

## TRABAJO FIN DE GRADO

*Grado en Farmacia*

# LA REACCIÓN DE AZO-POVAROV. UNA APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE DERIVADOS DE CINNOLINAS

Facultad de Farmacia

Universidad del País Vasco (UPV/EHU)

Curso académico 2023-2024

Autora: Gurutze Padrones Blázquez

Vitoria-Gasteiz, junio de 2024

## ÍNDICE

RESUMEN

ABREVIATURAS

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS.....	7
3. DESARROLLO.....	8
3.1 Optimización de la reacción de azo-Povarov con el <i>trans</i> -cicloocteno.....	8
3.2 Pruebas one-pot.....	11
3.3 Preparación de la cinnolina <b>17</b> a escala de gramos.....	12
3.4 Transformación de la cinnolina <b>17</b> .....	12
4. CONCLUSIONES.....	13
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	14
5.1 Metodología.....	14
5.2 Síntesis del <i>trans</i> -cicloocteno.....	15
5.3 Síntesis del <i>N</i> -carbonil arildiazeno <b>15</b> .....	16
5.4 Síntesis del derivado de cinnolina <b>17</b> a través de la reacción de azo-Povarov.....	17
5.4.1 Preparación de la cinnolina <b>17</b> a escala de gramos.....	19
5.5 Transformación de la cinnolina <b>17</b> .....	19
6. BIBLIOGRAFÍA.....	21

## RESUMEN

Los derivados de cinnolina son compuestos de gran interés en el ámbito de la química farmacéutica debido al amplio número de actividades biológicas que presentan, gracias a las cuales se podría contribuir a hacer frente a importantes problemas de salud que existen hoy en día, como pueden ser el cáncer y las infecciones provocadas por bacterias resistentes a antibióticos, entre otros. Sin embargo, los métodos de preparación de cinnolinas desarrollados hasta el momento poseen varias limitaciones y, ninguno de ellos constituye un método general de síntesis de las mismas. Recientemente en el grupo de investigación se ha desarrollado, partiendo de la ya conocida reacción de Povarov, la reacción de azo-Povarov, que cambia las *N*-ariliminas que en la reacción de Povarov actúan como dienos, por azocompuestos, concretamente *N*-carbonil arildiazenos, y constituye un método bastante general y eficaz de síntesis de derivados de cinnolina.

En este trabajo se ha seguido trabajando en la reacción de azo-Povarov, tratando de optimizar y generalizar esta metodología usando otro tipo de dienófilo.

Tras optimizar la reacción, en un intento por llevarla a cabo de una manera más eficiente y sostenible, se han realizado varias pruebas one-pot de la misma. Además, también se ha probado y demostrado que la reacción es trasladable a escala de gramos.

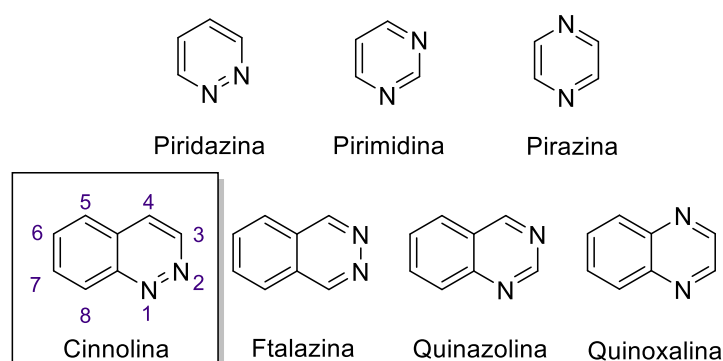
Finalmente, se ha realizado la transformación de uno de los derivados de cinnolina que se obtuvieron y se ha llevado a cabo la elucidación estructural y caracterización de los compuestos obtenidos.

## ABREVIATURAS

- A.B.: ácido de Brønsted
- ADN: ácido desoxirribonucleico
- A.L.: ácido de Lewis
- ARN: ácido ribonucleico
- BTK: Bruton's tyrosine kinase (tirosina quinasa de Bruton)
- C-Met: Mesenchymal-epithelial transition factor
- COSY: correlation spectroscopy
- COX: ciclooxigenasa
- <sup>13</sup>C-RMN: resonancia magnética nuclear de carbono 13
- DEPT: Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
- DMF: dimetilformamida
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- GABA: ácido gamma-aminobutírico
- HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation
- <sup>1</sup>H-RMN: resonancia magnética nuclear de protón
- HSQC: Heteronuclear Single Quantum Correlation
- MW: microwave (microondas)
- NBS: *N*-Bromosuccinimida
- *n*-BuLi: *n*-Butil-litio
- PDE: fosfodiesterasa
- p.f.: punto de fusión
- PM: peso molecular
- ppm: partes por millón
- Py: piridina
- r.t.: room temperature (temperatura ambiente)
- TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad
- THF: tetrahidrofurano
- TLC: thin layer chromatography (cromatografía en capa fina)
- TOP: topoisomerasa
- TRPV1: transient potential receptor vanilloid 1 (receptor de potencial transitorio vaniloide 1)
- VEB: virus de Epstein-Barr
- VHB: virus de la hepatitis B
- VHC: virus de la hepatitis C
- VPH: virus del papiloma humano

## 1. INTRODUCCIÓN

La cinnolina (benzo[*c*]piridazina), sintetizada por primera vez por Von Richter en 1883,<sup>1</sup> es un heterociclo aromático bicíclico del grupo de las benzodiazinas, concretamente la 1,2-benzodiazina (Figura 1). La estructura de los compuestos de este grupo consiste en el anillo de benceno fusionado con una diazina (grupo de heterociclos aromáticos de seis miembros que contienen 2 átomos de nitrógeno con hibridación  $sp^2$  en el anillo, que incluye la piridazina (1,2-diazina), la pirimidina (1,3-diazina) y la pirazina (1,4-diazina)) (Figura 1). También pertenecen al grupo de las benzodiazinas la ftalazina (benzo[*d*]piridazina), la quinazolina (benzo[*d*]pirimidina) y la quinoxalina (benzo[*a*]pirazina) (Figura 1).<sup>2,3</sup>



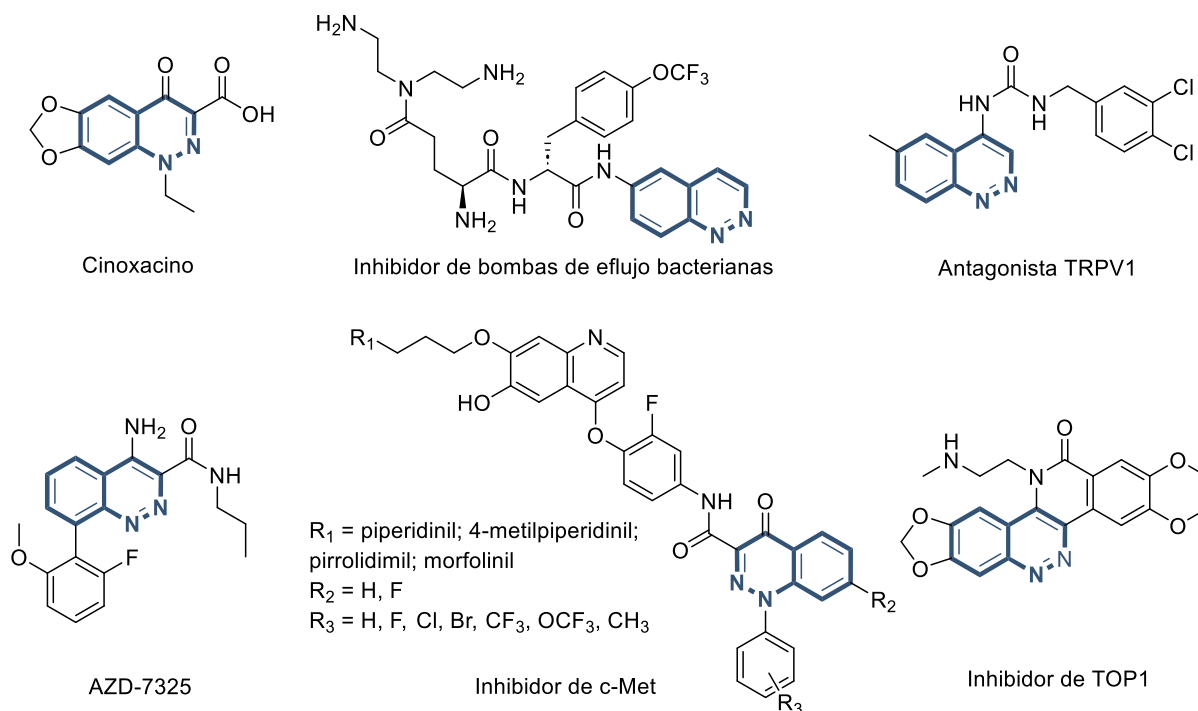
**Figura 1.** Estructura de diazinas y benzodiazinas.

Hasta el año 2011, no se había encontrado ningún compuesto de origen natural que fuese derivado de cinnolina. Sin embargo, estudiando las propiedades hepatoprotectoras *in vitro* e *in vivo* y la composición fitoquímica de un extracto de escarola (*Cichorium endivia* L.), se encontró que uno de los 5 componentes del extracto era un derivado de cinnolina, el cual se demostró que tenía un moderado poder antioxidante.<sup>4,5</sup>

No obstante, un gran número de moléculas de origen sintético que contienen el anillo de cinnolina en su estructura han sido el objetivo de numerosos estudios a lo largo de los años, debido a que presentan un amplio espectro de actividades biológicas de interés, tales como antimicrobiana, antiinflamatoria, analgésica, ansiolítica o antitumoral (Figura 2).<sup>4</sup>

Entre los derivados de cinnolina que poseen actividad antimicrobiana se encuentra el cinoxacino (Figura 2), un antibiótico del grupo de las quinolonas de primera generación, que se emplea en el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas producidas por microorganismos que sean sensibles. Su espectro de acción incluye principalmente bacterias gram negativas y su mecanismo de acción se basa en que inhibe la ADN girasa. Actualmente no hay en España ningún medicamento comercializado con este principio activo.<sup>4,6</sup>

Muchos otros derivados de cinnolina han mostrado tener actividad antibacteriana, antifúngica, antivírica o antiparasitaria, e incluso se han llegado a patentar derivados de cinnolina que inhiben las bombas de eflujo bacterianas, unas proteínas transportadoras que expulsan diferentes sustratos (entre ellos, antibióticos) desde el interior de la célula al exterior. Estos inhibidores se pueden usar en combinación con antimicrobianos para tratar o prevenir infecciones cuyos microorganismos causantes hayan desarrollado resistencia al antimicrobiano en cuestión, a través de su expulsión mediante bombas de eflujo (Figura 2).<sup>4,7,8</sup>



**Figura 2.** Derivados de cinnolina con interés farmacológico

La resistencia a los antibióticos se produce cuando las bacterias se adaptan y crecen en presencia de antibióticos que anteriormente tenían capacidad de matarlas o inhibir su crecimiento (no sólo ocurre con las bacterias y los antibióticos, también con los demás microorganismos y los antimicrobianos frente a ellos). Esto hace que no se puedan tratar las infecciones que provocan esas bacterias con esos antibióticos, siendo necesario emplear otros de segunda línea o posteriores, los cuales son habitualmente más caros o tóxicos, o incluso cabe la posibilidad de que no haya ningún antibiótico que resulte eficaz, al que la bacteria sea sensible. Si bien, éste es un fenómeno que ocurre de manera natural, el uso indebido y excesivo de los antibióticos, tanto en humanos como en animales, está acelerando el proceso.<sup>9</sup>

En los países subdesarrollados 6 de las 10 principales causas de mortalidad continúan siendo enfermedades transmisibles.<sup>10</sup> A pesar de que, en nuestro país, las principales causas de defunción sean enfermedades no transmisibles, con el cáncer en primer lugar en varones y

segundo en mujeres, enfermedades cardiovasculares en segundo lugar en varones y primero en mujeres, y las enfermedades del sistema respiratorio en tercer lugar en ambos sexos, esta tendencia de países desarrollados como el nuestro, podría alterarse en los próximos años debido a la gran problemática que supone la resistencia a los antibióticos.<sup>11</sup> Sin embargo, éste no es un problema del futuro, reflejo de ello es que en nuestro país se producen ya 4 veces más muertes por infecciones causadas por bacterias resistentes que por accidentes de tráfico.<sup>12</sup>

La resistencia a los antibióticos supone un grave problema a muchos niveles, puesto que provoca que se prolonguen las estancias hospitalarias, que se incremente el gasto sanitario, la morbilidad y la mortalidad, por tanto, es ya una de las mayores amenazas para la salud mundial y el desarrollo. De no adoptarse medidas de manera urgente, estamos destinados a entrar en la llamada era post-antibióticos en la que muchas infecciones actualmente comunes y que se tratan con relativa facilidad, podrían resultar potencialmente letales. Además, las intervenciones quirúrgicas, los trasplantes de órganos, o la administración de medicamentos por determinadas vías como la parenteral, supondrían un riesgo mucho mayor.<sup>9</sup>

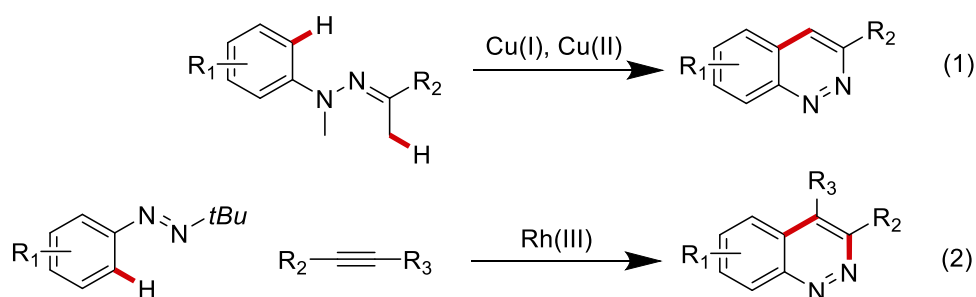
Por otro lado, algunos derivados de cinnolina han mostrado tener actividad analgésica y antiinflamatoria, a través de diversos mecanismos de acción, tales como la inhibición de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), la fosfodiesterasa 4 (PDE4), la tirosina quinasa de Bruton (BTK) o la elastasa de neutrófilos humana, o el antagonismo del receptor de potencial transitorio vaniloide 1 (TRPV1), con utilidades terapéuticas potenciales en enfermedades como EPOC, asma, rinitis, artritis reumatoide o dolor neuropático, entre otras (ver Figura 2).<sup>4</sup> También se han desarrollado compuestos con posible aplicación en enfermedades neurológicas como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson o TDAH, o en trastornos psiquiátricos como el de la ansiedad o la esquizofrenia. Incluso, uno de estos compuestos, el AZD-7325 (ver Figura 2), un modulador alostérico positivo de receptores GABA-A cuyas subunidades  $\alpha$  son de tipo 2 o 3, con actividad ansiolítica y sin efectos sedantes, desarrollado por Astra Zeneca, ha llegado a estudiarse en dos ensayos clínicos de fase II en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada y del espectro autista.<sup>4,13</sup> Finalmente, otra de las utilidades terapéuticas potenciales de algunos derivados de cinnolina es el tratamiento del cáncer, que resulta de gran interés puesto que es actualmente la principal causa de morbi-mortalidad a nivel mundial, y el número de casos es cada vez mayor debido al crecimiento de la población, al envejecimiento de la misma (el cáncer es más prevalente en personas de edad avanzada y la esperanza de vida es cada vez mayor debido a los avances en la medicina y la salud pública) y a la exposición a factores de riesgo, tales como el alcohol, tabaco, contaminación, obesidad, sedentarismo e infecciones que aumentan el riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer (p.

ej. las infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis B (VHB), virus del papiloma humano (VPH) o virus de Epstein-Barr (VEB).<sup>6,14,15</sup>

En la incesante búsqueda de nuevos fármacos antineoplásicos que sean eficaces y seguros, con el menor número y gravedad de efectos adversos posible, se han estudiado varios derivados de cinnolina. Algunos de ellos han mostrado tener actividad citotóxica en líneas celulares y modelos animales de diferentes tipos de cáncer, actuando mediante distintos mecanismos de acción, como la inhibición de la topoisomerasa de tipo I (ver Figura 2). Mientras que otros, que pueden resultar quizá más interesantes por su mecanismo, propio de la quimioterapia dirigida, han presentado actividad inhibitoria del c-Met (ver Figura 2), un receptor con actividad tirosina quinasa intrínseca, al cual se une el factor de crecimiento de hepatocitos y cuya actividad se encuentra alterada en algunos cánceres, promoviendo el crecimiento tumoral, la invasividad, la diseminación y la angiogénesis.<sup>4,6,16</sup>

En cuanto a la síntesis del anillo de cinnolina, entre los métodos clásicos descritos hasta el momento para su preparación, basados principalmente en la ciclación de derivados de sales de arildiazonio, arilhidrazinas y arilhidrazonas, no hay ninguno que pueda considerarse como tal, ya que todos ellos presentan limitaciones en cuanto a que no admiten una variedad amplia de reactivos de partida o presentan múltiples pasos de reacción. Sin embargo, es cierto que más recientemente se han desarrollado métodos más eficientes basados en la activación del enlace C-H a través del empleo de metales de transición como cobre o rodio.<sup>3,17,18</sup>

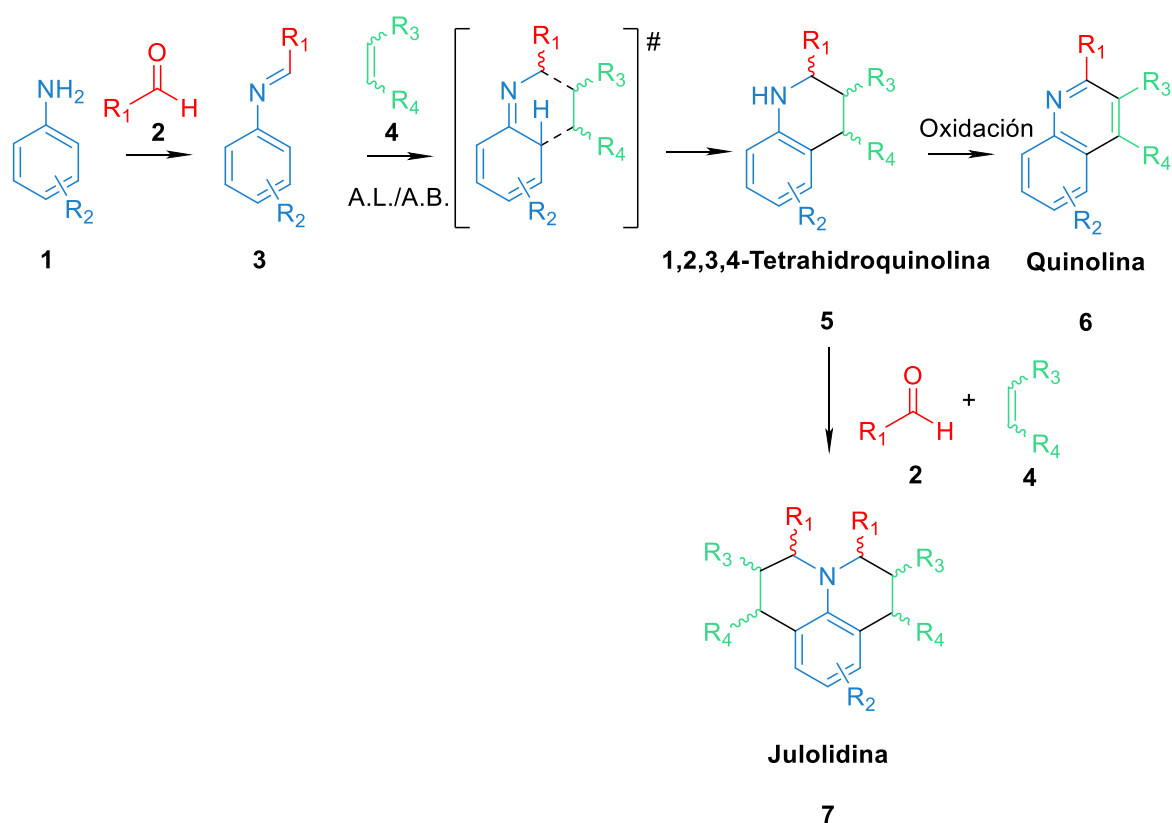
Por ejemplo, en 2012, Ge y col. desarrollaron un método de síntesis de derivados de cinnolina mediante la ciclación intramolecular dehidrogenativa catalizada por cobre(I y II) de *N*-metil-*N*-fenilhidrazonas a través de la oxidación, ciclación y aromatización secuencial del enlace C(sp<sup>3</sup>)-H (Esquema 1, (1)).<sup>17</sup> En 2013 You y col. trabajaron en la creación de un procedimiento general de obtención de cinnolinas con control completo del patrón de sustituyentes a través de la activación oxidativa de enlaces C-H de compuestos azo, catalizada por rodio(III), con alquinos (Esquema 1, (2)).<sup>19</sup>



**Esquema 1.** Síntesis de cinnolinas mediante activación del enlace C-H por metales de transición



La reacción de Povarov, desarrollada en 1963 por Povarov y col., es una reacción de tipo aza-Diels-Alder. Consiste en una cicloadición [4+2] con demanda electrónica inversa, catalizada por un ácido de Lewis (A.L.) o Brønsted (A.B.), entre *N*-ariliminas **3** (generadas por la condensación de una amina aromática **1** y un aldehído **2**), que actúan como 2-azadienos, y alquenos **4** o alquinos electrónicamente ricos, actuando como dienófilos, en la que inicialmente se obtienen aductos de tipo tetrahydroquinolina **5** (Esquema 2). Si bien la reacción de Povarov se puede definir como una reacción de tipo hetero-Diels-Alder, en la que la formación del aducto se da por un mecanismo concertado, hay otro mecanismo propuesto, iónico, según el cual el aducto se forma a través de una adición tipo Mannich de un alqueno rico en electrones **4** a una imina activada **3**, seguido de una ciclación a través de una reacción de Friedel-Crafts intramolecular. Aún en día, sigue habiendo debate en la literatura y no se ha concluido cuál de los dos mecanismos es el que ocurre realmente.<sup>2,20</sup> Independientemente de cuál sea el mecanismo, se obtienen aductos de tipo tetrahydroquinolina **5**, cuya posterior oxidación conduce a quinolinas **6**. Sin embargo, si se lleva a cabo una segunda reacción de Povarov, lo que se obtienen son julolidinas **7** (Esquema 2).<sup>20</sup>



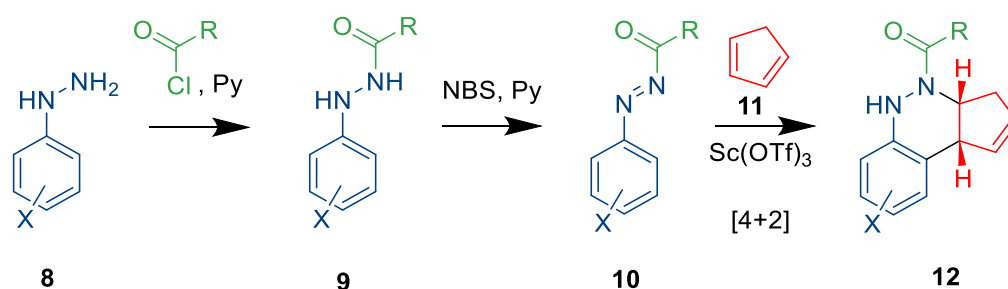
**Esquema 2.** Reacción de Povarov

Estos heterociclos que se pueden obtener a través de la reacción de Povarov, se encuentran en la estructura de muchos compuestos de gran interés, tanto farmacológico como de otro tipo. Por ejemplo, debido a las propiedades fluorescentes de las julolidinas **7**, se han

desarrollado sondas para la obtención de imágenes de ARN intracelular.<sup>21,22</sup> Otro derivado de julolidina **7**, mostró actividad inhibitoria de la agregación de la proteína beta-amiloide, lo que se considera un posible abordaje terapéutico de la enfermedad de Alzheimer.<sup>21,23</sup> Con el anillo de quinolina **6** en su estructura, se encuentran muchos fármacos antimaláricos, tanto sintéticos, como la mefloquina, primaquina o cloroquina, así como de origen natural, como la quinina y quinidina, ambos extraídos de la corteza del árbol de la quina (*Cinchona officinalis*). Además, la quinidina es un antiarrítmico de clase IA.<sup>6,24</sup> También son derivados quinolínicos los análogos estructurales de la camptotecina, como son el irinotecán y el topotecán, antineoplásicos que inhiben la topoisomerasa I.<sup>6,24</sup> Actualmente, el irinotecán está indicado en cáncer colorrectal y el topotecán en cáncer microcítico de pulmón y carcinoma de ovario y de cervix.<sup>25,26</sup> Entre los compuestos con estructura de tetrahydroquinolina **5**, que resultan de interés, se encuentran la virantmicina, aislada de *Streptomyces nitrosporeus*, que posee una potente actividad antiviral y antifúngica débil,<sup>24,27,28</sup> o la martinelina, aislada de las raíces de la planta tropical *Martinella iquitosensis*, que es un antagonista de los receptores de bradicinina B1 y B2 (mediador peptídico con diversas funciones en el proceso inflamatorio).<sup>6,27</sup>

En 1995 Kobayashi y col. desarrollaron la versión multicomponente de la reacción de Povarov.<sup>24</sup> Las reacciones multicomponente son aquellas en las que en un recipiente de reacción, tres o más reactivos a través de una secuencia de reacciones dan un solo producto.<sup>29</sup> En esta versión, se adicionan los tres reactivos a la vez, además del catalizador; la amina aromática se condensa con el aldehído generando la imina *in situ*, que posteriormente reacciona con el dienófilo electrónicamente rico a través de una reacción de hetero-Diels-Alder, la Povarov propiamente dicha.<sup>20</sup> Este avance hizo resurgir el interés por la reacción de Povarov, y a raíz de entonces los trabajos y las publicaciones realizadas y las variantes desarrolladas de la misma han sido múltiples.<sup>24</sup> Entre ellas recientemente la reacción de azo-Povarov, desarrollada en el grupo de investigación (Esquema 3).<sup>30</sup>

En la versión azo-Povarov, en lugar de utilizar *N*-ariliminas **3** (Esquema 2) como dienos al igual que en la Povarov clásica, se emplean *N*-carbonil arildiazenos **10** (Esquema 3).<sup>30</sup>



**Esquema 3.** Reacción de azo-Povarov desarrollada

Para llevar a cabo la reacción, primero hay que generar el *N*-carbonil arildiazeno **10** que actúa como dieno; para ello el primer paso es la funcionalización de la fenilhidrazina **8**. Posteriormente, se genera el grupo azo del *N*-carbonil arildiazeno **10** mediante la oxidación del enlace sencillo N-N de la fenilhidrazina funcionalizada **9**, y finalmente, se lleva a cabo la cicloadición [4+2] con ciclopentadieno **11**, para dar un derivado de cinnolina **12** (Esquema 3).<sup>30</sup> En el desarrollo de esta nueva reacción, se llevó a cabo la optimización de la misma, en la que se probaron diferentes condiciones de reacción. Los parámetros que se estudiaron fueron la temperatura, el disolvente, el tiempo de reacción y el catalizador empleado. Con los rendimientos que se obtuvieron en cada caso, se concluyó que las condiciones óptimas de reacción eran: 1,5 equivalentes de triflato de escandio como catalizador, cloroformo como disolvente y un tiempo de reacción de entre 1-6 horas a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno. Bajo estas condiciones de reacción se llegaron a obtener rendimientos cercanos al 100% en algunos casos.<sup>30</sup>

También se demostró que es una reacción muy versátil ya que ofrece la posibilidad de diversificar en varios puntos la estructura de cinnolina **12**. Fue posible sintetizar distintos derivados de cinnolina partiendo de arildiazenos **10** con sustituyentes, tanto electroattractores como electrodonores en la posición *para*- del anillo aromático. Además, se sintetizaron diferentes derivados utilizando arildiazenos **10** con diferentes grupos en el átomo de nitrógeno. Incluso es posible, como se ha hecho en éste y en otros trabajos posteriores,<sup>31</sup> utilizar dienófilos distintos al ciclopentadieno.<sup>30</sup>

En definitiva, se desarrolló una estrategia sintética eficaz para la obtención de derivados de cinnolina, debido a que es una reacción que presenta un alto grado de regioselectividad, una gran economía atómica (uno de los 12 principios de la Química Verde, que hace referencia a la relación del peso molecular (PM) del producto de la reacción, respecto al sumatorio de los PM de todos los reactivos empleados), admite la utilización de una amplia variedad de reactivos de partida, y en pocos pasos de reacción permite obtener el producto derivado de cinnolina deseado.<sup>30,32</sup> Además, la reacción de azo-Povarov puede constituir un método de síntesis general de derivados de cinnolina.

## 2. OBJETIVOS

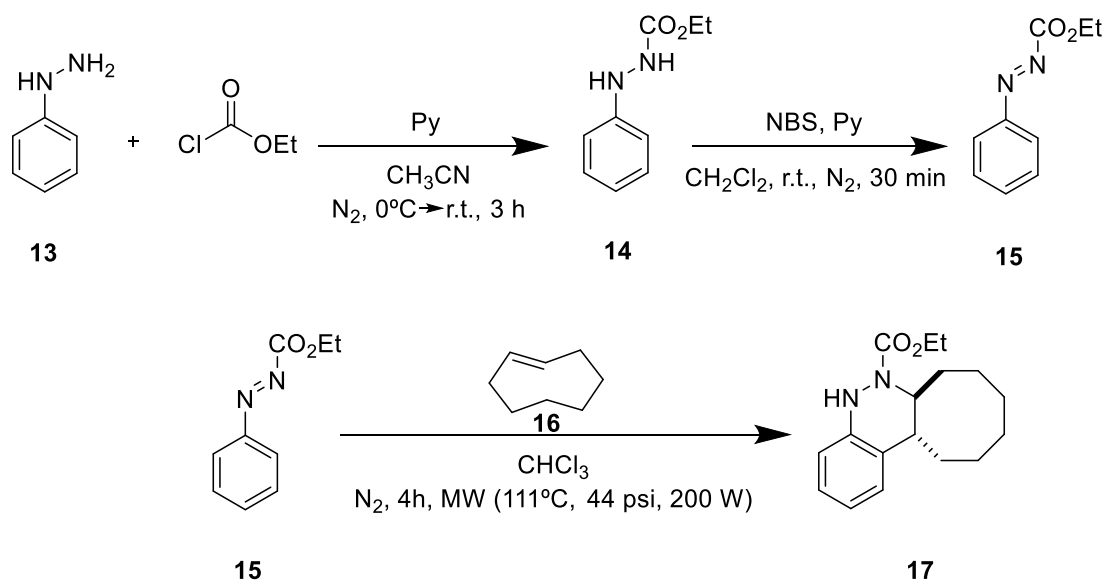
- Optimización de la reacción de azo-Povarov mediante el uso de un dienófilo distinto al ciclopentadieno, en este caso el *trans*-cicloocteno.
- Estudiar la viabilidad, rendimiento y versatilidad de la reacción de azo-Povarov en su versión one-pot.

- Derivatización de los derivados de cinnolina sintetizados, su elucidación estructural y caracterización.

### 3. DESARROLLO

#### 3.1 Optimización de la reacción de azo-Povarov con el *trans*-cicloocteno

Tras el desarrollo de la reacción de azo-Povarov, se decidió seguir trabajando en la misma línea dados los buenos resultados que se habían obtenido. Inicialmente en su desarrollo, el dienófilo que se empleó fue el ciclopentadieno, por lo que lo siguiente que se quiso probar fue utilizar un dienófilo diferente, para lo cual se seleccionó el *trans*-cicloocteno. Se eligió este compuesto debido a que se utiliza, y es de gran importancia, en la química bioortogonal, y la reacción de azo-Povarov es una reacción a la que se le ha visto potencial para aplicarse en química bioortogonal. Las reacciones bioortogonales son un tipo de reacciones químicas que



**Esquema 4.** Reacción de azo-Povarov con el *trans*-cicloocteno como dienófilo desarrollada tienen lugar de manera rápida y selectiva en medios biológicos, sin afectar las biomoléculas ni interferir con los procesos bioquímicos, con posibles aplicaciones en marcajes en investigación, diagnóstico por imagen, terapias, ...<sup>33</sup>

El *N*-carbonil arildiazeno **15** necesario como sistema diénico en la reacción de azo-Povarov, se preparó a través de la funcionalización de la fenilhidrazina con cloroformiato de etilo para dar lugar a la formación de la hidrazina funcionalizada **14**. La oxidación de **14** con NBS condujo al arildiazeno esperado **15** con 95% de rendimiento. Por otro lado, el *trans*-cicloocteno **16** se preparó en 3 pasos de reacción mediante procedimientos ya descritos. Inicialmente, en la

reacción de azo-Povarov se emplearon condiciones de reacción muy similares a las que se establecieron como las mejores en el primer trabajo, utilizando 1,2 equivalentes de triflato de escandio como catalizador, cloroformo como disolvente y un tiempo de reacción de media hora a temperatura ambiente. El rendimiento que se obtuvo, pese a no ser demasiado bajo, en comparación a los que se habían llegado a obtener con el ciclopentadieno, fue bastante inferior, de un 56%, por lo que se siguieron explorando diferentes condiciones (Tabla 1).

Se quiso probar si era posible prescindir del catalizador para que la reacción tuviera lugar, porque, a pesar de que los catalizadores ayudan a que las reacciones ocurran de manera más rápida, se lleven a cabo en mejores condiciones de temperatura y presión, con el subsiguiente ahorro de energía, o se favorezca la formación de alguno de los productos,<sup>34</sup> también presentan una serie de inconvenientes, y es que su producción es muy cara; las reacciones en las que se emplean, en el caso de la catálisis homogénea como es el caso, requieren una operación adicional de separación que en ocasiones es difícil, implica utilizar más recursos y más tiempo, por tanto, un mayor coste, y aun así a veces es complicado poder recuperarlo y reutilizarlo.<sup>35,36</sup> En caso de catalizadores organometálicos, como el triflato de escandio, si los residuos no se gestionan bien, pueden contribuir a la contaminación por metales que es perjudicial para el medio ambiente.<sup>35</sup> Además, la baja estabilidad de algunos de ellos obliga a utilizar condiciones de reacción estrictas y poco deseables en la industria como puede ser emplear disolventes secos y atmosfera inerte y seca.<sup>37</sup>

Por tanto, en la siguiente prueba que se realizó, se puso la reacción a reflujo sin catalizador, y a pesar de que el rendimiento obtenido fue realmente bueno, de un 98%, el tiempo de reacción y, por tanto, también el gasto energético invertido en calentar la reacción, fueron excesivamente elevados (Tabla 1, prueba 2). También se hizo otra prueba, esta vez a temperatura ambiente, pero a pesar de dejarla durante un largo tiempo, no se vio evolución alguna de la reacción.

Teniendo en cuenta que el uso de catalizador en la reacción azo-Povarov con *trans*-cicloocteno **16** no era necesario, se trató de buscar una alternativa más eficiente frente a poner la reacción a reflujo, en cuanto a tiempo y energía. Se optó por utilizar la técnica de síntesis orgánica asistida por microondas y, tras varias pruebas en las que se fueron optimizando los diferentes parámetros como la presión, la temperatura o la potencia, se llegó a obtener un muy buen rendimiento del 84%, con un tiempo de reacción de 4 horas, una temperatura de 111°C, una presión de 44 psi y una potencia de 200 W (Tabla 1, prueba 3).

**Tabla 1.** Pruebas realizadas para optimizar las condiciones de reacción

Prueba	Disolvente	Condiciones	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	CHCl <sub>3</sub>	Sc(OTf) <sub>3</sub> (1.2 eq), r.t.	0,5	56
2	CHCl <sub>3</sub>	Reflujo	240	98
<b>3</b>	<b>CHCl<sub>3</sub></b>	<b>111°C, MW</b>	<b>4</b>	<b>84</b>

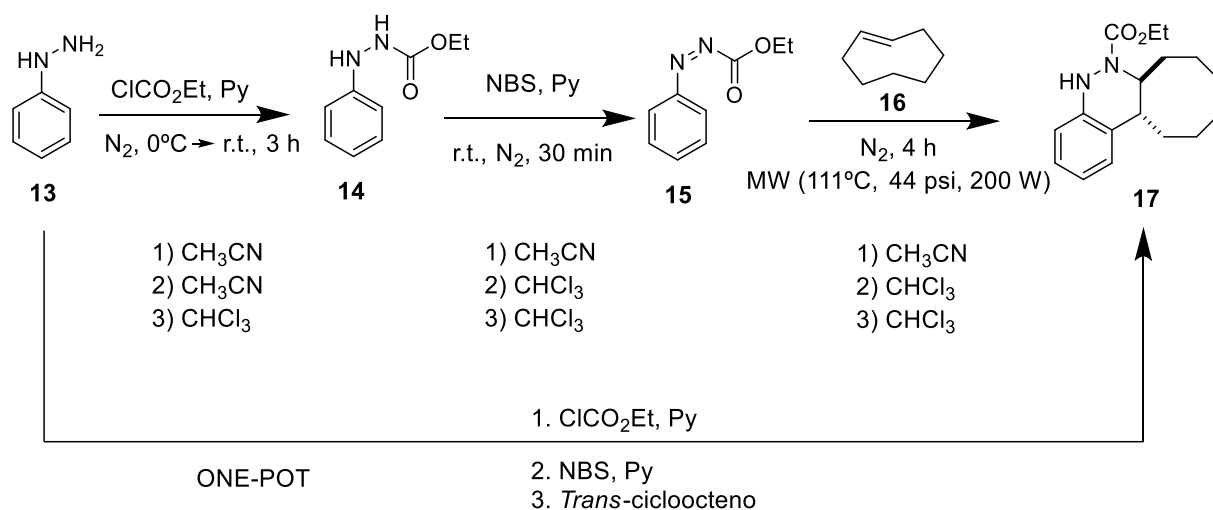
Nota: Las reacciones se llevaron a cabo a una escala de 0,5 mmol, con 3 mL de disolvente y bajo atmósfera de nitrógeno.

El hecho de utilizar energía microondas, presenta múltiples ventajas frente a las técnicas de calentamiento convencional. Entre ellas se encuentran tasas de reacción más rápidas, ya que con la energía microondas se pueden alcanzar temperaturas superiores, y permite calentar los disolventes por encima de su punto de ebullición.<sup>38</sup> El rendimiento de la reacción también es mayor y la formación de subproductos disminuye, por lo que los tratamientos de las reacciones suelen ser más sencillos y el producto obtenido es de mayor pureza.<sup>38,39</sup> El calentamiento es rápido, uniforme, frente al calentamiento convencional en el cual la zona de mayor temperatura es la más cercana a las paredes más próximas a la fuente de calor, y selectivo, ya que las moléculas con constantes dieléctricas altas son las que tienden a absorber la energía microondas y, por tanto, a calentarse, bien por rotación dipolar o por conducción iónica.<sup>39,40</sup> Además, es más eficiente energéticamente puesto que la energía microondas produce un calentamiento interno, calienta solo la muestra, es decir, el disolvente con los reactivos, mientras que, en las técnicas convencionales, el calentamiento es superficial, es decir, se calienta el aparato que actúa como fuente de calor, y por conducción y convección, ese calor se transfiere al recipiente de reacción, que lo transfiere a la muestra.<sup>39</sup> Esto implica que parte de ese calor se va perdiendo, lo que supone además que la temperatura que se ha de seleccionar en la fuente de calor ha de ser superior a la que se desea alcanzar en la mezcla de reacción.<sup>39</sup> También es más eficiente desde el punto de vista energético puesto que debido a la mayor velocidad de reacción el tiempo de reacción y, por tanto, el tiempo de uso del aparato es menor. Por último, la reproducibilidad de las reacciones que se llevan a cabo con energía microondas es mayor debido al calentamiento uniforme y al mejor control de los parámetros del proceso.<sup>38</sup> En cuanto a las limitaciones de utilizar la energía microondas, una de ellas podría ser el coste del equipo, y otra la poca experiencia hasta el momento en el escalado de las reacciones del nivel de laboratorio a nivel industrial.<sup>39</sup>

Por lo tanto, se consiguió no solo el objetivo inicial que era poder llevar a cabo la reacción de azo-Povarov con el *trans*-cicloocteno, sino que, además, se pudo realizar en unas condiciones mucho más sostenibles en el aspecto, tanto económico como ecológico.

### 3.2 Pruebas one-pot

Una de las cuestiones pendientes por estudiar es si es posible obtener los derivados de cinnolina, llevando a cabo toda la secuencia sintética en una reacción one-pot. Esto supone realizar todos los pasos de la síntesis de la cinnolina **17** en el mismo matraz de reacción sin necesidad de aislar y purificar cada uno de los productos intermedios **14** o **15** (Esquema 5). Se puede, a lo largo de los diferentes pasos, ir adicionando reactivos o disolventes o incluso cambiar condiciones como la temperatura. Las reacciones one-pot suponen un ahorro, tanto de tiempo como de recursos materiales, en definitiva, de coste, puesto que se evitan los tratamientos y purificaciones intermedias, si bien se ha de estudiar cada caso concreto, puesto que en algunas secuencias sintéticas se puede reducir considerablemente el rendimiento y no resultar rentable.<sup>41,42</sup>



**Esquema 5.** Pruebas one-pot de la reacción de azo-Povarov

Para comprobar si es factible y rentable realizar la reacción en su versión one-pot, se llevaron a cabo 3 pruebas, en las que lo que se varió en cada una de ellas fue el disolvente empleado en cada paso. En la primera de las pruebas, se utilizó como disolvente para todos los pasos acetonitrilo. En la segunda de ellas, se llevó a cabo la funcionalización de la fenilhidrazina **13** en acetonitrilo, que a continuación se evaporó y se cambió por cloroformo para la oxidación de la fenilhidrazina funcionalizada **14** y la reacción azo-Povarov. En la última prueba todos los pasos se llevaron a cabo en cloroformo.

Tras realizar las 3 pruebas, se hizo un espectro de  $^1\text{H}$ -RMN a los crudos de reacción elaborados obtenidos en cada una de ellas. En los 3 espectros se observaban las señales correspondientes al derivado de cinnolina deseado **17**, sin embargo, únicamente se obtuvieron trazas, puesto que la intensidad de las señales era muy pequeña. La prueba en la que la intensidad de las señales era algo mayor fue la segunda, por lo que se trató de purificar

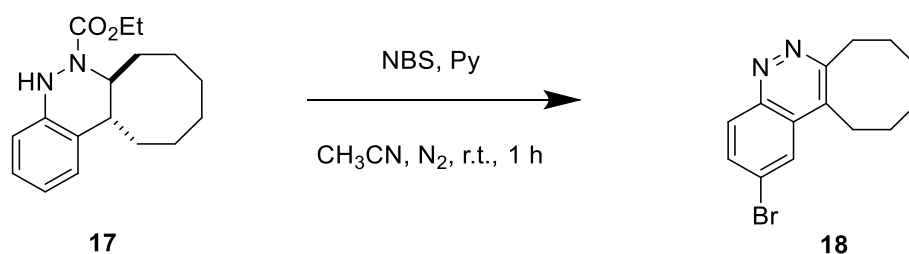
a través de una cromatografía en columna flash de gel de sílice para poder aislar el derivado de cinnolina **17** y, así poder calcular el rendimiento global del proceso. Sin embargo, en ninguna de las fracciones que se observaban por TLC y que fueron aisladas y analizadas por  $^1\text{H-RMN}$ , se encontraba el compuesto objetivo, por lo que, a pesar de no poder dar un dato objetivo, se concluye que el rendimiento de la versión one-pot de la reacción de azo-Povarov es muy bajo y, por lo tanto, no resulta viable.

### 3.3 Preparación de la cinnolina **17** a escala de gramos

Con el fin de evidenciar la aplicabilidad y solidez de la metodología sintética desarrollada, se llevó a cabo una prueba de la síntesis del derivado de cinnolina **17** a través de la reacción de azo-Povarov a escala de gramos, en la que se partió de una cantidad de reactivos y disolvente 8 veces superior a la que hasta el momento se había utilizado y el rendimiento, del 65%, aunque se redujo un poco, constató que la reacción es escalable.

### 3.4 Transformación de la cinnolina **17**

Una vez obtenida la cinnolina **17**, y con el objetivo de ilustrar la utilidad sintética de estos sistemas heterocíclicos obtenidos mediante la reacción de azo-Povarov asistida por microondas, se estudió la transformación sintética de la cinnolina **17**. Con el objeto de oxidar completamente el anillo de cinnolina **17** se empleó como oxidante NBS en piridina, utilizando las mismas condiciones que se emplearon para oxidar la fenilhidrazina funcionalizada **14** y, así obtener el *N*-carbonil arildiazeno **15**. Se emplearon 4 equivalentes de NBS y lo que se esperaba obtener era el derivado de cinnolina completamente oxidado sin el grupo protector. Sin embargo, lo que se obtuvo fue el compuesto **18**, en el cual, además de oxidarse completamente el anillo y eliminarse el grupo protector carboxilato de etilo, se introdujo un átomo de bromo en el átomo de carbono número 6 del anillo de cinnolina.



**Esquema 6.** Reacción de funcionalización



En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del crudo de reacción del compuesto **18** se observa que el anillo de cinnolina se ha oxidado, se ha eliminado el grupo protector, y existen 3 señales correspondientes a 3 protones aromáticos en lugar de 4, como en el derivado de cinnolina de partida **17**. Con el fin de obtener más información acerca de la estructura, se realizó una espectrometría de masas de alta resolución, gracias a la cual se supo que el PM de  $[\text{M} + \text{H}]^+$  era 291,0491 y, por tanto, que la fórmula molecular era  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrN}_2$ , es decir, se había introducido un átomo de bromo en la estructura. Concretamente uno de los 4 átomos de hidrógeno del anillo de benceno que forma parte del anillo de cinnolina había sido sustituido por un átomo de bromo. Sin embargo, no quedaba claro cuál de las 4 posiciones posibles era en la que se había introducido el átomo de bromo. Con el fin de elucidar completamente la estructura y caracterizar el compuesto obtenido, se purificó mediante una cromatografía en columna flash de gel de sílice. Una vez purificado, se le hizo otro espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, uno de  $^{13}\text{C}$ -RMN y un DEPT-135, y la información que se obtuvo respaldaba lo que se sabía hasta ese momento.

Con los resultados de las pruebas realizadas hasta el momento, se sabía que el átomo de bromo se había introducido en uno de los 4 átomos de carbono del anillo de benceno de la cinnolina pero no en cuál de ellos. Para determinarlo, se realizaron espectros de resonancia magnética nuclear bidimensionales: COSY, HSQC y HMBC, gracias a los cuales se pudo determinar inequívocamente la estructura del compuesto **18**, determinando que el átomo de bromo se había introducido en el átomo de carbono número 6 del anillo de cinnolina.

#### 4. CONCLUSIONES

Se ha desarrollado una metodología para la construcción de derivados de cinnolina a través de la reacción de azo-Povarov de arildiazenos (actuando como dienos) y *trans*-cicloocteno (actuando como dienófilo). La reacción no necesita de catalizador y se efectúa en un microondas de síntesis. Al eliminar el catalizador, se ha conseguido elaborar un método de síntesis de derivados de cinnolina, cuya actividad biológica, en el caso de tenerla, podría resultar útil para múltiples patologías, mucho más sostenible desde el punto de vista ecológico, contribuyendo así a que la química que se desarrolla sea cada vez más verde.

Además, la reacción se puede trasladar a escala de gramos y se puede derivatizar el anillo de cinnolina obtenido mediante simples transformaciones.

Estos resultados son muy esperanzadores, ya que aunque la síntesis en microondas no permitiría trasladar la reacción al ámbito de la química bioortogonal, estos resultados donde el uso de catalizador ya no es necesario, abre la puerta a seguir investigando en la misma

línea y a explorar nuevos dienófilos olefínicos tensionados electrónicamente ricos que sean más reactivos que los que se han probado hasta ahora, como puede ser el *cis-trans*-1,5-ciclooctadieno, con el fin de conseguir finalmente trasladar la reacción a un medio biológico.

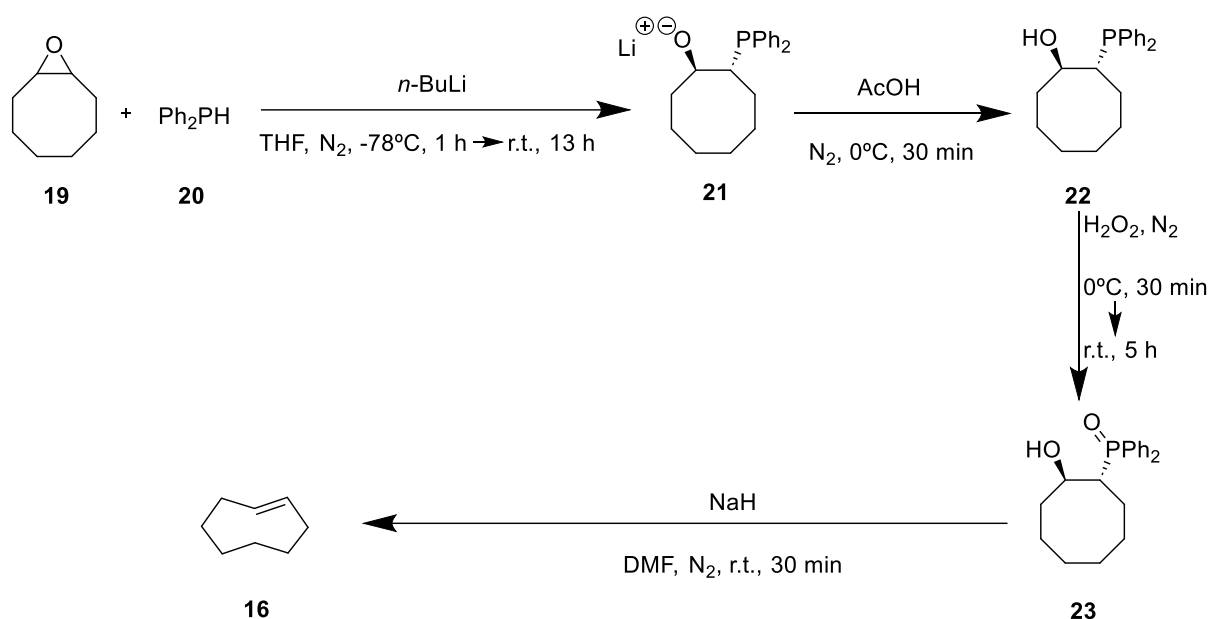
## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 Metodología

Los disolventes empleados para las extracciones y las cromatografías fueron de grado técnico. Mientras que los que se utilizaron en las reacciones de grado síntesis y previo a su uso se secaron con tamiz molecular de 3 Å. Los reactivos empleados fueron comerciales. Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Las reacciones que necesitaban de energía microondas se llevaron a cabo en el reactor de síntesis orgánica asistida por microondas CEM Discover SP. La cromatografía en capa fina (TLC) se hizo en cromatofolios de gel de sílice 60 recubiertos con el indicador fluorescente F<sub>254</sub> de Merck y las manchas se revelaron mediante radiación ultravioleta (UV) o solución de permanganato potásico. La purificación cromatográfica se realizó mediante cromatografía en columna rápida (flash) empleando gel de sílice comercial de menos de 230 mesh, con presión (corriente de aire). Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) y <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz) se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 400 (400 MHz) en cloroformo deuterado. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se indican en partes por millón (ppm) con la señal interna del cloroformo deuterado a 7,24 ppm como estándar en <sup>1</sup>H-RMN y a 77,0 ppm en <sup>13</sup>C-RMN. Las constantes de acoplamiento (*J*) se indican en hercios (Hz). Los datos se indican como: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, m = multiplete, dt = doble triplete, bs = singlete ancho, tt = triple triplete, td = triple doblete). Los espectros de infrarrojo se midieron en el espectrómetro Nicolet iS10 Thermo Fisher Scientific. Las frecuencias de absorción se muestran a la intensidad máxima en cm<sup>-1</sup>. Los espectros de masas de alta resolución se midieron con el método de ionización positiva por electrospray (ESI) con un sistema de cuadrupolo-tiempo de vuelo (Q-TOF). Para medir los puntos de fusión, se utilizó el Aparato Büchi Melting Point B-540.

Las bases de datos que se utilizaron para realizar las búsquedas bibliográficas fueron: SciFinder, PubChem y PubMed. Los términos que se introdujeron fueron: “synthesis of cinnolines”, “cinnoline”, “synthesis”, “Povarov reaction”, “biological activity of cinnolines”, “*trans*-cyclooctene”, “catalysts”, “one-pot reactions”, entre otros. Los operadores booleanos que se emplearon fueron: “and” y “or”.

## 5.2 Síntesis del *trans*-cicloocteno (**16**)



**Esquema 7.** Ruta sintética para la preparación del *trans*-cicloocteno

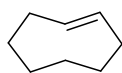
En un matraz de dos bocas de 250 mL flameado y purgado con  $N_2$ , sobre una disolución de 9-oxabicyclo[6.1.0]nonano (**19**)<sup>43</sup> (3,16 g, 25 mmol) y difenilfosfina (**20**) (5,3 mL, 27,5 mmol) en THF seco (100 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  se añadió con embudo de adición, previamente flameado y purgado con  $N_2$ , una disolución de *n*-BuLi gota a gota (1,6 M, 17,19 mL, 27,5 mmol). La reacción se mantuvo 1 hora en agitación constante y luego otras 13 horas a temperatura ambiente. Una vez formada la sal de litio **21**, la mezcla de reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  con baño de agua/hielo y se añadió ácido acético glacial (4,3 mL, 75 mmol) gota a gota. La reacción se mantuvo media hora en constante agitación hasta la formación del compuesto **22**.

Sobre la solución del compuesto **22** se añadió  $H_2O_2$  (30%, 7,7 mL, 75 mmol) gota a gota y la reacción se mantuvo media hora a  $0^\circ\text{C}$  en agitación continua. Cuando se formó un precipitado blanco que impedía el giro del imán, se quitó el baño de agua/hielo y se dejó 5 horas en agitación continua a temperatura ambiente. Se añadió agua para quenchar la reacción, y el producto **23** se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (4 x 150 mL) y se lavó con una disolución saturada de NaCl (2 x 40 mL). La fase orgánica se secó con  $MgSO_4$ , se filtró y el  $CH_2Cl_2$  se evaporó en el rotavapor. El producto **23** se precipitó en tolueno, se filtró y se secó a vacío en un embudo Buchner con placa filtrante. La estructura del compuesto **23** se comprobó mediante  $^1\text{H-RMN}$ .

**Óxido de ((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclooctil)difenilfosfina (**23**).** Se obtuvieron 12,33 g, 49% de rendimiento como un sólido blanco.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.79–7.68 (m, 4H), 7.59–7.53 (m, 2H), 7.50–7.45 (m, 4H), 5.20 (bs, 1H), 4.14–4.05 (m, 1H), 2.79–2.71 (m, 1H), 1.95–1.57 (m, 8H), 1.49–1.30 (m, 3H), 1.24–1.14 (m, 1H).

En un matraz de dos bocas de 250 mL flameado y purgado con N<sub>2</sub>, se añadió NaH (60%, 927 mg, 24,7 mmol), que se lavó con tolueno (20 mL) para quitar el aceite mineral. El NaH así obtenido se lavó con pentano (3 x 20 mL) para eliminar los restos de tolueno. Se dejó secar el pentano con flujo de N<sub>2</sub> y se añadió parte del volumen total de DMF (25 mL) previamente desoxigenado con flujo de N<sub>2</sub>. Posteriormente, a través de embudo de adición previamente flameado y purgado con N<sub>2</sub>, se añadió una disolución de **23** (4,05 g, 12,33 mmol) en la otra parte del volumen de DMF empleado (35 mL), gota a gota. La reacción se mantuvo en agitación constante durante media hora a temperatura ambiente. La reacción se quencheó con agua y hielo y el producto, el *trans*-cicloocteno (**16**), se extrajo con pentano (120 mL). Se lavó con agua (2 x 80 mL) para eliminar los restos de DMF, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó en el rotavapor con un baño de agua/hielo para evitar la evaporación del *trans*-cicloocteno. La estructura del *trans*-cicloocteno fue comprobada por <sup>1</sup>H-NMR.



***trans*-Cicloocteno (16)**. Se obtuvieron 0,94 g, 69% de rendimiento como un líquido transparente.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.53–5.43 (m, 2H), 2.36–2.32 (m, 2H), 1.98–1.88 (m, 4H), 1.82–1.74 (m, 2H), 1.46–1.35 (m, 2H), 0.81–0.73 (m, 2H).

### 5.3 Síntesis del *N*-carbonil arildiazeno **15**

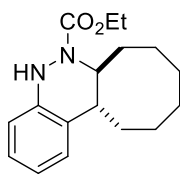
En un bulbo de reacción flameado y purgado con N<sub>2</sub>, sobre una disolución de fenilhidrazina (**13**) (0,99 mL, 10 mmol) en acetonitrilo seco (20 mL), se añadió piridina (1,7 mL, 21 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C en baño de agua/hielo y, a continuación, se añadió cloroformiato de etilo (1,1 mL, 11 mmol) gota a gota con agitación constante. La mezcla se mantuvo a 0°C durante 15 minutos y luego a temperatura ambiente durante 3 horas con agitación continua. Sobre el crudo de reacción se añadió agua (20 mL) y HCl (6 M) hasta que el pH se encontraba entre 4 y 6. El producto se extrajo con diclorometano (5 x 10 mL), y la fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) y NaCl (20 mL). La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró por gravedad y el disolvente se evaporó en el rotavapor para dar lugar a la hidrazina funcionalizada **14**.

En un bulbo de reacción flameado y purgado con N<sub>2</sub>, sobre una disolución de la fenilhidrazina funcionalizada **14**<sup>44</sup> obtenida en el paso anterior (1,8 g, 10 mmol) y piridina (2,26 mL, 11 mmol) en diclorometano seco (70 mL), se añadió poco a poco NBS (2 g, 11 mmol). La reacción se

mantuvo a temperatura ambiente durante media hora con agitación continua. La mezcla de reacción se lavó con HCl (5%, 75 mL), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1,5% aq, 50 mL), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) y disolución saturada de NaCl (50 mL). La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró por gravedad y el disolvente se evaporó en el rotavapor, para obtener el *N*-carbonil arildiazeno **15** cuyos datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>44</sup>

#### 5.4 Síntesis del derivado de cinnolina **17** a través de la reacción de azo-Povarov

En un tubo de microondas flameado y purgado con N<sub>2</sub> sobre una disolución del *N*-carbonil arildiazeno **15** (89 mg, 0,5 mmol) en cloroformo seco (3 mL) se añadió el *trans*-cicloocteno (**16**) (0,28 mL, 0,75 mmol). La reacción se mantuvo en agitación alta durante 4 horas en el reactor de síntesis orgánica asistida por microondas a 111°C, 44 psi y 200 W. Se evaporó el disolvente en el rotavapor, el producto se precipitó en acetato de etilo a -24°C y se filtró por gravedad.



**(6aS\*,12aR\*)-6a,7,8,9,10,11,12,12a-Octahidrocicloocta[c]cinnolina-6(5H)-carboxilato de etilo (**17**).** Se obtuvieron 121 mg, 84% de rendimiento como un sólido blanco amarillento. p.f.: 113–114 °C.

**IR (cercano)**  $\nu_{\max}$ : 3322, 2922, 2853, 1690 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (tt, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.31 (bs, 1H), 4.52 (dt, *J* = 11.4, 3.5 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.84 (dt, *J* = 11.4, 4.5 Hz, 1H), 2.31–2.22 (m, 1H), 2.16–2.07 (m, 1H), 1.85–1.61 (m, 8H), 1.55–1.43 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 155.6, 146.2, 129.4, 126.7, 125.7, 121.70 114.4, 61.9, 55.8, 34.9, 32.5, 31.9, 27.5, 27.3, 24.6, 24.6, 14.5.

**ESI-HRMS** (CI) *m/z* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 289.1911, medido 289.1909.

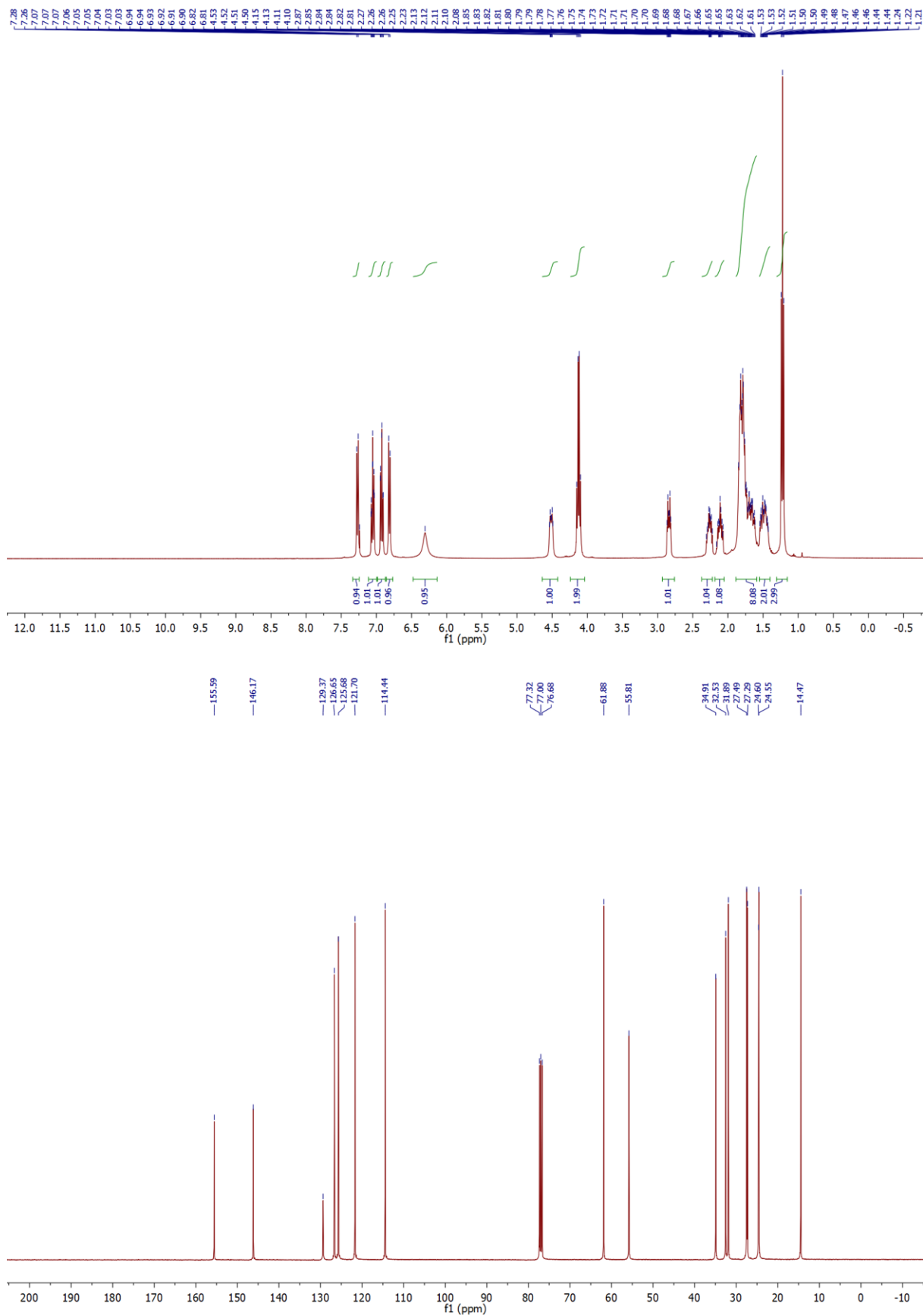


Figura 3. Resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para el compuesto 17

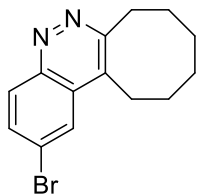
### 5.4.1 Preparación de la cinnolina 17 a escala de gramos

El procedimiento fue exactamente el mismo que el del apartado 5.4, pero las cantidades empleadas, tanto de reactivos como de disolvente, fueron 8 veces superiores, se aumentó el tiempo de reacción a 8 horas, y se obtuvieron 0,75 g de la cinnolina **17**, 65% de rendimiento.

### 5.5 Transformación de la cinnolina 17

En un bulbo de reacción flameado y purgado con N<sub>2</sub>, sobre una disolución del compuesto **17** (58 mg, 0,2 mmol) y piridina (69 µL, 0,84 mmol) en acetonitrilo seco (6 mL), se añadió NBS (149 mg, 0,82 mmol) y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente con agitación constante durante 1 hora. El crudo de reacción se lavó con HCl (1,5 M, 15 mL), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1,5% aq, 15 mL), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) y disolución saturada de NaCl (15 mL). La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró por gravedad y el disolvente se evaporó en el rotavapor. El compuesto se purificó a través de cromatografía en columna flash de gel de sílice con una fase móvil de hexano/acetato 97:3.

**2-Bromo-7,8,9,10,11,12-hexahidrocicloocta[c]cinnolina (18)**. Se obtuvieron 25 mg, 43% de rendimiento como un sólido amarillo. p.f.: 167-169°C.

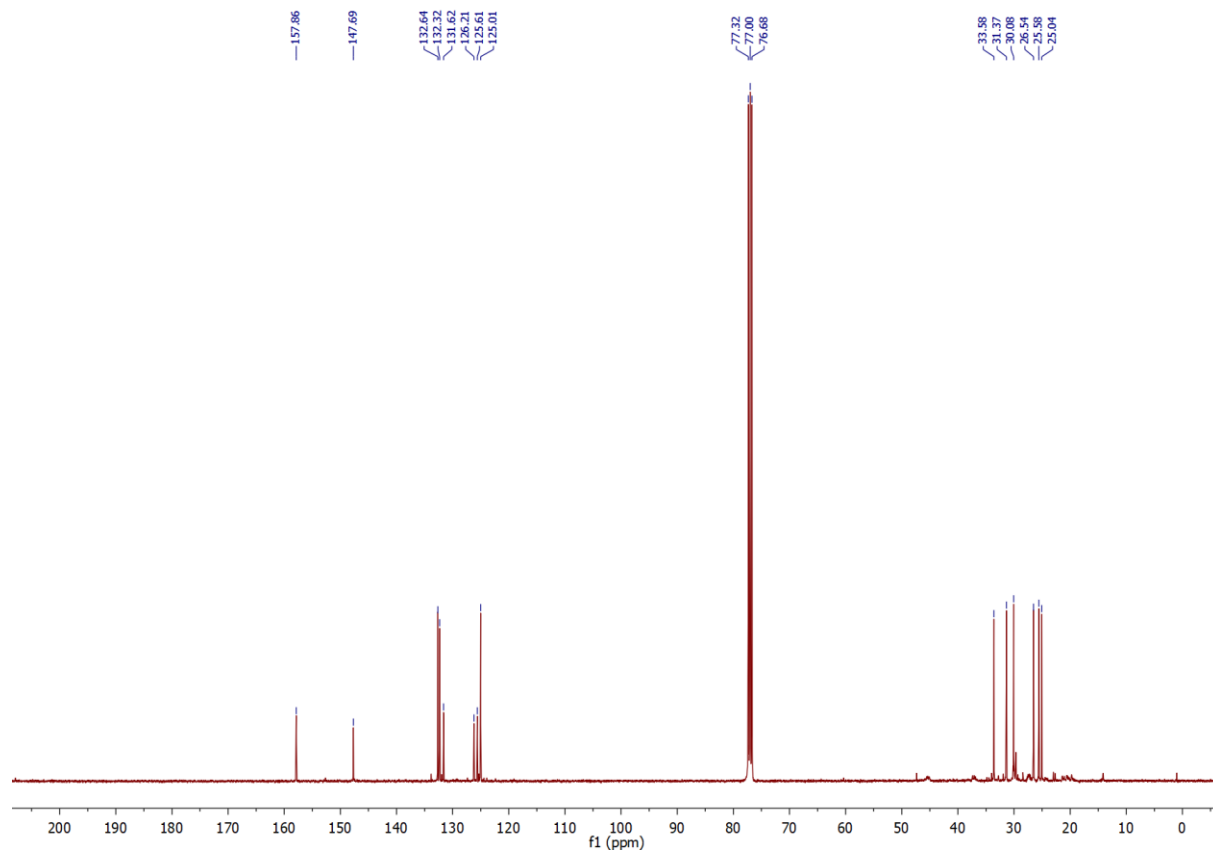
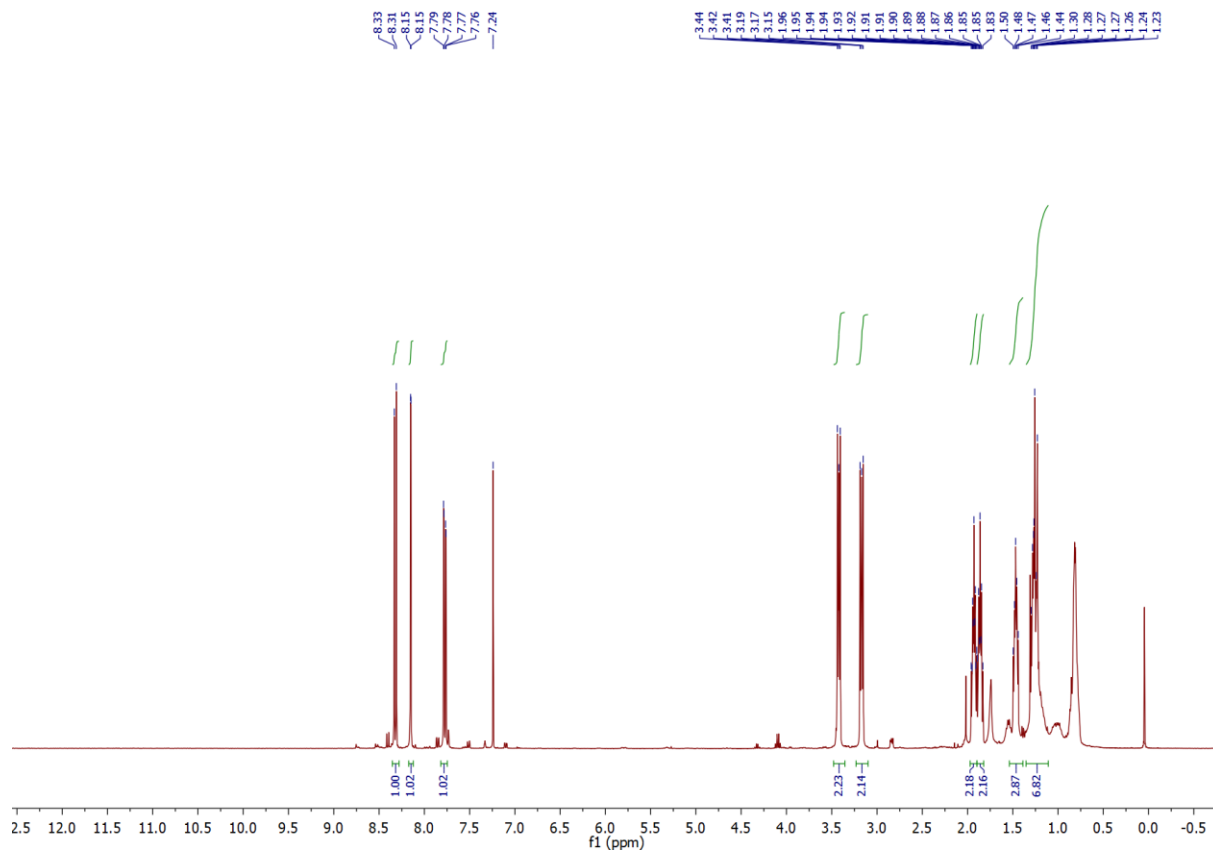


**IR (cercano)**  $\nu_{\text{max}}$ : 2920, 2844, 1730, 1603, 1467, 837 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.32 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 8.15 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d,  $J$  = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 3.42 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 3.17 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 1.96–1.90 (m, 2H), 1.89–1.83 (m, 2H), 1.50–1.44 (m, 2H), 1.30–1.23 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 157.9, 147.7, 132.7, 132.3, 131.6, 126.2, 125.6, 125.0, 33.6, 31.4, 30.1, 26.5, 25.6, 25.1.

ESI-HRMS (CI)  $m/z$  calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 291.0491, medido 291.0485.



**Figura 4.** Resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para el compuesto **18**



## 6. BIBLIOGRAFÍA

---

(1) Pankaj, M.; Vikas, S.; Minu, K.; Abhishek, S. Synthesis, Characterization and Pharmacological Evaluation of Some Cinnoline (Furan) Derivatives. *IOSR J. Pharm. Biol. Sci.* **2015**, *10* (2), 72-77. DOI: 10.9790/3008-10247277.

(2) Alvarez-Builla, J.; Vaquero J. J.; Barluenga J. Modern heterocyclic chemistry. Vol 4.; Wiley-VCH: Weinheim (Alemania), 2011.

(3) Mathew, T.; Papp, A. Á.; Paknia, F.; Fustero, S.; Prakash, G. K. S. Benzodiazines: Recent Synthetic Advances. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46* (10), 3060–3094. DOI: 10.1039/c7cs00082k.

(4) Szumilak, M.; Stanczak, A. Cinnoline Scaffold—A Molecular Heart of Medicinal Chemistry? *Molecules* **2019**, *24* (12), 2271. DOI: 10.3390/molecules24122271.

(5) Chen, C.-J.; Deng, A.-J.; Liu, C.; Shi, R.; Qin, H.-L.; Wang, A.-P. Hepatoprotective Activity of *Cichorium Endivia* L. Extract and Its Chemical Constituents. *Molecules* **2011**, *16* (11), 9049–9066. DOI: 10.3390/molecules16119049.

(6) Rang, H. P.; Ritter, J. M.; Flower, R. J.; Henderson, G. Rang y Dale. Farmacología; Elsevier: Barcelona, 2016.

(7) Sharma, A.; Gupta, V. K.; Pathania, R. Efflux Pump Inhibitors for Bacterial Pathogens: From Bench to Bedside. *Indian J. Med. Res.* **2019**, *149* (2), 129-145. DOI: 10.4103/ijmr.ijmr\_2079\_17.

(8) Glinka, T.; Lomovskaya, O.; Bostian, K.; Wallace, D. M. Polybasic Bacterial Efflux Pump Inhibitors and Therapeutic Uses Thereof. WO 2008141010 A3, 2009.

(9) Resistencia a los antibióticos. OMS. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> (consulta, 20/05/2024).

(10) Las diez principales causas de muerte en el mundo, una lista que varía entre países ricos y pobres. Noticias ONU. <https://news.un.org/es/story/2020/12/1485362> (consulta, 20/05/2024).

(11) Albor, L. Radiografía de la muerte en España: principales causas por provincias. ABC. <https://www.abc.es/sociedad/radiografia-muerte-espana-principales-causas-provincias-20231219135412-nt.html> (consulta, 20/05/2024).

(12) España mantiene el pulso frente a la pandemia silenciosa: la resistencia a los antibióticos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/informa/espana-mantiene-el-pulso-frente-a-la-pandemia-silenciosa-la-resistencia-a-los-antibioticos/> (consulta, 20/05/2024).

(13) AZD-7325. DRUGBANK Online. <https://go.drugbank.com/drugs/DB13994> (consulta, 20/05/2024).

(14) El cáncer en cifras. SEOM. <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras> (consulta, 20/05/2024).

---

(15) Cáncer. OMS. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (consulta, 20/05/2024).

(16) Nan, X.; Li, H.-J.; Fang, S.-B.; Li, Q.-Y.; Wu, Y.-C. Structure-Based Discovery of Novel 4-(2-fluorophenoxy)quinoline Derivatives as c-Met Inhibitors Using Isocyanide-Involved Multicomponent Reactions. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *193*, 112241. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112241.

(17) Zhang, G.; Miao, J.; Zhao, Y.; Ge, H. Copper-catalyzed aerobic dehydrogenative cyclization of N-methyl-N-phenylhydrazones: synthesis of cinnolines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8318–8321. DOI: 10.1002/anie.201204339

(18) Vinogradova, O. V.; Balova, I. A. Methods for the Synthesis of Cinnolines (Review). *Chem. Heterocycl. Compounds.* **2008**, *44* (5), 501–522. DOI: 10.1007/s10593-008-0070-0.

(19) Zhao, D.; Wu, Q.; Huang, X.; Song, F.; Lv, T.; You, J. A General Method to Diverse Cinnolines and Cinnolinium Salts. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (20), 6239–6244. DOI: 10.1002/chem.201300155.

(20) a) Borel, C. R.; Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. Á.; Fernandes, S. A. A Facile One-Pot Synthesis of 2-(2-pyridyl)quinolines via Povarov Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (5), 662–665. DOI: [10.1016/j.tetlet.2014.12.016](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.12.016). b) Ferreira de Paiva, W.; de Freitas Rego, Y.; de Fátima, Â.; Fernandes, S. A. The Povarov Reaction: A Versatile Method to Synthesize Tetrahydroquinolines, Quinolines and Julolidines. *Synthesis* **2022**, *54* (14), 3162–3179. DOI: 10.1055/a-1794-8355. c) Bello, D.; Ramon, R.; Lavilla, R. Mechanistic Variations of the Povarov Multicomponent Reaction and Related Processes. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14* (4), 332–356. DOI: 10.2174/138527210790231883. d) Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Sáez, J. A.; Mekelleche, S. M. Understanding the Mechanism of the Povarov Reaction. A DFT Study. *RSC Adv.* **2014**, *4* (48), 25268. DOI: [10.1039/c4ra02916j](https://doi.org/10.1039/c4ra02916j).

(21) Varejão, J. O. S.; Varejão, E. V. V.; Fernandes, S. A. Synthesis and Derivatization of Julolidine: A Powerful Heterocyclic Structure. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019* (27), 4273–4310. DOI: 10.1002/ejoc.201900398.

(22) Mondal, I. C.; Rawat, P.; Galkin, M.; Deka, S.; Karmakar, A.; Mondal, P.; Ghosh, S. Julolidine-Based Small Molecular Probes for Fluorescence Imaging of RNA in Live Cells. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21* (38), 7831–7840. DOI: [10.1039/d3ob01314f](https://doi.org/10.1039/d3ob01314f).

(23) Davis, T. J.; Soto-Ortega, D. D.; Kotarek, J. A.; Gonzalez-Velasquez, F. J.; Sivakumar, K.; Wu, L.; Wang, Q.; Moss, M. A. Comparative Study of Inhibition at Multiple Stages of Amyloid- $\beta$  Self-Assembly Provides Mechanistic Insight. *Mol. Pharmacol.* **2009**, *76* (2), 405–413. DOI: 10.1124/mol.109.055301.

---

(24) Bello Forero, J. S.; Junior, J. J.; da Silva, F. M. The Povarov Reaction as a Versatile Strategy for the Preparation of 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Derivatives: An Overview. *Curr. Org. Synth.* **2016**, *13* (2), 157–175. DOI: 10.2174/1570179412666150706183906.

(25) Ficha Técnica Irinotecán Fresenius 20 mg/ml Concentrado para Solución para Perfusión EFG. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70539/FichaTecnica> (consulta, 20/05/2024).

(26) Ficha Técnica Topotecán Hospira 4 mg/4 ml Concentrado para Solución para Perfusión. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10633002/FT\\_10633002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10633002/FT_10633002.html) (consulta, 20/05/2024).

(27) Muthukrishnan, I.; Sridharan, V.; Menéndez, J. C. Progress in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (8), 5057–5191. DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00567.

(28) Nakagawa, A.; Iwai, Y.; Hashimoto, H.; Miyazaki, N.; Oiwa, R.; Takahashi, Y.; Hirano, A.; Shibukawa, N.; Kojima, Y.; Omura, S. Virantmycin, a New Antiviral Antibiotic Produced by a Strain of *Streptomyces*. *J. Antibiot.* **1981**, *34* (11), 1408–1415. DOI: [10.7164/antibiotics.34.1408](https://doi.org/10.7164/antibiotics.34.1408).

(29) Török, B.; Schäfer, C.; Kokel, A. Multicomponent Reactions. In *Heterogeneous Catalysis in Sustainable Synthesis*; Elsevier, 2022; pp 443–489.

(30) Jiménez-Aberásturi, X.; Palacios, F.; de los Santos, J. M. Sc(OTf)<sub>3</sub>-Mediated [4 + 2] Annulations of *N*-Carbonyl Aryldiazenes with Cyclopentadiene to Construct Cinnoline Derivatives: Azo-Povarov Reaction. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (17), 11583–11592. DOI: 10.1021/acs.joc.2c01224.

(31) Jiménez-Aberásturi, X.; Vicario, J.; de los Santos, J. M. Resultados sin publicar.

(32) Serrano, M. C. D. Química verde: un nuevo enfoque para el cuidado del medio ambiente. *Educ. Quím.* **2009**, *20* (4), 412–420. DOI: 10.1016/s0187-893x(18)30044-2.

(33) Bird, R. E.; Lemmel, S. A.; Yu, X.; Zhou, Q. A. Bioorthogonal Chemistry and Its Applications. *Bioconj. Chem.* **2021**, *32* (12), 2457–2479. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.1c00461.

(34) Guerrero, M. O. «Los catalizadores heterogéneos permitirán que el acceso a los medicamentos sea más económico». Divulgauned. [https://divulgauned.es/entrevista\\_rosammartinaranda/](https://divulgauned.es/entrevista_rosammartinaranda/) (consulta, 23/05/2024).

(35) Novel Catalyst for Green Production of Fine Chemicals and Pharmaceuticals. Science Daily. <https://www.sciencedaily.com/releases/2023/10/231013114908.htm> (consulta, 23/05/2024).

(36) Cápsula | ¿Sabes qué es y para qué sirve la catálisis? UCuenca. <https://www2.ucuenca.edu.ec/component/content/article/233-espanol/investigacion/blog-de-ciencia/1289-quimica?Itemid=437> (consulta, 23/05/2024).

---

(37) Such-Basañez, I. Inmovilización de complejos organometálicos en soportes sólidos para aplicación en catálisis. Dialnet. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=67257> (consulta, 23/05/2024).

(38) Nain, S.; Singh, R.; Ravichandran, S. Importance of microwave heating in organic synthesis. *Adv. J. Chem. A.* **2019**, *2* (2), 94-104. [https://www.ajchem-a.com/article\\_82193\\_f51dc643d1bc2b973c4fa68477201f48.pdf](https://www.ajchem-a.com/article_82193_f51dc643d1bc2b973c4fa68477201f48.pdf) (consulta, 23/05/2024).

(39) de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Prieto, P. Microwave-Assisted Green Organic Synthesis. In *Alternative Energy Sources for Green Chemistry*; The Royal Society of Chemistry, 2016; pp 1–33.

(40) 3.5.2 Mecanismo de calentamiento. Universitat de Barcelona. <https://www.ub.edu/talq/es/node/247> (consulta, 23/05/2024).

(41) Boa, A. N.; McPhillie, M. J. 1,4-Diazepines. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*, Vol. 13; Elsevier, 2022; pp 243-268.

(42) Zhang, W.; Yi, W.-B. One-Pot Reactions. In *Pot, Atom, and Step Economy (PASE) Synthesis*; Springer Briefs in Molecular Science; Springer Cham, 2019; pp 5–13.

(43) Nunes, M. S.; Gomes, A. C.; Neves, P.; Mendes, R. F.; Almeida Paz, F. A.; Lopes, A. D.; Pillinger, M.; Gonçalves, I. S.; Valente, A. A. Molybdenum(VI) Complexes with Ligands Derived from 5-(2-Pyridyl)-2H-Tetrazole as Catalysts for the Epoxidation of Olefins. *Catal. Today* **2023**, *423*, 114273. DOI: 10.1016/j.cattod.2023.114273.

(44) Urankar, D.; Steinbücher, M.; Kosjek, J.; Košmrlj, J. N-(Propargyl)diazencarboxamides for 'click' conjugation and their 1,3-dipolar cycloadditions with azidoalkylamines in the presence of Cu(II). *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2602–2613. DOI: 10.1016/j.tet.2010.02.042.