



CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

Artículo original de investigación

Síntesis de heterociclos funcionalizados usando reacciones catalizadas por paladio, metátesis y cicloisomerización mediada por ácido

Rodisnel Perdomo Rivera ¹ <https://orcid.org/0000-0002-5660-1513>

Marian Blanco Ponce ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7576-8802>

Eugenio Torres Rodríguez ¹ <https://orcid.org/0000-0003-1594-7961>

Peter Ehlers ² <https://orcid.org/0000-0001-6444-7563>

Peter Langer ² <https://orcid.org/0000-0002-7665-8912>

¹ Centro de Estudios de Química Aplicada, Facultad de Ciencias Técnicas, Universidad de Granma. Granma, Cuba

² Instituto de Química, Universidad de Rostock. Rostock, Alemania

*Autor para la correspondencia: marianbp2015@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Los compuestos heterociclos nitrogenados, específicamente los derivados de la piridina, son ampliamente utilizados en diferentes ramas de la ciencia con especial interés en el campo de la ciencia de los materiales y la industria farmacéutica, donde han alcanzado su máxima aplicación por sus propiedades antimaláricas, relajante muscular, depresivo cardíaco y anticancerígenas. Los objetivos del trabajo son sintetizar nuevos derivados piridínicos y quinolínicos de interés en la ciencia de los materiales y en la industria farmacéutica mediante reacciones catalizadas por paladio, metátesis y cicloisomerización mediada por ácido; aislar, purificar y caracterizar estructuralmente estos compuestos y evaluar la actividad inhibitoria selectiva contra ecto-5'-nucleotidasa y óptica de los compuestos promisorios seleccionados. **Métodos:** Se establecieron para las síntesis reacciones selectivas de acoplamiento cruzado Suzuki, Sonogashira y reacciones de aminación Buchwald-Hartwig, metátesis carbonilo-alquino y cicloisomerización mediada por ácido. Estos compuestos fueron purificados y caracterizados utilizando técnicas cromatográficas, espectroscópicas y espectrométricas. Las propiedades ópticas fueron evaluadas por espectroscopía ultravioleta visible y de fluorescencia. La actividad inhibitoria selectiva contra ecto-5'-nucleotidasa fue determinada a través de electroforesis capilar. **Resultados:** Se obtuvieron 231 nuevos compuestos con buenos rendimientos. Fue evaluada *in vitro* la actividad inhibitoria selectiva contra ecto-5'-nucleotidasa de 25 derivados arilados de la quinolina con buenos resultados que demuestran su potencial como agente anticancerígeno. Los derivados piridínicos alquilados obtenidos mostraron excelentes propiedades ópticas con rendimientos cuánticos que llegaron hasta 55 % mientras que los 6-azaindoles alcanzaron un 44. Conclusiones: Las reacciones catalizadas por paladio, metátesis y cicloisomerización mediada por ácido, permitieron la síntesis de nuevos compuestos heterociclos funcionalizados derivados de la piridina y la quinolina con buenos rendimientos. Todos los compuestos fueron aislados, pu-

Revisores ^a

Ricardo Martínez Sánchez
Instituto de Ciencias y Tecnologías de los
Materiales. La Habana, Cuba

Editor

Lisset González Navarro
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

Traductor

Darwin A. Arduengo García
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

a N. del E: En este apartado figuran los nombres de los árbitros que accedieron a revelar su identidad, como expresión de apertura progresiva del proceso de revisión por pares. No aparecen aquellos que optaron por el anonimato.

rificados y caracterizados estructuralmente y se determinó la actividad inhibitoria selectiva contra ecto-5'-nucleotidasa y las propiedades ópticas de los compuestos seleccionados con excelentes resultados.

Palabras clave: Sonogashira; Suzuki; metátesis; cicloisomerización; heterociclo

Synthesis of functionalized heterocycles by palladium-catalyzed reactions, metathesis and acid mediated cycloisomerization

ABSTRACT

Introduction: Nitrogenous heterocyclic compounds, specifically those derived from pyridine, are widely used in different branches of science, with special interest in the field of materials science and the pharmaceutical industry, where they have reached their maximum application due to their antimalarial properties. muscle relaxant, cardiac depressant and anticancer. The objectives of this work were to synthesize new pyridine and quinoline derivatives of interest in materials science and in the pharmaceutical industry through palladium-catalyzed reactions, metathesis and acid-mediated cycloisomerization, to isolate, purify and structurally characterize these compounds, as well as to evaluate the selective inhibitory activities against ecto-5'-nucleotidase and the optical properties of the selected promising compounds. **Methods:** They were established novel methodologies for the synthesis, using selective cross-coupling reactions of Suzuki, Sonogashira and Buchwald-Hartwig amination reactions, carbonyl-alkyne metathesis and acid-mediated cycloisomerization. These compounds were purified and characterized using chromatographic, spectroscopic, and spectrometric techniques. The optical properties were evaluated by ultraviolet-visible and fluorescence spectroscopy while the selective inhibitory activity against ecto-5'-nucleotidase was determined by capillary electrophoresis. **Results:** The results of this work allowed to obtain 231 new compounds with good yields. It was evaluated *in vitro* the selective inhibitory activity against ecto-5'-nucleotidase of 25 aryl derivatives of quinoline, with good results, demonstrating its potential as an anticancer agent. In addition, the alkynylated pyridines derivatives obtained showed excellent optical properties with quantum yields that reached 55 % while 6-azaindoles reached 44 %. **Conclusions:** The palladium-catalyzed reactions, metathesis and acid-mediated cycloisomerization used, allowed the synthesis of new functionalized heterocyclic compounds derived from pyridine and quinoline with good yields. They were isolated, purified and structurally characterized all the compounds and they were determined the selective inhibitory activity against ecto-5'-nucleotidase and the optical properties of the selected compounds with excellent results.

Keywords: Sonogashira; Suzuki; metathesis; cycloisomerization; heterocycle

INTRODUCCIÓN

La síntesis de nuevas entidades moleculares es de especial interés para el desarrollo de muchas áreas de investigación que, van desde la ciencia de los materiales hasta la ciencia biológica o farmacéutica. El desarrollo de métodos sintéticos más eficientes y económicos es una prioridad de la química orgánica en la actualidad. En este sentido, es cada vez más importante disminuir el número de etapas sintéticas, la cantidad de materiales de partida requeridos y la formación de productos secundarios. La catálisis ha demostrado

ser muy eficiente para el desarrollo de reacciones con alta selectividad y alta economía de átomos. El empleo de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, particularmente el paladio, se ha convertido en una herramienta indispensable para la síntesis de productos con potencial actividad biológica y nuevos materiales. ⁽¹⁾ Las reacciones catalizadas por paladio permiten el control de la regioselectividad, la quimioselectividad y la posibilidad de múltiples reacciones de acoplamiento. Estos catalizadores ofrecen una amplia tolerancia de grupos funcionales y baja sensibilidad al aire y la humedad. ⁽²⁾

En el año 2010 la contribución de estos procesos en todas las áreas de la ciencia fue galardonada con el otorgamiento del Premio Nobel de Química a 3 investigadores representativos en este campo: Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki.

Los derivados de piridina están asociados con diversas propiedades farmacológicas tales como antimicrobianas, anticancerígenas, y anti-VIH. ⁽³⁾ Entre los métodos para la síntesis selectiva de piridinas altamente funcionalizadas, las reacciones regio-selectivas Suzuki y Sonogashira proporcionan una estrategia conveniente, debido a la amplia gama de grupos funcionales y la fácil accesibilidad sintética de los ácidos borónicos y alquinos correspondientes.

Estos antecedentes llevan a pensar que la 4-bromo-2,3,5-tricloro-6-yodopiridina es un material de partida que permite explorar la quimio-selectividad en la reacción Suzuki y Sonogashira. La presencia de estos átomos de bromo y yodo como mejores grupos salientes que el cloro, permite la introducción sucesiva de los correspondientes sustituyentes y la formación de moléculas que experimentan buenos rendimientos cuánticos. ⁽⁴⁻⁷⁾ Otros materiales de partida interesantes son la 2,3-dibromopiridina y la 3,4-dibromopiridina, que muestran una alta regioselectividad a las posiciones 2 y 4 del anillo por estar favorecidas electrónicamente, dando lugar a precursores para desarrollar reacciones de metátesis carbonilo-alquino o de cicloisomerización mediada por ácido y obtener compuestos más complejos. ⁽⁸⁻¹¹⁾

Las quinolinas son fragmentos claves en la estructura de muchos productos naturales con propiedades antiinflamatorias, antipalúdicas, anticancerígenas y antibióticas. Particularmente, las 2-trifluorometilquinolinas son derivados importantes de las quinolinas que forman parte de muchos productos farmacéuticos estudiados como la mefloquina, fármaco utilizado en el tratamiento de la malaria. ⁽¹²⁾ La reacción selectiva Suzuki sobre la 4,6-dihalogenada-2-(trifluorometil)quinolina conduce a derivados novedosos que podrían tener alguna actividad biológica interesante.

Los derivados de indoloquinolina llaman la atención debido a su amplia gama de actividades biológicas, como antimaláricos, anticancerígenos y antimicrobianos. ^(13,14) Por lo tanto, sería interesante investigar la síntesis de nuevos 7H-indolo[2,3-c]quinolinas 7-sustituidas y el alcance de las reacciones catalizadas por paladio, a través de reacciones secuenciales quimioselectiva Suzuki sobre 3-bromo-4-yodoquinolina seguida de una doble aminación Buchwald-Hartwig.

La combinación de la quinolina y el tiofeno conduce a interesantes moléculas condensadas con potencial propiedades biológicas y con mayor utilidad en el campo de los materiales. Algunos derivados de la tieno[3,2-f]quinolina han sido repor-

tados en el campo de la medicina por su excelente actividad contra la artritis reumatoidea, el asma y la arterosclerosis. ⁽¹⁵⁾ Las síntesis de tienoquinolinas y sus isómeros tienoisoquinolinas pueden ser llevadas a cabo a través de la secuencia de reacciones de acoplamiento Suzuki, Sonogashira y de metátesis carbonilo-alquino o cicloisomerización mediada por ácido. De igual forma, las pirrolo [1,2-a][1,6]naftiridinas y los azaindoles, de interés en la industria farmacéutica, pueden ser sintetizadas siguiendo estas metodologías. ^(16,17) El presente trabajo tuvo como objetivo sintetizar nuevos derivados piridínicos y quinolínicos de interés para la ciencia de los materiales y la industria farmacéutica mediante reacciones catalizadas por paladio, metátesis y cicloisomerización mediada por ácido, así como evaluar la actividad inhibitoria selectiva *in vitro* contra ecto-5'-nucleotidasa y las propiedades ópticas de los compuestos promisorios seleccionados.

MÉTODOS

Los reactivos y solventes empleados fueron de alta calidad y pureza. La caracterización a través de resonancia magnética nuclear (RMN) se desarrolló en los espectrómetros Bruker AVANCE 250 II, Bruker AVANCE 300 III y AVANCE 500. Las temperaturas de fusión se determinaron con el instrumento Micro-Hot-Stage Galen TM III Cambridge y los espectros infrarrojos (IR) con el espectrómetro FT-IR Nicolet 380 mediante ATR. La espectrometría de masas se realizó con el espectrómetro Finnigan MAT 95-XP aplicando ionización electrónica a 70 eV. La data de cristalografía de rayos X fue obtenida en el difractor Bruker Kappa APEX II Duo. Las mediciones espectroscópicas ultravioleta visible (UV-Vis) y de fluorescencia fueron determinadas con los espectrómetros Analytic Jena Specord 50 y Varian Cary Eclipse, respectivamente. La determinación *in vitro* de la actividad inhibitoria selectiva contra ecto-5'-nucleotidasa se realizó aplicando la electroforesis capilar.

La descripción de los métodos para la síntesis, caracterización, análisis biológico y espectroscópico de los compuestos obtenidos se encuentran en las publicaciones de los autores. ⁽⁴⁻¹¹⁾

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis, por primera vez, del 4-bromo-2,3,5-tricloro-6-yodopiridina (3) (figura 1) requirió 2 pasos de reacción a partir de 2,3,5-tricloropiridina disponible comercialmente.

La litiación de 2,3,5-tricloropiridina (1) se produjo selectivamente en la posición 4. El tratamiento adicional con yodo produjo 2,3,5-tricloro-4-yodopiridina (2) con un rendimiento del 75 %. En la segunda etapa de reacción, la desprotonación de 2 se realizó con litio 2,2,6,6-tetrametilpiperidida (LiTMP)

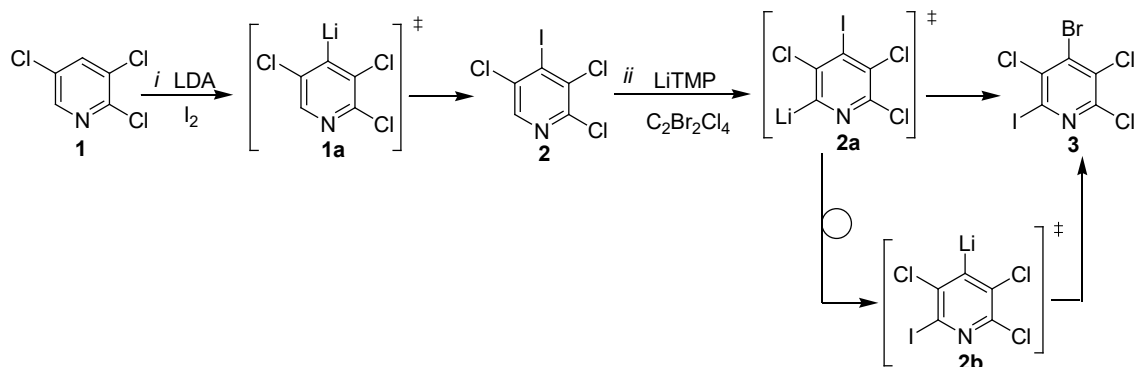


Fig. 1. Síntesis del material de partida 3. *i*: 1) 1 (1 equiv.), LDA (1 equiv.), THF, -78 °C, 2 h; 2) I₂ (1,2 equiv.), THF, -78 °C, 2 h. *ii*: 1) 2 (1 equiv.), LiTMP (1 equiv.), THF, -100 °C, 2 h; 2) C₂Br₂Cl₄ (3,3 equiv.), THF, -78 °C, 2 h.

como base. La especie 6-litiada (2a) se transformó instantáneamente por la migración del halógeno pesado al isómero 4-litiado (2b) menos básico. Finalmente, la especie litiada 2b se inactivó mediante la adición de 1,2- dibromotetracloroetano formando la 4-bromo-2,3,5-tricloro-6-yodopiridina (3) con un rendimiento del 77 %. ⁽⁵⁾

Una vez sintetizado el 4-bromo-2,3,5-tricloro-6-yodopiridina como material de partida, se optimizaron las condiciones de trabajo a través de reacciones Suzuki que permitieron la síntesis quimio-selectiva de 35 novedosos derivados de la piridina polihalogenada con arilación simple, doble y triple con buenos rendimientos. Es importante destacar que la arilación triple se logró en 3 pasos sucesivos de reacción, obteniéndose derivados arilados de la piridina con 3 sustituyentes diferentes. Estos compuestos di- y triarilados de la piridina polihalogenada, fueron utilizados como precursores para la síntesis de piridinas pentaariladas, con hasta 4 sustituyentes diferentes en el mismo núcleo de la piridina. ⁽⁵⁾

Tomando como modelo la pentaarilación quimioselectiva de la piridina pentahalogenada (4- bromo-2,3,5-tricloro-6-yodopiridina) con diferentes sustituyentes, se aplicó un procedimiento similar utilizando en este caso la reacción de Sonogashira. Estas metodologías optimizadas hicieron posible la síntesis quimioselectiva de 3 series de compuestos mono-, di- y trialquinilados en 1 paso de reacción con buenos rendimientos y alta quimioselectividad. ⁽⁴⁾ Las piridinas di- y trialquiniladas seleccionadas fueron precursoras para la síntesis de 6 pentaalquinilpiridinas con 2 sustituyentes alquinilos diferentes alcanzando rendimientos entre 65 % y 97 %.

La figura 2 resume las reacciones regio- y quimioselectivas de Suzuki y Sonogashira sobre el 4-bromo-2,3,5-tricloro-6-yodopiridina como material de partida común para ambos estudios.

Estas pentaalquinilpiridinas se estudiaron mediante espectroscopía UV-Vis y de fluorescencia en diclorometano para determinar su actividad óptica (figura 3). Los espectros

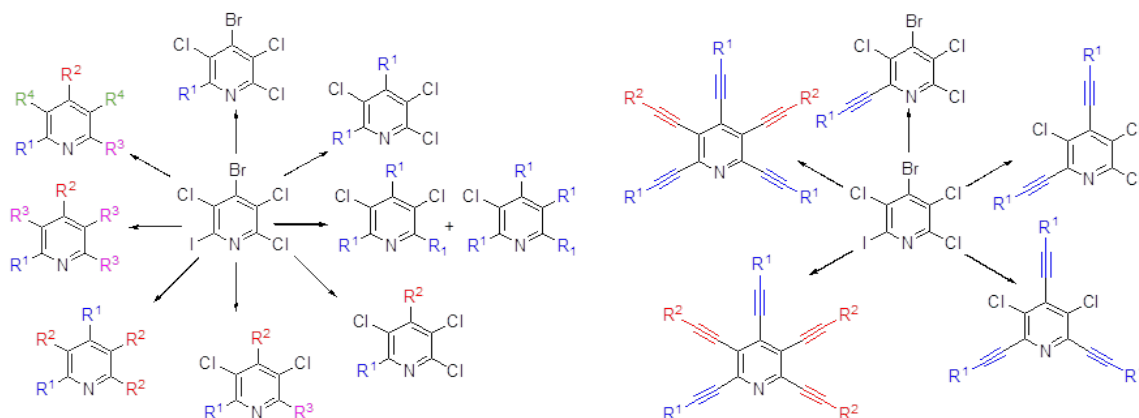


Fig. 2. Esquema general de reacciones regio- y quimioselectivas de Suzuki y Sonogashira sobre 4- bromo-2,3,5-tricloro-6-yodopiridina.

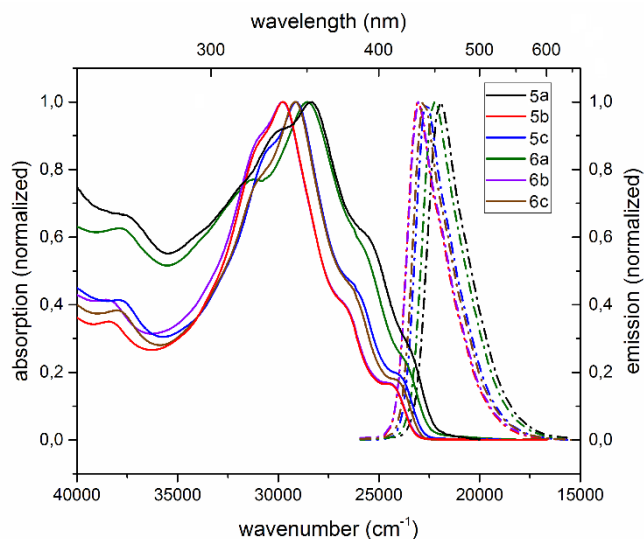


Fig. 3. Espectros de absorción y emisión normalizados de las pentaalquilpiridinas sintetizadas.

de absorción de estos compuestos exhibieron 4 bandas alrededor de los (324, 344, 382 y 418) nm. La banda de absorción de 2,3,5- tris(2- [4- metoxifenil]etilil)- 4,6- bis(2- feniletinil) piridina y 3,5- bis(2- [4- metoxifenil]etilil)- 2,4,6- tris(2- feniletinil) piridina que contienen sustituyentes (4-metoxifenil)etililo, estuvieron ligeramente desplazadas al rojo. Los 2 compuestos que contienen flúor como grupos de aceptor de electrones, mostraron bandas de absorción desplazadas a longitudes de onda más cortas.

Los espectros de emisión tuvieron su máximo alrededor de 440 nm. Los 2 derivados que contienen sustituyentes 4-metoxifeniletinilo, exhibieron un ligero desplazamiento hacia el rojo de 456 nm y 451 nm respectivamente. El compuesto con sustituyente 4-fluorofeniletinilo mostró la emisión más desplazada hacia el azul de 434 nm. Los 2 compuestos que contienen 4-tercbutilfeniletinilo como sustituyentes, exhibieron el mayor rendimiento cuántico con 55 %.

El método satisfactorio para sintetizar las pirrolo[1,2-a][1,6]naftiridinas propone como material de partida la 3-bromo-4-(1H-pirrol-1-il)piridina. La primera parte comprendió la reacción de acoplamiento Sonogashira en la posición 3 de la piridina, seguido de la acilación sobre la posición 2 del anillo de pirrol y finalmente la ciclación a través de la reacción de metátesis carbonilo-alquino mediada por el ácido metanosulfónico.⁽⁹⁾

En una segunda parte la reacción de metátesis fue aplicada para sintetizar tieno[3,2-f]isoquinolinas, que en lugar del anillo de pirrol en posición 4 del anillo de piridina contiene 1 anillo de tiofeno. Para este caso se requirió de algunos cambios en la metodología previamente propuesta. Se hizo reaccionar la 3,4-dibromopiridina con el ácido 2-formilo-3-tio-

fenoborónico a través de la reacción Suzuki para introducir el anillo de tiofeno. Luego, la reacción Sonogashira permitió el acoplamiento del correspondiente alquino en la posición 3 de la piridina. Finalmente, la reacción de metátesis carbonilo-alquino conllevó al producto final ciclado. Los rendimientos de las 4 pirrolo[1,2-a][1,6]naftiridinas y de las 5 tieno[3,2-f]isoquinolinas sintetizadas estuvieron entre 80 % y 96 %.

Con el fin de sintetizar derivados de benzotieno[3,2-f]quinolina y tieno[3,2-f]quinolina utilizando otro procedimiento se planificó una metodología de 3 pasos de reacción. El primero consistió en un acoplamiento Sonogashira empleando la 2,3-dibromopiridina y el correspondiente alquino como materiales de partida. En un segundo momento se desarrolló una reacción Suzuki de acoplamiento cruzado dirigida a la posición 3 de la piridina y el producto final se obtuvo por la cicloisomerización mediada por el ácido metanosulfónico. De esta forma se obtuvieron 29 nuevos compuestos derivados de la benzotieno[3,2-f]quinolina, tieno[3,2-f]quinolina, 1-bromotieno[3,2-f]quinolina y tieno[3,2-a]acridinas con rendimientos entre 53 % y 95 %.

Después de los promisorios resultados obtenidos previamente se decidió extender el uso de estos procedimientos a los isómeros benzotieno[3,2-f]isoquinolina y tieno[3,2-f]isoquinolina. Para lograr el objetivo marcado fue necesario cambiar el orden de las reacciones de acoplamiento y del material de partida. El primer paso se llevó a cabo a través de una reacción Suzuki entre la 3,4-dibromopiridina y el correspondiente ácido borónico, seguido por la reacción Sonogashira con el producto resultante del primer paso y el correspondiente alquino. El último paso, al igual que en la metodología ante-

rior, se produjo a través de la reacción de cicloisomerización mediada por el ácido metanosulfónico. Esta metodología permitió la síntesis de 22 nuevos compuestos derivados de tieno[3,2-f]isoquinolina y benzotieno[3,2-f]isoquinolina con rendimientos que llegaron hasta el 98 %.

La síntesis de 5- y 6-azaindoles partió de la reacción regioselectiva Sonogashira de 3,4- dibromopiridina con 3 alquinos diferentes. A continuación, se desarrolló una reacción Dominó que comprende en el mismo paso la aminación Buchwald-Hartwig y el proceso de hidroaminación intramolecular. Con este procedimiento se sintetizaron 16 nuevos 6- azaindoles con rendimientos entre 57 % y 80 %. Los buenos resultados obtenidos motivaron a probar la síntesis del derivado de 5-azaindol variando solamente el orden de las reacciones antes mencionadas. Se propuso la reacción de aminación Buchwald-Hartwig en un primer paso y luego la reacción Sonogashira que indujo una hidroaminación intramolecular con 87 % de rendimiento.

La figura 4 resume las familias de compuestos sintetizados a partir de 2,3- y 3,4- dibromopiridina a través de la secuencia de reacciones Suzuki, Sonogashira, aminación Buchwald-Hartwig, metátesis carbonilo-alquino y cicloisomerización mediada por ácido metanosulfónico.

Debido a las características estructurales de los azaindoles sintetizados, fue desarrollado el estudio UV-Vis y de fluorescencia. Sus espectros exhibieron un rango de absorción entre (252-296) nm. Todos los espectros de emisión mostraron un

máximo en el rango de los (360- 400) nm y valores de rendimientos cuánticos entre 34 % y 44 %.

Para la obtención de 7H-indolo[2,3-c]quinolinas 7-sustituidas se preparó 3- bromo- 4- yodoquinolina y se dirigió a la posición 4 una reacción quimioselectiva Suzuki usando ácido 2- bromofenilborónico. Las condiciones para la ciclación a través de la aminación doble de Buchwald-Hartwig permitieron la obtención de 15 nuevos productos con rendimientos entre 71 % y 95 %. Sin embargo, este método falló cuando se aplicó para aminas alifáticas. Con la optimización adicional, aumentando la temperatura y usando otro disolvente, se logró obtener 2 productos con rendimientos entre 85 % y 88 %.⁽⁶⁾

La síntesis de diferentes quinolinas diariladas, necesitó los materiales de partida 4,6- dibromo- 2- (trifluorometil)quinolina y 6-bromo-4-cloro-2-(trifluorometil)quinolina. Con dichos precursores preparados, se optimizaron las condiciones de trabajo para desarrollar la diarilación mediante reacciones Suzuki. Estas condiciones permitieron la síntesis en un solo paso de 9 quinolinas diariladas diferentes cuyos rendimientos oscilaron entre 35 % y 88 %. (7) Durante la reacción regioselectiva de monoarilación sobre 4,6- dibromo- 2- (trifluorometil)quinolina fue imposible aislar el compuesto monoarilado. En todos los casos, se obtuvieron mezclas inseparables de isómeros monoarilados en las posiciones 4 o 6 en relaciones de 8:1 hasta 9:1, corroboradas por análisis de ¹⁹F-NMR y GC- MS. Para solucionar el inconveniente anterior se aprovechó las diferencias de reactividad del bromo como mejor

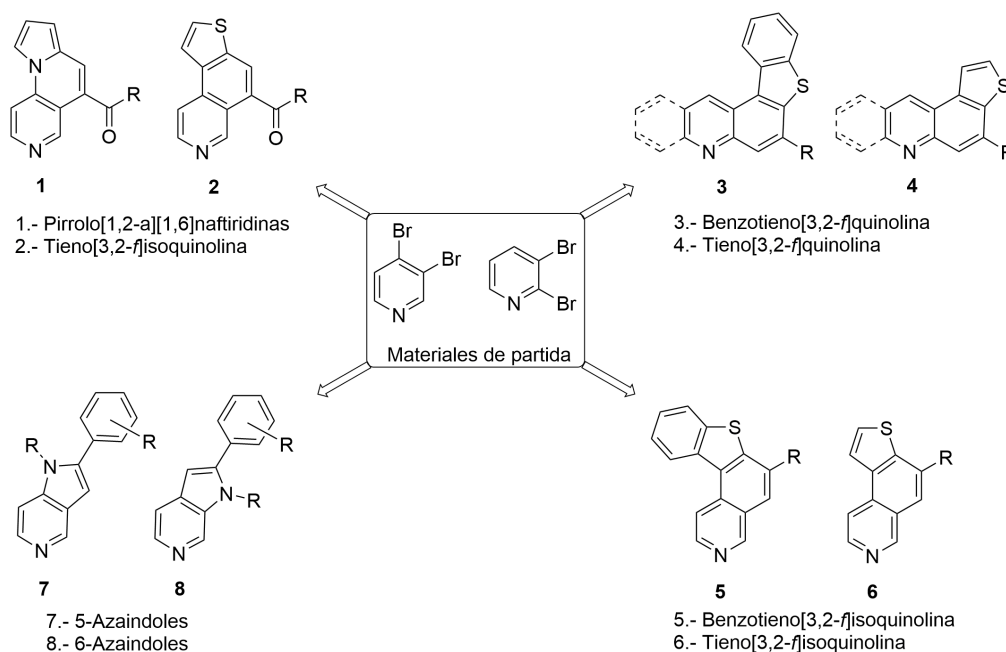


Fig. 4. Familias de compuestos sintetizados a partir de 2,3-dibromopiridina y 3,4-dibromopiridina.

grupo saliente que el cloro en reacciones Suzuki y se usó la 6-bromo-4-cloro-2-(trifluorometil)quinolina como nuevo material de partida. El método optimizado permitió aislar 7 derivados monoarilados con buenos rendimientos entre 55 % y 72 % y alta quimioselectividad. La reacción optimizada de 6- bromo- 4- cloro- 2- (trifluorometil)quinolina, con 1 ácido arilborónico durante 8 h sin aislamiento previo y posterior adición de un segundo ácido arilborónico durante otras 8 h, conllevaron a la síntesis de 7 nuevos derivados con 2 grupos arilos diferentes en rendimientos aceptables comprendidos entre 46 % y 62 %.

Estudios biológicos

La ecto-5'-nucleotidasa (e5'NT) es responsable de la hidrólisis de los mononucleótidos extracelulares, como adenosina monofosfato (AMP) en adenosina. (18) Se ha encontrado que la sobreexpresión de e5'NT, tiene como resultado niveles elevados de adenosina extracelular en varios tipos de cáncer. Los altos niveles de adenosina se han correlacionado con la proliferación tumoral, la metástasis y la angiogénesis por la activación de los receptores de adenosina. Por esta razón, los inhibidores selectivos de e5'NT que reducen la hidrólisis de nucleótidos extracelulares y la concentración de adenosina podrían ser prometedores como una alternativa terapéutica contra el cáncer.

Todos los compuestos sintetizados derivados de 2-(trifluorometil)quinolina arilada se estudiaron in vitro por su potencial para inhibir la ecto-5'-nucleotidasa, tanto de origen

humano como de rata. La mayoría de los derivados mostraron inhibición selectiva en ecto-5'-nucleotidasas humanas (h-e5'NT) a 100 μ M. Sin embargo, no se encontró que ninguno de los derivados actuara como inhibidor de r-e5'NT a la misma concentración.

En la serie de quinolinas 4,6-diariladas, el compuesto 2-(trifluorometil)- 4,6- bis(4- metoxifenil)quinolina fue el inhibidor más potente de h-e5'NT con un valor inhibitorio de .⁽⁷⁾

$$IC_{50} \pm SEM = 1,13 \pm 0,02 \mu M$$

Con el fin de determinar las interacciones de unión más probables entre el compuesto con la actividad inhibitoria más alta y la enzima h-e5'NT se realizaron estudios de acoplamiento molecular. Este estudio reveló que el átomo de oxígeno del grupo metoxi los átomos de flúor del grupo trifluorometil son responsables de formar 2 enlaces de hidrógeno con grupos de aminoácidos dentro del sitio activo (figura 5). Un enlace de hidrógeno se formó por el átomo de flúor con ASN499 y el otro enlace de hidrógeno se formó entre el oxígeno y el grupo amino de ARG354. Los 4 anillos del 2-(trifluorometil)-4,6-bis(4- methoxifenil)quinolina y los residuos de aminoácidos PHE417 y PHE500y se acoplaron a través de 8 interacciones apiladas π - π . Además, el anillo de benceno adyacente al grupo metoxi y los residuos de aminoácido PRO498 formaron 1 interacción de π -alquilo.

Las metodologías estudiadas permitieron la síntesis de 231 compuestos los cuales fueron aislados, purificados y caracterizados estructuralmente utilizando técnicas cromatográficas,

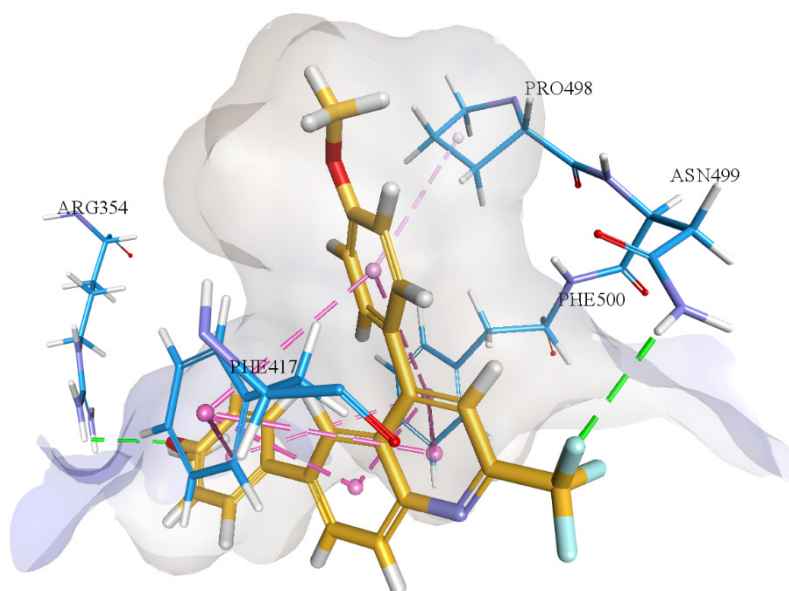


Fig. 5. Interacciones de unión probables entre el compuesto 2-(trifluorometil)- 4,6- bis(4- methoxifenil)quinolina con residuos de aminoácidos de h-e5'NT.

espectroscópicas y espectrométricas. Además, varias estructuras fueron confirmadas a través de cristalografía de rayos X.

La reacción de acoplamiento Sonogashira permitió el uso de alquinos aromáticos y alifáticos que rindieron compuestos pentaalquilados útiles por sus aplicaciones ópticas. Los altos rendimientos cuánticos, fueron resultado del gran número de conjugaciones presentes en dichas estructuras.

La aplicación de las reacciones de acoplamiento Suzuki dio lugar a la síntesis de compuestos con buena actividad selectiva inhibitoria sobre la ecto-5'-nucleotidasa, que los convierte en potenciales agentes anticancerígenos. Es importante destacar que las reacciones Suzuki y Sonogashira fueron altamente regio- y quimioselectivas a las posiciones deseadas cuando se usaron materiales de partida polihalogenados, sobre todo cuando estuvieron presentes átomos de yodo y bromo como mejores grupos salientes que el cloro.

El diseño de metodologías que comprendieron el uso de pasos secuenciales de reacciones Suzuki, Sonogashira, aminación Buchwald-Hartwig, metátesis carbonilo-alquino y la cicloisomerización mediada por ácido permitieron la síntesis de precursores que dieron lugar a moléculas con mayor nivel de complejidad estructural. Estas pudieran aplicarse en el campo de la ciencia de los materiales, especialmente como semiconductores. Para el paso final de cierre de anillo a través de metátesis carbonilo-alquino y cicloisomerización en cada uno de los casos, el ácido metanosulfónico fue clave en estos buenos resultados debido a que provee un fuerte medio ácido de reacción y no requiere de solvente adicional. Esto ofrece una mejor comprensión en el campo de la síntesis de derivados heterocíclicos de piridinas a través de reacciones de metátesis carbonilo-alquino mediadas por el ácido metanosulfónico (ácido de Bronsted). Se estudió y amplió el uso de este ácido en las reacciones de cicloisomerización utilizándose por primera vez en la ciclación de las 1,6-naftiridinas y en la reacción de metátesis carbonilo-alquino, con tiempos de reacción cortos y muy buenos rendimientos

Conclusiones

Se establecieron metodologías eficientes que permitieron sintetizar 231 nuevos derivados piridínicos y quinolínicos con rendimientos considerados como buenos y excelentes a través de reacciones catalizadas por paladio, metátesis y cicloisomerización mediada por ácido. Las reacciones procedieron con alta tolerancia de varios grupos funcionales. Fue estudiada *in vitro* la actividad inhibitoria selectiva contra ecto-5'-nucleotidasa de los derivados arilados de la 2- trifluorometilquinolina con muy buenos resultados, siendo el compuesto 2- (trifluorometil)- 4,6- bis(4-metoxifenil)quinolina el inhibidor más potente a la h-e5'NT. La

actividad óptica de los compuestos seleccionados fue evaluada con buenos resultados. Los compuestos pentaalquilados y los 6-azaindoles exhibieron mejores rendimientos cuánticos con 55 % y 44 % respectivamente..

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Magaña J, Dunetz JR. Large-scale applications of transition metal-catalyzed couplings for the synthesis of pharmaceuticals. *Chemical Reviews* [Internet]. 2011 [citado 6 sep 2022];111:2177-250. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/50361988_ChemInform_Abstract_Recent_Large-Scale_Applications_of_Transition_Metal-Catalyzed_Couplings_for_the_Synthesis_of_Pharmaceuticals.
2. Rossi R, Bellina F, Lessi M. Selective Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Reactions of Polyhalogenated Heteroarenes. *Advanced Synthesis and Catalysis* [Internet]. 2012 [citado 2 sep 2022];354:1181-255. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/230703581_ChemInform_Abstract_Selective_Palladium-Catalyzed_Suzuki-Miyaura_Reactions_of_Polyhalogenated_Heteroarenes.
3. Srivastava A, Pandeya SN. Indole: A versatile nucleus in pharmaceutical field. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* [Internet]. 2011 [citado 2 sep 2022];4:5-8. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/285684325_Indole_a_versatile_nucleus_in_pharmaceutical_field.
4. Perdomo Rivera R, Ehlers P, Ohlendorf L, Blanco Ponce M, Torres Rodríguez E, Langer P. Synthesis of non-symmetrical alkynylpyridines by chemoselective Sonogashira cross-coupling reactions. *Tetrahedron* [Internet]. 2019 [citado 5 sep 2022];75(40):130559. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040402019308956?dgcid=rss_sd_all&utm_campaign=RESR_MRKT_Researcher_inbound&utm_medium=referral&utm_source=researcher_app.
5. Perdomo Rivera R, Ehlers P, Torres Rodríguez E, Villinger A, Langer P. Chemoselective Synthesis of Arylpyridines through Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions. *European Journal of Organic Chemistry* [Internet]. 2018 [citado 2 sep 2022] 2018(8):990-1003. Disponible en: https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/science/article/abs/pii/S0040402019308956?dgcid=rss_sd_all&utm_campaign=RESR_MRKT_Researcher_inbound&utm_medium=referral&utm_source=researcher_app.
6. Perdomo Rivera R, Ehlers P, Torres Rodríguez E, Langer P. Synthesis of 7H-Indolo[2,3-c]quinolines by Chemoselective Suzuki Reaction Followed by a Ring-Closing Two-Fold Buchwald-Hartwig Reaction of 3-Bromo-4-iodoquinoline. *Chemistry Select* [Internet]. 2018 [citado 5 sep 2022];3:11177-9. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/328534896_Synthesis_of_7H-Indolo23-cquinolines_by_Chemoselective_Suzuki_Reaction_Followed_by_a_Ring-Closing_Two-Fold_Buchwald-Hartwig_Reaction_of_3-Bromo-4-iodoquinoline.
7. Perdomo Rivera R, Hassan S, Ehlers P, Lecka J, Sévigny J, Torres Rodríguez E, Iqbal J, Langer P. Chemoselective Synthesis and Human Ecto-5'-nucleotidase Inhibitory Activity of 2-Trifluoromethyl-4,6-diarylquinolines. *Chemistry Select* [Internet]. 2018 [citado 6 sep 2022];3:8587-92. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/326900210_Chemoselective_Synthesis_and

- [Human Ecto-5'-nucleotidase Inhibitory Activity of 2-Trifluoromethyl-46-diarylquinolines](#).
8. Blanco Ponce M, Mangione MI, Hermosilla Espinosa R, Torres Rodríguez E, Ehlers P, Langer P. Synthesis and Properties of Thieno[3,2-f]isoquinolines and Benzothieno[3,2-f]isoquinolines. *European Journal of Organic Chemistry* [Internet]. 2022 [citado 5 sep 2022];2022(8):1-7. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/358809601_Synthesis_and_Properties_of_Thieno32-fisoquinolines_and_Benzothieno32-fisoquinolines
 9. Blanco Ponce M, Parpart S, Villinger A, Torres Rodríguez E, Ehlers P, Langer P. Synthesis of Pyrrolo[1,2-a][1,6]- and [1,8]naphthyridines by Alkyne-Carbonyl Metathesis. *Synthesis* [Internet]. 2021 [citado 2 sep 2022];53(7):1237-46. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/347930900_Synthesis_of_Pyrrolo12-a16- and_18naphthyridines_by_Alkyne-Carbonyl_Metathesis
 10. Son NT, Tien TAN, Blanco Ponce M, Ehlers P, Thuan NT, Dang TT, et al. Synthesis of 5-And 6-azaindoles by sequential site-selective palladium-catalyzed C-C and C-N coupling reactions. *Synlett* [Internet]. 2020 [citado 6 sep 2022];31(13):1308-12. Disponible en: <https://www.organic-chemistry.org/abstracts/lit/497.shtm>
 11. Blanco Ponce M, Torres Rodríguez E, Flader A, Ehlers P, Langer P. Synthesis of thieno[2,3-h]-/[3,2-h]quinolines and thieno[2,3-f]quinolines by Brønsted acid mediated cycloisomerisation. *Organic Biomolecular Chemistry* [Internet]. 2020 [citado 6 sep 2022];18(33):6531-6. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/343490539_Synthesis_of_Thieno23-h-32-hquinolines_and_Thieno23-fquinolines_by_Bronsted_Acid_mediated_Cycloisomerisation
 12. Tse EG, Korsik M, Todd MH. The past, present and future of anti-malarial medicines. *Malaria Journal* [Internet]. 2019 [citado 2 sep 2022];18(1):1-21. Disponible en: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-019-2724-z>
 13. Miert SV, Hostyn S, Maes BU, Cimanga K, Brun R, Kaiser M, Matus P, Dommissie R, Lemièrre G, Vlietinck AJ, Pieters L. Isonocryptolepine, a synthetic indoloquinoline alkaloid, as an antiplasmodial lead compound. *Journal of Natural Products* [Internet]. 2005 [citado 6 sep 2022];68:674-77. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/7821283_Isonocryptolepine_a_Synthetic_Indoloquinoline_Alkaloid_as_an_Antiplasmodial_Lead_Compound
 14. Sidoryk K, Switalska M, Jaromin A, Cmoch P, Bujak I, Kaczmarska M, Wietrzyk J, Dominguez EG, Zarnowski R, Andes DR, Bankowski K, Cybulski M, Kaczmarek L. The synthesis of indolo[2,3-b]quinoline derivatives with a guanidine group: Highly selective cytotoxic agents. *European Journal of Organic Chemistry* [Internet]. 2015 [citado 2 sep 2022];105:208-19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26496013/>
 15. Singh RK, Najmi AK, Dastidar SG. Biological functions and role of mitogen-activated protein kinase activated protein kinase 2 (MK2) in inflammatory diseases. *Pharmacol Reports* [Internet]. 2017 [citado 5 sep 2022];69(4):746-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28582691/>
 16. Lavanya M, Lin C, Mao J, Thirumalai D, Aabaka SR, Yang X, Mao J, Zhiyuhuang, Zhao J. Synthesis and Anticancer Properties of Functionalized 1,6-Naphthyridines. *Top Curr Chem* [Internet]. 2021 [citado 5 sep 2022];379(13). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33624162/>
 17. Han Y, Dong W, Guo Q, Li X, Longjiang H. The importance of indole and azaindole scaffold in the development of antitumor agents. *European Journal of Organic Chemistry* [Internet]. 2020 [citado 2 sep 2022];203:112506-48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32688198/>
 18. Kovacs Z, Dobolyi AA, Kekesi K, Juhasz G. 5'-nucleotidases, nucleosides and their distribution in the brain: pathological and therapeutic implications. *Current Medicinal Chemistry* [Internet]. 2013 [citado 6 sep 2022];20(34):4217-40. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/256329006_5'-Nucleotidases_Nucleosides_and_their_Distribution_in_the_Brain_Pathological_and_Therapeutic_Implications

 Recibido: 05/10/2023

 Aprobado: 25/10/2023

Agradecimientos

Los autores agradecen a Jamshed Iqbal (Universidad de Islamabad, Pakistán), Lars Ohlendorf (Universidad de Rostock, Alemania), María Inés Mangione (Instituto de Química Rosario, Argentina) y Robinson Hermosilla (Universidad de Granma, Cuba) por su contribución en el presente trabajo, así como a todo el personal técnico de los laboratorios de análisis de la Universidad de Rostock.

Conflictos de interés

No existe conflicto de intereses en relación con la investigación presentada.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Peter Langer, Marian Blanco Ponce, Rodisnel Perdomo Rivera

Curación de datos: Rodisnel Perdomo Rivera, Marian Blanco Ponce, Peter Langer, Peter Ehlers, Eugenio Torres Rodríguez

Análisis formal: Marian Blanco Ponce, Rodisnel Perdomo Rivera, Peter Ehlers

Adquisición de fondos: Peter Langer

Investigación: Marian Blanco Ponce, Rodisnel Perdomo Rivera

Metodología: Peter Langer, Peter Ehlers, Eugenio Torres Rodríguez

Administración del proyecto: Peter Langer

Recursos: Peter Langer

Software: Rodisnel Perdomo Rivera, Marian Blanco Ponce, Peter Ehlers

Supervisión: Peter Langer, Eugenio Torres Rodríguez, Peter Ehlers

Validación: Rodisnel Perdomo Rivera, Marian Blanco Ponce

Visualización: Marian Blanco Ponce, Rodisnel Perdomo Rivera

Redacción-borrador original: Rodisnel Perdomo Rivera, Marian Blanco Ponce, Peter Ehlers

Redacción-revisión y edición: Rodisnel Perdomo Rivera, Marian Blanco Ponce, Peter Ehlers, Peter Langer, Eugenio Torres Rodríguez

Financiamientos

Los autores declaran haber obtenido fuente de financiamientos por parte de la Universidad de Rostock, Alemania.

Cómo citar este artículo

Perdomo Rivera R, Blanco Ponce M, Torres Rodríguez E, Ehlers P, *et al.* Síntesis de heterociclos funcionalizados usando reacciones catalizadas por paladio, metátesis y cicloisomerización mediada por ácido. *An Acad Cienc Cuba* [Internet] 2023 [citado en día, mes y año];13(4):e1501. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1501>

El artículo se difunde en acceso abierto según los términos de una licencia Creative Commons de Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), que le atribuye la libertad de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin

permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), indicar los cambios que haya realizado y no usar el material con fines comerciales (no comercial).

© Los autores, 2023.

