

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUIMICA



**CICLACIÓN DE ACRILATOS PROMOVIDA POR EL SISTEMA POCl_3/Δ COMO UNA
POSIBLE RUTA SINTÉTICA PARA LA OBTENCIÓN DE QUINOLINAS SUSTITUIDAS**

Trabajo Especial de Grado presentado
ante la Ilustre Universidad Central de
Venezuela, por la Br. Loretta Evelyn
Cartaya Hernández, para optar al título
de Licenciado en Química

Caracas, Mayo de 2011.

Los abajo firmantes designados por la Universidad Central de Venezuela, como integrantes del jurado examinador del Trabajo Especial de Grado titulado: "Ciclación de acrilatos promovida por el sistema POCl_3/Δ como una posible ruta sintética para la obtención de quinolinas sustituidas". Presentado por la Br. Loretta Evelyn Cartaya Hernández, certificamos que este trabajo cumple con los requisitos exigidos por nuestra Magna Casa de Estudios para optar por el título de Licenciado en Química.

Dr. Gustavo Cabrera

(Director)

Dra. Ivette Piña

(Jurado)

Dra. Beth Díaz

(Jurado)

Yo Profesor Gustavo Cabrera, Investigador del Laboratorio de Productos Naturales de la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela.

Certifico que, el presente Trabajo Especial de Grado, titulado:

**“CICLACIÓN DE ACRILATOS PROMOVIDA POR EL SISTEMA POCl_3/Δ COMO UNA
POSIBLE RUTA SINTÉTICA PARA LA OBTENCIÓN DE QUINOLINAS
SUSTITUIDAS”**

Que presenta la Br. Loretta Evelyn Cartaya Hernández, para aspirar al título de Licenciado en Química, ha sido realizado en el Laboratorio de Productos Naturales (317) de la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela, bajo mi dirección, durante los años 2010 y 2011, y con esta fecha autorizamos su presentación.

Caracas, Mayo de 2011.

Dr. Gustavo Cabrera

(Director)

“Soy de los que piensan que la Ciencia tiene una gran belleza. Un sabio en su laboratorio no es solamente un teórico. Es también un niño colocado ante los fenómenos naturales que le impresionan como un cuento de hadas”

Marie Curie

A mi madre y hermano por haberme dado siempre las herramientas necesarias para salir adelante, aun en las situaciones más difíciles. A mi padre que aunque ya no esté conmigo físicamente fue sencillamente el mejor.

En fin a las personas que más quiero.

Agradecimientos

Quisiera plasmar en estas líneas mi gratitud a algunas personas que de una u otra manera fueron piezas fundamentales en la culminación de esta etapa de mi carrera.

Agradezco a:

Dios, por siempre guiar mis pasos, darme salud y fortaleza en todas las etapas de mi vida.

Mi madre, en primer lugar por darme la vida, los principios y valores para ser quien soy, por incentivar me a no darme por vencida ante dificultades, por cuidar cada detalle y no escatimar esfuerzos a la hora de hacerme las cosas más fáciles y llevaderas. Por siempre tratar de dibujar una sonrisa en mi rostro en los peores momentos y por siempre ser mi mejor amiga.

Mi padre, que fue el modelo y pilar fundamental en mi formación como persona, por todos sus consejos, regaños y correcciones a veces necesarias para hacer las cosas de la mejor manera, por enseñarme la importancia de ser una persona honesta y profesional.

Mi hermano, por compartir conmigo casi todas las experiencias de mi vida, por estar siempre ahí en los buenos y en los malos momentos. Por protegerme y cuidarme siempre. Por ser mí ejemplo a seguir y ayudarme a levantar en cada tropiezo. Gracias a él estoy hoy aquí.

La Universidad Central de Venezuela y en particular a la Facultad de Ciencias por darme la oportunidad de obtener una excelente educación y formarme tanto personal

como profesionalmente, a todos los profesores que en este largo camino han compartido sus conocimientos conmigo.

Mi tutor, Prof. Gustavo Cabrera, por su excelente desempeño y dedicación, por su responsabilidad y paciencia, por todo el apoyo y las enseñanzas, le debo todo lo que aprendí en este tiempo. Muchísimas gracias por todo.

Mis jurados, Profa. Beth Díaz y Profa. Ivette Piña, por los aportes necesarios para mejorar mis conocimientos y llevar a cabo este trabajo exitosamente.

Las personas del laboratorio de PN, en especial a César por ser mi amigo y haber hecho de cada día una aventura. A Dani y a Paty por toda la ayuda prestada no sólo en esta última etapa sino también en el camino. Se les quiere un montón y todo lo mejor para ustedes, se merecen eso y más.

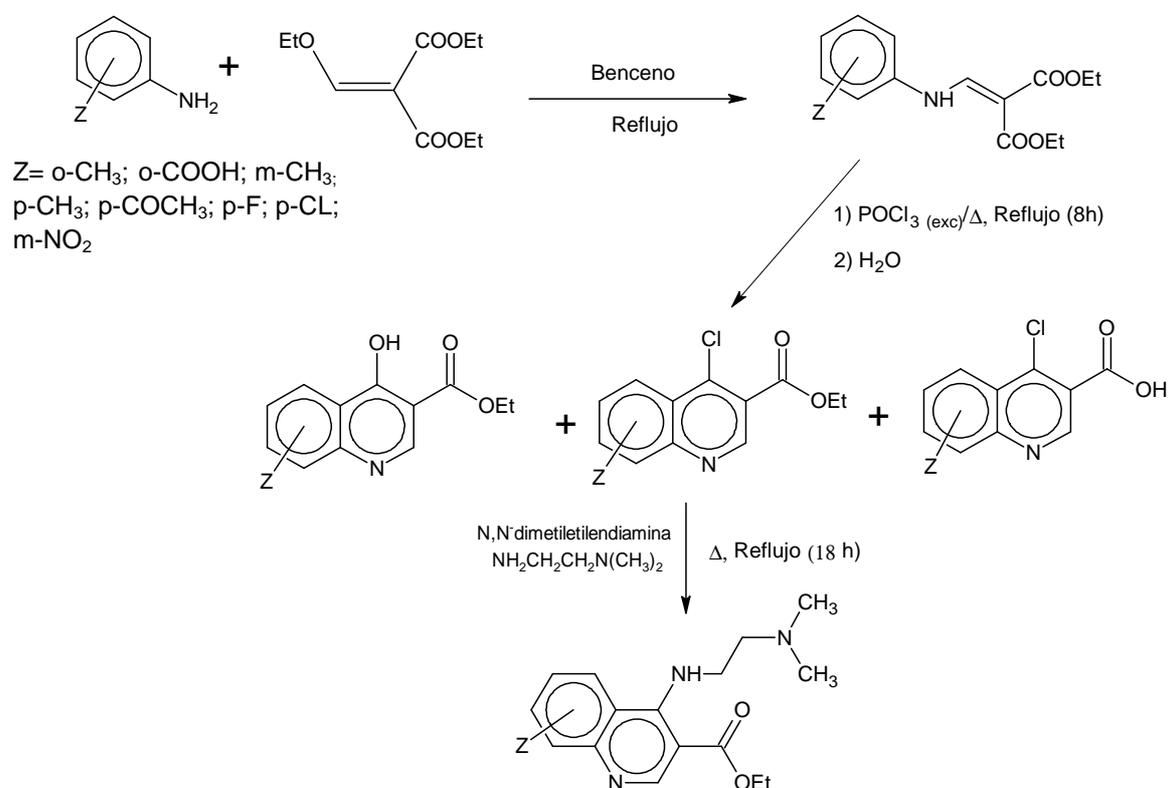
Mis amigos y compañeros de estudio: Tina, Maybe, Jeje, Dheivy, Max, Oz, Brian "Manito", Memi, Luz, Vicmary, Luis, Pedro, Arian, Matu, Monchito, Gaby, Ale, Chris, Vic, Dani y Alvaro, por los momentos gratos que pasamos y los que vendrán. Les deseo el mejor de los éxitos. Se les quiere y gracias por enseñarme a reír nuevamente.

Todas las personas que de una manera u otra contribuyeron a la culminación exitosa de mi carrera.

Gracias a todos.

Resumen

En este trabajo se presenta la síntesis de una serie de quinolinas sustituidas en las posiciones: 6, 7 y 8 con grupos dadores y atractores de electrones. La ruta sintética empleada se indica a continuación:



Esta ruta consistió en sintetizar primero los acrilatos correspondientes, haciendo reaccionar el etoximetilmalonato de dietilo y un grupo de anilinas sustituidas. Su posterior ciclación con el sistema POCl₃/Δ generó las 4-cloroquinolinas respectivas, intermediarios claves en la obtención de 4-aminoquinolinas. Se obtuvieron compuestos quinolínicos con los sustituyentes (Z): 8-CH₃; 8-COOH; 7-CH₃; 6-CH₃; 6-COCH₃; 6-F; 6-

Cl; los cuales se purificaron mediante cromatografía de columna y cuyas estructuras se verificaron por IR, RMN¹H y EM.

Los resultados obtenidos complementan un estudio más amplio donde se sintetizan quinolinas sustituidas en la posición 6, 7 y 8 con grupos dadores y atractores de electrones, para realizar pruebas de citotoxicidad y de actividad contra parásitos así como también cálculos de modelaje molecular.

Índice General

ÍNDICE DE FIGURAS	i
ÍNDICE DE TABLAS	ii
ÍNDICE DE ESPECTROS	iv
CAPITULO I	1
Introducción	2
Química de las Quinolinas	4
Métodos de síntesis: Derivados de Quinolinas	5
Síntesis de Combes	6
Síntesis de Conrad-Limpach-Knorr	6
Síntesis de Skraup	7
Síntesis de Gould-Jacobs.....	9
Síntesis de Friedländer.....	10
Importancia de la síntesis de Quinolinas	12
CAPITULO II	16
Antecedentes	17
Síntesis.....	17
Actividad Biológica	23
CAPITULO III	28
Objetivo general.....	29
Objetivos específicos	29

CAPITULO IV	30
Parte Experimental	31
Síntesis de acrilatos	35
Síntesis de POCl ₃	36
Ciclación de acrilatos y obtención de 4-cloroquinolinas	37
Síntesis de 4-aminoquinolinas	42
CAPITULO V	45
Resultados y Discusiones.....	46
Síntesis de acrilatos	46
Síntesis de POCl ₃	48
Ciclación de acrilatos y obtención de 4-cloroquinolinas	48
Síntesis de 4-aminoquinolinas	55
CAPITULO VI	58
Conclusiones	59
Recomendaciones	60
Referencias Bibliográficas.....	61
Espectros	66

Índice de Figuras

Figura 1. Reactividad de la quinolina e isoquinolina frente a sustituciones electrofílicas y nucleofílicas aromáticas	4
Figura 2. Rutas sintéticas generales para la obtención de derivados de quinolinas	5
Figura 3. Estructuras moleculares de (a) Grupo Heme; (b) Hematina y (c) β -Hematina.....	14
Figura 4. Modelo teórico de la intercalación de la cloroquinolina en el ADN	15
Figura 5. Modelo de la estructura del ADN (a) y conteniendo una molécula del fármaco por intercalación (b)	15
Figura 6. Patrón estructural o farmacóforo, planteado por Córdova y col. (2004)	20
Figura 7. Estructura general de las 3-carboetoxi-4-cloroquinolinas sustituidas obtenidas.....	38
Figura 8. Estructura general de las 3-carboxi-4-cloroquinolinas sustituidas obtenidas.....	40
Figura 9. Estructura general de las 3-carboetoxi-4-hidroxiquinolinas sustituidas obtenidas.....	41
Figura 10. Acoplamientos de los protones aromáticos para el compuesto 101	52
Figura 11. Rearreglo de McLafferty para el compuesto 101	53

Índice de Tablas

Tabla 1. Rendimientos y puntos de fusión (no corregidos) de los acrilatos sintetizados	35
Tabla 2. Espectros de IR para los acrilatos sintetizados (tomado en pastilla de KBr)	36
Tabla 3. Rendimientos y puntos de fusión (no corregidos) de las 3-carboetoxi-4-cloroquinolinas sustituidas sintetizadas	38
Tabla 4. Espectros de IR de las 3-carboetoxi-4-cloroquinolinas sustituidas sintetizadas (tomado en pastilla de KBr)	39
Tabla 5. Espectro de RMN-H ¹ para el compuesto 101	39
Tabla 6. Espectro de Masas (EM) para el compuesto 101	40
Tabla 7. Rendimientos y puntos de fusión (no corregidos) de las 3-carboxi-4-cloroquinolinas sustituidas sintetizadas	40
Tabla 8. Espectro de IR para el compuesto 109 (tomado en pastilla de KBr)	41
Tabla 9. Rendimientos y puntos de fusión (no corregidos) de las 3-carboetoxi-4-hidroxiquinolinas sustituidas sintetizadas.....	41
Tabla 10. Espectros de IR de las 3-carboetoxi-4-hidroxiquinolinas sustituidas sintetizadas (tomado en pastilla de KBr)	42
Tabla 11. Rendimientos y puntos de fusión (no corregidos) de las 3-carboetoxi-4-(N,N-dimetiletilendiamino) quinolinas sustituidas sintetizadas	43

Tabla 12. Espectros de IR de las 3-carboetoxi-4-(N,N-dimetiletilendiamino) quinolinas sustituidas sintetizadas	43
Tabla 13. Espectro de RMN-H ¹ para el compuesto <u>120</u>	44

Índice de Espectros

Espectro 1. IR de α – etoxicarbonil – β - (o-toluilanilino) - acrilato de dietilo (compuesto 93)	67
Espectro 2. IR de α – etoxicarbonil – β - (o-flúoranilino) - acrilato de dietilo (compuesto 99)	68
Espectro 3. IR de α – etoxicarbonil – β - (o-flúoranilino) - acrilato de dietilo (compuesto 99) [*]	69
Espectro 4. IR de 3-carboetoxi-4-cloro-8-metil quinolina (compuesto 101).....	70
Espectro 5. RMN-H ¹ de 3-carboetoxi-4-cloro-8-metil quinolina (compuesto 101)	71
Espectro 6. EM de 3-carboetoxi-4-cloro-8-metil quinolina (compuesto 101)	74
Espectro 7. IR de 3-carboetoxi-4-cloro-6-flúor quinolina (compuesto 107)	76
Espectro 8. IR de 3-carboetoxi-4-cloro-6-flúor quinolina (compuesto 107) [*]	77
Espectro 9. RMN-H ¹ de 3-carboetoxi-4-cloro-6-flúor quinolina (compuesto 107).....	78
Espectro 10. IR de 3-carboxi-4-cloro-8-metil quinolina (compuesto 109).....	81
Espectro 11. IR de 3-carboetoxi-4-hidroxi-7-metil quinolina (compuesto 117)	82
Espectro 12. IR de 3-carboetoxi-4-hidroxi-6-acetil quinolina (compuesto 118)	83
Espectro 13. IR de 3-carboetoxi-4-hidroxi-6-cloro quinolina (compuesto 119)	84
Espectro 14. IR de 3-carboetoxi-4-hidroxi-6-flúor quinolina (compuesto 123) [*]	85
Espectro 15. IR de 3-carboetoxi-4-hidroxi quinolina (compuesto 124) [*]	86

Espectro 16. IR de 3-carboetoxi-4-(N,N-dimetilaminoetilamino)-8-metil quinolina (compuesto 120)	87
Espectro 17. RMN-H ¹ de 3-carboetoxi-4-(N,N-dimetilaminoetilamino)-8-metil quinolina (compuesto 120)	88
Espectro 18. IR de 3-carboetoxi-4-(N,N-dimetilaminoetilamino)-6-flúor quinolina (compuesto 121)	91
Espectro 19. IR de 3-carboetoxi-4-(N,N-dimetilaminoetilamino)-6-flúor quinolina (compuesto 121)*	92
Espectro 20. RMN-H ¹ de 3-carboetoxi-4-(N, N-dimetilaminoetilamino)-6-flúor quinolina (compuesto 121)	93

CAPÍTULO I

Introducción

La quinolina es un compuesto heterocíclico de suma importancia debido a que la utilidad de sus derivados está bien establecida en las áreas de medicina, alimentación, catálisis, colorantes, materiales, refinerías y electrónica ^[1]. Como resultado de esto, la síntesis del núcleo quinolínico y sus derivados ha sido objeto de gran atención en la síntesis orgánica. Originando una constante búsqueda de rutas sintéticas más sencillas, prácticas y eficaces para la obtención de estos compuestos, bien sea por modificaciones de varias metodologías sintéticas ya establecidas o por una serie de estrategias innovadoras, lo que permitirá con el tiempo que la síntesis de los compuestos quinolínicos sea menos compleja.

Sin embargo, la literatura referida a la síntesis directa de 4-cloroquinolinas a partir de acrilatos es escasa y los rendimientos reportados son bajos ^[2]. Es por ello que se planteó la ciclación promovida por POCl_3/Δ como una posible ruta para la obtención de 4-cloroquinolinas sustituidas, las cuales además son intermediarios claves para la obtención de 4-aminoquinolinas.

Por otro lado, una de las principales aplicaciones del esqueleto quinolínico del tipo de compuestos sintetizados está en la medicina, ya que frecuentemente es usado para el diseño de muchos compuestos sintéticos que poseen diversas propiedades farmacológicas en el tratamiento de enfermedades parasitarias (como la malaria) y más recientemente para tratar tumores. Además de ello sus funciones anti-inflamatorias, antibacterianas e inmunomoduladoras han sido probadas ^[3].

En el caso de los compuestos aplicados en medicina surge una necesidad adicional debido a la proliferación de múltiples enfermedades, bien sea por la resistencia que han desarrollado los diferentes agentes que las causan o por la

aparición de nuevas patologías, haciendo que la síntesis de fármacos sea un área en constante innovación y crecimiento. En algunos casos, se realizan modificaciones estructurales de un compuesto conocido a fin de mejorar su actividad o disminuir su toxicidad. Mientras que en otros casos, se sintetizan compuestos análogos a los que poseen una actividad determinada.

Química de las Quinolinas

La quinolina fue aislada por primera vez del alquitrán en 1834. Poco tiempo después, se reconoció como producto de degradación pirolítica de la Cinchonamina, un alcaloide relacionado con la quinina del que se ha derivado el nombre de quinolina (Quina es la versión española del nombre sudamericano para la corteza de las especies Cinchona que contienen quinina) ^[4].

Las quinolinas son estructuras similares al naftaleno, estas contienen un anillo piridínico fusionado a un benceno y se comportan como la piridina en el anillo heterocíclico y como el benceno en el otro anillo, es decir, las sustituciones electrofílicas tendrán lugar en la porción bencénica y las nucleofílicas en la piridínica ^[5].

La sustitución electrofílica aromática (SEA) en las quinolinas tiene lugar solamente en las posiciones 5 y 8 ^[6]. Mientras en el caso de la sustitución nucleofílica aromática (SNAr) se da en la posición 2 y 4. Esta última reacción se lleva a cabo mucho más rápido en las quinolinas que en las piridinas, porque el anillo de benceno fusionado estabiliza los productos de adición por conjugación ^[7].

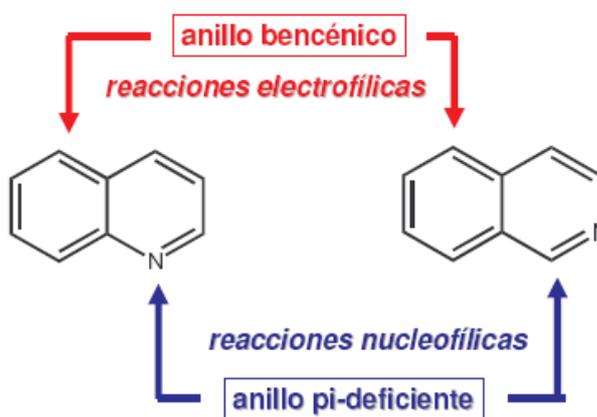
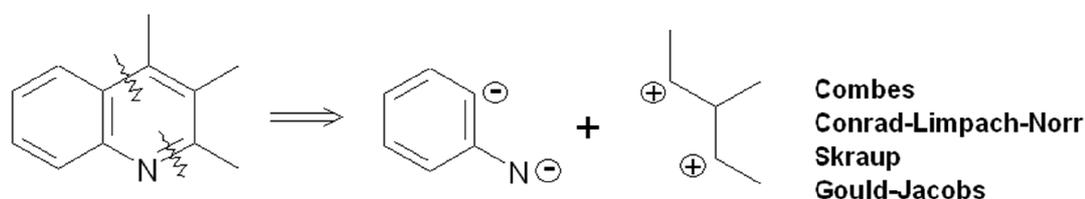


Figura 1. Reactividad de la quinolina e isoquinolina frente a sustituciones electrofílicas y nucleofílicas.

Métodos de síntesis: Derivados de Quinolinas

Las rutas sintéticas más importantes para la obtención de compuestos quinolínicos están basadas en el uso de precursores no heterocíclicos. En general, el análisis de la estructura del anillo quinolínico sugiere 2 rutas sintéticas generales ^[7, 8,9].

Ruta A:



Ruta B:

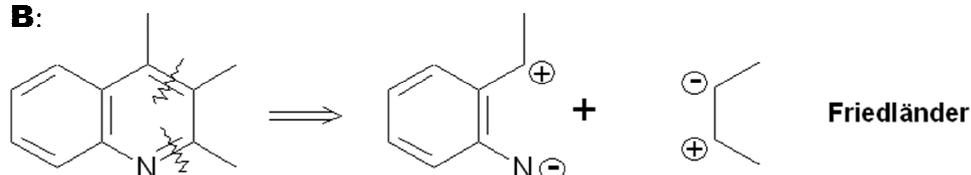
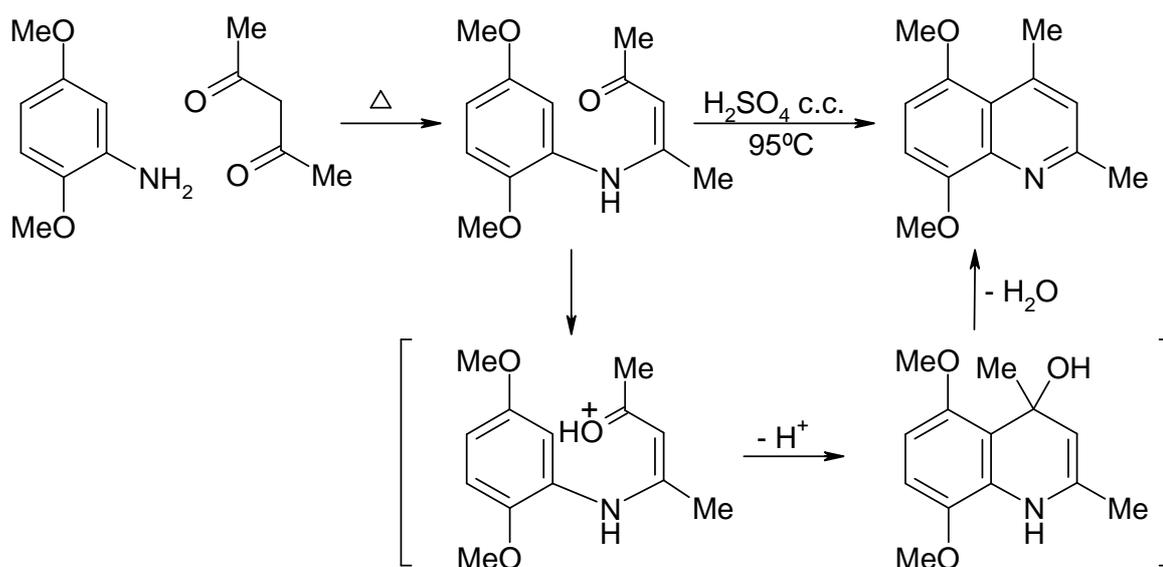


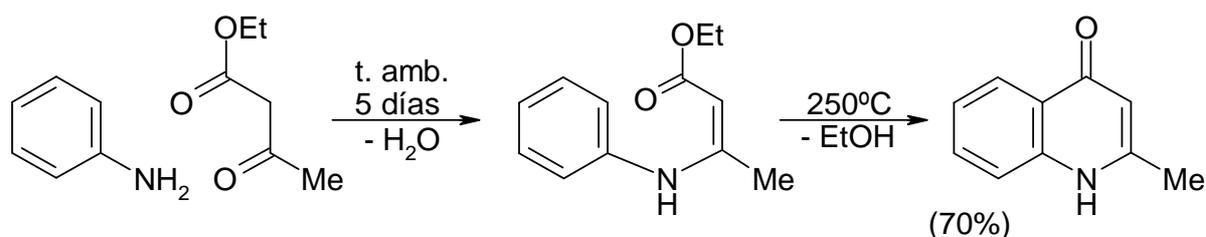
Figura 2. Rutas sintéticas generales para la obtención de derivados de quinolinas.

Particularmente interesante es la ruta donde se emplean aminas primarias aromáticas como nucleófilos que reaccionan con una unidad de tres carbonos electrofílicos, generalmente compuestos carbonílicos, refiriéndose a la síntesis de Skraup, Combes, Conrad-Limpach-Norr y Gould Jacobs (*Ruta A*). Otra manera de preparar derivados de quinolinas es utilizando anilinas orto-sustituidas y una unidad de dos carbonos, usualmente compuestos carbonílicos que contienen un grupo alfa metileno reactivo (*Ruta B*) ^[10].

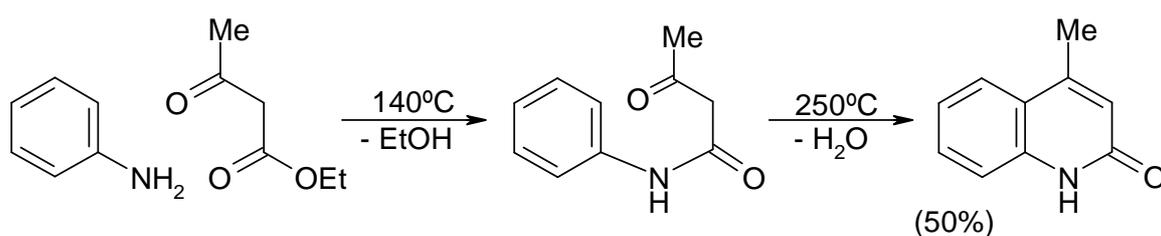
1.- Síntesis de Combes: la condensación de un 1,3-dicarbonilo con una arilamina conduce a una β -amino-enona que posteriormente cicla en medio ácido concentrado a la correspondiente quinolina. El paso de ciclación es una sustitución electrofílica aromática (SEA), seguida por la pérdida de agua:



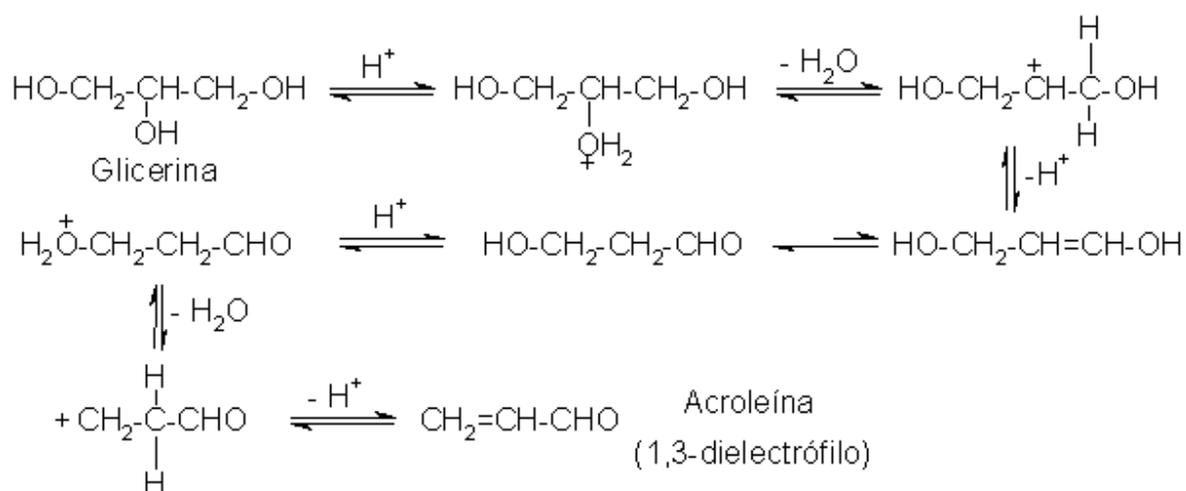
2.- Síntesis de Conrad-Limpach-Knorr: utiliza como compuesto 1,3-dicarbonilo un β -cetoéster y conduce a quinolonas. Si la reacción de la anilina con el β -cetoéster se lleva a cabo a bajas temperaturas, se obtiene el producto de control cinético, el β -aminoacrilato, por reacción entre el $-\text{NH}_2$ y el carbonilo cetónico más reactivo; la ciclación del β -aminoacrilato a alta temperatura conduce a la correspondiente 4-quinolona:



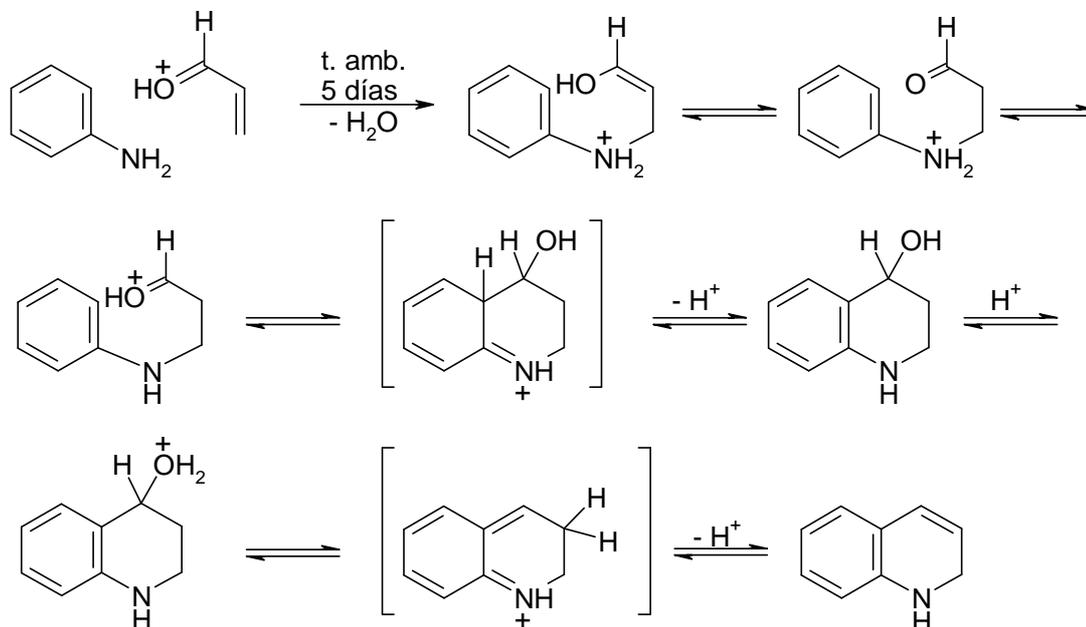
Si la reacción de la anilina con el β -cetoéster se lleva a cabo a altas temperaturas, se forma la amida, producto de control termodinámico (más estable) que por calentamiento conduce a la correspondiente 2-quinolona.



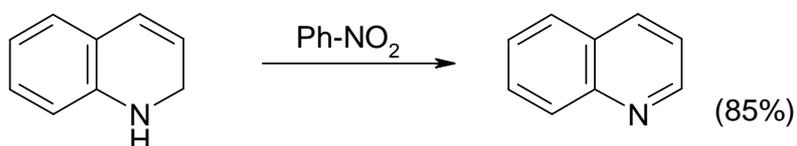
3.- Síntesis de Skraup: la quinolina se obtiene por calentamiento de anilina, glicerina, ácido sulfúrico concentrado y un oxidante suave como el nitrobenzeno. La glicerina se deshidrata y genera “in situ” acroleína (1,3-dielectrófilo):



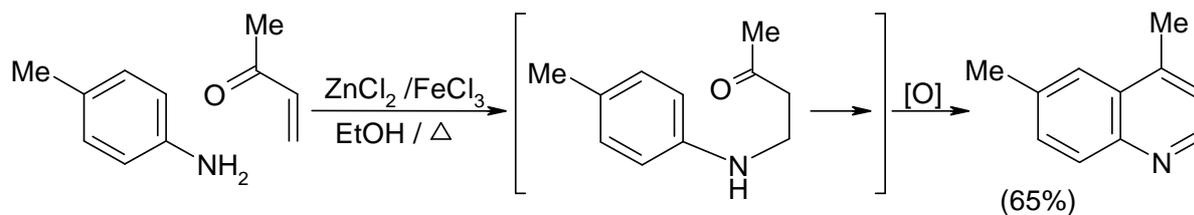
Entre la anilina y la acroleína se produce una adición de Michael, catalizada por el ácido, que conduce a la 1,2-dihidroquinolina:



Finalmente, la 1,2-dihidroquinolina se oxida con el nitrobenceno a quinolina:



El uso de compuestos carbonílicos sustituidos pone de manifiesto que la reacción transcurre por el mecanismo anterior (adición de la anilina al C β de la acroleína) y no por adición al carbonilo:

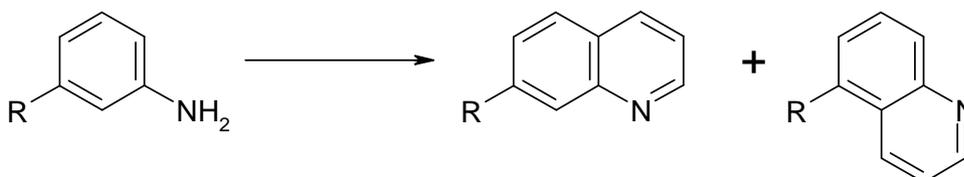


En ocasiones esta reacción es muy vigorosa, por lo que es necesario controlar cuidadosamente la temperatura. Se logran mejores rendimientos y un mayor control de la reacción preparando en primer lugar el aducto de Michael y utilizando otros oxidantes. Por otro lado, este procedimiento no se puede utilizar cuando existan sustituyentes sensibles a los medios ácidos, pero dejando aparte esta limitación, es el mejor método para preparar quinolinas no sustituidas en el anillo aromático formado.

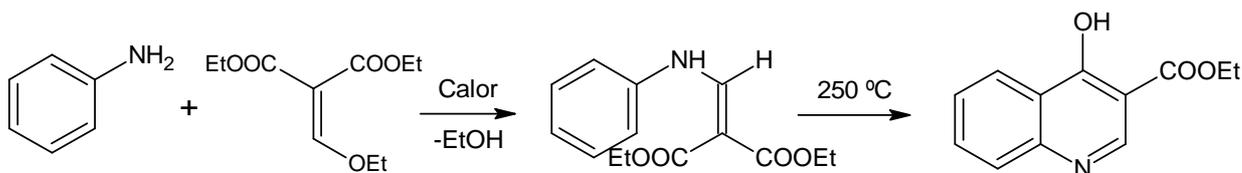


*Oxidante suave

Las anilinas meta- sustituidas pueden dar lugar a quinolinas sustituidas en las posiciones 5- y 7-. En la práctica, los sustituyentes electrodonadores dirigen la ciclación mayoritariamente a la posición para- dando lugar al isómero sustituido en la posición 7- y los electroattractores conducen mayoritariamente a la quinolina 5-sustituida:

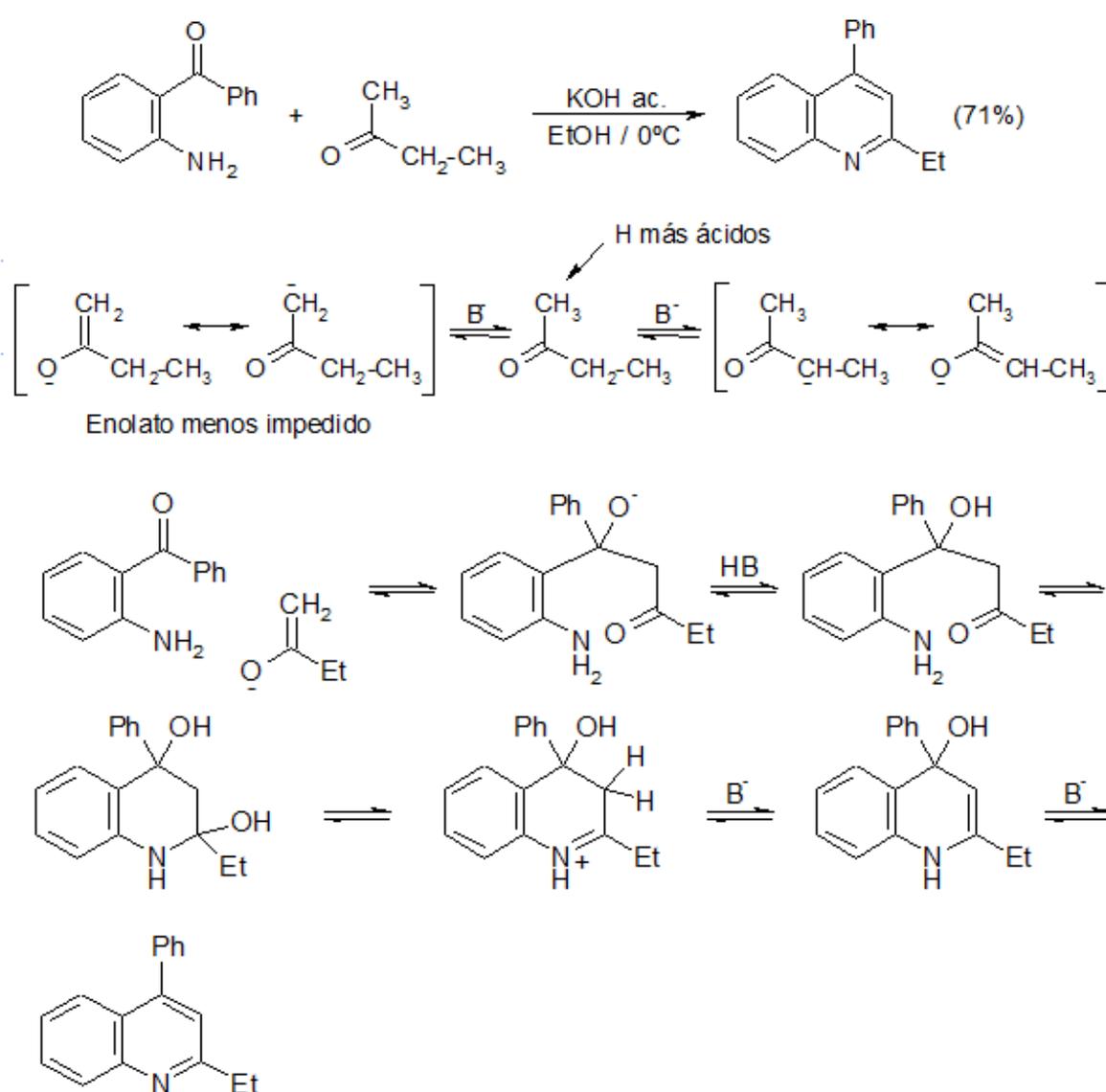


4.- Síntesis de Gould-Jacobs: se parte de anilina (o uno de sus derivados) y Etil etoximetilenmalonato para la formación del acrilato, cuya ciclación promovida por calor (250°C) forma el anillo quinolínico.

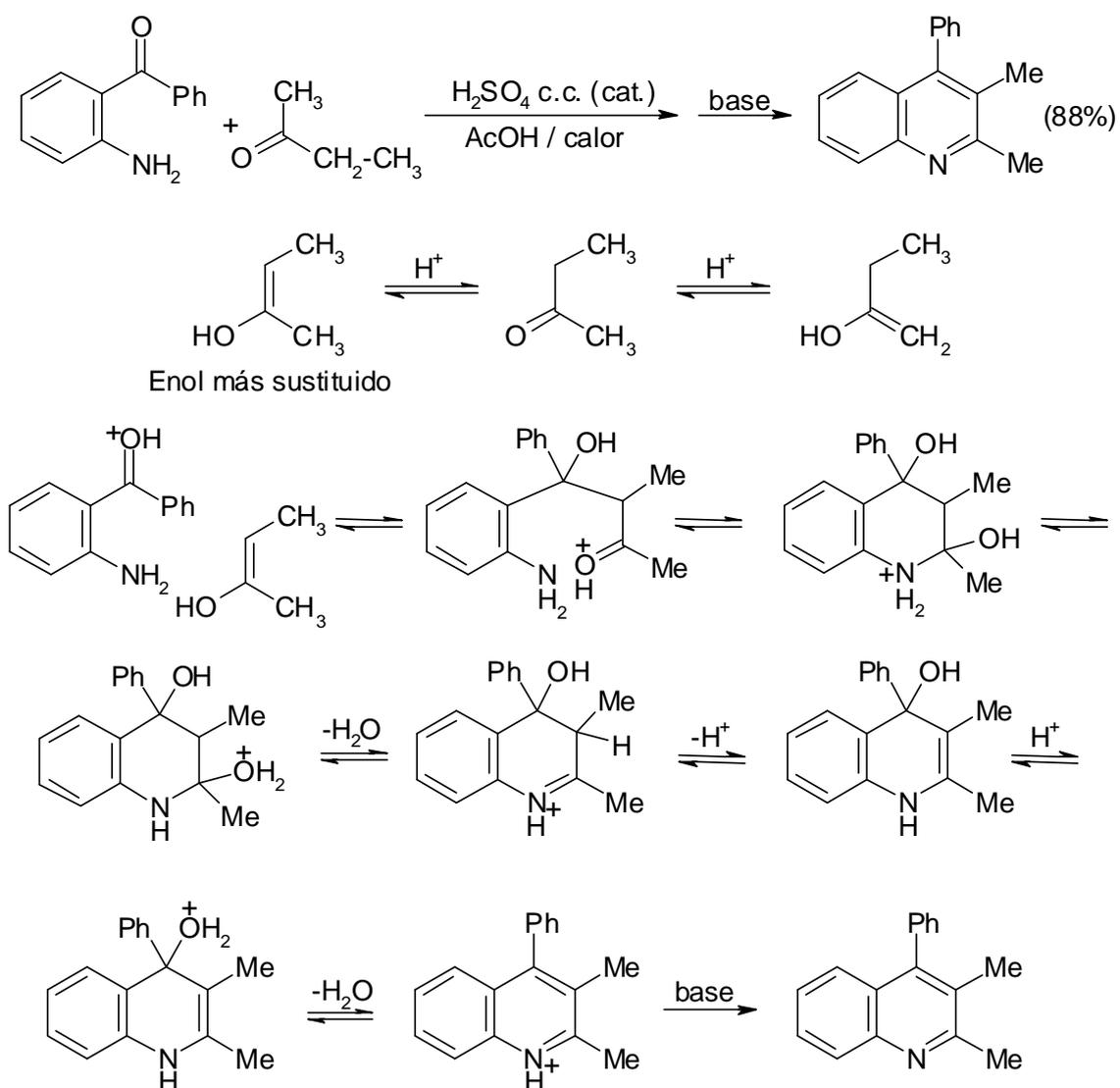


5. Síntesis de Friedländer: se utiliza orto-acilanilina como 1,4-electrófilo-nucleófilo y un carbonilo enolizable como 1,2-electrófilo-nucleófilo. La orientación en la condensación y por tanto en el cierre del anillo depende de las condiciones utilizadas.

a) En medio básico a bajas temperaturas (control cinético) la reacción transcurre más rápidamente por el enolato menos impedido estéricamente:



b) En medio ácido a altas temperaturas (control termodinámico) el proceso transcurre a través de enol más estable:

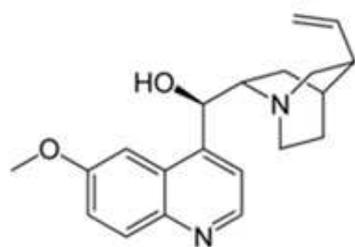


Importancia de la síntesis de quinolinas

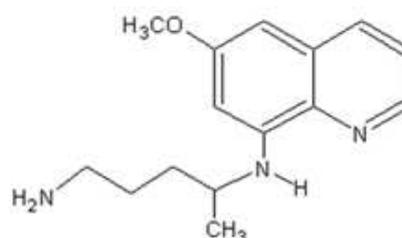
Los compuestos quinolínicos tanto de origen natural como sintético son de gran interés científico debido a su amplio rango de actividad biológica, su gran potencialidad como agentes farmacéuticos y su actividad bioquímica.

En general, el núcleo quinolínico se encuentra en muchos agentes farmacológicamente activos como leishmanicidas, antimaláricos, antibacteriales, antiinflamatorios, antiasmáticos, antihipertensivos, agentes inhibidores de la tirosinquinasa, y antitripanosoma, entre otros ^[11].

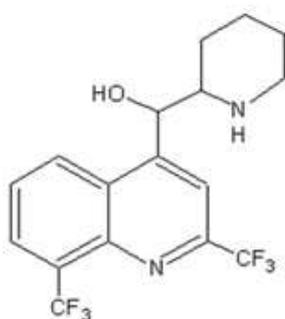
Algunos ejemplos de estos compuestos farmacológicamente activos son los siguientes:



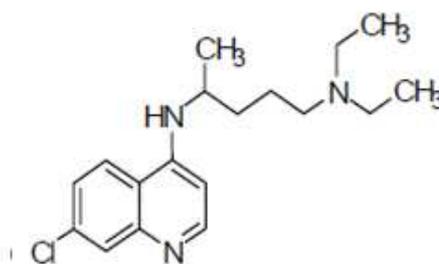
Quinina 1



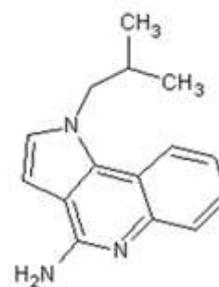
Primaquina 2



Mefloquina 3



Cloroquina 4



Imiquimod 5

Donde la Quinina **1** fue usada durante muchos años como antimalárico, la primaquina **2** ha sido usado contra la malaria, la tripanosomiasis y la leishmaniasis (derivados de primaquina), la mefloquina **3** ha sido usada como antimalárico al igual que la cloroquina **4**, aunque derivados de esta última han mostrado actividad sobre otras enfermedades entre las que se encuentra la leishmaniasis ^[12]. Mientras que el Imiquimod **5** es un fármaco usado contra la leishmaniasis ^[13].

Por esta razón, las quinolinas constituyen uno de los sistemas heterocíclicos más ampliamente investigados para el tratamiento de enfermedades parasitarias.

En cuanto al mecanismo de acción se tienen las siguientes propuestas:

- Formación de complejos $\pi - \pi$ entre la droga y el Ferriprotorfirin IX, inhibiendo la formación de la β -Hematina (Figura 3), la cual es la forma de detoxificación de un derivado de la hemoglobina (heme) el cual es tóxico para el parásito.

La ferriprotoporfirina IX es un producto de degradación de digestión de la hemoglobina por parte del parásito. La ferriprotoporfirina IX libre es tóxica para las células, pues causa la lisis (rompimiento de la membrana celular) de los eritrocitos y de los parásitos intracelulares. El parásito es capaz de formar complejos entre este producto del hemo (grupo prostético que forma parte de la hemoglobina que se encuentra en los eritrocitos de la sangre) y los sitios endógenos para prevenir la lisis ^[14, 15].

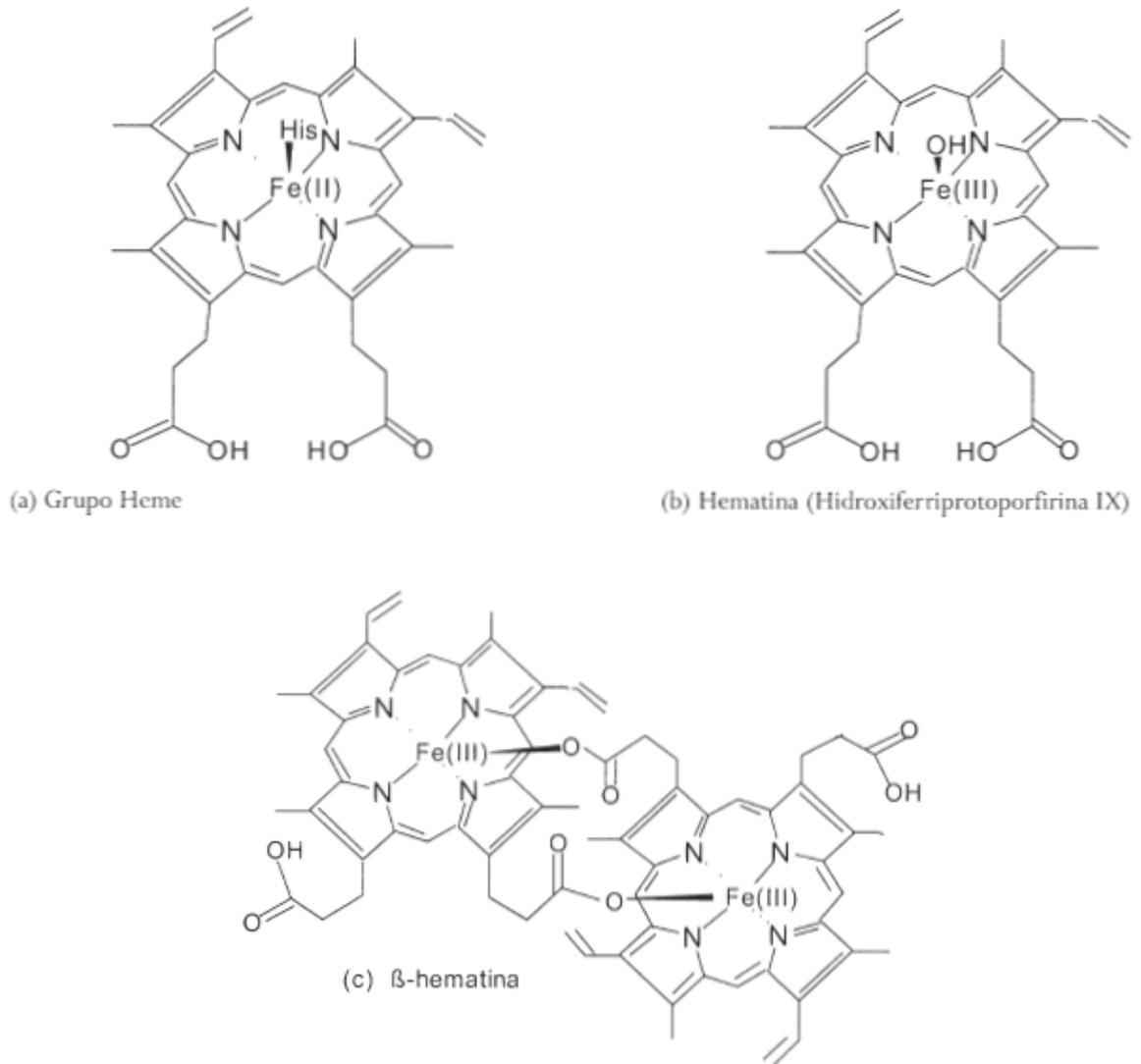


Figura 3. Estructuras moleculares de (a) Grupo Heme, (b) Hematina y (c) β -Hematina ^[16].

- Otro mecanismo se relaciona con el hecho de que las quinolinas son bases débiles y se acumulan en los compartimientos lisosómicos del parásito, en donde inhibirá las proteasas que intervienen en la degradación de la hemoglobina. La digestión de la hemoglobina por parte del parásito es esencial para su viabilidad ^[15].

- También se ha propuesto la unión covalente con el ADN, así como la intercalación con determinada secuencia de ADN (figura 4), provocando cambios importantes en las propiedades físicas y un aumento entre las distancias que separan los pares de bases, al igual que variaciones en el ángulo de rotación en la hélice (figura 5) [17, 18]. Estos fármacos dañan fundamentalmente las células del parásito, por lo que son selectivos [19]. Así mismo, también hay otros mecanismos de interacción del ADN del tipo no intercalante.

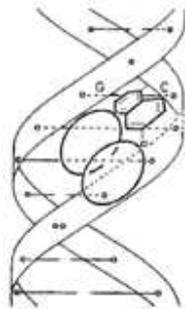


Figura 4. Modelo teórico de la intercalación de la cloroquina en el ADN.

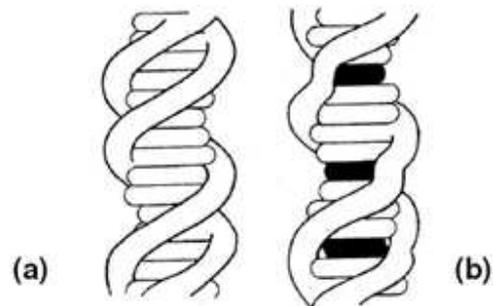


Figura 5. Modelo de la estructura del ADN (a) y conteniendo una molécula del fármaco por intercalación (b).

La intercalación produce mutaciones conocidas como eliminación y adición, las cuales impiden la replicación efectiva del ADN [20].

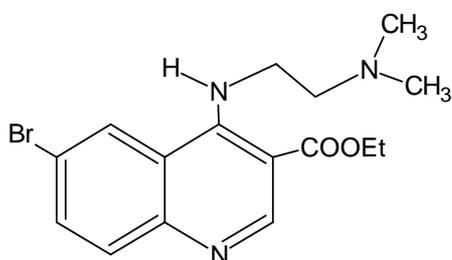
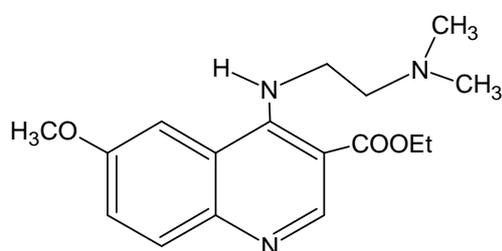
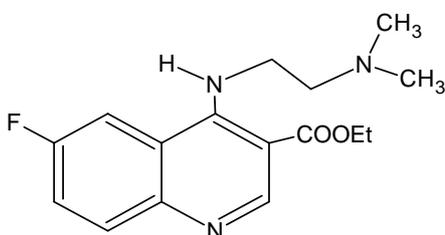
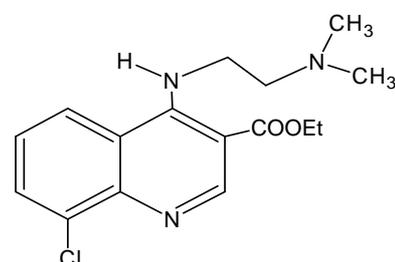
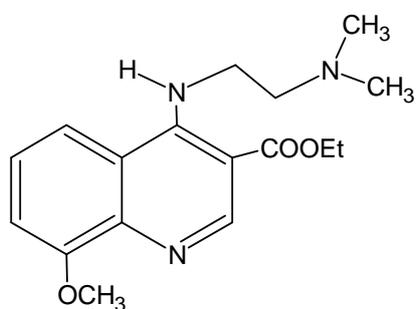
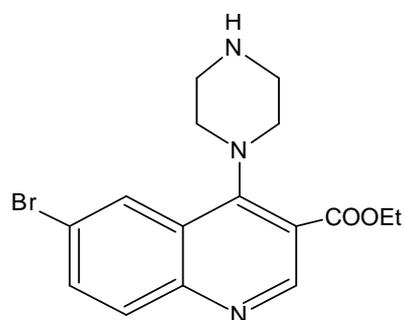
A través de los años, los parásitos causantes de estas parasitosis antes mencionadas han adquirido resistencia a algunos medicamentos, por lo que se ha incrementado el interés en el desarrollo de nuevos fármacos [21].

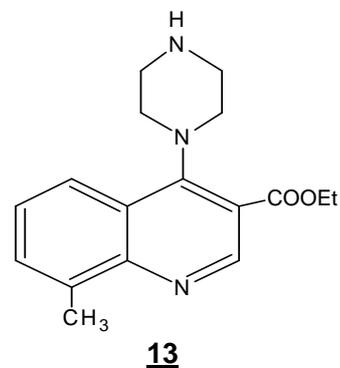
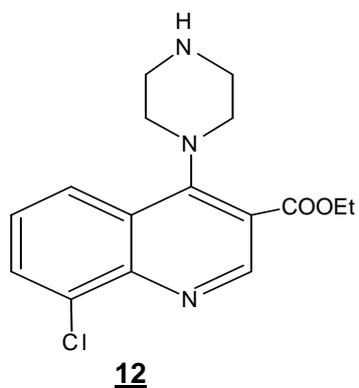
CAPÍTULO II

Antecedentes

▪ Síntesis

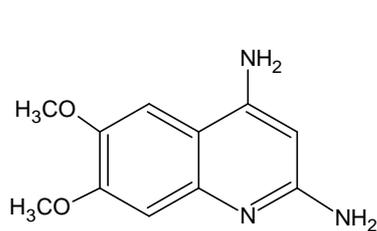
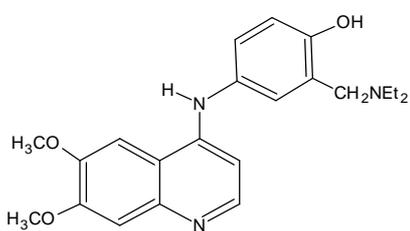
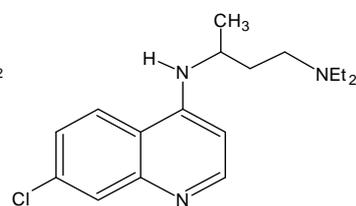
En el 2002, Cabrera G. y col. ^[22] sintetizaron una serie de 3-carboetoxi-4-aminoquinolinas:

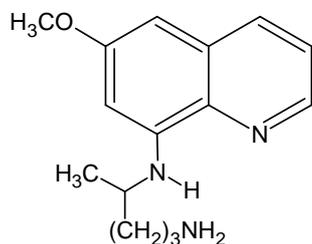
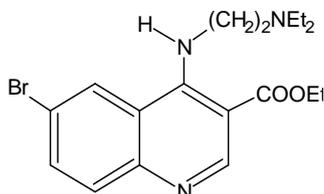
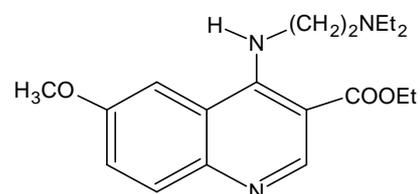
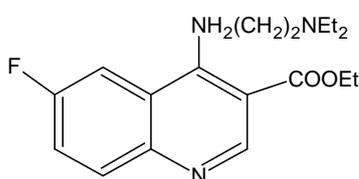
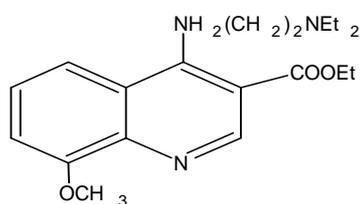
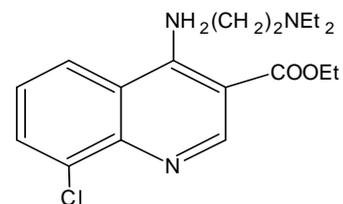
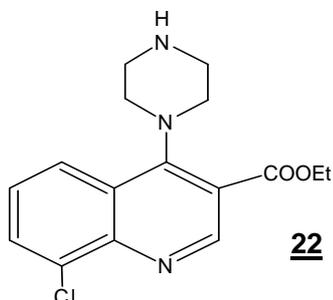
**6****7****8****9****10****11**



Se caracterizaron los compuestos por RMN- H^1 , RMN- C^{13} y espectroscopía de masas. Se determinó la actividad citotóxica sobre la *Leishmania mexicana* y se encontró que los compuestos **9**, **10** y **13**, inhibieron la proliferación del parásito.

En el año 2004, Córdova, T. y col. ^[23] estudiaron las propiedades de diversos compuestos a fin de relacionar la interacción de los compuestos 3-carboetoxi-4-aminoquinolinas con interacción intercalativa o no con segmentos de ADN mediante métodos computacionales, técnicas de RMN, entre otros. También se realizó un estudio computacional para elucidar elementos estructurales esenciales para actividad farmacológica. Los compuestos estudiados fueron:

**14****15****16**

**2****17****18****19****20****21****22**

Se obtuvo un patrón de sustitución (compuesto 2) o farmacóforo (figura 6) para algunos agentes antimaláricos y para una serie de quinolinas activas sobre la Leishmaniasis mexicana. En los mapas de densidad electrónica se encontró que hay dos centros de alta densidad, los cuales son: el grupo 3-carboetoxi y la cadena 4-N-alkilamino. Otro factor encontrado fue los efectos estereo-electrónicos de la sustitución en los C6 y C8, ya que estos modifican la actividad biológica determinada hacia la Leishmaniasis. Los átomos muy electronegativos en el C6 disminuyen la actividad.

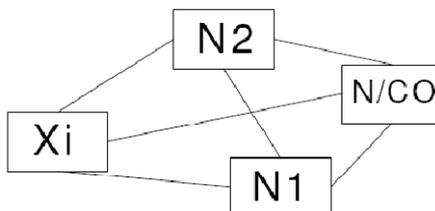
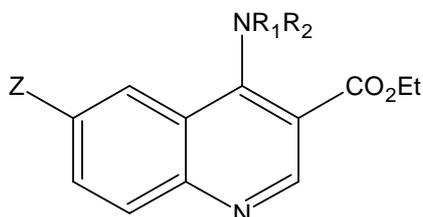


Figura 6. Patrón estructural o farmacóforo ^[23].

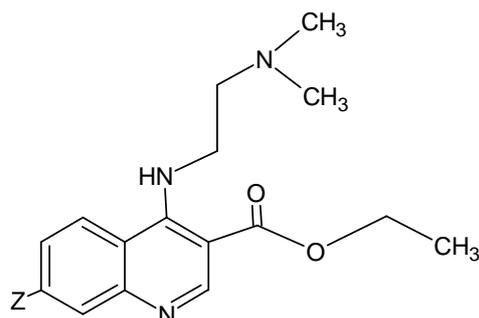
En junio de 2006 Posada James y col. ^[24] sintetizaron una serie de 4-amino-3-carboetoxiquinolinas sustituidas en posición 6, a las cuales se les determinó sus propiedades fisicoquímicas mediante modelaje molecular.



Compuesto	Y	Compuesto	Y
<u>23</u>	F	<u>28</u>	COOH
<u>24</u>	Cl	<u>29</u>	H
<u>25</u>	Br		
<u>26</u>	NO ₂		
<u>27</u>	CH ₃		

El estudio computacional de los compuestos arrojó que la conformación de menor energía, para todos los casos, posee en un mismo plano el sustituyente de la posición 6, los dos anillos aromáticos y el grupo carboetoxi. Mientras la cadena aminoalquílica quedaba fuera de este. Las propiedades moleculares calculadas incluyen mapas de potencial electrostático, energías HOMO-LUMO, momentos dipolares, calores de formación, densidad de carga (Mülliken), energía de hidratación, coeficiente de partición octanol/agua (log P), polarizabilidad, dureza, área superficial, volumen y parámetros termodinámicos.

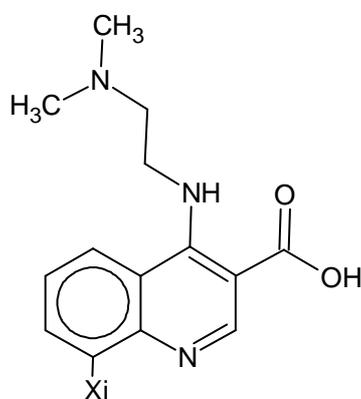
Más tarde ese año, Escalante Luz y col. ^[25] realizaron la síntesis de 4-amino-3-carboetoxiquinolinas sustituidas en posición 7 y determinaron sus propiedades moleculares tales como log P, energía HOMO-LUMO, energía de solvatación, polaridad, cargas y potencial electrostático.



Compuesto	Y
<u>30</u>	NO ₂
<u>31</u>	Cl
<u>32</u>	CH ₃
<u>33</u>	H
<u>34</u>	COOEt

Se encontró que los orbitales HOMO, están centrados en el anillo quinolínico y se observó que para el caso de grupos atractores se tuvo una distribución más homogénea en la densidad de carga y el potencial electrostático.

En 2009 Zullo y col. ^[2] realizaron la síntesis de 6 compuestos con la forma general 3-carboxi-4-cloroquinolinas sustituidas en la posición 8 y determinó las propiedades moleculares: log P, energía HOMO-LUMO, energía de solvatación, polaridad, cargas y potencial electrostático para las 3-carboxi-4-aminoquinolinas respectivas.



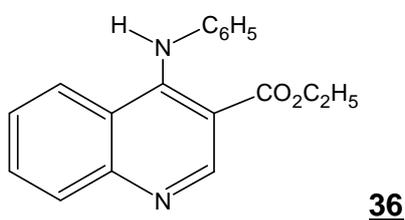
X_i = -CH₃ 35

Los compuestos se purificaron mediante cromatografía de columna y sus estructuras se verificaron por IR, RMN- H^1 y RMN- C^{13} . Posteriormente realizaron el modelaje molecular y obtuvieron estructuras con geometrías similares, sólo con pequeñas variaciones en la orientación de la cadena aminoalquílica.

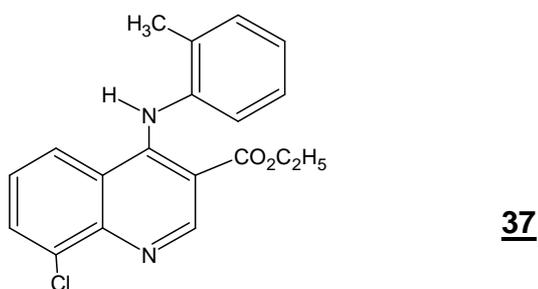
En cuanto a la densidad de carga, observaron que la mayor densidad estaba centrada en el grupo carboetoxi y se logra una mayor separación de cargas en el caso de sustituyentes atractores de electrones. Por su parte el nitrógeno N_1 presentó valores de potencial cercanos a los valores reportados para compuestos activos, lo que resulta importante debido a que este grupo influye fuertemente en la interacción con la hematina. Los orbitales HOMO están centrados en el anillo quinolínico y se observan pequeñas variaciones cuando se introducen sustituyentes dadores de electrones, donde el orbital se desplaza hacia el grupo éster. Al comparar algunos parámetros tales como: volumen molecular, polaridad, afinidad con el agua y deslocalización de carga, de los compuestos sintetizados y los reportados en la literatura que resultan ser activos, encontraron cierta similitud por lo que podría esperarse que las quinolinas sintetizadas pudiesen ser activas.

▪ Actividad Biológica

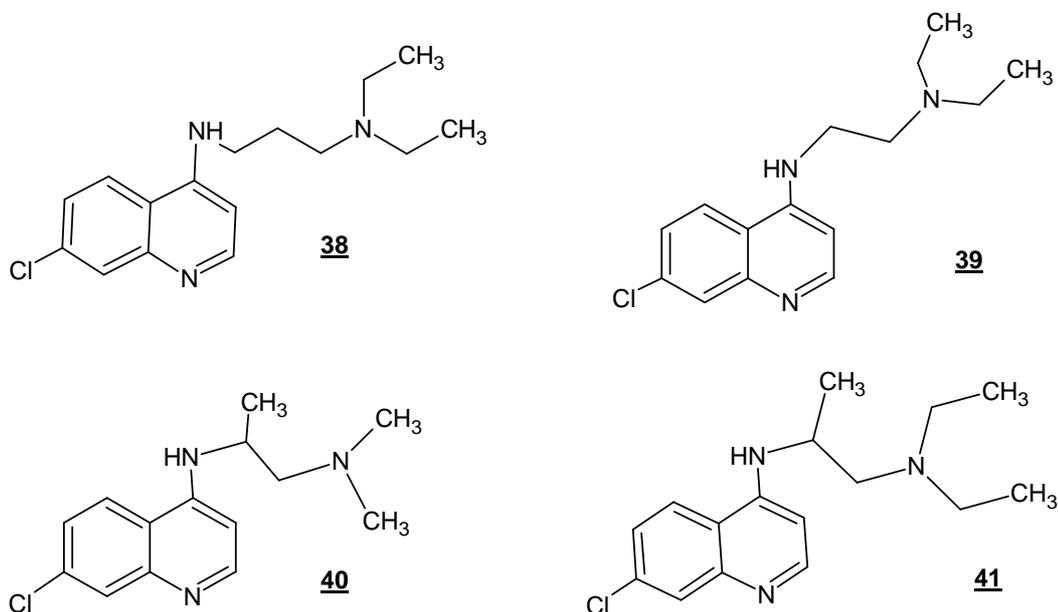
Marecki y col. ^[26] evaluaron la actividad antibacteriana de una serie de derivados de 4-aminoquinolinas, mediante ensayos *in vitro* con una serie de microorganismos, tales como *Escherichia coli*, *Salmonella choleraesuis* y *Staphylococcus aureus*, encontrando que solamente la estructura **36** presentó actividad antibacteriana.



Brown y col. ^[27] sintetizaron compuestos análogos a **37** que presentaba actividad antiulceral y se encontró que dichos compuestos actuaban como inhibidores de la secreción de la enzima ATPasa gástrica. (H⁺/K⁺).

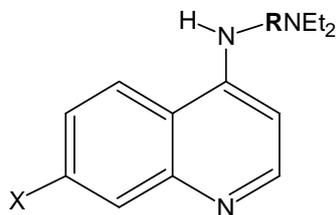


En 1996 Ridley y col. ^[28] utilizaron una serie de 4- aminoquinolinas análogas a la cloroquina con diversas cadenas amino alquílicas en la posición 4. Se reportó una evaluación de las actividades de los siguientes cuatro compuestos:



Se observó actividad sobre la cepa de *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina por parte de los 4 compuestos. Además, un estudio con ratones, sugiere un modelo en el que hay un grado de resistencia cruzada con la cloroquina. Posteriormente, un análisis farmacocinético demostró la formación de metabolitos N-dialquilados de estos compuestos, y estos resultaron activos contra la cepa susceptible a la cloroquina pero mucho menos resistente contra la cepa resistente a la cloroquina.

En 1998 Dibyendu De y col. ^[29] sintetizaron una serie mayor de 4-aminoquinolinas sustituidas en la posición 7. En esta ocasión variaron la cadena alquílica y el sustituyente del anillo quinolínico, obteniendo así la siguiente serie de compuestos:

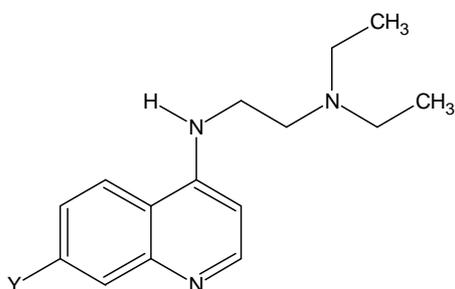


Compuesto	X	R	Compuesto	X	R
<u>4</u>	Cl	CHMe(CH ₂) ₃	<u>57</u>	F	CHMe(CH ₂) ₂
<u>42</u>	I	CH ₂ CH ₂	<u>58</u>	F	(CH ₂) ₁₀
<u>43</u>	I	CH ₂ CH ₂ CH ₃	<u>59</u>	F	(CH ₂) ₁₂
<u>44</u>	I	CHMeCH ₂	<u>60</u>	CF ₃	CH ₂ CH ₂
<u>45</u>	I	CHMe(CH ₂) ₂	<u>61</u>	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
<u>46</u>	I	(CH ₂) ₁₀	<u>62</u>	CF ₃	CHMeCH ₂
<u>47</u>	I	(CH ₂) ₁₂	<u>63</u>	CF ₃	CHMe(CH ₂) ₂
<u>48</u>	Br	CH ₂ CH ₂	<u>64</u>	CF ₃	(CH ₂) ₁₀
<u>49</u>	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₃	<u>65</u>	CF ₃	(CH ₂) ₁₂
<u>50</u>	Br	CHMeCH ₂	<u>66</u>	OMe	CH ₂ CH ₂
<u>51</u>	Br	CHMe(CH ₂) ₂	<u>67</u>	Ome	CH ₂ CH ₂ CH ₃
<u>52</u>	Br	(CH ₂) ₁₀	<u>68</u>	Ome	CHMeCH ₂
<u>53</u>	Br	(CH ₂) ₁₂	<u>69</u>	Ome	CHMe(CH ₂) ₂
<u>54</u>	F	CH ₂ CH ₂	<u>70</u>	Ome	(CH ₂) ₁₀
<u>55</u>	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	<u>71</u>	Ome	(CH ₂) ₁₂
<u>56</u>	F	CHMeCH ₂			

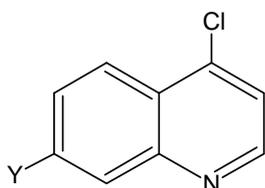
Los compuestos 7-I y 7- Br – aminoquinolinas con cadena lateral diaminoalcano corta (2-3 carbonos) ó larga (10-12 carbonos) son activos contra las cepas susceptibles y resistente a la cloroquina (4) del *Plasmodium falciparum* (esto se debe a que evade el mecanismo responsable de la resistencia a la cloroquina), con excepción de las 7- fluoro-aminoquinolinas y las 7-Trifluorometil – aminoquinolinas, que fueron menos activas contra el *P. falciparum* susceptible a la cloroquina y sustancialmente menos activo contra el *P. falciparum* resistente a la cloroquina. La mayoría de las

7-Ome-Aminoquinolinas fueron inactivas contra ambos *P. falciparum* (susceptible y resistente a la cloroquina).

En el 2002 Kaschula y col. ^[30] sintetizaron una serie 4-aminoquinolinas sustituidas en la posición 7, utilizando 11 sustituyentes, estos son:



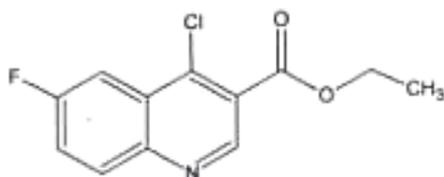
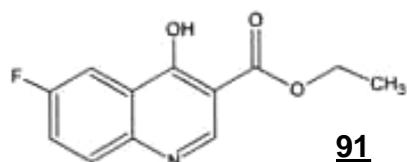
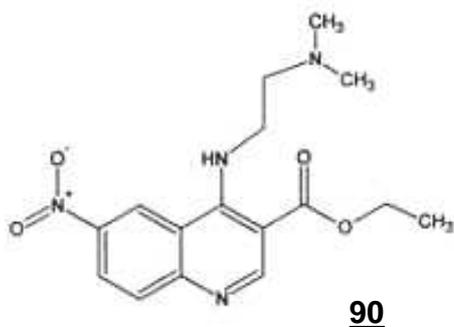
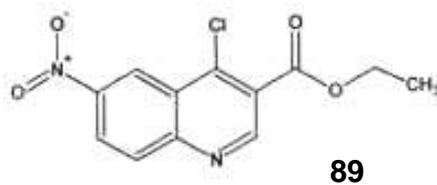
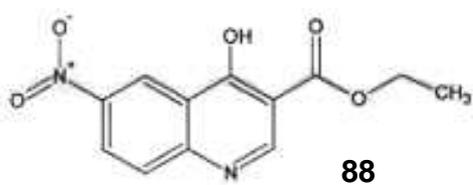
Compuesto	Y	Compuesto	Y
<u>72</u>	NH ₂	<u>42</u>	I
<u>73</u>	OH	<u>48</u>	Br
<u>66</u>	OCH ₃	<u>39</u>	Cl
<u>74</u>	H	<u>60</u>	CF ₃
<u>75</u>	CH ₃	<u>76</u>	NO ₂
<u>54</u>	F		



Compuesto	Y	Compuesto	Y
<u>77</u>	NH ₂	<u>83</u>	I
<u>78</u>	OH	<u>84</u>	Br
<u>79</u>	OCH ₃	<u>85</u>	Cl
<u>80</u>	H	<u>86</u>	CF ₃
<u>81</u>	CH ₃	<u>87</u>	NO ₂
<u>82</u>	F		

Se encontró que los grupos atractores de electrones en la posición 7, disminuyen el pKa de ambos átomos de nitrógeno. También se determinó una proporcionalidad directa entre la actividad antiplasmódica para el pH en la vacuola del parásito y la actividad inhibitoria de la formación de β -Hematin. La actividad no se correlacionó con ningún otro parámetro físico. Para estos compuestos, la constante de asociación del Hematin es influenciada por la lipofilicidad del grupo en la posición 7.

En 2010 Luque y col. ^[31] determinaron el efecto biológico de quinolinas sintéticas sustituidas en la posición 6 sobre las células Vero. Las quinolinas estudiadas fueron las siguientes:



Se encontró que cuatro de los cinco compuestos quinolínicos presentaron una tendencia citotóxica, siendo la más marcada la de la 6-fluoro-3-carboetoxi-4-cloroquinolina (**92**), y la de menor citotoxicidad la 6-nitro-3-carboetoxi-4-cloroquinolina (**89**). Mientras que la tendencia de la curva para la 6-nitro-3-carboetoxi-4-(N, N-dimetil etilendiamina) quinolina (**90**) fue hacia la proliferación. La mayoría de las concentraciones evaluadas fueron inocuas, exhibiendo un porcentaje de viabilidad celular entre 80 y 120%.

CAPÍTULO III

Objetivos

Objetivo general

Ciclar acrilatos con el sistema POCl_3/Δ como una posible ruta sintética para la obtención de quinolinas sustituidas.

Objetivos específicos

- Sintetizar acrilatos con diferentes sustituyentes para su posterior ciclación.
- Realizar la ciclación de los diferentes acrilatos con el sistema POCl_3/Δ como posible ruta sintética para la obtención de quinolinas sustituidas.
- Purificar los compuestos sintetizados mediante cromatografía de columna o técnicas apropiadas de purificación.
- Identificar los compuestos sintetizados mediante el uso de técnicas espectroscópicas: IR, RMN- H^1 y RMN- C^{13} .

CAPÍTULO IV

Parte Experimental

Reactivos

- o-toluidina	Aldrich
- Ácido o-aminobenzoico	Merck
- m – Toluidina	Baker Analyzed
- p-toluidina	Aldrich
- p- aminoacetofenona	Aldrich
- p-fluor anilina	Aldrich
- p-cloro anilina	Aldrich
- m-Nitroanilina	Aldrich
- Etoximetilenmalonato de dietilo	Aldrich
- HCl	Riedel-de Haën
- H ₂ SO ₄	Riedel-deHaën
- NaHCO ₃	Riedel-de Haën
- PCl ₅	Merck
- P ₄ O ₁₀	Merck
- N, N- dimetiletilendiamina	Aldrich

Solventes

- Benceno
- Tolueno *
- Cloroformo
- Diclorometano *
- Metanol *
- Etanol *

(*): Destilado

Determinación de datos Físicos

Punto de Fusión (Pf)

Se determinaron en un fusiómetro Electrothermal 9100, 15 v, 45 w, 50/60 Hz. No están corregidos.

Espectros de Infrarrojo (IR)

Fueron registrados en un equipo IR-Thermo Nicolet Nexus 470 FT EFP, utilizando pastillas de KBr o mediante película líquida.

Espectros de Masas (EM)

Fueron registrados en un equipo HP 6890 Series GC System con Detector selectivo de masas 5973.

Método de análisis GC-MS:

- HORNO:

Temp. Inicial. 40 °C

Temp máx: 310 °C

Rampa de calentamiento: 5°C / min hasta 280 °C

5 min a 300 °C

Tiempo del análisis: 53,00 min

- COLUMNA:

Modo: Flujo constante

Entrada: Frontal

Detector: MSD

Flujo. 2,0 mL/min

Especificaciones: Columna HP-5MS 5% fenil metil siloxano

- PUERTO DE INYECCIÓN:

Modo: Split

Gas: He

Temperatura: 270 °C

Espectros de Resonancia Magnética de Protones (RMN-H¹)

Se registraron en los siguientes instrumentos:

- JEOL (270 MHz)
- BRUKER (300 MHz)
- BRUKER (500 MHz)

Se utilizó como referencia interna tetrametilsilano (TMS) y los desplazamientos químicos vienen dados en ppm hacia campos bajos de la señal del TMS. Los solventes vienen especificados en cada espectro.

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

s: singlete

d: doblete

t: triplete

c: cuarteto

q: quinteto

m: multiplete

dd: doblete de doblete

td: triplete de doblete

Cromatografía Capa Fina (CCF)

Se utilizó como adsorbente sílica gel Merck DC-60F₅₄, capa de 0,2 mm de espesor en placas de aluminio.

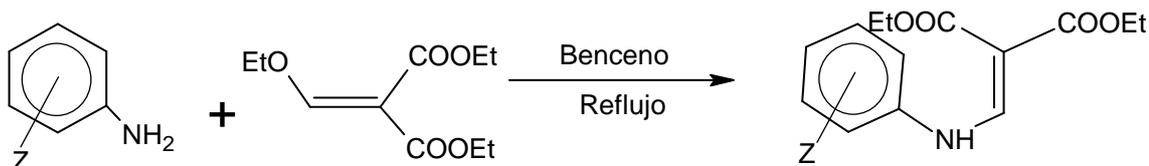
Cromatografía de Columna (CC)

Se utilizó como soporte sílica-gel de Aldrich, 60 Å, con un área de superficie de 500 m²/g y un volumen de 0,75 cm³/g (70-230 MESH ASTM).

Síntesis de Acrilatos

Procedimiento General:

Se mezclaron cantidades equimolares de la anilina sustituida y etoximetilmalonato de dietilo en benceno, posteriormente se calentó a temperatura de reflujo por 45 minutos con agitación constante. Se dejó enfriar, se extrajo la amina remanente con HCl al 10% y se lavó con agua. La capa orgánica fue secada con sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida para obtener el acrilato correspondiente. El compuesto obtenido fue purificado mediante recristalización con una mezcla MeOH / H₂O.



Z = o-CH₃; o-COOH; m-CH₃; p-CH₃; p-COCH₃; p-F; p-Cl; m-NO₂.

Tabla 1. Rendimientos y puntos de fusión (no corregidos) de los acrilatos sintetizados

Compuesto	Z	% Rendimiento	Punto de fusión ± 0,1 (°C)	
			Experimental	Reportado ^[2, 24, 25]
93	o-CH ₃	87,0	60,5-61,8	60,0-62,0
94	o-COOH	68,0	124,1-126,5	125,0-127,0
95	m-CH ₃	97,5	40,9-42,6	40,0-42,0
96	m-NO ₂	78,4	72,0-75,0	75,0-76,0
97	p-CH ₃	75,0	45,3-47,8	44,2-46,0
98	p-COCH ₃	84,5	95,1-96,2	---
99	p-F	78,5	69,4-71,1	68,2-70,5
100	p-Cl	88,0	81,2-82,5	78,7-81,0

Datos espectroscópicos**Tabla 2.** Espectros de IR para los acrilatos sintetizados (tomado en pastilla de KBr)

Compuesto	Z	N-H (cm ⁻¹)	C=O (cm ⁻¹)	C-O (cm ⁻¹)
93	o-CH ₃	3262,81	1682,94	1246,54
99	p-F	3142,56	1682,02	1279,78

Síntesis de POCl₃ ^[32]Procedimiento:

En un balón se mezclaron cantidades estequiométricas de óxido de fósforo (V) y pentacloruro de fósforo, PCl₅, estos dos sólidos fueron calentados suavemente hasta lograr que se fundieran, posteriormente se aumentó la temperatura de forma controlada para evitar que sublimará el pentacloruro de fósforo, manteniendo en un sistema de reflujo con una trampa de CaCl₂ por 2 horas. Luego se conectó un sistema de destilación al balón y el líquido fue calentado fuertemente, la primera fracción colectada fue descartada y se recogió la fracción que destiló a 105°C. A continuación se presenta la reacción que se llevó a cabo:



POCl₃ ⇒ Producto Obtenido: 65 ml

Rendimiento: 65 %

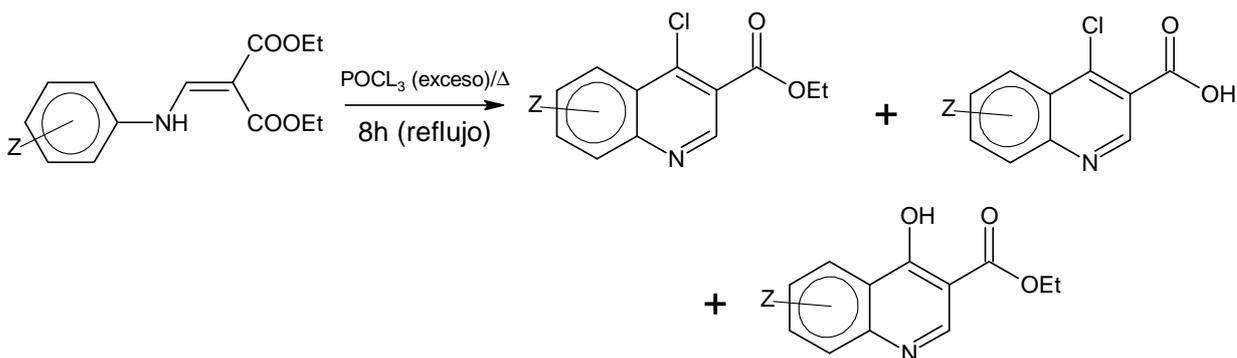
Punto de ebullición: (102 - 105) ° C

Ciclación de los acrilatos y obtención de 4-cloroquinolinas

Procedimiento General:

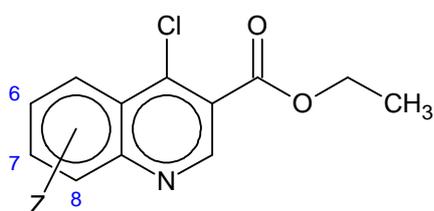
Se mezcló el acrilato sustituido con un exceso de POCl_3 y fue calentado bajo reflujo durante 8 horas con agitación constante, pasado este tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se siguió mediante cromatografía de capa fina (CCF) y usando como agente revelador una mezcla $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}/\text{H}_2\text{SO}_4$ (9:1), que le confiere una coloración azul o verde a los compuestos quinolínicos bajo la luz UV-365 nm ^[33].

Luego se vertió el crudo sobre una mezcla de agua/hielo y se añadió NaHCO_3 (sólido) hasta neutralizar la solución. Posteriormente se extrajo el producto con CH_2Cl_2 , se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio y dicho solvente fue evaporado a presión reducida para obtener la quinolina sustituida correspondiente. Los productos se purificaron mediante cromatografía de columna con una mezcla diclorometano:tolueno (6:4).



* En general se observó que estos tres productos se forman en la reacción, pero para cada serie sólo se aislaron en cantidades significativas 2 de ellos.

a) 3-carboetoxi-4-cloroquinolinas sustituidas



Z= 8-CH₃; 8-COOH; 6-CH₃; 6-F y 6-Cl.

Figura 7. Estructura general de las 3-carboetoxi-4-cloroquinolinas sustituidas obtenidas.

Tabla 3: Rendimientos y puntos de fusión (no corregidos) de las 3-Carboetoxi-4-Cloroquinolinas sustituidas sintetizadas

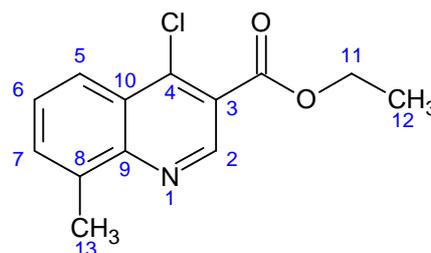
Compuesto	Z	% Rendimiento	Punto de fusión $\pm 0,1$ (°C)	
			Experimental	Reportado ^[24, 25]
101	8-CH ₃	94,7	39,0-41,0	---
102	8-COOH	45,6	205,0-210,0 ^(d)	---
103	7-CH ₃	NA	---	137,0-139,0
104	7-NO ₂	---	---	153,0-155,0
105	6-CH ₃	98,0	73,9-75,8	73,4-75,6
106	6-COCH ₃	NA	---	---
107	6-F	74,3	93,2-95,1	93,0-95,2
108	6-Cl	62,1	102,3-104,9	103,6-105,7

Notas: NA= No apreciable.

(d) = Temperatura de descomposición

Datos espectroscópicos:**Tabla 4.** Espectros de IR de las 3-carboetoxi-4-cloroquinolinas sustituidas sintetizadas (tomado en pastilla de KBr)

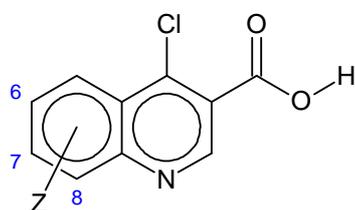
Compuesto	Z	C _{sp2} -H (cm ⁻¹)	C _{sp3} -H (cm ⁻¹)	C=O (cm ⁻¹)	C-O (cm ⁻¹)
101	8-CH ₃	3061,16	2978,51-2918,48	1731,04	1269,33
107	6-F	3084,92-3062,82	3000,36-2873,86	1722,56	1372,12

**Tabla 5.** Espectro de RMN-H¹ para el compuesto **101**

δ (ppm)	Integral	Multiplicidad	J (Hz)	Asignación
1,39	3	Triplete	---	H-12
2,74	3	Singlete	---	H-13
4,38-4,46	2	Cuarteto	---	H-11
7,43-7,55	1	Doblete de doblete	J _{H6-H2} = 8,1 J _{H6-H4} = 8,1	1H-Aromático (H-6)
7,56-7,67	1	Doblete de doblete	J _{H7-H6} = 8,1 J _{H7-H5} = 2,7	1H-Aromático (H-7)
8,08-8,28	1	Doblete de doblete	J _{H5-H6} = 8,1 J _{H5-H7} = 2,7	1H-Aromático (H-5)
9,20	1	Singlete	---	1H-Aromático (H-2)
7,20	--	---	--	Solvente: CDCl ₃

Tabla 6. Espectro de Masas (EM) para el compuesto **101**

Compuesto	M ⁺	Formula molecular	Peso molecular (g/mol)
101	249	C ₁₃ H ₁₂ ClNO ₂	249,7

b) 3-carboxi-4-cloroquinolinas sustituidasZ = 8-CH₃; 7-CH₃; 6-CH₃ y 6-COCH₃.**Figura 8.** Estructura general de las 3-carboxi-4-cloroquinolinas sustituidas obtenidas.**Tabla 7:** Rendimientos y puntos de fusión (no corregidos) de las 3-Carboxi-4-Cloroquinolinas sustituidas sintetizadas

Compuesto	Z	% Rendimiento	Punto de fusión ± 0,1(°C) (experimental)
109	8-CH ₃	46,0	190,0-192,0
110	8-COOH	--	---
111	7-CH ₃	51,4	134,0-137,0 ^(d)
112	7-NO ₂	---	---
113	6-CH ₃	47,4	196,0-200,0 ^(d)
114	6-COCH ₃	65,7	215,0-220,0 ^{(d)*}
115	6-F	---	---
116	6-Cl	---	---

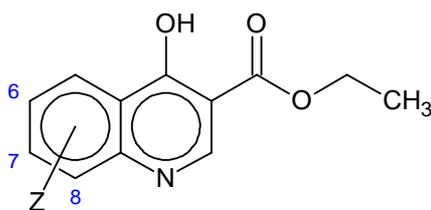
Notas: NA= No apreciable.

(d) = Temperatura de descomposición

* Estructura por confirmar

Datos espectroscópicos:**Tabla 8.** Espectro de IR para el compuesto **109** (tomado en pastilla de KBr)

Compuesto	Z	O-H (cm ⁻¹)	C=O (cm ⁻¹)	C-O (cm ⁻¹)
109	8-CH ₃	3421,78	1717,57	1297,05

c) 3-carboetoxi-4-hidroxiquinolinas sustituidasZ= 7-CH₃; 6-COCH₃ y 6-Cl.**Figura 9.** Estructura general de las 3-carboetoxi-4-hidroxiquinolinas sustituidas obtenidas.**Tabla 9:** Rendimientos y puntos de fusión (no corregidos) de las 3-Carboetoxi-4-hidroxiquinolinas sustituidas sintetizadas

Compuesto	Z	% Rendimiento	Punto de fusión ± 0,1 (°C)	
			Experimental	Reportado ^[24]
117	7-CH ₃	55,2	270,0-274,0 ^(d)	271,0-273,0 ^(d)
118	6-COCH ₃	53,1	272,0-275,0 ^(d)	---
119	6-Cl	57,8	308,0-313,0 ^(d)	310,2-313,1 ^(d)

Nota: (d) = Temperatura de descomposición

Datos espectroscópicos:**Tabla 10.** Espectros de IR de las 3-carboetoxi-4-hidroxiquinolinas sustituidas sintetizadas (tomado en pastilla de KBr)

Compuesto	Z	O-H (cm ⁻¹)	C=O (cm ⁻¹)	C-O (cm ⁻¹)
117	7-CH ₃	3165,06-2988,03	1702,09	1292,77
118	6-COCH ₃	3092,37	1715,70 y 1695,55	1237,1
119	6-Cl	3150,41-2905,08	1696,96	1295,32

Síntesis de 4-AminoquinolinasProcedimiento General:

Una mezcla de la 4-cloroquinolina sustituida con N, N-dimetiletilendiamina en tolueno fue calentada bajo reflujo con agitación constante durante 18 horas, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, se realizaron lavados con agua, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y fue evaporado el solvente a presión reducida. El producto obtenido fue purificado por cromatografía de columna con una mezcla Cloroformo/Metanol (95:5).

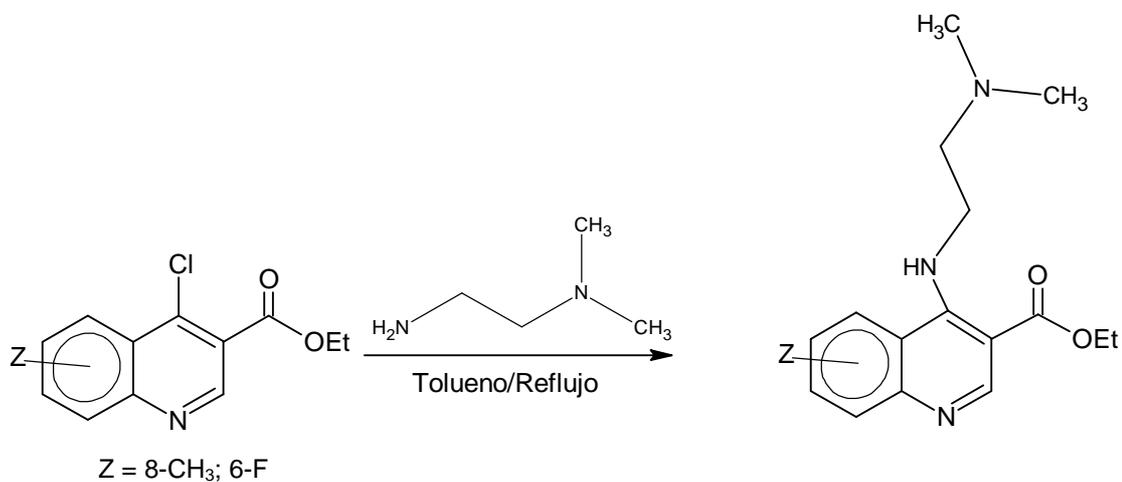


Tabla 11. Rendimientos y puntos de fusión (no corregidos) de las 3-Carboetoxi-4-(N,N-dimetiletilendiamino) quinolinas sustituidas sintetizadas

Compuesto	Z	% Rendimiento	Punto de fusión $\pm 0,1(^{\circ}\text{C})$	
			Experimental	Reportado ^[24]
120	8-CH ₃	91,7	**	---
121	6-F	80,9	94,9-96,6	93,9-96,0

Nota: ** El producto obtenido es un líquido.

Datos espectroscópicos:

Tabla 12: Espectros de Infrarrojo (IR) de las 3-Carboetoxi-4-(N,N-dimetiletilendiamino) quinolinas sustituidas sintetizadas

Compuesto	Z	N-H (cm ⁻¹)	C=O (cm ⁻¹)	C-O (cm ⁻¹)
120	8-CH ₃	3238,80	1684,94	1272,34
121	6-F	3236,47	1665,07	1279,22

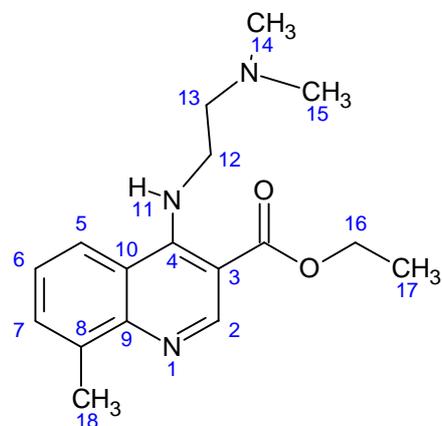


Tabla 13. Espectro de RMN- H^1 para el compuesto **120**

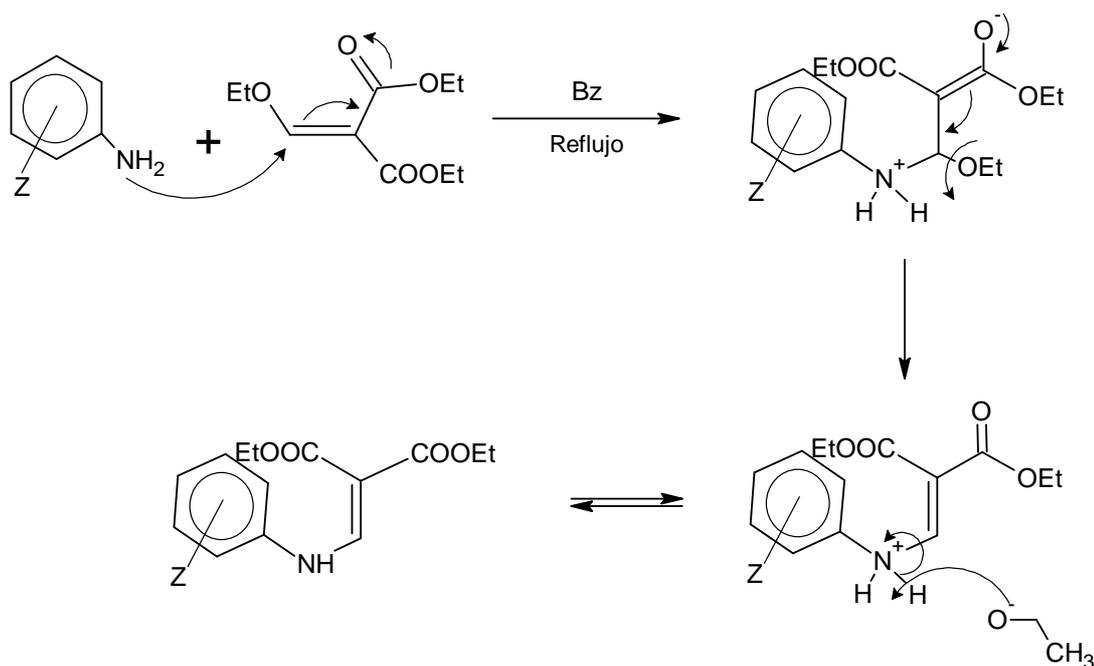
ppm	Integral	Multiplicidad	Asignación
1,41	3	Triplete	H-17
2,34	6	Singlete	H-11 y H-12
2,59	2	Triplete	H-13
2,73	3	Singlete	H-18
3,86	2	Cuarteto	H-12
4,39	2	Cuarteto	H-16
7,27	1	Doblete de doblete	1H-Aromático (H-6)
7,53	1	Doblete	1H-Aromático (H-7)
8,08	1	Doblete	1H-Aromático (H-5)
9,16	1	Singlete	1H-Aromático (H-2)
9,21	1	Singlete (Banda ancha)	H-11
7,24	---	---	Solvente: $CDCl_3$

CAPÍTULO V

Resultados y Discusiones

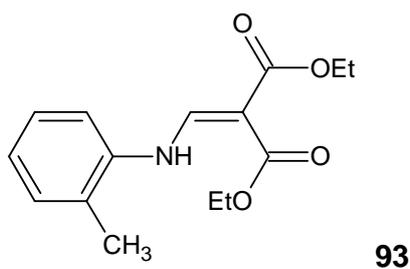
- Síntesis de Acrilatos

Esta síntesis se inició con la formación del acrilato correspondiente a partir de las anilinas sustituidas y etoximetilenmalonato de dietilo en una relación equimolar, utilizando como solvente benceno a temperatura de ebullición (punto de ebullición reportado = 80,05 °C ^[34]). La reacción se siguió mediante CCF. El mecanismo propuesto es el siguiente:



En el primer paso, el par de electrones de la amina ataca al doble enlace del carbono α del malonato, provocando la deslocalización del par de electrones hacia el éster y asistiendo así la posterior salida del grupo EtO⁻. Este extrae el protón de la amina cargada.

Para el caso en que el sustituyente Z= o-CH₃ (compuesto **93**), se obtuvo un sólido blanco con rendimiento de 87,0%, cuyo punto de fusión es de (60,5-61,8) °C, bastante cercano al reportado en la literatura ((60,0-62,0) °C [2]).



En el espectro de IR (espectro 1, tomado en una pastilla de KBr) se observa una banda ancha y débil en 3262,81 cm⁻¹ correspondiente a la vibración del enlace N-H. En 1682,94 cm⁻¹ se observa una banda aguda e intensa correspondiente a la vibración de tensión del enlace C=O de los grupos éster y en 1246,54 cm⁻¹ aparece una banda intensa correspondiente a la vibración de tensión del enlace C-O (del grupo carbonilo del éster). Entre 2986,17 y 2905,99 cm⁻¹ se encuentran las vibraciones correspondientes al enlace C_(sp3)-H.

Debido a que se sintetizó una serie de acrilatos con diferentes sustituyentes, pero las señales características encontradas son similares en los espectros de IR, se discutió el espectro sólo para uno de ellos. Por otro lado, se determinaron los puntos de fusión y se compararon con los reportados en la literatura encontrándose grandes similitudes.

En cuanto a los porcentajes de rendimiento son bastante buenos en general, oscilando entre un 60 y 90%, para sustituyentes tanto atractores como dadores de electrones.

- Síntesis de POCl_3

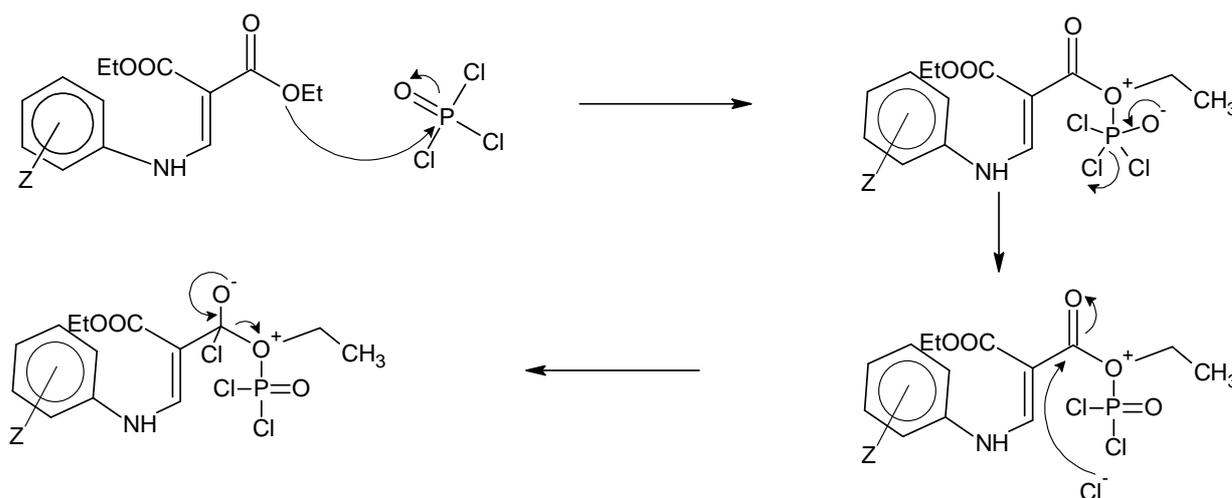
El siguiente paso es la síntesis de las 4-cloroquinolinas sustituidas respectivas, para lo que se necesita POCl_3 , el cual fue sintetizado a partir del P_4O_{10} y PCl_5 , tal como se muestra a continuación:

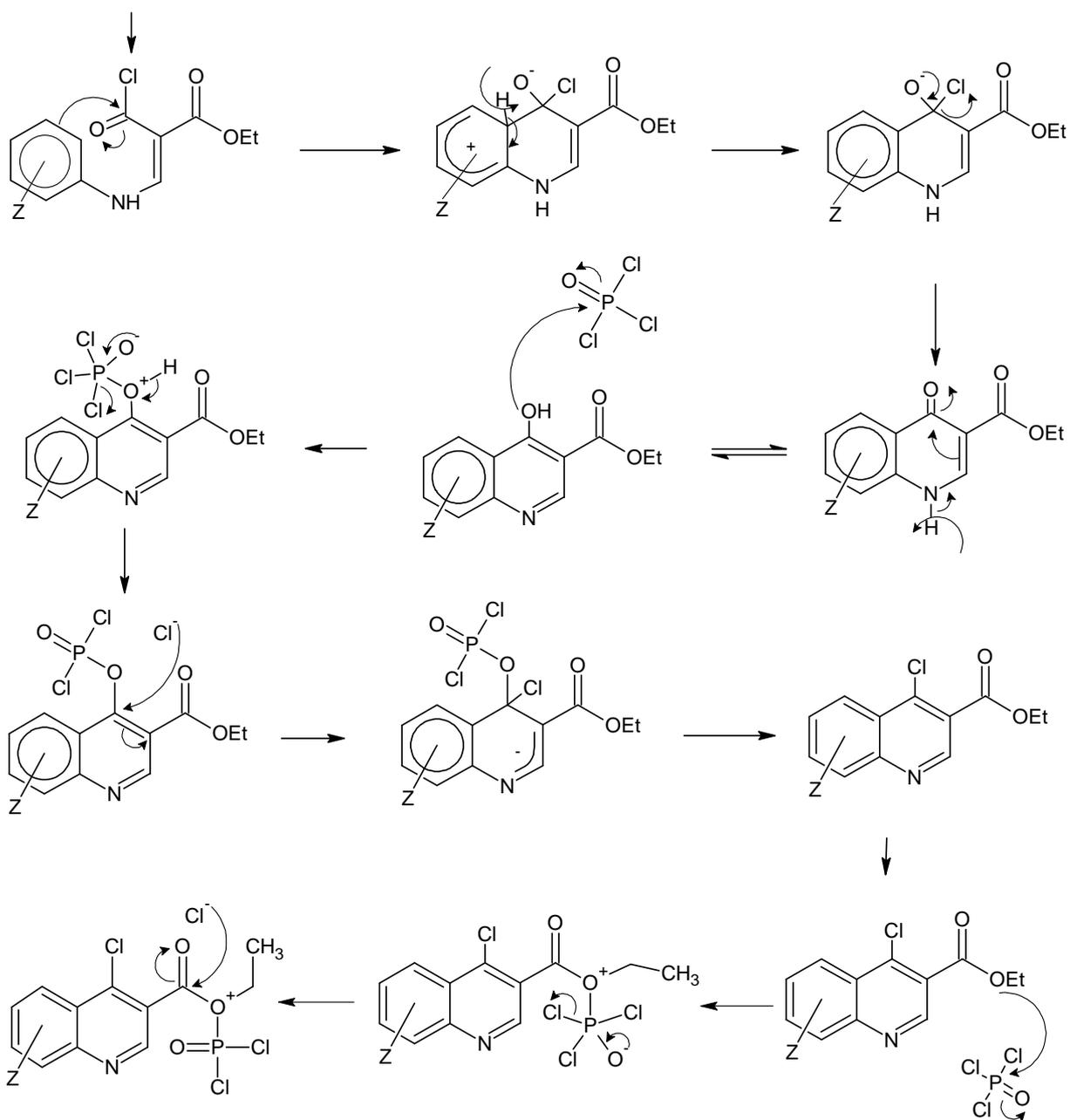


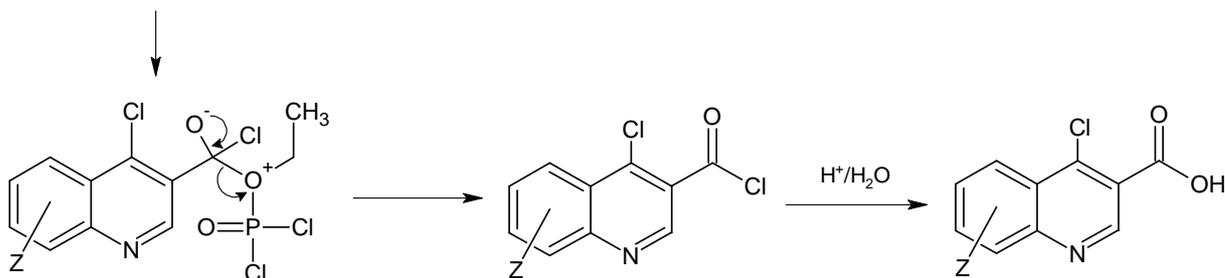
Donde se obtuvo un líquido incoloro de punto de ebullición $(102-105)^\circ \text{C}$.

- Ciclación de los acrilatos y obtención de 4-cloroquinolinas

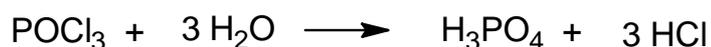
Una vez obtenidos los acrilatos, se procedió a ciclarlos por calentamiento en presencia de un exceso de POCl_3 para la obtención de las 4-cloroquinolinas. El mecanismo propuesto es el siguiente:







Se obtiene el cloruro de acilo y este cicla por medio de una sustitución electrofílica aromática (SEA), luego de obtener la quinona esta pasa por medio de un equilibrio ceto-enólico a su forma más estable, en este caso su forma enólica, ya que así se gana aromaticidad. Posteriormente otra molécula de POCl₃ asiste la formación de la 3-carboetoxi-4-cloro-quinolina por medio de una sustitución nucleofílica aromática (SNA_r). Al haber un exceso de POCl₃ en el medio este sigue reaccionando para formar de nuevo un cloruro de acilo con el éster, el cual al ser tratado posteriormente con agua se hidroliza para obtener finalmente la 3-carboxi-4-cloro-quinolina. Recordando que el POCl₃ que no reaccionó al entrar en contacto con el agua produce las condiciones óptimas para una hidrólisis:



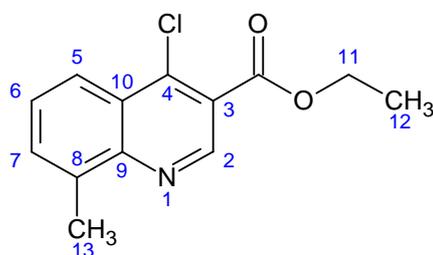
La reacción de ciclación fue seguida con cromatografía de capa fina (CCF), empleando un agente revelador para compuestos con estructuras quinolónicas encontrado en la literatura. El cual consiste en una mezcla CH₃CH₂OH/H₂SO₄ (9:1), que le confiere una coloración azul o verde a los compuestos quinolónicos bajo la luz UV-365 nm ^[33].

En este paso de la ruta sintética se obtuvieron para cada serie estudiada una mezcla de productos, a continuación se clasifican los productos obtenidos:

a) 3-carboetoxi-4-cloroquinolinas sustituidas

En el caso del sustituyente Z= 8-CH₃ (compuesto **101**) se obtuvo un sólido blanco con rendimiento del 94,7% y punto de fusión de (39,0-41,0) °C.

En el espectro IR (espectro 4, tomado en pastilla de KBr) se observa una banda a 3061,16 cm⁻¹ correspondiente a la vibración C_(sp2)-H y en 2978,5-2918,5 cm⁻¹ aparecen las bandas características del estiramiento del enlace C_(sp3)-H. En 1731,04 cm⁻¹ se observa una banda aguda e intensa correspondiente a la vibración de tensión del doble enlace C=O del éster y en 1269,3 cm⁻¹ aparece una banda intensa correspondiente a la vibración del enlace C-O.



101

En el espectro de RMN-H¹ (espectro 5, tomado en CDCl₃ en un equipo JEOL, 270 MHz) se observa un singlete (s) en 9,20 ppm asignado a H-2. Luego se observa un doblete de doblete (dd) centrado en 8,18 ppm asignado a H-5, el cual está acoplado en orto con H-6 y en meta con H-7 ($J_{H5-H6} = 8,1$ Hz y $J_{H5-H7} = 2,7$ Hz). En 7,62 ppm se observa un doblete de doblete (dd) asignado a H-7, el cual se acopla en orto con H-6 y con H-5 en meta ($J_{H7-H6} = 8,1$ Hz y $J_{H7-H5} = 2,7$ Hz). En 7,49 ppm se observa un triplete

asignado a H-6, que se acopla con H-5 y H-7 en meta ($J_{H6-H5} = 8,1$ Hz y $J_{H6-H7} = 8,1$ Hz). Todas estas señales poseen una integración relativa de 1H cada una.

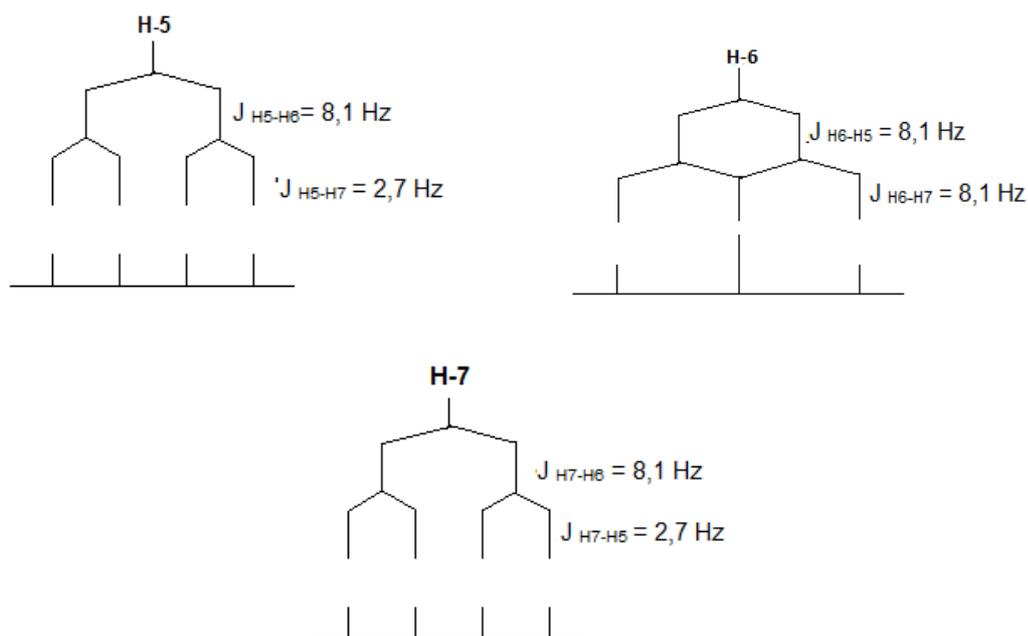


Figura 10. Acoplamientos de los protones aromáticos para el compuesto **101**.

Para campo más alto se encuentra un cuarteto correspondiente al $-CH_2-$ (H-11) del grupo etilo centrado en 4,42 ppm que integra para 2 y en 1,39 ppm se encuentra un triplete correspondiente al $-CH_3$ (H-12) que integra para 3, en conjunto estas señales son las características del grupo etilo.

En 2,74 ppm se encuentra un singlete (s) con integración relativa de 3 que es asignado a H-13, los hidrógenos del grupo metilo.

Por último se tomó un espectro de masas (espectro 6) para el compuesto **101** cuyo peso molecular es de 249,7 g/mol y que arroja un ion molecular de $M^+ = 249$, cuya

pérdida de $m/z=28$ (grupo eteno) origina otro pico base correspondiente a $m/z=221$, esto se justifica por un re-arreglo de McLafferty característico de los ésteres:

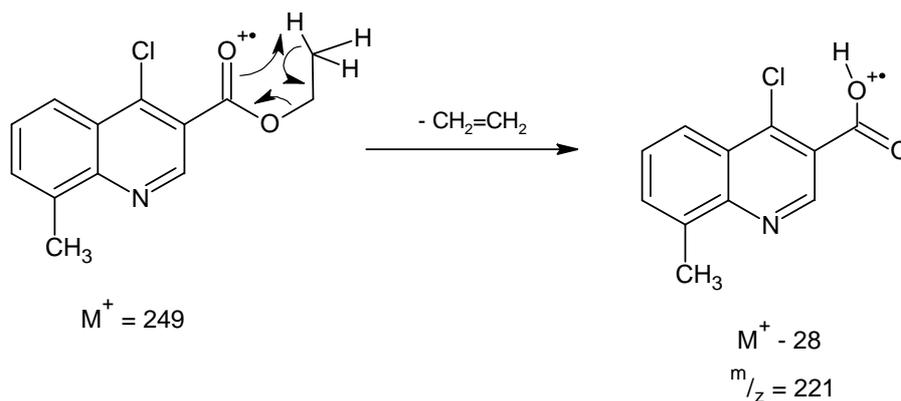


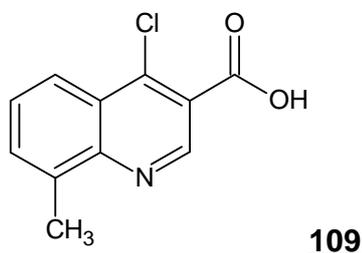
Figura 11. Re-arreglo de McLafferty para el compuesto **101**.

Con este último espectro se corrobora la presencia del cloro, no sólo porque el ion molecular corresponde al valor esperado, sino además porque se observa claramente el pico $M+2$ característico de una molécula con un cloro presente en su estructura y cuya intensidad es un tercio del pico base.

Se presenta el cromatograma obtenido al realizar el EM de la muestra (compuesto **101**, espectro 6.1).

b) 3-carboxi-4-cloro quinolinas sustituidas

Para el compuesto **109** $Z=8-CH_3$ se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento del 46,0 % y un punto de fusión de (190-192,0) °C.



En el espectro de IR (espectro 10, tomado en pastilla de KBr) se observa una banda ancha e intensa en $3421,78\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a la vibración del enlace O-H del ácido. En $1717,6\text{ cm}^{-1}$ se observa una banda aguda e intensa correspondiente a la vibración del enlace C=O del grupo ácido y en $1297,05\text{ cm}^{-1}$ se observa una banda aguda correspondiente a la vibración de tensión del enlace C-O.

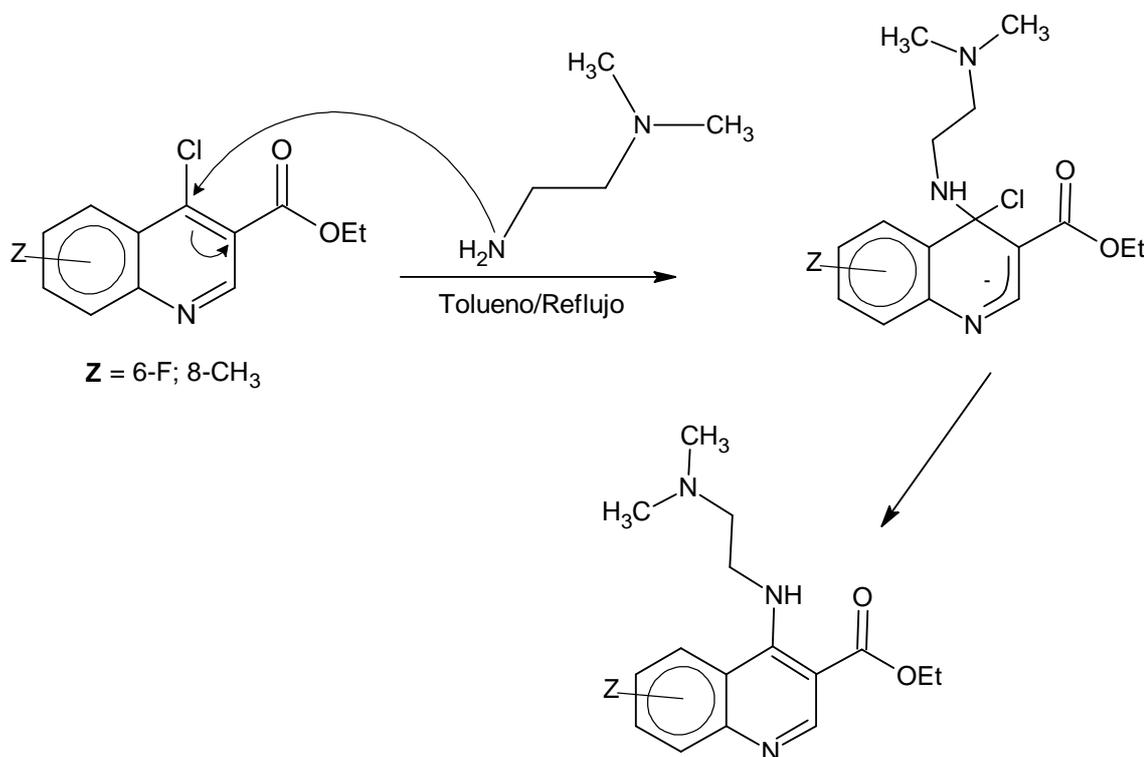
c) 3-carboetoxi-4-hidroxi quinolinas sustituidas

Para el compuesto **117** Z= 7-CH₃ se obtuvo un sólido beige con un rendimiento del 55,2 % y un punto de fusión de $(270,0-274,0)^{(d)}\text{ }^{\circ}\text{C}$.

En el espectro de IR (espectro 11, tomado en pastilla de KBr) se observa una banda ancha entre $3165,06-2988,03\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a la vibración del enlace O-H. Mientras que a $1702,09\text{ cm}^{-1}$ se encuentra una banda aguda e intensa correspondiente a la vibración de tensión del enlace C=O y en $1292,77\text{ cm}^{-1}$ se encuentra una banda aguda correspondiente a la vibración del enlace C-O.

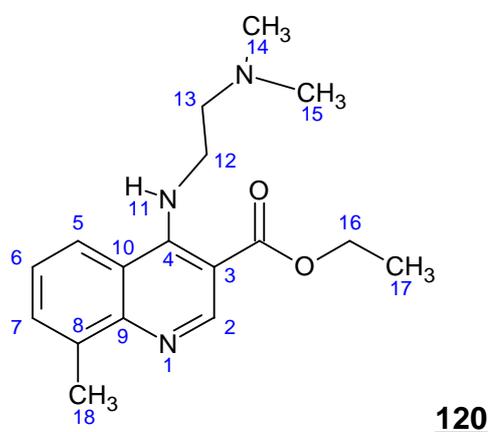
- Síntesis de 4-aminoquinolinas

Una vez obtenida la quinolina sustituida con cloro en la posición 4, se procedió a sustituir el halógeno con una cadena aminoalquílica (N,N-dimetil etilendiamina). Esta reacción va vía sustitución nucleofílica aromática, donde el nucleófilo ataca al átomo de carbono donde se encuentra el grupo saliente (Cl), provocando la deslocalización de una carga negativa en el anillo y luego para generar la aromaticidad sale el cloro que se encuentra en la posición 4.



Esta reacción se llevo a cabo con la finalidad de corroborar una vez más la presencia del cloro en la posición 4, porque las 4-cloroquinolinas son intermediarios claves para la formación de 4-aminoquinolinas y esta es una reacción cuya metodología está bien establecida.

En el espectro de IR del compuesto **120** (Espectro 16, tomado en película líquida) se observa una banda ancha de intensidad media a $3238,8\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a la vibración del enlace N-H. Entre $2976,43\text{-}2770,68\text{ cm}^{-1}$ aparecen las bandas características del estiramiento del enlace $\text{C}_{(\text{sp}^3)}\text{-H}$. En $1684,94\text{ cm}^{-1}$ se observa una banda aguda e intensa correspondiente a la vibración de tensión del enlace C=O del éster y en $1272,34\text{ cm}^{-1}$ se encuentra otra banda intensa correspondiente a la vibración C-O.



En el espectro de RMN- ^1H (espectro 17, tomado en CDCl_3 en un equipo BRUKER, 300 MHz) se observa a 9,21ppm una banda ancha correspondiente a H-11 que se encuentra enlazado al nitrógeno (N) que lo desapantalla y lleva a campos bajos. A 9,16 ppm se encuentra un singlete (s) asignado a H-2. A 8,08 ppm se encuentra un doblete (d) correspondiente a H-5 que se acopla en orto con H-6 y en meta con H-7, pero los acoplamiento en meta no se observaron bajo las condiciones de análisis. A 7,53 ppm se encuentra otro doblete (d) correspondiente a H-7 que se acopla en orto con H-6 y en meta con H-5, al igual que en el caso anterior no se observan los acoplamiento en meta. A 7,27 ppm sale un doblete de doblete (dd) asignado a H-6, que se acopla en orto con H-5 y H-7. Todas estas señales poseen una integración relativa de 1H cada una.

En 3,86 ppm aparece un cuarteto con integración relativa de 2H correspondiente a H-12, como el nitrógeno desapantalla, pero el efecto es menor que el oxígeno, estos hidrógenos aparecen a campos más altos que los hidrógenos H-16, adicionalmente éste está acoplado con dos hidrógenos del CH₂ vecino y con el hidrógeno del NH vecino. Por otra parte se tiene un triplete centrado en 2,59 ppm, asignado al protón en H-13 (2H), el cual está acoplado con dos protones en el carbono vecino, en la cadena aminoalquílica. En 2,34 ppm se tiene un singlete que se asigna a los protones equivalentes H14 y H15, pertenecientes a los grupos metilos de la amina terciaria (6H).

El resto del espectro es muy similar al de la 4-cloroquinolina sustituida de partida: a 4,39ppm está un cuarteto que integra para 2H y corresponde a H-16. En 1,41 está un triplete que integra para 3H y corresponde a H-17. Mientras que el singlete que se encuentra a 2,73 ppm cuya integral relativa es 3H es asignado al grupo metilo en la posición 8 (H-18).

CAPÍTULO VI

Conclusiones

- La síntesis de acrilatos arrojó buenos rendimientos, todos superiores al 68,0%, tanto para sustituyentes atractores y dadores de electrones.
- La ciclación de acrilatos por esta vía, da como resultado una mezcla de productos entre los que están las 3-carboetoxi-4-cloroquinolinas sustituidas, las 3-carboxi-4-cloroquinolinas sustituidas y las 3-carboetoxi-4-hidroxiquinolinas sustituidas. Sin embargo, bajo las condiciones de reacción se observó que sólo se aislaron significativamente 2 de ellos (por serie estudiada).
- El método sintético proporcionó buenos rendimientos para la obtención de 3-carboetoxi-4-cloroquinolinas sustituidas. Siendo el mayor de ellos de 98,0 % y el menor 62,1 %.
- En el caso de la obtención de 3-carboxi-4-cloroquinolinas sustituidas los rendimientos fueron menores, oscilando entre 46,0 y 65,8 %.
- Para las 3-carboetoxi-4-hidroxiquinolinas sustituidas los rendimientos estuvieron en el orden del 50%.
- El paso determinante de esta ruta sintética es la ciclación del acrilato, ya que al ser una sustitución electrofílica aromática (SEA) se requiere que el sustrato este activado. Esto explica el hecho que el acrilato meta nitrado no reaccionó bajo las condiciones de reacción
- Se sintetizaron una serie de 4-cloroquinolinas sustituidas, que sirvieron de intermediarios claves para la obtención de 4-aminoquinolinas sustituidas obteniéndose rendimientos superiores al 80%.

Recomendaciones

- Ampliar la serie de quinolinas sustituidas sintetizadas en las posiciones 6, 7 y 8, con sustituyentes tanto atractores como dadores de electrones. En el caso de los sustituyentes fuertemente atractores de electrones (-NO₂) mantener el reflujo por más tiempo para ver si se pueden obtener las quinolinas respectivas por esta vía sintética.
- Determinar la actividad de los compuestos obtenidos, tanto parasitaria como antitumoral.
- Introducir otras cadenas aminoalquílicas, de manera de determinar si esto contribuye o no a la actividad.
- Realizar el modelaje molecular y calcular las propiedades fisicoquímicas para los compuestos obtenidos.
- Realizar la correlación simple y múltiple para la serie sintetizada, entre la actividad biológica y los parámetros moleculares calculados.
- Simular los dos mecanismos de acción posibles, tanto con la hematina como la intercalación con un fragmento de hélice de ADN, empleando métodos computacionales y correlacionándolo con la actividad biológica.

Referencias Bibliográficas

- [1] Madapa, S.; Tusi, Z.; Batra, S. "Advances in the syntheses of quinoline and quinoline-annulated ring systems". *Current Organic Chemistry*, 2008, 12, pp.1116-1183.
- [2] Zullo, F. "Obtención de un intermediario clave para la síntesis de 4-aminoquinolinas sustituidas en la posición 8 y Cálculo de las propiedades fisicoquímicas de 4-aminoquinolinas mediante modelaje molecular". Trabajo especial de grado, 2006.
- [3] *Korrichi, L.; Dalila, B.; Dalila, S.* "Quinolines Antioxydant Activity Structure Activity Relation-Ship European". *Journal of Biological Sciences* , 2009, 3, pp. 32-36.
- [4] González Morales, P. "Mecanismos de acción y principales usos de las quinolinas". *Revista InFÁRMate*, 2008, 4 (20). Disponible en: http://www.infarmate.org/pdfs/julio_agosto08/quinolinas.pdf (consultada en Mayo de 2010)
- [5] Marcano, D.; Cortés, L. "Fundamentos de Química Orgánica". UCV. Caracas, Venezuela, 1998, pp. 369
- [6] Joule, J. A.; Mills, K. "Heterocyclic Chemistry". Quinta Edición ilustrada. Editorial John Wiley and Sons, pp. 121-142.
- [7] Eicher, T.; Hauptmann, S. "The Chemistry of Heterocycles". Segunda Edición. Editorial WILEY-VCH, 2003, pp. 316-336.
- [8] Pelayo García, C.; Vázquez Cruz, S.; Escolano Mirón, C. "Fundamentos de síntesis de fármacos". Editorial Universitat Barcelona, 2005. pp. 228-231.

[9] Jie-Jack Li. "Name Reactions in Heterocyclic Chemistry". Editorial John Wiley and Sons, 2005, pp. 375-543.

[10] Kouznetsov, V. "Recent progress in the synthesis of Quinolines". Current Organic Chemistry, 2005, 9, pp. 141-161.

[11] Mesa, A.; Molano, P.; Seon, B.; Figadere, B.; Robledo, S.; Muñoz, D.; Sáez, J. Vitae, Revista de la Facultad de Química Farmacéutica. Colombia. 2008, 15 (2), pp. 259-266. Disponible en: <http://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/vitae/article/viewFile/798/691> (consultada en Mayo de 2010).

[12] Ridley, R. "Medical need, scientific opportunity and the drive for antimalarial drugs. Medicines for Malaria Venture". Nature, 2002, 415, pp. 686-693. Disponible en: http://www.doh.gov.za/issues/malaria/red_reference/case_management/cm13.pdf (Consultada en Abril de 2010).

[13] Croft, S.; Seifert, K.; Yardley, V. "Current scenario of drug development for leishmaniasis. Drug for Neglected Diseases Initiative (DNDi)". Indian J. Med. Res. 2006, 123, pp 399-410.

[14] Egan, T.; Mavuso, W.; Ross, D.; Marques, H. "Thermodynamic factors controlling the interaction of quinoline antimalarial drugs with ferriprotoporphyrin IX". J. Inorg. Biochem. 1997, 68, pp. 137-145.

[15] http://www.med.ucv.ve/ftproot/Parasit_raz/Mecanismos%20de%20Accion.pdf (consultada en Mayo de 2010).

[16] Garavito, G.; Arteaga, L.; Acebey, L. "La Biocristalización del Heme como una potencial diana farmacológica en el desarrollo de fármacos para el tratamiento de la malaria". *Revista Colombiana de Ciencias Químicas-Farmacéuticas*, 2002, 31, pp. 85-95.

[17] Waring, M. J. "Drugs which affect the Structure and Function of DNA". *Nature*, 1968, 219, pp. 1320-1324.

[18] González Morales, P. "Mecanismos de acción y principales usos de las quinolinas". *Revista InFÁRMate*, 2008, 4 (20). Disponible en: http://www.infarmate.org/pdfs/julio_agosto08/quinolinas.pdf (consultada en Abril de 2010).

[19] Avedaño, C. *Introducción a la Química Farmacéutica*, 1^o Edición, Editorial Mc Graw Hill. Madrid, 1993, pp. 525 – 540.

[20] Goodenough, U. "Genética". Editorial J. Wiley and Sons, N.Y. Cap. VI y XIII (1970)

[21] Rosenthal, P. "Antimalarial chemotherapy: mechanisms of action, resistance, and new directions in drug discovery *Infectious disease*". Edición ilustrada. Editorial Humana Press, 2001. pp. 87-115.

[22] Cabrera, G.; Márquez, C.; Moreno, K. "Síntesis de 4-aminoquinolinas. Actividad sobre *Leishmania mexicana*" *Ciencia*, 2002, 10 (1), pp. 57-67

[23] Córdova, T.; Cabrera, G.; Moreno, K. "Parámetros moleculares y relación estructura-actividad hacia *Leishmania mexicana* de 3-carboetoxi-4-amino quinolinas". *Ciencia*, 2004, 12 (4), pp. 298- 308.

[24] Posada, J. "Síntesis de 4-aminoquinolinas sustituidas y su estudio de propiedades fisicoquímicas mediante modelaje molecular". Trabajo especial de grado, 2006.

[25] Escalante, L. "Síntesis de 4-amino-3-carboetoxiquinolinas sustituidas en la posición 7 y Estudio de sus propiedades fisicoquímicas mediante modelaje molecular". Trabajo especial de grado, 2006.

[26] Marecki, P.; Bamberg, R. "Synthesis of 4-substituted aminoquinoline-3-carboxylates as potential antimicrobial agents". *J. Pharm. Sciences*, 1984, 73 (8), pp. 1141-1143.

[27] Brown, R.J. Ife, D. Keeling, S. Laig, C. Leach, M. Parsma. "Reversible Inhibitors of the Gastric (H⁺/K⁺)-ATPase. 1. 1-Aryl-4-methylpyrrolo [3,2-c]quinolines as Conformationally Restrained Analogues of 4-(Arylamino)quinolines". *J. Med. Chem.*, 1990, 33, pp. 527-533

[28] Ridley, R.; Hofheinz, W.; Matile, H.; Jaquet, C.; Dorn, A.; Masciadri, R.; Jolidon, S.; Richter, W.; Guenzi, A.; Girometta, M.; Urwyler, H.; Huber, W.; Thaithong, S.; Peters, W. "4-Aminoquinoline Analogs of Chloroquine with Shortened Side Chains Retain Activity against Chloroquine-Resistant *Plasmodium falciparum*". *Antimicrobial Agent. Chemot.*, 1996, 40 (8), pp. 1846-1854.

[29] Dibyendu De; Krogstad, F.; Byers, L.; Krogstad, D. "Structure-Activity Relationships for Antiplasmodial Activity among 7-Substituted 4-Aminoquinolines". *J. Med. Chem.*, 1998, 41 (25), pp. 4918- 4926.

[30] Kaschula, C. H.; Egan, T. J.; Hunter, R.; Basilico, N.; Parapini, S.; Taramelli, D.; Pasini, E.; Monti, D. "Structure-activity relationships in 4-aminoquinoline antiplasmodials. The role of the group at the 7-position". *J. Med. Chem.*, 2002, 45 (16), pp. 3531-3539.

[31] Luque, S. "Estudio de la actividad antiviral de quinolinas sintéticas sustituidas sobre la cepa vacunal 17D del virus de la fiebre amarilla". Trabajo especial de grado, 2010.

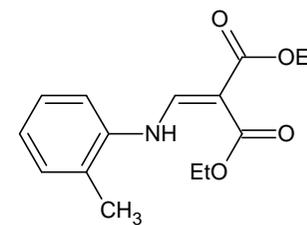
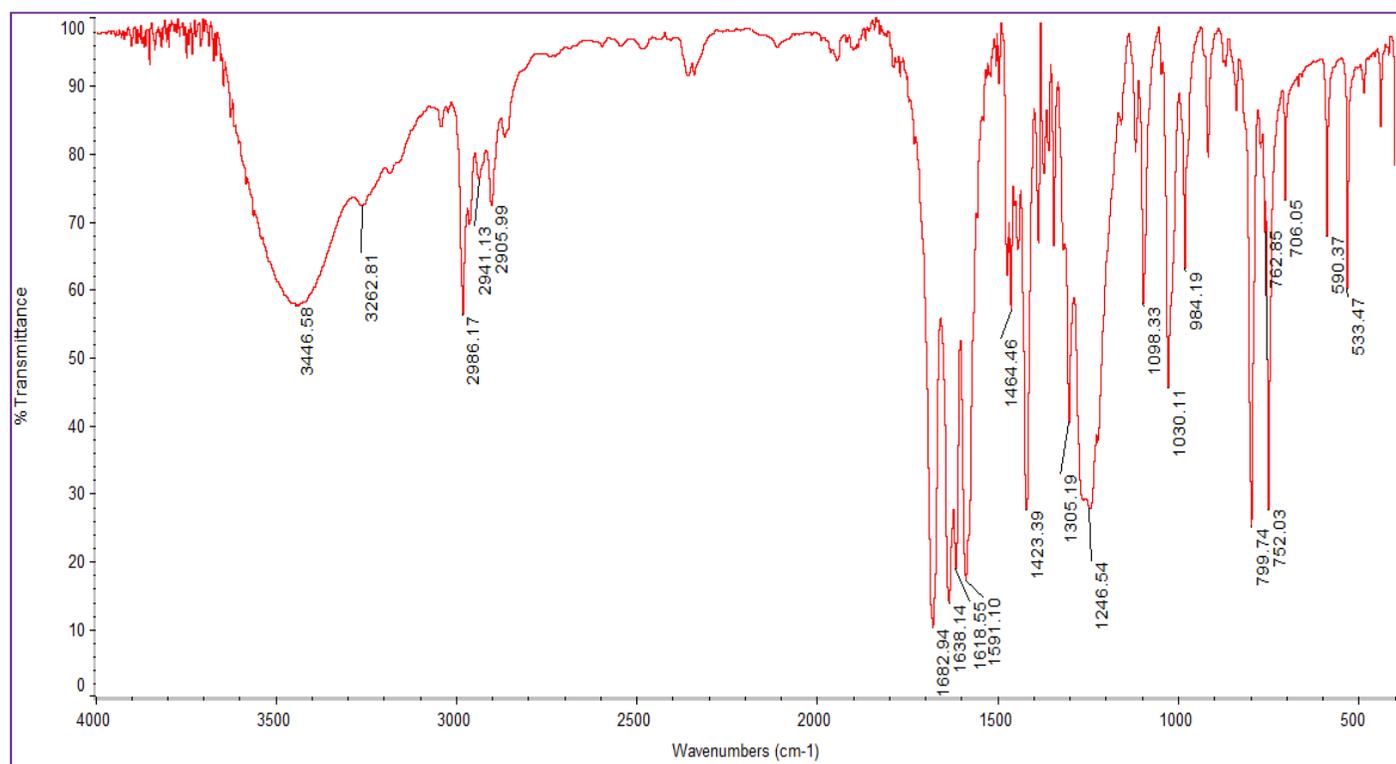
[32] W. Conard Fernelius; Inorganic Synthesis, Vol. 2, Editorial Mc Graw Hill, 1946, pp 151 – 153.

[33] Wagner, H.; Blatt, S. "Plant drug analysis". Segunda edición. Editorial Springer. 1996, pp. 32-33

[34] Rappoport, Z. "CRC Handbook of tables for Organic Compound Identification". Tercera edición, 1967.

Espectros

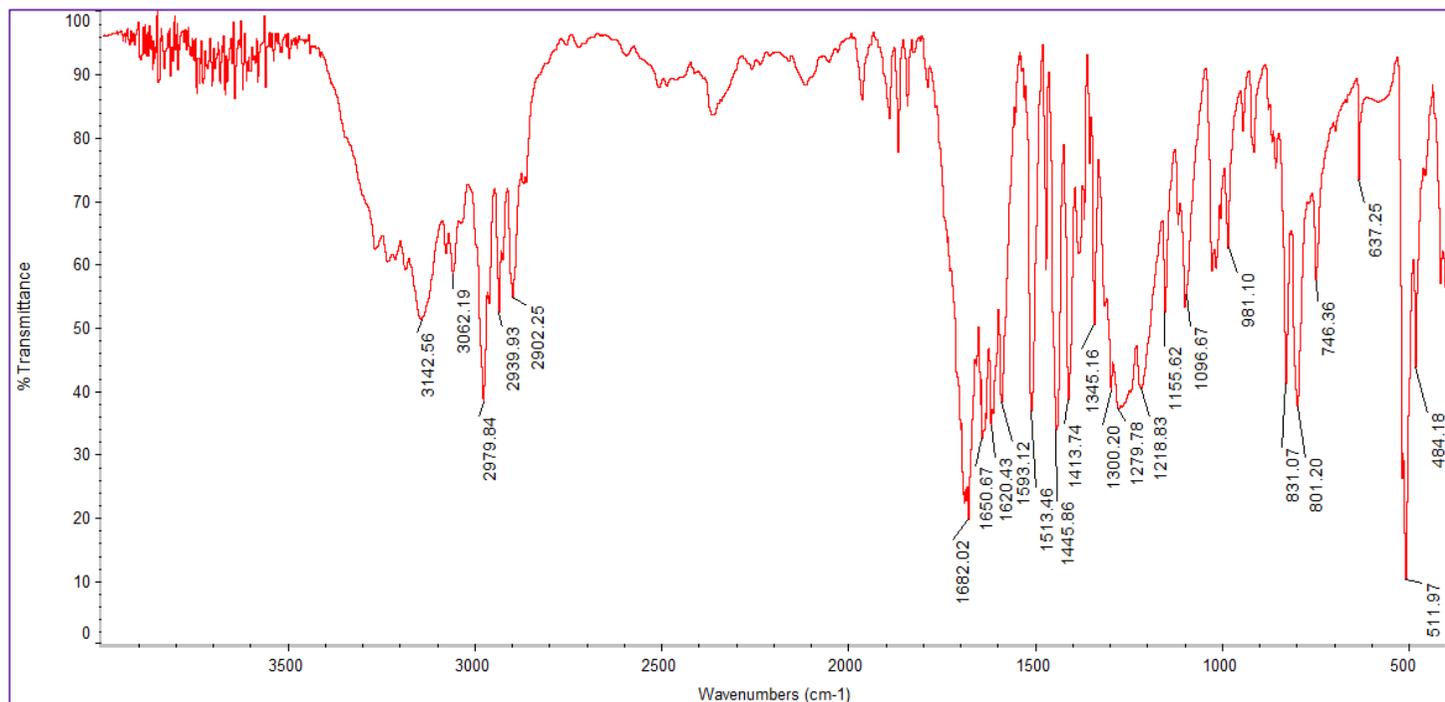
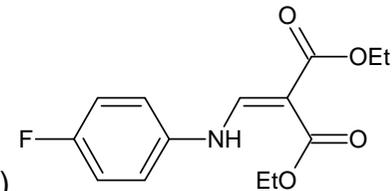
Espectro 1.

IR de α – etoxicarbonil – β - (o-Toluilanilino) - acrilato de dietilo (Compuesto **93**)

* Tomado en pastilla de KBr.

Espectro 2.

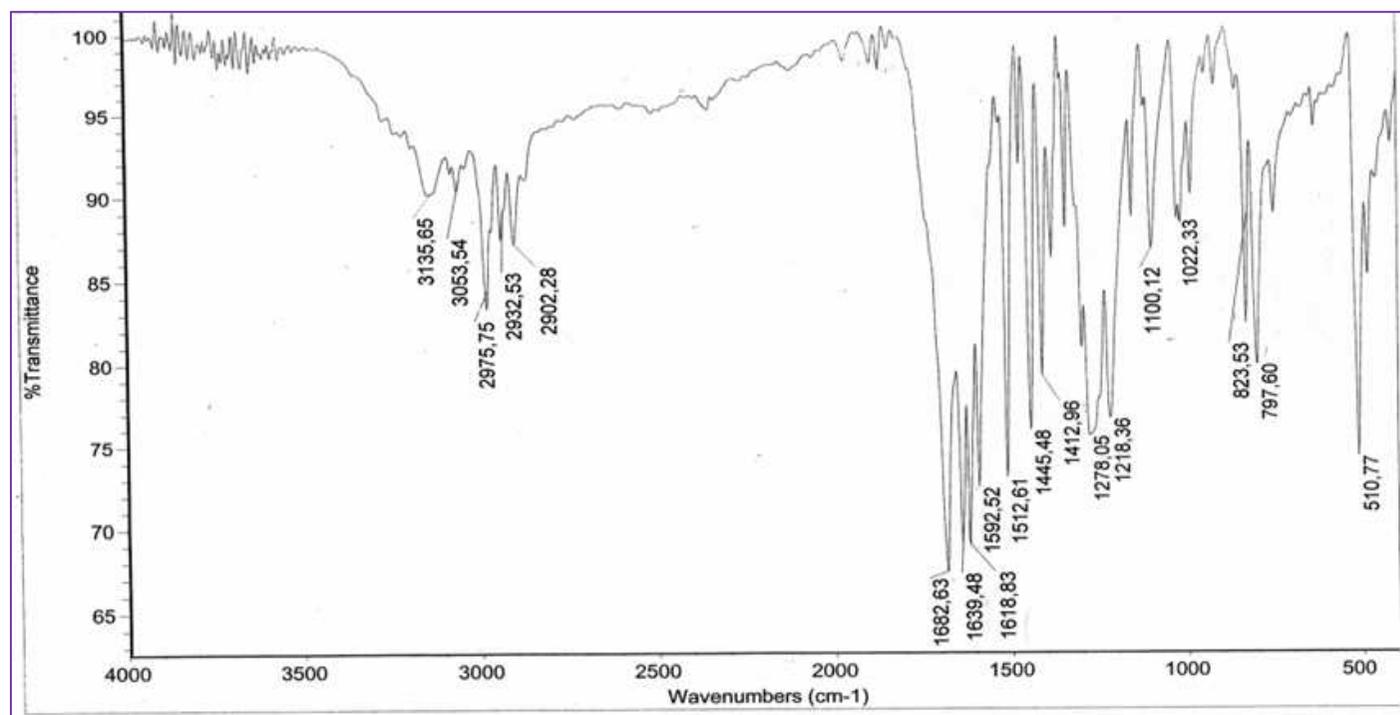
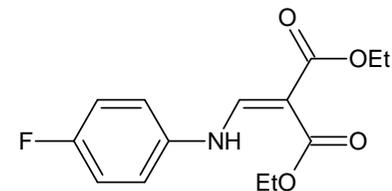
IR de α - etoxicarbonil - β - (o-flúoranilino) - acrilato de dietilo (compuesto **99**)



* Tomado en pastilla de KBr.

Espectro 3.

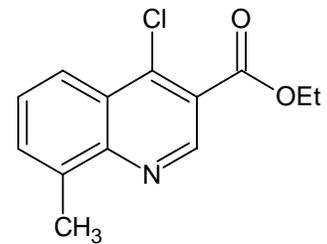
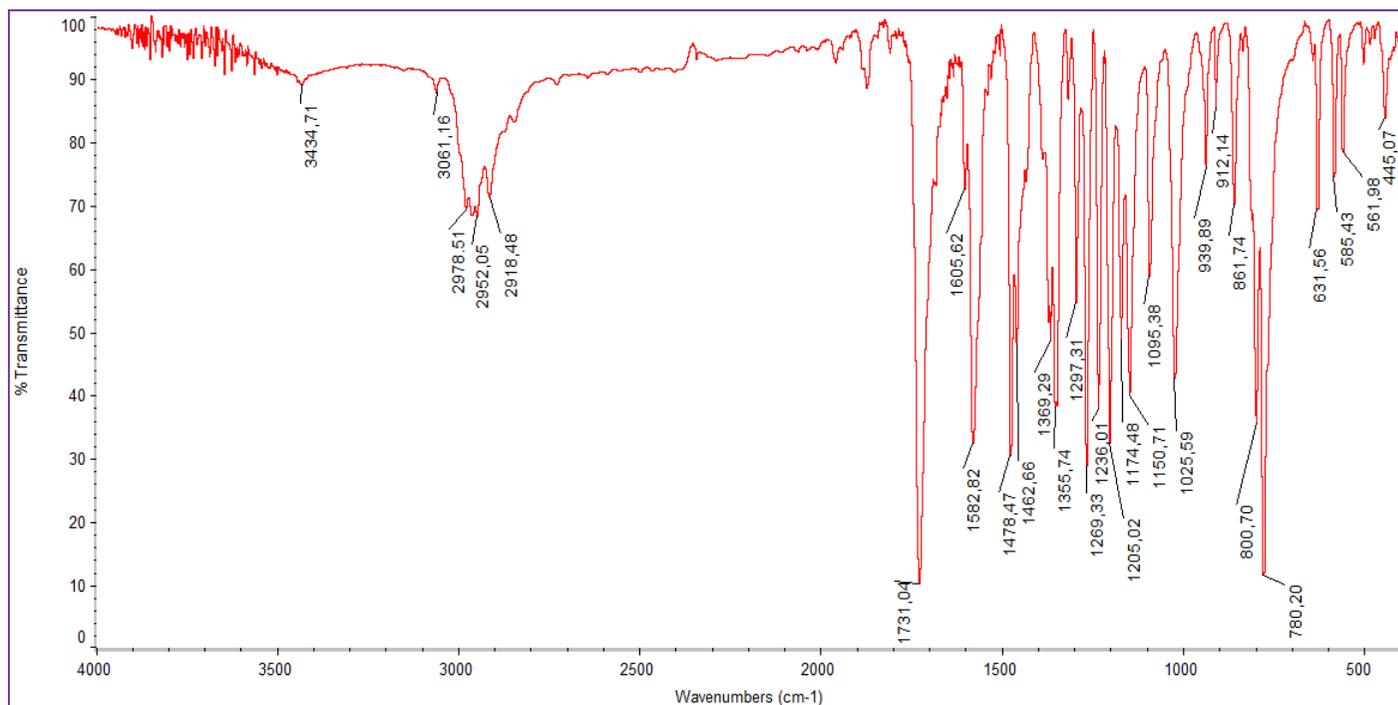
IR de α - etoxicarbonil - β - (o-flúoranilino) - acrilato de dietilo (compuesto **99**)*



* Posada, J. "Síntesis de 4-aminoquinolinas sustituidas y su estudio de propiedades fisicoquímicas mediante modelaje molecular".

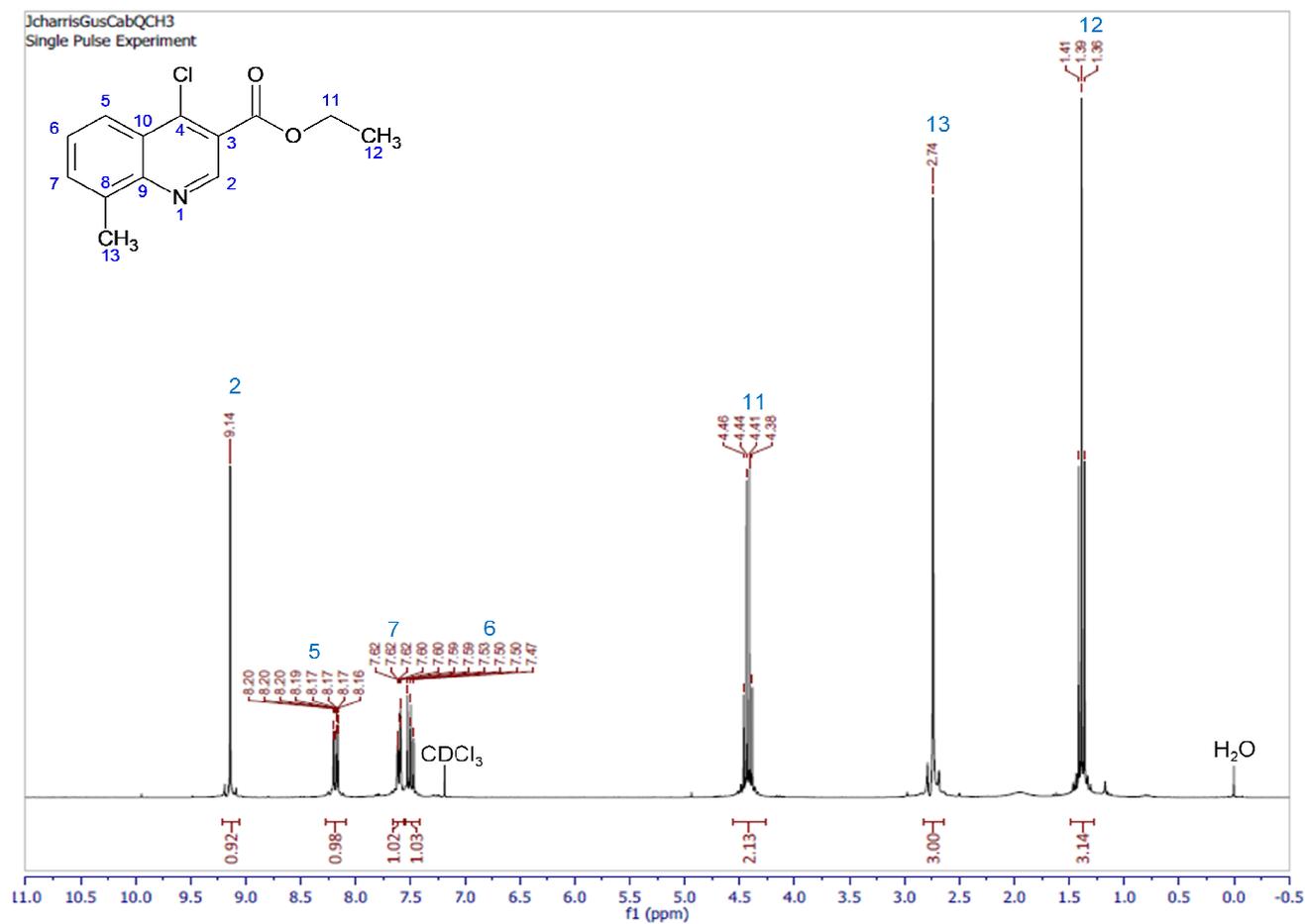
TEG, 2006.

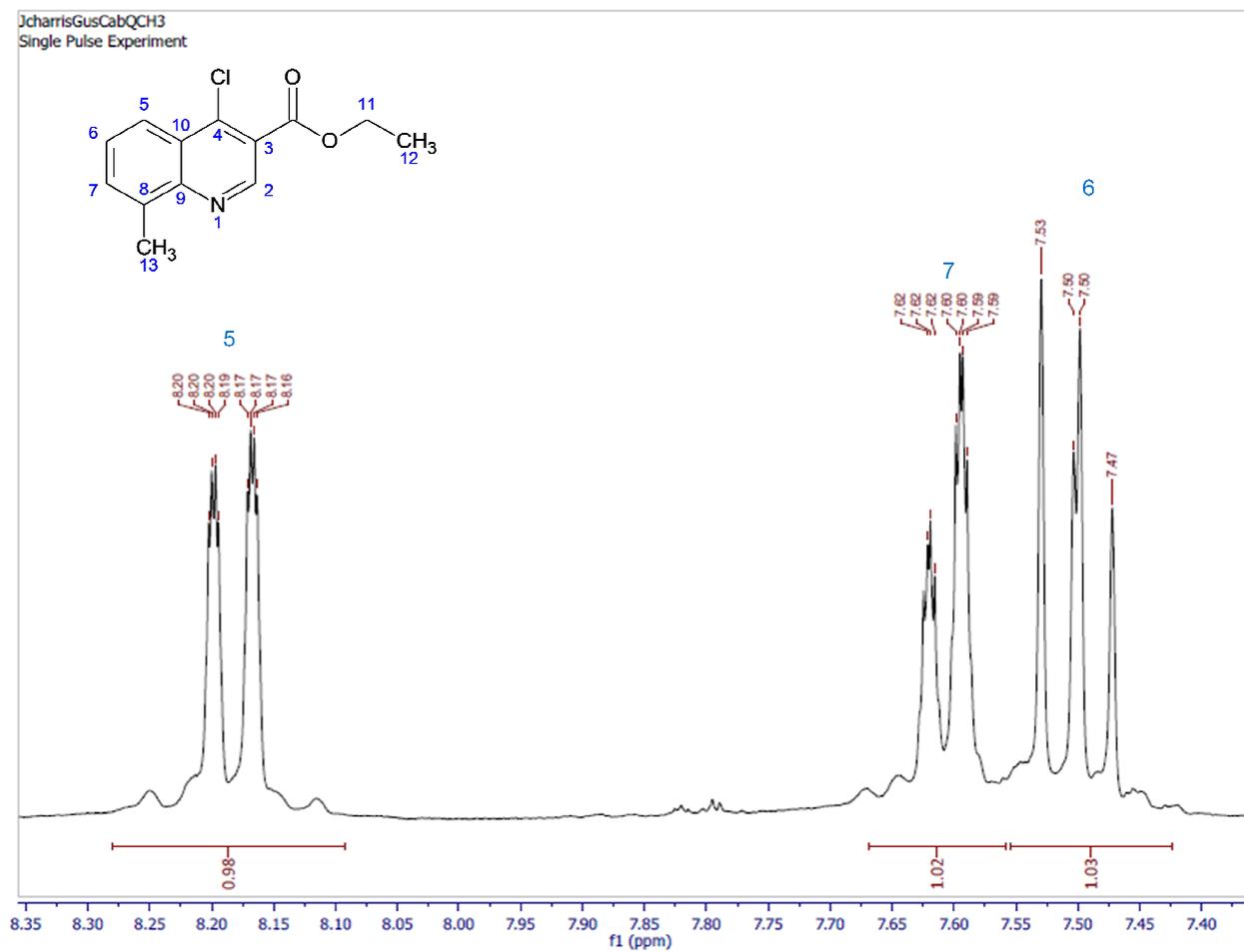
Espectro 4.

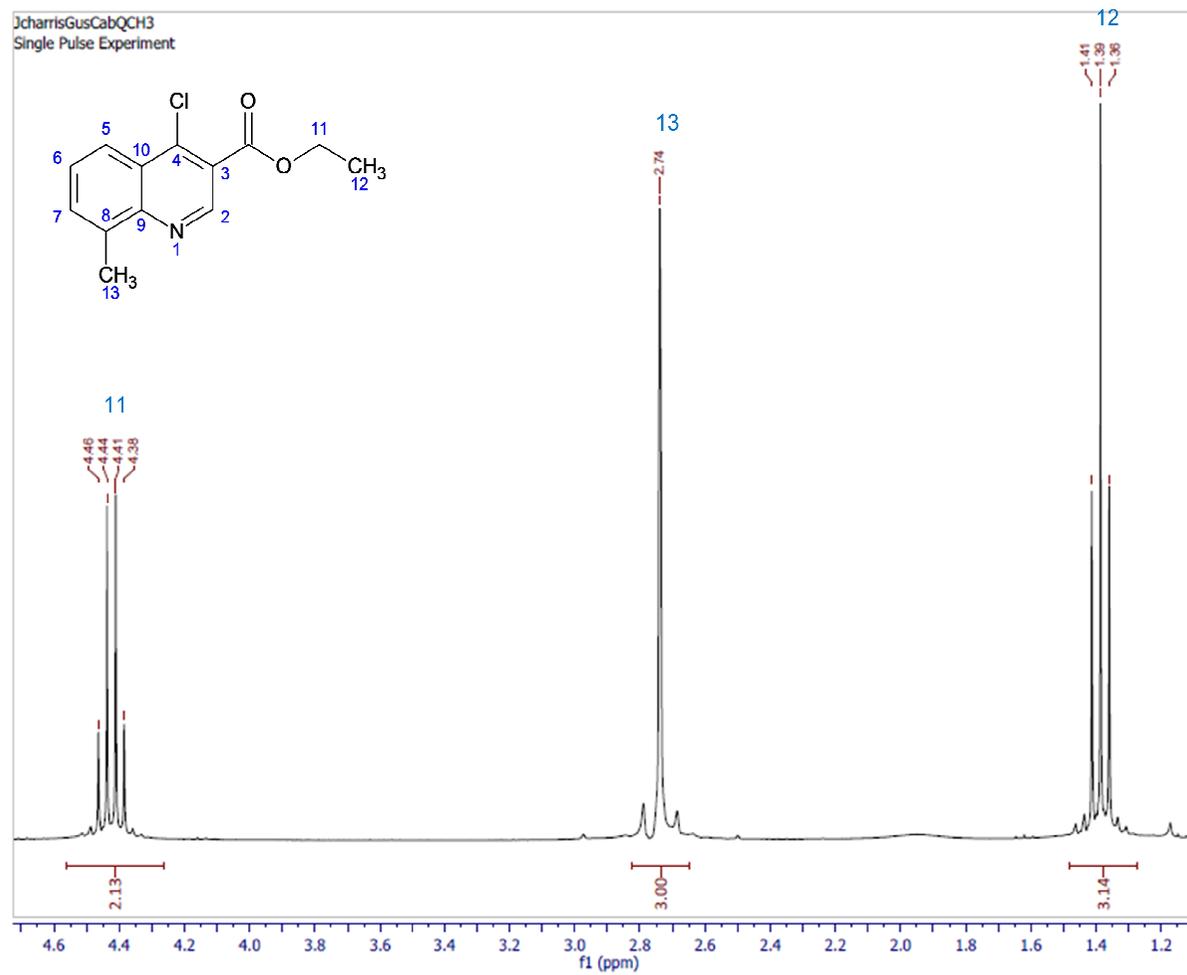
IR de 3-carboetoxi-4-cloro-8-metil quinolina (compuesto **101**)

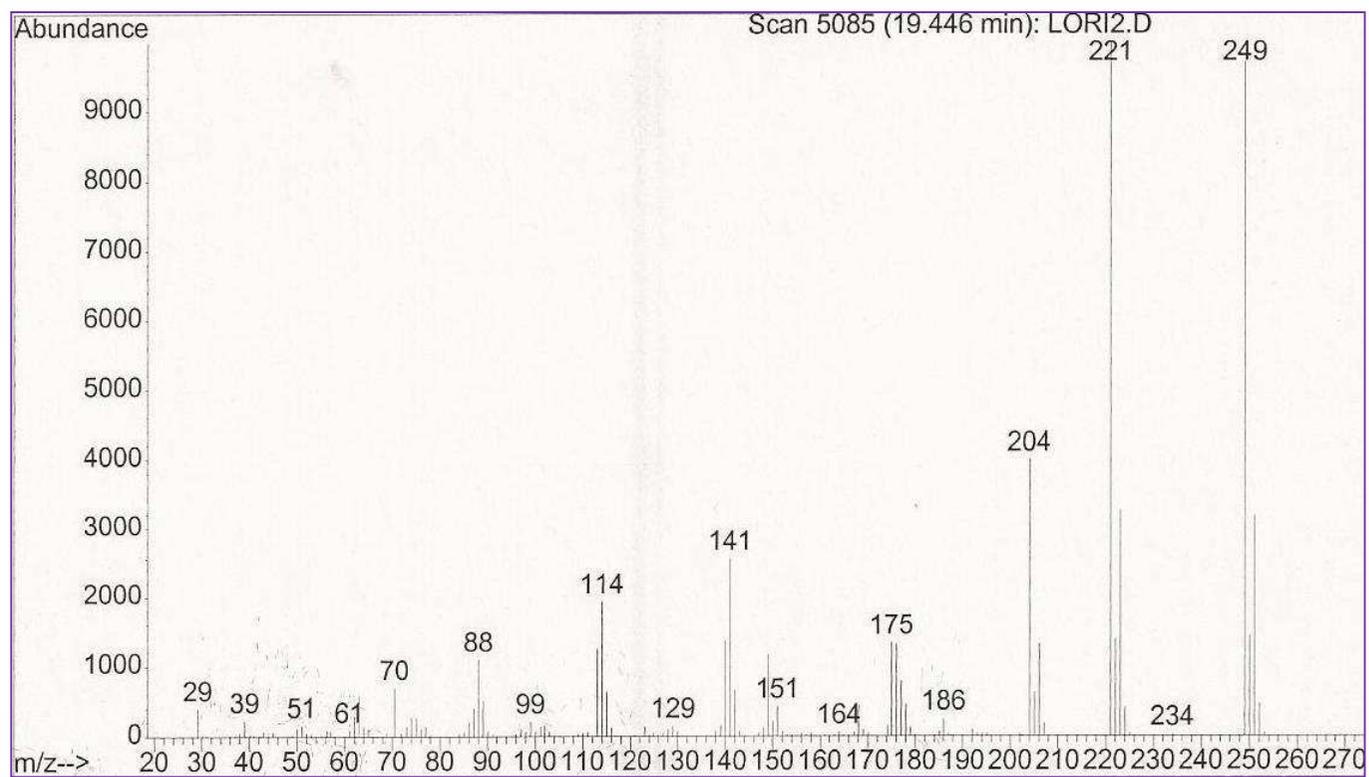
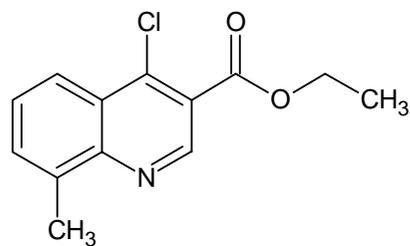
* Tomado en pastilla de KBr

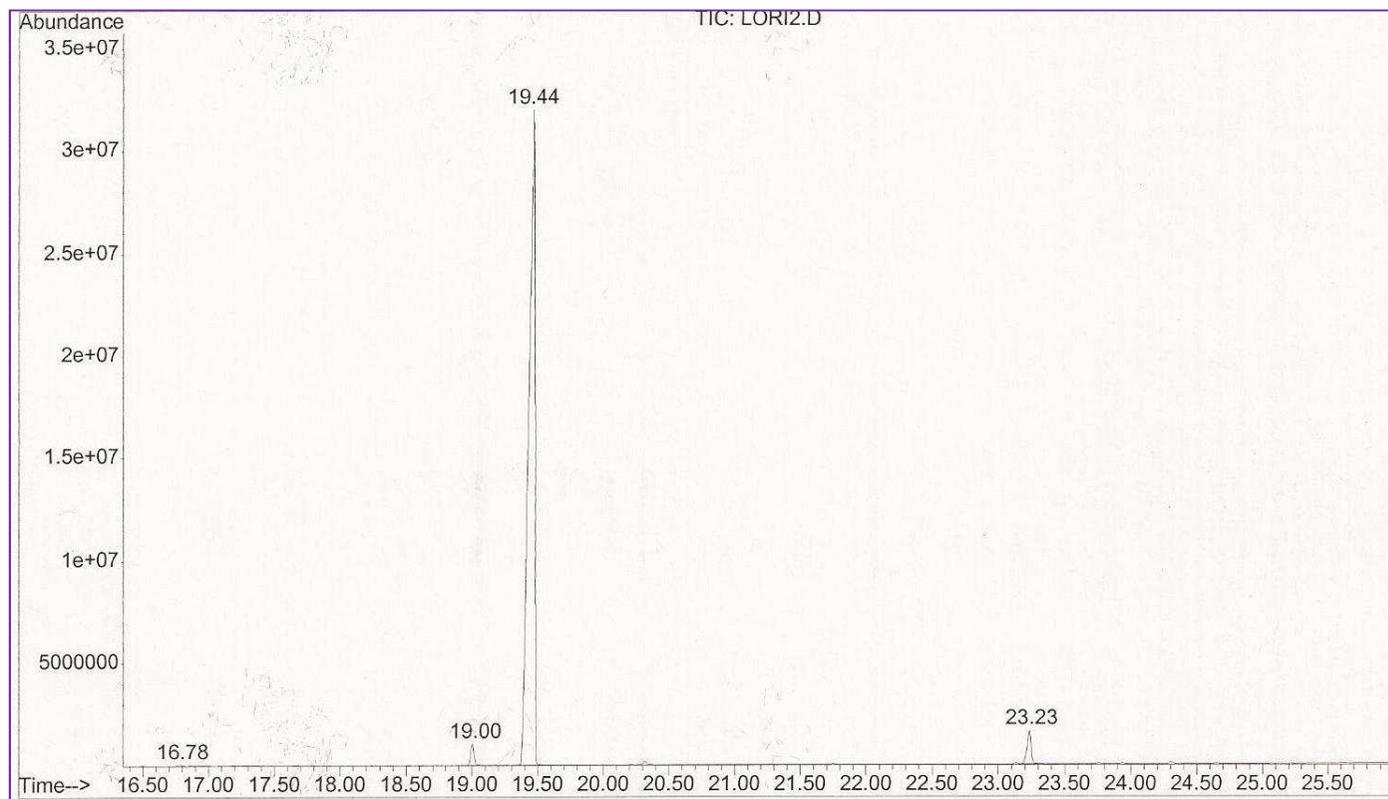
Espectro 5.

RMN-H¹ de 3-carboetoxi-4-cloro-8-metil quinolina (compuesto **101**)* Tomado en CDCl₃ en un equipo JEOL, 270 MHz.

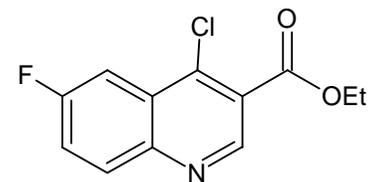
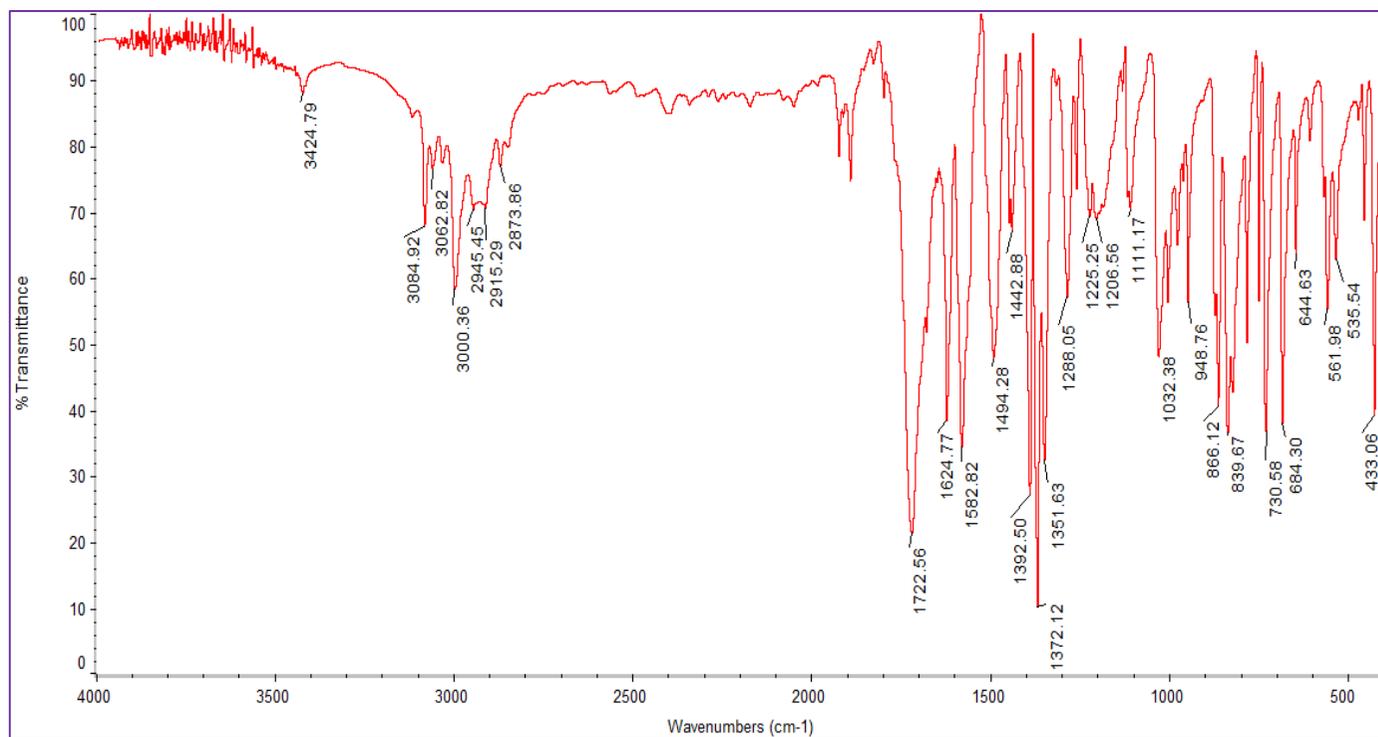
Espectro 5.1 (continuación)RMN-H¹ de 3-carboetoxi-4-cloro-8-metil quinolina (compuesto **101**)* Tomado en CDCl₃ en un equipo JEOL, 270 MHz.

Espectro 5.2 (continuación)RMN-H¹ de 3-carboetoxi-4-cloro-8-metil quinolina (compuesto **101**)* Tomado en CDCl₃ en un equipo JEOL, 270 MHz.

Espectro 6.EM de 3-carboetoxi-4-cloro-8-metil quinolina (compuesto **101**)**M⁺ = 249****C₁₃H₁₂ClNO₂****PM= 249,7 g/mol**

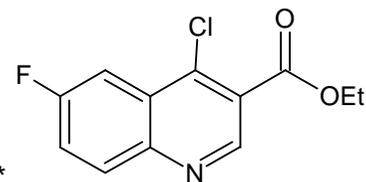
Espectro 6. 1 (continuación)EM de 3-carboetoxi-4-cloro-8-metil quinolina (compuesto **101**)*(Cromatograma)*

Espectro 7.

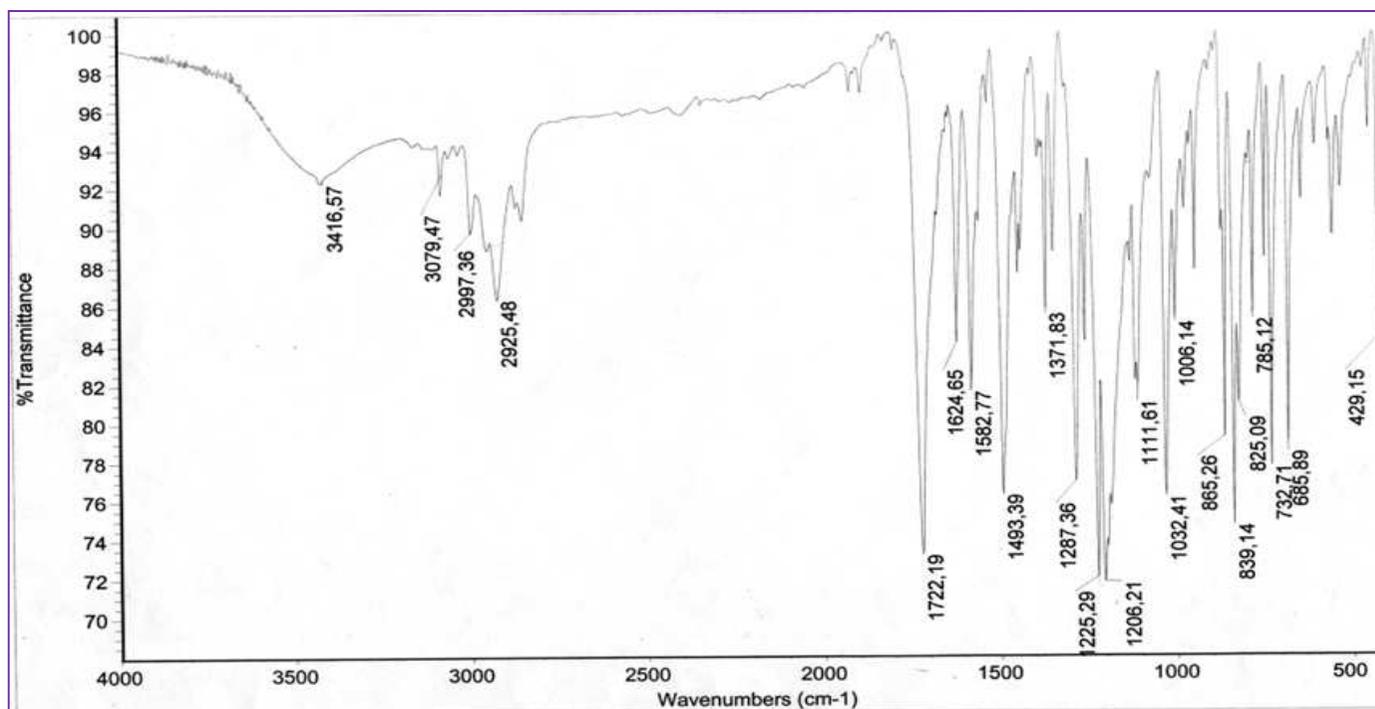
Ir de 3-carboetoxi-4-cloro-6-flúor quinolina (compuesto **107**)

* Tomado en pastilla de KBr

Espectro 8.

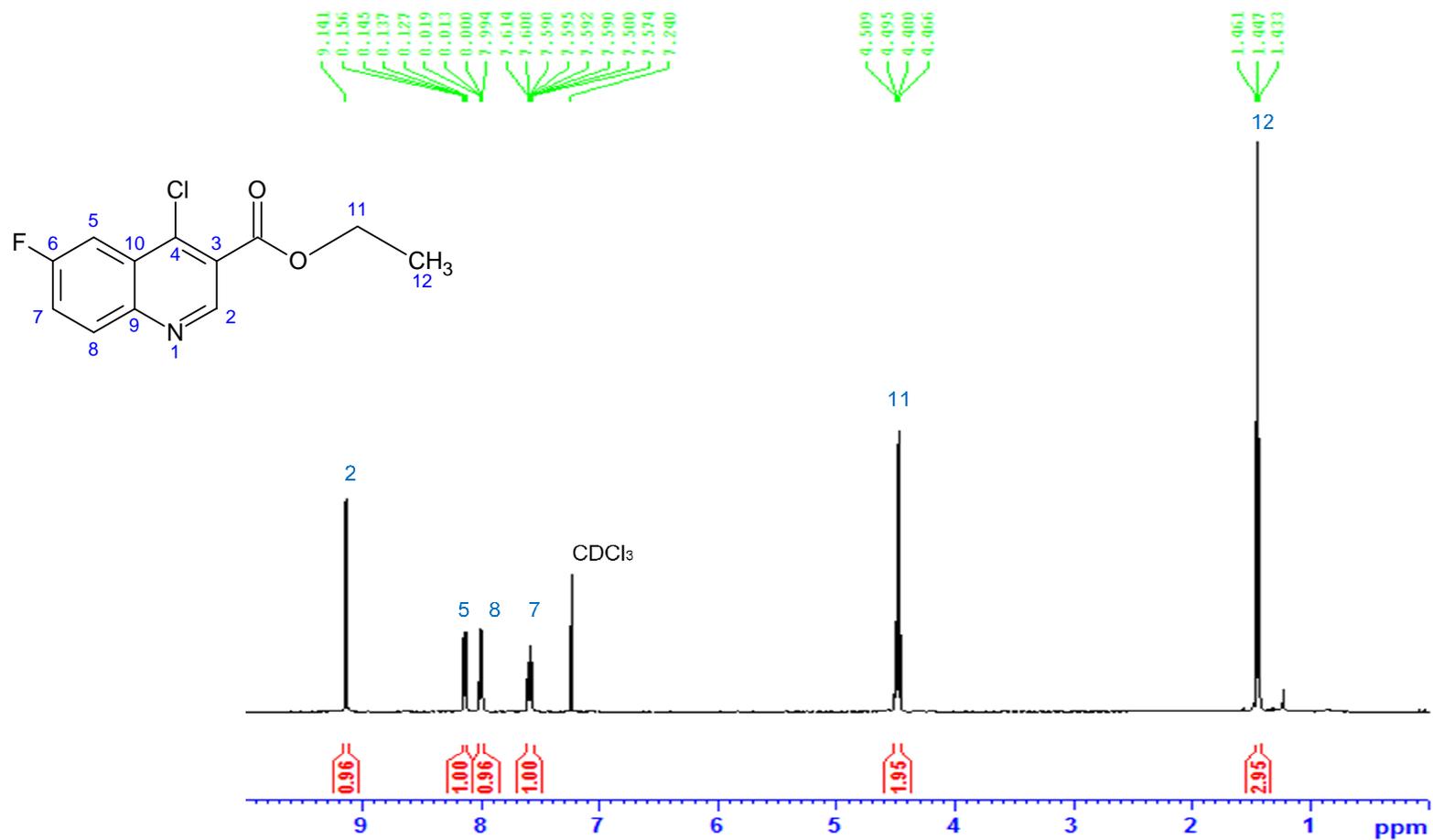


Ir de 3-carboetoxi-4-cloro-6-flúor quinolina (compuesto **107**)*

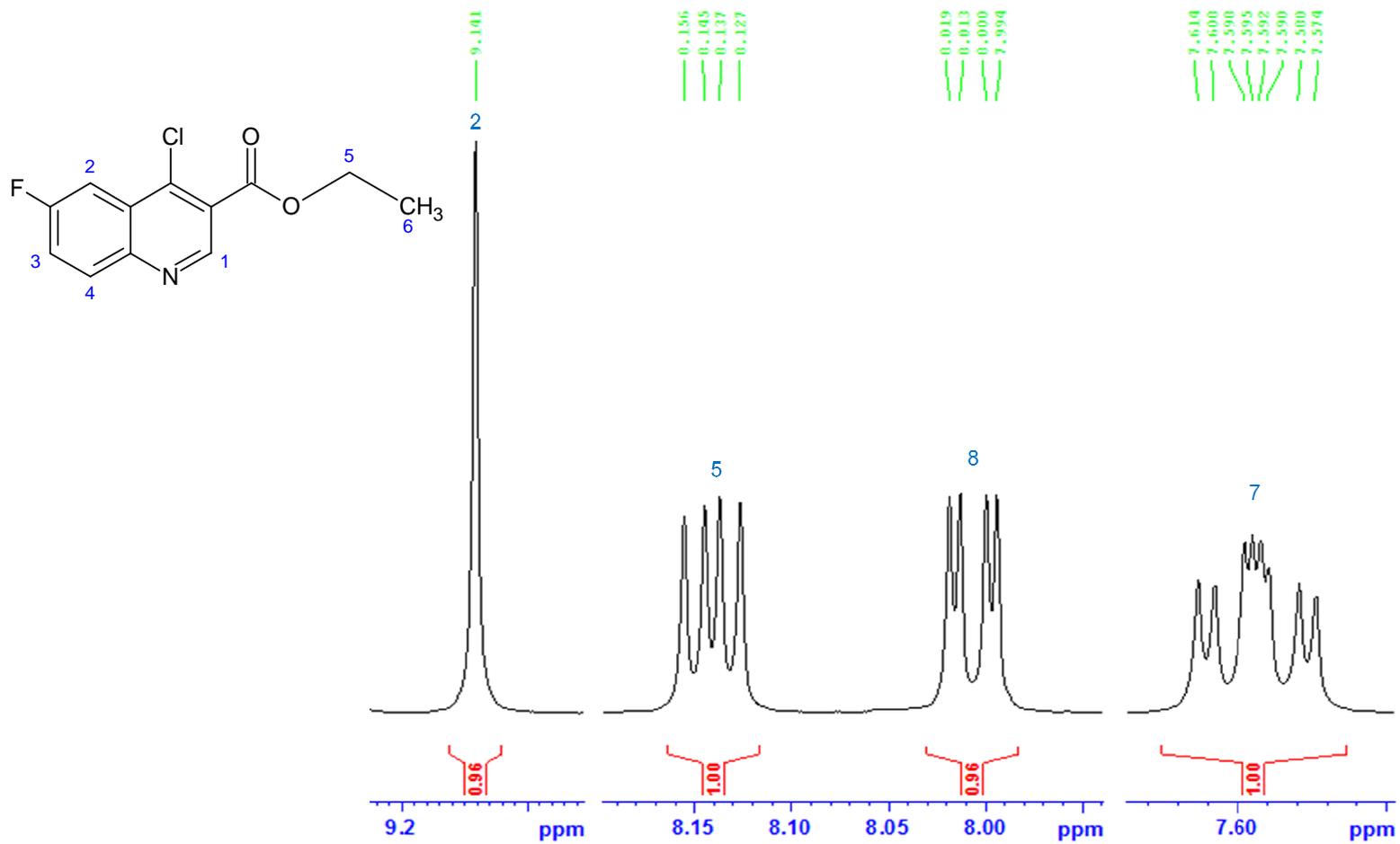


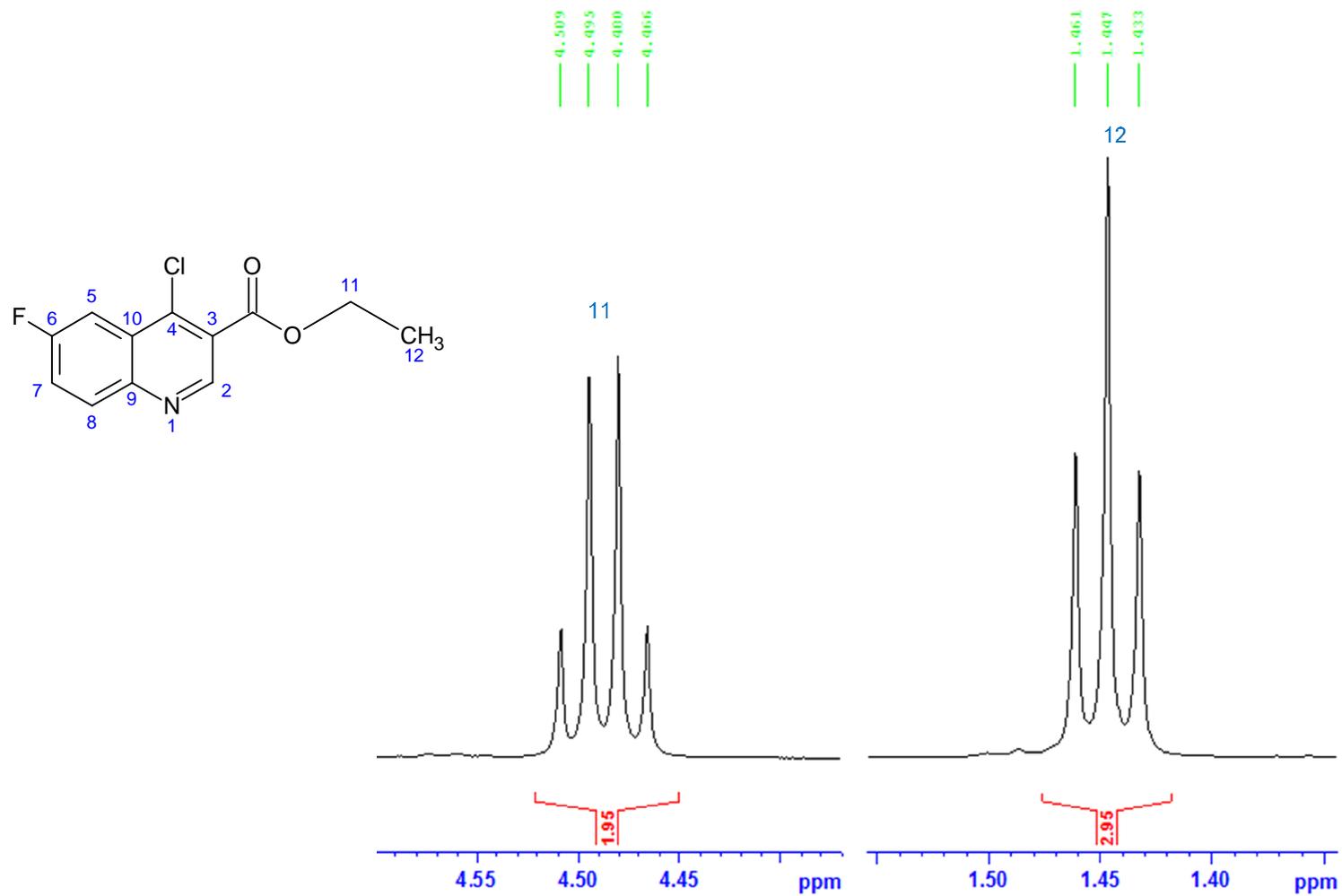
* Posada, J. "Síntesis de 4-aminoquinolinas sustituidas y su estudio de propiedades fisicoquímicas mediante modelaje molecular".

TEG, 2006.

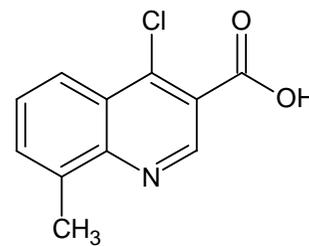
Espectro 9.RMN-H¹ de 3-carboetoxi-4-cloro-6-flúor quinolina (compuesto **107**)* Tomado en CDCl₃ en un equipo BRUKER, 500 MHz.

Espectro 9.1 (continuación)

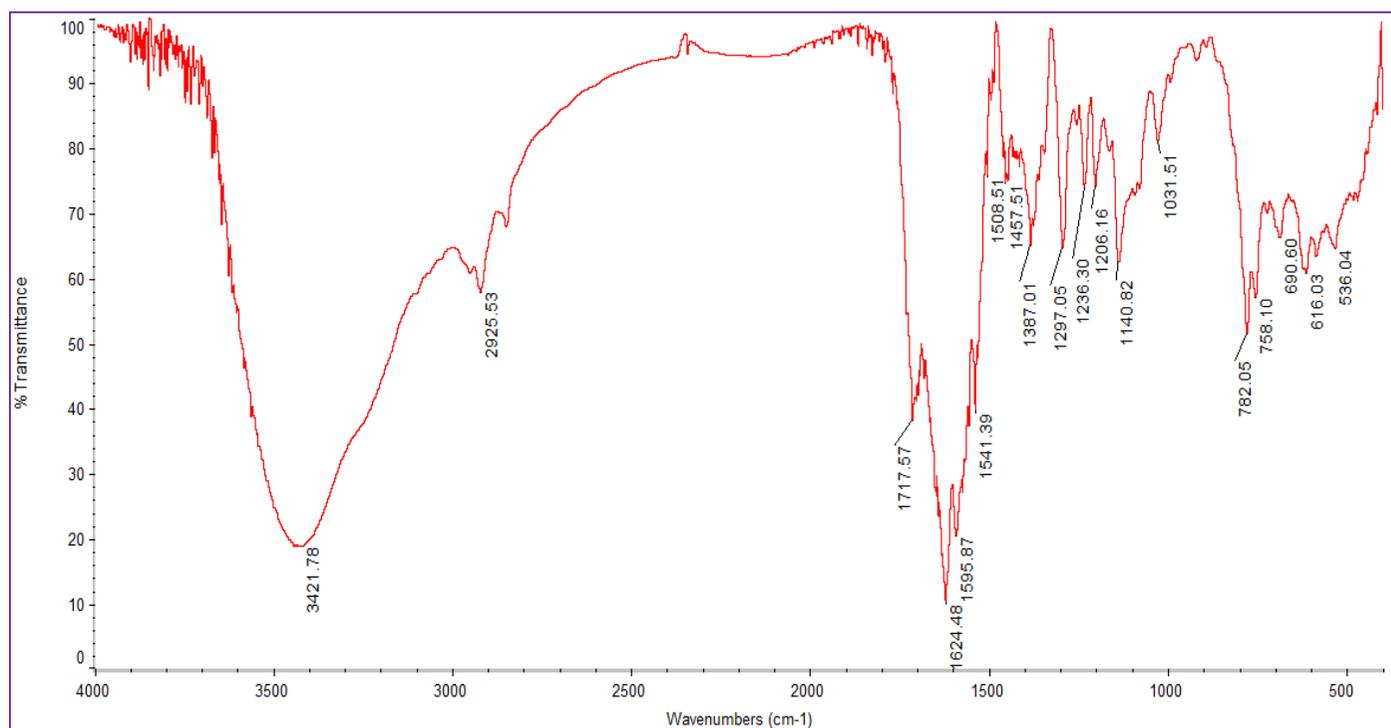
RMN-H¹ de 3-carboetoxi-4-cloro-6-flúor quinolina (compuesto **107**)* Tomado en CDCl₃ en un equipo BRUKER, 500 MHz.

Espectro 9.2 (continuación)RMN-H¹ de 3-carboetoxi-4-cloro-6-flúor quinolina (compuesto **107**)* Tomado en CDCl₃ en un equipo BRUKER, 500 MHz.

Espectro 10.

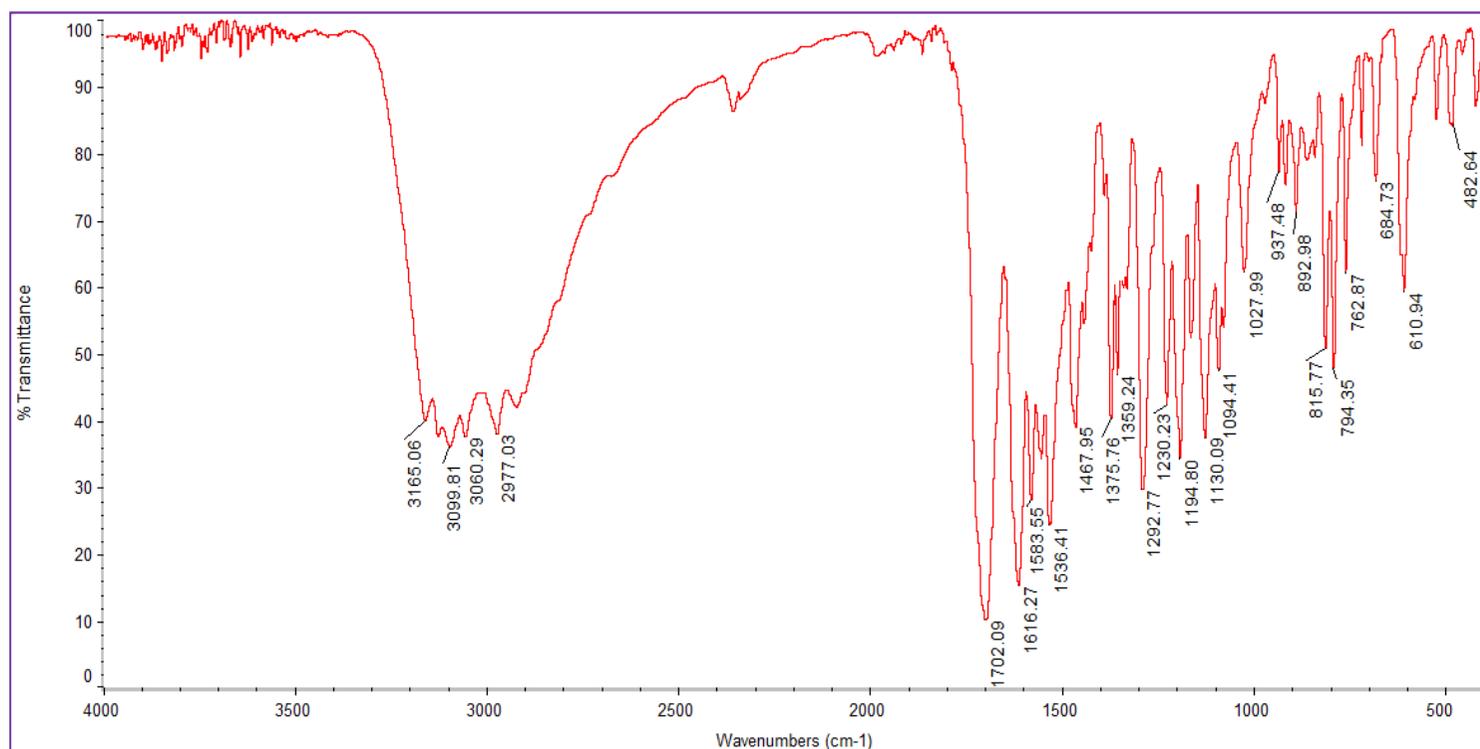
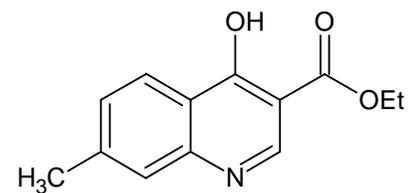


IR de 3-carboxi-4-cloro-8-metil quinolina (compuesto **109**).



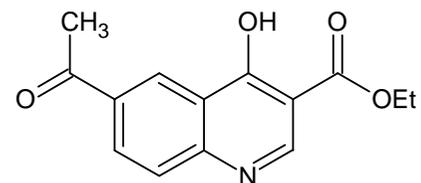
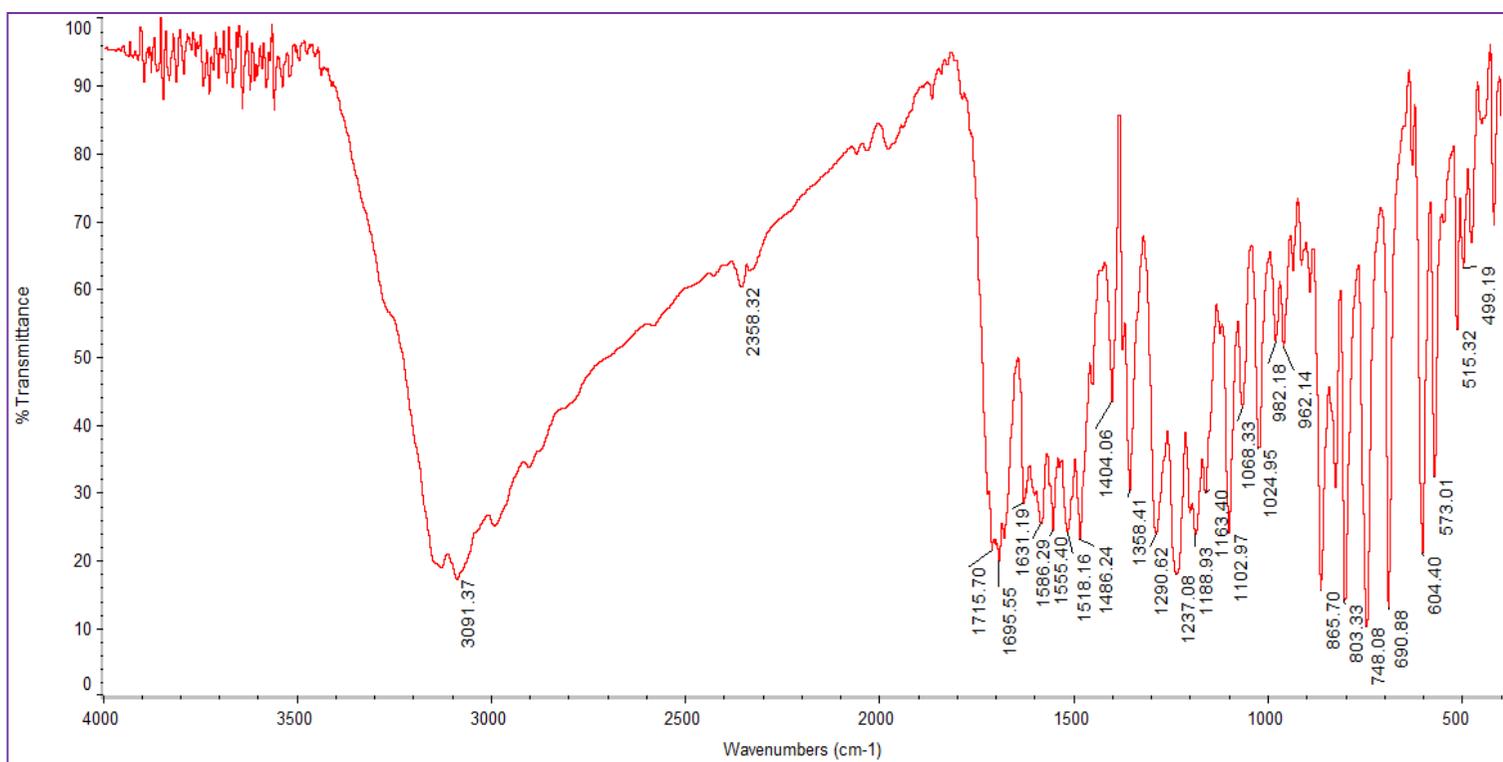
* Tomado en pastilla de KBr.

Espectro 11.

IR de 3-carboetoxi-4-hidroxi-7-metil quinolina (compuesto **117**)

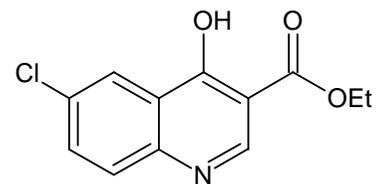
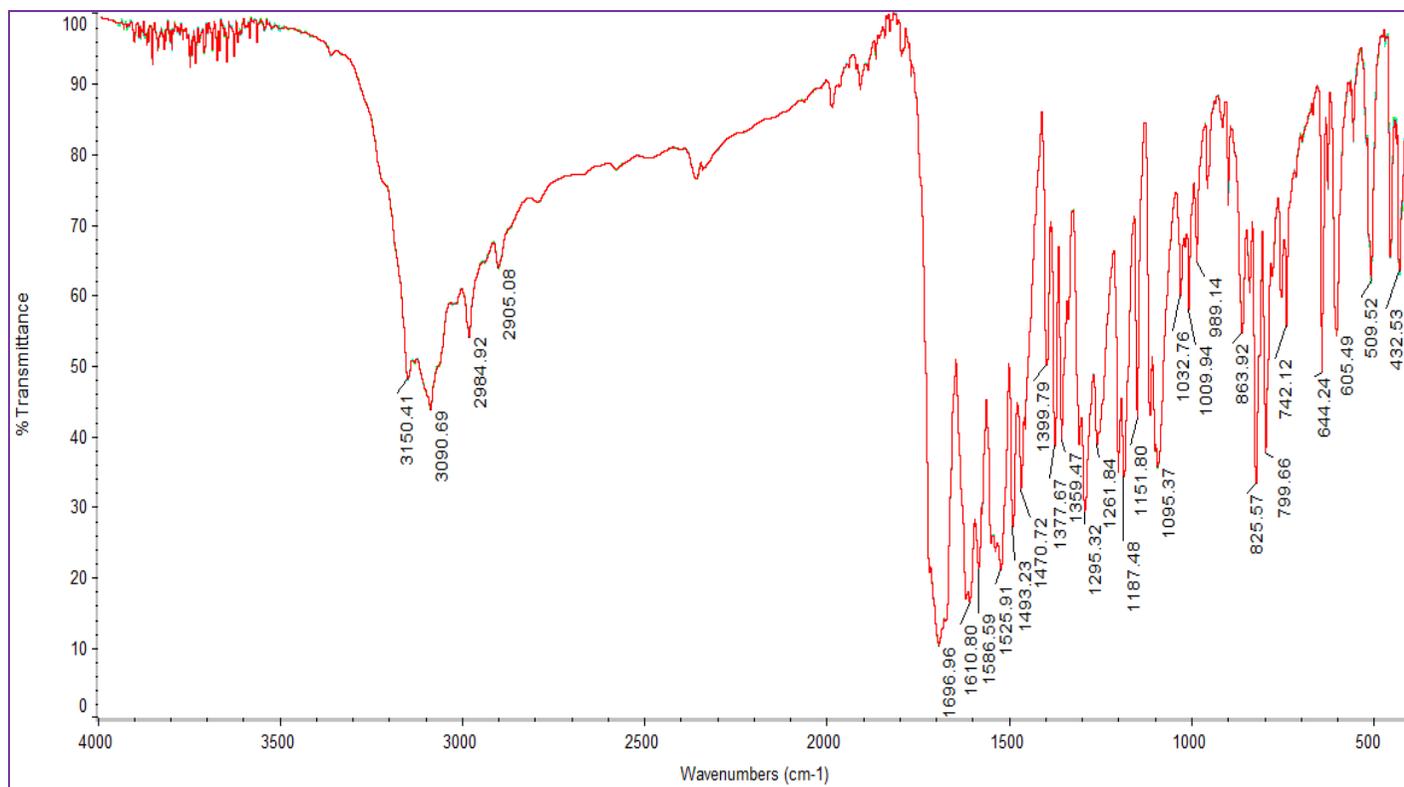
* Tomado en pastilla de KBr.

Espectro 12.

IR de 3-carboetoxi-4-hidroxi-6-acetil quinolina (compuesto **118**)

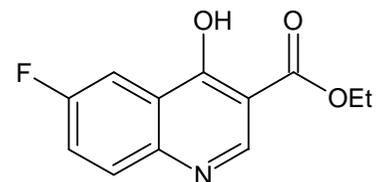
* Tomado en pastilla de KBr.

Espectro 13.

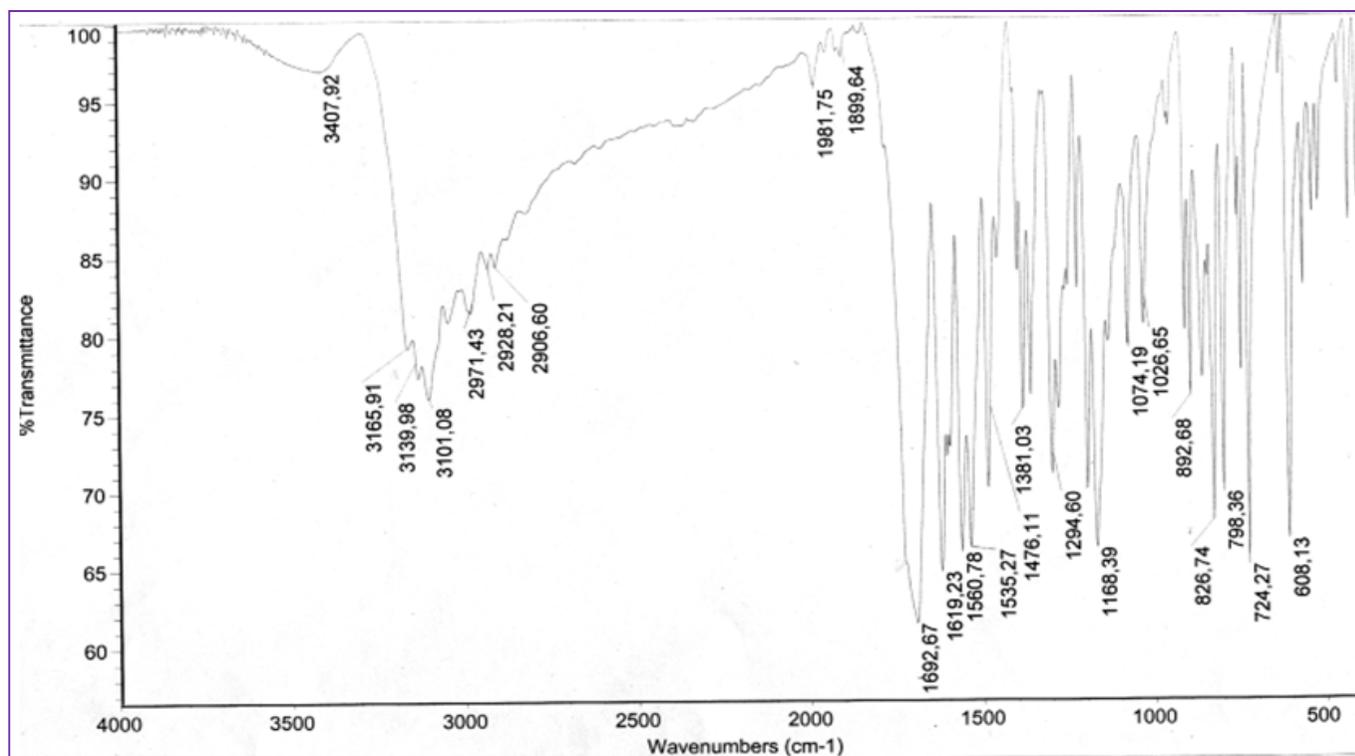
IR de 3-carboetoxi-4-hidroxi-6-cloro quinolina (compuesto **119**)

* Tomado en pastilla de KBr.

Espectro 14.



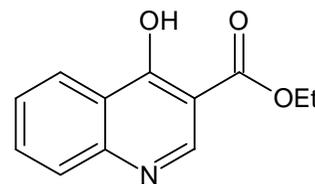
IR de 3-carboetoxi-4-hidroxi-6-flúor quinolina (compuesto **123**)*



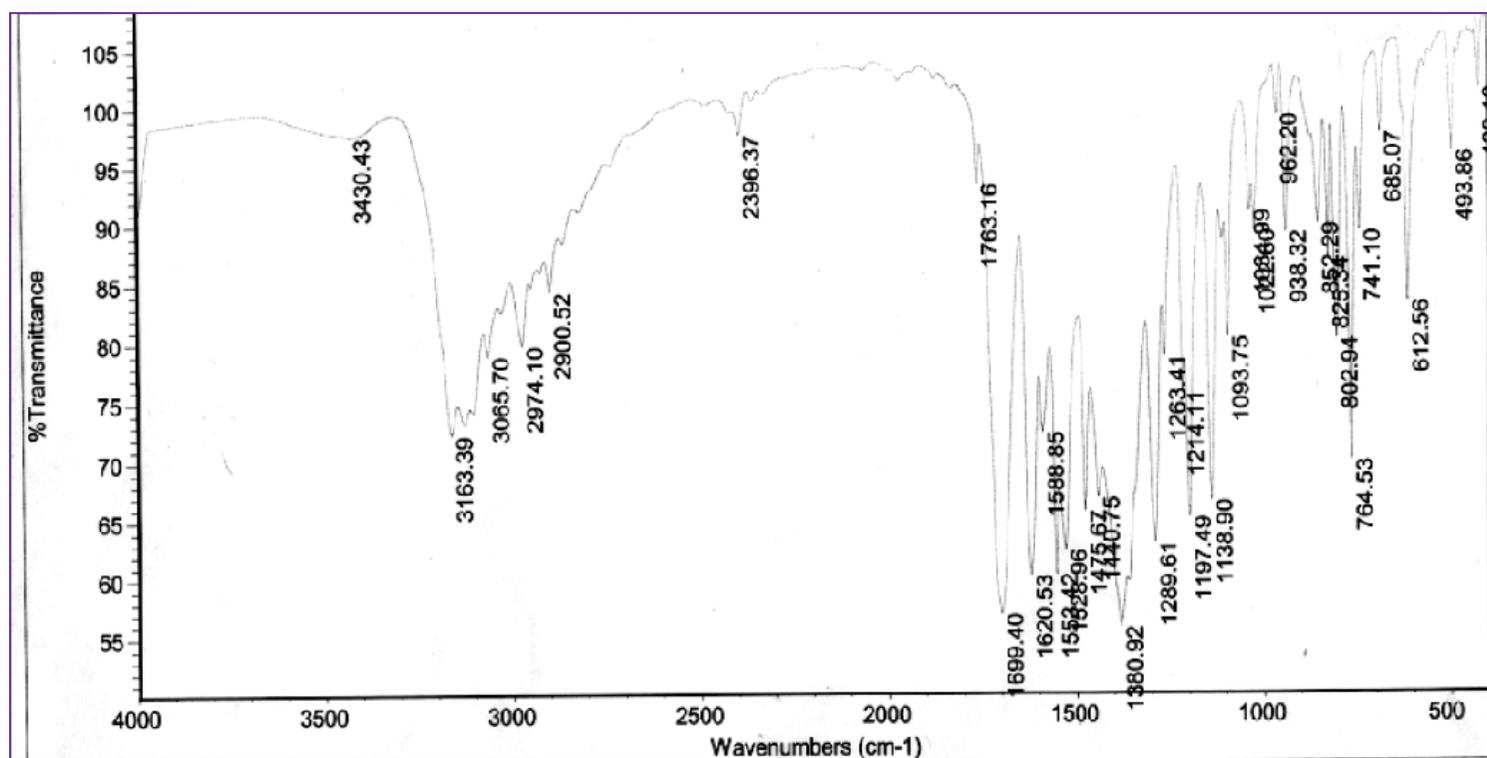
* Posada, J. "Síntesis de 4-aminoquinolinas sustituidas y su estudio de propiedades fisicoquímicas mediante modelaje molecular".

TEG, 2006.

Espectro 15.



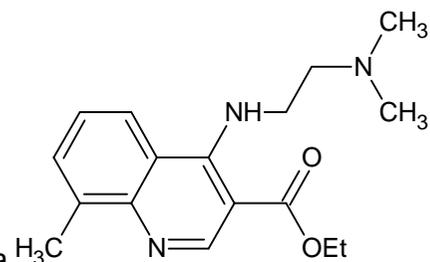
IR de 3-carboetoxi-4-hidroxi quinolina (compuesto 124)*



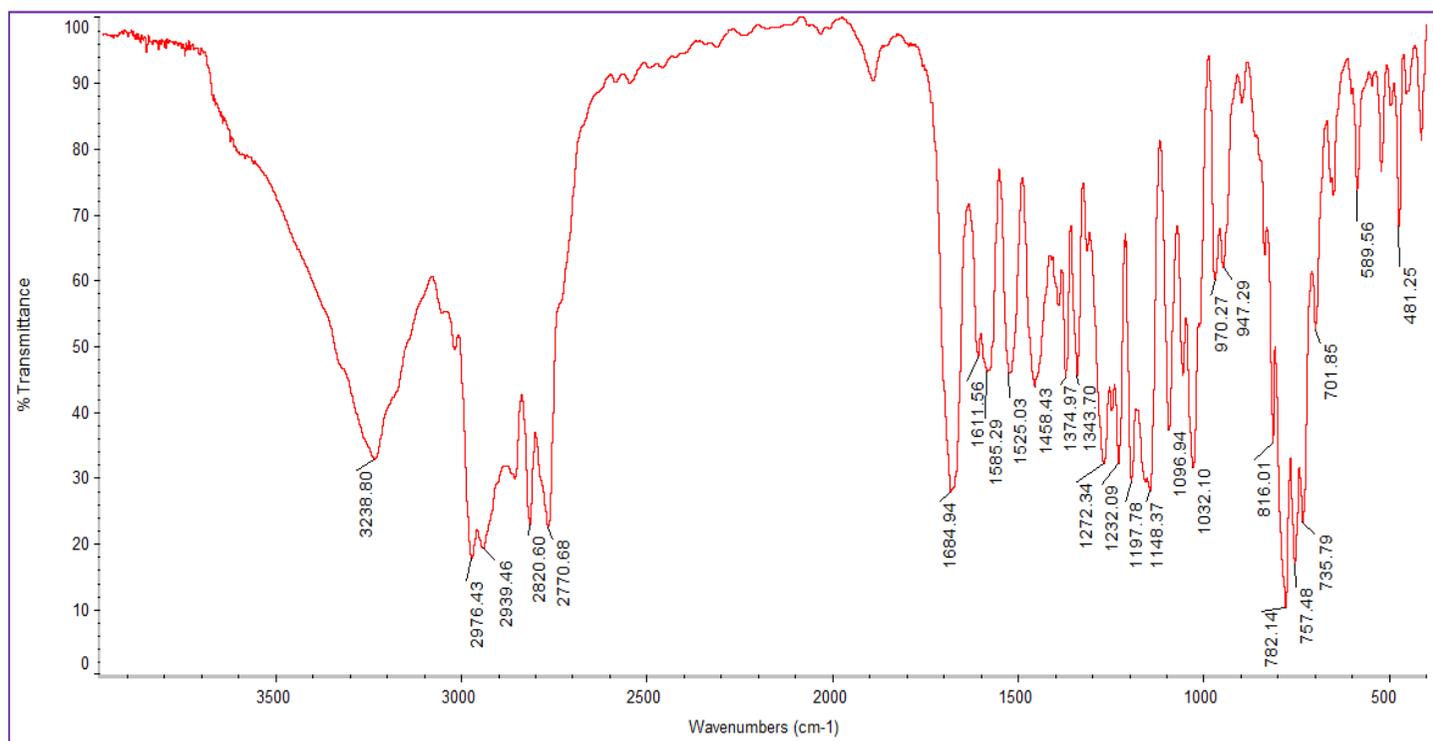
* Posada, J. "Síntesis de 4-aminoquinolinas sustituidas y su estudio de propiedades fisicoquímicas mediante modelaje molecular".

TEG, 2006.

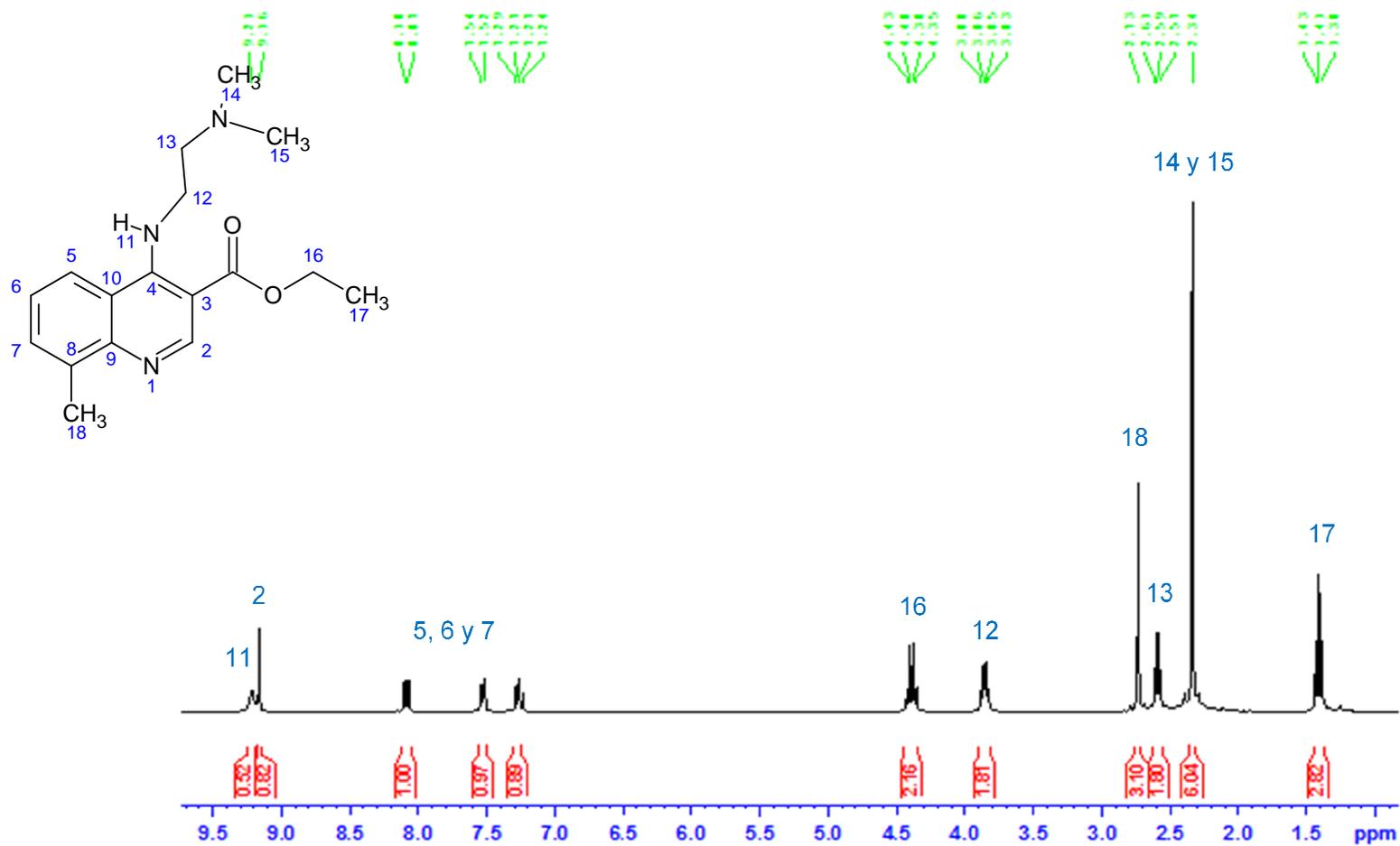
Espectro 16.

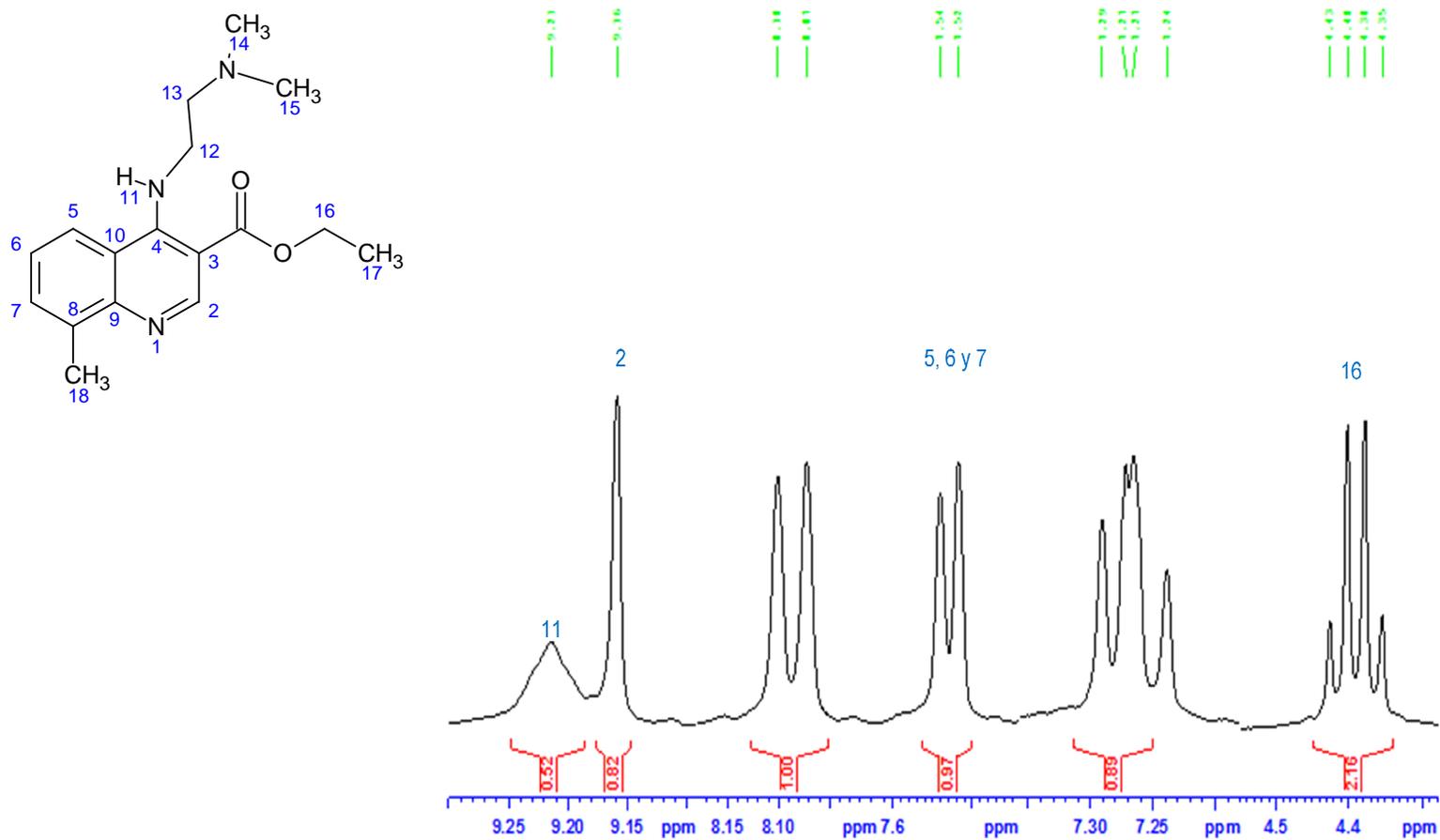


IR de 3-carboetoxi-4-(N, N-dimetilaminoetilamino)-8-metil quinolina

(compuesto **120**)

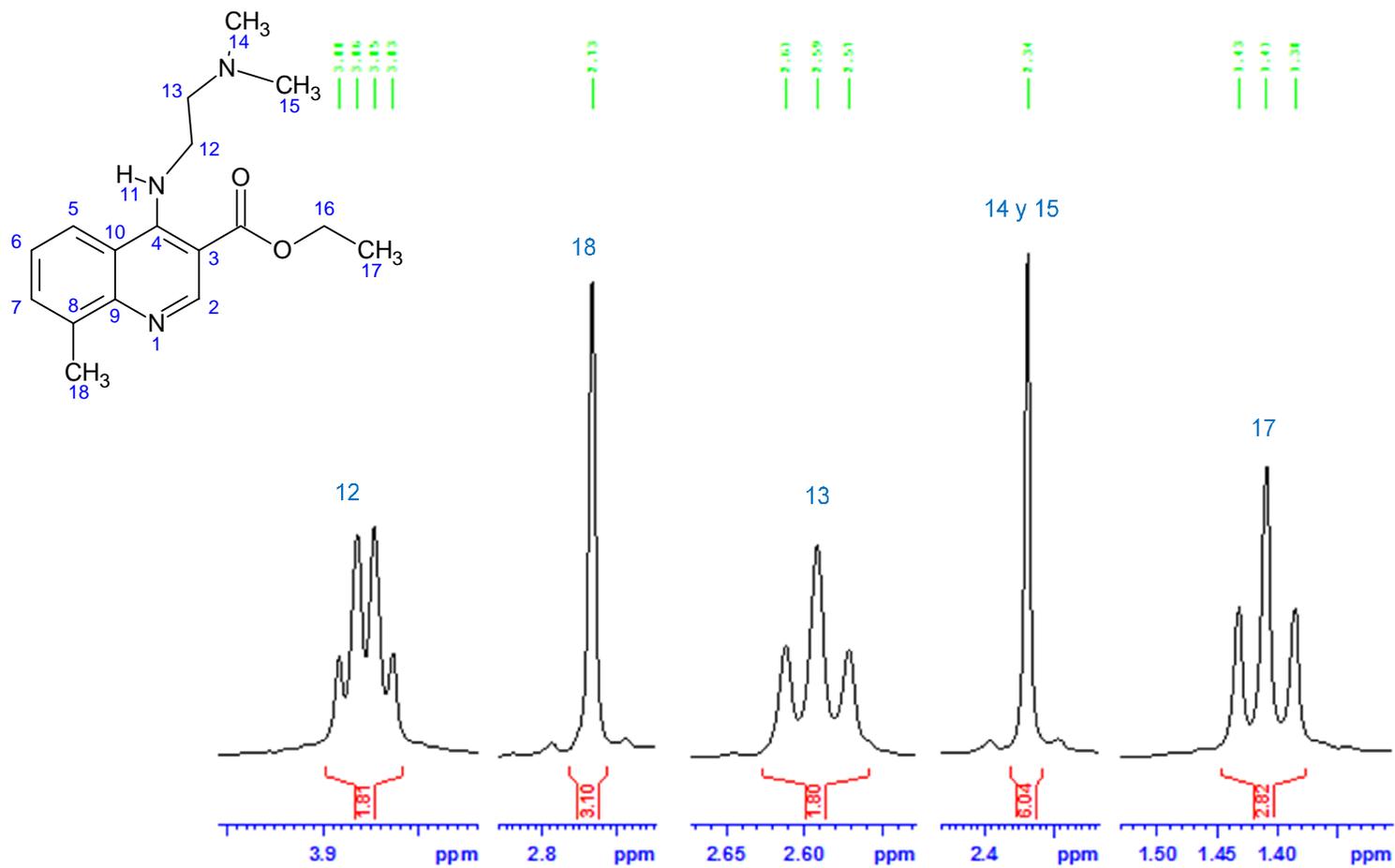
Tomado en película líquida.

Espectro 17.RMN-H¹ de 3-carboetoxi-4-(N, N- dimetilaminoetilamino)-8-metil quinolina (compuesto **120**)* Tomado en CDCl₃ en un equipo BRUKER, 300 MHz.

Espectro 17.1RMN-H¹ de 3-carboetoxi-4-(N, N- dimetilaminoetilamino)-8-metil quinolina (compuesto **120**)* Tomado en CDCl₃ en un equipo BRUKER, 300 MHz.

Espectro 17.2

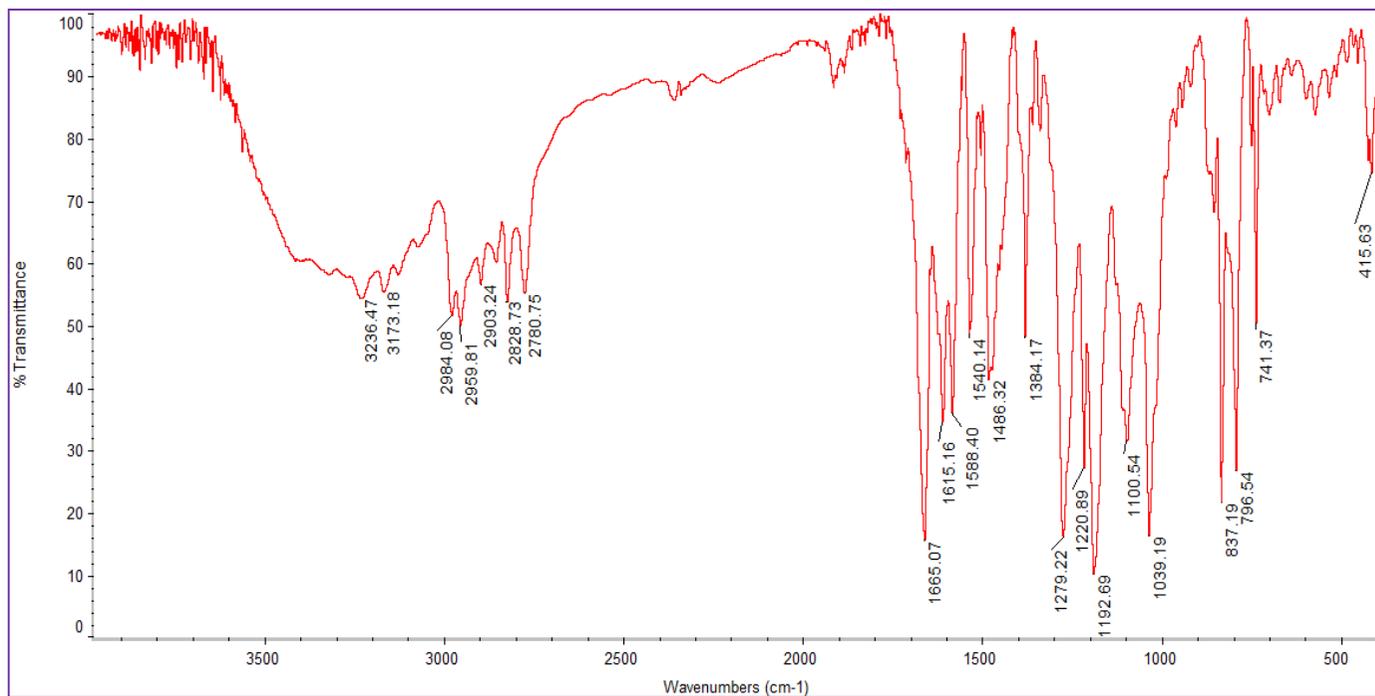
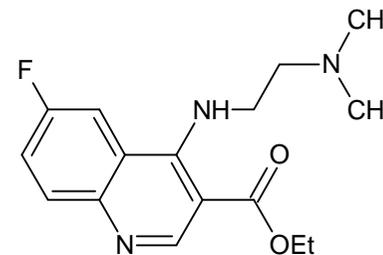
RMN- H^1 de 3-carboetoxi-4-(N, N- dimetilaminoetilamino)-8-metil quinolina (compuesto **120**)



* Tomado en $CDCl_3$ en un equipo BRUKER, 300 MHz.

Espectro 18.

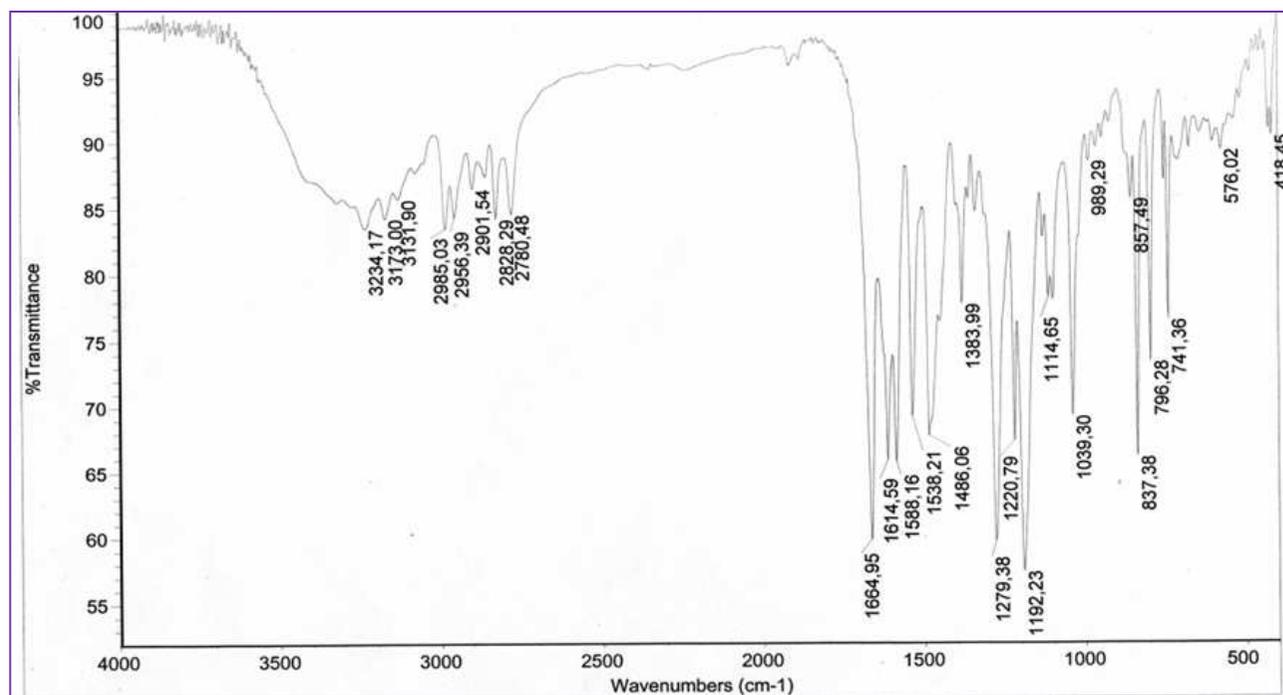
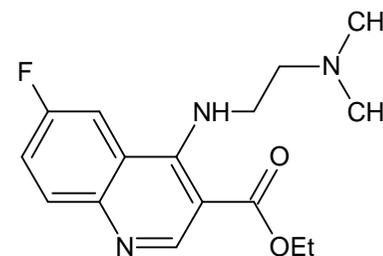
IR de 3-carboetoxi-4-(N, N- dimetilaminoetilamino)-8-flúor quinolina
(compuesto **121**)



* Tomado en pastilla de KBr.

Espectro 19.

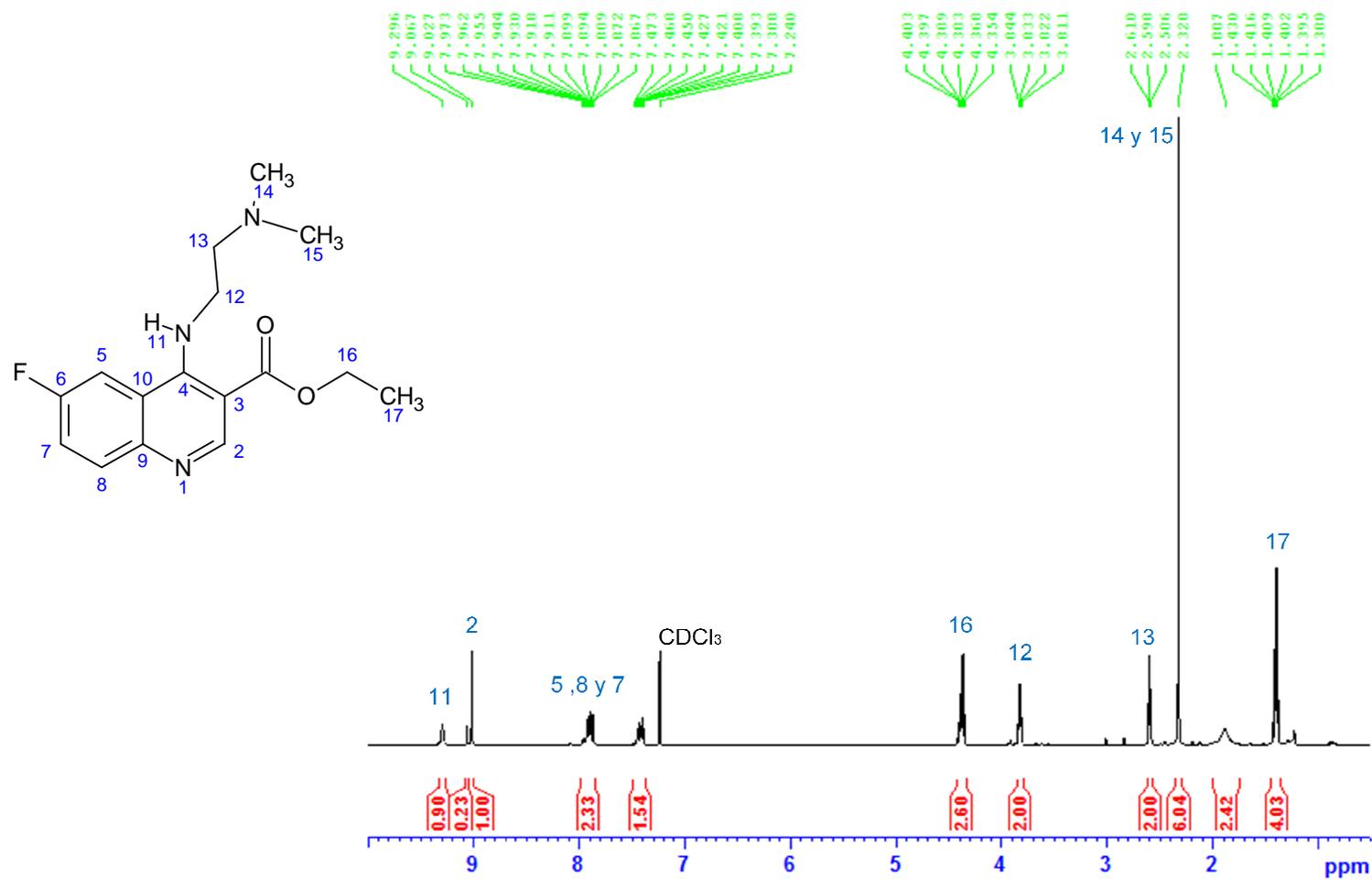
IR de 3-carboetoxi-4-(N, N- dimetilaminoetilamino)-8-flúor quinolina
(compuesto **121**)*



* Posada, J. "Síntesis de 4-aminoquinolinas sustituidas y su estudio de propiedades fisicoquímicas mediante modelaje molecular".

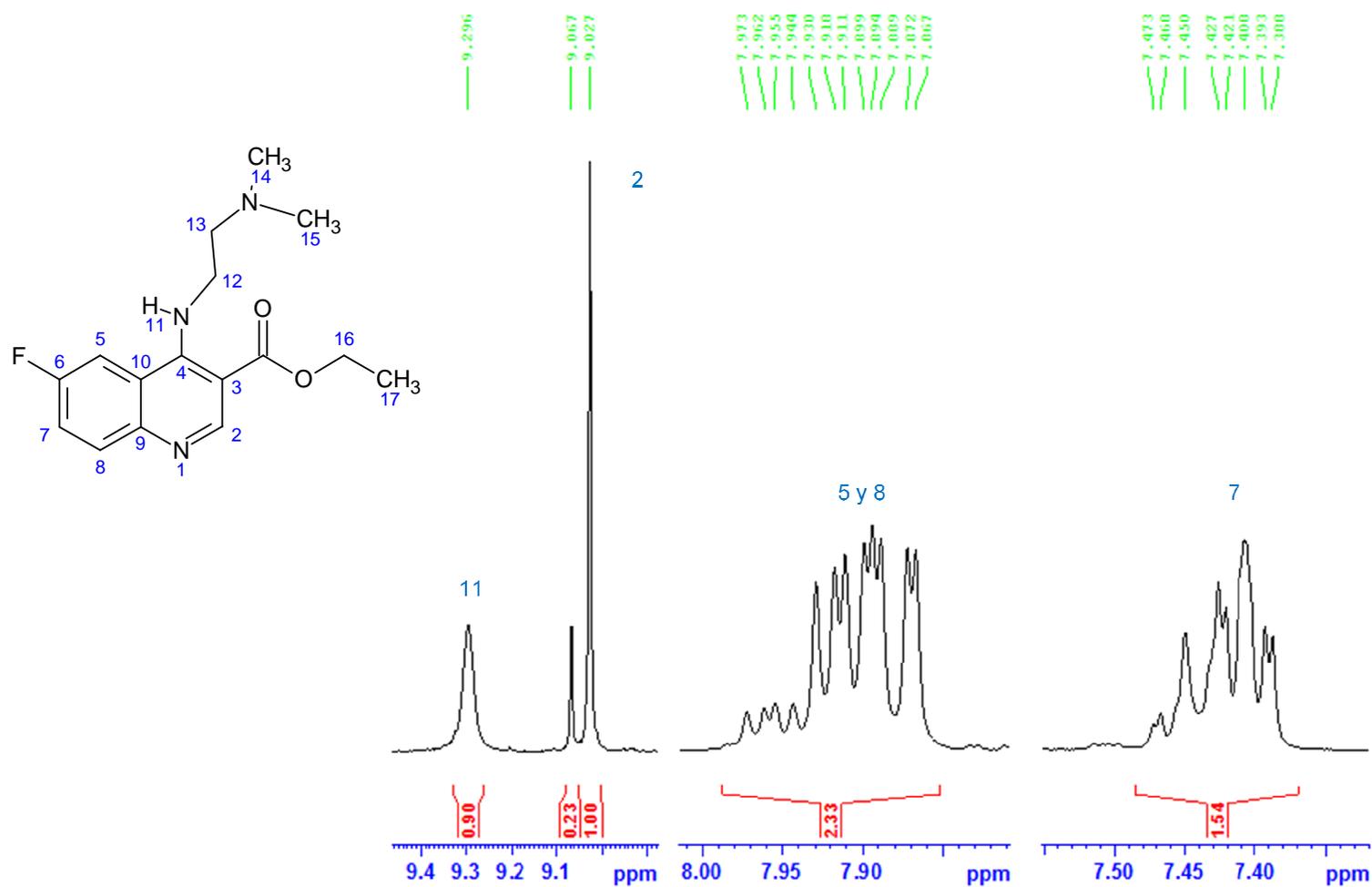
TEG, 2006.

Espectro 20.

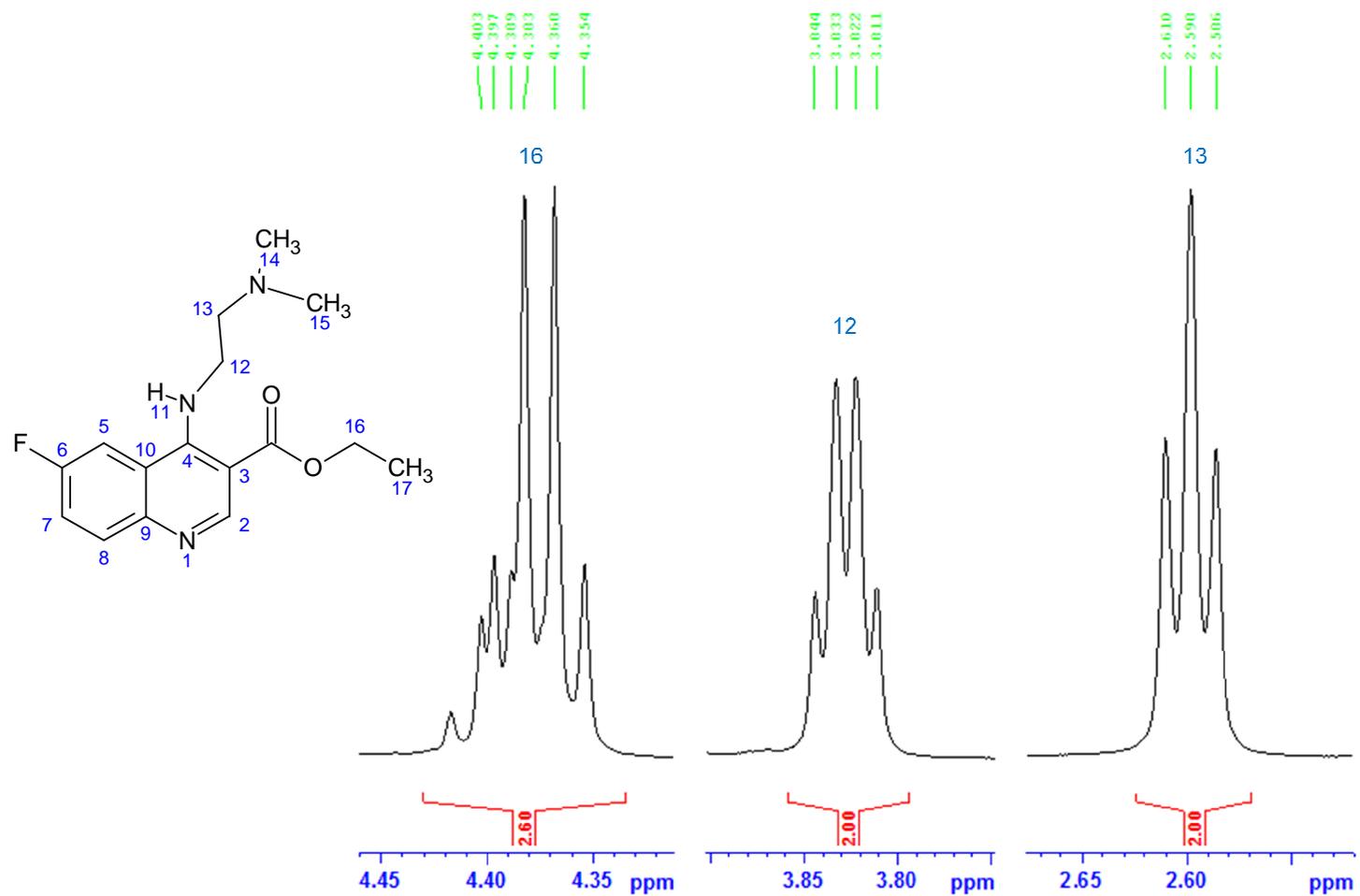
RMN-H¹ de 3-carboetoxi-4-(N,N-dimetilaminoetilamino)-6-flúor quinolina (compuesto **121**)* Tomado en CDCl₃ en un equipo BRUKER, 500 MHz.

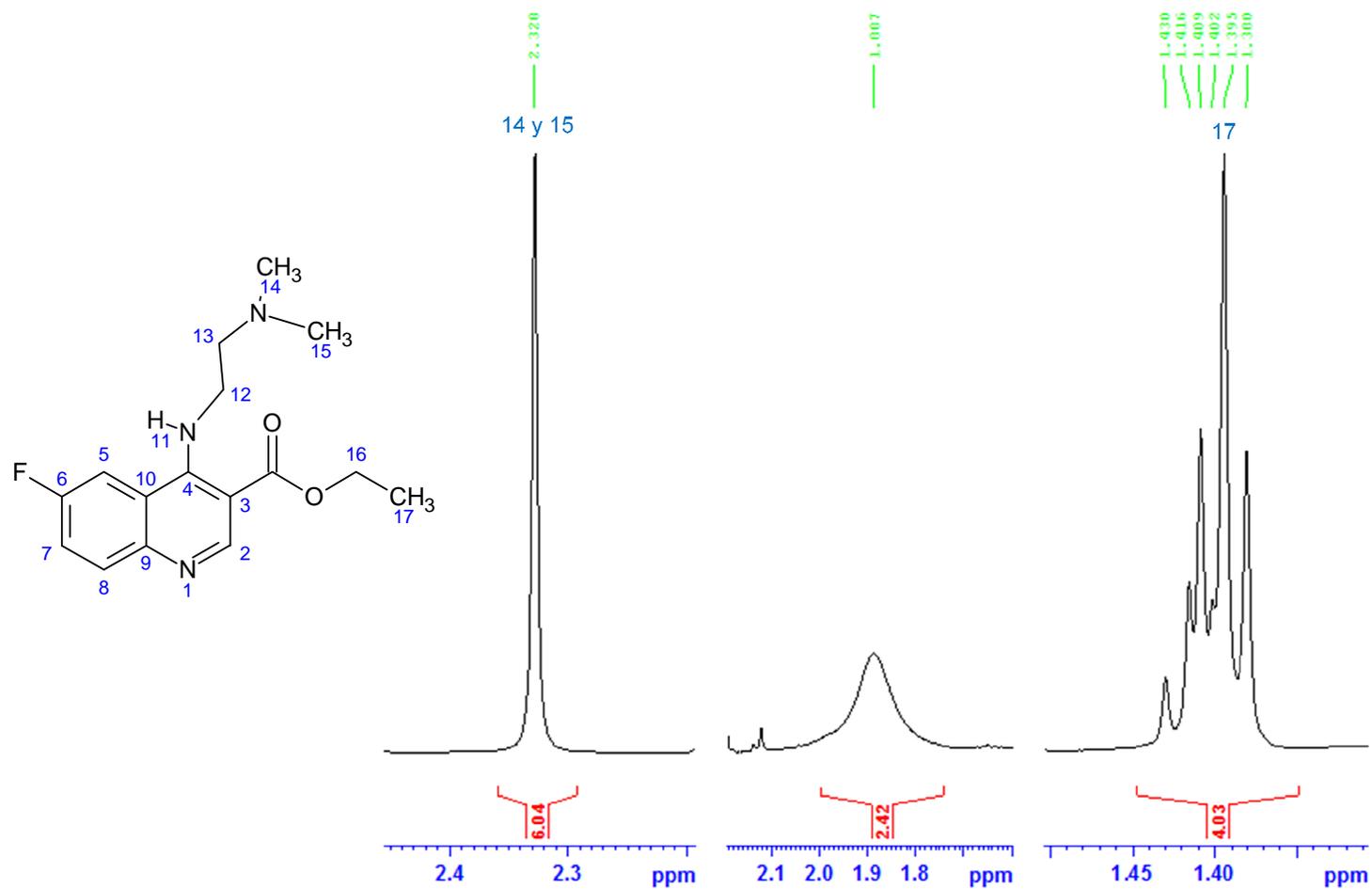
Espectro 20.1 (continuación)

RMN- H^1 de 3-carboetoxi-4-(N,N-dimetilaminoetilamino)-6-flúor quinolina (compuesto **121**)



* Tomado en $CDCl_3$ en un equipo BRUKER, 500 MHz.

Espectro 20.2 (continuación)RMN- H^1 de 3-carboetoxi-4-(N,N-dimetilaminoetilamino)-6-flúor quinolina (compuesto **121**)* Tomado en $CDCl_3$ en un equipo BRUKER, 500 MHz.

Espectro 20.3 (continuación)RMN- H^1 de 3-carboetoxi-4-(N,N-dimetilaminoetilamino)-6-flúor quinolina (compuesto **121**)* Tomado en $CDCl_3$ en un equipo BRUKER, 500 MHz.