



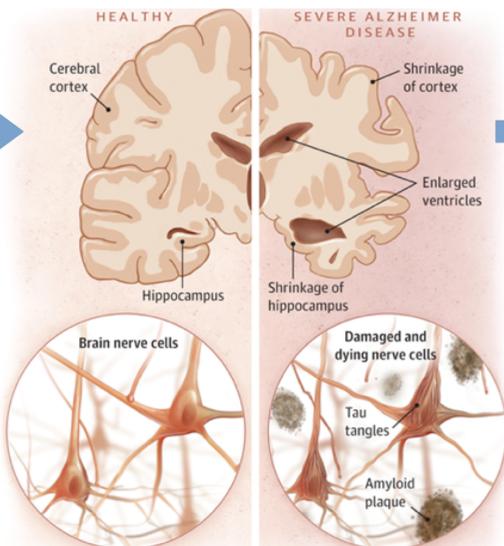
# Tetrahydroquinolinas de interés biológico como posible tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

Javier Alfonso Molina Bermejo  
Trabajo de fin de Grado

## Introducción

La etiología multifactorial y el difícil diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer (EA) la hacen uno de los campos más difíciles para el descubrimiento de fármacos (1).

Etiología multifactorial



-Inhibidores de acetilcolinesterasa  
-Antagonistas del receptor de NMDA

↓ Act. colinérgica  
→ posible uso de agonistas nicotínicos

Figura 1: Etiopatología de la enfermedad de Alzheimer (2)

• Además, la capacidad neuroprotectora del receptor nicotínico  $\alpha 7$  se ha estudiado en los últimos años, comprobándose su actividad frente a modelos de neurotoxicidad (3), pudiendo actuar sobre este receptor ciertos derivados de tetrahydroquinolina.

• Uno de los principales métodos de síntesis de tetrahydroquinolinas es a través de la **reacción de Povarov** (4).



## Material y métodos

- 1) Bases de datos internacionales de carácter científico como *PubMed*, *Science Direct*, o *Google Academic*
- 2) Programa *ChemDraw* para la realización de esquemas de los compuestos mostrados
- 3) Estancia en el Departamento de Química en Ciencias Farmacéuticas en la U. D. de Química Orgánica y Farmacéutica de la UCM, financiada por una Beca de Colaboración de la UCM

## Objetivos

Realizar una revisión de los principales compuestos de interés biológico obtenidos a partir de la reacción de Povarov, los productos de partida y condiciones utilizados para la misma y los rendimientos resultantes.

## Resultados y discusión

- 1) La **citisina** es un agonista ganglionar con alta afinidad por el receptor nicotínico  $\alpha 7$  que presenta en su estructura un sistema de 2,6-metanobenzo[1,4]diazocina.
- 2) Debido a la presencia de un núcleo diazabíclico, es un agonista de los receptores nicotínicos involucrados en la vía colinérgica antiinflamatoria, por lo que se puede pensar que estos derivados puedan actuar reduciendo el daño oxidativo.

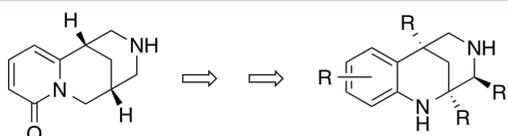


Figura 2: Análogos de citisina, utilizada también para la deshabituación del tabaco

Basándose en la estructura de la citisina, y observando la importancia biológica del núcleo de 2,6-metanobenzo[1,4]diazocina como neuroprotector, el grupo de Heterociclos de Interés Biológico de la Facultad de Farmacia de la UCM se ha planteado la síntesis de análogos con estructura de tetrahydroquinolina sustituyendo al anillo de quinolizina mediante dos rutas:

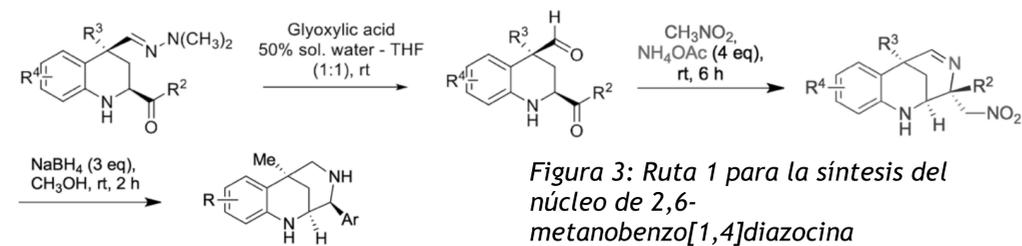


Figura 3: Ruta 1 para la síntesis del núcleo de 2,6-metanobenzo[1,4]diazocina

## Resultados y discusión

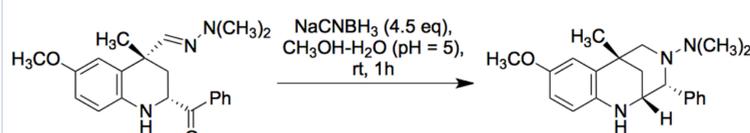


Figura 4: Ruta 2 para la síntesis del anillo de 2,6-metanobenzo[1,4]diazocina

Los compuestos resultantes de las rutas comprobaron su efectividad frente a:

- Modelos de neurotoxicidad de rotenona, oligomicina A, y ácido okadaico reduciendo en hasta un 50%
- Ensayos de competitividad con la citisina

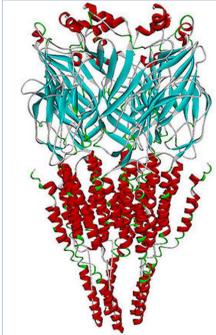


Figura 5: Receptor alfa 7 nicotínico

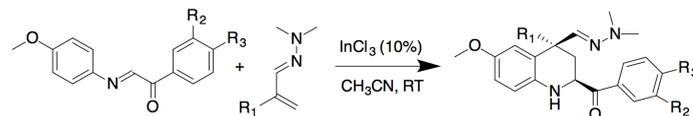


Figura 6: Reacción de Povarov realizada para la síntesis de productos de partida

Compuesto	Tiempo (h)	Diastereo-selectividad	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Rendimiento
JM02	3	83:17	Me	Br	H	63 %
JM04	5	84:16	Me	Cl	Cl	78 %
JM06	4	69:31	Et	H	H	50 %
JM08	3	80:20	Me	H	Me	66 %

Tabla 1: Relación de los compuestos sintetizados y rendimientos resultantes

## Conclusiones

- La reacción de Povarov se sitúa como una estrategia ideal para la síntesis de THQ (5) debido a:
  - Estereoselectividad
  - Reacciones en "one-pot"
  - Altos rendimientos
- Los compuestos basados en el núcleo de tetrahydroquinolina emergen como una estrategia prometedora en el desarrollo y descubrimiento de fármacos para el tratamiento de la EA (6)
- El núcleo tetrahydroquinolina es de gran utilidad para la síntesis de compuestos con núcleo de 2,6-metanobenzo[1,4]diazocina, con posible actividad neuroprotectora

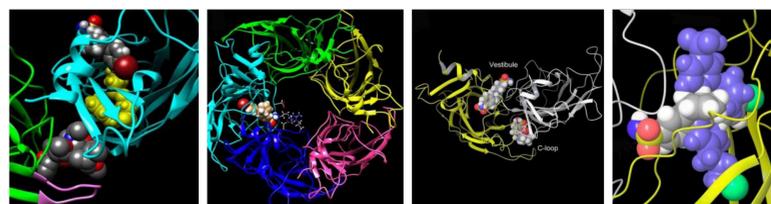


Figura 6: Interacciones receptor alfa 7 nicotínico con THQ (7)

## Bibliografía

- 1) Fernández-Moriano, C., González-Burgos, E., Gómez-Serranillos, M. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015, 30.
- 2) Jin J. *JAMA*. 2015, 313 (14),1488.
- 3) Bianchini, G. Desarrollo y aplicaciones de la reacción de Povarov aza-viníloga de alfa cetoiminas (Tesis doctoral). 2017, Universidad Complutense de Madrid.
- 4) Povarov, L. *S. Russ. Chem. Rev.* 1967, 36, 656
- 5) Sridharan, V.; Perumal, P. T.; Avedaño, C.; Menéndez, J. C. *Org. Biomol. Chem.* 2007, 5, 1351.
- 6) Menéndez, J. C. ; Sridharan, V. ; Suryavanshi, P. A. *Chem. Rev.* 2011, 111, 7157-7259
- 7) Horenstein, N. A. ; Papke, R. L. ; Kulkarni, A. R. ; Chaturbuj, G. U., Stokes, C.; Manther, K.; Thakur, G. A. *J Biol Chem.* 2016, 291(10): 5049-5067.