

# ÍNDICE

<b>I. CAPÍTULOS Y SECCIONES</b>	<b>Página</b>
<b>1. Resumen</b>	1
<b>2. Introducción</b>	3
<b>3. Revisión bibliográfica</b>	5
3.1 Heterociclos	5
3.1.1 Cumarinas	7
3.1.1.1 Actividad biológica de las cumarinas	8
3.1.1.2 Síntesis y construcción del anillo cumarínico	10
3.1.2 Quinolinas	11
3.1.2.1 Actividad biológica de las quinolinas	12
3.1.2.2 Síntesis y construcción del anillo quinolínico	16
3.2 Compuestos híbridos	17
3.3 Estrés oxidativo, radicales libres y antioxidantes	18
<b>4. Hipótesis de trabajo</b>	26
<b>5. Objetivos</b>	27
5.1 Objetivo general	27
5.2 Objetivos específicos	27
<b>6. Materiales y métodos</b>	28
6.1 Síntesis de híbridos cumarino-quinolínicos	28
6.1.1 Proceso general de síntesis de 3-carboxicumarinas 3-4	28
6.1.2 Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 3 <sub>a-d</sub> -4 <sub>a-d</sub>	28
6.2 Purificación	29
6.2.1 Técnicas cromatográficas	30
6.2.1.1 Cromatografía en placa fina	30
6.2.1.2 Cromatografía en columna	30
6.3 Elucidación estructural	31
6.3.1 Resonancia magnética nuclear	31
6.3.2 Espectrometría de masa	31
6.3.3 Puntos de fusión	31
6.4 Actividad biológica	32
6.4.1 Atrapamiento del radical DPPH	32

6.4.2 Actividad quelante de metales	34
<b>7. Resultados</b>	36
7.1 Caracterización y actividad biológica	36
7.2 Características fisicoquímicas de compuestos	38
<b>8. Discusión</b>	44
<b>9. Conclusiones</b>	48
<b>10. Bibliografía</b>	49
<b>11. Anexos</b>	56

## ÍNDICE

<b>II. FIGURAS</b>	<b>Página</b>
<i>Figura 1. Heterociclo contenido en la estructura del ciprofloxacino</i>	5
<i>Figura 2. Diferentes grados de insaturación de un ciclo de seis miembros</i>	6
<i>Figura 3. Estructura básica de la cumarina (2H-cromen-2-ona).</i>	7
<i>Figura 4. Rutas clásicas empleados en la síntesis de compuestos cumarínicos.</i>	11
<i>Figura 5. Esqueleto básico de los compuestos quinolínicos (1-azanaftaleno)</i>	12
<i>Figura 6. Alcaloides quinolínicos activos aislados del árbol Galipea Longiflora</i>	13
<i>Figura 7. Rutas clásicas empleadas en la síntesis de compuestos quinolínicos</i>	16
<i>Figura 8. Esquema estrés oxidativo representado por el desequilibrio entre radicales libres y antioxidantes</i>	19
<i>Figura 9. Origen del estrés oxidativo y mecanismos reparadores o defensivos</i>	20
<i>Figura 10. Mecanismo de quelación de hierro para el tratamiento de la Ataxia de Friedreich</i>	23
<i>Figura 11. Ruta de síntesis para obtener los compuestos 3-4<sub>a-d</sub>. a) dietilmalonato, piperidina, EtOH, 78 °C; b) NaOH, en reflujo, temperatura ambiente., HCl; c) EDC, DMAP, DCM a 0 °C ., aminoquinolina apropiada</i>	29

## ÍNDICE

<b>II. FIGURAS</b> <i>continuación</i>	<b>Página</b>
<i>Figura 12. Fórmula para expresar el porcentaje de atrapamiento o decoloración</i>	32
<i>Figura 13. Fórmula para expresar el porcentaje de quelamiento <math>Fe^{2+}</math></i>	35

## ÍNDICE

<b>III. TABLAS</b>	<b>Página</b>
<b>Tabla 1.</b> Protocolo del ensayo de atrapamiento del radical DPPH	33
<b>Tabla 2.</b> Protocolo del ensayo de actividad quelante de metales	34
<b>Tabla 3.</b> Compuestos precursores	36
<b>Tabla 4.</b> Compuestos sintetizados y evaluación de actividad biológica	37

## ÍNDICE

<b>IV. ANEXOS</b>	<b>Página</b>
11.1 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono 13 del compuesto 1: Etil-7-clorocoumarin-3-carboxilato	56
11.2 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de protón del compuesto 2: Etil-7-dietilaminocoumarin-3-carboxilato	57
11.3 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de protón del compuesto 3a: 7-Cloro-N-(quinolin-3-il)coumarin-3-carboxamida	57
11.4 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono 13 del compuesto 3b: 7-Cloro-N-(quinolin-5-il)coumarin-3-carboxamida	58
11.5 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de protón del compuesto 3c: 7-Cloro-N-(quinolin-6-il)coumarin-3-carboxamida	59
11.6 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono 13 del compuesto 4a: 7-(Dietilamino)-N-(quinolin-3-il)coumarin-3-carboxamida	59
11.7 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono 13 del compuesto 4b: 7-(Dietilamino)-N-(quinolin-5-il)coumarin-3-carboxamida	61
11.8 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono 13 del compuesto 4c: 7-(Dietilamino)-N-(quinolin-6-il)coumarin-3-carboxamida	62