

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

Diseño, desarrollo y evaluación de la actividad anticancerígena de nuevos híbridos moleculares de la quinolina del tipo (*E*)-1-(2-metil-4-((*E*)-estiril)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-ona

Diego Fernando Rodríguez Ibáñez

Universidad Industrial de Santander
Facultad de Ciencias
Escuela de Química
Bucaramanga
2018

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

Diseño, desarrollo y evaluación de la actividad anticancerígena de nuevos híbridos moleculares de la quinolina del tipo (*E*)-1-(2-metil-4-((*E*)-estiril)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-ona

Diego Fernando Rodríguez Ibáñez

Trabajo de Grado para optar al título de Químico

Director:

Alirio Palma Rodríguez

Químico, Doctor en Química.

Codirector: Sergio Andrés Guerrero Pardo

Químico, Máster en Química.

Universidad Industrial de Santander
Facultad de Ciencias
Escuela de Química
Bucaramanga
2018

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

A mis padres Bertha y Luis Hernando,

*Por su amor, cariño y apoyo incondicional a lo largo de mi vida,
sin los cuales todos mis logros hasta ahora no hubiesen sido posibles.*

A mi nona Faustina, por su inmenso cariño, apoyo y amor.

A Caramelo y Luna, mis adoradas mascotas.

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

El profesor Alirio Palma Rodríguez, director del presente Trabajo de Grado, por permitirme ser partícipe de tan acogedor y agradable grupo de investigación, y por transmitirme una pequeña parte de su amplio conocimiento y experiencia en el área de la química orgánica sintética.

A Sergio A. Guerrero, co-director del presente Trabajo, por su dedicación incondicional, apoyo, amistad, y sobre todo, por instruirme en el arte de la química orgánica.

Al Dr. Juan M. Urbina y al Dr. Julio R. Pinzón, por su valiosa colaboración en la evaluación del presente Trabajo de Grado.

Al Instituto Nacional del Cáncer (NCI), por los datos de la evaluación de la actividad anticancerígena.

Al Dr. Justo D. Cobo, de la Universidad de Jaén, España, por la resolución de la estructura molecular por Difracción de Rayos X de Monocristal de algunas de las moléculas sintetizadas, y por la toma de los Espectros de Masas de Alta Resolución (HR-MS).

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

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

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.

Al profesor Enrique Mejía del Laboratorio de Espectrometría de Masas de la UIS, por la toma de los espectros de ESI-MS.

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

A Diana R. Vera, mi amiga incondicional con quien he compartido los mejores momentos de mi vida universitaria, por su maravilloso apoyo y ayuda durante estos casi cinco años de amistad.

A mis compañeros del Laboratorio de Síntesis Orgánica y allegados, Esteban D. Plata, Manuel F. Roa, Lina M. Acosta, Diana M. Ardila, Angie A. Meléndez, Kelly J. Lipez, Giselle Barón, Hernán D. Rueda y Nicolás Vega, por su acompañamiento y amistad durante la realización del presente Trabajo de Grado.

Finalmente, a mis adoradas y amadas amigas: Melissa Betancourt, Nathalia Serrano y Paula A. Silva, por la valiosa amistad que me han brindado por más de ocho años.

Tabla de contenido

Introducción	18
1. Objetivos	20
1.1. Objetivo general	20
1.2. Objetivos específicos	20
2. Estado del arte	21
2.1. Aspectos generales de las quinolinas.....	21
2.2. Métodos de construcción del núcleo de la quinolina.....	23
2.3. Aspectos generales de las chalconas.....	27
2.4. Síntesis de chalconas	29
2.5. Quinolinas sustituidas con los fragmentos estirilo y fenilprop-2-en-1-ona	31
3. Planteamiento del problema e hipótesis	36
4. Parte experimental	38
4.1. Preparación de las (<i>E</i>)-1-(2-aminofenil)-3-fenil(aril,heteroaril)prop-2-en-1-onas 1a-j	40
4.2. Síntesis de las (<i>E</i>)-1-(2-metil-4-(2-fenil(aril,heteroaril)etenil)quinolin-3-il)etan-1-onas 2	43
4.3. Síntesis de las 1-(2-metil-4-(2-fenil(aril, heteroaril)etenil)quinolin-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-onas 3a-j	51
5. Resultados y análisis	55
5.1. Síntesis de las (<i>E</i>)-1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)etan-1-onas 2a-j	56
5.2. Preparación de las nuevas 1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas 3	71
5.3. Actividad anticancerígena de las nuevas 1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)etan-1-onas 2a-j y 1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas 3a-j	88
6. Conclusiones	105
7. Recomendaciones	107
Referencias bibliográficas	108
Apéndices	117

Lista de Tablas

Tabla 1. Bandas de absorción características en los espectros IR de las nuevas 1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas 3a-j	74
Tabla 2. Principales iones (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) presentes en los espectros de masas de los nuevos híbridos moleculares 3a-j	75
Tabla 3. Masas moleculares exactas y fórmulas moleculares condensadas de los iones moleculares de los híbridos 3a-b y 3d-i determinadas por Espectrometría de masas de alta resolución (HR-MS).	76
Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ¹ H de las (<i>E</i>)-1-(4-((<i>E</i>)-2-(4-fenil(aril; tien-2-il)etenil)-2-metilquinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas 3a-j	83
Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los átomos de carbono del núcleo de la quinolina en los espectros de RMN ¹³ C de los nuevos híbridos moleculares 3a-j	85
Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los átomos de carbono de los fragmentos estirilo y fenilenona en los espectros de RMN ¹³ C de los nuevos híbridos moleculares 3a-j	86
Tabla 7. Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI %) de los compuestos 2a-j evaluados in vitro a 10 μ M sobre un panel de 60 líneas celulares de cáncer humano.....	98
Tabla 8. Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI %) y letalidad de los compuestos 3a-b , 3d-i evaluados in vitro a 10 μ M sobre un panel de 60 líneas celulares de cáncer humano.	101
Tabla 9. Códigos de registro NSC del NCI correspondiente a los nuevos derivados 2a-j y 3a,b , 3d-i	104

Lista de Figuras

Figura 1. Medicamentos de origen natural y sintético que presentan en sus estructuras el núcleo de la quinolina.....	21
Figura 2. Derivados de la quinolina con actividad anticancerígena.	22
Figura 3. Agentes antimaláricos quinolínicos desarrollados a partir de la quinina.	23
Figura 4. Rutas generales de síntesis para la construcción del anillo de la quinolina.	24
Figura 5. Modificaciones a la reacción de Friedländer para la síntesis de quinolinas 2,3,4-trisustituidas.	26
Figura 6. Estructura molecular de una trans-chalcona.....	27
Figura 7. Chalconas con actividad biológica marcada.	28
Figura 8. Preparación convencional de chalconas empleando la condensación de Claisen-Schmidt.	29
Figura 9. Condensación de Claisen-Schmidt promovida por catalizadores heterogéneos..	30
Figura 10. Síntesis de chalconas semi-rígidas.....	31
Figura 11. Síntesis de 8-hidroxi-2-estirilquinolinas con actividad antiproliferativa.	32
Figura 12. Síntesis de las (<i>E</i>)-4-estirilquinolinas (48) reportada por Jamal y colaboradores.	33
Figura 13. Metodología reportada por Kotra y colaboradores para la obtención de chalconas derivadas de la quinolina.	34
Figura 14. Preparación de los híbridos moleculares (53) a partir de las chalconas (52).	34
Figura 15. Síntesis de híbridos moleculares quinolina-dihidropirazol con actividad antituberculosa.....	35
Figura 16. Quinolinas híbridas como objeto de estudio del presente Trabajo de Grado.	36
Figura 17. Enfoque retrosintético planteado para las nuevas quinolinas híbridas diseñadas 3	37
Figura 18. Estructura general de las chalconas 1a-j	40
Figura 19. Estructura general de las estirilquinolinas 2a-j	43
Figura 20. Estructura general de las quinolinas híbridas 3a-j	51
Figura 21. Ruta de síntesis diseñada para acceder a las nuevas quinolinas híbridas 3a-j ...	56
Figura 22. Síntesis de las quinolinas híbridas 2a-j	57
Figura 23. Mecanismos simplificados de la reacción de Friedländer para explicar la formación de los derivados 2a-j	59

Figura 24. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las estirilquinolinas 2a-j	62
Figura 25. Espectro de RMN ¹ H general y expansión de la zona aromática de la (<i>E</i>)-1-(4-(2-(4-clorofenil)etenil)-2-metilquinolin-3-il)etan-1-ona 2f (CDCl ₃ , 400 MHz)	67
Figura 26. Espectro HMBC del derivado 2f	69
Figura 27. Expansión de la zona aromática del espectro HMBC del derivado 2f	70
Figura 28. Diagrama ORTEP para el derivado 2h	71
Figura 29. Diagrama ORTEP para el derivado 2i	71
Figura 30. Mecanismo de reacción simplificado de la condensación de Claisen-Schmidt para la síntesis de los híbridos moleculares 3a-j	73
Figura 31. Fragmentación principal de las especies protonadas de 3a-j	76
Figura 32. Espectro de RMN ¹ H de la (<i>E</i>)-1-(4-((<i>E</i>)-2-(4-clorofenil)etenil)-2-metilquinolin-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona 3f y expansión de la zona aromática.	79
Figura 33. Expansión de la zona aromática del espectro HMBC del derivado 3f	81
Figura 34. Segunda expansión de la zona aromática del espectro HMBC del derivado 3f	82
Figura 35. Diagrama de flujo del programa de los ensayos de actividad anticancerígena realizados por el NCI.	91
Figura 36. Algunas transformaciones químicas propuestas para las 1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas 3a-j	107

Lista de Apéndices

Apéndice A. Espectro de IR de 2f	118
Apéndice B. Espectro de EI-MS de 2f	118
Apéndice C. Espectro de RMN ¹³ C de 2f	119
Apéndice D. Espectro de IR de 3f	120
Apéndice E. Espectro de ESI-MS/MS de 3f	121
Apéndice F. Espectro de RMN ¹³ C de 3f	121

Abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ATR	Reflectancia Total Atenuada
C	Control de crecimiento
°C	Grados Celsius
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CG-EM	Cromatografía de Gases acoplado a Espectrometría de Masas
CROM-MASS	Centro de Cromatografía y Espectrometría de Masas
DMSO	Dimetilsulfóxido
ESI-IT-MS	Electrospray Ionization-Ion Trap-Mass Spectrometry
ESI-MS	Electrospray Ionization Mass Spectrometry
eV	Electronvoltio
g	Gramos
GI ₅₀	Growth Inhibition 50
g/mol	Gramos por mol
HA	Hidroxiapatitas
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
Hz	Hertzios
IE	Ionización electrónica
IR	Espectroscopía del Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de Acoplamiento

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

LC ₅₀	Lethal Concentration 50
LI	Líquido Iónico
LSO	Laboratorio de Síntesis Orgánica UIS
M ⁺	Ion molecular
MHz	Megahertzios
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
mL	Mililitro
mmol	Milimol
MW	Radiación microondas
m/z	Relación masa sobre carga
NCI	National Cancer Institute
np	Nanopartícula
PC	Porcentaje de Crecimiento
p.f.	Punto de fusión
R _f	Factor de retención
RGO	Reduced Graphene Oxide
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN- ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN- ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protones
SNC	Sistema Nervioso Central
TB	Tuberculosis
TCA	Ácido tricloroacético
TGI	Total Growth Inhibition

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

T _i	Crecimiento celular en presencia del compuesto en evaluación
TLC	Thin Layer Chromatography
T _z	Tiempo cero
UV-Vis	Espectroscopía del Ultravioleta Visible

RESUMEN

TÍTULO: DISEÑO, DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTICANCERIGENA DE NUEVOS HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA DEL TIPO (E)-1-(2-METIL-4-((E)-ESTIRIL)QUINOLIN-3-IL)-3-FENIL(ARIL)PROP-2-EN-1-ONA*

AUTOR: DIEGO FERNANDO RODRÍGUEZ IBÁÑEZ.**

PALABRAS CLAVE: ESTIRILQUINOLINA, CHALCONA, CONDENSACIÓN DE CLAISEN-SCHMIDT, CICLOCONDENSACIÓN DE FRIEDLÄNDER, HÍBRIDOS MOLECULARES, AGENTES ANTICANCERÍGENOS.

Las estirilquinolinas y las quinolinas funcionalizadas con el fragmento chalcona, han sido ampliamente reconocidas en la química medicinal, principalmente, por el amplio espectro de actividad biológica que poseen. Dentro este gran arsenal de moléculas centradas en el núcleo de la quinolina, se destacan algunos compuestos que poseen actividad terapéutica como agentes antimicrobianos, agentes antivirales, anti-VIH, antisépticos y anticancerígenos, por mencionar sólo algunos. Con la motivación de sentar las bases para el desarrollo de prominentes agentes terapéuticos, en particular, promisorios agentes anticancerígenos, en el presente trabajo de grado, se diseñó e implementó una ruta de síntesis de dos etapas basada en las reacciones clásicas de *Friedlander* y *Claisen-Schmidt* para abordar la construcción de los nuevos híbridos del tipo (E)-1-(2-metil-4-((E)-estiril)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-ona, aún no reportados en la literatura especializada, que poseen en una sola entidad molecular los fragmentos farmacofóricos estirilquinolina y chalcona (Figura 17), los cuales posteriormente, se sometieron a un cribado sobre un panel de 60 líneas de cáncer humano en las instalaciones del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América, NCI. Los híbridos moleculares que poseían simultáneamente el fragmento estirilo y chalcona presentaron actividad antiproliferativa significativa sobre el panel de líneas celulares, razón por la cual, fueron seleccionados para análisis subsecuentes a cinco concentraciones diferentes.

*Trabajo de grado.

**Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Alirio Palma Rodríguez, Ph.D. Co-director: Sergio Andrés Guerrero Pardo, Químico, M.Sc.

ABSTRACT

TITLE: *DESIGN, DEVELOPMENT AND ANTICANCER EVALUATION OF NOVEL QUINOLINE MOLECULAR HYBRIDS OF THE TYPE (E)-1-(2-METHYL-4-((E)-STYRYL)QUINOLIN-3-YL)-3-PHENYL(ARYL)PROP-2-EN-1-ONE**

AUTHOR: DIEGO FERNANDO RODRÍGUEZ IBÁÑEZ.**

KEYWORDS: STYRYLQUINOLINE, CHALCONE, *CLAISEN-SCHMIDT* CONDENSATION, *FRIEDLÄNDER* REACTION, MOLECULAR HYBRIDS, ANTICANCER DRUGS.

Styrylquinolines and chalcone-based quinolines, have been widely recognized in Medicinal Chemistry, due to their broad spectrum of biological activity. Within this diverse set of molecules bearing the quinoline scaffold, some prominent compounds with great therapeutic activities are remarked as antimicrobial agents, antiviral, anti-HIV, antiseptic, and anticancer drugs, just to mention few of them. With the aim to establish the basis for the development of prominent therapeutic agents, in particular, promising anticancer compounds, in this dissertation project, a new synthesis route has been designed and implemented based on the classic reactions of *Friedländer* and *Claisen-Schmidt* towards the construction of the new molecular hybrids of the type (E)-1-(2-methyl-4-((E)-styryl)quinolin-3-yl)-3-phenyl(aryl)prop-2-en-1-one, nonexistent in the specialized literature, bearing simultaneously in one single nuclei the pharmacophoric styrylquinoline and chalcone moieties (Figure 17). These novel molecules were further screened on 60 human cancer cellular lines in the National Institute of Cancer of the United States of America, NCI, with the purpose of evaluating their anticancer performance. As a result, the molecular hybrids bearing simultaneously the former moieties were significantly active against the whole cancer cell lines. Due to this promising behavior, these molecules were selected for further analysis at five different concentrations.

*Bachelor Thesis.

**Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Alirio Palma Rodríguez, Ph.D. Co-director: Sergio Andrés Guerrero Pardo, Químico, M.Sc.

Introducción

Los compuestos heterocíclicos nitrogenados proliferan en la naturaleza y son de gran relevancia, ya que están involucrados en muchos de los procesos bioquímicos que llevan a cabo los seres vivos, tales como el metabolismo, la respiración y el funcionamiento del sistema nervioso central, por citar solo algunos. Por otra parte, los sistemas heterocíclicos nitrogenados han desempeñado un papel preponderante en el diseño y desarrollo de nuevos modelos moleculares, muchos de los cuales, con arquitecturas exóticas y extremadamente complejas, cuya función principal fue concebida para suplir diversas necesidades que demanda la sociedad actual. Es por estas valiosas propiedades que han llamado la atención de químicos sintéticos, farmacéutas, y científicos de otras ramas de la ciencia, quienes mancomunadamente o por separado han logrado desarrollar aplicaciones novedosas de esta clase de compuestos en diversos ámbitos, como la industria farmacéutica, la agroquímica, la bio-electrónica, la industria de colorantes y catalizadores, entre otras.

Dentro de la gran familia de sistemas heterocíclicos nitrogenados se encuentran los compuestos quinolínicos, los cuales han sido ampliamente estudiados y valorados por su amplio rango de aplicaciones en la química medicinal. Muchos de estos derivados poseen diversas propiedades biológicas, actuando como agentes antimaláricos, antibacterianos, fungicidas, antiasmáticos, antihipertensivos, y antiinflamatorios, entre otras manifestaciones farmacológicas (Prajati, Patel, Vekariya, Panchal y Patel, 2014; Kouznetzov, Vargas y Meléndez, 2005).

La reconocida actividad biológica de los compuestos quinolínicos es la razón primordial por la cual son usados actualmente como hormas moleculares por quienes se dedican al diseño y

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

desarrollo de nuevos agentes terapéuticos, ampliando de esta manera la despensa de moléculas líderes con propiedades potencialmente útiles, que podrían ser en un futuro empleadas en el tratamiento de diversos tipos de enfermedades; este trabajo ha conducido inexorablemente al desarrollo e implementación de nuevas y más eficientes metodologías de síntesis.

En concordancia con lo recién expuesto, el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander ha establecido como el objeto de estudio del presente Trabajo de Grado, el desarrollo e implementación de una ruta de síntesis de tres etapas basada en las reacciones clásicas de *Friedländer* y *Claisen-Schmidt* para crear una pequeña librería de chalconas híbridas del tipo (*E*)-1-(2-metil-4-((*E*)-estiril)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-ona, las cuales, por su cercano parentesco estructural con otras chalconas derivadas de la quinolina, podrían ser portadoras de una enriquecida manifestación biológica, especialmente como potenciales agentes antitumorales, antifúngicos y antiparasitarios.

1. Objetivos

1.1. Objetivo general

Desarrollar una ruta de síntesis basada en las reacciones de *Friedländer* y *Claisen-Schmidt* para crear una pequeña librería de nuevas quinolinas híbridas del tipo 1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas **3**.

1.2. Objetivos específicos

- Preparar los precursores estratégicos, las 1-(2-aminofenil)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas **1**.
- Transformar **1** en las nuevas 1-(2-metil-4-(2-feniletetil)quinolin-3-il)etan-1-ona **2** vía la reacción de *Friedländer*.
- Preparar las nuevas 1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas **3** vía la condensación de *Claisen-Schmidt*.
- Caracterizar todos los productos intermedios y finales obtenidos.
- Propiciar el estudio de la actividad antiproliferativa de las series de compuestos **2** y **3**.

2. Estado del arte

2.1. Aspectos generales de las quinolinas

La quinolina es un sistema heterocíclico nitrogenado aromático originado por la fusión de un anillo de benceno a la cara *b* del anillo de la piridina. Este núcleo es el componente estructural principal de diversos medicamentos de origen natural y sintético (Camps, Vázquez y Escolano, 2009), entre los cuales se encuentran agentes antisépticos, como la aminoquinurida (**1**) y el clorquinaldol (**2**), agentes antimaláricos, como la quinina (**3**) y cinconina (**4**), antifúngicos, como el clioquinol (**5**), anestésicos locales, como es el caso de la dibucaína (también llamada cincocaína) (**6**), y agentes inmunosupresores, como el brequinar (**7**), (Figura 1).

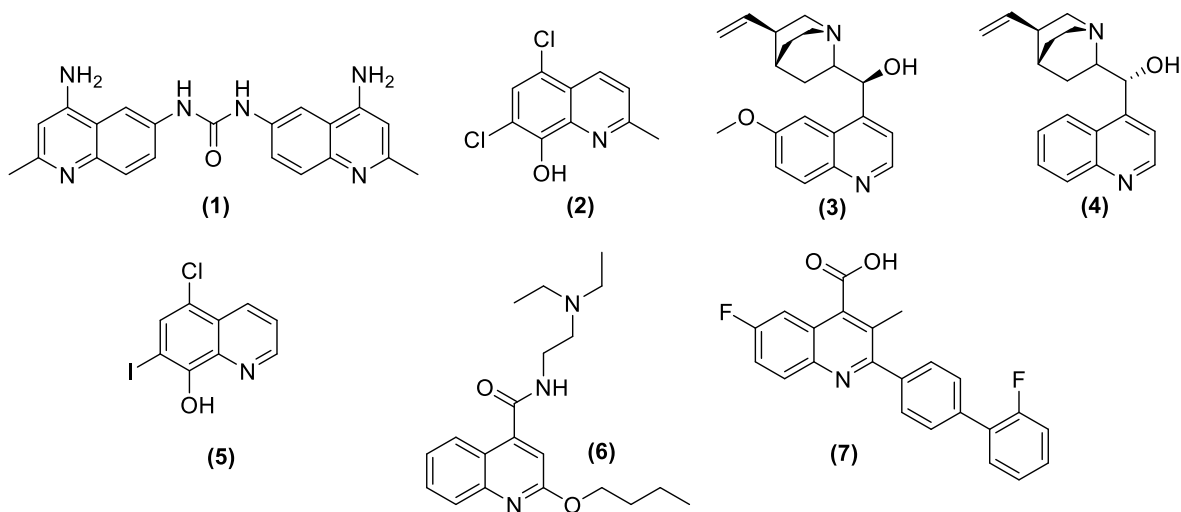


Figura 1. Medicamentos de origen natural y sintético que presentan en sus estructuras el núcleo de la quinolina.

De estas ricas manifestaciones biológicas, sólo se presentarán ejemplos de compuestos

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

anticancerígenos y antimaláricos, por ser los más estudiados y de mayor relevancia para la química medicinal y la industria farmacéutica.

Así, los derivados quinolínicos han sido extensamente empleados en la química medicinal con el fin de desarrollar nuevos y promisorios agentes terapéuticos contra el cáncer con mecanismos de acción variados (Afzal et al. 2015). Por ejemplo, la camptotecina (**8**), el irinotecán (**9**) y el topotecán (**10**) manifiestan su acción a través de la inhibición de las topoisomerasas I y II, el compuesto (**11**) es un reconocido agente desactivador del proceso de polimerización de la tubulina, los compuestos (**12**) y (**13**) actúan como agentes intercalantes del ADN, el compuesto (**14**) es un inhibidor de la proteína ribinucleótido reductasa que está implicada en la síntesis del ADN, y el bosutinib (**15**), un inhibidor de la proteína quinasa, encargada de la activación de entes enzimáticos vía fosforilación, (Figura 2).

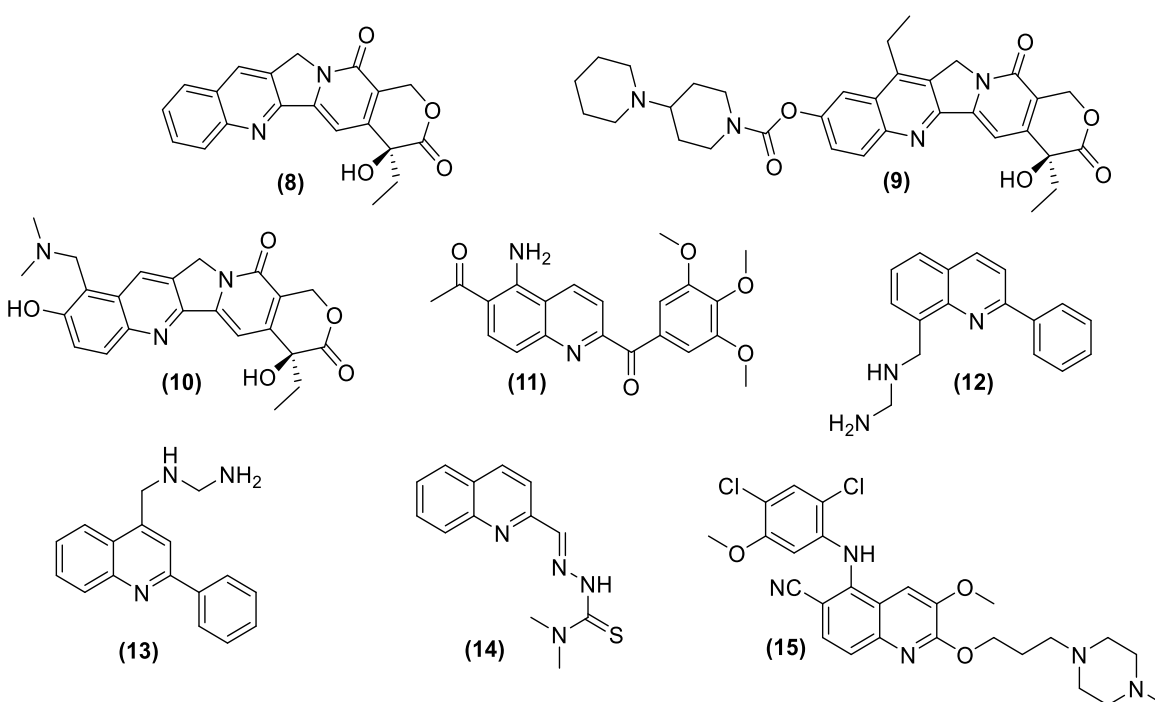


Figura 2. Derivados de la quinolina con actividad anticancerígena.

Otros derivados quinolínicos se han desarrollado como agentes terapéuticos para tratar la

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

malaria, usando como modelo la estructura del alcaloide quinina (**3**) (Achan et al. 2011; Wiesner, Ortmann, Jomaa y Schlitzer, 2003). Dentro de los fármacos más reconocidos se encuentran la pamaquina (**16**), la cloroquina (**17**) (quizás el más utilizado), y la mefloquina (**18**), (Figura 3).

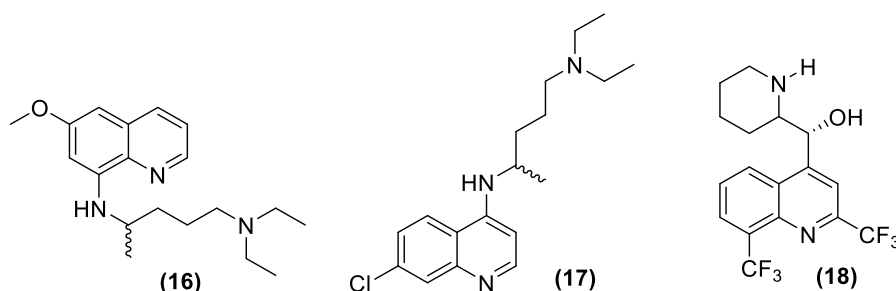


Figura 3. Agentes antimaláricos quinolínicos desarrollados a partir de la quinina.

2.2. Métodos de construcción del núcleo de la quinolina

El amplio espectro de actividad biológica que presentan los compuestos quinolínicos ha impulsado el desarrollo de diversas metodologías para acceder a este tipo de entes moleculares, entre las cuales se destacan las reacciones clásicas de *Skraup-Doebner-von-Miller* (Wu, Liu, Li, Wang y Cheng, 2006), *Conrad-Limpach* (Reitsema, 1948), *Camps* (Surrey, 1961), *Combes* (Wang, 2010), y la de *Friedländer* (Cheng, Yan, 1982).

Para la construcción del esqueleto quinolínico 2,4-disustituido se emplea la síntesis de *Skraup-Doebner-von-Miller* (Wu et al. 2006) (Figura 4, ruta a), la cual consiste en la adición de *Michael* (*Aza-Michael*) de anilinas sustituidas del tipo (**20**) a compuestos carbonílicos α,β -insaturados (**19**), y la subsecuente ciclación intramolecular de *Friedel-Crafts* del aducto de Michael formado. Posteriormente, tiene lugar la aromatización de la dihidroquinolina intermediaria por la acción de un agente oxidante presente en el medio de reacción.

La reacción de *Conrad-Limpach* (Reitsema, 1948) (Figura 4, ruta b), por otro lado, es una

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

metodología más encaminada hacia la síntesis de 2–alquil–4–hidroxiquinolinas (**26**) ($R^1 =$ alquilo, $R^3 = OH$), las cuales se forman por la ciclación a altas temperaturas de los β –aminoacrilatos intermediarios derivados de las anilinas sustituidas (**20**) y los β –cetoésteres (**21**).

La síntesis regioselectiva de 4–alquil–2–hidroxiquinolinas (**26**) se realiza mediante la reacción de *Camps* (Surrey, 1961) (Figura 4, ruta c), que en esencia es una condensación intramolecular de *o*–acilaminoacetofenonas del tipo (**22**) catalizada por una base fuerte.

La reacción de *Combes* (Wang, 2010) (Figura 4, ruta d) se emplea con frecuencia en la síntesis de quinolinas 2,4–disustituidas (**26**), y consiste en un proceso “one–pot” de condensación–ciclación entre aminas aromáticas sustituidas (**20**) y β –dicetonas (**23**) catalizado por el ácido sulfúrico o el ácido polifosfórico.

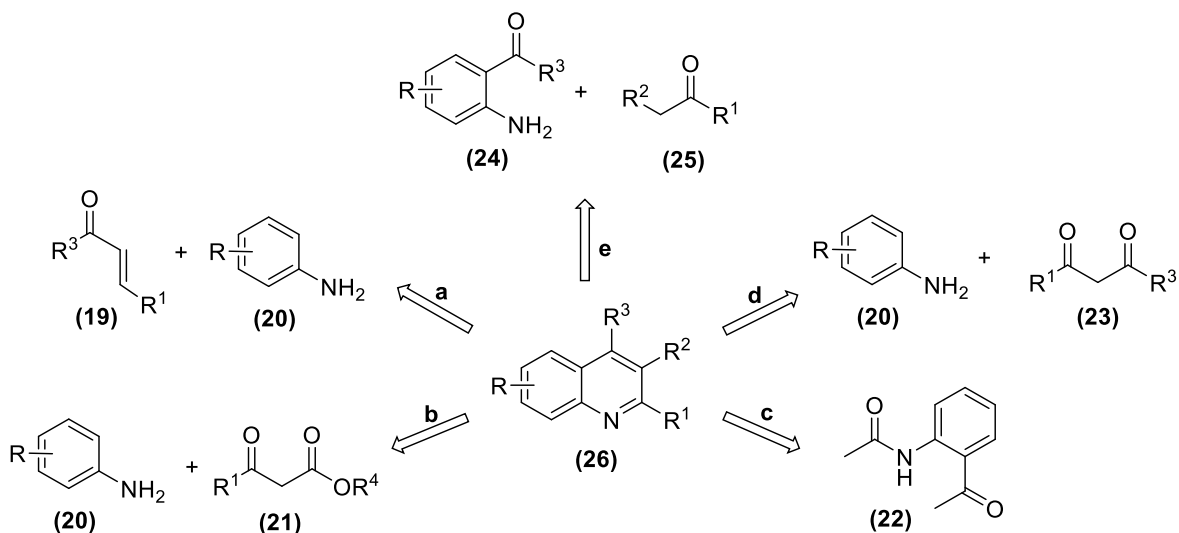


Figura 4. Rutas generales de síntesis para la construcción del anillo de la quinolina.

Una de las metodologías convencionales más usadas para construir el núcleo de la quinolina es la reacción de *Friedländer* (Cheng, Yan, 1982; Contelles, Pérez, Samadi, Carreiras y Soriano, 2009) (Figura 4, ruta e), la cual consiste también en una condensación–ciclación entre *o*–aminoaril–cetonas(aldehídos) (**24**) y cetonas con grupos metilénicos activos (**25**) catalizada por

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

una gran variedad de ácidos o bases, tanto de naturaleza orgánica como inorgánica.

La revisión bibliográfica minuciosa que se realizó en torno a la reacción de *Friedländer* reveló que existe una gran variedad de compuestos 1,3-dicarbonílicos que son empleados en dicho protocolo sintético, pese a esto, en el presente manuscrito se citarán solamente trabajos en los que hacen uso de la 2,4-pentanodiona (**27**) (Figura 5), principalmente, porque está directamente relacionado con los objetivos de este Trabajo de Grado.

Las mayores modificaciones que se han efectuado a la metodología de *Friedländer* tienen que ver con el desarrollo y uso de diversos tipos de catalizadores, ya sean de carácter ácido o básico. Prueba de lo anterior es el trabajo de *Arcadi y colaboradores* (Arcadi, Chiarini, Di Giuseppe y Marinelli, 2003), quienes a partir de las *o*-aminoarilcetonas (**24**) y la 2,4-pentanodiona (**27**), y empleando el tetracloroaurato(III) de sodio (Figura 5a) como ácido de Lewis, accedieron a las quinolinas 2,3,4-trisustituidas (**28**) con rendimientos superiores al 80%.

Otro de los catalizadores ampliamente empleado para promover este tipo de reacción es el yodo molecular, el cual, debido a su baja toxicidad y costo, ha despertado gran interés en su aplicación. Así, *Wu y colaboradores* (Wu, Guang y Gao, 2006) reportaron rendimientos cercanos al 90% en la síntesis de quinolinas del tipo (**28**) a partir de (**24**) y (**27**), empleando este catalizador y etanol como medio de reacción (Esquema 1b). El ácido *p*-toluenosulfónico (TsOH) o el cloruro de magnesio, también han sido usados eficientemente como catalizadores en la reacción de *Friedländer* (Figura 5c), generando porcentajes de rendimiento del 64–100% (Zhou, Chen y Wang, 2018).

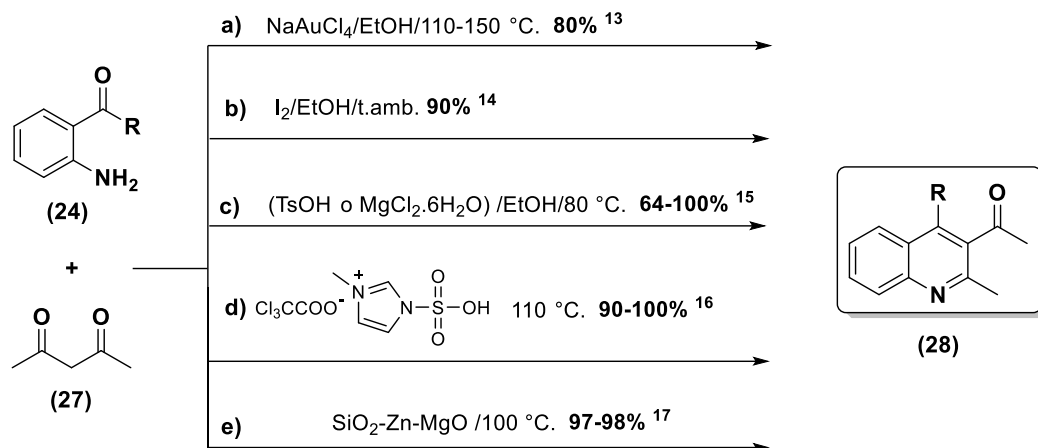


Figura 5. Modificaciones a la reacción de Friedländer para la síntesis de quinolinas 2,3,4-trisustituidas.

Por otro lado, el desarrollo de líquidos iónicos (LI) como alternativa ecológica y eficiente para catalizar diversas reacciones químicas, incluida la de *Friedländer*, también ha sido de gran relevancia en las últimas tres décadas. Uno de los representantes de estas sales en estado líquido es el tricloroacetato de 3-metil-1-sulfonilimidazolilo (Figura 5d), el cual fue utilizado por *Sarma y colaboradores* (Sarma, Dutta, Gogoi, Sarma y Borah, 2015) en la preparación de las quinolinas (28), con rendimientos que oscilan en el rango de 90–100%.

Debido a la alta complejidad que implica el tratamiento de algunos crudos de reacción, ocasionados en gran medida por los catalizadores empleados convencionalmente, *Brahmayya y colaboradores* (Brahmayya et al. 2012) desarrollaron un catalizador sólido heterogéneo de zinc, óxido de silicio y óxido de magnesio ($\text{SiO}_2\text{-Zn-MgO}$), el cual proporcionó porcentajes de rendimiento del 97–98% en la síntesis de (28) en ausencia de disolvente (Figura 5e).

2.3. Aspectos generales de las chalconas

Las chalconas o 1,3-difenil-2-propen-1-onas (**29**), son una clase privilegiada de estructuras moleculares pertenecientes a la familia de los flavonoides, las cuales poseen un amplio espectro de propiedades biológicas reconocidas. Estructuralmente, están constituidas por dos anillos aromáticos conectados a través de un sistema carbonílico α,β -insaturado de tres átomos de carbono (Figura 6) (Singh, Anand y Kumar, 2014).

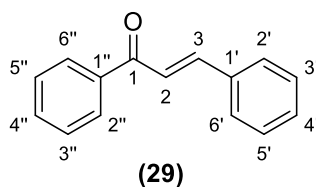


Figura 6. Estructura molecular de una *trans*-chalcona.

Al igual que los derivados quinolínicos, este tipo de sistemas está fuertemente posicionado en la química medicinal y ha encontrado aplicaciones de gran relevancia como agentes anticancerígenos (Bandgar, Gawande, Bodade, Totre y Khobragade, 2010; Modzelewska et al. 2006; Bandgar, Gawande, Bodade, Gawande y Khobragade, 2009), antioxidantes, antiinflamatorios, antimicrobianos (Modzelewka et al. 2006), antimitóticos, y antimaláricos (Bijo, Jerad, Sockalingam, Jayaraj y Girish, 2014), entre otras.

Un ejemplo representativo de este tipo de sistemas moleculares con propiedades útiles es la licochalcona A (**30**) (Figura 7), un producto natural extraído de la raíz china “Liquorice”. Este compuesto ha sido empleado en el tratamiento de diversas infecciones como, por ejemplo, las causadas por *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus* e incluso las causadas por parásitos pertenecientes a la familia *Plasmodium* (tratamiento contra la malaria) (Dominguez et al. 2005).

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

Otra de las chalconas naturales, con propiedades biológicas, aislada de la raíz Liquorice, es la isoliquiritigenina (**31**) (Figura 7), la cual se encuentra en la fase de pruebas clínicas para el tratamiento del cáncer (Li et al. 2004) y el tratamiento de pacientes dependientes de alcaloides como, por ejemplo, la cocaína (Suengmok et al. 2011).

La sofalcona (**32**), (Figura 7), es otro de los representantes notorios de las chalconas empleadas como fármacos, ya que posee fuerte actividad antiulcerosa en el tracto gastrointestinal, promoviendo la síntesis de prostaglandinas, que son vitales para la prevención de la formación de laceraciones gastroduodenales (Higuchi et al. 2010).

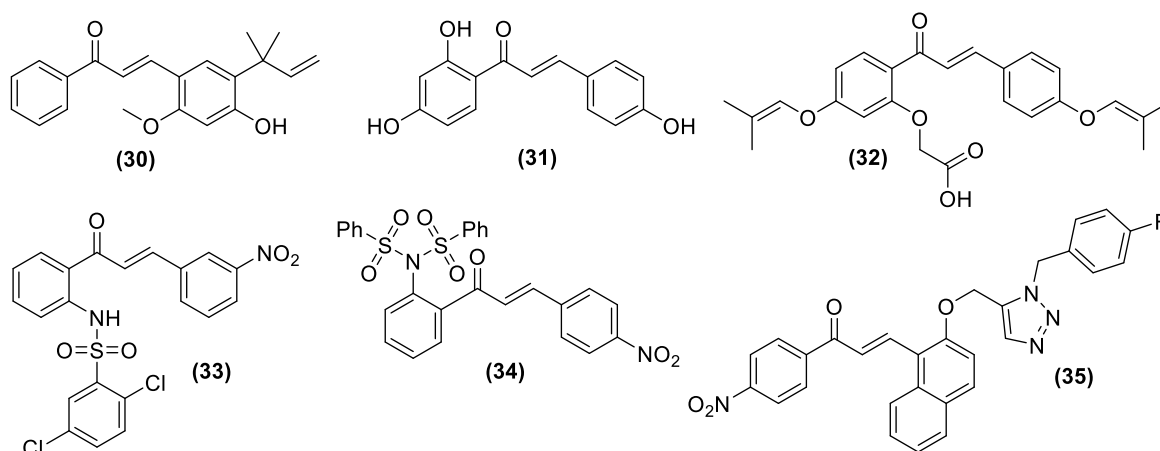


Figura 7. Chalconas con actividad biológica marcada.

Recientes investigaciones dirigidas hacia el descubrimiento de nuevos fármacos contra diversas enfermedades y dolencias han destacado a las chalconas que poseen en sus estructuras moleculares el fragmento sulfonamida, clasificándolas como posibles agentes anticancerígenos. De este tipo de chalconas se pueden citar la (**33**) y la (**34**) que fueron sintetizadas por *De Castro y colaboradores* (De Castro et al. 2017), las cuales presentaron actividad antiproliferativa moderada sobre las células cancerosas PC-3 (próstata), HTC-116 (colon), y SF-295 (sistema nervioso central, SNC).

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

Una de las problemáticas actuales más relevantes en los sistemas de salud pública es la existencia de cepas de microorganismos resistentes a diversos agentes antimicrobianos convencionales; por tal motivo, el desarrollo de nuevos entes moleculares con propiedades antimicrobianas mejoradas es una prioridad mundial inaplazable. Uno de los compuestos desarrollados recientemente con alto potencial antimicrobiano es la chalcona híbrida (**35**) (Figura 7), reportada por *Yadav* y colaboradores (Yavav et al. 2018), la cual presentó actividad antibacteriana significativa contra *E. coli* y *S. epidermidis*, como también actividad antifúngica contra *A. niger* y *C. albicans*.

2.4. Síntesis de chalconas

Existen actualmente diversas estrategias sintéticas para preparar chalconas, entre las cuales se encuentran las reacciones de acoplamiento cruzado como las reacciones de *Suzuki* (Eddair, Cotelte, Bakkoura y Rolando, 2003), *Heck* (Heck y Nolley, 1972) y *Wittig* (Bestmann y Anarson, 1962); sin embargo, el método más versátil es, sin lugar a duda, la condensación de *Claisen-Schmidt* (Zhuang et al. 2017).

La preparación de chalconas del tipo (**38**), vía la condensación de *Claisen-Schmidt* (Zhuang et al. 2017), ocurre principalmente entre arilcetonas (**36**) y aldehídos aromáticos (**37**), en la presencia de un catalizador básico, como el hidróxido de sodio o el hidróxido de potasio, en un disolvente polar como el etanol (Figura 8).

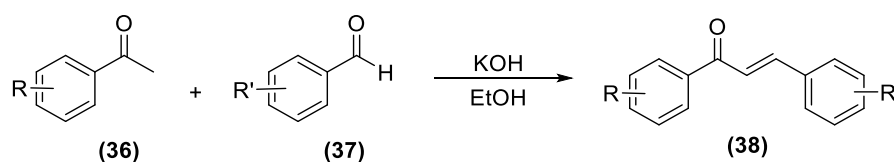


Figura 8. Preparación convencional de chalconas empleando la condensación de *Claisen-Schmidt*.

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

Debido a su simplicidad y también por ser la metodología que se implementó en este Trabajo de Grado, se presentarán, a continuación, algunos ejemplos que darán cuenta del valor sintético de esta herramienta de síntesis.

Al igual que la reacción de *Friedländer*, la condensación de *Claisen–Schmidt* también ha sufrido modificaciones en cuanto a la naturaleza del catalizador empleado. Actualmente, la mayoría de los reportes mencionan el uso de catalizadores inorgánicos heterogéneos, principalmente por la facilidad en los protocolos de purificación que estos catalizadores generan, así como por la posibilidad de recuperación y reutilización de dichos agentes. Prueba de lo anterior es el trabajo de *Calvino y colaboradores* (Calvino, Picallo, López, Martín y Durán, 2006), quienes sintetizaron chalconas del tipo (38) a partir de (36) y (37) (Figura 9), utilizando catalizadores heterogéneos de cesio y sodio soportados sobre carbono y activados por ultrasonido. *Sebti y colaboradores* (Sebti, Solhy y Tahi, 2002) emplearon hidroxiapatitas (HA) modificadas con nitrato de sodio (Figura 9), obteniendo las chalconas (38) con rendimientos elevados (81–98%).

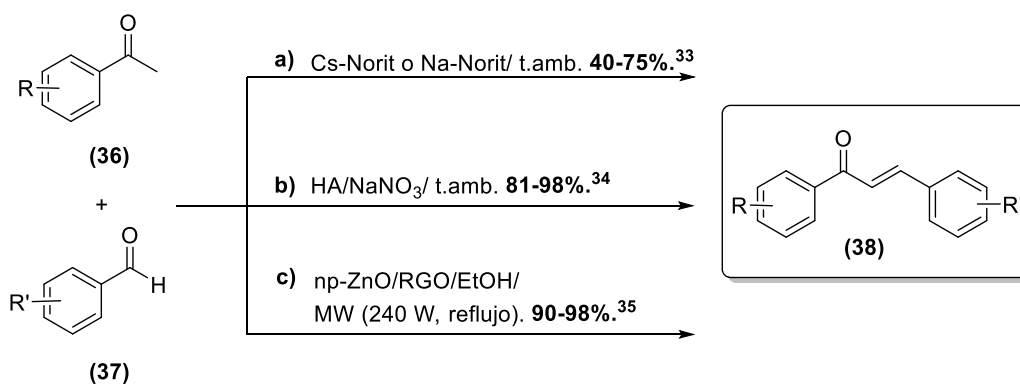


Figura 9. Condensación de *Claisen–Schmidt* promovida por catalizadores heterogéneos

Las nanopartículas de óxido de cinc (ZnO) dispersas sobre capas de óxido de grafeno reducido (RGO) son otro tipo de catalizadores utilizados para promover la condensación de *Claisen–*

Schmidt. Con este tipo de nanopartículas y con irradiación de microondas, *Li y colaboradores* (Li et al. 2017) sintetizaron las chalconas (**38**) con rendimientos superiores al 90% (Figura 9).

Por otro lado, la síntesis de chalconas semi-rígidas también ha sido descrita en la literatura. *Chandraprakash y colaboradores* (Chandraprakash et al. 2013) accedieron a las (*E*)-3-aryliden-2,3-dihidro-8-nitro-4-quinolonas (**40**), que son las chalconas derivadas de la 2,3-dihidroquinolin-4-ona (**39**) y los aldehídos aromáticos (**37**), empleando la condensación de *Claisen-Schmidt* y utilizando pirrolidina como catalizador básico y etanol como disolvente (Figura 10a). Adicionalmente, *Wang y colaboradores* (Wang, Wang, Song, Jing y Cheng, 2012), en el año 2012, sintetizaron las chalconas semi-rígidas (**41**), usando como material de partida los 2-(4-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)acetatos de etilo (**42**) y diversos aldehídos aromáticos (**37**), (Figura 10b); en este caso, la condensación fue catalizada con metóxido de sodio en metanol.

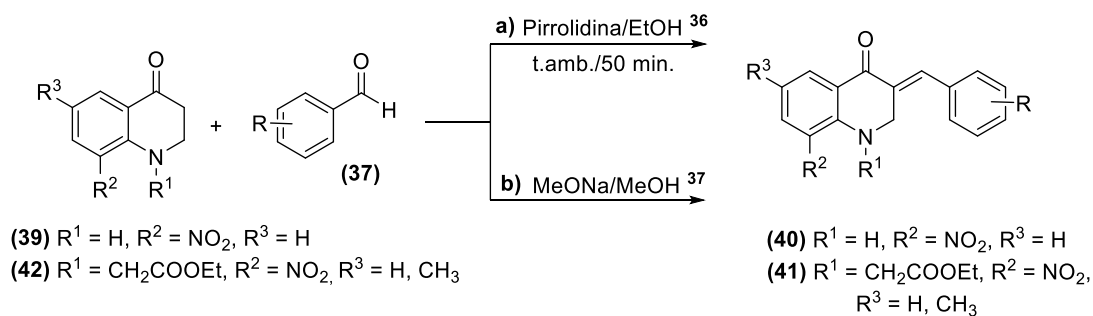


Figura 10. Síntesis de chalconas semi-rígidas.

2.5. Quinolinas sustituidas con los fragmentos estililo y fenilprop-2-en-1-ona

Al indagar en la literatura especializada acerca de quinolinas sustituidas con los fragmentos estililo y fenilprop-2-en-1-ona, se comprobó que éstas presentan gran interés desde los puntos de vista

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

sintético y biológico. Las (*E*)-estirilquinolinas poseen un amplio espectro de actividad biológica, siendo las actividades antiproliferativa, antimicrobiana, y anti-VIH las más estudiadas (Solomon y Lee, 2011; Cieslik et al. 2012; Mekouar et al. 1998). Un ejemplo representativo de este tipo de derivados es evidenciado en el trabajo de *Mrozek y colaboradores* (Mrozek et al. 2015), quienes sintetizaron las 2-estiril-8-hidroxiquinolinas (**44**) y (**45**) a partir de la 8-hidroxi-2-metilquinolina (**43**) y los aldehídos aromáticos (**37**) por medio de una ruta de síntesis de dos etapas (Figura 11). Estos compuestos presentaron una notoria actividad antiproliferativa sobre las líneas celulares de carcinoma humano de colon HCT116p53^{+/+} y HCT116p53^{-/-}.

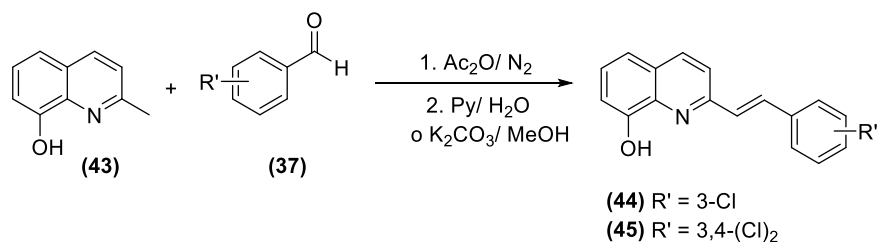


Figura 11. Síntesis de 8-hidroxi-2-estirilquinolinas con actividad antiproliferativa.

La mayoría de las metodologías empleadas en la síntesis estereoselectiva de (*E*)-4-estirilquinolinas están basadas en reacciones de acoplamiento cruzado carbono-carbono o en la alqueniación directa de 4-alkilquinolinas, procesos que son promovidos por catalizadores costosos, principalmente de paladio e indio (Jamal, Teo y Lim, 2016; Sun et al. 2017). Así, usando cloruro de indio (III) como catalizador, *Jamal y colaboradores* (Jamal, Teo y Lim, 2016), a partir de la 4-metilquinolina (**46**) y los aldehídos aromáticos (**37**), prepararon las 4-estirilquinolinas (**47**), (Figura 12).

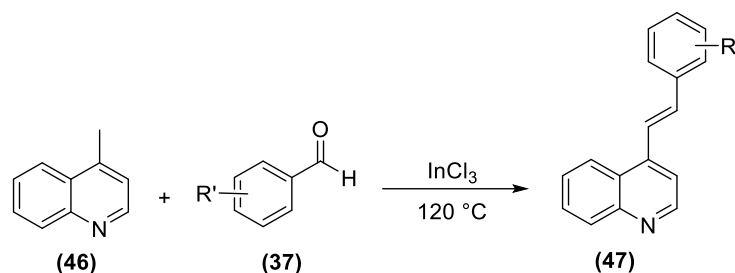


Figura 12. Síntesis de las (*E*)-4-estirilquinolinas (48) reportada por Jamal y colaboradores.

De igual manera, las quinolinas del tipo (*E*)-3-fenil-1-(quinolin-3-il)prop-2-en-1-ona también han sido ampliamente estudiadas en la química medicinal, ya que muchos de estos derivados han presentado propiedades biológicas notables, motivo por el cual, el desarrollo de metodologías sencillas y efectivas para acceder a ellas ha tenido un gran avance. Un ejemplo representativo de estas metodologías se encuentra descrito en el trabajo de *Kotra y colaboradores* (Kotra, Ganapaty y Adapa, 2010), quienes emplearon la reacción de *Friedländer* para llevar a cabo la ciclo-condensación de las *o*-aminobenzofenonas (48) y la 2,4-pentanodiona (27) en presencia de ácido cítrico como catalizador, proceso que resultó en la formación de las correspondientes 3-acetil-4-fenil-2-metilquinolinas (49), las cuales, a continuación, fueron sometidas a la condensación de *Claisen-Schmidt* con los aldehídos aromáticos (37) en medio básico (KOH) y etanol, y transformadas en las chalconas (50), (Figura 13). Posteriores estudios biológicos de estos derivados revelaron que estos últimos compuestos ejercen efectos antiproliferativos sobre células RAW (línea celular de macrófagos de murino), y también efectos antiinflamatorios significativos (Kotra et al. 2010).

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

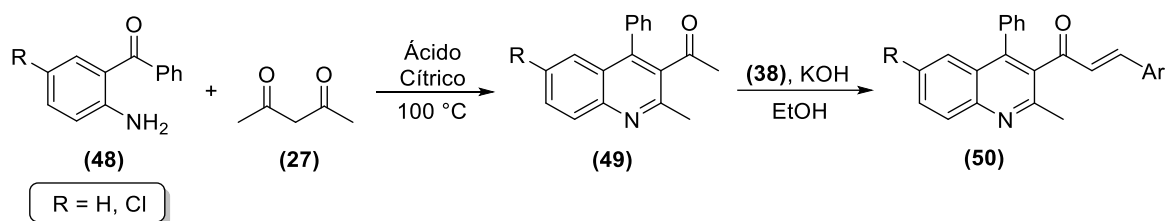


Figura 13. Metodología reportada por Kotra y colaboradores para la obtención de chalconas derivadas de la quinolina.

Empleando el mismo enfoque de síntesis, en 2017, *Rao y colaboradores* (Rao et al. 2017) prepararon la serie de chalconas (**52**) (Figura 14), dentro de las cuales la chalcona trifluorometil sustituida ($\text{R}^1 = \text{H}$ y $\text{R}^2 = \text{CF}_3$) presentó actividad antibacteriana notable contra *Bacillus subtilis*, así como efecto antituberculoso (contra las cepas H₃₇RV y Rif-Resistant) y fungicida, a concentraciones de 4.0–26.0, 4.0 (un mismo valor para ambas cepas de tuberculosis) y 30.0–60.0 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente.

Los derivados (**51**) fueron utilizados como precursores de los híbridos moleculares (**52**), por medio de la reacción de ciclo–condensación con el agente binucleofílico hidrazina. Estos híbridos, al igual que sus progenitores, presentaron actividad biológica marcada contra bacterias y hongos, siendo el derivado 3–hidroxi–4–metoxi sustituido ($\text{R}^1 = \text{OH}$ y $\text{R}^2 = \text{OMe}$) el más activo de la serie.

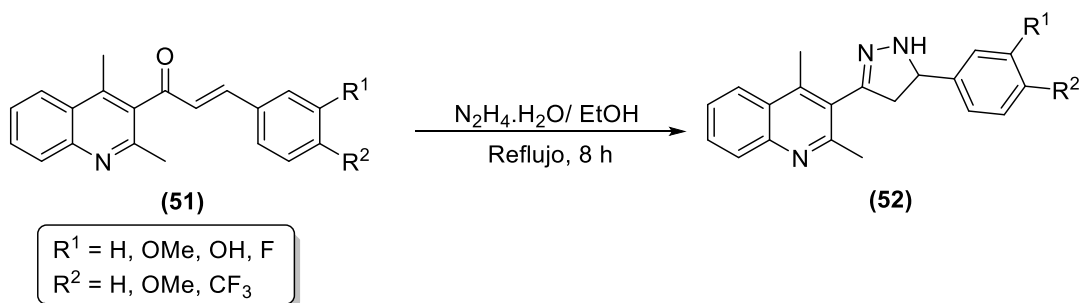


Figura 14. Preparación de los híbridos moleculares (53) a partir de las chalconas (52).

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

Con el propósito de descubrir nuevos agentes contra la tuberculosis (TB), una enfermedad producida por la infección de bacterias *Mycobacterium tuberculosis* en el organismo, la cual se caracteriza por afectar en gran medida el tracto respiratorio y los pulmones (Pai et al. 2016), *Rachakonda y colaboradores* (Rachakonda, Alla, Kotipalli y Ummani, 2013), mediante la reacción de *Claisen-Schmidt*, sintetizaron las chalconas (**55**) a partir de la 3-acetilquinolina (**53**) y los aldehídos aromáticos (**37**) (Figura 15). Estas chalconas, a su vez, fueron empleadas como andamio molecular para la construcción de los híbridos moleculares quinolina-dihidropirazol (**55** y **56**) mediante la ciclo-condensación con hidracina y fenilhidracina, respectivamente. Estos dos tipos de híbridos moleculares fueron evaluados sobre *Mycobacterium smegmatis*, una cepa bacteriana de bajo crecimiento y patogenicidad, encontrándose que los híbridos (**56**) son menos activos que sus homólogos (**55**), de los cuales, los derivados (**55a**) y (**55b**) fueron los que mejor inhibieron el crecimiento de este microorganismo, con valores de MIC (de sus siglas en inglés, *Minimum Inhibitory Concentration*) de 52.09 y 46.23 µg/mL, respectivamente.

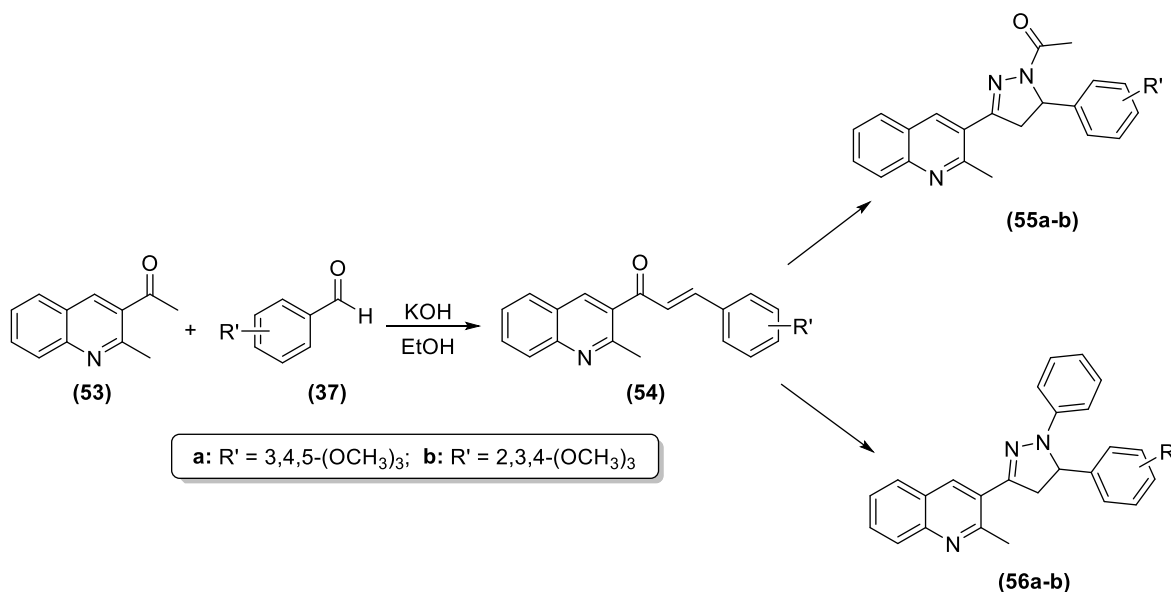


Figura 15. Síntesis de híbridos moleculares quinolina-dihidropirazol con actividad antituberculosa

3. Planteamiento del problema e hipótesis

De lo expuesto en la revisión bibliográfica, se constata que tanto las quinolinas sustituidas con un fragmento estirilo como las sustituidas con un fragmento chalcona (3-aryl-2-propen-1-ona) representan entidades moleculares de permanente interés para la química medicinal. Sobre la base de estos antecedentes, es racional considerar el hecho de que la presencia simultánea de estos dos fragmentos farmacofóricos dentro del núcleo de la quinolina podría conducir a compuestos novedosos con gran potencial biológico, en particular como promisorios agentes anticancerígenos. Esta idea fue lo que motivó el diseño y desarrollo de nuevas quinolinas híbridas del tipo 1-(2-metil-4-(2-fenileténil)quinolin-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (**57**), (Figura 16), cuya síntesis y caracterización constituyen el objeto de estudio de este Trabajo de Grado.

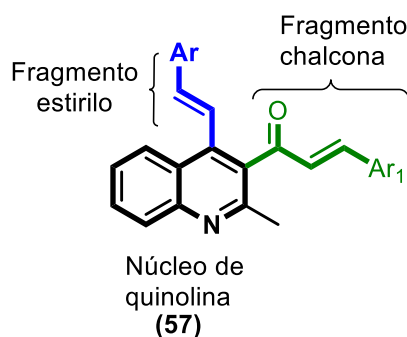


Figura 16. Quinolinas híbridas como objeto de estudio del presente Trabajo de Grado.

También, fue posible verificar que no existe ninguna información reportada en la literatura especializada sobre las quinolinas híbridas diseñadas, razón por la cual, abordar la síntesis de este nuevo tipo de derivados quinolínicos representa un reto sintético de actualidad y un aporte, aunque modesto, a las químicas heterocíclica y medicinal.

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

La principal hipótesis de este Trabajo de Grado se formuló teniendo en cuenta el análisis retrosintético (Figura 17) para acceder a los compuestos de interés, y consistía en demostrar que las 1-(2-aminofenil)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas **1** son precursores estratégicos adecuados para abordar la síntesis de la nueva serie de 1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas **3**.

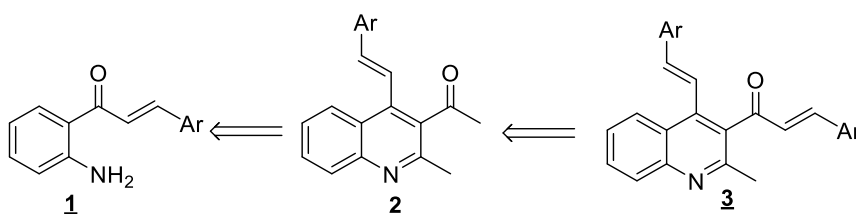


Figura 17. Enfoque retrosintético planteado para las nuevas quinolinas híbridas diseñadas **3**.

Adicionalmente, el presente proyecto de investigación quedó plenamente justificado en base a los siguientes hechos:

1. Los compuestos de interés no están descritos en la literatura, por tal motivo, el establecimiento de su protocolo sintético y la descripción de algunas y relevantes propiedades físico-químicas son de gran interés y relevancia para la comunidad científica, pero especialmente para quienes se dedican al descubrimiento de novedosos entes moleculares con promisoría actividad biológica.
2. Debido a las propiedades farmacológicas inherentes que caracterizan a los derivados quinolínicos y a las chalconas, se podría esperar que los compuestos objeto de estudio también presenten una promisoría actividad biológica heredada de sus progenitores.
3. La ruta sintética diseñada e implementada fue fundamentada en reacciones clásicas ampliamente estudiadas, y contempló el uso de reactivos de partida económicamente

viables y de fácil adquisición.

4. El Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander contó con la infraestructura física y equipos livianos necesarios para la efectiva ejecución del proyecto.

4. Parte experimental

Los reactivos y disolventes utilizados en la preparación de todos los compuestos intermedios y finales diseñados fueron de grado de pureza para síntesis, de las marcas Merck, Sigma-Aldrich, J.T. Baker y Alfa Aesar, los cuales se usaron sin purificación adicional.

El control del avance de cada una de las reacciones se efectuó por cromatografía en capa fina (CCF), empleando cromatofolios 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 cámara con vapores de yodo (I₂) o en una solución etanólica de ácido fosfomolibdico y ácido sulfúrico.

La purificación de los productos obtenidos en las diferentes etapas de la síntesis se realizó por cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria gel de sílice (70–230 y 230–400 Mesh) y como eluentes, mezclas de heptano–acetato de etilo o hexano–acetato de etilo. Las fracciones de los productos aislados se concentraron en un rotoevaporador Büchi R-200 conectado a un sistema de vacío Büchi V-700.

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

Los puntos de fusión (p.f.) (no corregidos) de los compuestos sólidos se determinaron en un fusiómetro MEL-TEMP 1201D; los valores reportados corresponden al promedio de tres determinaciones consecutivas.

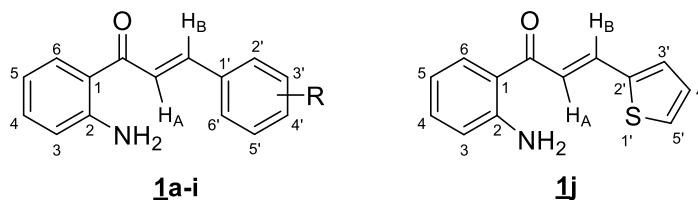
Los espectros de infrarrojo (IR) de los compuestos sintetizados se tomaron en un espectrofotómetro BRUKER TENSOR 27, en un módulo de platino ATR para sustancias sólidas y líquidas.

La toma de los cromatogramas y espectros de masas se realizaron en tres equipos diferentes. Los espectros de masas de baja resolución fueron adquiridos en un cromatógrafo de gases HP5890 A serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP5972 (70 eV, EI: *full scan*; columna apolar, DB-5MS, 60 m), en el Centro de Cromatografía y Espectrometría de masas (CROM-MASS) de la UIS. Los espectros de alta resolución (HRMS) se tomaron en un espectrómetro de masas QTOF Agilent modelo 6520B acoplado a un HPLC Agilent-1200, equipado con una columna Agilent Zorbax extend C18 (2.1 mm x 50 mm x 1.8 μm) PN 727700-902, usando el siguiente método de HPLC, flujo 0.4 mL/min, elución en gradiente 0-5 min desde acetonitrilo/agua 10% (0.1% ácido fórmico) a acetonitrilo 100% (0.1% ácido fórmico), más 2 min adicionales a esta concentración; el método de ionización es ESI positivo, software de adquisición: 6200 series TOF/6500 serie, versión: Q-TOF B.05.01 (B5125.3). Este espectrómetro es propiedad del Centro de Instrumentación Científico-Técnica de Universidad de Jaén (España). Y en un equipo Bruker Amazon X acoplado a un detector selectivo de masas de trampa iónica de baja resolución (ESI-IT-MS), en el Laboratorio de Espectrometría de Masas del Parque Tecnológico Guatiguará, UIS.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C , así como los bidimensionales de correlación heteronuclear (HMBC) fueron registrados en un espectrómetro BRUKER AVANCE III-400, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y estándar interno, en el Laboratorio de RMN de

la UIS. Los desplazamientos químicos (δ) de los protones y átomos de carbono se reportan en partes por millón (ppm), y en hertzios (Hz) las constantes de acoplamiento (J).

4.1. Preparación de las (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-fenil(aril,heteroaril)prop-2-en-1-onas **1a-j**



a: R = H; **b:** R = 3'-CH₃; **c:** R = 3'-OCH₃; **d:** R = 4'-CH₃;
e: R = 4'-OCH₃; **f:** R = 4'-Cl; **g:** R = 4'-F; **h:** R = 4'-Br; **i:** R = 4'-CF₃.

Figura 18. Estructura general de las chalconas **1a-j**.

Metodología general. En sendos tubos de un sintetizador en paralelo se mezclaron la 2-aminoacetofenona (8.29 mmol), los correspondientes aldehídos aromáticos (12.44 mmol) e hidróxido de potasio (12.44 mmol) en 6 mL de etanol. Los tubos se sellaron y, a continuación, cada mezcla fue calentada a 30 °C por un período de 8–16 horas en agitación constante. Los sólidos formados en los crudos de reacción (derivados **1a**, **1d**, **1f**, **1g**, **1h**, **1i** y **1j**, Figura 8) se filtraron en un embudo capa-filtrante, se lavaron con agua (3 x 10 mL) y luego con etanol (2 x 10 mL), después de lo cual fueron secados al vacío. Para los compuestos **1b**, **1c**, y **1e**, sus masas de reacción fueron tratadas con una solución concentrada de HCl hasta alcanzar un pH= 7, y posteriormente extraídas con acetato de etilo (3 x 50 mL); los extractos orgánicos se lavaron 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 fueron purificados por cromatografía

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

en columna sobre sílica gel, utilizando como eluente una mezcla de hexano–acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (10:1 a 5:1).

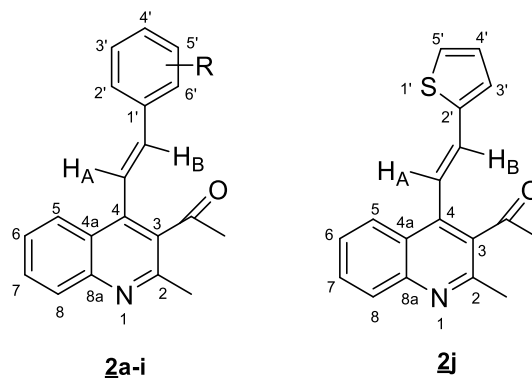
Debido a que los compuestos **1a–g** y **1j** ya han sido sintetizados y caracterizados previamente en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (Meléndez, 2018), sus datos físicos y espectroscópicos no serán reportados en el presente manuscrito. Las propiedades físico–químicas y espectroscópicas de los productos **1h,i** se reportan por primera vez.

4.1.1. (E)–1–(2–Aminofenil)–3–(4–bromofenil)prop–2–en–1–ona 1h. De 1.00 mL (8.23 mmol) de la 2–aminoacetofenona, 1.24 mL (12.35 mmol) del 4–bromobenzaldehído y 0.69 g (12.35 mmol) de hidróxido de potasio, y después de 11 horas, se obtuvieron 1.858 g (6.15 mmol, 75%) de la chalcona **1h**, C₁₅H₁₂BrNO (302.17 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 98–100 °C. **R_f** = 0.40 (16% acetato de etilo–hexano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹) 3468 (N–H), 3323 (N–H), 1642 (C=O), 1610 (C=C_{vinílico}), 1567 (C=C_{aromático}), 1326 (C–N), 979 (=C–H_{vinílico, trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 6.35 (s, 2H, NH₂), 6.68–6.72 (m, 2H, 3–H, 5–H), 7.30 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H, 4–H), 7.47–7.51 (m, 2H, 2'–H, 6'–H), 7.52–7.56 (m, 2H, 3'–H, 5'–H), 7.60 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_A), 7.66 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_B), 7.84 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H, 6–H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 115.9 (5–C), 117.4 (3–C), 118.9 (1–C), 123.7 (H_AC=), 124.3 (4'–C), 129.6 (2'–C, 6'–C), 131.0 (6–C), 132.1 (3'–C, 5'–C), 134.2 (1'–C), 134.5 (4–C), 141.5 (=CH_B), 151.1 (2–C), 191.4 (C=O). **CG–EM (IE, 70 eV):** *m/z* (%) 303 (M⁺, ⁸¹Br, 18), 301 (M⁺, ⁷⁹Br, 14), 300 (22), 146 (100), 92 (14), 65 (22).

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

4.1.2. (E)-1-(2-Aminofenil)-3-(4-trifluorometilfenil)prop-2-en-1-ona 1i. De 1.00 mL (8.23 mmol) de la 2-aminoacetofenona, 2.83 mL (12.35 mmol) del 4-trifluorometilbenzaldehído y 0.69 g (12.35 mmol) de hidróxido de potasio, y después de 15 horas, se obtuvieron 1.673 g (5.74 mmol, 70%) de la chalcona 1i, C₁₆H₁₂F₃NO (291.27 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 85–86 °C. **R_f** = 0.38 (16% acetato de etilo–hexano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹) 3383 (N–H), 3306 (N–H), 1650 (C=O), 1614 (C=C_{vinílico}), 1575 (C=C_{aromático}), 1320 (C–N), 972 (=C–H_{vinílico, trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 6.39 (s, 2H, NH₂), 6.69–6.73 (m, 2H, 3–H, 5–H), 7.32 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H, 4–H), 7.60–7.67 (m, 4H, 2'–H, 3'–H, 5'–H, 6'–H), 7.68 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_A), 7.73 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_B), 7.85 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H, 6–H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 116.0 (3–C), 117.4 (5–C), 118.7 (1–C), 125.4 (H_AC=), 125.9 (q, *J* = 3.8, 4'–CF₃), 128.3 (2'–C, 3'–C, 5'–C, 6'–C), 131.0 (6–C), 131.3 (4'–C), 134.7 (4–C), 138.7 (1'–C), 140.9 (=CH_B), 151.2 (2–C), 191.1 (C=O). **CG–EM (IE, 70 eV):** *m/z* (%) 291 (M⁺, 32), 290 (34), 146 (100), 120 (14), 92 (14), 65 (22).

4.2. Síntesis de las (*E*)-1-(2-metil-4-(2-fenil(aril,heteroaril)etenil)quinolin-3-il)etan-1-onas 2



a: R = H; **b:** R = 3'-CH₃; **c:** R = 3'-OCH₃; **d:** R = 4'-CH₃;
e: R = 4'-OCH₃; **f:** R = 4'-Cl; **g:** R = 4'-F; **h:** R = 4'-Br; **i:** R = 4'-CF₃.

Figura 19. Estructura general de las estirilquinolinas 2a-j.

Metodología general. En balones de fondo redondo de 10 mL de capacidad, se mezclaron, guardando la relación estequiométrica 1: 1.2: 1.2 equivalentes, cada una de las chalconas 1a-j con la 2,4-pentanodiona y el ácido acético glacial, respectivamente. La mezcla de reacción resultante se sometió a calentamiento a 100 °C, en agitación constante, durante 5–13 horas (el control de la reacción fue llevado a cabo por CCF). Transcurrido este tiempo, el crudo de reacción se enfrió y se lavó con suficiente agua destilada (20 mL) para posteriormente ser neutralizado con una solución de bicarbonato de sodio (NaHCO₃). En cada caso, el producto de interés se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL), la fase orgánica se lavó posteriormente con agua destilada (50 mL), se retiró el agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente fue eliminado por destilación a presión reducida, y el residuo orgánico fue purificado por cromatografía en columna, usando mezclas de heptano–acetato de etilo con aumento gradual del gradiente de polaridad (10:1 a 4:1) como eluente. Finalmente, los productos 2a-j se aislaron como sólidos blancos o amarillos.

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

4.2.1. (E)-1-(2-Metil-4-(2-feniletetil)quinolin-3-il)etan-1-ona 2a. De 0.420 g (1.46 mmol) de la chalcona 1a, 0.18 mL (1.75 mmol) de la 2,4-pentanodiona y 0.10 mL (1.75 mmol) de ácido acético glacial, y después de 8 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.390 g (1.36 mmol, 73%) de 2a, C₂₀H₁₇NO (287.36 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 94–96 °C. **R_f** = 0.42 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 1692 (C=O), 1630 (C=N), 1612 (C=C_{vinílico}), 1560 (C=C_{aromático}), 1493 (C=C_{aromático}), 972 (=C-H_{vinílico, trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 2.48 (s, 3H, 3-(CO)CH₃), 2.68 (s, 3H, 2-CH₃), 6.92 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_B), 7.35–7.39 (m, 1H, 4'-H), 7.40–7.45 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.52–7.55 (m, 1H, 6-H), 7.55 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_A), 7.55–7.57 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.73 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 8.05 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, 8-H), 8.08 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H, 5-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 23.8 (2-CH₃), 32.4 (3-(CO)CH₃), 121.6 (H_{AC=}), 124.6 (5-C), 124.8 (4a-C), 126.6 (6-C), 127.0 (2'-C, 6'-C), 129.0 (3'-C, 5'-C), 129.1 (8-C), 129.2 (4'-C), 130.2 (7-C), 133.8 (3-C), 136.1 (1'-C), 139.6 (=CH_B), 139.9 (4-C), 147.3 (8a-C), 153.7 (2-C), 206.3 (C=O). **CG-EM (IE, 70 eV):** *m/z* (%) 287 (M⁺, 100), 272 (49), 244 (58), 210 (28), 202 (43). **HRMS (Q-TOF-ESI):** *m/z* calculado para C₂₀H₁₈NO [M+H]⁺: 288.1383, encontrado: 288.1383.

4.2.2. (E)-1-(2-metil-4-(2-(3-metilfenil)etenil)quinolin-3-il)etan-1-ona 2b. De 0.515 g (2.17 mmol) de la chalcona 1b, 0.24 mL (2.39 mmol) de la 2,4-pentanodiona y 0.14 mL (2.39 mmol) de ácido acético glacial, y después de 10 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.526 g (2.22 mmol, 80%) de 2b, C₂₁H₁₉NO (301.39 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 71–72 °C. **R_f** = 0.40 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 1694 (C=O), 1634 (C=N), 1601 (C=C_{vinílico}), 1562 (C=C_{aromático}), 1492 (C=C_{aromático}), 979 (=C-H_{vinílico, trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 2.41 (s, 3H, 3'-CH₃), 2.48 (s, 3H, 3-(CO)CH₃), 2.68 (s, 3H, 2-CH₃), 6.89 (d, *J* = 16.4

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

Hz, 1H, H_B), 7.19 (da, $J = 7.6$ Hz, 1H, 4'-H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 5'-H), 7.36–7.38 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.51–7.57 (m, 2H, H_A, 6-H), 7.74 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 8.04 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, 8-H), 8.09 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H, 5-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 21.4 (3'-CH₃), 23.8 (2-CH₃), 32.4 (3-(CO)CH₃), 121.4 (H_{AC}=), 124.2 (6'-C), 124.6 (5-C), 124.8 (4a-C), 126.6 (6-C), 127.7 (2'-C), 128.9 (5'-C), 129.2 (8-C), 130.0 (4'-C), 130.2 (7-C), 133.7 (3-C), 136.1 (1'-C), 138.7 (3'-C), 139.8 (=CH_B), 140.0 (4-C), 147.3 (8a-C), 153.8 (2-C), 206.4 (C=O). **CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 301 (M⁺, 100), 286 (46), 258 (75), 210 (42), 202 (42). **HRMS (Q-TOF-ESI):** m/z calculado para C₂₁H₂₀NO [M+H]⁺: 302.1539, encontrado: 302.1540.

4.2.3. (E)-1-(2-Metil-4-(2-(3-metoxifenil)etenil)quinolin-3-il)etan-1-ona 2c. De 0.276 g (1.09 mmol) de la chalcona **1b**, 0.13 mL (1.31 mmol) de la 2,4-pentanodiona y 0.07 mL (1.31 mmol) de ácido acético glacial, y después de 8 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.243 g (0.76 mmol, 70%) de **2c**, C₂₁H₁₉NO₂ (317.39 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 133–135 °C. **R_f** = 0.35 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 1692 (C=O), 1637 (C=N), 1595 (C=C_{vinílico}), 1563 (C=C_{aromático}), 1493 (C=C_{aromático}), 978 (=C-H_{vinílico, trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 2.48 (s, 3H, 3-(CO)CH₃), 2.68 (s, 3H, 2-CH₃), 3.87 (s, 3H, 3'-OCH₃), 6.88 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H_B), 6.92 (dt, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 1H, 6'-H), 7.07 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, 2'-H), 7.16 (dt, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 1H, 4'-H), 7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5'-H), 7.52–7.56 (m, 1H, 6-H), 7.54 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H_A), 7.74 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 8.04 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, 8-H), 8.07 (dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1H, 5-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 23.9 (2-CH₃), 32.4 (3-(CO)CH₃), 55.4 (3'-OCH₃), 112.4 (2'-C), 114.7 (6'-C), 119.6 (4'-C), 121.9 (H_{AC}=), 124.6 (5-C), 124.8 (4a-C), 126.6 (6-C), 129.2 (8-C), 130.0 (5'-C), 130.2 (7-C), 133.7 (3-C), 137.5 (1'-C), 139.5 (=CH_B), 139.7 (4-C), 147.3 (8a-C), 153.7 (2-C), 160.0 (3'-C), 206.3 (C=O). **CG-EM (IE, 70**

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

eV): m/z (%) 317 (M^+ , 27), 302 (12), 274 (100), 231 (30), 210 (19). **HRMS (Q-TOF-ESI): m/z** calculado para $C_{21}H_{20}NO_2$ [$M+H$] $^+$: 318.1489, encontrado: 318.1487.

4.2.4. (E)-1-(2-Metil-4-(2-(4-metilfenil)etenil)quinolin-3-il)etan-1-ona 2d. De 0.417 g (1.76 mmol) de la chalcona **1d**, 0.22 mL (2.11 mmol) de la 2,4-pentanodiona y 0.12 mL (2.11 mmol) de ácido acético glacial, y después de 5 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.526 g (1.74 mmol, 84%) de **2d**, $C_{21}H_{19}NO$ (301.39 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 168–170 °C. **R_f** = 0.45 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR): $\bar{\nu}_{max}$ (cm $^{-1}$)** 1692 (C=O), 1633 (C=N), 1610 (C=C_{vinílico}), 1562 (C=C_{aromático}), 1492 (C=C_{aromático}), 979 (=C-H_{vinílico, trans}). **RMN 1H (400 MHz, CDCl $_3$): δ** 2.40 (4'-CH $_3$), 2.47 (s, 3H, 3-(CO)CH $_3$), 2.67 (s, 3H, 2-CH $_3$), 6.89 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H_B), 7.23 (da, J = 7.8 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.45–7.47 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.50 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H_A), 7.51–7.55 (m, 1H, 6-H), 7.73 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 8.04 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H, 8-H), 8.08 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H, 5-H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl $_3$): δ** 21.4 (4'-CH $_3$), 23.8 (2-CH $_3$), 32.3 (3-(CO)CH $_3$), 120.5 (H_AC=), 124.6 (5-C), 124.8 (4a-C), 126.5 (6-C), 127.0 (2'-C, 6'-C), 129.2 (8-C), 129.7 (3'-C, 5'-C), 130.2 (7-C), 133.4 (1'-C), 133.6 (3-C), 139.3 (4'-C), 139.5 (=CH_B), 140.1 (4-C), 147.3 (8a-C), 153.7 (2-C), 206.4 (C=O). **CG-EM (IE, 70 eV): m/z (%)** 301 (M^+ , 100), 286 (54), 258 (61), 210 (42), 202 (26). **HRMS (Q-TOF-ESI): m/z** calculado para $C_{21}H_{20}NO$ [$M+H$] $^+$: 302.1539, encontrado: 302.1540.

4.2.5. (E)-1-(2-Metil-4-(2-(4-metoxifenil)etenil)quinolin-3-il)etan-1-ona 2e. De 0.510 g (2.01 mmol) de la chalcona **1e**, 0.25 mL (2.42 mmol) de la 2,4-pentanodiona y 0.14 mL (2.42 mmol) de ácido acético glacial, y después de 5 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.565 g (1.78 mmol, 89%) de **2e**, $C_{21}H_{19}NO_2$ (317.39 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 158–159 °C. **R_f** =

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

0.38 (25% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 1692 (C=O), 1633 (C=N), 1601 (C=C_{vinílico}), 1562 (C=C_{aromático}), 1508 (C=C_{aromático}), 979 (=C–H_{vinílico, trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 2.47 (s, 3H, 3–(CO)CH₃), 2.67 (s, 3H, 2–CH₃), 3.86 (s, 3H, 4′–OCH₃), 6.86 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H_B), 6.93–6.96 (m, 2H, 3′–H, 5′–H), 7.41 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H_A), 7.48–7.52 (m, 2H, 2′–H, 6′–H), 7.50–7.55 (m, 1H, 6–H), 7.72 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, 7–H), 8.04 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, 8–H), 8.09 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, 5–H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 23.8 (2–CH₃), 32.3 (3–(CO)CH₃), 55.4 (4′–OCH₃), 114.4 (3′–C, 5′–C), 119.2 (H_{AC}=), 124.6 (5–C), 124.9 (4a–C), 126.5 (6–C), 128.4 (2′–C, 6′–C), 129.0 (1′–C), 129.2 (8–C), 130.1 (7–C), 133.6 (3–C), 139.2 (=CH_B), 140.2 (4–C), 147.3 (8a–C), 153.8 (2–C), 160.5 (4′–C), 206.5 (C=O). **CG–EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 317 (M⁺, 100), 302 (31), 274 (28), 231 (24), 210 (10). **HRMS (Q–TOF–ESI):** m/z calculado para C₂₁H₂₀NO₂ [M+H]⁺: 318.1489, encontrado: 318.1487.

4.2.6. (E)–1–(4–(2–(4–clorofenil)etenil)–2–metilquinolin–3–il)etan–1–ona 2f. De 0.511 g (1.98 mmol) de la chalcona **1f**, 0.24 mL (2.34 mmol) de la 2,4–pentanodiona y 0.14 mL (2.34 mmol) de ácido acético glacial, y después de 12 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.519 g (1.61 mmol, 81%) de **2f**, C₂₀H₁₆ClNO (321.80 g/mol), como un sólido marrón, **p.f.** 159–161 °C. **R_f** = 0.40 (25% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 1690 (C=O), 1636 (C=N), 1612 (C=C_{vinílico}), 1562 (C=C_{aromático}), 1491 (C=C_{aromático}), 979 (=C–H_{vinílico, trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 2.47 (s, 3H, 3–(CO)CH₃), 2.68 (s, 3H, 2–CH₃), 6.87 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H_B), 7.37–7.40 (m, 2H, 3′–H, 5′–H), 7.47–7.49 (m, 2H, 2′–H, 6′–H), 7.51 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H_A), 7.54 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 6–H), 7.74 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 7–H), 8.03–8.07 (m, 2H, 5–H, 8–H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 23.8 (2–CH₃), 32.4 (3–(CO)CH₃), 122.2 (H_{AC}=), 124.5 (5–C), 124.6 (4a–C), 126.7 (7–C), 128.2 (2′–C, 6′–C), 129.2 (3′–C, 5′–C), 129.3 (8–C),

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

130.3 (6-C), 133.8 (3-C), 134.5 (1'-C), 135.0 (4'-C), 138.2 (=CH_B), 139.4 (4-C), 147.3 (8a-C), 153.7 (2-C), 206.2 (C=O). **CG-EM (IE, 70 eV):** *m/z* (%) 323 (M⁺, ³⁷Cl, 35), 321 (M⁺, ³⁵Cl, 100), 306 (41), 278 (42), 210 (33), 202 (41). **HRMS (Q-TOF-ESI):** *m/z* calculado para C₂₀H₁₇CINO [M+H]⁺: 322.0993, encontrado: 322.0994.

4.2.7. (E)-1-(4-(2-(4-fluorofenil)etenil)-2-metilquinolin-3-il)etan-1-ona 2g. De 1.309 g (5.42 mmol) de la chalcona 1g, 0.61 mL (6.50 mmol) de la 2,4-pentanodiona y 0.34 mL (6.50 mmol) de ácido acético glacial, y después de 11 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.519 g (1.70 mmol, 79%) de 2g, C₂₀H₁₆FNO (305.35 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 113–115 °C. **R_f** = 0.40 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 1692 (C=O), 1634 (C=N), 1612 (C=C_{vinílico}), 1565 (C=C_{aromático}), 1507 (C=C_{aromático}), 982 (=C-H_{vinílico, trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 2.47 (s, 3H, 3-(CO)CH₃), 2.68 (s, 3H, 2-CH₃), 6.88 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H_B), 7.08–7.14 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.46 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H_A), 7.51–7.55 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.53–7.56 (m, 1H, 6-H), 7.74 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 8.05 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, 8-H), 8.06 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H, 5-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 23.8 (2-CH₃), 32.4 (3-(CO)CH₃), 116.1 (d, *J* = 21.6 Hz, 3'-C, 5'-C), 121.3 (H_AC=), 124.5 (5-C), 124.7 (4a-C), 126.6 (6-C), 128.7 (d, *J* = 8.3 Hz, 2'-C, 6'-C), 129.3 (8-C), 130.2 (7-C), 132.3 (d, *J* = 3.3 Hz, 1'-C), 133.8 (3-C), 138.3 (=CH_B), 139.6 (4-C), 147.3 (8a-C), 153.7 (2-C), 163.2 (d, *J* = 249.3 Hz, 4'-C), 206.3 (C=O). **CG-EM (IE, 70 eV):** *m/z* (%) 305 (M⁺, 100), 290 (52), 262 (55), 220 (44), 210 (14). **HRMS (Q-TOF-ESI):** *m/z* calculado para C₂₀H₁₇FNO [M+H]⁺: 306.1289, encontrado: 306.1289.

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

4.2.8. (E)-1-(4-(2-(4-Bromofenil)etenil)-2-metilquinolin-3-il)etan-1-ona 2h. De 0.388 g (1.28 mmol) de la chalcona 1h, 0.16 mL (1.54 mmol) de la 2,4-pentanodiona y 0.09 mL (1.54 mmol) de ácido acético glacial, y después de 13 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.426 g (1.16 mmol, 91%) de 2h, C₂₀H₁₆BrNO (366.26 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 174–176 °C. **R_f** = 0.40 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 1691 (C=O), 1634 (C=N), 1612 (C=C_{vinílico}), 1562 (C=C_{aromático}), 1486 (C=C_{aromático}), 978 (=C-H_{vinílico, trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 2.46 (s, 3H, 3-(CO)CH₃), 2.68 (s, 3H, 2-CH₃), 6.85 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H_B), 7.40–7.43 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.53–7.57 (m, 3H, 6-H, 2'-H, 6'-H), 7.54 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H_A), 7.74 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 8.03–8.07 (m, 2H, 5-H, 8-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 23.8 (2-CH₃), 32.4 (3-(CO)CH₃), 122.3 (H_{AC}=), 123.2 (4'-C), 124.5 (5-C), 124.6 (4a-C), 126.7 (6-C), 128.5 (2'-C, 6'-C), 129.3 (8-C), 130.3 (7-C), 132.1 (3'-C, 5'-C), 133.8 (3-C), 135.0 (1'-C), 138.3 (=CH_B), 139.4 (4-C), 147.3 (8a-C), 153.7 (2-C), 206.3 (C=O). **CG-EM (IE, 70 eV):** *m/z* (%) 367 (M⁺, ⁸¹Br, 100), 365 (M⁺, ⁷⁹Br, 99), 352 (24), 243 (48), 242 (59), 241 (45), 224 (24), 210 (33), 202 (33). **HRMS (Q-TOF-ESI):** *m/z* calculado para C₂₀H₁₇BrNO [M+H]⁺: 366.0488, encontrado: 366.0490.

4.2.9. (E)-1-(2-Metil-4-(2-(4-trifluorofenil)etenil)quinolin-3-il)etan-1-ona 2i. De 0.336 g (1.15 mmol) de la chalcona 1i, 0.14 mL (1.38 mmol) de la 2,4-pentanodiona y 0.08 mL (1.38 mmol) de ácido acético glacial, y después de 6 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.349 g (0.98 mmol, 85%) de 2i, C₂₁H₁₆F₃NO (355.36 g/mol), como un sólido blanco, **p.f.** 144–145 °C. **R_f** = 0.38 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 1693 (C=O), 1693 (C=N), 1613 (C=C_{vinílico}), 1563 (C=C_{aromático}), 1494 (C=C_{aromático}), 980 (=C-H_{vinílico, trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 2.48 (s, 3H, 3-(CO)CH₃), 2.69 (s, 3H, 2-CH₃), 6.95 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_B), 7.56

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

(ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.3$ Hz, 6-H), 7.63 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_A), 7.64–7.69 (m, 4H, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H), 7.75 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 8.03–8.07 (m, 2H, 5-H, 8-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 23.8 (2-CH₃), 32.4 (3-(CO)CH₃), 124.3 (H_AC=), 124.4 (5-C), 124.5 (4a-C), 126.0 (q, $J = 3.7$ Hz, 4'-CF₃), 126.8 (6-C), 127.2 (2'-C, 3'-C, 5'-C, 6'-C), 129.4 (8-C), 130.3 (7-C), 130.7 (4'-C), 133.9 (3-C), 137.9 (=CH_B), 139.0 (4-C), 139.4 (1'-C), 147.4 (8a-C), 153.7 (2-C), 206.1 (C=O). **CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 355 (M⁺, 100), 340 (50), 312 (62), 210 (43), 202 (49). **HRMS (Q-TOF-ESI):** m/z calculado para C₂₁H₁₇F₃NO [M+H]⁺: 356.1257, encontrado: 356.1256.

4.2.10. (E)-1-(2-metil-4-(2-(tiofen-2-il)etenil)quinolin-3-il)etan-1-ona 2j. De 0.300 g (1.31 mmol) de la chalcona 1j, 0.16 mL (1.57 mmol) de la 2,4-pentanodiona y 0.09 mL (1.57 mmol) de ácido acético glacial, y después de 11 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.348 g (1.19 mmol, 91%) de 2j, C₁₈H₁₅NOS (293.38 g/mol), como un sólido beige, **p.f.** 94–96 °C. **R_f** = 0.38 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 1691 (C=O), 1624 (C=N), 1624 (C=C_{vinílico}), 1561 (C=C_{aromático}), 1494 (C=C_{aromático}), 953 (=C-H_{vinílico, trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 2.49 (s, 3H, 3-(CO)CH₃), 2.67 (s, 3H, 2-CH₃), 7.03 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H_B), 7.06 (dd, $J = 5.1, 3.5$ Hz, 1H, 4'-H), 7.15 (dd, $J = 3.5, 1.0$ Hz, 1H, 5'-H), 7.33 (dd, $J = 5.1, 1.0$ Hz, 1H, 3'-H), 7.36 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H_A), 7.55 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.73 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 8.04 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, 8-H), 8.07 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, 5-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 23.8 (2-CH₃), 32.3 (3-(CO)CH₃), 120.6 (H_AC=), 124.5 (5-C), 124.6 (4a-C), 126.4 (3'-C), 126.6 (6-C), 128.0 (4'-C), 128.6 (5'-C), 129.2 (8-C), 130.2 (7-C), 132.4 (=CH_B), 133.6 (3-C), 139.2 (4-C), 141.3 (2'-C), 147.3 (8a-C), 153.7 (2-C), 206.4 (C=O). **CG-EM (IE,**

70 eV): m/z (%) 293 (M^+ , 100), 278 (35), 250 (85), 210 (31). **HRMS (Q-TOF-ESI):** m/z calculado para $C_{18}H_{16}NOS$ [$M+H$] $^+$: 294.0947, encontrado: 294.0947.

4.3. Síntesis de las 1-(2-metil-4-(2-fenil(aril, heteroaril)etenil)quinolin-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-onas **3a-j**

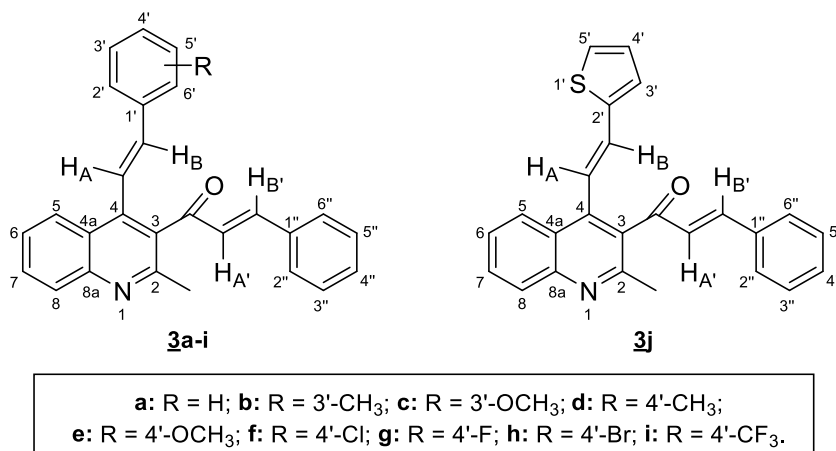


Figura 20. Estructura general de las quinolinas híbridas **3a-j**.

Metodología general. En balones de fondo redondo de 10 mL de capacidad, se mezclaron, guardando la relación estequiométrica 1: 1.1: 1.1 equivalentes, cada una de las 3-acetil-4-estiril-2-metilquinolinas **2a-j** con benzaldehído y una solución etanólica de hidróxido de potasio, respectivamente. La mezcla de reacción se sometió a agitación constante a temperatura ambiente durante 3-12 horas (el control de la reacción fue llevado a cabo por CCF). Cuando se corroboró que el producto de partida se había consumido en su totalidad, el sólido resultante se filtró a través de un embudo capa filtrante y posteriormente se lavó con agua destilada (20 mL) y etanol (20 mL). Las chalconas **3a,b** y **3d-i** fueron obtenidas como sólidos, mientras que los derivados **3c** y **3j**, fueron aislados como pastas, las cuales se purificaron por cromatografía en columna, usando mezclas de heptano-acetato de etilo-etanol (40:1:0.1) como eluente.

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

4.3.1. (E)-1-(4-((E)-2-Feniletetil)-2-metilquinolin-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona 3a. De 0.350 g (1.21 mmol) de la estirilquinolina 2a, 0.14 mL (1.33 mmol) de benzaldehído y 0.075 g (1.33 mmol) de hidróxido de potasio, y después de 12 horas de agitación, se obtuvieron 0.337 g (0.89 mmol, 74%) de 3a, C₂₇H₂₁NO (375.47 g/mol), como un sólido blanco, **p.f.** 134–136 °C. **R_f** = 0.51 (38% acetato de etilo–heptano).

4.3.2. (E)-1-(2-Metil-4-((E)-2-(3-metilfenil)etenil)quinolin-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona 3b. De 0.286 g (0.95 mmol) de la estirilquinolina 2b, 0.11 mL (1.04 mmol) de benzaldehído y 0.059 g (1.04 mmol) de hidróxido de potasio, y después de 5 horas de agitación, se obtuvieron 0.272 g (0.70 mmol, 74%) de 3b, C₂₈H₂₃NO (389.50 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 120–122 °C. **R_f** = 0.51 (38% acetato de etilo–heptano).

4.3.3. (E)-1-(2-Metil-4-((E)-2-(3-metoxifenil)etenil)quinolin-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona 3c. De 0.273 g (0.91 mmol) de la estirilquinolina 2c, 0.1 mL (1.0 mmol) de benzaldehído y 0.056 g (1.0 mmol) de hidróxido de potasio, y después de 7 horas de agitación, se obtuvieron 0.261 g (0.64 mmol, 71%) de 3c, C₂₈H₂₃NO₂ (405.50 g/mol), como una pasta amarilla. **R_f** = 0.43 (38% acetato de etilo–heptano).

4.3.4. (E)-1-(2-Metil-4-((E)-2-(4-metilfenil)etenil)quinolin-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona 3d. De 0.200 g (0.95 mmol) de la estirilquinolina 2d, 0.07 mL (1.04 mmol) de benzaldehído y 0.041 g (1.04 mmol) de hidróxido de potasio, y después de 8 horas de agitación, se obtuvieron

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

0.169 g (0.43 mmol, 73%) de **3d**, C₂₈H₂₃NO (389.50 g/mol), como un sólido blanco, **p.f.** 149–151 °C. **R_f** = 0.51 (38% acetato de etilo–heptano).

4.3.5. (E)–1–(2–Metil–4–((E)–2–(4–metoxifenil)etenil)quinolin–3–il)–3–fenilprop–2–en–1–ona 3e. De 0.128 g (0.40 mmol) de la estirilquinolina **2e**, 0.05 mL (0.44 mmol) de benzaldehído y 0.025 g (0.44 mmol) de hidróxido de potasio, y después de 3 horas de agitación, se obtuvieron 0.107 g (0.26 mmol, 66%) de **3e**, C₂₈H₂₃NO₂ (405.50 g/mol), como un sólido blanco, **p.f.** 130–131 °C. **R_f** = 0.44 (38% acetato de etilo–heptano).

4.3.6. (E)–1–(4–((E)–2–(4–Clorofenil)etenil)–2–metilquinolin–3–il)–3–fenilprop–2–en–1–ona 3f. De 0.314 g (0.98 mmol) de la estirilquinolina **2f**, 0.11 mL (1.08 mmol) de benzaldehído y 0.060 g (1.08 mmol) de hidróxido de potasio, y después de 3 horas de agitación, se obtuvieron 0.332 g (0.81 mmol, 83%) de **3f**, C₂₇H₂₀ClNO (409.91 g/mol), como un sólido verde, **p.f.** 154–155 °C. **R_f** = 0.49 (38% acetato de etilo–heptano).

4.3.7. (E)–1–(4–((E)–2–(4–Fluorofenil)etenil)–2–metilquinolin–3–il)–3–fenilprop–2–en–1–ona 3g. De 0.342 g (1.12 mmol) de la estirilquinolina **2g**, 0.13 mL (1.23 mmol) de benzaldehído y 0.069 g (1.23 mmol) de hidróxido de potasio, y después de 8 horas de agitación, se obtuvieron 0.317 g (0.81 mmol, 72%) de **3g**, C₂₇H₂₀FNO (393.46 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 165–167 °C. **R_f** = 0.46 (38% acetato de etilo–heptano).

4.3.8. (E)-1-(4-((E)-2-(4-Bromofenil)etenil)-2-metilquinolin-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona 3h. De 0.273 g (0.74 mmol) de la estirilquinolina 2h, 0.09 mL (0.82 mmol) de benzaldehído y 0.05 g (0.82 mmol) de hidróxido de potasio, y después de 10 horas de agitación, se obtuvieron 0.264 g (0.58 mmol, 78%) de 3h, $C_{27}H_{20}BrNO$ (454.37 g/mol), como un sólido naranja, **p.f.** 131–132 °C. $R_f = 0.49$ (38% acetato de etilo–heptano).

4.3.9. (E)-1-(2-Metil-4-((E)-2-(4-trifluorometilfenil)etenil)quinolin-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona 3i. De 0.243 g (0.68 mmol) de la estirilquinolina 2i, 0.08 mL (0.71 mmol) de benzaldehído y 0.04 g (0.71 mmol) de hidróxido de potasio, y después de 4 horas de agitación, se obtuvieron 0.233 g (0.53 mmol, 77%) de 3i, $C_{28}H_{20}F_3NO$ (443.47 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 152–154 °C. $R_f = 0.51$ (38% acetato de etilo–heptano).

4.3.10. (E)-1-(2-Metil-4-((E)-2-(tiofen-2-il)etenil)quinolin-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona 3j. De 0.320 g (1.09 mmol) de la estirilquinolina 2j, 0.13 mL (1.2 mmol) de benzaldehído y 0.06 g (1.2 mmol) de hidróxido de potasio, y después de 8 horas de agitación, se obtuvieron 0.357 g (0.94 mmol, 86%) de 3j, $C_{25}H_{19}NOS$ (381.49 g/mol), como una pasta marrón. $R_f = 0.50$ (38% acetato de etilo–heptano).

5. Resultados y análisis

Habiendo definido como meta principal la ampliación de los alcances sintéticos de la reacción de *Friedländer* para crear nuevos entes moleculares centrados en el anillo de la quinolina con potenciales propiedades terapéuticas, el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS diseñó una ruta de síntesis de dos etapas (Esquema 11), cuya implementación permitió el desarrollo de una pequeña librería de quinolinas híbridas del tipo 1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)etan-1-ona **2a-j**, las cuales, a su vez, fueron los bloques de construcción primordiales de las chalconas finales diseñadas, las nuevas 1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas **3a-j**. Estas dos familias de compuestos fueron desarrolladas porque, como se mencionó en el apartado del estado del arte, hasta la fecha no existe información en la literatura especializada relacionada a estos tipos de compuestos.

La ruta de síntesis de la Figura 21 fue elaborada teniendo en cuenta la versatilidad de las reacciones clásicas de *Friedländer* y *Claisen-Schmidt*, y partiendo de la premisa que las *orto*-aminochalconas **1a-j** pueden jugar el papel de precursores estratégicos de los productos intermedios y finales diseñados; curiosamente, este tipo de *orto*-aminochalconas, aunque su síntesis ya ha sido reportada por varios autores, no ha sido utilizada en la reacción de ciclocondensación de *Friedländer* con compuestos 1,3-dicarbonílicos, como la 2,4-pentanodiona, que fue el componente dicarbonílico empleado en esta investigación. Desde esta perspectiva, la implementación exitosa de las *orto*-aminochalconas **1a-j** en la reacción de *Friedländer* se puede catalogar como una ampliación de los alcances sintéticos de la misma.

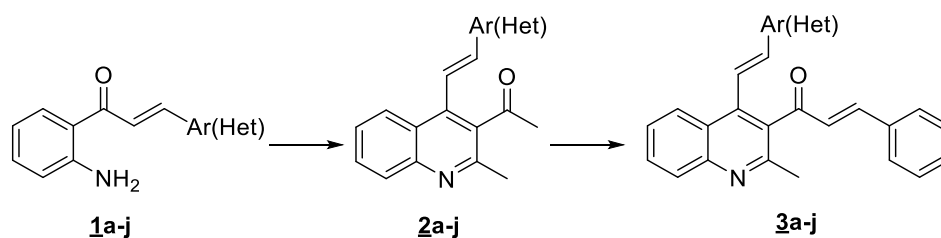


Figura 21. Ruta de síntesis diseñada para acceder a las nuevas quinolinas híbridas **3a-j**.

A continuación, se presenta una discusión de los resultados obtenidos en cada una de las etapas de la ruta de síntesis implementada.

5.1. Síntesis de las (*E*)-1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)etan-1-onas **2a-j**

La síntesis de las quinolinas híbridas **2a-j** se llevó a cabo a través de la ciclocondensación de *Friedländer* de las *orto*-aminochalconas **1a-j** con la 2,4-pentanodiona en ácido acético glacial (Figura 22). Los controles respectivos del avance de las reacciones realizados por cromatografía de capa fina (CCF), indicaron que después de 5–13 horas los productos de partida se habían consumido en su totalidad, y que un único producto se había formado. En todos los casos, los crudos de las reacciones fueron purificados por cromatografía en columna, aislándose con buenos y excelentes rendimientos (73–91%) los productos de interés **2a-j**, de los cuales los derivados **2d** (84%), **2i** (85%), **2e** (89%), **2h** (91%) y **2j** (91%) fueron los que se aislaron con los rendimientos más altos.

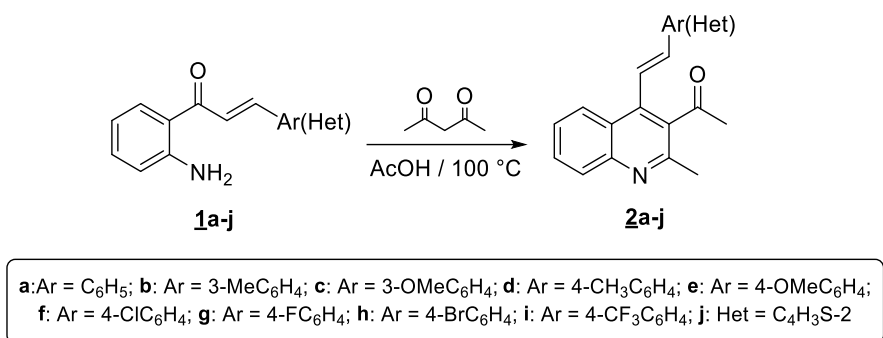


Figura 22. Síntesis de las quinolinas híbridas **2a-j**.

Antes de continuar con la discusión, es oportuno aclarar que la mayoría de las *orto*-aminochalconas **1a-j** ya habían sido preparadas y descritas en un trabajo previo realizado en el LSO (Meléndez, 2018), razón por la cual, una nueva discusión sobre ellas no amerita ser incluida en esta sección; basta con dejar constancia de que son los productos que resultaron de la condensación de *Claisen-Schmidt* entre la 2-aminoacetofenona y 10 diferentes aldehídos aromáticos, que fueron aisladas con rendimientos del 60–76%, y que la configuración del fragmento vinílico es *E* (Meléndez, 2018).

Con relación a la ciclocondensación de **1a-j** y la 2,4-pentanediona, ésta se intentó promover empleando diferentes condiciones de reacción, que incluyeron el uso de etanol a reflujo, calentamiento con mezclas de etanol-ácido acético en diferentes relaciones v/v, calentamiento con etanol y cantidades catalíticas de ácido *p*-toluenosulfónico, y finalmente, calentamiento con ácido acético glacial. De todas las condiciones probadas, el uso de ácido acético como catalizador y medio de la reacción fue el que arrojó los mejores resultados, pero siempre y cuando las mezclas de reacción sean calentadas a 100 °C, condiciones que son registradas en el Esquema 12.

Al analizar los porcentajes de rendimiento de **2a-j**, se puede inferir que la posición y naturaleza de los sustituyentes presentes en el anillo aromático del fragmento estililo de las *orto*-aminochalconas **1a-j** sí juegan cierto rol en el proceso de su ciclocondensación con la 2,4-

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

pentanodiona. De las quinolinas híbridas obtenidas, las que contienen un *p*-fenil sustituido (**2d-i**) y el fragmento 2-tienilvinilo (**2j**) fueron las que se aislaron con los rendimientos más altos, en tanto que la presencia de un *m*-fenil sustituido, especialmente cuando el sustituyente es un donador de electrones relativamente fuerte como el grupo metoxilo (**2c**), no beneficia el proceso de ciclocondensación, por lo que dichas estirilquinolinas se obtuvieron con rendimientos cercanos (80% para **2b**, y 70% para **2c**) al rendimiento de la estirilquinolina no sustituida **2a** (73%); adicionalmente, la posición en el fragmento estirilo de un mismo sustituyente es importante, esto puede observarse con claridad al comparar los rendimientos de los metoxi derivados **2c** (70%) y **2e** (89%), y en menor grado al comparar los rendimientos de los metilo derivados **2b** (80%) y **2d** (84%).

También es importante mencionar que durante el proceso de purificación de los crudos de las reacciones no se aisló ningún producto secundario o intermediario de reacción, que ayudaran a dilucidar por cuál de los dos mecanismos propuestos en la literatura transcurrió la formación de **2a-j** (Contelles et al. 2009; Muchosky y Maddox, 2004). Tal como se muestra en el Esquema 13, independientemente de que el proceso de condensación-ciclación de los reactivos involucrados hubiese transcurrido a través de los intermediarios **A** y **B** o a través de los intermediarios **A'** y **B'**, la quinolina resultante sería exactamente la misma, es decir, los sustituyentes en 2-C y 3-C serían exactamente los mismos, debido a que el componente dicarbonílico utilizado es una 1,3-dicetona simétrica.

En el párrafo anterior se mencionó que no se aisló ningún otro producto secundario, y esta mención no fue casual porque, como es bien sabido, las chalconas son consideradas como aceptores de Michael o sistemas bi-electrofilicos de amplio uso en la síntesis de compuestos

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

heterocíclicos. En el caso concreto de las estructuras de **1a-g**, además del fragmento enónico bielectrofilico, está presente también un grupo amino nucleofílico en la posición 2, que podría atacar intramolecularmente al carbono β del fragmento enónico (adición conjugada de Michael), lo que resultaría en la formación de la correspondiente quinolona 2-aryl sustituida. Este potencial producto alternativo no se detectó durante el proceso de purificación de los crudos de las reacciones, lo cual lleva a pensar que, en las condiciones de reacción empleadas, la adición de Michael no ocurre porque, al parecer, el proceso de condensación intermolecular entre el grupo amino y uno de los grupos carbonilo del componente dicarbonílico es más rápido y ventajoso, ya que se produce una enamina altamente estabilizada (intermediario **B'**), la cual, probablemente, sufre el proceso de ciclación posterior que conduce finalmente a las estililquinolinas **2**. Si este hecho ocurrió, y en ausencia de evidencias directas que lo confirmen, entonces, se puede inferir que la formación de **2** tuvo lugar través del mecanismo simplificado que aparece en la parte inferior del Figura 23.

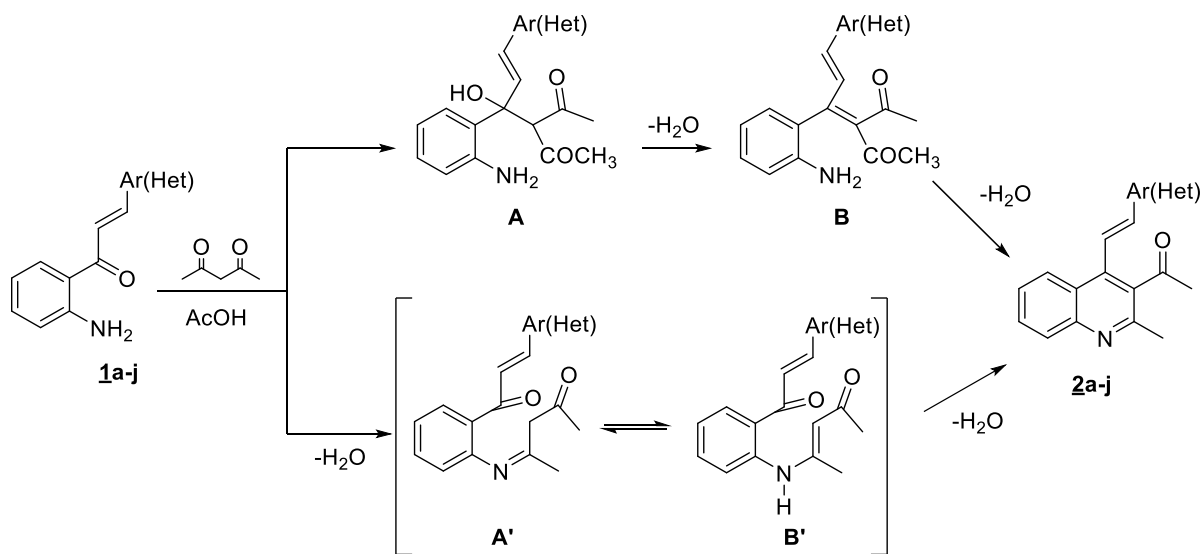


Figura 23. Mecanismos simplificados de la reacción de Friedländer para explicar la formación de los derivados **2a-j**.

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

Las (*E*)-3-acetil-4-estiril-2-metilquinolinas **2a-j** fueron caracterizadas inequívocamente por las técnicas convencionales de elucidación estructural (espectroscopía infrarrojo, espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear).

La primera evidencia sobre la identidad de **2a-j** fue proporcionada por los espectros de IR, ya que éstos, a diferencia de los espectros de los precursores **1a-g** (Meléndez, 2018), no registraron las bandas de absorción de las vibraciones de tensión simétrica y asimétrica del enlace N-H del grupo amino primario, pero sí registraron en las regiones de 1690–1694 cm^{-1} y 1624–1693 cm^{-1} las bandas de vibración de tensión pertenecientes a un grupo carbonilo característico de una arilcetona, y a un enlace C=N de una imina endocíclica. La presencia de estas dos bandas de absorción corrobora la formación del anillo de la quinolina y la existencia del grupo acetilo en el sistema quinolínico generado.

Por otro lado, las señales asociadas a las vibraciones de tensión del enlace C=C exocíclico del fragmento estirilo se registraron entre 1595–1624 cm^{-1} , mientras que las bandas asociadas a la flexión fuera del plano del enlace =C-H con una configuración *trans* están ubicadas entre 953–982 cm^{-1} ; los valores del número de onda de esta última banda de absorción indican claramente que el fragmento estirilo no sufrió alteración alguna durante el proceso de síntesis de las respectivas quinolinas. Además de las anteriores bandas de absorción, en los espectros IR de **2a-j** también se observaron las bandas asociadas a las vibraciones de tensión y flexión de los enlaces C=C endocíclicos del anillo de la quinolina, en las regiones 1560–1565 cm^{-1} y 1486–1508 cm^{-1} , respectivamente.

Los análisis por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) de baja resolución también proporcionaron valiosa información para corroborar la pureza e identidad de los productos aislados. En todos los casos, los espectros de masas registraron las señales

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

correspondientes a los iones moleculares, cuyos valores de relación masa–carga (m/z) coincidieron con las masas nominales de las respectivas fórmulas condensadas de cada uno de los derivados, que para los compuestos **2a,b** y **2d–j** representaron las señales de los iones picos de base.

La ruta de fragmentación común de todos los iones moleculares está definida por la pérdida del radical metilo del grupo 3–acetilo y la formación subsecuente del catión Φ_1 , cuya estructura probable podría ser del tipo (*E*)–((2–metil–4–estirilquinolin–3–il)metiliden)oxonio. En una fragmentación posterior, Φ_1 experimenta la pérdida de monóxido de carbono, transformándose al catión Φ_2 , el cual corresponde al ion pico de base del compuesto **2c**, y cuya probable estructura molecular podría corresponder a la del ion 5–metil–11,12–dihidrobenzo[*i*]fenantridin–12–ilio (4–metil–10,11–dihidrotieno[3,2–*i*]fenantridin–11–ilio, para **2j**). Por un segundo canal de fragmentación, los iones moleculares de **2a–j** pierden el radical arilo (heteroarilo) del apéndice estirilo (tienileténilo) y generan la especie catiónica Φ_3 con una relación m/z de 210 unidades, la cual se podría representar con la estructura del ión 4,5–dimetilpirano[3,4–*c*]quinolin–3–io. Finalmente, los iones moleculares de **2a**, **2b**, **2d**, **2f**, **2h** y **2i** sufren una fragmentación profunda que conduce a la formación del catión Φ_4 de alta intensidad (26–49%) y con una relación m/z de 202 unidades, que, presumiblemente, corresponde a una especie constituida de átomos de carbono, hidrógeno y nitrógeno con una composición $C_{15}H_8N^+$.

Las fragmentaciones anteriormente propuestas se presentan en el Figura 24, y en la parte experimental se encuentran reportadas las intensidades relativas de los iones más característicos registrados en los espectros de masas de **2a–j**.

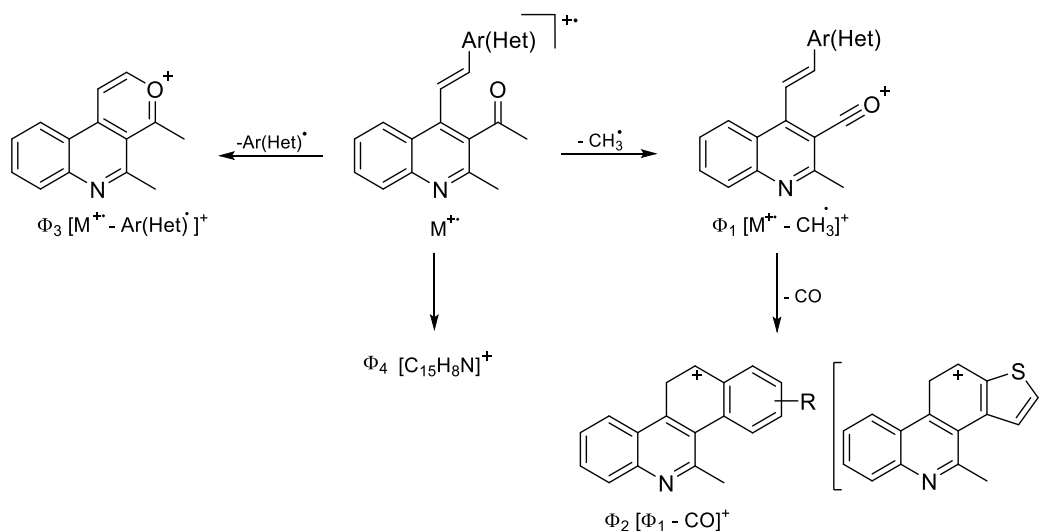


Figura 24. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las estililquinolinas **2a–j**.

El análisis por espectrometría de masas de alta resolución HRMS proporcionó las masas exactas y las correspondientes fórmulas condensadas de los iones moleculares de esta serie de compuestos **2a–j** (ver Parte Experimental).

El análisis detallado de los espectros monodimensionales de RMN (RMN ^1H y RMN ^{13}C) y bidimensionales de correlación heteronuclear (HMBC), permitió la asignación inequívoca de todos los protones y átomos de carbono que constituyen las estructuras de las estililquinolinas **2a–j**, con lo cual se concluyó el proceso de identidad de cada una de ellas (ver parte experimental).

Así, en los espectros RMN ^1H , además de las señales pertenecientes a los cuatro protones aromáticos del anillo de la quinolina, también se observan las dos señales que generan los protones del fragmento vinilo así como las señales que son generadas por los protones aromáticos de los grupos arilo o heteroarilo acoplados a este último fragmento. En la zona alifática de los espectros se evidenció la aparición de dos singuletes, que en conjunto integran para seis protones, y que son generadas por los protones del grupo metilo localizado en la posición 2–C (2.67–2.69 ppm) y por los protones metílicos del grupo acetilo ubicado en 3–C (2.46–2.49 ppm). Estas dos señales

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

constituyen la primera evidencia directa que demuestra que la reacción de *Friedländer* entre las *orto*-aminochalconas **1a–j** y la 2,4-pentanodiona transcurrió exitosamente. Por otro lado, el hecho de que no se hayan registrado las señales de los protones del grupo amino primario, como sí ocurre en los espectros de los precursores **1a–j** (Meléndez, 2018), refuerza la anterior afirmación.

Antes de abordar la asignación de las señales de cada uno de los protones aromáticos, como también las asociadas con los protones del fragmento estirilo, es apropiado mencionar que algunas de estas señales no se resolvieron completamente y, por consiguiente, aparecen en los espectros de RMN ¹H como multipletes o como señales anchas, lo que imposibilitó la determinación de sus constantes de acoplamiento. Para un análisis más fidedigno que no dejara lugar a las dudas, la asignación de cada uno de los protones se corroboró fehacientemente mediante el análisis minucioso de los espectros de correlación heteronuclear HMBC.

Ahora, se presenta en detalle la asignación de todas las señales de los protones aromáticos. Primero se analizarán las señales generadas por los cuatro protones del anillo de la quinolina (5–H–8–H). Así, en los espectros de **2a–e**, **2g** y **2j**, el protón 5–H resuena como un doblete de dobletes (dd) centrado en 8.05–8.09 ppm y con una constante de acoplamiento *orto* con el protón 6–H de 8.3–8.6 Hz y otra constante de acoplamiento *meta* con el protón 7–H de 1.4 Hz. En los espectros de los derivados **2f**, **2h** y **2i**, la señal de este protón se encuentra solapada con la del protón 8–H, formando en conjunto un multiplete que se encuentra localizado en 8.03–8.07 ppm y que integra para dos protones.

La señal del protón 6–H en los espectros de **2f**, **2i** y **2j** se registra como un doblete de doblete de dobletes (ddd) centrado en 7.54–7.56 ppm y con constantes de acoplamiento de 8.2–8.5 Hz, 6.8–6.9 Hz, 1.3–1.4 Hz, valores que representan los dos acoplamientos *orto* con los protones 5–H y 7–H y el acoplamiento *meta* con el protón 8–H; la señal de este protón en los espectros de **2a**,

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

2c–e, y **2g** no se resuelve bien, por lo que se registra como un multiplete independiente localizado en la región de 7.50–7.57 ppm y que integra para un protón; en cambio, en los espectros de **2b** y **2h** la señal de este mismo protón se encuentra solapada con las señales de otros dos protones aromáticos o uno de los vinílicos del fragmento estirilo, generando en conjunto sendos multiplotes que integran para dos protones (7.51–7.57 ppm, 6–H y H_A, en el caso de **2b**) y tres protones (7.53–7.57 ppm, 6–H, 2'–H y 6'–H, en el caso de **2g**), respectivamente.

En todos los espectros de RMN ¹H de **2a–j**, centrada en 7.72–7.74 ppm, se observa la señal del protón 7–H, la cual se registra como un doblete de doblete de dobletes (ddd) con constantes de acoplamiento de 8.3–8.5 Hz (*orto* acoplamiento con el protón 8–H), 6.8–6.9 Hz (*orto* acoplamiento con el protón 6–H), y 1.4 Hz (*meta* acoplamiento con el protón 5–H). Finalmente, la señal del protón 8–H, al igual que la del protón 5–H, en los espectros de **2a–e**, **2g** y **2j** se observa como un doblete de dobletes (dd) centrado en 8.04–8.05 ppm con una constante de acoplamiento *orto* con el protón 7–H de 8.3–8.5 Hz y una constante de acoplamiento *meta* con el protón 6–H de 1.2–1.4 Hz. En los espectros del resto de compuestos, la señal de 8–H se solapa con la del protón 5–H generando un multiplete que integra para 2 protones.

Ahora, se hará referencia a los protones vinílicos, los cuales en las estructuras de las estirilquinolinas aparecen designados como H_A y H_B. Ambos protones se acoplan entre sí y generan dobletes perfectamente distinguibles del resto de las señales que aparecen registradas en la zona aromática de los espectros (excepto en el espectro del derivado **2b**, por las razones que ya se expusieron); los valores de las constantes de acoplamiento de estos protones (16.1–16.5 Hz) son característicos para acoplamientos *trans* de protones vinílicos, con lo cual queda demostrado que durante el proceso de ciclo-condensación con la 2,4-pentanodiona, la estereoquímica del fragmento estirilo proveniente de **1a–g** no sufrió ninguna modificación. En todos los casos, la señal

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

del protón H_A (7.36–7.63 ppm) se encuentra desplazada hacia campo más bajo en aproximadamente 0.50–0.65 ppm con respecto a la señal del protón H_B (6.85–6.95 ppm); esta diferencia considerable en los desplazamientos químicos de estos dos protones puede ser atribuida al efecto de protección anisotrópica que potencialmente puede ejercer el grupo carbonilo del fragmento acetilo sobre el protón H_B, que por su disposición espacial, al parecer, cae en el cono de protección de este grupo.

Las señales asociadas a los protones aromáticos del fragmento estirilo dependen de la naturaleza del sustituyente y de la posición que éste esté ocupando en el anillo de benceno (o tiofeno), y, aunque no son muy informativas, de todas maneras sus asignaciones se discuten a continuación. Mientras que los protones equivalentes 2'-H y 6'-H en los espectros de **2a**, **2d–g** se registran como multipletes independientes que integran para dos protones y que están localizados en la región de 7.45–7.57 ppm, en el espectro del derivado **2h**, la señal de estos protones se solapan con la del protón 6-H y generan un multiplete que integra para tres protones, el cual se registra en 7.53–7.57 ppm.

Las señales de los protones equivalentes 3'-H y 5'-H en los espectros de los derivados **2a** y **2d–h** también se registran como multipletes que integran para dos protones, los cuales se pueden observar en 6.93–7.45 ppm. La señal del protón 4'-H, en el espectro del derivado **2a**, también es un multiplete que se encuentra localizado en 7.35–7.39 ppm. Finalmente, en el espectro del derivado **2i**, las señales correspondientes a los protones 2'-H, 3'-H, 5'-H y 6'-H se solapan y generan un multiplete que integra para cuatro protones y que se hace distintivo en 7.64–7.69 ppm. Con relación a los protones de las quinolinas con un fragmento estirilo *meta*-sustituido, es decir, a los protones del *meta*-metil derivado **2b** y a los protones del *meta*-metoxilo derivado **2c**, se

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

encontró que mientras que en el espectro de **2b** las señales de los protones 2'-H y 6'-H se solapan, generando un multiplete que integra para dos protones y que se observa en 7.36–7.38 ppm, en el espectro de **2c** estos protones presentan desplazamientos químicos independientes y cada uno genera su propia señal, siendo para el protón 2'-H el triplete (t) que se encuentra centrado en 7.07 ppm, con constantes de acoplamiento *meta* de 2.0 Hz con los protones 4'-H y 6'-H, y para el protón 6'-H el doblete de dobletes (dd) que se encuentra centrado en 6.92 ppm y con constantes de acoplamiento *orto* y *meta* de 7.9 Hz y 2.0 Hz.

El protón 4'-H en los espectros de estos dos derivados también se registra de manera diferente; mientras que en el espectro de **2b** genera una señal en forma de un doblete ancho (da) con una constante de acoplamiento de 7.6 Hz asociada al acoplamiento con el protón 5'-H, en el espectro de **2c** se registra como un doblete de tripletes (dt) centrado en 7.16 ppm y con constantes de acoplamiento de 7.9 y 2.0 Hz, que caracterizan los respectivos acoplamientos *orto* con el protón 5'-H, y *meta* con los protones 2'-H y 6'-H. En ambos espectros, la señal del protón 5'-H se registra como un triplete centrado en 7.32 ppm (para **2b**) y 7.34 ppm (para **2c**) con una constante de acoplamiento *orto* de 7.6 y 7.9 Hz, respectivamente.

En el espectro del tienil derivado **2j**, los tres protones 3'-H, 4'-H y 5'-H resuenan como dobletes de dobletes (dd) centrados en 7.06 ppm (4'-H), 7.15 ppm (3'-H), y 7.33 ppm (5'-H), con sus respectivas constantes de acoplamiento *orto–meta* de 5.1 y 3.5 Hz, de 3.5 y 1.0 Hz, y de 5.1 y 1.0 Hz.

Como ejemplo representativo, en la Figura 25 se reproduce el espectro de RMN ¹H del derivado **2f** con todas las señales de sus protones asignadas.

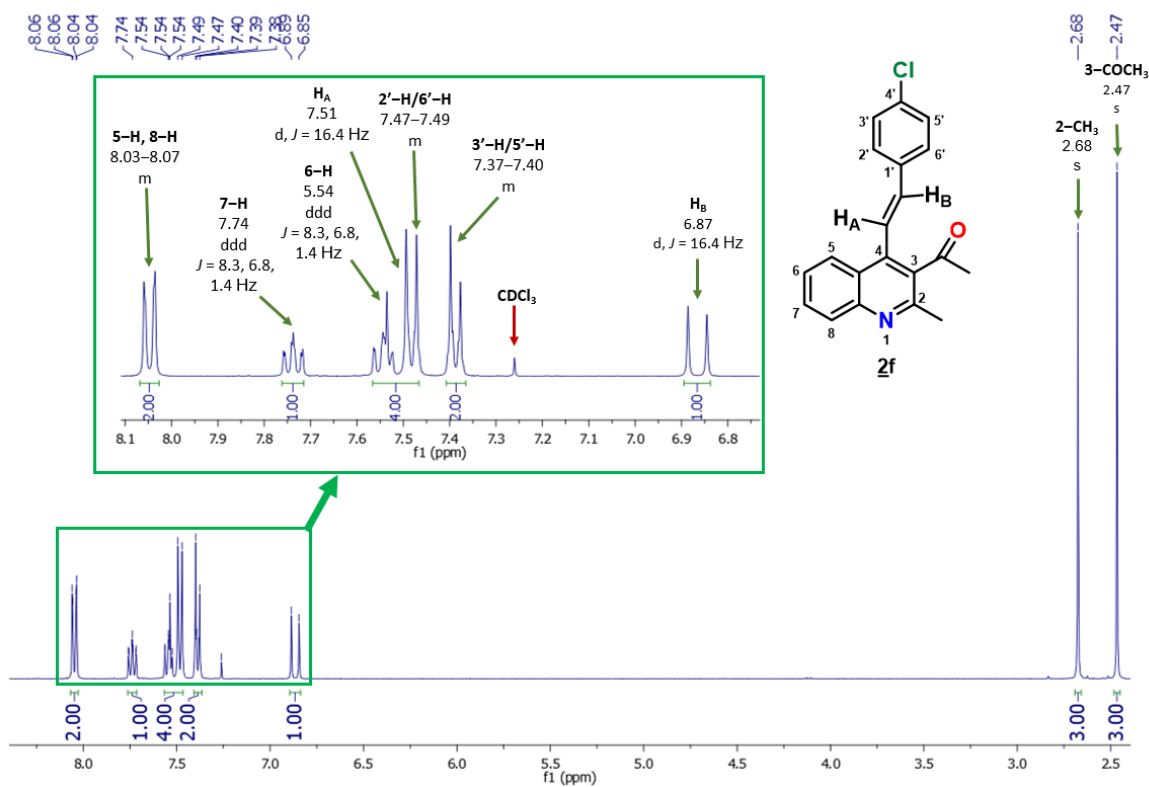


Figura 25. Espectro de RMN ^1H general y expansión de la zona aromática de la (*E*)-1-(4-(2-(4-clorofenil)etenil)-2-metilquinolin-3-il)etan-1-ona **2f** (CDCl_3 , 400 MHz).

En cuanto al análisis de los espectros de RMN ^{13}C de las quinolinas híbridas **2a-j**, es pertinente anotar, en primera instancia, que en éstos se registraron todas las señales que se esperaban y que corroboraron la identidad de cada una de las moléculas analizadas (ver Parte Experimental). Sin embargo, el análisis se centrará en las señales de los carbonos que están directamente asociados a la formación del anillo heterocíclico de la quinolina, es decir, en las señales de los carbonos cuaternarios 2-C, 4-C y 4a-C, y en la del carbono metínico 3-C, debido a que son las más informativas y porque con ellas identificadas fue fácil corroborar, con ayuda de los espectros de HMBC, las conectividades de este núcleo con el sustituyente metilo en 2-C, y con el fragmento vinilo en 4-C. Las señales pertenecientes a los cuatro carbonos mencionados fueron asignadas de la siguiente forma: las de los carbonos cuaternarios 2-C, 4-C y 4a-C son las que aparecen

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

registradas en 153.7–153.8, 139.4–140.1 y 124.5–124.8 ppm, respectivamente, en tanto que la del 3-C es la que se registró en 133.6–133.8 ppm. Como era de esperar, de las cuatro señales, la del carbono 2-C es la que está desplazada a campo más bajo por la sencilla razón de que es el carbono quinolínico con mayor deficiencia electrónica, es decir, por ser el carbono α con respecto al nitrógeno piridínico.

Adicionalmente, las señales de los carbonos del fragmento acetilo en 3 se registran en 206.1–206.5 (C=O) y 32.3–32.4 (-CH₃) ppm, respectivamente, la señal que se registra en 23.8 ppm fue asignada al metilo en 2-C, en tanto que las señales de los carbonos vinílicos H_AC= y =CH_B fueron localizadas en 119.2–124.3 y 132.4–139.8 ppm.

Como ya se mencionó, los espectros de HMBC principalmente se utilizaron para corroborar las asignaciones de los protones vinílicos, y las de los grupos metilo en 2-C y del acetilo en 3-C. Así, el doblete que fue asignado al protón H_A (7.36–7.63 ppm) forma dos picos cruzados que corresponden a las correlaciones con los carbonos 3-C y 4a-C, asignación que también fue corroborada mediante el pico cruzado que se forma con la señal del carbono 1'-C (2'-C para el derivado **2j**); el doblete que fue asignado al protón H_B (6.85–6.95 ppm) también presenta dos picos cruzados que resultan de las correlaciones con las señales de los carbonos 4-C y 2'-C/6'-C (3'-C para el derivado **2j**). El singulete que fue asignado a los protones del metilo en 2-C (2.67–2.69 ppm) se corroboró con los picos cruzados que forma con las señales de los carbonos 3-C y 2-C. Por último, el singulete que fue asignado a los protones del metilo del grupo acetilo (2.46–2.49 ppm) se corroboró con el pico cruzado que forma con la señal del carbonilo.

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

Como ejemplo representativo, en la Figura 26 y en la Figura 27 se presenta el espectro HMBC y una expansión de la región aromática del mismo para el compuesto **2f**, en donde se resaltan las correlaciones mencionadas previamente.

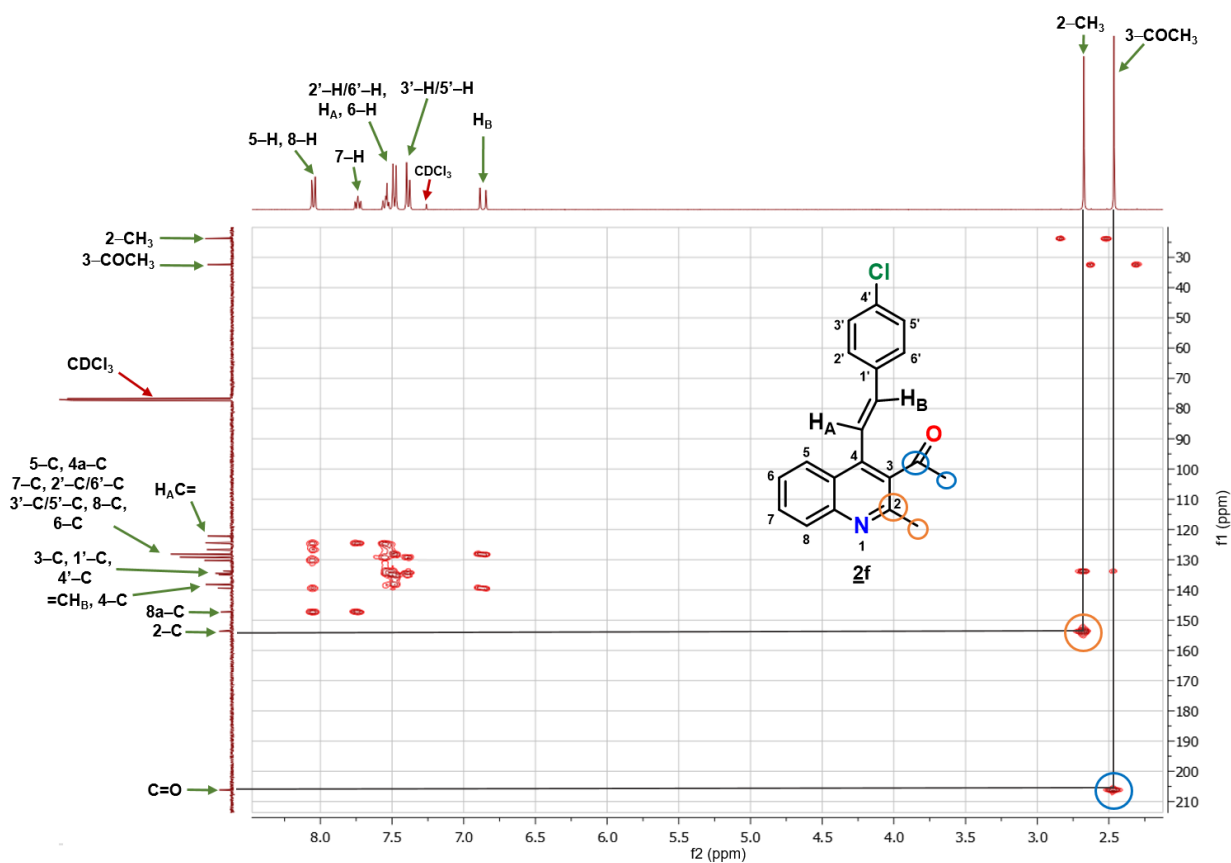


Figura 26. Espectro HMBC del derivado **2f**.

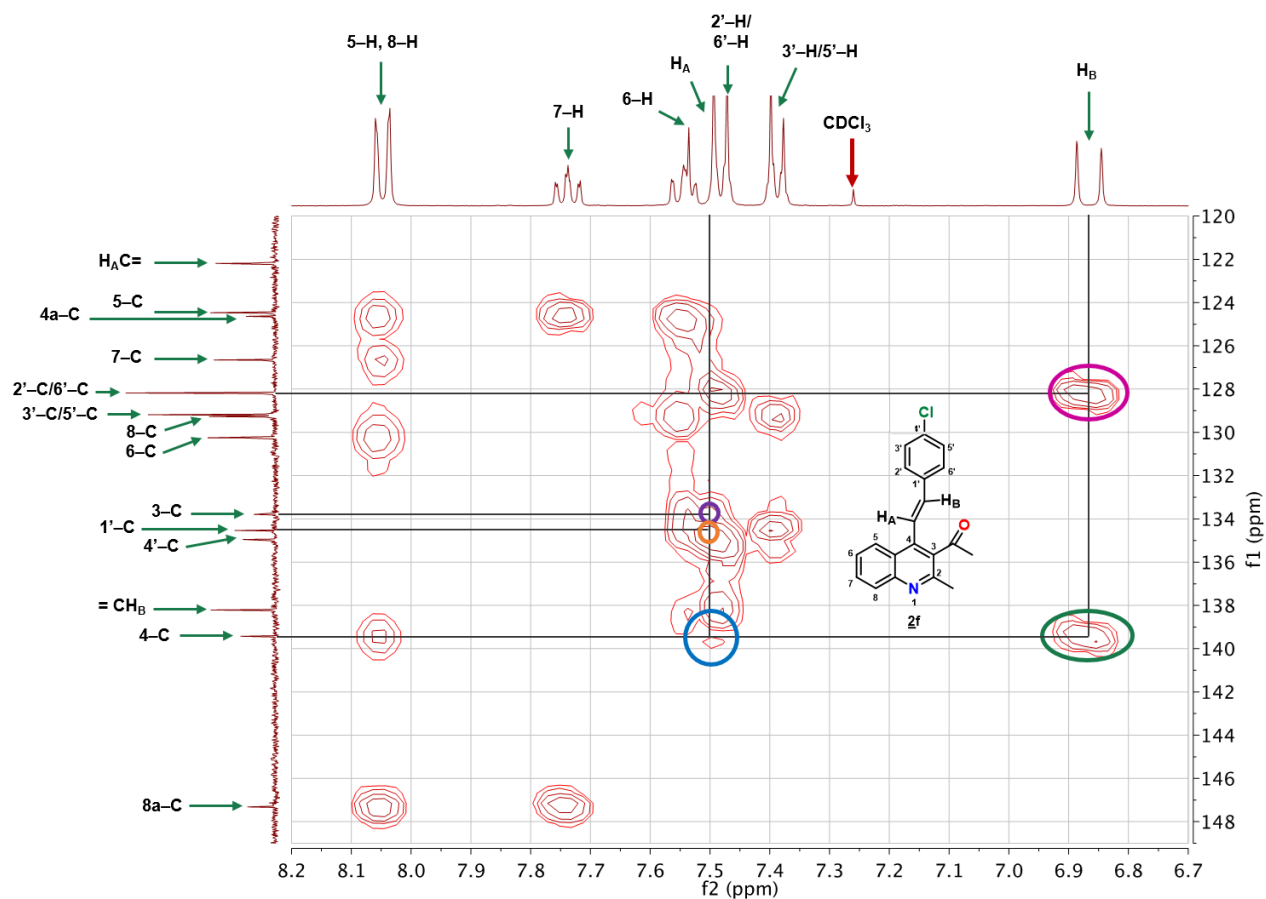


Figura 27. Expansión de la zona aromática del espectro HMBC del derivado **2f**.

La estructura molecular de los derivados **2h** y **2i**, incluida la estereoquímica del fragmento estririlo, quedó completamente demostrada mediante su resolución por difracción de rayos X de monocristal. En las Figuras 28 y 29 se ilustran los diagramas ORTEP obtenidos para estos compuestos.

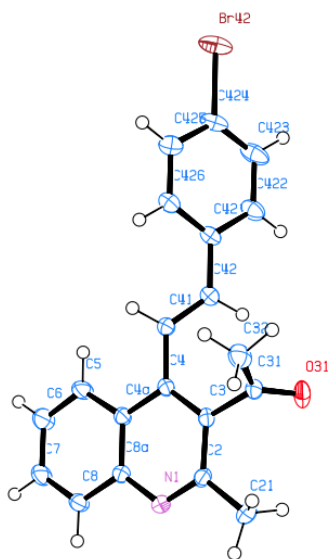


Figura 28. Diagrama ORTEP para el derivado **2h**

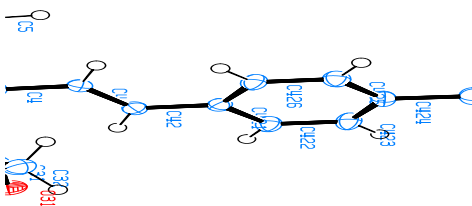


Figura 29. Diagrama ORTEP para el derivado **2i**.

5.2. Preparación de las nuevas 1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas **3**

Con las quinolinas híbridas **2a-j** completamente caracterizadas, y teniendo en consideración que éstas contienen en sus estructuras un grupo acetilo que, en principio, es similar al acetilo de la 2-aminoacetofenona con la que se preparó la serie de chalconas de partida **1a-j**, se puso en ejecución

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

la segunda etapa de la ruta de síntesis diseñada, que consistió en transformar este grupo acetilo en un nuevo fragmento 3-fenilenónico, utilizando nuevamente la condensación de *Claisen-Schmidt* como herramienta de síntesis. Para llevar a cabo esta transformación, las quinolinas **2a-j** se hicieron reaccionar con el benzaldehído en las mismas condiciones experimentales (Meléndez, 2018) que se emplearon en la preparación de **1a-j**. Los controles de las reacciones por cromatografía de capa fina (CCF), indicaron que, después de 3–12 horas, las quinolinas precursoras **2a-j** se habían consumido en su totalidad y que, en cada caso, un nuevo producto se había formado, siendo este nuevo producto la correspondiente chalcona esperada, es decir, los representantes de la nueva serie de 1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas **3** diseñada.

En las condiciones de reacción utilizadas, la mayoría de las nuevas chalconas híbridas **3** precipitaron del medio de reacción y fueron aisladas solamente mediante filtración a través de un embudo de capa filtrante sin necesidad de efectuar purificación por cromatografía en columna; la excepción fue para las chalconas **3c** y **3j**, las cuales se purificaron mediante esta técnica de separación. Los rendimientos con los que se aislaron estos nuevos compuestos (71–81%), no muestran una tendencia clara que permita relacionarlos con la influencia que pudo haber ejercido la naturaleza y la disposición de los sustituyentes en el benceno (o tiofeno) del fragmento vinilo.

Como se muestra en el Figura 30, en la condensación de *Claisen-Schmidt* se genera inicialmente un aldol intermedio de tipo **B**, el cual, en las condiciones de la reacción, fácilmente se deshidrata y puede formar las correspondientes chalconas isómeras *E* y *Z* de mayor estabilidad (Aguilera, Alcantara, Marinas y Sinisterra, 1987; Gasull, Silber, Blanco, Tomas y Ferretti, 2000). En el caso concreto de los productos aislados **3a-j**, los análisis espectroscópicos realizados, pero especialmente la información obtenida de los espectros de RMN de protones, permitieron concluir

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

que la estereoquímica del fragmento enónico en **3a-j** es *E*, de lo cual se infiere que la condensación de *Claisen-Schmidt* entre **2a-j** y el benzaldehído transcurrió con completa estereoselectividad, conclusión que está reforzada por el hecho de que, como se mencionó más arriba, en ningún caso se detectó la presencia de un segundo producto.

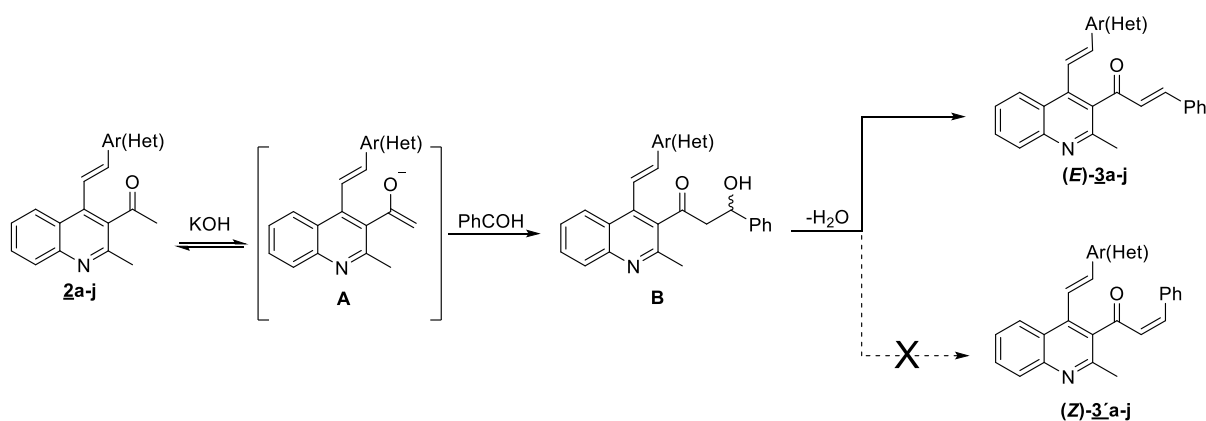


Figura 30. Mecanismo de reacción simplificado de la condensación de *Claisen-Schmidt* para la síntesis de los híbridos moleculares **3a-j**.

Como es habitual, la estructura molecular de los nuevos híbridos moleculares **3a-j** se corroboró con ayuda de las técnicas convencionales de elucidación estructural tradicionales (IR, RMN ¹H, RMN ¹³C y espectrometría de masas). Lo más significativo que se observó en los espectros IR de **3a-j** fue el cambio considerable en la frecuencia de vibración del grupo carbonilo con respecto al de sus progenitores **2a-j** (1691–1694 cm⁻¹), pues esta banda se desplazó hacia números de onda más pequeños y en los espectros de **3a-j** se registra en 1638–1650 cm⁻¹, lo cual es completamente consistente y característico para un carbonilo acoplado a un sistema α,β-insaturado. La presencia de esta banda de absorción se considera como la primera evidencia de la formación de las chalconas esperadas. Por otra parte, los números de onda de las vibraciones de los demás grupos funcionales de los derivados **3a-j** no sufrieron modificaciones o desplazamientos significativos,

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

con respecto a las bandas homólogas registradas en los espectros de **2a-j**. Así, las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión de los enlaces C=N y C=C del fragmento vinilo, así como las vibraciones de tensión y flexión de los enlaces C=C endocíclicos del anillo de la quinolina, se registraron en las zonas de 1612–1648 cm⁻¹, 1596–1620 cm⁻¹, 1557–1572 cm⁻¹ y 1489–1509 cm⁻¹, respectivamente. Finalmente, la banda asociada a la vibración de flexión fuera del plano (oop, de sus siglas en Inglés) del enlace =C–H *trans* se registró en 965–986 cm⁻¹.

En la Tabla 1, se registran los números de onda de las bandas más relevantes de absorción en el infrarrojo para cada uno de las chalconas **3a-j**.

Tabla 1.

*Bandas de absorción características en los espectros IR de las nuevas 1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas **3a-j**.*

Compuesto	Bandas de absorción (cm ⁻¹)					
	Vib. T. C=O α,β-insaturado	Vib. T. C=N	Vib. T. C=C vinilo	Vib. T. C=C aromático	Vib. F. C=C aromático	Vib. F. =C-H vinilo
3a	1650	1620	1620	1572	1494	968
3b	1638	1619	1597	1560	1491	967
3c	1645	1624	1598	1550	1498	979
3d	1638	1624	1597	1560	1489	972
3e	1647	1621	1603	1572	1509	977
3f	1636	1636	1596	1558	1489	971
3g	1649	1620	1598	1561	1506	986
3h	1648	1648	1620	1557	1490	977
3i	1644	1612	1612	1568	1492	965
3j	1648	1622	1610	1570	1493	987

Para el análisis de estos compuestos por espectrometría de masas, inicialmente se intentó hacerlo por GC–MS, pero en vista de que los compuestos se retenían en la columna del

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

cromatógrafo, se optó por la espectrometría de masas de ionización por electrospray (ESI-MS). La toma de los espectros se realizó en el modo positivo, y de esta forma se detectaron en el *full-scan* las formas protonadas de **3a-j**, es decir, los iones moleculares $[M+H]^+$, que resultan ser los iones pico de base para los derivados **3a,b,d,f-h** (Tabla 2). Al analizar la fragmentación que sufren los iones moleculares $[M+H]^+$, (Figura 31), se advierte que la fragmentación principal está determinada por la pérdida de 28 unidades de masa correspondiente a una molécula de monóxido de carbono, lo que condiciona la generación del catión Φ_1 con una estructura probable del tipo (*E*)-9-(2-*aril*(*tien*-2-*il*)vinil)-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]quinolin-4-*io*; este ion resulta ser el pico de base para los compuestos **3i-j** (Tabla 2).

Adicionalmente, el análisis por espectrometría de masas de alta resolución HRMS proporcionó las masas exactas y las correspondientes fórmulas condensadas de los iones moleculares de esta serie de compuestos **3a-j** (ver Tabla 3).

Tabla 2.

*Principales iones (m/z) y sus intensidades relativas (%) presentes en los espectros de masas de los nuevos híbridos moleculares **3a-j**.*

Compuesto	Iones (I, %)	
	$[M+H]^+$	Φ_1 $[M+H - CO]^+$
3a	376 (100)	348 (87)
3b	390 (100)	362 (86)
3c	406 (83)	378 (100)
3d	390 (100)	362 (91)
3e	406 (5)	378 (100)
3f	410 (100)*	382 (89)
3g	394 (100)	366 (99)
3h	454 (100)**	426 (38)
3i	444 (94)	416 (100)
3j	382 (97)	354 (100)

* Relativo al isótopo ^{35}Cl

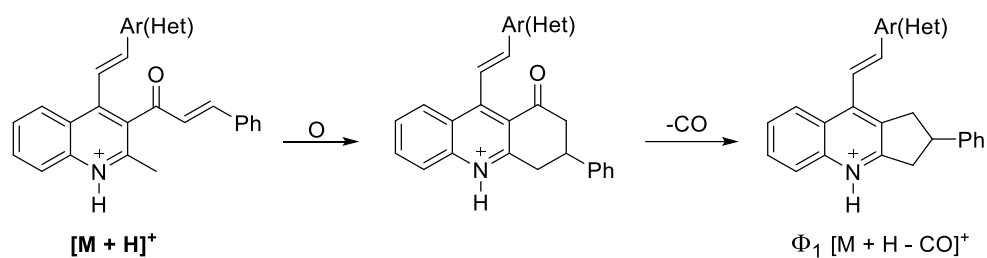
** Relativo al isótopo ^{79}Br 

Figura 31. Fragmentación principal de las especies protonadas de **3a-j**.

Tabla 3.

Masas moleculares exactas y fórmulas moleculares condensadas de los iones moleculares de los híbridos **3a-b** y **3d-i** determinadas por Espectrometría de masas de alta resolución (HR-MS).

Derivado	Fórmula molecular condensada	Masa exacta calculada	Masa exacta encontrada
3a	C ₂₇ H ₂₁ NO	376,1696	376,1696
3b	C ₂₈ H ₂₃ NO	390,1852	390,1848
3d	C ₂₈ H ₂₃ NO	390,1852	390,1852
3e	C ₂₈ H ₂₃ NO ₂	406,1802	406,1802
3f	C ₂₇ H ₂₀ ClNO	410,1306	410,1304
3g	C ₂₇ H ₂₀ FNO	394,1602	394,1601
3h	C ₂₇ H ₂₀ BrNO	454,0801	454,0801
3i	C ₂₈ H ₂₀ F ₃ NO	444,1570	444,1566

La estructura molecular de los nuevos híbridos moleculares **3a-j** quedó completamente corroborada con el análisis minucioso de los espectros de RMN ^1H (Tabla 4), RMN ^{13}C (Tabla 5 y 6) y de correlación heteronuclear HMBC.

Para el análisis de las asignaciones de todos los protones y carbonos presentes en las moléculas **3**, sólo se consideraron las nuevas señales que se registraron en sus correspondientes espectros,

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

esto es, las señales del nuevo fragmento fenilenónico, porque son esos protones y sus correspondientes carbonos los que corroboran la formación de las chalconas híbridas finales. Esta simplificación en el análisis de todas las señales que se registraron en los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C fue motivada por el hecho de que al comparar los espectros de **3** con los espectros de sus precursores **2**, se evidenció que tanto en **2** como en **3** todas las señales de los protones y carbonos del anillo de la quinolina, así como los protones y carbonos del metilo en 2-C y del fragmento fenil(aril; tien-2-il)vinilo en 4-C presentan desplazamientos químicos muy similares, y se registran prácticamente con las mismas multiplicidades (Tablas 5 y 6). Por ejemplo, mientras que en los espectros de **2** los protones vínicos H_A y H_B se registran como dobletes en la región de 7.36–7.63 y 6.85–6.95 ppm, en los espectros de **3** se registran en la región de 7.26–7.49 y 6.88–6.97 ppm, también como dobletes; los correspondientes carbonos vínicos $\text{H}_\text{A}\text{C}=\text{C}$ y $=\text{CH}_\text{B}$ en los espectros de **2** se registran en 119.2–124.3 y 137.9–139.8 ppm, mientras que en los espectros de **3** se registran en 119.4–124.4 y 132.4–139.7 ppm.

Cuando se analizan los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C de las chalconas híbridas **3**, lo primero que se advierte es que en la zona de campo alto de los espectros ya no aparecen las señales que identificaban al metilo del grupo acetilo en 3-C, que eran señales características en los espectros de los precursores **2** (s, 2.46–2.49 ppm y 32.3–32.4 ppm), y que en la zona aromática aparecen 4 nuevas señales que en conjunto integran para 7 protones, que son justamente los protones presentes en el nuevo fragmento fenilenónico; estos protones fueron designados como 2''-H/6''-H, 3''-H/5''-H y 4''-H (los cinco protones del fenilo), y H_A' y H_B' (los protones enónicos)

Como regla general, los protones 2''-H/6''-H resuenan a campo más bajo que sus protones homólogos 3''-H/5''-H y 4''-H, y se registran como dobletes de dobletes (para **3b-d**, **3f** y **3j**) o multipletes localizados en la región de 7.39–7.48 ppm, que en ocasiones se solapan con las señales,

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

también multipletes, de los protones 2'-H/6'-H (para **3a**, **3e**, **3g** y **3h**). Las señales de los protones 3''-H/5''-H y 4''-H se solapan y también se registran como multipletes comunes localizados en 7.28–7.44 ppm; este multiplete se encuentra solapado con los multipletes de los protones 3'-H/5'-H (en el espectro de **3a**), y de los protones 2'-H/6'-H (en los espectros de **3d** y **3f**). De los dos protones enónicos, el protón H_B, por estar conectado al carbono β más electrofílico, es el que resuena a campo más bajo, registrándose como un doblete centrado en 7.19–7.22 ppm y con una constante de acoplamiento de 16.2–16.4 Hz; el doblete que genera su protón vecino H_A se encuentra desplazado hacia campo alto en aproximadamente 0.3 ppm (6.90–6.95 ppm) y también presenta la misma constante de acoplamiento, cuyo valor indica claramente que estos dos protones, al igual que los vinílicos H_A y H_B, tienen una disposición *trans* entre sí, lo que, a su vez, permite concluir que la condensación de Claisen-Schmidt entre las quinolinas precursoras **2a–j** y el benzaldehído trascurrió con completa estereoselectividad. Una característica del protón H_A es que su señal siempre se registra en las inmediaciones de la señal del protón H_B, aunque, por lo general, ligeramente desplazado hacia campo bajo.

Como ejemplo representativo, en la Figura 32 se reproduce el espectro de RMN ¹H del híbrido molecular **3f** junto con una expansión de la región aromática, en donde cada señal ha sido apropiadamente asignada a su protón correspondiente.

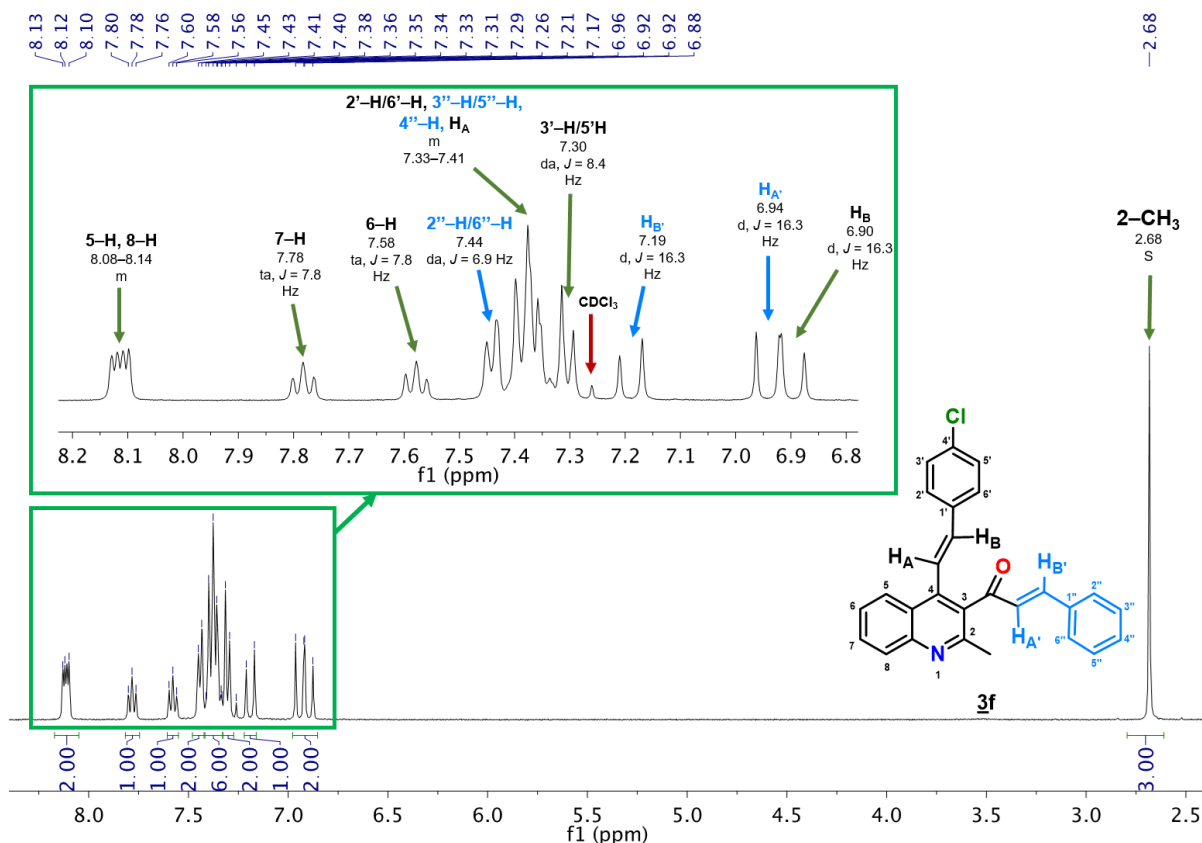


Figura 32. Espectro de RMN 1H de la (*E*)-1-(4-((*E*)-2-(4-clorofenil)etenil)-2-metilquinolin-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona **3f** y expansión de la zona aromática.

La discusión sobre la asignación de los carbonos, por las razones ya expuestas, también se centró en los del fragmento fenilénico. Así, las señales de los seis carbonos del nuevo grupo fenilo fue muy fácil asignarlas, porque en todos los espectros cada uno de ellos se registra prácticamente con el mismo desplazamiento químico, siendo 134.0–134.2 ppm para el carbono 1''-C, 131.0–131.3 ppm para el carbono 4''-C, 129.0–129.1 ppm para los carbonos 3''-C/5''-C, y 128.6 ppm para el los carbonos 2''-C/6''-C; de los dos carbonos enónicos, el = $\text{CH}_{B'}$, por ser el más deficiente en densidad electrónica, resuena a campo más bajo y se registra en 146.5–147.1 ppm, en tanto que su homólogo $H_A\text{-C}=\text{}$ resuena a 128.2–128.3 ppm.

Cuando se comparan los espectros de **3** y **2**, se advierte que en los espectros de **3** el carbono carbonílico del fragmento enona se encuentra desplazado hacia campo alto en aproximadamente 8

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

ppm (198.2–198.6 ppm) con respecto al desplazamiento del carbonilo cetónico registrado en los espectros de **2** (206.1–206.5 ppm); este desplazamiento hacia campo alto se explica por la conjugación electrónica con el sistema pi adyacente (efecto mesomérico negativo), lo que hace que ese carbonilo tenga menos deficiencia electrónica que el carbonilo presente en los compuestos **2**, y al ser menos electrodeficiente también afecta ligeramente los desplazamientos químicos del carbono 3-C del anillo de la quinolina, que en los espectros de **3** se han desplazado hacia campo alto en aproximadamente 2.1 ppm (131.5–131.8 ppm versus 133.6–133.9 ppm).

Como se mencionó más arriba, las asignaciones inequívocas de las señales de los protones y carbonos del nuevo fragmento fenilénico se corroboraron con ayuda de los espectros de correlación heteronuclear HMBC, utilizando como señales de referencia los picos cruzados que derivan de las correlaciones entre los carbonos 3-C y 1''-C con el doblete del protón H_A', y entre los carbonos 2''-C/6''-C y C=O con el doblete del protón H_B'. Como ejemplo representativo, estas correlaciones se pueden apreciar en las expansiones de la zona aromática del espectro de HMBC del compuesto **3f** que se ilustran en las Figuras 33 y 34.

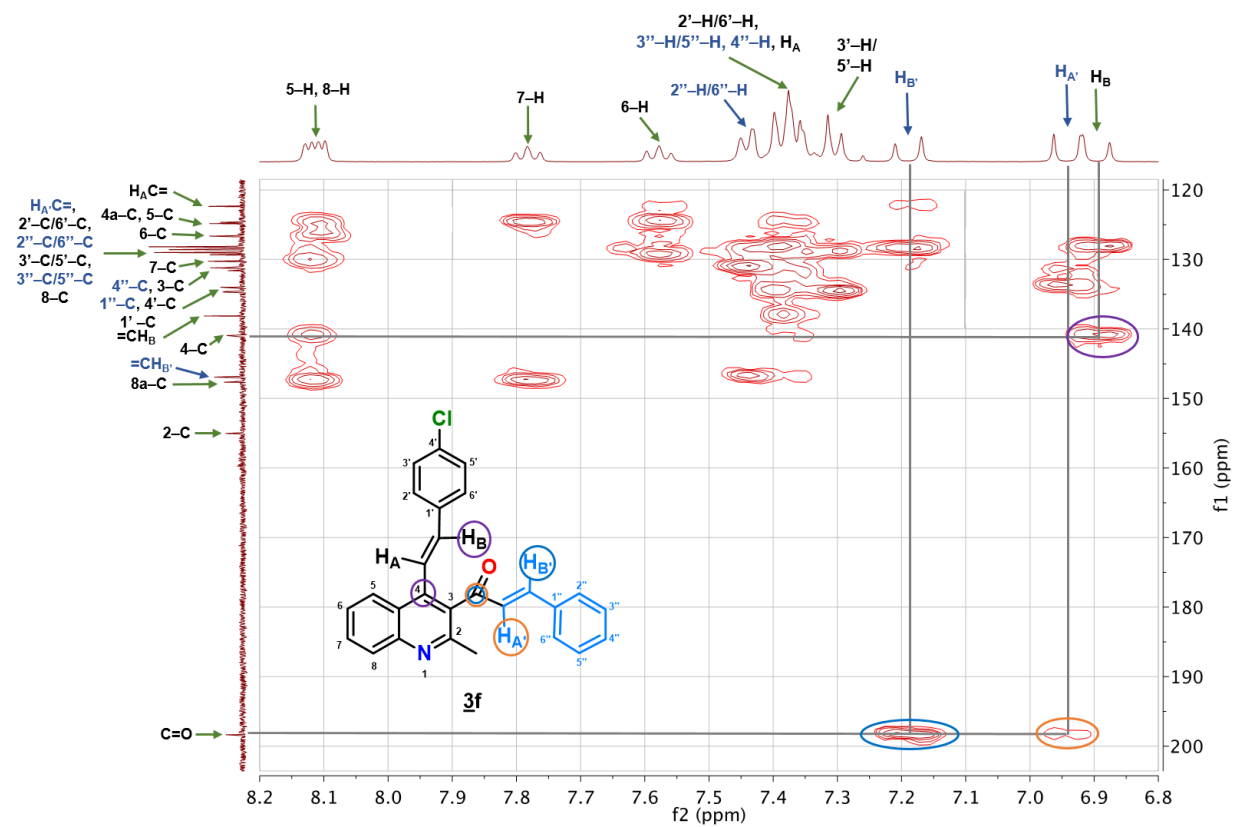


Figura 33. Expansión de la zona aromática del espectro HMBC del derivado **3f**.

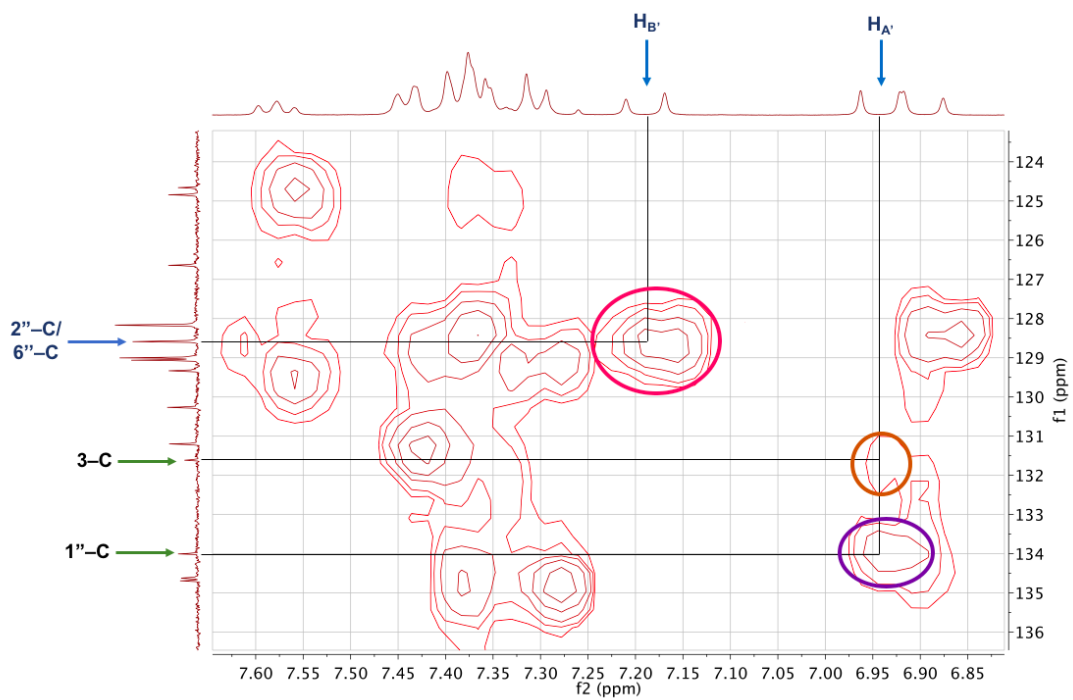
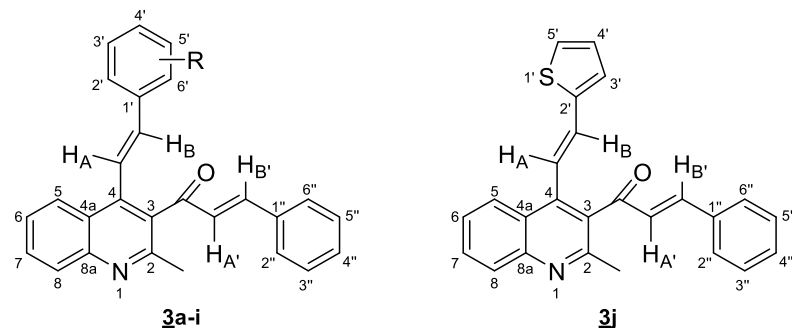


Figura 34. Segunda expansión de la zona aromática del espectro HMBC del derivado **3f**.

Tabla 4.

Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN 1H de las (E)-1-(4-((E)-2-(4-fenil(aril;tien-2-il)etenil)-2-metilquinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas **3a-j**.

Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones



	Protones aromáticos									Protones olefínicos				Otros protones				
	5-H	6-H	7-H	8-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	2''-H/ 6''-H	3''-H/ 5''-H	4''-H	H _A C=	=CH _B	H _A 'C=	=CH _B '	2-CH ₃	
3a	8.16 dd 8.4, 1.5	7.57 ddd 8.4, 6.9, 1.3	7.78 ddd 8.4, 6.9, 1.5	8.11 dd 8.4, 1.3	7.45 - 7.48 m		7.28-7.38 m		7.45-7.48 m		7.28-7.38 m		7.41 d 16.3	6.95 d 16.3	6.95 d 16.3	7.20 d 16.3	2.69 s	-----
3b	8.15 dd 8.3, 1.4	7.57 ddd 8.3, 6.9, 1.3	7.77 ddd 8.4, 6.9, 1.4	8.10 dd 8.4, 1.3	7.28 sa		7.11 d 7.2	7.26-7.28 m	7.24 d 7.3	7.44 dd 7.8, 1.8	7.32-7.37 m		7.40 d 16.4	6.92 d 16.4	6.95 d 16.3	7.19 d 16.3	2.68 s	3'-CH ₃ 2.34 s
3c	8.14 dd 8.4, 1.4	7.57 ddd 8.4, 6.9, 1.3	7.77 ddd 8.4, 6.9, 1.4	8.11 dd 8.4, 1.3	6.98 da 1.9		6.85 ddd 8.2, 2.6, 1.0	7.26 t 7.9	7.06 dt 7.7, 1.5	7.44 dd 7.7, 1.8	7.32-7.38 m		7.40 d 16.4	6.92 d 16.4	6.95 d 16.4	7.21 d 16.4	2.69 s	3'-OCH ₃ 3.79 s

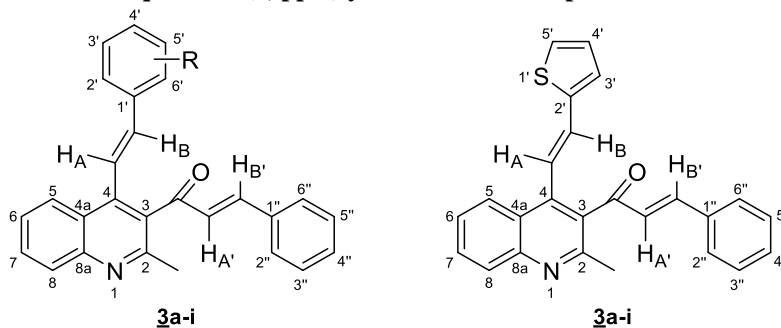
LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

Continuación de la Tabla 4...

3d	8.16 d 8.4	7.55 – 7.59 m	7.77 ddd 8.4, 6.8, 1.4	8.10 d 8.4	7.32 – 7.38 m	7.15 d 7.8	-----	7.15 d 7.8	7.32 – 7.38 m	7.44 dd 7.5, 1.8	7.32–7.38 m	7.37 d 16.4	6.93 d 16.4	6.94 d 16.3	7.20 d 16.3	2.68 s	4'-CH ₃ 2.35 s	
3e	8.16 dd 8.6, 1.4	7.56 ddd 8.4, 6.9, 1.4	7.77 ddd 8.4, 6.9, 1.4	8.09 dd 8.4, 1.4	7.39 – 7.45 m	6.85 – 6.88 m	-----	6.85 – 6.88 m	7.39–7.45 m		7.30–7.37 m	7.28 d 16.4	6.94 d 16.4	6.90 d 16.4	7.20 d 16.4	2.68 s	4'-OCH ₃ 3.81 S	
3f	8.08 – 8.14 m	7.58 ta 7.8	7.78 ta 7.8	8.08 – 8.14 m	7.38 – 7.41 m	7.30 da 8.4	-----	7.30 da 8.4	7.38 – 7.41 m	7.44 da 6.9	7.33–7.41 m	7.38 d 16.3	6.90 d 16.3	6.94 d 16.3	7.19 d 16.3	2.68 s	-----	
3g	8.10 – 8.14 m	7.57 ddd 8.1, 6.7, 1.3	7.78 ddd 8.4, 6.7, 1.4	8.10 – 8.14 m	7.41 – 7.46 m	7.03 t 8.6	-----	7.03 t 8.6	7.41–7.46 m		7.33–7.39 m	7.32 d 16.4	6.91 d 16.4	6.95 d 16.2	7.20 d 16.2	2.68 s	-----	
3h	8.10 – 8.12 m	7.57 ddd 8.2, 6.9, 1.3	7.78 ddd 8.4, 6.9, 1.4	8.10 – 8.12 m	7.30 – 7.33 m	7.44 – 7.48 m	-----	7.44 – 7.48 m	7.30 – 7.33 m	7.44 – 7.48 m	7.34 – 7.38 m	7.38 – 7.44 m	7.39 d 16.4	6.88 d 16.4	6.94 d 16.4	7.20 d 16.4	2.68 s	-----
3i	8.10 – 8.13 m	7.56 – 7.61 m	7.79 ddd 8.4, 6.9, 1.4	8.10 – 8.13 m	7.54–7.61 m		-----	7.54–7.61 m	7.43 – 7.46 m		7.33–7.42 m	7.49 d 16.5	6.97 d 16.5	6.95 d 16.3	7.20 d 16.3	2.69 s	-----	
3j	8.14 dd 8.4, 1.4	7.58 dd 8.3, 6.8, 1.3	7.77 ddd 8.4, 6.9, 1.4	8.10 dd 8.4, 1.3	-----	7.26 dd 3.5, 1.0	6.99 dd 5.2, 3.5	7.08 dd 5.2, 1.0	-----	7.45 dd 7.7, 1.8	7.32–7.38 m	7.26 d 16.2	7.07 d 16.2	6.95 d 16.2	7.22 d 16.2	2.68 s	-----	

Tabla 6.

Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los átomos de carbono de los fragmentos estirilo y fenileno en los espectros de RMN ^{13}C de los nuevos híbridos moleculares **3a-j**.

Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento de los carbonos

Comp.	Átomos de carbono de los fragmentos estirilo y fenileno															
	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C	6'-C	1''-C	2''-C/ 6''-C	3''-C/ 5''-C	4''-C	=C _A H	=C _B H	=C _A ' H	=C _B 'H	C=O	Otros carbonos
3a	136.3	127.0	128.9	128.8	128.9	127.0	134.1	128.6	129.0	131.2	121.8	139.5	128.3	146.8	198.5	-----
3b	136.2	127.7	138.5	129.7	128.7	124.2	134.1	128.6	129.0	131.1	121.5	139.7	128.3	146.8	198.5	3'-CH ₃ 21.4
3c	137.7	112.3	159.9	114.5	129.8	119.6	134.1	128.6	129.0	131.1	122.1	139.4	128.3	146.8	198.4	3'-OCH ₃ 55.3
3d	133.6	127.0	129.5	139.0	129.5	127.0	134.1	128.6	129.0	131.1	120.7	139.5	128.3	146.7	198.6	4'-CH ₃ 21.4
3e	129.1	128.4	114.2	160.2	114.2	128.4	134.2	128.6	129.0	131.0	119.4	139.1	128.3	146.5	198.6	4'-OCH ₃ 55.4
3f	134.7	128.2	129.0	134.6	129.0	128.2	134.0	128.6	129.1	131.2	122.4	138.1	128.2	146.9	198.4	-----

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

Continuación Tabla 6...

	132.5	28.7	115.8	163.1	115.8	128.7											
3g	d	d	d	d	d	d	134.1	128.6	129.1	131.2	121.5	138.3	128.2	146.8	198.4	-----	
	3.3	8.1	21.9	249.3	21.9	8.1											
3h	135.2	128.4	132.0	122.9	132.0	128.4	134.0	128.6	129.1	131.2	122.5	138.2	128.2	146.9	198.3	-----	
3i	139.6	127.1	127.1	130.7	127.1	127.1	134.0	128.6	129.1	131.3	124.4	137.8	128.2	147.1	198.2	4'-CF ₃ 125.8 q 3.6	
3j	-----	141.5	126.1	127.8	128.2	-----	134.2	128.6	129.0	131.1	120.8	132.4	128.2	146.7	198.4	-----	

5.3. Actividad anticancerígena de las nuevas 1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)etan-1-onas 2a-j y 1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas 3a-j

5.3.1. Generalidades. El cáncer es un término que hace referencia a un gran número de enfermedades (hasta la fecha, con más de cien tipos diferentes identificados), las cuales han sido las principales causas de defunciones por enfermedades a nivel mundial. Independientemente del tipo de célula cancerosa, todas las células pertenecientes a esta clasificación poseen una característica en común, en ellas existe un crecimiento anormal y descontrolado, que por lo general conlleva a la replicación de un material genético (ADN) altamente mutado (Vogelstein y Kinzler, 1993). El crecimiento desmesurado de este tipo de células estimula, en la mayoría de los casos, la formación de tumores malignos o neoplasias, que, de no ser tratados o controlados, conducen a la diseminación global a los demás tejidos del cuerpo (proceso también denominado metástasis).

El cáncer suele ser clasificado de acuerdo con el tipo de célula o tejido del cual proviene. La mayoría de los cánceres conocidos se incluyen en los siguientes tipos principales: carcinomas, sarcomas, leucemias, linfomas, mielomas y melanomas. Los carcinomas son los tipos más comunes de cáncer, asociados a tumores epiteliales. Los sarcomas, un tipo de cáncer menos frecuente, son caracterizados por tumores en el tejido óseo y tejidos blandos (incluyendo el tejido adiposo, vasos sanguíneos, vasos linfáticos y tejidos fibrosos). Por otra parte, las leucemias, linfomas y mielomas son un tipo de cáncer bastante diferente a sus homólogos mencionados previamente, ya que no forman tumores sólidos localizables; en su lugar, afectan a los eritrocitos y a las células inmunes T y B, e incluso a las células

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

plasmáticas. Finalmente, el melanoma es un tipo de cáncer cutáneo que se caracteriza por originarse en los melanocitos o células relacionadas a la producción de melanina (National Cancer Institute, NCI, 2018; Acosta, 2016).

En Colombia, el Instituto Nacional de Cancerología informó que durante el periodo comprendido entre el 2007 y el 2011 más de 29734 nuevos casos de cáncer por año fueron registrados en hombres, y 33084 casos en mujeres. Adicionalmente, durante este período, más de 16081 decesos por año en la población masculina y 16752 casos en la femenina, fueron atribuidos a los diversos tipos de cáncer. También, este estudio demostró que, en los hombres colombianos, los tipos de cáncer con mayor incidencia fueron los asociados a los siguientes órganos, próstata, estómago, colon–recto, ano y pulmón, mientras que para las mujeres, los cánceres de cáncer de mama, cuello uterino, colon–recto, ano y estómago, fueron los más preponderantes (Pardo y Cendales, 2005).

Con la finalidad de contrarrestar y combatir el cáncer, una enfermedad que no reconoce fronteras ni condición social, diversas instituciones y organizaciones tanto gubernamentales como privadas, han sido fundadas. Una de estas entidades es el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América (NCI), que, desde su apertura en 1955, por medio de diversos programas y proyectos, ha propiciado y facilitado el descubrimiento y desarrollo de nuevos agentes terapéuticos anticancerígenos.

Uno de los programas sin ánimos de lucro que promueve a nivel mundial el NCI, es el cribado o tamizaje sobre 60 líneas celulares de tumores humanos (en inglés, NCI–60 Human Tumor Cell Lines Screen). Este programa brinda la oportunidad a investigadores de todo el mundo de proponer novedosas moléculas tanto de origen sintético, hemisintético como natural para

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

que sean evaluadas como potenciales agentes anticancerígenos sobre un panel constituido por nueve sub-paneles de células cancerosas. Los nueve sub-paneles incluyen células de leucemia, melanoma, pulmón, colon, ovario, próstata, mama, sistema nervioso central (SNC) y riñón, sumando en su totalidad 60 diferentes líneas celulares tumorales de origen humano (Rudek, Chau, Figg y McLeod, 2014). Las etapas de los estudios de actividad anticancerígena que se realizan en dicho programa se resumen en el diagrama de flujo que se ilustra en la Figura 35.

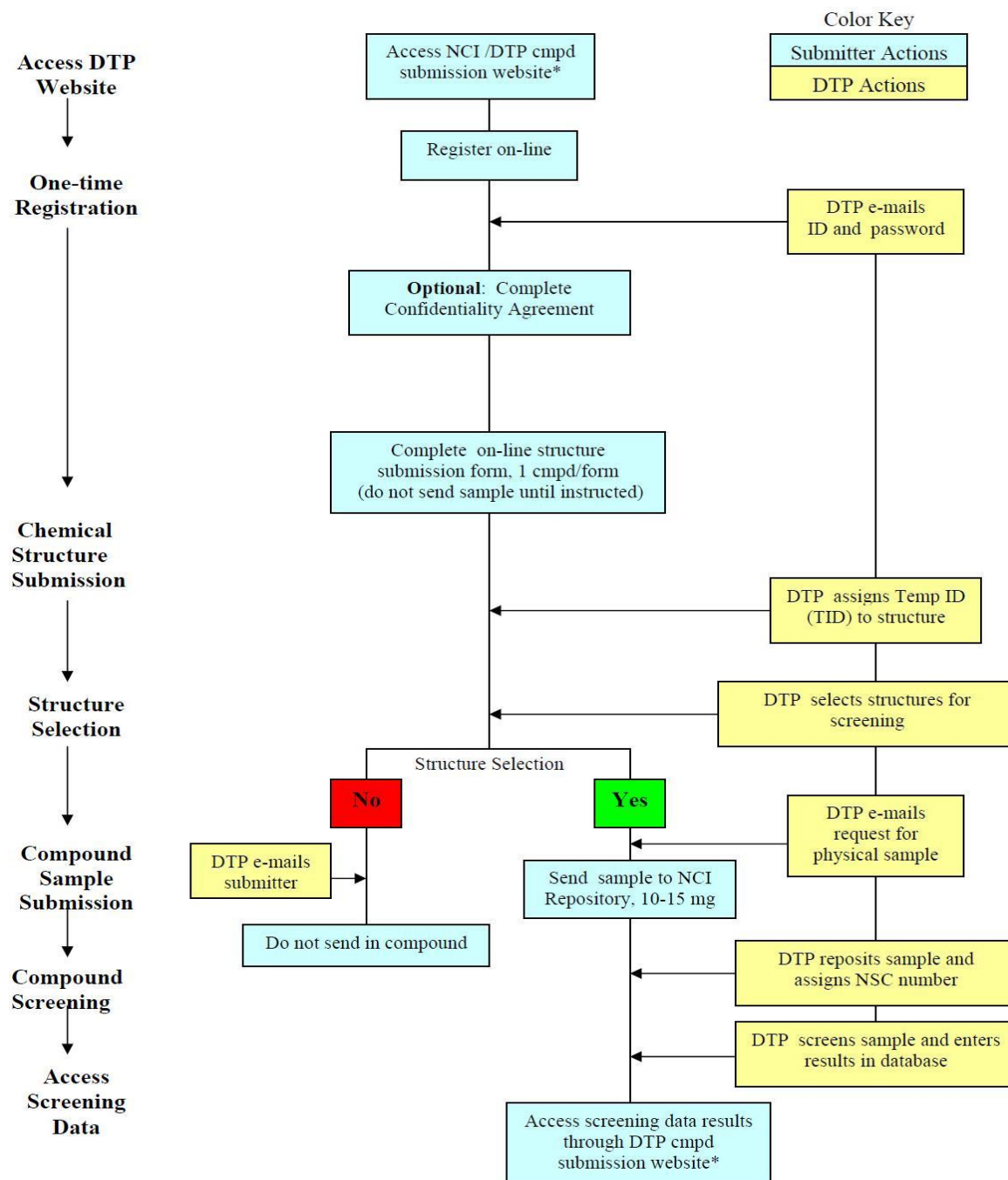


Figura 35. Diagrama de flujo del programa de los ensayos de actividad anticancerígena realizados por el NCI.

Según este diagrama de flujo, para que un compuesto pueda ser analizado por el NCI, es necesario como paso preliminar, proponer su estructura ante el portal web de dicha entidad. Al ser seleccionado, el compuesto en cuestión puede ser enviado físicamente a las

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

instalaciones del instituto en los EE. UU. para su evaluación biológica correspondiente. Siguiendo estos lineamientos, en nuestro caso, todas las estructuras (20 moléculas) de los derivados **2a-j** y **3a-j** fueron postuladas al proceso de pre-selección, y posteriormente aceptadas por dicha institución. Con los compuestos a su disposición, el instituto lleva a cabo la evaluación de la actividad anticancerígena *in vitro* en dos fases, siendo la primera fase un ensayo a una única dosis (10 μM) sobre el panel completo de las 60 líneas celulares. De acuerdo a los resultados obtenidos en esta fase, aquellas moléculas que hayan presentado un porcentaje de inhibición promedio del crecimiento de todos los sub-páneos mayor al 68%, pasarán a una segunda fase en la que se evaluarán sobre el mismo panel de 60 líneas celulares, pero a cinco diferentes concentraciones: 0.01, 0.1, 1.0, 10.0, y 100.0 μM .

5.3.2. Protocolo y parámetros empleados para la evaluación de la actividad anti-cancerígena. Los compuestos seleccionados son solubilizados en una mezcla de DMSO: glicerol 9:1 a una concentración de 4.0 mM, para el primer ensayo a una única dosis, y 40 mM, para el segundo ensayo a cinco dosis. En ambos casos, en el momento de realizar los ensayos, la solución madre es diluida 1:400 hasta las mayores concentraciones previstas para cada uno de los compuestos (10 o 100 μM , respectivamente). A partir de estas soluciones se hacen re-diluciones para obtener las demás concentraciones requeridas para el ensayo a cinco dosis (0.01, 0.1, 1.0 μM). Las 60 líneas celulares de tumores humanos del panel se cultivan en un medio RPMI 1640 que contiene 5% de suero fetal bovino y 2 mM de L-glutamina. Las células se inoculan en pozos durante 24 horas a 37 °C, 5% de CO₂, 95% de aire y el 100% de humedad relativa, antes de adicionar los compuestos a evaluar. Después de las 24 horas reglamentarias de incubación, dos pozos de cada línea celular son fijados con el

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

ácido tricloroacético (TCA) con el fin de medir la población celular antes de la adición del fármaco (tiempo cero, T_z). Posteriormente, alícuotas de 100 μL del doble de la concentración deseada de las soluciones de los nuevos compuestos se adicionan a cada uno de los pozos que ya contienen 100 μL del medio de cultivo. La solución del compuesto a evaluar contiene gentamicina (un antibiótico) a una concentración de 50 $\mu\text{g/mL}$. Inmediatamente después de que se ha efectuado la adición del fármaco, las células se incuban durante 48 horas a 37 °C, 5% de CO_2 , 95% de aire y 100% de humedad relativa. Pasado este tiempo, se fijan las células nuevamente con TCA y, a continuación, se adiciona una solución de sulforodamina B en 1% de ácido acético, y se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después del proceso de tinción, se lee la absorbancia en un lector de placas a la longitud de onda de 515 nm. Con estos valores de absorbancia se determina el porcentaje de crecimiento celular (PC), teniendo en cuenta el tiempo cero (T_z), el control de crecimiento (C), y el crecimiento en presencia de los nuevos compuestos evaluados (T_i), usando las siguientes expresiones matemáticas:

$$\text{PC} = \frac{T_i - T_z}{C - T_z} * 100 \quad (\text{si } T_i \geq T_z) \quad \text{Ecuación 1}$$

$$\text{PC} = \frac{T_i - T_z}{T_z} * 100 \quad (\text{si } T_i < T_z) \quad \text{Ecuación 2}$$

Adicionalmente, para los compuestos evaluados que logran pasar a la segunda fase de los ensayos (5 dosis), se calculan tres parámetros a partir de las curvas de dosis–respuesta. El primero de estos parámetros es la concentración para la inhibición del 50% del crecimiento (en inglés, growth inhibition 50, GI_{50}), el cual es la concentración del fármaco a la cual se

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

registra una reducción del 50% del crecimiento de una línea celular dada con respecto al control. El GI₅₀ corresponde a la concentración del fármaco que cumple con la Ecuación 3.

$$GI_{50} = \frac{T_i - T_z}{C - T_z} * 100 = 50 \quad \text{Ecuación 3}$$

El segundo parámetro es la concentración que se requiere para la inhibición total del crecimiento (total growth inhibition, TGI), que corresponde a la concentración del compuesto a la cual se inhibe por completo el crecimiento de una línea celular determinada. A esta concentración se cumple que $T_i = T_z$.

Finalmente, el tercer parámetro experimental es la concentración letal 50 (lethal concentration 50, LC₅₀), que es la concentración del fármaco que resulta en una disminución de la población celular del 50%, con respecto a la que había inicialmente en el T_z . Esta concentración corresponde a aquella para la que se cumple la Ecuación 4.

$$LC_{50} = \frac{T_i - T_z}{T_z} * 100 = -50 \quad \text{Ecuación 4}$$

Estos tres parámetros (concentraciones) se determinan siempre que sus valores se encuentren dentro del rango de las concentraciones evaluadas. De lo contrario, el parámetro es expresado como mayor o menor que el máximo o mínimo de las concentraciones evaluadas (>100 μ M o <0.01 μ M).

5.3.4. Resultados del ensayo a una dosis (10 μ M) de los compuestos seleccionados. Los datos obtenidos en el ensayo a una única dosis (del inglés, one-dose data) se reportan en un gráfico de la media (mean-graph), el cual indica el porcentaje de crecimiento de cada una de las líneas celulares cancerígenas tratadas a una concentración de 10 μ M del compuesto en

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

estudio. El valor que se reporta en este ensayo es relativo al control sin fármaco y al tiempo cero del cultivo celular. Esto permite determinar el porcentaje de crecimiento (PC) (valores entre 0 y 100), o la letalidad (valores inferiores a cero). El porcentaje de inhibición del crecimiento (GI) se calcula restando de cien el porcentaje de crecimiento encontrado. Por ejemplo, un valor de PC equivalente a 100 indica que no hay inhibición alguna del crecimiento celular; adicionalmente, un valor de 50 significa un porcentaje de inhibición del 50%, un valor de 0 significa que no hay crecimiento neto en el curso del experimento, y un valor de -100 significa que todas las células han muerto.

En la Tabla 7 se reportan los datos de porcentaje de inhibición de crecimiento o de letalidad sobre las 60 líneas celulares tumorales, calculados a partir de los datos de porcentaje de crecimiento suministrados por el NCI para los compuestos **2a-j**. Según estos datos, la serie de híbridos moleculares quinolina–estirilo **2a-j** no presentó porcentajes de inhibición de crecimiento promedio superior o igual al estándar que establece el NCI (> 68%) a la concentración de 10 μ M, razón por la cual no pasaron a la segunda fase de evaluación a cinco concentraciones diferentes. De estos datos también se puede inferir que la hibridación del núcleo de la quinolina con un fragmento *trans*–estirilo (*trans*–2–tienilvinilo) en la posición C–4 (al menos con los reportados en este estudio), no conduce a entidades moleculares con propiedades anticancerígenas manifiestas.

De otro lado, la presencia simultánea de un fragmento *trans*–estirilo en C–4 y de un fragmento chalcona (3–fenil–2–propen–1–ona) en C–3 en el núcleo de la quinolina, como es el caso de los híbridos moleculares **3**, resultó ser, en general, una excelente combinación para potenciar la actividad anticancerígena. De los ocho híbridos de la serie **3** evaluados (**3a,b** y

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

3d-i, los derivados **3c** y **3j** no pudieron ser enviados en la fecha estipulada por el instituto), todos ejercieron actividad inhibitoria promedio superior al umbral impuesto por el NCI (> 68%), con porcentajes de inhibición cercanos al 100% (caso de los compuestos **3e**, 92.50% y **3f**, 99.67%), razón por la cual, estos ocho compuestos fueron seleccionados para la segunda etapa de análisis a cinco concentraciones diferentes (Tabla 8). Es de destacar el hecho que los híbridos **3b**, **3h** y **3i** no sólo inhibieron en su totalidad el crecimiento de la gran mayoría de las 60 líneas celulares (actividad citostática), sino que además presentaron valores de letalidad significativos (actividad citotóxica, valores negativos del porcentaje de crecimiento), siendo el híbrido 4-(2-(3-metilfenil)etenil) sustituido **3b** el más activo de la serie, con un valor promedio de porcentaje de inhibición de -33.10% para todo el panel de las 60 líneas celulares, seguido de **3i** con -29.21, y **3h** con un -5.55%, respectivamente. Esto significa que en el tiempo de incubación (48 horas), los tres híbridos mencionados indujeron la muerte de un porcentaje considerable de la población celular, que es calculada teniendo en cuenta la población inicial, es decir, la población presente en el tiempo cero.

Es muy destacable la actividad citotóxica que ejercieron los híbridos **3a,b** y **3d-i** sobre la línea celular de melanoma LOX IMVI, la cual fue altamente susceptible a la acción de los compuestos en cuestión con valores de PC entre -64.80 y 96.09%, sobre la línea celular de cáncer de colon HCT-116, con valores de letalidad entre -43.05 y -74.88 %, sobre la línea de células no pequeñas NCI-H460 de cáncer de pulmón, con valores de letalidad entre -9.62 y -74.92%, y sobre la línea celular U251 de cáncer del sistema nervioso central, con valores de letalidad entre -5.93 y -94.06%.

De acuerdo con los resultados de la Tabla 7, y teniendo en consideración que los híbridos moleculares quinolina-estirilo **2a-j** carecían de manifestaciones anticancerígenas significativas, se puede inferir, entonces, que la introducción de un nuevo fragmento chalcona

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

o 3-fenilprop-2-en-1-ona en C-3 de **2a-j**, sí es una hibridización apropiada porque conduce a entidades moleculares (híbridos moleculares conjugados **3a-j**) con promisoría actividad antiproliferativa, la cual puede ser el resultado de un efecto sinérgico positivo entre los dos fragmentos farmacofóricos (estirilo y chalcona) presentes en el anillo de la quinolina con respecto a una diana en particular.

Finalmente, los códigos de identificación NSC (brindados por el NCI) de cada uno de los compuestos evaluados, se presentan en la Tabla 9.

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

Tabla 7.

Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI %) de los compuestos **2a-j** evaluados in vitro a 10 μ M sobre un panel de 60 líneas celulares de cáncer humano.

Panel de Líneas celulares cancerígenas	% de inhibición del crecimiento (GI %) de los compuestos evaluados									
	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h	2i	2j
<i>Leucemia</i>										
CCRF-CEM	4.81	45.62	22.27	4.91	22.32	16.76	18.01	23.29	24.95	8.35
HL-60(TB)	-	71.77	5.70	-	-	-	4.37	22.50	21.19	-
K-562	23.33	83.89	59.00	41.76	47.60	39.17	39.75	64.95	64.92	12.17
MOLT-4	13.59	68.96	22.66	31.71	26.89	23.53	15.92	30.94	27.73	11.94
RPMI-8226	27.67	43.97	37.62	28.33	39.77	34.45	33.46	44.7	48.58	19.67
SR	-	76.72	42.60	-	-	-	18.85	48.21	46.56	-
<i>Cáncer de pulmón células no pequeñas</i>										
A549/ATCC	15.12	56.35	26.22	22.49	19.36	20.69	16.23	39.97	41.22	7.97
EKVX	8.91	28.47	19.39	21.55	18.34	17.78	24.48	33.14	37.02	0.57
HOP-62	19.87	39.14	13.83	8.76	20.85	24.81	7.97	3.03	14.40	21.12
HOP-92	25.83	39.78	27.28	27.58	20.70	21.67	24.37	25.68	45.61	17.50
NCI-H226	13.72	24.77	10.84	13.91	7.38	11.88	22.81	25.72	38.61	10.25
NCI-H23	12.73	38.38	29.64	41.11	39.06	16.77	18.34	30.28	39.14	4.72
NCI-H322M	6.75	3.06	3.75	10.65	0.65	-	3.23	3.62	11.42	-
NCI-H460	4.60	66.2	8.89	-	-	10.27	8.47	21.95	22.47	-
NCI-H522	23.13	58.48	36.31	36.26	38.80	36.46	30.79	43.53	44.25	26.35
<i>Cáncer de colon</i>										
COLO 205	-	41.54	1.03	-	-	-	-	14.51	20.38	-
HCC-2998	-	20.62	1.77	9.77	6.68	-	0.97	14.58	19.92	-
HCT-116	20.55	67.06	30.38	21.69	29.21	25.36	25.4	50.01	46.04	18.62

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

Continuación Tabla 7 ...

HCT-15	-	68.68	32.60	1.68	4.16	1.36	15.23	31.72	29.79	-
HT29	3.64	81.52	13.07	25.11	19.94	23.98	9.35	38.77	38.82	5.9
KM12	-	47.85	18.53	2.03	7.00	4.04	9.28	22.89	21.43	-
SW-620	4.30	70.64	7.71	0.74	13.21	15.46	2.89	6.87	11.67	5.14
<i>Cáncer del SNC</i>										
SF-268	-	18.1	1.62	6.39	2.47	-	9.43	16.39	19.42	-
SF-295	3.82	41.98	16.07	16.47	14.73	12.40	15.97	25.06	27.25	-
SF-539	11.44	38.31	9.76	3.82	-	15.65	9.58	13.24	16.45	11.73
SNB-19	8.81	25.94	16.10	7.05	17.88	19.17	6.98	22.46	27.39	-
SNB-75	-	40.02	14.97				17.59	7.69	7.91	
U251	7.03	50.22	10.70	15.73	5.16	14.32	13.27	21.6	29.23	5.20
<i>Melanoma</i>										
LOX IMV	3.18	58.04	24.9	-	3.43	5.52	18.62	24.25	27.51	-
MALME-3M	-	17.14	-	-	-	-	-	-	16.29	-
M14	-	53.67	-	-	0.82	-	-	12.00	12.34	-
MDA-MB-435	-	94.16	39.83	4.34	30.92	2.66	-	27.82	27.61	-
SK-MEL-2	4.00	63.82	8.25	19.31	24.21	10.28	6.73	22.89	25.28	2.14
SK-MEL-28	0.94	25.01	-	7.74	-	1.53	-	-	7.55	-
SK-MEL-5	26.45	45.73	50.69	57.58	66.66	42.20	30.49	58.42	55.67	12.56
UACC-257	5.51	26.5	-	27.58	35.26	17.12	4.78	6.37	12.62	7.03
UACC-62	29.85	52.19	31.85	35.61	47.60	37.22	25.1	42.31	39.52	22.87
<i>Cáncer de ovario</i>										
IGROV1	-	51.95	28.27	22.25	23.31	9.60	14.92	27.19	27.05	-
OVCAR-3	-	54.5	6.84	1.69	2.43	-	7.09	17.66	18.51	-
OVCAR-4	5.30	32.76	27.19	35.11	29.88	18.90	23.29	39.71	42.6	-
OVCAR-5	13.98	16.4	6.22	9.12	23.03	14.43	2.33	10.09	15.22	6.26
OVCAR-8	6.11	30.61	8.47	11.80	14.82	9.53	7.06	24.26	19.41	5.64

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

Continuación Tabla 7 ...

NCI/ADR-RES	7.64	70.22	41.93	15.77	13.43	12.45	32.37	42.29	44.72	-
SK-OV-3	16.84	30.25	11.56	18.51	19.19	26.64	-	6.76	14.87	12.36
<i>Cáncer renal</i>										
786-0	10.77	20.25	6.32	23.47	5.07	9.73	10.59	14.75	27.12	4.41
A498	-	49.87	18.62	12.65	27.21	20.71	15.43	29.67	38.00	3.31
ACHN	12.20	26.3	14.74	16.18	15.51	15.52	14.55	24.26	23.27	13.20
CAKI-1	16.74	53.66	30.67	17.60	18.56	19.04	24.33	34.51	32.35	13.90
RXF 393	0.94	26.89	12.70	2.11	13.41	-	7.33	7.66	36.15	-
SN12C	9.79	32.26	11.15	18.74	14.45	4.00	6.75	25.46	33.15	-
TK-10	-	20.05	10.05	16.37	22.07	6.60	8.16	16.90	18.28	-
UO-31	28.50	43.6	32.04	39.47	34.92	35.49	32.44	37.95	44.82	20.88
<i>Cáncer de próstata</i>										
PC-3	14.03	34.2	26.03	27.14	23.95	23.49	20.87	44.11	48.12	13.03
DU-145	-	11.76	3.10	-	2.30	-	3.91	10.15	18.00	-
<i>Cáncer de mama</i>										
MCF7	2.00	75.75	56.54	20.78	14.21	16.38	22.72	45.45	39.74	-
MDA-MB-231/ATCC	12.56	36.51	12.04	7.61	17.24	10.97	6.23	11.93	19.43	13.27
HS 578T	6.60	37.52	8.16	-	-	13.99	8.07	1.23	6.06	2.33
BT-549	18.35	35.8	17.95	36.69	38.37	19.10	12.95	22.24	21.04	10.32
T-47D	38.05	61.38	57.66	52.41	60.50	45.07	46.18	59.22	61.54	26.94
MDA-MB-468	28.91	71.48	74.06	59.19	60.38	27.88	53.95	63.58	70.13	22.42
GI_m (%)	7.79	45.30	19.63	16.40	20.24	14.28	13.97	25.92	29.80	4.16

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

Tabla 8.

Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI %) y letalidad de los compuestos **3a–b**, **3d–i** evaluados in vitro a 10 μ M sobre un panel de 60 líneas celulares de cáncer humano.

Panel de Líneas celulares cancerígenas	% de inhibición del crecimiento (GI %) y letalidad de los compuestos evaluados							
	3a	3b	3d	3e	3f	3g	3h	3i
<i>Leucemia</i>								
CCRF-CEM	93.15	93.83	94.57	92.55	93.55	92.09	93.98	94.16
HL-60(TB)	76.94	-15.76	85.25	93.93	94.30	92.63	97.26	-18.96
K-562	90.59	96.23	91.38	93.72	93.81	93.69	92.46	95.84
MOLT-4	89.19	94.14	93.87	93.65	94.65	95.34	92.35	95.14
RPMI-8226	91.79	-11.59	-7.87	99.40	-11.77	98.54	-8.25	-17.76
SR	87.67	88.19	87.34	89.33	88.54	91.08	86.39	91.43
<i>Cáncer de pulmón células no pequeñas</i>								
A549/ATCC	76.80	-34.78	69.16	79.77	78.78	75.03	85.17	93.73
EKVX	54.15	99.00	53.50	58.96	68.46	61.85	73.92	91.24
HOP-62	93.48	-48.09	-18.01	-13.87	-36.69	-4.45	-35.10	-34.79
HOP-92	20.42	-1.20	10.63	33.78	58.59	49.39	46.94	83.50
NCI-H226	34.94	-16.49	56.45	54.50	59.76	49.36	74.93	-0.69
NCI-H23	71.28	-57.92	72.45	80.02	77.75	79.28	91.69	-12.95
NCI-H322M	56.18	90.72	53.20	71.62	58.77	62.31	64.75	79.52
NCI-H460	-20.79	-71.84	-9.62	-48.06	-33.02	-41.88	-56.42	-74.92
NCI-H522	84.08	-58.70	88.87	-24.55	-13.33	94.22	-34.88	-61.92
<i>Cáncer de colon</i>								
COLO 205	84.35	-61.83	87.30	96.37	5.72	89.49	-29.45	-54.59
HCC-2998	68.42	-84.47	79.38	87.73	-12.00	78.03	-41.36	-74.74
HCT-116	-43.05	-56.28	-54.67	-70.12	-53.45	-69.94	-49.06	-74.88

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

Continuación Tabla 8 ...

HCT-15	98.20	-58.81	-24.63	-26.22	-30.27	-4.20	-27.33	-49.36
HT29	93.28	-24.16	99.83	98.36	-15.73	96.69	-15.09	-29.17
KM12	88.37	-52.69	86.94	96.99	89.34	88.05	92.35	95.93
SW-620	-65.59	-13.98	96.65	98.00	98.55	-1.98	97.65	-40.77
Cáncer del SNC								
SF-268	59.83	62.35	45.94	54.73	48.71	62.07	48.09	66.62
SF-295	54.20	-18.82	68.14	77.87	89.33	67.46	95.78	-45.31
SF-539	91.82	-84.92	-23.24	-39.53	-48.81	98.89	-62.73	-83.61
SNB-19	52.32	-80.50	84.26	83.70	-16.20	61.84	-11.64	-66.49
SNB-75	80.31	-9.89	71.02	70.64	60.33	87.90	48.73	68.66
U251	-25.31	-94.06	-5.93	-59.91	-74.28	-7.24	-81.91	-84.11
Melanoma								
LOX IMV	-64.80	-86.07	-79.42	-82.32	-85.25	-82.48	-89.60	-92.18
MALME-3M	62.55	-79.27	-1.88	82.15	-20.39	68.86	-28.37	-65.20
M14	77.49	-12.81	82.43	84.69	-0.14	87.55	93.51	-25.94
MDA-MB-435	-17.17	-66.02	-45.41	-32.96	-53.18	-9.70	-47.26	-39.21
SK-MEL-2	72.97	-60.78	97.66	85.76	-14.05	85.80	-4.28	-43.56
SK-MEL-28	75.81	-61.77	75.67	81.30	91.38	80.59	96.54	-52.22
SK-MEL-5	54.96	-58.06	67.73	78.81	86.28	72.63	93.18	-78.98
UACC-257	90.29	-31.1	87.72	91.92	-3.79	92.13	-4.07	-25.52
UACC-62	70.20	-67.33	70.81	80.93	99.84	73.85	-5.46	-39.80
Cáncer de ovario								
IGROV1	81.55	-27.60	88.67	93.94	99.97	86.40	-7.60	-37.29
OVCAR-3	96.63	-50.59	-22.03	-22.38	-35.10	-15.41	-72.13	-62.65
OVCAR-4	61.49	97.93	60.09	62.76	66.87	63.56	87.53	-1.62
OVCAR-5	93.49	-37.87	98.95	-29.28	-21.81	-22.04	-18.01	-75.69
OVCAR-8	89.56	-13.65	98.01	99.03	-2.61	97.91	97.79	-12.97

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

Continuación Tabla 8 ...

NCI/ADR-RES	92.74	-8.03	91.62	96.37	99.22	97.43	-2.99	-33.80
SK-OV-3	31.86	63.28	29.97	36.39	42.61	43.97	50.58	51.81
<i>Cáncer renal</i>								
786-0	68.53	-55.51	74.16	86.47	92.71	75.92	97.77	-14.08
A498	26.01	-38.15	40.71	53.41	55.97	44.47	82.01	-31.36
ACHN	82.57	-22.96	91.81	92.47	94.08	88.42	93.64	-54.05
CAKI-1	65.28	-36.22	77.66	79.06	95.96	75.34	95.64	99.11
RXF 393	78.94	-83.00	-3.35	-23.04	-41.78	-3.77	-71.31	-82.88
SN12C	76.64	-44.32	63.14	76.44	79.44	77.81	89.19	-25.89
TK-10	68.97	-6.55	70.66	74.88	82.34	76.82	78.80	92.25
UO-31	64.21	-94.19	81.60	-7.16	-38.00	72.55	-74.21	-96.09
<i>Cáncer de próstata</i>								
PC-3	64.92	91.73	68.71	73.08	76.75	70.20	80.29	87.97
DU-145	87.38	-61.99	87.24	94.39	90.25	89.84	-3.75	-43.56
<i>Cáncer de mama</i>								
MCF7	82.96	96.13	87.38	87.19	88.84	88.57	86.00	95.26
MDA-MB-231/ATCC	70.20	-14.08	69.22	68.73	90.89	77.58	88.14	-39.86
HS 578T	58.13	81.08	64.36	61.82	75.03	77.61	74.12	-0.74
BT-549	59.37	97.79	58.50	68.63	73.32	69.25	78.27	-0.15
T-47D	84.40	-4.51	83.90	87.11	90.39	89.10	89.90	-18.60
MDA-MB-468	64.40	-51.07	61.97	87.20	87.32	83.00	-15.54	-50.97
GI_m (%) o letalidad	79.70	-33.10	85.04	92.50	99.67	87.26	-5.55	-29.21

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

Tabla 9. Códigos de registro NSC del NCI correspondiente a los nuevos derivados 2a-j y 3a,b, 3d-i.

Compuesto	Código
<u>2a</u>	803006
<u>2b</u>	178770
<u>2c</u>	176478
<u>2d</u>	803007
<u>2e</u>	803008
<u>2f</u>	802983
<u>2g</u>	176471
<u>2h</u>	176477
<u>2i</u>	179798
<u>2j</u>	802991
<u>3a</u>	178769
<u>3b</u>	178768
<u>3d</u>	178767
<u>3e</u>	178766
<u>3f</u>	179800
<u>3g</u>	179799
<u>3h</u>	180870
<u>3i</u>	180871

6. Conclusiones

Los resultados obtenidos corroboran la validez de la ruta de síntesis diseñada e implementada por el Laboratorio de Síntesis Orgánica, basada en las reacciones clásicas de *Friedländer* y *Claisen-Schmidt* para la preparación efectiva de nuevos híbridos moleculares con estructuras 1-(2-metil-4-(2-fenileténil)quinolin-3-il)etan-1-ona **2a-j** y 1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)-etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas **3a-j**, cumpliéndose así con el principal objetivo de este Trabajo de Grado.

A través de la reacción de ciclo-condensación de *Friedländer* entre los productos de partida estratégicos **1a-j** y la 2,4-pentanodiona, se obtuvieron las nuevas 4-estirilquinolinas **2a-j** con buenos rendimientos (73-91%), manteniendo intacta la estereoquímica del fragmento estirilo, y para las cuales sus propiedades físicas y espectroscópicas se reportan por primera vez.

La funcionalización de las 4-estirilquinolinas **2a-j** con miras en la inserción de un fragmento 3-fenilenónico en sus estructuras moleculares, fue abordada con éxito mediante la condensación de *Claisen-Schmidt* con el benzaldehído. Bajo las condiciones de reacción empleadas, la formación de las nuevas chalconas es estereoselectiva, formándose el isómero *E* con altos rendimientos (71-81%).

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

Con la finalidad de estudiar la potencial actividad anticancerígena de los nuevos compuestos **2a-j**, **3a-j**, éstos fueron propuestos al Instituto Nacional del Cáncer (NCI). Los derivados **2a-j** no revelaron actividad antiproliferativa significativa (< 68%) sobre las líneas de células cancerosas evaluadas. Por otra parte, las quinolinas híbridas **3a,b** y **3d-i** sí fueron seleccionadas por el NCI para la segunda etapa de análisis a cinco concentraciones diferentes, porque ejercieron promisoría actividad antiproliferativa sobre el panel de 60 líneas celulares con GI_m (%) cercanos al 100%, incluso con efecto letal sobre las células, como fue el caso de los híbridos moleculares **3b**, **3h** y **3i**.

7. Recomendaciones

Con el propósito de darle continuidad a los resultados obtenidos en este Trabajo de Grado, se recomienda explorar el potencial biológico de los híbridos moleculares **3a-j** para ser transformados en otros híbridos moleculares de mayor complejidad estructural, como los que se muestran en la Figura 36.

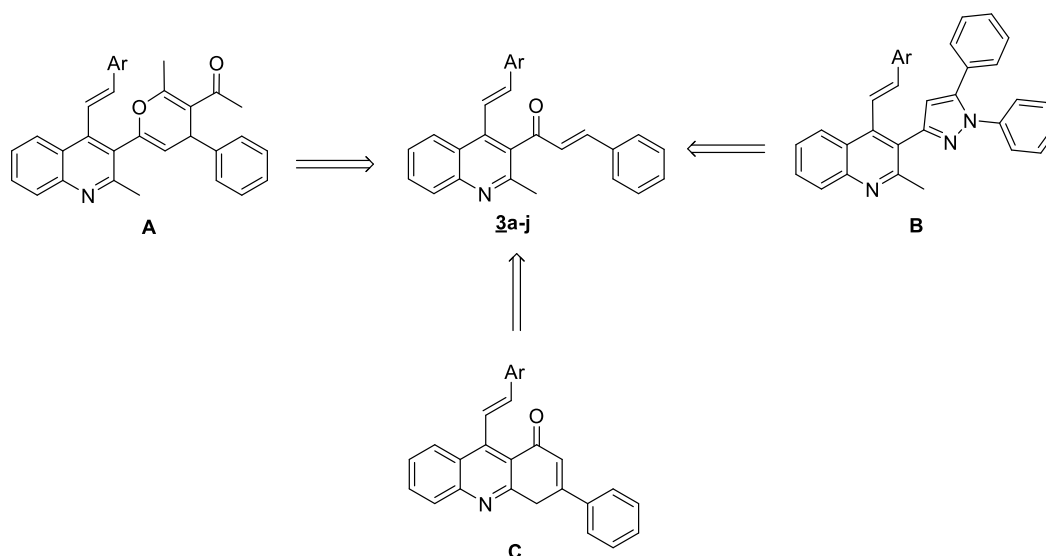


Figura 36. Algunas transformaciones químicas propuestas para las 1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas **3a-j**.

En la búsqueda de nuevos análogos estructurales de **3a-j** con actividad anticancerígena mejorada, se recomienda realizar la condensación de Claisen-Schmidt de los híbridos quinolina-estirilo **2a-j** con benzaldehídos sustituidos en diferentes posiciones (mono- di- y tri-sustituidos). Este trabajo de síntesis no sólo conduciría a una mayor diversidad estructural, sino que, además, generaría suficiente y valiosa información sobre la actividad anticancerígena de esta clase de híbridos moleculares, que podría ser utilizada en un estudio cuantitativo de la relación estructura-actividad (3D QSAR).

Referencias bibliográficas

- Achan, J., Talisuna, A., Erhart, A., Yeka, A., Tibenderana, J., Baliraine, P., y D'Alessandro, U. (2011). Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. *Malaria Journal*, 10(1), 144–156.
- Acosta-Quintero, L. M. (2016). Estudio potencial sintético de *orto*-alilalanilinas y 5-alil-4,6-dicloropirimidinas dirigido al desarrollo de nuevas baterías de derivados de sistemas policíclicos nitrogenados de interés biológico (Tesis Doctoral). Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Santander, Colombia. 168–173.
- Afzal, O., Kumar, S., Haider, M., Rahman, M., Kumar, R., Jaggi, M., y Bawa, S. (2015). A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97(1), 871–910.
- Aguilera, A., Alcantara, A., Marinas, J., y Sinisterra, J. (1987). Ba(OH)₂ as the catalyst in organic reactions. Part XIV. Mechanism of Claisen-Schmidt condensation in solid-liquid conditions. *Canadian Journal of Chemistry*, 65(6), 1165–1171.
- Arcadi, A., Chiarini, M., Di Giuseppe, S., y Marinelli, F. (2003). A New Green Approach to the Friedländer Synthesis of Quinolines. *Synlett*, 34(2), 203–206.
- Bandgar, B., Gawande, S., Bodade, R., Totre, J., y Khobragade, C. (2010). Synthesis and biological evaluation of simple methoxylated chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(3), 1364–1370.

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

- Bandgar, B., Gawande, S., Bodade, R., Gawande, N., y Khobragade, C. (2009). Synthesis and biological evaluation of a novel series of pyrazole chalcones as anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17(24), 8168–8173.
- Bestmann, H., y Arnason, B. (1962). C-Acylierung von Phosphin-akylenen. Einneuer Weg zur Synthese von Ketonen. *Chemische Berichte*, 95(6), 1513–1527.
- Bijo, M., Jerad, S., Sockalingam, A., Jayaraj, P., y Girish, K. (2014). Heteroaryl chalcones: Mini review about their therapeutic voyage. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 4(3), 451–458.
- Brahmayya, M., Venkateswara, B., Viplavaprasad, U., Basaveswara, M.V., Raghu, K.; Kishore, B., Rajkumar, K., Praveen, C., Giribabu, N., Vijaya, M., Padmarao, C., y Srinivasa, N. (2012). Synthesis of quinolines and their *In vitro* antioxidant activities under solvent free conditions by using the SiO₂-Zn-MgO as a novel and reusable catalyst. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(10), 41–44.
- Calvino, V., Picallo, M., López, A., Martín, R., y Durán, C. (2006). Ultrasound accelerated Claisen–Schmidt condensation: A green route to chalcones. *Applied Surface Science*, 252(17), 6071–6074.
- Camps, P., Vázquez, S., y Escolano, C. (2009). Química Farmacéutica. Quinolinas antisépticas y antimaláricas. Barcelona, España: Textos Docentes, 347. Universitat de Barcelona, 252–253.

Chandraprakash, K., Sankaran, M., Uvarani, C., Shankar, R., Ata, A., Dallemer, F., y Mohan, P. (2013). A strategic approach to the synthesis of novel class of dispiroheterocyclic derivatives through 1,3 dipolar cycloaddition of azomethine ylide with (E)-3-arylidene-2,3-dihydro-8-nitro-4-quinolone. *Tetrahedron Letters*, 54(29), 3896–3901.

Cheng, C., y Yan, S. (1982). *Organic Reactions*. Nueva York, Estados Unidos: John Wiley & Sons, 28, 37–198.

Cieslik, W., Musiol, R., Nycz, J., Jampilek, J., Vejsova, M, Wolff, M., Machura, B., y Polanski, J. (2012). Contribution to investigation of antimicrobial activity of styrylquinolines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20(24), 6960–6968.

Contelles, J., Pérez, E., Samadi, A., Carreiras, M., y Soriano, E. (2009). Recent Advances in the Friedlander Reaction. *Chemical Reviews*, 109(6), 2652–2671.

De Castro, M., Ferreira, R., Bernardes, A., Capeletti, C., Noda, C., Felinto, A., Odorico, M., y Terra, F. (2017). Tandem chalcone-sulfonamide hybridization, cyclization and further Claisen–Schmidt condensation: Tuning molecular diversity through reaction time and order and catalyst. *Arabian Journal of Chemistry*. DOI: 10.1016/j.arabjc.2017.

Domínguez, J., León, C., Rodríguez, J., Gamboa, N., Gut, J., y Rosenthal, P. (2005). Synthesis and Evaluation of New Antimalarial Phenylurenyl Chalcone Derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(10), 3654–3658.

Eddarir, S., Cotellet, N., Bakkoura, Y., y Rolando, C. (2003). An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Letters*, 44(28), 5359–5363.

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

- Gasull, E., Silber, J., Blanco, S., Tomas F., y Ferretti, F. (2000). A theoretical and experimental study of the formation mechanism of 4-X-chalcones by the Claisen–Schmidt reaction. *Journal of Molecular Structure*, 503(3), 131–144.
- Heck, R., y Nolley, J. (1972). Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides. *Journal of Organic Chemistry*, 37(14), 2320–2322.
- Higuchi, K., Watanabe, T., Tanigawa, T., Tominaga, K., Fujiwara, Y., y Arakawa, T. (2010). Sofalcone, a gastroprotective drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori*: A randomized controlled comparative trial with cimetidine, an H₂-receptor antagonist. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 25(1), 155–160.
- Jamal, Z., Teo, Y., y Lim, G. (2016). Direct alkenylation of alkylazaarenes with aldehydes through C(sp³)-H functionalization under catalytic InCl₃ activation. *Tetrahedron*, 72(17), 2132–2138.
- Kotra, V., Ganapaty, S., y Adapa, S. (2010). Synthesis of a new series of quinolinyl chalcones as anticancer and anti-inflammatory agents. *Indian Journal of Chemistry*, 49(1), 1109–1116.
- Kouznetzov, V., Vargas, L., y Meléndez, C. (2005). Recent Progress in the Synthesis of Quinolines. *Current Organic Chemistry*, 9(2), 141–161.

- Li, T., Satomib, Y., Katoha, D., Shimada, J., Babac, M., Okuyamac, T., Nishinob, H., y Kitamura, N. (2004). Induction of cell cycle arrest and p21^{CIP1/WAF1} expression in human lung cancer cells by isoliquiritigenin. *Cancer Letters*, 207(1), 27–35.
- Li, Z., Zhao, H., Han, H., Liu, Y., Song, J., Guo, W., Chu, W., y Sun, Z. (2017). Graphene-supported ZnO nanoparticles: An efficient heterogeneous catalyst for the Claisen-Schmidt condensation reaction without additional base. *Tetrahedron Letters*, 58(42), 3984–3988.
- Mekouar, K., Mouscadet, J., Desmaële, D., Subra, F., Leh, H., Savouré, D., Auclair, C., y d'Angelo, J. (1998). Styrylquinoline Derivatives: A New Class of Potent HIV-1 Integrase Inhibitors That Block HIV-1 Replication in CEM Cells. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41(15), 2846–2857.
- Meléndez Mendez, A. A. (2018). Síntesis, caracterización y estudio de la potencial actividad anticancerígena de nuevas (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2-onas (Tesis de pregrado). Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Santander, Colombia. 34–51.
- Modzelewska, A., Pettit, C., Achanta, G., Davidson, N., Huang, P., y Khan, S. (2006). Anticancer activities of novel chalcone and bis-chalcone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(10), 3491–3495.
- Mrozek, A., Spaczynska, E., Malarz, K., Cieslik, W., Rams, M., Krystof, V., y Musiol, R. (2015). Design, Synthesis and In Vitro Activity of Anticancer Styrylquinolines. The p53 Independent Mechanism of Action. *PLOS One*, 10(11), 1–14.

LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

Muchoswky, J., y Maddox, M. (2004). Concerning the mechanism of the Friedländer quinoline synthesis. *Canadian Journal of Chemistry*, 82(3), 461–478.

National Cancer Institute. Tipos de Cáncer. (2018). Maryland, Estados Unidos: National Institute of Health. Recuperado de: <http://www.cancer.gov/espanol/que-es#tipos>.

Pai, M., Berh, M., Dowdy, D., Dheda, K., Divangahi, M., Boehme, C., Ginsberg, A., Swaminathan, S., Spigelman, M., Getahun, H., Menzies, D., y Raviglione, M. (2016). Tuberculosis. *Nature. Disease Primers*, 2(1), 1–23.

Pardo, C., y Cendales, R. (2014). Incidencia, mortalidad y prevalencia de Cáncer en Colombia 2007-2011. *Instituto Nacional de Cancerología*, 1(1), 16–25.

Prajapati, S., Patel, K., Vekariya, R., Panchal, S., y Patel, H. (2014). Recent advances in the synthesis of quinolines: a review. *RSC Advances*, 4(47), 24463–24476.

Rachakonda, V., Alla, M., Kotipalli, S., y Ummani, R. (2013). Design, diversity-oriented synthesis and structure activity relationship studies of quinolinyl heterocycles as antimycobacterial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 70(1), 536–547.

Rao, N., Shaik, A., Routhu, S., Hussaini, S., Sunkari, S., Rao, A., Reddy, A., Alafiri, A., y Kamal, A. (2017). New Quinoline Linked Chalcone and Pyrazoline Conjugates: Molecular Properties Prediction, Antimicrobial and Antitubercular Activities. *ChemistrySelect*, 2(10), 2989–2996.

Reitsema, R. (1948). The Chemistry of 4-Hydroxyquinolines. *Chemical Reviews*, 43(1), 43–68.

Rudek, M.A., Chau, C.H., Figg, W., y McLeod, H.L. (2014). Handbook of Anticancer Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Nueva York, Estados Unidos de America: *Humana Press*, 2, 23–39.

Sarma, P., Dutta, A., Gogoi, P., Sarma, B., y Borah, R. (2015). 3-Methyl-1-sulfoimidazolium ionic liquids as recyclable medium for efficient synthesis of quinoline derivatives by Friedländer annulation. *Monatshefte für Chemie- chemical monthly*, 146(1), 173–180.

Sebti, S., Solhy, A., Tahir, R., y Smah, A. (2002). Modified hydroxyapatite with sodium nitrate: an efficient new solid catalyst for the Claisen–Schmidt condensation. *Applied Catalysis A: General*, 235(1), 273–281.

Singh, P., Anand, A., y Kumar, V. (2014). Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 85(6), 758–777.

Solomon, V., y Lee, H. (2011). Quinoline as a Privileged Scaffold in Cancer Drug Discovery. *Current Medicinal Chemistry*, 18(10), 1488–1508.

Suengmok, C., Sojin, K., Zhenhua, J., Hyejin, Y., Daeseok, H., Nam-In, B., Jinho, J., Chang-Won, C., Ji-Hae, P., Makoto, S., y Young-Ho, J. (2011). Isoliquiritigenin, a chalcone compound, is a positive allosteric modulator of GABA_A receptors and shows hypnotic effects. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 413(4), 637–642.

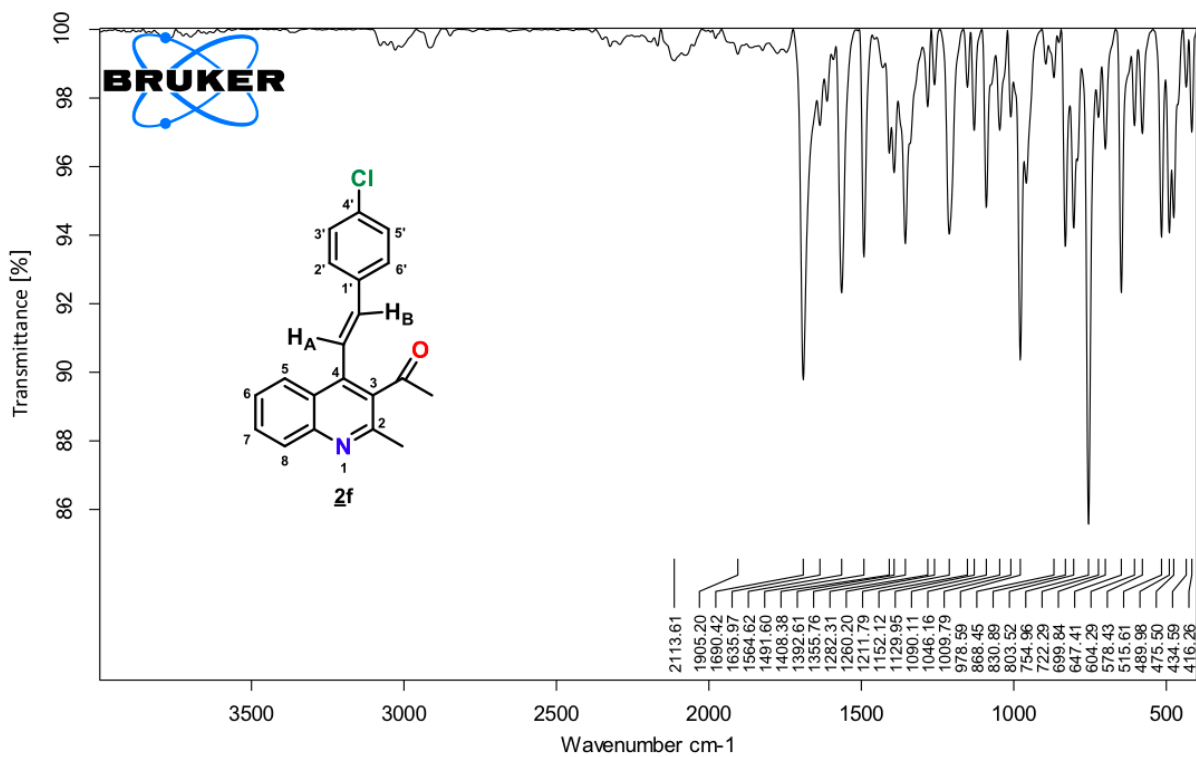
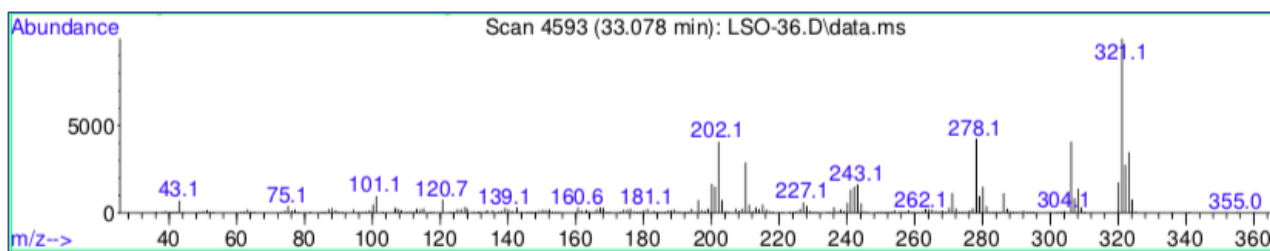
LIBRERÍA DE QUINOLINAS HÍBRIDAS

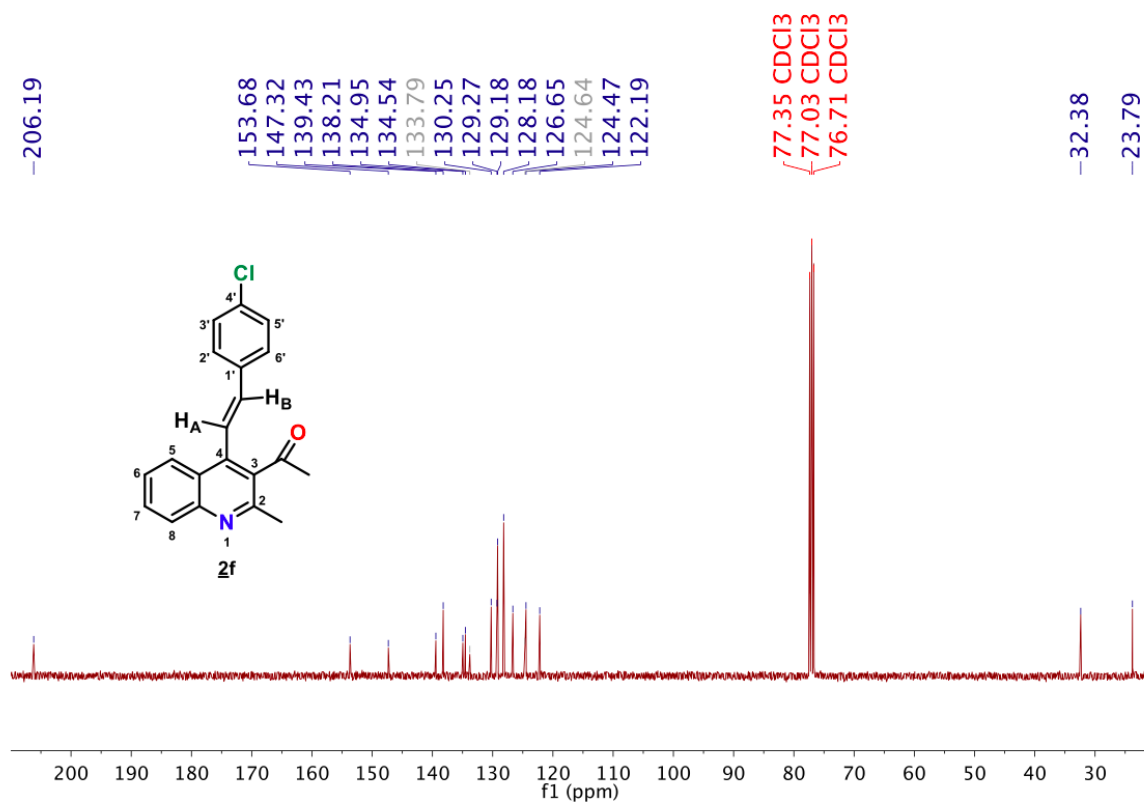
- Sun, N., Chen, M., Jin, L., Zhao, W., Hu, B., Shen, Z., y Hu, X. (2017). An efficient Pd–NHC catalyst system in situ generated from Na_2PdCl_4 and PEG-functionalized imidazolium salts for Mizoroki–Heck reactions in water. *Journal of Organic Chemistry*, *13*, 1735–1744.
- Surrey, A. (1961). Name Reactions in Organic Chemistry. Camps reaction. Nueva York, Estados Unidos de América: Academic Press Inc., 2, 39-40.
- Vogelstein, B., y Kinzler, K. (1993). The multistep nature of cancer. *Trends in Genetics*, *9*(4), 138–141.
- Wang, J., Wang, S., Song, D., Jing, Y., y Cheng, M. (2012). Quinolinoneacetic acid derivatives as novel glutathione S-transferase P1-1 inhibitors: insights into the interaction modes by molecular modeling. *Medicinal Chemistry Research*, *21*(10), 2823–2826.
- Wang, Z. (2009). *Combes* Quinoline Synthesis. Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents. Nueva York, Estados Unidos de América: *John Wiley & Sons*. *151*, 688–691.
- Wiesner, J., Ortmann, R., Jomaa, H., y Schlitzer, M. (2003). New Antimalarial Drugs. *Angewandte Chemie International Edition*, *42*(43), 5274–5293.
- Wu, J., Guang, H., y Gao, K. (2006). Molecular iodine: a highly efficient catalyst in the synthesis of quinolines via Friedlander annulation. *Organic & Biomolecular Chemistry*, *4*(1), 126–129.

- Wu, Y., Liu, L., Li, H., Wang, D., y Chen, Y. (2006). Skraup-Doebner-Von Miller Quinoline Synthesis Revisited: Reversal of the Regiochemistry for γ -Aryl- β,γ -unsaturated α -Ketoesters. *Journal of Organic Chemistry*, 71(17), 6592–6595.
- Yadav, P., Lal, K., Kumar, L., Kumar, A., Kumar, A., Paul, A., y Kumar, R. (2018). Synthesis, crystal structure and antimicrobial potential of some fluorinated chalcone-1,2,3- triazole conjugates. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 155(1), 263–274.
- Zhou, X., Chen, X., y Wang, L. G. (2018). Highly efficient Brønsted acid and Lewis acid catalysis systems for the Friedländer Quinoline synthesis. *Synthetic Communications*, 48(7), 830–837.
- Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C., y Miao, Z. (2017). Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chemical Reviews*, 117(12), 7762–7810.

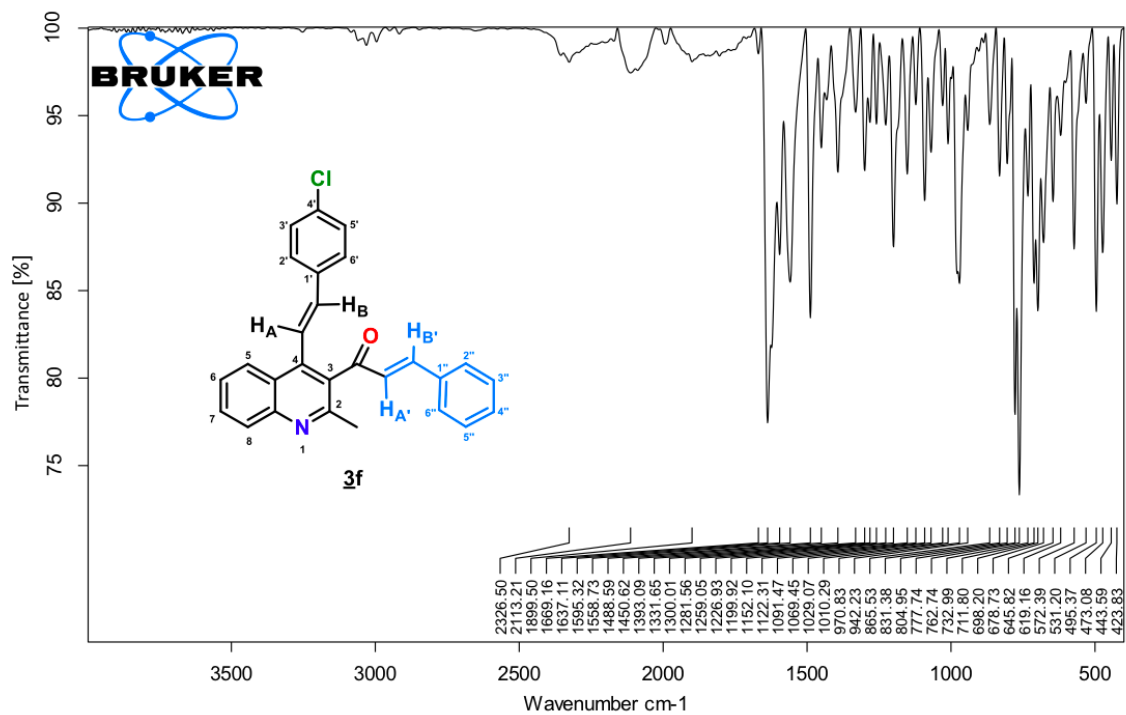
Apéndices

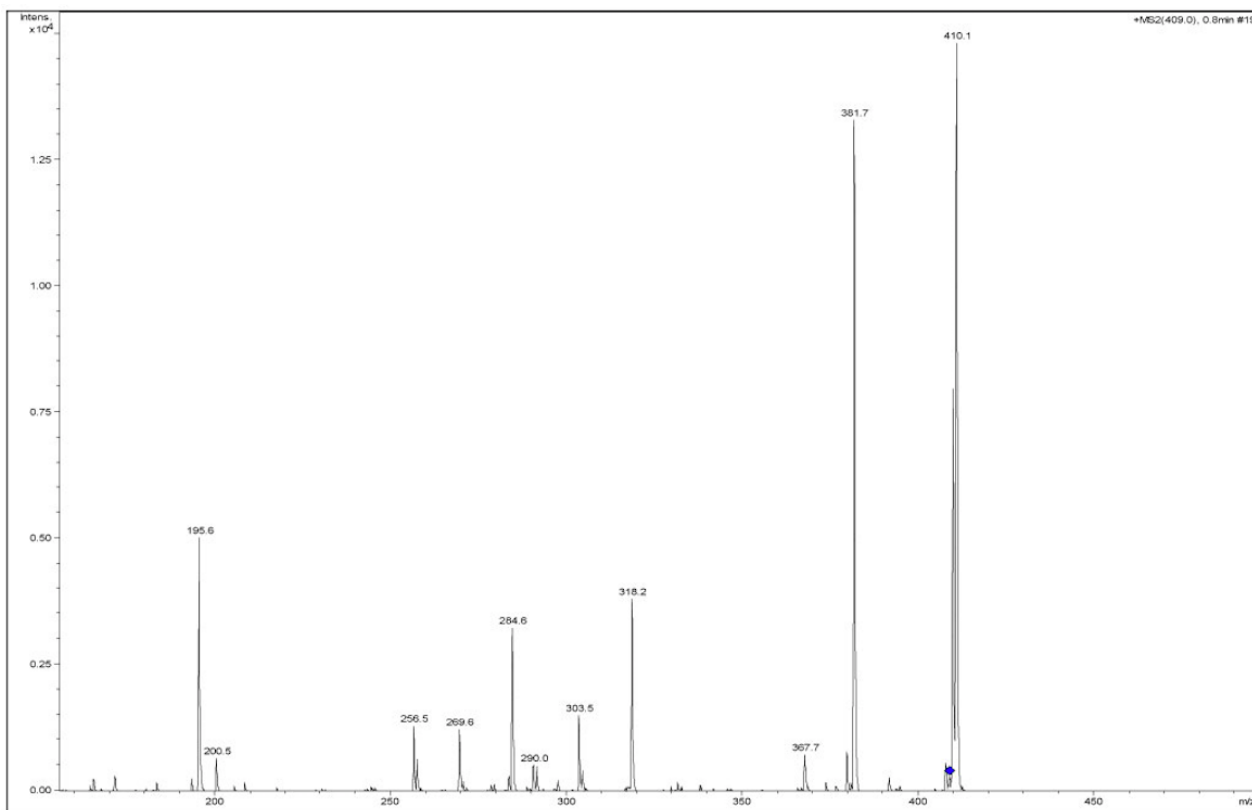
(ESPECTROS DE IR, EI-MS, ESI-MS, RMN ¹H, RMN ¹³C)

Apéndices A-C. Espectros de IR, EI-MS y RMN ^{13}C de la (*E*)-1-(4-(2-(4-clorofenil)etenil)-2-metilquinolin-3-il)etan-1-ona **2f**Apéndice A. Espectro de IR de **2f**.Apéndice B. Espectro de EI-MS de **2f**.

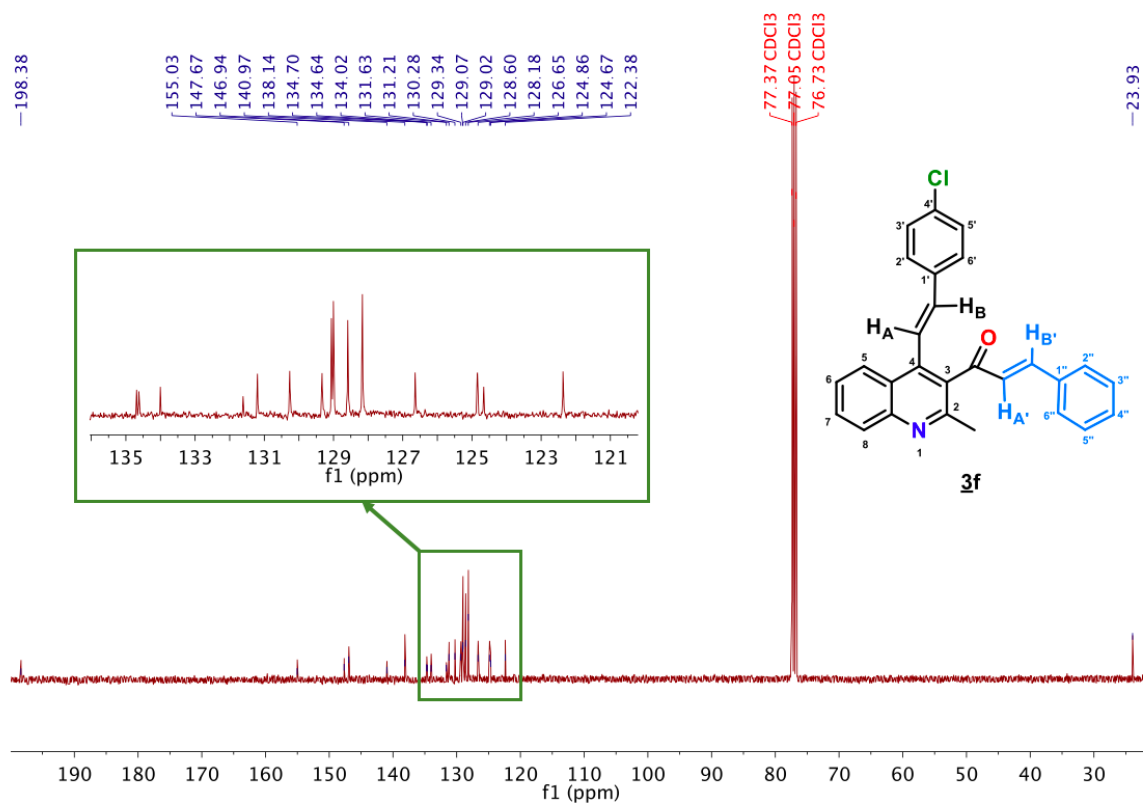


Apéndice C. Espectro de RMN ¹³C de **2f**.

Apéndices D–F. Espectros de IR, EI–MS y RMN ^{13}C de la (*E*)-1-(4-((*E*)-2-(4-clorofenil)etenil)-2-metilquinolin-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona **3f**Apéndice D. Espectro de IR de **3f**.



Apéndice E. Espectro de ESI-MS/MS de **3f**.



Apéndice F. Espectro de RMN ^{13}C de **3f**.