

**SÍNTESIS DE NUEVAS *N*-(7-CLOROQUINOLIN-2-IL)BENZAMIDAS
SUSTITUIDAS EN C-4 CON AMINAS A PARTIR DE LA 4,7-
DICLOROQUINOLINA EN REACCIONES DE *N*-OXIDACIÓN, C2-H
FUNCIONALIZACIÓN Y S_N2AR**

DEIBY FERNANDO APARICIO ACEVEDO

LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR
LQOBio
ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA
2021

**SÍNTESIS DE NUEVAS N-(7-CLOROQUINOLIN-2-IL)BENZAMIDAS
SUSTITUIDAS EN C-4 CON AMINAS A PARTIR DE LA 4,7-
DICLOROQUINOLINA EN REACCIONES DE N-OXIDACIÓN, C2-H
FUNCIONALIZACIÓN Y S_N2AR**

DEIBY FERNANDO APARICIO ACEVEDO

Trabajo de Grado para optar el título de Químico

Directores:

Vladimir V. Kouznetsov, *PhD, DSc en Ciencias Químicas.*

Marlyn Catalina Ortiz, *MSc en Química.*

LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR

LQOBio

ESCUELA DE QUÍMICA

FACULTAD DE CIENCIAS

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

BUCARAMANGA

2021

Dedicatoria

A Dios, sólo él conoce el anhelo de nuestros corazones y todos los obstáculos que se interponen en nuestro camino y que se deben superar para alcanzar nuestras metas.

A mi nonita Briceida Ojeda por apoyarme de manera incondicional desde que ingresé a la universidad y, ser el profesional que soy hoy. Gracias por tu amor, comprensión y apoyo. Espero retribuirte todo lo que has hecho por mí. Muchas gracias.

A mi prima Edith quien me motivo a estudiar en una universidad, algo que bajo mis condiciones socioeconómicas parecía un sueño el cual, se ha cumplido y, por apoyarme el día de mi sustentación. Muchas gracias.

A la maestra Luz Karime Guerra quien confió en mis capacidades para el canto y me permitió hacer parte del coro EMA. Me llevo los mejores recuerdos entre eventos, festivales, viajes, muchas alegrías y risas donde siempre me sentí muy cómodo por la calidez humana del grupo. Muchas gracias profe Luz.

AGRADECIMIENTOS

Hace 5 años inicié el camino para cumplir una meta que hoy termina, durante mi estancia en la universidad, conocí muchas personas que me acompañaron y me apoyaron con su compañía, amistad o conocimiento, a todas ellas, gracias:

Al profesor Vladimir Kouznetsov, por apoyarme en mi formación profesional y darme la oportunidad de hacer parte del LQOBio; Por formarme en esta rama de la química la cual es maravillosa pero que se requiere de trabajo arduo y observación, gracias por apoyarme una que otra vez en los transportes para ir al laboratorio, por su paciencia, conocimiento y apoyo para culminar de manera satisfactoria este proyecto.

A mi codirectora Marlyn Catalina por ayudarme en lo que pudo y mejorar mi redacción en documentos académicos como el presente documento.

A todos mis compañeros del LQOBio por compartir sus conocimiento y experiencias tanto personales como a nivel profesional, en especial a **Sandra** por su amistad, comprensión y hacer más amenas las largas jornadas trabajo investigativo.

Al bibliotecario Edwin portilla por explicarme con paciencia las normas ICONTEC las cuales, he aplicado en el presente documento.

A Andrés Villamizar por ayudarme a entender los espectros bidimensionales de RMN y por la toma de los espectros infrarrojos del presente trabajo de grado.

A mi mejor amiga de la universidad Katherine Aldana con quien pase la mayoría de tiempo, gracias por tu amistad y comprensión. Estoy orgullosa de ti y sé que serás una excelente profesional.

A mis amigos del **Coro EMA**: Gaby, Catalina, Diana, Simón, Leandro, Andrea, Ignacio y Sara con quienes pasé una de las mejores etapas de mi vida. Gracias por su amistad, me llevo los mejores recuerdos entre presentaciones, ensayos de fin de semana, conciertos y viajes.

A mis amigos de carrera: Lorena Galeano, Natalia, Mafe Mercado, Juan Camilo, Cristian, Laura, Patricia, Oscar, Daniela, Jhon Diego y Camilo. Gracias por sus amistades, nos esperan desafíos y una gran vida profesional como químicos. En especial a **Lorena**, por sacarme de mi zona de confort y mostrarme que la vida no es sólo estudiar.

Al programa Jóvenes en Acción quien me apoyó en el proceso de formación en la universidad y, a la Gobernación de Santander por eximirme del pago de matrícula durante la pandemia COVID-19.

A la Universidad Industrial de Santander y a todos los profesores de la carrera por formarme profesionalmente como químico.

Muchas gracias a todos ellos...

TABLA DE CONTENIDO

1	INTRODUCCIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
2	ESTADO DEL ARTE	23
2.1	PROPIEDADES QUÍMICAS Y BIOLÓGICAS DE LAS QUINOLINAS	23
2.2	SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA	30
2.3	SÍNTESIS Y PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE 4-AMINOQUINOLINAS	35
2.4	SÍNTESIS Y PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE <i>N</i> -(QUINOLIN-2-IL)AMIDAS .	44
2.5	QUÍMICA DE LOS HETEROCICLOS <i>N</i> -ÓXIDOS: ÓXIDOS DE QUINOLINA...	49
2.6	REACCIONES DE HETEROCICLOS <i>N</i> -ÓXIDOS	51
2.6.1.	Síntesis y reacciones de <i>N</i> -óxidos de quinolina.....	51
3	HIPÓTESIS	61
4	OBJETIVOS	62
4.1	OBJETIVO GENERAL	62
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	62
5	METODOLOGÍA	63
5.1	SÍNTESIS DEL 4,7-DICLOROQUINOLIN- <i>N</i> -ÓXIDO	64
5.2	SÍNTESIS DE LA <i>N</i> -(4,7-DICLOROQUINOLIN-2-IL)BENZAMIDA	65
5.3	SÍNTESIS DE LAS <i>N</i> -(7-CLOROQUINOLIN-2-IL)BENZAMIDAS SUSTITUIDAS EN C-4 CON AMINAS.	67
6	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	70
6.1	SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LA 4,7-DICLOQUINOLIN- <i>N</i> -ÓXIDO	71
6.2	SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LA <i>N</i> -(4,7-DICLOROQUINOLIN-2- IL)BENZAMIDA	83
6.3	SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LAS <i>N</i> -(4,7-DICLOROQUINOLIN-2- IL)BENZAMIDAS SUSTITUIDAS EN C-4 CON AMINAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS.....	94
6.4	ANÁLISIS <i>IN SILICO</i> DE LAS NUEVAS MOLÉCULAS SINTETIZADAS	109
7	CONCLUSIONES.....	118
	BIBLIOGRAFIA.....	119
	ANEXOS	131

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura y numeración de la quinolina.	23
Figura 2. Anillo de quinolina con los centros de reactividad especificados.	25
Figura 3. Alcaloides de tipo quinolínicos extraídos y aislados de diversas plantas para el tratamiento de enfermedades.	25
Figura 4. Anillos de quinolina presentes en alcaloides, donde 12 y 13 son derivados sintéticos de 10 .	27
Figura 5. Análisis SAR del anillo de quinolina con diferentes grupos funcionales.	29
Figura 6. Composición del principio activo del medicamento antimalárico Aralen.	37
Figura 7. Comparación en las concentraciones de inhibición (IC_{50}) de las dos moléculas frente a las cepas maláricas.	38
Figura 8. Análisis QSAR de la cloroquina 26 explicando la razón de su actividad antimalárica.	39
Figura 9. Comparación de las concentraciones de inhibición de las dos moléculas frente a dos cepas bacterianas diferentes.	41
Figura 10. Comparación en las concentraciones de inhibición de las dos moléculas frente a las dos etapas morfológicas del ciclo de vida del parásito causante de la leishmaniasis.	44
Figura 11. Quinolina <i>N</i> -óxido con sus centros de reactividad especificados.	51
Figura 12. Espectro infrarrojo de la 4,7-dicloroquinolin- <i>N</i> -óxido 97 .	74
Figura 13. Espectro de masas de la 4,7-dicloroquinolin- <i>N</i> -óxido 97 .	75
Figura 14. Expansión de la zona aromática del espectro 1H -RMN de la 4,7-dicloroquinolin- <i>N</i> -óxido 97 .	76
Figura 15. Expansión de la zona aromática del espectro COSY de la 4,7-dicloroquinolin- <i>N</i> -óxido 97 .	78
Figura 16. Expansión de la zona aromática del espectro HSQC de la 4,7-dicloroquinolin- <i>N</i> -óxido 97 .	79

Figura 17. Espectros RMN de carbono de la 4,7-dicloroquinolin- <i>N</i> -óxido 97 con sus señales identificadas y etiquetadas. A) Espectro de ^{13}C -RMN. B) Espectro DEPT-135.	80
Figura 18. Expansión de la zona aromática del espectro HMBC de la 4,7-dicloroquinolin- <i>N</i> -óxido 97 .	82
Figura 19. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida 99 .	86
Figura 20. Espectro de masas de la <i>N</i> -(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida 99 .	87
Figura 21. Expansión de la zona aromática de la <i>N</i> -(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida 99 .	89
Figura 22. Ampliación de la zona aromática del espectro COSY de la <i>N</i> -(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida 99 .	90
Figura 23. Ampliación de la zona aromática del espectro HSQC de la <i>N</i> -(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida 99 .	91
Figura 24. Espectros de carbono de la <i>N</i> -(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida 99 . A) espectro ^{13}C -RMN, B) espectro DEPT-135.	92
Figura 25. Expansión de la zona aromática del espectro HMBC de la <i>N</i> -(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida 99 .	93
Figura 26. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida 101 .	98
Figura 27. Espectro de masas de la <i>N</i> -(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida 101 .	100
Figura 28. Posible ruta de fragmentación de la <i>N</i> -(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida 101 .	100
Figura 29. Espectro ^1H -RMN de la <i>N</i> -(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida 101 .	101
Figura 30. Espectro COSY de la <i>N</i> -(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida 101 .	104
Figura 31. Espectro DEPT-135 de la <i>N</i> -(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida 101 .	104

Figura 32. Espectro HSQC de la <i>N</i> -(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida 101 .	105
Figura 33. Espectro HSQC de la <i>N</i> -(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida 101 ampliado en la región aromática.	106
Figura 34. Espectros RMN de carbono de la <i>N</i> -(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida 101 . A) Espectro ^{13}C -RMN; B) Espectro DEPT-135.	107
Figura 35. Espectro HMBC de la <i>N</i> -(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida 101 .	108
Figura 36. Resumen de las propiedades biológicas reportadas anteriormente.	110
Figura 37. Estructura de las moléculas A) sintetizadas y B) análogos sin el fragmento C-2 benzamida.	112
Figura 38. Estructura química del imiquimod, un fármaco utilizado para tratar el carcinoma de la piel.	117

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Protocolos tradicionales para obtener <i>N</i> -(quinolin-2-il)amidas.	17
Esquema 2. Estructuras de resonancia de la quinolina.	24
Esquema 3. Mecanismo de reacción general de S _N 2Ar.	31
Esquema 4. Mecanismo de sustitución nucleofílica aromática en 4-haloquinolinas.	32
Esquema 5. Comparación de las condiciones utilizadas por calentamiento convencional y por microondas.	33
Esquema 6. Reacciones de sustitución en C-4 del anillo quinolínico mediado por el calentamiento por microondas (MW).	34
Esquema 7. Reacciones entre 4,7-dicloroquinolina 20 y anilinas 22 promovidas por energía de MW.	35
Esquema 8. Reacciones entre 4,7-dicloroquinolina y diferentes aminas secundarias 23 promovidas por energía de MW.	35
Esquema 9. Etapa final de síntesis de la cloroquina entre la 4,7-dicloroquinolina y la <i>N,N</i> -dietilpentano-1,4-diamina	36
Esquema 10. Reacciones de S _N 2Ar entre derivados 4-cloroquinolínicos 28 y piperazina 29 .	37
Esquema 11. Pasos sintéticos para obtener derivados de 4-(7-aminoquinolin-4-il)morfolinas.	40
Esquema 12. Obtención de dos derivados de 4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)quinolinas.	41
Esquema 13. Pasos sintéticos para obtener derivados 4-aminoquinolínicos.	43
Esquema 14. Condiciones de reacción para obtener la 7-cloro-4-(2-fenilhidrazinil)quinolina.	44
Esquema 15. Agente VU-WS113, un tipo de fármaco de investigación para tratar el cáncer.	45

Esquema 16. Síntesis de la 1-(3-aminopropil)-3-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>h</i>]quinolin-8-il urea 50.	46
Esquema 17. Condiciones de reacción para obtener un derivado de <i>N</i> -(quinolin-2-il)amida.	46
Esquema 18. Pasos sintéticos para obtener el derivado de isoquinolinetil urea que mostró la mejor actividad antibacteriana.	47
Esquema 19. Síntesis del derivado de 2-aminoquinolina 70 reportado por Cinelli y sus colaboradores.	48
Esquema 20. Estructuras de resonancia del <i>N</i> -óxido de quinolina: efecto del grupo <i>N</i> -óxido.	49
Esquema 21. Estructuras de resonancia del <i>N</i> -óxido de quinolina: efecto del enlace N-O del grupo <i>N</i> -óxido.	50
Esquema 22. Condiciones de reacción utilizadas para la <i>N</i> -oxidación del anillo de quinolina.	52
Esquema 23. Funcionalización C-H en el carbono C-2 del <i>N</i> -óxido de quinolina.	54
Esquema 24. Mecanismo de amidación del <i>N</i> -óxido de quinolina con cloruros de imidoilo.	55
Esquema 25. Mecanismo de reacción del <i>N</i> -óxido de quinolina con hexacloroantimonato de <i>N</i> -bencilidinbencenaminio.	56
Esquema 26. Reacción de los <i>N</i> -óxidos de quinolina utilizando amidas en presencia de cloruro de oxalilo.	57
Esquema 27. Reacción de amidación utilizando el anhídridotrifluoro metanosulfónico y una base aditiva.	57
Esquema 28. Reacción de amidación sin desoxigenación, catalizada por cobre.	58
Esquema 29. Reacción de amidación utilizando como catalizador el selectfluor.	58
Esquema 30. Reacción de amidación utilizando como catalizador un ácido de Brønsted.	59
Esquema 31. Reacción de amidación utilizando un líquido iónico ácido de Brønsted.	59

Esquema 32. Reacción de amidación catalizada por una sal de cobre en agua.	60
Esquema 33. Mecanismo de reacción de amidación del <i>N</i> -óxido de quinolina.	60
Esquema 34. Síntesis del 4,7-dicloroquinolin- <i>N</i> -óxido 97 .	64
Esquema 35. Síntesis de la <i>N</i> -(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida usando reacción entre la 4,7-dicloroquinolin- <i>N</i> -óxido y benzonitrilo en presencia de ácido.	66
Esquema 36. Preparación de la <i>N</i> -(7-cloroquinolin-2-il)benzamida con diferentes aminas.	67
Esquema 37. Mecanismo de <i>N</i> -oxidación de la 4,7-dicloroquinolina 20 .	73
Esquema 38. Mecanismo de funcionalización C-H vía amidación de la 4,7-dicloroquinolin- <i>N</i> -óxido en C-2 para obtener <i>N</i> -(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida 99 .	85
Esquema 39. Sustitución nucleofílica aromática de la <i>N</i> -(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida 99 con etilendiamina 110 y morfolina 111 .	96
Esquema 40. Mecanismo de sustitución nucleofílica aromática de la <i>N</i> -(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida 99 y aminas 109-111 para obtener las moléculas finales.	97

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de la 4,7-dicloroquinolin- <i>N</i> -óxido 97 a partir de la 4,7-dicloroquinolina y un perácido.	71
Tabla 2. Determinación de las mejores condiciones de reacción para la síntesis de la <i>N</i> -(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida a partir de la 4,7-dicloroquinolin- <i>N</i> -óxido y benzonitrilo en presencia de un ácido de Brønsted.	83
Tabla 3. Búsqueda de las mejores condiciones de reacción de sustitución de 99 y 109 .	95
Tabla 4. Propiedades fisicoquímicas de los derivados de <i>N</i> -(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamidás 100-102 .	97
Tabla 5. Estiramientos y flexiones más relevantes de las moléculas sintetizadas 99-102 .	99
Tabla 6. Propiedades fisicoquímicas de las moléculas sintetizadas obtenidos por <i>Molinspiration</i> .	113
Tabla 7. Datos de bioactividad obtenidos de la plataforma <i>Molinspiration</i> .	114
Tabla 8. Datos de las propiedades analizadas por el software libre OSIRIS (Riesgos de toxicidad).	116

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(7-cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)quinolin-2-il)benzamida 102 .	131
Anexo B. Espectro de masas de la <i>N</i> -(7-cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)quinolin-2-il)benzamida 102 .	131
Anexo C. Espectro ¹ H-RMN la <i>N</i> -(7-cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)quinolin-2-il)benzamida 102 .	132
Anexo D. Espectro COSY de la <i>N</i> -(7-cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)quinolin-2-il)benzamida 102 .	132
Anexo E. Espectro DEPT-135 de la <i>N</i> -(7-cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)quinolin-2-il)benzamida 102 .	133
Anexo F. Espectro HSQC de la <i>N</i> -(7-cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)quinolin-2-il)benzamida 102 .	133
Anexo G. Acercamiento en la región aromática del espectro HSQC de la <i>N</i> -(7-cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)quinolin-2-il)benzamida 102 .	134
Anexo H. Espectro de carbono de la <i>N</i> -(7-cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)quinolin-2-il)benzamida 102 . En A) Espectro ¹³ C-RMN; en B) Acercamiento del espectro ¹³ C-RMN en la zona aromática.	134
Anexo I. Espectro HMBC de la <i>N</i> -(7-cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)quinolin-2-il)benzamida 102 .	135
Anexo J. Espectro HMBC de la <i>N</i> -(7-cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)quinolin-2-il)benzamida 102 .	135
Anexo K. Espectro de masas de la <i>N</i> -(4-((2-aminoetil)amino)-7-cloroquinolin-2-il)benzamida 100 .	136

RESUMEN

TÍTULO: SÍNTESIS DE NUEVAS N-(7-CLOROQUINOLIN-2-IL)BENZAMIDAS SUSTITUIDAS EN C-4 CON AMINAS A PARTIR DE LA 4,7-DICLOROQUINOLINA EN REACCIONES DE N-OXIDACIÓN, C2-H FUNCIONALIZACIÓN Y S_N2AR*

AUTOR: DEIBY FERNANDO APARICIO ACEVEDO**

PALABRAS CLAVE: N-(4-AMINOALQUIL-7-CLOROQUINOLIN-2-IL)BENZAMIDAS, N-OXIDACIÓN, FUNCIONALIZACIÓN C-H VÍA AMIDACIÓN, SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA.

DESCRIPCIÓN:

La síntesis de las nuevas N-(7-cloroquinolin-2-il)benzamidas sustituidas en C-4 con aminas se realizó mediante una ruta sintética de tres etapas: N-oxidación, funcionalización carbono-hidrógeno (C-H) vía amidación y sustitución nucleofílica aromática (S_N2Ar), utilizando reactivos comerciales como la 4,7-dicloroquinolina, benzonitrilo y aminas alifáticas, cíclicas y aromáticas. Se implementó un protocolo sintético que no requiere temperaturas altas y largos tiempos de reacción en las etapas de N-oxidación, funcionalización C-H vía amidación. Puntualmente, el protocolo de N-oxidación involucra el empleo del ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) como agente N-oxidante de la 4,7-dicloroquinolina; el de funcionalización C-H vía amidación, reacción de alta economía atómica, utiliza el ácido sulfúrico como promotor de la reacción, obteniendo las N-(7-cloroquinolin-2-il)benzamidas, las cuales se emplearon como intermediarios sintéticos para la S_N2Ar con las aminas seleccionadas en presencia de carbonato de potasio, obteniendo los productos finales deseados con un rendimiento global promedio entre 72-83 %.

Las moléculas sintetizadas son nuevos compuestos, sus estructuras moleculares fueron confirmadas por técnicas instrumentales como Espectroscopia Infrarroja, Resonancia Magnética Nuclear (¹H, ¹³C, DEPT-135, HSQC, HMBC) y por Espectrometría de Masas utilizando un cromatógrafo líquido HPLC acoplado a un detector selectivo de masas AmaZon-X marca Bruker Daltonics, equipado con una fuente de ionización electrospray o ESI (ElectroSpray Ionization) en modo positivo. Además, se realizó un análisis *in silico* de las moléculas sintetizadas, donde se encontró que la N-(4-((2-aminoetil)amino)-7-cloroquinolin-2-il)benzamida podría actuar como un potente inhibidor de quinasas, siendo potencialmente útil en el tratamiento del cáncer. Finalmente, se prepararon muestras significativas para su posterior evaluación biológica por parte del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio).

* Trabajo de Grado.

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Directores: Vladimir V. Kouznetsov, *PhD*, *DSc* en Qca. y Marlyn Catalina Ortiz Villamizar, *MSc* en Qca.

ABSTRACT

TITLE: SYNTHESIS OF NEW *N*-(7-CHLOROQUINOLIN-2-IL)BENZAMIDES SUBSTITUTED IN C-4 WITH AMINES FROM 4,7-DICHLOROQUINOLINE IN *N*-OXIDATION, C2-H FUNCTIONALIZATION AND S_N2AR REACTIONS.*

AUTHOR: DEIBY FERNANDO APARICIO ACEVEDO**

KEY WORDS: *N*-(4-AMINOALKYL-7-CHLOROQUINOLIN-2-YL)BENZAMIDES, *N*-OXIDATION, FUNCTIONALIZATION C-H VIA AMIDATION, NUCLEOPHILIC AROMATIC SUBSTITUTION.

DESCRIPTION:

The synthesis of new *N*-(4-aminoalkyl-7-chloroquinolin-2-yl)benzamides with amines was carried out by a three-step synthetic route: *N*-oxidation, carbon-hydrogen (C-H) functionalization via amidation and nucleophilic aromatic substitution (S_N2Ar), using commercial reagents such as 4,7-dichloroquinoline, benzonitrile and aliphatic, cyclic, and aromatic amines. A new developed synthetic protocol does not require high temperatures and long reaction times in the step of *N*-oxidation and C-H functionalization via amidation. Specifically, this protocol involves the use of *meta*-chloroperbenzoic acid (*m*-CPBA) as an *N*-oxidizing agent in 4,7-dichloroquinoline, sulfuric acid as a promoter in the C-H functionalization process via amidation reaction, a high atomic economy reaction; obtaining the *N*-(7-chloroquinolin-2-yl)benzamides, which were used as synthetic intermediates for S_N2Ar with selected amines in the presence of potassium carbonate, obtaining the desired final products with an overall average yield between 72-83%.

The synthesized molecules are new compounds, their molecular structures were confirmed by instrumental techniques such as Infrared Spectroscopy, Nuclear Magnetic Resonance (¹H, ¹³C, DEPT-135, HSQC, HMBC) and Mass Spectrometry using liquid chromatograph HPLC coupled to an AmaZon-X mass selective detector, equipped with an electrospray ionization or ESI source in positive mode. In addition, an *in-silico* analysis of the synthesized molecules was carried out, where it was found that *N*-(4-((2-aminoethyl)amino)-7-chloroquinolin-2-yl)benzamide could act as a potent kinase inhibitor, potentially being useful in the treatment of cancer. Finally, significant samples were prepared for subsequent biological evaluation by the Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio).

* Bachelor Thesis.

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Directors: Vladimir V. Kouznetsov, *PhD*, *DSc* en Qca. and Marlyn Catalina Ortiz Villamizar, *MSc* en Qca.

1 INTRODUCCIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La quinolina es un heterociclo nitrogenado cuyo anillo (esqueleto) se encuentra tanto en diversos compuestos de origen natural (por ej., alcaloides) como sintético (por ej., colorantes, fármacos, etc.). Debido a su amplia presencia en la naturaleza y amplio espectro de bio-actividades, es una estructura de gran importancia en la química orgánica y medicinal.^{1,2} De otro lado, la función amida es uno de los grupos funcionales más importantes en la química de materiales y medicinal, puesto que está presente tanto en los sistemas biológicos (por ej., aminoácidos en las proteínas) como en fármacos, donde se estima que cerca del 25 % de los medicamentos actuales poseen en su estructura dicha función.^{3,4} Por eso, las quinolinas que poseen la función amida (por ej. *N*-(quinolin-2-il)amidas) son considerados como modelos promisorios en el desarrollo de nuevos fármacos contra parásitos y cáncer.^{5,6}

Los protocolos tradicionales de síntesis para obtener *N*-(quinolin-2-il)amidas se enfocan en la *N*-acetilación de 2-aminoquinolinas o sustitución del halógeno en las 2-haloquinolinas con amidas (Esquema 1).

¹ MARELLA, Akranth, *et al.* Quinoline: a versatile heterocyclic, *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2013, 21, p. 1-2.

² KUMAR, Sure.; BAWA, Sandhya and GUPTA, Himanshu. Biological activities of quinoline derivatives. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2009, 9(14), p. 1648-1650.

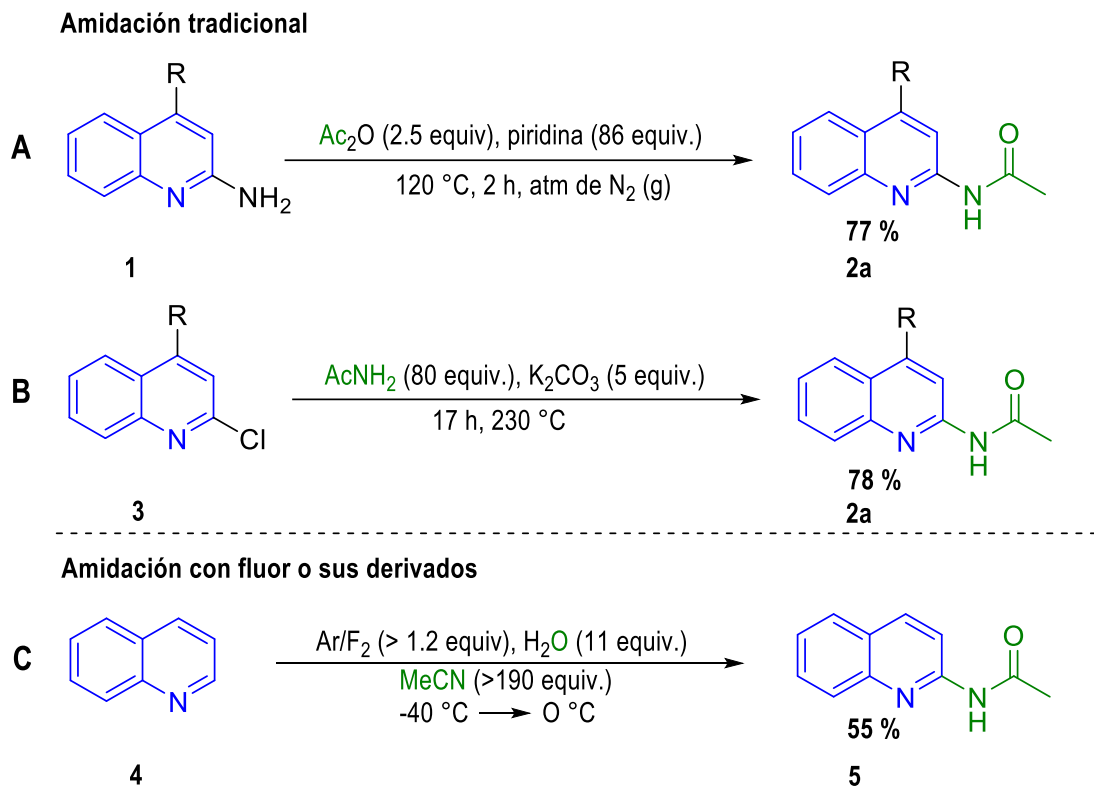
³ VALEUR, ERIC and BRADLEY, Mark. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. *Chemical Society Reviews*. 2009, 38(2), p. 606-631.

⁴ MONTALBETTI, CHRISTIAN and FALQUE, Virginie. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron*. 2005, 61(46), p. 10828-10830.

⁵ PANCHAUD, Philippe, *et al.* Discovery and optimization of isoquinoline ethyl ureas as antibacterial agents. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2017**, 60, p. 3755-3760.

⁶ THORNE, Curtis, *et al.* Small-molecule inhibition of Wnt signaling through activation of casein kinase 1 α . *Nature Chemical Biology*. **2010**, 6, p. 829–836.

Esquema 1. Protocolos tradicionales para obtener *N*-(quinolin-2-il)amidas.



Sin embargo, los metodologías sintéticas **A** y **B** del Esquema 1 presentan condiciones de reacción drásticas (altas temperaturas, exceso de uno de los reactivos, bases fuertes), baja economía atómica y su aplicación se ve limitada debido al uso de ciertos sustratos, encontrando en algunos reportes rendimientos inferiores al 70 % o la no conversión de los reactivos de partida en productos.^{7,8} Por otra parte, la pre-funcionalización de quinolinas en la posición C-2 y la posterior amidación implican un mayor número de etapas sintéticas que

⁷ VRIJDAG, Johannes, *et al.* Practical preparation of challenging amides from non-nucleophilic amines and esters under flow conditions. *Chemical Communications Journal*. **2014**, 50, p. 15094–15097.

⁸ JACKSON, Sharon, *et al.* Design, synthesis and characterization of a novel class of coumarin-based inhibitors of inducible nitric oxide synthase. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2005**, 13(8), p. 2723-2725.

al final disminuyen el rendimiento global.^{9,10,11} Otra estrategia sintética, como alternativa para preparar *N*-(quinolin-2-il)amidas, consiste en la activación del enlace C-H en la posición C-2. Kiselyov y Strekowski reportaron en 1994 y 2006, la obtención de la *N*-(quinolin-2-il)acetamida (Figura 1C) a partir de la quinolina **4** con un rendimiento menor al 55 %.^{12,13} Nótese que, el uso de flúor gaseoso y sus sales como reactivos, son muy tóxicos y corrosivos. Además, existe el peligro de que el sistema de reacción pueda explotar debido al uso de gas flúor, al aumentarse la temperatura del sistema de reacción.¹⁴ Todo esto hace de esta metodología poco atractiva y segura.

⁹ CINELLI, Maris, *et al.* Simplified 2-Aminoquinoline-Based Scaffold for Potent and Selective Neuronal Nitric Oxide Synthase Inhibition. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2014**, 57, p. 1513–1516.

¹⁰ SINGH, Radhey, *et al.* An alternative synthesis of pyrimido [4, 5-b] quinoline-4-ones via metal-free amination in water and Vilsmeier–Haack cyclization. *Tetrahedron*. **2012**, 68, p. 10318-10320.

¹¹ KÓRÓDI, Ferenc. A simple new synthetic method for the preparation of 2-aminoquinolines. *Synthetic Communications*. **1991**, 21, p. 1841-1846.

¹² KISELYOV, alexander and STREKOWSKI, Lucjan. Carboxamidation of Pyridines by the System of Elemental Fluorine-Carbonitrile-Water: A Useful Alternative to the Chichibabin Amination. *Synthetic Communications*. **1994**, 24, p. 2387-2392.

¹³ KISELYOV, Alexander. A novel three-component reaction of Nfluoropyridinium salts: a facile approach to imidazo[1,2-a]pyridines. *Tetrahedron Letters*. **2005**, 46, p. 4487–4490.

¹⁴ XIE, Long-Yong, *et al.* Brønsted acidic ionic Liquid-Promoted amidation of quinoline N-Oxides with nitriles. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*. **2018**, 6(6), p. 7989-7994.

Las metodologías sintéticas mencionadas anteriormente, presentan una baja regioselectividad en el carbono C-2 del anillo quinolínico debido al tipo de reactivos que se usaron. Además, los procedimientos son peligrosos de realizar por los reactivos que se usan o los subproductos que se generan, por lo que no son ideales para reacciones a escala mayor; por esta razón, se hace necesario buscar métodos con elevada regioselectividad, seguros y amigables con el medioambiente.

En la búsqueda de estas condiciones, se encontró que la activación del enlace C2-H en quinolinas por *N*-oxidación es un método alternativo que ofrece como ventajas, el ser más seguro, barato y de fácil operación.^{15,16,17} La presencia de la función *N*-óxido (N^+-O^-) en el anillo de quinolina aumenta la reactividad de los carbonos, especialmente el de la posición C-2.^{15,17} Debido a la reactividad química de los *N*-óxidos de quinolina, se han obtenido *N*-(quinolin-2-il)-amidas con mejores rendimientos y condiciones de reacción menos drásticas.^{18,19,20,21} Incluso, en condiciones de reacción acordes a la química verde.

¹⁵ WANG, Youliang and ZHANG, Liming. Recent developments in the chemistry of heteroaromatic N-oxides. *Synthesis*. **2015**, 47, p. 289-305.

¹⁶ KUMAR, Rakesh, *et al.* Catalyst and solvent-free alkylation of quinoline N-oxides with olefins: A direct access to quinoline-substituted α -hydroxy carboxylic derivatives. *Organic and Biomolecular Chemistry*. **2016**, 14, p. 2613–2617.

¹⁷ RAM, Vishnu, *et al.* Six-Membered Heterocycles. En: *The Chemistry of Heterocycles*. 1st ed. Kidlington. Elsevier, **2019**, p. 32-33.

¹⁸ MEDLEY, Jonathan and MOVASSAGHI, Mohammad. Direct dehydrative *N*-pyridinylation of amides. *The Journal of Organic Chemistry*. **2009**, 74, p.1341-1344.

¹⁹ COUTURIER, Michel, *et al.* Mild and Direct Conversion of Quinoline N-Oxides to 2-Amidoquinolines with Primary Amides. *Organic Letters*. **2006**, 8(9), p.1929–1932.

²⁰ CHEN, Xinghua, *et al.* TsOH·H₂O-mediated N-amidation of quinoline N-oxides: facile and regioselective synthesis of N-(quinolin-2-yl) amides. *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2018, 16, pp. 6202-6205.

²¹ LI, Gang; JIA, Chunqi and SUN, Kai. Copper-Catalyzed Intermolecular Dehydrogenative Amidation/Amination of Quinoline N-Oxides with Lactams/Cyclamines. *Organic Letters*. **2013**, 15, p. 5198–5201.

Sin embargo, la síntesis de *N*-(quinolin-2-il)-amidas en condiciones de reacción amigables aún es materia de estudio.^{22,23}

Por esta razón, los *N*-óxidos de quinolinas se postulan como sustratos ideales para preparar nuevos derivados de *N*-(quinolin-2-il)amidas, pues son sustratos baratos por su fácil obtención y acceso a estos; su reactividad química los hace deseables para realizar reacciones regioselectivas C-H en el carbono C-2 en condiciones de reacción menos drásticas²⁴; y permite obtener quinolinas con grupos funcionales farmacológicamente relevantes que, en comparación con los métodos tradicionales de síntesis, son difíciles de obtener.^{25,26,27}

²² XIE. Op. Cit., p. 7989-7994.

²³ XIE, Long-Yong, *et al.* Clean Preparation of Quinolin-2-yl Substituted Ureas in Water. *ACS Sustainable Chemistry Engineering*. **2019**, 7, p. 7193–7199.

²⁴ RASSADIN, Valentin, *et al.* Solvent and halide-free synthesis of pyridine-2-yl substituted ureas through facile C–H functionalization of pyridine N-oxides. *Green Chemistry*. **2016**, 18, p. 6630–6636.

²⁵ KOUZNETSOV, Vladimir, *et al.* The direct C-H alkenylation of quinoline N-oxides as a suitable strategy for the synthesis of promising antiparasitic drugs. *New Journal of Chemistry*. **2020**, 44, p.13-17.

²⁶ COUTURIER, Michel and LE, Tung. Safe and Practical Large-Scale Synthesis of 2-Aminoquinoline-6-Carboxylic Acid Benzyl Ester. *Organic Process Research and Development*. **2006**, 10, p. 534–538.

²⁷ IWAI, Tomohiro and SAWAMURA, Masaya. Transition-Metal-Catalyzed Site-Selective C–H Functionalization of Quinolines beyond C2 Selectivity. *ACS Catalysis*. **2015**, 5, p. 5031–5040.

Otros derivados de quinolinas importantes en la química medicinal son las 4-aminoquinolinas, que son conocidas principalmente como antimaláricos,^{28,29,30} y presentan un amplio espectro de otro tipo de bioactividades: antibacteriana,³¹ anticancerígena,³² antileishmanial,³³ y como farmacóforo para desarrollar moléculas que traten el Alzheimer.³⁴

²⁸ MANOHAR, Sunny, *et al.* Novel 4-aminoquinoline-pyrimidine based hybrids with improved in vitro and in vivo antimalarial activity. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. **2012**, 3, p. 555-559.

²⁹ MANOHAR, Shashi, *et al.* Synthesis and bioevaluation of novel 4-aminoquinoline-tetrazole derivatives as potent antimalarial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2013**, 66, p. 69-81.

³⁰ BURGESS, Steven, *et al.* Synthesis, structure–activity relationship, and mode-of-action studies of antimalarial reversed chloroquine compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2010**, 53, p. 6477-6489.

³¹ RUDRAPAL, Mithun; CHETIA, Dipak and PRAKASH, Anil. Synthesis, antimalarial-, and antibacterial activity evaluation of some new 4-aminoquinoline derivatives. *Medicinal Chemistry Research*. **2013**, 22, p. 3703–3711.

³² MANOHAR, Sunny, *et al.* Anticancer activity of 4-aminoquinoline-triazine based molecular hybrids. *RSC Advances*. **2014**, 4, p. 7062-7067.

³³ ANTINARELLI, Luciana, *et al.* 4-aminoquinoline derivatives as potential antileishmanial agents. *Chemical Biology and Drug Design*. **2015**, 86, p. 704-714.

³⁴ CHEN, Yao, *et al.* Identification of 4-aminoquinoline core for the design of new cholinesterase inhibitors. *PeerJ*. **2016**, 4, p. 4-11.

Los métodos de síntesis más utilizados para obtener 4-aminoquinolinas se enfocan principalmente en la sustitución nucleofílica aromática (S_N2Ar) de las 4-haloquinolinas,^{35,36} donde el calentamiento por microondas se ha vuelto un método preferencial para realizar este tipo de sustitución debido a que se requiere menos tiempo para que la reacción ocurra, se utiliza menos equivalentes de la amina en comparación con los utilizados en calentamiento convencional y se obtienen muy buenos rendimientos.^{37,38}

El LQOBio por su parte, ha realizado la S_N2Ar en la 4,7-dicloroquinolina para obtener las 7-cloro-4-fenoxiquinolinas con buenos rendimientos (81 %), utilizando condiciones de reacción amigables como el uso de la energía del microondas, tiempos de reacción cortos y uso de un líquido iónico como disolvente verde.³⁹

Por todo lo anterior, se definió como objetivo principal de este trabajo de investigación la síntesis y caracterización de las nuevas *N*-(7-cloroquinolin-2-il)benzamidadas sustituidas en C-4 con aminas primarias y secundarias, moléculas heterocíclicas muy atractivas desde el punto de vista sintético y biológico.

³⁵ PINHEIRO, Luiz, *et al.* The development of novel compounds against malaria: quinolines, triazolpyridines, pyrazolopyridines and pyrazolopyrimidines. *Molecules*. **2019**, 24, p. 4095.

³⁶ SHALINI, *et al.* Alkylated/aminated nitroimidazoles and nitroimidazole-7-chloroquinoline conjugates: Synthesis and anti-mycobacterial evaluation. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2018**, 28, p. 1309-1312.

³⁷ MELATO, Sergio, *et al.* Novel 4-Aminoquinolines through Microwave-Assisted S_NAr Reactions: A Practical Route to Antimalarial Agents. *European Journal of Organic Chemistry*. **2007**, 36, p. 6118-6123.

³⁸ CARRIÓN, Ramiro. Aminación de heterociclos nitrogenados asistida por microondas. *REDUCA*. **2014**, 5, p.1-4.

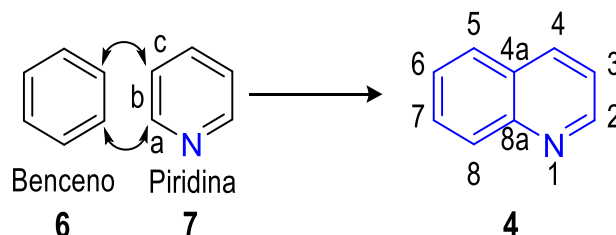
³⁹ RODRIGUEZ ENCISO, Duvar Andres. Síntesis De 7-Cloro-4-Fenoxiquinolinas Sustituidas Vía Reacción De Sustitución Nucleofílica Aromática y Su Transformación En Derivados De Mayor Complejidad Estructural Bajo Conceptos De Química Verde [PDF]. Trabajo de grado (Químico). Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. **2018**, [Consultado el 20 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://tangara.uis.edu.co/biblioweb/tesis/2018/172705.pdf>

2 ESTADO DEL ARTE

2.1 PROPIEDADES QUÍMICAS Y BIOLÓGICAS DE LAS QUINOLINAS

Las quinolinas, 1-aza-naftalenos o benzo[*b*]piridinas, son compuestos heterocíclicos aromáticos, donde un anillo de benceno **6** está fusionado con la cara *b* de un anillo de piridina **7** (Figura 1). Su fórmula y peso molecular son respectivamente C₉H₇N y 129,16 g/mol.

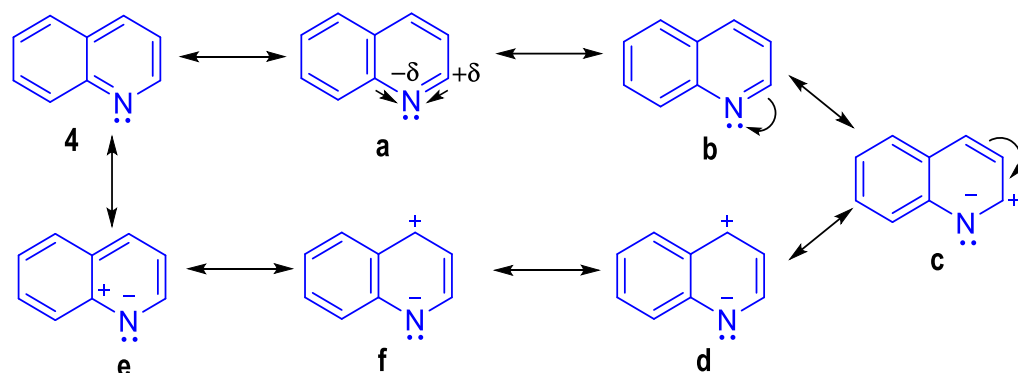
Figura 1. Estructura y numeración de la quinolina.



Las quinolinas **4** son bases terciarias débiles (pK_a 4,9), pueden formar sales con ácidos y presentan reactividad química similar a la piridina y el benceno. Por esta razón, suelen sufrir tanto reacciones de sustitución electrofílica aromática (S_EAr) como de sustitución nucleofílica aromática (S_N2Ar).⁴⁰ La presencia del nitrógeno en uno de los anillos de quinolina hace que el anillo piridínico no presente reacciones de S_EAr debido a que el nitrógeno al ser más electronegativo que el carbono, sustrae la densidad electrónica del anillo por efecto inductivo (**a**) y mesomérico (**b-d**), como se muestra en el Esquema 2.

⁴⁰ COLLADO, Daniel. Bisciclos condensados de compuestos heterociclos aromáticos de seis eslabones. En: Química de Heterociclos [PDF] Málaga, España. Universidad de Málaga, 2014. p.2-5. Disponible en: https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/7487/Tema_6.Quinolina_e_isoquinolina.pdf?sequence=1 [Consultado el 30 junio del 2020].

Esquema 2. Estructuras de resonancia de la quinolina.



Como consecuencia, la S_EAr ocurre de manera preferencial en las posiciones C-5 y C-8 de la quinolina, correspondientes al anillo de benceno, ya que este anillo tiene una mayor densidad electrónica, en comparación con su anillo vecino.⁴¹ Por lo que, cuando se hace reaccionar la quinolina con sustancias electrófilas, se obtienen los productos de S_EAr en estas dos posiciones.

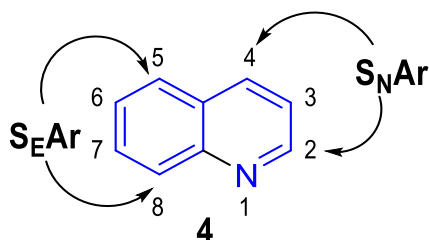
En los anillos de quinolina **4** también ocurre la sustitución nucleofílica aromática (S_N2Ar), y ésta se da con preferencia en los carbonos C-2 y C-4 electrofílicos del anillo de piridina de la quinolina, pues la presencia del nitrógeno hace que estas posiciones presenten menor densidad electrónica, haciendo que éstas sean susceptibles a ser atacadas por sustancias nucleófilas. Además, la presencia de halógenos en las posiciones C-2 y C-4 aumenta más la reactividad de estos centros hacia la S_N2Ar . En resumen, en el anillo de quinolina se tienen dos tipos de reactividad, electrofílica y nucleofílica como se observa en la Figura 2.^{42,43}

⁴¹ MARDUEÑO, Salinas, *et al.* Química Orgánica. Introducción a La Química Heterocíclica. 2 ed. Ciudad de México. Universidad Autónoma de Nayarit. **2013**. p.136-144.

⁴² RODRIGUEZ. Op. Cit., p. 22-24.

⁴³ COLLADO. Op. Cit., p. 2-5.

Figura 2. Anillo de quinolina con los centros de reactividad especificados.



Debido a la reactividad química de estos compuestos, las quinolinas y sus derivados son sustratos ampliamente usados en la química orgánica, medicinal e industrial debido a su variedad de aplicaciones.^{44,45,46,47} Por esta razón, este tipo de moléculas atrae más la atención de los científicos por su amplia gama de propiedades farmacológicas como: antimaláricas,⁴³ antibacterianas,⁴⁸ antifúngicas,⁴⁹ antiinflamatorias⁵⁰ antihipertensivas⁵¹ y anticancerígenas.⁵² En la naturaleza existen diversos alcaloides que presentan como núcleo principal un anillo de quinolina, como la quinina **8**, la kindolina **9**, la camptotecina **10** y la skimmianina **11**. Estos alcaloides se han podido extraer de las plantas *Cinchona*

⁴⁴ MARELLA. Op. Cit., p. 1-2.

⁴⁵ KUMAR. Op. Cit., 1648-1650.

⁴⁶ RAMANN, Ginelle and COWEN, Bryan. Recent advances in metal-free quinoline synthesis. *Molecules*. **2016**, 21(8), p. 986.

⁴⁷ SOLOMON, V and LEE, H. Quinoline as a Privileged Scaffold in Cancer Drug Discovery. *Current Medicinal Chemistry*. **2011**, 18, p.1488-1491.

⁴⁸ VANDEKERCKHOVE, Stéphanie and D'HOOGE, Matthias. Quinoline-based antimalarial hybrid compounds. *Bioorganic and Medicinal chemistry*. **2015**, 23, p. 5102-5104.

⁴⁹ INSUASTY, Daniel, *et al.* Antimicrobial Activity of Quinoline-Based Hydroxyimidazolium Hybrids. *Antibiotics*. **2019**, 8, p. 2-3.

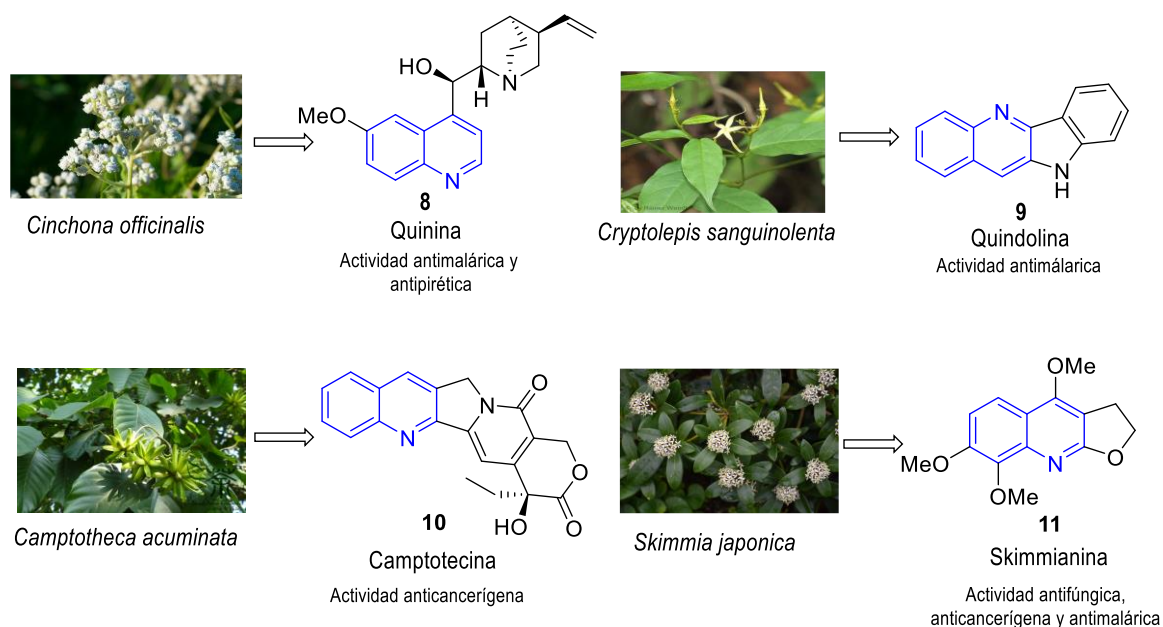
⁵⁰ MUSIOL, Robert, *et al.* Quinoline-based antifungals. *Current Medicinal Chemistry*. **2010**, 17, p. 1960-1973.

⁵¹ MUKHERJEE, Soumita and PAL, Manojit. Quinolines: a new hope against inflammation. *Drug Discovery Today*. **2013**, 18, p. 389-398.

⁵² KUMAR, Himank, *et al.* Antihypertensive activity of a quinoline appended chalcone derivative and its site specific binding interaction with a relevant target carrier protein. *RSC Advances*. **2015**, 5, p. 2-3.

officinalis, *Cryptolepis sanguinolenta*, *Camptotheca acuminata* y *Skimmia japonica*, respectivamente, y se han utilizado en la medicina tradicional para el tratamiento de diversas enfermedades (Figura 3).

Figura 3. Alcaloides de tipo quinolínicos extraídos y aislados de diversas plantas para el tratamiento de enfermedades.



La quinina **8** (Figuras 3 y 4), presente en el árbol *C. officinalis*, tiene actividad antimalárica y antipirética,⁵³ el cual fue aislado en 1820 y posteriormente fue aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés) como fármaco antimalárico de administración oral en presentación de cápsula, uno de ellos se llama Quaaluin®.⁵⁴ De manera análoga, la quindolina **9** fue aislada en 1978 de la planta *C. sanguinolenta*, la cual presenta actividad antimalárica y antibacteriana (contra bacterias

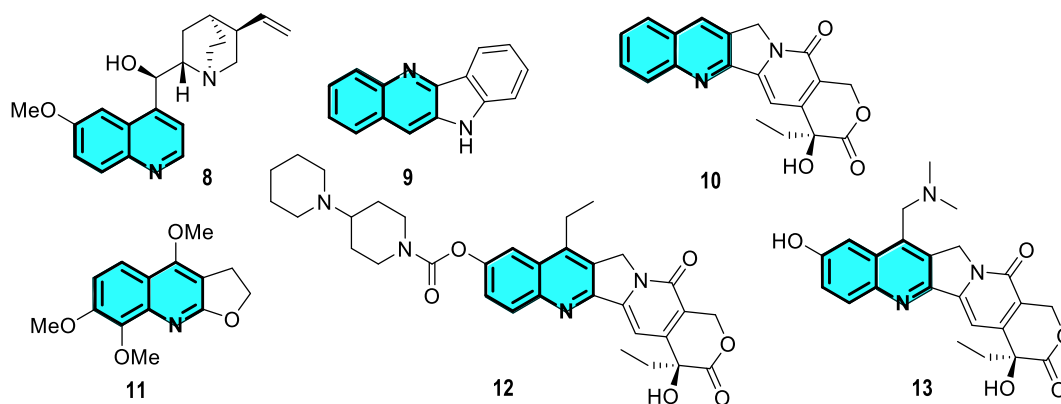
⁵³ SULLIVAN, David. Cinchona Alkaloids: Quinine and Quinidine. En: Staines H., Krishna S. Treatment and Prevention of Malaria. Milestones in Drug Therapy. *Springer*, Basel. **2011**, p. 45–49.

⁵⁴ DONNA, Young. FDA targets unapproved drugs, *American Journal of Health-System Pharmacy*. **2007**, 64, p. 347–348

Gram-positivas).⁵⁵ Se han sintetizado varios derivados para potenciar su bioactividad, mostrando incluso actividad anticancerígena.

Así mismo, la camptotecina **10** fue aislada en 1966 del árbol *C. acuminata*, cuya corteza fue utilizada en medicina china tradicional para tratar el cáncer.⁵⁶ Debido a su baja solubilidad en agua, se han sintetizado análogos de **10** llamados Topotecan **12** e Irinotecan **13** (Figura 4), fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento del cáncer de ovario, colon y pancreático.^{57,58}

Figura 4. Anillos de quinolina presentes en alcaloides, donde **12** y **13** son derivados sintéticos de **10**.



⁵⁵ PAULO, Alexandra; GOMES, Elsa and HOUGHTON, Peter. New alkaloids from *Cryptolepis sanguinolenta*. *Journal of Natural Products*. **1995**, 58, p. 1485-1491.

⁵⁶ LÓPEZ-MEYER, M; NESSLER, C and MCKNIGHT, T. Sites of Accumulation of the Antitumor Alkaloid Camptothecin in *Camptotheca acuminata*. *Planta Médica*. **1994**, 60, p. 558–560.

⁵⁷ RANDALL-WHITIS, Leslie and MONK, Bradley. Topotecan in the management of cervical cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. **2007**, 8, p. 227-236.

⁵⁸ GOVINDARAJAN, Rangaswamy. Irinotecan and thalidomide in metastatic colorectal cancer. *Oncology-Williston Park*. Huntington. **2000**, 14, p. 29-32.

Por último, la Skimmianina **11** (Figura 4) fue aislada del arbusto *S. japónica* en 1904. Este alcaloide presenta una amplia bioactividad como antifúngico, anticancerígeno, antiviral y antimalárico.⁵⁹ Además, se encontró que **11** es un potente inhibidor ($IC_{50} = 32,9 \mu M$) de la acetilcolinesterasa (AChE); esta enzima es responsable en la finalización de las transmisiones del impulso nervioso y la sinapsis colinérgica.⁵⁹ La disminución irreversible de la concentración de ACh en el cerebro está asociada a la enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés), puesto que los enfermos de AD presentan bajos niveles del neurotransmisor acetilcolina (ACh) en la corteza cerebral, por lo que al inhibir la enzima AChE, se evita la hidrólisis rápida de ACh y se aumenta la concentración de ACh en el cerebro, disminuyendo el progreso de la AD.⁶⁰

Dada la amplia bioactividad del anillo de quinolina,⁶¹ Mandelawe y sus colaboradores en 2017, realizaron un análisis de relación estructura y actividad (SAR, por sus siglas en inglés) de esta molécula y encontraron que ciertos grupos funcionales en determinadas posiciones del anillo aumentaban la actividad anticancerígena o antituberculosa.⁶² Además, Yuan-Qiang Hu y sus colaboradores en el mismo año, realizaron un análisis SAR del anillo de quinolina y determinaron qué grupos funcionales potenciaban la actividad antimalárica y disminuían la toxicidad en el cuerpo.⁶³ Este análisis se puede detallar más en Figura 5.

⁵⁹ YANG, Zhong-Duo, *et al.* Skimmianine, a furoquinoline alkaloid from *Zanthoxylum nitidum* as a potential acetylcholinesterase inhibitor. *Medicinal Chemistry Research*. **2012**, 21, p. 722-725.

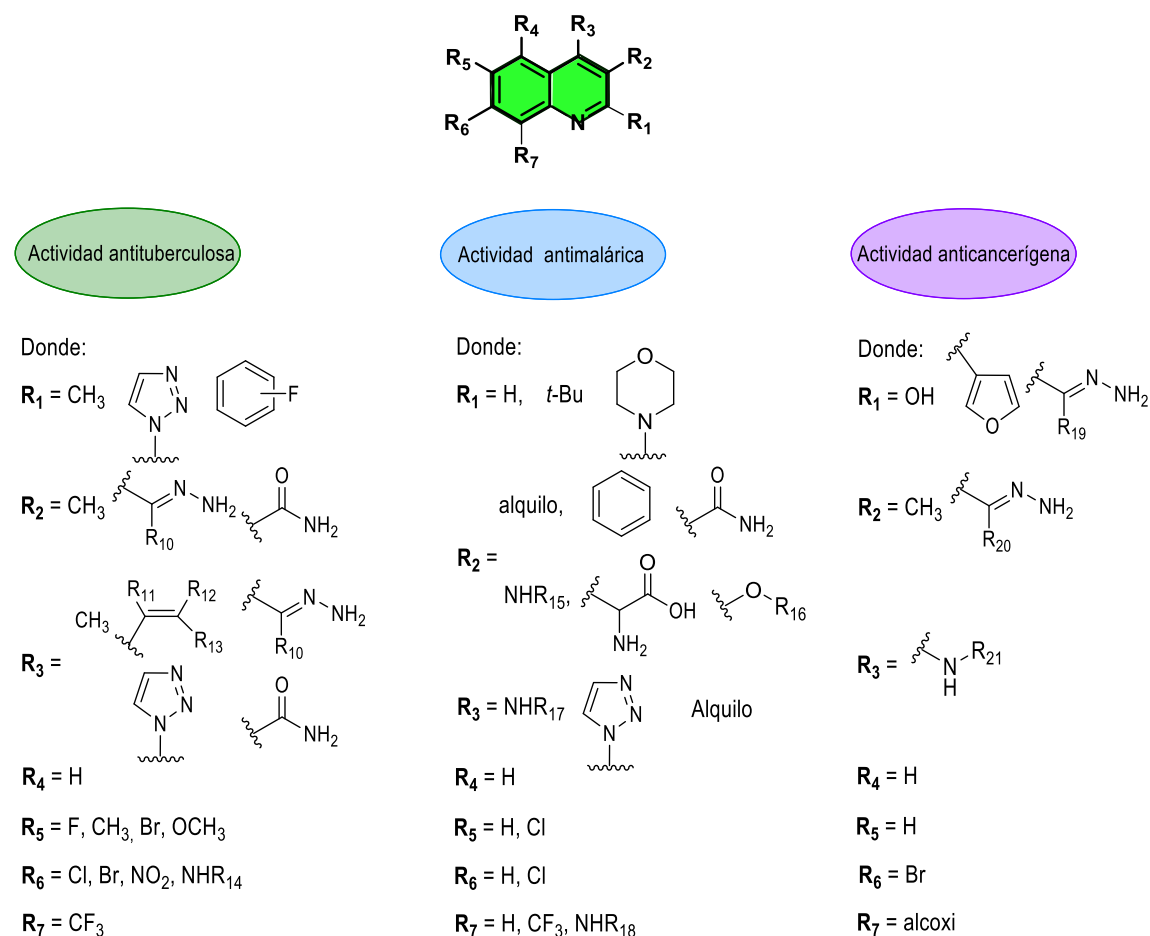
⁶⁰ MUÑOZ-TORRERO, D and CAMPS, P. Dimeric and hybrid anti-Alzheimer drug candidates. *Current Medical Chemistry*. **2006**, 13, p. 399-402.

⁶¹ SHANG, Xiao-Fei, *et al.* Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part I. *Medicinal Research Reviews*. **2018**, 38, p. 775-776; 787-790.

⁶² MANDEWALE, M. C, *et al.* A review on quinoline hydrazone derivatives as a new class of potent antitubercular and anticancer agents. *Beni-Suef University journal of basic and applied sciences*. **2017**, 6(4), p. 354-358.

⁶³ HU, Yuan-Qiang, *et al.* Quinoline hybrids and their antiplasmodial and antimalarial activities. *European journal of medicinal chemistry*. **2017**, 139, p. 22-47.

Figura 5. Análisis SAR del anillo de quinolina con diferentes grupos funcionales.



Estos autores observaron que, si R_4 es hidrógeno en el anillo de quinolina, su actividad antituberculosa será más potente. Por lo contrario, habrá un aumento de actividad antituberculosa si C_1 es sustituido con grupos alquilo o arilos voluminosos. Igualmente, la presencia del trifluorometilo ($R_7 = \text{CF}_3$), aumenta la actividad antituberculosa. Sin embargo, si R_4 , R_5 y R_7 son hidrógenos, aumenta la actividad anticancerígena. De forma similar, la sustitución en R_1 con heterociclos aromáticos aumenta la actividad anticancerígena.^{64,65}

Para el caso de derivados quinolínicos con actividad antimalárica, la presencia de grupos amino de cadena larga en R_3 , aumenta este tipo de actividad. Así como la presencia de un

⁶⁴ MANDEWALE. Op. Cit., p. 354-358.

⁶⁵ HU. Op. Cit., p. 22-47.

grupo atractor de electrones (GAE, por sus siglas en inglés) como el Cl en **R**₆, aumenta la actividad antimalárica.⁶⁶

Como se puede detallar en la Figura 5, estas actividades comparten grupos funcionales comunes, por ejemplo, el grupo amino en **C**₃ está presente en derivados de quinolina con actividad antimalárica y anticancerígena. Otro grupo funcional que comparte las tres actividades son los halógenos en **R**₆. Por último, el grupo CF₃ en **R**₇ está presente tanto en derivados quinolínicos con actividad antituberculosa como antimalárica.

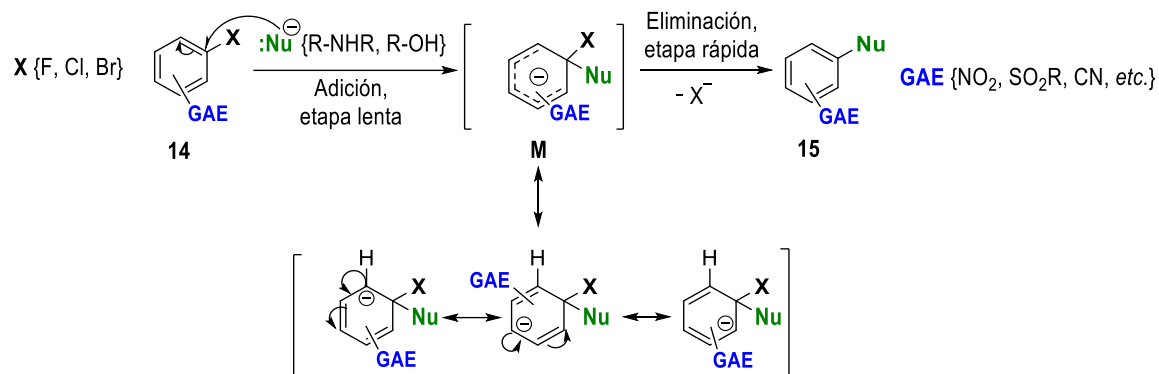
2.2 SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA

La reacción de sustitución nucleofílica aromática (S_N2Ar) es un tipo de reacción donde nucleófilos (por ej. aminas o fenóxidos) atacan un anillo aromático con un grupo electro atractor o **GAEs** (por ej., NO₂, SO₂R, CN, etc.), formando el producto de sustitución como se observa en el Esquema 3.⁶⁷ El primer paso del mecanismo consiste en el ataque de una sustancia nucleófila al carbono que tiene el halógeno (**X**) en **14**; posterior al ataque del nucleófilo se forma el intermediario de Meisenheimer (**M**); **M** se estabiliza mejor por la presencia de **GAEs** y su estabilización será más efectiva si el **GAE** está en posición *para*- con respecto al grupo saliente (**X**); en *orto*-, la estabilización no es tan efectiva como en *para*-; y en *meta*-, el intermediario **M** no se estabiliza.

⁶⁶ MESA, Ana; BLAIR, Silvia and PELÁEZ, Carlos. Inhibición de la formación de β-hematina de especies colombianas de Piper spp. y Calophyllum spp. como potenciales agentes antimaláricos. *Revista de Biología Tropical*, **2018**. 66(4), p. 1412-1420.

⁶⁷ KLEIN, David. Organic Chemistry. 3rd ed. New York: Wiley, **2017**, p.829-832.

Esquema 3. Mecanismo de reacción general de S_N2Ar.



El intermediario **M** finalmente, sufre un proceso de eliminación para restablecer el sistema aromático y así transformarse en **15**. En general, para que ocurra esta reacción se deben cumplir 3 criterios:⁶⁸

- ✓ El anillo debe tener un **GAE** (generalmente un grupo nitro).
- ✓ El anillo por sustituir debe tener un buen grupo saliente (**X**), generalmente es un halógeno.
- ✓ El grupo saliente (**X**) debe estar en posición *orto*- o *para*- con respecto al **GAE**; si el halógeno (**X**) está en posición *meta*- con respecto al **GAE**, no se obtiene **15**.

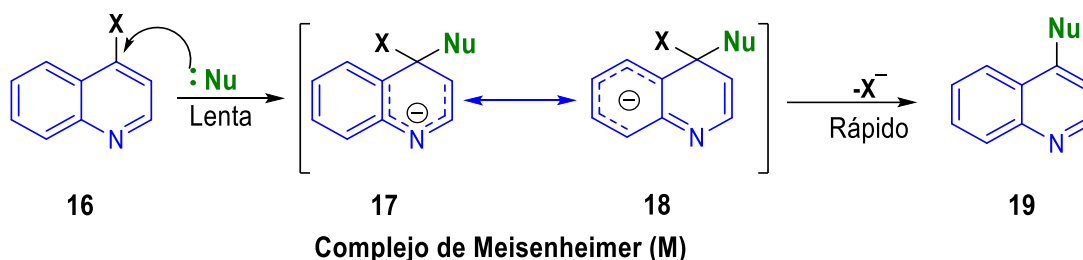
Un factor para tener en cuenta en la S_N2Ar es la naturaleza del disolvente. En general, el uso de disolventes polares próticos (por ej. alcoholes, agua) disminuye la velocidad de reacción en un factor de 1x10⁶ debido a la formación de puentes de hidrógeno con el nucleófilo, impidiendo que éste interactúe con el sustrato de interés. Para evitar esto, se utilizan disolventes polares apróticos (DMF, CHCl₃, DMSO, etc.), pues al no tener hidrógenos que puedan formar puentes de hidrógeno con el nucleófilo, éste se encuentra libre y puede reaccionar más fácilmente con el sustrato.⁶⁹

⁶⁸ KLEIN. Op. Cit., p. 829-832.

⁶⁹ EL GUESMI, Nizar; BERIONNI, Guillaume and ASGHAR, Basim. Electronic and solvent effects on kinetics of S_NAr substitution reactions of substituted anilines with 2,6-bis(trifluoromethanesulfonyl)-4-nitroanisole in MeOH–Me₂SO₄ mixtures of varying composition: one reaction with two mechanistic pathways. *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly*. **2013**, 144, p.1537–1541.

Para el caso de las 4-haloquinolinas **16**, éstas son más reactivas hacia S_N2Ar , especialmente en el carbono C-4 del anillo, debido a que el nitrógeno del anillo quinolínico actúa como un GAE y está en posición *para*- con respecto al halógeno (X). El ataque nucleofílico a **16** por nucleófilos como fenoles o aminas es la etapa más lenta de la reacción. Después del ataque se forma el complejo de Meisenheimer (M), el cual estará más estabilizado por deslocalización de la carga negativa en los anillos de piridina y benceno como se observa en **17** y **18** en el Esquema 4.⁷⁰ Finalmente, ocurre un proceso de eliminación, donde se obtiene la sustitución en la posición C-4 de la molécula **19**.

Esquema 4. Mecanismo de sustitución nucleofílica aromática en 4-haloquinolinas.



Para el caso de la 4,7-dicloroquinolina **20**, se han establecido varias condiciones de reacción para sustituir el cloro en C-4 con aminas primarias o secundarias,^{71,72,73,74} donde el calentamiento por microondas se ha vuelto un método preferencial para realizar la

⁷⁰ KATRITZKY, Alan, *et al.* Handbook Of Heterocyclic Chemistry. 3st ed. Pergamon: Elsevier, **1985**, p.145-147.

⁷¹ PATEL, Jankibel; PATEL, Anuj and CHIKHALIA, Kishor. Design and synthesis of some novel 7-substituted thiosemicarbazinyl-quinolines via Ullmann coupling reaction and examination of their antimicrobial activities. *Research on Chemical Intermediates*. **2018**, 44(2), pp. 813-820.

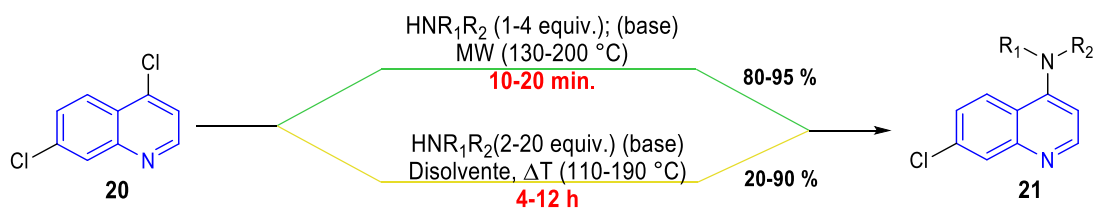
⁷² PINHEIRO, Luis, *et al.* The development of novel compounds against malaria: quinolines, triazolpyridines, pyrazolopyridines and pyrazolopyrimidines. *Molecules*. **2019**, 24, p. 1-3.

⁷³ ABOELNAGA, Asmaa and EL-SAYED, Taghreed. Click synthesis of new 7-chloroquinoline derivatives by using ultrasound irradiation and evaluation of their biological activity. *Green Chemistry Letters and Reviews*. **2018**, 11, p. 254-263.

⁷⁴ MOTIWALA, Hashim; KUMAR, Raj and CHAKRABORTI, Asit. Microwave-accelerated solvent-and catalyst-free synthesis of 4-aminoaryl/alkyl-7-chloroquinolines and 2-aminoaryl/alkylbenzothiazoles. *Australian Journal of Chemistry*. **2007**, 60, p. 369-374.

sustitución nucleofílica aromática (S_N2Ar) en 4-haloquinolinas.^{75,76,77} Melato y sus colaboradores en el año 2007, compararon el método de calentamiento convencional (ΔT) con el de microondas (MW) para realizar una S_N2Ar con aminas primarias y secundarias en el carbono C-4 de 4,7-dicloroquinolina para obtener moléculas **21**, como se muestra en el Esquema 5.

Esquema 5. Comparación de las condiciones utilizadas por calentamiento convencional y por microondas.



Estos autores demostraron que el método de calentamiento por microondas necesita menos cantidad de equivalentes de la amina en comparación con los que se usan por calentamiento convencional, para obtener buenos rendimientos. Además, el calentamiento por microondas requería menos tiempo para que ocurriera la reacción y en la mayoría de los casos, no usaban disolventes.^{78,79}

Particularmente, Melato y sus colaboradores realizaron la S_N2Ar de 4,7-dicloroquinolina con la *N*-isopropilpiperazina y la etilendiamina utilizando la energía de microondas. Como se observa en el Esquema 6,⁷⁹ se usó una menor cantidad de la amina y el tiempo de reacción fue menor o igual a 20 minutos. Además, para la *N*-isopropilpiperazina se utilizó como base

⁷⁵ CARRIÓN. Op. Cit., p.1-4.

⁷⁶ WANG, Xiao-qin., *et al.* Microwave-Assisted Efficient Synthesis of 4-Substituted Amino-2-methylquinolines Catalyzed by p-Toluenesulfonic Acid. *HETEROCYCLES*. **2016**, 92, p. 1864-1873.

⁷⁷ DE SOUZA, Marcos, *et al.* Synthesis and in vitro antitubercular activity of a series of quinoline derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2009**, 17, p. 1474-1480.

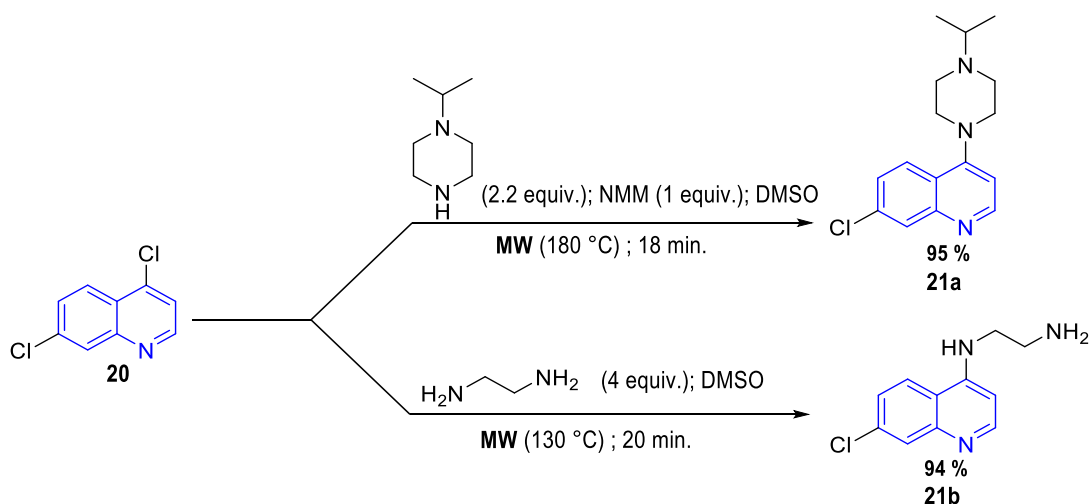
⁷⁸ MOTIWALA. Op. Cit., p. 369-374.

⁷⁹ MELATO. Op. Cit., p. 6118-6123.

la *N*-metilmorfolina (NMM, por sus siglas en inglés). Cabe resaltar que estos autores usaron el equipo microondas de la marca Biotage® Initiator+.

También, estos mismos autores probaron diferentes disolventes polares próticos y apróticos, encontrando que al utilizar dimetilsulfóxido (DMSO) como disolvente en las mismas condiciones de reacción, se obtiene un rendimiento mayor en comparación con otros disolventes como la *N,N*-dimetilformamida (DMF), el acetonitrilo y etanol (EtOH). De manera análoga, Carrión y sus colaboradores en 2013, sintetizaron derivados de 4-aminoquinolinas utilizando una temperatura de 120 °C durante 30-60 minutos con ayuda de la energía del microondas. Particularmente, estos autores enfatizan el uso de 4 equivalentes de la etilendiamina con el fin de evitar la formación del dímero.⁸⁰

Esquema 6. Reacciones de sustitución en C-4 del anillo quinolínico mediado por el calentamiento por microondas (MW).

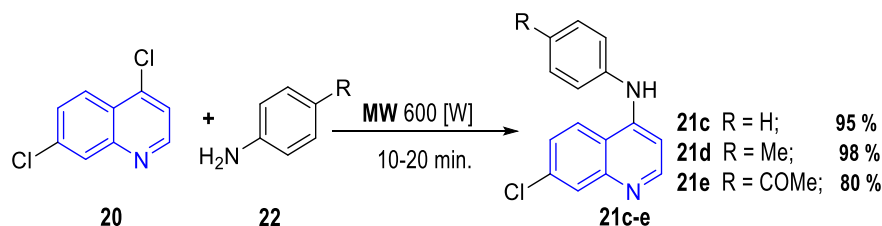


Asimismo, Motiwala y sus colaboradores en 2007, realizaron la S_N2Ar en **20** con derivados de anilina como se muestra en el Esquema 7.⁸¹ Estos autores encontraron que la presencia de un grupo electrodonador (EDG, por sus siglas en inglés) como el metilo en posición *para*-de la amina, aumentaba el rendimiento de la reacción. En cambio, la presencia de un grupo carbonilo (un GAE), disminuía ligeramente el rendimiento.

⁸⁰ CARRIÓN. Op. Cit., p. 1-4.

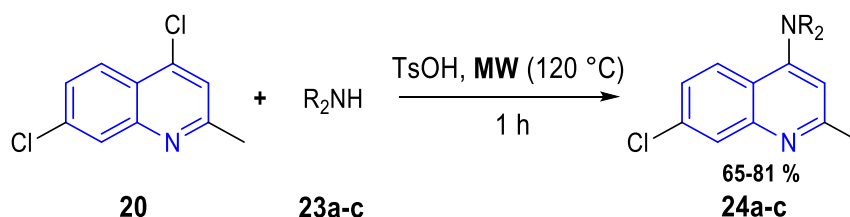
⁸¹ MOTIWALA. Op. Cit., p. 369-374.

Esquema 7. Reacciones entre 4,7-dicloroquinolina **20** y anilinas **22** promovidas por energía de MW.



De forma análoga, Wang y sus colaboradores en 2016, sintetizaron una nueva serie de 4-amino-2-metilquinolinas, utilizando como catalizador el ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TsOH) a 120 °C y calentamiento con microondas, como se muestra en el Esquema 8.⁸²

Esquema 8. Reacciones entre 4,7-dicloroquinolina y diferentes aminas secundarias **23** promovidas por energía de MW.



Estos científicos encontraron que se obtienen los mejores rendimientos (81 %) utilizando aminas aromáticas en comparación con las aminas cíclicas y las aminas alifáticas.

2.3 SÍNTESIS Y PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE 4-AMINOQUINOLINAS

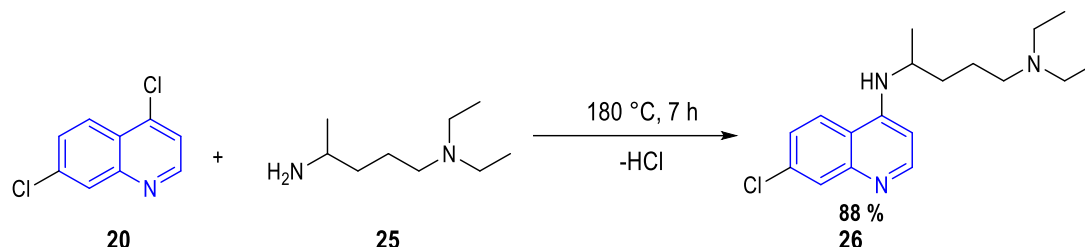
Entre los derivados de quinolina más importantes se encuentran las 4-aminoaril/alquil-quinolinas. Estos compuestos exhiben una variedad de bioactividades reconocidas en química medicinal. Un ejemplo de ello es la cloroquina **26**, que fue sintetizada por primera vez en 1934 por los químicos alemanes Andersag, Breiner y Jung.⁸³ Pese a que en la

⁸² WANG. Op. Cit., p. 1864-1873.

⁸³ ANDERSAG, Hans; BREITNER, Stefan and JUNG, Heinrich. Verfahren zur Darstellung von in 4-Stellung basisch substituierte Aminogruppen enthaltenden Chinolinverbindungen. IG Farbenindustrie AG. DE683692C. Deutschland, patente de investigación. 11, noviembre, 1939., p. 683.

patente alemana publicada por estos autores no se muestra cómo se sintetizó este compuesto, 3 años más tarde la industria química IG Farben mostró cómo se preparó la cloroquina, su síntesis finaliza con la reacción de sustitución nucleofílica de la 4,7-dicloroquinolina con la *N,N*-dietilpentano-1,4-diamina, como se muestra en el Esquema 9.

Esquema 9. Etapa final de síntesis de la cloroquina entre la 4,7-dicloroquinolina y la *N,N*-dietilpentano-1,4-diamina

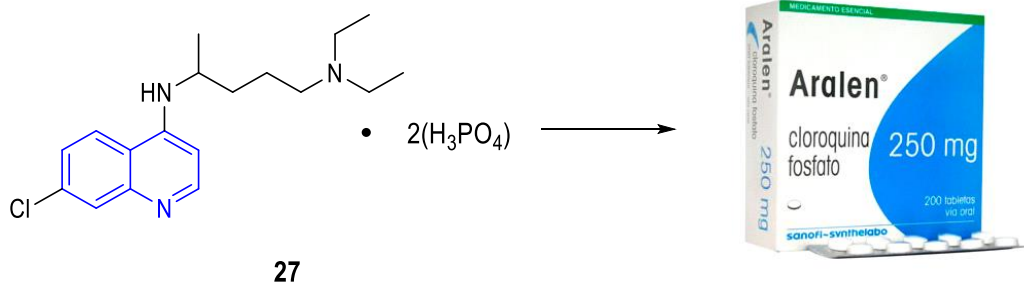


El compuesto **26** fue utilizado para el tratamiento de la malaria, mostrando mayor actividad antimalárica y menor toxicidad en comparación con la quinina **8**.⁸⁴ Pasado un tiempo, la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), en 1940, aprobó el uso de la cloroquina como principio activo de un fármaco antimalárico de administración oral en presentación de tableta, más conocido bajo nombre comercial Aralen® (Figura 6).⁸⁵

⁸⁴ MELÉNDEZ-GÓMEZ, Carlos Mario and KOUZNETSOV, Vladimir. Alcaloides quinolínicos: importancia biológica y esfuerzos sintéticos. *Universitas Scientiarum*. **2005**, *10*, p. 5-18.

⁸⁵ STYKA, Anne and SAVITZ, David. Chloroquine. En: Assessment of Long-Term Health Effects of Antimalarial Drugs When Used for Prophylaxis. Washington, DC. *The National Academies Press (US)*. **2020**, p. 323-325.

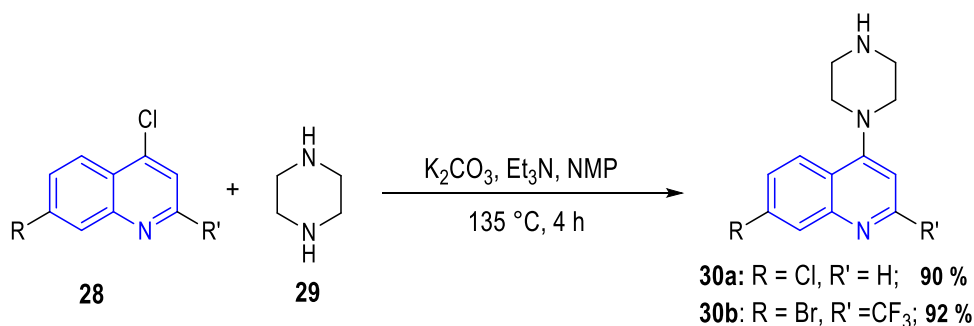
Figura 6. Composición del principio activo del medicamento antimalárico Aralen.



Así mismo, Molyneaux y sus colaboradores en 2005, desarrollando nuevos análogos de cloroquina, sintetizaron unos análogos de arilpiperazinas utilizando carbonato de potasio (K_2CO_3), trietilamina (Et_3N), *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) como disolvente a 135 °C durante 4 horas, como se muestra en el Esquema 10.⁸⁶

Cabe recordar que según la Organización Mundial de la Salud (OMS, por sus siglas), la cantidad de muertes causadas por la malaria en el año 2015 en el mundo estuvo en un rango de 236.000 a 635.000 por año, donde la región más perjudicada fue la región africana (90 %), afectando sobre todo a los niños y ancianos.⁸⁷

Esquema 10. Reacciones de S_N2Ar entre derivados 4-cloroquinolínicos **28** y piperazina **29**.

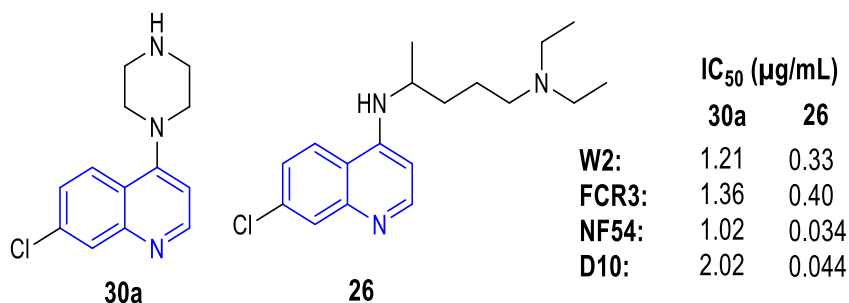


⁸⁶ MOLYNEAUX, Carrie-Anne, *et al.* Arylpiperazines displaying preferential potency against chloroquine-resistant strains of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Biochemical Pharmacology*. **2005**, 71(1-2), p. 61–68.

⁸⁷ CHAN, Margaret. World malaria report 2015. Suiza, World Health Organization, **2015**, p. 2-4.

Los autores encontraron que la molécula **30a** muestra una potente actividad antimalárica contra las cepas resistentes (W2 y FCR₃) y sensibles (NF54 y D10) a la cloroquina del parásito *P. falciparum*, causante de la malaria,⁸⁷ resultando ser igualmente activa contra las cepas resistentes y sensibles a la cloroquina, fármaco de referencia (Figura 7).

Figura 7. Comparación en las concentraciones de inhibición (IC₅₀) de las dos moléculas frente a las cepas maláricas.



Años más tarde, Ibeziem y sus colaboradores en 2012, realizaron un estudio de relación cuantitativa entre la estructura y actividad (QSAR, por sus siglas en inglés) de los datos experimentales obtenidos por Molyneux. Ibeziem y sus colaboradores establecieron que el segundo grupo amino de la 7-cloro-4-(piperazin-1-il)quinolina no debe estar *N* sustituido, pues al no estar sustituido presenta la mejor actividad antimalárica contra las cepas resistentes y sensibles a la cloroquina.⁸⁸ Asimismo, Kouznetsov y Torres en 2008, al igual que Paljetak y sus colaboradores en 2017, realizaron un análisis SAR en la cloroquina **26** y determinaron la función que tiene estos sustituyentes en la actividad antimalárica, como se observa en la Figura 8.^{89,90}

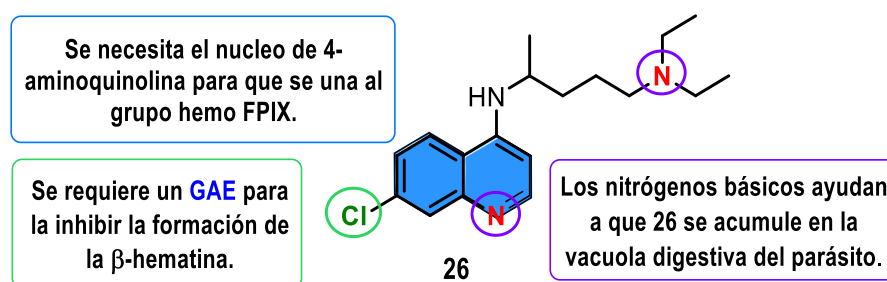
⁸⁸ IBEZIM, Emmanuel, *et al.* QSAR on aryl-piperazine derivatives with activity on malaria. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. **2012**, 110(1), p. 81–88.

⁸⁹ KOUZNETSOV, Vladimir and TORRES, Diego. Antimaláricos: construcción de híbridos moleculares de la cloroquina. *Universitas Scientiarum*. **2008**, 13(3), p. 306-310.

⁹⁰ PALJETAK, Hana, *et al.* Macrolide hybrid compounds: drug discovery opportunities in anti-infective and anti-inflammatory area. *Current topics in medicinal chemistry*. **2017**, 17(8), p. 919-930.

Debido que la cloroquina **26** es una base débil ($pK_{a1} = 8,1$; $pK_{a2} = 10,2$) y el pH sanguíneo es cercano a 7,4, esta molécula puede viajar en el torrente sanguíneo y puede atravesar la membrana celular de los glóbulos rojos infectados. Al atravesar la membrana, se mueve dentro del glóbulo rojo hasta encontrarse con la vacuola digestiva del parásito, la cual tiene un pH ácido de aproximadamente 5,5; en ese momento la cloroquina se queda en la vacuola y se acumula, provocando eventualmente la muerte del parásito.⁹¹

Figura 8. Análisis QSAR de la cloroquina **26** explicando la razón de su actividad antimalárica.

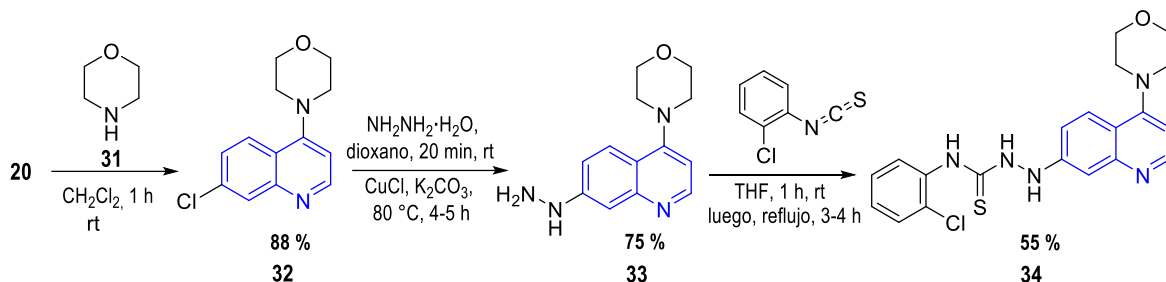


De la misma manera, Patel y sus colaboradores en 2017, sintetizaron derivados de 4-(7-cloroquinolin-4-il)morfolina sustituidas en el carbono C-7 (por ej., comp. **34**). Para preparar estos compuestos, hicieron reaccionar la 4,7-dicloroquinolina **20** con la morfolina **31** y posteriormente con hidrazina en condiciones de acoplamiento de Ullmann y con isotiocianatos sustituidos, como se muestra en el Esquema 11.⁹²

⁹¹ FONG, Kim and WRIGHT, David. Hemozoin and antimalarial drug discovery. *Future medicinal chemistry*. **2013**, 5(12), p.1437-1441.

⁹² PATEL. Op. Cit., p. 813-820.

Esquema 11. Pasos sintéticos para obtener derivados de 4-(7-aminoquinolin-4-il)morfolin-4-ol.

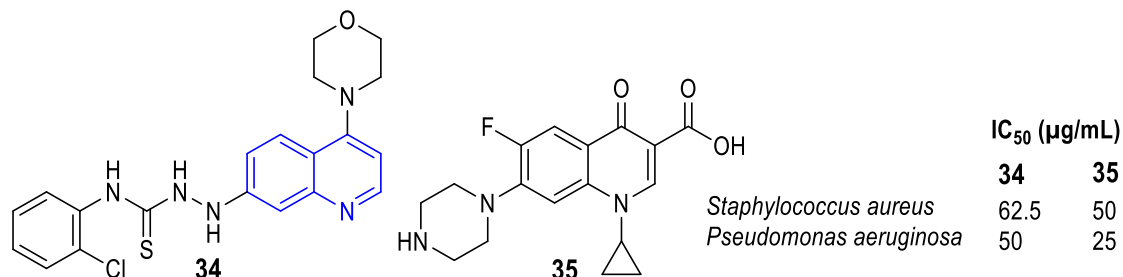


Patel y sus colaboradores comprobaron que el compuesto **34** presentó la mayor actividad antibacteriana contra las bacterias *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* a una concentración de 62.5 $\mu\text{g/mL}$ y 50 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. La actividad antibacteriana de estos compuestos se relaciona con su capacidad de inhibir la topoisomerasa II y IV, enzimas vitales para la bacteria, pues están implicadas en el proceso de replicación, transcripción y recombinación del ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano.

De modo que al inhibir estas dos enzimas encargadas de los procesos del ADN, la bacteria no puede replicar y transcribir los genes en proteínas, llevándola a la muerte celular.⁹³ Además, estos autores compararon la actividad de **34** con la ciprofloxacina **35**, fármaco comercialmente usado para eliminar estas bacterias; los valores de este fármaco contra la *S. aureus* y *P. aeruginosa* fueron de 50 $\mu\text{g/mL}$ y 25 $\mu\text{g/mL}$. Como se puede observar en la Figura 9, **34** presenta una actividad antibacteriana cercana a la de la ciprofloxacina contra la bacteria *S. aureus*.⁹⁰

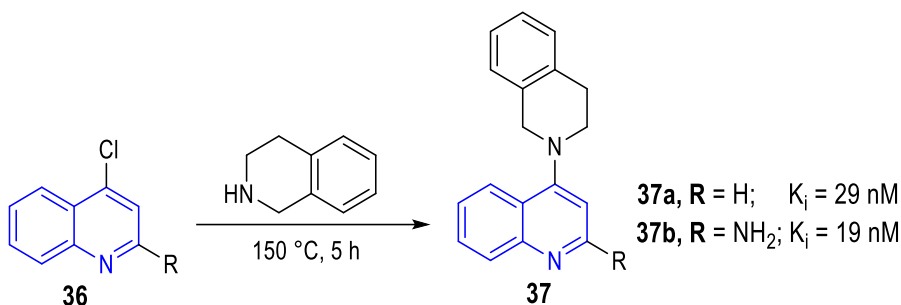
⁹³ LEYVA, Socorro and LEYVA, Elisa. Fluoroquinolonas. Mecanismos de acción y resistencia, estructura, síntesis y reacciones fisicoquímicas importantes para propiedades medicinales. *Boletín de la Sociedad Química de México*. **2008**, 2(1), p. 1-5.

Figura 9. Comparación de las concentraciones de inhibición de las dos moléculas frente a dos cepas bacterianas diferentes.



Así mismo, Büttelmann y sus colaboradores en 2003, sintetizaron quinolinas sustituidas en la posición C-4 del anillo con el esqueleto de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (THIQ, por sus siglas), calentando las 4-cloroquinolinas **36** con la THIQ a 150 °C durante 5 horas sin uso de disolventes, como se muestra en el Esquema 12.⁹⁴

Esquema 12. Obtención de dos derivados de 4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)quinolinas.



Se encontró que las moléculas **37a** y **37b** presentaron una afinidad de tipo inhibitoria (K_i; antagonista) con la subunidad NR₁/2B de los receptores de *N*-metil-D-aspartato mediados por glutamato (NMDA-Rc, por sus siglas en inglés) menor a 30 nM. Los receptores de NMDA son receptores celulares ubicados en la membrana celular de las neuronas, estos

⁹⁴ BÜTTELMANN, Bernd, *et al.* 4-(3, 4-Dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-pyridines and 4-(3, 4-Dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-quinolines as potent NR1/2B subtype selective NMDA receptor antagonists. *Bioorganic and medicinal chemistry letters*. **2003**, 13(10), p. 1759-1762.

receptores juegan un papel importante en la modulación de la neurotransmisión, por lo que tienen un rol preponderante en la plasticidad neuronal, el aprendizaje y la memoria.^{95,96,97}

De manera análoga, Manohar y sus colaboradores en 2013, sintetizaron derivados de 4-aminoquinolinas como las moléculas **41a** y **41b**. Estos derivados quinolínicos tuvieron una potente actividad inhibitoria (en general, la concentración máxima inhibitoria o (GI₅₀) fue ≤ 10 µM) en 42 de 60 líneas celulares diferentes de cáncer en humanos, especialmente en las líneas celulares de cáncer de colon, mama, próstata, riñón, melanoma y leucemia.^{98,99} El efecto que tienen los derivados **41a** y **41b** en las células anticancerígenas es activar las caspasas (enzimas de tipo proteasas, caracterizadas por presentar un residuo de cisteína) para provocar apoptosis en las células cancerígenas. Este tipo de enzimas son clave en la transducción y ejecución de señales para la muerte celular programada o apoptosis.¹⁰⁰ La síntesis de estos compuestos se puede observar en el Esquema 13.

⁹⁵ LI, Fei and TSIEN, Joe. Memory and the NMDA receptors. *The New England journal of medicine*. **2009**, 361(3), p. 302-304.

⁹⁶ GIMÉNEZ MARTÍN, C; ZAFRA GÓMEZ, F and ARAGÓN RUEDA, C. Fisiopatología de los transportadores de glutamato y de glicina: nuevas dianas terapéuticas. *Revista de Neurología*. **2018**, 67(12), p. 491-504.

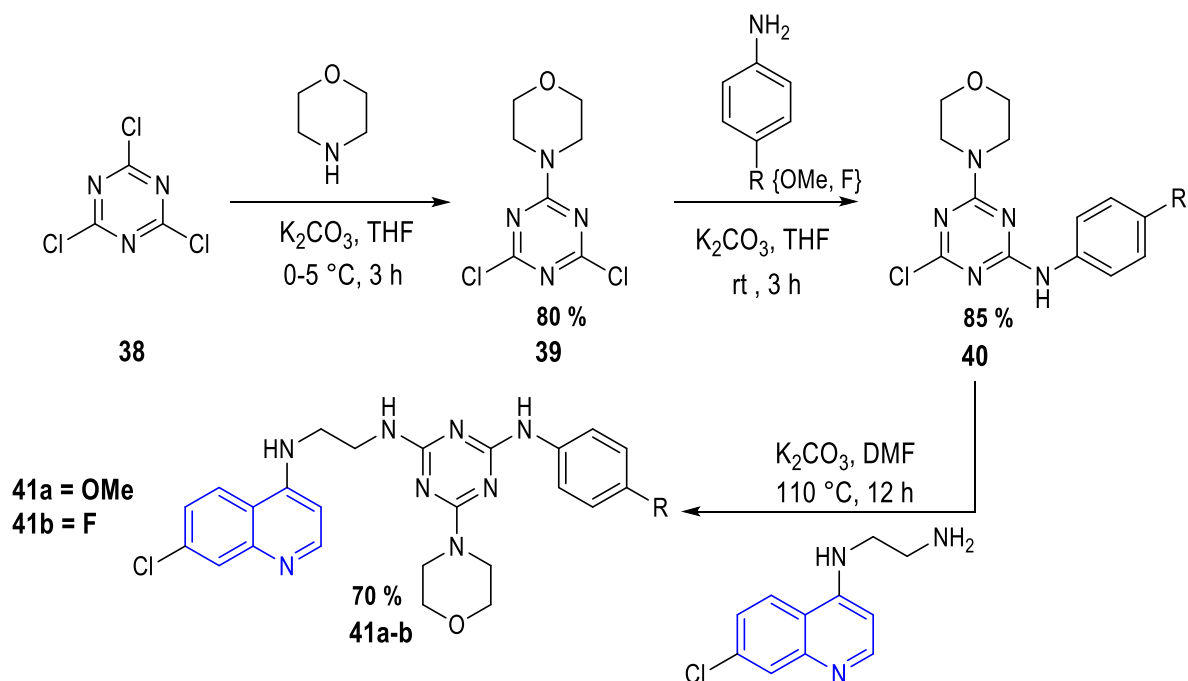
⁹⁷ CHEN, Huei-Sheng and LIPTON, Stuart. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. *Journal of Neurochemistry*. **2006**, 97(6), p.1611–1615.

⁹⁸ MANOHAR. Op. Cit., p. 69-81.

⁹⁹ SHOEMAKER, Roberth. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nature Reviews Cancer*. **2006**, 6, p. 813-823.

¹⁰⁰ ELINOS-BÁEZ, Carmen Martha; MALDONADO, Vilma y ZAJGLA-MELÉNDEZ, Jorge. Caspasas: moléculas inductoras de apoptosis. *Gaceta Médica de México*. **2003**, 139(5), p. 493-499.

Esquema 13. Pasos sintéticos para obtener derivados 4-aminoquinolínicos.



Antinarelli y sus colaboradores en 2015 sintetizaron derivados sencillos de 7-cloro-4-hidrazinilquinolinas; entre éstas, el compuesto **43** mostró una potente actividad inhibitoria contra los promastigotes ($\text{IC}_{50} = 21,9 \mu\text{M}$) y amastigotes ($\text{IC}_{50} = 8,89 \mu\text{M}$) del parásito *Leishmania*, causante de la leishmaniasis (Esquema 14).¹⁰¹ Su actividad inhibitoria era mayor en los promastigotes en comparación con la miltefosina **44** ($\text{IC}_{50} = 29 \mu\text{M}$), fármaco aprobado por la FDA en 2014 para el tratamiento de la leishmaniasis en humanos (Figura 10).^{102,103}

¹⁰¹ ANTINARELLI. Op. Cit., p. 704-714.

¹⁰² GARCIA BUSTOS, Maria, *et al.* Miltefosina versus antimonio de meglumina en el tratamiento de la leishmaniasis mucosa. *MEDICINA*. **2014**, p. 371-377.

¹⁰³ PARIS, Caroline, *et al.* Miltefosine induces apoptosis-like death in *Leishmania donovani* promastigotes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **2004**, 48(3), p. 852-859.

Esquema 14. Condiciones de reacción para obtener la 7-cloro-4-(2-fenilhidrazinil)quinolina.

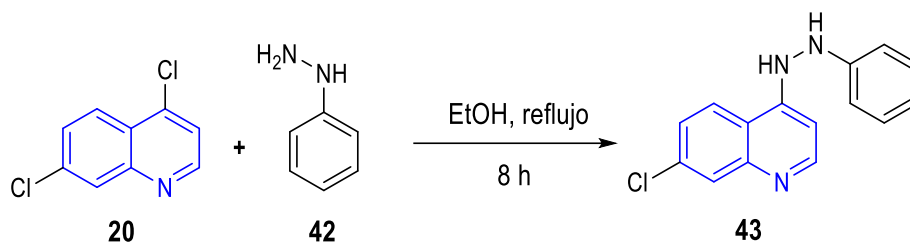
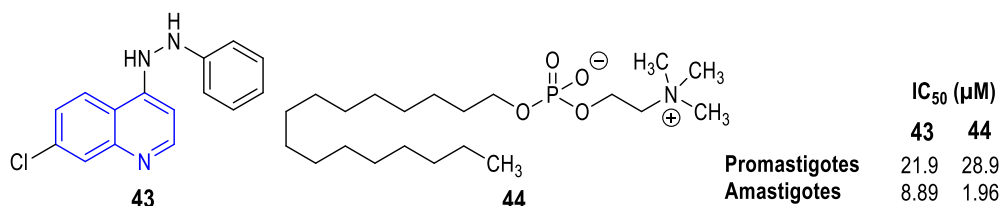


Figura 10. Comparación en las concentraciones de inhibición de las dos moléculas frente a las dos etapas morfológicas del ciclo de vida del parásito causante de la leishmaniasis.

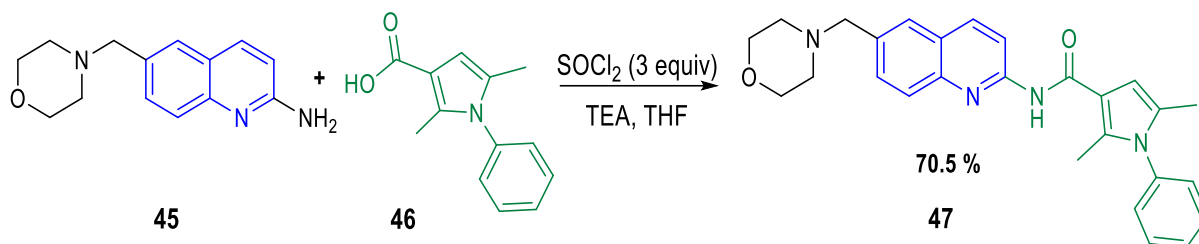


2.4 SÍNTESIS Y PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE N-(QUINOLIN-2-IL)AMIDAS

Dentro de los derivados de quinolinas más interesantes se encuentran las *N*-(quinolin-2-il)amidas, las cuales han sido estudiadas en la química medicinal; un ejemplo de ello es el agente anticáncer VU-WS113 (**47**), cuya preparación alterna se lleva a cabo reaccionando la 2-aminoquinolina **45** y el ácido pirrol 3-carboxílico **46** en las condiciones clásicas de amidación (Esquema 15).¹⁰⁴

¹⁰⁴ ZHANG, Shuguang, *et al.* Synthesis of 2-aminoquinoline derivatives and antitumor drug VU-WS113. *Journal of Southeast University (Natural Science Edition)*. **2014**, 44(1), p.129-132.

Esquema 15. Agente VU-WS113, un tipo de fármaco de investigación para tratar el cáncer.



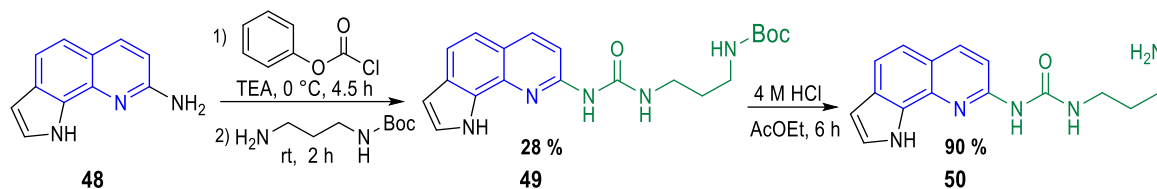
Thorne y sus colaboradores encontraron que esta molécula inhibe la vía de señalización Wnt/ β -catenina en las células de riñón embrionario humano cancerosas (HEK 293) a una concentración efectiva máxima media EC_{50} de 80 nM. La vía de señalización Wnt/ β -catenina son un grupo de glucoproteínas que se encargan de la transducción de señales a través de receptores de la superficie celular; debido a ello puede activar una compleja cascada de señalización celular la cual está implicada en la regulación génica. Por lo que esta vía tiene un rol importante en los procesos de regulación, diferenciación, proliferación y muerte celular.¹⁰⁵

Por otro lado, Matsumoto y sus colaboradores en 2016, prepararon las 1H-pirrol[3,2-*h*]quinolinas con una función urea (comp. **50**), cuya síntesis consiste en tres etapas; la primera es la acilación con el cloroformiato de fenilo en presencia de trietilamina (TEA), la segunda es la formación de la urea (comp. **49**) y la tercera es la desprotección de la amina secundaria enlazada al *tert*-butiloxycarbonilo (Boc), como se observa en el Esquema 16.¹⁰⁶

¹⁰⁵ OCHOA-HERNÁNDEZ, Alejandra Benice, *et al.* La vía de señalización Wnt-B-catenina y su relación con cáncer. *Cirugía y Cirujanos*. **2012**, 80(4), p. 389-396.

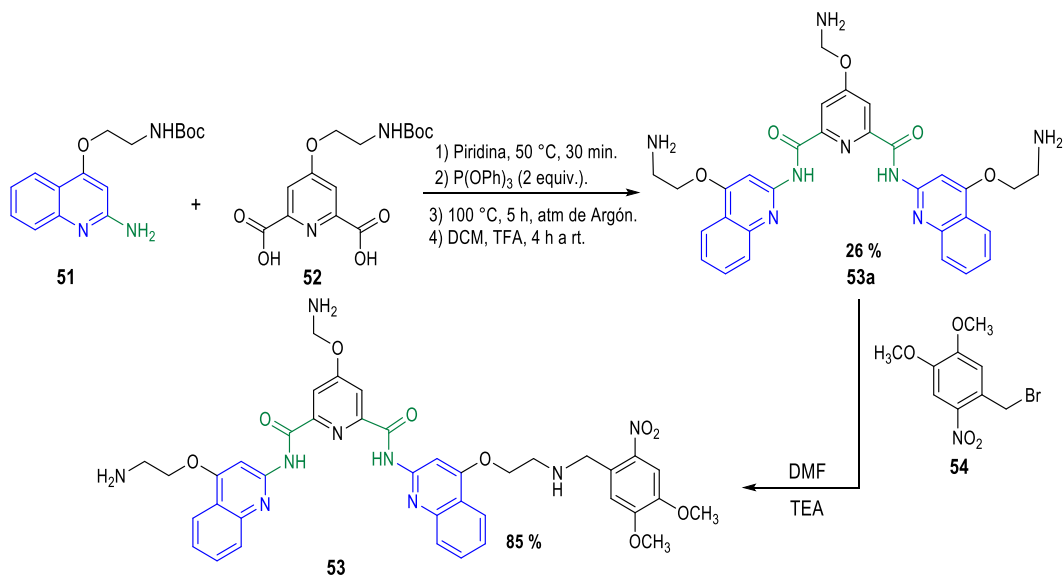
¹⁰⁶ MATSUMOTO, Jun, *et al.* Synthesis of 1H-pyrrolo[3,2-*h*]quinoline-8-amine derivatives that target CTG trinucleotide repeats. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2016**, 26, p. 3761-3764.

Esquema 16. Síntesis de la 1-(3-aminopropil)-3-1*H*-pirrolo[3,2-*h*]quinolin-8-il urea **50**.



El producto final **50** es capaz de unirse a las repeticiones de trinucleótidos CTG (Citosina, Timina, Guanina) en el ADN, exhibiendo una baja constante de disociación (K_D) a una concentración de 20 μM , por lo que, el compuesto **50** podría ser un potencial agente en el tratamiento de la distrofia muscular al disminuir la cantidad de CTG libres.¹⁰⁷ Otro compuesto interesante en la química medicinal es la molécula **53** obtenida por Murat y sus colaboradores en el año 2013, como se muestra en el Esquema 17.¹⁰⁸

Esquema 17. Condiciones de reacción para obtener un derivado de *N*-(quinolin-2-il)amida.



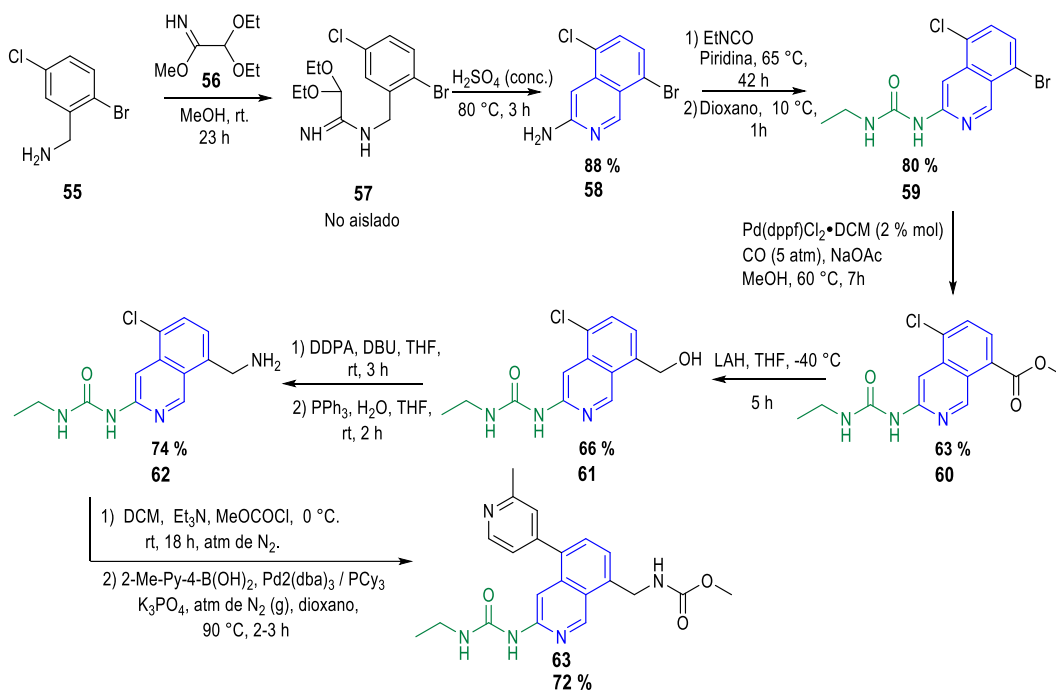
¹⁰⁷ CHAU, Anthony and KALSOTRA, Auinash. Developmental insights into the pathology of and therapeutic strategies for DM1: back to the basics. *Developmental Dynamics*. **2015**, 244, p. 377-390.

¹⁰⁸ MURAT, Pierre, *et al.* Light-mediated in cell downregulation of G-quadruplex-containing genes using a photo-caged ligand. *Chemical Communications*. **2013**, 49, p. 8453-8455.

El derivado de piridina-2,6-bis-quinilodicarboxamida **53** (piridostatina) inhibe la expresión de los genes SRC (tirosina quinasas), RET (proteína codificadora de tirosina quinasa) y Myc (codifican proteínas del núcleo celular) en un 80 %, 50% y 30 % respectivamente, en células de pulmón fetal cancerosas (MRC5-SV40) a una concentración de $GI_{50} = 2 \mu M$, con ayuda de irradiación UV durante 30 minutos.

Panchaud y sus colaboradores en el año 2017, sintetizaron una serie de alquil-quinolinil (isoquinolinil)ureas encontrando su actividad antibacteriana contra el *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (SARM) y el *S. pneumoniae* y *Enterococcus* resistente a vancomicina (VRE). Los autores encontraron que la molécula **63** presenta una considerable actividad inhibitoria de las enzimas ADN girasa y la topoisomerasas IV con una $IC_{50} = 20 \mu M$.¹⁰⁹ Su síntesis de múltiples etapas comienza con la (2-bromo-5-clorofenil)metilamina **55** que se convierte en la 1-(5-bromo-8-cloroisoquinolin-3-il)-3-etilurea **59**, cuyo esqueleto se modifica para obtener el producto deseado **63** (Esquema 18).

Esquema 18. Pasos sintéticos para obtener el derivado de isoquinolinetil urea que mostró la mejor actividad antibacteriana.

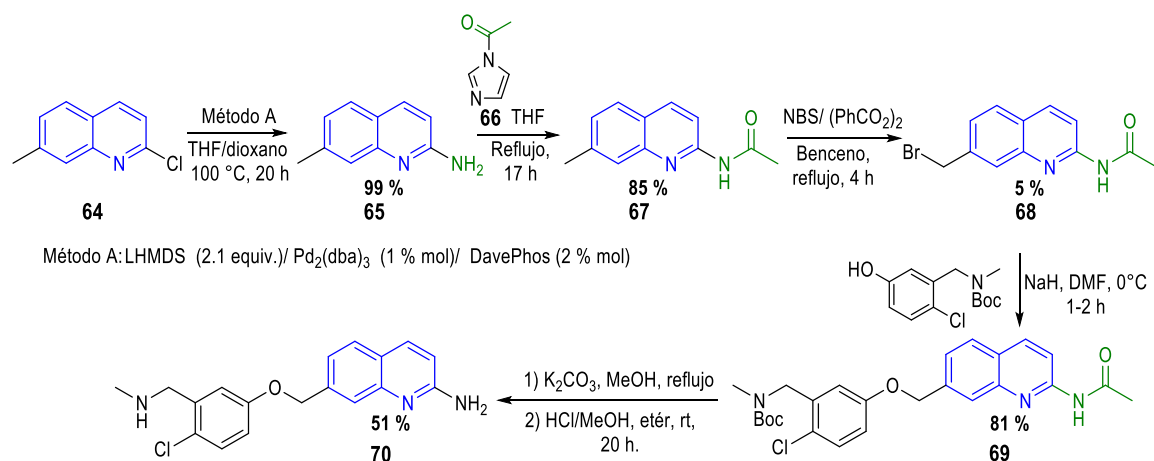


¹⁰⁹ PANCHAUD. Op. Cit., p. 3755-3760.

La molécula **63** se dirige al complejo de ADN-topoisomerasa mediante la interacción con el residuo de Asparagina 73 (Asp₇₃), el cual está presente en el complejo enzimático, que al unirse forma un agregado que no permite la síntesis del ADN y se genera una acumulación de fragmentos de ADN, que posteriormente llevan a la célula bacteriana a su muerte.¹¹⁰

Por último, Cinelli y sus colaboradores 2015 sintetizaron nuevos derivados de 2-aminoquinolinas (Esquema 19), entre los cuales, la 2-aminoquinolina **70** mostró una actividad inhibidora (K_i) de 0,295 μM de la enzima óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) en humanos.¹¹¹ Para lograr su síntesis, los autores usaron la 2-cloro-7-metilquinolina **64**, la cual se sometió primero a una aminación de Buchwald-Hartwig usando la bis-(trimetilsilil)-amida de litio (LHMDS) como base no nucleofílica, un catalizador de paladio al 1 % mol, y como ligando, la 3'-(diciclohexilfosfina)-*N,N*-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-amina (DavePhos) para obtener la 2-amino-7-metilquinolina **65**. Posteriormente, se realizó la acetilación de la molécula **65** con el *N*-acetilimidazol **66** en THF a reflujo por 17 horas, obteniendo la *N*-(7-metilquinolin-2-il)acetamida **67**, con un rendimiento del 85 %.

Esquema 19. Síntesis del derivado de 2-aminoquinolina **70** reportado por Cinelli y sus colaboradores.



¹¹⁰ CHÁVEZ-JACOBO, Victor, *et al.* Resistencia bacteriana a quinolonas: determinantes codificados en plásmidos. *Revista de Educación Bioquímica*. **2017**, 34(1), p. 4-9

¹¹¹ CINELLI, Maris, *et al.* Phenyl Ether- and Aniline-Containing 2-Aminoquinolines as Potent and Selective Inhibitors of Neuronal Nitric Oxide Synthase. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2015**, 58, p. 8694–8699.

Luego, el grupo metilo en C-7 se transformó en un fragmento ariloximetilo proporcionando la solubilidad acuosa aceptable. Finalmente, se realiza la desprotección de la amina del fragmento ariloximetilo y la hidrólisis ácida de la amida, obteniendo **70** con un rendimiento del 51%. La nNOS es un modulador fisiológico y está encargado principalmente de la plasticidad y señalización neuronal.¹¹²

La alteración o mutación de este enzima produce un exceso de óxido nítrico (NO) que se transforma en peroxinitrito, el cual produce daños por radicales libres a las estructuras celulares del cerebro, provocando con el tiempo trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer,¹¹³ Parkinson y Huntington, por lo que la 2-aminoquinolina **70** podría ser un sustrato neuro protector potencial para controlar el exceso de actividad de esta enzima en su forma mutada.¹¹⁴

2.5 QUÍMICA DE LOS HETEROCICLOS N-ÓXIDOS: ÓXIDOS DE QUINOLINA

La química de los compuestos N-óxidos es particular. Para el caso de la quinolina N-óxido **71**, presenta dos tipos de reactividad: En el primer tipo de reactividad, hay un aumento en la reactividad del anillo hacia la sustitución nucleofílica aromática (S_N2Ar), pues el oxígeno sustrae por efecto inductivo y mesomérico la densidad electrónica de los carbonos C-2 y C-4 del anillo como se muestra en el Esquema 20.¹¹⁵

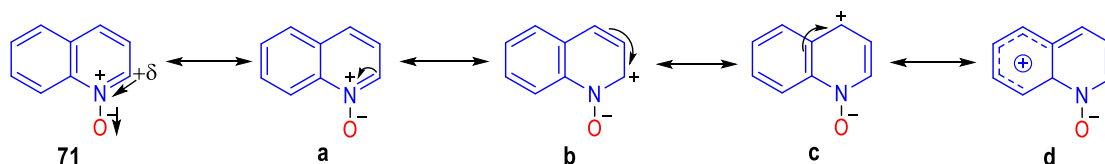
¹¹² ZHOU, Li and ZHU, Dong-Ya. Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric Oxide*. **2009**, 20, p. 223-226.

¹¹³ DORHEIM, Marie Annete, *et al.* Nitric oxide synthase activity is elevated in brain microvessels in Alzheimer's disease. *Biochemical Biophysical Research Communications*. **1994**, 205, p. 659-665.

¹¹⁴ ZHOU. Op. Cit., p. 223-226.

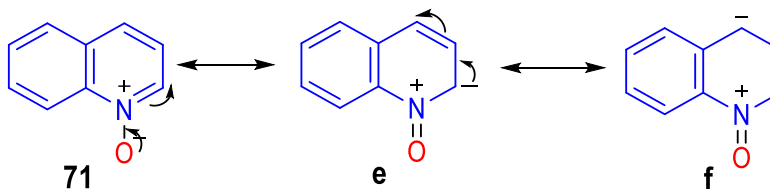
¹¹⁵ WANG. Op. Cit., p. 289-295.

Esquema 20. Estructuras de resonancia del *N*-óxido de quinolina: efecto del grupo *N*-óxido.



En el segundo tipo de reactividad, el par de electrones libre del oxígeno puede deslocalizarse por efecto mesomérico en el anillo de la quinolina *N*-óxido como se muestra en el Esquema 21, aumentando la reactividad en las posiciones C-2 y C-4 hacia compuestos electrófilos.¹¹⁵ Sin embargo, la deslocalización del par de electrones libre del oxígeno en **71** sólo sucede si hay grupos electro atractores (GAE) fuertes en posición *orto*- o *para*- con respecto al anillo que tiene el grupo *N*-O.¹¹⁵ Para el caso de la quinolina *N*-óxido **71**, no hay grupos que estén en posición *para*- con respecto a la función *N*-O, pero sí encontramos un grupo electro donador (GDE) en la posición *orto*- con respecto a la función *N*-O, correspondiente al benceno que está fusionado en el anillo de quinolina.

Esquema 21. Estructuras de resonancia del *N*-óxido de quinolina: efecto del enlace N-O del grupo *N*-óxido.



La presencia de este GDE permite una mejor deslocalización de la carga positiva como se observa en la forma **d** en el Esquema 20. Por esta razón, las estructuras de resonancia que van a predominar en la quinolina *N*-óxido son las estructuras canónicas **a-d** del Esquema 20, pues son más estables.^{116,117,118} Dado que en las estructuras de resonancia el par de

¹¹⁶ LOSKA, Rafal. Recent Advances in Cycloaddition Reactions of Heterocyclic *N*-Oxides. En: Larionov O. Heterocyclic *N*-Oxides. *Topics in Heterocyclic Chemistry*, San Antonio, USA. Springer, **2017**, p. 85-90.

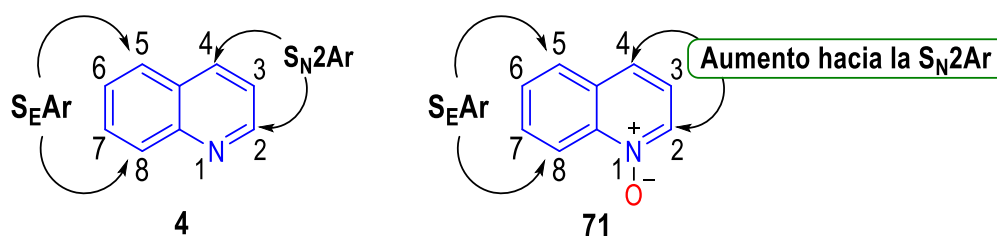
¹¹⁷ BAGRYANSKAYA, Elena and MARQUE, Sylvain. Scavenging of Organic C-Centered Radicals by Nitroxides. *Chemical Reviews*., **2014**, 114, p. 5019–5020.

¹¹⁸ JOULE, John and MILLS, Keith. Heterocyclic Chemistry. 5th ed. Chichester: Wiley., **2010**, p.153-156.

electrones libre del oxígeno del enlace N-O está más localizado, este átomo presenta un carácter nucleófilo que le permite interactuar con los centros electrofílicos, participando en reacciones de oxidación nucleofílicas versátiles y funcionalizaciones C-H regioselectivas, especialmente en la posición C-2.¹¹⁹

En resumen, la quinolina N-óxido es más reactivo hacia la S_NAr en las posiciones C-2 y C-4 debido a la presencia del enlace N-O (Figura 11) en comparación con la quinolina **4**.

Figura 11. Quinolina N-óxido con sus centros de reactividad especificados.



Sin embargo, la reactividad hacia S_NAr será mayor en la posición C-2 por estar más cerca del enlace N-O y por la presencia del anillo de benceno fusionado en posición 2,3 con respecto al N-O. De modo que el carbono que está en la posición C-2 de la quinolina N-óxido es más susceptible a ataques nucleófilos.

2.6 REACCIONES DE HETEROCICLOS N-ÓXIDOS

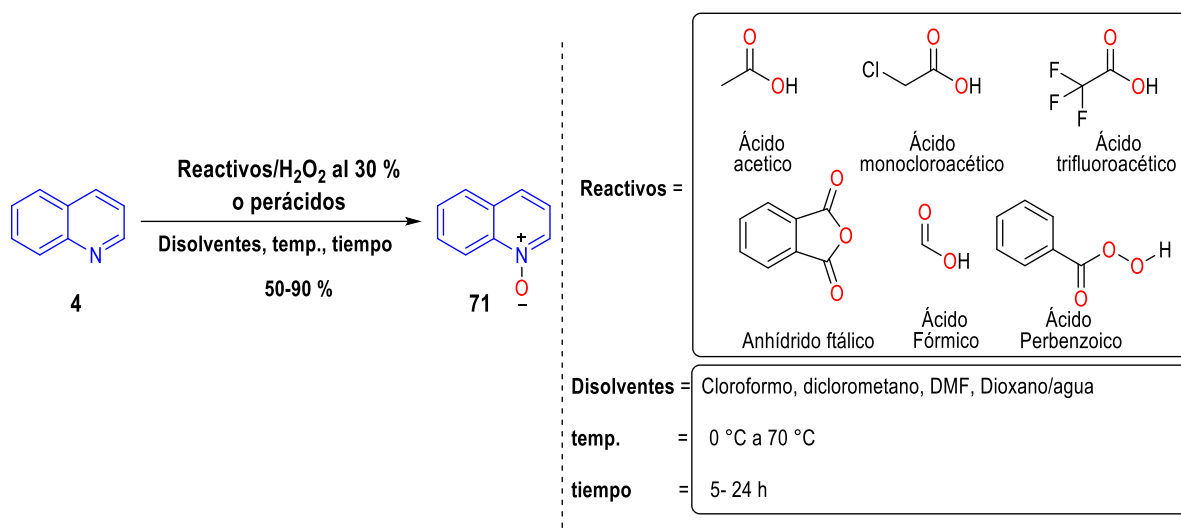
2.6.1. Síntesis y reacciones de N-óxidos de quinolina. Jones y Baty publicaron en 1982 un libro llamado “N-óxidos de quinolina” en donde se mencionó que el primer reporte de N-oxidación de la molécula de quinolina **4** fue realizado por el químico alemán Jakob Meisenheimer en el año de 1926.¹²⁰ Meisenheimer preparó el N-óxido de quinolina oxidando quinolina con el ácido perbenzoico. Sin embargo, la síntesis y reportes de N-óxidos de quinolina era un campo poco explorado hasta el año 1940, cuando Bobransky, Clemo y Ochial, Kamiya, Banassi y Kobayashi reportaron de manera individual, la síntesis de N-

¹¹⁹ WANG. Op. Cit., p. 289-295.

¹²⁰ JONES, Gurnos., and BATY, David. Quinoline N-Oxides. En: Chemistry of Heterocyclic Compounds Quinolines Part II, [PDF]. John Wiley and Sons, **1982**, p. 379-382

óxidos de quinolina utilizando diferentes reactivos como el anhídrido ftálico, y los ácidos: acético, acético glacial, monocloroacético, trifluoroacético y fórmico, respectivamente (Esquema 22).¹²¹ Particularmente, Ochiai en 1952, utilizaron el ácido acético glacial junto con peróxido de hidrógeno al 30 % (H₂O₂), obteniendo **71** con rendimientos entre 78-83 %.¹²¹ Además, Ochiai fue el primero en establecer la necesidad de los ácidos carboxílicos junto al H₂O₂ al 30 % para la oxidación del nitrógeno presente en el anillo quinolinico. Cabe resaltar que el rendimiento de la reacción no se veía afectado por la presencia de GAE fuertes en el anillo de quinolina.¹²¹

Esquema 22. Condiciones de reacción utilizadas para la N-oxidación del anillo de quinolina.



En la actualidad se usan perácidos para realizar la reacción de N-oxidación en el anillo de quinolina. Particularmente, el uso del ácido *meta*-cloroperbenzoico (o *m*-CPBA por sus siglas) junto con cloroformo como disolvente, a una temperatura menor o igual a la temperatura ambiente, hace que la reacción sea más rápida y se obtengan buenos rendimientos. Así mismo, el uso de peróxido de benzoílo en cloroformo a 0 °C para la N-oxidación, da rendimientos aproximados del 90 %.¹²²

¹²¹ OCHIAI, Elji. Recent japanese work on the chemistry of pyridine 1-oxide and related compounds. *The Journal of Organic Chemistry*. **1953**, 18(5), p. 534-535,548.

¹²² YOUSSEF, Shaker. Recent trends in the chemistry of pyridine N-oxides. *Arkivoc*, **2001**, 1, p. 243;242-268.

El uso de los *N*-óxidos de quinolina en la química orgánica y medicinal es amplio, pues se utilizan como intermediarios sintéticos para la construcción de moléculas más complejas con potencial bioactividad y como grupos protectores, agentes auxiliares, oxidantes, ligandos en complejos metálicos y catalizadores en las reacciones químicas.^{123,124}

Debido a su reactividad química, son sustratos de gran interés para realizar funcionalizaciones regioselectivas del enlace C-H y reacciones de cicloadición, pues la función N-O actúa como grupo director en la reacción.^{125,126} Debido a la polarización del enlace N-O, las reacciones de funcionalización de *N*-óxidos de quinolina ocurren en la posición C-2 de manera regioselectiva. Además, la fácil preparación de estos *N*-óxidos aromáticos junto con su versatilidad en las reacciones químicas, hacen de los *N*-óxidos heteroaromáticos intermediarios sintéticos ideales para la funcionalización C-H en la posición C-2.^{126,127}

Kouznetsov y sus colaboradores en 2020, al igual que Wang y sus colaboradores en ese mismo año, revisaron el estado de arte en las reacciones del *N*-óxido de quinolina **71**, en donde se observa la funcionalización regioselectiva en la posición C-2 del anillo quinolínico con diferentes grupos funcionales.^{127,128}

Al revisar estos reportes se puede notar que hay numerosas reacciones como la sulfonilación, fosfonación,¹²⁹ fenoxilación o alcoxilación, alquilación, alquenilación, arilación,

¹²³ MFUH, Adelphe and LARIONOV, Oleg. Heterocyclic N-oxides-an emerging class of therapeutic agents. *Current medicinal chemistry*. **2015**, 22(24), p. 2819-2821.

¹²⁴ LARIONOV, Oleg. Heterocyclic N-oxides., San Antonio, USA, *Springer.*, **2017.**, p.1-3.

¹²⁵ ABRAMOVITCH. Op. Cit., p. 192-200.

¹²⁶ LARIONOV. Op. Cit., p. 1-3.

¹²⁷ KOUZNETSOV. Op. Cit., p. 13-17.

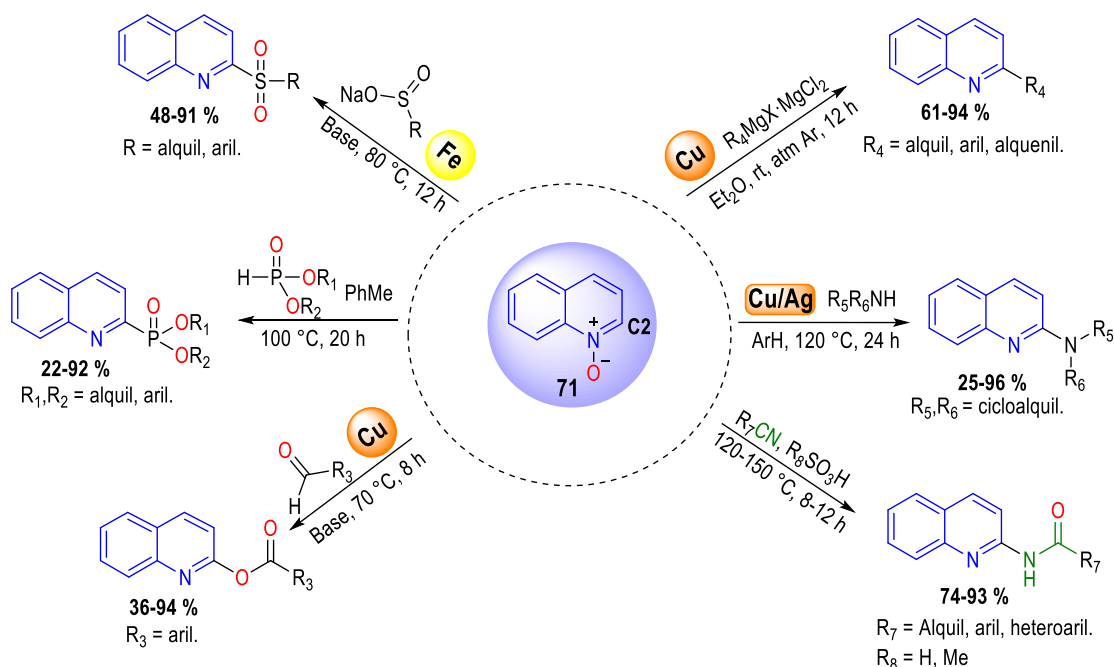
¹²⁸ WANG, Dong, *et al.* Recent Advances in the Synthesis of C2-Functionalized Pyridines and Quinolines Using N-Oxide Chemistry. *Advanced Synthesis and Catalysis*. **2020**, p.5-25.

¹²⁹ LEE, Sang-Jin, *et al.* Synthesis of diethyl pyridin-2-ylphosphonates and quinolin-2-ylphosphonates by deoxygenative phosphorylation of the corresponding N-oxides. *Bulletin of the Korean Chemical Society*. **2014**, 35(7), p. 2155-2158.

aminación, y amidación, las cuales se han podido realizar en el carbono C-2 del *N*-óxido de quinolina utilizando metales como catalizadores¹³⁰ o en condiciones libres de ellos.

Sin embargo, las reacciones libres de metales son pocas y son un campo aún por explorar. Todo lo anteriormente expuesto se resumen en el Esquema 23.

Esquema 23. Funcionalización C-H en el carbono C-2 del *N*-óxido de quinolina.



Cabe resaltar que la gran mayoría de estas funcionalizaciones están enfocadas en la formación de un enlace carbono-carbono (C-C) como en la alquilación, arilación, alquilación en C-2; poco se ha abordado la funcionalización C-H en C-2 para preparar 2-amidoquinolinas, *i.e.*, reacción de amidación directa.^{131,132}

¹³⁰ DHIMAN, Ankit, *et al.* Rhodium-Catalyzed Selective C-H Bond Functionalization of Quinolines. *Asian Journal of Organic Chemistry*. **2020**, 9(10), p. 1502-1503.

¹³¹ KOUZNETSOV. *Op. Cit.*, p. 13-17.

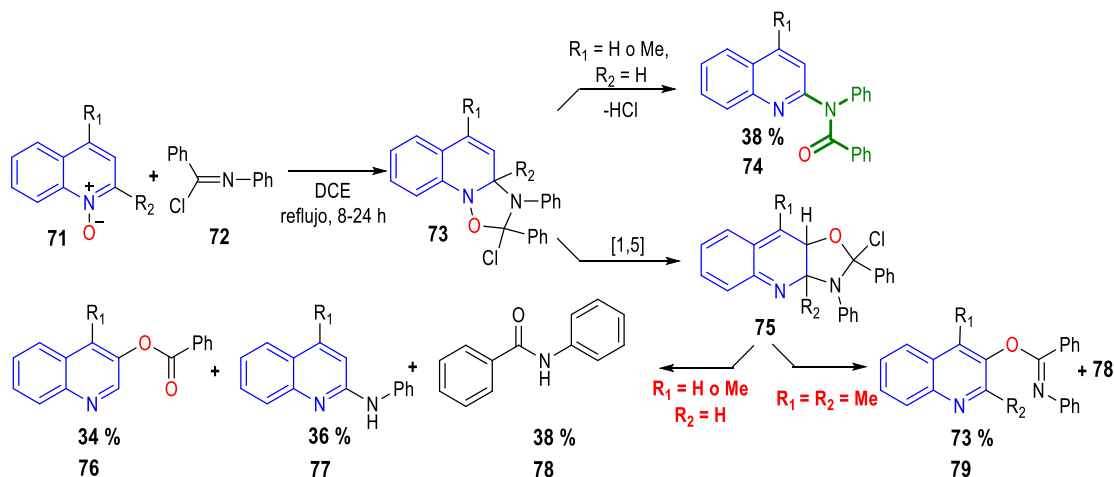
¹³² WANG. *Op. Cit.*, p. 5-25.

2.6.1.1. Funcionalización C-H en el carbono C-2 del N-óxido de quinolina:

reacción de amidación. El primer reporte de este tipo de funcionalización fue realizado por Abramovitch y sus colaboradores en 1975, quienes hicieron reaccionar quinolinas N-óxidos **71** con cloruro de imidoilo **72** en 1,2-dicloroetano (DCE) a reflujo, donde se obtenía tanto el producto de amidación como los subproductos de rearrreglo sigmatrópico [1,5].¹³³ Además, los autores determinaron que la presencia o ausencia de un sustituyente en la posición C-2 del anillo **71** no afecta la obtención de los subproductos de rearrreglo sigmatrópico [1,5]. Para el caso donde la posición C-2 del anillo de **71** no tiene sustituyentes, se obtiene el producto de sustitución **74** con un rendimiento del 38 %, y los productos de desplazamiento sigmatrópico [1,5] **76**, **77** y **78** con rendimientos de 34 %, 36 % y 38 %, respectivamente.

Cuando las posiciones C-2 y C-4 del anillo quinolínic **71** están sustituidas por metilos o grupos alquilo, y se usa cloruro de imidoilo **72**, se obtiene el producto de desplazamiento **79** con un rendimiento del 73 % y como subproducto, la benzanilida **78**, como se observa en el Esquema 24.¹³⁴

Esquema 24. Mecanismo de amidación del N-óxido de quinolina con cloruros de imidoilo.



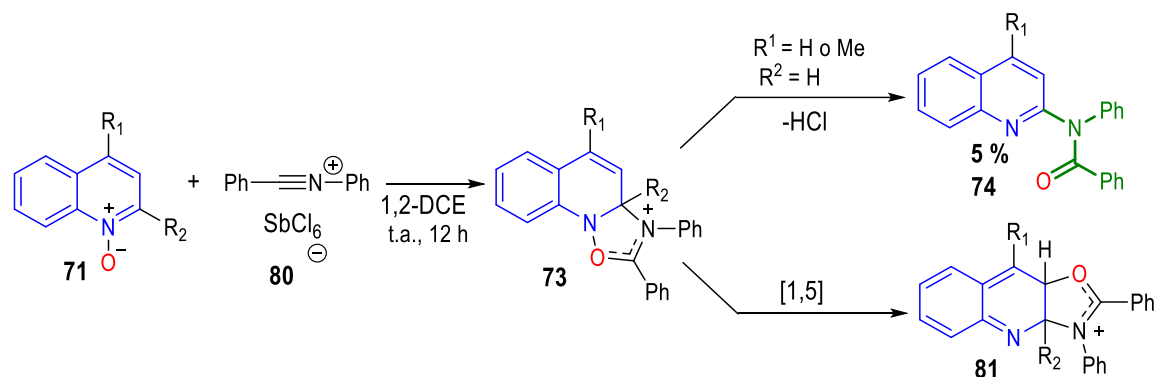
¹³³ ABRAMOVITCH, Rudolph; ROGERS, Robin and SINGER, George. Direct acylation of quinoline, isoquinoline, benzimidazole, pyridazine, and pyrimidine 1-oxides. Novel 1,5-sigmatropic shift. *The Journal of Organic Chemistry*. **1975**, 40, p. 41–47.

¹³⁴ Ibid., p.41-47.

Así mismo, Abramovich y sus colaboradores combinaron el *N*-óxido de quinolina con la sal de hexafluoroantimonato de *N*-bencilidinbencenaminio **80**,¹³⁵ obteniendo el producto de amidación **74** con un rendimiento del 5 %.

Además, observaron que el intermediario **73** era estable, pero térmicamente lábil, por lo que al llevarlo a reflujo en 1,2-DCE, reaccionó con más sal de nitrilo **81**, obteniendo el producto de rearreglo sigmatrópico [1,5] (Esquema 25).

Esquema 25. Mecanismo de reacción del *N*-óxido de quinolina con hexafluoroantimonato de *N*-bencilidinbencenaminio.



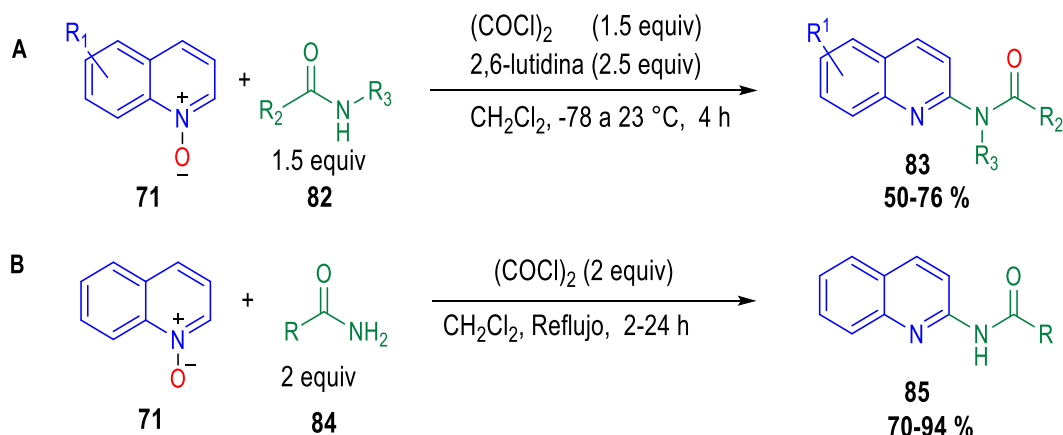
Con el tiempo, los químicos sintéticos buscaron aumentar más la regioselectividad hacia la amidación de los *N*-óxidos de quinolina, aprovechando su reactividad química. En 2002, Manley y Bilodeau encontraron que al combinar el *N*-óxido de quinolina **71** con amidas secundarias **82** en presencia de cloruro de oxalilo y 2,6-lutidina en diclorometano a 0 °C, se obtienen las *N*-(quinolin-2-il)amidas **83** con rendimientos del 50-76 % (Esquema 26 A).¹³⁵

Así mismo, Couturier y sus colaboradores en 2006 combinaron los *N*-óxidos de quinolina **71** con las amidas primarias **84** en presencia de cloruro de oxalilo (COCl_2) y diclorometano a reflujo por 2-24 h, para obtener las *N*-(quinolin-2-il)amidas **85** con rendimientos entre 50-

¹³⁵ MANLEY, Peter and BILODEAU, Mark. A mild method for the formation and in situ reaction of imidoyl chlorides: Conversion of pyridine-1-oxides to 2-aminopyridine amides. *Organic letters*. **2002**, 4(18), p. 3127-3129.

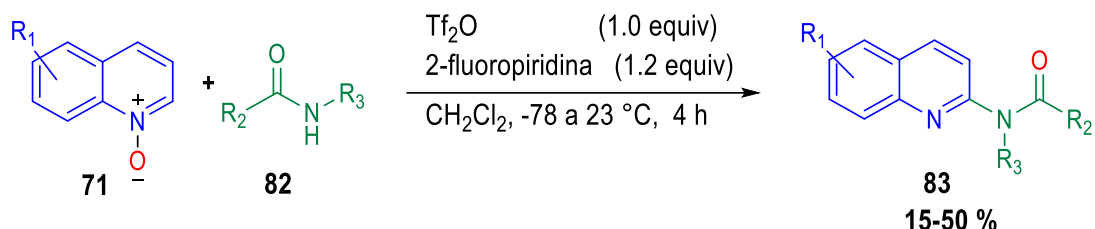
76%. Las metodologías reportadas por ambos grupos son similares, con la diferencia de que en la metodología reportada por Couturier no se utilizó una base (Esquema 26 B).¹³⁶

Esquema 26. Reacción de los *N*-óxidos de quinolina utilizando amidas en presencia de cloruro de oxalilo.



Por su parte, Medley y sus colaboradores en el año 2009, obtuvieron las *N*-(quinolin-2-il)amidas **83** utilizando el anhídridotrifluoro metanosulfónico o el anhídrido trifílico ($\text{ Tf}_2\text{O}$), en presencia de la 2-fluoropiridina, como se observa en el Esquema 27.¹³⁷

Esquema 27. Reacción de amidación utilizando el anhídridotrifluoro metanosulfónico y una base aditiva.



Esta reacción consiste en dos pasos; en el primero, se agrega una amida secundaria **82**, el $\text{ Tf}_2\text{O}$ y la base aditiva (2-fluoropiridina) en diclorometano a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 minutos. Se lleva la reacción a una temperatura de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. El segundo paso consiste en la adición *N*-óxido de quinolina **71** al sistema de reacción en atmósfera de argón, dejando que la temperatura del sistema de reacción alcance la temperatura ambiente y reaccione por 4 horas. Para el

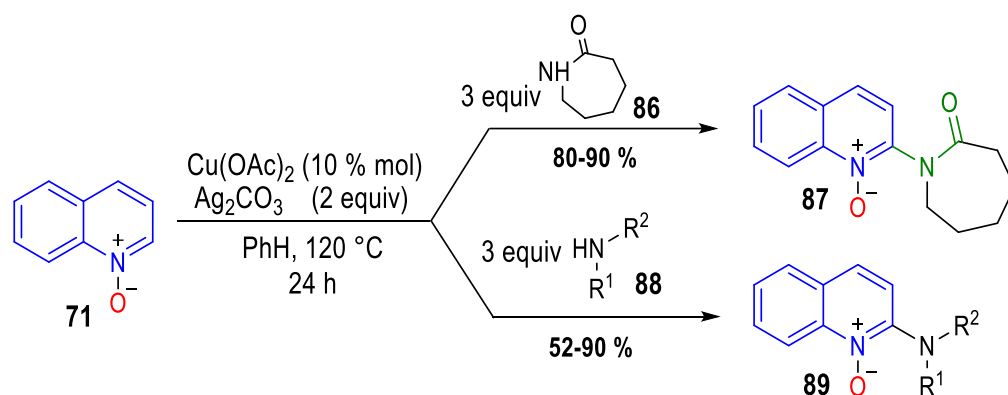
¹³⁶ COUTURIER. Op. Cit., p. 1929-1932.

¹³⁷ MEDLEY. Op. Cit., p. 1341-1344.

caso del **71**, los rendimientos obtenidos de la N-(quinolin-2-il)amida **83** (15-50 %) son bajos comparados con los que se obtienen al usar N-óxidos de isoquinolinas (80-100 %).¹³⁸

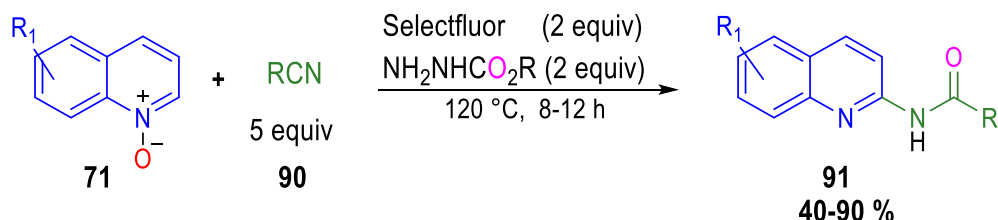
Una reacción interesante reportada por Li y colaboradores en 2013 es la aminación/amidación de N-óxido de quinolinas **71**, con lactamas **86** o aminas secundarias **88**, donde se usa una sal de cobre y carbonato de plata (Ag_2CO_3) como oxidante. Esta reacción permite la obtención directa de 2-amido/aminoquinolinas N-óxido **87** (52-90%) y **89** (80-90%) con buenos rendimientos, como muestra el Esquema 28.¹³⁸

Esquema 28. Reacción de amidación sin desoxigenación, catalizada por cobre.



Posteriormente, Xie y sus colaboradores en 2018, reportaron la amidación del N-óxido de quinolina **71**, utilizando el Bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazonibiciclo[2.2.2]octano o selectfluor como oxidante, el cual activa el alquilcarbazato ($\text{NH}_2\text{NHC}(\text{O})_2\text{R}$), haciendo su carbono más electrofílico, para que sea atacado por el oxígeno de **71**; en este proceso se forma un intermediario que se rearregla y da el producto deseado **91** con rendimientos entre (40-90%), como se observa en el Esquema 29.¹³⁹

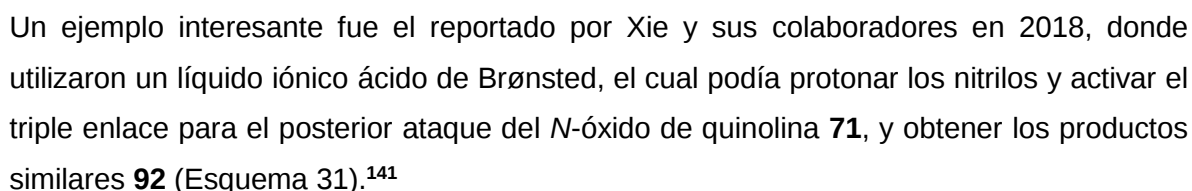
Esquema 29. Reacción de amidación utilizando como catalizador el selectfluor.



¹³⁸ LI. Op. Cit., p. 5198-5201.

¹³⁹ XIE. Op. Cit., p. 4259-5264.

Esquema 30. Reacción de amidación utilizando como catalizador un ácido de Brønsted.

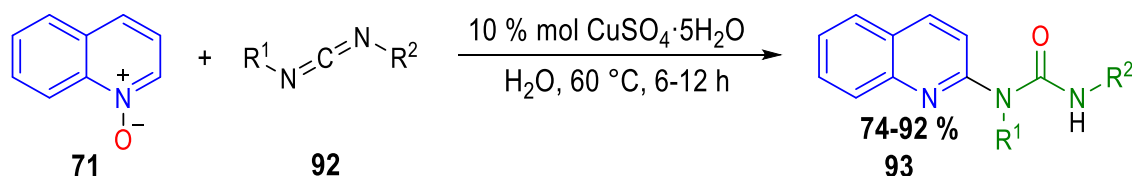


Para las últimas dos reacciones (Esquema 32 y 33) los autores no reportaron la formación de subproductos, en especial, los de rearrreglo sigmatrópico [1,5], por lo que los rendimientos de los productos **91-92** aumentó debido a la funcionalización regioselectiva C-H que se consigue con esas condiciones de reacción.^{142,142,143}

¹⁴³ MANLEY. Op. Cit., p. 1341-1344.

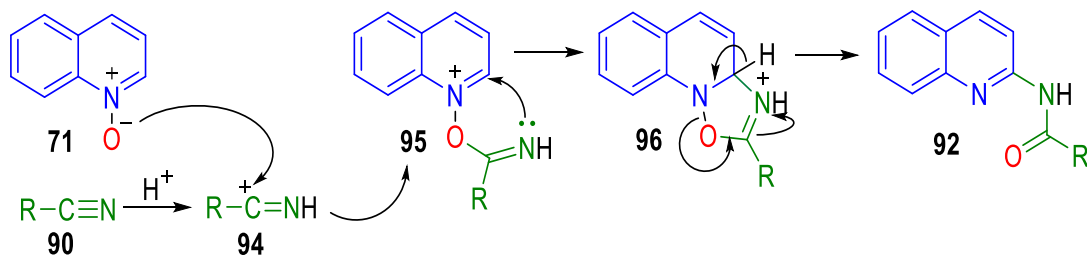
Años más tarde, Xie y sus colaboradores en 2020 mezclaron el *N*-óxido de quinolina **71** con derivados de carbodiimida **92** utilizando diversos ácidos de Lewis, donde el uso de una sal de cobre promovió la reacción de amidación con buenos rendimientos, 74-92%. (Esquema 32).¹⁴⁴

Esquema 32. Reacción de amidación catalizada por una sal de cobre en agua.



Al revisar el mecanismo de reacción que propone cada autor (desde Abramovitch hasta Xie), se encontró que los autores están de acuerdo con la presencia del intermediario **96** en todas las reacciones de funcionalización C-H vía amidación. Además, en todos los experimentos se realizó un marcaje isotópico del oxígeno del *N*-óxido de quinolina **71**, donde se logró comprobar que en todas las reacciones mostradas con anterioridad, a excepción de los reportes de Couturier y Xie, el oxígeno del enlace ($N-O$) participa como un grupo director en la reacción y pasa a hacer parte del oxígeno de la función amida; por ende, la reacción de funcionalización carbono-hidrógeno (C-H) vía amidación es una reacción de alta economía atómica, ya que hay integración de todos los átomos de los reactivos en el producto final. El mecanismo de reacción que está de acuerdo con la mayoría de las reacciones donde se usa un nitrilo o un imino como agente amidante se puede ver en el Esquema 33.

Esquema 33. Mecanismo de reacción de amidación del *N*-óxido de quinolina.



¹⁴⁴ XIE. Op. Cit., p. 7193-7199.

El primer paso consiste en la activación del nitrilo **90** por la presencia de un ácido o metal (Cu); al protonarse el nitrilo pasa a la especie **94** (se activa), esta especie tiene un carbono electrofílico que es atacado por el oxígeno del enlace (N-O) de **71** para formar el intermediario **95**, el cual tiene una pérdida de densidad electrónica en la posición C-2 por la presencia del enlace (N-O), lo que lo hace susceptible al ataque nucleofílico por parte del nitrógeno del nitrilo, ya que es un nitrógeno imínico. Después del ataque nucleófilo, se forma el intermediario tricíclico **96**; este intermediario sufre una ruptura del enlace (N-O) y la pérdida de un protón, para recuperar la aromaticidad del anillo y dar finalmente **92**, correspondiente a la *N*-(quinolin-2-il)amida.^{145,146,147,148,149}

3 HIPÓTESIS

Considerando el potencial biológico de las *N*-(quinolin-2-il)amidas y las 4-aminoquinolinas, se cree posible preparar nuevas *N*-(7-cloroquinolin-2-il)benzamidas sustituidas en C-4 con aminas en tres etapas sintéticas, aprovechando la reactividad de la 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido como precursor adecuado en la etapa de amidación. Teniendo el diseño original de la síntesis de moléculas farmacológicamente importantes, se cree que la metodología a desarrollar será útil en la química orgánica heterocíclica y química medicinal.

¹⁴⁵ XIE. Op. Cit., p. 7989-7994.

¹⁴⁶ COUTURIER. Op. Cit., p. 1929-1932.

¹⁴⁷ CHEN. Op. Cit., p. 6202-6205.

¹⁴⁸ XIE. Op. Cit., p. 6630-6636.

¹⁴⁹ ABRAMOVITCH. Op. Cit., p. 41-47.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Desarrollar nuevas condiciones de síntesis que permita obtener quinolinas funcionalizadas en C-2 con amidas y sustituidas en el carbono C-4 con aminas primarias y secundarias a partir de la 4,7-dicloroquinolina como reactivo de partida, empleando como intermediarios de reacción los *N*-óxidos de quinolina.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Preparar la 4,7-dicloroquinolil-*N*-óxido a partir de la 4,7-dicloroquinolina buscando condiciones de temperatura y disolvente que presenten altos rendimientos y sean amigables con el medioambiente.
- Realizar la reacción de amidación para la obtención de la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida vía funcionalización C2-H de 4,7-dicloroquinolil-*N*-óxido teniendo en cuenta criterios como: Cantidad estequiométrica del nitrilo y del ácido, temperatura, tiempo de reacción y polaridad del disolvente.
- Sustituir el cloro de la posición C-4 de la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida vía S_NAr con aminas primarias y secundarias utilizando disolventes verdes y calentamiento por microondas.
- Caracterizar las moléculas sintetizadas por técnicas espectroscópicas (IR, 1H y ^{13}C RMN) y espectrométricas (MS).
- Estudiar los parámetros fisicoquímicos de las moléculas obtenidas por computadora (*in silico*) y preparar las muestras de cada nuevo compuesto para las pruebas biológicas.

5 METODOLOGÍA

La síntesis de las nuevas *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamidas sustituidas en C-4 con aminas se llevó a cabo en tres etapas sintéticas. Todos los reactivos usados ya estaban en el laboratorio y sus marcas son ALDRICH (4,7-dicloroquinolina al 97%; ácido 3-cloroperbenzoico al ≤ 77 %; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina), ACROS (benzonitrilo al 99 %), MERCK (etilendiamina, ácido sulfúrico de 95-97 %) y J.T. Baker (morfolina). El progreso de las reacciones fue monitoreado mediante cromatografía de capa fina (CCF) sobre cromatoplasas revestidas en gel de sílice, soportadas en aluminio, de la marca Kieselgel 60 F₂₅₄ y reveladas en una cámara de luz UV de 254 nm. Las reacciones asistidas por calentamiento con microondas se realizaron en el equipo microondas de la marca Biotage Initiator+. La separación y purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (CC) utilizando gel de sílice de la marca Merck (Kieselgel 60 malla 230-240 o Scharlau 60 malla 230-240) y como eluyentes, mezclas de éter de petróleo y acetato de etilo.

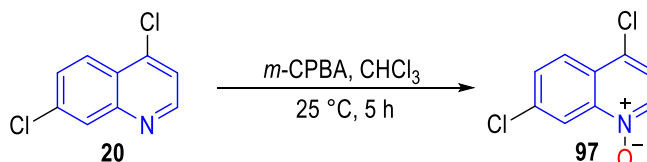
Por otro lado, los espectros infrarrojos (IR) fueron tomados en el espectrofotómetro FT-IR Nicolet™ iS50 Thermo Scientific con transformada de Fourier y un módulo de Reflectancia Total Atenuada (ATR), donde el rango de adquisición del espectro fue entre 4000-400 cm⁻¹. Los espectros de masas se obtuvieron en modo UltraScan utilizando un cromatógrafo líquido HPLC LaChrom Elite marca Hitachi acoplado a un detector selectivo de masas AmaZon-X marca Bruker Daltonics, equipado con una fuente de ionización electrospray o ESI (ElectroSpray Ionization) tipo Apolo en modo positivo y un analizador de trampa iónica cuadrupolar o QIT (Quadrupole Ion Trap). Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) unidimensional (¹H, ¹³C) y bidimensional (COSY, HSQC y HMBC) se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 400 (¹H: 400 MHz; ¹³C: 100 MHz) a 298 K (25 °C) usando cloroformo deuterado (CDCl₃ al 99.8 %, Merck). Las constantes de acoplamiento (*J*) se indican en Hertz (Hz) y los desplazamientos químicos (δ) en partes por millón (ppm). Para el caso de la multiplicidad de las señales en RMN, se caracterizan de la siguiente forma: s = singlete, d = doblete, t = triplete, dd = doblete de dobletes, m = multiplete.

5.1 SÍNTESIS DEL 4,7-DICLOROQUINOLIN-*N*-ÓXIDO

Metodología general

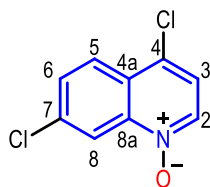
En un balón de 20 mL, se agregó 197 mg (1 mmol) de la 4,7-dicloroquinolina y se disolvió en 2.5 mL de cloroformo (CHCl_3). Luego, se agitó por 5 minutos y se agregó poco a poco 206 mg (1.2 mmol) del ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA, por sus siglas en inglés). Después de agregado el *m*-CPBA, se deja agitar durante 5 horas a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por CCF para comprobar que toda la 4,7-dicloroquinolina haya reaccionado. Terminada la reacción, se neutralizó el ácido residual (ácido *m*-clorobenzoico) con una solución de NaHCO_3 y luego se agregó acetato de etilo (3x20 mL). Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el acetato se destiló a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice empleando una mezcla de éter de petróleo-acetato de etilo en relación 1:3 como fase móvil. La reacción de *N*-oxidación se muestra en el Esquema 34.

Esquema 34. Síntesis del 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido **97**.



A continuación, se dan las propiedades fisicoquímicas y estructurales del producto obtenido:

4,7-Dicloroquinolin-*N*-óxido (**97**)



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de la 4,7-dicloroquinolina **20** (197 mg, 1 mmol) y el *m*-CPBA (206 mg, 1,2 mmol) en cloroformo (CHCl_3). Se aisló 172.5 mg de la 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido **97**, un sólido blanco con rendimiento del 81 %; $R_f = 0.41$ (1:3 éter

de petróleo-acetato de etilo); **pf_{exp}**. 164-166 °C, **pf_{rep}** = 164-165 °C¹⁵⁰; **IR** (ATR, ν_{max} /cm⁻¹): 3095 y 3043 ($\nu_{\text{Ar}}(\text{C-H})$), 1497-1604 ($\nu_{\text{Ar}}(\text{C=C})$), 1287 ($\nu(\text{N-O})$), 1085 ($\nu_{\text{Ar}}(\text{C-Cl})$) 812-886 ($\nu_{\text{Ar}}(\text{C-H})$). **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 8.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H, 8-H), 8.43 (d, J = 6.6 Hz, 1H, 2-H), 8.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 5-H), 7.70 (dd, J = 9.0, 1.95 Hz, 1H, 6-H), 7.37 (d, J = 6.55 Hz, 1H, 3-H). **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 142.4 (8a-C), 138.3 (7-C), 135.9 (2-C), 130.8 (6-C), 129.8 (4-C), 126.8 (5-C), 126.6 (4a-C), 121.2 (3-C), 120 (8-C). **Correlación COSY [$\delta\text{H}/\delta\text{H}$]**: 8.79/7.70 [8-H/6-H], 8.43/7.37 [2-H/3-H], 8.16/7.70 [5-H/6-H]. **Correlación HSQC [$\delta\text{H}/\delta\text{C}$]**: 8.79/120 [8-H/8-C], 8.43/135.9 [2-H/2-C], 8.16/126.8 [5-H/5-C], 7.70/130.9 [6-H/6-C], 7.37/121.3 [3-H/3-C]. **Correlación HMBC [$\delta\text{H}/\delta\text{C}$]**: 8.79/126.6/130.8/138.3/142.4 [8-H/4a-C/6-C/7-C/8a-C], 8.43/121.2/129.8/142.4 [2-H/3-C/4-C/8a-C], 8.16/129.8/138.3/142.4 [5-H/4-C/7-C/8a-C], 7.70/120/126.6/138.3 [6-H/8-C/4a-C/7-C], 7.37/126.6/129.8/135.9 [3-H/4a-C/4-C/2-C]. **MS-ESI**: m/z [2M+Na]⁺: masa calculada para C₁₈H₁₀Cl₄N₂O₂Na⁺: 448.9; masa encontrada: 448.9.

5.2 SÍNTESIS DE LA N-(4,7-DICLOROQUINOLIN-2-IL)BENZAMIDA

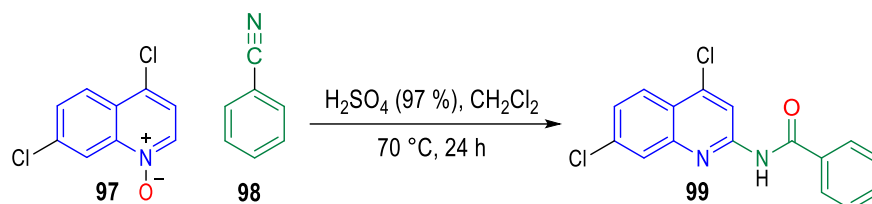
Metodología general

En un balón de 20 mL, se agregaron 0.824 mL (8 mmol) de benzonitrilo y 0.107 mL (2 mmol) de H₂SO₄ al 97 %. Se dejó agitando por 1 minuto a temperatura ambiente, después se agregó 2 mL de disolvente y 213 mg de la 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido (1 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando por 2 minutos a temperatura ambiente, luego se calentó a 70 °C en un sistema a reflujo durante 24 horas y se monitoreó el avance de la reacción por CCF. Terminada la reacción, se agregó acetato de etilo (3x20 mL) y salmuera. Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el acetato se destiló a presión reducida utilizando una temperatura de 50 °C. El crudo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice empleando una mezcla de éter de petróleo-acetato de etilo en relación 6:1

¹⁵⁰ STEPHENS, David. *et al.* Synthetic and mechanistic aspects of the regioselective base-mediated reaction of perfluoroalkyl- and perfluoroarylsilanes with heterocyclic N-oxides. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12(32), p. 6190–6199.

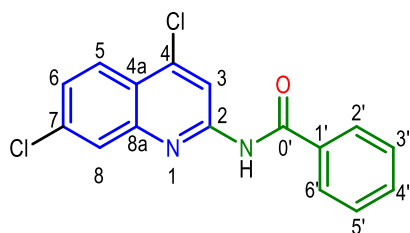
como fase móvil. La reacción de funcionalización C-H vía amidación se muestra en el Esquema 35.

Esquema 35. Síntesis de la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida usando reacción entre la 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido y benzonitrilo en presencia de ácido.



A continuación, se dan las propiedades fisicoquímicas y estructurales del producto obtenido:

***N*-(4,7-Dicloroquinolin-2-il)benzamida (99)**



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de la 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido **97** (213 mg, 1 mmol), el benzonitrilo **98** (0.824 mL, 8 mmol) y el ácido sulfúrico (H_2SO_4) al 97 % (0.107 mL, 2 mmol) en diclorometano (CH_2Cl_2). Se aisló 290.7 mg de la *N*-(4,7-

dicloroquinolin-2-il)benzamida **99**, un sólido blanco con rendimiento del 92 %; $R_f = 0.6$ (7:1 éter de petróleo: acetato de etilo); **pf.** 133-134 °C; **IR** (ATR, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3334 ($\nu(\text{N-H})$ amida), 2925 y 2856 ($\nu_{\text{Ar}}(\text{C-H})$), 1693 ($\nu(\text{C=O})$ amida), 1576-1393 ($\nu_{\text{Ar}}(\text{C=C})$), 1250 ($\nu(\text{C-N})$), 863-759 ($\gamma_{\text{Ar}}(\text{C-H})$). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 8.82 (s, 1H, N-H, -NH), 8.77 (s, 1H, 3-H), 8.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 5-H), 8.00–7.97 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 8-H), 7.65–7.59 (m, 1H, 4'-H), 7.54–7.52 (m, 2H, 3'-H/5'-H), 7.49 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H, 6-H). **$^{13}\text{C-RMN}$** (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 165.9 (O'-C), 151.5 (2-C), 147.6 (8a-C), 144.5 (4-C), 137.1 (7-C), 133.6 (1'-C), 132.8 (4'-C), 129.8 (3'-C/5'-C), 127.4 (2'-C/6'-C), 127 (6-C), 126.7 (8-C), 125.7 (5-C), 123.1 (4a-C), 114.4 (3-C). **Correlación COSY [$\delta\text{H}/\delta\text{H}$]**: 8.11/7.49 [5-H/6-H], 7.97/7.54 [(2'-H/6'-H)/(3'-H/5'-H)], 7.83/7.49 [8-H/6-H], 7.62/7.54 [4'-H/(3'-H/5'-H)]. **Correlación HSQC [$\delta\text{H}/\delta\text{C}$]**: 8.77/114.4 [3-H/3-C], 8.11/125.7 [5-H/5-C], 7.97/127.4 [(2'-H/6'-H)/(2'-C/6'-C)], 7.83/126.7 [8-H/8-C], 7.62/132.8 [4'-H/4'-C], 7.54/129 [(3'-H/5'-H)/(3'-C/5'-C)], 7.49/127 [6-H/6-C]. **Correlación HMBC [$\delta\text{H}/\delta\text{C}$]**: 8.77/123.1/144.5 [3-H/4a-C/4-C], 8.11/137.1/144.5/147.6 [5-H/7-C/4-C/8a-C], 7.97/127.4/132.8/165.9 [(2'-H/6'-H)/(2'-C/6'-C)], 7.83/126.7 [8-H/8-C], 7.62/132.8 [4'-H/4'-C], 7.54/129 [(3'-H/5'-H)/(3'-C/5'-C)], 7.49/127 [6-H/6-C].

C)/4'-C/0'-C], 7.83/123.1/127./137.1 [8-H/4a-C/6-C/7-C], 7.62/127.4 [4'-H/(2'-C/6'-C)], 7.54/129/133.6 [(3'-H/5'-H)/(3'-C/5'-C)/1'-C], 7.49/123.1/126.7/137.1 [6-H/4a-C/8-C/7-C].
MS-ESI: m/z [M+H]⁺: masa calculada para C₁₆H₁₁Cl₂N₂O₂⁺: 317.0; masa encontrada: 317.0.

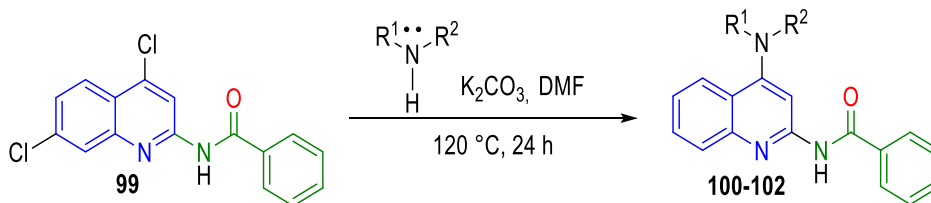
5.3 SÍNTESIS DE LAS *N*-(7-CLOROQUINOLIN-2-IL)BENZAMIDAS SUSTITUIDAS EN C-4 CON AMINAS.

Metodología general

En un balón de 20 mL, se agregó 3 mmol de carbonato de potasio (K₂CO₃) y 1 a 5 mmol de la amina en 2.5 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF). Luego, se dejó agitar por 2 minutos a temperatura ambiente y se agregó 1 mmol de la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida. Posteriormente, se dejó agitando por 2 minutos a temperatura ambiente, se selló el sistema de reacción, se calentó a 120 °C durante 24 horas y se monitoreó el avance de la reacción por (CCF).

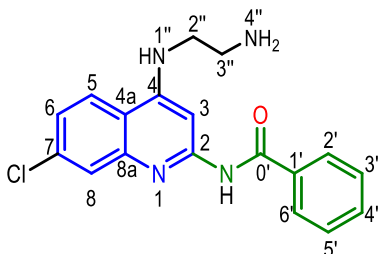
Para la extracción, el crudo se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el acetato de etilo se destiló a presión reducida utilizando una temperatura de 50 °C. El crudo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice empleando una mezcla de éter de petróleo-acetato de etilo como fase móvil, cuya polaridad depende del tipo de amina. Para la filtración, se agregó una solución fría de salmuera al balón de reacción y se filtró a vacío el sólido precipitado, utilizando un papel filtro de grado 3HW de la marca BOECO previamente pesado. La reacción de sustitución nucleofílica aromática S_N2Ar de **99** con aminas se muestra en el Esquema 36.

Esquema 36. Preparación de la *N*-(7-cloroquinolin-2-il)benzamida con diferentes aminas.



A continuación, se dan las propiedades fisicoquímicas y estructurales de los productos obtenidos:

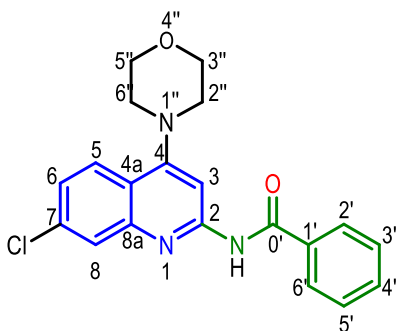
***N*-(4-((2-Aminoetil)amino)-7-cloroquinolin-2-il)benzamida (100)**



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida **99** (316 mg, 1 mmol), la etilendiamina (0.334 mL, 5 mmol) y K_2CO_3 (413 mg, 3 mmol) en DMF. Al observar el crudo por CCF, se determinó hacer una extracción y purificarlo por cromatografía en columna (CC). El crudo se extrajo con

acetato de etilo y esta fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro. Luego, el acetato de etilo se destiló a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice empleando una mezcla de acetato de etilo-metanol en relación 5:1. Se obtuvieron 137.4 mg de la *N*-(4-((2-aminoetil)amino)-7-cloroquinolin-2-il)benzamida **100**, un líquido viscoso color naranjado pálido con rendimiento del 42 %; R_f = 0.58 (5:1 acetato de etilo : metanol). **MS-ESI**: m/z $[M+H]^+$: masa calculada para $C_{18}H_{18}Cl_2N_4O^+$: 341.1; masa encontrada: 341.1.

***N*-(7-Cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida (101)**

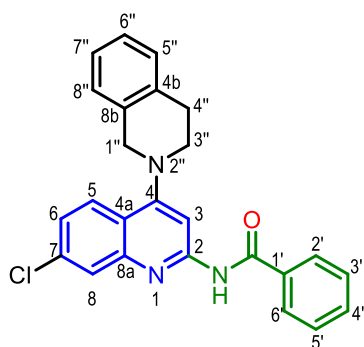


Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida **99** (316 mg, 1 mmol), la morfolina (0.346 mL, 4 mmol) y K_2CO_3 (413 mg, 3 mmol) en DMF. Al observar el crudo por CCF, se procedió a extraerlo agregando una solución de salmuera y se observó un precipitado, el cual se aisló de las aguas madres por filtración y se obtuvo 337.7 mg de la

N-(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida **101**, un sólido color naranja muy claro con un rendimiento del 92 %; R_f = 0.79 (5:1 éter de petróleo-acetato de etilo); pf_{exp} . 223-225 °C. **IR** (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3279 ($\nu(N-H)$ amida), 2858 y 2824 ($\nu_{Ar}(C-H)$), 1674 ($\nu(C=O)$ amida), 1577-1398 ($\nu_{Ar}(C=C)$), 1254 ($\nu(C-N)$), 711-675 ($\gamma_{Ar}(C-H)$). **^1H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.76 (s, 1H, N-H, amida), 8.17 (s, 1H, 3-H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H, 5-H), 7.99 – 7.96 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H, 8-H), 7.62 – 7.57 (m, 1H, 4'-H), 7.55 – 7.52 (m, 2H, 3'-H/5'-H), 7.34 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H, 6-H), 3.99 (t, J = 4.6 Hz, 4H, 2''-H/6''-H), 3.31 (t, J = 4.6

Hz, 4H, 3''-H/5''-H). **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 166.1 (0'-C), 159 (4-C), 152.8 (2-C), 148.6 (8a-C), 135.6 (7-C), 134.1 (1'-C), 132.5 (4'-C), 129 (3'-C/5'-C), 127.3 (2'-C/6'-C), 127.1 (8-C), 125.1 (5-C), 124.9 (6-C), 120 (4a-C), 101.9 (3-C), 66.8 (3''-C/5''-C), 52.7 (2''-C/6''-C). **Correlación COSY [$\delta\text{H}/\delta\text{H}$]**: 7.99 – 7.96/7.55 – 7.52 [(2'-H/6'-H)/(3'-H/5'-H)], 7.88/7.34 [5-H/6-H], 7.78/7.34 [8-H/6-H], 7.62 – 7.57/7.55 – 7.52 [4'-H/(3'-H/5'-H)], 3.99/3.31 [(3''-H/5''-H)/(2''-H/6''-H)]. **Correlación HSQC [$\delta\text{H}/\delta\text{C}$]**: 8.17/101.9 [3-H/3-C], 7.99 – 7.96/127.3 [(2'-H/6'-H)/(2'-C/6'-C)], 7.88/125.1 [5-H/5-C], 7.78/127.1 [8-H/8-C], 7.62 – 7.57/132.5 [4'-H/4'-C], 7.55 – 7.52/127.3 [(3'-H/5'-H)/(3'-C/5'-C)], 7.34/124.9 [6-H/6-C], 3.99/66.8 [(3''-H/5''-H)/(3''-C/5''-C)], 3.31/52.7 [(2''-H/6''-H)/(2''-C/6''-C)]. **Correlación HMBC [$\delta\text{H}/\delta\text{C}$]**: 8.17/120 [3-H/4a-C], 7.99 – 7.96/127.3/132.5/166.1 [(2'-H/6'-H)/(2'-C/6'-C)/4'-C/0'-C], 7.88/135.6/148.6/159 [5-H/7-C/8a-C/4-C], 7.78/120/124.9/135.6 [8-H/4a-C/6-C/7-C], 7.62 – 7.57/127.3 [4'-H/(2'-C/6'-C)], 7.55 – 7.52/127.3/129/134.1 [(3'-H/5'-H)/(2'-C/6'-C)/(3'-C/5'-C)/1'-C], 7.49/120/127.1/135.6 [6-H/4a-C/8-C/7-C], 3.99/66.8/52.7 [(3''-H/5''-H)/(3''-C/5''-C)/(2''-C/6''-C)], 3.31/52.7/66.8 [(2''-H/6''-H)/(2''-C/6''-C)/(3''-C/5''-C)]. **MS-ESI**: m/z [M+H]⁺: masa calculada para C₂₀H₁₉ClN₃O₂⁺: 368.1; masa encontrada: 368.1.

***N*-(7-Cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)quinolin-2-il)benzamida (102)**



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida **99** (316 mg, 1 mmol), la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0.125 mL, 1 mmol) y K₂CO₃ (413 mg, 3 mmol) en DMF. Al observar el crudo por CCF, se extrajo y se aisló por cromatografía en columna, 318.08 mg de la *N*-(7-cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)quinolin-2-il)benzamida **102**, un sólido color amarillo pálido con un rendimiento del 77 %; R_f =

0.7 (7:1 éter de petróleo: acetato de etilo, para CCF); **pf_{exp.}** 101-103 °C. **IR** (ATR, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3362 ($\nu(\text{N-H})$ amida), 2919 y 2850 ($\nu_{\text{Ar}}(\text{C-H})$), 1682 ($\nu(\text{C=O})$ amida), 1581-1401 ($\nu_{\text{Ar}}(\text{C=C})$), 1259 ($\nu(\text{C-N})$), 1094 ($\nu_{\text{Ar}}(\text{C-Cl})$), 753-699 ($\nu_{\text{Ar}}(\text{C-H})$). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 9.08 (s, 1H, N-H, amida), 8.25 (s, 1H, 3-H), 8.00 – 7.96 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H, 5-H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H, 8-H), 7.60 – 7.55 (m, 1H, 4'-H), 7.53 – 7.47 (m, 2H, 3'-H/5'-H), 7.32 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H, 6-H), 7.25-7.21 (m, 3H, 5''-H/6''-H/7''-H), 7.21-

7.16 (m, 1H, 8''-H), 4.52 (s, 2H, 1''-H), 3.66 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, 3''-H), 3.20 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, 4''-H). **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 166.4 (O'-C), 158.9 (4-C), 152.8 (2-C), 148.5 (8a-C), 135.5 (7-C), 134.2 (8b-C), 133.7 (4b-C), 133 (1'-C), 132.4 (4'-C), 129 (5''-C), 128.9 (3'-C/5'-C), 127.3 (2'-C/6'-C), 126.8 (8''-C), 126.7 (8-C), 126.3 (6''-C/7''-C), 125.2 (5-C), 124.7 (6-C), 120 (4a-C), 101.3 (3-C), 53.6 (1''-C), 51.4 (3''-C), 29.5 (4''-C). **Correlación COSY** [$\delta\text{H}/\delta\text{H}$]: 8.00 – 7.96/7.53 – 7.47 [(2'-H/6'-H)/(3'-H/5'-H)], 7.90/7.32 [5-H/6-H], 7.78/7.34 [8-H/6-H], 7.60 – 7.55/7.51 [4'-H/(3'-H/5'-H)], 3.66/3.20 [3''-H/4''-H], 7.25-7.21/7.21-7.16 [7''-H/8''-H]. **Correlación HSQC** [$\delta\text{H}/\delta\text{C}$]: 8.25/101.3 [3-H/3-C], 8.00 – 7.96/127.3 [(2'-H/6'-H)/(2'-C/6'-C)], 7.90/125.2 [5-H/5-C], 7.76/126.7 [8-H/8-C], 7.60 – 7.55/132.4 [4'-H/4'-C], 7.53 – 7.47/128.9 [(3'-H/5'-H)/(3'-C/5'-C)], 7.32/124.7 [6-H/6-C], 7.25-7.21/126.3 [(6''-H/7''-H)/(6''-C/7''-C)], 7.25-7.21/129 [5''-H/5''-C], 7.21-7.16/126.8 [8''-H/8''-C], 4.52/53.5 [1''-H/1''-C], 3.66/51.4 [3''-H/3''-C], 3.20/29.5 [4''-H/4''-C]. **Correlación HMBC** [$\delta\text{H}/\delta\text{C}$]: 8.25/120./152.9/158.9 [3-H/4a-C/2-C/4-C], 8.00 – 7.96/127.3/132.4/166.4 [(2'-H/6'-H)/(2'-C/6'-C)/4'-C/O'-C], 7.90/135.5/148.5/158.9 [5-H/7-C/8a-C/4-C], 7.76/120/124.7/135.5 [8-H/4a-C/6-C/7-C], 7.60 – 7.55/127.3 [4'-H/(2'-C/6'-C)], 7.53 – 7.47/128.9/127.3/134 [(3'-H/5'-H)/(3'-C/5'-C)/(2'-C/6'-C)/1'-C], 7.32/120/126.7/135.5 [6-H/4a-C/8-C/7-C], 7.23/29.5/133.7 [5''-H/4''-C/4b-C], 7.25-7.21/126.8/134.2 [(6''-H/7''-H)/8''-C/8b-C], 7.21-7.16/126.3 [8''-H/(6''-C/7''-C)], 4.52/51.4/126.8/133.7/158.9 [1''-H/3''-C/8''-C/4b-C/4-C], 3.66/29.5/53.6/133.7/158.9 [3''-H/4''-C/1''-C/4b-C/4-C], 3.20/51.4/129/134.2 [4''-H/3''-C/5''-C/8b-C]. **MS-ESI**: m/z $[M+H]^+$: masa calculada para C₂₅H₂₁ClN₃O⁺: 414.1; masa encontrada: 414.1.

6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

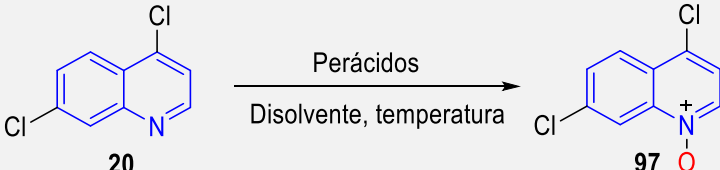
La síntesis de las nuevas *N*-(7-cloroquinolin-2-il)benzamidas sustituidas en la posición C-4 con etilendiamina (**107**), morfolina (**108**) y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**109**) se realizaron en tres etapas sintéticas las cuales, se discutirán cada una de estas etapas de síntesis, así como el análisis de los espectros obtenidos mediante técnicas instrumentales como infrarrojo (IR), masas por la técnica de ionización por *electrospray* o electronebulización (MS-ESI) y resonancia magnética nuclear (RMN).

6.1 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LA 4,7-DICLOQUINOLIN-*N*-ÓXIDO

Para la obtención de la 4,7-dicloquinolin-*N*-óxido **97**, se probaron diferentes condiciones de reacción a partir de la 4,7-dicloroquinolina **20** como se muestra en la Tabla 1.

Inicialmente, se adaptaron las condiciones de reacción que reportó Ochiai en 1953,¹⁵¹ donde se utilizó el ácido acético y peróxido de hidrógeno al 30 % w/w (peso/peso) como se observa en los exps. 1 y 2 de la Tabla 1, para *N*-oxidar la 4,7-dicloroquinolina. Asimismo, para los dos primeros experimentos que se muestran en la Tabla 1, vemos que al aumentar el tiempo de reacción como se muestra en el experimento 2, hay un aumento en el rendimiento en comparación con el exp.1, pues el rendimiento del producto **97** aumentó de 58 % a 87 %.

Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de la 4,7-dicloquinolin-*N*-óxido **97** a partir de la 4,7-dicloroquinolina y un perácido.

						
Exp.	Perácidos	Equiv. de perácido	Disolvente	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento* (%)
1	CH ₃ COOH/H ₂ O ₂	1,5	-	1	70	58
2	CH ₃ COOH/H ₂ O ₂	1,5	-	16	70	87
3	<i>m</i> -CPBA	1,2	CHCl ₃	5	25	81
4	<i>m</i> -CPBA	1,2	CH ₂ Cl ₂	5	25	68
5	<i>m</i> -CPBA	1,2	CH ₂ Cl ₂	24	25	70
6	<i>m</i> -CPBA	1,2	H ₂ O:EtOH	5	25	54
7	<i>m</i> -CPBA	1,2	CP ^a	5	25	62

¹⁵¹ OCHIAI. Op. Cit., p. 548.

*Rendimientos obtenidos después de purificar por cromatografía en columna (CC). ^aCP = Carbonato de propileno.

Por otro lado, se procedió a utilizar la metodología reportada por Matsumoto y sus colaboradores en 2016,¹⁵² en la cual utilizaban el *m*-CPBA para realizar la *N*-oxidación. Entonces, se utilizó el *m*-CPBA en cloroformo (CHCl₃) para *N*-oxidar la 4,7-dicloroquinolina, obteniendo el compuesto deseado con un rendimiento del 81 %, en un periodo de tiempo no superior a 5 horas (Tabla 1, exp. 3).

Luego, se cambió el disolvente a diclorometano (CH₂Cl₂), manteniendo las demás condiciones de la entrada 2 de la Tabla 1 iguales, obteniendo **97** con un rendimiento del 68 % como se muestra en la entrada 4 de la Tabla 1. Con el fin de aumentar el rendimiento del experimento anterior, se procedió a aumentar el tiempo de reacción a 24 horas, manteniendo las demás condiciones de la entrada 4 de la Tabla 1 iguales, obteniendo un rendimiento del 70 % del producto deseado (Tabla 1, exp. 5). Sin embargo, el aumento del rendimiento al dejar la reacción 24 horas, no fue significativo.

Cuando se usó como disolvente cloroformo (CHCl₃), hubo un aumento significativo del rendimiento (Tabla 1, exp. 3), el cual puede explicarse con base en la polaridad del cloroformo puesto que, el CHCl₃ es un disolvente más polar que el CH₂Cl₂ y, por ende, va a disolver mejor el *m*-CPBA y **20** en el medio de reacción. Dado que se obtuvo un buen rendimiento en un tiempo no superior a 5 horas y, a temperatura ambiente usando el *m*-CPBA, en comparación con las condiciones de reacción que se usaban con el ácido acético/peróxido de hidrógeno, se estableció el uso del *m*-CPBA como agente *N*-oxidación para los demás experimentos.

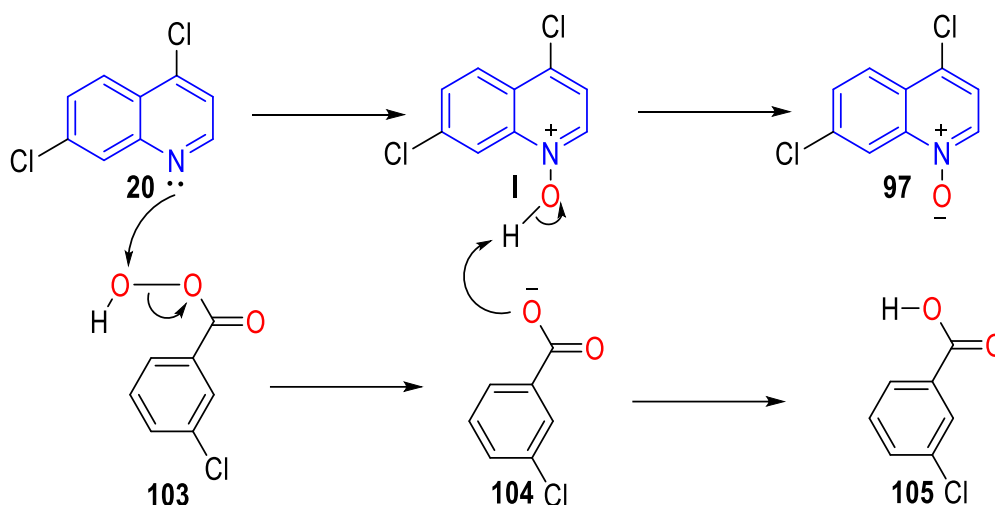
Ahora, en la búsqueda de metodologías más amigables con el medio ambiente, se buscó reemplazar el uso de disolventes convencionales por disolventes considerados verdes como la mezcla de agua/etanol (H₂O:EtOH) y carbonato de propileno (CP). Entonces, en los experimentos 6 y 7 se utilizaron una mezcla de agua/etanol (H₂O:EtOH) en relación 1:1 y carbonato de propileno (CP), obteniendo el producto deseado con rendimientos del 54 % y 62 %, respectivamente.

¹⁵² MATSUMOTO. Op. Cit., p. 3761-3764.

Como podemos observar, el uso de carbonato de propileno da un rendimiento mayor en comparación con la mezcla H₂O:EtOH en relación 1:1 por lo que el CP podría utilizarse como un disolvente alternativo en lugar de CHCl₃ o CH₂Cl₂, dado que el CP es considerado como un disolvente verde.

El mecanismo para la *N*-oxidación de la quinolina fue reportado por Jones y Baty en 1982 y se muestra en el Esquema 37;¹⁵³ el primer paso es el ataque del par de electrones libre del nitrógeno del anillo quinolínico **20**, al enlace oxígeno-oxígeno (O-O) del *m*-CPBA provocando la ruptura de este enlace. Luego, se forma el intermediario **I**, el cual es atacado por el anión *meta*-clorobenzoato **104** sustrayendo el hidrógeno de la función (O-H) unida al nitrógeno del intermediario **I**, para dar la 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido **97** junto con el ácido *meta*-clorobenzoico **105**.

Esquema 37. Mecanismo de *N*-oxidación de la 4,7-dicloroquinolina **20**.



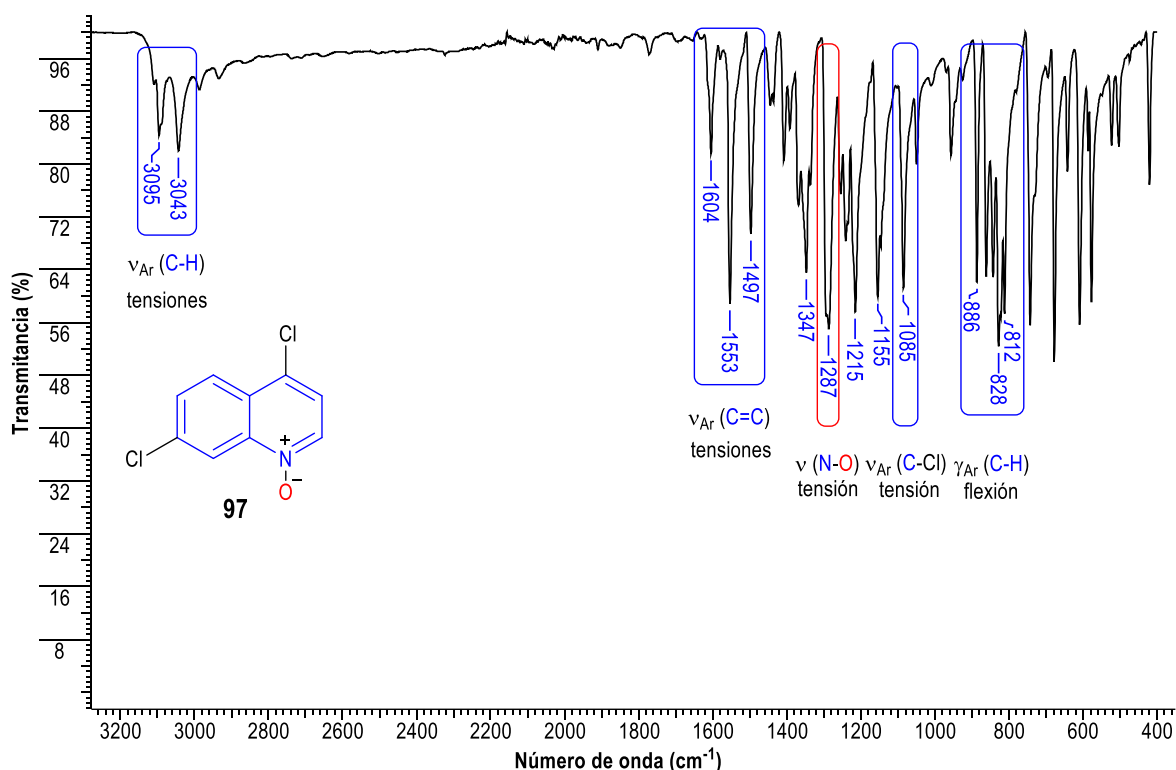
Después de preparar y purificar el producto deseado por cromatografía en columna usando un eluyente con polaridad 1:3 éter de petróleo y acetato de etilo, se observó que la 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido **104** es un sólido blanco con un punto de fusión entre 164-166 °C.

¹⁵³ JONES AND BATY. Op. Cit., p. 379-382.

En contraste, Steven y colaboradores en 2014 reportaron el punto de fusión de **97** entre 164-165 °C.¹⁵⁴ Como se observa de fusión experimental y reportado coinciden entre sí.

En el análisis del espectro infrarrojo de la molécula **97** (Figura 12), se logra observar las bandas de absorción características con los enlaces químicos presentes en este compuesto. Por ejemplo, se observan las bandas a 3095 cm⁻¹ y 3043 cm⁻¹ correspondientes a las tensiones del enlace C-H del anillo aromático.

Figura 12. Espectro infrarrojo de la 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido **97**.



También, se observan las bandas entre 1497-1604 cm⁻¹ que corresponden a las tensiones de los dobles enlaces carbono-carbono (C=C) del anillo aromático. Es importante recalcar la presencia de la banda a 1287 cm⁻¹, correspondiente a la tensión del enlace N-O, lo cual confirma la presencia de este enlace en el anillo quinolínico. Por otro lado, la banda a 1085 cm⁻¹ corresponde a la tensión del enlace carbono-cloro (C-Cl) del anillo quinolínico. Por

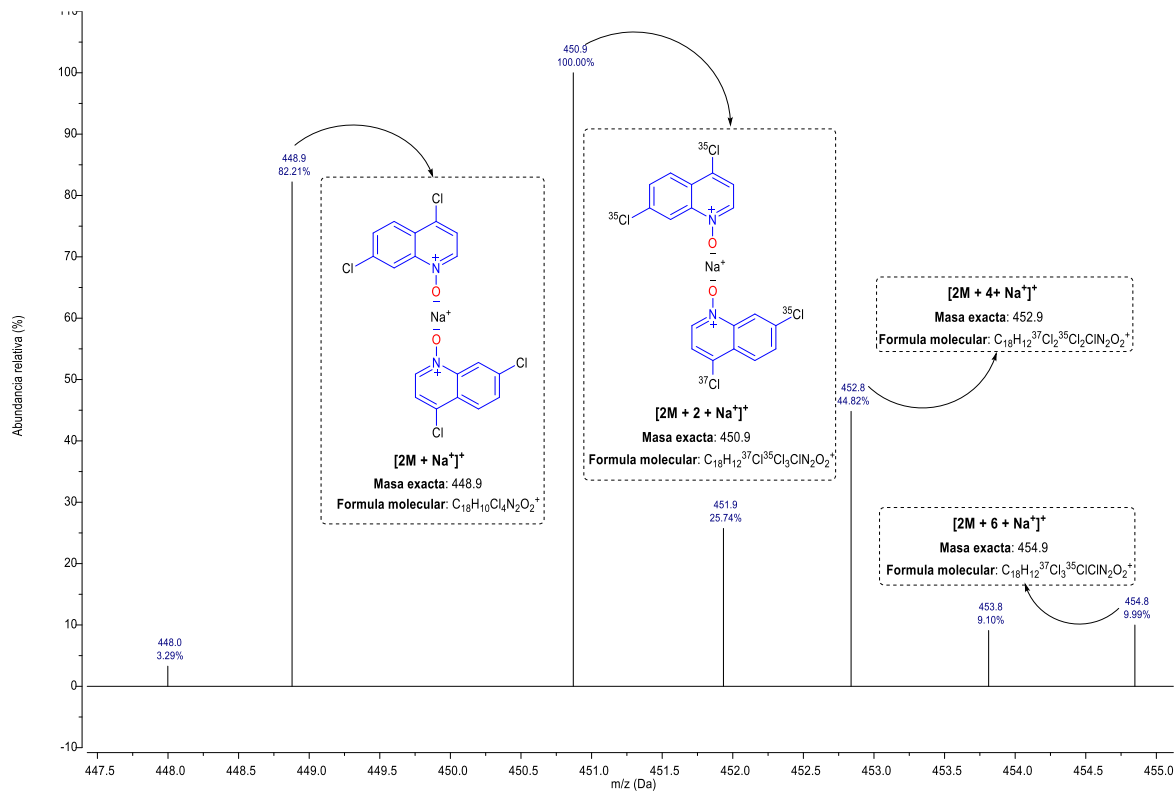
¹⁵⁴ STEPHENS. Op. Cit., p. 6190-6199.

último, las bandas que están entre 812-886 cm^{-1} corresponden a las flexiones fuera del plano del enlace C-H del anillo aromático.

Asimismo, el análisis por la técnica de espectrometría de masas (MS) permitió conocer el valor de la masa del compuesto **97** y mediante la técnica de ionización por electrospray (ESI) en modo positivo, se esperaba que la molécula no se fragmente, pero si adquiriera protones (hidrógenos sin su electrón) o, se coordine con cationes metálicos con el fin de observar la señal, puesto que espectrometría de masas en modo positivo, detecta la masa de las moléculas con carga neta positiva.

En el espectro de masas (Figura 13) se puede observar el patrón isotópico para la molécula **97**. Las dos señales que están a 448.9 Dalton con un porcentaje de abundancia del 82.21 % y a 450.9 Dalton con un porcentaje de abundancia del 100 % (pico base) corresponden a un *clúster* de dos moléculas de **97** que coordinan con un átomo de sodio ($2\text{M} + \text{Na}^+$)⁺ por interacciones electrostáticas pues, el átomo de sodio es un catión y la molécula **97** tiene un enlace dipolar con una región más electronegativa.

Figura 13. Espectro de masas de la 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido **97**.

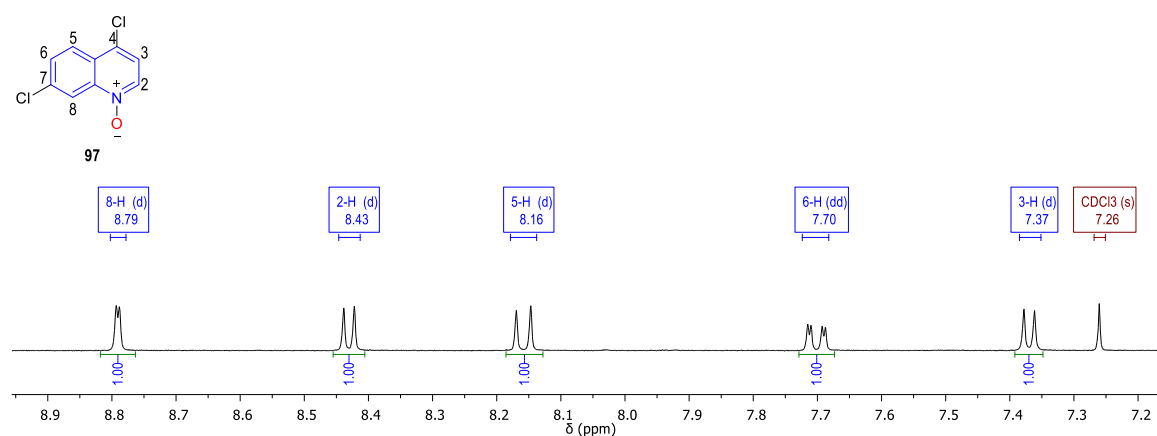


Así mismo, las señales son producto de las abundancias de los 2 isotopos del átomo de cloro ($^{37,35}\text{Cl}$), en donde la señal de 450.6 corresponde a la señal del *clúster* de dos moléculas de **97** pero, con el isotopo 37 del cloro ^{37}Cl . Cabe resaltar que, la señal a 450.9 Dalton tiene el mayor porcentaje de abundancia y, la razón de ello es por el aporte de cada isotopo 37 de los 3 átomos de cloro presentes en el *clúster* ($2\text{M} + 2 + \text{Na}^+$)⁺.

Una vez confirmado los enlaces químicos de la 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido **97** por espectroscopía infrarroja (IR) y la masa por espectrometría de masas con la técnica ESI, se procedió a confirmar la estructura molecular mediante las técnicas de espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) a través de los experimentos ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT-135, COSY, HMBC y HSQC.

En la Figura 14 se observa el espectro de hidrógeno ampliado en la región aromática para la molécula **97**, donde se observan las señales características de los hidrógenos presentes en la molécula. La señal correspondiente a un doblete de doblete (dd) centrada en 7.70 ppm con constantes de acoplamiento (*J*) de 9.0 Hz y 2.0 Hz, corresponde al hidrógeno de la posición C-6 del anillo, el cual acopla con los hidrógenos de las posiciones C-5 y C-8, los cuales presentan señales centradas a 8.16 ppm y 8.79 ppm, respectivamente en forma de dobletes (d).

Figura 14. Expansión de la zona aromática del espectro ^1H -RMN de la 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido **97**.



Al medir las constantes de acoplamiento de los hidrógenos 5-H- y 8-H, se encontró que sus valores son 9.0 Hz y 1.9 Hz, respectivamente, valores muy próximos a las J del hidrógeno 6-H. Este tipo de desdoblamiento se debe a la influencia de los hidrógenos 5-H- y 8-H que están en posición **orto-** y **meta-** con respecto a la posición 6 del anillo de quinolina, donde el valor de 9.0 Hz, corresponde al acoplamiento con el hidrógeno 5-H que está en posición *orto-* (más cerca) con respecto al hidrógeno que está en la posición 6.

Asimismo, la señal en forma de doblete centrada a 8.43 ppm con constante de acoplamiento de 6.6 Hz corresponde al hidrógeno que está en la posición 2 del anillo quinolínico, pues la presencia del átomo de nitrógeno cerca de la posición 2 del anillo quinolínico desprotege este hidrógeno al sustraer densidad electrónica del carbono C-2 por efecto inductivo, el cual está unido a este hidrógeno. Por último, la señal en forma de doblete centrada en 7.37 ppm con constante de acoplamiento de 6.55 Hz corresponde al hidrógeno que está en la posición 3 del anillo quinolínico, dado que el valor de J está cercano al J del hidrógeno 2-H.

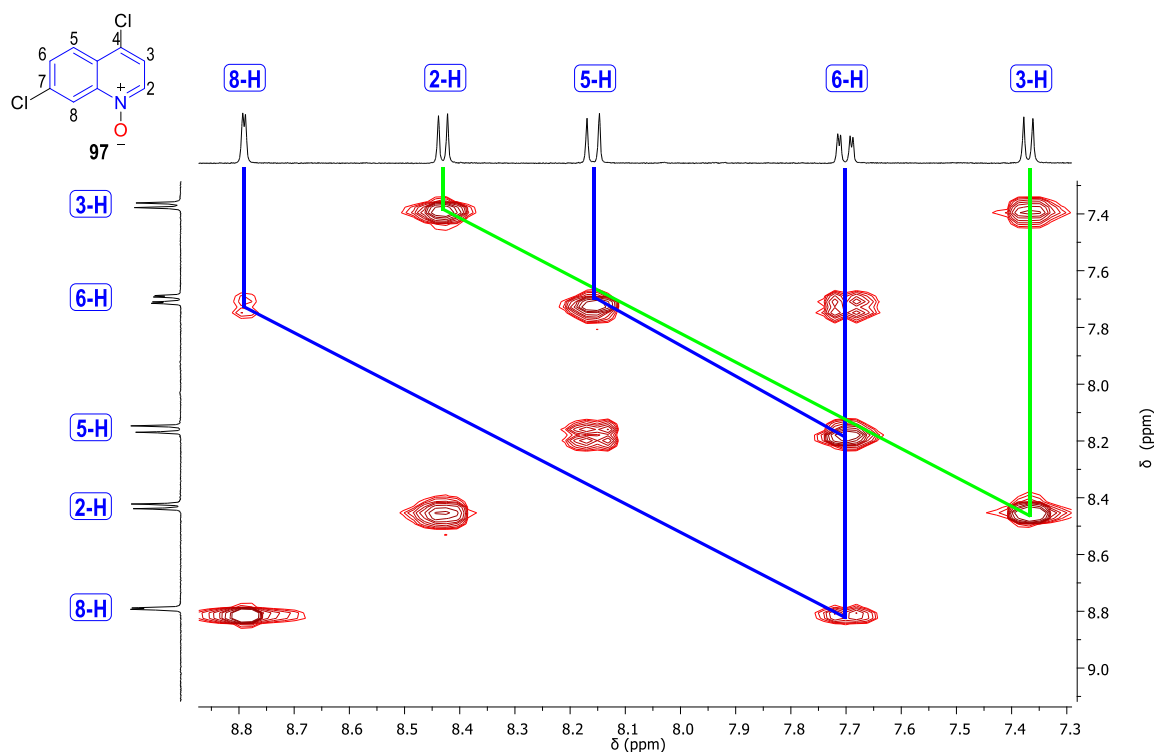
En contraste, la señal de hidrógeno de la posición H-2 en la 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido está a 8.43 ppm. Esto significa que la presencia del oxígeno unido al nitrógeno del anillo tiene un efecto levemente apantallante o protector en el hidrógeno de la posición 2. Por el contrario, el hidrógeno que está en la posición 8 de la 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido es el que tiene el mayor desplazamiento químico en comparación con la 4,7-dicloroquinolina (8.06 ppm),¹⁵⁵ eso significa que la presencia del oxígeno en el enlace N-O del anillo quinolínico, tiene un efecto desapantallante o desprotector en el hidrógeno de la posición 8.

En la Figura 15, se observa el espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H (COSY) ampliado en la región aromática de la 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido **97**, donde se observan los

¹⁵⁵ SDBS. SDBS- ^1H NMR 4,7-dichloroquinoline [Sitio web]. Tokyo, Japan. [Consultado el 12 de octubre de 2021]. Disponible en: https://sdbb.db.aist.go.jp/sdbb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi

acoplamiento de los hidrógenos presentes en la molécula. En el espectro COSY, se observa el acoplamiento de dos señales en forma de dobletes ubicadas a 8.79 ppm y 7.70 ppm (línea azul), las cuales corresponden a los hidrógenos 8-H y 6-H del anillo quinolínico.

Figura 15. Expansión de la zona aromática del espectro COSY de la 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido **97**.

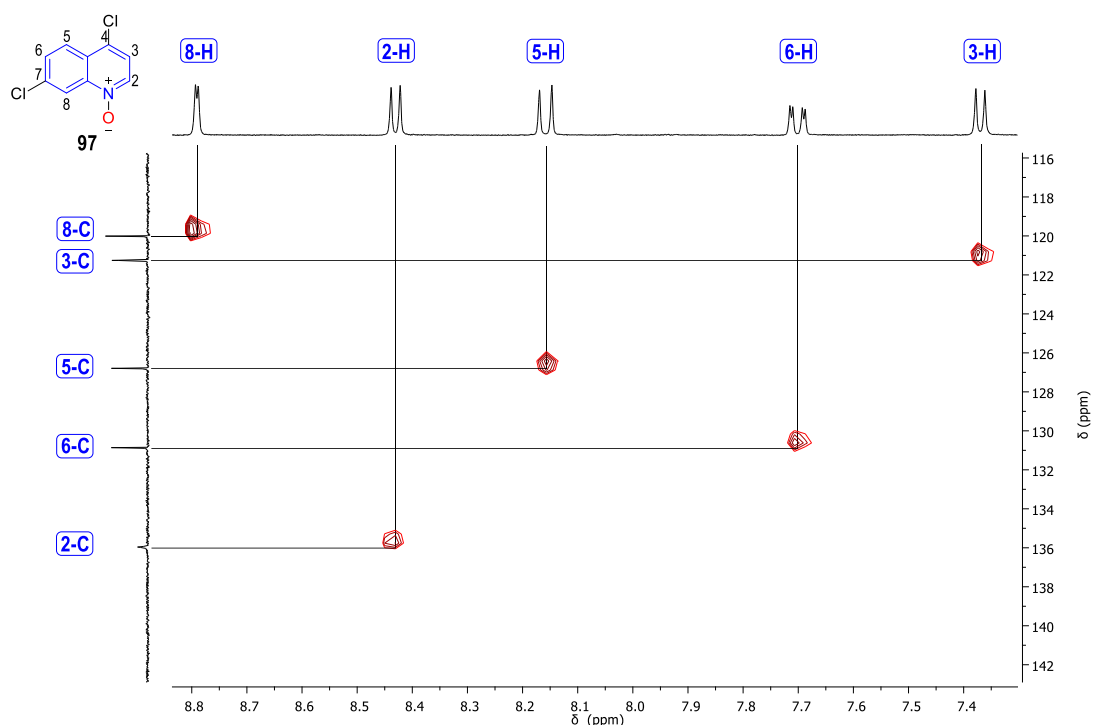


De manera análoga, los acoplamiento de las dos señales ubicadas a 8.16 ppm y 7.70 ppm corresponden a las señales de los hidrógenos 5-H y 6-H del anillo quinolínico. Por último, el acoplamiento de dos señales ubicadas a 8.43 ppm y 7.37 ppm (línea verde claro), corresponden a los protones 2-H y 3-H.

Por otro lado, en el espectro bidimensional de coherencia cuántica heteronuclear sencilla o HSQC por sus siglas en inglés, se identifican las interacciones hidrógeno-carbono (^1H - ^{13}C) a un enlace de distancia, esto quiere decir que este experimento establece qué átomo de hidrógeno está unido a qué átomo de carbono.

Con esto en mente, en la Figura 16 se muestra el espectro HSQC, el cual se relaciona las señales de los hidrógenos que ya fueron establecidos, con las señales de los carbonos que aparecen en el espectro DEPT-135 pues, en este último experimento, se detectan carbonos terciarios (C-H) que estén presentes en la molécula. Dado que el compuesto **97** contiene carbonos terciarios (C-H) y es un compuesto aromático, las señales de estos carbonos deberían aparecer entre 100-150 ppm.

Figura 16. Expansión de la zona aromática del espectro HSQC de la 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido **97**.

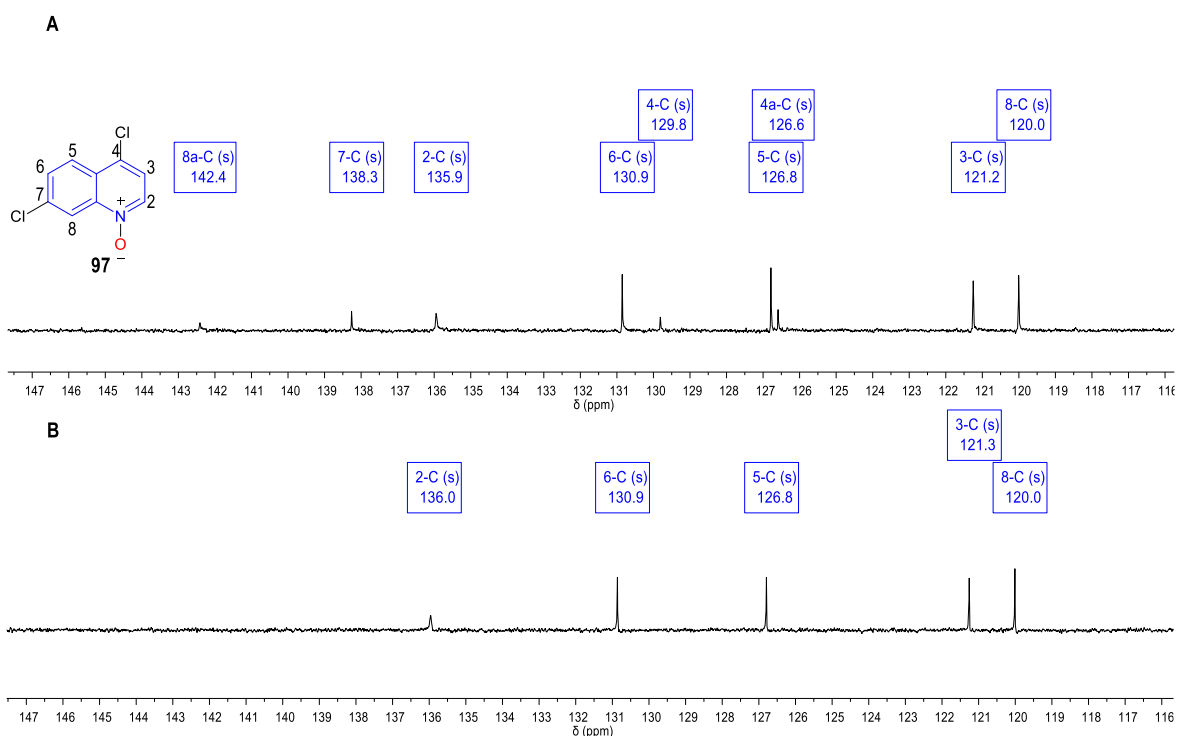


Como se observa en la Figura 16, las cinco señales que aparecen en el espectro DEPT-135 (señales a la izquierda en vertical) tienen desplazamientos químicos correspondientes a carbonos aromáticos y acoplan (contornos rojos) con las señales de sus respectivos hidrógenos (señales en la parte superior en horizontal). Puesto que ya hemos identificado la posición de los hidrógenos en la molécula, podemos inferir que los acoples de estas señales de hidrógeno con las señales de carbono dirán la posición de ese carbono en la molécula.

A manera de ejemplo, la señal correspondiente al hidrógeno que está en la posición 8-H (8.79 ppm) en forma de doblete, se acopla con una señal de carbono de 120.01 ppm. Por lo tanto, la señal de 120 ppm es el carbono que está en la posición C-8 de la molécula pues, acopla con la señal de hidrógeno que está en la posición 8 de la molécula. Cabe resaltar la señal del protón, la cual acopla con la señal de carbono a 135.96 ppm, es la que presenta un mayor desplazamiento químico en el espectro DEPT-135, y este valor alto podría explicarle por la presencia del nitrógeno vecino a la posición C-2 de la molécula **97**.

Las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios se confirman al comparar el espectro DEPT-135 (Figura 17 B) con el espectro ^{13}C -RMN (Figura 17 A), pues en el espectro DEPT-135 no aparecen las señales de carbonos cuaternarios. Asimismo, en DEPT-135 se pueden observar las señales de carbonos primarios (CH_3) y terciarios (C-H) que, para el caso de la molécula **97**, sólo se observa cinco señales que corresponden a carbonos terciarios (C-H) los cuáles, ya fueron asignados anteriormente.

Figura 17. Espectros RMN de carbono de la 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido **97** con sus señales identificadas y etiquetadas. **A)** Espectro de ^{13}C -RMN. **B)** Espectro DEPT-135.



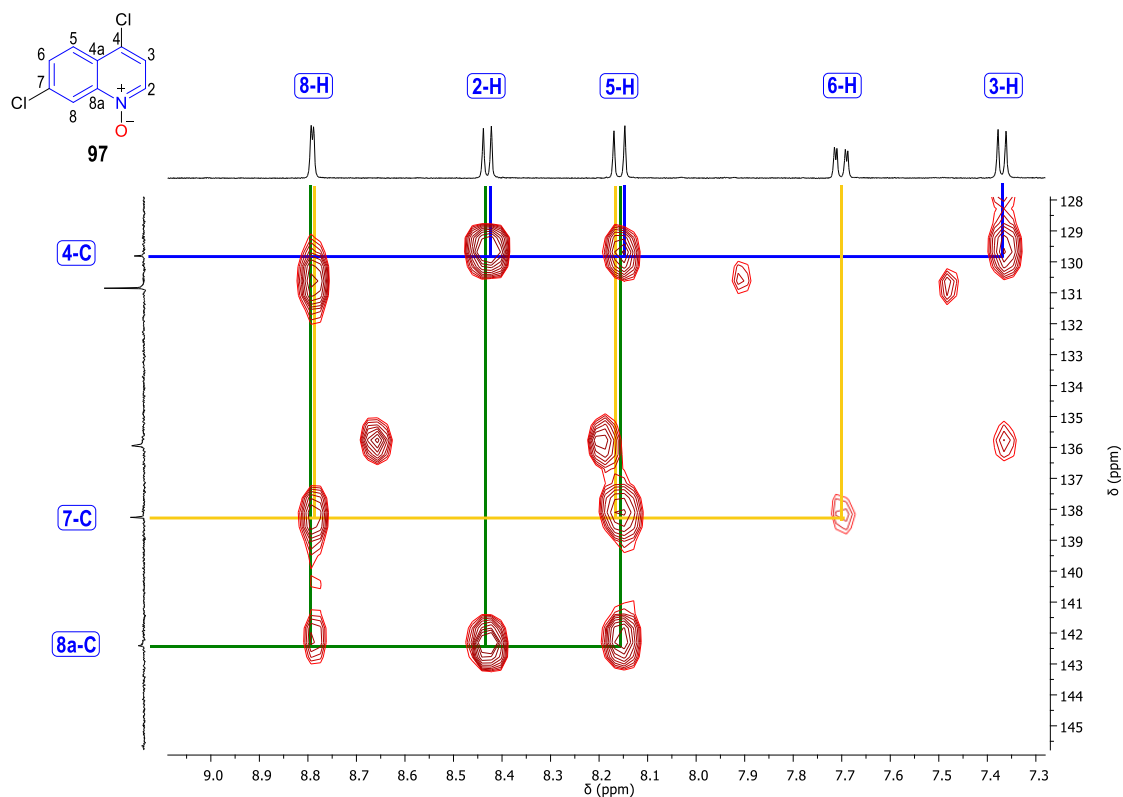
Mediante el espectro de HMBC, se pudo identificar, etiquetar y corroborar las señales de los carbonos del espectro ^{13}C -RMN de la Figura 19 A, en especial, las señales de los carbonos cuaternarios C-4, C-4a, C-7 y C-8a de la molécula **97**. A manera de ejemplo, se explicará su identificación mediante el espectro HMBC de **97**, el cual se muestra en la Figura 18.

Para corroborar que la señal a 129.81 ppm, corresponde al carbono que está en la posición C-4 de la molécula **97** (C-4), se debe cumplir que esta señal, se acople con las señales 2-H y 5-H a tres enlaces de distancia y, con la señal 3-H a dos enlaces de distancia. Como vemos en la Figura 17 la señal a 129.81 ppm, se acopla (contornos en rojo) con los hidrógenos 2-H, 3-H y 5-H (líneas azules). Por esta razón, la señal a 129.81 ppm, corresponde al carbono que está en la posición C-4 del anillo quinolínico.

Asimismo, la señal a 138.26 ppm es el carbono que está en la posición C-7 debido a que esta señal se acopla con los hidrógenos 5-H, 6-H y 8-H (líneas color dorado); por último, la señal a 142.41 ppm corresponde al carbono C-8a dado que, esta señal se acopla con los hidrógenos 2-H, 5-H y 8-H. Este mismo razonamiento se aplicó para identificar el carbono C-4a y corroborar los carbonos que fueron identificados por HSQC.

Por otro lado, en el espectro de ^{13}C -RMN de la 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido (Figura 17 A) se muestran las 4 (cuatro) señales (142.41, 138.26, 129.81 y 126.59 ppm) que no se muestran en el espectro DEPT-135 (Figura 17 B), por lo que estas señales corresponden a carbonos cuaternarios (C^*). Mediante el espectro bidimensional de correlación heteronuclear a múltiples enlaces o HMBC por sus siglas en inglés, se identifican las interacciones hidrógeno-carbono (^1H - ^{13}C) a dos y tres enlaces de distancia, esto quiero decir que, identifica los átomos de carbono cercanos a hidrógenos.

Figura 18. Expansión de la zona aromática del espectro HMBC de la 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido **97**.



Finalmente, se corroboró mediante IR, MS y RMN monodimensional y bidimensional, la identidad inequívoca de la molécula **97**. Por ende, se da por finalizada la primera etapa sintética del presente trabajo. A continuación, se discutirá la síntesis y caracterización de la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida, correspondiente a la segunda etapa sintética del presente trabajo.

6.2 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LA *N*-(4,7-DICLOROQUINOLIN-2-IL)BENZAMIDA

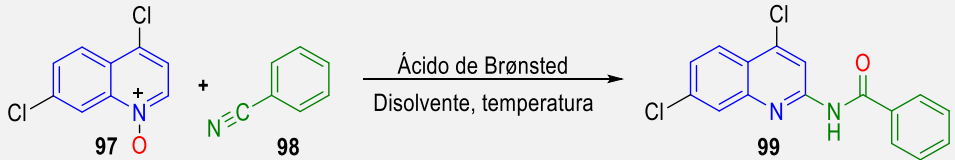
Para la obtención del compuesto *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida **99**, se probaron diferentes condiciones de reacción entre la 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido **97** y el benzonitrilo **98** para optimizar la funcionalización vía amidación en la posición C-2 (Tabla 2).

En primer lugar, se utilizaron las condiciones reportadas por Chen y sus col. en 2018 (Tabla 2, exp. 1) para realizar la funcionalización C-H vía amidación en la molécula **99**.¹⁵⁶ Sin embargo, al examinar el crudo por cromatografía de capa fina (CCF), se observó que no hubo reacción (N.R.). Dado que no hubo reacción con el monohidrato ácido de *para*-toluenosulfónico (TsOH·H₂O), se pensó cambiar la naturaleza del ácido.

Cuando se realizó la reacción con el *N*-óxido (**97**, 1 equiv), benzonitrilo (**98**, 8 equiv) y el ácido sulfúrico (1,2 equiv) en diclorometano a una temperatura de 70 °C por 24 horas (Tabla 2, exp. 2), se observó por CCF que hubo reacción, por lo que se procedió a extraer y purificar por CC, obteniendo el producto deseado con un rendimiento del 50 %. Entonces, se especuló en manipular las cantidades de los reactivos (equivalentes). Primero, se efectuó un experimento donde la cantidad del benzonitrilo fue disminuida a 6 equivalentes, mientras que la cantidad de ácido sulfúrico fue aumentada a 2 equivalentes (Tabla 2, exp. 3). Pero, al finalizar la reacción, se observa mediante CCF que no hubo reacción.

¹⁵⁶ CHEN. Op. Cit., p. 7193-7199.

Tabla 2. Determinación de las mejores condiciones de reacción para la síntesis de la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida a partir de la 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido y benzonitrilo en presencia de un ácido de Brønsted.

								
Exp.	Equiv. de 98	Ácido	Equiv. de ácido	Disolvente	mL de disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^a
1	8	TsOH·H ₂ O	1,2	-	-	150	12	N.R. ^b
2	8	H ₂ SO ₄	1,5	CH ₂ Cl ₂	2	70	24	50
3	6	H ₂ SO ₄	2	CH ₂ Cl ₂	2	70	24	N.R.
4	8	H ₂ SO ₄	2	CH ₂ Cl ₂	2	70	24	92
5	8	H ₂ SO ₄	2	CH ₂ Cl ₂	2	50	24	70
6	8	H ₂ SO ₄	2	CH ₂ Cl ₂	2	25	24	N.R.

^aRendimientos obtenidos después de purificar por cromatografía en columna (CC). ^bN.R. = No reaccionó.

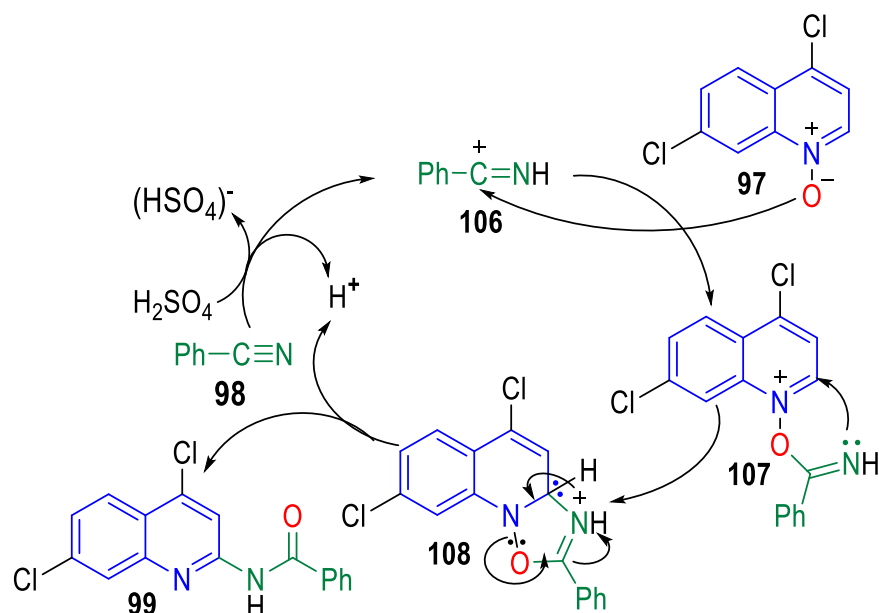
Dado que no hubo reacción utilizando 6 equivalentes del benzonitrilo **98** (Tabla 2, exp. 3), se volvió a usar los 8 equivalentes de benzonitrilo como se muestra en el exp. 4 de la Tabla 2. Al analizar el crudo de la reacción por CCF, se observó que hubo reacción, por lo que se procedió a extraer y purificar por CC, obteniendo la *N*-(quinolin-2-il)benzamida con un rendimiento del 92 %.

Buscando condiciones de reacción menos energéticas, se realizó un experimento en donde se disminuyó la temperatura de reacción a 50 °C, manteniendo las demás condiciones de reacción iguales como se observa en el exp. 5 de la Tabla 2. Al analizar el crudo, se observó que hubo reacción y se procedió a extraer y purificar por CC, obteniendo el producto deseado con un rendimiento del 70 %.

Asimismo, se ejecutó otro experimento, pero a temperatura ambiente y manteniendo las demás condiciones de reacción. Al analizar el crudo por CCF se encontró que no hubo reacción. Al comparar los rendimientos de los experimentos 4-6 de la Tabla 2, se infiere que es necesario una temperatura mayor o igual a 50 °C para obtener la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida **99** con un buen rendimiento.

Por último, al analizar todos los experimentos de la Tabla 2, se concluye que las mejores condiciones de reacción para obtener la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida **99** son las que se muestran en el exp. 4 de la Tabla 2, pues en este experimento se obtiene el mayor rendimiento de la molécula **99**. A continuación, se discutirá el mecanismo por el cual se obtiene la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida **99** (Esquema 38).

Esquema 38. Mecanismo de funcionalización C-H vía amidación de la 4,7-dicloroquinolin-*N*-óxido en C-2 para obtener *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida **99**.



El primer paso consiste en la activación del benzonitrilo **98** por la presencia del ácido sulfúrico (H_2SO_4): al protonarse **98** pasa a la especie **106**, más reactiva. Siendo un centro electrofílico, **106** es atacado por el oxígeno del enlace (N-O) de **97** para formar el intermediario **107** que es susceptible al ataque nucleofílico intramolecular formando el intermediario **108**, el cual sufre una ruptura del enlace (N-O) y, una pérdida de un protón del anillo quinolínico, con el fin de recuperar la aromaticidad del anillo y obtener el compuesto deseado **99**, correspondiente a la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida.

Cabe resaltar que el protón ácido que se utiliza al principio de la reacción se regenera por la liberación de un protón al final del mecanismo.

Realizada la síntesis y purificación el producto deseado, se observó que el compuesto **99** es un sólido blanco con un punto de fusión entre 133-134 °C y no está reportado en la

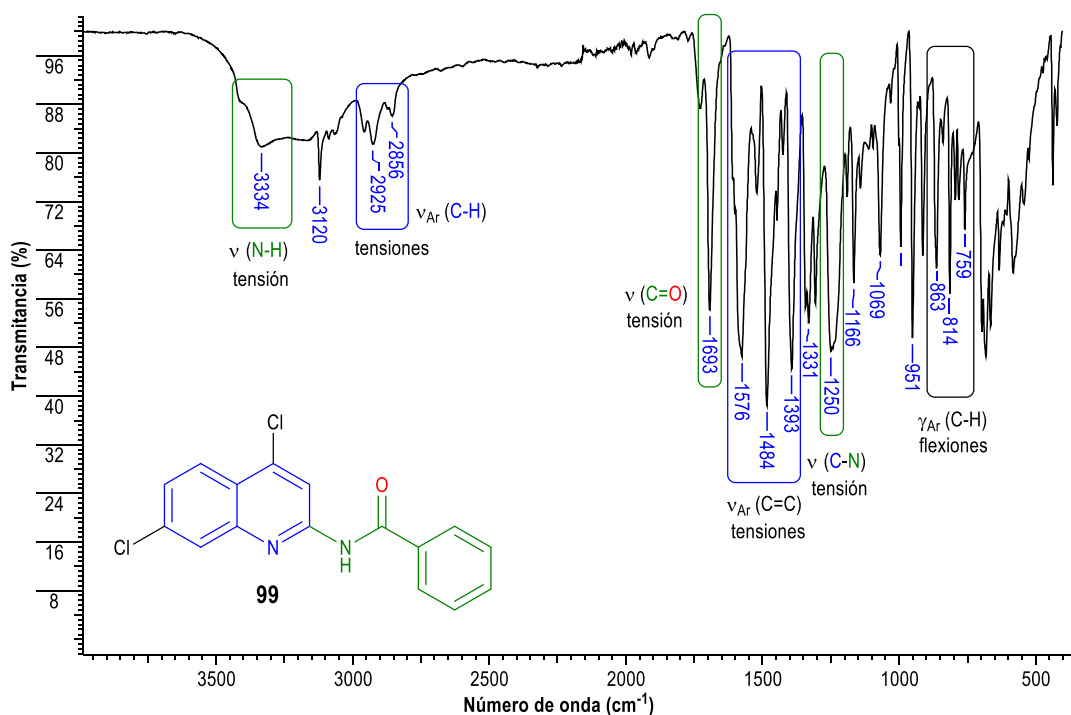
literatura. Ahora, con las propiedades físicas del compuesto caracterizadas, se procederá a la caracterización por infrarrojo. En el análisis del espectro infrarrojo de la molécula **99** (Figura 19), se observan las bandas de absorción características de los enlaces químicos presentes en este compuesto.

Por ejemplo, observamos bandas a 3334 cm^{-1} y 1693 cm^{-1} , las cuales, corresponden a la tensión del enlace N-H y C=O del grupo funcional amida, confirmando la presencia de este grupo funcional en la molécula obtenida.

Por otro lado, las bandas a 2925 cm^{-1} y 2856 cm^{-1} corresponden a la tensión del enlace carbono-hidrógeno (C-H) del anillo quinolínico. De manera análoga, se detallan unas bandas entre 1576 cm^{-1} a 1393 cm^{-1} , correspondientes a la tensión de los dobles enlaces carbono-carbono (C=C) de los anillos aromáticos.

También se pueden observar las bandas ubicadas entre 759 cm^{-1} a 863 cm^{-1} , las cuales corresponden a la flexión fuera del plano del enlace carbono-hidrógeno (C-H). Por último, cabe mencionar la banda a 1250 cm^{-1} , correspondiente a la tensión del enlace carbono-nitrógeno (C-N), corroborando la presencia de este enlace en el compuesto **99**.

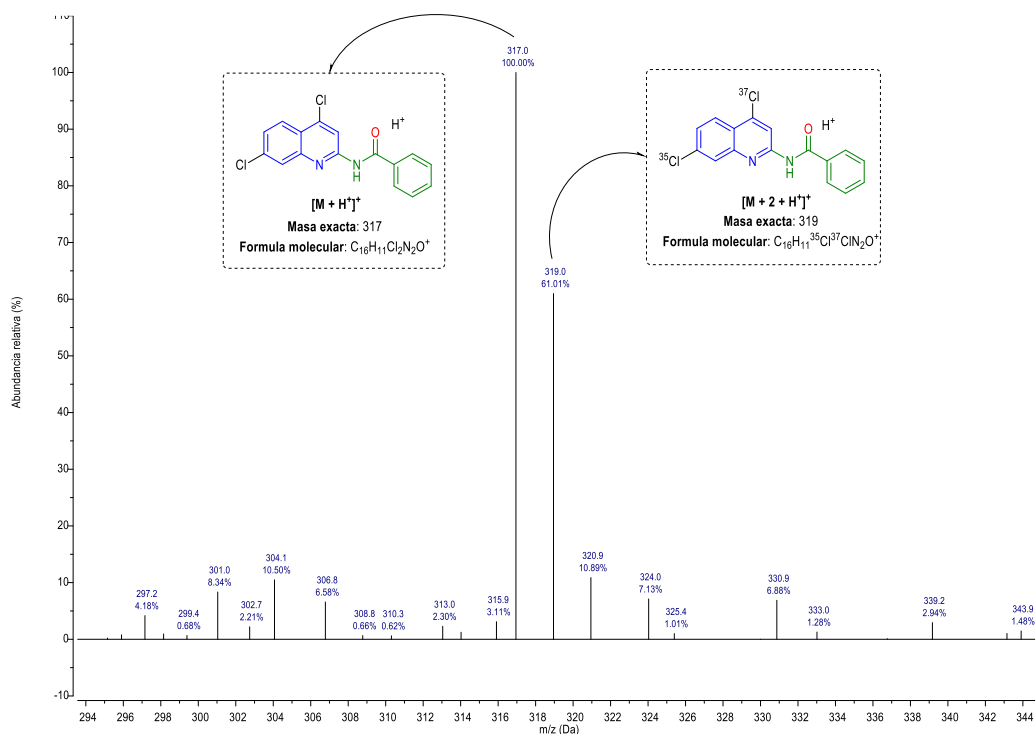
Figura 19. Espectro infrarrojo de la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida **99**.



Terminado el análisis y la discusión del espectro infrarrojo de la molécula **99**, ahora se analizará su espectro de masas. En el espectro de masas que se muestra en la Figura 20, se observa un pico a 317.0 m/z con un porcentaje de abundancia del 100 %, la cual correspondería al pico base de la molécula **99** protonada $[M + H]^+$ pues, la masa de esta molécula es 316.0 Da.

Por otro lado, el segundo pico a 319.0 m/z con un porcentaje de abundancia del 61% corresponde al isótopo de la molécula **99** protonada, es decir, el compuesto **99** con un protón y un isótopo 37 del cloro (^{37}Cl) $[M + 2 + H]^+$ pues, el isótopo 37 del cloro (^{37}Cl), aumenta la masa exacta de la molécula **99** en dos unidades $[M+2]$ y, aportan el valor del 61 % al porcentaje de abundancia del pico ubicado a 319.0 Da. Es decir, el isótopo de cloro-37 contribuye a que este pico tenga un porcentaje de abundancia aproximado del 61 %.

Figura 20. Espectro de masas de la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida **99**.



Una vez confirmado los enlaces químicos y el grupo funcional de la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida **99** por IR y, la masa exacta por espectrometría de masas con la técnica ESI, se procedió a confirmar la estructura molecular mediante las técnicas de espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) a través de los siguientes experimentos ^1H -RMN,

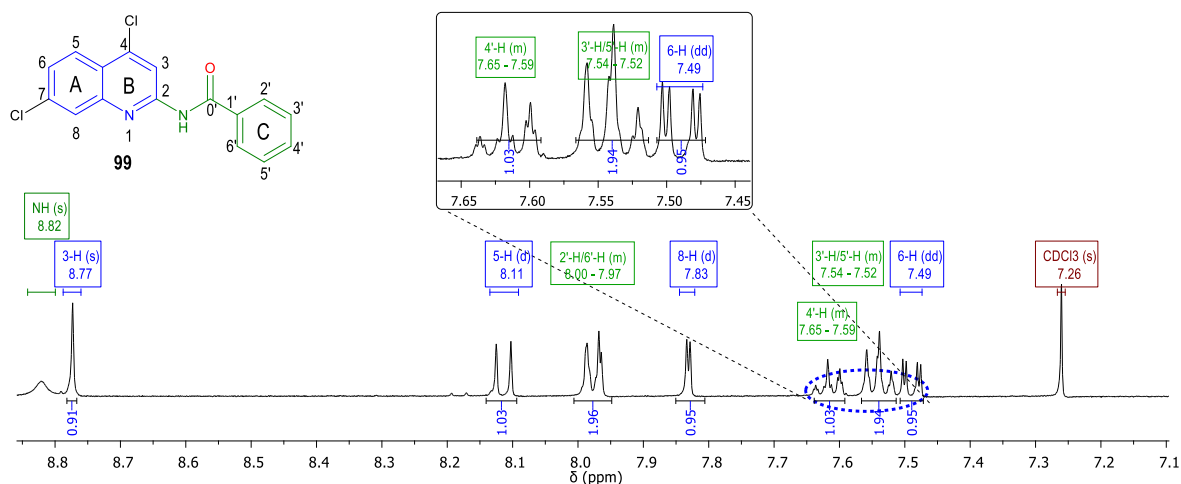
^{13}C -RMN, DEPT-135, COSY, HMBC y HSQC. La asignación de las señales de cada átomo de hidrógeno y de carbono se verificó mediante un análisis cuidadoso de los espectros de correlación homonuclear y heteronuclear.

En la Figura 21 se observa el espectro de ^1H -RMN ampliado en la región aromática para la molécula **99**. Una señal en forma de “banda” centrada en 8.82 ppm correspondiente al hidrógeno de la función amida, corroborando el análisis por IR para este compuesto. Por otro lado, la señal en forma de singlete (s) a 8.77 ppm, corresponde al hidrógeno que está en la posición 3 del anillo piridínico (anillo B) de la quinolina ya que este hidrógeno no se acopla con otros, debido a que la distancia de los hidrógenos vecinos es mayor a 4 enlaces. Además, en esta región, encontramos dos señales en forma de dobletes (d) a 8.11 ppm y 7.83 ppm con constantes de acoplamiento (J) de 8.9 Hz y 2.0 Hz respectivamente, las cuales, corresponden a los hidrógenos que están en las posiciones 5 y 8 del anillo bencénico (anillo A) de la quinolina.

Las asignaciones de las señales anteriores se corroboran al observar la señal en forma de doblete de dobletes (dd) a 7.49 ppm, correspondiente a la posición 6 del anillo quinolínico pues, las constantes de acoplamiento de esta señal desdoblada son 9.0 Hz y 2.0 Hz, las cuales están muy próximas a las constantes de acoplamiento de los hidrógenos en la posición 5 y 8, respectivamente. Es importante recalcar que la señal 2-H, correspondiente al hidrógeno de la posición dos del anillo de quinolina, no aparece en el espectro ^1H -RMN de la molécula **99** (Figura 24), esto significa que la posición 2 del anillo de quinolina no tiene un hidrógeno y, en consecuencia, esta posición está funcionalizada.

Ahora, en la región aromática también encontramos dos señales con forma de multipletes (m) ubicadas entre 8.00 - 7.97 ppm y 7.54 - 7.52 ppm, correspondientes a los hidrógenos 2'-H/6'-H y 3'-H/5'-H del anillo C del fragmento benzamida de la molécula **99**. La razón por la que las señales del hidrógeno 2'-H es igual al hidrógeno 6'-H y, la del hidrógeno 3'-H es igual al hidrógeno 5'-H se debe a que el anillo C es un benceno monosustituido simétrico. Por último, la señal en forma de multiplete ubicada 7.65 - 7.59 ppm, corresponde al hidrógeno de la posición 4' del anillo aromático C.

Figura 21. Expansión de la zona aromática de la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida **99**.

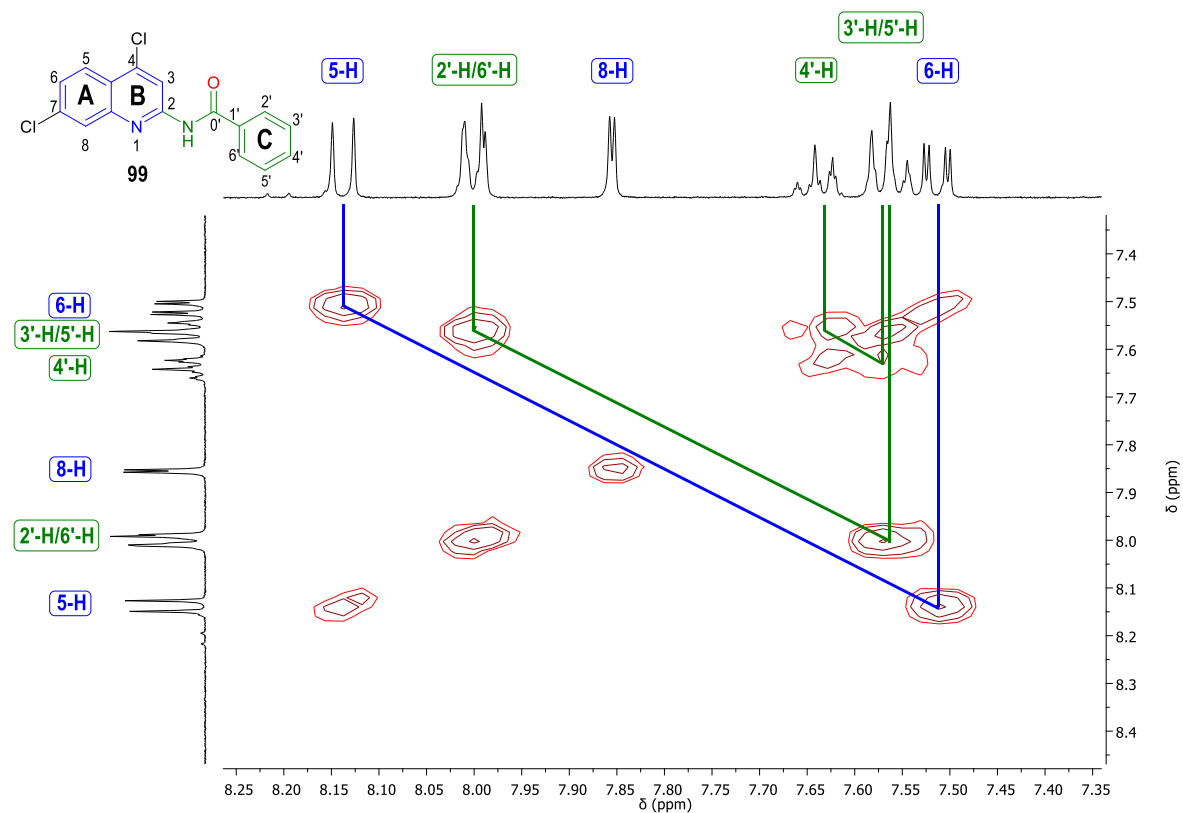


Una posible explicación del por qué la señal 2'-H/6'-H tiene un desplazamiento químico mayor en comparación con la señal 3'-H/5'-H, es porque la primera señal, se encuentra más cerca del grupo carbonilo, el cual tiene un efecto desprotector sobre estos hidrógenos, aumentando el desplazamiento químico de esta señal. Finalmente, para corroborar la identidad inequívoca de estos hidrógenos, se utilizó el espectro COSY que se muestra en la Figura 22.

Como se observa en el espectro COSY de la molécula **99**, hay un acoplamiento (línea azul) entre los hidrógenos 5 y 6 del anillo A y, dos acoplamientos (líneas color verde) de los hidrógenos 2'-H/6'-H y 4'-H, con los hidrógenos 3'-H/5'-H del anillo aromático C, correspondiente al fragmento benzamida.

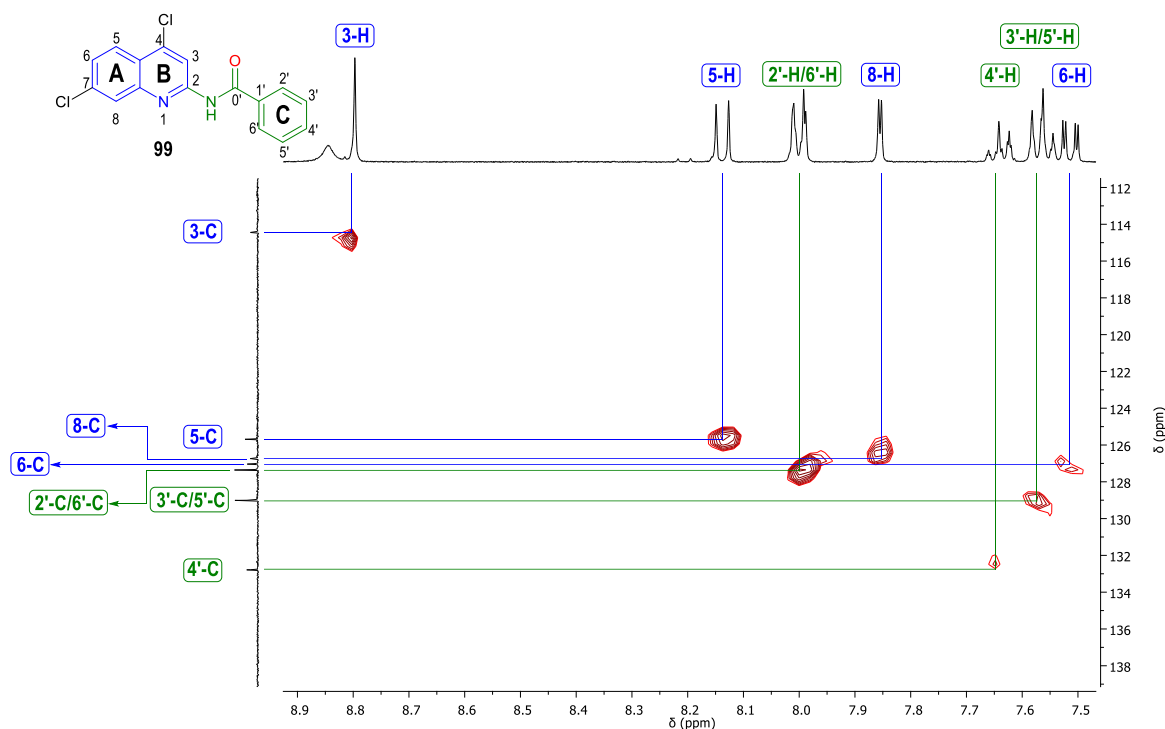
Dado que el espectro ¹H-RMN y COSY nos confirma la identidad y posición de estos hidrógenos en el compuesto, podemos relacionar las señales de los hidrógenos con las señales de carbono por medio del espectro HSQC (Figura 23) para establecer la identidad de estos carbonos y su posición en el compuesto.

Figura 22. Ampliación de la zona aromática del espectro COSY de la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida **99**.



En la figura 23, se observa que la primera señal en forma de singlete centrada a 8.77 ppm, correspondiente al hidrógeno de la posición 3 de la molécula, se acopla con una señal de carbono a 114.42 ppm, por ende, esta señal de carbono corresponde al carbono que está en la posición 3 del compuesto **99**. Ahora, la señal en forma de doblete centrada a 8.11 ppm correspondiente al hidrógeno 5-H, acopla con otra señal de carbono a 125.69 ppm, por ende, esta señal de carbono es 5-C. Finalmente, este procedimiento anterior se aplica para identificar las demás señales faltantes.

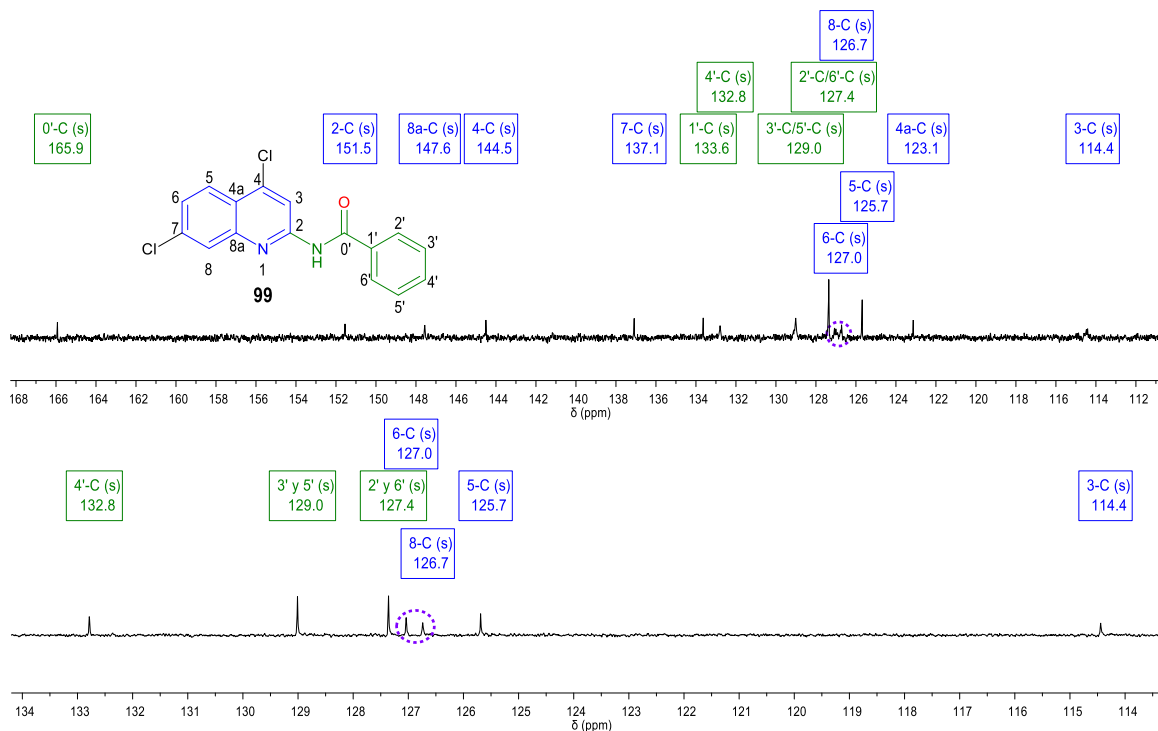
Figura 23. Ampliación de la zona aromática del espectro HSQC de la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida **99**.



Cabe resaltar que en el espectro hay dos señales de carbono que tienen aproximadamente el doble de intensidad en comparación con las demás señales de carbono, estas señales con desplazamientos químicos de 127.36 ppm y 129.01 ppm, respectivamente corresponden a los carbonos 2'-C/6'-C y 3'-C/5'-C. Estas señales de carbono se acoplan con las señales de los hidrógenos 8.00-7.97 ppm y 7.54-7.52 ppm, correspondiente a los hidrógenos 2'-H/6'-H y 3'-H/5'-H y dado que estas señales carbono tienen un ambiente químico equivalente, sus señales se van a superponer entre sí, mostrando una intensidad mayor en comparación con las señales de carbono no equivalentes.

Las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios se confirman al comparar el espectro DEPT-135 (Figura 24 B) con el espectro ^{13}C -RMN (Figura 24 A), pues en el espectro DEPT-135 no aparecen las señales de carbonos cuaternarios; para el caso de la molécula **99**, sólo se observa siete señales que corresponden a carbonos terciarios (C-H) los cuales ya fueron asignados anteriormente (Figura 24 B) .

Figura 24. Espectros de carbono de la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida **99**. A) espectro ^{13}C -RMN, B) espectro DEPT-135.

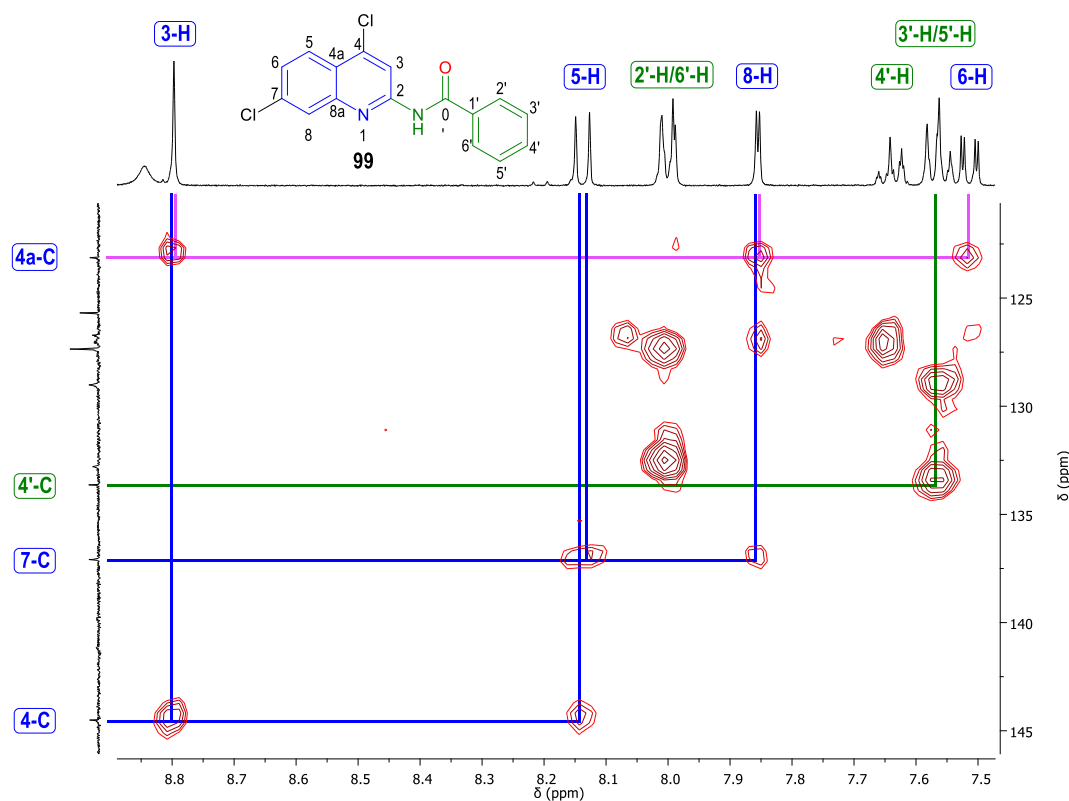


Primero, se observa una señal a 165.93 ppm en la Figura 24 A, característica de un carbono carbonílico y dado que, la función amida tiene este tipo de carbono, podemos decir con seguridad que esta señal corresponde al carbono carbonílico (C=O). Por otro lado, las señales de carbono que se muestran en la Figura 24 A, están en un rango de 114 ppm a 152 ppm por lo que, podemos inferir que estas señales corresponden a carbonos aromáticos puesto que, las señales de carbonos aromáticos se observan de 100 ppm a 150 ppm.

Cabe resaltar que en el espectro de ^{13}C -RMN hay dos señales que no se detallan bien (127.04 y 126.74 ppm) y se podría pensar que no son señales de carbono. Sin embargo, con la ayuda del espectro DEPT-135, se pueden ver estas señales claramente (Figura 24 B, señales ubicadas a 127.04 y 126.74 ppm) y, mediante el espectro bidimensional HMBC, se comprobó efectivamente, que estas señales presentan acoplamientos con hidrógenos, por tanto, corresponden a señales carbono.

Asimismo, con ayuda del espectro HMBC (Figura 25), se realizó la identificación y etiquetado de las señales de carbonos cuaternarios; como se muestra en la Figura 28 A. A manera de ejemplo, se realizará la identificación de los carbonos cuaternarios 4-C, 4a-C, 7-C y 1'-C presentes en la molécula **99**, con la ayuda del espectro que se muestra en la Figura 29. Inicialmente, se observa una señal ubicada a 123.13 ppm, la cual acopla con las señales de los hidrógenos 3-H, 8-H y 6-H (líneas rosadas); al buscar en la molécula **99**, un carbono cuaternario que cumpla con estos acoplamientos se determina que es el carbono 4a-C del anillo quinolínico.

Figura 25. Expansión de la zona aromática del espectro HMBC de la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida **99**.



Por otro lado, se observa una señal a 133.64 ppm que sólo acopla con los hidrógenos 3'-H/5'-H (línea verde), al observar que carbono cuaternario podría acoplar con estas señales de hidrógeno, percibimos que sólo el carbono cuaternario 1'-C, puede acoplarse con las señales 3'-H/5'-H a una distancia de 3 enlaces.

La siguiente señal de carbono ubicada a 137.09 ppm, acopla con los hidrógenos 5-H, 8-H y 6-H del anillo quinolínico azul (líneas en azul); al examinar la molécula **99**, se estableció que el carbono cuaternario 7-C, es el que presenta estos tipos de acoplamientos, pues el carbono 7-C acopla con las señales 5-H, 8-H y 6-H a 3 y 2 enlaces respectivamente. Por último, la señal a 144.50 ppm acopla con las señales de los hidrógenos 3-H y 5-H del anillo quinolínico (líneas en azul); Al examinar el compuesto **99**, se deduce que el carbono cuaternario 4-C cumple con estos acoplamientos. Este procedimiento se realiza con los carbonos cuaternarios faltantes y, se etiquetaron como se muestra en la Figura 24 A. Además, con la ayuda del HMBC se corroboró la correcta asignación de los carbonos que fueron identificados en HSQC.

De esta manera, se corroboró mediante las técnicas instrumentales de IR, MS y RMN monodimensional y bidimensional la identidad inequívoca de la molécula **99**, por lo que se da por finalizada la segunda etapa sintética de la presente investigación. A continuación, se discutirá la síntesis y caracterización de la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida sustituidas en C-4, correspondiente a la etapa sintética final del presente trabajo de investigación.

6.3 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LAS *N*-(4,7-DICLOROQUINOLIN-2-IL)BENZAMIDAS SUSTITUIDAS EN C-4 CON AMINAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS

Para la obtención de las moléculas **100**, **101** y **102**, se probaron diferentes condiciones de reacción para realizar una sustitución nucleofílica aromática, utilizando como modelo la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida **99** y la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (THIQ) **109** como se muestra en la Tabla 3.

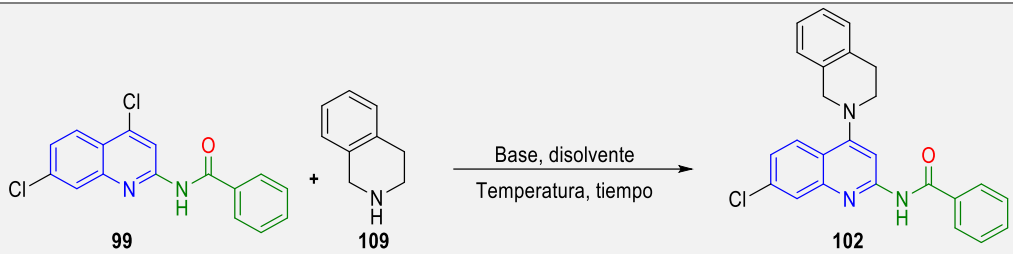
Primero, se probaron las condiciones de reacción de sustitución nucleofílica aromática de la 4,7-dicloroquinolina desarrolladas (líquidos iónicos, energía de MW) en nuestro grupo.¹⁵⁷ Al utilizar estas condiciones de reacción de sustitución en **99** y **109** (Tabla 3, exp. 1), se

¹⁵⁷ RODRIGUEZ. Op. Cit. p. 48-49.

obtuvo la *N*-(7-cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)quinolin-2-il)benzamida **102** con un rendimiento del 4 %.

Dado que se obtuvo un rendimiento muy pobre bajo estas condiciones, se decidió probar otras condiciones de reacción basadas en los protocolos generales clásicos de la reacción sustitución nucleofílica aromática.

Tabla 3. Búsqueda de las mejores condiciones de reacción de sustitución de **99** y **109**.

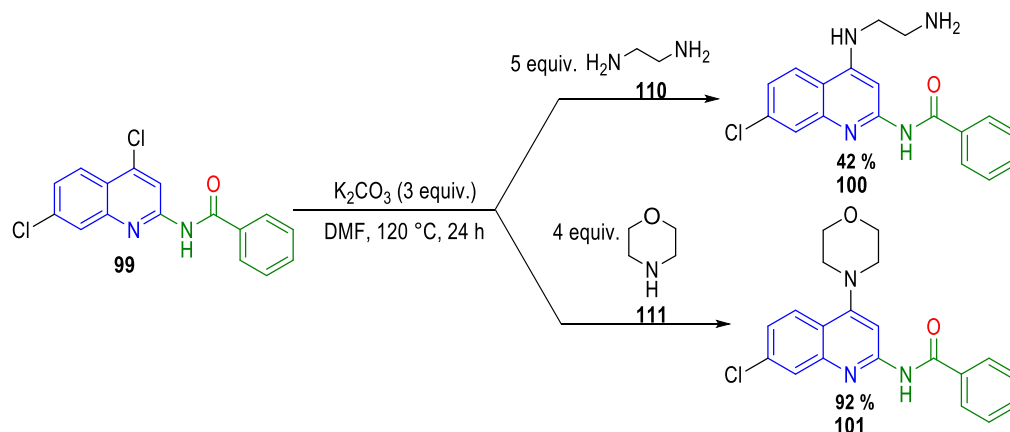
							
Exp.	Equiv. 109	Base	Equiv. Base	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^a
1	1	K ₂ CO ₃	2	[Bmim PF ₆]	160	10 min*	4
2	1	K ₂ CO ₃	3	DMF	120	24	77
3	1	-	-	DMF	120	24	52

* Microondas. ^aRendimientos obtenidos después de purificar por cromatografía en columna (CC).

Estos protocolos generales involucran el uso de una base (K₂CO₃) y un disolvente polar no prótico (DMF): al probarlas, se observó en CCF que hubo reacción de **99** y **109**, por lo que se procedió a extraer y purificar, obteniendo la molécula **102** con un rendimiento del 77 % (Tabla 3, exp. 2). Se estableció que al agregar 3 equiv. de base al medio de reacción se mantiene un medio de reacción básico adecuado que garantiza un mejor rendimiento del producto deseado. Para corroborar lo anteriormente dicho, se probaron las mismas condiciones de reacción de **99** y **109**, pero en ausencia de base (Tabla 3, exp. 3). Al tratar la masa de reacción, se obtuvo el compuesto **102** con un rendimiento del 52 %.

Comparando los experimentos 2 y 3 de la Tabla 3, se puede concluir que la presencia de una base en el medio de reacción aumentó el rendimiento del producto de sustitución aromática. Entonces, de la Tabla 3, se deduce que las condiciones de reacción del experimento 2 son las mejores y, por ende, se procedió a utilizarlas en otras reacciones de sustitución de **99** con la etilendiamina **110** y la morfolina **111** (Esquema 39).

Esquema 39. Sustitución nucleofílica aromática de la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida **99** con etilendiamina **110** y morfolina **111**.

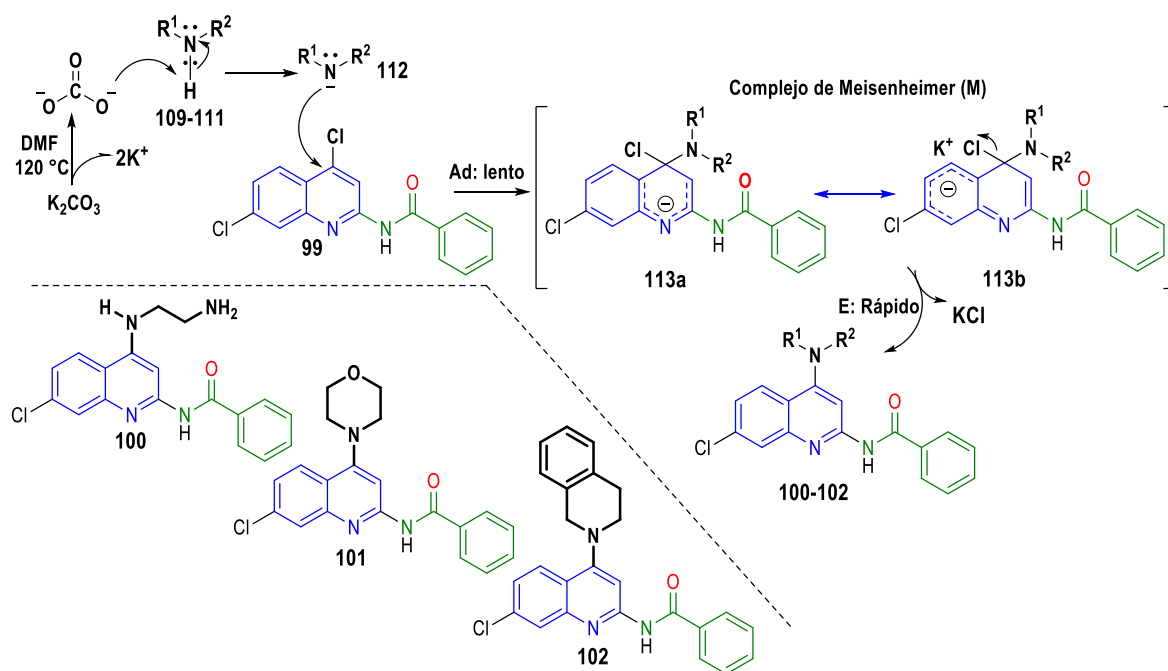


Como se observa en el Esquema 39, la reacción de **99** con la morfolina condujo a la formación del producto deseado **101** con un rendimiento del 92 %, mientras que, en las mismas condiciones de reacción de **99** con la etilendiamina, se obtuvo el producto **100** con un rendimiento del 42 %. Salta a la vista que la etilendiamina es poco reactiva en las condiciones de reacciones seleccionadas.

El mecanismo de sustitución nucleofílica aromática de **99** con las aminas escogidas se muestra en el Esquema 40. El primer paso es basificar el medio de reacción por parte del carbonato de potasio (K_2CO_3) con el fin de que las aminas **109-111** pierdan su hidrógeno y se transformen en las especies aniónicas **113**, que son más nucleófilas.

Luego, **113** atacan a la molécula **99** en un proceso de adición (Ad) lento en el cual se forma el complejo de Meisenheimer (**M**), estabilizado por deslocalización de la carga negativa en los anillos de piridina y benceno como se observa en **114** y **115**. Finalmente, ocurre un proceso rápido de eliminación (E), obteniendo las *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamidias sustituidas en C-4 con THIQ, etilendiamina y morfolina **100-102**.

Esquema 40. Mecanismo de sustitución nucleofílica aromática de la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida **99** y aminas **109-111** para obtener las moléculas finales.



Las propiedades fisicoquímicas de productos aislados y purificados se muestran en la Tabla 4. Para el caso de la *N*-(4-((2-aminoetil)amino)-7-cloroquinolin-2-il)benzamida (**100**) resultó ser un líquido viscoso naranja pálido, mientras que otras dos quinolinil-benzamidas sustituidas **101** y **102** son sólidos de color naranja y amarillo pálido, respectivamente.

Tabla 4. Propiedades fisicoquímicas de los derivados de *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamidas **100-102**.

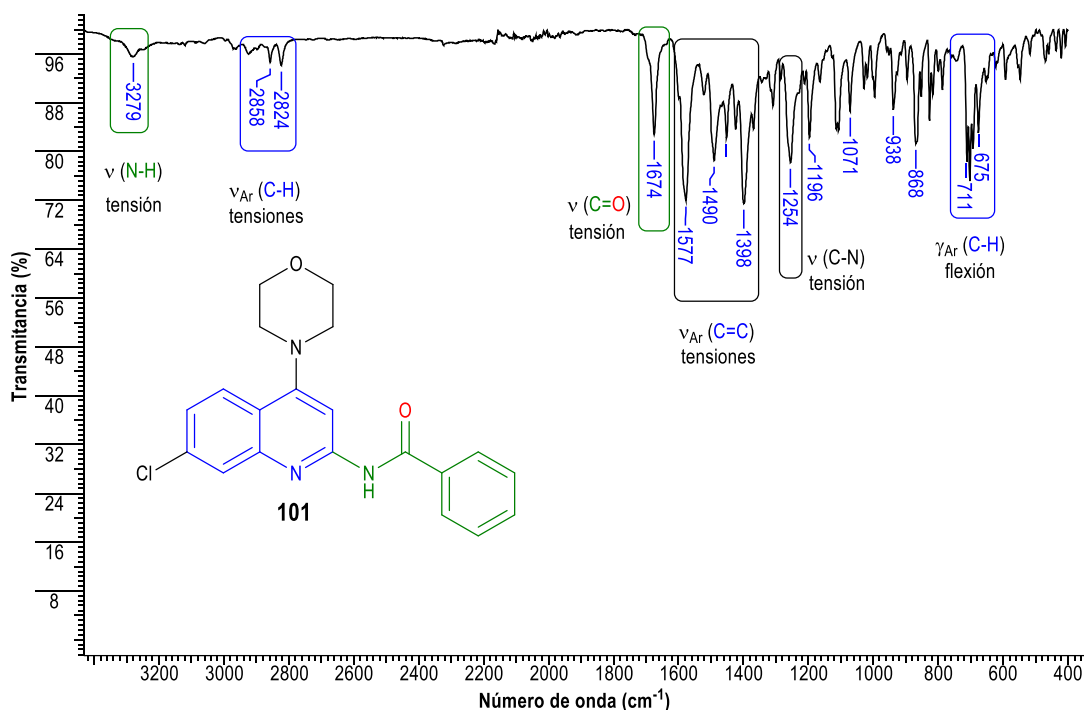
Compuesto	Formula molecular	*PM (g/mol)	Punto fusión (°C)	Rendimiento (%)	R _f
100	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₄ O	340.81	-	42	0.58 (5:1) ^a
101	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₂	367.83	223-225	92	0.79 (5:1) ^b
102	C ₂₅ H ₂₀ ClN ₃ O	413.91	101-103	77	0.70 (7:1) ^c

^a Eluyente con polaridad 5:1 de acetato de etilo: metanol. ^b Eluyente con polaridad 5:1 de éter de petróleo: acetato de etilo. ^c Eluyente con polaridad 7:1 de éter de petróleo: acetato de etilo. * PM = Peso Molecular.

En el siguiente apartado, se discutirá la caracterización de la *N*-(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida **101**. Al examinar su espectro infrarrojo se observan las bandas de absorción características, correspondiente con los enlaces químicos presentes en la molécula analizada (Figura 26). Por ejemplo, observamos bandas ubicadas a 3279 cm⁻¹ y 1674 cm⁻¹, las cuales corresponden a la tensión del enlace N-H y C=O del grupo funcional amida.

Por otro lado, las bandas 2858 cm^{-1} y 2824 cm^{-1} con una intensidad débil corresponden a la tensión del enlace carbono-hidrógeno (C-H) en sistemas aromáticos.

Figura 26. Espectro infrarrojo de la *N*-(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida **101**.



Asimismo, se observan las bandas entre 1577 cm^{-1} a 1398 cm^{-1} , correspondientes a las tensiones de los dobles enlaces carbono-carbono (C=C) de los anillos aromáticos y, las bandas entre 675 cm^{-1} a 711 cm^{-1} las cuales corresponden a la flexión fuera del plano del enlace carbono-hidrógeno (C-H) en los anillos aromáticos. Por último, cabe mencionar la banda a 1254 cm^{-1} , correspondiente a la tensión del enlace carbono-nitrógeno (C-N).

Finalmente, todas las vibraciones (tensiones y flexión) de las bandas más relevantes de los compuestos sintetizados se muestran en la Tabla 5, donde se observa que los valores de estas bandas de vibración tienen valores muy cercanos entre sí. Por ejemplo, el valor de bandas de tensión N-H y C=O, del grupo funcional amida para los comp. **99** (precursor) y **100-102** (moléculas finales) están en un rango de 3334 cm^{-1} a 3279 cm^{-1} .

Tabla 5. Estiramientos y flexiones más relevantes de las moléculas sintetizadas **99-102**.

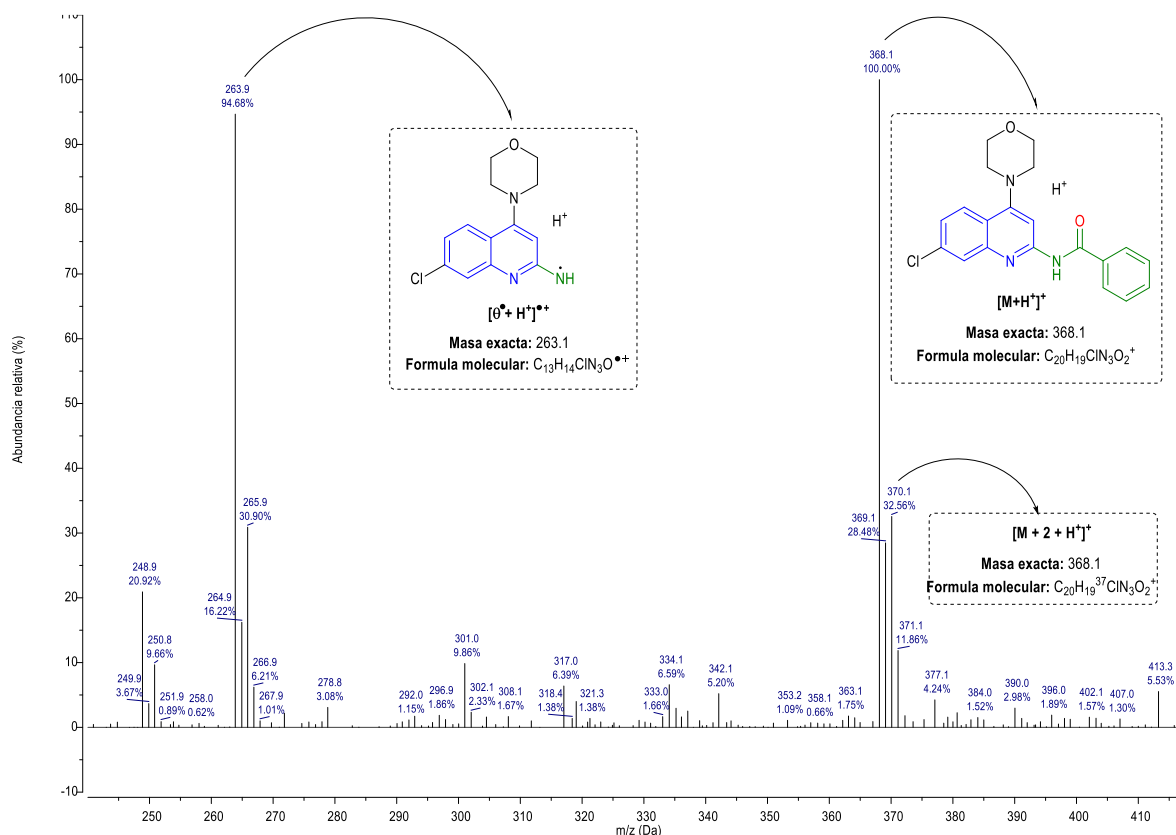
Moléculas	$\nu_{\text{Ar}}(\text{C-H})$	$\nu_{\text{Ar}}(\text{C}=\text{C})$	$\nu_{\text{Ar}}(\text{C-Cl})$	$\gamma_{\text{Ar}}(\text{C-H})$	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-N})$
99	3095, 3043 (m)	1604-1497 (f)	1085 (f)	886- 812 (f)	3334 (d)	1693 (d)	1250 (d)
100	2925, 2858 (md)	1576-1393 (ff)	-	759-863 (f)	3334 (m)	1693 (f)	1250 (f)
101	2856, 2824 (d)	1577-1398 (f)	-	711-675 (m)	3279 (d)	1674 (f)	1254 (f)
102	2919, 2850 (md)	1581-1401 (f)	1094 (md)	753-660 (f)	3362 (d)	1682 (f)	1259 (f)

ν =Tensión. γ = Flexión. Las señales. ff = muy fuerte (90 % - 100 % transmitancia), f = fuerte (60 % - 90 %), m = media (30 %-60 %), md = medianamente débil (10 % - 30 %), débil (0 % - 10 %).

De manera análoga, las bandas de tensión C-H y las C=C tienen valores entre 3095-2850 cm^{-1} y 1604-1393 cm^{-1} respectivamente, los cuales corresponden a las vibraciones del anillo aromático quinolínico. En contraste, sólo se encontró la banda de tensión del enlace carbono-cloro (C-Cl) en las moléculas **99** y **102** donde la intensidad es fuerte (f) en la molécula precursora **99** (ya que esta molécula tiene dos enlaces C-Cl), mientras que la intensidad es débil en la molécula **102** (véase, Anexo A).

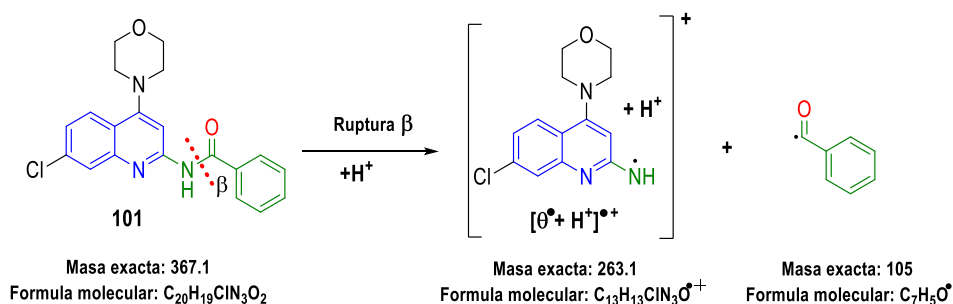
Terminado el análisis infrarrojo de las moléculas preparadas, ahora se discutirán sus espectros de masa. A modo de ejemplo, se examina el espectro de masa de la molécula **101**. En la Figura 27 se observa un pico a 368.1 Da con una abundancia relativa del 100 % (pico base) la cual, corresponde a la molécula protonada pues, la masa exacta de la especie $[\text{M}+\text{H}]^+$ tiene un valor idéntico a la señal observada experimentalmente. Además, dado que en este experimento se llevó a cabo en fase positiva, era de esperarse que la molécula **101** se encontrara protonada.

Figura 27. Espectro de masas de la *N*-(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida **101**.



Al examinar nuevamente la Figura 27, se observa un pico a 370.1 Da (m/z) con una abundancia relativa del 32.56 %, corresponde a la molécula **101** protonada, pero con el isotopo cloro-37 es **[M+ 2 + H]⁺**. Por otro lado, el siguiente pico a 263.9 Da con una abundancia relativa del 94.68 %, correspondería a la especie **[O+H]⁺** pues, la masa de esta especie es 263.1 Da, un valor que cumple con las tres primeras cifras de la señal observada experimentalmente. Al examinar las posibles rutas de fragmentación de la molécula **101**, se deduce que la fragmentación que se muestra en la Figura 28, es la más aproximada al valor de la señal observada experimentalmente.

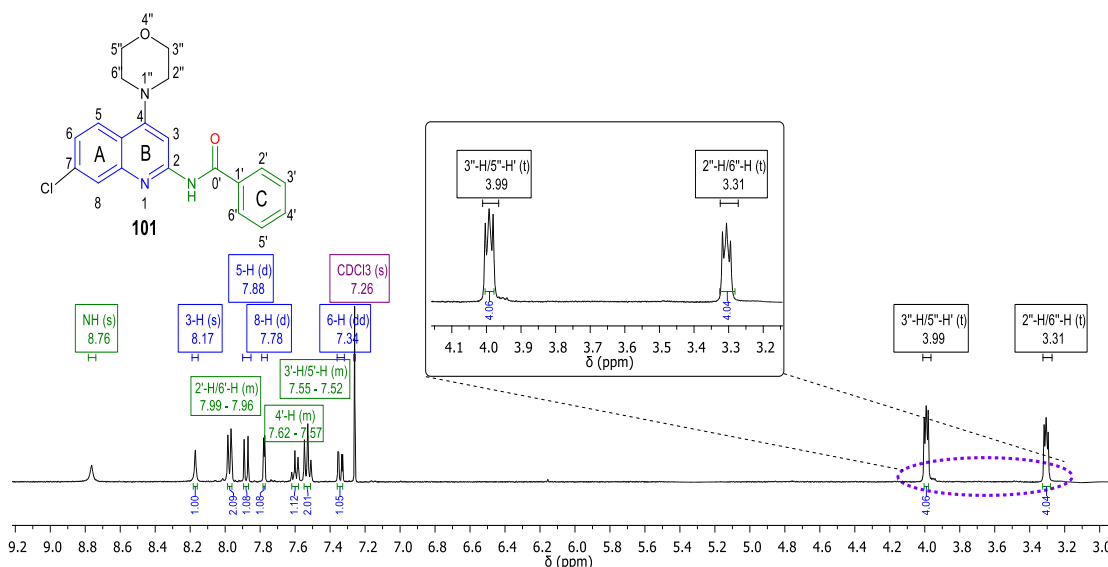
Figura 28. Posible ruta de fragmentación de la *N*-(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida **101**.



Cabe resaltar que los espectros de masas analizados de las moléculas análogas **100** y **102** se encuentran en los Anexo K y Anexo B, respectivamente.

Luego de corroborar el grupo funcional y los enlaces químicos de la molécula por infrarrojo, así como la masa exacta por espectrometría de masas de la *N*-(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida **101**, se procedió a analizar y discutir los espectros de RMN de esta molécula (Figura 29), donde la asignación de las señales de cada átomo de hidrógeno y carbono se realizó mediante un análisis meticuloso de los espectros de correlación homonuclear y heteronuclear.

Figura 29. Espectro 1H -RMN de la *N*-(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida **101**.



En la Figura 29 se puede observar una señal en forma de banda ancha centrada a 8.76 ppm, correspondiente al hidrógeno de la función amida [-NHC(O)-]. Por otro lado, la señal en forma de singlete (s) a 8.17 ppm, corresponde al hidrógeno que está en la posición 3 del anillo piridínico (anillo B azul) de la quinolina, ya que este hidrógeno no se acopla con otros, debido a que la distancia de los hidrógenos vecinos es mayor a 4 enlaces.

Además, en esta región aromática, encontramos dos señales en forma de dobletes (d) ubicadas a 7.88 ppm y 7.78 ppm con constantes de acoplamiento (J) de 8.9 Hz y 2.0 Hz, respectivamente. Éstas corresponden a los hidrógenos que están en las posiciones 5 y 8 del anillo bencénico (A) del esqueleto quinolínico.

Las asignaciones de las señales anteriores se corroboran al observar la señal en forma de doblete de dobletes (dd) a 7.34 ppm, correspondiente a la posición 6 del anillo quinolínico, ya que las constantes de acoplamiento de esta señal desdoblada son 9.0 Hz y 2.1 Hz, muy similares a las constantes de acoplamiento de los hidrógenos en la posición 5 y 8, respectivamente. Por otro lado, encontramos dos señales con forma de multipletes (m) a 7.99 - 7.96 ppm y 7.55 - 7.52 ppm, correspondientes a los hidrógenos 2'-H/6'-H y 3'-H/5'-H del anillo benzoílo (C) de la molécula **101** y, la señal en forma de multiplete centrada entre 7.62 - 7.57 ppm, la cual corresponde al hidrógeno de la posición 4' del anillo C.

Las señales de hidrógeno anteriormente discutidas estaban en campo bajo (señales con mayor desplazamiento químico) en la región de los hidrógenos aromáticos. Ahora, cabe destacar las dos nuevas señales en el espectro de la Figura 29 a campo alto, estas dos señales en forma de "tripletes (t) anchos" ubicadas a 3.99 ppm y 3.31 ppm con las constantes de acoplamiento iguales ($J = 4.5$ Hz) corresponden a los hidrógenos 3''/5'' y 2''/6'', respectivamente. Éstos pertenecen al esqueleto de la morfolina donde: 3.99 ppm corresponde a los hidrógenos -CH₂-O- (3''-H/5''-H), mientras que 3.31 ppm son los hidrógenos -CH₂-N- (2''-H/6''-H) lo que se explica por el efecto inductivo negativo del oxígeno que desprotege a los hidrógenos más cercanos a él.

Sin embargo, cabe notar que los metilenos de la morfolina constituyen el sistema de espín A_2M_2 que da un patrón de división de segundo orden complejo y no es fácil de interpretar. En el caso de un anillo de N-H morfolina, la rápida inversión del anillo a temperatura ambiente hace que los protones axiales y ecuatoriales del anillo de morfolina sean casi equivalentes; por lo tanto, se observa una señal amplia que también muestra cierta división; pero, no se puede llamar triplete como tal ya que ni la intensidad de la línea ni los valores de la constante de acoplamiento están justificados para el triplete. Aunque en nuestro caso, el sustituyente voluminoso (fragmento quinolinilo sustituido) en el átomo nitrógeno del anillo morfolínico puede afectar la inversión del anillo. Estos estudios conformacionales requieren experimentos especiales de RMN y salen del tema de la investigación actual.

Utilizando la técnica COSY del mismo compuesto se pudo observar los acoplamientos de las señales ubicadas a 7.88 ppm y 7.34 ppm, correspondientes a los hidrógenos 5-H y 6-H del anillo quinolínico A (línea azul) (Figura 30). También se observan los acoplamientos de las señales ubicadas entre 7.99 - 7.96 ppm y 7.55 - 7.52 ppm, las cuales corresponden a los hidrógenos 2'-H/6'-H y 3'-H/5'-H del anillo aromático C. Adicionalmente, se ve el acoplamiento de las señales en forma de "tripletes (t)" a 3.99 ppm y 3.31 ppm (línea negra), correspondientes a los hidrógenos 3''-H/5''-H y 2''-H/6''-H del fragmento morfolina.

Luego de determinar la identidad de las señales de hidrógenos, se procedió a comprobar las señales de carbonos del compuesto **101**. Por medio del espectro DEPT-135 se comprobó la presencia de dos carbonos secundarios (CH_2) pues, estas señales aparecen en fase de negativa o en dirección contraria a las demás señales como se observa en la Figura 31. Además, el número de señales en este espectro son nueve, por lo que, está en concordancia con el número de carbonos que tienen hidrógenos enlazados.

Figura 30. Espectro COSY de la *N*-(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida **101**.

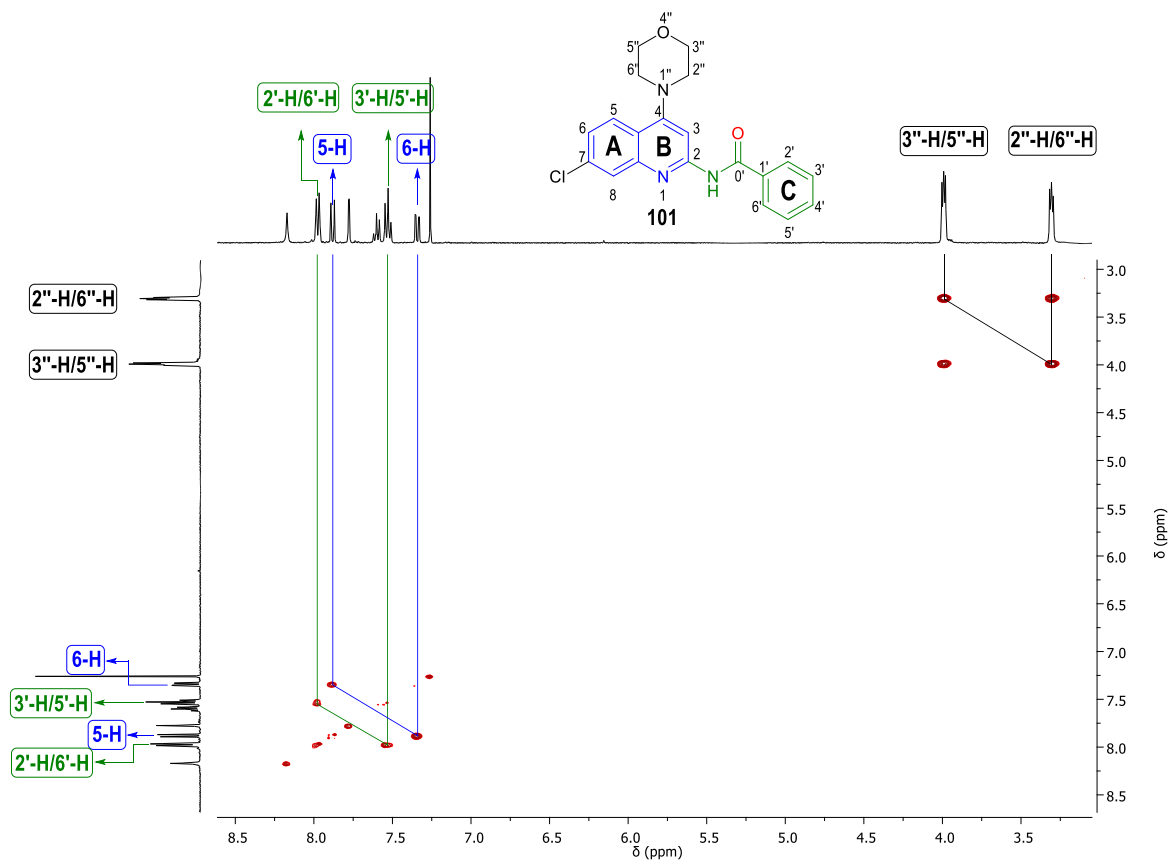
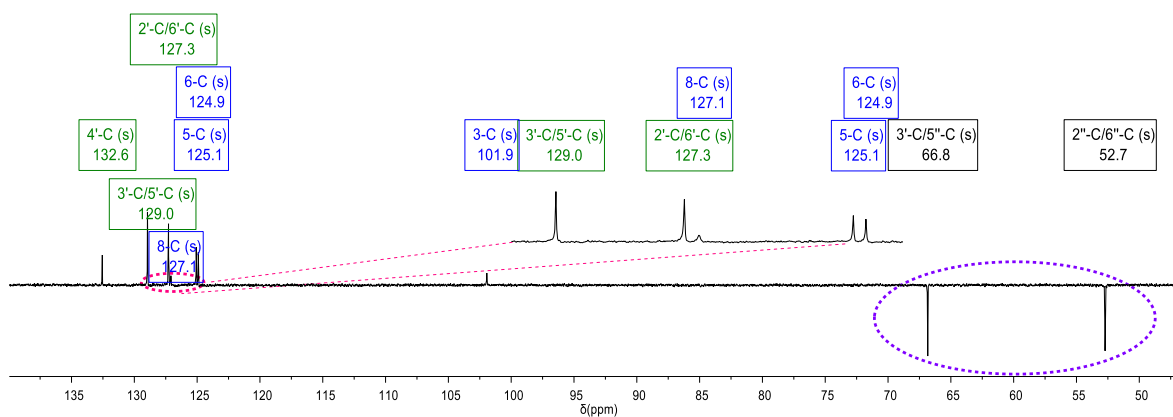
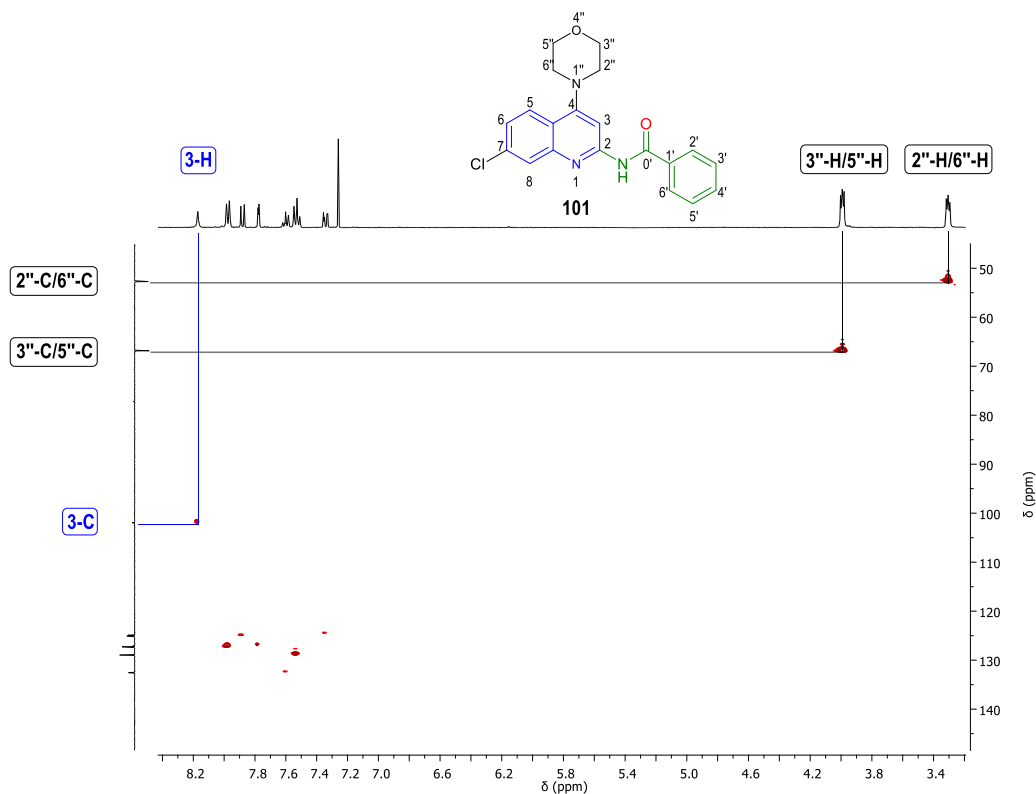


Figura 31. Espectro DEPT-135 de la *N*-(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida **101**.



Teniendo en cuenta las señales de carbonos del espectro DEPT-135, se procedió a relacionar estas señales con sus respectivas señales de hidrógeno mediante el espectro HSQC que se muestra en la Figura 32.

Figura 32. Espectro HSQC de la *N*-(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida **101**.

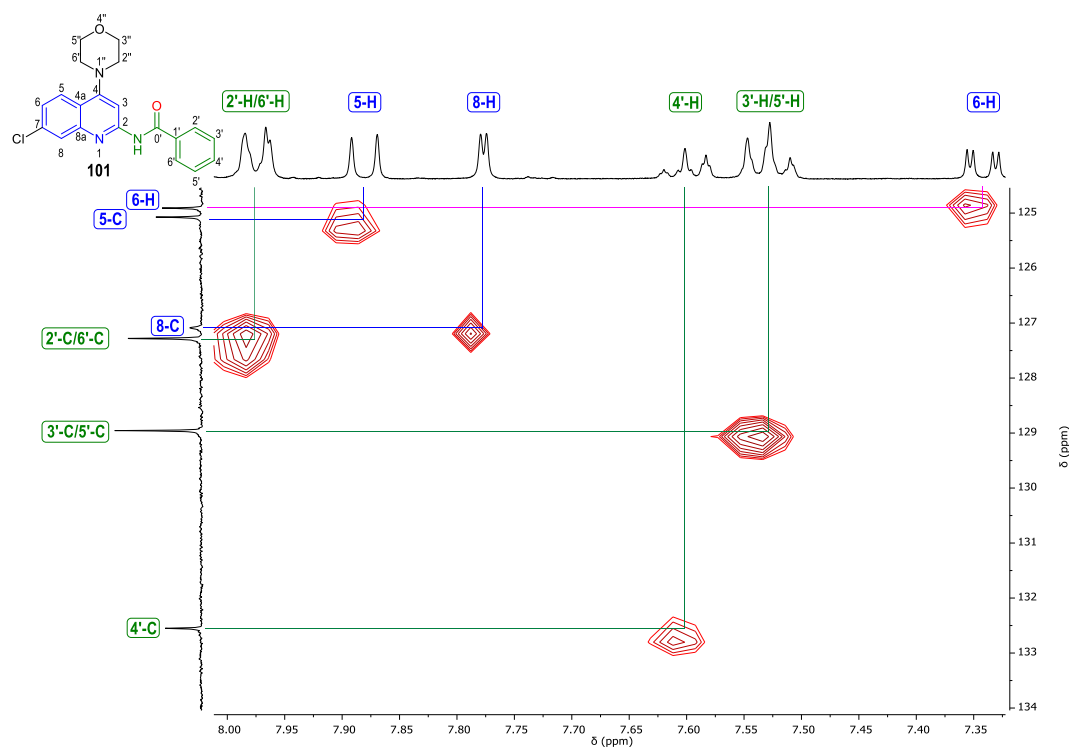


Al examinar la Figura 32, se observan dos señales de carbonos ubicadas en fase negativa a 52.73 ppm y 66.84 ppm, que se acoplan con las señales de hidrógeno 3.31 y 3.99 ppm, correspondiente a las señales de los hidrógenos 2''-H/6''-H y 3''-H/5''-H, respectivamente (líneas negras).

Por tanto, estas señales corresponden a los carbonos morfolínicos (2''-C/6''-C y 3''-C/5''-C). De manera análoga, la señal de carbono a 101.94 ppm que acopla (línea azul) con la señal de hidrógeno a 8.11 ppm en forma de singlete, correspondiente a 3-H, es decir que, esta señal es de carbono quinolínicos en posición 3.

Por otro lado, en la región de señales de carbonos de tipo aromático (Figura 33), se nota que la identificación no es fácil a simple vista. Sin embargo, se realizó una expansión en esta región del espectro como se muestra en la Figura 34A, y en esta, se observa que la señal a 124.91 ppm acopla con la señal a 7.34 ppm, la cual corresponde al hidrógeno 6-H. Por ende, esta señal pertenece al 6-C (línea rosada).

Figura 33. Espectro HSQC de la *N*-(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida **101** ampliado en la región aromática.



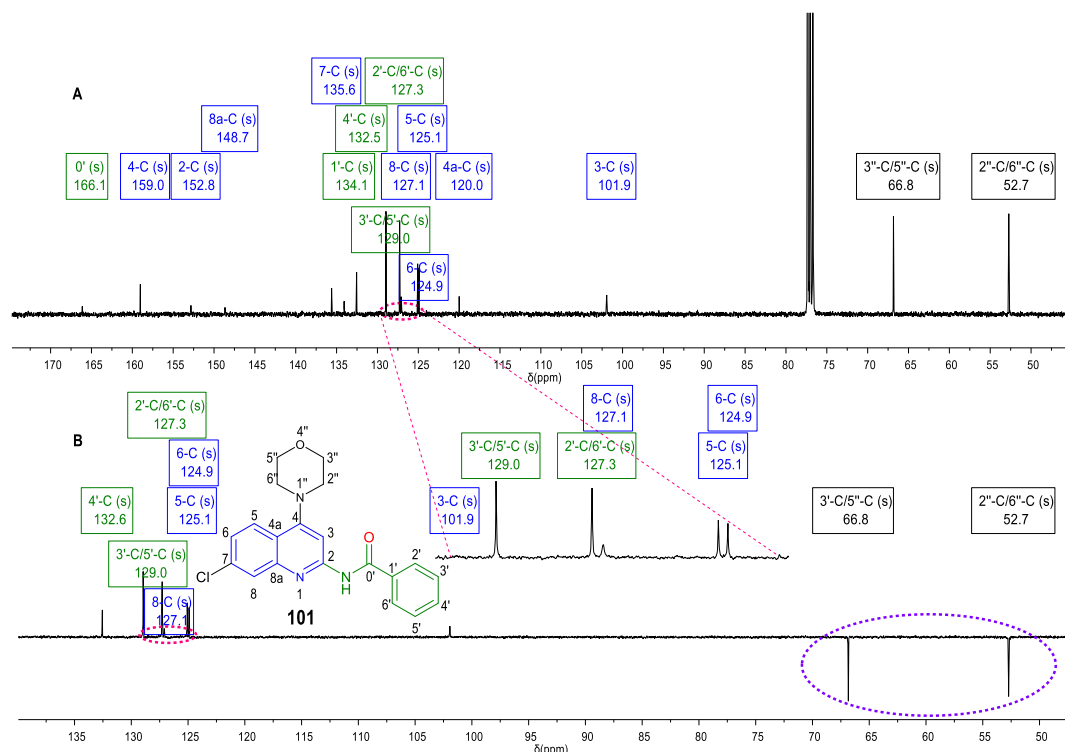
Además, se encontró también una señal ubicada a 125.07 ppm que se acopla con la señal ubicada a 7.88 ppm, correspondiente a 5-H, por lo que, esta señal será el carbono 5-C. De nuevo, hay dos señales muy juntas y la expansión de esta región aromática nos ayudó a identificarlas: la señal a 127.09 ppm se acopla con la del 8-H (línea azul) y la señal a 127.28 ppm acoplada con las señales de 2'-H/6'-H (línea verde) por lo que, estas señales pertenecen a los carbonos 8-C y 2'-C/6'-C, respectivamente. Luego, se ve que la señal de carbono a 128.96 ppm se acopla con las señales ubicadas entre 7.55 - 7.52, correspondientes a 3'-H/5'-H. Por ende, esta señal, corresponde a los carbonos 3'-C/5'-C. Por último, podemos notar que la señal a 132.55 ppm se acopla con la señal ubicada entre 7.62 - 7.57 ppm, correspondiente a la señal del 4'-H, por lo que esta señal, correspondería al carbono 4'-C.

Luego de confirmar plenamente los carbonos enlazados a hidrógenos como se muestra en la Figura 33, se procedió a identificar los carbonos cuaternarios mediante los espectros ^{13}C -RMN, DEPT-135 y HMBC. Entonces, al analizar Figura 34A, se observa que hay más señales de carbono, las cuales, corresponden a los carbonos cuaternarios de la molécula

101. Cabe resaltar la señal de carbono que está 166.12 ppm, la cual es característica del grupo amida.

Para especificar mejor las señales de los carbonos aromáticos fue necesario un aumento de esta región, como se muestra en la Figura 34B, donde se detalla claramente a que carbono corresponde cada señal. Asimismo, en la parte B de la Figura 34, se ve con mayor detalle las dos señales de los carbonos secundarios (CH₂) a 66.84 ppm y 52.73 ppm en fase negativa.

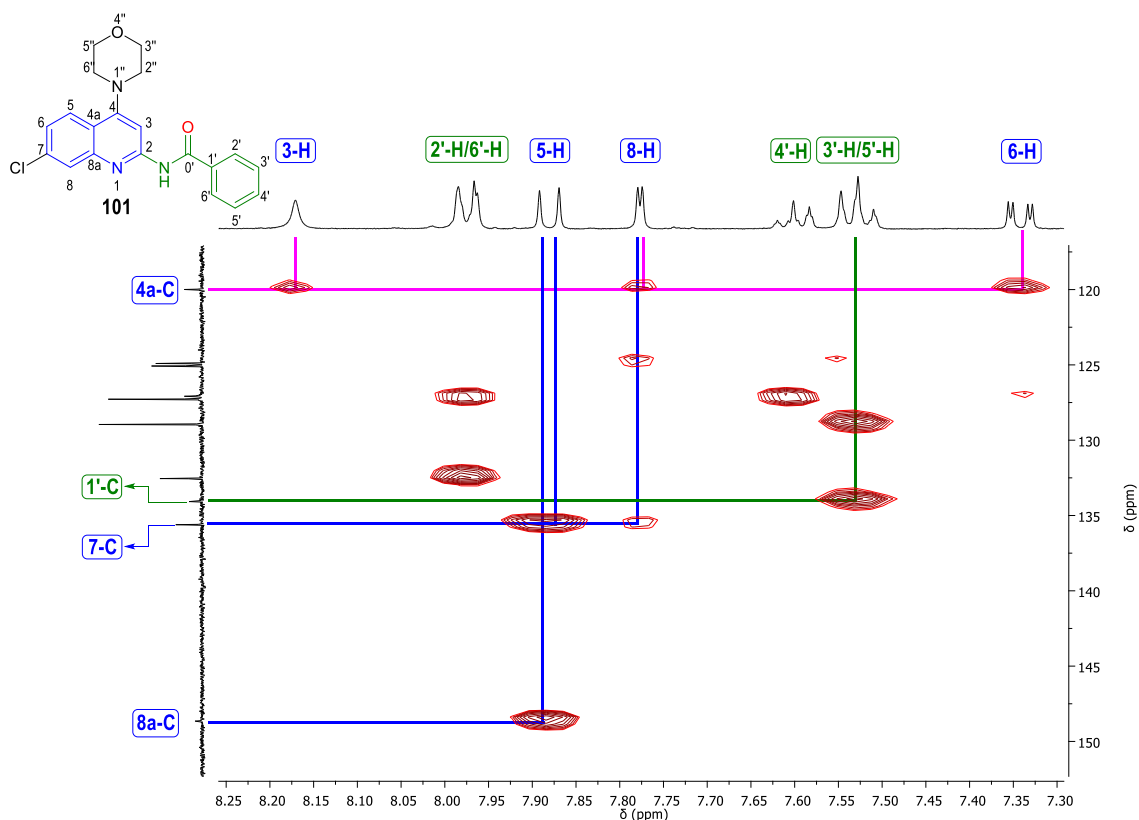
Figura 34. Espectros RMN de carbono de la *N*-(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida **101**. A) Espectro ¹³C-RMN; B) Espectro DEPT-135.



Es importante mencionar que la correcta elucidación de los carbonos cuaternarios se realizó mediante el espectro HMBC (Figura 35). A manera de ejemplo, se explicará la identificación de los carbonos cuaternarios 4a-C, 7-C, 8a-C y 1'-C de la molécula **101**. Al examinar su espectro HMBC, se observa que la señal de carbono a 119.99 ppm se acopla con las señales de hidrógeno 3-H, 8-H y 6-H (líneas rosadas); el único carbono cuaternario que cumple con estos acoplamiento es el 4a-C, ya que este carbono puede acoplar a 3 enlaces

con las señales de los hidrógenos 3-H, 8-H y 6-H. Por ende, se puede asegurar que esta señal corresponde al carbono cuaternario 4a-C.

Figura 35. Espectro HMBC de la *N*-(7-cloro-4-morfolinoquinolin-2-il)benzamida **101**.



Por otro lado, se observa una señal ubicada a 134.08 ppm que sólo acopla con las señales ubicadas entre 7.55 - 7.52 ppm, correspondiente a las señales de hidrógeno 3'-H/5'-H. Luego, al examinar la estructura **101** y buscar que un carbono cuaternario se acopla con estas señales de hidrógeno, se infiere que sólo el carbono cuaternario 1'-C, puede acoplarse con las señales 3'-H/5'-H a una distancia de 3 enlaces. La siguiente señal de carbono ubicada a 135.61 ppm se acopla con los hidrógenos 5-H y 8-H del anillo quinolínico A (líneas en azul) y, de nuevo, siguiendo el patrón general se concluye que el carbono, el cual cumple con estos acoplamientos es el carbono 8a-C pues, este carbono es el que se acopla con las señales 5-H y 8-H a tres y dos enlaces, respectivamente.

En el espectro HMBC de la molécula **102** (Anexo I y Anexo J) se observa también que esta señal de carbono corresponde al carbono 7-C pues, el desplazamiento químico de 7-C para el compuesto **102** es 135.51 ppm, un valor muy cercano al valor de la señal 135.61 ppm en

la molécula **101**. Por ende, la señal a 135.61 ppm puede pertenecer al carbono 7-C. De manera análoga, la señal a 148.65 ppm sólo se acopla con la señal 5-H lo que hace pensar que el carbono cuaternario 8a-C podría cumplir este tipo de acoplamiento. Pese a que no se observa los acoplamientos a dos enlaces con el 8-H, se determina que este carbono es 8a-C porque su valor de desplazamiento químico en **101** (148.65 ppm) es muy cercano al desplazamiento químico de 8a-C en la molécula **99** (147.56 ppm) y **102** (148.51 ppm). Además, al observar el espectro HMBC de los compuestos **99** y **102** en la Figura 29 y el Anexo I, se concluye que estas señales (147.56 ppm y 148.51 ppm) sólo se acoplan con 5-H. Por lo tanto, esta señal a 148.65 ppm corresponde al carbono 8a-C.

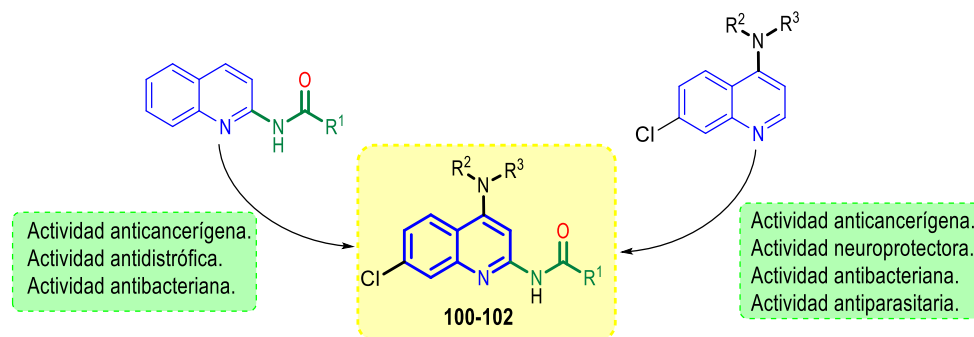
Por último, este procedimiento se realizó para asignar la identidad de los carbonos cuaternarios faltantes, y se etiquetaron como se muestra en los espectros de ^{13}C -RMN y DEPT-135. Además, con la ayuda del espectro HMBC se corroboró la correcta asignación de los carbonos que fueron identificados en los espectros HSQC. En definitiva, se corroboró mediante las técnicas instrumentales de IR, MS y RMN monodimensional y bidimensional, la identidad inequívoca de las moléculas obtenidas (excepto **100** pues, solo se tiene su espectro de masas). Por lo que, se da por finalizada la tercera y última etapa sintética de la presente investigación.

En conclusión, los análisis espectroscópicos y espectrométricos confirman la estructura molecular y la pureza de las moléculas sintetizadas (excepto **100**) listas para los bioensayos. Sin embargo, antes de realizar estos bioensayos, se suelen pronosticar las posibles propiedades fisicoquímicas (parámetros) que pueden ser obtenidas vía *in silico* con anticipación. Entonces, a continuación, se discutirá el análisis *in silico* de estas moléculas.

6.4 ANÁLISIS *IN SILICO* DE LAS NUEVAS MOLÉCULAS SINTETIZADAS

En las secciones anteriores hemos mencionado varias propiedades biológicas de las 4-aminoquinolinas y las *N*-(quinolin-2-il)amidas por separado, se espera que la unión de estos dos grupos funcionales, farmacológicamente relevantes en una sola molécula amplíe o cambie las propiedades biológicas de los productos finales deseados. El resumen de estas propiedades biológicas se muestra en la Figura 36.

Figura 36. Resumen de las propiedades biológicas reportadas anteriormente.



La predicción de las potenciales propiedades biológicas de las moléculas sintetizadas mediante simulaciones por computadora (*in silico*) ha aumentado en estos últimos años.¹¹⁵ Mediante los estudios *in silico* se puede simular y predecir las potenciales propiedades biológicas que tendrán las moléculas, con base en la similitud estructural y los grupos funcionales que éstas tengan.¹⁵⁸

Dentro de las simulaciones, se calculan ciertas propiedades moleculares en los compuestos con base en las cinco reglas de Lipinski (RO5, por sus siglas en inglés); estas reglas fueron establecidas por el químico medicinal Christopher Lipinski en 1997. Investigaciones posteriores permitieron agregar dos propiedades más en las RO5, aumentando el número de propiedades moleculares a analizar.^{159,160} Dentro de estas reglas, se tiene en cuenta propiedades fisicoquímicas como:

¹⁵⁸ MANSBACH, Rafael, *et al.* Snails in silico: A review of computational studies on the conopeptides. **2019**, *Marine drugs*. 17(3), 145. p. 1-2.

¹⁵⁹ LIPINSKI, Christopher, *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*. **1997**, 23(1-3), p. 4-10.

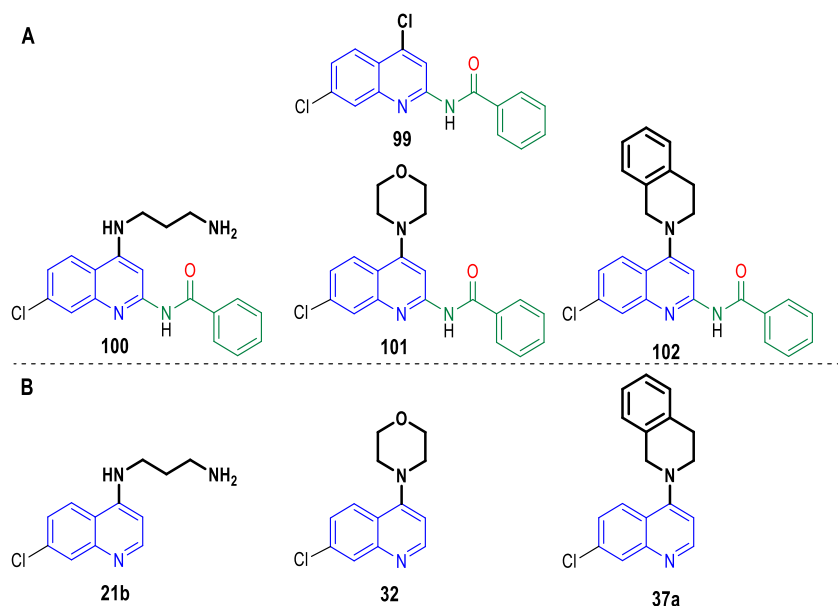
¹⁶⁰ CHAGAS, Caroline Manto; MOSS, Sara and ALISARAIE, Laleh. Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *International journal of pharmaceutics*. **2018**, 549(1-2), p. 133-135.

1. El peso molecular (PM) máximo permitido, el cual no puede superar los 500 g/mol.
2. La lipofilia o afinidad hacia los lípidos medida por el Log(P), donde el valor de este logaritmo debe ser menor a 5. Las moléculas con valores de Log(P) menores a 5 tienen una afinidad entre media y baja con la bicapa lipídica de las células y los tejidos grasos.
3. La capacidad máxima permitida que tiene la molécula para donar o aceptar puentes de hidrógeno, donde la formación de puentes de hidrógeno para donar (HBD, por sus siglas en inglés) o aceptar (HBA, por sus siglas en inglés) debe ser menor de 5 y 10 puentes de hidrógeno, respectivamente.
4. La polaridad del área superficial de la molécula (PSA o TPSA), donde este valor debe ser menor de 140 Å². Este valor depende del número de grupos funcionales polares que la molécula tenga en su estructura.
5. El número de enlaces que pueden rotar en la molécula, donde la cantidad de enlaces que pueden rotar debe ser menor de 10. La rotación de enlaces es más crítica cuando en estos enlaces hay grupos funcionales polares que pueden configurarse en cierta posición del espacio y adaptarse a sitios biológicamente activos.

Las reglas anteriormente mencionadas indican si el compuesto a analizar tiene las propiedades fisicoquímicas adecuadas para absorberse adecuadamente por vía oral en los humanos (sea biológicamente activo o no). Cabe recalcar que las RO5 no predicen si el compuesto es farmacológicamente activo.^{114,115} Para el caso de moléculas biológicamente activas, el uso de estas reglas ha permitido el desarrollo de un diseño molecular, enfocado en mejorar la absorción oral de estos compuestos y, en consecuencia, aumentar su actividad farmacológica.^{114,115}

De acuerdo con lo anterior, se procedió a realizar el análisis *in silico*, usando la plataforma en línea Molinspiration¹⁶¹ y el software libre OSIRIS property explorer¹⁶² de las moléculas obtenidas (Figura 37 A).

Figura 37. Estructura de las moléculas A) sintetizadas y B) análogos sin el fragmento C-2 benzamida.



Al emplear la plataforma en línea *Molinspiration* (<https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>), se pudo calcular las propiedades fisicoquímicas acorde a las cinco reglas de Lipinski a las moléculas de la Figura 37 A, los datos obtenidos de cada molécula se tabulan en la Tabla 6.

¹⁶¹ Molinspiration Cheminformatics. Molinspiration [Sitio web]. Eslovaquia. Nova Ulica. Consultado el 15 de enero del 2021. Disponible en: <https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>

¹⁶² Organic Chemistry Portal. OSIRIS Property Explorer [Sitio web]. Suiza. Reto Müller. Consultado el 15 de enero del 2021. Disponible en: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>

Tabla 6. Propiedades fisicoquímicas de las moléculas sintetizadas obtenidos por *Molinspiration*.

Molécula	Formulación química	Log(P)	TPSA	PM en g/mol	HBA	HBD	RB	Núm. de violaciones
99	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O	4.74	42.00	317.18	3	1	2	0
100	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₄ O	2.72	80.04	340.81	5	4	5	0
101	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₂	4.01	54.46	367.84	5	1	3	0
102	C ₂₅ H ₂₀ ClN ₃ O	5.55	45.23	413.91	4	1	3	1

Como se muestra en la Tabla 6, los datos obtenidos demuestran que los compuestos cumplen los parámetros establecidos a excepción del compuesto **102**, el cual tiene un log(P) superior a 5. Sin embargo, esta molécula sólo infringe esa norma, por lo que mantiene su biodisponibilidad potencial para permear la membrana lipídica. Por otro lado, los valores de TPSA menores a 140 Å se asocian a una buena permeabilidad de la membrana celular y si estos valores son menores a 60 Å, los compuestos pueden cruzar la barrera hematoencefálica (BBB, por sus siglas en inglés).¹⁶³ Como vemos en la Tabla 6, todos los compuestos cumplen esta regla y hay 3 compuestos que podrían cruzar la barrera hematoencefálica (**99**, **101** y **102**).

De la misma manera, la plataforma permite calcular la potencial bioactividad de las moléculas analizadas relacionando su estructura química con la estructura molecular de los fármacos. El término para describir este tipo de análisis es *Druglikeness* o “semejanza a los fármacos”. Por ende, se puede predecir si la estructura química de una molécula se “asemeja” a la estructura molecular de los fármacos registrados en la base de datos de la plataforma. La plataforma predice la bioactividad de las moléculas midiendo su afinidad como:

¹⁶³ ERTL, Peter; ROHDE, Bernhard and SELZER, Paul. Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment-based contributions and its application to the prediction of drug transport properties. *Journal of medicinal chemistry*. **2000**, 43(20), p. 3714-3717.

- Ligandos de los receptores acoplados a proteínas G (**GPCR**, por sus siglas en inglés).
- Moduladores de canales iónicos (**ICM**).
- Inhibidores de quinasas (**KI**).
- Ligandos de receptores nucleares(**NRL**).
- Inhibidores de proteasas(**PI**).
- Inhibidores enzimáticos (**EI**).

Los datos obtenidos al realizar este análisis con las moléculas de la Figura 37 se pueden ver en la Tabla 7.

Tabla 7. Datos de bioactividad obtenidos de la plataforma *Molinspiration*.

Molécula	Ligandos a GPCR	ICM	KI	NRL	PI	EI
21b	-0.01	0.42	0.41	-0.92	-0.22	0.24
32	-0.01	0.20	0.25	-0.45	-0.35	0.12
37a	0.32	0.36	0.31	0.04	0.02	0.32
99	-0.05	-0.10	0.04	-0.37	-0.16	0.04
100	0.31	0.16	0.55	-0.51	0.11	0.18
101	0.19	-0.01	0.35	-0.35	-0.08	0.04
102	0.27	0.12	0.26	-0.16	0	0.15
Imiquimod	0.27	0.21	0.60	-0.77	-0.29	0.48

Al analizar los valores de estos datos junto con los gráficos de la página Molinspiration,¹⁶⁴ podemos inferir que, la molécula **100** presentaría una considerable inhibición a las quinasas (el máximo de inhibición es 0.75). Además, podría ser un buen ligando a los receptores acoplados de proteínas G (el máximo como ligando es 0.37). Con base en lo anteriormente

¹⁶⁴ Molinspiration Cheminformatics. Molinspiration, drug-likeness and bioactivity score [Sitio web]. Eslovaquia. Nova Ulica. Consultado el 15 de enero del 2021. Disponible en: <https://www.molinspiration.com/docu/miscreen/druglikeness.html>

expuesto, se puede decir que la molécula **100** presentará una potencial bioactividad cuando se realicen pruebas biológicas, especialmente en pruebas donde se necesite la inhibición de quinasas para tratar una enfermedad como, por ejemplo, el cáncer.^{165,166}

Esto se podría corroborar al comparar los valores de **100** con el imiquimod que es un compuesto es utilizado para tratar un tipo de cáncer de piel y, como se observa en la Tabla 7, el imiquimod presenta mayor afinidad hacia los ligandos de GPCR y KI y, como observamos en la Tabla 7, el compuesto **100** también presenta mayor afinidad hacia estas dianas biológicas.

Por otro lado, al comparar los valores que se obtuvieron de **100** con su análogo **21b**, el cual no tiene el fragmento benzamida en C-2, se puede inferir que hay un aumento en la afinidad a los ligandos GPCR y KI, por lo que la inclusión de este fragmento aumenta la selectividad de la molécula **100** hacia estas dianas biológicas en comparación con su análogo **21b**.

De manera análoga, al comparar los valores obtenidos del compuesto **101** con los valores de su análogo **32**, se observa un aumento en la afinidad como inhibidores de quinasas (KI) en **101**, por lo que la inclusión del fragmento benzamida aumenta la afinidad de esta molécula como inhibidores de quinasas.

Sin embargo, al comparar los valores de la molécula **37a** con **102** en la Tabla 7, se observa que **102** tiene una menor afinidad a los ICM y EI, pero manteniendo la afinidad a los ligandos GPCR y KI. Por lo que se puede inferir que el fragmento benzamida en **102** tiene una selectividad hacia los ligandos GPCR y KI, pese a su menor valor en comparación con **37a**, aunque esta diferencia sea sólo de 0.5.

También, se realizó el análisis *in silico* de las moléculas usando el software libre OSIRIS *property explorer* (<https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>). Este software calcula propiedades como la semejanza a los fármacos o *Druglikeness* explicado anteriormente

¹⁶⁵ ZHANG, Jianming; YANG, Priscilla and GRAY, Nathanael. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nature Reviews Cancer*. **2009**, 9(1), p. 28-30.

¹⁶⁶ GROSS, Stefan, *et al.* Targeting cancer with kinase inhibitors. *The Journal of clinical investigation*. **2015**, 125(5), p. 1780–1783.

(acá la puntuación es de -10 a 10), y el *Drug-Score* o “Puntaje para ser fármaco”, este parámetro tiene en cuenta las siguientes propiedades: riesgos de toxicidad, *Druglikeness*, cLog(P), solubilidad, peso molecular y TPSA.

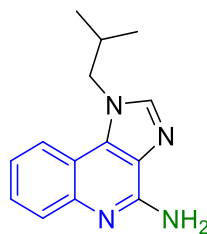
Al tener en cuenta los parámetros anteriores se calcula un valor numérico (entre 0 y 1) el cual indica si el compuesto analizado tiene el potencial para ser un fármaco. Los datos de las moléculas que fueron analizadas (Figura 37) con este software se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Datos de las propiedades analizadas por el software libre OSIRIS (Riesgos de toxicidad).

Molécula	Mutagénico	Tumorigénico	Irritante	Efectos en la reproducción	<i>Druglikeness</i>	<i>Drug-Score</i>
21b					-1.35	0.33
32					2.27	0.5
37a					3.29	0.39
99					1.50	0.44
100					-0.76	0.26
101					2.82	0.34
102					3.84	0.21
Imiquimod					-3.52	0.24
a	 = No hay riesgo;  = Riesgo moderado;  = Riesgo alto.					

Como se observa en la Tabla 8, ninguna de las moléculas sintetizadas presenta un riesgo alto. El riesgo moderado se debe a la sustitución con aminas en el carbono C-4 de la *N*-(7-cloroquinolin-2-il)benzamida **99**. Por otro lado, se comparó las moléculas sintetizadas (**100-102**) con sus análogos sin el fragmento benzamida en C-2 (**21b**, **32** y **37a**) y se encontró que los compuestos **100-102** presentan valores *Druglikeness* más altos. Por lo que se puede inferir que la inclusión del fragmento benzamida en C-2 en el anillo quinolínico aumenta la semejanza de las moléculas sintetizadas a fármacos conocidos. Además, se encontró un valor de *Drug-Score* más alto en las moléculas sintetizadas en comparación con las demás, correspondiente a la *N*-(4,7-dicloroquinolin-2-il)benzamida **99**; esta molécula tiene un puntaje de *Drug-Score* aceptable para convertirse en un potencial fármaco. Por tanto, se debe estudiar otro tipo de sustitución en esta molécula con el fin de aumentar este valor. Asimismo, se realizó este mismo análisis de bioactividad para un fármaco que trata el cáncer de piel, el Imiquimod,¹²² cuya estructura se muestra en la Figura 38.

Figura 38. Estructura química del imiquimod, un fármaco utilizado para tratar el carcinoma de la piel.



Imiquimod

En el caso del imiquimod, este compuesto se le conoce comercialmente como Aldara y fue aprobado por la FDA en 1997.¹⁶⁷ Al observar los datos del Imiquimod y compararlos con los datos de la Tabla 8, se observa que las moléculas sintetizadas (**99-102**) tienen valores más altos de *Druglikeness* y *Drug-Score*. Por consiguiente, se esperaría que estas moléculas puedan presentar una potencial bioactividad, especialmente anticancerígena, pues como observamos en la Tabla 7, la molécula **100** presentó el valor más alto de inhibición de quinasas (**KI**), donde este tipo de inhibición es una de varias rutas para tratar el cáncer.^{120,121}

Cabe recalcar que los datos obtenidos *in silico* por Molinspiration y el software OSIRIS (riesgos de toxicidad, *druglikeness* y *Drug-Score*), no se deben tomar como resultados definitivos para designar si una molécula va a presentar actividad farmacológica o presenta cierta toxicidad a nivel experimental. Más bien, deben considerarse como “pistas” que indican si la estructura química de las moléculas analizadas tiene el potencial de mostrar bioactividad, y que pueda convertirse en intermediarios sintéticos o candidatos a fármacos.

¹⁶⁷ GARLAND, Suzanne. M. Imiquimod. *Current opinion in infectious diseases*. **2003**, 16(2), p. 85-89.

7 CONCLUSIONES

- ✓ Se logró la síntesis eficiente de las nuevas *N*-(7-cloroquinolin-2-il)benzamidas sustituidas en la posición C-4 con etilendiamina, morfolina y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con un rendimiento global promedio entre 72-83 % a partir de la 4,7-dicloroquinolina, un producto comercial de fácil acceso.
- ✓ La metodología adaptada involucra la reactividad excepcional del *N*-óxido de la 4,7-dicloroquinolina que permite la funcionalización del enlace C2-H en el anillo quinolínic introduciendo la función amida.
- ✓ Todas las moléculas sintetizadas fueron plenamente identificadas y caracterizadas por técnicas espectroscópicas y espectrométricas, a excepción de la molécula **100** que sólo tiene su espectro de masas. Además, se cuenta con una cantidad representativa de estos compuestos para su posterior evaluación biológica.
- ✓ Según la predicción de las propiedades biológicas mediante simulaciones *in silico*, todas las moléculas preparadas exhiben parámetros adecuados de potenciales agentes farmacológicos, donde la inclusión del fragmento benzamida en C-2 aumenta la selectividad hacía los ligandos GPCR y KI; destacándose la *N*-(4-((2-aminoetil)amino)-7-cloroquinolin-2-il)benzamida **100** que presentó la mayor actividad inhibitoria contra las quinasas de acuerdo con plataforma *Molinspiration* siendo potencialmente útil en el tratamiento de enfermedades como el cáncer.
- ✓ Los compuestos obtenidos no son solo moléculas potencialmente bioactivas, sino que pueden ser usadas como precursores interesantes en la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos.

BIBLIOGRAFIA

ABOELNAGA, Asmaa and EL-SAYED, Taghreed. Click synthesis of new 7-chloroquinoline derivatives by using ultrasound irradiation and evaluation of their biological activity. *Green Chemistry Letters and Reviews*. **2018**, *11*, p. 254-263.

ABRAMOVITCH, Rudolph. and SHINKAI, Ichiro. Aromatic substitution via new rearrangements of heteroaromatic N-oxides. *Accounts of Chemical Research*. **1976**, *9*, p. 192-200.

ABRAMOVITCH, Rudolph; ROGERS, Robin and SINGER, George. Direct acylation of quinoline, isoquinoline, benzimidazole, pyridazine, and pyrimidine 1-oxides. Novel 1,5-sigmatropic shift. *The Journal of Organic Chemistry*. **1975**, *40*, p. 41–47.

ANDERSAG, Hans; BREITNER, Stefan and JUNG, Heinrich. Verfahren zur Darstellung von in 4-Stellung basisch substituierte Aminogruppen enthaltenden Chinolinverbindungen. IG Farbenindustrie AG. DE683692C. Deutschland, patente de investigación. 11, noviembre, **1939**., p.683.

ANTINARELLI, Luciana, *et al.* 4-aminoquinoline derivatives as potential antileishmanial agents. *Chemical Biology & Drug Design*. **2015**, *86*, p. 704-714.

BAGRYANSKAYA, Elena and MARQUE, Sylvain. Scavenging of Organic C-Centered Radicals by Nitroxides. *Chemical Reviews*., **2014**, *114*, p. 5019–5020.

BURGESS, Steven, *et al.* Synthesis, structure–activity relationship, and mode-of-action studies of antimalarial reversed chloroquine compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2010**, *53*, p. 6477-6489.

BÜTTELMANN, Bernd, *et al.* 4-(3, 4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-pyridines and 4-(3, 4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinolines as potent NR1/2B subtype selective NMDA receptor antagonists. *Bioorganic and medicinal chemistry letters*. **2003**, *13*(10), p. 1759-1762.

CARRIÓN, Ramiro. Aminación de heterociclos nitrogenados asistida por microondas. *REDUCA*. **2014**, *5*, p.1-4.

CHAGAS, Caroline Manto; MOSS, Sara and ALISARAIE, Laleh. Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *International journal of pharmaceutics*. **2018**, 549(1-2), p. 133-135.

CHAN, Margaret. World malaria report 2015. Suiza, World Health Organization, **2015**, p. 2-4.

CHAU, Anthony and KALSOTRA, Auinash. Developmental insights into the pathology of and therapeutic strategies for DM1: back to the basics. *Developmental Dynamics*. **2015**, 244, p. 377-390.

CHÁVEZ-JACOBO, Victor, *et al.* Resistencia bacteriana a quinolonas: determinantes codificados en plásmidos. *Revista de Educación Bioquímica*. **2017**, 34(1), p. 4-9.

CHEN, Huei-Sheng and LIPTON, Stuart. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. *Journal of Neurochemistry*. **2006**, 97(6), p.1611–1615.

CHEN, Xinghua, *et al.* TsOH·H₂O-mediated N-amidation of quinoline N-oxides: facile and regioselective synthesis of N-(quinolin-2-yl) amides. *Organic and Biomolecular Chemistry*. **2018**, 16, p. 6202-6205.

CHEN, Yao, *et al.* Identification of 4-aminoquinoline core for the design of new cholinesterase inhibitors. *PeerJ*. **2016**, 4, p. 4-11.

CINELLI, Maris, *et al.* Phenyl Ether- and Aniline-Containing 2-Aminoquinolines as Potent and Selective Inhibitors of Neuronal Nitric Oxide Synthase. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2015**, 58, p. 8694–8699.

CINELLI, Maris, *et al.* Simplified 2-Aminoquinoline-Based Scaffold for Potent and Selective Neuronal Nitric Oxide Synthase Inhibition. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2014**, 57, p.1513–1516.

COLLADO, Daniel. Bisciclos condensados de compuestos heterociclos aromáticos de seis eslabones. En: Química de Heterociclos [PDF] Málaga, España. Universidad de Málaga, **2014**. p.2-5. Disponible en: https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/7487/Tema_6.Quinolina_e_isoquinolina.pdf?sequence=1 [Consultado el 30 junio del 2020].

COUTURIER, Michel and LE, Tung. Safe and Practical Large-Scale Synthesis of 2-Aminoquinoline-6-Carboxylic Acid Benzyl Ester. *Organic Process Research and Development*. **2006**, 10, p. 534–538.

COUTURIER, Michel, *et al.* Mild and Direct Conversion of Quinoline N-Oxides to 2-Amidoquinolines with Primary Amides. *Organic Letters*. **2006**, 8(9), p.1929–1932.

DE SOUZA, Marcos, *et al.* Synthesis and in vitro antitubercular activity of a series of quinoline derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2009**, 17, p. 1474-1480.

DHIMAN, Ankit, *et al.* Rhodium-Catalyzed Selective C–H Bond Functionalization of Quinolines. *Asian Journal of Organic Chemistry*. **2020**, 9(10), p. 1502-1503.

DONNA, Young. FDA targets unapproved drugs, *American Journal of Health-System Pharmacy*. **2007**, 64, p. 347–348

DORHEIM, Marie Annete, *et al.* Nitric oxide synthase activity is elevated in brain microvessels in Alzheimer's disease. *Biochemical Biophysical Research Communications*. **1994**, 205, p. 659–665.

EL GUESMI, Nizar; BERIONNI, Guillaume and ASGHAR, Basim. Electronic and solvent effects on kinetics of SNAr substitution reactions of substituted anilines with 2,6-bis(trifluoromethanesulfonyl)-4-nitroanisole in MeOH–Me₂SO₄ mixtures of varying composition: one reaction with two mechanistic pathways. *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly*. **2013**, 144, p.1537–1541.

ELINOS-BÁEZ, Carmen Martha; MALDONADO, Vilma y ZAJGLA-MELÉNDEZ, Jorge. Caspasas: moléculas inductoras de apoptosis. *Gaceta Médica de México*. **2003**, 139(5), p. 493-499.

ERTL, Peter; ROHDE, Bernhard and SELZER, Paul. Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment-based contributions and its application to the prediction of drug transport properties. *Journal of medicinal chemistry*. **2000**, 43(20), p. 3714-3717.

FONG, Kim and WRIGHT, David. Hemozoin and antimalarial drug discovery. *Future medicinal chemistry*. **2013**, 5(12), p.1437-1441.

GARCIA BUSTOS, Maria, *et al.* Miltefosina versus antimonio de meglumina en el tratamiento de la leishmaniasis mucosa. *MEDICINA*. **2014**, p. 371-377.

GARLAND, Suzanne. M. Imiquimod. *Current opinion in infectious diseases*. **2003**, 16(2), p. 85-89.

GIMÉNEZ MARTÍN, C; ZAFRA GÓMEZ, F and ARAGÓN RUEDA, C. Fisiopatología de los transportadores de glutamato y de glicina: nuevas dianas terapéuticas. *Revista de Neurología*. **2018**, 67(12), p. 491-504.

GOVINDARAJAN, Rangaswamy. Irinotecan and thalidomide in metastatic colorectal cancer. *Oncology-Williston Park*. Huntington. **2000**, 14, p. 29-32.

GROSS, Stefan, *et al.* Targeting cancer with kinase inhibitors. *The Journal of clinical investigation*. **2015**, 125(5), p. 1780–1783.

HU, Yuan-Qiang, *et al.* Quinoline hybrids and their antiplasmodial and antimalarial activities. *European journal of medicinal chemistry*. **2017**, 139, p. 22-47.

IBEZIM, Emmanuel, *et al.* QSAR on aryl-piperazine derivatives with activity on malaria. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. **2012**, 110(1), p. 81–88.

INSUASTY, Daniel, *et al.* Antimicrobial Activity of Quinoline-Based Hydroxyimidazolium Hybrids. *Antibiotics*. **2019**, 8, p. 2-3.

IWAI, Tomohiro and SAWAMURA, Masaya. Transition-Metal-Catalyzed Site-Selective C–H Functionalization of Quinolines beyond C2 Selectivity. *ACS Catalysis*. **2015**, 5, p. 5031–5040.

JACKSON, Sharon, *et al.* Design, synthesis and characterization of a novel class of coumarin-based inhibitors of inducible nitric oxide synthase. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2005**, 13(8), p. 2723-2725.

JONES, Gurnos., and BATY, David. Quinoline N-Oxides. En: *Chemistry of Heterocyclic Compounds Quinolines Part II*, [PDF]. *John Wiley and Sons*, **1982**, p. 379-382

JOULE, John and MILLS, Keith. *Heterocyclic Chemistry*. 5th ed. Chichester: *Wiley.*, **2010**, p.153-156.

KATRITZKY, Alan, *et al.* Handbook Of Heterocyclic Chemistry. 3st ed. Pergamon: Elsevier, **1985**, p.145-147.

KISELYOV, Alexander and STREKOWSKI, Lucjan. Carboxamidation of Pyridines by the System of Elemental Fluorine-Carbonitrile-Water: A Useful Alternative to the Chichibabin Amination. *Synthetic Communications*. **1994**, 24, p. 2387-2392.

KISELYOV, Alexander. A novel three-component reaction of Nfluoropyridinium salts: a facile approach to imidazo[1,2-a]pyridines. *Tetrahedron Letters*. **2005**, 46, p. 4487–4490.

KLEIN, David. Organic Chemistry. 3rd ed. New York: Wiley, **2017**, p.829-832.

KÓRÓDI, Ferenc. A simple new synthetic method for the preparation of 2-aminoquinolines. *Synthetic Communications*. **1991**, 21, p. 1841-1846.

KOUZNETSOV, Vladimir and TORRES, Diego. Antimaláricos: construcción de híbridos moleculares de la cloroquina. *Universitas Scientiarum*. **2008**, 13(3), p. 306-310.

KOUZNETSOV, Vladimir, *et al.* The direct C-H alkenylation of quinoline N-oxides as a suitable strategy for the synthesis of promising antiparasitic drugs. *New Journal of Chemistry*. **2020**, 44, p.13-17.

KUMAR, Himank, *et al.* Antihypertensive activity of a quinoline appended chalcone derivative and its site specific binding interaction with a relevant target carrier protein. *RSC Advances*. **2015**, 5, p. 2-3.

KUMAR, Rakesh, *et al.* Catalyst and solvent-free alkylation of quinoline N-oxides with olefins: A direct access to quinoline-substituted α -hydroxy carboxylic derivatives. *Organic and Biomolecular Chemistry*. **2016**, 14, p. 2613–2617.

KUMAR, Sure.; BAWA, Sandhya and GUPTA, Himanshu. Biological activities of quinoline derivatives. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. **2009**, 9(14), p. 1648-1650.

LARIONOV, Oleg. Heterocyclic N-oxides., San Antonio, USA, Springer., **2017**., p.1-3.

LEE, Sang-Jin, *et al.* Synthesis of diethyl pyridin-2-ylphosphonates and quinolin-2-ylphosphonates by deoxygenative phosphorylation of the corresponding N-oxides. *Bulletin of the Korean Chemical Society*. **2014**, 35(7), p. 2155-2158.

LEYVA, Socorro and LEYVA, Elisa. Fluoroquinolonas. Mecanismos de acción y resistencia, estructura, síntesis y reacciones fisicoquímicas importantes para propiedades medicinales. *Boletín de la Sociedad Química de México*. **2008**, 2(1), p. 1-5.

LI, Fei and TSIEN, Joe. Memory and the NMDA receptors. *The New England journal of medicine*. **2009**, 361(3), p. 302-304.

LI, Gang; JIA, Chunqi and SUN, Kai. Copper-Catalyzed Intermolecular Dehydrogenative Amidation/Amination of Quinoline N-Oxides with Lactams/Cyclamines. *Organic Letters*. **2013**, 15, p. 5198–5201.

LIPINSKI, Christopher, *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*. **1997**, 23(1-3), p. 4-10.

LÓPEZ-MEYER, M; NESSLER, C and MCKNIGHT, T. Sites of Accumulation of the Antitumor Alkaloid Camptothecin in *Camptotheca acuminata*. *Planta Médica*. **1994**, 60, p. 558–560.

LOSKA, Rafal. Recent Advances in Cycloaddition Reactions of Heterocyclic N-Oxides. En: Larionov O. Heterocyclic N-Oxides. Topics in Heterocyclic Chemistry, San Antonio, USA. Springer, **2017**, p. 85-90.

MANDEWALE, M. C, *et al.* A review on quinoline hydrazone derivatives as a new class of potent antitubercular and anticancer agents. *Beni-Suef University journal of basic and applied sciences*. **2017**, 6(4), p. 354-358.

MANLEY, Peter and BILODEAU, Mark. A mild method for the formation and in situ reaction of imidoyl chlorides: Conversion of pyridine-1-oxides to 2-aminopyridine amides. *Organic letters*. **2002**, 4(18), p. 3127-3129.

MANOHAR, Shashi, *et al.* Synthesis and bioevaluation of novel 4-aminoquinoline-tetrazole derivatives as potent antimalarial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2013**, 66, p. 69-81.

MANOHAR, Sunny, *et al.* Anticancer activity of 4-aminoquinoline-triazine based molecular hybrids. *RSC Advances*. **2014**, 4, p. 7062-7067.

MANOHAR, Sunny, *et al.* Novel 4-aminoquinoline-pyrimidine based hybrids with improved in vitro and in vivo antimalarial activity. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. **2012**, 3, p. 555-559.

MANSBACH, Rafael, *et al.* Snails in silico: A review of computational studies on the conopeptides. **2019**, *Marine drugs*. 17(3), 145. p. 1-2.

MARDUEÑO, Salinas, *et al.* Química Orgánica. Introducción a La Química Heterocíclica. 2 ed. Ciudad de México. Universidad Autónoma de Nayarit. **2013**. p.136-144.

MARELLA, Akranth, *et al.* Quinoline: a versatile heterocyclic, *Saudi Pharmaceutical Journal*. **2013**, 21, p.1-2.

MATSUMOTO, Jun, *et al.* Synthesis of 1H-pyrrolo[3,2-h]quinoline-8-amine derivatives that target CTG trinucleotide repeats. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2016**, 26, p. 3761-3764.

MEDLEY, Jonathan and MOVASSAGHI, Mohammad. Direct dehydrative N-pyridinylation of amides. *The Journal of Organic Chemistry*. **2009**, 74, p.1341-1344.

MELATO, Sergio, *et al.* Novel 4-Aminoquinolines through Microwave-Assisted SNAr Reactions: A Practical Route to Antimalarial Agents. *European Journal of Organic Chemistry*. **2007**, 36, p. 6118-6123.

MELÉNDEZ-GÓMEZ, Carlos Mario and KOUZNETSOV, Vladimir. Alcaloides quinolínicos: importancia biológica y esfuerzos sintéticos. *Universitas Scientiarum*. **2005**, 10, p. 5-18.

MESA, Ana; BLAIR, Silvia and PELÁEZ, Carlos. Inhibición de la formación de β -hematina de especies colombianas de Piper spp. y Calophyllum spp. como potenciales agentes antimaláricos. *Revista de Biología Tropical*, **2018**. 66(4), p. 1412-1420.

MFUH, Adelphe and LARIONOV, Oleg. Heterocyclic N-oxides-an emerging class of therapeutic agents. *Current medicinal chemistry*. **2015**, 22(24), p. 2819-2821.

Molinspiration Cheminformatics. Molinspiration [Sitio web]. Eslovaquia. Nova Ulica. Consultado el 15 de enero del 2021. Disponible en: <https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>

Molinspiration Cheminformatics. Molinspiration, drug-likeness and bioactivity score [Sitio web]. Eslovaquia. Nova Ulica. Consultado el 15 de enero del 2021. Disponible en: <https://www.molinspiration.com/docu/miscreen/druglikeness.html>

MOLYNEAUX, Carrie-Anne, *et al.* Arylpiperazines displaying preferential potency against chloroquine-resistant strains of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Biochemical Pharmacology*. **2005**, 71(1-2), p. 61–68.

MONTALBETTI, Christian and FALQUE, Virginie. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron*. **2005**, 61(46), p. 10828-10830.

MOTIWALA, Hashim; KUMAR, Raj and CHAKRABORTI, Asit. Microwave-accelerated solvent-and catalyst-free synthesis of 4-aminoaryl/alkyl-7-chloroquinolines and 2-aminoaryl/alkylbenzothiazoles. *Australian Journal of Chemistry*. **2007**, 60, p. 369-374.

MUKHERJEE, Soumita and PAL, Manojit. Quinolines: a new hope against inflammation. *Drug Discovery Today*. **2013**, 18, p. 389-398.

MUÑOZ-TORRERO, D and CAMPS, P. Dimeric and hybrid anti-Alzheimer drug candidates. *Current Medical Chemistry*. **2006**, 13, p. 399-402.

MURAT, Pierre, *et al.* Light-mediated in cell downregulation of G-quadruplex-containing genes using a photo-caged ligand. *Chemical Communications*. **2013**, 49, p. 8453-8455.

MUSIOL, Robert, *et al.* Quinoline-based antifungals. *Current Medicinal Chemistry*. **2010**, 17, p. 1960-1973.

OCHIAI, Elji. Recent japanese work on the chemistry of pyridine 1-oxide and related compounds. *The Journal of Organic Chemistry*. **1953**, 18(5), p. 534-535,548.

OCHOA-HERNÁNDEZ, Alejandra Benice, *et al.* La vía de señalización Wnt-B-catenina y su relación con cáncer. *Cirugía y Cirujanos*. **2012**, 80(4), p. 389-396.

Organic Chemistry Portal. OSIRIS Property Explorer [Sitio web]. Suiza. Reto Müller. Consultado el 15 de enero del 2021. Disponible en: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>

PALJETAK, Hana, *et al.* Macrolide hybrid compounds: drug discovery opportunities in anti-infective and anti-inflammatory area. *Current topics in medicinal chemistry*. **2017**, 17(8), p. 919-930.

PANCHAUD, Philippe, *et al.* Discovery and optimization of isoquinoline ethyl ureas as antibacterial agents. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2017**, 60, p. 3755-3760.

PARIS, Caroline, *et al.* Miltefosine induces apoptosis-like death in *Leishmania donovani* promastigotes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **2004**, 48(3), p. 852-859.

PATEL, Jankibel; PATEL, Anuj and CHIKHALIA, Kishor. Design and synthesis of some novel 7-substituted thiosemicarbazinyl-quinolines via Ullmann coupling reaction and examination of their antimicrobial activities. *Research on Chemical Intermediates*. **2018**, 44(2), p. 813-820.

PAULO, Alexandra; GOMES, Elsa and HOUGHTON, Peter. New alkaloids from *Cryptolepis sanguinolenta*. *Journal of Natural Products*. **1995**, 58, p. 1485-1491.

PINHEIRO, Luis, *et al.* The development of novel compounds against malaria: quinolines, triazolpyridines, pyrazolopyridines and pyrazolopyrimidines. *Molecules*. **2019**, 24, p. 1-3.

PINHEIRO, Luiz, *et al.* The development of novel compounds against malaria: quinolines, triazolpyridines, pyrazolopyridines and pyrazolopyrimidines. *Molecules*. **2019**, 24, p. 4095.

RAM, Vishnu, *et al.* Six-Membered Heterocycles. En: *The Chemistry of Heterocycles*. 1st ed. Kidlington. Elsevier, **2019**, p. 32-33.

RAMANN, Ginelle and COWEN, Bryan. Recent advances in metal-free quinoline synthesis. *Molecules*. **2016**, 21(8), p. 986.

RANDALL-WHITIS, Leslie and MONK, Bradley. Topotecan in the management of cervical cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. **2007**, 8, p. 227-236.

RASSADIN, Valentin, *et al.* Solvent and halide-free synthesis of pyridine-2-yl substituted ureas through facile C–H functionalization of pyridine N-oxides. *Green Chemistry*. **2016**, 18, p. 6630–6636.

RODRIGUEZ ENCISO, Duvan Andres. Síntesis De 7-Cloro-4-Fenoxiquinolinas Sustituidas Vía Reacción De Sustitución Nucleofílica Aromática y Su Transformación En Derivados De

Mayor Complejidad Estructural Bajo Conceptos De Química Verde [PDF]. Trabajo de grado (Químico). Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. **2018**, [Consultado el 20 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://tangara.uis.edu.co/biblioweb/tesis/2018/172705.pdf>

RUDRAPAL, Mithun; CHETIA, Dipak and PRAKASH, Anil. Synthesis, antimalarial-, and antibacterial activity evaluation of some new 4-aminoquinoline derivatives. *Medicinal Chemistry Research*. **2013**, 22, p. 3703–3711.

SDBS. SDBS-¹H NMR 4,7-dichloroquinoline [Sitio web]. Tokyo, Japan. [Consultado el 12 de octubre de 2021]. Disponible en: https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi

SHALINI, *et al.* Alkylated/aminated nitroimidazoles and nitroimidazole-7-chloroquinoline conjugates: Synthesis and anti-mycobacterial evaluation. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2018**, 28, p. 1309-1312.

SHANG, Xiao-Fei, *et al.* Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part I. *Medicinal Research Reviews*. **2018**, 38, p. 775-776; 787-790.

SHOEMAKER, Roberth. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nature Reviews Cancer*. **2006**, 6, p. 813-823.

SINGH, Radhey, *et al.* An alternative synthesis of pyrimido [4, 5-b] quinoline-4-ones via metal-free amination in water and Vilsmeier–Haack cyclization. *Tetrahedron*. **2012**, 68, p. 10318-10320.

SOLOMON, V and LEE, H. Quinoline as a Privileged Scaffold in Cancer Drug Discovery. *Current Medicinal Chemistry*. **2011**, 18, p.1488-1491.

STEPHENS, David. *et al.* Synthetic and mechanistic aspects of the regioselective base-mediated reaction of perfluoroalkyl- and perfluoroarylsilanes with heterocyclic N-oxides. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12(32), p. 6190–6199.

STYKA, Anne and SAVITZ, David. Chloroquine. En: Assessment of Long-Term Health Effects of Antimalarial Drugs When Used for Prophylaxis. Washington, DC. The National Academies Press (US). **2020**, p. 323-325.

SULLIVAN, David. Cinchona Alkaloids: Quinine and Quinidine. En: Staines H., Krishna S. Treatment and Prevention of Malaria. Milestones in Drug Therapy. Springer, Basel. **2011**, p. 45–49.

THORNE, Curtis, *et al.* Small-molecule inhibition of Wnt signaling through activation of casein kinase 1 α . *Nature Chemical Biology*. **2010**, 6, p. 829–836.

VALEUR, Eric and BRADLEY, Mark. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. *Chemical Society Reviews*. **2009**, 38(2), p. 606-631.

VANDEKERCKHOVE, Stéphanie and D'HOOGHE, Matthias. Quinoline-based antimalarial hybrid compounds. *Bioorganic and Medicinal chemistry*. **2015**, 23, p. 5102-5104.

VRIJDAG, Johannes, *et al.* Practical preparation of challenging amides from non-nucleophilic amines and esters under flow conditions. *Chemical Communications Journal*. **2014**, 50, p. 15094–15097.

WANG, Dong, *et al.* Recent Advances in the Synthesis of C2-Functionalized Pyridines and Quinolines Using N-Oxide Chemistry. *Advanced Synthesis and Catalysis*. **2020**, p.5-25.

WANG, Xiao-qin., *et al.* Microwave-Assisted Efficient Synthesis of 4-Substituted Amino-2-methylquinolines Catalyzed by p-Toluenesulfonic Acid. *HETEROCYCLES*. **2016**, 92, p. 1864-1873.

WANG, Youliang and ZHANG, Liming. Recent developments in the chemistry of heteroaromatic N-oxides. *Synthesis*. **2015**, 47, p. 289-305.

XIE, Long-Yong, *et al.* Brønsted acidic ionic Liquid-Promoted amidation of quinoline N-Oxides with nitriles. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*. **2018**, 6(6), p. 7989-7994.

XIE, Long-Yong, *et al.* Clean Preparation of Quinolin-2-yl Substituted Ureas in Water. *ACS Sustainable Chemistry Engineering*. **2019**, 7, p. 7193–7199.

XIE, Long-Yong, *et al.* Metal-free Deoxygenative 2-Amidation of Quinoline N-oxides with Nitriles via a Radical Activation Pathway. *Advanced Synthesis and Catalysis*. **2018**, 360, p. 4259-4264.

YANG, Zhong-Duo, *et al.* Skimmianine, a furoquinoline alkaloid from *Zanthoxylum nitidum* as a potential acetylcholinesterase inhibitor. *Medicinal Chemistry Research*. **2012**, 21, p. 722-725.

YOUSSIF, Shaker. Recent trends in the chemistry of pyridine N-oxides. *Arkivoc*, **2001**, 1, p. 243;242-268.

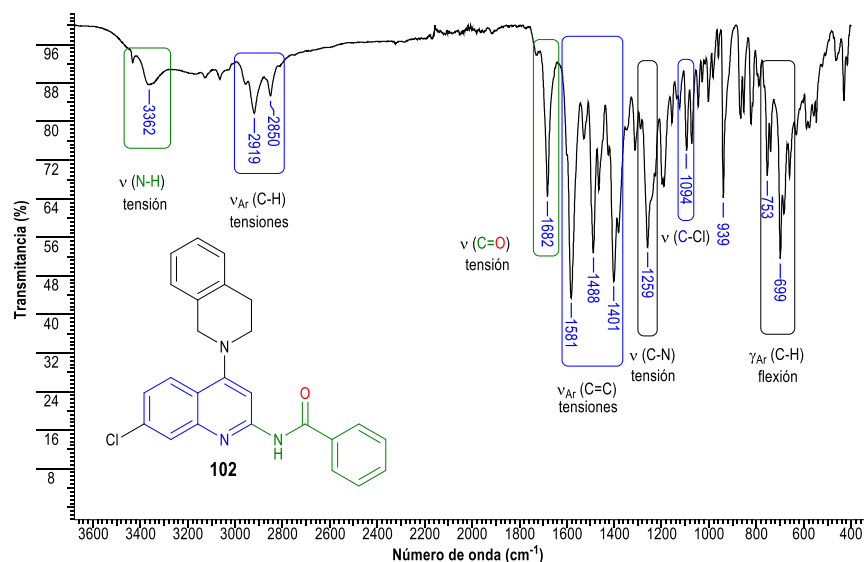
ZHANG, Jianming; YANG, Priscilla and GRAY, Nathanael. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nature Reviews Cancer*. **2009**, 9(1), p. 28-30.

ZHANG, Shuguang, *et al.* Synthesis of 2-aminoquinoline derivatives and antitumor drug VU-WS113. *Journal of Southeast University (Natural Science Edition)*. **2014**, 44(1), p.129-132.

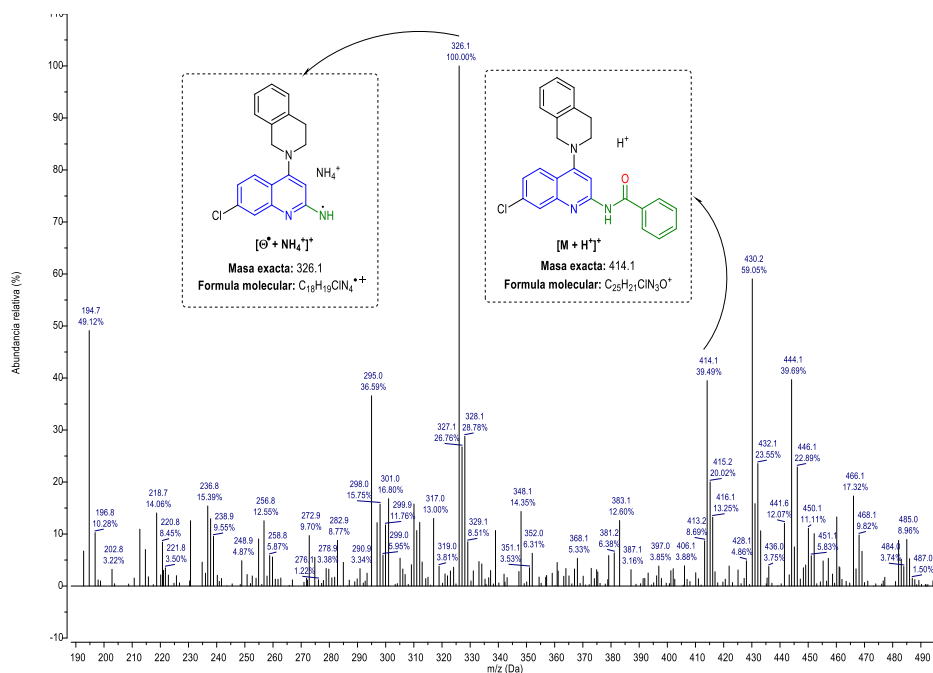
ZHOU, Li and ZHU, Dong-Ya. Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric Oxide*. **2009**, 20, p. 223-226.

ANEXOS

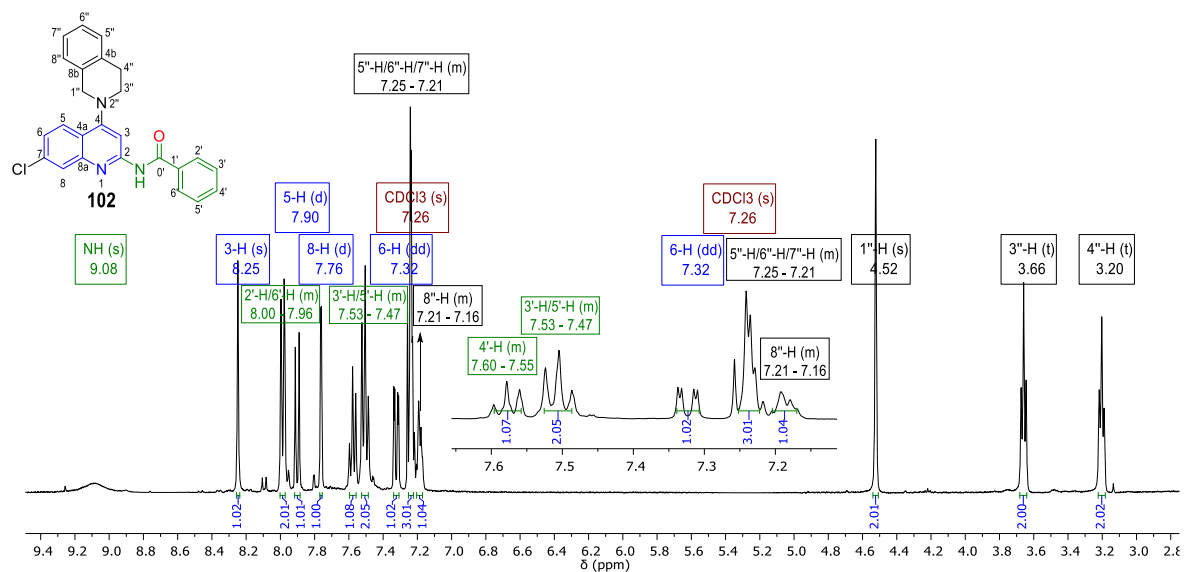
Anexo A. Espectro infrarrojo de la *N*-(7-cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)quinolin-2-il)benzamida **102**.



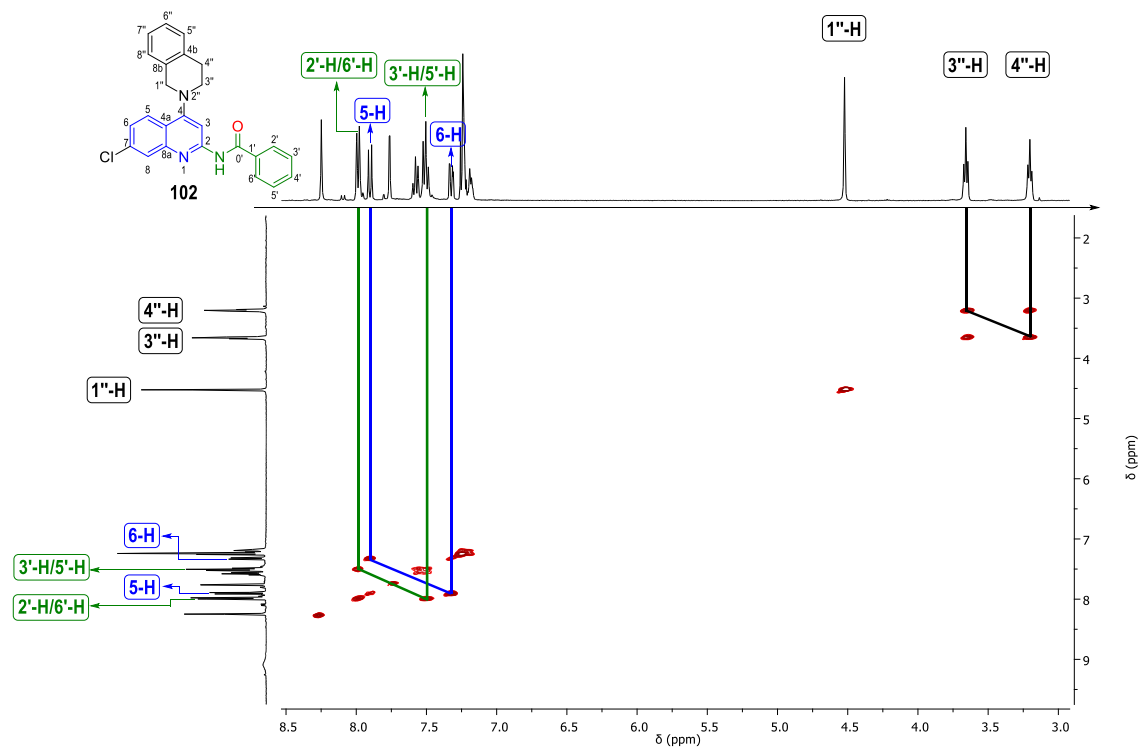
Anexo B. Espectro de masas de la *N*-(7-cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)quinolin-2-il)benzamida **102**.



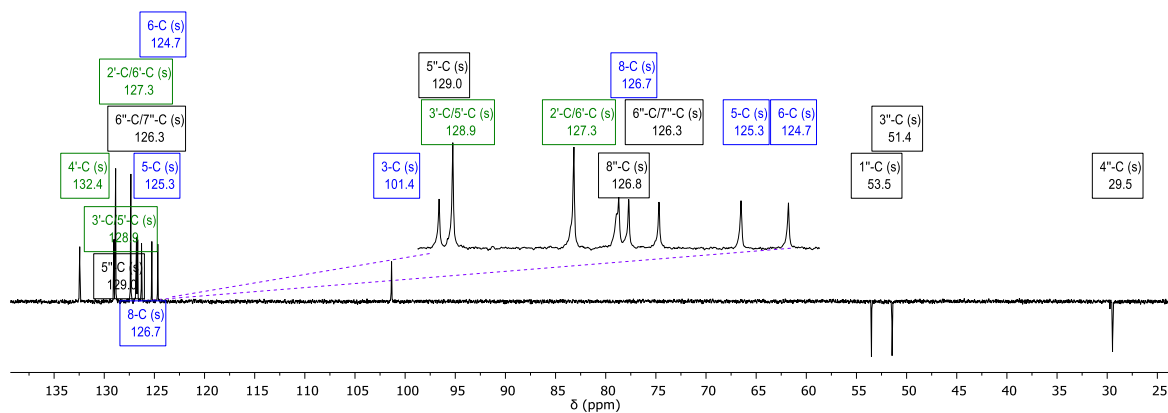
Anexo C. Espectro ^1H -RMN la *N*-(7-cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)quinolin-2-il)benzamida **102**.



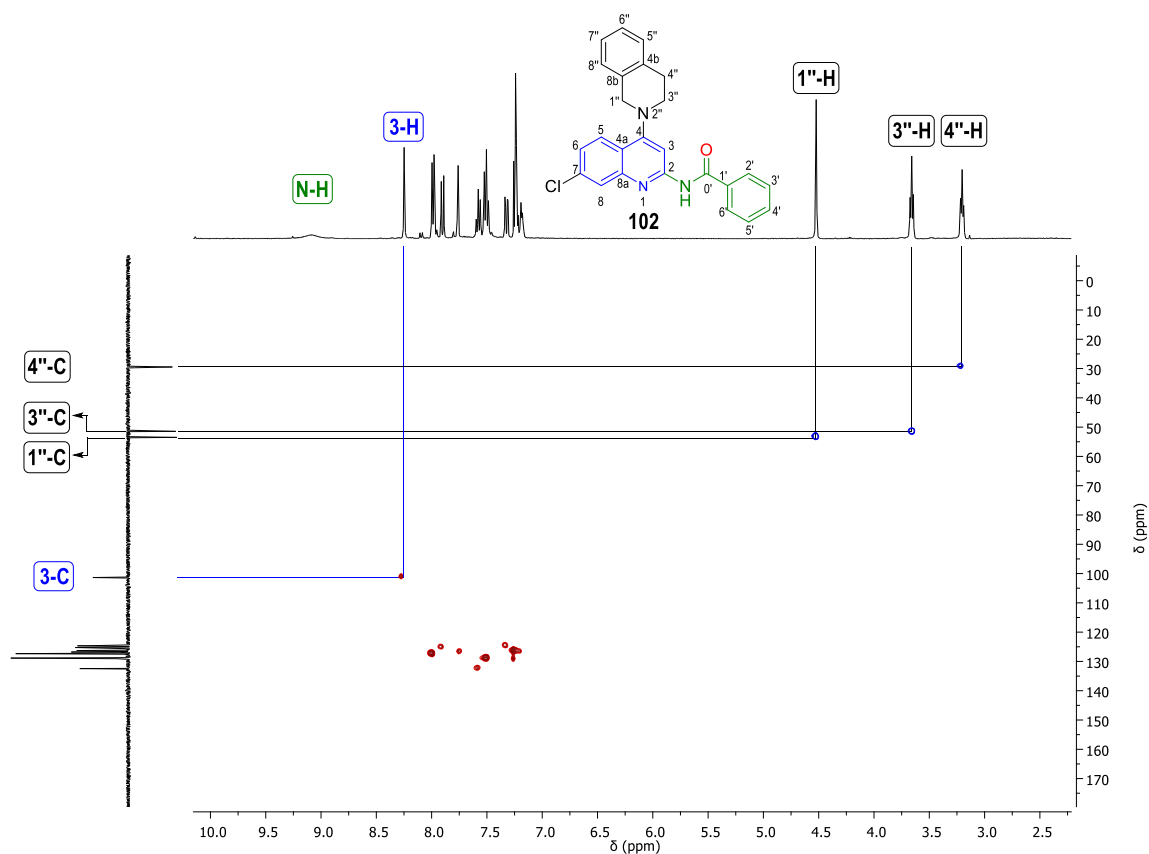
Anexo D. Espectro COSY de la *N*-(7-cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)quinolin-2-il)benzamida **102**.



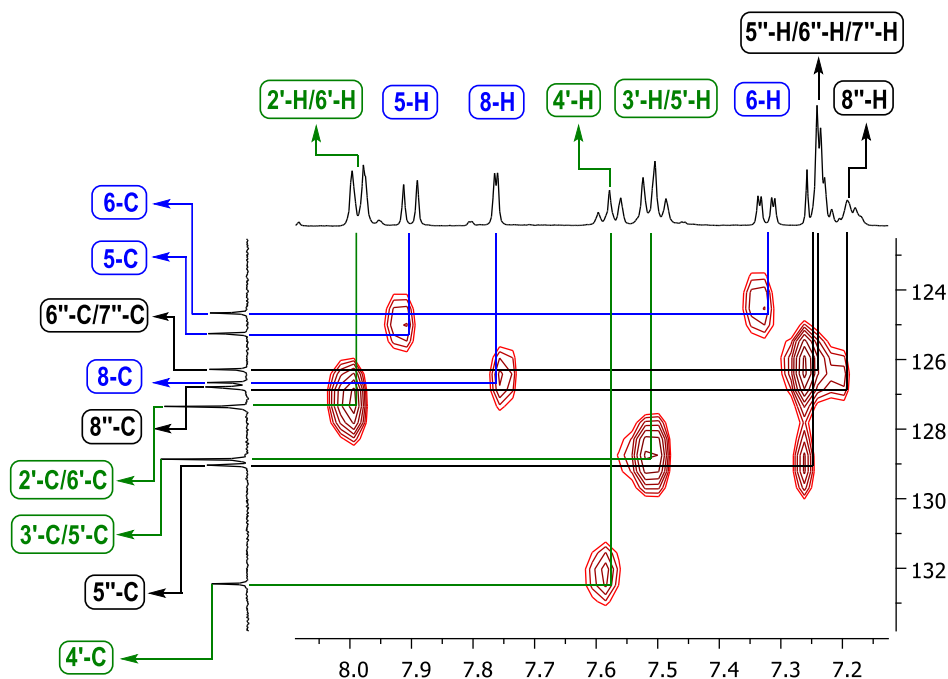
Anexo E. Espectro DEPT-135 de la *N*-(7-cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)quinolin-2-il)benzamida **102**.



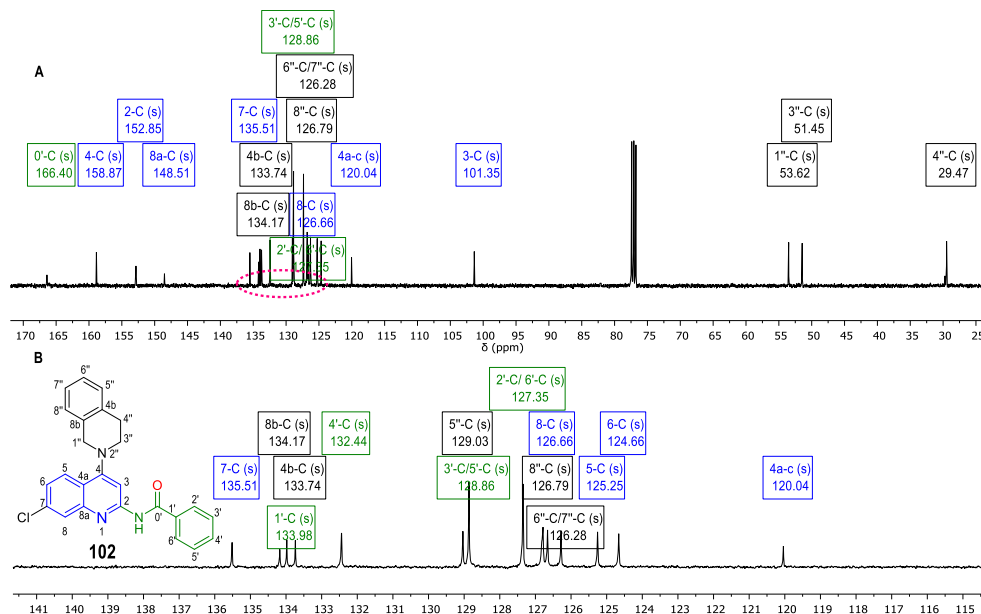
Anexo F. Espectro HSQC de la *N*-(7-cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)quinolin-2-il)benzamida **102**.



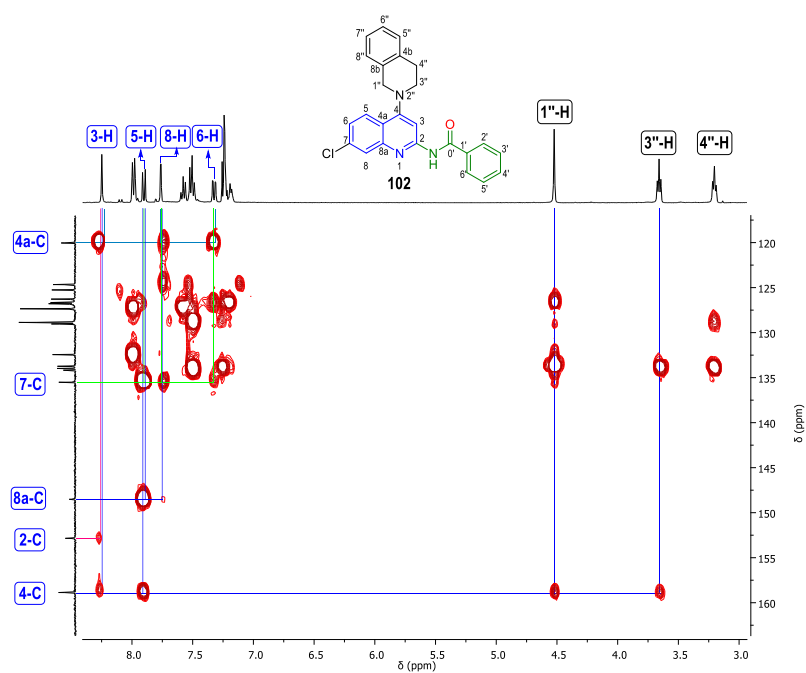
Anexo G. Acercamiento en la región aromática del espectro HSQC de la *N*-(7-cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)quinolin-2-il)benzamida **102**.



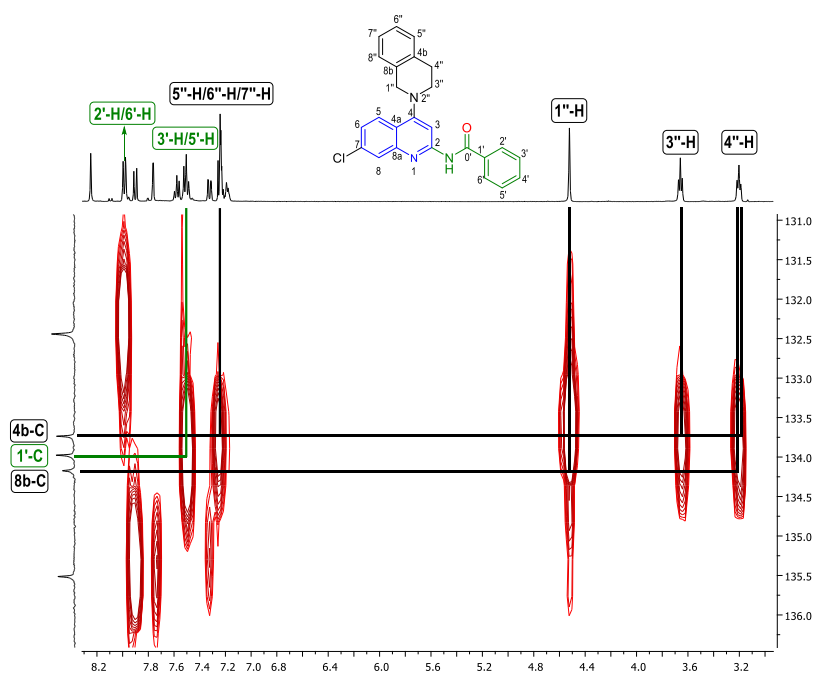
Anexo H. Espectro de carbono de la *N*-(7-cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)quinolin-2-il)benzamida **102**. En A) Espectro ^{13}C -RMN; en B) Acercamiento del espectro ^{13}C -RMN en la zona aromática.



Anexo I. Espectro HMBC de la *N*-(7-cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)quinolin-2-il)benzamida **102**.



Anexo J. Espectro HMBC de la *N*-(7-cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)quinolin-2-il)benzamida **102** ampliado.



Anexo K. Espectro de masas de la *N*-(4-((2-aminoetil)amino)-7-cloroquinolin-2-il)benzamida **100**.

