

Desarrollo de nuevos híbridos moleculares quinolina-chalcona usando como aproximación sintética la reacción de *Friedländer* en combinación con la condensación de *Claisen-Schmidt*.
Síntesis y caracterización estructural.

Juan Pablo Mantilla Sánchez

Trabajo de Grado para optar al título de Químico

Director:

Alirio Palma Rodríguez

Químico, Doctor en Química.

Codirectora:

Diana Rocío Vera Alarcón

Química, *MSc.* en Química.

Universidad Industrial de Santander

Escuela de Química

Facultad de Ciencias

Bucaramanga

2023

Dedicatoria

A mis padres Rocío Del Pilar Sánchez Patiño y Wilson Mantilla Barcenas, por su inmenso apoyo, amor y dedicación. Gracias por enseñarme a perseguir mis sueños y nunca rendirme a pesar de las adversidades.

A Mario Ibañez Bayona, por su compañía, lealtad, paciencia y amor durante el transcurso de este Trabajo de Grado.

A mi mascota Toby Alberto, por ser mi apoyo emocional.

Y para las personas que estén leyendo este manuscrito quiero dejarles lo siguiente: la disciplina y la constancia sí son las claves para cumplir nuestros objetivos.

Agradecimientos

El autor expresa sus agradecimientos a:

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

A mi codirectora Diana Rocío Vera Alarcón, por su paciencia, comprensión, sabiduría y guía durante la realización de esta investigación.

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

A la Doctora Elena Stashenko, directora del Laboratorio de Cromatografía de la UIS, y al Doctor Justo Cobo, de la universidad de Jaén, en España, por la toma de los espectros de UHPLC–MS.

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

A mi amiga incondicional Daniela Acelas Prada, quien me ha acompañado y apoyado a lo largo de mi carrera como estudiante UIS.

A mis compañeros del Laboratorio de Síntesis Orgánica, Dra. Lina María Acosta, Diego Rodríguez, Geraldine Álvarez y Diana Ardila por su acompañamiento y su gran apoyo durante la realización del presente Trabajo de Grado. Especial mención a Kelly López, por su alegría y gracia que hicieron del laboratorio una experiencia agradable y única.

Contenido

Introducción.....	16
1. Objetivos.....	18
1.1 Objetivo General	18
1.2 Objetivos específicos	18
2. Estado del arte.....	19
2.1 Aspectos generales de las quinolinas y estirilquinolinas	19
2.2 Síntesis de 4-estirilquinolinas.....	23
2.3 Aspectos generales de las chalconas.....	26
2.4 Síntesis de chalconas	29
2.5 Aspectos generales y métodos de síntesis de híbridos quinolina-chalcona	32
3. Planteamiento del problema e hipótesis	37
4. Parte experimental.....	40
4.1 Preparación de las (<i>E</i>)-1-(2-aminofenil)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas 1a-j	42
4.2 Síntesis de las (<i>E</i>)-2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolinas 2a-j.....	43
4.3 Síntesis de los (<i>E</i>)-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolina-2-carbaldehídos 3a-j.	45
4.4 Síntesis de las (<i>E</i>)-1-(naftalen-1(2)-il)-3-(4-((<i>E</i>)-fenil(aril)etenil)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas 4a-l.....	47
5. Resultados y análisis	58
5.1 Síntesis de las (<i>E</i>)-2-metil-4-estirilquinolinas 2a-j.....	59
5.2 Síntesis de las (<i>E</i>)-2-formil-4-estirilquinolinas 3a-j.	68
5.3 Síntesis de los nuevos híbridos quinolina-chalcona del tipo (<i>E</i>)-1-(naftalen-1(2)-il)-3-(4-((<i>E</i>)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas 4a-l.....	72
5.4 Actividad anticancerígena de los nuevos híbridos quinolina-chalcona (<i>E</i>)-1-(naftalen-1(2)-il)-3-(4-((<i>E</i>)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas 4a-l.....	87
6. Conclusiones y recomendaciones	99
Referencias bibliográficas	100

Apéndices117

Listado de Figuras y Esquemas

Figura 1. <i>Fármacos derivados de la quinolina de uso actual.</i>	20
Figura 2. <i>Derivados de la quinolina con actividad anticancerígena.</i>	21
Figura 3. <i>Ejemplos de 2-estirilquinolinas biológicamente activas.</i>	22
Figura 4. <i>Estirilquinolinas con propiedades leishmanicida, antimicrobiana, antiviral y anticancerígena.</i>	23
Esquema 1. <i>Síntesis de la (E)-4-estirilquinolina (29) reportada por Baidya y colaboradores.</i> ...	24
Esquema 2. <i>Síntesis “one pot” de las 4-estirilquinolinas (36-38) desarrollada en el LSO.</i>	25
Esquema 3. <i>Síntesis de 4-estirilquinolinas (36) y (37) reportada por Ilangoval y colaboradores.</i>	26
Figura 5. <i>Estructura molecular de la (E)-chalcona (41) y la (Z)-chalcona (42).</i>	27
Figura 6. <i>Derivados de chalconas biológicamente activas.</i>	28
Figura 7. <i>Derivados de chalconas con actividad anticancerígena.</i>	29
Esquema 4. <i>Síntesis de chalconas por condensación de Claisen-Schmidt.</i>	30
Esquema 5. <i>Síntesis de las chalconas (57) reportada por Narender y colaboradores.</i>	31
Esquema 6. <i>Síntesis de las chalconas (57a-c) reportada por Chandrasekar y colaboradores.</i> ...	31
Esquema 7. <i>Síntesis de las chalconas (57a-s) reportada por Bordoloi y colaboradores.</i>	32
Figura 8. <i>Híbridos quinolina-chalcona biológicamente activos.</i>	34
Figura 9. <i>Híbridos quinolina-chalcona con actividad anticancerígena.</i>	35
Esquema 8. <i>Metodología de síntesis para acceder a los híbridos quinolina-chalcona (74a-j).</i> ...35	

Esquema 9. Metodología de síntesis para acceder al híbrido quinolina-chalcona (76).	36
Esquema 10. Síntesis de los híbridos estirilquinolina-chalcona (77a-g).	36
Figura 10. Estructura general de los híbridos moleculares quinolina-chalcona que son objeto de estudio del presente Trabajo de Grado.	38
Esquema 11. Análisis retro sintético planteado para la síntesis de los híbridos moleculares (4).	38
Figura 11. Estructura general de las 2'-aminochalconas 1a-j.	42
Figura 12. Estructura general de las 4-estirilquinolinas 2a-j.	43
Figura 13. Estructura general de los formil derivados 3a-j.	45
Figura 14. Estructura general de los nuevos híbridos moleculares quinolina-chalcona 4a-l.	47
Figura 15. Estructuras generales de los compuestos sintetizados en el presente Trabajo de Grado.	59
Esquema 12. Metodología empleada para la síntesis de los precursores estratégicos, las (E)-2-metil-4-estirilquinolinas 2a-j.	60
Figura 16. Expansión de la zona aromática del espectro de RMN ¹ H de la 2-metil-4-estirilquinolina 2f (CDCl ₃ , 400 MHz).	64
Figura 17. Espectro HMBC de la 2-metil-4-estirilquinolina 2f.	66
Figura 18. Ampliación de la zona aromática del espectro de correlación heteronuclear HMBC del derivado 2f.	67
Esquema 13. Síntesis de los formil derivados 3a-j.	68
Figura 19. Espectro de RMN ¹ H del formil derivado 3f y expansión de la zona aromática.	71

Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C del formil derivado 3f.....	72
Esquema 14. Síntesis de los nuevos híbridos quinolina-chalcona (<i>E</i>)-1-(naftalen-1(2)-il)-3-(4-((<i>E</i>)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas 4a-l.....	73
Figura 21. Mecanismo simplificado de la condensación de Claisen-Schmidt para la formación de los nuevos híbridos quinolina-chalcona 4a-j.	74
Figura 22. Expansión de la zona aromática del espectro de RMN ^1H del híbrido quinolina-chalcona 4d (CDCl_3 , 400 MHz).....	80
Figura 23. Expansión de la zona aromática del espectro ^1H - ^1H COSY del híbrido quinolina-chalcona 4d.....	83
Figura 24. Expansión de la zona aromática del espectro HSQC del híbrido quinolina-chalcona 4d.	84
Figura 25. Expansión de la zona aromática del espectro HMBC del híbrido quinolina-chalcona 4d.....	86
Figura 26. Diagrama ORTEP y algunos parámetros estructurales determinadas por DR-X del nuevo híbrido quinolina-chalcona 4j.	87

Listado de Apéndices

Apéndice A. Espectro de IR del compuesto 2f.....	118
Apéndice B. Espectro de Masas del compuesto 2f.....	119
Apéndice C. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 2f.....	120
Apéndice D. Espectro de IR del compuesto 3f.....	121
Apéndice E. Espectro de Masas del compuesto 3f.....	122
Apéndice F. Espectro de IR del compuesto 4d.....	123
Apéndice G. Espectro de Masas del compuesto 4d.....	124
Apéndice H. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 4d.....	125

Abreviaturas y acrónimos

AcOH	Ácido acético
ATR	Reflectancia Total Atenuada
BF ₃ ·Et ₂ O	Boro trifluoruro-éter dietílico
C	Control de crecimiento
CCF	Cromatografía de capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CENIVAM	Centro nacional de investigaciones para la agroindustrialización de especies vegetales aromáticas y medicinas tropicales
COSY	Correlation Spectroscopy
CROM-MASS	Centro de Cromatografía y Espectrometría de Masas
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ESI	Electrospray ionization
EtOH	Etanol
g/mol	Gramos por mol
GI ₅₀	Concentración para la inhibición del 50% del crecimiento (growth inhibition 50)
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
HCl	Ácido clorhídrico
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
HRMS	High-resolution Mass Spectrometry

HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
Hz	Hertzios
IC ₅₀	Concentración de inhibición del crecimiento en un 50%
InCl ₃	Cloruro de indio (III)
IR	Espectroscopía del Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de Acoplamiento
KOH	Hidróxido de potasio
LC ₅₀	Concentración letal 50 (lethal concentration 50)
LiOH·H ₂ O	Hidróxido de litio monohidratado
LSO	Laboratorio de Síntesis Orgánica UIS
M ⁺	Ion molecular
m/z	Relación masa sobre carga
MeOH	Metanol
MHz	Megahertzios
MIC	Minimun Inhibitory Concentration
mL	Mililitro
mmol	Milimol
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
NaOAc	Acetado de sodio
NCI	National Cancer Institute
NiBr ₂	Bromuro de niquel (II)

NiCl ₂ ·6H ₂ O	Cloruro de níquel (II) hexahidratado
°C	Grados Celsius
p.f.	Punto de fusión
PC	Porcentaje de crecimiento
POCl ₃	Cloruro de fosforilo
R _f	Factor de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protones
SNC	Sistema Nervioso Central
<i>t</i> -ButOH	Terbutanol
<i>t</i> -ButOK	Terc-butóxido de potasio
TCA	Ácido tricloroacético
TGI	Inhibición total del crecimiento (total growth inhibition)
T _i	Crecimiento celular en presencia del compuesto en evaluación
T _z	Tiempo cero
μM	Micro Molar
UHPLC	Ultra High Performance Liquid Chromatography
UIS	Universidad Industrial de Santander
UV-Vis	Espectroscopía del Ultravioleta Visible
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

Resumen

TÍTULO: Desarrollo de nuevos híbridos moleculares quinolina-chalcona usando como aproximación sintética la reacción de Friedländer en combinación con la condensación de Claisen-Schmidt. Síntesis y caracterización estructural*

AUTOR: Juan Pablo Mantilla Sánchez**

PALABRAS-CLAVE: Estirilquinolinas, Chalconas, Reacción de *Friedländer*, Condensación de *Claisen-Schmidt*.

DESCRIPCIÓN

Los derivados quinolínicos constituyen la más variada clase de compuestos heterocíclicos nitrogenados de origen natural y/o sintético, que han sido ampliamente estudiados debido a su gran relevancia para las químicas orgánica y medicinal. Dentro de esta familia, los híbridos moleculares quinolina-chalcona han despertado gran interés entre los químicos sintéticos y medicinales debido a su modesto espectro de propiedades biológicas comprobadas. Sin embargo, es poco lo que se conoce acerca de híbridos que presenten tanto el fragmento estililo como el fragmento chalcona acoplado al núcleo de la quinolina, siendo la ausencia de métodos de síntesis generales para acceder a esta clase de compuestos la causa principal de esta situación. Con el propósito de solventar, en parte, ese vacío de información, el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS desarrolló e implementó un protocolo de síntesis sencillo de tres pasos para preparar eficientemente nuevos híbridos del tipo (*E*)-1-(naftalen-1(2)-il)-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-ona a partir de 2'-aminoacetofenona. Este protocolo involucra la reacción de *Friedländer* entre la 2'-aminochalcona y la acetona para acceder a la 2-metil-4-estirilquinolina, la oxidación de la 2-metil-4-estirilquinolina mediante óxido de selenio para acceder al formilderivado y la subsiguiente condensación de *Claisen-Schmidt* entre este y diferentes acetilderivados. Los compuestos finales sintetizados en la presente investigación fueron caracterizados por las técnicas espectroscópicas convencionales, infrarrojo, HPLC-ESI-QTOF, resonancia magnética nuclear ^1H y ^{13}C uni y bidimensional. Y evaluados por el instituto de cáncer de los Estados Unidos sobre una serie de 60 líneas celulares cancerosas.

*Trabajo de Grado

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

Abstract

TITLE: Development of new quinoline-chalcone molecular hybrids using as synthetic approach the Friedländer reaction in combination with Claisen-Schmidt condensation. Synthesis and structural characterization*

AUTHOR: Juan Pablo Mantilla Sánchez**

KEY-WORDS: Styrylquinolines, Chalcones, *Friedländer* reaction, *Claisen-Schmidt* condensation.

DESCRIPTION

Quinoline derivatives constitute the most varied class of heterocyclic nitrogenous compounds of natural and/or synthetic origin, which have been widely studied due to their great relevance to organic and medicinal chemistry. Within this family, the quinoline-chalcone molecular hybrids have aroused great interest among synthetic and medicinal chemists due to their modest spectrum of proven biological properties. However, little is known about hybrids that feature both the styryl fragment and the chalcone fragment coupled to the quinoline core, with the absence of general synthesis methods to access this class of compounds being the main cause of this situation. With the purpose of solving, in part, this information gap, was developed and implemented a simple three-step synthesis protocol to efficiently prepare new (E)-1-(naphthalen-1(2)-yl)-3-(4-((E)-styryl)quinolin-2-yl)prop-2-en-1-one type hybrids from 2'-aminoacetophenone. This protocol involves the *Friedländer* reaction between 2'-aminochalcone and acetone to access 2-methyl-4-styrylquinoline, oxidation of 2-methyl-4-styrylquinoline by selenium oxide to access the formyl derivative and subsequent *Claisen-Schmidt* condensation between this and different acetyl derivatives. The final compounds synthesized in the present investigation were characterized by conventional spectroscopic techniques, infrared, HPLC-ESI-QTOF, ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance uni and bidimensional. And evaluated by the United States Cancer Institute on a series of 60 cancer cell lines.

*Trabajo de Grado

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

Introducción

Los compuestos heterocíclicos constituyen la mayor y más variada clase de compuestos orgánicos, y quizás los que más han encontrado aplicaciones útiles en la química medicinal y la bioquímica, así como en las industrias agroquímica y farmacéutica (Arora et al., 2012) (Al-Mulla, 2017). De la extensa lista de medicamentos comercializados hoy en día, más del 90% contienen en sus estructuras moleculares uno o varios heterociclos, siendo este hecho un claro reflejo de la importancia que posee esta clase de compuestos en el diseño de nuevos fármacos para el tratamiento de múltiples enfermedades que afectan la calidad de vida humana (Dua & Shrivastava, 2011) (Gomtsyan, 2012).

Dentro de la gran familia de los compuestos heterocíclicos, los nitrogenados ocupan un lugar significativo, ya que, además de las aplicaciones mencionadas anteriormente, se utilizan ampliamente en la ciencia de los materiales (Zhou et al., 2016). Uno de los sistemas heterocíclicos que ha sido sistemáticamente estudiado y utilizado para el diseño y desarrollo de nuevos fármacos es el de la quinolina, un compuesto bicíclico del que se conocen muchos derivados con propiedades anti-inflamatoria (Pinz et al., 2017), antineoplásica (González-Sánchez et al., 2011), anticonvulsiva (Kumar et al., 2011), antifúngica, antibacteriana (El Shehry et al., 2018), antiviral (de la Guardia et al., 2018), antimalárica (Mishra et al., 2017) y anticancerígena (Upadhyay et al., 2018), entre otras (Chanquia et al., 2019).

No menos importante es el papel que juegan las chalconas, pues son fragmentos estructurales que están presentes en un significativo número de moléculas de origen natural y sintético con variadas manifestaciones biológicas entre las que destacan las propiedades anti-

inflamatoria (Ünver et al., 2019), leishmanicida (de Castro et al., 2020), antimalárica, antifúngica (Das et al., 2020), antiviral, analgésica (Jung et al., 2017), antibacteriana, y anticancerígena (Ahmadi et al., 2019), entre otras (Singh et al., 2014).

El reconocido potencial biológico que caracteriza a los derivados quinolínicos y a los compuestos que contienen el fragmento chalcona, ha servido de fuente de inspiración para el desarrollo de metodologías de síntesis apropiadas para acceder a librerías de novedosos híbridos moleculares en cuyas estructuras se conjugan estas dos unidades farmacofóricas, lo que ha resultado en la creación de compuestos conjugados con gran variedad de manifestaciones biológicas muy prometedoras.

En concordancia con lo recién expuesto, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander se proyectó el desarrollo del presente Trabajo de Grado, cuyo objetivo principal consistió en la síntesis y caracterización estructural de una nueva serie de híbridos moleculares quinolina-chalcona del tipo *(E)*-1-(naftalen-1(2)-il)-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-ona, empleando como herramienta de síntesis la reacción de *Friedländer* en combinación con la condensación de *Claisen-Schmidt*, enfoque de síntesis que ha sido previamente implementada con éxito en el LSO.

1. Objetivos

1.1 Objetivo General

Extender los alcances sintéticos de la ruta de síntesis de tres pasos basada en las reacciones de *Friedländer*, oxidación selectiva de 2-alkilazaarenos y condensación de *Claisen-Schmidt* para desarrollar una pequeña quimioteca de nuevos híbridos moleculares quinolina-chalcona del tipo (*E*)-1-(naftalen-1(2)-il)-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas (**4**).

1.2 Objetivos específicos

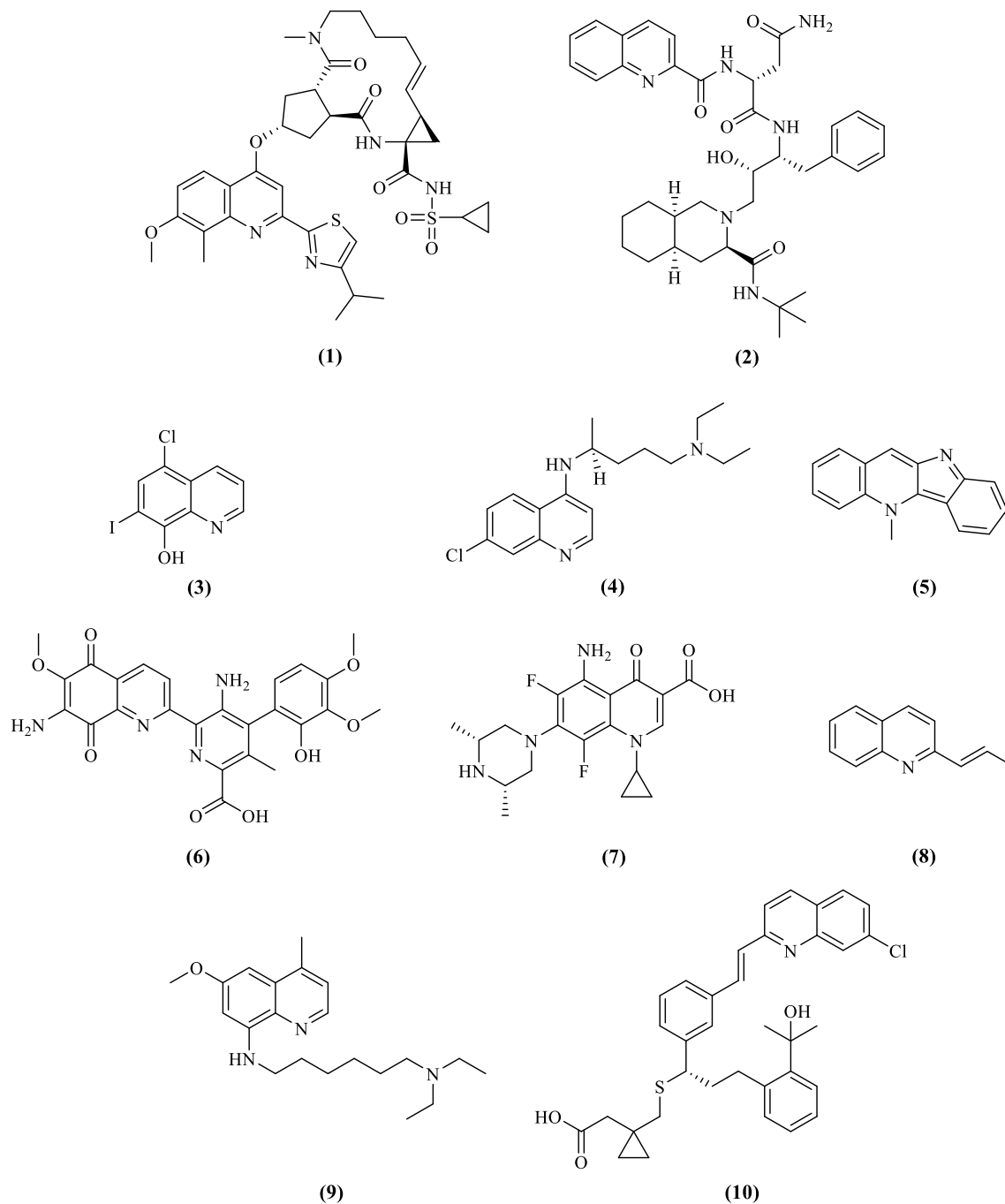
- Preparar los precursores estratégicos, las (*E*)-1-(2-aminofenil)3-arylprop-2-en-1-onas (**1**).
- Transformar las 2'-aminochalconas (**1**) en la nueva serie de (*E*)-2-metil-4-estirilquinolinas (**2**).
- Oxidar selectivamente las 2-metil-4-estirilquinolinas (**2**) para obtener las correspondientes 4-estiril-2-formilquinolinas (**3**).
- Encontrar las condiciones de reacción óptimas para transformar las 2-formilquinolinas (**3**) en la nueva serie de híbridos moleculares (*E*)-1-(naftalen-1(2)-il)-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas (**4**).
- Realizar la elucidación estructural y la determinación de las propiedades fisicoquímicas de todos los productos intermedios y finales obtenidos.
- Promover el estudio de las propiedades antiproliferativas de los derivados de las series (**2**) y (**4**) en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos.

2. Estado del arte

2.1 Aspectos generales de las quinolinas y estirilquinolinas

La quinolina es un compuesto orgánico aromático heterocíclico, cuya estructura molecular contiene un anillo de benceno *orto*-fusionado a uno de piridina. El núcleo de la quinolina ha sido y seguirá siendo de gran interés para los químicos debido a la rica diversidad de sus derivados provenientes de fuentes naturales, los cuales presentan notables e innumerables manifestaciones biológicas (Patel et al., 2020). Por lo anterior, no resulta extraño el permanente esfuerzo que los químicos orgánicos sintéticos realizan para llevar a cabo la modificación y funcionalización de esta estructura relativamente sencilla, con el fin de obtener nuevas librerías de compuestos para investigaciones biológicas y medicinales adicionales (Jain et al., 2019).

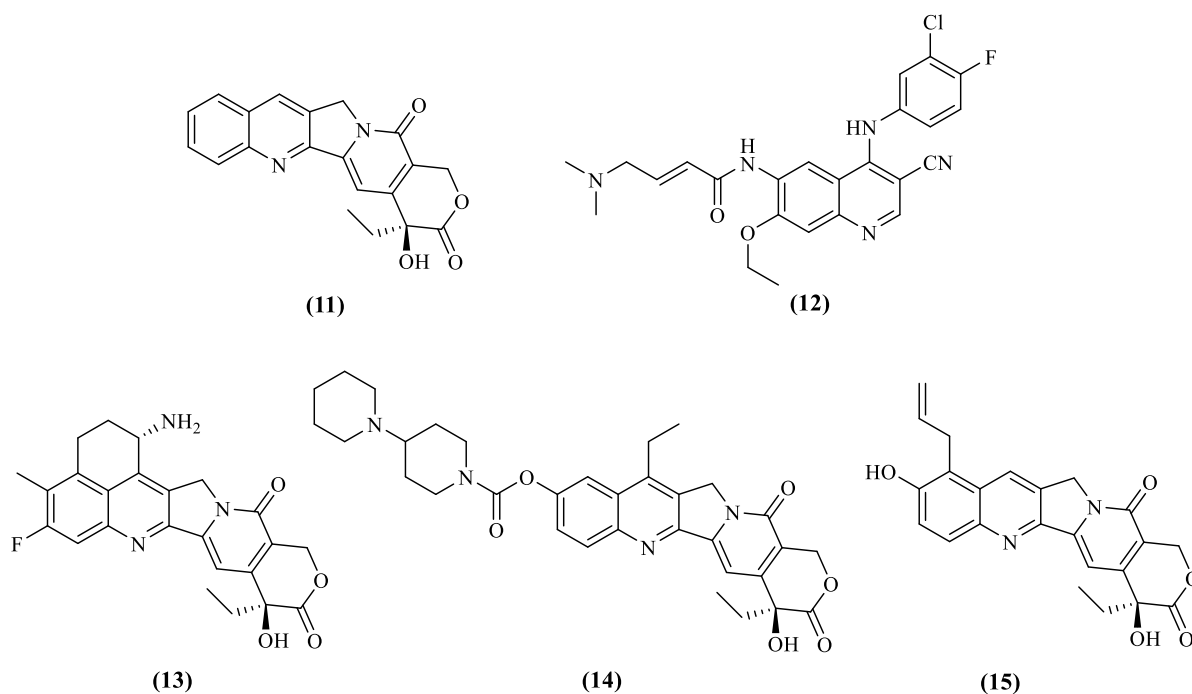
Como constatación, en la **Figura 1** se muestran solo algunos ejemplos de compuestos quinolínicos naturales y sintéticos que son empleados cotidianamente como fármacos en el tratamiento de diferentes enfermedades, como los agentes antivirales Simeprevir (**1**) (Chung et al., 2018) y Saquinavir (**2**), el antifúngico-antiprotozoario Clioquinol (**3**) (Kaur & Kumar, 2021), y los antimaláricos Cloroquina (**4**) (Bawa et al., 2010) y Criptolepina (**5**) (Afzal et al., 2015). También se citan los agentes antibacterianos Estreptonigrina (**6**) y Esparfloxacino (**7**) (Kumar et al., 2009), los agentes leishmanicidas Chimanina B (**8**) (Fournet et al., 1996) y Sitamaquina (**9**) (Hussain et al., 2014), y el antiasmático Montelukast (**10**) (Matada et al., 2021), entre otros (Sureshkumar et al., 2020).

Figura 1. Fármacos derivados de la quinolina de uso actual.

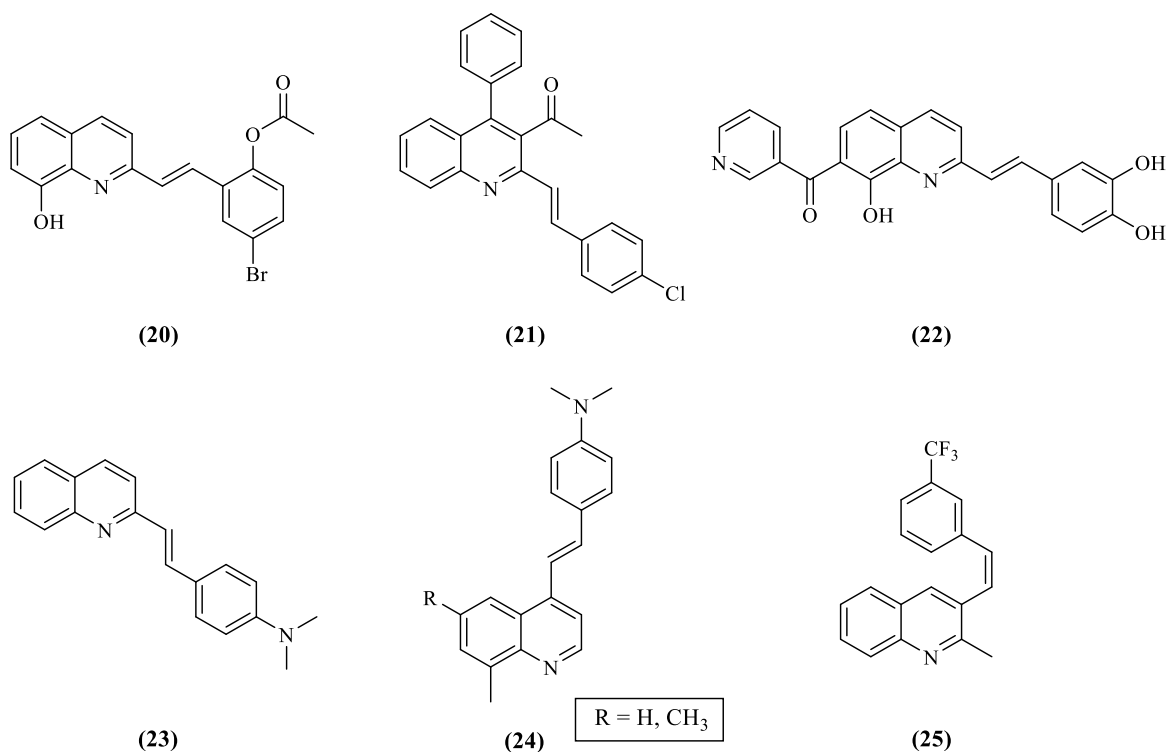
También es importante resaltar el amplio número de reportes dedicados a los derivados quinolínicos con propiedades anticancerígenas, como los que se muestran en la **Figura 2**: la

Camptotecina (**11**) que actúa como inhibidor de la *Topoisomerasa I* (Jain et al., 2019), el Pelitinib (EKB-569) (**12**), un antineoplásico prometedor en el tratamiento del cáncer de hígado (To et al., 2015). Los análogos de la Camptotecina Exatecan (**13**), un inhibidor de la *Topoisomerasa I* (Nakada et al., 2016), el Irinotecan (**14**), un antineoplásico empleado en el tratamiento del cáncer colorrectal (Matada et al., 2021), y el Chimmitecan (**15**), el cual presenta propiedades anticancerígenas contra células de leucemia, cáncer de pulmón y cáncer de mama con una gran citotoxicidad en experimentos *in-vitro* e *in-vivo* (Huang et al., 2007).

Figura 2. Derivados de la quinolina con actividad anticancerígena.



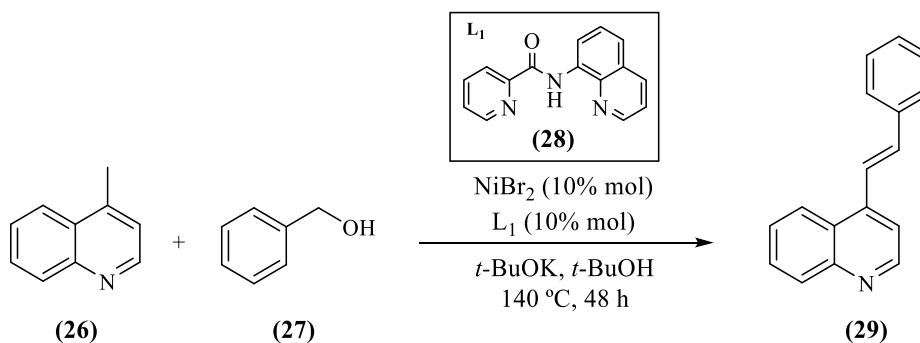
Dentro de la gran familia de derivados quinolínicos de interés fármaco-biológico se encuentran las estilquinolinas; compuestos que en años recientes han sido ampliamente estudiados debido a su vasto espectro de propiedades biológicas. Por ejemplo, la (*E*)-2-

Figura 4. Estirilquinolinas con propiedades leishmanicida, antimicrobiana, antiviral y anticancerígena.

2.2 Síntesis de 4-estirilquinolinas

A diferencia de las 2-estirilquinolinas para las cuales se puede encontrar un cúmulo de información de carácter sintético y biológico, la información reportada en la literatura especializada sobre los métodos de síntesis y evaluación de actividad biológica de las 4-estirilquinolinas es muy limitada. Dentro de los métodos reportados en la literatura para la preparación de esta clase de compuestos, la condensación de tipo *Knoevenagel* (Andryukhina et al., 2005) (Thorve & Maji, 2021) (Mane et al., 2019) (Mane et al., 2017) (Zhang et al., 2013) es generalmente la más empleada, y consiste en hacer reaccionar 4-metilquinolinas y variedad de aldehídos aromáticos en la presencia de diferentes catalizadores que activan el enlace C_{sp3}-H del grupo metilo (Jamal et al., 2016).

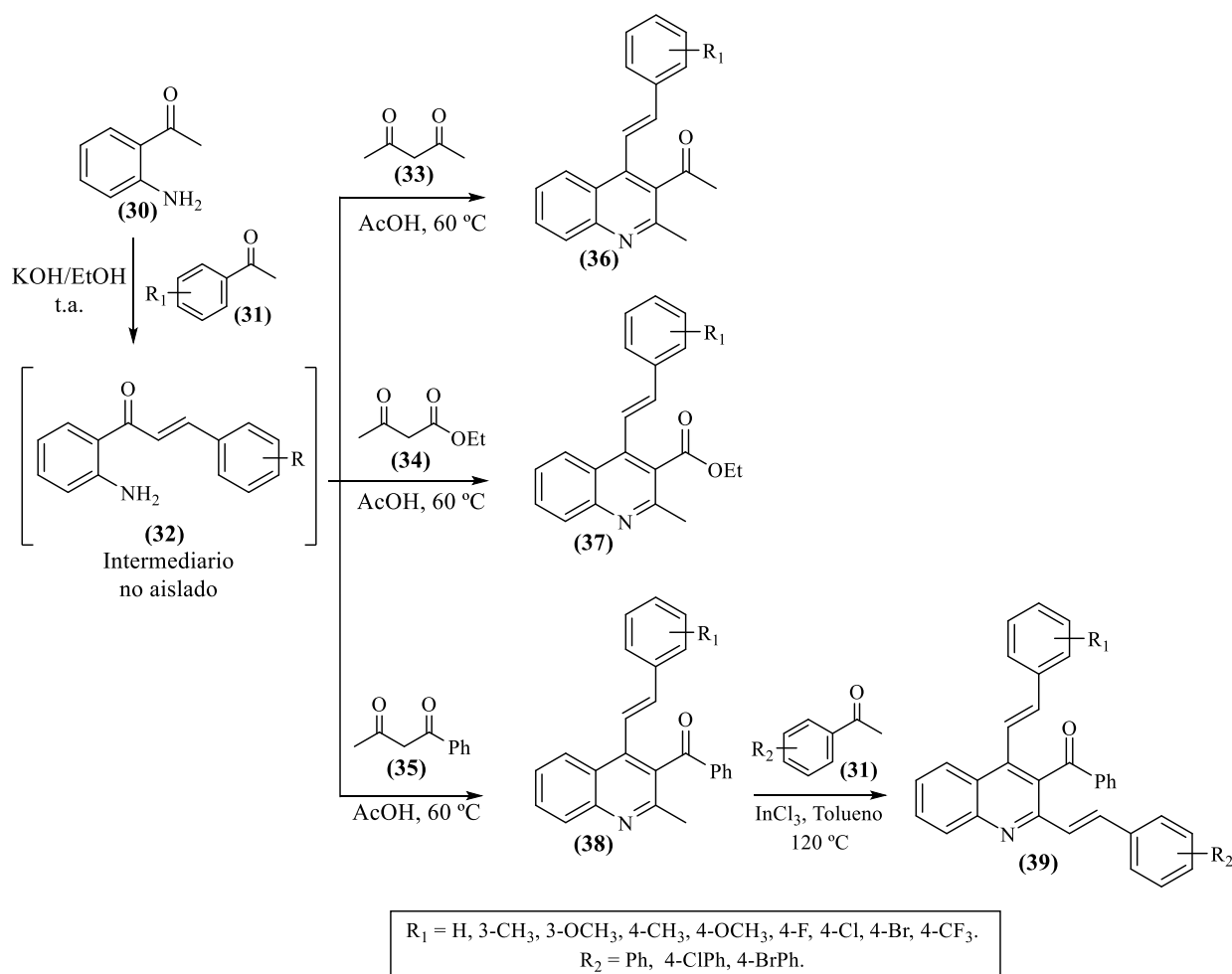
Uno de los tantos ejemplos del uso de esta metodología se encuentra en el trabajo de *Baidya y colaboradores* (Baidya et al., 2019), quienes en el año 2019 sintetizaron estereoselectivamente la (*E*)-4-estirilquinolina (**29**) a partir de la 4-metilquinolina (**26**) y el alcohol bencílico (**27**). Para llevar a cabo esta transformación, los autores emplearon un catalizador de níquel y un ligando tipo amida, en este caso, la *N*-(quinolin-8-il)picolinamida (**28**), los cuales forman un complejo L_1 -NiBr₂ “in situ” que en presencia de *tert*-butóxido de potasio promueve la deshidrogenación del alcohol bencílico, generando el benzaldehído (no se muestra en el esquema). Finalmente, este último reacciona con la 4-metilquinolina (**26**), vía la condensación de tipo *Knoevenagel* en medio básico, conduciendo al producto de alquenilación deseado (**29**), (**Esquema 1**).



Esquema 1. Síntesis de la (*E*)-4-estirilquinolina (**29**) reportada por Baidya y colaboradores.

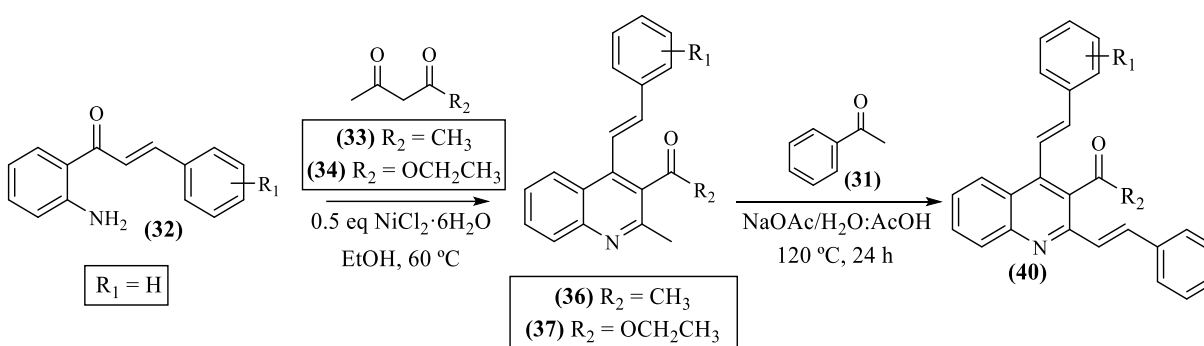
Recientemente, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la UIS se desarrolló e implementó una metodología *one-pot* de dos pasos sencilla y efectiva para acceder a las 4-estirilquinolinas (**36-38**) a partir de la 2'-aminoacetofenona (**30**), la cual, inicialmente, por condensación de *Claisen-Schmidt* en solución etanólica de hidróxido de sodio, reacciona con diferentes aldehídos aromáticos (**31**) formando las 2'-aminochalconas (**32**) intermediarias, mismas que, a su vez, sin ser aisladas, son sometidas a la reacción de *Friedländer* con los compuestos 1,3-

dicarbonílicos (**33-35**), pero cambiando el pH de la mezcla de reacción de básico a ácido con ácido acético y calentando a 60 °C la mezcla resultante, para producir, en el segundo paso, las estililquinolinas de interés (**36-38**) (Lipez, 2020) (Ardila, 2020) (Vera, 2020). En un paso adicional, y mediante una condensación de tipo *Knoevenagel* catalizada por cloruro de indio (III) (Vera, 2020), las 3-benzoil-4-estiril-2-metilquinolinas (**38**) fueron transformadas estereoselectivamente en las 2,4-bis-estirilquinolinas (**39**) por reacción con diferentes aldehídos aromáticos (**Esquema 2**).



Esquema 2. Síntesis “one pot” de las 4-estirilquinolinas (**36-38**) desarrollada en el LSO.

Previamente, en el 2019 *Ilangoval y colaboradores* (Ilangovan et al., 2019) habían informado sobre el uso de las 2'-aminochalconas (**32**) como andamios estructurales apropiados para obtener 4-estirilquinolinas del tipo (**36**) y (**37**) por reacción con los compuestos 1,3-dicarbonílicos (**33**) y (**34**), pero utilizando cloruro de níquel hexahidratado como catalizador de la reacción de *Friedländer*. Estos autores también prepararon los híbridos moleculares del tipo 2,4-bis-estirilquinolina (**40**), pero haciendo reaccionar la 3-acetil-4-estiril-2-metilquinolina (**36**) con el benzaldehído (**31**) en la presencia de acetato de sodio en una mezcla de ácido acético y agua (**Esquema 3**).

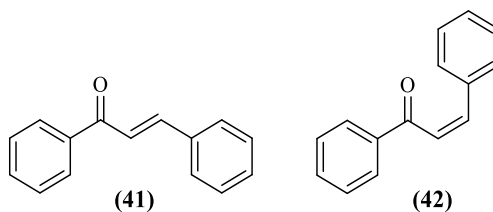


Esquema 3. Síntesis de 4-estirilquinolinas (**36**) y (**37**) reportada por *Ilangoval y colaboradores*.

2.3 Aspectos generales de las chalconas

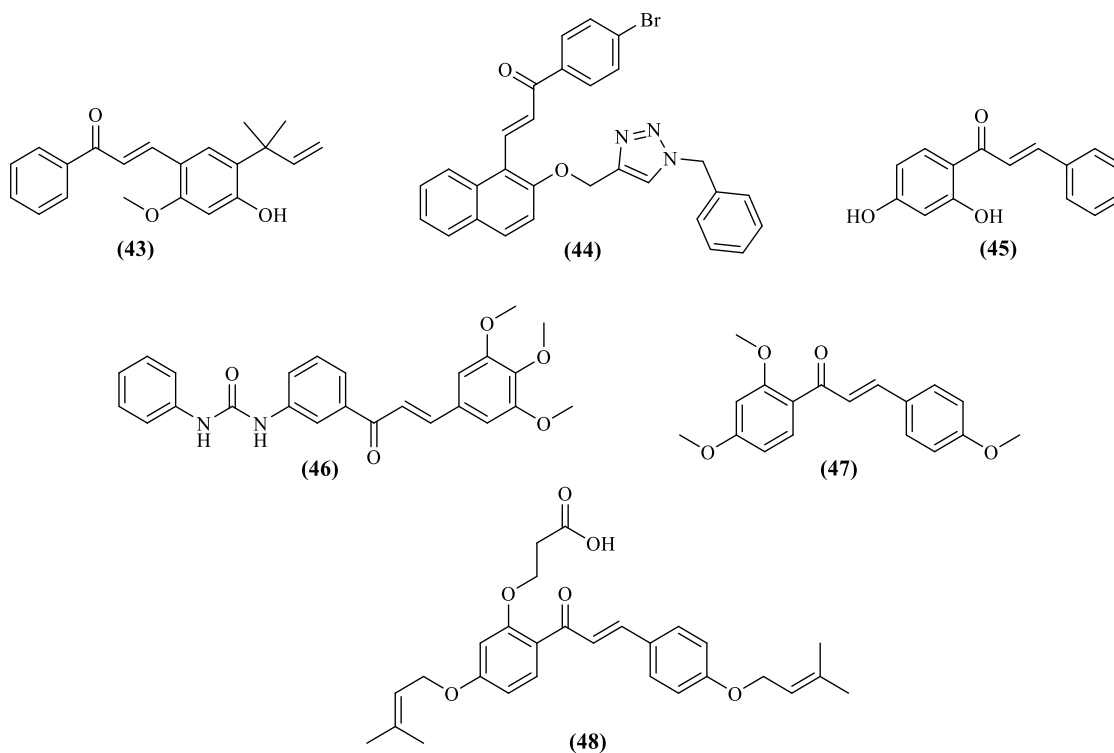
Las chalconas o 1,3-difenil(aril)-2-propen-1-onas (**41**, **42**), son estructuras formadas por dos anillos aromáticos conectados entre sí por un sistema carbonílico α,β -insaturado de tres átomos de carbono (**Figura 5**). Este tipo de estructuras moleculares se encuentra ampliamente diseminado en la naturaleza, en donde actúan como precursores de los flavonoides e isoflavonoides (Kar Mahapatra, 2019). Al igual que los derivados quinolínicos, los derivados de las chalconas presentan un amplio espectro de actividades biológicas y farmacológicas (Kar Mahapatra, 2019).

Figura 5. Estructura molecular de la (E)-chalcona (**41**) y la (Z)-chalcona (**42**).



A manera de ejemplo, la Licochalcona A (**43**) es un compuesto natural aislado de la raíz china Licorice (Rakesh et al., 2019), reconocida por su actividad antibacteriana contra *Bacillus subtilis*, mientras que la chalcona sintetizada por Rakesh y colaboradores (**44**) (Rakesh et al., 2019) manifestó actividad antibacteriana contra *Staphylococcus epidermis*. Por su parte, la chalcona (**45**) demostró una excelente actividad antifúngica contra las cepas de *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* y *Candida tropicalis*, razón por la cual fue catalogada como una posible solución a las infecciones vaginales causadas por hongos (**Figura 6**) (Andrade et al., 2018).

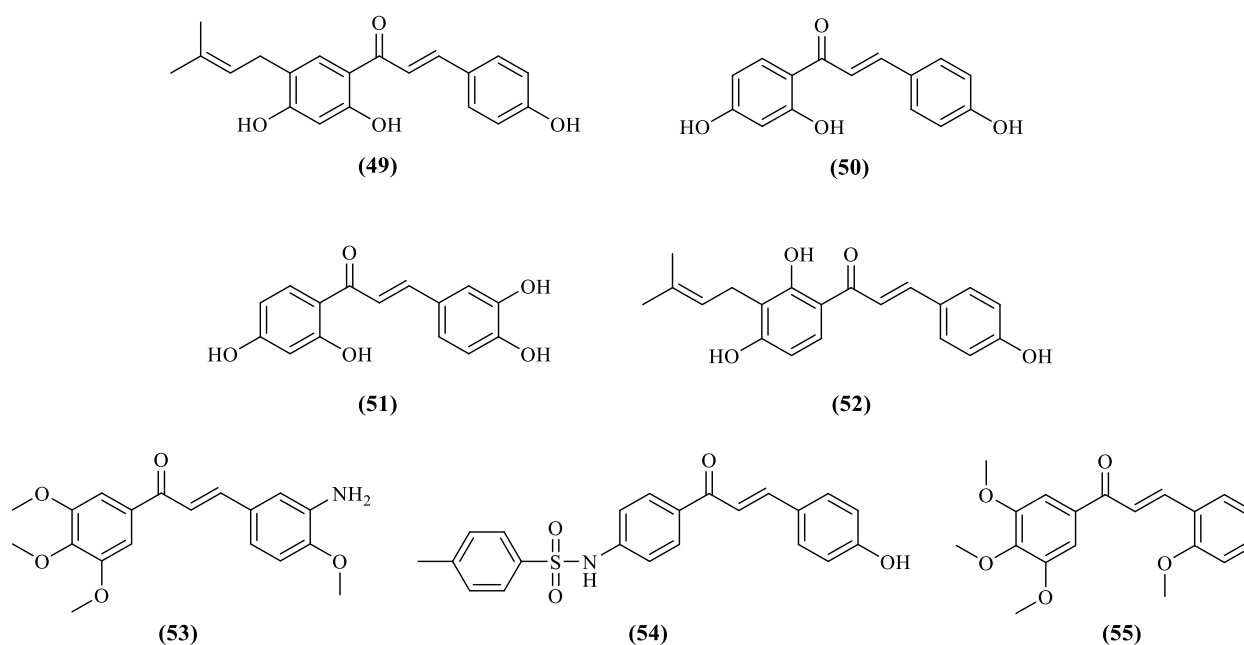
Domínguez y colaboradores (Domínguez et al., 2005) obtuvieron la chalcona (**46**), la cual presentó actividad antimalárica contra parásitos *Plasmodium falciparum* que han desarrollado resistencia a distintas clases de antiparasitarios. En cuanto a chalconas que se utilizan como fármacos, se puede citar a la Metochalcona (**47**) que se prescribe clínicamente como agente colerético y diurético (Ouyang et al., 2021), y a la Sofalcona (**48**), un agente sintético con actividad antiulcerosa en el tracto gastrointestinal (**Figura 6**) (Kim et al., 2019).

Figura 6. Derivados de chalconas biológicamente activas.

Igualmente, la actividad anticancerígena se encuentra entre las manifestaciones biológicas importantes atribuidas a ciertos derivados de chalconas naturales y sintéticas, destacándose la Bavachalcona (**49**), aislada de la planta *Psoralea corylifolia*, la cual es empleada en la medicina indú y china debido a su gran potencial en el tratamiento de cánceres de mama, hígado, próstata y colorrectal (Kar Mahapatra, 2019); la Isoliquiritigenina (**50**), obtenida de la raíz china *Licorice*, ha demostrado actividad anticancerígena, principalmente contra cánceres de mama, colon, gastrointestinal, pulmón, ovario y leucemia; la Buteína (**51**) ha demostrado actividad inhibitoria contra cánceres de pulmón e hígado; y la Isobavachalcona (**52**), aislada de plantas de las familias *Fabaceae* y *Moraceae*, presenta actividad anticancerígena contra cánceres de próstata, colorrectal, de mama y neuroblastoma (**Figura 7**) (Ouyang et al., 2021) (Wang et al., 2021).

Así mismo, la chalcona (**53**) reportada por *Lee y colaboradores* (Lee et al., 2005), reveló actividad antitumoral (IC_{50} 0.24 μ M) contra las células B16 de cáncer de piel. La chalcona (**54**) fue estudiada por su actividad anticancerígena sobre la línea celular TM4FS5 de carcinoma hepático, encontrándose que este derivado presenta mejor actividad *in-vivo* e *in-vitro* que el fármaco Sorafenib (Lee et al., 2011). Mientras que la chalcona (**55**) presenta actividad anticancerígena contra el cáncer de cuello uterino y leucemia (Gomez et al., 2017), (**Figura 7**).

Figura 7. Derivados de chalconas con actividad anticancerígena.

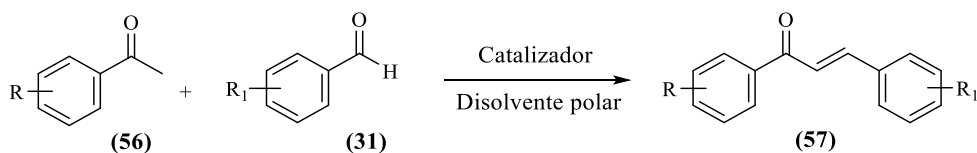


2.4 Síntesis de chalconas

Teniendo en cuenta el amplio espectro de actividad biológica evidenciado en muchos derivados de chalconas, se han desarrollado diversas estrategias sintéticas para acceder a este tipo de compuestos, siendo las reacciones de acoplamiento cruzados como las reacciones de *Heck* (Wu et al., 2010) y de *Suzuki* (Eddair et al., 2003), la acilación de *Friedel-Craft* (Nasir Abbas Bukhari et al., 2012) y la condensación de *Claisen-Schmidt* (Gasull et al., 2000), por nombrar solo algunas,

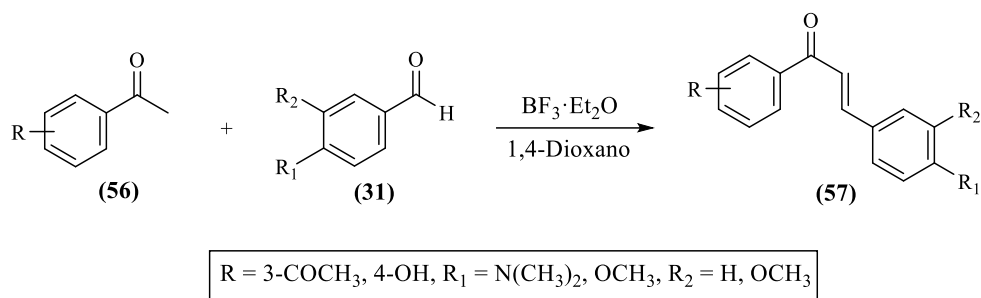
las principales herramientas sintéticas empleadas por los químicos orgánicos. Sin embargo, la ruta sintética más conveniente y frecuentemente utilizada para la formación de los precursores de los flavonoides es la condensación de *Claisen-Schmidt* debido a su sencillez y versatilidad química (Yadav & Wagh, 2020).

La condensación de *Claisen-Schmidt* para la síntesis de chalconas (**57**) ocurre entre derivados de la acetofenona (**56**) y aldehídos aromáticos (**31**), empleando como catalizador de la reacción ácidos o bases fuertes, tales como el hidróxido de potasio, el ácido clorhídrico anhidro o el cloruro de aluminio en un disolvente apropiado (**Esquema 4**) (Mandge et al., 2007) (Qian et al., 2011) (Sazegar et al., 2016). Al ser una metodología simple, esta ha sufrido distintas modificaciones a lo largo del tiempo en cuanto al uso de catalizadores de distinta naturaleza (Yadav & Wagh, 2020).



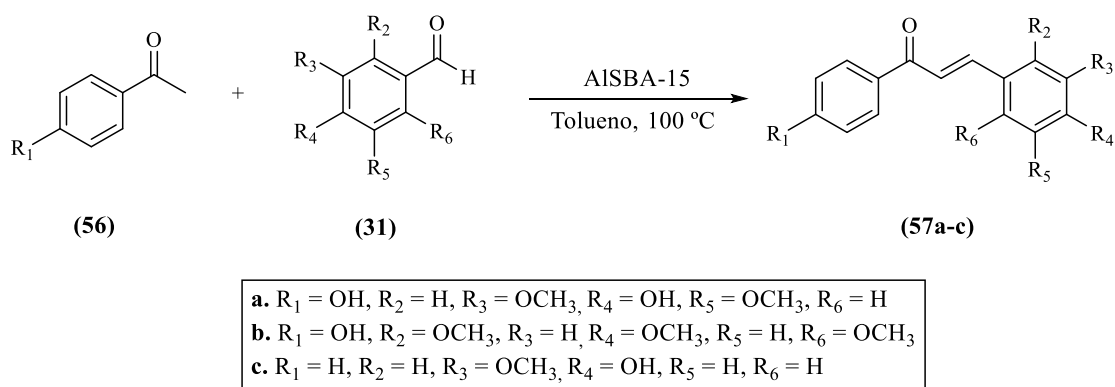
Esquema 4. Síntesis de chalconas por condensación de *Claisen-Schmidt*.

Por ejemplo, en el trabajo reportado por *Narender y colaboradores* (Narender et al., 2011) se describe la síntesis estereoselectiva de las chalconas (**57**) con excelentes rendimientos, mediante la condensación de *Claisen-Schmidt* entre las acetofenonas (**56**) y diferentes aldehídos aromáticos (**31**) en 1,4-dioxano a temperatura ambiente, empleando el eterato de trifluoruro de boro, un ácido de *Lewis* que actúa como catalizador de la reacción (**Esquema 5**).



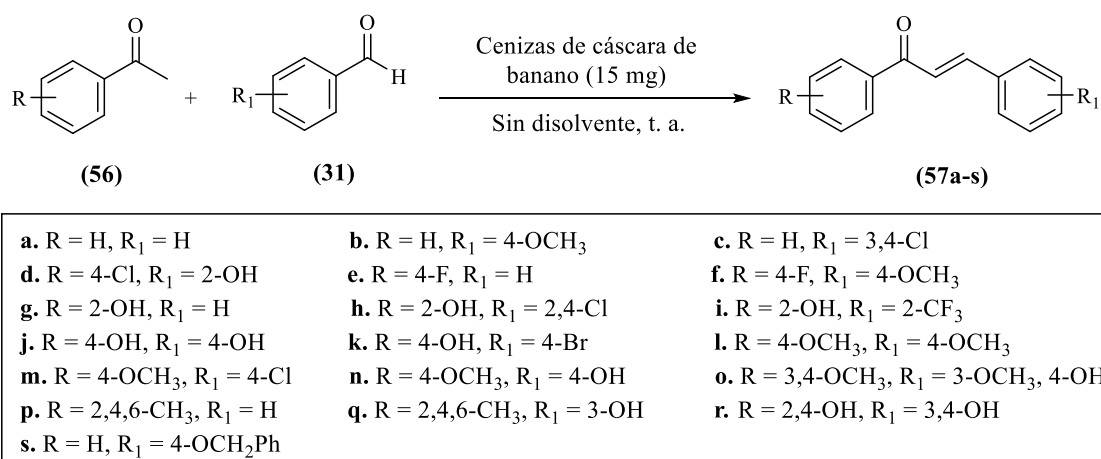
Esquema 5. Síntesis de las chalconas (57) reportada por Narender y colaboradores.

Con un enfoque similar, en el 2020, *Chandrasedkar y colaboradores* (Chandrasedkar et al., 2020) sintetizaron las chalconas (**57a-c**) utilizando la condensación de *Claisen-Schmidt* entre las acetofenonas (**56**) y los aldehídos aromáticos (**31**) en tolueno como disolvente, y en la presencia del catalizador mesoporoso AISBA-15 que actúa simultáneamente como ácido de *Brønsted* y ácido de *Lewis* (**Esquema 6**). La reacción ocurre cuando las acetofenonas y los aldehídos aromáticos son absorbidos por los dos sitios ácidos del catalizador. Las acetofenonas son tautomerizadas por el sitio ácido de *Lewis* formando enoles nucleófilos, mientras que los aldehídos son protonados gracias al sitio ácido de *Brønsted* activando el carbono carbonílico electrófilo, lo cual facilita el ataque nucleofílico y la posterior deshidratación que conduce a los productos esperados.



Esquema 6. Síntesis de las chalconas (57a-c) reportada por Chandrasedkar y colaboradores.

Más recientemente, *Bordoloi y colaboradores* (Bordoloi et al., 2020) en el 2020, reportaron la síntesis de las chalconas (**57a-s**) a partir de (**56**) y (**31**) utilizando cenizas de cáscara de banano *Musa sp.* (MMPA) y *Musa Champa* (MCPA) como catalizador básico de la reacción, en ausencia de disolvente y a temperatura ambiente, logrando una alternativa ecológica de la condensación de *Claisen-Schmidt* en donde el biocatalizador puede ser reutilizado hasta cinco ciclos, disminuyéndose la actividad catalítica del mismo en cada ciclo, pero obteniendo buenos rendimientos de las chalconas producidas (**Esquema 7**).



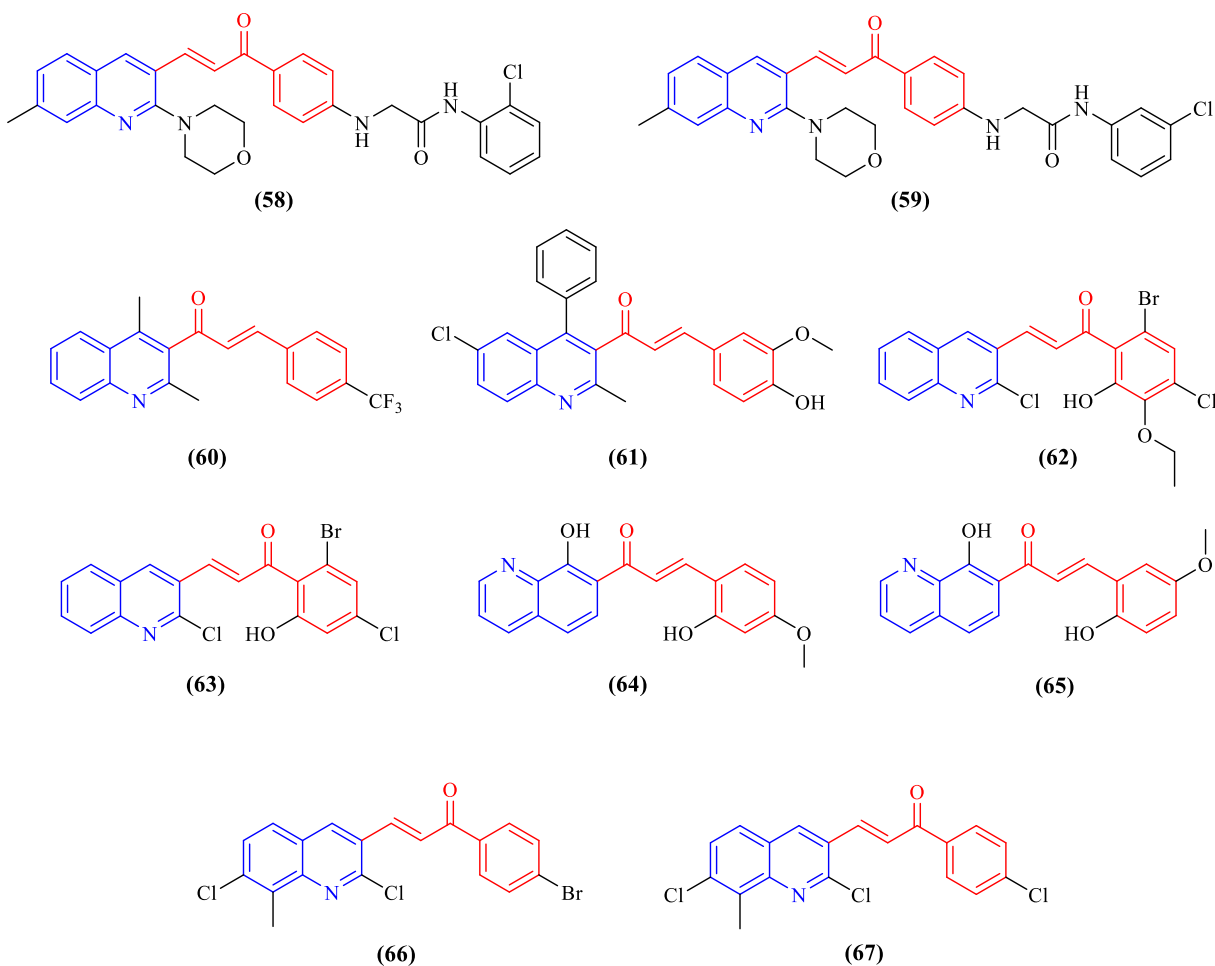
Esquema 7. Síntesis de las chalconas (57a-s) reportada por Bordoloi y colaboradores.

2.5 Aspectos generales y métodos de síntesis de híbridos quinolina-chalcona

Ya quedaron consignadas en esta breve revisión bibliográfica las múltiples propiedades biológicas y aplicaciones farmacológicas que se le atribuyen a distintos derivados que contienen en sus estructuras el núcleo de la quinolina y el fragmento chalcona. Adicionalmente, la fusión de estos dos sistemas en un único ente molecular da origen a nuevos compuestos llamados híbridos quinolina-chalcona que se destacan igualmente por sus variadas manifestaciones biológicas, entre

las que se encuentra la actividad antibacteriana, antifúngica, analgésica, anti-inflamatoria, antimalárica, anticancerígena, por citar solo algunas (Atukuri et al., 2020).

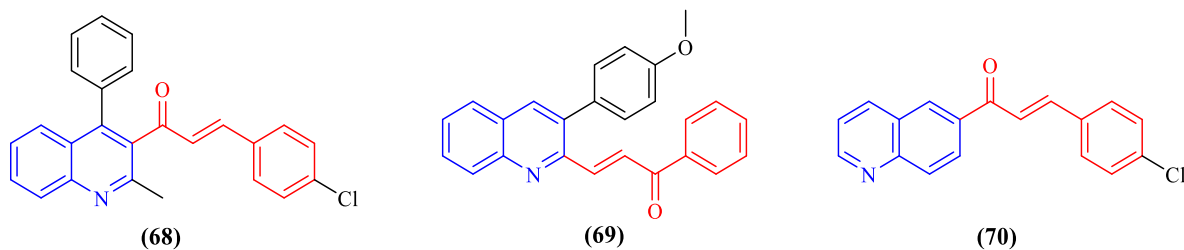
Un claro ejemplo lo constituyen los híbridos quinolina-chalcona (**58, 59**) reportados por *Chikhalia y colaboradores* (Chikhalia et al., 2008), los cuales presentaron actividad antibacteriana contra las cepas de *E. coli* y *S. aureus* con un MIC = 0.015 mg/mL. Por otro lado, en el trabajo de *Kamal y colaboradores* (Kamal et al., 2017) se describe la síntesis de los híbridos quinolina-chalcona (**60, 61**), que además de actuar como agentes antibacterianos contra cepas de bacterias *Gram-positivas* y *Gram-negativas*, también exhibieron actividad antifúngica contra la cepa de *C. albicans* con un MIC = 24 µg/mL (**Figura 8**). Por otro lado, los híbridos quinolina-chalcona (**62, 63**) obtenidos por *Chorghade y colaboradores* (Chorghade et al., 2009), presentaron actividad antimalárica, inhibiendo el 100% de la maduración de los parásitos *P. falciparum* con un MIC = 10 µM/mL e inferior. Los híbridos (**64, 65**) descritos por *Chabukswar y colaboradores* (Chabukswar et al., 2016), resultaron ser potenciales analgésicos, actuando como inhibidores de la enzima COX-2, responsable de la producción de prostaglandinas en tejidos articulares inflamados y, por ende, implicada en la mediación del dolor. *Abdullah y colaboradores* (Abdullah et al., 2016) también reportaron una serie de híbridos quinolina-chalcona con actividad anti-VIH de los cuales los compuestos (**66, 67**) resaltaron por su desempeño como inhibidores de la enzima *transcriptasa inversa* (**Figura 8**).

Figura 8. Híbridos quinolina-chalcona biológicamente activos.

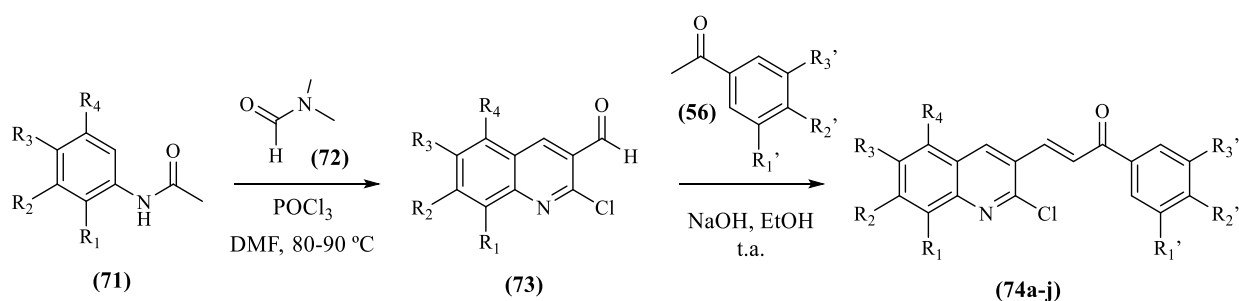
Asimismo, la actividad anticancerígena forma parte del gran conjunto de propiedades biológicas atribuidas a los híbridos moleculares quinolina-chalcona (Mohamed & Abu-Rahma, 2020). Por citar algunos, *Kotra y colaboradores* (Kotra et al., 2010) sintetizaron una pequeña quimioteca de esta clase de compuestos con actividad anticancerígena y anti-inflamatoria, encontrando que el compuesto **(68)** inhibe totalmente el crecimiento de la línea celular RAW responsable de la leucemia. *Tzeng y colaboradores* (Tzeng et al., 2013) reportaron el híbrido **(69)** con potencial anticancerígeno contra la línea celular H1299 ($IC_{50} = 1.41 \mu M$) de cáncer de pulmón y contra la línea celular SKBR-3 ($IC_{50} = 0.70 \mu M$) de cáncer de mama. Por su parte, *Pizzolatti y colaboradores* (Pizzolatti et al., 2011) sintetizaron el híbrido **(70)** que fue activo sobre las líneas

celulares MCF-7, TK-10 de cáncer de mama y cáncer renal, respectivamente, y sobre las líneas celulares Jurkat y HL60 de leucemia (**Figura 9**).

Figura 9. Híbridos quinolina-chalcona con actividad anticancerígena.



Los métodos de construcción de los híbridos quinolina-chalcona, por lo general, también se fundamentan en la condensación de *Claisen-Schmidt* de derivados quinolínicos apropiados (formilquinolinas y acetilquinolinas). Así, en el 2020, *Ghodsi y colaboradores* (Ghodsi et al., 2020) reportaron la síntesis de los híbridos quinolina-chalcona (**75a-j**) combinando la reacción de *Vilsmeier* con la condensación de *Claisen-Schmidt* (**Esquema 8**).



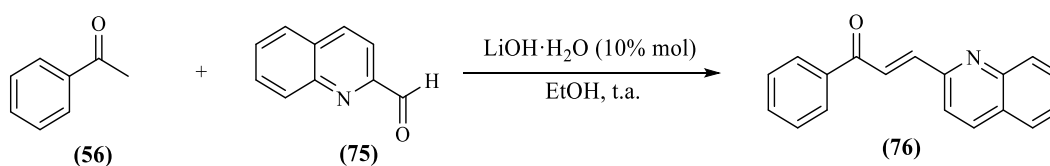
- | | |
|---|---|
| a. $R_1 = R_2 = R_4 = H, R_3 = OCH_3, R_1' = R_3' = H, R_2' = OCH_3$ | b. $R_1 = R_2 = R_4 = H, R_3 = OPh, R_1' = R_2' = R_3' = OCH_3$ |
| c. $R_1 = R_4 = H, R_2 = R_3 = OCH_3, R_1' = R_2' = R_3' = OCH_3$ | d. $R_1 \& R_2 = Ph, R_3 = R_4 = H, R_1' = R_3' = H, R_2' = OCH_3$ |
| e. $R_1 = CPh, R_2 = R_3 = R_4 = H, R_1' = R_3' = H, R_2' = OCH_3$ | f. $R_1 = H, R_2 = R_3 = R_4 = OCH_3, R_1' = R_3' = H, R_2' = OCH_3$ |
| g. $R_1 = R_2 = R_4 = H, R_3 = CPh, R_1' = R_3' = H, R_2' = OCH_3$ | h. $R_1 = R_2 = R_4 = H, R_3 = OCH_3, R_1' = R_2' = R_3' = OCH_3$ |
| i. $R_1 \& R_2 = Ph, R_3 = R_4 = H, R_1' = R_2' = R_3' = OCH_3$ | j. $R_1 = CPh, R_2 = R_3 = R_4 = H, R_1' = R_2' = R_3' = OCH_3$ |

Esquema 8. Metodología de síntesis para acceder a los híbridos quinolina-chalcona (74a-j).

En primera instancia, se da la ciclación de *Vilsmeier* por reacción de las acetanilidas (**71**) con dimetilformamida (**72**) y cloruro de fósforo ($POCl_3$), para producir los correspondientes 2-cloroquinolin-3-carbaldeídos (**73**), los cuales, a continuación, en las condiciones de la

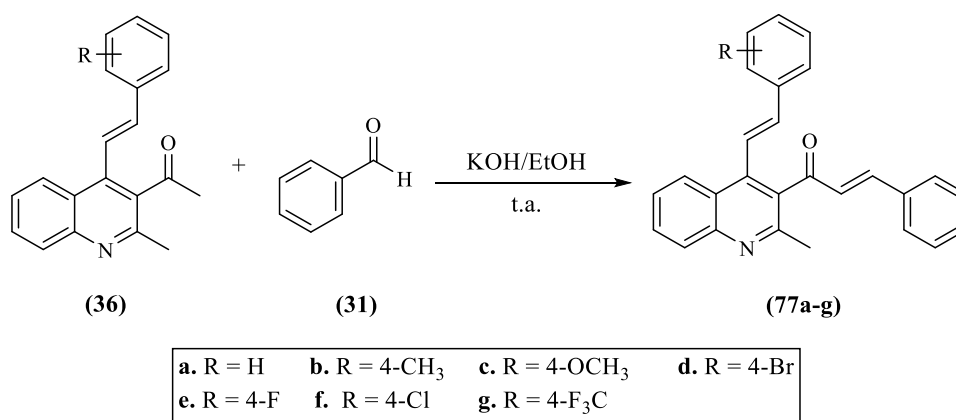
condensación de *Claisen-Schmidt*, fueron transformados en las respectivas quinolin-chalconas (**74a-j**), por reacción con los derivados de la acetofenona (**56**).

Una pequeña modificación en las condiciones de la condensación de *Claisen-Schmidt* se encuentra en el trabajo reportado por *Ortega y colaboradores* (Ortega et al., 2015), en el que se describe la síntesis del híbrido quinolina-chalcona (**76**) haciendo reaccionar la acetofenona (**56**) con el 2-quinolincarboxaldehído (**75**) en la presencia del catalizador básico hidróxido de litio monohidratado y etanol como disolvente (**Esquema 9**).



Esquema 9. Metodología de síntesis para acceder al híbrido quinolina-chalcona (**76**).

Con un enfoque similar, *Palma y colaboradores* (Palma et al., 2020), en el 2020, reportaron la transformación de las 3-acetil-4-estirilquinolinas (**36**) en los nuevos híbridos moleculares estirilquinolina-chalcona (**77a-g**), por reacción con benzaldehído (**31**) en las condiciones típicas de la condensación de *Claisen-Schmidt* (**Esquema 10**).



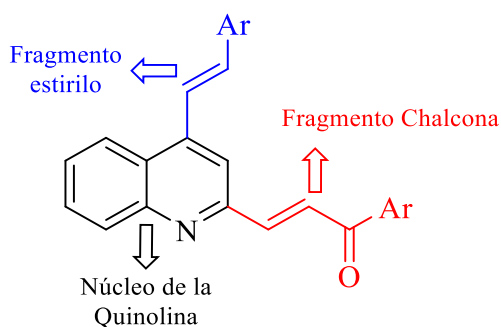
Esquema 10. Síntesis de los híbridos estirilquinolina-chalcona (**77a-g**).

3. Planteamiento del problema e hipótesis

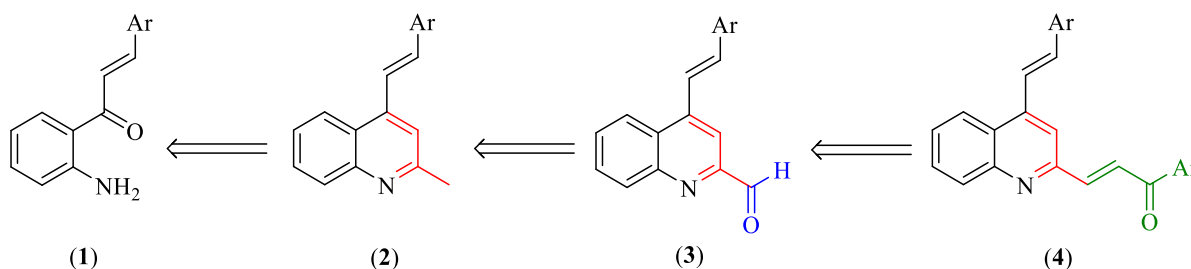
De lo expuesto en el capítulo anterior, se constata el interés que los químicos orgánicos y medicinales han fijado en los compuestos que contienen en sus estructuras los fragmentos estirilquinolina y chalcona, lo cual se debe a las ricas manifestaciones biológicas que caracterizan a esa clase de moléculas. Esto mismo se puede decir de los híbridos moleculares del tipo quinolina-chalcona, de los cuales se pueden encontrar numerosos reportes en la literatura especializada sobre síntesis y evaluación de bio-actividades. Por otro lado, en la exhaustiva revisión bibliográfica que soporta esta investigación solo se corrobora la existencia de moléculas híbridas del tipo estirilquinolina-chalcona en los que el fragmento chalcona está enlazado al anillo de la quinolina por la posición C-3 y por la posición C-4 el fragmento farmacofórico estirilo, este tipo de híbridos hace parte del trabajo publicado recientemente por el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la UIS.⁸⁷ Sin embargo, aún no se han reportado en la literatura los híbridos moleculares objeto de estudio de esta investigación, es decir, aquellos en los que el fragmento chalcona está conectado al anillo de la quinolina por la posición C-2 y el apéndice estirilo por la posición C-4.

La falta de información acerca de estos tipos de quinolinas híbridas fue lo que motivó la implementación de la ruta de síntesis basada en la condensación de *Claisen-Schmidt* y la reacción de *Friedländer*, como herramienta clave para acceder a los compuestos híbridos (*E*)-1-(naftalen-1(2)-il)-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas (**Figura 10**), siendo este el principal objetivo del presente Trabajo de Grado, el cual, a su vez, representa una extensión de los trabajos previos del LSO relacionados con el tema.

Figura 10. Estructura general de los híbridos moleculares quinolina-chalcona que son objeto de estudio del presente Trabajo de Grado.



La hipótesis de esta investigación está soportada sobre la idea de que los productos finales de interés (**4**) se podrían sintetizar a través de una ruta de síntesis de tres etapas a partir de las (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-arylprop-2-en-1-onas (**1**), empleando reacciones clásicas como la reacción de *Friedländer* y la condensación de *Claisen-Schmidt* como herramientas sintéticas claves, tal y como se puede observar en el análisis retro sintético (**Esquema 11**).



Esquema 11. Análisis retro sintético planteado para la síntesis de los híbridos moleculares (**4**).

Adicionalmente, el presente Trabajo de Grado encontró su justificación en los siguientes hechos:

1. Los compuestos objeto de estudio no están descritos en la literatura, por lo que su síntesis, así como la descripción de sus propiedades físicas, químicas y espectroscópicas, podría ser de gran interés para los químicos sintéticos y, en general, para la química heterocíclica.

2. Teniendo en cuenta las propiedades fármaco-biológicas reconocidas que caracterizan a las estirilquinolinas, a las chalconas y a los híbridos moleculares quinolina-chalcona reportados en la literatura, es altamente probable que los nuevos compuestos que se sinteticen también sean portadores de una promisorio actividad biológica.

3. La ruta de síntesis que se implementó está fundamentada en reacciones clásicas ampliamente estudiadas que permiten el uso de reactivos de partida económicos y de fácil acceso, disponibles en el Laboratorio de Síntesis Orgánica.

4. Finalmente, el laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad Industrial de Santander (LSO), dispone de la infraestructura y equipos menores necesarios para llevar a cabo la presente investigación.

4. Parte experimental

Los reactivos y disolventes empleados en la preparación de todos los productos intermedios y finales fueron de grado de pureza para síntesis, de las marcas Merck, Sigma-Aldrich, y Alfa Aesar, los cuales se utilizaron sin purificación adicional.

El avance de cada una de las reacciones se efectuó mediante controles por cromatografía de capa fina (CCF), en cromatofolios de sílica gel 60 F₂₅₄ de la marca Merck (AL TLC), los cuales se visibilizaron en una cámara Spectroline UV-VIS Model CM-10 a las longitudes de onda de 254 nm y 366 nm y/o se revelaron en una solución etanólica de ácido fosfomolíbico y ácido sulfúrico o en una cámara con vapores de yodo (I₂).

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

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

Para el análisis de los grupos funcionales principales de cada uno de los compuestos obtenidos se utilizó un espectrómetro infrarrojo Thermo Scientific-Nicolet iS50T con celda ATR con un rango de medición entre los 400 y los 3500 cm⁻¹; este equipo es propiedad del grupo de investigación CICAT de la UIS.

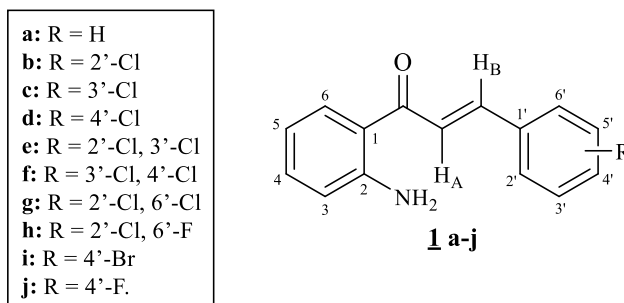
La toma de los cromatogramas y espectros de masas de alta resolución fue realizada en un espectrómetro de masas QTOF Agilent modelo 6530B acoplado a un cromatógrafo HPLC Agilent-1260 Infinity; equipado con una columna Kinetex C18 (2.1 mm x 50 mm x 2.6 μ m) PN 00B-4462-AN, usando el siguiente método de 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 3 min adicionales a esta concentración; el método de ionización es ESI positivo, software de Adquisición: MassHunter LC/MS Data Acquisition 6200 series TOF/6500 series Q-TOF, Version: B.06.01 (Build 6.01.6172 SP1). Este espectrómetro es propiedad del Centro de Instrumentación Científico-Técnica de la Universidad de Jaén (España). Algunos de los compuestos sintetizados fueron analizados por UHPLC-ESI⁺-Orbitrap-HRMS en dilución de ácido fórmico 0.2% v/v (agua:acetonitrilo), metanol y diclorometano, en el centro de investigación de excelencia CENIVAM de la Universidad Industrial de Santander, con la colaboración de la Doctora Elena Stashenko.

Los espectros de RMN ¹H y ¹³C, así como los bidimensionales de correlación heteronuclear HSQC y HMBC fueron registrados en un espectrómetro BRUKER AVANCE III-400, empleando cloroformo deuterado (CDCl₃) 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).

Finalmente, el análisis por difracción de rayos X (DRX) de monocristal de algunos de los compuestos sólidos sintetizados se realizó a 100 K con radiación Mo $K\alpha$ empleando un difractómetro Bruker D8 Venture. La absorción se corrigió mediante métodos de barrido múltiple. Los parámetros de los átomos de hidrógeno fueron restringidos. Este difractómetro es propiedad del Centro de Instrumentación Científico-Técnica de la Universidad de Jaén (España).

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

Figura 11. Estructura general de las 2'-aminochalconas **1a-j**.

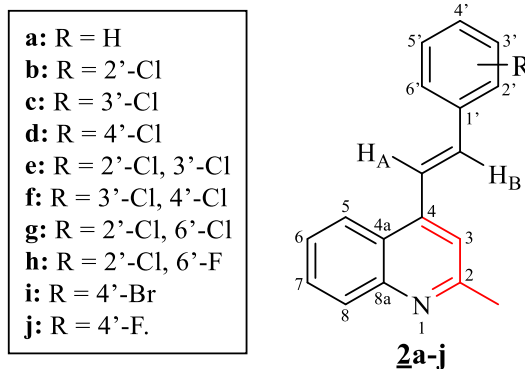


Metodología general. La síntesis de las 2'-aminochalconas **1a-j** se realizó empleando las condiciones típicas de la reacción de *Claisen-Schmidt*. Para tal fin, en balones de fondo redondo de 100 mL se mezclaron la 2'-aminoacetofenona (4.11 mmol), los correspondientes aldehídos aromáticos (4.52 mmol) e hidróxido de potasio (11.5 mmol) en 8 mL de etanol. A continuación, cada mezcla se dejó a temperatura ambiente (25°C) por un período de 1–5 horas en agitación constante. Los sólidos formados en los crudos de reacción (derivados **1a-j**) se filtraron en un embudo capa-filtrante, se lavaron con agua destilada (5 x 10 mL) y luego con etanol frío (3 x 10 mL), por último, fueron secados al vacío en un horno Büchi a 60 °C.

Debido a que las 2'-aminochalconas **1a-j** ya habían sido preparadas y caracterizadas previamente en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (Rodríguez, 2018) los aspectos relacionados con su síntesis como tal, así como sus propiedades físicas y espectroscópicas no serán discutidas ni reportadas en el presente manuscrito.

4.2 Síntesis de las (*E*)-2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolinas 2a-j

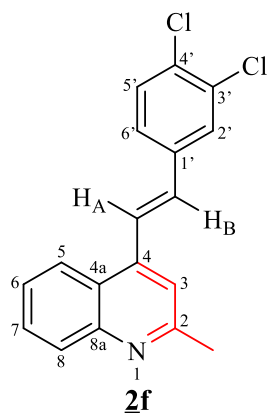
Figura 12. Estructura general de las 4-estirilquinolinas 2a-j.



Metodología general. La síntesis de las 2-metil-4-estirilquinolinas 2a-j se llevó a cabo mediante la ciclocondensación de *Friedländer*, empleando las condiciones de reacción establecidas en trabajos previos. Para ello, en sendos balones de fondo redondo de 25 mL, se mezclaron cada una de las 2'-aminochalconas 1a-j con la 2-propanona (acetona) en ácido acético glacial, usando la siguiente relación estequiométrica: 1:12:52, respectivamente. Cada mezcla de reacción se sometió a calentamiento (80 °C) con agitación constante durante 12–17 horas. Cuando se corroboró que el producto de partida (2'-aminochalcona) se había consumido en su totalidad (el control de la reacción fue llevado a cabo mediante CCF), la masa de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura del ambiente, se lavó con agua destilada (30 mL) y posteriormente se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. En cada caso, el producto de síntesis se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL), el extracto se lavó con suficiente agua y luego se depositó en un Erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente fue eliminado por destilación a presión reducida, y el residuo orgánico resultante fue purificado por cromatografía en columna sobre sílica gel, empleando como eluyente una mezcla de heptano–acetato de etilo con aumento gradual del gradiente de polaridad (de 10:1 a 7:1 v/v).

Al igual que los precursores **1a-j**, las 2-metilquinolinas **2a-e** y **2g-j** ya habían sido sintetizadas y caracterizadas previamente en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (Álvarez, 2022) (Vera, 2022), razón por la cual, los aspectos relacionados con su síntesis como tal, así como sus propiedades físicas y espectroscópicas no serán discutidas ni reportadas en el presente manuscrito, excepto para el derivado **2f** que se describe por primera vez.

4.2.1 (E)-4-(3,4-dicloroestiril)-2-metilquinolina **2f**. De 0.250 g (0.856 mmol) de la 2'-

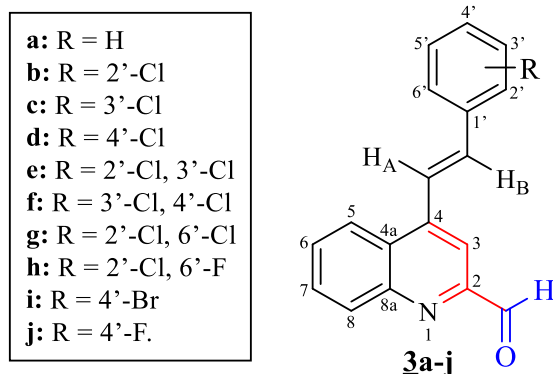


aminochalcona **1f**, 0.760 mL (10.27 mmol) de acetona, y 2.54 mL (44.5 mmol) de ácido acético glacial, y luego de 14 horas de reacción, se obtuvieron 0.194 g (72%) de **2f**, C₁₈H₁₃NCl₂ (314.21 g/mol), como un sólido beige, **p.f.** 133-135 °C. **R_f** = 0.51 (20% acetato de etilo-hexano). **IR** (**ATR**): $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 2917 (C_{sp3}-H), 1632 (C=N), 1620 (C=C vinílico), 1586 (C=C aromático), 1506 (C=C aromático), 964 (CHR=CHR' trans-alqueno).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H, 5-H), 8.05 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H, 8-H), 7.75 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H_AC=), 7.71 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H, 7-H), 7.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 2'-H), 7.53 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H, 6-H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 5'-H), 7.46 (s, 1H, 3-H), 7.42 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H, 6'-H), 7.19 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, CH_B=), 2.77 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 158.7 (2-C), 148.4 (8a-C), 142.2 (4-C), 136.7 (1'-C), 133.1 (3'-C), 132.4 (4'-C), 132.2 (=CH_B), 130.8 (5'-C), 129.5 (8-C), 129.4 (7-C), 128.6 (2'-C), 126.2 (6'-C), 125.9 (6-C), 125.1 (=H_AC), 124.6 (4a-C), 123.1 (5-C), 118.1 (3-C), 25.4 (2-CH₃). **HPLC-ESI-QTOF:** *m/z* calculado para C₁₈H₁₃NCl₂ [M+H]⁺: 314.0498, encontrado: 314.0495.

4.3 Síntesis de los (*E*)-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolina-2-carbaldehídos **3a-j**.

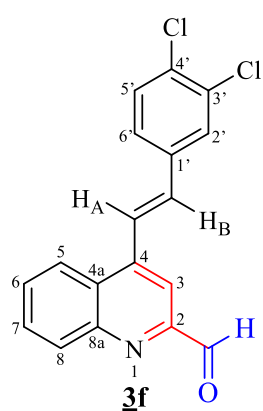
Figura 13. Estructura general de los formil derivados **3a-j**.



Metodología general. La preparación de los 2-formil derivados **3a-j** se realizó efectuando la oxidación selectiva de las 2-metilquinolinas **2a-j** en las condiciones de reacción establecidas en trabajos previos. Con este fin, en sendos balones de fondo redondo de 25 mL, se mezclaron cada una de las 2-metilquinolinas **2a-j** con dióxido de selenio (SeO₂) en una relación estequiométrica de 1:2 respectivamente, en 10 mL de 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se sometió a calentamiento a reflujo (100 °C), con agitación constante, durante 1–2 horas (el control de la reacción fue llevado a cabo mediante CCF). Una vez finalizada la reacción, en cada caso, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura del ambiente, se trasvasó a un balón de 100 mL por filtración con un embudo de gravedad para separar el producto de interés del exceso de selenio (Se) y lavando el sólido retenido en el filtro con 50 mL de diclorometano; el disolvente posteriormente fue eliminado por destilación a presión reducida. Después, el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna, empleando como eluyente una mezcla de heptano–acetato de etilo con aumento gradual del gradiente de polaridad (de 10:1 a 5:1 v/v).

Nuevamente, debido a que los formil derivados **3a-e** y **3g-j** ya han sido sintetizados y caracterizados recientemente en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (Álvarez, 2022) (Vera, 2022), los aspectos relacionados con su síntesis como tal, así como sus propiedades físicas y espectroscópicas no serán discutidas ni reportadas en el presente manuscrito, excepto para el formil derivado **3f** que se describe por primera vez.

4.3.1 (E)-4-(3,4-dicloroestiril)quinolina-2-carbaldehido **3f**. De 0.250 g (0.796 mmol) de la 4-

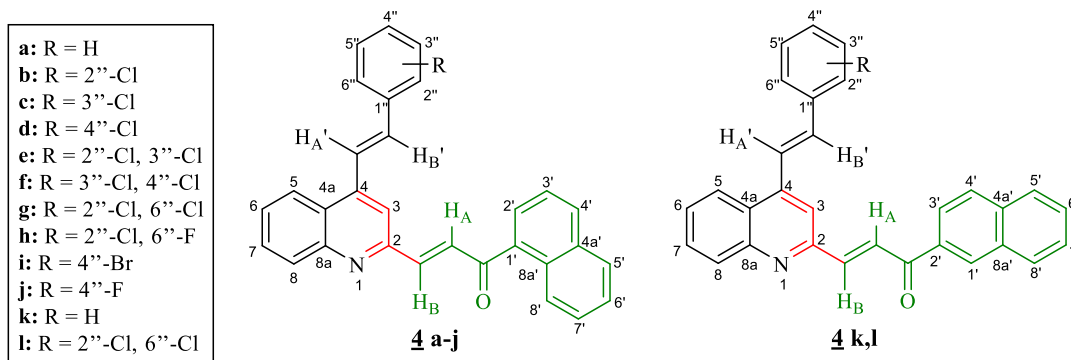


estirilquinolina **2f** y 0.176 g (1.59 mmol) de dióxido de selenio en 10 mL de 1,4-dioxano, y después de 1 hora de calentamiento, se obtuvieron 0.240 g (92%) de **3f**, $C_{18}H_{11}Cl_2NO$ (328.19 g/mol), como un sólido beige, **p.f.** 191-193 °C. $R_f = 0.33$ (9.1% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}) 2810 (C-H formilo), 1703 (C=O), 1666 (C=N), 1630 (C=C vinílico), 1578 (C=C aromático), 1506 (C=C aromático), 962 (CHR=CHR' trans-alqueno).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.23 (s, 1H, 2-CHO), 8.28 (ddd, $J = 8.4, 1.4, 0.6$ Hz, 1H, 8-H), 8.24 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H, 5-H), 8.20 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H, 3-H), 7.85 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.79 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $H_{AC} =$), 7.74 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 2'-H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz 1H, 5'-H), 7.44 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, 6'-H), 7.35 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $CH_B =$). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 194.0 (2-CHO), 152.3 (2-C), 148.6 (8a-C), 143.6 (4-C), 136.3 (1'-C), 133.8 ($CH_B =$), 133.3 (3'-C), 132.9 (4'-C), 131.2 (8-C), 130.9 (5'-C), 130.4 (7-C), 129.3 (6-C), 128.7 (2'-C), 127.9 (4a-C), 126.5 (6'-C), 124.0 ($H_{AC} =$), 123.5 (5-C), 113.3 (3-C). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z calculado para $C_{18}H_{11}Cl_2NO$ $[M+H]^+$: 328.19200, encontrado: 328.02936.

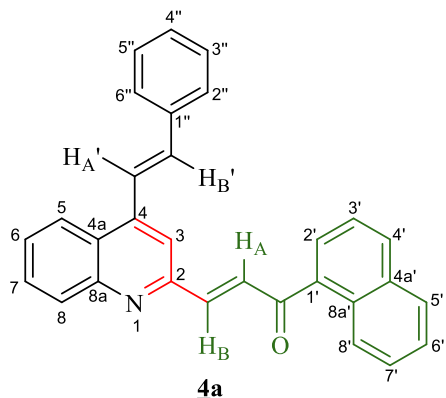
4.4 Síntesis de las (*E*)-1-(naftalen-1(2)-il)-3-(4-((*E*)-fenil(aril)etenil)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4a-l**.

Figura 14. Estructura general de los nuevos híbridos moleculares quinolina-chalcona **4a-l**.



Metodología general. La transformación de los 2-formil derivados **3a-j** en los nuevos híbridos moleculares quinolina-chalcona **4a-l** se realizó empleando nuevamente la condensación de *Claisen-Schmidt* como herramienta de síntesis. Con este objetivo en mente, en sendos balones de fondo redondo de 10 mL, se mezclaron cada uno de los formil derivados **3a-j** con la 1-acetonaftona, o los formil derivados **3a,h** con la 2-acetonaftona, e hidróxido de potasio en una relación estequiométrica de 1:1:1.1, respectivamente en 2 mL de etanol. A continuación, cada mezcla se dejó a temperatura ambiente (25 °C), con agitación constante, durante 1–4 horas. Una vez comprobado el consumo total del precursor mediante CCF, en cada caso, los sólidos formados en los crudos de reacción (derivados **4a-l**) se filtraron en un embudo capa-filtrante, se lavaron con agua destilada (5 x 10 mL) y luego con etanol frío (3 x 10 mL), después de lo cual fueron secados al vacío en un horno Büchi. Para mejorar la calidad de los sólidos obtenidos y eliminar impurezas remanentes, por último, se recrystalizaron de una mezcla de hexano, acetato de etilo y cloroformo en una relación de 10:2:2, respectivamente, obteniéndose los híbridos **4a-l** como sólidos amarillos, beige y cafés.

4.4.1 (E)-1-(naftalen-1-il)-3-(4-((E)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-ona 4a. De 0.100 g

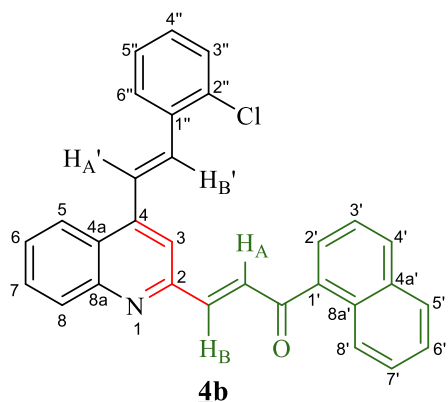


(0.386 mmol) del formilderivado 3a, 0.059 mL (0.386 mmol) de la 1-acetonaftona, y 0.024 g (0.425 mmol) de hidróxido de potasio en 2 mL de etanol, y luego de 4 horas de reacción, se obtuvieron 0.130 g (82%) de 4a, C₃₀H₂₁NO (411.50 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 177-179 °C. **R_f** = 0.22 (13% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 1731 (C=O

carbonilo), 1640 (C=N), 1620 (C=C vinílico), 1580 (C=C aromático), 1505 (C=C aromático), 960 (CHR=CHR' trans-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.40-8.43 (m, 1H, 8'-H), 8.20 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H, 5-H), 8.12 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H, 8-H), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 4'-H), 7.92 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H_AC=), 7.90-7.94 (m, 2H, 2'-H, 5'-H), 7.87 (s, 1H, 3-H), 7.81 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H_A'C=), 7.79 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, =CH_B), 7.75 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, 1H, 7-H), 7.64-7.66 (m, 2H, 2''-H/6''-H), 7.54-7.66 (m, 4H, 6-H, 3'-H, 6'-H, 7'-H), 7.42-7.47 (m, 2H, 3''-H/5''-H), 7.38 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, =CH_B'), 7.36-7.40 (m, 1H, 4''-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 195.9 (C=O), 153.2 (2-C), 148.9 (8a-C), 145.3 (CH_B=), 143.8 (4-C), 136.5 (1'-C), 136.4 (1''-C), 135.7 (=CH_B'), 133.9 (4a'-C), 132.0 (4'-C), 131.8 (CH_A=), 130.6 (8-C, 8a'-C), 130.0 (7-C), 129.0 (3''-C/5''-C, 4''-C), 128.5 (5'-C), 127.7 (2'-C), 127.6 (6-C), 127.4 (7'-C), 127.2 (2''-C/6''-C), 126.6 (6'-C), 126.4 (4a-C), 125.7 (8'-C), 124.6 (3'-C), 123.4 (5-C), 122.6 (H_A'C=), 117.0 (3-C).

HPLC-ESI-QTOF: *m/z* calculado para C₃₀H₂₁NO [M+H]⁺: 412.1696, encontrado: 412.1694.

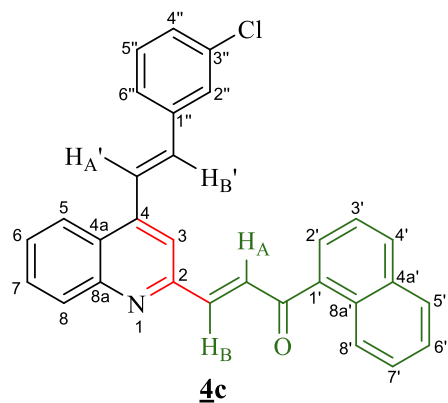
4.4.2 (E)-3-(4-((E)-2-cloroestiril)quinolin-2-il)-1-(naftalen-1-il)-prop-2-en-1-ona 4b. De 0.100 g (0.340 mmol) del formilderivado 3b, 0.052 mL (0.340 mmol) de la 1-acetonaftona, y 0.021 g (0.374 mmol) de hidróxido de potasio en 2 mL de etanol, y luego de 1 hora de reacción, se



obtuvieron 0.145 g (95%) de **4b**, $C_{30}H_{20}ClNO$ (445.95 g/mol), como un sólido marrón, **p.f.** 168-170 °C. $R_f = 0.20$ (9% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}) 1728 (C=O carbonilo), 1668 (C=N), 1613 (C=C vinílico), 1585 (C=C aromático), 1506 (C=C aromático), 955 (CHR=CHR' trans-alqueno). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.40-8.43

(m, 1H, 8'-H), 8.18 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H, 5-H), 8.13 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H, 8-H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 4'-H), 7.93 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, $H_A C=$), 7.90-7.94 (m, 2H, 2'-H, 5'-H), 7.87 (s, 1H, 3-H), 7.81 (dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H, 6''-H), 7.79 (d, $J = 15.9$ Hz, 3H, $=CH_B, H_A' C=, =CH_B'$), 7.73-7.77 (m, 1H, 7-H), 7.58-7.63 (m, 3H, 6-H, 3'-H, 7'-H), 7.54-7.58 (m, 1H, 6'-H), 7.46 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H, 3''-H), 7.35 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H, 5''-H), 7.30 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H, 4''-H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 195.9 (C=O), 153.2 (2-C), 148.9 (8a-C), 145.2 ($CH_B=$), 143.5 (4-C), 136.5 (1'-C), 134.6 (1''-C), 134.1 (2''-C), 133.9 (4a'-C), 132.0 (4'-C), 131.7 ($CH_A=$), 130.6 (7-C, 8-C, 8a'-C), 130.1 ($CH_B'=, 3''-C$), 129.9 (4''-C), 128.5 (5'-C), 127.8 (2'-C), 127.6 (6-C, 7'-C), 127.2 (5''-C, 6''-C), 126.6 (6'-C), 126.3 (4a-C), 125.7 (8'-C), 125.4 ($H_A' C=$), 124.6 (3'-C), 123.4 (5-C), 117.5 (3-C). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z calculado para $C_{30}H_{20}ClNO$ $[M+H]^+$: 446.1306, encontrado: 446.1303.

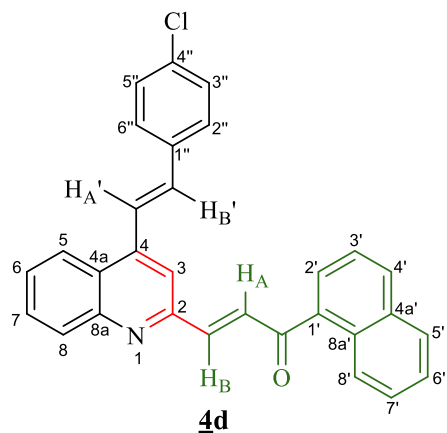
4.4.3 (E)-3-(4-((E)-3-cloroestiril)quinolin-2-il)-1-(naftalen-1-il)-prop-2-en-1-ona **4c**. De



0.100 g (0.340 mmol) del formilderivado **3c**, 0.052 mL (0.340 mmol) de la 1-acetonaftona, y 0.021 g (0.374 mmol) de hidróxido de potasio en 2 mL de etanol, y luego de 1 hora de reacción, se obtuvieron 0.146 g (96%) de **4c**, $C_{30}H_{20}ClNO$ (445.95 g/mol), como un sólido beige, **p.f.** 139-141 °C. $R_f =$

0.26 (13% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 1732 (C=O carbonilo), 1666 (C=N), 1604 (C=C vinílico), 1590 (C=C aromático), 1504 (C=C aromático), 961 (CHR=CHR' trans-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.41 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H, 8'-H), 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 5-H), 8.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 8-H), 8.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 4'-H), 7.92 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H_AC=), 7.91-7.94 (m, 1H, 2'-H), 7.90-7.92 (m, 1H, 5'-H), 7.83 (s, 1H, 3-H), 7.79 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H_A'C=), 7.78 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, =CH_B), 7.73-7.77 (m, 1H, 7-H), 7.63 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, 2''-H), 7.57-7.61 (m, 2H, 6-H, 7'-H), 7.54-7.57 (m, 2H, 3'-H, 6'-H), 7.48 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, 6''-H), 7.32-7.39 (m, 2H, 4''-H, 5''-H), 7.29 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, =CH_B'). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 195.7 (C=O), 153.2 (2-C), 148.9 (8a-C), 145.1 (CH_B=), 143.3 (4-C), 138.2 (1''-C), 136.5 (1'-C), 135.0 (3''-C), 134.1 (CH_B'=), 133.9 (4a'-C), 132.0 (4'-C), 131.9 (H_AC=), 130.6 (8-C, 8a'-C), 130.2 (7-C), 130.1 (5''-C), 128.9 (4''-C), 128.5 (5'-C), 127.8 (2'-C), 127.6 (6-C, 7'-C), 126.9 (2''-C), 126.6 (6'-C), 126.3 (4a-C), 125.7 (8'-C), 125.6 (6''-C), 124.6 (3'-C), 124.2 (H_A'C=), 123.4 (5-C), 117.2 (3-C). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z calculado para C₃₀H₂₀ClNO [M+H]⁺: 446.1306, encontrado: 446.1308.

4.4.4 (E)-3-(4-((E)-4-cloroestiril)quinolin-2-il)-1-(naftalen-1-il)-prop-2-en-1-ona **4d**. De

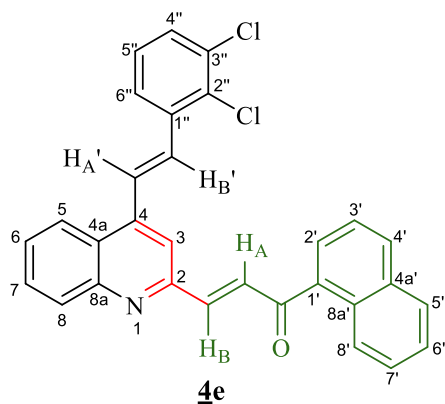


0.100 g (0.340 mmol) del formilderivado **3d**, 0.052 mL (0.340 mmol) de la 1-acetonaftona, y 0.021 g (0.374 mmol) de hidróxido de potasio en 2 mL de etanol, y luego de 1 hora de reacción, se obtuvieron 0.142 g (93%) de **4d**, C₃₀H₂₀ClNO (445.95 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 183-185 °C. **R_f** = 0.24 (13% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹)

1655 (C=O carbonilo), 1628 (C=N), 1599 (C=C vinílico), 1578 (C=C aromático), 1505 (C=C aromático), 956 (CHR=CHR' trans-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.40-8.42 (m, 1H,

8'-H), 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 5-H), 8.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 8-H), 8.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 4'-H), 7.91 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, $H_A C=$), 7.89-7.94 (m, 2H, 2'-H, 5'-H), 7.84 (s, 1H, 3-H), 7.79 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, $=CH_B$), 7.78 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $H_A' C=$), 7.73-7.77 (m, 1H, 7-H), 7.59-7.62 (m, 1H, 6-H), 7.55-7.58 (m, 2H, 2''-H/6''-H), 7.54-7.62 (m, 3H, 3'-H, 6'-H/7'-H), 7.39-7.42 (m, 2-H, 3''-H/5''-H), 7.31 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $=CH_B'$). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 195.8 (C=O), 153.2 (2-C), 148.9 (8a-C), 145.2 ($CH_B=$), 143.5 (4-C), 136.4 (1'-C), 134.9 (1''-C), 134.7 (4''-C), 134.3 ($CH_B'=$), 133.9 (4a'-C), 132.0 (4'-C), 131.8 ($H_A C=$), 130.6 (8-C, 8a'-C), 130.1 (7-C), 129.2 (2''-C/6''-C), 128.5 (5'-C), 128.4 (3''-C/5''-C), 127.8 (2'-C), 127.6 (6-C), 127.5 (7'-C), 126.6 (6'-C), 126.3 (4a-C), 125.7 (8'-C), 124.5 (3'-C), 123.3 (5-C), 123.2 ($H_A' C=$), 117.0 (3-C). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z calculado para $C_{30}H_{20}ClNO$ $[M+H]^+$: 446.1306, encontrado: 446.1305.

4.4.5 (E)-3-(4-((E)-2,3-dicloroestiril)quinolin-2-il)-1-(naftalen-1-il)-prop-2-en-1-ona **4e**. De

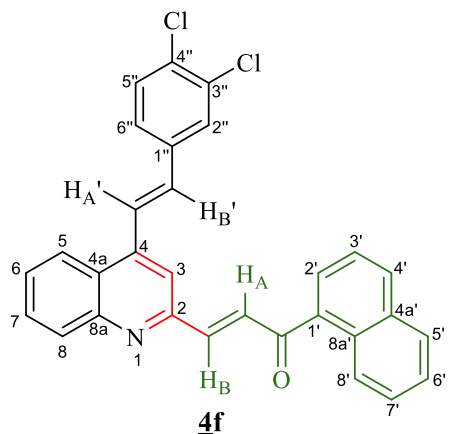


0.100 g (0.305 mmol) del formilderivado **3e**, 0.046 mL (0.305 mmol) de la 1-acetonaftona, y 0.019 g (0.336 mmol) de hidróxido de potasio en 2 mL de etanol, y luego de 2 horas de reacción, se obtuvieron 0.138 g (94%) de **4e**, $C_{30}H_{19}Cl_2NO$ (480.38 g/mol), como un sólido beige, **p.f.** 186-188°C. **R_f** = 0.21 (9% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}) 1735

(C=O carbonilo), 1633 (C=N), 1620 (C=C vinílico), 1579 (C=C aromático), 1507 (C=C aromático), 969 (CHR=CHR' trans-alqueno). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.42 (dd, $J = 8.0$, 1.3 Hz, 1H, 8'-H), 8.14-8.17 (m, 1H, 5-H), 8.12-8.14 (m, 1H, 8-H), 8.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 4'-H), 7.93 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, $H_A C=$), 7.93 (dd, $J = 7.6$, 1.8 Hz, 1H, 2'-H), 7.91 (dd, $J = 7.1$, 1.4 Hz, 1H, 5'-H), 7.86 (s, 1H, 3-H), 7.79 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, $CH_B=$), 7.76 (ddd, $J = 8.4$, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 7.75 (s, 2H, $H_A' C=$, $CH_B'=$), 7.70 (dd, $J = 7.9$, 1.5 Hz, 1H, 4''-H), 7.59-7.63 (m, 2H, 6-

H, 7'-H), 7.54-7.58 (m, 2H, 3'-H, 6'-H), 7.48 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, 6''-H), 7.29 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5''-H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 195.8 (C=O), 153.3 (2-C), 148.9 (8a-C), 145.0 ($\text{CH}_\text{B}=\text{}$), 143.1 (4-C), 137.0 (1''-C), 136.4 (1'-C), 133.9 (3''-C, 4a'-C), 132.2 (2''-C), 132.0 (4'-C), 131.8 ($\text{CH}_\text{A}=\text{}$), 130.7 (7-C), 130.6 (8a'-C), 130.4 (8-C, 6''-C), 130.1 ($\text{CH}_\text{B}'=\text{}$), 128.5 (5'-C), 127.8 (2'-C), 127.7 (6-C, 7'-C), 127.5 (5''-C), 126.8 ($\text{H}_\text{A}'\text{C}=\text{}$), 126.6 (6'-C), 126.3 (4a-C), 125.7 (8'-C), 125.4 (4''-C), 124.6 (3'-C), 123.3 (5-C), 117.7 (3-C). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 480.0916, encontrado: 480.0918.

4.4.6 (E)-3-(4-((E)-3,4-dicloroestiril)quinolin-2-il)-1-(naftalen-1-il)-prop-2-en-1-ona **4f**. De

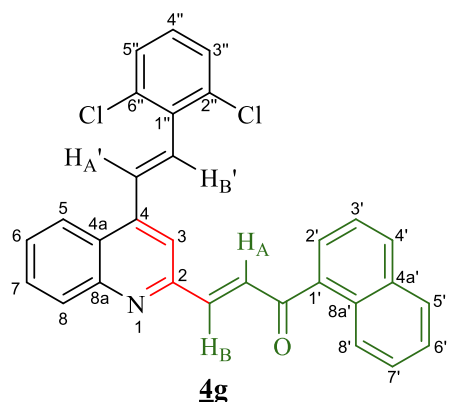


0.100 g (0.305 mmol) del formilderivado **3f**, 0.046 mL (0.305 mmol) de la 1-acetonaftona, y 0.019 g (0.336 mmol) de hidróxido de potasio en 2 mL de etanol, y luego de 2 horas de reacción, se obtuvieron 0.135 g (92%) de **4f**, $\text{C}_{30}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}$ (480.38 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 167-169 °C. **R_f** = 0.22 (9% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1})

1674 (C=O carbonilo), 1654 (C=N), 1599 (C=C vinílico), 1580 (C=C aromático), 1506 (C=C aromático), 954 (CHR=CHR' trans-alqueno). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 8.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 8'-H), 8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 5-H), 8.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 8-H), 8.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 4'-H), 7.91-7.94 (m, 1H, 2'-H), 7.91 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, $\text{H}_\text{A}\text{C}=\text{}$), 7.89-7.91 (m, 1H, 5'-H), 7.82 (s, 1H, 3-H), 7.79 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, $\text{H}_\text{A}'\text{C}=\text{}$), 7.78 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_\text{B}=\text{}$), 7.74-7.78 (m, 1H, 7-H), 7.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, 2''-H), 7.59-7.64 (m, 2H, 6-H, 7'-H), 7.54-7.58 (m, 2H, 3'-H, 6'-H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 5''-H), 7.43 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, 6''-H), 7.24 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_\text{B}'=\text{}$). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 195.7 (C=O), 153.2 (2-C), 148.9 (8a-C), 145.0 ($\text{CH}_\text{B}=\text{}$), 143.0 (4-C), 136.4 (1''-C, 1'-C), 133.9 (4a'-C), 133.2 (3''-C), 133.0 ($\text{CH}_\text{B}'=\text{}$), 132.7 (4''-

C), 132.1 (4'-C), 131.9 (H_AC=), 130.9 (5''-C), 130.7 (8a'-C), 130.6 (8-C), 130.2 (7-C), 128.7 (2''-C), 128.5 (5'-C), 127.8 (2'-C), 127.7 (6-C, 7'-C), 126.6 (6'-C), 126.4 (6''-C), 126.2 (4a-C), 125.7 (8'-C), 124.6 (3'-C), 124.5 (H_A'C=), 123.3 (5-C), 117.2 (3-C). **HPLC-ESI-QTOF:** *m/z* calculado para C₃₀H₁₉Cl₂NO [M+H]⁺: 480.0916, encontrado:480.0916.

4.4.7 (E)-3-(4-((E)-2,6-dicloroestiril)quinolin-2-il)-1-(naftalen-1-il)-prop-2-en-1-ona 4g. De

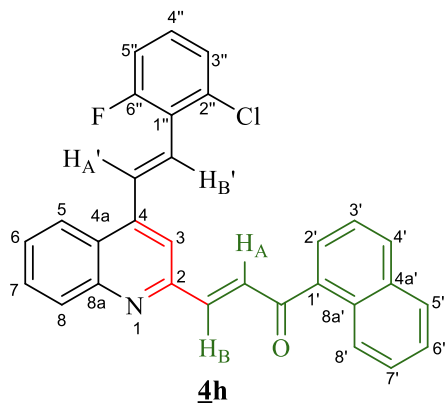


0.100 g (0.305 mmol) del formilderivado **3g**, 0.046 mL (0.305 mmol) de la 1-acetonaftona, y 0.019 g (0.336 mmol) de hidróxido de potasio en 2 mL de etanol, y luego de 1 hora de reacción, se obtuvieron 0.142 g (97%) de **4g**, C₃₀H₁₉Cl₂NO (480.38 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 181-183 °C. **R_f** = 0.31 (9% acetato de etilo-hexano). **IR**

(ATR): $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 1730 (C=O carbonilo), 1667 (C=N), 1607 (C=C vinílico), 1585 (C=C aromático), 1508 (C=C aromático), 961 (CHR=CHR' trans-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.40-8.42 (m, 1H, 8'-H), 8.15 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H, 5-H), 8.13 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H, 8-H), 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 4'-H), 7.93 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H_AC=), 7.91-7.94 (m, 2H, 2'-H, 5'-H), 7.89 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_A'C=), 7.89 (s, 1H, 3-H), 7.80 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH_B=), 7.76 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 7.59-7.63 (m, 2H, 6-H, 7'-H), 7.54-7.58 (m, 2H, 3'-H, 6'-H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 3''-H/5''-H), 7.35 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, CH_B'=), 7.21 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, 4''-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 195.9 (C=O), 153.3 (2-C), 148.8 (8a-C), 145.1 (CH_B=), 143.7 (4-C), 136.4 (1'-C), 134.7 (2''-C/6''-C), 133.9 (4a'-C), 133.7 (1''-C), 132.0 (H_AC=, H_A'C=, 4'-C), 130.6 (8a'-C), 130.5 (8-C), 130.1 (7-C), 129.3 (CH_B'=), 129.1 (4''-C), 128.8 (3''-C/5''-C), 128.5 (5'-C), 127.8 (2'-C), 127.7 (6-C,7'-C), 126.6 (6'-C), 126.4 (4a-C),

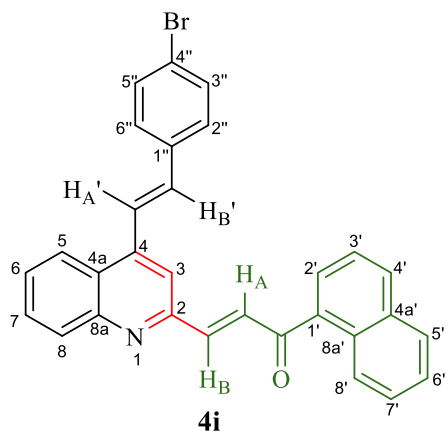
125.7 (8'-C), 124.6 (3'-C), 123.8 (5-C), 117.6 (3-C). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z calculado para $C_{30}H_{19}Cl_2NO$ $[M+H]^+$: 480.0916, encontrado: 480.0920.

4.4.8 (E)-3-(4-((E)-2-cloro-6-fluoroestiril)quinolin-2-il)-1-(naftalen-1-il)-prop-2-en-1-ona



4h. De 0.100 g (0.321 mmol) del formilderivado **3h**, 0.049 mL (0.321 mmol) de la 1-acetonaftona, y 0.021 g (0.370 mmol) de hidróxido de potasio en 2 mL de etanol, y luego de 3 horas de reacción, se obtuvieron 0.138 g (93%) de **4h**, $C_{30}H_{19}ClFNO$ (463.94 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 185-187 °C. **R_f** = 0.26 (9% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹)

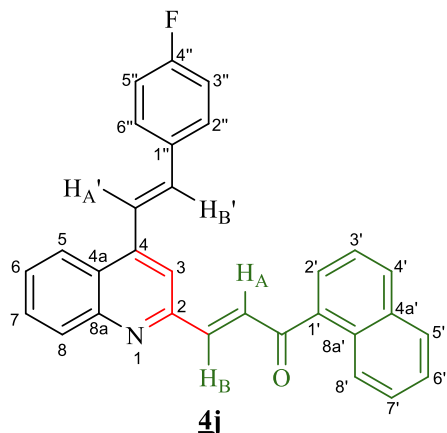
1664 (C=O carbonilo), 1620 (C=N), 1605 (C=C vinílico), 1581 (C=C aromático), 1507 (C=C aromático), 960 (CHR=CHR' trans-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.45 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H, 8'-H), 8.14-8.20 (m, 2H, 5-H, 8-H), 8.11 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_A'C=), 8.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 4'-H), 7.97 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H_AC=), 7.94-7.96 (m, 2H, 2'-H, 5'-H), 7.90 (s, 1H, 3-H), 7.84 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CH_B=), 7.79 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.57-7.66 (m, 4H, 6-H, 3'-H, 6'-H, 7'-H), 7.51 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, CH_B'=), 7.34 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H, 3''-H), 7.27 (td, $J = 8.0, 5.5$ Hz, 1H, 4''-H), 7.15 (ddd, $J = 10.9, 8.2, 1.6$ Hz, 1H, 5''-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 195.9 (C=O), 161.5 (d, $J = 253.3$ Hz, 6''-C), 153.3 (2-C), 148.8 (8a-C), 145.1 (CH_B=), 144.1 (4-C), 136.5 (1'-C), 135.1 (d, $J = 5.7$ Hz, 2''-C), 133.9 (4a'-C), 132.0 (4'-C), 131.9 (H_AC=), 130.6 (8a'-C), 130.5 (d, $J = 13.6$ Hz, H_A'C=), 130.5 (8-C), 130.1 (7-C), 129.4 (d, $J = 10.3$ Hz, 4''-C), 128.5 (5'-C), 127.8 (2'-C), 127.6 (6-C, 7'-C), 126.6 (6'-C), 126.3 (4a-C), 126.1 (d, $J = 2.6$ Hz, 3''-C), 126.0 (d, $J = 3.5$ Hz, CH_B'=), 125.7 (8'-C), 124.6 (3'-C), 123.6 (5-C), 123.3 (d, $J = 14.0$ Hz, 1''-C), 117.4 (3-C), 114.9 (d, $J = 23.5$ Hz, 5''-C). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z calculado para $C_{30}H_{19}ClFNO$ $[M+H]^+$: 464.1212, encontrado: 464.1219.

4.4.9 (E)-3-(4-((E)-4-bromoestiril)quinolin-2-il)-1-(naftalen-1-il)-prop-2-en-1-ona 4i. De

0.100 g (0.296 mmol) del formilderivado **3i**, 0.045 mL (0.296 mmol) de la 1-acetonaftona, y 0.018 g (0.326 mmol) de hidróxido de potasio en 2 mL de etanol, y luego de 2 horas de reacción, se obtuvieron 0.127 g (88%) de **4i**, C₃₀H₂₀BrNO (490.40 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 169-171 °C. **R_f** = 0.26 (13% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹)

1722 (C=O carbonilo), 1655 (C=N), 1629 (C=C vinílico), 1599 (C=C aromático), 1505 (C=C aromático), 956 (CHR=CHR' trans-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.41 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H, 8'-H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 8-H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 4'-H), 7.91 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H_AC=), 7.89-7.94 (m, 2H, 2'-H, 5'-H), 7.84 (s, 1H, 3-H), 7.79 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H_A'C=), 7.78 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CH_B=), 7.73-7.77 (m, 1H, 7-H), 7.58-7.63 (m, 6-H), 7.55-7.58 (m, 2H, 3''-H/5''-H), 7.54-7.63 (m, 3H, 3'-H, 6'-H, 7'-H), 7.48-7.51 (m, 2H, 2''-H/6''-H), 7.30 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH_B'=). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 195.8 (C=O), 153.2 (2-C), 148.9 (8a-C), 145.1 (CH_B=), 143.4 (4-C), 136.4 (1'-C), 135.3 (1''-C), 134.3 (CH_B'=), 133.9 (4a'-C), 132.1 (3''-C/5''-C), 132.0 (4'-C), 131.9 (H_AC=), 130.6 (8-C), 130.5 (8a'-C), 130.1 (7-C), 128.6 (2''-C/6''-C), 128.5 (5'-C), 127.8 (2'-C), 127.6 (6-C), 127.5 (7'-C), 126.6 (6'-C), 126.3 (4a-C), 125.7 (8'-C), 124.6 (3'-C), 123.5 (H_A'C=), 123.4 (5-C), 123.0 (4''-C), 117.0 (3-C). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z calculado para C₃₀H₂₀BrNO [M+H]⁺: 490.0801, encontrado: 490.0806.

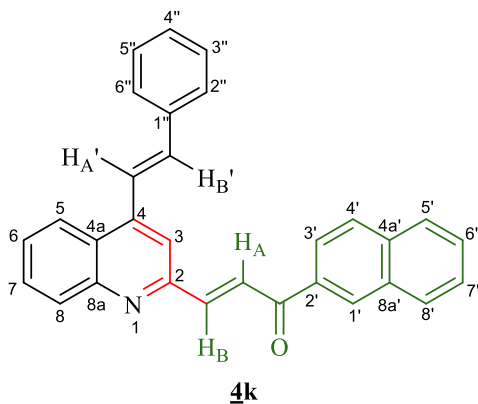
4.4.10 (E)-3-(4-((E)-4-fluoroestiril)quinolin-2-il)-1-(naftalen-1-il)-prop-2-en-1-ona 4j. De 0.100 g (0.361 mmol) del formilderivado **3j**, 0.055 mL (0.361 mmol) de la 1-acetonaftona, y 0.022 g (0.397 mmol) de hidróxido de potasio en 2 mL de etanol, y luego de 2 horas de reacción, se



obtuvieron 0.125 g (81%) de **4j**, C₃₀H₂₀FNO (429.50 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 178-180 °C. **R_f** = 0.31 (13% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 1727 (C=O carbonilo), 1639 (C=N), 1598 (C=C vinílico), 1580 (C=C aromático), 1505 (C=C aromático), 964 (CHR=CHR' trans-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.41 (ddd, *J* = 7.5,

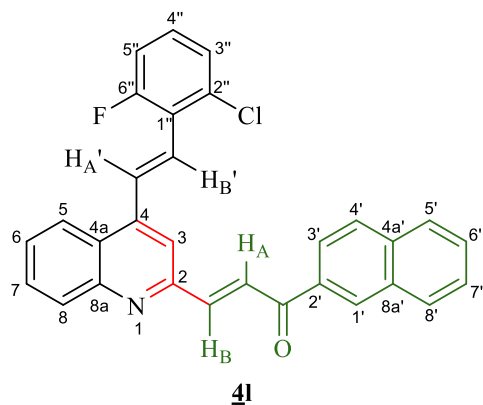
2.0, 0.8 Hz, 1H, 8'-H), 8.17 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H, 5-H), 8.11 (ddd, *J* = 8.5, 1.3, 0.6 Hz, 1H, 8-H), 8.03 (dt, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H, 4'-H), 7.91 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H_AC=), 7.89-7.94 (m, 2H, 2'-H, 5'-H), 7.84 (s, 1H, 3-H), 7.78 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH_B=), 7.71 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H_A'C=), 7.54-7.64 (m, 7H, 6-H, 7-H, 3'-H, 6'-H, 7'-H, 2''-H/6''-H), 7.33 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, CH_B'=), 7.10-7.16 (m, 2H, 3''-H/5''-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 195.8 (C=O), 163.1 (d, *J* = 249.5 Hz, 4''-C), 153.2 (2-C), 148.9 (8a-C), 145.2 (CH_B=), 143.7 (4-C), 136.5 (1'-C), 134.4 (CH_B'=), 133.9 (4a'-C), 132.6 (d, *J* = 3.6 Hz, 1''-H), 132.0 (4'-C), 131.8 (H_AC=), 130.6 (8-C, 8a'-C), 130.1 (7-C), 128.9 (d, *J* = 8.1 Hz, 2''-C/6''-C), 128.5 (5'-C), 127.8 (2'-C), 127.6 (6-C), 127.4 (7'-C), 126.6 (6'-C), 126.3 (4a-C), 125.7 (8'-C), 124.5 (3'-C), 123.4 (5-C), 122.4 (d, *J* = 2.4 Hz, H_A'C=), 116.9 (3-C), 116.0 (d, *J* = 22.0 Hz, 3''-C/5''-C). **HPLC-ESI-QTOF:** *m/z* calculado para C₃₀H₂₀FNO [M+H]⁺: 430.1602, experimental: 430.1603.

4.4.11 (E)-1-(naftalen-2-il)-3-(4-((E)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-ona **4k.** De 0.100 g (0.386 mmol) del formilderivado **3a**, 0.066 g (0.386 mmol) de la 2-acetonaftona, y 0.024 g (0.425 mmol) de hidróxido de potasio en 2 mL de etanol, y luego de 4 horas de reacción, se obtuvieron 0.137 g (86%) de **4k**, C₃₀H₂₁NO (411.50 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 213-215 °C. **R_f** = 0.31 (13% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 1659 (C=O carbonilo), 1618 (C=N), 1604 (C=C vinílico), 1588 (C=C aromático), 1497 (C=C aromático), 958 (CHR=CHR' trans-



alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.70 (s, 1H, 1'-H), 8.39 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H_AC=), 8.18-8.23 (m, 3H, 5-H, 8-H, 3'-H), 8.06 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, CH_B=), 8.04-8.06 (m, 1H, 8'-H), 7.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 4'-H), 7.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5'-H), 7.88 (s, 1H, 3-H), 7.84 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H_A'C=), 7.77-7.81 (m, 1H, 7-H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2''-H/6''-H), 7.60-7.64 (m, 2H, 6'-H, 7'-H), 7.57-7.60 (m, 1H, 6-H), 7.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, 3''-H/5''-H), 7.42 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH_B'=), 7.37-7.40 (m, 1H, 4''-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 190.4 (C=O), 153.2 (2-C), 149.0 (8a-C), 143.9 (4-C), 143.7 (CH_B=), 136.5 (1''-C), 135.7 (CH_B'=, 4a'-C), 135.2 (2'-C), 132.6 (8a'-C), 130.6 (8-C, 1'-C), 130.0 (7-C), 129.7 (8'-C), 129.0 (3''-C/5''-C, 4''-C), 128.7 (4'-C), 128.6 (6'-C), 127.9 (5'-C), 127.3 (7'-C), 127.2 (2''-C/6''-C), 126.9 (CH_A=), 126.8 (6-C), 126.5 (4a-C), 124.6 (3'-C), 123.5 (5-C), 122.8 (H_A'C=), 118.0 (3-C). **HPLC-ESI-QTOF:** *m/z* calculado para C₃₀H₂₁NO [M+H]⁺: 412.1696, encontrado: 412.1691.

4.4.12 (*E*)-3-(4-((*E*)-2-cloro-6-fluoroestiril)quinolin-2-il)-1-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona **4l**.



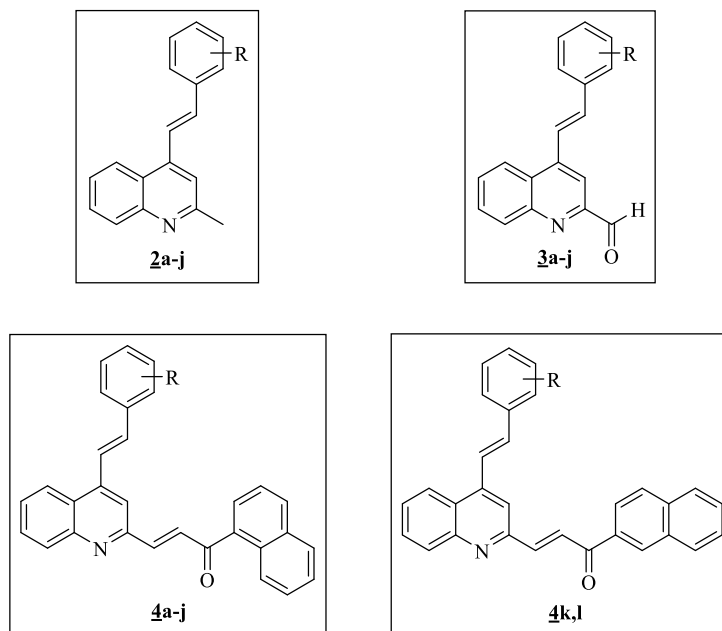
De 0.100 g (0.321 mmol) del formilderivado **3h**, 0.055 g (0.321 mmol) de la 2-acetonafona, y 0.020 g (0.353 mmol) de hidróxido de potasio en 2 mL de etanol, y luego de 3 horas de reacción, se obtuvieron 0.132 g (89%) de **4l**, C₃₀H₂₁ClFNO (463.94 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 208-210 °C. **R_f** = 0.24 (9% acetato de etilo-hexano).

IR (ATR): $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 1660 (C=O carbonilo), 1620 (C=N), 1606 (C=C vinílico), 1583 (C=C aromático), 1500 (C=C aromático), 956 (CHR=CHR' trans-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz,**

CDCl₃): δ 8.71 (s, 1H, 1'-H), 8.41 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H_AC=), 8.17-8.23 (m, 3H, 5-H, 8-H, 3'-H), 8.11 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_A'C=), 8.05-8.07 (m, 1H, 8'-H), 8.07 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, CH_B=), 7.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 4'-H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 5'-H), 7.89 (s, 1H, 3-H), 7.78-7.82 (m, 1H, 7-H), 7.57-7.65 (m, 3H, 6-H, 6'-H, 7'-H), 7.52 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, CH_B'=), 7.31 (da, $J = 8.0$ Hz, 1H, 3''-H), 7.22-7.28 (m, 1H, 4''-H), 7.11-7.15 (m, 1H, 5''-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)**: δ 190.4 (C=O), 153.3 (2-C), 148.8 (8a-C), 144.2 (4-C), 143.5 (CH_B=), 135.7 (4a'-C), 135.2 (2'-C), 135.1 (d, $J = 5.8$ Hz, 2''-C), 132.6 (8a'-C), 130.6 (d, $J = 10.3$ Hz, H_A'C=), 130.6 (1'-C), 130.5 (8-C), 130.1 (7-C), 129.7 (8'-C), 129.4 (d, $J = 11.0$ Hz, 4''-C), 128.7 (4'-C), 128.6 (6'-C), 127.9 (5'-C), 127.5 (7'-C), 127.1 (H_AC=), 126.8 (6-C), 126.4 (4a-C), 126.1 (d, $J = 2.8$ Hz, 3''-C), 126.0 (d, $J = 3.2$ Hz, CH_B'=), 124.6 (3'-C), 123.6 (5-C), 123.4 (d, $J = 13.0$ Hz, 1''-C), 118.4 (3-C), 114.9 (d, $J = 23.5$ Hz, 5''-C). **HPLC-ESI-QTOF**: m/z calculado para C₃₀H₂₀ClFNO [M+H]⁺: 464.1212, encontrado: 464.1210.

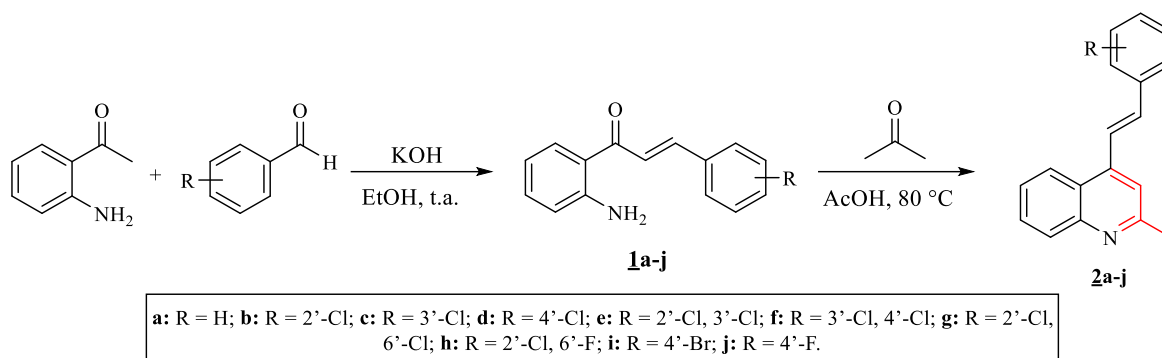
5. Resultados y análisis

Sin desconocer las anotaciones importantes que se hicieron en la Parte Experimental, a continuación se presenta la discusión de los resultados obtenidos en esta investigación, los cuales se resumen esquemáticamente en la **Figura 15** donde se presentan las estructuras generales de las 2-metil-4-estirilquinolinas **2**, sus respectivos formil derivados **3** y los nuevos híbridos quinolina-chalcona finales **4a-j** y **4k,l**, que eran el objeto de estudio principal de este Trabajo de Grado. Los compuestos mencionados fueron desarrollados aplicando el esquema retrosintético plasmado en el **Esquema 11** (ver Planteamiento del Problema).

Figura 15. Estructuras generales de los compuestos sintetizados en el presente Trabajo de Grado.

5.1 Síntesis de las (*E*)-2-metil-4-estirilquinolinas **2a-j**.

La síntesis de las (*E*)-2-metil-4-estirilquinolinas **2a-j** (bloques de construcción de los productos finales diseñados), se realizó adaptando una metodología de dos pasos desarrollada e implementada con éxito en trabajos previos realizados en el LSO (Álvarez, 2022) (Vera, 2022). Dicha metodología consiste en la preparación, aislamiento e identificación de las correspondientes 2'-aminochalconas **1a-j** como los productos de la condensación de *Claisen-Schmidt* entre la 2'-aminoacetofenona y diferentes aldehídos aromáticos, seguido de la ciclocondensación de **1** con la acetona en las condiciones de la reacción de *Friedländer* promovida por ácido acético glacial, que resulta en la formación exclusiva de las correspondientes 2-metil-4-estirilquinolinas **2a-j** (**Esquema 12**). En ningún caso se observó la formación del producto de ciclación intramolecular de tipo *aza-Michael* (2-arylquinolin-4-onas) de **1**, que es la reacción que podría eventualmente competir con la anulación de *Friedländer*.



Esquema 12. Metodología empleada para la síntesis de los precursores estratégicos, las (*E*)-2-metil-4-estirilquinolinas **2a-j**.

En concordancia con el **Esquema 12**, la primera etapa consistió en la síntesis de las 2'-aminochalconas **1a-j**. Los controles del avance de las reacciones (CCF, usando muestras genuinas de 2'-aminochalconas), indicaron que los precursores de partida se consumieron en su totalidad después de 1-5 horas de reacción, y que las 2'-aminochalconas **1a-j** se formaron como único producto con excelentes rendimientos de reacción (92-98%). Tal como se constató en trabajos anteriores, las 2'-aminochalconas **1a-j** fueron identificadas como los isómeros *E* mediante distintos métodos de caracterización estructural (IR y RMN), y fueron aisladas como sustancias sólidas con puntos de fusión bien definidos que coinciden con los reportados previamente.

A continuación, en la segunda etapa, los compuestos **1a-j** se mezclaron con acetona y ácido acético glacial en las relaciones estequiométricas establecidas (ver Parte Experimental), y se calentaron a 80 °C con agitación constante. Los controles del avance de cada una de las reacciones (CCF, usando muestras genuinas de 2-metil-4-estirilquinolinas) mostraron que las 2'-aminochalconas **1a-j** se consumieron a las 12-17 horas, y que en cada caso se formó exclusivamente el producto de *Friedländer* esperado (comprobado mediante la comparación de los R_f de los crudos de reacción con los R_f de los patrones de referencia). Estos crudos de reacción

fueron purificados por cromatografía en columna, aislándose **2a-j** con rendimientos entre buenos y muy buenos: **2a** (81%), **2b** (75%), **2c** (88%), **2d** (75%), **2e** (80%), **2f** (72%), **2g** (93%), **2h** (86%), **2i** (84%), **2j** (74%). Al analizar los valores de los rendimientos de reacción no se observa una tendencia lógica que explique satisfactoriamente el papel que juegan los sustituyentes y el patrón de sustitución del fragmento estirilo sobre dichos rendimientos.

La caracterización de **2a-j** se realizó por espectroscopía infrarrojo, espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear monodimensional ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$ RMN) y bidimensional de correlación heteronuclear (HSQC y HMBC). Como **2a-e** y **2g-j** ya fueron descritos en trabajos anteriormente realizados en el LSO (Álvarez, 2022) (Vera, 2022), la discusión de su caracterización estructural no se incluyó en el presente manuscrito. Basta con informar que las propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas de éstos coinciden plenamente con las consignadas en los Trabajos de Investigación citados. Solo se presenta la discusión de la caracterización estructural de la estirilquinolina **2f**, por tratarse de un compuesto nuevo.

La primera prueba sobre la identidad estructural de **2f** se extrajo del análisis de su espectro IR (**Anexo A**), pues en éste se puede observar, en primer lugar, una banda de baja intensidad, en 3007 cm^{-1} , que está asociada a las vibraciones de tensión de los enlaces $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ aromático del fragmento estirilo y otra banda de absorción baja, en 2917 cm^{-1} , que es característica de las vibraciones de tensión de los enlaces $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ del grupo metilo en la posición C-2. En segundo lugar, se registra otra banda de absorción de intensidad baja en 1632 cm^{-1} , la cual es generada por las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}=\text{N}$ imínico del anillo de la quinolina. La banda de tensión del enlace $\text{C}=\text{C}$ presentes en el fragmento vinilo aparece en 1620 cm^{-1} , mientras que otras dos bandas asociadas a las vibraciones de tensión de los enlaces $\text{C}=\text{C}$ aromáticos se registran en 1586 cm^{-1} y

1506 cm^{-1} , respectivamente. Por último, en 964 cm^{-1} se registra una banda de absorción intensa fuera del plano que es característica para la flexión asimétrica de los hidrógenos de alquenos disustituidos con configuración trans.

La masa exacta de **2f**, expresado como la relación masa/carga (m/z), fue determinada con el espectro de masas de alta resolución (**Anexo B**), usando la técnica HPLC-ESI-QTOF (ver parte experimental).

El análisis detallado y combinado de los espectros de RMN monodimensionales (RMN ^1H y RMN ^{13}C) y bidimensional (HMBC), permitió la asignación de todos los átomos de hidrógeno y carbono que constituyen la molécula analizada (ver Parte Experimental), recabándose así la información requerida para la determinación inequívoca de la estructura de la nueva 2-metil-4-estirilquinolina **2f**.

La primera evidencia de la formación de **2f**, es la desaparición de la señal generada por los hidrógenos del grupo amino primario presentes en el espectro de RMN ^1H de la 2'-aminochalcona **1f** precursora. Adicionalmente, en la región alifática se observa un nuevo singulete (s) centrado en 2.77 ppm que integra para 3 protones, señal generada por el grupo metilo ubicado en la posición C-2 del anillo quinolínico.

En la región aromática se encuentran las señales pertenecientes a los hidrógenos del núcleo quinolínico, así como los hidrógenos del fragmento estirilo ubicado en la posición C-4. Las señales de los protones del núcleo de la quinolina fueron asignadas de la siguiente manera: la señal del protón 3-H aparece como un singulete (s) centrado en 7.46 ppm. El protón 5-H se registra como un doblete de dobletes (dd) en 8.11 ppm con constantes de acoplamiento 3J de 8.5 Hz y 4J de 1.4 Hz, correspondientes a los desdoblamientos con los protones 6-H y 7-H, respectivamente; la señal del protón 6-H se presenta como un doblete de dobletes (ddd) localizado en 7.53 ppm y con constantes de acoplamiento 3J de 8.1 Hz y 6.8 Hz, resultantes de los acoplamientos con los

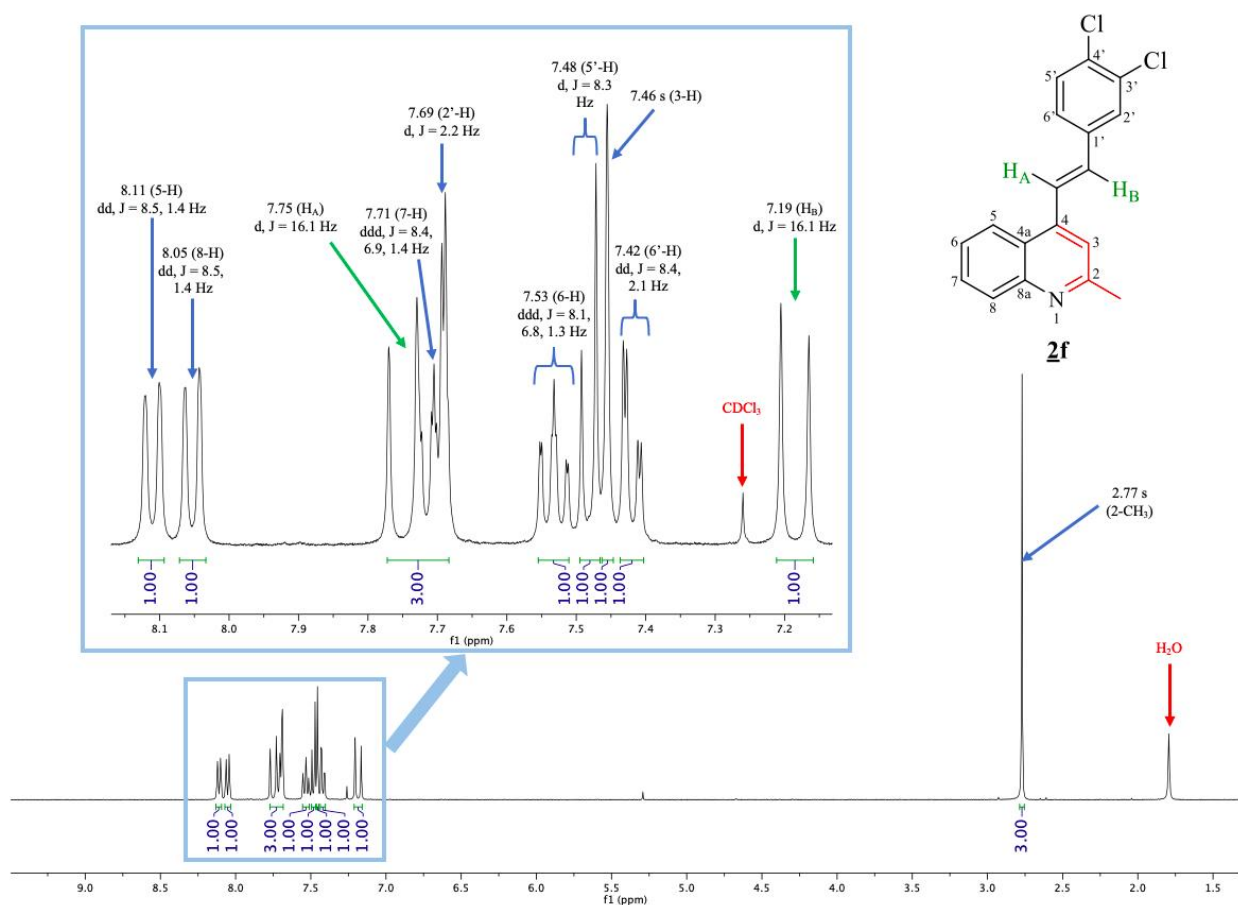
protones 5-H y 7-H, respectivamente, además de una constante de acoplamiento 4J de 1.3 Hz, correspondiente a la interacción con el protón 8-H. El protón 7-H se registra también como un doblete de dobletes (ddd) centrado en 7.71 ppm y con constantes de acoplamiento 3J de 8.4 Hz y 6.9 Hz, resultantes de los acoplamientos con los protones 8-H y 6-H, respectivamente, además de una constante de acoplamiento 4J de 1.4 Hz, correspondiente a la interacción con el protón 5-H. La señal del protón 8-H aparece como un doblete de dobletes (dd) en 8.05 ppm, con constantes de acoplamiento 3J de 8.5 Hz y 4J de 1.4 Hz, las cuales corresponden a los acoplamientos con los protones 7-H y 6-H, respectivamente.

En esta misma región del espectro se pueden encontrar las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos y olefínicos del fragmento estirilo. Las señales de dichos hidrógenos se asignaron de la siguiente manera: el protón 2'-H aparece como un doblete (d) centrado en 7.69 ppm y con una constante de acoplamiento 3J de 2.2 Hz, la cual corresponde al acoplamiento con el protón 6'-H; el protón 5'-H se encuentra como un doblete (d) centrado en 7.48 ppm y con una constante de acoplamiento 3J de 8.3 Hz, la cual corresponde al acoplamiento con el protón vecinal 6'-H; mientras que el protón 6'-H resuena como un doblete de dobletes (dd) centrado en 7.42 ppm y con constantes de acoplamiento 3J de 8.4 Hz y 4J de 2.1 Hz, correspondientes a los acoplamientos con los protones 5'-H y 2'-H respectivamente. En cuanto a las señales generadas por los protones olefínicos, éstas se asignaron de la siguiente manera: el protón designado como H_A resuena en 7.75 ppm como un doblete (d) con constante de acoplamiento 3J de 16.1 Hz que corresponde al acoplamiento con el protón H_B ; mientras que el protón H_B resuena a campo más alto, en 7.19 ppm, como un doblete (d) con constante de acoplamiento 3J de 16.1 Hz resultante de la interacción con su homólogo H_A . Los valores de las constantes de acoplamiento entre estos protones indican claramente que durante el proceso de formación de **2f**, la estereoquímica entre

dichos hidrógenos no sufrió ninguna modificación, es decir, continúa siendo *E* tal como lo era en la 2'-aminochalcona precursora **1f**.

En la **Figura 16** se reproduce una ampliación de la zona aromática del espectro de RMN ^1H de **2f** con todas las señales registradas debidamente asignadas.

Figura 16. Expansión de la zona aromática del espectro de RMN ^1H de la 2-metil-4-estirilquinolina **2f** (CDCl_3 , 400 MHz).

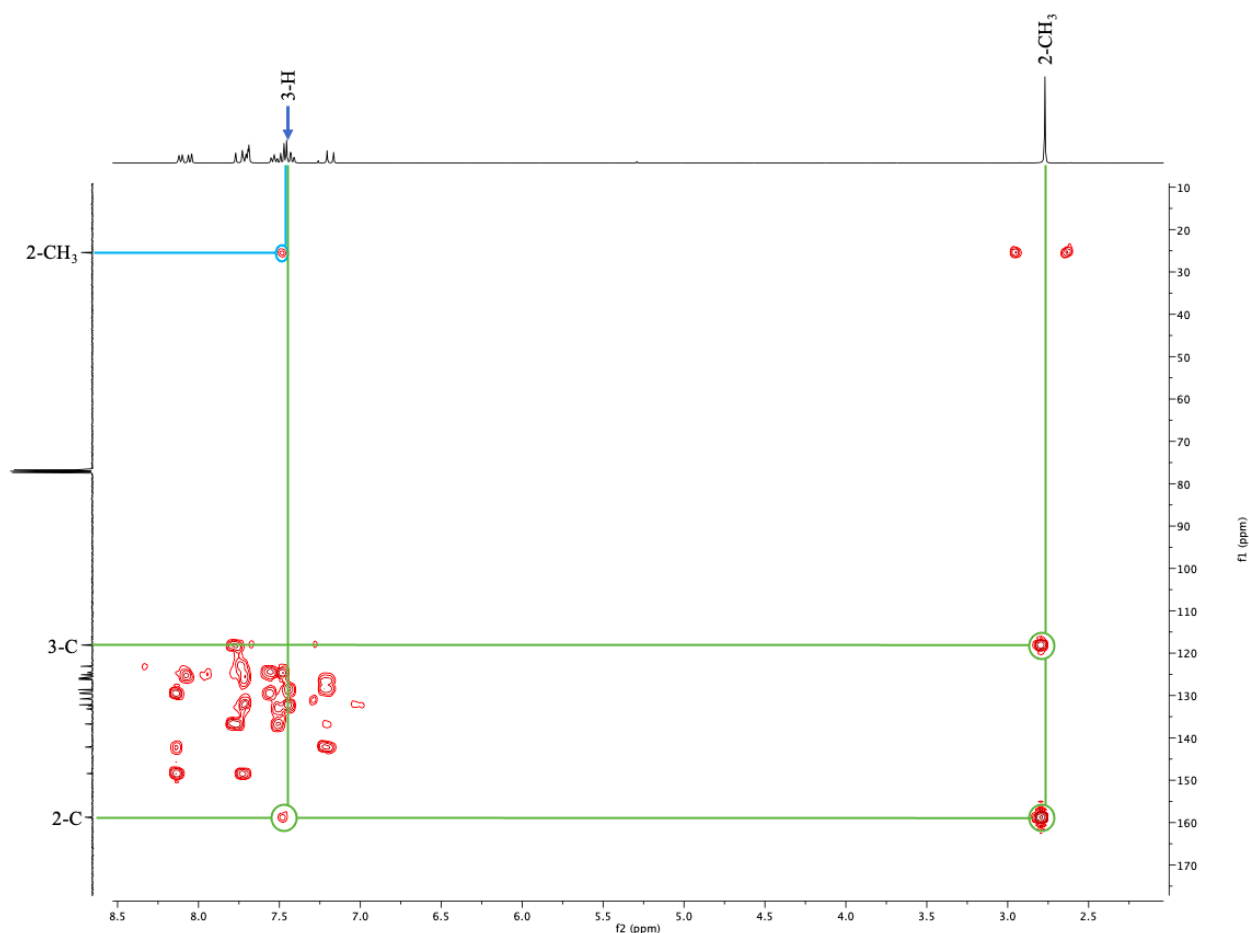


Con el análisis del espectro de RMN ^{13}C (**Anexo C**), se identificaron todos los 18 carbonos que forman el esqueleto carbonado de **2f**, cuyas asignaciones se discuten a continuación: la señal

que se registra a campo alto, en 25.4 ppm, es generada por el carbono metílico 2-CH₃; esta señal resulta clave en la identificación de la 2-metil-4-estirilquinolinas **2**. Los carbonos 3-C, 5-C, 6-C, 7-C y 8-C del anillo quinolínico se registran en 118.5, 123.1, 125.9, 129.4 y 129.5 ppm, respectivamente; mientras que los carbonos cuaternarios del anillo quinolínico 2-C, 4-C, 4a-C y 8a-C se registran en 158.7, 142.2, 124.6 y 148.4 ppm, respectivamente.

En cuanto a los carbonos vinílicos H_AC= y =CH_B, éstos se registran en 125.1 y 132.2 ppm, respectivamente. Finalmente, las nuevas señales asociadas a los carbonos aromáticos del benceno pertenecientes al fragmento estirilo, los carbonos 1'-C, 2'-C, 3'-C, 4'-C, 5'-C y 6'-C, se registran en 136.7, 128.6, 133.1, 132.4, 130.8 y 126.2 ppm, respectivamente.

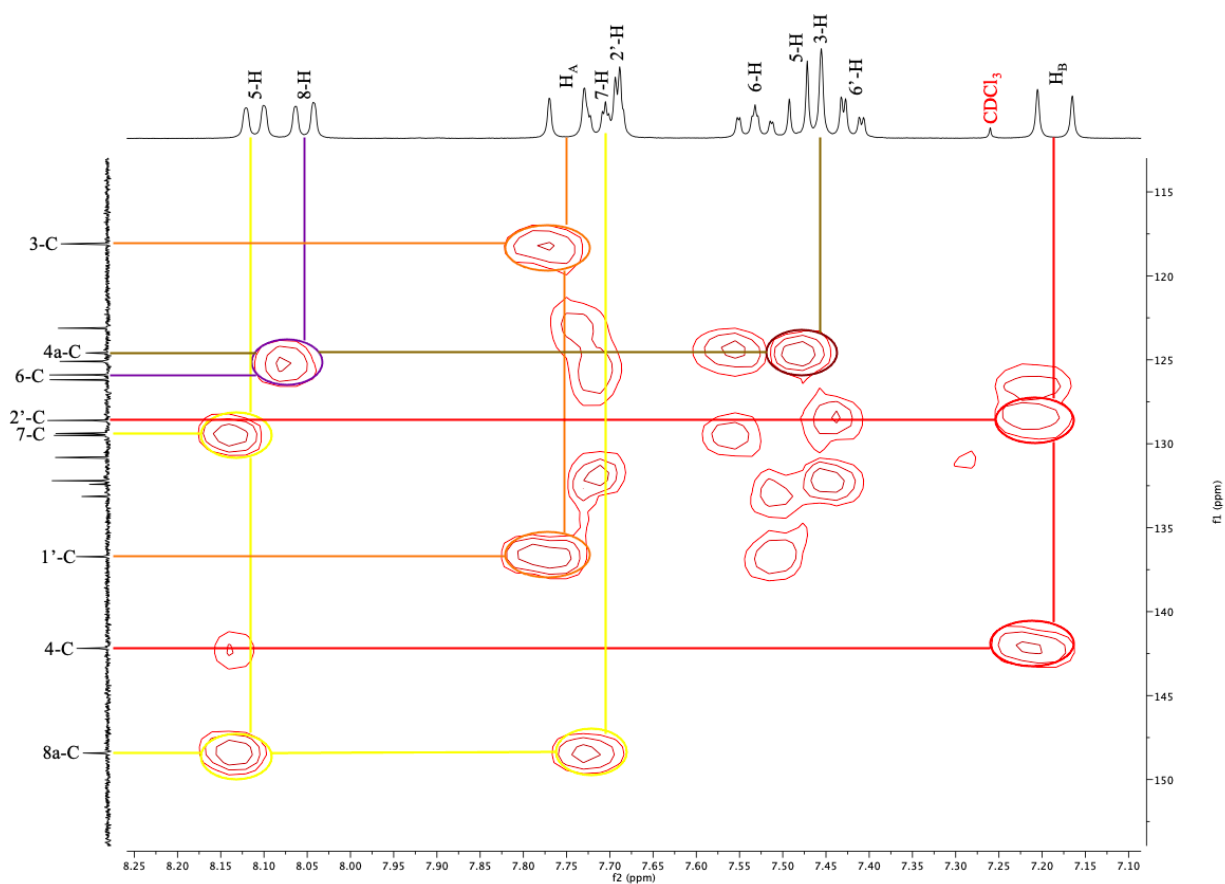
Las asignaciones de todos los anteriores protones y carbonos se corroboraron inequívocamente mediante el análisis detallado del espectro bidimensional de HMBC (**Figura 17**), en el que se observan muy claramente las interacciones a dos o más enlaces de los carbonos del grupo metilo en la posición C-2 y del núcleo quinolínico con los correspondientes hidrógenos. Así, la línea de color celeste corresponde a los cross-peaks generados por la correlación del protón 3-H a tres enlaces con la señal del carbono del grupo metilo (2-CH₃, δ 25.4); mientras que las líneas de color verde destacan los cross-peaks generados por la correlación a dos enlaces entre la señal de los protones del grupo metilo (2-CH₃) con la del carbono 2-C (δ 158.7), la de éstos mismos hidrógenos a tres enlaces con la del carbono 3-C (δ 118.1), y la interacción a 2 enlaces entre el hidrógeno 3-H con el carbono 2-C (δ 158.7).

Figura 17. Espectro HMBC de la 2-metil-4-estirilquinolina **2f**.

Así mismo, en la **Figura 18** se presenta una expansión de la zona aromática del espectro de HMBC del derivado **2f**, en la que se pueden apreciar con mayor claridad las correlaciones a dos o más enlaces entre los hidrógenos y carbonos del núcleo de la quinolina y del fragmento estirilo. Las líneas de color amarillo corresponden a los picos cruzados generados por la correlación a tres enlaces del hidrógeno 5-H con la señal del carbono 7-C (δ 129.4) y a cinco enlaces con la señal del carbono 8a-C (δ 148.4), adicionalmente la correlación a tres enlaces del hidrógeno 7-H con la señal del carbono 8a-C (δ 148.4); las líneas de color morado indican el pico cruzado que relaciona al protón 8-H con la señal del carbono 6-C (δ 125.9) a tres enlaces; mientras que la línea de color

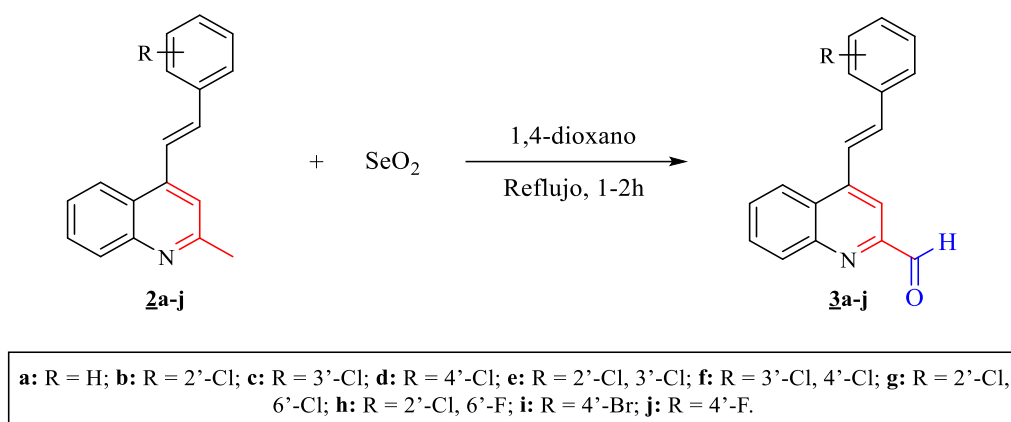
café destaca el pico cruzado que se genera por la interacción a tres enlaces entre el protón 3-H con el carbono 4a-C (δ 124.6). Adicionalmente, las líneas de color rojo corresponden a los cross-peaks a tres enlaces que correlacionan la señal del protón vinílico H_B con las señales de los carbonos 4-C (δ 142.2) y 2'-C (δ 128.6); mientras que las líneas de color naranja indican las correspondientes interacciones a tres enlaces entre la señal del protón vinílico H_A con las señales de los carbonos 1'-C (δ 136.7) y 3-C (δ 118.1). Estas últimas correlaciones confirman la conexión del núcleo quinolínico con el nuevo fragmento estirilo.

Figura 18. Ampliación de la zona aromática del espectro de correlación heteronuclear HMBC del derivado **2f**.



5.2 Síntesis de las (*E*)-2-formil-4-estirilquinolinas **3a-j**.

Una vez realizada la síntesis y confirmada la identidad inequívoca de las (*E*)-2-metil-4-estirilquinolinas **2a-j**, las cuales representan los bloques de construcción requeridos para abordar la posterior síntesis de la nueva serie de híbridos quinolina-chalcona **4** (Figura 15), el siguiente paso consistió en transformar estos compuestos en sus correspondientes formil derivados **3**. Para esto, se empleó el óxido de selenio como agente oxidante y se adaptó la metodología descrita por Trump y colaboradores (Trump & Zhou, 1993), la cual ha sido también implementada con éxito en trabajos previos realizados en el LSO (Álvarez, 2022) (Vera, 2022). Así, cada una de las (*E*)-2-metil-4-estirilquinolinas **2a-j** se hizo reaccionar con 2 equivalentes de dióxido de selenio en 1,4-dioxano a reflujo (Esquema 13).



Esquema 13. Síntesis de los formil derivados **3a-j**.

Los respectivos controles del avance de la reacción mediante CCF indicaron que, en cada caso, el precursor se consumió por completo y que se formaba un único producto, que resultó ser el respectivo formil derivado **3** esperado. Estos compuestos fueron purificados por cromatografía en columna sobre gel de sílice y aislados como sustancias sólidas con puntos de fusión bien definidos, los cuales coinciden con los consignados en los Trabajos de Investigación de Geraldine

Álvarez y Diana Vera (Álvarez, 2022) (Vera, 2022); los rendimientos obtenidos para cada uno de los miembros de la serie **3** fueron los siguientes: **3a** (96%), **3b** (92%), **3c** (89%), **3d** (94%), **3e** (91%), **3f** (92%), **3g** (94%), **3h** (97%), **3i** (90%), y **3j** (89%).

La caracterización de **3a-j** se realizó por espectroscopía infrarrojo, espectrometría de masas y, especialmente, por resonancia magnética nuclear monodimensional ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$ RMN) y bidimensional (HMBC). Tal como se procedió con los compuestos de la serie **2**, los detalles de la caracterización de **3a-e** y **3g-j** tampoco se incluyeron en el presente manuscrito, pero se pueden consultar en los Trabajos de Investigación citados en el párrafo anterior (Álvarez, 2022) (Vera, 2022). En consecuencia, sólo se discutirá la caracterización del derivado **3f**, por tratarse de un compuesto nuevo.

La primera evidencia sobre la conversión del precursor **2f** a su correspondiente formil derivado **3f** se obtuvo del análisis de su espectro IR (**Anexo D**), pues en éste se observa la aparición de dos nuevas bandas de absorción: una de baja intensidad, a 2810 cm^{-1} , correspondiente a la vibración de tensión de estiramiento del enlace $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ del nuevo grupo formilo, y una segunda banda de gran intensidad a 1703 cm^{-1} , que corresponde a la vibración de tensión del enlace carbonílico (C=O) del mismo grupo. En segundo lugar, a 3061 cm^{-1} , se encuentra la vibración de tensión de los enlaces $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ aromáticos del fragmento estirilo, y otra banda de absorción de intensidad baja en 1666 cm^{-1} , la cual es generada por las vibraciones de tensión del enlace C=N imínico del anillo de la quinolina. La banda de tensión del enlace C=C presente en el fragmento estirilo aparece en 1630 cm^{-1} , mientras que otras dos bandas asociadas a las vibraciones de tensión de los enlaces C=C aromáticos se registran en 1578 cm^{-1} y 1506 cm^{-1} , respectivamente. Por último,

en 962 cm^{-1} , se registra una banda de absorción intensa fuera del plano que es característica para la flexión asimétrica de los hidrógenos de alquenos disustituidos con configuración *trans*.

La masa exacta de **3f**, expresado como la relación masa/carga (m/z), fue determinada con el espectro de masas de alta resolución (**Anexo E**), usando la técnica UHPLC-ESI-Orbitrap-MS (ver parte experimental).

El análisis detallado y combinado de los espectros de RMN monodimensionales (RMN ^1H y RMN ^{13}C) y bidimensional (HMBC), permitió la asignación de todos los átomos de hidrógeno y carbono que constituyen la molécula en cuestión (ver Parte Experimental), recabándose así la información requerida para la determinación inequívoca de la estructura del formil derivado **3f**.

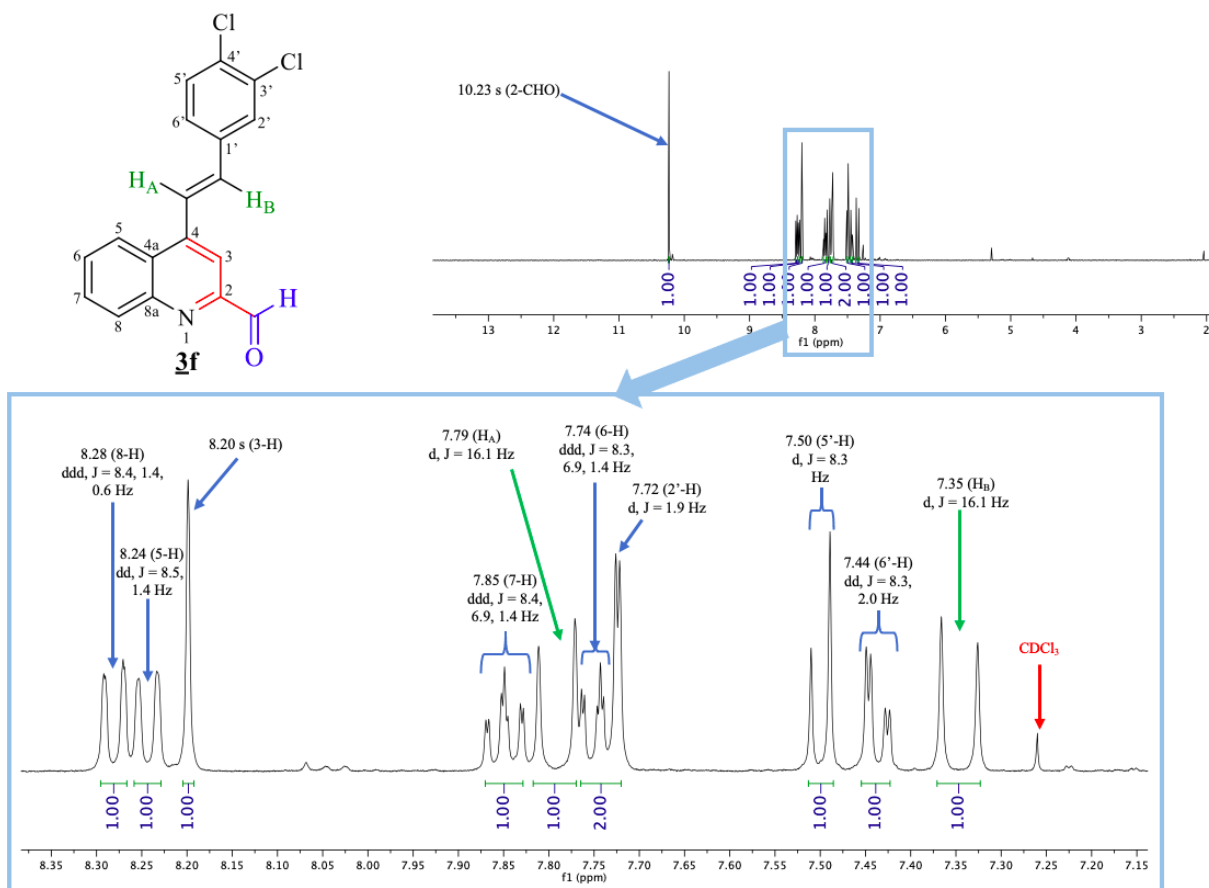
En el espectro de RMN ^1H de **3f** se registran los valores de desplazamientos químicos y multiplicidades de los hidrógenos del anillo de la quinolina y del fragmento estirilo, cuyo análisis revela que son similares a los registrados en el espectro de la 2-metil-4-estirilquinolina **2f** precursora, aunque, están levemente desplazados hacia campo más bajo. Por este motivo, y teniendo en cuenta que la discusión sobre la elucidación estructural de **2f** se encuentra consignada en el apartado 5.1, en esta sección no se hará la respectiva discusión sobre la asignación de dichos núcleos, pero sí se hará énfasis en el análisis de las nuevas señales que permiten corroborar inequívocamente la formación del nuevo grupo formilo.

Así, en la zona de campo alto se evidencia la desaparición del singulete generado por los hidrógenos del grupo metilo en la posición C-2 ($\delta\ 2.77$), mientras que la zona de campo bajo, a $\delta 10.23$, se registra una nueva señal en forma de un singulete (s) que integra para un protón, y corresponde al hidrógeno del nuevo grupo formilo.

En la **Figura 19** se reproduce el espectro de RMN ^1H del formil derivado **3f** y una expansión de la zona aromática del mismo con todas las señales asignadas, con ayuda de las cuales

se constata que el fragmento estirilo no sufrió ninguna modificación bajo las condiciones de reacción empleadas.

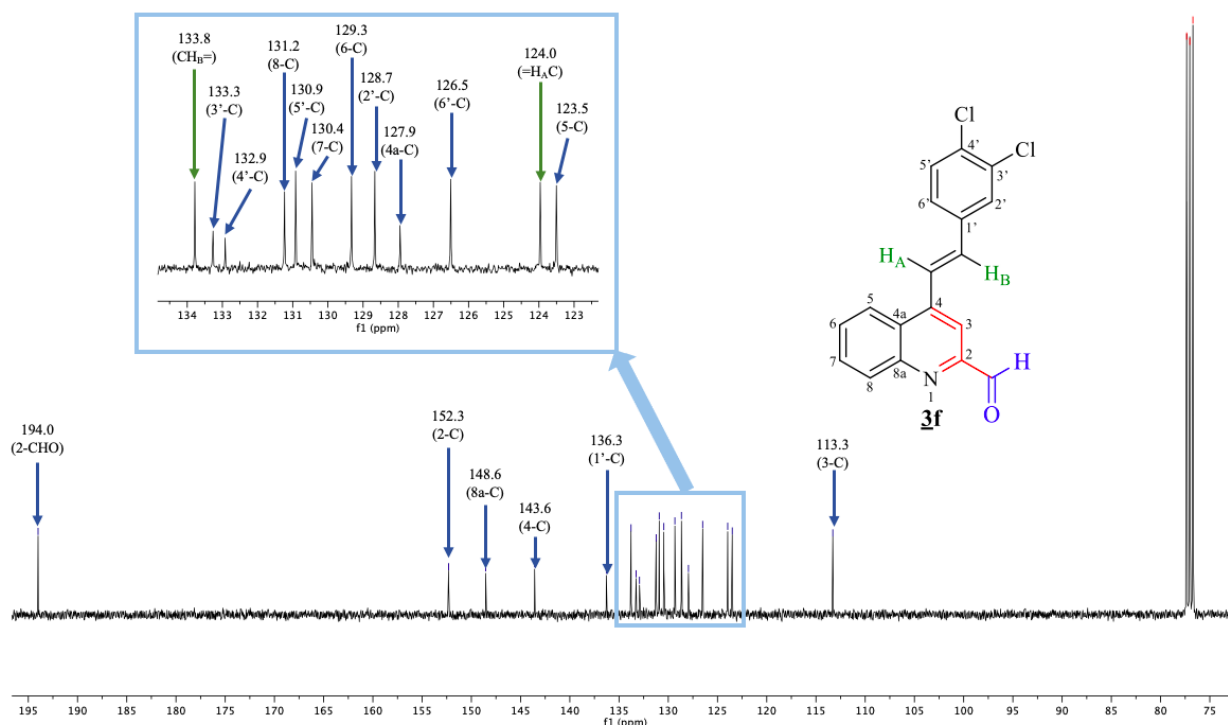
Figura 19. Espectro de RMN ^1H del formilderivado **3f** y expansión de la zona aromática.



Complementariamente, en el espectro de RMN ^{13}C de **3f** (Figura 20), se evidencia igualmente un ligero desplazamiento hacia campo más bajo de cada una de las señales de los carbonos del núcleo de la 4-estirilquinolina, respecto a los desplazamientos de sus carbonos homólogos en el precursor **2f**. Se observa la desaparición de la señal del carbono del grupo metílico, y en su lugar la aparición de la señal del carbono carbonílico en 194.0 ppm, con lo cual

se comprueba de manera irrefutable que la reacción de oxidación selectiva de **2f** transcurrió con éxito.

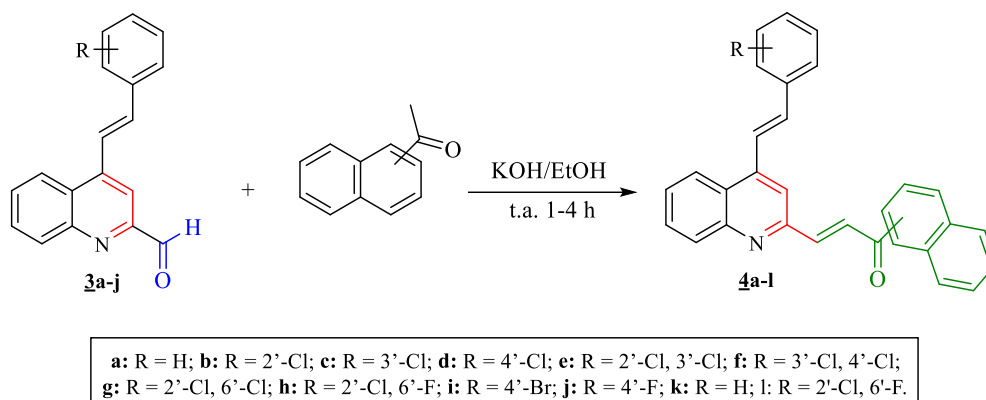
Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C del formil derivado **3f**.



5.3 Síntesis de los nuevos híbridos quinolina-chalcona del tipo (*E*)-1-(naftalen-1(2)-il)-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4a-l**.

Una vez sintetizados y caracterizados los formil derivados **3a-j**, se abordó el tercer y último paso de la ruta de síntesis propuesta, que consistió en la transformación de estos en los nuevos híbridos quinolina-chalcona (*E*)-1-(naftalen-1(2)-il)-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4a-l** mediante la condensación de *Claisen-Schmidt* con la 1-acetonaftona [1-(naftalen-1-il)etan-1-ona] y la 2-acetonaftona [1-(naftalen-2-il)etan-1-ona], utilizando las condiciones de

reacción estandarizadas en trabajos previos del LSO (Rodríguez, 2018), es decir, promoviendo la condensación en un medio básico, en este caso, una solución de hidróxido de potasio en la mínima cantidad posible de etanol (**Esquema 14**).

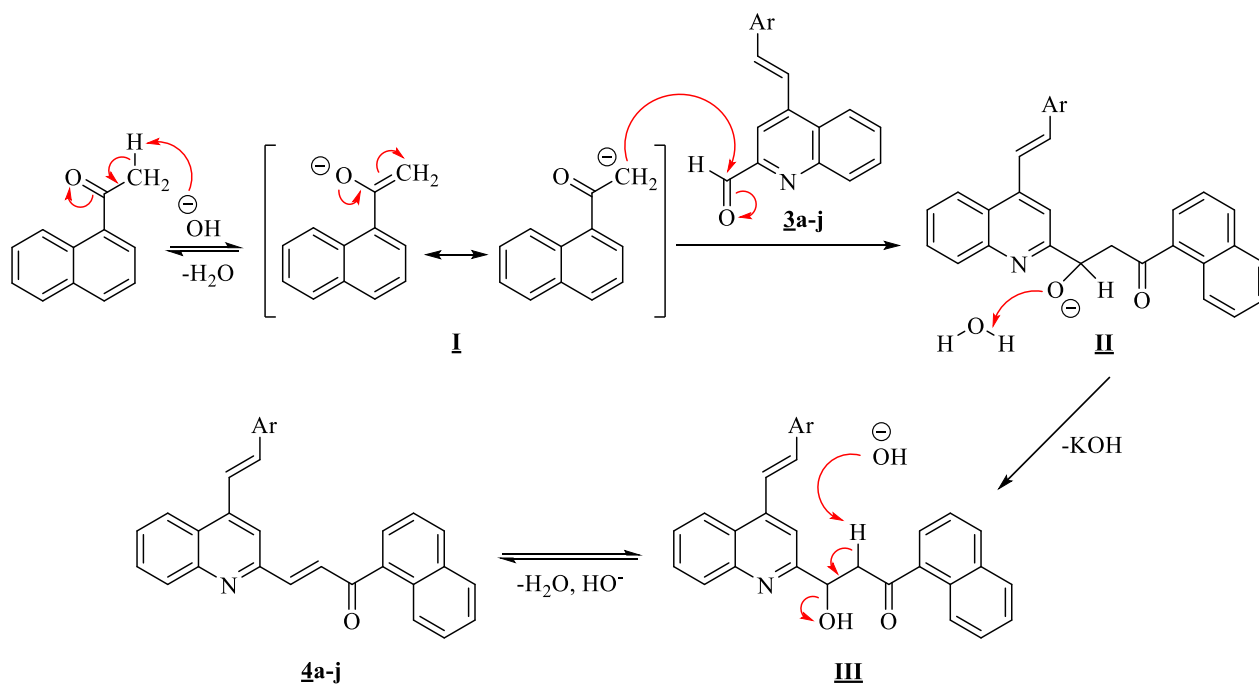


Esquema 14. Síntesis de los nuevos híbridos quinolina-chalcona (*(E)*-1-(naftalen-1(2)-il)-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4a-l**.

Usando las condiciones de reacción establecidas previamente (relación molar: 1:1:1.1, aldehído: acetilderivado: hidróxido de potasio), se hicieron reaccionar los formil derivados **3a-j** con la 1-acetonaftona y los formil derivados **3a,h** con la 2-acetonaftona, comprobándose mediante cromatografía de capa fina (CCF), que después de 1-4 horas de reacción no quedaban vestigios de los reactantes y que un único producto se había formado. En cada caso, los precipitados resultantes fueron filtrados y lavados con una mezcla de agua-etanol fría, y posteriormente secados al vacío en un horno Büchi. Para mejorar la apariencia de los sólidos obtenidos, éstos fueron recristalizados de una mezcla hexano/acetato de etilo/cloroformo (ver Parte Experimental), aislándose los productos de interés **4** como sólidos cristalinos con los siguientes rendimientos: **4a** (82%), **4b** (95%), **4c** (96%), **4d** (93%), **4e** (94%), **4f** (92%), **4g** (97%), **4h** (93%), **4i** (88%), **4j** (81%), **4k** (86%) y **4l** (89%).

Para explicar la manera como transcurrió la conversión de las 2-formil-4-estirilquinolinas **3** en sus correspondientes híbridos quinolina-chalcona **4**, en la **Figura 21** se presenta el mecanismo simplificado de dicha transformación (reacción de condensación de *Claisen-Schmidt*). En el paso **I** tiene lugar la formación del carbanión o ion enolato estable (por resonancia) de la 1-acetonaftona debido a la acción del ion hidroxilo que actúa como base y sustrae uno de sus hidrógenos α . En el segundo paso (**II**), el carbanión formado actúa como nucleófilo y realiza el ataque nucleofílico sobre el grupo carbonilo de la 2-formil-4-estirilquinolina (**3**), generando un ion alcóxido, el cual, en el paso **III**, se protona y se transforma en el respectivo aldol (β -hidroxicetona). Finalmente, el aldol formado es deshidratado por el catalizador básico y transformado en el nuevo híbrido de tipo quinolina-chalcona (**4**) termodinámicamente más estable, al ser una cetona α,β -insaturada. Este mismo mecanismo explica la formación de los híbridos quinolina-chalcona **4k,l**, cuando la 2-acetonaftona es el componente enolizable que participa en la condensación de *Claisen-Schmidt*.

Figura 21. Mecanismo simplificado de la condensación de *Claisen-Schmidt* para la formación de los nuevos híbridos quinolina-chalcona **4a-j**.



Los híbridos quinolina-chalcona **4a-1** fueron caracterizados mediante las técnicas convencionales de elucidación estructural (espectroscopía de infrarrojo, espectrometría de masas de alta resolución, resonancia magnética nuclear y, en algunos casos, difracción de rayos X). La primera prueba sobre la identidad estructural de estos compuestos se obtuvo del análisis de sus espectros IR (**Anexo F**), pues en ellos se puede observar, en primer lugar, una banda de baja intensidad, entre 3037 y 3062 cm^{-1} , que está asociada a las vibraciones de tensión de los enlaces $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ aromáticos del fragmento estirilo y del fragmento chalcona y otra banda de absorción intensa, entre 1655 y 1732 cm^{-1} , que es característica de las vibraciones de tensión del grupo carbonilo presente en el fragmento chalcona (α,β -insaturado). En segundo lugar, con un valor de número de onda cercano al de la banda de absorción anterior, entre 1618 y 1668 cm^{-1} , se registra la banda de absorción de intensidad baja generada por las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}=\text{N}$ imínico del anillo de la quinolina. La banda de tensión del enlace $\text{C}=\text{C}$ presente en el fragmento estirilo y chalcona aparece entre 1598 y 1629 cm^{-1} , mientras que otras dos bandas asociadas a las vibraciones de tensión de los enlaces $\text{C}=\text{C}$ aromáticos se registran entre 1578-1599 cm^{-1} y 1497-1508 cm^{-1} , respectivamente. Por último, entre 954 y 969 cm^{-1} , se registra la banda de absorción intensa fuera del plano que es característica para la flexión asimétrica de los hidrógenos de alquenos disustituidos con configuración trans.

Las masas exactas de **4a-1**, expresadas como la relación masa/carga (m/z), fueron determinadas con los espectros de masas de alta resolución (**Anexo G**), usando la técnica HPLC-ESI-QTOF (ver Parte Experimental).

El análisis detallado y combinado de los espectros de RMN monodimensionales (RMN ^1H y RMN ^{13}C) y bidimensionales (COSY ^1H - ^1H , HSQC y HMBC), permitió la asignación de todos los átomos de hidrógeno y carbono que constituyen las moléculas analizadas (ver Parte

Experimental), recabándose así la información requerida para la determinación inequívoca de las estructuras de los nuevos híbridos moleculares **4a-l**.

En los espectros de RMN ^1H de **4a-l**, las señales de los protones del núcleo de la quinolina fueron asignadas de la siguiente manera: el protón 3-H se registra como un singulete (s) entre 7.82 y 7.90 ppm, debido a que este no presenta acoplamiento con protones vecinales. En los espectros de los derivados **4c,d,f** y **4i**, el protón 5-H se registra como un doblete (d) entre 8.15 y 8.17 ppm con una constante de acoplamiento 3J de 8.4 Hz, correspondiente al acoplamiento con el protón 6-H; en los espectros de los compuestos **4a,b,g** y **4j**, 5-H resuena como un doblete de dobletes (dd) entre 8.15 y 8.20 ppm con constantes de acoplamiento 3J de 8.3-8.5 Hz y 4J de 1.3-1.6 Hz, correspondientes a los desdoblamiento con los protones 6-H y 7-H, respectivamente; mientras que en los espectros de **4e,h,k** y **4l**, 5-H resuena como un multiplete (m) ubicado en 8.14-8.23 ppm. En los espectros de **4a-l**, la señal del protón 6-H se presenta como un multiplete (m) localizado en 7.54-7.66 ppm. En los espectros de **4b,c,d,f,i,j,k** y **4l**, el protón 7-H se registra como un multiplete (m) en 7.54-7.82 ppm, mientras que en los espectros de **4a,e,g** y **4h**, se registra como un doblete de dobletes (ddd) centrado entre 7.75 y 7.79 ppm y con constantes de acoplamiento 3J de 8.3-8.5 Hz y 6.8-6.9 Hz, resultantes de los acoplamiento con los protones 8-H y 6-H, respectivamente, además una constante de acoplamiento 4J de 1.4-1.5 Hz, correspondiente a la interacción con el protón 5-H. La señal del protón 8-H, en los espectros de **4c,d,f** y **4i**, se presenta como un doblete (d) centrado en 8.12 ppm y con una constante de acoplamiento 3J de 8.1-8.5 Hz, correspondiente al desdoblamiento con el protón 7-H; en los espectros de **4a,b** y **4g**, esta señal aparece como un doblete de dobletes (dd) entre 8.12 y 8.13 ppm, con constantes de acoplamiento 3J de 8.4-8.5 Hz y 4J de 1.3-1.5 Hz, las cuales corresponden a los acoplamiento con los protones 7-H y 6-H, respectivamente; en el espectro de **4j**, la señal del protón 8-H se encuentra ubicada en 8.11 ppm y se presenta como un doblete de dobletes

(ddd) con constantes de acoplamiento 3J de 8.5 Hz, 4J 1.3 Hz y 5J de 0.6 Hz, correspondientes a los acoplamientos con los protones 7-H y 6-H, además del acoplamiento a cinco enlaces con el protón 5-H, mientras que en los espectros de **4e,h,k** y **4l**, esta señal se registra como un multiplete (m) en 8.12-8.23 ppm.

Las señales del nuevo fragmento chalcona (enónicos y aromáticos) ubicado en la posición 2 del núcleo de la quinolina fueron asignadas de la siguiente manera: en todos los espectros de **4a-l**, los protones enónicos, designados como H_A y H_B, se registran como dobletes (d) con constantes de acoplamiento 3J entre 15.4 y 15.9 Hz, un valor que es característico de protones olefínicos en disposición *trans* (estereoquímica *E*), este valor en la constante de acoplamiento permite aseverar que, en las condiciones de reacción empleadas, la condensación de *Claisen-Schmidt* entre los acetil derivados y las 4-estiril-2-formilquinolinas **3a-j** transcurrió con total estereoselectividad, observándose la formación exclusiva de los híbridos quinolina-chalcona (*E*)-1-(naftalen-1(2)-il)-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4a-l**. En todos los espectros de **4a-l**, el doblete del protón H_A aparece en 7.91-8.41 ppm, mientras que el doblete del protón H_B aparece a un campo ligeramente más alto, en 7.78-8.07 ppm, probablemente porque cae en el cono de protección del grupo carbonilo adyacente.

Las señales de los nuevos protones aromáticos se asignaron así: en los espectros de los derivados **4k,l**, la señal del protón 1'-H se observa como singulete (s) centrado en 8.70-8.71 ppm, debido a que no posee acoplamientos con hidrógenos vecinales. En los espectros de **4a-d** y **4f-j**, las señales de los protones 2'-H, 5'-H se observan como multipletes en 7.89-7.96 ppm; en los espectros de **4k** y **4l** la señal correspondiente al protón 5'-H se observa como un doblete (d) centrado en 7.92 ppm con constantes de acoplamiento 3J de 7.9 y 8.0 Hz, asociadas al desdoblamiento con el protón 6'-H, mientras que en el espectro de **4e**, se registra como un doblete

de dobletes (dd) centrado en 7.91 ppm con constantes de acoplamiento 3J de 7.1 Hz y 5J de 1.3 Hz, asociadas a las interacciones con los protones 6'-H y 8'-H, respectivamente; y para este mismo derivado (**4e**), el protón 2'-H se registra como un doblete de dobletes (dd) ubicado en 7.93 ppm y con constantes de acoplamiento 3J de 7.6 Hz y 1.8 Hz, que corresponden a los desdoblamientos con los protones 3'-H y 4'-H, respectivamente. En los espectros de los derivados **4a-j**, las señales de los protones 3'-H, 6'-H y 7'-H se observan como multipletes (m) en 7.54-7.66 ppm, mientras que en los espectros de **4k,l**, la señal del protón 3'-H se presenta como un multiplete (m) en 8.17-8.23 ppm, y también como multipletes (m) las señales de los protones 6'-H y 7'-H, pero desplazados a campo más alto, en 7.57-7.65 ppm. En los espectros de **4a-l**, la señal del protón 4'-H se resuelve como un doblete (d) centrado en 7.97-8.07 ppm con constantes de acoplamiento 3J de 8.1-8.6 Hz, correspondiente a la interacción con el protón 3'-H. La señal del protón 8'-H en el espectro de **4f**, se registra como un doblete (d) centrado en 8.41 ppm y con una constante de acoplamiento 3J de 8.0 Hz, generada por el desdoblamiento con el protón 7'-H; en los espectros de **4c,e,h** y **4i**, esta señal (8'-H) se registra como un doblete de dobletes (dd) ubicado en 8.41-8.45 ppm, con constantes de acoplamiento 3J de 8.0-8.1 Hz y 4J de 1.3-1.6 Hz, resultantes de las interacciones con los protones 7'-H y 6'-H respectivamente; este mismo protón en el espectro de **4j**, resuena en 8.41 ppm como un doblete de dobletes (ddd), con constantes de acoplamiento 3J de 7.5 Hz, 4J de 2.0 Hz y 5J de 0.8 Hz, resultantes de los acoplamientos con 7'-H, 6'-H y 5'-H, respectivamente; finalmente, en los espectros de los derivados **4a,b,d** y **4g**, la señal de 8'-H se presenta como un multiplete (m) en 8.40-8.43 ppm, y como multiplete (m) también en los espectros de **4k** y **4l**, pero a campo ligeramente más alto, en 8.05-8.07 ppm.

Como era de esperar, en los espectros de todos los híbridos quinolina-chacona **4a-l** también se registran las señales de los hidrógenos olefínicos y aromáticos del fragmento estirilo ubicado en la posición C-4 del núcleo de la quinolina, señales que no serán discutidas en el presente

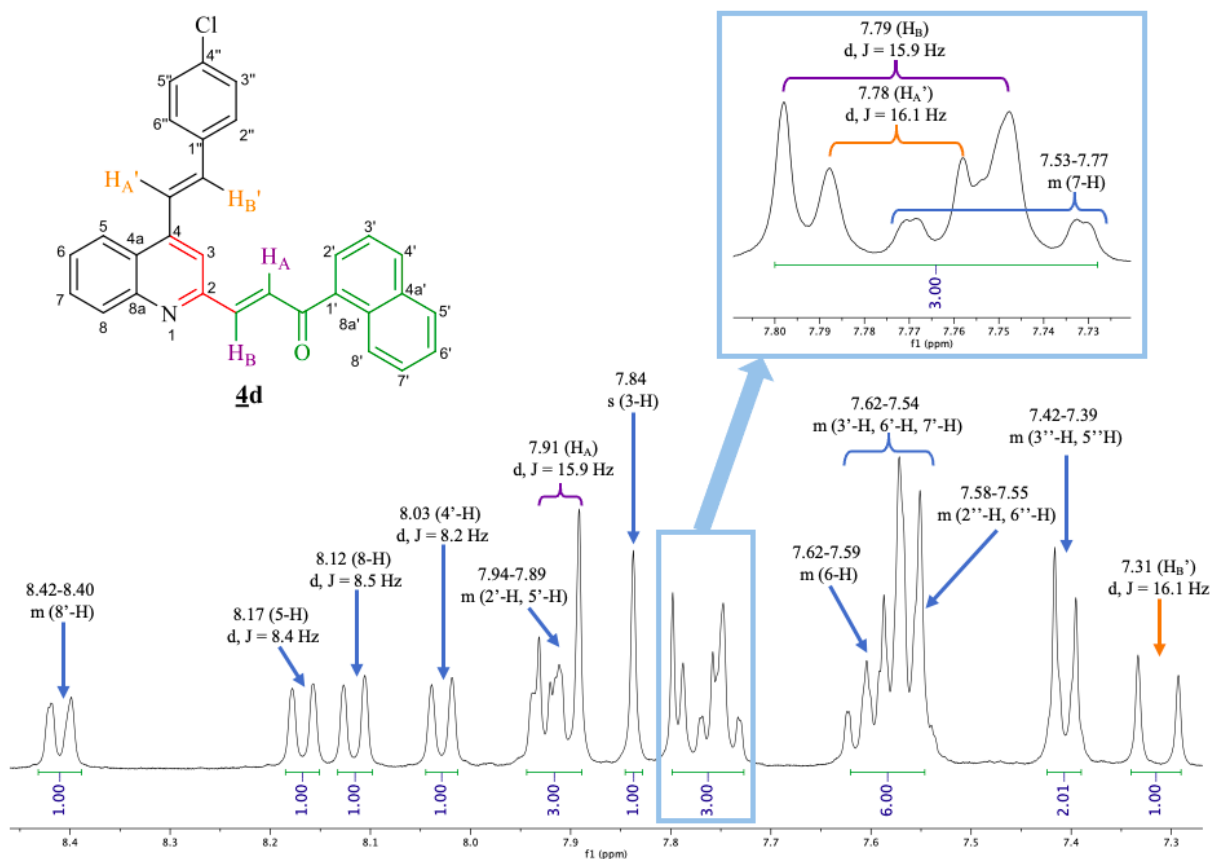
manuscrito debido a que presentan desplazamientos químicos y multiplicidades muy similares a las de sus hidrógenos homólogos en los precursores, es decir, las 2-metil-4-estirilquinolinas **2a-j** y las 2-formil-4-estirilquinolinas **3a-j**, los cuales fueron consignados y discutidos previamente en los Trabajos de Investigación de Geraldine Álvarez y Diana Vera (Álvarez, 2022) (Vera, 2022).

Una prueba irrefutable de la formación de los híbridos moleculares **4a-j** es la desaparición de la señal del grupo formilo de la posición C-2, misma que en los espectros de RMN ^1H de los precursores **3a-j** se observaba como un singulete (s) en la región de campo bajo, a 10.24-10.26 ppm. La desaparición de esta señal y la concomitante aparición de los dos dobletes generados por los hidrógenos olefínicos, designados como H_A y H_B , del nuevo fragmento enona, fueron las evidencias espectroscópicas claves que permitieron comprobar la identidad inequívoca de **4a-j**, incluida su estereoquímica, que, como ya quedó consignado, en todos los casos es *E*.

Para corroborar la validez de las asignaciones recién expuestas, a manera de ejemplo representativo, en la **Figura 22** se reproduce una expansión de la zona aromática del espectro de RMN ^1H del híbrido quinolina-chalcona **4d** con todas las señales registradas debidamente asignadas, no se muestra la región de campos intermedio y alto del espectro debido a que no hay señales en esa región.

Con el análisis de los espectros de RMN ^{13}C (**Anexo H**) se identificaron los carbonos que forman el esqueleto carbonado de la estructura de los híbridos **4a-l** (ver Parte Experimental). Estos espectros registran las señales de los carbonos del núcleo de la quinolina y del fragmento estirilo en la posición C-4 que ya estaban presentes en las estructuras de las 2-formil-4-estirilquinolinas precursoras **3a-j**, y que por tal razón no serán discutidas en el presente manuscrito.

Figura 22. Expansión de la zona aromática del espectro de RMN ^1H del híbrido quinolina-chalcona **4d** (CDCl_3 , 400 MHz).



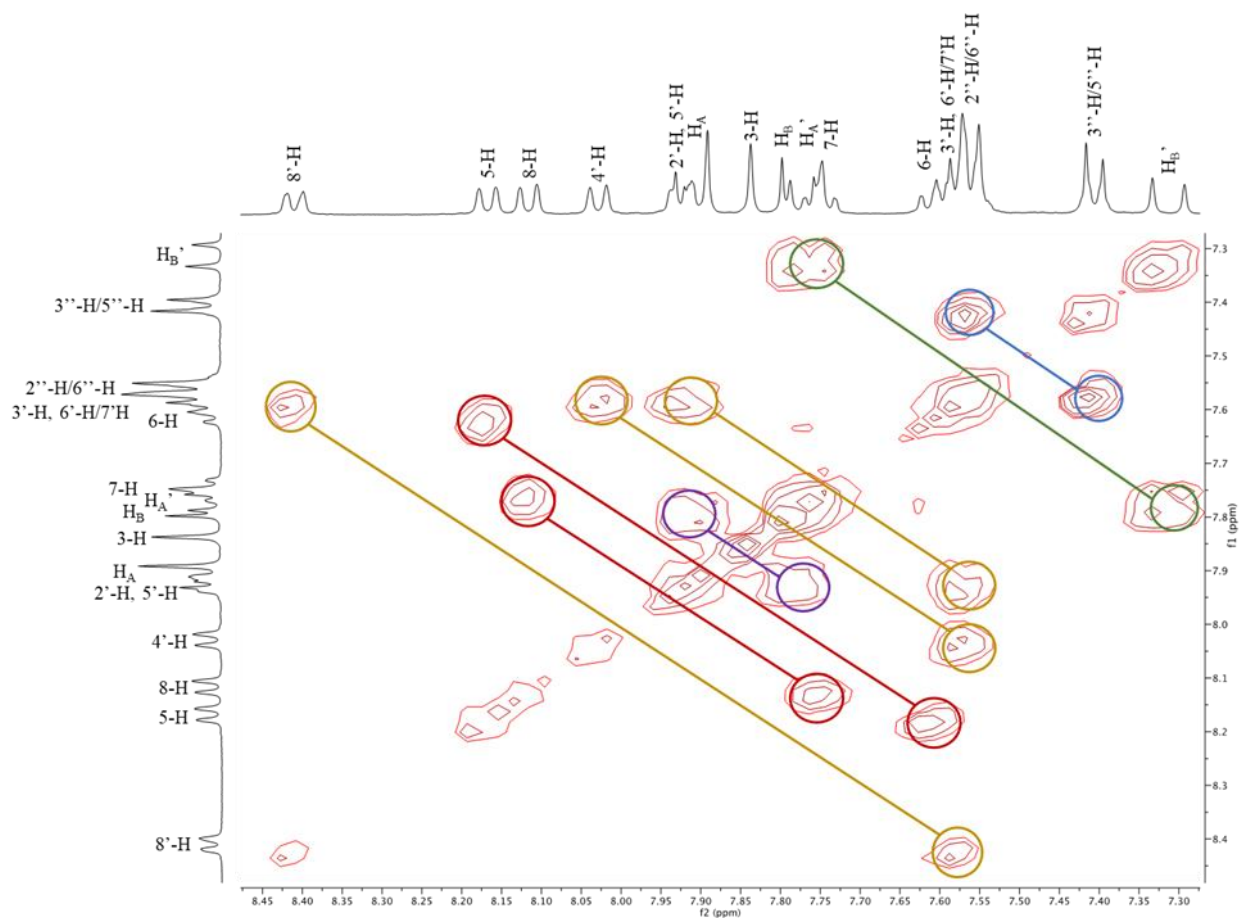
Asimismo, se observan las señales correspondientes a los carbonos del nuevo fragmento chalcona en la posición C-2 del anillo de la quinolina, cuyos valores de desplazamiento químico se consignan a continuación: la señal del carbono cuaternario 1'-C en los espectros de **4d-g** y **4i**, aparece en 136.4 ppm, mientras que dicha señal se encuentra a 136.5 ppm en los espectros de **4a-c, h** y **4j**; por su parte, la señal del carbono 1'-C (no cuaternario) en los espectros de los derivados **4k** y **4l** aparece en 130.6 ppm. En cuanto a la señal del carbono 2'-C (cuaternario) en los espectros de **4k** y **4l** aparece a 135.2 ppm, mientras que, sin ser cuaternario, en el espectro de **4a** se registra en 127.7 ppm, y en 127.8 ppm, en los espectros de **4b-j**. La señal del carbono 3'-C en los espectros de **4d, j**, se registra a 124.5 ppm, y en 124.6 ppm en los espectros de **4a-c** y **4e-i, k, l**. La señal para el carbono 4'-C en los espectros de **4a-e** y **4g-j** se registra en 132.0 ppm, en 128.7 ppm, en los

espectros de **4k,l**, y en 132.1 ppm, en el espectro de **4f**. La señal del carbono cuaternario 4a'-C en todos los espectros de los compuestos sintetizados (**4a-l**), se localiza entre 133.9-135.7 ppm; la señal del carbono 5'-C se encuentra en 128.5 ppm en los espectros de **4a-j**, y en 127.9 ppm, en los espectros de **4k,l**. La señal del carbono 6'-C en los espectros de **4a-j** se registra en 126.6 ppm, mientras que en los espectros de **4k,l** se encuentra en 128.6 ppm. La señal correspondiente al carbono 7'-C en el espectro de **4k**, se encuentra en 127.3 ppm, en 127.4 ppm, en los espectros de los derivados **4a,j**, en 127.5 ppm, en los espectros de **4d,i,l**, en 127.6 ppm, en los espectros de **4b,c,g,h**, y en 127.7 ppm en los espectros de **4e,f**. La señal del carbono 8'-C en los espectros de los derivados **4a-j** está ubicada en 125.7 ppm, mientras que en los espectros de **4k,l** se encuentra en 129.7 ppm. La señal del carbono cuaternario 8a'-C en los espectros de **4a-j** se registra en 130.5-130.7 ppm, mientras que esta misma señal se ubica en 132.6 ppm en los espectros de los compuestos **4k,l**. Respecto a la señal correspondiente al carbono enónico $H_A C=$, esta se encuentra registrada en 131.7 ppm en el espectro de **4b**, en 131.8 ppm, en los espectros de **4a,d,e,j**, en 131.9 ppm, en los espectros de **4c,f,h,i**, en 132.0 ppm, en el espectro de **4g**, en 127.1 ppm, en el espectro de **4l**, y en 126.9 ppm, en el espectro de **4k**. Finalmente, la señal correspondiente al segundo carbono enónico $H_B C=$, ésta se localiza en 143.5 ppm en el espectro de **4l**, en 143.7 ppm, en el espectro de **4k**, en 145.0 ppm, en los espectros de **4e,f**, en 145.1 ppm, en los espectros de **4c,h,i**, en 145.2 ppm, en los espectros de **4b,d,j**, y en 145.3 ppm, en el espectro de **4a**. En cuanto al carbono perteneciente al grupo carbonilo ($C=O$), su señal se registra en 190.4 ppm en los espectros de los compuestos **4k,l**, mientras que en los espectros de los compuestos **4a-j**, se encuentra en 195.7-195.9 ppm. Cabe resaltar que para los compuestos **4h,j** y **4l**, las señales de los carbonos $H_A' C=$ y $CH_B'=$ pertenecientes al fragmento estirilo en la posición C-4 del anillo quinolínico, resuenan como dobletes (ver Parte Experimental), esto debido al átomo de flúor ubicado en las posiciones C-4 (**4j**) y C-6 (**4h,l**) del anillo aromático. Este fenómeno se atribuye al número de

espín impar del átomo de flúor que lo hace activo en RMN y debido a la disposición espacial que éste tiene en la molécula, interacciona con mayor intensidad con el átomo H_A' , lo que ocasiona una polarización del enlace vinílico y provoca, a su vez, que la constante de acoplamiento con el carbono $H_A'C=$ sea mayor que con la del carbono $=CH_B'$. Este tipo de acoplamiento ya se ha registrado en la literatura, sin embargo, los autores no presentaron ningún análisis a fondo de la razón por la que ocurre dicho acoplamiento (Doddrell et al., 1972).

A partir del análisis combinado de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear $^1H-^1H$ COSY y de correlación heteronuclear HSQC y HMBC, se corroboró de manera inequívoca todas las anteriores asignaciones y, en consecuencia, la identidad estructural de las nuevas (*E*)-1-(naftalen-1(2)-il)-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4a-1**.

En la **Figura 23** se reproduce el espectro $^1H-^1H$ COSY del derivado **4d**, el cual fue tomado como ejemplo representativo para la descripción general de los acoplamientos registrados en los espectros COSY entre los distintos protones de los nuevos híbridos quinolina-chalcona **4a-1**. En la expansión de la zona aromática de este espectro en particular, se aprecian las correlaciones entre los protones vecinales que pertenecen al núcleo de la quinolina (8-H y 7-H) y (6-H y 5-H), las cuales se encuentran resaltadas con líneas rojas. Por otro lado, para el fragmento estirilo ubicado en la posición C-4 se observan las siguientes correlaciones: el acoplamiento entre los protones vinílicos H_A' y H_B' (línea verde) y los acoplamientos de los protones aromáticos (2''-H/6''-H y 3''-H/5''-H) (línea azul).

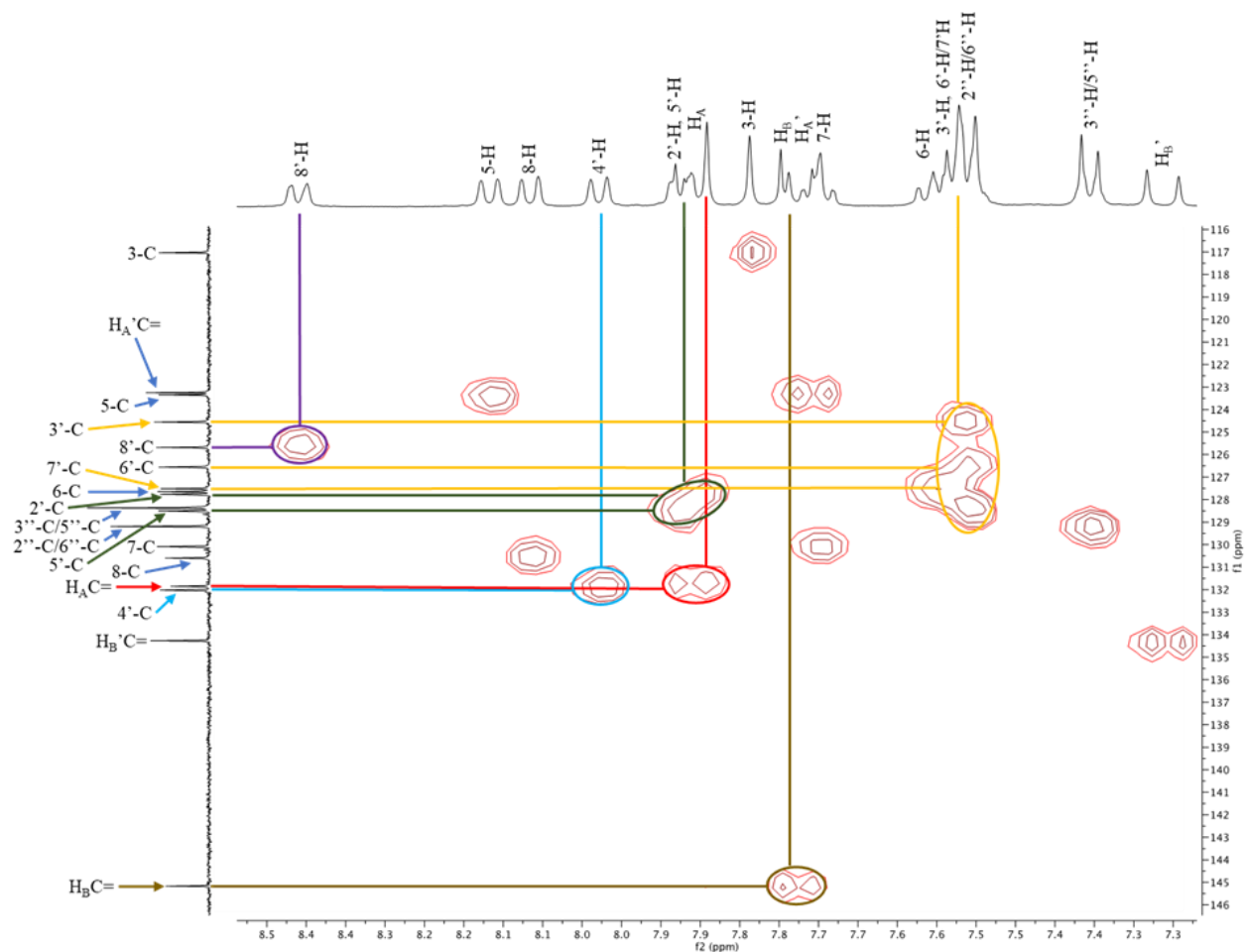
Figura 23. Expansión de la zona aromática del espectro ^1H - ^1H COSY del híbrido quinolina-chalcona **4d**.

En este espectro también se registran las correlaciones correspondientes al fragmento chalcona ubicado en la posición C-2 del núcleo quinolínico: el acoplamiento de los nuevos protones enónicos H_A y H_B resaltados con una línea morada, y las correlaciones de los nuevos protones aromáticos ($2'$ -H y $3'$ -H; $3'$ -H y $4'$ -H; $5'$ -H y $6'$ -H; $7'$ -H y $8'$ -H) resaltados con líneas amarillas.

Para complementar el análisis corroborativo de las asignaciones de los hidrógenos y carbonos, en la **Figura 24** se muestra una expansión de la zona aromática del espectro HSQC de **4d**, en el cual se pueden observar las correlaciones heteronucleares carbono-hidrógeno a un enlace registradas en el espectro, resaltando únicamente las correlaciones de los átomos asociados al

nuevo fragmento chalcona de la posición C-2 de la quinolina, ya que son estas interacciones las que confirman inequívocamente la formación de **4**.

Figura 24. Expansión de la zona aromática del espectro HSQC del híbrido quinolina-chalcona **4d**.



En el espectro (**Figura 24**) se resaltan los *cross-peaks* que resultan de los acoplamientos de los hidrógenos enónicos H_A y H_B con sus respectivos carbonos: el *cross-peak* entre el doblete generado por el hidrógeno H_A y la señal del carbono (designado como $=CH_A$) que aparece en 131.8 ppm (señalado con una línea roja), y el *cross-peak* entre el doblete del hidrógeno H_B con la señal del carbono (designado como $=CH_B$) que aparece a 145.2 ppm (indicado con una línea marrón).

Igualmente, en el espectro se resaltan los *cross-peaks* que resultan de los acoplamientos de los protones aromáticos con sus respectivos carbonos: el *cross-peak* entre el protón 8'-H y la señal del carbono 8'-C que aparece en 125.7 ppm (línea morada), los *cross-peaks* entre el multiplete generado por las señales que se solapan de los protones 3'-H, 6'-H y 7'-H con las señales de los carbonos 3'-C, 6'-C y 7'-C que aparecen a 124.5 ppm, 126.6 ppm y 127.5 ppm, respectivamente, (líneas naranjas); al igual que los *cross-peaks* generados por las interacciones entre los protones 2'-H, 5'-H y las señales de los carbonos 2'-C y 5'-C que aparecen en 127.8 ppm y 128.5 ppm, respectivamente, (líneas verdes), y, por último, el *cross-peak* entre el doblete del protón 4'-H con la señal del carbono 4'-C que aparece a 132.0 ppm (línea celeste).

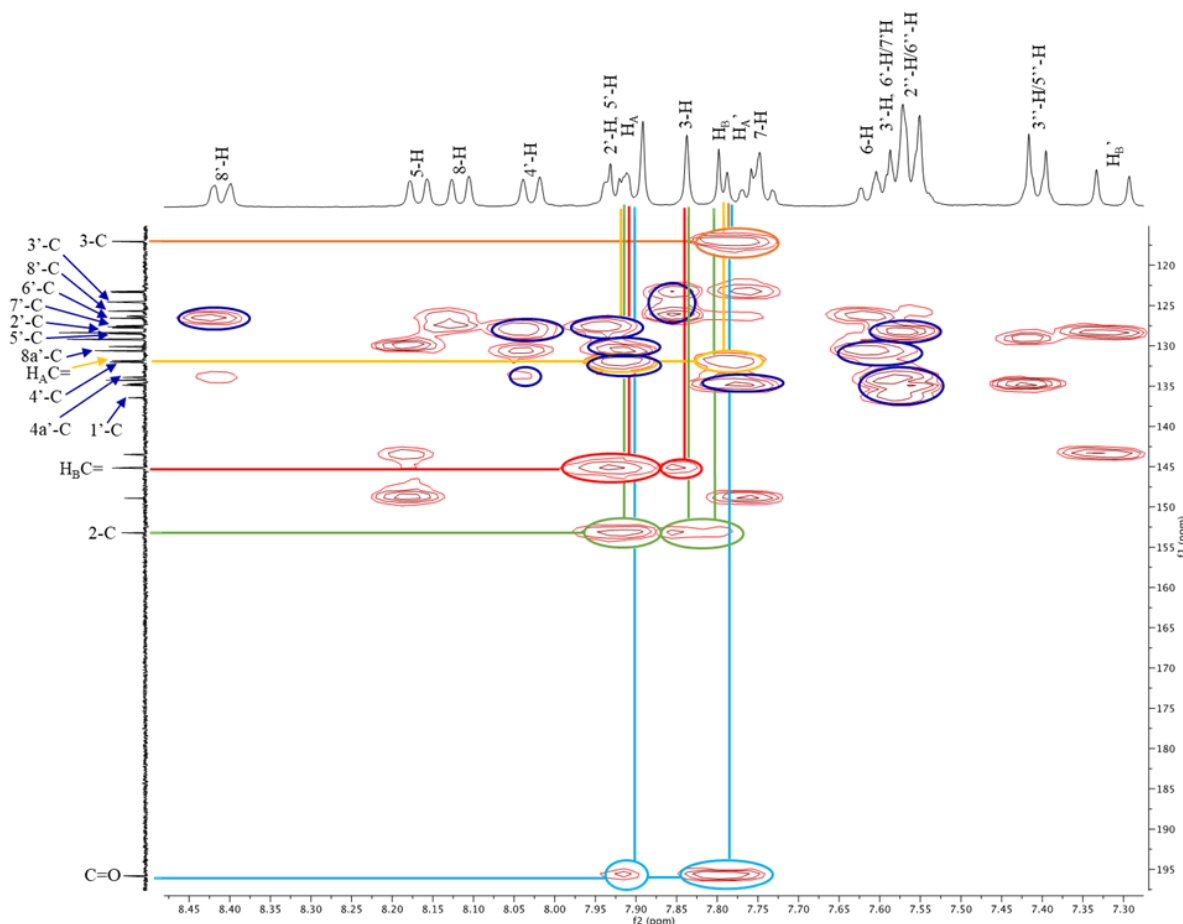
Con el análisis de los espectros de correlación heteronuclear HMBC se estableció inequívocamente la conectividad del nuevo fragmento chalcona con el anillo piridínico de la quinolina, quedando incontrovertiblemente establecida la identidad estructural de toda la serie de híbridos quinolina-chalcona **4a-l** sintetizadas. Como ejemplo representativo, en la **Figura 25** se presenta una expansión de la zona aromática del espectro HMBC del derivado **4d**, en donde se han resaltado las correlaciones que fueron determinantes para la confirmación estructural de **4**, es decir, los *cross-peaks* que resultan de la interacción a dos y tres enlaces entre el carbono carbonílico (designado como C=O, δ 195.8) y los dobletes de los protones enónicos H_A y H_B (líneas celestes). De igual forma, se resaltan los *cross-peaks* que resultan de las interacciones entre el carbono cuaternario 2-C de la quinolina (δ 152.3) y el doblete de los nuevos protones H_A (a dos enlaces) y H_B (a tres enlaces) del fragmento chalcona, así como también con el singlete del protón 3-H del núcleo quinolínico (líneas verdes).

Adicionalmente, los *cross-peaks* resultantes de las interacciones a dos y tres enlaces entre el carbono enónico (designado como =CH_B, δ 145.2) y el doblete (d) del protón H_A y el protón del

singlete (s) 3-H de la quinolina, respectivamente, se encuentran indicados con líneas rojas. En el espectro también se resaltan los *cross-peaks* que resultan de la interacción a dos enlaces entre el carbono enónico (designado como =CH_A, δ 131.8) y el doblete (d) del protón H_B, así como la interacción a cuatro enlaces con el protón aromático 2'-H (líneas amarillas).

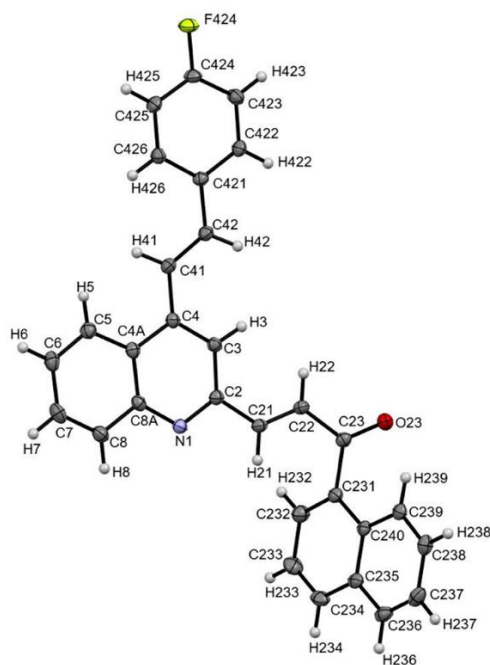
Mientras que el *cross-peak* que resulta de la interacción a tres enlaces entre el carbono 3-C de la quinolina (δ 117.0) y el doblete (d) del nuevo hidrógeno H_B, se distingue mediante una línea naranja. Finalmente, las señales resaltadas con los círculos azules representan los *cross-peaks* resultantes de los acoplamientos entre los carbonos aromáticos del núcleo del naftaleno en el nuevo fragmento chalcona y los hidrógenos aromáticos del mismo a dos, tres y cuatro enlaces.

Figura 25. Expansión de la zona aromática del espectro HMBC del híbrido quinolina-chalcona **4d**.



Por último, en la **Figura 26** se presenta el diagrama ORTEP obtenido a partir de la técnica de difracción de rayos X de monocristal del derivado **4j**, cuya resolución comprueba indiscutiblemente la formación de los nuevos híbridos quinolina-chalcona **4a-j**, y al mismo tiempo valida por completo el análisis de elucidación estructural a partir de los datos de RMN y espectrometría de masas de alta resolución.

Figura 26. Diagrama ORTEP y algunos parámetros estructurales determinadas por DR-X del nuevo híbrido quinolina-chalcona **4j**.



Fórmula	C ₃₀ H ₂₀ FNO
Grupo espacial	P $\bar{1}$ (2)
Longitud de celda	a 9.6679(12) b 10.1279(12) c 12.6482(13)
Ángulos de celda	α 111.420(4) β 103.871(4) γ 96.632(5)
Volumen de celda	1090.68
Z, Z'	Z: 2 Z': 1
Factor-R	4.44

5.4 Actividad anticancerígena de los nuevos híbridos quinolina-chalcona (*E*)-1-(naftalen-1(2)-il)-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4a-l**.

5.4.1 Generalidades

El cáncer es considerado como una enfermedad provocada por mutaciones en los genes que controlan el funcionamiento, el crecimiento y la división celular. Éste se caracteriza por la presencia de un grupo de células anormales que pueden dividirse sin interrupción de manera

autónoma, sobrepasando en número a las células normales y formando masas celulares (tumores) que pueden invadir tanto localmente como a distancia otros tejidos, y dificultando el funcionamiento normal del cuerpo a través del proceso conocido como metástasis (National Cancer Intitute, 2021).

Se conocen alrededor de 100 tipos de cáncer, los cuales, en su mayoría, reciben el nombre del órgano portador, de los tejidos o las células en donde empieza el proceso de división. Los tipos de cáncer pueden agruparse en las siguientes categorías: melanomas, sarcomas, carcinomas, leucemia, mieloma y linfoma, y cánceres del sistema nervioso central (National Cancer Intitute, 2021).

El melanoma constituye el tipo más grave de cáncer de piel y se origina en los melanocitos, que son las células encargadas de la producción de melanina. Los sarcomas se originan en el tejido óseo y los tejidos blandos (incluyendo el tejido adiposo y los vasos sanguíneos), en cuanto a carcinomas, estos se originan en las células epiteliales que cubren los tejidos, encontrándose en la piel, así como también en el cuello uterino o pueden tapizar las glándulas del colon, próstata o estómago y son conocidos como adenocarcinomas. Por su parte, la leucemia es el cáncer que afecta a algunas células de la sangre, incluida la médula ósea, mientras que los linfomas y los mielomas son la proliferación anormal de células del sistema inmunológico: linfocitos B o T, en el caso de los linfomas, y plasmocitos, en el caso de los mielomas. Por último, los cánceres del sistema nervioso central son aquellos que empiezan en los tejidos del cerebro y la médula espinal (National Cancer Intitute, 2021).

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. En el año 2020 ocasionó 10 millones de muertes y 19.3 millones de casos fueron diagnosticados (World Helath Organization, 2020). En Colombia, en ese mismo año, según el Instituto Nacional del Cáncer, se

presentaron 4771 casos nuevos, de los cuales el 37.5% correspondieron a adultos mayores de 65 años (Instituto Nacional de Cancerología, 2020).

Ante estas cifras alarmantes, diversas instituciones y organizaciones alrededor del mundo han sido creadas con el principal objetivo de contrarrestar esta problemática de salud pública. Una de las entidades creadas es el Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos, el cual, desde su fundación en 1937, ha propiciado el descubrimiento y desarrollo de nuevos agentes terapéuticos anticancerígenos. Uno de los programas ofrecidos por el NCI es el cribado sobre 60 líneas celulares de tumores humanos (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 y natural para que sean evaluadas como potenciales agentes anticancerígenos sobre un panel constituido por nueve sub-páneos de células cancerosas. Los nueve sub-páneos 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.

Enmarcado dentro este programa, todas las (*E*)-1-(naftalen-1(2)-il)-3-(4-((*E*)-fenil(aril)etenil)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4a-1** fueron sometidas al proceso de preselección y posteriormente seleccionadas por el NCI para su evaluación. 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 μ M) sobre el panel completo de las 60 líneas celulares. De acuerdo con 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 μ M.

5.4.2 Protocolo y parámetros empleados para la evaluación de la actividad anticancerígena.

Los compuestos a evaluar 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 de 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 μ M, respectivamente). A partir de estas soluciones se hacen rediluciones para obtener las demás concentraciones requeridas para el ensayo a cinco dosis (0.01, 0.1, 1.0 μ M). 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 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 ácido tricloroacético (TCA) con el fin de medir la población celular antes de la adición del fármaco (tiempo cero, T₀). Posteriormente, alícuotas de 100 μ L 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 μ L del medio de cultivo. La solución del compuesto a evaluar contiene gentamicina (un antibiótico) a una concentración de 50 μ 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 CO₂, 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:

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

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

Adicionalmente, para los compuestos evaluados que pasan 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 registra una reducción del 50% del crecimiento de una línea celular dada con respecto al control. El GI_{50} 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, LC_{50}), 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 ($>100 \mu\text{M}$ o $<0.01 \mu\text{M}$).

5.4.3 Resultados del ensayo a una dosis (10 μM) 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 μM del compuesto en 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.

Todos los híbridos de la serie **4** fueron seleccionados por el NCI para ser estudiados. De esos doce híbridos, once ejercieron actividad promedio superior al umbral impuesto por el NCI (> 68 %), con porcentajes de inhibición del 100% sobre la mayoría de las líneas celulares, razón por la cual, fueron seleccionados para la segunda etapa de análisis a cinco concentraciones diferentes (**Tabla 1, Tabla 2**). Es de destacar el hecho de que los híbridos **4a-k** no solo inhibieron efectivamente el crecimiento de la mayoría de las 60 líneas celulares (actividad citostática, valores en negrita), sino que además presentaron valores de letalidad muy significativos (actividad citotóxica, valores negativos del porcentaje de crecimiento). Esto último significa que en el tiempo de incubación (48 horas), los cinco 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.

Tabla 1. Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI %) de los compuestos **4a**, **4b**, **4c**, **4d**, **4e** y **4f** evaluados in vitro a 10 μ M sobre un panel de 60 líneas celulares de cáncer humano.

Panel de Líneas celulares cancerígenas	Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI%) celular para los compuestos evaluados					
	4a	4b	4c	4d	4e	4f
<i>Leucemia</i>						
CCRF-CEM	-12.07	3.39	-13.09	15.65	1.73	-0.83
HL-60(TB)	-40.07	4.57	-6.29	3.58	10.92	3.47
K-562	-9.88	4.75	5.71	30.32	7.82	6.89
MOLT-4	-5.84	17.71	14.68	16.00	12.55	10.77
RPMI-8226	-18.86	-17.79	-31.33	5.94	-12.13	-19.77
SR	-^b	16.65	14.58	1.57	22.29	16.79
<i>Cáncer de pulmón células no pequeñas</i>						

A549/ATCC	-47.95	24.02	9.73	10.45	46.57	39.75
EKVX	-96.20	-37.97	-81.47	-53.26	16.74	1.53
HOP-62	-73.70	-46.75	-71.66	-88.69	12.18	7.49
HOP-92	-72.03	-60.34	-81.14	-63.61	-17.05	-35.44
NCI-H226	-91.85	-37.54	-50.37	-17.02	-3.84	-4.91
NCI-H23	-83.20	-76.15	-73.82	-76.27	-56.12	-73.18
NCI-H322M	-31.71	70.31	20.80	65.39	99.14	95.07
NCI-H460	-79.78	-24.10	-71.63	-14.31	39.16	19.79
NCI-H522	-87.07	-72.95	-66.25	-94.12	-63.20	-70.38
<i>Cáncer de colon</i>						
COLO 205	-74.21	-33.13	-81.18	-59.20	16.33	-9.34
HCC-2998	-98.03	-92.80	-94.19	-89.63	-39.61	-41.48
HCT-116	-95.53	-54.47	-43.18	-46.87	-51.06	-56.09
HCT-15	-58.61	-66.43	-73.47	-46.78	-67.84	-71.30
HT29	-83.63	-14.28	-40.41	-61.21	3.55	2.44
KM12	-24.99	-17.24	-35.94	-60.08	41.56	31.40
SW-620	-66.84	-6.09	-53.25	-64.82	3.66	-13.75
<i>Cáncer SNC</i>						
SF-268	-14.61	33.93	-63.36	-3.89	61.47	42.33
SF-295	-99.14	-79.48	-96.94	-51.67	16.13	-33.12
SF-539	-98.43	-95.73	-98.05	-95.97	-86.62	-94.41
SNB-19	-93.09	-48.09	-96.42	-78.55	9.58	13.24
SNB-75	-38.62	5.22	-92.47	-59.28	86.64	49.30
U251	-99.03	-72.81	-81.81	-89.19	-75.71	-60.28
<i>Melanoma</i>						
LOX IMV	-98.68	-94.39	-95.87	-97.05	-94.96	-95.56
MALME-3M	-89.71	-63.99	-91.60	-83.36	-15.09	-27.84
M14	-71.67	-6.82	-31.24	-39.55	5.02	7.72
MDA-MB-435	-78.96	-72.87	-97.65	-83.85	-25.14	-34.38
SK-MEL-2	-87.85	-80.73	-89.05	-89.38	-36.06	-60.44
SK-MEL-28	-81.32	-48.10	-73.32	-77.71	-38.13	-63.26

SK-MEL-5	-100.00	-69.93	-94.40	-94.45	-2.78	-59.06
UACC-257	-78.71	-45.63	-68.99	-74.25	12.62	-4.63
UACC-62	-87.74	-72.46	-87.25	-88.39	-57.20	-72.64
<i>Cáncer de ovario</i>						
IGROV1	-86.23	-74.16	-90.00	-82.29	-52.97	-62.76
OVCAR-3	-47.84	-63.46	-82.55	-92.84	2.08	-16.58
OVCAR-4	-45.69	-17.91	-59.03	-71.79	38.55	25.34
OVCAR-5	-74.79	-52.13	-73.20	-61.61	4.81	-19.27
OVCAR-8	-77.44	-59.68	-70.21	-66.04	-24.72	-50.63
NCI/ADR-RES	-67.31	-43.25	-51.96	-	9.40	-15.39
SK-OV-3	12.94	+	19.88	-14.44	+	+
<i>Cáncer renal</i>						
786-0	-99.08	-90.54	-92.74	-88.78	-42.78	-66.51
A498	-51.38	67.32	-46.82	9.55	+	92.36
ACHN	+ ^c	-94.34	-99.54	-95.36	25.71	19.64
CAKI-1	-95.93	-31.81	-95.87	-67.97	71.15	65.47
RXF 393	-96.86	-72.15	-62.91	-90.04	-63.50	-64.84
SN12C	-81.55	-41.51	-81.13	-80.70	-15.48	-45.00
TK-10	-99.58	-19.34	-74.85	-81.64	56.82	55.18
UO-31	-	-91.61	-100.00	-96.84	-43.51	-40.93
<i>Cáncer de próstata</i>						
PC-3	-40.38	7.02	-33.94	-7.35	31.64	15.64
DU-145	-72.93	6.96	-10.65	10.28	55.49	52.45
<i>Cáncer de mama</i>						
MCF7	-80.48	-59.77	-84.32	-58.99	-16.05	-33.37
MDA-MB-231/ATCC	-	-77.10	-88.75	-68.88	-55.01	-67.57
HS 578T	-11.32	0.73	-8.49	-12.80	16.77	-0.15
BT-549	-90.05	-63.36	-87.18	-81.06	-43.01	-64.99
T-47D	-55.07	-51.63	-46.92	-74.88	-11.84	1.17
MDA-MB-468	-91.77	-	-	-71.40	-	-

Porcentaje de inhibición						
del crecimiento	-68.81	-36.37	-60.88	-53.21	-0.61	-13.09
promedio (%)						

^a NSC códigos: **4a** (D-838451); **4b** (D-841129); **4c** (D-841133); **4d** (D-839197); **4e** (D-841130); **4f** (D-841131). ^b -: indica que el compuesto no fue evaluado sobre esa línea celular. ^c +: porcentaje de crecimiento > 100. Los valores en negrita y negativos (en color rojo) indican efectos citostático y letal, respectivamente.

Tabla 2. Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI %) de los compuestos **4g**, **4h**, **4i**, **4j**, **4k** y **4l** evaluados in vitro a 10 μ M sobre un panel de 60 líneas celulares de cáncer humano.

Panel de Líneas celulares cancerígenas	Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI%) celular para los compuestos evaluados					
	4g	4h	4i	4j	4k	4l
<i>Leucemia</i>						
CCRF-CEM	-3.41	14.72	17.89	15.06	-12.87	57.55
HL-60(TB)	1.14	4.71	1.39	0.70	-49.30	65.21
K-562	8.62	16.87	4.59	14.36	-25.22	25.14
MOLT-4	11.86	12.18	6.62	13.72	-8.67	47.52
RPMI-8226	-19.67	1.94	10.55	6.43	-19.94	28.96
SR	16.15	2.16	9.80	-0.94	-	21.85
<i>Cáncer de pulmón células no pequeñas</i>						
A549/ATCC	42.10	30.90	23.59	-6.48	-82.32	92.93
EKVX	15.79	29.74	-30.69	-62.89	-95.75	^c +
HOP-62	-4.43	-39.37	-39.50	-91.31	-77.02	+
HOP-92	-36.26	-36.36	-68.54	-70.92	-74.48	84.23
NCI-H226	-14.10	28.31	-77.61	-40.75	-95.90	+
NCI-H23	-61.04	-63.14	-79.70	-77.11	-84.95	98.15
NCI-H322M	96.41	86.10	93.05	38.27	-64.46	+
NCI-H460	11.12	-22.50	-82.96	-33.69	-81.53	89.37
NCI-H522	-66.80	-93.04	-56.11	-95.85	-87.87	23.48

<i>Cáncer de colon</i>						
COLO 205	-17.65	-17.69	16.65	-63.77	-82.25	+
HCC-2998	-63.43	-55.72	-51.78	-92.98	-98.37	+
HCT-116	-37.85	-64.81	-83.25	-58.33	-92.34	16.16
HCT-15	-72.12	-49.83	-77.01	-40.09	-68.52	92.77
HT29	-2.87	-60.44	-1.07	-71.44	-75.61	29.79
KM12	22.16	-11.37	-41.50	-70.06	-41.24	93.44
SW-620	-23.99	-52.88	-72.59	-62.81	-66.07	11.59
<i>Cáncer SNC</i>						
SF-268	49.16	71.46	22.46	-43.94	-36.65	+
SF-295	-30.75	23.36	-82.82	-50.20	-99.54	93.73
SF-539	-85.21	-87.33	-99.94	-97.02	-98.58	39.72
SNB-19	7.23	13.51	-29.39	-87.57	-96.47	+
SNB-75	83.50	82.25	-	-77.44	-37.38	84.57
U251	-71.86	-85.98	-89.69	-99.01	+	87.55
<i>Melanoma</i>						
LOX IMV	-90.18	-96.48	-100.00	-99.15	-96.76	46.11
MALME-3M	-20.64	-60.25	-85.54	-79.03	-94.45	26.27
M14	9.06	-15.22	-48.96	-71.11	-79.63	73.28
MDA-MB-435	-20.62	-43.20	-65.63	-93.83	-68.73	27.17
SK-MEL-2	-57.16	-59.24	-	-89.60	-86.12	95.13
SK-MEL-28	-41.91	-28.17	-74.98	-78.84	-85.58	62.19
SK-MEL-5	-28.30	-56.89	-95.60	-88.66	+	+
UACC-257	20.86	34.96	-33.53	-75.25	-85.56	93.78
UACC-62	-74.24	-40.07	-79.14	-80.14	-87.85	80.63
<i>Cáncer de ovario</i>						
IGROV1	-50.83	-22.64	-86.30	-77.62	-90.81	+
OVCAR-3	-24.83	-67.10	-	-95.71	-73.23	75.02
OVCAR-4	39.84	-0.02	-40.81	-71.87	-72.73	82.16
OVCAR-5	-19.94	8.57	-41.92	-75.18	-75.12	89.40

OVCAR-8	-32.54	-48.79	-65.73	-67.20	-85.52	66.05
NCI/ADR-RES	-12.52	-	-11.16	-	-70.79	-
SK-OV-3	95.89	52.57	99.72	-9.29	-55.09	+
<i>Cáncer renal</i>						
786-0	-57.83	-58.87	-96.06	-86.02	+	49.95
A498	+	94.41	+	-11.12	23.24	+
ACHN	25.59	16.34	-90.28	-97.42	+	66.26
CAKI-1	74.92	78.89	5.13	-91.90	-97.16	83.27
RXF 393	-39.23	-79.69	-92.23	-91.94	-96.66	99.26
SN12C	-44.32	-25.71	-59.63	-58.66	-88.94	77.83
TK-10	41.54	75.76	-26.48	-96.92	-99.80	+
UO-31	-32.38	-19.76	-100.00	-96.62	-	83.36
<i>Cáncer de próstata</i>						
PC-3	18.63	6.08	-37.86	-14.03	-50.26	+
DU-145	45.55	31.79	1.22	-52.38	-49.47	97.76
<i>Cáncer de mama</i>						
MCF7	-18.73	-25.32	-28.62	-70.80	-79.07	68.05
MDA-MB-231/ATCC	-51.56	-44.88	-94.86	-65.86	-	65.91
HS 578T	2.87	-0.62	-15.03	-11.27	-19.91	86.66
BT-549	-55.58	-69.67	-68.93	-83.09	-86.02	68.70
T-47D	-11.11	-42.88	-16.01	-75.75	-63.32	47.16
MDA-MB-468	-	-64.53	-53.20	-76.98	-89.81	+
Porcentaje de inhibición						
del crecimiento	-9.25	-15.13	-39.57	-59.99	-72.95	76.71
promedio (%)						

^a NSC códigos: **4g** (D-841132); **4h** (D-839199); **4i** (D-840321); **4j** (D-839198); **4k** (D-838450); **4l** (D-839200). ^b -:

indica que el compuesto no fue evaluado sobre esa línea celular. ^c +: porcentaje de crecimiento > 100. Los valores en negrita y negativos (en color rojo) indican efectos citostático y letal, respectivamente.

6. Conclusiones y recomendaciones

A partir de las 2'-aminochalconas **1a-j** se realizó la síntesis de las (*E*)-2-metil-4-estirilquinolinas **2a-j** mediante una ciclo-condensación clásica de *Friedländer*, manteniendo intacta la estereoquímica del fragmento estirilo en posición C-4 del núcleo quinolínico; para el compuesto **2f**, sus propiedades físicas y espectroscópicas se reportan por primera vez.

Se realizó con éxito la transformación de las 2-metil-4-estirilquinolinas **2a-j** a sus correspondientes (*E*)-2-formil-4-estirilquinolinas **3a-j**, usando dióxido de selenio como agente oxidante; para el compuesto **3f**, sus propiedades físicas y espectroscópicas se reportan también por primera vez.

La funcionalización de los formil derivados **3a-j** con miras en la inserción de un fragmento chalcona en sus estructuras moleculares, fue abordada con éxito mediante la condensación de *Claisen-Schmidt* con dos diferentes acetonaftonas. Bajo las condiciones de reacción empleadas, la formación de los nuevos híbridos quinolina-chalcona **4a-l** es esterosselectiva, formándose exclusivamente el isómero *E* con altos rendimiento de reacción (81-97 %), para los cuales sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas también son reportados por primera vez.

Con la finalidad de estudiar la potencial actividad anticancerígena de los nuevos compuestos conjugados **4a-l**, éstos fueron propuestos al Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos. De esta serie de híbridos moleculares, los compuestos **4a-k** fueron seleccionados por el NCI para la segunda etapa de análisis a cinco concentraciones diferentes. Éstos mismos ejercieron promisoria actividad antiproliferativa sobre el panel de 60 líneas celulares con GI_m(%) del 100%, es decir, poseen efecto letal sobre las células.

Referencias bibliográficas

Afzal, O., Kumar, S., Haider, M. R., Ali, M. R., Kumar, R., Jaggi, M., & Bawa, S. (2015). A Review on Anticancer Potential of Bioactive Heterocycle Quinoline. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 871–910.

Ahmadi, S., Mardinia, F., Azimi, N., Qomi, M., & Balali, E. (2019). Prediction of Chalcone Derivative Cytotoxicity Activity Against MCF-7 Human Breast Cancer Cell by Monte Carlo Method. *Journal of Molecular Structure*, 1181, 305-311.

Al-Mulla, A. (2017). A Review: Biological Importance of Heterocyclic Compounds. *Der Pharma Chemica*, 9(13), 141-147.

Álvarez González, G. (2022). La Reacción de Friedländer en Conjugación con la Condesación de Claisen-Schmidt en la Construcción de los Nuevos Híbridos Quinolona-Chalcona (*E*)-1-aryl-3-(4-((*E*)-Estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas (*Trabajo de investigación de pregrado*). Universidad Industrial de Santander, Colombia.

Andrade, J. T., Santos, F. R. S., Lima, W. G., Sousa, C. D. F., Oliveira, L. S. F. M., Ribeiro, R. I. M. A., Gomes, A. J. P. S., Araújo, M. G. F., Villar, J. A. F. P., & Ferreira, J. M. S. (2018). Design, Synthesis, Biological Activity and Structure-Activity Relationship Studies of Chalcone Derivatives as Potential anti-Candida Agents. *The Journal of Antibiotics*, 71(8), 702–712.

Andryukhina, E. N., Mashura, M. M., Fedorova, O. A., Kuz'mina, L. G., Howard, J. A. K., & Gromov, S. P. (2005). Synthesis and Structures of Azine-Based Crown-Containing Hetarylphenylethenes. *Russian Chemical Bulletin*, 54(7), 1700–1709.

Ardila Rodríguez, D. M. (2020). Diseño, Síntesis y Evaluación de la Actividad Anticancerígena de Nuevos Híbridos Moleculares Conjugados y Fusionados de la Quinolina y las Unidades Farmacofóricas Estirilo-Chalcona y Piran-2-ona (*Tesis de maestría*). Universidad Industrial de Santander, Colombia.

Arora, P., Arora, V., Lamba, H. S., & Wadhwa, D. (2012). Importance of Heterocyclic Chemistry: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*, 3(9), 2947-2954.

Atukuri, D., Vijayalaxmi, S., Sanjeevamurthy, R., Vidya, L., Prasannakumar, R., & Raghavendra, M. (2020). Identification of Quinoline-Chalcones and Heterocyclic Chalcone-Appended Quinolines as Broad-Spectrum Pharmacological Agents. *Bioorganic Chemistry*, 105, 104419-104428.

Bawa, S., Kumar, S., Drabu, S., & Kumar, R. (2010). Structural Modifications of Quinoline-Based Antimalarial Agents: Recent Developments. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 2(2), 64-71.

Carvalho Tavares, L., Johann, S., Maria de Almeida Alves, T., Guerra, J. C., Maria de Souza-Fagundes, E., Cisalpino, P. S., Bortoluzzi, A. J., Caramori, G. F., de Mattos Piccoli, R., Braibante, H. T. S., Braibante, M. E. F., & Pizzolatti, M. G. (2011). Quinolinylnyl and Quinolinylnyl N-

Oxide Chalcones: Synthesis, Antifungal and Cytotoxic Activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(9), 4448–4456.

Chabukswar, A. R., Kuchekar, B. S., Jagdale, S. C., Lokhande, P. D., Chabukswar, V. V., Shisodia, S. U., Mahabal, R. H., Londhe, A. M., & Ojha, N. S. (2016). Synthesis and Evaluation of Analgesic, Anti-asthmatic Activity of (*E*)-1-(8-Hydroxyquinolin-7-yl)-3-phenylprop-2-en-1 ones. *Arabian Journal of Chemistry*, 9(5), 704–712.

Chanquia, S. N., Larregui, F., Puente, V., Labriola, C., Lombardo, E., & García Liñares, G. (2019). Synthesis and Biological Evaluation of New Quinoline Derivatives as Antileishmanial and Antitrypanosomal Agents. *Bioorganic Chemistry*, 83, 526-534.

Chikhalia, K. H., Patel, M. J., & Vashi, D. B. (2008). Design, Synthesis and Evaluation of Novel Quinoliny Chalcones as Antibacterial Agents. *Arkivoc*, 2008(13), 189–197.

Chung, P., Lam, P., Zhou, Y., Gasparello, J., Finotti, A., Chilin, A., Marzaro, G., Gambari, R., Bian, Z., Kwok, W., Wong, W., Wang, X., Lam, A., Chan, A., Li, X., Ma, J., Chui, C., Lam, K., & Tang, J. (2018). Targeting DNA Binding for NF-KB as an Anticancer Approach in Hepatocellular Carcinoma. *Cells*, 7(10), 177-190.

Cieslik, W., Szczepaniak, J., Krasowska, A., & Musiol, R. (2020). Antifungal Styryloquinolines as *Candida albicans* Efflux Pump Inhibitors: Styryloquinolines are ABC Transporter Inhibitors. *Molecules*, 25(2), 345-356.

Das, S., Porashar, B., Saikia, S., & Borah, R. (2020). Brønsted Acidic Ionic Liquids Catalysed Sequential Michael-Like Addition of Indole with Chalcones via Claisen-Schmidt Condensation. *ChemistrySelect*, 5(10), 3041–3047.

de Castro, M., Ferreira Naves, R., Bernardes, A., Capeletti da Silva, C., Noda Perez, C., Felinto Moura, A., Odorico de Moraes, M., & Felipe Terra Martins, F. (2020). Tandem Chalcone-Sulfonamide Hybridization, Cyclization and Further Claisen–Schmidt Condensation: Tuning Molecular Diversity Through Reaction Time and Order and Catalyst. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(1), 1345-1354.

de la Guardia, C., Stephens, D. E., Dang, H. T., Quijada, M., Larionov, O. V., & Leonart, R. (2018). Antiviral Activity of Novel Quinoline Derivatives Against Dengue Virus Serotype 2. *Molecules*, 23(3), 672-682.

Dhanawat, M., Mehta, D. K., & Das, R. (2021). An Elite Scaffold and a Wonderful Pharmacophore in Drug Discovery: Styrylquinoline. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 21(14), 1849–1864.

Doddrell, D., Jordan, D., Riggs, N. V., & Wells, P. R. (1972). Long-range carbon–fluorine scalar coupling in some fluorinated aromatic compounds. *Journal of Chemical Society, Chemical Communications*, 20, 1158–1158.

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

Dua, R., & Shrivastava, S. (2011). Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold: A Review. *Advances in Biological Research*, 5(3), 120-144.

Eddarir, S., Cotelle, N., Bakkour, Y., & Rolando, C. (2003). An Efficient Synthesis of Chalcones Based on the Suzuki Reaction. *Tetrahedron Letters*, 44(28), 5359–5363.

El Shehry, M. F., Ghorab, M. M., Abbas, S. Y., Fayed, E. A., Shedid, S. A., & Ammar, Y. A. (2018). Quinoline Derivatives Bearing Pyrazole Moiety: Synthesis and Biological Evaluation as Possible Antibacterial and Antifungal Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 1463-1473.

Elamathi, P., Chandrasekar, G., & Balamurali, M. M. (2020). Nanoporous AlSBA-15 Catalysed Claisen–Schmidt Condensation for the Synthesis of Novel and Biologically Active Chalcones. *Journal of Porous Materials*, 27(3), 817–829.

Espinosa, R., Robledo, S., Guzmán, C., Arbeláez, N., Yepes, L., Santafé, G., & Sáez, A. (2021). Synthesis and Evaluation of the in Vitro and in Vivo Antitrypanosomal Activity of 2-Styrylquinolines. *Heliyon*, 7(5), e07024-e07031.

Fournet, A., Ferreira, M. E., Rojas De Arias, A., Torres De Ortiz, S., Fuentes, S., Nakayama, H., Schinini, A., & Hocquemiller, R. (1996). In Vivo Efficacy of Oral and Intralesional Administration of 2-Substituted Quinolines in Experimental Treatment of New World Cutaneous

Leishmaniasis Caused by *Leishmania amazonensis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 40(11), 2447–2451.

Gasull, E. I., Silber, J. J., Blanco, S. E., Tomas, F., & Ferretti, F. H. (2000). A Theoretical and Experimental Study of the Formation Mechanism of 4-X-Chalcones by the Claisen–Schmidt Reaction. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 503(3), 131–144.

Gomes, M., Muratov, E., Pereira, M., Peixoto, J., Rosseto, L., Cravo, P., Andrade, C., & Neves, B. (2017). Chalcone Derivatives: Promising Starting Points for Drug Design. *Molecules*, 22(8), 1210-1234.

Gomtsyan, A. (2012). Heterocycles in Drugs and Drug Discovery. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 48(1), 7–10.

González-Sánchez, I., Solano, J. D., Loza-Mejía, M. A., Olvera-Vázquez, S., Rodríguez-Sotres, R., Morán, J., Lira-Rocha, A., & Cerbón, M. A. (2011). Antineoplastic Activity of the Thiazolo[5,4-*b*]quinoline Derivative D3CLP in K-562 Cells is Mediated Through Effector Caspases Activation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(6), 2102-2108.

Hameed, A., Abdullah, M. I., Ahmed, E., Sharif, A., Irfan, A., & Masood, S. (2016). Anti-HIV Cytotoxicity Enzyme Inhibition and Molecular Docking Studies of Quinoline Based Chalcones as Potential Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRT). *Bioorganic Chemistry*, 65, 175–182.

Huang, M., Gao, H., Chen, Y., Zhu, H., Cai, Y., Zhang, X., Miao, Z., Jiang, H., Zhang, J., Shen, H., Lin, L., Lu, W., & Ding, J. (2007). Chimmitecan, a Novel 9-Substituted Camptothecin, with Improved Anticancer Pharmacologic Profiles In vitro and In vivo. *Clinical Cancer Research*, *13*(4), 1298–1307.

Hussain, H., Al-Harrasi, A., Al-Rawahi, A., Green, I. R., & Gibbons, S. (2014). Fruitful Decade for Antileishmanial Compounds from 2002 to Late 2011. *Chemical Reviews*, *114*(20), 10369–10428.

Instituto Nacional de Cancerología – ESE. (2020). Anuario estadístico 2020. En línea. Disponible en https://www.cancer.gov.co/recursos_user/files/libros/archivos/Anuario_INC_2020-_19_NOV.pdf

Jain, S., Chandra, V., Kumar Jain, P., Pathak, K., Pathak, D., & Vaidya, A. (2019). Comprehensive Review on Current Developments of Quinoline-Based Anticancer Agents. *Arabian Journal of Chemistry*, *12*(8), 4920–4946.

Jamal, Z., Teo, Y.-C., & Lim, G. S. (2016). Direct Alkenylation of Alkylazaarenes with Aldehydes Through C(sp³)–H Functionalization Under Catalytic InCl₃ Activation. *Tetrahedron*, *72*(17), 2132–2138.

Jung, J. C., Lee, Y., Min, D., Jung, M., & Oh, S. (2017). Practical Synthesis of Chalcone Derivatives and Their Biological Activities. *Molecules: A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry*, 22(11), 1872.

Kamal, A., Rahim, A., Riyaz, S., Poornachandra, Y., Balakrishna, M., Kumar, C. G., Hussaini, S. M. A., Sridhar, B., & Machiraju, P. K. (2015). Regioselective Synthesis, Antimicrobial Evaluation and Theoretical Studies of 2-Styrylquinolines. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13(5), 1347–1357.

Kar Mahapatra, D., Asati, V., & Bharti, S. K. (2019). An Updated Patent Review of Therapeutic Applications of Chalcone Derivatives (2014-present). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 29(5), 385–406.

Kaur, R., & Kumar, K. (2021). Synthetic and Medicinal Perspective of Quinolines as Antiviral Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 215, 113220-113259.

Kim, W., Lee, H., Kim, S., Joo, S., Jeong, S., Yoo, J.-W., & Jung, Y. (2019). Sofalcone, a Gastroprotective Drug, Covalently Binds to KEAP1 to Activate Nrf2 Resulting in Anti-colitic Activity. *European Journal of Pharmacology*, 865, 172722-172730.

Kotra V., Ganapaty S., & Adapa S. R. (2010). Synthesis of a New Series of Quinolinyll Chalcones as Anticancer and Anti-Inflammatory Agents. *Indian Journal of Chemistry*, 49B, 1109-1116.

Kumar, S., Bawa, S., & Gupta, H. (2009). Biological Activities of Quinoline Derivatives. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 9(14), 1648–1654.

Kumar, S., Kaushik, D., Bawa, S., & Khan, S. A. (2011). Design, Synthesis and Screening of Quinoline-incorporated Thiadiazole as a Potential Anticonvulsant. *Chemical Biology and Drug Design*, 79(1), 104–111.

Lamhasni, T., Barbache, S., Ait Lyazidi, S., Haddad, M., Hnach, M., & Desmaële, D. (2018). Photo-Physics Study of a Styrylquinoline as Inhibitor of Pim-1 Kinase: Solvent and Concentration Effects. *Chemical Physics Letters*, 695, 59–62.

LeBlanc, R., Dickson, J., Brown, T., Stewart, M., Pati, H. N., VanDerveer, D., Arman, H., Harris, J., Pennington, W., Holt, H. L., Jr., & Lee, M. (2005). Synthesis and Cytotoxicity of Epoxide and Pyrazole Analogs of the Combretastatins. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13(21), 6025–6034.

Lee, S.-A., Lee, M.-S., Ryu, H. W., Kwak, T. K., Kim, H., Kang, M., Jung, O., Kim, H. J., Park, K. H., & Lee, J. W. (2011). Differential Inhibition of Transmembrane 4 L Six Family Member 5 (TM4SF5)-Mediated Tumorigenesis by TSAHC and Sorafenib. *Cancer Biology & Therapy*, 11(3), 330–336.

Lipez Pinzón, K. J. (2020). Síntesis y Caracterización de una Nueva Serie de Quinolinas Híbridas Fusionadas del Tipo (*E*)-3(Piperidin-1-il)-9-estirilfuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona (*Trabajo de investigación de pregrado*). Universidad Industrial de Santander, Colombia.

Mandge, S., Singh, H., Gupta, D. & Hari Narayana, M. (2007). Synthesis and Characterization of Some Chalcone Derivatives. *Trends in Applied Sciences Research*, 2(1), 52–56.

Mane, P. A., Dey, S., & Vivekananda, K. V. (2017). Macrocyclic Pd(II) Dithiolate Complexes as Catalysts in Heck Reactions. *Tetrahedron Letters*, 58(1), 25–29.

Mane, P. A., Neogy, S., & Dey, S. (2019). Catalytic Activity of Pd Dithiolate Complexes with Large-Bite-Angle Diphosphines in Heck Coupling Reactions. *Applied Organometallic Chemistry*, 34(3).

Matada, B. S., Pattanashettar, R., & Yernale, N. G. (2021). A Comprehensive Review on the Biological Interest of Quinoline and its Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 32, 115973-115997.

Mirzaei, S., Hadizadeh, F., Eisvand, F., Mosaffa, F., & Ghodsi, R. (2020). Synthesis, Structure-Activity Relationship and Molecular Docking Studies of Novel Quinoline-Chalcone Hybrids as Potential Anticancer Agents and Tubulin Inhibitors. *Journal of Molecular Structure*, 1202, 127310-127322.

Mishra, M., Mishra, V. K., Kashaw, V., Iyer, A. K., & Kashaw, S. K. (2017). Comprehensive Review on Various Strategies for Antimalarial Drug Discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 125, 1300-1320.

Mohamed, M. F., & Abuo-Rahma, G. (2020). Molecular Targets and Anticancer Activity of Quinoline–Chalcone Hybrids: Literature Review. *RSC Advances*, *10*(52), 31139–31155.

Mrozek-Wilczkiewicz, A., Kuczak, M., Malarz, K., Cieřlik, W., Spaczyńska, E., & Musiol, R. (2019). The Synthesis and Anticancer Activity of 2-Styrylquinoline Derivatives. A p53 Independent Mechanism of Action. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *177*, 338–349.

Musiol, R. (2020). Styrylquinoline – A Versatile Scaffold in Medicinal Chemistry. *Medicinal Chemistry*, *16*(2), 141–154.

Nakada, T., Masuda, T., Naito, H., Yoshida, M., Ashida, S., Morita, K., Miyazaki, H., Kasuya, Y., Ogitani, Y., Yamaguchi, J., Abe, Y., & Honda, T. (2016). Novel Antibody Drug Conjugates Containing Exatecan Derivative-Based Cytotoxic Payloads. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *26*(6), 1542–1545.

Narender, T., Venkateswarlu, K., Vishnu Nayak, B., & Sarkar, S. (2011). A New Chemical Access for 3'-Acetyl-4'-hydroxychalcones Using Borontrifluoride–etherate Via a Regioselective Claisen-Schmidt Condensation and its Application in the Synthesis of Chalcone Hybrids. *Tetrahedron Letters*, *52*(44), 5794–5798.

Nasir Abbas Bukhari, S., Jasamai, M., & Jantan, I. (2012). Synthesis and Biological Evaluation of Chalcone Derivatives (Mini Review). *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, *12*(13), 1394–1403.

National Cancer Institute. (2021). What is Cancer?. Retrieved October 01, 2022, from <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>

Ouyang, Y., Li, J., Chen, X., Fu, X., Sun, S., & Wu, Q. (2021). Chalcone Derivatives: Role in Anticancer Therapy. *Biomolecules*, *11*(6), 894-929.

Palma, A., Meléndez, A., Plata, E., Rodríguez, D., Ardila, D., Guerrero, S. A., Acosta, L. M., Cobo, J., & Noguerras, M. (2020). Straightforward Synthesis of Novel 4-Styrylquinolines/4-Styrylquinolin-2-ones and 9-Styryldihydroacridin-1(2*H*)-ones from Substituted 2'-Aminochalcones. *Synthesis*, *52*(12), 1804–1822.

Patel, D. B., Darji, D. G., Patel, K. R., Rajani, D. P., Rajani, S. D., & Patel, H. D. (2020). Synthesis of Novel Quinoline-Thiosemicarbazide Hybrids and Evaluation of Their Biological Activities, Molecular Docking, Molecular Dynamics, Pharmacophore Model Studies, and ADME-Tox Properties. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, *57*(3), 1183–1200.

Petro-Buelvas, F. A., Guzmán, C. A., Villa, H. S., Robledo, S. M., Vélez, I. D., & Santafé, G. G. (2021). Synthesis and Antileishmanial Activity of Styrylquinoline-Type Compounds: in Vitro and in Vivo Studies. *Ceylon Journal of Science*, *50*(2), 173-181.

Pinz, M. P., Reis, A. S., de Oliveira, R. L., Voss, G. T., Vogt, A. G., Sacramento, M. do, Roehrs, J. A., Alves, D., Luchese, C., & Wilhelm, E. A. (2017). 7-Chloro-4-Phenylsulfonyl Quinoline, a New Antinociceptive and Anti-Inflammatory Molecule: Structural Improvement of a

Quinoline Derivate with Pharmacological Activity. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 90, 72–77.

Qian, H., Liu, D., & Lv, C. (2011). Synthesis of Chalcones Via Claisen-Schmidt Reaction Catalyzed by Sulfonic Acid-Functional Ionic Liquids. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 50(2), 1146–1149.

Ramalingam, B. M., Ramakrishna, I., & Baidya, M. (2019). Nickel-Catalyzed Direct Alkenylation of Methyl Heteroarenes with Primary Alcohols. *The Journal of Organic Chemistry*, 84(15), 9819–9825.

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

Rodríguez Ibáñez, D. F. (2018). Diseño, Desarrollo y Evaluación de la Actividad Anticancerígena de Nuevos Híbridos Moleculares de la Quinolona del Tipo (*E*)-1-(2-metil-4-((*E*)-estirilquinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-ona (*Trabajo de investigación de pregrado*). Universidad Industrial de Santander, Colombia.

Rosas-Sánchez, A., Toscano, R. A., López-Cortés, J. G., & Ortega-Alfaro, M. C. (2015). An Expedient Approach to Synthesize Fluorescent 3-Substituted 4H-Quinolizin-4-ones Via (H4-Vinylketene)-Fe(CO)₃ Complexes. *Dalton Transactions*, 44(2), 578–590.

Satish, G., Ashok, P., Kota, L., & Ilangovan, A. (2019). Nickel-Catalyzed Annulation of 2'-Aminochalcones: A Simplistic Access to 4-Styryl and 2,4-Distyrylquinolines. *ChemistrySelect*, 4(4), 1346–1349.

Sazegar, M. R., Mahmoudian, S., Mahmoudi, A., Triwahyono, S., Jalil, A. A., Mukti, R. R., Nazirah Kamarudin, N. H., & Ghoreishi, M. K. (2016). Catalyzed Claisen–Schmidt Reaction by Protonated Aluminate Mesoporous Silica Nanomaterial Focused on the (E)-Chalcone Synthesis as a Biologically Active Compound. *RSC Advances*, 6(13), 11023–11031.

Shikha, S., D., Ajay, M., G., Anjali, M., R., Mukund, S., C., Chauhan, P., & Kumkum, S. (2009). Experimental and Computational Evaluation of New Quinolinyll Chalcones as Potent Antiplasmodial Agents. *Indian Journal of Chemistry*, 48B, 1780-1793.

Singh, P., Anand, A., & Kumar, V. (2014). Recent Developments in Biological Activities of Chalcones: A mini review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 85, 758-777.

Srivastava, V., & Lee, H. (2015). Synthesis and Bio-evaluation of Novel Quinolino-Stilbene Derivatives as Potential Anticancer Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(24), 7629–7640.

Sureshkumar, B., Mary, Y. S., Panicker, C. Y., Suma, S., Armaković, S., Armaković, S. J., Van Alsenoy, C., & Narayana, B. (2020). Quinoline Derivatives as Possible Lead Compounds for

Anti-malarial Drugs: Spectroscopic, DFT and MD Study. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(1), 632–648.

Tamuli, K. J., Sahoo, R. K., & Bordoloi, M. (2020). Biocatalytic Green Alternative to Existing Hazardous Reaction Media: Synthesis of Chalcone and Flavone Derivatives Via the Claisen–Schmidt Reaction at Room Temperature. *New Journal of Chemistry*, 4(48), 20956–20965.

Thorve, P. R., & Maji, B. (2021). Deaminative Olefination of Methyl N-Heteroarenes by an Amine Oxidase Inspired Catalyst. *Organic Letters*, 23(2), 542–547.

To, K. K. W., Poon, D. C., Wei, Y., Wang, F., Lin, G., & Fu, L. (2015). Pelitinib (EKB-569) Targets the up-Regulation of ABCB1 and ABCG2 Induced by Hyperthermia to Eradicate Lung Cancer. *British Journal of Pharmacology*, 172(16), 4089–4106.

Trump, E. L., & Zhou, M. X. (1993). The Use of Selenium (IV) Oxide to Oxidize Aromatic Methyl Groups. *Transactions of the Kansas Academy of Science*, 96(3-4), 167-180.

Tseng, C. H., Chen, Y. L., Hsu, C. Y., Chen, T. C., Cheng, C. M., Tso, H. C., Lu, Y. J., & Tzeng, C. (2013). Synthesis and Antiproliferative Evaluation of 3-Phenylquinolinylchalcone Derivatives Against Non-Small Cell Lung Cancers and Breast Cancers. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 59, 274–282.

Ünver, Y., Tuluk, M., Kahriman, N. Emirik M., Bektas E. & Direkel S. (2019). New Chalcone Derivatives with Schiff Base-Thiophene: Synthesis, Biological Activity, and Molecular Docking Studies. *Russian Journal of General Chemistry*, 89, 794–799.

Upadhyay, K. D., Dodia, N. M., Khunt, R. C., Chaniara, R. S., & Shah, A. K. (2018). Synthesis and Biological Screening of Pyrano[3,2-*c*]quinoline Analogues as Anti-inflammatory and Anticancer Agents. *Medicinal Chemistry Letters*, 9(3), 283-288.

Vera Alarcón, D. R. (2020). Desarrollo e Implementación de una Ruta de Síntesis Basada en la Reacción de Friedländer para Acceder a Nuevas Series de Quinolinas Híbridas de los Tipos 2,4-bis-((2-feniletetil)quinolin3-il)fenilmetanona y 10-(2-feniletetil)1-fenilpiridazino[4,5-*b*]quinolina. Caracterización y Evaluación Biológica (*Trabajo de investigación de pregrado*). Universidad Industrial de Santander, Colombia.

Vera Alarcón, D. R. (2022). Síntesis de 4-estiril-2-metilquinolinas y Exploración de sus Transformaciones Estructurales Probables en Reacciones de Condensación Tipo Knoevenagel y Oxidación-Condensación-Cicloadición Tipo Michael (*Trabajo de investigación de maestría*). Universidad Industrial de Santander, Colombia.

Wang, K.-L., Yu, Y.-C., & Hsia, S.-M. (2021). Perspectives on the Role of Isoliquiritigenin in Cancer. *Cancers*, 13(1), 115-151.

World Health Organization. (2020). Cancer. Retrieved October 01, 2022, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Wu, X.-F., Neumann, H., Spannenberg, A., Schulz, T., Jiao, H., & Beller, M. (2010). Development of a General Palladium-Catalyzed Carbonylative Heck Reaction of Aryl Halides. *Journal of the American Chemical Society*, *132*(41), 14596–14602.

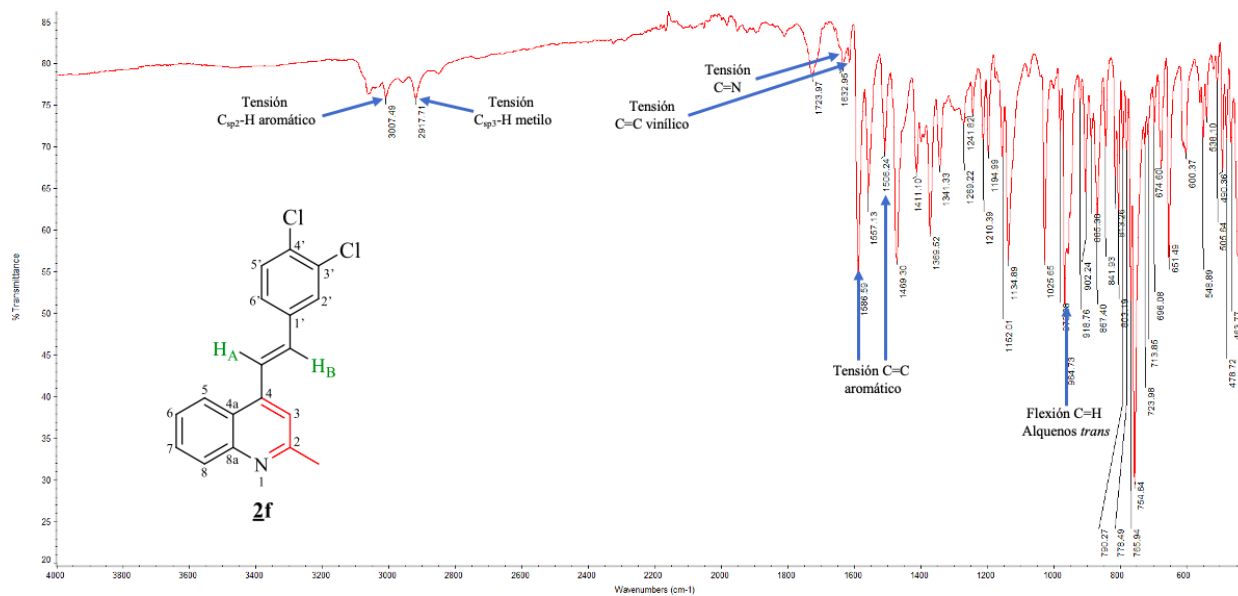
Xu, M., Wu, P., Shen, F., Ji, J., & Rakesh, K. P. (2019). Chalcone Derivatives and Their Antibacterial Activities: Current Development. *Bioorganic Chemistry*, *91*, 103133-103149.

Yadav, G. D., & Wagh, D. P. (2020). Claisen-Schmidt Condensation Using Green Catalytic Processes: A Critical Review. *ChemistrySelect*, *5*(29), 9059–9085.

Zhang, Y. G., Xu, J. K., Li, X. M., & Tian, S. K. (2013). Oxidative Olefination of Secondary Amines with Carbon Nucleophiles. *European Journal of Organic Chemistry*, *2013*(18), 3648–3652.

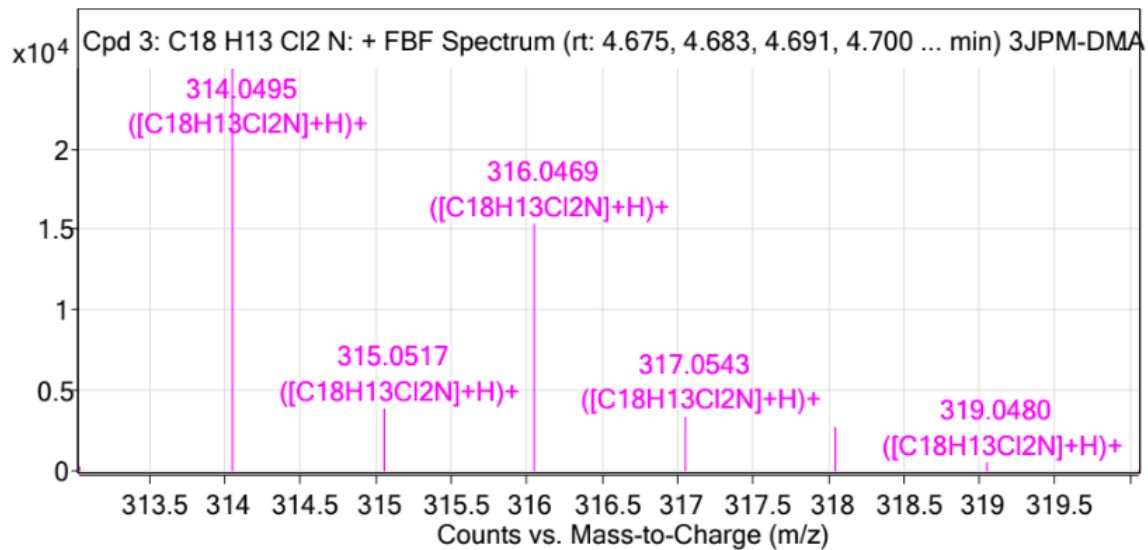
Zhou, L., Lokman Hossain, M., & Xiao, T. (2016). Synthesis of N-Containing Heterocyclic Compounds Using Visible-light Photoredox Catalysis. *The Chemical Record*, *16*(1), 319-334.

Apéndices

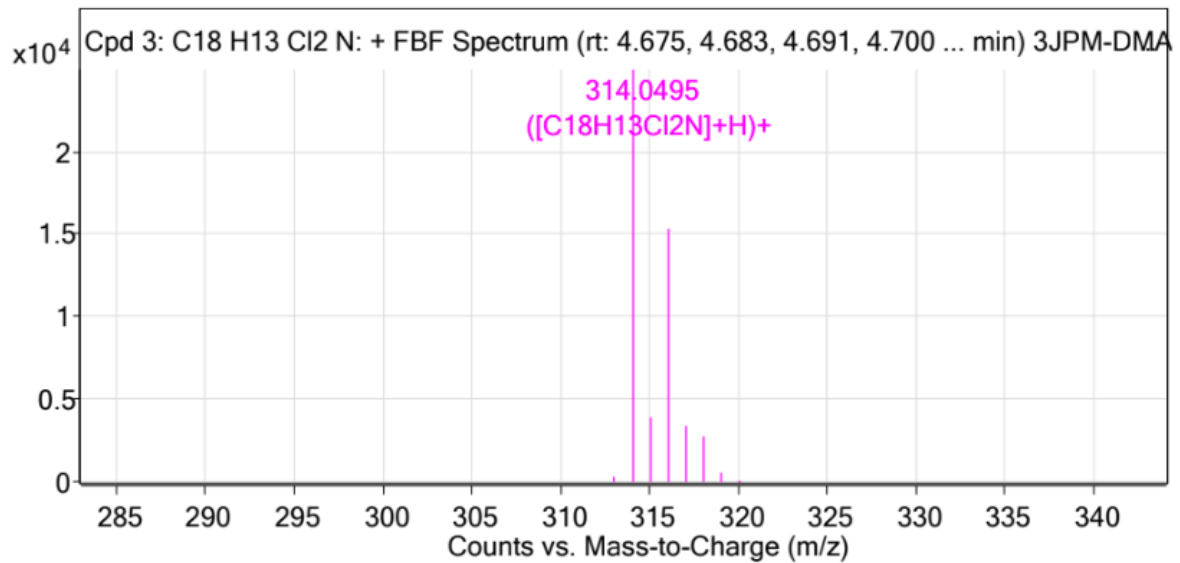
(ESPECTROS DE IR, MASAS Y RMN ^{13}C)Apéndice A. Espectro de IR del compuesto **2f**.

Apéndice B. Espectro de Masas del compuesto 2f.

MS Spectrum



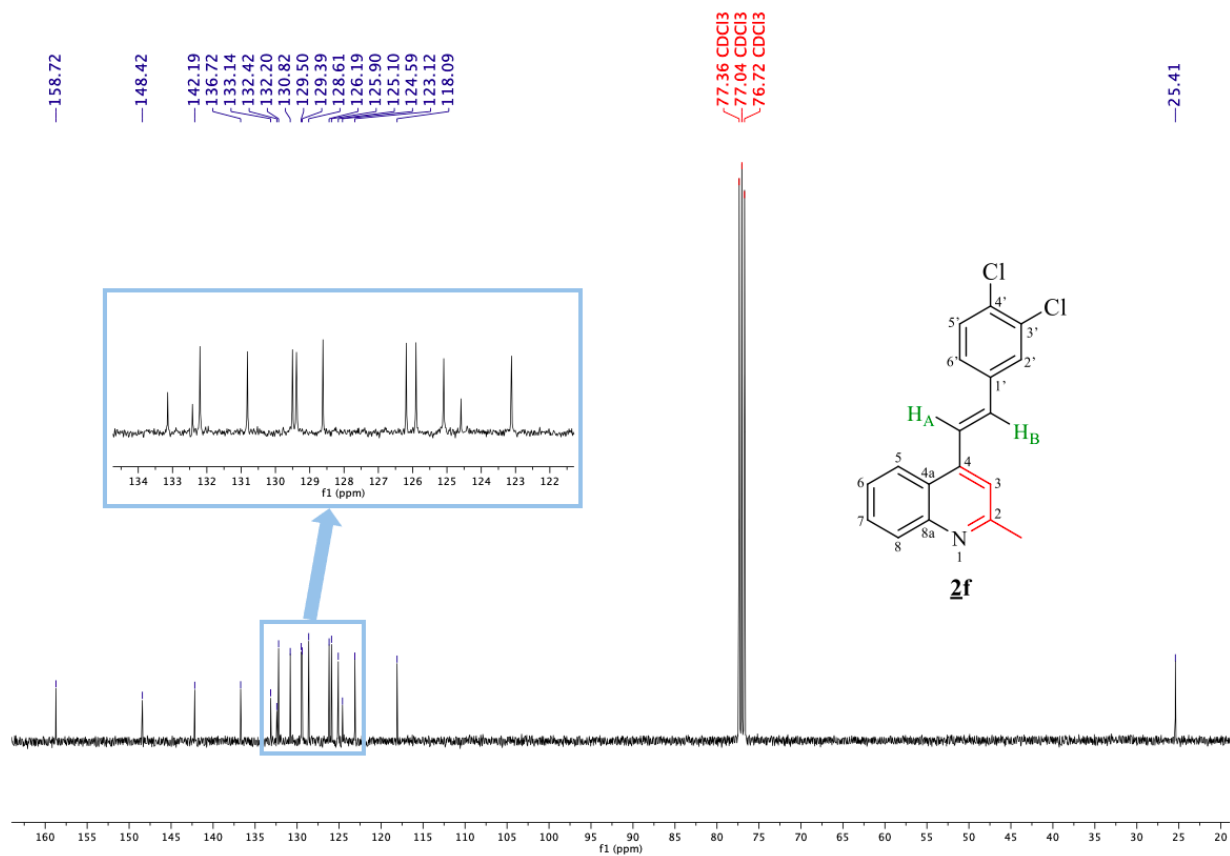
MS Zoomed Spectrum

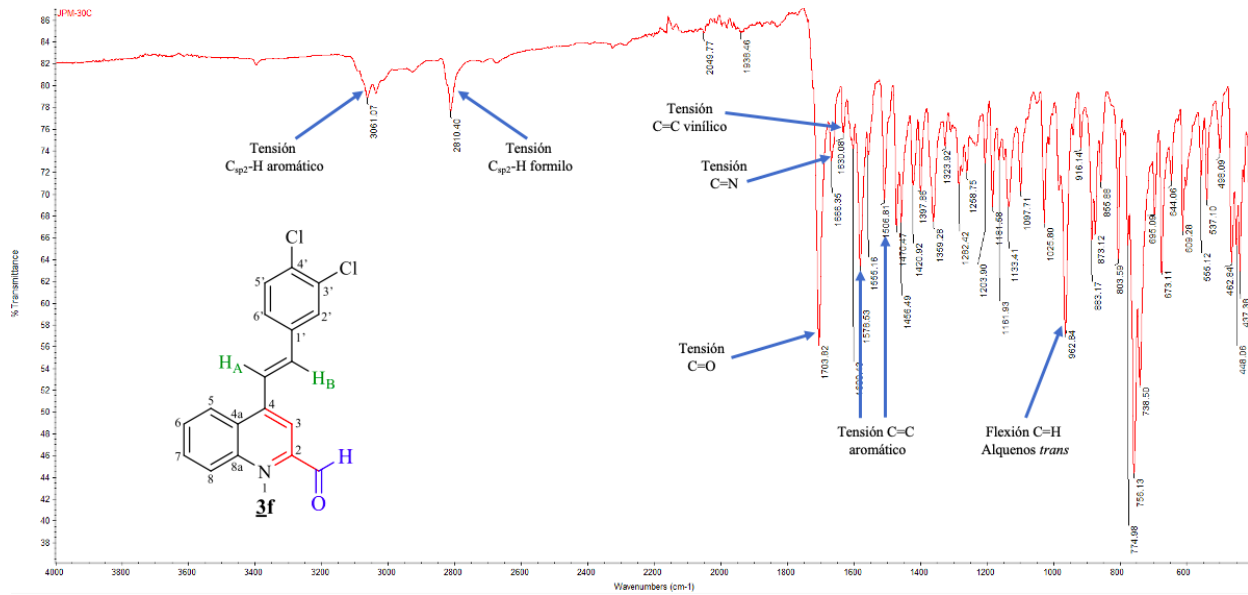


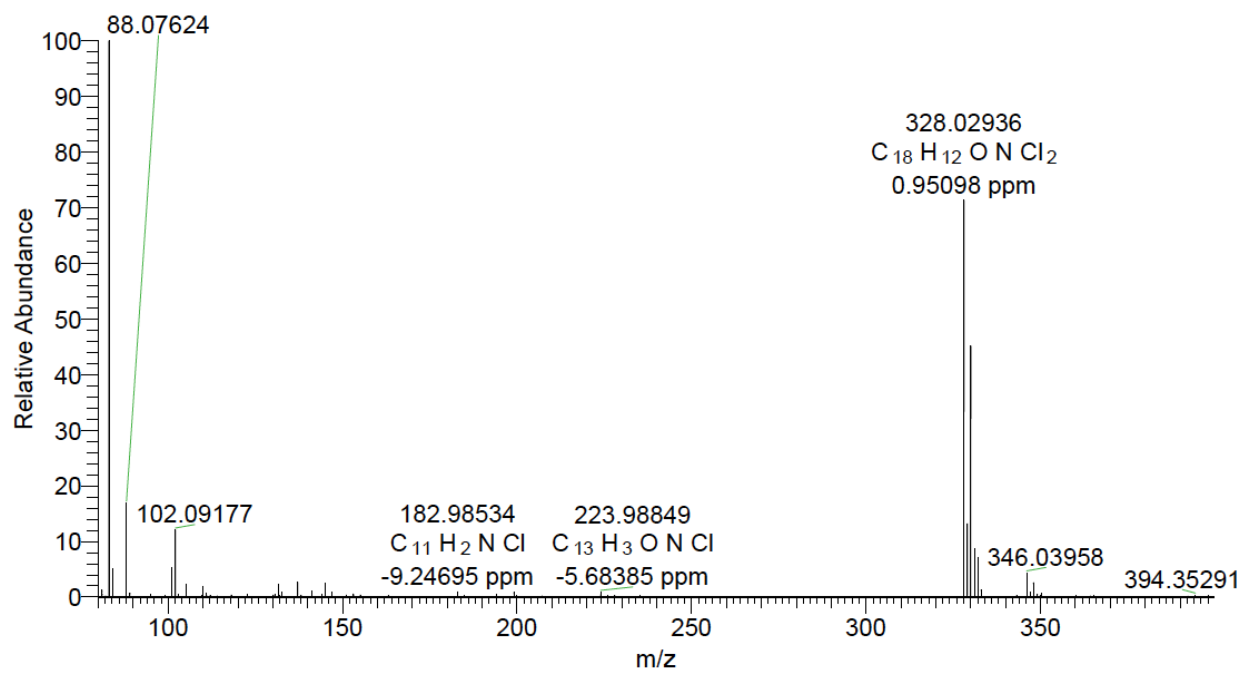
MS Spectrum Peak List

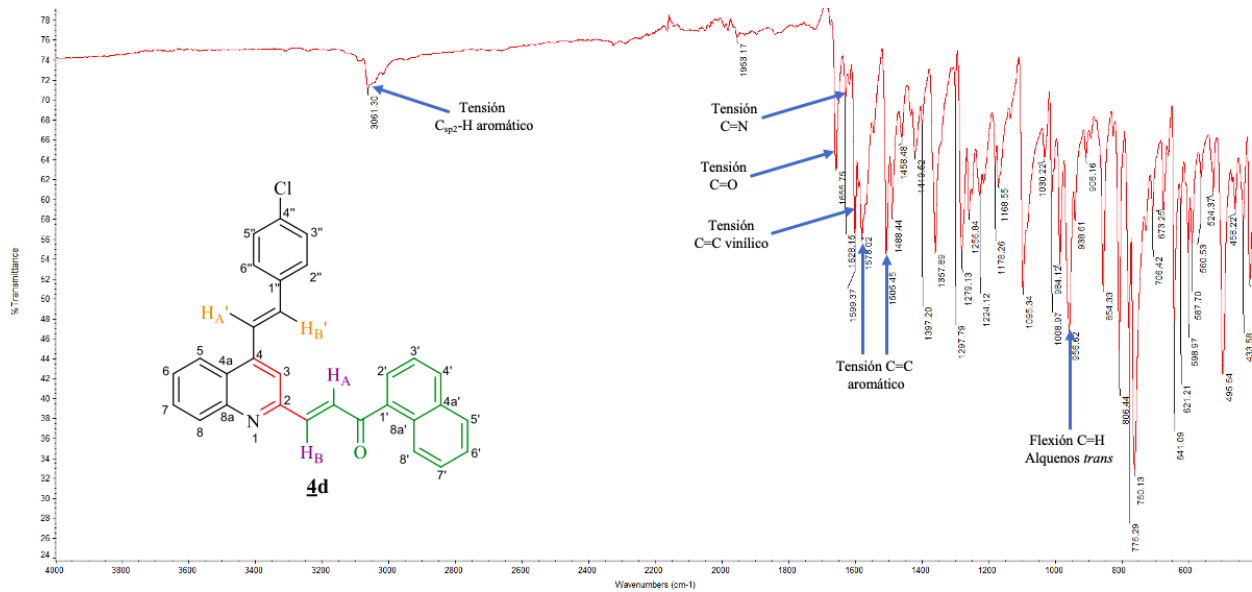
m/z	z	Abund	Formula	Ion
313.0371	1	272.7	C ₁₈ H ₁₃ Cl ₂ N	M ⁺
314.0495	1	24973.18	C ₁₈ H ₁₃ Cl ₂ N	(M+H) ⁺
315.0517	1	3851.84	C ₁₈ H ₁₃ Cl ₂ N	(M+H) ⁺
316.0469	1	15302.67	C ₁₈ H ₁₃ Cl ₂ N	(M+H) ⁺
317.0543	1	3338.93	C ₁₈ H ₁₃ Cl ₂ N	(M+H) ⁺
318.0452	1	2696.7	C ₁₈ H ₁₃ Cl ₂ N	(M+H) ⁺
319.048	1	511.06	C ₁₈ H ₁₃ Cl ₂ N	(M+H) ⁺
320.0542	1	66.04	C ₁₈ H ₁₃ Cl ₂ N	(M+H) ⁺

MS Spectrum

Apéndice C. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **2f**.

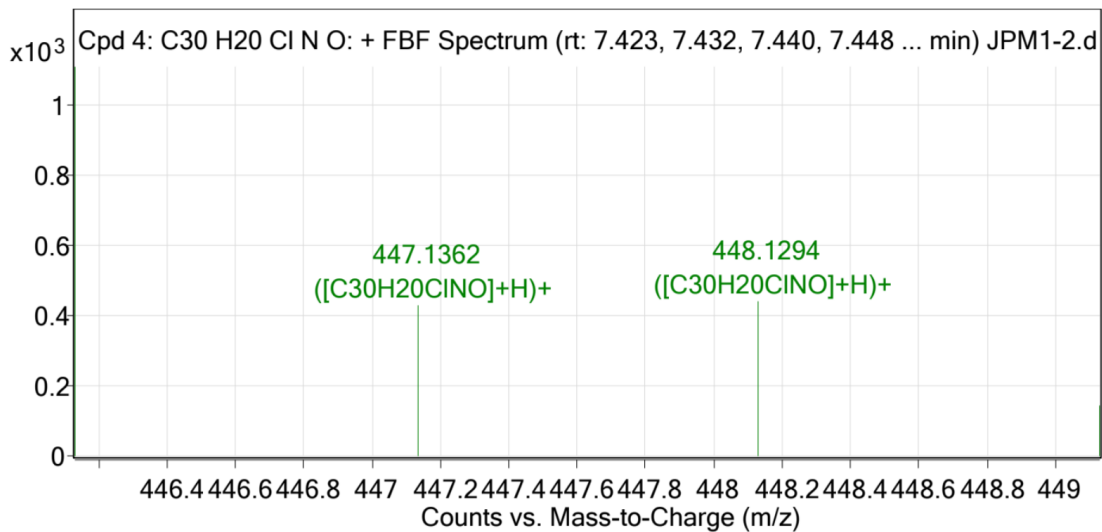
Apéndice D. Espectro de IR del compuesto **3f**.

Apéndice E. Espectro de Masas del compuesto 3f.

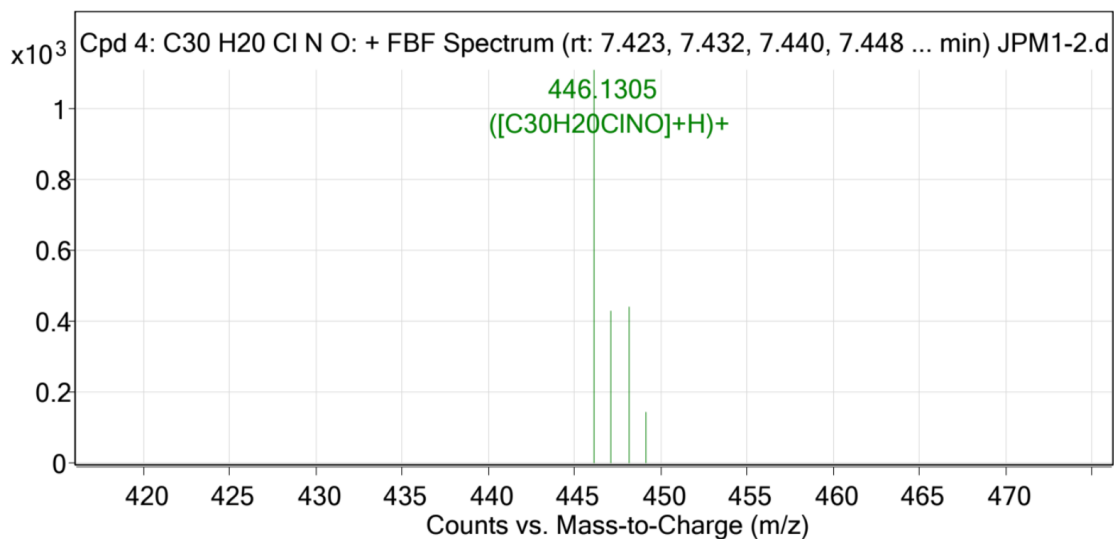
Apéndice F. Espectro de IR del compuesto **4d**.

Apéndice G. Espectro de Masas del compuesto **4d**.

MS Spectrum



MS Zoomed Spectrum



MS Spectrum Peak List

m/z	z	Abund	Formula	Ion
446.1305	1	1106.56	C ₃₀ H ₂₀ ClNO	(M+H)+
447.1362	1	427.5	C ₃₀ H ₂₀ ClNO	(M+H)+
448.1294	1	440.72	C ₃₀ H ₂₀ ClNO	(M+H)+
449.1295	1	140.45	C ₃₀ H ₂₀ ClNO	(M+H)+

MS Spectrum

Apéndice H. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **4d**.