



SÍNTESIS DE UN DERIVADO DE QUINOLINA-5,8-DIONA Y SU POTENCIAL USO ANTINEOPLÁSICO

SYNTHESIS OF A 5,8-QUINOLINEDIONE DERIVATIVE AND ITS POTENTIAL ANTINEOPLASTIC USE

Samuel Hoppmann Flatow^a
 Ignacio Campos Gutiérrez^a
 Lucas Calderón Alday^a
 Daniela Quinteros Valenzuela^a
 Joaquín Orrego Díaz^{a*}
 Sofía Espinoza Villegas^a
 Cristian Suárez-Rozas^b

^aEstudiante de Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo.

^bEscuela de Tecnología Médica; Centro Integrativo de Biología y Química Aplicada (CIBQA); Facultad de Ciencias de la Salud; Universidad Bernardo O'Higgins, Santiago, Chile.

Artículo recibido el 21 de abril, 2026. Aceptado en versión corregida el 5 de septiembre, 2026.

DOI: 10.52611/confluencia.2026.1801

RESUMEN

Introducción: La quimioterapia antineoplásica es una estrategia terapéutica fundamental para el tratamiento del cáncer, pero la falta de selectividad y el desarrollo de resistencia farmacológica limitan su eficacia clínica. Las quinolina-5,8-dionas emergen como farmacóforos prometedores, dado que estructuras naturales derivadas de este núcleo exhiben actividad citotóxica demostrada. La incorporación de anillos heterocíclicos adicionales mediante aza-anulación potencia dicha actividad en sistemas quinónicos relacionados. **Objetivo:** Sintetizar y caracterizar los derivados aza-anulados 5-cloro-3,4-dihidropirido[3,2-f]quinoxalin-6(2H)-ona y 5-cloro-3,4-dihidropirido[2,3-f]quinoxalin-6(2H)-ona. **Metodología:** Se empleó una ruta sintética de cuatro etapas desde la 8-hidroxiquinolina, incluyendo nitrosación, reducción selectiva, cloración oxidativa e iminociclación con etilendiamina en acetonitrilo. La caracterización se realizó por RMN monodimensional (¹H y ¹³C) y bidimensional (HMBC). **Resultado:** La reacción de iminociclación no condujo a los compuestos objetivo, generando, en cambio, el producto inesperado 5-cloropirido[2,3-f]quinoxalin-6-ol, con un rendimiento del 36%. **Discusión:** Los análisis espectroscópicos evidenciaron que el producto experimentó deshidrogenación y aromatización in situ, dando lugar a una estructura aza-anulada completamente aromatizada, en la cual el grupo hidroxilo (-OH) se encuentra unido a un carbono del sistema aromático, correspondiente al compuesto 5-cloropirido[2,3-f]quinoxalin-6-ol. **Conclusión:** La ruta sintética empleada no permite acceder a los compuestos objetivo bajo las condiciones evaluadas. No obstante, la obtención del compuesto 7, inédito en la literatura, lo posiciona como nueva entidad química de interés para la evaluación de actividad antineoplásica y el diseño de moléculas con actividad biológica mejorada.

Palabras clave: Cáncer; Antineoplásicos; Quimioterapia.

ABSTRACT

Introduction: Antineoplastic chemotherapy is a fundamental therapeutic strategy for the treatment of cancer, but its lack of selectivity and the development of drug resistance limit its clinical efficacy. Quinoline-5,8-diones are emerging as promising pharmacophores, given that natural structures derived from this core exhibit proven cytotoxic activity. The incorporation of additional heterocyclic rings via aza-fusion enhances this activity in related quinone systems. **Objective:** The objective was to synthesize and characterize the aza-fused derivatives 5-chloro-3,4-dihydropyrido[3,2-f]quinoxalin-6(2H)-one and 5-chloro-3,4-dihydropyrido[2,3-f]quinoxalin-6(2H)-one. **Methodology:** A four-step synthetic route was employed starting from 8-hydroxyquinoline, involving nitrosation, selective reduction, oxidative chlorination, and iminocyclization with ethylenediamine in acetonitrile. Characterization was performed by one-dimensional (¹H and ¹³C) and two-dimensional (HMBC) NMR. **Results:** The iminocyclization reaction did not yield the target compounds but instead generated the unexpected product 5-chloropyrido[2,3-f]quinoxalin-6-ol, with a 36% yield. **Discussion:** Spectroscopic analyses showed that the product underwent in situ dehydrogenation and aromatization, resulting in a fully aromatized aza-annulated structure, in which the hydroxyl group (-OH) is attached to a carbon atom of the aromatic system, corresponding to compound 5-chloropyrido[2,3-f]quinoxalin-6-ol. **Conclusion:** The synthetic route used does not allow for the preparation of the target compounds under the conditions evaluated. However, the synthesis of compound 7, which has not been reported in the literature, establishes it as a new chemical entity of interest for the evaluation of antineoplastic activity and the design of molecules with enhanced biological activity.

Key words: Cancer; Antineoplastic agents; Chemotherapy.

Cómo citar:

Hoppmann-Flatow S, Campos-Gutiérrez I, Calderón-Alday L, Quinteros-Valenzuela D, Orrego-Díaz J, Espinoza-Villegas S, Suárez-Rozas C. Síntesis de un derivado de quinolina-5,8-diona y su potencial uso antineoplásico. Rev Conflu [Internet]. 2026 [citado 30 de septiembre de 2026];9. Disponible en: <https://doi.org/10.52611/confluencia.2026.18201>

Financiamiento

Esta investigación fue financiada por la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID), a través del Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT), mediante el proyecto de postdoctorado N° 3220509 (C.S.-R.).

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un conjunto de enfermedades caracterizado por la existencia de células que desarrollan un crecimiento sin control debido a fallas genéticas que regulan los mecanismos de formación y proliferación celular, producto de daños en la estructura del Ácido Desoxirribonucleico (ADN) o un traspaso por herencia¹. Los tratamientos más comunes corresponden a cirugía, radioterapia y, por último, conforme a los intereses de esta investigación, la Quimioterapia Antineoplásica (QA)².

La QA es un tratamiento centrado en el uso de fármacos que ralentizan la proliferación (citostáticos) o eliminan células cancerosas (citotóxicos)³, siendo capaces de prolongar la supervivencia, aliviar síntomas y mejorar la calidad de vida². Las drogas utilizadas varían según las necesidades, tipo y grado de avance del cáncer en el paciente, ya que pueden generar variados mecanismos de acción y, en consecuencia, diferentes efectos farmacológicos. Sin embargo, actualmente presenta dos principales problemáticas: a) la selectividad, en la cual las drogas utilizadas no son capaces de discriminar totalmente a las células objetivo, provocando reacciones secundarias no deseadas; y b) la resistencia, donde algunas células neoplásicas exhiben una menor (o nula) sensibilidad al fármaco y generan fracaso del tratamiento farmacológico^{4,5}.

A lo largo de la historia se han investigado diferentes fármacos con el fin de encontrar una estructura química (farmacóforo) que sea efectiva en la QA y que evidencien mayor actividad y selectividad frente a las células neoplásicas. En este sentido, existe un marcado interés en los derivados de antraquinona (1) y 1,4-naftoquinona (2), estos últimos de gran relevancia para esta investigación.

En el contexto del diseño racional de nuevas entidades químicas destinadas a mejorar las propiedades farmacológicas de los derivados de 2, estudios recientes han demostrado que la adición de un anillo heterocíclico al farmacóforo (aza-anulación) genera un aumento de la actividad citotóxica y la selectividad hacia las células neoplásicas, lo cual podría explicarse (*a priori*) producto de los cambios significativos en la estructura electrónica del sistema y su interacción con los blancos biológicos⁶. Por otro lado, las quinolina-5,8-dionas (3), estructuras quinónicas que incorporan en el farmacóforo un anillo heterocíclico nitrogenado (anillo de piridina), han exhibido significativas propiedades antitumorales. Ejemplo de ello son la estreptonigrina y la lavendamicina, las cuales ejercen su efecto citotóxico al inhibir las proteínas de choque térmico de las células neoplásicas. Estos ejemplos demuestran que el núcleo de 3 (estrechamente relacionado con 2), es un punto de partida válido para el diseño de nuevas estructuras con potencial aplicación quimioterapéutica^{7,8}.

Por lo tanto, según los antecedentes expuestos y considerando que, de acuerdo a la literatura disponible, los derivados aza-anulados del núcleo de 3 no han sido descritos, el presente estudio tiene como propósito la síntesis y caracterización de nuevos compuestos aza-anulados derivados de dicho núcleo mediante una reacción de iminociclación, la cual permite la formación de un nuevo anillo heterocíclico fusionado, utilizando como intermediario clave una imina ($-C=N-$). La obtención y caracterización estructural de estas moléculas constituye una etapa fundamental en el proceso de descubrimiento de fármacos, permitiendo su posterior evaluación preclínica en modelos de interés frente a los desafíos actuales de la terapia antineoplásica.

Hipótesis

Mediante una reacción de iminociclación por parte de la etilendiamina es posible sintetizar derivados aza-anulados del núcleo quinolina-5,8-diona (3).

Objetivo general

Sintetizar y caracterizar los sistemas *5-cloro-3,4-dihidropirido[3,2-f]quinoxalin-6(2H)-ona* (5) y *5-cloro-3,4-dihidropirido[2,3-f]quinoxalin-6(2H)-ona* (6).

Objetivos específicos

1. Preparar la *6,7-dicloroquinolina-5,8-diona* (4d) a partir de un método reportado previamente en la literatura.
2. Identificar y caracterizar los intermediarios y productos obtenidos mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN), utilizando experimentos monodimensionales (1H y ^{13}C) y bidimensionales de correlación.
3. Evaluar la reacción de iminociclación con etilendiamina como estrategia sintética para acceder a los derivados aza-anulados 5 y 6 a partir del intermediario 4d.

METODOLOGÍA

El estudio adoptó un diseño experimental cuantitativo orientado a determinar si la reacción de iminociclación con etilendiamina permite dar lugar a derivados aza-anulados de 3 con potencial actividad antineoplásica. Los compuestos objetivo 5 y 6 fueron seleccionados considerando criterios de accesibilidad sintética, potencial actividad antineoplásica y ausencia de descripción previa en la literatura (Figura 1. Panel A).

La síntesis se inició con *8-hidroxiquinolina* (4a) como material de partida comercial y siguió una ruta lineal de cuatro etapas: nitrosación, reducción selectiva, cloración oxidativa e iminociclación (Figura 1. Panel B).

Las variables estudiadas fueron la estructura química de los productos obtenidos, los rendimientos porcentuales por etapa y los datos espectroscópicos de caracterización. La identidad estructural se

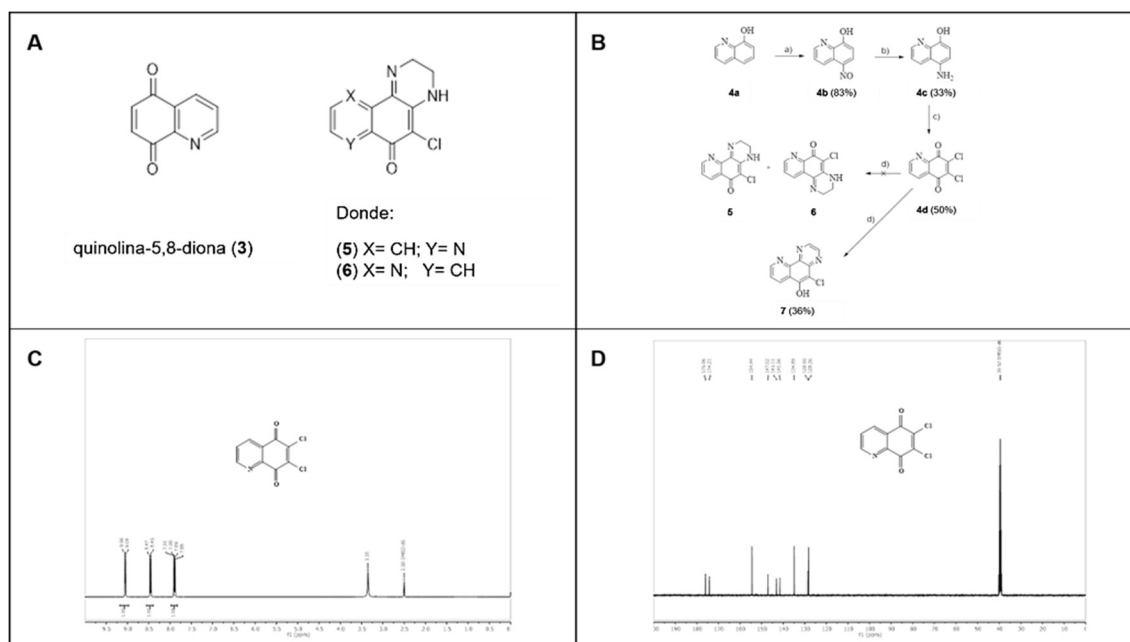


Figura 1.
Panel A: Estructura química del núcleo quinolina-5,8-diona (3) y esqueletos de derivados propuestos aza-anulados del núcleo quinolina-5,8-diona (5 y 6).
Panel B: Implementación de una ruta sintética para la obtención de estructuras aza-anuladas derivadas del núcleo 3.
Panel C: Espectroscopia de RMN-1H (400 MHz; DMSO-d₆) de 4d.
Panel D: Espectroscopia de RMN-13C (101 MHz; DMSO-d₆) de 4d.

determinó mediante RMN-¹H (400 MHz) y RMN-¹³C (101 MHz) en DMSO-d₆, complementados con experimentos bidimensionales de Correlación Heteronuclear a Enlace Múltiple (HMBC) para la asignación inequívoca de compuestos con más de un centro reactivo. Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance de 400 MHz utilizando Tetrametilsilano (TMS) como patrón interno y se emplearon las siguientes calibraciones: DMSO-d₆ δ = 2,50 y 39,52 ppm para RMN de ¹H y ¹³C, respectivamente. Los compuestos se purificaron en columna de sílice bajo presión positiva empleando gel de sílice de 40–63 μm (Merck) y los disolventes indicados en cada caso (DCM o CHCl₃/MeOH 9:1). La pureza de los intermediarios y el producto final se verificó por RMN-¹H cuantitativa y Cromatografía en Capa Fina (CCF) sobre placas de gel de sílice Merck 60 F₂₅₄ precubiertas. La visualización de la CCF se efectuó por alguno de los siguientes métodos: exposición a luz ultravioleta (254 nm), inmersión en vapor de yodo o en una solución reveladora de vainillina.

Etap 1 – Síntesis de 5-nitroso-8-hidroxiquinolina (4b) - Nitrosación

Sobre una mezcla de 4a (14,50 g; 99,89 mmol), H₂O (50 mL), hielo (50 g) y HCl concentrado (37% m/m; 18,50 mL) entre 0-5 °C, se adicionó gota a gota una solución acuosa (25 mL) de NaNO₂ (7,50 g; 108,71 mmol), y luego se agitó por 1 hora manteniendo cuidadosamente la temperatura del sistema de reacción entre 0-5 °C (uso de baño frío). Una vez culminada la reacción, la mezcla fue almacenada entre 4-8° C durante toda la noche. Posteriormente, el producto 4b fue aislado por filtración, lavado con pequeñas porciones de H₂O fría y fue secado en un horno a 70 °C por una noche.

Etap 2 – Síntesis de 5-amino-8-hidroxiquinolina (4c) - Reducción selectiva

Sobre una disolución de 4b (17,00 g; 80,71 mmol) en H₂O (68 mL) y una solución acuosa de NaOH de concentración 5N (114 mL) a 50 °C se agregó lentamente Na₂S₂O₄ (40,50 g; 196,44 mmol). Una vez culminada la adición, la mezcla de reacción se agitó por 2 horas a 80 °C. Luego, fue enfriada lentamente a 50 °C y se adicionó gota a gota una disolución acuosa de H₂SO₄ de concentración 12N (106 mL). La mezcla obtenida se agitó por 2 horas a dicha temperatura. Una vez terminada la reacción, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y el producto 4c fue aislado por filtración, lavado con pequeñas porciones de H₂O fría y secado al aire.

Etap 3 – Síntesis de 6,7-dicloroquinolina-5,8-diona (4d) - Cloración oxidativa

Sobre una mezcla de 4c (5,80 g; 22,46 mmol) y HCl concentrado (37% m/m; 45 mL) a 60 °C, se adicionó gradualmente (en un tiempo de 40 minutos) NaClO₃ (3,10 g; 28,89 mmol) y la mezcla se agitó a dicha temperatura por 30 minutos. Una vez completado el tiempo de reacción, fue vertida sobre una mezcla de H₂O-hielo (≈320 mL), el precipitado formado fue aislado por filtración y lavado con pequeñas porciones de H₂O fría. El residuo obtenido 4d fue secado al aire y se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM).

Etap 4 – Intento de síntesis de 5 y 6: obtención de 5-cloropirido[2,3-f]quinoxalin-6-ol (7) - Iminociclación

A una suspensión de 4d (228 mg, 1,00 mmol) en CH₃CN (10 mL) se añadió etilendiamina (80 μL, 1.20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución resultante

(7) se concentró al vacío y el residuo fue sometido a cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1).

El proyecto contó con aprobación del Comité Institucional de Bioseguridad (CIB) de la Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago - Universidad del Desarrollo (CAS-UDD) previo a su ejecución; al no involucrar participantes humanos ni animales, no se requirió consentimiento informado.

RESULTADO

Etapas 1

Se obtuvo el compuesto 4b (clorhidrato; 17,50 g; 83%) como un polvo amarillo (Figura 1. Panel B).

Etapas 2

Se obtuvo el compuesto 4c (sulfato; 6,87 g; 33%) en forma de cristales rojos (Figura 1. Panel B).

Etapas 3

Se obtuvo el compuesto 4d (2,56 g; 50%) como un polvo amarillo. El espectro RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) mostró señales a δ 9,05 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) y 7,90 (dd, $J = 7,9, 4,7$ Hz, 1H). La presencia de estas 3 señales en la zona aromática, corresponden a los hidrógenos del anillo heterocíclico (anillo piridínico) (Figura 1. Panel C). Por otra parte, el espectro de RMN- ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) presentó señales a δ 176,0, 174,2, 154,4, 1470, 143,1, 141,6, 134,9, 128,5 y 128,3. Se observan señales características de carbonos carbonílicos, los cuales exhiben desplazamientos químicos (δ) de 176,0 y 174,2 ppm. Asimismo, el espectro evidencia las señales correspondientes para cada uno de los carbonos presentes en la estructura (Figura 1. Panel D).

Etapas 4

Del intento de síntesis de los compuestos 5 y 6 se obtuvo, en cambio, el compuesto *5-cloropirido*[2,3-*f*]quinoxalin-6-ol (7) (83 mg, 36%). El espectro de RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) mostró señales a δ 11,25 (brs, 1H), 9,13 (dd, $J = 4,3, 1,7$ Hz, 1H), 9,08 – 9,01 (m, 1H), 8,99 – 8,94 (m, 1H), 8,80 – 8,67 (m, 1H), 7,92 – 7,79 (m, 1H). Del espectro de RMN- ^1H se aprecia un protón fuertemente desapantallado, con un desplazamiento químico (δ) de 11,25 ppm que se asocia a un grupo -OH de un sistema fenólico. Además, tanto la integración de las señales (6 hidrógenos en total) como el desplazamiento químico de las mismas, muestran la aromatización del anillo heterocíclico (Figura 2. Panel A). RMN- ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 151,0, 150,3, 145,7, 144,1, 142,3, 141,6, 137,5, 131,2, 124,0, 123,3, 110,6. No se observan señales en el espectro de RMN- ^{13}C que sean características de un carbono carbonílico ($\text{C}=\text{O}$) o señales correspondientes a carbonos contenidos en un sistema alifático, encontrándose todas ellas en zona aromática (Figura 2. Panel B). Del espectro HMBC se observa un acoplamiento entre el átomo de carbono unido al grupo -OH (δ 151,0 ppm) con el hidrógeno interno del anillo de piridina (señal centrada a δ 7,85 ppm, aproximadamente) (Figura 2. Panel C).

DISCUSIÓN

De acuerdo con la información reportada previamente respecto a la síntesis de estructuras aza-anuladas del núcleo 2⁹, para la síntesis de los sistemas finales 5 y 6 se optó por preparar como intermediario clave 4d¹⁰. La caracterización espectroscópica de este último resultó fundamental para confirmar de forma inequívoca su estructura (Figura 1. Panel C y D).

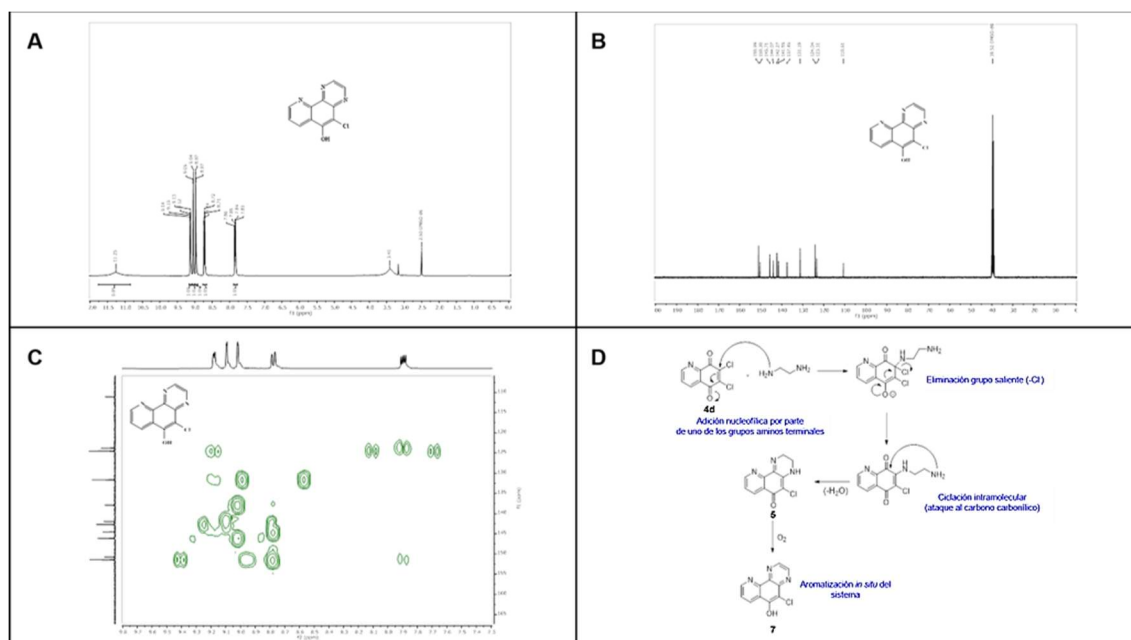


Figura 2.

Panel A: Espectroscopia de RMN- ^1H (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) de 7.
Panel B: Espectroscopia de RMN- ^{13}C (101 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) de 7.
Panel C: Espectroscopia de HMBC ($\text{DMSO}-d_6$) de 7.
Panel D: Propuesta mecanística para la obtención de 7.

La obtención de 4d con un rendimiento del 50%, inferior al reportado por investigaciones previas (90%)¹⁰, es atribuible principalmente a un efecto de purificación exhaustiva producto de recristalizaciones sucesivas hacia cromatografía en columna, más que a una limitación intrínseca de la reactividad del sistema.

Sin embargo, el hallazgo central de este estudio no fue la obtención de los compuestos objetivos 5 y 6, sino la formación inesperada de 7, cuya estructura completamente aromatizada exhibe un grupo -OH en lugar del carbono carbonílico (C=O) esperado, como resultado de la deshidrogenación y aromatización del anillo aza-anulado.

La estabilidad termodinámica superior de un sistema completamente conjugado respecto de su análogo dihidrogenado es un principio bien establecido en la química orgánica¹¹. No obstante, la deshidrogenación oxidativa de heterociclos dihidrogenados fusionados requiere de un oxidante como el oxígeno atmosférico para completarse¹². En el presente caso, dado que el compuesto 4d corresponde a una quinona altamente electrofílica, resulta admisible que el propio sistema quinónico, o bien el oxígeno atmosférico incorporado durante la agitación a temperatura ambiente y la posterior purificación cromatográfica, hayan favorecido la deshidrogenación in situ del intermediario aza-anulado hacia la estructura 7 completamente aromatizada.

Por lo tanto, y conforme a la evidencia experimental, se propone una posible propuesta mecanística a la formación del compuesto 7 (Figura 2. Panel D). Primero, se desarrolla una reacción de iminociclación consistente en dos etapas. Inicialmente, se postula una reacción de adición-eliminación por parte de uno de los grupos amino de la etilendiamina sobre uno de los átomos de carbono que se encuentra unido al átomo halógeno (-Cl), este último actúa como grupo saliente en esta primera etapa de reacción. Posteriormente, ocurre una reacción de iminociclación intramolecular, donde el grupo amino terminal de la etilendiamina realiza un ataque nucleofílico sobre el carbono carbonílico (formación de imina) acompañado de la liberación de una molécula de agua, dando lugar a un intermediario aza-anulado 5. Esta estructura experimenta in situ una reacción de aromatización, proporcionando a 7. Esta hipótesis mecanística resulta coherente con la evidencia experimental obtenida, aunque no fue confirmada con estudios cinéticos ni mediante la identificación directa del agente oxidante involucrado, lo que constituye una limitación de este trabajo. Del mismo modo, se hace necesario explorar nuevas rutas sintéticas y/o metodologías que permitan el acceso a estructuras aza-anuladas del núcleo 3.

La potencial relevancia biológica del compuesto 7 se sustenta en la convergencia de múltiples

elementos farmacofóricos previamente validados en la familia de las quinolina-5,8-dionas. En primer lugar, el núcleo quinónico de 7 es susceptible a bioactivación selectiva por la enzima NAD(P)H: quinona oxirreductasa (NQO1). La reducción de dos electrones catalizada por NQO1 genera un ciclo redox que consume cofactores celulares (NADPH) y genera especies reactivas de oxígeno de manera preferencial en el compartimento tumoral^{13,14}.

En segundo lugar, la incorporación de un anillo heterocíclico nitrogenado adicional al farmacóforo quinónico ha demostrado incrementar la potencia antiproliferativa en análogos estructurales de 7, al aumentar la intercalación de la estructura plana con el ADN y la generación de radicales libres⁶. La aromatización completa observada en 7 incrementa la planaridad molecular respecto de los intermediarios dihidrogenados 5 y 6 originalmente proyectados, lo que podría favorecer teóricamente esta interacción con el material genético.

En tercer lugar, el grupo hidroxilo fenólico presente en 7 podría constituir un sitio adicional de interacción con metales y sistemas enzimáticos redox, complementario al núcleo quinónico central. En híbridos estructurales de 8-hidroxiquinolina y naftoquinona, la combinación de un átomo de nitrógeno heterocíclico y un grupo hidroxilo confiere capacidad de formación de puentes de hidrógeno y quelación de metales¹⁵. Esta propiedad es mecánicamente relevante considerando que la actividad citotóxica de estructuras estrechamente relacionadas con el núcleo de 7, como la estreptonigrina, depende de hierro y oxígeno molecular, para ejercer su efecto antibiótico, tal como se ha descrito en modelos bacterianos¹⁶.

La relación estructura-actividad del núcleo 5,8-quinolindiona muestra que cambios en C-6 y C-7 afectan fuertemente su perfil biológico, y que sus derivados sintéticos suelen ser más activos y menos tóxicos que los antibióticos naturales de referencia¹⁷. Así, según lo expuesto anteriormente, las modificaciones estructurales presentes en 7 se asocian a un perfil de actividad y selectividad mejorado, sustentando su priorización para la evaluación citotóxica in vitro.

Desde la perspectiva metodológica, este trabajo evidencia que las reacciones de ciclación sobre núcleos quinónicos halogenados no conducen necesariamente al producto estructuralmente anticipado, y que la caracterización mediante RMN bidimensional resulta indispensable para establecer inequívocamente la identidad estructural del producto obtenido.

Desde la perspectiva de salud, la principal proyección radica en que el compuesto 7 amplía el repertorio de entidades químicas disponibles para abordar la falta de selectividad y la resistencia farmacológica de la QA. La confirmación de la

bioactivación de 7 por NQO1 y de su capacidad selectiva de tejido tumoral permitiría posicionarlo como un punto de partida para el diseño de análogos con perfil terapéutico mejorado.

CONCLUSIÓN

La presente investigación constituye un aporte al campo de la química medicinal aplicada al desarrollo de agentes antineoplásicos, un área de relevancia crítica para la medicina. A través de una ruta sintética, se logró preparar y caracterizar el intermediario 4d, corroborando su integridad y pureza estructural. Si bien los rendimientos obtenidos resultaron inferiores a los reportados en la literatura, dichas diferencias se atribuyen a ajustes en las técnicas de purificación, lo que abre puertas a futuras optimizaciones.

A pesar de que la ruta sintética empleada no permite acceder a los compuestos objetivos bajo las condiciones experimentales evaluadas, el resultado más significativo y de mayor proyección científica fue la obtención del compuesto 7, un producto inesperado que no ha sido descrito previamente en la literatura, cuya estructura lo posiciona como un candidato de interés por su potencial actividad antineoplásica en futuras investigaciones.

Desde la perspectiva de la formación médica, este trabajo permite entender de manera práctica los fundamentos de la química medicinal, comprender cómo se diseñan y sintetizan nuevas moléculas con potencial citotóxico y cómo se caracteriza su estructura para predecir su interacción con blancos biológicos, una base conceptual indispensable para la medicina actual.

En conclusión, este estudio aporta una nueva molécula al conjunto de candidatos terapéuticos antineoplásicos, fundamenta la necesidad de explorar rutas sintéticas para acceder a los sistemas aza-anulados 5 y 6 planificados, y, representa, una experiencia formal integrativa que vincula la química orgánica, la farmacología y la oncología clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Roy PS, Saikia BJ. Cancer and cure: A critical analysis. *Indian J Cancer* [Internet]. 2016 [citado el 15 de abril 2026];53(3):441–2. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/0019-509X.200658>
- Boshuizen J, Peeper DS. Rational Cancer Treatment Combinations: An Urgent Clinical Need. *Mol Cell* [Internet]. 2020 [citado el 15 de abril 2026];78(6):1002–18. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.05.031>
- Amjad MT, Chidharla A, Kasi A. Cancer Chemotherapy [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado el 20 de julio 2026]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>
- Gu Y, Yang R, Zhang Y, Guo M, Takehiro K, Zhan M, et al. Molecular mechanisms and therapeutic strategies in overcoming chemotherapy resistance in cancer. *Mol Biomed* [Internet]. 2025 [citado el 15 de abril 2026];6(1):2. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s43556-024-00239-2>
- Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell* [Internet]. 2008 [citado el 15 de

- abril 2026];13(6):472–82. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.05.005>
- Suárez-Rozas C, Simpson S, Fuentes-Retamal S, Catalán M, Ferreira J, Theoduloz C, et al. Antiproliferative and proapoptotic activities of aza-annulated naphthoquinone analogs. *Toxicol in Vitro* [Internet]. 2019 [citado el 15 de abril 2026];54:375–90. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.10.014>
- Narwanti I, Yu ZY, Sethy B, Lai MJ, Lee HY, Popazova O, et al. 6-Regioisomeric 5,8-quinolinediones as potent CDC25 inhibitors against colorectal cancers. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2023 [citado el 15 de abril 2026];258:115505. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115505>
- Dong G, Chen M, Jiang X, Shi J, Meng X, Zhan P, et al. First-in-class quinoline-Dione-derived PROTACs: Potent degraders of Cdc25 phosphatases for antitumor therapy. *J Med Chem* [Internet]. 2026 [citado el 15 de abril 2026];69(2):982–1003. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c02112>
- Castro-Castillo V, Suárez-Rozas C, Simpson S, Barriga-González A. A simple synthesis of 3,4-dihydrobenzof[quinoxalin-6(2H)-one derivatives substituted in the ring B. *Chem Heterocycl Compd (N Y)* [Internet]. 2017 [citado el 15 de abril 2026];53(5):553–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2092-y>
- Ryu C-K, Kim H-J. The synthesis of 6-(N-Arylamino)-7-chloro-5,8-quinolinedione derivatives for evaluation of antifungal activities. *Arch Pharm Res* [Internet]. 1994 [citado el 15 de abril 2026];17(3):139–44. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/BF02974248>
- Smith MB. March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure [Internet]. 8th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2020 [citado el 20 de julio 2026]. Chapter 19, Oxidations and Reductions.
- Saibabu MDA, Nagarajan R. Harnessing aerial oxygen as an oxidant for dehydrogenation of 2, 3-dihydroquinolones: An application to synthesis of 4-quinolone alkaloids. *Tetrahedron* [Internet]. 2024 [citado el 20 de julio 2026];165(134174):134174. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2024.134174>
- Khan AEMA, Arutla V, Srivenugopal KS. Human NQO1 as a Selective Target for Anticancer Therapeutics and Tumor Imaging. *Cells* [Internet]. 2024 [citado el 20 de julio 2026];13(15):1272. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells13151272>
- Viera T, Patidar PL. DNA damage induced by KP372-1 hyperactivates PARP1 and enhances lethality of pancreatic cancer cells with PARP inhibition. *Sci Rep* [Internet]. 2020 [citado el 20 de julio 2026];10(1):20210. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-76850-4>
- Sokal A, Wrzalik R, Latocha M, Kadela-Tomanek M. The 8-Hydroxyquinoline Derivatives of 1,4-Naphthoquinone: Synthesis, Computational Analysis, and Anticancer Activity. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2025 [citado el 20 de julio 2026];26(11):5331. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms26115331>
- Gupta A, Imlay JA. How a natural antibiotic uses oxidative stress to kill oxidant-resistant bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2023 [citado el 20 de julio 2026];120(52):e2312110120. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2312110120>
- Kadela-Tomanek M, Bębenek E, Chrobak E, Boryczka S. 5,8-quinolinedione scaffold as a promising moiety of bioactive agents. *Molecules* [Internet]. 2019 [citado el 20 de julio 2026];24(22):E4115. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24224115>