

REACCIÓN DE IMINO DIELS-ALDER DE TRES COMPONENTES CON PRECURSORES DE ORIGEN NATURAL. GENERACIÓN DE NUEVAS TETRAHIDROQUINOLINAS 2,4-DIARIL DISUSTITUIDAS

RESUMEN

Se realizó la eficiente y diaestereoselectiva síntesis de nuevas 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (THQ) sustituidas, bajo una condensación entre *trans*-anetol o *cis/trans*-isoeugenol, anilinas y benzaldehídos sustituidos, en presencia de catalizadores ácidos. Entre varios catalizadores estudiados el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ fue el más eficiente para este tipo de condensación. También se utilizó el aceite esencial de anís estrellado para la síntesis directa de dichos compuestos y finalmente se empleó el extracto de la semilla seca de anís obtenido con la técnica de extracción con fluido supercrítico e *in situ* se obtienen las respectivas THQ con buenos rendimientos y libre de solvente.

PALABRAS CLAVES: Anetol, Isoeugenol, Aceite esencial de anís, Reacción imino Diels-Alder (Povarov), 1,2,3,4-Tetrahidroquinolinas.

ABSTRACT

The efficient and diastereoselective synthesis of the new substituted 2,4-diaryl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (THQ) was realized via trans-anethole or cis/trans-isoeugenol, anilines and benzaldehydes condensation with acid catalysts. The $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ was the most efficient catalyst for this reaction. In addition, the essential oil of anise was employed for the direct synthesis of these compounds (THQ). Finally, the extract of the dry anise seeds was used after the extraction under supercritical fluid conditions (scCO_2) and the THQ was obtained in good yield and solventless.

KEYWORDS: Anethole, Isoeugenol, Essential oil of anise, imino Diels-Alder (Povarov) Reaction, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines.

1. INTRODUCCIÓN

Las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas son una clase de N-heterociclos presentes en la naturaleza como productos del metabolismo secundario de plantas [1] y microorganismos [2]. Los derivados estructurales de este farmacóforo han establecido un carácter biológico de profundo interés en los últimos años para los químicos orgánicos gracias a la amplitud de actividades farmacológicas que se les adjudica, dentro de las cuales se destacan actividades como antagonista de la glicina *in vivo* e *in vitro* asociado al receptor activado por N-metil-D-aspartato [3], antimalárica [4], antitumoral [5], antioxidante [6], entre otras. De esta forma se han generado una gran variedad de herramientas para la construcción del corazón tetrahidroquinolínico, desde reducciones del anillo quinolínico hasta ciclaciones intermoleculares [7]. La reacción de imino Diels-Alder (IDA, Povarov) [8] permite la obtención del N-heterociclo de seis miembros mediante la interacción de aldiminas y alquenos altamente activados (ricos en electrones). En esta herramienta, se pretende aumentar la electrodeficiencia del 2-azadieno por medio del empleo de ácidos de Lewis δ], comprobados agentes influyentes

tanto en la velocidad de la reacción como en la regio y estereoselectividad [10].

En esta investigación (además de la síntesis del análogo natural) se demuestra la potente capacidad que poseen las moléculas naturales para actuar como materiales de partida en una ruta sintética a seguir. El anetol componente principal del aceite esencial de anís [11] presenta propiedades farmacológicas como acción estrogénica [12], acción depresiva al sistema nervioso central [13], potente actividad antimicrobiana [14], insecticida [15], anti-inflamatoria [16], y anestésica [17], y el isoeugenol, molécula natural encontrada como componente del aroma floral de algunas especies [18-20], juega un papel importante como agente repelente e insecticida [21] protegiendo la planta contra fitopatógenos. Estas dos unidades fenilpropanoides han sido poco estudiadas como precursores en síntesis orgánica a pesar de presentar características estructurales propias de una molécula químicamente activa. Por tanto, el isoeugenol y anetol tienen las cualidades necesarias para actuar como precursores ideales (dienófilos) en la reacción de IDA de tres componentes, promoviendo la obtención de una nueva serie de 1,2,3,4-THQ con

ARNOLD R. ROMERO BOHÓRQUEZ

Estudiante de doctorado en Química
Universidad Industrial de Santander
docqui1@uis.edu.co

DIEGO R. MERCHAN ARENAS

Estudiante de Química
Universidad Industrial de Santander
drmares@yahoo.es

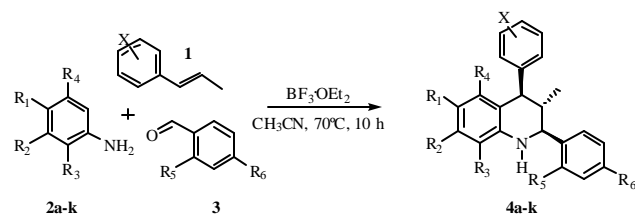
VLADÍMIR V. OUZNETSOV

PhD, DSc. Profesor titular
Universidad Industrial de Santander
kouznet@uis.edu.co

propiedades estructurales que las distinguen como agentes de interés químico y fármaco-biológico. Esta metodología y el novedoso empleo de precursores naturales, converge hacia la aplicación de algunos de los principios de la química verde en síntesis orgánica [22].

2. CONTENIDO

En un estudio preliminar se valoraron una diversidad de ácidos de Lewis para la obtención de las THQ **4** en diferentes disolventes como CH₂Cl₂, CH₃CN, tolueno entre otros. De las diferentes condiciones empleadas, el BF₃·OEt₂ proporcionó los mejores rendimientos utilizando como disolvente CH₃CN a 70°C (Esquema 1), condiciones establecidas en esta investigación.



Esquema 1. Síntesis de nuevos derivados 1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos.

THQ 4	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Rto. %
a ^a	H	H	H	H	H	H	52
b ^a	NO ₂	H	H	H	H	H	95
c ^a	H	H	NO ₂	H	H	H	68
d ^a	H	H	H	NO ₂	H	H	80
	H	NO ₂	H	H	H	H	8
e ^a	Et	H	H	H	H	H	55
f ^a	MeO	H	H	H	H	H	59
g ^a	Cl	H	H	H	H	H	58
h ^b	H	H	H	H	H	H	65
i ^b	H	H	CN	H	H	H	86
j ^b	H	H	NO ₂	H	H	OH	60
k ^b	H	H	CN	H	H	OH	71

Tabla 1. Rendimientos de reacción según los grupos presentes en el molécula. X: a; 3-H, 4-OCH₃ (*trans*-anetol)

b; 3-OCH₃, 4-OH (*cis/trans*-Isoeugenol)

Los compuestos **4a-b** fueron obtenidos en general con buenos rendimientos, atribuidos a la presencia de grupos electrodonadores en el 2-azadieno formado *in situ* en la reacción. El estudio de la reacción de Povarov propone la formación de un intermedio *zwitteriónico*, el cual se ve estabilizado por la presencia de estos grupos y la acción del ácido de Lewis utilizado (BF₃·OEt₂). Además de la

estabilidad de la aldimina formada, las unidades fenilpropanoides poseen grupos electrodonadores que le conciben propiedades químicas sobresalientes (efectos mesoméricos) en la reacción de IDA, permitiendo la activación de los carbonos involucrados en la cicloadición. A esto se le suma la conjugación de los pares de electrones π del anillo aromático y los del fragmento propenílico, característica que contribuye a la permisible deslocalización de la carga en el sistema.

La formación del núcleo tetrahidroquinolínico conlleva a la obtención tres centros estereogénicos cualidad que se traduce en la posibilidad de generar los diastereoisómeros. En general, el potencial de la reacción de IDA y el uso de ácidos de Lewis permiten dirigir la reacción hacia la obtención específica de uno de los isómeros espaciales. En este trabajo se estableció la existencia de la relación axial-axial (*trans*) entre los protones H-2, H-3 y H-3, H-4 del producto final gracias a sus constantes de acoplamiento vecinales, $J_{2a,3a}$ y $J_{3a,4a} = 9.9-11.0$ Hz, acoplamientos característicos para sistemas *trans* (Figura 1).

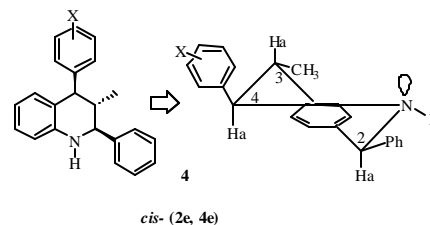
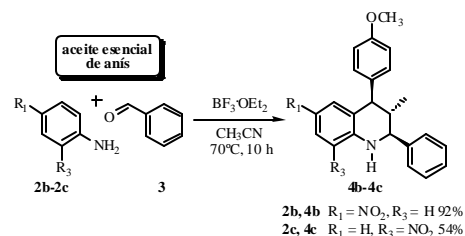


Figura 1. Isómero **4a** favorecido.

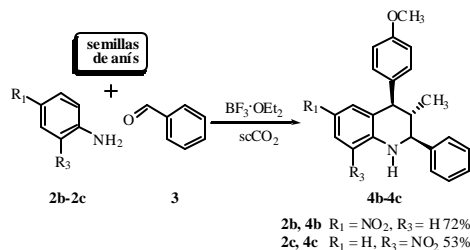
Finalmente, debido a nuestro interés por el uso sintético del aceite esencial de anís y sus constituyentes como material de partida, se realizó la directa multicondensación del crudo del aceite. Como mayor constituyente de este aceite, extraído de las semillas de la planta de anís estrellado (*Illicium verum Hook fillius*), nativa del sur de China y el norte de Vietnam, se encontró el *trans*-anetol (90-93%). Así, se empleó la misma metodología con las anilinas, *p*-nitroanilina **2b** y *o*-nitroanilina **2c**, benzaldehído y el aceite esencial, obteniéndose las THQ **4b** y **4c** con rendimientos del 92% y 54% respectivamente. La estereoquímica de **4b** y **4c** fue la misma que la obtenida con *trans*-anetol comercial.



Esquema 2. Síntesis de THQ con aceite esencial.

Buscando aumentar las condiciones favorables ambientalmente para esta ruta sintética, se decidió implementar el CO₂ como disolvente de la reacción

reemplazando el CH₃CN. De este modo la metodología, libre de disolventes con nitro-anilinas **2b** y **2c**, benzaldehído y semillas de anís en presencia de BF₃·OEt₂ fue llevada a cabo bajo las condiciones de scCO₂. Después de la despresurización del sistema las THQ **4b** y **4c** fueron obtenidas con un 72% y 53% de rendimiento, respectivamente (Esquema 3).



Esquema 3 Síntesis de THQ con semillas de anís bajo las condiciones de scCO₂.

Experimental: Los espectros IR fueron tomados como pastillas de KBr. Todos los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se realizaron a 400 MHz y 100 MHz, respectivamente, usando CDCl₃ y DMSO como solventes. El TMS fue usado como un estándar interno y las señales (d) y los valores de *J* están reportados en ppm y Hz respectivamente. Los espectros de EM fueron tomados para cada muestra y los UV fueron obtenidos en solución de CH₂Cl₂. El progreso de la reacción fue monitoreado usando cromatografía en capa fina sobre las minas de alúmina. Todos los precursores se obtuvieron de fuentes comerciales y fueron usados sin previa purificación. La final purificación de los productos fue llevada a cabo en cromatografía en columna.

Procedimiento general para la síntesis de tetrahydroquinolinas con trans-anetol o cis/trans-isoeugenol comerciales. Una mezcla de anilina (0.40 g, 4.30 mmol) y benzaldehído (0.50 g, 4.73 mmol) fue agitada a temperatura ambiente en 15 mL de CH₃CN anhidro durante 20 min. Posteriormente se adicionó el BF₃·OEt₂ (0.61 g, 4.30 mmol) y así por último, adicionar el precursor natural comercial (*trans*-anetol o *cis/trans*-isoeugenol) (0.84 g, 5.68 mmol) en 10 mL de CH₃CN anhidro, en un goteo continuo. Finalmente, se estableció una temperatura de 70°C durante 10 h con agitación en atmósfera inerte de N₂. La culminación de la reacción fue indicada por TLC, la masa de reacción fue diluida con agua (30 mL) y la extracción se realizó con acetato de etilo (3×15 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄, el crudo se concentró al vacío y fue purificado por columna cromatográfica de gel de sílice (60-120 mesh), eluida con mezclas pertinentes de éter de petróleo-acetato de etilo obteniendo las THQ puras (**4a-k**).

Cis-4-(4-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (4a^a). Sólido blanco, p.f. 152-153 °C, Rto, 52%. IR (KBr) 3368, 1604 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), d (ppm): 0.58 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, 3-CH₃), 2.20 (1H, m, 3-H), 3.76 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, 2-H), 3.82

(3H, s, -OCH₃), 4.08 (1H, s, N-H), 4.14 (1H, d, *J* = 9.9 Hz, 4-H), 6.53-6.60 (2H, m, 5H, 6H and 8H), 6.88 (1H, dt, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 2'-HAr), 6.99 (1H, tq, *J* = 8.0, 2.0, 0.6 Hz, 7-H), 7.15 (2H, dt, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 3'-HAr), 7.46-7.31 (5H, m, todos-HAr). ¹³C-NMR (100 Hz, CDCl₃), d (ppm): 158.4, 145.1, 143.0, 136.8, 130.4, 130.1, 128.6, 127.9, 127.8, 126.9, 125.8, 117.5, 114.0, 113.6, 64.1, 55.2, 51.7, 41.8, 16.4. CG-EM (EI) (t_R = 44.86 min), m/z: 329 (52, M+), 300 (20), 283 (29), 206 (100). Anal. Calculado para C₂₃H₂₃NO: C, 83.85; H, 7.04; N, 4.25. Encontrado: C, 83.66; H, 6.98; N, 4.15.

Cis-4-(4-metoxifenil)-3-metil-6-nitro-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (4b^a). Sólido amarillo, p.f. 203-204 °C. Rto, 95%. IR (KBr) 3448, 3339, 1610, 1495, 1305 cm⁻¹; UV max (CH₂Cl₂) = 456 nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), d (ppm): 0.58 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, -CH₃), 2.15 (1H, m, 3-H), 3.70 (1H, d, *J* = 11.2 Hz, 2-H), 3.83 (3H, s, Ar-OCH₃), 4.23 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, 4-H), 4.87 (1H, s, NH), 6.44 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 8-H), 6.90 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, 2'-HAr), 7.11 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, 3'-HAr), 7.35-7.40 (5H, m, todos-HAr), 7.48 (1H, br.s, 5-H), 7.90 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 7-H). ¹³C-NMR (100 Hz, CDCl₃), d (ppm): 158.7, 150.2, 141.2, 138.0, 133.8, 130.1, 128.9, 128.5, 127.7, 126.6, 124.8, 124.2, 114.4, 112.2, 63.6, 55.2, 50.6, 40.1, 16.2. CG-EM (EI) (t_R = 34.36 min), m/z: 374 (15, M+), 344 (11), 283 (11), 251 (100), 135 (23), 121 (53). Anal. Calculado para C₂₃H₂₂N₂O₃: C, 73.78; H, 5.92; N, 7.48. Encontrado: C, 73.96; H, 6.01; N, 7.22.

Cis-4-(4-metoxifenil)-3-metil-8-nitro-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (4c^a). Sólido amarillo, p.f. 160-161 °C. Rto, 68%. IR (KBr) 3349, 1606, 1509, 1305 cm⁻¹; UV max (CH₂Cl₂) = 403 nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), d (ppm): 0.60 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, -CH₃), 2.15 (1H, m, 3-H), 3.73 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, 2-H), 3.83 (3H, s, Ar-OCH₃), 4.33 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, 4-H), 6.44 (1H, dd, *J* = 8.6, 7.4 Hz, 6H), 6.74 (1H, br.d, *J* = 7.6 Hz, 5-H), 6.90 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, 2'-HAr), 7.10 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, 3'-HAr), 7.35-7.42 (5H, m, todos-HAr), 8.01 (1H, dt, *J* = 8.7, 1.2 Hz, 7-H), 8.48 (1H, s, N-H); ¹³C-NMR (100 Hz, CDCl₃), d (ppm): 158.5, 143.1, 141.2, 136.5, 134.3, 130.8, 130.4, 129.6, 128.9, 128.4, 127.6, 124.7, 115.2, 114.2, 62.8, 54.5, 50.6, 39.6, 16.4. CG-EM (EI) (t_R = 40.31 min): 374 (20, M+), 251 (100), 105(17), 77 (19). Anal. calculado para C₂₃H₂₂N₂O₃: C, 73.78; H, 5.92; N, 7.48. Encontrado: C, 73.65; H, 6.08; N, 7.23.

Cis-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (4e^b). Sólido blanco. p.f. 173-174 °C, Rto, 65%. IR (KBr) 3462, 1607 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), d (ppm): 0.56 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, 3-CH₃), 2.17 (1H, m, 3-H), 3.70 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, 4-H), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 4.06 (1H, br, s, N-H), 4.14 (1H, d, *J* = 9.9 Hz, 2-H), 6.40-6.60 (3H, m, 6-H, 7-H y 8-H), 6.96 (1H, td, *J* = 8.0, 2.0, 0.6 Hz, 7-H), 6.67 (1H, d, *J* = 1.2 Hz, 2'-HAr), 7.73 (2H, dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 6'-HAr), 7.27-7.45 (5H, m, todos-HAr). ¹³C NMR (100 Hz, CDCl₃), d (ppm): 158.4, 146.8, 145.0, 144.2, 142.8, 136.2, 130.0, 128.6, 127.2, 127.0, 125.6, 122.8, 117.6, 114.0, 113.4, 111.2, 64.0, 56.0, 52.2, 41.6, 16.6. CG-EM (EI) (t_R = 33.44 min), m/z: 345 (63, M+), 316 (25), 254

(29), 206 (100). Anal. calculado para $C_{23}H_{23}NO$: C, 79.97; H, 6.71; N, 4.05. Encontrado: C, 80.03; H, 6.67; N, 4.02.

Procedimiento general para la síntesis de THQ con aceite esencial de anís. El aceite esencial de anís fue extraído de las semillas de anís estrellado, utilizando la técnica de destilación por arrastre de vapor asistida por microondas con un rendimiento del 3%. El aceite esencial obtenido fue analizado y caracterizado por CG-EM, mostrando un contenido de *trans*-anetol del 93% (peso) y fue utilizado sin purificación en IDA según el siguiente procedimiento: Una mezcla de *p*-nitroanilina (0.40 g, 3.13 mmol) y Benzaldehído (0.37 g, 3.44 mmol) en CH_3CN anhidro (15mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 20min, enseguida se adicionó el $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.44 g, 3.13 mmol). Finalmente se adicionó un solución de aceite de anís (0.50 g) en CH_3CN (10 mL) en un goteo. Se estableció una temperatura de 70°C durante 10 h con agitación en atmósfera inerte de N_2 . La culminación de la reacción fu indicada por TLC, la masa de reacción fue diluida con agua (30 mL) y la extracción se realizó con acetato de etilo (3×15 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 , el crudo se concentró al vacío y fue purificado por columna cromatográfica de gel de sílice (60-120 mesh), eluida con mezclas pertinentes de éter de petróleo-acetato de etilo obteniendo las THQ puras (**4b**, **4c**).

Procedimiento general para la síntesis de THQ a partir de semillas secas de anís estrellado. Una mezcla de *p*-nitroanilina (0.20 g, 1.45 mmol), benzaldehído (0.17 g, 1.60 mmol) y $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.21 g, 1.45 mmol) fue puesta en el balón de un microsoxhlet, en el cuerpo del extractor (ver ref. 13b) se adicionaron 15 g de semilla de anís seca (garantizando exceso de *trans*-anetol, puesto que representa alrededor del 75% en peso del aceite y este resulta ser un 6% en peso de la semilla seca), la presión y temperatura fueron ajustadas, asegurando que en el interior del sistema el CO_2 trabaje en condiciones supercríticas (ca. 1100 psi y 50 °C) durante 5 h. Después se despresurizó muy suavemente y la mezcla de reacción fue diluida con agua (30 mL) y la extracción se realizó con acetato de etilo (3×15 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 , el crudo se concentró al vacío y fue purificado por columna cromatográfica de gel de sílice (60-120 mesh), eluida con mezclas pertinentes de éter de petróleo-acetato de etilo obteniendo las THQ puras (**4b**, **4c**).

3. CONCLUSIONES

En conclusión nosotros desarrollamos un nuevo y eficiente método para la obtención de nuevas 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas vía reacción de imino Diels-Alder de tres componentes mediante un protocolo one-pot, utilizando agentes de partida naturales comerciales como el *trans*-anetol y el *cis/trans*-isoeugenol con las anilinas y

los benzaldehídos en presencia de dieterato de trifluoruro de boro. Además se demostró que el aceite esencial de anís y la semilla de anís estrellado (bajo condiciones de $scCO_2$) pueden ser utilizados en la multicondensación para la generación eficiente de las respectivas tetrahydroquinolinas en presencia del $BF_3 \cdot OEt_2$. Los nuevos N-heterociclos obtenidos pueden servir como modelos farmacéuticos y como precursores en la construcción de moléculas más complejas de interés sintético y biológico.

4. AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo se realizó gracias al auspicio de COLCIENCIAS (proyecto CENIVAM, contrato ? 432). ARRB agradece a COLCIENCIAS por su beca doctoral.

5. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Jacquemond-Collet, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N.; Fourasteà, I. and Moulis C. Two tetrahydroquinolines alkaloids from *Galipea officinalis*. *Phytochemistry*. 1999, 51, 1167-1169.
- [2] (a) Omura, S. and Nakagawa, A. Structure Of Virantmycin, A Novel Antiviral Antibiotic. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 2199-2202. (b) Wender, P. A.; Zercher, C. K.; Beckham, S. and Haubold, E. J. A Photochemically Triggered DNA Cleaving Agent: Synthesis, Mechanistic and DNA Cleavage Studies on a New Analog of the Antitumor Antibiotic Dynemicin. *Org. Chem.* 1993, 58, 6867-6869.
- [3] (a) Carling, R.W; Leeson, P.D.; Moseley, A.M.; Baker, R.; Forster, A.C.; Grimwood, S; Kemp, J. A.; Marshall, G.R. 2-Carboxytetrahydro-quinolines. Conformational and Stereochemical Requirements for Antagonism of the Glycine Site on the NMDA Receptor *J. Med. Chem.* 1992, 35, 1942-1953. (b) Leeson, P.D.; Carling, R.W.; Moore, K.W.; Moseley, A.M.; Smith, J.D.; Stevenson, G.; Chan, T.; Baker, R.; Foster, A.C.; Grimword, S.; Kemp, J.A.; Marshall, G.R.; Hoogsteen, K. 4-Amido-2-carboxytetrahydroquinolines. Structure-Activity Relationships for Antagonism at the Glycine Site of the NMDA Receptor *J. Med. Chem.* 1992, 35, 1954-1968.
- [4] Jacquemond-Collet, I.; Benoit-Vical, F.; Mustofa, Valentin, A.; Stanislas, E.; Mallié, M.; Fourasté, I. Antiplasmodial and Cytotoxic Activity of Galipinine and other Tetrahydroquinolines from *Galipea officinalis* *Planta Med.* 2002, 68, 68-69.
- [5] Wallace, O.B.; Lauwers, K.S.; Jones, S.A.; Dodge, J.A. Tetrahydroquinoline-Based Selective

- Estrogen Receptor Modulators (SERMs). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 1907-1910.
- [6] Dorey, G.; Lockhart, B.; Lestage, P.; Casara P. New Quinolinic Derivatives as Centrally Active Antioxidants. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 935-939.
- [7] (a) Katritzky, A.R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. Recent Progress in the Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines. *Tetrahedron*. 1996, 52, 15031-15070. (b) Kouznetsov, V.; Palma, A.; Ewert, C.; Varlamov, A. Some Aspects of Reduced Quinoline Chemistry. *J. Heterocycl. Chem.* 1998, 35, 761-785.
- [8] KAMETANI, T. and KASAI, H. Recent advances on the synthesis of quinoline skeleton by [4+2]cycloaddition reaction and its application to the natural products synthesis. *Studies in Natural Products Chemistry; Vol 3, Stereoselective Synthesis (part B)*. 1989. p 385-399.
- [9] Para reciente ejemplos de reacciones de imino Diels-Alder catalizadas por ácidos de Lewis, ver: (a) Crousse, B.; Bèguè, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. Synthesis of 2-CF₃-tetrahydroquinoline and quinoline derivatives from CF₃-N-Aryl-alimine. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 5009-5013. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Nagayama, S. Lanthanide Triflate Catalyzed Imino Diels-Alder Reaction; Convenient Syntheses of Pyridine and Quinoline Derivatives. *Synthesis* 1995, 1195-1202.
- [10] Fringuelli, F. and Tatichi, A. John Wiley and Sons. *The Diels-Alder Reaction Selected Practical Methods*, Ed, England, 2002, p. 3-5.
- [11] (a) McHugh, M.; Krukonsis, V.J. *Supercritical Fluid Extraction*; Butterworth-Heinemann: Boston, 1994. (b) Tuan, D.-Q.; Ilgantileke, S.G. Liquid CO₂ Extraction of Essential Oil from Star Anise Fruits (*Illicium verum H.*) *J. Food Engineering*. 1997, 31, 47-57.
- [12] Zondek, B.; Bergmann, E. Phenol Methyl Ethers As Oestrogenic Agents. *Biochem. J.* 1938, 32, 641-645.
- [13] Boissier, J.R.; Simon, P.; Le Bourhis, B. Experimental psychotropic effect of isomeric cis- and trans-anetholes. *Therapie*. 1967, 22, 309-323.
- [14] De, M.; De, A.K.; Mukhopadhyay, R.; Miró, M.; Anerjee, A.B. Antimicrobial actions of *Illicium verum Hook. f.* *Ars Pharmaceutica*, 2001, 42, 209-220.
- [15] Marcus, C.; Lichtenstein, E.P. Interactions of Naturally Occurring Food Plant Components with Insecticides and Pentobarbital in Rats and Mice. *J. Agric. Food. Chem.* 1982, 30, 563-568.
- [16] Chainy, G.B.N.; Manna, S.K.; Chaturverdi, M.M.; Aggarwall, B.B. Anethole blocks both early and late cellular responses transduced by tumor necrosis factor: effect on NF-kappaB, AP-1, JNK, MAPKK and apoptosis. *Oncogene* 2000, 19, 2943-2950.
- [17] Ghelardini, C.; Galeotti, N.; Mazzanti, G. Local Anaesthetic Activity of Monoterpenes and Phenylpropanes of Essential Oils. *Planta Med.* 2001, 67, 564-566.
- [18] Setzer, W.; Noletto, J. A. and Lawton, R. O. Chemical composition of the floral essential oil of *Randia matudae* from Monteverde, Costa Rica. *Flavour Fragr. J.* 2006, 21, 244-246.
- [19] Nakamura, K.; Nakamura K.; Matsubara K.; Watanabe H.; Kokubun H.; Ueda Y.; Oyama-Okubo N.; Nakayama M. and Ando T. Identification of *Petunia hybrida* cultivars that diurnally emit floral fragrances. *Scientia Horticulturae*. 2006, 108, 61-65.
- [20] Suhrez M.; Duque C.; Bicchi C.; Wintoch H.; Full G. and Schreier P. Volatile Constituents from the Peelings of Lulo (*Solanum vestissimum D.*) Fruit. *Flavour Fragr. J.* 1993, 8, 215-220.
- [21] (a) Huang, Y.; Ho, S.; Lee, H. and Yap, Y. Insecticidal properties of eugenol, isoeugenol and methyleugenol and their effects on nutrition of *Sitophilus zeamais* Motsch. (Coleoptera: Curculionidae) and *Tribolium castaneum* (Herbst) (Coleoptera: Tenebrionidae). *Journal of Stored Products Research*. 2002, 38, 403-412. (b) Ngoh, S.; Choo, E. W.; Pang, F. Y.; Huang, Yan.; Kini M. R. and Ho S. H. Insecticidal and Repellent Properties of Nine Volatile Constituents of Essential Oils against the American Cockroach, *Periplaneta americana* (L.). *Pestic. Sci.* 1998, 54, 261-268.
- [22] Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: New York, 1998, p. 30.