

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Uso racional de 4-estiril-2-metilquinolinas y 2'-amino-chalconas en la síntesis efectiva de nuevas series de (Z)-2-((4-((E)-estiril)quinolin-2-il)metilen)indolin-3-onas y (E)-4-estiril-quinazolinas

KELLY JOHANNA LIPEZ PINZÓN

Química

Trabajo de Investigación para optar al título de Magíster en Química

Director:

Alirio Palma Rodríguez

Químico, Ph.D.

Codirector:

Diego Fernando Rodríguez Ibáñez

Químico

Candidato a Doctor en Química

Laboratorio de Síntesis Orgánica

Escuela de Química

Facultad de Ciencias

Universidad Industrial de Santander

Bucaramanga, 2023

Dedicatoria

A Dios por permitirme culminar con éxito este logro profesional y personal.

A mis padres María Eugenia Pinzón y German Lipez por su apoyo incondicional, su amor.

Gracias porque sin ustedes no sería la mujer que soy.

A mis hermanos Yuly Lipez y Jefferson Lipez por ser ejemplo e inspiración de continuar luchando por lo que deseo.

A Victor Alfonso Jiménez mi compañero de vida, por su amor, apoyo incondicional y ser luz en los momentos difíciles.

Sin cada uno de ustedes, este triunfo no habría sido posible, muchas gracias.

Agradecimientos

Al profesor Alirio Palma Rodríguez, director del presente Trabajo, por permitirme pertenecer a su grupo de investigación, por su apoyo, y enseñanzas durante mi formación como Química y ahora como Magister.

A mi codirector Diego Rodríguez, por su paciencia, comprensión y guía durante la realización de esta investigación.

A los profesores Juan Manuel Urbina y Wilson Cardona, por su valiosa colaboración como evaluadores.

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 y ORTEP.

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 Laura Valdivieso, por colaborar conmigo con la toma de los Infrarrojo y por ser mucho más que una compañera sino realmente una amiga.

A mis compañeros del Laboratorio de Síntesis Orgánica, Diana Ardila, Diana Vera, Geraldine Álvarez, Juan Pablo Mantilla por su acompañamiento y haber hecho de mi estancia en el LSO una experiencia que recordaré siempre con gratitud.

Tabla de contenido

Contenido

INTRODUCCIÓN	12
1. OBJETIVOS.....	14
2. ESTADO DEL ARTE	15
2.1. Hibridación molecular	15
2.2. Aspectos biológicos y sintéticos de las quinolinas y las estirilquinolinas.	18
2.3. Aspectos biológicos y sintéticos de las biquinolinas.	24
2.4. Aspectos biológicos y sintéticos de las chalconas.	28
2.5. Aspectos biológicos y sintéticos de las quinolinil-chalconas.	32
2.6. Aspectos biológicos y sintéticos de las quinazolinas.....	37
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	42
4. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	43
5.1. Preparación de las (<i>E</i>)-2-metil-4-(fenil(aril, heteroaril)etenil)quinolinas 2a-g.....	46
5.2. Preparación de los ((<i>E</i>)-4-fenil(aril, heteroaril)etenil)carbaldehídos 3a-g.....	47
5.3. Preparación de las quinolina-chalconas (<i>E</i>)-1-aril-3-(4-((<i>E</i>)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas 4a-h.....	48
5.4. Preparación de las (<i>Z</i>)-2-((4-((<i>E</i>)-estiril)quinolin-2-il)metilen)indolin-3-onas 5a-f.....	56
5.6. Preparación de las (<i>E</i>)-2-aril-4-estirilquinazolinas 7a-e.	67
6. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	72
6.1. Síntesis de las 4-estiril-2-metilquinolinas 2a-g.....	72
6.2. Síntesis de los (<i>E</i>)-4-estirilquinolina-2-carbaldehído 3a-e.	74
6.3. Síntesis de las chalconas (<i>E</i>)-1-aril-3-(4-((<i>E</i>)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas 4a-h. 76	
6.4. Síntesis de las nuevas (<i>Z</i>)-2-((4-((<i>E</i>)-estiril)quinolin-2-il)metilen)indolin-3-ona 6.	87
6.5. Síntesis de nuevas las (<i>E</i>)-4-(fenil(aril)etenil)quinazolinas 6a-j y (<i>E</i>)-2-aril-4-estirilquinazolinas 7a-e.	103
REFERENCIAS.....	118

Lista de figuras

Figura 1.	16
Tres posibles modos diferentes de interacción de moléculas híbridas. ¹⁰	16
Figura 2.	17
Tipos de híbridos moleculares según su modo de unión. ¹³	17
Figura 3.	18
Ejemplos de los tipos de híbridos moleculares.	18
Figura 4.	20
Ejemplos de compuestos quinolínicos que se emplean en diversos tratamientos clínicos.	20
Figura 5.	21
Estirilquinolinas biológicamente activas.	21
Figura 6.	24
Biquinolinas con actividad antimicrobiana y anticancerígena.....	24
Figura 7.	29
Ejemplos de chalconas con propiedades farmacológicas prometedoras.....	29
Figura 8.	34
Híbridos quinolinil-chalcona con propiedades farmacológicas destacadas.....	34
Figura 9.	39
Fármacos que contienen el anillo de la quinazolina en sus estructuras moleculares.....	39
Figura 10.	72
Estructuras generales de los compuestos sintetizados en la presente investigación.....	72
Figura 11.	83
Espectro de RMN ¹ H de la (<i>E</i>)-1-(2-aminofenil)-3-(4-((<i>E</i>)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-ona 4a (CDCl ₃ , 400 MHz).	83
Figura 12.	84
Espectro RMN ¹ H de la (<i>E</i>)-3-(4-((<i>E</i>)-4-bromoestiril)quinolin-2-il)-1-(<i>p</i> -tolil)prop-2-en-1-ona 4h (CDCl ₃ , 400 MHz).	84
Figura 13.	86
Espectro HMBC de la (<i>E</i>)-1-(2-aminofenil)-3-(4-((<i>E</i>)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-ona 4a (CDCl ₃ , 400 MHz).	86
Figura 14.	86
Espectro HMBC de la (<i>E</i>)-3-(4-((<i>E</i>)-4-bromoestiril)quinolin-2-il)-1-(<i>p</i> -tolil)prop-2-en-1-ona 4h	86
Figura 15.	96
Espectro de RMN ¹ H del híbrido molecular 5c (DMSO, 400 MHz, 60 °C).	96
Figura 16.	98
Espectro de RMN ¹³ C del híbrido molecular 5c (DMSO, 100 MHz, 60 °C).	98
Figura 17. Espectro de RMN ¹ H del compuesto IV (CDCl ₃ , 400 MHz).	100
Figura 18.	100
Espectro de RMN ¹³ C del compuesto IV (CDCl ₃ , 400 MHz).	100
Figura 19.	101

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Asignaciones de los átomos de hidrógeno según el espectro de RMN ¹ H del compuesto IV (CDCl ₃ , 400 MHz).....	101
Figura 20.	101
Asignaciones de los átomos de carbono según el espectro de RMN ¹³ C del compuesto IV (CDCl ₃ , 400 MHz).	101
Figura 21.	102
Diagrama ORTEP obtenido para la (<i>Z</i>)-2-((4-metilquinolin-2-il)metilen)indolin-3-ona IV	102
Figura 22.	111
Espectro de RMN ¹ H de la (<i>E</i>)-4-(3,4,5-trimetoxiestiril)quinazolina 6c (CDCl ₃ , 400 MHz). ...	111
Figura 23.	112
Espectro de RMN ¹ H de la (<i>E</i>)-2-(3-nitrofenil)-4-estirilquinazolina 7c (CDCl ₃ , 400 MHz).	112
Figura 24.	114
Espectro de HMBC de la (<i>E</i>)-4-(3,4,5-trimetoxiestiril)quinazolina 6c (CDCl ₃ , 400 MHz).....	114
Figura 25.	115
Espectro de HMBC de la (<i>E</i>)-2-(3-nitrofenil)-4-estirilquinazolina 7c (CDCl ₃ , 400 MHz).	115
Figura 26.	116
Diagrama ORTEP obtenido para (<i>E</i>)-4-(4-metoxiestiril)quinazolina 6b	116
Figura 27.	116
Diagrama ORTEP obtenido para la (<i>E</i>)-4-estiril-2-(4-(trifluorometil)fenil)quinazolina 7d	116

Lista de Esquemas

Esquema 1. Síntesis de (25) descrita por Wu y colaboradores.	22
Esquema 2. Síntesis de 4-estirilquinolonas y 4-estirilquinolinas reportada por Palma y colaboradores.	23
Esquema 3. Síntesis de (37) reportada por Lee y colaboradores y Jamal y colaboradores.	24
Esquema 4. Síntesis de 7,8'-biquinolona descrita por Richmond y Robson empleando la reacción de Skraup como paso clave de la síntesis.	25
Esquema 5. Síntesis de 3,4'-biquinolinas descrita por Jeon y colaboradores.	26
Esquema 6. Síntesis de 3,3'-biquinolinas vía el acoplamiento de Suzuki-Miyaura.	27
Esquema 7. Estrategia de síntesis descrita por Case y colaboradores para la síntesis de 2-2'-biquinolinas.	27
Esquema 8. Síntesis de la 2,8'-biquinolona (58) descrita por Kouznetsov y colaboradores.	28
Esquema 9. Preparación de las chalconas (60) descrita por Bandgar y colaboradores.	31
Esquema 10. Síntesis de las 2'-hidroxichalconas (61) empleando la condensación de Claisen-Schmidt.	31
Esquema 11. Síntesis de las chalconas (69) reportada por Mishra y Halpani.	32
Esquema 12. Síntesis de las chalconas (63) descrita por Shaik y colaboradores.	32
Esquema 13. Síntesis de los híbridos 3-arylquinolinilchalconas (72)	35
Esquema 14. Síntesis de los híbridos quinolina-chalcona (73)	35
Esquema 15. Síntesis de las quinolinil-chalconas (74) descrita por Shu y colaboradores.	36
Esquema 16. Metodología de síntesis para acceder a los híbridos (75) y (78)	37
Esquema 17. Síntesis de los híbridos quinolina-chalcona (76) desarrollada en el LSO.	37
Esquema 18. Síntesis “one-pot” tricomponente de (101) desarrollada por Trivedi y colaboradores.	40
Esquema 19. Síntesis one-pot de las 4-estirilquinazolinas (103) descrita por Ilangovan y colaboradores.	41
Esquema 20. Síntesis de las (<i>E</i>)-2-fenil-4-estirilquinazolinas (106)	41
Esquema 21. Síntesis de las 4-estirilquinazolinas (108)	42
Esquema 22. Retro síntesis simplificada para la construcción de los nuevos híbridos quinolinil-chalcona 4 , biquinolinas 5 , y 4-estirilquinazolinas 6 y 7	44
Esquema 23. Síntesis de las 4-estiril-2-metilquinolinas 2a-g	74
Esquema 24. Síntesis de los 4-estirilquinolina-2-carbaldehídos 3a-g	75
Esquema 25. Síntesis de las (<i>E</i>)-1-(aril)-3-(4-((<i>E</i>)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas 4a-h	76
Esquema 26. Desprotección del hidrógeno H _B ' por efecto mesomérico electroattractor del anillo de quinolina.	80
Esquema 27. Posibles formas de ciclación intramolecular de las quinolinil-chalconas 4a-f	88
Esquema 28. Producto esperado y obtenido de la reacción de ciclación intramolecular oxidativa de 4d	90
Esquema 29. Síntesis de los nuevos híbridos moleculares (<i>Z</i>)-2-((4-((<i>E</i>)-estiril)quinolin-2-il)metil)indolin-3-ona 5a-f	91
Esquema 30. Mecanismo simplificado propuesto para la ciclación intramolecular oxidativa de 4	93
Esquema 31. Síntesis de la 2-((4-metilquinolin-2-il)metil)indolin-3-ona IV	99

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Esquema 32. Síntesis de las nuevas (<i>E</i>)-4-(fenil(aril)etenil)quinazolinas 6a-j	104
Esquema 33. Síntesis de las nuevas (<i>E</i>)-2-aril-4-estirilquinazolinas 7a-e	105
Esquema 34. Mecanismo propuesto para la reacción de ciclación oxidativa catalizada por cobre (II) para la síntesis de las 2-aril-4-estirilquinazolinas 7	106

Lista de anexos

Anexo A. Espectro IR de 4a	130
Anexo B. Espectro HRMS de 4a	130
Anexo C. Espectro RMN ¹³ C de 4a	131
Anexo D. Espectro IR de 4h	131
Anexo E. Espectro HRMS de 4h	132
Anexo F. Espectro RMN ¹³ C de 4h	132
Anexo G. Espectro IR de 5c	133
Anexo H. Espectro HRMS de 5c	133
Anexo I. Espectro RMN ¹³ C de 5c	134
Anexo J. Espectro IR de 6c	134
Anexo K. Espectro HRMS de 6c	135
Anexo L. Espectro RMN ¹³ C de 6c	135
Anexo M. Espectro IR de 7c	136
Anexo N. Espectro HRMS de 7c	136
Anexo O. Espectro RMN ¹³ C de 7c	137

Abreviaturas y Acrónimos

$\text{Cu}(\text{AcO})_2$	Acetato de cobre
AChE	Acetilcolinesterasa
CH_3CN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
H_3AsO_4	Ácido arsénico
ADN	Ácido desoxirribonucleico
H_3PO_4	Ácido fosfórico
HNO_3	Ácido nítrico
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
H_2SO_4	Ácido sulfúrico
NaHCO_3	Bicarbonato de sodio
B_2Pin_2	Bis(pinacolato)diboro
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$	[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II)
CHCl_3	Cloroformo
ZnCl_2	Cloruro de cinc
SnCl_2	Cloruro de estaño (II)

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Resumen

Título: USO RACIONAL DE 4-ESTIRIL-2-METILQUINOLINAS Y 2'-AMINO-CHALCONAS EN LA SÍNTESIS EFECTIVA DE NUEVAS SERIES DE (Z)-2-((4-((E)-ESTIRIL)QUINOLIN-2-IL)METILEN)INDOLIN-3-ONAS Y (E)-4-ESTIRIL-QUINAZOLINAS.

Autor: Kelly Johanna Lipez Pinzón.

Palabras clave: Hibridación, híbridos moleculares, quinolinas, quinazolinonas.

Descripción: El diseño y síntesis de nuevos candidatos a fármacos se ha constituido como una de las tareas principales de estudio por parte de las químicas orgánica y medicinal. Dentro de las estrategias de diseño racional empleadas con mayor frecuencia para la síntesis de nuevas moléculas híbridas se destaca la hibridación molecular, que consiste en la conjugación o fusión de dos o más unidades farmacofóricas de diferentes sustancias bioactivas en una nueva molécula estructuralmente más compleja, denominada híbrido molecular que podría exhibir propiedades biológicas similares o mejoradas a las de sus fragmentos progenitores. La quinolina y la quinazolinona son dos tipos de compuestos heterociclos nitrogenados que se emplean con frecuencia como horma molecular para la preparación de nuevos compuestos híbridos. Estas dos clases de heterociclos se caracterizan por exhibir un amplio espectro de actividades biológicas y porque sus estructuras químicas están presentes en diversos medicamentos empleados en la actualidad para el tratamiento de enfermedades de diversa índole. En el presente trabajo de investigación se desarrolló con éxito metodologías de síntesis para acceder a nuevos híbridos moleculares de los tipos chalcona-quinolina, quinolina-indolinona y 4-estirilquinazolina. Las estructuras de todas las sustancias sintetizadas fueron elucidadas por espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas de alta resolución y resonancia magnética nuclear ^1H y ^{13}C , así como el análisis bidimensional COSY, HMBC Y HSQC, y Difracción de Rayos X.

*Trabajo de Investigación

**Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Alirio Palma Rodríguez. Químico. Ph. D. Codirector: Diego Fernando Rodríguez Ibáñez. Químico.

Abstract

Title: USO RACIONAL DE 4-ESTIRIL-2-METILQUINOLINAS Y 2'-AMINO-CHALCONAS EN LA SÍNTESIS EFECTIVA DE NUEVAS SERIES DE (Z)-2-((4-((E)-ESTIRIL)QUINOLIN-2-IL)METILEN)INDOLIN-3-ONAS Y (E)-4-ESTIRIL-QUINAZOLINAS.

Author: Kelly Johanna Lipez Pinzón.

Key Words: Hybridization, molecular hybrids, quinolines, quinazolines.

Description: The design and synthesis of new drug candidates has become one of the main tasks of study by organic and medicinal chemists. Among the most frequently used rational design strategies for the synthesis of new hybrid molecules, molecular hybridization stands out, which consists of the conjugation or fusion of two or more pharmacophoric units of different bioactive substances in a new structurally more complex molecule, called molecular hybrid that might exhibit similar or improved biological properties to its parent fragments. Quinoline and quinazolinone are two types of nitrogenous heterocycle compounds that are frequently used as molecular hormones for the preparation of new hybrid compounds. These two classes of heterocycles are characterized by exhibiting a wide spectrum of biological activities and because their chemical structures are present in various drugs currently used to treat diseases of various kinds. In the present research work, synthesis methodologies were successfully developed to access new molecular hybrids of the chalcone-quinoline, quinoline-indolinone and 4-styrylquinazoline types. The structures of all synthesized substances were elucidated by infrared spectroscopy, high-resolution mass spectrometry, and ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance, as well as two-dimensional COZY, HMBC, and HSQC analysis, and X-ray diffraction.

*Trabajo de Investigación

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Alirio Palma Rodríguez. Químico. Ph, D. Codirector: Diego Fernando Rodríguez Ibáñez. Químico..

INTRODUCCIÓN

La hibridación molecular es una estrategia de diseño racional que continuamente ha sido empleada para el desarrollo de nuevos candidatos a fármacos que produzcan, en lo menor posible, efectos adversos, contraindicaciones y que por el contrario, ejerzan mayor efecto terapéutico sobre diversas enfermedades como, por ejemplo, las infecciones microbianas, virales, así como para el tratamiento del cáncer. (Claudio Viegas-Junior et al., 2007) Esta estrategia de diseño se fundamenta en la conjunción o fusión de dos o más fragmentos farmacofóricos, reconocidos por modular determinadas manifestaciones biológicas, en una sola estructura molecular nueva con mayor diversidad estructural, conocida como “híbrido molecular”. Generalmente, esta nueva clase de compuestos despliegan mecanismos de acción múltiples y propiedades biológicas mejoradas con relación a sus fragmentos progenitores. (Claudio Viegas-Junior et al., 2007; Lazar et al., 2004)

Es frecuente encontrar dentro de las diferentes clases de compuestos orgánicos que son desarrollados en el campo de la química medicinal ciertos motivos estructurales que están presentes en las estructuras moleculares de un gran número de fármacos reconocidos, y que, a su vez, se caracterizan por presentar afinidad hacia ciertas dianas terapéuticas en algunas enfermedades. Esta característica particular de estos compuestos ha sido la razón principal por la cual se les atribuye el término de estructuras privilegiadas, y por la que, en la actualidad, son considerados como la piedra angular en el descubrimiento de moléculas nuevas provistas de afinidad y selectividad hacia variedad de objetivos biológicos. (Desimone et al., 2004; H. Zhao & Dietrich, 2015)

En esta importante familia de estructuras, un lugar muy especial lo ocupan los sistemas heterociclos nitrogenados, y en particular, los sistemas de la quinolina y la quinazolina, al igual que los compuestos carbonílicos α,β -insaturados como las chalconas. Cada uno de ellos, de forma

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

independiente y en conjunto, se han utilizado como armazones clave en la construcción de un grupo numeroso de fármacos que se prescriben en la actualidad, o se encuentran en la fase de ensayos clínicos, para el tratamiento de diferentes patologías.(Musiol, 2017; Selvam & Kumar, 2011; Tekale et al., 2020; Yadav & Shah, 2021)

Teniendo en consideración el papel importante que estos tres sistemas privilegiados desempeñan en el área de las químicas heterocíclica y medicinal, y con el propósito de dar continuidad a trabajos iniciados previamente en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS, en el presente Trabajo de Investigación se planteó como objeto principal de estudio la creación de librerías representativas de nuevos compuestos de los tipos quinolinil-4-quinolona, chalcona-quinolina y quinazolina, derivados que conjugan los sistemas privilegiados anteriormente mencionados. Esta tarea se realizó mediante la utilización de las 2'-aminofenilchalconas como los sustratos de partida e implementando reacciones químicas clásicas apropiadas. Todos los productos intermediarios y finales que se reportan en el presente trabajo de investigación se caracterizaron empleando las técnicas instrumentales convencionales para la elucidación estructural, como lo son la Espectroscopía Infrarroja (IR), la Espectrometría de Masas de Alta Resolución (HR-MS), la Resonancia Magnética Nuclear de protones (RMN-¹H) y de carbono (RMN-¹³C), y la Difracción de Rayos X (DRX), en el caso de los compuestos que presentaron hábitos cristalinos apropiados. Adicionalmente, para dar un valor agregado adicional al presente trabajo, los productos finales se enviaron al Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de los Estados Unidos de América, en donde se llevó a cabo la evaluación respectiva de la actividad anti-proliferativa sobre un panel de 60 líneas celulares de 9 tipos de cáncer humano.

1. OBJETIVOS

Objetivo general

Estudiar el comportamiento químico de las 4-estiril-2-formilquinolinas **3** en condiciones de la condensación de *Claisen-Schmidt* en conjunto con la reacción de cicloadición tipo aza-*Michael*, con el propósito de crear pequeñas librerías de los híbridos moleculares quinolinil-chalcona **4**, y biquinolona **5**. Igualmente, estudiar el potencial sintético de las 2'-aminochalconas **1** en la síntesis one-pot de tres componentes de las nuevas 4-estirilquinazolinas **6** y **7**.

Objetivos específicos

- Realizar la síntesis de las (*E*)-2-metil-4-estirilquinolinas **2** a partir de las (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-irilprop-2-en-1-onas **1**.
- Transformar las 4-estiril-2-metilquinolinas **2** en los precursores estratégicos (*E*)-4-estirilquinolina-2-carbaldehídos **3**.
- Establecer condiciones de reacción óptimas para realizar la transformación de los formil derivados **3** en las correspondientes chalconas (*E*)-1-iril-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4** y la de estas últimas en las eventuales (*E*)-4'-estiril-[2,2'-biquinolín]-4(1*H*)-onas **5**.
- Establecer condiciones de reacción para transformar las 2'-aminochalconas **1** en las correspondientes (*E*)-4-estirilquinazolinas **6** y **7**.
- Determinar las propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas de todos los productos intermediarios y finales sintetizados.
- Propiciar el estudio de la actividad antiproliferativa de los productos finales sintetizados en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos.

2. ESTADO DEL ARTE

En el siguiente apartado se hará una descripción breve de las principales metodologías de síntesis, y la importancia biológica de los derivados de la quinolina, las biquinolinas, las chalconas y las quinazolininas; motivos estructurales que están directamente relacionados con los objetivos definidos en la presente investigación.

2.1. Hibridación molecular

La hibridación molecular es una estrategia de diseño racional empleada para el diseño y desarrollo de fármacos nuevos con el objetivo de tratar enfermedades de diversa índole, incluso, aquellas patologías que están asociadas a la resistencia a los medicamentos.(Claudio Viegas-Junior et al., 2007; Pawełczyk et al., 2018)

Una de las vías convencionales de diseño que se emplea como modelo para construir híbridos moleculares con mecanismos de acción diferentes (multiobjetivo) y propiedades farmacológicas mejoradas, es la “llave y la cerradura”. En esta estrategia, el ligante (representado por la llave) y el objetivo (cerradura) deben poseer características químicas complementarias, como un tamaño molecular igual al de la cavidad del sitio activo de los enzimas, la estereoquímica y los grupos funcionales apropiados para interactuar de manera efectiva con las dianas biológicas y desencadenar así la respuesta biológica esperada (es decir, abrir la cerradura).(Pawełczyk et al., 2018)

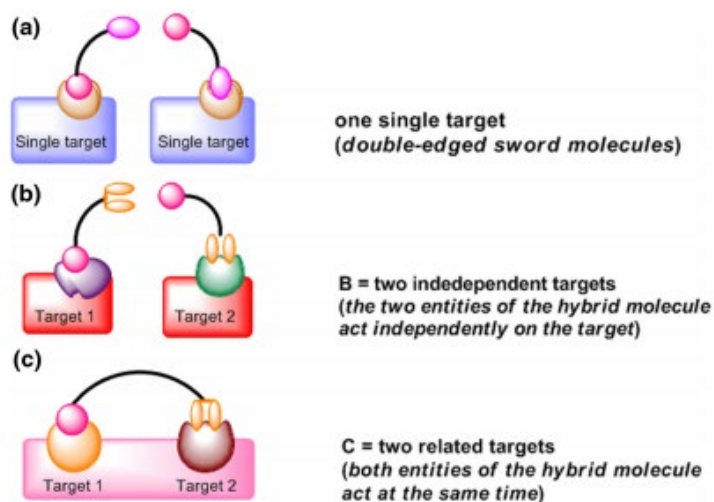
Tal como se observa en la **Figura 1**, un híbrido molecular puede actuar de forma independiente sobre una única zona del objetivo biológico a través de la interacción de sus dos farmacóforos con el sitio activo (moléculas de “doble filo”), (**Figura 1a**); sobre dos dianas diferentes, es decir, cada farmacóforo es sustrato de objetivos independientes, (**Figura 1b**); o sobre

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

dos dianas relacionadas en las que los dos fragmentos activos presentes en el híbrido actúan simultáneamente sobre dos zonas próximas en una sola diana biológica, (**Figura 1c**).(M. Singh et al., 2016)

Figura 1.

Tres posibles modos diferentes de interacción de moléculas híbridas.(M. Singh et al., 2016)



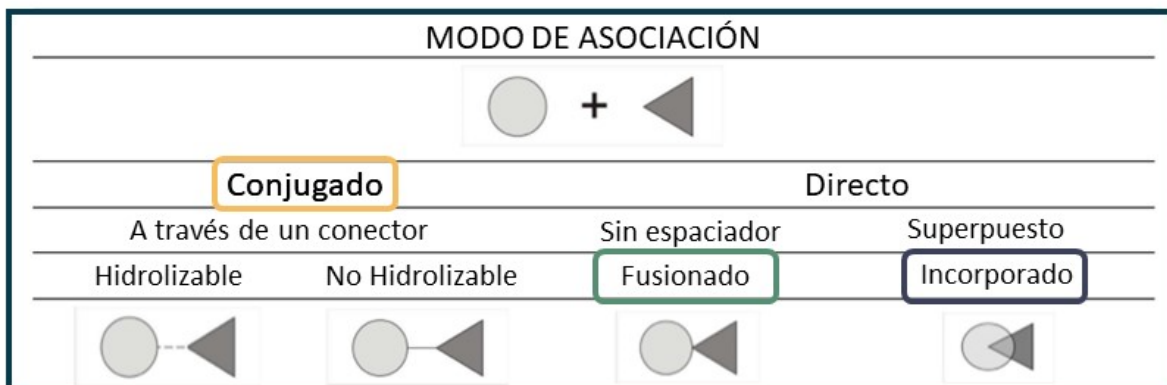
Esta estrategia de modificación estructural puede clasificarse en dos tipos, la hibridación “fármaco-fármaco”, en la que se da origen al híbrido molecular mediante la unión de las estructuras de dos o más fármacos reconocidos; y la hibridación farmacofórica, la cual se centra en la unión de solamente aquellos fragmentos bioactivos de dichos fármacos. Estas dos estrategias de diseño complementarias, y en especial, la hibridación farmacofórica, subtipo de hibridación de interés para el presente trabajo, ha resultado ser de gran utilidad en la construcción de nuevos compuestos con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas optimizadas.(Claudio Viegas-Junior et al., 2007; Lazar et al., 2004)

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

En la hibridación farmacofórica, dependiendo del tipo de unión entre los fragmentos bioactivos, los híbridos moleculares se clasifican en las siguientes tres categorías. Los conjugados, aquellos en los que los farmacóforos están enlazados covalentemente entre sí a través de un espaciador o “linker” (que puede ser o no ser hidrolizable) que no hace parte de la estructura química de ninguno de los fragmentos farmacofóricos individuales y que, a su vez, no presenta afinidad a ningún sitio catalítico.(Sampath Kumar et al., 2020) Los híbridos fusionados, en los que las subunidades farmacofóricas están unidas directamente por medio de un enlace covalente. Y finalmente, los híbridos incorporados o superpuestos, en los que los dos farmacóforos presentan topologías comunes en la estructura molecular global para generar así una nueva molécula más sencilla,(Benek et al., 2020; Claudio Viegas-Junior et al., 2007; Nepali et al., 2014) (**Figura 2**).

Figura 2.

Tipos de híbridos moleculares según su modo de unión.(Nepali et al., 2014)



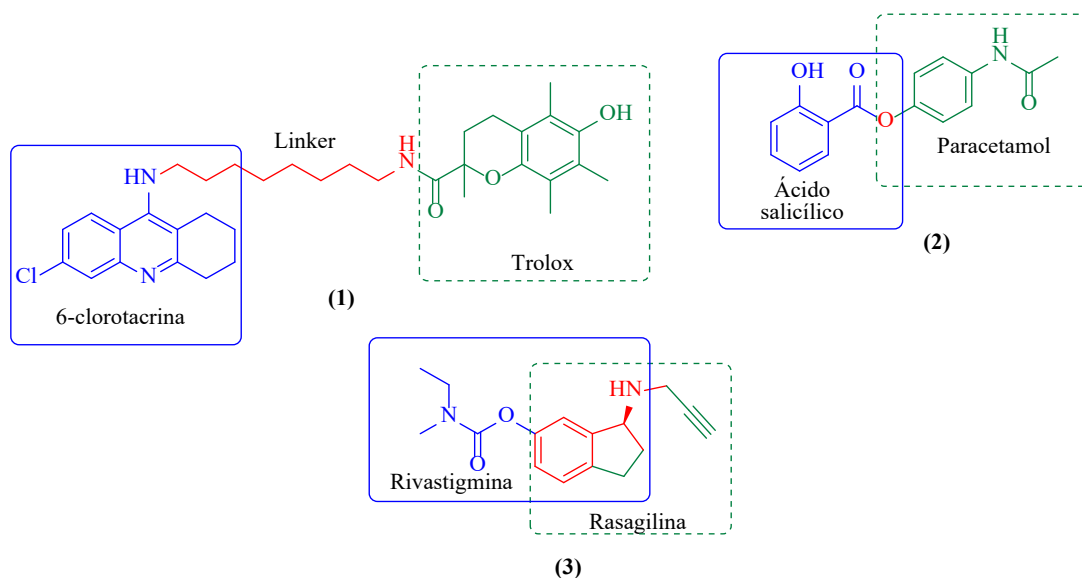
Para explicar mejor el modo de unión entre los diferentes fragmentos farmacofóricos, en la **Figura 3** se muestran tres ejemplos representativos de cada tipo de híbrido farmacofórico. El compuesto **(1)** representa a un híbrido conjugado en el que la 6-clorotacrina y el Trolox están conectados a través del espaciador de 1,8-octanodiamino. Este derivado, además de inhibir la acetilcolinesterasa (AChE), también presenta propiedades antioxidantes.(Benek et al., 2020;

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Nepovimova et al., 2015) Como ejemplo de híbridos fusionados, se presenta el analgésico **(2)** conocido como Acetaminosalol, constituido por el ácido salicílico y el Paracetamol.(Pawelczyk et al., 2018) Por último, el compuesto **(3)** conocido como Lodostigil, es un híbrido que surge de la superposición de las unidades estructurales de la Rivastigmina y la Rasagilina.(Benek et al., 2020)

Figura 3.

Ejemplos de los tipos de híbridos moleculares.



2.2. Aspectos biológicos y sintéticos de las quinolinas y las estilriquinolinas.

La quinolina es un sistema heterocíclico nitrogenado que se ha constituido como una de las estructuras privilegiadas de mayor uso en la hibridación farmacofórica debido a que su armazón molecular prolifera en la naturaleza como componente constitutivo en las estructuras moleculares de productos naturales como ciertos alcaloides y algunas vitaminas.(Yadav & Shah, 2021) Gran variedad de compuestos centrados en este sistema heterocíclico y desarrollados a través de la hibridación molecular, han encontrado diversas aplicaciones en la industria farmacéutica.(Hussaini, 2016; Yadav & Shah, 2021) En la **Figura 4** se muestran algunos ejemplos

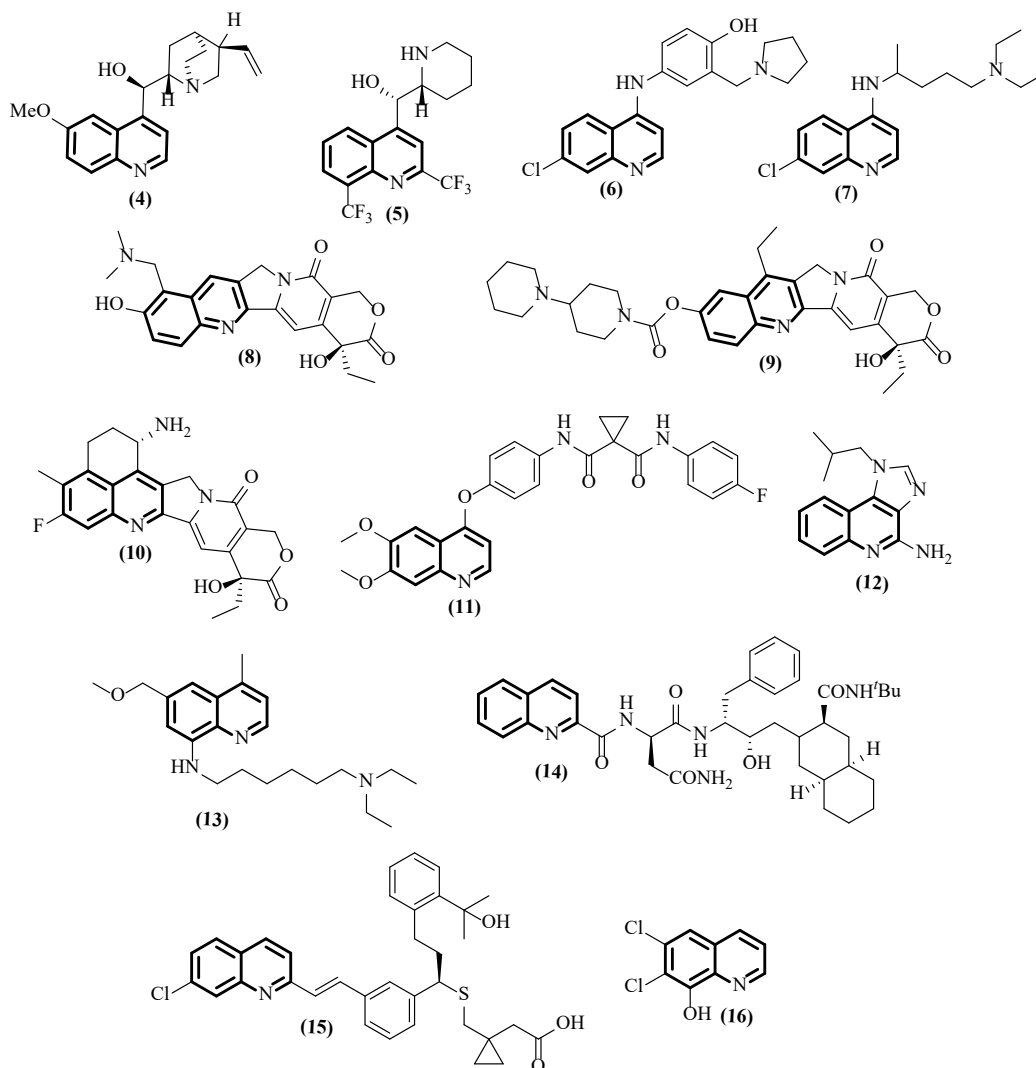
HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

de compuestos quinolínicos (naturales y sintéticos) con importancia fármaco-biológica y que son usados en tratamientos clínicos para tratar la malaria, tal es el caso de la Quinina **(4)**, Mefloquina **(5)**, Mopiroquina **(6)**, y Cloroquina **(7)**;(Keri & Patil, 2014) el cáncer, como los anticancerígenos Topotecán **(8)**,(Afzal et al., 2015) Irinotecán **(9)**,(Afzal et al., 2015) Exatecán **(10)**,(Afzal et al., 2015) y Cabozantinib **(11)**;(Yakes et al., 2011) otros han revelado actividad leishmanicida, tal es el caso del Imiquimod **(12)**(Hussain et al., 2014) y Sitamaquina **(13)**;(Hussain et al., 2014) el antiviral Saquinavir **(14)**;(Keri & Patil, 2014) antiasmáticos como el Montelukast **(15)**;(Nayak, 2004) y el antibacterianos como la Cloroxina **(16)**.(Silva et al., 2021)

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Figura 4.

Ejemplos de compuestos quinolínicos que se emplean en diversos tratamientos clínicos.



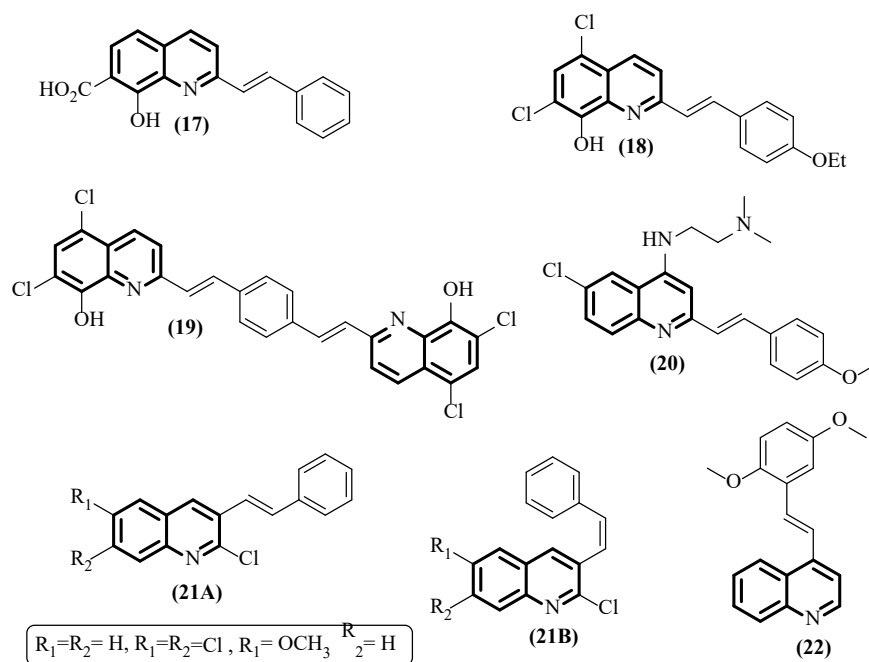
Dentro de la gran familia de derivados de la quinolina, una mención especial merece aquellos que poseen en su estructura molecular el fragmento estililo, es decir, las estililquinolinas, puesto que además de ser análogos estructurales de los estilbenos, una serie de compuestos de origen natural, también exhiben un espectro amplio de actividad biológica. Por ejemplo, la (*E*)-2-estirilquinolina (17) es un potente inhibidor de la replicación del VIH-1, (Zouhri et al., 2000) las estililquinolinas (18) y (19) son potenciales agentes antifúngicos, y las (2;3;4)-estirilquinolinas

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

(20-22) son destacados agentes anticancerígenos (Cieslik et al., 2012; Jampilek et al., 2009; Jiang et al., 2012; Martirosyan et al., 2004; Srivastava & Lee, 2015) (**Figura 5**).

Figura 5.

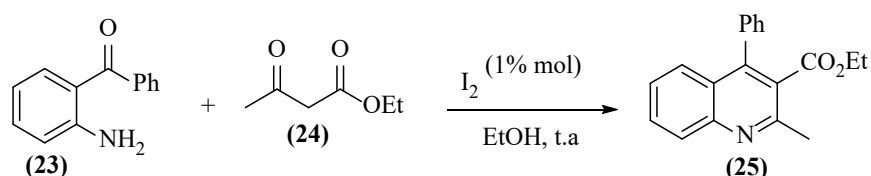
Estirilquinolinas biológicamente activas.



Las sobresalientes y variadas manifestaciones biológicas atribuidas a los derivados de la quinolina y sus promisorias aplicaciones en la medicina, han sido el motor que ha potenciado el desarrollo de diferentes estrategias de síntesis para acceder a este tipo de moléculas. (Cossy et al., 2005; Kouznetsov, Vladimir.; Vargas Méndez, Leonor. and Meléndez Gómez, 2005; Palma, A. Meléndez et al., 2020; Prajapati et al., 2014; Soriano et al., 2009) Una de las reacciones clásicas más versátiles que se utiliza hoy en día para construir el anillo de la quinolina, o bien, preparar quinolinas 2,3,4-trisustituidas, es la anulación de *Friedländer*. (Prajapati et al., 2014; Soriano et al., 2009) En esta metodología ocurre la condensación-ciclación, promovida por ácidos o bases, de *o*-aminoarilcetonas u *o*-aminoarilaldehídos con cetonas (o aldehídos) enolizables. Un ejemplo claro que permite esquematizar lo anterior es el trabajo de *Wu* y colaboradores, (J. Wu et al., 2006) en el

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

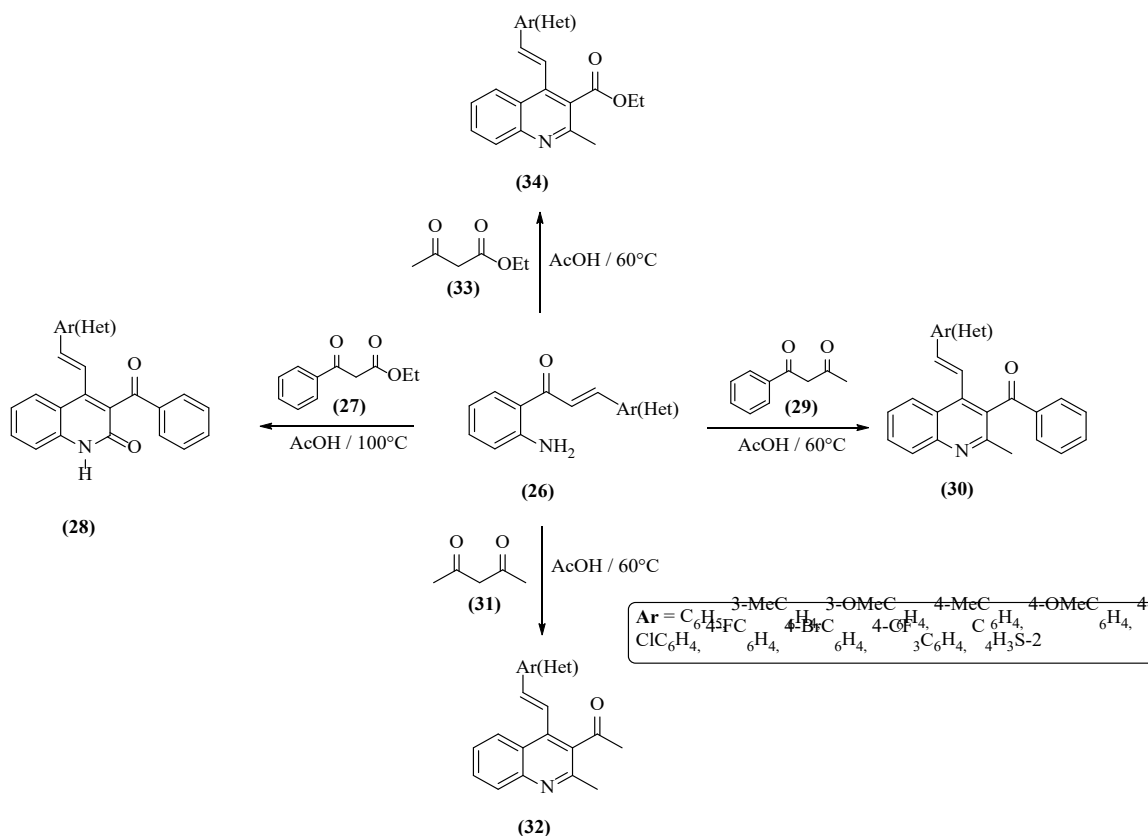
que se detalla la síntesis del 2-metil-4-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo (**25**) con un rendimiento del 96%, mediante la reacción de *Friedländer* entre la 2-aminobenzofenona (**23**) y el acetoacetato de etilo (**24**) en la presencia de yodo molecular (I_2) como catalizador ácido (ácido de Lewis) de la reacción (**Esquema 1**).



Esquema 1. Síntesis de (**25**) descrita por Wu y colaboradores.

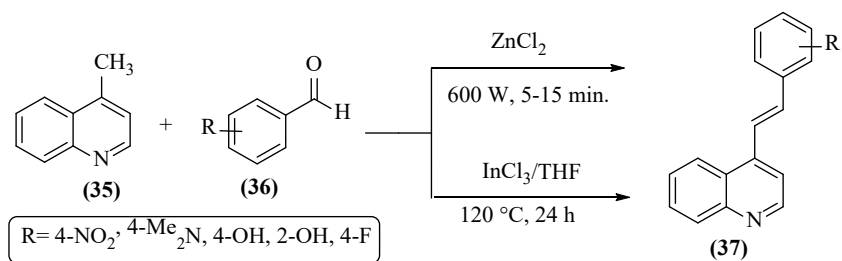
Otra metodología orientada hacia la construcción de estililquinolinas que ha sido reportada en la literatura recientemente, (Jamal et al., 2016; Lee et al., 2009; Satish, Ashok, et al., 2019) es la desarrollada en Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la UIS por Palma y colaboradores, (Palma, A. Meléndez et al., 2020) con la cual se accede de manera fácil y efectiva a las 4-estirilquinolonas (**28**) y a las 4-estirilquinolinas (**30**), (**32**) y (**34**), mediante la reacción de las 2'-aminofenilchalconas (**26**) con los compuestos 1,3-dicarbonílicos (**27**), (**29**), (**31**) y (**33**) en exceso de ácido acético glacial (**Esquema 2**). Es importante destacar que esta metodología ha sido modificada a una versión *one-pot*, en trabajos recientes de los mismos autores, para la síntesis directa de (**30**), (**32**) y (**34**), sin la necesidad de aislar los intermediarios (**26**), es decir, articulando la condensación de *Claisen-Schmidt* con la reacción de *Friedländer*.

Análogamente, el uso de 2'-aminochalconas como bloques de construcción de las 4-estirilquinolinas también fue descrito por Ilangovan y colaboradores. (Satish, Ashok, et al., 2019) En este reporte se detalla la síntesis de un número limitado de 4-estirilquinolinas de los tipos (**32**) y (**34**), usando el cloruro de níquel hexahidratado como catalizador de la reacción de *Friedländer* y etanol como disolvente.



Esquema 2. Síntesis de 4-estirilquinolonas y 4-estirilquinolinas reportada por Palma y colaboradores.

De igual manera, otra metodología de síntesis útil para acceder a 4-estirilquinolinas consiste en la condensación tipo *Knoevenagel* promovida por ácidos de *Lewis*, como el cloruro de cinc o el cloruro de indio, entre 4-metilquinolinas y aldehídos aromáticos. Dos ejemplos de esta metodología son los trabajos descritos por *Lee* y colaboradores,(Lee et al., 2009) y *Jamal* y colaboradores,(Jamal et al., 2016) en los que se describe la preparación de las 4-estirilquinolinas **(37)** por reacción de la 4-metilquinolina **(35)** con los aldehídos aromáticos **(36)** bajo condiciones de reacción diferentes (con asistencia de radiación microondas, y mediante calentamiento convencional), **(Esquema 3)**.



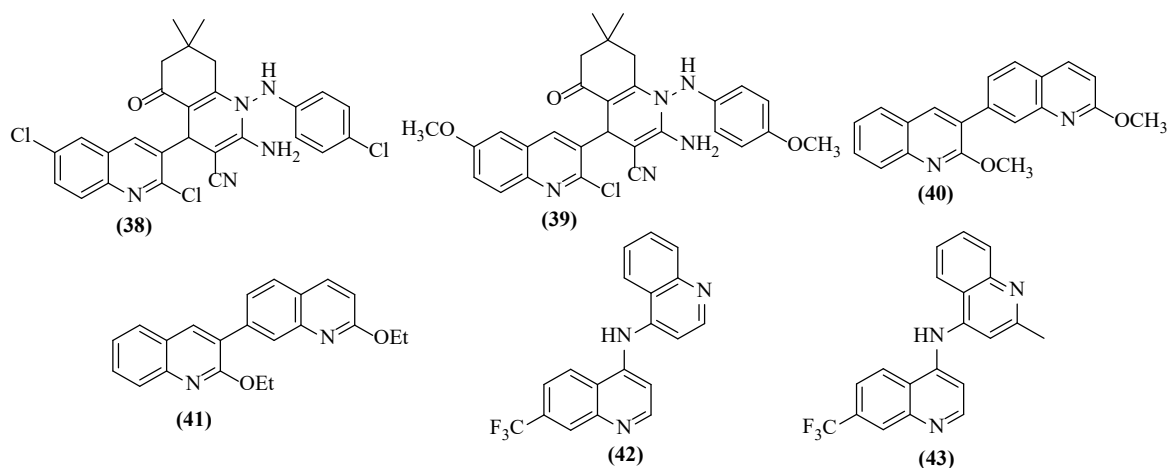
Esquema 3. Síntesis de (37) reportada por Lee y colaboradores y Jamal y colaboradores.

2.3. Aspectos biológicos y sintéticos de las biquinolinas.

Las biquinolinas, como otra clase de derivados quinolínicos, también han despertado el interés de los químicos porque sus derivados han sido acreedores de un amplio y variado espectro de manifestaciones biológicas. Por ejemplo, los compuestos **(38)** y **(39)** revelan actividad antibacteriana dual, específicamente, frente al *Streptococcus pneumoniae* y *Mycobacterium tuberculosis*. (Shah et al., 2012) Las biquinolinas **(40)-(43)**, por otra parte, exhiben actividad antiproliferativa (**Figura 6**).

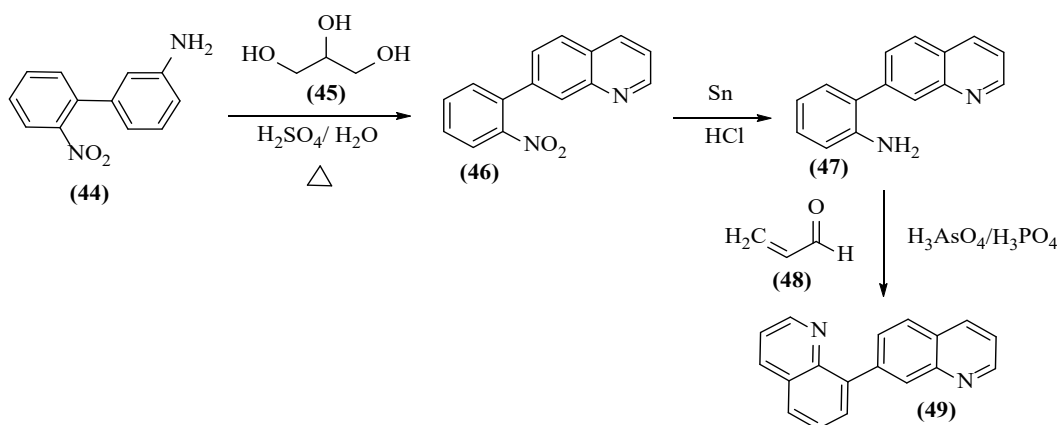
Figura 6.

Biquinolinas con actividad antimicrobiana y anticancerígena.



HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Los métodos de construcción de las biquinolinas, generalmente, se basan en las mismas reacciones clásicas que se emplean para construir el núcleo de la quinolina. Por ejemplo, *Richmond* y *Robson*, (Richmond & Robson, 1962) a través de una metodología de tres pasos de reacción secuencial, accedieron a la 7,8'-biquinolina (**49**). En el primer paso prepararon la 7-(2-nitrofenil)quinolina (**46**) usando la ciclocondensación de *Skraup* entre el 3-amino-2'-nitrobifenilo (**44**) y el glicerol (**45**) en ácido sulfúrico y calentamiento vigoroso; en el segundo paso realizaron la reducción selectiva de (**46**) al amino-derivado (**47**) empleando estaño en medio ácido, y en el tercer paso, por ciclocondensación de *Skraup*, esta vez promovida por una mezcla de ácido arsénico/ácido fosfórico, relación (1:4), entre (**47**) y la acroleína (**48**) recién destilada, accedieron a la biquinolina de interés (**49**), (**Esquema 4**).

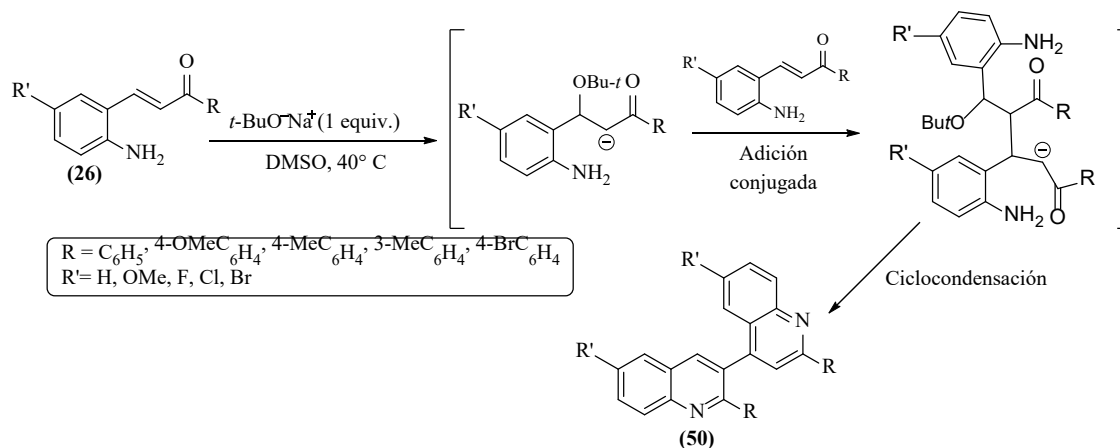


Esquema 4. Síntesis de 7,8'-biquinolina descrita por Richmond y Robson empleando la reacción de Skraup como paso clave de la síntesis.

La adición conjugada de *Michael* es otra de las reacciones clásicas que se utiliza para obtener el núcleo de la biquinolina. Mediante esta metodología, *Jeon* y colaboradores, (Jeon et al., 2019) por ejemplo, transformaron las 2'-aminochalconas (**26**) en la serie de 3,4'-biquinolinas (**50**) usando *tert*-butóxido de sodio como catalizador básico y DMSO como disolvente. Bajo estas condiciones de reacción, la base, vía la adición conjugada 1,4 de *Michael*, se adiciona al carbono β

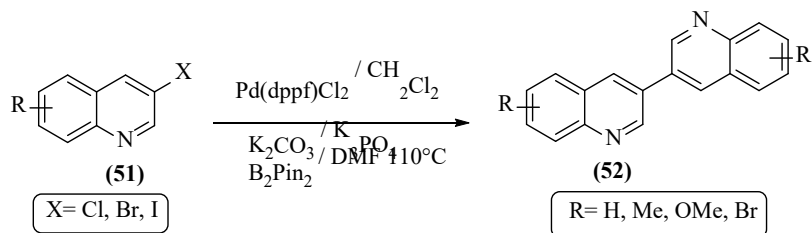
HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

de **(26)** generando un aducto de *Michael* con características de un carbanión estabilizado por resonancia (en su forma de enolato). En un paso posterior, este carbanión se adiciona a una segunda molécula de **(26)** para formar un dímero intermediario que tras una la doble ciclocondensación intramolecular, conduce a la biquinolina **(50)**. Es importante recalcar que el DMSO aquí juega un rol dual, es decir, actúa como disolvente de la reacción y, además, desempeña el papel de agente oxidante suave que permite la aromatización de los dos anillos de la dihidroquinolina generados (**Esquema 5**).



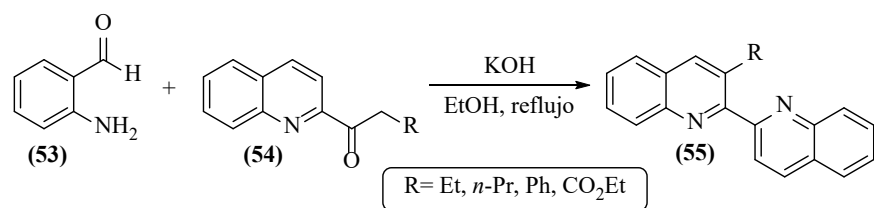
Esquema 5. Síntesis de 3,4'-biquinolinas descrita por Jeon y colaboradores.

La reacción de acoplamiento $C_{sp^2}\text{-}C_{sp^2}$ de *Suzuki-Miyaura* ha sido otra de las alternativas de síntesis que se ha empleado con éxito en la construcción de las biquinolinas. El trabajo de *Gupta* y colaboradores (Gupta et al., 2020) es un claro ejemplo que demuestra lo anterior; en dicho trabajo se detalla la síntesis de las 3,3'-biquinolinas (**52**) a través de la borilación de *Suzuki-Miyaura* de las 3-haloquinolinas (**51**) usando, en este caso, el B₂Pin₂, [bis(pinacolato)diboro], y el complejo de paladio Pd(dppf)Cl₂, [1-1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), como sistema catalítico de la reacción (**Esquema 6**).



Esquema 6. Síntesis de 3,3'-biquinolinas vía el acoplamiento de Suzuki-Miyaura.

Sin lugar a duda, la reacción clásica de *Friedländer* también ha ocupado un lugar destacado en el ámbito de la síntesis de biquinolinas. Así, *Case* y colaboradores, (*Case et al.*, 1953) haciendo uso de esta metodología clásica, y a través del calentamiento en etanol a reflujo y en medio básico, promovieron la ciclocondensación del *o*-aminobenzaldehído (53) y las 2-acilquinolinas enolizables (54), para obtener las 2,2'-biquinolinas (55) con rendimientos buenos (**Esquema 7**).

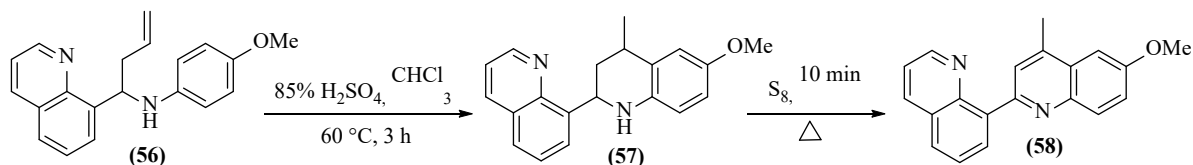


Esquema 7. Estrategia de síntesis descrita por *Case* y colaboradores para la síntesis de 2-2'-biquinolinas.

Al igual que las reacciones de *Skraup* y *Friedländer*, la reacción de *Friedel-Crafts* es reconocida en la química heterocíclica como otra metodología clásica alterna para abordar la construcción de los anillos quinolínico y biquinolínico. Un ejemplo de síntesis de biquinolinas en el que se utiliza esta reacción en la etapa clave de formación del anillo quinolínico, es el reportado por *Kouznetsov* y colaboradores. (*Saavedra et al.*, 2010) Allí, se describe la síntesis de la 2,8'-biquinolina (58) a través de la alquilación intramolecular de *Friedel-Crafts* de la *N*-(*p*-metoxifenil)-*N*-[1-(8-quinolil)but-3-enilamina (56) usando ácido sulfúrico concentrado, seguido de la

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

oxidación-aromatización con azufre elemental del intermediario tetrahydroquinolínico (**57**), (Esquema 8).



*Esquema 8. Síntesis de la 2,8'-biquinolina (**58**) descrita por Kouznetsov y colaboradores.*

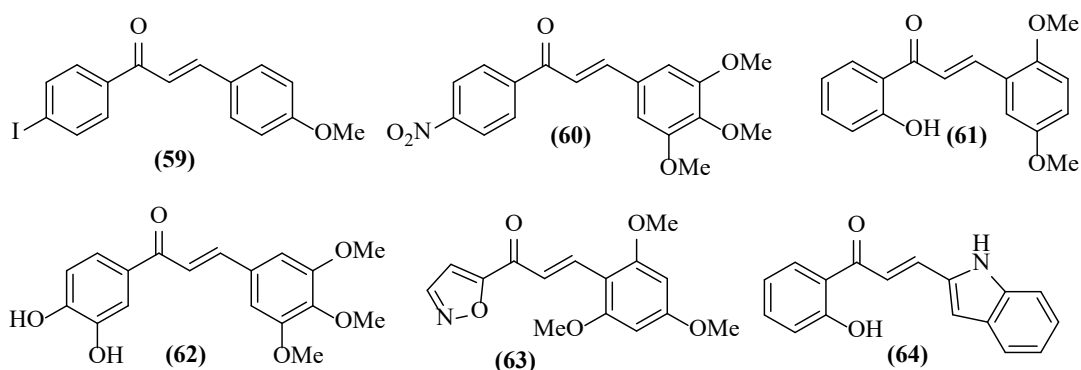
2.4. Aspectos biológicos y sintéticos de las chalconas.

Al igual que los dos sistemas heterocíclicos descritos en los apartados anteriores, las chalconas son motivos estructurales frecuentemente estudiados en las químicas orgánica y medicinal debido a que un número considerable de sus derivados, bien sean de origen sintético como natural, han exhibido actividades biológicas y farmacológicas destacadas, por lo que son usados como agentes anticancerígenos,(Bandgar et al., 2010; Karthikeyan et al., 2014; Mai et al., 2014; Ouyang et al., 2021) antimicrobianos,(Choudhary & Juyal, 2011; Suwito et al., 2016; Tiwari, B., Pratapwar, A., Tapas, A., Butle, S. and Vatkhar, 2010) antituberculosos,(Lin et al., 2002) antioxidantes,(Bandgar et al., 2010; Lahsasni et al., 2014; Murti et al., 2013) antimaláricos(Chaudhary et al., 2015; Syahri et al., 2017) y antileishmaniasis,(Escrivani et al., 2021; Nielsen et al., 1998; Osman et al., 2022; Torres-Santos et al., 1999) entre otros usos. Estas promisorias propiedades terapéuticas de las chalconas han sido la razón principal por la que se les considera como una estructura privilegiada que es ampliamente utilizada en el diseño y desarrollo de nuevos candidatos a fármacos.(P. Singh et al., 2014; Zhuang et al., 2017) El permanente interés sintético y medicinal por las chalconas ha motivado la síntesis de derivados con mayor diversidad estructural, es decir, con modificaciones estructurales en sus anillos arilo, permitiendo de esta manera la creación y descubrimiento de nuevos agentes biológicos con mejoras substanciales, en

muchos casos, en cuanto a sus perfiles farmacológicos. Algunos de estos derivados son, por ejemplo, la chalcona **(59)**,(Choudhary & Juyal, 2011) un potente antimicrobiano; la chalcona **(60)**(Bandgar et al., 2010) que exhibió actividades anticancerígena, antiinflamatoria y antioxidante prometedoras; la 2'-hidroxichalcona **(61)**(Pawlak et al., 2020) que posee actividad antiproliferativa y proapoptótica significativas; la chalcona **(62)**,(Srinivasan et al., 2009) un agente anticancerígeno; y la chalcona **(63)**,(Shaik et al., 2020) un potente agente antibacteriano y al mismo tiempo antioxidante; y finalmente, la chalcona **(64)**(Yesuthangam et al., 2011) que es un antimicrobiano sobresaliente (**Figura 7**).

Figura 7.

Ejemplos de chalconas con propiedades farmacológicas prometedoras.



Adicionalmente, las chalconas son sintones estratégicos frecuentemente usados en la síntesis de nuevos sistemas heterocíclicos nitrogenados y oxigenados dotados con un potencial terapéutico y un perfil farmacológico sobresalientes.(Albuquerque et al., 2014; Rao et al., 2017)

Para la preparación de chalconas se han utilizado diversas estrategias de síntesis, entre ellas la condensación de *Claisen-Schmidt*,(Das et al., 2014; Qian et al., 2011; Tandel et al., 2022) la reacción de acoplamiento de *Suzuki-Miyamura*,(Eddarir et al., 2003; Selepe & van Heerden, 2013)

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

la reacción de *Wittig*,(Farooq & Ngaini, 2019) la reacción de acoplamiento de *Heck*,(Guo et al., 2015; X. F. Wu et al., 2010) y la acilación de *Friedel-Crafts*.(Sharma & Saraswat, 2021; Zhou et al., 2012)

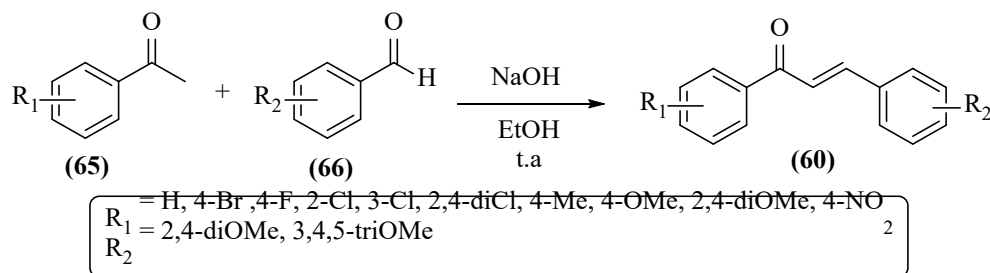
A pesar del alto número de metodologías que se emplean en la síntesis de las chalconas, en esta sección, se hará referencia exclusivamente a la reacción de condensación de *Claisen-Schmidt*, ya que ésta es, quizás, la más sencilla y versátil de todas las metodologías conocidas, y porque fue la que se implementó en el presente Trabajo de Investigación para la preparación de los productos intermediarios clave (Apartado 6.3.).

La condensación de *Claisen-Schmidt* es, en términos generales, una condensación tipo aldólica entre derivados de la acetofenona y aldehídos aromáticos, catalizada por bases o ácidos, que conduce al respectivo aldol, el cual, en las condiciones de reacción, sufre una posterior deshidratación y se transforma en un compuesto carbonílico α, β -insaturado 1,3-diaril sustituido (chalcona).(Farooq & Ngaini, 2019; Sharma & Saraswat, 2021)

A continuación, se citan algunos ejemplos de preparación de chalconas empleando la condensación de *Claisen-Schmidt*.

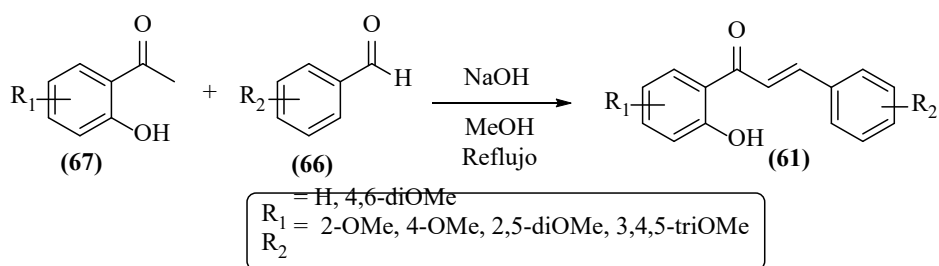
Así, *Bandgar y colaboradores*(Bandgar et al., 2010) reportaron la síntesis de las chalconas (**60**), por reacción de las acetofenonas (**65**) con los aldehídos aromáticos (**66**) en presencia de hidróxido de sodio y etanol a la temperatura ambiente (**Esquema 9**).

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA



Esquema 9. Preparación de las chalconas (60) descrita por Bandgar y colaboradores.

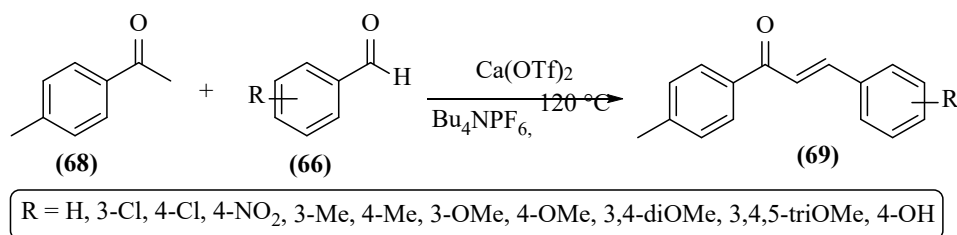
Mediante un enfoque de síntesis similar, Pawlak y su grupo de investigación (Pawlak et al., 2020) prepararon las 2'-hidroxichalconas (61) por reacción de las 2'-hidroxiacetofenonas (67) y los aldehídos aromáticos (66); en este trabajo los autores catalizaron la condensación de Claisen-Schmidt con hidróxido de sodio en metanol bajo condiciones de reflujo (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis de las 2'-hidroxichalconas (61) empleando la condensación de Claisen-Schmidt.

Por otra parte, los ácidos de Lewis también se han empleado como catalizadores en este tipo de reacción. Un ejemplo claro lo constituye el trabajo de Mishra y Halpani (Halpani & Mishra, 2020) reportado en el 2020, en el cual se detalla el papel que juega el triflato de calcio en conjunción con el hexafluorofosfato de tetrabutilamonio para acceder a las (*E*)-3-fenil(aril)-1-(*p*-tolil)prop-2-en-1-onas (69), (Esquema 11).

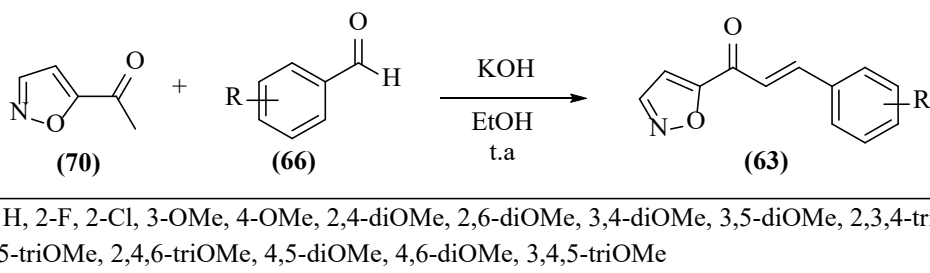
HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA



Esquema 11. Síntesis de las chalconas **(69)** reportada por Mishra y Halpani.

Similarmente, *Satyannarayana y colaboradores* (Das et al., 2014) accedieron a las chalconas **(69)**, pero catalizando la reacción de condensación con el ácido trifluorometanosulfónico en dicloroetano a 50 °C.

La condensación de *Claisen-Schmidt* también ha sido útil para la síntesis de chalconas que poseen uno o más anillos heteroaromáticos en sus estructuras moleculares. Por ejemplo, en el año 2020, *Shaik y colaboradores*, (Shaik et al., 2020) a partir de la reacción entre la 1-(isoxazol-5-il)etan-1-ona **(70)** y diferentes benzaldehídos sustituidos **(66)**, bajo las condiciones típicas de esta reacción, es decir, a la temperatura del ambiente y catalizando la reacción con hidróxido de potasio, accedieron a las heteroarilchalconas (*E*)-1-(isoxazol-5-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas **(63)**, (**Esquema 12**).



Esquema 12. Síntesis de las chalconas **(63)** descrita por Shaik y colaboradores.

2.5. Aspectos biológicos y sintéticos de las quinolinil-chalconas.

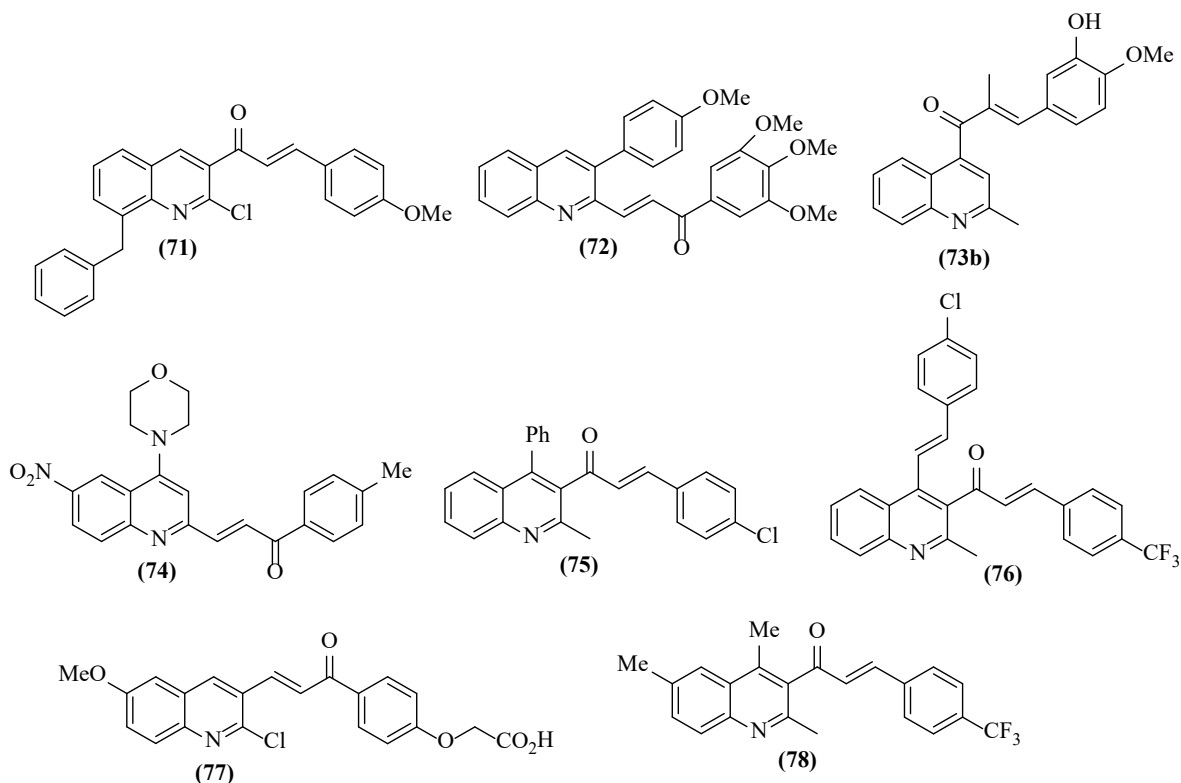
HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Cuando el núcleo de la quinolina hace parte de la estructura molecular de una chalcona surge un nuevo sistema híbrido denominado quinolinil-chalcona, en el que regularmente el fragmento 3-arilénico se encuentra unido al anillo de la quinolina en la posición C-2, C-3 o C-4. Diversos grupos de investigación han centrado su atención en el diseño, síntesis y estudio de la actividad biológica de esta clase de híbridos moleculares; investigaciones que sugieren que los compuestos que poseen estas estructuras privilegiadas son portadoras de un potencial terapéutico significativo.(Atukuri et al., 2020; Hu et al., 2017; Jagdale & Patil, 2019; Mohamed & Abu-Rahma, 2020; Sashidhara et al., 2015; Yadav & Shah, 2021) Ejemplo de ello lo constituyen los híbridos quinolina-chalcona que se muestran en la **Figura 8**: los híbridos **(71)**, (Mirzaei et al., 2020) **(72)**, (Tseng et al., 2015) **(73)**, (W. Li et al., 2019) **(74)**, (Shu et al., 2019) y **(75)** (Kotra et al., 2010) que exhiben actividad anticancerígena potente; el híbrido **(76)**, (Ardila, 2020) un sobresaliente agente anticancerígeno sintetizado en el LSO recientemente; la quinolinil-chalcona **(77)**, (Youssif, 2019) un potencial agente antibacteriano; y finalmente, el derivado **(78)** (Rao et al., 2017) que exhibió actividades antibacteriana y antituberculosa prometedoras.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Figura 8.

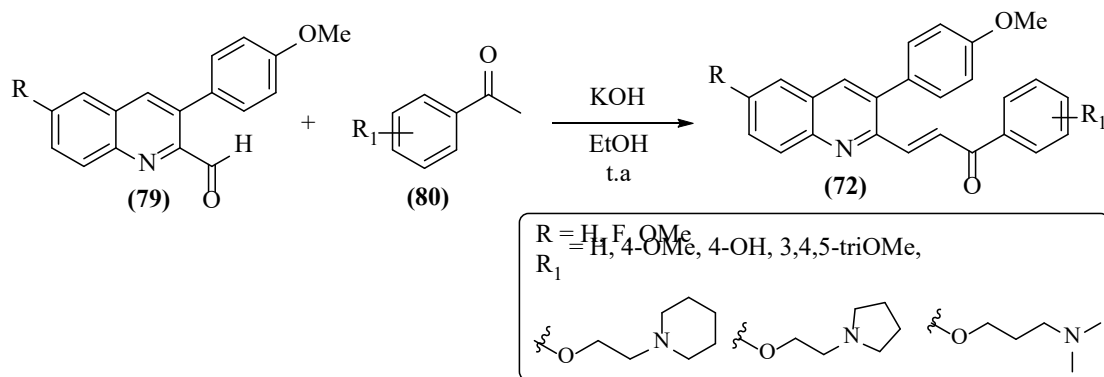
Híbridos quinolinil-chalcona con propiedades farmacológicas destacadas.



Las diversas manifestaciones farmacológicas que han exhibido los híbridos moleculares del tipo quinolina-chalcona han impulsado el desarrollo de protocolos de síntesis nuevos o alternos a las metodologías clásicas para acceder fácilmente a esta clase de sistemas. A continuación, se detallarán algunas metodologías de síntesis que comprueban la utilidad de la condensación de *Claisen-Schmidt* para construir híbridos quinolina-chalcona, usando como compuestos de partida quinolinas que poseen en sus estructuras moleculares grupos formilo o cetona.

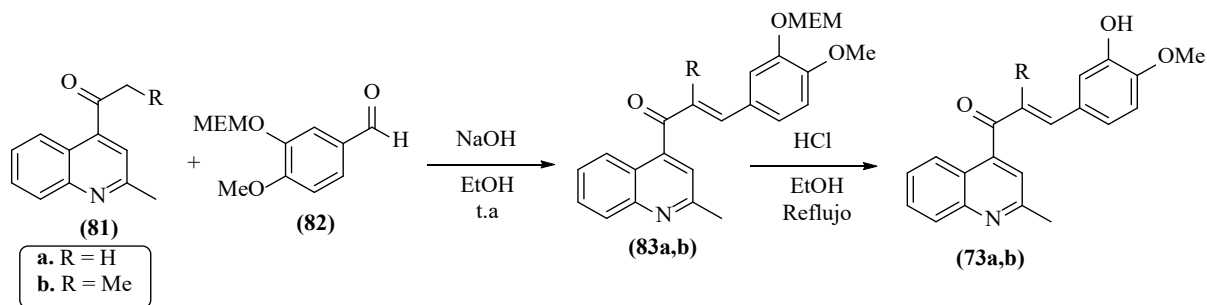
Por ejemplo, mediante este enfoque sintético, *Tseng y colaboradores* (Tseng et al., 2015) realizaron la síntesis de las 3-fenilquinolinilchalconas (72) a partir de los formilderivados (79) y las acetofenonas (80), usando el hidróxido de sodio como catalizador y a temperatura ambiente (Esquema 13).

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA



Esquema 13. Síntesis de los híbridos 3-arylquinolinilchalconas (72).

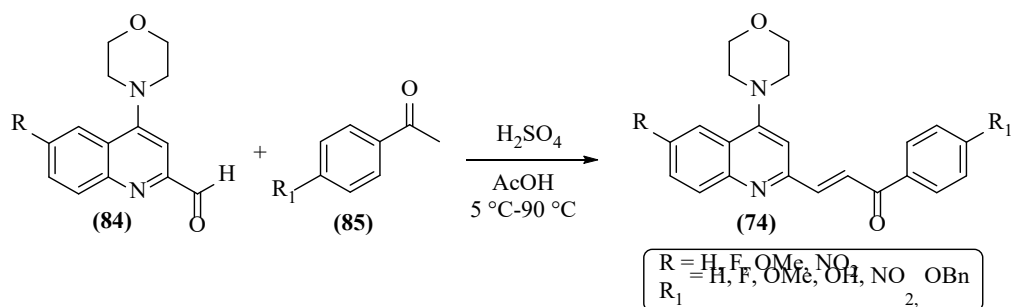
En el año 2019, Li y su grupo de investigación (W. Li et al., 2019) describieron la preparación de los híbridos (73) a través de la metodología sintética que se detalla en el **Esquema 14**. Según este enfoque, la condensación de *Claisen-Schmidt* entre las 4-acilquinolinas (81) y el 4-metoxi-3-((2-metoxietoxi)metoxi)benzaldehído (82) conduce a quinolinil-chalconas (83), las cuales, por tratamiento con HCl en etanol reflujo, pierden la protección del fenol y se transforman en los híbridos de interés (73).



Esquema 14. Síntesis de los híbridos quinolina-chalcona (73).

Por su parte, Shu y colaboradores (Shu et al., 2019) catalizaron la reacción de condensación de *Claisen-Schmidt* de las 2-formilquinolinas (84) y las acetofenonas *p*-sustituidas (85) con una mezcla ácida compuesta de ácido sulfúrico y ácido acético, y obtuvieron los híbridos (74), (**Esquema 15**).

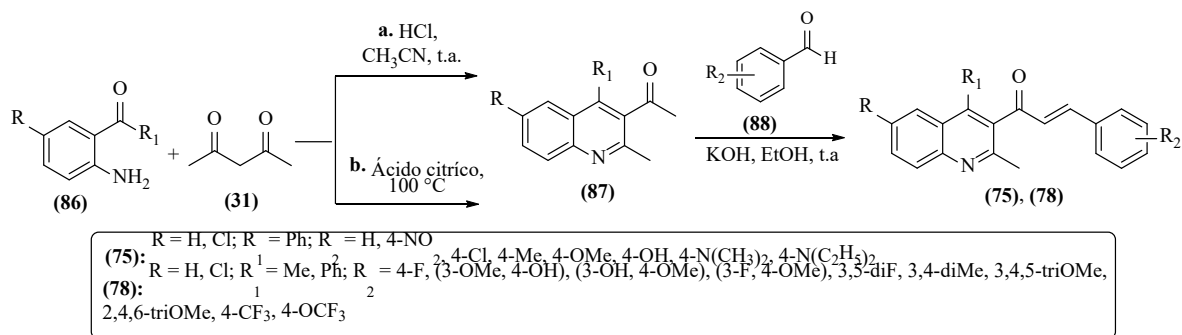
HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA



Esquema 15. Síntesis de las quinolinil-chalconas (74) descrita por Shu y colaboradores.

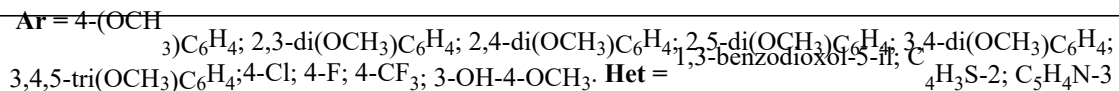
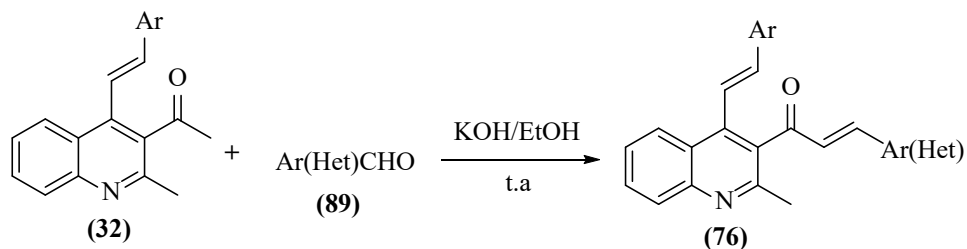
La combinación de la condensación de *Claisen-Schmidt* con otras metodologías clásicas se ha utilizado ampliamente en el desarrollo de protocolos eficientes para la obtención de compuestos novedosos con arquitecturas moleculares complejas y diversas. La conjunción de la reacción de *Friedländer* y la condensación de *Claisen-Schmidt* es una de esas combinaciones que ha resultado ser muy útil en la preparación de híbridos moleculares quinolinil-chalconas, como los descritos en los trabajos de *Rao y colaboradores* (**Esquema 16**, ruta **a**), (Rao et al., 2017) y *Kotra y colaboradores* (**Esquema 16**, ruta **b**). (Kotra et al., 2010) Estos autores, independientemente, describieron la preparación de los híbridos (75) y (78) a través de una ruta de síntesis de dos pasos: en el primero realizan la reacción de *Friedländer*, usando el ácido clorhídrico (*Rao y su grupo*) o ácido cítrico (*Kotra y colaboradores*) para catalizar la reacción entre las 2'-aminoarilcetonas (86) y la 2,4-pentanodiona (31), y así acceder a las 3-acetilquinolinas intermediarias (87), que en el segundo paso, que es común para ambas metodologías, son transformadas en las respectivas quinolinil-chalconas (75) y (78), por reacción con los benzaldehídos (88) en las condiciones de la reacción de condensación de *Claisen-Schmidt* convencional.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA



Esquema 16. Metodología de síntesis para acceder a los híbridos (75) y (78).

Finalmente, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS se llevó a cabo la creación de una librería representativa de híbridos moleculares quinolina-chalcona (**76**), los cuales incorporan simultáneamente un fragmento chalcona en la posición C-3 y un fragmento estililo en la posición C-4 (**Esquema 17**). (Ardila, 2020; Palma, A. Meléndez et al., 2020) La síntesis de (**76**) se efectuó por reacción entre las 3-acetil-4-estirilquinolinas (**32**), preparadas previamente a través de una metodología “one-pot” basada en la reacción de *Friedländer*, y los aldehídos aromáticos (**89**), bajo las condiciones clásicas de la condensación de *Claisen-Schmidt*.



Esquema 17. Síntesis de los híbridos quinolina-chalcona (76) desarrollada en el LSO.

2.6. Aspectos biológicos y sintéticos de las quinazolininas.

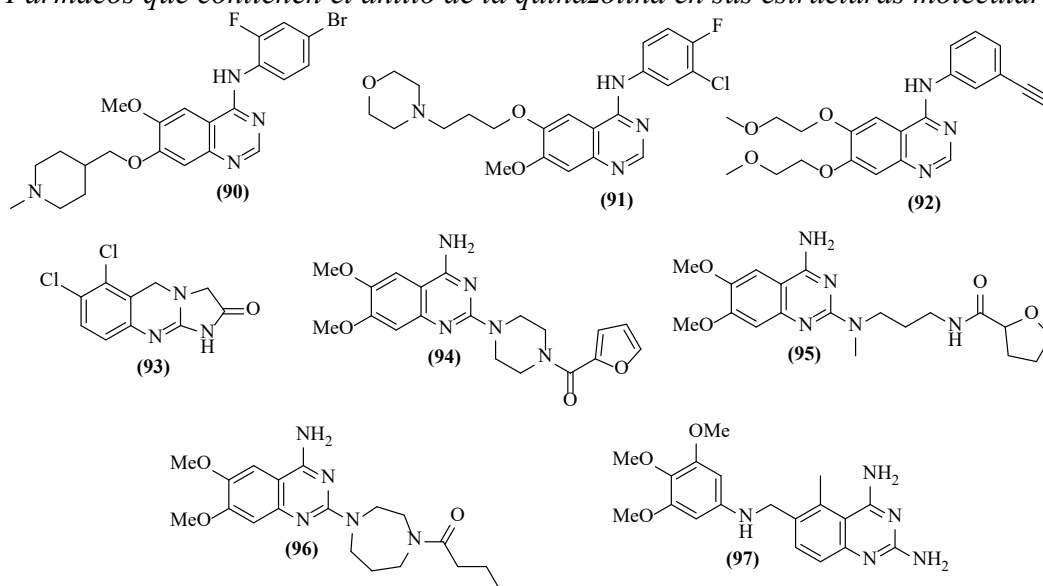
Al igual que la quinolina, la quinazolinina es otro sistema heterocíclico nitrogenado de gran importancia para el presente Trabajo de Investigación. Es también un sistema heterocíclico de

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

constante estudio en la química medicinal debido a su presencia en las estructuras moleculares de gran variedad de fármacos y compuestos dotados con propiedades biológicas, como la antibacteriana,(Antipenko et al., 2009; Rohini et al., 2010) la antipsicótica,(Alvarado et al., 2006) la anticonvulsiva,(Georgey et al., 2008) la antiinflamatoria,(Alagarsamy et al., 2007) la anticancerígena(Asif, 2014; Selvam & Kumar, 2011) y la antimalárica,(Madapa et al., 2009; Rojas-Aguirre et al., 2012) entre otras más.(Auti et al., 2020; Hameed et al., 2018; D. Wang & Gao, 2013a) En la **Figura 9** se muestran las estructuras de algunos fármacos que fueron desarrollados sobre la base del núcleo de la quinazolina, los cuales se prescriben para tratar enfermedades de diversa índole; éstos son: los agentes anticancerígenos vandetanib (**90**),(Kim et al., 2020) gefitinib (**91**)(Sim et al., 2018) y erlotinib (**92**);(Y. Wang et al., 2012) la anagrelida (**93**),(Wagstaff & Keating, 2006) un agente antiplaquetario prescrito para el tratamiento de la trombocitosis; también se encuentran medicamentos que actúan como bloqueadores α_1 como la prazosina (**94**),(Selvam & Kumar, 2011) que es utilizado para controlar la presión arterial, y la alfuzosina (**95**)(Andrea Mari , Alessandro Antonelli, Luca Cindolo, Ferdinando Fusco & Nunzio, 2021) que se prescribe en el tratamiento de la hiperplasia prostática; la bunazosina (**96**),(Hideaki Hara, Masaki Ichikawa, Hidehiro Oku, 2005) un fármaco antihipertensivo que también se emplea para el tratamiento del glaucoma; y el trimetrexato (**97**)(Auti et al., 2020) que se prescribe para tratar la neumonía.

Figura 9.

Fármacos que contienen el anillo de la quinazolina en sus estructuras moleculares.

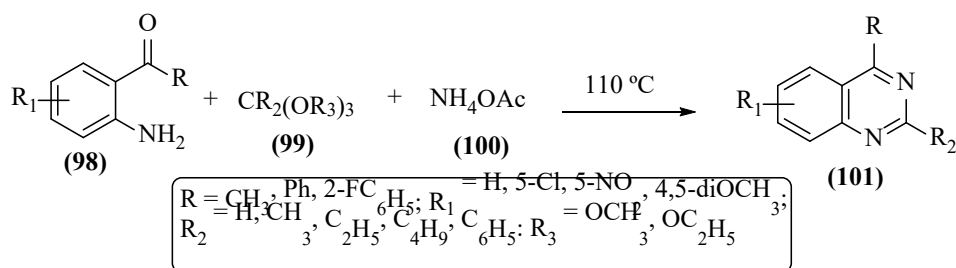


La amplia gama de actividades biológicas que despliegan las quinazolininas junto con el uso exitoso de medicamentos desarrollados para el tratamiento de diversas enfermedades, ha motivado constantemente a los investigadores a diseñar protocolos de síntesis nuevos para realizar la construcción de moléculas derivadas de este sistema, algunos de ellos basados en reacciones clásicas como la reacción imino-*Diels-Alder*, la reacción aza-*Wittig*, la síntesis de *Niementowski*, la reacción de *Bischler*, y la metodología de *Riedel*.(Asif, 2014; E. Hashem, 2020; Faisal & Saeed, 2021; D. Wang & Gao, 2013b) De este considerable número de metodologías de síntesis clásicas, en este apartado se hará énfasis únicamente en aquellas que emplean reactivos y/o condiciones de reacción similares a las utilizadas en el protocolo que se implementó, así como en aquellas en las que se preparan compuestos estructuralmente similares a los sintetizados en la presente investigación.

Así, por ejemplo, la metodología desarrollada por *Trivedi* y colaboradores(Bhat et al., 2015) describe la síntesis “one-pot” tricomponente de las quinazolininas (**101**), por reacción de las

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

2'-aminoarilcetonas (**98**) con ortoformiato de trietilo (**99**) y acetato de amonio (**100**) en ausencia de disolvente (**Esquema 18**). Esta transformación involucra la formación de un intermediario de tipo imidato, producto de la hidrólisis parcial de (**100**) y la concomitante adición nucleofílica de (**98**) al carbono electrofílico de (**99**). Posteriormente, el intermediario se condensa con el amoniaco, liberado en el medio de reacción por descomposición del acetato de amonio, para formar la quinazolina (**101**) una vez ha ocurrido la ciclación intramolecular y la aromatización respectiva (los intermediarios no se muestran en el esquema).



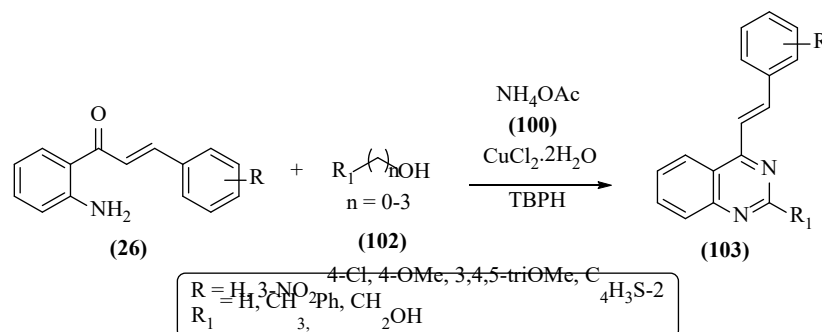
Esquema 18. Síntesis “one-pot” tricomponente de (**101**) desarrollada por Trivedi y colaboradores.

A continuación, se presentan algunos ejemplos de metodologías de síntesis de quinazolininas funcionalizadas con el fragmento estirilo.

Así, la metodología desarrollada por Ilangovan y colaboradores, (Satish, Polu, et al., 2019) en el año 2019, describe la síntesis “one-pot” de las 4-estirilquinazolininas (**103**) empleando como sustratos de partida las 2'-aminochalconas (**26**), los alcoholes primarios (**102**) y acetato de amonio (**100**), el cloruro de cobre (II) dihidratado como catalizador y el hidroperóxido de *tert*-butilo como agente oxidante (**Esquema 19**). Según este enfoque de síntesis, inicialmente transcurre la oxidación de (**102**) al correspondiente aldehído promovida por TBHP. Luego, el grupo formilo formado “*in situ*” se condensa con el grupo amino de la 2'-aminochalcona (**26**). La imina

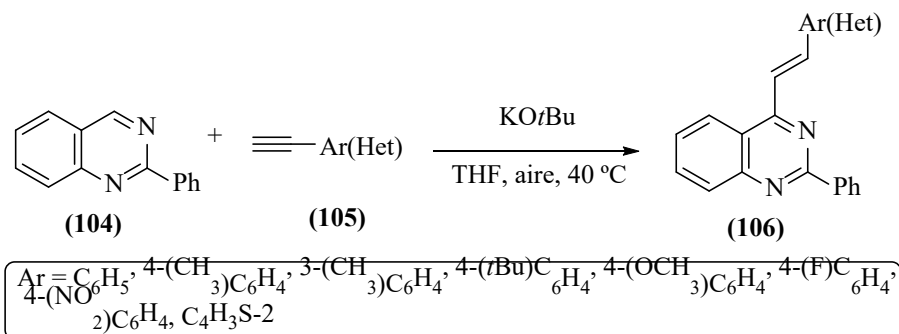
HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

resultante, posteriormente, se ciclocondensa con el acetato de amonio por vía oxidativa para acceder a los compuestos de interés **(103)**.



Esquema 19. Síntesis one-pot de las 4-estirilquinazolininas **(103)** descrita por Ilangovan y colaboradores.

Por otro lado, Li y su grupo de investigación, (D. Zhao et al., 2013) en el año 2013, describieron la síntesis de las (*E*)-2-fenil-4-estirilquinazolininas **(106)**, a partir de la funcionalización de la quinazolina **(104)** por reacción de alquienilación con los alquinos terminales **(105)**, usando *tert*-butóxido de potasio como base fuerte, en tetrahidrofurano y en contacto con el aire (**Esquema 20**).

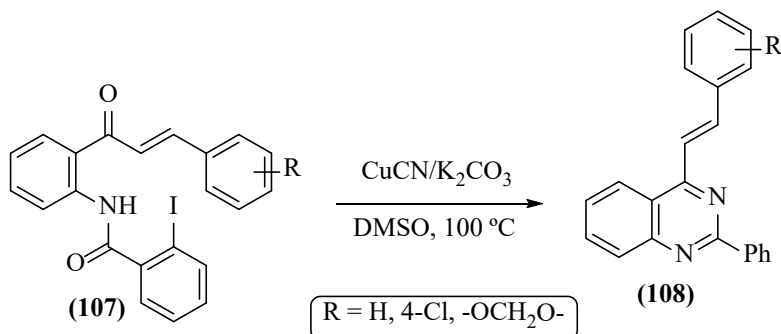


Esquema 20. Síntesis de las (*E*)-2-fenil-4-estirilquinazolininas **(106)**.

Entre los protocolos de síntesis de 4-estiril-2-arylquinazolininas similares a las recién descritas, se encuentra el reportado por Yao y colaboradores, (Gawande et al., 2015) quienes describen cómo se transforman las *N*-(2-cinnamoilfenil)-2-yodobenzamidas **(107)** en las (*E*)-2-

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

fenil-4-estirilquinazolininas (**108**), por tratamiento con cianuro de cobre y usando como base el carbonato de potasio y dimetilsulfóxido como disolvente (**Esquema 21**).



Esquema 21. Síntesis de las 4-estirilquinazolininas (**108**).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De lo expuesto en el estado del arte, se evidencia la relevancia fármaco-biológica que poseen los derivados de la quinolina, de las biquinolinas, de las chalconas y de la quinazolina. También se constata que cuando el núcleo de la quinolina hace parte constitutiva de las estructuras moleculares de chalconas resultan compuestos con un valor biológico agregado, que son de gran interés para la medicina, especialmente, en el campo del desarrollo de agentes antimicrobianos y anticancerígenos. El amplio espectro de propiedades biológicas que exhiben las clases de compuestos recién mencionados constituye la motivación principal para abordar el diseño y puesta en marcha de metodologías de síntesis eficaces que permitan la creación de nuevas entidades moleculares con estos motivos estructurales.

Motivados por el reto de proseguir en la creación de sistemas heterocíclicos nitrogenados nuevos dotados, muy probablemente, de promisoría actividad biológica, en especial, actividad anticancerígena, y que incorporen, además, en sus estructuras moleculares las subunidades farmacofóricas estirilo, quinolina, chalcona y quinazolina, se definió como el objeto central de estudio de la presente investigación la exploración del comportamiento químico de 4-estiril-2-

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

formilquinolinas **3** en la reacción de condensación de *Claisen-Schmidt* en combinación con la cicloadición intramolecular tipo *aza-Michael*, con el propósito de crear librerías representativas de híbridos moleculares de los tipos (*E*)-1-fenil-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-ona **4**, y (*E*)-4'-estiril-[2,2'-biquinolin]-4(1*H*)-onas **5**. Adicionalmente, se exploró el uso de las 2'-aminochalconas **1** en la síntesis one-pot de tres componentes de las 4-estirilquinazolinas **6** y **7**.

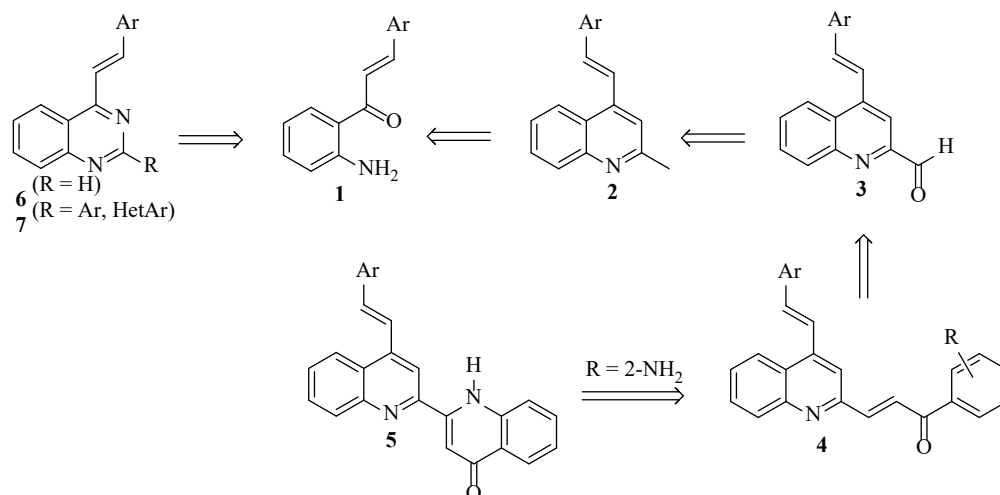
Es de resaltar que, a la fecha, son escasos o nulos los reportes encontrados en la literatura especializada sobre los compuestos descritos en el presente Trabajo de Investigación, razón por la cual, su síntesis, caracterización y posterior estudio de su potencial actividad antiproliferativa serán de interés para las químicas heterocíclica y medicinal.

La realización del trabajo sintético definido al inicio de la investigación estaba condicionada a una respuesta positiva a las siguientes preguntas: ¿será viable llevar a cabo la síntesis efectiva de los nuevos híbridos quinolinil-chalcona **4**, biquinolina **5**, mediante la funcionalización dirigida de los precursores 4-estiril-2-formilquinolinas **3**?, y ¿será sintéticamente racional construir las nuevas quinazolinas del tipo **6** y **7** empleando como precursores apropiados las 2'-aminochalconas **1**?

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Las secuencias de desconexión del esquema retro sintético 22 resume la principal hipótesis de este trabajo, la cual consistía en demostrar que, a través de reacciones clásicas y sencillas, es factible transformar las 4-estiril-2-formilquinolinas **3** y las 2'-aminochalconas **1** en los híbridos moleculares nuevos del tipo quinolinil-chalcona **4** y (*E*)-4'-estiril[2,2'-biquinolin]-4(1*H*)-onas **5**, y en las 4-estirilquinazolinas **6** y **7**, respectivamente.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA



Esquema 22. Retro síntesis simplificada para la construcción de los nuevos híbridos quinolinil-chalcona **4**, biquinolinas **5**, y 4-estirilquinazolinas **6** y **7**.

5. PARTE EXPERIMENTAL

La síntesis de los productos intermedios y finales se llevó a cabo con reactivos y disolventes de las marcas Merck, Sigma Aldrich y Alfa Aesar, los cuales se usaron sin purificación adicional.

Los controles del avance de cada una de las reacciones se llevaron a cabo utilizando cromatografía de capa fina (CCF) en cromatofolios de sílica gel (60 F₂₅₄) soportada sobre una lámina de aluminio (Merck). Estas placas se revelaron en una cámara SPECTROLINE UV-VIS Model CM-10 a las longitudes de onda de 254 nm o 366 nm. Adicionalmente, se emplearon reveladores de vainillina en una mezcla de etanol-ácido sulfúrico, o una disolución de los ácidos fosfomolibdico y sulfúrico en etanol (revelador de ácido fosfomolibdico).

La purificación de los productos intermedios y finales se realizó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice (70-230 o 230-400 Mesh) como fase estacionaria y mezclas de heptano-acetato de etilo o hexano-acetato de etilo, como eluente. Las fracciones obtenidas se concentraron en un rotoevaporador BÜCHI R-200 acoplado a un sistema de vacío BÜCHI V-700.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

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

Los espectros FTIR fueron tomados en un espectrofotómetro Thermo Scientific-Nicolet iS50T, en un módulo de platino ATR, con rango de medición de número de onda de 400 a 3500 cm^{-1} .

Los cromatogramas y espectros de masas de los compuestos sintetizados se obtuvieron de dos equipos diferentes, un espectrómetro de masas QTOF Agilent modelo 6520B acoplado a un cromatógrafo HPLC Agilent-1200, equipado con una columna Agilent Zorbax extend C18 (2.1 mm x 50 mm x 1.8 μm) PN 727700-902. Los parámetros de análisis por HPLC se ajustaron a un flujo 0.4 mL/min con elución en gradiente de 0-5 min, usando mezclas de acetonitrilo/agua al 10% (0.1% ácido fórmico) a acetonitrilo al 100% (0.1% ácido fórmico), más 2 min. adicionales a esta concentración. El método de ionización implementado fue Ionización por Electrospray (ESI) en modo positivo, con el software de adquisición: 6200 series TOF/6500 serie, versión: Q-TOF B.05.01 (B5125.3); este equipo pertenece al Centro de Instrumentación Científico-Técnica de la Universidad de Jaén (España); el otro equipo es un cromatógrafo líquido de ultra alta eficiencia (UHPLC) Dionex UltiMate 3000 acoplado a un espectrómetro de masas Orbitrap Exactive Plus, equipado con una columna Hypersil GOLD aQ C18 (2.1 mm x 100 mm x 1.9 μm) CN 25302-102130. Los respectivos parámetros de análisis pre-establecidos fueron de un flujo 300 $\mu\text{L}/\text{min}$, con elución en gradiente de 0-8 min, desde agua al 100% (0.2% ácido fórmico) a acetonitrilo al 100% (0.2% ácido fórmico), más 4 min. adicionales a esta concentración. Posteriormente, se retornó a agua al 100% por 1 min, y se mantuvo en equilibrio durante 3 min. adicionales. Para este caso, el método de ionización también fue de ESI en modo positivo, y el software de adquisición: Thermo Xcalibur versión: 3.1; este equipo pertenece al laboratorio CROM-MASS de la UIS.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Los espectros unidimensionales de RMN ^1H y ^{13}C , así como los bidimensionales de correlación homonuclear (^1H - ^1H COSY) y correlación heteronuclear (HMBC y HSQC) fueron registrados en un espectrómetro BRUKER AVANCE III-400 a 25 °C, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) o ($\text{DMSO-}d_6$) como disolventes y estándares internos, en el Laboratorio de RMN de la UIS. Los desplazamientos químicos (δ) y las constantes de acoplamiento (J) de los hidrógenos y carbonos se reportan en ppm y hertzios (Hz), respectivamente.

5.1. Preparación de las (*E*)-2-metil-4-(fenil(aril, heteroaril)etenil)quinolinas **2a-g**.

Metodología general

La preparación de las 2-metil-4-estirilquinolinas **2** se llevó a cabo mediante la reacción de ciclación de *Friedländer*. Para tal propósito, en sendos tubos de un multirreactor en paralelo se mezclaron cada una de las 2'-aminochalconas **1a-g** (1 mmol) con la acetona (12 mmol) en exceso de ácido acético (3 mL/por 1.0 mmol de chalcona), y las mezclas resultantes se agitaron durante 12-17 horas a 80 °C. Una vez corroborado, por control de CCF, el consumo total de las 2'-aminochalconas de partida y la formación de las 2-metil-4-estirilquinolinas esperadas **2a-g**, las mezclas de reacción se enfriaron hasta la temperatura del ambiente. Paso seguido, a cada mezcla de reacción se adicionó una cantidad apropiada de agua destilada y luego se neutralizó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO_3). En cada caso, el producto de *Friedländer* esperado se extrajo con acetato de etilo (3 X 40 mL), la fase orgánica resultante se lavó con agua destilada (60 mL) y luego se depositó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo orgánico que quedó se purificó por cromatografía en columna, usando como eluente mezclas de hexano-acetato de etilo o heptano-acetato de etilo con un aumento gradual de la polaridad (de 10:1 hasta 5:1 v/v).

Las propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas de estos compuestos ya fueron reportados en Trabajos de Investigación previos realizados en el LSO,(Álvarez, 2022) razón por la cual no se incluyeron en el presente manuscrito.

5.2. Preparación de los ((E)-4-fenil(aril, heteroaril)etenil)carbaldehídos 3a-g.

Metodología general

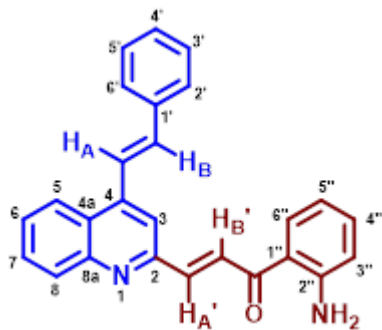
En sendos balones de 25 mL se mezclaron cada una de las 4-estirilquinolinas **2a-g** (1.0 mmol) con dióxido de selenio (2.0 mmol) en 5.0 mL de 1,4-dioxano. Las suspensiones resultantes se calentaron a 100 °C durante 1-2 horas en agitación constante. Después de corroborarse el consumo de **2a-g** y la formación de los formil derivados esperados (control por CCF), las mezclas de reacción se enfriaron hasta la temperatura del ambiente, se filtraron a gravedad por medio de un embudo con una mota de algodón para eliminar el exceso de SeO₂. El sólido que quedó depositado en el filtro de algodón se lavó con diclorometano (3 X 10 mL). En cada caso, la fase orgánica resultante se concentró a presión reducida y el residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna utilizando mezclas de heptano-acetato de etilo como eluente (10:1 o 7:1). Las 2-formil quinolinas **3a-g** se aislaron como sustancias sólidas con puntos de fusión bien definidos.

Las propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas de estos compuestos ya fueron reportados en Trabajos de Investigación previos realizados en el LSO,(Álvarez, 2022) razón por la cual no se incluyeron en el presente manuscrito.

5.3. Preparación de las quinolina-chalconas (*E*)-1-aril-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4a-h**.

Metodología general

La preparación de las quinolinil-chalconas intermedias **4** se realizó por condensación de *Claisen-Schmidt*. Para tal propósito, en sendos balones de fondo redondo de 25 mL se mezclaron cada uno de los formil derivados **3** (1.00 mmol) con la 2'-aminoacetofenona (1.20 mmol), en el caso de la preparación de las chalconas **4a-f**, o con las (metil)metoxiacetofenonas seleccionadas (1.20 mmol), 4'-metilacetofenona y 3'-metoxi-acetofenona, en el caso de la preparación de las chalconas **4g,h**, en una solución etanólica de hidróxido de potasio (1.5 mmol KOH). Las mezclas de reacción resultantes se mantuvieron en agitación constante a temperatura ambiente por 6-16 horas. Una vez corroborado por CCF el consumo total de los formil derivados, se adicionó a las mezclas de reacción 5.0 mL de una mezcla fría de agua-etanol (80:20). Los sólidos que precipitaron de las chalconas **4a-f** se filtraron a través de un embudo con capa filtrante, y luego se secaron al vacío por 1 hora; mientras que las chalconas **4g,h**, que no precipitaron, se purificaron por cromatografía en columna de sílica gel, usando como eluente mezclas de heptano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (de 5:1 a 3:1 v/v).

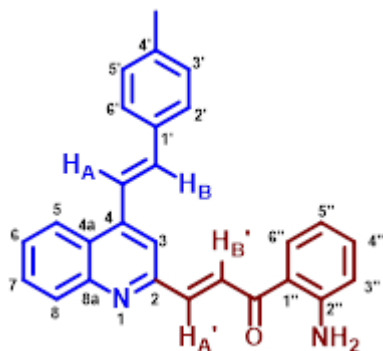


(*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-ona **4a**.

De 0.200 g (0.896 mmol) del (*E*)-4-estirilquinolina-2-carbaldehído **3a**, 0.10 mL (0.97 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, y 1.10 mL de solución etanólica de KOH (1.50 mmol) en 3.0 mL de etanol, y después de 12 h de reacción, se obtuvieron 0.270 g (80%) de **4a**, C₂₆H₂₀N₂O (376.46 g/mol), sólido amarillo, **P.f.** >105 °C (descomposición); **R_f** = 0.25 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR)**: 3420 y 3306 (N-H

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

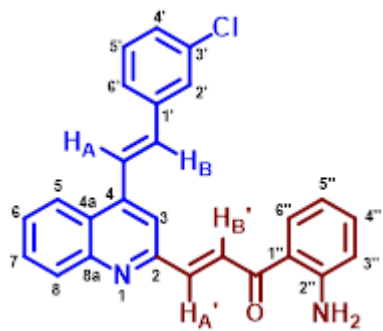
tensión), 1648 (C=O y C=N), 1614 (C=C α,β -enona), 1574 (C=C vinílico, y N-H flexión), 1541 (C=C aromático), 1480 (C=C aromático), 960 cm^{-1} (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 8.31 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, =CH_B'), 8.21-8.16 (m, 2H, H₅, H₈), 8.04 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H, H₆''), 7.91 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H_A·C=), 7.82 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H_AC=), 7.80 (s, 1H, 3H), 7.76 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, H₇), 7.67-7.64 (m, 2H, H₃'/H₅''), 7.59 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, H₆), 7.47-7.43 (m, 2H, H₂'/H₆''), 7.40-7.35 (m, 1H, H₄''), 7.39 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, =CH_B), 7.32 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.5$ Hz, 1H, H₄''), 6.74 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.2$ Hz, 1H, H₅''), 6.72 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H, H₃''), 6.43 (s, 2H, NH₂). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 191.7 (C=O), 153.6 (C₂), 151.2 (C₂''), 148.9 (C_{8a}), 143.8 (C₄), 141.9 (H_A·C=), 136.5 (C₁''), 135.5 (=CH_B), 134.6 (C₄''), 131.7 (C₆''), 130.5 (C₈), 129.9 (C₇), 129.0 (C₃'/C₅''), 128.9 (C₄''), 128.3 (=CH_B'), 127.2 (C₂'/C₆''), 127.1 (C₆), 126.3 (C_{4a}), 123.4 (C₅), 122.9 (H_AC=), 118.9 (C₁''), 117.8 (C₃''), 117.7 (C₃), 116.0 (C₅''). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₂₆H₂₀N₂O: 377.16539, encontrada: 375.14975*. (* corresponde al producto de ciclación oxidativa)



(E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-((E)-4-metilestiril)-quinolin-2-il)prop-2-en-1-ona **4b.** De 0.200 g (0.731 mmol) del (E)-4-(4-metilestiril)quinolina-2-carbaldehído **3b**, 0.10 mL (0.88 mmol) de la 2'-amino-acetofenona, y 0.80 mL de solución etanólica de KOH (1.5 mmol) en 3.0 mL de etanol, y después de 14 h de reacción, se obtuvieron 0.230 g (80%) de **4b**, C₂₇H₂₂N₂O (390.49 g/mol), sólido amarillo, **P.f.** >118 °C (descomposición); **R_f** = 0.25 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3468 y 3318 (N-H tensión), 1648 (C=O y C=N), 1612 (C=C α,β -enona), 1574 (C=C vinílico, y N-H flexión), 1540 (C=C aromático), 1416 (C=C aromático), 964 cm^{-1} (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ^1H (400**

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

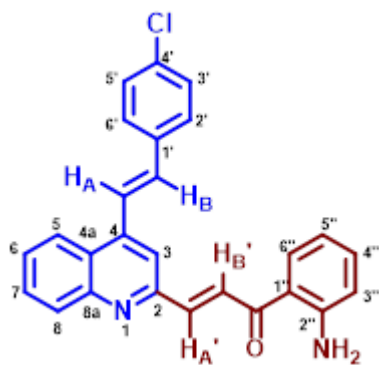
MHz, CDCl₃): δ 8.30 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, =CH_B'), 8.20–8.16 (m, 2H, H₅, H₈), 8.12 (dd, $J = 8.2$, 1.5 Hz, 1H, H₆''), 7.90 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H_A·C=), 7.82 (s, 1H, H₃), 7.75 (ddd, $J = 8.3$, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H₇), 7.72 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_AC=), 7.58 (ddd, $J = 8.3$, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H₆), 7.56 (da, $J = 7.9$ Hz, 2H, H₂'/H₆'), 7.37 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, =CH_B), 7.33 (ddd, $J = 8.4$, 6.9, 1.5 Hz, 1H, H₄''), 7.25 (da, $J = 7.9$ Hz, 2H, H₃'/H₅'), 6.86 (dd, $J = 8.4$, 1.2 Hz, 1H, H₃''), 6.65 (ddd, $J = 8.2$, 6.9, 1.2 Hz, 1H, H₅''), 6.43 (sa, 2H, NH₂), 2.41 (s, 3H, 4'-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)**: δ 191.7 (C=O), 154.2 (C₂), 151.2 (C₂''), 148.8 (C_{8a}), 143.4 (C₄), 142.0 (H_A·C=), 139.1 (C₄'), 136.0 (C₁'), 134.8 (=CH_B), 134.6 (C₄''), 131.7 (C₆''), 130.5 (C₈), 130.3 (C₇), 129.7 (C₂'/C₆'), 129.3 (C₃'/C₅'), 128.2 (=CH_B'), 127.7 (C₆), 126.1 (C_{4a}), 124.6 (C₅), 123.7 (H_AC=), 118.9 (C₁''), 117.2 (C₃''), 116.6 (C₃), 116.0 (C₅''), 21.4 (4'-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS**: m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₂₇H₂₂N₂O: 391.18104, encontrada: 389.16553*. (* corresponde al producto de ciclación oxidativa)



(E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-((E)-3-cloroestiril)-quinolin-2-il)prop-2-en-1-ona 4c. De 0.200 g (0.681 mmol) del (E)-4-(3-cloroestiril)quinolina-2-carbaldehído 3c, 0.10 mL (0.82 mmol) de la 2'-amino-acetofenona, y 1.10 mL de solución etanólica de KOH (1.50 mmol KOH) en 3.0 mL de etanol, y después de 11 h de reacción, se obtuvieron 0.274 g (98%) de 4c, C₂₆H₁₉ClN₂O (410.12 g/mol), sólido amarillo, **P.f.** >90 °C (descomposición); **R_f** = 0.26 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR)**: 3411 y 3303 (N–H tensión), 1648 (C=O y C=N), 1619 (C=C α,β -enona), 1577 (C=C vinílico, y N–H flexión), 1545 (C=C aromático), 1482 (C=C aromático), 958 (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 763 cm⁻¹ (C_{sp2}–Cl). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO)**: δ 8.58 (dd, $J = 8.4$, 1.3 Hz, 1H, H₅), 8.48 (s, 1H, H₃), 8.43 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, =CH_B'), 8.21 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_AC=), 8.13 (dd, $J = 8.3$, 1.5 Hz, 1H, H₆''), 8.10

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

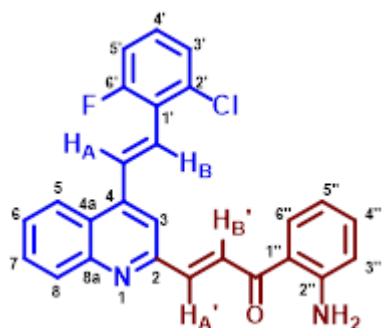
(dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 1H, H8), 8.04 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H2'), 7.84–7.81 (m, 1H, H6'), 7.82 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, H7), 7.78 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H_AC=), 7.76 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, =CH_B), 7.68 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, H6), 7.51 (sa, 2H, NH₂), 7.50 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H5'), 7.43 (dt, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H, H4'), 7.33 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.5$ Hz, 1H, H4''), 6.85 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H, H3''), 6.66 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.2$ Hz, 1H, H5''). **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO):** δ 190.8 (C=O), 154.2 (C2), 152.8 (C2''), 148.8 (C8a), 143.3 (C4), 142.3 (H_AC=), 139.2 (C1'), 135.2 (C4''), 134.6 (H_AC=), 134.2 (C3'), 132.1 (C6''), 131.1 (C5'), 130.5 (C7), 130.3 (C8), 128.9 (C4'), 128.8 (=CH_B), 127.7 (C6), 127.5 (C6'), 127.3 (C2'), 126.1 (C4a), 124.7 (C5), 124.5 (=CH_B), 117.8 (C3''), 117.7 (C1''), 116.6 (C3), 115.0 (C5''). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₂₆H₁₉ClN₂O: 411.12642; encontrada: 409.11044*. (* corresponde al producto de ciclación oxidativa)



(E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-((E)-4-cloroestiril)-quinolin-2-il)prop-2-en-1-ona 4d. De 0.200 g (0.681 mmol) del (E)-4-(4-cloroestiril)quinolina-2-carbaldehído 3d, 0.10 mL (0.82 mmol) de la 2'-amino-acetofenona, y 1.10 mL de solución etanólica de KOH (1.50 mmol) en 3.0 mL de etanol, y después de 16 h de reacción, se obtuvieron 0.266 g (95%) de 4d, C₂₆H₁₉ClN₂O (410.12 g/mol), sólido amarillo, **P.f.** >98 °C (descomposición); **R_f** = 0.27 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3462 y 3313 (N–H tensión), 1646 (C=O y C=N), 1611 (C=C α,β -enona), 1577 (C=C vinílico, y N–H flexión), 1541 (C=C aromático), 1416 (C=C aromático), 967 (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 752 cm⁻¹ (C_{sp2}–Cl). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO):** δ 8.52 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H, H5), 8.46 (s, 1H, H3), 8.42 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, =CH_B'), 8.12 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_AC=), 8.12 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H, H6''), 8.09 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H, H8), 7.91–7.88 (m, 2H, H2'/H6'), 7.82

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

(ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, H7), 7.78 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H_A·C=), 7.76 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, =CH_B), 7.67 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, H6), 7.54–7.51 (m, 2H, H3'/H5'), 7.47 (sa, 2H, NH₂), 7.33 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.5$ Hz, 1H, H4''), 6.86 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H, H3''), 6.65 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz, 1H, H5''). **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO):** δ 190.9 (C=O), 154.2 (C2), 152.7 (C2''), 148.8 (C8a), 143.4 (C4), 142.3 (H_A·C=), 136.0 (C1'), 135.1 (C4''), 134.8 (H_AC=), 133.7 (C4'), 132.0 (C6''), 130.5 (C8), 130.3 (C7), 129.7 (C2'/C6'), 129.3 (C3'/C5'), 128.9 (=CH_B'), 127.7 (C6), 126.1 (C4a), 124.6 (C5), 123.7 (=CH_B), 117.8 (C1''), 117.5 (C3''), 116.6 (C3), 115.1 (C5''). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₂₆H₁₉ClN₂O: 411.12642, encontrada: 409.11050*. (* corresponde al producto de ciclación oxidativa)



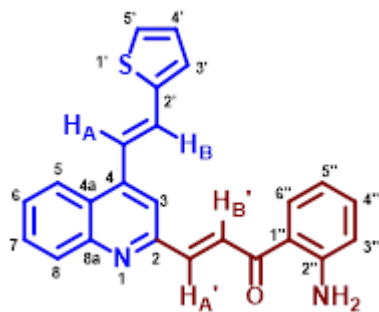
(*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(4-((*E*)-2-cloro-6-fluoro-

estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-ona **4e**. De 0.200 g (0.642 mmol) del (*E*)-4-(2-cloro-6-fluoroestiril)quinolina-2-carbaldehído **3e**, 0.10 mL (0.77 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, y 0.60 mL de solución etanólica de KOH (1.5 mmol) en 3.0 mL de etanol, y

después de 14 h de reacción, se obtuvieron 0.255 g (93%) de **4e**, C₂₆H₁₈ClFN₂O (428.89 g/mol), sólido amarillo, **P.f.** >168 °C (descomposición); **R_f** = 0.31 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3420 y 3374 (N–H tensión), 1654 (C=O y C=N), 1613 (C=C α,β-enona), 1584 (C=C vinílico, y N–H flexión), 1556 (C=C aromático), 1412 (C=C aromático), 1366 (C_{sp2}–F), 961 (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 747 cm⁻¹ (C_{sp2}–Cl). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.32 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, =CH_B'), 8.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H5), 8.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H8), 8.09 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, =CH_B), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H6''), 7.92 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H_A·C=), 7.83 (s, 1H, H3), 7.76 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H7), 7.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H6), 7.48 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_AC=), 7.34–7.30 (m, 1H, H4''), 7.32–7.28 (m, 1H, H3'), 7.24–7.21 (m, 1H, H4'), 7.14–7.09 (m, 1H, H5'),

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

6.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H5''), 6.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H3''), 6.43 (s, 2H, NH₂). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 191.7 (C=O), 161.5 (d, $J = 257.0$ Hz, C6'), 153.6 (C2), 151.2 (C2''), 148.8 (C8a), 144.0 (C4), 141.7 (H_AC=), 135.1 (d, $J = 5.0$ Hz, C2'), 134.6 (C4''), 131.7 (C6''), 130.7 (d, $J = 3.0$ Hz, =CH_B), 130.5 (C8), 130.0 (C7), 129.3 (d, $J = 10.2$ Hz, C4'), 128.4 (=CH_B'), 127.3 (C6), 126.2 (C4a), 126.0 (d, $J = 3.2$ Hz, C3'), 125.9 (d, $J = 13.8$ Hz, H_AC=), 123.6 (C5), 123.4 (d, $J = 13.0$ Hz, C1'), 118.9 (C1''), 118.2 (C3), 117.2 (C3''), 116.0 (C5''), 114.9 (d, $J = 23.3$ Hz, C5'). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₂₆H₁₈ClFN₂O: 429.11699, encontrada: 427.10040*. (* corresponde al producto de ciclación oxidativa)

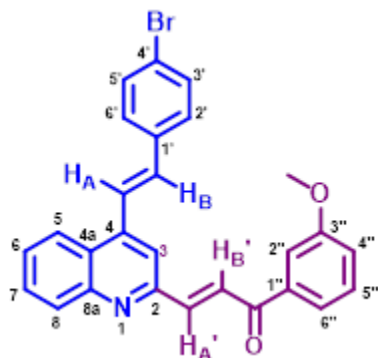


(E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-((E)-2-(tiofen-2-il)vinil)quinolin-2-il)prop-2-en-1-ona 4f. De 0.200 g (0.754 mmol) del (E)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)quinolina-2-carbaldehído 3f, 0.14 mL (0.90 mmol) de la 2'-amino-acetofenona, y 0.70 mL de solución etanólica de KOH (1.5 mmol) en 3.0 mL de etanol, y después de

14 h de reacción, se obtuvieron 0.227 g (79%) de 4f, C₂₄H₁₈N₂OS (382.48 g/mol), sólido amarillo, **P.f.** >131 °C (descomposición); **R_f** = 0.21 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3452 y 3328 (N–H tensión), 1645 (C=O y C=N), 1613 (C=C α,β -enona), 1576 (C=C vinílico, y N–H flexión), 1541 (C=C aromático), 1410 (C=C aromático), 955 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO):** δ 8.47 (s, 1H, H3), 8.44 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, =CH_B'), 8.41 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H, H5), 8.14 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H, H6''), 8.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H8), 7.99 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H_AC=), 7.81 (ddd, $J = 8.8, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H7), 7.78 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, =CH_B), 7.77 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H_AC=), 7.69–7.65 (m, 2H, H6, H5'), 7.54 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H3'), 7.51 (sa, 2H, NH₂), 7.33 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.5$ Hz, 1H, H4''), 7.18 (dd, $J = 5.0, 3.6$ Hz, 1H, H4'), 6.85 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H, H3''), 6.65 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz, 1H, H5''). **RMN ¹³C (100 MHz,**

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

DMSO): δ 190.9 (C=O), 154.2 (C2), 152.8 (C2''), 148.9 (C8a), 143.0 (C4), 142.4 (H_AC=), 142.0 (C2'), 135.1 (C4''), 132.1 (C6''), 130.5 (C8), 130.4 (C7), 129.1 (H_AC=), 129.0 (C3'), 128.8 (=CH_B', C4'), 128.0 (C5'), 127.7 (C6), 125.8 (C4a), 124.2 (C5), 121.4 (=CH_B), 117.7 (C1''), 117.5 (C3''), 116.1 (C3), 115.0 (C5''). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS**: m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₂₄H₁₈N₂OS: 383.12181, encontrada: 381.10645*. (* corresponde al producto de ciclación oxidativa).



(*E*)-3-(4-((*E*)-4-bromoestiril)quinolin-2-il)-1-(3-

metoxifenil)prop-2-en-1-ona **4g**. De 0.100 g (0.295 mmol) del 2-

formil derivado **3c**, 49 μ L (0.36 mmol) de la 4'-metoxiacetofenona, y 0.60 mL de la solución etanólica de KOH

(1.5 mmol) en 3.0 mL de etanol, y después de 7 horas de reacción,

se obtuvieron 0.114 g (88%) de **4g**, C₂₇H₂₀BrNO₂ (470.37 g/mol), sólido amarillo, **P.f.** 70–72 °C;

R_f = 0.33 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR)**: 1661 (C=O y C=N), 1557 (C=C α,β -enona),

1542 (C=C vinílico), 1503 (C=C aromático), 1485 (C=C aromático), 960 (CHR=CHR' *trans*-

alqueno), 756 cm⁻¹ (C_{sp2}-Br). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.18 (d, J = 15.5 Hz, 1H, =CH_B'),

8.17 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 2H, H5, H8), 7.97 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.82 (s, 1H, H3), 7.80

(d, J = 16.0 Hz, 1H, H_AC=), 7.77 (ddd, J = 8.5, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.74 (td, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H,

H6''), 7.64 (t, J = 1.2 Hz, 1H, H2''), 7.61 (ddd, J = 8.5, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H6), 7.59–7.55 (m, 2H,

H3'/H5'), 7.53–7.50 (m, 2H, H2'/H6'), 7.45 (t, J = 8.2 Hz, 1H, H5''), 7.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H,

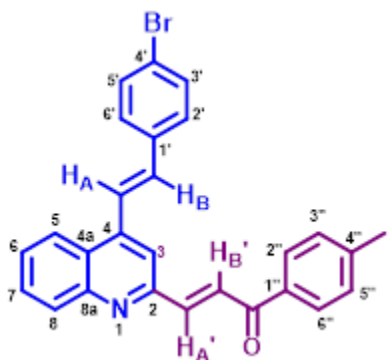
=CH_B), 7.17 (ddd, J = 8.2, 2.7, 1.2 Hz, 1H, H4''), 3.91 (s, 3H, 3''-OCH₃). **RMN ¹³C (100 MHz,**

CDCl₃): δ 190.4 (C=O), 160.0 (C3''), 153.2 (C2), 148.9 (C8a), 143.7 (H_AC=), 143.5 (C4), 139.2

(C1''), 135.4 (C1'), 134.3 (=CH_B), 132.1 (C3'/C5'), 130.6 (C8), 130.1 (C7), 129.7 (C5''), 128.6

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

(C2'/C6'), 127.4 (C6), 127.1 (=CH_{B'}), 126.3 (C4a), 123.5 (C5), 123.4 (H_AC=), 122.9 (C4'), 121.6 (C6''), 119.7 (C4''), 117.8 (C3), 113.0 (C2''), 55.6 (3''-OCH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** *m/z* [M + H]⁺ masa calculada para C₂₇H₂₀BrN₂O: 470.07557, encontrada: 470.07568.



(E)-3-(4-((E)-4-bromoestiril)quinolin-2-il)-1-(p-tolil)prop-2-en-1-ona 4h. De 0.100 g (0.295 mmol) del 2-formil derivado 3c, 47 µL (0.36 mmol) de la 4'-metil-acetofenona, y 0.60 mL de la solución etanólica de KOH (1.5 mmol) en 3.0 mL de etanol, y después de 6 horas de reacción, se obtuvieron 0.110 g (82%) de 4h, C₂₇H₂₀BrNO (454.37 g/mol), sólido beige, **P.f.** 170–172 °C; **R_f** = 0.40 (25% acetato de etiloheptano). **IR (ATR):** 1658 (C=O y C=N), 1610 (C=C α,β-enona), 1600 (C=C vinílico), 1583 (C=C aromático), 1483 (C=C aromático), 960 (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 784 cm⁻¹ (C_{sp2}-Br). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.20 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH_{B'}), 8.18–8.16 (m, 2H, H5, H8), 8.06–8.03 (m, 1H, H2''/H6''), 7.96 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H_A·C=), 7.81 (s, 1H, H3), 7.79 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H_AC=), 7.77 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.60 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H6), 7.58–7.55 (m, 2H, H3'/H5'), 7.52–7.44 (m, 2H, H2'/H6'), 7.34–7.32 (m, 2H, H3''/H5''), 7.31 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, =CH_B), 2.45 (s, 3H, 4''-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 190.1 (C=O), 153.3 (C2), 148.9 (C8a), 144.1 (C4''), 143.4 (C4), 143.2 (H_A·C=), 135.4 (C1'), 135.3 (C1''), 134.3 (=CH_B), 132.1 (C3'/C5'), 130.6 (C8), 130.0 (C7), 129.4 (C3''/C5''), 129.1 (C2''/C6''), 128.6 (C2'/C6'), 127.3 (C6), 127.1 (=CH_{B'}), 126.3 (C4a), 123.5 (C5), 123.3 (H_AC=), 122.9 (C4'), 117.9 (C3), 21.8 (4''-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** *m/z* [M + H]⁺ masa calculada para C₂₇H₂₀BrNO: 454.08065, encontrada: 454.08057.

5.4. Preparación de las (Z)-2-((4-((E)-estiril)quinolin-2-il)metilen)indolin-3-onas 5a-f.

Metodología general

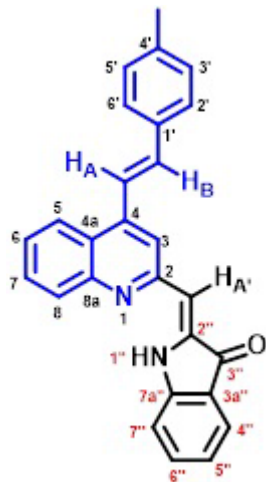
La síntesis de los híbridos quinolina-metilenindolin-3-ona **5** se llevó a cabo mediante la ciclación intramolecular oxidativa de las quinolinil-chalconas **4a-f**. Para tal propósito, en sendos balones de fondo redondo de 10 mL se disolvieron cada una de las chalconas **4a-f** (1 mmol) en 3.0 mL de ácido acético glacial (el ácido acético, en este caso, actuó dualmente como catalizador y disolvente), y las mezclas resultantes se agitaron permanente a temperatura ambiente durante 1-2 horas. Al corroborarse por capa fina (CCF) el consumo total de las 2'-aminochalconas **4** de partida, a cada mezcla de reacción se le adicionó agua destilada (15 mL) y seguidamente se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO₃), después de lo cual se extrajo con diclorometano (3 X 30 mL). La fase orgánica obtenida, después de lavarse con agua destilada (30 mL), se depositó sobre sulfato de sodio anhidro para eliminar trazas de agua remanentes. El disolvente fue eliminado por destilación a presión reducida, y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, usando como eluente diclorometano (DCM).



(Z)-2-((4-((E)-estiril)quinolin-2-il)metilen)indolin-3-ona **5a**. De 0.150 g (0.398 mmol) de la 2'-aminochalcona **4a** en 3.0 mL de ácido acético glacial, y después de 1 hora de reacción, se obtuvieron 0.075 g (50%) de **5a**, C₂₆H₁₈N₂O (374.44 g/mol), sólido rojo, P.f. > 231 °C (descomposición); R_f = 0.27 (12.5% acetato de etilo-heptano). IR (ATR): 3320 (N-H tensión), 1688 (C=O y C=N), 1612 (C=C α,β-enona), 1577 (C=C vinílico, y N-H flexión), 1548 (C=C aromático), 1464 (C=C

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

aromático), 959 cm^{-1} (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₂₆H₁₈N₂O: 375.14974, encontrada: 375.15002.



(Z)-2-((4-((E)-4-metilestilil)quinolin-2-il)metilen)-indolin-3-ona **5b**.

De 0.150 g (0.384 mmol) de la 2'-aminochalcona **4b** en 3.0 mL de ácido acético glacial, y después de 1 hora de reacción, se obtuvieron 0.078 g (52%) de **5b**, C₂₇H₂₀N₂O (388.47 g/mol), sólido rojo, **P.f.** > 229 °C (descomposición); R_f = 0.22 (12.5% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3301 (N-H tensión), 1695 (C=O), 1639 (C=N), 1614 (C=C α,β -enona), 1579 (N-H flexión), 1533 (C=C aromático), 1478 (C=C aromático), 948

cm^{-1} (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₂₇H₂₀N₂O: 389.16539, encontrada: 389.16464.



(Z)-2-((4-((E)-3-cloroestiril)quinolin-2-il)metilen)indolin-3-ona **5c**.

De 0.150 g (0.365 mmol) de la 2'-aminochalcona **4c** en 3.0 mL de ácido acético glacial, y después de 2 horas de reacción, se obtuvieron 0.066 g (44%) de **5c**, C₂₆H₁₇ClN₂O (408.89 g/mol), sólido rojo, **P.f.** > 217 °C (descomposición); R_f = 0.33 (12.5% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3275 (N-H tensión), 1702 (C=O), 1640 (C=N), 1615 (C=C α,β -enona), 1585 (C=C vinílico, y N-H flexión), 1538 (C=C aromático), 1482 (C=C

aromático), 955 (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 744 cm^{-1} (C_{sp2}-Cl). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO):** δ 10.61 (s, 1H, NH), 8.47 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H, H5), 8.43 (ddd, J = 8.5, 1.4, 0.6 Hz, 1H, H8), 8.11 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H_AC=), 8.08 (s, 1H, H3), 7.95 (t, J = 1.8 Hz, 1H, H2'), 7.83 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.74 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H, H6'), 7.65–7.56 (m, 4H, H4', H5', H4'', H6''), 7.63 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H, H6), 7.60 (d, J = 16.2 Hz, 1H, =CH_B), 7.47 (t, J = 7.8

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Hz, 1H, H5'), 7.40 (dt, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H, H7''), 6.77 (s, 1H, H_AC=), 6.96 (td, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H, H5''). **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO):** δ 187.5 (C=O), 155.7 (C2), 154.2 (C7a''), 148.9 (C8a), 142.9 (C4), 138.6 (C1', C2''), 137.2 (C6''), 134.3 (=CH_B, C3'), 131.0 (C8), 130.2 (C5', C7), 128.8 (C4'), 127.2 (C6'), 127.1 (C6), 126.8 (C2'), 124.8 (C4a), 124.7 (C3, C4''), 124.5 (C5), 120.3 (C5'', C3a''), 113.4 (C7''), 105.1 (H_AC=). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₂₆H₁₇ClN₂O: 409.11077, encontrada: 409.11023.



(Z)-2-((4-((E)-4-cloroestiril)quinolin-2-il)metilen)indolin-3-ona 5d. De

0.150 g (0.365 mmol) de la 2'-aminochalcona 4d en 3.0 mL de ácido acético glacial, y después de 2 horas de reacción, se obtuvieron 0.081 g (54%) de 5d, C₂₆H₁₇ClN₂O (408.89 g/mol), sólido rojo, **P.f.** > 236 °C

(descomposición); **R_f** = 0.33 (12.5% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):**

3312 (N-H tensión), 1701 (C=O), 1640 (C=N), 1615 (C=C α,β -enona), 1585 (N-H flexión), 1537 (C=C aromático), 1479 (C=C aromático), 962

(CHR=CHR' *trans*-alqueno), 741 cm⁻¹ (C_{sp2}-Cl). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO):** δ 10.63 (s, 1H,

NH), 8.47–8.43 (m, 2H, H5, H8), 8.07 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H_AC=), 8.12 (s, 1H, H3), 7.88–7.85

(m, 2H, H2'/H6'), 7.84 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, H7), 7.66–7.61 (m, 2H, H6, H4''), 7.61 (d,

$J = 16.1$ Hz, 1H, =CH_B), 7.60–7.57 (m, 1H, H6''), 7.53–7.51 (m, 2H, H3'/H5'), 7.41 (d, $J = 8.1$

Hz, 1H, H7''), 6.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H5''), 6.79 (s, 1H, H_AC=). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):**

δ 187.5 (C=O), 155.7 (C2), 154.2 (C7a''), 148.9 (C8a), 143.0 (C4), 138.6 (C2''), 137.2 (C6''),

136.0 (C1'), 134.3 (=CH_B), 133.7 (C4'), 130.1 (C8), 129.6 (C7, C3'/C5'), 129.3 (C2'/C6'), 127.1

(C6), 124.8 (C4a), 124.7 (C3), 124.3 (C4''), 123.8 (C5), 120.3 (C3a''), 120.2 (H_AC=, C5''), 113.4

(C7''), 105.4 (H_AC=). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ masa calculada para

C₂₆H₁₇ClN₂O: 409.11077, encontrada: 409.11063.



(Z)-2-((4-((E)-2-cloro-6-fluoroestiril)quinolin-2-il)-metilen)indolin-3-ona 5e. De 0.150 g (0.349 mmol) de la 2'-aminochalcona 4e en 3.0 mL de ácido acético glacial, y después de 2 horas de reacción, se obtuvieron 0.086 g (51%) de 5e, C₂₆H₁₆ClFN₂O (426.88 g/mol), sólido rojo, **P.f.** > 271 °C (descomposición); *R_f* = 0.34 (12.5% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3298 (N–H tensión), 1699 (C=O), 1642 (C=N), 1616 (C=C α,β-enona), 1584 (N–H flexión), 1538 (C=C aromático), 1438 (C=C aromático), 1329 (C_{sp2}–F), 957 (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 738 cm⁻¹ (C_{sp2}–Cl). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** *m/z* [M + H]⁺ masa calculada para C₂₆H₁₆ClFN₂O: 427.10134, encontrada: 427.10107.



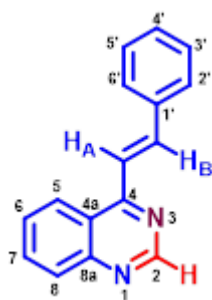
(Z)-2-((4-((E)-2-(tiofen-2-il)vinil)quinolin-2-il)-metilen)indolin-3-ona 5f. De 0.150 g (0.392 mmol) de la 2'-aminochalcona 4f en 3.0 mL de ácido acético glacial, y después de 2 horas de reacción, se obtuvieron 0.064 g (43%) de 5f, C₂₄H₁₆N₂OS (362.43 g/mol), sólido rojo, **P.f.** > 226 °C (descomposición); *R_f* = 0.21 (12.5% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3323 (N–H tensión), 1697 (C=O), 1639 (C=N estiramiento), 1620 (C=C α,β-enona), 1579 (N–H flexión), 1536 (C=C aromático), 1466 (C=C aromático), 939 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** *m/z* [M + H]⁺ masa calculada para C₂₄H₁₆N₂OS: 381.10616, encontrada: 381.10611.

5.5. Preparación de las (E)-4-(fenil(aril)etenil)quinazolininas 6a-j.

La preparación de las 4-estirilquinazolininas 6a-j se realizó a través de una metodología one-pot tricomponente estandarizada previamente en el grupo de investigación (Tesis de Doctorado en curso de Diego Rodríguez). Para ello, en sendos tubos de un multirreactor en paralelo se mezclaron

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

las 2'-aminochalconas seleccionadas **1** (1.0 mmol), el ortoformiato de trimetilo (3.6 mmol), y el acetato de amonio (3.0 mmol), usando etanol como disolvente de reacción. Cada una de las mezclas de reacción se selló y calentó a 80 °C durante 5-18 horas en agitación constante. Una vez corroborado, por control de CCF, el consumo total de cada una de las 2'-aminochalconas precursoras, las mezclas de reacción se enfriaron a la temperatura del ambiente y se extrajeron con acetato de etilo (3 X 30 mL). La fase orgánica resultante, después de lavarse con agua destilada (60 mL), se depositó sobre sulfato de sodio anhidro. Seguidamente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, usando como eluente mezclas de heptano-acetato de etilo con un aumento gradual del gradiente de la polaridad (desde 8:1 hasta 5:1 v/v). Los productos de interés fueron aislados como sustancias sólidas con puntos de fusión bien definidos.



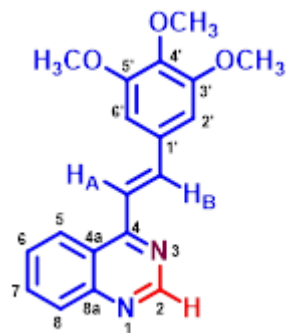
(E)-4-(estiril)quinazolina 6a. De 0.200 g (0.896 mmol) de la *(E)*-1-(2-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona **1a**, 0.40 mL (3.2 mmol) de ortoformiato de trimetilo, y 0.207 g (2.69 mmol) de acetato de amonio en 3.0 mL de etanol, y después de 5 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.150 g (72%) de **6a**, C₁₆H₁₂N₂ (232.29 g/mol), sólido amarillo, **P.f.** 94–96 °C; **R_f** 0.22 = (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3032 (C_{sp2}-H), 1626 (C=N), 1615 (C=C vinílico), 1557 (C=C aromático), 1490 (C=C aromático), 974 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 9.29 (s, 1H, H2), 8.32 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H, H5), 8.28 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H_AC=), 8.05 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H, H8), 7.93 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.90 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H7), 7.74–7.72 (m, 2H, H2'/H6'), 7.67 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H6), 7.47–7.38 (m, 3H, H3'/H5', H4'). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 162.1 (C4), 154.8 (C2), 151.2 (C8a), 139.9 (=CH_B), 135.9 (C1'), 133.6 (C7), 129.8 (C4'), 129.1 (C8), 129.0 (C2'/C6'), 128.1 (C3'/C5'), 127.6

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

(C6), 123.9 (C5), 123.1 (C4a), 120.4 (H_AC=). **HRMS (Q-TOF-ESI):** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₁₆H₁₂N₂: 233.1073, encontrada: 233.1076.



(E)-4-(4-metoxiestiril)quinazolina 6b. De 0.200 g (0.790 mmol) de la (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona **1b**, 0.30 mL (2.8 mmol) de ortoformiato de trimetilo, y 0.183 g (2.370 mmol) de acetato de amonio en 3.0 mL de etanol, y después de 7 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.145 g (70%) de **6b**, C₁₈H₁₆N₂O (262.31 g/mol), sólido amarillo, **P.f.** 93–95 °C; **R_f** = 0.22 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3033 (C_{sp2}-H), 1622 (C=N), 1605 (C=C vinílico), 1563 (C=C aromático), 1491 (C=C aromático), 978 cm⁻¹(CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 9.25 (s, 1H, H2), 8.30 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H, H5), 8.25 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, =CH_B), 8.02 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H, H8), 7.88 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.6 Hz, 1H, H7), 7.79 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H_AC=), 7.70–7.66 (m, 2H, H2'/H6'), 7.64 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.0 Hz, 1H, H6), 6.98–6.95 (m, 3H, H3'/H5', H4'), 3.86 (s, 3H, 4'-OCH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 162.4 (C4), 161.1 (C4'), 157.1 (C8a), 154.8 (C2), 139.6 (=CH_B), 133.5 (C7), 129.7 (C2'/C6'), 129.0 (C8), 128.7 (C1'), 127.3 (C6), 123.9 (C5), 123.0 (C4a), 118.0 (H_AC=), 114.4 (C3'/C5'), 55.4 (4'-OCH₃). **HRMS (Q-TOF-ESI):** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₁₈H₁₆N₂O: 263.1179, encontrada: 263.1185.



(E)-4-(3,4,5-trimetoxiestiril)quinazolina 6c. De 0.200 g (0.638 mmol) de la (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-prop-2-en-1-ona **1c**, 0.20 mL (2.3 mmol) de ortoformiato de trimetilo, y 0.148 g (1.91 mmol) de acetato de amonio en 3.0 mL de etanol, y después de 8 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.155 g (75%) de **6c**, C₁₉H₁₈N₂O₃ (322.36 g/mol), sólido amarillo, **P.f.** 181–182 °C; **R_f** = 0.20 (33.3% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):**

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

3040 (C_{sp^2-H}), 1625 ($C=N$), 1576 ($C=C$ vinílico), 1560 ($C=C$ aromático), 1489 ($C=C$ aromático), 972 cm^{-1} ($CHR=CHR'$ *trans*-alqueno). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 9.26 (s, 1H, H2), 8.32 (dt, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, H5), 8.21 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, $=CH_B$), 8.04 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H, H8), 7.89 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H7), 7.79 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, $H_{AC=}$), 7.06 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.2$ Hz, 1H, H6), 6.94 (s, 2H, H2'/H6'), 3.95 (s, 6H, 3'-/5'- OCH_3), 3.91 (s, 3H, 4'- OCH_3). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 162.0 (C4), 154.8 (C3'/C5'), 153.6 (C2, C4'), 151.2 (C8a), 140.0 ($=CH_B$), 133.6 (C7), 131.4 (C1'), 129.1 (C8), 127.5 (C6), 123.9 (C5), 123.0 (C4a), 119.7 ($H_{AC=}$), 105.4 (C2'/C6'), 61.0 (4'- OCH_3), 56.3 (3'-/5'- OCH_3). **HRMS (Q-TOF-ESI):** m/z $[M + H]^+$ masa calculada para $C_{19}H_{18}N_2O_3$: 323.1390, encontrada: 323.1391.



(E)-4-(4-bromoestiril)quinazolina 6d. De 0.200 g (0.662 mmol) de la (E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona 1d, 0.20 mL (2.38 mmol) de ortoformiato de trimetilo, y 0.153 g (1.99 mmol) de acetato de amonio en 3.0 mL de etanol, y después de 8 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.135 g (83%) de 6d, $C_{16}H_{11}BrN_2$ (311.18 g/mol) (245.33 g/mol), sólido amarillo, **P.f.**

150–152 °C; $R_f = 0.22$ (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3038 (C_{sp^2-H}), 1627 ($C=N$), 1589 ($C=C$ vinílico), 1563 ($C=C$ aromático), 1488 ($C=C$ aromático), 983 ($CHR=CHR'$ *trans*-alqueno), 661 cm^{-1} (C_{sp^2-Br}). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 9.29 (s, 1H, H2), 8.31 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H, H5), 8.22 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, $H_{AC=}$), 8.06 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H, H8), 7.92 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, $=CH_B$), 7.91 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H7), 7.68 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, H6), 7.61–7.56 (m, 4H, H2'/H6', H3'/H5'). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 161.7 (C4), 154.8 (C2), 151.2 (C8a), 138.5 ($=CH_B$), 134.8 (C1'), 133.7 (C7), 132.2 (C3'/C5'), 129.4 (C2'/C6'), 129.2 (C8), 127.7 (C6), 124.0 (C4'), 123.8 (C5), 123.1 (C4a), 121.1 ($H_{AC=}$). **HRMS (Q-TOF-ESI):** m/z

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

$[M + H]^+$ masa calculada para $C_{16}H_{11}BrN_2$: 311.0178, encontrada: 311.0177 [^{79}Br]/313.0157 [^{81}Br].



(E)-4-(4-cloroestiril)quinazolina 6e. De 0.200 g (0.776 mmol) de la (E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona **1e**, 0.20 mL (2.3 mmol) de ortoformiato de trimetilo, y 0.179 g (2.33 mmol) de acetato de amonio en 3.0 mL de etanol, y después de 6 h horas de calentamiento, se obtuvieron 0.180 g (86%) de **6e**, $C_{16}H_{11}ClN_2$ (266.73 g/mol), sólido amarilllo, **P.f.** 162–163 °C; **R_f** = 0.22 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3058 (C_{sp^2} -H), 1626 (C=N), 1564 (C=C vinílico), 1535 (C=C aromático), 1490 (C=C aromático), 977 (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 682 cm^{-1} (C_{sp^2} -Cl). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 9.29 (s, 1H, H2), 8.30 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H, H5), 8.23 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, =CH_B), 8.05 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H, H8), 7.91 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.7$ Hz, 1H, H7), 7.89 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H_AC=), 7.67 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.8$ Hz, 1H, H6), 7.67–7.63 (m, 2H, H2'/H6'), 7.43–7.40 (m, 2H, H3'/H5'). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 161.8 (C4), 154.8 (C2), 151.2 (C8a), 138.4 (=CH_B), 135.6 (C4'), 134.4 (C1'), 133.7 (C7), 129.2 (C2'/C6', C3'/C5'), 129.1 (C8), 127.6 (C6), 123.8 (C5), 123.1 (C4a), 121.0 (H_AC=). **HRMS (Q-TOF-ESI):** m/z $[M + H]^+$ masa calculada para $C_{16}H_{11}ClN_2$: 267.0684, encontrada: 267.0685 [^{35}Cl]/ 269.0659 [^{37}Cl].



(E)-4-(4-fluoroestiril)quinazolina 6f: De 0.200 g (0.829 mmol) de la (E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona **1f**, 0.30 mL (2.98 mmol) de ortoformiato de trimetilo, y 0.192 g (2.49 mmol) de acetato de amonio en 3.0 mL de etanol, y después de 5 h horas de calentamiento, se obtuvieron 0.145 g (70%) de **6f**, $C_{16}H_{11}FN_2$ (250.28 g/mol), sólido amarillo, **P.f.** 134–136 °C; **R_f** = 0.22 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3031 (C_{sp^2} -H), 1628 (C=N), 1597 (C=C

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

vinílico), 1566 (C=C aromático), 1490 (C=C aromático), 1157 (C_{sp2}-F), 969 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 9.28 (s, 1H, H2), 8.30 (dd, *J* = 8.8, 1.3 Hz, 1H, H5), 8.24 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH_B), 8.04 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H, H8), 7.90 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H7), 7.84 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.72–7.69 (m, 2H, H2'/H6'), 7.66 (ddd, *J* = 8.8, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H6), 7.16–7.11 (m, 2H, H3'/H5'). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 163.6 (d, *J* = 251.3 Hz, C4'), 161.9 (C4), 154.8 (C2), 151.2 (C8a), 138.6 (=CH_B), 133.7 (C7), 132.1 (d, *J* = 2.2 Hz, C1'), 129.8 (d, *J* = 8.2 Hz, C2'/C6'), 129.1 (C8), 127.6 (C6), 121.8 (C5), 123.0 (C4a), 120.2 (d, *J* = 2.3 Hz, H_AC=), 116.1 (d, *J* = 22.0 Hz, C3'/C5'). **HRMS (Q-TOF-ESI):** *m/z* [M + H]⁺ masa calculada para C₁₆H₁₁FN₂: 251.097, encontrada: 251.0978.



(E)-4-(4-(trifluorometil)estiril)quinazolina 6g: De 0.200 g (0.687 mmol) de la (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona **1g**, 0.30 mL (2.47 mmol) de ortoformiato de trimetilo, y 0.159 g (2.06 mmol) de acetato de amonio en 3.0 mL de etanol, y después de 7 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.150 g (72%) de **6g**, C₁₇H₁₁F₃N₂ (300.28 g/mol), sólido amarillo,

P.f. 156–157 °C; **R_f** = 0.26 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3039 (C_{sp2}-H), 1629 (C=N), 1580 (C=C vinílico), 1541 (C=C aromático), 1493 (C=C aromático), 1109 (C_{sp2}-F), 973 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 9.23 (s, 1H, H2), 8.32 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H, H5), 8.29 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H_AC=), 8.08 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H, H8), 8.00 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.93 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.2 Hz, 1H, H7), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H2'/H6'), 7.70 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.2 Hz, 1H, H6), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H3'/H5'). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 161.4 (C4), 154.8 (C2), 151.3 (C8a), 139.3 (C1'), 138.0 (=CH_B), 133.8 (C7), 131.2 (C4'), 129.2 (C8), 127.8 (C6), 128.1 (C2'/C6', C3'/C5'), 125.9 (q, *J* = 3.8 Hz, 4'-CF₃), 123.7

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

(C5), 123.1 (C4a), 122.9 (H_AC=). **HRMS (Q-TOF-ESI):** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₁₇H₁₁F₃N₂: 301.0947, encontrada: 301.0946.



(E)-4-(2,6-dicloroestiril)quinazolina 6h: De 0.200 g (0.685 mmol) de la (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(2,6-diclorofenil)prop-2-en-1-ona **1h**, 0.30 mL (2.5 mmol) de ortoformiato de trimetilo, y 0.158 g (2.06 mmol) de acetato de amonio en 3.0 mL de etanol, y después de 5 h horas de calentamiento, se obtuvieron 0.173 g (84%) de **6h**, C₁₆H₁₀Cl₂N₂ (301.17 g/mol), sólido amarillo, **P.f.** 154–156 °C; **R_f** = 0.30 (17% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3032 (C_{sp2}-H), 1631 (C=N), 1561 (C=C vinílico), 1538 (C=C aromático), 1492 (C=C aromático), 968 (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 756 cm⁻¹ (C_{sp2}-Cl). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 9.36 (s, 1H, H2), 8.32 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH_B), 8.25 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H, H5), 8.11 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H_AC=), 8.07 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H, H8), 7.92 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.67 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H6), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H3'/H5'), 7.22 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H4'). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 161.6 (C4), 155.0 (C2), 151.2 (C8a), 135.2 (C2'/C6'), 133.8 (C7), 133.5 (C1'), 133.4 (=CH_B), 129.4 (C4'), 129.3 (H_AC=), 129.1 (C8), 128.9 (C3'/C5'), 127.8 (C6), 124.0 (C5), 123.3 (C4a). **HRMS (Q-TOF-ESI):** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₁₆H₁₀Cl₂N₂: 301.0294, encontrada: 301.0296 [³⁵Cl]/305.0243 [³⁷Cl].



(E)-4-(2-cloro-6-fluoroestiril)quinazolina 6i: De 0.200 g (0.725 mmol) de la (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)prop-2-en-1-ona **1i**, 0.30 mL (2.6 mmol) de ortoformiato de trimetilo, y 0.168 g (2.18 mmol) de acetato de amonio en 3.0 mL de etanol, y después de 18 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.160 g (77%) de **6i**, C₁₆H₁₀ClFN₂ (284.72 g/mol), sólido beige, **P.f.** 130–131 °C; **R_f** = 0.30 (17% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3038 (C_{sp2}-H), 1625 (C=N),

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

1565 (C=C vinílico), 1539 (C=C aromático), 1490 (C=C aromático), 1198 (C_{sp2}-F), 970 (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 757 cm⁻¹ (C_{sp2}-Cl). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 9.35 (s, 1H, H₂), 8.48 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, =CH_B), 8.27 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H, H₅), 8.25 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H_AC=), 8.03 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H, H₈), 7.91 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H₇), 7.68 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H₆), 7.32–7.29 (m, 1H, H_{3'}), 7.26 (td, *J* = 8.0, 5.4 Hz, 1H, H_{4'}), 7.12 (ddd, *J* = 11.8, 8.0, 1.6 Hz, 1H, H_{5'}). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 162.1 (d, *J* = 254.5 Hz, C6'), 161.9 (C4), 154.9 (C2), 151.2 (C8a), 136.2 (C2'), 133.7 (C7), 130.1 (=CH_B), 130.1 (d, *J* = 10.8 Hz, C4'), 129.1 (C8), 127.7 (d, *J* = 13.7 Hz, H_AC=), 127.6 (C6), 126.1 (d, *J* = 3.6 Hz, C3'), 124.0 (C5), 123.2 (C4a), 123.0 (d, *J* = 14.0 Hz, C1'), 119.9 (d, *J* = 23.5 Hz, C5'). **HRMS (Q-TOF-ESI):** *m/z* [M + H]⁺ masa calculada para C₁₆H₁₀ClFN₂: 285.0589, encontrada: 285.0591 [³⁵Cl]/287.0564 [³⁷Cl].



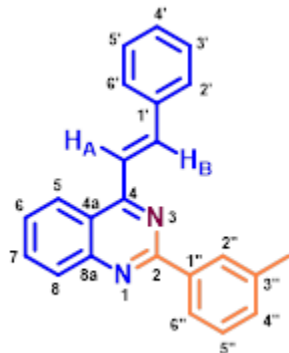
(E)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)quinazolina 6j: De 0.200 g (0.872 mmol) de la (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona 1j, 0.30 mL (3.1 mmol) de ortoformiato de trimetilo, y 0.202 g (2.62 mmol) de acetato de amonio en 3.0 mL de etanol, y después de 6 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.167 g (80%) de 7j, C₁₄H₁₀N₂S (238.31 g/mol), sólido amarillo, **P.f.** 74–75 °C; **R_f** = 0.30 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3057 (C_{sp2}-H), 1617 (C=N), 1552 (C=C vinílico), 1534 (C=C aromático), 1489 (C=C aromático), 948 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 9.25 (s, 1H, H₂), 8.42 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H_AC=), 8.27 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H, H₅), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₈), 7.89 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H, H₇), 7.69 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, =CH_B), 7.67–7.64 (m, 1H, H₆), 7.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_{5'}), 7.37 (d, *J* = 3.6 Hz, H_{3'}), 7.11–7.09 (m, 1H, H_{4'}). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 161.8 (C4), 154.8 (C2), 151.1 (C8a), 141.4 (C2'), 133.6 (C7), 132.5 (=CH_B), 130.7 (C3'), 129.0 (C8), 128.3 (C4'), 127.8 (C5'), 127.5 (C6), 123.9

(C5), 122.9 (C4a), 119.4 (H_AC=). **HRMS (Q-TOF-ESI):** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₁₄H₁₀N₂S: 239.0637, encontrada: 239.0640.

5.6. Preparación de las (*E*)-2-aril-4-estirilquinazolinas **7a-e**.

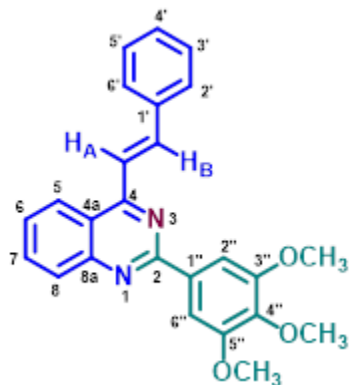
La preparación de las 2-aril-4-estirilquinazolinas **7** también se realizó empleando las condiciones de reacción pre-establecidas con anterioridad en nuestro grupo de investigación (Tesis de Doctorado en curso de Diego Rodríguez). Para ello, en sendos tubos de un multirreactor en paralelo se mezclaron la 2'-aminochalcona **1a** (1.0 mmol), los aldehídos aromáticos y heteroaromáticos seleccionados (1.0 mmol), acetato de amonio (2.5 mmol), y acetato de cobre (1.3 mmol) en clorobenceno; a cada mezcla de reacción se adicionaron 3 gotas de ácido acético glacial, se sellaron los tubos con las suspensiones obtenidas, y se calentaron a 150 °C durante 1-3 h con agitación constante. Una vez corroborado, por control de CCF, el consumo total de las 2'-aminochalconas **1**, las mezclas de reacción se enfriaron a la temperatura del ambiente. Seguidamente, se extrajeron con diclorometano (3 X 40 mL), y la fase orgánica resultante, después de ser lavada con una porción de agua destilada (60 mL), se depositó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, usando como eluente mezclas de heptano-acetato de etilo con un aumento gradual del gradiente de la polaridad (de 7:1 hasta 3:1 v/v). Los productos de interés fueron aislados como sustancias sólidas con puntos de fusión bien definidos.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA



(E)-4-estiril-2-(*m*-tolil)quinazolina 7a. De 0.200 g (0.896 mmol) de la (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona 1a, 0.110 g (0.896 mmol) de 3-metilbenzaldehído, 0.170 g (2.24 mmol) de acetato de amonio, y 0.220 g (1.21 mmol) de acetato de cobre en 2.0 mL de clorobenceno y 3 gotas de ácido acético glacial, y después de 3 h de calentamiento, se obtuvieron 0.242 g (84%) de 7a, C₂₃H₁₈N₂ (322.41 g/mol), sólido amarillo, **P.f.** 122–123 °C; **R_f** = 0.50 (12.5% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3064 (C_{sp2}-H), 1629 (C=N), 1578 (C=C vinílico), 1530 (C=C aromático), 1488 (C=C aromático), 971 (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 704 y 690 cm⁻¹ (Benceno 1,3-disustituido). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.54–8.52 (m, 2H, H₂'', H₆''), 8.45 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH_B), 8.30 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, H₅), 8.10 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H, H₈), 7.97 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.87 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H₇), 7.79–7.76 (m, 2H, H₂'/H₆'), 7.60 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.2 Hz, 1H, H₆), 7.46 (dd, *J* = 8.4, 7.4 Hz, 1H, H₅''), 7.43–7.39 (m, 3H, H₃'/H₅', H₄'), 7.34 (dt, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 1H, H₄''). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 161.9 (C₄), 160.4 (C₂), 152.1 (C_{8a}), 139.5 (=CH_B), 138.5 (C₁''), 138.2 (C₃''), 136.2 (C₁'), 133.5 (C₇), 131.3 (C₄''), 129.6 (C₈), 129.3 (C₄'), 129.1 (C₂''), 128.9 (C₃'/C₅'), 128.5 (C₅''), 128.1 (C₂'/C₆'), 126.8 (C₆), 125.9 (C₆''), 123.9 (C₅), 121.7 (C_{4a}), 121.1 (H_AC=), 21.6 (3''-CH₃). **HRMS (Q-TOF-ESI):** *m/z* [M + H]⁺ masa calculada para C₂₃H₁₈N₂: 323.1543, encontrada: 323.1543.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA



(E)-4-estiril-2-(3,4,5-trimetoxifenil)quinazolina 7b. De 0.200 g (0.896 mmol) de la (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona **1a**, 0.180 g (0.896 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, 0.170 g (2.24 mmol) de acetato de amonio, y 0.220 g (1.21 mmol) de acetato de cobre en 2.0 mL de clorobenceno y 3 gotas de ácido acético, y después de 2 h de calentamiento, se obtuvieron 0.245 g (75% de **7b**,

C₂₅H₂₂N₂O₃ (398.46 g/mol), sólido amarillo, **P.f.** 152–153 °C; **R_f** = 0.26 (25% acetato de etiloheptano). **IR (ATR):** 2933 (C_{sp2}-H), 1630 (C=N), 1563 (C=C vinílico), 1534 (C=C aromático), 1441 (C=C aromático), 961 (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 870 cm⁻¹ (benceno tetrasustituido).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, =CH_B), 8.30 (ddd, *J* = 8.4, 1.3, 0.6 Hz, 1H, H₅), 8.09 (ddd, *J* = 8.4, 1.2, 0.6 Hz, 1H, H₈), 8.02 (s, 2H, H_{2''}/H_{6''}), 7.96 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H_AC=), 7.88 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H₇), 7.76–7.73 (m, 2H, H_{2'}/H_{6'}), 7.60 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.2 Hz, 1H, H₆), 7.50–7.45 (m, 2H, H_{3'}/H_{5'}), 7.44–7.40 (m, 1H, H_{4'}), 4.07 (s, 6H, 3''–/5''–OCH₃), 3.96 (s, 3H, 4''–OCH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 161.9 (C₄), 159.7 (C₂), 153.4 (C_{3''}/C_{5''}), 152.0 (C_{8a}), 140.5 (C_{4''}), 139.5 (=CH_B), 136.1 (C_{1'}), 134.0 (C_{1''}), 133.5 (C₇), 129.6 (C_{4'}), 129.3 (C₈), 129.0 (C_{3'}/C_{5'}), 128.0 (C_{2'}/C_{6'}), 126.8 (C₆), 123.9 (C₅), 121.6 (C_{4a}), 121.1 (H_AC=), 106.0 (C_{2''}/C_{6''}), 61.0 (4''–OCH₃), 56.3 (3''–/5''–OCH₃).

UHPLC-ESI-Orbitrap-MS: *m/z* [M + H]⁺ masa calculada para C₂₅H₂₂N₂O₃: 399.17087, encontrada: 399.17010.



6 (E)-2-(3-nitrofenil)-4-estirilquinazolina 7c. De 0.200 g (0.896 mmol) de la (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona **1a**, 0.140 g (0.896 mmol) de 3-nitrobenzaldehído, 0.170 g (2.24 mmol) de acetato de amonio, y 0.220 g (1.21 mmol) de acetato de cobre en 2.0 mL de clorobenceno y 3 gotas de ácido acético, y después de 1 h de

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

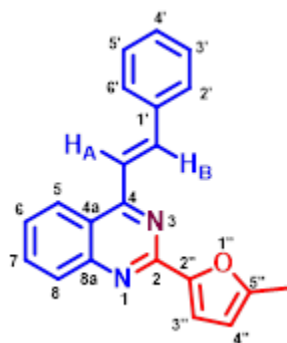
calentamiento, se obtuvieron 0.263 g (83%) de **7c**, $C_{22}H_{15}N_3O_2$ (353.38 g/mol), sólido incoloro, **P.f.** 178–179 °C; **R_f** = 0.40 (12.5% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3070 (C_{sp^2} -H), 1631 (C=N), 1577 (C=C vinílico), 1560 (C=C aromático), 1523 y 1346 (NO_2), 1495 (C=C aromático), 969 (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 708 y 685 cm^{-1} (benceno 1,3-disustituido). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 9.54 (t, J = 1.9 Hz, 1H, H2''), 9.05 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H, H6''), 8.44 (d, J = 15.5 Hz, 1H, =CH_B), 8.35 (ddd, J = 8.2, 2.4, 1.9 Hz, 1H, H4''), 8.31 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H, H5), 8.11–8.09 (m, 1H, H8), 7.95 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.91 (ddd, J = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H, H7), 7.79–7.76 (m, 2H, H2'/H6'), 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H5''), 7.66 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1H, H6), 7.50–7.46 (m, 2H, H3'/H5'), 7.45–7.43 (m, 1H, H4'). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 162.3 (C4), 157.8 (C2), 151.8 (C8a), 148.8 (C3''), 140.4 (C1''), 140.1 (=CH_B), 135.9 (C1'), 134.4 (C6''), 133.9 (C7), 129.9 (C4'), 129.4 (C8, C5''), 129.0 (C3'/C5'), 128.2 (C2'/C6'), 127.6 (C6), 124.8 (C4''), 123.9 (C5), 123.6 (C2''), 121.9 (C4a), 120.5 (H_AC=). **HRMS (Q-TOF-ESI):** m/z [M + H]⁺ masa calculada para $C_{22}H_{15}N_3O_2$: 354.1237, encontrada: 354.1235.



(E)-4-estiril-2-(4-(trifluorometil)fenil)quinazolina 7d. De 0.200 g (0.896 mmol) de la (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona **1a**, 0.140 g (0.896 mmol) de 4-(trifluorometil)-benzaldehído, 0.170 g (2.24 mmol) de acetato de amonio, y 0.220 g (1.21 mmol) de acetato de cobre en 2.0 mL de clorobenceno y 3 gotas de ácido acético glacial, y después de 2 h de calentamiento, se obtuvieron 0.283 g (84%) de **7d**, $C_{23}H_{15}F_3N_2$ (376.38 g/mol), sólido amarillo, **P.f.** 141–142 °C; **R_f** = 0.50 (12.5% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3024 (C_{sp^2} -H), 1632 (C=N), 1560 (C=C vinílico), 1534 (C=C aromático), 1489 (C=C aromático), 1064 (C_{sp^2} -F), 961 (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 858 cm^{-1} (benceno 1,4-disustituido). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.84–8.81 (m, 2H, H2''/H6''), 8.44 (d, J = 15.5 Hz, 1H, =CH_B), 8.32 (ddd, J =

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

8.3, 1.6, 0.6 Hz, 1H, H5), 8.10 (ddd, $J = 8.5, 1.3, 0.6$ Hz, 1H, H8), 7.96 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H_AC=), 7.90 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.6$ Hz, 1H, H7), 7.82–7.79 (m, 2H, H3''/H5''), 7.79–7.76 (m, 2H, H2'/H6'), 7.64 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, H6), 7.50–7.46 (m, 2H, H3'/H5'), 7.45–7.40 (m, 1H, H4'). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 162.1 (C4), 158.7 (C2), 151.9 (C8a), 141.9 (C1''), 139.8 (=CH_B), 136.0 (C1'), 133.7 (C7), 131.9 (d, $J = 32.3$ Hz, C4''), 129.8 (C4'), 129.4 (C8), 129.0 (C3'/C5'), 128.9 (C2''/C6''), 128.1 (C2'/C6'), 127.4 (C6), 125.4 (q, $J = 3.7$ Hz, C3''/C5'', 4''-CF₃), 123.9 (C5), 121.8 (C4a), 120.7 (H_AC=). **HRMS (Q-TOF-ESI):** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₂₃H₁₅F₃N₂: 377.1260, encontrada: 377.1257.



(E)-2-(5-metilfuran-2-il)-4-estirilquinazolina 7e. De 0.200 g (0.896 mmol) de la (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona **1a**, 0.100 g (0.896 mmol) de 5-metil-2-furaldehído, 0.170 g (2.24 mmol) de acetato de amonio, y 0.220 g (1.21 mmol) de acetato de cobre en 2.0 mL de clorobenceno y 3 gotas de ácido acético glacial, y después de 1 h de calentamiento, se obtuvieron 0.213 g (77%) de **7e**, C₂₁H₁₆N₂O (312.37 g/mol), sólido amarillo, **P.f.** 171–172 °C; $R_f = 0.33$ (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 2912 (C_{sp2}-H), 1631 (C=N), 1576 (C=C vinílico), 1547 (C=C aromático), 1485 (C=C aromático), 966 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.33 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, =CH_B), 8.25 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H, H5), 8.09 (d, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 1H, H8), 7.91 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H_AC=), 7.84 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.5$ Hz, 1H, H7), 7.75–7.73 (m, 2H, H2'/H6'), 7.56 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, H6), 7.48 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H3''), 7.45–7.44 (m, 2H, H3'/H5'), 7.42–7.38 (m, 1H, 1H, H4'), 6.24 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H4''), 2.52 (s, 3H, 5'''-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 162.3 (C4), 155.9 (C5''), 153.7 (C2), 151.7 (C8a), 151.5 (C2''), 139.8 (=CH_B), 136.0 (C1'), 133.7 (C7), 129.7 (C4'), 129.1 (C8), 128.9 (C3'/C5'), 128.1 (C2'/C6'), 126.5 (C6), 124.0 (C5), 121.4 (C4a), 120.6 (H_AC=),

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

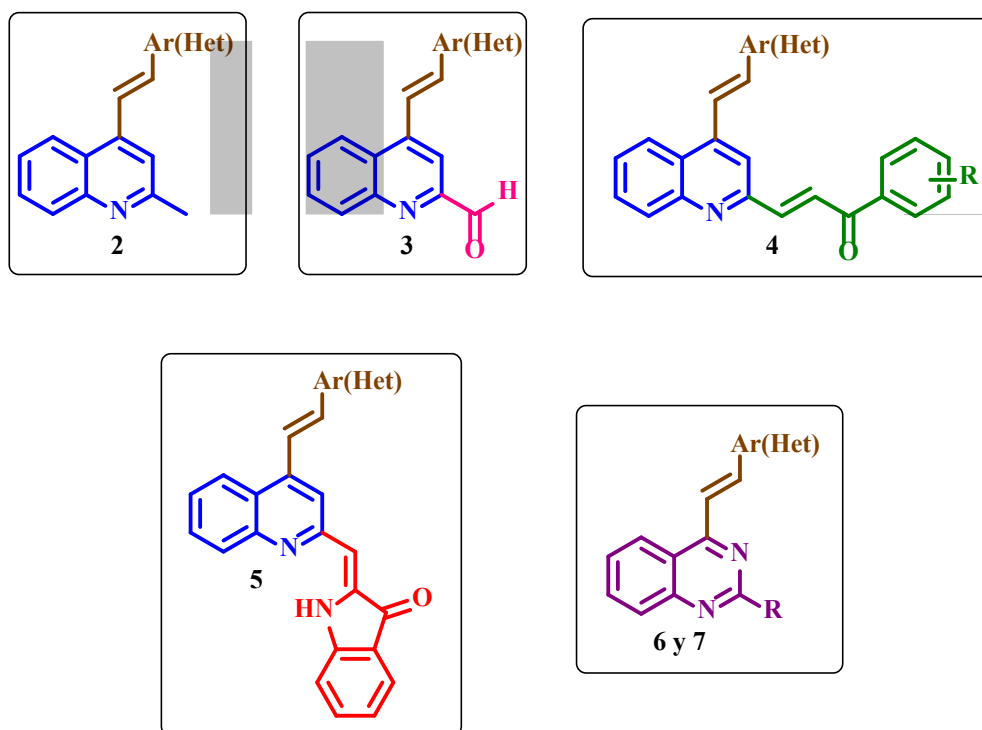
115.5 (C3''), 108.8 (C4''), 14.3 (5''-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₂₁H₁₆N₂O: 313.13409, encontrada: 313.13345.

6. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este apartado se presentará la discusión de los resultados obtenidos durante la presente investigación, los cuales comprenden la descripción de la síntesis y la caracterización estructural de todos los compuestos intermedios y finales sintetizados, esto es, las 4-estiril-2-metilquinolinas **2**, los 4-estiril-2-formil derivados **3**, las quinolin-chalconas **4**, los híbridos quinolina-indolinona **5** (en lugar de las biquinolinas propuestas originalmente), y las 4-estirilquinazolinas **6** y **7**, cuyas estructuras químicas se muestran en la **Figura 10**.

Figura 10.

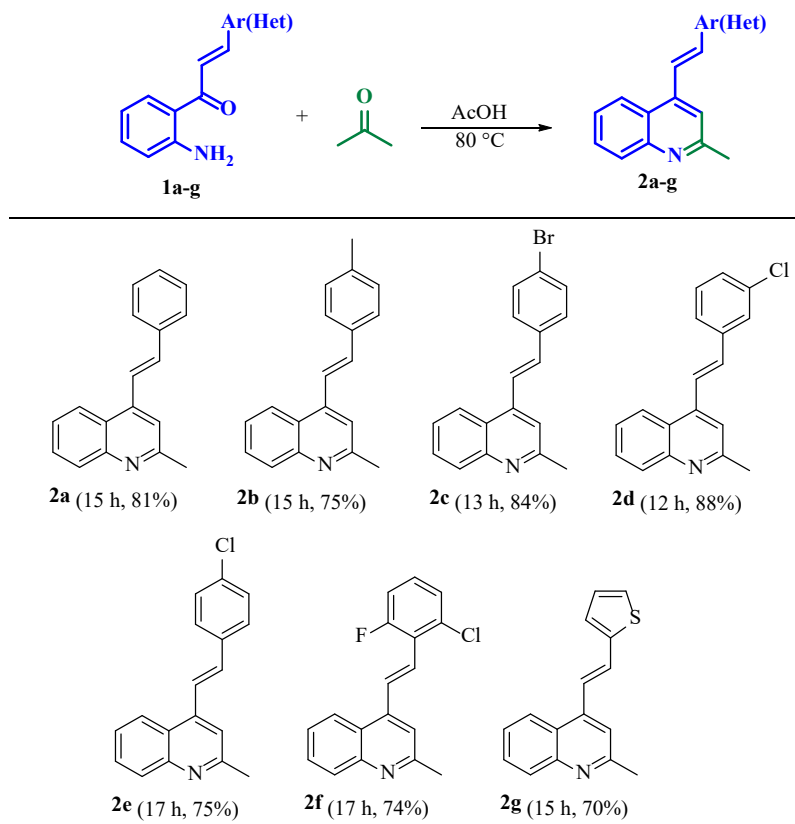
Estructuras generales de los compuestos sintetizados en la presente investigación.



6.1. Síntesis de las 4-estiril-2-metilquinolinas **2a-g**.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Para llevar a cabo la preparación efectiva de estos precursores se adaptó una metodología de síntesis de dos pasos independientes, previamente descrita en trabajos recientes del LSO por Diana Vera y Geraldine Álvarez.²⁸(Álvarez, 2022; Vera, 2022) Dicha metodología involucra la reacción de condensación de *Claisen-Schmidt* de la 2'-aminoacetofenona con aldehídos aromáticos en medio básico y la posterior anulación de *Friedländer* de las 2'-aminofenilchalconas **1** obtenidas en el paso anterior, con exceso de acetona en ácido acético como disolvente y catalizador de la reacción a 80 °C (**Esquema 23**). Usando las condiciones de reacción optimizadas en los trabajos citados, las 4-estiril-2-metilquinolinas **2** de interés se obtuvieron con rendimiento altos y como sustancias sólidas con puntos de fusión bien definidos, después de 12-17 horas de reacción. Teniendo en cuenta que las propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas de cada uno de los productos obtenidos ya fueron discutidas y reportadas, en el presente Trabajo de Investigación no se entrará en detalles respecto a la discusión de estos resultados particulares, pues coinciden plenamente con los ya reportados.



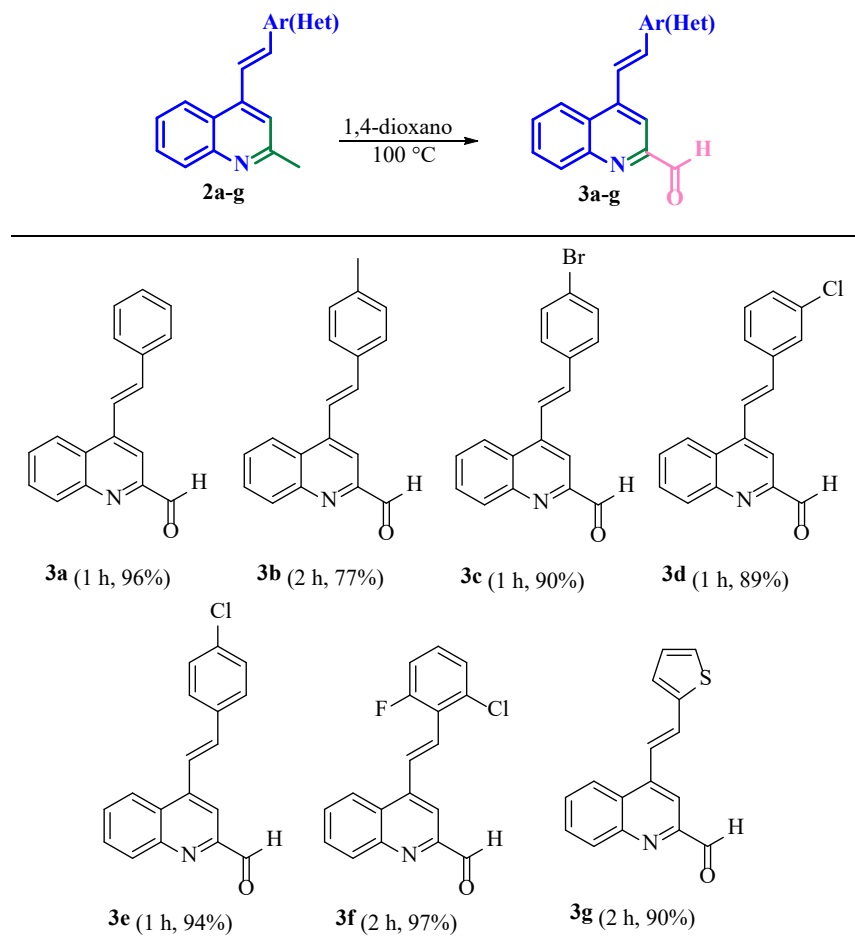
Esquema 23. Síntesis de las 4-estiril-2-metilquinolinas **2a-g**.

6.2. Síntesis de los (E)-4-estirilquinolina-2-carbaldehído **3a-e**.

Una vez sintetizados y caracterizados plenamente los productos de *Friedländer* **2**, el siguiente objetivo consistió en transformar el grupo metilo ubicado en la posición 2-C del núcleo quinolínico en un grupo formilo, para acceder así a los (E)-4-estirilquinolin-2-carbaldehídos **3**. Para lograr dicho propósito, cada una de las 4-estirilquinolinas **2a-g** se hizo reaccionar con 2.0 equivalentes de dióxido de selenio (SeO₂) en 1,4-dioxano a reflujo (**Esquema 24**). (L. Wang et al., 2015) Los respectivos controles del avance de la reacción por CCF indicaron que transcurridas 1-2 h de calentamiento, las 2-metilquinolinas precursoras se habían consumido en su totalidad y que, en cada caso, se había formado un único producto, que resultó ser el esperado formil derivado **3**.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Todos los compuestos se aislaron como sustancias sólidas, posterior al proceso de purificación por cromatografía en columna, con rendimientos entre buenos y excelentes (77-97%).



*Esquema 24. Síntesis de los 4-estirilquinolina-2-carbaldehídos **3a-g**.*

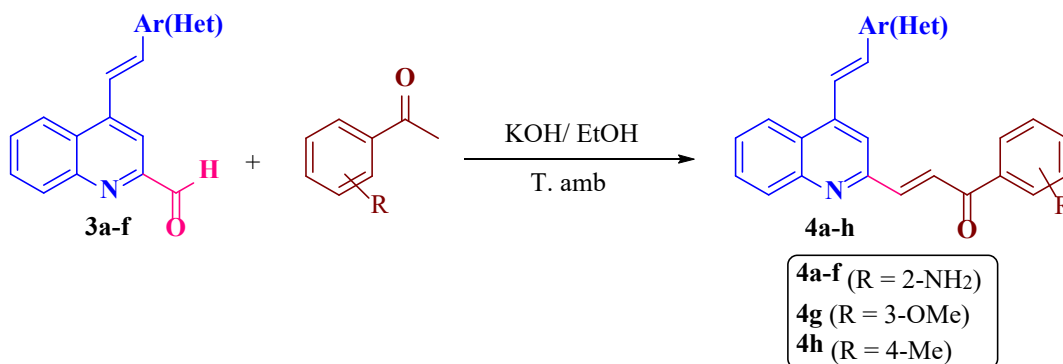
La caracterización estructural de **3a-g** se realizó empleando las mismas técnicas analíticas de elucidación estructural empleadas para el estudio de los derivados **2**. Las propiedades de estos compuestos, al igual que las de sus precursores **2**, ya fueron descritas y discutidas en el Trabajo de Investigación de Diana Vera y en el Trabajo de Grado de Geraldine Álvarez, (Álvarez, 2022) razón por la cual, la discusión de su elucidación estructural tampoco se detalla en este Trabajo de

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Investigación. Sólo se deja constancia de que sus propiedades físicas y espectroscópicas coinciden plenamente con las reportadas por las dos autoras recién citadas.

6.3. Síntesis de las chalconas (*E*)-1-aryl-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4a-h**.

Una vez sintetizados los (*E*)-4-estirilquinolin-2-carbaldehídos **3** intermediarios, se abordó el siguiente objetivo del presente Trabajo de Investigación, que consistió en transformar **3** en las nuevas quinolina-chalconas **4**. Para tal propósito, los formil derivados **3** fueron sometidos a la reacción de condensación de *Claisen-Schmidt* con tres diferentes derivados de la acetofenona, empleando las condiciones clásicas de dicha reacción. En el caso de la síntesis de las (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4a-f**, los (*E*)-4-estirilquinolin-2-carbaldehídos **3a-f** (1.00 mmol) se hicieron reaccionar con la 2'-aminoacetofenona (1.20 mmol) en solución etanólica de hidróxido de potasio (1.5 mmol KOH) a temperatura ambiente, mientras que, en las mismas condiciones de reacción, las quinolinil-chalconas **4g,h** fueron los productos que resultaron de la condensación del formil derivado **3c** con la 4'-metilacetofenona y la 3'-metoxiacetofenona, respectivamente, (**Esquema 25**).



Esquema 25. Síntesis de las (*E*)-1-(aryl)-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4a-h**.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Los respectivos controles por CCF indicaron que transcurridas 11-16 horas (para **4a-f**), y 6-7 horas (para **4g,h**), los formil derivados **3** se habían consumido en su totalidad y que, en cada caso, las correspondientes chalconas **4a-h** se habían formado como únicos productos. Los sólidos que precipitaron de las mezclas de reacción se aislaron mediante filtración, y luego secados al vacío. Los rendimientos de estas nuevas chalconas fueron muy buenos y oscilaron entre el 79-98% (ver parte experimental).

Si bien es cierto que durante esta transformación no se aisló ningún intermediario que diera alguna pista sobre el posible mecanismo por el cual transcurrió la reacción, la formación de las chalconas **4** se puede explicar con ayuda del mecanismo de reacción aceptado de la condensación de *Claisen-Schmidt*, el cual consiste en una condensación aldólica cruzada que inicia con la sustracción de uno de los hidrógenos α del grupo acetilo de la 2'-aminoacetofenona por una base, en este caso, el anión hidroxilo, y la generación subsecuente del enolato intermediario. Debido a la reactividad inherente de este carbanión que está estabilizado por resonancia, los formil derivados **3** que se caracterizan por su alta electrofilia gracias al átomo de nitrógeno quinolínico en posición β , experimentan la adición nucleofílica de ese enolato, lo que resulta en la formación de una β -hidroxicetona que, finalmente, en las condiciones de reacción, por deshidratación, se transforman en los compuestos carbonílicos α,β -insaturados **4** de mayor estabilidad termodinámica; estos compuestos, en principio, se pueden formar como una mezcla de los estereoisómeros *E/Z*, aunque en la mayoría de los casos el estereoisómero *E* suele ser el mayoritario e incluso el único que se forma, tal como ocurrió en este caso particular.

Para la caracterización estructural de las quinolil-chalconas **4** se emplearon las técnicas convencionales de elucidación estructural: espectroscopia de infrarrojo (IR), espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) y resonancia magnética nuclear (RMN).

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Así, la primera herramienta empleada para tratar de corroborar la estructura de los compuestos obtenidos, específicamente de los grupos funcionales presentes, fue la espectroscopia de infrarrojo. En los espectros de IR **4a-f** (Anexos A y D), exclusivamente, se identificaron, además de otras señales que a continuación se mencionarán, y que también son comunes para los espectros de IR de **4g** y **4h**, las bandas de tensión características del grupo amino NH₂ primario, las cuales aparecen en 3468 y 3374 cm⁻¹, la banda de tensión asociada al enlace N-H, entre 1574-1584 cm⁻¹, la cual, a su vez, se encuentra solapada con la banda de tensión del enlace C=C de los carbonos aromáticos. Adicionalmente, se observan las bandas atribuidas a las vibraciones de tensión de los enlaces C=O del nuevo fragmento α,β -insaturado y del enlace C=N endocíclico de la quinolina, en 1645-1661 cm⁻¹ (se registró una sola señal para ambas vibraciones), así como la banda del enlace C=C del nuevo fragmento enónico, en 1557-1619 cm⁻¹. En los rangos comprendidos entre 1483-1485, 1503-1583 y 1542-1600 cm⁻¹ se registraron las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión y flexión de los enlaces C=C aromáticos. También se registró la banda correspondiente a la vibración de flexión fuera del plano, característica de alquenos disustituídos con estereoquímica *trans* (CHR=CHR'), asociada tanto al fragmento 4-estirilo como al nuevo fragmento enónico, en la región de 956-967 cm⁻¹. Finalmente, en los espectros de los compuestos con sustituyentes halógeno (derivados **4d-h**) se registraron las siguientes bandas de absorción características: las bandas de los enlaces carbono halógeno C_{sp}²-Cl, en la región de 740-752 cm⁻¹, C_{sp}²-F, centrada en 1366 cm⁻¹, y C_{sp}²-Br, en 756-784 cm⁻¹.

Al igual que sus precursores **3**, las masas exactas de las quinolil-chalconas **4a-h**, expresadas como la relación masa/carga (*m/z*), fueron determinadas con los espectros de masas de alta resolución, usando la técnica UHPLC-ESI⁺-Orbitrap-MS (ver Parte Experimental). Al analizar los espectros de **4a-f** se constató que, en todos los casos, se registraron especies protonadas cuyas

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

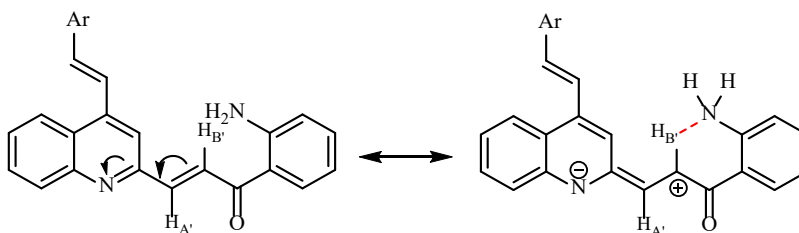
relaciones masa/carga (m/z) encontradas corresponden a las masas calculadas para los productos de la ciclación oxidativa intramolecular, es decir, a productos con 2 uma menos que las calculadas para las chalconas que fueron sometidas a análisis (Anexos B y E). Este fenómeno puede ser explicado sobre la base de la potencial reactividad química que pueden desplegar las 2'-aminochalconas **4**, al presentar un grupo 2'-aminofenilo nucleofílico enlazado directamente a un fragmento enónico electrofílico que puede actuar como un típico aceptor de *Michael*. Por ende, bajo los parámetros con los que opera el equipo de masas para el análisis de las muestras, pero antes de que éstas ingresen a la cámara de vacío (trampa de ionización) del espectrómetro, es decir, en su paso por la columna cromatográfica del equipo, ocurre la ciclación intramolecular de las chalconas y la subsiguiente deshidrogenación del aducto cíclico de *Michael* generado, y es este producto, pero protonado, el que se registra en el detector de masas (en el **apartado 7.4.** se hará referencia nuevamente a este hecho).

Una prueba directa de que las chalconas **4a-f** verdaderamente se formaron en su proceso de síntesis, se encontró en los espectros de masas de las chalconas *meta*-metoxi (**4g**) y *para*-metil-sustituídas (**4h**) que sí registraron sus masas exactas con una relación $m/z = 470.07568$ y $m/z = 454.08057$, respectivamente, las cuales coinciden con las masas calculadas para sus estructuras protonadas $[M+H]^+$ (Anexo E).

Como es habitual, para confirmar la estructura molecular de todas las chalconas sintetizadas **4a-h**, se realizó el análisis combinado de sus espectros de RMN (RMN 1H , RMN ^{13}C y HMBC), (ver Parte Experimental). En los espectros de RMN 1H de **4a-f** se evidencia, como prueba incuestionable del nuevo fragmento arilenónico, la desaparición del singlete (s) correspondiente al hidrógeno del grupo formilo en C2, que se registraba en la región de 10.23-10.25 ppm en los espectros de los precursores **3a-g**, y en su lugar la aparición de dos dobletes

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

asociados a los nuevos hidrógenos *a,b*-enónicos, designados como H_{A'} y H_{B'}, señales que se encuentran centradas en los intervalos comprendidos entre 7.77-7.92 ppm y 8.30-8.43 ppm, respectivamente, cada uno de ellos con constantes de acoplamiento vecinal (³*J*) de 15.3-15.6 Hz, valores que, a su vez, indican que la configuración de dicho fragmento es *E*; lo anterior significa que, al igual que la condensación de *Claisen-Schmidt* para la formación de las chalconas de partida **1**, la condensación entre los formil derivados **3a-f** y la 2'-aminoacetofenona también ocurre con completa estereoselectividad, produciendo exclusivamente el estereoisómero *E*. Al comparar los desplazamientos químicos de estos hidrógenos se constata que el hidrógeno H_{B'} (a con respecto al grupo carbonilo) es el que resuena a campo más bajo probablemente porque dicho hidrógeno cae en el cono de desprotección anisotrópica del grupo carbonilo, y también porque al estar en *b* con respecto al anillo de quinolina pi-electrodeficiente, que tiene un poder electroattractor comparable al del grupo nitro, podría interactuar con el grupo *orto*-amino a través de puentes de hidrógeno y de esta manera hacerse más deficiente en densidad electrónica (Esquema 26).



Esquema 26. Desprotección del hidrógeno H_{B'} por efecto mesomérico electroattractor del anillo de quinolina.

En el caso de los espectros de RMN ¹H de las chalconas **4g** y **4h**, estos dos hidrógenos presentan el mismo comportamiento en cuanto a sus desplazamientos químicos, multiplicidades, constantes de acoplamiento y, en consecuencia, su configuración, registrándose en 7.96-7.97 ppm (H_{A'}) y 8.18-8.20 ppm (H_{B'}), respectivamente.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Las otras señales que corroboran fehacientemente la formación de **4a-f** son la ubicada en 6.43-7.51 ppm, que se registra como un singlete ancho (sa) y que integra para dos hidrógenos, la cual se asignó a los hidrógenos del grupo amino NH₂, y las señales asociadas a los 5 hidrógenos aromáticos del fenilo, las cuales se registraron de la siguiente manera: la del hidrógeno H3'', en el caso de los espectros de **4a-d,f**, se observa como doblete de dobletes (dd), centrado en 6.72-6.86 ppm, con constantes de acoplamiento ³J de 8.4 Hz con el hidrógeno H4'' y ⁴J de 1.0-1.2 Hz con el hidrógeno H5'', mientras que en el espectro de **4e** este mismo hidrógeno se registra como un doblete (d), centrado en 6.72 ppm, con una constante de acoplamiento ³J de 7.8 Hz con el hidrógeno H4''. La señal atribuida al hidrógeno H4'', en los espectros de los derivados **4a-d,f**, se observa como doblete de doblete de dobletes (ddd), centrado en 7.32-7.33 ppm, con constantes de acoplamiento ³J de 8.4 y 6.9-7.0 Hz con los hidrógenos H3'' y H5'', y ⁴J de 1.5 Hz con el hidrógeno H6'', en tanto que en el espectro de **4e** se registra como un multiplete (m) entre 7.30-7.34 ppm. Por su parte, el hidrógeno H5'' se registró como doblete de doblete de dobletes (ddd), centrado en 6.65-6.74 ppm, con constantes de acoplamiento ³J de 8.1-8.2 y 6.9-7.0 Hz con los hidrógenos H6'' y H4'', respectivamente, y ⁴J de 1.2 Hz con el hidrógeno H3''. En el caso del espectro del derivado **4e**, este hidrógeno se registró como un doblete (d), centrado en 6.75 ppm, con una constante de acoplamiento ³J de 8.0 Hz con el hidrógeno H6''. Finalmente, el hidrógeno H6'' resuena como un doblete de dobletes (dd), centrado entre 8.04-8.12 ppm, con constantes de acoplamiento ³J de 8.1-8.3 Hz con el hidrógeno H5'', y ⁴J de 1.4-1.5 Hz con el hidrógeno H4''. En el caso del espectro de **4e**, este mismo núcleo se registró como un doblete ubicado en 8.04 ppm y con una constante de acoplamiento ³J de 8.0 Hz con el hidrógeno H5''.

En el caso de los espectros de RMN ¹H de las chalconas **4g** y **4h**, se registraron señales que integran para cuatro hidrógenos aromáticos, los cuales se detallan a continuación. En el espectro

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

de **4g**, los hidrógenos H2'' y H5'' resuenan como tripletes (t) centrados en 7.64 ppm (${}^4J = 1.2$ Hz) y 7.45 ppm (${}^3J = 8.2$ Hz), respectivamente, mientras que el hidrógeno H4'' se registró como un doblete de doblete de dobletes (ddd) ubicado en 7.17 ppm ($J = 8.2, 2.7, 1.2$ Hz), y el hidrógeno H6'' como un doblete de triplete (dt) centrado en 7.74 ppm ($J = 8.2, 1.2$ Hz). Finalmente, la señal de los hidrógenos del grupo 3''-OCH₃ se detectó en la zona alifática del espectro, en 3.91 ppm, como un singlete (s) que integra para tres hidrógenos.

En el espectro de **4h**, las señales de los dos pares de hidrógenos aromáticos equivalentes H2''/H6'' y H3''/H5'' se registraron como multipletes en los intervalos 8.03-8.06 ppm y 7.34-ppm, respectivamente. Finalmente, el singlete (s) ubicado en 2.45 ppm, que integra para 3 hidrógenos, fue asignado a los hidrógenos metílicos del grupo 4''-CH₃.

En cuanto a los hidrógenos del anillo quinolínico y del fragmento estirilo, una cuidadosa inspección de los espectros permitió corroborar que estas señales no sufrieron cambios significativos, en términos de sus desplazamientos químicos y de sus multiplicidades, con respecto a las registradas en los espectros de los formil derivados precursores **3a-g**, (Álvarez, 2022) razón por la cual, no se hará énfasis en dichas asignaciones.

Como ejemplos representativos, en las **Figura 11** y **12** se muestran los espectros RMN ¹H de la 2'-aminochalcona **4a** y de la chalcona *para*-metil sustituida **4h** con sus asignaciones respectivas para cada átomo de hidrógeno, así como sus multiplicidades y constantes de acoplamiento para las señales que se resuelven).

Figura 11.

Espectro de RMN ¹H de la (E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-((E)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-ona 4a (CDCl₃, 400 MHz).

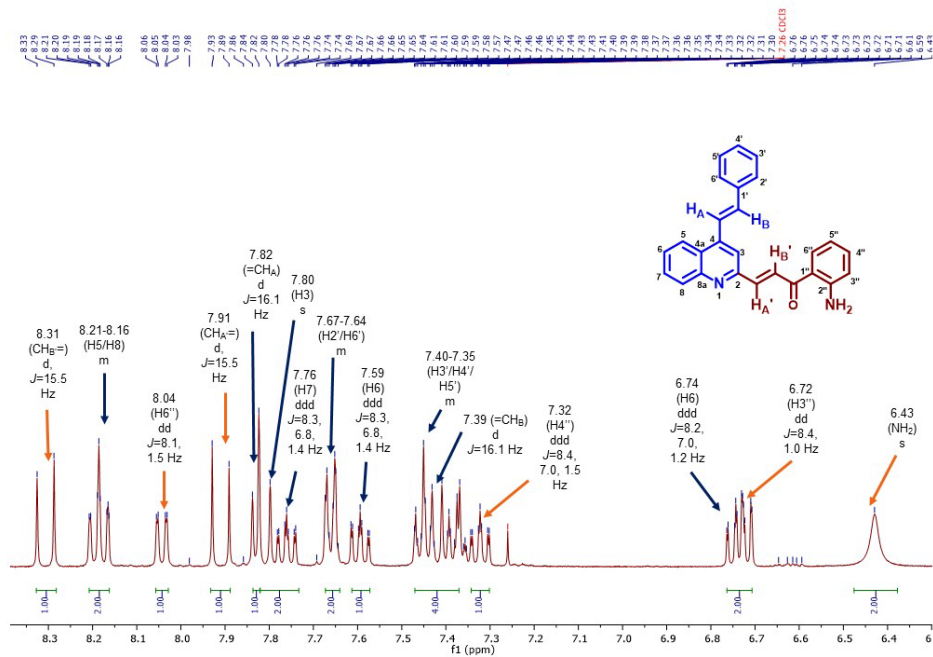
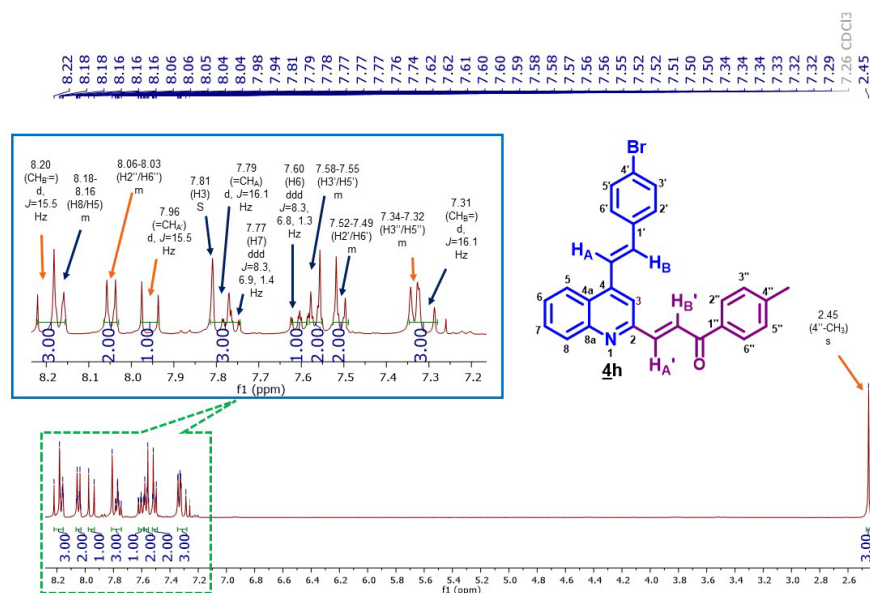


Figura 12.

Espectro RMN ^1H de la (*E*)-3-(4-((*E*)-4-bromoestiril)quinolin-2-il)-1-(*p*-tolil)prop-2-en-1-ona **4h** (CDCl_3 , 400 MHz).



Los espectros de RMN ^{13}C de **4a-h** registraron las señales de todos los carbonos (alifáticos, vinílicos, enónicos y aromáticos) que constituyen el esqueleto carbonado de las moléculas analizadas, siendo, por tanto, una prueba corroborativa de sus identidades (Apéndice F). Para no hacer tedioso el análisis de las señales registradas, a continuación, se centrará la atención solamente en los desplazamientos químicos de los carbonos del nuevo fragmento enónico, cuyas señales se registraron de campo bajo a campo alto, así: 190.1-191.7 ppm ($\text{C}=\text{O}$), 141.7-143.7 ppm ($\text{H}_A\cdot\text{C}=\text{}$), y 127.1-128.9 ($=\text{CH}_B\cdot$). En términos generales, la ubicación de la señal del carbono carbonílico del nuevo fragmento enónico, al ser comparada con la del carbono de los formil derivados **3** (190.0-194.3 ppm), está, en la mayoría de los espectros, ligeramente desplazada hacia campo más alto, esto debido a que el carbonilo de un sistema α,β -insaturado ejerce un efecto mesomérico negativo y atrae los electrones del fragmento vinilo adyacente, aumentando su densidad electrónica y disminuyendo, al mismo tiempo, el carácter electrofílico de dicho carbono. Asimismo, el carbono $\text{H}_A\cdot\text{C}=\text{}$ se registra a campo significativamente más bajo que su homólogo $=\text{CH}_B\cdot$ debido a que está

conectado directamente al núcleo de la quinolina pi-electrodeficiente y, además, porque es b con respecto al grupo carbonilo (también electroatractor). Como ya se mencionó, en las zonas de campo bajo y aromática de los espectros también se registraron las señales asociadas a los seis carbonos aromáticos adicionales (cuaternarios y no sustituidos) C1'', C2'', C3'', C4'', C5'' y C6'', mientras que las señales de los grupos 4''-OCH₃ y 4''-CH₃ quedaron registradas en la zona alifática de los espectros (ver Parte Experimental).

Para corroborar inequívocamente las asignaciones de todos los hidrógenos y carbonos de **4a-h**, se analizaron sus espectros bidimensionales de HMBC. A partir de este análisis, pero centrando nuevamente la atención en las correlaciones heteronucleares a dos-tres enlaces que definen la unión del nuevo fragmento enónico al núcleo de la quinolina. Para refrendar lo recién expuesto, a modo de ejemplo, en las **Figuras 13** y **14** se presentan los espectros HMBC de las chalconas **4a** y **4h**, en los cuales se observan, en primera instancia, tres picos cruzados generados por la señal del carbono carbonílico (C=O) del fragmento α,β -insaturado y la señal del hidrógeno enónico H_{B'} (interacción a dos enlaces) y las señales del segundo hidrógeno enónico H_{A'} y del hidrógeno aromático H6'' (interacciones a tres enlaces); en segunda instancia, se observan dos picos cruzados entre la señal del C2 quinolínico y las señales de los hidrógenos H_{A'} (interacción a dos enlaces) y H_{B'} (interacción a tres enlaces); y en tercera instancia, se registra el pico cruzado entre la señal del carbono quinolínico C3 y la señal del hidrógeno H_{A'} (interacción a tres enlaces).

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Figura 13.

Espectro HMBC de la (E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-((E)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-ona 4a (CDCl₃, 400 MHz).

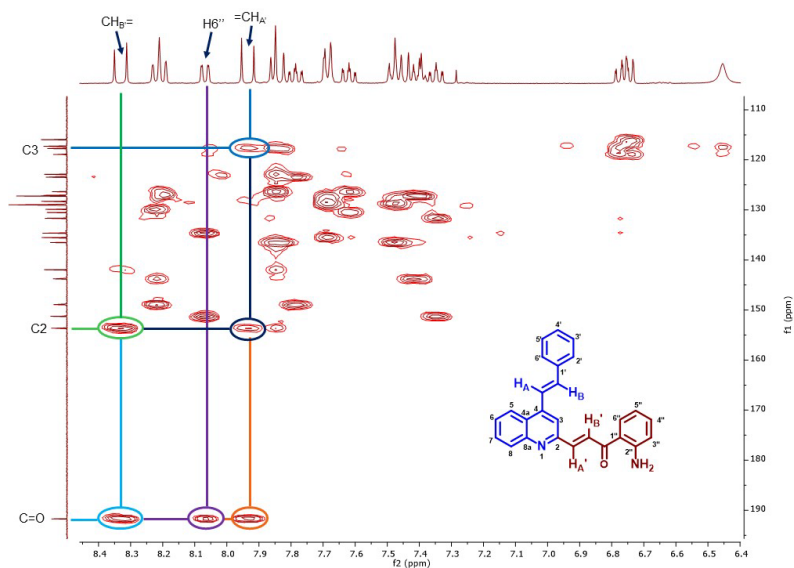
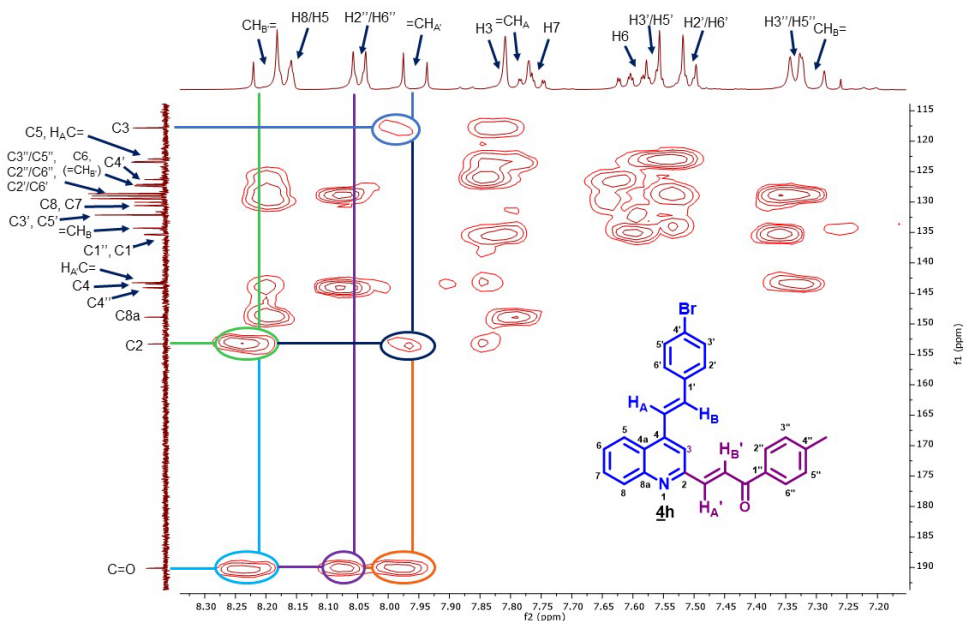


Figura 14.

Espectro HMBC de la (E)-3-(4-((E)-4-bromoestiril)quinolin-2-il)-1-(p-tolil)prop-2-en-1-ona 4h.

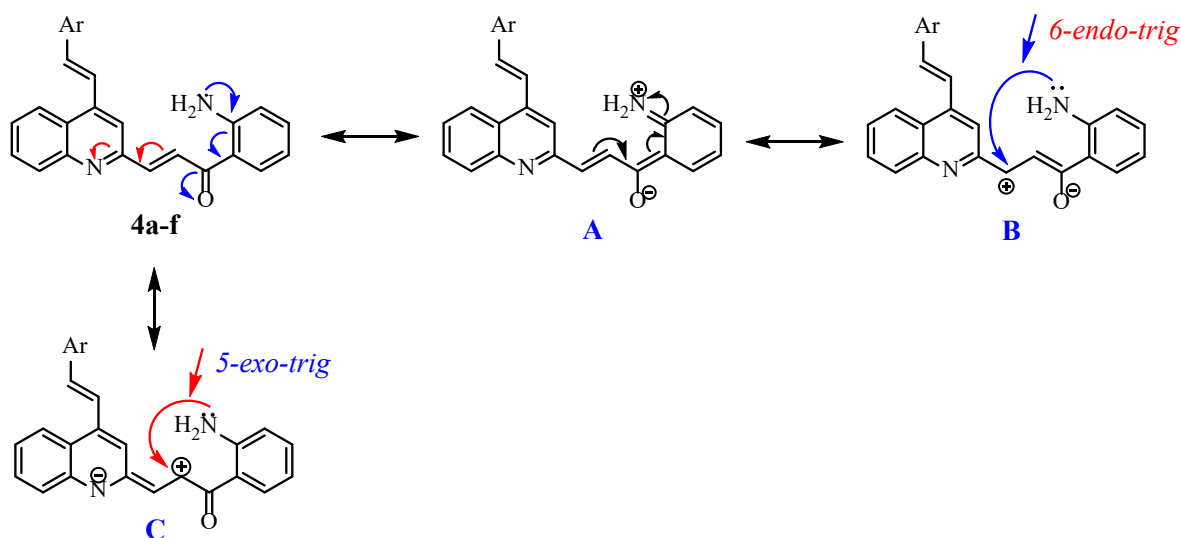


6.4. Síntesis de las nuevas (*Z*)-2-((4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)metilen)indolin-3-ona 6.

Como se consignó en los objetivos de la presente investigación, las (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4a-f** fueron preparadas con el propósito de analizar su comportamiento químico, específicamente, en la reacción de tipo aza-Michael intramolecular, cuya realización, según reportes de la literatura, (Bhattacharya et al., 2010; Cheng et al., 2014; Shen et al., 2019; Zheng et al., 2013) podría conducir a la formación de un nuevo anillo de quinolin-4-ona, y de esta manera originar los nuevos híbridos estirilquinolina-quinolona (*E*)-4'-estiril-[2,2'-biquinolin]-4(1*H*)-onas **5** (ver **Esquema 22**), compuestos de mayor complejidad estructural y de mayor interés biológico.

Sin embargo, al analizar con más detalle las estructuras moleculares de las chalconas **4a-f**, se advierte con claridad no solo la presencia de un grupo *orto*-amino que puede actuar como un nucleófilo moderado, pero también la de un fragmento vinilo que simultáneamente está conectado (por la derecha) a un grupo carbonilo formando una *a,b*-enona bielectrófila que puede actuar como un primer aceptor de Michael, y (por la izquierda) con el anillo electrodeficiente de la quinolina formando una vinilquinolina que también podría actuar como un segundo aceptor de Michael. Estos tres subcomponentes estructurales (presentes en la misma quinolinil-chalcona), más el efecto electrónico mesomérico que opera en ellos, serían los factores que definirían la tendencia inherente de dichas chalconas a sufrir una adición nucleofílica conjugada de tipo *6-endo-trig* o del tipo *5-exo-trig*, tal como se muestra en la Esquema 27.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA



Esquema 27. Posibles formas de ciclación intramolecular de las quinolil-chalconas **4a-f**.

Teniendo en cuenta el efecto electroatractor fuerte del anillo de la quinolina, se podría, entonces, y de manera complementaria, hipotetizar que la ciclación intramolecular de las quinolil-chalconas **4a-f** sería el resultado de la competencia entre la ciclación 6-*endo-trig* y la ciclación 5-*exo-trig*, competencia que, a su vez, estaría influenciada (favorecida) por el peso (estabilidad) de los híbridos de resonancia **B** y **C**. De esos dos híbridos de resonancia, a nuestro juicio, el híbrido **B** tiene menor peso que su contraparte **C**, pues en **C**, que al mismo tiempo se podría visualizar como un anión-cation alilo, el carbono que soporta la carga positiva está más cerca al grupo amino nucleofílico y, por tanto, éste podría adicionarse más rápido a ese carbono que al carbono que soporta la carga positiva en el híbrido de resonancia **B**.

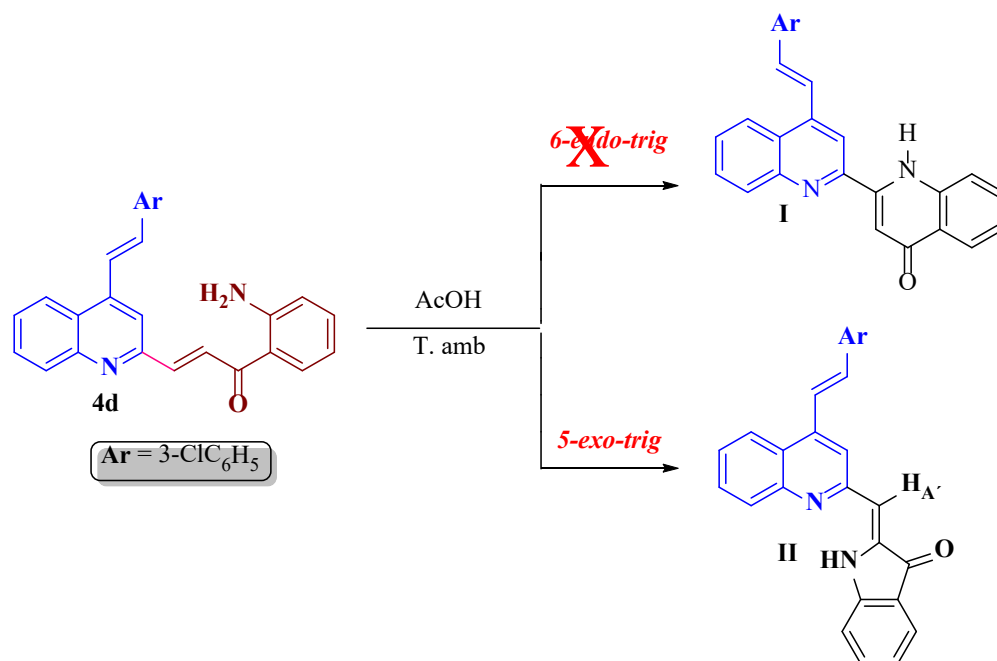
Con estas consideraciones en mente, se seleccionó a la quinolinil-chalcona **4d** (1.0 mmol) como compuesto modelo para iniciar la búsqueda de las condiciones de reacción más apropiadas para coadyuvar el proceso de ciclación intramolecular, vía adición nucleofílica conjugada tipo *aza-Michael*, con la concomitante formación del correspondiente cicloaducto de Michael que, según

la Figura 16, podría corresponder al producto de ciclación 6-*endo-trig* deshidrogenado (por tratarse de un sistema enónico endocíclico), esto es, al híbrido 4-quinolona-4-estirilquinolina **I**, o al producto de ciclación 5-*exo-trig* deshidrogenado, esto es, al nuevo híbrido 2-((4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)metilen)indolin-3-ona **II**, compuesto que no se había considerado en el plan de trabajo original (**Esquema 28**).

Inicialmente, **4d** se disolvió en ácido acético glacial (3.0 mL), y la mezcla resultante se agitó a la temperatura del ambiente. A los pocos minutos de iniciada la agitación, la mezcla de reacción fue adquiriendo una tonalidad rojiza que a los pocos minutos se transformó en un rojo intenso. Transcurrida 1 hora, el control por capa fina (CCF) indicó que **4d** se había consumido en su totalidad, y que un nuevo producto mayoritario se había formado. Dicho compuesto se aisló del crudo de la reacción por cromatografía en columna de sílica gel, usando como eluente diclorometano (DCM), como un polvo muy fino de color rojo y con un rendimiento del 44%.

Para determinar la estructura del compuesto formado y aislado en las condiciones de reacción utilizadas, éste fue analizado por RMN (ver **Figuras 15 y 16**). El estudio en paralelo de los espectros unidimensionales y bidimensionales reveló que el compuesto aislado no correspondía a **I**, sino que, se trataba de la (*Z*)-2-((4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)metilen)indolin-3-ona **II**, es decir, que bajo las condiciones de reacción utilizadas se había favorecido la ciclación intramolecular del tipo 5-*exo-trig* y la subsecuente deshidrogenación del cicloadducto de *Michael*, y no la ciclación 6-*endo-trig* que se había contemplado originalmente.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

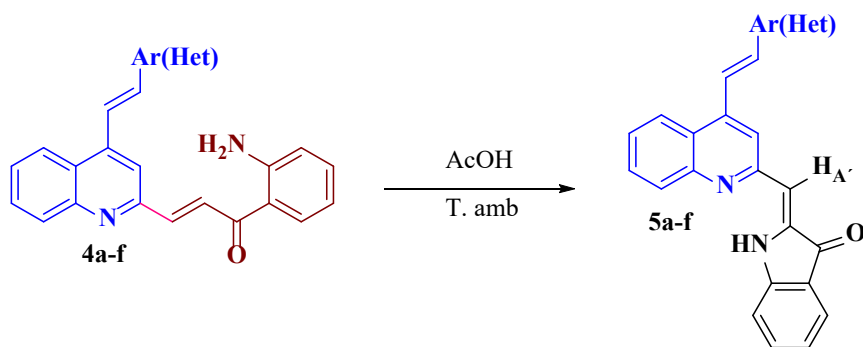


Esquema 28. Producto esperado y obtenido de la reacción de ciclación intramolecular oxidativa de **4d**.

Adicionalmente, durante este estudio se observó que con el tiempo y a temperatura ambiente las quinolil-chalconas **4a-f** iban cambiando su color característico amarillo a un color rojo intenso idéntico al del híbrido quinolina-indolinona **II**. Este comportamiento inesperado motivó el análisis por cromatografía de capa fina (CCF) de cada uno de los compuestos **4** para verificar su pureza, utilizando muestras recién preparadas de **4a-f** como patrones de comparación. Este análisis mostró que, en efecto, en todas las muestras preparadas con anterioridad, pero no en los patrones, se habían formado nuevos productos con valores de R_F mayores a los distintivos para cada una de las muestras patrón **4a-f** y, que, además, todos presentaban una coloración roja intensa. A la luz de estos resultados, se tomó nuevamente un control por capa fina del derivado **4d** utilizado en el experimento anterior, utilizando en esta ocasión como patrón de comparación el producto **II** ya caracterizado. Este control indicó que el R_F de la nueva mancha observada en la muestra

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

utilizada de **4d** efectivamente coincidía con la del híbrido **II**, por lo que se puede inferir que todas las quinolil-chalconas **4** experimentan una ciclación oxidativa similar a la experimentada por **4d**. Con base en estas observaciones, y utilizando las mismas condiciones de reacción, el resto de quinolil-chalconas fueron transformadas en las correspondientes (Z)-2-((4-((E)-estiril)quinolin-2-il)metilen)indolin-3-ona **5a-f** (**Esquema 29**). Los controles por capa fina (CCF) indicaron que transcurridas 1-2 horas las quinolil-chalconas **4** se habían consumido y que los productos de la reacción de ciclación, esto es, los híbridos **5a-f**, se habían formado como productos mayoritarios (los subproductos restantes no pudieron caracterizarse debido a que hacían parte de mezclas complejas difíciles de separar). En todos los casos, los crudos de reacción se purificaron por cromatografía en columna, obteniéndose **5a-f** con rendimientos moderados (43-54%), y todos como polvos finos de color rojo intenso. Una característica común adicional para estos híbridos moleculares es la descomposición que sufren cuando se intenta determinar sus puntos de fusión.



Esquema 29. Síntesis de los nuevos híbridos moleculares (Z)-2-((4-((E)-estiril)quinolin-2-il)metilen)indolin-3-ona **5a-f**.

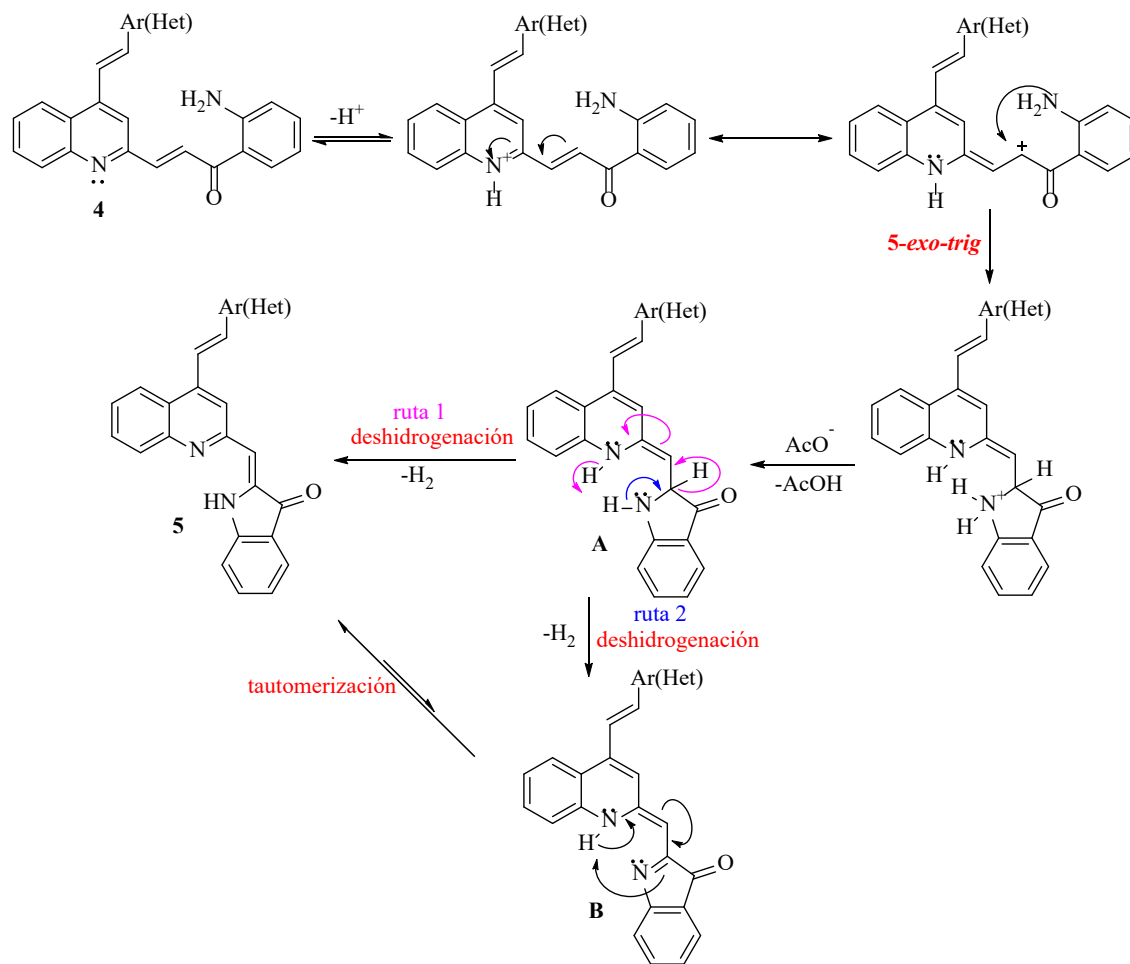
Como se muestra en el **Esquema 30**, la acción catalítica del ácido acético se manifiesta en la protonación del nitrógeno piridínico, lo que incrementaría la electrofilia del carbono b respecto del nitrógeno quinolínico (a con respecto al carbonilo) y, por tanto, la favorabilidad y velocidad de la adición del grupo amino nucleofílico a dicho carbono. Como ya se mencionó, el cicloaducto

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

de Michael, en las condiciones de reacción, espontáneamente sufre una deshidrogenación y se transforma en el producto final oxidado **5**. Este proceso oxidativo podría ocurrir de manera directa con pérdida del hidrógeno metínico a enolizable (adyacente al carbonilo) y del hidrógeno de la dihidroquinolina (ruta 1), o bien a través de la formación del núcleo indenónico **B**, por pérdida de los hidrógenos vecinos del grupo amino y del carbono a metínico enolizable (ruta 2), el cual rápidamente se tautomeriza a su tautómero más estable **5** (equilibrio imina-enamina). El proceso de deshidrogenación espontáneo (por cualquiera de las rutas recién mencionadas) se ve favorecido por el hecho de que conduce a un compuesto en cuya estructura molecular está presente un fragmento enónico que, a su vez, se encuentra conjugado con el sistema electrónico p de la fracción estirilquinolina, formando así un sistema cromofórico extenso y termodinámicamente estable, que sería, probablemente, el responsable de la coloración roja intensa que presentan dichos híbridos.

Al parecer, el papel del ácido no es crucial para la realización de la ciclación oxidativa de **4**, pues el mismo híbrido **5d** se obtuvo y con el mismo rendimiento, pero en un tiempo de reacción más prolongado (10 horas), cuando **4d** se calentó a reflujo en cloroformo. Este resultado lleva a la conclusión de que la ciclación intramolecular oxidativa de las quinolil-chalconas **4** ocurre espontáneamente sin la participación de agentes externos.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA



Esquema 30. Mecanismo simplificado propuesto para la ciclación intramolecular oxidativa de **4**.

Las estructuras de los nuevos híbridos moleculares (*Z*)-2-((4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)metil)indolin-3-onas **5** fueron confirmadas mediante el uso de las técnicas analíticas convencionales de elucidación estructural: espectroscopia de infrarrojo (IR), espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) y resonancia magnética nuclear (RMN). Para corroborar la identidad estructural de **5a-f** se analizaron inicialmente sus espectros IR (Anexo G), constatándose, en primera instancia, la aparición de una banda de absorción asociada a la vibración de tensión del enlace N-H en la región de 3275-3323 cm^{-1} . También, en la región de 1688-1702 cm^{-1} , se registra una banda de absorción intensa correspondiente al enlace C=O de la cetona cíclica α,β -insaturada,

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

mientras que en $1612\text{-}1620\text{ cm}^{-1}$ se registra la banda asociada a la vibración de tensión del enlace $\text{C}=\text{C}$ α,β -enónico. Al igual que en los espectros de los precursores **4a-f**, en los espectros de los híbridos **5**, entre $1639\text{-}1688\text{ cm}^{-1}$, se registra la banda de absorción asociada a la vibración de tensión del enlace $\text{C}=\text{N}$ endocíclico de la quinolina, y entre $1438\text{-}1482\text{ cm}^{-1}$ y $1533\text{-}1548\text{ cm}^{-1}$, las vibraciones de tensión y flexión características de los enlaces $\text{C}=\text{C}$ aromáticos, así como la banda correspondiente a la vibración de flexión fuera del plano característica para alquenos disustituidos con configuración *trans* ($\text{CHR}=\text{CHR}'$), entre $939\text{-}962\text{ cm}^{-1}$. Finalmente, las bandas asociadas a los derivados halogenados en el fragmento estirilo (híbridos **5c-e**), aparecen así: entre $738\text{-}744\text{ cm}^{-1}$ para los enlaces $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-Cl}$, y en 1329 cm^{-1} para el enlace $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-F}$.

Las masas exactas de **5a-f**, expresadas como la relación masa/carga (m/z), fueron determinadas con los espectros de masas de alta resolución, usando la técnica Q-TOF-ESI y UHPLC-ESI-Orbitrap-MS, ambas operando en el modo positivo (ver Parte Experimental y Anexo H).

En este punto es necesario anotar que los híbridos **5** se caracterizan por su muy pobre solubilidad en cloroformo y dimetilsulfóxido deuterados (y en mezclas de estos dos disolventes), por lo que el análisis combinado y minucioso de los espectros de RMN unidimensionales (RMN ^1H y ^{13}C) y bidimensionales (HMBC y HSQC) sólo se pudo realizar para las 4-estirilquinolina-indolinonas **5c** y **5d**. En consecuencia, el análisis de las señales que se presenta a continuación corresponde exclusivamente a lo registrado en los espectros de estos dos híbridos.

La primera evidencia que da fuertes indicios de la formación de **5** fue la desaparición de los singletes anchos (sa) asociados a los hidrógenos del grupo amino ($-\text{NH}_2$), registrados en los espectros de sus precursores **4c** y **4d** en la región de $7.47\text{-}7.51\text{ ppm}$, así como la desaparición de los dobletes asociados a los dos hidrógenos enónicos H_A y H_B que aparecían en $8.07\text{-}8.11$ y 7.60-

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

7.61 ppm, respectivamente. La segunda y más importante evidencia fue la aparición de dos nuevos singletes, el primero, centrado en 6.77-6.79 ppm, que fue atribuido al nuevo hidrógeno metínico designado como H_{A'}, y el segundo, registrado en la zona de campo bajo, en 10.61-10.63 ppm, que fue atribuido al hidrógeno del grupo amino secundario (-NH). Las señales de los cuatro hidrógenos aromáticos H_{4''}, H_{5''}, H_{6''} y H_{7''} del nuevo anillo de la indolin-3-ona se asignaron de la siguiente manera: las señales de los hidrógenos H_{4''} y H_{6''} se solapan generando un multiplete (m) que se registra en 7.56-7.66 ppm, el hidrógeno H_{5''} resuena como un triplete de dobletes (td) en 6.96 ppm, con constantes de acoplamiento de 7.4 y 0.9 Hz, en el caso del derivado **5c**, y como un triplete (t) centrado en 6.97 ppm con una constante de acoplamiento de 7.4 Hz, en el espectro de **5d**, y, finalmente, al hidrógeno H_{7''}, en el espectro de **5c**, se le atribuyó el doblete de tripletes (dt) localizado en 7.40 ppm con una constante de acoplamiento de 8.0 y 0.8 Hz, y el doblete (d) ubicado en 7.41 ppm con constante de acoplamiento de 8.1 Hz, en el espectro de **5d**. Al comparar los desplazamientos químicos de estos cuatro hidrógenos con los de sus homólogos H_{3''}, H_{4''}, H_{5''} y H_{6''} en los espectros de las chalconas precursoras, se advierte una gran diferencia tanto en sus desplazamientos químicos como en sus multiplicidades, pero especialmente en lo concerniente al hidrógeno H_{4''}, cuya señal, como quedó consignado más arriba, se solapa con la del hidrógeno H_{6''} y se registra como un multiplete, mientras que su homólogo H_{6''} en los espectros de las chalconas precursoras se registra como un doblete de dobletes centrado en 8.12-8.13 ppm; lo mismo se advierte en los desplazamientos químicos de las señales del hidrógeno quinolínico H₃, las cuales en los espectros de **5c** y **5d** se encuentran desplazadas hacia campo más alto en aproximadamente 0.40 ppm con respecto a las señales del mismo hidrógeno en los espectros de las quinolinil-chalconas precursoras (ver Parte Experimental). Estas diferencias substanciales en los desplazamientos químicos y multiplicidades de los hidrógenos recién mencionados también se

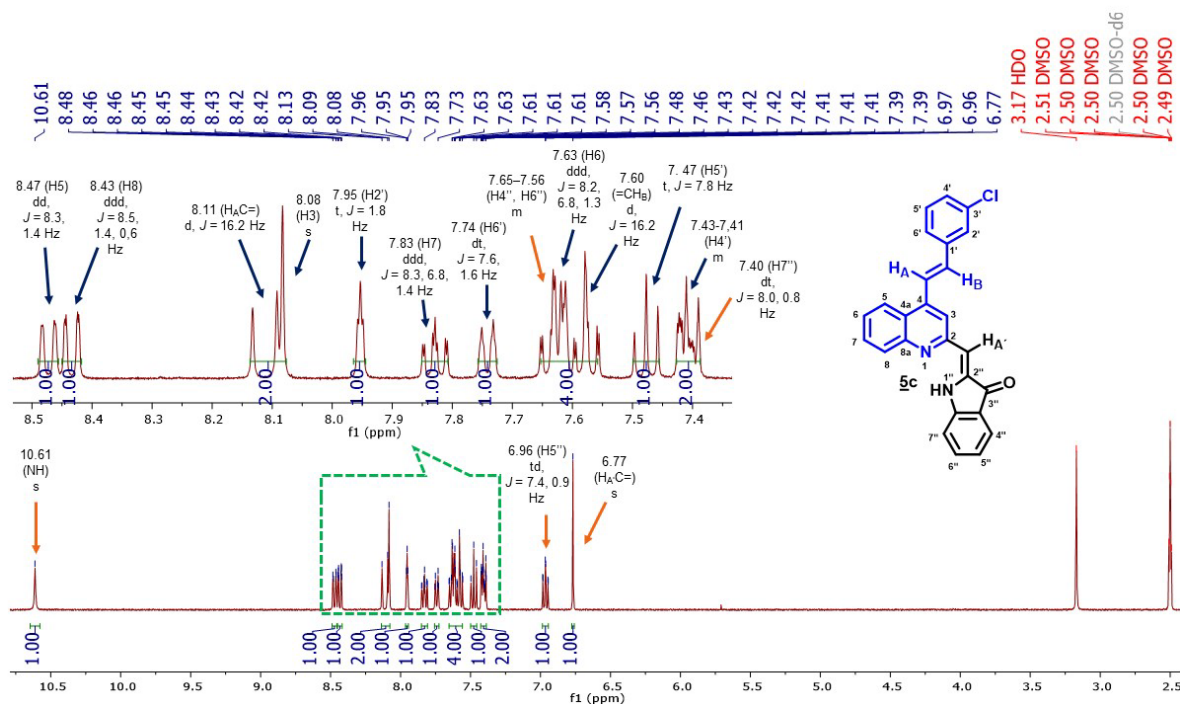
HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

pueden considerar como una evidencia adicional en favor de la ciclación intramolecular oxidativa que sufrieron las quinolil-chalconas precursoras **4c,d**, en particular, y del resto de chalconas utilizadas, en general.

Adicionalmente, los valores de los desplazamientos químicos y multiplicidades de los hidrógenos que componen la porción de la 4-estirilquinolina registrados en los espectros de RMN ^1H de **5c** y **5d**, exceptuando claro está al hidrógeno H3, prácticamente no sufrieron modificaciones significativas en comparación con los registrados en los espectros de sus progenitores **4c** y **4d**, por lo que su análisis no se incluyó en este apartado. Como constatación de lo recién expuesto, en la **Figura 15** se reproduce el espectro de RMN ^1H del híbrido molecular **5c**.

Figura 15.

*Espectro de RMN ^1H del híbrido molecular **5c** (DMSO, 400 MHz, 60 °C).*



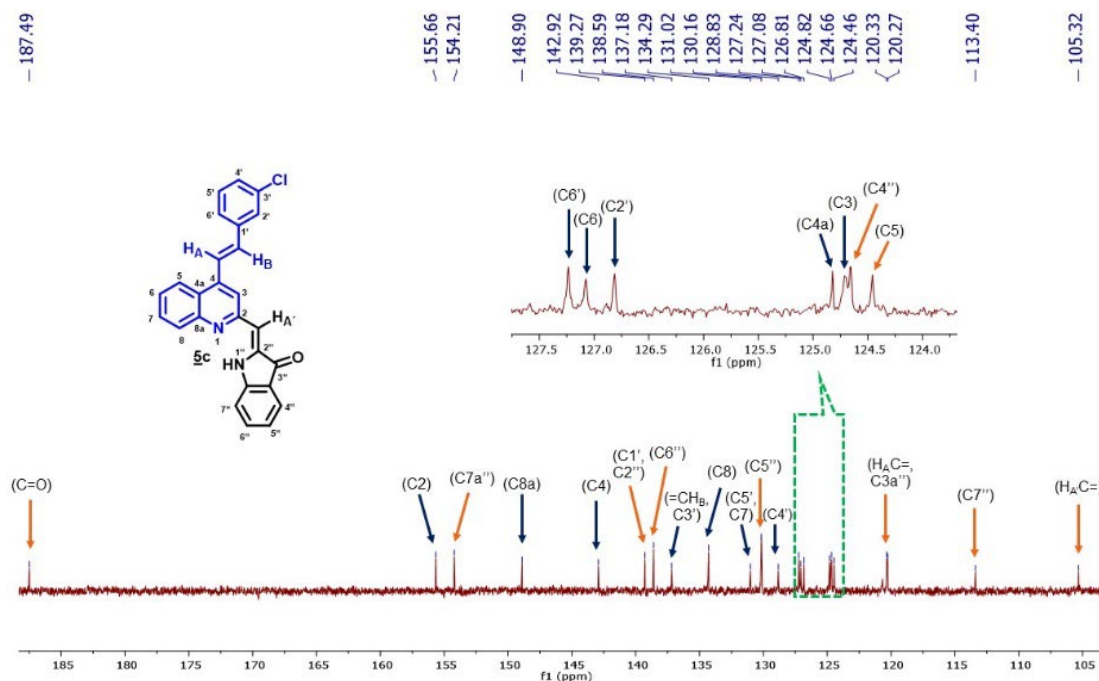
HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Los espectros de RMN ^{13}C de **5c** y **5d** registraron las señales de todos los carbonos que constituyen el esqueleto carbonado de cada molécula analizada, siendo, por lo tanto, una prueba corroborativa de la ciclación oxidativa que sufrieron las chalconas (ver Parte Experimental). Para hacer menos tedioso el análisis de las señales registradas en los espectros de los dos híbridos moleculares obtenidos, a continuación, se hará énfasis sólo en las señales de los carbonos que dan información inequívoca sobre la formación del fragmento metilen-indolinona, es decir, las señales del carbono carbonílico C=O (187.5 ppm), las señales de los carbonos cuaternarios C2'' (138.6 ppm), C7a'' (154.2) y C3a'' (120.3), las señales del carbono metínico H_AC=, identificadas en 105.1-105.4 ppm, y las señales de los cuatro carbonos aromáticos C4'' (124.3-124.7 ppm), C5'' (120.2-120.3 ppm), C6'' (137.2 ppm), y C7'' (113.4 ppm), respectivamente.

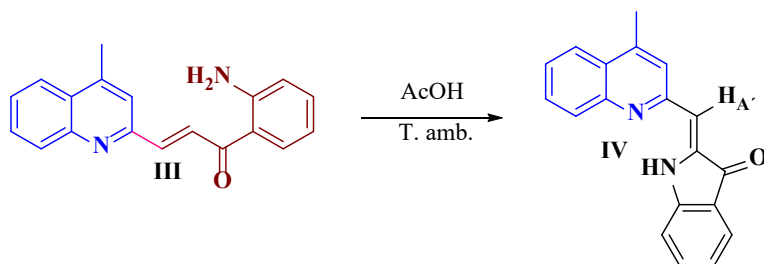
Las anteriores señales y las del resto de carbonos que conforman el esqueleto carbonado del híbrido molecular **5c** se pueden observar claramente en su espectro de RMN ^{13}C que se reproduce en la **Figura 16**; las señales del fragmento metilen-indolinona son las que están señaladas con las flechas de color naranja.

Figura 16.

*Espectro de RMN ^{13}C del híbrido molecular **5c** (DMSO, 100 MHz, 60 °C).*



Finalmente, con el propósito de corroborar indirectamente la formación de los híbridos moleculares **5** (ya que ninguno de ellos presentó buenos hábitos cristalinos para ser analizados por la técnica de rayos X de monocristal), y especialmente la estereoquímica del fragmento metileno, se llevó a cabo la síntesis del análogo estructural 2-((4-metilquinolin-2-il)metileno)indolin-3-ona **IV** a partir de la quinolil-chalcona **III**, utilizando las mismas condiciones de reacción descritas previamente para acceder a los híbridos moleculares **5** (**Esquema 31**). Afortunadamente, este compuesto se obtuvo como una sustancia sólida con buenos hábitos cristalinos, razón por la cual se propició su estudio estructural mediante la técnica de difracción de rayos X de monocristal (DR-X).



Esquema 31. Síntesis de la 2-((4-metilquinolin-2-il)metilen)indolin-3-ona **IV**.

En las **Figuras 17 y 18** se presentan los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C para el derivado 2-((4-metilquinolin-2-il)metilen)indolin-3-ona **IV**, y en las **Figuras 19 y 20** las asignaciones de cada uno de los átomos de hidrógeno y carbono que componen su estructura química. Al comparar los valores de los desplazamientos químicos de los hidrógenos y especialmente de los carbonos del nuevo fragmento metilenindolinona registrados en los espectros de los híbridos **5c,d** analizados (ver Parte Experimental) con los registrados en los espectros de $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$ RMN de **IV**, se advierte que hay una alta similitud entre ellos, lo que se podría considerar como una evidencia indirecta de que en **5** el fragmento metilenindolinona es el que realmente está presente y no el anillo de quinolin-4-ona que se esperaba.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Figura 17.

Espectro de RMN ^1H del compuesto **IV** (CDCl_3 , 400 MHz).

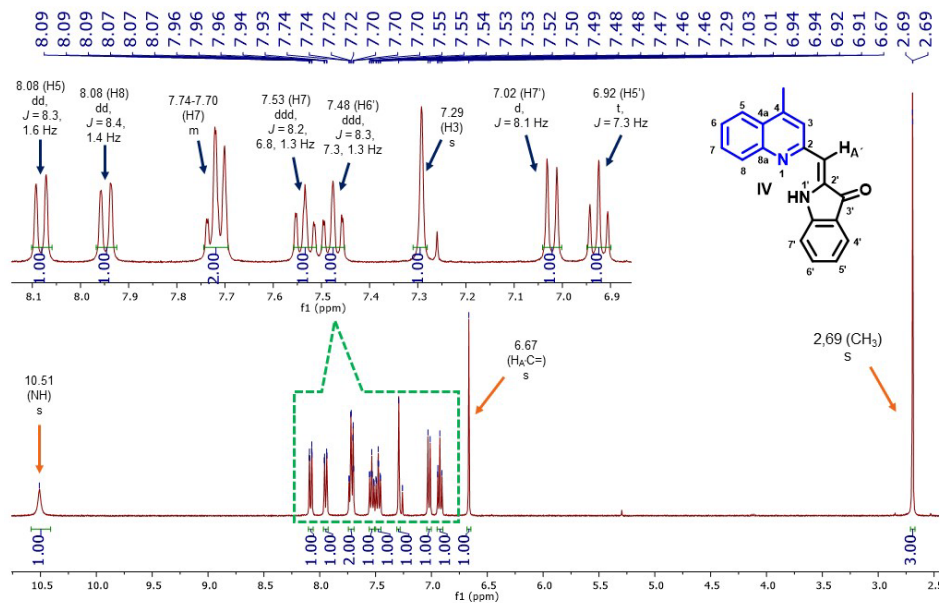


Figura 18.

Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **IV** (CDCl_3 , 400 MHz).

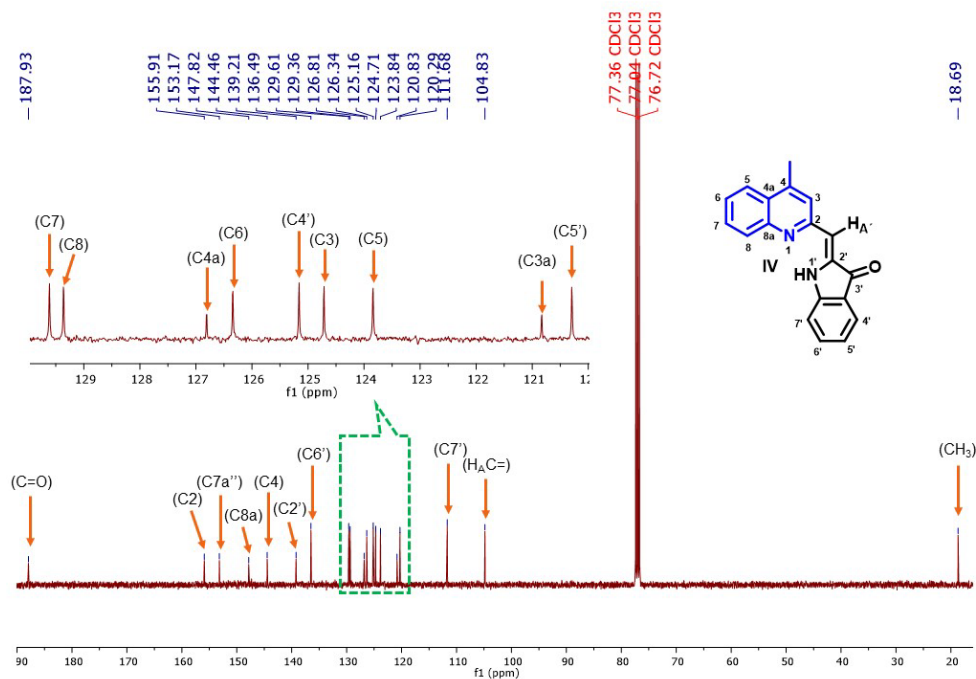


Figura 19.

Asignaciones de los átomos de hidrógeno según el espectro de RMN 1H del compuesto **IV** (CDCl₃, 400 MHz).

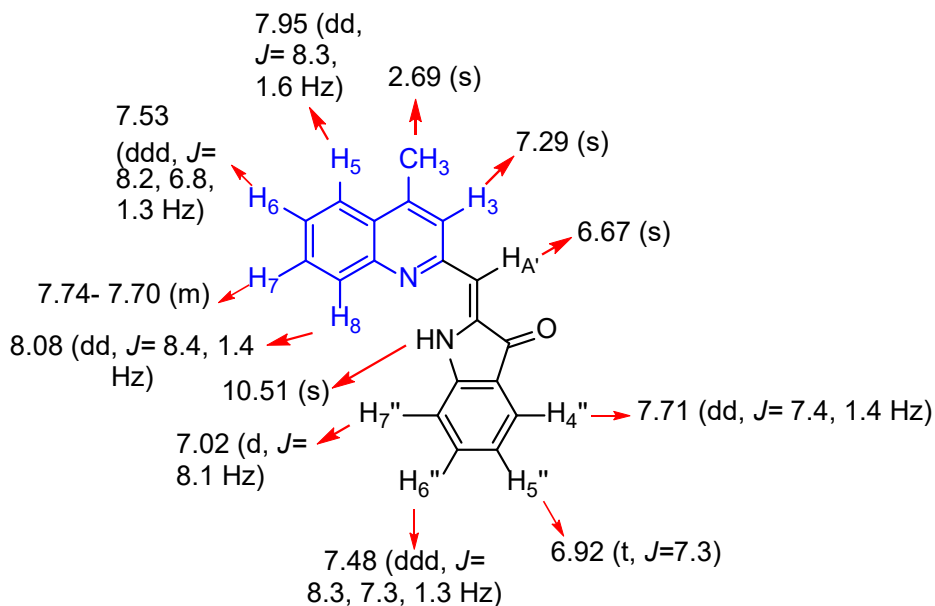
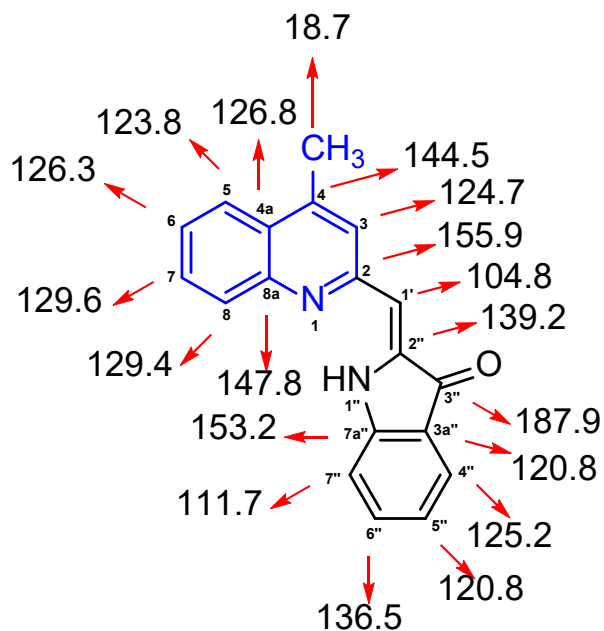


Figura 20.

Asignaciones de los átomos de carbono según el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **IV** (CDCl₃, 400 MHz).

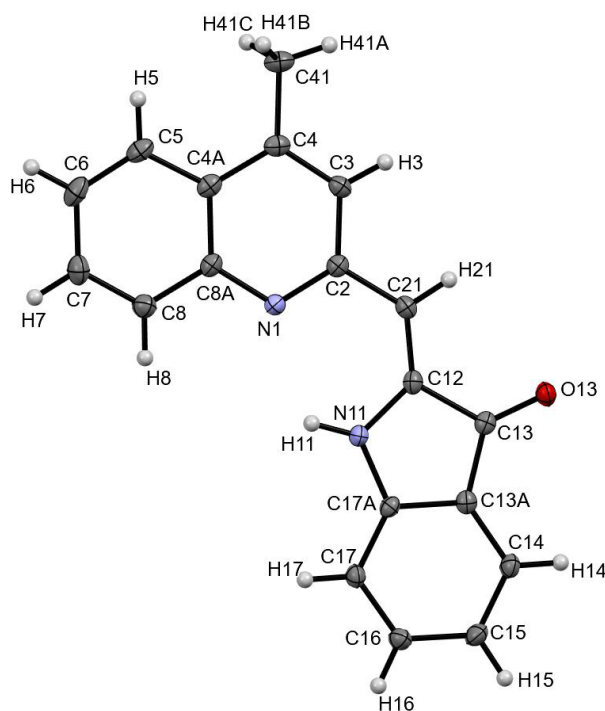


HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Adicionalmente, el diagrama ORTEP obtenido para este compuesto reveló que efectivamente corresponde al producto de ciclación intramolecular oxidativa formado a través de la ciclación tipo *5-exo-trig*, y que la estereoquímica del fragmento metileno es *Z*; en consecuencia, el compuesto analizado es, sin lugar a duda, la (*Z*)-2-((4-metilquinolin-2-il)metileno)indolin-3-ona **IV** (Figura 21).

Figura 21.

Diagrama ORTEP obtenido para la (*Z*)-2-((4-metilquinolin-2-il)metileno)indolin-3-ona **IV**.



En aras de la objetividad en la discusión que se presentó sobre la identidad estructural de los híbridos moleculares **5**, es importante dejar constancia que dicha elucidación estructural, incluida la estereoquímica, fue guiada por la información que aportaron los espectros de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ RMN, pero especialmente la información de difracción de rayos X obtenida para el compuesto **IV**. Teniendo en consideración dicha información incuestionable, y el hecho, de que el fragmento estililo presente en las chalconas **4**, en principio, no ejerce ninguna influencia sobre el transcurso

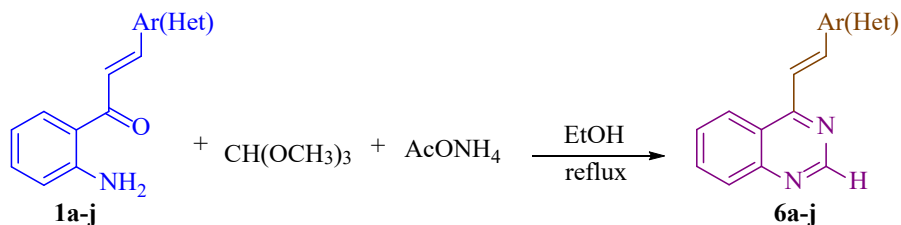
y modo de la ciclación intramolecular oxidativa que éstas sufren, se concluyó que las quinolil-chalconas **4a-f** se transformaron en los híbridos quinolina-metilenindolinonas **5** de manera idéntica a como ocurrió en la ciclación intramolecular oxidativa del análogo **III**, es decir, por la ruta de ciclación *5-exo-trig* y con una configuración *Z* del fragmento metileno.

6.5. Síntesis de nuevas las (*E*)-4-(fenil(aril)etenil)quinazolinas **6a-j** y (*E*)-2-aril-4-estirilquinazolinas **7a-e**.

En correspondencia con uno de los objetivos de la presente investigación, en esta sección se presentará la discusión de la transformación química de las 2'-aminochalconas **1** en las nuevas (*E*)-4-estirilquinazolinas **6** y **7**, mediante una metodología de síntesis one-pot tricomponente sencilla y eficiente que involucró las 2'-aminochalconas **1**, el ortoformiato de trimetilo o aldehídos aromáticos y el acetato de amonio como fuente de amoniaco. El establecimiento de las condiciones de reacción (que incluyó el estudio de las relaciones molares de los tres componentes, el uso de diferentes ácidos de *Lewis* como catalizadores, diferentes disolventes y diferentes rangos de temperatura y tiempos de reacción) para abordar la síntesis de esta clase de derivados no se discutirá en este apartado, puesto que esta tarea hace parte de los objetivos de la Tesis Doctoral del estudiante de Doctorado en Química Diego Rodríguez Ibáñez. Así, una vez se establecieron las condiciones de reacción más apropiadas para acceder a las (*E*)-4-(fenil(aril)etenil)quinazolinas **6a-j** propuestas, las 2'-aminochalconas **1a-j** (1.00 mmol) se hicieron reaccionar al reflujo del etanol con exceso de ortoformiato de trimetilo (3.6 mmol) y acetato de amonio (3.0 mmol), (Esquema 31). Los controles por CCF del avance de la reacción indicaron que, luego de 5-18 horas de calentamiento continuo, las 2'-aminochalconas **1a-j** se consumieron totalmente, y que en su lugar, un único producto en cada caso se había formado. Tras el análisis de estos compuestos por RMN se comprobó que correspondían a las 4-estirilquinazolinas **6a-j**. En todos los casos, los

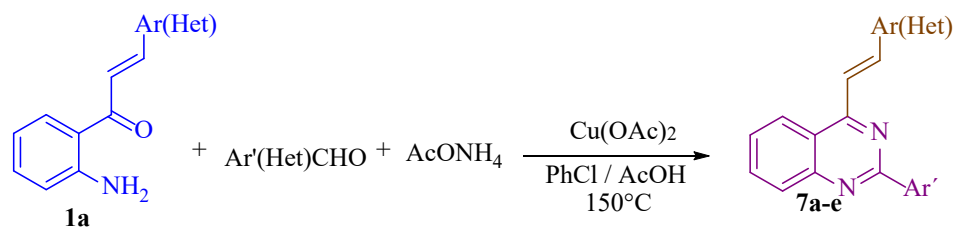
HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

productos se aislaron como sustancias sólidas con rendimientos del 60-86%, y en ningún caso se observó la formación del producto de adición intramolecular conjugada de Michael de las 2'-aminochalconas de partida.



*Esquema 32. Síntesis de las nuevas (E)-4-(fenil(aril)etenil)quinazolinas **6a-j**.*

Por otro lado, y usando las condiciones de reacción previamente establecidas, se abordó la preparación de las (E)-2-aril-4-estirilquinazolinas **7a-e**, análogas de **6**, a través de la ciclocondensación oxidativa mediada por acetato de cobre (1.3 mmol) entre la 2'-aminochalcona **1a** (1.00 mmol), aldehídos aromáticos (heteroaromáticos) (1.0 mmol), y acetato de amonio (2.5 mmol) en una mezcla de clorobenceno con 3 gotas de ácido acético a 150 °C (**Esquema 33**). Los seguimientos del avance de la reacción por CCF, indicaron que, luego de 1-3 horas de calentamiento, se había consumido totalmente el producto de partida **1a**, y que se había formado exclusivamente un único producto, que resultó ser el correspondiente a las (E)-2-aril-4-estirilquinazolinas **7a-e**, compuestos que fueron aislados como sustancias sólidas con rendimientos del 75-84%. Al igual que en el caso de la síntesis de **6**, en ningún caso se detectó la formación del producto de adición intramolecular conjugada de Michael de la 2'-aminochalcona de partida.

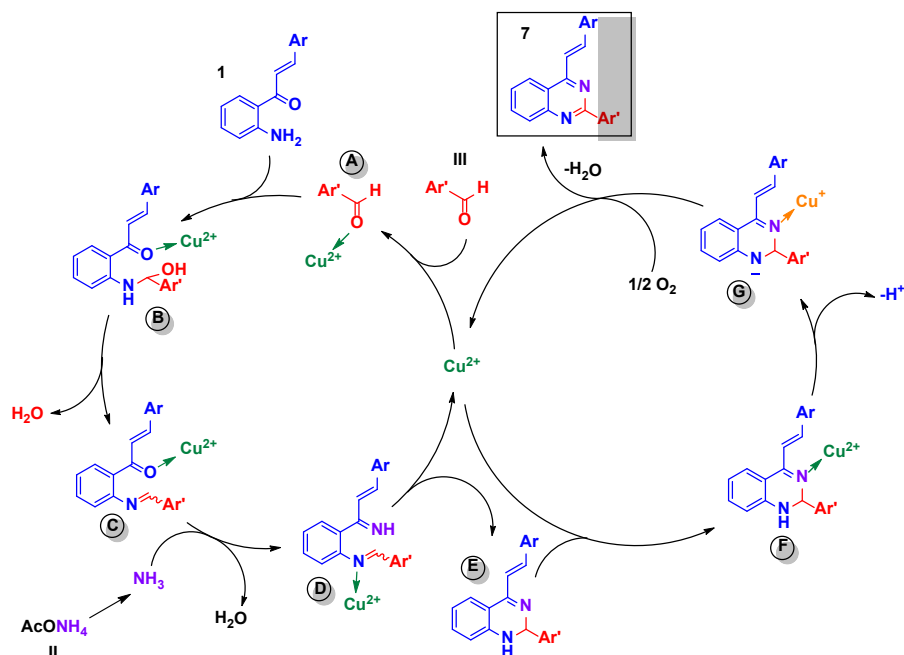


Esquema 33. Síntesis de las nuevas (*E*)-2-aryl-4-estirilquinazolinas **7a-e**.

El mecanismo de reacción propuesto para la formación de las 2-aryl-4-estirilquinazolinas **7a-e**, vía la reacción de ciclación oxidativa de la 2'-aminochalcona **1a** catalizada por acetato de cobre, se presenta en el **Esquema 34**. En este mecanismo, propuesto por *Li y colaboradores*, (C. Li et al., 2014) inicialmente, los iones de cobre (II) se coordinan con los átomos de oxígeno del grupo carbonilo de los aldehídos aromáticos **III** dando lugar a la formación de **A**. Seguidamente, una vez que la electrofilicidad del carbono carbonílico aumenta por esta coordinación con el catión de cobre (II), se lleva a cabo el ataque nucleofílico del grupo 2-amino de **1**, para producir el aminol **B**, que rápidamente, por deshidratación, se convierte en la imina **C**, misma que, a su vez, reacciona con el amoníaco, producido por la descomposición del acetato de amonio, y genera la diimina **D**. La ciclación intramolecular de este intermediario conduce a la dihidroquinazolina **E**. Finalmente, la reacción de oxidación mediada por el oxígeno de **E** conduce al producto aromatzado de interés **7**, vía el complejo **F** y el anión **G**.

La caracterización estructural de las 4-estirilquinazolinas **6** y **7** se realizó empleando las técnicas convencionales de elucidación estructural: espectroscopia de infrarrojo (IR), espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) y resonancia magnética nuclear (RMN).

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA



Esquema 34. Mecanismo propuesto para la reacción de ciclación oxidativa catalizada por cobre (II) para la síntesis de las 2-aryl-4-estirilquinazolinas **7**.

La primera prueba sobre la identidad de **6** y **7** se extrajo del análisis de sus espectros de IR (Anexos J y M), en los que se observó, en primer lugar, la desaparición de la banda de absorción generada por la vibración de tensión del enlace N-H del grupo amino primario, característica en los espectros de IR de las 2'-aminochalconas precursoras **1**. Adicionalmente, en el intervalo de $1617\text{-}1632\text{ cm}^{-1}$, se observa la banda asociada a la vibración de tensión de los enlaces C=N endocíclicos del anillo de la quinazolina. Por otra parte, en $1552\text{-}1675\text{ cm}^{-1}$ se registra la señal atribuida a la vibración de tensión del enlace C=C vinílico, y en las regiones comprendidas entre $1530\text{-}1566$ y $1441\text{-}1495\text{ cm}^{-1}$, se observan las bandas asociadas a los enlaces C=C aromáticos. También, se observó la banda correspondiente a la vibración del enlace vinílico del fragmento estirilo con configuración *E*, registrada en $948\text{-}983\text{ cm}^{-1}$, la cual es representativa para alquenos disustituídos en disposición *trans*. Por último, en los espectros de las 4-estirilquinazolinas con sustituyentes halógenos (derivados **6d-6i** y **7d**), se observaron las siguientes bandas de absorción:

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

aquellas asociadas a los enlaces carbono halógeno C_{sp^2} -Br en 661 cm^{-1} , C_{sp^2} -Cl en $682\text{-}757\text{ cm}^{-1}$, y C_{sp^2} -F en $1064\text{-}1198\text{ cm}^{-1}$.

Las masas exactas de los compuestos **6** y **7**, expresadas como la relación masa/carga (m/z), fueron determinadas con los espectros de masas de alta resolución, usando la técnica Q-TOF-ESI y UHPLC-ESI-Orbitrap-MS, ambas operando en el modo positivo (ver Parte Experimental y Anexos K y N).

El análisis combinado y detallado de los espectros de RMN unidimensionales (RMN ^1H y ^{13}C) y bidimensionales (HMBC y HSQC) de **6a-j** y **7a-e**, permitió corroborar inequívocamente sus estructuras químicas. A continuación, se hará la descripción, en conjunto, de las señales asociadas a los hidrógenos y carbonos encontradas para las 4-estirilquinazolinas **6** y **7**.

Así, en los espectros de RMN ^1H de estos compuestos, se observó como primera evidencia de la formación de **6** y **7** la desaparición de las señales asociadas a los hidrógenos del grupo amino primario, características en los espectros de RMN ^1H de las 2'-aminochalconas **1**. Otro indicativo de que la reacción de ciclocondensación se llevó a cabo satisfactoriamente, en el caso puntual de los derivados **6a-j**, es la aparición de un singlete correspondiente al hidrógeno H2 en la región de 9.23-9.36 ppm. Para los derivados **7a-e**, por otro lado, se observó la aparición de nuevas señales originadas por los hidrógenos aromáticos del grupo arilo (o 2-metilfuranilo), ubicado como sustituyente en la posición 2-C del nuevo anillo de la quinazolina, las cuales se registran de la siguiente manera: la señal de los hidrógenos H2'' y H6'' se solapan generando un multiplete (m) en 8.52-8.84 ppm, en los espectros de los derivados **7a** y **7d**; mientras que en el espectro de **7b**, la señal de estos dos hidrógenos se solapa formando un singlete (s) ubicado en 8.02 ppm; para el derivado **7c**, la señal del hidrógeno H2'' se observa como un triplete (t) en 9.54 ppm con una constante de acoplamiento de 4J de 1.9 Hz con el hidrógeno H4'', y para el hidrógeno H6'' se

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

registra como un doblete de tripletes (dt) ubicado en 9.05 ppm con constantes de acoplamiento de 3J de 7.8 con H5'' y de 4J de 1.4 Hz con H4''. Las señales de H3'' y H5'' se solapan y se registran como un multiplete (m) ubicado en 7.82-7.79 ppm, en el espectro del derivado **7d**. En el espectro del derivado **7a**, la señal de H5'' aparece en 7.46 ppm como un doblete de dobletes (dd) con constantes de acoplamiento de 3J 8.4 y 7.4 Hz con los hidrógenos H6'' y H4'', respectivamente, mientras que en el espectro de **7c**, se observa como un triplete (t) ubicado en 7.71 ppm con constante de acoplamiento de 3J 8.0 Hz con H4''. La señal del hidrógeno H4'' aparece en la región de 7.34 ppm como un doblete de tripletes (dt) con constantes de acoplamiento de 7.4 y 1.9 Hz, en el espectro de **7a**, mientras que para **7c**, se registra como un doblete de doblete de dobletes (ddd) con constantes de acoplamiento de 8.2, 2.4 y 1.9 Hz. En el caso del derivado **7e**, sustituido con 2-metilfuranil, se observaron las señales de los hidrógenos H3'' y H4'' como dobletes (d) con constantes de acoplamiento 3J 3.1 Hz, en 7.48 y 6.24 ppm, respectivamente.

Adicionalmente, en la región aromática de los espectros se observan las señales correspondientes a los cuatro hidrógenos aromáticos que conforman el anillo de la quinazolina, éstos son: H5, H6, H7 y H8, los cuales fueron asignados de la siguiente manera: en los espectros de los derivados **6a,b,d-j** y **7a,c,e**, los hidrógenos H5 se asociaron a los dobletes de dobletes (dd) centrados en 8.25-8.32 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.2-8.6 Hz (con H6) y 1.2-1.7 Hz (con H7), respectivamente. Para el derivado **6c**, la señal de H5 se registra como un doblete de tripletes (dt) ubicado en 8.32 ppm con constantes de acoplamiento de 8.5 y 1.2 Hz, y como un doblete de doblete de dobletes (ddd) localizado en 8.30-8.32 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.3 y 8.4 Hz, 1.3 y 1.6 Hz y 0.6 Hz (con H8), en los espectros de **7b** y **7d**. Los hidrógenos H6, en los espectros de **6a-i** y **7a-e**, resuenan como doblete de doblete de dobletes (ddd) localizado en 7.56-7.90 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.2-8.8 Hz, 6.9-7.0 Hz y 1.0-1.4 Hz, que

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

corresponden a los acoplamientos 3J con los hidrógenos H5 y H7, y a los acoplamientos 4J con H8. Mientras que en el espectro de **6j**, la señal de H6 aparece como un multiplete (m) en 7.64-7.67 ppm. Las señales de los hidrógenos H7 también se registran como doblete de doblete de dobletes (ddd), centrado en 7.66-7.93 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.3-8.5 Hz, 6.9-7.0 Hz y 1.2-1.7 Hz, que representan los acoplamientos 3J con los hidrógenos H6 y H8, y a los acoplamientos 4J con H5. Por último, en los espectros de **6a-i** y **7a,e**, los hidrógenos H8 resuenan como doblete de dobletes (dd) en la región de 8.03-8.10 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.3-8.5 Hz y 1.2-1.8 Hz, correspondientes a los acoplamientos 3J con H7 y 4J con H6. En el espectro de **6j**, la señal de H8 se registra como un doblete (d) en 8.03 ppm, con una constante de acoplamiento de 3J 8.3 Hz con H7. En los espectros de **7b** y **7d**, la señal de H8 aparece con un doblete de doblete de dobletes (ddd) en 8.09 y 8.10 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.4 y 8.5 Hz, 1.2 y 1.3 Hz y 0.6 Hz, que corresponden a los acoplamientos 3J con H7, 4J con H6 y 5J con H5, y como un multiplete (m) en 8.09-8.11 ppm, en el espectro de **7c**.

Finalmente, en esta misma región del espectro, se registran las señales generadas por los hidrógenos del fragmento estirilo, éstos son: los hidrógenos vinílicos H_A y H_B, y los hidrógenos aromáticos H2', H3', H4', H5' y H6', cuyas señales se describen a continuación. Los hidrógenos vinílicos H_A y H_B, en los espectros de **6a-j** y **7a-e**, se registran como dobletes (d) ubicados en la región comprendida entre 7.79-8.42 ppm y 7.69-8.48 ppm, con constantes de acoplamiento de 15.0-15.5 Hz y 15.0-15.8 Hz, respectivamente, valores característicos de alquenos disustituídos en configuración *trans*.

En cuanto a las señales de los hidrógenos aromáticos H2', H3', H4', H5' y H6', los valores de sus desplazamientos químicos y sus multiplicidades fueron definidos por el grado de sustitución y la naturaleza de los sustituyentes presentes en el anillo bencénico, de la siguiente manera: la

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

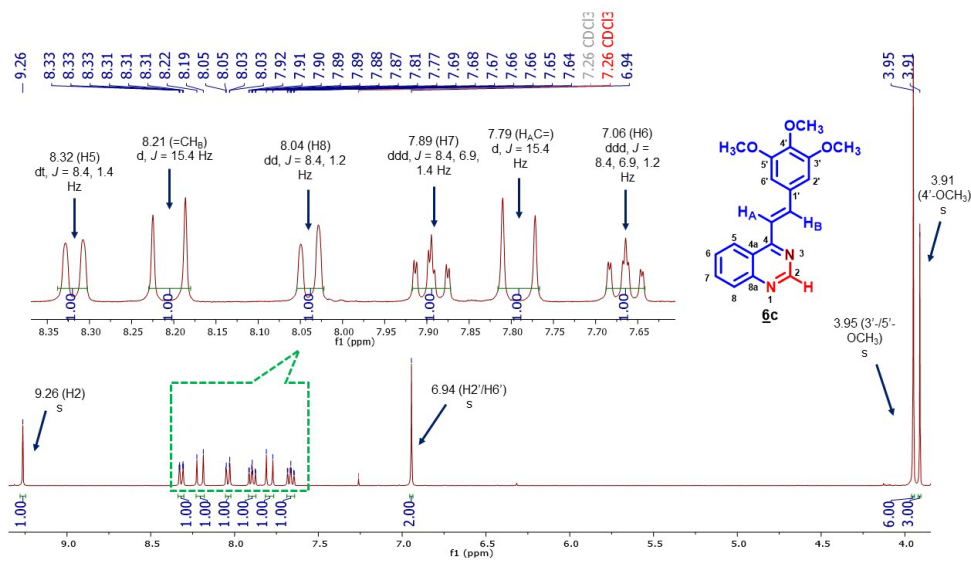
señal de los hidrógenos H2'/H6', en los espectros de los derivados **6a,b,e,f** y **7a-e**, se solapa y se registra como un multiplete (m) ubicado en 7.63-7.79 ppm, mientras que en el espectro de **6c**, dichas señales se solapan formando un singlete (s) en 6.94 ppm, y para el derivado **6g**, aparece como un doblete (d) en 7.82 ppm con una constante de acoplamiento 3J de 8.1 Hz, resultante del acoplamiento con los hidrógenos H3' y H5'. En el espectro del derivado **6d**, la señal de los hidrógenos H2'/H6' y H3'/H5', se solapa formando un único multiplete (m) localizado en 7.56-7.61 ppm. La señal de los hidrógenos H3', H4' y H5', en los espectros de **6a,b** y **7a**, se solapa formando un multiplete (m) centrado en 6.95-7.43 ppm. En tanto que, en los espectros de **6e,f** y **7b-e** se observa la señal de los hidrógenos H3'/H5' como un único multiplete (m) en 7.11-7.50 ppm. En los espectros de los derivados **6g** y **6h**, la señal de los hidrógenos equivalentes H3'/H5' se registra como un doblete (d) localizado en 7.82 ppm y 7.42 ppm, respectivamente, con una constante de acoplamiento 3J de 8.1 Hz con los hidrógenos H2'/H6'. Para el derivado **6i**, la señal del hidrógeno H3' se registra como un multiplete (m) en 7.29-7.32 ppm, y la señal de H5' aparece como un doblete de doblete de dobletes (ddd) centrado en 7.12 ppm, con constantes de acoplamiento de 11.8, 8.0 y 1.6 Hz. Finalmente, la señal de H4', en el espectro de **6h**, se registra como un triplete (t) en 7.22 ppm con una constante de acoplamiento de 3J 8.1 Hz con el hidrógeno H3'/H5', mientras que en el espectro de **6i**, aparece como un triplete de dobletes (td) en 7.26 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.0 y 5.4 Hz. Y, en los espectros de **7b-e**, la señal de H4' se observa como un multiplete (m) localizado en la región de 7.38-7.45 ppm. Finalmente, en el espectro del derivado **6j**, las señales de los hidrógenos H3' y H5' aparecen como dobletes (d) con constantes de acoplamiento de 3.6 Hz y 5.1 Hz, mientras que la señal de H4' se registra como un multiplete (m) en 7.09-7.11 ppm.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Como ejemplos representativos de las series **6** y **7**, en las Figuras 22 y 23 se presentan los espectros de RMN ^1H de los derivados **6c** y **7c**, con las asignaciones, multiplicidades y las respectivas constantes de acoplamiento de cada una de las señales, junto con una expansión en la zona aromática.

Figura 22.

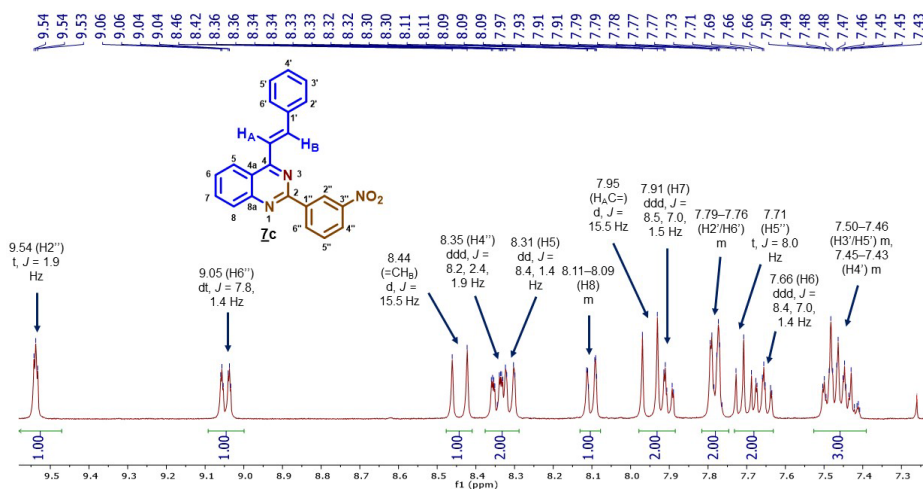
Espectro de RMN ^1H de la (*E*)-4-(3,4,5-trimetoxiestiril)quinazolina **6c** (CDCl_3 , 400 MHz).



HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Figura 23.

*Espectro de RMN ^1H de la (E)-2-(3-nitrofenil)-4-estirilquinazolina **7c** (CDCl_3 , 400 MHz).*



En los espectros de RMN ^{13}C de **6a-j** y **7a-e** (Anexos L y O), se evidencia la aparición de una nueva señal asociada al carbono C2, la cual se registra en 153.6-160.4 ppm, constituyéndose en una prueba corroborativa de que la reacción de ciclocondensación oxidativa se llevó a cabo con éxito. En el caso de los derivados **7a-e**, la presencia de nuevas señales asociadas a los carbonos aromáticos C1'', C2''/C6'', C3''/C5'' y C4'', cuyos valores de desplazamientos químicos dependen de la naturaleza de los sustituyentes, constituyen una prueba irrefutable de la identidad de los compuestos de la serie **7**.

Adicionalmente, se observaron las señales correspondientes a los carbonos que forman el anillo de la quinazolina, éstas son: las señales de los carbonos C5, C6, C7 y C8, registradas en 121.8-124.0 ppm (C5), 126.8-127.8 ppm (C6), 133.3-133.9 ppm (C7) y 129.0-129.6 ppm (C8), y las señales de los tres carbonos cuaternarios 161.4-162.4 ppm (C4), 121.4-123.3 ppm (C4a) y 151.1-157.1 ppm (C8a).

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Finalmente, se registraron las señales asociadas a los carbonos que conforman el fragmento estirilo en la posición 4-C, de los cuales los carbonos vinílicos $H_A \cdot C=$ y $=CH_B \cdot$ están localizados en 118.0-129.3 ppm y 130.1-140.1 ppm. En los espectros de **6f** y **6i**, las señal del carbono $H_A \cdot C=$, por acción del átomo de flúor ubicado en C4' y C6' del fenilo, se desdoblan y se registran como dobletes (d) en 120.2 ($J = 2.3$ Hz) y 127.7 ($J = 15.8$ Hz) ppm, respectivamente. Este comportamiento es debido a que el átomo de flúor al poseer un espín impar, es un átomo activo en RMN, capaz de interactuar y desdoblar, en este caso, a los átomos de carbono que estén en disposición espacial favorable. Por otro lado, se observó que en los espectros de los derivados **6a-i** y **7a-e**, el carbono vinílico $=CH_B \cdot$ está desplazado hacia campo más bajo en comparación con el carbono $H_A \cdot C=$; este comportamiento se debe probablemente a que $=CH_B \cdot$ es el más deficiente en densidad electrónica. Y, por último, se registraron las señales de los carbonos aromáticos, es decir, los carbonos C1', C2'/C6', C3'/C5' y C4' (ver Parte Experimental).

Mediante el análisis de los espectros de correlación heteronuclear HMBC se corroboraron las asignaciones de todos los hidrógenos y carbonos que conforman las estructuras químicas de los productos sintetizados **6a-j** y **7a-e**. En las **Figuras 24** y **25** se presentan los espectros de HMBC de las 4-estirilquinazolinas **6c** y **7c**, con ayuda de los cuales, inicialmente, se corroboró la conectividad del grupo estirilo a la posición C4 del núcleo de la quinazolina, mediante los dos picos cruzados generados por la señal del carbono cuaternario C4 con la señal del hidrógeno vinílico H_B (interacción a tres enlaces), y con la señal del hidrógeno vinílico H_A (interacción a dos enlaces). En segundo lugar, se verificó la conectividad del carbono C2 con el hidrógeno H2 (en el caso de **6a-j**) y con los hidrógenos aromáticos $H2''$ y $H6''$ (en el caso de **7a-e**). Para ello, se usaron los picos cruzados entre la señal de C2 con la señal del hidrógeno H2 (interacción a un enlace), en

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

los compuestos de la serie **6**, y con los hidrógenos H2'' y H6'' (interacción a tres enlaces), en compuestos **7**.

Figura 24.

*Espectro de HMBC de la (E)-4-(3,4,5-trimetoxiestiril)quinazolina **6c** (CDCl₃, 400 MHz).*

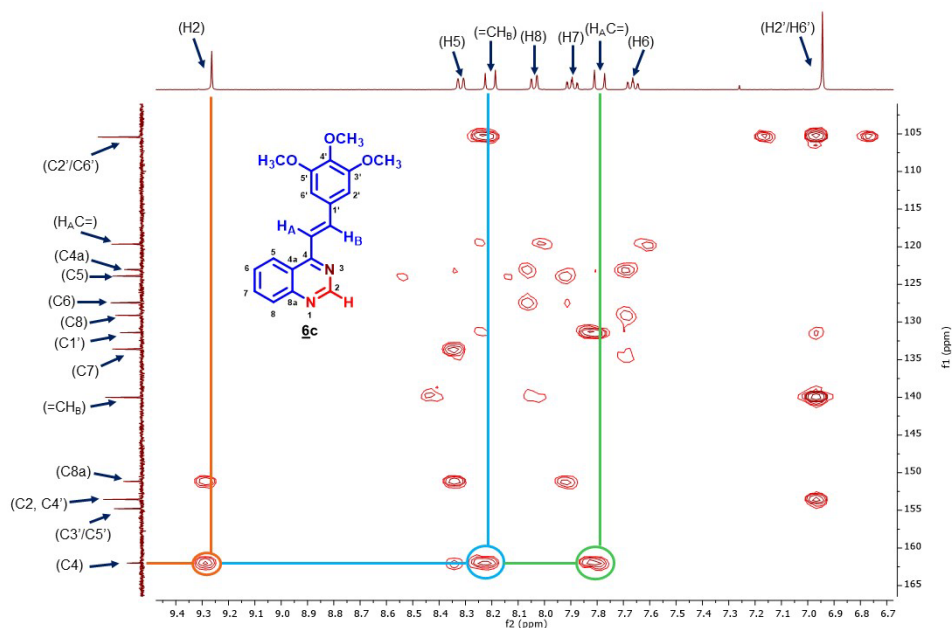
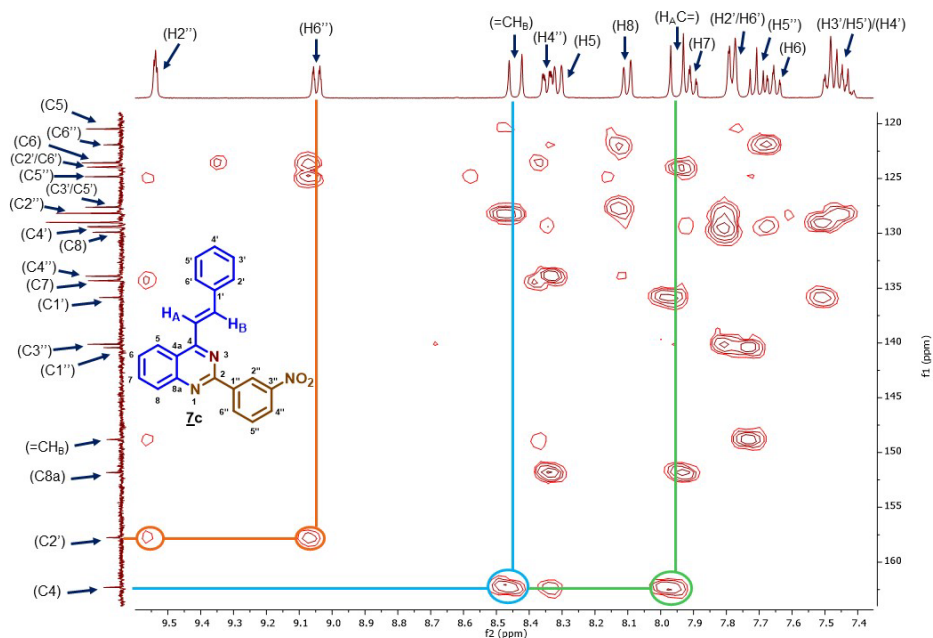


Figura 25.

*Espectro de HMBC de la (E)-2-(3-nitrofenil)-4-estirilquinazolina **7c** (CDCl₃, 400 MHz).*



Para dar por finalizada la elucidación estructural de las 4-estirilquinazolinonas **6** y **7**, en las **Figuras 26** y **27** se presentan los diagramas ORTEP de monocristal obtenidos para los derivados **6b** y **7d**, los cuales presentaron buenos hábitos cristalinos y se lograron difractar con éxito. La estructura molecular, incluida la estereoquímica del fragmento estirilo, obtenida a partir de los datos de difracción de rayos X (DRX), corroboran inequívocamente las estructuras de esta clase de compuestos.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

Figura 26.

Diagrama ORTEP obtenido para (E)-4-(4-metoxiestiril)quinazolina **6b**.

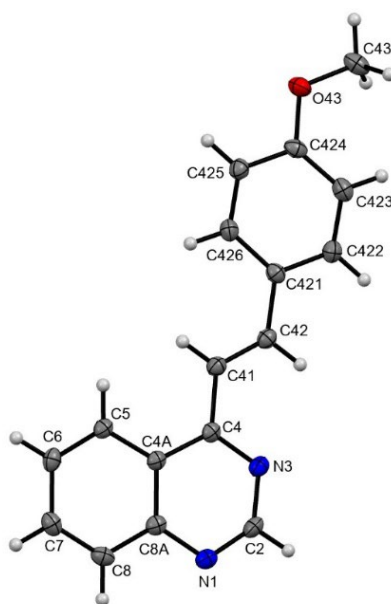
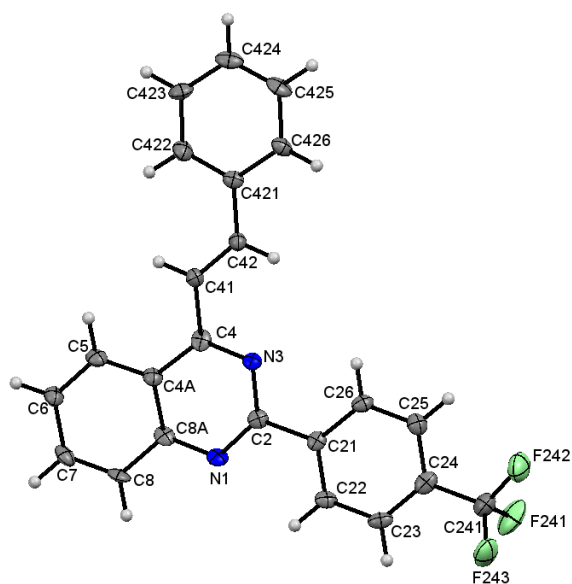


Figura 27.

Diagrama ORTEP obtenido para la (E)-4-estiril-2-(4-(trifluorometil)fenil)quinazolina **7d**.



7. CONCLUSIONES

Se realizó con éxito la preparación de los precursores e intermediarios estratégicos las 2'-aminochalconas **1**, las 4-estirilquinolinas **2** y los 4-estirilquinolina-2-carbaldehídos **3**, empleando la metodología de síntesis previamente implementada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica.

Se realizó con éxito la transformación de los 4-estirilquinolina-2-carbaldehídos **3** en las nuevas chalconas de tipo (*E*)-1-aryl-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4a-h**, mediante la reacción de condensación de *Claisen-Schmidt* con diferentes acetofenonas. Bajo las condiciones de reacción utilizadas, se llevó a cabo la formación de las chalconas **4** de forma estereoespecífica, accediendo y aislando únicamente el isómero *E*. Las propiedades físicas y espectroscópicas para los derivados **4a-h** se describen por primera vez.

Se llevó a cabo la reacción de ciclación intramolecular del tipo *5-exo-trig* de las (*E*)-1-aryl-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4a-f** para acceder a las (*Z*)-2-((4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)metilen)indolin-3-onas **5a-f**, compuestos para los cuales también se reportan por primera vez sus propiedades físicas y espectroscópicas.

Se realizó la transformación de la 2'-aminochalcona **1a** en las nuevas las (*E*)-4-(fenil(aryl)etenil)quinazolinas **6a-j** y (*E*)-2-aryl-4-estirilquinazolinas **7a-e**, a través del proceso de ciclocondensación intramolecular oxidativa, compuestos para los cuales, por primera vez, se reportan los datos espectroscópicos y sus propiedades físicas.

8. RECOMENDACIONES

Se recomienda continuar explorando la reactividad de las chalconas del tipo **4** frente a diferentes binucleófilos con el propósito acceder a nuevos sistemas heterociclos con estructuras más complejas como, por ejemplo, híbridos del tipo quinolina-benzodiazepina e isoxazol-quinolina.

REFERENCIAS

- 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*(1), 871–910. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.044>
- Alagarsamy, V., Raja Solomon, V., & Dhanabal, K. (2007). Synthesis and pharmacological evaluation of some 3-phenyl-2-substituted-3H-quinazolin-4-one as analgesic, anti-inflammatory agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *15*(1), 235–241. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.09.065>
- Albuquerque, H., Santos, C., Cavaleiro, J., & Silva, A. (2014). Chalcones as Versatile Synthons for the Synthesis of 5- and 6-membered Nitrogen Heterocycles. *Current Organic Chemistry*, *18*(21), 2750–2775. <https://doi.org/10.2174/1385272819666141013224253>
- Alvarado, M., Barceló, M., Carro, L., Masaguer, C. F., & Raviña, E. (2006). Synthesis and biological evaluation of new quinazoline and cinnoline derivatives as potential atypical antipsychotics. *Chemistry and Biodiversity*, *3*(1), 106–117. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200690001>
- Álvarez, G. (2022). *La reacción de Friedländer en conjugación con la condensación de Claisen-Schmidt en la construcción de los nuevos híbridos quinolina-chalcona (E)-1-aryl-3-(4-((E)-estiril)quinolin-2- il)prop-2-en-1-onas*.
- Andrea Mari, Alessandro Antonelli, Luca Cindolo, Ferdinando Fusco, A. M., & Nunzio, and C. de. (2021). Alfuzosin for the medical treatment of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: a systematic review of the literature and narrative synthesis. *Therapeutic Advances in Vaccines*, *13*, 1–15. <https://doi.org/10.1177/https>
- Antipenko, L., Karpenko, A., Kovalenko, S., Katsev, A., Komarovska-Porokhnyavets, E., Novikov, V., & Chekotilo, A. (2009). Synthesis of new 2-thio-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline derivatives and its antimicrobial activity. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, *57*(6), 580–585. <https://doi.org/10.1248/cpb.57.580>
- Ardila, D. (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. <http://mpoc.org.my/malaysian-palm-oil-industry/>

- Asif, M. (2014). Chemical Characteristics, Synthetic Methods, and Biological Potential of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives. *International Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 1–27. <https://doi.org/10.1155/2014/395637>
- Atukuri, D., S, V., R, S., L, V., R, P., & M.M, R. (2020). Identification of quinoline-chalcones and heterocyclic chalcone-appended quinolines as broad-spectrum pharmacological agents. *Bioorganic Chemistry*, 105, 104419. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104419>
- Auti, P. S., George, G., & Paul, A. T. (2020). Recent advances in the pharmacological diversification of quinazoline/quinazolinone hybrids. *RSC Advances*, 10(68), 41353–41392. <https://doi.org/10.1039/d0ra06642g>
- Bandgar, B. P., Gawande, S. S., Bodade, R. G., Totre, J. v., & Khobragade, C. N. (2010). Synthesis and biological evaluation of simple methoxylated chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18(3), 1364–1370. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.11.066>
- Benek, O., Korabecny, J., & Soukup, O. (2020). A Perspective on Multi-target Drugs for Alzheimer’s Disease. In *Trends in Pharmacological Sciences* (Vol. 41, Issue 7, pp. 434–445). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.04.008>
- Bhat, S. I., Das, U. K., & Trivedi, D. R. (2015). An Efficient Three-component, One-pot Synthesis of Quinazolines under Solvent-free and Catalyst-free Condition. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 52(4), 1253–1259. <https://doi.org/10.1002/jhet.2220>
- Bhattacharya, R. N., Kundu, P., & Maiti, G. (2010). Antimony trichloride: An efficient and mild catalyst for cyclization of 2-aminochalcones to the corresponding 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones. *Synthetic Communications*, 40(4), 476–481. <https://doi.org/10.1080/00397910902985523>
- Case, F. H., Maerker, G., Case, B. F. H., & Maerker, G. (1953). The Synthesis of Certain Alkyl- and Phenyl-substituted 2, 2’ -Biquinolines’. *Journal American Chemistry Society*, 73, 41–42.
- Chaudhary, K. K., Kannoja, P., & Mishra, N. (2015). *Chalcones as antimalarials : In silico and synthetic approach*. December, 512–525.
- Cheng, S., Zhao, L., & Yu, S. (2014). Enantioselective synthesis of azaflavanones using organocatalytic 6-endo aza-Michael addition. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 356(5), 982–986. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300920>
- Choudhary, A. L., & Juyal, V. (2011). Synthesis of chalcone and their derivatives as antimicrobial agents. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(3), 125–128.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

- Cieslik, W., Musiol, R., Nycz, J. E., Jampilek, J., Vejsova, M., Wolff, M., MacHura, B., & Polanski, J. (2012). Contribution to investigation of antimicrobial activity of styrylquinolines. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *20*(24), 6960–6968. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.10.027>
- Claudio Viegas-Junior, Eliezer J. Barreiro, & Carlos Alberto Manssour Fraga. (2007). Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. *Current Medicinal Chemistry*, *14*(17), 1829–1852. <https://doi.org/10.2174/092986707781058805>
- Cossy, J., Vogel, P., von Angerer, S., Balaban, T. S., Yus, M., Njera, C., Figadre, B., Franck, X., Desmale, D., Constantieux, T., Rodriguez, J., Plaquevent, J.-C., Cahard, D., Guillen, F., Salan, J., Landais, Y., Vincent, J. M., Parrain, J.-L., Thibonnet, J., ... Six, Y. (2005). Friedländer Quinoline Synthesis. *Ketones*, 1. <https://doi.org/10.1055/sos-sd-026-00971>
- Das, A., Krishna Reddy, A. G., Krishna, J., & Satyanarayana, G. (2014). An efficient synthesis of highly substituted indanones and chalcones promoted by superacid. *RSC Advances*, *4*(51), 26662–26666. <https://doi.org/10.1039/c4ra04763j>
- Desimone, R. W., Currie, K. S., Mitchell, S. A., Darrow, J. W., & Pippin, D. A. (2004). Privileged Structures: Applications in Drug Discovery. In *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* (Vol. 7).
- E. Hashem, H. (2020). Synthesis of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives. In *Quinazolinone and Quinazoline Derivatives*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.89180>
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)01140-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)01140-7)
- Escrivani, D. O., Charlton, R. L., Caruso, M. B., Burle-Caldas, G. A., Borsodi, M. P. G., Zingali, R. B., Palmeira-Mello, M. v., de Jesus, J. B., Souza, A. M. T., Abraham-Vieira, B., Freitag-Pohl, S., Pohl, E., Denny, P. W., Rossi-Bergmann, B., & Steel, P. G. (2021). Chalcones identify cTXNPx as a potential antileishmanial drug target. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *15*(11), 1–23. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009951>
- Faisal, M., & Saeed, A. (2021). Chemical Insights Into the Synthetic Chemistry of Quinazolines: Recent Advances. In *Frontiers in Chemistry* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.594717>
- Farooq, S., & Ngaini, Z. (2019). Recent Synthetic Methodologies for Chalcone Synthesis (2013–2018). *Current Organocatalysis*, *6*(3), 184–192. <https://doi.org/10.2174/2213337206666190306155140>
- Gawande, S. D., Zanwar, M. R., Kavala, V., Kuo, C. W., Rajawinslin, R. R., & Yao, C. F. (2015). One-pot synthesis of 2-arylquinazolines and tetracyclic isoindolo[1,2-a]quinazolines via cyanation followed by rearrangement of ortho-substituted 2-halo-N-arylbenzamides.

Advanced Synthesis and Catalysis, 357(1), 168–176.
<https://doi.org/10.1002/adsc.201400505>

- Georgey, H., Abdel-Gawad, N., & Abbas, S. (2008). Synthesis and anticonvulsant activity of some quinazolin-4-(3H)-one derivatives. *Molecules*, 13(10), 2557–2569.
<https://doi.org/10.3390/molecules13102557>
- Guo, T., Jiang, Q., Yu, L., & Yu, Z. (2015). Synthesis of chalcones via domino dehydrochlorination/Pd(OAc)₂-catalyzed Heck reaction. *Cuihua Xuebao/Chinese Journal of Catalysis*, 36(1), 78–85. [https://doi.org/10.1016/S1872-2067\(14\)60247-3](https://doi.org/10.1016/S1872-2067(14)60247-3)
- Gupta, S. S., Sharma, K. K., Prajapati, M., Rathod, G. K., & Jain, R. (2020). Synthesis of Biquinolines via a Pd-Catalyzed Borylation Reaction. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 9(10), 1581–1584. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202000356>
- Halpani, C. G., & Mishra, S. (2020). Lewis acid catalyst system for Claisen-Schmidt reaction under solvent free condition. *Tetrahedron Letters*, 61(31), 152175.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152175>
- Hameed, A., Al-Rashida, M., Uroos, M., Ali, S. A., Arshia, Ishtiaq, M., & Khan, K. M. (2018). Quinazoline and quinazolinone as important medicinal scaffolds: a comparative patent review (2011–2016). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 28(4), 281–297.
<https://doi.org/10.1080/13543776.2018.1432596>
- Hideaki Hara, Masaki Ichikawa, Hidehiro Oku, M. S. and M. A. (2005). Bunazosin, a Selective α_1 -Adrenoceptor Antagonist, as an Anti-glaucoma Drug: Effects on Ocular Circulation and Retinal Neuronal Damage. *Cardiovascular Drug Reviews*, 23, 43–56.
- Hu, Y. Q., Gao, C., Zhang, S., Xu, L., Xu, Z., Feng, L. S., Wu, X., & Zhao, F. (2017). Quinoline hybrids and their antiplasmodial and antimalarial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 139, 22–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.061>
- Hussain, H., Al-Harrasi, A., Al-Rawahi, A., Green, I. R., & Gibbons, S. (2014). Fruitful decade for antileishmanial compounds from 2002 to late 2011. In *Chemical Reviews* (Vol. 114, Issue 20, pp. 10369–10428). American Chemical Society.
<https://doi.org/10.1021/cr400552x>
- Hussaini, S. M. A. (2016). Therapeutic significance of quinolines: a patent review (2013–2015). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 26(10), 1201–1221.
<https://doi.org/10.1080/13543776.2016.1216545>
- Jagdale, D., & Patil, Priyanka. (2019). Review on quinoline hybrids. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(6), 311–328. <https://doi.org/10.20959/wjpps20196-13881>
- Jamal, Z., Teo, Y. C., & Lim, G. S. (2016). Direct alkenylation of alkylazaarenes with aldehydes through C(sp³)-H functionalization under catalytic InCl₃ activation. *Tetrahedron*, 72(17), 2132–2138. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.03.004>

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

- Jampilek, J., Musiol, R., Finster, J., Pesko, M., Carroll, J., Kralova, K., Vejsova, M., O'Mahony, J., Coffey, A., Dohnal, J., & Polanski, J. (2009). Investigating biological activity spectrum for novel styrylquinazoline analogues. *Molecules*, *14*(10), 4246–4265. <https://doi.org/10.3390/molecules14104246>
- Jeon, J., Lee, S. Y., & Cheon, C. H. (2019). tert-Butoxide-Mediated Synthesis of 3,4'-Biquinolines from 2-Aminochalcones. *Advanced Synthesis and Catalysis*, *361*(10), 2360–2364. <https://doi.org/10.1002/adsc.201900029>
- Jiang, N., Zhai, X., Li, T., Liu, D., Zhang, T., Wang, B., & Gong, P. (2012). Design, synthesis and antiproliferative activity of novel 2-substituted-4-amino-6-halogenquinolines. *Molecules*, *17*(5), 5870–5881. <https://doi.org/10.3390/molecules17055870>
- Karthikeyan, C., Narayana Moorthy, N. S. H., Ramasamy, S., Vanam, U., Manivannan, E., Karunakaran, D., & Trivedi, P. (2014). Advances in Chalcones with Anticancer Activities. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, *10*(1), 97–115. <https://doi.org/10.2174/1574892809666140819153902>
- Keri, R. S., & Patil, S. A. (2014). Quinoline: A promising antitubercular target. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *68*(8), 1161–1175. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.10.007>
- Kim, M., Yoon, J. H., Ahn, J., Jeon, M. J., Kim, H. K., Lim, D. J., Kang, H.-C., Kim, I. J., Shong, Y. K., Kim, T. Y., & Kim, B. H. (2020). Vandetanib for the Management of Advanced Medullary Thyroid Cancer: A Real-World Multicenter Experience. *Endocrinology and Metabolism*, *35*(3), 587–594. <https://doi.org/10.3803/enm.2020.687>
- Kotra, V., Ganapaty, S., & Adapa, S. R. (2010). Synthesis of a new series of quinolinyl chalcones as anticancer and antiinflammatory agents. *Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry*, *49*(8), 1109–1116. <https://doi.org/10.1002/chin.201051138>
- Kouznetsov, Vladimir.; Vargas Méndez, Leonor. and Meléndez Gómez, Carlos. (2005). Recent Progress in the Synthesis of Quinolines. *Current Organic Chemistry*, *9*, 141–161.
- Lahsani, S. A., al Korbi, F. H., & Aljaber, N. A. A. (2014). Synthesis, characterization and evaluation of antioxidant activities of some novel chalcones analogues. *Chemistry Central Journal*, *8*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-8-32>
- Lazar, C., Kluczyk, A., Kiyota, T., & Konishi, Y. (2004). Drug evolution concept in drug design: 1. Hybridization method. *Journal of Medicinal Chemistry*, *47*(27), 6973–6982. <https://doi.org/10.1021/jm049637+>
- Lee, V. M., Gavrishova, T. N., & Budyka, M. F. (2009). EFFICIENT METHOD FOR THE MICROWAVE SYNTHESIS OF 4-STYRYLQUINOLINES. In *Translated from Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* (Vol. 45, Issue 10).
- Li, C., An, S., Zhu, Y., Zhang, J., Kang, Y., Liu, P., Wang, Y., & Li, J. (2014). Copper-catalyzed intermolecular cyclization of nitriles and 2-aminobenzylamine for 3,4-dihydroquinazolines

- and quinazolines synthesis via cascade coupling and aerobic oxidation. *RSC Advances*, 4(91), 49888–49891. <https://doi.org/10.1039/c4ra09240f>
- Li, W., Xu, F., Shuai, W., Sun, H., Yao, H., Ma, C., Xu, S., Yao, H., Zhu, Z., Yang, D. H., Chen, Z. S., & Xu, J. (2019). Discovery of Novel Quinoline-Chalcone Derivatives as Potent Antitumor Agents with Microtubule Polymerization Inhibitory Activity [Research-article]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 62(2), 993–1013. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01755>
- Lin, Y. M., Zhou, Y., Flavin, M. T., Zhou, L. M., Nie, W., & Chen, F. C. (2002). Chalcones and flavonoids as anti-tuberculosis agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 10(8), 2795–2802. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(02\)00094-9](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(02)00094-9)
- Madapa, S., Tusi, Z., Mishra, A., Srivastava, K., Pandey, S. K., Tripathi, R., Puri, S. K., & Batra, S. (2009). Search for new pharmacophores for antimalarial activity. Part II: Synthesis and antimalarial activity of new 6-ureido-4-anilinoquinazolines. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 17(1), 222–234. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.11.005>
- Mai, C. W., Yaeghoobi, M., Abd-Rahman, N., Kang, Y. B., & Pichika, M. R. (2014). Chalcones with electron-withdrawing and electron-donating substituents: Anticancer activity against TRAIL resistant cancer cells, structure-activity relationship analysis and regulation of apoptotic proteins. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 77, 378–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.002>
- Martirosyan, A. R., Rahim-Bata, R., Freeman, A. B., Clarke, C. D., Howard, R. L., & Strobl, J. S. (2004). Differentiation-inducing quinolines as experimental breast cancer agents in the MCF-7 human breast cancer cell model. *Biochemical Pharmacology*, 68(9), 1729–1738. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.05.003>
- 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(xxxx), 127310. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127310>
- Mohamed, M. F. A., & Abuo-Rahma, G. E. D. A. (2020). Molecular targets and anticancer activity of quinoline-chalcone hybrids: Literature review. *RSC Advances*, 10(52), 31139–31155. <https://doi.org/10.1039/d0ra05594h>
- Murti, Y., Goswami, A., & Mishra, P. (2013). Synthesis and antioxidant activity of some chalcones and flavanoids. *International Journal of PharmTech Research*, 5(2), 811–818.
- Musiol, R. (2017). An overview of quinoline as a privileged scaffold in cancer drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 12(6), 583–597. <https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1319357>

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

- Nayak, A. (2004). A review of montelukast in the treatment of asthma and allergic rhinitis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 5(3), 679–686. <https://doi.org/10.1517/14656566.5.3.679>
- Nepali, K., Sharma, S., Sharma, M., Bedi, P. M. S., & Dhar, K. L. (2014). Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 77, 422–487. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.018>
- Nepovimova, E., Korabecny, J., Dolezal, R., Babkova, K., Ondrejicek, A., Jun, D., Sepsova, V., Horova, A., Hrabínova, M., Soukup, O., Bukum, N., Jost, P., Muckova, L., Kassa, J., Malinák, D., Andrs, M., & Kuca, K. (2015). Tacrine-Trolox Hybrids: A Novel Class of Centrally Active, Nonhepatotoxic Multi-Target-Directed Ligands Exerting Anticholinesterase and Antioxidant Activities with Low in Vivo Toxicity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(22), 8985–9003. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01325>
- Nielsen, S. F., Christensen, S. B., Cruciani, G., Kharazmi, A., & Liljefors, T. (1998). *Antileishmanial Chalcones : Statistical Design , Synthesis , and Three-Dimensional Quantitative Structure - Activity Relationship Analysis*. 4819–4832.
- Osman, M. S., Awad, T. A., Shantier, S. W., Garelnabi, E. A., Osman, W., Mothana, R. A., Nasr, F. A., & Elhag, R. I. (2022). Identification of some chalcone analogues as potential antileishmanial agents: An integrated in vitro and in silico evaluation. *Arabian Journal of Chemistry*, 15(4), 103717. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.103717>
- Ouyang, Y., Li, J., Chen, X., Fu, X., Sun, S., & Wu, Q. (2021). Chalcone derivatives: Role in anticancer therapy. *Biomolecules*, 11(6), 1–36. <https://doi.org/10.3390/biom11060894>
- Palma, A., Meléndez, A., Plata, E., Rodríguez, D., Ardila, D., Guerrero, S. A., Acosta, L. M., Cobo, J., & Nogueras, M. (2020). Straightforward Synthesis of Novel 4-Styrylquinolines/4-Styrylquinolin-2-ones and 9-Styryldihydroacridin-1(2 H)-ones from Substituted 2'-Aminochalcones. *Synthesis (Germany)*, 52(12). <https://doi.org/10.1055/s-0039-1707985>
- Pawelczyk, A., Sowa-Kasprzak, K., Olender, D., & Zaprutko, L. (2018). Molecular consortia-various structural and synthetic concepts for more effective therapeutics synthesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4), 1–19. <https://doi.org/10.3390/ijms19041104>
- Pawlak, A., Henklewska, M., Suárez, B. H., Łuźny, M., Kozłowska, E., Obmińska-Mrukowicz, B., & Janeczko, T. (2020). Chalcone methoxy derivatives exhibit antiproliferative and proapoptotic activity on canine lymphoma and leukemia cells. *Molecules*, 25(19). <https://doi.org/10.3390/molecules25194362>
- Prajapati, S. M., Patel, K. D., Vekariya, R. H., Panchal, S. N., & Patel, H. D. (2014). Recent advances in the synthesis of quinolines: A review. *RSC Advances*, 4(47), 24463–24476. <https://doi.org/10.1039/c4ra01814a>

- Qian, H., Liu, D., & Lv, C. (2011). Synthesis of chalcones via Claisen-Schmidt reaction catalyzed by sulfonic acid-functional ionic liquids. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 50(2), 1146–1149. <https://doi.org/10.1021/ie101790k>
- 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. <https://doi.org/10.1002/slct.201602022>
- Richmond, A., & Robson, J. (1962). *Xotes 465 I*. 180(1), 4–5.
- Rohini, R., Muralidhar Reddy, P., Shanker, K., Hu, A., & Ravinder, V. (2010). Antimicrobial study of newly synthesized 6-substituted indolo[1,2-c]quinazolines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(3), 1200–1205. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.11.038>
- Rojas-Aguirre, Y., Hernández-Luis, F., Mendoza-Martínez, C., Sotomayor, C. P., Aguilar, L. F., Villena, F., Castillo, I., Hernández, D. J., & Suwalsky, M. (2012). Effects of an antimalarial quinazoline derivative on human erythrocytes and on cell membrane molecular models. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, 1818(3), 738–746. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2011.11.026>
- Saavedra, L. A., Vallejos., G., Kouznetsov, V. v., Gutierrez., M., Meléndezgómez, C. M., Vargasméndez, L. Y., & Bermúdezjames, J. H. (2010). Synthesis of new diversely linked biquinoline derivatives by multicomponent Imino-Diels-Alder cycloaddition and intramolecular friedel-crafts cyclization. *Synthesis*, 4, 593–600. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1218613>
- Sampath Kumar, H. M., Herrmann, L., & Tsogoeva, S. B. (2020). Structural hybridization as a facile approach to new drug candidates. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 30(23), 127514. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127514>
- Sashidhara, K. v., Avula, S. R., Mishra, V., Palnati, G. R., Singh, L. R., Singh, N., Chhonker, Y. S., Swami, P., Bhatta, R. S., & Palit, G. (2015). Identification of quinoline-chalcone hybrids as potential antiulcer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 89, 638–653. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.068>
- Satish, G., Ashok, P., Kota, L., & Ilangovan, A. (2019). Nickel-Catalyzed Annulation of 2'-Amino-chalcones: A Simplistic Access to 4-Styryl and 2,4-Distyrylquinolines. *ChemistrySelect*, 4(4), 1346–1349. <https://doi.org/10.1002/slct.201803199>
- Satish, G., Polu, A., Kota, L., & Ilangovan, A. (2019). Copper-catalyzed oxidative amination of methanol to access quinazolines. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 17(19), 4774–4782. <https://doi.org/10.1039/c9ob00392d>
- Selepe, M. A., & van Heerden, F. R. (2013). Application of the Suzuki-Miyaura reaction in the synthesis of flavonoids. *Molecules*, 18(4), 4739–4765. <https://doi.org/10.3390/molecules18044739>

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

- Selvam, T. P., & Kumar, P. V. (2011). Quinazoline Marketed drugs – A Review. *Research in Pharmacy*, 1(1), 1–21. www.researchinpharmacy.com
- Shah, N. M., Patel, M. P., & Patel, R. G. (2012). New N-arylamino biquinoline derivatives: Synthesis, antimicrobial, antituberculosis, and antimalarial evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 54, 239–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.05.004>
- Shaik, A., Bhandare, R. R., Palleapati, K., Nissankararao, S., Kancharlapalli, V., & Shaik, S. (2020). Antimicrobial, antioxidant, and anticancer activities of some novel isoxazole ring containing chalcone and dihydropyrazole derivatives. *Molecules*, 25(5). <https://doi.org/10.3390/molecules25051047>
- Sharma, A., & Saraswat, A. (2021). Overview on cumulative synthetic approaches for chalcone based functionalized scaffolds. *Journal of the Indian Chemical Society*, 98(2), 100028. <https://doi.org/10.1016/j.jics.2021.100028>
- Shen, C., Wang, A., Xu, J., An, Z., Loh, K. Y., Zhang, P., & Liu, X. (2019). Recent Advances in the Catalytic Synthesis of 4-Quinolones. In *Chem* (Vol. 5, Issue 5, pp. 1059–1107). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2019.01.006>
- Shu, B., Zeng, P., Kang, S., Li, P. H., Hu, D., Kuang, G., Cao, J., Li, X., Zhang, M., An, L. K., Huang, Z. S., & Li, D. (2019). Syntheses and evaluation of new Quinoline derivatives for inhibition of hnRNP K in regulating oncogene c-myc transcription. *Bioorganic Chemistry*, 85(October 2018), 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.12.020>
- Silva, V. L., Saxena, J., Nicolini, F., Hoare, J. I., Metcalf, S., Martin, S. A., & Lockley, M. (2021). Chloroxine overrides DNA damage tolerance to restore platinum sensitivity in high-grade serous ovarian cancer. *Cell Death and Disease*, 12(4). <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03665-0>
- Sim, E. H. A., Yang, I. A., Wood-Baker, R., Bowman, R. v., & Fong, K. M. (2018). Gefitinib for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006847.pub2>
- Singh, M., Kaur, M., Chadha, N., & Silakari, O. (2016). Hybrids: a new paradigm to treat Alzheimer's disease. *Molecular Diversity*, 20(1), 271–297. <https://doi.org/10.1007/s11030-015-9628-9>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.033>
- Soriano, E., Samadi, A., Carreiras, M., & Marco-Contelles, J. (2009). Recent Advances in the Friedländer Reaction. *Chem. Rev.*, 109, 2652–2671.
- Srinivasan, B., Johnson, T. E., Lad, R., & Xing, C. (2009). Structure - Activity relationship studies of chalcone leading to 3-hydroxy-4,3',4',5'-tetramethoxychalcone and its analogues

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

- as potent nuclear factor κ B inhibitors and their anticancer activities. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(22), 7228–7235. <https://doi.org/10.1021/jm901278z>
- Srivastava, V., & Lee, H. (2015). Synthesis and bio-evaluation of novel quinolino-stilbene derivatives as potential anticancer agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 23(24), 7629–7640. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.11.007>
- Suwito, H., Ni'matuzahroh, Kristanti, A. N., Hayati, S., Dewi, S. R., Amalina, I., & Puspaningsih, N. N. T. (2016). Antimicrobial Activities and In silico Analysis of Methoxy Amino Chalcone Derivatives. *Procedia Chemistry*, 18(Mcls 2015), 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.proche.2016.01.017>
- Syahri, J., Yuanita, E., Nurohmah, B. A., Armunanto, R., & Purwono, B. (2017). Chalcone analogue as potent anti-malarial compounds against Plasmodium falciparum: Synthesis, biological evaluation, and docking simulation study. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7(8), 675–679. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.07.004>
- Tandel, S., Patel, N. C., Kanvah, S., & Patel, P. N. (2022). An efficient protocol for the synthesis of novel hetero-aryl chalcone : A versatile synthon for several heterocyclic scaffolds and sensors. *Journal of Molecular Structure*, 1269, 133808. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133808>
- Tekale, S., Mashele, S., Pooe, O., Thore, S., Kendrekar, P., & Pawar, R. (2020). Biological Role of Chalcones in Medicinal Chemistry. *Vector-Borne Diseases - Recent Developments in Epidemiology and Control*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.91626>
- Tiwari, B., Pratapwar, A., Tapas, A., Butle, S. and Vatkar, B. (2010). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Chalcone Derivatives. *Int. J. Chem. Tech. Res*, 2(1), 499–503. <https://doi.org/10.1155/2008/876257>
- Torres-Santos, E. C., Moreira, D. L., Kaplan, M. A. C., Meirelles, M. N., & Rossi-Bergmann, B. (1999). Selective effect of 2',6'-dihydroxy-4'-methoxychalcone isolated from Piper aduncum on Leishmania amazonensis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(5), 1234–1241. <https://doi.org/10.1128/aac.43.5.1234>
- Tseng, C. H., Tzeng, C. C., Hsu, C. Y., Cheng, C. M., Yang, C. N., & Chen, Y. L. (2015). Discovery of 3-phenylquinolinylchalcone derivatives as potent and selective anticancer agents against breast cancers. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 306–319. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.054>
- Vera, D. (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*. [Tesis de Grado].
- Wagstaff, A. J., & Keating, G. M. (2006). Anagrelide: A review of its use in the management of essential thrombocythaemia. *Drugs*, 66(1), 111–131. <https://doi.org/10.2165/00003495-200666010-00006>

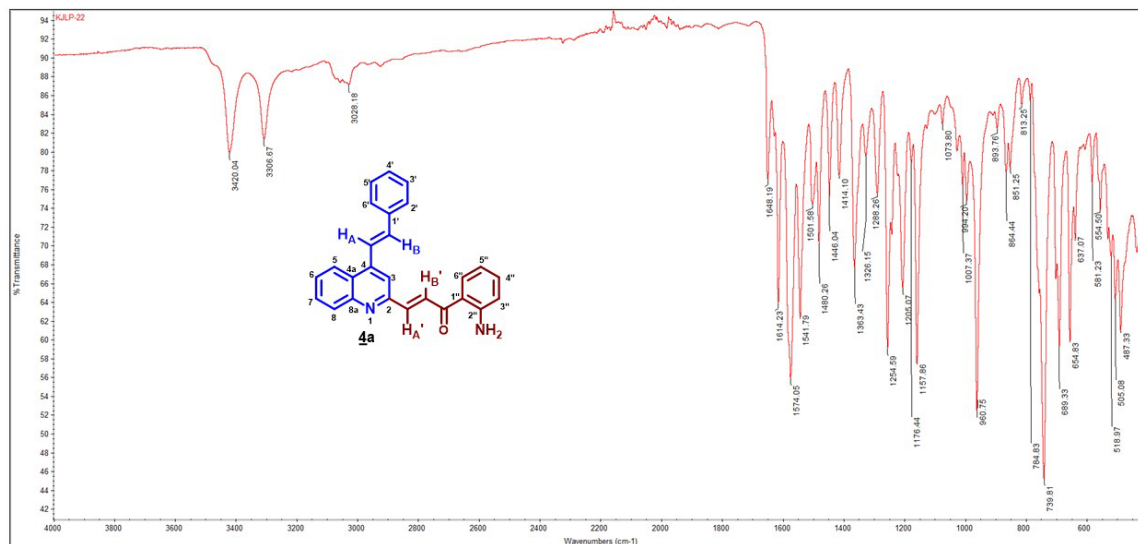
HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

- Wang, D., & Gao, F. (2013a). Quinazoline derivatives: Synthesis and bioactivities. *Chemistry Central Journal*, 7(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-7-95>
- Wang, D., & Gao, F. (2013b). Quinazoline derivatives: Synthesis and bioactivities. In *Chemistry Central Journal* (Vol. 7, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/1752-153X-7-95>
- Wang, L., Hou, X., Fu, H., Pan, X., Xu, W., Tang, W., & Fang, H. (2015). Design, synthesis and preliminary bioactivity evaluations of substituted quinoline hydroxamic acid derivatives as novel histone deacetylase (HDAC) inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 23(15), 4364–4374. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.06.024>
- Wang, Y., Zhou, C., & Schmid Bindert, G. (2012). Erlotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: An update for clinicians. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 4(1), 19–29. <https://doi.org/10.1177/1758834011427927>
- Wu, J., Xia, H. G., & Gao, K. (2006). Molecular iodine: A highly efficient catalyst in the synthesis of quinolines via Friedländer annulation. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 4(1), 126–129. <https://doi.org/10.1039/b514635f>
- 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. <https://doi.org/10.1021/ja1059922>
- Yadav, P., & Shah, K. (2021). Quinolines, a perpetual, multipurpose scaffold in medicinal chemistry. *Bioorganic Chemistry*, 109(January), 104639. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104639>
- Yakes, F. M., Chen, J., Tan, J., Yamaguchi, K., Shi, Y., Yu, P., Qian, F., Chu, F., Bentzien, F., Cancilla, B., Orf, J., You, A., Laird, A. D., Engst, S., Lee, L., Lesch, J., Chou, Y. C., & Joly, A. H. (2011). Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Molecular Cancer Therapeutics*, 10(12), 2298–2308. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-11-0264>
- Yesuthangam, Y., Pandian, S., Venkatesan, K., Gandhidasan, R., & Murugesan, R. (2011). Photogeneration of reactive oxygen species and photoinduced plasmid DNA cleavage by novel synthetic chalcones. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 102(3), 200–208. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2010.12.004>
- Youssif, B. G. M. (2019). Synthesis and Biological Evaluation of Novel Quinoline / Chalcone Hybrid As Potential Antibacterial Agents. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10(5), 2423. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10\(5\).2423-29](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10(5).2423-29)
- Zhao, D., Shen, Q., Zhou, Y. R., & Li, J. X. (2013). KOtBu-mediated stereoselective addition of quinazolines to alkynes under mild conditions. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 11(35), 5908–5912. <https://doi.org/10.1039/c3ob41083h>

- Zhao, H., & Dietrich, J. (2015). Privileged scaffolds in lead generation. In *Expert Opinion on Drug Discovery* (Vol. 10, Issue 7, pp. 781–790). Informa Healthcare.
<https://doi.org/10.1517/17460441.2015.1041496>
- Zheng, X., Jiang, H., Xie, J., Yin, Z., & Zhang, H. (2013). Highly efficient and green synthesis of flavanones and tetrahydroquinolones. *Synthetic Communications*, 43(7), 1023–1029.
<https://doi.org/10.1080/00397911.2011.621096>
- Zhou, Y., Li, X., Hou, S., & Xu, J. (2012). Facile synthesis of dihydrochalcones via the AlCl₃-promoted tandem Friedel-Crafts acylation and alkylation of arenes with 2-alkenoyl chlorides. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 365, 203–211.
<https://doi.org/10.1016/j.molcata.2012.09.005>
- Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C., & Miao, Z. (2017). Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chemical Reviews*, 117(12), 7762–7810.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00020>
- Zouhiri, F., Mouscadet, J. F., Mekouar, K., Desmaële, D., Savouré, D., Leh, H., Subra, F., le Bret, M., Auclair, C., & D'Angelo, J. (2000). Structure-activity relationships and binding mode of styrylquinolines as potent inhibitors of HIV-1 integrase and replication of HIV-1 in cell culture. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(8), 1533–1540.
<https://doi.org/10.1021/jm990467o>

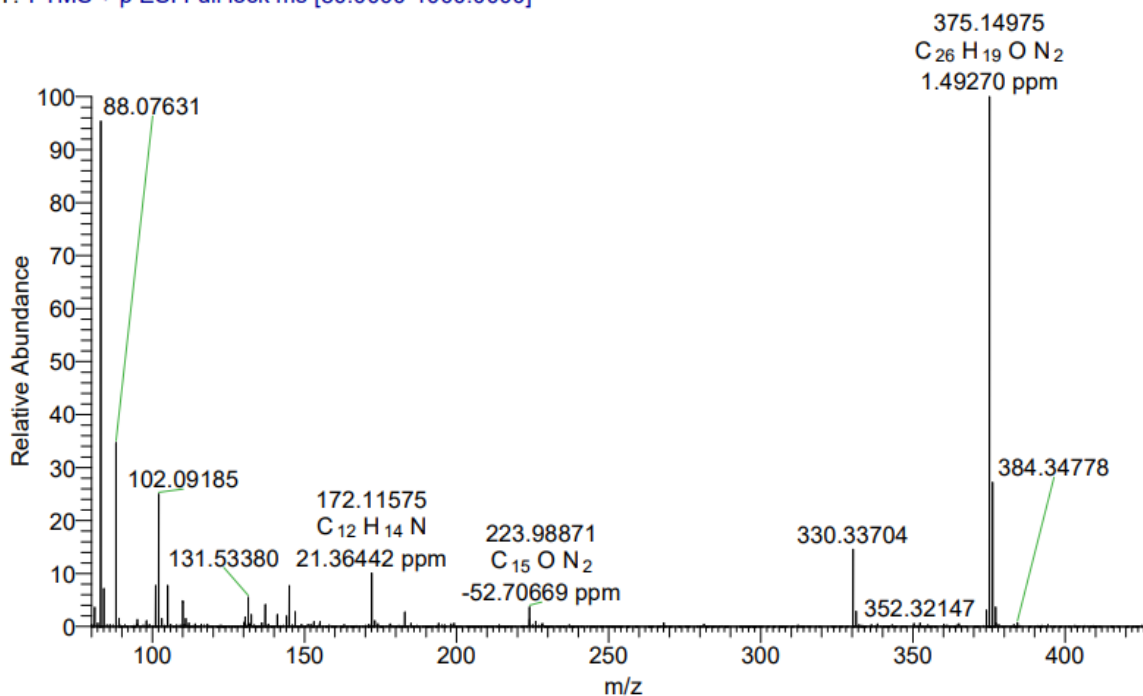
HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

ANEXOS A-C. Espectros de IR, HRMS y RMN ¹³C del derivado **4a**.



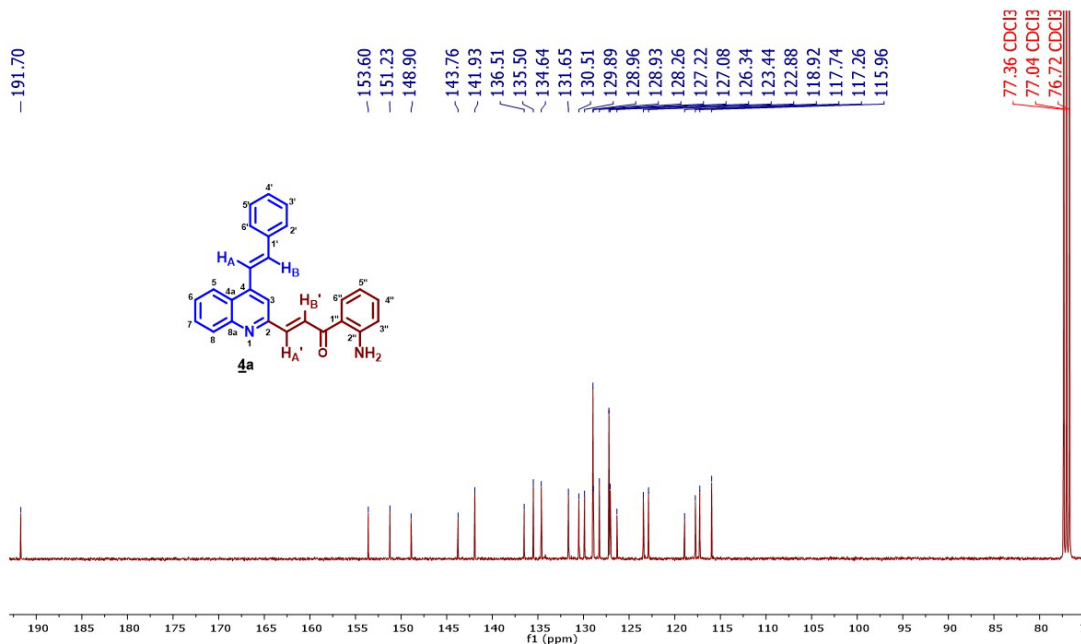
Anexo A. Espectro IR de **4a**.

992734-38-eb #1944 RT: 7.68 AV: 1 NL: 6.08E7
T: FTMS + p ESI Full lock ms [80.0000-1000.0000]



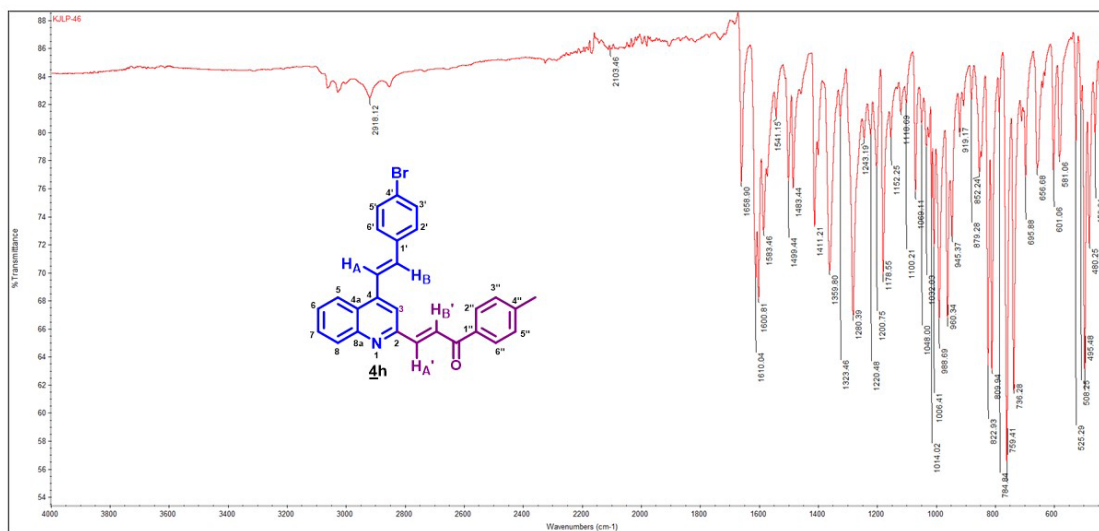
Anexo B. Espectro HRMS de **4a**.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA



Anexo C. Espectro RMN ¹³C de 4a.

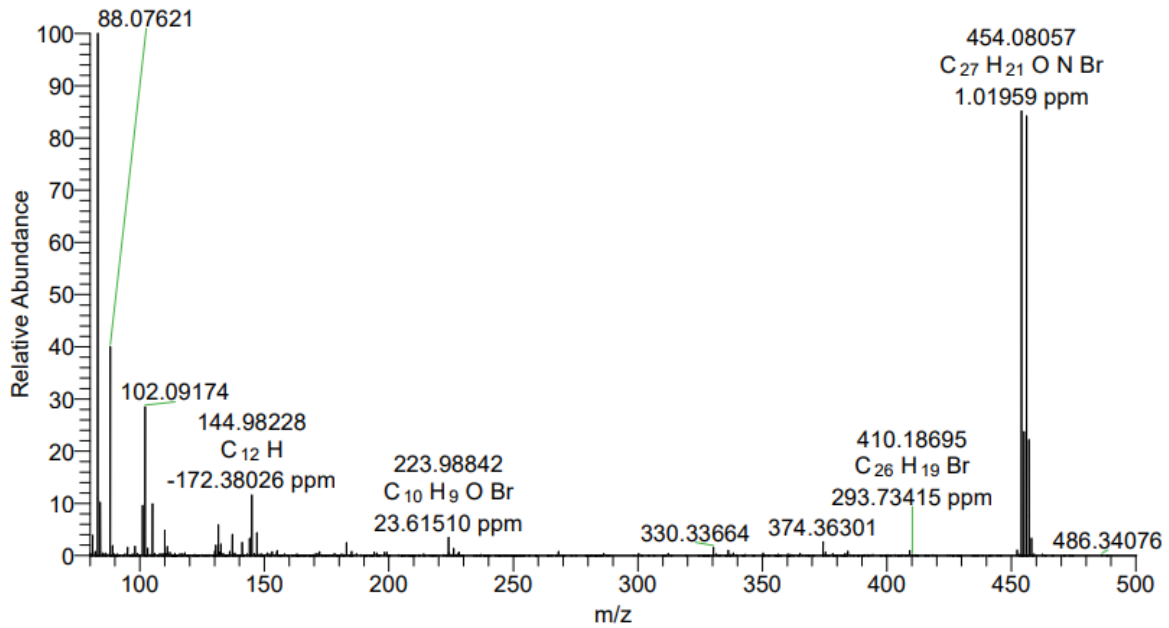
ANEXOS D-F. Espectros de IR, HRMS y RMN ¹³C del derivado 4h.



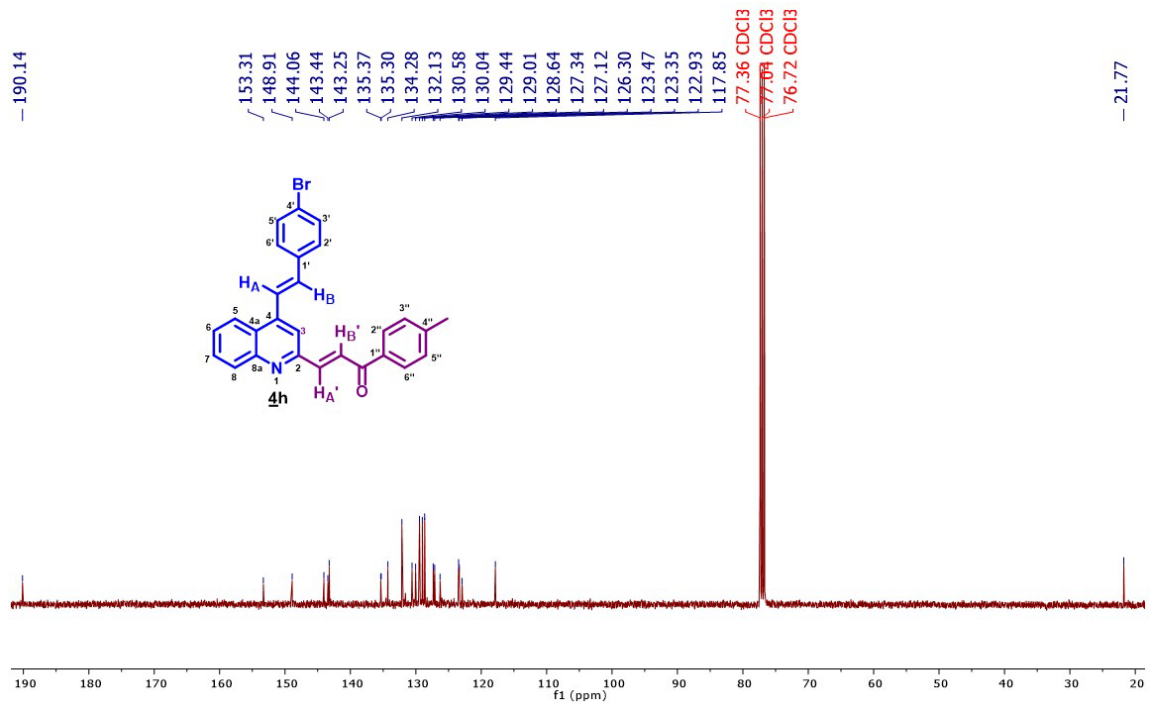
Anexo D. Espectro IR de 4h.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

992734-35-eb #2014 RT: 7.95 AV: 1 NL: 5.30E7
T: FTMS + p ESI Full ms [80.0000-1000.0000]

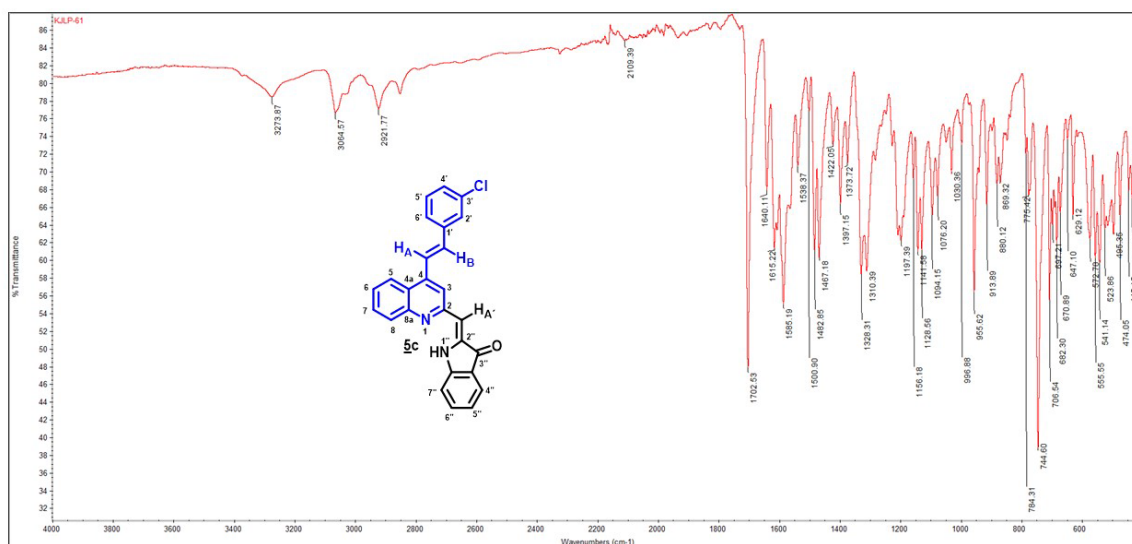


Anexo E. Espectro HRMS de **4h**.



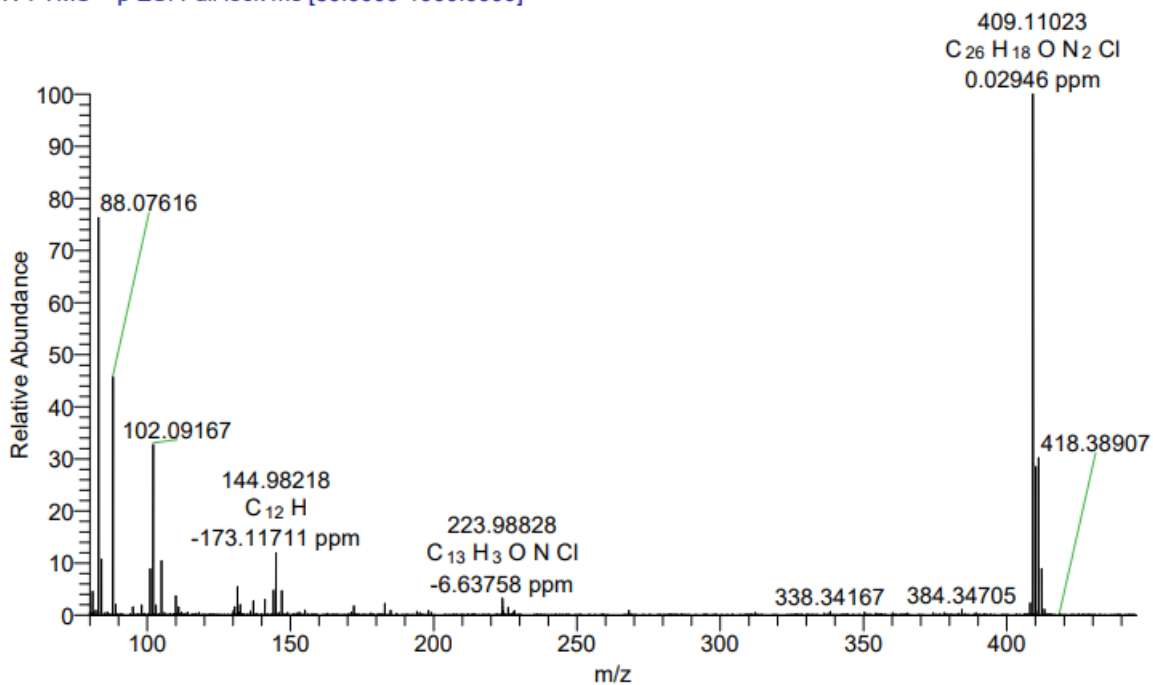
Anexo F. Espectro RMN ¹³C de **4h**.

ANEXOS G-I. Espectros de IR, HRMS y RMN ^{13}C del derivado **5c**.



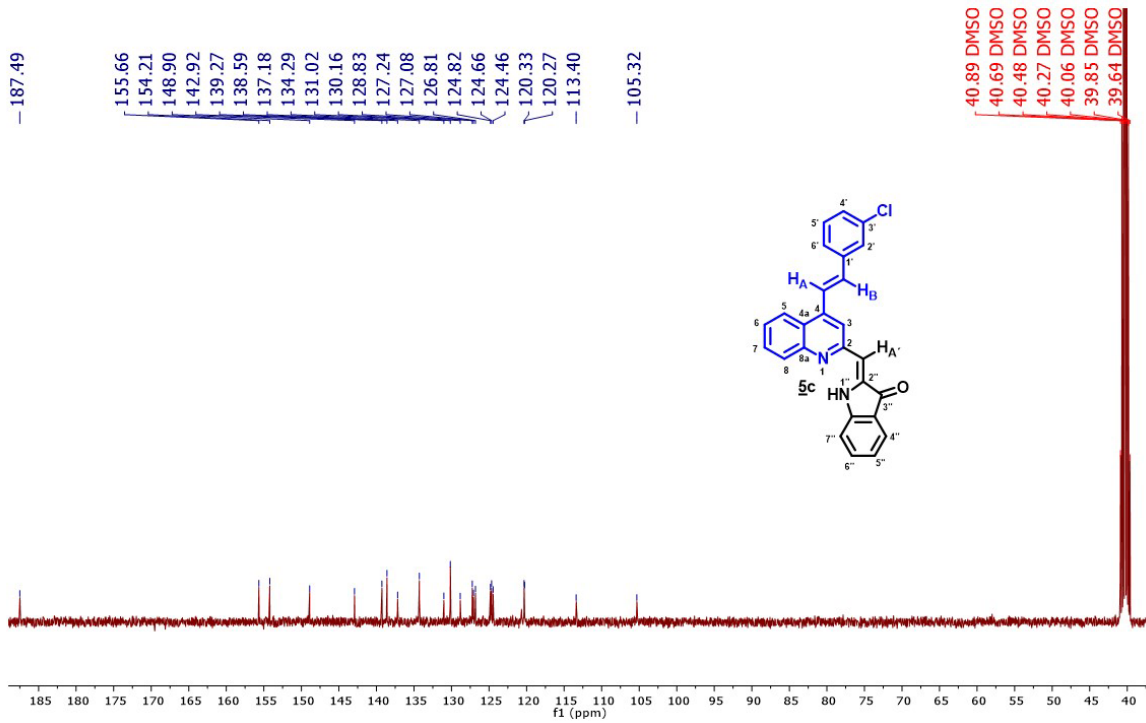
Anexo G. Espectro IR de **5c**.

992734-46-eb #2049 RT: 8.10 AV: 1 NL: 4.78E7
T: FTMS + p ESI Full lock ms [80.0000-1000.0000]



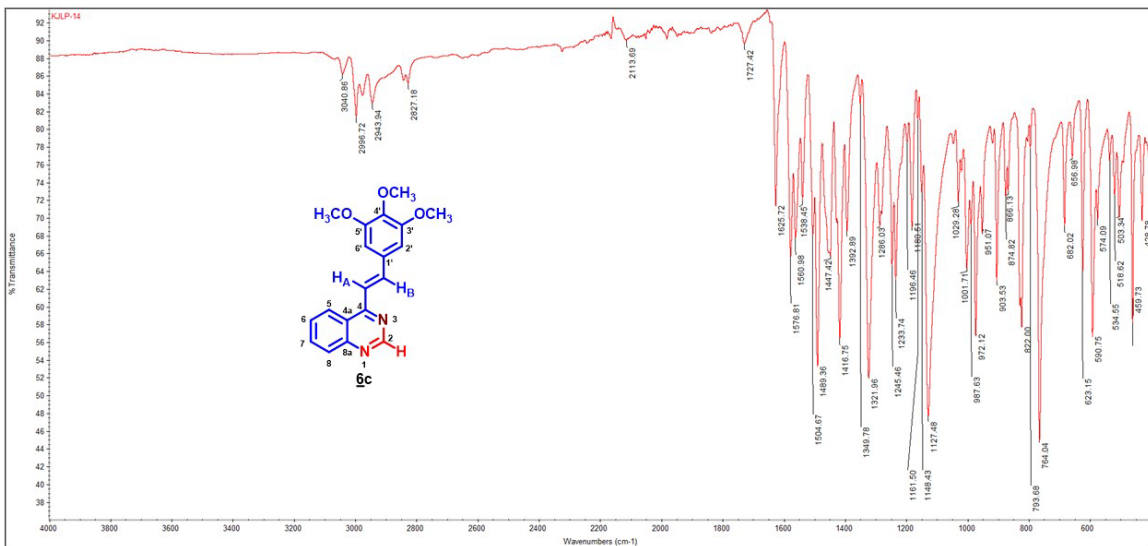
Anexo H. Espectro HRMS de **5c**.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA



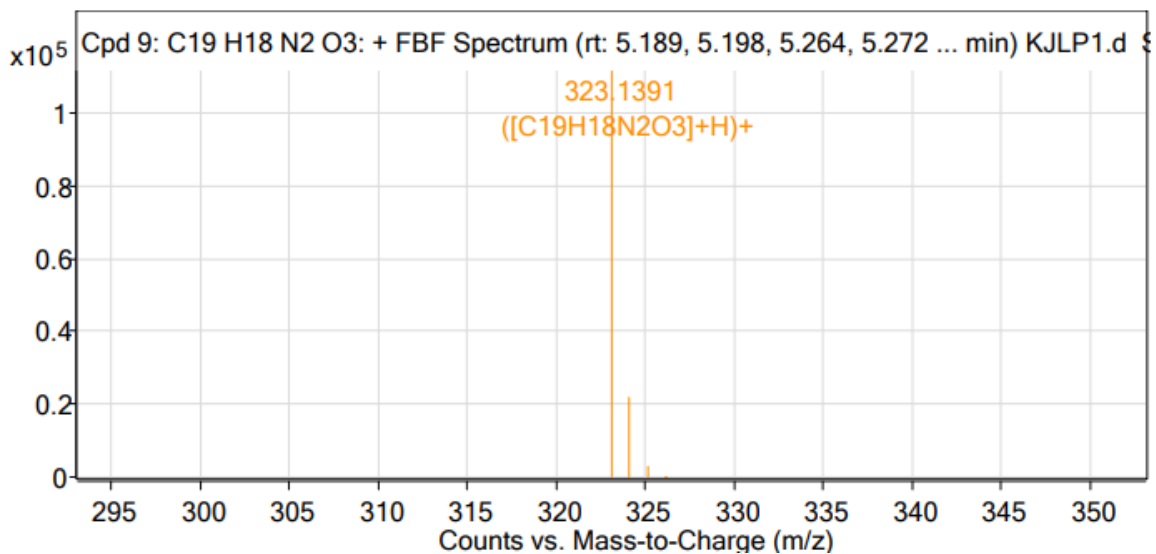
Anexo I. Espectro RMN ^{13}C de **5c**.

ANEXOS J-L. Espectros de IR, HRMS y RMN ^{13}C del derivado **6c**.

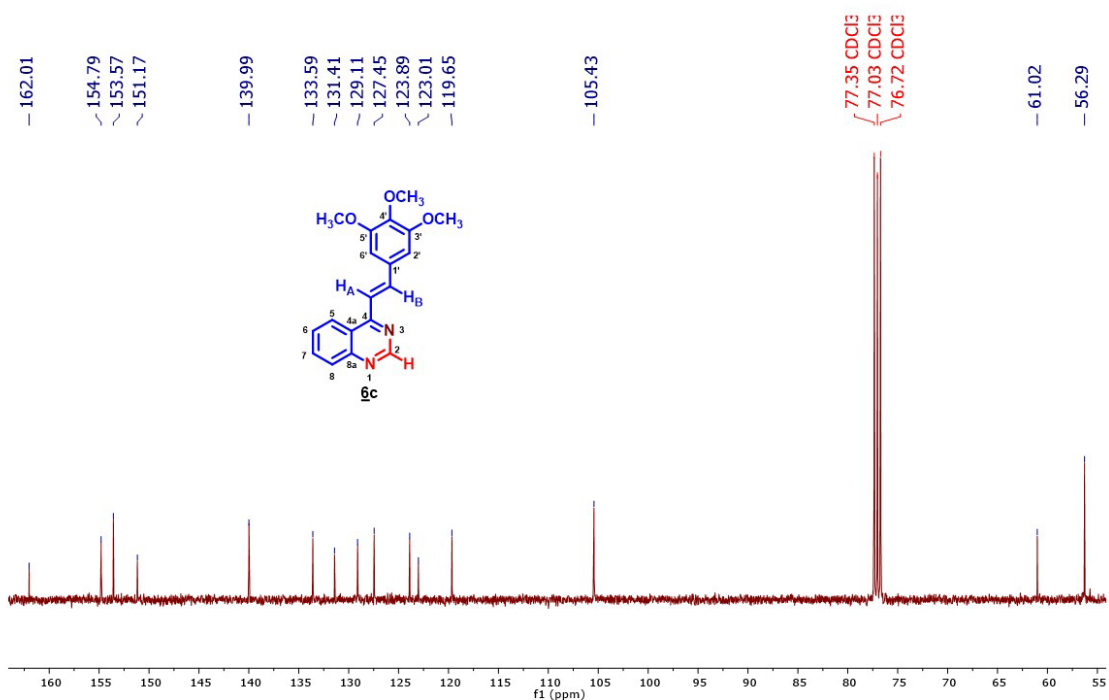


Anexo J. Espectro IR de **6c**.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA



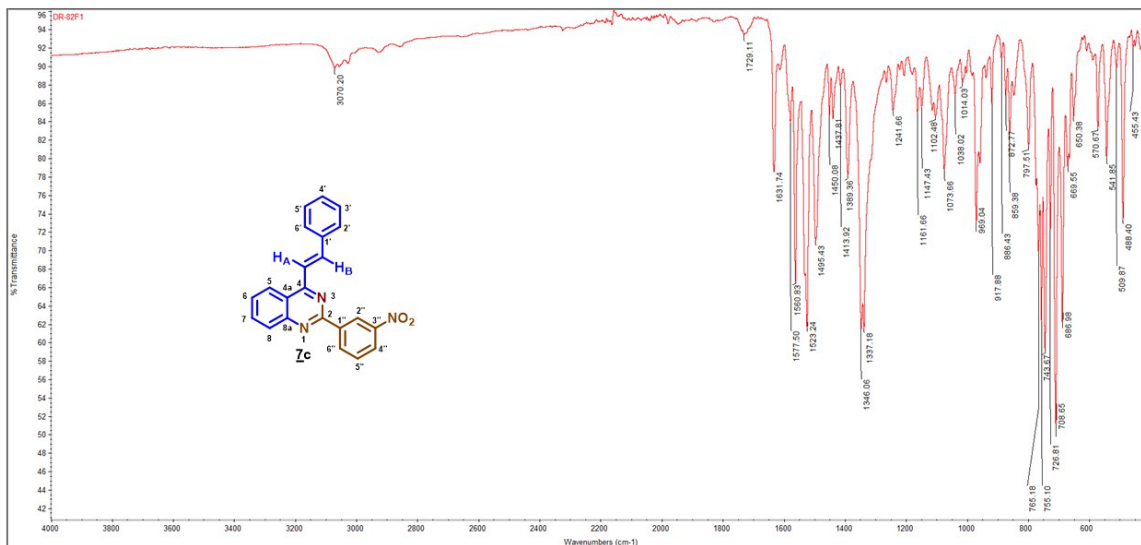
Anexo K. Espectro HRMS de 6c.



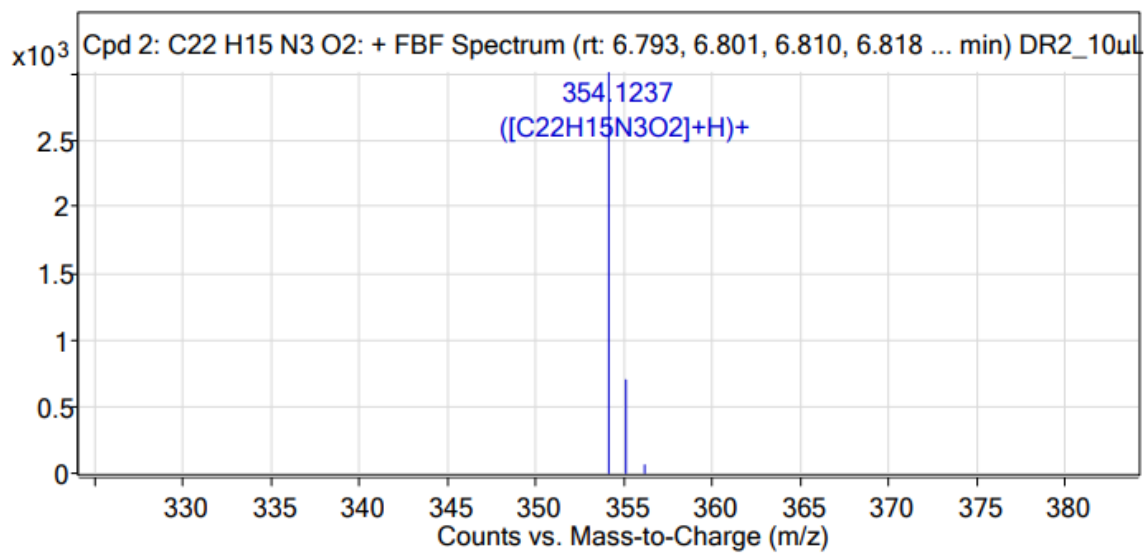
Anexo L. Espectro RMN ¹³C de 6c.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA

ANEXOS M-O. Espectros de IR, HRMS y RMN ¹³C del derivado 7c.

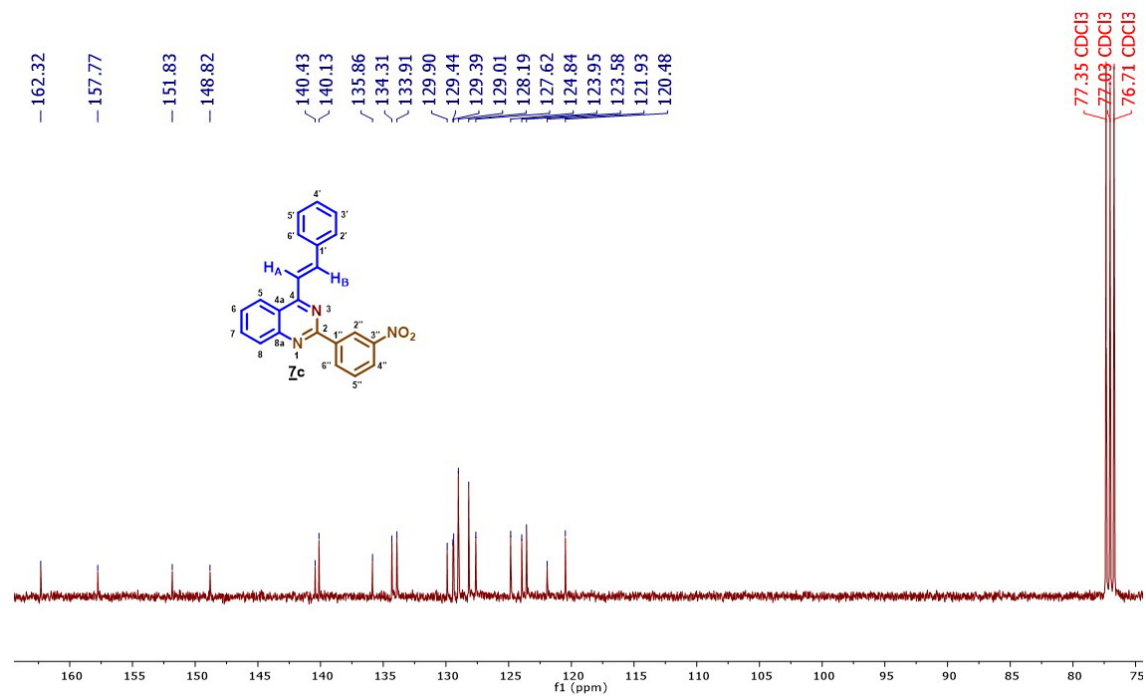


Anexo M. Espectro IR de 7c.



Anexo N. Espectro HRMS de 7c.

HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA Y LA QUINAZOLINA



Anexo O. Espectro RMN ^{13}C de **7c**.