

Desarrollo e implementación de una ruta de síntesis basada en la reacción de *Friedländer* para acceder a nuevas series de quinolinas híbridas de los tipos 2,4-bis-(2-fenileténil)quinolin-3-il)fenilmetanona y 10-(2-fenileténil)-1-fenilpiridazino[4,5-*b*]quinolina.

Caracterización y evaluación biológica

Diana Rocio Vera Alarcón

**Trabajo de Grado para optar al título de
Químico**

Director

Alirio Palma Rodríguez

Químico, *Ph. D.* en Química

Universidad Industrial de Santander

Escuela de Química

Facultad de Ciencias

Bucaramanga

2020

Dedicatoria

A mis padres Ana Belén Alarcón Díaz y Jairo Ismael Vera Quinche, Por su apoyo, amor y comprensión.

A mi hermano, Ismael por su compañía.

A mis tíos Luis Alberto, Beatríz y Benilde, y mi nono, Benito por su apoyo incondicional a lo largo de mi vida.

Agradecimientos

El autor expresa sus agradecimientos a:

El profesor Alirio Palma Rodríguez, director del presente Trabajo de Grado, por permitirme pertenecer a su grupo de investigación, por su apoyo, compañía y por su valiosa contribución a mi formación como profesional.

A los profesores Arnold R. Bohórquez y Julio R. Pinzón, por su valiosa colaboración como evaluadores del presente Trabajo de Grado.

La Doctora Elena Stashenko, directora del Laboratorio de Cromatografía de la UIS, por la toma de los espectros de UHPLC–MS.

Al Dr. Daniel Ricardo Molina y a Mary Helena Torres del laboratorio de RMN de la UIS, por la toma de los espectros de RMN.

A Lucía C. Novoa y Lyda P. Ruiz del Laboratorio de Instrumentación Química de la UIS, por la toma de los espectros IR.

A mis grandes amigos incondicionales, Diego F. Rodríguez y Michael Steven Santos Delgado, quienes me han acompañado y brindado su apoyo durante este arduo proceso.

A mis compañeros del Laboratorio de Síntesis Orgánica, Lina M. Acosta, Esteban D. Plata, Diana M. Ardila, Kelly J. López, Hernán D. Rueda y Juan Pablo, por su acompañamiento durante la realización del presente Trabajo de Grado.

Contenido

Introducción	18
1. Objetivos	19
1.1 Objetivo general	19
1.2 Objetivos específicos	19
2. Estado del arte	20
2.1 Aspectos generales de las quinolinas	20
2.2 Métodos de construcción del núcleo de la quinolina	22
2.3 Aspectos generales y métodos de síntesis de estirilquinolinas	25
2.4 Aspectos generales de las piridazinas y de sistemas fusionados de la quinolina y la piridazina	31
3. Planteamiento del problema e hipótesis	34
4. Parte experimental	37
4.1 Preparación de las (<i>E</i>)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas 2a-d.	38
4.2 Síntesis de las (2,4-di(<i>E</i>)-estiril)quinolin-3-il)(fenil)metanonas 3a-l.	40
4.3 Síntesis de los (<i>E</i>)-3-benzoil-4-estirilquinolina-2-carbaldehídos 4a-c.	50
5. Resultados y análisis	53
5.1 Preparación de las (<i>E</i>)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas 2a-d.	54
5.2 Síntesis de las (2,4-di(<i>E</i>)-estiril)quinolin-3-il)(fenil)metanonas 3a-l.	56
5.3 Síntesis de los (<i>E</i>)-3-benzoil-4-estirilquinolina-2-carbaldehídos 4a-c.	69
5.4 Actividad anticancerígena de las (2,4-di(<i>E</i>)-estiril)quinolin-3-il)(fenil)metanonas 3a-l y los (<i>E</i>)-3-benzoil-4-estirilquinolina-2-carbaldehídos 4a-c.	77

6. Conclusiones y recomendaciones	87
Referencias Bibliográficas	89
Apendice	97

Lista de Figuras

Figura 1. Derivados de la quinolina farmacológicamente activos.	21
Figura 2. Estructuras de la Camptotecina y de algunos de sus derivados.	22
Figura 3. Rutas sintéticas clásicas empleadas en la síntesis de quinolinas.	23
Figura 4. Síntesis de la quinolina (17) descrita por <i>Bose y colaboradores</i> .	24
Figura 5. Síntesis de quinolinas polifuncionalizadas descrita por <i>Akbari y colaboradores</i> .	24
Figura 6. Síntesis de quinolinas polisustituidas empleando la metodología de Yus y colaboradores.	25
Figura 7. Quinolinas extraídas de la planta <i>Galipea longiflora</i> y 2-estirilquinolinas sintéticas.	26
Figura 8. Reacción de acoplamiento de <i>Heck</i> para la síntesis de la 4-estirilquinolina (30).	27
Figura 9. Síntesis de la 4-estirilquinolina (33) reportada por Alacid y Nájera.	28
Figura 10. Síntesis de las 2-estirilquinolinas (36) reportada por <i>Jamal y colaboradores</i> .	28
Figura 11. Síntesis “one-pot” de las 2-estirilquinolinas (39) reportada por <i>Dabiri y colaboradores</i> .	29
Figura 12. Síntesis “one-pot” de las 2-estirilquinolina-3-carboxilatos de alquilo (41) reportada por <i>Kumar y colaboradores</i> .	30
Figura 13. Síntesis de las 2,4-bis-estirilquinolinas (45).	31
Figura 14. Fármacos que contienen el núcleo de la piridazina en su estructura.	32
Figura 15. Síntesis de la pirido[2,3-g]ftalazina (49) reportada por <i>Duballet y colaboradores</i> .	32
Figura 16. Síntesis de la 10-fenilpiridazino[4,5-b]quinolin-1(2 <i>H</i>)-ona (51)	33
Figura 17. Síntesis de la 4-hidroxi-10-metilpiridazino[4,5-b]quinolin-1(2 <i>H</i>)-ona (54)	34
Figura 18. Síntesis de la 2-(4-metoxifenil)piridazino[4,5-b]quinolin-1(2 <i>H</i>)-ona (56).	34

Figura 19. Enfoque retrosintético para las nuevas quinolinas híbridas (2,4-bis-(2-fenileténil)quinolin-3-il)fenilmetanonas 3 y 10-(2-fenileténil)-1-fenilpiridazino[4,5- <i>b</i>]quinolinas 5.	36
Figura 20. Estructura general de las 4-estirilquinolinas 2a-d.	38
Figura 21. Estructura general de las nuevas bis-estirilquinolinas 3a-l.	40
Figura 22. Estructura general de los formil derivados 4a-c.	50
Figura 23. Estructuras generales de los compuestos preparados en este Trabajo de Grado.	53
Figura 24. Síntesis “ <i>one-pot</i> ” de las (<i>E</i>)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas 2a-d.	54
Figura 25. Ensayo fallido de síntesis de la nueva bis-estirilquinolina 3i.	57
Figura 26. Ensayo fallido de síntesis de la nueva bis-estirilquinolina 3a.	58
Figura 27. Síntesis de las nuevas bis-estirilquinolinas 3a-l.	59
Figura 28. Mecanismo simplificado de la condensación tipo <i>Knoevenagel</i> catalizada con tricloruro de indio para la formación de las bis-estirilquinolinas 3a-l.	60
Figura 29. Expansión de la zona aromática del espectro de RMN ¹ H de la (2,4-bis((<i>E</i>)-4-cloroestiril)quinolin-3-il)(fenil)metanona 3i (CDCl ₃ , 400 MHz).	65
Figura 30. Expansión de la zona aromática del espectro ¹ H-COSY de la bis-estirilquinolina 3i.	67
Figura 31. Expansión de la zona aromática del espectro HSQC de la bis-estirilquinolina 3i.	68
Figura 33. Síntesis de los formil derivados 4a-c.	70
Figura 34. Expansión de la zona aromática del espectro de RMN ¹ H del formil derivado 4c.	72
Figura 35. Expansión de la zona aromática del espectro de HMBC del formil derivado 4c.	74
Figura 36. Intento fallido de ciclocondensación de 4a con hidracina para obtener la piridazino [4,5- <i>b</i>]quinolina 5a.	75
Figura 37. Intentos fallidos de ciclocondensación de la función formilo de 4a,b con la <i>orto</i> -fenilendiamina para construir los híbridos moleculares del tipo 6a,b.	76

Figura 38. Intentos fallidos para acceder a los híbridos moleculares 7a,b por condensación de 4a,b con la acetofenona. **77**

Lista de Tablas

- Tabla 1. Porcentaje de inhibición de crecimiento (GI %) de 3a-l a una concentración 10 μ M sobre el panel de 60 líneas celulares tumorales. **80**
- Tabla 2. Porcentaje de inhibición de crecimiento (GI %) de 4a-c a una concentración 10 μ M sobre el panel de 60 líneas celulares tumorales. **84**

Lista de Anexos

Anexo A. Espectro de IR de 3i	98
Anexo B. Espectro de RMN ^{13}C de 3i	99
Anexos C. Espectro de IR del derivado 4c	100
Anexo D. Espectro de RMN ^{13}C de 4c.	101

Resumen

TÍTULO: Desarrollo e implementación de una ruta de síntesis basada en la reacción de *friedländer* para acceder a nuevas series de quinolinas híbridas de los tipos 2,4 -bis (- 2 -feniletetil) quinolin-3 - il) fenilmetanona y 10 - (2 - feniletetil) - 1 - fenilpiridAZINO [4,5-B] quinolina. Caracterización y evaluación biológica*

AUTOR: Diana Rocio Vera Alarcón**

PALABRAS-CLAVE: Quinolinas, Estirilquinolinas, Reacción De *Friedländer*, Condensación De *Knoevenagel*.

DESCRIPCION

Los derivados quinolínicos constituyen una familia de compuestos heterocíclicos nitrogenados de procedencia natural y sintética, que han sido extensamente estudiados por su gran relevancia para la química medicinal. De sus múltiples derivados, los híbridos moleculares estirilo-quinolina han llamado la atención de los químicos sintéticos y medicinales especialmente por sus comprobadas y promisorias propiedades biológicas. Sin embargo, es poco lo que se conoce sobre híbridos del tipo bis-estirilo-quinolina, siendo la ausencia de métodos de síntesis generales para acceder a ellos la causa principal de esa situación. Con el propósito de allanar, en parte, ese vacío de información, el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS desarrolló e implementó un protocolo de síntesis sencillo y versátil de dos pasos para preparar rápida y eficientemente nuevos híbridos del tipo (2,4-di(*E*)-estiril)quinolin-3-il)(fenil)metanona a partir de 2'-aminoacetofenona. Este protocolo involucra la reacción de *Friedländer* entre la 2'-aminochalcona (intermediario no aislado en una síntesis de tipo "one-pot") y la benzoiacetona para acceder a la 4-estirilquinolina, y la subsiguiente condensación de *Knoevenagel* entre esta y diferentes aldehídos aromáticos. Los compuestos finales sintetizados en la presente investigación fueron caracterizados por las técnicas espectroscopias convencionales, infrarrojo, UHPLC-MS, resonancia magnética nuclear ¹H y ¹³C uni y bidimensional. Y evaluados por el instituto de cáncer de los Estados Unidos sobre una serie de 60 líneas celulares cancerosas.

*Trabajo de grado.

**Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Alirio Palma Rodríguez, Ph. D.

Abstract

TITLE: Development and implementation of a *friedländer* reaction based synthetic route to the preparation of a new series of quinoline hybrid compound (2,4-bis(-2-phenylethenyl)quinolin-3-yl)(phenyl)methanone and 10-(2-phenylethenyl)-1-phenylpyridazine[4,5-*b*]quinoline. Characterization and biologic evaluation *

AUTHOR: Diana Rocio Vera Alarcón**

KEY-WORDS: Quinoline, Estyrylquinoline, *Friedländer Reaction*, *Knoevenagel Condensation*.

DESCRIPTION

Quinoline derivatives represent a family of nitrogen heterocyclic compounds of natural and synthetic origin that have been extensively studied due to their relevance in the medicinal chemistry. Between the multiple quinoline derivatives, the styrylquinoline molecular hybrids have been of great interest to Synthetic and Medicinal Chemistry given their biological properties. However, little is known about this type of bis-styryl-quinoline hybrid compounds, being the absence of synthetic general methods to prepare them the primary cause of this situation. With the purpose of partially fulfill this lack of information, a facile and versatile two-steps synthetic protocol was developed and carried on to efficiently prepare a new type of hybrid compounds (2,4-bis(-2-estyryl)quinolin-3-yl)(phenyl)methanone from 2'-aminoacetophenone. This protocol is based on the *Friedländer* reaction between the 2'-aminochalcone (non-isolated intermediate in a "one-pot" synthesis procedure) and the benzoinacetone to obtain the 4-estyrylquinoline scaffold, and the subsequent *Knoevenagel* condensation between the former and different aromatic aldehydes. The molecular structures of the all synthesized compounds were elucidated by infrared spectroscopy, ultra-high performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry and nuclear magnetic resonance ^1H y ^{13}C , as well as the two-dimensional heteronuclear correlation analysis HMBC. Finally, all of these novel molecules were further screened on 60 cancer cell lines in the National Cancer Institute (USA).

*Trabajo de grado.

**Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Alirio Palma Rodríguez, Ph. D.

Abreviaturas y Acrónimos

A°	Amstrongs
ATR	Reflactancia Total Atenuada
°C	Grados Celsius
CAN	Ceric Ammonium Nitrate
COSY	Correlation Spectroscopy
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CROM–MASS	Centro de Cromatografía y Espectrometría de Masas
DMA	Dimetilacetamida
DMF	N,N-dimetilformamida
ESI	Electrospray Ionization
g/mol	Gramos por mol
HMBC	Heteronuclear Multiple–Bond Correlation
Hmim TFA	1-Methylimidazolium trifluoroacetate
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
Hz	Hertzios
IR	Espectroscopía del Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de Acoplamiento
LSO	Laboratorio de Síntesis Orgánica
M ⁺	Ion molecular
MHz	Megahertzios
mL	Mililitro

mmol	Milimol
MS	Mass Spectrometry
MS	Molecular Sieve
MW	Radiación de microondas
m/z	Relación masa/carga
NCI	National Cancer Institute
p.f.	Punto de fusión
R _f	Factor de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN- ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN- ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protones
S-Binap	(S)-(-)-(1,1'-Binaphthalene-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphine)
SNC	Sistema Nervioso Central
TB	Tuberculosis
TGI	Total Growth Inhibition
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Thin Layer Chromatography
TSILs	Task-Specific Ionic Liquids
UHPLC	Ultra High Performance Liquid Chromatography
UV-Vis	Espectroscopía del Ultravioleta Visible
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana

Introducción

Los compuestos heterocíclicos nitrogenados son de gran interés debido a su abundancia en la naturaleza, en donde son partícipes de diversos procesos biológicos tales como el metabolismo, la transferencia de información genética, y la transmisión de impulsos nerviosos, entre otros. También sobresalen por su impacto en el desarrollo de diferentes industrias, ya que las aplicaciones de este tipo de heterociclos se extienden desde su uso como fertilizantes y aditivos de alimentos hasta su uso como colorantes sintéticos y componentes de cosméticos y perfumes, entre otros (Pozharskii, Soldatenkov, & Katritzky, 2011).

La síntesis de nuevos compuestos heterocíclicos nitrogenados siempre ha despertado la curiosidad y la creatividad de la comunidad científica, ya que además de sus diversas aplicaciones industriales, se ha evidenciado que las estructuras químicas de una miriada de entes moleculares de este tipo tienen la capacidad de mimetizarse como péptidos y enlazarse reversiblemente a proteínas, actuando así como agentes citotóxicos contra diferentes líneas de células tumorales y, por ende, como potenciales agentes anticancerígenos (Peczynska-Czoch, Pognan, Kaczmarek, & Boratynski, 1994).

Dentro de esta gama de compuestos nitrogenados con actividad anticancerígena se destacan aquellos que contienen el núcleo de la quinolina (Afzal et al., 2015), cuya fusionalización con diversos apéndices y con otros sistemas heterocíclicos de relevancia farmacofórica ha conducido a moléculas con un amplio espectro de actividad biológica, que han sido reconocidas como promisorios agentes antimicobacterianos, antimicrobianos, anticonvulsivos, antiinflamatorios, antimaláricos, antiparasitarios, y antibacteriales, entre otros tantos (S. Kumar, Bawa, & Gupta, 2009), (Mahapatra, Bharti, & Asati, 2015).

De ahí el inmenso y permanente interés en el desarrollo de nuevas o alternativas metodologías de síntesis, que complementen los diferentes métodos que han sido descritos en la literatura (Sharma, Kour, & Kumar, 2018), y que garanticen la preparación efectiva de novedosos entes moleculares centrados en el anillo de la quinolina, y, en particular, de híbridos moleculares de este sistema heterocíclico nitrogenado.

El presente Trabajo de Grado tuvo como propósito incursionar en la síntesis de nuevos híbridos moleculares centrados en el anillo de la quinolina de los tipos (2,4-bis-(2-fenilvinil)quinolin-3-il)(fenil)metanona y 10-(2-fenilvinil)-1-fenilpiridazino[4,5-*b*]quinolina. Para acceder a estas dos clases de híbridos de la quinolina se utilizó como estrategia de síntesis la reacción de *Friedländer* y otros métodos clásicos conocidos de condensación como la condensación de *Claisen-Schmidt* y la condensación tipo *Knoevenagel*, los cuales ya han sido implementados con éxito en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS.

1. Objetivos

1.1 Objetivo general

Desarrollar e implementar una ruta sintética basada en metodologías clásicas para abordar la síntesis de nuevas quinolinas híbridas con estructuras (2,4-bis-(2-feniletetil)quinolin-3-il)fenilmetanona **3** y 10-(2-feniletetil)-1-fenilpiridazino[4,5-*b*]quinolina **5**.

1.2 Objetivos específicos

Preparar los precursores estratégicos 1-(2-metil-4-(2-feniletetil)quinolin-3-il)feniletan-1-onas **2**

vía las 1-(2-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-onas **1**.

Transformar las 4-estirilquinolinas **2** en las (2,4-bis-(2-feniletetil)quinolin-3-il)fenilmetanonas **3**.

Realizar la conversión de **2** a los respectivos 4-(2-feniletetil)-3-fenilquinolina-2-carbaldehidos **4**.

Transformar los formil derivados **4** en las 10-(2-feniletetil)-1-fenilpiridazino[4,5-*b*]quinolinas **5**.

Caracterizar estructuralmente, mediante las técnicas analíticas disponibles, todos los productos finales e intermedios obtenidos.

Propiciar el estudio de la potencial actividad antitumoral de las series de compuestos **3-5** en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos.

2. Estado del arte

2.1 Aspectos generales de las quinolinas

La quinolina es un sistema heterocíclico aromático con una estructura compuesta por un núcleo de benceno orto-fusionado con un anillo de piridina. La importancia del estudio de los derivados de la quinolina radica en la promisoriosa y variada actividad biológica que éstos presentan, lo cual ha permitido el descubrimiento de diferentes agentes antimaláricos (naturales y sintéticos), como la Quinina (**1**), la Cinchonina (**2**) y la Cloroquina (**3**), antifúngicos, como el Clioquinol (**4**), antivirales,

como el Saquinavir (**5**), antiasmáticos, como el Montelukast (**6**), antipsicóticos, antibacteriales, y antimicóticos, entre otros (S. Kumar et al., 2009) (Figura 1).

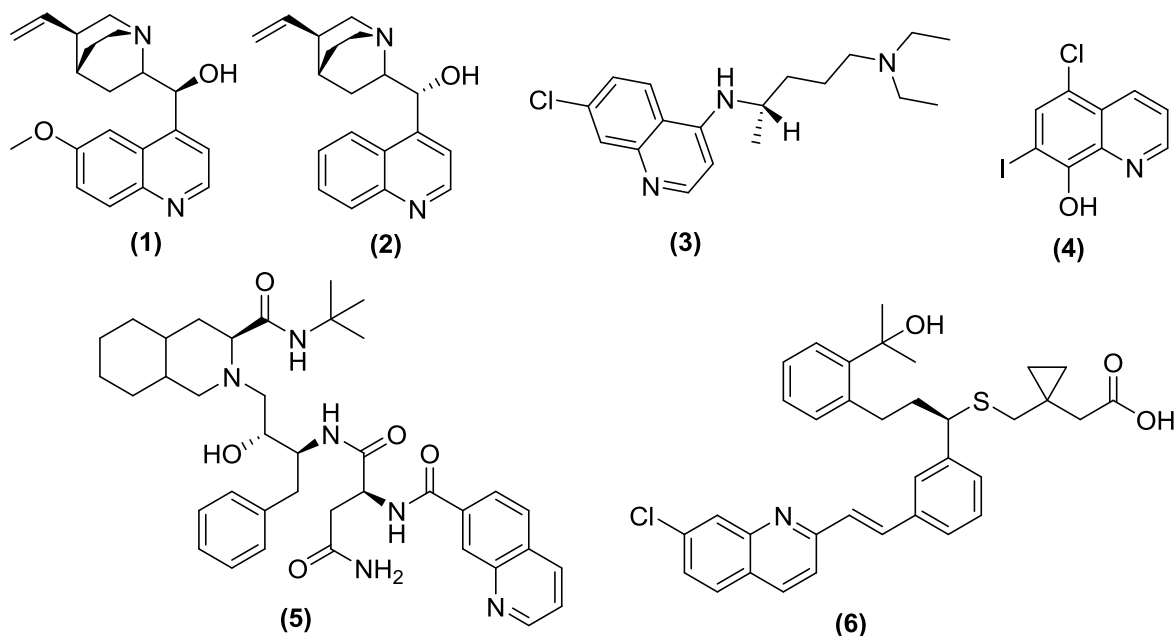


Figura 1. Derivados de la quinolina farmacológicamente activos.

En cuanto a la actividad anticancerígena de compuestos quinolínicos, destacan los derivados de la Camptotecina (**7**), un alcaloide originalmente aislado del árbol *Camptotheca acuminata* que presenta potente actividad antimalárica y antitumoral en animales (Afzal et al., 2015). Mediante la funcionalización dirigida del fragmento quinolínico del sistema pentacíclico de la Camptotecina se desarrollaron diferentes derivados, entre los cuales destacan fármacos como el Topotecán (**8**) y el Irinotecán (**9**) (Oberlies & Kroll, 2004), utilizados principalmente para el tratamiento de cáncer de colón y cáncer de ovario, respectivamente, el Exatecan (**10**), el Belotecan (**11**), el Karenitecin (**12**), el Chimmitecan (**13**), y el Lurtotecan (**14**), entre otros (Oberlies & Kroll, 2004) (Figura 2).

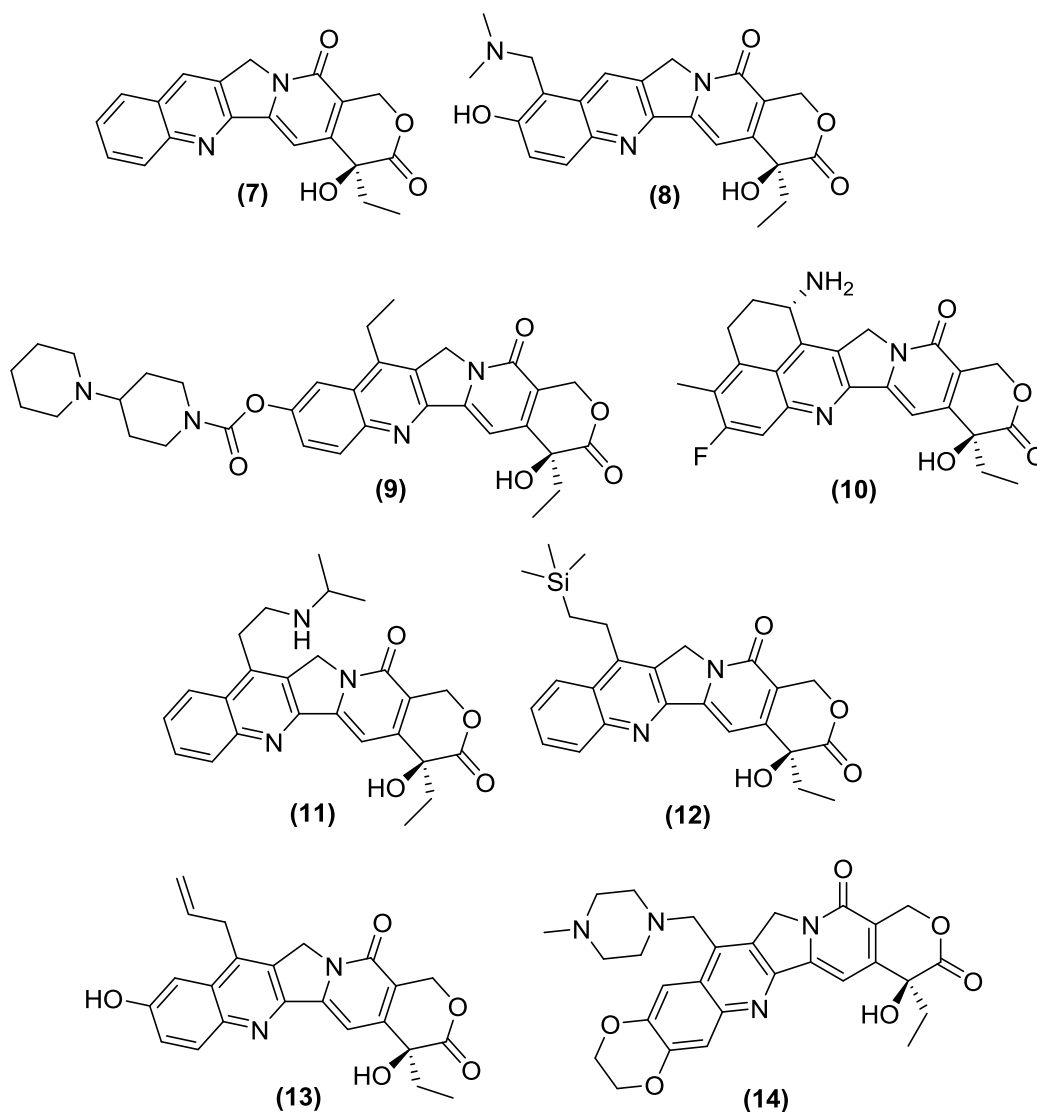


Figura 2. Estructuras de la Camptotecina y de algunos de sus derivados.

2.2 Métodos de construcción del núcleo de la quinolina

Debido al amplio espectro de actividad biológica evidenciado en compuestos centrados en el núcleo de la quinolina, se han desarrollado diferentes y efectivas metodologías para llevar a cabo la síntesis de nuevos derivados. De esas metodologías, un lugar prominente lo ocupan los métodos clásicos representados por la reacción de *Friedländer* (A) y las síntesis de *Skraup* (B), *Conrad-*

Limpach (C), *Combes (D)*, y *Doebner-Von Miller (E)*, entre otras (Figura 1) (Oberlies & Kroll, 2004).

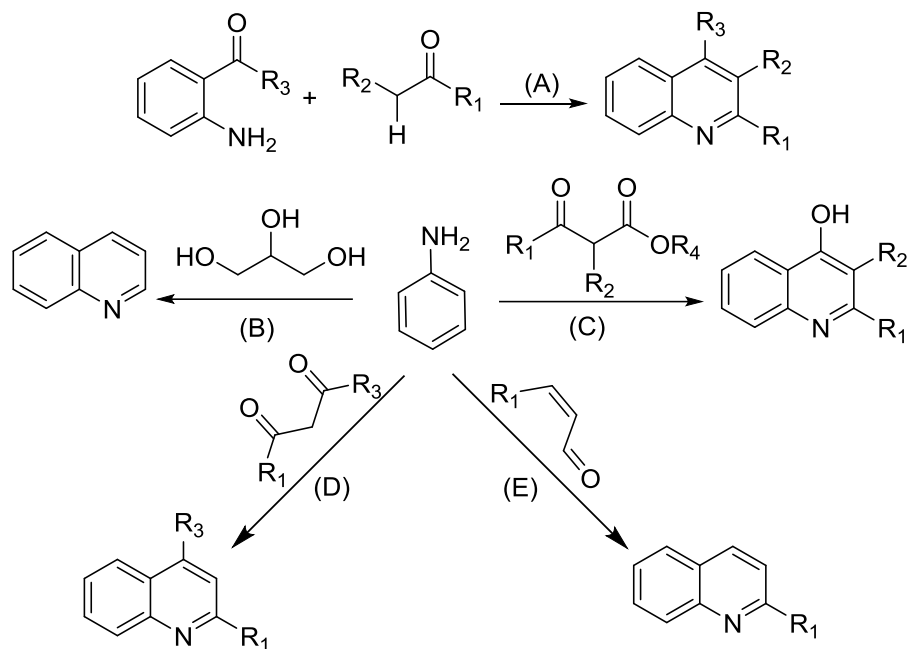


Figura 3. Rutas sintéticas clásicas empleadas en la síntesis de quinolinas.

Teniendo en consideración los aspectos estructurales de los nuevos entes moleculares que se planeó sintetizar en el presente Trabajo de Grado, en este apartado se hará énfasis en la reacción clásica de *Friedländer*, así como en las variaciones desarrolladas e implementadas sobre la base del conocimiento de las condiciones experimentales originales de esta reacción versátil, descrita por primera vez en la década del 80 del siglo XIX (Oberlies & Kroll, 2004).

Las condiciones experimentales originales de la reacción de *Friedländer* han sido modificadas reiteradamente con el fin de desarrollar nuevos protocolos que permitan la obtención de quinolinas adecuadamente sustituidas en posiciones específicas, y, por lo tanto, la diversificación del núcleo de la quinolina. Ejemplo de ello es el trabajo de *Bose y colaboradores* (Bose, Idrees, Jakka, & Rao,

2010), quienes describieron la síntesis de la 6-cloro-2-(clorometil)-4-fenilquinolina-3-carboxilato de etilo (**17**) como producto exclusivo de la reacción de *Friedländer* entre la (2-amino-5-clorofenil)(fenil)metanona (**15**) y el 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (**16**) catalizada por el nitrato de amonio y cerio (IV) (CAN), (Figura 2).

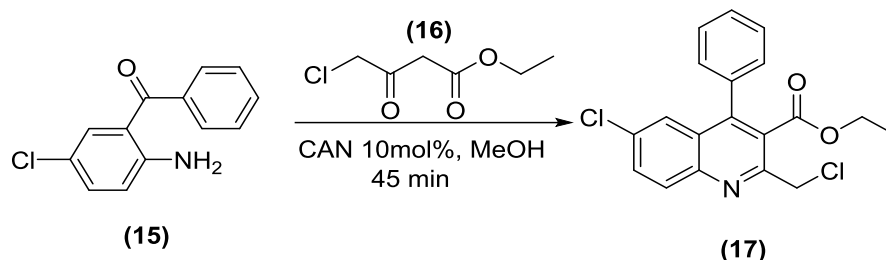


Figura 4. Síntesis de la quinolina (**17**) descrita por *Bose y colaboradores*.

Otra modificación de la reacción de *Friedländer* se encuentra en el trabajo de *Akbari y colaboradores*, (Akbari, Heydari, Reza Kalhor, & Kohan, 2010) quienes, mediante el uso de líquidos iónicos de labor específica (TSILs) en agua, prepararon las quinolinas (**19**) a partir de las 2-aminoarilcetonas (**18**) y compuestos carbonílicos con metilenos activados (Figura 3).

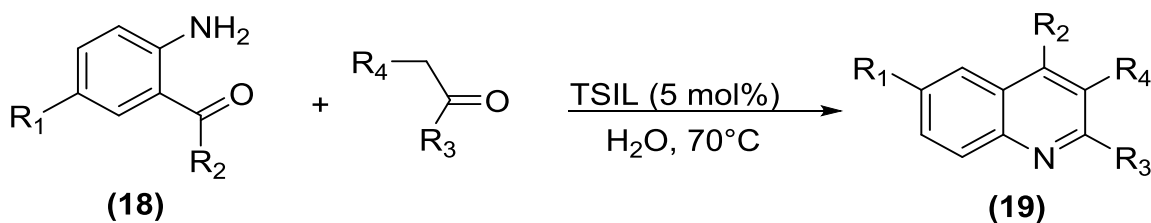


Figura 5. Síntesis de quinolinas polifuncionalizadas descrita por *Akbari y colaboradores*.

Una de las modificaciones más interesantes de la reacción de *Friedländer* es la reportada por *Yus y colaboradores* (Martínez, Ramón, & Yus, 2008), quienes demostraron que sin la necesidad de

catalizadores de metales de transición, pero en la presencia de una base fuerte como el *tert*-butóxido de potasio (sodio) y de la benzofenona como atrapador de iones hidruro, es posible realizar la síntesis de quinolinas polisustituidas del tipo (23) mediante la reacción de los correspondientes alcoholes 2-aminobencílicos (20) y las cetonas (21) o los alcoholes (22) (Figura 4). Los autores proponen que inicialmente tiene lugar la reacción de *Meerwein-Panndorf-Verley* entre (20) y la benzofenona, en la que ocurre la oxidación de los primeros (formación in situ de 2-aminoacetofenonas o 2-aminobenzaldehídos) y la reducción simultánea de la benzofenona a difenilmetanol, obteniéndose de esta manera los sustratos que se requieren para que, a continuación, se realice la reacción de *Friedländer* indirecta que conduce a (23).

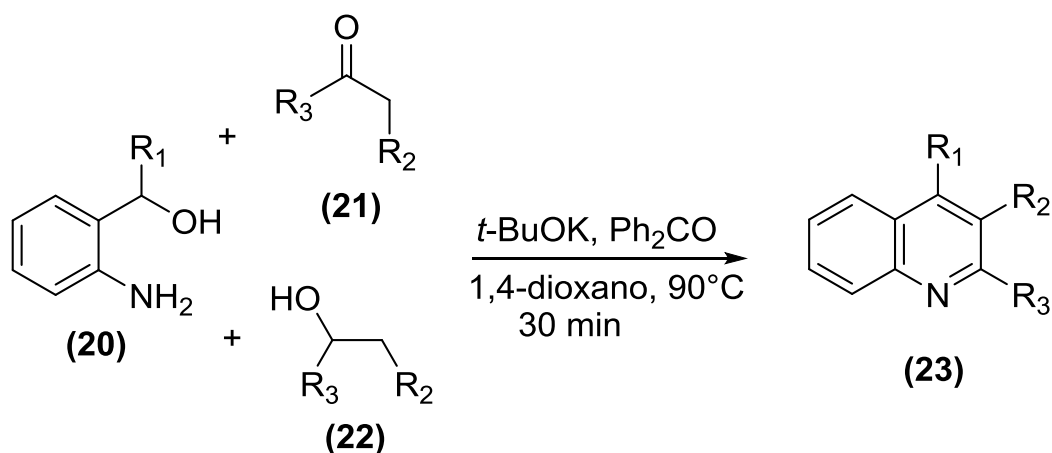


Figura 6. Síntesis de quinolinas polisustituidas empleando la metodología de Yus y colaboradores.

2.3 Aspectos generales y métodos de síntesis de estilquinolinas

Las estilquinolinas son una clase importante de derivados de la quinolina que también se destacan por sus variadas y amplias manifestaciones biológicas, por lo que actualmente se están estudiando con gran intensidad. Ejemplos representativos de esta clase de compuestos se presentan en la

(Figura 3), en la que aparecen las estructuras de tres análogos sintéticos de las 2-(prop-1-en-1-il)quinolinas (**24**), aisladas de la planta Boliviana Rutacea *Galipea longiflora* (Fournet et al., 1993), los cuales mostraron promisorio actividad leishmanicida, tripanocida, nematocida y antipalúdica (García et al., 2010).

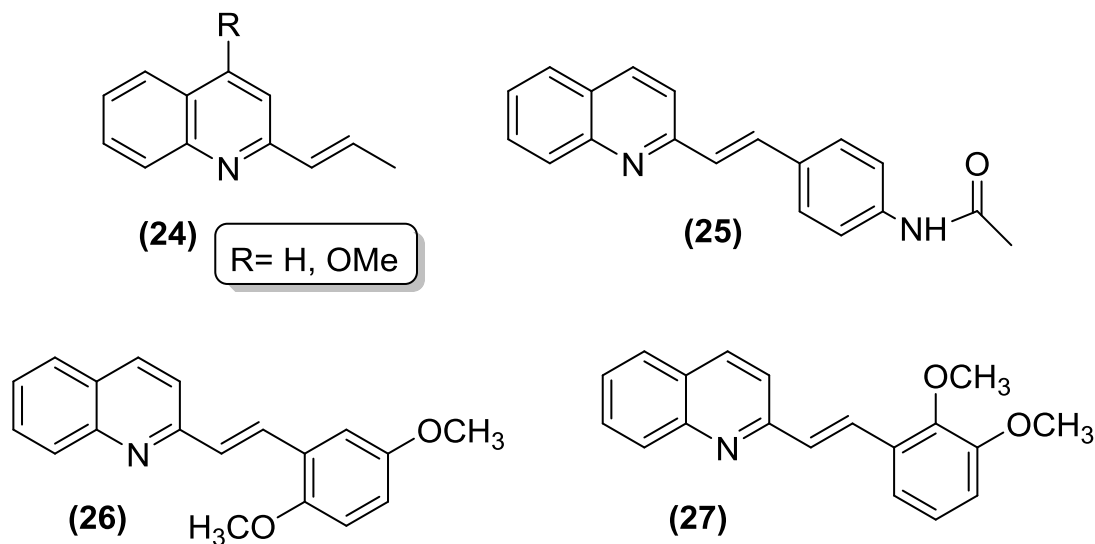


Figura 7. Quinolinas extraídas de la planta *Galipea longiflora* y 2-estirilquinolinas sintéticas.

Se ha publicado suficiente información sobre estirilquinolinas que actúan como agentes antitumorales con alta actividad citotóxica sobre múltiples líneas celulares (El-Sayed et al., 2018), y como agentes antifúngicos (Szczepaniak, Cieślik, Romanowicz, Musioł, & Krasowska, 2017) y antimicrobianos (Cieslik et al., 2012), pero también se ha reportado que han sido estudiadas intensamente como marcadores de imagen para su potencial uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, ya que se ha demostrado su alto potencial de inhibición de la replicación de priones en células infectadas (Staderini et al., 2013) (Mahajan et al., 2018).

Otros estudios informan del potencial uso de 2-estirilquinolinas como inhibidores de la propagación del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (Staderini et al., 2013), y de cómo la

funcionalización de este tipo de compuestos con sustituyentes arilo en diferentes posiciones del anillo de la quinolina incrementa substancialmente la actividad citotóxica de los mismos (Normand-Bayle et al., 2005).

Los métodos sintéticos reportados para estirilquinolinas, en su mayoría, hacen uso de catalizadores de metales de transición. Así, *Mane y colaboradores* (Mane, Dey, & Vivekananda, 2017) reportaron el uso de catalizadores de paladio para promover la reacción de acoplamiento carbono(sp²)-carbono(sp²) de *Heck* entre la 4-bromoquinolina (**28**) y el estireno (**29**), obteniendo la 4-estirilquinolina (**30**) con un rendimiento del 80% (Figura 5).

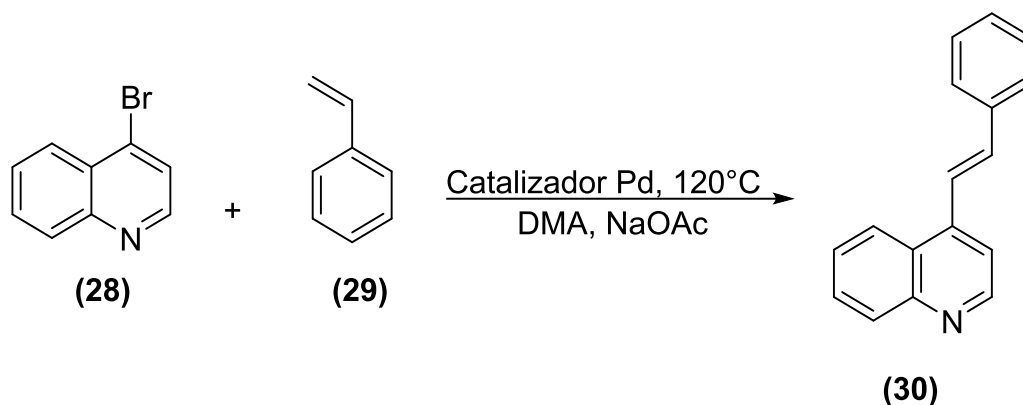


Figura 8. Reacción de acoplamiento de *Heck* para la síntesis de la 4-estirilquinolina (30).

Alacid y Nájera (Alacid & Nájera, 2009) también utilizaron catalizadores de paladio y (*S*)-Binap como ligando bidentado para promover la vinilación de la 4-cloro-2-metilquinolina (**31**) con el estiriltrifluoroborato de potasio (**32**), acople que resultó en la formación de la correspondiente (*E*)-2-metil-4-estirilquinolina (**33**) con un rendimiento del 91% (Figura 6).

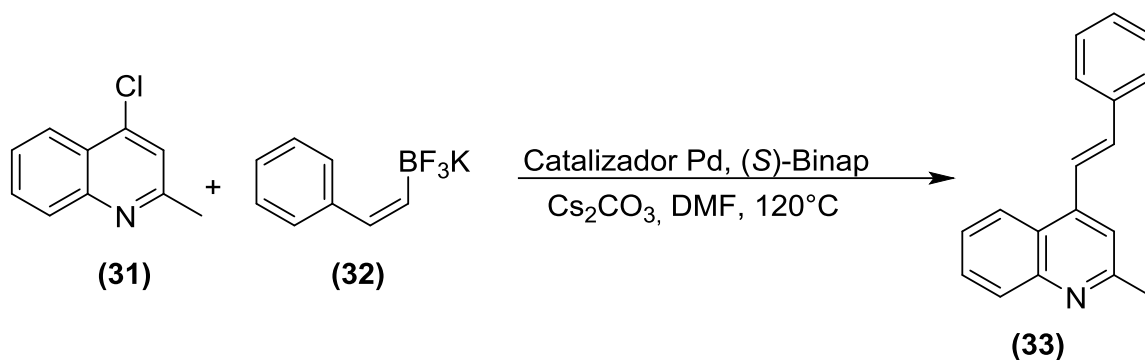


Figura 9. Síntesis de la 4-estirilquinolina (33) reportada por Alacid y Nájera.

Con un enfoque similar, es decir, activando el metilo de la posición C-2 de la quinolina, *Jamal y colaboradores* (Jamal, Teo, & Lim, 2016) (Jamal & Teo, 2015) realizaron la síntesis estereoselectiva de las (*E*)-2-estirilquinolinas (36) mediante la alquenilación (condensación tipo *Knoevenagel*) de la α -picolina (34) con los aldehídos aromáticos (35) catalizada por el tricloruro de indio, obteniendo rendimientos hasta del 88%, y hasta del 95% cuando usaron cloruro de cobalto (Figura 7).

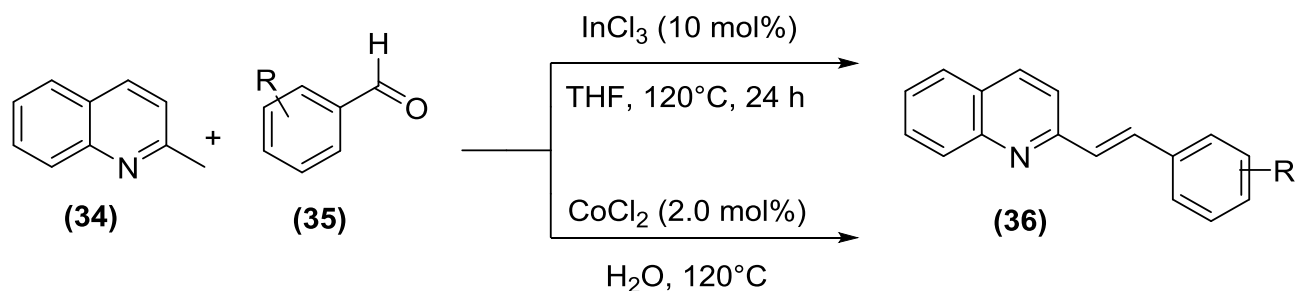


Figura 10. Síntesis de las 2-estirilquinolinas (36) reportada por *Jamal y colaboradores*.

Musiol y colaboradores (Musiol et al., 2007) también reportaron que (36) se puede preparar a partir (34) y (35), pero promoviendo el proceso de alquenilación mediante calentamiento con irradiación de microondas y sin la necesidad de catalizadores y disolventes.

La síntesis “*one-pot*” de 2-estirilquinolinas vía la reacción de *Friedländer* en combinación con la condensación tipo *Knoevenagel* fue reportada por *Dabiri y colaboradores* (Dabiri, Salehi, Baghbanzadeh, & Nikcheh, 2008). Estos autores demostraron que las 2-estirilquinolinas (**39**) se preparan con altos rendimientos por reacción de las 2-aminobenzofenonas (**37**) con metilcetonas con metilenos activados del tipo (**38**) en la presencia de iones líquidos como el trifluoroacetato de 1-metilimidazolio [Hmim]TFA, seguido de la reacción in situ de los productos formados con aldehídos aromáticos (Figura 8).

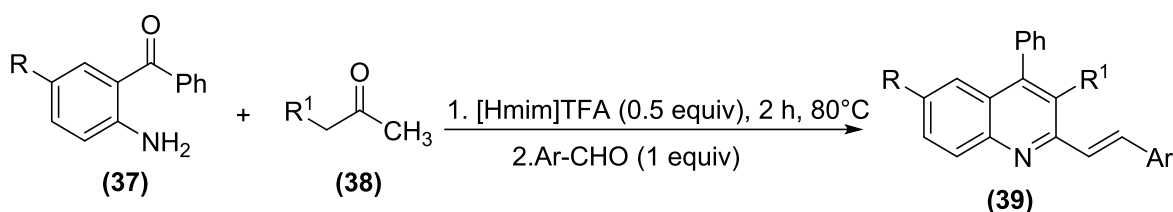


Figura 11. Síntesis “*one-pot*” de las 2-estirilquinolinas (**39**) reportada por *Dabiri y colaboradores*.

El uso de catalizadores de indio para promover la síntesis de 2-estirilquinolinas funcionalizadas, empleando como estrategia de síntesis la reacción de *Friedländer* en combinación con una condensación tipo *Knoevenagel*, también fue reportado por *Kumar y colaboradores* (D. Kumar et al., 2015). Estos autores desarrollaron una metodología “*one-pot*”-“*solvent free*” para realizar la síntesis estereoselectiva de las 2-estirilquinolina-3-carboxilatos de alquilo (**41**) con rendimientos hasta del 84% a partir de la 2-aminoacetofenona (**37**), los β -cetoésteres (**40**) y diferentes aldehídos aromáticos (**35**); en este caso, el trifluorometanosulfonato (triflato) de indio (III) (In(OTf)₃) resultó ser el catalizador más efectivo para promover los dos procesos (formación de los quinolina-3-carboxilatos intermedios y las estirilquinolinas finales (**41**), (Figura 9).

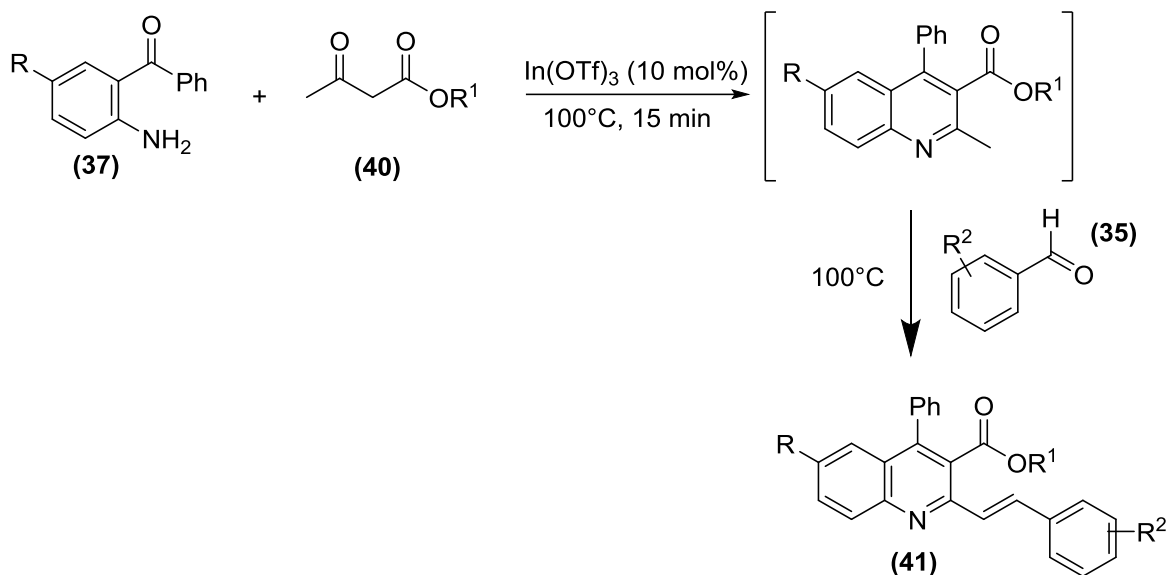


Figura 12. Síntesis “one-pot” de las 2-estirilquinolina-3-carboxilatos de alquilo (41) reportada por Kumar y colaboradores.

Alternativamente y con un enfoque más clásico, Ilangovan y colaboradores (Satish, Ashok, Kota, & Ilangovan, 2019), en una síntesis de dos etapas, prepararon 2,4-bis-estirilquinolinas del tipo (45). Inicialmente accedieron a la 2-metil-4-estirilquinolina (44) a partir de la 2'-aminochalcona (42) y la 2,4-pentanodiona (43), vía la reacción de *Friedländer* catalizada por sales de níquel, y en la segunda etapa promovieron la alquenilación de (44) con aldehídos aromáticos en la presencia de acetato de sodio en una mezcla 1:1 de ácido acético y agua (Figura 10).

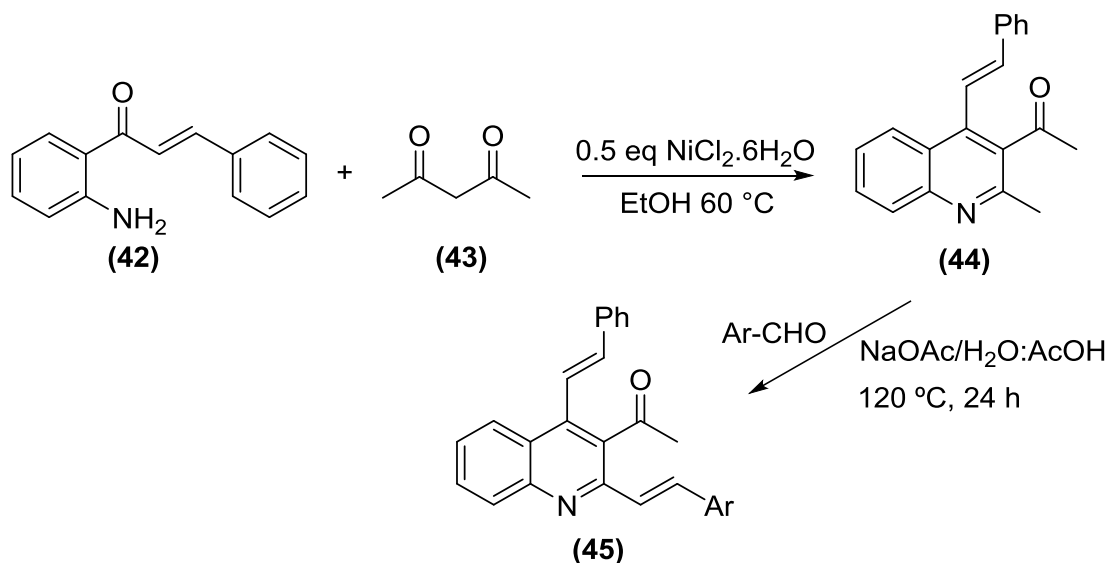


Figura 13. Síntesis de las 2,4-bis-estirilquinolinas (45).

2.4 Aspectos generales de las piridazinas y de sistemas fusionados de la quinolina y la piridazina

Debido a que en esta investigación también se tenía previsto explorar la posibilidad de fusionar el núcleo de la quinolina con el anillo de la piridazina, se presentarán, a continuación, algunos ejemplos que dan cuenta de la importancia biológica de compuestos que en sus estructuras contienen el anillo de la piridazina.

Desde el punto de vista biológico, se resaltan su promisoría actividad fungicida, así como su potente actividad vasodilatadora y antirreumática (Lamberth et al., 2012), siendo la Hidralazina (Wu, Spence, & Carruthers, 1986) (46) y la Endralazina (Reece, Cozamanis, & Zacest, 1983) (47), (Figura 4), dos fármacos que se utilizan en el tratamiento de afecciones cardíacas como la hipertensión arterial.

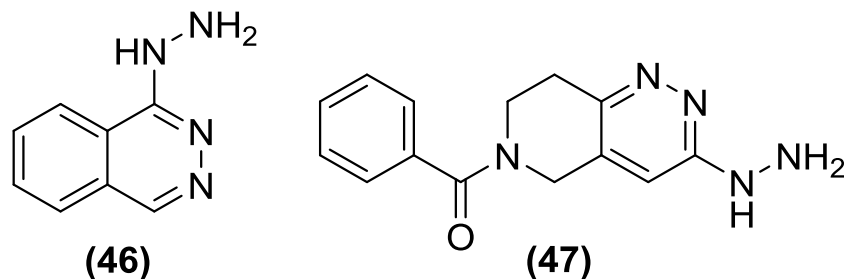


Figura 14. Fármacos que contienen el núcleo de la piridazina en su estructura.

También se ha estudiado el uso de derivados de la piridazina en el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer (Kilic et al., 2018), y como inhibidores de la vía de señalización de la proteína Sonic Hedgehog (Wang et al., 2018), que es esencial en el proceso embrionario de la organogénesis y el desarrollo de ciertos tipos de cáncer.

En cuanto a la síntesis y propiedades biológicas de sistemas fusionados de la quinolina y la piridazina, es prácticamente inexistente la información que se encuentra registrada en la literatura especializada, siendo el trabajo de *Duballet y colaboradores* (Duballet, Godard, Queguiner, & Pastour, 2012) una de las pocas excepciones. Como se observa en el Figura 11, estos autores realizaron la síntesis de la pirido[2,3-*g*]ftalazina (**49**) mediante la ciclocondensación de la 6,7-diformilquinolina (**48**) con la hidracina.

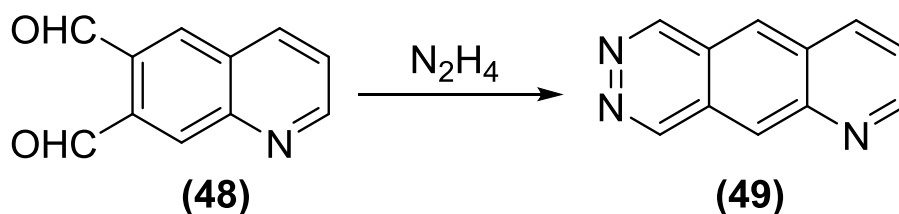


Figura 15. Síntesis de la pirido[2,3-*g*]ftalazina (**49**) reportada por *Duballet y colaboradores*.

Con un enfoque de síntesis similar, *Vomero y colaboradores* (Vomero, Anzini, & Cappelli, 1990) prepararon la 10-fenilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona (**51**), haciendo reaccionar el 2-(diclorometil)-4-fenilquinolina-3-carboxilato de etilo (**50**) y la hidracina anhidra en etanol a reflujo (Figura 12).

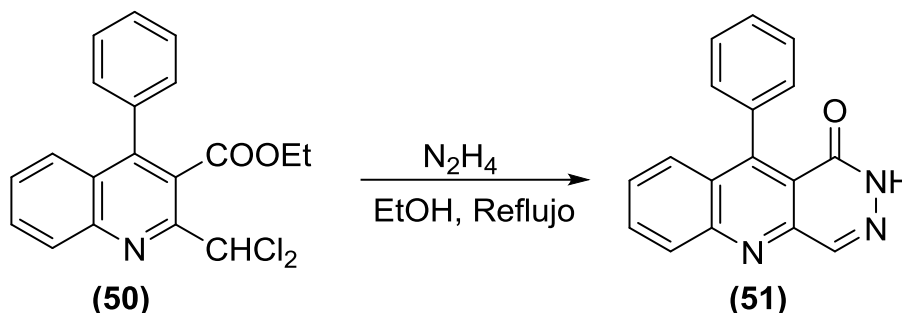


Figura 16. Síntesis de la 10-fenilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona (**51**) reportada por *Vomero y colaboradores*.

Kurasawa y colaboradores (Kurasawa & Takada, 1980) desarrollaron la síntesis de la 4-hidroxi-10-metilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona (**54**) por reacción del 2-((2-(metoxicarbonil)-fenil)amino)fumarato de dietilo (**52**) con exceso de hidracina en etanol a reflujo. En estas condiciones de reacción se forma inicialmente la sal 4-hidroxi-10-metil-1-oxo-1,2-dihidropiridazino[4,5-*b*]quinolina monohidrazinio (**53**), la cual, tras un tratamiento con ácido acético, origina (**54**), (Figura 13).

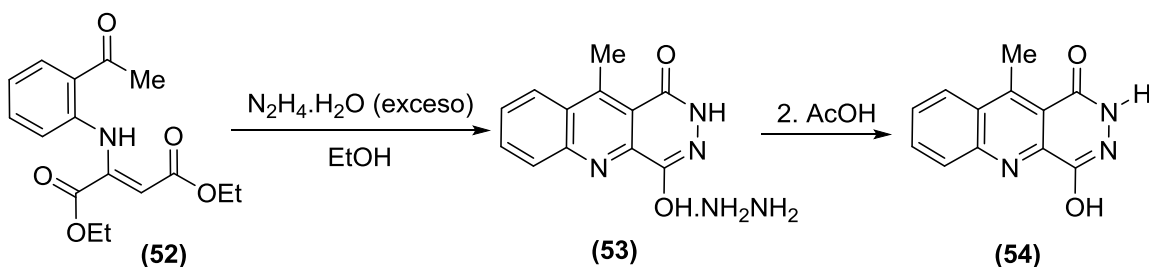


Figura 17. Síntesis de la 4-hidroxi-10-metilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona (54) reportada por *Kurasawa y colaboradores*.

Por último, *Bello y colaboradores* (Bello, Ruiz-Rodríguez, Albericio, Ramón, & Lavilla, 2010) reportaron la síntesis de la 2-(4-metoxifenil)piridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona (56) por un proceso de ciclocondensación del 2-formilquinolina-3-carboxilato de metilo (55) con la (4-metoxifenil)hidracina en etanol anhidro, bajo atmósfera de argón y en la presencia de tamiz molecular de 4 Armstrong como agente deshidratante, seguido del tratamiento del crudo de la reacción con ácido acético glacial a reflujo (Figura 14).

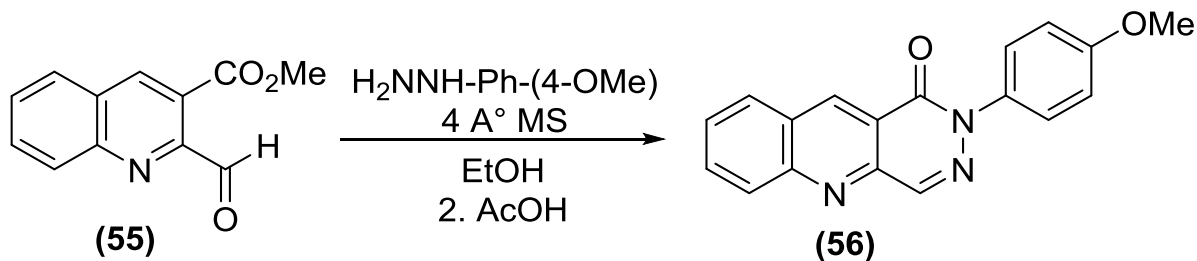


Figura 18. Síntesis de la 2-(4-metoxifenil)piridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona (56).

3. Planteamiento del problema e hipótesis

Teniendo como punto de referencia la comprobada actividad biológica que revelan muchos de los derivados de la quinolina, incluidas las quinolinas sustituidas con un fragmento estirilo, se

esperaría, entonces, que la creación de quinolinas híbridas del tipo 2,4-bis-(2-feniletetil)quinolin-3-il)fenilmetanona podrían ser portadoras de un potencial biológico que deriva de los elementos estructurales farmacofóricos que las constituyen (núcleo de la quinolina y los dos fragmentos estirilo). Por otra parte, conociendo sobre el potencial biológico y aplicaciones farmacéuticas de compuestos que en sus estructuras contienen el núcleo de la piridazina, se podría esperar que la fusión de un anillo de piridazina a la cara *b* del núcleo de la 4-estirilquinolina también conduciría a otra nueva clase de quinolinas fusionadas del tipo 10-(2-feniletetil)-1-fenilpiridazino[4,5-*b*]quinolina, las cuales, al igual que las anteriormente mencionadas, se podrían constituir en dianas de gran interés para la química medicinal.

En este punto, es importante remarcar que es prácticamente inexistente la información registrada en la literatura especializada sobre la síntesis y actividad biológica de las dos clases de compuestos diseñados, es decir, sobre quinolinas híbridas de los tipos (2,4-bis-(2-feniletetil)quinolin-3-il)fenilmetanona **3** y 10-(2-feniletetil)-1-fenilpiridazino[4,5-*b*]quinolina **5**, lo cual, de por sí, constituye un reto sintético que se planea abordar mediante la implementación de una ruta de síntesis sencilla y versátil basada en metodologías clásicas de condensación y ciclocondensación, siendo éste el objeto de estudio principal en el presente Trabajo de Grado.

Dicho lo anterior, el problema a estudiar se puede visualizar esquemáticamente a través del análisis retrosintético de la Figura 5, que resume, en esencia, no solo las metodologías clásicas a las que se hizo referencia en el párrafo anterior, pero también la hipótesis que motivó el presente trabajo, la cual consistía en demostrar que los productos finales de interés en esta investigación se pueden preparar a partir de las *orto*-aminochalconas **1**, compuestos que en esta investigación serán intermedios temporales de una síntesis tipo *one-pot* de dos pasos que debe conducir a las 4-estirilquinolinas **2** a partir de la 2'-aminoacetofenona.

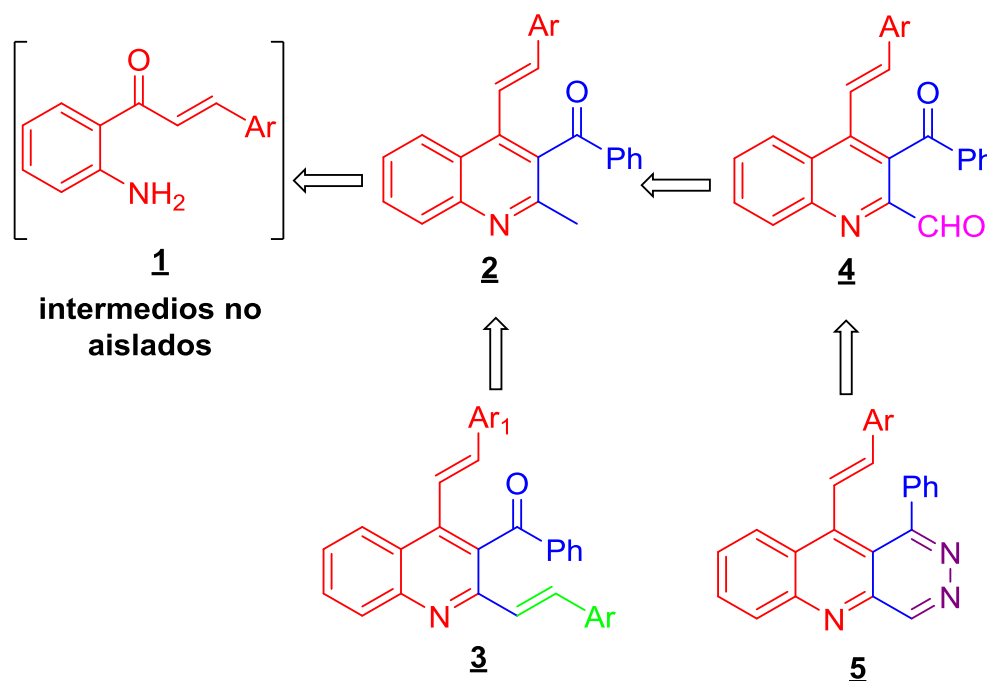


Figura 19. Enfoque retrosintético para las nuevas quinolinas híbridas (2,4-bis-(2-feniletetil)quinolin-3-il)fenilmetanonas 3 y 10-(2-feniletetil)-1-fenilpiridazino[4,5-*b*]quinolinas 5.

La realización del presente Trabajo de Grado encuentra su justificación en los siguientes hechos:

Los compuestos diseñados no han sido registrados en la literatura, por lo que su síntesis y la descripción de sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas generarán información nueva y valiosa para la química orgánica, en general, y la química medicinal, en particular.

La ruta de síntesis que se planea implementar es muy sencilla y podría garantizar un alto grado de funcionalización de los productos finales.

La potente actividad biológica demostrada por compuestos que contienen el núcleo de la quinolina genera una gran expectativa en cuanto al potencial biológico que puedan presentar los entes moleculares objeto de estudio en el presente Trabajo de Grado.

El Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS cuenta con la infraestructura necesaria para desarrollar con éxito la investigación planteada.

4. Parte experimental

Los reactivos y disolventes utilizados fueron de grado de pureza para síntesis, de las marcas Merck, Sigma-Aldrich, J.T. Baker y Alfa Aesar, y fueron usados sin posterior purificación. El tolueno que se usó en las condensaciones de tipo *Knoevenagel* fue secado previamente sobre sodio.

El avance de cada una de las reacciones se controló por cromatografía en capa fina (CCF), sobre cromatoplasmas Merck AL TLC de sílica gel 60 F₂₅₄, las cuales se visualizaron en una cámara Spectroline UV-VIS Model CM-10 a las longitudes de onda de 366 y 254 nm, y/o se revelaron en una solución etanólica de ácido fosfomolibdico/ácido sulfúrico o una solución etanólica de vainillina/ácido sulfúrico.

La purificación de los productos intermedios y finales se realizó por cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria gel de sílice (70–230 y 230–400 Mesh) y mezclas de heptano–acetato de etilo como eluente.

Los puntos de fusión (p.f.) (no corregidos) de los compuestos sólidos se determinaron en un fusiómetro MEL-TEMP 1201D.

Los espectros de infrarrojo (IR) de los compuestos sintetizados se tomaron en un espectrofotómetro BRUKER TENSOR 27, en un módulo de platino ATR.

Los espectros de masas se registraron en un cromatógrafo líquido de ultra alta eficiencia (UHPLC) *Dionex™ UltiMate™ 3000* (*Thermo Scientific*, Germering, Alemania) acoplado a un espectrómetro de masas *Orbitrap™ Exactive Plus* (*Thermo Scientific*, Bremen, Alemania).

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C , así como los espectros bidimensionales de correlación homonuclear ($^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY) y heteronuclear (HSQC y HMBC), fueron registrados en un espectrómetro BRUKER AVANCE III-400, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y referencia interna, en el Laboratorio de RMN de la UIS.

4.1 Preparación de las (*E*)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas 2a-d.

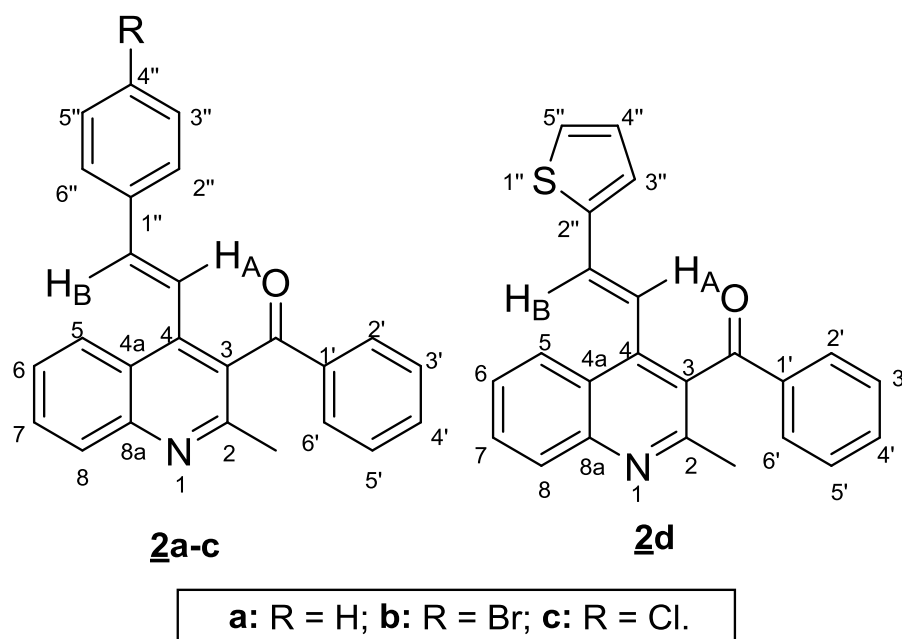


Figura 20. Estructura general de las 4-estirilquinolinas 2a-d.

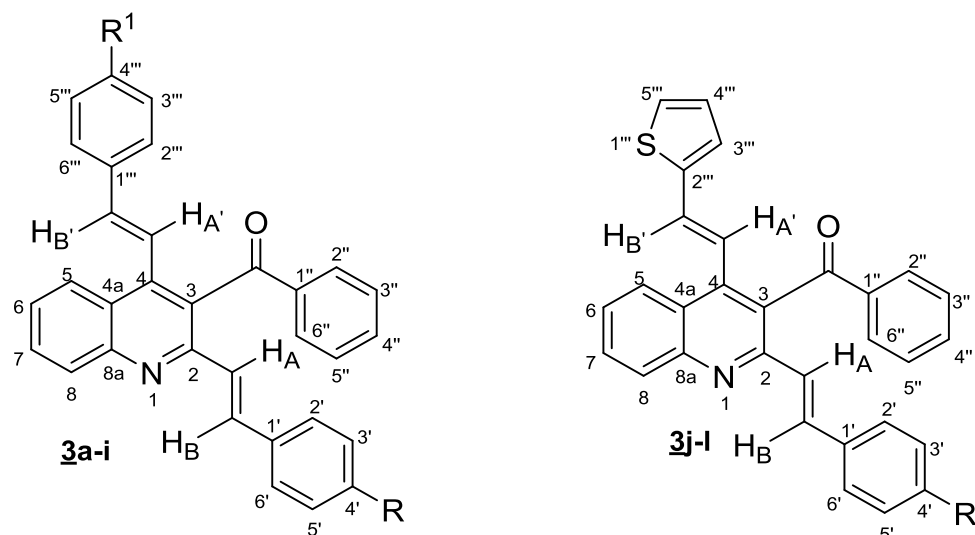
Metodología general

Estos compuestos fueron sintetizados mediante una metodología “*one pot*” a partir de la 2'-aminoacetofenona. Para ello, en balones de fondo redondo de 100 mL se mezclaron la 2'-aminoacetofenona (1.0 mmol), los correspondientes aldehídos aromáticos (1.2 mmol) e hidróxido

de potasio (3.0 mmol) en 2.5 mL de etanol. A continuación, cada mezcla se mantuvo a la temperatura del ambiente por un período de 5-7 horas y en agitación constante. Comprobada la formación de las correspondientes 2'-aminochalconas **1a** (control con CCF usando muestras genuinas de **1**), las mezclas de reacción inicialmente se neutralizaron con ácido acético y 3 mL adicionales fueron suministrados hasta llevar la mezcla de reacción a pH= 4, y seguidamente se agregó la benzoincetona (1.2 mmol); las mezclas de reacción resultantes se calentaron a 60°C durante 15 horas. Después de este tiempo, las mezclas de reacción fueron tratadas con solución de bicarbonato de sodio hasta alcanzar un pH= 7 y posteriormente los crudos de reacción fueron extraídos con acetato de etilo (3 x 50 mL), lavados con suficiente agua y luego se depositaron en un erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro. Finalmente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y los residuos orgánicos que quedaron fueron purificados por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando como eluente una mezcla de heptano–acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (15:1 a 5:1).

Debido a que las 4-estirilquinolinas **2a-d** ya habían sido sintetizadas y caracterizadas en el Laboratorio de Síntesis Orgánica⁴⁰, sus datos físicos y espectroscópicos no serán reportados en el presente manuscrito.

4.2 Síntesis de las (2,4-di(*E*)-estiril)quinolin-3-il)(fenil)metanonas 3a-l.



a: R = H, R¹ = H; **b:** R = Br, R¹ = H; **c:** R = Cl, R¹ = H; **d:** R = H, R¹ = Br;
e: R = R¹ = Br; **f:** R = Cl, R¹ = Br; **g:** R = H, R¹ = Cl; **h:** R = Br, R¹ = Cl;
i: R = R¹ = Cl; **j:** R = H; **k:** R = Br; **l:** R = Cl.

Figura 21. Estructura general de las nuevas bis-estirilquinolinas 3a-l.

Metodología general

En sendos tubos de un sintetizador en paralelo se mezclaron, en una relación molar de 1:4, cada una de las 2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas 2a-d con los benzaldehídos seleccionados, y tricloruro de indio como catalizador (10 mmol %) en 3 mL de tolueno seco. La mezcla de reacción en el tubo debidamente sellado se calentó a 120 °C durante 18-22 horas con agitación constante. Cuando se corroboró que el producto de partida se había consumido en su totalidad, el crudo de reacción se trasvasó a un vaso de 100 mL y se lavó con 50 mL de diclorometano; el disolvente se eliminó a presión atmosférica y posteriormente al vacío en un rotavaporador. El crudo de las reacciones se purificó por cromatografía en columna, usando como

eluente mezclas de heptano–acetato de etilo con incremento gradual del gradiente de polaridad (18:1 a 1:1).

(2,4-di((E)-estiril)quinolin-3-il)(fenil)metanona 3a. De 0.164 g (0.469 mmol) de la estirilquinolina 3a, 0.19 mL (1.87 mmol) de benzaldehído y 0.010 g (0.047 mmol) de tricloruro de indio, y después de 20 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.123 g (0.281 mmol, 60%) de 3a, C₃₂H₂₃NO (437.54 g/mol), como un sólido amarillo pálido, **p.f.** 188–189 °C. **R_f** = 0.35 (9.1% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 3022 (C_{sp2}-H), 1664 (C=O), 1630 (C=N), 1562 (C=C_{vinílico}), 1538 (C=C_{aromático}), 1490 (C=C_{aromático}), 949 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₈), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₅), 8.07 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.82-7.77 (m, 3H, H₇, H_{2''}/H_{6''}), 7.58-7.51 (m, 2H, H₆, H_{4''}), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{2'}/H_{6'}), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{3''}/H_{5''}), 7.33-7.27 (m, 8H, H_{3'}/H_{5'}, H_{4'}, H_{2'''}/H_{6'''}, H_{3'''}/H_{5'''}, H_{4'''}), 7.24 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.11 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H_AC=), 6.88 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, =CH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.5 (3-C-C=O), 151.7 (C₂), 148.2 (C_{8a}), 142.2 (C₄), 139.4 (=CH_B), 137.9 (C_{1''}), 136.5 (C_{1'}, C_{1'''}), 136.3 (=CH_B), 133.9 (C_{4''}), 131.1 (C₃), 130.4 (C₇), 130.0 (C₈), 129.5 (C_{2''}/C_{6''}), 128.9 (C_{3''}/C_{5''}), 128.7 (C_{4'}, C_{3'''}/C_{5'''}, C_{4'''}), 128.6 (C_{3'}/C_{5'}), 127.6 (C_{2'}/C_{6'}), 126.8 (C₆, C_{2'''}/C_{6'''}), 125.3 (C_{4a}), 125.0 (C₅), 124.6 (H_AC=), 122.1 (H_AC=). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₂₃NO: 438.18524, experimental: 438.18466.

(2-((E)-4-bromoestiril)-4-((E)-estiril)quinolin-3-il)(fenil)metanona 3b. De 0.150 g (0.429 mmol) de la estirilquinolina 1a, 0.318 g (1.72 mmol) de 4-bromobenzaldehído y 0.011 g (0.049 mmol) de tricloruro de indio y después de 19 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.203 g (0.393 mmol, 86%) de 3b, C₃₂H₂₂BrNO (516.44 g/mol), como cristales naranjas, **p.f.** 198–199 °C. **R_f** =

0.38 (9.1% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 3025 (C_{sp2}-H), 1666 (C=O), 1627 (C=N), 1595 (C=C_{vinílico}), 1535 (C=C_{aromático}), 1483 (C=C_{aromático}), 957 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.20 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H, H8), 8.12 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, H5), 8.00 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.80 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.3 Hz 1H, H7), 7.78-7.76 (m, 2H, H2''/H6''), 7.57 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.2 Hz, 1H, H6), 7.56-7.52 (m, 1H, H4''), 7.44-7.42 (m, 2H, H3'/H5'), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H3''/H5''), 7.35-7.32 (m, 2H, H2'/H6'), 7.30-7.26 (m, 5H, H2'''/H6''', H3'''/H5''', H4'''), 7.23 (dd, *J* = 16.4, 0.8 Hz, 1H, H_AC=), 7.09 (dd, *J* = 15.5, 0.8 Hz, 1H, H_AC=), 6.87 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, =CH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.4 (3-C-C=O), 151.4 (C2), 148.1 (C8a), 142.4 (C4), 139.5 (=CH_B'), 137.9 (C1''), 136.3 (C1'''), 135.4 (C1'), 135.0 (=CH_B), 134.0 (C4''), 131.8 (C3'/C5'), 131.1 (C3), 130.6 (C7), 130.0 (C8), 129.5 (C2''/C6''), 129.0 (C2'/C6'), 128.9 (C3''/C5''), 128.8 (C4'''), 128.7 (C3'''/C5'''), 126.9 (C6), 126.8 (C2'''/C6'''), 125.4 (C4a), 125.2 (C5), 125.0 (H_AC=), 122.7 (C4'), 122.1 (H_AC=). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₂₂BrNO: 516.09575, experimental: 516.09656.

(2-((*E*)-4-cloroestiril)-4-((*E*)-estiril)quinolin-3-il)(fenil)metanona 3c. De 0.160 g (0.458 mmol) de la estirilquinolina 1a, 0.257 g (1.83 mmol) de 4-clorobenzaldehído y 0.010 g (0.045 mmol) de tricloruro de indio, y después de 18 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.150 g (0.32 mmol, 69%) de 3c, C₃₂H₂₂ClNO (437.54 g/mol), como cristales naranjas, **p.f.** 184–185 °C. **R_f** = 0.38 (9.1% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 3059 (C_{sp2}-H), 1664 (C=O), 1632 (C=N), 1598 (C=C_{vinílico}), 1562 (C=C_{aromático}), 1538 (C=C_{aromático}), 969 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.20 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H, H8), 8.12 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H, H5), 8.02 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.80 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.78-7.76 (m, 2H, H2''/H6''), 7.57 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H6), 7.56-7.52 (m, 1H, H4''), 7.41-7.37 (m, 4H, H2'/H6',

H3''/H5''), 7.32-7.26 (m, 7H, H3'/H5', H2'''/H6''', H3'''/H5''', H4'''), 7.23 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_AC=), 7.08 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H_AC=), 6.87 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, =CH_B'). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.4 (3-C-C=O), 151.4 (C2), 148.1 (C8a), 142.4 (C4), 139.5 (=CH_B'), 137.9 (C1''), 136.3 (C1'''), 135.0 (C1'), 134.9 (=CH_B), 134.4 (C4'), 134.0 (C4''), 131.1 (C3), 130.5 (C7), 130.0 (C8), 129.5 (C2''/C6''), 128.9 (C3''/C5''), 128.8 (C3'/C5', C3'''/C5''', C4'''), 128.7 (C2'/C6'), 126.9 (C6), 126.8 (C2'''/C6'''), 125.4 (C4a), 125.1 (C5), 125.0 (H_AC=), 122.1 (H_AC=). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₂₂ClNO: 472.14627, experimental: 472.14606.

(4-((E)-4-bromoestiril)-2-((E)-estiril)quinolin-3-il)(fenil)metanona 3d. De 0.165 g (0.385 mmol) de la estirilquinolina **1b**, 0.16 mL (1.57 mmol) de benzaldehído y 0.0085 g (0.038 mmol) de tricloruro de indio, y después de 21 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.135 g (0.261 mmol, 68%) de **3d**, C₃₂H₂₂BrNO (516.44 g/mol), como un sólido amarillo pálido, **p.f.** 190–191 °C. **R_f** = 0.38 (9.1% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 3049 (C_{sp2}-H), 1661 (C=O), 1633 (C=N), 1596 (C=C_{vinílico}), 1563 (C=C_{aromático}), 1542 (C=C_{aromático}), 961 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H8), 8.07 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, =CH_B) 8.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H5), 7.80 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, H7), 7.76 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 2H, H2''/H6''), 7.58-7.52 (m, 2H, H6, H4''), 7.49-7.46 (m, 2H, H2'/H6'), 7.44-7.36 (m, 4H, H3''/H5'', H3'''/H5'''), 7.33-7.25 (m, 3H, H3'/H5', H4'), 7.22 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H_AC=), 7.16-7.13 (m, 2H, H2'''/H6'''), 7.10 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H_AC=), 6.80 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, =CH_B'). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.4 (3-C-C=O), 151.8 (C2), 148.1 (C8a), 141.8 (C4), 138.0 (=CH_B'), 137.9 (C1''), 136.5 (C1'), 136.4 (=CH_B), 135.2 (C1'''), 134.0 (C4''), 131.9 (C3'''/C5'''), 131.1 (C3), 130.5 (C7), 130.1 (C8), 129.5 (C2''/C6''), 129.0 (C3''/C5''), 128.7 (C4'), 128.6 (C3'/C5'), 128.3 (C2'''/C6'''), 127.6 (C2'/C6'), 126.9 (C6), 125.1 (C4a), 124.9 (C5), 124.5

(H_AC=), 122.9 (H_A·C=), 122.7 (C4''). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS: *m/z* [M+H]⁺** calculado para C₃₂H₂₂BrNO: 516.09575, experimental: 516.09595.

(2,4-bis((*E*)-4-bromoestiril)quinolin-3-il)(fenil)metanona 3e. De 0.166 g (0.388 mmol) de la estirilquinolina 1b, 0.287 g (1.55 mmol) de 4-bromobenzaldehído y 0.0086 g (0.039 mmol) de tricloruro de índio, y después de 21 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.215 g (0.36 mmol, 93%) de 3e, C₃₂H₂₁Br₂NO (595.33 g/mol), como cristales de color naranja, **p.f.** 214–215 °C. **R_f** = 0.35 (9.1% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR): $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹)** 3045 (C_{sp2}-H), 1660 (C=O), 1630 (C=N), 1583 (C=C_{vinílico}), 1538 (C=C_{aromático}), 1486 (C=C_{aromático}), 978 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ** 8.20 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H, H8), 8.07 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H, H5), 8.00 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.80 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.76-7.74 (m, 2H, H2''/H6''), 7.57 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H6), 7.57-7.52 (m, 1H, H4''), 7.44-7.41 (m, 4H, H3'/H5', H3'''/H5'''), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H3''/H5''), 7.34-7.31 (m, 2H, H2'/H6'), 7.21 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H_A·C=), 7.15-7.11 (m, 2H, H2'''/H6'''), 7.08 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H_AC=), 6.79 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, =CH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ** 198.4 (3-C-C=O), 151.4 (C2), 148.1 (C8a), 142.0 (C4), 138.1 (=CH_B), 137.9 (C1''), 135.4 (C1'/C1'''), 135.1 (=CH_B), 134.1 (C4''), 131.9 (C3'''/C5'''), 131.8 (C3'/C5'), 131.0 (C3), 130.7 (C7), 130.0 (C8), 129.5 (C2''/C6''), 129.0 (C2'/C6'), 128.9 (C3''/C5''), 128.3 (C2'''/C6'''), 127.1 (C6), 125.2 (C4a), 125.1 (H_AC=), 124.9 (C5), 122.8 (H_A·C=), 122.7 (C4', C4'''). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS: *m/z* [M+H]⁺** calculado para C₃₂H₂₁Br₂NO: 594.00627, experimental: 594.00684.

(4-((*E*)-4-bromoestiril)-2-((*E*)-4-cloroestiril)quinolin-3-il)(fenil)metanona 3f. De 0.150 g (0.350 mmol) de la estirilquinolina 1b, 0.197 g (1.40 mmol) de 4-clorobenzaldehído y 0.0078 g (0.035 mmol) de tricloruro de indio, y después de 20 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.154

g (0.28 mmol, 80%) de **3f**, C₃₂H₂₁BrClNO (550.88 g/mol), como cristales amarillo pálido, **p.f.** 211–213 °C. **R_f** = 0.35 (9.1% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 3060 (C_{sp2}–H), 1661 (C=O), 1630 (C=N), 1589 (C=C_{vinílico}), 1538 (C=C_{aromático}), 1488 (C=C_{aromático}), 982 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.20 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H, H8), 8.07 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, H5), 8.02 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.80 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.76-7.74 (m, 2H, H2''/H6''), 7.57 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H, H6), 7.57-7.52 (m, 1H, H4''), 7.43-7.37 (m, 6H, H2'/H6', H3''/H5'', H3'''/H5'''), 7.29-7.26 (m, 2H, H3'/H5'), 7.21 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H_AC=), 7.15-7.12 (m, 2H, H2'''/H6'''), 7.07 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H_AC=), 6.79 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, =CH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.4 (3–C–C=O), 151.5 (C2), 148.1 (C8a), 142.0 (C4), 138.1 (=CH_B'), 137.9 (C1''), 135.1 (C1'''), 135.0 (=CH_B), 134.9 (C1'), 134.4 (C4'), 134.0 (C4''), 131.9 (C3'''/C5'''), 131.1 (C3), 130.6 (C7), 130.0 (C8), 129.5 (C2''/C6''), 129.0 (C3''/C5''), 128.9 (C3'/C5'), 128.8 (C2'/C6'), 128.3 (C2'''/C6'''), 127.0 (C6), 125.2 (C4a), 125.0 (H_AC=), 124.9 (C5), 122.8 (H_AC=), 122.8 (C4'''). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS: *m/z*** [**M+H**]⁺ calculado para C₃₂H₂₁BrClNO: 550.05678, experimental: 550.05682.

(4-((*E*)-4-cloroestiril)-2-((*E*)-estiril)quinolin-3-il)(fenil)metanona **3g.** De 0.102 g (0.266 mmol) de la estirilquinolina **1c**, 0.11 mL (1.06 mmol) de benzaldehído y 0.0059 g (0.026mmol) de tricloruro de indio, y después de 22 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.092 g (0.19 mmol, 74%) de **3g**, C₃₂H₂₂ClNO (471.98 g/mol), como cristales amarillo pálido, **p.f.** 192–193 °C. **R_f** = 0.35 (9.1% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 3049 (C_{sp2}–H), 1662 (C=O), 1633 (C=N), 1562 (C=C_{vinílico}), 1543 (C=C_{aromático}), 1489 (C=C_{aromático}), 963 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.21 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, H8), 8.08 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, H5), 8.07 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.80 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.78-7.75 (m, 2H, H2''/H6''), 7.57-7.52 (m, 1H, H4''), 7.56-7.54 (m, 1H, H6), 7.49-7.46 (m, 2H, H2'/H6'), 7.39 (t,

$J = 7.7$ Hz, 2H, H3''/H5''), 7.33-7.24 (m, 5H, H3'/H5', H4', H3'''/H5'''), 7.20 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_AC=), 7.22-7.19 (m, 2H, H2'''/H6'''), 7.10 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H_AC=), 6.82 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, =CH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.4 (3-C-C=O), 151.8 (C2), 148.1 (C8a), 141.9 (C4), 138.0 (=CH_B'), 137.9 (C1''), 136.5 (C1'), 136.4 (=CH_B), 134.7 (C4'''), 134.5 (C1'''), 134.0 (C4''), 131.1 (C3), 130.5 (C7), 130.1 (C8), 129.5 (C2''/C6''), 128.9 (C3''/C5'', C3'''/C5'''), 128.7 (C4'), 128.6 (C3'/C5'), 128.0 (C2'''/C6'''), 127.6 (C2'/C6'), 126.9 (C6), 125.2 (C4a), 124.9 (C5), 124.5 (H_AC=), 122.8 (H_AC=). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS: m/z [M+H]⁺** calculado para C₃₂H₂₂ClNO: 472.14627, experimental: 472.14627.

(2-((E)-4-bromoestiril)-4-((E)-4-cloroestiril)quinolin-3-il)(fenil)metanona 3h. De 0.167 g (0.435 mmol) de la estirilquinolina 1c, 0.322 g (1.74 mmol) de 4-bromobenzaldehído y 0.0096 g (0.043 mmol) de tricloruro de indio, y después de 21 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.194 g (0.35 mmol, 80%) de 3h, C₃₂H₂₁BrClNO (550.88 g/mol), como cristales de color naranja, **p.f.** 203–204 °C. **R_f** = 0.35 (9.1% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 3046 (C_{sp2}-H), 1661 (C=O), 1630 (C=N), 1590 (C=Cvinílico), 1540 (C=Caromático), 1487 (C=Caromático), 978 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.20 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, H8), 8.08 (ddd, $J = 8.4, 1.4, 0.7$ Hz, 1H, H5), 8.00 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, =CH_B), 7.80 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, H7), 7.76-7.74 (m, 2H, H2''/H6''), 7.57 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, H6), 7.56-7.52 (m, 1H, H4''), 7.44-7.42 (m, 2H, H3'/H5'), 7.39 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H3''/H5''), 7.34-7.31 (m, 2H, H2'/H6'), 7.27-7.25 (m, 2H, H3'''/H5'''), 7.22-7.18 (m, 2H, H2'''/H6'''), 7.20 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H_AC=), 7.08 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H_AC=), 6.81 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, =CH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.4 (3-C-C=O), 151.4 (C2), 148.1 (C8a), 142.0 (C4), 138.1 (=CH_B'), 137.9 (C1''), 135.4 (C1'), 135.1 (=CH_B), 134.7 (C4'''), 134.6 (C1'''), 134.1 (C4''), 131.8 (C3'/C5'), 131.1 (C3), 130.7 (C7), 130.0 (C8), 129.5 (C2''/C6''), 129.0 (C2'/C6', C3'''/C5'''), 128.9

(C3''/C5''), 128.0 (C2'''/C6'''), 127.0 (C6), 125.2 (C4a), 125.1 (H_AC=), 124.9 (C5), 122.7 (C4', H_A'C=). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS: *m/z* [M+H]⁺** calculado para C₃₂H₂₁BrClNO: 550.05678, experimental: 550.05750.

(2,4-bis((*E*)-4-cloroestiril)quinolin-3-il)(fenil)metanona 3i. De 0.150 g (0.391 mmol) de la estirilquinolina 1c, 0.220 g (1.56 mmol) de 4-clorobenzaldehído y 0.0086 g (0.039 mmol) de tricloruro de indio, y después de 19 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.180 g (0.36 mmol, 91%) de 3i, C₃₂H₂₁Cl₂NO (506.43 g/mol), como un sólido amarillo pálido, **p.f.** 199–200 °C. **R_f** = 0.35 (9.1% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR): $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹)** 3052 (C_{sp2}-H), 1662 (C=O), 1630 (C=N), 1591 (C=C_{vinílico}), 1538 (C=C_{aromático}), 1489 (C=C_{aromático}), 980 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ** 8.20 (ddd, *J* = 8.5, 1.4, 0.6 Hz, 1H, H8), 8.08 (ddd, *J* = 8.4, 1.4, 0.7 Hz, 1H, H5), 8.01 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.80 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.77-7.74 (m, 2H, H2''/H6''), 7.57 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H6), 7.57-7.52 (m, 1H, H4''), 7.41-7.37 (m, 4H, H2'/H6', H3''/H5''), 7.29-7.25 (m, 4H, H3'/H5', H3'''/H5'''), 7.21-7.18 (m, 2H, H2'''/H6'''), 7.20 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_A'C=), 7.07 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H_AC=), 6.81 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, =CH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ** 198.3 (3-C-C=O), 151.5 (C2), 148.1 (C8a), 142.0 (C4), 138.1 (=CH_B), 137.9 (C1''), 135.0 (=CH_B), 134.9 (C1'), 134.7 (C4'''), 134.6 (C1'''), 134.4 (C4'), 134.0 (C4''), 131.1 (C3), 130.6 (C7), 130.0 (C8), 129.4 (C2''/C6''), 129.0 (C3'''/C5'''), 128.9 (C3''/C5''), 128.8 (C3'/C5'), 128.7 (C2'/C6'), 128.0 (C2'''/C6'''), 127.0 (C6), 125.2 (C4a), 125.0 (H_AC=), 124.9 (C5), 122.7 (H_A'C=). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS: *m/z* [M+H]⁺** calculado para C₃₂H₂₁Cl₂NO: 506.10729 experimental: 506.10748.

2-((*E*)-estiril)-4-((*E*)-2-(tiofen-2-il)vinil)quinolin-3-il)(fenil)-metanona 3j. De 0.150 g (0.422 mmol) de la estirilquinolina 1d, 0.18 mL (1.69 mmol) de benzaldehído y 0.0093 g (0.0420 mmol)

de tricloruro de indio, y después de 22 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.145 g (0.33 mmol, 80%) de **3j**, C₃₀H₂₁NOS (443.56 g/mol), como un sólido amarillo pálido, **p.f.** 174–175 °C. **R_f** = 0.35 (9.1% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 3058 (C_{sp2}–H), 1658 (C=O), 1622 (C=N), 1560 (C=C_{vinílico}), 1538 (C=C_{aromático}), 1489 (C=C_{aromático}), 948 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.20 (dd, *J* = 8.5, 1.1 Hz, 1H, H8), 8.11 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H, H5), 8.07 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.82-7.77 (m, 1H, H7), 7.79-7.76 (m, 2H, H2''/H6''), 7.55-7.51 (m, 2H, H6, H4''), 7.49-7.46 (m, 2H, H2'/H6'), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H3''/H5''), 7.33-7.24 (m, 3H, H3'/H5', H4'), 7.21 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H3'''), 7.10 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.09 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H_AC=), 7.00 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, =CH_B'), 6.99-6.95 (m, 2H, H4''', H5'''). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.5 (3–C–C=O), 151.7 (C2), 148.2 (C8a), 141.5 (C4), 141.4 (C2'''), 137.9 (C1''), 136.5 (C1'), 136.3 (=CH_B), 133.9 (C4''), 132.2 (=CH_B'), 131.0 (C3), 130.5 (C7), 130.0 (C8), 129.5 (C2''/C6''), 128.9 (C3''/C5''), 128.7 (C4'), 128.6 (C3'/C5'), 127.9 (C5'''), 127.7 (C4'''), 127.6 (C2'/C6'), 126.8 (C6), 126.0 (C3'''), 125.1 (C4a), 124.9 (C5), 124.6 (H_AC=), 121.1 (H_AC=). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS: *m/z* [M+H]⁺** calculado para C₃₀H₂₁NOS: 444.14166, experimental: 444.14246.

(2-((*E*)-4-bromoestiril)-4-((*E*)-2-(tiofen-2-il)vinil)quinolin-3-il)(fenil)-metanona **3k**. De 0.176 g (0.495 mmol) de la estirilquinolina **1d**, 0.366 g (1.98 mmol) de 4-bromobenzaldehído y 0.010 g (0.049 mmol) de tricloruro de indio, y después de 21 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.240 g (0.46 mmol, 93%) de **3k**, C₃₀H₂₂BrNOS (522.46 g/mol), como un sólido amarillo pálido, **p.f.** 199–200 °C. **R_f** = 0.38 (9.1% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 3026 (C_{sp2}–H), 1663 (C=O), 1627 (C=N), 1589 (C=C_{vinílico}), 1537 (C=C_{aromático}), 1483 (C=C_{aromático}), 957 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H8), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H5), 7.99 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.82-7.78 (m, 1H, H7), 7.77-7.75 (m, 2H,

H2''/H6''), 7.58 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.2$ Hz, 1H, H6), 7.56-7.52 (m, 1H, H4''), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H3'/H5'), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H3''/H5''), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H2'/H6'), 7.21 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H3'''), 7.08 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H_AC=), 7.08 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_AC=), 6.99 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, =CH_B'), 6.98-6.95 (m, 2H, H4''', H5'''). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.5 (3-C-C=O), 151.4 (C2), 148.1 (C8a), 141.7 (C4), 141.3 (C2'''), 137.8 (C1''), 135.4 (C1'), 135.0 (=CH_B), 134.0 (C4''), 132.3 (=CH_B'), 131.8 (C3'/C5'), 130.9 (C3), 130.6 (C7), 130.0 (C8), 129.5 (C2''/C6''), 129.0 (C2'/C6'), 128.9 (C3''/C5''), 128.0 (C5'''), 127.7 (C4'''), 127.0 (C6), 126.1 (C3'''), 125.2 (C4a), 125.1 (H_AC=), 124.9 (C5), 122.7 (C4'), 121.1 (H_AC=). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₂₀CINOS: 522.05217, experimental: 522.05249.

(2-((E)-4-cloroestiril)-4-((E)-2-(tiofen-2-il)vinil)quinolin-3-il)(fenil)-metanona 3l. De 0.150 g (0.422 mmol) de la estirilquinolina **1d**, 0.237 g (1.69 mmol) de 4-clorobenzaldehído y 0.0093 g (0.042 mmol) de tricloruro de indio, y después de 20 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.173 g (0.36 mmol, 86%) de **3l**, C₃₀H₂₂CINOS (437.54 g/mol), como un sólido amarillo pálido, **p.f.** 201–202 °C. **R_f** = 0.35 (9.1% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 3096 (C_{sp2}-H), 1664 (C=O), 1627 (C=N), 1556 (C=C_{vinílico}), 1538 (C=C_{aromático}), 1487 (C=C_{aromático}), 954 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.19 (ddd, $J = 8.5, 1.3, 0.7$ Hz, 1H, H8), 8.11 (ddd, $J = 8.4, 1.4, 0.6$ Hz, 1H, H5), 8.01 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, =CH_B), 7.80 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.5$ Hz, 1H, H7), 7.78-7.75 (m, 2H, H2''/H6''), 7.57 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, H6), 7.56-7.52 (m, 1H, H4''), 7.41-7.37 (m, 4H, H2'/H6', H3''/H5''), 7.29-7.25 (m, 2H, H3'/H5'), 7.21 (dt, $J = 5.0, 1.1$ Hz, 1H, H3'''), 7.09 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H_AC=), 7.07 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H_AC=), 6.99 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, =CH_B'), 6.99-6.94 (m, 2H, H4''', H5'''). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.5 (3-C-C=O), 151.4 (C2), 148.1 (C8a), 141.7 (C4), 141.4 (C2'''), 137.9 (C1''), 135.0 (C1'), 134.9 (=CH_B), 134.4 (C4'), 134.0 (C4''), 132.3 (=CH_B'), 130.9 (C3), 130.6 (C7), 130.0 (C8), 129.5

(C2''/C6''), 128.9 (C3'/C5', C3''/C5''), 128.7 (C2'/C6'), 128.0 (C5'''), 127.7 (C4'''), 126.9 (C6), 126.1 (C3'''), 125.2 (C4a), 125.0 (H_AC=), 124.9 (C5), 121.1 (H_AC=). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS: m/z [M+H]⁺** calculado para C₃₀H₂₂ClNOS: 480.11834, experimental: 480.11816.

4.3 Síntesis de los (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolina-2-carbaldehídos **4a-c**.

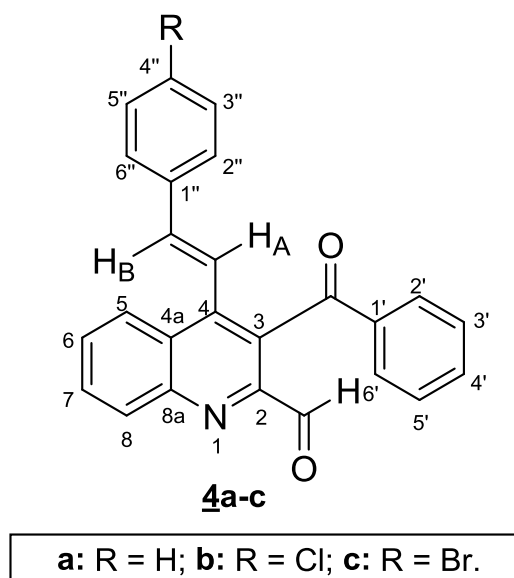


Figura 22. Estructura general de los formil derivados **4a-c**.

Metodología general

En balones de fondo redondo de 25 mL de volumen se mezclaron, en una relación molar de 1:2, cada una de las 2-(metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas **2a-c** con dióxido de selenio en 12 mL de 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y con agitación constante. Cuando se corroboró el consumo total del producto de partida (control por CCF), el crudo de reacción se filtró con papel de filtro franja azul y el residuo que se retuvo en el papel filtró

se lavó con 50 mL de diclorometano, el cual se eliminó inicialmente a presión atmosférica y después al vacío en un rotavaporador. El sólido que se formó (aún contaminado con trazas de SeO_2) se purificó mediante varias recristalizaciones, utilizando como disolvente una mezcla de heptano/acetato de etilo/cloroformo/etanol. Inicialmente se realizó una recristalización en un sistema 5:1:1:0.5 (acetato de etilo-heptano-cloroformo-etanol), se dejó decantar el sólido (trazas de SeO_2) y se trasvasó a un balón de 100 mL; este proceso se repitió hasta lograr la eliminación completa del sólido rojo (SeO_2).

(E)-3-benzoil-4-estirilquinolina-2-carbaldehído 4a. De 0.413 g (1.18 mmol) de la estirilquinolina 2a y 0.263 g (2.38 mmol) de dióxido de selenio, se obtuvieron 0.405 g (1.11 mmol, 94%) de 4a, $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (363.42 g/mol), como cristales de color beige, **p.f.** 218–219 °C. **R_f** = 0.18 (11.1% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}) 3051 ($\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$), 2881 ($\text{C-H}_{\text{formilo}}$), 1694 ($\text{C=O}_{\text{aldehído}}$), 1671 ($\text{C=O}_{\text{cetona}}$), 1594 (C=N), 1561 ($\text{C=C}_{\text{vinílico}}$), 1493 ($\text{C=C}_{\text{aromático}}$), 1447 ($\text{C=C}_{\text{aromático}}$), 973 ($\text{CHR=CHR}'_{\text{trans-alqueno}}$). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 10.15 (s, 1H, H-C=O), 8.35 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, H8), 8.28 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H, H5), 7.91 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H7), 7.77 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H6), 7.75-7.73 (m, 2H, $\text{H}2'/\text{H}6'$), 7.54-7.50 (m, 1H, $\text{H}4'$), 7.41-7.37 (m, 2H, $\text{H}3'/\text{H}5'$), 7.32-7.29 (m, 5H, $\text{H}2''/\text{H}6''$, $\text{H}4''$, $\text{H}3''/\text{H}5''$), 7.23 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{AC=}}$), 6.90 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, $=\text{CH}_{\text{B}}$). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 196.1 (3-C-C=O), 192.8 (2-C-C=O), 149.9 (C2), 147.7 (C8a), 143.6 (C4), 140.3 ($=\text{CH}_{\text{B}}$), 137.6 (C1'), 135.9 (C1''), 133.5 (C4'), 131.1 (C7), 131.0 (C8), 130.4 (C3), 130.0 (C6), 129.0 (C4''), 128.9 (C2'/C6'), 128.8 (C3''/C5''), 128.7 (C3'/C5'), 127.7 (C4a), 127.0 (C2''/C6''), 125.5 (C5), 120.6 ($\text{H}_{\text{AC=}}$). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 364.13320, experimental: 364.13260.

(E)-3-benzoil-4-(4-bromoestiril)quinolina-2-carbaldehído 4b. De 0.400 g (0.934 mmol) de la estiriliquinolina **2b** y 0.206 g (1.85 mmol) de dióxido de selenio, se obtuvieron 0.401 g (0.907 mmol, 97%) de **4b**, C₂₅H₁₆BrNO₂ (442.31 g/mol), como cristales de color rosa pálido, **p.f.** 215–217 °C. **R_f** = 0.15 (11.1% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 3029 (C_{sp2}–H), 2881 (C–H_{formilo}), 1700 (C=O_{aldehído}), 1676 (C=O_{cetona}), 1592 (C=N), 1555 (C=C_{vinílico}), 1488 (C=C_{aromático}), 1445 (C=C_{aromático}), 957 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 10.15 (s, 1H, H–C=O), 8.35 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H, H8), 8.23 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H, H5), 7.92 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H, H7), 7.77 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H6), 7.72 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 2H, H2'/H6'), 7.55–7.50 (m, 1H, H4'), 7.44–7.42 (m, 2H, H3''/H5''), 7.41–7.37 (m, 2H, H3'/H5'), 7.21 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.18–7.14 (m, 2H, H2''/H6''), 6.82 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, =CH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 196.0 (3–C–C=O), 192.8 (2–C–C=O), 149.9 (C2), 147.7 (C8a), 143.2 (C4), 139.0 (=CH_B), 137.5 (C1'), 134.8 (C1''), 133.5 (C4'), 131.9 (C3''/C5''), 131.1 (C7, C8), 130.4 (C3), 130.2 (C6), 128.9 (C2'/C6'), 128.8 (C3'/C5'), 128.4 (C2''/C6''), 127.6 (C4a), 125.4 (C5), 123.1 (C4''), 121.4 (H_AC=). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS: *m/z* [M+H]⁺** calculado para C₂₅H₁₆BrNO₂: 442.04372, experimental: 442.04327.

(E)-3-benzoil-4-(4-cloroestiril)quinolina-2-carbaldehído 4c. De 0.400 g (1.04 mmol) de la estiriliquinolina **2c** y 0.232 g (2.09 mmol) de dióxido de selenio, se obtuvieron 0.401 g (1.01 mmol, 97%) de **4c**, C₂₅H₁₆ClO₂ (397.86 g/mol), como cristales incoloros, **p.f.** 206–207 °C. **R_f** = 0.18 (11.1% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 3031 (C_{sp2}–H), 2881 (C–H_{formilo}), 1703 (C=O_{aldehído}), 1675 (C=O_{cetona}), 1595 (C=N), 1556 (C=C_{vinílico}), 1491 (C=C_{aromático}), 1447 (C=C_{aromático}), 931 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 10.15 (s, 1H, H–C=O), 8.35 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H, H8), 8.23 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, H5), 7.92 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.77 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H6), 7.74–7.71 (m, 2H, H2'/H6'), 7.55–7.50 (m,

1H, H4'), 7.39 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, H3'/H5'), 7.29-7.27 (m, 2H, H2''/H6''), 7.24-7.22 (m, 2H, H3''/H5''), 7.20 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_AC=), 6.84 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, =CH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 196.0 (3-C-C=O), 192.8 (2-C-C=O), 149.9 (C2), 147.7 (C8a), 143.2 (C4), 138.9 (=CH_B), 137.6 (C1'), 134.8 (C4''), 134.4 (C1''), 133.5 (C4'), 131.1 (C7, C8), 130.4 (C3), 130.1 (C6), 129.0 (C3'/C5'), 128.9 (C2'/C6'), 128.8 (C3''/C5''), 128.1 (C2''/C6''), 127.6 (C4a), 125.4 (C5), 121.2 (H_AC=). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₁₆ClO₂: 398.09423, experimental: 398.09421.

5. Resultados y análisis

A continuación, se presenta la discusión de los resultados obtenidos durante el transcurso de esta investigación, los cuales esquemáticamente se pueden resumir con ayuda de las estructuras de la Figura 9.

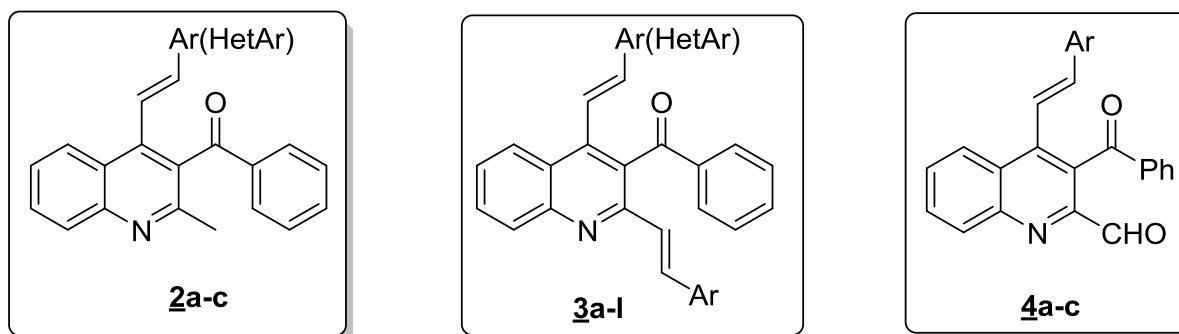


Figura 23. Estructuras generales de los compuestos preparados en este Trabajo de Grado.

5.1 Preparación de las (E)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas 2a-d.

Antes de entrar en detalles sobre la preparación de las 4-estirilquinolinas 2a-d (bloques de construcción de los productos finales diseñados), es conveniente anotar que ellas habían sido sintetizadas previamente en el LSO, pero a través de una ruta de dos pasos (realizados de manera independiente en diferentes recipientes) que involucró la preparación, purificación e identificación de la correspondiente 2'-aminochalcona (producto de la condensación de *Claisen-Schmidt* de la 2'-aminoacetofenona y un aldehído aromático), y la posterior ciclocondensación de dicha chalcona con la benzoinacetona en las condiciones de la reacción de *Friedländer* promovida por ácido acético glacial⁴⁰. En la presente investigación se exploró la viabilidad de acceder a las mismas 4-estirilquinolinas 2a-d mediante una síntesis “*one-pot*” de dos pasos, pero omitiendo el aislamiento y purificación del correspondiente producto de la condensación de *Claisen-Schmidt*, tal como se muestra en el Figura 15.

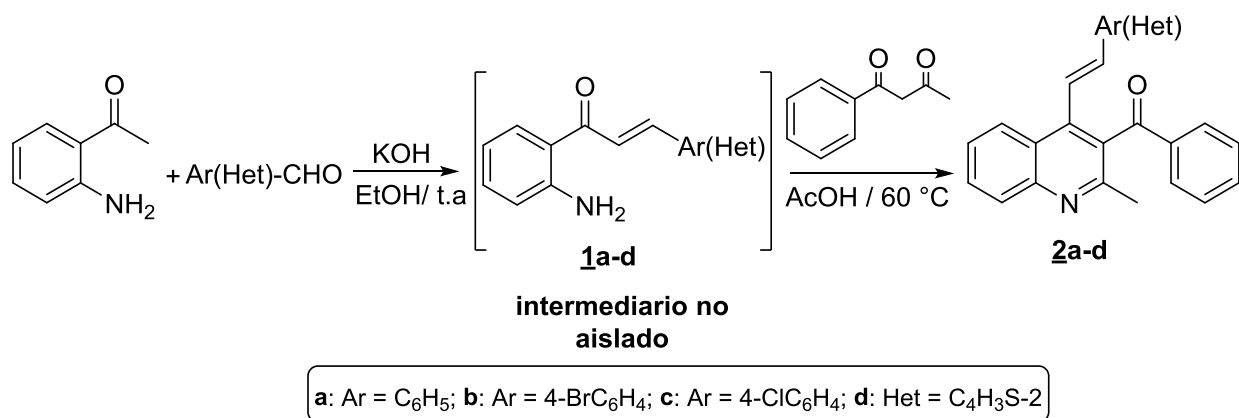


Figura 24. Síntesis “*one-pot*” de las (E)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas 2a-d.

En concordancia con esta Figura, en la primera etapa se llevó a cabo la formación de las correspondientes 2'-aminochalconas **1a-d**, como los productos esperados de la condensación de *Claisen-Smith* de la 2-aminoacetofenona con los aldehídos aromáticos seleccionados en solución etanólica de KOH, los cuales, como recién se mencionó, no fueron aislados. Los controles del avance de las reacciones (CCF, usando muestras genuinas de 2'-aminochalconas), indicaron que los productos de partida se habían consumido en su totalidad después de 5-7 horas, y que las aminochalconas **1a-d** se habían formado. A continuación, se procedió a la neutralización de la cantidad de KOH presente en el medio de reacción con ácido acético, después de lo cual otros 3 mL de ácido fueron adicionados junto con la cantidad calculada de benzoinacetona. Lo que se buscaba con el cambio del pH del medio de reacción era recrear las condiciones de reacción que se optimizaron cuando, por primera vez, se abordó la síntesis de las 4-estirilquinolinas **2a-d** a partir de las 2'-aminochalconas **1a-d**⁴⁰. Acto seguido, las mezclas de reacción resultantes se calentaron a 60 °C con agitación permanente, siendo esta la segunda etapa de la ruta de síntesis diseñada que en esencia representa una típica ciclocondensación de *Friedländer* de las *orto*-aminochalconas **1a-d** con la benzoinacetona. Los controles del avance de cada una de las reacciones (CCF) indicaron que las aminochalconas **1a-d** se habían consumido a las 15 horas de calentamiento, y que se habían formado los productos de *Friedländer* esperados, pues los R_f de los productos formados coincidían con los R_f de las muestras genuinas usadas como patrones de referencia. Los crudos de reacción fueron purificados por cromatografía en columna, aislándose los productos de interés **2a-d** con rendimientos globales muy buenos (77–82%). Para confirmar que los productos aislados correspondían verdaderamente a los esperados, cada uno de ellos fue analizado por RMN de protones y carbono, corroborándose su identidad y la estereoquímica *E* del fragmento estirilo; es decir, en las nuevas condiciones de reacción empleadas, la reacción de *Friedländer* también transcurrió con completa estereoselectividad, favoreciendo la formación exclusiva del

estereoisómero *E*. También, la determinación inequívoca de la identidad de estos compuestos permitió descartar la formación competitiva del producto aza-*Michael*, es decir, la 2-arildihidroquinolin-4-ona que eventualmente pudo haberse formado en las condiciones ácidas de reacción empleadas, pues es bien sabido que las 2'-aminochalconas, por ser aceptores de *Michael* y al mismo tiempo poseer un grupo con características nucleofílicas como lo es el grupo *orto*-amino, son susceptibles a procesos de adición-ciclación intramolecular y generar, de esta manera, la correspondiente dihidroquinolin-4-ona, evento que no sucedió durante la síntesis de **2a-d**.

Ahora bien, cuando se compara la metodología descrita en el trabajo de *Plata* (Plata Caballero, 2018) con la implementada en este Trabajo de Grado, afloran de una manera clara e incontrovertible las ventajas de la última en cuanto a los tiempos promedio de reacción registrados para acceder a **2a-d** (≈ 42 Vs 21 horas) y a sus rendimientos globales ($\approx 82\%$ desde la aminochalcona Vs 79% desde la 2'-aminoacetofenona), y si a esto se le suma el ahorro de los disolventes que se consumen en la purificación de las aminochalconas intermedias, queda claro, entonces, que la actual metodología resulta ser mucho más llamativa por ser más eficiente y más económica, lo que, a su vez, demuestra la validez de la hipótesis de trabajo que fue formulada al inicio de la investigación.

5.2 Síntesis de las (2,4-di(*E*)-estiril)quinolin-3-il)(fenil)metanonas **3a-l**.

Habiendo realizado con éxito la síntesis *one-pot* de las *E*-4-estirilquinolinas **2a-d**, el siguiente reto que se abordó consistió en transformar estas 4-estirilquinolinas en sus correspondientes bis-2,4-estirilquinolinas **3a-l** por reacción con diferentes aldehídos aromáticos (tiofen-2-carbaldehído), para lo cual se planeó inicialmente realizarla a través de una condensación de tipo *Knoevenagel* utilizando las condiciones de reacción reportadas por *Ilangovan* y colaboradores (Satish et al.,

2019) (ver Figura 10), es decir, promoviendo la condensación con acetato de sodio en una mezcla de ácido acético-agua. Siguiendo dicho protocolo, se hizo reaccionar la 4-estirilquinolina **2c** con el *p*-clorobenzaldehído (Figura 16), pero después de 8 horas de calentamiento, al comprobarse que los reactante no se consumían (control por CCF), se tomó la decisión de interrumpir la reacción y buscar otras condiciones de reacción que favorezcan la condensación; **2c** fue recuperada intacta por cromatografía de columna.

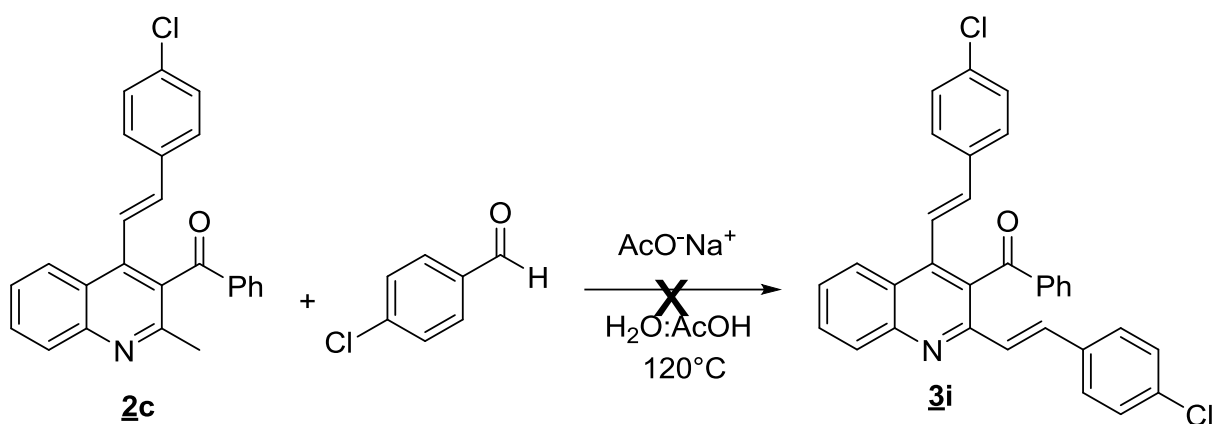


Figura 25. Ensayo fallido de síntesis de la nueva bis-estirilquinolina **3i**.

Se intentó entonces realizar la condensación utilizando anhídrido acético y calentando a reflujo; en este caso, se hizo reaccionar durante 10 horas la 4-estirilquinolina **2a** con el benzaldehído (Figura 17), al cabo de las cuales se observó por CCF no sólo el consumo de los reactante pero también la formación de una mezcla de 4 productos que por tener sus R_f cercanos entre sí, no fue posible obtenerlos individualmente cuando se intentó separalos por cromatografía en columna.

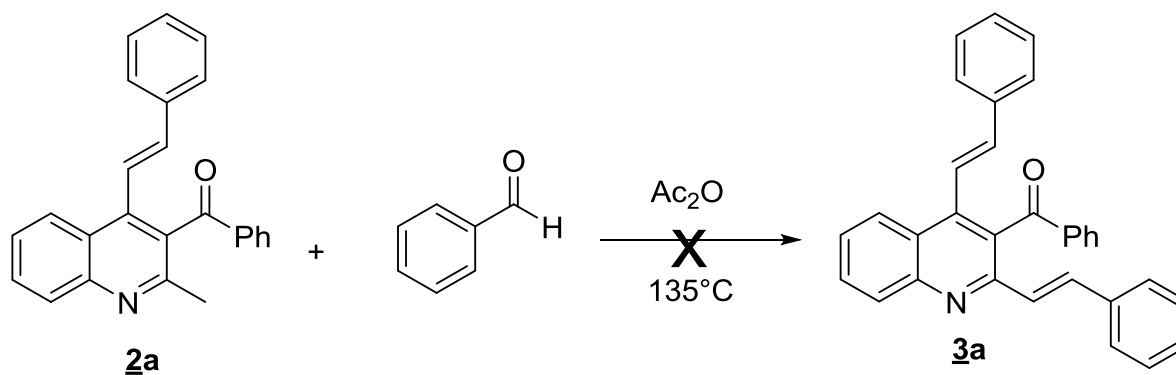


Figura 26. Ensayo fallido de síntesis de la nueva bis-estirilquinolina **3a**.

Finalmente, para facilitar el proceso de condensación, se decidió promover la activación del grupo 2-CH₃ de las 4-estirilquinolinas **2a-d** con tricloruro de indio tal como lo había reportado *Jamal y colaboradores*²⁵ (ver Figura 7), pero en lugar de THF se optó por el tolueno anhidro como medio de reacción. Con estas condiciones de reacción, las 4-estirilquinolinas **2a-d** se hicieron reaccionar con los aldehídos aromáticos seleccionados (Figura 18), comprobándose mediante cromatografía de capa fina (CCF) que después de 18-22 horas no quedaban vestigios de los reactantes y que un único producto se había formado; tampoco se evidenció la formación de productos de descomposición, como sí se observó en el intento fallido con anhídrido acético. En todos los casos, los crudos de reacción se purificaron por cromatografía en columna, aislándose los productos de interés **3a-l** con rendimientos entre buenos y excelentes (60–93%).

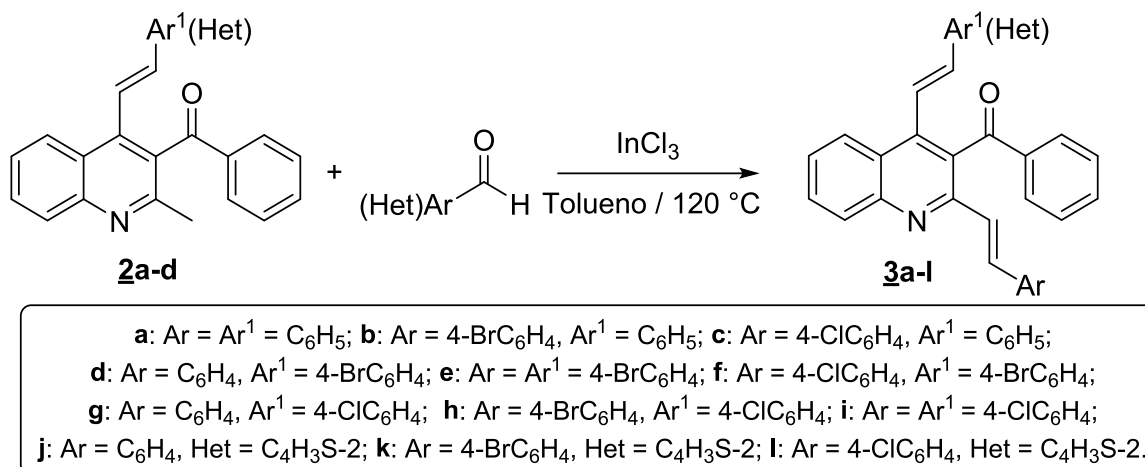


Figura 27. Síntesis de las nuevas bis-estirilquinolinas **3a-l**.

Una inspección cuidadosa a los porcentajes de rendimiento de las nuevas bis-estirilquinolinas (ver parte experimental) revela que los más altos fueron para las bis-estirilquinolinas en cuyas estructuras los bencenos de los dos fragmentos estirilo están sustituidos al mismo tiempo con los átomos de bromo (**3e** con un 93%) o con los átomos de cloro (**3i** con un 91%), o cuando en C4 está presente el fragmento 2-tiofeniletano y en el fragmento 2-estirilo está presente un átomo de bromo (**3k** con un 93%).

Para explicar la manera como transcurrió la conversión de las 4-estirilquinolinas **2** a sus correspondientes bis-estirilquinolinas **3**, en el Figura 19 se presenta el mecanismo simplificado de dicha transformación y el papel crucial que juega el tricloruro de indio. Inicialmente, el indio coordina con el nitrógeno piridínico incrementando de esta manera la acidez de los hidrógenos metílicos de la posición C2; acto seguido, uno de esos hidrógenos es sustraído por un anión cloruro, lo que da origen al complejo indio-enamina, que es la especie que reacciona con el aldehído aromático presente en el medio de reacción (vía un ataque nucleofílico que está favorecido por el enlace de coordinación entre el oxígeno carbonílico y el indio) y que modula (facilita) la formación

del aducto de adición (por analogía a la condensación aldólica mixta) en el que el oxígeno queda unido al indio, y del que, por deshidratación, se forman las bis-estirilquinolinas finales **3a-l**.

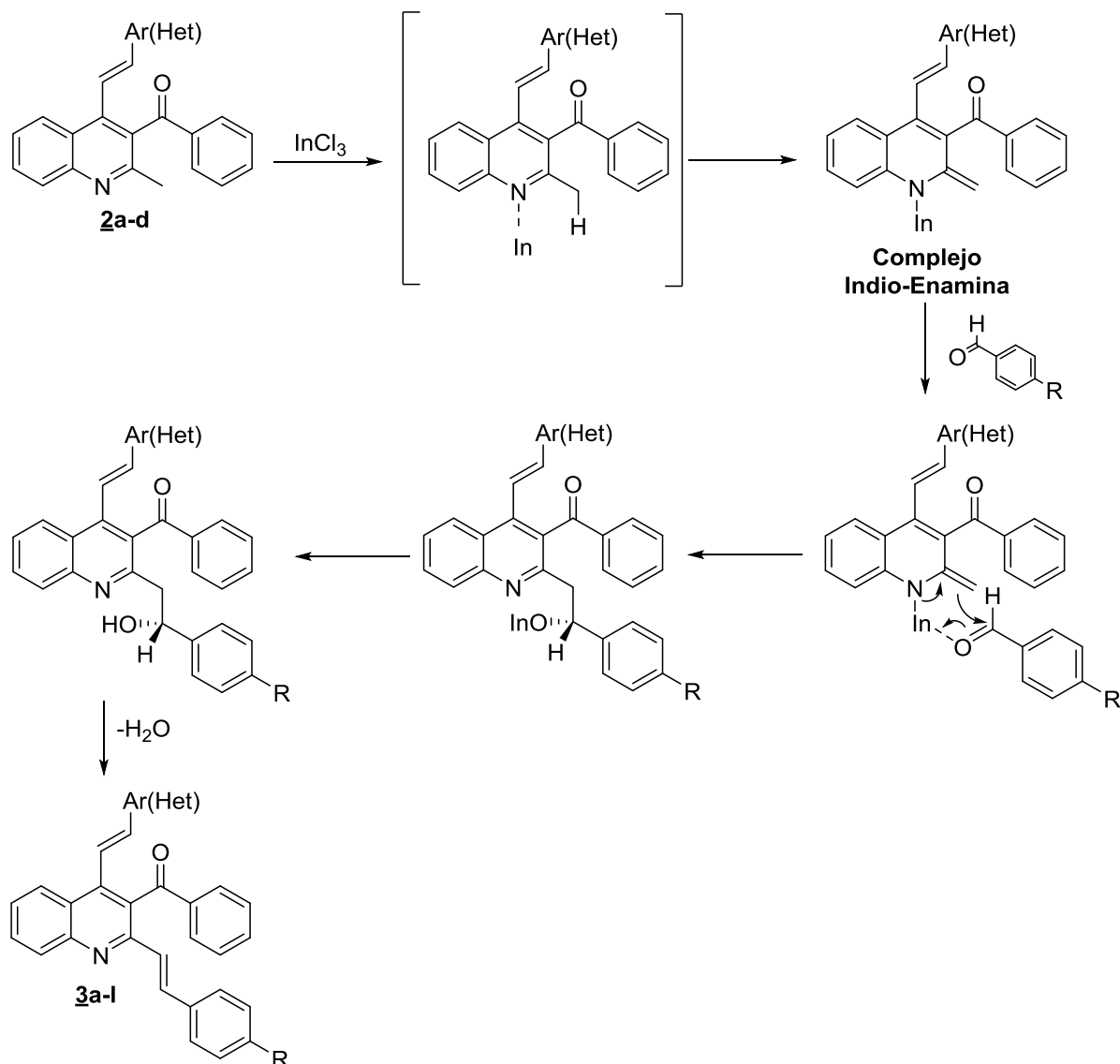


Figura 28. Mecanismo simplificado de la condensación tipo *Knoevenagel* catalizada con tricloruro de indio para la formación de las bis-estirilquinolinas **3a-l**.

Las bis-estirilquinolinas **3a-l** fueron caracterizadas mediante las técnicas convencionales de elucidación estructural (espectroscopía del infrarrojo, espectrometría de masas de alta resolución

por el método electrospray en el modo positivo y resonancia magnética nuclear). La primera prueba sobre la identidad estructural de estos compuestos se extrajo del análisis de sus espectros IR (Anexo A), pues en ellos se puede observar, en primer lugar, una banda de baja intensidad, entre 3057 y 3096 cm^{-1} , que está asociada a las vibraciones de tensión de los enlaces $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$ del fragmento estirilo, y otra banda de absorción intensa, entre 1658 y 1666 cm^{-1} , que es característica de las vibraciones de tensión de un grupo carbonilo α,β -insaturado. En segundo lugar, con valores de onda cercanos a los de la banda de absorción anterior, se registra otra banda de absorción de intensidad baja en el rango de 1633-1622 cm^{-1} , la cual es generada por las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}=\text{N}$ imínico del anillo de la quinolina. Las bandas de tensión del enlace $\text{C}=\text{C}$ del fragmento estirilo aparecen entre 1556 y 1598 cm^{-1} , mientras que las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión y de flexión de los enlaces $\text{C}=\text{C}$ aromáticos se registran en los rangos de 1562-1535 y 1542-1486 cm^{-1} , respectivamente. Por último, una banda de absorción de intensidad media se registra entre 949 y 980 cm^{-1} , la cual es característica para alquenos disustituídos con configuración *trans*.

El análisis detallado y combinado de los espectros de RMN monodimensionales (RMN ^1H y RMN ^{13}C) y bidimensionales (COSY $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$, HSQC y HMBC), permitió la asignación de todos los protones y átomos de carbono que constituyen las moléculas analizadas (ver Parte Experimental), recabándose así la información requerida para la determinación inequívoca de las estructuras de **3a-l**.

La señales de los protones del núcleo de la quinolina fueron asignadas de la siguiente manera: en los espectros de los compuestos **3a,d** y **3k**, el protón 5-H se registra como un doblete (d) entre 8.07 y 8.12 ppm con constantes de acoplamiento de 8.4-8.6 Hz, correspondientes al acoplamiento con el protón vecinal 6-H; en los espectros de los compuestos **3b,c,j** y **3e-g**, 5-H aparece como un doblete de doblete (dd) entre 8.07 y 8.12 ppm con constantes de acoplamiento de 8.4 Hz y 1.0-1.5

Hz, correspondientes al acoplamiento con el protón 6-H y a un acoplamiento *meta* con el protón 7-H; en los espectros **3h,i** y **3l**, 5-H resuena como un doble doblete de dobletes (ddd) centrado en 8.08-8.11 ppm y con constantes de acoplamiento de 8.4 Hz, 1.4 Hz y 0.6-0.7 Hz, correspondientes al acoplamiento *orto* con el protón 6-H, al acoplamiento *meta* con el protón 7-H, y al acoplamiento a cinco enlaces con el protón 8-H, respectivamente. En los espectros de **3a,d,g** y **3j**, la señal del protón 6-H se presenta como un multiplete (m) localizado entre 7.51-7.58 ppm, mientras que en los espectros de **3b,c,e,f,h,i,k** y **3l** se registra como un doble doblete de dobletes (ddd) centrado en 7.57 ppm y con constantes de acoplamiento de 8.3-8.4 Hz, 6.8-6.9 Hz y 1.2-1.4 Hz, correspondientes a los acoplamientos *orto* con los protones 5-H y 7-H y al acoplamiento a cuatro enlaces con el protón 8-H, respectivamente. En los espectros de **3a,j** y **3k**, la señal del protón 7-H se presenta como un multiplete (m) localizado entre 7.77-7.82 ppm, mientras que en los espectros de **3b-i** y **3g,l** aparece como un doble doblete de dobletes (ddd) centrado en 7.80 ppm y con constantes de acoplamiento de 8.3-8.6 Hz, 6.8-6.9 Hz y 1.3-1.5 Hz, resultantes de los acoplamientos con los protones 8-H y 6-H, además del acoplamiento a cuatro enlaces con el protón 5-H. La señal del protón 8-H, en los espectros **3a,d** y **3k**, se presenta como un doblete (d) entre 8.18 y 8.21 ppm con constantes de acoplamiento de 8.3-8.5 Hz, correspondientes al acoplamiento con 7-H, mientras que en los espectros de **3b,c,e-h** y **3j** aparece como un doblete de dobletes (dd) centrado en 8.20-8.21 ppm y con constantes de acoplamiento de 8.2-8.5 Hz y 1.0-1.4 Hz, las cuales corresponden a los acoplamientos con los protones 7-H y 6-H, respectivamente; en los espectros de **3i** y **3l**, la señal de este protón aparece como un doble doblete de dobletes (ddd) centrado en 8.19-8.20 ppm y con constantes de acoplamiento de 8.4-8.5 Hz, 1.3-1.4 Hz y 0.6-0.7 Hz, resultantes del acoplamiento *orto* con 7-H, del acoplamiento *meta* con 6-H, además del acoplamiento a cinco enlaces con 5-H.

Las señales de los protones del nuevo fragmento estirilo (olefínicos y aromáticos) ubicado en la posición 2 del núcleo de la quinolina fueron asignadas de la siguiente manera: en todos los espectros (a excepción del espectro **3b**), los protones olefínicos, designados como H_A y H_B, se registran como dobletes (d) con constantes de acoplamiento de 15.5 Hz, un valor característico de protones olefínicos en disposición *trans*; el valor de esta constante de acoplamiento permite aseverar que, en las condiciones de reacción utilizadas, la condensación tipo *Knoevenagel* de las estirilquinolinas **2a-d** con los aldehídos aromáticos seleccionados transcurrió con total estereoselectividad con formación exclusiva de las (*E,E*)-2,4-bis-estirilquinolinas **3a-l**. El protón H_A, en el espectro de **3b**, se registra como un doblete de dobletes (dd) centrado en 7.09 ppm y con constantes de acoplamiento de 15.5 y 0.8 Hz. En todos los espectros, el doblete del protón H_A aparece en 7.07-7.11 ppm, mientras que el doblete del protón H_B, probablemente por desprotección debida al efecto de resonancia (mesomérico) hacia el átomo de nitrógeno piridínico, aparece a campo más bajo, entre 7.99 y 8.09 ppm.

Las señales de los protones aromáticos se asignaron así: en los espectros de **3b-j** y **3i**, las señales de los protones equivalentes 2'-H/6'-H se observan como multipletes entre 7.25-7.49 ppm, mientras que en los espectros de **3a** y **3k** se registran como dobletes centrados en 7.33 y 7.48 ppm y con constantes de acoplamiento con sus protones vecinos 3'-H/5'-H de 7.6 y 8.4 Hz, respectivamente. En los espectros de **3a,d,g** y **3j**, las señales de 3'-H/5'-H y 4'-H se presentan como multipletes entre 7.25-7.33 ppm; también como multipletes, entre 7.25-7.44 ppm, se registran las señales de los protones equivalentes 3'-H/5'-H en los espectros de **3b,c,e,f,h,j** y **3l**, en tanto que en el espectro de **3k** estos protones resuenan a 7.43 ppm como un doblete (d) y con una constante de acoplamiento de 8.4 Hz con los protones vecinos 2'-H/6'-H.

Como era de esperar, en los espectros de todos los híbridos **3a-l** también se registran las señales de los protones aromáticos del fragmento benzoílo ubicado en la posición C-3 del núcleo de la

quinolina, así como los del fragmento estirilo de la posición C-4, señales que no serán discutidas en el presente trabajo debido a que presentan desplazamientos químicos y multiplicidades bastante similares a los de sus precursores, es decir, las (*E*)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas **2a-d**, los cuales fueron consignados y discutidos previamente en el Trabajo de Grado de Esteban Plata⁴⁰.

Finalmente, es importante destacar la desaparición de la señal del grupo metilo de la posición C-2, la cual en los espectros de los precursores **2a-d** se observaba como un singulete integrando para tres protones en la región de campo alto del espectro, en 2.60–2.62 ppm. De hecho, la desaparición de la señal del grupo 2-CH₃ y la aparición de los dos dobletes de los nuevos protones olefínicos H_A y H_B fueron las evidencias espectroscópicas claves que permitieron la identidad inequívoca de **3a-1**, incluida la estereoquímica del nuevo fragmento estirilo, que, como quedó consignado, tiene una configuración *E*.

Para constatar la validez de las asignaciones recién expuestas, a manera de ejemplo, en la Figura 10 se reproduce el espectro de RMN ¹H de la bis-estirilquinolina **3i** con todas las señales registradas debidamente asignadas; no se muestra la región de campos intermedio y alto del espectro debido a que no hay señales en esa región.

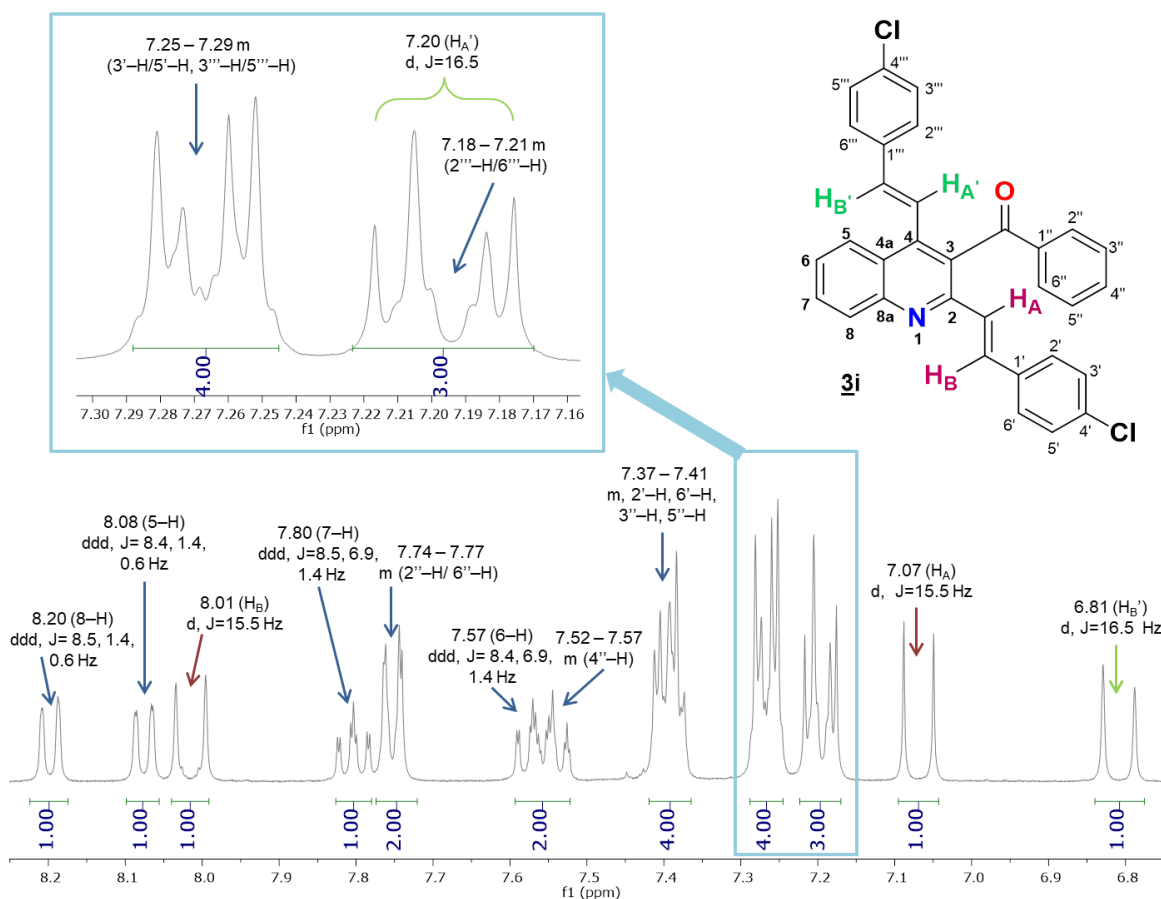


Figura 29. Expansión de la zona aromática del espectro de RMN ^1H de la (2,4-bis((*E*)-4-cloroestiril)quinolin-3-il)(fenil)metanona **3i** (CDCl_3 , 400 MHz).

Con el análisis de los espectros de RMN ^{13}C (Anexo B) se identificaron todos los carbonos que constituyen el armazón carbonado de los compuestos **3a-l** (ver Parte Experimental). Además de las señales de los carbonos del núcleo de la quinolina, del fragmento estirilo en 4-C y del benzofilo en 3-C, que ya estaban presentes en las estructuras de las estirilquinolinas precursoras **2a-d**, y que por tal razón no serán discutidas en el presente trabajo, se observan las señales correspondientes a los carbonos del nuevo fragmento estirilo de la posición C-2, cuyos valores de desplazamiento químico se consignan a continuación: la señal del carbono cuaternario 1'-C aparece en 134.9-136.5 ppm; los carbonos equivalentes 2'-C/6'-C en los espectros de **3a,d,g** y **3j** aparecen a 127.6 ppm y

en 128.7-129.0 ppm, en los espectros de **3b,c,e,f,h** y **3i**; los carbonos 3'-C/5'-C en los espectros de **3a,c,d,f,g,i,j** y **3l** se registran en 128.6 –128.9 ppm y en 131.8 ppm, en los espectros de **3b,e,h** y **3k**; la señales correspondientes al carbono 4'-C se registra en 122.7 ppm en los espectros de **3b,e,h** y **3k**, en 128.7 ppm en los espectros de **3a,d,g** y **3j**, mientras que en los espectros de **3c,f,i** y **3l** aparece a 134.4 ppm. Finalmente, la señal correspondiente al carbono H_AC= se encuentra en todos los espectros a 124.6–125.1 ppm, mientras que la señal del carbono H_BC= se registra entre 134.9–135.1 ppm en los espectros de **3b,c,e,f,h,i,k** y **3l** y entre 136.3–136.4 ppm, en los espectros de **3a,d,g** y **3j**.

A partir del análisis de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear ¹H–¹H COSY y de correlación heteronuclear HSQC y HMBC, se corroboró de manera inequívoca todas las anteriores asignaciones y, en consecuencia, la identidad estructural de las (2,4-bis((*E*)–estiril)quinolin–3–il)(fenil)metanonas **3a-l**.

La Figura 11 presenta el espectro ¹H–¹H COSY del derivado **3i**, el cual fue tomado como ejemplo representativo para la descripción de los acoplamientos registrados en los espectros COSY entre los distintos protones de las nuevas bis-estirilquinolinas **3a-l**. Se aprecian las correlaciones entre los protones vecinos pertenecientes al núcleo de la quinolina (8–H y 7–H) y (6–H y 5–H), las cuales se encuentran marcadas con líneas azules. Las líneas amarillas indican las correlaciones de los protones aromáticos del fragmento benzoílo (2''–H/6''–H y 3''–H/5''–H) y (3''–H/5''–H y 4''–H). El acoplamiento entre los nuevos protones vinílicos H_A y H_B se encuentra marcado con la línea vinotinto y con línea morada, las correlaciones de los nuevos protones aromáticos 2'–H/6'–H y 3'–H/5'–H. En este espectro también se registran, como era de esperar, las correlaciones correspondientes a los protones del fragmento estirilo en C–4: la de los protones 2'''–H/6'''–H y 3'''–H/5'''–H (línea verde) y la de los protones olefínicos H_A' y H_B' (línea naranja).

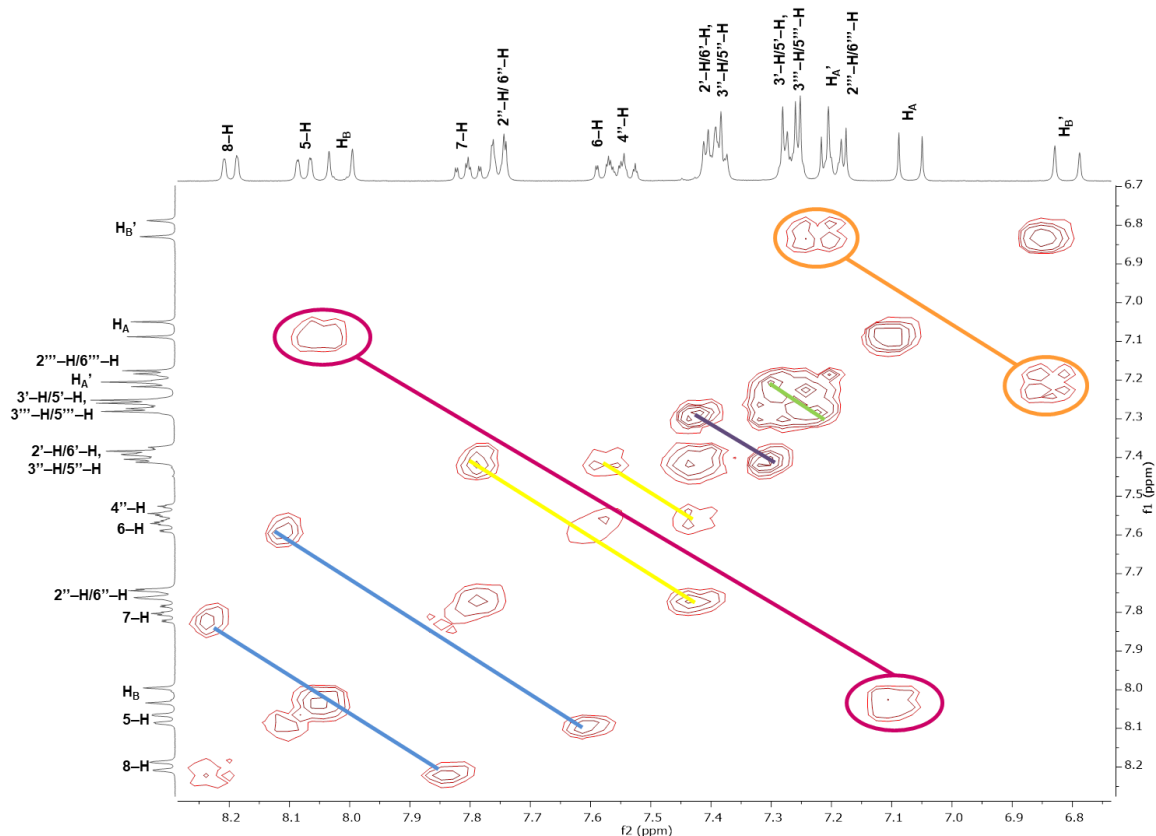


Figura 30. Expansión de la zona aromática del espectro ^1H -COSY de la bis-estirilquinolina **3i**.

Para complementar el análisis corroborativo de las asignaciones de los protones y carbonos, en la Figura 12 se muestra una expansión de la zona aromática del espectro HSQC de **3i**, en el cual se pueden observar las correlaciones heteronucleares carbono-hidrógeno a un enlace registradas en el espectro, resaltando únicamente las correlaciones de los átomos asociados al nuevo fragmento estirilo de la posición C-2 de la quinolina, ya que son esas correlaciones las que confirman inequívocamente la formación de **3**. Se resaltan entonces los cross-peaks que resultan de los acoplamiento de los protones vínlicos H_A y H_B con sus respectivos carbonos: el cross-peak entre el doblete de H_A y la señal del carbono (designado como $=\text{CH}_\text{A}$) que aparece 125.0 ppm (marcado con una línea amarilla), y el cross-peak entre el doblete de H_B con la señal del carbono (designado como $=\text{CH}_\text{B}$) que aparece a 135.00 ppm (marcado con una línea vinotinto).

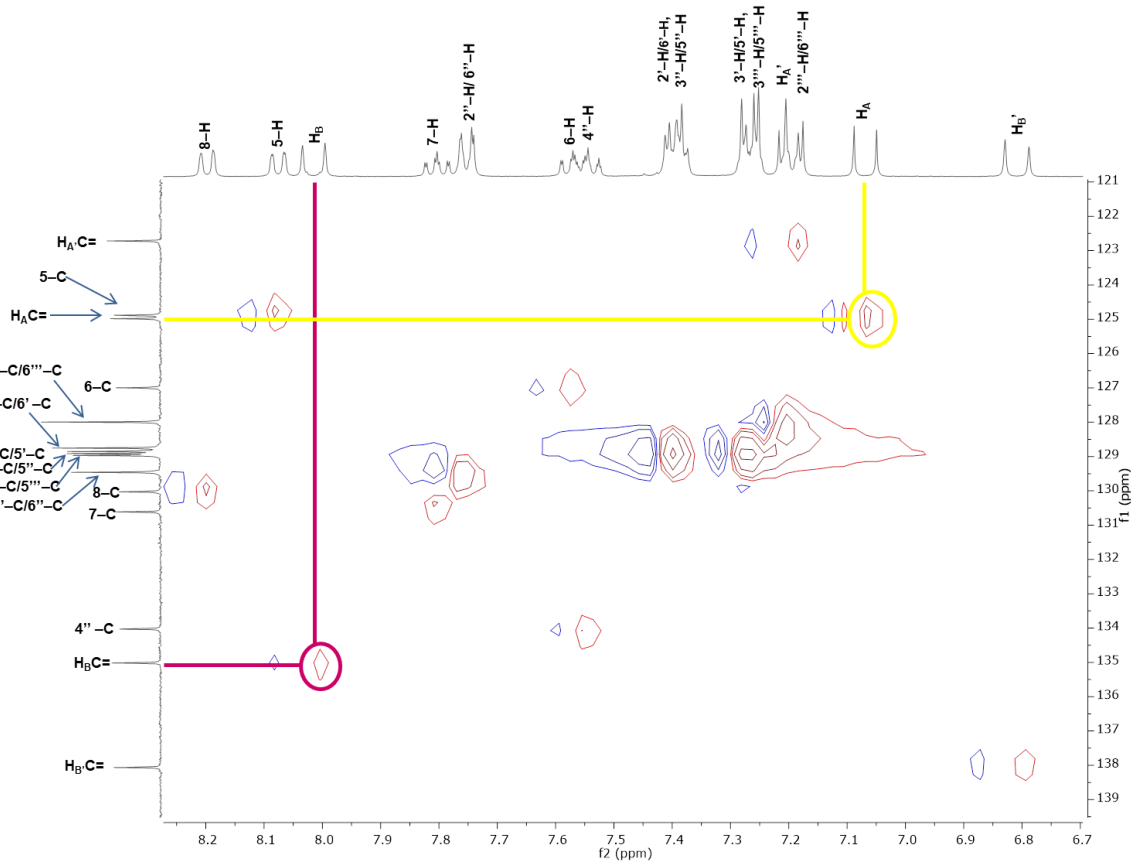


Figura 31. Expansión de la zona aromática del espectro HSQC de la bis-estirilquinolina **3i**.

Con ayuda de los espectros de correlación heteronuclear HMBC se estableció inequívocamente la conectividad del nuevo fragmento estirilo con el anillo piridínico de la quinolina, quedando incontrovertiblemente establecida la identidad estructural de toda la serie de bis-estirilquinolinas sintetizadas. Como ejemplo representativo, en la Figura 13 se presenta una expansión de la zona aromática del espectro HMBC de **3i**, en donde, con el ánimo de simplificar y hacer menos tedioso el análisis, sólo se han resaltado las correlaciones que fueron determinantes para la confirmación estructural de **3**, es decir, el cross-peak que resulta de la interacción a 2 y 3 enlaces entre el carbono 2-C (151.5 ppm) y los dobletes de los protones vinílicos H_A y H_B (línea verde), así como los cross-peaks que resultan de las interacciones a 3 enlaces entre el carbono aromático cuaternario 1'-C

(134.9 ppm) y el doblete del protón H_A (línea azul), y entre los carbonos aromáticos equivalentes 2'-C /6'-C (128.7 ppm) y el doblete del protón H_B (línea amarilla).

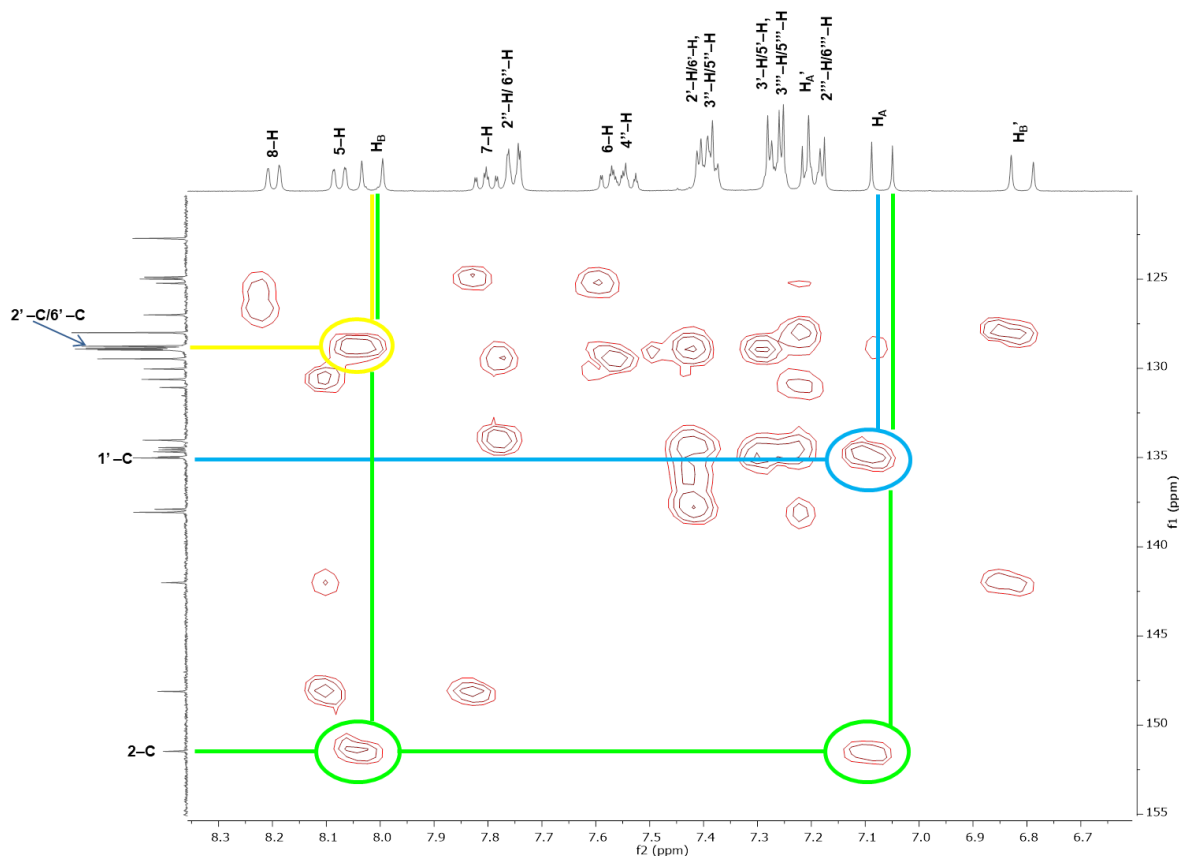


Figura 32. Expansión de la zona aromática del espectro HMBC de la bis-estirilquinolina **3i**.

5.3 Síntesis de los (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolina-2-carbaldehídos **4a-c**.

Habiéndose cumplido con éxito el objetivo central de esta investigación, el siguiente reto que se fijó fue la exploración del comportamiento químico de las 2-metil-4-estirilquinolinas **2** frente al agente oxidante óxido de selenio (SeO₂), oxidación que debería conducir a los productos diseñados **4**. Para alcanzar ese objetivo, se adaptó el protocolo reportado por Liu y colaboradores⁴¹. Como

sustratos de partida se utilizaron las 2-metil-4-estirilquinolinas **2a-c**, las cuales se hicieron reaccionar con exceso de dióxido de selenio en 1,4-dioxano a reflujo (Figura 20). Los controles de reacción por cromatografía de capa fina indicaron que a las 3 horas de calentamiento no quedaban vestigios de **2** y que, en cada caso, se había generado un único producto, que resultó ser el formil derivado esperado **4**. Los formil derivados **4a-c** fueron aislados de los crudos de reacción con rendimientos cuantitativos (94–97%).

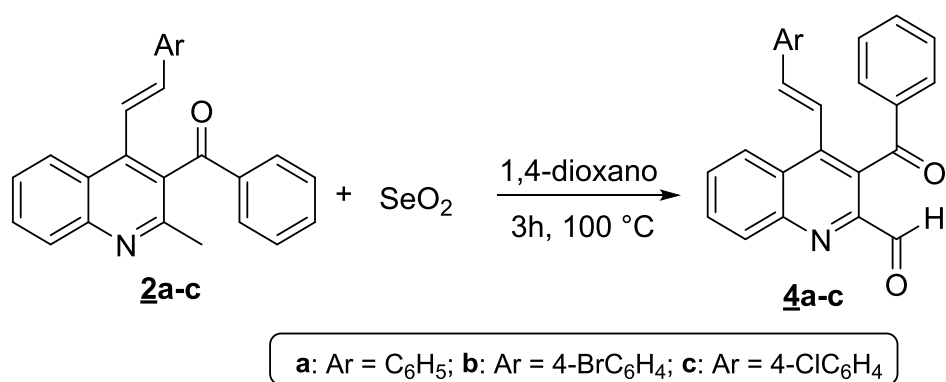


Figura 33. Síntesis de los formil derivados **4a-c**.

Los formil derivados **4a-c** fueron caracterizados utilizando las técnicas convencionales de elucidación estructural (espectroscopia del infrarrojo, espectrometría de masas de alta resolución por el método electrospray en el modo positivo y resonancia magnética nuclear). El primer indicio de la conversión de los precursores **2a-c** a los formil derivados **4a-c** se observó en los espectros de infrarrojo de los mismos (Anexo C), en los que se registra una nueva banda de absorción de baja intensidad en 2882 cm^{-1} , correspondiente a la tensión del enlace $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ del nuevo carbonilo (formilo) en la posición C-2 de la quinolina, y otra banda de intensidad moderada en el rango comprendido entre 1694 y 1703 cm^{-1} , la cual está asociada a la vibración de tensión del C=O del formilo. En el rango de 3029 y 3051 cm^{-1} también se registra otra banda de baja intensidad asociada

a las vibraciones de tensión de los enlaces $C_{sp^2}-H$ del fragmento estirilo; entre 1671 y 1675 cm^{-1} también aparece una banda de absorción de intensidad alta que está asociada a la vibración de tensión del grupo carbonilo de la cetona. Entre 1592 y 1594 aparece una banda de baja intensidad correspondiente a la vibración de tensión del enlace $C=N$ endocíclico de la quinolina. En el rango comprendido entre 1555 y 1561 cm^{-1} se encuentran las bandas de vibración de tensión del enlace $C=C$ del fragmento estirilo. En los rangos de 1493-1488 cm^{-1} y 1449-1445 cm^{-1} se registran las bandas asociadas a las vibraciones de tensión y de flexión de los enlaces $C=C$ aromáticos. Por último, entre 931 y 973 cm^{-1} se observa la banda de absorción de intensidad media correspondiente a la vibración de flexión fuera del plano que es característica para alquenos disustituidos con configuración *trans*.

El análisis detallado y combinado de los espectros de RMN (RMN 1H , RMN ^{13}C y HMBC), permitió la asignación inequívoca de todos los protones y átomos de carbono, y con esto la determinación definitiva de la identidad estructural de **4a-c** (ver parte experimental).

Una minuciosa inspección a los valores de los desplazamientos químicos tanto de los protones de las 2-metil-4-estirilquinolinas **2a-c** precursoras como los de los nuevos formil derivados **4a-c** revela que son bastante similares entre sí (incluidas sus multiplicidades), diferenciándose los últimos por un leve desplazamiento hacia campo bajo, respecto de los desplazamientos químicos de los primeros. Por esta razón, y teniendo en cuenta que la discusión sobre la elucidación estructural de **2a-c** está consignada en el Trabajo de Grado de Plata⁴⁰, en este apartado no se hará una discusión detallada sobre la asignación de todos los protones de **4a-c**, y sólo se analizarán las señales que confirmaron la formación de la nueva función formilo. Así, en los espectros de RMN 1H de **4a-c** se evidencia la desaparición del singlete integrando para tres protones correspondiente a los protones del grupo 2- CH_3 , que es característico observarlo en los espectros de **2a-c** a 2.60–2.62 ppm, pero también se evidencia la aparición de un nuevo singlete que integra para un protón

en la región de campo bajo (10.15 ppm), el cual sólo puede corresponder al protón asociado al nuevo formilo de la posición C-2. La aparición de esta nueva señal fue la prueba espectroscópica que se requería para determinar la identidad inequívoca de **4a-c**.

A manera de ejemplo, en la Figura 14 se reproduce una expansión de la zona aromática del espectro de RMN ^1H del formil derivado **4c** con todas las señales asignadas (incluidas las multiplicidades). Las zonas de campos intermedio y alto del espectro no se muestran debido a la ausencia de señales en esas zonas.

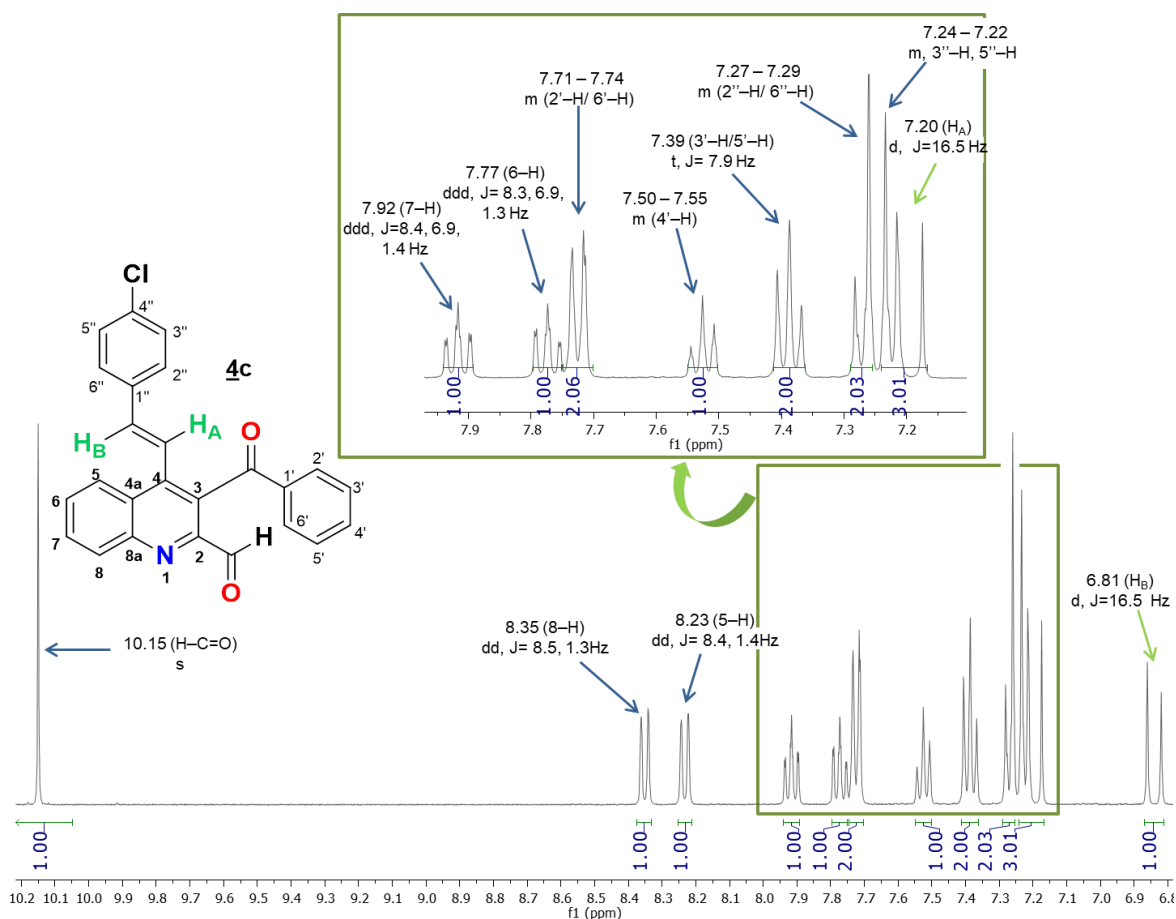


Figura 34. Expansión de la zona aromática del espectro de RMN ^1H del formil derivado **4c**.

Lo consignado para el análisis de los espectros de protones de **4a-c** aplica completamente para el análisis de sus espectros de RMN ^{13}C (Anexo D). Sólo se deja constancia de que en dichos espectros se registraron todas las señales de los carbonos que se esperaban, incluida la más importante, la del carbono del nuevo grupo formilo que se registra en 196.0-196.1 ppm (ver Parte Experimental).

Todas las anteriores asignaciones (de protones y carbonos) fueron corroboradas inequívocamente con ayuda de los espectros de correlación heteronuclear HMBC, concluyendo así el proceso de elucidación estructural de **4a-c**. A manera de ejemplo, en la Figura 15 se presenta una expansión de la zona aromática del espectro del formil derivado **4c**, en el cual se resaltan únicamente los cross-peaks que resultan de las interacciones a dos y tres enlaces entre el singulete del protón del nuevo formilo (10.15 ppm) con el carbono cuaternario 2-C (149.9 ppm, línea amarilla) y con el carbono cuaternario 3-C (130.4 ppm, línea vinotinto), respectivamente.

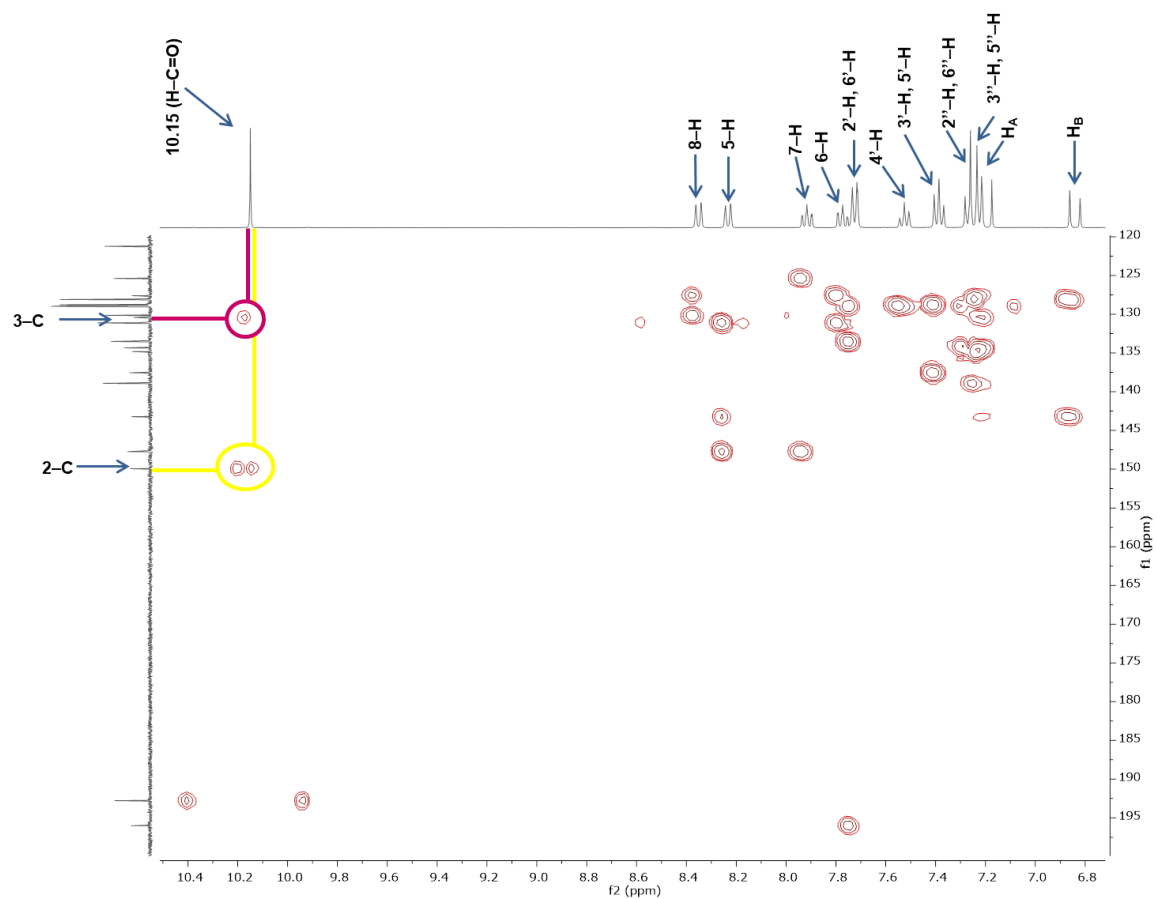


Figura 35. Expansión de la zona aromática del espectro de HMBC del formil derivado **4c**.

Después de que los formil derivados **4a-c** fueron completamente caracterizados, y contando además con cantidades significativas de los mismos, se dio inicio a la última etapa del trabajo de síntesis que estaba contemplado originalmente en los objetivos de la presente investigación, la cual consistía en estudiar el comportamiento químico de **4a-c** frente a reactivos binucleofílicos como la hidrazina y la *orto*-fenilendiamina, y frente a la acetofenona en las condiciones clásicas de la condensación de *Claisen-Schmidt*. La idea era utilizar las dos funciones carbonílicas presentes en **4a-c** para intentar crear, en primera instancia, el sistema tricíclico piridazino[4,5-*b*]quinolina, o usar solamente la función aldehído para construir un anillo de imidazol, en segunda instancia, o crear nuevos híbridos moleculares centrados en el anillo de la quinolina que contengan

simultáneamente un fragmento chalcona en C-2 y un fragmento estirilo en C-4, en tercera instancia. Para abordar ese trabajo de síntesis se usó como guía los trabajos de *Duballet* y colaboradores (Duballet et al., 2012) (ver Figura 12) y de *Bello* y colaboradores (Bello et al., 2010) (ver Figura 15), así como la experiencia acumulada en el LSO durante el estudio de la condensación de *Claisen-Schmidt*.

Para realizar la primera idea, se hizo reaccionar el derivado **4a** con exceso con hidracina monohidratada en etanol, calentando la mezcla de reacción en el rango de 90-95 °C (Figura 21).

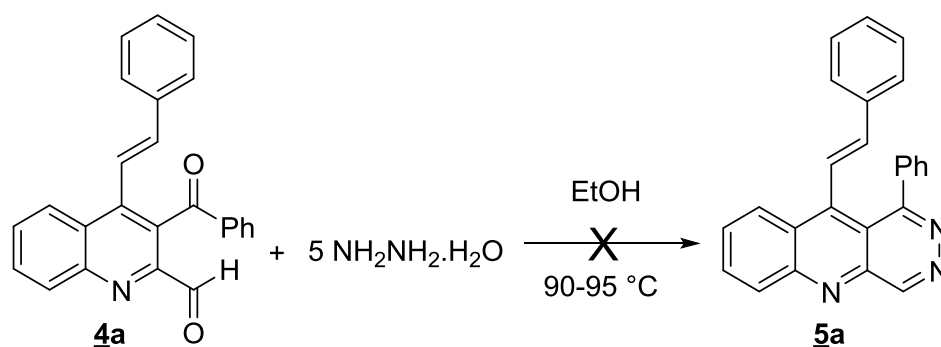


Figura 36. Intento fallido de ciclocondensación de **4a** con hidracina para obtener la piridazino [4,5-*b*]quinolina **5a**.

Los controles de la reacción por CCF revelaron que **4a** se había consumido completamente a las 6 horas de calentamiento y que también se había formado una mezcla compleja de productos, que por su manera de revelarse en la placa cromatográfica parecían productos de descomposición. Aunque por cromatografía de columna se intentó aislar los componentes individuales de esa mezcla, su separación no fue posible, ya que se obtuvieron 8 fracciones que fueron desechadas debido a la cantidad de manchas observadas en cada una de ellas (CCF); al parecer, durante la separación cromatográfica se acentuó aun más el proceso de descomposición de los productos de reacción formados.

Para intentar plasmar la segunda idea, se hicieron reaccionar los formil derivados **4a,b** con la *orto*-fenilendiamina usando dos condiciones de reacción diferentes: en el caso de **4a**, por fusión a 160°C durante una hora y en la presencia de tamiz molecular, y por calentamiento en solución acuosa de bisulfito de sodio (para activar la función formilo) durante 6 horas, en el caso de **4b**, (Figura 22).

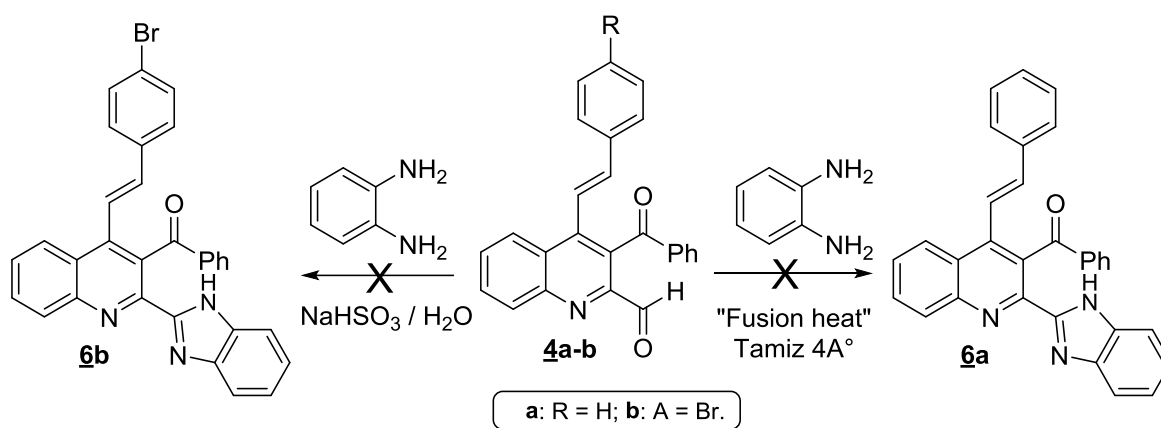


Figura 37. Intentos fallidos de ciclocondensación de la función formilo de **4a,b** con la *orto*-fenilendiamina para construir los híbridos moleculares del tipo **6a,b**.

En contra de los deseos, en ambos intentos se observó la formación de muchos productos de descomposición (control por CCF), y por esta razón no se le dio continuidad a la síntesis, aparentemente fácil, de los híbridos moleculares diseñados del tipo (*E*)-(2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanona **6**.

Finalmente, se intentó acceder a los nuevos híbridos moleculares del tipo **7a,b** mediante la reacción de condensación de *Claisen-Smith* de los formil derivados **4a,b** con la acetofenona en solución etanólica de KOH y a la temperatura ambiente (Figura 23), pero los resultados fueron

también fueron adversos, pues en ambos casos se formaron mezclas complejas de productos que fueron difíciles de separar por cromatografía en columna.

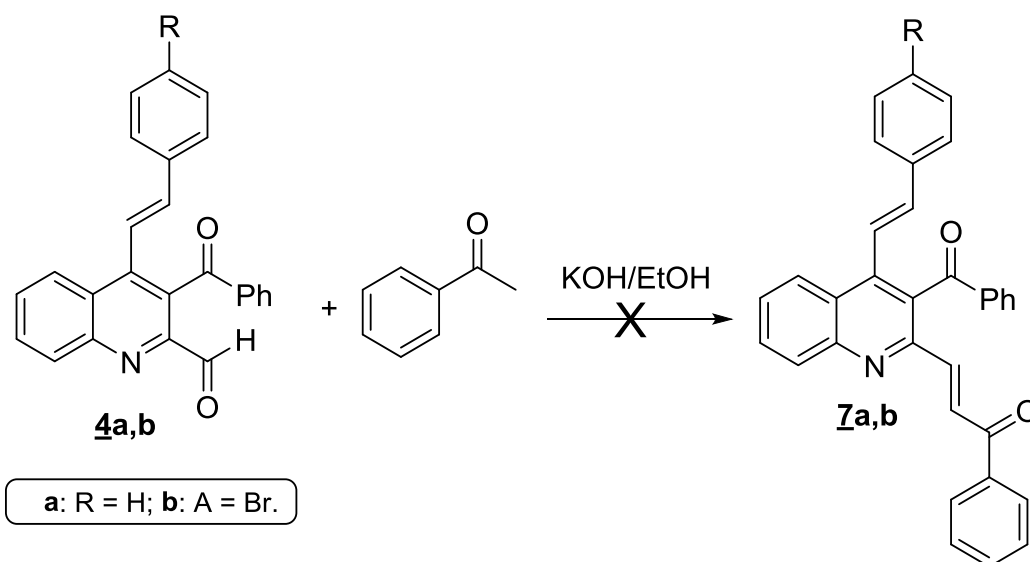


Figura 38. Intentos fallidos para acceder a los híbridos moleculares **7a,b** por condensación de **4a,b** con la acetofenona.

A la luz de los anteriores resultados negativos se decidió poner punto final a esta investigación, a pesar de no haberse logrado el objetivo fijado.

5.4 Actividad anticancerígena de las (2,4-di((E)-estiril)quinolin-3-il)(fenil)metanonas **3a-l** y los (E)-3-benzoil-4-estirilquinolina-2-carbaldehídos **4a-c**.

El cáncer es el crecimiento celular inapropiado e incontrolable dentro de un tejido especializado del cuerpo. Inicia como una mutación en uno o más genes, dando como resultado una duplicación celular innecesaria y finalmente la pérdida del control de crecimiento, formando una “masa celular”

denominada tumor (en la mayoría de los casos), que afecta la función de las células normales y los órganos, y, en casos graves (metástasis), viaja a través del torrente sanguíneo a otras áreas del organismo (Sax, 2018).

Existen más de 100 tipos de cáncer, los cuales generalmente se denominan según los órganos o tejidos donde se presentan las mutaciones; sin embargo, los cánceres también pueden describirse por el tipo de célula que los formó, como una célula epitelial o una célula escamosa (National Cancer institute, 2015). Partiendo de esta organización general, los diferentes tipos de cáncer se pueden clasificar como carcinomas, sarcomas, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, melanoma, tumores de cerebro y médula espinal, entre otros. El cáncer es un problema importante de salud pública a nivel mundial. La organización mundial de la salud estima que aproximadamente 9.6 millones de personas murieron en el 2018 debido al cáncer, siendo los cánceres de pulmón, seno, colon-rectal, próstata, piel y estómago, los tipos más comunes de esta enfermedad y el cáncer de pulmón y colon-rectal, los más mortales (World Health Organization, 2018).

En Colombia, los tumores malignos son una de las tres primeras causas de muerte, siendo los asociados a órganos digestivos y del peritoneo (excepto estómago y colon), los causantes de 47.279 muertes por neoplasias entre 2005 y 2013. Además, en el 2011 para cáncer infantil se estimaron 764 casos anuales nuevos en niños y 558 en niñas con mayor número de casos de leucemia (582 casos) (Observatorio Nacional de Cáncer, 2008).

Teniendo en cuenta las cifras alarmantes de defunciones generadas por este tipo de enfermedades, múltiples organizaciones a nivel mundial han buscado la manera de afrontar esta problemática desde diferentes perspectivas. Una de estas entidades es el Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de los Estados Unidos, el cual, desde su establecimiento en el año 1937, como la agencia principal del gobierno federal para abordar las necesidades de investigación y capacitación sobre la causa, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer, a través de diversos programas, ha

facilitado el descubrimiento y desarrollo de nuevos agentes terapéuticos anticancerígenos. Uno de los programas ofrecidos por el NCI es el cribado sobre 60 líneas celulares de tumores humanos. Proyecto que ha posibilitado la identificación de nuevos compuestos con actividad anticancerígena a través de la evaluación de los mismos frente a un panel constituido por nueve subpaneles que incluyen células de leucemia, melanoma, pulmón, colón, ovario, próstata, mama, sistema nervioso central y riñón, y que suman un total de 60 diferentes líneas celulares tumorales de origen humano (National Cancer institute, 2015).

Tanto los (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolina-2-carbaldehídos **4a-c** como los híbridos moleculares (2,4-di((*E*)-estiril)quinolin-3-il)(fenil)metanona **3a-l** fueron sometidas al proceso de preselección, y posteriormente fueron seleccionadas para su evaluación. El proceso de evaluación in vitro de la actividad antitumoral de los compuestos seleccionados consta de dos etapas; en la primera, la evaluación de los compuestos se realiza a única dosis (10 μ M) sobre el panel completo de las 60 líneas celulares. A partir de los resultados obtenidos en la primera etapa, aquellas moléculas que presenten una actividad que cumpla con los criterios de porcentaje de inhibición promedio del NCI pasarán a una segunda etapa en la que se probarán sobre el mismo panel de las 60 líneas celulares, pero a cinco diferentes concentraciones 0.01, 0.1, 1.0, 10 y 100 μ M.

En la Tablas 1 y 2 se encuentran los resultados obtenidos de la evaluación de la actividad anticancerígena a una única dosis de 10 μ M, en la cual se muestran los porcentajes de inhibición de crecimiento sobre las 60 líneas celulares tumorales para las quince moléculas que fueron seleccionadas por el NCI.

Tabla 1.

Porcentaje de inhibición de crecimiento (GI %) de **3a-l** a una concentración 10 μ M sobre el panel de 60 líneas celulares tumorales.

Panel de líneas celulares cancerígenas	% de inhibición del crecimiento (GI %) de 3a-l											
	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i	3j	3k	3l
<i>Leucemia</i>												
CCRF-CEM	-5,15	3,74	8,18	2,97	3,74	-4,47	3,01	7,14	1,9	6,69	-5,97	3,62
HL-60(TB)	-4,86	1,39	8,77	-	1,39	-4,52	-	-0,66	-	-9,92	-5,83	-2,43
				12,14			10,06		10,55			
K-562	-6,89	3,27	16,91	2,67	3,27	-7,05	-4,66	11,06	-7,23	1,57	-8,51	16,41
MOLT-4	-2,34	8,06	9,94	5,41	8,06	-6,89	0,49	5,97	-1,95	4,29	-1,88	5,77
RPMI-8226	-12,29	-2,61	7,12	-4,28	-2,61	-	3,21	0,86	-7,53	6,84	-2,81	5,38
						10,35						
<i>Cáncer de pulmón células no pequeñas</i>												
A549/ATCC	2,78	5,5	4,67	1,9	5,5	2,94	4,29	5,48	3,6	3,5	4,61	7,11
EKVX	6,16	7,52	14,52	-1,85	7,52	7,57	3,78	11,13	7,56	9,77	0,95	11,82
HOP-62	-5,3	2,06	4,62	-1,48	2,06	4,16	1,93	15,11	3,85	-1,02	0,13	-5,85
HOP-92	4,95	15,41	16,96	1,74	15,41	8,33	8,43	22,91	19,2	19,03	9,73	12,75
NCI-H322M	8,51	7,76	15,86	4,89	7,76	11,07	8,69	21,95	5,97	11,69	3,71	7,61
NCI-H23	8,83	-5,97	6,36	5,51	-5,97	8,99	4,47	5,15	2,77	8,15	2,62	-2,35

Panel de líneas celulares cancerígenas	% de inhibición del crecimiento (GI %) de 3a-1											
	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i	3j	3k	3l
NCI- H322M	6,6	14,73	12,21	3,33	14,73	8,33	0,23	9	11,49	5,55	10,44	10,56
NCI-H460	-5,82	-	-4,06	-5,88	-	-6,3	-3,97	-4,82	-8,61	-1,85	-7,42	-7,48
		10,28			10,28							
NCI-H522	5,08	7,85	17,54	11,79	7,85	6,16	8,84	8,61	11,32	14,61	11,97	11,43
<i>Cáncer de colon</i>												
COLO 205	-13,64	-4,42	-4,89	-14,2	-4,42	-10,3	-7,84	-5,54	-6,9	-6,93	-9,92	-2,71
HCC-2998	-4,43	-5,12	3,91	-	-5,12	2,29	-3,54	1,64	2,85	-4,03	-9,98	-2,82
				14,84								
HCT-116	10,33	4,28	10,84	12,23	4,28	2,55	1,51	5,37	6,49	17,27	3,28	4,17
HCT-15	-0,64	-3,43	1,11	-7,51	-3,43	-3,61	0,92	-2,19	-0,41	0,69	-1,53	3,36
HT29	-2,82	-2,15	4,6	-1,71	-2,15	-1,84	0,36	-0,4	-2,48	3,53	-2,5	-0,46
KM12	0,5	-1,18	1,43	1,25	-1,18	-0,31	-1,05	-2,05	-0,08	0,78	-0,32	0,73
SW-620	-3,62	-6,8	1,34	1,68	-6,8	-0,62	100	5,07	-	2,98	-1,25	-9,51
									11,32			
<i>Cáncer del SNC</i>												
SF-268	1,83	6,34	10,23	8,42	6,34	5,88	1,28	9,49	6,59	7,14	6,49	6,53
SF-295	-5,41	-1,64	-0,61	-1,04	-1,64	-3,97	2,04	-2,88	-1,36	-5,83	-5,06	-1,78
SF-539	-3,13	3,17	-2,21	-5,72	3,17	1,06	-6,56	2,97	1,22	-5,83	-7,58	2,72
SNB-19	13,17		11,54	11,06	6,26	7,44	11,82	10,78	7,71	12,38	8,98	10,3
SNB-75	16,53		15,86	16,87	15,41	24,03	5	21,88	14,52	20,26	13,82	15,87

Panel de líneas celulares cancerígenas	% de inhibición del crecimiento (GI %) de 3a-l											
	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i	3j	3k	3l
U251	3,92	1,39	14,87	4,09	3,16	3,52	9,23	5,18	6,45	7,7	4,67	6,49
<i>Melanoma</i>				100				100				
LOX IMV	6,07		9,36	9,36	4,34	9,04	4,17	8,65	7,73	7,97	6,26	5,78
MALME- 3M	-6,85		3,57	-5,61	0,26	1,01	-9,03	1,47	-0,95	-0,95	-6,47	0,67
M14	-1,78		4,02	3,2	-1,5	-1,19	100	2,7	2,32	5,02	1,13	3,25
MDA-MB- 435	-0,3		2	0,27	-0,54	-1,04	-0,95	-0,61	-0,27	-0,03	-0,58	0,93
SK-MEL-2	-7,98		-0,35	-	-1,67	-0,76	-6,62	-2,57	-	-3,99	-6,75	-2,76
			10,29					12,22				
SK-MEL-28	-5,74		5,33	-7,69	-1,22	-3,61	-2,61	-1,12	-4,89	-2,67	-3,93	-2,27
SK-MEL-5	-1,17		0,65	-0,6	0,3	-0,36	-0,32	-0,71	0,89	2,56	-0,71	-0,12
UACC-257	4,67		10,47	0,17	10,5	3,2	5,75	4,94	5,87	0,67	2,18	12,26
UACC-62	13,62		14,55	17,96	7,27	10,11	13,76	7,09	7,35	30,4	19,6	12,58
<i>Cáncer de ovario</i>												
IGROV1	8,58		6,12	-3,43	3,77	5,52	0,25	14,61	6,59	9,17	-0,25	5,92
OVCAR-3	-0,3		12,6	10,64	-0,92	0,93	-0,16	4,71	2,18	9,47	2,74	4,63
OVCAR-4	-4,91		19,27	11,96	3,9	-0,34	2,88	3,19	0,55	5,21	-0,3	3,65
OVCAR-5	-0,49		1,37	-3,04	-0,42	6,06	-3,22	7,19	-0,87	-2,11	-7,37	1,87
OVCAR-8	2,45		9,61	-2,29	7,08	2,2	5,6	3,75	-1,94	-3,07	-4,38	1,99
NCI/ADR- RES	0,95		3,02	-2,17	-6,23	1,47	-0,05	3,16	2,49	4,03	2,67	0,23

Panel de líneas celulares cancerígenas	% de inhibición del crecimiento (GI %) de 3a-1											
	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i	3j	3k	3l
SK-OV-3	-3,6		7,83	3,69	9,25	0,22	0,18	6,17	8,07	7,24	7,62	2,83
<i>Cáncer renal</i>												
786-0	-1,94		5,05	0,34	-2,83	0,53		3,23	0,43	3,09	0,59	5,09
A498	19,48		24,26	20,09	2,79	13,3	29,18	16,2	10,09	12,78	13,4	22,91
ACHN	-0,06		5,85	3,01	2,05	6,32	1,53	9,89	1,36	7,16	4,56	6,25
CAKI-1	16,05		22,45	19,07	14,13	13,52	12,25	20,75	12,87	23,89	16,17	18,75
RXF 393	-8,38		4,27	-4,17	-0,23	-3,72	-2,37	-2,3	-0,19	-1,8	-6,26	-4,22
SN12C	7,29		8,86	7,32	4,49	7,69	5,59	7,36	7,88	11,34	3,05	9,83
TK-10	-15,68		5,45	-7,24	-1,21	-	-2,15	-4,34	-9,73	-6,3	0,13	0,96
							13,35					
UO-31	24,2		24,16	31,83	20,03	28,56	25,04	34,01	18,61	28,46	17,57	17,05
<i>Cáncer de próstata</i>												
PC-3	3		5,4	9,8	3,13	4,34	17,2	14,75	9,76	13,3	6,58	8,17
DU-145	-5,12		2,26	-4,54	-4,17	-6,71	-8,56	-0,97	-2,03	-5,52	-9,4	-7,17
<i>Cáncer de mama</i>												
MCF7	10,97		17,09	17,25	13,33	6,79	17,63	12,11	6,92	17,24	8,1	7,7
MDA-MB-231/ATCC	3,37		4,14	-0,3	-2,79	7,68	-0,35	4,94	5,14	12,66	5,75	5,58
HS 578T	4,16		-0,38	8,67	-6,26	5,8	-0,46	9,34	4,75	6,65	2,87	-6,2
BT-549	-16,93		-5,35	-	-8,78	-7,07	100	-1,32	-3,35	-7,99	-5,46	0,74
							11,23					

Panel de líneas celulares cancerígenas	% de inhibición del crecimiento (GI %) de 3a-l											
	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i	3j	3k	3l
T-47D	0,28		18	4,58	4,64	4,22	5,42	12,56	6,67	17,56	4,71	5,42
MDA-MB- 468	0,97		4,7	5,67	2,55	4,45	0,8	4,27	7,69	2,21	-1,75	5,74
<i>GI%</i>	0,98	2,5	7,85	2,5	2,5	2,52	2,77	6,29	2,62	5,64	1,4	4,33

Tabla 2.

Porcentaje de inhibición de crecimiento (GI %) de **4a-c** a una concentración 10 μ M sobre el panel de 60 líneas celulares tumorales.

Panel de líneas celulares cancerígenas	% de inhibición del crecimiento (GI %) de 4a-c		
	4a	4b	4c
<i>Leucemia</i>			
CCRF-CEM	60,7	42,4	24,88
HL-60(TB)	44,44	42,94	9,59
K-562	3,16	-0,69	7,17
MOLT-4	56,4	40,83	7,53
RPMI-8226	11,21	11,63	5,45
<i>Cáncer de pulmón células no pequeñas</i>			
A549/ATCC	7,86	7,76	4,97
EKVX	-0,02	-5,74	5,51
HOP-62	2,77	-1,16	7,33
HOP-92	-3,21	-8,71	6,43
NCI-H322M	--	--	-0,68

Panel de líneas celulares cancerígenas	% de inhibición del crecimiento (GI %) de 4a-c		
	4a	4b	4c
NCI-H23	2,12	-1,18	0,5
NCI-H322M	-8,36	-6,56	4,39
NCI-H460	-4,45	-1,13	-7,4
NCI-H522	13,35	10,47	6,68
<i>Cáncer de colon</i>			
COLO 205	-9,33	-14,57	-2,49
HCC-2998	2,79	-8,13	-5,81
HCT-116	2,8	2,65	1,98
HCT-15	-1,73	-3,1	0,62
HT29	4,76	-0,44	2,39
KM12	-9366	-1,5	-0,52
SW-620	6,23	6,64	-5,28
<i>Cáncer del SNC</i>			
SF-268	4,1	1,03	5,3
SF-295	4,29	-0,47	1,1
SF-539	4,01	2,64	3,81
SNB-19	8,1	6,08	8,79
SNB-75	20,44	22,21	18,59
U251	5,37	-2,95	2,48
<i>Melanoma</i>			
LOX IMV	12,78	9,51	4,62
MALME-3M	-2,39	-3,43	2,64
M14	6,64	4,35	-0,6
MDA-MB-435	3,49	6,02	0,6
SK-MEL-2	-9,71	-13,76	4,39

Panel de líneas celulares cancerígenas	% de inhibición del crecimiento (GI %) de 4a-c		
	4a	4b	4c
SK-MEL-28	-14	-7,26	3,43
SK-MEL-5	8,03	4,44	-0,11
UACC-257	2,71	4,76	2,49
UACC-62	6,4	5,58	1,19
<i>Cáncer de ovario</i>		100	
IGROV1	0,11	-0,72	-1,42
OVCAR-3	-6,82	-7,92	-4,02
OVCAR-4	4,13	-0,44	1,37
OVCAR-5	3,67	-1,22	1,4
OVCAR-8	7,98	0,56	6,66
NCI/ADR-RES	0,17	-3,62	-3,01
SK-OV-3	3,4	-10,32	6,4
<i>Cáncer renal</i>		100	
786-0	2,34	-7,22	-5,52
A498	-7,32	1,36	1,93
ACHN	-0,72	3,04	3,19
CAKI-1	8,84	13,76	7,42
RXF 393	6,25	6,25	-1,85
SN12C	3,97	3,89	2,74
TK-10	0,93	-3,65	-1,12
UO-31	21,12	22,73	22,46
<i>Cáncer de próstata</i>		100	
PC-3	7,07	8,08	1,33
DU-145	-1,69	-2,84	-1,1
<i>Cáncer de mama</i>			

Panel de líneas celulares cancerígenas	% de inhibición del crecimiento (GI %) de 4a-c		
	4a	4b	4c
MCF7	13,92	5,18	9,72
MDA-MB-231/ATCC	8,97	-0,11	-0,4
HS 578T	16,3	0,4	-0,64
BT-549	3,08	0,58	5,9
T-47D	12,88	2,82	11,34
MDA-MB-468	-1,54	-5,41	-0,4
<i>GI%</i>	7,79	19,63	3,29

Como se puede observar, ninguna de las quince moléculas evaluadas superó el porcentaje de inhibición de crecimiento promedio del 68%, indicando que su actividad antiproliferativa es muy baja o prácticamente nula, razón por la cual, estos derivados no siguieron el proceso de estudio realizado por el NCI.

6. Conclusiones y recomendaciones

Se implementó una nueva metodología “*one-pot*” que permitió disminuir los tiempos de reacción e incrementar los rendimientos globales de los precursores estratégicos, las (*E*)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas **2a-d**.

Se realizó con éxito la olefinación de las 2-metilquinolinas **2a-d** con diferentes aldehídos aromáticos, incluido el tiofen-2-carbaldehído, vía una condensación tipo *Knoevenagel* catalizada por cloruro de indio, accediendo así a una serie de 12 nuevos híbridos moleculares del tipo (2,4-di((*E*)-estiril)quinolin-3-il)(fenil)metanonas **3a-l**, para los cuales son reportadas, por primera vez, sus propiedades físicas y espectroscópicas.

Se realizó con éxito la transformación casi cuantitativa de las 2-metilquinolinas **2a-d** a sus correspondientes 3-benzoil-4-estirilquinolina-2-carbaldehídos **4a-c**, usando para ello dióxido de selenio; para estos compuestos también, por primera vez, se reportan sus propiedades físicas y espectroscópicas.

Se estudió el comportamiento químico de **4a-c** en reacciones de ciclocondensación con reactivos binucleofílicos (hidracina y *orto*-fenilendiamina), y en la condensación de *Claisen-Schmidt* con aldehídos, sin obtener los resultados esperados.

Se recomienda explorar más a fondo el potencial sintético de los (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolina-2-carbaldehídos **4a-c**, con el fin de sintetizar nuevos y más variados entes moleculares con promisoría actividad biológica.

Se recomienda propiciar el estudio de otras manifestaciones biológicas de las series de compuestos **3** y **4** (actividad antiparasitaria, actividad antifúngica, y actividad antituberculosa, por ejemplo).

Referencias Bibliográficas

- Afzal, O., Kumar, S., Haider, M. R., Ali, M. R., Kumar, R., Jaggi, M., & Bawa, S. (2015). A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *97*, 871–910. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2014.07.044>
- Akbari, J., Heydari, A., Reza Kalhor, H., & Kohan, S. A. (2010). Sulfonic Acid Functionalized Ionic Liquid in Combinatorial Approach, a Recyclable and Water Tolerant-Acidic Catalyst for One-Pot Friedlander Quinoline Synthesis. *Journal of Combinatorial Chemistry*, *12*(1), 137–140. <https://doi.org/10.1021/cc9001313>
- Alacid, E., & Nájera, C. (2009). General Reaction Conditions for the Palladium-Catalyzed Vinylation of Aryl Chlorides with Potassium Alkenyltrifluoroborates. *The Journal of Organic Chemistry*, *74*(21), 8191–8195. <https://doi.org/10.1021/jo901681s>
- Bello, D., Ruiz-Rodríguez, J., Albericio, F., Ramón, R., & Lavilla, R. (2010). Streamlined access to functionalized chromenes and quinolines using domino reactions of salicylic aldehydes and methyl 4-chloro-2-butynoate. *European Journal of Organic Chemistry*, (28), 5373–5379. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201000559>
- Bose, D. S., Idrees, M., Jakka, N. M., & Rao, J. V. (2010). Diversity-Oriented Synthesis of Quinolines via Friedländer Annulation Reaction under Mild Catalytic Conditions. *Journal of Combinatorial Chemistry*, *12*(1), 100–110. <https://doi.org/10.1021/cc900129t>

Cieslik, W., Musiol, R., Nycz, J. E., Jampilek, J., Vejsova, M., Wolff, M., ... Polanski, J. (2012).

Contribution to investigation of antimicrobial activity of styrylquinolines. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 20(24), 6960–6968. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.10.027>

Dabiri, M., Salehi, P., Baghbanzadeh, M., & Nikcheh, M. S. (2008). A new and efficient one-pot

procedure for the synthesis of 2-styrylquinolines. *Tetrahedron Letters*, 49(37), 5366–5368.

<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.06.054>

Duballet, M. M. P., Godard, A., Queguiner, G., & Pastour, P. (2012). Synthèse de la pyrido[2,3-f]

phtalazine et des diformyl-6,7; -4,6; -4,7; -2,4 quinoleines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*,

10(6), 1079–1080. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570100644>

El-Sayed, M. A.-A., El-Husseiny, W. M., Abdel-Aziz, N. I., El-Azab, A. S., Abuelizz, H. A., &

Abdel-Aziz, A. A.-M. (2018). Synthesis and biological evaluation of 2-styrylquinolines as antitumour agents and EGFR kinase inhibitors: molecular docking study. *Journal of Enzyme*

Inhibition and Medicinal Chemistry, 33(1), 199–209.

<https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1407926>

Fournet, A., Hocquemiller, R., Roblor, F., Cavé, A., Richomme, P., & Bruneton, J. (1993). Les

chimanines, nouvelles quinoleines substituees en 2, isolees d'une plante bolivienne antiparasitaire: Galipea longiflora. *Journal of Natural Products*, 56(9), 1547–1552.

<https://doi.org/10.1021/np50099a013>

García, P., Genes, C., Molano, P., Torres, O., Saez, J., & Triana, O. (2010). Evaluation of the

- trypanocidal, cytotoxic and genotoxic activity of styrylquinoline analogs. *Journal of Chemotherapy*, 22(3), 169–174. <https://doi.org/10.1179/joc.2010.22.3.169>
- Jamal, Z., Teo, Y.-C., & Lim, G. S. (2016). Direct alkenylation of alkylazaarenes with aldehydes through C(sp³)–H functionalization under catalytic InCl₃ activation. *Tetrahedron*, 72(17), 2132–2138. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.03.004>
- Jamal, Z., & Teo, Y. (2015). ChemInform Abstract: Cobalt-Catalyzed Direct Alkenylation of 2-Methylquinolines with Aldehydes via C(sp³)–H Functionalization in Water. *ChemInform*, 46. <https://doi.org/10.1002/chin.201510198>
- Kilic, B., Gulcan, H. O., Aksakal, F., Ercetin, T., Oruklu, N., Umit Bagriacik, E., & Dogruer, D. S. (2018). Design and synthesis of some new carboxamide and propanamide derivatives bearing phenylpyridazine as a core ring and the investigation of their inhibitory potential on in-vitro acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *Bioorganic Chemistry*, 79, 235–249. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.05.006>
- Kumar, D., Kumar, A., Qadri, M. M., Ansari, M. I., Gautam, A., & Chakraborti, A. K. (2015). In(OTf)₃-catalyzed synthesis of 2-styryl quinolines: scope and limitations of metal Lewis acids for tandem Friedländer annulation–Knoevenagel condensation. *RSC Adv.*, 5(4), 2920–2927. <https://doi.org/10.1039/C4RA10613J>
- Kumar, S., Bawa, S., & Gupta, H. (2009). Biological Activities of Quinoline Derivatives. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 9, 1648–1654.

- Kurasawa, Y., & Takada, A. (1980). A Convenient Synthesis of Pyridazmo[4,5-b]quinolines and Pyrrolo[3,4-6]quinolines. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 28(12), 3457–3465. <https://doi.org/10.1248/cpb.28.3457>
- Lamberth, C., Trah, S., Wendeborn, S., Dumeunier, R., Courbot, M., Godwin, J., & Schneiter, P. (2012). Synthesis and fungicidal activity of tubulin polymerisation promoters. Part 2: Pyridazines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20(9), 2803–2810. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.03.035>
- Mahajan, S., Gupta, S., Jariwala, N., Bhadane, D., Bhutani, L. K. K., Kulkarni, S., & Singh, I. P. (2018). Design, synthesis and anti-HIV-1 activity of modified styrylquinolines. *Letters in Drug Design and Discovery*, 15(9), 937–944. <https://doi.org/10.2174/1570180815666171212143339>
- Mahapatra, D. K., Bharti, S. K., & Asati, V. (2015). Chalcone scaffolds as anti-infective agents: Structural and molecular target perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 101, 496–524. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2015.06.052>
- Mane, P. A., Dey, S., & Vivekananda, K. V. (2017). Macrocyclic Pd(II) dithiolate complexes as catalysts in Heck reactions. *Tetrahedron Letters*, 58(1), 25–29. <https://doi.org/10.1016/J.TETLET.2016.11.085>
- Martínez, R., Ramón, D. J., & Yus, M. (2008). Transition-Metal-Free Indirect Friedländer Synthesis of Quinolines from Alcohols. *The Journal of Organic Chemistry*, 73(24), 9778–

9780. <https://doi.org/10.1021/jo801678n>

Musiol, R., Jampilek, J., Kralova, K., Richardson, D. R., Kalinowski, D., Podeszwa, B., ... Polanski, J. (2007). Investigating biological activity spectrum for novel quinoline analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *15*(3), 1280–1288. <https://doi.org/10.1016/J.BMC.2006.11.020>

National Cancer institute. (2015). What Is Cancer. Retrieved January 18, 2020, from <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>

Normand-Bayle, M., Bénard, C., Zouhiri, F., Mouscadet, J.-F., Leh, H., Thomas, C.-M., ... D'Angelo, J. (2005). New HIV-1 replication inhibitors of the styryquinoline class bearing aroyl/acyl groups at the C-7 position: Synthesis and biological activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *15*(18), 4019–4022. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.06.036>

Oberlies, N. H., & Kroll, D. J. (2004). Camptothecin and Taxol: Historic Achievements in Natural Products Research. *Journal of Natural Products*, *67*(2), 129–135. <https://doi.org/10.1021/np030498t>

Observatorio Nacional de Cáncer. (2008). *Guía Metodológica*. Retrieved from <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/guia-ross-cancer.pdf>.

Peczynska-Czoch, W., Pognan, F., Kaczmarek, L., & Boratynski, J. (1994). Synthesis and

Structure-Activity Relationship of Methyl-Substituted Indolo[2,3-b]quinolines: Novel Cytotoxic, DNA Topoisomerase II Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 37(21), 3503–3510. <https://doi.org/10.1021/jm00047a008>

Plata Caballero, E. D. (2018). *Síntesis one-pot de nuevas (E)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)-metanonas a partir de chalconas derivadas de la 2-aminoacetofenona: caracterización y evaluación de la actividad anticancerígena*. Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander.

Pozharskii, A. F., Soldatenkov, A. T., & Katritzky, A. R. (2011). *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications: Second Edition*. *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications: Second Edition*. <https://doi.org/10.1002/9781119998372>

Reece, P. A., Cozamanis, I., & Zacest, R. (1983). Endralazine --- A new hydralazine-like antihypertensive with high systemic bioavailability. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 25(4), 553–556. <https://doi.org/10.1007/BF00542127>

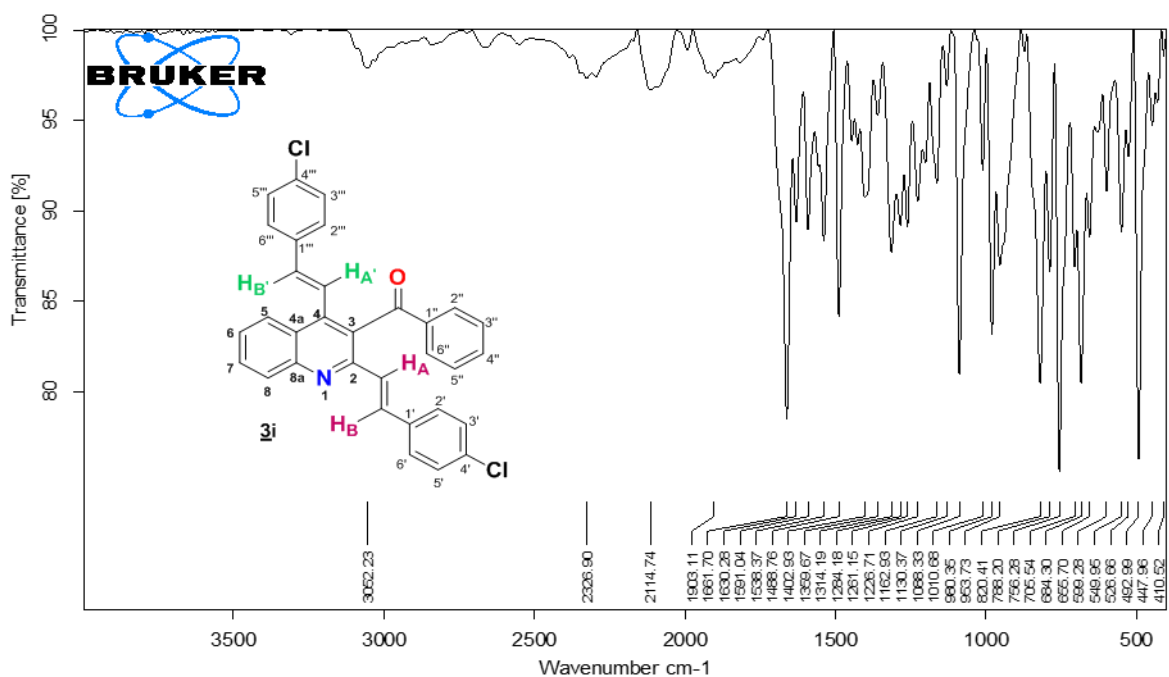
Satish, G., Ashok, P., Kota, L., & Ilangovan, A. (2019). Nickel-Catalyzed Annulation of 2'-Aminochalcones: A Simplistic Access to 4-Styryl and 2,4-Distyrylquinolines. *ChemistrySelect*, 4(4), 1346–1349. <https://doi.org/10.1002/slct.201803199>

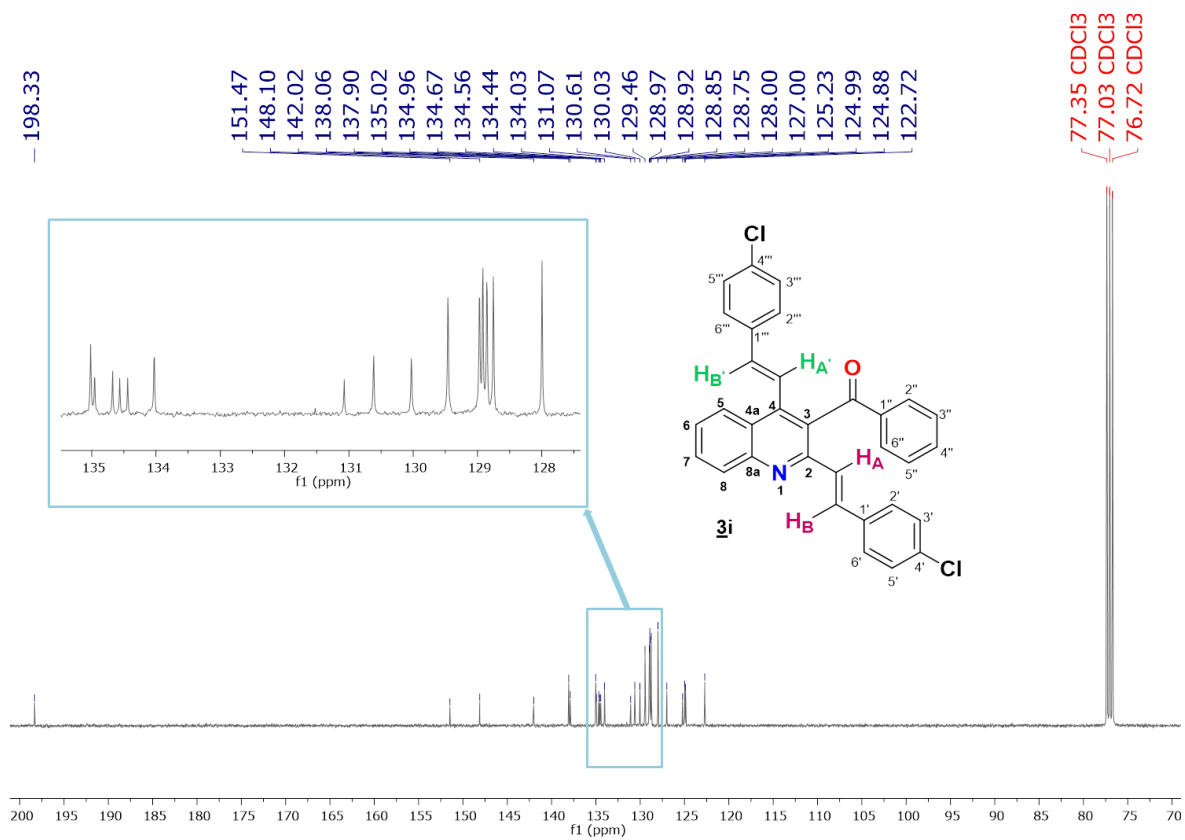
Sax, Z. (2018). Salem Health: Magill's Medical Guide, 8th Ed., Vols. 1-5 (pp. 685–687).

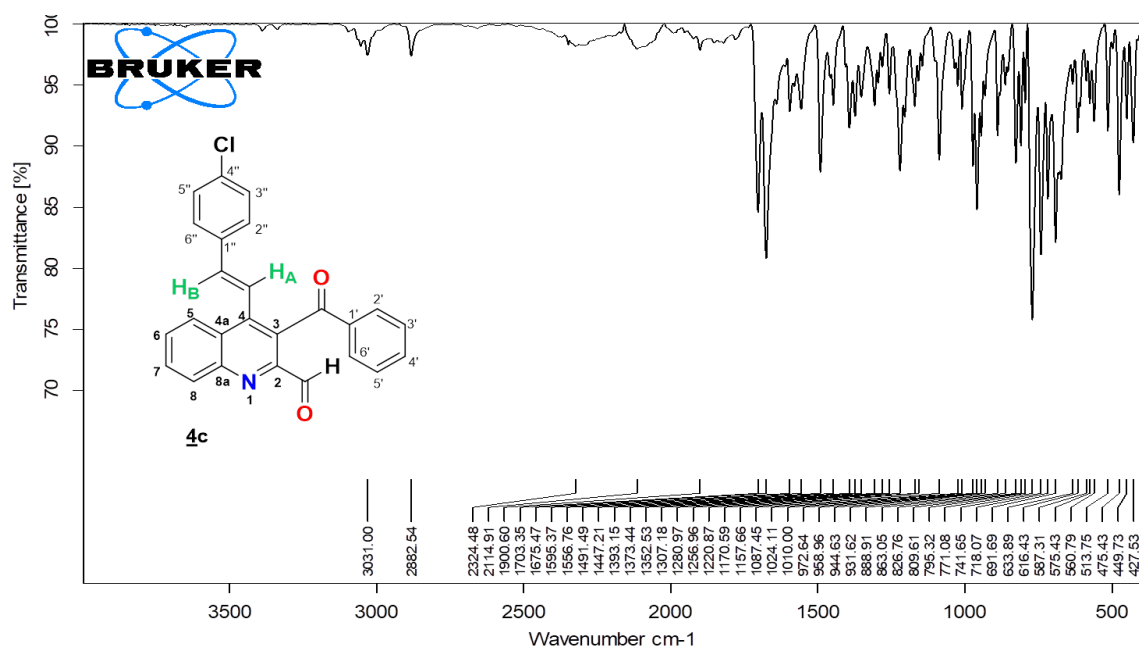
- Sharma, R., Kour, P., & Kumar, A. (2018). A review on transition-metal mediated synthesis of quinolines. *Journal of Chemical Sciences*, *130*(6). <https://doi.org/10.1007/s12039-018-1466-8>
- Staderini, M., Aulić, S., Bartolini, M., Tran, H. N. A., González-Ruiz, V., Pérez, D. I., ... Bolognesi, M. L. (2013). A Fluorescent Styrylquinoline with Combined Therapeutic and Diagnostic Activities against Alzheimer's and Prion Diseases. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, *4*(2), 225–229. <https://doi.org/10.1021/ml3003605>
- Szczepaniak, J., Cieślík, W., Romanowicz, A., Musioł, R., & Krasowska, A. (2017). Blocking and dislocation of *Candida albicans* Cdr1p transporter by styrylquinolines. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *50*(2), 171–176. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.01.044>
- Vomero, S., Anzini, M., & Cappelli, A. (1990). Synthesis of 1,2,4-triazolo[4',3':1,6]pyridazino[4,5-b]quinoline derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, *27*(4), 1099–1101. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570270453>
- Wang, C., Zhu, M., Lu, X., Wang, H., Zhao, W., Zhang, X., & Dong, X. (2018). Synthesis and evaluation of novel dimethylpyridazine derivatives as hedgehog signaling pathway inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *26*(12), 3308–3320. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.04.058>
- World Health Organization. (2018). Cancer. Retrieved January 18, 2020, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Wu, R., Spence, J. D., & Carruthers, S. G. (1986). Evaluation of once daily endralazine in hypertension. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 30(5), 553–557.
<https://doi.org/10.1007/BF00542414>

Anexos

(ESPECTROS DE IR y RMN ^{13}C)Anexo A. Espectro de IR de **3i**.

Anexo B. Espectro de RMN ^{13}C de **3i**.

Anexos C. Espectro de IR del derivado **4c**

Anexo D. Espectro de RMN ^{13}C de **4c**.