

CONSTRUCCIÓN DE HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA CLOROQUINA
INCORPORANDO FRAGMENTOS ALCANODIAMÍNICOS,
VAINILLÍNICOS Y EUGENILOS

PRESENTADO A:
LA ESCUELA DE QUÍMICA

PARA OPTAR AL TÍTULO DE
MASTER EN QUÍMICA

AUTOR:
DIEGO FERNANDO AMADO TORRES, *Qco.*
Cod. 2047389



LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR
CIBIMOL
ESCUELA DE QUÍMICA
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA, Diciembre de 2007

CONSTRUCCIÓN DE HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA CLOROQUINA
INCORPORANDO FRAGMENTOS ALCANODIAMÍNICOS,
VAINILLÍNICOS Y EUGENILOS

DIEGO FERNANDO AMADO TORRES, *Qco.*

Cod. 2047389

Director

Prof. VLADIMIR KOUZNETSOV, *DSc., PhD.*

LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR
CIBIMOL

ESCUELA DE QUÍMICA

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

BUCARAMANGA, Diciembre de 2007

Para aquellos cuyas incontables dificultades les hayan hecho pensar en desistir, en rendirse, en renunciar..., como constancia de que en el último instante se pierde la vida o se gana la gloria.

AGRADECIMIENTOS

Deseo en esta ocasión, siendo que finalizo mi ciclo de aprendizaje en la Universidad Industrial de Santander (eso creo), expresar mi más profundo amor y agradecimiento a mi mamá, la Licenciada Adiel Torres Castillo, pues fue quien me sustentó económicamente durante los años en que llevé a cabo mis estudios de pregrado y aún en los preliminares de la Maestría. Además, ha sido quien siempre ha estado para apoyarme y para tratar de recompensar mis logros como estudiante y como profesional en la mejor forma posible.

Desde luego, mis más sinceros agradecimientos a mi Jefe, el *Profesor Vladimir Kouznetsov*, mi director y maestro durante 7 años, él me ha enseñado a ganarme el sustento diario y me ha abierto el camino para avanzar y escalar en la vida profesional. Si bien he estado lejos de ser su alumno más brillante, de él también he aprendido que la vida no se trata solo de ciencia y de trabajo, sino también de satisfacer la necesidad de ser feliz y de vivir tranquilo y en calma, espero algún día poder enorgullecerle en el campo de la química y en el campo de la vida.

Agradezco a la Universidad Industrial de Santander por todos los beneficios recibidos por mí; a la Escuela de Química y al programa de Postgrado en Química, pues gracias a una de sus becas pude sostenerme durante dos años. Además, como profesor cátedra tuve mis primeros 18 meses de experiencia en la vida laboral.

CONTENIDO

<u>SECCIÓN</u>	<u>Página</u>
INTRODUCCIÓN	1
1. ASPECTOS TEÓRICOS Y ESTADO DEL ARTE	4
1.1. Ciclo de Vida del Parásito de La Malaria <i>Plasmodium falciparum</i>	4
1.2. Desarrollo de Las Aminoquinolinas	5
1.3. Otros Compuestos Antimaláricos	7
1.4. Análogos de La Cloroquina	8
1.5. Mecanismo de Acción de Las 4-Aminoquinolinas	16
1.6. El Rol del Grupo en La Posición 7	19
1.7. Híbridos de La Cloroquina	20
1.8. Otras Actividades Biológicas de Quinolinas Relacionadas	25
1.9. Acción de Las Diaminas Como Agentes Moduladores en La Resistencia a La Cloroquina	28
1.10. Importancia Biológica de Las Aminas Biogénicas	28
1.11. Aspectos Sintéticos de Las Diaminas y Poliaminas	31
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	38
3. OBJETIVOS	39
3.1. Objetivo General	39
3.2. Objetivos Específicos	39
4. PARTE EXPERIMENTAL	40
4.1. OBTENCIÓN DE LAS DIAMINAS (1-9)	41
4.1.1. Metodología A	41
4.1.1.1. <i>N,N'</i> -Bis-(4-hidroxi-3-metoxifenilmetil)etano-1,2-diamina (1)	41
4.1.1.2. <i>N,N'</i> -Bis-(4-hidroxi-3-metoxifenilmetil)propano-1,3-diamina (2)	42
4.1.1.3. <i>N,N'</i> -Bis-(4-hidroxi-3-metoxifenilmetil)butano-1,4-diamina (3)	42
4.1.1.4. <i>N,N'</i> -Bis-(3-hidroxi-4-metoxifenilmetil)etano-1,2-diamina (4)	42
4.1.1.5. <i>N,N'</i> -Bis-(3-hidroxi-4-metoxifenilmetil)propano-1,3-diamina (5)	42
4.1.1.6. <i>N,N'</i> -Bis-(3-hidroxi-4-metoxifenilmetil)butano-1,4-diamina (6)	42
4.1.1.7. <i>N,N'</i> -Bis-(fenilmetil)etano-1,2-diamina (7)	43
4.1.1.8. <i>N,N'</i> -Bis-(fenilmetil)propano-1,3-diamina (8)	43

4.1.1.9. <i>N,N'</i> -Bis-(fenilmetileno)butano-1,4-diamina (9)	43
4.1.2. Metodología B. Síntesis Mecanoquímica	43
4.1.2.1. <i>N,N'</i> -Bis-(4-hidroxi-3-metoxifenilmetileno)propano-1,3-diamina (2)	43
4.1.2.2. <i>N,N'</i> -Bis-(3-hidroxi-4-metoxifenilmetileno)propano-1,3-diamina (5)	44
4.1.2.3. <i>N,N'</i> -Bis-(fenilmetileno)propano-1,3-diamina (8)	44
4.2. OBTENCIÓN DE LAS DIAMINAS SECUNDARIAS (10-15)	44
4.2.1. <i>N,N'</i> -Di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)etano-1,2-diamina (10)	45
4.2.2. <i>N,N'</i> -Di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)propano-1,3-diamina (11)	45
4.2.3. <i>N,N'</i> -Di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)butano-1,4-diamina (12)	45
4.2.4. <i>N,N'</i> -Dibenciletano-1,2-diamina (13)	45
4.2.5. <i>N,N'</i> -Dibencilpropano-1,3-diamina (14)	45
4.2.6. <i>N,N'</i> -Dibencilbutano-1,4-diamina (15)	46
4.3. INTENTO DE OBTENCIÓN DE LAS DIAMINAS CON SUSTITUYENTES VAINILLÍNICOS	46
4.4. OBTENCIÓN DE LAS N^1-(7-CLOROQUINOLIN-4-IL)DIAMINOALCANOS (16-18)	47
4.4.1. N^1 -(7-Cloroquinolin-4-il)-1,2-diaminoetano (16)	47
4.4.2. N^1 -(7-Cloroquinolin-4-il)-1,3-diamipropano (17)	48
4.4.3. N^1 -(7-Cloroquinolin-4-il)-1,4-diamibutano (18)	48
4.5. PROCEDIMIENTO SINTÉTICO GENERAL PARA OBTENER LAS 2-ARIL-3-[ω-(7-CLOROQUINOLIN-4-ILAMINO)-ALCANO]-1,3-TIAZOLIDIN-4-ONAS (19-25), HÍBRIDOS DE LA CLOROQUINA	48
4.5.1. 2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (19)	49
4.5.2. 2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (20)	49
4.5.3. 2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-[4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-butil]-1,3-tiazolidin-4-ona (21)	49
4.5.4. 2-(3-Hidroxi-4-metoxifenil)-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (22)	49
4.5.5. 2-(3-Hidroxi-4-metoxifenil)-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (23)	49
4.5.6. 2-Fenil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (24)	49
4.5.7. 2-Fenil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (25)	50
4.6. SÍNTESIS DE LAS QUINOLINAS 4-FENOXISUSTITUIDAS (26-28)	50
4.6.1. 4-(4-Alil-2-metoxifenoxi)-7-cloroquinolina (26)	50
4.6.2. (<i>E</i>)-7-Cloro-4-(2-metoxi-4-(propen-1-il)fenoxi)quinolina (27)	51
4.6.3. 4-(7-Cloroquinolin-4-iloxi)benzaldehído (28)	51
4.7. OBTENCIÓN DE LAS DIAMIDAS (29-31)	52

4.7.1. N^1, N^2 -Di-(2-cloroacetil)etano-1,2-diamina (<u>29</u>)	52
4.7.2. N^1, N^3 -Di-(2-cloroacetil)propano-1,3-diamina (<u>30</u>)	52
4.7.3. N^1, N^4 -Di-(2-cloroacetil)butano-1,4-diamina (<u>31</u>)	53
4.8. OBTENCIÓN DE LAS 7-CLORO-4-AMINOBENCILQUINOLINAS	53
4.8.1. <i>N</i> -Bencil-7-cloroquinolin-4-amina (<u>34</u>)	53
4.8.2. <i>N</i> -Bencil-7-cloro- <i>N</i> -metilquinolin-4-amina (<u>35</u>).	54
5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	55
5.1. SERIE DE DIIMINAS <u>1-9</u>	55
5.2. SERIE DE DIAMINAS <u>10-15</u>	59
5.3. SERIE DE LOS N^1-(7-CLOROQUINOLIN-4-IL)DIAMINOALCANOS (<u>16-18</u>)	67
5.4. SERIE DE LAS 2-ARIL-3-[ω-(7-CLOROQUINOLIN-4-ILAMINO)-ALCANO]- 1,3-TIAZOLIDIN-4-ONAS (<u>19-25</u>)	72
5.5. SERIE DE LAS QUINOLINAS 4-FENOXISUSTITUIDAS (<u>26-28</u>)	78
5.6. SERIE DE LAS CLOROACETAMIDAS (<u>29-31</u>)	86
6. CONCLUSIONES	93
7. DIVULGACIÓN	94
8. Anexos	95
BIBLIOGRAFÍA	114

LISTA DE TABLAS

	<u>Página</u>
Tabla 1. Sustituciones en las diaminas <u>1-9</u> .	41
Tabla 2. Sustitución en las diaminas secundarias <u>10-15</u> .	44
Tabla 3. Sustituciones del anillo aromático en la posición dos del anillo tiazolidínico.	48
Tabla 4. Constantes físicas y rendimientos de las diaminas <u>1-9</u> .	56
Tabla 5. Bandas de absorción más representativas en los espectros de IR para las diaminas <u>1-9</u> .	57
Tabla 6. Fragmentaciones más representativas para las diaminas <u>1-6</u> .	58
Tabla 7. Temperaturas de fusión y rendimientos para las diaminas <u>10-15</u> .	60
Tabla 8. Bandas de absorción más representativas en los espectros de IR para las diaminas <u>10-15</u> .	61
Tabla 9. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN- ¹ H para las <i>N,N'</i> -di-(arililmetil)alcanodiaminas <u>10, 12, 13</u> y <u>15</u> .	64
Tabla 10. Desplazamientos químicos (δ , ppm) en los espectros de RMN- ¹³ C para las <i>N,N'</i> -di-(arililmetil)alcanodiaminas <u>10, 12, 13</u> y <u>15</u> .	65
Tabla 11. Algunas propiedades físicas y rendimientos de los <i>N</i> ¹ -(7-cloroquinolin-4-il)diaminoalcanos (<u>16-18</u>).	67
Tabla 12. Bandas de absorción en los espectros IR para los <i>N</i> ¹ -(7-cloroquinolin-4-il)diaminoalcanos (<u>16-18</u>).	68
Tabla 13. Fragmentaciones más representativas para los <i>N</i> ¹ -(7-cloroquinolin-4-il)diaminoalcanos (<u>16-18</u>).	69
Tabla 14. Fragmentaciones más representativas y tiempos de retención de los <i>N</i> ¹ -(7-cloroquinolin-4-il)- <i>N</i> ² -acetildiaminoalcanos (<u>16a-18a</u>).	72
Tabla 15. Algunas propiedades físicas y rendimientos para los híbridos moleculares <u>19-25</u> .	73
Tabla 16. Bandas de absorción para los espectros IR de las 2-aril-3-[ω -(7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas (<u>19-25</u>).	74

Tabla 17. Fragmentaciones más representativas de las 2-aril-3-[ω -(7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas <u>24</u> y <u>25</u> .	75
Tabla 18. Resultados de inhibición de la acetilcolinesterasa bovina de las 2-aril-3-[ω -(7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas.	77
Tabla 19. Temperaturas de fusión y rendimientos de las quinolinas 4-fenoxisustituidas <u>26-28</u> .	79
Tabla 20. Bandas de absorción más representativas para las quinolinas 4-fenoxisustituidas <u>26-28</u> .	80
Tabla 21. Fragmentaciones más representativas para los compuestos <u>26-28</u> .	82
Tabla 22. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN- ¹ H para las quinolinas 4-fenoxisustituidas <u>26-28</u> .	83
Tabla 23. Desplazamientos químicos (δ , ppm) en los espectros de RMN- ¹³ C para las quinolinas 4-fenoxisustituidas <u>26-28</u> .	85 y 86
Tabla 24. Algunas propiedades físicas de las cloroacetamidas <u>19-31</u> .	86
Tabla 25. Vibraciones más representativas en los espectros IR de las N^1, N^ω -di-(2-cloroacetil)alcanodiaminas <u>29-31</u> .	87
Tabla 26. Fragmentaciones más representativas para las dicloroacetamidas <u>29-31</u> .	88
Tabla 27. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN- ¹ H para las dicloroacetamidas <u>29-31</u> .	90
Tabla 28. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de las señales de RMN- ¹³ C para las cloroacetamidas <u>29-31</u> .	91
Tabla 29. Resultados de ensayos antitumorales en células MCF-7, H-460 y SF-268 para las dicloroacetamidas <u>29-31</u> .	91

LISTA DE FIGURAS

	<u>Página</u>
Figura 1. Estructura de la quinina (1) y su análogo sintético cloroquina (2).	2
Figura 2. Ciclo de vida del parásito de la malaria <i>P. falciparum</i> .	4
Figura 3. Estructuras de diversos fármacos antimaláricos.	6
Figura 4. Estructura química del producto natural artemisinina (12) y de sus derivados semisintéticos (13-17).	7
Figura 5. Estructuras de algunos diaminoquinolinas (18-21) de cadena corta.	8
Figura 6. A) Bioactivación de la amodiaquina (5) en quinoniminas tóxicas por acción del P-450. B). Rediseño de la amodiaquina para evitar bioactivación.	11
Figura 7. Compuestos de coordinación de la cloroquina y algunos metales de transición.	12
Figura 8. Bisquinolinas antimaláricas.	15
Figura 9. Acumulación de la cloroquina en el parásito por una “trampa para iones”.	16
Figura 10. El proceso digestivo en el eritrocito infectado por el parásito <i>Plasmodium</i> y el supuesto modo de acción de la CQ. A. Degradación de la hemoglobina. B. Inhibición en la polimerización del grupo hemo.	17
Figura 11. Posible mecanismo para la toxicidad del grupo hemo libre FPIX en el parásito de la malaria (Hb: hemoglobina; VP: vacuola del parásito; GR: glóbulo rojo; GRI: glóbulo rojo infectado; EOR: especies oxigenadas reactivas).	18
Figura 12. Relación estructura-actividad propuesta para los compuestos basados en la cloroquina.	19
Figura 13. Estructuras químicas de algunos antimaláricos clásicos con propiedades anticancerígenas: hidroxiclороquina (59) y quinidina (60).	26
Figura 14. Estructuras químicas del verapamilo (70) y una nueva clase de diaminas (71-74).	28
Figura 15. Estructuras de la putrescina (75), espermidina (76) y la espermina (77).	29
Figura 16. Poliaminas sustituidas presentes en la naturaleza.	29

Figura 17. Ejemplos representativos de macrolactamas y moléculas lineales de alcaloides espermidínicos y espermínicos.	30
Figura 18. (-)-Halicionadiamina (86) y astin G (87). Estructuras azamacrocíclicas de sustancias bioactivas aisladas de la naturaleza.	31
Figura 19. Estructuras de derivados piperazínicos con afinidad por los receptores serotoninícos.	35
Figura 20. Estructura de las diiminas 1-9 .	55
Figura 21. Espectro IR de la <i>N,N'</i> -bis-(4-hidroxi-3-metoxifenilmetil)etano-1,2-diamina (1).	56
Figura 22. Espectro de masas de la <i>N,N'</i> -bis-(4-hidroxi-3-metoxifenilmetil)propano-1,3-diamina (2).	57
Figura 23. Estructura de las diaminas secundarias 10-15 .	60
Figura 24. Espectro IR de la <i>N,N'</i> -di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)etano-1,2-diamina (10).	61
Figura 25. Espectro de masas de la <i>N,N'</i> -di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)etano-1,2-diamina (10).	62
Figura 26. Espectro de RMN- ¹ H para la diamina <i>N,N'</i> -di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)butano-1,4-diamina 12 .	63
Figura 27. Espectro de RMN- ¹³ C para la diamina <i>N,N'</i> -di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)butano-1,4-diamina 12 .	65
Figura 28. Estructura de los <i>N</i> ¹ -(7-cloroquinolin-4-il)diaminoalcanos (16-18).	67
Figura 29. Espectro IR para el <i>N</i> ¹ -(7-cloroquinolin-4-il)-1,2-diaminoetano (16).	68
Figura 30. Espectro de masas del <i>N</i> ¹ -(7-cloroquinolin-4-il)-1,2-diaminoetano (16).	69
Figura 31. Incremento en la basicidad del nitrógeno quinolínicico debido a efectos de resonancia.	70
Figura 32. Cromatograma del <i>N</i> ¹ -(7-cloroquinolin-4-il)-1,2-diaminoetano (16) y del <i>N</i> ¹ -(7-cloroquinolin-4-il)- <i>N</i> ² -acetil-1,2-diaminoetano (16a) y su espectro de masas.	71
Figura 33. Estructura de las 2-aryl-3-[ω-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas (19-25).	72
Figura 34. Espectro IR para la 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (19).	73
Figura 35. Espectro de masas de la 2-fenil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (25).	74
Figura 36. Espectro de RMN- ¹ H para el compuesto 24 .	75 y 76
Figura 37. Espectro de DEPT 135 y de RMN- ¹³ C del compuesto 24 en DMSO-d ₆ .	76

Figura 38. Fármacos de referencia empleados en la prueba de actividad inhibitoria de acetilcolinesterasa.	78
Figura 39. Estructura de las quinolinas 4-fenoxisustituidas <u>26-28</u> .	78
Figura 40. Espectro IR de la (<i>E</i>)-7-Cloro-4-(2-metoxi-4-(propen-1-il)fenoxi)quinolina (<u>27</u>).	79
Figura 41. Síntesis de las quinolinas 4-fenoxisustituidas isoméricas a partir de dos diferentes derivados fenólicos.	80
Figura 42. Cromatograma de los productos de la reacción que da origen a la 4-(4-alil-2-metoxifenoxi)-7-cloroquinolina (<u>26</u>).	81
Figura 43. Espectro de masas de la 4-(4-alil-2-metoxifenoxi)-7-cloroquinolina (<u>26</u>).	81
Figura 44. Espectro de RMN- ¹ H para la (<i>E</i>)-7-cloro-4-(2-metoxi-4-(propen-1-il)fenoxi)quinolina (<u>27</u>).	82
Figura 45. Relación de isómeros para los compuestos <u>26</u> y <u>27</u> tras su isomerización.	84
Figura 46. Espectro de RMN- ¹³ C para la (<i>E</i>)-7-Cloro-4-(2-metoxi-4-(propen-1-il)fenoxi)quinolina (<u>27</u>).	85
Figura 47. Estructura de las <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ^ω -di-(2-cloroacetil)alcanodiaminas <u>29-31</u> .	86
Figura 48. Espectro IR de la <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁴ -di-(2-cloroacetil)butano-1,4-diamina (<u>31</u>).	87
Figura 49. Espectro de masas de la <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ² -di-(2-cloroacetil)etano-1,2-diamina (<u>29</u>).	88
Figura 50. Espectro de RMN- ¹ H para la dicloroacetamida <u>30</u> .	89
Figura 51. Espectro de DEPT135 y RMN- ¹³ C para la cloroacetamida <u>30</u> .	90
Figura 52. Mecanismo de acción de los agentes alquilantes.	92

LISTA DE ESQUEMAS

	<u>Página</u>
Esquema 1. Síntesis en un paso de análogos de la cloroquina con cadena corta.	9
Esquema 2. Síntesis de las 7-cloro-4-aminoquinolinas.	9
Esquema 3. Síntesis de las bases de Mannich derivadas de la amodiaquina.	10
Esquema 4. Síntesis de derivados 4-aminoquinolínicos con fragmentos voluminosos.	13
Esquema 5. Síntesis de análogos 7-nitrosustituidos de la cloroquina.	13
Esquema 6. Síntesis de 4-cloroquinolinas sustituidas en el anillo B.	14
Esquema 7. Síntesis de 4-aminoquinolinas con modificaciones en su cadena lateral.	14
Esquema 8. Reacción de Ugi de condensación de 4 componentes en búsqueda de productos híbridos con actividad antiplasmodium.	21
Esquema 9. Síntesis de γ - y δ -lactamas por una reacción de Ugi 3C/4C.	22
Esquema 10. Síntesis de híbridos derivados de isatina y aminoquinolina.	22
Esquema 11. Síntesis de los híbridos entre las 4-aminoquinolinas, semicarbazona y bases de Mannich.	23
Esquema 12. Síntesis del primer híbrido de inversión de cloroquina.	24
Esquema 13. Hibridación de las aminoquinolinas con pequeños sistemas heterocíclicos.	25
Esquema 14. Síntesis de compuestos anticancerígenos 4-anilinoquinolínicos.	26
Esquema 15. Aminoquinolinas que inducen la necrosis en células tumorales TNF- α .	26
Esquema 16. Derivados de la 2-(2-furil)-4-fenoxiquinolína, ruta de síntesis.	27
Esquema 17. Policicloalquilamina obtenida por aminación reductiva.	32
Esquema 18. Síntesis de 8-amino-3,6-dioxaoctilamina a partir de 1,8-dicloro-3,6-dioxaoctano.	32
Esquema 19. Alquilación y protección de diaminas.	33
Esquema 20. Cloroacetilación y ciclación intermolecular de poliaminas.	33
Esquema 21. Síntesis de derivados de piperazina.	34
Esquema 22. Desbencilación de aminas o piperazinas.	35
Esquema 23. Transformaciones químicas de diaminas.	36

Esquema 24. Síntesis de piperazinonas a partir de poliaminas.	36
Esquema 25. Síntesis de las diiminas con fragmentos vainillínicos.	41
Esquema 26. Reducción de las diiminas.	44
Esquema 27. Infructuosa alquilación reductiva de las diaminas precursoras.	46
Esquema 28. Síntesis de las diaminoquinolinas.	47
Esquema 29. Síntesis de las 2-aril-3-[ω -(7-cloroquinolin-4-ilamino)- alquil]tiazolidin-4-onas.	48
Esquema 30. Obtención de las 7-cloro-4-fenoquinolinas 26-28 .	50
Esquema 31. Cloroacetilación de las diaminas precursoras.	52
Esquema 32. Alquilación de las bencilaminas 34 e intentos de acetilación 35 .	53
Esquema 33. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de las diiminas.	59
Esquema 34. Esquema de reacción propuesto para la reducción de las diiminas.	66
Esquema 35. Monoacetilación del grupo amino primario de las 4- diaminoquinolinas.	70

LISTA DE ANEXOS

	<u>Página</u>
Anexo 1. Espectros de IR de algunas de las diaminas.	96
Anexo 1.1. Espectro de IR de la <i>N,N'</i> -Bis-(4-hidroxi-3-metoxifenilmetil)propano-1,3-diamina (2).	96
Anexo 1.2. Espectro de IR de la <i>N,N'</i> -Bis-(3-hidroxi-4-metoxifenilmetil)etano-1,2-diamina (4).	96
Anexo 1.3. Espectro de IR de la <i>N,N'</i> -Bis-(fenilmetil)etano-1,2-diamina (7).	97
Anexo 2. Espectros de CG-EM de algunas de las diaminas.	97
Anexo 2.1. Espectros de CG-EM de la <i>N,N'</i> -Bis-(3-hidroxi-4-metoxifenilmetil)etano-1,2-diamina (4).	97
Anexo 2.2. Espectros de CG-EM de la <i>N,N'</i> -Bis-(3-hidroxi-4-metoxifenilmetil)propano-1,3-diamina (5).	98
Anexo 2.3. Espectro de CG-EM de la <i>N,N'</i> -Bis-(3-hidroxi-4-metoxifenilmetil)butano-1,4-diamina (6).	99
Anexo 3. Espectros de IR de algunas de las diaminas.	100
Anexo 3.1. Espectro de IR de la <i>N,N'</i> -Di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)propano-1,3-diamina (11).	100
Anexo 3.2. Espectro de IR de la <i>N,N'</i> -Di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)butano-1,4-diamina (12).	100
Anexo 4. Espectros de CG-EM de algunas de las diaminas.	101
Anexo 4.1. Espectro de CG-EM de la <i>N,N'</i> -Di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)butano-1,4-diamina (12).	101
Anexo 4.2. Espectro de CG-EM de la <i>N,N'</i> -Dibencilpropano-1,3-diamina (14).	102
Anexo 5. Espectros de RMN- ¹ H, RMN- ¹³ C y COSY- ¹ H, ¹ H de algunas de las diaminas.	102
Anexo 5.1. Espectro de RMN- ¹ H de la <i>N,N'</i> -Di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)etano-1,2-diamina (10).	103
Anexo 5.2. Espectro de RMN- ¹³ C de la <i>N,N'</i> -Di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)etano-1,2-diamina (10).	103
Anexo 5.3. Espectro de COSY de la <i>N,N'</i> -Di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)etano-1,2-diamina (10).	104

Anexo 6. Espectros de CG-EM de algunas de las diaminoquinolinas.	105
Anexo 6.1. Espectros de CG-EM de la <i>N</i> ¹ -(7-Cloroquinolin-4-il)-1,3-diamipropano (17).	105
Anexo 6.2. Espectros de CG-EM de la <i>N</i> ¹ -(7-Cloroquinolin-4-il)-1,4-diamibutano (18).	106
Anexo 7. Algunos espectros de los híbridos moleculares de la cloroquina.	107
Anexo 7.1. Espectro de masas de la 2-Fenil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (24).	107
Anexo 7.2. Espectro de RMN- ¹ H de la 2-(3-Hidroxi-4-metoxifenil)-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (22).	107
Anexo 7.3. Espectro de DEPT 135 y de RMN- ¹³ C de la 2-(3-Hidroxi-4-metoxifenil)-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (22).	108
Anexo 8. Algunos espectros de los derivados fenólicos.	108
Anexo 8.1. Espectro de IR de la 4-(4-Alil-2-metoxifenoxi)-7-cloroquinolina (26).	108
Anexo 8.2. Espectro de masas de la (E)-7-Cloro-4-(2-metoxi-4-(propen-1-il)fenoxi)quinolina (27).	109
Anexo 8.3. Espectro de RMN- ¹ H de la 4-(4-Alil-2-metoxifenoxi)-7-cloroquinolina (26).	109
Anexo 8.4. Espectro DEPT 135 y de RMN- ¹³ C de la 4-(4-Alil-2-metoxifenoxi)-7-cloroquinolina (26).	110
Anexo 9. Algunos espectros de las dicloroacetamidas.	110
Anexo 9.1. Espectro IR de la <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ² -Di-(2-cloroacetil)etano-1,2-diamina (29).	110
Anexo 9.2. Espectro IR de la <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ³ -Di-(2-cloroacetil)propano-1,3-diamina (30).	111
Anexo 9.3. Espectro de RMN- ¹ H de la <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ² -Di-(2-cloroacetil)etano-1,2-diamina (29).	111
Anexo 9.4. Espectro de RMN- ¹ H de <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁴ -Di-(2-cloroacetil)butano-1,4-diamina (31).	112
Anexo 9.5. Espectro de RMN- ¹³ C de <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁴ -Di-(2-cloroacetil)butano-1,4-diamina (31).	112
Anexo 10. Algunos espectros de la <i>N</i> -Bencil-7-cloroquinolin-4-amina (34).	113
Anexo 10.1. Espectro IR de la <i>N</i> -Bencil-7-cloroquinolin-4-amina (34).	113
Anexo 10.2. Espectro de masas de la <i>N</i> -Bencil-7-cloroquinolin-4-amina (34).	113

ABREVIATURAS

%G	Porcentaje de Crecimiento Celular
μm	Micrómetro
[O]	Oxidación
4CC	Reacción de Condensación de 4 Componentes
Á	Amstrong
Ac	Acetilo
AC	Antes de Cristo.
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
All	Alilo
Bn	Bencilo
Boc	t-Butoxicarbonilo
Bu	Butilo
C	Carbono
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CDKs	Quinasas Ciclino Dependientes
CG	Cromatografía de Gases
cm ⁻¹	Número de Onda
COSY	Correlated Spectroscopy
CQ	Cloroquinolina
Cy	Ciclohexilo
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DIEA	Diisopropiletilamina
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformaamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EA	Enfermedad de Alzheimer
ee	Exceso Enantiomérico
EM	Espectrometría de Masas

Et	Etilo
eV	Electronvoltio
FP	Ferroporfirina, Grupo Hemo
g	Gramo
GI ₅₀	Inhibición de Crecimiento
h	Horas
HMQC	Heteronuclear multiple Quantum Coherence
IC ₅₀	Concentración Inhibitoria
i-Pr	Iso-propilo
IR	Infrarrojo
J	Constante de Acoplamiento
Kpa	Kilopascal
M	Molar
m/z	Relación Masa sobre Carga
M ⁺	Ion Molecular
Me	Metilo
MHz	Megahertz
min	Minutos
mL	Mililitro
mL	Mililitros
mm	Milímetro
nm	Nanómetro
p	Página
Pf	Punto de Fusión
Ph	Fenilo
Pm	Peso Molecular
Pr	Propilo
Py	Piridilo
R	Sustituyente
RMC	Reacción Multicomponentes
RMN- ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN- ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Protones

rt	Temperatura Ambiente
s-Bu	Sec-butilo
SNC	Sistema Nervioso Central
t, terc	Terciario
tBu	Terc-butilo
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilano
t_R	Tiempo de Retención
UV	Ultravioleta
VIS	Visible
W	Wattios

TÍTULO: CONSTRUCCIÓN DE HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA CLOROQUINA INCORPORANDO FRAGMENTOS ALCANODIAMÍNICOS, VAINILLÍNICOS Y EUGENILOS*

AMADO TORRES, Diego Fernando y KOUZNETSOV, Vladimir**

Palabras Clave: Cloroquina, híbridos moleculares, diaminas, vainilla.

La resistencia ante fármacos del tipo de la cloroquina, desarrollada por el parásito *Plasmodium falciparum* ha llevado a la síntesis de los inhibidores duales como híbridos moleculares de la cloroquina. La incorporación en una estructura, además del farmacóforo 4-amino-7-cloroquinolínico, de un fragmento diamínico conectado por un espaciador metilénico y además funcionalizando el grupo amino terminal con un anillo tiazolidinónico, permiten obtener compuestos quiméricos con potencial actividad antiparasitaria. La presencia del sistema tiazolidinónico, a su vez sustituido con fragmentos vainillínicos, podrían constituir un factor fundamental para superar la resistencia de los *P. falciparum* ante la actividad de los compuestos 4-amino-7-cloroquinolínicos.

El empleo de una metodología que incluye la síntesis inicial de precursores diamino-quinolínicos mediante una sustitución nucleofílica aromática bimolecular, cuya reacción "one-pot" con la vainillina o la *iso*-vainillina y un ácido mercaptoalcanóico, en acetonitrilo, lleva a la síntesis de las moléculas buscadas. Ya que la resistencia de los parásitos también condujo a la utilización de terapias combinadas de antimaláricos y diaminas y ya que gran cantidad de los fármacos antimaláricos incorporan fragmentos diamínicos, parece razonable llevar a cabo la síntesis de diaminas secundarias también con sustituyentes vainillínicos.

Los resultados de bioactividad mostrados por los compuestos, hasta el momento de escribir este trabajo, incluyen la actividad inhibitoria de la enzima acetilcolinesterasa por parte de los nuevos híbridos sintetizados, así como también actividad antitripanosoma y antileishmania junto con las diaminas secundarias. La cloroacetilación de las diaminas precursoras condujo a compuestos con actividad antitumoral para líneas celulares de cáncer de seno, pulmón y sistema nervioso central.

* Trabajo de investigación.

** Facultad de Ciencias, Escuela de Química. Director: Prof. Vladimir Kouznetsov.

**TITLE: CHLOROQUINE MOLECULAR HYBRIDS CONSTRUCTION
INCORPORATING DIAMINE, VANILLIN, AND EUGENYL FRAGMENTS***

AMADO TORRES, Diego Fernando y KOUZNETSOV, Vladimir**

Keywords: Chloroquine, molecular hybrids, diamines, vanillin.

The chloroquine like drug resistance developed by the *Plasmodium falciparum* parasite has compelled the organic chemists to synthesize the dual inhibitors like the molecular hybrids of the chloroquine. Incorporating the chloroaminoquinoline pharmacophore into a chemical structure, along with a diamine fragment connected through a methylenic spacer and functionalizing the terminal amino group with a thiazolidinone ring, allows us to get quimeric compounds with antiparasitic potential activity. The presence of the thiazolidinone system, also substituted with a vanillin aldehyde moiety, could constitute a fundamental factor to go through the chloroaminoquinoline compounds activity *P. falciparum* resistance.

By employing a methodology including the diaminoquinoline initial precursors synthesis through a bimolecular nucleophilic aromatic substitution which one pot reaction with the vanillin aldehydes and the mercaptoalkanoic acid, with cyanomethane as the solvent, drives to the synthesis of the wanted molecules. Also, the parasite resistance conducted to the combined therapies between an antimalarial drug and diamines and because a huge quantity of proved antimalarial compounds incorporates diamine fragments, it seems to be reasonable to carry on the synthesis of secondary diamines substituted with vanillin aldehydes fragments.

The compounds bioactivity results, nowadays, includes acetyl cholinesterase enzyme inhibitory activity by the new synthesized hybrids as well as antitrypanosomal activity and antileishmanial activity along with the secondary diamines. The simple diamine precursors chloroacetylation got to compounds with antitumoral activity to the cancer cellular lines of breast, lung, and central nervous system.

* Research work.

** Faculty of Sciences. School of Chemistry. Director: Prof. Vladimir Kouznetsov.

INTRODUCCIÓN

Los productos naturales han sido un común denominador histórico de culturas ancestrales tales como la china, griega y egipcia; aún desde tiempos más remotos han sido usados por nuestros antepasados para la automedicación. El emperador chino Shen Nung (5100 AC) describió el uso de medicinas herbales en su libro "Pen ts'ao"; el físico griego Discorides publicó una farmacopea asistemática con aproximadamente 1.000 diferentes medicaciones; los egipcios contribuyeron a los "Papiros Ebers", un pergamino de 110 páginas con 700 fórmulas mágicas y remedios folclóricos con el propósito de curar un amplio rango de aflicciones, desde mordeduras de cocodrilo hasta dolores en los dedos de los pies.

Sin embargo, no todos los productos naturales fueron usados estrictamente para propósitos medicinales. Hasta mediados del siglo XIX en el sureste de Nigeria, África, la semilla de la liana *calabar* sirvió para enjuiciar a los criminales acusados. Esta liana, trepadora común en los bosques, produce frutos que contienen semillas con forma de habichuela. Los criminales se llevaban a juicio forzándolos a beber un brebaje de las semillas pulverizadas. Aquellos que vomitaban y sobrevivían la prueba se consideraban inocentes, los otros que no expulsaban lo tragado fallecían por su causa, siendo así condenados y ejecutados simultáneamente.

En la actualidad se conocen miles de productos naturales, a muchos de los cuales se les ha podido establecer su estructura espacial y actividad biológica. Los investigadores en el área de los productos naturales suponen que la mera existencia de moléculas complejas en un organismo es una evidencia de su funcionalidad en un sistema biológico. Sin embargo, aun cuando los compuestos naturales no puedan ser usados directamente como fármaco, si pueden servir como compuestos-líderes, prototipos que tienen la actividad biológica o farmacológica deseada pero pueden tener muchas otras características no deseadas, por ejemplo: alta toxicidad, otros efectos secundarios, insolubilidad o problemas de metabolismo. La estructura del compuesto-líder se modifica por síntesis para amplificar la actividad deseada y minimizar o eliminar las propiedades inconvenientes.

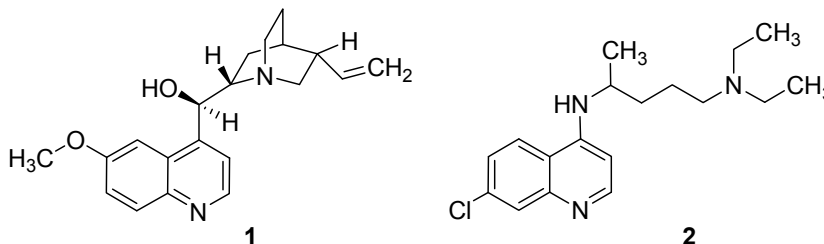
Existen dos formas generales con las cuales los químicos orgánicos pueden tratar de obtener los compuestos con las propiedades deseadas a partir de los productos naturales. Una de ellas es construir sintéticamente moléculas con algunas de las características químicas y estructurales de la molécula "target". La otra forma es transformar químicamente el compuesto natural. En ambos casos tratando de obtener los mejores beneficios, es decir, un diseño que presente actividad biológica y belleza química.

Uno de los ejemplos más sobresalientes involucra a los indígenas suramericanos, quienes extraían la corteza de los árboles *Cinchona*, usando el extracto para combatir los escalofríos

¹ SILVERMAN, Richard B. Introduction. Medicinal chemistry folklore and drug discovery, design and development. En: The organic chemistry of drug design and drug action. Academic Press, San Diego. (1992); p.1-4.

y la fiebre en el siglo XVII. En 1633 se introdujo esta medicina herbal en Europa, donde se usó para lo mismo y también contra la malaria. En 1820 se aisló el componente activo, determinándose posteriormente que se trataba de la quinina (**1**), el primer compuesto en exhibir actividad antimalárica significativa. Para eliminar sus efectos tóxicos, se intentó mantener, sintéticamente, algunas de las características químicas y estructurales de este alcaloide usándolo como compuesto-líder, así se produjo el análogo sintético cloroquina (**2**), que fue, inicialmente, un tratamiento excelente para la malaria (**figura 1**).²

Figura 1. Estructura de la quinina (**1**) y su análogo sintético cloroquina (**2**).



Uno de los objetivos principales de la química orgánica es el diseñar y sintetizar moléculas que posean valor terapéutico para los humanos. La experiencia ha mostrado que los compuestos con actividad biológica a menudo son derivados de estructuras heterocíclicas; de tal forma que más de la mitad de los compuestos orgánicos sintetizados en la actualidad son heterocíclicos; tales compuestos heterocíclicos sustituidos pueden ofrecer un alto grado de diversidad estructural y han probado ser de amplio uso como agentes terapéuticos.³

El mismo potencial está presente en los compuestos heterocíclicos nitrogenados medianos monocíclicos, lo que también los hace una clase de compuestos en extremo importantes, presentes en un rango limitado de productos naturales y sintéticos.

La quinina y su prototipo simple-cloroquina, son fármacos importantes y actuales en la lucha contra la malaria causada por los protozoos del género *Plasmodium*.⁴ Aún más, nuevos derivados e híbridos basados en el esqueleto de la cloroquina (7-cloro-4-aminoquinolinas) podrían combatir protozoos de diversos géneros, causantes de las enfermedades parasitarias: leishmaniasis y tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas) entre otras. La introducción de grupos hidroxilo y metoxi en las estructuras de estos derivados, se puede realizar empleando los benzaldehídos polifuncionalizados vainillina e *iso*-vainillina, o también los fenoles eugenol e *iso*-eugenol; ambos grupos de compuestos presentes en los aceites esenciales de algunas plantas medicinales aromáticas que poseen diferentes propiedades biológicas.

² WOSTER, Patrick M. *et al.* Chapter 10: New therapies for parasitic infection. *En*: Annual reports in medicinal chemistry. Academic press, San Diego (2001); p. 99-101.

³ BRÄSE, Stefan; GIL Carmen y KNEPPER, Kerstin. The recent impact of solid-phase synthesis on medicinally relevant benzoannelated nitrogen heterocycles. *En*: Bioorg. Med. Chem. Vol 10 (2002); p.2415-2437.

⁴ WIESNER, Jochen; HASSAN, Jomaa y SCHLITZER, Martin. New antimalarial drugs. *En*: Angew. Chem. Int. Ed. Vol 42 (2003); p.5274-5293.

Por otro lado, dado que en gran cantidad de derivados antimaláricos se encuentran fragmentos diamínicos y poliamínicos, fundamentales para las propiedades que exhiben y de utilidad como espaciadores moleculares y continuando con la investigación sobre transformaciones químicas de las alcanodiaminas que se ha venido realizando en nuestro laboratorio, es lógico y verosímil incorporar tales fragmentos en nuestros compuestos con el propósito de explotar sus beneficios sintéticos y biológicos, pues las diaminas (tri- y tetraaminas) son moléculas biogénicas muy interesantes e importantes, cruciales para el crecimiento celular y además están presentes en las células procarióticas y eucarióticas.⁵

Por lo tanto, el desarrollo de métodos sintéticos para obtener tanto nuevos y diversos heterociclos nitrogenados como las alcanodiaminas N,N-diarilmetilsustituidas y los híbridos moleculares de la cloroquina tiene importancia y actualidad.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en este trabajo de investigación se llevan a cabo las transformaciones químicas de las moléculas diamínicas (1,2-etanodiamina, 1,3-propanodiamina y 1,4-butanodiamina o putrescina) buscando nuevos compuestos heterocíclicos de diversos tipos e incluyendo tales fragmentos en las estructuras de los híbridos moleculares de la cloroquina con posible actividad antiparasitaria o antimicótica.

La realización de este trabajo de investigación fue posible gracias al apoyo financiero de COLCIENCIAS (proyecto CENIVAM, contrato No. 432-2004).

⁵ FRYDMAN, Benjamin *et al.* *Cis*-unsaturated analogues of 3,8,13,18,23-pentaazapentacosane (BE-4-4-4): synthesis and growth inhibitory effects on human prostate cancer cell lines. En: J. Med. Chem. Vol 44 (2001); p.404-417.

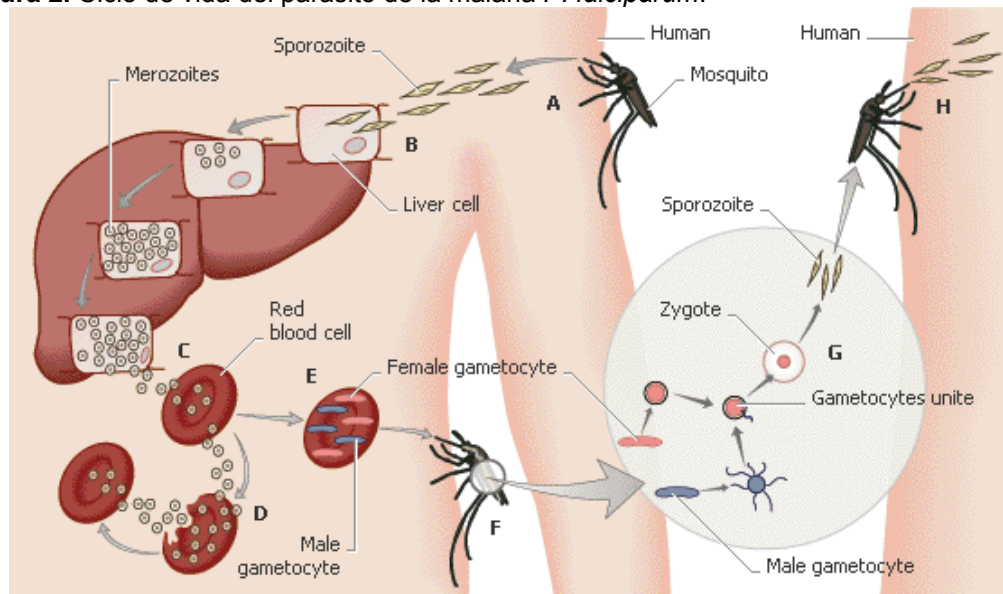
1. ASPECTOS TEÓRICOS Y ESTADO DEL ARTE

Gran parte de nuestro esfuerzo sintético en esta investigación está dedicado al desarrollo y diseño de nuevos compuestos híbridos quinolínicos, cuya actividad antiprotozoaria (sobre todo, actividad frente a protozoos de la malaria) sobresale en los estudios de la química de estos compuestos. Por eso, se cree que sería conveniente iniciar con una breve introducción acerca del ciclo de vida del protozoo *Plasmodium falciparum*, principal agente causante de la malaria.

1.1. Ciclo de Vida del Parásito de La Malaria *Plasmodium falciparum*:

Con la picadura de un mosquito *Anopheles* hembra infectado (**figura 2**), los esporozoitos se transfieren a la corriente sanguínea humana (**A**). Los esporozoitos invaden las células hepáticas e inician su división asexual, que resulta en la producción de varios miles de merozoitos (**B**). Los merozoitos se liberan desde las células hepáticas para infectar los eritrocitos en la corriente sanguínea (**C**). Una vez dentro de los eritrocitos, la reproducción asexual ocurre en ciclos de 48 horas (**D**).⁶ Los parásitos se desarrollan en etapas anulares, trofozoitos y luego en esquizontes. En la etapa de segmentación, cada esquizonte se divide, típicamente, en 16 merozoitos eritrocíticos, los cuales se liberan por lisis del eritrocito e inmediatamente invaden nuevos eritrocitos.

Figura 2. Ciclo de vida del parásito de la malaria *P. falciparum*.*



*Tomado de http://encarta.msn.com/media_461541582/Life_Cycle_of_the_Malaria_Parasite.html/marzo de 2007.

⁶ VICKERMAN, Keith. The lure of life cycles: Cyril Garnham and the malaria parasites of primates. En: Protist. Vol. 156 (2005); p.433-449.

Una pequeña parte de los parásitos en la etapa sanguínea sufre diferenciación en gametocitos hembras y machos (**E**), los cuales entran en el mosquito cuando éste muerde a una persona infectada. En el intestino del mosquito, los gametocitos hembras se desarrollan en macrogametos y los gametocitos machos se dividen en 4 a 8 microgametos flagelados (**F**). Los gametos hembra y macho se fusionan formando un cigoto (**G**). Este último se transforma en un oocineto móvil que penetra en la pared del intestino y se convierte en un oocisto, residente bajo la membrana externa del intestino medio del mosquito. La división asexual dentro del oocisto produce miles de esporozoitos, liberados al romperse el oocisto, migrando luego hacia las glándulas salivares (**H**).⁷

1.2. Desarrollo de Las Aminoquinolinas:

Como se menciona en la introducción, uno de los primeros agentes usados para el tratamiento de la malaria fue la corteza del árbol quina (*Cinchona officinalis*), el cual fue llevado a Europa desde Suramérica por los Jesuitas en el siglo XVII. Los componentes activos de la corteza incluían a la quinina (**1**) (**figura 1**). Cuando se dilucidó la estructura de la quinina en el siglo 20, se encontró la primera evidencia de que el núcleo quinolínic podría ser un componente útil en un fármaco antimalárico.⁸ A pesar de su baja eficacia y tolerabilidad, la quinina aun juega un rol importante en el tratamiento de la malaria multiresistente, por su alta solubilidad y porque se puede suministrar intravenosa en pacientes que ya no pueden tolerar la medicación oral.

De hecho, la pamaquina (**3**) (**figura 3**), sintetizada en 1925, es una 8-aminoquinolina y uno de los primeros antimaláricos sintéticos que resultó ser más potente que la quinina al erradicar las etapas hepáticas del parásito en humanos y el resurgimiento de la malaria por *Plasmodium vivax*. En 1932 se desarrolla la mepacrina (**4**) (**figura 3**), la cual es activa contra las etapas sanguíneas del *P. falciparum*, también es conocida como atebriina o quinacrina y recordada de la segunda guerra mundial por la pigmentación amarilla que producía en la piel de los soldados.⁹

La cloroquina (**2**) (**figura 1**) se sintetizó en 1934 pero solo se inició su uso hasta 1946 por ser considerada, inicialmente, muy tóxica. Su síntesis se llevó a cabo en los laboratorios de Bayer en Alemania bajo el nombre de resoquina.^{8,9} Desde entonces, la cloroquina ha sido el antimalárico más importante y efectivo, de tal forma que se utilizó desmesuradamente en un esfuerzo para erradicar la malaria del planeta, llegando incluso a suministrarse a la población en la sal de cocina. Poco después de que este programa de erradicación diera inicio, se presentaron los primeros casos de sepas resistentes al medicamento en las mismas regiones donde se distribuyó la sal de cocina con cloroquina.^{4,9}

Como alternativa, se introdujo el fármaco amodiaquina (**5**) (**figura 3**), activo contra las sepas resistentes a la cloroquina aun cuando esta última todavía representa el medicamento más

⁷ GOOD, Michael F. Genetically modified *Plasmodium* highlights the potential of whole parasite vaccine strategies. En: Trends in immunology. Vol. 26, No. 6 (2005); p.295-297.

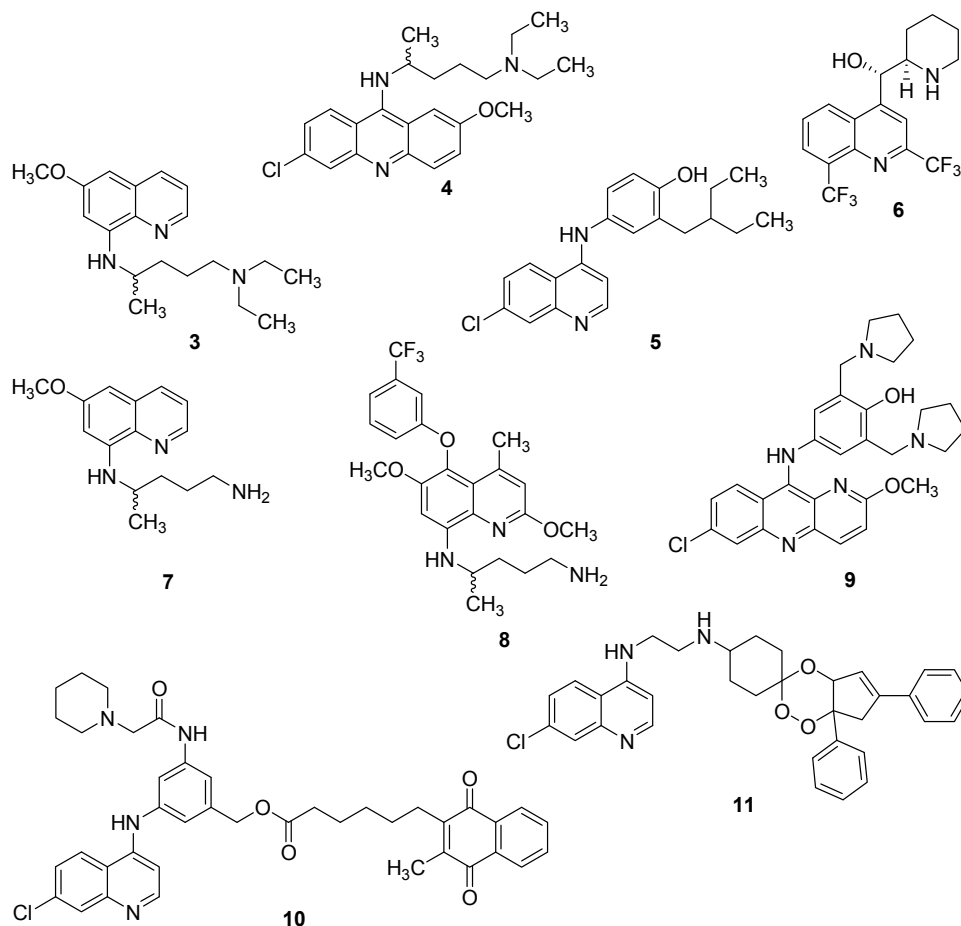
⁸ O'NEILL, Paul M. *et al.* 4-Aminoquinolines. Past, present and future: A chemical perspective. En: Pharmacol. Ther. Vol. 77, No. 1 (1998); p.29-58.

⁹ FOLLEY, Michael y TILLEY, Leann. Quinoline antimalarials: Mechanisms of action and resistance and prospects for new agents. En: Pharmacol. Ther. Vol. 79, No. 1 (1998); p.55-87.

usado, por su muy bajo costo de producción. El uso de la amodiaquina se limitó desde los 80's debido a la aparición ocasional de agranulocitosis en los pacientes. También la mefloquina (**6**) (**figura 3**), que se considera un agente terapéutico estándar contra la malaria resistente a la cloroquina, se ha restringido en uso por su alto costo y por la aparición de efectos colaterales neuropsiquiátricos en algunos pacientes.^{4,8,9}

Entre los compuestos quinolínicos en desarrollo clínico se cuentan la primaquina (**7**) (**figura 3**), usada desde los 40's contra las etapas hepáticas del *P. vivax*, por lo que también sirve como profiláctico; además, previene la maduración de los gametocitos fértiles.

Figura 3. Estructuras de diversos fármacos antimaláricos.



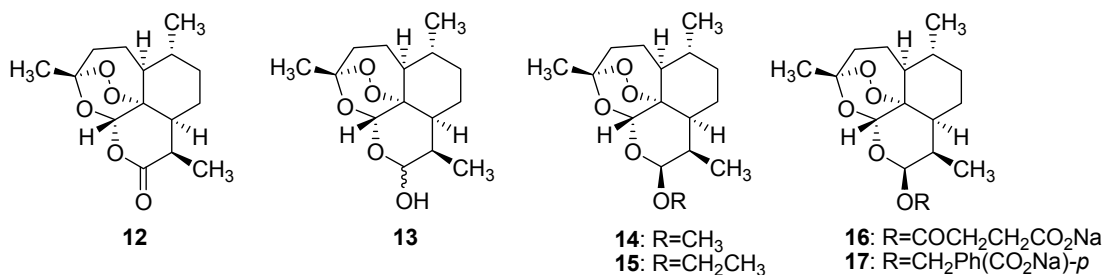
La optimización en la estructura de la primaquina (**7**) y la pamaquina (**3**) llevó a la tafenoquina (**8**) (**figura 3**), un compuesto menos tóxico y con un tiempo de vida media más largo en el plasma sanguíneo, de 2 a 3 semanas. Es activo contra las etapas eritrocíticas del parásito y susceptible contra las sepas multiresistentes a la cloroquina. La pironaridina (**9**) (**figura 3**) tiene similitudes estructurales con la cloroquina, la mepacrina (**4**) y la amodiaquina. Se desarrolló en China, donde fue registrada desde los 80's, es muy activa incluso contra los parásitos resistentes a la cloroquina.

Una estrategia para contrarrestar la resistencia de los parásitos a las 4-aminoquinolinas y con la cual se tratará más adelante, involucra la síntesis de profármacos quiméricos o híbridos: 4-aminoquinolinas con actividad antimalárica conocida y otro fragmento con algún tipo de actividad diferente, en este caso un inhibidor (10) de glutatión-reductasa, ambos enlazados a través de un enlace éster metabólicamente lábil (figura 3). El desarrollo de las trioxaquinas también combina las ventajas farmacológicas de los peróxidos y las 4-aminoquinolinas, de estas, la más activa es la DU-1102 (11) (figura 3), también altamente eficiente contra los *P. falciparum* resistentes a la cloroquina.

1.3. Otros Compuestos Antimaláricos:

Entre los compuestos activos más eficaces de la actualidad se encuentra el sesquiterpeno artemisinina (12) (figura 4), un 1,2,4,-trioxano, el potente componente antimalárico de la ancestral *Artemisia annua*, empleada como remedio herbal en China para la fiebre y más recientemente para el tratamiento de *P. falciparum* multiresistentes. Sin embargo, su valor terapéutico disminuye debido a su pobre solubilidad; como consecuencia se han desarrollado varios derivados. Por reducción de la artemisinina se obtiene la dihidroartemisinina (13), a partir de la cual se llega a una serie de derivados semisintéticos de primera generación: artemeter (14) y arteter (15) (figura 4), compuestos más potentes que la artemisinina pero más tóxicos para el SNC y con menor tiempo de vida en el plasma, rápidamente excretados en la orina.¹⁰

Figura 4. Estructura química del producto natural artemisinina (12) y de sus derivados semisintéticos (13-17).



Como una nueva alternativa se desarrollan el artesunato de sodio (16) y el artelinato de sodio (17), con menor toxicidad en el SNC. Este tipo de moléculas representan una nueva clase de compuestos antimaláricos que no se basan en la estructura de la quinolina y que además son activos contra las sepas multiresistentes, sin surgimiento de resistencia alguna hasta el momento, convirtiéndose rápidamente en el fármaco de elección en la mayoría de los casos de malaria en los países donde se presenta y constituyéndose en la clase de antimalárico más importante disponible actualmente.¹¹

¹⁰ BIAGINI, Giancarlo A., *et al.* Antimalarial chemotherapy: young guns or back to the future? *En: Trends in parasitology*, Vol. 19, No. 11 (2003); p.479-487.

¹¹ KRISHNA, Sanjeev; UHLEMANN, Anne-Catrin y HAYNES, Richard K. Artemisinins: mechanisms of action and potential for resistance. *En: Drug Resistance Updates*. Vol.7 (2004); p.233-244.

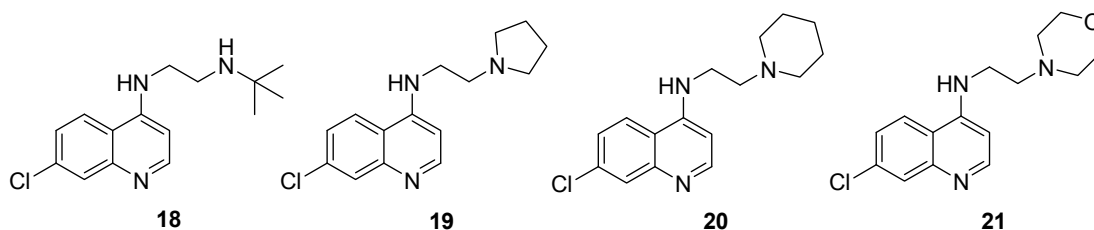
Se ha podido establecer que la unidad de peróxido de estos trioxanos es esencial para su potencia como antimalárico. El entendimiento del mecanismo de acción y el metabolismo de la artemisinina (**12**) y los endoperóxidos semisintéticos (**13-17**) (**figura 4**) es un objetivo esencial para el desarrollo de nuevos trioxanos antimaláricos.¹²

1.4. Análogos de La Cloroquina:

Desde los años 40's los análogos de la cloroquina (**2**) se han preparado de la misma forma y buscando el mismo objetivo: mejorar la actividad antimalárica.¹³ Para tal propósito, incluso desde hace décadas, se han elaborado innumerables librerías de compuestos que han servido para enriquecer el conocimiento sobre los factores que afectan la actividad biológica de este tipo de moléculas.^{14,15}

También durante el transcurso de este nuevo siglo, los químicos orgánicos sintéticos siguen trabajando con los análogos de la cloroquina, incorporando características novedosas en el grupo amino terminal, en la cadena carbonada espaciadora o incluso buscando alternativas singulares que incluyan el núcleo 7-cloroquinolínico. Entre estas variaciones se encuentran análogos que sustituyen la función dietilamina por cadenas más cortas con grupos amino (**figura 5**).

Figura 5. Estructuras de algunas diaminoquinolinas (**18-21**) de cadena corta.



Las cadenas cortas con grupos alquilamino terminales secundarios y terciarios en lugar de la cadena de *iso*-pentilen en la cloroquina, le dan mayor elasticidad para propósitos metabólicos. De hecho, en los ensayos *in vitro*, estos análogos resultaron ser sustancialmente más potentes que el mismo fármaco e incluso inhibieron el crecimiento de las sepas resistentes en el rango nanomolar; lo cual es consecuencia de reemplazar el grupo dietilamino con un grupo básico metabólicamente inerte como lo puede ser el *terc*-butilo, el N-piperidinilo o el N-pirrolidinilo, mostrando mejores resultados, el compuesto con *terc*-butilo (**18**) y una reducción significativa en la actividad, el que tiene el grupo N-morfolinilo (**21**).

¹² POSNER, Gary H. y O'NEILL, Paul M. Knowledge of the proposed chemical mechanism of action and cytochrome P-450 metabolism of antimalarial trioxanes like artemisinin allows rational design of new antimalarial peroxides. *En: Acc. Chem. Res.*, Vol. 37 (2004); p. 397-404.

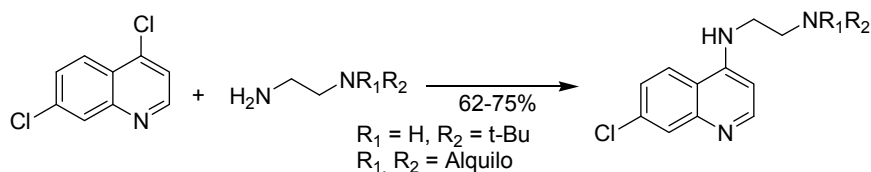
¹³ CARMACK, Marvin; *et al.* The synthesis of 4-(4'-amino-1'-methylbutylamino)-7-chloroquinoline and some 4-(4'-monoalkylamino-1'-methylbutylamino)-7-chloroquinolines. *En: J. Am. Chem. Soc.* Vol. 68, No. 7 (1946); p.1220-1225.

¹⁴ SINGH, Tara; STEIN, Robert G. y BIEL, John H. Antimalarials. Unsaturation in the chloroquine side chain and antimalarial activity. *En: J. Med. Chem.* Vol. 12, No. 3 (1969); p.368-371.

¹⁵ SINGH, Tara *et al.* Antimalarials. 7-Chloro-4-(substituted amino)quinolines. *En: J. Med. Chem.* Vol. 14, No. 4 (1971); p.283-286.

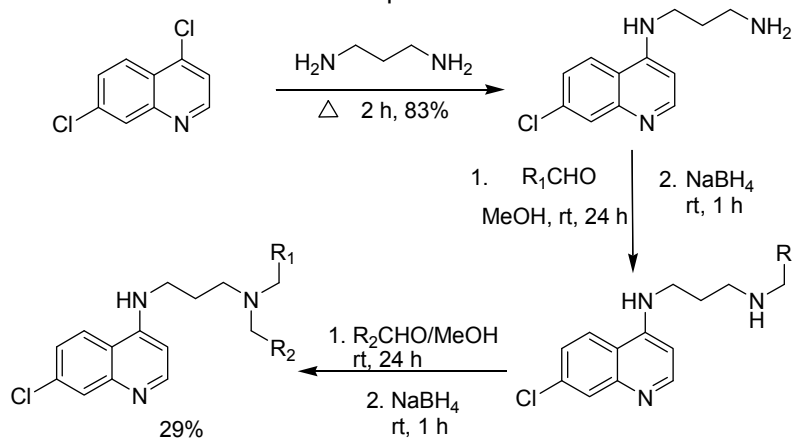
Los anteriores análogos (**18-21**) se sintetizan en un paso único a partir de materiales dispuestos para esta reacción (**esquema 1**).¹⁶

Esquema 1. Síntesis en un paso de análogos de la cloroquina con cadena corta.



La variación en la longitud de la cadena carbonada (espaciador molecular) y la gran diversidad que se puede incorporar con los sustituyentes del grupo amino terminal permiten generar librerías de compuestos quinolínicos, útiles en el descubrimiento de moléculas activas contra la malaria. Los métodos sintéticos que permiten el acceso a grupos aminos sustituidos son de gran interés para la química medicinal, ya que las cadenas laterales alquilamínicas se encuentran en diversos fármacos. Se ha desarrollado un método sintético que permite la introducción de dos puntos de diversidad diferentes en el grupo amino lateral por aminaciones reductivas indirectas y secuenciales (**esquema 2**).¹⁷

Esquema 2. Síntesis de las 7-cloro-4-aminoquinolinas.

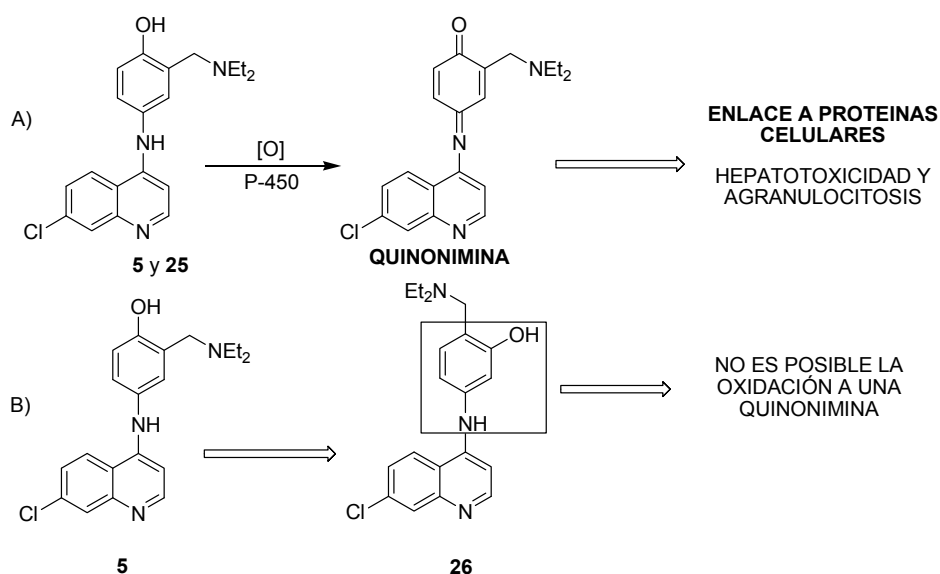


Con los aldehídos comercialmente disponibles y la ruta sintética del **esquema 2** se pueden llegar a elaborar librerías de 300.000 productos teóricos posibles que al ser “filtrados”, para remover candidatos que posean átomos del tipo no orgánicos o subestructuras reactivas o compuestos que no obedezcan la “Regla de Cinco” de Lipinski, es decir, moléculas demasiado grandes o pesadas para los estándares de los fármacos, se obtienen alrededor de 850 productos cuyo análisis retrosintético lleva a 97 aldehídos precursores.¹⁷

¹⁶ WARD, Stephen A. *et al.* Novel short chain chloroquine analogues retain activity against chloroquine resistant K1 *Plasmodium falciparum*. *En:* J. Med. Chem. Vol. 45, No. 23 (2002); p.4975-4983.

¹⁷ KIPLIN GUY, R. *et al.* Parallel synthesis and antimalarial screening of a 4-aminoquinoline library. *En:* J. Comb. Chem. Vol. 6 (2004); p.437-442.

Figura 6. A) Bioactivación de la amodiaquina (**5**) en quinoniminas tóxicas por acción del P-450. B) Rediseño de la amodiaquina para evitar bioactivación.



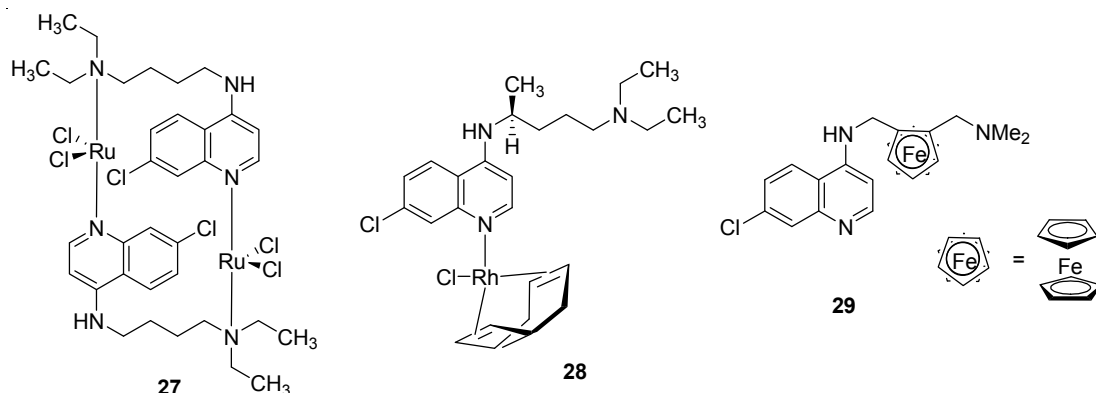
Se ha demostrado que la presencia del grupo hidroxilo en la posición 4' imparte gran actividad antimalárica contra los parásitos resistentes en comparación con sus análogos deshidroxilados. El intercambio entre el grupo hidroxilo y la cadena lateral de Mannich provee una manera de prevenir la oxidación a metabolitos tóxicos mientras se retienen las interacciones de los posibles enlaces importantes con el hidroxilo aromático (**figura 6B**).¹⁹ El prototipo isoquina (**26**), es un regioisómero de la amodiaquina (**5**) que no puede formar metabolitos tóxicos por simple oxidación y que sigue siendo activo contra los parásitos resistentes *in vitro*.

Esta enfermedad tropical ha impulsado a los químicos a concebir nuevas estrategias para el desarrollo de terapias alternativas en su contra. La mayoría, como en el caso de la **figura 6**, basadas en la modificación de compuestos con actividad conocida o potencial. Pero no solo mediante el intercambio de sustituyentes orgánicos, también a través de la incorporación de metales de transición dentro de la estructura molecular. Esta estrategia ya se ha empleado, aunque de los complejos que han servido como medicamentos contra variadas enfermedades incluyendo el cáncer, su potencial como agentes antiparasitarios hasta ahora se ha explorado poco. Es así como la cloroquina se hace coordinar con centros metálicos como el rutenio (**27**) y el rodio (**28**) (**figura 7**), dando complejos altamente activos contra sepas resistentes de *P. falciparum in vitro* así como también contra *P. berghei in vitro* e *in vivo* en la etapa eritrocítica.²⁰

¹⁹ O'NEILL, Paul M. *et al.* Isoquine and related amodiaquine analogues: A new generation of improved 4-aminoquinoline antimalarials. *En: J. Med. Chem.* Vol. 46, No. 23 (2003); p.4933-4945.

²⁰ SÁNCHEZ-DELGADO, Roberto A. *et al.* Toward a novel metal-based chemotherapy against tropical diseases. 2. Synthesis and antimalarial activity *in vitro* and *in vivo* of new ruthenium- and rhodium-chloroquine complexes. *En: J. Med. Chem.* Vol. 39, No. 5 (1996); p.1095-1099.

Figura 7. Compuestos de coordinación de la cloroquina y algunos metales de transición.



También se pueden encontrar medicamentos que incorporan unidades ferrocenilo debido a la estabilidad y toxicidad nula de este fragmento, lo cual lo hace compatible con casi cualquier otro tratamiento. En esta nueva especie, la 7-cloro-4-[[[2-[(N,N-dimetilamino)metil]ferrocenil]metil]amino]quinolina (**29**) (**figura 7**), la cadena carbonada de la cloroquina se sustituye con el grupo hidrofóbico ferrocenilo, manteniendo las posiciones exocíclicas de los dos nitrógenos espaciados por cuatro carbonos. Este complejo mostró moderada actividad contra sepas resistentes de *P. falciparum*, *P. berghei* y *P. yoelii*.²¹

Estos intentos de hacer complejos con la cloroquina, coordinándola con diferentes metales revelan la necesidad de desarrollar nuevos compuestos desde el siglo pasado, de tal forma que en el presente, una de las estrategias más prometedoras y exitosas en la lucha contra la malaria es una quimioterapia combinada en la que se usa un derivado de la artemisinina, (**12**) (**figura 4**) junto con un antimalárico convencional (4-aminoquinolina). Su propósito es mejorar la eficiencia y retrasar el surgimiento de resistencia.

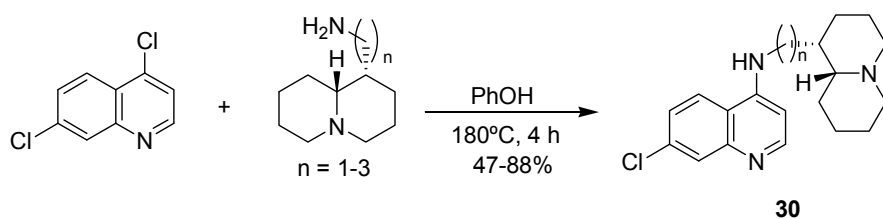
A la luz de las observaciones anteriores, junto con la resistencia que generan los compuestos análogos con cadenas laterales dialquilaminoalquílicas y los compuestos análogos metabólicamente más estables, con actividad antimalárica incrementada (producto de poseer cadenas laterales con nitrógenos básicos en un anillo piperidínico o pirrolidínico) se sintetizan y estudian derivados 4-aminoquinolínicos caracterizados por la presencia de fragmentos biciclos voluminosos, fuertemente básicos y lipofílicos (**30**) (**esquema 4**), como el anillo de la quinolizidina, que se supone difícil de metabolizar.²²

Estos compuestos se preparan por reacción entre la 4,7-dicloroquinolina con 1-aminoquinolicidina (octahidro-2H-quinolizin-1-amina) en presencia de fenol (**esquema 4**) y muestran actividad entre 5 y 10 veces superior a la de la cloroquina en algunas sepas. El fragmento voluminoso y básico característico resulta ser interesante.

²¹ BROCARD, Jacques S. *et al.* Synthesis and antimalarial activity in vitro and in vivo of a new ferrocene-chloroquine analogue. *En:* J. Med. Chem. Vol.40, No. 23 (1997); p.3715-3718.

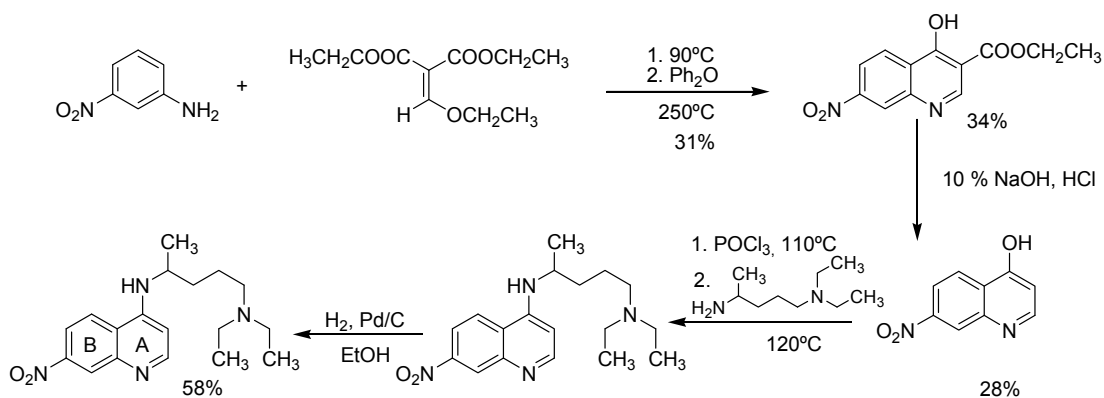
²² SPARATORE, Anna. *et al.* 4-Aminoquinoline quinolizidinyl- and quinolizidinilalkyl-derivatives with antimalarial activity. *En:* Bioorg. Med. Chem. Vol. 13 (2005); p.5338-5345.

Esquema 4. Síntesis de derivados 4-aminoquinolínicos con fragmentos voluminosos.



De estudios precedentes se ha propuesto que las 4-aminoquinolinas 7-sustituidas, como la cloroquina, inhiben el crecimiento del parásito enlazándose a la hematina y evitando que ésta se polimerice para perder su toxicidad, lo que conduce a la muerte del parásito por envenenamiento con hematina. La polimerización de la hematina es un mecanismo único del parásito para su detoxificación. Para su prevención, es decir, para mantener la actividad de las 4-aminoquinolinas, la posición del cloro en el C-7 quinolínico es fundamental, hecho que se ha podido comprobar sustituyendo este halógeno por diferentes grupos electroatrayentes como por ejemplo el grupo nitro, cuya incorporación en la posición 7 de la quinolina se describe en el **esquema 5**.²³

Esquema 5. Síntesis de análogos 7-nitrosustituidos de la cloroquina.

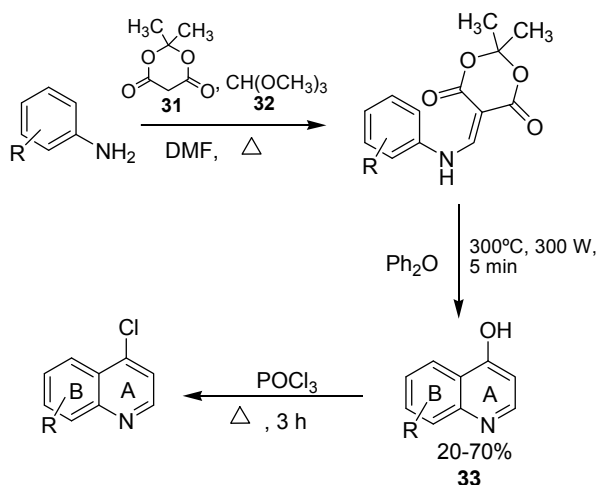


Las sustituciones sobre otras posiciones en el anillo B de la quinolina también se han explorado enfocándose en la actividad antimalárica. En uno de los métodos empleados para sintetizar estos compuestos se parte de la condensación entre la anilina, el ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona) (**31**) y el trimetil *orto*-formiato (**32**), obteniéndose, por una reacción de adición eliminación, la enamina precursora para la ciclación. Este compuesto intermedio es sometido a irradiación de microondas por 5 minutos a 300°C para dar, después de purificación, la 4-hidroxiquinolina (**33**) pura (20-70%), para ser luego disuelta en oxocloruro de fósforo y calentada a reflujo por 3 horas y así obtener las 4-cloroquinolinas sustituidas (**esquema 6**).²⁴

²³ VANNERSTROM, Jonathan L. *et al.* Structural specificity of chloroquine-hematin binding related to inhibition of hematin polymerization and parasite growth. *En: J. Med. Chem.* Vol. 42, No. 22 (1999); p.4630-4639.

²⁴ MADRID, Peter B. *et al.* Synthesis of ring substituted 4-aminoquinolines and evaluation of their antimalarial activities. *En: Bioorg. Med. Chem. Lett.*, Vol. 15 (2005); p.1015-1018.

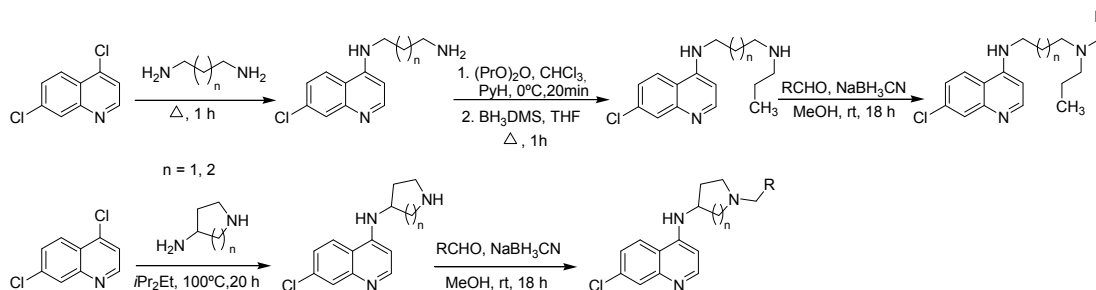
Esquema 6. Síntesis de 4-cloroquinolinas sustituidas en el anillo B.



De esta forma se pueden construir anillos quinolínicos con sustituciones diversas en las posiciones C-5, C-6, C-7 y C-8 que llevan a nuevos compuestos activos contra sepas sensibles a la cloroquina,²⁵ pero en general, sin resultados significativos contra las sepas resistentes.

Además de las diferentes sustituciones que se han probado en el anillo B de la quinolina, tratando de evitar la resistencia, también se ha notado que varios análogos que contienen un enlace de hidrógeno intramolecular en alguno de sus fragmentos constituyentes, fueron activos contra *P. falciparum* multiresistentes, lo cual ha llevado a la exploración de cuan importante es esta característica. Para tal propósito, se sintetizó una serie de 116 compuestos con cuatro diferentes grupos alquilo y varios sustituyentes aromáticos, con la capacidad de formar enlaces de hidrógeno (**esquema 7**).²⁶

Esquema 7. Síntesis de 4-aminoquinolinas con modificaciones en su cadena lateral.

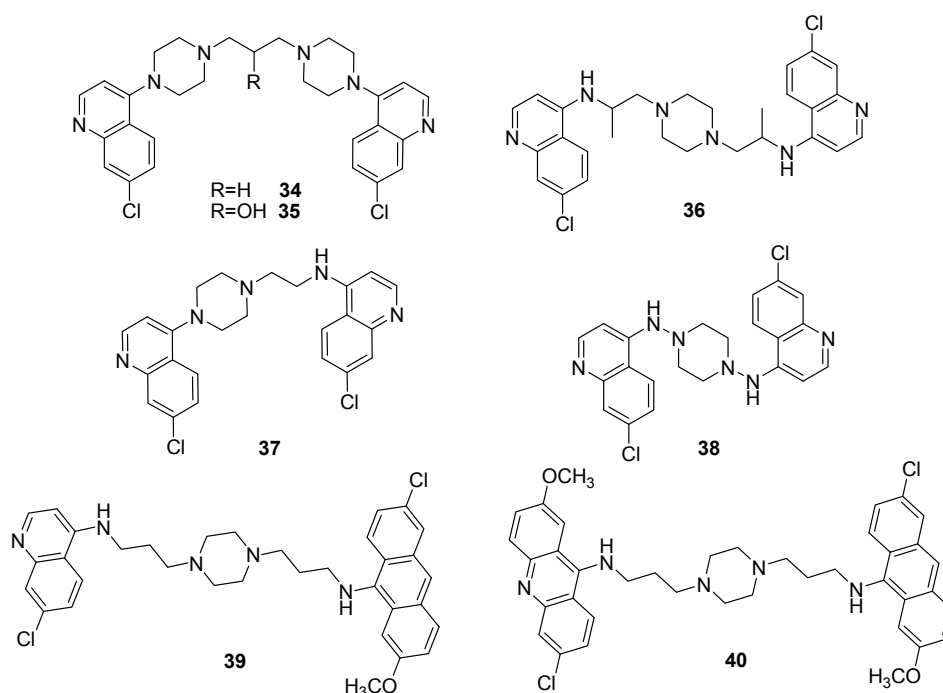


²⁵ NISHIDA, Atsushi *et al.* A novel synthesis of substituted quinolines using RCM: application to the synthesis of key intermediates for antimalarial agents. *En:* Tetrahedron. Vol 60 (2004); p.3017-3035.

²⁶ MADRID, Peter B. *et al.* Incorporation of an intramolecular hydrogen-bonding motif in the side chain of 4-aminoquinolines enhances activity against drug-resistant *P. falciparum*. *En:* J. Med. Chem. Vol. 49, No. 15 (2006); p.4535-4543.

El paso que le da la diversidad a las moléculas de esta librería (**esquema 7**) es la reacción de cada una de las aminas secundarias intermediarias con un conjunto de aldehídos aromáticos, los cuales incorporan un grupo funcional capaz de aceptar enlaces de hidrógeno. Las series mostraron buen potencial *in vitro* contra las sepas multiresistentes W2, especialmente para aquellos compuestos con grupos electrodonadores cercanos a los centros básicos. Con base en la anterior observación y teniendo en cuenta que la función quinolina está presente en sustancias con marcada actividad antimalárica, se han sintetizado compuestos con dos funciones quinolónicas en su estructura, es decir, *bis*-quinolinas.²⁷ Se ha encontrado que algunas de ellas son activas contra los parásitos resistentes; entre otras propiedades biológicas,²⁸ tal es el caso de las *bis*(quinolil)piperazinas piperaquina (**34**), hidroxipiperaquina (**35**), dicloroquinazina (**36**), 12,494RP (**37**) y 1,4-*bis*-(7-cloro-4-quinolilamino)piperazina (**38**) (**figura 8**).

Figura 8. Bisquinolinas antimaláricas.



Un método para contrarrestar la salida de la cloroquina de la vacuola consiste en diseñar quinolinas que no sean reconocidas por las proteínas encargadas de sacar el medicamento de la vacuola, para esto también se han sintetizado bisquinolinas voluminosas (**39**, **40**), cuyo tamaño haría más difícil su exclusión por parte de transportadores proteínicos (**figura 8**).²⁹

²⁷ VANNERSTROM, Jonathan L. *et al.* Bisquinolines. 1. *N,N*-Bis(7-cloroquinolin-4-yl)alkanediamines with potential against cloroquine-resitant malaria. *En: J. Med. Chem.* Vol. 35, No. 11 (1992); p.2129-2134.

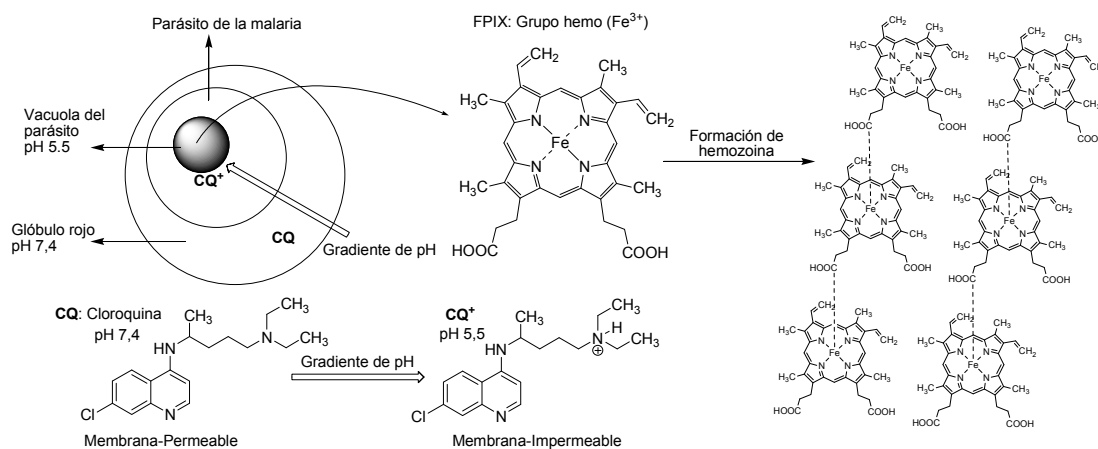
²⁸ STREKOWSKI, Lucjan *et al.* Bis-4-aminoquinolinas: Novel triple-helix DNA intercalators and antagonists of immunostimulatory CpG-Oligodeoxynucleotides. *En: Bioorg. Med. Chem.* Vol. 11 (2003); p.1079-1085.

²⁹ SERGHERAERT, Christian; *et al.* Synthesis and *in vitro* and *in vivo* antimalarial activity of *N*¹-(7-chloro-4-quinolyl)-1,4-bis(3-aminopropyl)piperazine derivatives. *En: J. Med. Chem.* Vol. 46, No. 4 (2003); p.542-557.

1.5. Mecanismo de Acción de Las 4-Aminoquinolinas:

La cloroquina es activa solo contra las etapas eritrocíticas del *Plasmodium* y, ciertamente, solo contra aquellas etapas en las cuales el parásito está degradando activamente la hemoglobina. Además, también se ha asumido que la cloroquina podría interferir, de alguna forma, con el proceso de alimentación del parásito, llevándolo a su muerte por inanición. Las 4-aminoquinolinas se acumulan en altas concentraciones dentro de los compartimentos ácidos del parásito, lo cual es esencial para la habilidad de inhibir su crecimiento. La CQ es una base débil diprótica ($pK_{a1}=8,1$; $pK_{a2}=10,2$), en su forma no protonada puede atravesar las membranas de los eritrocitos invadidos y moverse con el gradiente de pH para acumularse en la vacuola (pH~5,5) del invasor (**figura 9**), donde se cree que las 4-aminoquinolinas ejercen su acción antimalárica. Sin embargo, el mecanismo preciso no se ha podido establecer pero sí varias hipótesis ampliamente aceptadas.³⁰

Figura 9. Acumulación de la cloroquina en el parásito por una “trampa para iones”.



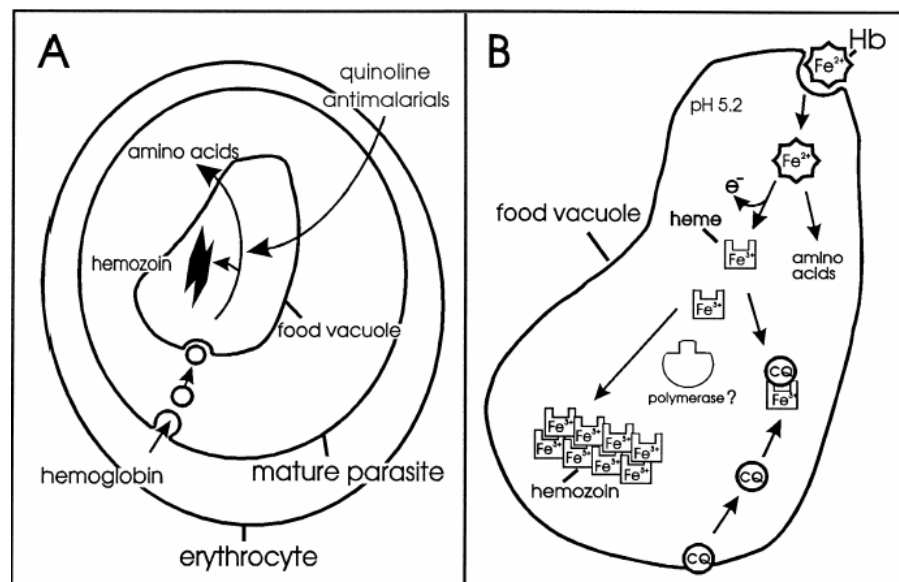
La cloroquina se acumula hacia abajo del gradiente de pH, de tal forma que su acumulación en el parásito es 10.000 veces mayor que en el glóbulo rojo.

A medida que el parásito madura dentro del eritrocito invadido, digiere una gran cantidad de la hemoglobina (entre el 25% y el 85%) de la célula. La hemoglobina ingerida es transportada hacia la vacuola del parásito. Una vez dentro de ésta, se inicia la digestión para proveer de nutrientes esenciales al invasor. La hemoglobinasa aspártica I inicia la degradación de la hemoglobina mientras que la hemoglobinasa aspártica II se enlaza a la hemoglobina desnaturada, debido al medio ácido, dando ferriprotoporfirina IX (FPIX) y globina. La tercera enzima involucrada es una cistein-proteasa (falcipaina) que no reconoce a la hemoglobina ni a la FPIX, pero rápidamente se enlaza a la globina desnaturada, liberando un número de pequeños péptidos y aminoácidos que son esenciales para el crecimiento del parásito.

³⁰ FOLEY, Mick y TILLEY, Leann. Quinoline antimalarials: Mechanisms of action and resistance. *En: Internat. J. for Parasitology*. Vol. 27, No. 2 (1997); p.231-240.

El *Plasmodium* es incapaz de continuar degradando la FPIX libre y cualquiera sea la razón de su incapacidad, es claro que la FPIX no degradada es tóxica para el parásito, por lo que éste ha desarrollado un mecanismo para su desintoxicación. Para tal propósito, polimeriza la FPIX libre, formando una sustancia cristalina e insoluble conocida como hemozoina (β -hematina) o pigmento malárico, un complejo de coordinación no covalente con el hierro de una FPIX coordinando con el carboxilo de otra FPIX (**figura 9, figura 10A**).⁸ Ya que tanto la liberación de los aminoácidos como la desintoxicación por el grupo FPIX por polimerización son esenciales para la supervivencia del parásito, ambos procesos podrían ser blancos de los medicamentos 4-aminoquinolínicos.

Figura 10. El proceso digestivo en el eritrocito infectado por el parásito *Plasmodium* y el supuesto modo de acción de la CQ. **A.** Degradación de la hemoglobina. **B.** Inhibición en la polimerización del grupo hemo.



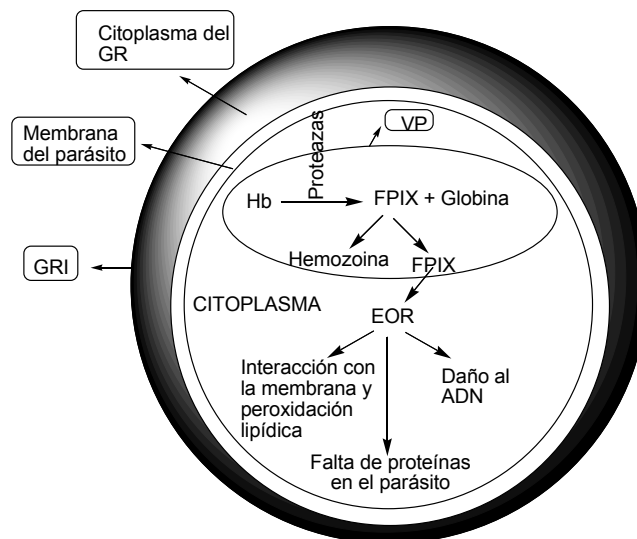
La FPIX también es capaz de coordinar con bases nitrogenadas como las piridinas y las quinolinas. Entonces, las 4-aminoquinolinas podrían formar complejos con la FPIX libre impidiendo que el parásito la polimerizara para desintoxicarse (**figura 10B**), de hecho, la afinidad de la cloroquina por el parásito es similar a la afinidad de la FPIX por la cloroquina. Esta hipótesis se fortaleció al comprobarse que el complejo cloroquina-FPIX es incluso más tóxico para el *Plasmodium* que la FPIX libre. Esto, sumado a la elevada concentración que alcanza la cloroquina dentro de la vacuola, miles de veces superior, comparada con su concentración en las células eritrocíticas, hacen de las 4-aminoquinolinas compuestos interesantes para explorar las razones que han llevado a la resistencia hacia el medicamento cloroquina.⁹

Varios estudios han mostrado que la estructura del complejo formado entre la quinolina y la FPIX está dada por interacciones π y que tal estructura consiste de una molécula de quinolina y dos de FPIX, las cuales se aproximan a manera de sándwich.⁹

En la **figura 10A** el parásito eritrocítico se alimenta ingiriendo por endocitosis pequeños paquetes de hemoglobina del citoplasma hospedero y degradándola con proteasas en la vacuola. En la **figura 10B** los fragmentos tóxicos de FPIX, subproducto en la degradación de la hemoglobina, se polimerizan en hemozoina insoluble. La cloroquina (CQ) es una base débil diprótica que se acumula dentro de la vacuola y se cree que inhibe directamente la polimerización del grupo hemo atrapándolo, lo que lleva a la intoxicación del parásito dada su incapacidad para deshacerse de la FPIX por otro método.^{8,9,30}

Si al grupo hemo FPIX se le permitiese acumularse dentro de la vacuola, su concentración llegaría 300-500 mM. Este grupo es muy tóxico porque puede generar especies oxigenadas reactivas e inducir estrés oxidativo, llevando el parásito a la muerte (**figura 11**). Como el grupo hemo (Fe^{3+}) es una molécula lipofílica, se puede intercalar fácilmente en la membrana y causar cambios en su permeabilidad, organización lipídica e inducir peroxidación lipídica de la membrana. Lo anterior promueve la lisis de la célula y, eventualmente, la muerte del parásito. El grupo hemo libre también puede interferir con la degradación de la hemoglobina (Hb); la cistein-proteasa, falcipaina, es muy sensible al grupo hemo, lo que podría culminar en muerte por inanición.³¹

Figura 11. Posible mecanismo para la toxicidad del grupo hemo libre FPIX en el parásito de la malaria (Hb: hemoglobina; VP: vacuola del parásito; GR: glóbulo rojo; GRI: glóbulo rojo infectado; EOR: especies oxigenadas reactivas).



La gran diferencia de concentración de las 4-aminoquinolinas entre el parásito y el eritrocito hacen que la toxicidad del medicamento sea menor en comparación con otros compuestos, algunos de ellos también quinolínicos; sin embargo, la relevancia fisiológica de estos compuestos continúa observándose muy de cerca.³²

³¹ KUMAR, Sanjay *et al.* Antimalarial drugs inhibiting hemozoin (β -hematin) formation: A mechanistic update. *En: Life Sciences.* Vol. 80 (2007); p.813-828.

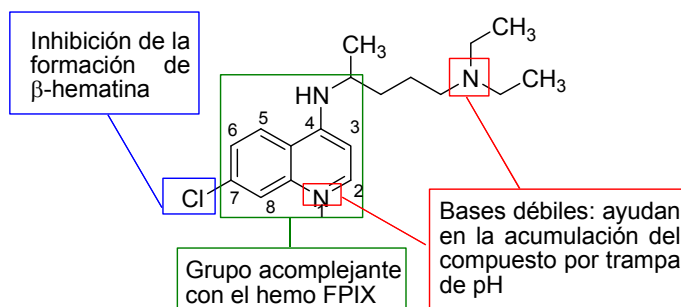
³² KWIEK, Jesse J.; HAYSTEAD, Timothy A. J. y RUDOLPH, Johannes. Kinetic mechanism of quinone oxidoreductase 2 and its inhibition by the antimalarial quinolines. *En: Biochemistry.* Vol. 43, No. 15 (2004); p.4538-4547.

1.6. El Rol del Grupo en La Posición 7:

Buscando los componentes estructurales necesarios para conseguir el nuevo agente antimalárico que supere los problemas de resistencia y mantenga una excelente bioactividad y baja o nula toxicidad, se ha encontrado que 7-bromo y 7-yodo aminoquinolinas con cadenas laterales diaminoalcánicas cortas (2 ó 3 carbonos) y largas (10-12 carbonos) son activas contra parásitos *P. falciparum* resistentes y sensibles a la cloroquina. Los resultados sugieren que el número de carbonos entre los dos nitrógenos de la cadena diaminoalcánica de las 7-bromo o las 7-yodo aminoquinolinas es crucial para la actividad contra los *P. falciparum* resistentes, al igual que con las 7-cloro sustituidas.³³

Las evidencias permiten proponer un detallado modelo de relación estructura-actividad para la cloroquina así: El núcleo de la 4-aminoquinolina provee, por sí solo, una estructura acomplejante del grupo hemo, pero no lo suficiente para la inhibición de la formación de hemozoina; el cloro en la posición 7 es responsable por la inhibición en la formación de hemozoina pero, probablemente, tiene poca influencia en la fuerza de asociación con el hemo; la cadena lateral aminoalquílica es un requerimiento para la fuerte actividad antiplasmódica, probablemente ayuda con la acumulación en la vacuola y también parece aumentar la fuerza de asociación con el hemo en algunos casos (**figura 12**).³⁴

Figura 12. Relación estructura-actividad propuesta para los compuestos basados en la cloroquina.



Los cambios en la longitud de la cadena lateral diaminoalquílica tienen poca influencia sobre la actividad contra las sepas sensibles a la cloroquina, pero una influencia profunda contra las sepas resistentes. Parece que con tan solo hacer grandes cambios en tal cadena lateral se puede superar la resistencia a la cloroquina, sin tener que hacer cambios en el fragmento 4-amino-7-halo quinolínico, responsable del acomplejamiento con el grupo hemo y la inhibición de la formación de β-hematina, lo cual se correlaciona con la capacidad electroatrayente del grupo en la posición 7.

³³ KROGSTAD, Donald J. *et al.* Structure-activity relationships for antiplasmodial activity among 7-substituted 4-aminoquinolines. *En:* J. Med. Chem. Vol. 41, No. 25 (1998); p.4918-4926.

³⁴ EGAN, Timothy J. *et al.* Structure-function relationship in aminoquinolines: Effect of amino and chloro groups on quinoline-hematin complex formation, inhibition of β-hematin formation, and antiplasmodial activity. *En:* J. Med. Chem. Vol. 43, No. 2 (2000); p.283-291.

Por su tamaño y propiedades, el grupo 7-cloro se ha identificado como una característica necesaria para la inhibición en la formación de β -hematina sobre otros grupos electroatrayentes o electrodonantes. Sin embargo, se propone como una característica necesaria pero no suficiente para una fuerte actividad antiplasmodium. Esto puede indicar que una reducción en la densidad electrónica de las posiciones del anillo quinolínico 5 u 8a, o ambas, es clave para la actividad, aunque la razón no es clara es posible que ello permita que la quinolina asuma o mantenga una alineación o conformación, si cabe, particular con respecto a la hematina.³⁵

El pK_{a1} del nitrógeno quinolínico es fuertemente dependiente de la naturaleza del sustituyente en la posición 7 del anillo. Grupos electrodonantes como NH_2 y OCH_3 aumentan el pK_{a1} , con relación al sustituyente H. Por el contrario, grupos fuertemente electroatrayentes como el NO_2 causan un decrecimiento considerable en la basicidad por razones de resonancia en el anillo. Lo inesperado es la fuerte variación en el pK_{a2} del grupo amino terciario de la cadena lateral. Evidentemente, en los análogos de la cloroquina con cadenas laterales cortas, hay una interacción significativa a través del espacio entre el amino terminal de la cadena lateral y el anillo quinolínico, la cual disminuye, probablemente, al aumentar la longitud de la cadena. De lo anterior depende que el compuesto se acumule lo suficiente en la vacuola ácida y por lo tanto, se mantenga o disminuya la actividad.³⁵

En la identificación de compuestos antimaláricos 4-aminoquinolínicos más fuertes, solubles y con biodisponibilidad oral, se han desarrollado modelos farmacofóricos que ayudan en la búsqueda multidisciplinaria de moléculas más eficaces que la cloroquina, en teoría.³⁶

1.7. Híbridos de La Cloroquina:

Como ya se mencionó, al hablar sobre los compuestos (**10** y **11**) de la **figura 3**, la estrategia de hibridación también se utiliza para tratar de contrarrestar la resistencia en los parásitos. Con ella se crean compuestos quiméricos o híbridos que reúnen lo mejor de las propiedades de al menos dos moléculas diferentes, en el caso de los híbridos de la cloroquina, se trata del fragmento de 7-cloro-4-aminoquinolina, reconocido como crucial para las interacciones π - π con el grupo hemo FPIX dentro de la vacuola del *Plasmodium*, es decir, es el farmacóforo de este tipo de moléculas. El otro fragmento, generalmente heterocíclico, debe poseer también alguna clase de actividad biológica. En el caso de los híbridos de la cloroquina, la actividad está relacionada con contrarrestar la rápida difusión que sufren las 4-aminoquinolinas desde la vacuola y por ende, la disminución en su acumulación dentro del parásito.

Además de darnos la ventaja de tener al menos dos fragmentos biológicamente activos reunidos en una molécula, el enfoque de hibridación nos permite, en algunos casos, emplear procedimientos sintéticos como la reacción multicomponentes (RMC), en la cual al menos tres de los precursores se combinan simultáneamente en un recipiente de reacción para

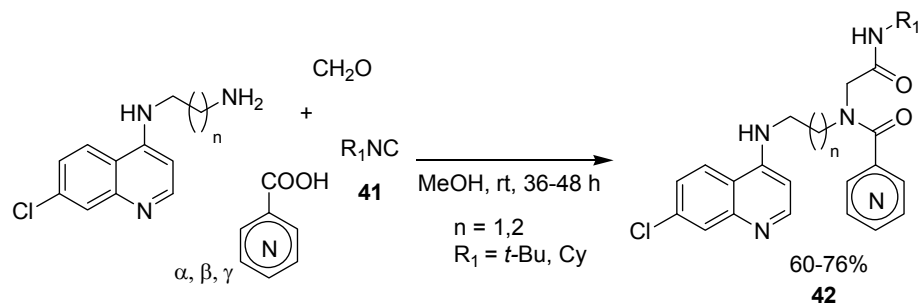
³⁵ EGAN, Timothy J. *et al.* Structure-activity relationship in 4-aminoquinoline antiplasmodials. The role of the group at the 7-position. *En: J. Med. Chem.* Vol. 45, No. 16 (2002); p.3531-3539.

³⁶ DASCOMBE, Michael J. *et al.* Mapping antimalarial pharmacophores as a useful tool for the rapid discovery of drugs effective in vivo: Design, construction, characterization, and pharmacology of metaquine. *En: J. Med. Chem.* Vol. 48, No. 17 (2005); p.5423-5436.

formar el producto final. Comparándolas con las reacciones orgánicas convencionales, las RMCs tienen ventaja al ser convergentes y requerir esfuerzos mínimos para lograrse. Junto con la química combinatoria, las RMCs se usan para generar diversidad química en pocos pasos de reacción y, usualmente, en una operación “one-pot”.

Tanto el enfoque de hibridación como la RMC se dan al incorporar la subestructura de la quinolina (farmacóforo) como parte del fragmento amínico en una reacción de condensación de 4 componentes de Ugi (Ugi 4CC), buscando encontrar compuestos antimaláricos. Previendo que los hidroxilos de los ácidos carboxílicos pueden también coordinar con el hierro, la presencia de un nitrógeno en el ácido carboxílico (**41**) introduciría un segundo lugar para protonar, lo cual ayudaría con la acumulación en la vacuola por trampa de pH. La síntesis de los compuestos **44** se lleva a cabo en metanol a temperatura ambiente (**esquema 8**).³⁷

Esquema 8. Reacción de Ugi de condensación de 4 componentes en búsqueda de productos híbridos con actividad antiplasmodium.



El formaldehído ayuda a mantener el peso molecular bajo de los productos así como también los isocianuros (**41**) disponibles comercialmente. En síntesis, estas aminoquinolinas α -amilamidas son activas contra sepas de *P. falciparum* sensibles a la CQ y contra algunas resistentes a la CQ. Esta aproximación es análoga a la terapia combinada convencional en la cual se suministran dos o más medicamentos antimaláricos (cócteles). La RMC se puede diseñar de tal forma que el producto final esté enfocado hacia múltiples blancos dentro del parásito.

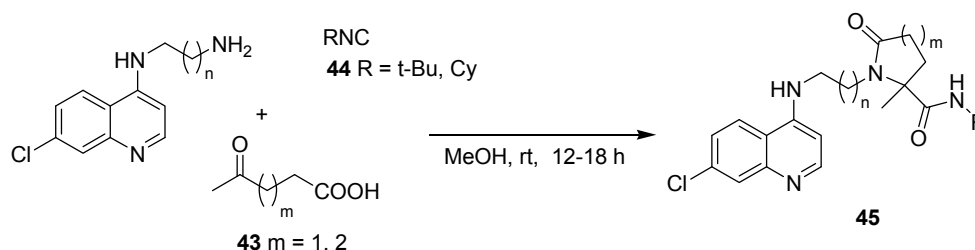
Sin embargo, a pesar de su potencial sintético, la reacción clásica de Ugi está limitada por generar productos flexibles y de naturaleza peptídica que a menudo se describen como “non-drug-like” o que no sirven como medicamento. En una variante de la Ugi 4CC, llamada la reacción de Ugi de 3-componentes y 4-centros (3C/4C), dos de los grupos funcionales que toman parte en la reacción están incluidos en uno de los precursores. Introduciendo variables cíclicas como las γ - y δ -lactamas (**esquema 9**), intentando disminuir los niveles de flexibilidad asociados con las amidas **42** y también su biodisponibilidad.³⁸

³⁷ CHIBALE, Kelly *et al.* Application of multi-component reactions to antimalarial drug discovery. Part 1: Parallel synthesis and antiplasmodial activity of new 4-aminoquinoline Ugi adducts. *En: Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 14 (2004); p.3901-3905.

³⁸ VEBER, Daniel F. *et al.* Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *En: J. Med. Chem.* Vol. 45, No. 12 (2002); p.2615-2623.

El primer paso involucra la reacción de Ugi 3C/4C de diaminas, con los ácidos levulínico ($m=1$) ó 4-acetilbutírico ($m=2$) (**43**) y los *iso*-nitrilos (**44**) *terc*-butilnitrilo o ciclohexilnitrilo en metanol para dar las lactamas **45**.³⁹

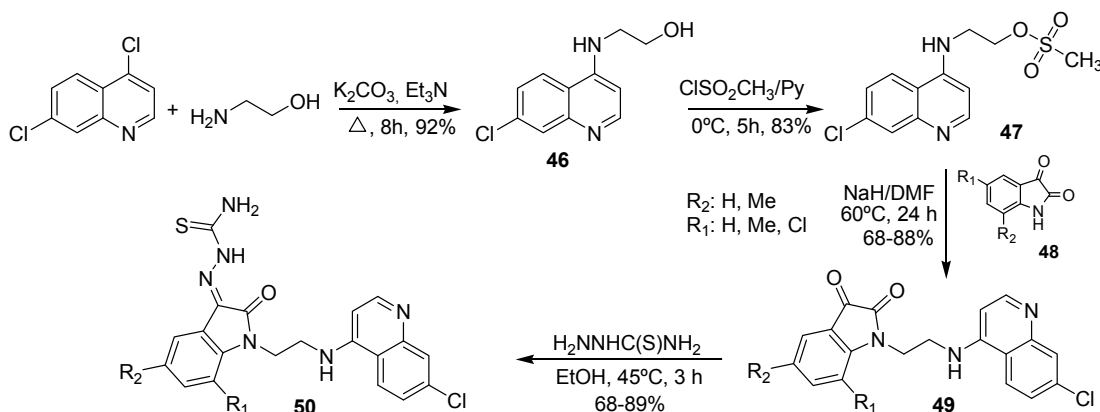
Esquema 9. Síntesis de γ - y δ -lactamas por una reacción de Ugi 3C/4C.



En general, los compuestos δ -lactámicos ($m = 2$) resultaron más activos que los γ -lactámicos ($m = 1$) aunque los resultados de actividad son modestos. Lo anterior puede ser debido a inhabilidad de estos compuestos para interactuar con el hemo o a que no logran llegar hasta el sitio de acción en la vacuola. Aún así, la purificación de las lactamas mixtas **45** resulta ser tediosa e incluso involucra protocolos de separación y purificación de polímeros, entre los cuales sobresale el principio de “atrapar y liberar”.³⁹

A los híbridos también se les denomina inhibidores duales o “fármacos dobles”, por su potencial para actuar ante múltiples blancos dentro del mismo organismo o célula causante de la enfermedad. Se encuentra en la literatura el diseño y síntesis de híbridos derivados de isatina,⁴⁰ un producto natural privilegiado sobre el que se pueden construir moléculas de mayor potencial, incluyendo 4-aminoquinolinas (**esquema 10**).

Esquema 10. Síntesis de híbridos derivados de isatina y aminoquinolina.



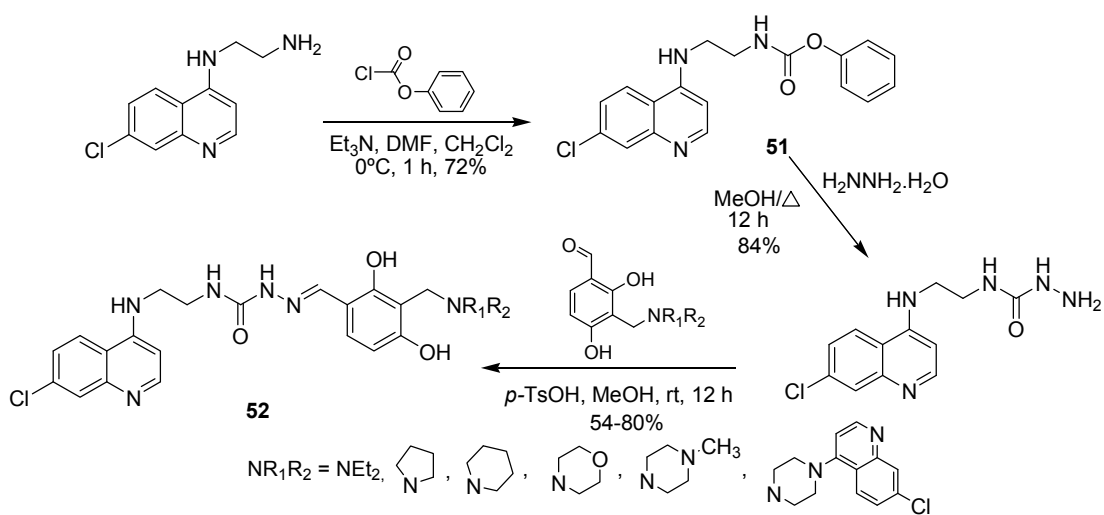
³⁹ CHIBALE, Kelly *et al.* Application of multi-component reactions to antimalarial drug discovery. Part 2: New antiplasmodial and antitrypanosomal 4-aminoquinoline γ - and δ -lactams via a “catch and release” protocol. *En: Bioorg. Med. Chem.* Vol. 14 (2006); p.5605-5615.

⁴⁰ CHAUHAN, Prem M. S. *et al.* Synthesis of substituted indole derivatives as a new class of antimalarial agents. *En: Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 15 (2005); p.3133-3136.

En estos híbridos, la cetona y la tiosemicarbazona introducidas para proveer sitios reactivos (imina, carbotiol), sirven como ojivas electrófilas y además, ya tienen reportes sobre su actividad antiplasmodium.⁴¹ Los híbridos **49** y **50** fueron preparados como en el **esquema 10**. Por reacción entre la 4,7-dicloroquinolina y exceso de aminoetanol se obtiene la hidroxilaminoquinolina **46**, seguida por O-mesilación en piridina a 0°C para dar el mesilato **47**. Por reacción con las isatinas comerciales **48** con NaH en DMF se llega a los híbridos **49**, los cuales se pueden funcionalizar con tiosemicarbazona en etanol. Las tiosemicarbazonas **50** mostraron mejores actividades contra tres cepas de *P. falciparum* y el potencial para inhibir la falcipaina-2.

Como ya se mencionó al discutir el mecanismo de acción de las 4-aminoquinolinas, la cistein-proteasa falcipaina-2 desempeña un papel clave en la hidrólisis de la hemoglobina, lo que la hace un blanco atractivo al diseñar estrategias potenciales que involucran la inhibición de enzimas importantes para la supervivencia del parásito. Para tal efecto, las 4-aminoquinolin-semicarbazonas han resultado ser excelentes inhibidores de falcipaina-2 al ser combinadas estructuralmente con bases de Mannich. En el **esquema 11** estos híbridos (**52**) se preparan a partir del *N*'-(7-cloroquinolin-4-il)-1,2-diaminoetano.⁴²

Esquema 11. Síntesis de los híbridos entre las 4-aminoquinolinas, semicarbazona y bases de Mannich.



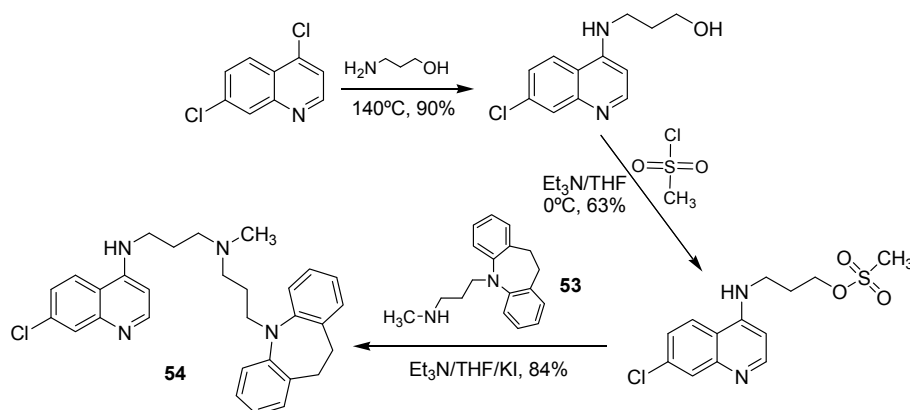
Las diaminas reaccionan con el fenilcloroformato para dar el carbamato **51**. Su condensación con exceso de hidrazina da una hidrazida, la cual, al reaccionar con las bases de Mannich fenólicas en metanol, con ácido *p*-toluensulfónico como catalizador, da las aminoquinolinsemicarbazonas **52**.

⁴¹ CHIBALE, Kelly *et al.* Design, synthesis and anti-plasmodial evaluation in vitro of new 4-aminoquinoline isatin derivatives. *En: Bioorg. Med. Chem.* Vol. 13 (2005); p.3249-3261.

⁴² CHIBALE, Kelly *et al.* Synthesis and biological evaluation of phenolic Mannich bases of benzaldehyde and (thio)semicarbazona derivatives against the cysteine protease falcipain-2 and a chloroquine resistant strain of *Plasmodium falciparum*. *En: Bioorg. Med. Chem.* Vol. 15 (2007); p.273-282.

Se ha descubierto recientemente que la resistencia en los parásitos *P. falciparum* a la cloroquina (CQ) está fuertemente asociada con mutaciones en una proteína de la membrana en la vacuola, como resultado de esta mutación se produce el transporte excesivo de CQ desde el sitio de acción en la vacuola hacia afuera de esta. La proteína es la PfCRT (*P. falciparum* chloroquine resistance transporter), o transportador de resistencia a la CQ del *P. falciparum*. Se conoce de varias estructuras moleculares, denominadas agentes de inversión (reversal agents) que inhiben la PfCRT. Se propuso que enlazar un fragmento como el de la CQ a uno de estos agentes de inversión, para bloquear la eliminación de CQ de la vacuola, podría resultar en un híbrido altamente efectivo contra la malaria (**esquema 12**).⁴³

Esquema 12. Síntesis del primer híbrido de inversión de cloroquina.



Entre los agentes de inversión sobresalen el antidepresivo imipramina, uno de los más estudiados contra la PfCRT y su derivado, la *des*-*N*-metilimipramina (**53**). Este fragmento del híbrido **54** no ocasiona detrimento en la actividad del farmacóforo cloroaminoquinolínico. De hecho, los resultados de IC₅₀ contra las sepas resistentes Dd2 y sensibles D6 son mejores que los de la CQ, un hecho remarcable que encamina a la *N'*-(7-cloroquinolin-4-il)-*N*-[3-(10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]azepin-5-il)propil]-*N*-metilpropano-1,3-diamina (**54**) como compuesto-líder.

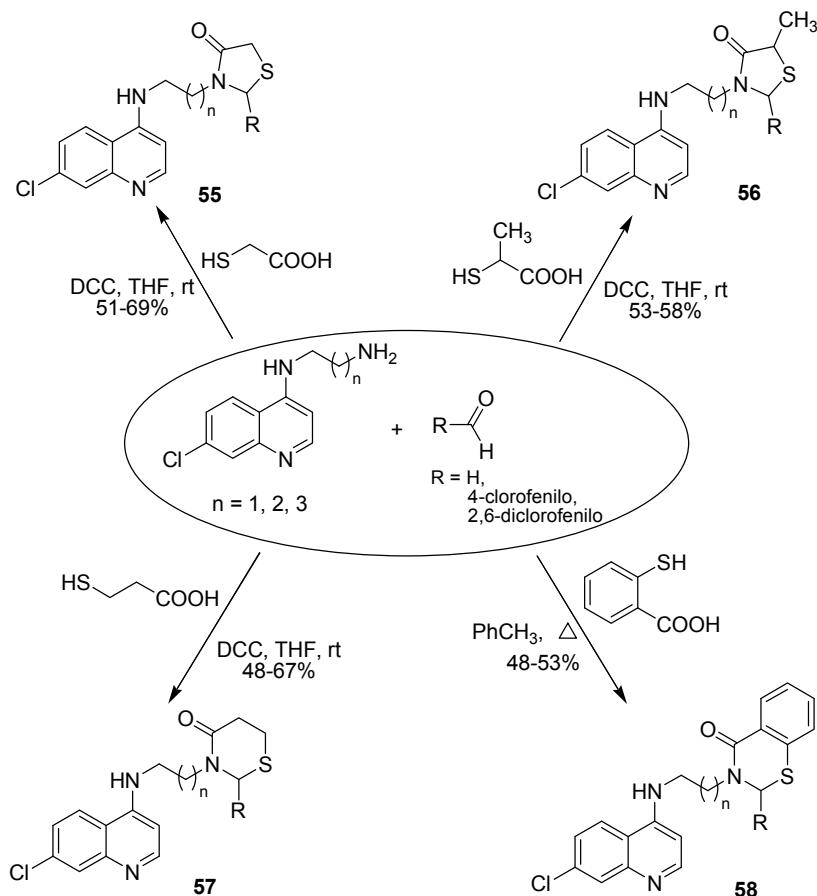
La modificación selectiva del grupo amino terminal de las diaminoquinolinas con pequeños sistemas heterocíclicos podría modular la actividad antimalárica como parte de una estrategia para el desarrollo de antimaláricos. Las 4-tiazolidinonas son andamios privilegiados biológicamente y bien tolerados por el organismo humano, por lo que es apropiado estudiar la actividad antiplasmódica de sus híbridos.

Tales compuestos se pueden preparar transformando las diaminoquinolinas al esqueleto tiazolidinónico por reacción con los aldehídos y los mercaptoácidos en presencia de un agente deshidratante e incluso con ayuda de la DCC, para acelerar la ciclación intramolecular (**esquema 13**).⁴⁴

⁴³ PEYTON, David H. *et al.* A chloroquine-like molecule designed to reverse resistance in *Plasmodium falciparum*. *En: J. Med. Chem.* Vol. 49, No. 18 (2006); p.5623-5625.

⁴⁴ KATTI, Setu B. *et al.* Synthesis and antimalarial activity of side chain modified 4-aminoquinoline derivatives. *En: J. Med. Chem.* Vol. 50, No. 2 (2007); p.394-398.

Esquema 13. Hibridación de las aminoquinolinas con pequeños sistemas heterocíclicos.



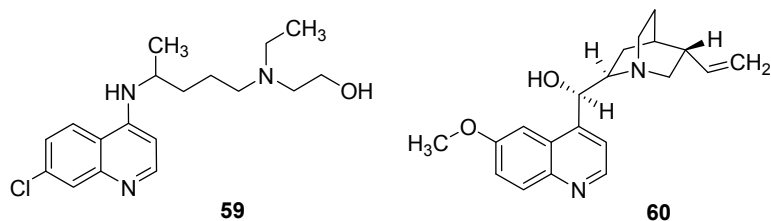
Los datos de actividad *in vitro* de estos híbridos, sean la 1,3-tiazolidin-4-onas (**55** y **56**), 1,3-tiazinan-4-ona (**57**) o la 2,3-dihidrobenc[e]-1,3-tiazin-4-ona (**58**), que poseen un nitrógeno poco básico en la cadena lateral, muestran actividad antimalárica potente y en algunos casos, los valores de IC₅₀ son comparables o mejores que el de la CQ, lo cual prueba que este tipo de modificaciones en dicho nitrógeno son muy bien toleradas para propósitos de actividad antimalárica.

1.8. Otras Actividades Biológicas de Quinolinas Relacionadas:

Algunos compuestos quinolínicos 4-sustituidos antimaláricos estimulan la diferenciación celular de las células cancerosas de seno humanas MCF-7. Entre estos antimaláricos con actividad anticancerígena se encuentran la quinina (**1**), la cloroquina (**2**) (**figura 1**), la amodiaquina (**5**), la primaquina (**7**) (**figura 3**), la hidroxiclороquina (**59**) y la quinidina (**60**) (**figura 13**) entre otros compuestos quinolínicos analizados.⁴⁵

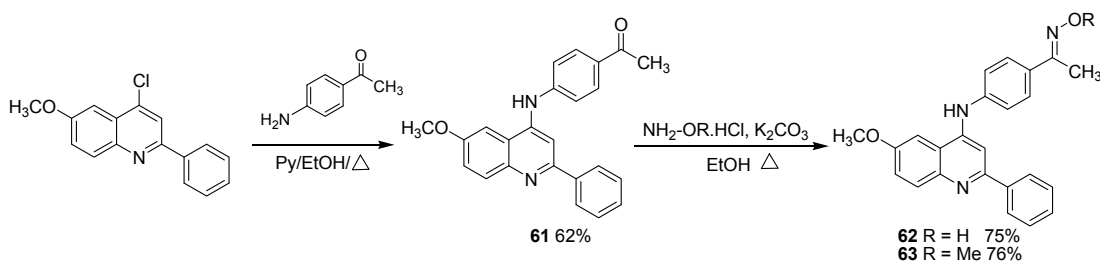
⁴⁵ STROBL, Jeannine S. *et al.* Differentiation-inducing quinolines as experimental breast cancer agents in the MCF-7 human breast cancer cell model. *En: Biochemical Pharmacology*. Vol. 68 (2004); p.1729-1738.

Figura 13. Estructuras químicas de algunos antimaláricos clásicos con propiedades anticancerígenas: hidroxicloroquina (**59**) y quinidina (**60**).



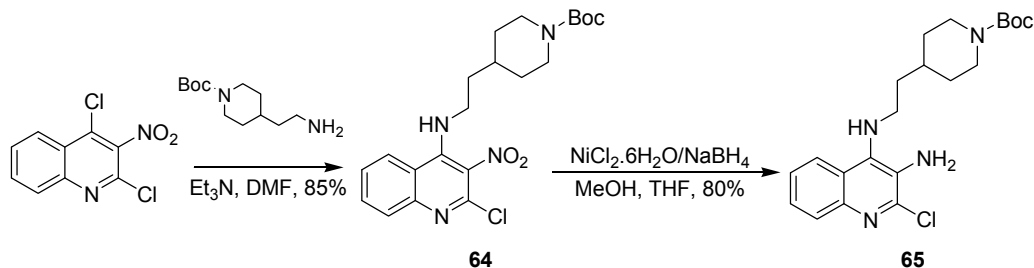
Desde luego, también se han sintetizado y analizado algunas 4-anilino-2-fenil-6-metoxiquinolinas del **esquema 14**. La 4-(4-acetilfenilamino)-6-metoxi-2-fenilquinolina (**61**), su oxima **62** y metiloxima **63** mostraron citotoxicidad significativa contra células cancerosas tales como las NCI-H226 (células de cáncer pulmonar), MDA-MB-231/ATCC (cáncer de seno) y SF-295 (cáncer del sistema nervioso central, SNC).⁴⁶

Esquema 14. Síntesis de compuestos anticancerígenos 4-anilinoquinolínicos.



Otros compuestos quinolínicos se han probado con éxito en la inducción de necrosis en células tumorales TNF- α y como precursores de moléculas más complejas con mejores actividades antitumorales (**esquema 15**).⁴⁷

Esquema 15. Aminoquinolinas que inducen la necrosis en células tumorales TNF- α .



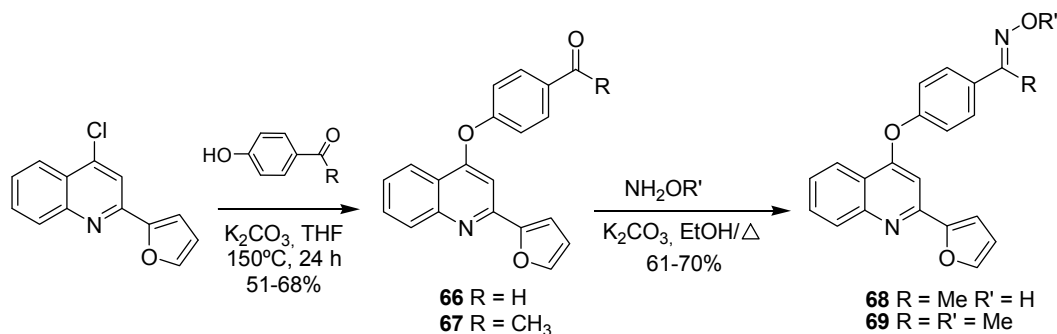
⁴⁶ TZENG, Cherrng-Chyi *et al.* Synthesis and cytotoxic evaluation of certain 4-anilino-2-phenylquinoline derivatives. *En: Eur. J. Med. Chem.* Vol. 40 (2005); p.792-797.

⁴⁷ IZUMI, Tomoyuki *et al.* 1H-Imidazol[4,5-c]quinoline derivatives as novel potent TNF- α suppressors: Synthesis and structure-activity relationship of 1-, 2- and 4-substituted 1H-imidazo[4,5-c]quinolines or 1H-imidazo[4,5-c]pyridines. *En: Bioorg. Med. Chem.* Vol. 11 (2003); p.2541-2550.

La 2,4-dicloro-3-nitroquinolina en el esquema anterior, se condensa con *N*-Boc-4-(2-aminoetil)piperidina para obtener la 4-aminoquinolina sustituida (**64**), enseguida se reduce con cloruro de níquel (II) hexahidrato y borohidruro de sodio y así se accede a la diaminoquinolina (**65**), precursor de imidazoquinolinas con potentes actividades frente a células TNF- α .

Los derivados de 2-(2-furil)-4-fenoxiquinolína (**66** y **67**) han exhibido potentes actividades contra la β -glucuronidasa, una enzima importante en el desarrollo de nuevos agentes anti-inflamatorios. Derivados quinolínicos de la misma clase (**68** y **69**) muestran ser inhibidores, de acuerdo a estudios de relación estructura-actividad, de la liberación de lisozimas. Estos resultados son interesantes porque ninguno de los derivados de las 2-(2-furil)-4-fenoxiquinolinas sintetizadas mostró citotoxicidad significativa.⁴⁸

Esquema 16. Derivados de la 2-(2-furil)-4-fenoxiquinolína, ruta de síntesis.



La preparación de los derivados 2-(2-furil)-4-fenoxiquinolínicos se realiza a partir de la 4-cloro-2-(2-furil)quinolina. Por tratamiento con 4-hidroxibenzaldehído o *p*-hidroxiacetofenona se llega a los compuestos **66** y **67**, cuya reacción con NH_2OH o NH_2OMe provee las respectivas (*E*)-oximas **68** y **69**.

Las 4-aminoquinolinas también se han incluido en estudios sobre inhibición de quinasas ciclino dependientes (CDKs) en el parásito *P. falciparum*, otro blanco para los compuestos antimaláricos potenciales, aunque sin resultados alentadores.⁴⁹

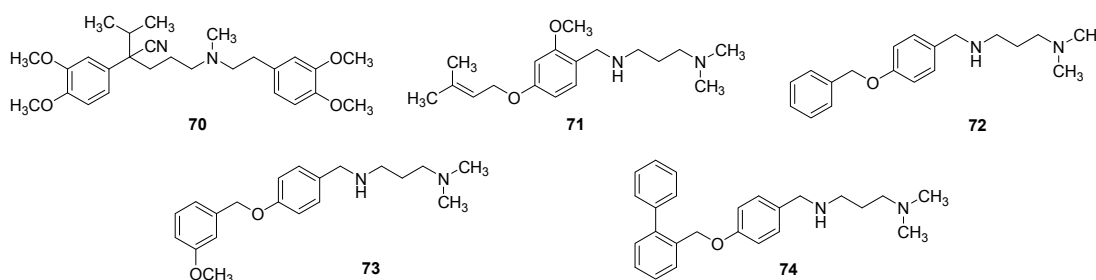
⁴⁸ TZENG, Cherg-Chyi *et al.* Synthesis, cytotoxicity, and anti-inflammatory evaluation of 2-(furan-2-yl)-4-(phenoxy)quinoline derivatives. Part 4. *En: Bioorg. Med. Chem.* Vol. 14 (2006); p.4373-4378.

⁴⁹ BHATTACHARJEE, Apurba K. *et al.* A three-dimensional in silico pharmacophore model for inhibition of *Plasmodium falciparum* cyclin-dependent kinases and discovery of different classes of novel Pfmrk specific inhibitors. *En: J. Med. Chem.* Vol. 47, No. 22 (2004); p.5418-5426.

1.9. Acción de Las Diaminas Como Agentes Moduladores en La Resistencia a La Cloroquina:

Debido a la resistencia surgida contra la cloroquina, las terapias combinadas han mostrado resultados prometedores; la combinación del bloqueador de los canales de calcio, verapamilo (**70**) (**figura 14**) con cloroquina, es capaz de sensibilizar los parásitos de la malaria a la cloroquina *in vitro*. Lo que demuestra que el verapamilo también es un agente de inversión (modulador de resistencia) como la desimipramina (**53**, y el híbrido **54**, **esquema 12**).

Figura 14. Estructuras químicas del verapamilo (**70**) y una nueva clase de diaminas (**71-74**).



Además de la interacción con el grupo hemo del núcleo 7-cloro-4-aminoquinolínico, otra importante característica estructural de la CQ es la presencia de nitrógenos quinolínicos y terminales protonables o básicos, los cuales son importantes por razones de acumulación en la vacuola y de ingestión del medicamento por parte del parásito. De acuerdo con estas observaciones, la presencia de fragmentos hidrofóbicos y protonables es importante para los moduladores de la resistencia a la cloroquina, tales fragmentos pueden ser proporcionados por las diaminas. Para probarlo, se sintetizaron algunas diaminas (**71-74**) (**figura 14**) y sus resultados de inhibición fueron, para algunas sepas, comparables a los de la CQ. Esto demuestra que una estrategia que involucre a las diaminas, que pueden emplearse como agentes de inversión o moduladores, podría dar buenos resultados al combinarse con el farmacóforo de la cloroquina.⁵⁰

1.10. Importancia Biológica de Las Aminas Biogénicas:

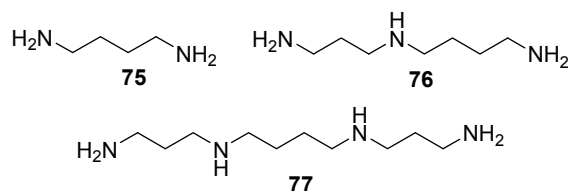
Al estudiar la biosíntesis de poliaminas en diferentes organismos se encontró que estas moléculas nitrogenadas están presentes en casi todas las células procarióticas y eucarióticas desempeñando un papel importante en el crecimiento celular. Se estableció que son cruciales para el crecimiento celular, las carcinogénesis y la neurotransmisión.⁵¹

⁵⁰ CHIBALE, Kelly; YEH, Susan y SMITH, Peter J. Dual-acting diamine antiplasmodial and chloroquine resistance modulating agents. *En:* Biochemical Pharmacology. Vol. 72, No. 2 (2006); p.156-165.

⁵¹ FRYDMAN, Benjamin *et al.* Cis-unsaturated analogues of 3,8,13,18,23-pentaazapentacosane (BE-4-4-4-4): synthesis and growth inhibitory effects on human prostate cancer cell lines. *En:* J. Med. Chem. Vol 44 (2001); p.404-417.

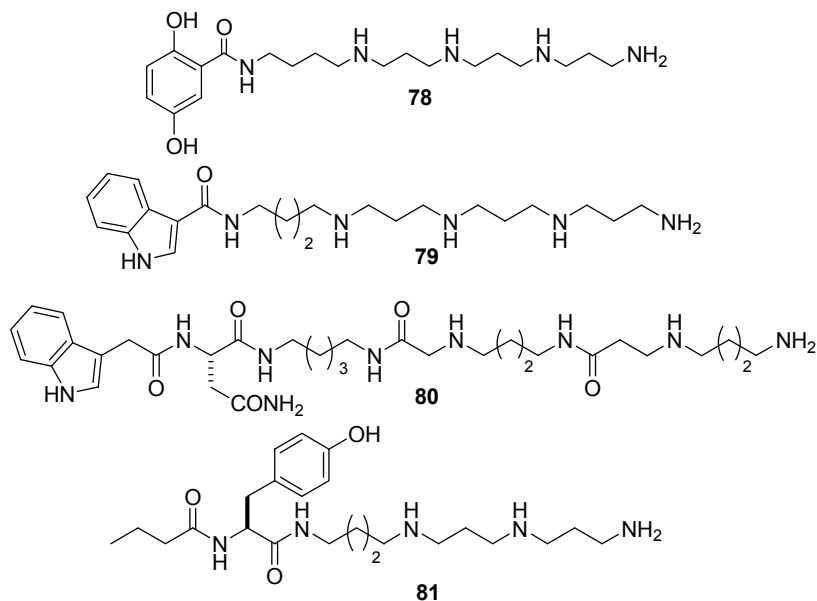
El grupo de los alcaloides de poliaminas, en su totalidad, que se encuentran en la naturaleza se pueden dividir en tres sub-clases: alcaloides de putrescina (**75**), espermidina (**76**) y espermina (**77**) (**figura 15**).⁵²

Figura 15. Estructuras de la putrescina (**75**), espermidina (**76**) y la espermina (**77**).



El metabolismo celular puede variar de una especie a otra, pero las poliaminas más importantes permanecerán invariables como putrescina, espermidina y espermina; aunque se les encuentre sustituidas o como fragmentos de moléculas más grandes; casi siempre enlazadas a ácidos carboxílicos formando amidas como las toxinas HO395 (**78**) y HO416b (**79**) de la araña *Agelenidae*, conjugadas con aminoácidos como la nefilatoxina-643 (NPTX-643) (**80**) y filantotoxina-433 (PhTX-433) (**81**) aisladas de los venenos de arañas y avispas, respectivamente (**figura 16**).⁵³

Figura 16. Poliaminas sustituidas presentes en la naturaleza.



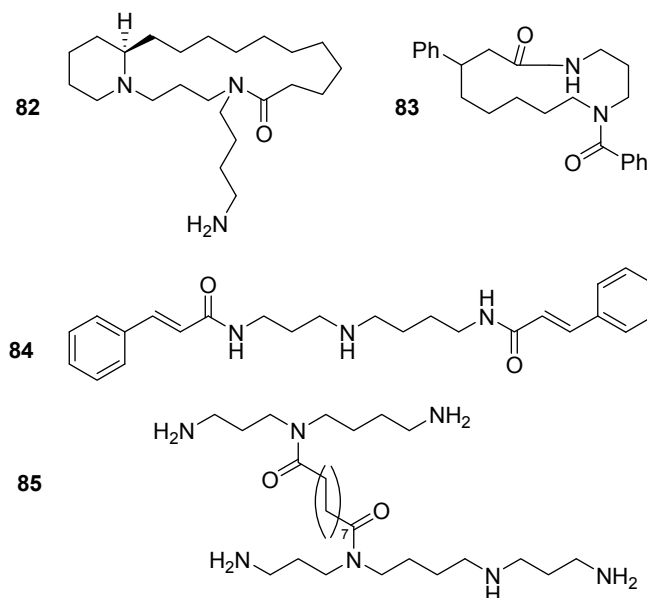
⁵² HESSE, Manfred y DETTERBECK, Richard. Synthesis and structure elucidation of open-chained putrescine-bisamides from *Aglaia* species. *En: Tetrahedron*. Vol 58 (2002); p.6887-6893.

⁵³ KARIGIANNIS, George y PAPAIOANNOU, Dionissios. Structure, biological activity and synthesis of polyamine analogues and conjugates. *En: Eur. J. Org. Chem.* (2000); p.1841-1863.

Estas acilpoliaminas tienen la habilidad de actuar como antagonistas de los receptores neuroexcitatorios de ácido glutámico, algunas también inhiben los receptores nicotínicos de acetilcolina.

Las plantas también producen putrescina y otras poliaminas ya sea en forma de alcaloides macrolactámicos en el caso de la oncinotina (**82**) o el alcaloide celacinnina (**83**) cuya estructura está formada por espermidina y una unidad de β -fenilpropionato (**figura 17**). Además de los macrociclos, las plantas también contienen una variedad de alcaloides poliamínicos lineales; de ellos el ejemplo clásico es el derivado de espermidina, meitenina (**84**) y la novedosa tenuilobina (**85**), que es el primer alcaloide poliamínico que contiene la espermina y la espermidina juntas, conjugadas a través de una larga cadena alifática.^{53,54}

Figura 17. Ejemplos representativos de macrolactamas y moléculas lineales de alcaloides espermidínicos y espermínicos.



También en la naturaleza se encuentran moléculas con fragmentos diamínicos, tal es el caso de la papuamina (**86**) (**figura 18**), una diamina cíclica aislada de la esponja del género *Haliclona* que presenta actividad antifúngica y antibacteriana,⁵⁵ sirve como un arma defensiva contra los depredadores de estas esponjas.⁵⁶ Se han sintetizado otros productos naturales con cierta similitud, como el macrociclo de naturaleza polipeptídica nombrado Astin G (**87**) (**figura 18**) que presenta actividad antitumoral.⁵⁷

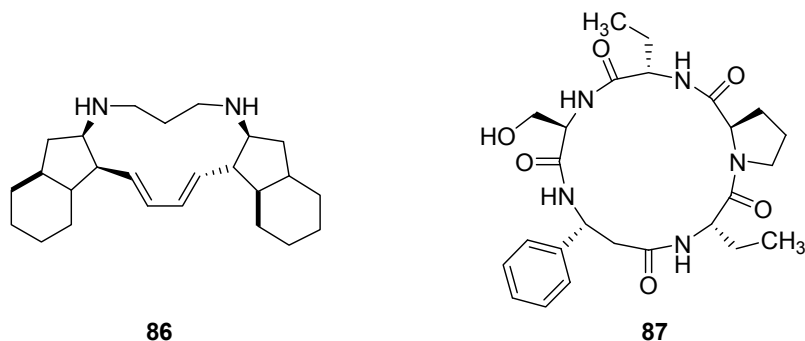
⁵⁴ LEE, Geun Taek. KIM, Woo Jeung y CHO, Young Dong. Polyamine synthesis in plants. Purification and properties of amidinotransferase from soybean (*Glycine max*) axes. *En: Phytochemistry*. Vol 61 (2002); p.781-789.

⁵⁵ BAKER, Bill. SCHEUER, Paul y SCHOOLERY, James. Papuamina, an antifungal pentacyclic alkaloid from a marine sponge, *haliclona* sp. *En: J. Am. Chem. Soc.* Vol 110 (1988); p.965-966.

⁵⁶ KOUZNETSOV, Vladimir. *En: Defensa química en la naturaleza*. UIS, Bucaramanga (1998); p.78.

⁵⁷ SHUMACHER, Kelly K. *et al.* First total synthesis of Astin G. *En: Tetrahedron Letters*, Vol. 40 (1999); p.455-458.

Figura 18. (-)-Halicondiamina (**86**) y astin G (**87**). Estructuras azamacrocíclicas de sustancias bioactivas aisladas de la naturaleza.



1.11. Aspectos Sintéticos de Las Diaminas y Poliaminas:

La rápida división celular requiere grandes cantidades de poliaminas, éstas pueden ser internamente biosintetizadas y también importadas de fuentes externas para compensar las limitaciones de bioproducción.^{58,59} Tales compuestos deben disponer de las mejores características de lipofilicidad solubilidad en agua, para lo cual son más apropiadas las aminas con cadenas alifáticas cíclicas.

Un gran número de lípidos catiónicos ya se han descrito en la literatura y en muchos casos están funcionalizados con aminas y poliaminas; de ahí la importancia y utilidad de la reacción de aminación reductiva entre los aldehídos (cetonas) y las diaminas.⁶⁰

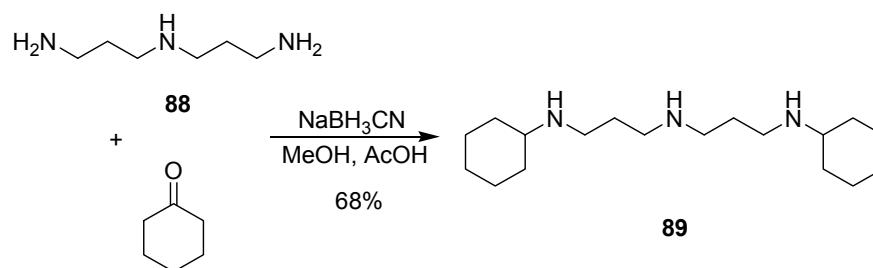
La dipropilentriamina (**88**), así como cualquier poliamina alifática reaccionan con cetonas cíclicas, por ejemplo ciclohexanona o también aldehídos heteroaromáticos para dar las triaminas dialquiladas del tipo **89** con rendimientos entre el 65 y el 96% (**esquema 17**).

⁵⁸ CHAOJIE, Wang *et al.* Synthesis and biological evaluation of *N*1-(anthracen-9-ylmethyl)triamines as molecular recognition elements for the polyamine transporter. *En: J. Med. Chem.* Vol 46 (2003); p.2663-2671.

⁵⁹ CHAOJIE, Wang *et al.* Molecular requirements for targeting the polyamine transport system. Synthesis and biological evaluation of polyamine-anthracene conjugates. *En: J. Med. Chem.* Vol 46 (2003); p.2672-2682.

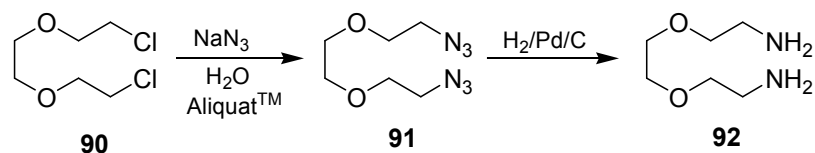
⁶⁰ LEHN, Jean-Marie *et al.* Transport of the highly charged *myo*-inositol hexakisphosphate molecule across the red blood cell membrane: a phase transfer and biological study. *En: Bioorg. Med. Chem.* Vol 10, (2002); p.2825-2834.

Esquema 17. Policicloalquilamina obtenida por aminación reductiva.



Se puede acceder a las aminas bifuncionales a partir de compuestos clorados como en el caso del 1,8-dicloro-3,6-dioxaoctano (**90**), que se convierte en la correspondiente azida (**91**) por catálisis de transferencia de fase. Su posterior hidrogenólisis en presencia de paladio sobre carbono da lugar a la formación de la diamina (**92**) (**esquema 18**).⁶¹ Este es un procedimiento que da mejores resultados que los obtenidos al usar grupos salientes tosilo.

Esquema 18. Síntesis de 8-amino-3,6-dioxaoctilamina a partir de 1,8-dicloro-3,6-dioxaoctano.

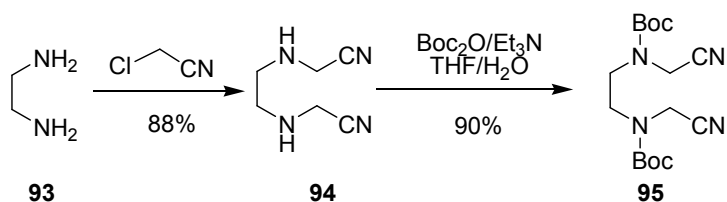


Las diaminas simples como la etilendiamina (**93**) (sustrato inicial en el presente trabajo) se pueden alquilar con exceso de cloroacetnitrilo para dar la etilendiamina *bis*-cianometilsustituída (**94**), una amina secundaria que puede ser acilada (Boc₂O, THF), lo que conduce a la amina terciaria (**95**) (**esquema 19**).⁶² Posteriormente se puede llevar a cabo la hidrogenación del compuesto **95** y luego su desprotección en una mezcla de metanol y HCl con tan solo agitación. Entre los grupos protectores más populares para las aminas se encuentran el *terc*-butiloxicarbonilo (Boc) y el grupo bencilo (Bn).

⁶¹ LINK, Andreas *et al.* Anti-malarial activity of *N*⁶-substituted adenosine derivatives. Part 1. *En:* Bioorg. Med. Chem. Vol 10 (2002); p.769-777.

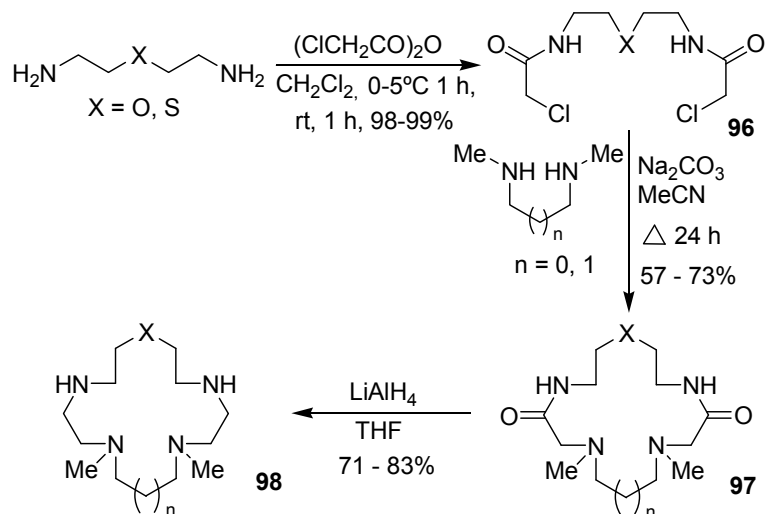
⁶² SPICER, Julie A. *et al.* Synthesis and evaluation of unsymmetrical bis(arylcarboxamides) designed as topoisomerase-targeted anticancer drugs. *En:* Bioorg. Med. Chem. Vol 10 (2002); p.19-29.

Esquema 19. Alquilación y protección de diaminas.



En general, para permitir la funcionalización de las poliaminas, se preparan sus *bis*-cloro acetamidas. Ellas se sintetizan por la acilación de las respectivas diaminas con cloruro de cloroacetilo o con anhídrido cloroacético. Una vez formada la *bis*-cloroacetamida (**96**), la molécula se convierte en un blanco fácil para llevar a cabo una reacción de ciclación como la mostrada en el **esquema 20**, en donde se emplea una diamina secundaria, en acetonitrilo y en presencia de una base, para formar diamidas macrocíclicas (**97**). A su vez, las diamidas se pueden reducir para llegar a los tetraazamacrociclos (**98**). Los rendimientos de los macrociclos obtenidos son bastante buenos y las ciclaciones se llevan a cabo sin utilizar técnicas de alta dilución y a temperatura ambiente. La reducción también da buenos rendimientos y se puede hacer con el hidruro de litio y aluminio o con diborano en THF. La reducción con diborano resulta en la formación de un complejo de borano el cual requiere procedimientos de trabajo muy complejos.⁶³

Esquema 20. Cloroacetilación y ciclación intermolecular de poliaminas.

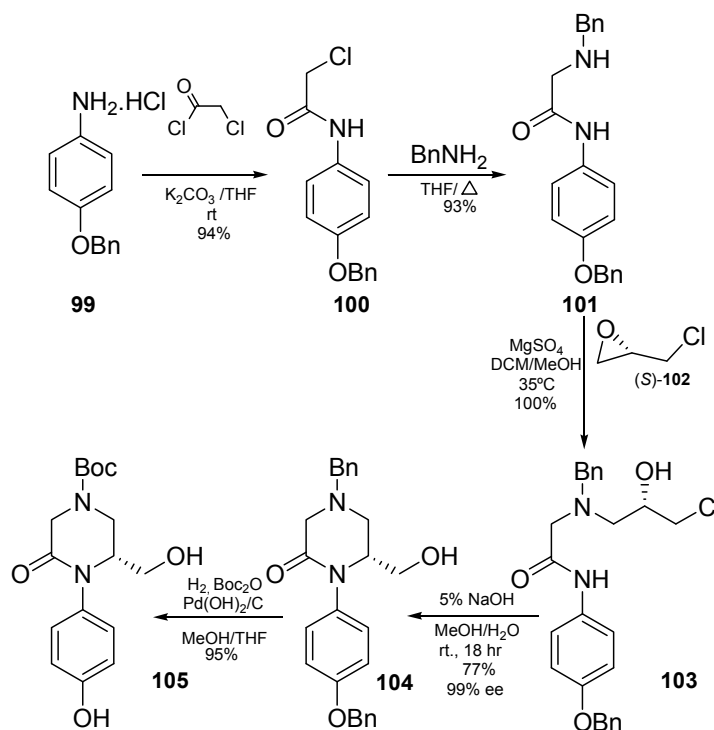


⁶³ BRADSHAW, Jerald *et al.* New tetraazacrown ethers containing two pyridine, quinoline, 8-hydroxyquinoline, or 8-aminoquinoline sidearms. *En: J. Org. Chem.* Vol 64 (1999); p.3162-3170.

Con certeza se puede afirmar que las piperazinas son de los compuestos con fragmentos diamínicos más estudiados y con mayor número de síntesis reportadas en la literatura especializada. Se encuentran métodos para prepararlas en el laboratorio y también muchas formas de transformar las que están disponibles en el mercado.⁶⁴ Las piperazinas también se diseñan con fragmentos poliamínicos con el fin de incrementar la lipofilicidad. Entre estos derivados poliamínicos, algunos han mostrado efecto neuroprotector en algunos modelos de isquemia global, después de su administración.⁶⁵

La síntesis de piperazinonas a partir de anilinas involucra gran destreza en química orgánica: Inicia con la acilación de la 4-benciloxianilina (**99**) con cloruro de cloroacetilo para proveer la cloroacetamida (**100**). Ésta, alquila a la bencilamina para generar la amina secundaria (**101**). La condensación de esta amina con (*S*)-epiclorohidrina (**102**) en presencia de MgSO₄ da la clorohidrina (**103**). La exposición prolongada de esta última en NaOH acuoso a temperatura ambiente lleva a la cetopiperazina ciclada (**104**) cuya hidrogenación en presencia de Boc₂O lleva a la fácil formación del producto (**105**) en un excelente rendimiento (**esquema 21**).⁶⁶

Esquema 21. Síntesis de derivados de piperazina.



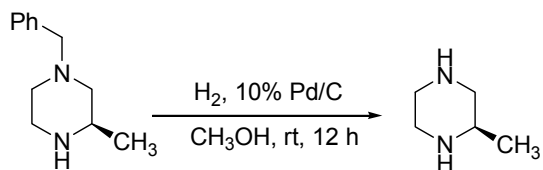
⁶⁴ BOTTA, Mauricio *et al.* Synthesis and biological activity of new 1,4-benzodioxan-arylpiperazine derivatives. Further validation of a pharmacophore model for α_1 -adrenoceptor antagonists. *En: Bioorg. Med. Chem.* Vol 10 (2002); p.361-369.

⁶⁵ YONEDA, Yoshiyuki *et al.* Discovery of diaminobutano derivatives as Ca²⁺- permeable AMPA receptor antagonists. *En: Bioorg. Med. Chem.* Vol 10 (2002); p.1347-1359.

⁶⁶ POWELL, Noel *et al.* Practical synthesis of 1-aryl-6-(hidroxymethyl)-2-ketopiperazines via a 6-*exo* amide-epoxide cyclization. *En: Organic Letters*, Vol 6, No 22 (2004); p.4069-4072.

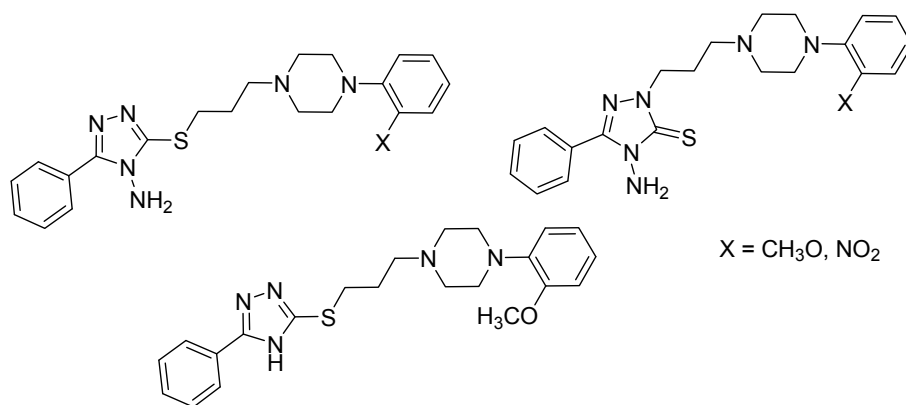
Por último, hace falta mencionar que las reacciones de desbencilación se llevan a cabo fácilmente para las aminas, incluyendo las piperazinas, como se ve en el **esquema 22**, en condiciones simples.⁶⁷

Esquema 22. Desbencilación de aminas o piperazinas.



Algunos derivados de difenilpiperazinas muestran altas afinidades de enlace por el transporte de dopamina (receptores dopaminérgicos) en membranas de ratones lo cual indica que estos derivados son potentes inhibidores de dopamina en el SNC y pueden probar efectividad en el tratamiento de algunos desordenes como enfermedad de Parkinson, relacionada con problemas de dopamina o transporte de dopamina.⁶⁸ Los receptores serotoninicos también muestran alta afinidad por los derivados de las piperazinas mencionados antes.⁶⁹ Sus estructuras aparecen en la **figura 19**.

Figura 19. Estructuras de derivados piperazínicos con afinidad por los receptores serotoninicos.



A partir de la etilendiamina (**93**) se pueden alcanzar heterociclos como las piperazinas. La preparación del compuesto (**106**) se logra por monoprotección de la etilendiamina utilizando

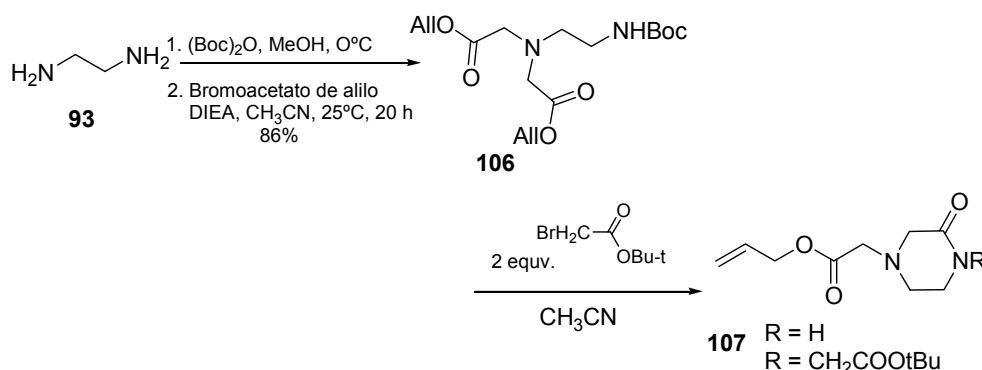
⁶⁷ YU Guang *et al.* A novel and facile method to synthesize (R)- and (S)-2-methylpiperazine. *En: Synth. Comm.* Vol 34 (2004); 4111-4113.

⁶⁸ KIMURA, Makoto *et al.* Antioxidative activities of novel diphenylalkyl piperazine derivatives with high affinities for the dopamine transporter. *En: Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol 14 (2004); p.4287-4290.

⁶⁹ RUSSO, Filippo *et al.* [1,2,4]Triazole derivatives as 5-HT_{1A} serotonin receptor ligands. *En: Bioorg. Med. Chem.* Vol 10 (2002); p.313-323.

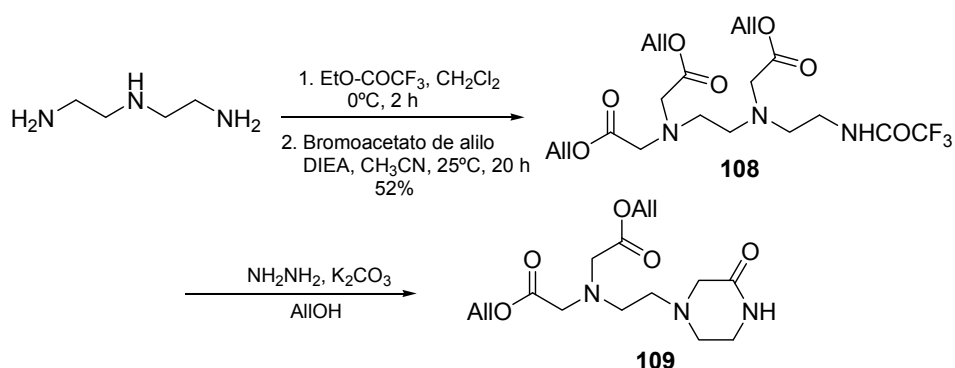
(Boc)₂O, seguido por *bis*-alquilación del grupo amino residual con bromoacetato de alilo con rendimiento del 86%. Al utilizar acetonitrilo como disolvente con dos equivalentes de bromoacetato de *tert*-butilo se aislaron los compuestos (**107**) en 20 y 50%, respectivamente (**esquema 23**).

Esquema 23. Transformaciones químicas de diaminas.



Las reacciones consecutivas de trifluoroacetilación y trialquilación de la dietilentriamina generan la amida (**108**). Como se esperaría, la desprotección del grupo trifluoroacetilo se realiza usando condiciones básicas como hidracina y carbonato de potasio en alcohol alílico. La reacción de ciclación ocurre para dar la piperazinona (**109**),⁷⁰ (**esquema 24**).

Esquema 24. Síntesis de piperazinonas a partir de poliaminas.



En la búsqueda de nuevos y más efectivos peptidomiméticos se ha empleado la táctica de síntesis de péptidos con sistemas anulares que actúan como centros conformacionalmente restringidos. Se han planteado diversas aproximaciones para introducir una estructura macrocíclica en una cadena peptídica. Las estrategias más comunes son las uniones de

⁷⁰ WOOK LEE, Jae; LU, June y FUCHS, P. L. Synthesis and evaluation of taxol-folic acid conjugates as targeted antineoplastics. *En*: Bioorg. Med. Chem. Vol 10 (2002); p.2397-2414.

cabeza-a-cola (head-to-tail),⁷¹ residuo-a-residuo (residue-to-residue),⁷² y la ciclación residuo-a-esqueleto (residue-to-backbone cyclization),⁷³ las cuales emplean aminoácidos naturales que también se pueden encontrar en fase sólida.

La selectividad del sistema de transporte de poliaminas no se restringe solo a las poliaminas naturales. De hecho, el sistema de incorporación de poliaminas tiene poca severidad hacia las características estructurales, por lo tanto, este sistema permite la ingestión de una gran variedad de derivados poliamínicos sintéticos.⁷⁴

Para finalizar se puede comentar que cada sección del rubro "Estado del Arte" tiene su propio material (bio)químico abundante. Aquí se intentó dar una visión general y amplia de la importancia de los compuestos seleccionados en este trabajo y de las propiedades químicas que pueden ser útiles en nuestra investigación.

⁷¹ HRUBY, V. J.; AL-OBEIDI, F. y KAZMIERSKI, W. En: Biochem J. Vol 268 (1990); p.249. Citado por: TADDEI, Mauricio *et al.* Solid-phase synthesis of conformationally constrained peptidomimetics based on a 3,6-disubstituted-1,4-diazepan-2,5-dione core. En: J. Org. Chem. Vol 68 (2003); p.7893-7895.

⁷² LOYD-WILLIAMS, P.; GIRALT, E. y ALBERICIO, F. En: Tetrahedron, Vol 49 (1993); p.11065. Citado por: TADDEI, Mauricio *et al.* Solid-phase synthesis of conformationally constrained peptidomimetics based on a 3,6-disubstituted-1,4-diazepan-2,5-dione core. En: J. Org. Chem. Vol 68 (2003); p.7893-7895.

⁷³ REICHWEIN, J. F. y LISKAMP, R. M. En: Eur. J. Org. Chem. (2000); p.2335. Citado por: TADDEI, Mauricio *et al.* Solid-phase synthesis of conformationally constrained peptidomimetics based on a 3,6-disubstituted-1,4-diazepan-2,5-dione core. En: J. Org. Chem. Vol 68 (2003); p.7893-7895.

⁷⁴ DELCROS, Jean-Guy *et al.* Effect of spermine conjugation on the cytotoxicity and cellular transport of acridine. En: J. Med. Chem. Vol 45 (2002); p.5098-5111.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El paludismo es una enfermedad que puede causar la muerte en pocas horas, tan prevalente que en algunas zonas prácticamente todos los niños la han padecido durante el primer año de vida. Según La Organización Mundial de La Salud (OMS), en su reporte sobre la malaria en el mundo 2005, el paludismo es la causa de muerte de más de un millón de personas anualmente y constituye un riesgo para 3.200 millones de personas que viven en 107 países y territorios. Los niños menores de 5 años representan, con mucho, la mayor parte de las defunciones. El 14% de la población de las Américas vive en situación de riesgo, pero la parte de defunciones de esta región en el total mundial es mínima. Colombia es uno de los países de alta incidencia del *P. falciparum*, con 160.000 casos reportados en 2003.⁷⁵

En la naturaleza se encuentran cantidades inimaginables de alcaloides de diversas estructuras heterocíclicas y alicíclicas con vastos potenciales de bioactividad aún no aprovechados. En el afán por descubrir estas nuevas propiedades y mejorar las de los fármacos actuales y debido a que sería un trabajo interminable el descubrir todos los compuestos que guarda en sus organismos la naturaleza, se ha optado por imitar las estructuras que se han podido extraer de ella, teniendo en cuenta que gran parte de su potencial yace en los grupos funcionales de sus moléculas (tal es el caso del farmacóforo de la cloroquina) de la forma en que están dispuestos entre sí y de su estereoquímica.

Desarrollando rutas simples de obtención de nuevas moléculas de bajo peso molecular con el potencial biológico, nuestro laboratorio trata de hacer un aporte en la búsqueda de los compuestos antiparasitarios. La malaria provocada por el protozoo *Plasmodium falciparum* sigue siendo un problema global de salud humana, sobre todo, en los países de África, Asia y América Latina. La resistencia de este parásito frente a los fármacos antimaláricos actuales obliga a identificar nuevos compuestos alternativos y a diseñar los inhibidores duales (fármacos dobles) o híbridos, que podrían inhibir la formación de la hemozoina y otra diferente diana de este protozoo.⁷⁶

Las propiedades de las di(poli)aminas que ya se han descrito junto con su presencia cada vez más abundante en los fármacos introducidos como fragmentos diamínicos y poliamínicos, hablan de la importancia que tienen estas moléculas alifáticas como compuestos de partida en las rutas que se desarrollan en este trabajo.

⁷⁵ WORLD MALARIA REPORT 2005. En: <http://rbm.who.int/wmr2005/>-Marzo de 2007.

⁷⁶ KATTI, Setu *et al.* Design and synthesis of new antimalarial agents from 4-aminoquinoline. En: Bioorg. Med. Chem. Vol 13 (2005); p.2157-2165.

Teniendo presente lo inmediatamente anterior y nuestra hipótesis de trabajo:

El empleo de pequeñas moléculas diaminónicas como precursores nitrogenados y la utilización de reacciones sencillas intramoleculares nos permite crear un abanico de nuevos compuestos entre diaminas disustituidas e híbridos de la cloroquina que incorporan los aldehídos y fenoles naturales de plantas aromáticas, todos, compuestos con potencial bioactividad.

Se desarrolló nuestro plan sintético con varios objetivos descritos en la siguiente sección.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General:

Desarrollar el diseño molecular de nuevos heterociclos, incluidos los compuestos híbridos de la cloroquina, basado en la reactividad química de las alcanodiaminas, con el propósito de estudiar sus propiedades químicas y biológicas.

3.2. Objetivos Específicos:

- Sintetizar las diaminas secundarias N,N'-diarilmetilsustituidas entre las diaminas primarias precursoras y los aldehídos de la vainilla.
- Construir los nuevos híbridos moleculares basados en la estructura principal de la cloroquina y el anillo tiazolidinónico sustituido con fragmentos vainillínicos.
- Preparar quinolinas 4-sustituidas con fragmentos fenólicos provenientes del eugenol e *isoeugenol*.
- Preparar muestras representativas de los compuestos sintetizados para bioensayos y establecer, de acuerdo a la estructura: diaminas, híbridos de la cloroquina, quinolinas 4-fenolsustituidas; cuáles son las estructuras y cuáles los mejores sustituyentes para generar la bioactividad y para superar la resistencia de los *P. falciparum*.

4. PARTE EXPERIMENTAL

El seguimiento de las reacciones se realizó por cromatografía de capa fina (CCF) sobre cromatoplasmas de Silufol UV₂₅₄ de 0,25 mm de grosor. Las placas cromatográficas de capa fina se revelaron en una cámara UV-VIS marca CAMAG 366 nm y 254 nm.

La separación y purificación de algunos de los compuestos finales se llevó a cabo por cromatografía en columna sobre gel de sílice 60, (0,063-0,200 mm). Como eluyente se utilizaron mezclas de éter de petróleo-acetato de etilo y acetato de etilo-metanol aumentando gradualmente la polaridad.

La elucidación estructural de los compuestos sintetizados se llevó a cabo con ayuda de métodos instrumentales. Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron del espectrofotómetro NICOLET AVATAR 360 FT-IR E.S.P. y del espectrofotómetro infrALUM sobre pastillas de KBr.

Los espectros de masas se tomaron en un cromatógrafo de gases HP 5890 A Serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972, impacto de electrones (70 eV). Se empleó una columna HP-5MS de 30 m x 0.25 mm x 0.25 μ m, nitrógeno a 85 Kpa como gas de arrastre, con válvula *split*.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ¹H y ¹³C se registraron en un espectrómetro BRUKER AM-400. Se utilizó como disolvente cloroformo deuterado (CDCl₃) y dimetilsulfoxido deuterado (DMSO-d₆) usando como referencia interna tetrametilsilano (TMS).

Los puntos de fusión (no corregidos) se determinaron en un fusiómetro FISHER-JOHNS. Los reactivos y disolventes empleados en las diferentes síntesis fueron de grado para síntesis marcas ALDRICH, MERCK y J. T. BAKER. En algunos casos se utilizó como medio de separación la destilación a presión reducida, asistida por una bomba de vacío marca VACUUBRAND M4.

4.1. OBTENCIÓN DE LAS DIIMINAS (1-9):

Esquema 25. Síntesis de las diiminas con fragmentos vainillínicos.

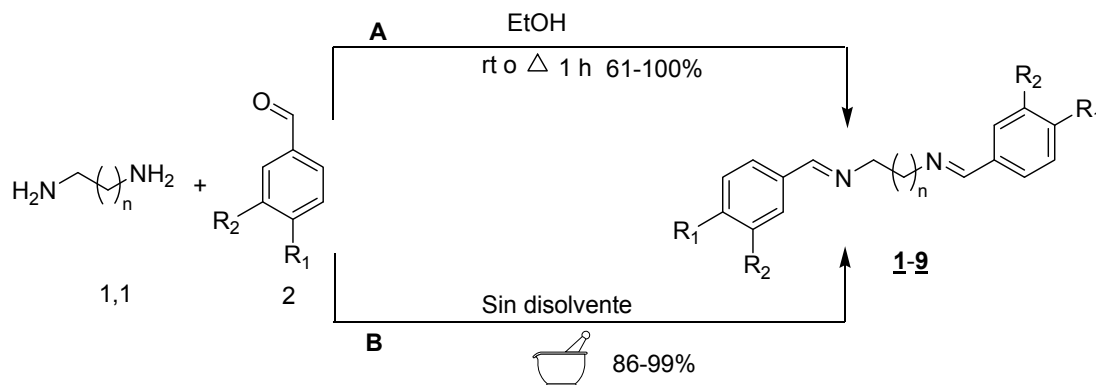


Tabla 1. Sustituciones en las diiminas **1-9**.

Comp.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
n	1	2	3	1	2	3	1	2	3
R₁	OH	OH	OH	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H
R₂	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OH	OH	OH	H	H	H

4.1.1. Metodología A (Esquema 25):

En un balón de fondo redondo de 50 mL, acoplado a un condensador Liebig y una trampa de cloruro de calcio, se depositan 15-20 mL de etanol, la diamina y el aldehído en relación molar 1,1 a 2. La masa reaccionante se deja en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora para el caso de $n = 1, 3$ y en reflujo por 1 hora con un desecante para el caso $n = 2$. Se filtra el sólido formado, éste se puede recrystalizar o utilizar sin purificar para el paso siguiente, la reducción.

4.1.1.1. *N,N'*-Bis-(4-hidroxi-3-metoxifenilmetil)etano-1,2-diamina (1**).** En 12 mL de etanol anhidro, con agitación, se disuelven 2,53 g (16,64 mmoles) de vainillina junto con 0,55 mL (0,5 g, 8,32 mmoles) de etilendiamina. Tras la adición de la diamina la temperatura de la masa de reacción aumenta, formándose un precipitado amarillo, por lo que es necesario disminuirla con un baño de hielo. Una vez se alcanza la temperatura ambiente se mantiene en agitación durante 4 h hasta que el precipitado adquiere coloración blanca. Se filtra en un capafiltrante y se lava con 20 mL de éter de petróleo. Finalmente se seca y se obtienen 2,40 g de diimina **1** (7,31 mmoles, 88%) como un sólido blanco. Pf. 227-229°C. C₁₈H₂₀N₂O₄ (Pm 328,36 g/mol). IR (KBr): 3450, 2956, 2830, 1659, 1595, 1519, 1338, 1200, 1025 cm⁻¹. **CG-EM** (70 eV): t_R = 30,45 min, m/z M⁺ 328 (1), 179 (100), 164 (41), 151 (66), 137 (62), 122 (16), 104 (19), 94 (10), 77 (9).

4.1.1.2. *N,N'*-Bis-(4-hidroxi-3-metoxifenilmetileno)propano-1,3-diamina (2). En 12 mL de etanol anhidro, con agitación, se disuelven 2,05 g (13,49 mmoles) de vainillina junto con 0,56 mL (0,5 g, 6,74 mmoles) de 1,3-propanodiamina. Tras la adición de la diamina la masa de reacción adquiere una coloración amarilla sin formación de precipitado. Se deja con agitación y en reflujo con tamiz molecular de 4 Å por 1 hora. Se detiene la reacción, se filtra el tamiz, se concentra el filtrado y el sólido remanente se lava en un capafiltrante con éter de petróleo. Finalmente se seca y se obtiene 1,41 g de diimina **2** (4,11 mmoles, 61%) como un sólido rojo. Pf. 90-91°C. $C_{19}H_{22}N_2O_4$ (Pm 342,39 g/mol). IR (KBr): 3380, 2930, 2851, 1672, 1590, 1513, 1269, 1157, 1029 cm^{-1} . CG-EM (70 eV): $t_R = 33,48$ min, m/z M^+ 342 (2), 193 (38), 178 (65), 164 (100), 150 (26), 137 (21), 118 (8), 108 (6), 91 (8).

4.1.1.3. *N,N'*-Bis-(4-hidroxi-3-metoxifenilmetileno)butano-1,4-diamina (3). En 12 mL de etanol anhidro, con agitación, se disuelven 1,73 g (11,34 mmoles) de vainillina junto con 0,57 mL (0,5 g, 5,67 mmoles) de 1,4-butanodiamina. Tras la adición de la diamina la temperatura de la masa de reacción aumenta, la masa de reacción adquiere color amarillo, por lo que es necesario disminuirla con un baño de hielo. Tras alcanzar la temperatura ambiente y luego de 30 minutos en agitación, se forma el precipitado amarillo, por lo que se deja un par de horas más en agitación. Se filtra el sólido amarillento en un capafiltrante y se lava con 25 mL de éter de petróleo. Finalmente se seca y se obtienen 2,0 g de diimina **3** (5,61 mmoles, 99%) como un sólido amarillo. Pf. 152-153°C. $C_{20}H_{24}N_2O_4$ (Pm 356,42 g/mol). IR (KBr): 3400, 2946, 2834, 1666, 1593, 1512, 1338, 1134, 1029 cm^{-1} .

4.1.1.4. *N,N'*-Bis-(3-hidroxi-4-metoxifenilmetileno)etano-1,2-diamina (4). En 12 mL de etanol anhidro, con agitación, se disuelven 2,53 g (16,64 mmoles) de *iso*-vainillina (se disuelve a 35°C) junto con 0,55 mL (0,5 g, 8,32 mmoles) de etilendiamina (la masa de reacción debe estar a temperatura ambiente). Tras la adición de la diamina la temperatura de la masa de reacción aumenta, formándose un precipitado blanco en la disolución amarilla. Una vez se alcanza la temperatura ambiente se mantiene en agitación durante 4 h hasta que la reacción se completa. Se filtra en un capafiltrante y se lava con 30 mL de éter de petróleo. Finalmente se seca y se obtienen 2,66 g de diimina **4** (8,10 mmoles, 98%) como un sólido blanco. Pf. 212-213°C. $C_{18}H_{20}N_2O_4$ (Pm 328,36 g/mol). IR (KBr): 3493, 2934, 2852, 1647, 1582, 1515, 1285, 1128, 1027 cm^{-1} . CG-EM (70 eV): $t_R = 34,58$ min, m/z M^+ 328 (<1), 179 (90), 164 (19), 151 (100), 137 (68), 122 (12), 104(12), 94 (10), 77 (7).

4.1.1.5. *N,N'*-Bis-(3-hidroxi-4-metoxifenilmetileno)propano-1,3-diamina (5). En 12 mL de etanol anhidro, con agitación, se disuelven 2,05 g (13,49 mmoles) de *iso*-vainillina (se disuelve a 35°C) junto con 0,56 mL (0,5 g, 6,74 mmoles) de 1,3-propanodiamina (la masa de reacción debe estar a temperatura ambiente). Tras la adición de la diamina la masa de reacción adquiere una coloración amarilla sin formación de precipitado. Se deja con agitación y en reflujo con tamiz molecular de 4 Å por 1 hora. Se detiene la reacción, se filtra el tamiz, se concentra el filtrado y el sólido remanente se lava en un capafiltrante con éter de petróleo. Finalmente se seca y se obtiene 1,84 g de diimina **5** (5,37 mmoles, 80%) como un sólido blanco. Pf. 145-146°C. $C_{19}H_{22}N_2O_4$ (Pm 342,39 g/mol). IR (KBr): 3512, 2940, 2841, 1640, 1604, 1509, 1270, 1192, 1036 cm^{-1} . CG-EM (70 eV): $t_R = 38,85$ min, m/z M^+ 342 (1), 193 (31), 178 (50), 164 (100), 150 (15), 137 (24), 118 (7), 108 (4), 91 (5).

4.1.1.6. *N,N'*-Bis-(3-hidroxi-4-metoxifenilmetileno)butano-1,4-diamina (6). En 12 mL de etanol anhidro, con agitación, se disuelven 1,73 g (11,34 mmoles) de *iso*-vainillina (se disuelve a 35°C) junto con 0,57 mL (0,5 g, 5,67 mmoles) de 1,4-butanodiamina (la masa de reacción debe estar a temperatura ambiente). Tras la adición de la diamina la temperatura de la masa

de reacción aumenta, la masa de reacción adquiere color amarillo, por lo que es necesario disminuirla con un baño de hielo. Tras alcanzar la temperatura ambiente y luego de 30 minutos en agitación, se forma el precipitado amarillo, por lo que se deja un par de horas más en agitación. Se filtra el sólido amarillento en un capafiltrante y se lava con 25 mL de éter de petróleo. Finalmente se seca y se obtienen 2,0 g de diimina **6** (5,61 mmoles, 99%) como un sólido amarillo. Pf. 176-177°C. $C_{20}H_{24}N_2O_4$ (Pm 356,42 g/mol). IR (KBr): 3086, 2939, 2839, 1651, 1589, 1535, 1254, 1141, 1030 cm^{-1} . CG-EM (70 eV): $t_R = 44,39$ min, m/z M^+ 356 (<1), 205 (100), 190 (16), 178 (14), 165 (8), 150 (28), 137 (26), 122 (7), 104 (5).

4.1.1.7. *N,N'*-Bis-(fenilmetil)etano-1,2-diamina (7). En 25 mL de etanol anhidro, con agitación, se disuelven 3,33 mL (3,50 g, 33,00 mmoles) de benzaldehído junto con 1,11 mL (1,00 g, 16,64 mmoles) de etilendiamina dejándolos en reflujo por 7 horas. Luego de evaporar el etanol hasta sequedad se obtienen 3,90 g (16,50 mmoles, 100%) de la diimina **7** como un sólido amarillento. Pf. 37-39°C. $C_{16}H_{16}N_2$ (Pm 236,31 g/mol). IR (KBr): 2930, 2847, 1643, 1579, 1448, 1016, 752 cm^{-1} . CG-EM (70 eV): $t_R = 25,05$ min, m/z M^+ 236 (<1), 133 (73), 118 (30), 104 (64), 91 (100), 77 (14), 65 (16).

4.1.1.8. *N,N'*-Bis-(fenilmetil)propano-1,3-diamina (8). En 25 mL de etanol anhidro y tamiz molecular de 4 Å, con agitación, se disuelven 0,68 mL (0,72 g, 6,74 mmoles) de benzaldehído junto con 0,31 mL (0,27 g, 3,71 mmoles) de 1,3-propanodiamina dejándolos en reflujo por 7 horas. Luego de filtrar y evaporar el etanol hasta sequedad se obtienen 0,90 g (3,59 mmoles, 98%) de la diimina **8** como un sólido amarillento. Pf. 235-237°C. $C_{17}H_{18}N_2$ (Pm 250,34 g/mol). IR (KBr): 2942, 2839, 1647, 1600, 1492, 1180 cm^{-1} . CG-EM (70 eV): $t_R = 21,97$ min, m/z M^+ 250 (2), 146 (28), 132 (40), 118 (100), 105 (20), 91 (52), 77 (18).

4.1.1.9. *N,N'*-Bis-(fenilmetil)butano-1,4-diamina (9). En 25 mL de etanol anhidro, con agitación, se disuelven 1,15 mL (1,20 g, 11,00 mmoles,) de benzaldehído y 0,57 mL (0,50 g, 5,67 mmoles,) de putrescina dejándolos en reflujo por 7 horas. Luego de evaporar el etanol hasta sequedad, se obtienen 1,50 g (5,67 mmoles, 100%) de la diimina **9** como un líquido amarillo. $C_{18}H_{20}N_2$ (Pm 264,36 g/mol). IR (KBr): 3025, 2925, 1645, 1579, 1450, 1121, 754 cm^{-1} . CG-EM (70 eV): $t_R = 29,28$ min, m/z M^+ 263 (<1), 195 (2), 159 (100), 131 (27), 118 (22), 104 (70), 91 (97).

4.1.2. Metodología B. Síntesis Mecanoquímica (Esquema 25):

En un mortero se deposita el aldehído, sólido o líquido, dispersándolo de forma uniforme y de manera que despliegue la mayor superficie de contacto en el recipiente. Se adiciona, gota a gota la diamina (relación molar 2:1,1 respectivamente) tratando de que toda la superficie dispuesta por el aldehído entre en contacto con la diamina que se está adicionando. Entonces la mezcla de los dos reactivos se macera con el pistilo, aproximadamente durante 3 horas, hasta que la masa de reacción viscosa se transforma en un polvo fino. El producto formado se puede lavar con diclorometano a 0°C o utilizar directamente en la siguiente reacción.

4.1.2.1. *N,N'*-Bis-(4-hidroxi-3-metoxifenilmetil)propano-1,3-diamina (2) por mecanosíntesis. En el mortero se dispersan 1,03 g (6,74 mmoles) de vainillina y se adicionan, gota a gota, 0,31 mL (0,27 g, 3,71 mmoles) de 1,3-propanodiamina. Inicialmente se forma una pasta que se macera durante 2 horas hasta pulverizarla completamente. Se obtienen 1,24 g (3.62

mmoles, 99%) de la diimina **2** como un sólido rojo, cuyos datos espectroscópicos son idénticos a la imina obtenida por la metodología A.

4.1.2.2. *N,N'*-Bis-(3-hidroxi-4-metoxifenilmetil)propano-1,3-diamina (**5**) por mecosíntesis. En el mortero se dispersan 1,03 g (6,74 mmoles) de iso-vainillina y se adicionan, gota a gota, 0,31 mL (0,27 g, 3,71 mmoles) de 1,3-propanodiamina. Inicialmente se forma una masa viscosa que se macera durante 3 horas hasta pulverizarla completamente. Se obtienen 1,08 g (3,15 mmoles, 86%) de la diimina **5** como un sólido blanco, cuyos datos espectroscópicos son idénticos a la imina obtenida por la metodología A.

4.1.2.3. *N,N'*-Bis-(fenilmetil)propano-1,3-diamina (**8**) por mecosíntesis. En el mortero se dispersan 0,68 mL (0,72 g, 6,74 mmoles) de benzaldehído y se adicionan, gota a gota, 0,31 mL (0,27 g, 3,71 mmoles) de 1,3-propanodiamina. Se macera hasta que la mezcla líquida se vuelve opaca y menos fluida. Se obtienen 0,89 g (3,56 mmoles, 98%) de la diimina **8**, cuyos datos espectroscópicos son idénticos a la imina obtenida por la metodología A.

4.2. OBTENCIÓN DE LAS DIAMINAS SECUNDARIAS (**10-15**):

Esquema 26. Reducción de las diiminas.

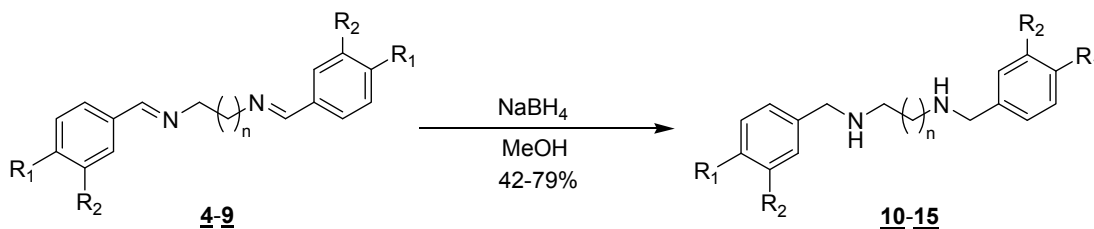


Tabla 2. Sustitución en las diaminas secundarias **10-15**.

Comp.	10	11	12	13	14	15
n	1	2	3	1	2	3
R₁	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H
R₂	OH	OH	OH	H	H	H

Metodología General:

En un balón de tres bocas, conectada una boca con un condensador con trampa de CaCl₂ y otra boca a un sistema que suministra nitrógeno, se deposita 1,00 g de diimina (**4-9**) y se disuelve en 80 mL de metanol anhidro. Con agitación y a temperatura ambiente, se agregan muy lentamente, en porciones, borohidruro de sodio (NaBH₄) en relación molar 1:4, manteniendo constantemente la atmósfera inerte. Terminada la adición del agente reductor se deja en agitación por 12 horas. Se destila el metanol hasta solo dejar 20 mL, se agregan 80 mL de agua y se mantiene en agitación durante dos horas. Si aparece un precipitado blanco, se filtra la diamina obtenida en capafiltrante y se seca al aire libre. Si no aparece

precipitado entonces se agrega bicarbonato de sodio y se extrae en tres ocasiones con diclorometano. Las fases orgánicas se depositan sobre sulfato de sodio; luego se pasa por una columna corta y se concentra hasta sequedad para obtener las diaminas secundarias.

4.2.1. *N,N'*-Di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)etano-1,2-diamina (10**).** A partir de 1,00 g (3,04 mmoles) de la diimina **4** y 0,46 g (12,18 mmoles) de borohidruro de sodio se obtienen 0,55 g (1,66 mmoles, 55%) de la diamina **10** como un sólido blanco. Pf. 183-184°C. C₁₈H₂₄N₂O₄ (Pm 332,39 g/mol). IR (KBr): 3450, 3282, 2987, 2842, 1504, 1578, 1225, 1132, 1028, 793 cm⁻¹. CG-EM (70 eV): t_R = 32,63 min, m/z M⁺ 332 (1), 207 (<1), 195 (5), 168 (11), 137 (100), 122 (8), 94 (7). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (s, 2H, NH), 2,52 (s, 4H, CH₂CH₂), 3,50 (s, 4H, CH₂), 3,72 (s, 6H, OCH₃), 6,64 (dd, ³J= 8,2 Hz, ⁴J= 2,1 Hz, 2H, H-Ar), 6,74 (d, ⁴J= 2,0 Hz, 2H, H-Ar), 6,80 (d, ³J= 8,2 Hz, 2H, H-Ar); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 146,2 (2C), 133,7 (2C), 127,1 (2C), 129,1 (2C), 115,3 (2C), 111,9 (2C), 55,6 (2C), 52,5 (2C), 48,1 (2C); COSY Correlación [δ_H/δ_H (H/H)]: 6,64/3,50 (2H, H6'/4H, CH₂), 6,74/3,50 (2H, H2'/4H, CH₂Ar), 6,80/3,72 (2H, H5'/6H, OCH₃), 6,74/6,64 (2H, H2'/2H, H6'), 6,80/6,64 (2H, H5'/2H, 6H').

4.2.2. *N,N'*-Di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)propano-1,3-diamina (11**).** A partir de 0,81 g (2,36 mmoles) de la diimina **5** y 0,36 g (9,46 mmoles) de borohidruro de sodio se obtienen 0,40 g (1,16 mmoles, 49%) de la diamina **11** como un sólido blanco. Pf. 140-141°C. C₁₉H₂₆N₂O₄ (Pm 346,42 g/mol). IR (KBr): 3633, 3404, 2930, 2844, 1602, 1494, 1266, 1170, 1029, 699 cm⁻¹.

4.2.3. *N,N'*-Di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)butano-1,4-diamina (12**).** A partir de 1,00 g (2,80 mmoles) de diimina **6** y 0,42 g (11,22 mmoles) de borohidruro de sodio se obtienen 0,79 g (2,19 mmoles, 79%) de la diamina **12** como un sólido blanco. Pf. 137-138°C. C₂₀H₂₈N₂O₄ (Pm 360,45 g/mol). IR (KBr): 3600, 3449, 2997, 2835, 1503, 1579, 1258, 1138, 1025, 760 cm⁻¹. CG-EM (70 eV): t_R = 14,101 min, m/z M⁺ 207 (16), 137 (100), 122 (16), 94 (16). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 (s, 2H, NH), 1,41 (m, 4H, CH₂(CH₂)₂CH₂), 2,41 (t, ³J= 6,1 Hz, 4H, CH₂(CH₂)₃), 3,50 (s, 4H, CH₂), 3,72 (s, 6H, OCH₃), 6,64 (dd, ³J= 8,1 Hz, ⁴J= 2,1 Hz, 2H, H-Ar), 6,75 (d, ⁴J= 2,1 Hz, 2H, H-Ar), 6,79 (d, ³J= 8,2 Hz, 2H, H-Ar); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 146,4 (2C), 146,3 (2C), 133,7 (2C), 118,2 (2C), 115,4 (2C), 112,0 (2C), 55,6 (2C), 52,6 (2C), 48,5 (2C), 27,4 (2C); COSY Correlación [δ_H/δ_H (H/H)]: 2,41/1,41 (4H, NCH₂/4H, CH₂CH₂), 6,64/3,50 (2H, H6'/4H, ArCH₂), 6,75/3,72 (2H, H2'/6H, OCH₃), 6,75/6,64(2H, H2'/2H,H6'), 6,79/6,64 (2H, H5'/2H, H6').

4.2.4. *N,N'*-Dibenciletano-1,2-diamina (13**).** A partir de 7,86 g (33,25 mmoles) de diimina **7** con 5,03 g (130,00 mmoles) de NaBH₄ se obtuvieron 7,40 g (30,80 mmoles, 93%) de la diamina (**13**) como un líquido viscoso amarillo. C₁₆H₂₀N₂ (240,34 g/mol). IR (KBr): 3303, 3026, 2827, 1603, 1495, 1120, 698 cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,98 (s, 2H, NH), 2,83 (s, 4H, CH₂CH₂), 3,84 (s, 4H, CH₂), 7,30-7,40 (m, 10H, Ar); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 140,0 (2C), 127,9 (4C), 127,6 (4C), 126,4 (2C), 53,4 (2C), 48,3 (2C); HMQC Correlación [δ_C/δ_H (C/H)]: 48,3/2,83 (2C/4H, NCH₂), 53,4/3,84 (2C/4H, ArCH₂), 126,4-128,0/7,30-7,40 (10C/10H, Arom).

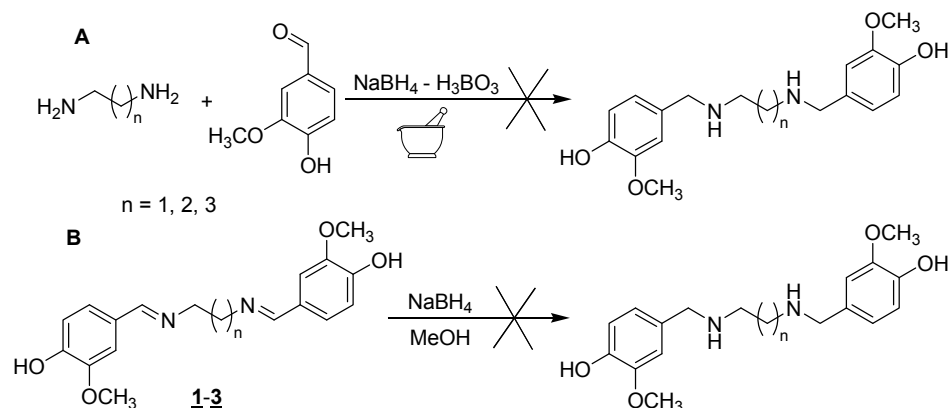
4.2.5. *N,N'*-Dibencilpropano-1,3-diamina (14**).** A partir de 0,91 g (3,64 mmoles) de diimina **8** y 0,55 g (14,56 mmoles) de borohidruro de sodio se obtienen 0,38 g (1,49 mmoles, 42%) de diamina **14** como un sólido amarillento. Pf. 217°C (D). C₁₇H₂₂N₂ (Pm 254,37 g/mol). IR (KBr):

3456, 2942, 2800, 1589, 1434, 1106, 698 cm^{-1} . **CG-EM** (70 eV): $t_R = 21,68$ min, m/z M^+ 254 (<1), 163 (7), 146 (10), 132 (12), 120 (47), 106 (15), 91 (100), 65 (12).

4.2.6. *N,N'*-Dibencilbutano-1,4-diamina (15). A partir de 1,00 g (3,78 mmoles) de diimina **9**, con 0,57 g (15,24 mmoles) de NaBH_4 se obtuvieron 0,76 g (2,73 mmoles, 74%) de la diamina (**15**) como un líquido viscoso verde-amarillento. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2$ (Pm 268,40 g/mol). **IR**: 3304, 3026, 2929, 1950, 1603, 1495, 1119, 698 cm^{-1} . **CG-EM** (70 eV): $t_R = 30,85$ min, m/z M^+ 268 (<1), 160 (37), 120 (18), 106 (17), 91 (100), 70 (21), 65 (14). **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 1,55 (t, $^3J = 6,5$ Hz, 4H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1,89 (s, 2H, NH), 2,64 (t, $^3J = 6,5$ Hz, 4H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3$), 3,78 (s, 4H, CH_2), 7,25-7,33 (m, 10H, Ar); **$^{13}\text{C RMN}$** (100 MHz, CDCl_3) δ 140,3 (2C), 128,3 (4C), 128,0 (4C), 126,8 (2C), 53,9 (2C), 49,1 (2C), 27,7 (2C); **COSY** Correlación [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$ (H/H)]: 2,64/1,55 (4H, $\text{NCH}_2/4\text{H}$, CH_2CH_2), 7,25-7,33/2,64 (10H, Arom/4H, NCH_2), 7,25-7,33/3,78 (10H, Arom/4H, ArCH_2); **HMQC** Correlación [$\delta_{\text{C}}/\delta_{\text{H}}$ (C/H)]: 27,7/1,55 (2C/4H, CH_2CH_2), 49,1/2,64 (2C/4H, NCH_2), 53,9/3,78 (2C/4H, NCH_2), 126,8-128,3/7,25-7,33 (10C/10H, Arom).

4.3. INTENTO DE OBTENCIÓN DE LAS DIAMINAS CON SUSTITUYENTES VAINILLÍNICOS:

Esquema 27. Infructuosa alquilación reductiva de las diaminas precursoras.



Ruta A (esquema 27): La vainillina (1,27 g, 8,32 mmoles) se deposita en un mortero dispersándolo de forma uniforme y de manera que despliegue la mayor superficie de contacto en el recipiente. Se adicionan, gota a gota 0,28 mL (0,25 g, 4,16 mmoles) de la diamina (relación molar 2:1, respectivamente) tratando de que toda la superficie dispuesta por el aldehído entre en contacto con la diamina que se está adicionando. Entonces la mezcla de los dos reactivos se macera con el pistilo, aproximadamente durante 3 horas, hasta que la masa de reacción viscosa se transforma en un polvo fino blanco. Se adiciona la mezcla de borohidruro de sodio (0,63 g, 16,65 mmol) y ácido bórico (1,03 g, 16,65 mmol) previamente macerada.⁷⁷ Luego de 45 minutos de macerar toda la mezcla se observa aumento en la temperatura de la masa de reacción. Se continúa macerando durante un

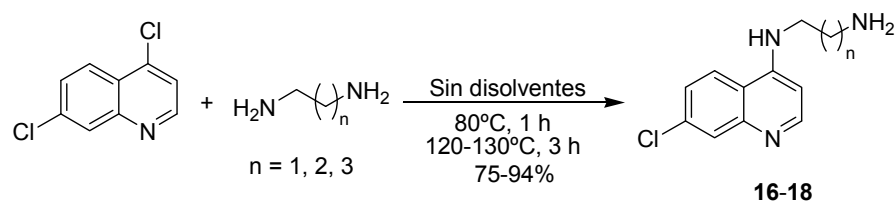
⁷⁷ CHO, Byung T. y KANG, Sang K. Direct and indirect reductive amination of aldehydes and ketones with solid acid-activated sodium borohydride under solvent-free conditions. *En*: Tetrahedron, Vol. 61 (2005): p.5725-5734.

tiempo total de 3 horas. Se lava con solución de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano (5 X 50 mL). Las fases orgánicas se recogen sobre sulfato de sodio, se filtra en una columna corta y se concentra. Se obtienen 0,49 g cuyos análisis de IR y de CG-EM muestran que se trata de la diimina mas no de la diamina secundaria esperada.

Ruta B (esquema 27): En un balón de tres bocas, conectada una boca con un condensador con trampa de CaCl₂ y otra boca a un sistema que suministra nitrógeno, se deposita 1 g de diimina (**1-3**) y se disuelve en 50 mL de metanol anhidro. Con agitación y a temperatura ambiente, se agregan muy lentamente, en porciones, borohidruro de sodio (NaBH₄) en relación molar 1:4, manteniendo constantemente la atmósfera inerte. Terminada la adición del agente reductor se deja en agitación por 12 horas. Se destila el metanol hasta solo dejar 20 mL y en caliente se agregan 80 mL de agua y se coloca en agitación durante dos horas. Se agrega bicarbonato de sodio y se extrae en tres ocasiones con diclorometano. Las fases orgánicas se depositan sobre sulfato de sodio; luego se pasa por una columna corta y se concentra hasta sequedad. Sin embargo, no se obtiene el producto esperado sino productos indeterminados de descomposición.

4.4. OBTENCIÓN DE LOS N¹-(7-CLOROQUINOLIN-4-IL)DIAMINOALCANOS (**16-18**):⁷⁶

Esquema 28. Síntesis de las diaminoquinolinas.



Metodología General:

En un balón de fondo redondo de 25 mL, acoplado a un condensador Liebig, se depositan 3 g (15,15 mmoles) de 4,7-dicloroquinolina y se mezclan con la diamina (75 mmoles), con buena agitación y calentando hasta 80°C durante 1 hora. Luego, se aumenta la temperatura hasta 120-130°C durante 3 horas. Después de reaccionar, se lava la masa de reacción con 30 mL de disolución 10 M de NaOH y se extrae con cloroformo a temperatura de ebullición (3 X 50 mL) y pequeñas porciones de metanol. Las fases orgánicas se lavan con solución salina y se depositan sobre Na₂SO₄ para secar la fase orgánica. Luego de filtrar se concentra y el sólido amarillento que se obtiene se recrystaliza de acetato de etilo.

4.4.1. N¹-(7-Cloroquinolin-4-il)-1,2-diaminoetano (16**).** A partir de 3,0 g (15,15 mmoles) de 4,7-dicloroquinolina y 5,2 mL (4,69 g, 75,75 mmoles) de 1,2-diaminoetano se obtienen 3,17 g (14,30 mmoles, 94%) de la diaminoquinolina **16** como un sólido blanco-amarillo. Pf. 143-145°C. C₁₁H₁₂ClN₃ (Pm 221,69 g/mol). IR (KBr): 3278, 2966, 1585, 1454, 1141, 810, 767 cm⁻¹. CG-EM (70 eV): t_R = 22,89 min, m/z M⁺ 221 (23), 191 (100), 179 (10), 156 (60), 128 (16), 75 (10).

4.4.2. *N*¹-(7-Cloroquinolin-4-il)-1,3-diamipropano (17**).** A partir de 3,0 g (15,15 mmoles) de 4,7-dicloroquinolina y 6,31 mL (5,61 g, 75,75 mmoles) de 1,3-diaminopropano se obtienen 3,26 g (13,83 mmoles, 91 %) de la diaminoquinolina **17** como un sólido blanco-amarillo. Pf. 128-130°C. C₁₂H₁₄ClN₃ (Pm 235,71 g/mol). IR (KBr): 3356, 2931, 1585, 1427, 1079, 802, 767 cm⁻¹. CG-EM (70 eV): t_R = 24,07 min, m/z M⁺ 235 (73), 205 (30), 191 (100), 179 (76), 156 (75), 128 (22), 75 (20).

4.4.3. *N*¹-(7-Cloroquinolin-4-il)-1,4-diamibutano (18**).** A partir de 3,0 g (15,15 mmoles) de 4,7-dicloroquinolina y 7,59 mL (6,68 g, 75,75 mmoles) de 1,4-diaminobutano se obtienen 2,84 g (11,36 mmoles, 75%) de la diaminoquinolina **18** como un sólido blanco-amarillo. Pf. 112-114°C. C₁₃H₁₆ClN₃ (Pm 249,74 g/mol). IR (KBr): 3278, 2966, 1585, 1454, 1141, 810, 767 cm⁻¹. CG-EM (70 eV): t_R = 25,28 min, m/z M⁺ 249 (35), 219 (5), 205 (100), 191 (80), 179 (83), 156 (64), 128 (15), 75 (10).

4.5. PROCEDIMIENTO SINTÉTICO GENERAL PARA OBTENER LAS 2-ARIL-3-[ω-(7-CLOROQUINOLIN-4-ILAMINO)-ALCANO]-1,3-TIAZOLIDIN-4-ONAS (19-25**), HÍBRIDOS DE LA CLOROQUINA:**

Esquema 29. Síntesis de las 2-aryl-3-[ω-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-alquil]tiazolidin-4-onas.

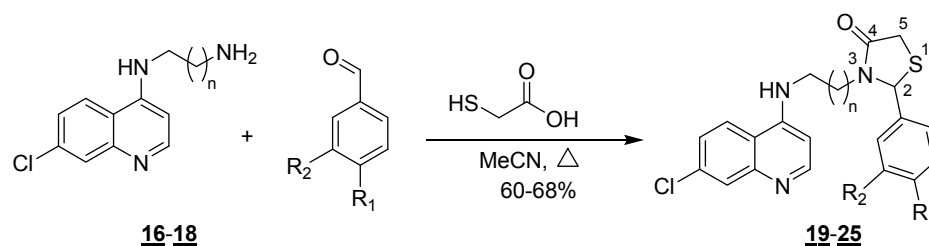


Tabla 3. Sustituciones del anillo aromático en la posición dos del anillo tiazolidínico.

Comp.	19	20	21	22	23	24	25
n	1	2	3	1	2	1	2
R₁	OH	OH	OH	OCH ₃	OCH ₃	H	H
R₂	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OH	OH	H	H

Metodología General:

En un balón de 100 mL acoplado a un condensador Liebig con trampa de CaCl₂, se depositan 40 mL de acetonitrilo anhidro y se mezclan la diaminoquinolina (2,21 mmoles) y el aldehído (2,33 mmoles) con agitación y calentamiento a reflujo por 1 hora. Entonces, se adiciona el ácido α-mercaptoacético (2,33 mmoles) y se deja en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se rotavapora el disolvente y se basifica con solución de carbonato de sodio (60 mL) para luego extraer con acetato de etilo (3 X 50 mL) con pequeñas porciones de metanol. Las fases orgánicas se depositan sobre sulfato de sodio. Se pasa el extracto orgánico por una columna corta, se concentra y se recrystaliza en cloroformo.

4.5.1. *2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (19)*. A partir de 0,5 g (2,25 mmoles) de la diaminoquinolina **16**, 0,38 g (2,48 mmoles) de vainillina y 0,17 mL (0,23 g, 2,48 mmoles) de ácido α -mercaptoacético, se obtienen 0,67 g (1,56 mmoles, 69%) del híbrido **19** como un sólido amarillo claro. Pf. 234-236°C. C₂₁H₂₀ClN₃O₃S (Pm 429,92 g/mol). IR (KBr): 3400, 3382, 3020, 1665, 1581, 1614, 1269, 754, 665 cm⁻¹.

4.5.2. *2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (20)*. A partir de 0,5 g (2,12 mmoles) de la diaminoquinolina **17**, 0,36 g (2,33 mmoles) de vainillina y 0,29 mL (0,39 g, 4,29 mmoles) de ácido α -mercaptoacético, se obtienen 0,59 g (1,33 mmoles, 63%) del híbrido **20** como un sólido amarillo claro. Pf. 205-207°C. C₂₂H₂₂ClN₃O₃S (Pm 443,95 g/mol). IR (KBr): 3420, 3356, 2934, 1664, 1541, 1612, 1150, 830, 664 cm⁻¹.

4.5.3. *2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-[4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-butil]-1,3-tiazolidin-4-ona (21)*. A partir de 0,5 g (2,72 mmoles) de la diaminoquinolina **18**, 0,46 g (2,99 mmoles) de vainillina y 0,26 mL (0,38 g, 4,08 mmoles) de ácido α -mercaptoacético, se obtienen 0,56 g (1,22 mmoles, 62%) del híbrido **21** como un sólido amarillo claro. Pf. 191-193°C. C₂₃H₂₄ClN₃O₃S (Pm 457,97 g/mol). IR (KBr): 3333, 3224, 2947, 1658, 1581, 1612, 1137, 852, 602 cm⁻¹.

4.5.4. *2-(3-Hidroxi-4-metoxifenil)-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (22)*. A partir de 0,21 g (0,95 mmoles) de la diaminoquinolina **16**, 0,16 g (1,04 mmoles) de *iso*-vainillina y 0,1 mL (0,13 g, 1,42 mmoles) de ácido α -mercaptoacético, se obtienen 0,25 g (0,57 mmoles, 60%) del híbrido **22** como un sólido amarillo claro. Pf. 215-217°C. C₂₁H₂₀ClN₃O₃S (Pm 429,92 g/mol). IR (KBr): 3395, 3386, 2935, 1666, 1585, 1608, 1141, 818, 617 cm⁻¹. ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,39 (s, OH), 3,54-3,59 (m, 1H, H5a), 3,53-3,60 (m, 2H, H1'''), 3,78 (d, ²J= 15,1 Hz, 1H, H5b), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,78-3,82 (m, 2H, H2'''), 5,79 (s, 1H, H2), 6,58 (d, ³J= 5,5 Hz, 1H, H3''), 6,93 (d, ³J= 8,3 Hz, 1H, H5'), 7,05 (dd, ³J= 8,3 Hz, ⁴J= 2,0 Hz, 1H, H6'), 7,23 (d, ⁴J= 2,0 Hz, 1H, H2'), 7,42 (dd, ³J= 9,0 Hz, ⁴J= 2,2 Hz, 1H, H6''), 7,78 (d, ³J= 2,2 Hz, 1H, H8''), 8,24 (d, ³J= 9,1 Hz, 1H, H5''), 8,40 (d, ³J= 5,4 Hz, 1H, H2''). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 171,0 (1C, C=O), 151,8 (1C, C2''), 150,0 (1C, C4''), 150,0 (1C, C3'), 149,0 (1C, C8a''), 146,6 (1C, C4'), 133,3 (1C, C7''), 129,1 (1C, C8''), 127,4 (1C, C1'), 124,0 (1C, C6''), 123,9 (1C, C5''), 117,4 (1C, C4a''), 120,9 (1C, C6'), 113,3 (1C, C2'), 111,4 (1C, C5'), 98,9 (1C, C3''), 71,6 (1C, C2), 58,5 (1C, C2'''), 55,5 (1C, OCH₃), 43,3 (1C, C1'''), 34,4 (1C, C5).

4.5.5. *2-(3-Hidroxi-4-metoxifenil)-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (23)*. A partir de 1,0 g (4,24 mmoles) de la diaminoquinolina **17**, 0,77 g (5,1 mmoles) de *iso*-vainillina y 0,35 mL (0,47 g, 5,1 mmoles) de ácido α -mercaptoacético, se obtienen 1,13 g (2,54 mmoles, 60%) del híbrido **23** como un sólido amarillo claro. Pf. 102-104°C. C₂₂H₂₂ClN₃O₃S (Pm 443,95 g/mol). IR (KBr): 3390, 3232, 2925, 1664, 1572, 1624, 1137, 823, 646 cm⁻¹.

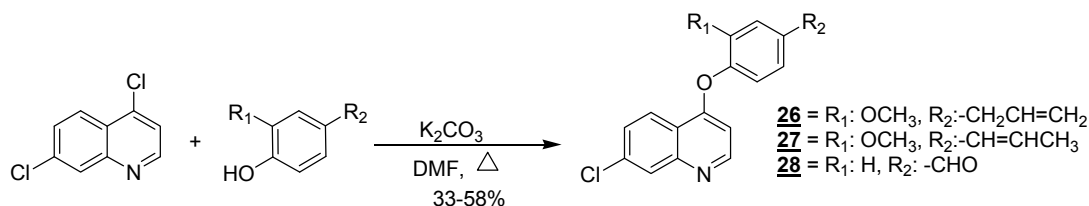
4.5.6. *2-Fenil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (24)*. A partir de 1,0 g (4,51 mmoles) de diaminoquinolina **16**, 0,56 mL (0,57 g, 5,41 mmoles) de benzaldehído y 0,38 mL (0,5 g, 5,41 mmoles) de ácido α -mercaptoacético, se obtienen 1,17 g (3,07 mmoles, 68%) del híbrido **24** como un sólido amarillo claro. Pf. 184-185°C. C₂₀H₁₈ClN₃O₃S (Pm 383,89 g/mol). IR (KBr): 3224, 2954, 1647, 1582, 1626, 849, 617 cm⁻¹. CG-EM (70 eV): m/z M⁺ 383 (16), 310 (4), 204 (70), 191 (100), 179 (8), 156 (45). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,35-

3,37 (m, 1H, H5a), 3,60 (d, $^2J=12,4$ Hz, 1H, H5b), 3,61 (t, $^3J=6,2$ Hz, 2H, H1'''), 3,90 (t, $^3J=6,3$ Hz 2H, H2'''), 5,75 (s, 1H, H2), 7,41-7,45 (m, 5H, H2', H3', H4'), 6,60 (d, $^3J=5,5$ Hz, 1H, H3''), 7,71 (dd, $^3J=9,1$ Hz, $^4J=2,5$ Hz, 1H, H6''), 7,77 (d, $^4J=2,2$ Hz, 1H, H8''), 8,24 (d, $^3J=9,1$ Hz, 1H, H5''), 8,40 (d, $^3J=5,4$ Hz, 1H, H2''). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ 162,2 (1C, C=O), 151,1 (1C, C2''), 150,0 (1C, C4''), 149,0 (1C, C8a''), 135,9 (1C, C1'), 133,3 (1C, C7''), 130,6 (1C, C5''), 128,6 (2C, C3'), 127,9 (2C, C2'), 127,4 (1C, C4'), 124,0 (1C, C8''), 123,9 (1C, C6''), 117,4 (1C, C4a), 99,0 (1C, C3''), 72,00 (1C, C2), 58,7 (1C, C2'''), 43,0 (1C, C1'''), 32,0 (1C, C5).

4.5.7. 2-Fenil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (25**).** A partir de 1,0 g (4,24 mmoles) de la diaminoquinolina **17**, 0,47 mL (0,50 g, 4,67 mmoles) de benzaldehído y 0,35 mL (0,49 g, 5,09 mmoles) de ácido α -mercaptoacético, se obtienen 1,1 g (2,76 mmoles, 65%) del híbrido **25** como un sólido amarillo claro. Pf. 199-201°C $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{OS}$ (Pm 397,92 g/mol). IR (KBr): 3330, 2930, 1628, 1578, 1445, 895, 646 cm^{-1} . CG-EM (70 eV): m/z M^+ 397 (10), 324 (10), 219 (42), 205 (51), 192 (100), 156 (34).

4.6. SÍNTESIS DE LAS QUINOLINAS 4-FENOXISUSTITUIDAS (**26-28**):

Esquema 30. Obtención de las 7-cloro-4-fenoxiquinolinas **26-28**.



Metodología General:

En un balón de 100 mL acoplado a un refrigerante Liebig se depositan 50 mL de DMF anhidra y se mezclan los reactivos 4,7-dicloroquinolina (2,53 mmoles) y el fenol (di)sustituido (3,03 mmoles) junto con el K_2CO_3 (5,06 mmoles) con agitación. Se mantiene la agitación y se calienta a reflujo durante 6 horas, hasta que CCP muestre la desaparición de la quinolina precursora y la aparición de tres manchas diferentes al fenol de partida. Entonces se destila a presión reducida toda la DMF y se agrega solución de carbonato. Se extrae con diclorometano (3 X 50 mL) para luego lavar los extractos orgánicos reunidos con agua (3 X 50 mL). Entonces las fases orgánicas se depositan sobre sulfato de sodio. Se pasa la disolución orgánica por una columna corta y se concentra. Se obtiene un líquido viscoso rojizo que se purifica por cromatografía en columna preparativa en gel de sílice, empleando como eluyente la mezcla éter de petróleo (EP) y acetato de etilo (AcOEt). Con el sistema EP:AcOEt (10:1, 8:1) se obtiene un sólido blanco que es el producto esperado (**26-28**).

4.6.1. 4-(4-Alil-2-metoxifenoxi)-7-cloroquinolina (26**).** A partir de 1,0 g (5,10 mmoles) de 4,7-dicloroquinolina, 0,85 mL (0,91 g, 5,55 mmoles) de eugenol y 1,40 g (10,10 mmoles) de K_2CO_3 , luego de purificar por columna cromatográfica se obtienen 0,54 g (1,35 mmoles, 33%) de la quinolina fenoxi-sustituida **26** como un sólido blanco. Pf. 100-102°C. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ (Pm 325,79 g/mol). IR (KBr): 2931, 1612, 1508, 1207, 968, 636 cm^{-1} . CG-EM (70 eV): t_R = 26,42 min, m/z M^+ 325 (100), 310 (11), 294 (13), 275 (4), 259 (2), 177 (25), 162 (21), 147

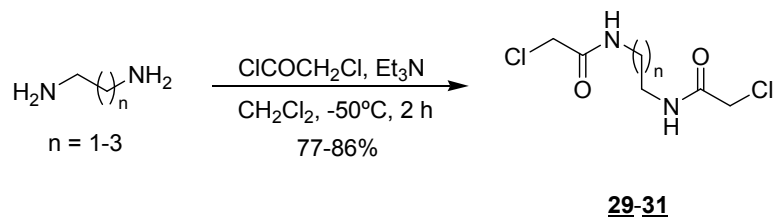
(32), 135 (29). **¹H-RMN** (400MHz, CDCl₃) δ 1,92 (dd, ³J= 6,6 Hz, ³J= 1,6 Hz, 3H, CH₃), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 6,26 (dq, ³J= 15,7 Hz, ³J= 6,5 Hz, 1H, CH), 6,39-6,44 (dd, ³J= 15,0 Hz, ³J= 2,0 Hz, 1H, CH), 6,98 (dd, ³J= 8,2 Hz, ⁴J= 1,9 Hz, 1H, H5'), 7,0 (d, ⁴J= 1,9 Hz, 1H, H3'), 7,08 (d, ³J= 8,1 Hz, 1H, H6'), 6,41 (d, ³J= 5,2 Hz, 1H, H3), 7,51 (dd, ³J= 8,9 Hz, ⁴J= 2,1 Hz, 1H, H6), 8,07 (d, ⁴J= 2,1 Hz, 1H, H8), 8,35 (d, ³J= 8,9 Hz, 1H, H5), 8,61 (d, ³J= 5,2, 1H, H2). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 161,8 (1C, C1'), 151,5 (1C, C2'), 150,1 (1C, C4), 140,8 (1C, C8a), 137,2 (1C, C7), 135,9 (1C, C4'), 119,5 (1C, C4a), 152,2 (1C, C2), 130,2 (1C, C5), 127,9 (1C, C1''), 136,9 (1C, C2''), 127,9 (1C, C8), 126,6 (1C, C5'), 123,6 (1C, C6), 122,7 (1C, C6'), 118,9 (1C, C3), 110,2 (1C, C3'), 55,7 (1C, OCH₃), 18,4 (1C, C3'').

4.6.2. (E)-7-Cloro-4-(2-metoxi-4-(propen-1-il)fenoxi)quinolina (27). A partir de 1,0 g (5,10 mmoles) de 4,7-dicloroquinolina, 0,86 mL (0,99 g, 5,55 mmoles) de *iso*-eugenol y 1,40 g (10,1 mmoles) de K₂CO₃, luego de purificar por columna cromatográfica se obtienen 0,61 g (1,87 mmoles, 37%) de la quinolina fenoxi-sustituida **27** como un sólido blanco. Pf. 141-143°C. C₁₉H₁₆ClNO₂ (Pm 325,79 g/mol). **IR** (KBr): 2931, 1612, 1508, 1207, 968, 632 cm⁻¹. **CG-EM** (70 eV): *cis*- t_R = 26,94 min, m/z M⁺ 325 (100), 310 (9), 294 (10), 275 (9), 259 (4), 177 (16), 162 (16), 149 (13), 135 (26). *trans*- t_R = 27,80 min, m/z M⁺ 325 (100), 310 (10), 294 (11), 275 (4), 259 (3), 177 (17), 162 (20), 149 (10), 135 (25). **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 1,91 (dd, ³J= 6,6 Hz, ³J= 1,6 Hz, 3H, CH₃), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 6,25 (dq, ³J= 15,6 Hz, ³J= 6,5 Hz, 1H, CH), 6,39-6,44 (dd, ³J= 15,7 Hz, ³J= 1,5 Hz, 1H, CH), 7,0 (dd, ³J= 8,1 Hz, ⁴J= 1,9 Hz, 1H, H5'), 7,01 (d, ⁴J= 1,8 Hz, 1H, H3'), 7,08 (d, ³J= 8,1 Hz, 1H, H6'), 6,4 (d, ³J= 5,2 Hz, 1H, H3), 7,50 (dd, ³J= 8,9 Hz, ⁴J= 2,1 Hz, 1H, H6), 8,06 (d, ⁴J= 2,1 Hz, 1H, H8), 8,34 (d, ³J= 8,9 Hz, 1H, H5), 8,61 (d, ³J= 5,2, 1H, H2). **¹³C-RMN** (100MHz, CDCl₃) δ 161,8 (1C, C1'), 151,4 (1C, C2'), 150,0 (1C, C4), 140,8 (1C, C8a), 137,2 (1C, C7), 135,8 (1C, C4'), 119,5 (1C, C4a), 152,2 (1C, C2), 130,2 (1C, C5), 127,8 (1C, C1''), 126,7 (1C, C2''), 126,6 (1C, C8), 123,6 (1C, C5'), 122,7 (1C, C6), 118,9 (1C, C6'), 110,2 (1C, C3), 103,3 (1C, C3'), 55,7 (1C, OCH₃), 18,4 (1C, C3'').

4.6.3. 4-(7-Cloroquinolin-4-iloxi)benzaldehído (28). A partir de 0,50 g (2,52 mmoles) de 4,7-dicloroquinolina y 0,30 mL (0,34 g, 2,78 mmoles) de benzaldehído, junto con 1,40 g (10,13 mmoles) de K₂CO₃, luego de purificar por cromatografía de columna, se obtienen 0,41 g (1,44 mmoles, 58%) del producto **28** como un sólido blanco. Pf. 150-151°C. C₁₆H₁₀ClNO₂ (Pm 283,71 g/mol). **IR** (KBr): 2933, 1614, 1220, 634, 1705 cm⁻¹. **CG-EM** (70 eV): t_R = 25,15 min, m/z M⁺ 283 (100), 254 (10), 219 (20), 162 (13), 135 (14), 99 (15). **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 6,77 (d, ³J= 5,6 Hz, 1H, H3), 6,98 (ddd, ³J= 8,5 Hz, 2H, H2'), 7,44 (dd, ³J= 9,0 Hz, ⁴J= 2,3 Hz, 1H, H6), 7,81 (ddd, ³J= 5,6 Hz, 2H, H3'), 8,02 (d, ³J= 9,0 Hz, 1H, H5), 8,04 (s, 1H, H5), 8,55 (d, ³J= 5,6 Hz, 1H, H2), 9,85 (s, 1H, H1'). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 162,0 (1C, C1'), 150,6 (1C, C4), 141,0 (1C, C8a), 137,7 (1C, C7), 140,5 (1C, C4a), 133,2 (1C, C4'), 191,3 (1C, C1''), 132,6 (2C, C3'), 116,1 (2C, C2'), 154,0 (1C, C2), 131,0 (1C, C5), 126,9 (1C, C8), 123,0 (1C, C6), 110,0 (1C, C3).

4.7. OBTENCIÓN DE LAS DIAMIDAS (29-31):

Esquema 31. Cloroacetilación de las diaminas precursoras.



Metodología General:

En un balón de dos bocas, acoplado a un embudo de adición, se disuelven 0,5 g de diamina en 30 mL de diclorometano anhidro con agitación continua. Se adiciona la trietilamina (1:3) y 30 mL más de diclorometano, suministrando constantemente por la otra boca del balón N_2 , para mantener la atmósfera de reacción libre de humedad. Se lleva a masa de reacción a $-50^\circ C$ siempre con buena agitación. Se inicia con la adición gota a gota del cloruro de cloroacetilo (1:3) previamente disuelto en 25 mL de diclorometano anhidro. Se continúa con la adición gota a gota por una hora, cuidando la agitación y la temperatura. Cuando la adición finaliza, se deja agitando durante 1 hora más a $-50^\circ C$ con agitación y atmósfera de N_2 . Entonces se lava la masa de reacción en 3 ocasiones con disolución de $NaHCO_3$ 0,50 M hasta pH 9,0-9,5. La parte orgánica se recoge sobre Na_2SO_4 . La fracción acuosa se extrae con diclorometano (3 X 50 mL), se satura con NaCl y se extrae de nuevo en varias ocasiones; las fases orgánicas se depositan también sobre Na_2SO_4 . Luego de pasarlas por una columna corta, se concentra hasta sequedad y se obtienen la dicloroacetamida (**29-31**) como un sólido blanco puro.

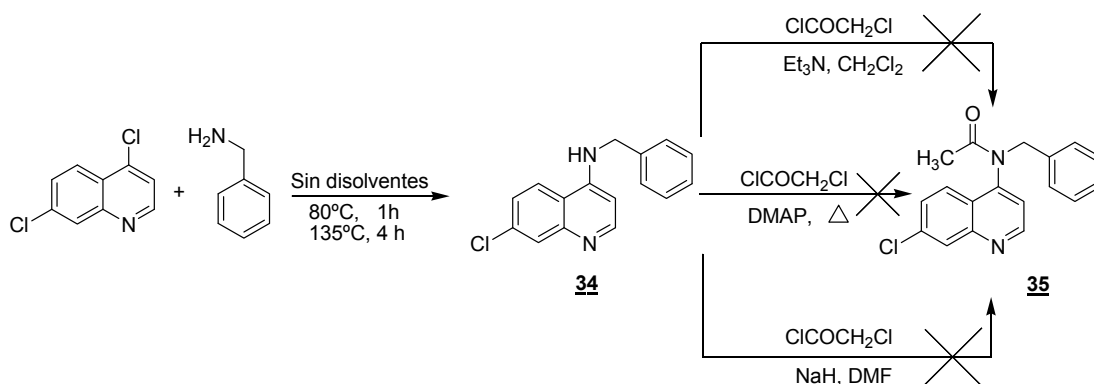
4.7.1. N^1, N^2 -Di-(2-cloroacetil)etano-1,2-diamina (29). A partir de 0,5 g (8,32 mmoles) de etilendiamina, con 3,48 mL (2,54 g, 25 mmoles) de trietilamina y 1,99 mL (2,82 g, 25 mmoles) de cloruro de cloroacetilo se obtienen 1,18 g (5,54 mmoles, 81%) de la diacetamida **29** como un sólido blanco. Pf. $100-102^\circ C$. $C_6H_{10}Cl_2N_2O_2$ (Pm 213,06 g/mol). IR (KBr): 3303, 2954, 1657, 1541, 1230, 756, 727 cm^{-1} . CG-EM (70 eV): $t_R = 19,94$ min, m/z $[M-35]^+$ 177 (<1), 163 (1), 135 (2), 119 (100), 107 (58), 77 (21), 72 (49). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,51 (m, 4H, NCH_2), 4,06 (s, 4H, $ClCH_2$), 7,08 (s, 2H, NH). ^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 110,0 (2C, C=O), 42,5 (2C, CH_2Cl), 40,0 (2C, NCH_2).

4.7.2. N^1, N^3 -Di-(2-cloroacetil)propano-1,3-diamina (30). A partir de 0,5 g (6,74 mmoles) de 1,3-propanodiamina, con 2,82 mL (2,06 g, 20 mmoles) de trietilamina y 1,61 mL (2,28 g, 20 mmoles) de cloruro de cloroacetilo se obtienen 1,11 g (4,89 mmoles, 86%) de la diacetamida **30** como un sólido blanco. Pf. $127-128^\circ C$. $C_7H_{12}Cl_2N_2O_2$ (Pm 227,09 g/mol). IR (KBr): 3285, 2951, 1642, 1556, 1128, 924, 759 cm^{-1} . CG-EM (70 eV): $t_R = 23,52$ min, m/z M^+ 226 (3), 191 (48), 177 (12), 149 (15), 134 (34), 120 (72), 86 (29). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,73 (p, $^3J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2), 3,37 (q, $^3J = 6,3$ Hz, 4H, NCH_2), 4,07 (s, 4H, $ClCH_2$), 7,15 (s, 2H, NH). ^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166,7 (2C, C=O), 42,6 (2C, CH_2Cl), 36,4 (2C, NCH_2), 29,4 (1C, CH_2).

4.7.3. N^1, N^4 -Di-(2-cloroacetil)butano-1,4-diamina (31**).** A partir de 0,5 g (5,67 mmoles) de 1,4-butanodiamina, con 2,37 mL (1,73 g, 17 mmoles) de trietilamina y 1,35 mL (1,92 g, 17 mmoles) de cloruro de cloroacetilo se obtienen 1,05 g (4,36 mmoles, 77%) de la diacetamida **31** como un sólido blanco. Pf. 130-131°C. $C_8H_{14}Cl_2N_2O_2$ (Pm 241,11 g/mol). IR (KBr): 3322, 2939, 1641, 1551, 1263, 770, 739 cm^{-1} . CG-EM (70 eV): $t_R = 26,41$ min, $m/z M^+$ 240 (<1), 205 (15), 191 (6), 146 (100), 134 (15, 106 (37), 56 (100). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,60 (m, 4H, CH_2), 3,35 (m, 4H, NCH_2), 4,05 (s, 4H, $ClCH_2$), 6,67 (s, 2H, NH). ^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166,0 (2C, C=O), 42,6 (2C, CH_2Cl), 39,3 (2C, NCH_2), 26,7 (2C, CH_2).

4.8. OBTENCIÓN DE LA 7-CLORO-4-AMINOBENCILQUINOLINA Y SU ACETILACIÓN:

Esquema 32. Alquilación de las bencilaminas **34** e intentos de acetilación **35**.



Metodología General Para La Amina **34**:

En un balón de fondo redondo de 25 mL, acoplado a un condensador Liebig con trampa de cloruro de calcio, se depositan 3 g de 4,7-dicloroquinolina (15,15 mmoles) y se mezclan con la bencilamina (75 mmoles), con buena agitación y calentando hasta 80°C durante 1 hora. Luego, se aumenta la temperatura hasta 135°C durante 4 horas. Luego de eliminar el calentamiento se observa la formación de un sólido, se lava la masa de reacción con 100 mL de disolución 3 M de NaOH y se extrae con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con solución salina (2 X 50 mL). Finalmente la fase orgánica se deposita sobre Na_2SO_4 . Se filtra, se concentra y se recrystaliza de heptano : acetato de etilo (1:1), se filtra en capafiltrante y se lava con heptano.

4.8.1. N -Bencil-7-cloroquinolin-4-amina (34**).** A partir de 3 g (15,15 mmoles) de 4,7-dicloroquinolina con 8,28 mL (8,12 g, 75,74 mmoles) de bencilamina y tras purificar por recrystalización se obtienen 3,17 g (11,80 mmoles, 78%) del compuesto **34** como un sólido blanco. Pf. 173-175°C. $C_{16}H_{13}ClN_2$ (Pm 268,74 g/mol). IR (KBr): 3213, 3063, 2970, 2877, 1578, 1493, 154, 1431, 1230, 1134, 848, 802, 696 cm^{-1} . CG-EM (70 eV): $t_R = 26,55$ min, $m/z M^+$ 268 (40), 231 (3), 189 (1), 162 (3), 150 (7), 135 (4), 123 (4), 114 (2), 99 (6), 91 (100), 77 (3), 65 (9), 51 (3).

4.8.2. N-Bencil-7-cloro-N-metilquinolin-4-amina (35). En un balón de fondo redondo, partiendo de 1 g (3,72 mmoles) de la amina **34**, en 30 mL de diclorometano y 10 mL de DMF anhidros, con 0,75 g (1,03 mL, 7,44 mmoles) de trietilamina en medio de N₂. El cloruro previamente disuelto se adiciona gota a gota durante una hora con baño de hielo. Se deja en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. CCP no muestra transformación del precursor en la masa reaccionante. Luego se varían las condiciones partiendo de 0,5 g (1,86 mmoles) de la amina **34** y 0,45 g (3,72 mmoles) de DMAP, adicionando en una porción 1,05 g (0,74 mL, 9,3 mmoles) del cloruro de cloroacetilo, sin disolvente y calentando a 100°C por 15 minutos. El seguimiento de CCP no mostró avances. Se mantuvo a 120°C por 8 horas sin resultados diferentes. Se varían las condiciones una vez más, ahora a partir de la misma cantidad de amina **34** con 89,3 mg (7,72 mmoles) de NaH al 60% en aceite mineral, en 25 mL de DMF. Se adicionan 0,42 g (0,3 mL, 7,72 mmoles) del cloruro. Luego de tres horas de agitación y al hacerle seguimiento a la reacción por CCF no hay cambio del precursor.

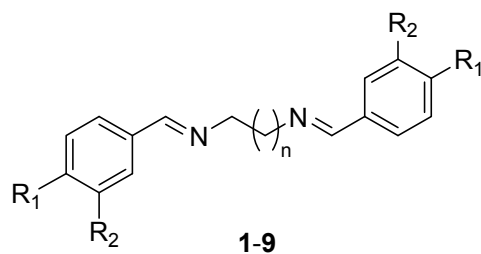
5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En esta investigación sobre las transformaciones químicas de las diaminas, las quinolinas, los aldehídos de la vainilla y los fenoles (eugenol e *isoeugenol*) en busca de híbridos moleculares de la cloroquina y de la viabilidad de emplear estos componentes en la síntesis de compuestos orgánicos con potencial farmacológico, se programaron varias etapas de síntesis, cada una de las cuales trata de la preparación de una serie de compuestos.

Así, la primera etapa consistió en preparar las bases de Schiff **1-9** (**figura 20**) con los fragmentos provenientes de la vainillina e *isovainillina* junto con las pequeñas diaminas etilendiamina ($n=1$), 1,3-propanodiamina ($n=2$) y putrescina ($n=3$) (**esquema 25, tabla 1**, página 42).

5.1. SERIE DE DIIMINAS **1-9**:

Figura 20. Estructura de las diiminas **1-9**.



Comp.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
n	1	2	3	1	2	3	1	2	3
R₁	OH	OH	OH	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H
R₂	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OH	OH	OH	H	H	H

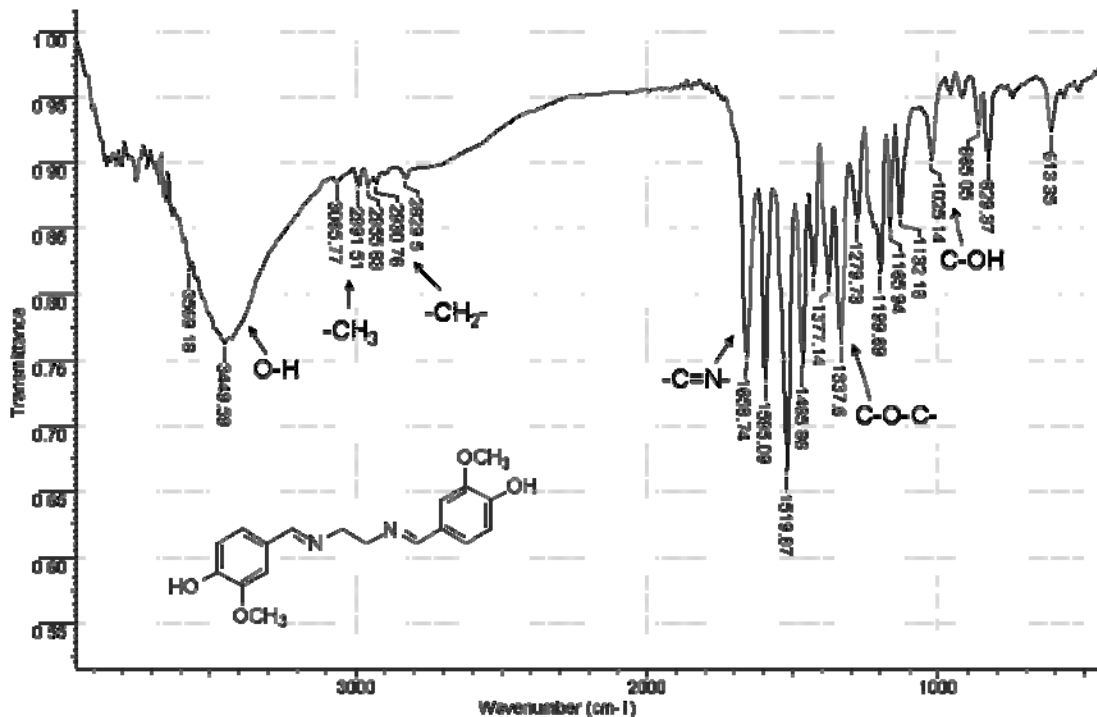
Las diaminas **1-8** se aislaron como productos sólidos cristalinos (metodología A), en su mayoría blancos o amarillos mientras que el derivado fenólico **9**, se obtuvo como un líquido viscoso amarillento. Los rendimientos de esta reacción son excelentes, con algunas excepciones, de acuerdo a lo descrito en la **tabla 4**.

El análisis estructural de las iminas (**1-9**) se realizó con ayuda de la espectroscopia infrarroja y en algunos casos también con la ayuda de la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Un espectro de infrarrojo para alguna de estas diiminas presenta típicamente las bandas que se ven en la **figura 21**, que en este caso, forman parte del espectro IR de la diimina **1**; exceptuando algunas bandas para los compuestos **7-9** debido a que no presentan sustituyentes metoxi- o hidroxil- en los anillos aromáticos, las bandas aparecen con números de onda casi iguales.

Tabla 4. Constantes físicas y rendimientos de las diaminas 1-9.

Diimina No.	Estado Físico	Color	P.f. (°C)	Rendimiento (%)
<u>1</u>	Sólido	Blanco	227-229	88
<u>2</u>	Sólido	Rojo	90-91	61
<u>3</u>	Sólido	Amarillo	152-153	99
<u>4</u>	Sólido	Blanco	212-213	98
<u>5</u>	Sólido	Blanco	145-146	80
<u>6</u>	Sólido	Amarillo	176-177	99
<u>7</u>	Sólido	Amarillo	37-39	100
<u>8</u>	Sólido	Amarillo	235-237	98
<u>9</u>	Líquido	Amarillo	-	100

Figura 21. Espectro IR de la *N,N'*-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenilmetil)etano-1,2-diamina (1).



En los espectros IR de las diaminas se observa una banda ensanchada alrededor de 3550 cm^{-1} para una absorción fuerte correspondiente a la vibración de tensión del enlace entre H y O del grupo hidroxilo. Tal ensanchamiento probablemente se debe a la presencia de enlaces de hidrógeno intermoleculares. No obstante, esta banda ancha y fuerte ubicada en una región que no permite ver claramente la desaparición de las bandas correspondientes a los grupos amino primarios de las diaminas precursoras, la presencia de la banda de vibración de tensión del enlace azometínico $\text{C}=\text{N}$ alrededor de 1659 cm^{-1} , junto con la no observación de las bandas de absorción fuertes correspondientes a las vibraciones de flexión del enlace $\text{N}-\text{H}$ ($1500\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ y $650\text{-}900\text{ cm}^{-1}$), ni de la banda de absorción fuerte del carbonilo correspondiente a la vainillina precursora ($1685\text{-}1715\text{ cm}^{-1}$), son prueba de que la reacción transcurrió y de la formación de la imina. En las iminas 7-9, las cuales no presentan

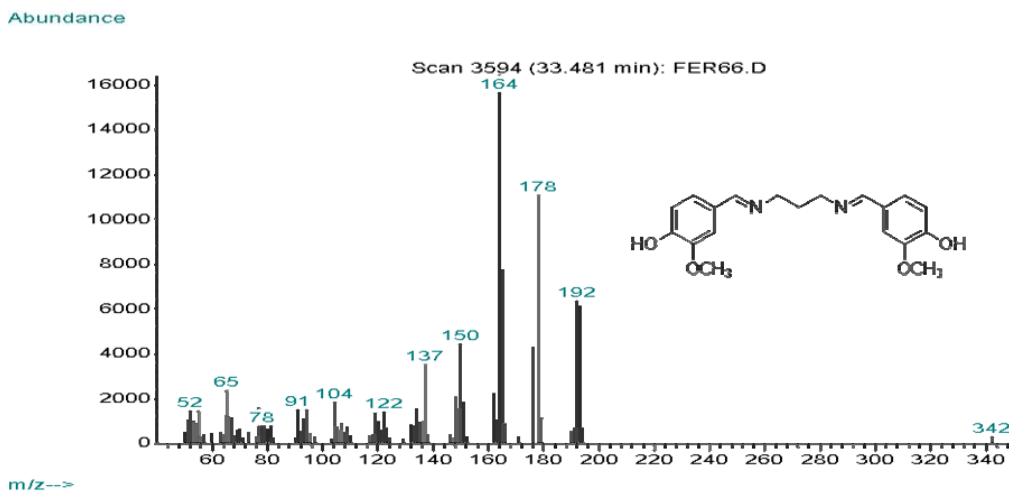
hidroxilos en sus estructuras, no hay presencia de bandas en la región de 3200 a 3500 cm^{-1} , que corresponderían a las vibraciones de tensión simétrica y asimétrica de los enlaces N-H. Las bandas de absorción más representativas de los grupos funcionales de las diiminas **1-9** se presentan en la **tabla 5**.

Tabla 5. Bandas de absorción más representativas en los espectros de IR para las diiminas **1-9**.

VIBRACIÓN DE LAS BANDAS DE ABSORCIÓN (ν , cm^{-1})								
Diimina No.	Tensión O-H	Tensión Asimétrica CH_3 , CH_2	Tensión Simétrica CH_2	Tensión C=N	Tensión C=C Arilo	Tensión Asimétrica C-O-C	Tensión C-N	Tensión C-OH
1	3450	2956	2830	1659	1595,1520	1338	1200	1025
2	3380	2930	2851	1672	1590,1513	1269	1157	1029
3	3400	2946	2834	1666	1593,1512	1338	1134	1029
4	3493	2934	2852	1647	1582,1515	1285	1128	1027
5	3512	2940	2841	1640	1604,1509	1270	1192	1036
6	3086	2939	2839	1651	1589,1533	1254	1141	1030
7	-	2930	2847	1643	1579,1448	-	1016	-
8	-	2942	2839	1647	1600,1492	-	1180	-
9	-	3025	2834	1645	1579,1450	-	1121	-

La confirmación del éxito de la reacción y de la formación de las diiminas también se sustenta mediante el análisis de CG-EM realizado a algunos de estos compuestos. Como es típico para las diiminas, derivadas de diaminas alifáticas, la abundancia de sus iones moleculares es mínima al compararla con la abundancia de sus picos de base. Para ilustrar el patrón de fragmentación que siguen las aldiminas con fragmentos vainillínicos en la **figura 22** se presenta el espectro de masas del compuesto **2**.

Figura 22. Espectro de masas de la *N,N'*-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenilmetileno)propano-1,3-diamina (**2**).



La abundancia del ión molecular para las diiminas es del 1% o inferior con relación al pico de base, como es el caso para las aminas, las cuales se caracterizan por tener iones moleculares débiles o inexistentes pero con los cuales, en este caso, se puede constatar el peso molecular de las diiminas. Para el caso de los compuestos con fragmentos provenientes de los aldehídos de la vainilla, las fragmentaciones siguen un patrón que permite ubicar un fragmento que incluye al sistema aromático hidroxilado y metoxilado junto con el enlace imínico, $[M-149]^{+}$. Para el caso del compuesto **2**, un ión fragmento con relación m/z de 192, con posteriores pérdidas del radical $\cdot\text{CH}_3$ y de $-\text{C}_2\text{H}_4$ llega a los iones fragmento $[M-177]^{+}$ y $[M-164]^{+}$, con relación m/z de 179 y 164, respectivamente; este último el pico de base. De la misma forma, la molécula se sigue fragmentando siguiendo la cadena alifática $[M-177]^{+}$ con m/z de 164, ahora hasta llegar a formar un fragmento que incluye el restante nitrógeno para $[M-191]^{+}$ de m/z 137. Las restantes fragmentaciones incluyen la pérdida de sustituyentes hidroxilo, metoxi y las fragmentaciones típicas del anillo aromático de benceno. Las fragmentaciones más representativas para las aldiminas provenientes de las vainillinas **1-6** se presentan en la **tabla 6** junto con sus tiempos de retención para cromatografía de gases. Las fragmentaciones, abundancias relativas y tiempos de retención para los compuestos **7-9**, los cuales poseen sustituyentes fenilo desnudos, se presentan en la parte experimental (**4.1.1.7**, **4.1.1.8** y **4.1.1.9**, página 44).

Tabla 6. Fragmentaciones más representativas para las diiminas **1-6**.

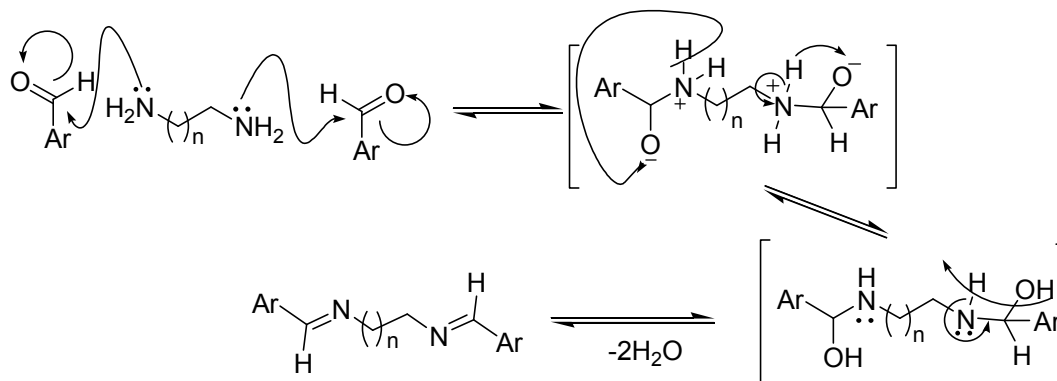
IONES FRAGMENTO, m/z (ABUNDANCIA RELATIVA)										
DIIM.	t_R (min)	M^{+}	$M^{+}-149$	$M^{+}-164$	$M^{+}-177$	$M^{+}-191$	$M^{+}-206$	$M^{+}-224$	$M^{+}-234$	$M^{+}-251$
1	30,45	328(1)	179(100)	164(41)	151(66)	137(62)	122(16)	104(19)	94(10)	77(9)
2	33,48	342(2)	193(38)	178(45)	164(100)	150(26)	137(21)	118(8)	108(6)	91(8)
4	34,58	328(<1)	179(90)	164(19)	151(100)	137(68)	122(12)	104(12)	94(10)	77(7)
5	38,85	342(1)	193(31)	178(50)	164(100)	150(15)	137(24)	118(7)	108(4)	91(5)
6	44,39	356(<1)	205(100)	190(16)	178(14)	165(8)	150(28)	137(26)	122(7)	104(5)

La formación de estos nuevos compuestos (diiminas) también se puede presumir debido a las diferencias en sus tiempos de retención (**tabla 5**) con los que presentan la vainillina y la isovainillina, t_R : 10,84 y 10,16 min, respectivamente.

La obtención de las *bis*-aldiminas se lleva a cabo por medio de una reacción ácido-base en la cual, el nitrógeno del grupo amino ataca el carbono carbonílico, deficiente en electrones del aldehído. Tal deficiencia es producto del efecto inductivo que sobre dicho carbono ejerce el oxígeno, que para el momento del ataque nucleofílico adquiere carga negativa y “se roba” un hidrógeno ácido del nitrógeno. Es entonces cuando ocurre la condensación, liberándose el grupo hidroxilo junto con el hidrógeno restante del grupo amino dejándole al nitrógeno una carga negativa y al carbono una positiva. En busca de estabilidad, el nitrógeno y el carbono forman un doble enlace. Como se tiene una molécula de diamina y exceso de aldehído, estos procesos pueden repetirse hasta formar la diimina (**esquema 33**).⁷⁸

⁷⁸ SYKES, Peter. 8. Adición nucleofílica a los enlaces dobles carbono-oxígeno. 8.3.1 Adición de derivados del NH_3 En: Mecanismos de reacción en química orgánica. Reverté, S.A., Bogotá. (1985); p.217-218.

Esquema 33. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de las diiminas.



Debido a la importancia que ha tomado la síntesis orgánica bajo condiciones no contaminantes, la metodología B (**esquema 25**, ver página 42), explora la síntesis mecanoquímica de estos importantes y muy requeridos precursores, las aldiminas, con el propósito de encontrar condiciones de reacción más amigables con el medio ambiente, como en este caso: no utilizando disolventes orgánicos ni calentamiento, acercándose de esta forma a las condiciones de la química verde.

Así, se efectúa la síntesis de las diiminas **2**, **5** y **8**, es decir, una diimina con fragmentos vainillínicos (**2**), una con fragmentos *isovainillínicos* (**5**) y una con fragmentos bencénicos (**8**). Los resultados obtenidos son satisfactorios, los rendimientos son del 99%, 86% y 98%, tan buenos como en la metodología A y a partir de la relación molar de los precursores diamina y aldehído de 1,1 : 2. Los productos de reacción por la metodología B se pueden emplear para reacciones posteriores de la misma forma que los obtenidos por la metodología A.

5.2. SERIE DE DIAMINAS **10-15**:

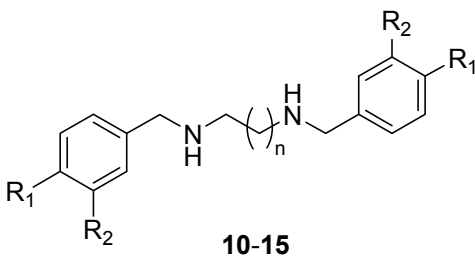
En una segunda etapa se pretende explorar la susceptibilidad de las diiminas **1-9** a ser reducidas a diaminas secundarias en condiciones de reacción clásicas con NaBH_4 (**esquema 26**, **tabla 2**, ver página 45) así como también sin disolvente, soportando el agente reductor en ácido bórico (**esquema 27**, ver página 47). Con este propósito se efectúan las reacciones para cada imina y se obtienen las diaminas secundarias **10-15** de la **figura 23**.

La reducción de las aldiminas se llevó a cabo empleando el NaBH_4 como agente reductor en relación de 4 moles por mol de diimina y utilizando metanol anhidro como medio para la reacción. El propósito de las reacciones es tener este tipo de compuestos que además de ser potenciales agentes antitumorales y antiprotozoarios sirven como plataformas para alcanzar heterociclos y macrociclos novedosos también con potenciales de bioactividad.⁷⁹

⁷⁹ BURNS, Mark *et al.* Induction of apoptosis by aril-substituted diamines: role of aromatic group substituents and distance between nitrogens. *En:* Bioorg. Med. Chem. Letters. Vol 12 (2002); p.1263-1267.

Estudiar su funcionalización es una labor que atrae a los químicos orgánicos y discriminar entre las diaminas simétricas que puedan tener utilidad sintética o biológica es nuestra contribución a este largo proceso.

Figura 23. Estructura de las diaminas secundarias **10-15**.



Comp.	10	11	12	13	14	15
n	1	2	3	1	2	3
R ₁	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H
R ₂	OH	OH	OH	H	H	H

De las reducciones se obtuvieron diaminas *N,N'*-disustituidas, aquellas con sustituyentes vainillínicos son sólidos de color blanco. Los rendimientos son menores de lo normal para este tipo de reacciones. Las temperaturas de fusión junto con los rendimientos se reportan en la **tabla 7**.

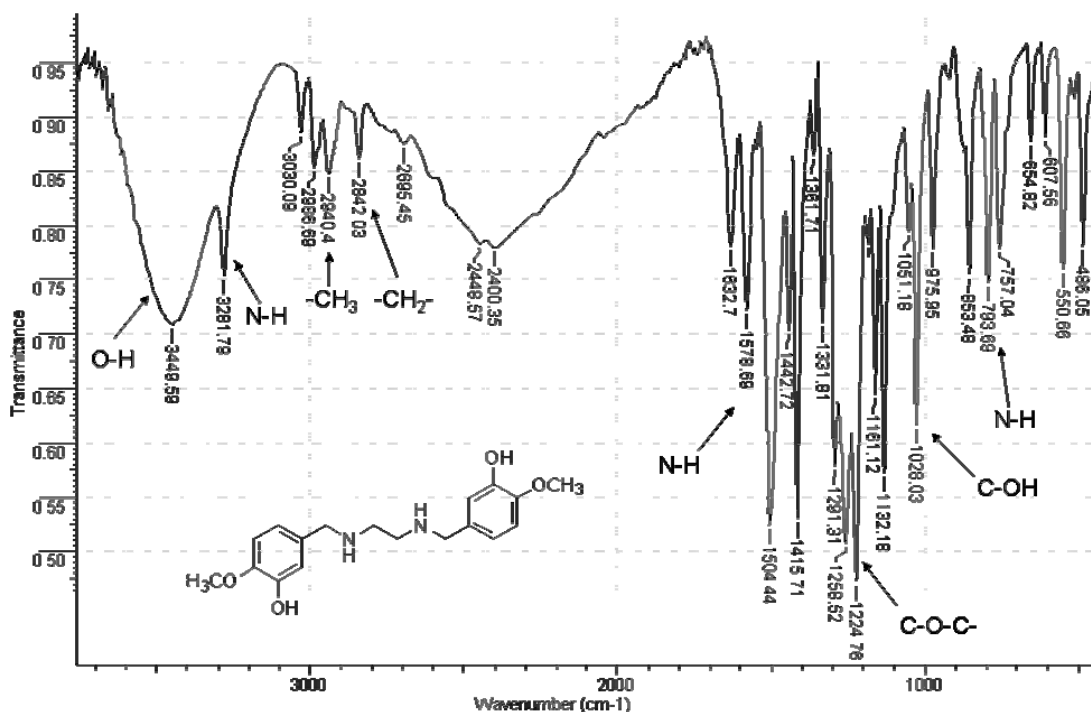
Tabla 7. Temperaturas de fusión y rendimientos para las diaminas **10-15**.

Diamina	Estado Físico	Color	P.f. (°C)	Rendimiento (%)
10	Sólido	Blanco	183-184	55
11	Sólido	Blanco	140-141	49
12	Sólido	Blanco	137-138	79
13	Líquido	Amaralillo	-	93
14	Sólido	Amaralillo	217 (D*)	42
15	Líquido	Amaralillo	-	74

*Descomposición

Las estructuras de las diaminas se comprobaron con la ayuda de algunas técnicas espectroscópicas como IR, en algunos casos también por CG-EM y en otros con ayuda de RMN-¹H, RMN-¹³C y la técnica de RMN bidimensional COSY-¹H¹H. Un espectro de infrarrojo para alguna de estas diaminas presenta típicamente las bandas que se ven en la **figura 24**, que en este caso, forman parte del espectro IR de la diamina **10**; exceptuando algunas bandas para los compuestos **13-15** debido a que no presentan sustituyentes metoxi- o hidroxil- en los anillos aromáticos, las bandas aparecen a números de onda casi iguales.

Figura 24. Espectro IR de la *N,N'*-di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)etano-1,2-diamina (**10**).



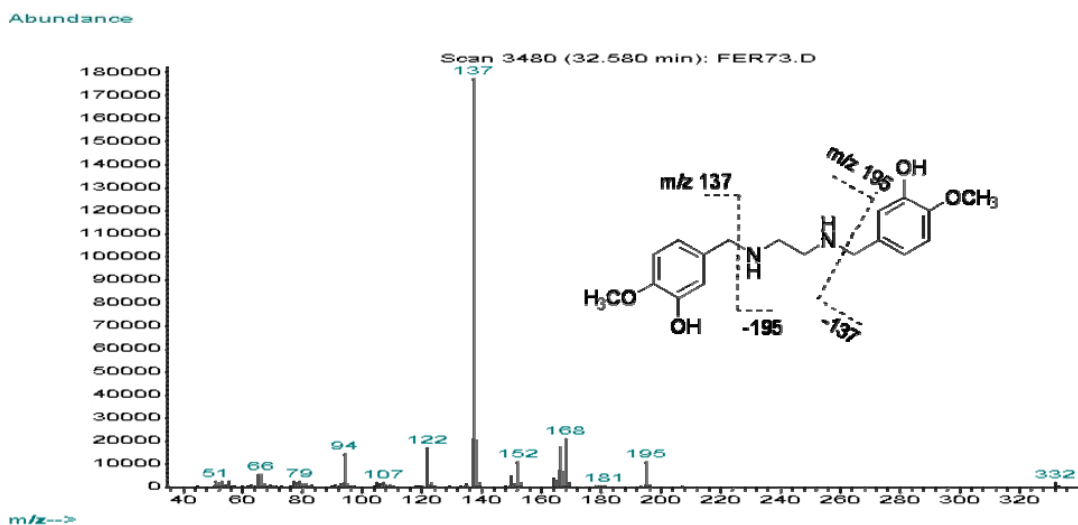
En los espectros IR de las diaminas **10-15** se observa una banda ensanchada alrededor de 3550 cm^{-1} para una absorción fuerte correspondiente a la vibración de tensión del enlace entre H y O del grupo hidroxilo. Probablemente se debe a la presencia de enlaces de hidrógeno intermoleculares, lo cual provoca un corrimiento de la banda. No obstante esta banda ancha y fuerte, se puede apreciar la banda de absorción fuerte correspondiente a la vibración de tensión del enlace N-H en 3282 cm^{-1} . La vibración de tensión del enlace azometínico C=N perteneciente a la diimina precursora alrededor de 1651 cm^{-1} ha desaparecido. También se observan las bandas de absorción fuertes correspondientes a las vibraciones de flexión del enlace N-H en 1578 cm^{-1} y tal vez en 794 cm^{-1} . Lo anterior indica que la reacción transcurrió. Las bandas de absorción más representativas de los grupos funcionales de las diaminas **10-15**, se presentan en la **tabla 8**.

Tabla 8. Bandas de absorción más representativas en los espectros de IR para las diaminas **10-15**.

VIBRACIÓN DE LAS BANDAS DE ABSORCIÓN (cm^{-1})								
Diamina No.	Tensión O-H	Tensión N-H	Tensión Simétrica CH_2	Flexión N-H	Tensión Asimétrica C-O-C-	Tensión C-N	Tensión C-OH	Flexión N-H
10	3450	3282	2842	1578	1225	1132	1028	794
11	3633	3404	2844	1602	1266	1170	1029	699
12	3600	3449	2835	1503	1258	1138	1025	760
13	-	3303	2827	1603	-	1120	-	698
14	-	3456	2800	1589	-	1106	-	698
15	-	3303	2854	1603	-	1119	-	698

La confirmación del éxito de la reacción y de la formación de las diaminas también se sustenta mediante el análisis de CG-EM realizado a algunas de estas aminas. Como es típico para las diaminas alifáticas, la abundancia de sus iones moleculares es mínima o inexistente al compararla con la abundancia de sus picos de base. Para ilustrar el patrón de fragmentación que siguen las diaminas con fragmentos vainillínicos en la **figura 25** se presenta el espectro de masas de la diamina **10**.

Figura 25. Espectro de masas de la *N,N'*-di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)etano-1,2-diamina (**10**).

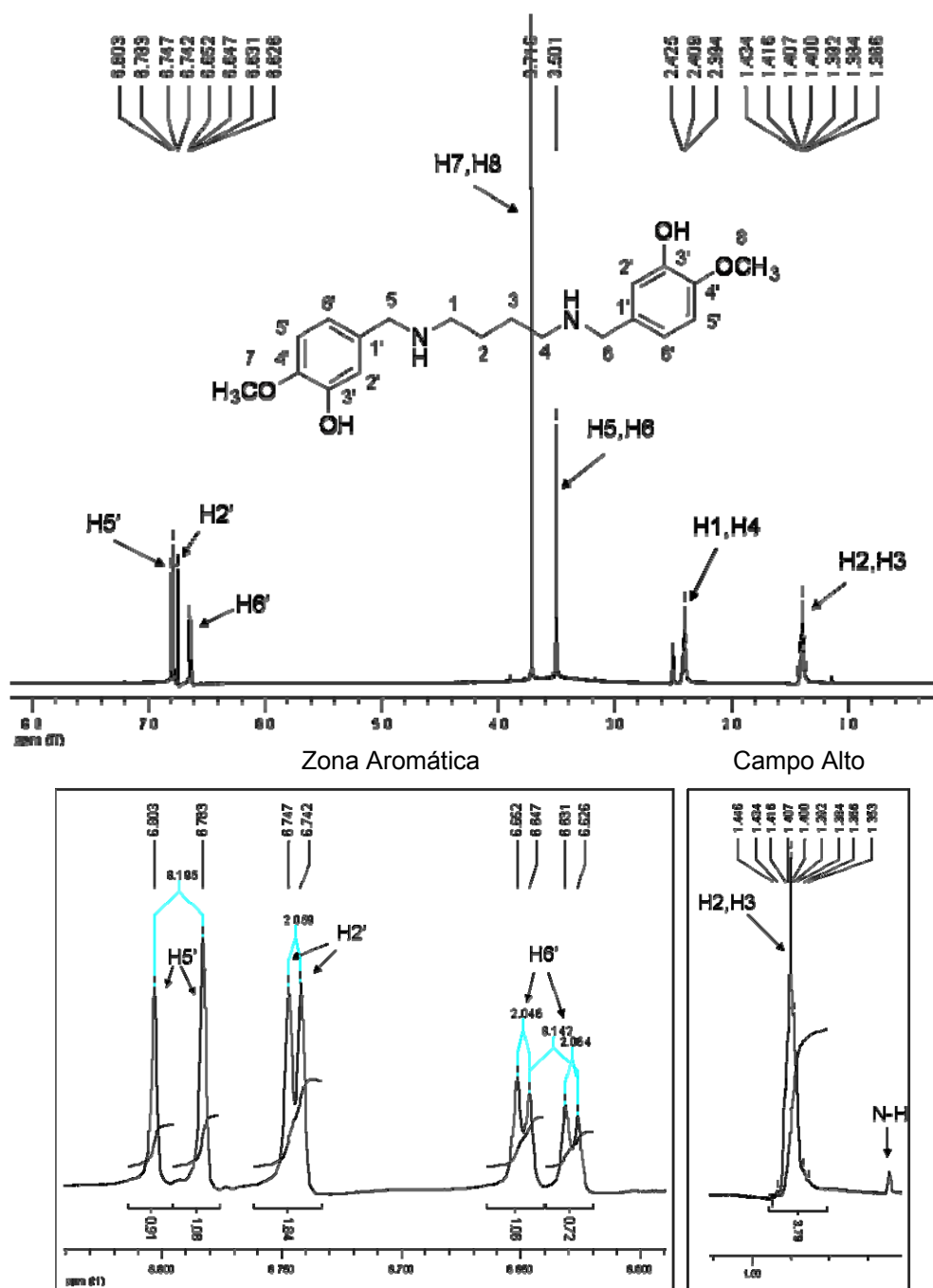


En el espectro de masas se puede ver que se mantiene el comportamiento típico para los iones moleculares de las diaminas, los cuales son casi inexistentes. Sin embargo, el análisis de CG-EM se pudo realizar para los compuestos **10**, **12**, **14** y **15**, de los cuales solo la diamina **12** no presentó ión molecular perceptible. Para las diaminas con fragmentos vainillínicos (**10** y **12**) se presentan iones fragmentos provenientes de fragmentaciones comunes. Así, la diamina **10**, de peso molecular 332 g/mol, presenta un ión molecular $[M]^{++}$ de m/z 332, aunque su abundancia relativa es tan solo del 1%. Tras perder un fragmento (o quizá varios) de 137 unidades, se llega al ión fragmento $[M-137]^{++}$ cuya relación m/z es 195. Por pérdida de 195 unidades del ión molecular se llega al pico de base $[M-195]^{++}$ de relación m/z 137, el cual podría ser el ión tropilo metoxi e hidroxi sustituido. Aunque las fragmentaciones y algunos iones fragmento son semejantes a las fragmentaciones e iones fragmento mostrados por las diaminas, debido a la semejanza estructural de estas dos series homólogas, los iones padre revelan el peso molecular de los productos de la reducción de las diaminas **1-9**. Estos compuestos diamínicos **10-15** también presentan un pico de base diferente al mostrado por las diaminas. De igual forma, diferentes tiempos de retención en cromatografía de gases a los presentados por sus precursores.

Los espectros de RMN-¹H de las diaminas dejan ver los protones aromáticos hacia frecuencias altas, entre 6,64 y 6,80 ppm para los protones aromáticos de las diaminas con fragmentos vainillínicos (**10**, **12**) y entre 7,20 y 7,40 ppm para los protones aromáticos de las diaminas bencil-sustituidas (**13**, **15**). A 3,72 ppm aparece la señal de los metilos del grupo metoxi, sustituyente en la posición C-4' de los anillos aromáticos. Los protones metilénicos enlazados al anillo aromático y al grupo amino aparecen a frecuencias de entre 3,50 y 3,84 ppm. Al ir avanzando hacia frecuencias más bajas, entre 1,41 y 2,83 ppm, van apareciendo

las señales metilénicas del fragmento alquílico que conecta a los dos grupos amino, tanto más alejados de los nitrógenos, a más bajas frecuencias hacen su aparición. En la **figura 26** se muestran el espectro de RMN-¹H para la diamina **12** con la asignación de las señales para cada uno de los protones.

Figura 26. Espectro de RMN-¹H para la diamina *N,N'*-di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)butano-1,4-diamina **12**.



Los protones H6' aromáticos acoplan con los protones H5', desdoblándose en una dupleta y su constante de acoplamiento 3J es de 8.2 Hz; también acoplan con los protones H2' generando otra dupleta con constante de acoplamiento 4J es de 2,1 Hz. Los protones H2' y H5' solo acoplan con los protones H6' y debido a la simetría molecular, son equivalentes química y magnéticamente a los protones H2', H5' y H6' respectivos del otro anillo aromático. Las señales de los protones H1 y H4 aparecen como una tripleta a 2,41 ppm. Sin embargo sus constantes de acoplamiento con los protones H2 y H3 no se pueden asignar debido a que estos últimos aparecen como un multiplete en 1,41 ppm y debido a la simetría de la molécula, H1 y H4 son equivalentes, así como también H2 y H3, H5 y H6.

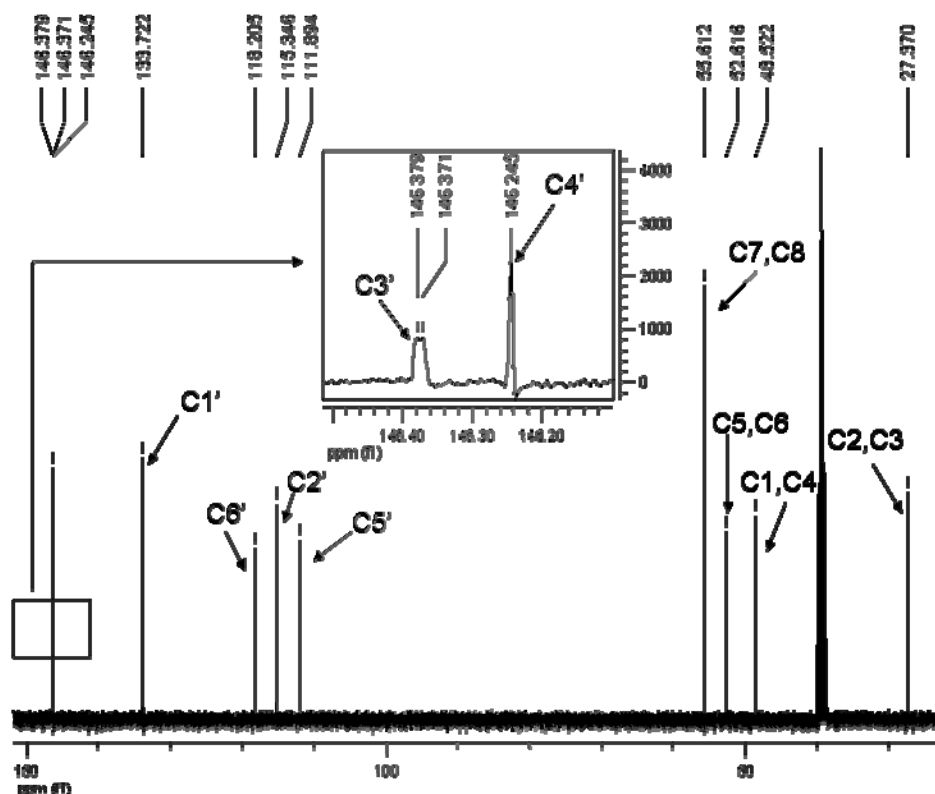
Todos los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento para las diaminas **10**, **12**, **13** y **15** se presentan en la **tabla 9**.

Tabla 9. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN- 1H para las N,N' -di-(arililmetil)alcanodiaminas **10**, **12**, **13** y **15**.

Desplazamientos Químicos (δ , ppm), Multiplicidad y Constantes de Acoplamiento J (Hz)									
Comp.	N-H	CH ₂ CH ₂	N-CH ₂	Ar-CH ₂	O-CH ₃	H6'	H2'	H5'	H4'
10	1,16 (s) (2H)	-	2,52 (s) (4H)	3,50 (s) (4H)	3,72 (s) (6H)	6,64 (dd) (2H) $^3J = 8,2$ $^4J = 2,1$	6,74 (d) (2H) $4J = 2,0$	6,80 (d) (2H) $^3J = 8,2$	-
12	1,14 (s) (2H)	1,41 (m) (4H)	2,41 (t) (4H) $^3J = 6,1$	3,50 (s) (4H)	3,72 (s) (6H)	6,64 (dd) (2H) $^3J = 8,1$ $^4J = 2,1$	6,75 (d) (2H) $^4J = 2,1$	6,79 (d) (2H) $^3J = 8,2$	-
13	1,98 (s) (2H)	-	2,83 (s) (4H)	3,84 (s) (4H)	-	7,30-7,40 (m) (10H)			
15	1,89 (s) (2H)	1,55 (t) (4H) $^3J = 6,5$	2,64 (t) (4H) $^3J = 6,5$	3,78 (s) (4H)	-	7,25-7,33 (m) (10H)			

El análisis del espectro de RMN- ^{13}C de la diamina **12** confirma la presencia de las señales para los carbonos aromáticos desde 111 hasta 147 ppm, de los carbonos bencílicos alrededor de 53 ppm y de los carbonos de la cadena alquílica, de entre los nitrógenos, alrededor de 27 y 49 ppm. Debido a las condiciones de simetría de estos compuestos diamínicos, cada señal corresponde a dos carbonos química y magnéticamente iguales. El espectro de RMN- ^{13}C de la diamina **12** se muestra como ejemplo en la **figura 27** y de los demás ejemplos de las diaminas están en los anexos.

Figura 27. Espectro de RMN-¹³C para la diamina *N,N'*-di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)butano-1,4-diamina **12**.



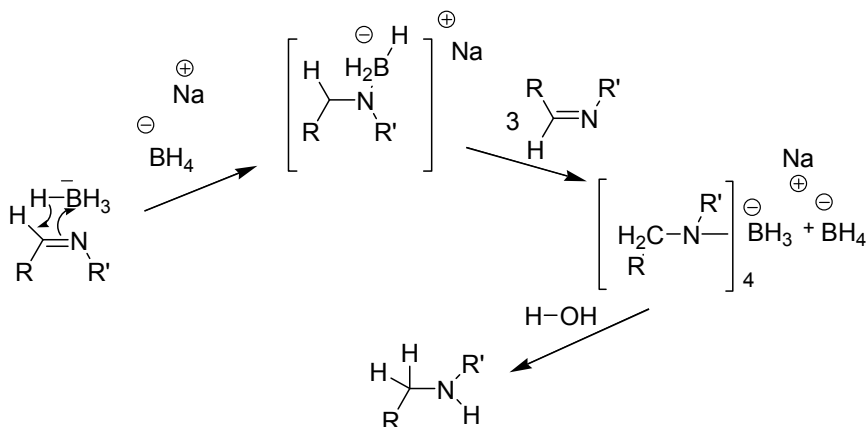
Los carbonos aromáticos aparecen típicamente a frecuencias altas; las señales a mayores frecuencias corresponden a los carbonos C3' y C4' desplazadas más a campo bajo por efecto de los sustituyentes hidroxilo y metoxi, respectivamente. Las señales de los carbonos alifáticos aparecen en bajas frecuencias, desplazándose sistemáticamente hacia campo bajo a medida que aumenta su proximidad al nitrógeno y al anillo aromático, siendo este efecto más notorio en el -CH₃ del grupo metoxi. Los datos de desplazamientos químicos en los espectros de RMN-¹³C de esta serie de compuestos se presentan en la **tabla 10**.

Tabla 10. Desplazamientos químicos (δ , ppm) en los espectros de RMN-¹³C para las *N,N'*-di-(arililmetil)alcanodiaminas **10**, **12**, **13** y **15**.

Desplazamientos Químicos δ (ppm)										
Comp.	CH ₂ CH ₂	N-CH ₂	Ar-CH ₂	O-CH ₃	C5'	C2'	C6'	C1'	C4'	C3'
10	-	48,1 (2C)	52,5 (2C)	55,6 (2C)	111,9 (2C)	115,3 (2C)	129,1 (2C)	127,1 (2C)	133,7 (2C)	146,2 (2C)
12	27,4 (2C)	48,5 (2C)	52,6 (2C)	55,6 (2C)	112,0 (2C)	115,4 (2C)	118,2 (2C)	133,7 (2C)	146,3 (2C)	146,4 (2C)
13	-	48,3 (2C)	53,4 (2C)	-	127,9 (2C)	127,6 (2C)	127,6 (2C)	140,0 (2C)	126,4 (2C)	127,9 (2C)
15	27,7 (2C)	49,1 (2C)	53,9 (2C)	-	128,3 (2C)	128,0 (2C)	128,0 (2C)	140,3 (2C)	126,8 (2C)	128,3 (2C)

El borohidruro de sodio pertenece al grupo de los hidruros metálicos complejos. A diferencia de otros hidruros, es menos “energético”, lo cual le confiere selectividad al momento de actuar como agente reductor. Además, presenta la gran ventaja de poderse utilizar en disolventes hidroxílicos. El agente reductor efectivo es el BH_4^- , que actúa como un dador de iones hidruro H^- . El BH_4^- nucleófilo cede irreversiblemente un H^- al átomo de carbono imínico y el BH_3 liberado forma un complejo con el nitrógeno.⁸⁰ Finalmente el complejo se convierte en la amina por tratamiento con un disolvente donador de protones (H_2O). Así pues, uno de los átomos de H procede del BH_4^- y el otro del H_2O (**esquema 34**).

Esquema 34. Esquema de reacción propuesto para la reducción de las diiminas.



Varios compuestos de las series *bis*-aldiminas y diaminas, preparados en estos apartados, se enviaron al Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales CINTROP para sus bioensayos frente a los protozoos más importantes y discutidos, tales son: *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania donovani*, causantes de las enfermedades de Chagas y Leishmaniasis respectivamente.

Las diaminas **13** y **15** mostraron poca actividad citotóxica contra las líneas celulares de cáncer de seno MCF7, de cáncer de pulmón H460 o de tumor cerebral SF268 en los ensayos llevados a cabo en el Centro de Investigaciones Farmacognósticas de La Flora Panameña (CIFLORPAN) de la Universidad de Panamá.

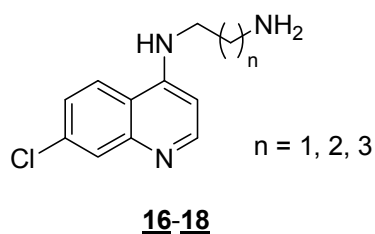
Sin embargo, teniendo en cuenta el potencial biológico de estas diaminas, se cree necesario buscar otros tipos de bioensayos. Estos se están llevando a cabo contra los hongos *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger*, en la Universidad del Rosario, Argentina.

⁸⁰ ROBINSON, Brian. Reduction of indoles and related compounds. *En*: Chem. Rev., Vol. 69, No. 6 (1969); p.785-797.

5.3. SERIE DE LOS N^1 -(7-CLOROQUINOLIN-4-IL)DIAMINOALCANOS (**16-18**):

Con el propósito de seguir estudiando la reactividad de las diaminas en presencia de los aldehídos vainillínicos, se hace necesario sintetizar una serie de 4-diaminoquinolinas (**16-18**) mediante una reacción de alquilación, de esta forma, se tendrán listos precursores, reactivos como nucleófilos, a causa de su grupo amino terminal y a la vez con un componente 7-cloroquinolínico, farmacóforo de gran importancia en la síntesis de antimaláricos (ver marco teórico, página 19). Tampoco se emplearon disolventes, tan solo exceso de la diamina (5:1) y calentamiento a 135°C por 4 horas. En la **figura 28** se muestra la estructura de estos compuestos.

Figura 28. Estructura de los N^1 -(7-cloroquinolin-4-il)diaminoalcanos (**16-18**).



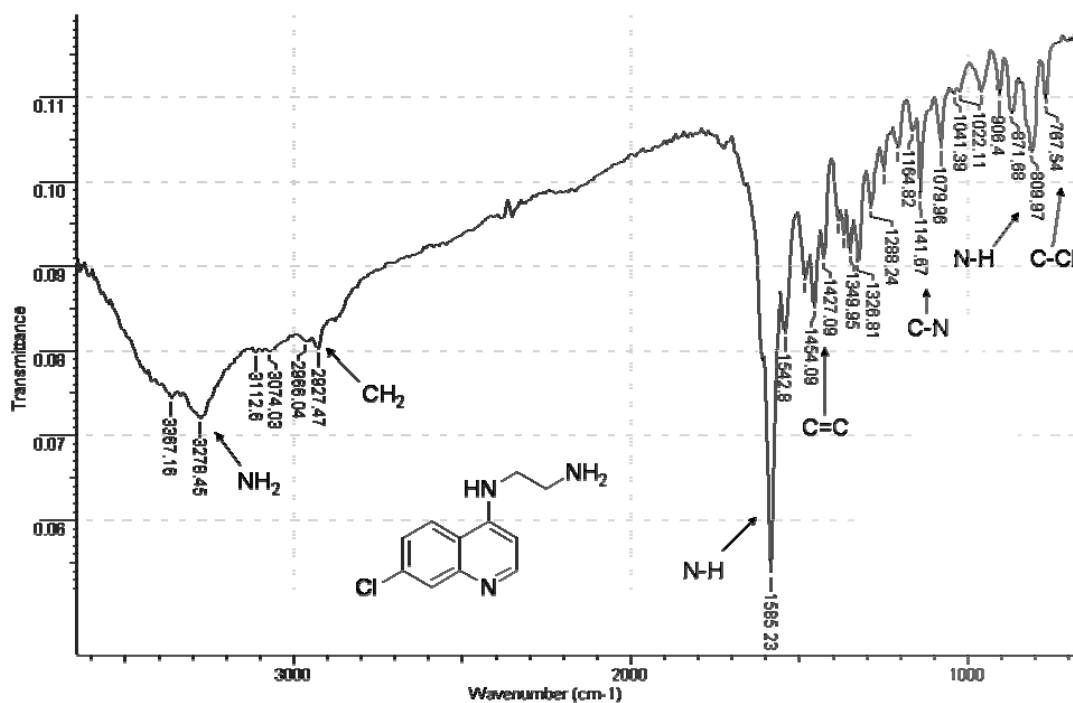
La similitud de los compuestos **16-18** con el antimalárico cloroquina (ver página 2, **figura 1**) se hace evidente por la estructura del farmacóforo 4-amino-7-cloroquinolínico y por la cadena carbonada (espaciador molecular) que conecta las dos diaminas. La gran dificultad de esta reacción radica en aislar el producto puro de las sales que se forman durante la reacción. Algunas de las propiedades físicas de los compuestos puros se muestran en la **tabla 11**.

Tabla 11. Algunas propiedades físicas y rendimientos de los N^1 -(7-cloroquinolin-4-il)diaminoalcanos (**16-18**).

Compuesto	Estado Físico	Color	P.f. (°C)	Rendimiento (%)
16	Sólido	Amarillento	143-145	94
17	Sólido	Amarillento	128-130	91
18	Sólido	Amarillento	112-114	75

La estructura de estas diaminoquinolinas se verificó por infrarrojo y por CG-EM. En la **figura 29** se presenta el espectro IR para el N^1 -(7-cloroquinolin-4-il)-1,2-diaminoetano (**16**), el cual es el espectro típico para esta serie homóloga, ya que solo se diferencia por uno o dos carbonos y dos o cuatro hidrógenos en su cadena alifática. Aunque es probable que algunas de sus bandas se solapen, tal sería el caso de la banda correspondiente a la flexión del enlace N-H y las bandas para los enlaces C=C aromáticos y también la banda de flexión N-H y la de tensión C-Cl.

Figura 29. Espectro IR para el N^1 -(7-cloroquinolin-4-il)-1,2-diaminoetano (**16**).



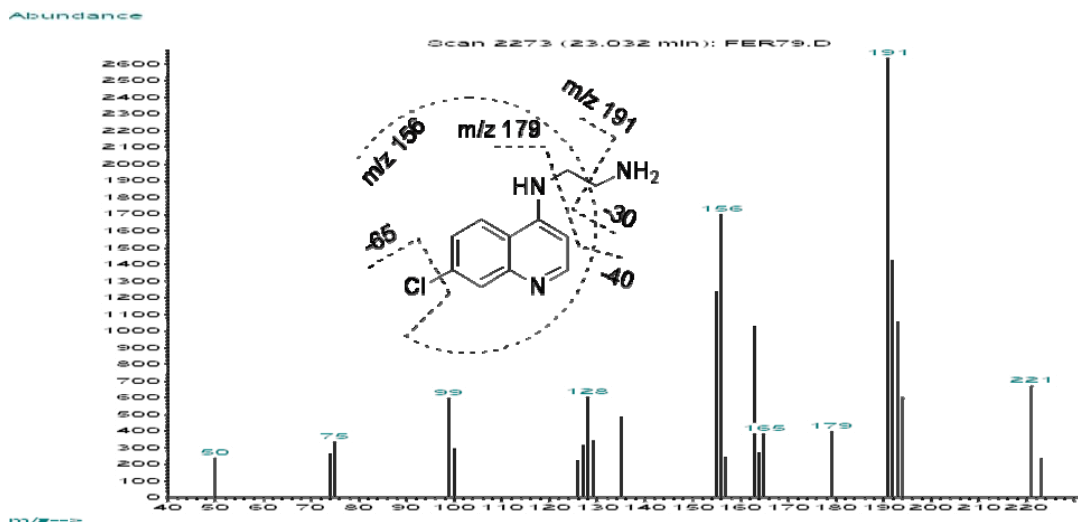
En el espectro IR anterior aparecen las bandas correspondientes a las vibraciones de tensión y de flexión para los enlaces N-H₂ y N-H respectivamente, lo cual indica que el fragmento diamínico está presente en la molécula. También aparecen las bandas representativas para los dobles enlaces C=C aromáticos y C-Cl aunque puedan estar solapadas, lo que incluiría al fragmento cloroquinolínico en la estructura de la molécula. Las bandas de absorción más representativas para las diaminoquinolinas **16-18** se muestran en la **tabla 12**.

Tabla 12. Bandas de absorción en los espectros IR para los N^1 -(7-cloroquinolin-4-il) diaminoalcanos (**16-18**).

VIBRACIÓN DE LAS BANDAS DE ABSORCIÓN (cm ⁻¹)							
Compuesto	Tensión N-H	Tensión Asimétrica CH ₂	Flexión N-H	Tensión C=C Arílico	Tensión C-N	Flexión N-H	Tensión C-Cl
16	3278	2966	1585	1454	1141	810	767
17	3356	2931	1585	1427	1079	802	767
18	3255	2931	1581	1484	1145	872	764

La confirmación del éxito de la reacción y de la formación de las diaminoquinolinas también se sustenta mediante el análisis de CG-EM realizado a los compuestos **16-18**. En la **figura 30** se muestra un espectro típico de masas para estos compuestos.

Figura 30. Espectro de masas del N^1 -(7-cloroquinolin-4-il)-1,2-diaminoetano (**16**).



La primera fragmentación común a las tres 4-diaminoquinolinas se produce por la pérdida de 30 unidades $[M-30]^+$, probablemente los dos miembros terminales de la cadena alifática. Para los compuestos **17** y **18**, los cuales poseen más de dos carbonos en su cadena alifática, aparece un pico común de relación m/z 205, que para el caso de **17** es el ión fragmento $[M-30]^+$, mientras que para **18**, al poseer una cadena con un carbono de más, se trata de la pérdida de los tres miembros terminales de la cadena alifática $[M-44]^+$; en ambos casos la cadena alifática se va fragmentando por sus componentes terminales. El pico con relación m/z 179, correspondiente probablemente a un ión molecular 4-amino-7-cloroquinolínico, se da por la pérdida de toda la cadena alifática, excepto el mismo grupo amino unido directamente al anillo quinolínico. La **tabla 13** presenta las pérdidas de fragmentos más comunes para esta serie homóloga y sus tiempos de retención.

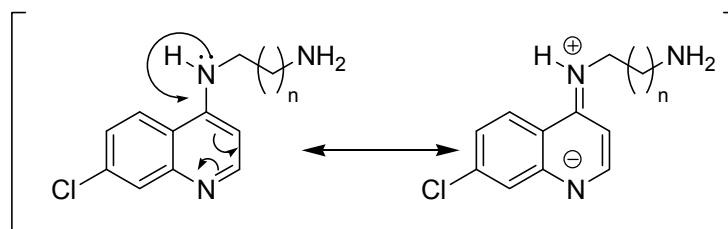
Tabla 13. Fragmentaciones más representativas para los N^1 -(7-cloroquinolin-4-il)diaminoalcanos (**16-18**).

IONES FRAGMENTO, m/z (ABUNDANCIA RELATIVA)									
Comp.	t_R (min)	M^+	M^+-30	M^+-44	$M^+-58(65)$	$M^+-70(79)$	$M^+-93(107)$	$M^+-121(160)$	$M^+-174(146)$
16	22,89	221(23)	191(100)	179(10)	156(60)	-	128(16)	-	75(10)
17	24,07	235(73)	205(30)	191(100)	179(76)	156(75)	128(22)	75(20)	-
18	25,28	249(35)	219(5)	205(100)	191(80)	179(83)	156(64)	128(15)	75(10)

Los tiempos de retención y los iones moleculares junto con los iones fragmento son prueba suficiente de la formación de las 4-diaminoquinolinas. Estas bases se encuentran en la masa de reacción en forma de sales por causa del HCl liberado al transcurrir la alquilación, por la basicidad de los grupos amino y por la basicidad incrementada del nitrógeno quinolínico por efectos de resonancia (**figura 31**), lo cual implica que el tratamiento para liberar dichas

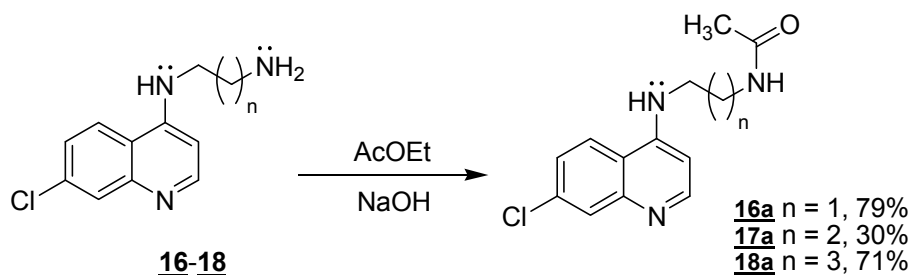
bases requiere de otra base fuerte como el NaOH y el empleo de disolventes polares a temperaturas cercanas a la de ebullición para extraer los compuestos de interés.

Figura 31. Incremento en la basicidad del nitrógeno quinolínico debido a efectos de resonancia.



Sin embargo, al utilizar acetato de etilo (a temperatura de ebullición) como el disolvente de extracción y gracias al medio acuoso altamente básico (pH 14, NaOH/H₂O), sorprendentemente se produce la acetilación del grupo amino terminal con tan solo agitar la mezcla bifásica (**esquema 35**). Este hecho inesperado no fue reportado antes en la literatura química, donde tan solo se encuentran unos pocos métodos para acilación en medio acuoso en los que se transforman las aminas en sales de amonio o se emplean surfactantes como catalizadores de transferencia de fase.⁸¹

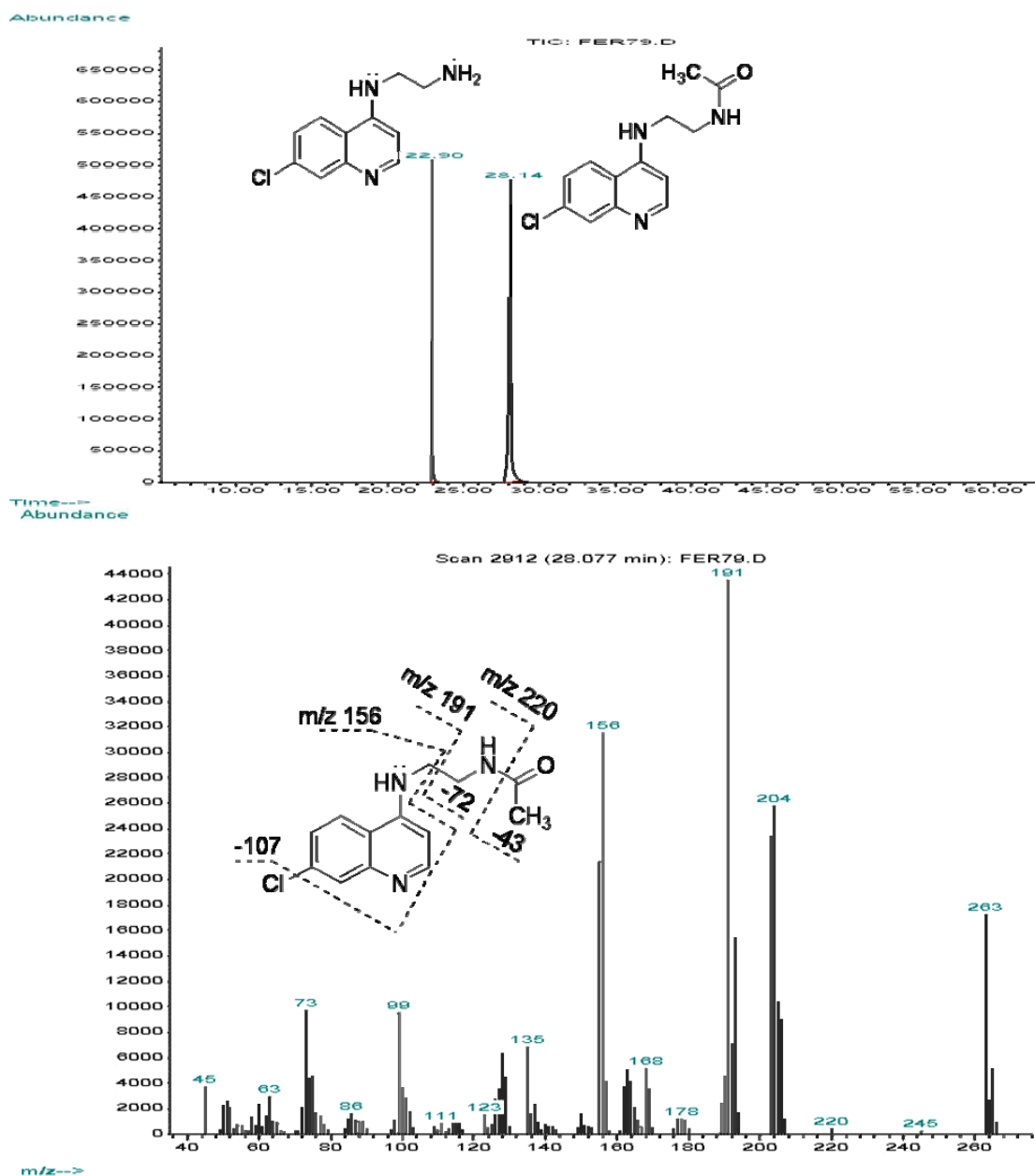
Esquema 35. Monoacetilación del grupo amino primario de las 4-diaminoquinolinas.



De los cromatogramas se obtienen tiempos de retención diferentes para los compuestos acetilados **16a-18a** y para sus precursores, las diaminoquinolinas **16-18**. Los dos compuestos están presentes luego de la acilación (extracción) y de la posterior recristalización. Para ilustrar la aparición de estos productos acetilados se presenta el cromatograma de **16** y **16a** y el espectro de masas de **16a** en la **figura 32**.

⁸¹ SARALA, Naik; GITALEE, Bhattacharjya; BANDANA, Talukdar y PATEL, Bhisma K. Chemoselective Acylation of amines in aqueous media. *En*: Eur. J. Org. Chem. No. 6 (2004); p.1254-1260.

Figura 32. Cromatograma del N^1 -(7-cloroquinolin-4-il)-1,2-diaminoetano (**16**) y del N^1 -(7-cloroquinolin-4-il)- N^2 -(acetil)-1,2-diaminoetano (**16a**) y su espectro de masas.



Los tiempos de retención de las 4-diaminoquinolinas-N-acetiladas en columna cromatográfica aumentan con relación a sus precursores. Sin embargo, una prueba decisiva para comprobar la N-acetilación la da una de las primeras fragmentaciones que sufren los tres compuestos acetilados en la cual se pierden 43 unidades, lo correspondiente a un fragmento acetilo y tras la cual se genera un ión fragmento con relación m/z igual a la m/z de la 4-diaminoquinolina precursora menos una unidad. Las demás fragmentaciones son iguales a las del compuesto precursor. Los dos compuestos se encuentran juntos luego de

intentar purificar por recristalización. En la **tabla 14** se presentan los tiempos de retención de los productos de la acetilación y sus fragmentaciones más significativas.

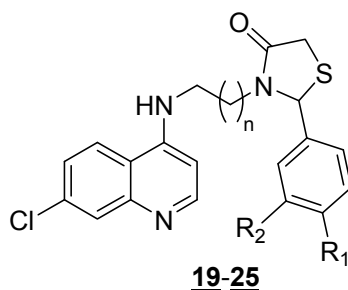
Tabla 14. Fragmentaciones más representativas y tiempos de retención de los N^1 -(7-cloroquinolin-4-il)- N^2 -(acetil)-diaminoalcanos (**16a–18a**).

IONES FRAGMENTO m/z (ABUNDANCIA RELATIVA)								
Comp.	t_R (min)	M^{++}	$M^{++}-43$	$M^{++}-59$	$M^{++}-72$	$M^{++}-86$	$M^{++}-107(100)$	$M^{++}-121(135)$
16a	28,14	263(34)	220(1)	204(52)	191(100)	-	156(63)	-
17a	29,88	277(35)	234(5)		205(100)	191(67)	-	156(28)
18a	32,78	291(16)	248(6)			205(100)	191(60)	156(32)

5.4. SERIE DE LAS 2-ARIL-3-[ω -(7-CLOROQUINOLIN-4-ILAMINO)-ALCANO]-1,3-TIAZOLIDIN-4-ONAS (**19-25**):

Esta serie de moléculas híbridas (**19-25**) (**figura 33**), por tener en su estructura un fragmento tiazolidinona, función con un amplio espectro de actividades biológicas y un fragmento 4-amino-7-cloroquinolina, farmacóforo en los agentes antimaláricos 4-aminoquinolínicos, se sintetizó aprovechando la metodología de condensación multicomponentes de *bis*-tiazolidinonas desarrollada en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular.⁸² Para tal propósito, se emplea acetonitrilo como medio de reacción y los precursores, los N^1 -(7-cloroquinolin-4-il) diaminoalcanos (**16-18**), los aldehídos vainillina, *isovainillina* o benzaldehído y el ácido α -mercaptopoacético o tioglicólico en relación molar 1:1,1:1,1.

Figura 33. Estructura de las 2-aryl-3-[ω -(7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas (**19-25**).



Comp.	19	20	21	22	23	24	25
n	1	2	3	1	2	1	2
R₁	OH	OH	OH	OCH ₃	OCH ₃	H	H
R₂	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OH	OH	H	H

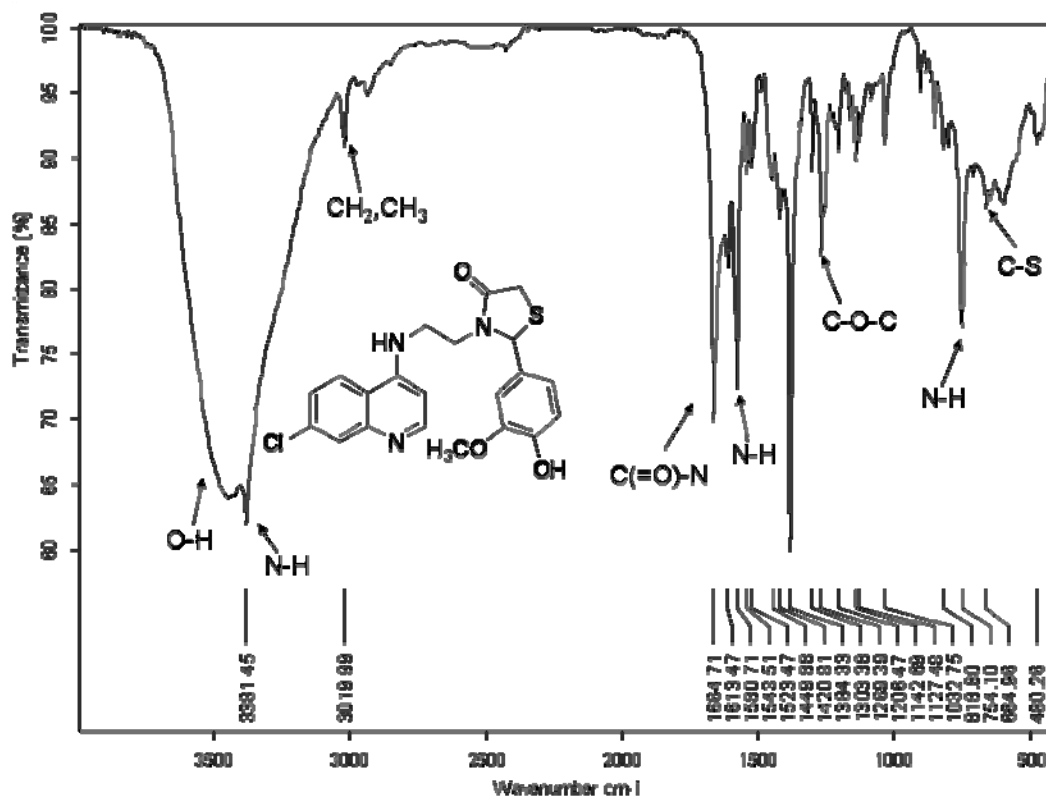
⁸² KOUZNETSOV, Vladimir V. y AMADO, Diego F. Synthesis and spectral data of new 1,2-*bis*-(2-hetaryl-4-oxothiazolidin-3-yl)ethanes and 1,4-*bis*-(2-hetaryl-4-oxothiazolidin-3-yl)butanes. *En*: J. Heterocyclic Chem., Vol. 43 (2006); p.447-452.

Los híbridos moleculares (**19-25**) se obtienen como sólidos amarillo-claros con puntos de fusión variados, con rendimientos entre 60 y 69% (**tabla 15**). La serie fue caracterizada, por IR, algunos compuestos, con pesos moleculares no tan elevados, por CG-EM y algunos más por técnicas de RMN. En la **figura 34** se presenta un espectro de IR usual para estos compuestos.

Tabla 15. Algunas propiedades físicas y rendimientos para los híbridos moleculares **19-25**.

Compuesto	Estado Físico	Color	P.f. (°C)	Rendimiento (%)
19	Sólido	Amarillento	234-236	69
20	Sólido	Amarillento	205-207	63
21	Sólido	Amarillento	191-193	62
22	Sólido	Amarillento	215-217	60
23	Sólido	Amarillento	102-104	60
24	Sólido	Amarillento	184-185	68
25	Sólido	Amarillento	199-201	65

Figura 34. Espectro IR para la 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**19**).



En el espectro IR aparece la banda de absorción fuerte para la vibración del grupo C(=O)-N a 1665 cm^{-1} , ésta es la banda más importante pues indica la formación de la amida del anillo

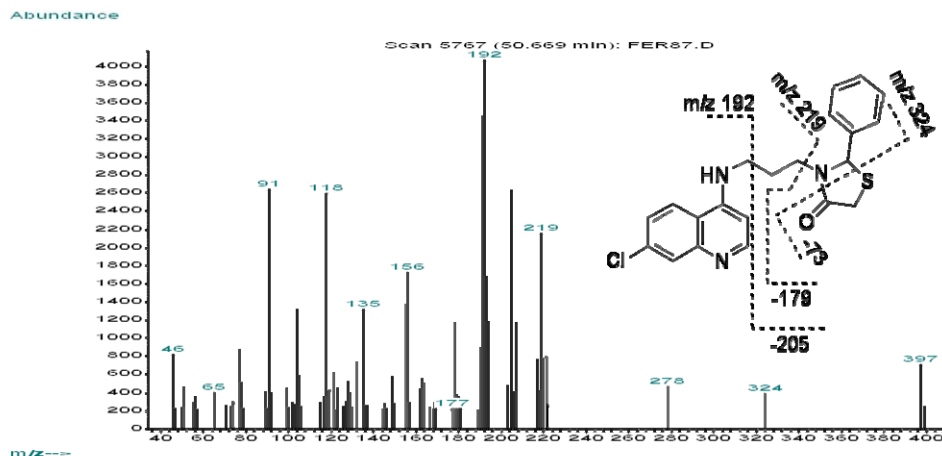
tiazolidinónico. Además, también están presentes la banda para la vibración de tensión O-H a 3450 cm^{-1} y las bandas de tensión N-H a 3381 cm^{-1} y de flexión N-H a 1614 cm^{-1} . También se pueden apreciar las bandas características de los enlaces C=C aromáticos cerca de 1581 cm^{-1} y claramente se ve la vibración de flexión simétrica para el $-\text{CH}_3$ en 1384 cm^{-1} . La banda de tensión correspondiente al enlace C-S de intensidad media aparece alrededor de 665 cm^{-1} . Las principales bandas de absorción de IR de las 2-aril-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas (**19-25**) se presentan en la **tabla 16**.

Debido a los pesos moleculares por encima de los 400 g/mol, a la poca solubilidad y a la baja volatilidad de la mayoría de estos híbridos de la cloroquina, solo se pudieron obtener los espectros de masas sin tiempos de retención de dos compuestos de la serie, estos fueron los de los híbridos sustituidos en la posición C-2 del anillo tiazolidinónico con fenilo (**24**, **25**). En la **figura 35** aparece el espectro de masas del compuesto **25**, como ejemplo típico de las fragmentaciones que pueden sufrir los híbridos con un anillo tiazolidinónico 2-fenil sustituido en un extremo y con un sistema 4-aminoquinolínico en el otro, conectados por una cadena alquílica.

Tabla 16. Bandas de absorción para los espectros IR de las 2-aril-3-[ω-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas (**19-25**).

VIBRACIÓN DE LAS BANDAS DE ABSORCIÓN (ν , cm^{-1})								
Híbrido	Tensión O-H	Tensión N-H	Tensión Simétrica CH_2	Tensión C(=O)-N	Flexión N-H	Tensión C=C Arilo	Tensión Asimétrica C-O-C	Tensión C-S
19	3400	3382	3020	1665	1614, 754	1581	1269	665
20	3420	3356	2934	1664	1612, 830	1541	1150	664
21	3333	3224	2947	1658	1612, 852	1581	1137	602
22	3395	3386	2935	1666	1608, 818	1585	1141	617
23	3390	3232	2925	1664	1624, 823	1572	1137	646
24	-	3224	2954	1647	1626, 849	1582	-	617
25	-	3330	2930	1628	1578, 895	1445	-	646

Figura 35. Espectro de masas de la 2-fenil-3-[3-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-propil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**25**).



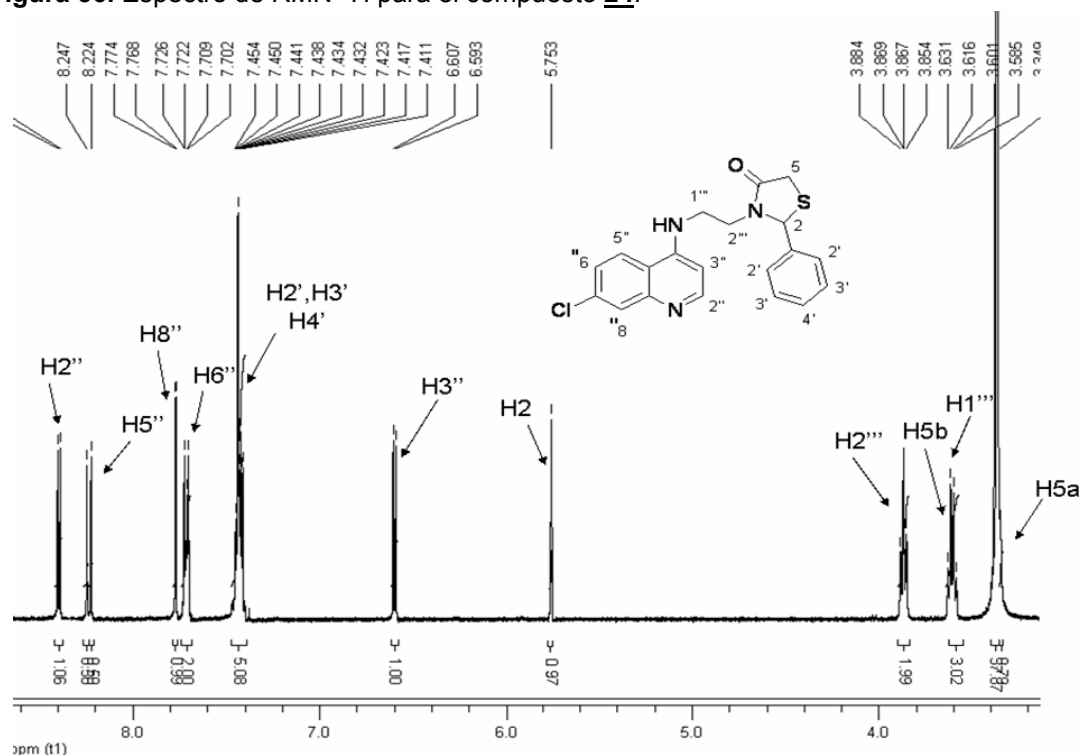
Una de las fragmentaciones más representativas es la que origina el ión fragmento $[M^{+}-73]^{+}$ de relación m/z 324, que correspondería a la molécula sin el fragmento originario del ácido α -mercaptoacético. Esta fragmentación es común a los compuestos **24** y **25**, así como también el ión fragmento $[M^{+}-179]^{+}$, de relación m/z 219, correspondiente a la pérdida del anillo tiazolidinónico 2-fenil sustituido. La aparición del ión fragmento $[M^{+}-205]^{+}$ con relación m/z 192, es común para las 4-alkilaminoquinolinas. A pesar de los escasos espectros de masas que se pudieron obtener, las fragmentaciones más representativas se presentan en la **tabla 17**.

Tabla 17. Fragmentaciones más representativas de las 2-aryl-3-[ω -(7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas **24** y **25**.

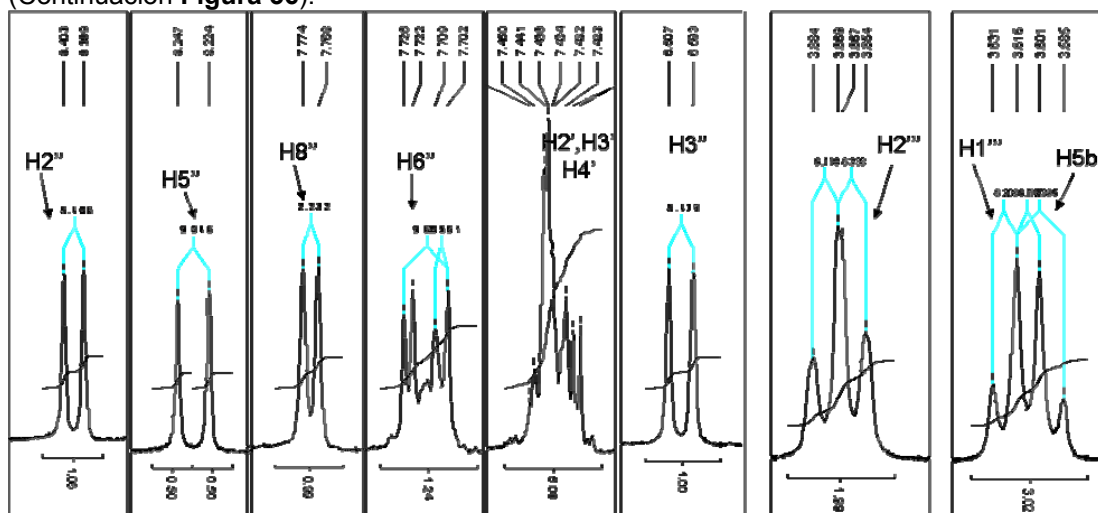
IONES FRAGMENTO m/z (ABUNDANCIA RELATIVA)							
Comp.	M^{+}	$M^{+}-73$	$M^{+}-179$	$M^{+}-192$	$M^{+}-205$	$M^{+}-241$	$M^{+}-227$
24	383(16)	310(4)	204(70)	191(100)	179(8)	-	156(45)
25	397(10)	324(10)	219(42)	205(51)	192(100)	156(34)	-

En los espectros de resonancia magnética nuclear aparecen las señales típicas para los protones del sistema quinolínico en frecuencias altas, desde 6,59 ppm hasta 8,40 ppm. Las señales para los protones del fenilo sustituyente en la posición 2 del anillo tiazolidinónico aparecen como un multiplete 7,41 y 7,45 ppm. La señal del protón H2 del anillo tiazolidinónico aparece como un singulete bien definido en 5,75 ppm. Las señales de los protones CH_2 del fragmento diamínico aparecen 3,61 y 3,90 ppm. A frecuencias pequeñas, hacen su aparición las señales para los protones H5 del heterociclo. En la **figura 36** se presenta el espectro de $RMN-^1H$ para el compuesto **24**.

Figura 36. Espectro de $RMN-^1H$ para el compuesto **24**.

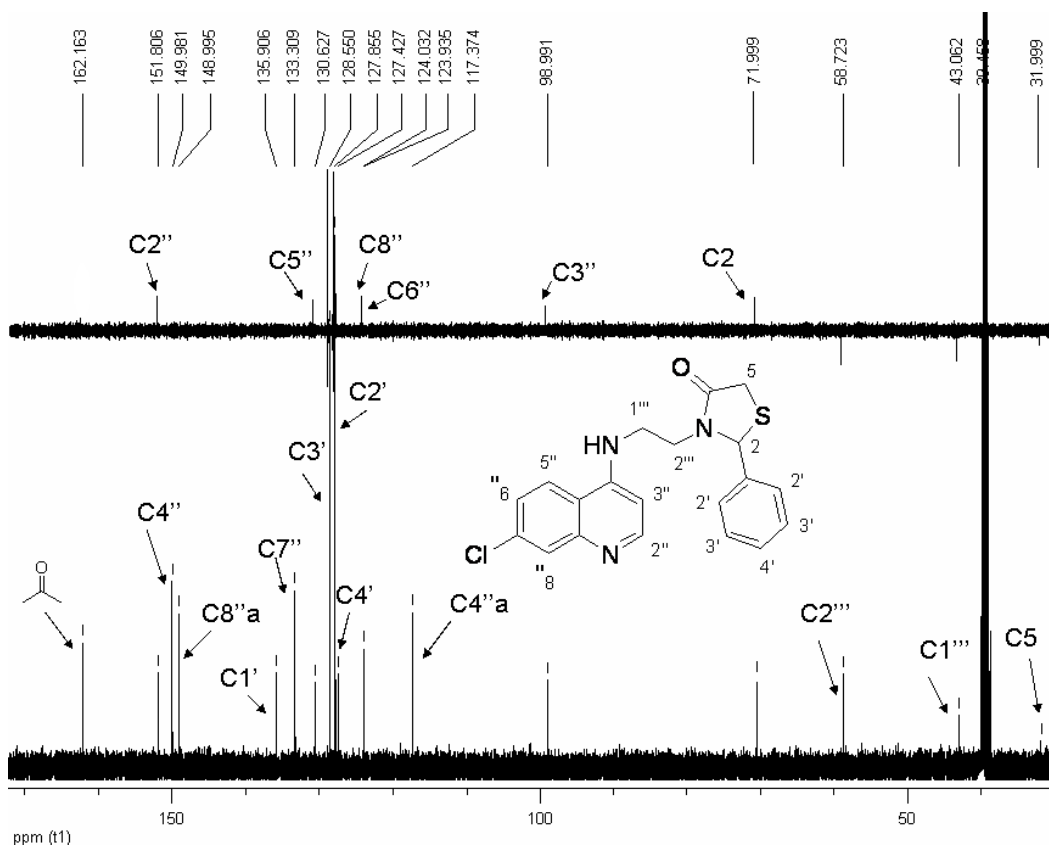


(Continuación **Figura 36**).



También se llevó a cabo el análisis de RMN- ^{13}C a dos de los compuestos híbridos (**22** y **24**). En la **figura 37** se muestra el espectro de RMN- ^{13}C para el híbrido molecular **24**.

Figura 37. Espectro de DEPT 135 y de RMN- ^{13}C del compuesto **24** en DMSO- d_6 .



De las **figuras 36 y 37** se ven las señales para los protones y carbonos característicos del anillo tiazolidinónico. Las señales de los protones diastereotópicos del carbono C5, que aparece en 32,0 ppm en el espectro de RMN-¹³C, se muestran superpuestas para el protón H5b (3,60 ppm) entre 3,59 y 3,63 ppm con las señales del protón metilénico H1''' (3,61 ppm). De este multiplete se aprecian dos constantes de acoplamiento: ³J= 6,3 Hz indica el acoplamiento de los protones metilénicos H1''', más cercanos al grupo amina secundaria, con la tripleta generada por los protones H2''' del carbono metilénico más cercanos al N tiazolidinónico y una constante ²J= 12,4 Hz, que indica un acoplamiento entre dos protones geminales, en este caso para el protón H5b y el protón H5a, cuya señal se encuentra entre 3,35 y 3,37 ppm en el espectro de RMN-¹H. La señal para el carbono quiral C2 aparece a 72,0 ppm en RMN-¹³C y su protón H2 aparece como un singulete en 5,75 ppm. Las señales de los carbonos metilénicos restantes: C2'', aparece a 58,72 ppm y las señales de sus protones aparecen como una tripleta en 3,87 ppm con una constante de acoplamiento ³J= 6,2 Hz; la señal del carbono C1''' aparece a 43,06 ppm.

La señal del carbono carbonílico aparece en 162,2 ppm y al comparar el espectro de DEPT 135 con el de RMN-¹³C, se identifican los carbonos cuaternarios quinolínicos y fenílico. Las señales de los protones quinolínicos también son típicas para este sistema 7-cloro sustituido: A campo alto (6,60 ppm) surge una dupleta con la constante vecinal ³J= 5,5 Hz correspondiente al protón H3'' interactuando con el protón H2'', cuya señal aparece en 8,40 ppm como dupleta (³J= 5,4 Hz). La señal del protón H6'' está presente en 7,71 ppm y se ve como una dupleta de dupletas con la constante ³J= 9,1 Hz al acoplar con el protón H5'' y con la constante ⁴J= 2,5 Hz al acoplar con H8''. La señal del protón H5'' resuena a 8,24 ppm como una dupleta con constante ³J= 9,1 Hz. Otra dupleta a 7,77 ppm pertenece al protón H8'' (⁴J= 2,2 Hz).

En la búsqueda de nuevas actividades biológicas frente a diferentes dianas que puedan presentar los compuestos que se sintetizan en nuestro laboratorio, se quiso explorar la actividad de los híbridos moleculares en un sistema enzimático, como inhibidores de acetilcolina. En este caso, en la **tabla 18**, se presentan los resultados de inhibición enzimática de la acetilcolinesterasa bovina, mostrados por algunos de los híbridos sintetizados en este trabajo[‡], siguiendo una modificación del método de Ellman.⁸³

Tabla 18. Resultados de inhibición de la acetilcolinesterasa bovina de las 2-aril-3-[ω-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-alcano]-1,3-tiazolidin-4-onas.

Comp	% de Inhibición (M)				IC ₅₀	
	1X10 ⁻³	1X10 ⁻⁴	1X10 ⁻⁵	1X10 ⁻⁶	μM	μg/mL
19	95,183	86,823	54,02	37,504	5,05	2,49
20	81,277	40,193	5,354	4,467	239,5	106,1
21	101,009	96,455	72,04	34,673	2,8	1,28
24	91,16	75,831	4,737	3,227	116,45	44,6
25	102,221	94,4	72,689	37,026	2,7	1,07
G*	100	97,83	95,89	46,63	0,75	0,22
F**	100	100	97,04	70,37	0,05	0,014

G* Galantamina, F** Fisostigmina, fármacos de referencia.

[‡]Los análisis fueron realizados en un equipo Eliza Lector de Placa TC-96 por Leonor Yamile Vargas en la Universidad Nacional del Rosario, Argentina.

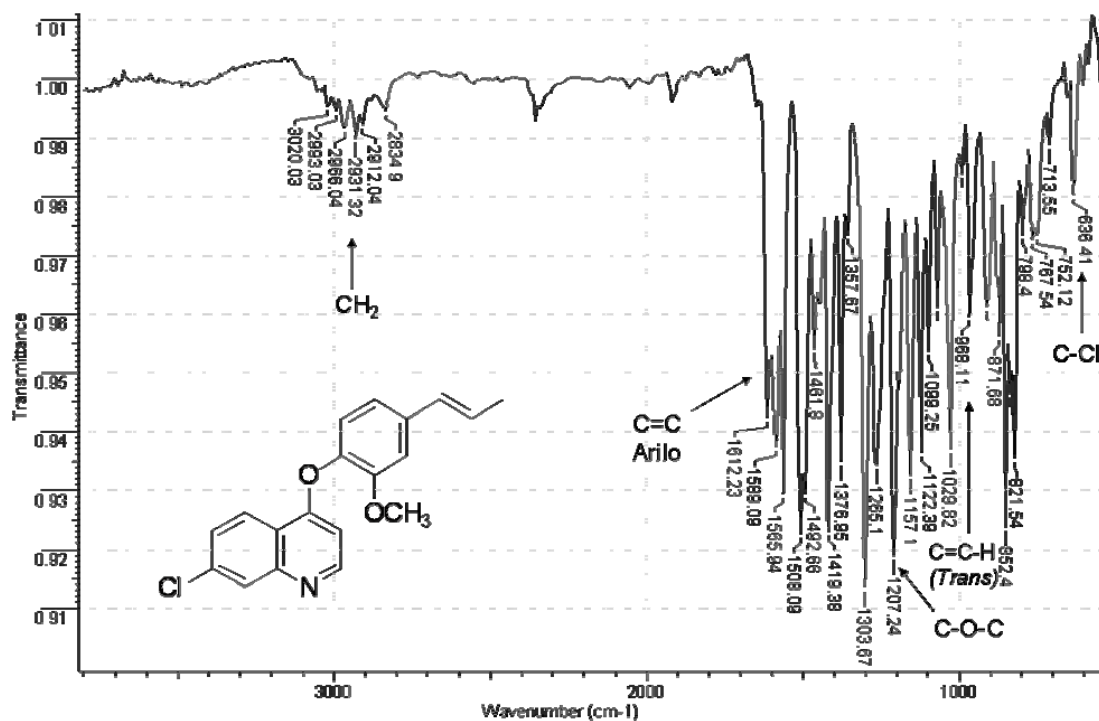
⁸³ ELLMAN, George L., *et al.* A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *En: Biochem. Pharmacol.*, Vol. 7, No. 2 (1961); p.88-90.

Tabla 19. Temperaturas de fusión y rendimientos de las quinolinas 4-fenoxisustituidas **26-28**.

Compuesto	Estado Físico	Color	P.f. (°C)	Rendimiento (%)
26	Sólido	Blanco	100-102	33 (isómeros)
27	Sólido	Blanco	141-143	37 (isómeros)
28	Sólido	Blanco	150-151	58

Para la formación del compuesto **26** se emplea el eugenol, derivado fenólico que posee un fragmento alílico en posición 4. Con las condiciones de reacción empleadas, es decir calentamiento a temperatura de ebullición de la DMF, el doble enlace sufre una transposición (1,3 de hidrógeno) hacia el alqueno más estable, esto es, el más sustituido. Para el caso del fragmento fenólico se isomeriza del eugenilo al *isoeugenilo*, de tal forma que se obtiene una mezcla de tres productos con fragmentos *trans-isoeugenilo*, *cis-isoeugenilo* y eugenilo, con tiempos de retención casi idénticos. En la **figura 40** se presenta el espectro IR del fenóxido **27** con sus bandas de absorción más representativas.

Figura 40. Espectro IR de la (*E*)-7-Cloro-4-(2-metoxi-4-(propen-1-il)fenoxi)quinolina (**27**).

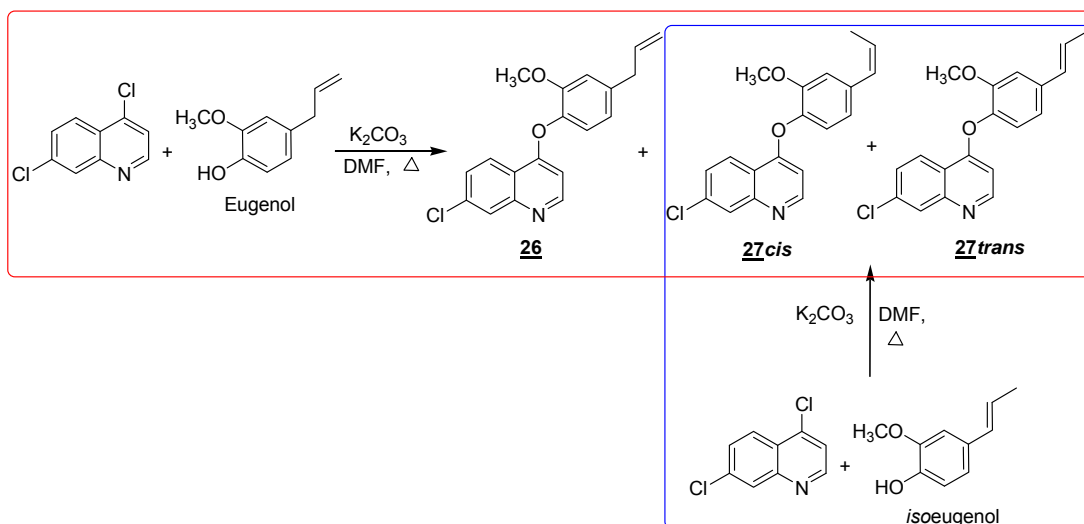


Debido a la conversión del fragmento eugenilo en isoeugenilo, los espectros IR de las muestras **26** y **27** son casi exactos. En la **tabla 20** aparecen las bandas más representativas para estos tres fenóxidos.

Tabla 20. Bandas de absorción más representativas para las quinolinas 4-fenoxisustituidas **26-28**.

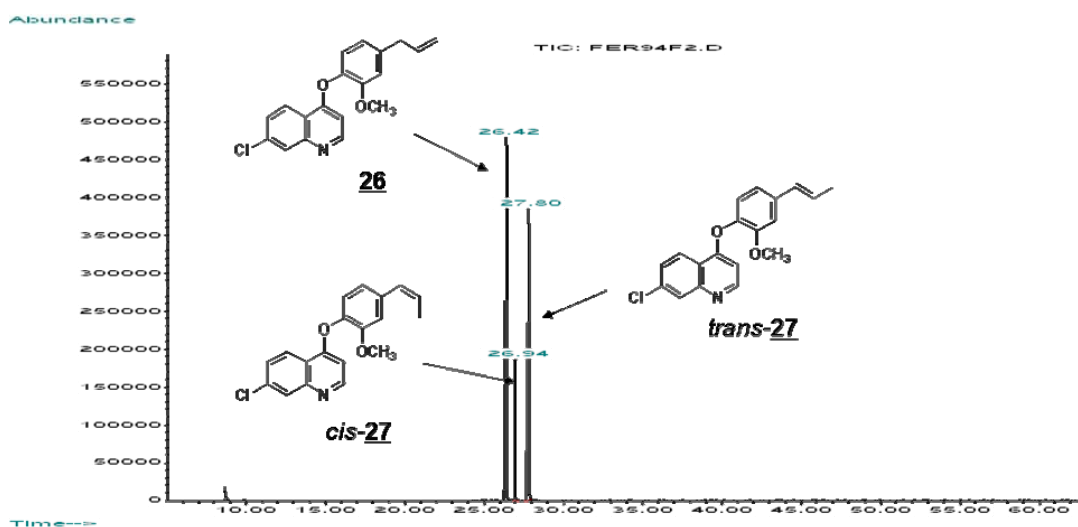
VIBRACIÓN DE LAS BANDAS DE ABSORCIÓN (cm ⁻¹)						
Comp.	Tensión Asimétrica CH ₃ , CH ₂	Tensión C=C Arilo	Tensión Asimétrica C-O-C	Tensión C=C-H	Tensión C-Cl	Flexión CH(=O)
26	2931	1612,1508	1207	968	636	-
27	2931	1612,1508	1207	968	632	-
28	2933	1614	1220	-	634	1705

Figura 41. Síntesis de las quinolinas 4-fenoxisustituidas isoméricas a partir de dos diferentes derivados fenólicos.



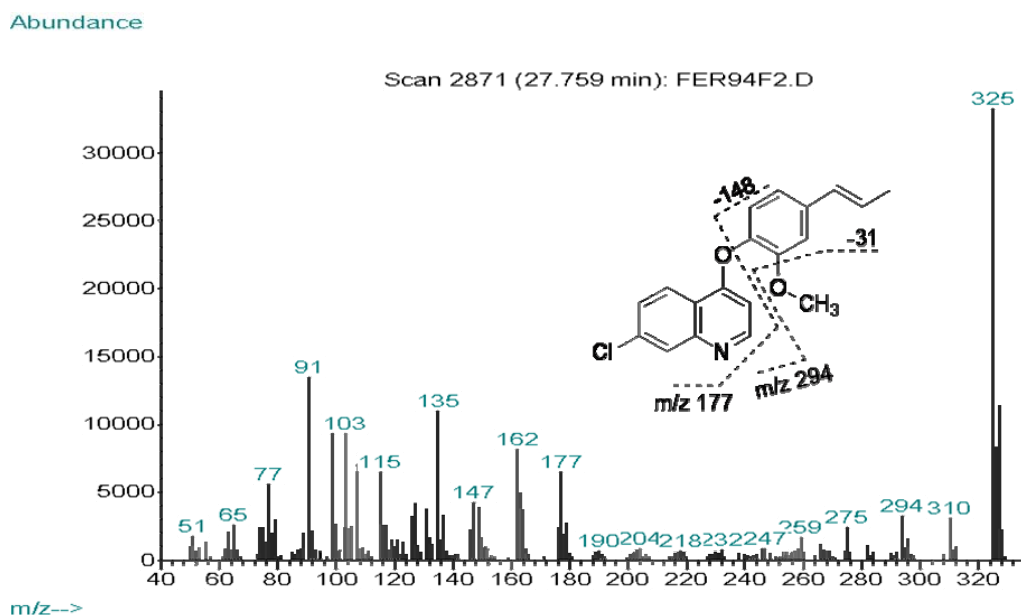
El espectro de CG-EM para el crudo del producto **26** muestra la formación de tres productos con tiempos de retención entre 26,42 y 27,80 minutos. Al comparar los tiempos de retención con los mostrados por los dos productos de la reacción que da origen a **27** ($t_R = 26,83$ min para el compuesto con el fragmento *cis*-isoeugenilo y $t_R = 27,98$ min para el compuesto con el fragmento *trans*-isoeugenilo) (**figura 41**), de los tres picos cromatográficos de la **figura 42**, el de menor abundancia corresponde al compuesto con el fragmento *cis*-isoeugenilo ($t_R = 26,94$ min) y por estabilidad, el pico más abundante de la reacción de **27** corresponde al compuesto con el fragmento *trans*-isoeugenilo ($t_R = 27,80$ min); el restante, al compuesto con el fragmento eugenilo ($t_R = 26,42$ min).

Figura 42. Cromatograma de los productos de la reacción que da origen a la 4-(4-alil-2-metoxifenoxi)-7-cloroquinolina (**26**).



La integración de los picos cromatográficos le da 43,62% al derivado eugenilo ($t_R = 26,42$ min); 11,56% al derivado *cis*-isoeugenilo ($t_R = 26,94$ min) y 43,53% al derivado *trans*-isoeugenilo ($t_R = 27,80$ min).

Figura 43. Espectro de masas de la 4-(4-alil-2-metoxifenoxi)-7-cloroquinolina (**27**).



Del espectro de masas (**figura 43**) se destacan señales, además de los iones moleculares y picos de base con relación m/z 325, de iones fragmento que indican la aparición de un enlace entre C-4 del sistema quinolínico y el oxígeno del fenol $[M^{+}-148]^{+}$ con relación m/z

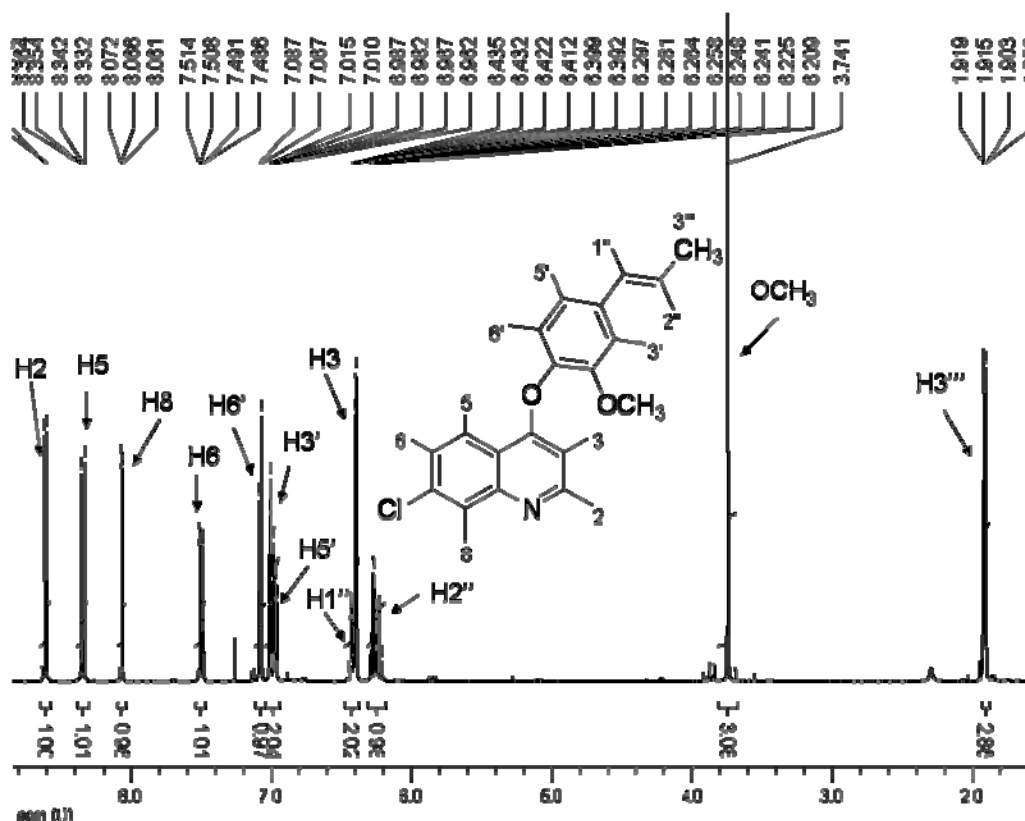
177. Para el compuesto **28**, del ión molecular con m/z 283 y también pico de base al mismo tiempo, se identifica el ion fragmento $[M^{+}-29]^{+}$, que indica la pérdida de un fragmento $\bullet\text{CHO}$, proveniente del grupo aldehído y luego de esta pérdida, se identifica la pérdida del $\bullet\text{Cl}$ dejando tras de sí, al ion fragmento $[M^{+}-64]$ con relación m/z 219. Las más importantes fragmentaciones para estos derivados fenólicos se presentan en la **tabla 21**.

Tabla 21. Fragmentaciones más representativas para los compuestos **26-28**.

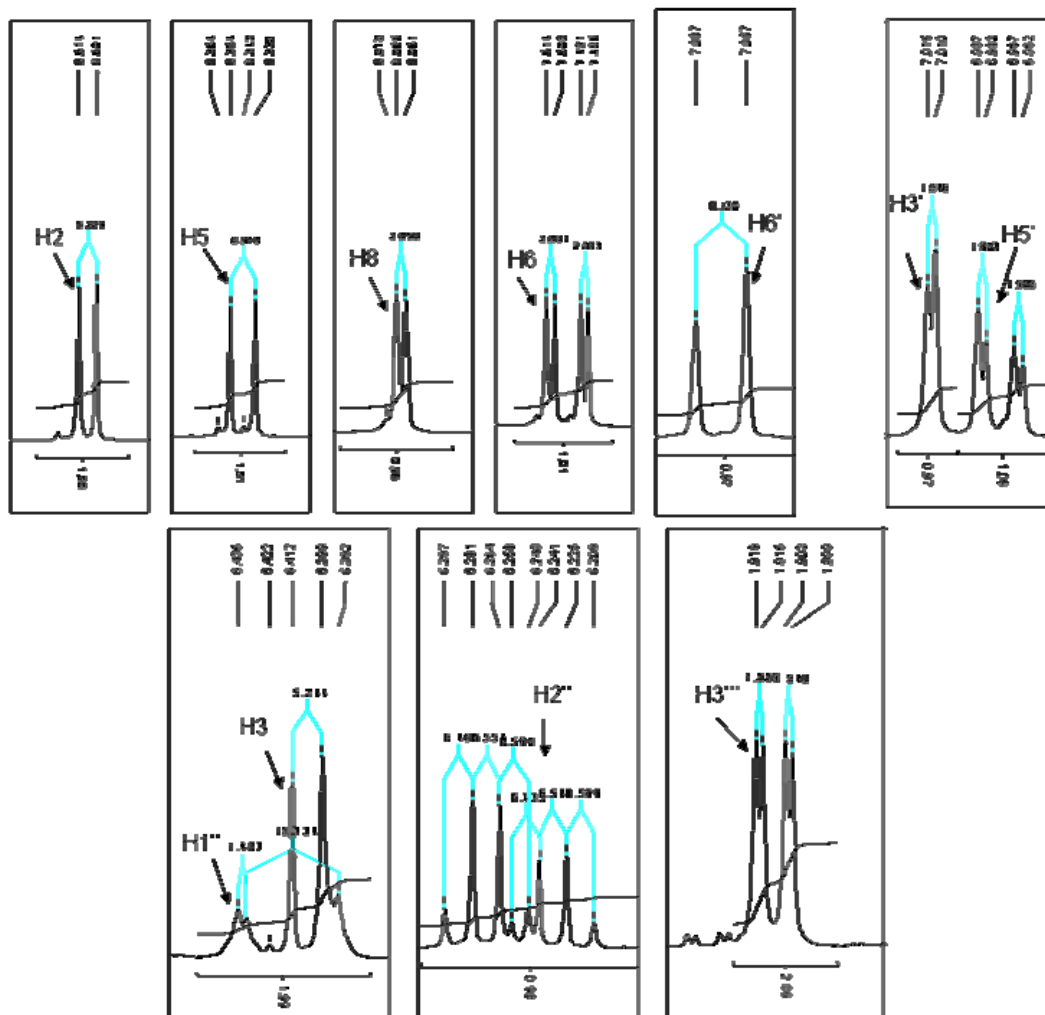
IONES FRAGMENTO (ABUNDANCIA RELATIVA)										
Comp.	t_R (min)	M^{+}	$M^{+}-15$	$M^{+}-31$	$M^{+}-50$	$M^{+}-66$	$M^{+}-148$	$M^{+}-163$	$M^{+}-176$	$M^{+}-190$
26	26,42	325(100)	310(11)	294(13)	275(4)	259(2)	177(25)	162(21)	147(32)	135(29)
<i>cis-27</i>	26,94	325(100)	310(9)	294(10)	275(9)	259(4)	177(16)	162(16)	149(13)	135(26)
<i>trans-27</i>	27,80	325(100)	310(10)	294(11)	275(4)	259(3)	177(17)	162(20)	149(10)	135(25)
-	-	-	$M^{+}-29$	$M^{+}-64$	$M^{+}-121$	-	$M^{+}-148$	$M^{+}-184$	-	-
28	25,15	283(100)	254(10)	219(20)	162(13)	-	135(14)	99(15)	-	-

Las estructuras de las quinolinas 4-fenoxisustituidas también se elucidaron con ayuda de RMN- ^1H y por RMN- ^{13}C . Para el caso de la reacción para dar el producto **26** se puede apreciar la presencia de isómeros. En la **figura 44** se muestra el espectro de RMN- ^1H de la quinolina 4-fenoxisustituida **27**.

Figura 44. Espectro de RMN- ^1H para la (*E*)-7-cloro-4-(2-metoxi-4-(propen-1-il)fenoxi)quinolina (**27**).

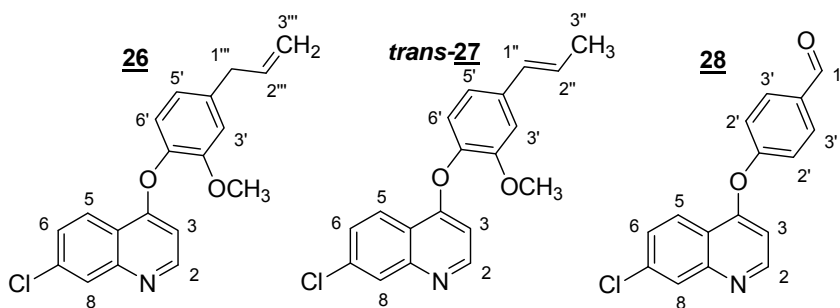


Continuación de la **Figura 44**: Ampliaciones de las señales.



Los acoplamientos entre los protones del sistema quinolínico y entre los protones del grupo fenoxi alqueno-sustituido para los compuestos **26-28** se presentan en la **tabla 22**.

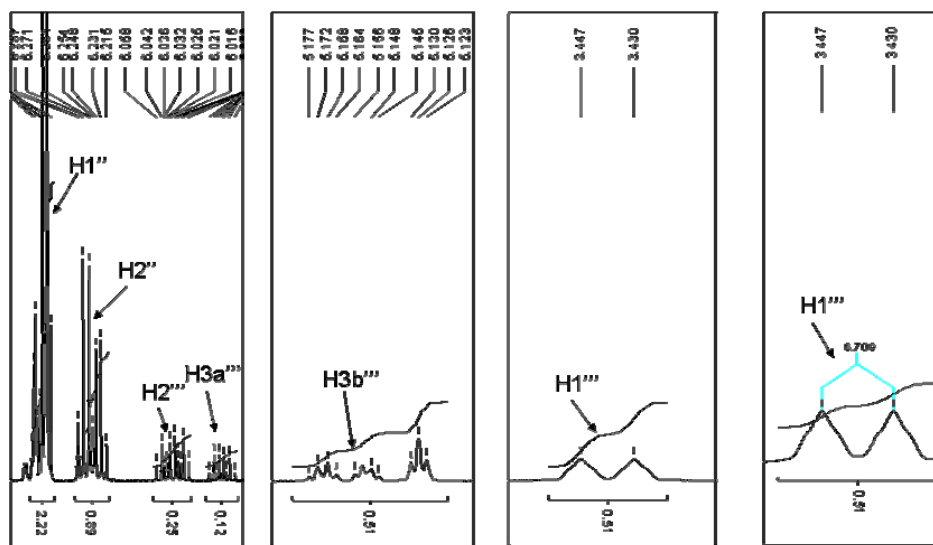
Tabla 22. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN- ^1H para las quinolinas 4-fenoxisustituidas **26-28**.



Desplazamientos Químicos (δ , ppm), Multiplicidad y Constantes de Acoplamiento J (Hz)												
Comp.	H3''	O-CH3	H2''	H1''	H5'	H3'	H6'(H2')	H3	H6	H8	H5	H2
26	1,92 (dd)(3H) $^3J=6,6$ $^3J=1,6$	3,75 (s)(3H)	6,26 (dq)(1H) $^3J=15,7$ $^3J=6,6$	6,41 (dd)(1H) $^3J=15,0$ $^3J=2,0$	6,98 (dd)(1H) $^3J=8,2$ $^4J=1,9$	7,02 (d)(1H) $^4J=1,9$	7,08 (d)(1H) $^3J=8,1$	6,41 (d)(1H) $^3J=5,2$	7,51 (dd)(1H) $^3J=8,9$ $^4J=2,1$	8,07 (d)(1H) $^4J=2,1$	8,35 (d)(1H) $^3J=8,9$	8,61 (d)(1H) $^3J=5,2$
27	1,91 (dd)(3H) $^3J=6,6$ $^3J=1,6$	3,74 (s)(3H)	6,25 (dq)(1H) $^3J=15,6$ $^3J=6,5$	6,41 (dd)(1H) $^3J=15,7$ $^3J=1,5$	6,98 (dd)(1H) $^3J=8,1$ $^4J=1,9$	7,01 (d)(1H) $^4J=1,9$	7,08 (d)(1H) $^3J=8,1$	6,41 (d)(1H) $^3J=5,2$	7,50 (dd)(1H) $^3J=8,9$ $^4J=2,1$	8,06 (d)(1H) $^4J=2,1$	8,34 (d)(1H) $^3J=8,9$	8,61 (d)(1H) $^3J=5,2$
28	1,91 (dd)(3H) $^3J=6,6$ $^3J=1,6$	-	-	9,85 (s)(1H)	-	7,81 (ddd)(2H) $^3J=8,7$	6,98 (ddd)(2H) $^3J=8,3$	6,77 (d)(1H) $^3J=5,3$	7,44 (dd)(1H) $^3J=9,0$ $^4J=2,3$	8,04 (s)(1H)	8,02 (d)(1H) $^3J=9,0$	8,55 (d)(1H) $^3J=5,6$

Como se puede ver, los desplazamientos y acoplamientos de las señales para la quinolina fenoxisustituida **26** son casi idénticos a los del compuesto **27**, lo cual prueba que durante la reacción del primero, el doble enlace del fragmento alílico sufre una transposición hacia el alqueno más sustituido, generando la quinolina 4-fenoxisustituida **27**. Sin embargo, en el espectro de RMN- ^1H de **26** también se encuentran señales que delatan la existencia del compuesto con fragmento alílico sin transponer y su relación es de 1:10 respecto al compuesto con el doble enlace transpuesto, así se ve en la **figura 45**.

Figura 45. Relación de isómeros para los compuestos **26** y **27** tras su isomerización.



Mediante RMN- ^{13}C se encontraron las señales correspondientes a los carbonos que conforman las estructuras de estos compuestos (**26-28**), tal y como se muestra en la **figura 46**.

Las asignaciones para los carbonos cuaternarios son, en general, encontradas en las frecuencias más altas, el metilo 3''' aparece a frecuencia más baja que los demás carbonos y el metilo del metóxido se ve solo en 55,7 ppm. Los carbonos C1'' y C2'' del doble enlace vinílico aparecen en 127,8 y 126,7 ppm respectivamente. La constante de acoplamiento entre

los protones H1'' y H2'' es de algo más de 15,0 Hz y asu vez, acoplan con los protones H3'' del metilo con constantes de acoplamiento 1,8 y 6,5 Hz respectivamente (**tabla 22**).

Los acoplamientos entre los protones del sistema quinolínico se muestran comunes, para los tres compuestos. Siguiendo la misma nomenclatura de la **tabla 22**, se presentan los datos de RMN-¹³C para estos compuestos quinolínicos (**tabla 23**). En la **figura 46** se muestran los experimentos de DEPT135 y RMN-¹³C para el compuesto **27**.

Figura 46. Espectro de RMN-¹³C para la (*E*)-7-Cloro-4-(2-metoxi-4-(propen-1-il)fenoxi)quinolina (**27**).

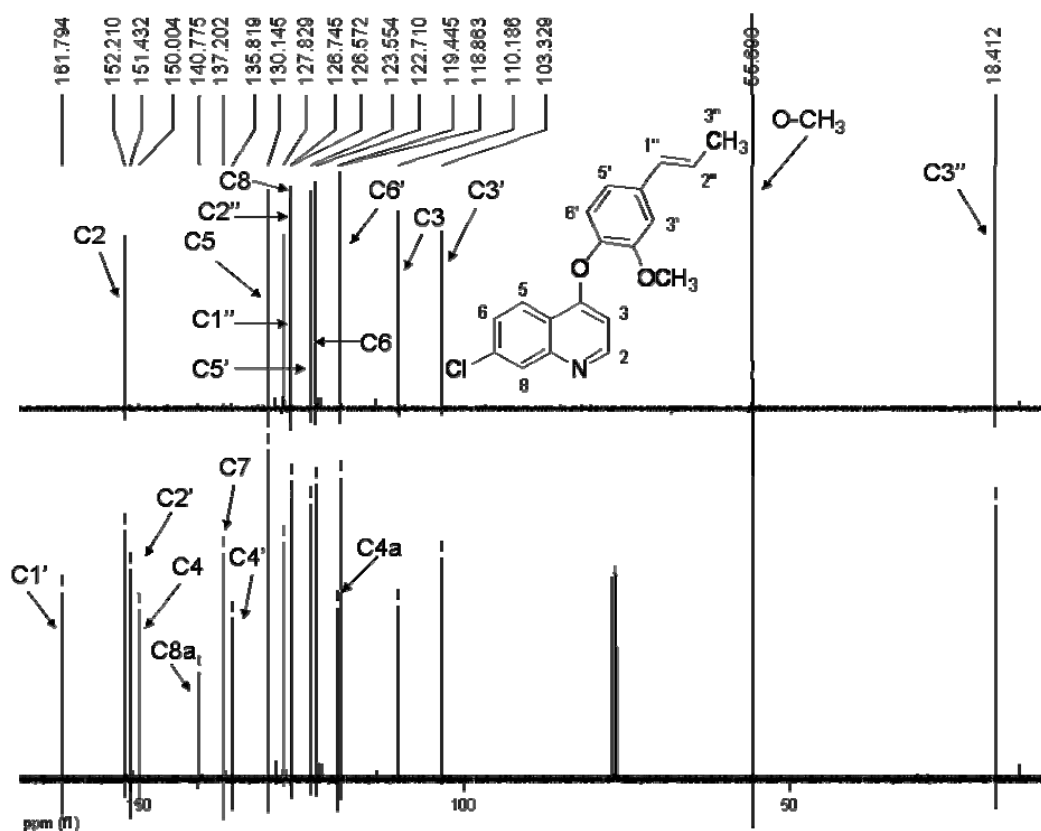


Tabla 23. Desplazamientos químicos (δ , ppm) en los espectros de RMN-¹³C para las quinolinas 4-fenoxisustituidas **26-28**.

Desplazamientos Químicos δ (ppm), Carbonos No Cuaternarios												
Comp	C3''	OCH ₃	C3'	C3	C6'	C6	C5'	C8	C2''	C1''	C5	C2
26	18,4 (1C)	55,7 (1C)	110,2 (1C)	118,9 (1C)	122,7 (1C)	123,58 (1C)	126,6 (1C)	127,9 (1C)	136,8 (1C)	127,8 (1C)	130,2 (1C)	152,2 (1C)
27	18,4 (1C)	55,7 (1C)	103,3 (1C)	110,2 (1C)	118,9 (1C)	122,7 (1C)	123,6 (1C)	126,6 (1C)	126,8 (1C)	127,8 (1C)	130,2 (1C)	152,2 (1C)
28	-	-	-	110,0 (1C)	116,1 (2C)	123,0 (1C)	132,6 (2C)	126,9 (1C)	-	191,3 (1C)	131,0 (1C)	154,0 (1C)

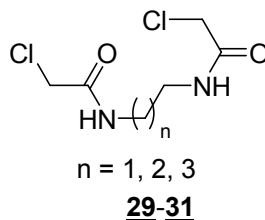
(Continuación de la **tabla 23**).

Desplazamientos Químicos δ (ppm), Carbonos Cuaternarios							
Comp	C4a	C4'	C7	C8a	C4	C2'	C1'
26	119,5 (1C)	135,6 (1C)	137,2 (1C)	140,8 (1C)	150,1 (1C)	151,5 (1C)	161,8 (1C)
27	119,5 (1C)	135,8 (1C)	137,2 (1C)	140,8 (1C)	150,0 (1C)	151,4 (1C)	161,8 (1C)
28	140,5 (1C)	133,2 (1C)	137,7 (1C)	141,0 (1C)	150,6 (1C)	-	162,0 (1C)

5.6. SERIE DE LAS CLOROACETAMIDAS (**29-31**):

Con el propósito de estudiar la factibilidad de acetilar el grupo amino secundario presente en las diaminoquinolinas **16-18** (ver **figura 28**, página 67) y en los compuestos quiméricos **19-25** (ver **figura 33**, página 72), se planteó la posibilidad de acetilar las diaminas precursoras para posteriormente, llevar a cabo la sustitución sobre el anillo quinolínico o bien tomar una quinolina 4-aminosustituida y acetilarla directamente. Para llevar a cabo la idea inicial, se realizó la acetilación de las diaminas precursoras de este trabajo (**figura 47**).

Figura 47. Estructura de las N^1, N^2 -di-(2-cloroacetil)alcanodiaminas **29-31**.



Estas cloroacetamidas sencillas y fáciles de obtener no han sido reportadas en la literatura y se obtuvieron como sólidos blancos con puntos de fusión que se incrementan con la cadena carbonada, entre 100 y 131°C y con rendimientos entre 81-77%, luego de adicionar el agente acilante lentamente en una reacción a -50°C. Temperaturas de fusión, rendimientos y estado físico se presentan en la **tabla 24**.

Tabla 24. Algunas propiedades físicas de las cloroacetamidas **19-31**.

Acetamida	Estado Físico	Color	P.f. (°C)	Rendimiento (%)
29	Sólido	Blanco	100-102	81
30	Sólido	Blanco	127-128	86
31	Sólido	Blanco	130-131	77

Los espectros de IR muestran claramente la formación de los nuevos enlaces amida, por la aparición de las bandas correspondientes a las vibraciones de tensión y de flexión que

genera la presencia de este grupo funcional en los dicloroacetamidas **29-31**. Hacia la zona de 3300 cm^{-1} se aprecia la banda de vibración de tensión N-H de amina secundaria, alrededor de 2950 cm^{-1} aparecen las bandas que revelan la presencia de enlaces C-H metilénicos ($-\text{CH}_2-$) y alrededor de 1650 cm^{-1} la inconfundible banda de vibración de tensión generada por el grupo amida o bien por combinación del enlace C-N y N-H. Además es posible identificar las vibraciones generadas por las tensiones en los enlaces C-N y C-Cl, así como también la vibración de flexión del enlace N-H. En la **figura 48** se presenta el espectro IR típico para estas cloroacetamidas y en la **tabla 25** la relación de sus bandas de absorción.

Figura 48. Espectro IR de la N^1,N^2 -di-(2-cloroacetil)butano-1,4-diamina (**31**).

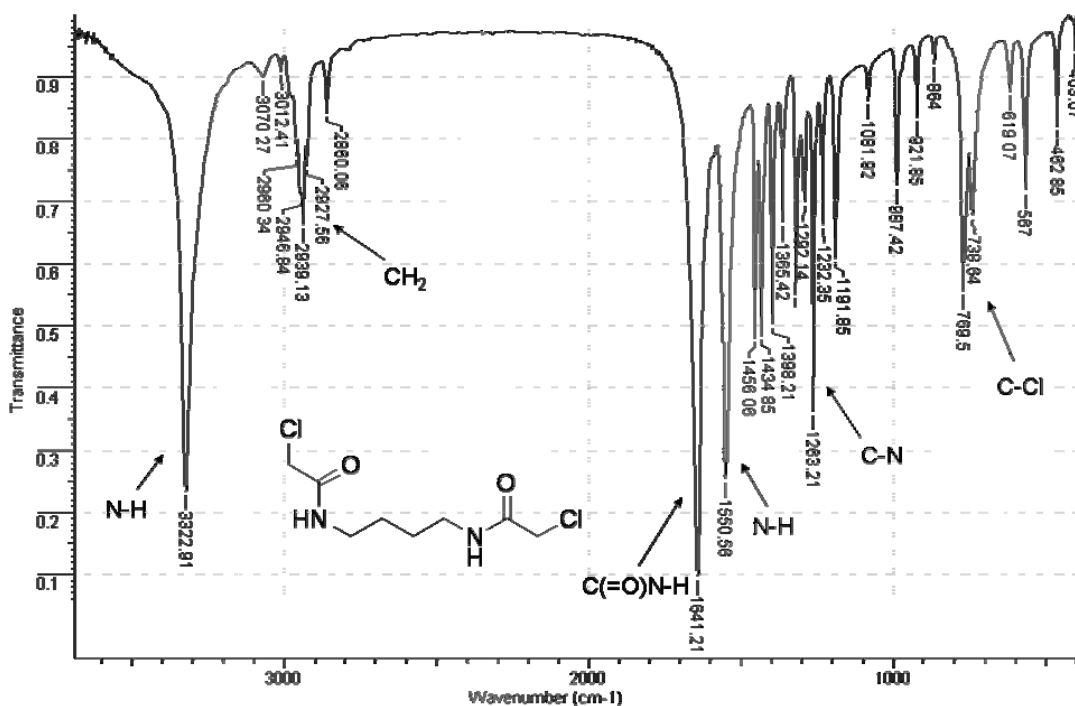


Tabla 25. Vibraciones más representativas en los espectros IR de las N^1,N^2 -di-(2-cloroacetil)alcanodiaminas **29-31**.

VIBRACIÓN DE LAS BANDAS DE ABSORCIÓN (cm^{-1})							
Comp.	Tensión N-H	Tensión Asim. CH_2	Tensión C(=O)N-H	Flexión N-H	Tensión C-N	Flexión N-H	Tensión C-Cl
29	3303	2954	1657	1541	1230	756	727
30	3285	2951	1642	1556	1128	924	759
31	3322	2939	1641	1551	1263	770	739

Las cloroacetamidas también se analizaron por CG-EM encontrándose que la primera fragmentación de los iones moleculares se da por pérdida de un radical Cl. En la **figura 49** se muestra el espectro de masas de la *bis*-cloroacetamida **29** y en la **tabla 26** se presentan algunas de las fragmentaciones comunes a las tres dicloroacetamidas.

Figura 49. Espectro de masas de la N^1, N^2 -di-(2-cloroacetil)etano-1,2-diamina (**29**).

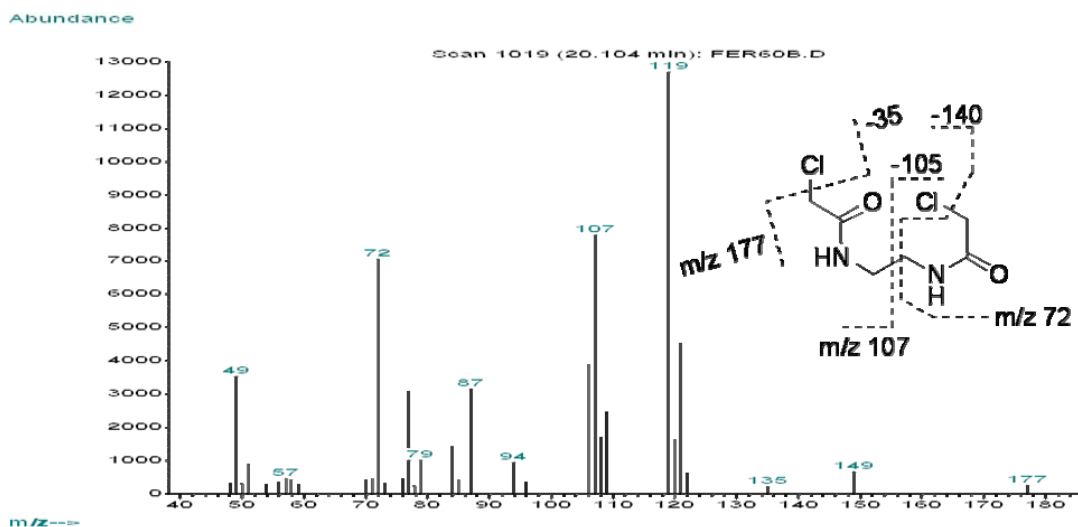


Tabla 26. Fragmentaciones más representativas para las dicloroacetamidas **29-31**.

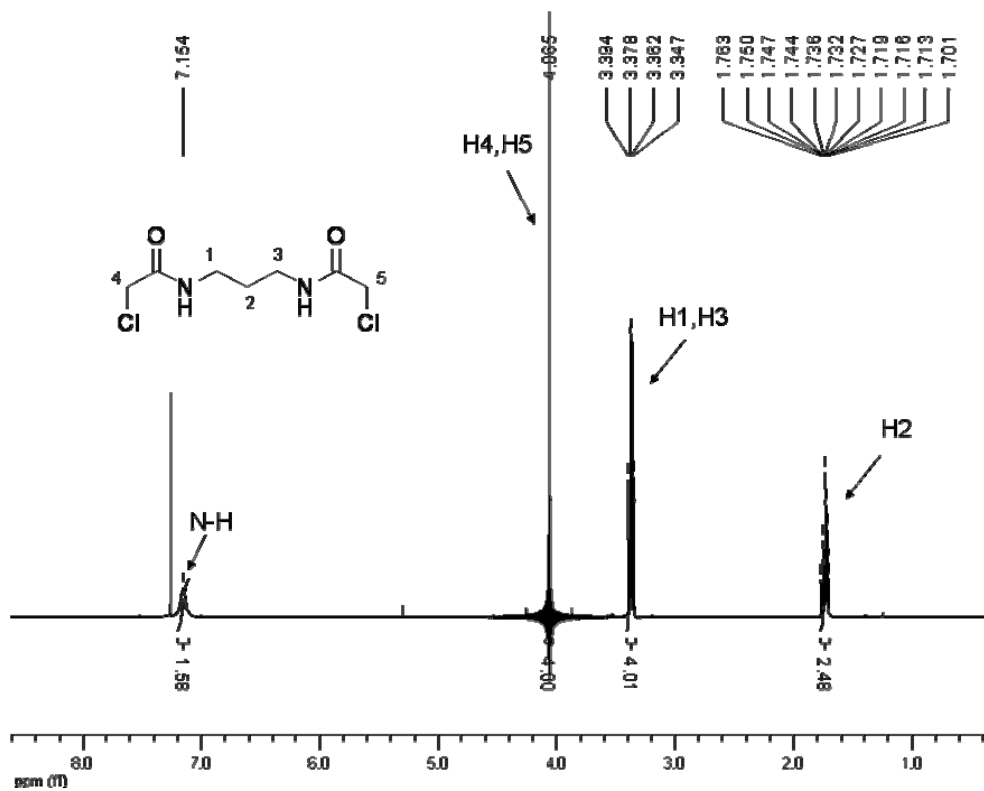
IONES FRAGMENTO, m/z (ABUNDANCIA RELATIVA)										
Diacet	t _R (min)	M ⁺	M ⁺ -35	M ⁺ -49	M ⁺ -77	M ⁺ -93	M ⁺ -105	M ⁺ -135	M ⁺ -140	M ⁺ -170
29	19,94	-	177(<1)	163(1)	135(2)	119(100)	107(58)	77(21)	72(49)	-
30	23,52	226(3)	191(48)	177(12)	149(15)	134(34)	120(72)	-	86(29)	56(100)
31	26,41	240(<1)	205(15)	191(6)	-	146(100)	134(15)	106(37)	-	-

Para las dos dicloroacetamidas con cadena par de carbonos, el pico de base aparece tras la pérdida de 93 unidades [M-93]⁺.

También, con ayuda de RMN-¹H, se confirmó la estructura de los compuestos **29-31**. Debido a la simetría molecular, estos espectros se presentan aparentemente sencillos, como ejemplo se muestra el espectro de la dicloroacetamida **30** en la **figura 50**.

En frecuencias bajas aparecen las señales de los protones que se encuentran más alejados de los nitrógenos amídicos y de los cloros, es decir, los protones H2. Luego aparecen los protones H1 y H2, a frecuencias más altas aparecen las señales de H4 y H5. Finalmente, surge la señal de los protones N-H en 7,15 ppm. En la **tabla 27** se presentan las señales de RMN-¹H para las tres dicloroacetamidas.

Figura 50. Espectro de RMN-¹H para la dicloroacetamida **30**.



Ampliación de las señales de los protones H1, H2, H3 y NH.

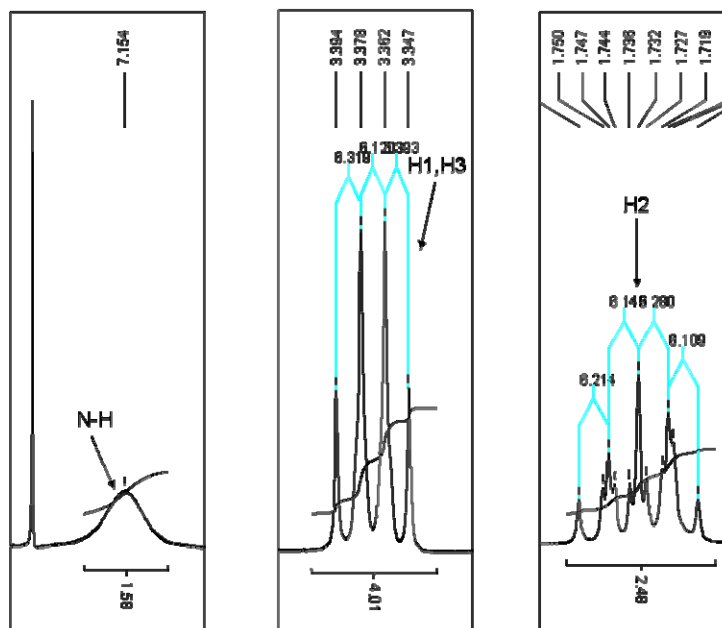
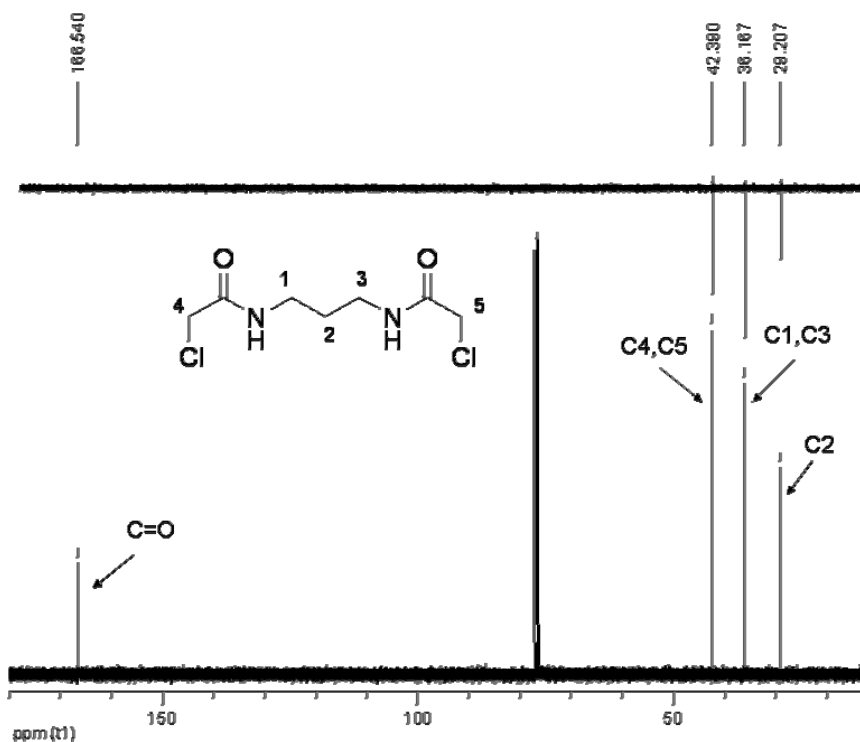


Tabla 27. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN- ^1H para las dicloroacetamidas **29-31**.

Desplazamientos Químicos (δ , ppm), Multiplicidad y Constantes de Acoplamiento J (Hz)				
Comp.	CH ₂	N-CH ₂	Cl-CH ₂	N-H
29	-	3,51 (m) (4H)	4,06 (s) (4H)	7,08 (s) (2H)
30	1,73 (p) (2H) $^3J = 6,2$	3,37 (q) (4H) $^3J = 6,3$	4,07 (s) (4H)	7,15 (s) (2H)
31	1,60 (m) (4H)	3,35 (m) (4H)	4,05 (s) (4H)	6,67 (s) (2H)

Mediante RMN- ^{13}C también se corroboró la formación de las dicloroacetamidas. Así, se muestra en la **figura 51** el espectro de RMN- ^{13}C y DEPT 135 de la cloroacetamida **30**.

Figura 51. Espectro de DEPT135 y RMN- ^{13}C para la cloroacetamida **30**.



Claramente se aprecian las señales de los carbonos CH₂ con ayuda del espectro de DEPT 135. También se aprecia la señal para el carbono carbonílico en 166,5 ppm. En la **tabla 28** se presentan los desplazamientos de las señales de RMN- ^{13}C para esta serie de compuestos.

Tabla 28. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de las señales de RMN-¹³C para las cloroacetamidas **29-31**.

Desplazamientos Químicos (δ , ppm)				
Comp.	CH ₂	N-CH ₂	Cl-CH ₂	C=O
29	-	40,0 (2C)	42,5 (2C)	110,0 (2C)
30	29,4 (1C)	36,4 (2C)	42,6 (2C)	166,7 (2C)
31	26,7 (2C)	39,3 (2C)	42,6 (2C)	166,0 (2C)

Todas las poliaminas que se encuentran en la naturaleza se pueden clasificar como derivadas de espermina, espermidina o putrescina; estas moléculas juegan un papel primordial en el crecimiento y funcionamiento normal de las células, siendo cruciales para las carcinogénesis y la neurotransmisión. Conociendo que el nivel de la concentración de las poliaminas en las células cancerosas es considerablemente más alto que en las células sanas, nuestras cloroacetamidas **29-31**, tienen el potencial de sustituir a las diaminas nativas y por sus grupos cloro, enlazarse al ADN celular.

La actividad antitumoral se probó en células cancerosas de glándulas mamarias MCF-7, células cancerosas de pulmón H-460 y células cancerosas del sistema nervioso central SF-268 (**tabla 29**)[‡]. Los compuestos **29-31** fueron ensayados en duplicado. Estos compuestos presentaron un porcentaje de crecimiento de células cancerosas (%G) inferior al 50%, en alguna de las tres líneas celulares, fueron ensayados nuevamente a 5 concentraciones para determinar finalmente la concentración a la cual se inhibe el 50% del crecimiento de las células cancerosas (GI₅₀) de los mismos. Se consideran activos aquellos compuestos con una GI₅₀ inferior a 10mg/mL. Como fármaco de referencia se utilizó Adriamicina.

Tabla 29. Resultados de ensayos antitumorales en células MCF-7, H-460 y SF-268 para las dicloroacetamidas **29-31**.

Comp.	MCF-7		H-460		SF268		Unidades	Conc. (μ g /mL)
	Activ.	Calif.	Activ.	Calif.	Activ.	Calif.		
29	5,3	A	9	A	>10	I	GI ₅₀	10-0,1
30	3,3	A	4,4	A	6,2	A	GI ₅₀	10-0,1
31	4,5	A	5,6	A	>10	I	GI ₅₀	10-0,1

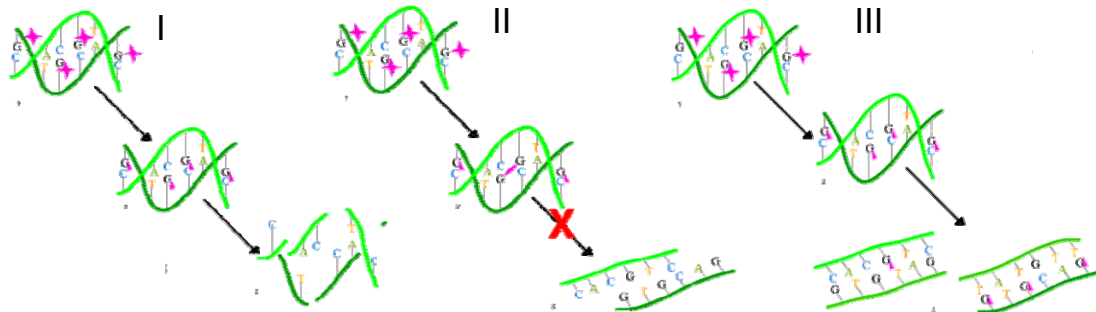
[‡]Los análisis fueron realizados por Yelkaira Vásquez y Mahabir Gupta en el Centro de Investigaciones Farmacognósticas de la Flora Panameña (CIFLORPAN) de la Universidad de Panamá, Panamá.

Sin duda, la similitud estructural con las diaminas biogénicas, la biodisponibilidad que se introduce con la función amida y los sustituyentes cloro, los cuales le confieren un posible modo de acción alquilante del ADN, bien sea por monoalquilación o por formación de puentes cruzados (**figura 52**),⁸⁴ hacen que su citotoxicidad se incremente y de estas N¹,N²-

⁸⁴ <http://www.cancerquest.org/index.cfm?page=486/diciembre-2007>.

di-(2-cloroacetil)alcanodiaminas **29-31** compuestos interesantes para continuar desarrollando su serie homóloga y sus transformaciones químicas o las de sus precursores.

Figura 52. Mecanismo de acción de los agentes alquilantes.



Los agentes alquilantes funcionan por medio de tres mecanismos diferentes que alcanzan el mismo resultado: La interrupción de la función del ADN y la muerte celular. En el primer mecanismo un agente alquilante (en forma de cruces en la figura I) adhiere grupos alquilos a las bases del ADN: Esta alteración (en forma de triángulos en la figura I) resulta en que el ADN sea fragmentado por las enzimas de reparación cuando éstas tratan de reemplazar las bases alquiladas (I en la **figura 52**). Las bases alquiladas previenen la síntesis del ADN y la transcripción del ARN del ADN afectado

Un segundo mecanismo por el cual los agentes alquilantes dañan el ADN es por la formación de puentes cruzados, uniones entre átomos en el ADN (en forma de rombos en la figura II): En este proceso, dos bases son unidas por medio de un agente alquilante que tiene dos sitios de unión con el ADN. Los puentes pueden ser formados dentro de una sola molécula de ADN o como puentes cruzados que conectan dos moléculas distintas de ADN (II en la **figura 52**), este enlace previene al ADN de ser separado para la síntesis o la transcripción.

El tercer mecanismo de acción de los agentes alquilantes es por la inducción de nucleótidos dispares, lo cual lleva a mutaciones: En una doble hélice normal de ADN, la adenina siempre se empareja con la timina y la guanina siempre se empareja con citosina. Las bases guanina alquiladas pueden ser emparejadas erróneamente con timina. Si esta alteración sucede y no es corregida, puede resultar en una mutación permanente (III en la **figura 52**).

6. CONCLUSIONES

- La formación de *bis*-iminas a partir de las diaminas etilendiamina, 1,3-propanodiamina y putrescina junto con los aldehídos vainillina e *isovainillina*, se puede llevar a cabo bajo condiciones de reacción suaves: etanol como disolvente y agitación por una hora o también con calentamiento por una hora. Además, estas dialdiminas también pueden ser obtenidas sin disolventes y a temperatura ambiente por mecanoquímica.
- La reducción de las dialdiminas con fragmentos vainillínicos con NaBH₄ en condiciones normales solo se puede llevar a cabo para aquellas moléculas provenientes de la *isovainillina*.
- Mediante el empleo de una metodología “one-pot” o también de una reacción multicomponentes one-pot sencilla, con acetonitrilo como disolvente, se puede acceder a los híbridos moleculares de la cloroquina y potenciales agentes antiparasitarios cuya estructura incorpora un fragmento vainillínico.
- Si bien, los híbridos como agentes antimaláricos no se han podido probar, su acción en ensayos preliminares, como inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa, actor fundamental en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, deja al descubierto una nueva familia de compuestos activos que podrían servir como modelos iniciales para desarrollar compuestos líderes, activos contra la enzima acetil colinesterasa y contra esta enfermedad contemporánea.
- Se desarrolló una metodología para la síntesis de híbridos quinolil-4-fenoxisustituidos nuevos, potenciales antiinflamatorios que incorporan la estructura de los fenoles eugenol e *isoeugenol*.
- Las dicloroacetamidas sintetizadas son moléculas pequeñas y sencillas con actividad frente a las líneas tumorales MCF-7, H-460 y SF-268 con posible modo de acción alquilante.

7. DIVULGACIÓN

Algunas de las partes de este trabajo de investigación se han presentado en varios congresos internacionales que a continuación se refieren junto con el nombre de las ponencias (en orden cronológico):

- XXVII CONGRESO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA VI CONGRESO INTERNACIONAL DE QUÍMICA E INGENIERÍA QUÍMICA. La Habana, Cuba, Octubre 16-20 de 2006. "Híbridos Moleculares de La Cloroquina y Los Aldehídos de La Vainilla".

- I REUNIÓN LATINOAMERICANA DE QUÍMICA MEDICINAL. Montevideo, Uruguay, Abril 22-25 de 2007. "Búsqueda de Nuevos Inhibidores de La Acetilcolinesterasa".

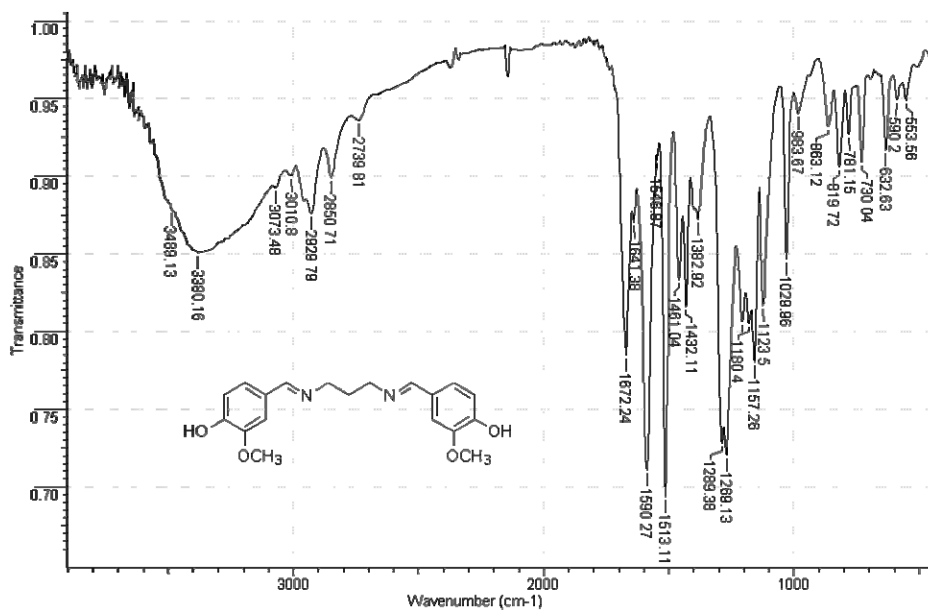
- XI CONGRESO NACIONAL DE FARMACOLOGÍA Y TERAPÉUTICA Y I CONGRESO INTERNACIONAL DE FARMACOLOGÍA. Bucaramanga, Colombia, Agosto 17-19 de 2007. "Citotoxicidad de Nuevas Moléculas Con Fragmentos Diamínicos".

ANEXOS

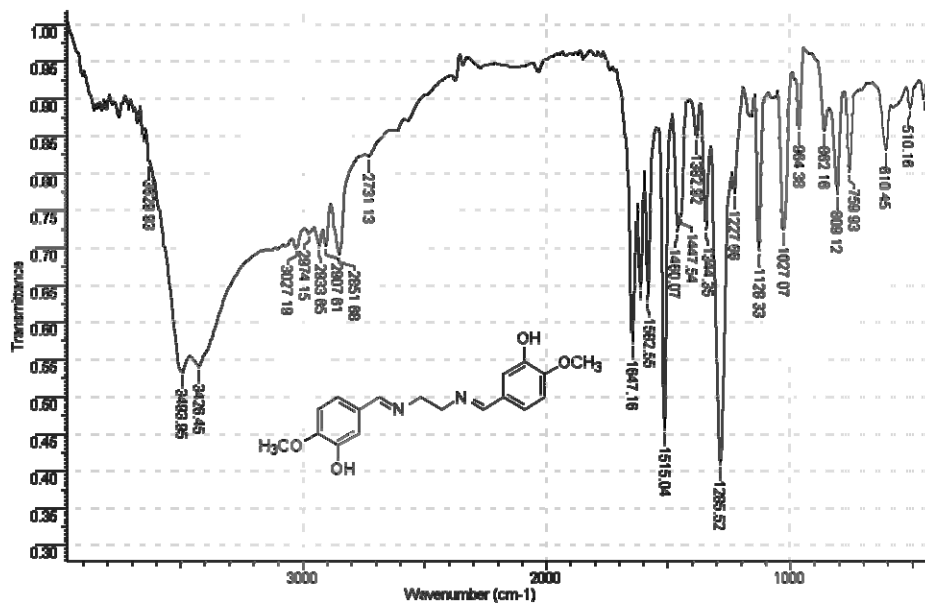
ESPECTROS DE IR, CG, EM, RMN-¹H, RMN-¹³C DE ALGUNOS DE LOS
COMPUESTOS OBTENIDOS EN ESTE TRABAJO DE GRADO

Anexo 1. Espectros de IR de algunas de las diaminas.

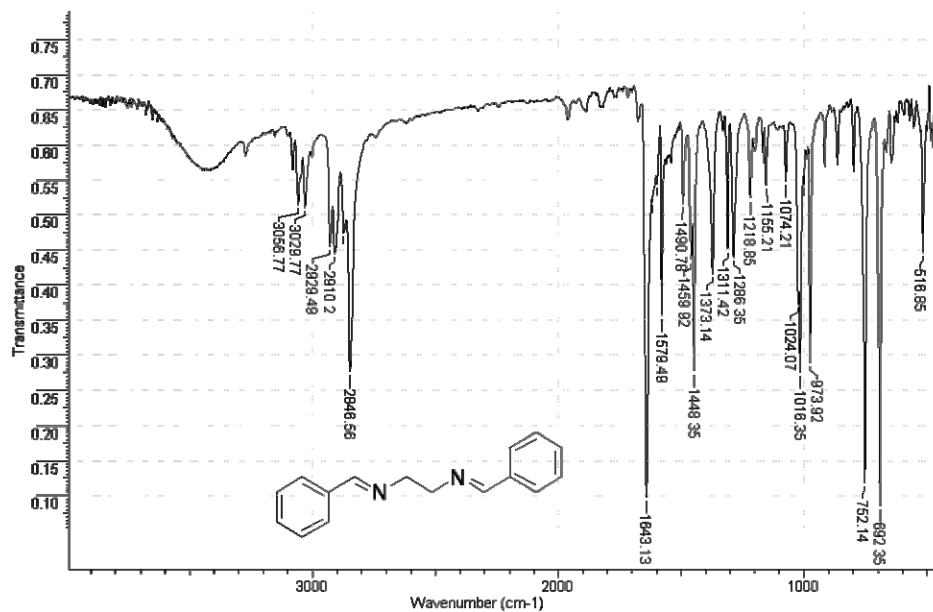
Anexo 1.1. Espectro de IR de la *N,N'*-Bis-(4-hidroxi-3-metoxifenilmetil)propano-1,3-diamina (2).



Anexo 1.2. Espectro de IR de la *N,N'*-Bis-(3-hidroxi-4-metoxifenilmetil)etano-1,2-diamina (4).

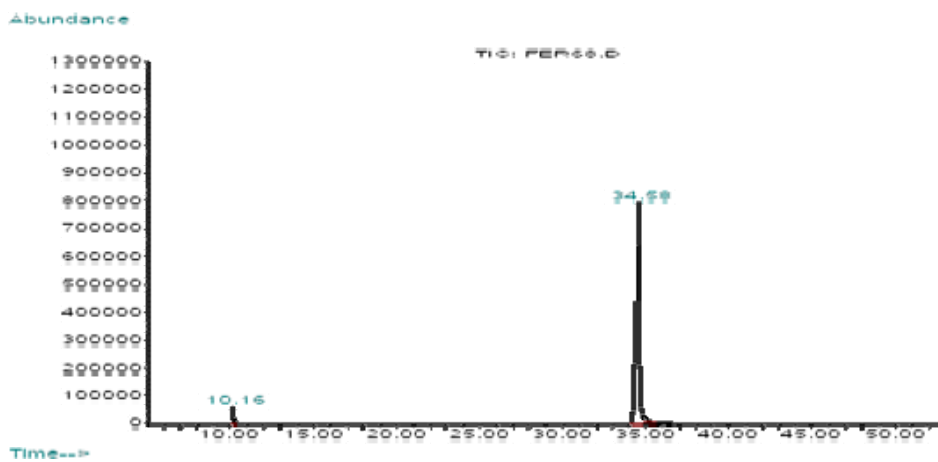


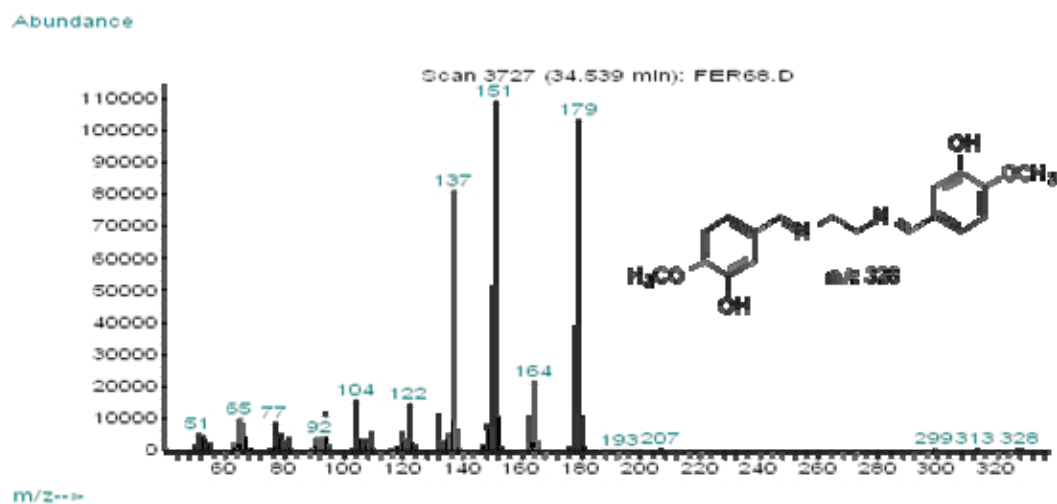
Anexo 1.3. Espectro de IR de la *N,N'*-Bis-(fenilmetileno)etano-1,2-diamina (**7**).



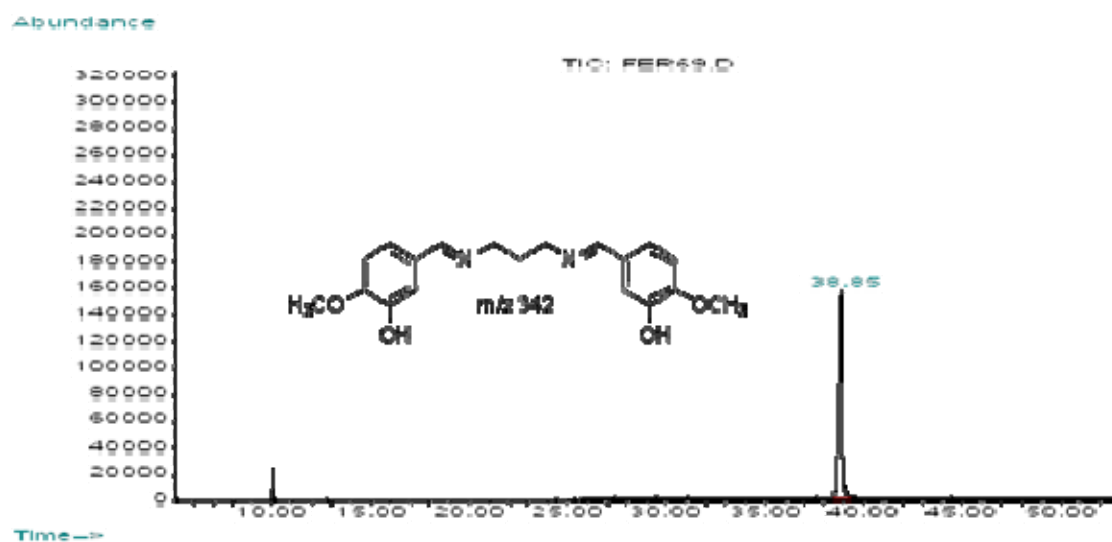
Anexo 2. Espectros de CG-EM de algunas de las diaminas.

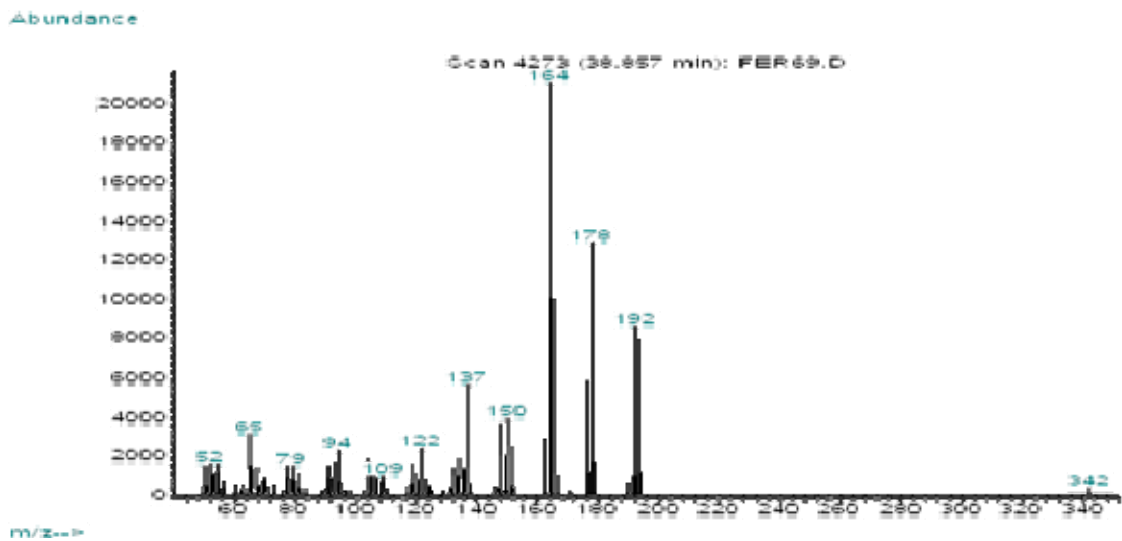
Anexo 2.1. Espectros de CG-EM de la *N,N'*-Bis-(3-hidroxi-4-metoxifenilmetileno)etano-1,2-diamina (**4**).



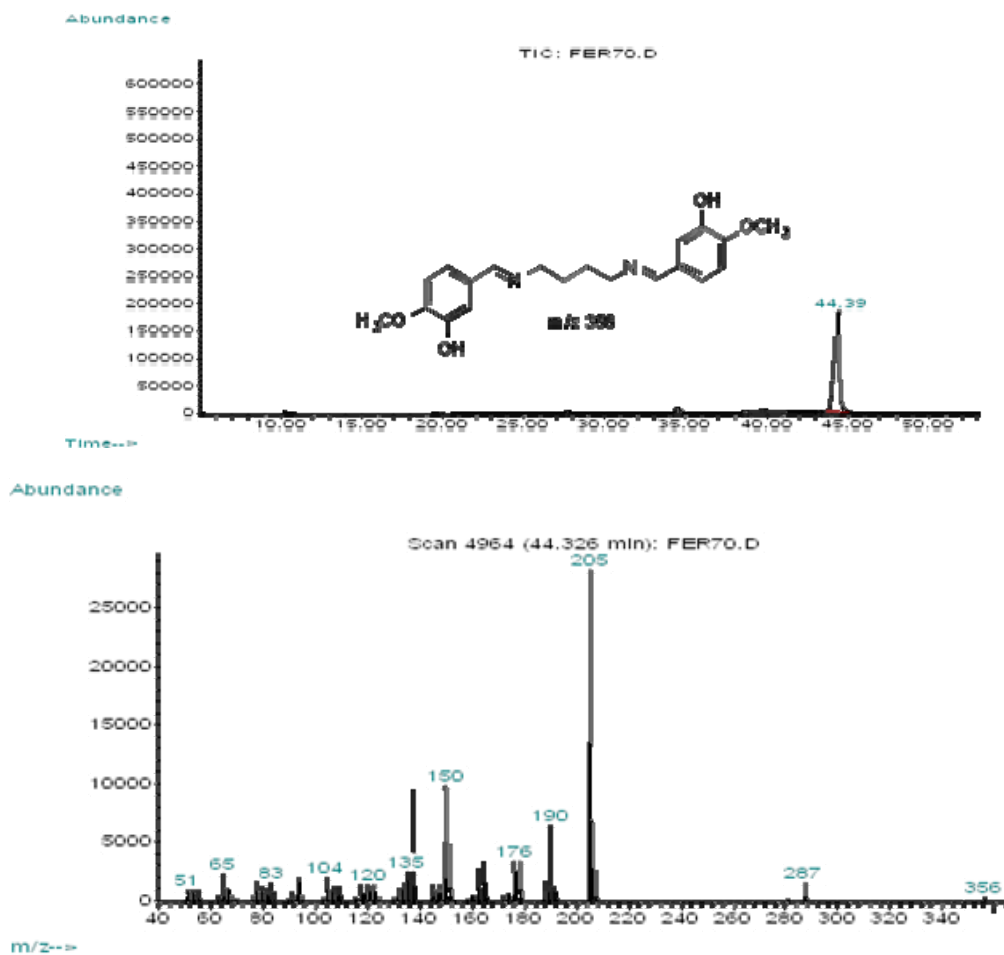


Anexo 2.2. Espectros de CG-EM de la *N,N'*-Bis-(3-hidroxi-4-metoxifenilmetileno)propano-1,3-diamina (**5**).



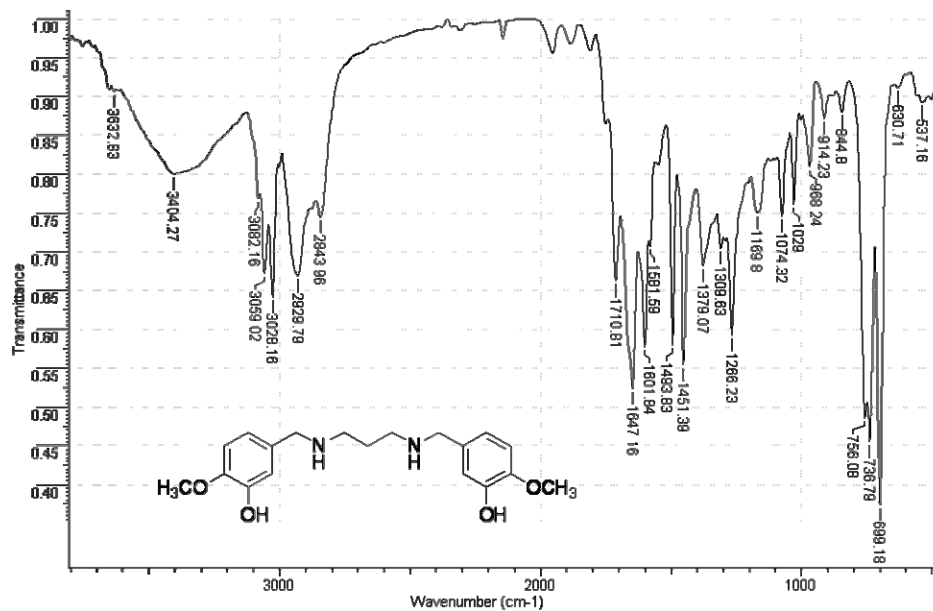


Anexo 2.3. Espectro de CG-EM de la *N,N'*-Bis-(3-hidroxi-4-metoxifenilmetilen)butano-1,4-diamina (**6**).

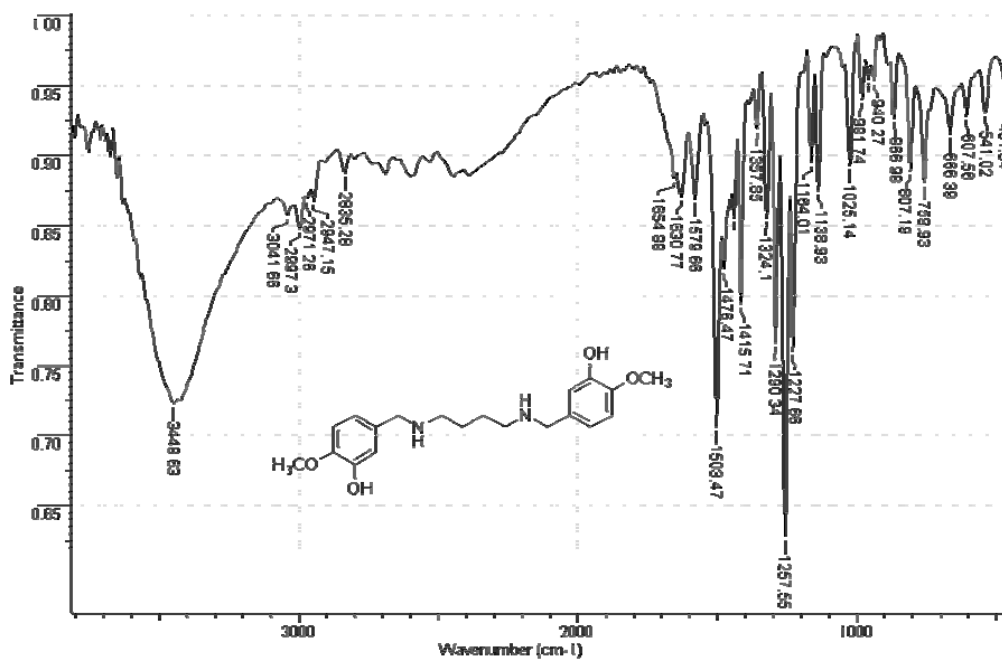


Anexo 3. Espectros de IR de algunas de las diaminas.

Anexo 3.1. Espectro de IR de la *N,N'*-Di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)propano-1,3-diamina (11).

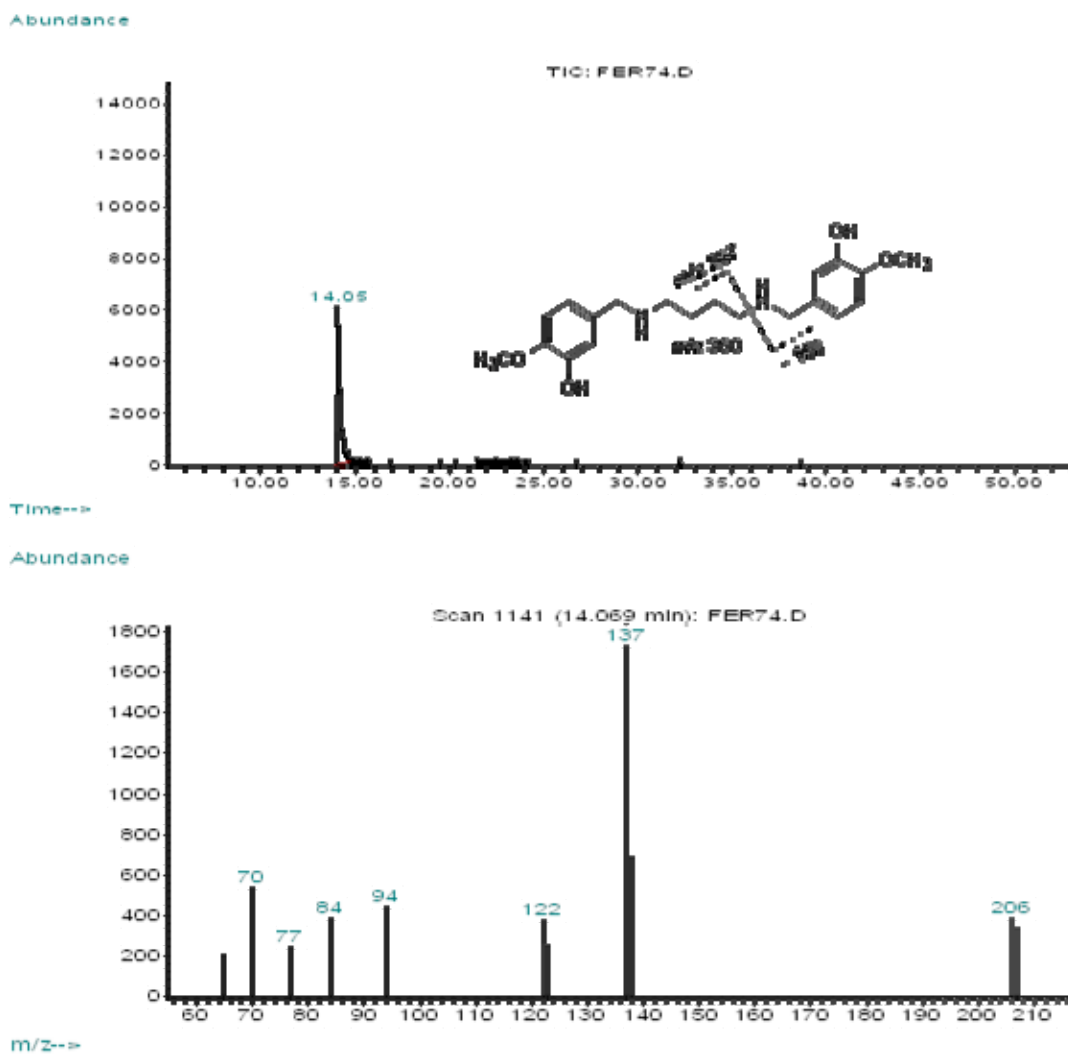


Anexo 3.2. Espectro de IR de la *N,N'*-Di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)butano-1,4-diamina (12).

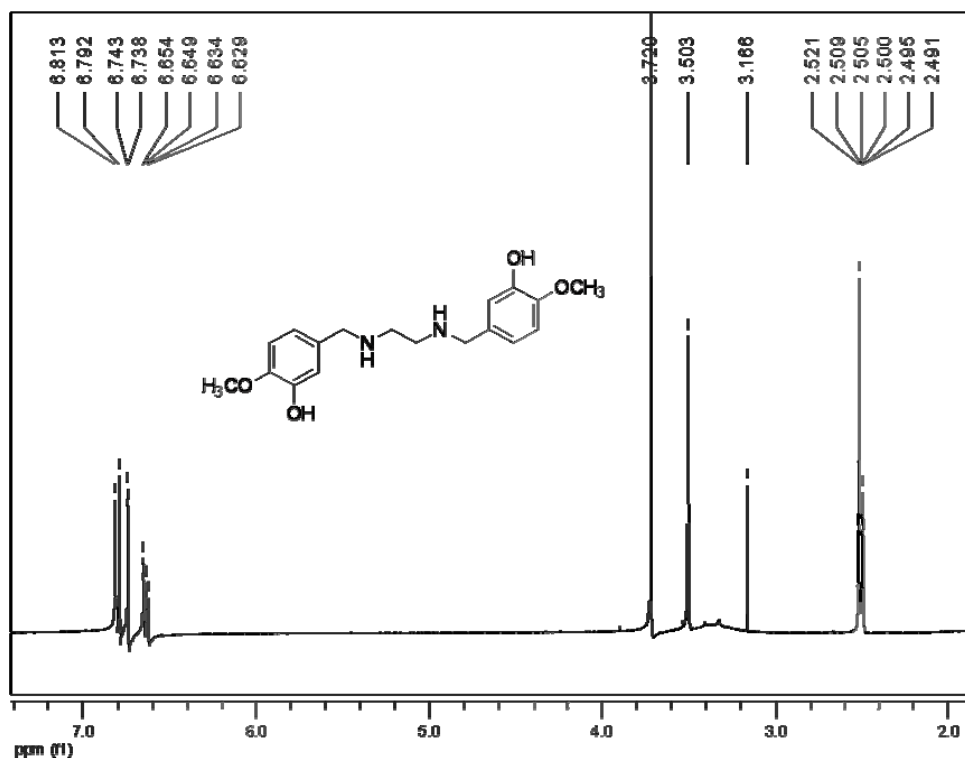


Anexo 4. Espectros de CG-EM de algunas de las diaminas.

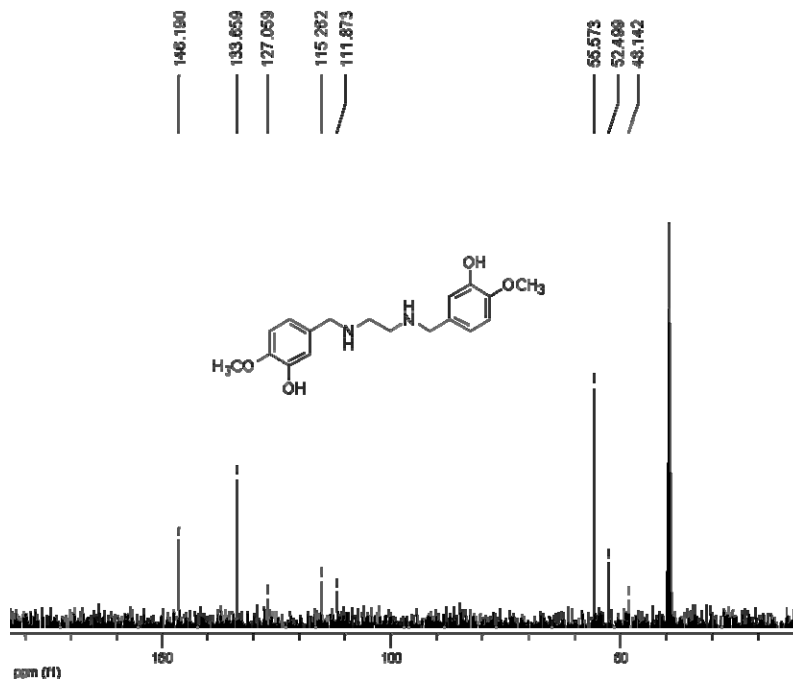
Anexo 4.1. Espectro de CG-EM de la *N,N'*-Di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)butano-1,4-diamina (12).



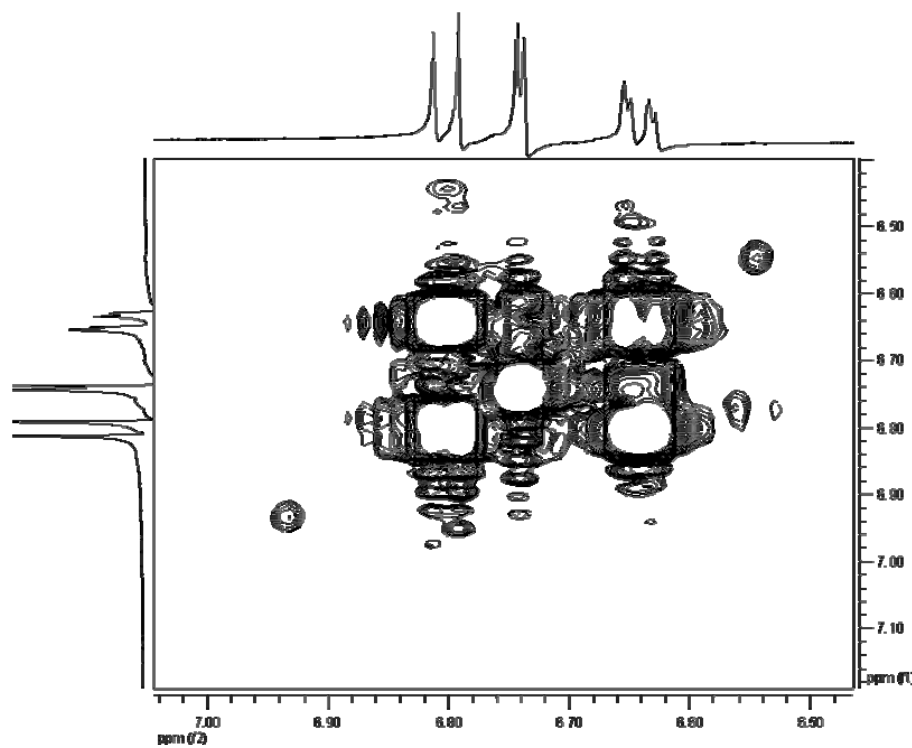
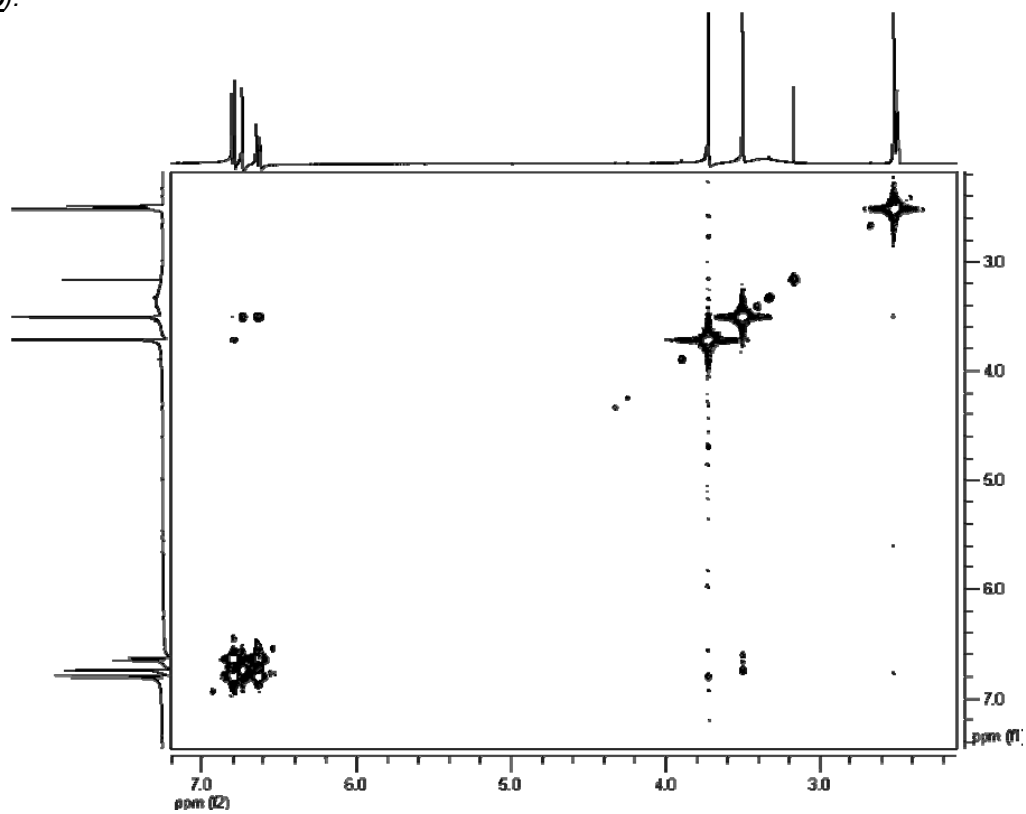
Anexo 5.1. Espectro de RMN-¹H de la *N,N'*-Di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)etano-1,2-diamina (10).



Anexo 5.2. Espectro de RMN-¹³C de la *N,N'*-Di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)etano-1,2-diamina (10).

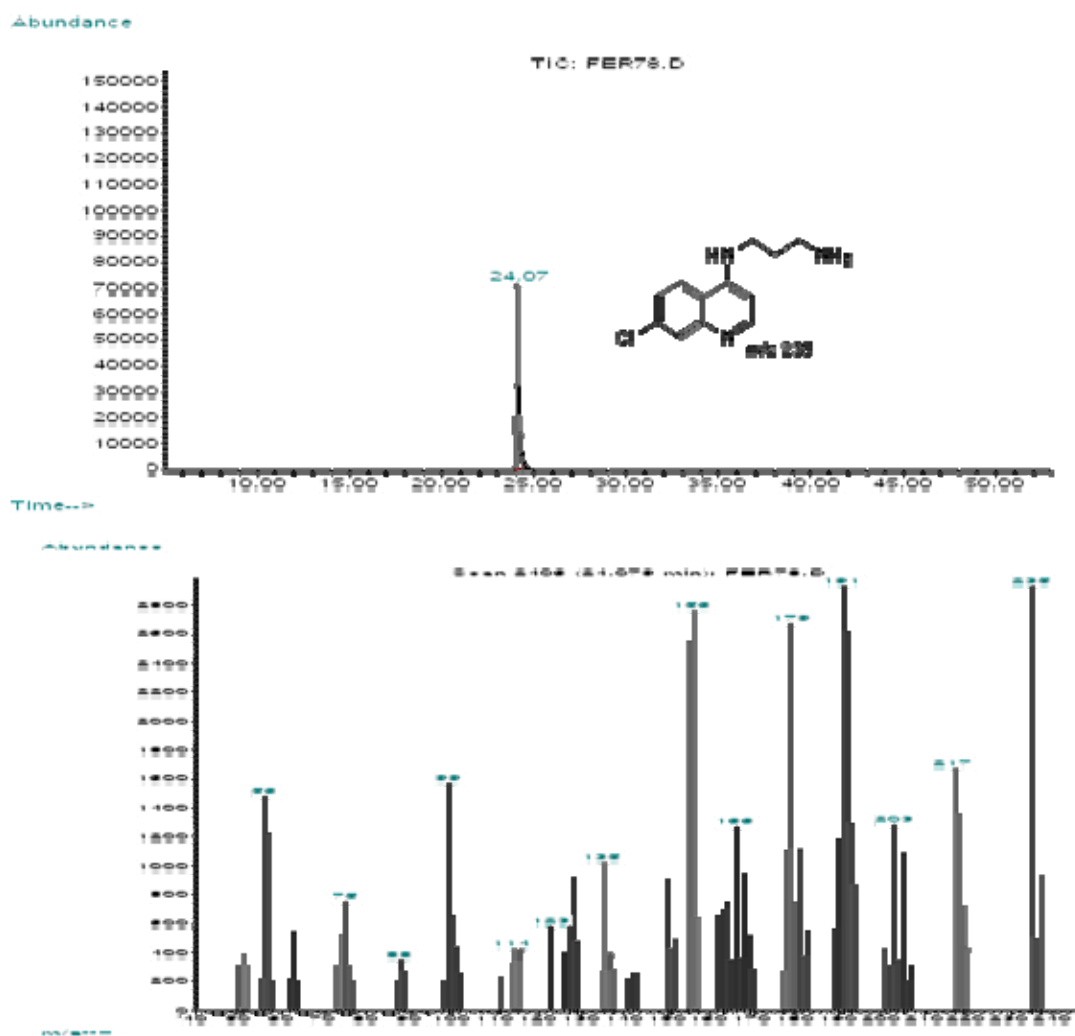


Anexo 5.3. Espectro de COSY de la *N,N'*-Di-(3-hidroxi-4-metoxibencil)etano-1,2-diamina (10).

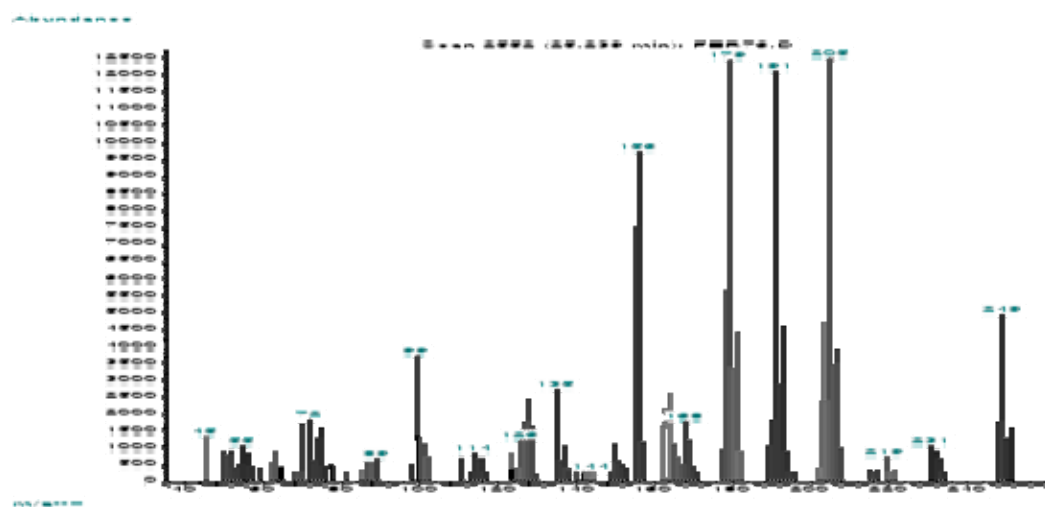
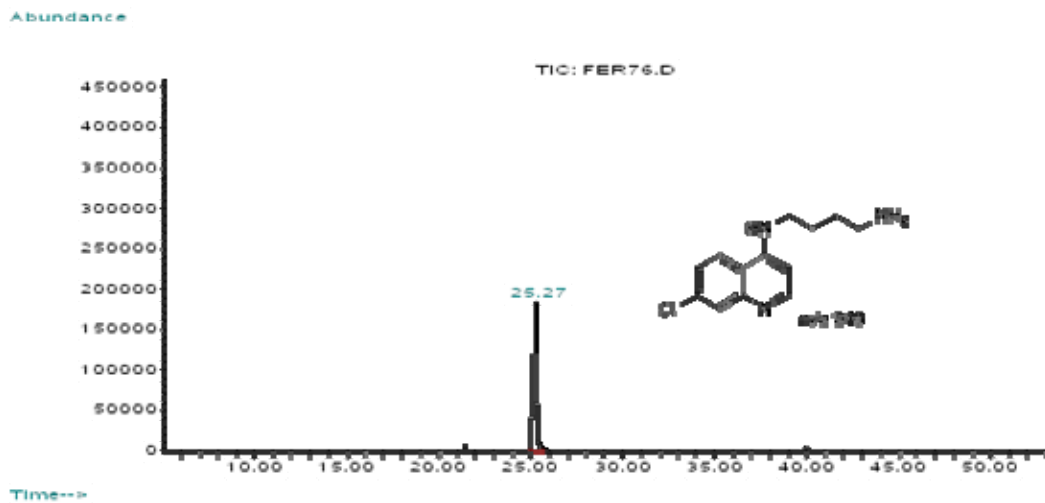


Anexo 6. Espectros de CG-EM de algunas de las diaminoquinolinas.

Anexo 6.1. Espectros de CG-EM de la N^1 -(7-Cloroquinolin-4-il)-1,3-diamipropano (**17**).

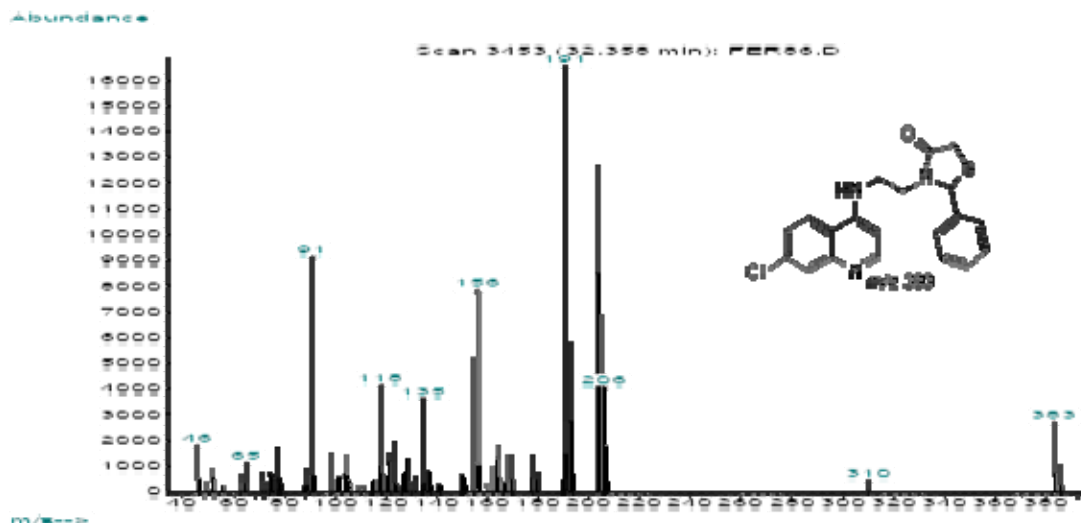


Anexo 6.2. Espectros de CG-EM de la N^1 -(7-Cloroquinolin-4-il)-1,4-diamibutano (**18**).

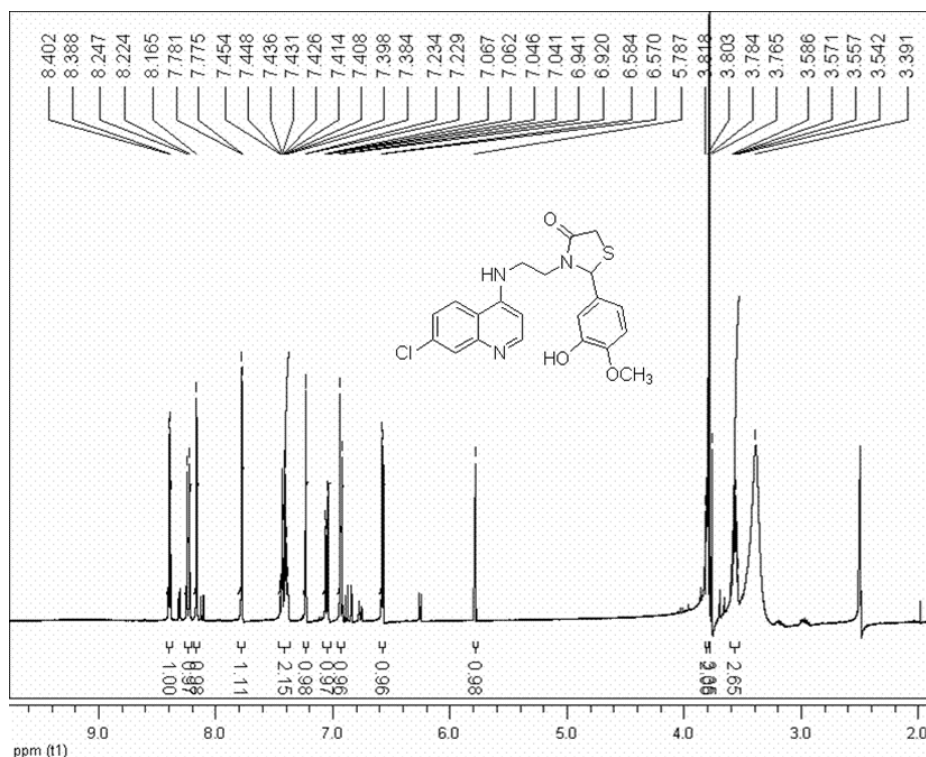


Anexo 7. Algunos espectros de los híbridos moleculares de la cloroquina.

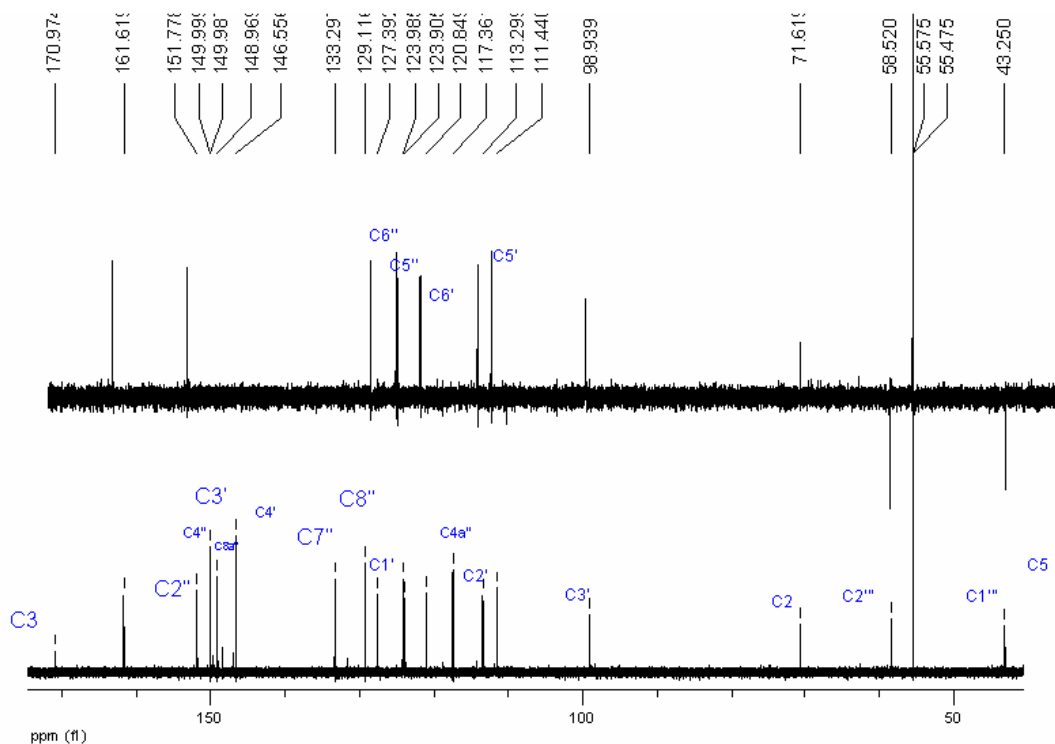
Anexo 7.1. Espectro de masas de la 2-Fenil-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**24**).



Anexo 7.2. Espectro de RMN-¹H de la 2-(3-Hidroxi-4-metoxifenil)-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**22**).

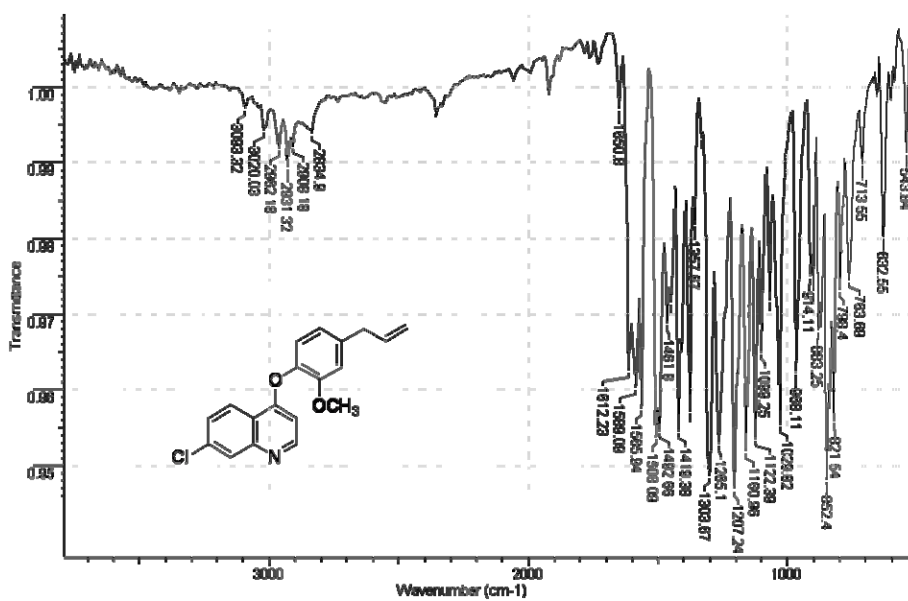


Anexo 7.3. Espectro de DEPT 135 y de RMN-¹³C de la 2-(3-Hidroxi-4-metoxifenil)-3-[2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-etil]-1,3-tiazolidin-4-ona (**22**).

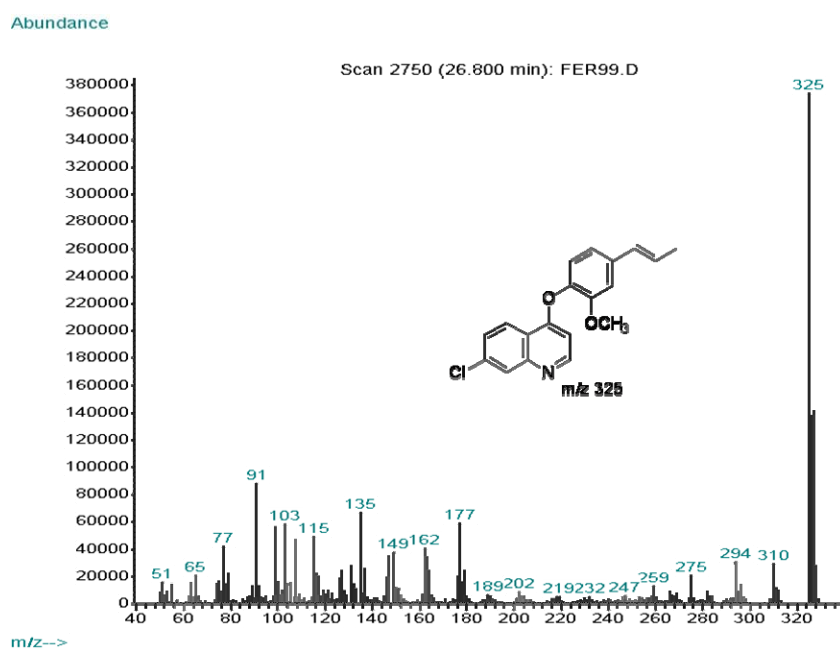


Anexo 8. Algunos espectros de los derivados fenólicos.

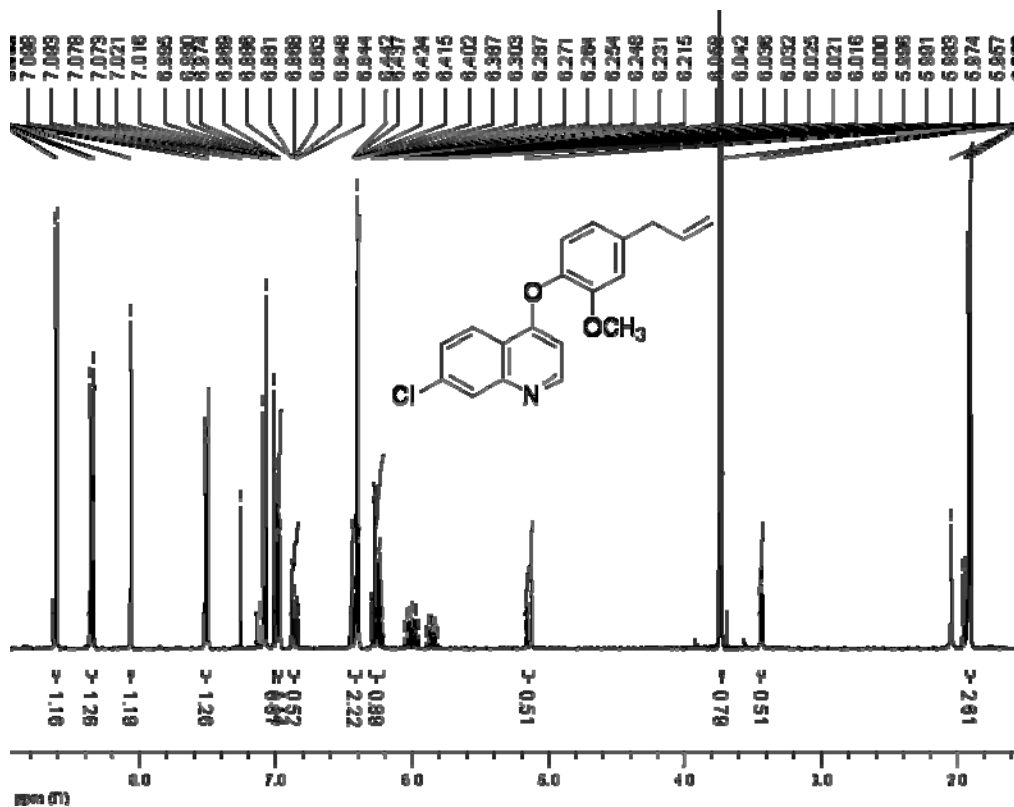
Anexo 8.1. Espectro de IR de la 4-(4-Alil-2-metoxifenoxi)-7-cloroquinolina (**26**).



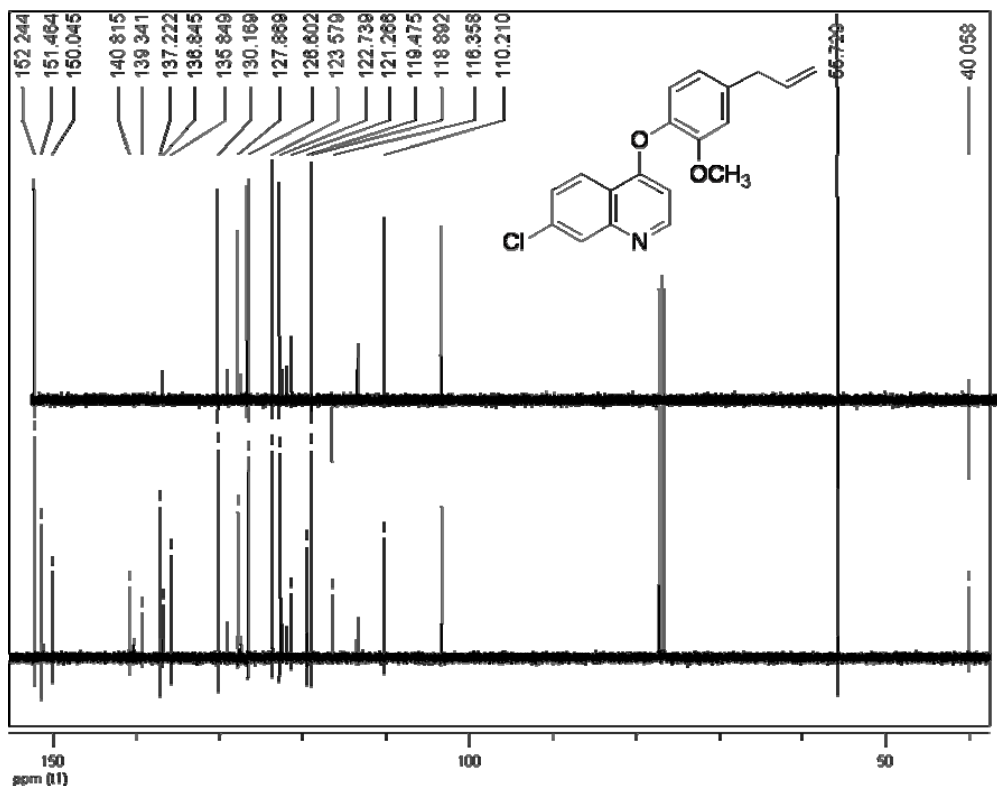
Anexo 8.2. Espectro de masas de la (E)-7-Cloro-4-(2-metoxi-4-(propen-1-il)fenoxi)quinolina (27).



Anexo 8.3. Espectro de RMN-¹H de la 4-(4-Alil-2-metoxifenoxi)-7-cloroquinolina (26).

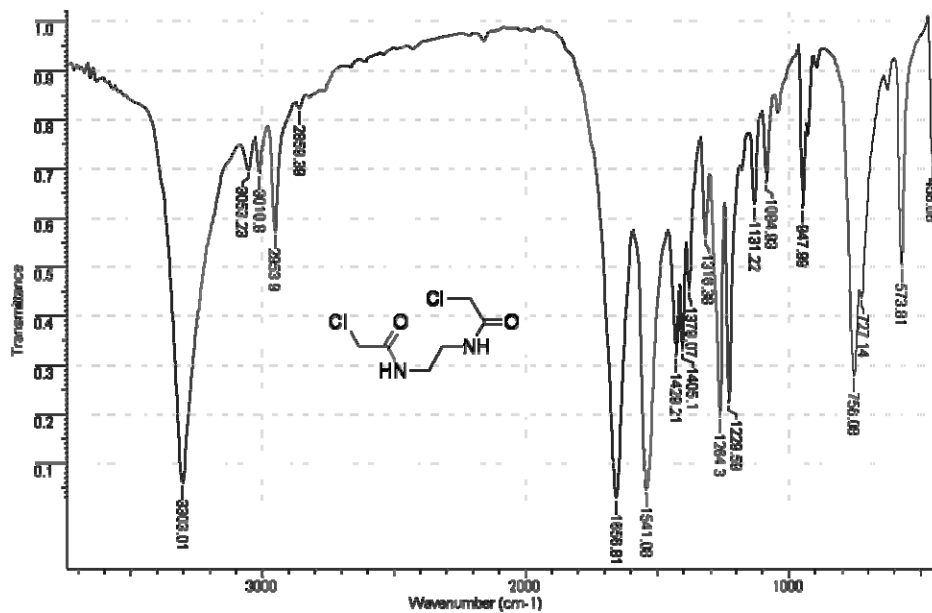


Anexo 8.4. Espectro DEPT 135 y de RMN-¹³C de la 4-(4-Alil-2-metoxifenoxi)-7-cloroquinolina (26).

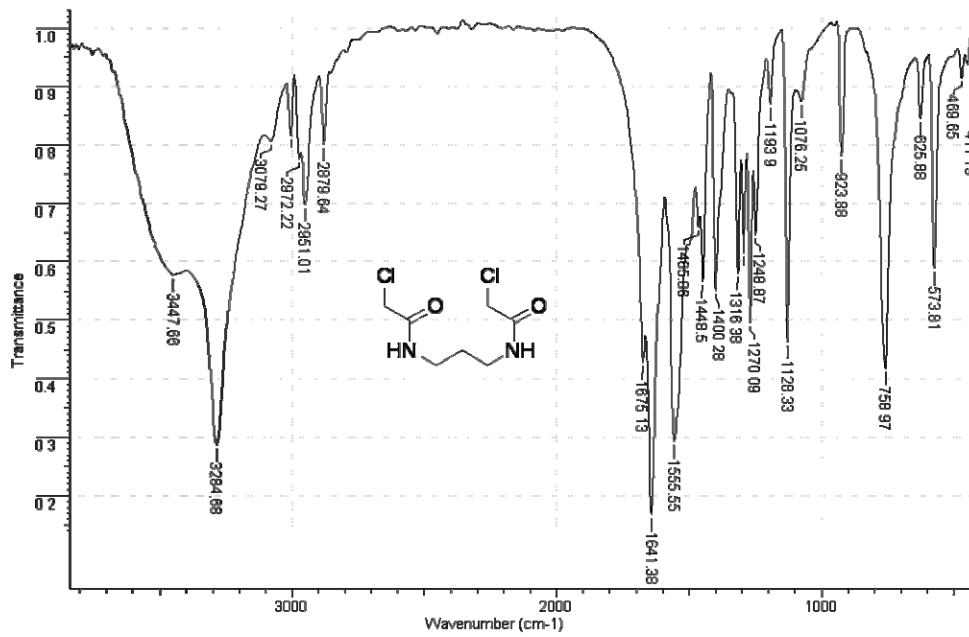


Anexo 9. Algunos espectros de las dicloroacetamidas.

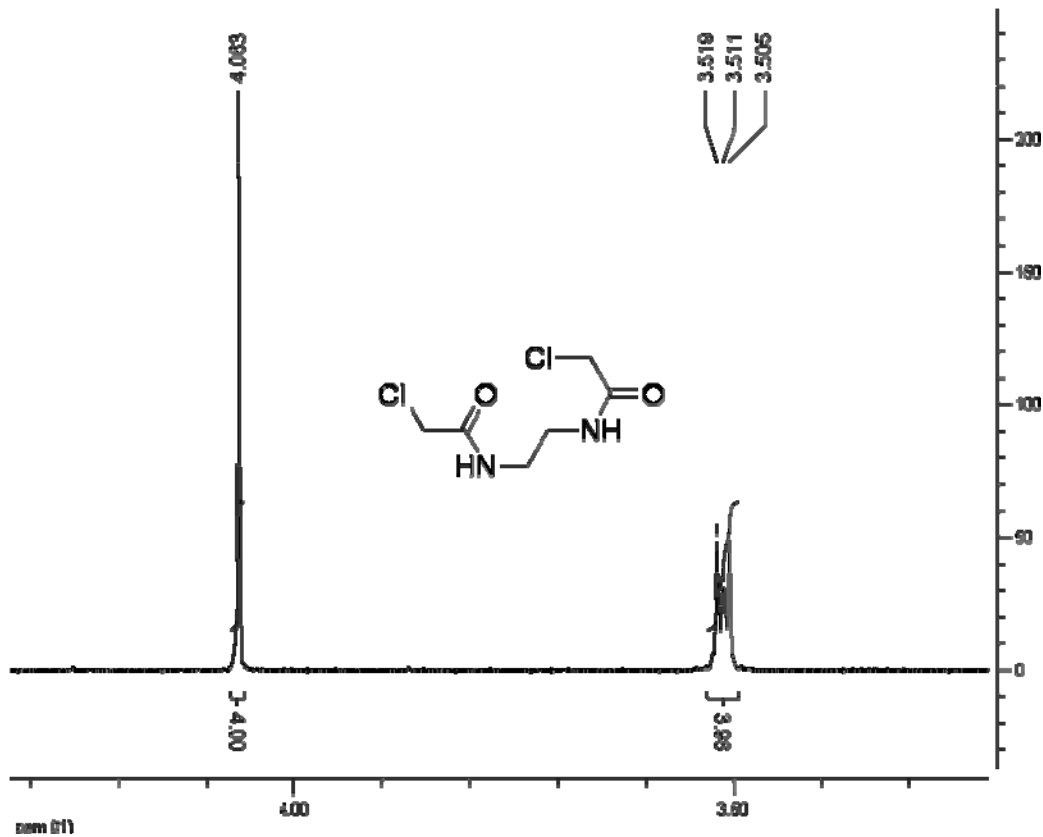
Anexo 9.1. Espectro IR de la *N*¹,*N*²-Di-(2-cloroacetil)etano-1,2-diamina (29).



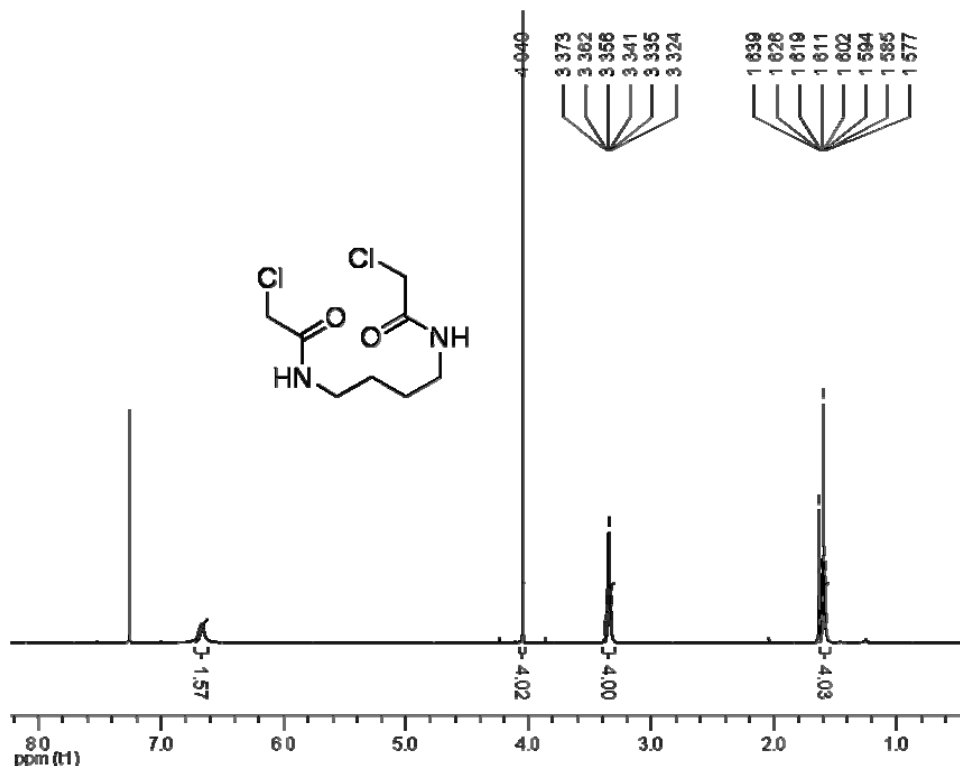
Anexo 9.2. Espectro IR de la N^1, N^3 -Di-(2-cloroacetil)propano-1,3-diamina (**30**).



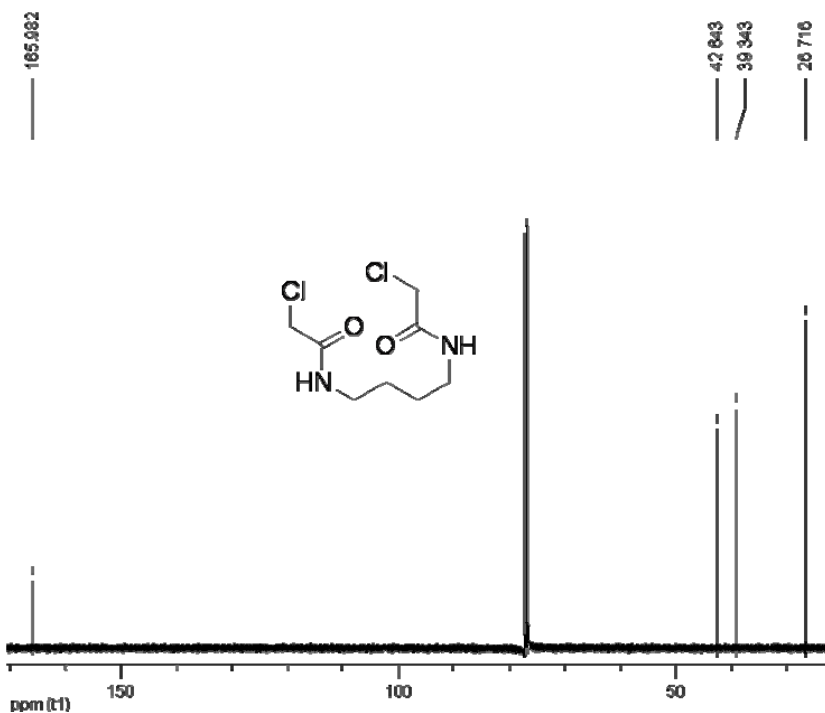
Anexo 9.3. Espectro de RMN-¹H de la N^1, N^2 -Di-(2-cloroacetil)etano-1,2-diamina (**29**).



Anexo 9.4. Espectro de RMN-¹H de *N*¹,*N*⁴-Di-(2-cloroacetil)butano-1,4-diamina (**31**).

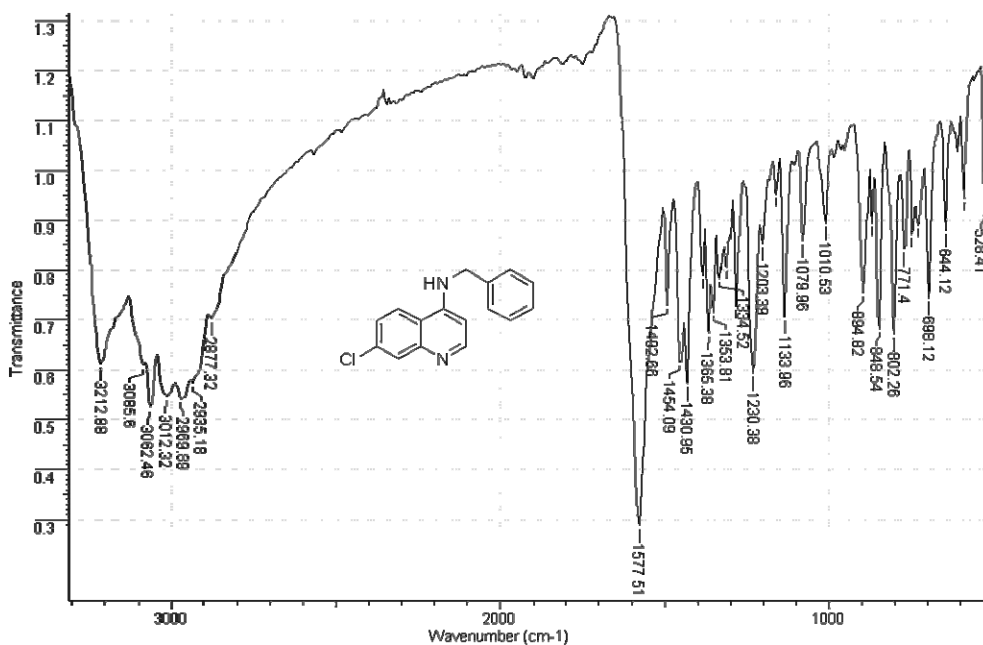


Anexo 9.5. Espectro de RMN-¹³C de *N*¹,*N*⁴-Di-(2-cloroacetil)butano-1,4-diamina (**31**).

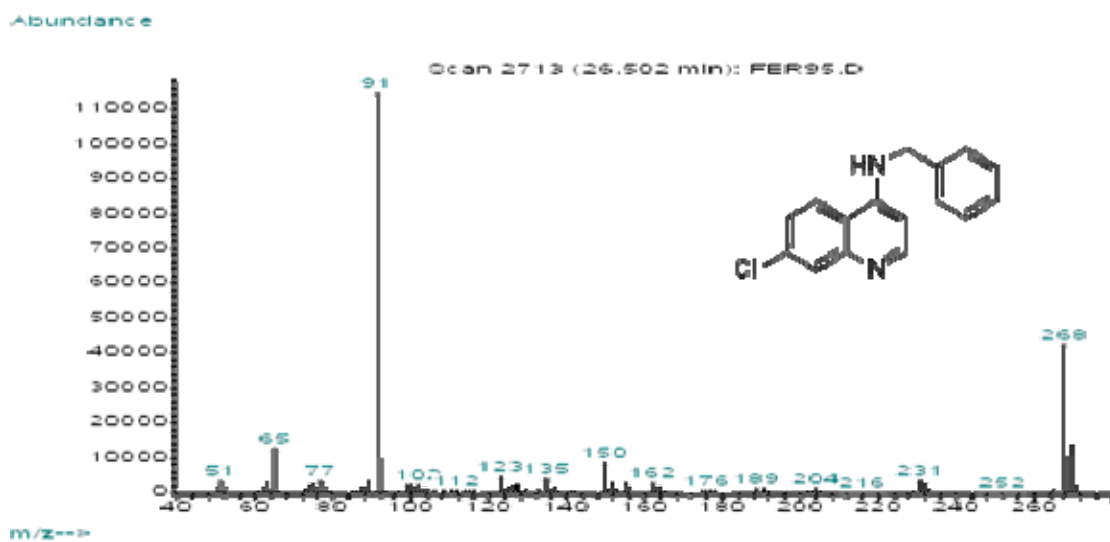


Anexo 10. Algunos espectros de la *N*-Bencil-7-cloroquinolin-4-amina (34).

Anexo 10.1. Espectro IR de la *N*-Bencil-7-cloroquinolin-4-amina (34).



Anexo 10.2. Espectro de masas de la *N*-Bencil-7-cloroquinolin-4-amina (34).



BIBLIOGRAFÍA

- CHANG, Raymond. Química. Cuarta edición. México: McGraw-Hill, 1992.
- SOLOMONS, Graham. Química orgánica. México: Limusa, 1992.
- CAREY, Francis A. Química orgánica. Tercera edición. Madrid: McGraw-Hill, 1999.
- CAREY, Francis A. and SUNDBERG, Richard J. Advanced organic chemistry: Part A: Structure and mechanisms. Third edition. New York: Plenum, 1993.
- _____. _____. Part B: Reactions and synthesis. Third edition. New York: Plenum, 1993.
- MORRISON, Robert T. y BOYD, Robert N. Química Orgánica. Quinta edición. México: Pearson Educación, 1998.
- SKOOG, Douglas A. y LEARY, James J. Análisis instrumental. Cuarta edición. México: McGraw-Hill, 1994.
- SYKES, Peter. Mecanismos de reacción en química orgánica. Barcelona: Reverté, 1975.
- _____. Investigación de mecanismos de reacción en química orgánica. Barcelona: Reverté, 1975.
- DYER, John R. Applications of absorption spectroscopy of organic compounds: Foundations of modern organic chemistry series. Englewood: Prentice-Hall, 1965.
- SILVERMAN, Richard B. The organic chemistry of drug design and drug action. San Diego: Academic, 1992.
- LI, Jie Jack. Name reactions: A collection of detailed reaction mechanisms. Second edition. Berlín: Springer, 2003.
- KOUZNETSOV, Vladimir. Defensa química en la naturaleza. Bucaramanga: UIS, 1998.

- COREY, E.J. and CHENG, Xue Min. The logic of chemical synthesis. New York: John Wiley & Sons, 1995.

- GRINGAUZ, Alex. Introduction to medicinal chemistry. How drugs act and why. New York: Wiley-VCH, 1997.

- MACOMBER, Roger S. A complete introduction to modern NMR spectroscopy. New York: John Wiley & Sons, 1998.

- DUDDECK, Helmut; DIETRICH, Wolfgang and TÓTH, Gábor. Structure elucidation by modern NMR: A workbook. Third edition. Darmstad: Springer-Steinkopff-Darmstad, 1998.

- CREWS, Phillip; RODRÍGUEZ, Jaime and JASPARS, Marcel. Organic structure analysis. Oxford: Oxford University, 1998.

- ELIEL, Ernest and WILEN, Samuel. Stereochemistry of organic compounds. New York: John Wiley & Sons, 1994.