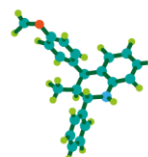


**TRANSFORMACIONES QUÍMICAS DE LAS 7H-INDENO[2,1-c]QUINOLINAS,
PARA ACCEDER A NUEVOS DERIVADOS TETRACÍCLICOS ANÁLOGOS
ESTRUCTURALES DEL AGENTE ANTITUMORAL TAS-103**

SILVIA NATHALIA ESCOBAR GALVIS



CODEIM
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN COMPUESTOS
ORGÁNICOS DE INTERÉS MEDICINAL

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
BUCARAMANGA
2018**

**TRANSFORMACIONES QUÍMICAS DE LAS 7H-INDENO[2,1-c]QUINOLINAS,
PARA ACCEDER A NUEVOS DERIVADOS TETRACÍCLICOS ANÁLOGOS
ESTRUCTURALES DEL AGENTE ANTITUMORAL TAS-103**

SILVIA NATHALIA ESCOBAR GALVIS

Trabajo de grado para optar el título de Químico

Director:

ARNOLD RAFAEL ROMERO BOHÓRQUEZ

Doctor en Química

Codirector:

CRISTIAN CAMILO BERNAL CARREÑO

Magister en Química

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

BUCARAMANGA

2018

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a:

Mis padres Omar Escobar y Claudia Galvis, porque son mi motor e inspiración y sin su apoyo éste logro no hubiese sido posible. Porque me han enseñado que las cosas importantes requieren esfuerzo y sacrificio y que al ver la recompensa uno se da cuenta de que todo ha valido la pena.

La memoria de Hernando Herrera y Eleuteria Rojas, quienes se fueron demasiado pronto de este viaje llamado vida, pero que sé que desde el cielo se sienten orgullosos por mi desarrollo profesional.

Los amantes de la Química Orgánica, para que este pequeño aporte sea una inspiración y una motivación a que no desfallezcan, porque los sueños sí se hacen realidad.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a Dios, quien me ha amado y bendecido de tantas maneras, porque sin Él no habría llegado hasta este punto, pues he aprendido que Sus planes y Sus tiempos son perfectos.

A mis padres por su paciencia, apoyo y amor durante la realización de este proyecto. A mis tías, mi prima, mi abuela y demás familiares por su ánimo constante.

De forma especial al Doctor Arnold Rafael Romero por abrir las puertas de su laboratorio, por su apoyo, su confianza, sus enseñanzas y su respaldo durante mi permanencia en su grupo de investigación. A mi codirector Camilo Bernal por su ayuda incondicional a lo largo del desarrollo de este trabajo y por alentarme a buscar soluciones ante las adversidades. A Fausto, Javi, Mauricio, Lynda, Julia, Karime, Andresito, Aurora y Anita por los momentos compartidos y las enseñanzas tanto profesionales como personales.

A mis amigos Erika Godoy, Mónica Mendoza y Orlando Burgos por el ánimo mutuo en los días en los que nada parecía ir bien. Gracias por su amistad.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	19
1. ESTADO DEL ARTE	22
1.1 QUINOLINAS Y SU PRESENCIA EN LA NATURALEZA	22
1.2 COMPUESTOS QUINOLÍNICOS BIOACTIVOS.....	23
1.3 REACCIÓN DE POVAROV	28
1.4 COMPUESTOS INDENOQUINOLÍNICOS: BIOACTIVIDAD Y SÍNTESIS	31
1.5 TRANSFORMACIONES QUÍMICAS SOBRE EL SISTEMA QUINOLÍNICO ...	40
1.5.1 Dehidrogenación o aromatización oxidativa.....	40
1.5.2 Oxidación bencílica del indano y sus derivados.....	41
1.5.3 Síntesis de N-óxidos y cloración regioselectiva	44
1.5.4 Nitración de quinolinas vía sustitución electrofílica aromática y posterior reducción al grupo amino.....	46
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	50
3. JUSTIFICACIÓN.....	52
4. OBJETIVOS.....	54
4.1 OBJETIVO GENERAL	54
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	54
5. PARTE EXPERIMENTAL	56
5.1 CONSIDERACIONES GENERALES	56
5.2 EQUIPOS.....	56
5.3 SÍNTESIS DE LAS 7 <i>H</i> -INDENO[2,1- <i>c</i>]QUINOLINAS 4a-d PRECURSORAS A TRAVÉS DE LA REACCIÓN DE POVAROV EN SU VERSIÓN CATIONICA	58
5.3.1 7 <i>H</i> -Indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (4a).....	59
5.3.2 2-Metil-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (4b).....	59
5.3.3 2-Metoxi-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (4c).....	60

5.3.4 2-Flúor-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (4d)	60
5.4 SÍNTESIS DE DERIVADOS 7 <i>H</i> -INDENO[2,1- <i>c</i>]QUINOLIN-7-ONAS 5a-d VÍA REACCIÓN OXIDACIÓN BENCÍLICA.	60
5.4.1 7 <i>H</i> -Indeno[2,1- <i>c</i>]quinolin-7-ona (5a)	62
5.4.2 2-metil-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolin-7-ona (5b)	62
5.4.3 2-metoxi-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolin-7-ona (5c).....	63
5.4.4 2-Flúor-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolin-7-ona (5d).....	63
5.5 OBTENCIÓN DE LOS NUEVOS <i>N</i> -ÓXIDOS DE LAS 7 <i>H</i> -INDENO[2,1- <i>c</i>]QUINOLINAS 6a-d A TRAVÉS DE UNA REACCIÓN DE OXIDACIÓN REGIOSELECTIVA.....	64
5.5.1 <i>N</i> -Óxido de la 7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (6a)	65
5.5.2 <i>N</i> -Óxido de la 2-metil-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (6b).....	66
5.5.3 <i>N</i> -Óxido de la 2-metoxi-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (6c).	66
5.5.4 <i>N</i> -Óxido de la 2-flúor-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (6d)	67
5.6 OBTENCIÓN DE LAS NUEVAS 6-CLORO-7 <i>H</i> -INDENO[2,1- <i>c</i>]QUINOLINAS 7a-d TRAVÉS DE UNA REACCIÓN DE CLORACIÓN REGIOSELECTIVA.....	68
5.6.1 6-Cloro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (7a).....	69
5.6.2 6-Cloro-2-metil-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (7b).....	69
5.6.3 6-Cloro-2-metoxi-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (7c).....	70
5.6.4 6-Cloro-2-flúor-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina 7d	70
6. ANALISIS DE RESULTADOS.....	72
6.1 SÍNTESIS DE LAS 7 <i>H</i> -INDENO[2,1- <i>c</i>]QUINOLINAS 4a-d PRECURSORAS A TRAVÉS DE LA REACCIÓN DE POVAROV EN SU VERSIÓN CATIONICA.	73
6.2 SÍNTESIS DE DERIVADOS 7 <i>H</i> -INDENO[2,1- <i>c</i>]QUINOLIN-7-ONAS 5a-d VÍA REACCIÓN OXIDACIÓN BENCÍLICA.	76
6.3 OBTENCIÓN DE LOS NUEVOS <i>N</i> -ÓXIDOS DE 7 <i>H</i> -INDENO[2,1- <i>c</i>]QUINOLINAS 6a-d A TRAVÉS DE UNA REACCIÓN DE OXIDACIÓN REGIOSELECTIVA.....	85
6.4 OBTENCIÓN DE LAS NUEVAS 6-CLORO-7 <i>H</i> -INDENO[2,1- <i>c</i>]QUINOLINAS 7a-d TRAVÉS DE UNA REACCIÓN DE CLORACIÓN REGIOSELECTIVA	95

7. CONCLUSIONES 107
BIBLIOGRAFIA..... 109
ANEXOS..... 118

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Derivados quinolínicos naturales con actividad farmacológica.	22
Figura 2. Compuestos quinolínicos sintéticos con actividad farmacológica.	23
Figura 3. Quinolinas sintéticas con marcada bioactividad.....	25
Figura 4. Estructura de la Camptotecina y sus análogos sintéticos.	26
Figura 5. Docetaxel® y quinolinas con potente actividad antineoplásica.	28
Figura 6. Tipos de unión para la obtención del núcleo 1,2,3,4-tetrahydroquinolínico.	29
Figura 7. Estructura de algunas indenoquinolinas.	32
Figura 8. Compuestos indenoquinolínicos con importante actividad anticancerígena.	33
Figura 9. Indeno[2,1-c]quinolinas e indeno[1,2-c]quinolinas con potente actividad antitumoral.	34
Figura 10. Indeno[2,1-c]quinolinas con actividad anti protozoaria y antiplasmodial.	35
Figura 11. Espectro de masas (ESI-MS-IT) del compuesto precursor 7H-indeno[2,1-c]quinolina 4a	75
Figura 12. Espectro de infrarrojo de la 7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona 5a	79
Figura 13. Espectro de masas (ESI-MS-IT) de la 7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona 5a	80
Figura 14. Espectro de ¹ H-RMN de la 7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-onas 5a	82
Figura 15. Espectro de ¹ H- ¹ H COSY de la 7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona 5a	83
Figura 16. Espectro de ¹³ C-RMN de la 7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona 5a	84
Figura 17. Espectro ¹ H ¹³ C-HSQC de la 7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona 5a	85
Figura 18. Espectro de infrarrojo del N-óxido de 7H-indeno[2,1-c]quinolina 6a	88

Figura 19. Espectro de masas (ESI-MS-IT) del N-óxido de 7H-indeno[2,1-c]quinolina 6a	89
Figura 20. Espectro de ^1H -RMN del N-óxido de 7H-indeno[2,1-c]quinolina 6a	91
Figura 21. Espectro de ^1H - ^1H COSY y ampliación del N-óxido de 7H-indeno[2,1-c]quinolina 6a	92
Figura 22. Espectros de ^{13}C RMN y DEPT-135 del N-óxido de 7H-indeno[2,1-c]quinolina 6a	94
Figura 23. Espectro $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC y ampliación de la región aromática del N-óxido de 7H-indeno[2,1-c]quinolina 6a	95
Figura 24. Espectro de infrarrojo de la 6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (7a).	99
Figura 25. Espectro de masas (ESI-MS-IT) de la 6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 7a	100
Figura 26. Espectro de ^1H -RMN de la 6-Cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 7a	102
Figura 27. Espectro de ^1H - ^1H COSY de 6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 7a	103
Figura 28. Espectro de ^{13}C -RMN de la 6-Cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 7a	105
Figura 29. Espectro $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC de la 6-Cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 7a ...	106

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Esquema general de síntesis de tetrahydroquinolinas vía la reacción de Povarov.	29
Esquema 2. Posible mecanismo en la reacción de Povarov.	30
Esquema 3. Síntesis de N-alil y N-propargil tetrahydroquinolinas vía la reacción de Povarov.	31
Esquema 4. Síntesis de indeno[2,1-c]quinolinas mediante MCRs.	36
Esquema 5. Síntesis one pot de tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona a partir de 1,3-indandiona.	37
Esquema 6. Síntesis de indeno[2,1-c] vía ciclación de Claisen-Dieckman	37
Esquema 7. Síntesis lineal de múltiples pasos para la síntesis de 6-piperazil-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-onas, análogos del TAS-103.	38
Esquema 8. Síntesis de indeno[2,1-c]quinolinas a partir de propargilanilinas.	39
Esquema 9. Síntesis de 6-piridin-7H-indeno[2,1-c]quinolinas vía reacción imino Diels-Alder.	39
Esquema 10. Aromatización (oxidación) de tetrahydroquinolinas con azufre elemental.	40
Esquema 11. Aromatización oxidativa de tetrahydroquinolinas a través de un sistema carbón activado-oxígeno.	41
Esquema 12. Obtención de 6-piridin-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-onas a partir de la oxidación bencílica de 6-piridin-7H-indeno[2,1-c]quinolinas.	42
Esquema 13. Oxidación del carbono bencílico del indano empleando permanganato de potasio adsorbido en sulfato de cobre pentahidratado.	42
Esquema 14. Oxidación del grupo metileno de las 11H-indeno[1,2-b]quinolinas con dicromato de potasio.	43

Esquema 15. Oxidación bencílica o metilénica de la indanona empleando tert-butil hidroperóxido.	43
Esquema 16. Oxidación bencílica del fluoreno usando MnO ₂ y TBHP.	44
Esquema 17. Obtención de N-óxidos de quinolina.	45
Esquema 18. Reacción de cloración regioselectiva de N-óxido de quinolina.	46
Esquema 19. Mecanismo de nitración aromática.....	46
Esquema 20. Nitración de la quinolina.....	47
Esquema 21. Reducción de nitroquinolinas empleando Fe/HCl o Sn/HCl.	48
Esquema 22. Síntesis de (2-aminofenil)quinolinas a partir de la reducción de 2-(3-nitrofenil)tetrahydroquinolinas	49
Esquema 23. Ruta de síntesis para acceder a las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas precursoras 4a-d	59
Esquema 24. Síntesis de las 7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-onas.	61
Esquema 25. Síntesis de los N-óxidos de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas 6a-d . ..	65
Esquema 26. Síntesis de las 6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas.	68
Esquema 27. Esquema general de síntesis de nuevos derivados 7H-indeno[2,1-c]quinolínicos.	73
Esquema 28. Ruta de síntesis para acceder a las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas precursoras 4a-d	74
Esquema 29. Síntesis de las 7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-onas 5a-d	76
Esquema 30. Síntesis de los N-óxidos de 7H-indeno[2,1-c]quinolinas 6a-d	86
Esquema 31. Síntesis de las 6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 7a-d	96
Esquema 32. Esquema de la formación in situ del reactivo de Vilsmeier.	97
Esquema 33. Posible mecanismo llevado a cabo en la reacción de halogenación regioselectiva de los N-óxidos de 7H-indeno[2,1-c]quinolina 6a-d	98

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Parámetros fisicoquímicos de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas precursoras 4a-d	74
Tabla 2. Señales correspondientes a la relación m/z de los aductos moleculares de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas 4a-d	75
Tabla 3. Oxidación bencílica de las 7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-onas 5a-d utilizando diferentes agentes oxidantes.	76
Tabla 4. Parámetros fisicoquímicos de las 7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-onas precursoras 5a-d	77
Tabla 5. Señales correspondientes a la relación m/z de los aductos moleculares de las 7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-onas 5a-d	79
Tabla 6. Parámetros fisicoquímicos de los N-óxidos de 7H-indeno[2,1-c]quinolinas 6a-d	86
Tabla 7. Señales correspondientes a la relación m/z de los aductos moleculares de los N-óxidos de 7H-indeno[2,1-c]quinolinas 6a-d	89
Tabla 8. Parámetros fisicoquímicos de las 6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 7a-d	96
Tabla 9. Señales correspondientes a la relación m/z de los aductos moleculares de las 6-Cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 7a-d	100

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. ESPECTROS MS-ESI, 7H-INDENO[2,1-c]QUINOLINAS 4b-d	118
ANEXO 2. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹ H, RMN ¹³ C DE LAS 7H-INDENO[2,1-c]QUINOLIN-7-ONAS 5b-d	120
ANEXO 3. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹ H, RMN ¹³ C DE LOS N-ÓXIDOS DE LAS 7H-INDENO[2,1-c]QUINOLINAS 6a-d	126
ANEXO 4. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹ H, RMN ¹³ C DE LAS 6-CLORO-7H-INDENO[2,1-c]QUINOLININAS 7a-d	132

ACRÓNIMOS

CCF: Cromatografía en capa fina

COSY: Correlated Espectroscopy (espectroscopía de correlación)

c: Cuarteta

d: Doblete

dd: Doble doblete

ddd: Doble doblete desdoblado

IR: Espectroscopía infrarroja

HMBC: Heteronuclear Multiple-Bond Correlation (Correlación heteronuclear de múltiple enlace)

HMQC: Heteronuclear Multiple Quantum Coherence (coherencia heteronuclear múltiple cuántica)

Hz: Hertzios

J: Constante de acoplamiento

m/z: Relación masa-carga

m: multiplete

M⁺: Ion molecular

ppm: Partes por millón

pf: Punto de fusión

RMN: Resonancia magnética nuclear

s: Singulete

t: Triplete

tr: Tiempo de retención

RESUMEN

TÍTULO: TRANSFORMACIONES QUÍMICAS DE LAS 7H-INDENO[2,1-c]QUINOLINAS, PARA ACCEDER A NUEVOS DERIVADOS TETRACÍCLICOS, ANÁLOGOS ESTRUCTURALES DEL AGENTE ANTITUMORAL TAS-103*.

AUTOR: SILVIA NATHALIA ESCOBAR GALVIS**.

PALABAS CLAVE: indenoquinolinas, TAS-103, reacción de Povarov polar.

DESCRIPCIÓN:

Las indenoquinolinas son derivados tetracíclicos en cuya estructura se encuentran fusionados un anillo de indeno y un núcleo quinolínico. Este tipo de heterociclos son de especial importancia en la química orgánica debido a su amplio espectro de actividad biológica presente tanto en su forma natural como sintética. Dentro de estas propiedades se destaca la actividad antitumoral teniendo en cuenta que desde la síntesis del potente agente TAS-103, las indenoquinolinas se han convertido en una alternativa viable para la búsqueda de nuevos farmacóforos contra el cáncer, enfermedad considerada la segunda causa de muerte a nivel mundial. Aunque existen diversas metodologías que permiten acceder a dichos compuestos, la reacción de Povarov en su versión catiónica ha sido ampliamente reportada y representa una importante herramienta para la síntesis de heterociclos.

En el presente trabajo de investigación se llevó a cabo la síntesis de nuevos derivados indenoquinolínicos mediante transformaciones químicas convencionales tales como la oxidación bencílica, formación de *N*-óxidos, cloración regioselectiva y nitración vía sustitución electrofílica aromática realizadas sobre el núcleo de 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas obtenidas previamente a partir de la reacción de Povarov catiónica.

Los compuestos obtenidos, finales e intermediarios, fueron caracterizados por espectroscopía de IR, resonancia magnética nuclear RMN, cromatografía de gases GC y espectrometría de masas MS-ESI-IT, lo que permitió comprobar el éxito de la síntesis planteada.

* Proyecto de Grado

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Arnold Rafael Romero Bohórquez, PhD. Codirector: Cristian Camilo Bernal Carreño, MSc.

ABSTRACT

TITLE: CHEMICAL TRANSFORMATIONS OF 7*H*-INDENO [2,1-*c*] QUINOLINES, TO ACCESS NEW TETRACYCLIC STRUCTURAL ANALOGUES OF ANTITUMORAL AGENT TAS-103*

AUTHOR: SILVIA NATHALIA ESCOBAR GALVIS.**

KEY WORDS: indenoquinolines, TAS-103, Povarov polar reaction.

DESCRIPTION:

Indenoquinolines are tetracyclic derivatives in whose structure an indene ring and a quinolinic nucleus are fused. This type of heterocycles has a special importance in organic chemistry due to its wide spectrum of biological activity present in its natural and synthetic form. Within these properties, antitumor activity stands out considering that since the synthesis of the potent agent TAS-103, indenoquinolines have become a viable alternative for the search of new pharmacophores against cancer, a disease considered the second cause of death at world level. Although there are several methodologies that allow access to these compounds, the Povarov reaction in its cationic version has been widely reported and represents an important tool for the synthesis of heterocycles.

In present research work, the synthesis of new indenoquinoline derivatives was carried out by means of conventional chemical transformations such as benzylic oxidation, formation of *N*-oxides, regioselective chlorination and nitration via aromatic electrophilic substitution carried out on the 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolines nucleus obtained previously from cationic Povarov reaction.

The obtained (final and intermediate) compounds were characterized by IR spectroscopy, NMR (nuclear magnetic resonance), GC (gas chromatography) and MS-ESI-IT (mass spectrometry), which proved the success of the proposed synthesis.

* Bachelor Thesis

** Faculty of Science. School of Chemistry. Director: Arnold Rafael Romero Bohórquez, *PhD*.
Codirector: Cristian Camilo Bernal Carreño, *MSc*

INTRODUCCIÓN

Debido al ritmo de vida actual, gran parte de la población mundial es propensa a desarrollar cáncer, una enfermedad que se caracteriza por la formación de tumores producto del crecimiento descontrolado de las células. De acuerdo con la OMS, esta enfermedad es considerada la responsable de más muertes en el mundo después de las enfermedades cardiovasculares. La incidencia de esta enfermedad aumenta debido a factores de riesgo como el consumo de tabaco y alcohol, dietas inadecuadas, poca actividad física y exposición a la radiación ultravioleta¹. Adicionalmente, en países en vía de desarrollo como Colombia, la desinformación y la desigualdad socioeconómica hacen que un número significativo de habitantes no cuente con servicios básicos de salud impidiendo una detección temprana de la enfermedad, lo que a su vez se ve reflejado en el incremento de los índices de incidencia y mortalidad.

Diversos avances en la ciencia y en la medicina, como la quimioterapia, terapias dirigidas, radioterapia y las cirugías han permitido mitigar el impacto de esta enfermedad, pero a pesar del desarrollo de dichos tratamientos, la OMS prevé que entre 2007 y 2030 habrá 11,5 millones de muertes por cáncer, por lo que se hace evidente la necesidad de encontrar nuevos compuestos con potente y muy selectiva actividad anticancerígena, de modo que se pueda hacer algún aporte al desarrollo de una posible cura o mejorar los tratamientos actualmente disponibles.

En esta constante búsqueda, el hombre ha descubierto gran variedad de compuestos heterocíclicos ampliamente distribuidos en la naturaleza que exhiben

¹ WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)The International Agency for Research on Cancer (IARC) of the World Health Organization (WHO). Available from: <http://www.iarc.fr/>. accessed on 15/jan/2017.

importante actividad biológica. Sin embargo, debido a que en muchas ocasiones la extracción de compuestos naturales es dispendiosa y poco rentable, la Síntesis Orgánica ha centrado su atención en la construcción de análogos estructurales de dichos compuestos mediante metodologías sintéticas sencillas, económicas, eco-amigables y eficientes. Un ejemplo particular que sobresale dentro de dichas metodologías, son aquellas que involucran las reacciones multicomponentes (MCRs) y en particular aquellas que ocurren de forma *one pot*, es decir, aquellas donde los reactivos se adicionan en un mismo reactor y las reacciones ocurren de manera simultánea, sin extracciones ni purificaciones de los intermediarios de reacción, minimizando de este modo el gasto energético, el tiempo del experimento y el uso excesivo de disolventes, lo que finalmente minimiza la generación de residuos.

Uno de los heterociclos más relevantes por su ubicuidad y amplio espectro bioactivo es la quinolina, además de sus derivados parcialmente reducidos, las tetrahydroquinolinas. Aunque existen variados y muy reconocidos métodos sintéticos para la construcción del sistema (tetrahydro)quinolínico, recientemente se ha popularizado el uso de la reacción de Povarov como una herramienta versátil y efectiva para la construcción del anillo tetrahydroquinolínico. Tal como se mencionó anteriormente, las (tetrahydro)quinolinas son heterociclos versátiles con amplio espectro de actividad biológica, entre las que se destacan la actividad antifúngica, antibacteriana, anticancerígena, entre otras². Dentro de la familia de las quinolinas bioactivas, existe un grupo de análogos tetracíclicos con demostrada actividad antineoplásica. Uno de los ejemplos más representativos de dichas quinolinas es la indenoquinolina con nombre IUPAC 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona, mejor conocida como el agente TAS-103, el cual es un

² JAMPILEK, J.; MUSIOL, R.; FINSTER, J.; PESKO, M.; CARROLL, J.; KRALOVA, K.; VEJSOVA, M.; O'MAHONY, J.; COFFEY, A.; DOHNAL, J.; وأخ. Investigating biological activity spectrum for novel styrylquinazoline analogues. *Molecules* 2009, 14 (10), 4246–4265

potente agente antitumoral que actúa como inhibidor de las enzimas topoisomerasas I y II involucradas en los procesos de replicación del ADN³³.

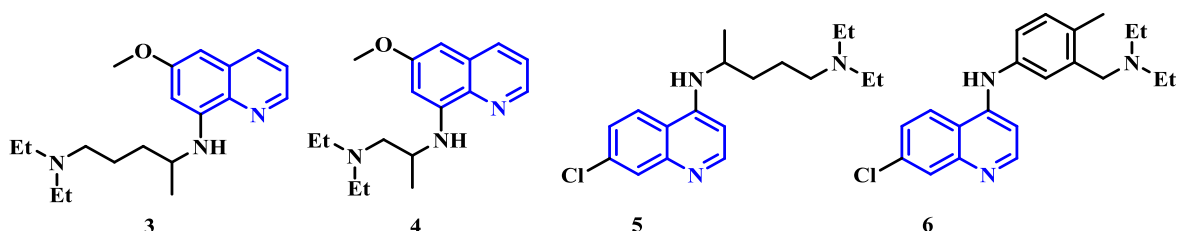
Con base en lo anterior y teniendo como antecedentes de este trabajo la síntesis eficiente y completa caracterización de varios derivados 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos realizado previamente en el Grupo de Investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal (CODEIM)⁴⁴, con este trabajo de investigación se espera haber realizado un aporte modesto en la búsqueda de soluciones a enfermedades como el cáncer. Para ello, en este trabajo de investigación se llevó a cabo el estudio de transformaciones químicas sobre el anillo de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas, lo cual permitió acceder a una serie de nuevos análogos sintéticos del poderoso agente anticancerígeno TAS-103.

³ RYCKEBUSCH, A.; GARCIN, D.; LANSIAUX, A.; GOOSSENS, J.-F.; BALDEYROU, B.; HOUSSIN, R.; BAILLY, C.; HÉNICHART, J.-P. Synthesis, Cytotoxicity, DNA Interaction, and Topoisomerase II Inhibition Properties of Novel Indeno[2,1-*c*]quinolin-7-one and Indeno[1,2-*c*]isoquinolin-5,11-dione Derivatives. *J. Med. Chem.* 2008, 51, 3617–3629

⁴ BERNAL, C. C. Síntesis y evaluación de la actividad citotóxica de nuevos derivados 6-amino-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos vía la reacción imino Diels-Alder catiónica, análogos estructurales del potente agente antitumoral TAS-103, Universidad Industrial de Santander, 2016

asociada al uso excesivo de ésta⁸. Este hallazgo permitió el desarrollo de nuevos derivados sintéticos que se emplearon como refuerzo en el tratamiento contra la malaria. Entre los compuestos de reemplazo a la quinina se encuentran la primaquina (3), plasmoquina (4), y derivados 4-aminoquinolínicos como la cloroquina (5) y amodiaquina (6)⁹ (Figura 2).

Figura 2. Compuestos quinolínicos sintéticos con actividad farmacológica.



1.2 COMPUESTOS QUINOLÍNICOS BIOACTIVOS

Desde el descubrimiento y caracterización de estos alcaloides, el núcleo quinolínico ha sido objeto de múltiples investigaciones que han puesto en evidencia el amplio espectro de actividad biológica, algunas de ellas con actividad antibacteriana, antifúngica, antimalárica, antitumoral, entre otras convirtiéndose en importantes estructuras con potencial farmacológico^{10 11}.

Debido a la prevalencia de infecciones causadas por diferentes microorganismos y su resistencia a los medicamentos disponibles en el mercado, existe la necesidad

⁸ SAMANIDOU, V. F.; EVAGGELOPOULOU, E. N.; PAPADOYANNIS, I. N. Simultaneous determination of quinine and chloroquine anti-malarial agents in pharmaceuticals and biological fluids by HPLC and fluorescence detection. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2005, 38, 21–28

⁹ SINGH, S. K.; SINGH, S. A Brief History of Quinoline as Antimalarial Agents. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2014, 25, 295–302

¹⁰ KUMAR, S.; BAWA, S.; GUPTA, H. Biological activities of quinoline derivatives. *Mini Rev. Med. Chem.* 2009, 9, 1648–1654

¹¹ HEYWOOD, V.; SYNGE, H. Synthesis of novel 4-substituted-7-trifluoromethylquinoline derivatives with nitric oxide releasing properties and their evaluation as analgesic and anti-inflammatory agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 5759–5765.

de encontrar nuevos y más eficaces fármacos que permitan tratar las diferentes patologías.

En la actualidad, un sinnúmero de investigaciones en síntesis orgánica son desarrolladas mediante avances significativos hacia la búsqueda de compuestos bioactivos; un ejemplo de esto es el trabajo reportado el último año por Hochegger y colaboradores¹² en donde se evaluó la actividad antiplasmodial de una serie de derivados de 6-fluor-2-[4-(morfolinometil)fenil]-quinolina-4-carboxamida, las cuales presentan modificaciones en el nitrógeno de la carboxamida. Los compuestos sintetizados mostraron un valor de IC₅₀ entre 0,21 y 1,76 µM contra la cepa de *Plasmodium falciparum* NF54 sensible a cloroquina y la cepa K1 multirresistente. De esta serie sintetizada sobresalió la fluoroquinolina (7) (Figura 3) que mostró una excelente actividad subnanomolar frente a las cepas estudiadas, que superó incluso la actividad de la artemisinina (medicamento empleado clínicamente). Bajo esta misma idea, una quimioteca de nuevos derivados quinolínicos, los sistemas 11*H*-indeno[1,2-*b*]quinolínicos (8) mostraron actividad antibacterial (MIC 2-16 µg/mL), y fue significativamente mayor en comparación con los antibióticos de tipo clínico usados como controles. El estudio se realizó sobre nueve patógenos sensibles y resistentes a fármacos, dentro de los cuales se encontraron cepas de *S. aureus*, *E. coli*, entre otros. Los autores indican que la actividad antibacterial exhibida se atribuye a que estos compuestos actúan como inhibidores, suprimiendo la polimerización esencial en la división celular y deteniendo de esta manera el ciclo de replicación por medio de apoptosis¹³.

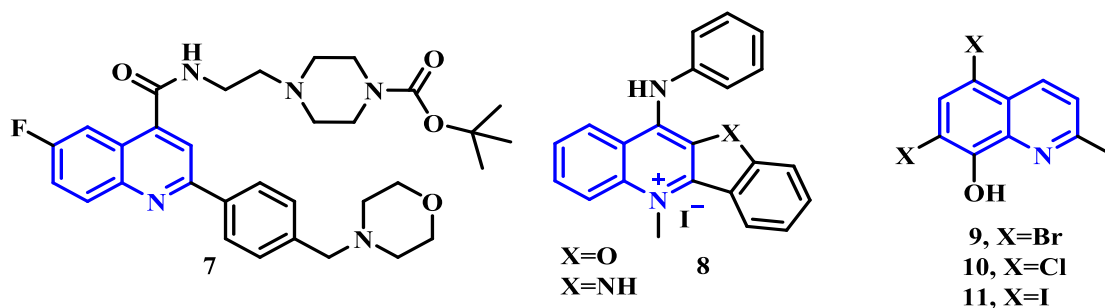
De acuerdo con tendencias actuales, recientemente se reportó la síntesis de una serie de nuevas quinolinas halogenadas en diferentes posiciones del anillo cuya

¹² HOCHEGGER, P.; FAIST, J.; SEEBACHER, W.; SAF, R.; MASER, P.; KAISER, M.; WEIS, R. New derivatives of quinoline-4-carboxylic acid with antiplasmodial activity. *Bioorganic Med. Chem.* 2017, 25, 2251–2259.

¹³ SUN, N.; DU, R.-L.; ZHENG, Y.-Y.; HUANG, B.-H.; GUO, Q.; ZHANG, R.-F.; WONG, K.-Y.; LU, Y.-J. Antibacterial activity of N -methylbenzofuro[3,2- *b*]quinoline and N -methylbenzoindolo[3,2- *b*]-quinoline derivatives and study of their mode of action. *Eur. J. Med. Chem.* 2017, 135, 1–11.

actividad antifúngica fue probada en cepas de *Candida albicans* cuyo valor de MIC fue 100 nM y en cepas de *Cryptococcus neoformans* con MIC de 50-780 nM. En este trabajo, Zuo¹⁴ y colaboradores concluyeron que la presencia de halógenos en las posiciones C-5 y C-7 del anillo, como se ve en los sistemas quinolínicos (9), (10) y (11), aumenta la actividad antifúngica.

Figura 3. Quinolinas sintéticas con marcada bioactividad.



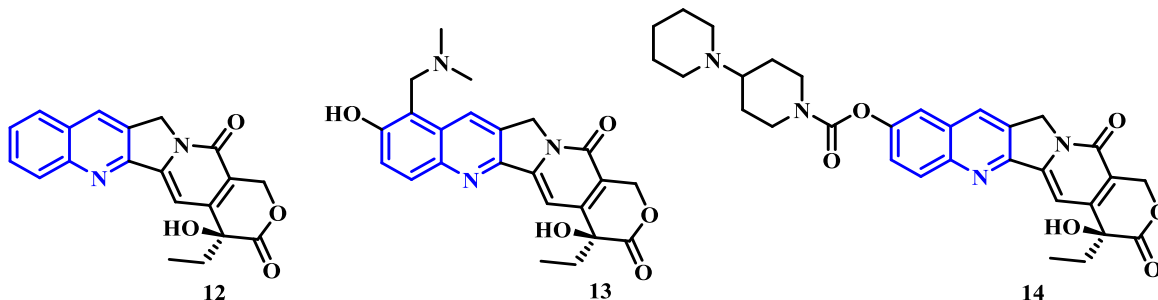
Por otra parte, considerando que cada año la OMS registra 14,1 millones de nuevos casos diagnosticados y 8,2 millones de muertes asociadas al cáncer¹, se hace necesario centrar la atención en el descubrimiento y estudio de nuevos andamiajes moleculares que permitan tratar y/o curar esta enfermedad.

Teniendo en mente esta problemática y con el objetivo de encontrar sistemas quinolínicos con potencial actividad citotóxica, en la década de los 80 se realizó la extracción de la camptotecina (12) (Figura 4), un alcaloide quinolínico natural extraído de la corteza del árbol de *Camptotheca acuminata*, que exhibe actividad antitumoral actuando como inhibidor competitivo de la enzima topoisomerasa I, formando y estabilizando un complejo enzima-fármaco-ADN intermediario,

¹⁴ ZUO, R.; GARRISON, A. T.; BASAK, A.; ZHANG, P.; HUIGENS, R. W.; DING, Y. In vitro antifungal and antibiofilm activities of halogenated quinoline analogues against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2016, 48, 208–211.

produciendo de esta manera apoptosis^{15 16}. Posteriores estudios evidenciaron el desarrollo de resistencia de varias líneas celulares frente al tratamiento con camptotecina. Este hallazgo condujo a modificaciones en la camptotecina y permitió la síntesis de análogos más potentes como el topotecan (13) e irinotecan (14)^{17 18}.

Figura 4. Estructura de la Camptotecina y sus análogos sintéticos.



El Docetaxel® (15) (Figura 5) es un derivado semi-sintético del taxol que se emplea como agente quimioterapéutico en varios tipos de cáncer. Sin embargo, se ha observado que las células cancerosas poseen o han desarrollado resistencia a múltiples fármacos (MDR, *multi drug resistance*) haciendo que haya células con una reincidencia de la enfermedad. Se cree que la unión entre una molécula bioactiva y un fármaco anticancerígeno mejora la citotoxicidad y puede revertir este tipo de

¹⁵ CASADÓ, A.; GIUFFRIDA, M. C.; SAGRISTÁ, M. L.; CASTELLI, F.; PUJOL, M.; ALSINA, M. A.; MORA, M. Langmuir monolayers and Differential Scanning Calorimetry for the study of the interactions between camptothecin drugs and biomembrane models. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* 2016, 1858, 422–433.

¹⁶ REGUERA, R. M.; PEREZ-PERTEJO, Y.; REDONDO, C. M. La ADN Topoisomerasa I de protozoos patógenos como Diana terapéutica de fármacos antitumorales. *Medicina (B. Aires).* 2007, 67, 747–757.

¹⁷ MARTINO, E.; DELLA, S.; TERRIBILE, E.; BENETTI, E.; SAKAJ, M.; CENTAMORE, A.; SALA, A.; COLLINA, S. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters The long story of camptothecin: From traditional medicine to drugs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.12.085>.

¹⁸ HUANG, Q.; WANG, L.; LU, W. European Journal of Medicinal Chemistry Evolution in medicinal chemistry of E-ring-modified Camptothecin analogs as anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 63, 746–757.

resistencia múltiple¹⁹. Con lo anterior en mente, Chen²⁰ y colaboradores sintetizaron una serie de híbridos tipo quinolina-docetaxel® y evaluaron su actividad citotóxica en diferentes líneas celulares humanas, entre las que se encuentran HeLa (adenocarcinoma cervical), A549 (cáncer de pulmón de células no pequeñas), A2780 (cáncer de ovario), MCF-7 (cáncer de mama), A2780-MDR (cáncer de ovario multirresistente) y MCF-7-MDR (cáncer de mama multirresistente). De todos los compuestos sintetizados se destacó el híbrido quinolina-docetaxel® (16), por ser el más potente frente a las células cáncer de mama (MCF-7-MDR) con valores de IC₅₀ de 8,8 nM, mucho menores al IC₅₀ del docetaxel® (180 nM), concluyendo así, que la introducción del núcleo quinolinico en este sistema, aumenta la citotoxicidad, lo cual podría verse reflejado en la posible reducción de resistencia a este fármaco.

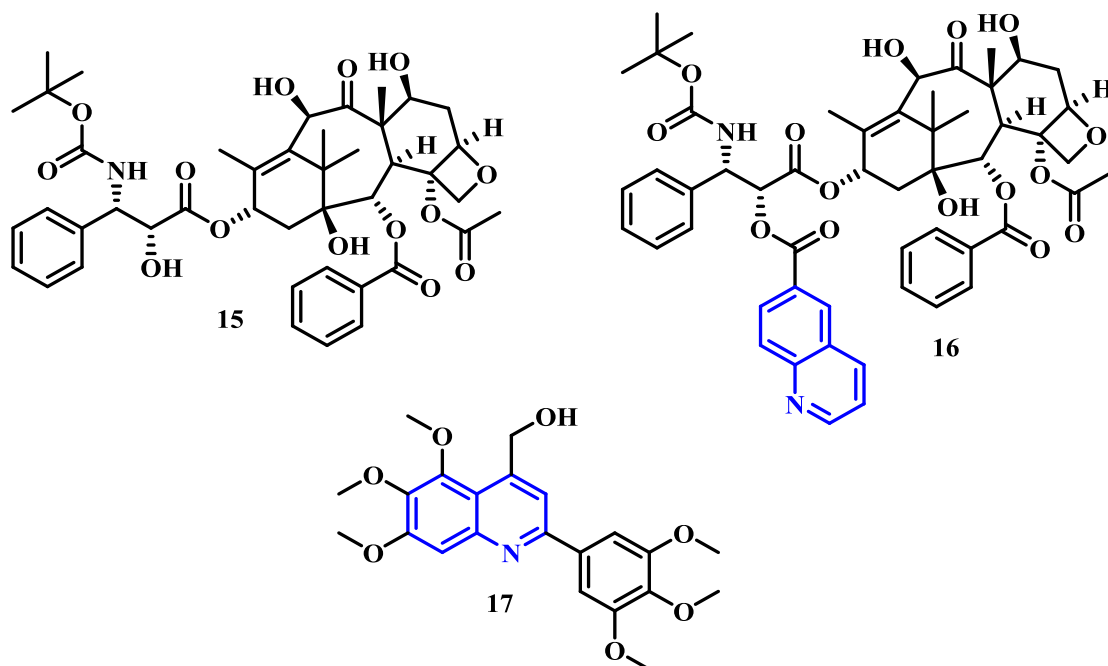
De igual forma, Shobeiri²¹ y colaboradores reportaron la síntesis y evaluación citotóxica de nuevos derivados 2-aril-trimetoxiquinolinicos evaluados sobre cuatro líneas celulares humanas MCF-7 (cáncer de mama), MCF-7/MX (cáncer de mama resistente a mitoxantrona), A-2880 (carcinoma de ovario) y A2780/RCIS (carcinoma de ovario resistente a cisplatino). Entre los compuestos evaluados se destacó la 5,6,7-trimetoxiquinolina (17) que mostró el índice de citotoxicidad más alto frente a las líneas celulares estudiadas mostrando IC₅₀ de 16,28-8,15 µM y poniendo en evidencia una inhibición en la polimerización de la tubulina.

¹⁹ MUNAGALA, S.; SIRASANI, G.; KOKKONDA, P.; PHADKE, M.; KRYNETSKAIA, N.; LU, P.; SHAROM, F. J.; CHAUDHURY, S.; ABDULHAMEED, M. D. M.; TAWA, G.; وآخ. Synthesis and evaluation of Strychnos alkaloids as MDR reversal agents for cancer cell eradication. *Bioorganic Med. Chem.* 2014, 22, 1148–1155.

²⁰ CHEN, M.; CHEN, H.; MA, J.; LIU, X.; ZHANG, S. Synthesis and anticancer activity of novel quinoline-docetaxel analogues. *Chem. Pharm. Bull.* 2014, 24, 2867–2870.

²¹ SHOBEIRI, N.; RASHEDI, M.; MOSAFFA, F.; ZARGHI, A. Synthesis and biological evaluation of quinoline analogues of flavones as potential anticancer agents and tubulin polymerization inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 2016, 114, 14–23.

Figura 5. Docetaxel® y quinolinas con potente actividad antineoplásica.



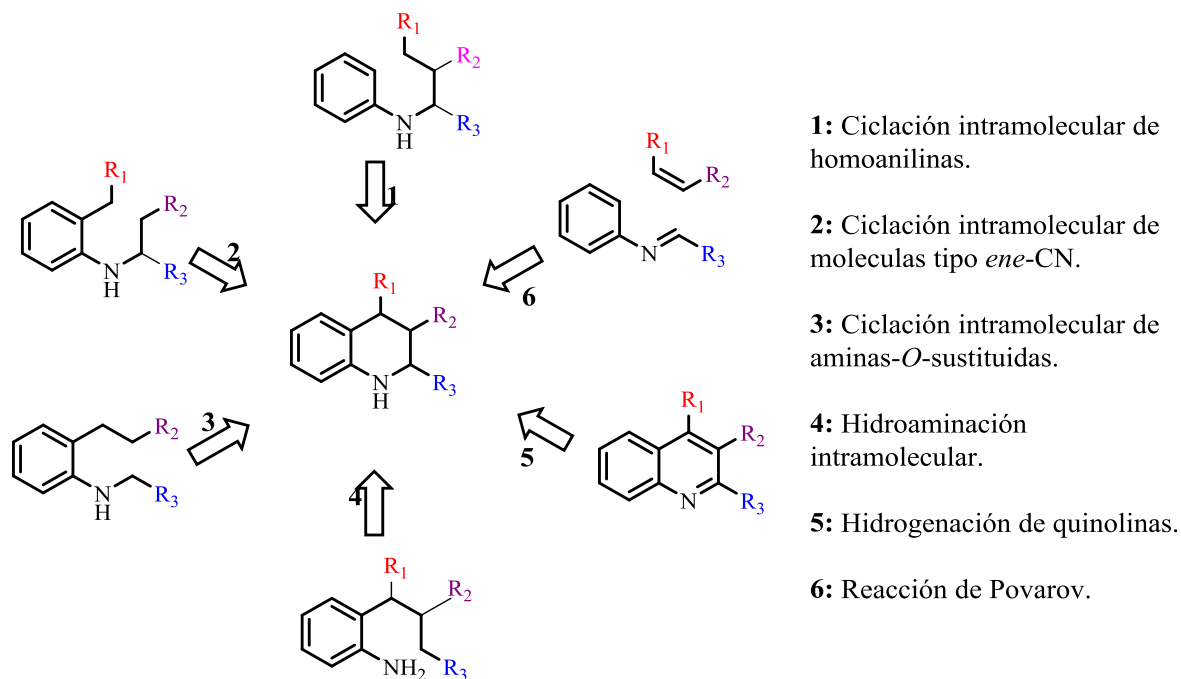
1.3 REACCIÓN DE POVAROV

Debido a la importancia biológica de las (tetra)quinolinas, se han diseñado diversas metodologías de síntesis que permiten su obtención de manera eficiente²² (Figura 6). Entre ellas, la reacción de Povarov representa una herramienta versátil para la construcción de heterociclos de seis (6) miembros, en donde el sustrato es una base de Schiff o imina (18) electro-deficiente que reacciona con un alqueno rico en electrones (19) para acceder al núcleo tetrahydroquinolínico (20) (Esquema 1). La reacción generalmente se da en presencia de un catalizador que puede ser un ácido de Lewis²³.

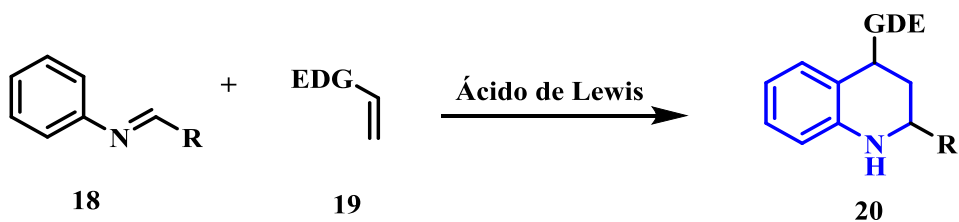
²² KOUZNETSOV, V. V. Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids. *Tetrahedron* 2009, 65 (14), 2721–2750.

²³ BELLO, D.; RAMON, R.; LAVILLA, R. Mechanistic Variations of the Povarov Multicomponent Reaction and Related Processes. *Curr. Org. Chem.* 2010, 14, 332–356.

Figura 6. Tipos de unión para la obtención del núcleo 1,2,3,4-tetrahidroquinolínico.



Esquema 1. Esquema general de síntesis de tetrahidroquinolinas vía la reacción de Povarov.

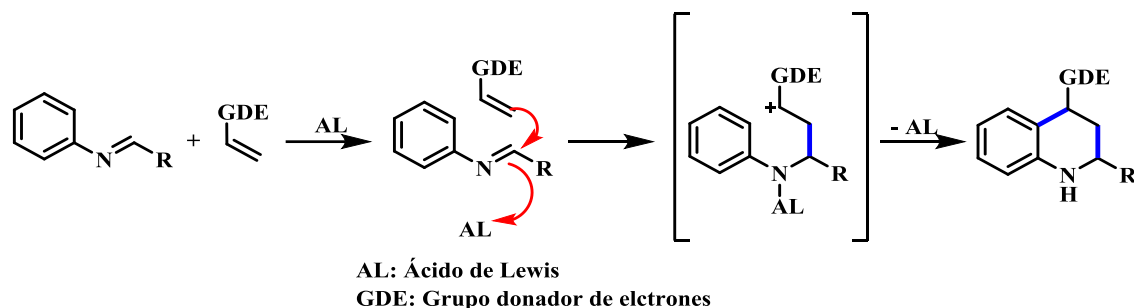


Desde su descubrimiento en los años 60's, la reacción de Povarov fue considerada una reacción de cicloadición [4+2]²⁴. Sin embargo, debido a la popularidad de esta reacción se han reportado un gran número de publicaciones que sugieren que la reacción no se da de manera concertada sino que por el contrario sigue un mecanismo por pasos, en el que inicialmente ocurre una adición nucleofílica del alqueno sobre la imina intermediaria, que a su vez coordina con el ácido de Lewis

²⁴ YADAV, J. S.; SUBBA REDDY, B. V.; SRINIVASA RAO, R.; RAJENDAR, G. Indium Catalyzed Synthesis of Heterocycles via Cycloadditions. *Top Heterocycl Chem.* 2008, 13, 99–171.

generando un intermediario catiónico, el cual finalmente sufre una reacción de sustitución electrofílica aromática intramolecular para generar el producto tetrahydroquinolínico²⁵ (Esquema 2).

Esquema 2. Posible mecanismo en la reacción de Povarov.

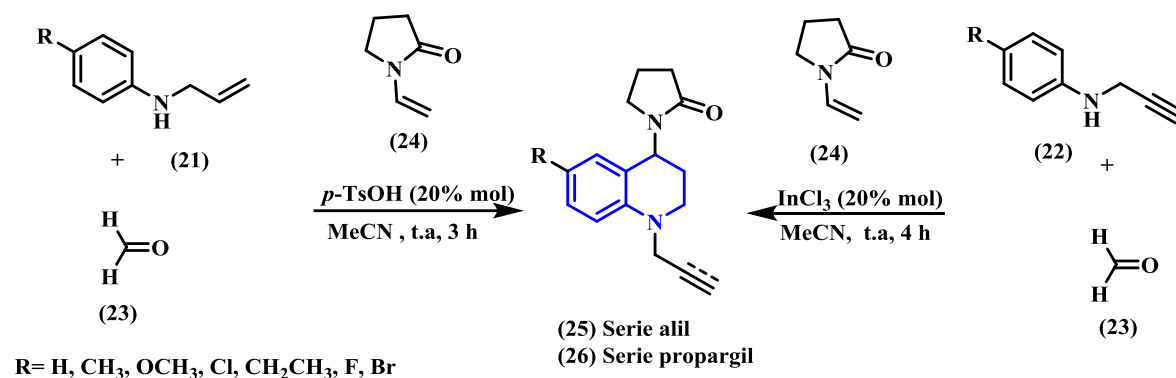


El grupo de investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal (CODEIM) en 2016 reporta la síntesis de derivados de *N*-alil tetrahydroquinolinas (25) y *N*-propargil tetrahydroquinolinas (26) a partir de *N*-alil anilinas (21) y *N*-propargil anilinas preformadas (22), formaldehído al 37% (23) y *N*-vinil-2-pirrolidinona (24) empleando acetonitrilo anhidro como disolvente a temperatura ambiente en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TsOH) (20% mol) y tricloruro de indio (InCl₃) (20% mol) como catalizador respectivamente²⁶ (Esquema 3).

²⁵ BEIFUSS, U.; LEDDERHOSE, S.; ONDRUS, V. Generation of cationic 2-azabutadienes from *N*-S-acetals and their use for the regio- and diastereoselective synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines by intermolecular [4pi+ + 2 pi] cycloadditions. *Labor Fišera Ark.* 2005, 2005 (v), 147–173.

²⁶ RODRÍGUEZ, Y. A.; GUTIÉRREZ, M.; RAMÍREZ, D.; ALZATE-MORALES, J.; BERNAL, C. C.; GÜIZA, F. M.; ROMERO BOHÓRQUEZ, A. R. Novel *N*-allyl/propargyl tetrahydroquinolines: Synthesis via Three-component Cationic Imino Diels–Alder Reaction, Binding Prediction, and Evaluation as Cholinesterase Inhibitors. *Chem. Biol. Drug Des.* 2016, عدد March, 498–510.

Esquema 3. Síntesis de N-alil y N-propargil tetrahydroquinolinas vía la reacción de Povarov.



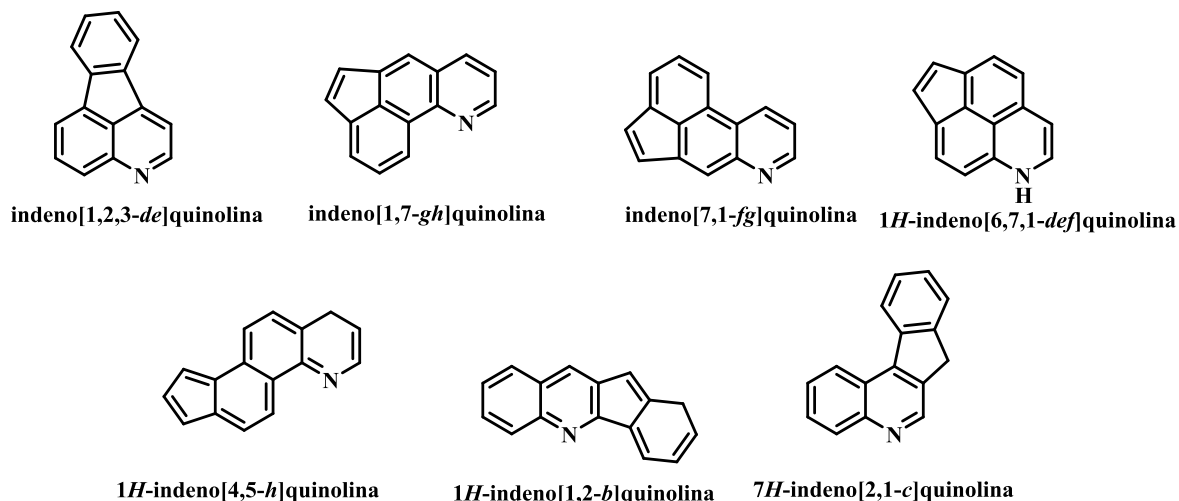
1.4 COMPUESTOS INDENOQUINOLÍNICOS: BIOACTIVIDAD Y SÍNTESIS

Existe una familia muy importante de derivados tetracíclicos de quinolinas denominados indenoquinolinas, en los que un anillo de indeno se encuentra fusionado al núcleo quinolínico. Dicha fusión puede ocurrir en diferentes caras de la quinolina dando lugar a un determinado número de isómeros estructurales (Figura 7). Sin embargo, el presente trabajo de investigación centró su atención en los derivados de tipo indeno[2,1-*c*]quinolínicos^{27 28}.

²⁷ ARMIT, J. W.; ROBINSON, R. Polynuclear Heterocyclic Aromatic Types. Part I . Some Indenoquinoline Derivates. J. Chem. Soc. 1921, 121, 827–839.

²⁸ WORTH, D. F.; PERRICONE, S. C.; ELSLAGER, E. F. 1,4-Cycloaddition Reactions. IV. Preparation of Cyclopenta[*g*]furo [3,2-*c*]quinolines, Cyclopenta[*f*]furo[3,2-*c*]quinolines, Benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinolines, and Furo[3,2-*c*] indeno[1,7-*gh*]quinolines from 2,3-Dihydro-5-methylfuran and Schiff Bases. J. Heterocycl. Chem. 1970, 7, 1353–1356

Figura 7. Estructura de algunas indenoquinolinas.



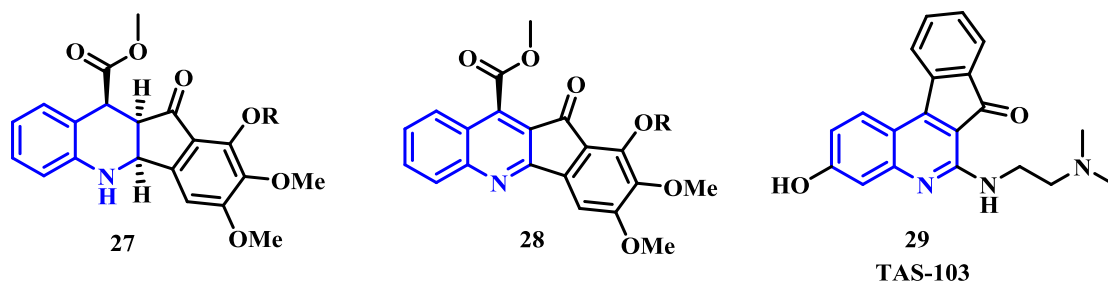
Para hablar de las indeno[2,1-*c*]quinolinas, es necesario mencionar que son ampliamente reconocidas por exhibir marcada actividad biológica de tipo antitumoral. En este sentido, una serie de compuestos como la indenona-tetrahydroquinolina (27) e indenona-quinolina (28) (Figura 8), presentaron actividad biológica destacada en líneas celulares de adenocarcinoma cervical (HeLa), cáncer de mama (MCF-7) y epiteliales de pulmón (A-549). Los resultados mostraron inhibición en el crecimiento celular y en la actividad anti proliferativa, concluyendo y evidenciando que su citotoxicidad es comparable a la camptotecina ya anteriormente mencionada²⁹.

Por otra parte, la (6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-ona (29), denominada TAS-103, es otro ejemplo de indenoquinolinas cuya diana terapéutica son los enzimas topoisomerasas I y II, enzimas que catalizan los diferentes cambios en la topología del ADN durante su replicación, transcripción, recombinación y reparación. El potencial biológico del TAS-103 radica en que este

²⁹ CHAKRABARTY, S.; CROFT, M. S.; MARKO, M. G.; MOYNA, G. Synthesis and evaluation as potential anticancer agents of novel tetracyclic indenoquinoline derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2013, 21, 1143–1149.

actúa inhibiendo la acción de dichos enzimas intercalándose entre la doble hélice del ADN e induciendo así la muerte celular de las células cancerígenas^{30 31}.

Figura 8. Compuestos indenoquinolínicos con importante actividad anticancerígena.



R = Me, Et, *n*-Pr, *n*-Bu, Allyl, Bn, *p*F-Bn, *o*F-Bn, *p*Cl-Bn, *p*OMe-Bn

Kouznetsov³² y colaboradores en 2006 reportaron la síntesis de piridil-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas (30) y de una serie de 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-onas (31) análogos del TAS-103 (Figura 9). Todos los compuestos obtenidos fueron evaluados para determinar su actividad citotóxica en líneas celulares de MCF-7 (cáncer de mama), H-460 (cáncer de pulmón) y SF-268 (cáncer en el sistema nervioso central). Los resultados mostraron valores en sus actividades biológicas de un $GI_{50} < 10 \mu\text{g/mL}$, postulándolos como potenciales agentes anticancerígenos. Finalmente, como era de esperarse, la serie de compuestos análogos al TAS-103 (29) demostró tener la máxima actividad citotóxica con valores de IC_{50} entre 1,2 y 3,7 $\mu\text{g/mL}$.

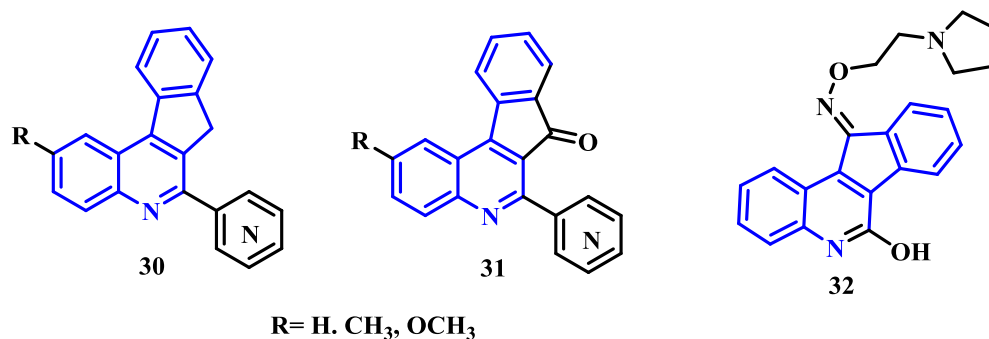
³⁰ DESNEVES, Â.; KAYE, A. J.; THOMPSON, M.; DEADY, L. W.; FINLAY, G. J.; BAGULEY, C.; DENNY, W. A. Ring-Substituted 11-oxo-11H-indeno[1,2-*b*]quinoline-6-carboxamides with similar patterns of cytotoxicity to the dual Topo I/II inhibitor DACA. *Bioorg. Med. Chem.* 1999, 7, 2801–2809

³¹ WINNICKI, K.; POLIT, J. T.; MASZEWSKI, J. The effects of anti-DNA topoisomerase II drugs, etoposide and ellipticine, are modified in root meristem cells of *Allium cepa* by MG132, an inhibitor of 26S proteasomes. *Plant Physiol. Biochem.* 2015, 96, 72–82.

³² KOUZNETSOV, V.; OCHOA PUNTES, C.; ROMERO BOHÓRQUEZ, A.; ZACCHINO, S.; SORTINO, M.; GUPTA, M.; VÁZQUEZ, Y.; BAHASAS, A.; AMARO-LUIS, J. A Straightforward Synthetic Approach to Antitumoral Pyridinyl Substituted 7*H*-Indeno[2,1-*c*]Quinoline Derivatives Via Three-Component Imino Diels-Alder Reaction. *Lett. Org. Chem.* 2006, 3, 300–304

Cuatro años más tarde, un estudio hecho por Tseng³³ y colaboradores demuestra la actividad citotóxica de una serie de indeno[1,2-*c*]quinolinas, en donde se destacó la 11*H*-indeno[1,2-*c*]quinolina sustituida en la posición 11 con un grupo pirrolidin-1-il-etil-oxima (32) debido a que presentó la mejor actividad citotóxica y anti proliferativa con valores de GI₅₀ de 0.23, 0.84, 0.89 y 0.79 μ M frente a células HeLa (adenocarcinoma cervical), células SAS (carcinoma oral), células A549 (cáncer de pulmón) y células B483 (cáncer de mama) respectivamente, catalogándolo como mucho más potente que la camptotecina.

Figura 9. Indeno[2,1-*c*]quinolinas e indeno[1,2-*c*]quinolinas con potente actividad antitumoral.



Además de la potente actividad antitumoral que presentan las indenoquinolinas mencionadas anteriormente, Upadhayaya³⁴ y colaboradores reportaron en 2013 la evaluación de la actividad anti protozoaria de derivados indenoquinolínicos contra *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma brucei rhodesiense* y *Leishmania infantum*. Dentro de este estudio se destacó la actividad de las indenoquinolinas (33) y (34) (Figura 10), ya que mostraron valores de IC₅₀ de 0.25 y 0.40 μ M frente a *T. cruzi* y *T. brucei*. Es necesario mencionar que estos

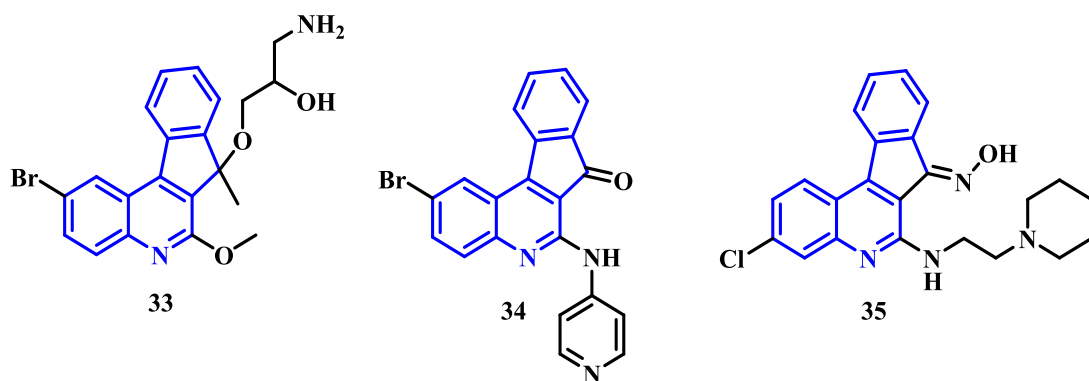
³³ TSENG, C.-H.; TZENG, C.-C.; YANG, C.-L.; LU, P.-J.; CHEN, H.-L.; LI, H.-Y.; CHUANG, Y.-C.; YANG, C.-N.; CHEN, Y.-L. Synthesis and Antiproliferative Evaluation of Certain Indeno[1,2-*c*]quinoline Derivatives. Part 2. J. Med. Chem. 2010, 53, 6164–6179

³⁴ UPADHAYAYA, R. S.; DIXIT, S. S.; FÖLDESI, A.; CHATTOPADHYAYA, J. New antiprotozoal agents: Their synthesis and biological evaluations. Bioorganic Med. Chem. Lett. 2013, 23, 2750–2758.

compuestos presentan mejor actividad que la mostrada por los fármacos de primera línea existentes, tal como el benznidazol®, el nifurtimox (Lampit®) y muestran una actividad comparable a la anfotericina B®.

Otro reporte disponible en la literatura, muestra la evaluación de la actividad antiplasmodial de una serie de 18 indenoquinolinas sobre cepas de *Plasmodium falciparum* sensibles a cloroquina (CQ-S) y resistentes a ésta (CQ-R). Esta investigación mostró la relevancia del compuesto (35) que probó ser 1,2 veces más potente que la cloroquina con IC₅₀ 0,36-6,61 μM y 0,24-6,94 μM para (CQ-S) y (CQ-R) respectivamente y produciendo un menor índice de resistencia³⁵.

Figura 10. Indeno[2,1-c]quinolinas con actividad anti protozoaria y antiplasmodial.

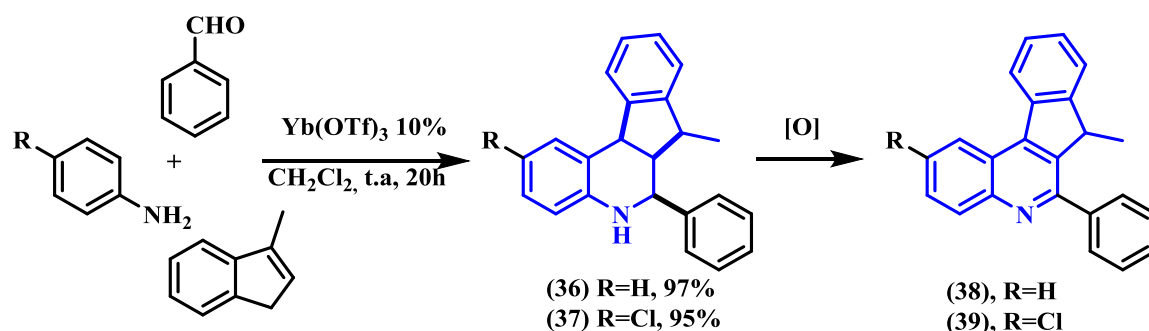


Debido al interés creciente en el núcleo indenoquinolínico, se han desarrollado diversas metodologías que permiten llevar a cabo su síntesis, siendo la más destacada la de las reacciones multicomponentes (MCRs, por sus siglas en inglés). Estas reacciones constan de un proceso “one pot” en el que reaccionan al menos tres componentes y por medio de una serie de reacciones se obtiene generalmente un solo producto que contiene casi todos los átomos de los elementos de partida.

³⁵ BARTESELLI, A.; PARAPINI, S.; BASILICO, N.; MOMMO, D.; SPARATORE, A. Synthesis and evaluation of the antiplasmodial activity of novel indeno[2,1-c]quinoline derivatives. *Bioorganic Med. Chem.* 2014, 22, 5757–5765

Un ejemplo de esto es el trabajo reportado por Kobayashi³⁶ y colaboradores en donde logran la síntesis de 6-aryl-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolinas (36) y (37) con excelentes rendimientos de hasta 97%, utilizando como precursores, anilinas, benzaldehído y 1-metilindeno. La reacción fue catalizada por triflato de iterbio Yb(OTf)₃ utilizando diclorometano como disolvente. Ya obtenidas y aisladas las 6-aryl-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolinas, fueron sometidas a una reacción de oxidación para obtener sus análogos aromatizados, las indeno[2,1-c]quinolinas (38) y (39). (Esquema 4).

Esquema 4. Síntesis de indeno[2,1-c]quinolinas mediante MCRs.

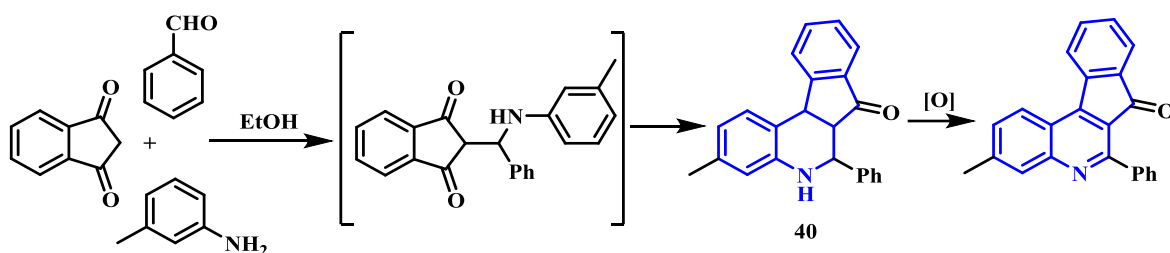


De igual forma, Afsah³⁷ y colaboradores llevaron a cabo una reacción de cicloadición “one-pot” utilizando inden-1,3-dionas, benzaldehído y *m*-toluidina, obteniendo de esta manera la respectiva tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona (40) (Esquema 5).

³⁶ KOBAYASHI, S.; KOMIYAMA, S.; ISHITANI, H. A Convenient Method for Library Construction: Parallel Synthesis of β -Amino Ester and Quinoline Derivatives in Liquid Phase Using Ln(OTf)₃ - Catalyzed Three-Component Reactions. *Biotechnol. Bioengineering* 1998, 61, 23–31

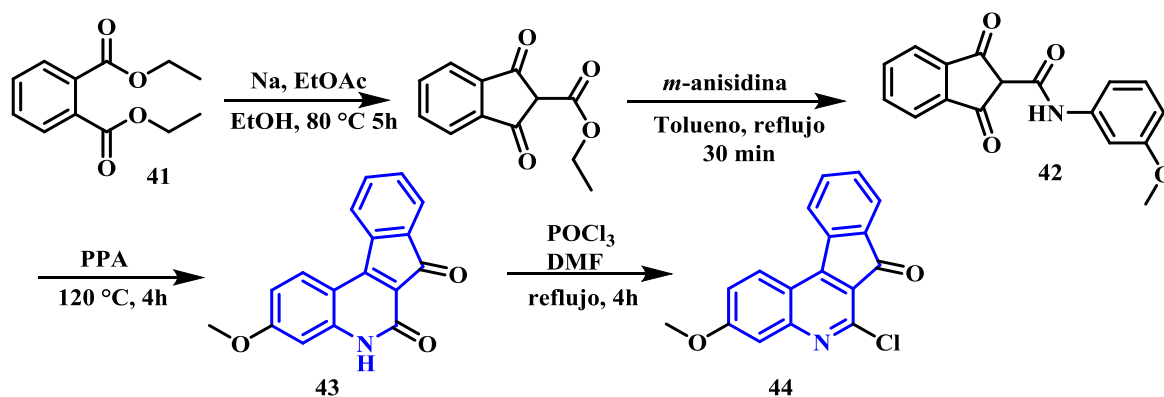
³⁷ AFSAH, E. M.; ETMAN, H.; HAMAMA, W.; SAYED, A. A Study on the Reaction of 1,3-indandione with Schiff Bases: Synthesis of new 1,3-indandiones with excepted psychopharmacological and anticoagulant activity. *Boll. Chim. Farm.* 1998, 137, 244–248.

Esquema 5. Síntesis one pot de tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona a partir de 1,3-indandiona.



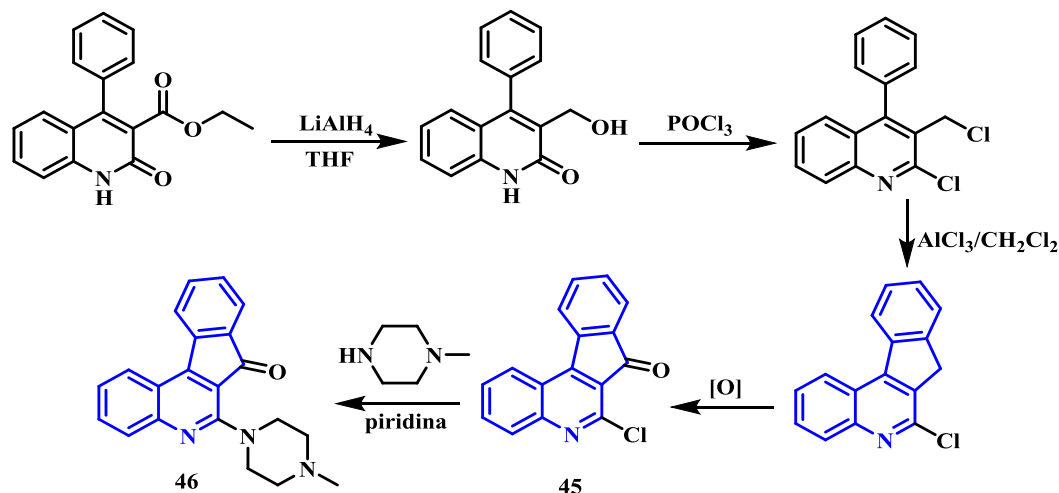
Por otro lado, Ryckebusch³ y colaboradores reportaron en 2008 la síntesis de sistemas indeno[2,1-c]quinolínicos mediante una metodología lineal que involucra 4 pasos descritos de la siguiente manera: 1. Ciclación Claisen-Dieckman del dietil ftalato (41), 2. Sustitución nucleofílica utilizando *m*-anisidina, 3. Ciclación de la amida (42) por tratamiento con ácido polifosfórico (PPA) a 120 °C formando (43) y 4. Un reflujo de 4 horas utilizando dimetilformamida y como agente clorante el POCl₃, dando como resultado final, los derivados 6-cloro-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona (44) (Esquema 6).

Esquema 6. Síntesis de indeno[2,1-c] vía ciclación de Claisen-Dieckman



Anzini³⁸ y colaboradores reportaron en 1991 una ruta sintética lineal multipasos para la síntesis de indeno[2,1-*c*]quinolinas (Esquema 7). La reacción se lleva a cabo a través de una ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts, catalizada por tricloruro de aluminio (AlCl_3) en diclorometano como disolvente, seguido de una oxidación que conduce a la 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina (45). La funcionalización de esta quinolina con metilpiperazina permite la obtención de un compuesto (46), que demostró ser un potencial agente antiinflamatorio activo sobre receptores de la 5-HT (receptores serotoninícos).

Esquema 7. Síntesis lineal de múltiples pasos para la síntesis de 6-piperazil-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-onas, análogos del TAS-103

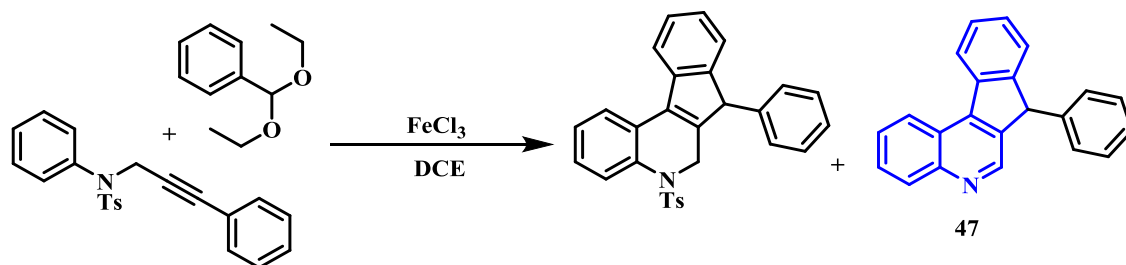


Dentro de los diversos reportes encontrados en la literatura, en 2014 se mostró la síntesis de una serie de indeno[2,1-*c*]quinolinas 7-*aryl* sustituidas (47) obtenidas a partir de propargilanilinas preformadas y acetales dietílicos de benzaldehído, por medio de una reacción de carboarilación/ciclación, utilizando como catalizador tricloruro de hierro (FeCl_3) y dicloroetano (DCE) como disolvente³⁹ (Esquema 8).

³⁸ ANZINI, M. CAPPELLI, A. VOMERO, S. Synthesis of 6-(4-methyl-1-piperazinyl)-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinoline Derivates as Potential 5-HT Receptor Ligands. *J. Heterocycl. Chem.* 1991, 28, 1809.

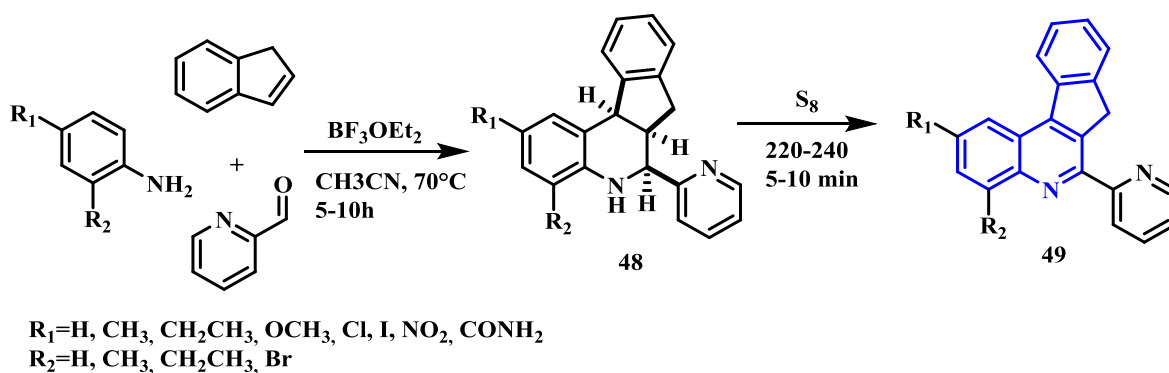
³⁹ ANZINI, M. CAPPELLI, A. VOMERO, S. Synthesis of 6-(4-methyl-1-piperazinyl)-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinoline Derivates as Potential 5-HT Receptor Ligands. *J. Heterocycl. Chem.* 1991, 28, 1809.

Esquema 8. Síntesis de indeno[2,1-c]quinolinas a partir de propargilanilinas.



Dentro de las diferentes rutas disponibles para la síntesis de sistemas indenoquinolínicos, la reacción de Povarov en su versión polar es una importante herramienta sintética para la construcción de heterociclos. En este sentido, Kouznetsov⁴⁰ y colaboradores reportaron el uso de esta reacción para la síntesis de 6-piridil-7*H*-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolinas (48) y de sus análogos oxidados las 6-piridin-7*H*-indeno[2,1-c]quinolinas (49) (Esquema 9). Estos compuestos y sus intermediarios presentaron actividad antitumoral sobresaliente frente a líneas celulares tipo MCF-7 (cáncer de mama), H-460 (cáncer de pulmón) y SF268 (glioblastoma).

Esquema 9. Síntesis de 6-piridin-7*H*-indeno[2,1-c]quinolinas vía reacción imino Diels-Alder.



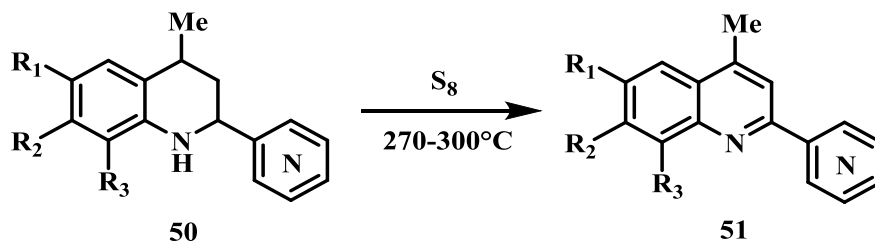
⁴⁰ KOUZNETSOV, V. V.; BOHÓRQUEZ, A. R. R.; SAAVEDRAB, L. A. A convenient procedure for the synthesis of new α -pyridinyl-substituted 7*H*-indeno[2,1-c]quinoline derivatives based on a three-component imino diels-alder reaction. *J. Synth. Org. Chem.* 2009, *24*, 4219–4225

1.5 TRANSFORMACIONES QUÍMICAS SOBRE EL SISTEMA QUINOLÍNICO

El amplio espectro de propiedades y aplicaciones asociadas al núcleo tetrahydroquinolínico y quinolínico, motiva la síntesis de nuevos derivados llevando a cabo novedosas transformaciones químicas que amplíen la quimioteca actualmente conocida y que diversifiquen las propiedades biológicas que estas puedan tener.

1.5.1 Dehidrogenación o aromatización oxidativa Existen diferentes metodologías de oxidación para la obtención de quinolinas (51) a partir de sus análogos hidrogenados, las tetrahydroquinolinas (50). Dentro de esta gama de procedimientos, las más empleadas involucran el uso de agentes oxidantes fuertes como DDQ o KMnO_4 ⁴¹ También se ha reportado el uso de azufre elemental como agente oxidante, destacando su bajo costo y fácil manipulación (Esquema 10)⁴².

Esquema 10. Aromatización (oxidación) de tetrahydroquinolinas con azufre elemental.



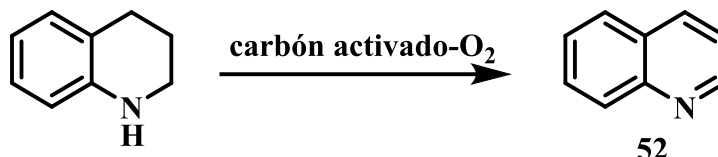
Sin embargo, Tanaka y colaboradores reportan un trabajo en donde utilizan una metodología menos agresiva y describen la dehidrogenación de tetrahydroquinolinas

⁴¹ TUMMATORN, J.; THONGSORNKLEEB, C.; RUCHIRAWAT, S.; GETTONGSONG, T. Synthesis of 2,4-unsubstituted quinoline-3-carboxylic acid ethyl esters from arylmethyl azides via a domino process. *Org. Biomol. Chem.* 2013, 11, 1463–1467

⁴² M, L. Y. V.; CASTELLI, V.; KOUZNETSOV, V. V; SORTINO, M.; ENRIZ, R. D.; G, J. M. U.; Lo, S. N.; Ribas, J. C.; Zacchino, S. In Vitro Antifungal Activity of New Series of Homoallylamines and Related Compounds with Inhibitory Properties of the Synthesis of Fungal Cell Wall Polymers. *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11, 1531–1550.

a través de un sistema de carbón activado, con un suministro constante de oxígeno molecular, obteniendo la respectiva quinolina (52), con excelentes rendimientos (Esquema 11) ⁴³.

Esquema 11. Aromatización oxidativa de tetrahydroquinolinas a través de un sistema carbón activado-oxígeno.



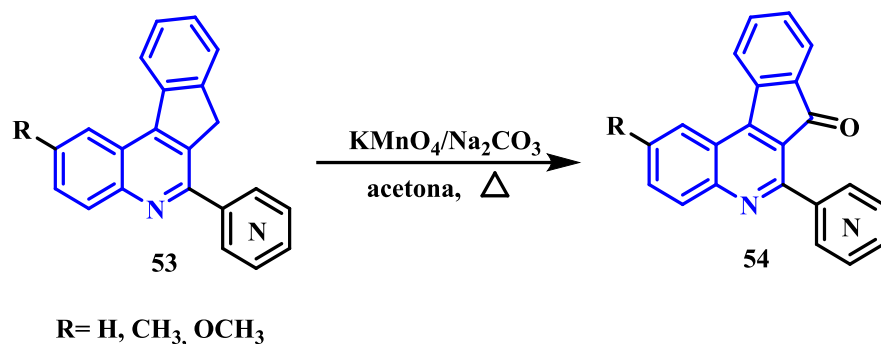
1.5.2 Oxidación bencílica del indano y sus derivados Como se ha mencionado anteriormente, el TAS-103 es un potente agente antitumoral, siendo una de las principales razones que conducen hacia el desarrollo de nuevas investigaciones. Es por esto por lo que la síntesis de derivados estructurales del TAS-103, como por ejemplo las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-onas, constituye un gran aporte en la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

Para llevar a cabo la oxidación necesaria en la posición C-7 de las indenoquinolinas, el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio), reportó en 2006 una metodología que consiste en tratar con permanganato de potasio (KMnO₄) o dicromato de potasio (K₂Cr₂O₇) las 6-piridin-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas (53), utilizando acetona como disolvente y así obtener las respectivas 6-piridil-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-onas (54) con rendimientos moderados para los dos agentes oxidantes (Esquema 12) ⁴⁴.

⁴³ TANAKA, T.; OKUNAGA, K.; HAYASHI, M. Dehydrogenation of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline and its related compounds: comparison of Pd/C–ethylene system and activated carbon–O₂ system. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 4633–4635.

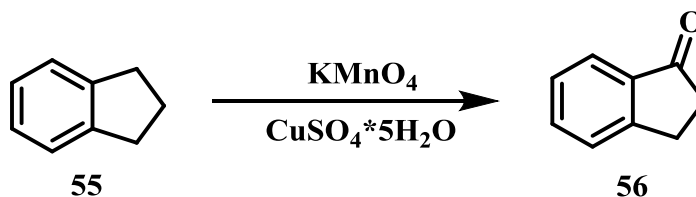
⁴⁴ BARTESELLI, A.; PARAPINI, S.; BASILICO, N.; MOMMO, D.; SPARATORE, A. Op. Cit.

Esquema 12. Obtención de 6-piridin-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-onas a partir de la oxidación bencílica de 6-piridin-7H-indeno[2,1-c]quinolinas.



Noureldin⁴⁵ y colaboradores reportaron una metodología de oxidación del carbono bencílico del indano (55), empleando permanganato de potasio (KMnO₄) adsorbido en sulfato de cobre pentahidratado (CuSO₄·5H₂O) creando una fase heterogénea. Por medio de esta metodología, el permanganato reacciona más suave y selectivamente que en condiciones homogéneas, dando lugar a la indanona (56) (Esquema 13).

Esquema 13. Oxidación del carbono bencílico del indano empleando permanganato de potasio adsorbido en sulfato de cobre pentahidratado.

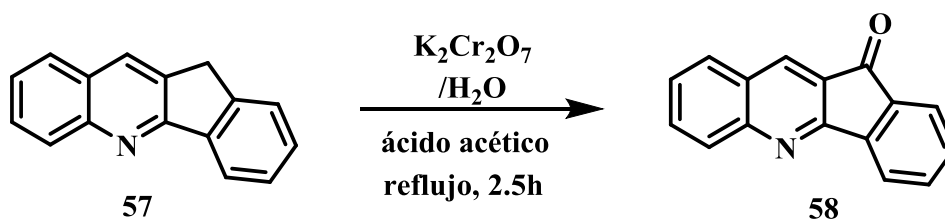


En otro reporte encontrado, se trabaja con dicromato de potasio (K₂Cr₂O₇), Pearson y colaboradores describen la oxidación bencílica de diversos sistemas 11H-indeno[1,2-b]quinolínicos (57) empleando como agente oxidante una solución

⁴⁵ NOURELDIN, N. A.; ZHAO, D.; LEE, D. G. Heterogeneous Permanganate Oxidations . 7 . The Oxidation of Aliphatic Side Chains. J. Org. Chem. 1997, 62, 8767–8772.

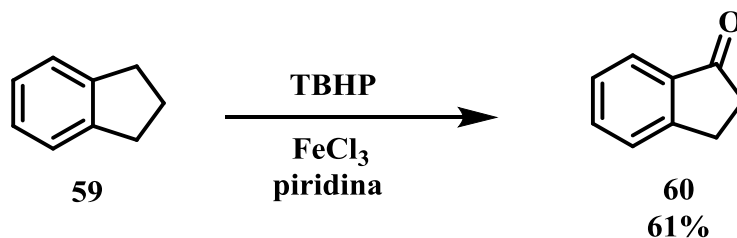
acuosa de ($K_2Cr_2O_7$) y ácido acético, en donde se producen las respectivas 11H-indeno[1,2-b]quinolin-11-onas (58) (Esquema 14).

Esquema 14. Oxidación del grupo metileno de las 11H-indeno[1,2-b]quinolinas con dicromato de potasio.



En 2006 Nakanishi y Bolm reportaron una metodología de oxidación sobre el carbono bencílico de una serie de 23 compuestos, entre ellos la indanona (59), empleando *tert*-butil hidroperóxido (TBHP) como agente oxidante y tricloruro de hierro ($FeCl_3$) como catalizador, para obtener el respectivo producto oxidado (60) con rendimientos moderados-excelentes (15->99 %) (Esquema 15). Teniendo en cuenta que la oxidación bencílica involucra el uso de metales y agentes oxidantes tóxicos y de alto costo, surge esta alternativa descrita como una “oxidación verde”⁴⁶.

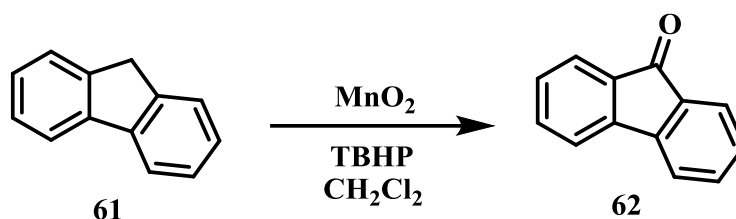
Esquema 15. Oxidación bencílica o metilénica de la indanona empleando *tert*-butil hidroperóxido.



⁴⁶ NAKANISHI, M.; BOLM, C. Iron-catalyzed benzylic oxidation with aqueous tert-butyl hydroperoxide. *Adv. Synth. Catal.* 2007, 349 (6), 861–864

De manera similar, Serra describe en 2015 una metodología simple y eficaz de oxidación bencílica del fluoreno (61) y cinco sustratos más con el fin de obtener el correspondiente producto carbonílico (62) con buenos rendimientos (15-93 %) mediante el uso de óxido de manganeso (MnO_2) en conjunto con *tert*-butil hidroperóxido (TBHP) en diclorometano (CH_2Cl_2) como disolvente⁴⁷ (Esquema 16).

Esquema 16. Oxidación bencílica del fluoreno usando MnO_2 y TBHP.



1.5.3 Síntesis de N-óxidos y cloración regioselectiva Los sistemas heterocíclicos son compuestos versátiles y con amplias propiedades químicas y/o biológicas. Sin embargo, los que poseen un halógeno en su estructura presentan interés adicional, ya que generalmente el halógeno es el responsable de la bioactividad de la molécula⁴⁸. La halogenación en la posición C-2 de la quinolina, por ejemplo, se lleva a cabo por medio de una metodología clásica de sustitución electrofílica aromática [$\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$]. Sin embargo, en los derivados de quinolininas esta posición se encuentra desactivada, por lo que es necesario introducir un grupo que active la posición y facilite la sustitución deseada.

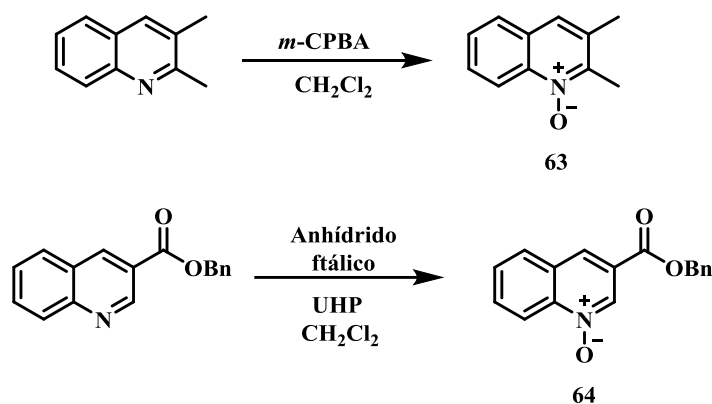
Así, los *N*-óxidos son una excelente alternativa para la halogenación regioselectiva bajo condiciones más suaves y favorables. La síntesis de estos intermediarios puede llevarse a cabo a través de una oxidación, utilizando diversos agentes dadores del oxígeno necesario para la funcionalización. Una de las metodologías

⁴⁷ SERRA, S. MnO_2 /TBHP: A Versatile and User-Friendly Combination of Reagents for the Oxidation of Allylic and Benzylic Methylene Functional Groups. *European J. Org. Chem.* 2015, 2015 (29), 6472–6478.

⁴⁸ FAMILONI, O. B.; KLAAS, P. J.; LOBB, K. a; PAKADE, V. E.; KAYE, P. T. The Baylis-Hillman approach to quinoline derivatives. *Org. Biomol. Chem.* 2006, 4, 3960–3965.

más simples y eficientes consiste en la utilización del ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA), ya que es económico y fácil de manipular, permitiendo acceder a los *N*-óxidos (63) necesarios con buenos rendimientos⁴⁹. Otra ruta sintética incluye el uso del complejo urea-peróxido de hidrógeno (UHP) que permite la síntesis de los *N*-óxidos (64) con excelentes rendimientos (Esquema 17)⁵⁰.

Esquema 17. Obtención de *N*-óxidos de quinolina.



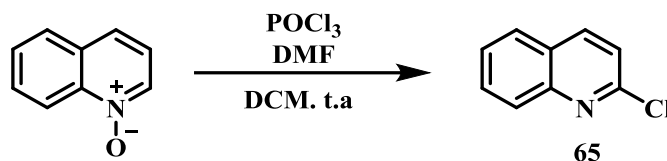
Una vez activada la posición 2 de la quinolina, los *N*-óxidos son susceptibles a sustituciones nucleofílicas en dicha posición del anillo quinolínico. Para esto, Wang⁵¹ y colaboradores propusieron una metodología de cloración de quinolinas generando *in situ* el reactivo de Vilsmeier (POCl_3/DMF), el cual actúa como fuente del cloruro nucleofílico. La reacción es altamente regioselectiva y produce la 2-cloroquinolina (65) con moderados-excelentes rendimientos (Esquema 18).

⁴⁹ *Ibíd.*

⁵⁰ COUTURIER, M.; LE, T.; ROAD, E. P. Safe and Practical Large-Scale Synthesis of 2-Aminoquinoline-6-Carboxylic Acid Benzyl Ester. *Org. Process Res. Dev.* 2006, 10, 6–10

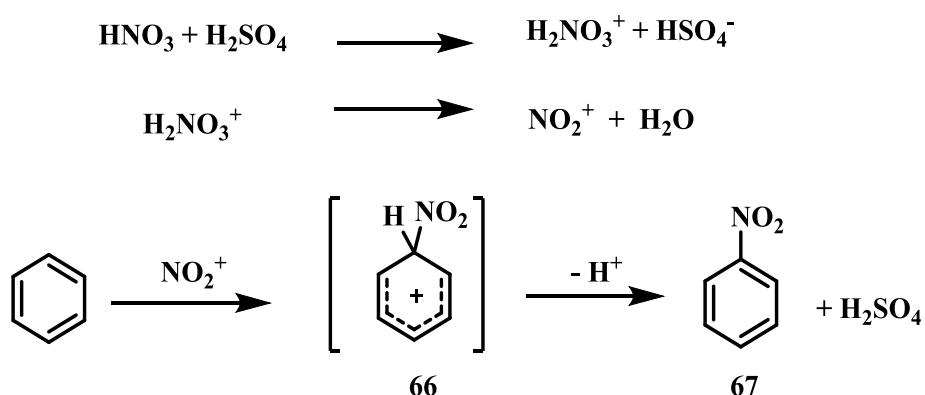
⁵¹ WANG, D.; JIA, H.; WANG, W.; WANG, Z. A practical and mild chlorination of fused heterocyclic *N*-oxides. *Tetrahedron Lett.* 2014, 55, 7130–7132.

Esquema 18. Reacción de cloración regioselectiva de N-óxido de quinolina.



1.5.4 Nitración de quinolinas vía sustitución electrofílica aromática y posterior reducción al grupo amino La inserción de un grupo nitro dentro del núcleo quinolínico se lleva a cabo de manera clásica, mediante una reacción de sustitución electrofílica aromática convencional. De acuerdo con el mecanismo propuesto por Ingold, Hughes y Reed⁵² para la nitración del benceno empleando ácido nítrico (HNO₃) en presencia de ácido sulfúrico (H₂SO₄); estas condiciones estimulan la formación del ion nitronio (NO₂⁺), el cual es un buen electrófilo y reacciona con el anillo aromático para formar el ion (66), conocido históricamente como intermediario de Wheland. Finalmente, un restablecimiento de la aromaticidad por medio de la eliminación de un protón conduce al producto de nitración (67)⁵³ (Esquema 19).

Esquema 19. Mecanismo de nitración aromática.

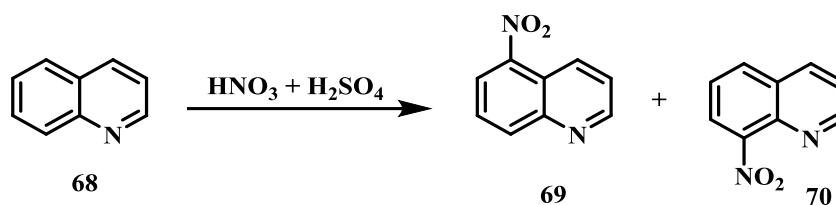


⁵² HUGHES, E. D.; INGOLD, C. K.; REED, R. I. Kinetic and Mechanism of Aromatic Nitration. Part II. Nitration by the Nitronium Ion, NO₂⁺, derived from Nitric Acid. J. Chem. Soc. 1950, 2400, 2400–2440.

⁵³ ESTEVES, P. M.; CARNEIRO, J. W. DE M.; CARDOSO, S. P.; BARBOSA, A. G. H.; LAALI, K. K.; RASUL, G.; PRAKASH, G. K. S.; OLAH, G. A. Unified mechanistic concept of electrophilic aromatic nitration: Convergence of computational results and experimental data. J. Am. Chem. Soc. 2002, 125, 4836–4849.

Con base en la metodología clásica de nitración de sistemas aromáticos, la nitración de quinolinas procede de manera similar de acuerdo con lo descrito anteriormente, la única diferencia consiste en que, debido a la presencia de dos anillos aromáticos fusionados (benceno-piridina) (68), los productos se presentan como isómeros (69) y (70) respectivamente, nitrando las posiciones C-5 y C-8 del sistema quinolínico. Los productos se obtienen en cantidades iguales con un rendimiento global del 80%⁵⁴ (Esquema 20).

Esquema 20. Nitración de la quinolina.



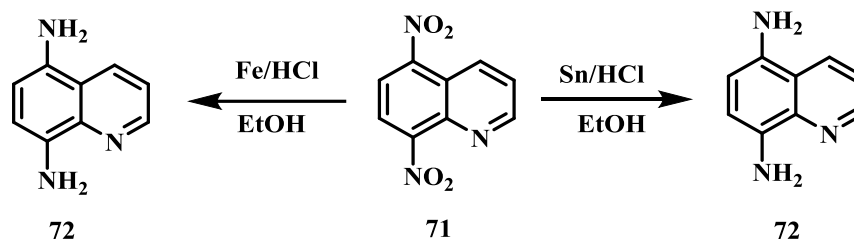
Generalmente, los nitrocompuestos (71) son reducidos al grupo amino (72) debido a que estos últimos poseen un par de electrones libres que facilitan la interacción con enzimas del organismo humano para atacar virus o bacterias, razón por la cual, la síntesis de aminoderivados, específicamente en sistemas quinolínicos, es de gran interés biológico y sintético. La reacción de reducción se lleva por medio un sistema metal-ácido clorhídrico ya sea utilizando Fe/HCl⁵⁵⁵⁴ o Sn/HCl⁵⁶⁵⁵ en etanol como disolvente, obteniéndose los compuestos aminados con excelentes rendimientos (Esquema 21).

⁵⁴ DEWAR, M. J. S.; MAITLIS, P. M. Electrophilic Substitution. Part XI. Nitration of Some Six-membered Nitrogen-heterocyclic compounds in Sulphuric Acid. *J. Chem. Soc.* 1957, 2521–2528

⁵⁵ MERLIC, C. A.; MOTAMED, S.; QUINN, B. Structure determination and synthesis of Fluoro Nissl Green: An RNA-binding fluorochrome. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 3365–3369

⁵⁶ DOXSEE, K. M.; FEIGEL, M.; STEWART, K. D.; CANARY, J. W.; KNOBLER, C. B.; CRAM, D. J. Host-Guest Complexation. 42. Preorganization Strongly Enhances the Tendency of Hemispherands To Form Hemispheraplexes. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109 (10), 3098–3107

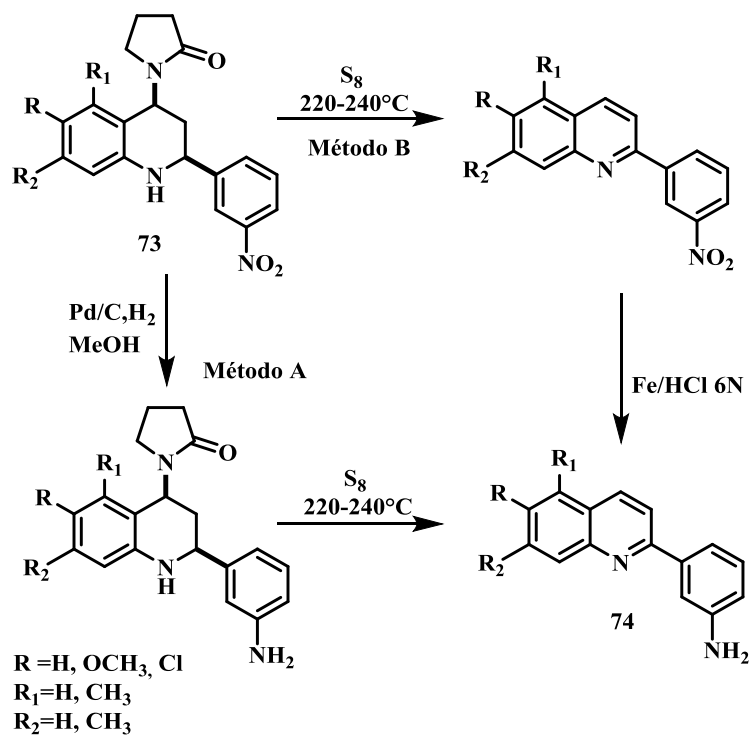
Esquema 21. Reducción de nitroquinolinas empleando Fe/HCl o Sn/HCl.



En el año 2006 se reportó la síntesis de (2-aminofenil)quinolinas (74) a partir de 2-(3-nitrofenil)tetrahydroquinolinas (73) siguiendo dos metodologías⁵⁷ (Esquema 22). El método que se llevó a cabo en primera instancia fue la reducción del grupo nitro empleando Pd/C en presencia de hidrógeno (H₂) y metanol, seguida de una reacción de aromatización oxidativa con azufre elemental que elimina el fragmento de pirrolidona y reestablece la aromaticidad del sistema, obteniendo los amino derivados deseados. Por otra parte, el método B describe primero la aromatización del sistema en las mismas condiciones para obtener las 2-(3-nitrofenil) quinolinas (73), que serán tratadas ahora con el sistema hierro/ácido clorhídrico Fe/HCl, de acuerdo con el protocolo clásico descrito en el párrafo anterior.

⁵⁷ KOUZNETSOV, V. V.; ROMERO BOHÓRQUEZ, A. R.; SAAVEDRA, L. A.; MEDINA, R. F. An efficient synthesis of new C-2 aryl substituted quinolines based on three component imino Diels-Alder reaction. *Mol. Divers.* 2006, 10, 29–37

Esquema 22. Síntesis de (2-aminofenil)quinolinas a partir de la reducción de 2-(3-nitrofenil)tetrahydroquinolinas



2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Importantes avances en la ciencia, la medicina y la tecnología han permitido la detección temprana y el desarrollo de tratamientos que mitigan los efectos de enfermedades crónicas de gran impacto sobre la población mundial, como es el caso del cáncer. La quimioterapia, por ejemplo, es una técnica terapéutica que consiste en la administración de fármacos con el fin de destruir células cancerígenas. El empleo de quimioterapia trae consigo efectos secundarios de relevancia a corto y largo plazo, entre los que se destacan problemas cardiacos, renales y daños en el tejido pulmonar. Adicionalmente, se ha observado que las células tumorales desarrollan resistencia a los fármacos utilizados, lo que se traduce en una posible reincidencia de la enfermedad y un aumento en el índice de mortalidad. En el año 2012 la agencia internacional para la investigación del cáncer asociada a la Organización Mundial de la Salud, registro 14.1 millones de nuevos casos y 8.2 millones de muertes a causa del cáncer en todo el mundo, afectando especialmente a personas pertenecientes a poblaciones con problemas socio-económicos (57% de nuevos casos y 65% de muertes)⁵⁸. Por su parte, en nuestro país la incidencia asociada al cáncer ha tenido un aumento considerable y sostenido durante los últimos 30 años. Las estadísticas son claras y alarmantes; de acuerdo con el Instituto Nacional de Cancerología, en el 2012 por ejemplo, se reportaron 71.442 nuevos casos de cáncer y 37.884 muertes asociadas a esta enfermedad y además entre los años 2007 y 2011 alrededor de 17.600 personas fueron diagnosticadas con cáncer⁵⁹.

⁵⁸ ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). Cáncer: nota descriptiva N°297. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/INTOR/cancer-datos-cifras-2015>. Accessed on 18/mar/2018.

⁵⁹ INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA-ESE. Por el contro del cáncer. Available from:http://www.cancer.gov.co/cancer_en_cifras. acceded on 10/may/2017.

A lo largo de la historia el ser humano ha intentado encontrar una cura o tratamiento a las patologías que lo aquejan. En este sentido, los químicos orgánicos y medicinales han hecho énfasis en la búsqueda y desarrollo de nuevos compuestos que puedan ser empleados como agentes terapéuticos altamente específicos, con reducidos efectos secundarios y poca susceptibilidad a resistencia. Dentro de la gran variedad de compuestos heterocíclicos, los derivados (tetrahidro)quinolínicos han despertado gran interés, debido a su versatilidad farmacológica, lo que a su vez ha motivado el desarrollo de nuevos análogos estructurales en los que se vea potenciada la actividad citotóxica y se reduzca la resistencia intrínseca y adquirida de las células cancerígenas. Entre dichos derivados vale la pena resaltar la 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-ona, más conocida como el agente TAS-103, un compuesto quinolínico con potente actividad antitumoral.

Teniendo en cuenta lo anterior, la síntesis de nuevos compuestos indenoquinolínicos producto de transformaciones químicas convencionales sobre el núcleo quinolínico objeto de esta investigación, pretendió dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación: ¿Será posible sintetizar una pequeña quimioteca de nuevos análogos estructurales del agente antitumoral TAS 103, de forma simple, eficiente y económica, empleando como precursor derivados indenoquinolínicos?

Debido a que un gran número de reportes han puesto en evidencia la actividad farmacológica de las tetrahydroquinolinas y sus análogos oxidados, las quinolinas, este proyecto de investigación estuvo encaminado al desarrollo de nuevos modelos estructurales análogos de un conocido agente antineoplásico con el fin de realizar un aporte al estudio de compuestos que puedan ser empleados en el tratamiento del cáncer.

3. JUSTIFICACIÓN

En la constante búsqueda de tratamientos y/o cura de enfermedades crónicas de alto impacto, como es el caso del cáncer, el hombre ha descubierto y desarrollado gran variedad de compuestos orgánicos heterocíclicos, en su mayoría nitrogenados, distribuidos ampliamente en la naturaleza, los cuales exhiben una amplia gama de actividad farmacológica. Algunas quinolinas y análogos reducidos, tetrahydroquinolínicos por ejemplo han sido reportados en la literatura como promisorios agentes con actividad anticancerígena.

A pesar de los importantes avances en los tratamientos tradicionales como la cirugía, la radioterapia y en especial la quimioterapia, los cuales prometen erradicar o contrarrestar el cáncer y sus efectos, la comunidad científica continúa en la búsqueda de nuevos compuestos con potente y selectiva actividad antitumoral, razón por la cual, se ha despertado un creciente interés entre los químicos sintéticos en la construcción de análogos estructurales de agentes quimioterapéuticos de probada bioactividad, con el objeto de potenciar la actividad del farmacóforo, a través de modificaciones a los sitios reactivos o grupos funcionales del mismo que permitan una mejor y efectiva interacción con la diana terapéutica. Con base en lo anterior, los derivados de (tetrahydro)quinolinas son compuestos promisorios para el desarrollo de nuevos fármacos anticancerígenos, debido a que han demostrado ser capaces de intercalar selectivamente en el ADN e inducir muerte celular de células cancerígenas siguiendo diversos mecanismos de acción.

Teniendo en cuenta el problema de salud pública asociado al cáncer, es clave que los químicos sintéticos planteen la preparación de nuevas moléculas bioactivas que sean más selectivas y con reducidos efectos secundarios. Es por esto que la síntesis de nuevos análogos estructurales del TAS-103 a través de modificaciones

químicas sobre el núcleo quinolínico constituye un aporte significativo y necesario en la ciencia y la medicina.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Acceder de manera sencilla y eficiente a una pequeña quimioteca de nuevos derivados sintéticos analogos del potente agente antitumoral TAS-103 empleando diferentes transformaciones químicas sobre el *core* farmacofórico 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínico.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obtener las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-d** empleando como herramienta sintética clave la versión catiónica de la reacción de Povarov.
- Sintetizar las nuevas 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-onas **5a-d** vía una reacción de oxidación del grupo metileno del anillo de 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-d**.
- Obtener los nuevos *N*-óxidos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **6a-d** a través de una reacción de oxidación regioselectiva de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-d** precursoras .
- Obtener las nuevas 6-cloro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **7a-d** a través de la reacción de cloración regioselectiva de los respectivos *N*-óxidos intermediarios de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas.
- Llevar a cabo la completa caracterización estructural de todos los compuestos sintetizados empleando los diferentes métodos instrumentales disponibles como

Espectroscopía Infrarrojo (IR), Espectrometría de Masas (ESI-MS) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 CONSIDERACIONES GENERALES

Los reactivos y disolventes utilizados durante el proceso de síntesis fueron adquiridos por medio de las compañías Aldrich y Merck y usados sin purificaciones adicionales. Dichos disolventes pasaron por procesos de destilación y secado. Los controles de reacción fueron realizados por medio de la técnica de cromatografía de capa delgada (CCD) con placas de sílica gel PF₂₅₄ en hojas de aluminio marca MERCK; así se llevó a cabo el monitoreo y análisis de la pureza de los productos finales. Las cromatoplasas se revelaron empleando una cámara UV-VIS marca Spectroline Model CM-10 a las longitudes de onda de 366 y 254 nm.

La separación y purificación de las moléculas propuestas se realizó mediante la técnica de cromatografía en columna (CC) usando gel de sílice de 60-120 mesh como soporte sólido y como eluyente, mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad.

5.2 EQUIPOS

La caracterización estructural de los compuestos que fueron sintetizados se realizó por medio de distintas técnicas instrumentales, entre ellas la espectroscopía infrarroja (IR), la espectrometría de masas (EM), la cromatografía de gases acoplada a masas (CG-EM) y la resonancia magnética nuclear (RMN).

El equipo usado para la toma de los espectros IR fue un espectrofotómetro BRUKER tensor 27 con celda BRUKER platinum ATR. Los espectros obtenidos se registraron en la escala de número de onda cm^{-1} .

Para los espectros de masas se utilizaron dos equipos, un cromatógrafo de gases HP 5890 serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 con ionización por impacto de electrones (70 eV), y el segundo equipo, un espectrómetro de masas Amazon X (Bruker Daltonis) con nebulización por electrospray (ESI) mediante inyección directa de los compuestos (solubilizados en MeOH) y analizador de trampa iónica (IT). El equipo operó en modo Full scan positivo a 300 °C de temperatura y 4500V en el capilar, empleando nitrógeno como gas nebulizador con flujo de 8 L/min y presión de 30 psi.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC) fueron registrados en un espectrómetro BRUKER Ultrashield-400, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente. Los valores de desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm cuya escala se ajustó tomando como referencia la señal residual del cloroformo. Los valores de las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hz y la multiplicidad de las señales está expresada mediante las siguientes abreviaturas: (s) singlete, (d) doblete, (t) triplete, (q) cuartete, (dd) doblete de dobletes, (ddd) doblete de dobletes, (dddd) doblete de dobletes de dobletes, (td) triplete de dobletes, (sa) singlete ancho, (ta) triplete aparente y (m) multiplete.

5.3 SÍNTESIS DE LAS 7H-INDENO[2,1-c]QUINOLINAS 4a-d PRECURSORAS A TRAVÉS DE LA REACCIÓN DE POVAROV EN SU VERSIÓN CATIONICA

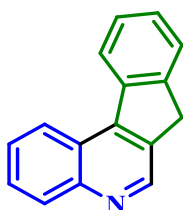
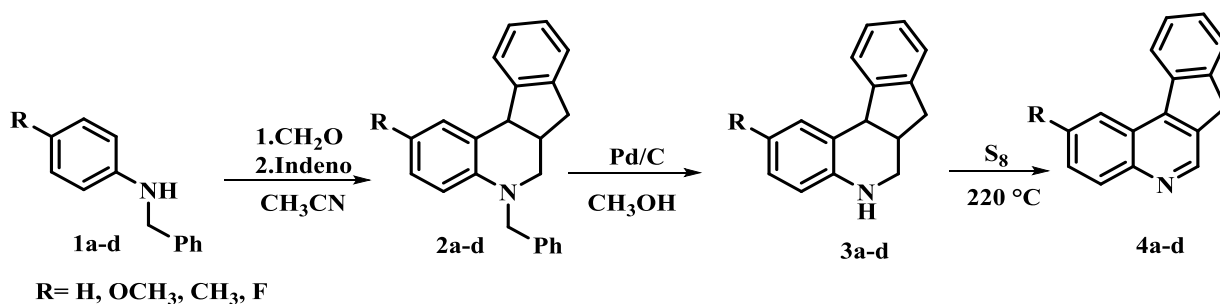
Metodología general

En la primera etapa sintética de este trabajo, se llevó a cabo la construcción del núcleo indeno[2,1-c]quinolínico 4a-d de acuerdo con la metodología reportada por el CODEIM⁶⁰.

Dicha metodología involucra inicialmente una reacción de Povarov catiónica de tres componentes entre *N*-bencilanilinas preformadas 1a-d, formaldehído e indeno, para obtener las *N*-bencilindeno[2,1-c]tetrahydroquinolinas 2a-d. La siguiente etapa consiste en una reacción de desbencilación catalítica mediada por paladio soportado sobre carbón activado bajo una atmósfera de H₂ para formar el núcleo indeno[2,1-c]tetrahydroquinolínico 3a-d. Finalmente una reacción de aromatización oxidativa libre de disolvente empleando azufre elemental a altas temperaturas durante 10 minutos para obtener finalmente las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas 4a-d siendo éstas las estructuras a modificar (Esquema 23). En cada paso, el crudo de reacción se diluyó en 100 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 mL). La fase orgánica se recogió y secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄). Posteriormente el disolvente fue recuperado a presión reducida y el producto correspondiente fue purificado mediante cromatografía en columna sobre sílica gel usando una mezcla de disolventes de éter de petróleo: acetato de etilo.

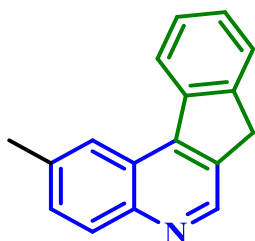
⁶⁰ BERNAL, C. C. Op. Cit.

Esquema 23. Ruta de síntesis para acceder a las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas precursoras **4a-d**.



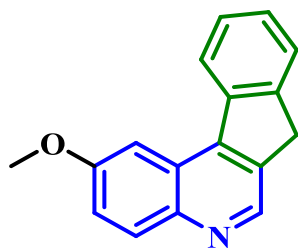
Fórmula Química: C₁₆H₁₁N
Peso Molecular: 217,27 g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general previamente descrita a partir de 1.0 g (4.5 mmoles) de la 5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolona **3a**, 0.43 g (13.5 mmoles) de azufre elemental a una temperatura de 220° C y en un medio libre de disolvente. Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 55%. P.f.180-181 °C. **ESI EM IT** (*m/z*): 218.1 [M+H]⁺, 240.1 [M+Na]⁺, 457.1 [2M+Na]⁺.



Fórmula Química: C₁₇H₁₃N
Peso Molecular: 231,30 g/mol

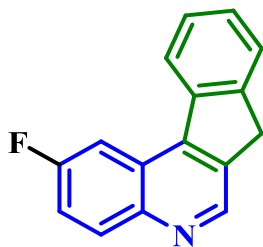
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general previamente descrita a partir de 1.0 g (4.2 mmoles) de la 2-metil-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolona **3b**, 0.40 g (12.6 mmoles) de azufre elemental a una temperatura de 220° C y en un medio libre de solvente. Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 52%. p.f. >270 °C. **ESI EM IT** (*m/z*): 232.1 [M+H]⁺, 254.2 [M+Na]⁺, 485.1 [2M+Na]⁺.



Fórmula Química: C₁₇H₁₃NO
Peso Molecular: 247,30 g/mol

5.3.3 2-Metoxi-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina (**4c**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general previamente descrita a partir de 1.0 g (3.9 mmoles) de la 2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **3c**, 0.38 g (11.7 mmoles) de azufre elemental a una temperatura de 220 °C y en un medio libre de solvente. Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 50%. p.f. >270 °C. **ESI EM IT** (*m/z*): 248.1 [M+H]⁺, 270.1 [M+Na]⁺, 517.2 [2M+Na]⁺.



Fórmula Química: C₁₆H₁₀FN
Peso Molecular: 235,26 g/mol

5.3.4 2-Flúor-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina (**4d**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general previamente descrita a partir de 1.0 g (4.2 mmoles) de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **3d**, 0.40 g (12.6 mmoles) de azufre elemental a una temperatura de 220 °C y en un medio libre de solvente. Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 55%. p.f. 190-191 °C. **ESI EM IT** (*m/z*): 236.1 [M+H]⁺, 258.1 [M+Na]⁺, 493.1 [2M+Na]⁺.

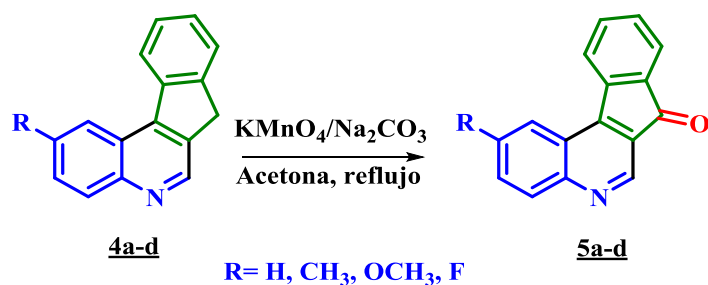
5.4 SÍNTESIS DE DERIVADOS 7*H*-INDENO[2,1-*c*]QUINOLIN-7-ONAS **5a-d** VÍA REACCIÓN OXIDACIÓN BENCÍLICA.

Metodología General

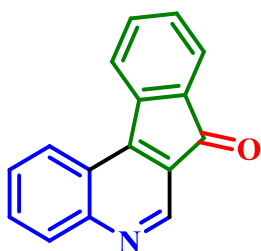
En un balón de fondo redondo de 50 mL provisto con una barra de agitación magnética, se disolvieron (10 mmol) de las correspondientes 7*H*-indeno[2,1-

c]quinolinas **4a-d**, en 5 mL de acetona (CH_3COCH_3) y la reacción se dejó bajo agitación 10 minutos. Luego se adicionaron 25 mmoles de carbonato de sodio (Na_2CO_3) y se esperó hasta homogenización de la mezcla por medio de agitación moderada. Luego de 5 minutos se adicionaron 20 mmoles de permanganato de potasio (KMnO_4) disuelto en acetona. La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente y luego se calentó a reflujo por otros 15 minutos⁶¹. Terminado el tiempo de reacción según cromatografía en capa fina (CCF), el crudo de reacción se filtró, se adicionaron 30 mL de agua y se extrajo la solución con cloroformo (4 x 20 mL). La fase orgánica se recogió en un erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), y el solvente fue retirado a presión reducida. El crudo de extracción fue purificado por medio de cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo (5:1), para la obtención de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-onas **5a-d** con alta pureza (Esquema 24).

Esquema 24. Síntesis de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-onas.



⁶¹ KOUZNETSOV, V.; OCHOA PUENTES, C.; ROMERO BOHÓRQUEZ, A.; ZACCHINO, S.; SORTINO, M.; GUPTA, M.; VÁZQUEZ, Y.; BAHASAS, A.; AMARO-LUIS, J. Op. Cit.

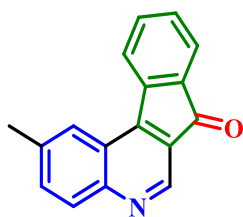


Fórmula Química: $C_{16}H_9NO$
 Peso Molecular: 231,25 g/mol

5.4.1 7H-Indeno[2,1-c]quinolin-7-ona (5a)

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 1.0 g (4.6 mmol) de la 7H-indeno[2,1-c]quinolina **4a**, 1.22 g de carbonato de sodio (Na_2CO_3) (11.5 mmol) y 10 mL de acetona. Luego se adicionaron 2.46 g de permanganato de potasio ($KMnO_4$) (9.2 mmol).

Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 52 %. p.f. 142 °C. IR (ATR): 2916, 2846, 1704, 1561, 1504, 1261, 760, 707 cm^{-1} . 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.49-7.55 (m, 1H, **9-H**), 7.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, **8-H**), 7.65 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, **10-H**), 7.72 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.2$ Hz, 1H, **3-H**), 7.88 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, **2-H**), 8.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, **11-H**). 8.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, **1-H**), 8.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, **4-H**), 9.15 (s, 1H, **6-H**). ^{13}C RMN (100 MHz $CDCl_3$), δ (ppm): 193.19 (**7-C**), 152.71 (**4a-C**), 151.35 (**11b-C**), 144.98 (**6-C**), 142.66 (**11a-C**), 134.88 (**10-C**), 134.14 (**7a-C**), 132.35 (**2-C**), 131.30 (**9-C**), 131.23 (**1-C**), 128.41 (**3-C**), 125.16 (**6a-C**), 125.06 (**4-C**), 125.01 (**11-C**), 124.70 (**8-C**), 123.79 (**11c-C**). ESI-MS-IT (m/z): 232.5 $[M+H]^+$, 254.5 $[M+Na]^+$, 463.4 $[2M+H]^+$, 485.8 $[2M+Na]^+$.



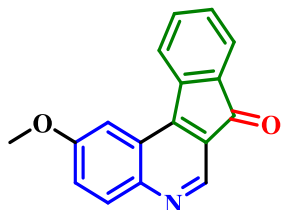
Fórmula Química: $C_{17}H_{11}NO$
 Peso Molecular: 245,28 g/mol

5.4.2 2-metil-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona (5b)

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 1.0 g (4.3 mmol) de la 2-metil-7H-indeno[2,1-c]quinolina **4b**, 1.15 g de carbonato de sodio (Na_2CO_3) (10.8 mmol) y 10 mL de acetona. Luego se adicionaron 1.36 g de permanganato de potasio ($KMnO_4$) (8.6 mmol). Después de cromatografía en

columna el compuesto se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 57 %. p.f. 166 °C. IR (ATR): 2916, 2846, 1704, 1561, 1504, 1261, 760, 707 cm^{-1} . ESI-MS-IT (m/z): 246.2 $[M+H]^+$, 268.3 $[M+Na]^+$, 491.4 $[2M+H]^+$, 513.5 $[2M+Na]^+$. CG-EM

(EI-70 eV) ($t_R = 12.590$ min), (m/z , %): 245.1 (M^+ , 100), 216.1 (ϕ_1 , 45), 189.1 (ϕ_2 , 20).



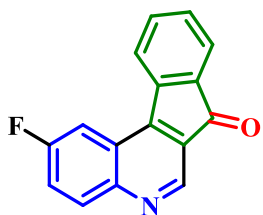
Fórmula Química: $C_{17}H_{11}NO_2$

Peso Molecular: 261,28 g/mol

5.4.3 2-metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona

(5c) Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 1.0 g (4.0 mmol) de la 2-metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina **4c**, 1.10 g de

carbonato de sodio (Na_2CO_3) (10.2 mmol) y 10 mL de acetona. Luego se adicionaron 1.28 g de permanganato de potasio ($KMnO_4$) (8.0 mmol). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido naranja con un rendimiento del 60 %. p.f. 210 °C. **IR (ATR):** 3019, 2916, 2850, 1708, 1140, 1014 cm^{-1} . **1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 4.01 (s, 3H, -OCH₃), 7.42-5.52 (m, 3H, 10-H, 9-H, 3-H), 7.59 (m, 1H, 8-H), 7.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 11-H), 7.90 (s, 1H, 1-H), 8.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 4-H), 4.01 (s, 1H, 6-H). **^{13}C RMN** (100 MHz $CDCl_3$), δ (ppm): 193.13 (7-C), 158.92 (2-C), 145.81 (4a-C), 142.23 (6-C), 149.11 (7a-C), 148.90 (11b-C), 142.70 (6a-C), 134.66 (8-C), 133.89 (11a-C), 132.30 (4-C), 130.79 (9-C), 124.82 (10-C), 124.49 (11-C), 125.18 (11c-C), 124.22 (1-C), 102.38 (3-C), 56.03 (OCH₃). **ESI-MS-IT (m/z):** 262.2 [$M+H$]⁺, 384.2 [$M+Na$]⁺, 523.4 [$2M+H$]⁺, 545.4 [$2M+Na$]⁺. **CG-EM (EI-70 eV)** ($t_R = 13.797$ min), (m/z , %): 261.1 (M^+ , 100), 218.1 (ϕ_1 , 56), 190.0 (ϕ_2 , 45).



Fórmula Química: $C_{16}H_8FNO$

Peso Molecular: 249,24 g/mol

5.4.4 2-Flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona (5d)

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 1.0 g (4.3 mmol) de la 2-flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina **4d**, 1.13 g de carbonato de sodio

(Na_2CO_3) (10.6 mmol) y 10 mL de acetona. Luego se adicionaron 1.34 mL de permanganato de potasio ($KMnO_4$) (8.6 mmol). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 58 %. p.f. 235 °C. **IR (ATR):** 3020, 2919, 1714, 1261, 1025 cm^{-1} . **1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.52 (m, 1H, 9-

H), 7.60 – 7.67 (m, 2H, **10-H** y **3-H**), 7.80 (d, $J = 7.36$ Hz, 1H, **8-H**), 8.04 (d, $J = 7.20$ Hz, 1H, **11-H**), 8.06 (dd, $J = 9.3, 2.9$ Hz, 1H, **1-H**), 8.20 (dd, $J = 9.3, 5.6$ Hz, 1H, **4-H**), 9.13 (s, 1H, **6-H**). ^{13}C RMN (100 MHz CDCl_3), δ (ppm): 192.96 (**7-C**), 161.46 (d, $J = 250.6$ Hz, **2-C**), 150.69 (**4a-C**), 149.84 (**11b-C**), 144.07 (**6-C**), 142.18 (**11a-C**), 134.96 (**10-C**), 133.66 (d, $J = 9.8$ Hz, **4-C**), 133.55 (**7a-C**), 131.31 (**9-C**), 125.39 (**6a-C**), 124.75 (**8-C**), 124.38 (**11-C**), 124.03 (d, $J = 10.2$ Hz, **11c-C**), 122.44 (d, $J = 23.4$ Hz, **3-C**), 108.39 (d, $J = 23.9$ Hz, **1-C**). **ESI-MS-IT** (m/z): 250.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 272.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 499.4 $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 521.4 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$. **CG-EM (EI-70 eV)** ($t_{\text{R}} = 10.804$ min), (m/z , %): 249.1 (M^+ , 100), 221.1 ($\phi_1, 80$), 202.0 ($\phi_2, 13$).

5.5 OBTENCIÓN DE LOS NUEVOS N-ÓXIDOS DE LAS 7H-INDENO[2,1-c]QUINOLINAS 4a-d A TRAVÉS DE UNA REACCIÓN DE OXIDACIÓN REGIOSELECTIVA

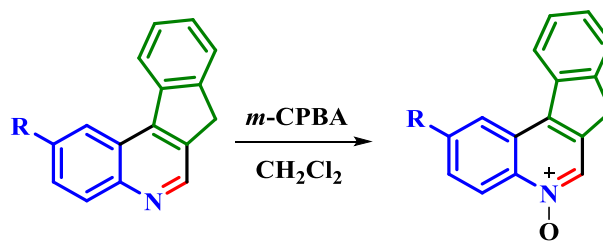
Metodología general

En un balón de fondo redondo de 25 mL se adicionaron 10 mmoles de la correspondiente 7H-indeno[2,1-c]quinolina 4a-d disueltos en 15 mL de diclorometano. Luego de homogenizada la mezcla, ésta se enfrió en un baño de hielo a 0 °C. Alcanzada la temperatura se adicionaron 30 mmoles de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA, 77%) y la mezcla se dejó en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente⁶². Finalizada la reacción se adicionaron 100 mL de agua y se extrajo la solución con acetato de etilo (4 x 20 mL). La fase orgánica se recogió en un erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), y luego el solvente fue retirado a presión reducida. El crudo correspondiente fue purificado mediante cromatografía en columna sobre sílica gel usando una mezcla de disolventes de acetato de etilo-éter de petróleo. De esta manera se obtuvieron los

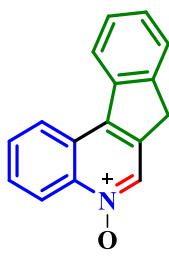
⁶² FAMILONI, O. B.; KLAAS, P. J.; LOBB, K. a; PAKADE, V. E.; KAYE, P. T. Op. Cit.

correspondientes *N*-óxidos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **6a-d** como sólidos rojos y con alto grado de pureza (Esquema 25).

Esquema 25. Síntesis de los *N*-óxidos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **6a-d**.



R= H, CH₃, OCH₃, F



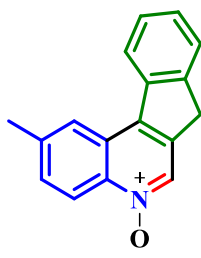
Fórmula Química: C₁₆H₁₁NO
Peso Molecular: 233,27 g/mol

5.5.1 *N*-Óxido de la 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina (**6a**)

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 1.0 g (4.6 mmoles) de la 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **4a** y 3.1 g (13.8 mmoles) de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA, 77%).

Después de cromatografía en columna, el compuesto se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del

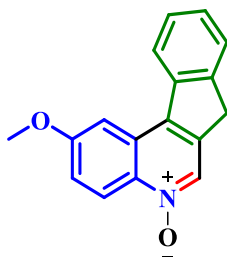
80%. p.f. 142 °C. IR (ATR): 3010, 1598, 1232, 765 cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3.97 (s, 2H, **7-H**), 7.44 (m, 1H, **9-H**), 7.51 (m, 1H, **10-H**), 7.64 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, **8-H**), 7.77 (m, 2H, **2-H** y **3-H**), 8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, **11-H**), 8.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **1-H**), 8.74 (s, 1H, **6-H**), 8.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **4-H**). ¹³C NMR (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 144.39 (**11a-C**), 140.52 (**11b-C**), 139.70 (**4a-C**), 136.38 (**7a-C**), 136.05 (**6a-C**), 133.47 (**6-C**), 129.49 (**3-C**), 128.97 (**2-C**), 127.87 (**9-C**), 127.68 (**10-C**), 125.65 (**11c-C**), 125.28 (**8-C**), 124.18 (**1-C**), 123.11 (**11-C**), 120.86 (**4-C**), 35.66 (**7-C**). ESI EM IT (*m/z*): 234.1 [M+H]⁺, 256.1 [M+Na]⁺, 467.1 [2M+H]⁺, 489.2 [2M+Na]⁺.



Fórmula Química: $C_{17}H_{13}NO$
 Peso Molecular: 247,30 g/mol

5.5.2 N-Óxido de la 2-metil-7H-indeno[2,1-c]quinolina (6b). Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 1.0 g (4.3 mmoles) de la 2-metil-7H-indeno[2,1-c]quinolina **4b** y 2.9 g (12.9 mmoles) de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA, 77%). Después de cromatografía en

columna el compuesto se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento de 75%. p.f. 158 °C. IR (ATR): 3089, 1602, 1244, 754 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 2.59 (s, 3H, **CH₃**), 3.88 (s, 2H, **7-H**), 7.42 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, **9-H**), 7.49 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, **10-H**), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, **3-H**), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, **8-H**), 8.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, **4-H**), 8.25 (s, 1H, **1-H**), 8.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, **11-H**), 8.93 (s, 1H, **6-H**). ^{13}C RMN (100 MHz $CDCl_3$), δ (ppm): 146.61 (**6-C**), 146.30 (**4a-C**), 144.96 (**11a-C**), 143.65 (**7a-C**), 140.78 (**11b-C**), 136.73 (**2-C**), 135.86 (**6a-C**), 130.64 (**3-C**), 129.98 (**4-C**), 128.07 (**9-C**), 127.20 (**10-C**), 125.38 (**8-C**), 124.59 (**11-C**), 124.38 (**11c-C**), 122.63 (**1-C**), 35.64 (**7-C**), 22.13 (**CH₃**). ESI EM IT (m/z): 248.1 $[M+H]^+$, 270.2 $[M+Na]^+$, 495.2 $[2M+H]^+$, 517.2 $[2M+Na]^+$.



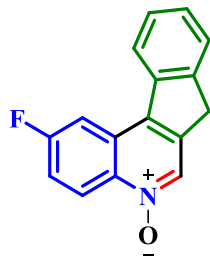
Fórmula Química: $C_{17}H_{13}NO_2$
 Peso Molecular: 263,30 g/mol

5.5.3 N-Óxido de la 2-metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina (6c). Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 1.0 g (4.0 mmoles) de la 2-metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina **4c** y 2.7 g (12.0 mmoles) de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA, 77%). Después de cromatografía en

columna el compuesto se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento de 69%. p.f. 184 °C. IR (ATR): 3033, 1595, 1269, 745 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.94 (s, 2H, **7-H**), 4.02 (s, 3H, **-OCH₃**), 7.37 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H, **3-H**), 7.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, **9-H**), 7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, **10-H**), 7.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, **1-H**), 7.75 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, **8-H**), 8.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, **4-H**), 8.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, **11-H**), 8.90 (s, 1H, **6-H**). ^{13}C RMN (100 MHz $CDCl_3$), δ (ppm): 158.07 (**2-C**), 145.74 (**6-C**), 144.91 (**4a-C**), 143.76 (**11a-C**), 143.17 (**7a-C**),

140.62 (**11b-C**), 136.20 (**6a-C**), 131.57 (**4-C**), 127.97 (**9-C**), 127.22 (**10-C**), 125.39 (**8-C**), 125.23 (**11c-C**), 123.85 (**11-C**), 120.52 (**3-C**), 102.16 (**1-C**), 55.54 (-OCH₃), 35.59 (**7-C**). **ESI EM IT** (*m/z*): 264.1 [M+H]⁺, 286.1 [M+Na]⁺, 527.2 [2M+H]⁺, 549.2 [2M+Na]⁺.

5.5.4 *N*-Óxido de la 2-flúor-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina (**6d**)



Fórmula Química: C₁₆H₁₀FNO
Peso Molecular: 251,26 g/mol

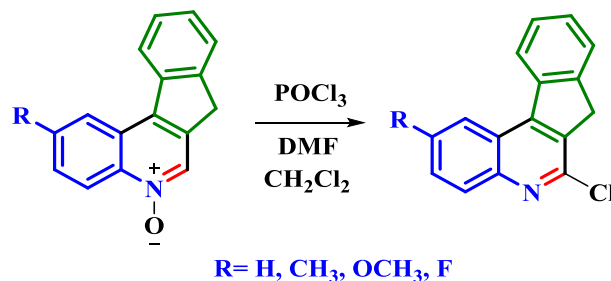
de acuerdo con la metodología general a partir de 1.0 g (4.2 mmoles) de la 2-fluoro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **4d** y 2.9 g (12.6 mmoles) de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA, 77%). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido rojo con rendimiento del 79%. p.f.150 °C. **IR (ATR):** 2984, 1601, 1224, 745 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3.92 (s, 2H, **7-H**), 7.40 – 7.50 (m, 3H, **10-H**, **3-H**, **9-H**), 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, **8-H**), 8.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, **11-H**), 8.07 (dd, *J* = 9.6, 2.1 Hz, 1H, **1-H**), 8.60 (s, 1H, **6-H**), 8.81 (dd, *J* = 9.8, 5.5 Hz, 1H, **4-H**). **¹³C RMN** (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 162.09 (d, *J* = 248.93 Hz, **2-C**), 150,32 (d, *J* = 6.2 Hz, **4a-C**), 144.10 (**11b-C**), 139.17 (**11a-C**), 137.61 (**7a-C**), 134,89 (**6a-C**), 132.63 (**6-C**), 127.93 (**9-C**), 127.72 (**10-C**), 126.29 (d, *J* = 9.8 Hz, **11c-C**), 125.26 (**8-C**), 123.76 (d, *J* = 9.3 Hz, **4-C**), 122.53 (**11-C**), 119.02 (d, *J* = 23.9 Hz, **3-C**), 108.33 (d, *J* = 22.9 Hz, **1-C**), 35.96 (**7-C**). **ESI EM IT** (*m/z*): 252.1 [M+H]⁺, 274.1 [M+Na]⁺, 503.1 [2M+H]⁺, 525.13 [2M+Na]⁺.

5.6 OBTENCIÓN DE LAS NUEVAS 6-CLORO-7H-INDENO[2,1-c]QUINOLINAS **7a-d** TRAVÉS DE UNA REACCIÓN DE CLORACIÓN REGIOSELECTIVA

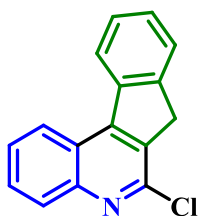
Metodología general

En un balón de fondo redondo de 25 mL se adicionaron 20 mmoles de cada uno de los correspondientes *N*-óxidos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **6a-d** disueltos en diclorometano y se procedió a enfriar durante 10 minutos a 0 °C por medio de un baño de hielo. Pasado este tiempo, se adicionaron 120 mmoles de POCl₃. Transcurridos dos minutos se adicionó gota a gota 30 mmoles de DMF en una atmósfera de argón. Se realizó un monitoreo al avance de la reacción por medio de cromatografía en capa delgada para verificar la obtención del producto, determinando así el final de la reacción entre 8-12 horas⁶³. Una vez comprobada la ausencia del precursor, se neutralizó la reacción utilizando una solución de KOH y luego se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). La fase orgánica se recogió en un erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), y el solvente fue retirado a presión reducida. El crudo de extracción fue purificado por medio de cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo (20:1), para la obtención de las 6-Cloro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas con alta pureza (Esquema 26).

Esquema 26. Síntesis de las 6-cloro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas.



⁶³ WANG, D.; JIA, H.; WANG, W.; WANG, Z. Op. Cit,

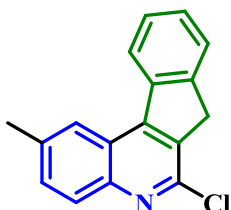


Fórmula Química: C₁₆H₁₀ClN

Peso Molecular: 251,71 g/mol

5.6.1 6-Cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (**7a**).

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 1.0 g (4.6 mmol) del *N*-óxido de la 7H-indeno[2,1-c]quinolina **4a**, y 10 mL de diclorometano. Se adicionaron 2.58 mL de POCl₃ (27.6 mmol) y 0.53 mL de dimetilformamida (6.9 mmol) en una atmósfera de argón. Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 73 %. p.f. 118 °C. **IR (ATR):** 3059, 2915, 1605, 1256, 1047, 757, 712 cm⁻¹. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3.93 (s, 2H, **7-H**), 7.48–7.52 (m, 2H, **9-H** y **10-H**), 7.60–7.68 (m, 2H, **3-H** y **8-H**), 7.70–7.76 (m, 1H, **2-H**), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, **1-H**), 8.25–8.29 (m, 1H, **11-H**), 8.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **1-H**). **¹³C RMN** (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 148.13 (**6-C**), 147.82 (**4a-C**), 147.22 (**11a-C**), 144.44 (**7a-C**), 140.23 (**11b-C**), 134.60 (**6a-C**), 129.53 (**1-C**), 129.39 (**2-C**), 128.80 (**9-C**), 127.46 (**10-C**), 127.05 (**8-C**), 125.36 (**3-C**), 124.30 (**11-C**), 123.88 (**11c-C**), 123.57 (**4-C**), 36.64 (**7-C**). **CG-EM (EI-70 eV)** (t_R = 13.158 min), (*m/z*, %): 251.1 (*M*⁺, 100), 216.1 (φ₁, 90), 187.0 (φ₂, 18).



Fórmula Química: C₁₇H₁₂ClN

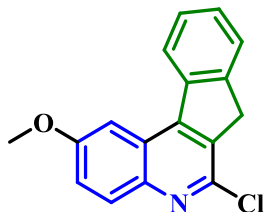
Peso Molecular: 265,74 g/mol

5.6.2 6-Cloro-2-metil-7H-indeno[2,1-c]quinolina (**7b**).

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 1.0 g (4.3 mmol) de la 2-metil-7H-indeno[2,1-c]quinolina **4b** y 10 mL de diclorometano. Se adicionaron 2.42 mL de POCl₃ (25.9 mmol) y 0.50 mL de dimetilformamida (6.4 mmol) en una atmósfera de argón. Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 70 %. p.f. 135 °C. **IR (ATR):** 3018, 2912, 1548, 1504, 1261, 1025, 749, 709 cm⁻¹. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.59 (s, 3H, **CH₃**), 3.82 (s, 2H, **7-H**), 7.45–7.49 (m, 2H, **9-H** y **10-H**), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **3-H**), 7.61 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, **8-H**), 7.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **4-H**), 8.16 (s, 1H, **1-H**), 8.21–8.17 (m, 1H, **11-H**). **¹³C RMN** (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 146.79 (**6-C**), 146.53 (**4a-C**), 146.36 (**11a-C**), 144.29 (**7a-C**),

140.23 (**11b-C**), 136.94 (**2-C**), 134.40 (**6a-C**), 131.44 (**3-C**), 129.07 (**4-C**), 128.57 (**9-C**), 127.34 (**10-C**), 125.28 (**8-C**), 124.22 (**11-C**), 123.79 (**11c-C**), 122.53 (**1-C**), 36.66 (**7-C**), 22.09 (**-CH₃**). **CG-EM (EI-70 eV)** ($t_R = 13.043$ min), (m/z , %): 265.1 (M^+ , 100), 230.1 (φ_1 , 65), 202.1 (φ_2 , 18).

5.6.3 6-Cloro-2-metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina (**7c**). Compuesto preparado de

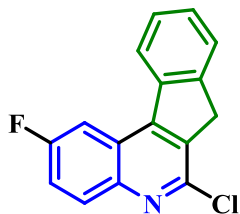


Fórmula Química: C₁₇H₁₂ClNO

Peso Molecular: 281,74 g/mol

acuerdo con la metodología general a partir de 1.0 g (4.0 mmol) de la 2-metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina **4c** y 10 mL de diclorometano. Se adicionaron 2.26 mL de POCl₃ (24.3 mmol) y 0.47 mL de dimetilformamida (6.0 mmol) en una atmósfera de argón. Después de cromatografía en columna el

compuesto se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 65 %. p.f. 153 °C. **IR (ATR):** 2994, 2934, 1622, 1556, 1224, 1024, 751, 712 cm⁻¹. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3.80 (s, 2H, **7-H**), 3.98 (s, 3H, **-OCH₃**), 7.34 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H, **3-H**), 7.45 – 7.49 (m, 2H, **9-H** y **10-H**), 7.58 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, **1-H**), 7.63–7.59 (m, 1H, **8-H**), 7.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, **4-H**), 8.01–8.05 (m, 1H, **11-H**). **¹³C RMN** (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 158.13 (**2-C**), 145.81 (**6-C**), 145.03 (**4a-C**), 144.25 (**11a-C**), 143.90 (**7a-C**), 140.26 (**11b-C**), 134.72 (**6a-C**), 130.64 (**4-C**), 128.57 (**9-C**), 127.26 (**10-C**), 125.27 (**8-C**), 124.59 (**11c-C**), 123.71 (**11-C**), 121.19 (**3-C**), 102.14 (**1-C**), 55.60 (**OCH₃**), 36.64 (**7-C**). **CG-EM (EI-70 eV)** ($t_R = 6.741$ min), (m/z , %): 281.3 (M^+ , 100), 244.2 (φ_1 , 56), 215.2 (φ_2 , 67).



Fórmula Química: C₁₆H₉ClFN

Peso Molecular: 269,70 g/mol

5.6.4 6-Cloro-2-flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina **7d**

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 1.0 g (4.3 mmol) de la 2-flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina **4d** y 10 mL de diclorometano. Se adicionaron 2.38 mL de POCl₃ (25.5 mmol) y 0.49 mL de dimetilformamida (6.4 mmol) en una atmósfera

de argón. Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un

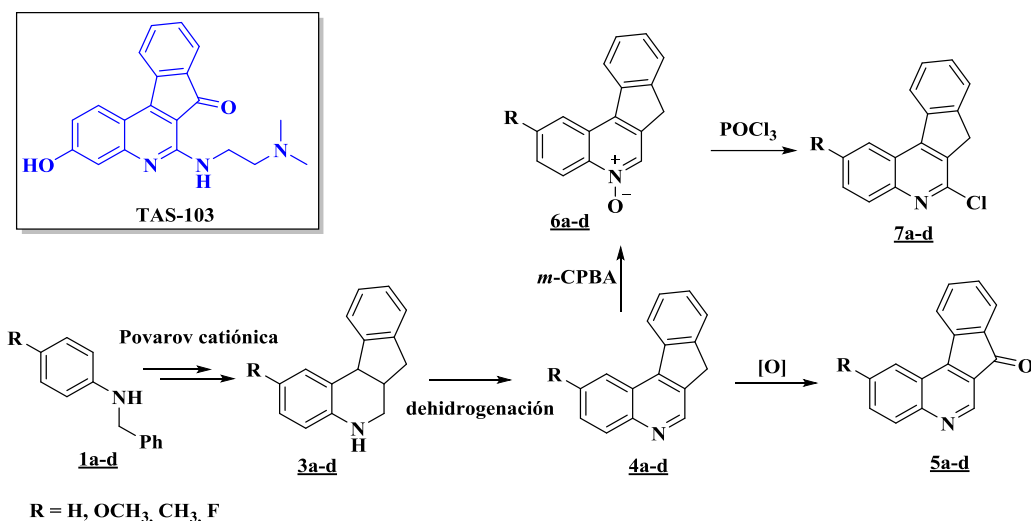
sólido amarillo con un rendimiento del 84 %. p.f. 178 °C. **IR (ATR)**: 2919, 2850, 1625, 1606, 1232, 1026, 745, 707 cm^{-1} . **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 3.90 (s, 2H, **7-H**), 7.47 (dd, $J = 9.2, 2.2$ Hz, 1H, **3-H**), 7.45 – 7.55 (m, 2H, **9-H** y **10-H**), 7.63–7.69 (m, 1H, **8-H**), 8.04 (dd, $J = 9.4, 2.2$ Hz, 1H, **1-H**), 8.07 (dd, $J = 9.2, 5.6$ Hz, 1H, **4-H**), 8.09–8.15 (m, 1H, **11-H**). **$^{13}\text{C RMN}$** (100 MHz CDCl_3), δ (ppm): 160.82 (d, $J = 252.1$ Hz, **2-C**), 147.22 (**6-C**), 146.74 (**4a-C**), 145.01 (**11a-C**), 144.06 (**7a-C**), 139.64 (**11b-C**), 135.32 (**6a-C**), 131.78 (d, $J = 9.4$ Hz, **4-C**), 128.99 (**10-C**), 127.66 (**9-C**), 125.34 (**8-C**), 124.11 (d, $J = 9.9$ Hz, **11c-C**), 123.81 (**11-C**), 119.41 (d, $J = 26.6$ Hz, **3-C**), 107.53 (d, $J = 24.8$ Hz, **1-C**), 36.64 (**7-C**). **CG-EM (EI-70 eV)** ($t_R = 6.625$ min), (m/z , %): 269.0 (M^+ , 90), 234.1 (φ_1 , 100), 203.0 (φ_2 , 17).

6. ANALISIS DE RESULTADOS

Como se ha enfatizado a lo largo del presente documento, las indenoquinolinas son compuestos heterocíclicos de gran importancia en la síntesis orgánica debido a su versátil espectro de actividad biológica. Es gracias a esto que en el Grupo de Investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal CODEIM se planteó la síntesis de nuevos análogos estructurales o posibles intermediarios sintéticos del agente antitumoral TAS-103.

Dicho proyecto se compuso de cuatro etapas: la primera de ellas consistió en la síntesis de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas precursoras **4a-d** a través de la metodología reportada por el CODEIM y descrita anteriormente. En las cuatro etapas siguientes se llevó a cabo la síntesis de los análogos estructurales **5a-d**, **6a-d** y **7a-d** respectivamente mediante transformaciones químicas convencionales como la reacción de oxidación metilénica con KMnO₄, la síntesis de *N*-óxidos vía una reacción de oxidación regioselectiva y la cloración regioselectiva de los respectivos *N*-óxidos intermediarios empleando POCl₃ en atmosfera de argón. En el Esquema (27) se muestra de manera general la metodología llevada a cabo.

Esquema 27. Esquema general de síntesis de nuevos derivados 7H-indeno[2,1-c]quinolínicos.



6.1 SÍNTESIS DE LAS 7H-INDENO[2,1-c]QUINOLINAS 4a-d PRECURSORAS A TRAVÉS DE LA REACCIÓN DE POVAROV EN SU VERSIÓN CATIÓNICA.

Para llevar a cabo la síntesis de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas 4a-d se siguió la metodología implementada en el CODEIM⁶⁴⁴ que incluye inicialmente una reacción de Povarov catiónica de tres componentes entre *N*-bencilanilinas preformadas 1a-d, formaldehído e indeno. Acto seguido se realiza una desbencilación catalítica de las *N*-bencilindeno[2,1-c]tetrahydroquinolinas 2a-d mediada por paladio soportado sobre carbón activado (Pd/C) bajo una atmósfera de H₂. Finalmente, una reacción de aromatización oxidativa libre de disolvente empleando azufre elemental a altas temperaturas por aproximadamente 10 minutos permitió obtener las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas 4a-d de interés (Esquema 28). Estos compuestos se obtuvieron como sólidos rojos con rendimientos moderados. En la (Tabla 1) se presentan valores de rendimientos de reacción y algunas propiedades fisicoquímicas de los compuestos sintetizados.

⁶⁴ BERNAL, C. C. Op. Cit.

Esquema 28. Ruta de síntesis para acceder a las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas precursoras **4a-d**.

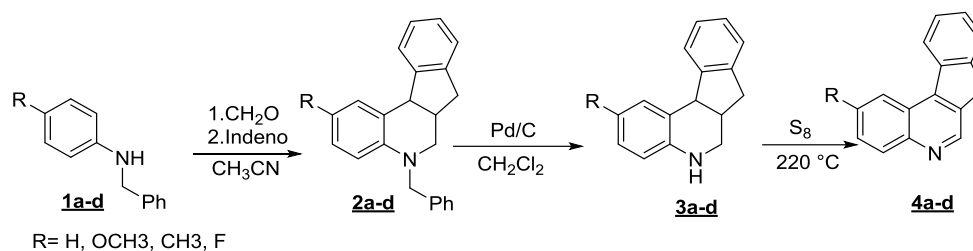


Tabla 1. Parámetros fisicoquímicos de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas precursoras **4a-d**.

Compuesto	R	Estado Físico	P.f. (°C)	Rendimiento % ^a
4a	H	Sólido rojo	180-181	55
4b	CH ₃	Sólido rojo	>270	52
4c	OCH ₃	Sólido rojo	>270	50
4d	F	Sólido rojo	190-191	55

^a Rendimiento después de purificación en cromatografía en columna.

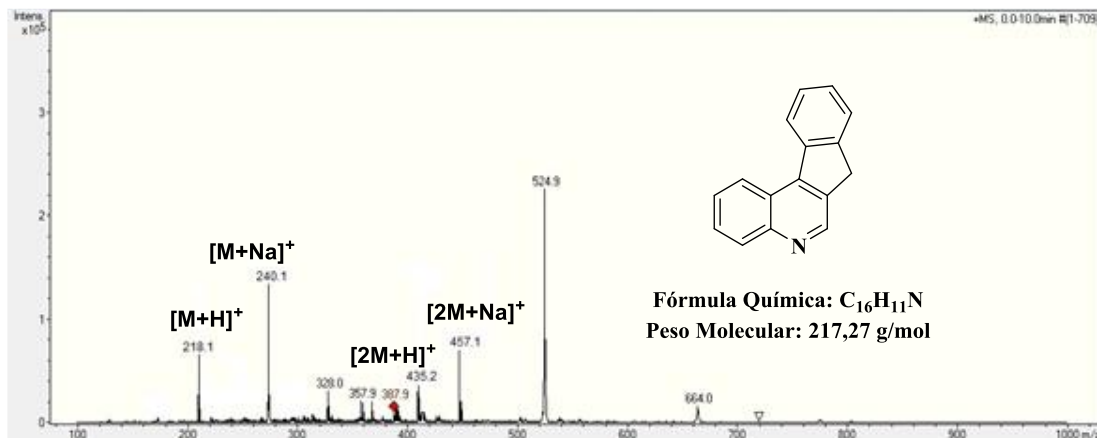
Teniendo en cuenta que las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas son compuestos previamente reportados en trabajos realizados en el grupo de investigación sólo se realizó caracterización por espectrometría de masas con ionización por electroespray y trampa iónica (ESI-MS-IT) en modo positivo con el fin de confirmar que la masa nominal correspondiera al peso molecular del producto esperado y además poder observar los posibles aductos moleculares formados por el compuesto sintetizado. En la Tabla 2 se encuentran resumidos los datos de relación *m/z* de los aductos formados por las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas **4a-d**.

Tabla 2. Señales correspondientes a la relación m/z de los aductos moleculares de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas **4a-d**.

Compuesto	R	$[M+H]^+$	$[M+Na]^+$	$[2M+H]^+$	$[2M+Na]^+$
4a	H	218.1	240.1	435.2	457.1
4b	CH ₃	232.1	254.3	463.2	485.1
4c	OCH ₃	248.1	270.1	495.2	517.6
4d	F	236.1	258.1	471.1	493.1

En la (Figura 11) se muestra el espectro de masas en *full scan* del compuesto 7H-indeno[2,1-c]quinolina **4a** como ejemplo en donde se puede observar un pico de intensidad media con una relación m/z de 218.1 umas, señal que corresponde al aducto del ion molecular más un protón $[M+H]^+$. Avanzando un poco por la reconstrucción de corriente iónica total se encuentra un segundo pico de mayor intensidad en 240.1 umas correspondiente al aducto formado por el ion molecular y un átomo de sodio $[M+Na]^+$. Finalmente se pueden observar dos señales adicionales en 435.2 y 457.1 umas correspondientes a los aductos formados por dos veces el ion molecular más un protón $[2M+H]^+$ y dos veces el ion molecular más un átomo de sodio $[2M+Na]^+$ respectivamente.

Figura 11. Espectro de masas (**ESI-MS-IT**) del compuesto precursor 7H-indeno[2,1-c]quinolina **4a**.



6.2 SÍNTESIS DE DERIVADOS 7H-INDENO[2,1-c]QUINOLIN-7-ONAS **5a-d** VÍA REACCIÓN OXIDACIÓN BENCÍLICA.

Una vez sintetizadas y purificadas las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas **4a-d** precursoras se procedió con la síntesis de las 7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-onas **5a-d**. Dicha síntesis se llevó a cabo vía una reacción de oxidación bencílica (Esquema 29) de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas **4a-d** bajo diferentes condiciones oxidantes en donde se toma la 2-flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina como molécula para estudio de las diferentes condiciones de oxidación (Tabla 3).

Esquema 29. Síntesis de las 7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-onas **5a-d**.

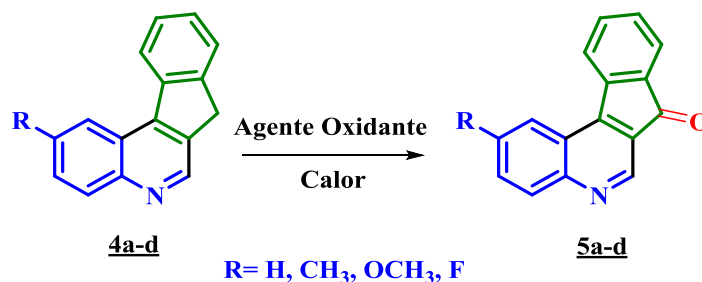


Tabla 3. Oxidación bencílica de las 7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-onas **5a-d** utilizando diferentes agentes oxidantes.

	Agente oxidante	Solvente	Base	Temp., °C	Rend., % ^a
1	MnO ₂	Diclorometano	K ₂ CO ₃	t.a	N. R
2	KMnO ₄	Acetona	Na ₂ CO ₃	56	58
3	TBHP-Pd/C	Diclorometano	Cs ₂ CO ₃	0	N. R

^a Rendimiento después de purificación en cromatografía en columna.

Con el fin de encontrar las mejores condiciones de reacción para llevar a cabo la oxidación bencílica de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas **4a-d** se hicieron tres pruebas con diferentes agentes oxidantes entre los cuales se encuentra el dióxido de manganeso (MnO₂). Después de 8 horas de reacción a temperatura ambiente no se

observó la aparición de un nuevo producto por medio del control realizado por cromatografía de capa delgada. A continuación, se trabajó con permanganato de potasio (KMnO₄) disuelto en acetona. La reacción se llevó a cabo a 56 °C y transcurrida una hora se observó la aparición de dos nuevos productos y la desaparición del precursor, sin embargo, el producto deseado se obtuvo con un rendimiento del 58 %, razón por la cual se realizó un nuevo experimento con un agente oxidante menos agresivo como el *tert*-butilhidroperóxido (TBHP) con diclorometano como solvente a 0 °C. Después de seis horas de reacción no se observó conversión alguna del precursor. El experimento se continuó a temperatura ambiente por seis (6) horas sin obtener resultados. Teniendo en cuenta que el estudio realizado con KMnO₄ fue el único que permitió acceder al producto deseado se eligió este como agente oxidante para llevar a cabo la oxidación bencílica de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-d** precursoras.

Al seleccionar las mejores condiciones oxidantes, las cuales fueron permanganato de potasio (KMnO₄) en presencia de carbonato de sodio (Na₂CO₃) y empleando acetona como disolvente (Esquema 29) se procedió a realizar las oxidaciones de las indenoquinolinas restantes. Luego de la respectiva purificación por cromatografía en columna fueron obtenidas las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-onas **5a-d** deseadas como sólidos de color amarillo y naranja con rendimientos moderados (52-60 %) (Tabla 3).

Tabla 4. Algunos parámetros fisicoquímicos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-onas precursoras **5a-d**.

Compuesto	R	Estado Físico	P.f. (°C)	Rend., %^a
5a	H	Sólido amarillo	147	52
5b	CH ₃	Sólido amarillo	166	57
5c	OCH ₃	Sólido naranja	210	60

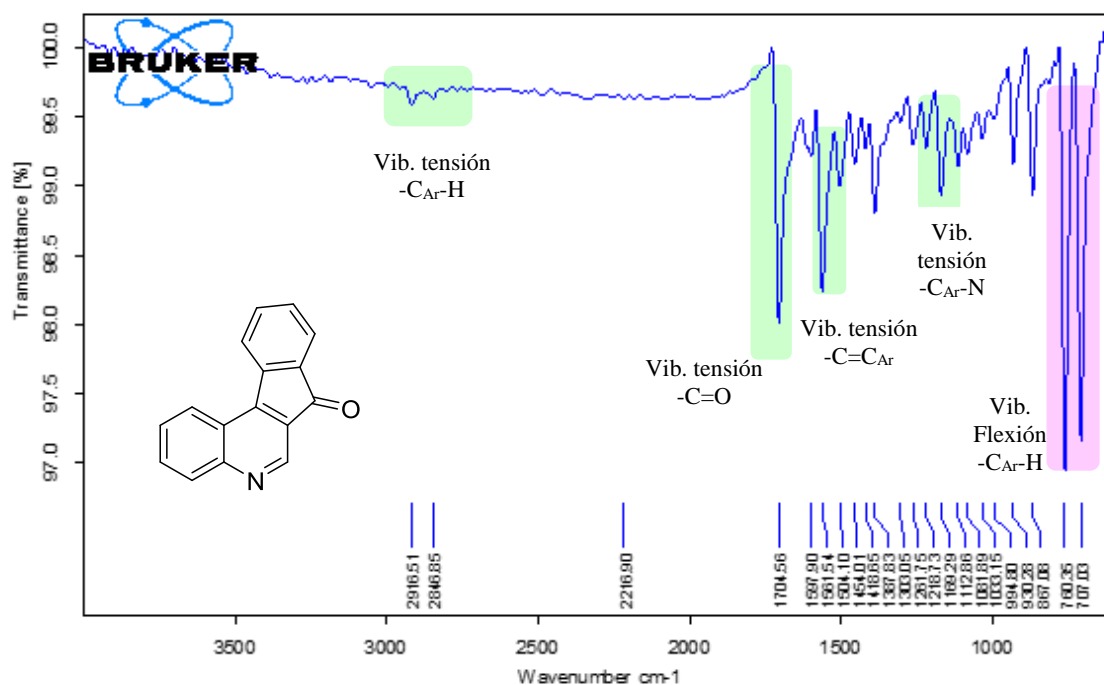
Compuesto	R	Estado Físico	P.f. (°C)	Rend., % ^a
5d	F	Sólido amarillo	235	58

^a Rendimiento después de purificación en cromatografía en columna.

La completa caracterización estructural de *7H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-onas **5a-d**, se realizó a través del uso de las técnicas instrumentales como el IR, como prueba diagnóstica de la formación del compuesto, seguido del análisis de (ESI-MS-IT), de los productos previamente purificados. La confirmación inequívoca de la estructura se llevó a cabo mediante experimentos de RMN mono- (¹H-RMN, ¹³C-RMN, DEPT-135) y bidimensionales (¹H,¹H-COSY, y ¹H,¹³C-HSQC). Para demostrar la completa elucidación estructural de los compuestos sintetizados, se tomó el derivado *7H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-ona **5a** como ejemplo para la elucidación estructural y su discusión.

En el espectro infrarrojo IR de la *7H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-ona **5a** (Figura 12) se pueden observar bandas de absorción características de los grupos funcionales presentes en la molécula. En primera instancia se observa la aparición de una banda de absorción en 1704 cm⁻¹ correspondiente a la vibración de tensión del enlace -C=O que evidencia claramente que la síntesis permitió la obtención del producto esperado y este grupo funcional ahora está presente en la estructura. Adicionalmente se observan las señales características del núcleo quinolínic, una banda de absorción en 2916 y 2846 cm⁻¹ correspondiente a la vibración de tensión del enlace -C-H del sistema aromático, una banda de absorción en 1561 y 1504 cm⁻¹ debida a la vibración de tensión entre los enlaces conjugados -C=C. Por último, se observa también una señal en 1261 cm⁻¹ asociada a la vibración de tensión del enlace -C=N- de la quinolina y unas señales intensas en 760 y 707 cm⁻¹ asociadas a la vibración de flexión fuera del plano de los enlaces -C-H aromáticos de la molécula.

Figura 12. Espectro de infrarrojo de la 7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona **5a**



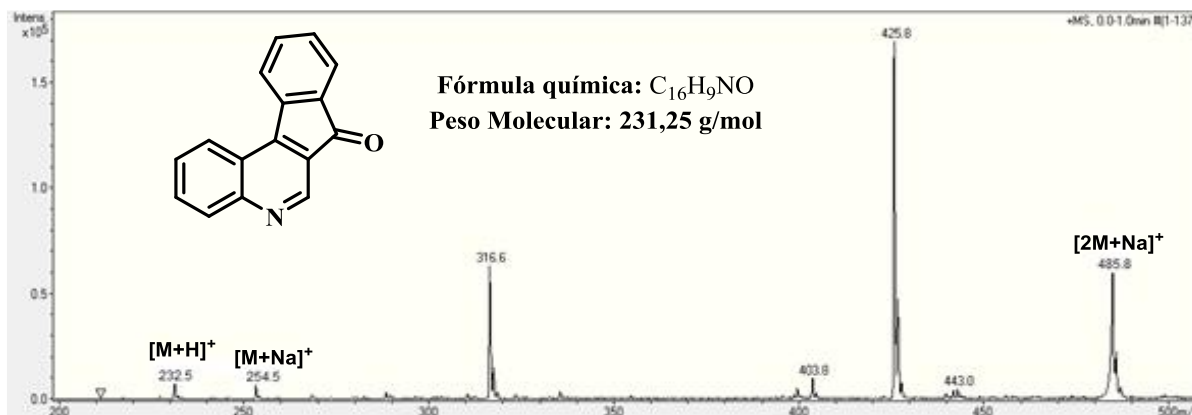
Continuando con la caracterización por medio de espectrometría de masas con ionización por electroespray y trampa iónica (ESI-MS-IT) la masa nominal de las 7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-onas **5a-d** fue obtenida operando en modo positivo. En la (Tabla 5) se observa la relación masa carga (m/z) de los aductos moleculares característicos formados.

Tabla 5. Señales correspondientes a la relación m/z de los aductos moleculares de las 7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-onas **5a-d**.

Compuesto	R	[M+H] ⁺	[2M+H] ⁺	[M+Na] ⁺	[2M+Na] ⁺
5a	H	232.5	463.4	254.5	485.8
5b	CH ₃	246.2	491.4	268.3	513.5
5c	OCH ₃	262.2	523.4	384.2	545.4
5d	F	250.2	499.4	272.2	521.4

En la (Figura 13) se muestra el espectro de masas en *full scan* del compuesto 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-ona **5a** en donde se puede observar un pico de baja intensidad con una relación *m/z* de 232.5 umas que corresponde al aducto del ion molecular más un protón $[M+H]^+$. Avanzando un poco por la reconstrucción de corriente iónica total se encuentra un segundo pico de mayor intensidad en 254.5 umas correspondiente a un aducto formado por el ion molecular y un átomo de sodio $[M+Na]^+$. Y por último hacia la parte derecha del espectro se observa una última señal en 485.8 umas asociada al aducto formado por dos veces el ion molecular más un átomo de sodio $[2M+Na]^+$.

Figura 13. Espectro de masas (ESI-MS-IT) de la 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-ona **5a**.

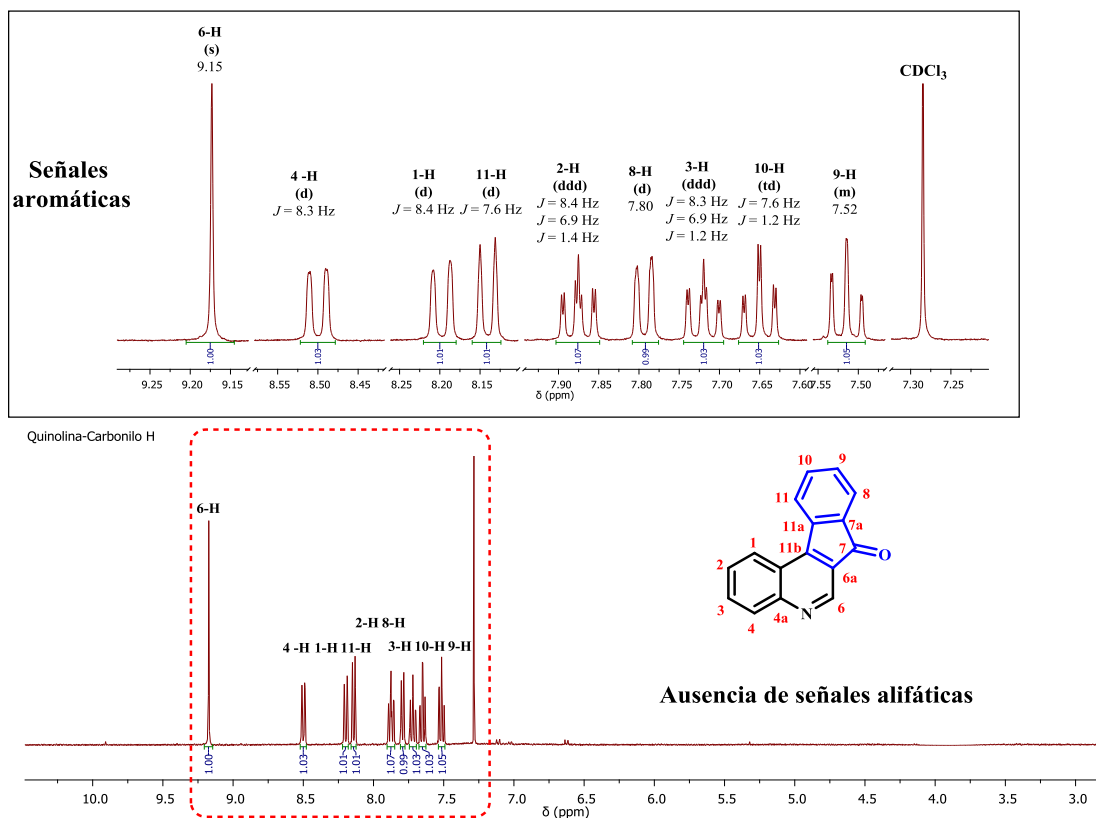


Finalmente, la estructura de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-onas **5a-d** fue corroborada por medio del análisis por espectroscopía de resonancia magnética nuclear a través de experimentos unidimensionales (¹H-RMN, ¹³C-RMN) y bidimensionales de correlación mononuclear ¹H-¹H COSY y heteronuclear ¹H-¹³C HSQC.

En la Figura 14 se presenta el espectro de ¹H-RMN de la 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-ona **5a** en donde se pueden observar claramente nueve grupos de (9) señales entre 7.4 y 9.3 ppm, adjudicados a los 9 protones pertenecientes a la estructura molecular. Adicionalmente, la ausencia de señales alifáticas en campo alto

correspondiente a los protones metilénicos de la posición C-7 indica la funcionalización en dicha posición. También haciendo una ampliación hacia campos bajos se observa un singlete en 9.17 ppm que corresponde al protón 6-H de la molécula. Hacia campo alto se puede ver la señal correspondiente al protón 4-H en 8.50 ppm como un doblete con $J = 8.3$ Hz que indica el respectivo acoplamiento con el protón 3-H. Luego se puede observar la señal correspondiente al protón 1-H en 8.20 ppm, como un doblete con $J = 8.4$ Hz indicando el acoplamiento con el protón 2-H. Se observan además dos señales correspondientes a los protones 2-H y 3-H en 7.88 y 7.72 ppm respectivamente, en ambos casos con multiplicidad de doblete desdoblado (ddd) y constantes de acoplamiento $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz. Por último, se pueden apreciar las señales pertenecientes a los protones de anillo aromático del indeno. En 8.14 ppm se observa un doblete con $J = 7.6$ Hz la señal asociada al protón 11-H. En 7.79 ppm se aprecia el doblete con $J = 7.3$ Hz asociado al protón 8-H, mientras que a 7,56 ppm se encuentra la señal asociada al protón 10-H como un triplete de dobletes (td) con constantes de acoplamiento $J = 7.6, 1.2$ Hz y por último se aprecia un multiplete que corresponde al protón 9-H a 7.51 ppm.

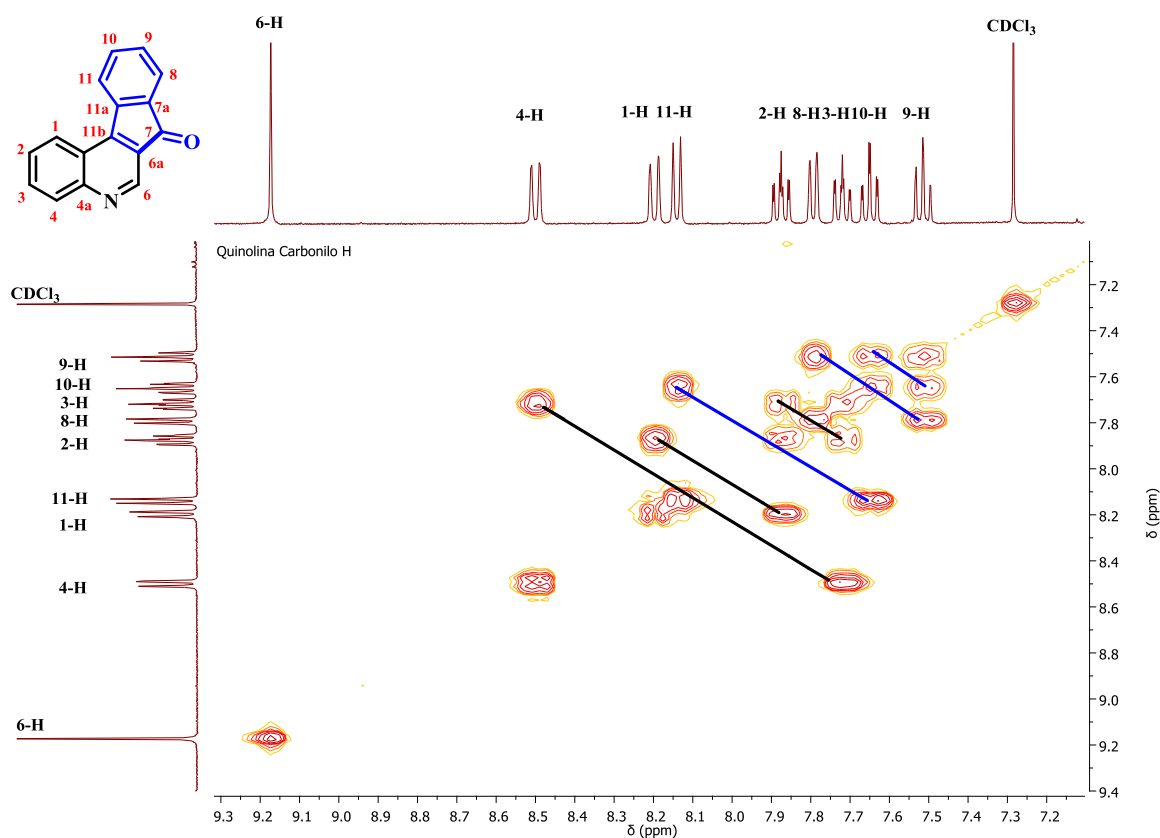
Figura 14. Espectro de ^1H -RMN de la 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-ona **5a**.



El espectro ^1H - ^1H -COSY del compuesto 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-ona **5a** (Figura 15) permitió corroborar a través de las correlaciones, que se observan los respectivos acoplamientos y los valores de las respectivas constantes, previamente asignadas a partir del espectro de ^1H -RMN. A primera vista se observa una señal en 9.15 ppm asociada al protón 6-H que no presenta correlación ya que no tiene protones vecinales que provoquen algún tipo de acoplamiento con este. Se puede observar con certeza las correlaciones correspondientes a los protones 4-H y 3-H, la correlación del protón 1-H con el protón 2-H y el acoplamiento entre el protón 2-H con el protón 3-H, y que son resaltadas en la respectiva figura como líneas negras fuera de la diagonal del espectro. Por último, se observan las correlaciones correspondientes de los protones 11-H con el protón 10-H, la correlación del protón 8-H con el protón 9-H y el respectivo acoplamiento del protón 10-H con el protón 9-

H, como líneas azules fuera de la diagonal del espectro, confirmando de esta manera la asignación de los protones de la 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-ona **5a**.

Figura 15. Espectro de ^1H - ^1H COSY de la 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-ona **5a**.

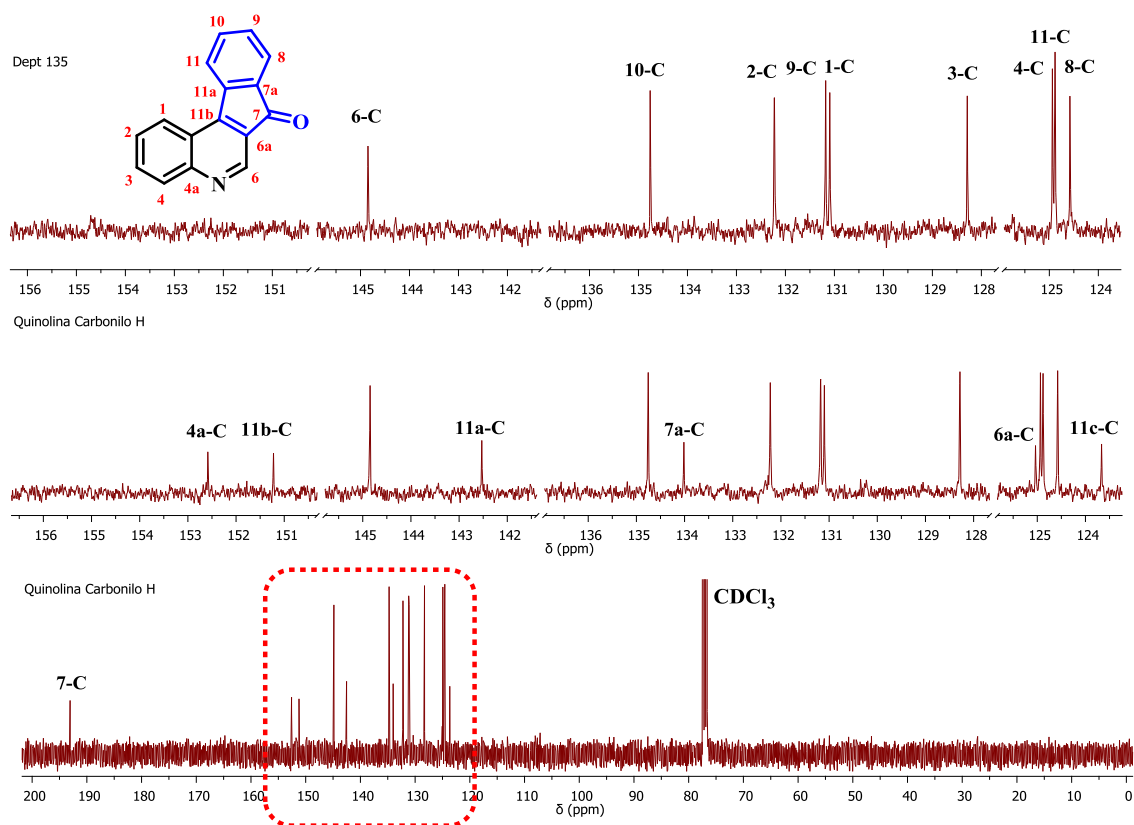


Con el fin de realizar la correcta asignación de los carbonos presentes en la estructura de la 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-ona **5a** se llevó a cabo el experimento unidimensional de ^{13}C -RMN y el experimento bidimensional de correlación heteronuclear HSQC.

En el espectro de ^{13}C de la molécula 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-ona **5a** (Figura 16), se puede evidenciar a primera vista que el número de señales coincide con los dieciséis (16) carbonos presentes en la estructura. Hacia campo altos se evidencia una ausencia de señales indicando la no existencia de carbonos alifáticos tipo

metílicos (CH₃) y metilénicos (CH₂) en el compuesto. Sin embargo, hacia campos bajos en 193.13 ppm se observa una señal correspondiente al carbono carbonílico de la posición C-7 y brinda una certeza de que la oxidación tuvo lugar. Realizando ahora una ampliación en el espectro de ¹³C RMN entre 155 y 120 ppm se logran ver los 15 carbonos restantes de la estructura, en donde, con la ayuda del experimento DEPT-135 se logra diferenciar entre carbonos metínicos y cuaternarios.

Figura 16. Espectro de ¹³C-RMN de la 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-ona **5a**.

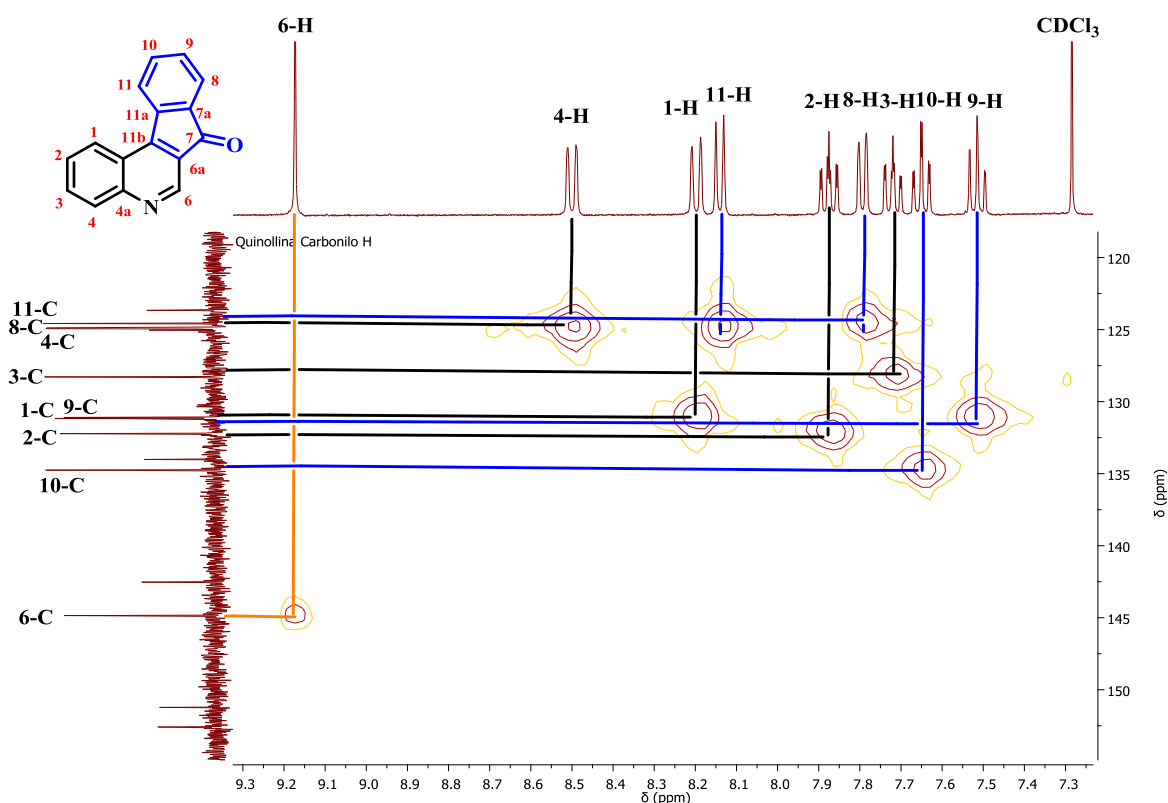


Finalmente, con ayuda del espectro bidimensional de correlación heteronuclear ¹H-¹³C HSQC de la 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-ona **5a** (Figura 17) se realizó la asignación inequívoca de los carbonos con protones geminales. Se logra ver con una línea naranja la correlación correspondiente de ¹H-¹³C de la posición 6. También por medio de las líneas negras se logra observar la correlación entre ¹H-¹³C de las

posiciones C-1, C-2, C-3, C-4 y por medio de las líneas azules se observa las correlaciones adjudicadas a las posiciones C-8, C-9, C-10 y C-11.

Adicionalmente se puede observar el de las correlaciones entre los protones y carbonos permitiendo la correcta elucidación de la estructura del compuesto **5a**.

Figura 17. Espectro $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC de la 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-ona **5a**.



6.3 OBTENCIÓN DE LOS NUEVOS *N*-ÓXIDOS DE 7*H*-INDENO[2,1-*c*]QUINOLINAS **6a-d** A TRAVÉS DE UNA REACCIÓN DE OXIDACIÓN REGIOSELECTIVA

Una vez obtenidas las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas precursoras **4a-d** se procedió a llevar a cabo la siguiente etapa sintética que consistió en la preparación de los *N*-

óxidos de 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **6a-d** a través de una reacción de oxidación sobre el nitrógeno terciario del sistema 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínico, usando como agente oxidante ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) (Esquema 30). Luego de la respectiva purificación por cromatografía en columna fueron obtenidos los *N*-óxidos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **6a-d** como sólidos de color marrón con muy buenos rendimientos (69-95 %) y con puntos de fusión entre 142-150 °C (Tabla 6).

Esquema 30. Síntesis de los *N*-óxidos de 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **6a-d**

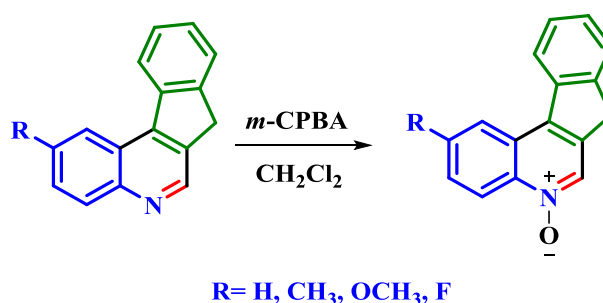


Tabla 6. Parámetros fisicoquímicos de los *N*-óxidos de 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **6a-d**

Compuesto	R	Estado Físico	P.f. (°C)	Rend., % ^a
6^a	H	Sólido marrón	142	95
6^b	CH ₃	Sólido marrón	158	92
6^c	OCH ₃	Sólido marrón	184	69
6^d	F	Sólido marrón	150	79

^a Rendimiento después de purificación en cromatografía en columna.

La obtención de los *N*-óxidos de 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **6a-d** representa un paso clave en este trabajo de investigación ya que actúan como intermediarios que activan la posición C-6 frente a reacciones de sustitución nucleofílica, un ejemplo de esto es la síntesis de las 6-Cloro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **7a-d**. En el sistema 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínico, la posición C-6 deseada para efectuar la halogenación

se encuentra desactivada por la poca reactividad de la molécula similar al anillo de piridina, sin embargo, al transformar esta amina terciaria en un *N*-óxido, la posición se activa ya que el enlace N-O es un enlace dativo en el que el nitrógeno cede su par de electrones libres al oxígeno con el fin de aumentar la densidad de carga negativa sobre este. Posteriormente, la funcionalización de este átomo de oxígeno genera una carga positiva sobre el ciclo favoreciendo la S_NAr en la posición C-6 deseada y en un paso posterior se elimina el oxígeno con el fin de reestablecer la aromaticidad del sistema como se podrá observar en el siguiente aparte de esta investigación.

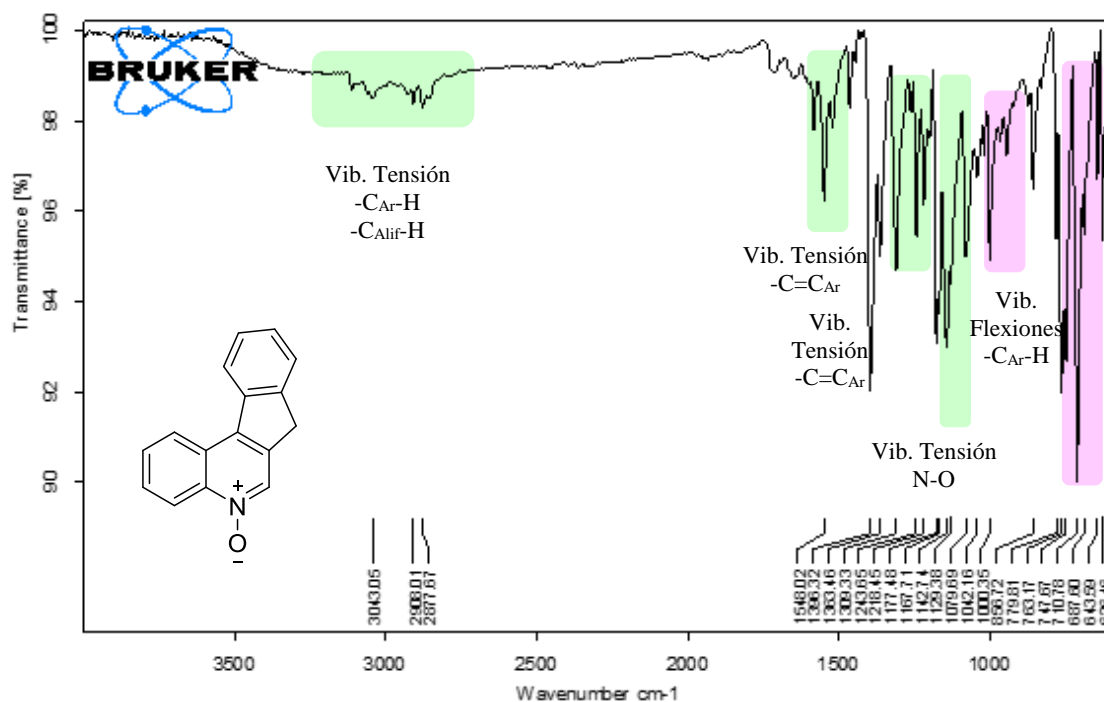
La completa caracterización estructural de los *N*-óxidos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **6a-d**, se realizó a través del uso de las técnicas instrumentales como el IR como prueba diagnóstica de la formación del compuesto, seguido del análisis de (ESI-MS-IT) de los productos previamente purificados. La confirmación inequívoca de la estructura se llevó a cabo mediante experimentos de RMN mono- (¹H-RMN, ¹³C-RMN, DEPT-135) y bidimensionales (¹H,¹H-COSY, y ¹H,¹³C-HSQC). Para demostrar la completa elucidación estructural de los compuestos sintetizados en esta etapa se muestra el derivado *N*-óxido de 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **6a** como ejemplo de elucidación.

En el espectro IR del *N*-óxido de 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **6a** (Figura 18) se pueden observar bandas de absorción características de los grupos funcionales presentes en la molécula.

Inicialmente se observa en 3043 cm⁻¹ una banda de absorción asociada a la vibración de tensión del enlace -C-H de todo el sistema aromático. Junto a ella, una señal en 2908 correspondiente a la tensión del enlace -C-H del metileno en la posición 7 del núcleo 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínico. A menor número de onda, en 1548 cm⁻¹ se puede identificar una banda de absorción provocada por la vibración de tensión del enlace -C=C conjugado presente en toda la molécula. De igual forma

se puede apreciar en 1228 cm^{-1} la banda de absorción de mayor relevancia en esta etapa sintética ya que se asocia a la tensión del enlace -N-O de la función N -óxido. Finalmente se observan en 1000 y 710 cm^{-1} dos señales de absorción asociadas a las vibraciones de flexión en el plano y fuera del plano de todos los enlaces -C-H aromáticos del compuesto **6a**.

Figura 18. Espectro de infrarrojo del N -óxido de $7H$ -indeno[$2,1-c$]quinolina **6a**.



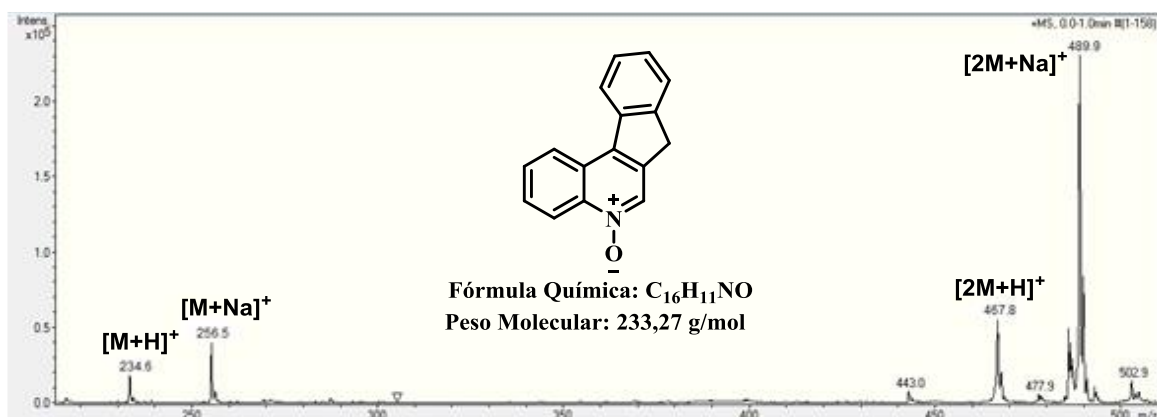
Continuando con la caracterización y con el fin de evaluar la masa nominal de los N -óxidos de $7H$ -indeno[$2,1-c$]quinolinas **6a-d** obtenidos se utilizó la técnica de espectrometría de masas con ionización por electroespray y trampa iónica (ESI-MS-IT) operando en modo positivo. En la (Tabla 7) se observa la relación masa-carga (m/z) correspondiente a los aductos moleculares característicos.

Tabla 7. Señales correspondientes a la relación m/z de los aductos moleculares de los N-óxidos de 7H-indeno[2,1-c]quinolinas **6a-d**

Compuesto	R	[M+H] ⁺	[M+Na] ⁺	[2M+H] ⁺	[2M+Na] ⁺
6a	H	234.6	256.5	467.8	489.9
6b	CH ₃	348.6	270.3	495.9	517.9
6c	OCH ₃	278.6	300.6	555.0	577.1
6d	F	252.5	274.5	503.9	525.9

En la (Figura 19) se muestra el espectro de masas en *full scan* del compuesto N-óxido de la 7H-indeno[2,1-c]quinolina **6a**, en donde se puede observar un pico de baja intensidad con una relación m/z de 234.6 umas que corresponde al aducto del ion molecular más un protón [M+H]⁺. También se observa una segunda señal con mayor intensidad en 256.5 umas asociada al aducto formado por el ion molecular y un átomo de sodio [M+Na]⁺. Finalmente se pueden observar dos señales en 467.8 y 489.9 umas que corresponden a los aductos formados por dos veces el ion molecular más un protón [2M+H]⁺ y dos veces el ion molecular más un átomo de sodio [2M+Na]⁺ respectivamente.

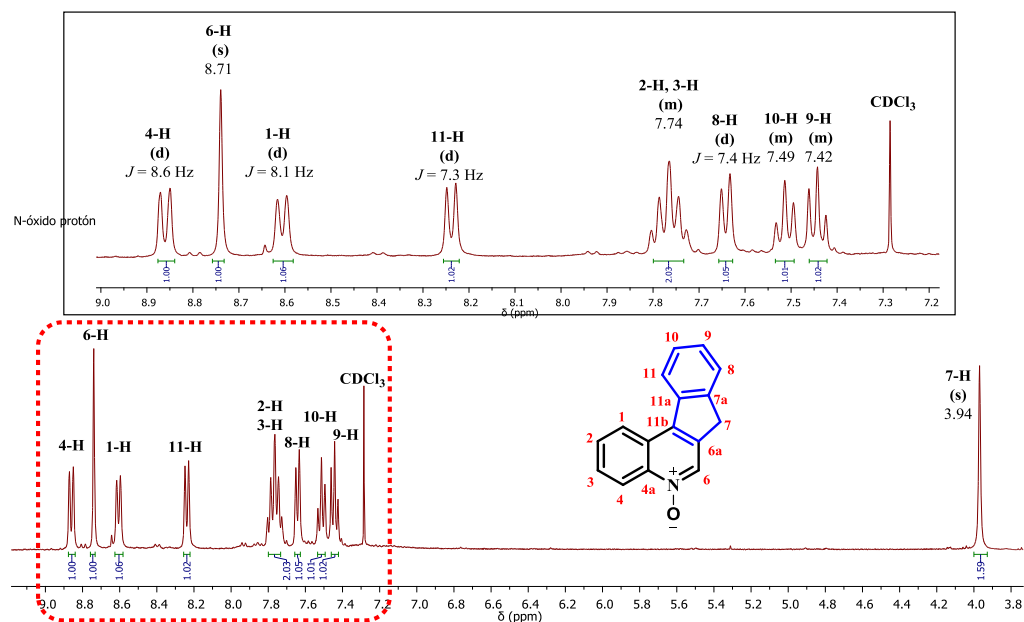
Figura 19. Espectro de masas (ESI-MS-IT) del N-óxido de 7H-indeno[2,1-c]quinolina **6a**



Finalmente, la estructura de los *N*-óxidos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **6a-d** fue corroborada por medio del análisis por espectroscopía de resonancia magnética nuclear a través de experimentos unidimensionales (^1H -RMN, ^{13}C -RMN Y DEPT 135) y bidimensionales de correlación mononuclear ^1H - ^1H COSY y heteronuclear ^1H - ^{13}C HSQC.

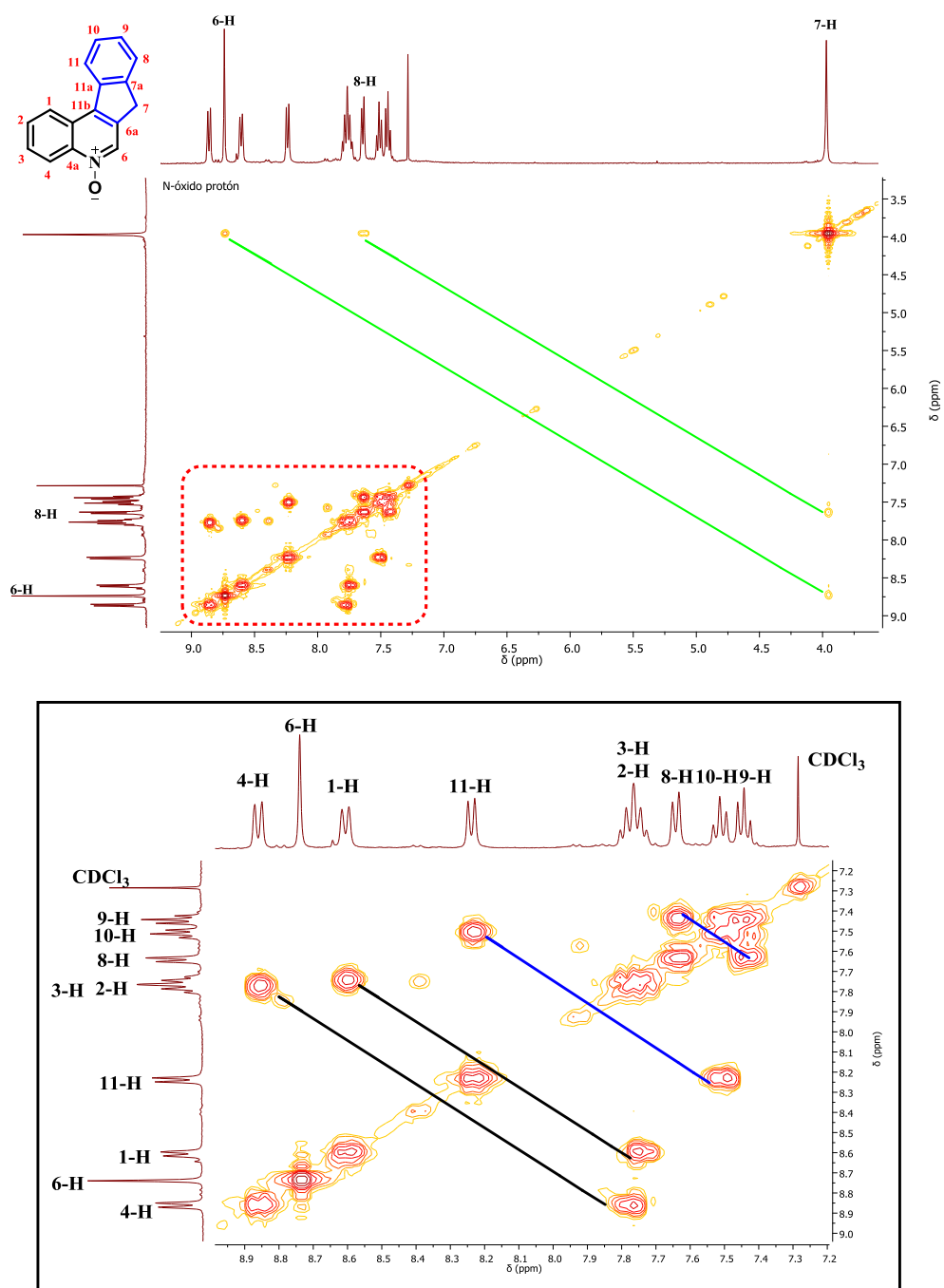
En el espectro de ^1H -RMN del *N*-óxido de la 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **6a** (Figura 20) se pueden observar claramente los diferentes grupos de señales asociados a los once (11) protones presentes en la molécula. Hacia campos altos del espectro, a 3.94 ppm, se logra evidenciar un singlete correspondiente a los protones metilénicos de la posición C-7. Ahora realizando una ampliación en la región del espectro comprendida entre 7.3 y 9.0 ppm se observan las señales de los nueve (9) protones aromáticos de la estructura en donde el desplazamiento químico del protón de la posición C-6 (8.74 ppm) es desplazado, sin superar el rango de los 9 ppm como fue en el casos de todos sus precursores, lo cual se debe al efecto causado por el nuevo átomo de oxígeno presente en la estructura. También se observa la conservación de las señales de los protones aromáticos del anillo quinolínic (4-H, 1-H, 2-H y 3-H) y las del anillo de indeno (11-H, 8-H, 10-H y 9-H).

Figura 20. Espectro de ^1H -RMN del N-óxido de 7H-indeno[2,1-c]quinolina **6a**.



El espectro ^1H - ^1H -COSY del N-óxido de 7H-indeno[2,1-c]quinolina **6a** (Figura 21) permitió avanzar en la asignación de los protones de la molécula por medio de las correlaciones que brinda este experimento ya que la información del espectro de ^1H -RMN no es suficiente y no se pudo determinar la totalidad de las constantes de acoplamiento. Se logra ver que por medio de la conjugación del sistema se presenta una correlación de los protones de la posición C-7 con el protón de la posición C-8 y también se observa la correlación de los protones 7-H con el protón de la posición C-6, en el espectro estas correlaciones se muestran con una línea de color verde. Adicionalmente, se muestran las correlaciones entre los protones 4-H con 3-H y la correlación de los protones 1-H con 2-H asignados, esta vez resaltados con una línea negra. Por último, por medio de líneas azules se pueden ver las correlaciones entre los protones 11-H con 10-H y los protones 8-H con 9-H, para que de esta manera se complete correctamente la asignación de todos los protones de la estructura.

Figura 21. Espectro de ^1H - ^1H COSY y ampliación del N-óxido de 7H-indeno[2,1-c]quinolina **6a**.

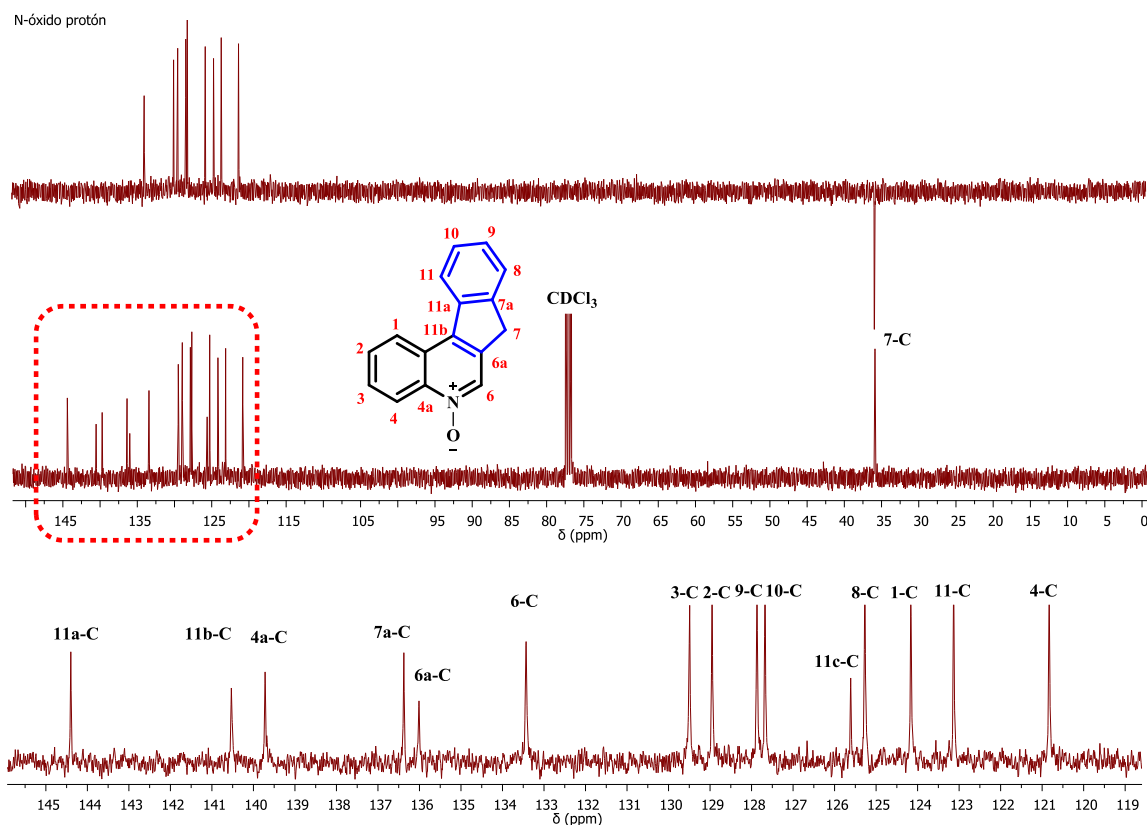


Con el fin de realizar la correcta asignación de los carbonos presentes en la estructura del N-óxido de 7H-indeno[2,1-c]quinolina **6a** se llevaron a cabo los

experimentos unidimensionales de ^{13}C -RMN y DEPT 135. Adicionalmente se realizó el experimento bidimensional de correlación heteronuclear HSQC.

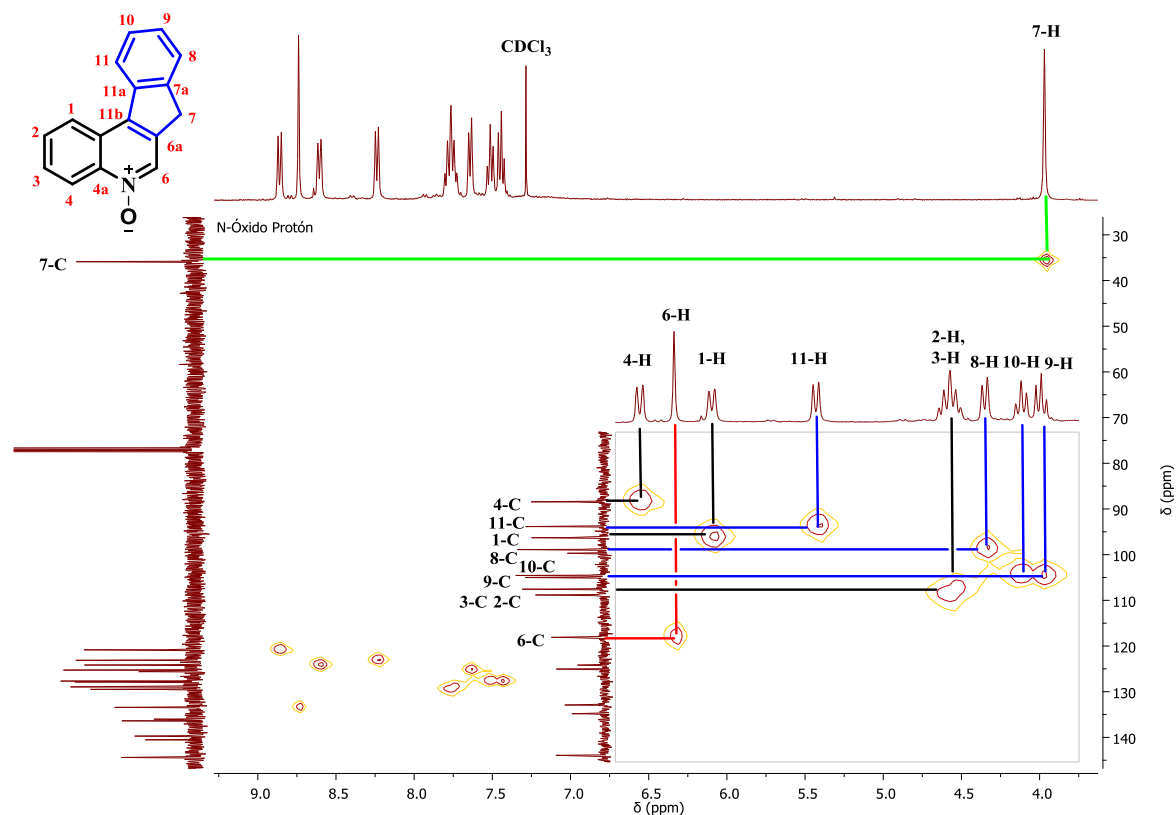
En el espectro de ^{13}C del *N*-óxido de la 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **6a** (Figura 22), se puede observar que el número de señales coincide con el número de carbonos presentes en la estructura. También se observa hacia campos altos una única señal correspondiente al carbono metilénico de la posición C-7 y se confirma dicha asignación por medio del experimento de DEPT-135, en donde claramente ocurre una inversión de fase correspondiente a carbonos de tipo CH_2 . Ahora, al realizar una ampliación entre 120 y 150 ppm se pueden observar los carbonos aromáticos de la estructura, en donde las seis señales de menor intensidad corresponden a los carbonos cuaternarios de las posiciones C-11a, C-11b, C-4a, C-7a, C-6a y C-11c y las señales restantes son adjudicadas a los carbonos metínicos de las posiciones C-6, C-3, C-2, C-9, C-10, C-8, C-1, C-11 y C-4.

Figura 22. Espectros de ^{13}C RMN y DEPT-135 del N-óxido de 7H-indeno[2,1-c]quinolina **6a**.



Finalmente, el espectro bidimensional de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C HSQC del N-óxido de la 7H-indeno[2,1-c]quinolina **6a** (Figura 23) permite asignar inequívocamente la correlación existente entre ^1H - ^{13}C de la estructura. En este espectro se muestra la correlación de ^1H - ^{13}C de la posición siete y la correlación ^1H - ^{13}C de los átomos de la posición C-6 por medio de una línea verde y roja respectivamente. Luego por medio de una ampliación en la región aromática se observan las correlaciones (como líneas negras) asociadas a las posiciones C-1, C-2, C-3 y C-4 y las correlaciones adjudicadas a las posiciones C-8, C-9, C-10 y C-11 (como líneas azules), permitiendo elucidar así el N-óxido de la 7H-indeno[2,1-c]quinolina **6a**.

Figura 23. Espectro $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC y ampliación de la región aromática del *N*-óxido de 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **6a**.



6.4 OBTENCIÓN DE LAS NUEVAS 6-CLORO-7*H*-INDENO[2,1-*c*]QUINOLINAS **7a-d** TRAVÉS DE UNA REACCIÓN DE CLORACIÓN REGIOSELECTIVA

Luego de sintetizar, purificar y caracterizar los *N*-óxidos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **6a-d** se llevó a cabo la cuarta etapa de síntesis, la cual consistió en la obtención de las 6-Cloro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **7a-d**. Este protocolo consistió en tomar los correspondientes *N*-óxidos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **6a-d** y adicionar cloruro de fosforilo (POCl_3) en frío. Luego se realizó la adición gota a gota de *N,N*-dimetilformamida (DMF) empleando diclorometano (CH_2Cl_2) como disolvente. Una vez agregada la *N,N*-dimetilformamida (DMF), la reacción transcurrió a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón con tiempos de 8-

12 horas (Esquema 31). Una vez transcurrido este tiempo y luego del monitoreo por CCF se obtienen las 6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas **7a-d** como sólidos de color amarillo claro con buenos rendimientos (65-84%) (Tabla 8).

Esquema 31. Síntesis de las 6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas **7a-d**.

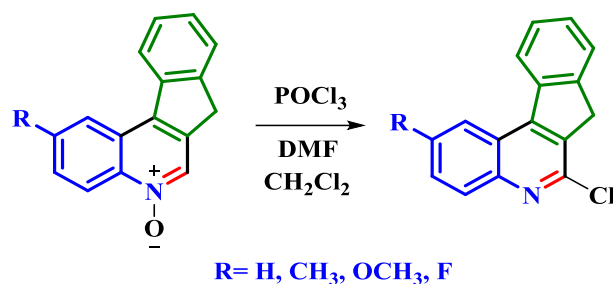


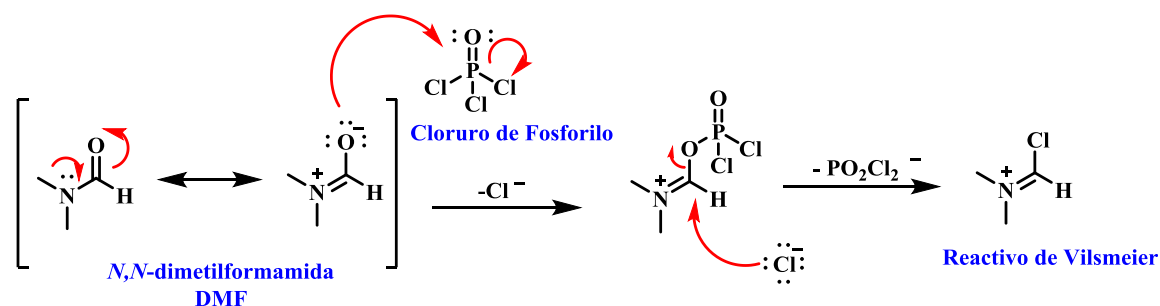
Tabla 8. Parámetros fisicoquímicos de las 6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas **7a-d**

Compuesto	R	Estado Físico	P.f. (°C)	Rendimiento % ^a
4a	H	Sólido amarillo	118	73
4b	CH ₃	Sólido amarillo	135	70
4c	OCH ₃	Sólido naranja	153	65
4d	F	Sólido amarillo	180	84

^a Rendimiento después de purificación en cromatografía en columna.

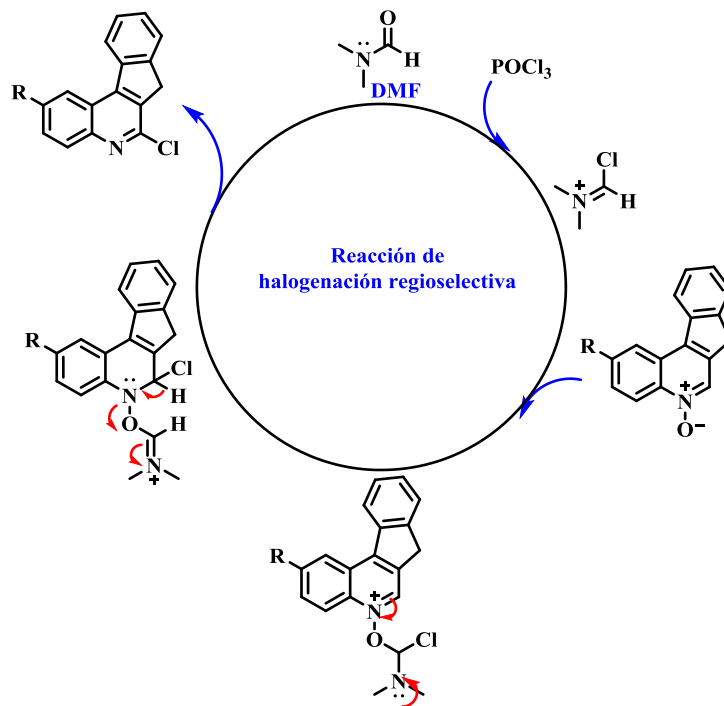
La reacción de cloración a la que fueron sometidos los *N*-óxidos transcurre de manera regioselectiva con la formación de un único producto de sustitución en la posición 6 del sistema 7H-indeno[2,1-c]quinolínico. Esta metodología emplea la generación del reactivo de Vilsmeier *in situ* mediante la reacción del POCl₃ y la DMF (Esquema 32).

Esquema 32. Esquema de la formación in situ del reactivo de Vilsmeier.



En el Esquema 33 se puede observar el mecanismo propuesto que sigue la reacción por medio de la interacción del reactivo de Vilsmeier con el anillo *7H*-indeno[2,1-*c*]quinolínico. Todo comienza con el ataque nucleofílico de la dimetilformamida (DMF) al fósforo electro-deficiente del POCl₃ creando de esta manera el cloruro de fosforilo. Luego el ion cloruro presente en el medio realiza un ataque nucleofílico al carbono adyacente al átomo de nitrógeno, permitiendo la fuga de (PO₂Cl₂)⁻ formando de esta manera el reactivo de Vilsmeier. A continuación, el reactivo de Vilsmeier actúa como agente iniciador de la reacción y como fuente de ion cloruro que funcionaliza el átomo de oxígeno del *N*-óxido para luego donar regioselectivamente el átomo de cloro en la posición C-6 del anillo *7H*-indeno[2,1-*c*]quinolínico a través de una reacción de sustitución nucleofílica aromática S_NAr.

Esquema 33. Posible mecanismo llevado a cabo en la reacción de halogenación regioselectiva de los N-óxidos de 7H-indeno[2,1-c]quinolina **6a-d**.

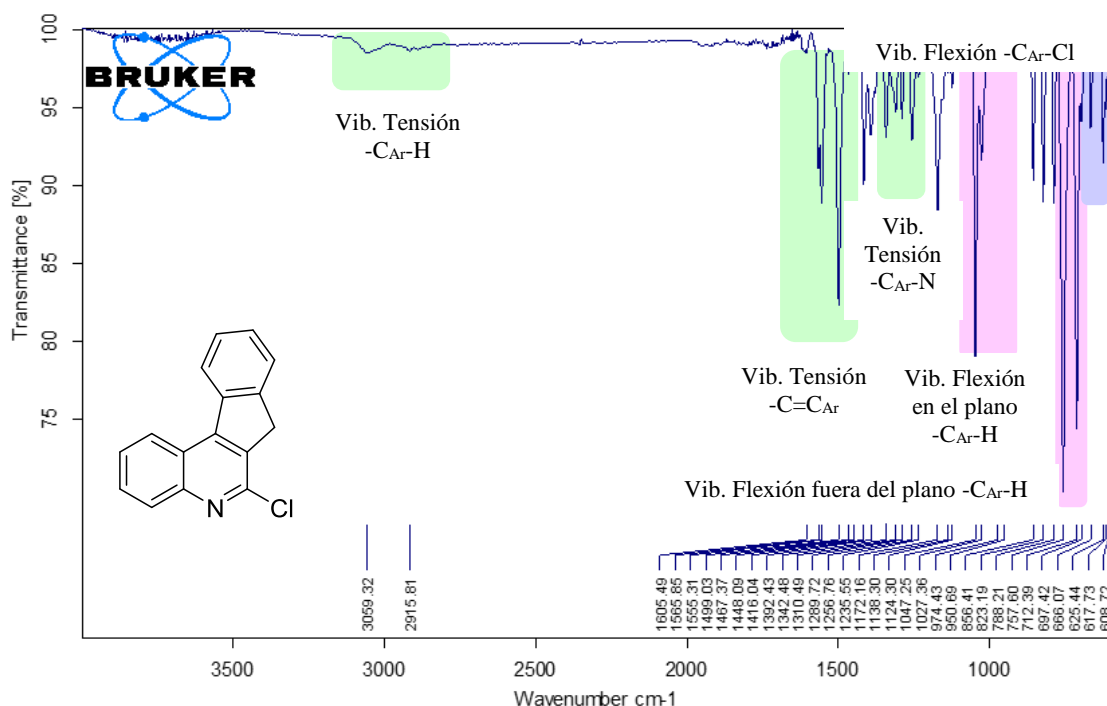


La completa caracterización estructural de las 6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas **7a-d**, se realizó a través del uso de las técnicas instrumentales como el IR, como prueba diagnóstica de la formación del compuesto, seguido del análisis de ESI-EM de los productos previamente purificados. La confirmación inequívoca de la estructura se llevó a cabo mediante experimentos de RMN mono- (^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT-135) y bidimensionales (^1H , ^1H -COSY, y ^1H , ^{13}C -HSQC). Para demostrar la completa elucidación estructural de los compuestos sintetizados en esta etapa se tomó como ejemplo el derivado 6-Cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **7a**.

En el espectro IR de la 6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **7a** (Figura 24) se observan bandas de absorción características a los grupos funcionales presentes en la molécula. Se observa la aparición de una banda de absorción en 608 y 617 cm^{-1} correspondiente al estiramiento o flexión del enlace $-\text{C}-\text{Cl}$, que sugiere una primera

evidencia de que la síntesis permitió la obtención del producto esperado. Muy cercana a la banda asociada a la vibración anterior, en $697\text{-}712\text{ cm}^{-1}$ se observa una banda de absorción que corresponde a la flexión fuera del plano del enlace -C-H en todo el anillo aromático. Adicionalmente se observa en 1027 cm^{-1} una banda señal correspondiente a la vibración de flexión en el plano del mismo enlace. Por último, también se observan las señales de absorción asociadas a las vibraciones de tensión, en 1256 , $1555\text{-}1565$ y $2915\text{-}3059\text{ cm}^{-1}$ provocadas por los enlaces -C=N , -C=C y -C-H respectivamente.

Figura 24. Espectro de infrarrojo de la 6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (**7a**).



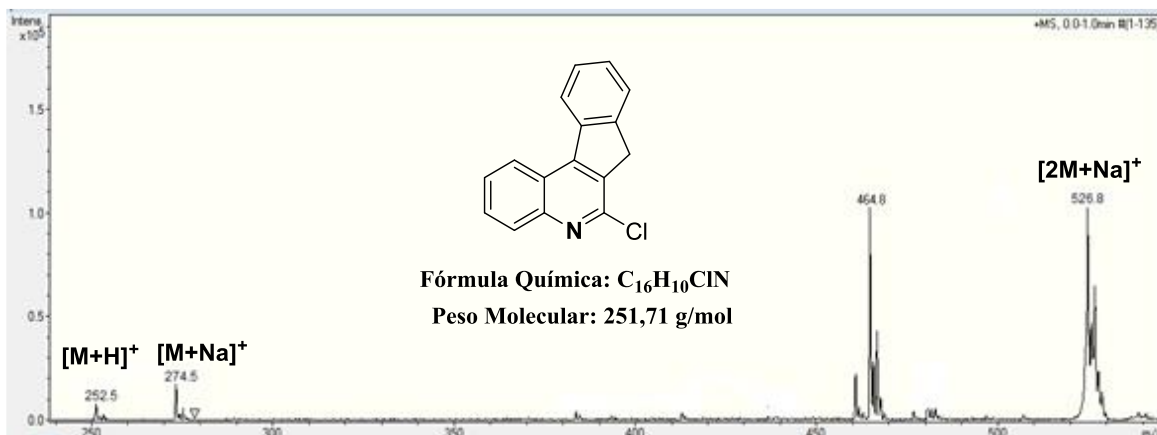
Continuando con la caracterización y con el fin de comprobar la masa nominal de las 6-Cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas **7a-d** obtenidas, se empleó la técnica de espectrometría de masas con ionización por electroespray y trampa iónica (ESI-MS-IT) operando en modo positivo. En la (Tabla 9) se observa la relación masa-carga (m/z) de los aductos moleculares característicos formados.

Tabla 9. Señales correspondientes a la relación m/z de los aductos moleculares de las 6-Cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas **7a-d**.

Compuesto	R	[M+H] ⁺	[M+Na] ⁺	[2M+H] ⁺	[2M+Na] ⁺
5a	H	252.5	--	274.5	526.8
5b	CH ₃	266	532.4	288.7	554.4
5c	OCH ₃	282.5	564.5	304.7	586.5
5d	F	270	--	--	--

En la Figura 25 se muestra el espectro de masas en *full scan* del compuesto 6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas **7a**, en donde se puede observar un pico de baja intensidad con una relación m/z de 252.5 umas que corresponde al aducto del ion molecular más un protón [M+H]⁺. También se observa en el espectro un segundo pico de baja intensidad en 274.5 umas correspondiente a un aducto formado por el ion molecular y un átomo de sodio [M+Na]⁺. En la parte final del espectro de masas se observa una última señal con un valor de 526.8 umas asociada al aducto formado por dos veces el ion molecular más un átomo de sodio [2M+Na]⁺.

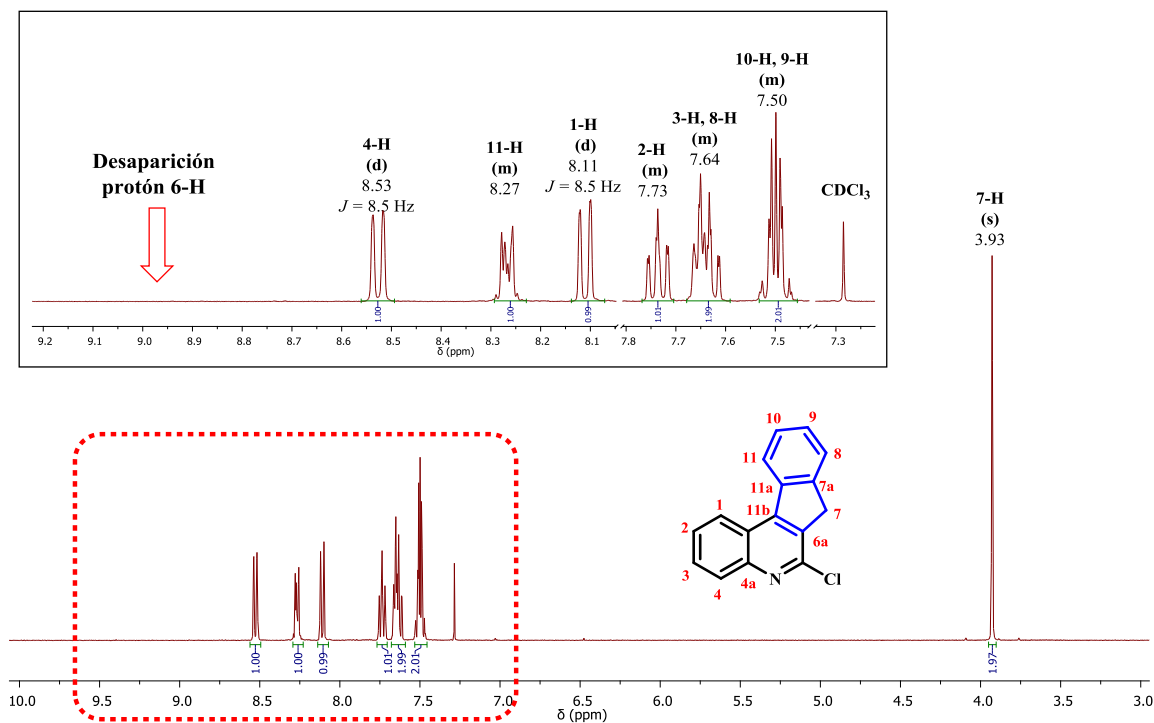
Figura 25. Espectro de masas (ESI-MS-IT) de la 6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas **7a**.



Finalmente, la estructura de las 6-cloro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **7a-d** fue elucidada por medio del análisis de espectroscopía de resonancia magnética nuclear a través de experimentos unidimensionales (¹H-RMN, ¹³C-RMN y DEPT 135) y bidimensionales de correlación mononuclear ¹H-¹H COSY y heteronuclear ¹H-¹³C HSQC.

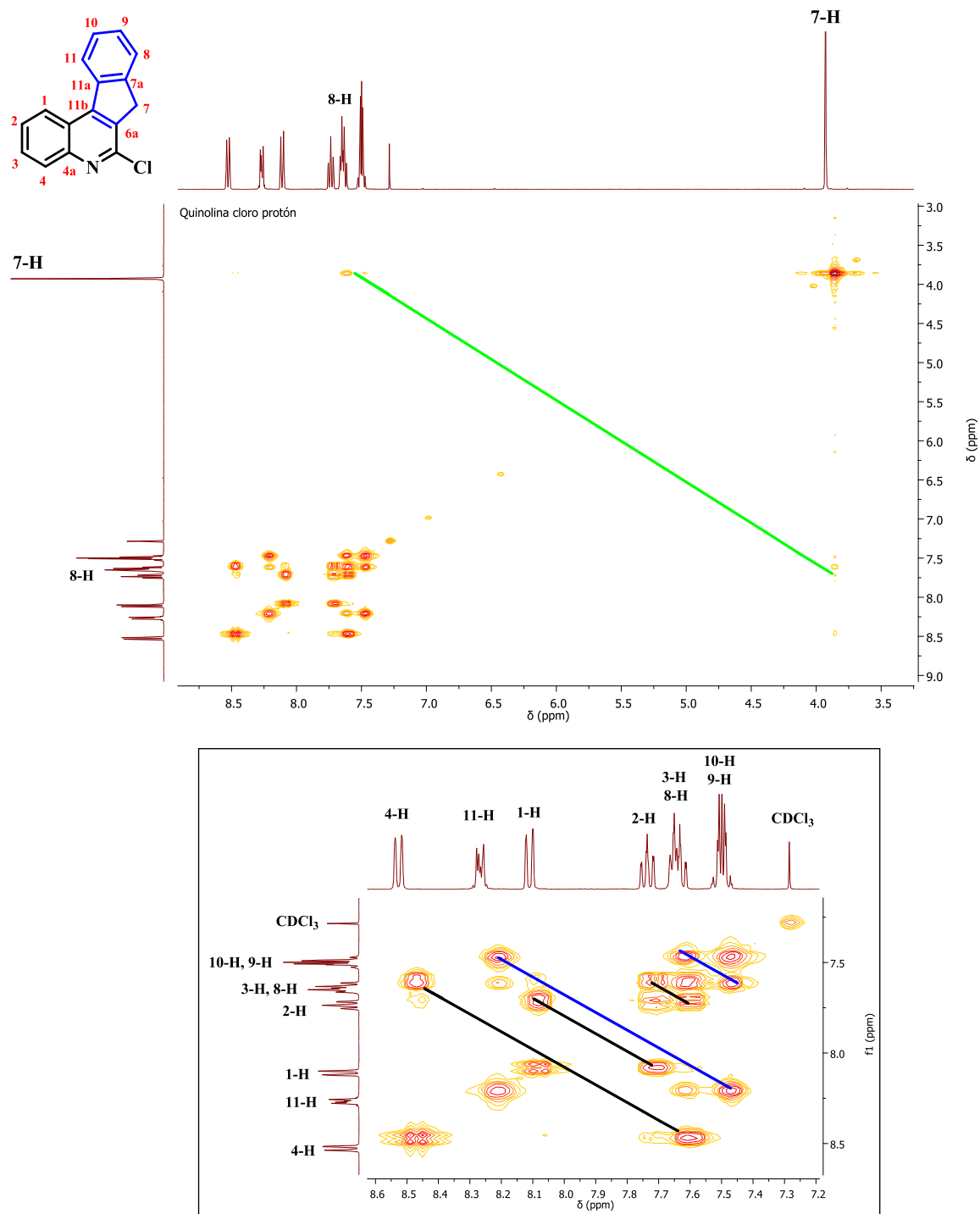
En la Figura 26 se observa el espectro de ¹H-RMN de la 6-cloro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **7a**. Se pueden distinguir claramente que existen siete grupos de señales de los cuales la sumatoria del área de integración corresponde al número de protones presentes en la estructura molecular. El análisis espectral de protones del compuesto **7a**, muestra hacia campos altos una única señal de singlete correspondiente a los protones metilénicos de la posición C-7. Cuando se realiza una ampliación del espectro, las señales hacia campos bajos comprendida entre 7.0 ppm y 9.5 ppm muestra un grupo de seis señales asociadas a los protones aromáticos de toda la estructura. En el espectro se observa que en el rango mayor a 9.00 ppm hay una ausencia de señal indicando la desaparición del protón 6-H sustituido por el átomo de cloro en la estructura, lo cual es la más importante evidencia de que la sustitución nucleofílica se llevó a cabo. También se observa un doblete en 8.53 ppm con $J = 8.5$ Hz correspondiente al protón 4-H, seguido de un multiplete en 8.27 ppm asociado al protón 11-H y un doblete con $J = 8.4$ Hz correspondiente al protón 1-H. Finalmente se observan tres multipletes en 7.73, 7.64 y 7.50 ppm, señales adjudicadas a los protones 2-H y 3-H, 8-H, 10-H y 9-H, respectivamente.

Figura 26. Espectro de ^1H -RMN de la 6-Cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **7a**.



El espectro ^1H - ^1H -COSY de la 6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **7a** (Figura 27) facilitó la visualización de las correlaciones entre los protones, ya que la información del experimento de ^1H -RMN fue insuficiente para tal fin y no fue posible asignar todas las constantes de acoplamiento. En el espectro se puede observar la correlación entre la señal de 8-H y la señal de 7-H indicada por medio de una línea verde. Por medio de una ampliación se observa la correlación existente entre los protones 4-H con 3-H, el protón 1-H con 2-H y la correlación del protón 2-H con 3-H (líneas negras). Adicionalmente se visualiza las correlaciones existentes entre el protón 11-H con 10-H y la del protón 8-H con 9-H (líneas azules).

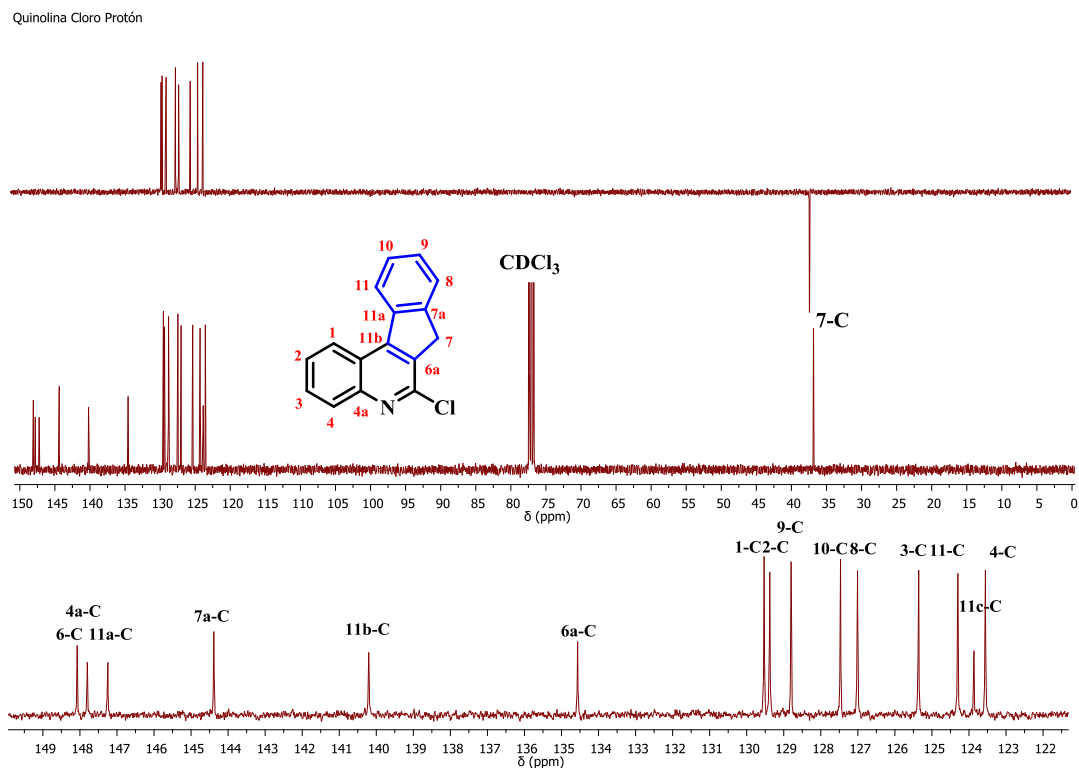
Figura 27. Espectro de ^1H - ^1H COSY de 6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **7a**.



Con el fin de realizar la correcta asignación de los carbonos de la estructura de la 6-Cloro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **7a** se llevaron a cabo los experimentos unidimensionales de ^{13}C -RMN y DEPT 135. Adicionalmente se realizó el experimento bidimensional de correlación heteronuclear $^1\text{H},^{13}\text{C}$ HSQC.

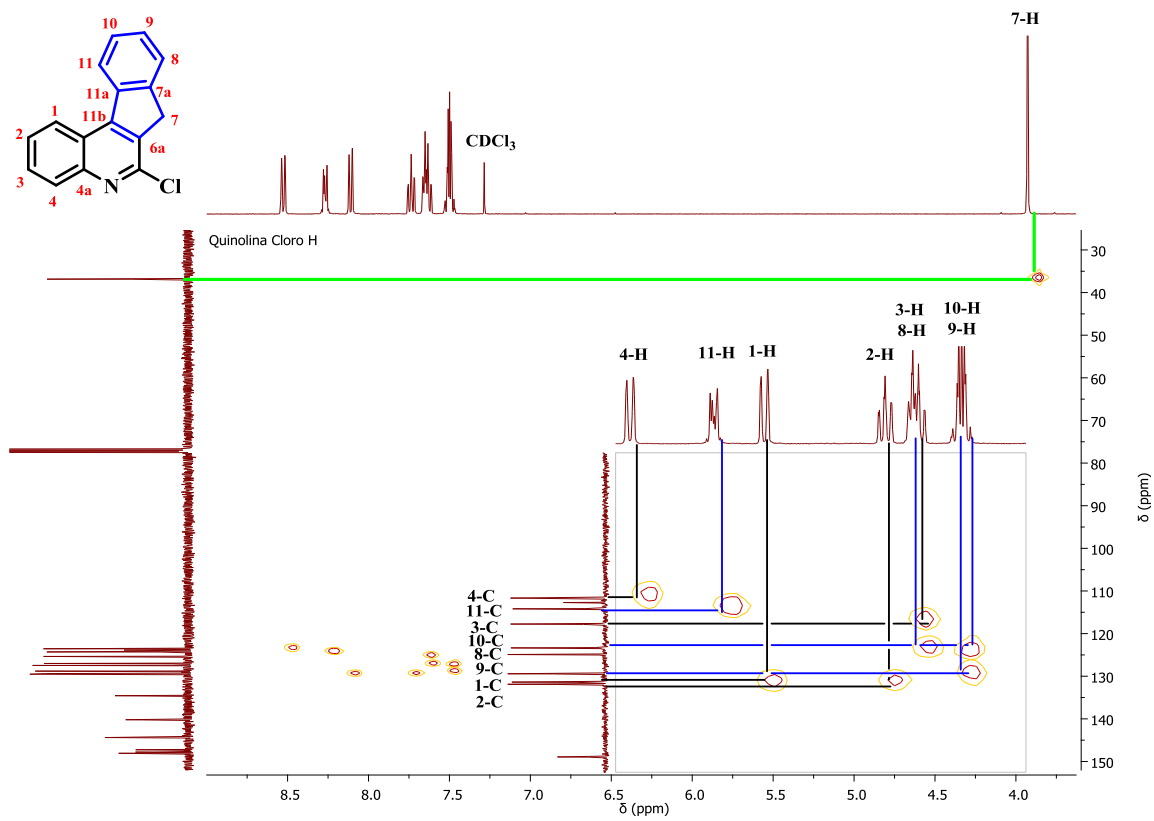
En el espectro de ^{13}C RMN de la 6-cloro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **7a** (Figura 28), se puede observar que el número de señales coincide con el número de carbonos presentes en la estructura. Por medio del experimento DEPT 135 se puede diferenciar de forma clara la señal correspondiente al carbono de la posición C-7, debida a la respectiva inversión de fase que en este experimento se presenta para los carbonos metilénicos. Se observan también hacia campos bajos y con una mayor intensidad los ocho carbonos metínicos presentes en la molécula (1-C, 2-C, 9-C, 10-C, 8-C, 3-C, 11-C y 4-C), y por último se aprecian las siete señales con menor intensidad asociadas a los carbonos cuaternarios de las posiciones 6-C, 4a-C, 11a-C, 7a-C, 11b-C y 6a-C.

Figura 28. Espectro de ^{13}C -RMN de la 6-Cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **7a**.



Finalmente, el espectro bidimensional de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C HSQC de la 6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **7a** (Figura 29) permitió observar la correlación de los protones y carbonos metilénicos de la posición C-7 (línea verde). También se pudo verificar la correlación de las diferentes señales de protones y carbonos metínicos, líneas negras para las correlaciones correspondientes al anillo quinolínico y líneas azules para las correlaciones correspondientes al anillo del indeno, permitiendo de esta manera realizar una asignación inequívoca de las señales correspondientes a la estructura **7a**.

Figura 29. Espectro $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC de la 6-Cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **7a**.



7. CONCLUSIONES

1. Fue posible obtener las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-d** con rendimientos moderados (50-55 %) empleando como herramienta sintética clave la versión catiónica de la reacción de Povarov catalizada por ácido ftálico, seguida de una serie de reacciones que incluye una desbencilación catalítica y una oxidación mediada por azufre elemental.
2. Después de analizar diferentes condiciones de reacción, la síntesis de las nuevas 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-onas **5a-d** se llevó a cabo vía una reacción de oxidación del grupo metileno del anillo de 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-d** con rendimientos moderados (52-60 %) empleando permanganato de potasio (KMnO₄) como agente oxidante.
3. La transformación de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-d** a sus respectivos *N*-óxidos **6a-d** se llevó a cabo de manera regioselectiva y con excelentes rendimientos (69-95 %) empleando el ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA) como agente oxidante. Esta *N*-Oxidación fue indispensable para activar la posición C-6 del anillo indeno[2,1-*c*]quinolínico para poder desarrollar la siguiente etapa sintética.
4. Las nuevas 6-Cloro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **7a-d** se obtuvieron con muy buenos rendimientos (65-84 %) a través de la reacción de cloración regioselectiva de los respectivos *N*-óxidos de 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **6a-d**.
5. La ruta sintética propuesta y llevada a cabo para la obtención de nuevos análogos estructurales del potente agente antitumoral TAS-103 plasmada en el

presente trabajo de investigación permitió la síntesis de doce (12) nuevos productos distribuidos en las series **5-7**.

BIBLIOGRAFIA

AFSAH, E. M.; ETMAN, H.; HAMAMA, W.; SAYED, A. A Study on the Reaction of 1,3-indandione with Schiff Bases: Synthesis of new 1,3-indandiones with excepted psychopharmacological and anticoagulant activity. *Boll. Chim. Farm.* 1998, 137, 244–248.

ANZINI, M. CAPPELLI, A. VOMERO, S. Synthesis og 6-(4-methyl-1-piperaziny)-7H-indeno[2,1-c]-quinoline Derivates as Potencial 5-HT Receptor Ligands. *J. Heterocycl. Chem.* 1991, 28, 1809.

ARMIT, J. W.; ROBINSON, R. Polynuclear Heterocyclic Aromatic Types. Part I . Some Indenoquinoline Derivates. *J. Chem. Soc.* 1921, 121, 827–839.

BARTESELLI, A.; PARAPINI, S.; BASILICO, N.; MOMMO, D.; SPARATORE, A. Synthesis and evaluation of the antiplasmodial activity of novel indeno[2,1-c]quinoline derivatives. *Bioorganic Med. Chem.* 2014, 22, 5757–5765.

BEIFUSS, U.; LEDDERHOSE, S.; ONDRUs, V. Generation of cationic 2-azabutadienes from N.S-acetals and their use for the regio- and diastereoselective synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines by intermolecular [4pi+ + 2 pi] cycloadditions. *Lubor Fišera Ark.* 2005, 2005 (v), 147–173.

BELLO, D.; RAMON, R.; LAVILLA, R. Mechanistic Variations of the Povarov Multicomponent Reaction and Related Processes. *Curr. Org. Chem.* 2010, 14, 332–356.

BERNAL, C. C. Síntesis y evaluación de la actividad citotóxica de nuevos derivados 6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolínicos vía la reacción imino Diels-Alder catiónica, análogos estructurales del potente agente antitumoral TAS-103, Universidad Industrial de Santander, 2016.

CASADÓ, A.; GIUFFRIDA, M. C.; SAGRISTÁ, M. L.; CASTELLI, F.; PUJOL, M.; ALSINA, M. A.; MORA, M. Langmuir monolayers and Differential Scanning Calorimetry for the study of the interactions between camptothecin drugs and biomembrane models. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* 2016, 1858, 422–433.

CHAKRABARTY, S.; CROFT, M. S.; MARKO, M. G.; MOYNA, G. Synthesis and evaluation as potential anticancer agents of novel tetracyclic indenoquinoline derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2013, 21, 1143–1149.

CHEN, M.; CHEN, H.; MA, J.; LIU, X.; ZHANG, S. Synthesis and anticancer activity of novel quinoline-docetaxel analogues. *Chem. Pharm. Bull.* 2014, 24, 2867–2870.

COUTURIER, M.; LE, T.; ROAD, E. P. Safe and Practical Large-Scale Synthesis of 2-Aminoquinoline-6-Carboxylic Acid Benzyl Ester. *Org. Process Res. Dev.* 2006, 10, 6–10.

CROISY-DELCEY, M.; CROISY, A.; CARREZ, D.; HUEL, C.; CHIARONI, A.; DUCROT, P.; BISAGNI, E.; JIN, L.; LECLERCQ, G. Diphenyl quinolines and isoquinolines: Synthesis and primary biological evaluation. *Bioorganic Med. Chem.* 2000, 8, 2629–2641.

DESNEVES, Â.; KAYE, A. J.; THOMPSON, M.; DEADY, L. W.; FINLAY, G. J.; BAGULEY, C.; DENNY, W. A. Ring-Substituted 11-oxo-11H-indeno[1,2-b]quinoline-6-carboxamides with similar patterns of cytotoxicity to the dual Topo I/II inhibitor DACA. *Bioorg. Med. Chem.* 1999, 7, 2801–2809.

DEWAR, M. J. S.; MAITLIS, P. M. Electrophilic Substitution. Part XI. Nitration of Some Six-membered Nitrogen-heterocyclic compounds in Sulphuric Acid. *J. Chem. Soc.* 1957, 2521–2528.

DOXSEE, K. M.; FEIGEL, M.; STEWART, K. D.; CANARY, J. W.; KNOBLER, C. B.; CRAM, D. J. Host-Guest Complexation. 42. Preorganization Strongly Enhances the Tendency of Hemispherands To Form Hemispheraplexes. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109 (10), 3098–3107.

ESTEVEZ, P. M.; CARNEIRO, J. W. DE M.; CARDOSO, S. P.; BARBOSA, A. G. H.; LAALI, K. K.; RASUL, G.; PRAKASH, G. K. S.; OLAH, G. A. Unified mechanistic concept of electrophilic aromatic nitration: Convergence of computational results and experimental data. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 125, 4836–4849.

FAMILONI, O. B.; KLAAS, P. J.; LOBB, K. a; PAKADE, V. E.; KAYE, P. T. The Baylis-Hillman approach to quinoline derivatives. *Org. Biomol. Chem.* 2006, 4, 3960–3965.

HEYWOOD, V.; SYNGE, H. Synthesis of novel 4-substituted-7-trifluoromethylquinoline derivatives with nitric oxide releasing properties and their evaluation as analgesic and anti-inflammatory agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 5759–5765.

HOCHEGGER, P.; FAIST, J.; SEEBACHER, W.; SAF, R.; MASER, P.; KAISER, M.; WEIS, R. New derivatives of quinoline-4-carboxylic acid with antiplasmodial activity. *Bioorganic Med. Chem.* 2017, 25, 2251–2259.

HUANG, Q.; WANG, L.; LU, W. European Journal of Medicinal Chemistry Evolution in medicinal chemistry of E-ring-modified Camptothecin analogs as anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 63, 746–757.

HUGHES, E. D.; INGOLD, C. K.; REED, R. I. Kinetic and Mechanism of Aromatic Nitration. Part II. Nitration by the Nitronium Ion, NO₂⁺, derived from Nitric Acid. J. Chem. Soc. 1950, عدد 2400, 2400–2440.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA-ESE. Por el contro del cáncer. Available from:http://www.cancer.gov.co/cancer_en_cifras. accessed on 10/may/2017.

IUPAC. Compendium of Chemical Terminology: Gold Book; 2014.

JAMPILEK, J.; MUSIOL, R.; FINSTER, J.; PESKO, M.; CARROLL, J.; KRALOVA, K.; VEJSOVA, M.; O'MAHONY, J.; COFFEY, A.; DOHNAL, J.; وآخ. Investigating biological activity spectrum for novel styrylquinazoline analogues. Molecules 2009, 14 (10), 4246–4265.

KAUR, K.; JAIN, M.; KAUR, T.; JAIN, R. Antimalarials from nature. Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 3229–3256.

KOBAYASHI, S.; KOMIYAMA, S.; ISHITANI, H. A Convenient Method for Library Construction : Parallel Synthesis of β -Amino Ester and Quinoline Derivatives in Liquid Phase Using Ln(OTf)₃ -Catalyzed Three-Component Reactions. Biotechnol. Bioengineering 1998, 61, 23–31.

KOUZNETSOV, V. V. Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids. Tetrahedron 2009, 65 (14), 2721–2750.

KOUZNETSOV, V. V.; BOHÓRQUEZ, A. R. R.; SAAVEDRAB, L. A. A convenient procedure for the synthesis of new α -pyridinyl-substituted 7H-indeno[2,1-c]quinoline

derivatives based on a three-component imino diels-alder reaction. *J. Synth. Org. Chem.* 2009, عدد 24, 4219–4225.

KOUZNETSOV, V. V.; ROMERO BOHÓRQUEZ, A. R.; SAAVEDRA, L. A.; MEDINA, R. F. An efficient synthesis of new C-2 aryl substituted quinolines based on three component imino Diels-Alder reaction. *Mol. Divers.* 2006, 10, 29–37.

KOUZNETSOV, V.; OCHOA PUNTES, C.; ROMERO BOHÓRQUEZ, A.; ZACCHINO, S.; SORTINO, M.; GUPTA, M.; VÁZQUEZ, Y.; BAHASAS, A.; AMARO-LUIS, J. A Straightforward Synthetic Approach to Antitumoral Pyridinyl Substituted 7H-Indeno[2,1-c]Quinoline Derivatives Via Three-Component Imino Diels- Alder Reaction. *Lett. Org. Chem.* 2006, 3, 300–304.

KUMAR, S.; BAWA, S.; GUPTA, H. Biological activities of quinoline derivatives. *Mini Rev. Med. Chem.* 2009, 9, 1648–1654.

M, L. Y. V.; CASTELLI, V.; KOUZNETSOV, V. V; SORTINO, M.; ENRIZ, R. D.; G, J. M. U.; Lo, S. N.; Ribas, J. C.; Zacchino, S. In Vitro Antifungal Activity of New Series of Homoallylamines and Related Compounds with Inhibitory Properties of the Synthesis of Fungal Cell Wall Polymers. *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11, 1531–1550.

MARTINO, E.; DELLA, S.; TERRIBILE, E.; BENETTI, E.; SAKAJ, M.; CENTAMORE, A.; SALA, A.; COLLINA, S. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters The long story of camptothecin : From traditional medicine to drugs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.12.085>.

MELLENDEZ, C.; KOUZNETSOV, V. Alcaloides quinolínicos: importancia biológica y esfuerzos sintéticos. *Univ. Sci.* 2005, 10, 5–18.

MERLIC, C. A.; MOTAMED, S.; QUINN, B. Structure determination and synthesis of Fluoro Nissl Green: An RNA-binding fluorochrome. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 3365–3369.

MUNAGALA, S.; SIRASANI, G.; KOKKONDA, P.; PHADKE, M.; KRYNETSKAIA, N.; LU, P.; SHAROM, F. J.; CHAUDHURY, S.; ABDULHAMEED, M. D. M.; TAWA, G.; وآخ. Synthesis and evaluation of Strychnos alkaloids as MDR reversal agents for cancer cell eradication. *Bioorganic Med. Chem.* 2014, 22, 1148–1155.

NAKANISHI, M.; BOLM, C. Iron-catalyzed benzylic oxidation with aqueous tert-butyl hydroperoxide. *Adv. Synth. Catal.* 2007, 349 (6), 861–864.

NOURELDIN, N. A.; ZHAO, D.; LEE, D. G. Heterogeneous Permanganate Oxidations . 7 . The Oxidation of Aliphatic Side Chains. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 8767–8772.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). Cáncer: nota descriptiva N°297. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/INTOR/cancer-datos-cifras-2015>. Accessed on 18/mar/2018.

REGUERA, R. M.; PEREZ-PERTEJO, Y.; REDONDO, C. M. La ADN Topoisomerasa I de protozoos patógenos como Diana terapéutica de fármacos antitumorales. *Medicina (B. Aires)*. 2007, 67, 747–757.

RODRÍGUEZ, Y. A.; GUTIÉRREZ, M.; RAMÍREZ, D.; ALZATE-MORALES, J.; BERNAL, C. C.; GÜIZA, F. M.; ROMERO BOHÓRQUEZ, A. R. Novel N-allyl/propargyl tetrahydroquinolines: Synthesis via Three-component Cationic Imino Diels–Alder Reaction, Binding Prediction, and Evaluation as Cholinesterase Inhibitors. *Chem. Biol. Drug Des.* 2016, عدد March, 498–510.

RYCKEBUSCH, A.; GARCIN, D.; LANSIAUX, A.; GOOSSENS, J.-F.; BALDEYROU, B.; HOUSSIN, R.; BAILLY, C.; HÉNICHART, J.-P. Synthesis, Cytotoxicity, DNA Interaction, and Topoisomerase II Inhibition Properties of Novel Indeno[2,1-c]quinolin-7-one and Indeno[1,2-c]isoquinolin-5,11-dione Derivatives. *J. Med. Chem.* 2008, 51, 3617–3629.

SAMANIDOU, V. F.; EVAGGELOPOULOU, E. N.; PAPADOYANNIS, I. N. Simultaneous determination of quinine and chloroquine anti-malarial agents in pharmaceuticals and biological fluids by HPLC and fluorescence detection. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2005, 38, 21–28.

SERRA, S. MnO₂/TBHP: A Versatile and User-Friendly Combination of Reagents for the Oxidation of Allylic and Benzylic Methylene Functional Groups. *European J. Org. Chem.* 2015, 2015 (29), 6472–6478.

SHOBEIRI, N.; RASHEDI, M.; MOSAFFA, F.; ZARGHI, A. Synthesis and biological evaluation of quinoline analogues of flavones as potential anticancer agents and tubulin polymerization inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 2016, 114, 14–23.

SINGH, S. K.; SINGH, S. A Brief History of Quinoline as Antimalarial Agents. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2014, 25, 295–302.

SUN, N.; DU, R.-L.; ZHENG, Y.-Y.; HUANG, B.-H.; GUO, Q.; ZHANG, R.-F.; WONG, K.-Y.; Lu, Y.-J. Antibacterial activity of N -methylbenzofuro[3,2- b]quinoline and N -methylbenzoindolo[3,2- b]-quinoline derivatives and study of their mode of action. *Eur. J. Med. Chem.* 2017, 135, 1–11.

TANAKA, T.; OKUNAGA, K.; HAYASHI, M. Dehydrogenation of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline and its related compounds: comparison of Pd/C–ethylene system and activated carbon–O₂ system. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 4633–4635.

TSENG, C.-H.; TZENG, C.-C.; YANG, C.-L.; LU, P.-J.; CHEN, H.-L.; LI, H.-Y.; CHUANG, Y.-C.; YANG, C.-N.; CHEN, Y.-L. Synthesis and Antiproliferative Evaluation of Certain Indeno[1,2- c]quinoline Derivatives. Part 2. *J. Med. Chem.* 2010, 53, 6164–6179.

TUMMATORN, J.; THONGSORNKLEEB, C.; RUCHIRAWAT, S.; GETTONGSONG, T. Synthesis of 2,4-unsubstituted quinoline-3-carboxylic acid ethyl esters from arylmethyl azides via a domino process. *Org. Biomol. Chem.* 2013, 11, 1463–1467.

UPADHAYAYA, R. S.; DIXIT, S. S.; FÖLDESI, A.; CHATTOPADHYAYA, J. New antiprotozoal agents: Their synthesis and biological evaluations. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 2750–2758.

WANG, D.; JIA, H.; WANG, W.; WANG, Z. A practical and mild chlorination of fused heterocyclic N-oxides. *Tetrahedron Lett.* 2014, 55, 7130–7132.

WINNICKI, K.; POLIT, J. T.; MASZEWSKI, J. The effects of anti-DNA topoisomerase II drugs , etoposide and ellipticine , are modified in root meristem cells of *Allium cepa* by MG132 , an inhibitor of 26S proteasomes. *Plant Physiol. Biochem.* 2015, 96, 72–82.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)The International Agency for Research on Cancer (IARC) of the World Health Organization (WHO). Available from: <http://www.iarc.fr/>. accessed on 15/jan/2017.

WORTH, D. F.; PERRICONE, S. C.; ELSLAGER, E. F. 1,4-Cycloaddition Reactions. IV. Preparation of Cyclopenta[g]furo [3,2-c]quinolines, Cyclopenta[f]furo[3,2-c]quinolines, Benzo[h]furo[3,2-c]quinolines, and Furo[3,2-c] indeno[1,7-gh]quinolines from 2,3-Dihydro-5-methylfuran and Schiff Bases. *J. Heterocycl. Chem.* 1970, 7, 1353–1356.

YADAV, J. S.; SUBBA REDDY, B. V; SRINIVASA RAO, R.; RAJENDAR, G. Indium Catalyzed Synthesis of Heterocycles via Cycloadditions. *Top Heterocycl Chem.* 2008, 13, 99–171.

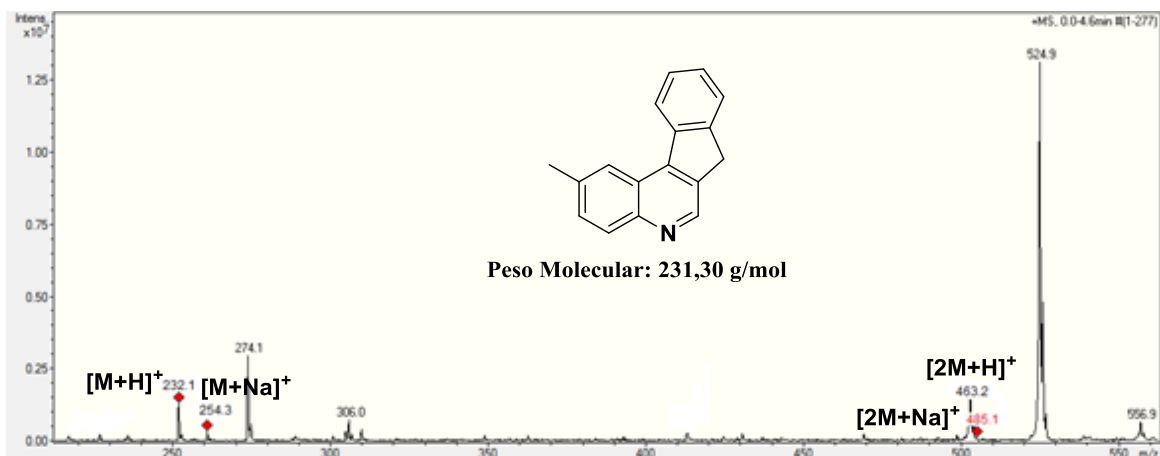
YANG, Q.; XU, T.; YU, Z. Iron-mediated carboarylation/cyclization of propargylanilines with acetals: A concise route to indeno[2,1- C]quinolines. *Org. Lett.* 2014, 16, 6310–6313.

ZUO, R.; GARRISON, A. T.; BASAK, A.; ZHANG, P.; HUIGENS, R. W.; DING, Y. In vitro antifungal and antibiofilm activities of halogenated quinoline analogues against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2016, 48, 208–211.

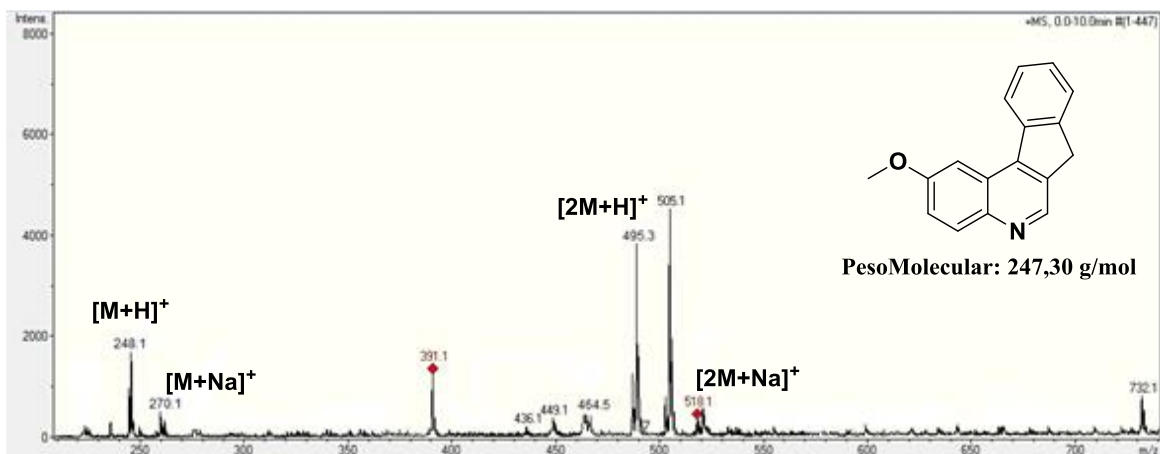
ANEXOS

ANEXO A. ESPECTROS MS-ESI, 7H-INDENO[2,1-c]QUINOLINAS 4b-d.

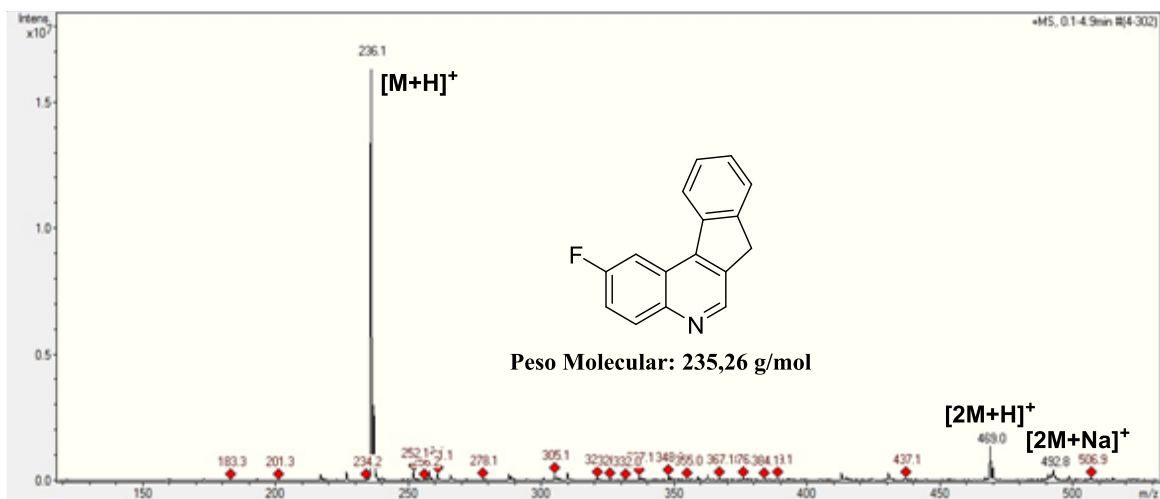
Espectro MS-ESI, de la 2-metil-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4b.



Espectro MS-ESI, de la 2-metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4c.

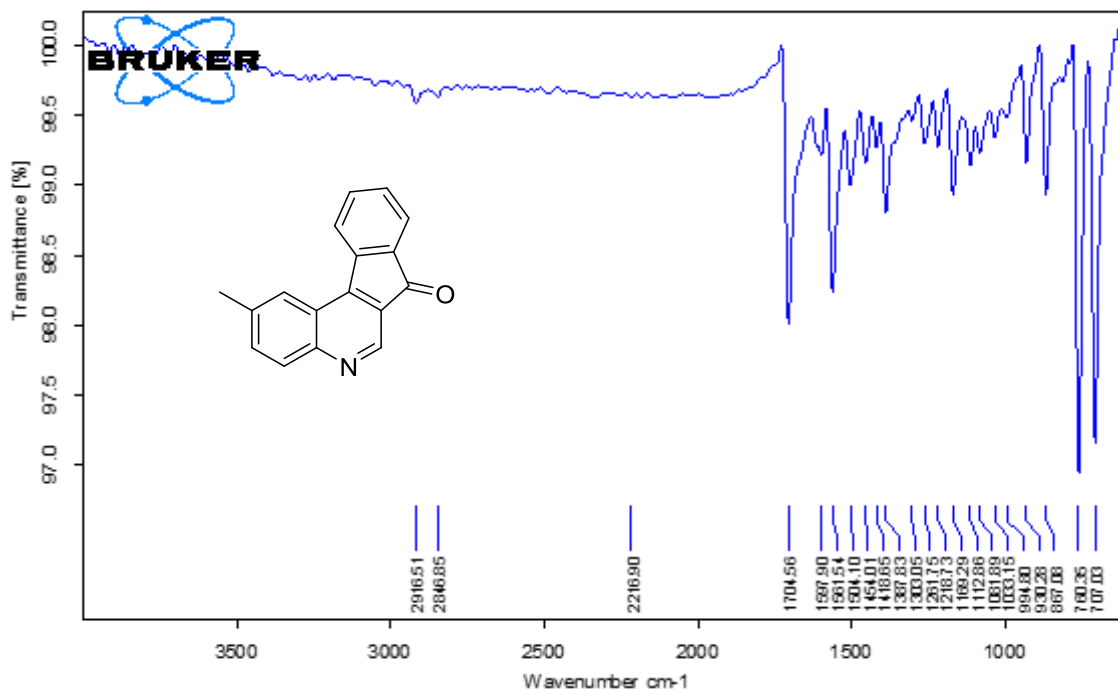


Espectro MS-ESI, de la 2-Flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4d.

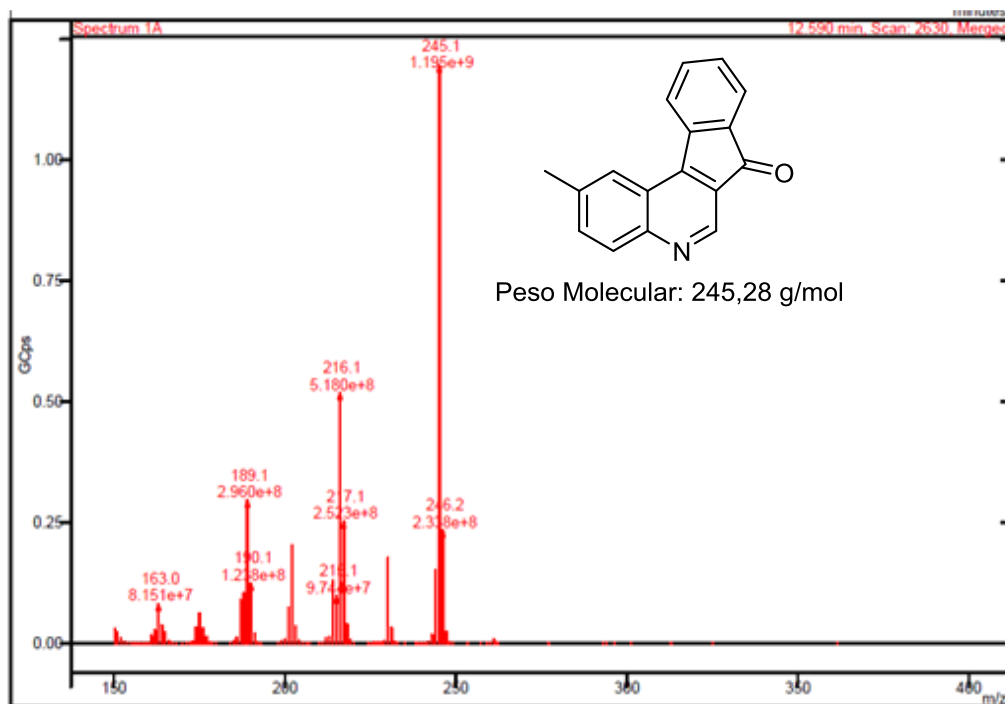


ANEXO B. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹H, RMN ¹³C DE LAS 7H-INDENO[2,1-c]QUINOLIN-7-ONAS 5b-d.

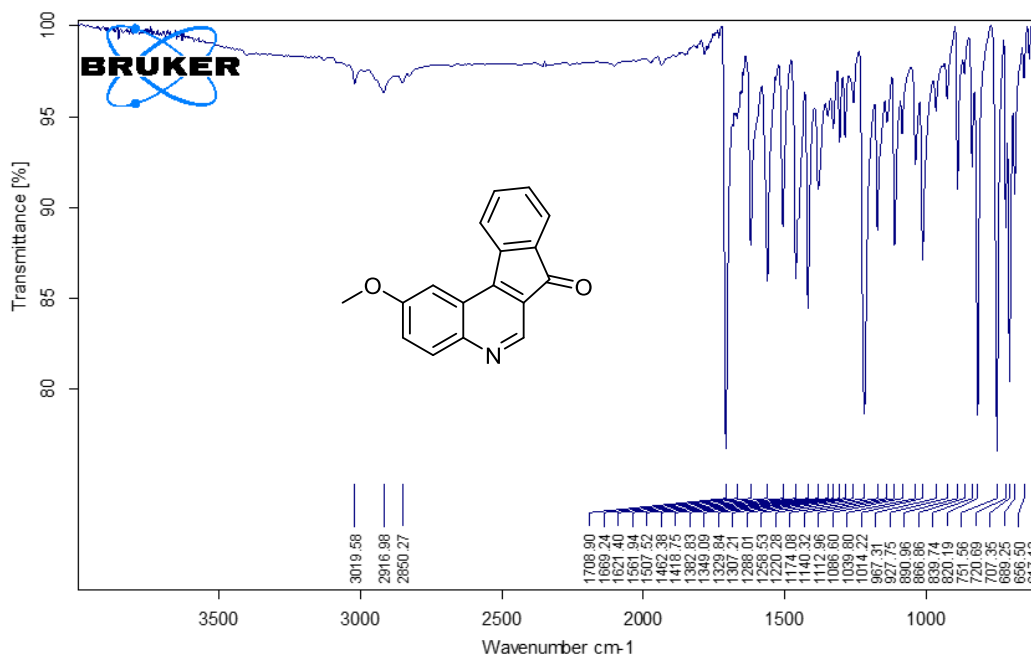
Espectro de infrarrojo de la 2-Metil-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona 5b.



Espectro CG-EM de la 2-Metil-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona 5b.

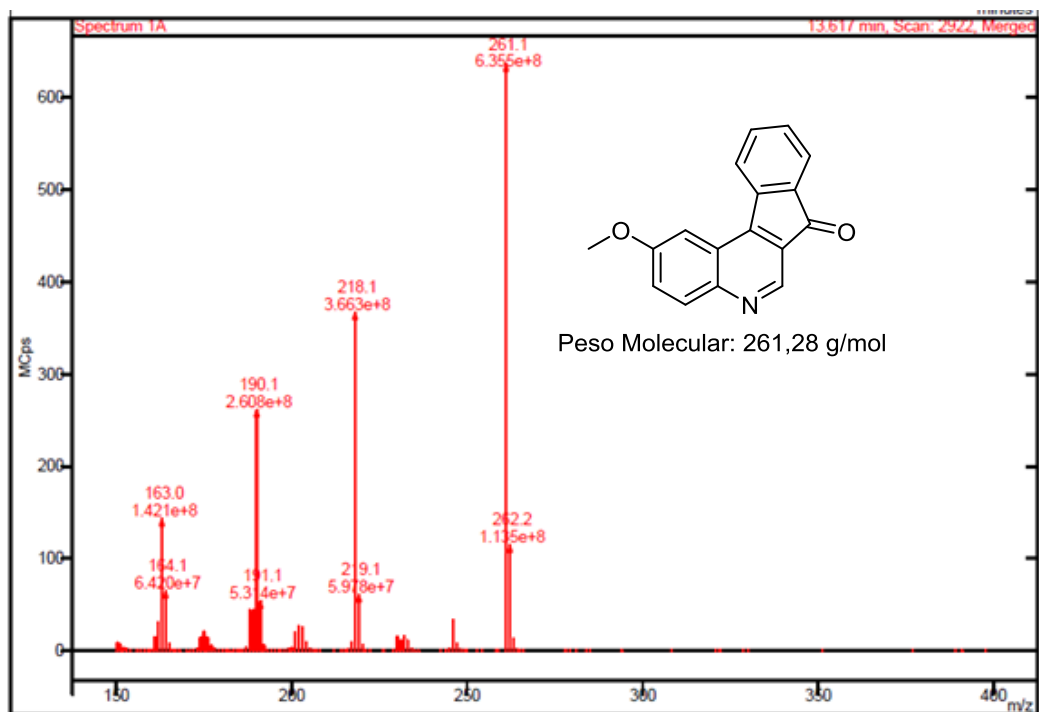


Espectro de infrarrojo de la 2-Metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona 5c.

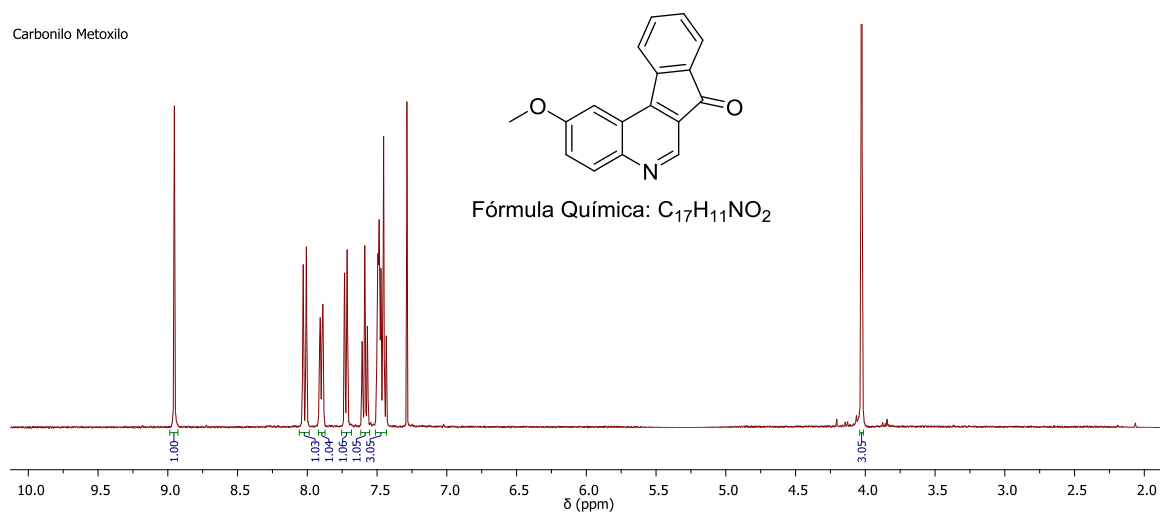


C:\Users\CODEIM\Documents\Camilol\Quinolinas Carbonilo\Oxidación Benclíca Metoxi.0	Oxidación Benclíca Metoxi	Instrument type a	06/12/2017
--	---------------------------	-------------------	------------

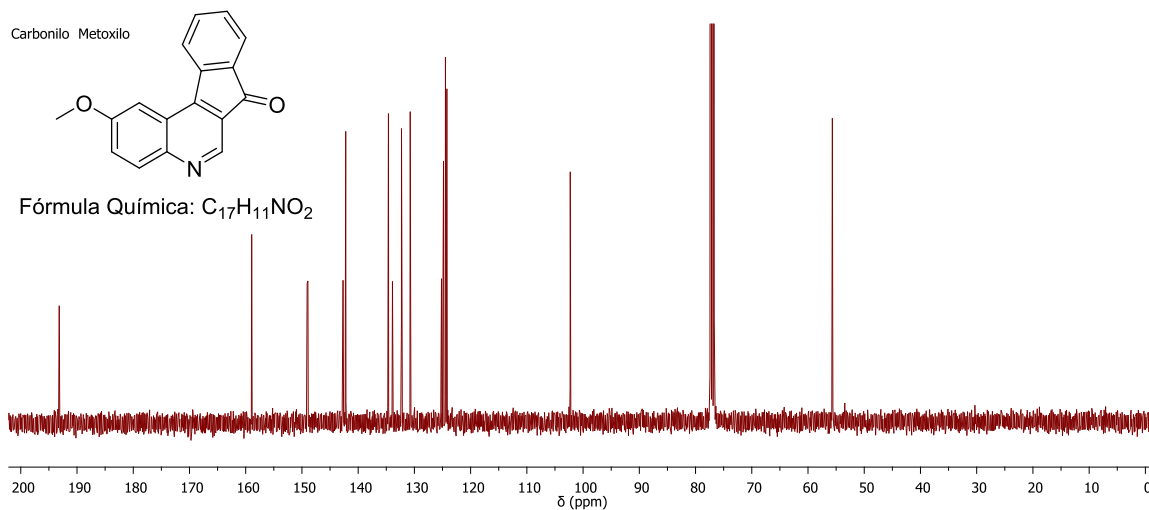
Espectro CG-EM de la 2-Metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona 5c.



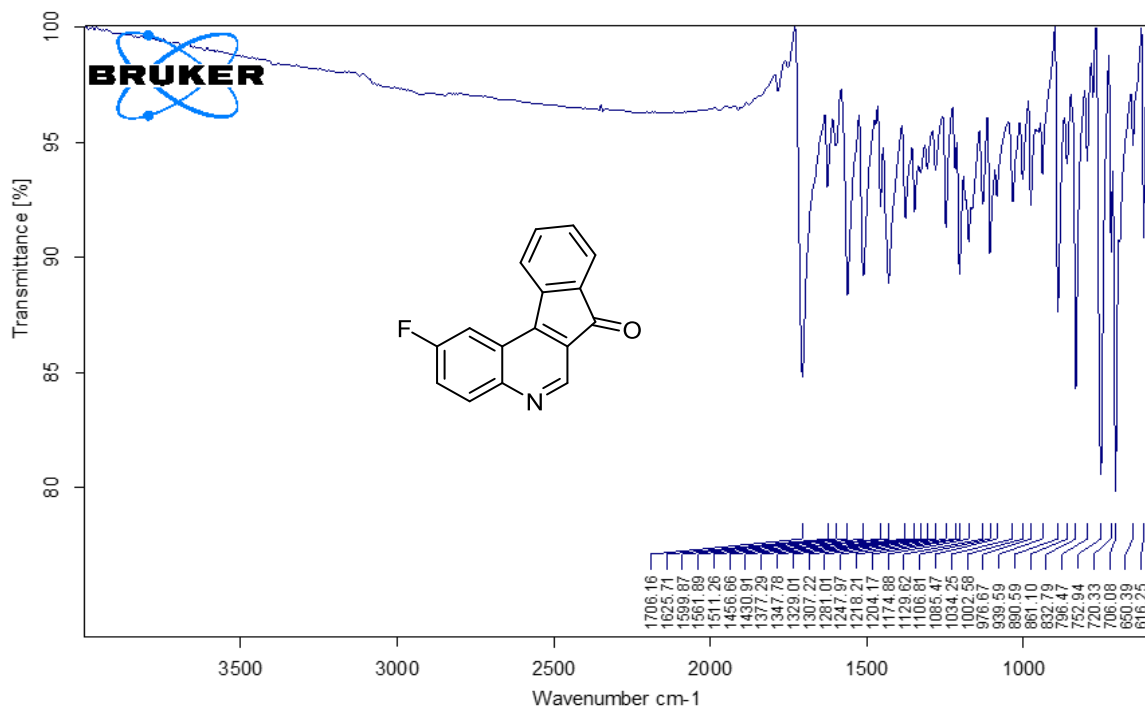
Espectro de ¹H-RMN de la 2-Metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona 5c.



Espectro de ^{13}C -RMN de la 2-Metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona 5c.



Espectro de infrarrojo de la 2-Flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona 5d.



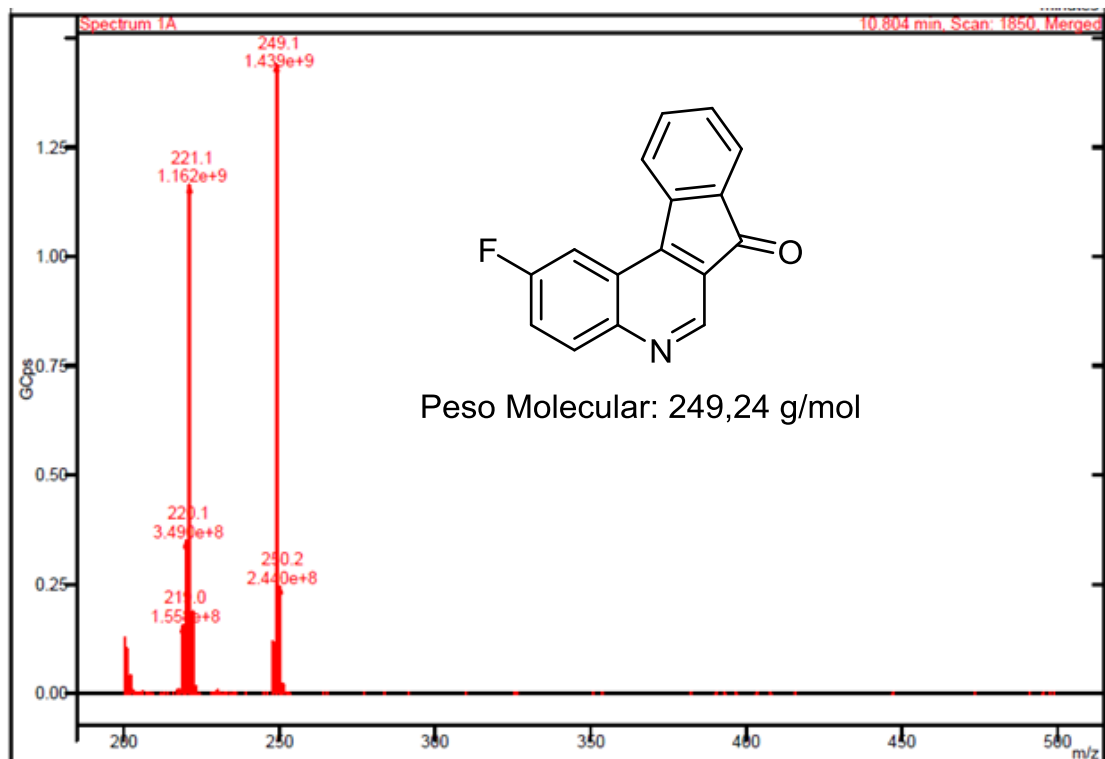
C:\Users\CODEIM\Documents\Camillo\Quinolinas Carbonilo\CB202 A.0

CB202 A

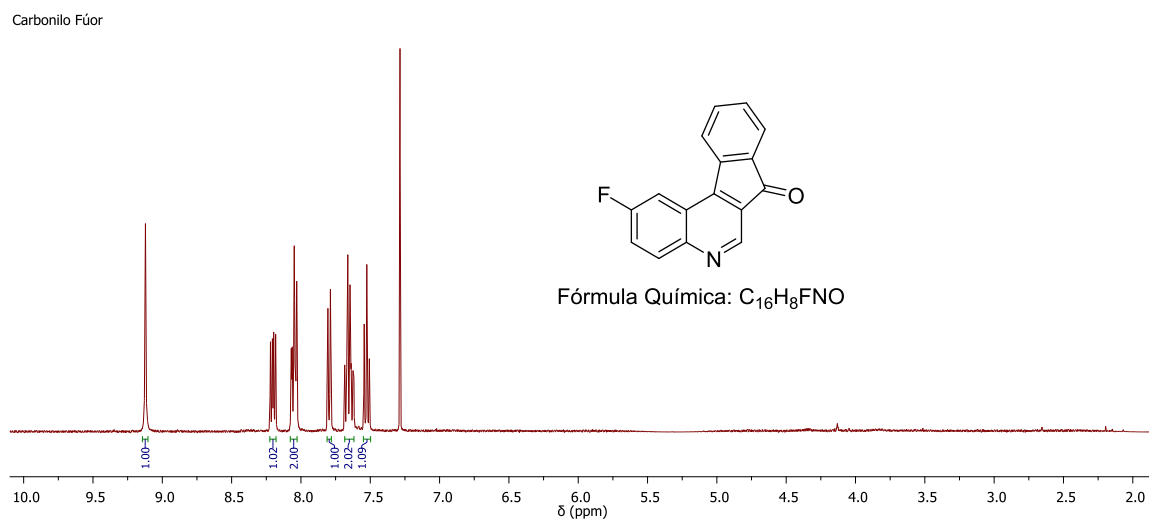
Instrument type and / or accessory

06/12/2017

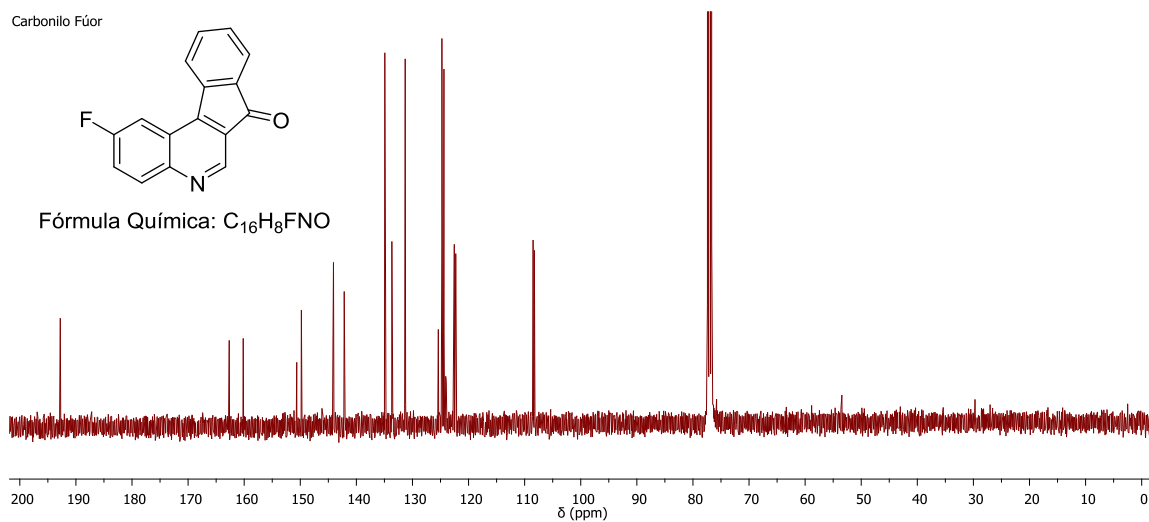
Espectro CG-EM de la 2-Flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona 5d.



Espectro de ¹H-RMN de la 2-Flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona 5d.

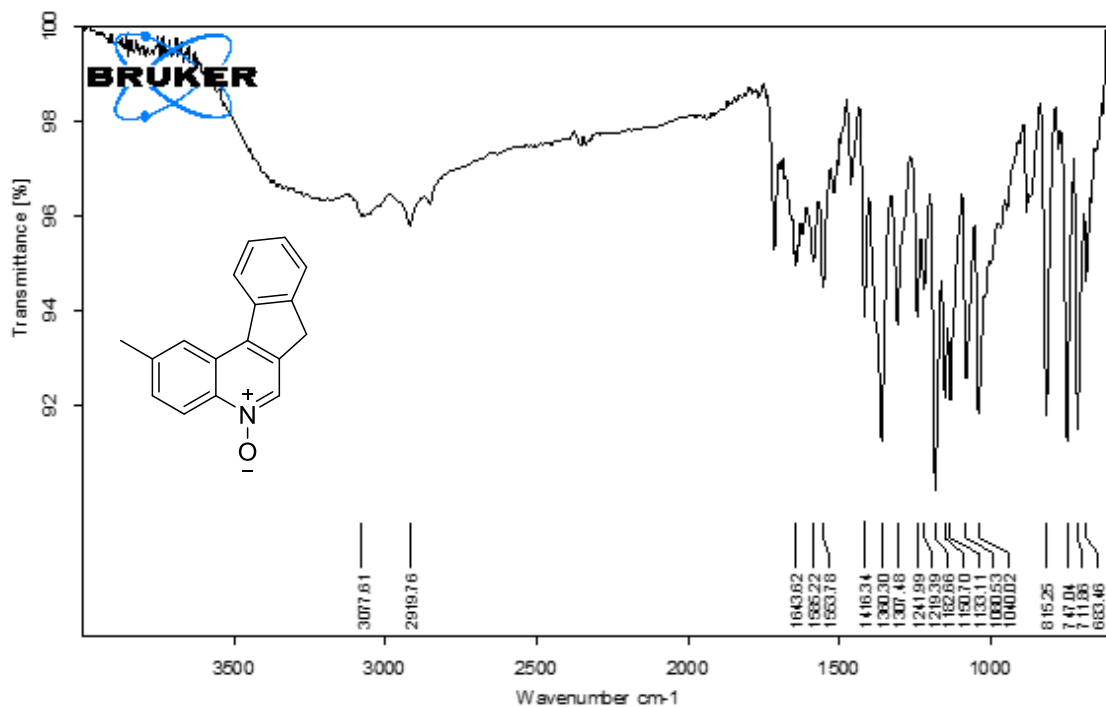


Espectro de ^{13}C -RMN de la 2-Flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona 5d.

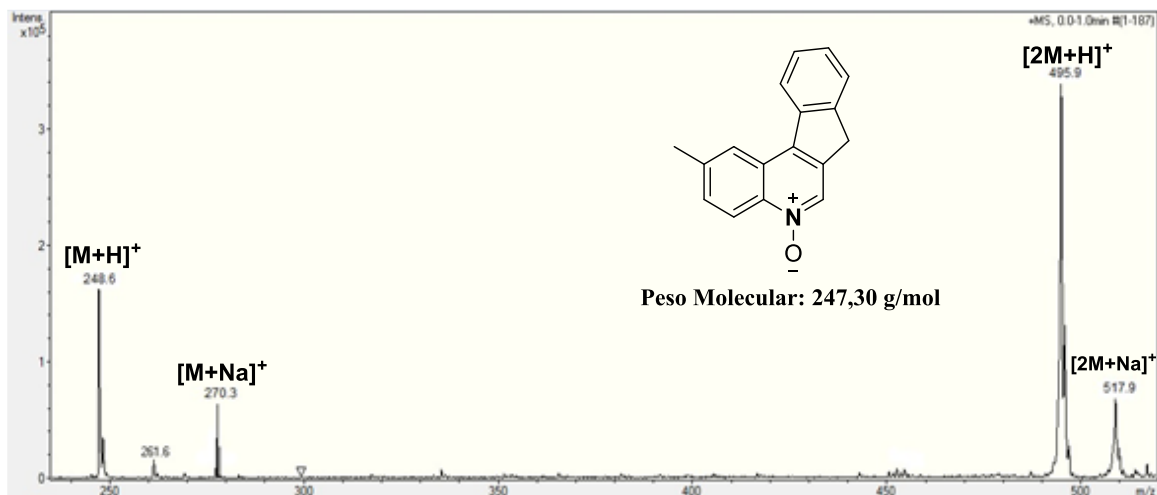


ANEXO C. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹H, RMN ¹³C DE LOS N-ÓXIDOS DE LAS 7H-INDENO[2,1-c]QUINOLINAS 6a-d.

Espectro de infrarrojo del N-Óxido de la 2-Metil-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6b.

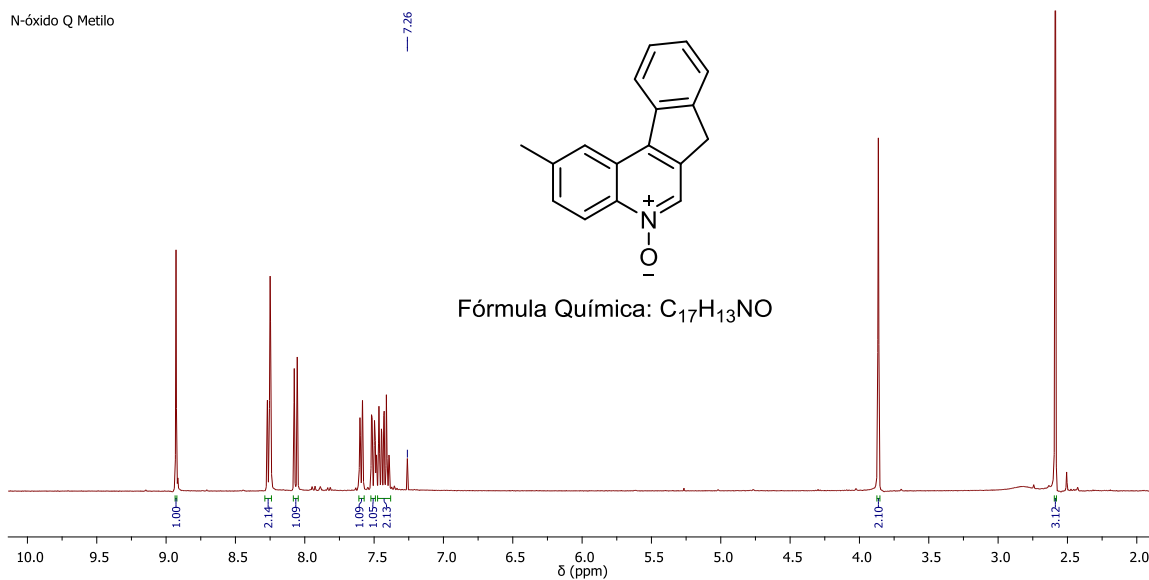


Espectro ESI-MS-IT del N-Óxido de la 2-Metil-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6b.



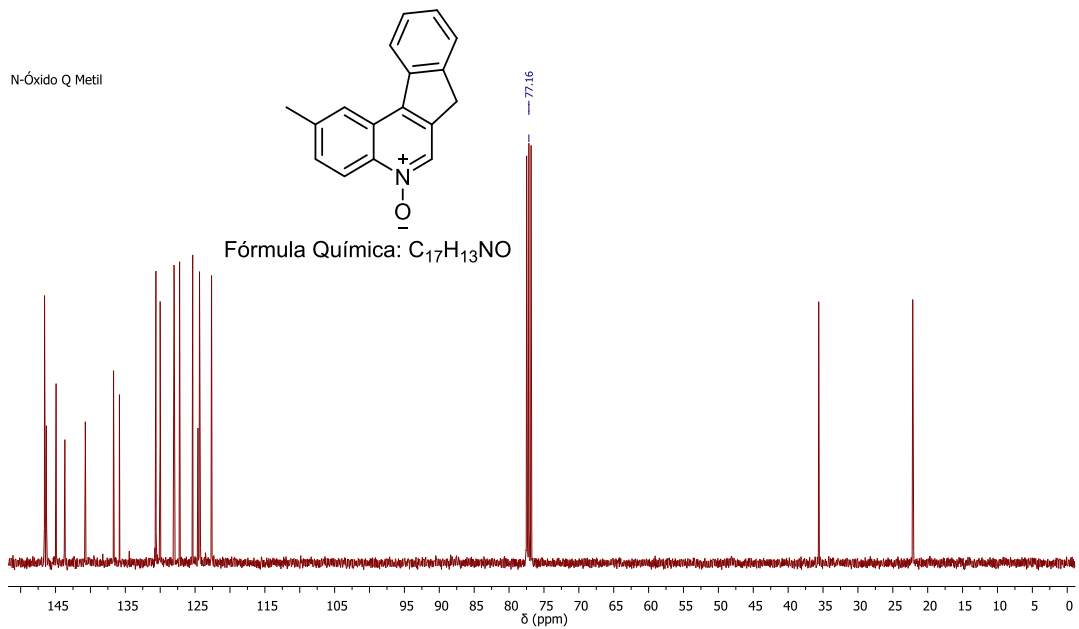
Espectro de ^1H -RMN del N-Óxido de la 2-Metil-7H-indeno[2,1-c]quinolina **6b**.

N-Óxido Q Metilo

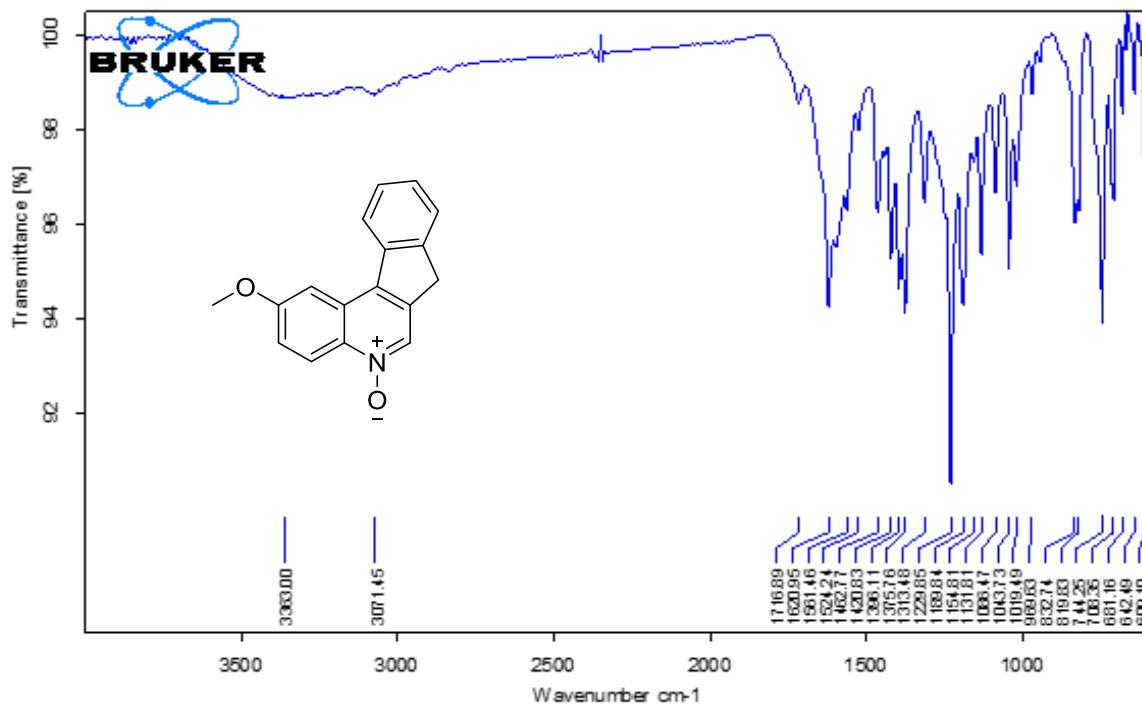


Espectro de ^{13}C -RMN del N-Óxido de la 2-Metil-7H-indeno[2,1-c]quinolina **6b**.

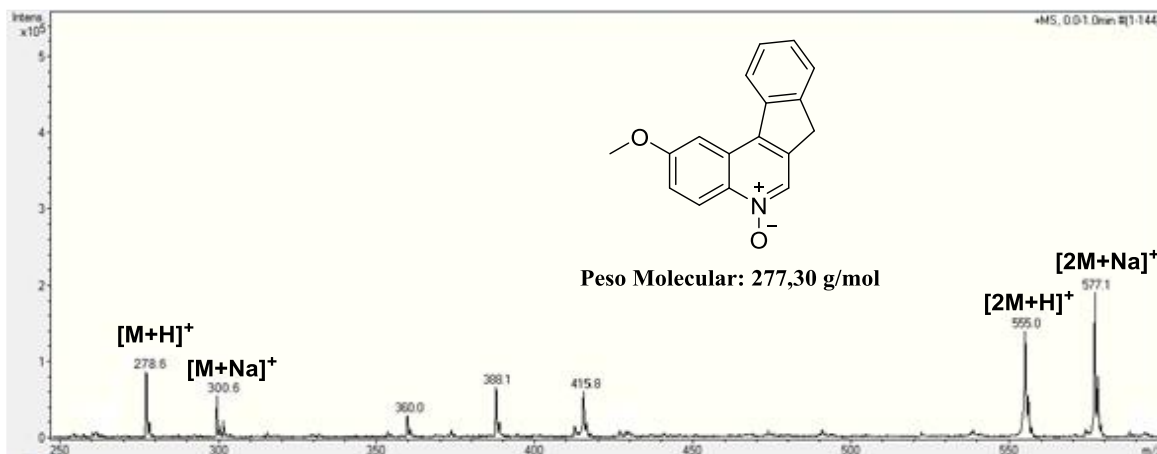
N-Óxido Q Metilo



Espectro de IR del N-Óxido de la 2-Metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6c.

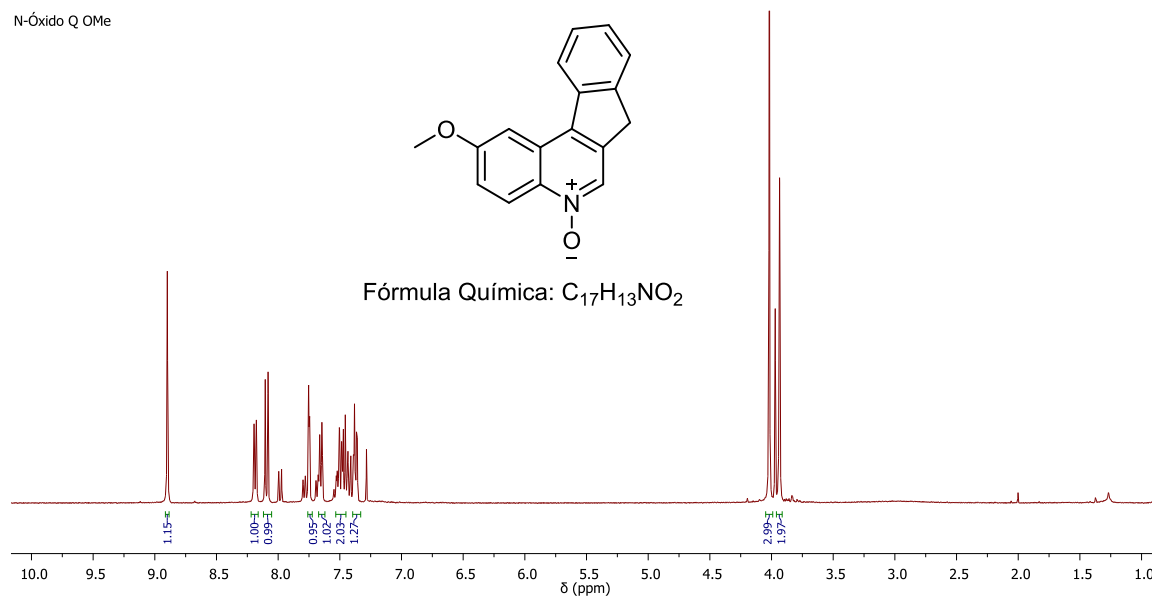


Espectro ESI-MS-IT del N-Óxido de la 2-Metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6c.



Espectro de ¹H-RMN del N-Óxido de la 2-Metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6c.

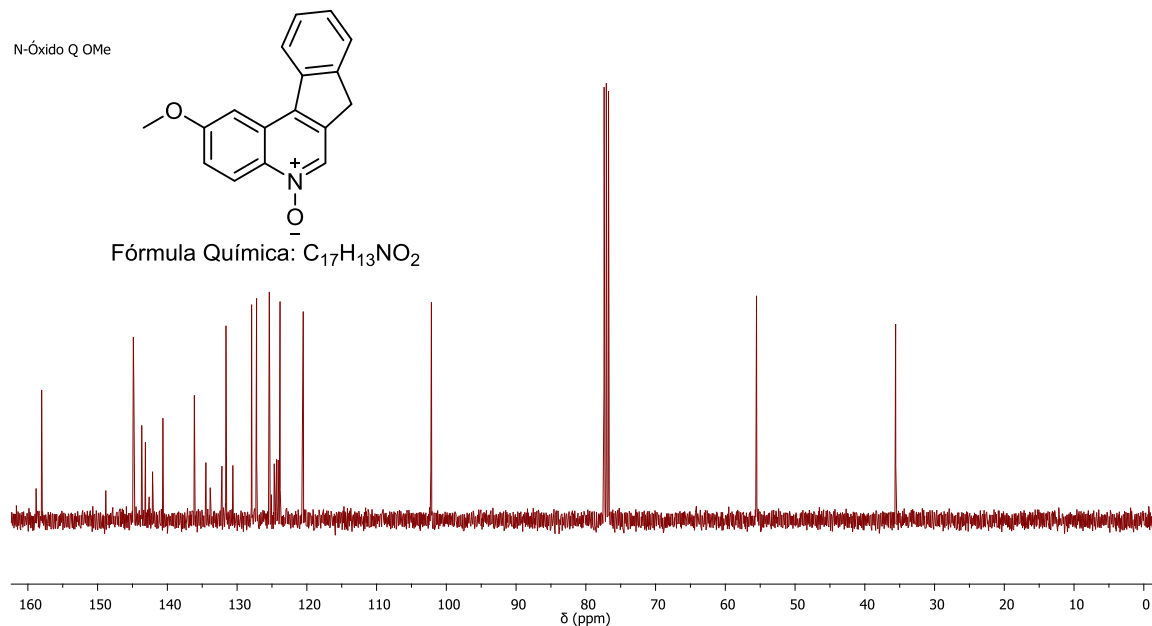
N-Óxido Q OMe



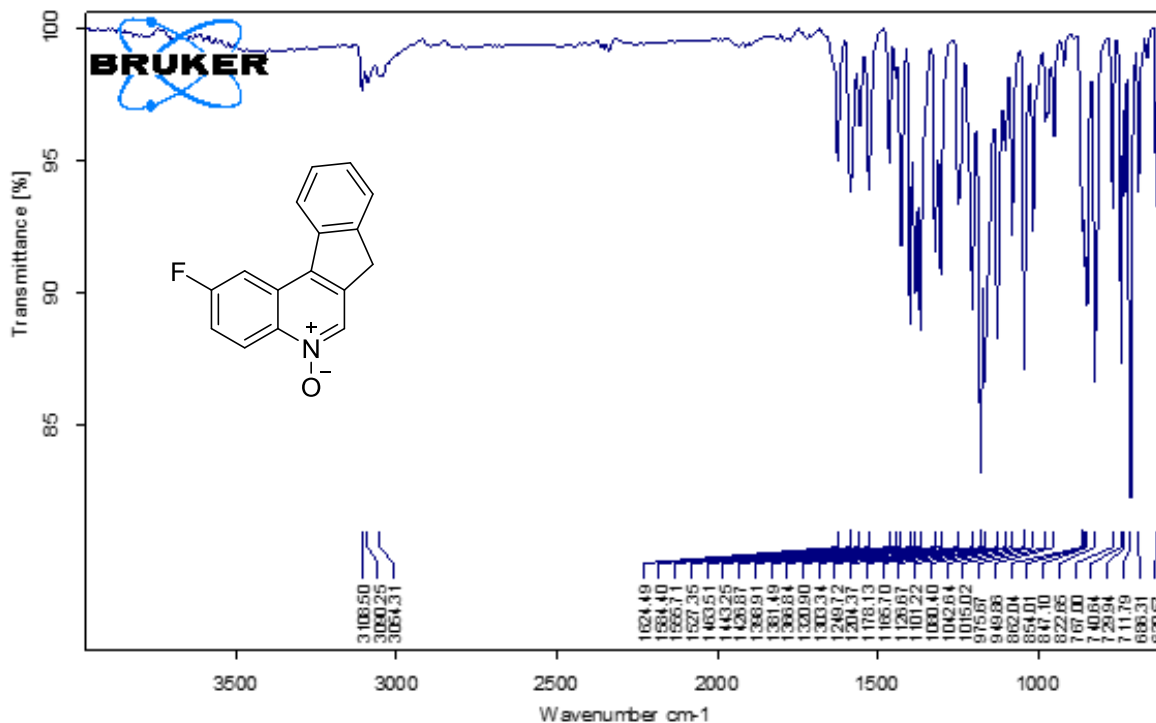
Espectro de ¹³C-RMN del N-Óxido de la 2-Metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina

6c.

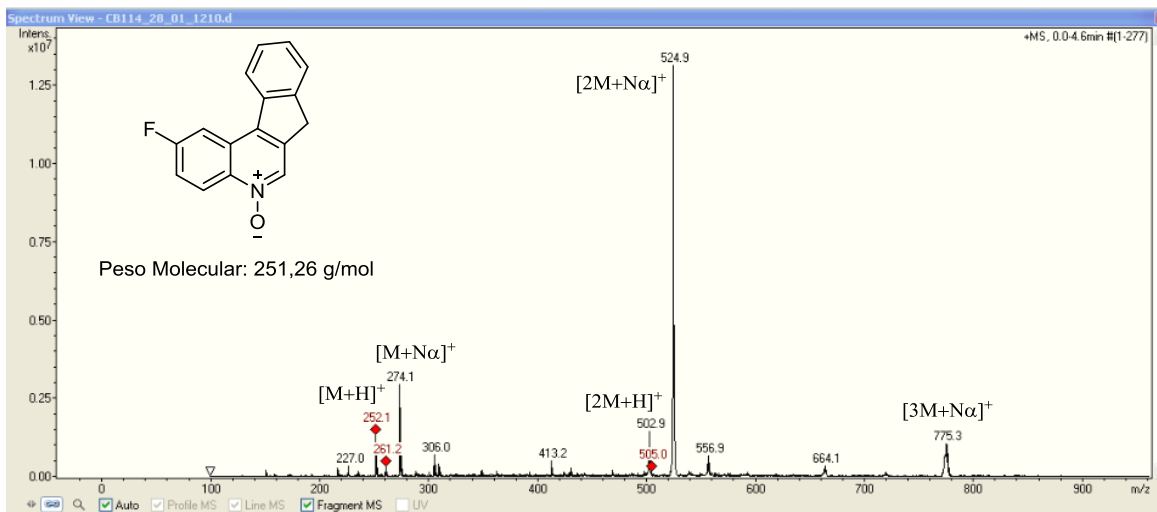
N-Óxido Q OMe



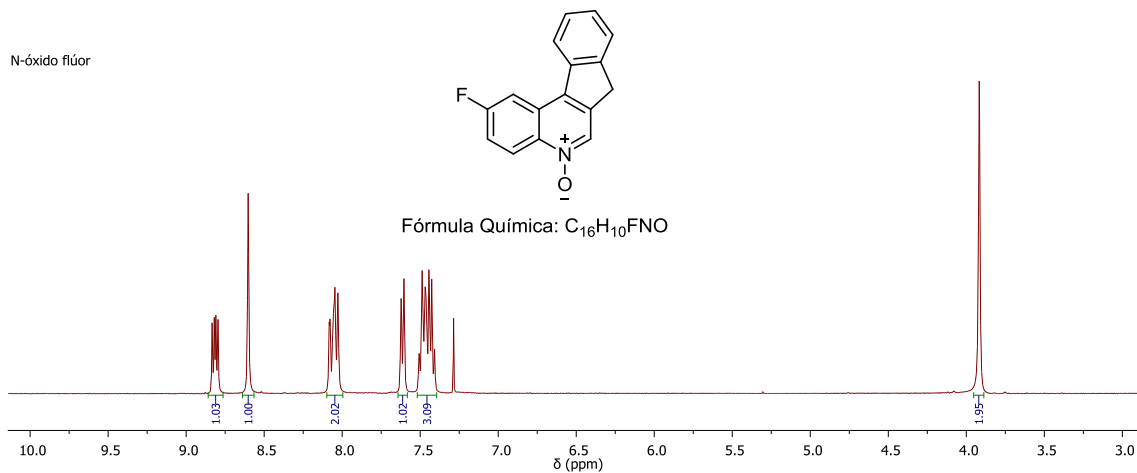
Espectro de IR del N-Óxido de la 2-Flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6d.



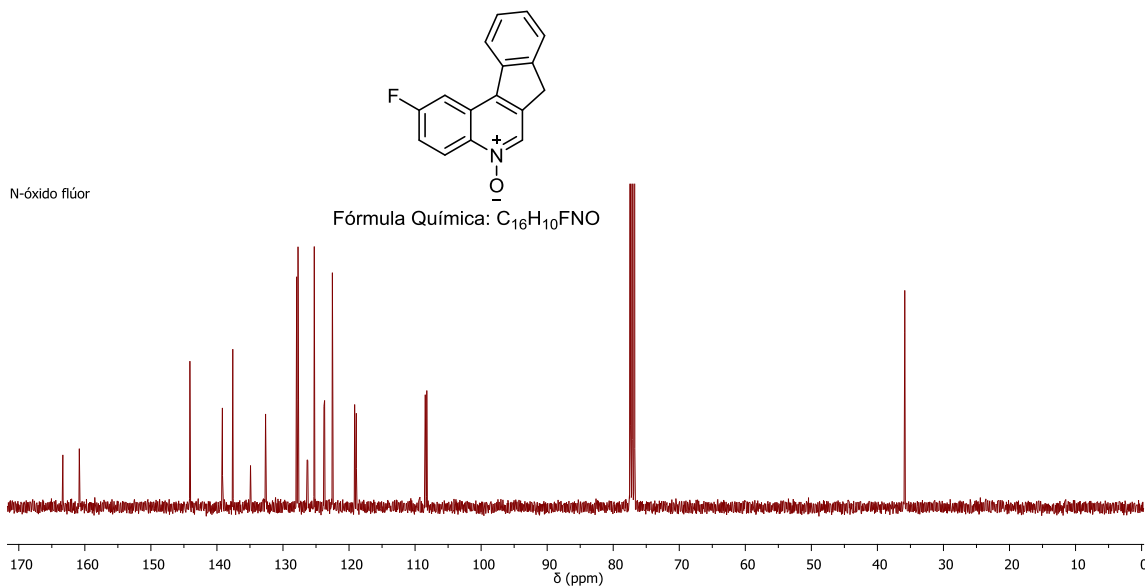
Espectro ESI-MS-IT del N-Óxido de la 2-Flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6d.



Espectro de ^1H -RMN del N-Óxido de la 2-Flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6d.

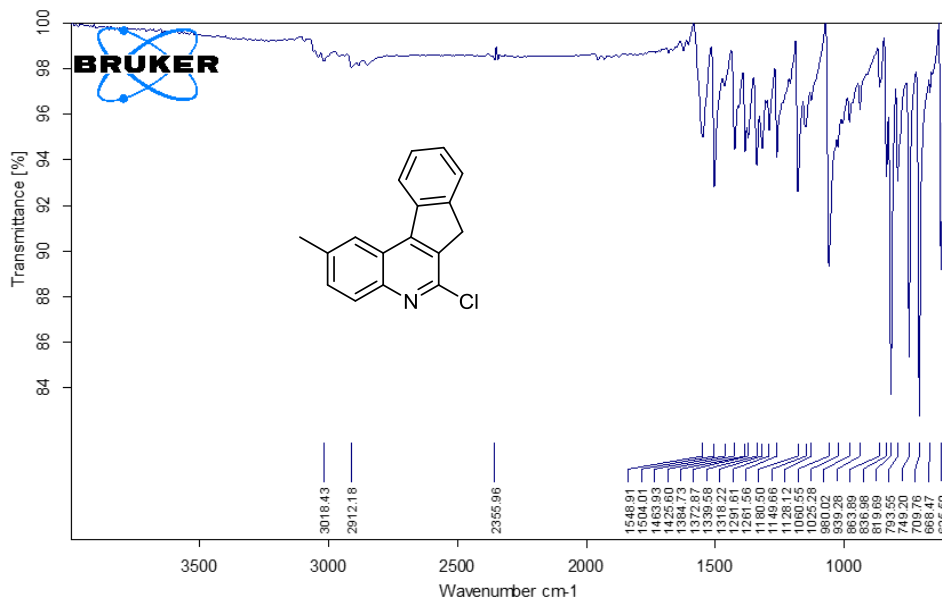


Espectro de ^{13}C -RMN del N-Óxido de la 2-Flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6d.



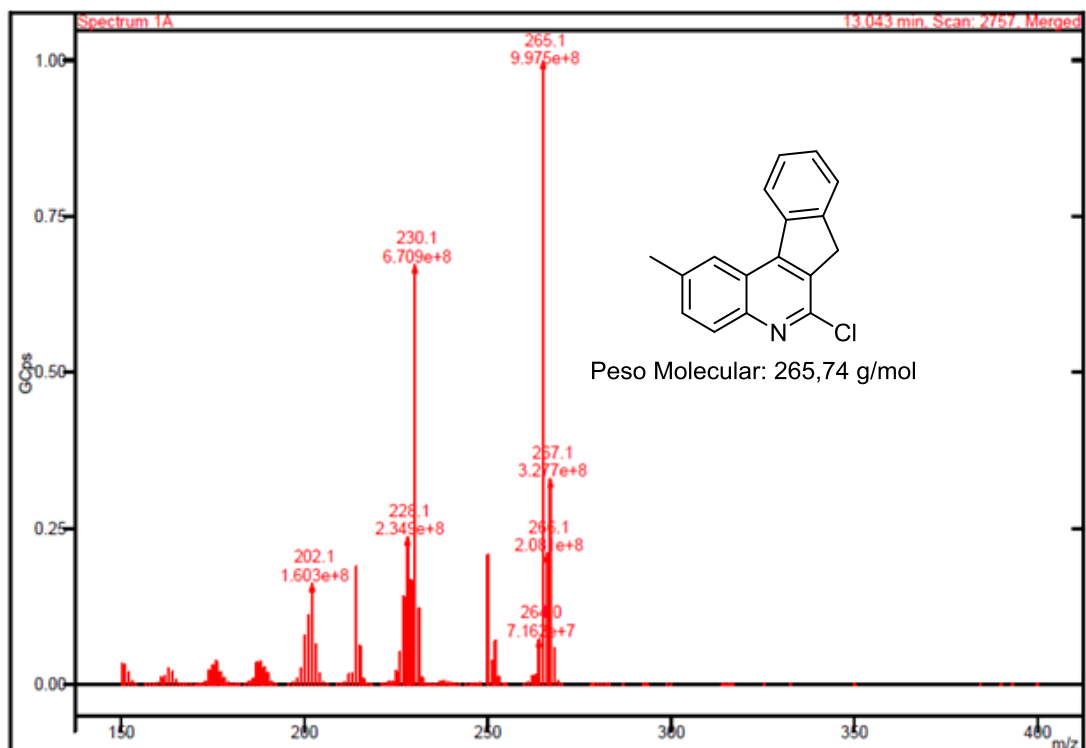
ANEXO D. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹H, RMN ¹³C DE LAS 6-CLORO-7H-INDENO[2,1-c]QUINOLININAS 7a-d.

Espectro de infrarrojo de la 2-Metil-6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 7b.

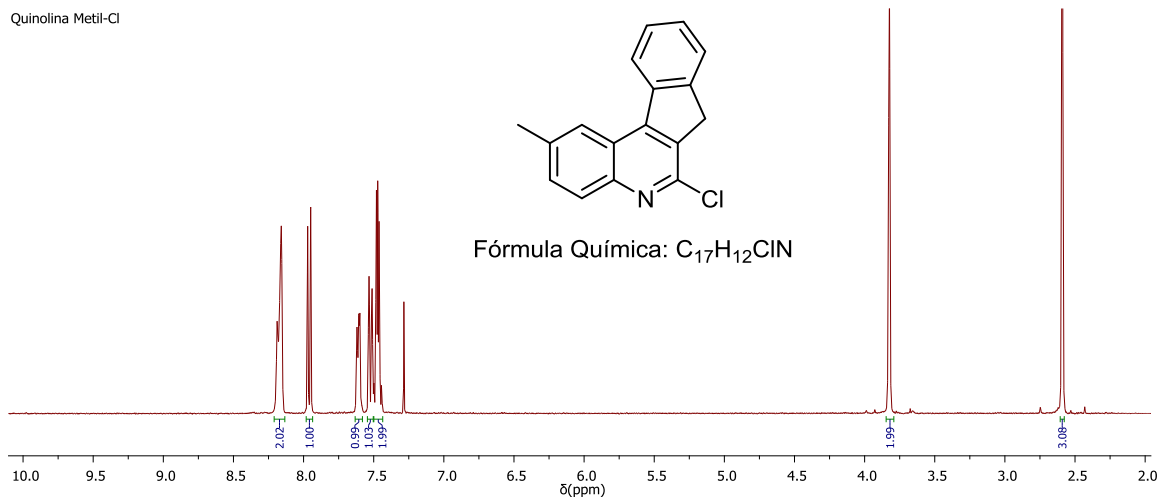


C:\Users\CODEM\Documents\Camillo\Quinolinas Cloradas\Cloroquinolina Metil.0	Cloroquinolina Metil	Instrument type and / or acceso	16/12/2017
---	----------------------	---------------------------------	------------

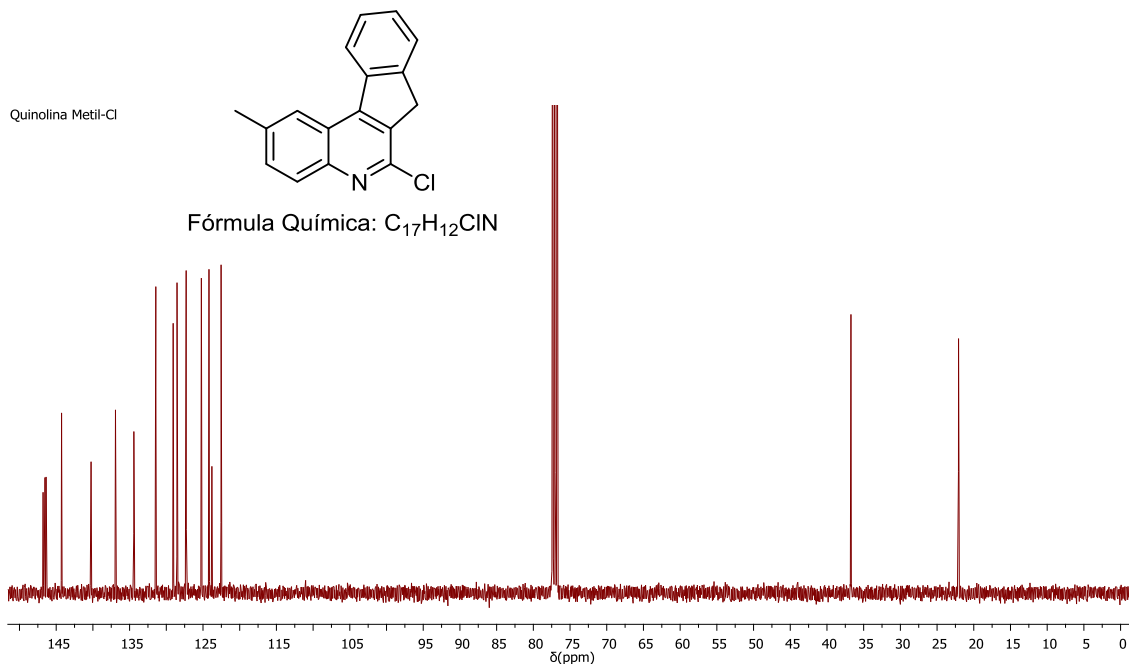
Espectro CG-EM de la 2-Metil-6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **7b**.



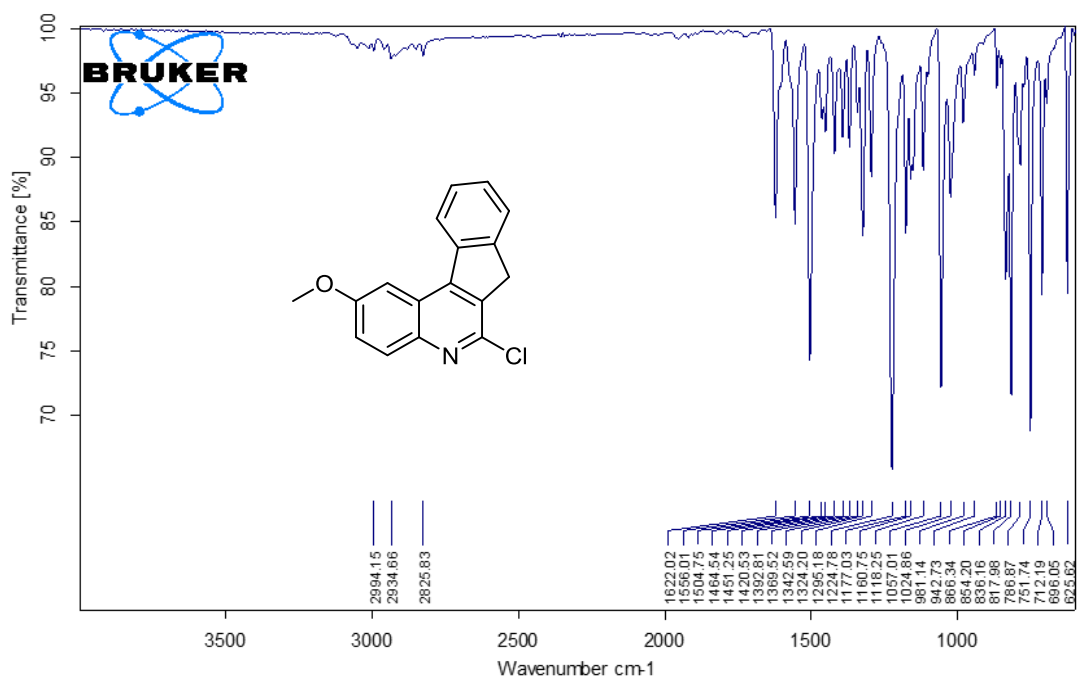
Espectro de ^1H -RMN de la 2-Metil-6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **7b**.



Espectro de ^{13}C -RMN de la 2-Metil-6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 7b.



Espectro de infrarrojo de la 2-Metoxi-6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 7c.



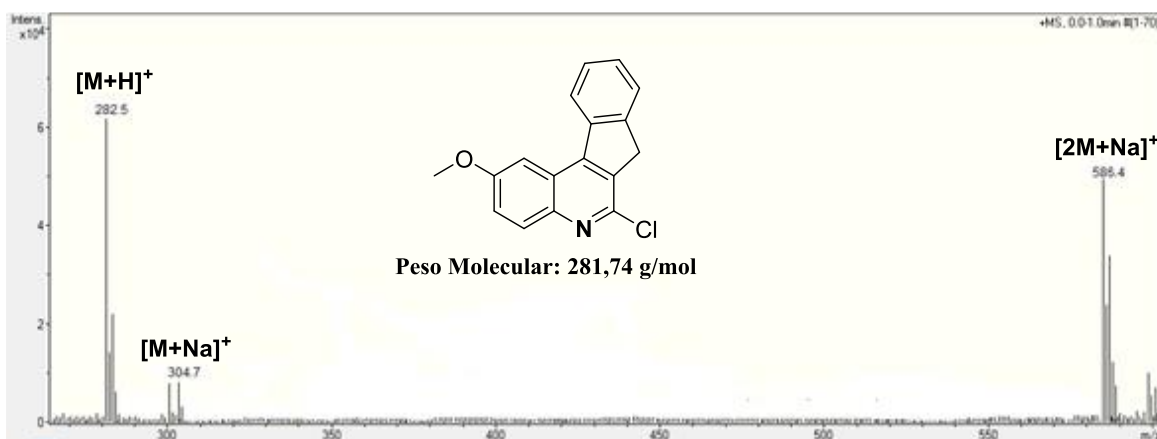
C:\Users\CODE IM\Documents\Camillo\Quinolinas Cloradas\Cloroquinolina Metoxi.0

CB 213

Instrument type and / or accessory

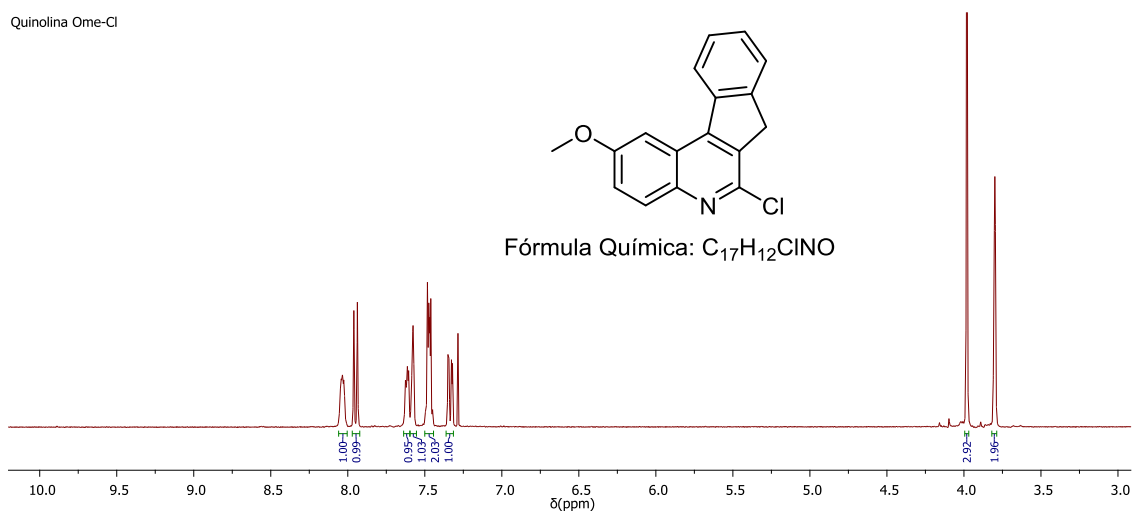
28/11/2017

Espectro ESI-MS-IT de la 2-Metoxi-6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 7c.

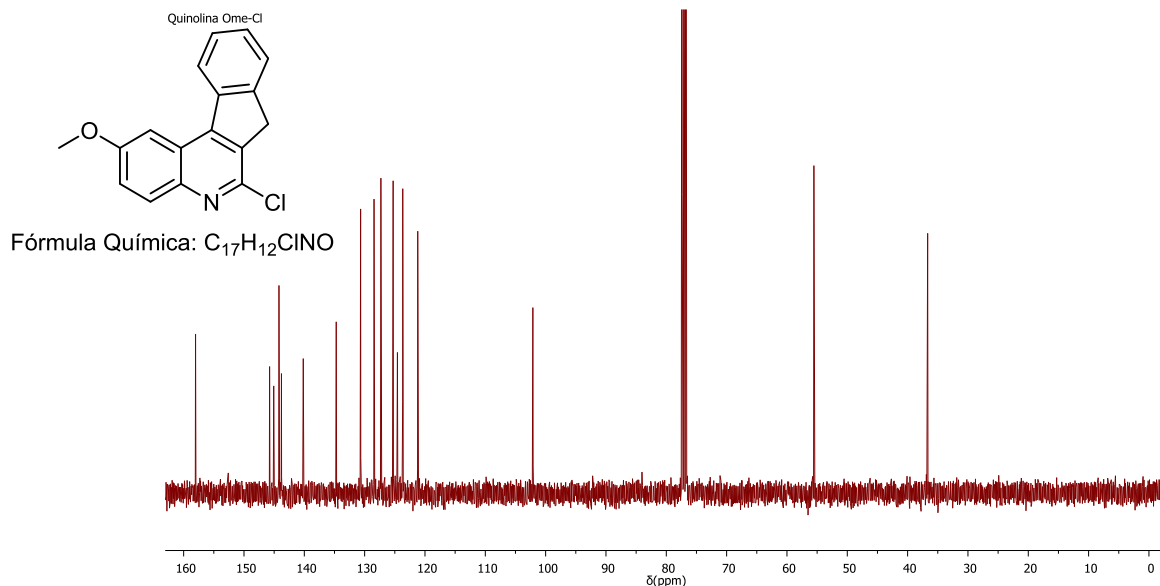


Espectro de ¹H-RMN de la 2-Metoxi-6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 7c.

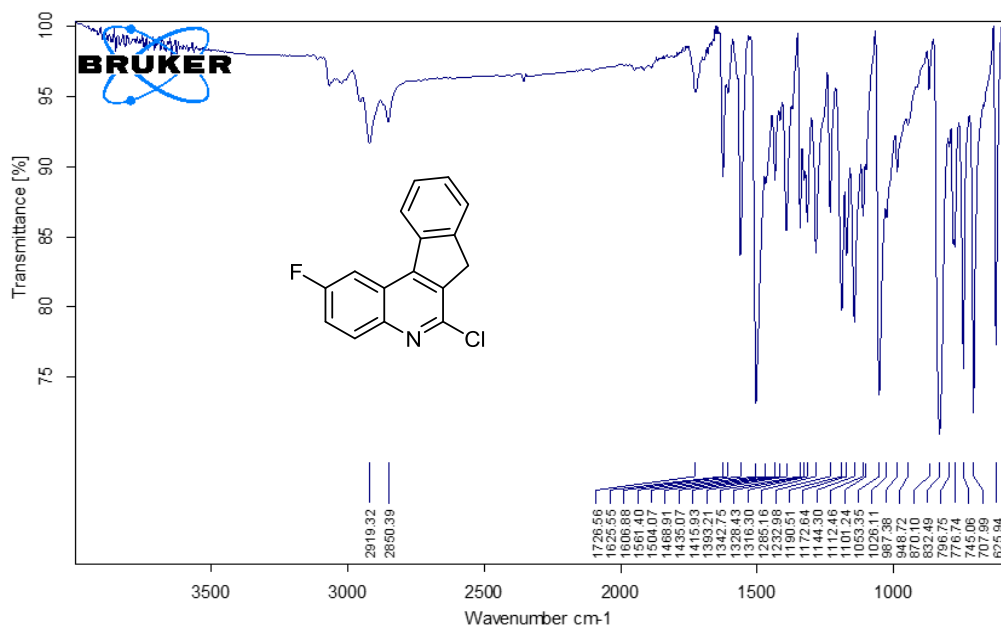
Quinolina Ome-Cl



Espectro de ^{13}C -RMN de la 2-Metoxi-6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 7c.



Espectro de infrarrojo de la 2-Flúor-6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 7d.



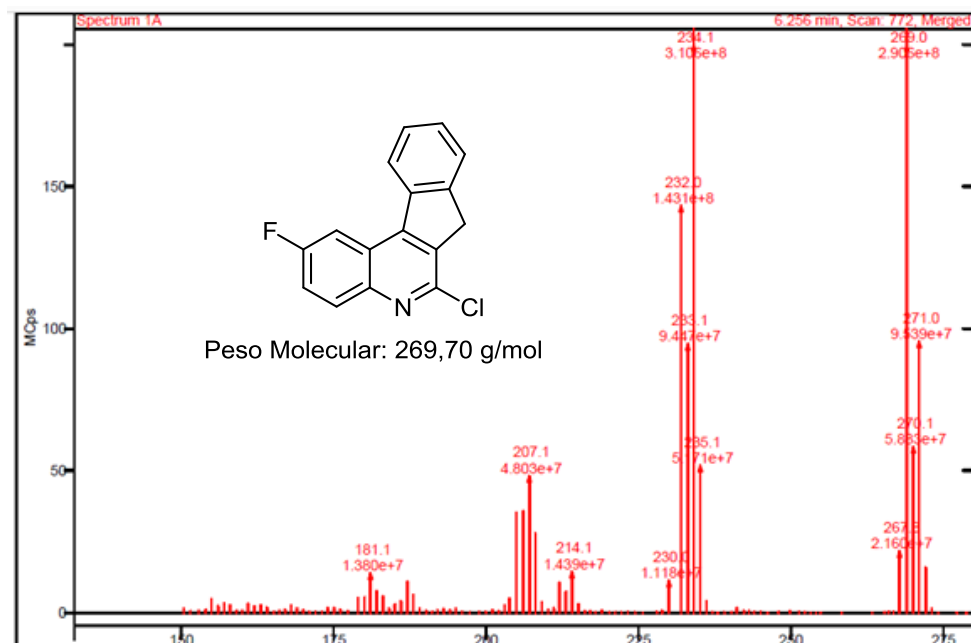
C:\Users\CODE M\Documents\Camilol\Quinolinas Cloradas\Clorquinolina Flúor.0

CB212A

Instrument type and / or accessory

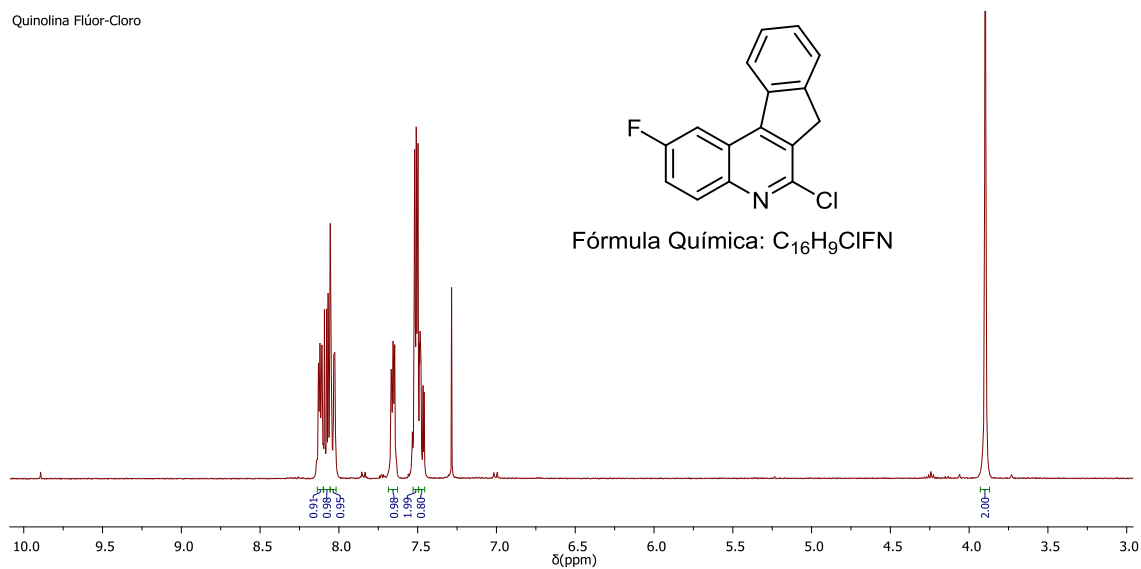
20/11/2017

Espectro CG-EM de la 2-Flúor -6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 7d.



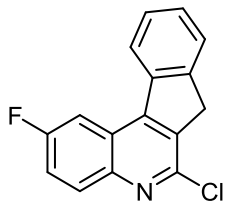
Espectro de ¹H-RMN de la 2-Flúor-6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 7d.

Quinolina Flúor-Cloro



Espectro de ^{13}C -RMN de la 2-Flúor -6-cloro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 7d.

Quinolina Flúor-Cloro



Fórmula Química: $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{ClFN}$

