



UNIVERSIDAD DE JAÉN  
*Facultad de Ciencias Experimentales*

Trabajo Fin de Grado

# **Preparación de derivados de quinolina como intermedios sintéticos para su acoplamiento en el anillo de benceno**

**Alumno/a: Ángel Cruz Gutiérrez**

**Febrero, 2023**



UNIVERSIDAD DE JAÉN  
*Facultad de Ciencias Experimentales*

Trabajo Fin de Grado

# **Preparación de derivados de quinolina como intermedios sintéticos para su acoplamiento en el anillo de benceno**

Alumno/a: Ángel Cruz Gutiérrez

Una firma manuscrita en tinta negra, que parece ser la del alumno Ángel Cruz Gutiérrez, con una estructura fluida y entrelazada.

**Febrero, 2023**

## **ÍNDICE**

|                                                                                                   |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. RESUMEN / ABSTRACT .....</b>                                                                | <b>2</b>  |
| <b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>                                                                       | <b>3</b>  |
| <b>2.1. Compuestos heterocíclicos. Generalidades .....</b>                                        | <b>3</b>  |
| <b>2.2. Quinolinas y quinolonas .....</b>                                                         | <b>4</b>  |
| 2.2.1. Aplicaciones.....                                                                          | 5         |
| <b>2.3. Rutas de síntesis de quinolinas .....</b>                                                 | <b>8</b>  |
| 2.3.1. Síntesis de Doebner-Miller .....                                                           | 8         |
| 2.3.2. Síntesis de Friedländer .....                                                              | 9         |
| 2.3.3. Síntesis de Gould-Jacobs a partir de ácido de Meldrum .....                                | 10        |
| 2.3.4. Síntesis de Vilsmeier-Haack aplicada a quinolinas. ....                                    | 11        |
| <b>3. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO. ....</b>                                                       | <b>12</b> |
| <b>4. MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>                                                              | <b>13</b> |
| <b>4.1 Reactivos .....</b>                                                                        | <b>13</b> |
| <b>4.2. Instrumentación .....</b>                                                                 | <b>13</b> |
| <b>4.3. Síntesis de fenilaminodioxanodionas (I - IV) .....</b>                                    | <b>14</b> |
| 4.3.1. Síntesis de (2,2-dimetil-5-(((4-acetilfenil)amino)metileno)-1,3-dioxano-4,6-diona (I)..... | 14        |
| 4.3.2. Síntesis de 2,2-dimetil-5-(((2-nitrofenil)amino)metileno)-1,3-dioxano-4,6-diona (II).....  | 14        |
| 4.3.3. Síntesis de 2,2-dimetil-5-(((3-nitrofenil)amino)metileno)-1,3-dioxano-4,6-diona (III)..... | 14        |
| 4.3.4. Síntesis de 2,2-dimetil-5-(((4-nitrofenil)amino)metileno)-1,3-dioxano-4,6-diona (IV). .... | 14        |
| <b>4.4. Síntesis de bloques de construcción de quinolonas (V - VII).....</b>                      | <b>14</b> |
| 4.4.1. 6-acetilquinolin-4(1H)-ona (V). ....                                                       | 14        |
| 4.4.2. 6-nitroquinolin-4(1H)-ona (VI).....                                                        | 15        |

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.4.3. 6-aminoquinolin-4(1 <i>H</i> )-ona (VII).....                                   | 15 |
| 4.5. Síntesis de 6-(3-(4-clorofenil)acriloil)quinolin-4(1 <i>H</i> )-ona (VIII) .....  | 15 |
| 4.6. Síntesis de 6-((4-clorobencil)amino)quinolin-4(1 <i>H</i> )-ona (IX) .....        | 16 |
| 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....                                                         | 16 |
| 5.1. Síntesis de precursores de quinolonas: fenilaminodioxanodionas (I - IV).<br>..... | 16 |
| 5.2. Síntesis de quinolonas (V - VII) .....                                            | 16 |
| 5.3. Síntesis de clorofenilacriloilquinolona (VIII) .....                              | 20 |
| 5.4. Síntesis de clorobencilaminoquinolona (IX).....                                   | 23 |
| 6. CONCLUSIONES.....                                                                   | 25 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA.....                                                                   | 26 |
| 8. ANEXO.....                                                                          | 30 |
| 8.1. Compuesto I.....                                                                  | 30 |
| 8.2. Compuesto II.....                                                                 | 31 |
| 8.3. Compuesto III.....                                                                | 32 |
| 8.4. Compuesto IV .....                                                                | 33 |
| 8.5. Compuesto V .....                                                                 | 34 |
| 8.6. Compuesto VI .....                                                                | 35 |
| 8.7. Compuesto VII .....                                                               | 36 |
| 8.8. Compuesto VIII .....                                                              | 37 |

## 1. RESUMEN / ABSTRACT

### RESUMEN

El objetivo del presente trabajo es la síntesis y caracterización de una serie de derivados de quinolona y sus intermedios con el fin de obtener moléculas que puedan utilizarse a modo de bloques con los que sintetizar otras moléculas.

Para la síntesis de los compuestos 6-((4-clorobencil)amino)quinolin-4(1*H*)-ona y 6-(3-(4-clorofenil)acriloil)quinolin-4(1*H*)-ona se procederá a la síntesis de una serie de fenilaminodioxanodionas a partir de anilinas para su posterior ciclación en quinolonas.

La síntesis del compuesto 6-((4-clorobencil)amino)quinolin-4(1*H*)-ona se realizará a cabo a partir del nitro derivado correspondiente. Se reducirá el grupo nitro, reaccionará con un derivado de benzaldehído y se reducirá la amina formada. Para el compuesto 6-(3-(4-clorofenil)acriloil)quinolin-4(1*H*)-ona se realizará una condensación aldólica.

### ABSTRACT

The aim of this work is the synthesis and characterization of a battery of quinolones and their intermediates in order to obtain molecules that can be used as building blocks.

For the synthesis of the compounds 6-((4-chlorobenzyl)amino)quinolin-4(1*H*)-one and 6-(3-(4-chlorophenyl)acryloyl)quinolin-4(1*H*)-one, a series of phenylaminodioxanediones will be synthesized from anilines for subsequent cyclisation to quinolones.

The synthesis of the compound 6-((4-chlorobenzyl)amino)quinolin-4(1*H*)-one will be carried out from the corresponding nitro derivate. The nitro group will be reduced, reacted with a benzaldehyde derivative and the amine formed will be reduced. For the compound 6-(3-(4-chlorophenyl)acryloyl)quinolin-4(1*H*)-one an aldol condensation will be carried out.

## 2. INTRODUCCIÓN.

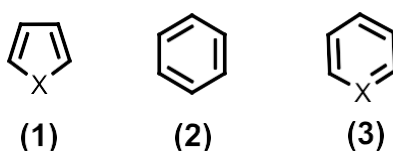
### 2.1. Compuestos heterocíclicos. Generalidades.

La química orgánica es la rama de la química que se centra, en el estudio de todos los compuestos que presentan enlaces carbono-carbono y/o carbono-hidrógeno. Dentro de ella se encuentran los compuestos heterocíclicos, los cuales presentan en su estructura uno o más átomos distintos de carbono (heteroátomos), siendo los más usuales nitrógeno, oxígeno y azufre.

Dentro de los compuestos heterocíclicos se pueden hacer varias clasificaciones en función de si están saturados, parcialmente insaturados o totalmente insaturados (heteroanulenos). También pueden distinguirse entre aromáticos, no aromáticos o antiaromáticos.

Otra forma de clasificar los compuestos heterocíclicos es en función del número de átomos que componen el ciclo; teniendo heterociclos de tres, cuatro, cinco y seis miembros. A partir de siete miembros, las estructuras se vuelven más inestables, sin embargo, hay diversos compuestos de gran utilidad como los éteres corona y derivados. Estos compuestos forman enlaces con átomos (como por ejemplo potasio y compuestos como ciertas proteínas), reteniéndolos en su interior pudiendo ser utilizados como tamices moleculares (Yang et al., 2023),(Abdulazeez, 2022),(Liu et al., 2022),(Cao et al., 2022).

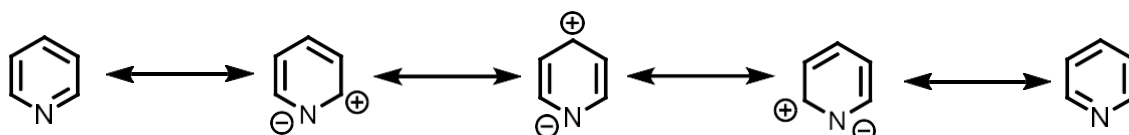
Debido a la presencia de un heteroátomo en el ciclo, la densidad electrónica en cada átomo varía; pudiendo ser clasificados como pi-excedentes y pi-deficientes, para lo cual, se toma como referencia el benceno, molécula que tiene seis átomos de carbono y seis electrones pi, con una densidad electrónica de uno en cada átomo (Fig. 2.1).



X: O, S, N...

**Figura 2.1.** Estructura general de los heterociclos pi-excedentes (1) y pi-deficientes (3).

De esta manera, los heterociclos de cinco miembros son  $\pi$ -excedentes, ya que hay cinco átomos y seis electrones  $\pi$ , siendo la densidad electrónica en los átomos de carbono del sistema que componen el heterociclo mayor a uno. Los heterociclos de seis miembros son  $\pi$ -deficientes; seis electrones  $\pi$  caen en seis átomos, pero al tener un heteroátomo más electronegativo que el carbono, la densidad electrónica soportada por dicho heteroátomo es ligeramente mayor a uno y la de los carbonos menor a uno, como es el caso de la piridina (Fig. 2.2).

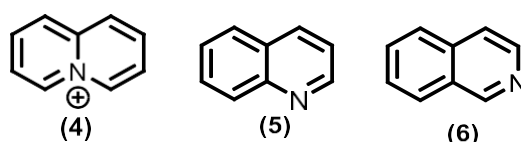


**Figura 2.2.** Estructuras resonantes de la piridina.

## 2.2. Quinolinas y quinolonas.

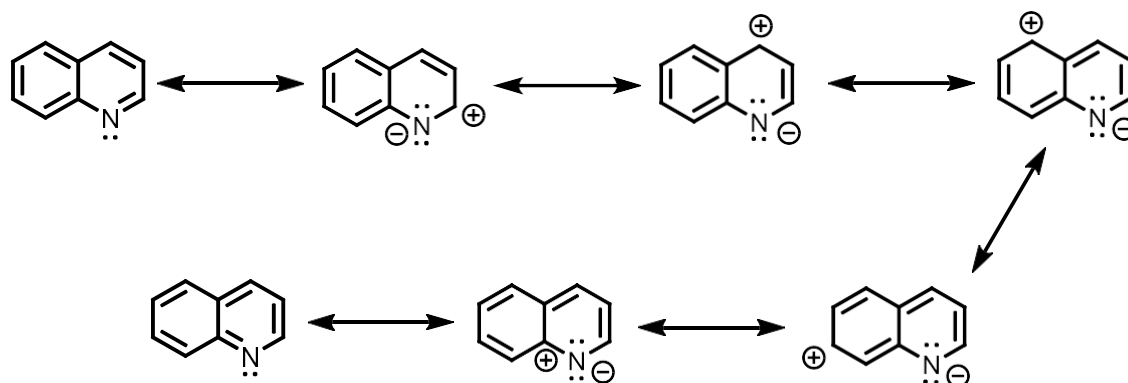
A la familia de compuestos heterocíclicos resultantes de la condensación entre un anillo de benceno y uno piridínico o derivados de estos, se conoce como quinolinas.

Existen hasta tres isómeros heteroaromáticos en función de por dónde se encuentren unidos el anillo de benceno y de piridina: el ion quinolizinio (ion benzo[*a*]piridinio) (4), la quinolina (benzo[*b*]piridina) (5) y la isoquinolina (benzo[*c*]piridina) (6) tal y como se muestra en la figura 2.3.



**Figura 2.3.** Isómeros de posición de benzopiridinas.

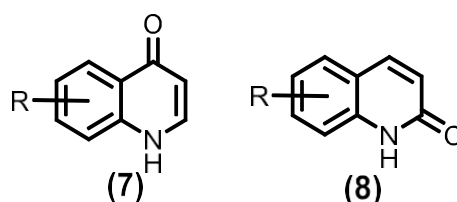
La quinolina comparte ciertas características con la piridina al ser un sistema  $\pi$ -deficiente. La quinolina puede recibir ataque nucleofílico en sus posiciones dos y cuatro, lo cual se puede apreciar observando sus formas resonantes (Fig. 2.4). Frente a un electrófilo se puede dar sustitución electrofílica, sin embargo, el anillo de piridina está desactivado por lo que este tipo de sustitución se da sobre el anillo de benceno; preferentemente en las posiciones 5 y 8.



**Figura 2.4.** Estructuras resonantes de la quinolina.

La quinolina puede actuar como nucleófilo debido al par de electrones libre que posee el nitrógeno y producirse adición electrofílica al nitrógeno (Shchepina et al., 2017).

Se puede encontrar un grupo de compuestos derivados de las quinolinas, las quinolonas (forma oxidada de la quinolina), en las cuales la reactividad que poseen se ve afectada por la presencia de un grupo carbonilo. En función de los productos de los que se parta y/o del procedimiento que se realice se pueden obtener quinolonas con diversos sustituyentes en el anillo de benceno (Fig. 2.5).



**Figura 2.5.** Estructuras generales de quinolonas.

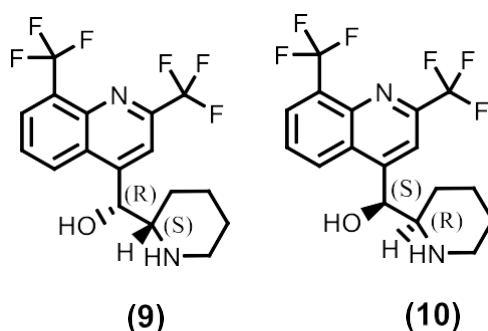
### 2.2.1. Aplicaciones.

Las quinolinas son compuestos que juegan un papel importante en el desarrollo de fármacos. El núcleo quinolínico posee propiedades que favorecen la actividad biológica de los compuestos en los que se encuentra presente, como propiedades antimicrobiales, antifúngicas, antituberculares, antibacterianas, antioxidantes, antiepilépticas, antiinflamatorias, etc. (Nainwal et al., 2019).

De entre todas las propiedades de los compuestos quinolínicos cabe destacar su acción antiviral. Por ejemplo, en 1918 se usaron compuestos aminoquinolínicos durante la Gripe Española. Además, tras cien años, la reciente pandemia global (COVID-19) ha forzado a los investigadores a encontrar maneras para prevenirla y

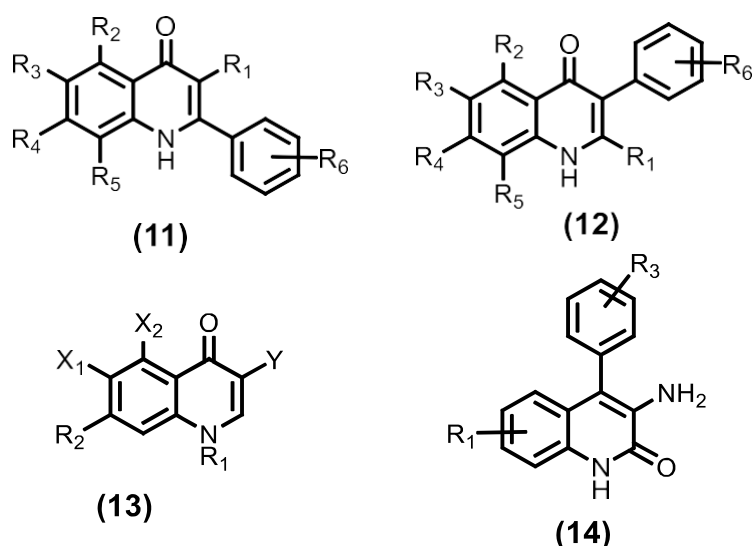
tratarla. Los compuestos aminoquinolínicos son también considerados importantes precursores para la síntesis de bases de Schiff; ya que en los complejos formados a partir de dichas bases se habían observado excelentes actividades antioxidantes, antitumorales, antiinflamatorias y antimicrobiales (Shi et al., 2022). Assis et al. (2021) han reportado la acción antivírica de nitro derivados de quinolina N oxidada para el tratamiento de bajo coste del SARS-CoV-2 (Assis et al., 2021), algo de gran importancia ante las limitadas formas de afrontar enfermedades de tipo vírico. Nguyen et al. (2022) reportaron derivados de pirazolo [3,4-*h*]quinolina con actividad sobre células cancerígenas en el cáncer de mama (Nguyen et al., 2022).

Una de las infecciones más significativas en el planeta es la malaria, una enfermedad proveniente de un parásito. Murugan et al. (2022) reportaron la síntesis de nuevos derivados de quinolinas con efectos insecticida en las larvas de los mosquitos que transmiten la malaria y el dengue (Murugan et al., 2022) y Charles et al. (2007) reportaron las propiedades antimaláricas en personal militar de la mefloquina (Fig. 2.6). (Charles et al., 2007).



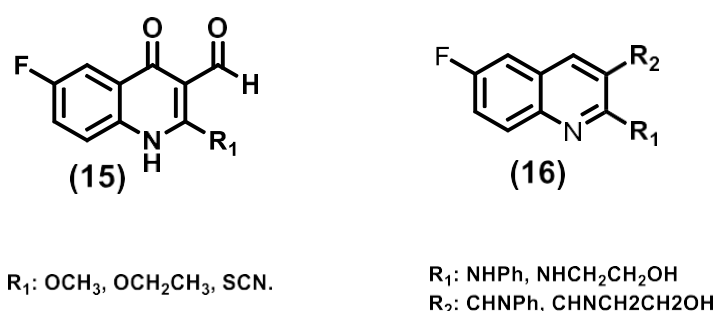
**Figura 2.6.** Estereoisómeros de mefloquina.

(Darque et al., 2009) reportaron en algunas quinolonas y derivados propiedades anticancerígenas (Fig. 2.7 compuestos **11** y **12**), antimicrobiales (Fig. 2.7 compuesto **13**) y neuroprotectoras (Fig. 2.7 compuesto **14**), las cuales también fueron reportadas por (Hussain et al., 2022).



**Figura 2.7.** Estructura química de quinolonas con propiedades anticancerígenas (11 y 12), antimicrobiales (13) o neuroprotectoras (14).

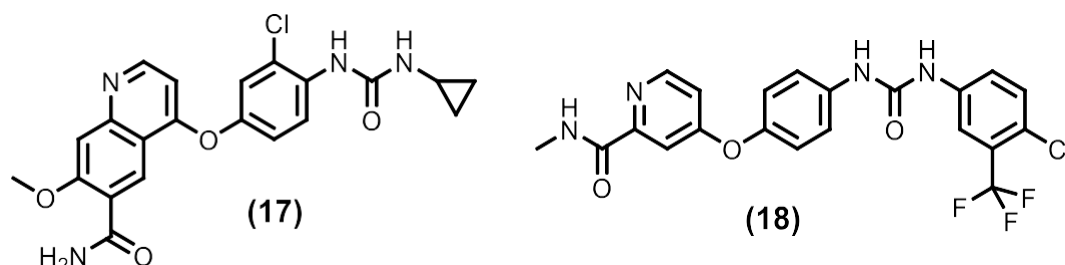
Las infecciones de origen microbiano siguen siendo un serio peligro para la salud en todo el mundo, incluso en la era moderna. Los patógenos microbiales causan más de 400 millones de muertes anuales en el mundo y, hasta la fecha, han sido desarrollados modernos agentes antimicrobiales, los cuales han sido usados para el tratamiento de varias infecciones y han salvado millones de vidas. Fekadu et al. (2022) reportaron las propiedades farmacocinéticas y las propiedades de determinadas fluoroquinolonas con actividades antibacteriana y antioxidante (Fig. 2.8). (Fekadu et al., 2022).



**Figura 2.8.** Derivados de fluoroquinolonas con propiedades antibacterianas y antioxidantes.

El tratamiento en fases iniciales de tumores y cánceres con dichos compuestos supone un aumento en la supervivencia de los pacientes hasta que alcanzan etapas

más avanzadas de la enfermedad como reportaron Choi et al. (2022) con el uso de *Lenvatinib* y *Sorafenib*, como tratamiento sistémico de primera línea para el carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado, el cuál es la cuarta enfermedad con la mayor mortalidad a nivel mundial. (Choi et al., 2022), (Fig. 2.9 compuestos **17** y **18** respectivamente).



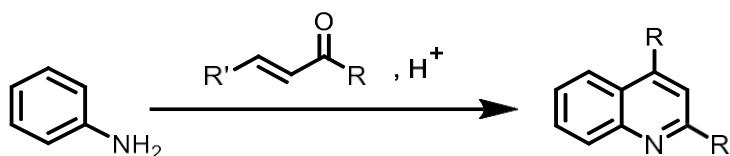
**Figura 2.9.** Estructuras Lenvatinib (17) y Sorafenib (18).

Las familias de las quinolonas tienen una enorme utilidad en el campo farmacológico como se puede apreciar en los ejemplos anteriores. Hay numerosos estudios de esta familia de compuestos en los que se habla de las quinolinas y derivados como privilegiadas biológicamente, ya que interaccionan con diversos objetivos biológicos y bioactividades (Díaz et al., 2022).

### 2.3. Rutas de síntesis de quinolinas.

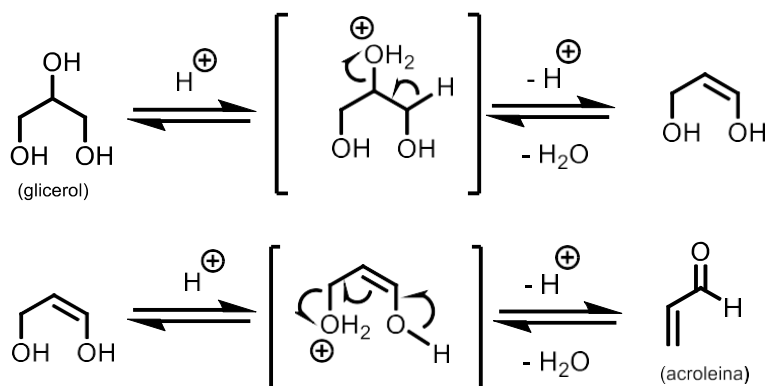
#### 2.3.1. Síntesis de Doebner-Miller.

La síntesis de Doebner-Miller consiste en una condensación entre una anilina y un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado en medio ácido. Dependiendo del compuesto carbonílico, se pueden obtener quinolinas con distintos sustituyentes en los carbonos C2 y C4 (Fig. 2.10).



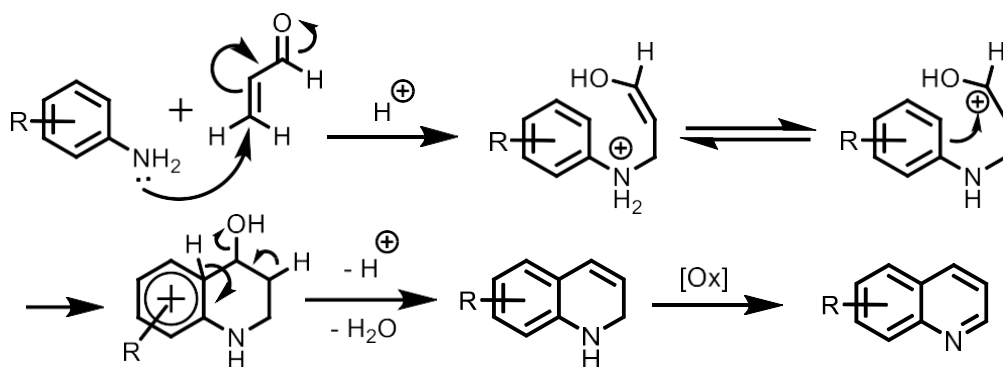
**Figura 2.10.** Esquema de la síntesis de Doebner-Miller de quinolinas.

En la primera etapa, la acroleína que se forma a partir de la glicerina en medio ácido (figura 2.11) es atacada por el par de electrones disponible de la anilina al carbono beta del carbonilo.



**Figura 2.11.** Mecanismo de formación de la acroleína.

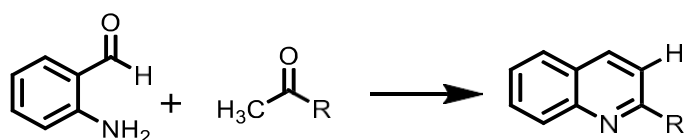
El par de electrones libre del nitrógeno de grupo amino de la anilina ataca el carbono beta de la acroleína y da lugar a una amina secundaria que une el benceno a la cadena carbonílica a través del nitrógeno. Se produce acilación, recuperación de aromaticidad y deshidratación para formar el doble enlace entre los carbonos tres y cuatro y, tras un proceso de oxidación, se forma el sistema piridínico (Fig. 2.12). (Douara et al., 2019).



**Figura 2.12.** Mecanismo de reacción de la síntesis de Doebner-Miller.

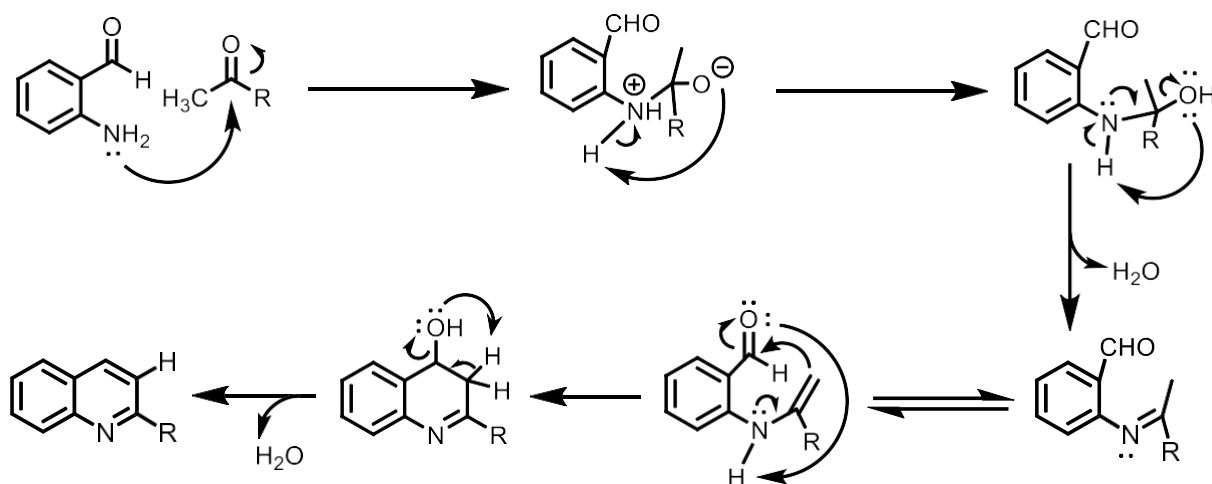
### 2.3.2. Síntesis de Friedländer.

La síntesis de quinolinas de Friedländer consiste en una condensación entre 2-aminobenzaldehído con cetonas o acetaldehídos para obtener derivados de quinolina (Fig. 2.13).



**Figura 2.13.** Esquema de la síntesis de Friedländer para quinolinas.

Se parte de *o*-aminobenzaldehído y una metilcetona o acetaldehído, produciéndose un ataque del par de electrones de la anilina al carbonilo, provocando una deshidratación y formándose en el proceso una imina, la cual está en equilibrio tautomérico con su forma enamínica. Un par de electrones del doble enlace enamínico ataca al aldehído bencílico y deshidrata para formar el anillo piridínico (Fig. 2.14). (Hussain et al., 2022).

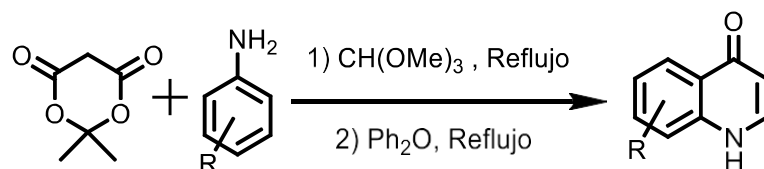


**Figura 2.14.** Mecanismo de reacción de la síntesis de Friedländer.

Este proceso tiene principalmente una limitación, la dificultad para obtener el *o*-aminobenzaldehído, habiendo una alternativa más viable, partir de *o*-nitrobenzaldehído.

### 2.3.3. Síntesis de Gould-Jacobs a partir de ácido de Meldrum.

La síntesis de quinolinas de Gould-Jacobs consiste en una reacción entre una anilina y etoximetilenmalonato (derivado del ácido malónico). Utilizando 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum) en lugar de dicho derivado, conseguimos sintetizar una quinolona en lugar de una quinolina. En trimetil ortoformiato se añade ácido de Meldrum y posteriormente se adiciona una anilina a reflujo y se dejan reaccionar. Esto da lugar a una amina secundaria que posteriormente en difenil éter y calor se cicla (Fig. 2.15).

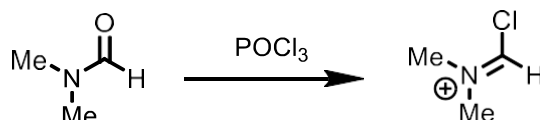


**Figura 2.15.** Esquema reacción de ciclocondensación.

El ácido de Meldrum reacciona con el ortoformiato de trimetilo. El compuesto resultante es atacado por el par de electrones libre de la anilina, formándose un intermedio. En difenil éter a reflujo, en el intermedio previamente formado produce la apertura del anillo del ácido de Meldrum, produciéndose eliminación de anhídrido carbónico y acetona, formándose una cetena. La cual actúa como electrófilo, produciéndose el ataque de un par de electrones del benceno a la cetena y formándose así la quinolona. En caso de querer obtener una quinolina siguiendo este proceso, se hace reaccionar dicha quinolona con cloruro de fosforilo y dando lugar a una quinolina clorada en el carbono cuatro (Addai & Alsultani, 2018).

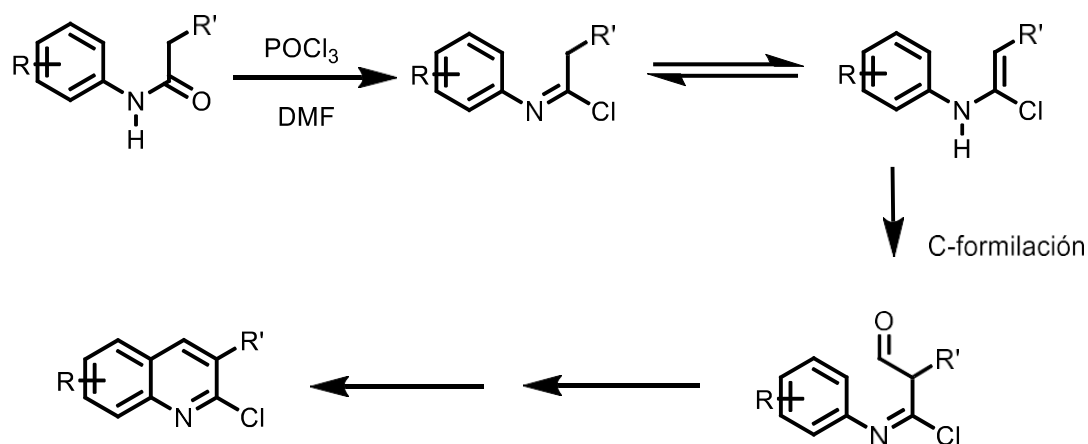
#### 2.3.4. Síntesis de Vilsmeier-Haack aplicada a quinolinas.

La reacción de Vilsmeier-Haack implica el tratamiento de un nucleófilo de carbono con una sal de clorometilenoiminio (intermedio de Vilsmeier) (Fig. 2.16), normalmente generada a partir de cloruro de fosforilo y dimetilformamida.



**Figura 2.16.** Esquema formación del intermedio de Vilsmeier.

Este compuesto que se forma reacciona con una anilina para formar una quinolina (Fig. 2.17).

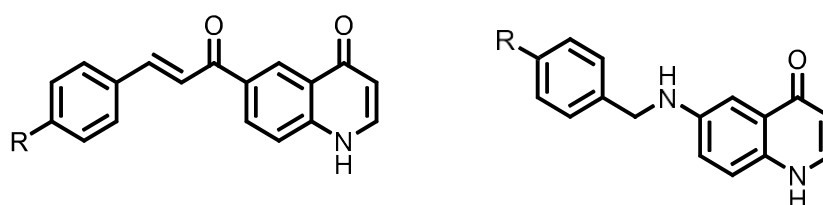


**Figura 2.17.** Esquema del mecanismo de Vilsmeier para quinolinas (Acetanilida → Quinolina).

Cuando se aplica a las anilidas, esta reacción proporciona una síntesis versátil de quinolinas mediante la C-formilación seguida de la ciclación y posterior aromatización con pérdida a su vez de dimetilamina. (Alonso et al., 1993).

### 3. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.

El objetivo principal del trabajo es la síntesis de derivados de quinolina debidamente funcionalizados para su posterior acoplamiento por el anillo de benceno. (Fig. 3.1).



**Figura 3.1.** Estructuras generales de los productos finales a sintetizar.

Para la consecución del plan de trabajo, se han establecido los siguientes objetivos específicos:

- ❖ Síntesis y caracterización de los intermedios provenientes de las correspondientes nitroanilinas (orto, meta y para) y 4-aminoacetofenona mediante la reacción de condensación.

- ❖ Síntesis y caracterización de las quinolonas sintetizadas mediante la reacción de ciclación a partir de los intermedios sintetizados previamente.
- ❖ Síntesis y caracterización de las moléculas finales sintetizadas a partir de las correspondientes quinolonas y los distintos aldehídos para probar su utilidad como intermedios sintéticos.

## 4. MATERIALES Y MÉTODOS.

### 4.1 Reactivos.

Los reactivos utilizados, adquiridos de la casa comercial Sigma - Aldrich, fueron: 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum) (98%), trimetil ortoformiato (99%), 4-aminoacetofenona (99%), 2-nitroanilina (98%), 3-nitroanilina (98%), 4-nitroanilina (99%), difenil éter (99%), NaOH (98%), 4-clorobenzaldehído (97%), metanol (99%), etanol absoluto, formiato amónico (97%), dihidróxido de paladio (20 wt. %), ácido acético (99%) y borohidruro de sodio (98%).

### 4.2. Instrumentación.

En la parte experimental se hizo uso de la siguiente instrumentación:

- ❖ Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz) y  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz) fueron obtenidos con el equipo Bruker Advance-400, del Centro de Instrumentación Científico - Técnica (CICT) de la Universidad de Jaén, utilizando como disolvente DMSO- $\text{d}_6$  y de referencia interna la señal residual del disolvente (Abreviaturas: s = singlete, d = doblete, dd = doble doblete, t = triplete, m = multiplete).
- ❖ Espectrómetro de Masas Cuadrupolo - GC. Un espectrofotómetro de masas modelo Thermo DSQ II unido a un cromatógrafo de gases Trace GC Ultra con analizador de iones cuadrupolo. Equipo del Centro de Instrumentación Científico - Técnica (CICT) de la Universidad de Jaén
- ❖ Equipo para espectroscopía Infrarroja (IR). Equipo: Fourier Bruker Tensor 27 Spectrophotometer usando el accesorio ATR Sample IR. El equipo pertenece al Centro de Instrumentación Científico-Técnica de la Universidad de Jaén (CICT).
- ❖ Punto de fusión. Fusiómetro Brastead Electrothermal 9100.

### 4.3. Síntesis de fenilaminodioxanodionas (I - IV).

Las distintas fenilaminodioxanodionas (I – IV) fueron sintetizadas de acuerdo al procedimiento descrito en (Wantulok et al., 2021).

4.3.1. *Síntesis de 2,2-dimetil-5-(((4-acetilfenil)amino)metileno)-1,3-dioxano-4,6-diona (I).* (70%); sólido blanco; Rf Hex:AcOEt (6:4): 0.36; p.f. = 208-210°C (lit. (Addai & Alsultani, 2018) p.f. 208-210°C); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.31 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.68 (s, 6H).

4.3.2. *Síntesis de 2,2-dimetil-5-(((2-nitrofenil)amino)metileno)-1,3-dioxano-4,6-diona (II).* (85%); sólido amarillo; Rf Hex:AcOEt (6:4): 0.38; p.f. = 175-179°C (lit. (Wantulok et al., 2021) p.f. 175°C-178°C); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.66 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.4, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 1.70 (s, 6H).

4.3.3. *Síntesis de 2,2-dimetil-5-(((3-nitrofenil)amino)metileno)-1,3-dioxano-4,6-diona (III).* (96%); sólido amarillento; Rf Hex:AcOEt (6:4): 0.34; p.f. = 217-220°C (lit. (Crieral et al., 1997) p.f. 215-217°C); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.39 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 1.68 (s, 6H).

4.3.4. *Síntesis de 2,2-dimetil-5-(((4-nitrofenil)amino)metileno)-1,3-dioxano-4,6-diona (IV).* (96%); sólido amarillo oscuro; Rf Hex:AcOEt (6:4): 0.43; p.f. = 216-219°C (lit. (Crieral et al., 1997) p.f. 215-217°C); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.37 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H).

### 4.4. Síntesis de bloques de construcción de quinolonas (V - VII).

Las quinolonas V y VI fueron sintetizadas según el procedimiento descrito en (Addai & Alsultani, 2018) (Wantulok et al., 2021).

4.4.1. *6-acetilquinolin-4(1H)-ona (V).* (71%); sólido marrón; Rf CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9:1): 0.31; p.f. = 293-295°C (lit. (Hirano et al., 2006) p.f. >300°C); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.02 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.7, 2.0

Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.12 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 2.63 (s, 3H).

4.4.2. *6-nitroquinolin-4(1H)-ona* (VI). (81%); sólido marrón; Rf CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9:1): 0.4; p.f. = 325-330°C (lit. (Cerial et al., 1997) p.f. 324-327°C); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.26 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 8.80 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 8.39 (dd,  $J = 9.2, 2.7$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 8.03 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.69 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.16 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>).

Para la síntesis de la quinolona VII, en un tubo de microondas se introduce el compuesto VI (0.104mg, 0.65mmol), Pd(OH)<sub>2</sub> (0.059g, 1.25mmol), NH<sub>4</sub>HCOO (0.180g, 10.75mmol) y etanol absoluto (2ml). La mezcla se sometió a irradiación de microondas a 100°C hasta que se completó la reacción (seguida por CCF usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9:1) como eluyente), con unos ajustes de 200 psi y 100W. El crudo de reacción se filtra a vacío sobre celita, obteniéndose una disolución con el compuesto VII.

4.4.3. *6-aminoquinolin-4(1H)-ona* (VII). (86%); CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9:1): 0.1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.50 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1H), 5.85 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.25 (s, 2H).

#### 4.5. Síntesis de 6-(3-(4-clorofenil)acriloil)quinolin-4(1H)-ona (VIII).

La síntesis del compuesto VIII se realizó siguiendo el procedimiento descrito por (Rudas et al., 1999). (33%); sólido marrón; Rf CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9:1): 0.44; p.f. = 287-291°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.86 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.33 (dd,  $J = 8.7, 2.0$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.14 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 187.9, 177.1, 143.3, 142.5, 140.3, 135.1, 133.7, 132.0, 130.9, 130.7, 129.0, 127.1, 125.1, 122.7, 119.2, 110.1; IR (ν, cm<sup>-1</sup>): 3195, 3009, 2914, 1603, 1548, 1340. MS (IE, 70 eV): m/z (asignación, abundancia de masa relativa %): 309 (100), 308 (48.5), 274 (28), 172 (23), 144 (29), 116 (20). HRMS M calc. para C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>: 309.060, obtenida: 309.056.

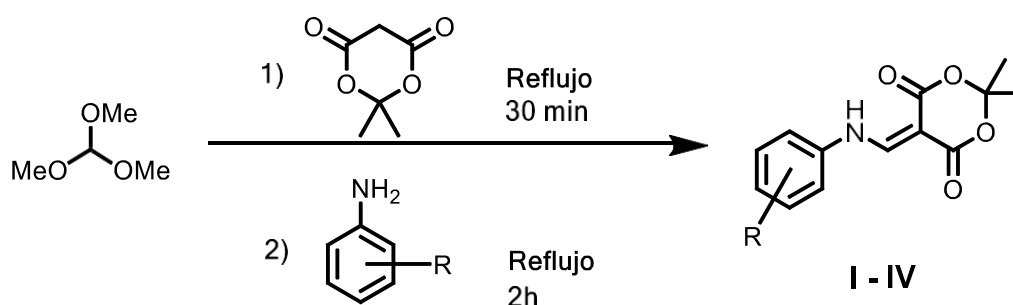
#### 4.6. Síntesis de 6-((4-clorobencil)amino)quinolin-4(1H)-ona (IX).

A la disolución obtenida con el compuesto **VII** se le añaden 30ml de etanol, 4-clorobenzaldehído y AcOH hasta un pH de entre 4 ..... 5. A continuación se siguieron las condiciones de reacción descritas en (Vettorazzi et al., 2020).

### 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

#### 5.1. Síntesis de precursores de quinolonas: fenilaminodioxanodionas (I - IV).

La síntesis de los compuestos intermedios **I - IV** se realizó en dos pasos (Figura 5.1). En primer lugar, el ácido de Meldrum se hizo reaccionar con el trimetil ortoformiato durante 30 minutos a reflujo, apreciándose un cambio en la coloración de la disolución de incolora a verdosa; en segundo lugar, se añadió la anilina correspondiente tras haber dejado enfriar brevemente la disolución y se dejó de nuevo a reflujo 2h, obteniendo rendimientos elevados (70% 96%).

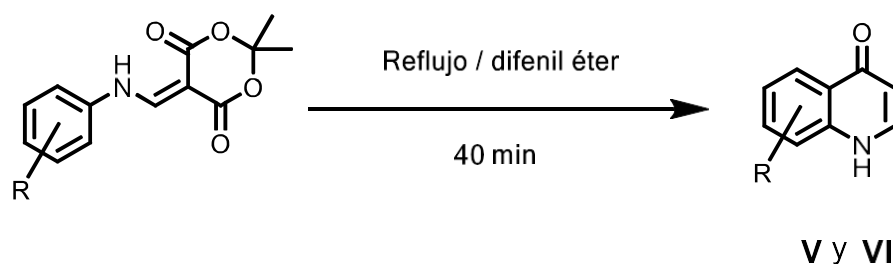


**Figura 5.1.** Esquema de síntesis general de los compuestos **I - IV**.

La posición del grupo funcional es muy importante, ya que influye en la reactividad del compuesto y puede repercutir de manera directa en el éxito de la reacción de ciclación de estos compuestos. Para dicha reacción de ciclación, el grupo nitro en posición meta desfavorece la reacción, mientras que el grupo nitro en posición orto y los grupos acetilo y nitro en posición meta no desfavorecen menos la reacción en teoría.

#### 5.2. Síntesis de quinolonas (**V - VII**).

Una vez sintetizados los compuestos **I - IV** se procedió a llevar a cabo la síntesis de las quinolonas **V** y **VI** (con los sustituyentes acetil y nitro respectivamente) (Figura 5.2).

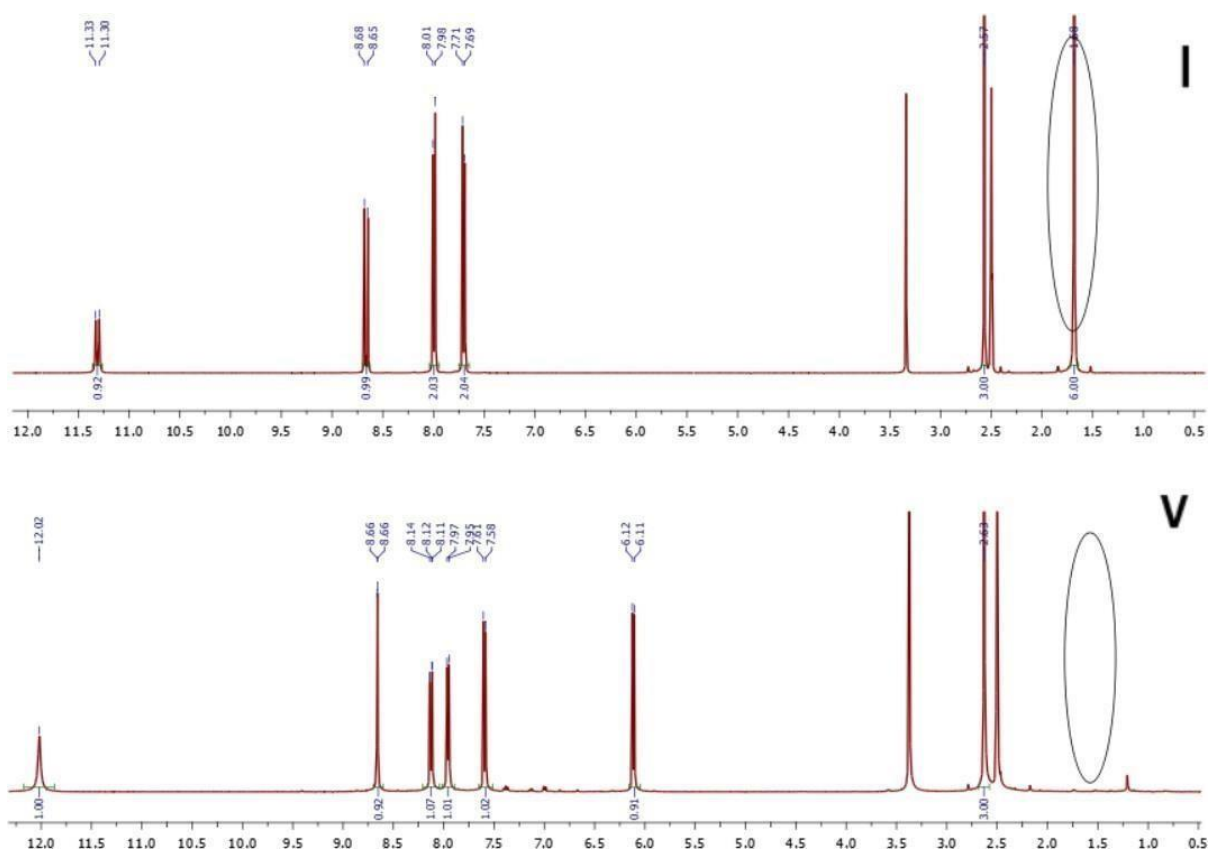


**Figura 5.2.** Esquema de síntesis general de compuestos **V** y **VI**.

Fue de gran importancia mantener las reacciones en una atmósfera inerte y con agitación constante para evitar reacciones no deseadas. Las reacciones realizadas sin atmósfera inerte y/o sin agitación resultaron en la aparición de un precipitado negro, observándose por CCF la aparición de subproductos.

En el caso de la ciclación de los intermedios procedentes de la 4-aminoacetofenona y la 4-nitroanilina, ha sido fundamental mantener la temperatura constante (245-255°C), para que se produzca la ciclación.

Durante el proceso de ciclación de los intermedios, se liberan anhídrido carbónico y acetona por lo que en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN para los compuestos ciclados se espera la desaparición de la señal singlete existente, a un desplazamiento de entre 1.50 - 2.00 ppm y de integral seis que corresponde a los dos metilos del ácido de Meldrum; los cuales no deben estar presentes una vez se ha finalizado la ciclación del compuesto, tal y como se puede apreciar en la figura 5.3.



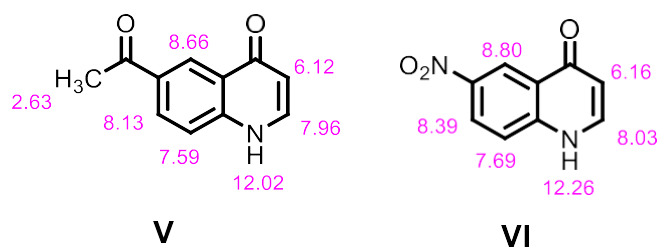
**Figura 5.3.** Comparativa de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN del intermedio sin ciclar **I** y del intermedio ciclado, quinolona **V**.

El calentamiento de la reacción se realizó de manera progresiva, sin un calentamiento previo para evitar un cambio brusco de temperatura. Se realizaron reacciones en un medio precalentado a la temperatura descrita. Como resultado se observó la aparición de un precipitado negro a los pocos segundos de reacción. Debido a las altas temperaturas a las que se realiza la reacción, es muy importante mantener un control preciso en la reacción y que se alcance la temperatura de reacción descrita de manera progresiva, por lo que se iniciaron las reacciones desde temperatura ambiente.

Las reacciones tuvieron lugar a lo largo de 40 min., tras los cuales se obtuvieron las quinolonas **V** y **VI** con rendimientos de 71% y 81% respectivamente.

La presencia de un grupo electrón atrayente en el anillo de benceno como es el grupo nitro y el grupo acetilo, provoca un aumento en el desplazamiento químico de los hidrógenos de la molécula como se observa en la figura 5.4, siendo mayor dicho

aumento en la nitroquinolona que en la acetilquinolona debido a que el carácter electrón-atrayente del grupo nitro es mayor al del grupo acetilo.



**Figura 5.4.** Desplazamientos químicos de protón (ppm) de los compuestos V y VI.

La presencia y posición de dicho grupo nitro, influye de manera directa en la reactividad del compuesto.

En la ciclación de los compuestos II y III (con el grupo nitro en las posiciones orto y meta respectivamente) se han dado reacciones no deseadas con los procedimientos de síntesis descritos. En el compuesto II, a los pocos segundos de alcanzar la temperatura de ebullición, se pudo apreciar la presencia de un precipitado negro, observándose por cromatografía en capa fina (CCF) la aparición de múltiples compuestos. Se puede concluir que la posición del grupo funcional influye en gran medida en el proceso de ciclación, repercutiendo de manera directa en si se produce reacción o si se producen compuestos secundarios.

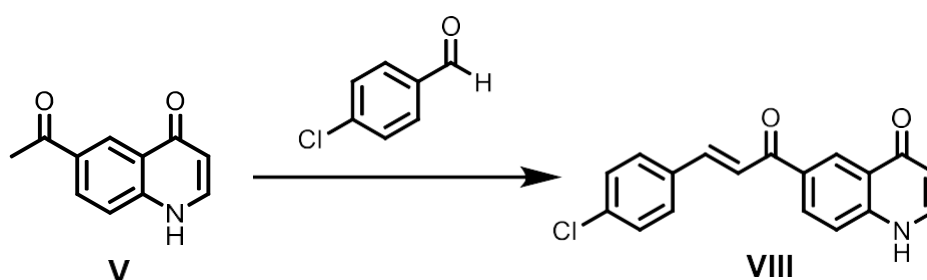
En el caso del compuesto III, se dieron reacciones no deseadas, observándose, al igual que con el compuesto II, la aparición de un precipitado negro a los pocos minutos de reacción y viendo por CCF la aparición de subproductos. Para las siguientes reacciones para sintetizar los compuestos II y III se redujo la temperatura a la que se realizaba la reacción descrita (reflujo 260°C) hasta 250°C y hasta 240°C. Para la reacción con ambas temperaturas se obtuvo el mismo resultado: la aparición de un precipitado negro y múltiples subproductos en CCF.

Debido a motivos instrumentales, la temperatura que se alcanzaba fluctuaba, momentos en los que al subir por encima del límite establecido (240 - 250°C), se observaba la aparición de un precipitado negro.

Se puede concluir que para el procedimiento utilizado sería necesario estudiar el desarrollo de la reacción de manera progresiva a temperaturas menores a la utilizada (reflujo, 260°C). La ciclación de los compuestos **II** y **III** no se pudo realizar con las condiciones utilizadas; el grupo nitro en posición orto y a temperaturas tan elevadas puede influir en la reactividad dada su cercanía a otros grupos funcionales de la molécula. El grupo meta, desactiva el anillo de benceno de la molécula para la reacción que se desea; por lo que tanto para los compuestos intermedios **II** y **III** se requiere de optimización el su proceso de ciclación.

### 5.3. Síntesis de clorofenilacrililquinolona (**VIII**).

Para la síntesis del compuesto **VIII**, se realizó una condensación aldólica entre el compuesto **V** y 4-clorobenzaldehído. La reacción se dejó tres días y el rendimiento obtenido fue bajo (33%), por CCF se observó que la reacción no progresaba, por lo que a pesar de haberse logrado aislar el compuesto, es necesario llevar a cabo la optimización de la metodología de síntesis debido al bajo rendimiento y al largo tiempo de reacción (Figura 5.5).



**Figura 5.5.** Esquema de síntesis del compuesto **VIII**.

A la molécula sujeta de estudio se le realizó un espectro IR para observar la presencia de los grupos funcionales principales de la molécula y enlaces característicos. En dicho espectro se apreciaron bandas entre 3200  $\text{cm}^{-1}$  y 2900  $\text{cm}^{-1}$ , de los enlaces C-H. A 1603  $\text{cm}^{-1}$  una señal correspondiente al carbonilo (C=O) y las bandas esperadas para el enlace N-H a 1548  $\text{cm}^{-1}$  y a 1340  $\text{cm}^{-1}$ . A 950  $\text{cm}^{-1}$  una banda correspondiente al enlace HC=CH trans.

A partir del espectro de protón del compuesto **VIII**, con la ayuda del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **V**, se asignaron las señales de los desplazamientos para los hidrógenos de la estructura de quinolona en la molécula y de los protones aromáticos

del aldehído, con la multiplicidad característica del anillo de benceno 1,4-disustituido. Esto no deja dos hidrógenos, los del doble enlace de la cetona  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada, que corresponden a los desplazamientos de 8.04 y 7.76 ppm; ambos con una J de 15.6 Hz.

No se aprecia que la señal N-H no aparece ya que se trata de un hidrógeno móvil.

La asignación de los desplazamientos químicos de cada carbono se realizó separando los carbonos cuaternarios de los terciarios. Para ello, se utilizó el espectro obtenido del DEPT-135 junto al de carbono 13 (figura 5.6).

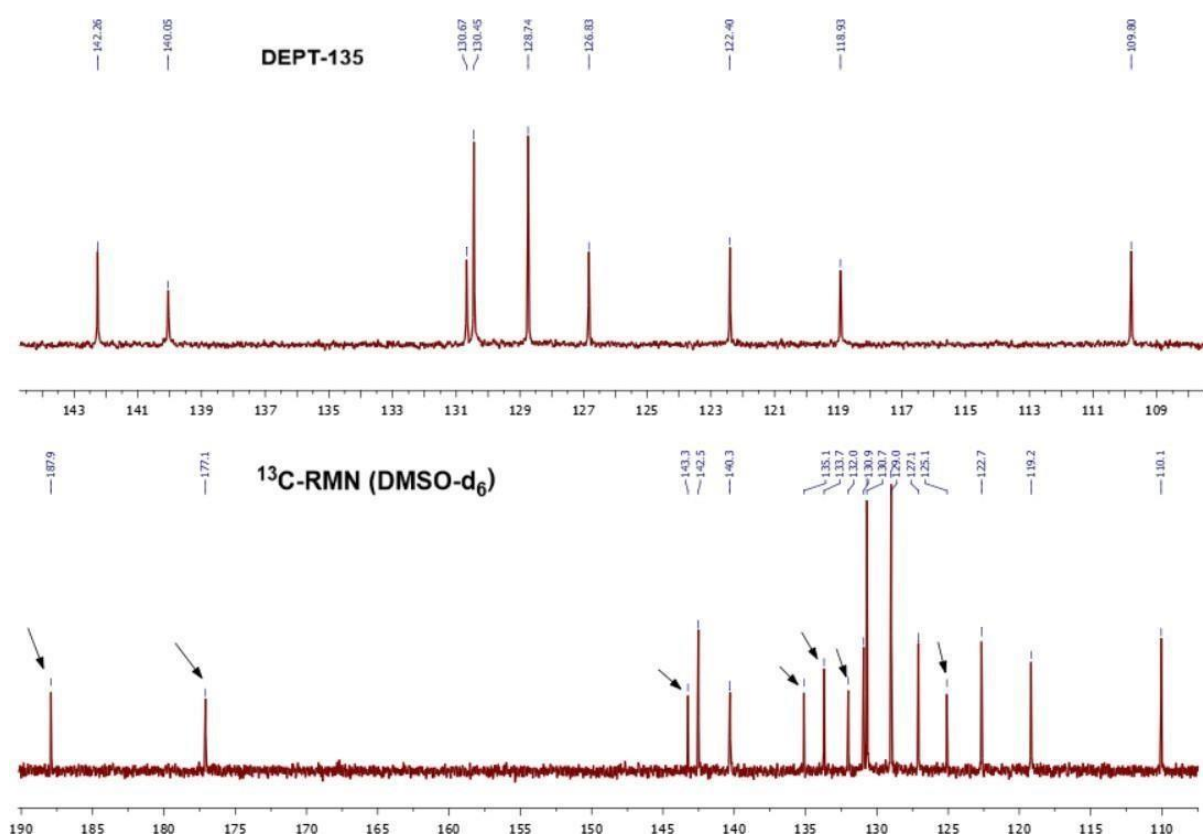
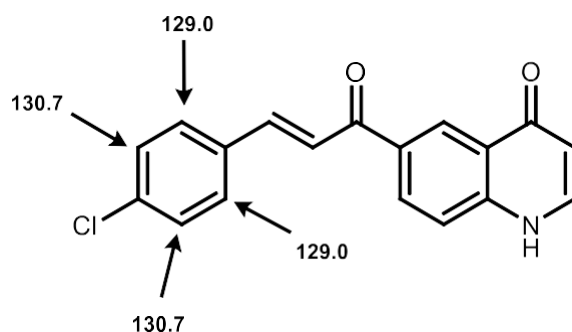


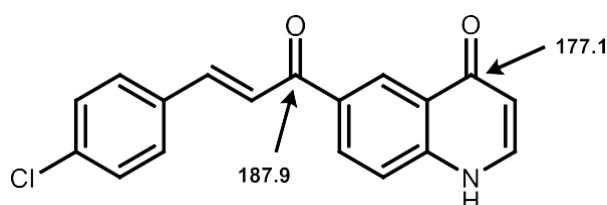
Figura 5.6. Comparativa espectros DEPT-135 y carbono 13.

A continuación, se asignaron los desplazamientos correspondientes a los carbonos según su desplazamiento químico y con ayuda del espectro de HSQC. Siendo los más claros los correspondientes al anillo de benceno 1,4-disustituido, los cuales son equivalentes dos a dos; 130.7 ppm para los carbonos junto al carbono unido al cloro y 129.0 ppm para los carbonos contiguos (figura 5.7).



**Figura 5.7.** Carbonos terciarios anillo bencénico 1,4-disustituido.

Una vez asignados los carbonos terciarios, las señales de los carbonos cuaternarios fueron asignadas con ayuda del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ) y de HMBC; empezando por los de mayor desplazamiento químico, los carbonos carbonílicos a 187.9 y 177.1 ppm (Figura 5.8).



**Figura 5.8.** Carbonos cuaternarios carbonílicos ( $\text{C}=\text{O}$ ).

Para la determinación de la masa y la distribución de los átomos de la molécula se realizó espectrometría de masa (MS). La cual nos permite analizar la composición de los diferentes elementos químicos, pues separa los diferentes núcleos atómicos en función de su relación masa/carga ( $m/z$ ).

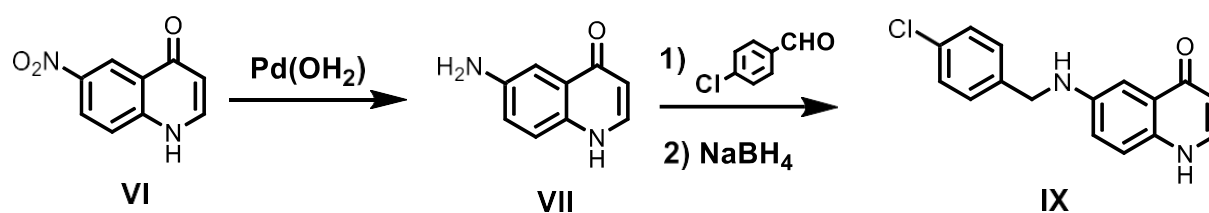
En el espectro obtenido por MS se muestra un pico molecular con una relación  $m/z$  de 309 y con una abundancia relativa de 100%, el cual corresponde con la masa calculada para el compuesto ( $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ ) y otro a 308 correspondiente a  $\text{M}-1$ .

A continuación, se observa la pérdida de Cl con un pico a 274. Correspondiente a la pérdida de un fragmento  $C_8H_6$  se aprecia un pico molecular a 172. La pérdida de un grupo carbonilo CO da lugar al pico que aparece a 144. Como consecuencia de la pérdida del fragmento CHNH se puede apreciar un pico molecular a una relación  $m/z$  de 116.

También fue realizada una espectrometría de masa de alta resolución para obtener la masa exacta de la molécula, obteniéndose una masa de 309.056.

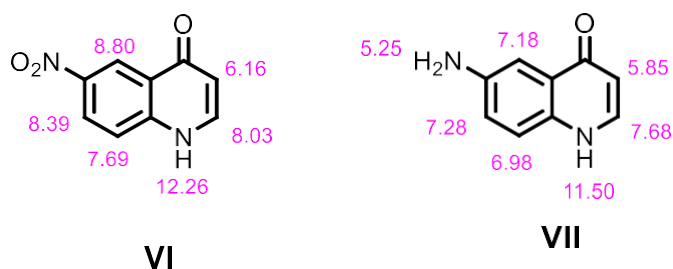
#### 5.4. Síntesis de clorobencilaminoquinolona (IX).

En la síntesis de 6-((4-clorobencil)amino)quinolin-4(1H)-ona, se establecieron tres etapas: reducción del grupo nitro a amino, formación de una imina con el 4-clorobenzaldehído y su posterior reducción *in situ*. En la primera etapa de reducción se realizó una prueba en la que se sintetizó únicamente el compuesto 6-aminoquinolin-4(1H)-ona y se aisló. Se obtuvo un rendimiento del 86%.



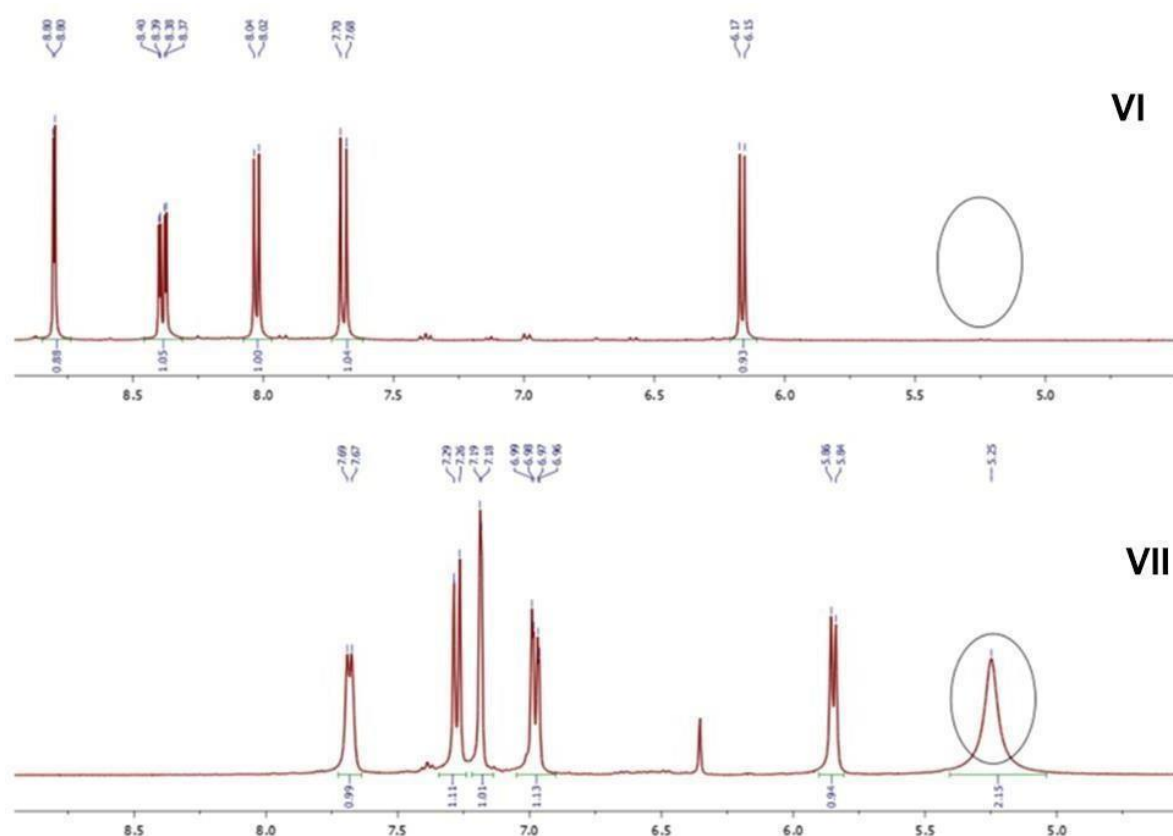
**Figura 5.9.** Esquema de síntesis del compuesto IX.

En los espectros se observan las mismas señales de los hidrógenos aromáticos en el compuesto VI y en el compuesto VII, pero a un desplazamiento químico menor en este último. El desplazamiento de los protones en el compuesto VI es mayor al de los protones del compuesto VII con el grupo amino en posición para; lo cual se debe a la presencia del nitro, un grupo funcional muy desactivante de carácter electrón-atrayente. Esta influencia del grupo funcional en el desplazamiento químico se puede observar en la figura (Figura 5.10).



**Figura 5.10.** Desplazamientos químicos de protón (ppm) de los compuestos **VI** y **VII**.

El compuesto **VII** se caracterizó mediante  $^1\text{H}$ -RMN, en los que se observa la aparición de una señal singlete de dos hidrógenos a 5.25 ppm correspondiente al grupo amino. Siendo esta señal el principal indicativo de que la reducción del grupo nitro se realizó de manera satisfactoria (Figura 5.11).



**Figura 5.11.** Comparación de los compuestos **VI** (6-nitroquinolin-4(1H)-ona) y **VII** (6-aminoquinolin-4(1H)-ona).

El consumo del reactivo (compuesto **VI**) y la formación del compuesto **VII** se siguió mediante CCF. Con el fin de asegurar el mayor rendimiento posible se decidió no aislar el compuesto **VII**; por lo que, una vez finalizada la reacción, se filtró el catalizador

de paladio a vacío con celita y se hizo reaccionar el crudo de reacción siguiendo la metodología descrita.

Tras varias horas de reacción seguidas por CCF, la reacción no presentó avances. Para catalizar la reacción se utilizaron unas gotas de AcOH. Al no presentar cambios observables, se hizo una medición del pH de la disolución, el cuál era neutro debido al gran volumen de disolvente, por lo que se siguió añadiendo AcOH hasta llevar la disolución a un pH ácido de entre cuatro y cinco. Tras 1h de reacción, se observó por CCF una disminución de la señal obtenida de 6-aminoquinolin-4(1*H*)-ona y la aparición de una única señal con un *R<sub>f</sub>* de 0.37 usando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9:1); un *R<sub>f</sub>* superior al del compuesto **VII**, que era donde se esperaba que apareciese la señal de la imina. Debido a la inestabilidad de las iminas, se decidió no aislarla y prolongar el tiempo de reacción con el fin de que la reacción se complete.

La reacción de formación de la imina a partir de 6-aminoquinolin-4(1*H*)-ona y 4-clorobenzaldehído se dejó cinco días y no hubo progreso apreciable en su seguimiento por CCF, por lo que se concluyó un posible estancamiento de la reacción.

## 6. CONCLUSIONES.

Finalmente, las conclusiones obtenidas son:

1. Se ha conseguido llevar a cabo la síntesis de las fenilaminodioxanodionas (**I** - **IV**) y caracterizarlas mediante resonancia magnética nuclear (RMN) y punto de fusión.
2. Se han sintetizado los bloques de construcción de quinolonas **V** - **VII** y han sido caracterizados por resonancia magnética nuclear (RMN) y punto de fusión.
3. Se ha llevado a cabo la síntesis y caracterización mediante resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masas (MS y HRMS), espectroscopía infrarroja (IR), punto de fusión, *R<sub>f</sub>* y color de la chalcona **VIII**.
4. La posición y naturaleza del sustituyente en el anillo de benceno de las fenilaminodioxanodionas así como las condiciones de reacción, influyen de manera directa en el éxito de la reacción de ciclación.

## 7. BIBLIOGRAFÍA.

- Abdulazeez, I. (2022). Size-controllable crown ether-embedded 2D nanosheets for the host-guest ion segregation and recovery: Insights from DFT simulations. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 171. <https://doi.org/10.1016/j.jpcs.2022.110983>
- Addai, H., & Alsultani, A. (2018). *Suzuki Miyaura Cross-Coupling Reactions of 4-Chloro Quinoline Derivatives and Studying of Biological Activity for some of Them Iron Status and Lipid Profile in Irregular Cycle Women with Polycystic Ovary Syndrome* View project. <https://www.researchgate.net/publication/320702903>
- Alonso, M. A., Ignacio Fibeda, J., Avendaño, C., Méndez, J. C., & Villacampa, M. (1993). *New Findings on the Vilsmeier-Haack Approach to Quinoline Derivatives* (Vol. 49).
- Assis, L. C., de Castro, A. A., de Jesus, J. P. A., Nepovimova, E., Kuca, K., Ramalho, T. C., & la Porta, F. A. (2021). Computational evidence for nitro derivatives of quinoline and quinoline N-oxide as low-cost alternative for the treatment of SARS-CoV-2 infection. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85280-9>
- Cao, X., Shi, Q., Feng, Y., Zhang, X., Zhou, E., Zhu, L., & Wang, Y. (2022). Pyrazine and crown ethers: functional covalent organic polymers for (solar-assisted) high capacity and rate performance lithium-organic battery. *Materials Today Chemistry*, 26. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2022.101082>
- Charles, B. G., Blomgren, A., Nasveld, P. E., Kitchener, S. J., Jensen, A., Gregory, R. M., Robertson, B., Harris, I. E., Reid, M. P., & Edstein, M. D. (2007). Population pharmacokinetics of mefloquine in military personnel for prophylaxis against malaria infection during field deployment. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 63(3), 271-278. <https://doi.org/10.1007/s00228-006-0247-3>

- Choi, N. R., Kim, J. Y., Hong, J. H., Hur, M. H., Cho, H., Park, M. K., Kim, J., Lee, Y. bin, Cho, E. J., Lee, J.-H., Yu, S. J., Yoon, J.-H., & Kim, Y. J. (2022). Comparison of the outcomes between sorafenib and lenvatinib as the first-line systemic treatment for HBV-associated hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis. *BMC Gastroenterology*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02210-3>
- Crieral, R., Armengoll, M., Reyes', A., & Alvarez', M. (1997). Synthesis and pharmacological evaluation of new cysLT<sub>1</sub> receptor antagonists. In *Eur J Med Chem* (Vol. 32).
- Darque, A., Dumètre, A., Hutter, S., Casano, G., Robin, M., Pannecouque, C., & Azas, N. (2009). Synthesis and biological evaluation of new heterocyclic quinolinones as anti-parasite and anti-HIV drug candidates. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 19(20), 5962-5964. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.08.013>
- Díaz, I., Salido, S., Nogueras, M., & Cobo, J. (2022). Design and Synthesis of New Pyrimidine-Quinolone Hybrids as Novel hLDHA Inhibitors. *Pharmaceuticals*, 15(7). <https://doi.org/10.3390/ph15070792>
- Douara, B., Manachou, M., Merabet, N., Boughdiri, S., & Belkhiri, L. (2019). Experimental and theoretical study of quinoline derivatives obtained by slight modifications of the standard skraup reaction. *Journal of Molecular Structure*, 1193, 416-428. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.05.006>
- Fekadu, M., Zeleke, D., Abdi, B., Guttula, A., Eswaramoorthy, R., & Melaku, Y. (2022). Synthesis, in silico molecular docking analysis, pharmacokinetic properties and evaluation of antibacterial and antioxidant activities of fluoroquinolones. *BMC Chemistry*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s13065-022-00795-0>
- Hirano, J., Hamase, K., & Zaitsev, K. (2006). Evaluation of a simple and novel fluorescent anion sensor, 4-quinolone, and modification of the emission color by substitutions based on molecular orbital calculations. *Tetrahedron*, 62(43), 10065-10071. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.08.060>

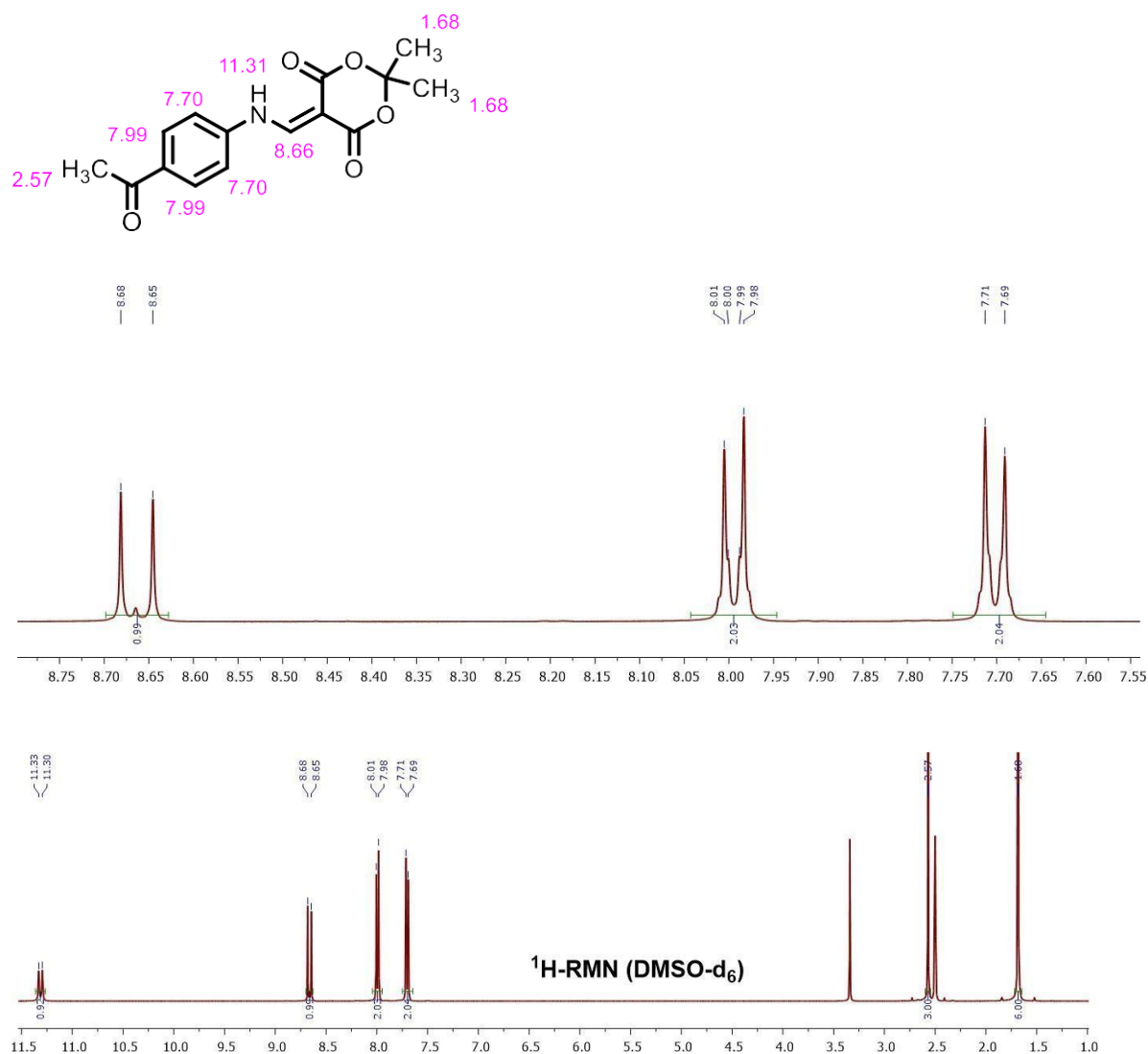
- Hussain, Z., Ibrahim, M. A., El-Gohary, N. M., & Badran, A. S. (2022). Synthesis, characterization, DFT, QSAR, antimicrobial, and antitumor studies of some novel pyridopyrimidines. *Journal of Molecular Structure*, 1269. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133870>
- Liu, J., Li, J.-J., Luo, Z.-H., & Zhou, Y.-N. (2022). Fast room-temperature self-healing vitrimers enabled by accelerated associative exchange kinetics. *Chemical Engineering Journal*, 139452. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.139452>
- Murugan, K., Panneerselvam, C., Subramaniam, J., Paulpandi, M., Rajaganesh, R., Vasanthakumaran, M., Madhavan, J., Shafi, S. S., Roni, M., Portilla-Pulido, J. S., Mendez, S. C., Duque, J. E., Wang, L., Aziz, A. T., Chandramohan, B., Dinesh, D., Piramanayagam, S., & Hwang, J. S. (2022). Synthesis of new series of quinoline derivatives with insecticidal effects on larval vectors of malaria and dengue diseases. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08397-5>
- Nainwal, L. M., Tasneem, S., Akhtar, W., Verma, G., Khan, M. F., Parvez, S., Shaquiquzzaman, M., Akhter, M., & Alam, M. M. (2019). Green recipes to quinoline: A review. In *European Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 164, pp. 121-170). Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.11.026>
- Nguyen, P. L., Lee, C. H., Lee, H., & Cho, J. (2022). Induction of Paraptotic Cell Death in Breast Cancer Cells by a Novel Pyrazolo[3,4-h]quinoline Derivative through ROS Production and Endoplasmic Reticulum Stress. *Antioxidants*, 11(1). <https://doi.org/10.3390/antiox11010117>
- Rudas, M., Nyerges, M., T6ke, L., Pete, B., & Groundwater, P. W. (1999). A Convenient Regioselective Synthesis of Pyrano[3,2-b]acridones Involving Nucleophilic Addition to Benzyne.
- Shchepina, N. E., Avrorin, V. v., Badun, G. A., Shurov, S. N., & Shchepin, R. v. (2017). Nuclear-chemical synthesis of tritium-labeled fluorinated

isoquinolinium derivatives. *Radiochemistry*, 59(3), 297-300.  
<https://doi.org/10.1134/S1066362217030134>

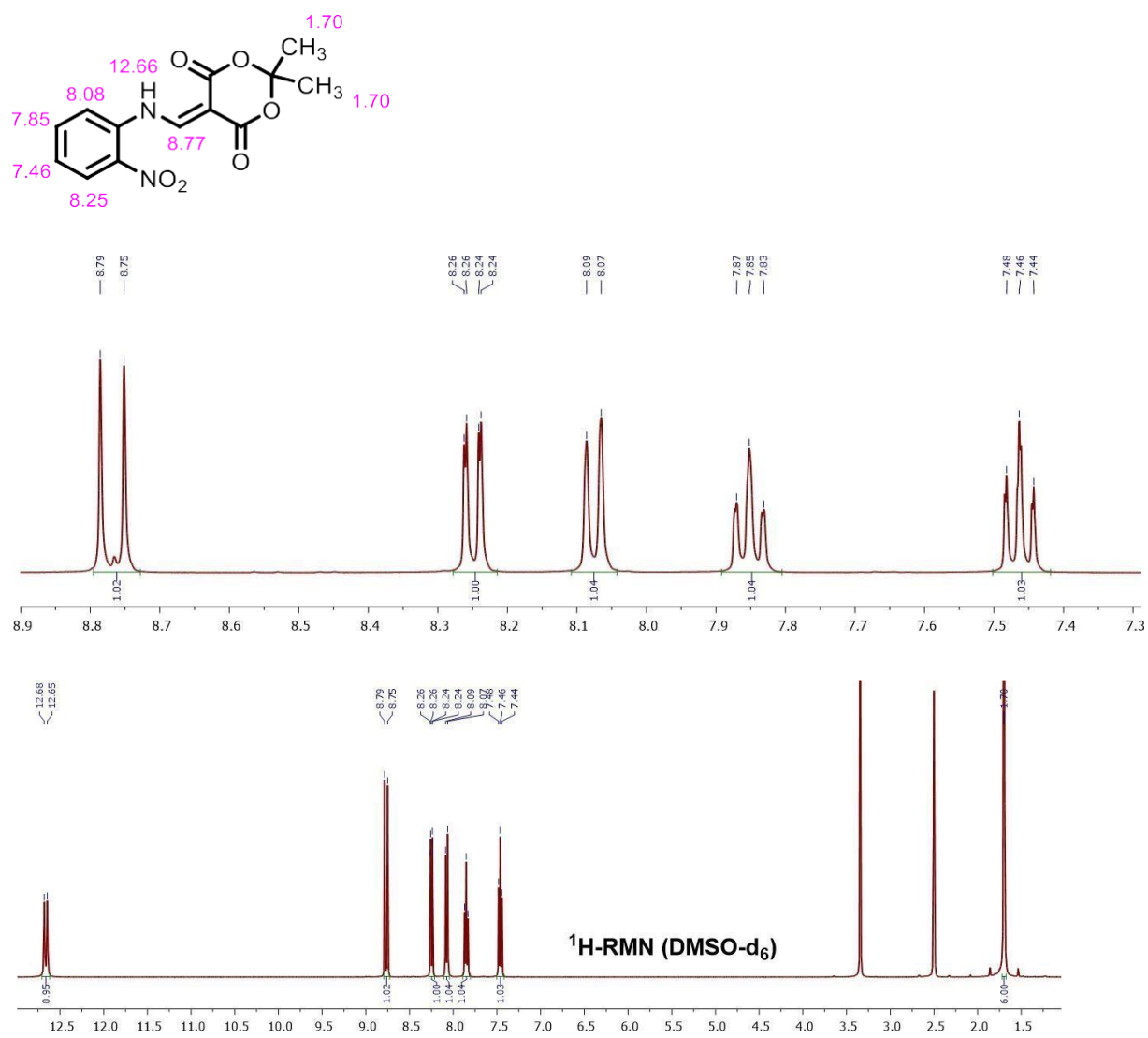
- Shi, J., Ge, H., Song, F., & Guo, S. (2022). Synthesis, characterization, crystal structure and antibacterial activity studies of cobalt(II) and zinc(II) complexes containing halogen quinoline Schiff base ligand. *Journal of Molecular Structure*, 1253. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.132263>
- Vettorazzi, M., Insuasty, D., Lima, S., Gutiérrez, L., Nogueras, M., Marchal, A., Abonia, R., Andújar, S., Spiegel, S., Cobo, J., & Enriz, R. D. (2020). Design of new quinolin-2-one-pyrimidine hybrids as sphingosine kinases inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 94. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103414>
- Wantulok, J., Swoboda, D., Nycz, J. E., Książek, M., Kusz, J., Małecki, J. G., & Kubíček, V. (2021). Direct amination of nitroquinoline derivatives via nucleophilic displacement of aromatic hydrogen. *Molecules*, 26(7). <https://doi.org/10.3390/molecules26071857>
- Yang, Y., Zhao, T., Li, M. H., Wu, X., Han, M., Yang, S. C., Xu, Q., Xian, L., Chi, X., Zhao, N. J., Cui, H., Li, S., Hu, J. S., Zhang, B., & Jiang, Y. (2023). Passivation of positively charged cationic defects in perovskite with nitrogen-donor crown ether enabling efficient perovskite solar cells. *Chemical Engineering Journal*, 451. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.138962>

## 8. ANEXO.

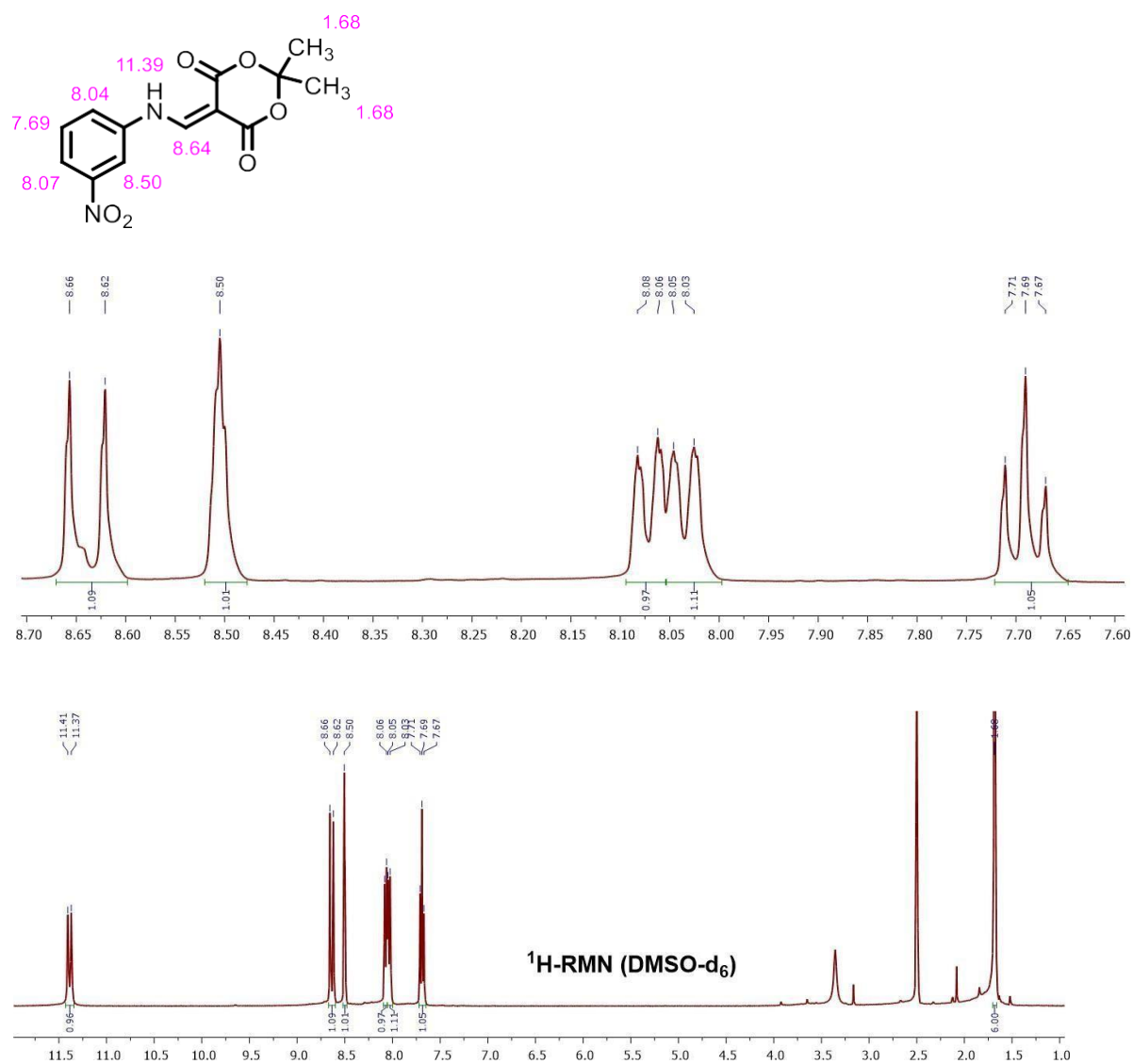
### 8.1. Compuesto I



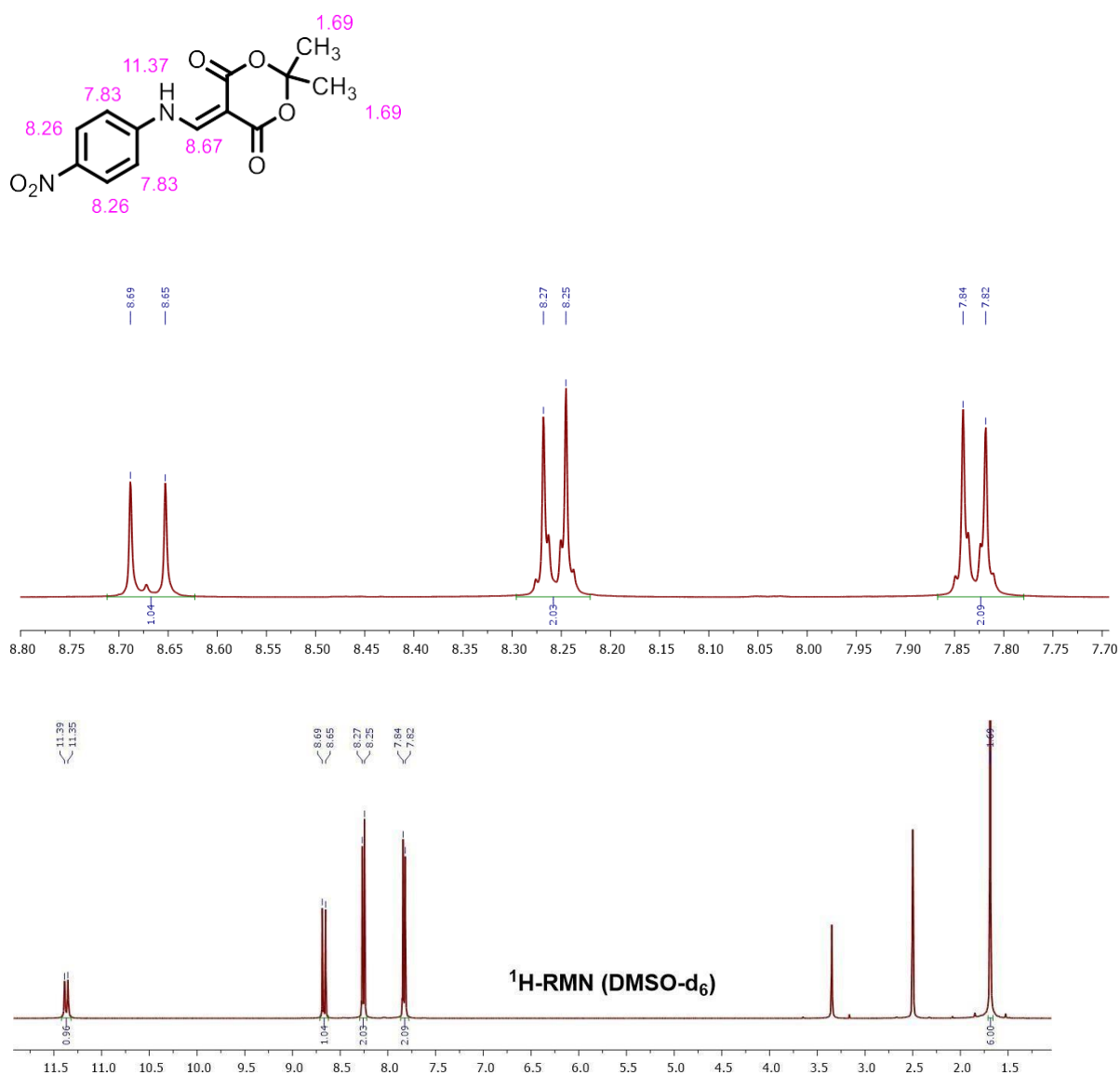
## 8.2. Compuesto II



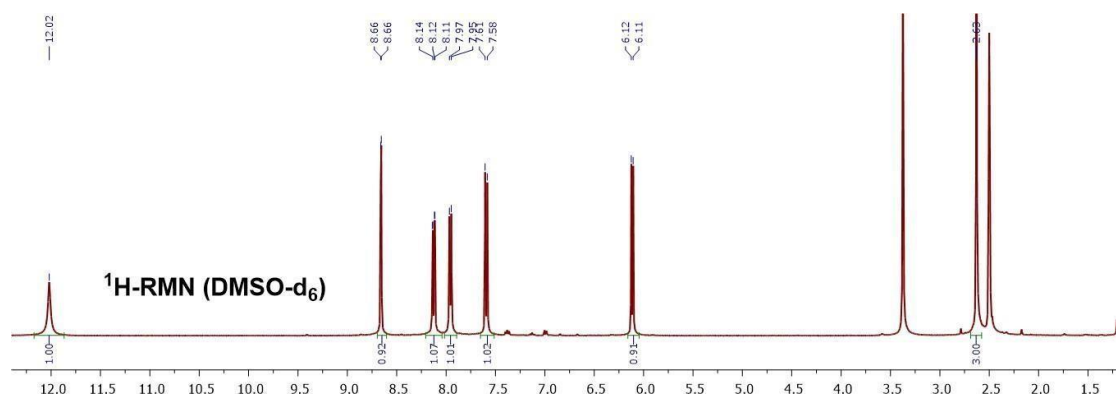
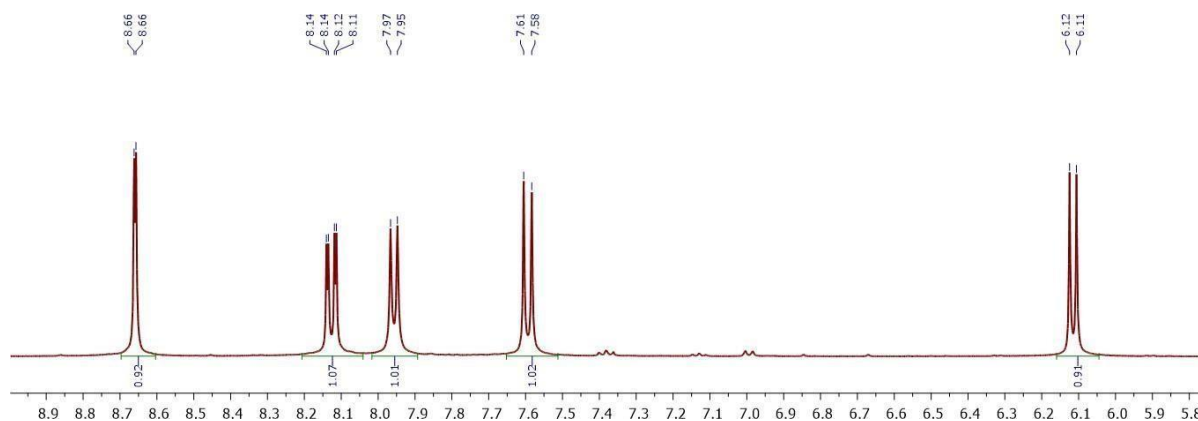
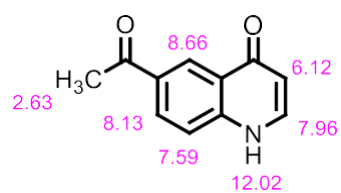
### 8.3. Compuesto III



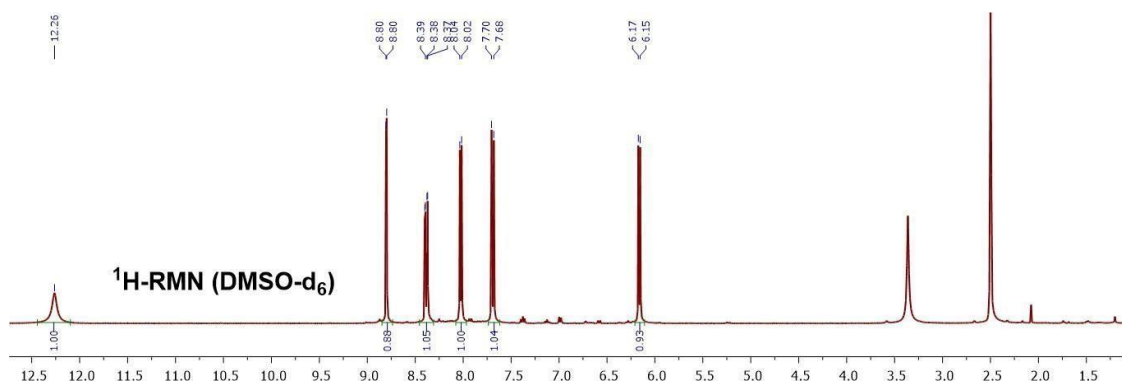
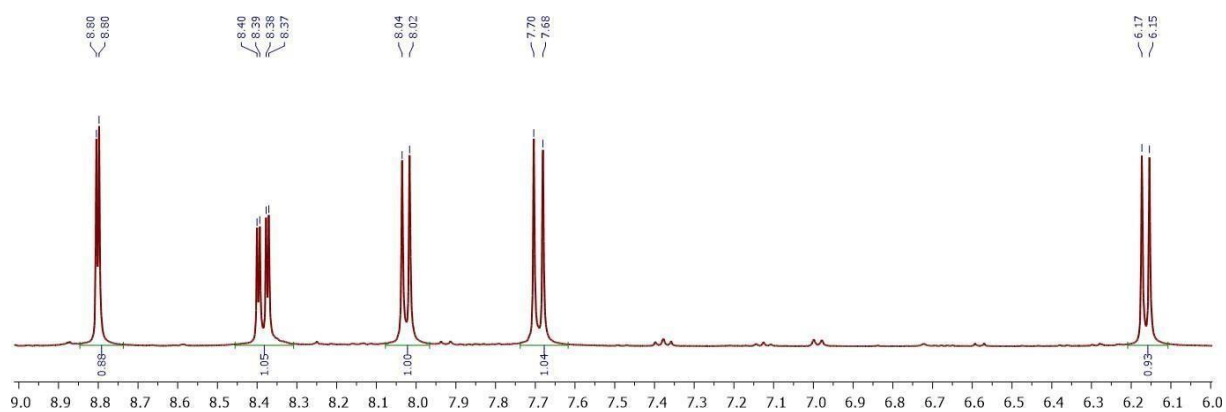
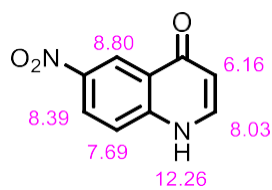
## 8.4. Compuesto IV



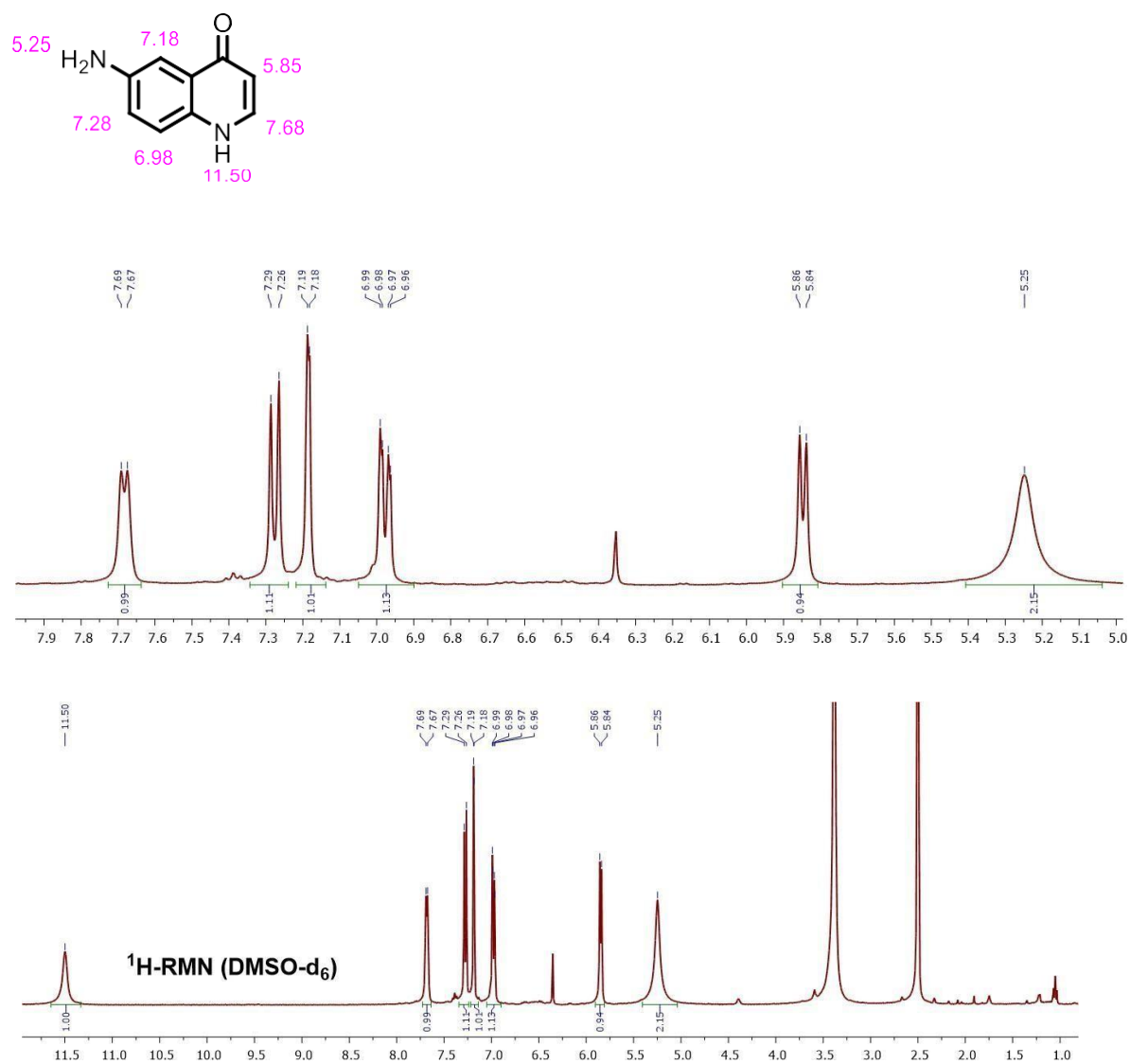
## 8.5. Compuesto V



## 8.6. Compuesto VI



## 8.7. Compuesto VII



## 8.8. Compuesto VIII

