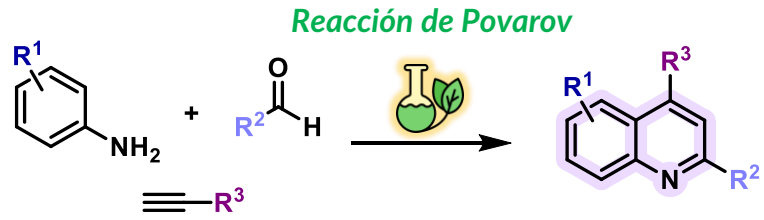
DESARROLLO DE UNA METODOLOGÍA SUSTENTABLE PARA LA SÍNTESIS DE QUINOLINAS MEDIANTE REACCIÓN DE POVAROV

Massaro, Juan Ignacio; Colussi, Marcos; Huck, Josefina; Medran, Noelia S. y La Venia, Agustina
Instituto de Química Rosario-CONICET "Dr. Edmundo A. Rúveda", Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina. huck@iquir-conicet.gov.ar

INTRODUCCIÓN

Las quinolinas son esqueletos de gran interés en Química Medicinal. Para su obtención, la reacción de Povarov resulta una estrategia particularmente atractiva debido a su versatilidad y elevada economía atómica a partir de precursores sencillos.

Reacción de Povarov



OBJETIVOS

- Obtener estructuras privilegiadas de interés medicinal.
- Optimizar la síntesis empleando solventes verdes y metales no tóxicos (Fe, Cu).
- Establecer los alcances y limitaciones del protocolo.
- Evaluar combinaciones de catalizadores para lograr condiciones de reacción más suaves (menor temperatura y tiempo).

RESULTADOS

Optimización empleando catálisis de Fe

Con el objetivo de optimizar la síntesis quinolinas (**5**) mediante esta aza-hetero-Diels-Alder, se estudiaron condiciones de catálisis centradas en el empleo de especies de Fe(III). Como materiales de partida se seleccionaron anilina **(1)** y benzaldehído **(2)**, para la formación de la imina **(4)**, junto con fenilacetileno **(3)** como dienófilo.

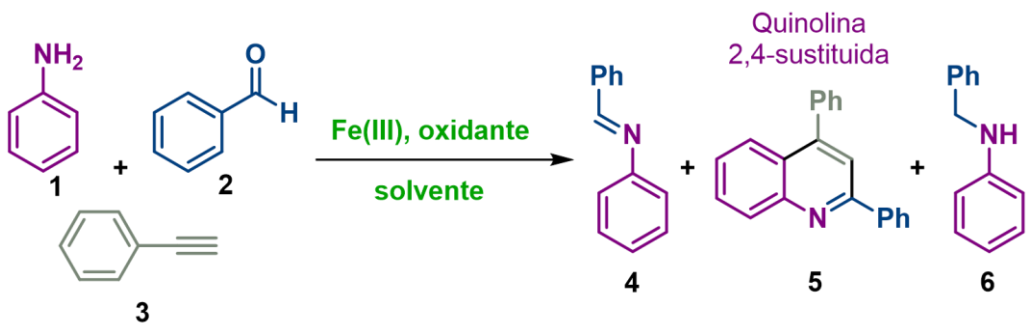


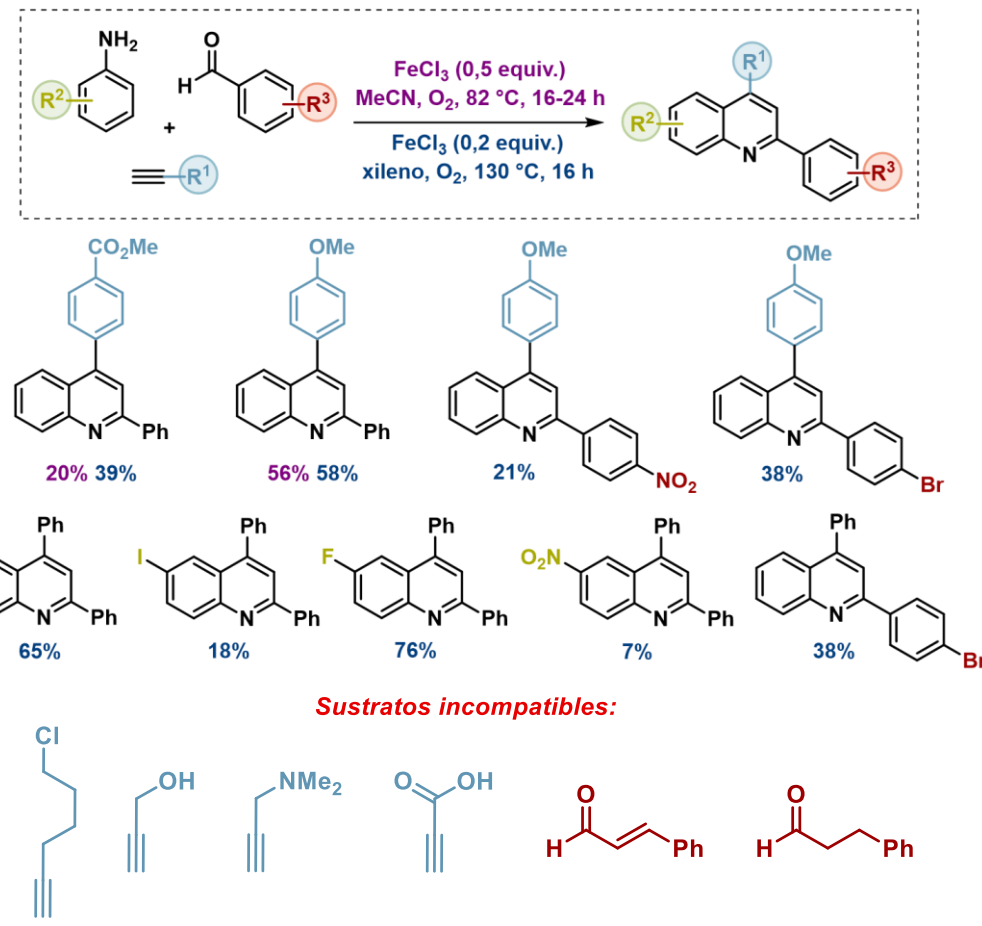
Tabla 1. Condiciones ensayadas para la obtención de **5**

Entrada	Catalizador (equiv.)	T (°C)	Solvente	Oxidante	Tiempo (h)	Rendimiento aislado de (5) (%)
1	$FeCl_3$ (0,2)	70	MeCN	Aire	24	29[a]
4	$FeCl_3$ (0,2)	82	MeCN	O_2	24	27
5	$FeCl_3$ (0,4)	82	MeCN	O_2	24	40[b]
7	**$FeCl_3$ (0,5)**	**82**	**MeCN**	**O_2**	**24**	**46[b]**
8	$FeCl_3.6H_2O$ (0,5)	82	MeCN	O_2	24	20
9	$Fe(acac)_3$ (0,5)	82	MeCN	O_2	24	Solo imina (**4**)
12	$FeCl_3$ (0,2)	100	xileno	O_2	16	32
13	$FeCl_3$ (0,2)	100	anisol	O_2	16	35
14	$FeCl_3$ (0,2)	130	anisol	O_2	4	49
15	$FeCl_3$ (0,2)	130	anisol	O_2	16	53
17	$FeCl_3$ (0,2)	130	xileno	O_2	4	48
18	**$FeCl_3$ (0,2)**	**130**	**xileno**	**O_2**	**16**	**60**
19	$FeCl_3$ (0,4)	130	anisol	O_2	24	58
20	$FeCl_3$ (0,5)	130	anisol	O_2	4	58
21	**$FeCl_3$ (0,5)**	**130**	**anisol**	**O_2**	**16**	**67**
22	$FeCl_3$ (0,5)	130[c]	anisol	DDQ	0,5	43
23	$FeCl_3$ (1,0)	130	anisol	O_2	3	56
24	-	130	anisol	O_2	24	Solo imina (**4**)

[a] Rendimiento determinado en el crudo de reacción por RMN de ^1H cuantitativo.
[b] Rendimiento promedio de dos repeticiones.
[c] Calentamiento mediante irradiación de microondas.

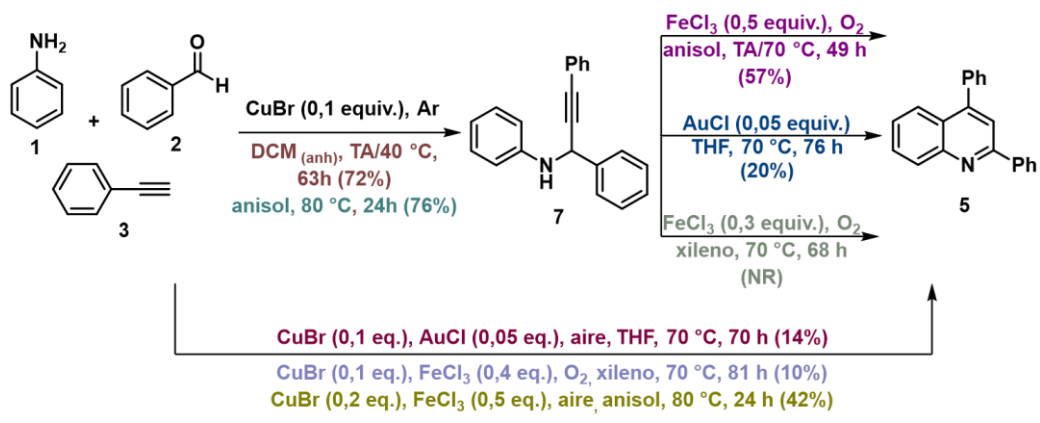
Alcance de la reacción bajo catálisis de $FeCl_3$

Empleando las mejores condiciones halladas para la reacción bajo catálisis de $FeCl_3$, se introdujeron distintas variaciones en anilinas, aldehídos y alquinos, obteniéndose numerosas quinolinas sustituidas.



Catálisis bimetálica: dupla Cu/Fe

Adicionalmente, se evaluó un sistema catalítico basado en la dupla Cu/Fe. Se empleó inicialmente Cu(I) para promover la formación del intermediario propargilamina **(7)**, seguida de su ciclación oxidativa a quinolina **(5)** catalizada por Fe(III). También se ensayaron versiones *one-pot* en tándem.



AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Universidad Nacional de Rosario (UNR), al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), a la Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación (ANPCyT) y a la Agencia Santafesina de Ciencia Tecnología e Innovación (ASaCTeI).

CONCLUSIONES

Se establecieron condiciones eficientes para la síntesis de quinolinas mediante catálisis de $FeCl_3$, empleando solventes ambientalmente benignos; además, se determinó que la temperatura es un factor clave para el éxito de la reacción. El estudio del alcance permitió obtener diversas quinolinas sustituidas, aunque se identificaron limitaciones en la reacción. La evaluación de la dupla Cu/Fe demostró la viabilidad de una estrategia catalítica alternativa, abriendo la posibilidad de desarrollar condiciones de reacción más suaves.

REFERENCIAS

1- Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R. *Current Opinion in Chemical Biology* **2010**, *14* (3), 347–361. **2-** Rana, S.; Biswas, J. P.; Paul, S.; Paik, A.; Maiti, D. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50* (1), 243–472. **3-** Fürstner, A. *ACS Central Science* **2016**, *2* (11), 778–789. **4-** Ghashghaei, O.; Masdeu, C.; Alonso, C.; Palacios, F.; Lavilla, R. *Drug Discovery Today: Technologies* **2018**, *29*, 71–79.