

SÍNTESIS ONE-POT DE ESTIRILQUINOLINAS

Síntesis one-pot de nuevas (*E*)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)-metanonas a partir de chalconas derivadas de la 2-aminoacetofenona: caracterización y evaluación de la actividad anticancerígena.

Esteban David Plata Caballero

Trabajo de Grado como requisito para optar al título de Químico

Director

Alirio Palma Rodríguez

Químico, *Ph.D.*

Codirectora

Lina María Acosta Quintero

Química, *M.Sc.*, Doctora en Química.

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de química

Químico

Bucaramanga

2018

*A mis padres, Clara Inés Caballero Pérez y Gregorio de Jesús Plata Mendoza, a quienes
debo todos mis logros, por su esfuerzo, apoyo y confianza.*

*A mi abuela, Zunilda Esther Pérez Olmos, quien fue otra madre para mí, por sus enseñanzas,
dedicación y amor incondicional.*

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

Al profesor Alirio Palma Rodríguez, director de la presente investigación, por darme la oportunidad de realizar mi proyecto de grado en su grupo de investigación y por su valiosa contribución a mi formación como profesional.

A Lina María Acosta Quintero, por su paciencia, enseñanzas y colaboración como Co-directora en la elaboración del presente trabajo de grado.

Al profesor Justo Cobo Domingo de la Universidad de Jaén, España, por la toma de los espectros de masas de alta resolución y la resolución de estructuras por difracción de rayos X de monocristal.

A la profesora Elena Stashenko del Centro de Cromatografía y Espectrometría de Masas (CROM-MASS) por la toma de los espectros de GC-MS.

Al profesor Daniel Molina Y Mary Helena Torres del Laboratorio de RMN de la UIS, por la toma de los espectros de RMN.

A Lida Ruíz y Lucía Novoa del Laboratorio Instrumental de Análisis Químico de la UIS, por la colaboración en la toma de los espectros de IR.

A los profesores Julio Pinzón y Arnold Romero, por su colaboración como evaluadores de la presente Tesis de Pregrado.

Al Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos por el estudio de la actividad anticancerígena de los compuestos sintetizados.

A Diana Ardila, Angie Meléndez, Diego Rodríguez, Sergio Guerrero, Manuel Roa, Kelly Lipez, Diana Vera, Hernán Rueda y Nicolás Vega, compañeros del LSO, por brindarme su colaboración.

A mi tía Mildred Caballero Pérez y mi suegra Myrian López Villamizar por preocuparse por mi como si fuera un hijo más.

Finalmente, pero de manera muy especial a mi novia Daniela Monsalve López por acompañarme y brindarme su apoyo incondicional durante todo este proceso.

Tabla de contenido

Introducción	17
1. Estado del arte.....	18
1.1. Importancia biológica y métodos de preparación de las quinolinas.....	18
1.2. Importancia biológica y métodos de preparación de las estirilquinolinas (estilbenquinolinas)	28
2. Planteamiento del problema.....	32
3. Objetivos	34
3.1. Objetivo General	34
3.2. Objetivos específicos	34
4. Parte experimental	34
4.1. Preparación de las (<i>E</i>)-1-(2-aminofenil)-3-fenil(aril, heteroaril)prop-2-en-1-onas 2a-j.	36
4.1.1. (<i>E</i>)-1-(2-aminofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona 2h	37
4.1.2. (<i>E</i>)-1-(2-aminofenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona 2i.....	38
4.2. Preparación de las (<i>E</i>)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas 3a-h y la (<i>E</i>)-(2-metil-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)quinolin-3-il)(fenil)metanona 3j.....	38
4.2.1. (<i>E</i>)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanona 3a.....	39
4.2.2. (<i>E</i>)-(2-metil-4-(3-metilestiril)quinolin-3-il)(fenil)metanona 3b.....	39
4.2.3. (<i>E</i>)-(4-(3-metoxiestiril)-2-metilquinolin-3-il)(fenil)metanona 3c	39
4.2.4. (<i>E</i>)-(2-metil-4-(4-metilestiril)quinolin-3-il)(fenil)metanona 3d.....	40
4.2.5. (<i>E</i>)-(4-(4-metoxiestiril)-2-metilquinolin-3-il)(fenil)metanona 3e	40
4.2.6. (<i>E</i>)-(4-(4-cloroestiril)-2-metilquinolin-3-il)(fenil)metanona 3f.....	40

4.2.7.	(<i>E</i>)-(4-(4-fluoroestiril)-2-metilquinolin-3-il)(fenil)metanona 3g	41
4.2.8.	(<i>E</i>)-(4-(4-bromoestiril)-2-metilquinolin-3-il)(fenil)metanona 3h.....	41
4.2.9.	(<i>E</i>)-(2-metil-4-(4-(trifluorometil)estiril)quinolin-3-il)(fenil)metanona 3i.....	41
4.2.10.	(<i>E</i>)-(2-metil-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)quinolin-3-il)(fenil)metanona 3j.....	41
5.	Discusión de resultados.....	42
5.1.	Preparación de las (<i>E</i>)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas 3a-h y la (<i>E</i>)-(2-metil-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)quinolin-3-il)(fenil)metanona 3j.....	42
5.2.	Actividad anticancerígena de las nuevas (<i>E</i>)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanona 3.	69
6.	Conclusiones y recomendaciones	75
	Referencias Bibliográficas	77
	Apéndices.....	85

Lista de figuras.

Figura 1. Estructura general de las dianas de interés diseñadas.	18
Figura 2. Compuestos quinolínicos usados como agentes medicinales.....	19
Figura 3. Quinolinas con actividad antimalárica.	20
Figura 4. Quinolinas con actividad antibacteriana.....	21
Figura 5. Quinolinas con actividad anticancerígena.	22
Figura 6. Antibióticos quinolínicos con actividad anticancerígena.	23
Figura 7. Estilbenos con propiedades farmacológicas.	29
Figura 8. Estructura general de las chalconas 2a-j.	36
Figura 9. Estructura general de las estirilquinolinas 3a-j.	38
Figura 10. Espectro de RMN ¹ H y expansión de la región aromática de la (E)-(4-(4-metoxiestiril)-2-metilquinolin-3-il)(fenil)metanona 3e (CDCl ₃ , 400 MHz).	54
Figura 11. Expansión de la zona alifática del espectro HMBC de la (E)-(4-(4-metoxiestiril)-2-metilquinolin-3-il)(fenil)metanona 3e.	57
Figura 12. Expansión de la zona aromática del espectro HMBC de la (E)-(4-(4-metoxiestiril)-2-metilquinolin-3-il)(fenil)metanona 3e.....	58
Figura 13. Diagrama ORTEP de la (E)-(2-metil-4-(3-metilestiril)quinolin-3-il)(fenil)metanona 3b.	69

Lista de esquemas.

Esquema 1 Mecanismos propuestos para la reacción de Friedländer.....	24
Esquema 2. Síntesis de quinolinas 2,4–dialquil sustituidas reportada por Crifar y colaboradores.....	25
Esquema 3. Síntesis de la quinolina (42) reportada por Arcadi y colaboradores.....	26
Esquema 4. Síntesis de la quinolina fusionada (45) reportada por Shen y colaboradores.....	26
Esquema 5. Síntesis de la quinolina 2,4–dimetil sustituida (48) reportada por Muscia y colaboradores.....	27
Esquema 6. Serie de quinolinas reportada por Chen y colaboradores.....	28
Esquema 7. Síntesis de 2–cloro–3–estirilquinolinas reportada por Vandana y colaboradores.....	30
Esquema 8. Síntesis de la 2–estirilquinolina (63) reportada por El–sayed y colaboradores. ...	31
Esquema 9. Síntesis de la 2–estiril–8–hidroxiquinolina (66) reportada por Chang y colaboradores.....	31
Esquema 10. Análisis retrosintético para las quinolinas híbridas diseñadas.....	33
Esquema 11. Metodología utilizada para acceder a las (E)–(2–metil–4–estirilquinolin–3–il)(fenil)metanonas 3.....	43
Esquema 12. Síntesis de las (E)–(2–metil–4–estirilquinolin–il)(fenil)metanonas 3a–j.....	44
Esquema 13. Mecanismo simplificado para la formación de los compuestos 3a–j vía la formación de una imina en la etapa inicial.....	45
Esquema 14. Mecanismo simplificado para la formación de los compuestos 3a–j vía condensación aldólica en la etapa inicial.....	46
Esquema 15. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las quinolinas 4–estiril sustituidas 3a–j.....	49
Esquema 16. Posibles usos sintéticos de las quinolinas (3).....	76

Lista de tablas.

Tabla 1. Bandas de absorción en el infrarrojo características para las (<i>E</i>)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas 3a-j.....	47
Tabla 2. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las (<i>E</i>)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas 3a-j.	49
Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las (<i>E</i>)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas 3a-j.	59
Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las (<i>E</i>)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas 3a-j.....	64
Tabla 5. Porcentaje de inhibición de crecimiento (GI %) de los compuestos sintetizados	72

Lista de apéndices.

Apéndice A. Espectros IR, de masas y RMN ¹³ C de la (<i>E</i>)-(4-(4-metoxiestiril)-2-metilquinolin-3-il)(fenil)metanona <u>3e</u>	84
Apéndice A1. Espectro IR de la (<i>E</i>)-(4-(4-metoxiestiril)-2-metilquinolin-3-il)(fenil)metanona 3e.....	84
Apéndice A2. Espectro de masas de la (<i>E</i>)-(4-(4-metoxiestiril)-2-metilquinolin-3-il)(fenil)metanona 3e.....	85
Apéndice A3. Espectro RMN ¹³ C de la (<i>E</i>)-(4-(4-metoxiestiril)-2-metilquinolin-3-il)(fenil)metanona 3e.....	85

Abreviaturas.

°C	Grados centígrados
µg/mL	Microgramos por mililitro
µM	Micromolar
Ac₂O	Anhídrido acético
AcOH	Ácido acético
ATR	Reflexión total atenuada
CCF	Cromatografía de capa fina
CDCl₃	Cloroformo deuterado
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et	Etilo
EtOH	Etanol
g	Gramos
g/mol	Gramos por mol
GC–MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
HMBC	Correlación heteronuclear a múltiples enlaces
Hz	Hertz
IC₅₀	Máxima concentración inhibitoria media
<i>i</i>-Pr	<i>iso</i> -propil
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LSO	Laboratorio de Síntesis Orgánica
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
M⁺	Ion molecular

Me	Metilo
MHz	MegaHertz
min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
MW	Microondas
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
nm	Nanómetros
P.F.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
R_f	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN ¹³C	Resonancia magnética nuclear de carbonos
RMN ¹H	Resonancia magnética nuclear de protones
T. amb.	Temperatura ambiente
<i>t</i>-Bu	<i>Tert</i> -butil
THF	Tetrahidrofurano
UIS	Universidad Industrial de Santander
UV	Ultravioleta
UV-VIS	Ultravioleta-visible

RESUMEN

TÍTULO: SÍNTESIS ONE-POT DE NUEVAS (*E*)-(2-METIL-4-ESTIRILQUINOLIN-3-IL)(FENIL)-METANONAS A PARTIR DE CHALCONAS DERIVADAS DE LA 2-AMINOACETOFENONA: CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA.*

AUTOR: ESTEBAN DAVID PLATA CABALLERO.**

PALABRAS CLAVE: QUINOLINAS, ESTILBENOS, ESTIRILQUINOLINAS, REACCIÓN DE FRIEDLÄNDER.

El núcleo de la quinolina es considerado una estructura privilegiada debido a que es parte fundamental de moléculas con potencial farmacológico, entre estas abundan compuestos con propiedades antimaláricas, antibacterianas y anticancerígenas. Debido a sus notables propiedades biológicas se han desarrollado diversas metodologías de síntesis para acceder a este tipo de compuestos, entre estas, una de las más estudiadas es la reacción de Friedländer, la cual debido a su gran versatilidad permite construir quinolinas polisustituidas. Por otra parte, otros compuestos que han llamado la atención de la comunidad científica son los estilbenos, entre los cuales destacan algunas moléculas con propiedades antioxidantes, antidiabéticas y antitumorales. La preparación de híbridos moleculares entre los núcleos anteriormente descritos ha desembocado en el descubrimiento de compuestos con promisorias propiedades anticancerígenas; debido a esto en el LSO se diseñó e implementó una ruta de síntesis basada en la reacción de Friedländer, para acceder a quinolinas 4-estiril sustituidas.

En el presente trabajo de grado se describe la síntesis one-pot, basada en la reacción de Friedländer, de diez (10) nuevos derivados quinolínicos del tipo (*E*)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanona a partir de chalconas derivadas de la 2-aminoacetofenona, para los cuales se reportan por primera vez su preparación y sus propiedades físicas y espectroscópicas.

Las estructuras de todas las sustancias sintetizadas fueron elucidadas por espectroscopia de infrarrojo, cromatografía acoplada a espectrometría de masas de baja y alta resolución, resonancia magnética nuclear ^1H , ^{13}C , correlación heteronuclear HMBC y la estructura de uno de los derivados fue resuelta usando difracción de rayos X de monocristal.

*Trabajo de grado.

**Director: Alirio Palma Rodríguez Ph.D. Laboratorio de Síntesis Orgánica. Escuela de química. Facultad de ciencias.

ABSTRACT

TITLE: ONE-POT SYNTHESIS OF NEW (*E*)-(2-METHYL-4-STYRYLQUINOLIN-3-YL)(PHENYL)-METHANONES FROM 2-AMINOACETOPHENONE DERIVED CHALCONES: CHARACTERIZATION AND EVALUATION OF THE ANTICANCER ACTIVITY. *

AUTHOR: ESTEBAN DAVID PLATA CABALLERO. **

KEYWORDS: QUINOLINES, STILBENES, STIRILQUINOLINES, FRIEDLÄNDER REACTION.

Quinoline moiety is considered as a privileged structure because it is an essential part of molecules with pharmacological potential, among them, compounds with antimalarial, antibacterial and anticancer properties abound. Due to their remarkable biological properties diverse synthetic methodologies have been developed to prepare these compounds, one of the most studied is the Friedländer reaction, which is a very versatile method to prepare polysubstituted quinolines. Other compounds which attracted the attention of the scientific community are the stilbenes which have antioxidant, antidiabetic and antitumoral properties. The preparation of molecular hybrids between the previously mentioned moieties resulted in the discovery of compounds with promising anticancer properties. For these reasons the LSO designed and implemented a synthesis route based on the Friedländer reaction to prepare 4-stirilquinolines.

This work describes the one-pot synthesis, based on the Friedländer reaction of ten (10) new derivatives of (*E*)-(2-methyl-4-styrylquinolin-3-yl)(phenyl)methanone from 2-aminoacetophenone derived chalcones, for which is reported for the first time their preparation and physical and spectroscopic properties.

The structures of all synthesized compounds were elucidated by infrared spectroscopy, chromatography coupled to low- and high-resolution mass spectrometry, nuclear magnetic resonance ^1H y ^{13}C , heteronuclear correlation HMBC and the structure of one of the derivatives was resolved using single-crystal X-ray diffraction.

*Bachelor thesis.

**Director: Alirio Palma Rodríguez Ph.D. Laboratorio de Síntesis Orgánica. Escuela de química. Facultad de ciencias

Introducción

El estudio sistemático de los compuestos heterocíclicos ha tenido un gran impacto sobre el acelerado desarrollo de nuevos medicamentos. Esto, a su vez, ha estimulado el diseño e implementación de metodologías sintéticas novedosas que han posibilitado la rápida y efectiva preparación de una rica variedad de dichos compuestos, permitiendo así ampliar la despensa de sustancias con potencial uso terapéutico. Se pueden encontrar heterociclos en las estructuras de muchos productos naturales como lo son las proteínas, en metabolitos secundarios como los alcaloides, las vitaminas, las hormonas, y también en muchos fármacos, tanto de origen natural, como la penicilina, o de origen sintético, como las fluoroquinolonas. Estudios de relación estructura–actividad han demostrado que las propiedades biológicas de estos medicamentos dependen en gran medida de los sistemas heterocíclicos que los constituyen.(Boteva & Krasnykh, 2009)

Entre la gran familia de compuestos heterocíclicos nitrogenados, el núcleo de la quinolina es considerado como una estructura privilegiada debido a su presencia en una gran variedad de moléculas de origen natural y sintético con notables propiedades farmacológicas y químicas. Muchos derivados de la quinolina se han usado y se usan como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades de diversa índole debido a que entre sus principales propiedades biológicas se encuentra la anticancerígena, la antibacteriana, la antifúngica, y la antimalárica, entre otras; es por esto que el diseño de nuevas moléculas centradas en este sistema heterocíclico, así como el posterior estudio de sus propiedades farmacológicas, se han

consolidado como tareas de gran relevancia y de mucha actualidad para la química orgánica y medicinal.

Sobre la base de lo recién expuesto, y con el propósito de desarrollar entidades moleculares centradas en el núcleo de la quinolina no descritas en la literatura, en el presente Trabajo de Grado se ha planteado como objetivo principal la síntesis y caracterización de una nueva serie de (*E*)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas, usando como estrategia de síntesis la reacción de Friedländer, para posteriormente promover el estudio de sus propiedades biológicas, especialmente como agentes anticancerígenos.

1. Estado del arte

Por cuanto los compuestos diseñados en el presente proyecto de grado son derivados quinolínicos (**Figura 1**), se ha considerado conveniente describir en esta sección las propiedades farmacológicas más relevantes que caracterizan a las quinolinas, así como algunos de los métodos clásicos de preparación más empleados por los químicos, haciendo especial énfasis en la reacción de Friedländer.

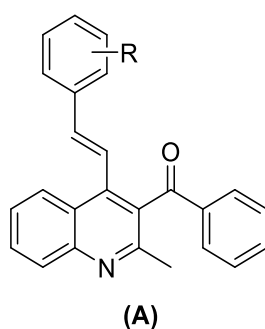


Figura 1. Estructura general de las dianas de interés diseñadas.

1.1. Importancia biológica y métodos de preparación de las quinolinas

Las quinolinas son una familia de compuestos nitrogenados en cuyas estructuras el benceno está fusionado a la cara *b* del anillo de la piridina. Debido a su amplio espectro de actividad biológica son de gran interés para la química orgánica y medicinal. (Kumar, Bawa, & Gupta, 2009) Entre las quinolinas (aromáticas y parcialmente saturadas) usadas para el tratamiento de enfermedades se encuentran algunos agentes antibacterianos, como la rosoxacina (1) y la amifloxacina (2), antihelmínticos, como la oxamniquina (3), antipsicóticos, como el aripiprazol (4) y el brexpiprazol (5), antifúngicos, como el clioquinol (6), anticancerígenos, como el tipifarnib (7), antituberculosos, como la moxifloxacina (8) y la mefloquina (9), y antiretrovirales, como el saquinavir (10) (Figura 2). (Afzal et al., 2015; Kumar et al., 2009)

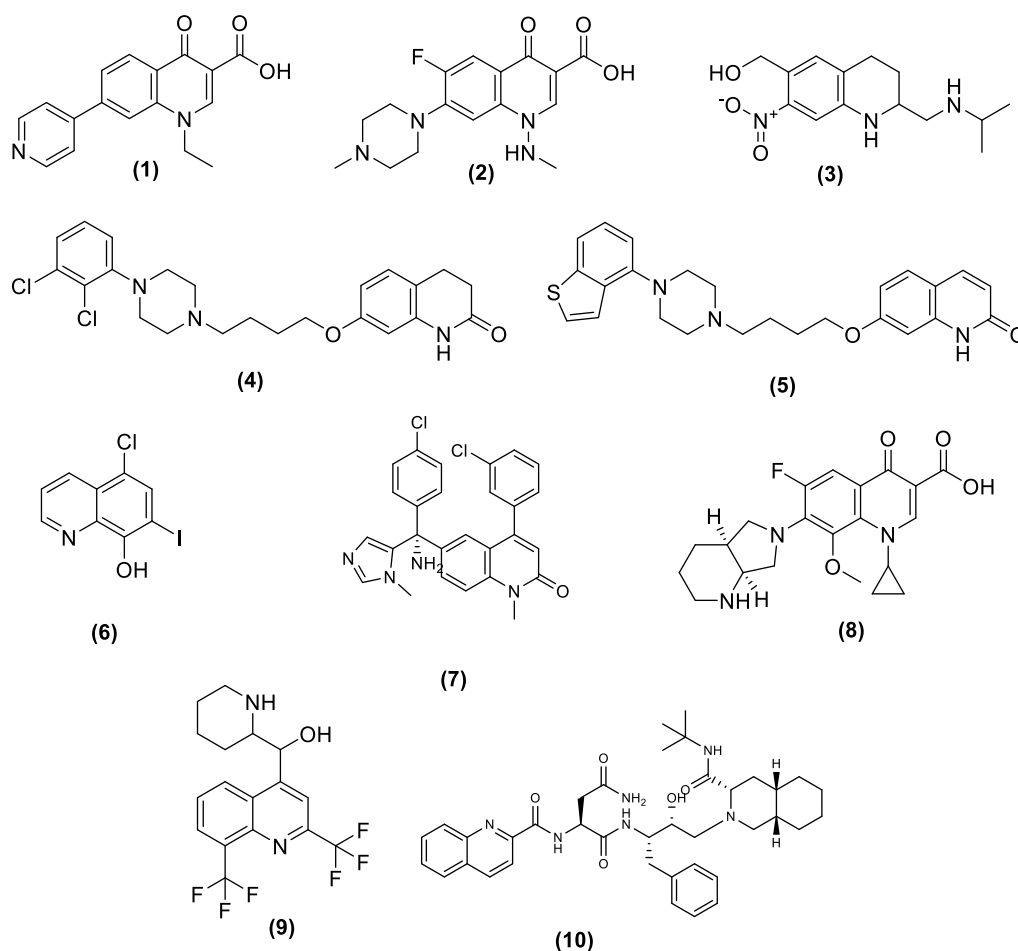


Figura 2. Compuestos quinolínicos usados como agentes medicinales.

Entre la gran variedad de propiedades biológicas que poseen los derivados de la quinolina destaca la actividad antimalárica, encontrándose entre estos antimaláricos moléculas como la amodiaquina (**11**), la quinidina (**12**), y la piperquina (**13**) (**Figura 3**). Los primeros medicamentos de tipo quinolínico usados para el tratamiento de la malaria son alcaloides extraídos de la corteza del árbol *Cinchona officinalis*, (V Kouznetsov & Meléndez-Gómez, 2005) del cual se lograron aislar la quinina (**14**) y la cinchonina (**15**), compuestos responsables de dicha actividad farmacológica. Posteriormente se descubrió la pamaquina (**16**), la cual fue la primera 8-aminoquinolina sintética usada para el tratamiento de esta enfermedad; sin embargo, debido a su alta toxicidad fue necesario detener su uso y emplear moléculas menos agresivas como la primaquina (**17**) (**Figura 3**). (Foley & Tilley, 1998)

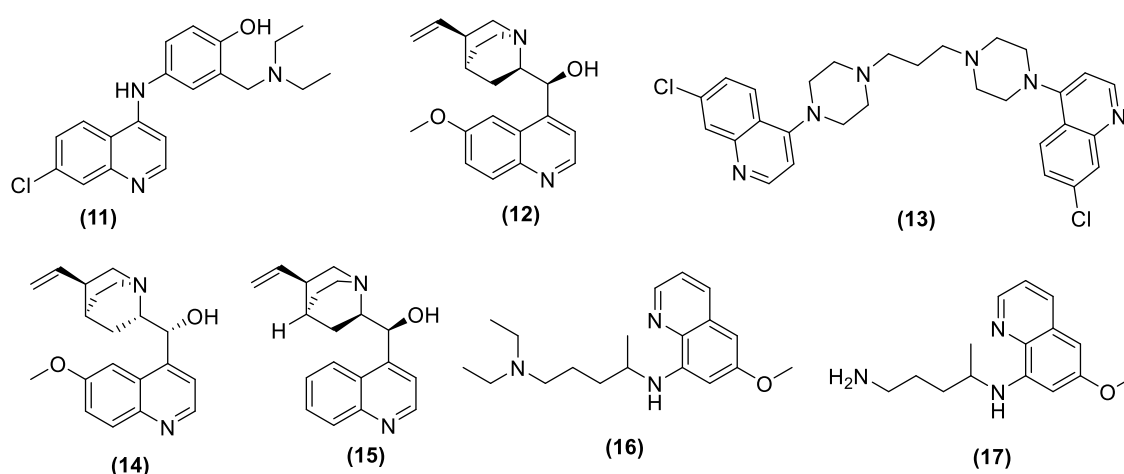


Figura 3. *Quinolinas con actividad antimalárica.*

El núcleo de la quinolina es la base de la primera generación de moléculas sintéticas que se utilizaron para el tratamiento de infecciones bacterianas. (Meléndez Gómez & Kouznetsov, 2013) El primer compuesto de este tipo usado para tales fines fue el ácido nalidíxico (**18**), (Leshner, Froelich, Gruett, Bailey, & Brundage, 1962) a partir del cual surgieron medicamentos como la rosoxacina (**1**) y la amifloxacina (**2**). Sin embargo, entre las quinolinas, el grupo de compuestos más sobresaliente por su potencial antibacteriano es el de las

fluoroquinolonas, de las cuales hacen parte la flumequina (**19**), la ciprofloxacina (**20**) y la norfloxacina (**21**). El núcleo de la quinolina es considerado también como un farmacóforo para el diseño de agentes antituberculosos, y no en vano fármacos como la ciprofloxacina (**20**), la moxifloxacina (**8**) y la mefloquina (**9**) se prescriben para el tratamiento de esta enfermedad. (Keri & Patil, 2014) Nuevas moléculas como la TMC207 (**22**), descubierta por los laboratorios Johnson y Johnson, están siendo usadas para controlar la tuberculosis causada por bacterias multirresistentes (**Figura 4**). (Matteelli, Carvalho, Dooley, & Kritski, 2010; Meléndez Gómez & Kouznetsov, 2013)

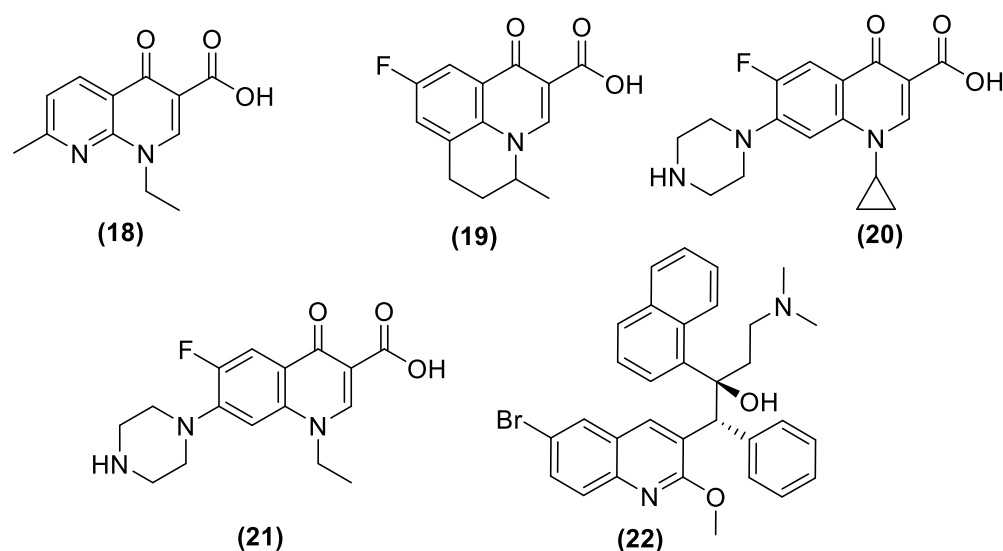


Figura 4. *Quinolinas con actividad antibacteriana.*

El núcleo de la quinolina es de gran importancia para el desarrollo de nuevos medicamentos anticancerígenos, ya que éste está presente en una miríada de moléculas con propiedades antitumorales, antimigratorias y antiangiogénicas. (Afzal et al., 2015) Entre éstas, la camptotecina (**23**) llamó la atención de los científicos en la década del 60 luego de que extractos del árbol *Camptotheca acuminata*, (V Kouznetsov & Meléndez-Gómez, 2005) enviados al Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, mostraran actividad apreciable en ratones con leucemia L1210; (Wall & Wani, 1998) por esta razón, se profundizó en el estudio de su

mecanismo de acción y en la síntesis de análogos que pudiesen ser usados como agentes anticancerígenos.(Basili & Moro, 2009) Por esta vía fueron descubiertos compuestos como el topotecán (24), el irinotecán (25), el exatecán (26), el lurtotecán (27), el rubitecán (28) y el belotecán (29), medicamentos usados actualmente para el tratamiento de distintos tipos de cáncer como el de colon y el de ovario (Figura 5).

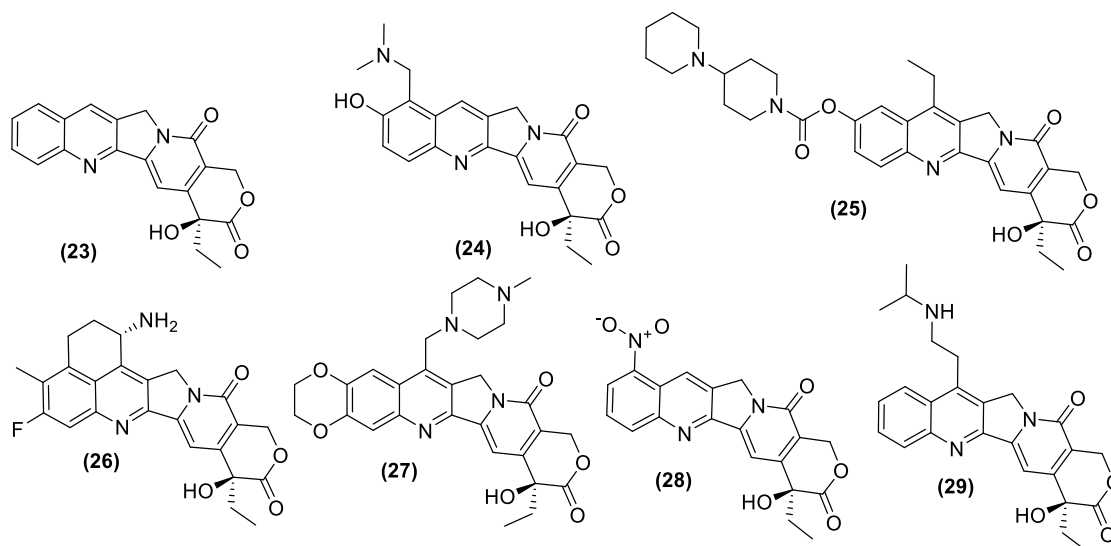


Figura 5. Quinolinas con actividad anticancerígena.

Productos naturales de tipo quinolínico como la lavendamicina (30) y la estreptonigrina (31) también son de gran interés para la química medicinal, principalmente por su potente actividad anticancerígena (Figura 6). La lavendamicina es un antibiótico proveniente de la bacteria *Streptomyces lavendulae*, y presentó actividad antiproliferativa y antitumoral frente a varias líneas de células cancerosas; sin embargo, debido a su baja solubilidad en agua y a su alta toxicidad sobre células sanas, no se pudo usar clínicamente.(Fang et al., 2003) La estreptonigrina, aislada de la bacteria *Streptomyces flocculus* en 1959,(Harris et al., 1965) es activa frente a células de varios tipos de cáncer, entre los cuales se encuentran el de mama, el de cabeza y cuello, y los de pulmón, linfoma y melanoma.(Dreyton, Anderson, Subramanian, Dale, & Thompson, 2013; Pittillo & Woolley, 1974) Además de sus sobresalientes propiedades

anticancerígenas, la estreptonigrina posee actividad antiviral, antibacteriana y antifúngica. (Xu et al., 2013)

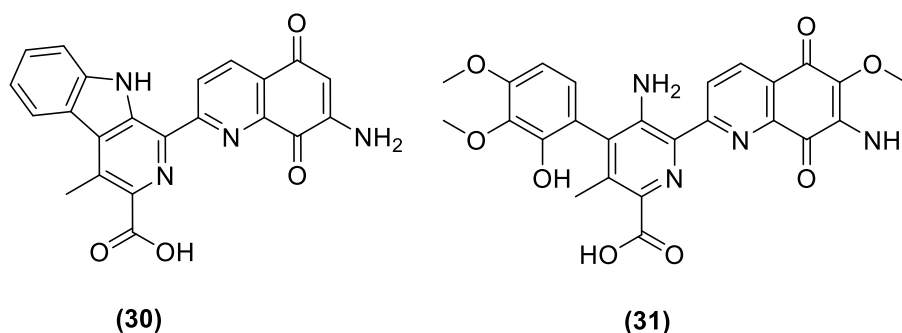


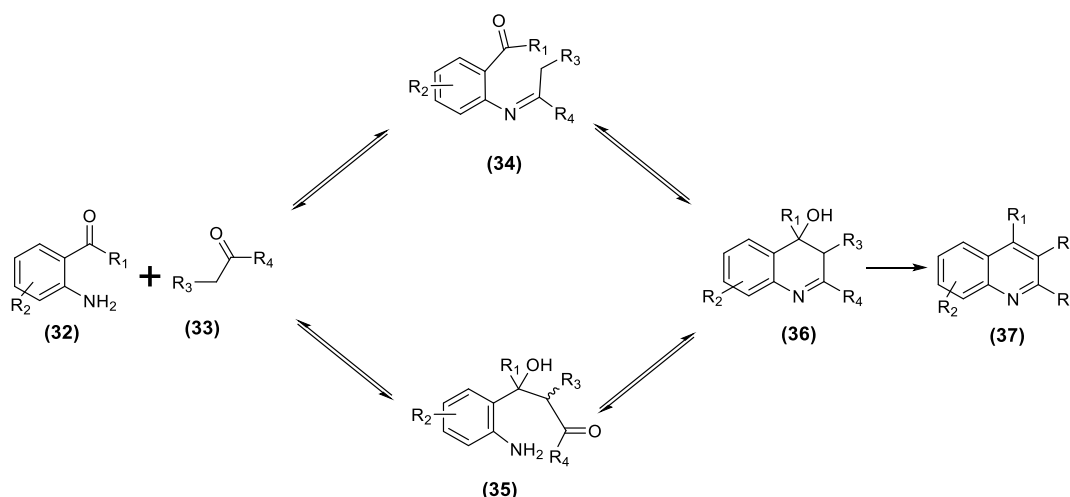
Figura 6. Antibióticos quinolínicos con actividad anticancerígena.

La necesidad de nuevos compuestos que contengan el núcleo de la quinolina en sus estructuras ha aumentado considerablemente debido al amplio espectro de usos que se le pueden dar, y para ello también se han creado diversas metodologías o protocolos de síntesis. (Vladímir V Kouznetsov & Vargas Méndez, Leonor Y Meléndez Gómez, 2005; Yamashkin & Oreshkina, 2006) Las metodologías clásicas de síntesis de quinolinas se pueden clasificar en dos grupos. Por una parte se encuentran aquellas que parten de anilinas, entre éstas están la síntesis de Skraup, la de Doebner Von Miller, la de Conrad–Limpach–Knorr y la de Combes; por otro lado están las que parten de derivados de *orto*-acilanilinas, como es el caso de la reacción de Friedländer, y de derivados de la isatina, como es el caso de la síntesis de Pfitzinger. (Mandewale, Bapu, Udaysinha, Bhima, & Ramesh, 2015; Ramann & Cowen, 2016)

Además de las metodologías clásicas, se han diseñado nuevas estrategias de síntesis, como la reacción de Heck, para acceder a derivados quinolínicos, que se fundamentan en el uso de catalizadores de metales de transición como el paladio. (Larock & Kuo, 1991) (Selvakumar, Lingam, Varma, Luxmi, & Vijayabaskar, 2015)

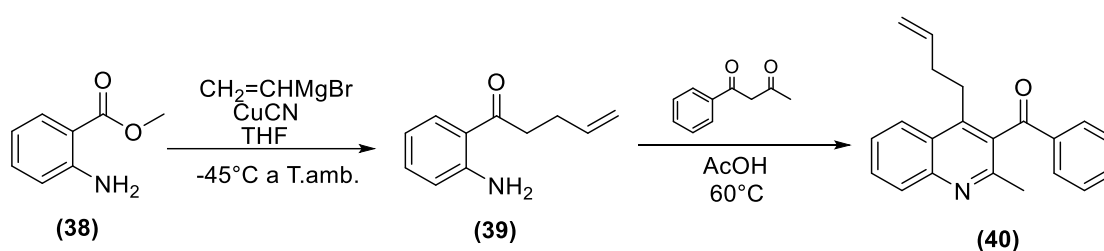
En este apartado sólo se enfatizará en la reacción de Friedländer, ya que guarda relación directa con el trabajo de síntesis que se realizó en el presente Trabajo de Grado. La reacción de Friedländer, que fue reportada por primera vez en 1882, (Friedlaender, 1882) consiste en la condensación de cetonas o aldehídos aromáticos 2-aminosustituídos (**32**) y compuestos carbonílicos con metilenos reactivos en la posición α (**33**), seguida de una ciclodeshidratación; en general, esta reacción puede ser promovida tanto por ácidos como por bases (**Esquema 1**). (C.-C. Cheng & Yan, 2005)

Se han propuesto dos mecanismos para explicar esta reacción. (Marco-Contelles, Pérez-Mayoral, Samadi, do Carmo Carreiras, & Soriano, 2009) El primero de ellos propone que el paso inicial corresponde a la formación de la imina (**34**), la cual, en un paso posterior, sufre una condensación aldólica intramolecular y genera el 3,4-dihidroquinilín-4-ol (**36**), que se deshidrata para, finalmente, producir la quinolina (**37**). El segundo mecanismo propone que el paso inicial corresponde a la condensación aldólica intermolecular que resulta en la formación del compuesto (**35**), el cual, posteriormente, se transforma en la quinolina (**37**) a través del mismo intermediario (**36**) (**Esquema 1**).



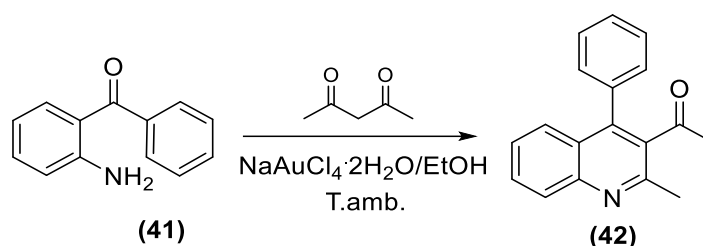
Esquema 1 Mecanismos propuestos para la reacción de Friedländer.

Uno de los reportes más interesantes sobre síntesis de quinolinas 2,4-dialquil sustituidas vía la reacción de Friedländer, es el de Crifar y colaboradores,(Crifar, Dörr, & Lubell, 2015) quienes, inicialmente, hicieron reaccionar el 2-aminobenzoato de metilo (**38**) con bromuro de vinil magnesio en la presencia de cianuro de cobre para generar la cetona homoalílica (**39**), la cual, posteriormente, fue sometida a ciclocondensación con la benzoilacetona, usando ácido acético como disolvente y catalizador de la reacción, para obtener el producto de Friedländer, la (4-(but-3-en-1-il)-2-metilquinolin-3-il)(fenil)metanona (**40**) (**Esquema 2**).



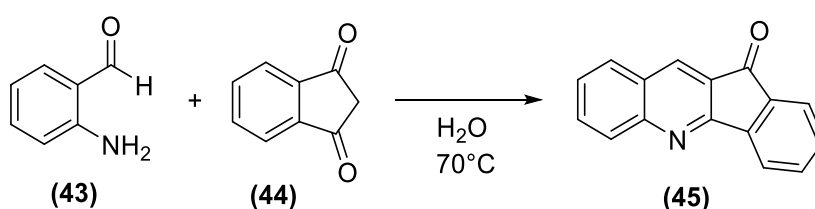
Esquema 2. Síntesis de quinolinas 2,4-dialquil sustituidas reportada por Crifar y colaboradores.

La reacción de Friedländer también se ha promovido haciendo uso de catalizadores compuestos de metales como el cobre,(Pérez-Mayoral & Cejka, 2011) el oro(Arcadi, Chiarini, Di Giuseppe, & Marinelli, 2003) y el paladio,(Cho & Ren, 2007) con lo cual se logró disminuir considerablemente las temperaturas y los tiempos de reacción, además de evitar el uso de ácidos minerales que se suelen emplear en la preparación de este tipo de derivados.(Fehnel, 1967) Así, Arcadi y colaboradores(Arcadi et al., 2003) reportaron en el 2003 la síntesis de la quinolina (**42**) mediante la reacción entre la 2-benzoilanilina (**41**) y la 2,4-pentanodiona en la presencia de cantidades catalíticas de la sal $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, y empleando etanol como disolvente (**Esquema 3**).



Esquema 3. Síntesis de la quinolina (42) reportada por Arcadi y colaboradores.

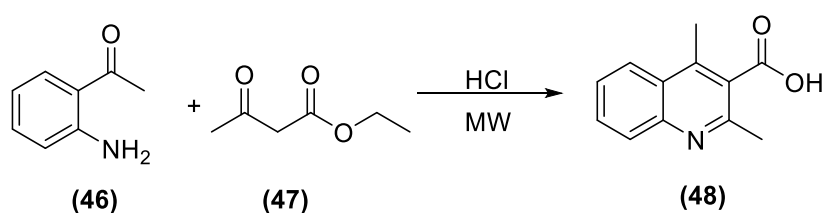
Debido a la gran versatilidad que tiene la reacción de Friedländer en la preparación de quinolinas, se han creado metodologías más compatibles con los principios de la química verde en las que no se usan disolventes (Rafiee, Nejad, & Joshaghani, 2011) o se usan disolventes poco contaminantes (Palimkar, Siddiqui, Daniel, Lahoti, & Srinivasan, 2003) y de bajo costo como el agua, incluso sin que se tenga que recurrir al uso de catalizadores. (Zolfigol, Salehi, Ghaderi, & Shiri, 2007) Tal es el caso de la metodología reportada por Shen y colaboradores (Shen et al., 2012) en 2011, quienes sintetizaron la quinolina fusionada (45) con muy buenos rendimientos, a partir del 2-aminobenzaldehído (43) y la 1,3-indandiona (44), usando agua como disolvente (**Esquema 4**).



Esquema 4. Síntesis de la quinolina fusionada (45) reportada por Shen y colaboradores.

También existen trabajos en los que se describe el uso de la radiación de microondas como técnica de calentamiento no convencional para promover eficientemente la reacción de Friedländer. (Garrison et al., 2017) Como ejemplo, se puede citar el trabajo de Muscia y colaboradores, (Muscia, Bollini, Carnevale, Bruno, & Asì, 2006) quienes en el 2006 reportaron la preparación de la quinolina 2,4-dimetil sustituida (48), haciendo reaccionar la 2-

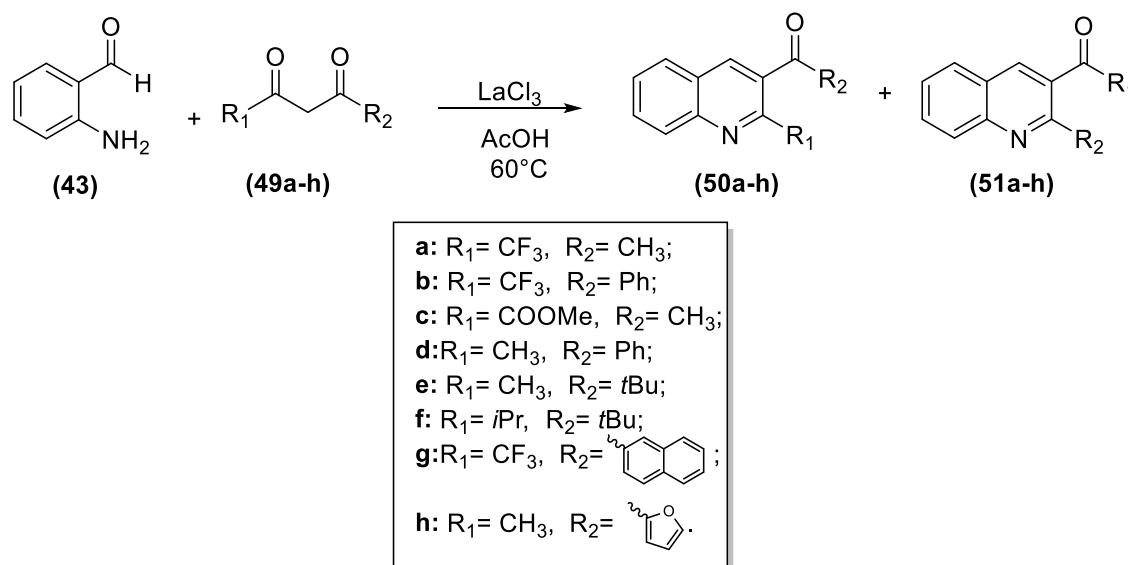
aminoacetofenona (**46**) con el 3-oxobutanoato de etilo (**47**) en la presencia de ácido clorhídrico como catalizador, y calentando la mezcla de reacción con radiación de microondas (**Esquema 5**). El uso de este tipo de radiación les permitió realizar la reacción de Friedländer en tiempos entre los 1.5 y 15 minutos, los cuales son muy cortos si se comparan con los tiempos de reacción que se reportan con otras metodologías.



Esquema 5. Síntesis de la quinolina 2,4-dimetil sustituida (**48**) reportada por Muscia y colaboradores.

Un aspecto importante en la reacción de Friedländer cuando se usan compuestos dicarbonílicos asimétricos para sintetizar quinolinas sustituidas en las posiciones 2 y 3 es la regioselectividad. En 2012, Chen y colaboradores (Chen et al., 2012) reportaron la preparación de una serie de quinolinas a través de la reacción entre el 2-aminobenzaldehído (**43**) y distintos compuestos 1,3-dicarbonílicos (**49a-h**), usando LaCl_3 como catalizador de la reacción. Estos autores estudiaron el efecto que ejerce la naturaleza de los sustituyentes de las 1,3-dicetonas (**49a-h**) sobre la regioselectividad de la reacción, y encontraron que cuando se usan 1,3-dicarbonílicos que contienen grupos electroattractores unidos directamente a uno de los dos grupos carbonilo, como es el caso del éster (**49c**) o el de las dicetonas trifluorometil sustituidas (**49a,b,g**), el regioisómero (de los dos posibles (**50a-h**) y (**51a-h**)) que se forma en mayor proporción es aquél que tiene el grupo electrotractor unido a la posición 2 del anillo de la quinolina, es decir, las quinolinas (**50a-c,g**). También investigaron el efecto que ejerce el tamaño (volumen) de los sustituyentes unidos a uno de los grupos carbonilo, como los

dicarbonílicos (**49d–f,h**); en este caso, se descubrió que entre mayor sea la diferencia estérica entre los dos extremos de la dicetona, más regioselectiva es la reacción, y que el regioisómero que se forma en mayor proporción es aquél que tiene el grupo menos voluminoso unido a la posición 2 de la quinolina, es decir, las quinolinas (**50d–f,h**) (**Esquema 6**).



Esquema 6. Serie de quinolinas reportada por Chen y colaboradores.

1.2. Importancia biológica y métodos de preparación de las estilbenquinolinas (estilbenquinolinas)

Los estilbenos son una familia de compuestos que se caracterizan por la presencia de dos anillos aromáticos unidos por una cadena de etileno; éstos generalmente provienen de fuentes naturales y han llamado la atención de la comunidad científica debido a su gran potencial farmacológico. (De Filippis et al., 2017) Entre éstos existen moléculas con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, como el resveratrol (**52**), (Csiszar, 2011) antidiabéticos, como el pteroesstilbeno (**53**), (Pari & Satheesh, 2006) antialérgicos, como el trimetoxipteroestilbeno (**54**), (Lin & Ho, 2009) y antitumorales, como la combrestatina A (**55**) y el tamoxifeno (**56**),

(Figura 7);(Gosslau, Pabbaraja, Knapp, & Chen, 2008) sin embargo, la característica más prominente de todos estos compuestos es su potente actividad anticancerígena.(McCormack & McFadden, 2013)

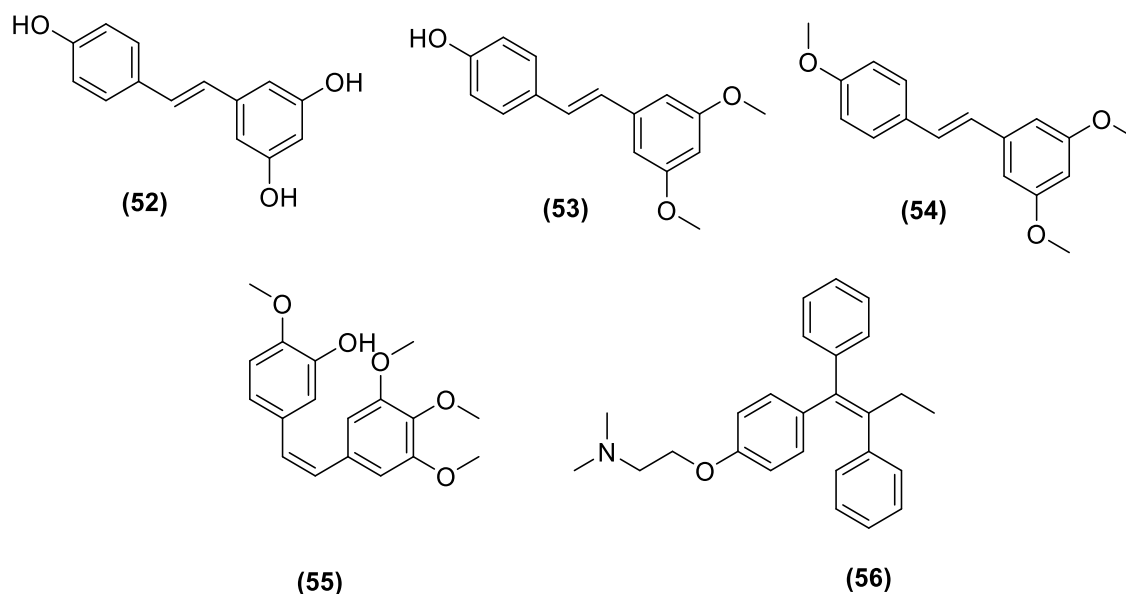
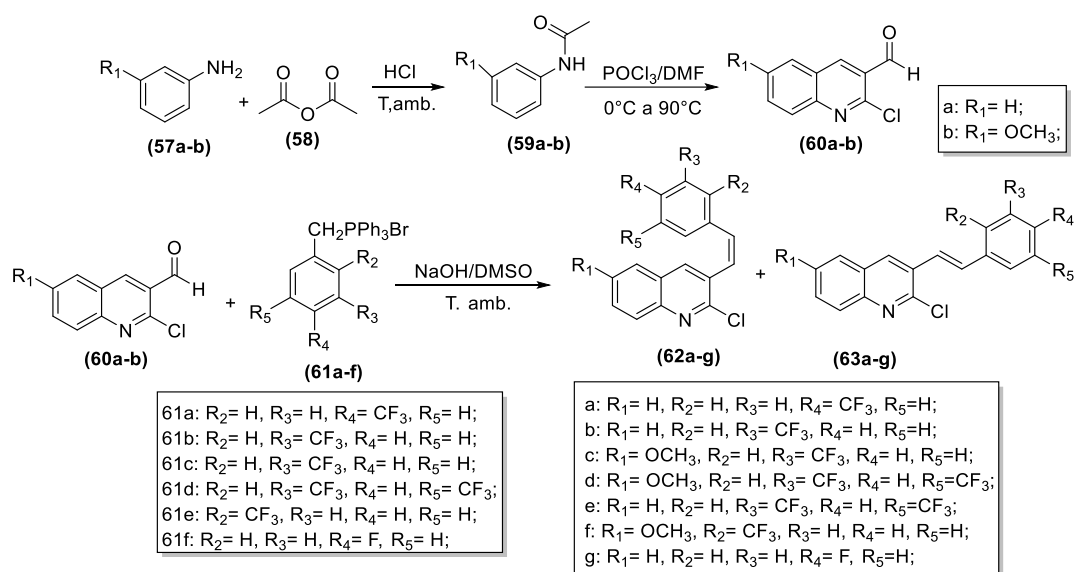


Figura 7. Estilbenos con propiedades farmacológicas.

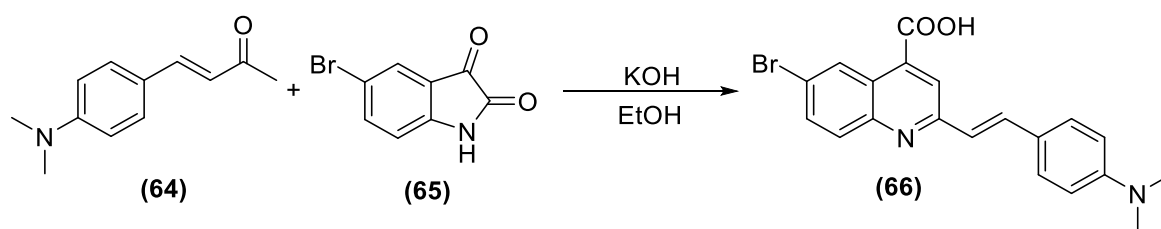
Se han sintetizado híbridos moleculares del tipo quinolina–estilbeno, y algunos de estos compuestos presentaron sobresaliente actividad anticancerígena. Como ejemplo, en el 2015 Vandana y colaboradores(Srivastava & Lee, 2015) reportaron la síntesis de las (*E/Z*)–2–cloro–3–estirilquinolinas estereoisómeras (**62a–g**) y (**63a–g**), a partir de las anilinas (**57a–b**) y mediante las sucesivas transformaciones químicas que se muestran en el **Esquema 7**, siendo la formilación de Vilsmeier–Haack (formación del 2–cloro–3–quinolincarbaldéido (**60a–b**), y la reacción de Wittig, olefinación de este aldehído con los iluros (**61a–f**) para generar los productos finales (**62a–g**) y (**63a–g**) los pasos claves de esta ruta de síntesis. De estas dos series de isómeros, los isómeros con configuración *cis* fueron más activos, sin embargo, la quinolina (**63g**), con configuración *trans*, presentó fuerte actividad contra la línea celular de cáncer de mama MDA–MB468 con un valor de $IC_{50}=0.12 \mu M$. Los compuestos (**62b,c**) y (**62f**) presentaron buena actividad frente a las tres líneas celulares de cáncer de mama MDA–MB231,

MCF7 y MDA-MB468 y a la de cáncer cervical HeLa con valores de IC_{50} entre 2.6 y 4.10 μM , además, presentaron muy buena actividad antiproliferativa con valores de IC_{50} menores a 4 μM ; Los compuestos (**62a**) y (**62d,e**) presentaron actividad moderada frente a las líneas celulares mencionadas con valores de IC_{50} entre 4 y 10 μM . En esta serie, el compuesto con mayor actividad y citotoxicidad selectiva fue el (**62b**), presentando casi dos veces más actividad sobre células cancerígenas que sobre células sanas.



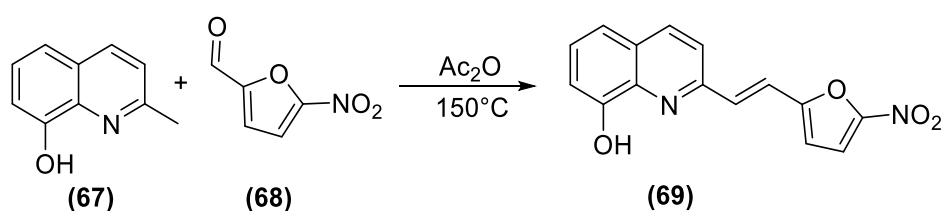
Esquema 7. Síntesis de 2-cloro-3-estirilquinolinas reportada por Vandana y colaboradores.

Por otra parte, en el 2017 El-sayed y colaboradores (El-sayed et al., 2018) reportaron la preparación de la 6-bromo-2-estirilquinolina (**66**), pero en este caso usando como herramienta de síntesis la reacción de Pfitzinger entre la (*E*)-4-(4-(dimetilamino)fenil)but-3-en-2-ona (**64**) y la 5-bromoisatina (**65**) en medio básico (**Esquema 8**). Posteriormente, los autores evaluaron la actividad antitumoral *in vitro* de este compuesto frente a las líneas celulares Hep G2 y HCT116, encontrando valores de IC_{50} de 9.8 y 9.0 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente.



Esquema 8. Síntesis de la 2–estirilquinolina (63) reportada por El–sayed y colaboradores.

Por último, en el 2010 Chang y colaboradores (Chang, Chen, Wang, Tzeng, & Chen, 2010) sintetizaron la (*E*)-2-(2-(5-nitrofurán-2-Il)vinIl)quinolin-8-ol (**69**), cuya actividad anticancerígena fue evaluada frente a diferentes líneas celulares de cáncer de mama y de próstata, registrando valores de IC₅₀ de 0.14, 0.30 y 0.35 μM para las líneas celulares PC3, MCF-7, LNCaP, respectivamente. Este compuesto se preparó mediante la olefinación (condensación de Knoevenagel) de la 8-hidroxi-2-metilquinolina (**67**) con el 5-nitrofurán-2-carbaldehído (**68**) promovida por el anhídrido acético a alta temperatura (**Esquema 9**).



Esquema 9. Síntesis de la 2–estiril-8–hidroxiquinolina (66) reportada por Chang y colaboradores.

2. Planteamiento del problema

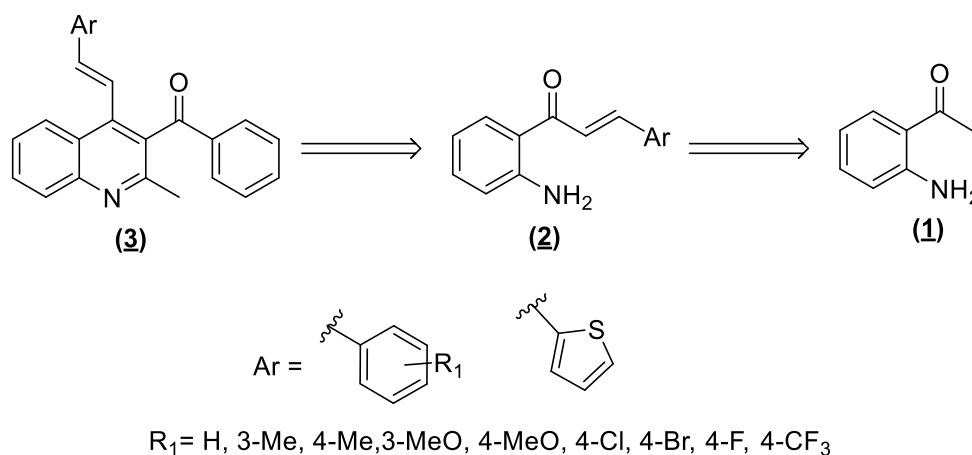
Una de las estrategias de diseño racional empleada frecuentemente por los químicos sintéticos es la combinación de diferentes núcleos estructurales con propiedades farmacofóricas reconocidas en una sola unidad molecular, lo que, en principio, conduce a la creación de diferentes sistemas policíclicos fusionados, o bien de híbridos moleculares, con interesantes propiedades biológicas.

A partir de la información presentada en el anterior apartado, se evidencia el amplio espectro de actividades biológicas y, por tanto, el inherente potencial farmacológico que revelan los derivados de la quinolina, incluidas aquellas quinolinas sustituidas con un fragmento estirilo, conocidas como estilbenquinolinas y consideradas también como híbridos moleculares. Con relación a estas últimas, también se constató que su preparación es realizada a través de rutas de síntesis que son dispendiosas o que emplean sustratos de partida altamente elaborados y costosos, y que, además, no existen reportes en los que se describa la preparación de esta clase de quinolinas híbridas como productos directos de la reacción de Friedländer.

En correspondencia con lo anterior, y con el fin de ampliar los alcances sintéticos de la reacción de Friedländer mediante la creación de nuevos híbridos moleculares del tipo quinolina–estirilo que puedan ser de interés para la química medicinal, en el presente Trabajo de Grado se planteó como objetivo principal de estudio el desarrollo de una metodología de síntesis basada en la reacción de Friedländer para acceder directamente a nuevos compuestos del tipo (*E*)–(2–metil–4–estirilquinolin–3–il)(fenil)metanona.

En este Trabajo de Grado también se da una respuesta afirmativa a la pregunta de investigación planteada al inicio de la investigación, la cual se había formulado de la siguiente manera: ¿será factible acceder directamente a la nueva serie de quinolinas híbridas del tipo (*E*)–

(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanona **(3)** a partir de las chalconas **(2)**, usando como estrategia de síntesis la reacción de Friedländer, tal como lo muestra el análisis retrosintético del **Esquema 10**?



Esquema 10. *Análisis retrosintético para las quinolinas híbridas diseñadas.*

La justificación del presente Trabajo de Grado se derivó de los siguientes hechos:

1. Los compuestos diseñados no se encuentran reportados en la literatura, por lo que la descripción de su síntesis y sus propiedades físicas, químicas y espectroscópicas sería de gran valor para la química heterocíclica.
2. Las metodologías de preparación reportadas en la literatura para compuestos análogos a los diseñados en el presente Trabajo de Grado son dispendiosas y hacen uso de reactivos muy caros o de difícil acceso.
3. Los compuestos diseñados podrían tener un elevado potencial biológico, ya que sus elementos constitutivos, es decir, el núcleo de la quinolina y el fragmento estirilo, son, de por sí, unidades farmacofóricas reconocidas.
4. La ruta sintética diseñada y que se implementará se basa en una reacción clásica muy bien estudiada, y contempla el uso de reactivos comerciales económicamente viables

y de fácil consecución, lo que garantizará una adecuada funcionalización, y, por ende, diversidad estructural en los productos finales.

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

Desarrollar una metodología de síntesis basada en la reacción de Friedländer para acceder a nuevas quinolinas híbridas del tipo (*E*)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanona **(3)**.

3.2. Objetivos específicos

- Realizar la síntesis de las chalconas precursoras (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-onas **(2)**.
- Transformar los anteriores precursores en las nuevas (*E*)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas **(3)**.
- Realizar la caracterización estructural de los compuestos de partida y finales utilizando las técnicas analíticas convencionales (IR, GC-MS, ¹H-RMN, ¹³C-RMN unidimensional y bidimensional).
- Promover el estudio de la actividad anticancerígena de los compuestos diseñados **(3)** en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos.
-

4. Parte experimental

Todos los reactivos y disolventes usados en cada una de las reacciones fueron de grado para síntesis, de las marcas Merck, Sigma–Aldrich, Alfa Aesar y J.T. Baker.

El avance de las reacciones se verificó por cromatografía de capa fina (CCF) sobre cromatofolios de sílica gel 60 F₂₅₄ de Merck, los cuales fueron revelados en una cámara UV–Vis marca spectroline modelo CM–10, a longitudes de onda de 366 o 254 nm; éstos también fueron revelados en una cámara con vapores de yodo o en una solución etanólica de ácido fosfomolibdico y ácido sulfúrico.

Todos productos obtenidos en cada una de las etapas sintéticas fueron purificados por cromatografía en columna, empleando como material adsorbente sílica gel (70–230 y 230–400 Mesh) y como eluente mezclas de heptano–acetato de etilo o hexano–acetato de etilo en modo isocrático o con incremento gradual del gradiente de polaridad. Los disolventes usados se evaporaron a presión reducida en un rotoevaporador Büchi R–200 conectado a un sistema de vacío Büchi V–700.

Los puntos de fusión (no corregidos) de los compuestos sólidos se determinaron, después de la recristalización usando mezclas de heptano/acetato de etilo, en un fusiómetro MelTemp 1201D, y sus valores son reportados como el promedio de tres mediciones.

Los espectros IR fueron registrados en un espectrofotómetro BRUKER TENSOR II en un módulo de platino ATR.

La toma de los cromatogramas y los espectros de masas se realizó en un cromatógrafo de gases HP5890 serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP5972 (70 eV), EI: *full scan*; columna apolar, DB–5MS, 60 m), y en un espectrómetro de masas QTOF Agilent modelo 6520B acoplado a un HPLC Agilent–1200, equipado con una columna Agilent Zorbax extend C18 (2.1 mm x 50 mm x 1,8 μ m) PN 727700–902, usando el siguiente método de HPLC: flujo 0.4 mL/min, elución en gradiente 0–5 min desde Acetonitrilo/agua 10% (0.1% ácido fórmico)

a Acetonitrilo 100 % (0.1 % ácido fórmico), más 2 min adicionales a esta concentración; el método de ionización es ESI positivo, software de Adquisición: 6200 series TOF/6500 serie, Versión: Q-TOF B.05.01 (B5125.3).

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ^1H , ^{13}C , HMBC) se registraron en un espectrómetro BRUKER AVANCE III-400, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y referencia interna, en el laboratorio de RMN de la UIS.

Las estructuras moleculares tridimensionales obtenidas mediante el uso de la técnica de difracción de rayos X de monocristal, se registraron en el difractorómetro Bruker-Nonius Kappa CCD, perteneciente al CICT de la UJA, usando como fuente de radiación un tubo de molibdeno de foco fino a 2 kW.

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

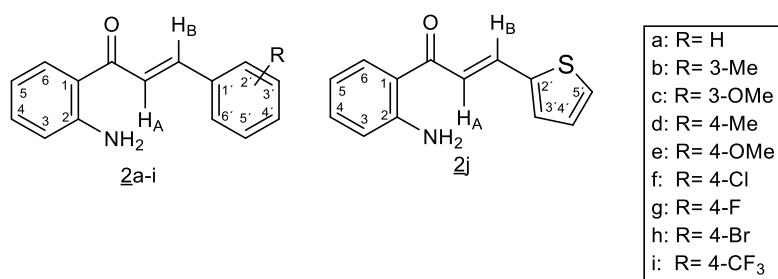


Figura 8. Estructura general de las chalconas 2a-j.

Metodología general

En sendos tubos de un sintetizador en paralelo se mezclaron la 2-aminoacetofenona (8.29 mmol), los correspondientes aldehídos (12.44 mmol) e hidróxido de potasio (12.44 mmol) en 6 mL de etanol. Se sellaron los tubos y, a continuación, cada mezcla se calentó a 40°C durante 8-23 horas en agitación constante. Transcurrido este tiempo, los sólidos formados en los crudos de reacción (derivados 2a, 2d, 2f,g y 2h-j) se filtraron a través de un embudo capa-filtrante,

se lavaron con agua (3 x 10 mL) y luego con etanol frío (2 x 10 mL), después de lo cual fueron secados al vacío. Las masas de reacción de los compuestos **2b,c** y **2e** fueron tratadas con una solución concentrada de HCl hasta alcanzar un pH= 7, y posteriormente extraídas con diclorometano (3 x 50 mL); los extractos orgánicos se lavaron con suficiente agua y luego se depositaron en un erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro. Finalmente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y los residuos orgánicos fueron purificados por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando como eluente una mezcla de hexano–acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (20:1 a 5:1). Las propiedades físicas y la información espectroscópica de los compuestos **2a–g** y **2j** ya fue reportada en un trabajo de grado realizado anteriormente en el grupo de investigación, (MELÉNDEZ MÉNDEZ, 2018) razón por la cual, en este manuscrito solo se presenta la información recabada para los **2h** y **2i**.

4.1.1. (E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona **2h**

De 1.00 mL (8.23 mmol) de la 2-aminoacetofenona, 1.24 mL (12.35 mmol) del 4-bromobenzaldehído y 0.69 g (12.35 mmol) de hidróxido de potasio, y después de 11 horas, se obtuvieron 1.858 g (6.15 mmol, 75%) de la chalcona **2h**, C₁₅H₁₂BrNO (302,14g/mol), como un sólido amarillo, P.F. 98–100 °C R_f= 0.40 (16% acetato de etilo–heptano). IR (ATR): ν_{max} 3468 (N–H), 3323 (N–H), 1642 (C=O), 1610 (C=C_{vinílico}), 1567 (C=C_{aromático}), 1326 (C–N), 979 (=C–H_{vinílico trans}). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6.35 (sa, 2H, NH₂), 6.68–6.72 (m, 2H, 3–H, 5–H), 7.30 (ddd, J = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H, 4–H), 7.47–7.51 (m, 2H, 2′–H, 6′–H), 7.52–7.56 (m, 2H, 3′–H, 5′–H), 7.60 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H_AC=), 7.66 (d, J = 15.6 Hz, 1H, =CH_B), 7.84 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H, 6–H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 115.9 (5–C), 117.4 (3–C), 118.9 (1–C), 123.7 (H_AC=), 124.3 (4′–C), 129.6 (2′–C, 6′–C), 131.0 (6–C), 132.1 (3′–C, 5′–C), 134.2 (1′–C), 134.5 (4–C), 141.5 (=CH_B), 151.1 (2–C), 191.4 (C=O). CG–EM (IE, 70 eV): m/z (%) 302 (M⁺, ⁸¹Br, 24), 300 (M⁺, ⁷⁹Br, 24), 146 (100), 65 (22).

4.1.2. (E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona **2i**

De 1.00 mL (8.23 mmol) de la 2-aminoacetofenona, 2.83 mL (12.35 mmol) del 4-(trifluorometil)benzaldehído y 0.69 g (12.35 mmol) de hidróxido de potasio, y después de 15 horas, se obtuvieron 1.673 g (5.74 mmol, 70%) de la chalcona **2i**, C₁₆H₁₂F₃NO (291.27g/mol), como un sólido amarillo, P.F. 85–86 °C $R_f = 0.38$ (16% acetato de etilo-heptano). IR (ATR): ν_{\max} 3383 (N–H), 3306 (N–H), 1650 (C=O), 1614 (C=C_{vinílico}), 1575 (C=C_{aromático}), 1320 (C–N), 972 (=C–H_{vinílico trans}). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6.39 (sa, 2H, NH₂), 669–673 (m, 2H, 3–H, 5–H), 7.32 (ddd, $J = 8.5, 7.0, 1.5$ Hz, 1H, 4–H), 7.60–7.68 (m, 4H, 2'–H, 3'–H, 5'–H, 6'–H), 7.68 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H_AC=), 7.73 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, =CH_B), 7.85 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H, 6–H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 116.0 (3–C), 117.4 (5–C), 118.7 (1–C), 125.4 (H_AC=), 125.9 (q, $J = 3.8$ Hz, 4'–CF₃), 128.3 (2'–C, 3'–C, 5'–C, 6'–C), 131.0 (6–C), 131.3 (4'–C), 134.7 (4–C), 138.7 (1'–C), 140.9 (=CH_B), 151.2 (2–C), 191.1 (C=O). CG–EM (IE, 70 eV): m/z (%) 291 (M⁺, 32), 151 (17), 146 (100), 65 (22).

4.2. Preparación de las (E)-1-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas **3a–h** y la (E)-1-(2-metil-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)quinolin-3-il)(fenil)metanona **3j**.

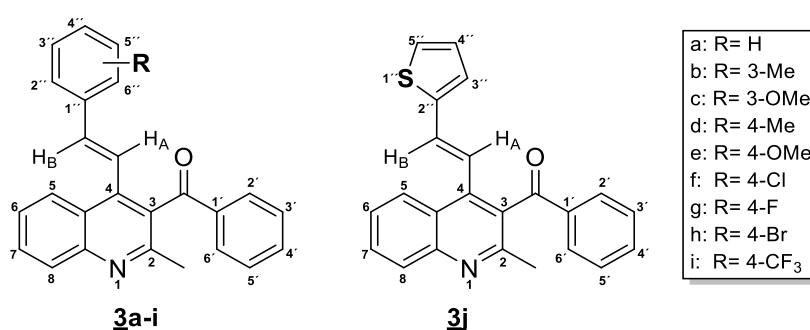


Figura 9. Estructura general de las estirilquinolinas **3a–j**.

Metodología general.

Por separado, las chalconas **2a–j** (1 mmol) fueron disueltas en 3 mL de ácido acético glacial en un balón de fondo redondo de 10 mL, y posteriormente a esta solución se adicionó la benzoilacetona (1.2 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 24–30 horas con agitación constante. Transcurrido este tiempo, a la masa de reacción se adicionaron 20 mL de agua destilada y luego se neutralizó el ácido acético con Na₂CO₃. Se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL), la fase orgánica fue lavada con agua destilada (20 mL) y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna con una mezcla isocrática de heptano–acetato (10:1). Finalmente, las fracciones que contenían los productos de interés fueron recristalizadas de mezclas de heptano y acetato de etilo.

4.2.1. (*E*)–(2–metil–4–estirilquinolin–3–il)(fenil)metanona **3a**

De 0.30 g (1.36 mmol) de la chalcona **2a**, 0.27 g (1.64 mmol) de la benzoilacetona y 4 mL de ácido acético glacial, y después de 30 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.37 g (1.05 mmol, 77%) de **3a**, C₂₅H₁₉NO (349.43 g/mol), como un sólido amarillo, P.F. = 149–150 °C. R_f = 0.29 (20% acetato de etilo–heptano). EMAR (Q-TOF-ESI): *m/z* calculado para C₂₅H₁₉NO [M+H]⁺: 350.1539, encontrado: 350.1541.

4.2.2. (*E*)–(2–metil–4–(3–metilestiril)quinolin–3–il)(fenil)metanona **3b**

De 0.46 g (1.92 mmol) de la chalcona **2b**, 0.37 g (2.30 mmol) de la benzoilacetona y 6 mL de ácido acético glacial, y después de 24 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.40 g (1.09 mmol, 77%) de **3b**, C₂₆H₂₁NO (363.46 g/mol), como un sólido amarillo, P.F. = 142–143 °C. R_f = 0.32 (20% acetato de etilo–heptano). EMAR (Q-TOF-ESI): *m/z* calculado para C₂₆H₂₁NO [M+H]⁺: 364.1696, encontrado: 364.1697.

4.2.3. (*E*)–(4–(3–metoxiestiril)–2–metilquinolin–3–il)(fenil)metanona **3c**

De 0.40 g (1.58 mmol) de la chalcona **2c**, 0.31 g (1.90 mmol) de la benzoinacetona y 5 mL de ácido acético glacial, y después de 30 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.35 g (0.92 mmol, 58%) de **3c**, C₂₆H₂₁NO₂ (379.46 g/mol), como un sólido amarillo, **P.F.** = 96–97 °C. **R_f** = 0.25 (20% acetato de etilo–heptano). **EMAR (Q-TOF-ESI): m/z** calculado para C₂₆H₂₁NO₂ [M+H]⁺: 380.1645, encontrado: 380.1647.

4.2.4. (E)–(2–metil–4–(4–metilestiril)quinolin–3–il)(fenil)metanona **3d**

De 0.40 g (1.69 mmol) de la chalcona **2d**, 0.33 g (2.02 mmol) de la benzoinacetona y 5 mL de ácido acético glacial, y después de 24 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.44 g (1.20 mmol, 71%) de **3d**, C₂₆H₂₁NO (363.46 g/mol), como un sólido amarillo, **P.F.** = 169–170 °C. **R_f** = 0.28 (20% acetato de etilo–heptano). **EMAR (Q-TOF-ESI): m/z** calculado para C₂₆H₂₁NO [M+H]⁺: 364.1696, encontrado: 364.1696.

4.2.5. (E)–(4–(4–metoxiestiril)–2–metilquinolin–3–il)(fenil)metanona **3e**

De 0.30 g (1.18 mmol) de la chalcona **2e**, 0.23 g (1.42 mmol) de la benzoinacetona y 4 mL de ácido acético glacial, y después de 24 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.35 g (0.92 mmol, 78%) de **3e**, C₂₆H₂₁NO₂ (379.46 g/mol), como un sólido amarillo, **P.F.** = 155–156 °C. **R_f** = 0.21 (20% acetato de etilo–heptano). **EMAR (Q-TOF-ESI): m/z** calculado para C₂₆H₂₁NO₂ [M+H]⁺: 380.1645, encontrado: 380.1644.

4.2.6. (E)–(4–(4–cloroestiril)–2–metilquinolin–3–il)(fenil)metanona **3f**

De 0.41 g (1.60 mmol) de la chalcona **2f**, 0.31 g (1.92 mmol) de la benzoinacetona y 5 mL de ácido acético glacial, y después de 30 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.42 g (1.10 mmol, 69%) de **3f**, C₂₅H₁₈ClNO (383.88 g/mol), como un sólido amarillo, **P.F.** = 154–155 °C. **R_f** = 0.28 (20% acetato de etilo–heptano). **EMAR (Q-TOF-ESI): m/z** calculado para C₂₅H₁₈ClNO [M+H]⁺: 384.1150, encontrado: 384.1149.

4.2.7. (E)-(4-(4-fluoroestiril)-2-metilquinolin-3-il)(fenil)metanona 3g

De 0.30 g (1.24 mmol) de la chalcona 2g, 0.24 g (1.49 mmol) de la benzoinacetona y 4 mL de ácido acético glacial, y después de 28 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.39 g (1.10 mmol, 85%) de 3g, C₂₅H₁₈FNO (367.42 g/mol), como un sólido amarillo, **P.F.** = 163–164 °C. **R_f** = 0.23 (20% acetato de etilo–heptano). **EMAR (Q-TOF-ESI): m/z** calculado para C₂₅H₁₈FNO [M+H]⁺: 368.1443, encontrado: 368.1445.

4.2.8. (E)-(4-(4-bromoestiril)-2-metilquinolin-3-il)(fenil)metanona 3h

De 0.50 g (1.66 mmol) de la chalcona 2h, 0.32 g (1.99 mmol) de la benzoinacetona y 5 mL de ácido acético glacial, y después de 30 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.57 g (1.34 mmol, 81%) de 3h, C₂₅H₁₈BrNO (428.33 g/mol), como un sólido amarillo, **P.F.** = 114–115 °C. **R_f** = 0.25 (20% acetato de etilo–heptano). **EMAR (Q-TOF-ESI): m/z** calculado para C₂₅H₁₈BrNO [M+H]⁺: 428.0645, encontrado: 428.0646.

4.2.9. (E)-(2-metil-4-(4-(trifluorometil)estiril)quinolin-3-il)(fenil)metanona 3i

De 0.300 g (1.03 mmol) de la chalcona 2i, 0.20 g (1.24 mmol) de la benzoinacetona y 3 mL de ácido acético glacial, y después de 24 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.38 g (0.90 mmol, 88%) de 3i, C₂₆H₁₈F₃NO (417.43 g/mol), como un sólido amarillo, **P.F.** = 121–122 °C. **R_f** = 0.22 (20% acetato de etilo–heptano). **EMAR (Q-TOF-ESI): m/z** calculado para C₂₆H₁₈F₃NO [M+H]⁺: 418.1413, encontrado: 418.1416.

4.2.10. (E)-(2-metil-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)quinolin-3-il)(fenil)metanona 3j

De 0.300 g (1.31 mmol) de la chalcona 2j, 0.25 g (1.57 mmol) de la benzoinacetona y 3 mL de ácido acético glacial, y después de 30 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.45 g (1.27 mmol, 97%) de 3j, C₂₃H₁₇NOS (355.46 g/mol), como un sólido rosado, **P.F.** = 114–115 °C. **R_f**

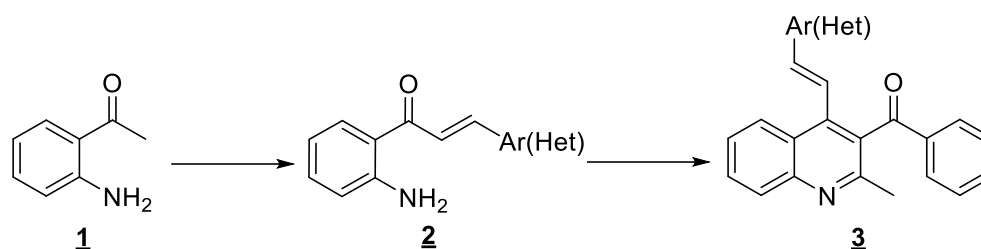
= 0.27 (20% acetato de etilo–heptano). **EMAR (Q-TOF-ESI):** m/z calculado para $C_{23}H_{17}NOS$ $[M+H]^+$: 356.1104, encontrado: 356.1101.

5. Discusión de resultados

5.1. Preparación de las (*E*)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas **3a–h** y la (*E*)-(2-metil-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)quinolin-3-il)(fenil)metanona **3j**

A partir de lo descrito en la revisión bibliográfica que soporta el presente Trabajo de Grado, queda claro que la reacción de Friedländer es una metodología versátil y de gran utilidad para la preparación de quinolinas. Paradójicamente, a pesar de que esta reacción ha sido extensamente estudiada, en ninguno de los trabajos consultados, a excepción del realizado en el Laboratorio de Síntesis Orgánica, (MELÉNDEZ MÉNDEZ, 2018) utilizan chalconas derivadas de la 2-aminoacetofenona como sustratos de partida. Como una continuación del trabajo previo citado, en el presente Trabajo de Grado se implementó una ruta sintética one-pot que permitió acceder a la nueva serie de (*E*)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas **3**, compuestos que hasta la fecha no se encuentran reportados en la literatura.

En el presente Trabajo de Grado se demostró una vez más que las chalconas precursoras **2**, resultantes de la condensación de la 2-aminoacetofenona con diferentes aldehídos aromáticos y heteroaromáticos, son precursores apropiados para ciclocondensarse con un compuesto dicarbonílico, como la benzoinacetona, en condiciones típicas de la reacción de Friedländer. Las nuevas quinolinas híbridas **3**, contienen en la posición 2 un metilo, en la posición 3 un benzoílo y un apéndice estirilo en la posición 4. En el **Esquema 11** se ilustra de manera resumida la secuencia de reacciones empleada.

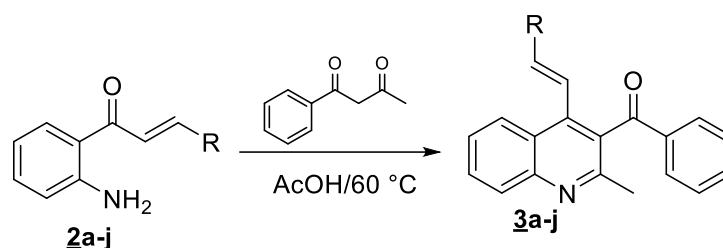


Esquema 11. Metodología utilizada para acceder a las (E)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas **3**.

La preparación de las chalconas **2**, así como sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas ya han sido previamente descritas en la literatura, (S. Cheng, Zhao, & Yu, 2014; MELÉNDEZ MÉNDEZ, 2018) por lo cual no se analizarán en el presente manuscrito. Para acceder a la nueva serie de quinolinas **3**, principal objetivo de esta investigación, se evaluaron diferentes condiciones de reacción. En primer lugar, se intentó la ciclocondensación de **2a** con cantidades equimolares de benzoylacetona y ácido acético, y calentando a 100 °C durante 47 horas (controles periódicos por CCF). En estas condiciones, la correspondiente quinolina **3a** se obtuvo con un rendimiento moderado de 48%.

Con el fin de mejorar el rendimiento de la reacción, se decidió utilizar la metodología reportada por Crifar y colaboradores. (Crifar et al., 2015) Para esto, se hicieron reaccionar las 2-aminochalconas **2a-j** con la benzoylacetona en en una relación molar de 1:1.2, respectivamente, usando 3 mL de ácido acético por cada milimol de la chalcona y calentando la masa de la reacción a 60 °C (**Esquema 12**). En estas nuevas condiciones y después de 24–30 horas de reacción, se observó por cromatografía en capa fina que los precursores se habían consumido y que se había formado un nuevo producto predominante. Luego de purificar los crudos de las reacciones por cromatografía en columna y caracterizar cada uno de los productos aislados, se encontró que éstos correspondían a las quinolinas híbridas **3a-j**, productos de la condensación de Friedländer, las cuales fueron obtenidas como sólidos y con rendimientos

entre el 57 y el 97%. Durante la purificación de cada una de las masas de reacción, además de las quinolinas esperadas, se obtuvieron mezclas complejas de subproductos, las cuales no se caracterizaron.



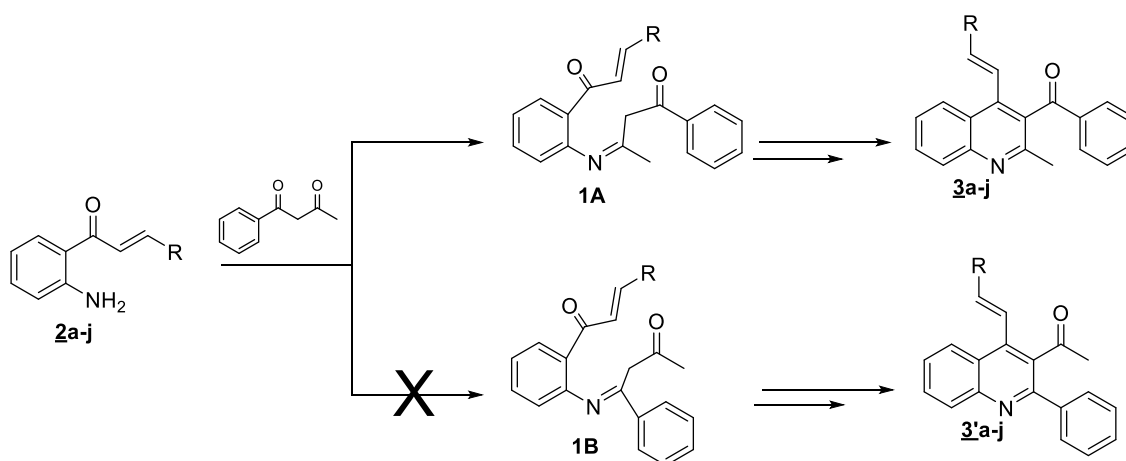
Esquema 12. Síntesis de las (*E*)-(2-metil-4-estirilquinolin-il)(fenil)metanonas **3a-j**.

Al observar los rendimientos de los productos obtenidos se puede notar que la posición y naturaleza de los sustituyentes presentes en el anillo aromático del fragmento estirilo de las *ortho*-aminochalconas **2a-j** sí inciden en el rendimiento de la reacción de ciclocondensación de éstas con la benzoylacetona. Así, cuando se partió de chalconas con grupos electrodonadores en la posición C-3 del fenilo del fragmento estirilo (compuestos **2b,c**), se obtuvieron las correspondientes quinolinas (**3b,c**) con los rendimientos de reacción más bajos (57% y 58%, respectivamente); cuando se partió de chalconas con sustituyentes electroattractores en C-4 del fenilo del fragmento estirilo (compuestos **2f-i**) los productos esperados **3f-i** se obtuvieron con rendimientos del 69 al 88%. El compuesto con el mayor rendimiento correspondió al tioen derivado **3j** (97%).

Debido a la naturaleza asimétrica de la dicetona utilizada en la reacción de Friedländer, se esperaría que además de los compuestos **3a-j** obtenidos, también hubiese ocurrido la formación de las quinolinas regioisómeras 3-acetilo sustituidas **3'a-j** (**Esquema 13**), sin embargo, en ningún caso se aislaron estos productos, lo cual significa que la reacción transcurrió con completa regioselectividad. La regioselectividad que presentó esta reacción está en

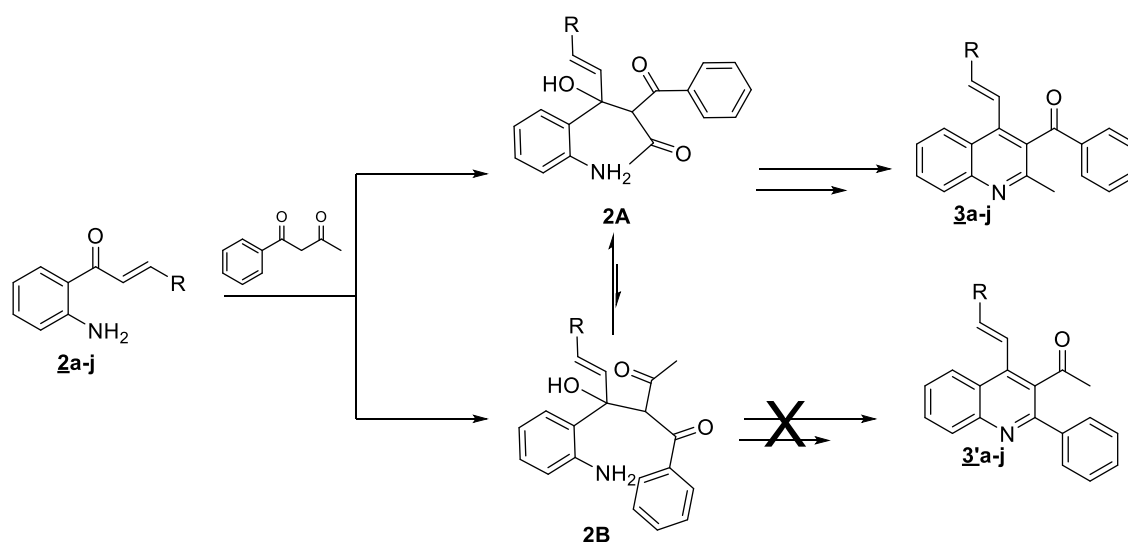
concordancia con los resultados de trabajos similares, (Arcadi et al., 2003; Chen et al., 2012; Crifar et al., 2015) en los que describen cómo la condensación de Friedländer entre derivados de la 2-aminoacetofenona (o el 2-aminobenzaldehído) y la benzoilacetona produce mayoritariamente las correspondientes quinolinas sustituidas con el fragmento benzoílo en la posición 3.

A pesar de que no se aisló ningún intermediario que sirviera para elucidar el mecanismo de reacción, la regioselectividad presentada se puede explicar haciendo uso de los dos posibles mecanismos reportados en la literatura especializada para la reacción de Friedländer. (Marco-Contelles et al., 2009; Muchowski & Maddox, 2004) Como se observa en el **Esquema 13**, el primer mecanismo involucra como paso inicial la formación de las iminas **1A** y **1B**, las cuales, a continuación, se tautomerizan a sus correspondientes enaminas y sufren una reacción de ciclodeshidratación con la consecuente formación de las quinolinas. La formación selectiva o preferencial de las bases de Schiff **1A**, que conducen a los compuestos aislados **3a-j**, se puede explicar si se tiene en cuenta la diferencia de reactividad entre los dos carbonilos presentes en la benzoilacetona, siendo el carbonilo del grupo acetilo el más electrofílico.



Esquema 13. Mecanismo simplificado para la formación de los compuestos **3a-j** vía la formación de una imina en la etapa inicial.

De acuerdo con el segundo mecanismo propuesto en la literatura especializada, el paso inicial de la reacción de Friedländer corresponde a una condensación aldólica entre el compuesto dicarbonílico y la *orto*-acilanilina, seguido de los procesos de ciclación y deshidratación. (Marco-Contelles et al., 2009; Muchowski & Maddox, 2004) En ese orden de ideas, en el caso concreto de la reacción entre **2a-j** y la benzoinacetona, inicialmente debió ocurrir la generación del aldol **2A**, el cual podría interconvertirse en el rotámero **2B** (**Esquema 14**). Se puede atribuir la formación selectiva de las quinolinas **3a-j** al hecho de que en el rotámero **2A** el nitrógeno está menos impedido estéricamente para realizar el ataque sobre el carbonilo del acetilo, mientras que en el rotámero **2B**, el ataque del nitrógeno al carbonilo del benzoilo es menos probable por estar más impedido estéricamente.



Esquema 14. Mecanismo simplificado para la formación de los compuestos **3a-j** vía condensación aldólica en la etapa inicial.

La caracterización estructural de las quinolinas híbridas **3a-j** se realizó utilizando las técnicas de espectroscopía infrarroja, espectrometría de masas de baja resolución y resonancia magnética nuclear.

Al analizar los espectros de infrarrojo (Anexo A1) de los compuestos **3a-j** se observa, en primer lugar, una banda de baja intensidad en el rango comprendido entre 3057 y 3079 cm^{-1} correspondiente a las vibraciones de tensión de los enlaces C–H de la insaturación del fragmento estirilo; también, aparece una banda de absorción de intensidad alta, entre 1659 y 1666 cm^{-1} , correspondiente a la vibración de tensión del grupo carbonilo. Entre 1614 y 1639 aparece una banda de baja intensidad correspondiente a la vibración de tensión del enlace C=N la quinolina. En el rango comprendido entre 1593 y 1604 cm^{-1} aparecen las bandas de vibración de tensión del enlace C=C del fragmento estirilo. Entre 1562 y 1571 cm^{-1} se registran las bandas asociadas a las vibraciones de tensión de los enlaces C=C aromáticos, mientras que las vibraciones de flexión para estos mismos enlaces se ubican entre 1487 y 1508 cm^{-1} . Finalmente, entre 955 y 983 cm^{-1} , se observa una banda de intensidad media correspondiente a la vibración de flexión fuera del plano de los enlaces C=C–H del fragmento estirilo, característica para alquenos con configuración *trans*. En la **tabla 1** se recopilan los números de onda de las principales bandas de absorción registradas en el infrarrojo para cada uno de los compuestos **3a-j**.

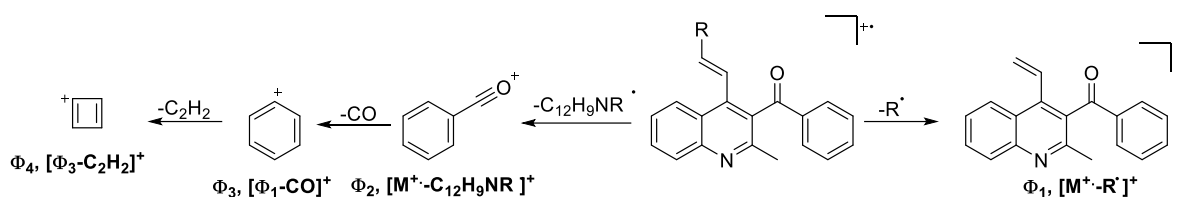
Tabla 1.

Bandas de absorción en el infrarrojo características para las (E)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas 3a-j.

Bandas de absorción (cm^{-1})							
	Vib.	Vib.	Vib.	Vib.	Vib.	Vib.	Vib.
Comp.	Tensió n	Tensi ón	Tensión C=N	Tensió n	Tensión C=C	Flexión C=C	Flexión C=C–
	C–H	C=O		C=C	aromáti co	aromáti co	H trans
	estirilo			estirilo			

<u>3a</u>	3066	1659	1634	1593	1562	1497	978
<u>3b</u>	3062	1659	1629	1593	1564	1493	983
<u>3c</u>	3057	1663	1629	1604	1566	1493	982
<u>3d</u>	3063	1666	1637	1593	1571	1491	980
<u>3e</u>	3059	1666	1636	1603	1570	1508	980
<u>3f</u>	3061	1665	1638	1593	1570	1491	976
<u>3g</u>	3057	1665	1639	1596	1564	1504	975
<u>3h</u>	3060	1665	1638	1593	1570	1487	976
<u>3i</u>	3066	1662	1614	1594	1564	1492	975
<u>3j</u>	3066	1662	1620	1594	1563	1489	955

Los espectros de masas (Anexo A2) de **3a–j** corroboraron su formación, al registrar los picos de los iones moleculares, cuyas relaciones masa/carga (m/z) coinciden con el peso molecular de las correspondientes fórmulas moleculares, y que, exceptuando al compuesto **3h**, corresponden a los iones picos de base. La estabilidad de estos iones, reflejada en la pobre fragmentación que presentan, se puede atribuir a la aromaticidad del núcleo de la quinolina. La pérdida del radical arilo del fragmento estirilo, que da origen al ion fragmento Φ_1 , es común en la fragmentación de los iones moleculares de los compuestos **3a–i**. Por otro lado, la ruptura alfa al carbonilo desde el ion molecular genera el catión benzoilio Φ_2 , el cual seguidamente sufre la pérdida de una molécula de monóxido de carbono, para generar así el catión fenilio Φ_3 , que corresponde al pico de base del compuesto **3h**. Finalmente, el catión fenilio decae con la pérdida de una molécula de acetileno (26 unidades de masa), transformándose en el catión ciclobutadienilio Φ_4 . En el **Esquema 15** se presentan las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de las quinolinas **3a–j**, y en la **Tabla 2** se relacionan los iones característicos y sus intensidades relativas, registradas en los espectros de masas.



Esquema 15. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las quinolinas 4-estiril sustituidas 3a-j.

Tabla 2.

Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las (E)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas 3a-j.

Compuesto	Iones (I, %)				
	M ⁺	Φ ₁	Φ ₂	Φ ₃	Φ ₄
<u>3a</u>	349 (100)	272 (31)	105 (24)	77 (44)	51 (13)
<u>3b</u>	363 (100)	272 (35)	105 (29)	77 (35)	————
<u>3c</u>	379 (100)	272 (22)	105 (22)	77 (56)	51 (13)
<u>3d</u>	363 (100)	272 (18)	105 (46)	77 (70)	————
<u>3e</u>	379 (100)	272 (11)	105 (30)	77 (62)	51 (11)
<u>3f</u>	383 (100)*	272 (16)	105 (31)	77 (50)	51 (13)
<u>3g</u>	367 (100)	272 (16)	105 (31)	77 (53)	51 (11)
<u>3h</u>	429 (61)**	272 (18)	105 (58)	77 (100)	51 (22)
<u>3i</u>	417 (100)	272 (29)	105 (64)	77 (90)	51 (16)
<u>3j</u>	355 (100)	————	105 (37)	77 (67)	51 (13)

*Relativo al isótopo de ³⁵Cl.

**Relativo al isótopo de ⁸¹Br.

El análisis detallado de los espectros RMN ^1H y RMN ^{13}C , así como de los espectros bidimensionales de correlación heteronuclear HMBC permitió corroborar las estructuras de los compuestos **3a-j**.

Los indicativos de que la reacción de Friedländer entre los precursores **2a-j** y la benzoinacetona ocurrió exitosamente son la presencia en la zona aromática de los espectros de RMN ^1H de las señales generadas por los cuatro protones del anillo de la quinolina y por los protones del fragmento estirilo, presentes también en los espectros de los precursores **2a-j**, así como la aparición de las nuevas señales que en conjunto integran para 5 protones, que corresponden a los protones del fragmento benzoílo. Es necesario resaltar que algunas de las señales son reportadas como multipletes debido a que no se resuelven, por lo que sus constantes de acoplamiento no pudieron ser determinadas; sin embargo, la asignación inequívoca de cada una de éstas fue corroborada con ayuda de los espectros bidimensionales de correlación heteronuclear HMBC.

Las señales generadas por los protones del anillo quinolínico fueron asignadas de la siguiente manera: en los espectros de los compuestos **3a,b** y **3e-i** el protón 5-H aparece como un doblete de doblete (dd) entre 8.12 y 8.13 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.4–8.5 Hz y 1.3–1.6 Hz, las cuales corresponden al acoplamiento *orto* con el protón 6-H y al acoplamiento *meta* con el protón 7-H; en los espectros de **3c,d** y **3j** la señal de este protón aparece como un multiplete (m) localizado en 8.09–8.13 ppm. En los espectros de **3a-c** y **3f,g** el protón 6-H se registra como un multiplete localizado entre 7.53 y 7.60 ppm; mientras que en los espectros de **3d,e** y **3h-j** este protón resuena como un doblete de doblete de doblete (ddd), centrado en 7.56–7.77 ppm y con constantes de acoplamiento de 8.3–8.5 Hz, 6.8–7.0 Hz y 1.3–1.5 Hz correspondientes a los acoplamientos vecinales con los protones 5-H y 7-H y al acoplamiento a cuatro enlaces con el protón 8-H, respectivamente. En los espectros de **3a** y **3e-j** la señal del protón 7-H aparece en 7.77–7.79 ppm como un doblete de doblete de doblete

(ddd) con constantes de acoplamiento de 8.3–8.5 Hz, 6.9–7.9 Hz y 1.3–1.6 Hz resultantes de los acoplamientos vecinales con los protones 8–H y 6–H y del acoplamiento con el protón 5–H; en los espectros de **3b–d** la señal de este protón aparece como un multiplete (m) localizado en 7.51–7.80 ppm. La señal del protón 8–H, en los espectros de **3a,b** y **3e–i**, aparece como un doblete de dobletes (dd) centrado en 8.07–8.11 ppm y con constantes de acoplamiento de 8.3–8.5 Hz y 1.2–1.5 Hz correspondientes al acoplamiento vecinal con el protón 7–H y al acoplamiento meta con el protón 6–H; en los espectros de **3c,d** y **3j** este protón aparece como un multiplete (m) localizado entre 8.09 y 8.13 ppm.

Como ya se mencionó, en los espectros de todos los derivados **3a–j** también se registran las señales de los protones aromáticos del fragmento benzoílo, las cuales fueron asignadas de la siguiente manera: en los espectros de **3a–f** y **3h,i** las señales de los protones 2'–H/6'–H aparecen como multipletes (m) localizados en 7.72–7.76 ppm, mientras que en los espectros de **3g** y **3j** se registran como un doblete de doblete centrado en 7.74 ppm y con constantes de acoplamiento de 8.3–8.4 Hz y 1.3–1.4 Hz correspondientes a los acoplamientos vecinales con los protones 3'–H/5'–H y al acoplamiento a cuatro enlaces con el protón 4'–H. En los espectros de **3a–f**, **3h** y **3j** las señales de los protones 3'–H/5'–H aparecen como tripletes (t) centrados en 7.38–7.40 ppm con constantes de acoplamiento de 7.7–8.3 Hz, mientras que en el espectro de **3g**, estos protones resuenan como un doblete de doblete (dd) a 7.39 ppm con constantes de acoplamiento de 8.4 y 7.3 Hz debido al acoplamiento vecinal con los protones 2'–H/6'–H y 4'–H; en el espectro de **3i** estos protones generan un multiplete (m) localizado en 7.38–7.43 ppm. Finalmente, la señal del protón 4'–H aparece como un multiplete localizado en 7.51–7.59 ppm en los espectros de todos los compuestos **3a–j**.

Además de las anteriores señales que son comunes en todos los espectros, cada grupo arilo (tienilo para el derivado **3j**) del fragmento estirilo en C–4 genera señales particulares que son una prueba irrefutable de la identidad de los compuestos **3a–j**, y cuyas multiplicidades

dependen de la posición y la naturaleza de los sustituyentes del anillo de benceno(tiofeno). Con el fin de simplificar el análisis de estas señales, sólo se hará la descripción de los protones presentes en el anillo de benceno de los fragmentos estirilo de los compuestos *meta*-sustituidos **3b,c** y los del anillo de tiofeno del compuesto **3j**.

Mientras que en el espectro de RMN ^1H del compuesto **3b** el protón 2''-H resuena como un singulete (s) con desplazamiento químico de 7.09 ppm, en el espectro del compuesto **3c**, este protón aparece como un triplete (t) centrado en 6.78 ppm y con una constante de acoplamiento de 1.9 Hz. Por otro lado, en tanto que en el espectro de **3b** el protón 4''-H aparece como un doblete (d) centrado en 7.08 ppm con una constante de acoplamiento de 7.6 Hz debido al acoplamiento vecinal con el protón 5''-H, en el espectro de **3c** este protón resuena como un multiplete (m) localizado en 6.81 ppm. En los espectros de **3b,c** las señales de los protones 5''-H se registran como tripletes con constantes de acoplamiento vecinal de 7.6 Hz a valores de desplazamiento químico de 7.18 y 7.20 ppm, respectivamente, y la señal del protón 6''-H aparece como un doblete (d) centrado en 7.08 y 6.88 ppm, respectivamente, con una constante de acoplamiento de 7.6 Hz debido al acoplamiento vecinal con el protón 5''-H.

Por su parte, en el espectro de la quinolina **3j**, el protón 3''-H resuena como un doblete de dobletes (dd) con desplazamiento químico de 7.19 Hz y constantes de acoplamiento de 4.8 Hz y 1.3 Hz, correspondientes al acoplamiento vecinal con el protón 4''-H y al acoplamiento a cuatro enlaces con el protón 5''-H. Las señales de los protones 4''-H y 5''-H aparecen solapados en un multiplete (m) que integra para dos protones y que aparece entre 6.93 y 6.97 ppm.

Las señales de los protones del fragmento estirilo H_A y H_B aparecen en todos los espectros como dobletes (d) con constantes de acoplamiento de 16.2–16.5 Hz, un valor que es característico para protones olefínicos en disposición *trans*, corroborándose así que no hubo

cambio en la estereoquímica del fragmento estirilo durante la condensación de Friedländer de las chalconas precursoras **2a-j** con la benzoinacetona. El doblete del protón designado como H_A aparece en 7.09–7.32 ppm, mientras que el doblete del protón H_B aparece a campo más alto (inverso a como se registraron en los espectros de las chalconas precursoras), con desplazamientos químicos entre 6.79 y 6.98 ppm. Que el protón H_A resuene a campo más bajo que su homólogo H_B puede deberse a que en las estructuras de los compuestos **3a-j**, a diferencia de las estructuras menos rígidas de las chalconas **2a-j**, la disposición espacial de estos protones es tal que el primero, muy seguramente, cae en el cono de desprotección anisotrópica del grupo carbonilo

Finalmente, el singulete que integra para tres protones y que se registra en la región de campo alto del espectro, en 2.60–2.62 ppm, corrobora la presencia del grupo metilo de la posición C-2

En la **figura 10** se presenta el espectro RMN ¹H del derivado **3e** con las asignaciones, las multiplicidades y las constantes de acoplamiento de cada una de las señales, junto con una expansión de la zona aromática. En la tabla 3 se encuentran consignados los desplazamientos químicos, las multiplicidades y las constantes de acoplamiento de todos los protones de las quinolinas híbridas **3a-j**.

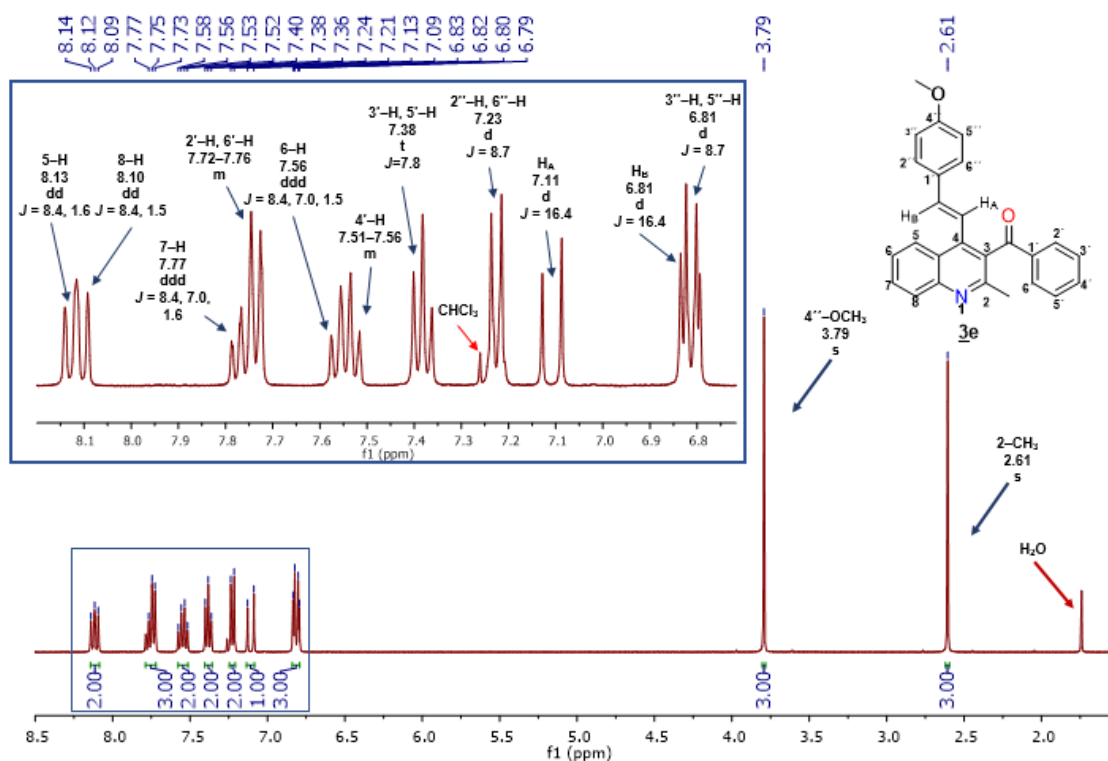


Figura 10. Espectro de RMN ^1H y expansión de la región aromática de la (*E*)-(4-(4-metoxiestiril)-2-metilquinolin-3-il)(fenil)metanona **3e** (CDCl_3 , 400 MHz).

A partir del análisis de los espectros RMN ^{13}C (Anexo A3) se identificaron todos los carbonos presentes en los compuestos **3a-j**, confirmándose nuevamente que la reacción de Friedländer entre las chalconas precursoras **2a-j** y la benzoflacetona sucedió con éxito. En los espectros de RMN ^{13}C , además de las señales provenientes del fragmento estirilo y del anillo de benceno que ya estaban presentes en las estructuras de las chalconas precursoras **2a-j**, aparecen nueve nuevas señales que son características y muy propias, tanto para el fragmento benzofl como para los carbonos cuaternarios del anillo quinolínico C-2, C-3 y C-4, así como para el carbono metálico en C-2. A continuación se hará una descripción de las señales presentes en los espectros mencionados, empezando por aquellas que provienen de la benzoflacetona y que, por tanto, corresponden a carbonos nuevos, y se finalizará con aquellas que provienen de los carbonos que hacían parte constitutiva de las chalconas precursoras. Las señales de los carbonos del anillo de benceno del fragmento benzofl, 1'-C, 2'-C/6'C, 3'-

C/5'C y 4'-C, se registraron en 137.2–137.3 ppm, 129.3–129.3 ppm, 128.9–129.0 ppm y 133.8–134.1 ppm, respectivamente, mientras que la señal del carbono carbonílico (C=O) apareció en 198.2–198.6 ppm. La señal correspondiente al grupo metilo (2-CH₃), se registró en 24.0 ppm. La señal del carbono quinolínico 3-C aparece en 131.2–131.5 ppm, la del carbono 2-C (proveniente del carbonilo del grupo acetilo de la benzoilacetona) aparece en 155.0–155.1 ppm, y la del carbono 4-C, que era parte constitutiva de las chalconas precursoras y correspondía al carbono carbonílico de las mismas, se registra en 140.9–143.2 ppm. Los demás carbonos que conforman el anillo de la quinolina, esto es, los carbonos 4_a-C, 5-C, 6-C, 7-C, 8_a-C y 8-C, que también hacían parte de las chalconas, resuenan en 124.5–124.8, 124.7–125.0, 126.5–126.8, 130.2–130.4, 147.7–147.8 y 129.3–129.4 ppm, respectivamente. Las señales de los carbonos provenientes del fragmento estirilo no presentaron cambios relevantes en cuanto a sus desplazamientos químicos, en comparación con los desplazamientos químicos de los carbonos de los derivados **2a-j**. La señal del carbono vinílico H_AC= aparece en 119.7–124.6 ppm; en el espectro del compuesto **3g** este carbono resuena como un doblete con una constante de acoplamiento de 0.8 Hz debido a su acoplamiento con el átomo de flúor. El otro carbono vinílico H_BC= resuena en 132.2–139.5 ppm.

Por su parte, las señales de los carbonos del anillo de benceno del fragmento estirilo, es decir, los carbonos 1''-C, 2''-C, 3''-C, 4''-C, 5''-C y 6''-C, en el espectro del compuesto **3a**, aparecen en 136.3, 126.8 (2''-C/6''-C), y 128.7 (3''-C/5''-C, 4''-C) ppm respectivamente; en los espectros de los compuestos *meta*-sustituidos **3b,c** aparecen en 136.2 y 137.7 ppm, 127.6 y 112.1 ppm, 138.3 y 159.8 ppm, 129.5 y 114.3 ppm, 128.6 y 129.7 ppm, y 124.0 y 119.5 ppm, respectivamente. En los espectros de los compuestos *para*-sustituidos **3d-i**, los carbonos 1''-C, 2''-C/6''-C, 3''-C/5''-C y 4''-C resuenan en los rangos comprendidos entre 129.1–139.5, 126.8–128.5, 114.1–131.9 y 122.7–163.0 ppm, respectivamente; es necesario aclarar que en el espectro del compuesto **3g** todas estas señales

se registran como dobletes debido al acoplamiento de los carbonos con el átomo de flúor. Finalmente, en el espectro del compuesto **3j** las señales de los carbonos 2''-C, 3''-C, 4''-C y 5''-C aparecen en 141.4, 126.0, 127.7 y 127.9 ppm, respectivamente. En la tabla 4 se reportan los desplazamientos químicos, las multiplicidades y las constantes de acoplamiento de todos los carbonos de las moléculas **3a-j**.

Mediante el análisis de los espectros de correlación heteronuclear HMBC se corroboraron las asignaciones de todos los protones y carbonos de los productos sintetizados **3a-j**, así como la conectividad de los sustituyentes con anillo piridínico de la quinolina, es decir, se verificó que el nuevo grupo metilo se ubica en la posición C-2 y el estirilo en la posición C-4. Para la primera verificación se usaron los dos picos cruzados que correlacionan al singulete asignado a estos protones (2.60–2.62 ppm) con las señales de los carbonos 2-C y 3-C. En la **figura 11** se muestra una expansión de la zona del espectro de HMBC del compuesto **3e** donde aparecen resaltadas las correlaciones recién mencionadas.

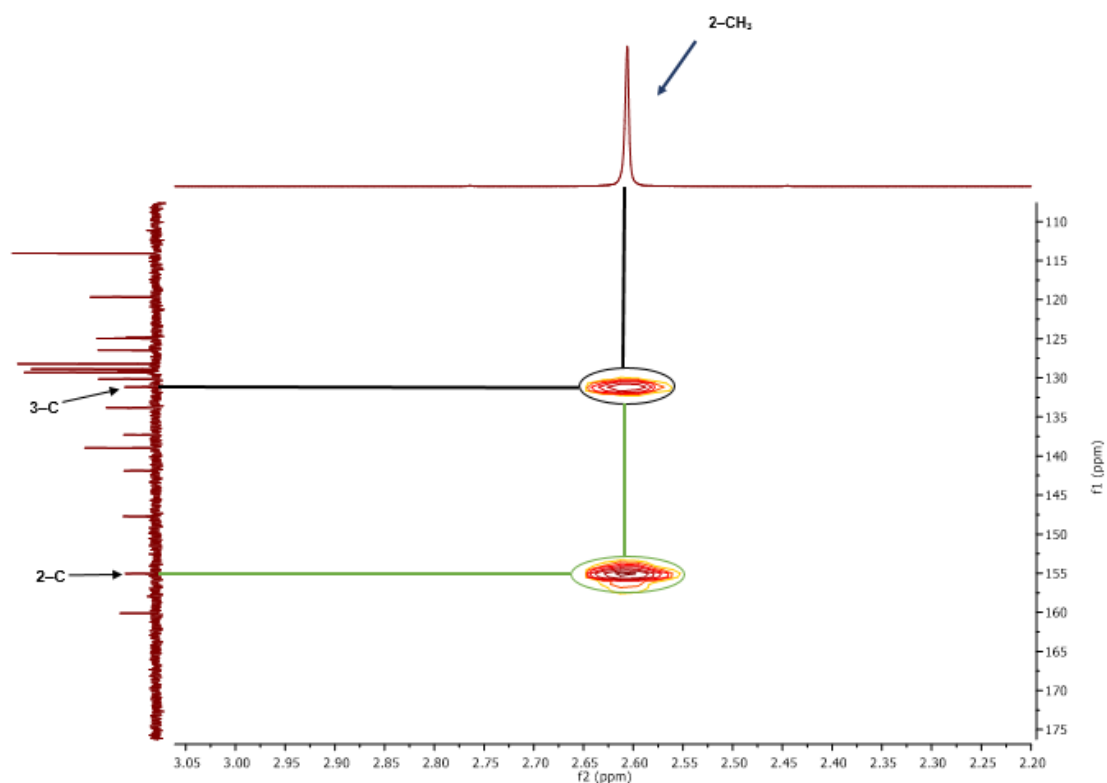


Figura 11. Expansión de la zona alifática del espectro HMBC de la (*E*)-(4-(4-metoxiestiril)-2-metilquinolin-3-il)(fenil)metanona **3e**.

Para la segunda verificación se usaron los picos cruzados que resultan de las correlaciones entre el doblete asignado al protón H_A (7.09–7.32 ppm) y las señales de los carbonos 3-C, 4_a-C, 4-C y 1'-C, y los picos cruzados que resultan de las correlaciones entre el doblete asignado al protón H_B (6.79–6.98 ppm) y las señales de los carbonos 4-C y 2''-C/6''-C; estos picos cruzados están resaltados en la **figura 12**, la cual corresponde a la expansión de la zona aromática del espectro HMBC del compuesto **3e**.

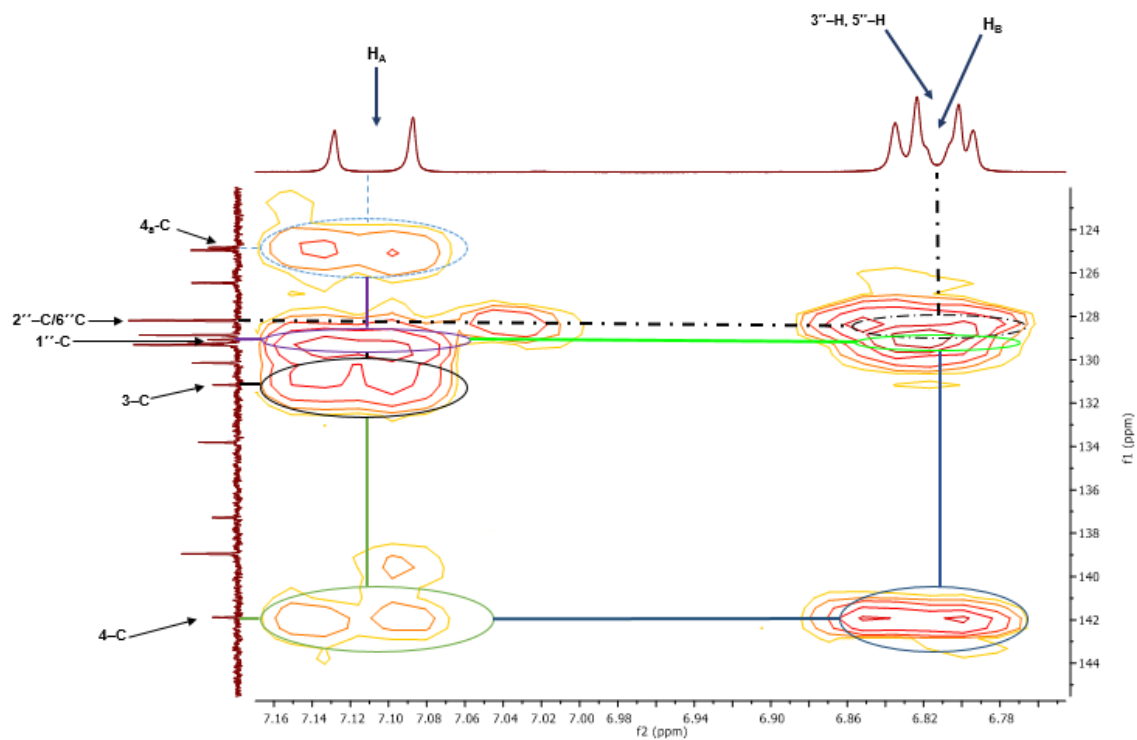
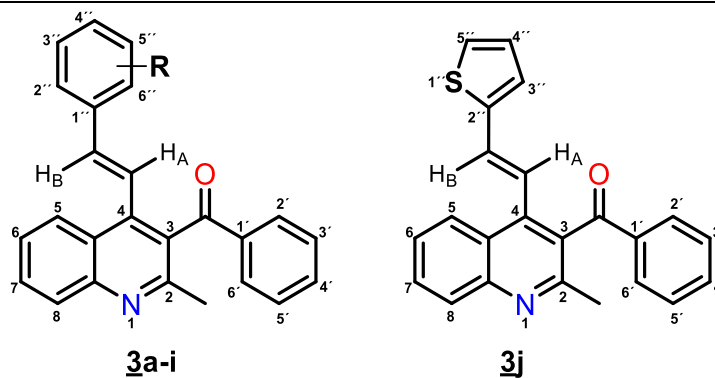


Figura 12. Expansión de la zona aromática del espectro HMBC de la (*E*)-4-(4-metoxiestiril)-2-metilquinolin-3-il)(fenil)metanona 3e.

Tabla 3.

Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las (*E*)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas **3a-j**.

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



	Protones aromáticos												Protones olefínicos	Protone alifático	Otro			
	5-H	6-H	7-H	8-H	2'-H/6'-	3'-	4'-	2''-H	3''-H	4''-	5''-	6''-H	H _A	H _B	2-CH ₃			
Co																		
mp.					H	H/5'-H	H			H	H							

3a	8.12	7.55	7.77	8.11	7.73–	7.39	7.52	7.25–7.30	7.25–	7.25	7.25	7.25	7.24	6.87	2.61	
	dd	–	ddd	dd	7.76	t	–	m	7.30	–	–	–	d	d	s	
	$J= 8.4,$	7.59	$J=$	$J=$	m	$J= 7.8$	7.57		m	7.30	7.30	7.30	$J=$	$J=$		
	1.5 Hz	m	8.3,	8.3,		Hz	m			m	m	m	16.5	16.5		–
			7.9,	1.2									Hz	Hz		
			1.5	Hz												
			Hz													
3b	8.12	7.54		8.11	7.74–	7.39	7.52	7.09	–	7.08	7.18	7.08	7.23	6.84	2.61	3''–
	dd	–	7.76	dd	7.76	t	–	s		d	t	d	d	d	s	CH ₃
	$J= 8.4,$	7.58	–	$J=$	m	$J= 7.8$	7.56			$J=$	$J=$	$J= 7.6$	$J=$	$J=$		2.31
	1.5 Hz	m	7.80	8.4,		Hz	m			7.6	7.6	Hz	16.4	16.4		s
			m	1.3						Hz	Hz		Hz	Hz		
			Hz													
3c	8.10	7.55	7.75	8.10	7.73–	7.39	7.52	6.78	–	6.80	7.20	6.88	7.23	6.83	2.61	3''–
	–	–	–	–	7.76	t	–	t		–	t	d	d	d	s	OCH
	8.13	7.58	7.80	8.13	m		7.57	$J= 1.9$ Hz		6.82						3

	m	m	m	m		$J=7.8$ Hz	m			m	$J=7.6$ Hz	$J=7.6$ Hz	$J=16.4$ Hz	$J=16.4$ Hz	3.77 s	
3d	8.10	7.77	7.51	8.10–	7.73–	7.38	7.51	7.18	7.09		7.09	7.18	7.20	6.84	2.61	4''–
	–	ddd	–	8.13	7.75	t	–	d	d		d	d	d	d	s	CH ₃
	8.13	$J=$	7.58	m	m	$J=7.7$ Hz	7.58	$J=7.9$ Hz	$J=7.9$ Hz	–	$J=7.9$ Hz	$J=7.9$ Hz	$J=16.4$ Hz	$J=16.4$ Hz		2.32 s
	m	8.4, 6.8, 1.4 Hz	m			Hz	m				7.9 Hz	Hz	16.4 Hz	16.4 Hz		s
3e	8.13	7.56	7.77	8.10	7.72–	7.38	7.51	7.23	6.81		6.81	7.23	7.11	6.81	2.61	4''–
	dd	ddd	ddd	dd	7.75	t	–	d	d		d	d	d	d	s	OCH ₃
	$J=8.4,$ 1.6 Hz	$J=8.4,$ 7.0,	$J=8.4,$ 7.0,	$J=8.4,$ 1.5 Hz	m	$J=7.8$ Hz	7.56	$J=8.7$ Hz	$J=8.7$ Hz	–	$J=8.7$ Hz	$J=8.7$ Hz	$J=16.4$ Hz	$J=16.4$ Hz		3 3.79 s

		1.5 Hz	1.6 Hz												
<u>3f</u>	8.12	7.53	7.78	8.08	7.72–	7.40	7.53	7.24–	7.18–	7.18	7.24	7.21	6.80	2.62	–
	dd	–	ddd	dd	7.74	t	–	7.27	7.20	–	–	d	d	s	
	<i>J</i> =	7.59	<i>J</i> =	<i>J</i> =	m	<i>J</i> = 7.8	7.59	m	m	7.20	7.27	<i>J</i> =	<i>J</i> =		
	8.5,	m	8.5,	8.5,		Hz	m			–	m	m	16.4	16.4	
	1.4		6.9,	1.4								Hz	Hz		
	Hz		1.4	Hz											
			Hz												
<u>3g</u>	8.12	7.54	7.78	8.09	7.74	7.39	7.53	7.21–	6.94–7.0	6.94	7.21	7.15	6.81	2.61	–
	dd	–	ddd	dd	dd	dd	–	7.26	m	–	–	d	d	s	
	<i>J</i> =8.4,	7.59	<i>J</i> =	<i>J</i> =	<i>J</i> = 8.4,	<i>J</i> = 8.4,	7.57	m		–	7.0	7.26	<i>J</i> =	<i>J</i> =	
	1.4	m	8.4,	8.4,	1.4 Hz	7.3 Hz	m			m	m	16.5	16.5		
	Hz		6.9,	1.3								Hz	Hz		
			1.4	Hz											

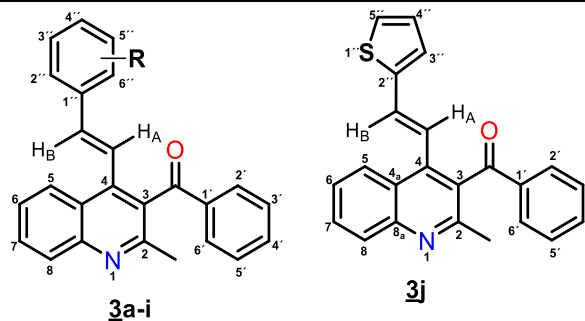
<u>3h</u>	8.12	7.57	7.78	8.08	7.72–	7.39	7.52	7.11–	7.37–	7.37	7.11	7.22	6.79	2.61	–
	dd	ddd	ddd	dd	7.74	t	–	7.14	7.42	–	–	d	d	s	
	<i>J</i> =	<i>J</i> =	<i>J</i> =	<i>J</i> =	m	<i>J</i> = 8.3		m	m	7.42	7.14	<i>J</i> =	<i>J</i> =		
	8.5,	8.5,	8.4,	8.4,		Hz	7.56			–	m	m	16.5	16.5	
	1.3	6.9,	6.9,	1.3			m					Hz	Hz		
	Hz	1.3	1.3H	Hz											
		Hz	z												
<u>3i</u>	8.13	7.58	7.79	8.07	7.72–	7.38–	7.53	7.36	7.53–	7.53	7.36	7.32	6.88	2.62	–
	dd	ddd	ddd	dd	7.76	7.43	–	d	7.57 m	–	d	d	d	s	
	<i>J</i> =	<i>J</i> =	<i>J</i> =	<i>J</i> =	m	m	7.57	<i>J</i> = 8.1		–	7.57	<i>J</i> = 8.1	<i>J</i> =	<i>J</i> =	
	8.4,	8.4,	8.4,	8.4,			m	Hz			m	Hz	16.5	16.5	
	1.4	6.8,	6.8,	1.4								Hz	Hz		
	Hz	1.4	1.4	Hz											
		Hz													
<u>3j</u>	8.09	7.57	7.77	8.09	7.74	7.39	7.52		7.19	6.93	6.93	7.09	6.98	2.60	–

–	ddd	ddd	–	dd	t	–		dd	–	–		d	d	s
8.12	$J=$	$J=$	8.12	$J= 8.4,$	$J= 7.7$	7.56		$J= 4.8,$	6.97	6.97		$J=$	$J=$	
m	8.3,	8.5,	m	1.3 Hz	Hz	m	–	1.4 Hz	m	m	–	16.2	16.2	
	6.8,	6.8,										Hz	Hz	
	1.3	1.4												
	Hz	Hz												

Tabla 4.

*Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las (*E*)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas 3a-j.*

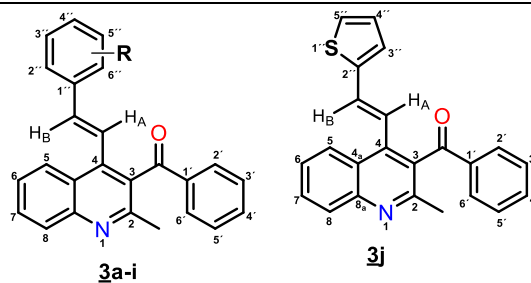
Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos.



	Carbonos quinolínicos								Carbonos vinílicos		Carbono carbonílico	Carbonos alifáticos		Otros	
	2-C	3-C	4-C	4a-C	5-C	6-C	7-C	8-C	8a-C	H _A C=	=CH _B	C=O	2-CH ₃		
3a	155.1	131.4	141.6	124.8	124.9	126.6	130.2	129.3	147.7	122.0	139.4	198.4	24.0		–
3b	155.0	131.3	141.7	124.8	125.0	126.6	130.2	129.3	147.7	121.8	139.5	198.4	24.0	3''-CH ₃	21.4
3c	155.0	131.4	141.5	124.7	124.9	126.6	130.2	129.3	147.7	122.4	139.2	198.4	24.0	3''-	OCH ₃
															55.3
3d	155.0	131.3	141.7	124.8	124.9	126.5	130.2	129.3	147.7	120.9	139.3	198.5	24.0	4''-CH ₃	21.3

<u>3e</u>	155.1	131.2	141.9	124.8	125.0	126.5	130.2	129.3	147.7	119.7	139.0	198.6	24.0	4''– OCH ₃ 55.3
<u>3f</u>	155.1	131.4	141.2	124.6	124.8	126.7	130.3	129.4	147.7	122.6	138.0	198.3	24.0	–
<u>3g</u>	155.1	131.4	141.4	124.7	124.8	126.6	130.3	129.4	147.7	121.8	138.1	198.4	24.0	–
										d				
										J= 0.8 Hz				
<u>3h</u>	155.1	131.4	143.2	124.6	124.8	126.7	130.3	129.4	147.7	122.8	138.0	198.3	24.0	–
<u>3i</u>	155.1	131.5	140.9	124.5	124.7	126.8	130.4	129.4	147.7	124.6	137.6	198.2	24.0	4''–CF ₃ 125.7 q J=3.6
<u>3j</u>	155.1	131.2	140.9	124.6	124.8	126.6	130.2	129.3	147.8	121.0	132.2	198.5	24.0	–

Continuación de la tabla 4.



Compuesto.	Carbonos fragmento benzofilo				Carbonos aromáticos fragmento estirilo					
	1'-C	2'-C/6'-C	3'-C/5'-C	4'-C	1''-C	2''-C	3''-C	4''-C	5''-C	6''-C
3a	137.2	129.4	128.9	133.9	136.3	126.8	128.7	128.7	128.7	126.8
3b	137.2	129.4	128.9	133.9	136.2	127.6	138.3	129.5	128.6	124.0
3c	137.3	129.4	128.9	133.9	137.7	112.1	159.8	114.3	129.7	119.5
3d	137.3	129.3	128.9	133.8	133.5	126.8	129.4	138.8	129.4	126.8
3e	137.3	129.3	128.9	133.8	129.1	128.2	114.1	160.1	114.1	128.2
3f	137.2	129.3	128.9	134.0	134.5	128.0	129.0	134.7	129.0	128.0
3g	137.3	129.3	128.9	133.9	132.4	128.5	115.7	163.0	115.7	128.5
					d	d	d	d	d	d
					<i>J</i> = 3.0 Hz	<i>J</i> = 8.1 Hz	<i>J</i> = 21.8 Hz	<i>J</i> = 247.2 Hz	<i>J</i> = 21.8 Hz	<i>J</i> = 8.1 Hz
								Hz	Hz	

<u>3h</u>	137.2	129.3	129.0	134.0	135.1	128.3	131.9	122.7	131.9	128.3
<u>3i</u>	137.2	129.3	129.0	134.1	139.5	127.0	127.0	131.5	127.0	127.0
<u>3j</u>	137.2	129.3	128.9	133.9	–	141.4	126.0	127.7	127.9	–

Para concluir con el análisis estructural de las quinolinas sintetizadas, en la figura 13 se presenta el diagrama ORTEP del derivado **3b** el cual se obtuvo a partir de difracción de rayos X de monocristal; esta estructura comprueba fehacientemente lo anteriormente deducido a partir, principalmente, de los datos de RMN y espectrometría de masas.

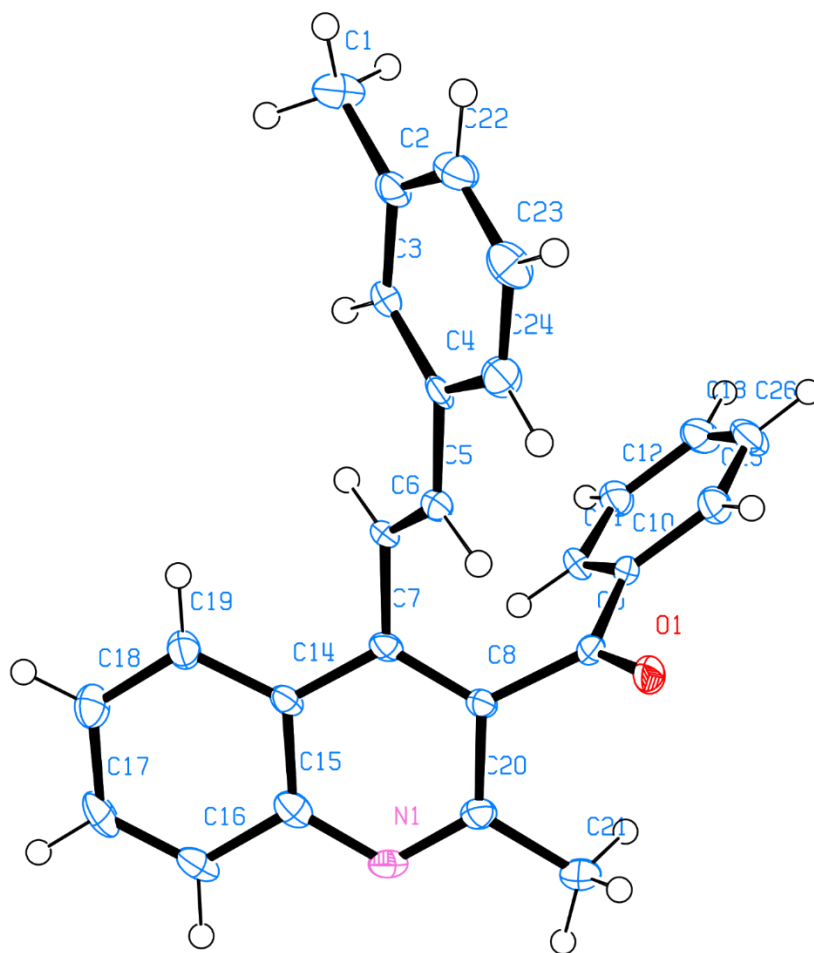


Figura 13. Diagrama ORTEP de la (*E*)-(2-metil-4-(3-metilestiril)quinolin-3-il)(fenil)metanona **3b**.

5.2. Actividad anticancerígena de las nuevas (*E*)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanona **3**.

El cáncer hace referencia a una diversa variedad de afecciones entre las que se encuentran más de 277 enfermedades, las cuales se caracterizan por la presencia de células anormales que se multiplican sin control.(Hassanpour & Dehghani, 2017) La mayoría de estas enfermedades se pueden clasificar en alguno de los principales tipos de cáncer, entre los cuales se encuentran: carcinomas, sarcomas, leucemias, linfomas, mielomas y melanomas.(National Cancer Institute, 2015)

El desarrollo de este tipo de enfermedades se origina principalmente por la aparición de células con mutaciones genómicas que afectan el ciclo celular disminuyendo la tasa de muerte y/o aumentando la proliferación celular, lo que genera un crecimiento descontrolado de esta población celular. En varios tipos de cáncer algunas de estas células pueden generar procesos de neoangiogénesis que producen el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos que causan el crecimiento de tejidos neoplásicos (tumores). También puede ocurrir la migración de células tumorales a través del sistema sanguíneo o linfático hacia tejido sano, lo cual resulta en la aparición de tumores en partes del cuerpo distintas a la zona de origen, a este proceso se le conoce como metástasis.(Joseph et al., 2002)

El cáncer es responsable de aproximadamente una de cada seis muertes en el mundo, siendo esta enfermedad la segunda causa de muerte en el mundo dejó un saldo de 8.8 millones de defunciones en el año 2015.(Salud, 2018) En el periodo comprendido entre 2003 y 2012 en Colombia el 16.6% de las defunciones fueron producto del cáncer, causando la muerte a 157017 hombres y 162310 mujeres, siendo el cáncer de estómago aquél que generó la mayor cantidad de muertes en ambos sexos. Además se estima que para el año 2035 en este país se alcanzará la cifra de 152901 personas enfermas de cáncer.(Instituto nacional de cancerología ESE, 2017)

Debido a la complejidad del diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad y principalmente por el gran impacto que tiene esta sobre la salud mundial es que su prevención y tratamiento se ha convertido en una de las áreas de estudio más investigadas en la actualidad.

Una de las entidades cuya misión fundamental es encontrar una solución a esta problemática es el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de América (NCI); el cual desde su fundación en 1937 ha propiciado el estudio, el desarrollo y el descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos anticancerígenos. Uno de los programas ofrecidos por esta entidad es la del cribado sobre 60 líneas celulares de tumores humanos (en inglés, NCI-60 human tumor cell lines screen). Este ha ayudado a identificar y caracterizar nuevos compuestos con propiedades anticancerígenas a través de la evaluación de dicha actividad frente a un panel constituido por nueve subpaneles que incluyen células de leucemia, melanoma, pulmón, colón, ovario, próstata, mama, sistema nervioso central y riñón, y que suman un total de 60 diferentes líneas celulares tumorales de origen humano. (National Cancer institute, 2015)

todas las (*E*)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanona **3a-j** fueron sometidas al proceso de preselección, y de éstas, todas las diez fueron seleccionadas. La evaluación in vitro de la actividad antitumoral de los compuestos elegidos se realiza en dos fases; la primera consiste en su evaluación a una única dosis (10 μ M) sobre el panel completo de las 60 líneas celulares. A partir de los resultados obtenidos, aquellas moléculas que presenten una actividad que cumpla con los criterios del NCI pasarán a una segunda etapa en la que se probarán sobre el mismo panel de las 60 líneas celulares, pero a cinco diferentes concentraciones 0.01, 0.1, 1.0, 10 y 100 μ M.

Los resultados obtenidos de la evaluación de la actividad anticancerígena a una única dosis de 10 μ M se presentan en la tabla 5 en la cual se muestran los porcentajes de inhibición de crecimiento sobre las 60 líneas celulares tumorales para cada uno de los derivados sintetizados.

Tabla 5.*Porcentaje de inhibición de crecimiento (GI %) de los compuestos sintetizados**evaluados 3a-j a una concentración 10 µM sobre el panel de 60 líneas celulares tumorales*

Sub-panel de las líneas celulares tumorales	% de inhibición de crecimiento (GI%) de los compuestos evaluados									
	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i	3j
Leucemia										
CCRF-CEM	14.75	12.68	5.56	+3.69	17.85	12.66	5.68	7.57	23.65	8.03
HL-60(TB)	2.64	2.26	0.98	0.28	8.50	7.40	1.29	3.04	20.68	1.07
K-562	27.54	30.4	24.85	6.52	50.92	37.27	20.77	32.2	57.02	27.7
MOLT-4	21.81	15.8	18.06	7.85	32.41	28.94	18.38	21.88	35.88	15.59
RPMI-8226	22.75	22.54	17.15	8.6	46.49	31.59	17.75	77.79	48.78	29.68
SR	19.50	25.38	12.98	1.35	40.48	17.49	6.79	11.29	41.82	15.62
Cáncer de pulmón de células no pequeñas										
A549/ATCC	26.03	23.57	22.27	9.32	38.43	26.97	22.66	28.56	38.11	24.90
EKVX	15.00	9.46	5.12	0.69	21.03	11.90	8.4	8.65	22.20	9.08
HOP-62	5.65	6.23	1.74	+7.32	2.57	8.70	13.21	4.34	16.98	6.22
HOP-92	25.32	23.4	10.84	0.56	19.82	14.37	19.17	34.37	48.80	34.21
NCI-H226	21.69	17.73	9.08	+2.12	22.04	15.78	15.96	13.05	18.14	5.09
NCI-H23	20.14	24.17	14.52	8.73	48.54	21.70	11.18	19.40	29.39	24.84
NCI-H322M	10.61	1.06	3.41	0.01	7.00	0.30	2.23	+3.37	2.03	4.47
NCI-H460	16.72	11.42	10.32	+1.4	14.69	14.09	8.37	7.94	22.03	10.18
NCI-H522	30.84	25.04	24.54	13.90	35.87	32.21	35.52	26.41	42.67	29.14

Cáncer de colon										
COLO 205	+2.64	+0.87	+3.4	+10.05	3.93	2.27	1.39	9.33	15.62	+0.85
HCC-2998	4.39	6.78	+1.87	7.62	17.1	6.44	7.69	6.41	17.27	7.15
HCT-116	41.01	33.21	31.64	16.33	35.59	40.18	36.48	29.74	55.46	35.39
HCT-15	24.05	23.25	14.02	7.48	20.27	22.91	15.53	14.32	33.34	25.66
HT29	24.02	17.05	16.66	6.5	20.78	30.77	23.89	18.00	39.57	24.74
KM12	8.44	9.11	7.15	6.65	24.22	15.02	7.57	12.95	26.96	19.94
SW-620	15.71	13.49	10.14	2.02	12.28	14.66	12.12	9.43	23.32	11.17
Cáncer del SNC										
SF-268	18.97	14.87	14.25	4.64	25.53	18.77	18.16	11.59	22.99	9.46
SF-295	20.72	12.23	6.63	+0.21	20.96	17.09	8.7	9.34	21.91	20.75
SF-539	0.94	5.72	1.36	+0.45	6.08	7.19	3.63	8.84	17.02	+0.56
SNB-19	22.48	19.84	20.53	11.95	20.70	15.31	23.74	2.27	14.95	20.43
SNB-75	18.19	14.49	18.73	5.31	18.16	20.06	12.59	11.54	13.74	11.64
U251	19.86	16.71	11.73	6.99	15.78	21.05	18.65	16.85	27.71	14.66
Melanoma										
LOX IMVI	21.47	20.19	19.7	9.1	19.22	19.61	18.85	16.64	22.97	21.74
MALME-3M	+10.19	+3.38	+2.91	+14.8	6.12	+16.92	+12.09	+8.82	10.71	+13.0
										3
M14	+2.43	+1.45	0.84	+12.55	6.08	+1.52	+6.19	+4.87	8.61	+8.86
MDA-MB-435	+4.05	22.15	0.57	+7.36	27.71	4.64	+5.59	3.21	18.77	+4.66
SK-MEL-2	8.49	6.64	+0.20	+1.23	16.11	15.73	7.13	+1.3	28.7	28.29
SK-MEL-28	+17.44	+11.19	+10.13	+13.74	1.74	18.16	+5.98	1.08	3.29	+12.3
										1
SK-MEL-5	10.85	5.62	4.23	3.07	26.61	14.02	7.13	8.08	27.24	5.31
UACC-257	4.96	+0.63	+0.42	+4.25	5.73	5.34	6.25	5.78	11.20	0.97
UACC-62	17.69	19.85	14.86	12.64	44.21	38.77	35.94	27.73	41.4	29.57

Cáncer de ovario										
IGROV1	17.65	16.46	22.36	6.32	15.68	13.90	19.74	8.55	18.33	21.58
OVCAR-3	14.48	7.26	4.48	+1.68	10.62	9.76	4.91	9.38	18.68	12.56
OVCAR-4	16.82	18.74	10.89	1.42	28.86	22.88	12.45	21.39	28.71	12.29
OVCAR-5	6.37	4.85	0.93	2.83	4.81	6.73	2.42	8.77	9.61	3.95
OVCAR-8	11.25	8.17	5.57	0.73	15.03	18.10	16.24	10.12	21.40	10.23
NCI/ADR-RES	30.68	30.03	23.18	16.19	37.31	29.03	21.39	22.16	38.27	30.73
SK-OV-3	+6.86	1.42	+6.18	+5.47	3.17	1.43	7.38	4.15	8.54	4.12
Cáncer renal										
786-0	6.46	5.82	3.4	0.29	11.11	6.38	7.53	7.10	25.68	6.04
A498	+3.73	+2.69	+5.27	0.92	4.68	11.05	3.32	2.06	20.68	13.09
ACHN	11.66	9.68	7.64	1.3	19.04	15.95	4.83	12.19	25.48	9.35
CAKI-1	49.11	47.15	48.06	21.11	46.57	44.95	41.4	39.08	43.68	41.99
RXF 393	4.04	16.84	+8.72	+25.96	0.23	15.40	+3.38	2.63	34.03	+26.03
SN12C	17.27	16.09	9.74	5.22	17.05	17.43	22.7	7.63	27.70	14.03
TK-10	+4.19	0.42	+7.78	+3.47	0.39	1.72	1.6	+1.01	15.48	+5.15
UO-31	38.17	38.85	35.28	23.64	40.98	41.45	38.06	29.25	41.77	31.63
Cáncer de próstata										
PC-3	21.90	21.65	15.06	12.91	27.92	32.54	25.25	21.67	49.38	16.91
DU-145	2.76	2.94	+2.15	+3.34	1.25	1.83	2.94	6.86	11.47	+0.26
Cáncer de seno										
MCF7	12.50	10.62	7.19	1.01	10.63	41.17	15.84	18.43	48.32	4.58
MDA-MB-231/ATCC	+3.21	3.32	+2.39	0.85	5.20	8.61	8.97	4.79	18.16	10.80

HS 578T	15.35	6.26	5.97	+0.8	8.05	6.07	7.70	4.00	12.26	3.75
BT-549	+0.17	+0.3	+7.44	+0.86	14.16	+12.59	4.68	+1.10	9.57	+2.45
T-47D	39.33	37.81	41.55	14.24	63.05	41.04	37.48	38.74	47.67	26.02
MDA-MB-468	26.71	24.86	3.29	+7.28	60.08	15.72	14.97	14.65	33.04	12.47
Promedio	14.18	13.68	9.34	2.32	20.68	16.09	12.47	12.39	26.32	12.29

Los valores con signo + indican porcentajes de crecimiento mayores a 100%.

Debido a que ninguno de los compuestos supero el porcentaje de inhibición de crecimiento promedio del 68%, ninguno fue seleccionado para pasar a la siguiente etapa de evaluación de la actividad anticancerígena a distintas dosis.

6. Conclusiones y recomendaciones

En el presente trabajo de grado se ratificó una vez más la utilidad de la reacción de Friedländer para sintetizar quinolinas polisustituídas, siendo esta reacción la base de la ruta sintética one-pot implementada, mediante la cual se llevó a cabo la preparación de la serie de las (E)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)metanonas 3a-j. Estos compuestos constituyen nuevas entidades moleculares, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas se reportan por primera vez.

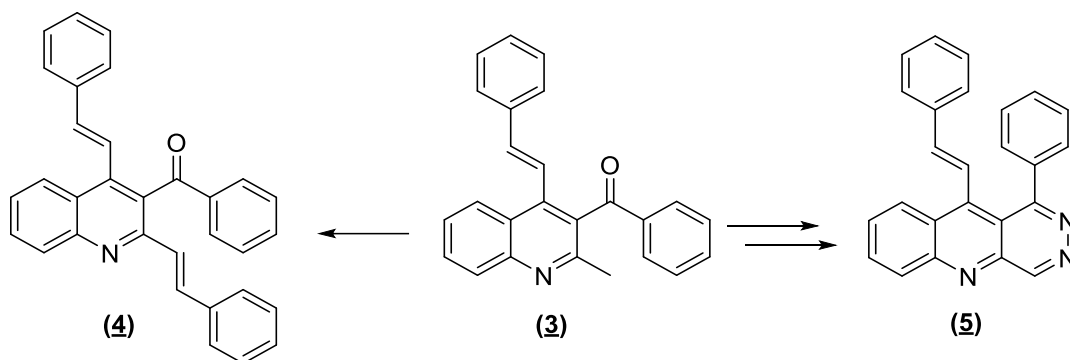
Las chalconas (E)-1-(2-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-onas 2a-j resultaron ser precursores idóneos para la síntesis de las quinolinas 3a-j.

Se comprobó que al realizar la ciclocondensación de Friedländer de las chalconas (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-onas **2a-j** con la benzoilacetona la estereoquímica del fragmento estirilo no sufrió cambios.

Se observó que, bajo las condiciones aquí reportadas, la reacción de Friedländer entre las chalconas **2a-j** y la benzoilacetona transcurrió con completa regioselectividad, favoreciendo en todos los casos la formación de las quinolinas.

Los resultados obtenidos en el estudio de actividad anticancerígena de los compuestos **3a-j**, realizado en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, revelaron que estos presentan una baja actividad frente a las líneas de células cancerosas evaluadas a una concentración de 10 μ M.

Se recomienda explorar la reactividad de los compuestos **3** y transformarlos en moléculas de interés biológico del tipo (2,4-di(*E*)-estiril)quinolin-3-il)(fenil)metanonas (**4**) y (*E*)-1-fenil-10-estirilpiridazino[4,5-*b*]quinolinas (**5**).



Esquema 16. Posibles usos sintéticos de las quinolinas (**3**).

Referencias Bibliográficas

- Afzal, O., Kumar, S., Ali, R., Kumar, R., Jaggi, M., & Bawa, S. (2015). A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *97*, 871–910. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.044>
- Arcadi, A., Chiarini, M., Di Giuseppe, S., & Marinelli, F. (2003). A New Green Approach to the Friedländer Synthesis of Quinolines. *Synlett*, *2*, 203–206.
- Basili, S., & Moro, S. (2009). Novel camptothecin derivatives as topoisomerase I inhibitors. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, *19*(5), 555–574.
- Boteva, A. A., & Krasnykh, O. P. (2009). The methods of synthesis, modification, and biological activity of 4-quinolones (review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, *45*(7), 757–785. <https://doi.org/10.1007/s10593-009-0360-1>
- Chang, F., Chen, W., Wang, C., Tzeng, C., & Chen, Y. (2010). Synthesis and antiproliferative evaluations of certain derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *18*(1), 124–133. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.11.012>
- Chen, Y., Huang, J., Hwang, T., Li, T. J., Cui, S., Chan, J., & Bio, M. (2012). A highly regioselective Friedländer reaction mediated by lanthanum chloride. *Tetrahedron Letters*, *53*, 3237–3241. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.04.038>
- Cheng, C.-C., & Yan, S.-J. (2005). The Friedländer Synthesis of Quinolines. In *Organic*

Reactions (pp. 37–201). American Cancer Society.

<https://doi.org/10.1002/0471264180.or028.02>

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>

Cho, C. S., & Ren, W. X. (2007). A recyclable palladium-catalyzed modified Friedländer quinoline synthesis. *Journal of Organometallic Chemistry*, 692, 4182–4186. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2007.06.022>

Crifar, C., Dörr, A., & Lubell, W. D. (2015). Copper-Catalyzed Cascade Addition Route to 2,3,4-Trisubstituted Quinolines Derivatives. *Tetrahedron Letters*, 56(23), 3451–34453. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.01.071>

Csiszar, A. (2011). Anti-inflammatory effects of resveratrol : possible role in prevention of age-related cardiovascular disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1215, 117–122. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05848.x>

De Filippis, B., Ammazalorso, A., Fantacuzzi, M., Giampietro, L., Maccallini, C., & Amoroso, R. (2017). Anticancer Activity of Stilbene-based Derivatives. *Chemmedchem*, 12(8), 558–570. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201700045>

Dreyton, C. J., Anderson, E. D., Subramanian, V., Dale, L., & Thompson, P. R. (2013). Insights into the Mechanism of Streptonigrin-Induced Protein Arginine Deiminase Inactivation. *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY*, 22(4), 1362–1369. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.12.064>

El-sayed, M. A., El-husseiny, W. M., Abdel-aziz, N. I., El-Azab, A. S., Abuelizz, H. A., Abdel-aziz, A. A., ... Abdel-aziz, N. I. (2018). Synthesis and biological evaluation of 2-

styrylquinolines as antitumour agents and EGFR kinase inhibitors : molecular docking study. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 33(1), 199–209.

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

Fang, Y., Linardic, C. M., Richardson, D. A., Cai, W., Behforouz, M., & Abraham, R. T.

(2003). Characterization of the Cytotoxic Activities of Novel Analogues of the Antitumor Agent, Lavendamycin1. *Molecular Cancer Therapeutics* , 2(6), 517–526.

Retrieved from <http://mct.aacrjournals.org/content/2/6/517.abstract>

Fehnel, E. A. (1967). FriedGnder Syntheses with o-Aminoaryl Ketones. 111. Acid-Catalyzed

Condensations of o-Aminobenzophenone with Polyfunctional Carbonyl Compounds

(1,2). *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 4(4), 565–570.

Foley, M., & Tilley, L. (1998). Quinoline Antimalarials : Mechanisms of Action and

Resistance and Prospects for New Agents MECHANISM THE BASIS OF PARASITES ACCUMULATE. *Pharmacology & Therapeutics*, 79(1), 55–87.

Friedlaender, P. (1882). Paul Friedlaender: Ueber o-Amidobemaldehyd. *Chem. Ber.*, 15,

2572–2575.

Garrison, A. T., Abouelhasan, Y., Yang, H., Yousaf, H. H., Nguyen, T. J., & Huigens, R. W.

(2017). Microwave-enhanced Friedländer synthesis for the rapid assembly of halogenated quinolines with antibacterial and biofilm eradication activities against drug resistant and tolerant bacteria. *Med. Chem. Commun.*, 8(4), 720–724.

<https://doi.org/10.1039/C6MD00381H>

Gossiau, A., Pabbaraja, S., Knapp, S., & Chen, K. Y. (2008). Trans- and cis-stilbene

polyphenols induced rapid perinuclear mitochondrial clustering and p53-independent apoptosis in cancer cells but not normal cells. *European Journal of Pharmacology*, 587,

25–34. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.03.027>

- Harris, M. N., Medrek, T. J., Golomb, F. M., Gumpport, S. L., Postel, A. H., & Wright, J. C. (1965). CHEMOTHERAPY WITH STREPTONIGRIN IN ADVANCED CANCER. *Cancer*, 18(1), 49–57. [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1097-0142\(196501\)18:1<49::AID-CNCR2820180109>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196501)18:1<49::AID-CNCR2820180109>3.0.CO;2-#)
- Hassanpour, S. H., & Dehghani, M. (2017). Review of cancer from perspective of molecular. *Journal of Cancer Research and Practice*, 4(4), 127–129. <https://doi.org/10.1016/j.jcrpr.2017.07.001>
- Instituto nacional de cancerología ESE. (2017). *Análisis de Situación del Cáncer en Colombia 2015* (Primera ed). Bogotá DC: Instituto Nacional de Cancerología ESE.
- Joseph, B., Darro, F., Béhard, A., Lesur, B., Collignon, F., Decaestecker, C., ... Kiss, R. (2002). 3-Aryl-2-quinolone derivatives: Synthesis and characterization of in vitro and in vivo antitumor effects with emphasis on a new therapeutical target connected with cell migration. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 2543–2555. <https://doi.org/10.1021/jm010978m>
- Keri, R. S., & Patil, S. A. (2014). Quinoline : A promising antitubercular target. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 68(8), 1161–1175. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.10.007>
- Kouznetsov, V., & Meléndez-Gómez, C. (2005). ALCALOIDES QUINOLÍNICOS : IMPORTANCIA BIOLÓGICA Y ESFUERZOS SINTÉTICOS. *Universitas Scientiarum*, 10(2), 5–18.
- Kouznetsov, V. V., & Vargas Méndez, Leonor Y Meléndez Gómez, C. M. (2005). Recent Progress in the Synthesis of Quinolines. *Current Organic Chemistry*, 9, 141–161.
- Kumar, S., Bawa, S., & Gupta, H. (2009). Biological Activities of Quinoline Derivatives. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 9,

1648–1654. <https://doi.org/10.2174/138955709791012247>

- Larock, R. C., & Kuo, M.-Y. (1991). PALLADIUM-CATALYZED SYNTHESIS OF QUINOLINES FROM ALLYLIC ALCOHOLS AND o-iodoaniline. *Tetrahedron Letters*, 32(5), 569–572.
- Leshner, G. Y., Froelich, E. J., Gruett, M. D., Bailey, J. H., & Brundage, R. P. (1962). 1,8-Naphthyridine Derivatives. A New Class of Chemotherapeutic Agents. *J. Med. Pharm. Chem*, 91, 1063–1065.
- Lin, H., & Ho, P. C. (2009). A rapid HPLC method for the quantification of 3, 5, 4-trimethoxy- trans -stilbene (TMS) in rat plasma and its application in pharmacokinetic study. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 49, 387–392.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.10.042>
- Mandewale, M. C., Bapu, T., Udaysinha, P., Bhima, K., & Ramesh, Y. (2015). DEVELOPMENTS IN QUINOLINE SYNTHESIS: A REVIEW. *Heterocyclic Letters*, 5(3), 475–488.
- Marco-Contelles, J., Pérez-Mayoral, E., Samadi, A., do Carmo Carreiras, M., & Soriano, E. (2009). Recent Advances in the Friedländer Reaction. *Chem. Rev.*, 109, 2652–2671.
- Matteelli, A., Carvalho, A. C., Dooley, K. E., & Kritski, A. (2010). TMC207: the first compound of a new class of potent anti-tuberculosis drugs. *Future Microbiology*, 5(6), 849–858.
- McCormack, D., & McFadden, D. (2013). A Review of Pterostilbene Antioxidant Activity and Disease Modification. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 1–15.
- Meléndez Gómez, C. M., & Kouznetsov, V. V. (2013). Recent Developments on

- Antimicrobial Quinoline Chemistry. In A. Méndez-Vilas (Ed.), *Microbial Pathogens And Strategies For Combating Them: Science, Technology And Education* (Vol. 1, pp. 666–677). Badajoz: Formatex Research Center.
- MELÉNDEZ MÉNDEZ, A. A. (2018). *SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ESTUDIO DE LA POTENCIAL ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA DE NUEVAS (E)-3-BENZOIL-4-ESTIRILQUINOLIN-2-ONAS*. Universidad industrial de Santander.
- Muchowski, J. M., & Maddox, M. L. (2004). Concerning the mechanism of the Friedländer quinoline synthesis. *Can. J. Chem.*, 82, 461–478. <https://doi.org/10.1139/V03-211>
- Muscia, G. C., Bollini, M., Carnevale, J. P., Bruno, A. M., & As1, S. E. (2006). Microwave-assisted Friedländer synthesis of quinolines derivatives as potential antiparasitic agents Gisela. *Tetrahedron Letters*, 47, 8811–8815. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.10.073>
- National Cancer institute. (2015). NCI-60 Human Tumor Cell Lines Screen. Retrieved October 12, 2018, from https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/default.htm
- National Cancer Institute. (2015). What Is Cancer? Retrieved October 9, 2018, from <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
- Palimkar, S. S., Siddiqui, S. A., Daniel, T., Lahoti, R. J., & Srinivasan, K. V. (2003). Ionic Liquid-Promoted Regiospecific Friedlander Annulation : Novel Synthesis of Quinolines and Fused Polycyclic Quinolines. *J. Org. Chem.*, 68(24), 9371–9378.
- Pari, L., & Satheesh, M. A. (2006). Effect of pterostilbene on hepatic key enzymes of glucose metabolism in streptozotocin- and nicotinamide-induced diabetic rats. *Life Sciences*, 79, 641–645. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.02.036>
- Pérez-Mayoral, E., & Cejka, J. (2011). [Cu 3 (BTC) 2]: A Metal – Organic Framework

- Catalyst for the Friedländer Reaction. *Chemcatchem*, 3, 157–159.
<https://doi.org/10.1002/cctc.201000201>
- Pittillo, R. F., & Woolley, C. (1974). Biological Assay of Streptonigrin (NSC 45383) in Body Fluids and Tissues of Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 5(1), 82–85.
- Rafiee, E., Nejad, F. K., & Joshaghani, M. (2011). Solventless Synthesis of Quinoline Derivatives : Acceleration of Friedländer Reaction by Supported Heteropoly Acids. *S. Afr. J. Chem.*, 64, 95–100.
- Ramann, G. A., & Cowen, B. J. (2016). Recent Advances in Metal-Free Quinoline Synthesis. *Molecules*, 21(8), 986–1008. <https://doi.org/10.3390/molecules21080986>
- Salud, O. mundial de la. (2018). Cáncer. Retrieved from <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Selvakumar, K., Lingam, K. A. P., Varma, R. V., Luxmi, & Vijayabaskar, V. (2015). Controlled and Efficient Synthesis of Quinoline Derivatives from Morita – Baylis – Hillman Adducts by Palladium-Catalyzed Heck Reaction and Cyclization. *Synlett*, 26, 646–650. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1379938>
- Shen, Q., Wang, L., Yu, J., Liu, M., Qiu, J., Fang, L., ... Tang, J. (2012). Synthesis of Quinolines via Friedländer Reaction in Water and under Catalyst-Free Conditions. *Synthesis*, 44, 389–392. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1289657>
- Srivastava, V., & Lee, H. (2015). Bioorganic & Medicinal Chemistry Synthesis and bio-evaluation of novel quinolino-stilbene derivatives as potential anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(24), 7629–7640.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.11.007>
- Wall, M. E., & Wani, M. C. (1998). HISTORY AND FUTURE PROSPECTS OF. *The*

Alkaloids: Chemistry and Biology, 50, 509–536.

[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1099-4831\(08\)60051-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1099-4831(08)60051-6)

Xu, F., Kong, D., He, X., Zhang, Z., Han, M., Xie, X., ... Lin, S. (2013). Characterization of Streptonigrin Biosynthesis Reveals a Cryptic Carboxyl Methylation and an Unusual Oxidative Cleavage of a N – C Bond. *J. Am. Chem. Soc.*, 135, 1739–1748.

<https://doi.org/10.1021/ja3069243>

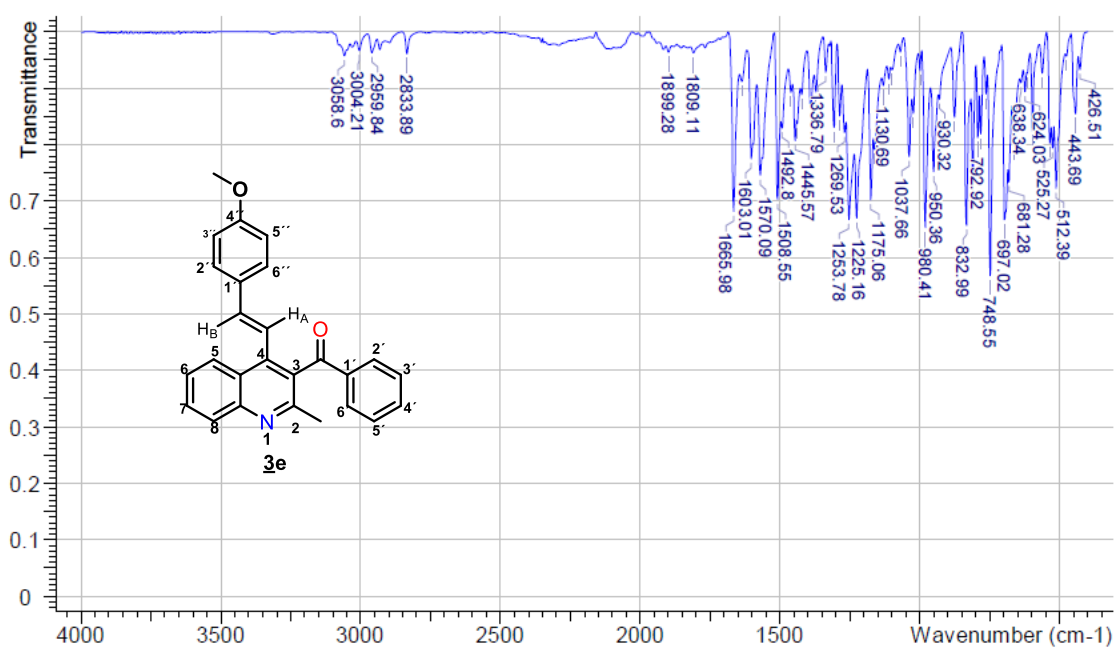
Yamashkin, S. A., & Oreshkina, E. A. (2006). TRADITIONAL AND MODERN APPROACHES TO THE SYNTHESIS OF QUINOLINE SYSTEMS BY THE SKRAUP AND DOEBNER – MILLER METHODS . (REVIEW). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 42(6), 701–718.

Zolfigol, M. A., Salehi, P., Ghaderi, A., & Shiri, M. (2007). A catalytic and green procedure for Friedlander quinoline synthesis in aqueous media. *Catalysis Communications*, 8, 1214–1218. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2006.11.004>

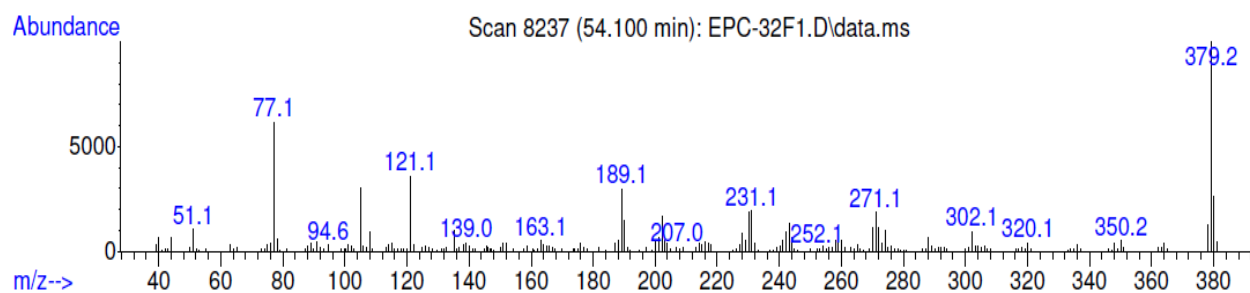
APÉNDICES

Apéndice A. Espectros IR, de masas y RMN ^{13}C de la (*E*)-(4-(4-metoxiestiril)-2-metilquinolin-3-il)(fenil)metanona **3e**.

Apéndice A1. Espectro IR de la (*E*)-(4-(4-metoxiestiril)-2-metilquinolin-3-il)(fenil)metanona **3e**.



Apéndice A2. Espectro de masas de la (*E*)-(4-(4-metoxiestiril)-2-metilquinolin-3-il)(fenil)metanona **3e**.



Apéndice A3. Espectro RMN ^{13}C de la (*E*)-(4-(4-metoxiestiril)-2-metilquinolin-3-il)(fenil)metanona **3e**.

