

SÍNTESIS DE FENOXIQUINOLINAS BAJO CONCEPTOS DE QUÍMICA VERDE

SÍNTESIS DE 7-CLORO-4-FENOXIQUINOLINAS SUSTITUIDAS VÍA REACCIÓN DE
SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA Y SU TRANSFORMACIÓN EN
DERIVADOS DE MAYOR COMPLEJIDAD ESTRUCTURAL BAJO CONCEPTOS DE
QUÍMICA VERDE

DUVÁN ANDRÉS RODRÍGUEZ ENCISO

Trabajo de grado presentado como requisito para optar el título de químico

Director

Vladimir V. Kouznetsov, *Doctor en química, Doctor en ciencias*

Co-director

Carlos Eduardo Puerto Galvis, *Magister en química, Doctor en química*

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

BUCARAMANGA

2018

DEDICATORIA

A mis padres, lo más importante en mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a mi familia por ser mi fortaleza.

Al profesor Vladimir V. Kouznetsov por su apoyo incondicional, por motivarme a seguir adelante, y por haberme acogido en su grupo de trabajo.

A Carlos E. Puerto por apoyarme durante todo el proceso.

A mis compañeros del LQOBio por haber hecho del laboratorio como un segundo hogar.

A María Tamayo por haberme brindado la ayuda cuando más lo necesité.

A mis amigas: Yuly, Mary, Yeilly, Dayanna por su apoyo incondicional.

A la Universidad Industrial de Santander. Es un orgullo haberme formado profesionalmente en su claustro.

Tabla de Contenido

	Pág.
Introducción	21
1. Estado del Arte.....	24
1.1 Ariloxiquinolinas: Síntesis e Importancia Biológica	24
1.2 S_N2Ar : Generalidades y Mecanismo de Reacción	26
1.3 Líquidos Iónicos Como Disolventes en Síntesis Orgánica.....	27
1.4. Síntesis Orgánica Asistida por Microondas.....	29
1.5 Chalconas: Síntesis e Importancia Biológica.....	35
1.6 Iminas: Síntesis e Importancia Biológica	37
1.7 Benzimidazoles y Benzoxazoles: Síntesis e Importancia Biológica.....	39
1.8 Hibridación Molecular en el Diseño de Compuestos Activos	43
2. Hipótesis de Trabajo	44
3. Objetivos	46
3.1 Objetivo General.....	46
3.2 Objetivos Específicos.....	46
4. Parte Experimental.....	47
4.1. Síntesis en Condiciones de Química Verde de Aldehidos/Acetofenona 7-cloro-4-Ariloxiquinolínicas	48
4.2 Síntesis de Chalconas 7-cloro-4-Ariloxiquinolínicas	51
4.3 Síntesis por Pasos de Iminas 4-Ariloxiquinolínicas.....	54
4.4 Condensación Directa con Irradiación de Microondas de Iminas 4-Ariloxiquinolínicas.....	57
4.5. Síntesis de los Benzoxazoles Derivados de 4-Ariloxiquinolinas.....	61
4.5.1. Síntesis de (E)-2-(benzilidenamino)fenoles.....	61
4.5.2. Síntesis de los 4(2)-(benzo[d]oxazol-2-il)fenoles intermediarios.....	63

4.5.3. Síntesis de 2-(4(2)-((7-cloroquinolin-4-Il)oxI)fenil)benzo[d]oxazoles	64
4.6 Síntesis de los Benzimidazoles Derivados de 4-Ariloquinolinas	66
4.6.1. Síntesis de 4-metoxibenceno-1,2-fenilendiamina	66
4.6.2. Síntesis de 4-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoles intermediarios.....	67
4.6.3. Síntesis de 7-cloro-4-(4-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolinas.	68
5. Discusión y Resultados	71
5.1. Síntesis de Aldehidos/Acetofenona 7-cloro-4-Ariloquinolínicas	72
5.2. Síntesis de Chalconas 7-cloro-4-Ariloquinolínicas	81
5.3. Síntesis de Iminas 4-Fenoxiquinolinas	86
5.4. Síntesis de los Benzoxazoles Derivados de 4-Ariloquinolinas.....	93
5.5. Síntesis de los Benzimidazoles Derivados de 4-Ariloquinolinas	97
6. Conclusiones	101
Referencias bibliográficas.....	103
Apéndices.....	110

Lista de Figuras

Figura 1. Moléculas bioactivas que contienen en su estructura el anillo de quinolina.	21
Figura 2. Posiciones reactivas del anillo de quinolina.	22
Figura 3. Preparación de 4-ariloxiquinolinas en condiciones básicas sin catalizador	24
Figura 4. Síntesis y modificación estructural de algunas ariloxiquinolinas obtenidas a partir del anillo de 4,7-dicloroquinolina	25
Figura 5. Etapas de la reacción de sustitución nucleofílica aromática.	27
Figura 6. Estructura de algunos cationes y aniones constituyentes de los líquidos iónicos más comunes	28
Figura 7. Efecto que la radiación de microondas ejerce sobre las moléculas polares	31
Figura 8. Extrapolación de condiciones de tiempo y temperatura cuando se pasa de calentamiento convencional a calentamiento con microondas siguiendo los datos de la tabla 2.	34
Figura 9. Estructura molecular de las chalconas	35
Figura 10. Tipos de adiciones nucleofílicas características de las chalconas	36
Figura 11. Estructura general y clasificación de las iminas o bases de Schiff	37
Figura 12. Mecanismo de reacción para la formación de aldíminas	38
Figura 13. Tautomerismo presente los benzimidazoles	39
Figura 14. Fármacos que en su estructura presentan el anillo del benzimidazol	40
Figura 15. Ruta de síntesis común para los benzimidazoles a partir de 1,2-fenilendiaminas y aldehídos.	41
Figura 16. Algunos derivados del benzo[d]oxazol presentes en la naturaleza	42
Figura 17. Metodología convencional de síntesis del heterociclo benzo[d]oxazol	43

- Figura 18.** Estructura de algunos híbridos quinolínicos con variadas propiedades farmacológicas. 44
- Figura 19.** Obtención de las 4-ariloxiquinolinas 42-45 vía SN2Ar en condiciones de química verde. 49
- Figura 20.** Esquema sintético de las chalconas 4-ariloxiquinolínicas vía reacción de condensación aldólica Claisen-Schmidt 52
- Figura 21.** Esquema de síntesis por pasos de (E)-4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-N-(4-metoxibenziliden)anilina 55 55
- Figura 22.** Síntesis directa de iminas 4-ariloxiquinolínicas asistida por microondas 58
- Figura 23.** Síntesis de las iminas hidroxiladas intermediarias en la preparación de benzoxazoles 4-ariloxiquinolínicos 62
- Figura 24.** Obtención de los benzimidazoles hidroxilados intermediarios en la síntesis de benzoxazoles 4-ariloxiquinolínicos 63
- Figura 25.** Síntesis los benzoxazoles 4-ariloxiquinolínicos en condiciones de química verde 65
- Figura 26.** Condiciones para la reducción de 4-metoxi-2-nitroanilina 67
- Figura 27.** Obtención de benzimidazoles hidroxilados intermediarios en la síntesis de benzimidazoles 4-ariloxiquinolínicos 67
- Figura 28.** Síntesis de benzimidazoles 4-ariloxiquinolínicos en condiciones de química verde 69
- Figura 29.** Estabilización del ion fenoxi (nucleófilo) en la reacción de sustitución nucleofílica aromática por parte del líquido iónico y solventes próticos. 75
- Figura 30.** Efecto que las microondas ejercen sobre la interacción del líquido iónico [(bmim)PF₆] con el ion fenoxi en la reacción de sustitución nucleofílica aromática. 76

SÍNTESIS DE FENOXIQUINOLINAS BAJO CONCEPTOS DE QUÍMICA VERDE	10
Figura 31. Mecanismo de reacción SN2Ar para la formación de 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benzaldehído a partir de 4-hidroxibenzaldehído y 4,7-dicloroquinolina	77
Figura 32. Espectro infrarrojo del compuesto 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benzaldehído	78
Figura 33. Espectro ¹ H RMN del compuesto 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benzaldehído	80
Figura 34. Espectro ¹³ C RMN del compuesto 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benzaldehído	81
Figura 35. Efectos de emplear una base una base fuerte acompañada de calentamiento en la síntesis de chalconas	82
Figura 36. Mecanismo de la reacción de condensación aldólica tipo Claisen-Schmidt	83
Figura 37. Espectro IR del compuesto (E)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona	83
Figura 38. Espectro ¹ H RMN del compuesto (E)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona.	84
Figura 39. Espectro ¹³ C RMN del compuesto (E)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona	86
Figura 40. Estructuras de resonancia para el 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benzaldehído 42	89
Figura 41. Espectro infrarrojo de N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benciliden)-4-metoxianilina	91
Figura 42. Espectro ¹ H RMN de N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benciliden)-4-metoxianilina	92
Figura 43. Espectro ¹³ C RMN de N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benciliden)-4-metoxianilina	93
Figura 44. Mecanismo para la obtención de benzoxazoles en presencia de KCN como nucleófilo	95
Figura 45. Espectro ¹ H RMN de 2-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)benzo[d]oxazol	96

- Figura 46.** Espectro ^{13}C RMN de 2-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)benzo[d]oxazol 97
- Figura 47.** . Mecanismo de reacción para la síntesis de benzimidazoles mediado por bisulfito de sodio. 98
- Figura 48.** Espectro infrarrojo del intermediario 4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metoxifenol 99
- Figura 49.** Espectro infrarrojo de 7-cloro-4-(2-metoxi-4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolina 99
- Figura 50.** Espectro ^1H RMN de 7-cloro-4-(2-metoxi-4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolina. 100
- Figura 51.** Espectro ^{13}C RMN de 7-cloro-4-(2-metoxi-4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolina. 101

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Comportamiento de algunos disolventes frente a la radiación de microondas	33
Tabla 2. Patrones de conversión de tiempo y temperatura en calentamiento convencional a calentamiento con microondas para una reacción dada.	34
Tabla 3. Condiciones alternativas para la reacción de 4,7-dicloroquinolina y 4-hidroxibenzaldehído	73
Tabla 4. Condiciones de reacción para la condensación entre 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benzaldehído con distintas anilinas en condiciones de calentamiento convencional	87
Tabla 5. Condiciones evaluadas para la reacción de formación de benzoxazoles ariloxiquinolínicos a partir de iminas ariloxiquinolinas hidroxiladas	94

LISTA DE APÉNDICES

Apéndice 1. Espectro infrarrojo del 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benzaldehído <u>42</u>	110
Apéndice 2. Espectro infrarrojo del 1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)etanona <u>44</u>	110
Apéndice 3. Espectro infrarrojo del 3-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-4-metoxibenzaldehído <u>45</u>	111
Apéndice 4. Espectro infrarrojo del (E)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona <u>47</u>	111
Apéndice 5. Espectro infrarrojo del (E)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona <u>48</u>	112
Apéndice 6. Espectro infrarrojo del (E)-4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-N-(4-metoxibenciliden)anilina <u>55</u>	112
Apéndice 7. Espectro infrarrojo del N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)-4-metoxianilina <u>57</u>	113
Apéndice 8. Espectro infrarrojo del 2-((4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benciliden)amino)fenol <u>58</u>	113
Apéndice 9. Espectro infrarrojo del 2-((4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)amino)fenol <u>59</u>	114
Apéndice 10. Espectro infrarrojo del N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)-3,4,5-trimetoxianilina <u>60</u>	114
Apéndice 11. Espectro infrarrojo del 2-(2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)fenil)benzo[d]oxazol <u>66</u>	115
Apéndice 12. Espectro infrarrojo del 2-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)benzo[d]oxazol <u>67</u>	115

SÍNTESIS DE FENOXIQUINOLINAS BAJO CONCEPTOS DE QUÍMICA VERDE	14
Apéndice 13. Espectro infrarrojo del 7-cloro-4-(4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolina <u>72</u>	116
Apéndice 14. Espectro infrarrojo del N-(4-hidroxifenil)acetamida 51	116
Apéndice 15. Espectro infrarrojo del N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida 52	117
Apéndice 16. Espectro infrarrojo del 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)anilina 53	118
Apéndice 17. Espectro infrarrojo del 4-metoxibenceno-1,2-fenilendiamina 69	118
Apéndice 18. Espectro infrarrojo del 4-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenol 70	119
Apéndice 19. Espectro infrarrojo del 2-(benzo[d]oxazol-2-il)fenol 64	119
Apéndice 20. Espectro infrarrojo del 4-(benzo[d]oxazol-2-il)-2-metoxifenol 65	120
Apéndice 21. Espectro ¹ H RMN del 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenzaldehído <u>43</u>	120
Apéndice 22. Espectro ¹ H RMN del 1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)etanona <u>44</u>	121
Apéndice 23. Espectro ¹ H RMN de 3-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-4-metoxibenzaldehído <u>45</u>	121
Apéndice 24. Espectro ¹ H RMN del (E)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona <u>47</u>	122
Apéndice 25. Espectro ¹ H RMN del (E)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona <u>48</u>	122
Apéndice 26. Espectro ¹ H RMN del (E)-4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-N-(4-metoxibenziliden)anilina <u>55</u>	123
Apéndice 27. Espectro ¹ H RMN del N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)-4-metoxianilina <u>57</u>	123
Apéndice 28. Espectro ¹ H RMN del 2-((4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benciliden)amino)fenol <u>58</u>	124

- Apéndice 29.** Espectro ^1H RMN del 2-((4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)amino)fenol **59** 124
- Apéndice 30.** Espectro ^1H RMN del N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)-3,4,5-trimetoxianilina **60** 125
- Apéndice 31.** Espectro ^1H RMN del 2-(2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)fenil)benzo[d]oxazol **66** 125
- Apéndice 32.** Espectro ^1H RMN del 7-cloro-4-(4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolina **72** 126
- Apéndice 33.** Espectro ^1H RMN del N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida **52** 126
- Apéndice 34.** Espectro ^1H RMN del 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)anilina **53** 127
- Apéndice 35.** Espectro ^1H RMN del 2-(benzo[d]oxazol-2-il)fenol **64** 127
- Apéndice 36.** Espectro ^1H RMN del 4-(benzo[d]oxazol-2-il)-2-metoxifenol **65** 128
- Apéndice 37.** Espectro ^1H RMN del 4-metoxibenceno-1,2-fenilendiamina **69** 128
- Apéndice 38.** Espectro ^1H RMN del 4-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenol **70** 129
- Apéndice 39.** Espectro ^1H RMN del 2-metoxi-4-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenol **71** 129
- Apéndice 40.** Espectro ^{13}C RMN del 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenzaldehído **43** 130
- Apéndice 41.** Espectro ^{13}C RMN del 1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)etanona **44** 130
- Apéndice 42.** Espectro ^{13}C RMN del 3-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-4-metoxibenzaldehído **45** 131
- Apéndice 43.** Espectro ^{13}C RMN del (E)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona **47** 132
- Apéndice 44.** Espectro ^{13}C RMN del (E)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona **48** 132

- Apéndice 45.** Espectro ^{13}C RMN del (E)-4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-N-(4-metoxibenziliden)anilina **55** 133
- Apéndice 46.** Espectro ^{13}C RMN del N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)-4-metoxianilina **57** 134
- Apéndice 47.** Espectro ^{13}C RMN del 2-((4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benciliden)amino)fenol **58** 134
- Apéndice 48.** Espectro ^{13}C RMN del 2-((4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)amino)fenol **59** 135
- Apéndice 49.** Espectro ^{13}C RMN del N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)-3,4,5-trimetoxianilina **60** 135
- Apéndice 50.** Espectro ^{13}C RMN del 2-(2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)fenil)benzo[d]oxazol **66** 136
- Apéndice 51.** Espectro ^{13}C RMN del 7-cloro-4-(4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolina **72** 136
- Apéndice 52.** Espectro ^{13}C RMN del 7-cloro-4-(2-metoxi-4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolina **73** 137
- Apéndice 53.** Espectro de masas del (E)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona **46** 137
- Apéndice 54.** Espectro de masas del (E)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona **47** 138
- Apéndice 55.** Espectro de masas del (E)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona **48** 138
- Apéndice 56.** Espectro de masas del (E)-4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-N-(4-metoxibenziliden)anilina **55** 139

- Apéndice 57.** Espectro de masas del N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benciliden)-4-metoxianilina **56** 139
- Apéndice 58.** Espectro de masas del N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)-4-metoxianilina **57** 140
- Apéndice 59.** Espectro de masas del 2-((4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)amino)fenol **59** 141
- Apéndice 60.** Espectro de masas del N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)-3,4,5-trimetoxianilina **60** 141
- Apéndice 61.** Espectro de masas del 2-(2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)fenil)benzo[d]oxazol **66** 142
- Apéndice 62.** Espectro de masas del 2-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)benzo[d]oxazol **67** 142
- Apéndice 63.** Espectro de masas del 7-cloro-4-(4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolina **72** 143
- Apéndice 64.** Espectro de masas del 7-cloro-4-(2-metoxi-4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolina **73** 144

RESUMEN

TÍTULO: SÍNTESIS DE 7-CLORO-4-FENOXIQUINOLINAS SUSTITUIDAS VIA REACCIÓN DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA Y SU TRANSFORMACIÓN EN DERIVADOS DE MAYOR COMPLEJIDAD ESTRUCTURAL BAJO CONCEPTOS DE QUÍMICA VERDE*

AUTOR: DUVÁN ANDRÉS RODRIGUEZ ENCISO**

PALABRAS CLAVE: fenoxiquinolinas, híbridos moleculares, síntesis orgánica, reacciones asistidas por microondas, líquidos iónicos.

DESCRIPCIÓN:

La quinolina es un heterociclo muy importante ya que su estructura se encuentran en muchos productos naturales. Los derivados de las quinolinas son compuestos que en su mayoría son biológicamente activos y presentan un amplio espectro de propiedades farmacológicas, siendo la actividad anticancerígena una de las más relevantes. Por lo anterior, la síntesis de este tipo de derivados es un interesante campo de investigación en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

En la presente investigación se reporta la síntesis de 7-cloro-4-fenoxiquinolinas a través de reacciones de sustitución nucleofílica aromática (S_N2Ar) empleando energía de microondas como fuente de calentamiento y comparando la eficiencia en distintos disolventes verdes. Las 7-cloro-4-fenoxiquinolinas sintetizadas fueron modificadas estructuralmente para acceder a cuatro series de híbridos moleculares: quinolina-imina, quinolina-chalcona, quinolina-benzimidazol y quinolina-benzoxazol de mayor complejidad estructural, las cuales se espera que presenten actividad biológica.

Los disolventes verdes que favorecieron la reacción (S_N2Ar) fueron el líquido iónico hexafluorofosfato de 1-metil-3-butimidazolio, obteniendo como resultado un rendimiento del 81 % y el PEG-400 con un rendimiento del 77 %, mientras que la reacción llevada a cabo bajo condiciones *free solvent* derivó en la formación del producto de interés con buenos rendimientos (75 %). Finalmente los híbridos moleculares derivados del núcleo quinolínico fueron obtenidos con rendimientos entre 47-89 %

* Trabajo de grado (Modalidad: Proyecto de investigación)

** Facultad de Ciencias, Escuela de química. Director: Dr. Vladimir V. Kouznetsov. Codirector: Dr. Carlos Eduardo Puerto Galvis

ABSTRACT

TITLE: SYNTHESIS OF SUBSTITUTED 7-CHLORO-4-PHENOXYQUINOLINES THROUGH NUCLEOPHILIC AROMATIC SUBSTITUTION REACTIONS AND THEIR TRANSFORMATION INTO DERIVATIVES OF GREATER STRUCTURAL COMPLEXITY UNDER GREEN CHEMISTRY CONCEPTS*

AUTHOR: DUVÁN ANDRÉS RODRIGUEZ ENCISO**

KEYWORDS: phenoxyquinolines, molecular hybrids, microwaves assisted organic synthesis, ionic liquids.

DESCRIPTION:

Quinoline scaffold is a very important heterocycle since is present in many natural products. Quinoline derivatives are compounds biologically active with a broad spectrum of pharmacological properties as anti-cancer activity. Thus, the synthesis of quinolinic compounds is an interesting field of research in the search for new pharmacological agents

In this work we report the synthesis of 7-chloro-4-phenoxyquinolines through nucleophilic aromatic substitution reaction (S_N2Ar) using microwave energy as a heating source and comparing the efficiency in different green solvents. The 7-chloro-4-phenoxyquinolines were structurally modified to obtain to four series of molecular hybrids: quinoline-imine, quinoline-chalcone, quinoline-benzimidazole and quinoline-benzoxazole, which are expected to be biologically active.

The green solvents that favored the S_N2Ar reaction were the ionic liquid 1-methyl-3-butylimidazolium hexafluorophosphate (81%) and PEG-400 (77%), while the reaction performed under free solvent conditions gave the desired product with good yields (75%). Finally, the molecular hybrids derived from the quinolinic core were obtained with yields between 47-89%.

* Degree Project (modality: research project)

** Facultad de ciencias, Escuela de química. Adviser: Dr. Vladimir V. Kouznetsov. Coadviser: Dr. Carlos Eduardo Puerto Galvis

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

[(BMIM)BF ₄]	tetrafluoroborato de 1-metil-3-butylimidazolio
[(BMIM)PF ₆]	hexafluorofosfato de 1-metil-3-butylimidazolio
¹³ C RMN	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón
¹ H RMN	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de carbono
CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO-D	dimetilsulfóxido deuterado
GEA	Grupo electroattractor
ILs	ionic liquids (<i>líquidos iónicos</i>)
IR	Espectroscopia infrarroja
MAOS	Microwave Assisted Organic synthesis (<i>síntesis orgánica asistida por microondas</i>)
S _E Ar	Sustitución electrofílica aromática
S _N 2Ar	Sustitución nucleofílica aromática
TMS	Tetrametilsilano

Introducción

Las quinolinas son heterociclos muy importantes ya que este núcleo se encuentra presente en muchos productos naturales, como los alcaloides, que presentan actividad biológica. Un ejemplo de ello es el alcaloide quinina **1** aislado de la corteza del árbol de quina y que se emplea en el tratamiento de la malaria. Otros derivados quinolinicos ampliamente distribuidos en la naturaleza son los alcaloides cripolepina **2** y camptotecina **3** que presentan una muy buena actividad antitumoral. Dada la importancia que tiene la camptotecina en el tratamiento del cancer, esta estructura se ha empleado como modelo para el desarrollo de nuevos agentes terapeuticos, siendo posible la síntesis de análogos sintéticos como el topotecan **4** y el lurtotecan **5**, este ultimo producido a escala industrial. Finalmente, existen derivados sintéticos fenoxiquinolonicos como Lenvatinib **6** y Cabozantinib **7** con una marcada actividad anticancerígena y aminoquinolónicos como la cloroquina **8** con actividad antipaludica (**Figura 1**).

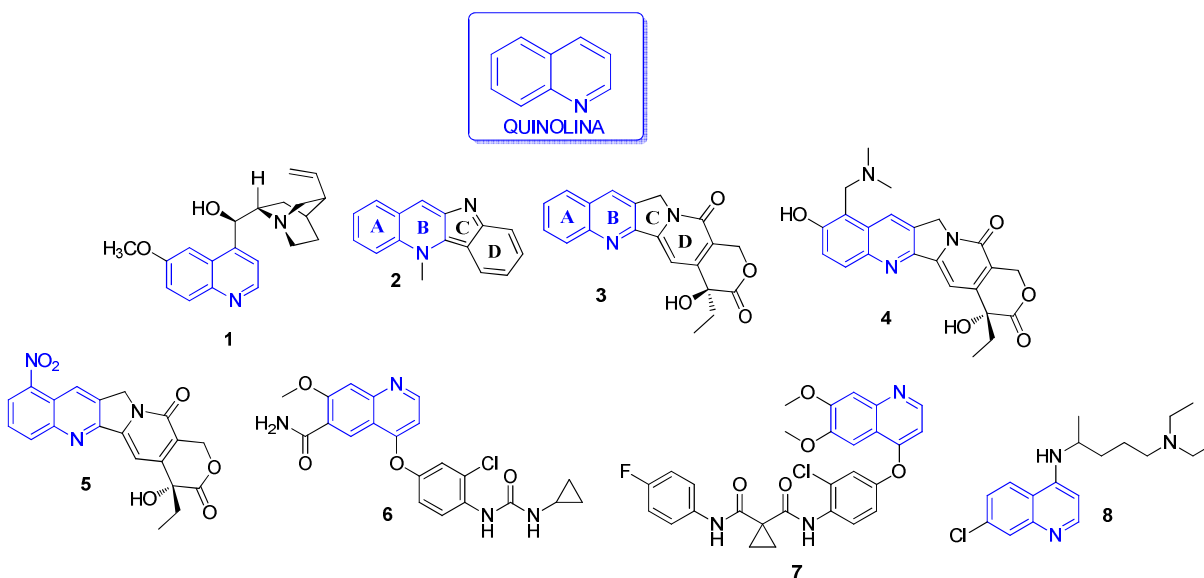


Figura 1. Moléculas bioactivas que contienen en su estructura el anillo de quinolina.

Las propiedades químicas del sistema quinolínico están determinadas en gran medida por el fragmento de la piridina. Debido a la presencia del par electrónico del nitrógeno que no participa en la nube π del sistema, son heterociclos de carácter básico que presentan una tendencia a unirse con distintos electrófilos. Al tratarse de un sistema bicíclico, la quinolina puede presentar reacciones sobre el anillo de benceno y sobre el anillo de piridina. Se ha establecido que el anillo de benceno experimenta reacciones de sustitución electrofílica aromática (S_EAr) en las posiciones C-5 y C-8 mientras que el anillo de piridina es susceptible a reacciones S_N2Ar en las posiciones C-2 y C-4 (**Figura 2**).

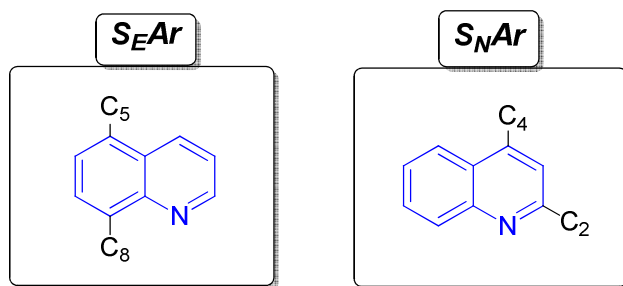


Figura 2. Posiciones reactivas del anillo de quinolina.

Por otra parte, el concepto de hibridación molecular es una de las principales estrategias en el diseño racional de compuestos activos que se basa en el reconocimiento de las subunidades farmacofóricas de dos o más derivados bioactivos conocidos que al ser fusionados conduce al diseño de nuevos compuestos híbridos con potencial farmacológico. Esta estrategia puede dar como resultado compuestos que presentan un perfil de selectividad modificado, modos de acción diferentes y/o sinérgicos y efectos secundarios reducidos, al tiempo que pueden ser empleados en terapias de combinación en un único agente multifuncional y, al hacerlo, ser más específicos y potentes que los tratamientos clásicos convencionales, ofreciendo la posibilidad de diseñar mejores

medicamentos para el tratamiento de distintas enfermedades, como el cáncer, la malaria, la tuberculosis, el SIDA, entre otras.

A raíz del interés creciente en la síntesis de nuevos compuestos, los químicos orgánicos han visto la necesidad de diseñar nuevas metodologías encaminadas a mitigar los efectos adversos que se puedan generar al medio ambiente como consecuencia de las prácticas convencionales de la síntesis orgánica. La química verde ha surgido como una nueva estrategia ecológica que contempla el diseño de procesos que reduzcan la generación de sustancias peligrosas y maximicen la eficiencia en la utilización de recursos materiales y energéticos. Entre las fuentes energéticas alternativas que se emplean en la síntesis orgánica, el uso de radiación de microondas es una reconocida y muy empleada táctica para acelerar los procesos químicos; adicionalmente brinda la oportunidad de realizar reacciones libres de disolvente. Por último, el reemplazo de disolventes orgánicos convencionales y tóxicos por disolventes inocuos como los líquidos iónicos, (ILs, *ionic liquids*) es otra tendencia que la química orgánica ha adoptado para seguir los lineamientos de la química verde.

Así, en esta investigación se presenta la síntesis de nuevos híbridos moleculares a partir del sistema de 4,7-dicloroquinolina con distintas unidades farmacofóricas: chalconas, benzimidazoles, y benzoxazoles empleando protocolos de bajo impacto ambiental como la síntesis asistida por microondas y el uso de disolventes más seguros como los líquidos iónicos.

1. Estado del Arte

1.1 Ariloxiquinolinas: Síntesis e Importancia Biológica

El núcleo de la quinolina está presente en un gran número de compuestos naturales y fármacos sintéticos por lo que sus derivados representan uno de los objetivos más importantes en química medicinal. Se ha encontrado que los derivados de la quinolina exhiben una gran variedad de actividades biológicas como anticancerígenos, actividad bacteriana, antimicrobiana, anticonvulsiva, antiinflamatoria, entre otras (Afzal *et al.*, 2015; Kumar y Bawa, 2009; Sahi y Paul, 2016). Por su parte, las ariloxiquinolinas **9** son compuestos que contienen el sistema heterocíclico de la quinolina unido a un anillo aromático a través de un enlace éter que han mostrado una marcada actividad contra *M. tuberculosis* (Mungra *et al.*, 2011). Teniendo en cuenta que las quinolinas con el fragmento C_{Ar}-O-C_{Qu} son consideradas como compuestos de tipo “aril-hetaril éteres” se reconoce que una de las metodologías más utilizadas para llevar a cabo la síntesis de este tipo de compuestos es la reacción de sustitución nucleofílica aromática (*S_N2Ar*) entre cloroquinolinas **10** y fenoles **11** en medio básico, y en muchos casos, bajo condiciones libres de otros catalizadores metálicos (**Figura 3**).

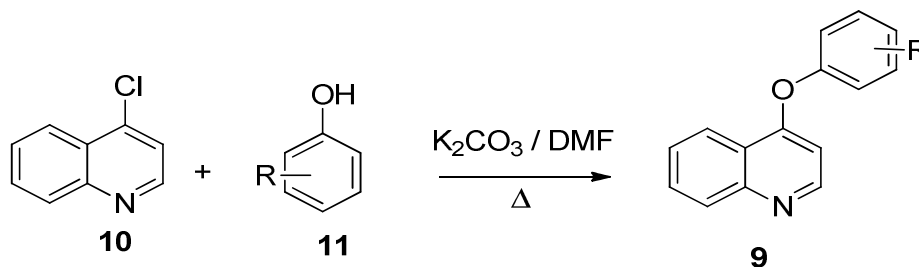


Figura 3. Preparación de 4-ariloxiquinolinas en condiciones básicas sin catalizador

La 4,7-dicloroquinolina **12** ha sido el sistema *N*-heterocíclico más estudiado en las reacciones de este tipo, ya que el átomo de nitrógeno aumenta la electrofilia en la posición C-4 con lo cual se logra realizar la reacción en condiciones más suaves. A partir de lo anterior se ha llevado a cabo la síntesis de nuevas 7-cloro-4-fenoxiquinolinas que tienen una potente actividad anti-fúngica contra el hongo *Oídio* a partir de 4,7-dicloroquinolina y diversos fenoles (Coghlan *et al.*, 1991). De igual manera se desarrolló una nueva serie de 4-fenoxiquinolinas con un gran potencial para tratar múltiples enfermedades como la arterosclerosis, artritis reumatoide, fibrosis pulmonar y algunos tipos de neoplasias (Kubo, 1997). Uno de los trabajos más recientes fue llevado a cabo por nuestro laboratorio en el cual se describe la síntesis y evaluación citotóxica de nuevas 7-cloro-4-fenoxiquinolinas con la función formilo **13** obtenidas por la reacción nucleofílica aromática de 4,7-dicloroquinolina con distintos compuestos fenólicos naturales en condiciones de reacción convencionales. Su posterior tratamiento con la hidroxilamina y tiosemicarbazina permitió obtener oximas **14** y tiosemicarbazonas **15** respectivamente las cuales mostraron actividad anticancerígena (**Figura 4**) (Kouznetsov *et al.*, 2016).

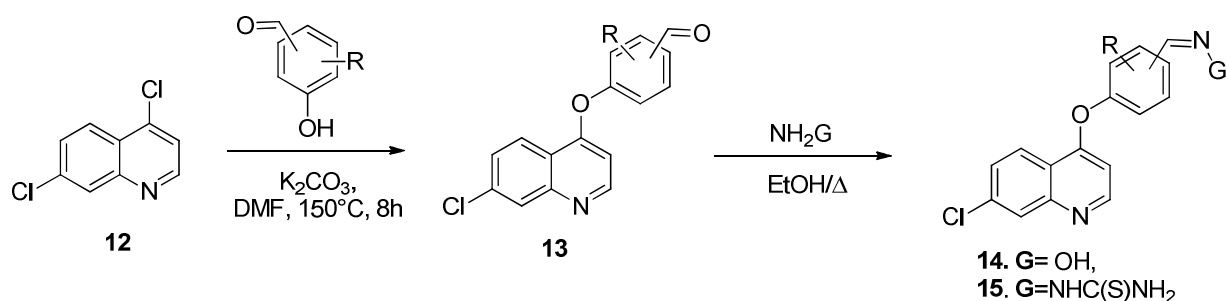


Figura 4. Síntesis y modificación estructural de algunas ariloxiquinolinas obtenidas a partir del anillo de 4,7-dicloroquinolina

1.2 S_N2Ar : Generalidades y Mecanismo de Reacción

La reacción de S_N2Ar es una de las transformaciones más comunes entre compuestos aromáticos activados y nucleófilos (*p. ej.*, aminas o fenoles) que conducen a la formación de un producto de sustitución. Cuando un nucleófilo ataca un anillo aromático activado por grupos electrón-atrayentes (GEA) se produce un intermediario denominado complejo de Meisenheimer, el cual se estabiliza por resonancia y tras un proceso de eliminación, se re-establece el sistema aromático (Bruckner, 2002). Existen dos parámetros que facilitan el transcurso de una S_N2Ar : 1) que el anillo aromático contenga un buen grupo saliente, generalmente un halógeno; 2) que el anillo aromático presente sustituyentes electrón-atrayentes, preferiblemente en las posiciones *para*- y *orto*- respecto al grupo saliente. La combinación de estos dos factores da como resultado la estabilización de las cargas negativas parciales que aparecen en el anillo después de la adición.

Por su parte, las piridinas, y en consecuencia las quinolinas, son más reactivas hacia la S_N2Ar , particularmente en las posiciones C-2 y C-4, ya que el nitrógeno electronegativo, que actúa como una especie GAE, disminuye la energía del sistema π de piridina (Clayden y Greeves, 2001). Es así que la 4,7-dicloroquinolina presenta una regioselectividad en reacciones de S_N2Ar sólo en el anillo heterocíclico, y en comparación con la piridina, resulta ser más reactivo debido a la estabilidad por resonancia ofrecida por el anillo de benceno fusionado (**Figura 5**) (Li, 2013).

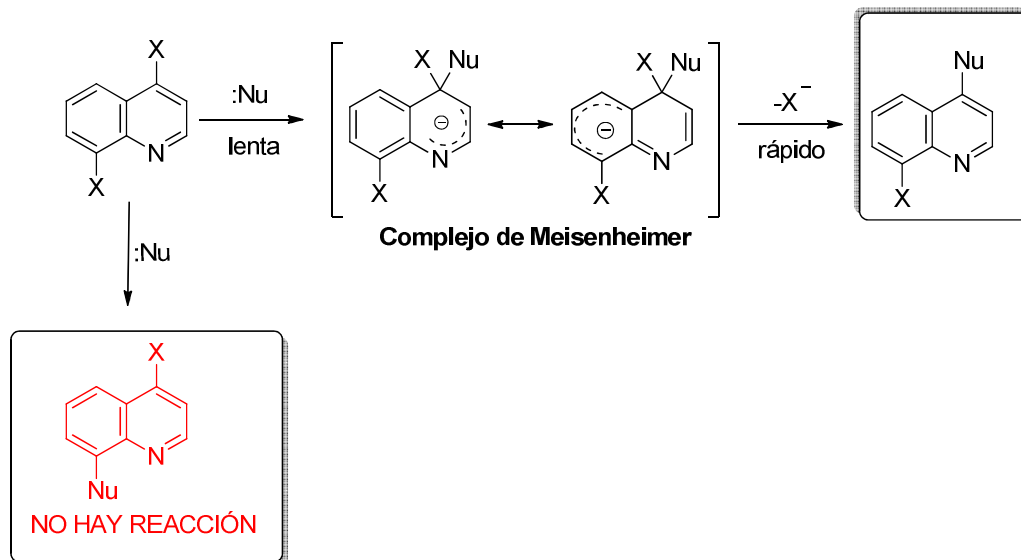


Figura 5. Etapas de la reacción de sustitución nucleofílica aromática.

Otro aspecto importante que influye en el desarrollo de la S_N2Ar es la fuerza de solvatación que sufren las especies en el medio de reacción, lo que evidentemente depende de la naturaleza del disolvente. De manera general, se ha encontrado que llevar a cabo la reacción en disolventes polares próticos (por ejemplo, alcoholes o agua) disminuye la velocidad de la reacción en un factor hasta de 10^6 debido a que el nucleófilo es estabilizado a través de la formación de puentes de hidrógeno con el disolvente lo que aumenta la energía de activación. Por otra parte, los disolventes polares apróticos (como DMF, DMSO, entre otros) favorecen la reacción ya que al no poder establecer enlaces de hidrogeno con el nucleófilo éste se encuentra relativamente libre y resulta ser más reactivo (Morrison y Boyd, 2001; Parker1969).

1.3 Líquidos Iónicos Como Disolventes en Síntesis Orgánica

A raíz del interés creciente en la síntesis de nuevos compuestos, los químicos orgánicos han visto la necesidad de diseñar nuevas metodologías encaminadas a mitigar los efectos adversos que pueda sufrir el medio ambiente como consecuencia de las prácticas convencionales de síntesis orgánica.

Uno de los problemas más grandes en la síntesis de compuestos orgánicos es el uso de disolventes volátiles y en algunos casos tóxicos. Por eso, se ha venido implementando una nueva y revolucionaria serie de disolventes verdes que han permitido optimizar los procesos de síntesis; tal es el caso de los ILs.

Los ILs son básicamente líquidos que están compuestos enteramente de iones, pero que difieren de la definición clásica de sales fundidas. Las sales fundidas son medios altamente corrosivos y viscosos ya que funden a elevadas temperaturas mientras que los ILs presentan puntos de fusión por debajo de los 100 °C siendo líquidos a temperatura ambiente y presentan una menor viscosidad (Seddon, 1997). En términos generales, los ILs están compuestos por un catión robusto y asimétrico de carácter orgánico (*p.ej.*, sistemas aromáticos como *N,N*-dialquil-imidazolio, sales de amonio cuaternario, fosfonio, *N*-alquil-piridinio, etc.) y por un anión convencional X^- (*p.ej.*, Br^- , Cl^- , BF_4^- , PF_6^- , etc.) (**Figura 6**). El interés sobre estos compuestos radica en que sus propiedades resultan muy atractivas en síntesis orgánica como una presión de vapor baja, estabilidad química y térmica, no presentan inflamabilidad, si una alta conductividad iónica, amplio potencial electroquímico y en algunos casos pueden actuar como catalizadores en síntesis orgánica (Qureshi *et al.*, 2014).

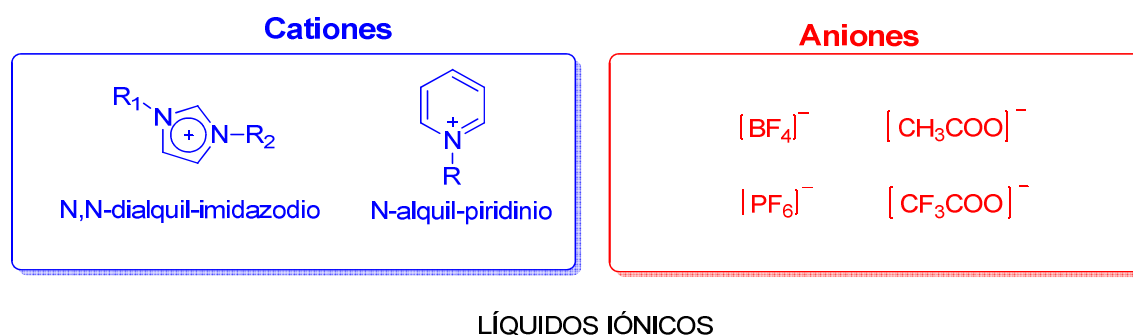


Figura 6. Estructura de algunos cationes y aniones constituyentes de los líquidos iónicos más comunes

Los ILs se han empleado con éxito en síntesis orgánica, catálisis, química analítica, electroquímica, química de separación, procesamiento de celulosa, polímeros y como disolventes en aplicaciones industriales inorgánicas. A pesar de ser solventes altamente polares no coordinan con catalizadores metálicos por lo que pueden dar como resultado una tasa de reacción mejorada; además son inmiscibles con una serie de disolventes orgánicos lo que proporciona una alternativa polar no acuosa para llevar a cabo la separación de sustratos, productos y catalizadores. Por su parte, los ILs hidrofóbicos se pueden usar como fases polares inmiscibles con agua y al estar compuestos de dos partes existe una flexibilidad sintética que no está disponible para los solventes convencionales, lo cual hace que el espectro de sus propiedades físicas y químicas sea mucho mayor que el de los solventes orgánicos tradicionales.

Dadas las implicaciones ambientales y la versatilidad química de los ILs se han reportado diversas reacciones en estos medios: reacciones de polimerización, hidrogenaciones, reacciones de Diels-Alder, reacciones de Michael, S_N2Ar , entre otras (Csihony *et al.*, 2002; Baán *et al.*, 2005; Aggarwal *et al.*, 2002; Zhang y Corey, 2000). Para la reacción de S_N2Ar se han estudiado básicamente las transformaciones entre halobencenos o halopiridinas con anilinas o aminas alifáticas empleando generalmente ILs basados en *N,N*-dialquil-imidazodio tales como el hexafluorofosfato de 1-metil-3-butilimidazolio [(**mim**)PF₆] o tetrafluoroborato de 1-metil-3-butilimidazolio [(**mim**)BF₄] (Salari *et al.*, 2013; Hawker *et al.*, 2017; Xu y Chen, 2007).

1.4. Síntesis Orgánica Asistida por Microondas

Las microondas son un tipo radiación electromagnética de baja energía (9.7×10^{-4} KJ/mol) ubicada entre la radiación infrarroja y las ondas de radio con longitudes de onda que oscilan entre 3×10^5 y 5×10^8 nm. Los fotones de microondas no tienen la energía suficiente para romper enlaces en las

moléculas, pero si pueden modificar su energía rotacional, y como cualquier radiación electromagnética, está compuesta por un campo eléctrico y un campo magnético donde sólo el campo eléctrico es el que transfiere la energía que induce el calentamiento de las sustancias. Las microondas tienen múltiples aplicaciones en el campo de las telecomunicaciones y radares, de manera que en el laboratorio los instrumentos de microondas generan las ondas correspondientes a una longitud de onda de 12,2 cm y una energía de 2,45 GHz, según la convención internacional, para que se minimice cualquier interferencia con los equipos de comunicaciones y radares (Tierney, 2005). La radiación de microondas se refleja en la superficie de los metales, pero pasan a través de papel, vidrio, porcelana y artículos de plástico, por lo tanto, estos materiales encuentran un amplio uso como recipientes de reacción o utensilios, ya que las especies absorben directamente las microondas sin afectar el recipiente.

De otro lado, la síntesis orgánica asistida por microondas (MAOS, *Microwaves Assisted Organic Synthesis*) es una metodología que emergió solo hasta 1986 teniendo como pioneros a R. Gedye y sus colaboradores quienes publicaron diferentes reacciones llevadas a cabo en pocos minutos empleando hornos domésticos. Posteriormente Villemin, Bran, Loupy, Hamelin y Texier-Boulet implementaron reacciones en recipientes abiertos y sin disolventes como una medida de seguridad (Carballido, 2007).

Desde los primeros trabajos hasta la actualidad se han desarrollado innumerables metodologías asistidas por microondas y su importancia en química orgánica está directamente relacionada con la optimización energética debido a que la naturaleza del calentamiento es más eficiente, hecho que permite disminuir los tiempos de reacción de horas a unos cuantos minutos. Otra de las ventajas de realizar síntesis MAOS es tener la posibilidad de llevar a cabo reacciones en ausencia de disolventes o reacciones *free solvent*. Las reacciones *free solvent* tienen enormes ventajas

económicas ya que implican menos consumo de disolventes pero al tiempo brindan la oportunidad de mitigar el impacto ambiental que genera el uso de algunos disolventes orgánicos (Levet *et al.*, 2013).

Existen básicamente dos mecanismos que describen la interacción entre las moléculas y las microondas: la interacción dipolar y la conducción iónica. La interacción dipolar ocurre cuando el campo eléctrico de la radiación de microondas interactúa con los dipolos de las moléculas polares haciendo que éstas roten al tratar de alinearse con el campo eléctrico cambiante; estas rotaciones moleculares generan fricciones y colisiones que son las responsables del calentamiento, y la capacidad de las moléculas para acoplarse a este mecanismo está directamente relacionada con la polaridad (**Figura 7**).

Por otra parte, la conducción iónica tiene lugar cuando hay iones libres o especies iónicas presentes en la reacción. En este mecanismo el calor se genera a partir de pérdidas por fricción que resultan de la migración de los iones cuando sobre ellos actúa un campo electromagnético; estas pérdidas dependen de la carga, tamaño, conductividad e interacción del ion con el disolvente.

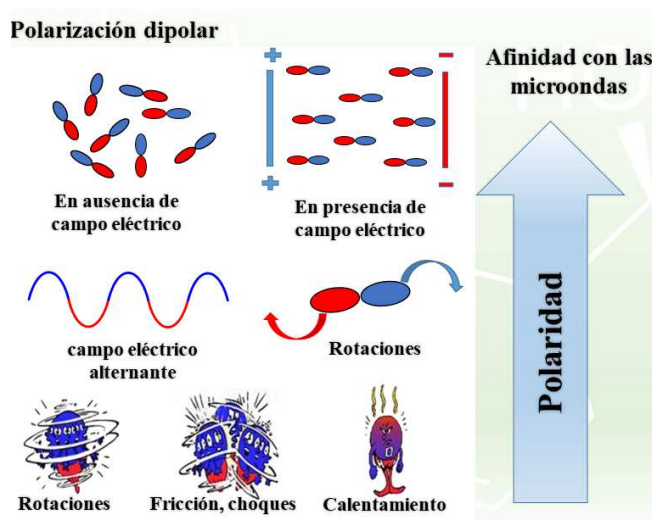


Figura 7. Efecto que la radiación de microondas ejerce sobre las moléculas polares

Pero, ¿por qué la radiación de microondas reduce drásticamente los tiempos de reacción? este hecho obedece a efectos térmicos/cinéticos como consecuencia de las altas temperaturas que se alcanzan en pocos segundos; estos perfiles de temperatura son muy difíciles de reproducir con calentamiento convencional. Otras explicaciones tienen que ver con efectos térmicos/cinéticos específicos como el sobrecalentamiento de los disolventes a presión atmosférica y también la existencia de efectos que podrían explicarse a partir de la ecuación de Arrhenius y que no dependen únicamente de la temperatura; la ecuación de Arrhenius se relaciona a continuación:

$$K = Ae^{\left(\frac{-\Delta G}{RT}\right)} \quad \text{Ecuación de Arrhenius.}$$

El factor A en la ecuación de Arrhenius está relacionado con la probabilidad de que ocurran impactos moleculares efectivos, y la eficiencia de las colisiones está influenciada por la orientación de las moléculas, por lo tanto, es probable que el movimiento de las moléculas en su intento por alinearse a las microondas aumente la probabilidad de las colisiones efectivas. Existen otras teorías que explicarían la disminución de la energía de activación de las reacciones por disminución de la entropía durante las reacciones llevadas a cabo con microondas pero tales afirmaciones requieren de más estudios para ser comprobadas (Giguere, 1992; Kappe *et al.*, 2013). Finalmente, el desarrollo experimental de un método de síntesis empleando microondas debe considerar la buena elección de ciertos parámetros como disolvente, tiempo, temperatura y potencia.

Elección del disolvente: Cuando sea necesario emplear disolvente en una reacción con microondas el parámetro para su elección es la polaridad. Cuando los reactivos no absorben eficientemente la energía de microondas se debe utilizar un disolvente polar, y cuanto mayor sea su polaridad mayor

es la capacidad del disolvente para acoplarse con las microondas y más rápido y eficiente será el calentamiento. Por su parte, el uso de disolventes apolares es idóneo cuando los reactivos son sensibles a elevadas temperaturas. Dado que los disolventes apolares no absorben las microondas no se calientan directamente por acción de la radiación por lo que pueden disipar el calor generado por las especies en el medio que si absorben evitando de este modo el sobrecalentamiento. En una reacción llevada a cabo en un reactor de microondas se pueden alcanzar presiones hasta de 30 bar lo que permite elevar la temperatura de los disolventes muy por encima de su punto de ebullición; *p.ej* el acetonitrilo presenta un punto de ebullición de 81°C pero puede alcanzar una temperatura superior a los 200°C en solo 45 segundos (**Tabla 1**).

Tabla 1. Comportamiento de algunos disolventes frente a la radiación de microondas

Disolvente	P. ebullición	Tiempo (s)	Temperatura (°C)	Presión (bar)
Acetona	56	273	179	20
Acetonitrilo	81	45	207	20
Diclorometano	40	67	176	20
Dimetilsulfóxido	189	44	250	3.5
Etanol	78	58	180	20
[(bmim)PF ₆]	n/a	71	250	0.8
Metanol	65	85	167	20
<i>N,N</i> -dimetilformamida	153	68	250	8.9
tetrahidrofurano	65	94	215	20
Tolueno	111	488	250	15.2
agua	100	66	205	20

Tiempo y temperatura: Si la reacción se realiza a presión atmosférica existen referencias que relacionan tiempos y temperaturas de calentamiento convencional con tiempos y temperaturas en microondas (**Tabla 2**).

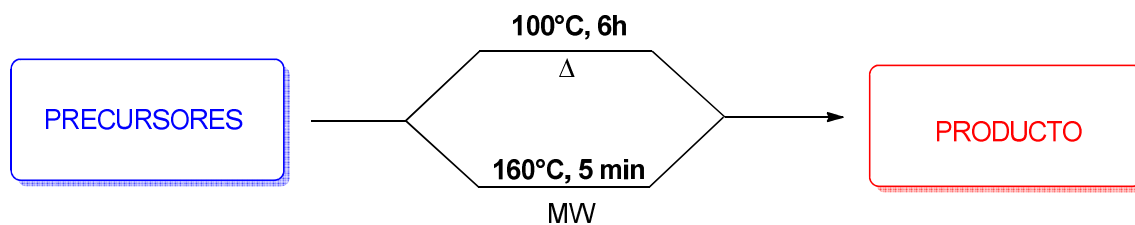


Figura 8. Extrapolación de condiciones de tiempo y temperatura cuando se pasa de calentamiento convencional a calentamiento con microondas siguiendo los datos de la tabla 2.

La **Figura 8** ilustra la forma en que se pueden aplicar los valores de la Tabla 2 a una reacción cualquiera, por ejemplo, una reacción que tarde 6 horas a 100°C con calentamiento convencional puede llevarse a cabo en 5 minutos a 160°C con microondas teniendo en cuenta que los cambios de color en las columnas indican el cambio en la unidad de tiempo de horas a minutos y de minutos a segundos y viceversa.

Tabla 2. Patrones de conversión de tiempo y temperatura en calentamiento convencional a calentamiento con microondas para una reacción dada.

Temp (°C)	Tiempos (los cambios de color indican cambios de unidades H,m,s)									
20	1	2	4	6	8	12	24	48	96	172
30	30	1	2	3	4	6	12	24	48	86
40	15	30	1	1.5	2	3	6	12	24	43
50	8	15	30	45	1	2	3	6	12	22
60	4	8	15	23	30	45	1.5	3	6	11
70	2	4	8	11	15	23	45	1.5	3	5
80	56	2	4	6	8	11	23	45	1.5	3
90	28	56	2	3	4	6	11	23	45	1
100	14	28	56	1.4	2	3	6	11	23	40
110	7	14	28	42	56	1.4	3	6	11	20
120	4	7	14	21	28	42	1.4	3	6	10
130	2	4	7	11	14	21	42	1.4	3	5
140	53	2	4	5	7	11	21	42	1.4	3
150	26	53	2	3	4	5	11	21	42	1

160	13	26	53	1	2	3	5	11	21	38
170	7	13	26	40	53	1	3	5	11	19
180	3	7	13	20	26	40	1	3	5	9
190	1.6	3	7	10	13	20	40	1	3	5
200	49	1.6	3	5	7	10	20	40	1	2
210	25	49	2	2	3	5	10	20	40	1
220	12	25	49	1	1.6	2	5	10	20	35
230	6	12	25	37	49	1	2	5	10	18
240	3	6	12	19	25	37	1	2	5	9
250	2	3	6	9	12	19	37	1	2	4

1.5 Chalconas: Síntesis e Importancia Biológica

Las chalconas, metabolitos secundarios de las plantas, son compuestos carbonílicos α,β -insaturados (1,3-diaril-2-propen-1-onas) que son precursores biogénicos de flavonoides e isoflavonoides. Estructuralmente consisten en dos anillos aromáticos conectados por un grupo cetoacetileno (**Figura 9**) (Tajudden *et al.*, 2017).

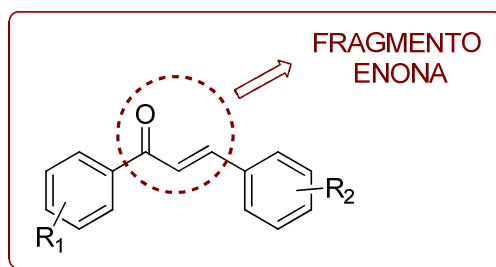


Figura 9. Estructura molecular de las chalconas

Las chalconas son compuestos bastante reactivos ya que cuentan con dos centros electrofílicos que pueden dar lugar a una adición sobre el carbono carbonílico (adición directa) o una adición sobre el carbono β (adición conjugada). Dicha reactividad es una de las ventajas sintéticas de las chalconas ya que brinda la posibilidad de acceder a sistemas heterociclos de 5, 6 y 7 miembros

como pirazolinas **16**, piridinas **17** y diazepinas **18** a través de reacciones de ciclocondensación (Figura 10) (Obando, 2016).

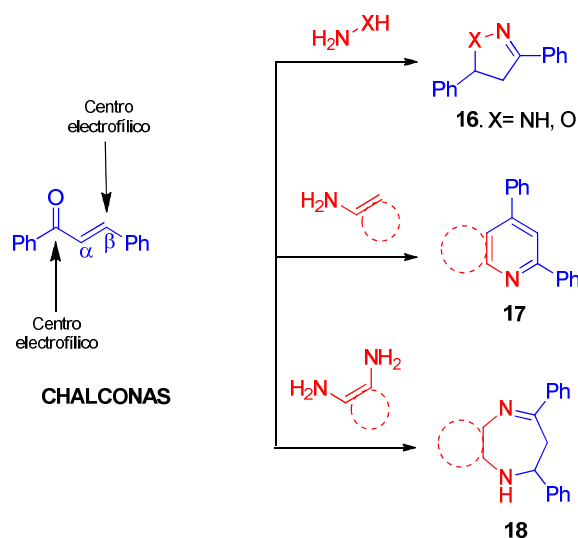


Figura 10. Tipos de adiciones nucleofílicas características de las chalconas

Por otra parte, las chalconas tanto sintéticas como naturales son un importante modelo de investigación en química medicinal debido a que la mayoría presenta actividad biológica. Se ha encontrado que las chalconas tienen actividad anticancerígena, antiinflamatoria, anti leishmania, anti malaria, anti-VIH, antiparasitaria, entre otras (Gaonkar y Vignesh, 2017).

Debido a la importancia química y biológica de las chalconas se han desarrollado variados métodos de síntesis en los que se usan generalmente ácidos o bases. Una de las metodologías mejor establecida es la reacción de Claisen-Schmidt que implica la condensación equimolar de una acetofenona y un benzaldehído en presencia de solución alcohólica básica. Otra forma de acceder a este tipo de compuestos es a través de la reacción de Suzuki que implica la reacción entre un ácido fenil borónico y cloruro de cinamilo o entre cloruro de benzoilo y ácido fenil vinil borónico. También se puede preparar chalconas mediante la reacción de Heck donde se hace reaccionar una

aril vinil cetona con un aril-yoduro en presencia de una base y un catalizador de paladio (Gaonkar, 2017).

1.6 Iminas: Síntesis e Importancia Biológica

Los compuestos carbonílicos $R_1R_2C=O$ reaccionan con aminas primarias R_3NH_2 en una reacción de condensación para formar productos estables, $R_1R_2C=NR_3$ ($R_3 \neq H$) conocidas como iminas, o azometinas. Estos derivados fueron reportados por primera vez en los años 1860-1870 por el químico alemán Hugo Schiff (1834–1915), y en su honor, estos compuestos se conocen también como bases de Schiff (**Figura 11**).

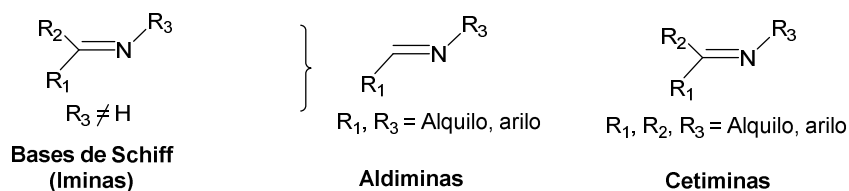


Figura 11. Estructura general y clasificación de las iminas o bases de Schiff

Estas moléculas de fácil preparación resultan ser precursores importantes en la síntesis de diversos heterociclos con propiedades biológicas relevantes. Además de esto son ampliamente utilizadas para fines industriales y también exhiben una amplia gama de actividades farmacológicas además de ser intermediarios muy importantes en muchas reacciones bioorgánicas a nivel metabólico (Da silva et al., 2011; Kouznetsov y Palma, 2000).

Su formación es un ejemplo típico de reacción de adición nucleofílica en la que el agua del intermediario tetraédrico formado inicialmente se elimina para generar un nuevo enlace C=N

(proceso Ad_N-E). La primera etapa de la reacción entre benzaldehídos **19** y anilinas **20** implica la adición nucleofílica de la amina al carbono carbonílico seguida de una transferencia de un protón del átomo de nitrógeno cargado al oxígeno para generar una carbinolamina **21**, la cual se transforma en un ion iminio **22** tras la expulsión de agua mediante una eliminación E1. Finalmente, la eliminación de un protón del átomo de nitrógeno da como producto final una aldimina **23** (Figura 12).

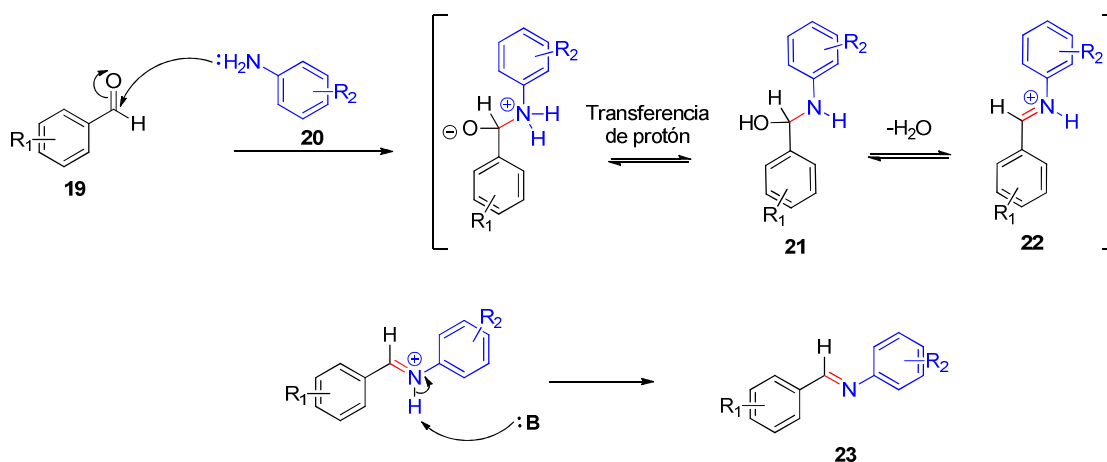


Figura 12. Mecanismo de reacción para la formación de aldiminas

La velocidad de formación está críticamente influenciada por el pH ya que, a condiciones débilmente ácidas, pH = 4-5, se alcanza una velocidad máxima. Por el contrario si el pH es muy ácido la amina se protona y pierde su poder nucleofílico y la reacción no funciona (Carey y Velázquez, 2006).

Por otro lado, la presencia de la función azometina en las iminas las convierte en candidatos potenciales para formar una amplia gama de compuestos complejos con iones metálicos por lo cual se ha encontrado que esta clase de compuestos exhiben una amplia gama de actividades biológicas que incluyen propiedades antibacterianas, antifúngicas, antivirales, antimalárica y la

participación en el transporte de oxígeno en el sistema respiratorio de algunos mamíferos (Al Zoubi *et al.*, 2016; El Ajaily *et al.*, 2018).

1.7 Benzimidazoles y Benzoxazoles: Síntesis e Importancia Biológica

Los benzimidazoles **24** son heterociclos aromáticos nitrogenados que, igual a los imidazoles, existen como dos pares de tautómeros. El tautomerismo de los 1-*H*-benzimidazoles es lo suficientemente rápido como para no ser detectado por RMN a temperatura ambiente. Los 1-*H*-benzimidazoles con sustituyentes en las posiciones 4(7) o 5(6) **25** existen como un único compuesto y no como una mezcla tautomérica pero, el reemplazo del protón NH por otro sustituyente resulta en la formación de un par de regio-isómeros **26** (Figura 13).

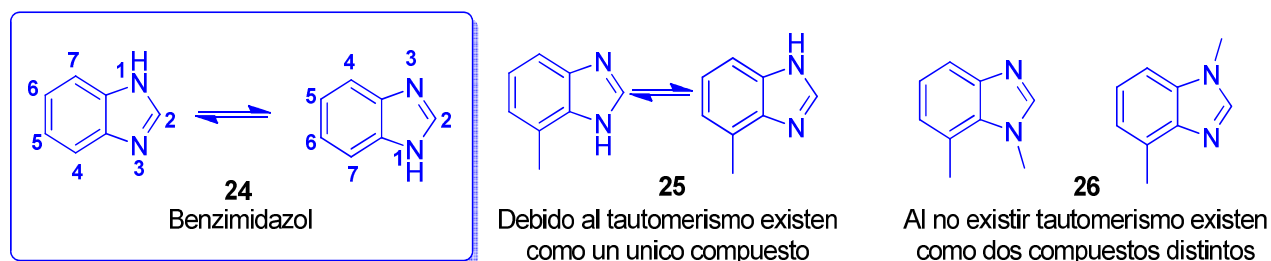


Figura 13. Tautomerismo presente los benzimidazoles

Los benzimidazoles tienen gran relevancia en química medicinal debido a que sus derivados presentan propiedades biológicas interesantes y suelen encontrarse ampliamente difundidos en la naturaleza como en el caso de la vitamina B₁₂ **27** (esencial para el correcto funcionamiento del sistema nervioso). Los benzimidazoles han sido incorporados en muchos agentes farmacéuticos como el Nexium **28** (esomeprazol) que se emplea en el tratamiento de la gastritis, Emadine **29**

(emedastina) empleada en el tratamiento de la conjuntivitis, Micardis **30** (telmisartan) empleada en el tratamiento de hipertensión crónica e insuficiencia cardiaca (**Figura 14**).

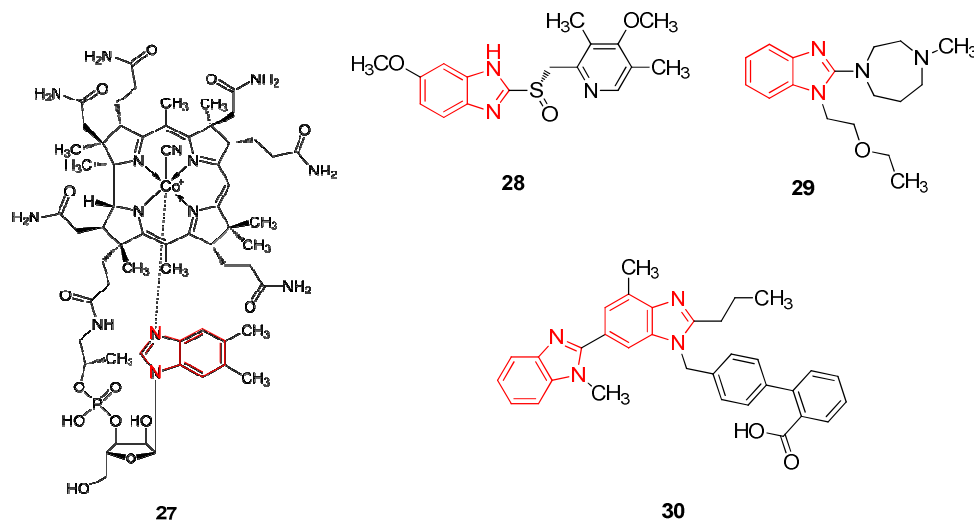


Figura 14. Fármacos que en su estructura presentan el anillo del benzimidazol

Adicionalmente los benzimidazoles constituyen un valioso campo de investigación en la búsqueda de nuevos compuestos biológicamente activos que tienen aplicación como antimicrobianos, anticancerígenos, antivirales, antiinflamatorios, entre otras; en ciencia de materiales se han evaluado como posibles agentes anticorrosivos (Salahuddin *et al.*, 2017; Tonelli *et al.*, 2018; Obot y Edouk, 2017).

En cuanto a la preparación de benzimidazoles existen variados protocolos de síntesis. El método convencional involucra la ciclación oxidativa de iminas derivadas de *orto*-fenilendiaminas **31** y aldehídos en presencia de oxidantes (Du y Wang, 2007). Algunos de estos oxidantes han sido reemplazados por oxígeno en varios protocolos debido a que es abundante, económico y ecológico (Cho y Lee, 2013). Uno de los protocolos que involucran oxígeno como agente oxidante consiste en emplear agentes nucleofílicos como yoduro de potasio, acetato de sodio, agua, entre otros, los

cuales promueven la ciclación *5-exo-tet* correspondiente a la formación del 2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol **32** (Figura 15) (Lee *et al.*, 2015). Otras metodologías incluyen el uso de aductos obtenidos por reacción entre aldehídos con bisulfito de sodio que también facilitan la ciclación (Eren y Bekdemir, 2014).

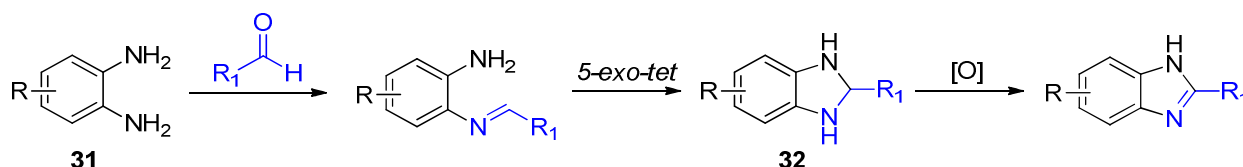


Figura 15. Ruta de síntesis común para los benzimidazoles a partir de 1,2-fenilendiaminas y aldehídos.

Por su parte, los benzoxazoles son compuestos estructuralmente similares a los benzimidazoles salvo por la sustitución del grupo –NH por un átomo de oxígeno que se encuentran con frecuencia en la naturaleza, *p.ej.* los derivados Calcimycin **33**, Nakijinol **34** y Boxazomycins A **35** (Figura 16). Los benzoxazoles se unen fácilmente con una variedad de enzimas y receptores en sistemas biológicos a través de interacciones no covalente mostrando actividad (Zhang *et al.*, 2018). Debido a esto, un gran número de fármacos clínicos presentan en su estructura este sistema oxazol.

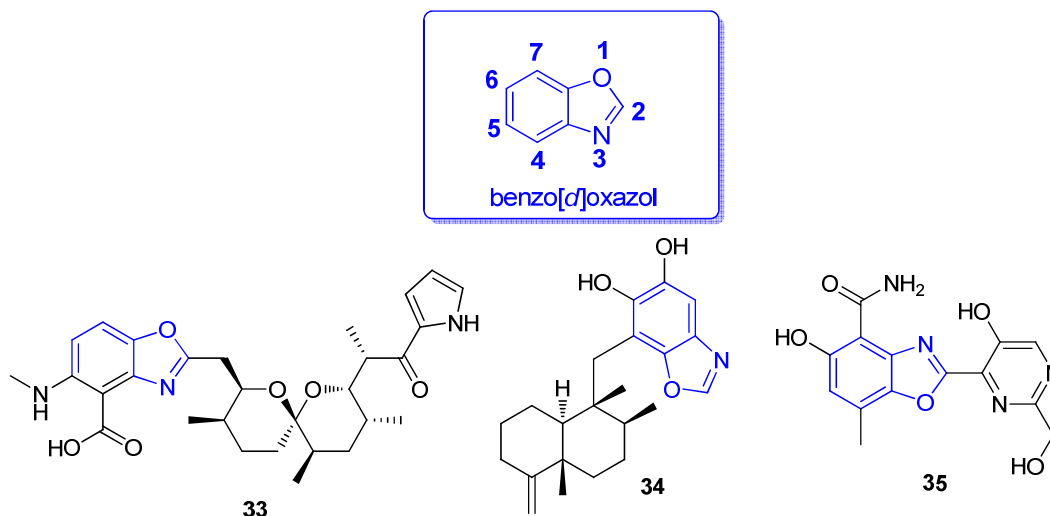


Figura 16. Algunos derivados del benzo[d]oxazol presentes en la naturaleza

Los benzoxazoles pueden participar en una serie de interacciones energéticamente favorables distintas con las proteínas ya que el átomo de oxígeno y el átomo de nitrógeno pueden actuar como aceptores de enlaces de hidrógeno, y debido a su naturaleza aromática plana, es posible que se presenten interacciones $\pi - \pi$ o π -catión. Finalmente, debido a su carácter lipofílico, son posibles las interacciones hidrofóbicas con su proteína huésped (Demmer y Bunch, 2015).

La síntesis de benzoxazoles se realiza en la mayoría de los casos a partir de 2-aminofenoles **36**. Los 2-aminofenoles son muy reactivos y pueden reaccionar con aldehídos, dicetonas aromáticas y ácidos carboxílicos. Uno de los procesos implica la ciclación oxidativa de iminas derivadas de los correspondientes 2-aminofenoles con aldehídos en presencia de oxidantes fuertes (Bahrami *et al.*, 2009; Weires *et al.*, 2012). Sin embargo, los oxidantes fuertes pueden sustituirse por oxígeno en muchos casos lo cual brinda la oportunidad de realizar las reacciones en condiciones más suaves. Por otra parte, se ha descubierto que la adición de un nucleófilo que después de adicionarse pueda ser fácilmente retirado aumenta la velocidad de la reacción de ciclación (**Figura 17**).

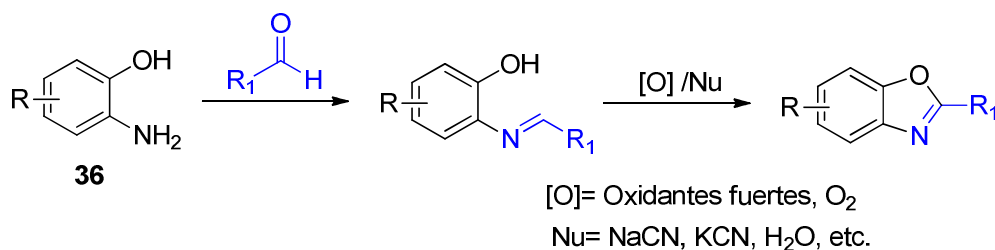


Figura 17. Metodología convencional de síntesis del heterociclo benzo[d]oxazol

1.8 Hibridación Molecular en el Diseño de Compuestos Activos

Las entidades químicas que contienen dos o más unidades farmacóforas de compuestos independientes y biológicamente activos presentan propiedades biológicas diversas y suelen ser nombradas híbridos moleculares y se llama entonces hibridación molecular cuando las unidades biológicamente activas se conectan por medio de reacciones químicas. La hibridación de moléculas biológicamente activas es una poderosa herramienta para el descubrimiento de fármacos que se utiliza para atacar una variedad de enfermedades. Ofrece la perspectiva de mejores fármacos para el tratamiento de una serie de enfermedades como el cáncer, la malaria, la tuberculosis y el SIDA (Fortin y Berubé, 2013). Los fármacos híbridos pueden proporcionar terapias de combinación en un único agente multifuncional y, al hacerlo, ser más específicos y poderosos que los tratamientos clásicos convencionales. Este campo de investigación está en gran expansión y atrae a muchos investigadores de todo el mundo (Berubé, 2016).

La 4,7-dicloroquinolina es una molécula muy popular en la construcción de nuevos híbridos quinolínicos que suelen ser agentes promisorios contra la malaria y el cáncer. Dentro de los híbridos moleculares existen aquellos que contienen los sistemas del benzimidazol y benzoxazol, así como el sistema de las chalconas **37-41**, (**Figura 18**), los cuales han sido estudiados por sus múltiples propiedades farmacológicas (Mahesh et al., 2015).

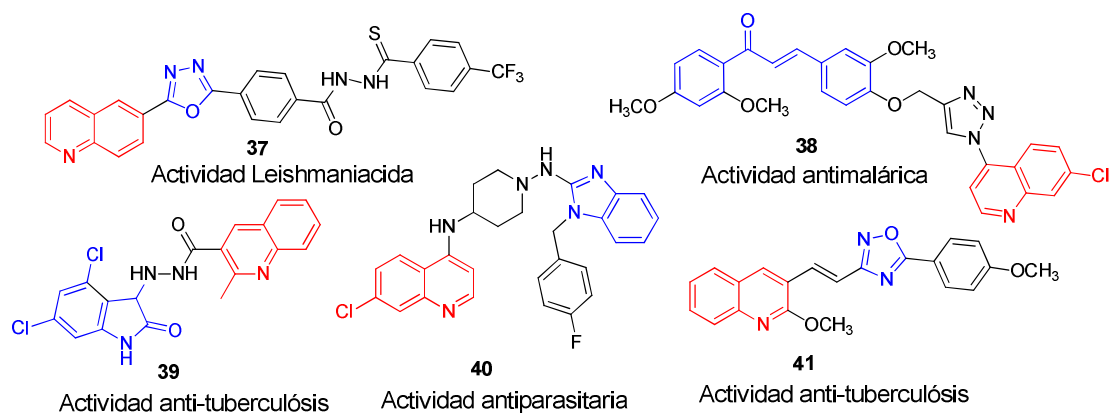


Figura 18. Estructura de algunos híbridos quinolínicos con variadas propiedades farmacológicas.

2. Hipótesis de Trabajo

Según los reportes científicos consultados acerca de la síntesis de unidades diaril éteres a partir de heterociclos activados, chalconas, benzimidazoles y benzoxazoles es posible plantear la siguiente hipótesis de investigación:

Será posible acceder a las unidades ariloxiquinolónicas a partir del sistema 4,7-dicloroquinolina y fenoles que contengan grupos químicos relevantes, aldehídos y cetonas, vía reacciones de sustitución nucleofílica aromática llevadas a cabo bajo irradiación con energía de microondas en medios alternativos como el [(bmim)PF₆], carbonato de propileno y PEG-400 desarrollando de esta forma un proceso alternativo y amigable con el ambiente que permita dirigir los esfuerzos hacia la eliminación definitiva de disolventes tóxicos en los procesos de síntesis de este tipo de compuestos. Adicionalmente los grupos aldehído y cetona de las unidades diaril éter permitirán acceder a compuestos relevantes en química medicinal como chalconas e iminas 4-ariloxiquinolónicas de forma directa.

Con lo anterior se realizará un aporte valioso a los procesos de síntesis de este tipo de compuestos biológicamente activos dirigido a enfrentar los desafíos sintéticos actuales los cuales, en su mayoría, implican la búsqueda y desarrollo de metodologías amigables con el ambiente.

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

Desarrollar protocolo para la obtención de una nueva serie de 4-(ariloxi)-7-cloroquinolinas y 4-(benzoazol-ariloxi)-7-cloroquinolinas aplicando conceptos de la química verde, contribuyendo así al desarrollo moderno de la química orgánica, heterocíclica y medicinal al transformar estos derivados en sistemas de mayor complejidad estructural.

3.2 Objetivos Específicos

1. Efectuar la síntesis del 4-(7-cloroquinolin-4-iloxi)benzaldehído vía reacción S_NAr entre 4,7-dicloroquinolina y 4-hidroxibenzaldehído comparando su eficacia en los diferentes medios verdes (carbonato de propileno, glicerol, [(bmim)PF₆], PEG-400) bajo calentamiento convencional y asistiendo la reacción con radiación de microondas.
2. Sintetizar tres aldehídos 7-cloro-4-fenoxiquinolínicos y una acetofenona 7-cloro-fenoxiquinolínica empleando medios verdes y energía de microondas.
3. Obtener nuevos híbridos moleculares 7-cloro-4-fenoxiquinolínicas (bases de Schiff) vía transformación de los aldehídos 7-cloro-4-fenoxiquinolínicos con anilinas sustituidas usando energía de microondas
4. Preparar nuevas chalconas híbridas 7-cloro-4-ariloxiquinolínicas vía condensación de 1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)etanona y benzaldehídos comerciales utilizando solventes verdes
5. Sintetizar híbridos moleculares 4-(benzoazol-ariloxi)-7-cloroquinolinas via S_NAr entre 4,7-dicloroquinolina y dos (benzo[d]oxazol-2-il)fenoles utilizando energía de microondas y solventes verdes

6. Sintetizar híbridos moleculares 7-cloro-4-(4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolinas via S_NAr entre 4,7-dicloroquinolina y dos 2-metoxi-4-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoles utilizando energía de microondas y solventes verdes.
7. Caracterizar todos los compuestos obtenidos empleando técnicas espectroscópicas y preparar muestras representativas para bioensayos posteriores.

4. Parte Experimental

El progreso de las reacciones se monitoreó por cromatografía en capa fina (CCF) sobre cromatofolios de silica gel. La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna (CC) empleando como eluentes mezclas de éter de petróleo-acetato de etilo con polaridad ajustada a cada compuesto. Todas las iminas fueron purificadas por recristalización en etanol puro, mientras que las chalconas no requirieron procesos estándares de purificación.

La elucidación estructural de todos los compuestos sintetizados se realizó mediante técnicas espectroscópicas: espectroscopia de resonancia magnética nuclear (¹H RMN, ¹³C RMN) y espectroscopia infrarroja (IR). Los espectros ¹H RMN y ¹³C RMN se registraron en un espectrómetro BRUKER Avance-400 utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl₃) y trimetilsilano (TMS) como referencia. Los espectros IR se obtuvieron en un espectrómetro LUMEX INFRALUM FT-02 sobre pastillas de KBr. Los puntos de fusión fueron determinados en un fusiómetro Fischer-Johns y no están corregidos. La síntesis asistida por microondas se llevó a cabo en un reactor Biotage ® Initiator+ con magnetrón funcionando a 2.45 GHz. La potencia de irradiación se determinó de acuerdo a los parámetros establecidos en el equipo: potencia alta para mezclas de reacción apolares, potencia baja para mezclas de reacción polares. Los reactivos y

disolventes comerciales empleados en las distintas etapas fueron de grado síntesis marca ALDRICH y MERCK.

4.1. Síntesis en Condiciones de Química Verde de Aldehidos/Acetofenona 7-cloro-4-

Ariloxiquinolónicas

En un vial de 0.5 – 2 mL se agregaron 1.2 equivalentes del fenol respectivo, 2.0 equivalentes de K_2CO_3 , 1.0 equivalentes de 4,7-dicloroquinolina y 200 mg de [(Bmim)PF₆] como disolvente. El vial se selló herméticamente, se dispuso en el reactor Biotage ® Initiator+ y se irradió con energía de microondas durante 10 minutos a una temperatura de 160°C y una potencia de irradiación baja y se monitoreó el progreso de la reacción por (CCF). El crudo se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el acetato se destiló a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando mezclas de éter de petróleo-acetato de etilo como fase móvil para la obtención de las 4-ariloxiquinolinas 42-45 puras (Figura 19).

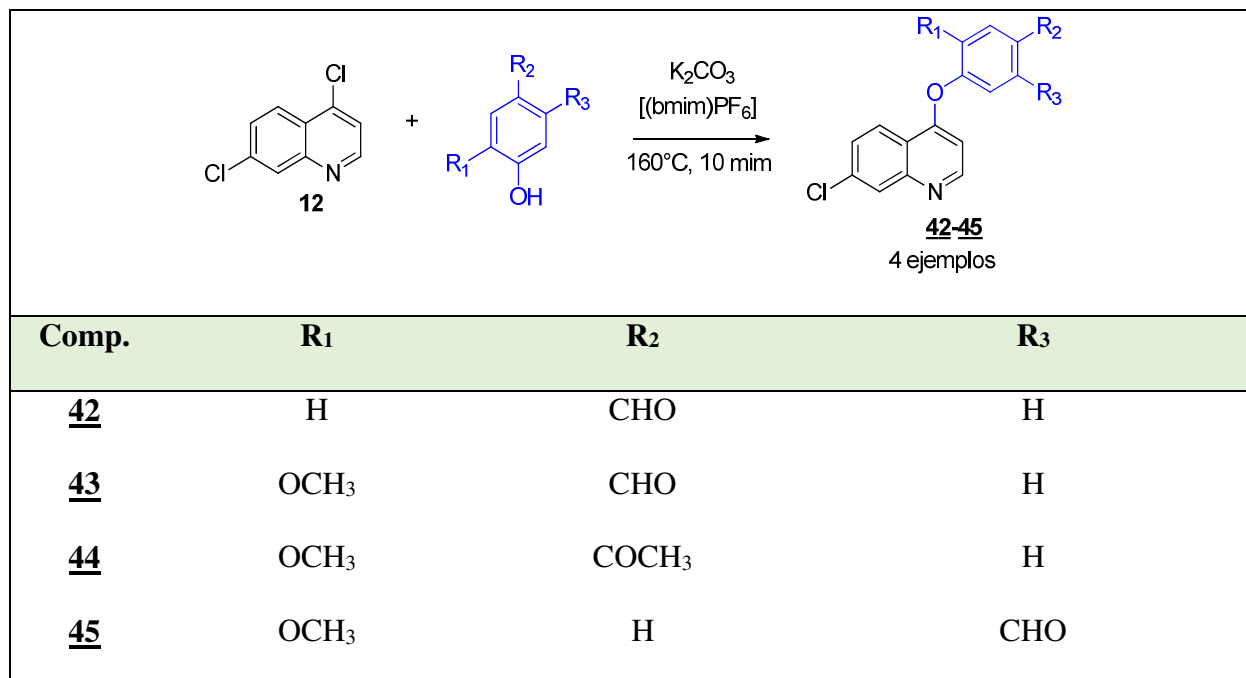


Figura 19. Obtención de las 4-ariloxiquinolinas 42-45 vía SN₂Ar en condiciones de química verde.

4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benzaldehído 42

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.19 g (1.0 mmol) de 4,7-dicloroquinolina, 0.14 g (1.2 mmol) de 4-hidroxibenzaldehído, 0.33 g (2.4 mmol) de K₂CO₃ y 200 mg de [(Bmim)PF₆] como disolvente. Después de la cromatografía en columna se obtuvieron 0.23 g (0.82 mmol) del producto 42 como un sólido blanco con un rendimiento del 82 %; R_f = 0.7 (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); pf. 155-156 °C; IR (disco de KBr): 1697 ν_(C=O), 1573 ν_(C=N) cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 10.05 (1H, s, CHO), 8.77 (1H, d, J = 5.1 Hz, 2-H), 8.24 (1H, d, J = 8.9 Hz, 5-H), 8.14 (1H, d, J = 2.0 Hz, 8-H), 8.03 – 8.00 (2H, m, 3'-H), 7.56 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 6-H), 7.35 – 7.32 (2H, m, 2'-H), 6.72 (1H, d, J = 5.1 Hz, 3-H). ¹³C RMN (101 MHz,

CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 190.5, 160.4, 159.5, 152.2, 150.4, 136.5, 133.6, 132.1 (2C, +), 128.2, 127.6, 123.1, 120.7 (2C, +), 120.0, 106.1; Formula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$ (P.M.: 283.71 g/mol)

4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenzaldehído **43**

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.19 g (1.0 mmol) de 4,7-dicloroquinolina, 0.18 g (1.2 mmol) de vainillina, 0.33 g (2.4 mmol) de K_2CO_3 y 200 mg de [(Bmim)PF₆] como disolvente. Después de la cromatografía en columna se obtuvieron 0.25 g (0.81 mmol) del producto **43** como un sólido blanco con un rendimiento del 81 %; $R_f = 0.4$ (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); pf. 135-137 °C; IR (disco de KBr): 1697 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1589 $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$ cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$ 10.04 (1H, s, CHO), 8.70 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 2-H), 8.34 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 5-H), 8.13 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 8-H), 7.64 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, 2'-H), 7.61 – 7.56 (2H, m, 3',5'-H), 6.47 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 3-H), 3.87 (3H, s, OCH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 190.7, 160.8, 152.3, 152.2, 150.2, 147.6, 136.2, 135.1, 128.1, 127.2, 125.2, 123.4, 122.8, 119.4, 111.5, 104.0, 56.0. Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ (P.M.: 313.74 g/mol)

1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)etanona **44**

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.19 g (1.0 mmol) de 4,7-dicloroquinolina, 0.19 g (1.2 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxiacetofenona, 0.33 g (2.4 mmol) de K_2CO_3 y 200 mg de [(Bmim)PF₆] como disolvente. Después de la cromatografía en columna se obtuvieron 0.25 g (0.78 mmol) del producto **44** como un sólido blanco con un rendimiento del 78 %; $R_f = 0.4$ (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); pf. 155-158 °C; IR (disco de KBr): 1681 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1573 $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$ cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 8.68 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 2-H), 8.35 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 5-H), 8.12 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 8-H), 7.73 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, 5'-H), 7.66 (1H, dd, $J = 8.2$, 2.0 Hz, 3'-H), 7.58 – 7.54 (1H, m, 3'-H), 7.27 (1h, d, $J = 8.2$ Hz, 6-H), 6.44 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 3-

H), 3.85 (3H, s, OCH₃), 2.68 (3H, s, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 196.7, 161.0, 152.1, 151.7, 150.2, 146.3, 136.1, 135.9, 128.0, 127.1, 123.4, 122.5, 122.4, 119.4, 112.1, 103.8, 56.0, 26.5. Formula molecular: C₁₈H₁₄ClNO₃ (P.M.: 327.76 g/mol).

3-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-4-metoxibenzaldehído **45**

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.19 g (1.0 mmol) de 4,7-dicloroquinolina, 0.18 g (1.2 mmol) de 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído, 0.33 g (2.4 mmol) de K₂CO₃ y 200 mg de [(Bmim)PF₆] como disolvente. Después de la cromatografía en columna se obtuvieron 0.21 g (0.71 mmol) del producto **45** como un sólido amarillo con un rendimiento del 71 %; R_f = 0.4 (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); pf. 126-128 °C; IR (disco de KBr): 1697 ν(C=O) cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 9.95 (1H, s, CHO), 8.64 (1H, d, J = 5.2 Hz, 2-H), 8.36 (1H, d, J = 8.9 Hz, 5-H), 8.09 (1H, d, J = 2.0 Hz, 8-H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 4'-H), 7.78 (1H, d, J = 2.0 Hz, 2'-H), 7.57 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 6-H), 7.22 (1H, d, J = 8.5 Hz, 5'-H), 6.40 (1H, d, J = 5.2 Hz, 3-H), 3.88 (3H, s, OCH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 189.8, 161.3, 156.7, 152.0, 149.9, 142.6, 136.3, 130.5, 130.2, 127.8, 127.2, 123.4, 123.2, 119.3, 112.7, 103.3, 56.2. Fórmula molecular: C₁₇H₁₂ClNO₃ (P.M.: 313.74 g/mol)

4.2 Síntesis de Chalconas 7-cloro-4-Ariloiquinolónicas

En un vial se agregó 1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)etanona **44**, se mezcló con solución metanólica 10% de NaOH y se enfrió la solución a 0 °C. Posteriormente se agregó lentamente el respectivo aldehído disuelto en metanol y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 24 horas monitoreando el progreso de la reacción por (CCF). El sólido formado se filtró y se lavó con acetato de etilo frío para la obtención de las chalconas fenoxiquinolónicas puras (**Figura 20**)

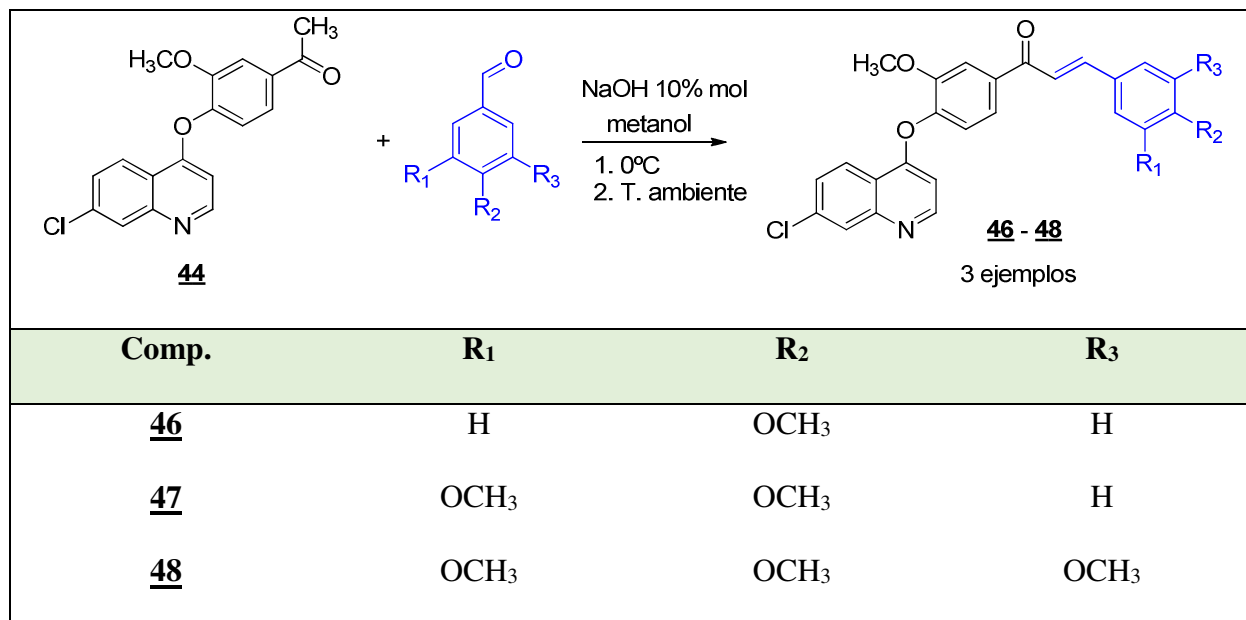


Figura 20. Esquema sintético de las chalconas 4-ariloxiquinolínicas vía reacción de condensación aldólica Claisen-Schmidt

(E)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona **46**

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.15 g (0.29 mmol) de 1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)etanona **44**, 73 mg (0.54 mmol) de anizaldehído. El sólido precipitado se lavó con acetato de etilo y se obtuvieron 0.13 g (0.29 mmol) del producto **46** como un sólido verde con un rendimiento del 65 %; $R_f = 0.4$ (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); pf. 186-187 °C; IR (disco de KBr): 1650 $\nu_{(C=O)}$, 1573 $\nu_{(C=C)}$ cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.68 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 2-H), 8.37 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 5-H), 8.12 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 8-H), 7.88 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, α -H), 7.78 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, 3'-H), 7.73 (1H, dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 2'-H), 7.68 – 7.63 (2H, m, 2''-H), 7.57 (1H, dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 6-H), 7.46 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, β -H), 7.30 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, 5'-H), 7.00 – 6.95 (2H, m, 3''-H), 6.47 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 3-H), 3.89 (3H, s, 6'-OCH₃), 3.87 (3H, s, 4''-OCH₃). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 188.9, 161.9, 161.1,

152.2, 151.8, 150.2, 145.9, 145.2, 137.4, 136.1, 130.3 (2C, +), 128.0, 127.4, 127.1, 123.5, 122.3, 122.0, 119.4, 119.0, 114.5 (2C, +), 112.8, 103.8, 56.0, 55.4; m/z (%): 445 (M^+ , 87), 430 (100), 402 (12), 252 (10). Fórmula molecular: $C_{26}H_{20}ClNO_4$ (P.M.: 445.89 g/mol)

(E)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona **47**

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.15 g (0.29 mmol) de 1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)etanona **44**, 90 mg (0.54 mmol) de 3,4-dimetoxibenzaldehído. El sólido precipitado se lavó con acetato de etilo y se obtuvieron 0.12 g (0.25 mmol) del producto **47** como un sólido verde con un rendimiento del 56 %; $R_f = 0.2$ (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); pf. 164-165 °C; IR (disco de KBr): 1650 $\nu_{(C=O)}$, 1573 $\nu_{(C=C)}$ cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_{(ppm)}$: 8.68 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 2-H), 8.36 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 5-H), 8.12 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 8-H), 7.85 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, α -H), 7.78 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, 3'-H), 7.74 (1H, dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 2'-H), 7.56 (1H, dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 6-HH), 7.43 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, β -H), 7.32 – 7.28 (2H, m, Ar''-H), 7.20 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 5'-H), 6.94 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar''-H), 6.47 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 3-H), 3.98 (s, OCH_3), 3.96 (s, OCH_3), 3.87 (s, OCH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta_{(ppm)}$: 188.9, 161.3, 152.2, 151.9, 151.7, 150.2, 149.3, 145.9, 145.5, 137.3, 136.1 128.0, 127.7, 127.1, 123.4, 123.3, 122.3, 122.0, 119.4, 119.3, 112.8, 111.1, 110.2, 103.8, 56.1, 56.0, 56.0; m/z (%): 475 (M^+ , 100), 459 (50), 431 (25), 284 (45), 179 (12). Fórmula molecular: $C_{27}H_{22}ClNO_5$ (P.M.: 475.92 g/mol).

(E)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona **48**

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.15 g (0.29 mmol) de 1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)etanona **44**, 0.11 g (0.54 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído. El sólido precipitado se lavó con acetato de etilo y se obtuvieron 0.20 g

(0.39 mmol) del producto **48** como un sólido verde con un rendimiento del 86 %; $R_f = 0.2$ (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); pf. 247-249 °C; IR (disco de KBr): 1666 $\nu_{(C=O)}$, 1589 $\nu_{(C=C)}$ cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 8.68 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 2-H), 8.36 (1H, dd, $J = 8.9, 0.6$ Hz, 5-H), 8.12 (1H, dd, $J = 2.1, 0.5$ Hz, 8-H), 7.81 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, α -H), 7.79 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 3'-H), 7.74 (1H, dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 2'-H), 7.57 (1H, dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 6-H), 7.45 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, β -H), 7.29 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, 5'-H), 6.91 (2H, s, 2''-H), 6.47 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 3-H), 3.95 (6H, s, 3''-OCH₃), 3.93 (3H, s, OCH₃), 3.88 (3H, s, OCH₃). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 188.9, 161.0, 153.5, 152.1, 151.9, 150.3, 150.1, 146.1, 145.5, 140.7, 137.1, 136.1, 130.1, 128.0, 127.1, 123.4, 122.3, 122.1, 120.7, 119.4, 112.9, 105.8, 103.8, 96.7, 94.9, 61.0, 56.2, 56.1; m/z (%): 506 (M+, 100), 490 (25), 475 (29), 444 (58), 284 (26). Fórmula molecular $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClNO}_6$ (P.M.: 505.95 g/mol).

4.3 Síntesis por Pasos de Iminas 4-Ariloquinolónicas

El primer paso consistió en la protección del 4-aminofenol **49** con anhídrido acético **50** para obtener *N*-(4-hidroxifenil)acetamida (Paracetamol) **51**. Una vez obtenido el Paracetamol se procedió a realizar una S_N2Ar con 4,7-dicloroquinolina para obtener *N*-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida **52**. La hidrólisis de esta última amida permitió acceder a la anilina ariloquinolónica 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)anilina **53**. Finalmente la condensación de esta anilina compleja con 4-metoxibenzaldehído **54** permitió obtener la respectiva imina (*E*)-4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-*N*-(4-metoxibenziliden)anilina **55** (Figura 21)

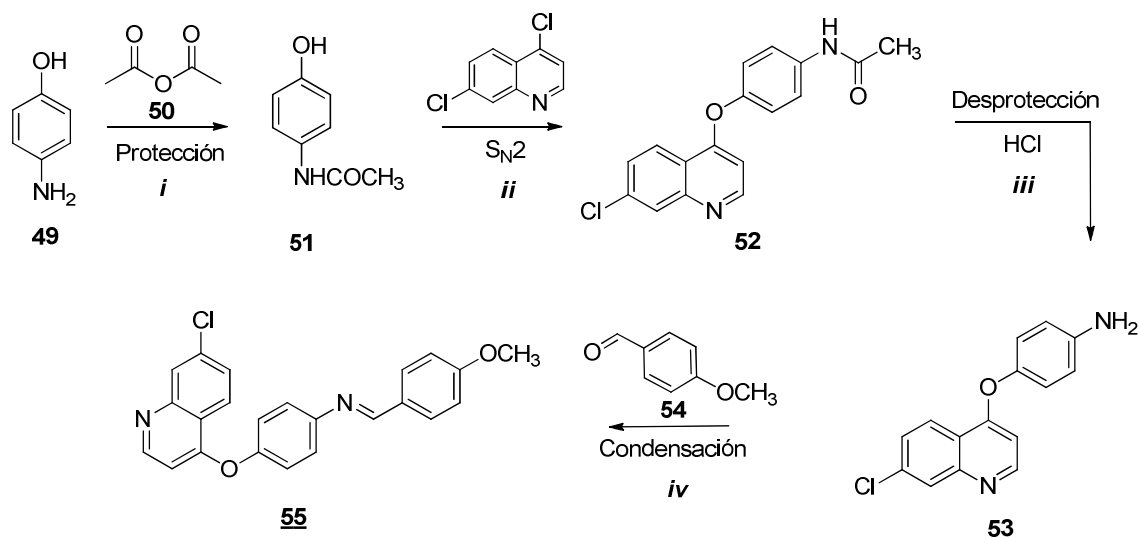


Figura 21. Esquema de síntesis por pasos de (E)-4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-N-(4-metoxibenziliden)anilina **55**

i. Síntesis de N-(4-hidroxifenil)acetamida 51

En un balón de 50 mL se adicionó 1.0 g (9.20 mmol) de 4-aminofenol **49** y 1.07 g (11.0 mmol) de anhídrido acético **50** en 5 mL de agua. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 40 minutos siguiendo el progreso de la reacción por cromatografía en capa fina. Posteriormente la masa de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló a presión reducida. El sólido purpura resultante se lavó con éter etílico para obtener 1.10 g (7.20 mmol) del producto deseado **51** con un rendimiento del 78 %. Pf 169-172 °C; $R_f = 0.2$ (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); IR (Disco de KBr): 3332 $\nu_{\text{(NH)}}$, 3162 $\nu_{\text{(OH)}}$, 1650 $\nu_{\text{(C=O)}}$ cm^{-1} . Los datos espectroscópicos y de propiedades físicas corresponden con los reportados en la literatura para este compuesto (Yadla et al., 2012).

ii: Síntesis de N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida 52

En un balón de 50 mL se adicionó 0.57 g (3.83 mmol) de *N*-(4-hidroxifenil)acetamida **51**, 1.05 g (7.66 mmol) de K_2CO_3 en 3 mL de DMF y se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Posteriormente se agregó 0.63 g (3.19 mmol) de 4,7-dicloroquinolina y se calentó a 140 °C durante 4 horas siguiendo el progreso de la reacción por CCF. Posteriormente la masa de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el acetato de etilo se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de silica gel empleando mezclas de éter de petróleo-acetato de etilo como fase móvil. Después de la cromatografía se obtuvieron 0.67 g (2.14 mmol) del producto **52** como un sólido rosa con un rendimiento del 67 %; pf: 124-125 °C; R_f : 0.4 (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); IR (Disco de KBr): 3270 $\nu_{(N-H)}$, 1666 $\nu_{(C=O)}$ cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_{(ppm)}$: 8.67 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 2-H), 8.32 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 5-H), 8.10 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, 8-H), 7.65 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, 3'-H), 7.55 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 6-H), 7.16 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, 2'-H), 6.55 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 3-H), 2.24 (3H, s, CH_3). Formula molecular: $C_{17}H_{13}ClN_2O_2$ (P.M.: 312.75 g/mol).

iii: Síntesis de 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)anilina 53

En un balón de 50 mL se adicionó 0.37 g (1.20 mmol) *N*-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida **52**, 1.0 mL de metanol y 1 mL de HCl (36%). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 3 horas siguiendo el progreso de la reacción por CCF. Posteriormente la masa de reacción se basificó con solución acuosa de $NaHCO_3$ hasta pH básico y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se destiló a presión reducida obteniendo 0.32 g (1.18 mmol) del producto deseado **53** como un sólido marrón con un rendimiento del 98 %. pf 124-125 °C; R_f : 0.6 (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); IR (KBr): 3394 $\nu_{(sim. N-H)}$, 3161 $\nu_{(asim. N-H)}$, 1573 $\nu_{(C=N)}$ cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_{(ppm)}$: 8.65 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 2-H), 8.33 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 5-H), 8.08 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 8-H), 7.53 (1H, dd, $J = 8.9,$

2.1 Hz, 6-H), 6.99 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, 3'-H), 6.78 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, 2'-H), 6.53 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 3-H), 3.77 (2H, s, NH₂). Fórmula molecular: C₁₅H₁₁ClN₂O (P.M.: 270.71 g/mol).

*iv: Síntesis de (E)-4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-N-(4-metoxibenziliden)anilina **55***

En un balón de 50 mL se adicionó 0.15 g (0.55 mmol) de 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)anilina **53**, 0.12 g (0.82 mmol) de 4-metoxibenzaldehído **54** en 3 mL de metanol. La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 4 horas siguiendo el progreso de la reacción por CCF. El sólido precipitado se filtró y se recristalizó en metanol obteniendo 0.19 g (0.48 mmol) del producto **55** como un sólido blanco con un rendimiento del 87 % ; pf 123-125 °C; R_f: 0.5 (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); IR (Disco de KBr): 1589 $\nu_{(C=N)}$ cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$: 8.70 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 2-H), 8.46 (1H, s, HC=N), 8.35 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 5-H), 8.11 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 8-H), 7.89 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, 3'-H), 7.55 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 6-H), 7.33 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 2''-H), 7.22 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 3''-H), 7.03 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, 2'-H), 6.60 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 3-H), 3.91 (3H, s, OCH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$: 162.4, 162.16, 160.0, 160.0, 152.3, 151.6, 150.1, 136.1, 130.6 (2C, +), 129.0, 128.0, 127.1, 123.4, 122.6 (2C, +), 121.8 (2C, +), 119.8, 114.2 (2C, +), 104.2, 55.4; m/z (%): 388 (M+, 81), 373 (100), 280 (10), 253 (10). Fórmula molecular C₂₃H₁₇ClN₂O₂ (P.M.: 388.85 g/mol).

4.4 Condensación Directa con Irradiación de Microondas de Iminas 4-Ariloquinolónicas

En un vial de 0.5 – 2.0 mL se agregó una mezcla equimolar de 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benzaldehído y anilina en 2.0 mL de etanol. El vial se selló herméticamente y se dispuso en el reactor Biotage® Initiator+ y la mezcla se irradió con energía de microondas durante 15 minutos a una temperatura de 100°C y una potencia de irradiación baja; el progreso de la reacción se

monitoreó por (CCF). Una vez concluida la reacción se enfrió la mezcla resultante a 0°C y el sólido precipitado se filtró y se recristalizó en etanol para la obtención del producto puro (**Figura 22**).

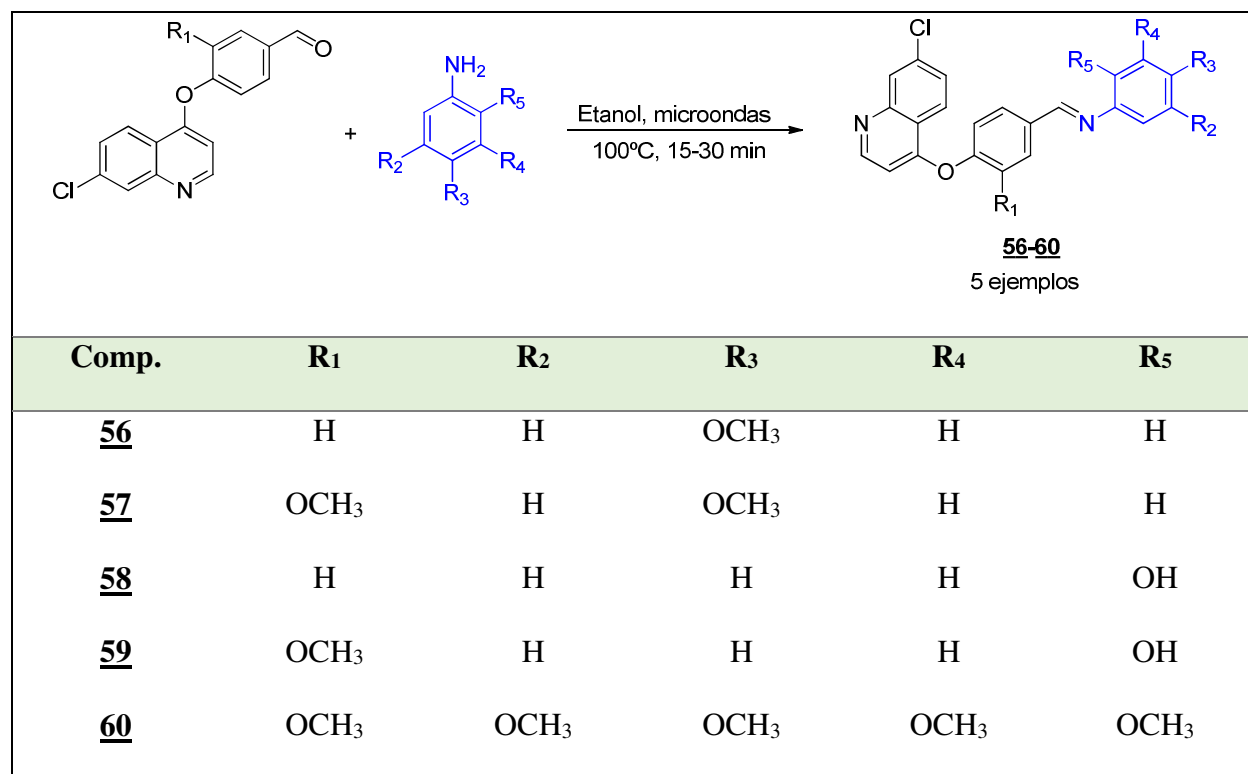


Figura 22. Síntesis directa de iminas 4-ariloxiquinolínicas asistida por microondas

N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benciliden)-4-metoxianilina **56**

El producto se preparó según la metodología general a partir de 0.20 g (0.7 mmol) de 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benzaldehído **42**, 86 mg (0.7 mmol) de 4-metoxianilina y se obtuvieron 0.24 g (0.61 mmol) de producto **56** como un sólido amarillo con un rendimiento del 87 % ; pf 124-125 °C; R_f: 0.5 (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); IR (Disco de KBr): 1573 ν_(C=N) cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 8.73 (1H, d, J = 5.2 Hz, 2-H), 8.54 (1H, s, HC=N), 8.31 (1H, d, J = 8.9 Hz, 5-H), 8.14 (1H, d, J = 1.7 Hz, 8-H), 8.03 (1H, d, J = 8.5 Hz, 3'-H), 7.56 (1H, dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 6'-H), 7.33 – 7.24 (4H, m, 2'', 3''-H), 6.97 (1H, d, J = 8.8 Hz, 2'-H), 6.66 (1H, d, J =

5.2 Hz, 3-H), 3.87 (3H, s, OCH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 161.3, 158.5, 156.5, 156.4, 152.2, 150.4, 144.6, 136.3, 134.2, 130.6 (2C, +), 128.2, 127.3, 123.3, 122.2 (2C, +), 121.0 (2C, +), 119.9, 114.5 (2C, +), 105.1, 55.5; *m/z* (%): 388 (M⁺, 77); 373 (100), 255 (5). Fórmula molecular: C₂₃H₁₇ClN₂O₂ (P.M.: 388.85 g/mol).

N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)-4-metoxianilina **57**

A partir de 0.20 g (0.63 mmol) de 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenzaldehído **43**, 77 mg (0.63 mmol) de 4-metoxianilina se obtuvieron 0.22 g (0.52 mmol) de producto **57** como un sólido blanco con un rendimiento del 82 %; pf 172-173 °C; R_f: 0.2 (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); IR (Disco de KBr): 1573 ν(C=N) cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.67 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, 2-H), 8.52 (1H, s, HC=N), 8.38 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 5-H), 8.12 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, 8-H), 7.80 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, 5'-H), 7.56 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 6-H), 7.45 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, Ar'-H), 7.29 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, 3''-H), 6.98 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 2''-H), 6.46 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, 3-H), 3.88 (3H, s, 6'-OCH₃), 3.87 (3H, s, 4''-OCH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 161.4, 158.5, 156.9, 152.2, 152.0, 150.1, 144.5, 144.4, 136.0, 135.6, 128.0, 127.0, 123.5, 123.3, 122.8, 122.2 (2C, +), 119.4, 114.4 (2C, +), 111.0, 103.6, 56.0, 55.5; *m/z* (%): 418 (M⁺, 100). Fórmula molecular C₂₄H₁₉ClN₂O₃ (P.M.: 418.87 g/mol).

2-((4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benciliden)amino)fenol **58**

A partir de 0.10 g (0.35 mmol) de 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benzaldehído **42**, 38 mg (0.35 mmol) de 2-aminofenol se obtuvieron 0,10 g (0.26 mmol) del producto **58** como cristales marrón con un rendimiento del 75 %; pf 134-136 °C; R_f: 0.5 (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); IR (Disco de KBr): 3409 ν(O-H), 1573 ν(C=N) cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.75 (2H, t, *J* = 2.5 Hz, 2-H; HC=N), 8.31 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 5-H), 8.14 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, 8-H), 8.05 (2H, d, *J*

= 8.6 Hz, 2'-H), 7.57 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 6-H), 7.31 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 3'-H), 7.36 – 7.22 (3H, m, Ar''-H), 7.06 (1H, dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, Ar''-H), 6.95 (1H, td, $J = 7.9, 1.3$ Hz, Ar''-H), 6.68 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 3-H), 1.81 (1H, s, OH). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{(ppm)}}$: 161.1, 156.9, 155.4, 152.3, 152.2, 150.3, 136.4, 135.3, 133.4, 130.8 (2C, +), 129.2, 128.2, 127.4, 123.2, 121.1 (2C, +), 120.2, 119.9, 115.8, 115.2, 105.2. Fórmula molecular $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (P.M.: 374.82 g/mol).

2-((4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)amino)fenol **59**

A partir de 0.20 g (0.63 mmol) de 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenzaldehído **43**, 82 mg (0.75 mmol) de 2-aminofenol se obtuvieron 0,21 g (0.52 mmol) de producto **59** como cristales marrón con un rendimiento del 84 %; pf 127-129 °C; R_f : 0.4 (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); IR (Disco de KBr): 3425 $\nu_{\text{(O-H)}}$, 1573 $\nu_{\text{(C=N)}}$ cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{(ppm)}}$: 8.73 (1H, s, HC=N), 8.68 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 2-H), 8.38 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 5-H), 8.12 (1, d, $J = 1.9$ Hz, 8-H), 7.74 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, 5'-H), 7.57 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 6-H), 7.53 (1H, dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 3'-H), 7.34 (1H dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 3''-H), 7.31 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 2'-H), 7.28 – 7.23 (1H, m, 5''-H), 7.06 (1H, dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 6''-H), 6.96 (1H, td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 4''-H), 6.47 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 3-H), 3.87 (3H, s, OCH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{(ppm)}}$: 161.3, 156.1, 152.2, 152.1, 152.0, 145.8, 136.2, 135.4, 134.9, 129.2, 127.9, 127.1, 123.5, 123.0, 120.2, 119.4, 116.0, 115.2, 111.3, 103.7, 58.4, 56.0, 18.4; m/z (%): 404 (M^+ , 100), 285 (30). Fórmula molecular: $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (P.M.: 404.85 g/mol).

N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)-3,4,5-trimetoxianilina **60**

A partir de 0.20 g (0.63 mmol) de 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenzaldehído **43**, 0.11 g (0.63 mmol) de 3,4,5-trimetoxianilina se obtuvieron 0,26 g (0.52 mmol) de producto **60** como un

sólido amarillo con un rendimiento del 85 %; pf: 169-170 °C; R_f : 0.4 (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); IR (Disco de KBr): 1573 $\nu_{(C=N)}$ cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 8.67 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 2-H), 8.52 (1H, s, HC=N), 8.38 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 5-H), 8.12 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, 8-H), 7.79 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, 5'-H), 7.57 (1H, dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 6-H), 7.47 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 2'-H), 7.30 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 3'-H), 6.55 (2H, s, 2''-H), 6.46 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 3-H), 3.94 (6H, s, 3''-OCH₃), 3.90 (3H, s, 4''-OCH₃), 3.88 (3H, s, 6'-OCH₃). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 161.3, 158.3, 153.6 (2C, +), 152.2, 152.1, 150.2, 147.4, 144.9, 136.7, 136.1, 135.2, 128.0, 127.1, 123.5, 123.5, 122.8, 119.4, 111.1, 103.6, 98.2 (2C, +), 61.0, 56.1, 56.0; m/z (%): 478 (M^+ , 72), 313 (100), 283 (5). Fórmula molecular $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5$ (P.M.: 478.92 g/mol).

4.5. Síntesis de los Benzoxazoles Derivados de 4-Ariloquinolinas

4.5.1. Síntesis de (E)-2-(benzilidenamino)fenoles. En un vial de 0.5 – 2.0 mL se agregó una mezcla equimolar de 2-aminofenol **61**, el aldehído correspondiente y 2.0 mL de etanol. El vial se selló herméticamente y se dispuso en el reactor Biotage ® Initiator+ y la mezcla se irradió con energía de microondas durante 5 minutos a una temperatura de 100°C y una potencia de irradiación baja; el progreso de la reacción se monitoreó por (CCF). Una vez concluida la reacción se enfrió la mezcla resultante a 0 °C y el sólido precipitado se filtró y se lavó con etanol para la obtención de las iminas **62-63** (Figura 23).

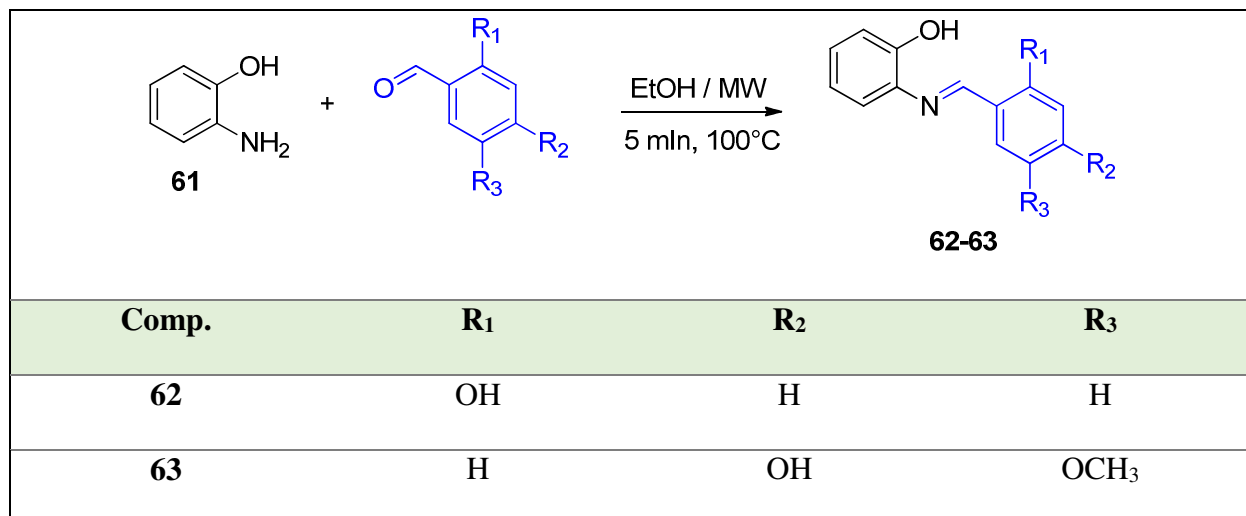


Figura 23. Síntesis de las iminas hidroxiladas intermediarias en la preparación de benzoxazoles 4-ariloxiquinolínicos

(E)-2-((2-hidroxibenziliden)amino)fenol **62**

A partir de 0.43 g (4.0 mmol) de 2-aminofenol, 0.73 g (6.0 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído se obtuvieron 0,74 g (0.34 mmol) del producto **62** como cristales de color naranja con un rendimiento del 85 %; IR (Disco de KBr): 3378 $\nu_{(\text{O-H})}$, 1635 $\nu_{(\text{C=N})}$ cm^{-1} . Los datos espectroscópicos obtenidos coinciden con los reportados en la literatura para este tipo de compuestos (Cho *et al.*, 2013).

(E)-4-(((2-hidroxifenil)imino)metil)-2-metoxifenol **63**

A partir de 0.21 g (2.0 mmol) de 2-aminofenol, 0.26 g (1.70 mmol) de vainillina se obtuvieron 0.39 g (1.59 mmol) de producto **63** como cristales color naranja con un rendimiento del 93 %. IR (Disco de KBr): 3378 $\nu_{(\text{O-H})}$, 1635 $\nu_{(\text{C=N})}$ cm^{-1} . Los datos espectroscópicos obtenidos coinciden con los reportados en la literatura para este tipo de compuestos (Cho *et al.*, 2013).

4.5.2. Síntesis de los 4(2)-(benzo[d]oxazol-2-il)fenoles intermediarios. A una mezcla de la imina respectiva (**62-63**) en 5 mL de DMF se agregó 1 equivalente de KCN. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 12 horas a temperatura ambiente monitoreando el progreso de la reacción por CCF. Una vez concluida la reacción el crudo se diluyó en solución saturada de NaCl y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. Los productos puros **64-65** se obtuvieron por cromatografía en columna de silica gel empleando mezclas de éter de petróleo-acetato de etilo como fase móvil (**Figura 24**).

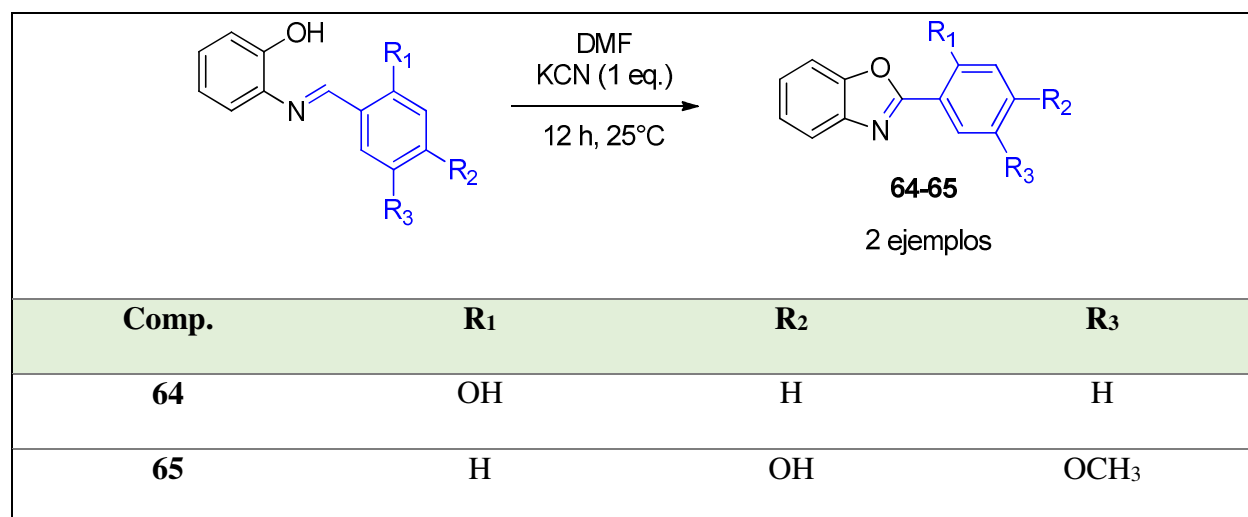


Figura 24. Obtención de los benzimidazoles hidroxilados intermediarios en la síntesis de benzoxazoles 4-ariloxiquinolínicos

2-(Benzo[d]oxazol-2-il)fenol **64**

A partir de 0.50 g (2.30 mmol) de (*E*)-2-((2-hidroxibenziliden)amino)fenol **62** se obtuvieron 0,16 g (0.75 mmol, 33%) de producto **64**. Solido naranja; pf 169-170 °C; R_f: 0.8 (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); IR (Disco de KBr): 3054 ν_(O-H), 1589 ν_(C=N) cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz,

CDCl₃) $\delta_{(\text{ppm})}$: 11.52 (1H, s, OH), 8.05 (1H, dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 6-H), 7.78 – 7.73 (1H, m, 6'-H), 7.66 – 7.61 (1H, m, 5'-H), 7.47 (1H, ddd, $J = 8.4, 7.3, 1.7$ Hz, 4-H), 7.44 – 7.38 (2H, m, 4'-H; 7'-H), 7.15 (1H, dd, $J = 8.4, 0.7$ Hz, 3-H), 7.04 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.1$ Hz, 5-H). Fórmula molecular: C₁₃H₉NO₂ (P.M.: 211.22 g/mol).

4-(Benzo[d]oxazol-2-il)-2-metoxifenol 65

A partir de 0.38 g (1.50 mmol) de (*E*)-4-(((2-hidroxifenil)imino)metil)-2-metoxifenol **63** se obtuvieron 0,17 g (0.70 mmol) de producto **65** como un sólido naranja con un rendimiento del 47 %; pf 169-170 °C; R_f : 0.6 (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); IR (Disco de KBr): 3394 $\nu_{(\text{O-H})}$ cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.84 (1H, dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 6-H), 7.79 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, 2-H), 7.76 (1H, dt, $J = 8.2, 2.7$ Hz, 6'-H), 7.58 (1H, dt, $J = 6.7, 2.7$ Hz, 5'-H), 7.39 – 7.32 (2H, m, 4'-H; 7'-H), 7.07 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 5-H), 4.02 (3H, s, OCH₃). Fórmula molecular: C₁₄H₁₁NO₃ (P.M.: 241.24 g/mol).

4.5.3. Síntesis de 2-(4(2)-((7-cloroquinolin-4-Il)oxI)fenil)benzo[d]oxazoles. En un vial de 0.5 – 2 mL se agregaron 1,2 equivalentes del fenol correspondiente (**64-65**), 1.2 equivalentes de K₂CO₃ empleando [(Bmim)PF₆] como disolvente. La mezcla se agitó por 15 minutos y posteriormente se agregó 1.0 equivalente de 4,7-dicloroquinolina y el vial se selló herméticamente, se dispuso en el reactor Biotage ® Initiator+ y se irradió con energía de microondas durante 10 minutos a una temperatura de 160°C y una potencia de irradiación baja monitoreando el progreso de la reacción por (CCF). El crudo se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, el acetato de etilo se destiló a presión reducida y por último se purificó el crudo por cromatografía en columna de sílica gel empleando mezclas de éter de petróleo-acetato

de etilo como fase móvil para la obtención de los benzoxazoles 4-ariloxiquinolínicos puros (Figura 25).

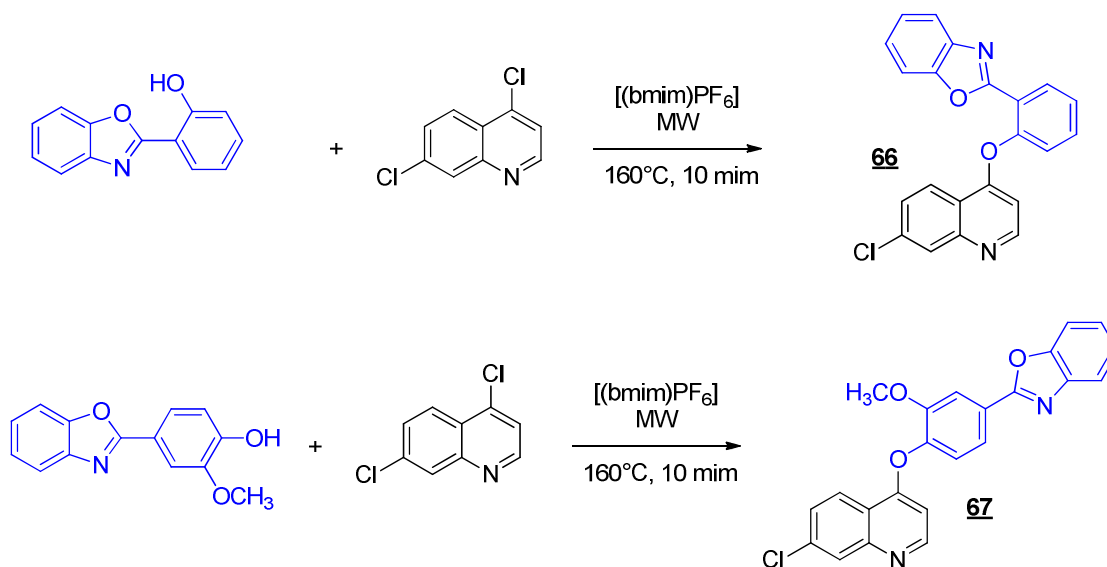


Figura 25. Síntesis los benzoxazoles 4-ariloxiquinolínicos en condiciones de química verde

*2-(2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)fenil)benzo[d]oxazol **66***

A partir de 0.10 g (0.47 mmol) de 2-(benzo[d]oxazol-2-il)fenol **64**, 0.12 g (0.56 mmol) de 4,7-dicloroquinolina se obtuvieron 80 mg (0.22 mmol) de producto **64** como un sólido amarillo con un rendimiento del 47 %; pf 137-140 °C; R_f: 0.8 (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); IR (Disco de KBr): 1573 ν_(C=N) cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 8.62 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, 2-H), 8.53 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 5-H), 8.46 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, Ar-H), 8.12 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, 8-H), 7.68 (1H, td, *J* = 7.9, 1.6 Hz, Ar-H), 7.64 – 7.59 (2H, m, Ar-H), 7.57 – 7.50 (1H, m, Ar-H), 7.39 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 6-H), 7.27 – 7.21 (2H, m, Ar-H), 7.14 (1H, dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, Ar-H), 6.49 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, 3-H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 162.1, 159.8, 152.2, 151.9, 150.4, 150.1, 141.3, 136.1, 133.1, 131.7, 127.9, 127.0, 126.6, 125.4, 124.6, 123.9, 123.6, 120.7, 120.2, 119.6, 110.4, 103.6; m/z (%): 372 (M⁺, 100). Fórmula molecular: C₂₂H₁₃ClN₂O₂ (P.M.: 372.80 g/mol).

*2-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)benzo[d]oxazol **67***

A partir de 49 mg (0.20 mmol) de 4-(benzo[d]oxazol-2-il)-2-metoxifenol **65**, 48 mg (0.24 mmol) de 4,7-dicloroquinolina se obtuvieron 50 mg (0.12 mmol) de producto **67** como un sólido amarillo con un rendimiento del 60 %; pf 195-197 °C; R_f : 0.5 (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); IR (Disco de KBr): 1573 $\nu_{(C=N)}$ cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 8.69 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 2-H), 8.38 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 5-H), 8.12 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 8-H), 7.99 (1H, dd, $J = 3.5, 1.8$ Hz, 5'-H), 7.96 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, 3'-H), 7.85 – 7.80 (1H, m, 4''-H), 7.67 – 7.61 (1H, m, 3''-H), 7.57 (1H, dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 6-H), 7.41 (2H, dd, $J = 6.0, 3.2$ Hz, 2''-H; 5''-H), 7.35 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 2'-H), 6.50 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 3-H), 3.92 (s, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 162.1, 161.2, 152.2, 151.9, 150.8, 150.2, 144.9, 142.0, 136.1, 128.0, 127.1, 126.0, 125.4, 124.8, 123.5, 123.2, 121.0, 120.0, 119.4, 111.9, 110.6, 103.7, 56.1; m/z (%): 402 (M^+ , 100). Fórmula molecular: $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (P.M.: 402.83 g/mol).

4.6 Síntesis de los Benzimidazoles Derivados de 4-Ariloquinolinas

4.6.1. Síntesis de 4-metoxibenceno-1,2-fenilendiamina. En un balón de 50 mL se adicionó 200 mg de paladio sobre carbón activado (10% Pd/C), el reactor fue sellado y el aire fue evacuado estableciendo una atmosfera de hidrógeno y se procedió a añadir 2.00 g (12.2 mmol) de 4-metoxi-2-nitroanilina **68** disuelta en 30 mL de etanol. El sistema se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por un periodo de 12 horas y fue monitoreado a través de cromatografía en capa fina. Tras finalizar la reacción, el catalizador fue removido por filtración a través de pre-columna de celita y el solvente fue removido a presión reducida obteniendo el producto deseado **69** como un sólido negro en rendimiento cuantitativo (**Figura 26**). $R_f = 0.8$ (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); IR (Disco de KBr): 3425 $\nu_{(N-H)}$, cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 6.66 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 6-H), 6.34 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, 3-H), 6.28 (1H, dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz,

5-H), 3.74 (3H, s, OCH₃), 3.56 (2H, s, NH₂), 3.12 (2H, s, NH₂). Fórmula molecular: C₇H₁₀N₂O (P.M.: 138.17 g/mol).

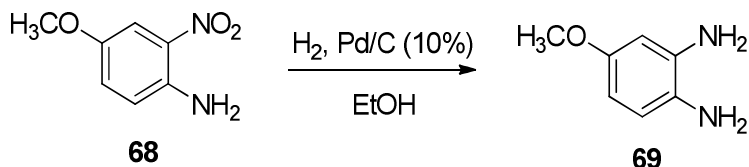


Figura 26. Condiciones para la reducción de 4-metoxi-2-nitroanilina

4.6.2. Síntesis de 4-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoles intermediarios. En un balón de 50 mL se mezcló 1 equivalente de benzaldehído hidroxilado y 5 equivalentes de bisulfito de sodio en 20 mL de solución etanol/agua (1:1). La mezcla se calentó a reflujo por 1 hora. Posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó 1 equivalente de 4-metoxibenceno-1,2-fenilendiamina **69** y se procedió a calentar a reflujo por 5 horas más. El control de la reacción se realizó por CCF. Después de consumidos los precursores se enfrió a 0°C y el precipitado se filtró para obtener los benzimidazoles **70-71** puros (**Figura 27**).

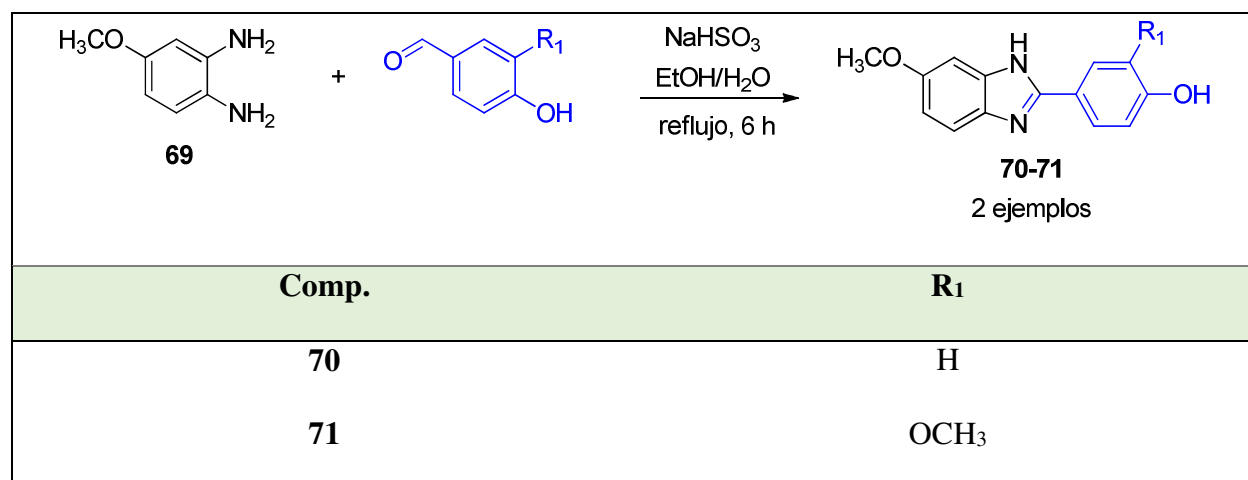


Figura 27. Obtención de benzimidazoles hidroxilados intermediarios en la síntesis de benzimidazoles 4-ariloxiquinolínicos

4-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenol 70

A partir de 0.51 g (4.20 mmol) de 4-hidroxibenzaldehído y 0.58 g (4.20 mmol) de 4-metoxibenceno-1,2-fenilendiamina **69** se obtuvieron 0.65 g (2.74 mmol) de producto **70** como un sólido amarillo con un rendimiento del 65 %; R_f : 0.2 (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); IR (Disco de KBr): 3425 $\nu_{(N-H)}$, 3239 $\nu_{(O-H)}$ cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) $\delta_{(\text{ppm})}$: 9.95 (1H, s, NH), 7.97 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, 2-H), 7.42 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 4-H), 7.04 (1H, s, 7-H), 6.92 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, 3-H), 6.79 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 5-H), 3.79 (3H, s, OCH_3), 3.44 (1H, s, OH). Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (P.M.: 239.25 g/mol)

2-metoxi-4-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenol 71

A partir de 0.33 g (2.10 mmol) de Vainillina y 0.30 g (2.10 mmol) de 4-metoxibenceno-1,2-fenilendiamina **69** se obtuvieron 0.49 g (1.81 mmol) de producto **71** como un sólido amarillo con un rendimiento del 86 %; R_f : 0.2 (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); IR (Disco de KBr): 3594 $\nu_{(N-H)}$, 3440 $\nu_{(O-H)}$ cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.55 (1H, s, NH), 7.71 (1H, s, 2'-H), 7.57 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 5'-H), 7.44 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 4-H), 7.05 (1H, s, 7-H), 6.91 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, 5-H), 6.80 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 6'-H), 3.88 (3H, s, OCH_3), 3.80 (3H, s, OCH_3). Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (P.M.: 270.28 g/mol).

4.6.3. Síntesis de 7-cloro-4-(4-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolinas.

En un vial de 0.5 – 2 mL se agregaron 1,2 equivalentes del fenol correspondiente (**71-72**), 1.2 equivalentes de K_2CO_3 y $[(\text{Bmim})\text{PF}_6]$ como disolvente. La mezcla se agitó por 15 minutos y posteriormente se agregó 1.0 equivalente de 4,7-dicloroquinolina. El vial se selló herméticamente, se dispuso en el reactor Biotage® Initiator+ y se irradió con energía de microondas durante 10 minutos a una temperatura de 160°C y una potencia de irradiación baja. El progreso de la reacción

se monitoreó por (CCF). El crudo se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el acetato se destiló a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de silica gel empleando mezclas de éter de petróleo-acetato de etilo como fase móvil para la obtención de las 4-ariloxiquinolinas **72-73** puras (**Figura 28**)

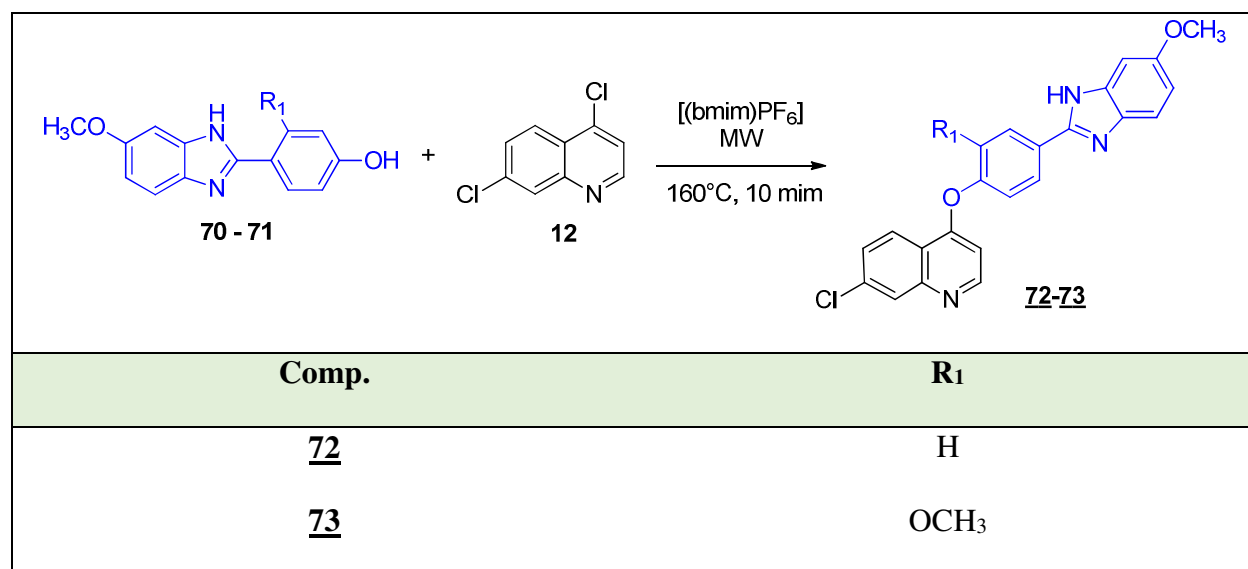


Figura 28. Síntesis de benzimidazoles 4-ariloxiquinolínicos en condiciones de química verde

*7-cloro-4-(4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolina **72***

A partir de 0.20 g (0.83 mmol) de 4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenol **70**, 0.14 g (0.69 mmol) de 4,7-dicloroquinolina se obtuvieron 0,14 g (0.34 mmol) de producto **72** como un sólido amarillo con un rendimiento del 50 %; pf 202-204 °C; R_f: 0.3 (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); IR (Disco de KBr): 3425 ν_(N-H), 1573 ν_(C=N), 848 ν_(N-H) cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ_(ppm): 8.78 (1H, d, J = 5.2 Hz, 2-H), 8.35 (1H, d, J = 8.9 Hz, 5-H), 8.29 (1H, d, J = 8.8 Hz, 2'-H),

8.13 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, 8-H), 7.71 (2H, dd, $J = 9.2, 1.8$ Hz, 4''-H; 6-H), 7.49 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, 3'-H), 7.10 (1H, s, 7'-H), 6.85 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 5'-H), 6.81 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 3-H), 3.82 (3H, s, OCH₃); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) $\delta_{\text{(ppm)}}$: 161.0, 155.4, 153.5, 150.2, 136.9, 135.5, 128.8, 128.4, 128.0, 127.6, 124.4 (2C, +), 124.0, 122.7 (2C, +), 121.7, 119.9, 107.2, 55.9, 19.2, 13.7; m/z (%): 401 (M⁺, 100), 200 (63). Fórmula molecular: C₂₃H₁₆ClN₃O₂ (P.M.: 401.85 g/mol)

7-cloro-4-(2-metoxi-4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolina **73**

A partir de 0.10 g (0.36 mmol) de 2-metoxi-4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenol **71**, 85 mg (0.43 mmol) de 4,7-dicloroquinolina se obtuvieron 90 mg (0.20 mmol) de producto **73** como un sólido amarillo con un rendimiento del 55 %; pf 210-212 °C; Rf: 0.2 (2:1 eter de petróleo/acetato de etilo); IR (Disco de KBr): 3425 $\nu_{\text{(N-H)}}$, 1573 $\nu_{\text{(C=N)}}$, 848 $\nu_{\text{(N-H)}}$ cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) $\delta_{\text{(ppm)}}$: 8.71 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 2-H), 8.38 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 5-H), 8.11 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 8-H), 8.03 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, 5'-H), 7.87 (1H, dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 3'-H), 7.70 (1H, dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 6-H), 7.55 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, 2''-H), 7.51 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 2'-H), 7.13 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, 5''-H), 6.89 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 3''-H) 6.59 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 3-H), 3.86 (3H, s, OCH₃), 3.83 (3H, s, OCH₃); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) $\delta_{\text{(ppm)}}$: 161.1, 156.5, 153.4, 151.9, 150.4, 149.9, 142.7, 135.4, 129.5, 127.8, 127.4, 124.3, 123.7, 119.7, 119.3, 112.5, 111.7, 104.3, 97.8, 60.2, 56.4, 55.9, 21.2, 14.5; m/z (%): 431 (M⁺, 100), 417 (98). Fórmula molecular: C₂₄H₁₈ClN₃O₃ (P.M.: 431.87 g/mol).

5. Discusión y Resultados

A nivel industrial habitualmente se utilizan disolventes tóxicos muchos de los cuales resultan ser potenciales agentes teratogénicos, cancerígenos o neurotóxicos; tal es el caso de la *N,N*-dimetilformamida (DMF) (Kim et al., 2010; Kafferlein, 2000). El DMF está lejos de ser un disolvente ideal ya que ha sido catalogado como una potente toxina para el hígado y un serio contaminante de las fuentes hídricas (Kawata et al., 2003). Sin embargo a partir del desarrollo y la implementación de nuevos protocolos de síntesis, la química orgánica puede ofrecer alternativas que permitan obtener nuevas moléculas de interés biológico con un bajo impacto medioambiental.

Por otra parte, en síntesis orgánica es común que las reacciones requieran tiempos prolongados de reacción los cuales suelen estar acompañados de calentamiento. Ocasionalmente no basta con elevar la temperatura de las reacciones unas cuantas decenas de grados Celsius por encima de la temperatura ambiente, sino que se requieren temperaturas superiores a los 120 °C para alcanzar estados de transición de alta energía. Este incremento considerable de la temperatura y los tiempos prolongados de reacción no están de acuerdo con las directrices de la química verde.

Un gran paso en esta dirección es reemplazar el uso de disolventes orgánicos tóxicos como el DMF por disolventes inocuos como los líquidos iónicos [(bmim)PF₆] y reducir los requerimientos energéticos en las reacciones a través de nuevas fuentes de calentamiento más eficientes como el calentamiento proporcionado por la irradiación con energía de microondas. De esta forma se logró acceder a compuestos heterocíclicos derivados de la quinolina contribuyendo al desarrollo de la química medicinal al tiempo que se disminuye el impacto ambiental de los procesos de síntesis de estos compuestos.

5.1. Síntesis de Aldehidos/Acetofenona 7-cloro-4-Ariloquinolónicas

Los heterociclos nitrogenados benzofusionados tienen importancia biológica ya que se ha encontrado que son buenos agentes antimicrobianos lo cual ha despertado el interés en la síntesis de nuevos compuestos activos basados en este tipo de sistemas entre los que se destacan los derivados de la quinolina

La primera etapa del proyecto consistió en la preparación de cuatro derivados carbonílicos 4-ariloquinolónicos **42-45** con funciones químicas relevantes (aldehído y cetona), de manera que posteriormente pudieran ser convertidos en compuestos más complejos. En la preparación de los compuestos **42-45** via reacción (S_NAr) se propuso un cambio en la metodología convencional la cual involucra el uso de DMF como disolvente. La (S_NAr) es un tipo de reacción susceptible a disolventes próticos debido a la solvatación que puede sufrir el nucleófilo por lo que el uso de DMF proporciona muy buenos resultados siendo que el DMF es un disolvente orgánico aprótico que funciona muy bien en muchas reacciones pero al tiempo es un disolvente tóxico que ocasiona daño hepático en varias especies de mamíferos (INSHT, 2011). Por lo anterior se planteó el uso de disolventes inocuos para la síntesis de 4-ariloquinolinas entre los que se destacan: glicerol, [(bmim)PF₆], PEG-400 y carbonato de propileno. Adicionalmente se propuso implementar el calentamiento asistido por microondas lo cual disminuyó el tiempo de reacción, pero al mismo tiempo brindó la oportunidad de realizar síntesis *free solvent* de 4-ariloquinolinas.

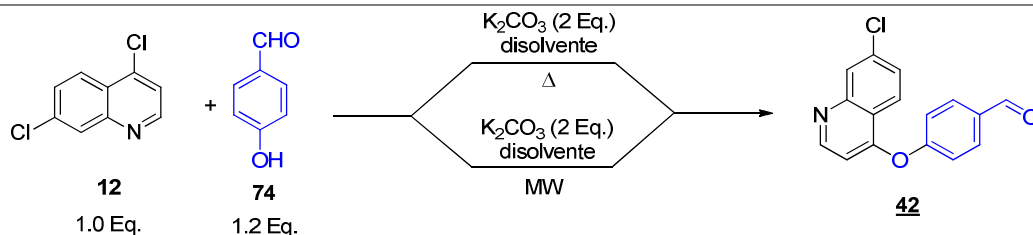
Con el fin de evaluar la eficiencia de la reacción S_NAr en las nuevas condiciones de reacción se implementaron una serie de ensayos tomando como modelo una reacción llevada a cabo en los disolventes alternativos y DMF empleando calentamiento con microondas y calentamiento convencional (**Tabla 3**). Para poder determinar las mejores condiciones, se eligió la reacción entre la 4,7-dicloroquinolina **12** y el 4-hidroxibenzaldehído **74** con el fin de obtener **42**, evaluando la

eficiencia de este proceso en 5 disolventes diferentes bajo irradiación con microondas y calentamiento convencional

La **tabla 3** muestra los resultados obtenidos en cada experimento realizado. El primer hecho relevante es el aumento del rendimiento que se presentó al pasar del calentamiento convencional al calentamiento con microondas empleando DMF (Exp. 1 y Exp. 6, Tabla 4). Muchos autores han discutido sobre la existencia de un “efecto microondas” que sugiere una influencia no térmica sobre las reacciones que podría explicar el aumento de los rendimientos en algunas reacciones. Uno de los hechos que podría explicar dicho aumento en el rendimiento tiene que ver directamente con la ecuación de Arrhenius y la teoría cinética de colisiones.

Tabla 3. Condiciones alternativas para la reacción de 4,7-dicloroquinolina y 4-hidroxibenzaldehído

Exp.	Tipo de calentamiento	Disolvente	T (°C)	t (h/min)	Rend. (%)
1	Convencional	DMF	140	8h	56
2	Convencional	CP	140	8h	N.R
3	Convencional	Glicerol	140	8h	N.R
4	Convencional	PEG-400	140	8h	N.R
5	Convencional	[(bmim)PF ₆]	140	8h	N.R
6	Microondas	DMF	160	10 min	88
7	Microondas	CP	160	10 min	N.R
8	Microondas	Glicerol	160	10 min	N.R
9	Microondas	Acetona	160	10 min	N.R
10	Microondas	PEG-400	160	10 min	77
11	Microondas	<i>Free solvent</i>	160	10 min	75
12	Microondas	[(bmim)PF ₆]	160	10 min	81
13	Microondas	[(bmim)PF ₆]	140	10 min	50



14	Microondas	[(bmim)PF ₆]	180	10 min	30
15	Microondas	[(bmim)PF ₆]	160	5 min	47
16	Microondas	[(bmim)PF ₆]	160	15 min	32
17	Microondas	[(bmim)PF ₆]	160	10 min	N.R*

Nota: * La reacción se llevó a cabo en ausencia de K₂CO₃

El aumento en el factor pre-exponencial en la ecuación de Arrhenius representa la probabilidad de impactos moleculares. La frecuencia de colisión puede estar influenciada por la orientación mutua de las moléculas polares involucradas en la reacción. Como este factor depende de la frecuencia de vibración de los átomos en la interfaz de reacción posiblemente podría verse afectado por las microondas. Otro factor tiene que ver con el aumento de la entropía de la reacción cuando se emplea calentamiento con microondas (Giguerre, 1992). Por otro lado, al emplear carbonato de propileno, glicerol, PEG-400 y [(bmim)PF₆] en condiciones de calentamiento convencional, (Exp. 2-5, Tabla 4), no se favoreció la reacción tal vez debido a la solvatación del nucleófilo, especialmente por los disolventes próticos e iónicos como el [(bmim)PF₆] (**Figura 29**); por su parte, cuando se asistió la reacción con energía de microondas empleando carbonato de propileno, glicerol y acetona como disolventes ésta tampoco se favoreció (Exp. 7-9, Tabla 4). De manera interesante la síntesis *free solvent*, (Exp. 11, Tabla 4), permitió acceder al producto deseado con un rendimiento bueno gracias a que los precursores presentan puntos de fusión relativamente bajos (83°C y 116°C para la 4,7-dicloroquinolina y 4-hidroxibenzaldehído, respectivamente) lo cual favorece la reacción, sin embargo la imposibilidad de establecer su funcionalidad en otras reacciones con diferentes sustratos obligaron a que fuera descartada como una metodología robusta.

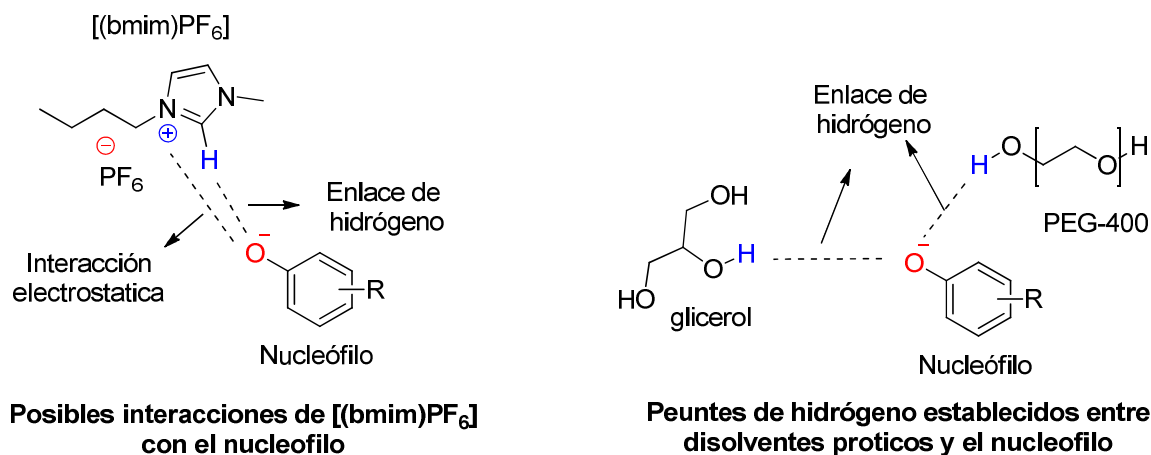


Figura 29. Estabilización del ion fenoxi (nucleófilo) en la reacción de sustitución nucleofílica aromática por parte del líquido iónico y solventes próticos.

Finalmente, la síntesis llevada a cabo empleando el líquido iónico como disolvente permitió obtener el producto deseado con el mejor rendimiento, después del obtenido usando DMF como medio de reacción. Si bien el líquido iónico $[(bim)PF_6]$ no evidenció buenos resultados cuando se usó calentamiento convencional, fue el disolvente verde que mejor funcionó en la reacción cuando se empleó calentamiento con microondas. Esta gran diferencia pudo ser causada por la estabilización del nucleófilo en ausencia de radiación de microondas ya que, al estar compuesto por iones, el $[(bim)PF_6]$ puede, a través de fuerzas electrostáticas, interactuar con el ion fenoxi y desactivarlo. Sin embargo, cuando se emplea radiación de microondas en presencia de sustancias iónicas se produce un movimiento de los iones a causa del campo eléctrico que pudo, en este caso, haber ocasionado que la interacción electrostática entre el catión imidazolio y el nucleófilo no fuera efectiva (**Figura 30**).

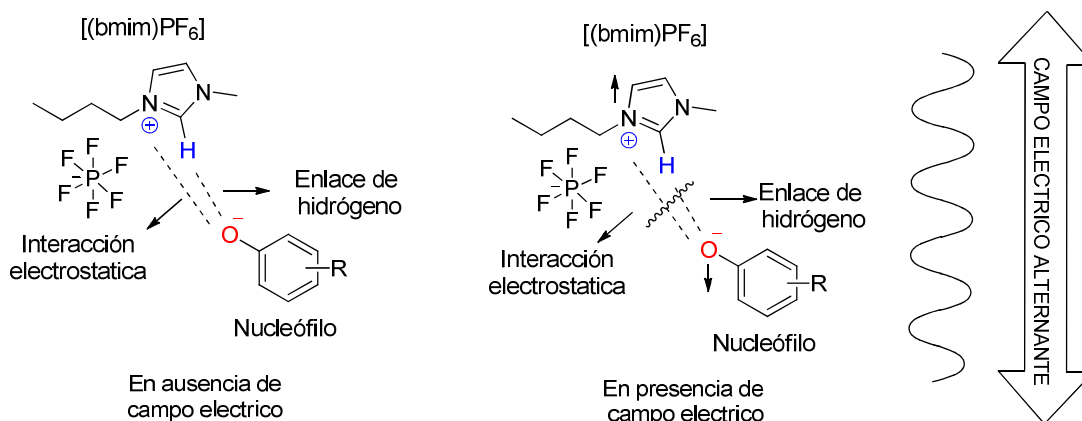


Figura 30. Efecto que las microondas ejercen sobre la interacción del líquido iónico [(b mim)PF₆] con el ion fenoxi en la reacción de sustitución nucleofílica aromática.

Adicionalmente estudios teóricos realizados han evidenciado que los efectos benéficos del líquido iónico sobre la reactividad de S_N2Ar pueden atribuirse a una combinación de factores que incluyen una nucleofilia mejorada de las especies que reaccionan, interacciones $\pi^+ - \pi$ favorables entre los cationes 1-metil-3-butylimidazolio y los anillos aromáticos presentes en el sustrato y mejoras electrostáticas significativas entre el disolvente y la separación de la carga en desarrollo que se forma en el complejo Meisenheimer en comparación con los reactivos (Allen *et al.*, 2014; D'Anna *et al.*, 2008). Por otro lado, la ausencia de un medio básico disminuyó el rendimiento de la reacción lo cual tiene sentido ya que la ausencia de K_2CO_3 evita la desprotonación del fenol impidiendo que se forme el ion fenoxi más reactivo. Si bien el [(b mim)PF₆] contiene un catión con un hidrógeno relativamente ácido ($pK_a = 22$) la fuerza de la base no es lo suficientemente fuerte para retirarlo de la molécula de manera que no interfirió en la reacción (Sowmiah *et al.*, 2009).

La formación de los compuestos 4-fenoxiquinolinicos se explica a través del mecanismo de la sustitución nucleofílica aromática en un proceso de adición-eliminación (Ad-E). El anillo de la 4,7-dicloroquinolina reacciona con fenoles en medios básicos. En primer lugar ocurre un

acoplamiento lento entre el átomo de oxígeno nucleofílico y el carbono C-4 de la quinolina activado por la presencia del átomo de cloro y especialmente por el efecto que produce el átomo de nitrógeno cíclico que actúa como un “grupo” electroattractor ¹¹, crucial en este tipo de reacciones. En este caso el átomo de nitrógeno ayuda a estabilizar la carga negativa del intermediario. En la etapa final del proceso el átomo de cloro es expulsado de la molécula en forma de ion cloruro para que el sistema pueda reestablecer su aromaticidad (**Figura 31**).

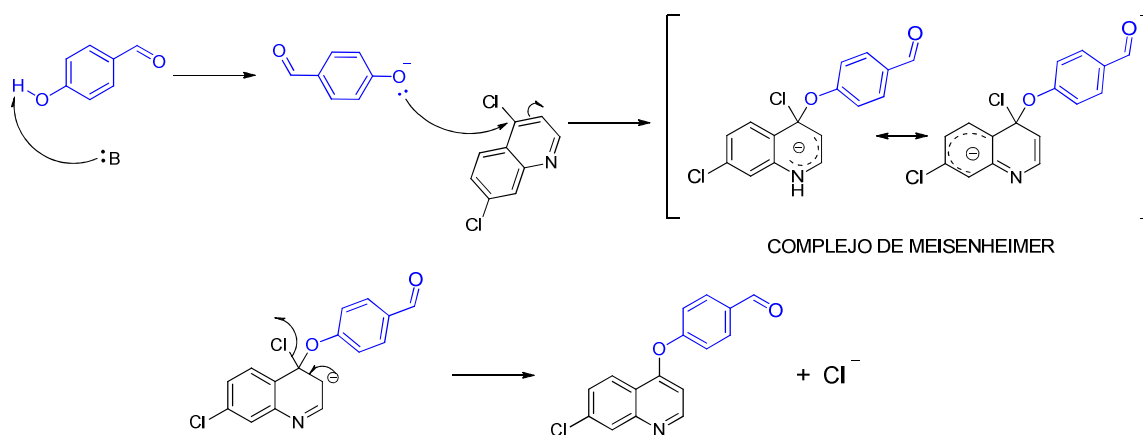


Figura 31. Mecanismo de reacción SN2Ar para la formación de 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benzaldehído a partir de 4-hidroxibenzaldehído y 4,7-dicloroquinolina

Con el fin de confirmar la presencia de los grupos funcionales relevantes de la molécula, se realizó el análisis de los derivados obtenidos por espectroscopia infrarroja. Se pudo evidenciar que los espectros no presentan la banda característica de la tensión O-H ubicada alrededor de 3300 cm^{-1} característica de los fenoles confirmando el éxito de la condensación. Adicionalmente se aprecia la existencia de la banda correspondiente al grupo carbonilo alrededor de 1697 cm^{-1} característica de la función formilo, con lo cual se confirma que se pudo acceder a los compuestos deseados (**Figura 32**).

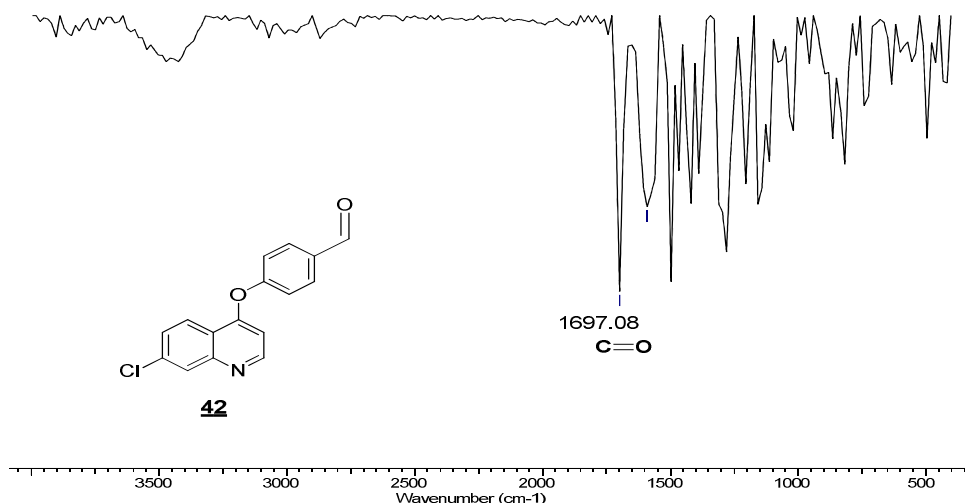


Figura 32. Espectro infrarrojo del compuesto 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benzaldehído

Una vez confirmados los grupos funcionales a través de espectroscopia IR se procedió a confirmar la estructura molecular a través de espectroscopia de resonancia magnética nuclear. El espectro ¹H RMN del compuesto 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benzaldehído **42** (Figura 33) muestra las distintas señales correspondientes a cada uno de los protones de la molécula: en 10.05 ppm se identifica la señal característica del protón del grupo formilo. Su desplazamiento químico se debe a la desprotección generada por la carga parcial en el átomo de carbono carbonílico y por los electrones π . En la zona de 6.5 a 8.8 ppm se pueden apreciar todas las señales de los protones aromáticos tanto del anillo de quinolina como del anillo adyacente. La señal ubicada en 8.77 ppm (d, $J = 5.1$ Hz) corresponde al protón más desprotegido de los dos anillos aromáticos, el protón 2-H, ya que la presencia del átomo de nitrógeno lo desprotege debido a su elevada electronegatividad; adicionalmente esta desdoblado por un protón por lo que su señal aparece como un doblete. La señal en 6.72 ppm (d, $J = 5.1$ Hz) presenta una constante de acoplamiento igual a la del protón 2-H lo cual permite determinar que corresponde al protón 3-H se desdobra como un doblete debido a la presencia del protón 2-H a 8.77 ppm. Para asignar las señales

correspondientes a los protones 5-H, 6-H y 8-H se debe analizar el efecto que tiene la presencia del átomo de cloro en C-7. Los halógenos tienen la particularidad de retirar densidad electrónica a través del efecto inductivo y a la vez donar densidad electrónica por efecto mesomérico; este último tiene más relevancia por lo que la densidad electrónica donada por el átomo de cloro en mayor proporción a los protones 6-H y 8-H los protege generando el corrimiento de sus señales hacia campos más altos. En este sentido la señal ubicada en 8.24 (d, $J = 8.9$ Hz) corresponde al protón 5-H ya que se encuentra más desprotegido y su señal aparece en campos más bajos respecto de la señal de los protones 6-H y 8-H. Por su parte, la señal ubicada en 7.56 ppm (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz) esta desdoblada por dos protones y una de las constantes de acoplamiento es igual a la del protón 5-H lo cual indica que corresponde a la señal del protón 6-H; este hecho se confirma al examinar la segunda constante de acoplamiento de 2.1 Hz característica de protones que se encuentran en posición meta tal y como lo están 6-H y 8-H. Finalmente, la señal en 8.14 ppm (d, $J = 2.0$ Hz) corresponde al protón 8-H ya que se encuentra desdoblado por el protón 6-H en posición meta, hecho que se confirma con la constante de acoplamiento característica en estos casos, 2.0 Hz (**Figura 33**).

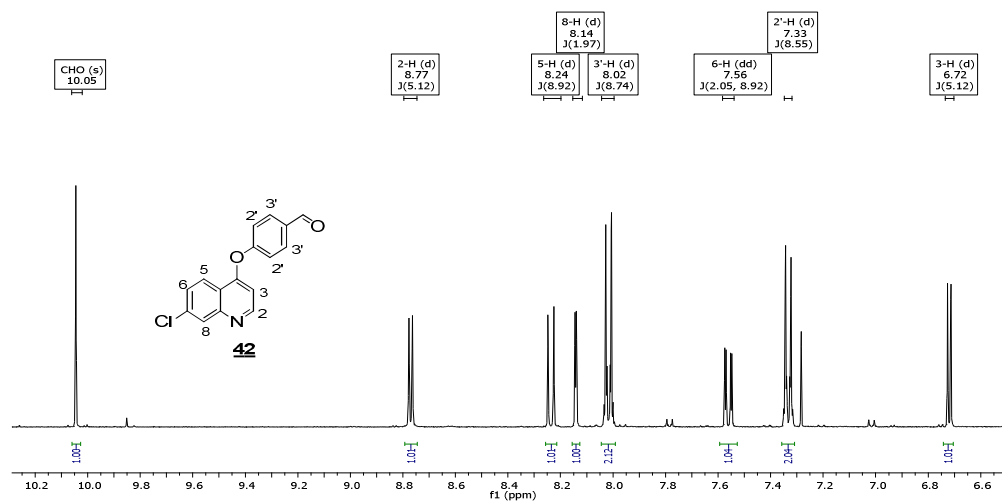


Figura 33. Espectro ^1H RMN del compuesto 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benzaldehído

Por último las señales en 8.02 (d, $J = 8.7$ Hz) y 7.33 ppm (d, $J = 8.6$ Hz) corresponden a los protones 3'-H y 2'-H respectivamente los cuales conforman un sistema de espines del tipo AA'BB'. Esta aseveración se hace porque existe un plano de simetría en el anillo aromático aportado por el 4-hidroxibenzaldehído dando como resultado la equivalencia de los protones mencionados. El corrimiento químico de los protones 3'-H hacia campos más bajos en comparación con los protones 2'-H se debe a que estos últimos se encuentran más lejos del grupo formilo por lo que están más protegidos que los protones 3'-H

La confirmación del número de átomos de carbono presentes en la estructura se realizó por medio de espectroscopia ^{13}C RMN y el espectro ^{13}C RMN de 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benzaldehído **42** se muestra a manera de ilustración (**Figura 34**) y en él se puede observar la señal del carbono carbonílico del aldehído a 190.5 ppm, las dos señales correspondientes a los carbonos simétricos a 132.1 y 120.0 ppm y las demás señales de los carbonos de la molécula.

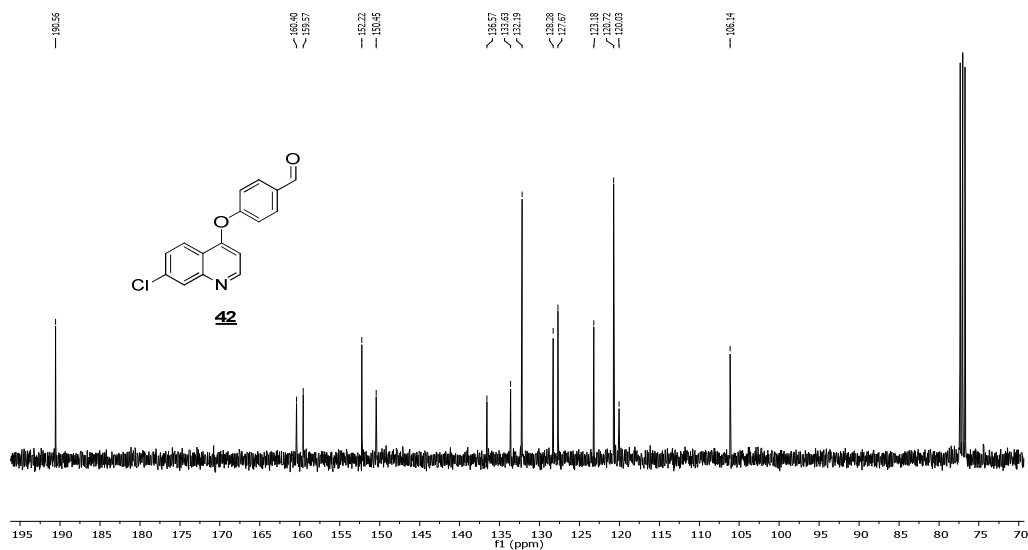


Figura 34. Espectro ^{13}C RMN del compuesto 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benzalhído

5.2. Síntesis de Chalconas 7-cloro-4-Ariloxiquinolónicas

Una vez sintetizada la acetofenona 1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)etanona **3** se procedió a realizar la condensación aldólica tipo Claisen-Schmidt en condiciones basicas con tres diferentes aldehídos aromáticos metoxi-sustituidos: 4-metoxibenzaldehido, 3,4-dimetoxibenzaldehido y 3,4,5-trimetoxibenzaldehido. El primer inconveniente encontrado en dicha condensación estaba en que al tener un aldehído aromático en presencia de una base se podrían generar subproductos si se calienta (**Figura 35**).

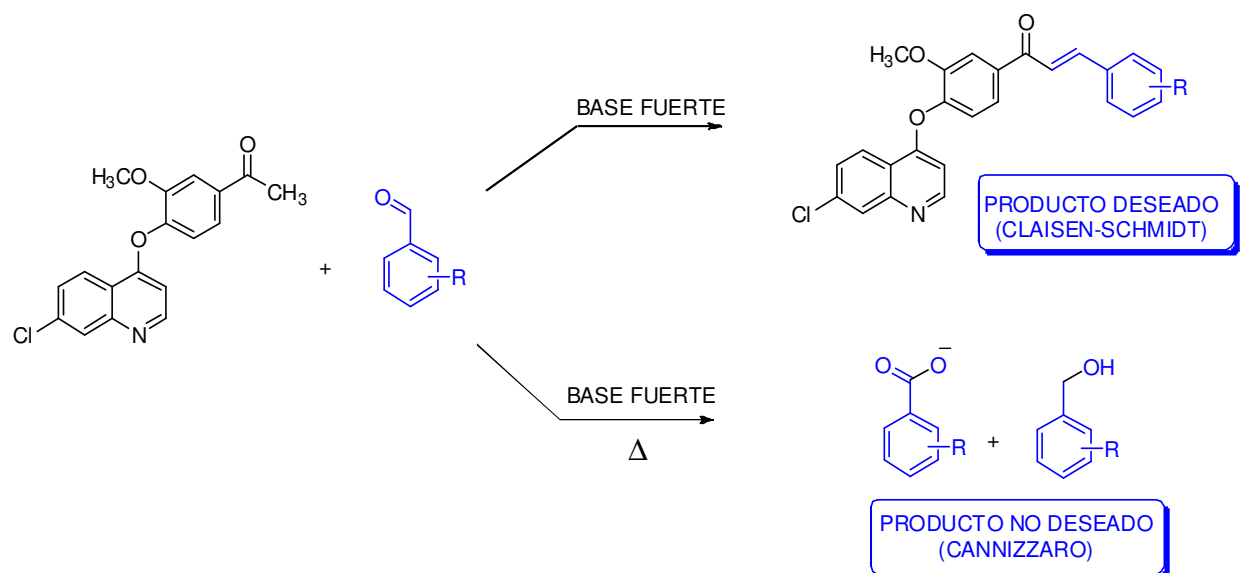


Figura 35. Efectos de emplear una base una base fuerte acompañada de calentamiento en la síntesis de chalconas

La metodología elegida consideró la disminución de la temperatura con el objetivo de evitar la reacción secundaria y poder acceder a los productos de condensación deseados; este nuevo enfoque generó buenos resultados ya que condujo a la formación de un único producto, el producto de condensación aldólica tipo Claisen-Schmidt entre la acetofenona y el aldehído aromático con rendimientos que oscilaron entre el 56 – 86%. Es importante mencionar también que esta metodología presenta una practicidad sintética enorme ya que los productos formados precipitaron y bastó con filtrarlos y lavarlos con éter de petróleo para obtener las chalconas puras, hecho que presenta una ventaja ya que se evitó el gasto de tiempo y recursos invertidos en un proceso de purificación minimizando de esta forma la generación de residuos.

El mecanismo de reacción para la síntesis de chalconas por condensación aldólica Claisen-Schmidt transcurre vía formación del ion enolato **76** a partir de la cetona **75** en condiciones básicas. Una vez formado el enolato **76**, éste ataca al carbono carbonílico del benzaldehído **77** y se convierte

en un aldol **78** que no puede ser aislado ya que deshidrata fácilmente para obtener la correspondiente cetona α,β -insaturada **79** (Figura 36).

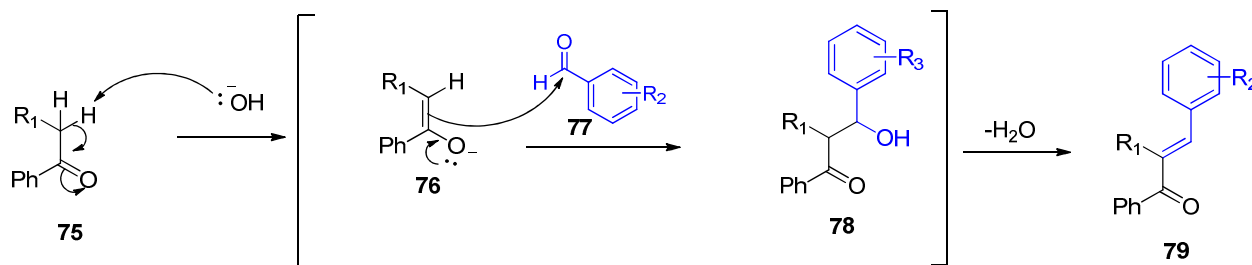


Figura 36. Mecanismo de la reacción de condensación aldólica tipo Claisen-Schmidt

En el análisis infrarrojo de las chalconas preparadas se logró identificar las bandas esperadas, es así que en aproximadamente 1650 cm^{-1} se ubica la banda correspondiente al grupo carbonilo $\text{C}=\text{O}$ de la molécula que presenta una intensidad media. En 1570 cm^{-1} aproximadamente se encuentra la banda correspondiente al doble enlace $\text{C}=\text{C}$ tipo enona (Figura 37).

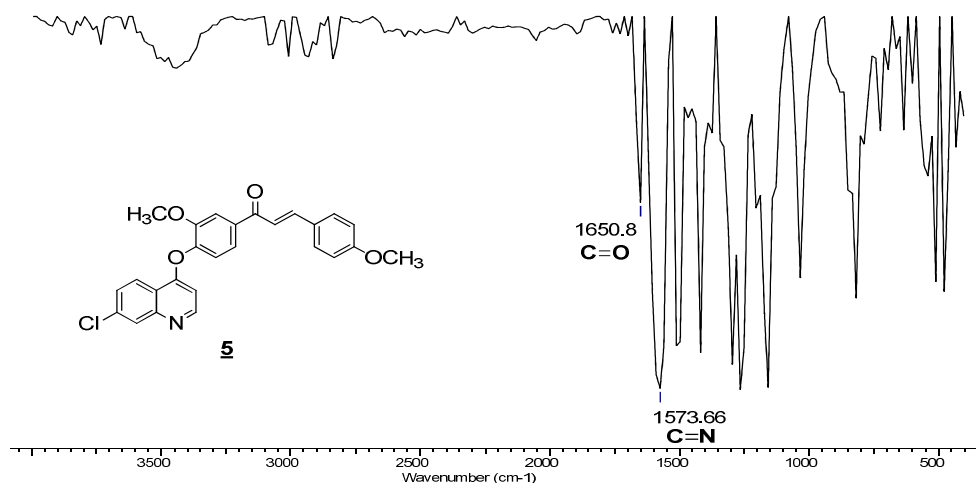


Figura 37. Espectro IR del compuesto (*E*)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

Una vez concluido el análisis por IR se procedió a realizar la caracterización estructural de cada molécula con espectroscopia ^1H RMN. El espectro ^1H RMN de (*E*)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona **46**, (**Figura 38**), muestra las diferentes señales tanto de los protones aromáticos como de los presentes en los grupos alcoxi de la molécula.

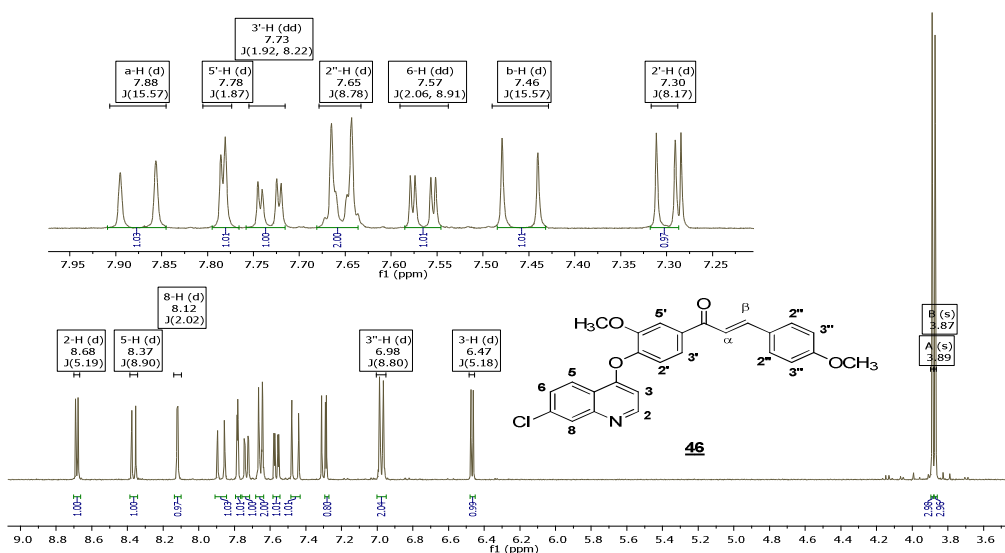


Figura 38. Espectro ^1H RMN del compuesto (*E*)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona.

El análisis del espectro inicia con la asignación de las cinco señales de los protones del sistema de la quinolina con base en la caracterización del compuesto **42** previamente realizada: la señal en 8.68 ppm corresponde a la señal del protón 2-H debido a la desprotección del átomo de nitrógeno, la señal en 8.90 ppm corresponde a la señal del protón 5-H más desprotegido que 6-H debido a la presencia del átomo de cloro, la señal en 8.12 ppm corresponde a la señal del protón 8-H desdoblada por 6-H en posición meta, la señal en 7.57 ppm corresponde a la señal del protón 6-H ya que presenta una constante de acoplamiento igual a la de 5-H y esta desdoblado además por 8-H por lo que se demuestra su vecindad y finalmente la señal en 5.18 ppm corresponde al protón 3-

H de acuerdo con su constante de acoplamiento igual a la señal de 2-H. El siguiente paso fue asignar las señales correspondientes a los dos protones del doble enlace carbono-carbono en disposición *trans*- con una constante de acoplamiento característica; las señales en 7.88 (d, $J = 15.6$ Hz) y 7.46 ppm (d, $J = 15.6$ Hz) corresponden a la señal tanto del protón α como del protón β al carbonilo respectivamente. Esta afirmación se hizo debido a la constante de acoplamiento característica de este tipo de sistemas insaturados que se encuentra alrededor de 15.5 Hz y las diferencias en el desplazamiento químico se explican a partir de la cercanía del protón α al carbonilo lo cual genera el corrimiento de su señal hacia campos más bajos con respecto a la señal del protón β . Seguidamente se asignaron las señales ubicadas en 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz) y 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz) ppm que corresponden a los protones 2''-H y 3''-H respectivamente; estas señales en forma de dobletes integran cada una para dos protones lo cual está de acuerdo con la geometría de la molécula la cual presenta un plano de simetría que convierte a los 2''-H en protones equivalentes al igual que a los 3''-H formando un sistema AA'BB' en esa sección de la molécula. Finalmente se asignaron las señales de los protones 2'-H, 3'-H y 5'-H; la señal en 7.73 ppm (dd, $J = 1.9, 8.2$ Hz) corresponde al protón 3'-H ya que es el único en ese anillo que está desdoblado por dos protones: el 2'-H y el 5'-H, por lo que la señal aparece como un doblete de doblete. Por otro lado, las señales en 7.78 ppm (d, $J = 1.9$ Hz) y 7.30 ppm (d, $J = 8.2$ Hz) corresponden a los protones 5'-H y 2'-H respectivamente con lo cual se pudo concluir que el espectro corresponde con la estructura molecular del compuesto deseado. Finalmente, en 3.89 ppm y 3.87 ppm se encuentran las señales que corresponden a los grupos metoxilos de la molécula, lo cual permite comprobar que la condensación se dio ya que estos grupos correspondían a los precursores por separado.

Por otra parte, la confirmación del número y naturaleza de los carbonos de la molécula se realizó a través de ^{13}C RMN y el espectro del compuesto **46** se muestra a manera de ejemplo (**Figura 39**).

Si se observa la geometría de la molécula se observa que dos carbonos son equivalentes debido a la presencia de un plano de simetría. Adicionalmente se pueden identificar carbonos específicos como los que pertenecen a los grupos metoxi en 56.08 y 55.46 ppm o el carbono carbonílico en 188.95 ppm confirmando que efectivamente el espectro corresponde a la molécula objeto de análisis.

Los compuestos **47** y **48** mostraron las mismas señales características descritas para el compuesto **5** salvo las correspondientes a los grupos metoxi adicionales tanto en el espectro ^1H RMN y ^{13}C NMR. Todos los espectros de las chalconas 4-fenoxiquinolínicas se muestran en los anexos.

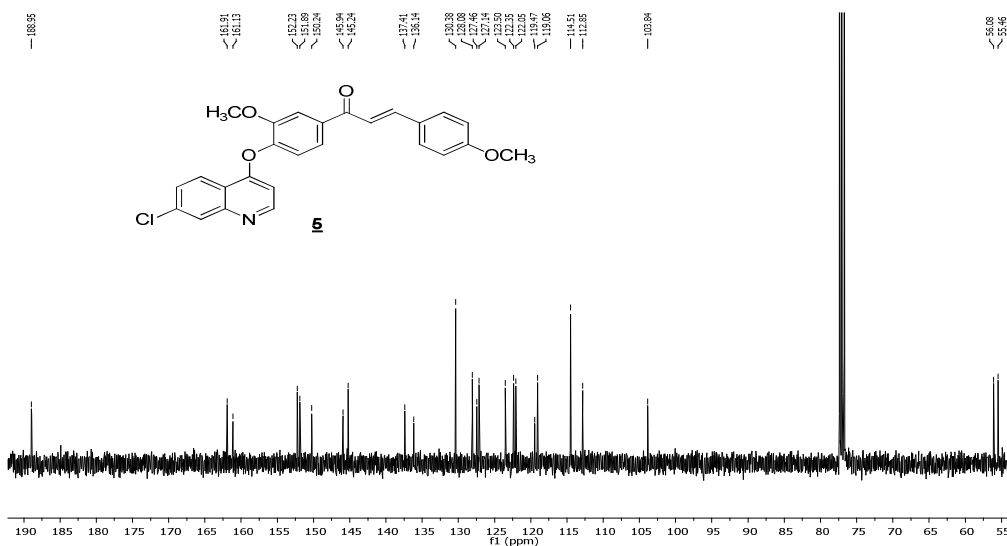


Figura 39. Espectro ^{13}C RMN del compuesto (E)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

5.3. Síntesis de Iminas 4-Fenoxiquinolínicas

Las iminas, como se mencionó anteriormente, son importantes intermediarios en las reacciones a nivel biológico y en la construcción de heterociclos nitrogenados. Adicionalmente se ha encontrado que algunas iminas que contienen el sistema de la quinolina inhiben la corrosión en

acero (Mistry y Jauhari, 2013). La relevancia de este tipo de compuestos los ha convertido en una línea importante de investigación en química medicinal y ciencia de materiales.

La primera aproximación a la síntesis de las iminas 4-ariloxiquinolónicas involucró la condensación directa de los aldehídos 4-ariloxiquinolónicos con anilinas metoxi-sustituidas empleando metodologías convencionales que involucraron el uso de un catalizador ácido y un agente adsorbente de agua en condiciones de reflujo. Los experimentos realizados en primera instancia no permitieron acceder a los compuestos deseados aun cuando se permitieron prolongados tiempos de reacción debido a la poca reactividad del aldehído empleado en los distintos procesos de síntesis (**Tabla 4**).

Tabla 4. Condiciones de reacción para la condensación entre 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benzaldehído con distintas anilinas en condiciones de calentamiento convencional

Exp.	R ₁	R ₂	R ₃	Disolvente.	T (°C)	t (h)	Rto (%)
1	H	H	H	EtOH	70	12	N.R
2	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	EtOH	80	12	N.R
3	H	H	H	CP	100	12	N.R
4	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CP	100	12	N.R

Los aldehídos aromáticos presentan menor reactividad que sus análogos alifáticos debido a la deslocalización electrónica alrededor del anillo. Los aldehídos aromáticos como el 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benzaldehído **42** forman un sistema conjugado donde los orbitales *p* permiten la deslocalización efectiva de los electrones π alrededor de todo el anillo aromático. En

este tipo de moléculas la deslocalización ocasiona una disminución de la electrofilia del carbono carbonílico debido al aporte de densidad electrónica por parte del sistema aromático lo que implica una notable disminución de la reactividad ante las reacciones de adición nucleofílica. Adicionalmente este movimiento de electrones ocasiona la aparición de cargas parciales positivas en posiciones *orto*- y *para*- del anillo que explican el aumento o disminución de la reactividad cuando sobre dichas posiciones se tienen grupos donadores o aceptores de electrones en comparación con la reactividad de los anillos que no tienen sustituyentes. La reactividad de los aldehídos aromáticos está influenciada por la naturaleza de los sustituyentes en el anillo aromático. Es lógico pensar que la presencia de sustituyentes donadores de electrones sobre las posiciones *orto*- y *para*- de las estructuras **I-V** de la (**Figura 40**) tiene un efecto estabilizador sobre estas estructuras de resonancia fortaleciendo el aporte electrónico al carbono carbonílico. Por su parte, los sustituyentes aceptores de electrones ejercen el efecto contrario y desestabilizan las estructuras de resonancia con lo cual el aporte de densidad electrónica al carbono carbonílico disminuye y la reactividad aumenta. A partir del razonamiento anterior se puede concluir que la presencia del grupo 7-cloroquinolinil en posición *para*- induce la aparición de la estructura de resonancia **IV** que tiene como consecuencia un aumento en la estabilidad del sistema. La aparición de dicha estructura de resonancia explicaría la poca reactividad del 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benzaldehído **42** ante la reacción de adición nucleofílica con anilinas.

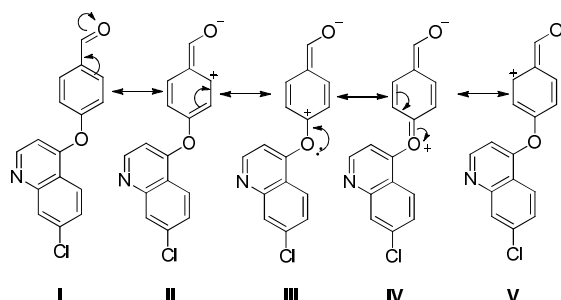


Figura 40. Estructuras de resonancia para el 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benzaldehído **42**

La segunda aproximación en la síntesis de las iminas 4-ariloxiquinolínicas se llevó a cabo a través de una nueva ruta que implicó un cambio de enfoque en el cual la función amina estuviera en el derivado 4-ariloxiquinolínico en reemplazo de la función formilo. Para lograr este objetivo se planteó en primer lugar la reacción entre 4,7-dicloroquinolina y 4-aminofenol vía S_N2Ar . Sin embargo, la presencia de dos grupos nucleofílicos en el 4-aminofenol daría como resultado una mezcla de productos de sustitución favoreciendo el acoplamiento del grupo amino con la quinolina. Para solucionar este problema se planteó la protección del grupo amino mediante la reacción con anhídrido acético lo cual condujo a la obtención de la molécula de paracetamol. Esta reacción dejó libre el grupo OH y brindó la posibilidad de llevar a cabo la S_N2Ar con la 4,7-dicloroquinolina, reacción que arrojó un rendimiento del 70 %. Finalmente, la hidrólisis de la amida en medio ácido permitió acceder a la anilina 4-ariloxiquinolínica deseada con un rendimiento del 98 %. Esta metodología permitió acceder por primera vez a la imina (*E*)-4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-*N*-(4-metoxibenziliden)anilina **55** debido a que la anilina empleada en la etapa de condensación con el 4-metoxibenaldehído es más reactiva en comparación con el aldehído análogo. La reactividad de dicha anilina se ve incrementada gracias a la presencia del grupo 7-cloroquinolinil en posición *para*- al grupo amino lo cual ejerce un efecto desestabilizador sobre una de las posibles estructuras de resonancia. Este efecto es contrario a la estabilización que

proporciona el mismo grupo sobre el aldehído 4-ariloxiquinolínico pero los dos fenómenos tienen origen en la deslocalización electrónica sobre el anillo. Sin embargo, los múltiples pasos de síntesis hacen de esta ruta una metodología poco atractiva para la preparación de este tipo de compuestos.

Por último, la condensación directa asistida por microondas resultó ser la metodología más adecuada ya que en un solo paso se pudo acceder a los compuestos deseados con rendimientos superiores al 80% en todos los casos mientras que la síntesis por pasos arrojó un rendimiento global del 52%. La implementación de la síntesis asistida por microondas no solo permitió acceder a los compuestos con buenos rendimientos, sino que se convirtió en una metodología más eficiente en aspectos como la disminución notable de los tiempos de reacción y la optimización del requerimiento energético; este último aspecto es sin duda el más importante ya que está alineado con las directrices de la química verde.

El análisis espectroscópico de los compuestos obtenidos permitió confirmar que efectivamente se pudieron sintetizar las iminas deseadas y el análisis espectroscópico IR se ilustra con el espectro IR del compuesto **56** (**Figura 41**). El primer cambio con respecto al espectro del aldehído precursor fue la desaparición de la banda del carbonilo alrededor de 1690 cm^{-1} . Adicionalmente se aprecia la banda correspondiente al grupo C=N alrededor de 1573 cm^{-1} .

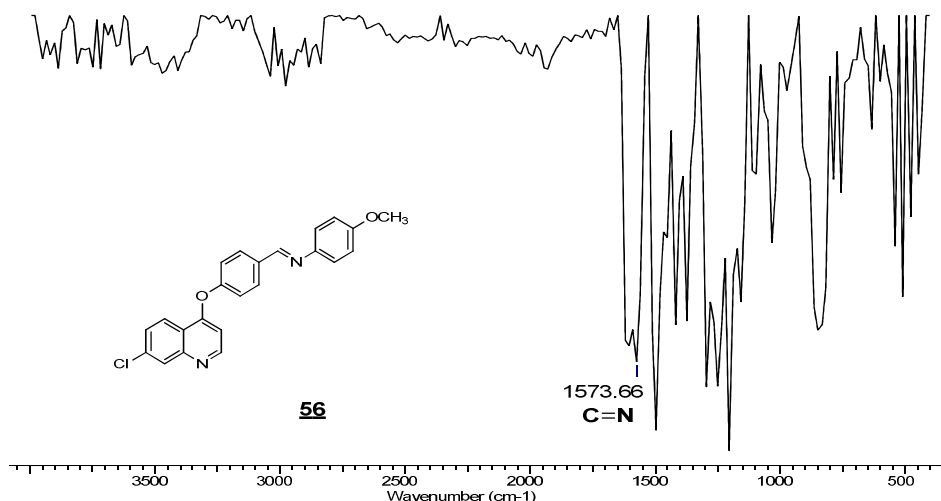


Figura 41. Espectro infrarrojo de *N*-(4-((7-cloroquinolin-4-Il)oxi)benzilden)-4-metoxianilina

Para explicar los desplazamientos químicos de ^1H RMN de estos compuestos se eligió el espectro de *N*-(4-((7-cloroquinolin-4-Il)oxi)benzilden)-4-metoxianilina **56** (Figura 42). La asignación de las cinco señales de los protones del sistema de la quinolina se realizó con base en la caracterización del compuesto **1** previamente realizada ya que estos corrimientos químicos no se vieron esencialmente afectados. La señal en 8.54 ppm corresponde al protón del carbono imínico (HC=N) desplazada hacia campos bajos a causa de la desprotección generada por el átomo de nitrógeno. La señal en 8.03 ppm (d, $J = 8.49$ Hz) corresponde a los protones 3'-H equivalentes y la señal en 6.97 ppm (d, $J = 8.76$ Hz) corresponde a los protones 2'-H equivalentes. El aporte de densidad electrónica por parte del oxígeno principalmente a los protones 2'-H los protege y desplaza la señal hacia campos más altos respecto a los protones 3'-H; el multiplete en 7.28 ppm corresponde a los cuatro protones 2''-H y 3''-H con lo que se completa el número de hidrógenos aromáticos presentes en la molécula. Finalmente, la identidad de la molécula se corrobora con la señal en 3.87 ppm que corresponde a los tres protones del grupo metoxilo.

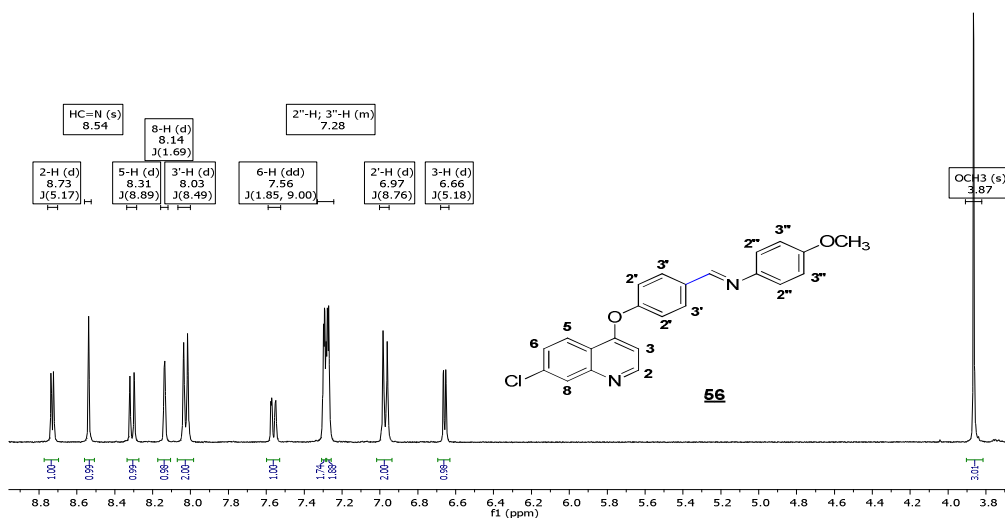


Figura 42. Espectro ^1H RMN de *N*-(4-((7-cloroquinolin-4-Il)oxi)enciliden)-4-metoxianilina

Adicionalmente, se realizó el análisis por ^{13}C RMN el cual se ilustra con el espectro de *N*-(4-((7-cloroquinolin-4-Il)oxi)enciliden)-4-metoxianilina **56** (Figura 43). Este espectro presenta las cuatro señales que corresponden a los cuatro carbonos simétricos de la molécula ubicados en 130.6, 122.2, 121.0 y 114.5 ppm. Asimismo, se puede asignar la señal correspondiente al sustituyente metoxi en 55.5 ppm.

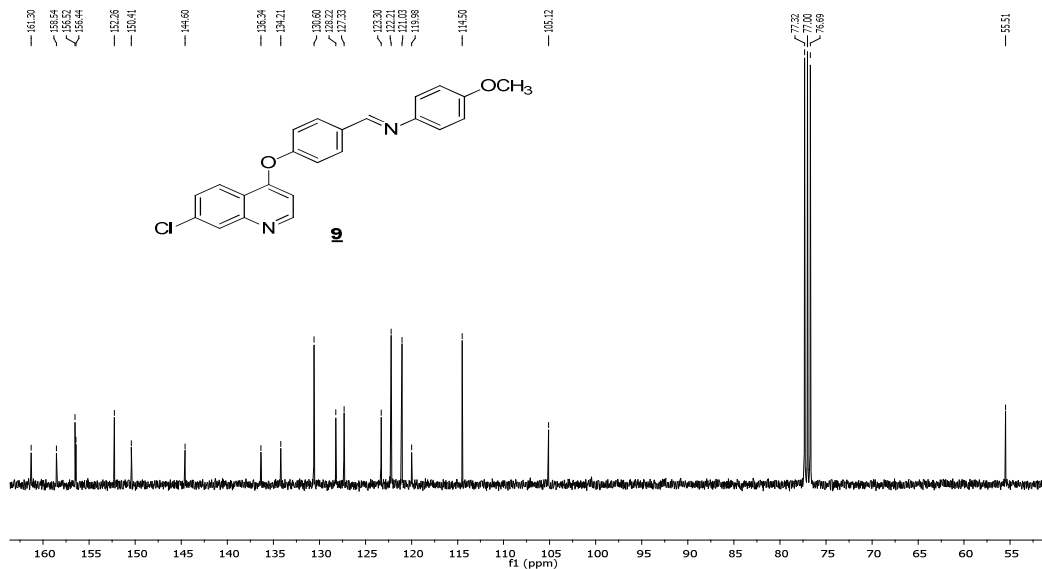


Figura 43. Espectro ^{13}C RMN de *N*-(4-((7-cloroquinolin-4-Il)oxi)benzilden)-4-metoxianilina

5.4. Síntesis de los Benzoxazoles Derivados de 4-Ariloquinolinas

Los benzoxazoles se preparan generalmente a partir de iminas hidroxiladas mediante ciclación oxidativa empleando agentes oxidantes fuertes como DDQ, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, PCC, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, BaMnO_4 , entre otros, los cuales deben adicionarse en cantidades estequiométricas para llevar a buen término las reacciones de este tipo. Con el fin de eliminar el uso de dichos agentes se implementó una metodología que involucró el uso de oxígeno como oxidante y de esta manera llevar a cabo las reacciones en condiciones suaves. Adicionalmente, en la literatura se ha encontrado que la inclusión de un nucleófilo puede facilitar de manera superlativa la reacción de cierre de anillo. En atención a lo anterior se quisieron aprovechar las iminas 4-ariloquinolínicas hidroxiladas que se sintetizaron previamente para realizar sobre éstas la ciclación oxidativa en atmosfera de aire con la introducción de KCN como agente nucleofílico para acceder a los benzoxazoles 4-ariloquinolínicos de forma directa, sin embargo, esta primera aproximación no tuvo éxito.

Tabla 5. Condiciones evaluadas para la reacción de formación de benzoxazoles ariloxiquinolínicos a partir de iminas ariloxiquinolinas hidroxiladas

Exp.	disolvente	Catalizador	Nu	T (°C)	t (min)	Rto (%)
1	EtOH	oxígeno	KCN	100	15	N.R
2	[(bimim)PF ₆]	Pd(OAc) ₂	-	100	15	N.R

Debido a que la ciclación oxidativa directa sobre las iminas 4-ariloxiquinolínicas hidroxiladas no tuvo éxito se realizó la síntesis de los benzoxazoles 4-ariloxiquinolínicos mediante una metodología por pasos que involucró la condensación entre 2-aminofenol con dos aldehídos hidroxilados (2-hidroxibenzaldehído y vainillina), la ciclación oxidativa con KCN usando oxígeno como catalizador y por último una S_N2Ar con la 4,7-dicloroquinolina. El paso crucial fue obtener los benzoxazoles intermediarios que contenían en su estructura el grupo O-H a través del cual se pudiera realizar la S_N2Ar . El paso que determina la velocidad de la reacción es el equilibrio entre la imina y la benzoxazolina intermediaria de manera que el objetivo de incluir un nucleófilo fue disminuir la energía de activación de este equilibrio a través de un intermediario hidroxiaminonitrilo que, una vez formado, indujo el cierre del anillo a través de ciclación *5-exo-tet* en un proceso favorecido según las reglas de Baldwin. El cierre del anillo sin la adición de un nucleófilo implica la ciclación *5-endo-trig*, un proceso no favorable debido a la baja nucleofilia y el pequeño tamaño del átomo de oxígeno (**Figura 44**) (Baldwin, 1976; Gilmore *et al.*, 2016).

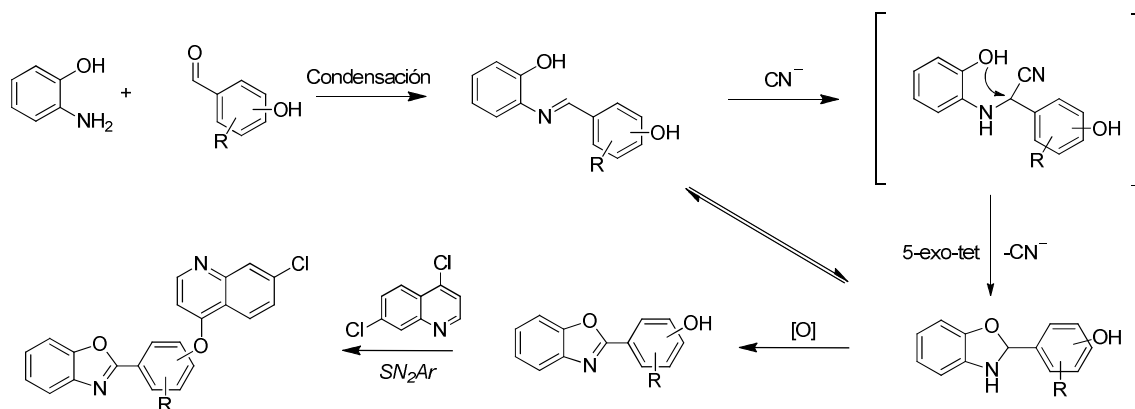


Figura 44. Mecanismo para la obtención de benzoxazoles en presencia de KCN como nucleófilo

El análisis por ^1H RMN de los benzoxazoles 4-ariloxiquinolínicos se ilustra a través del compuesto 2-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)benzo[*d*]oxazol **67** (Figura 45). Los protones del anillo de la 7-cloroquinolina fueron fácilmente identificados con base en la interpretación de espectros anteriores. Las señales de los tres protones del anillo aromático unido al anillo de quinolina a través del enlace éter también fueron fácilmente identificados. Según la estructura de la molécula se esperaban tres señales características para dichos protones: un doblete con constante de acoplamiento menor a 2 Hz, un doblete de dobletes y un doblete. En este punto se debe mencionar los protones 5-H, 6-H y 8-H del anillo de quinolina presentan patrones de desdoblamiento similares a los protones 2'-H, 5'-H y 6'-H, aunque, la identificación inicial de las señales de los protones del sistema quinolínico permitió discernir entre unas y otras. Por lo anterior la señal en 7.99 ppm (d, $J= 1.8$ Hz) corresponde a la señal del protón 3'-H ya que su constante de acoplamiento es característica de interacciones con protones en posición meta como se aprecia en la estructura. La señal en 7.97 ppm (dd, $J= 1.9, 8.1$ Hz) corresponde al protón 5'-H ya que el acoplamiento con los dos protones cercanos hace que su señal aparezca desdoblada como un doblete de doblete. La asignación concluye con la señal en 7.35 ppm (d, $J= 8.1$ Hz) que corresponde al protón 6'-H ya que su constante de acoplamiento es idéntica a la constante de

acoplamiento del protón 5'-H; además la no presencia de protones en posición meta respecto a este hace que su señal se desdoble en un doblete.

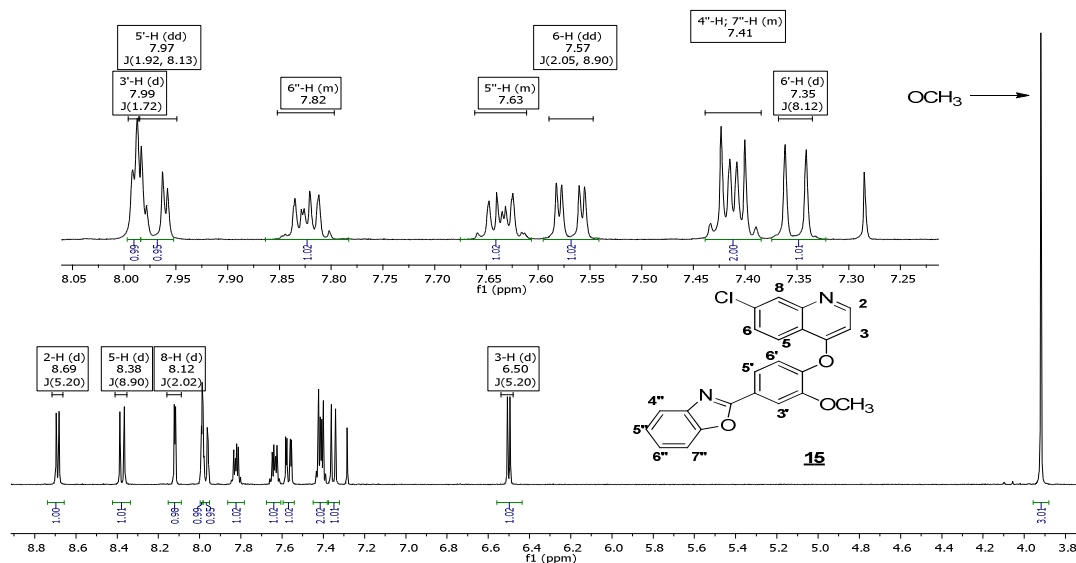


Figura 45. Espectro ^1H RMN de 2-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)benzo[d]oxazol

Por otro lado, el patrón de desdoblamiento de las señales en 7.82 ppm y 7.63 ppm concuerdan con las señales esperadas para los protones 6''-H y 5'''-H respectivamente y el multiplete en 7.41 ppm corresponde a los protones 4''-H y 7''-H. Por último, la señal en 3.92 ppm corresponde a los protones del grupo metoxi, con lo cual se completa la asignación protónica y se concluye que el espectro obtenido corresponde a la estructura molecular del compuesto deseado. También se llevó a cabo el análisis por ^{13}C RMN con el fin de confirmar el número de carbonos de las estructuras preparadas. En espectro ^{13}C RMN del compuesto **67** (Figura 46) se pueden observar todas las señales de los carbonos aromáticos de la molécula y adicionalmente se destaca la señal en 56.1 ppm que corresponde al carbono del grupo metoxi del compuesto.

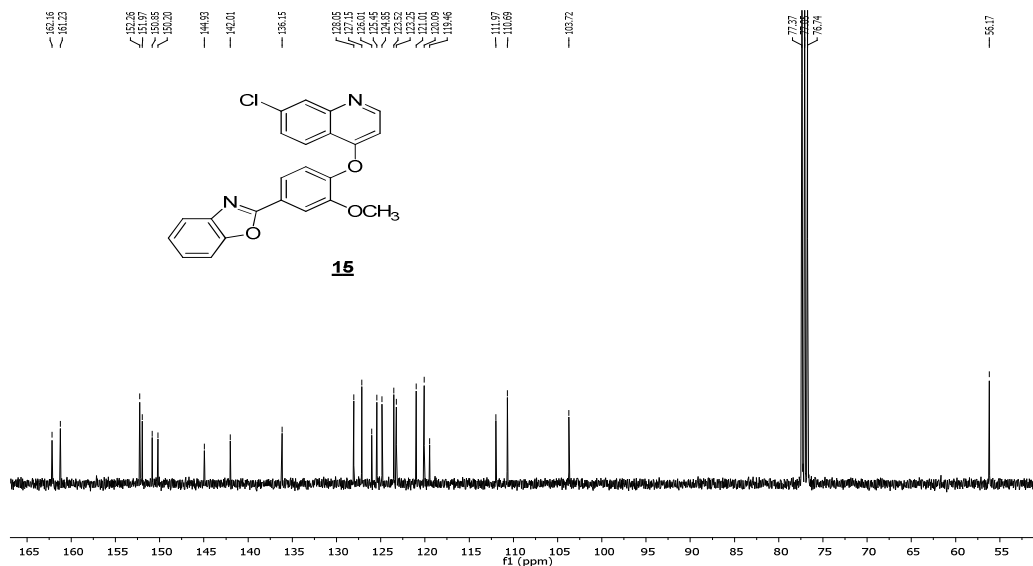


Figura 46. Espectro ^{13}C RMN de 2-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)benzo[d]oxazol

5.5. Síntesis de los Benzimidazoles Derivados de 4-Ariloquinolinas

La importancia de los derivados del benzimidazol ha impulsado el desarrollo de metodologías de síntesis para esta clase de compuestos. En el presente trabajo de investigación se llevó a cabo el proceso sintético a través de dos pasos que involucraron la preparación inicial de benzimidazoles hidroxilados y en segunda instancia la S_N2Ar con 4,7-dicloroquinolina. La síntesis de los benzimidazoles se desarrolló a partir de benzaldehídos y 4-metoxi-1,2-fenilendiamina a través de un aducto formado por adición bisulfítica entre bisulfito de sodio y el aldehído. La adición bisulfítica se dio fácilmente en solución acuosa de etanol al 50% y sirvió para aumentar la reactividad del aldehído debido a que el centro electrofílico pasó de tener hibridación sp^2 a sp^3 lo cual rompió la conjugación del grupo carbonilo con el anillo aromático. Este hecho generó un impedimento en la deslocalización electrónica efectiva que se presenta en los aldehídos aromáticos y que disminuyen su reactividad. Una vez formado el aducto aldehído-bisulfito y tras la adición de la 1,2-fenilendiamina se presentó una sustitución nucleofílica alifática tipo S_N2 sobre el carbono

electrofílico pasando por un intermediario donde se está formando el nuevo enlace C-N y se está rompiendo el enlace C-O. La pérdida de una molécula de agua durante el estado de transición conduce a un intermediario tetraédrico el cual se cicla fácilmente a través de ciclación 5-exo-tet y tras la pérdida de una molécula de hidrogeno se promueve la aromatización del sistema y la formación del núcleo de benzimidazol (**Figura 47**). Los benzimidazoles 4-ariloxiquinolínicos se obtuvieron a partir de los benzimidazoles hidroxilados intermediarios por reacción S_N2Ar con la 4,7-dicloroquinolina.

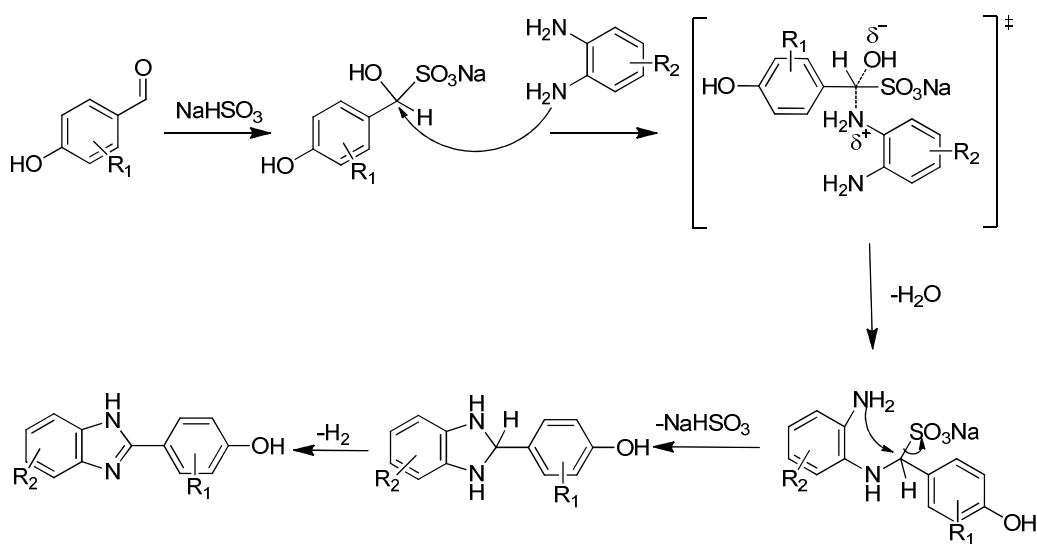


Figura 47. . Mecanismo de reacción para la síntesis de benzimidazoles mediado por bisulfito de sodio.

Una vez obtenidos los benzimidazoles 4-ariloxiquinolínicos puros a través de C-C se quiso obtener información sobre la variación funcional durante los procesos. Teniendo en cuenta que la reacción S_N2Ar también podría darse sobre el grupo N-H se obtuvo el espectro IR del benzimidazol intermediario **71** (**Figura 48**) y el benzimidazol 4-ariloxiquinolínico **73** final (**Figura 49**) y poder establecer los cambios. Los benzimidazoles intermediarios contienen en su estructura el grupo O-H y N-H por lo que en el espectro se observa una banda de tensión en 3594 cm^{-1} correspondiente

al enlace N-H y otra banda en 3440 cm^{-1} correspondiente a la tensión del grupo O-H. Sin embargo, en el espectro del benzimidazol 4-ariloxiquinolínico solo se observa una banda de tensión en 3425 cm^{-1} correspondiente al enlace N-H lo cual efectivamente demuestra que la reacción se dio sobre el grupo O-H del benzimidazol intermediario.

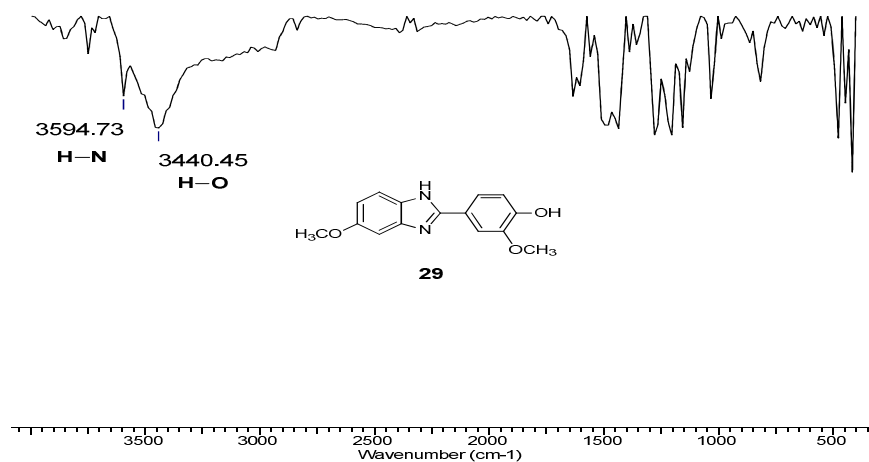


Figura 48. Espectro infrarrojo del intermediario 4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metoxifenol

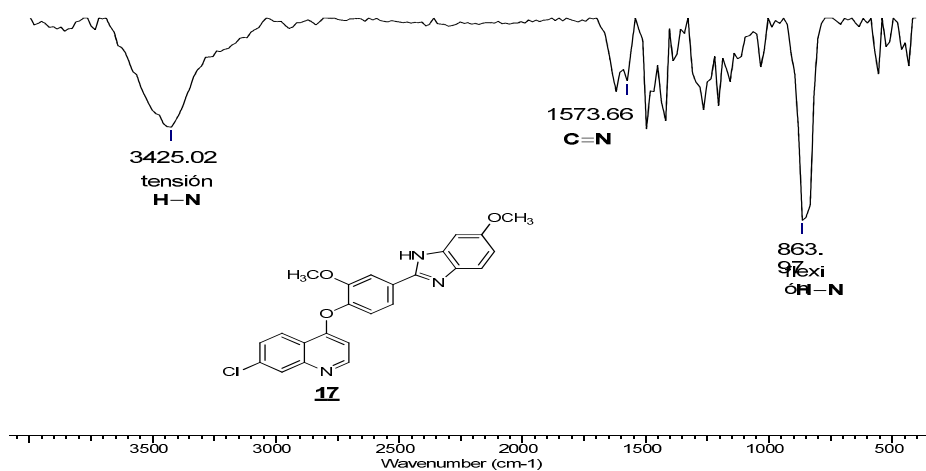


Figura 49. Espectro infrarrojo de 7-cloro-4-(2-metoxi-4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolina

Para corroborar la estructura de los benzimidazoles 4-ariloxiquinolínicos se obtuvieron los espectros ^1H RMN y ^{13}C RMN de dichos compuestos. El ^1H RMN del compuesto **73** (Figura 50) permite ilustrar el análisis. Las señales en 7.55 ppm (d, $J= 8.8$ Hz) y 7.51 ppm (d, $J= 8.3$ Hz) y corresponden a los protones 2''-H y 2'-H respectivamente. Estos dos protones tienen ambientes químicos muy similares; los dos se desdoblan en dobletes y el protón 2''-H tiene a estar a campos más bajos debido al átomo de nitrógeno cercano. La señal en 7.87 ppm (dd, $J= 1.8, 8.3$ Hz) corresponde al protón 3'-H ya que su constante de acoplamiento es igual a la del protón 2'-H. La señal en 6.89 ppm (dd, $J= 2.4, 8.8$ Hz) corresponde al protón 3''-H ya que comparte la misma constante con el protón 2''-H por lo tanto son vecinos. Las señales en 8.03 ppm (d, $J= 1.7$ Hz) y 7.13 ppm (d, $J= 2.1$ Hz) corresponden a los protones 5'-H y 5''-H respectivamente. Por último, las señales del anillo de quinolina se asignaron de acuerdo a los razonamientos previos para los aldehídos 4-ariloxiquinolínicos con lo cual se confirma que el espectro obtenido corresponde a la estructura del compuesto deseado.

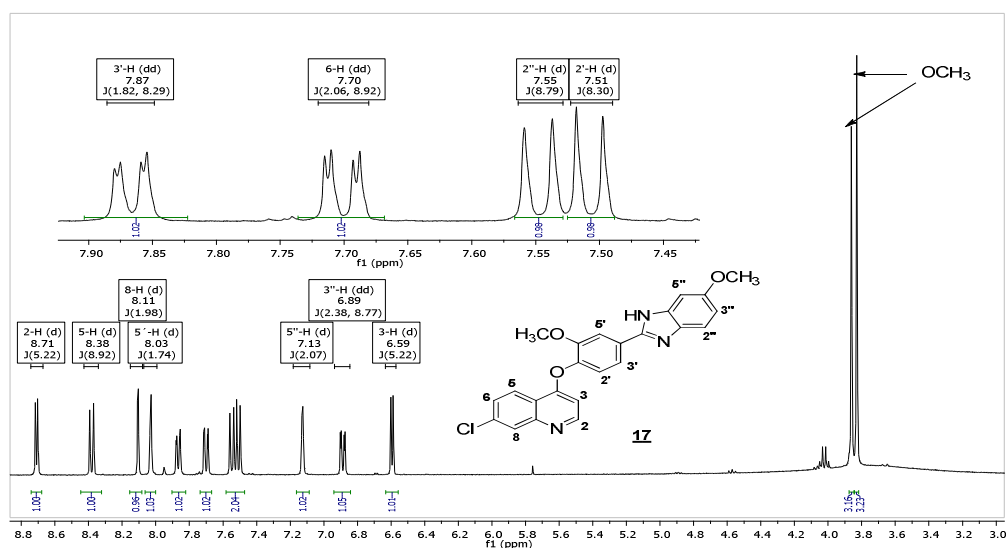


Figura 50. Espectro ^1H RMN de 7-cloro-4-(2-metoxi-4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolina.

Por otra parte el espectro ^{13}C RMN del compuesto 7-cloro-4-(2-metoxi-4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolina evidencia dos señales en 56.4 y 55.9 ppm correspondientes a los carbonos de los dos grupos metoxi de la molécula de manera que se puede comprobar que el espectro coincide con la estructura del compuesto de interés (**Figura 51**).

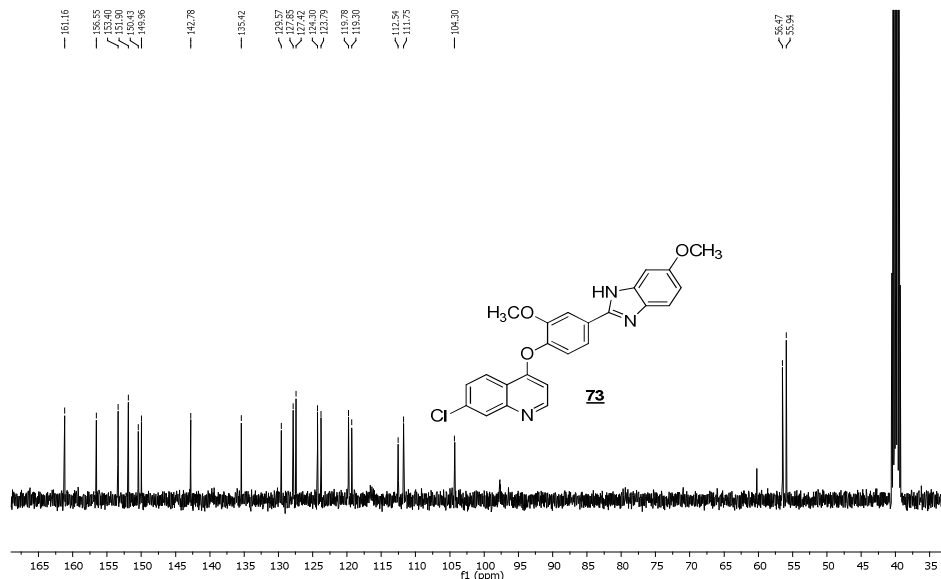


Figura 51. Espectro ^{13}C RMN de 7-cloro-4-(2-metoxi-4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolina.

6. Conclusiones

La energía de microondas favoreció la reacción de sustitución nucleofílica aromática entre 4,7-dicloroquinolínica y 4-hidroxibenzaldehído en disolventes alternativos: [(bmim)PF₆], carbonato de propileno, PEG-400. A pesar de que el DMF sigue siendo el disolvente que mejor se comporta en esta reacción se pudo establecer una nueva serie de disolventes inocuos que pueden, en

combinación con energía de microondas, favorecer estas reacciones de sustitución con buenos rendimientos.

El disolvente inocuo que mejor se comportó fue el líquido iónico [(bmim)PF₆] y la funcionalidad de la nueva metodología se pudo comprobar con la síntesis diversos productos de sustitución en condiciones básicas. Adicionalmente se puede concluir que se desarrolló una metodología robusta ya que toleró diversos grupos funcionales como aldehídos, cetonas, aminas.

La escasa reactividad de los aldehídos 4-ariloxiquinolínicos no favoreció la reacción de adición nucleofílica con anilinas metoxi-sustituidas a través de metodologías convencionales. Sin embargo, la energía de microondas facilitó tremendamente la reacción directa sin la necesidad de usar catalizadores ácidos ni agentes adsorbentes de agua con rendimientos muy buenos rendimientos.

La metodología para la preparación de las chalconas 4-ariloxiquinolínicas permitió acceder a los compuestos deseados en condiciones suaves con rendimientos moderados y al tiempo la simplicidad en la purificación del producto la hacen atractiva para llevar a cabo futuros procesos sintéticos.

Referencias bibliográficas

- Afzal, O.; Kumar, S.; Haider, M. R.; Ali, M. R.; Kumar, R.; Jaggi, M. y Bawa, S. (2015). A Review on Anticancer Potential of Bioactive Heterocycle Quinoline. *Eur. J. Med. Chem.*, 97 (1), 871–910
- Aggarwal, A.; Lancaster, N. L.; Sethi, A. R. y Welton, T. (2002). The Role of Hydrogen Bonding in Controlling the Selectivity of Diels–Alder Reactions in Room-Temperature Ionic Liquids. *Green Chem.*, 4 (5), 517–520
- Al Zoubi, W.; Al-Hamdani, A. A. S. y Kaseem, M. (2016). Synthesis and Antioxidant Activities of Schiff Bases and Their Complexes: A Review. *Appl. Organomet. Chem.*, 30 (10), 810–817
- Allen, C.; Mccann, B. W. y Acevedo, O. (2014). Ionic Liquid Effects on Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions from QM/MM Simulations. *J. Phys. Chem.* DOI: 10.1021/jp504967r.
- Baán, Z.; Finta, Z.; Keglevich, G.; Hermech, I. (2005). Application of Ionic Liquids in palladium(II) Catalyzed Homogenous Transfer Hydrogenation. *Tetrahedron Lett.*, 46 (37), 6203–6204
- Bahrami, K.; Khodaei, M. M. y Naali, F. (2009). H₂O₂/Fe(NO₃)₃-Promoted Synthesis of 2-Arylbenzimidazoles and 2-Arylbenzothiazoles. *Synlett*, 4, 569–572
- Baldwin, B. J. E. (1976). Rules for Ring Closure. *J. Chem. Comm.*, 734, 734–736.

Bérubé, G. (2016). An Overview of Molecular Hybrids in Drug Discovery. *Expert Opin. Drug Discov.*, 11 (3), 281–305

Brückner, R. (2002). *Advanced Organic Chemistry*. San Diego, Harcourt/Academic Press, Ed.

Carballido, M. R. (2007). Síntesis Asistida Por Microondas de Compuestos de Interés Biológico Industrial: Haloarenos, Fulvenos, Tricloropirrolidonas, Azoles Y Flavonoides. Modelado de Espectros de Absorción Electrónica En Flavonoides.

Carey, F. y Velázquez, A. (2006). *Química Orgánica*, México D.F., McGraw-Hill.

Cho, Y. H.; Lee, C. Y. y Cheon, C. H. (2013). Cyanide as a Powerful Catalyst for Facile Synthesis of Benzofused Heteroaromatic Compounds via Aerobic Oxidation. *Tetrahedron*, 69 (32), 6565–6573

Clayden, J. y Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; 2001.

Coghlan, M. J.; Krumkalns, E. V; Caley, B. A.; Hall, H. R. y Arnold, W. R. (1991). Society, A. C. Novel Agents for the Control of Cereal and Grape Powdery Mildew. *Synth. Chem. Agrochem.* 443, 538–552.

Csihony, S.; Fischmeister, C.; Bruneau, C.; Horváth, I. T. y Dixneuf, P. H. (2002). First Ring-Opening Metathesis Polymerization in an Ionic Liquid. Efficient Recycling of a Catalyst Generated from a Cationic Ruthenium Allenylidene Complex. *New J. Chem.*, 26 (11), 1667–1670

D'Anna, F.; Marullo, S. y Noto, R. (2008). Ionic liquids/[bmim][N3] Mixtures: Promising Media for the Synthesis of Aryl Azides by S_NAr. *J. Org. Chem.*, 73 (16), 6224–6228

Da Silva, C. M.; Da Silva, D. L.; Modolo, L. V.; Alves, R. B.; De Resende, M. A.; Martins, C. V.

B. y De Fátima, Â. (2011). Schiff Bases: A Short Review of Their Antimicrobial Activities. *J. Adv. Res.*, 2 (1), 1–8

Demmer, C. S. y Bunch, L. (2015). Benzoxazoles and Oxazolopyridines in Medicinal Chemistry Studies. *Eur. J. Med. Chem.*, 97 (1), 778–785

Du, L. H. y Wang, Y. G. (2007). A Rapid and Efficient Synthesis of Benzimidazoles Using Hypervalent Iodine as Oxidant. *Synthesis*, 5, 675–678

El-Ajaily, M. M.; Maihub, A. A.; Mahanta, U. K.; Badhei, G.; Mohapatra, R. K. y Das, P. K. (2018). Mixed Ligand Complexes Containing Schiff Bases and Their Biological Activities: A Short Review. *Rasayan J. Chem.*, 11 (1), 166–174

Eren, B. y Bekdemir, Y. (2014). Simple, Mild, and Highly Efficient Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles and Bisbenzimidazoles. *Quim. Nova*, 37 (4), 643–647

Fortin, S. y Bérubé, G. (2013). Advances in the Development of Hybrid Anticancer Drugs. *Expert Opin. Drug Discov.*, 8 (8), 1029–1047

Gaonkar, S. L. y Vignesh, U. N. (2000) Synthesis and Pharmacological Properties of Chalcones: A Review. *Res. Chem. Intermed.*, 43 (11), 6043–6077

Giguere, R. J. (1992). Microwave-Assisted Organic Synthesis. *MRS Proceedings.*, 269, 387–396.

Gilmore, K.; Mohamed, R. K. y Alabugin, I. V. (2016). The Baldwin Rules: Revised and Extended. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, 6 (5), 487–514

- Hawker, R. R.; Wong, M. J.; Haines, R. S. y Harper, J. B. (2017). Rationalising the Effects of Ionic Liquids on a Nucleophilic Aromatic Substitution Reaction. *Org. Biomol. Chem.*, 6433–6440
- INSHT. (2011). N,N-Dimetilformamida: Documentación toxicológica para el establecimiento del límite de exposición profesional del n,n-dimetilformamida.
- Käfferlein, H. U. (2000). N,N-Dimethylformamide Biological and Biochemical Effect Monitoring, Universität Erlangen-Nürnberg,
- Kappe, C. O.; Pieber, B. y Dallinger, D. (2013). Microwave Effects in Organic Synthesis: Myth or Reality? *Angew. Chemie.*, 52 (4), 1088–1094
- Kawata, K.; Ibaraki, T.; Tanabe, A. y Yasuhara, A. (2003). Distribution of 1,4-Dioxane and N,N-Dimethylformamide in River Water from Niigata, Japan. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 70 (5), 876–882
- Kim, T. H.; Kim, Y. W.; Shin, S. M.; Kim, C. W.; Yu, I. J. y Kim, S. G. (2010). Synergistic Hepatotoxicity of N,N-Dimethylformamide with Carbon Tetrachloride in Association with Endoplasmic Reticulum Stress. *Chem. Biol. Interact.*, 184 (3), 492–501
- Kouznetsov, V. V; Rojas, F. y Arvelo, F. (2016). Synthesis and Cytotoxic Evaluation of 7-Chloro-4-Phenoxyquinolines with Formyl, Oxime and Thiosemicarbazone Scaffolds. *Med. Chem. Res.*, 25 (11), 2718–2727
- Kouznetsov, V. y Palma, A. (2000). Las Iminas, Sustratos Versátiles En La Construcción de Heterociclos Nitrogenados, Bucaramanga, Ediciones UIS

Kubo, K. (1997). A Novel Series of 4-Phenoxyquinolines: Potent and Highly Selective Inhibitors of PDGF Receptor Autophosphorylation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27, 2935–2940.

Kumar, S.; Bawa, S. y Gupta, H. (2009). Biological Activities of Quinoline Derivatives. Mini-Reviews. *Med. Chem.*, 9 (14), 1648–1654.

Lee, Y. S.; Cho, Y. H.; Lee, S.; Bin, J. K.; Yang, J.; Chae, G. y Cheon, C. H. (2015). Significant Facilitation of Metal-Free Aerobic Oxidative Cyclization of Imines with Water in Synthesis of Benzimidazoles. *Tetrahedron*, 71 (4), 532–538

Levet, A.; Bordes, C.; Clément, Y.; Mignon, P.; Chermette, H.; Marote, P.; Cren-Olivé, C. y Lantéri, P. (2013). Quantitative Structure-Activity Relationship to Predict Acute Fish Toxicity of Organic Solvents. *Chemosphere*, 93 (6), 1094–1103

Li, J. (2013). *Heterocyclic Chemistry In Drug Discovery*, New York, Wiley: Hoboken.

Mahesh, D.; Sadhu, P. y Punniyamurthy, T. (2015). Copper(I)-Catalyzed Regioselective Amination of N -Aryl Imines Using TMSN₃ and TBHP: A Route to Substituted Benzimidazoles. *J. Org. Chem.*, 80 (3), 1644–1650

Mistry, B. M. y Jauhari, S. (2013). Synthesis and Evaluation of Some Quinoline Schiff Bases as a Corrosion Inhibitor for Mild Steel in 1 N HCl. *Res. Chem. Intermed.*, 39 (3), 1049–1068

Morrison, R. T.; Boyd, R. (2001). *Química Orgánica*, Boston, Pearson.

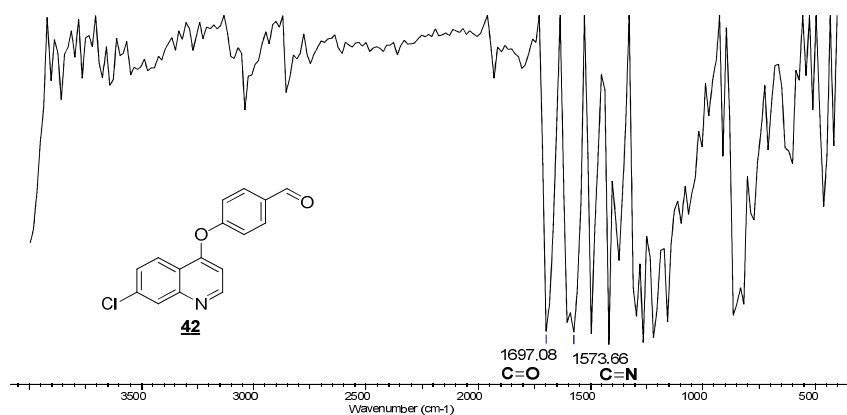
Mungra, D. C.; Patel, M. P.; Rajani, D. P. y Patel, R. G. (2011). Synthesis and Identification of β -Aryloxyquinolines and Their pyrano[3,2-C]chromene Derivatives as a New Class of Antimicrobial and Antituberculosis Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 46 (9), 4192–4200

- Obando, B. (2016). Las Chalconas Y Su Uso Como Precursores En La Síntesis de Compuestos Heterocíclicos Nitrogenados. 40 (155), 234–243.
- Obot, I. B. y Edouk, U. M. Benzimidazole: Small Planar Molecule with Diverse Anti-Corrosion Potentials. *J. Mol. Liq.*, 246, 66–90
- Parker, A. (1969). Protic-Dipolar Aprotic Solvent Effects on Rates of Bimolecular Reactions. *Chem. Rev.*, 69 (1), 1–32.
- Qureshi, Z. S.; Deshmukh, K. M. y Bhanage, B. M. (2014). Applications of Ionic Liquids in Organic Synthesis and Catalysis. *Clean Technol. Environ. Policy.*, 16 (8), 1487–1513
- Sahi, S. y Paul, S. (2016). Synthesis and Biological Evaluation of Quinolines, thiazolo[3,2-A]pyrimidines, thiadiazolo[3,2-A]pyrimidines and triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazepines as Antimicrobial Agents. *Med. Chem. Res.*, 25 (5), 951–969
- Salahuddin; Shaharyar, M. y Mazumder, A. (2017). Benzimidazoles: A Biologically Active Compounds. *Arab. J. Chem.*, 10, S157–S173
- Salari, H.; Hallett, J. P.; Padervand, M. y Gholami, M. R. (2013). Systems Designed with an Ionic Liquid and Molecular Solvents to Investigate the Kinetics of an S_NAr Reaction. *Prog. React. Kinet. Mech.*, 38 (2), 157–170
- Seddon, K. R. (1997). Ionic Liquids for Clean Technology. *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, 50 (3), 351–356
- Sowmiah, S.; Srinivasadesikan, V.; Tseng, M. C. y Chu, Y. H. (2009). On the Chemical Stabilities of Ionic Liquids; Vol. 14.

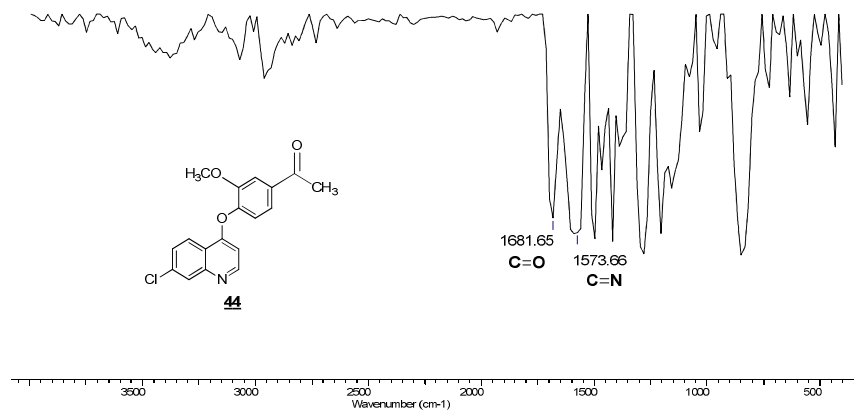
- Tajuddeen, N.; Isah, M. B.; Suleiman, M. A.; van Heerden, F. R. y Ibrahim, M. A. (2017). The Chemotherapeutic Potential of Chalcones against Leishmaniasis: A Review. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.06.010.
- Tierney, J. P. (2005). Microwave assisted organic synthesis, UK Pelle Lidstr Edited by Jason P . Tierney Harlow "
- Tonelli, M.; Gabriele, E.; Piazza, F.; Basilico, N.; Parapini, S.; Tasso, B.; Loddo, R.; Sparatore, F. y Sparatore, A. (2018). Benzimidazole Derivatives Endowed with Potent Antileishmanial Activity. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 33 (1), 210–226
- Weires, N. A.; Boster, J. y Magolan, J. (2012). Combined Pd/C and Montmorillonite Catalysis for One-Pot Synthesis of Benzimidazoles. *European J. Org. Chem.*, 33, 6508–6512
- Xu, H. y Chen, Y. (2007). C(aryl)-O Bond Formation from Aryl Methanesulfonates via Consecutive Deprotection and S_NAr Reactions with Aryl Halides in an Ionic Liquid. *Molecules*, 12 (4), 861–867
- Yadla, S.; Sridevil, V. y Lakshmi, M. (2012). Journal of Chemical, Biological and Physical Sciences. *J. Chem. Bio. Phy. Sci. Sec. D.*, 2 (3), 1585–1593.
- Zhang, F. Y. y Corey, E. (2000). Highly Enantioselective Michael Reactions Catalyzed by a Chiral Quaternary Ammonium Salt. Illustration by Asymmetric Syntheses of (S)-Ornithine and Chiral 2-Cyclohexenones. *Org. Lett.*, 2 (8), 1097–1100.
- Zhang, H. Z.; Zhao, Z. L. y Zhou, C. H. (2018). Recent Advance in Oxazole-Based Medicinal Chemistry. *Eur. J. Med. Chem.*, 144, 444–492

Apéndices

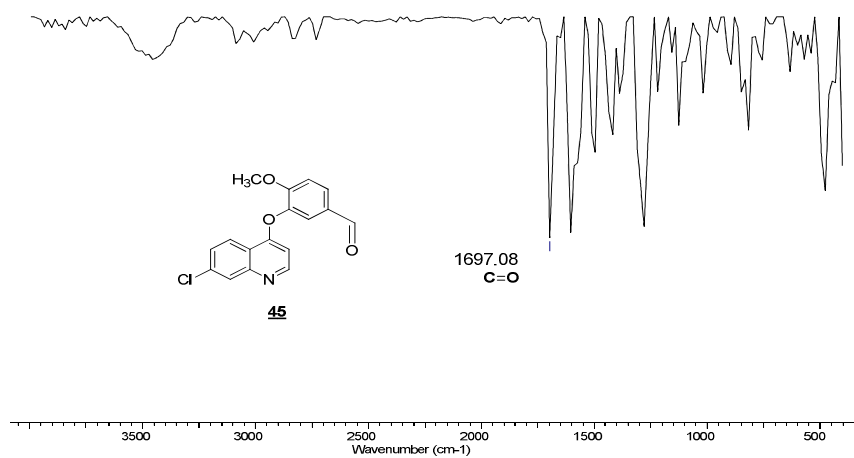
Apéndice 1. Espectro infrarrojo del 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benzaldehído 42



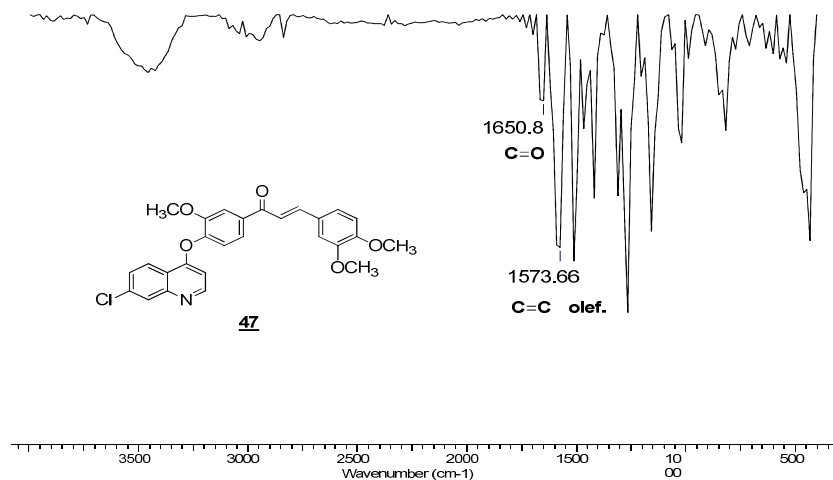
Apéndice 2. Espectro infrarrojo del 1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)etanona 44



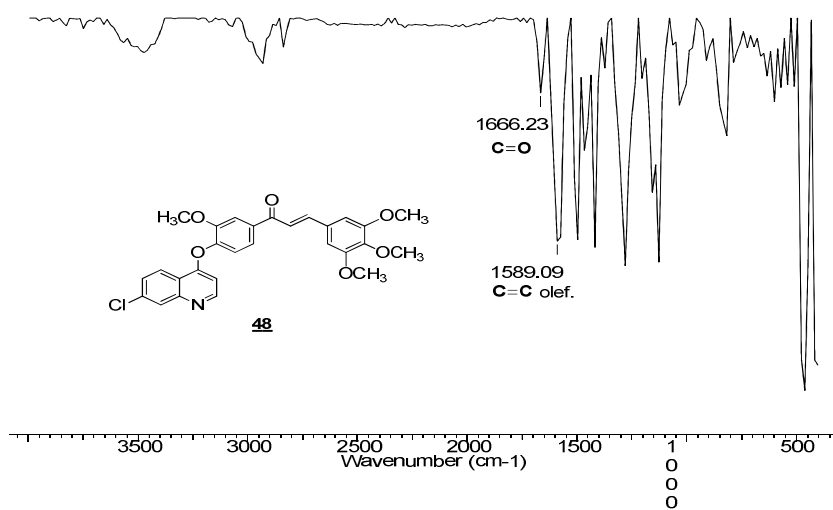
Apéndice 3. Espectro infrarrojo del 3-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-4-metoxibenzaldehído **45**



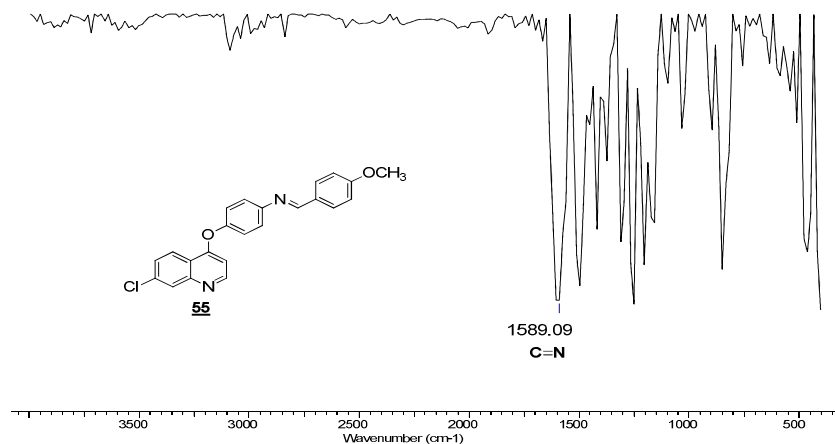
Apéndice 4. Espectro infrarrojo del (E)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona **47**



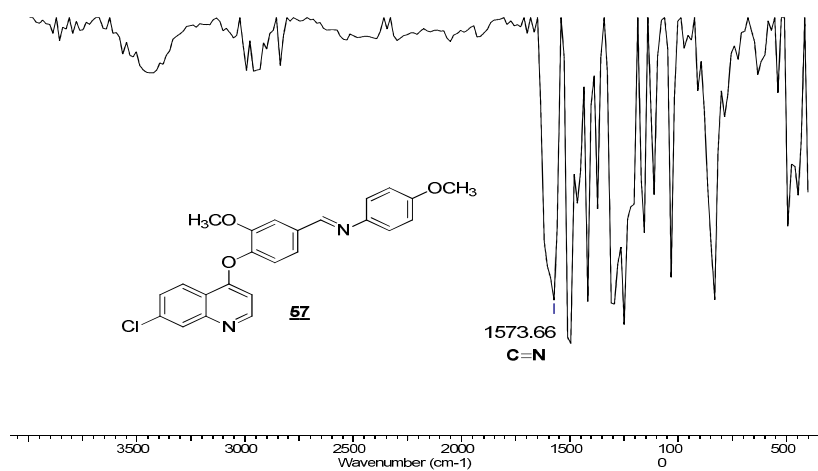
Apéndice 5. Espectro infrarrojo del (E)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona **48**



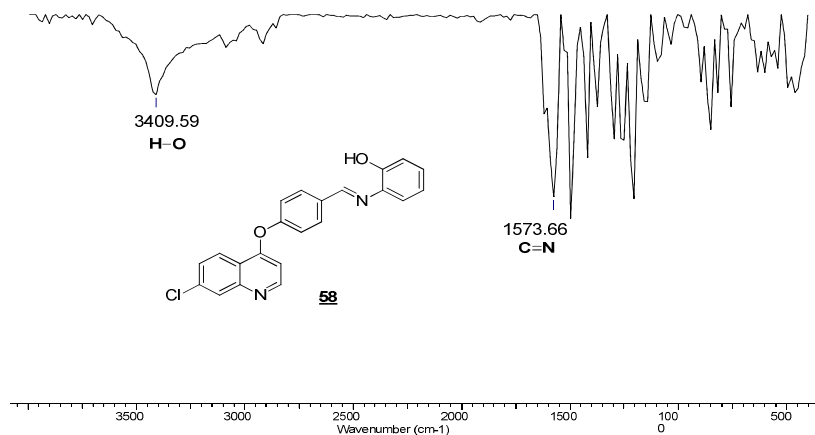
Apéndice 6. Espectro infrarrojo del (E)-4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-N-(4-metoxibenziliden)anilina **55**



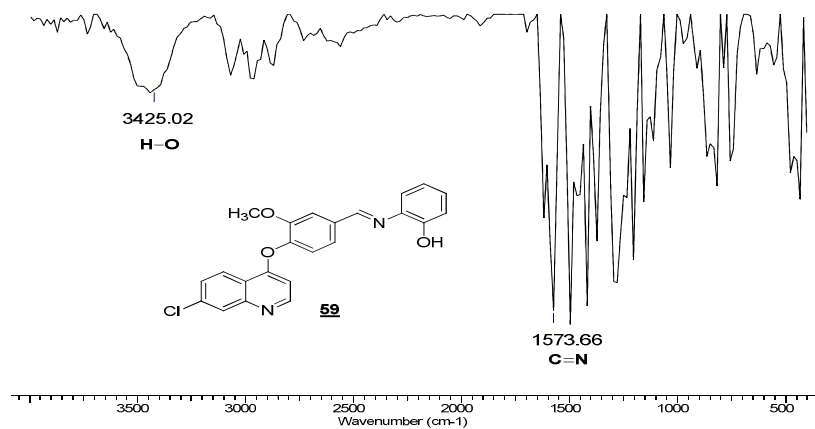
Apéndice 7. Espectro infrarrojo del N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)-4-metoxianilina **57**



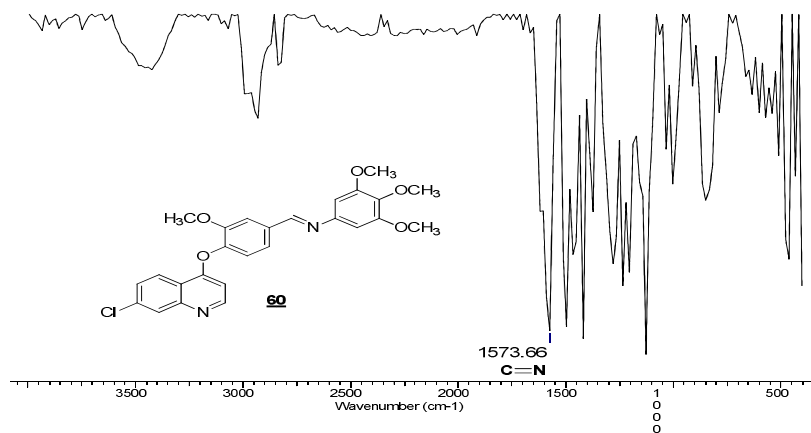
Apéndice 8. Espectro infrarrojo del 2-((4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benciliden)amino)fenol **58**



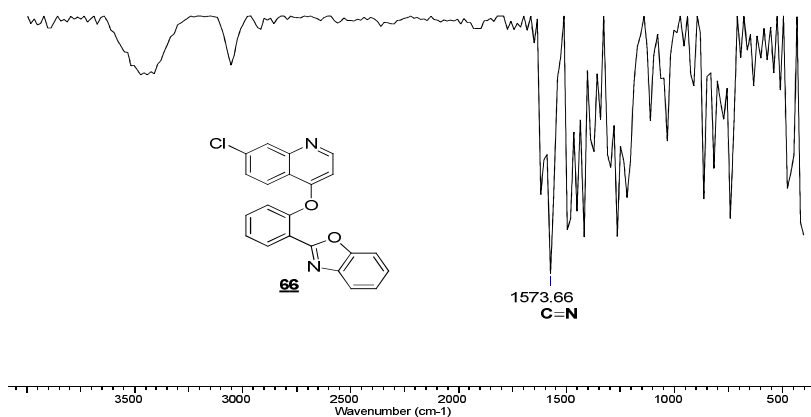
Apéndice 9. Espectro infrarrojo del 2-((4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)amino)fenol **59**



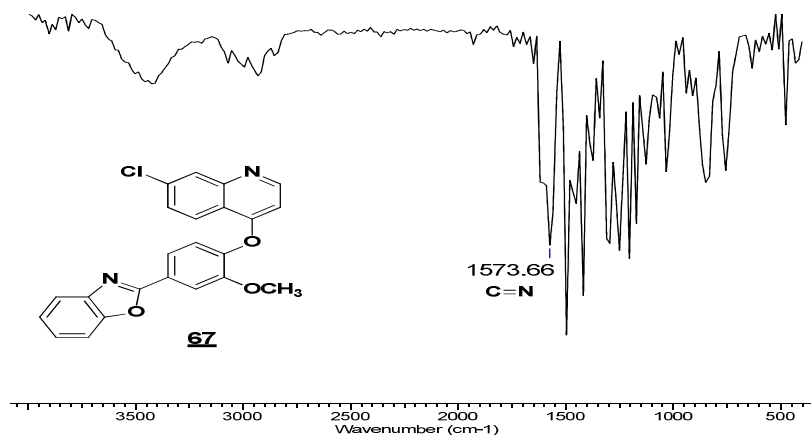
Apéndice 10. Espectro infrarrojo del N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)-3,4,5-trimetoxianilina **60**



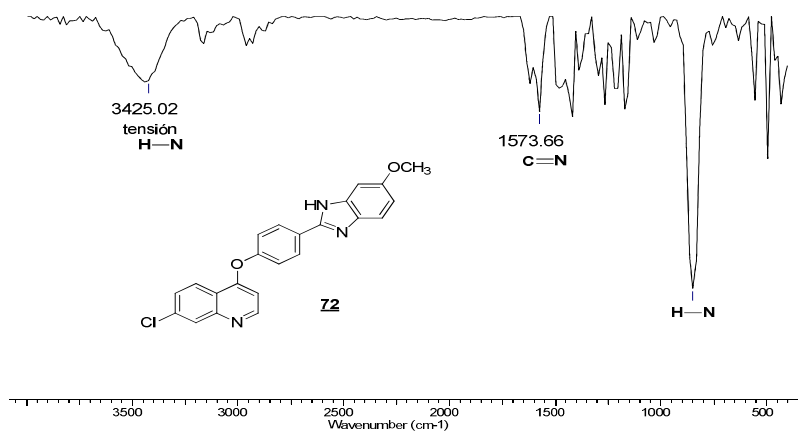
Apéndice 11. Espectro infrarrojo del 2-(2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)fenil)benzo[d]oxazol **66**



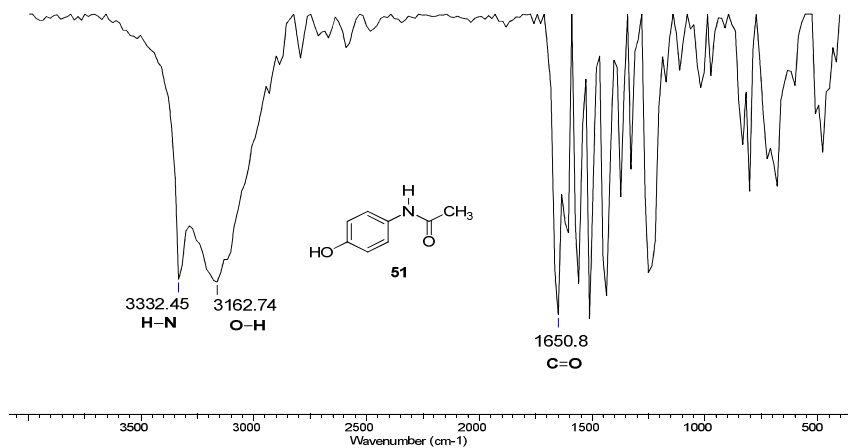
Apéndice 12. Espectro infrarrojo del 2-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)benzo[d]oxazol **67**



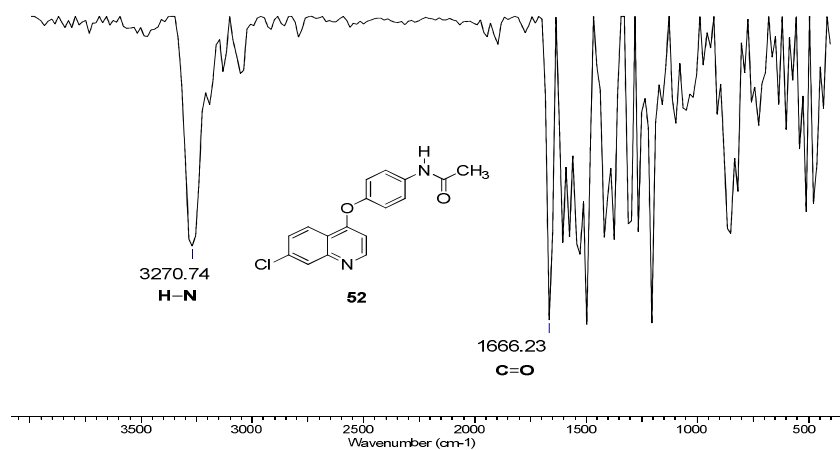
Apéndice 13. Espectro infrarrojo del 7-cloro-4-(4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolina **72**



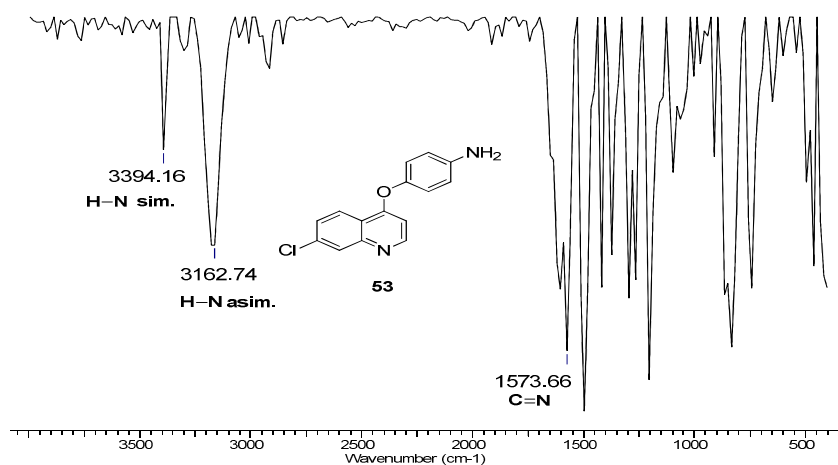
Apéndice 14. Espectro infrarrojo del N-(4-hidroxifenil)acetamida **51**



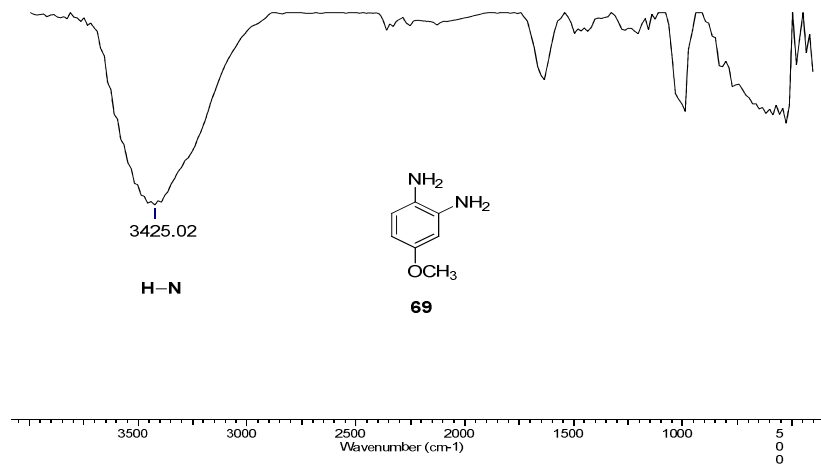
Apéndice 15. Espectro infrarrojo del N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida **52**



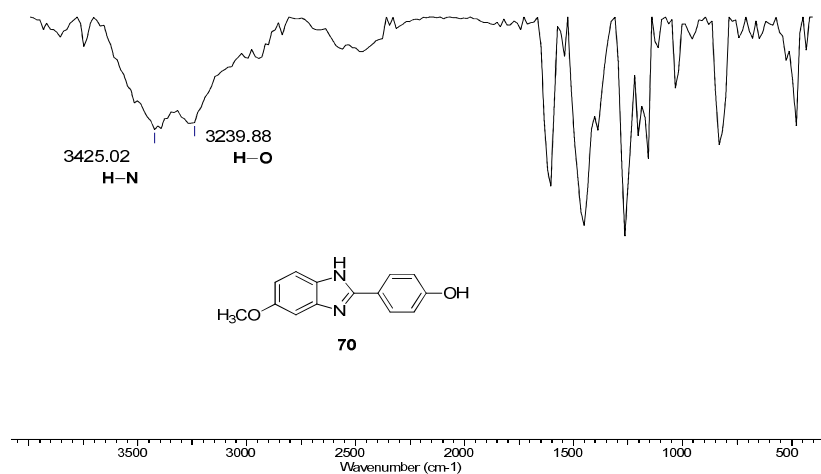
Apéndice 16. Espectro infrarrojo del 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)anilina **53**



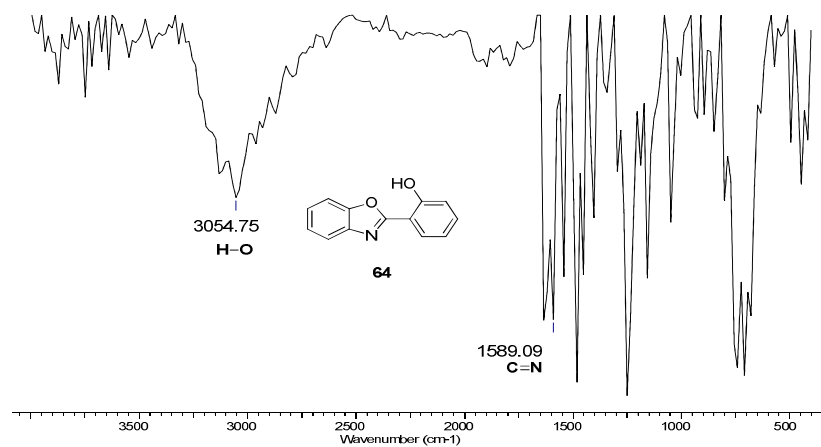
Apéndice 17. Espectro infrarrojo del 4-metoxibenceno-1,2-fenilendiamina **69**



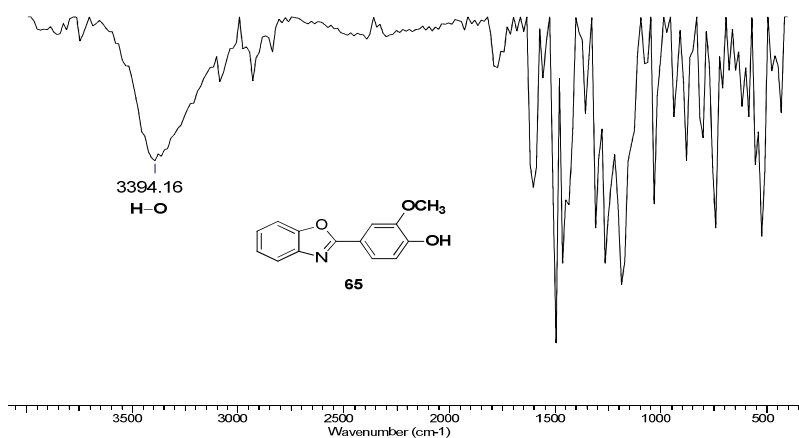
Apéndice 18. Espectro infrarrojo del 4-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenol **70**



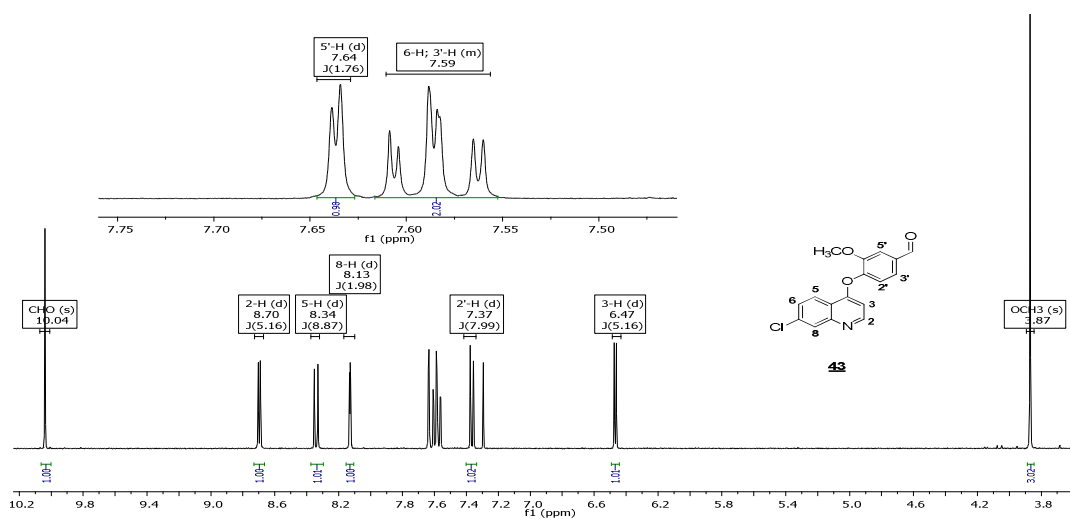
Apéndice 19. Espectro infrarrojo del 2-(benzo[d]oxazol-2-il)fenol **64**



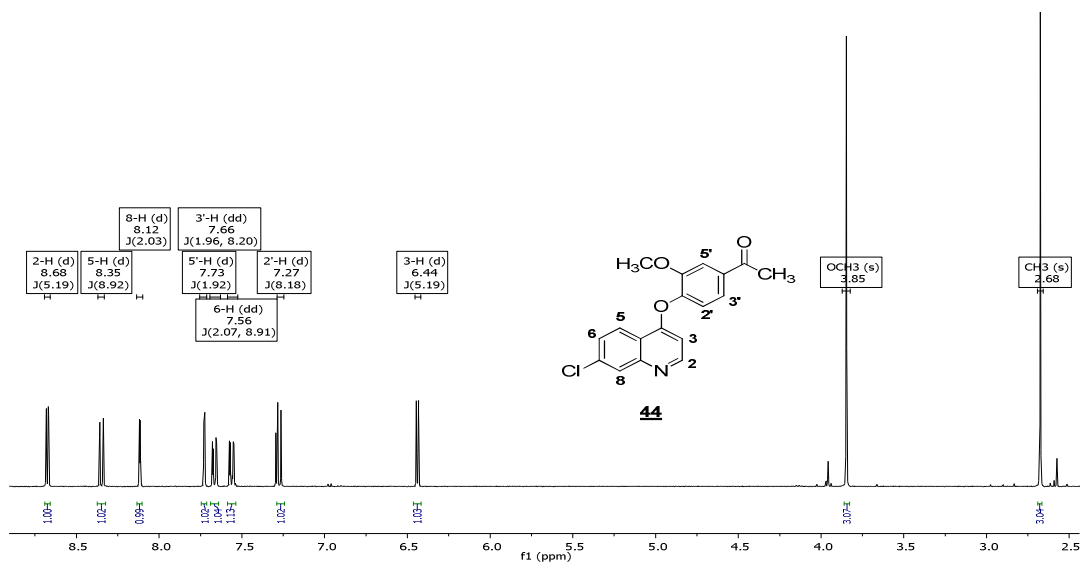
Apéndice 20. Espectro infrarrojo del 4-(benzo[d]oxazol-2-il)-2-metoxifenol **65**



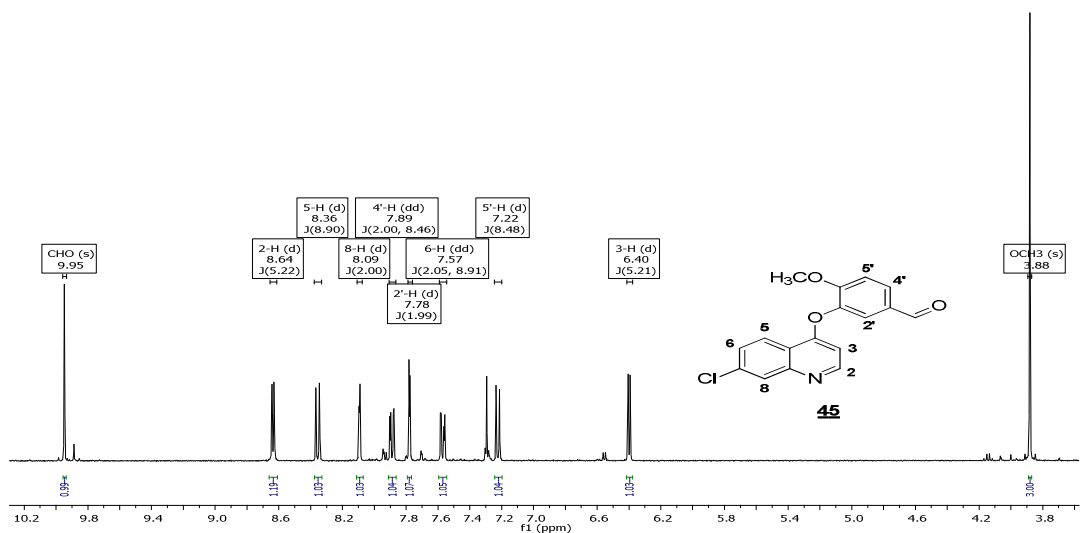
Apéndice 21. Espectro ¹H RMN del 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenzaldehído **43**



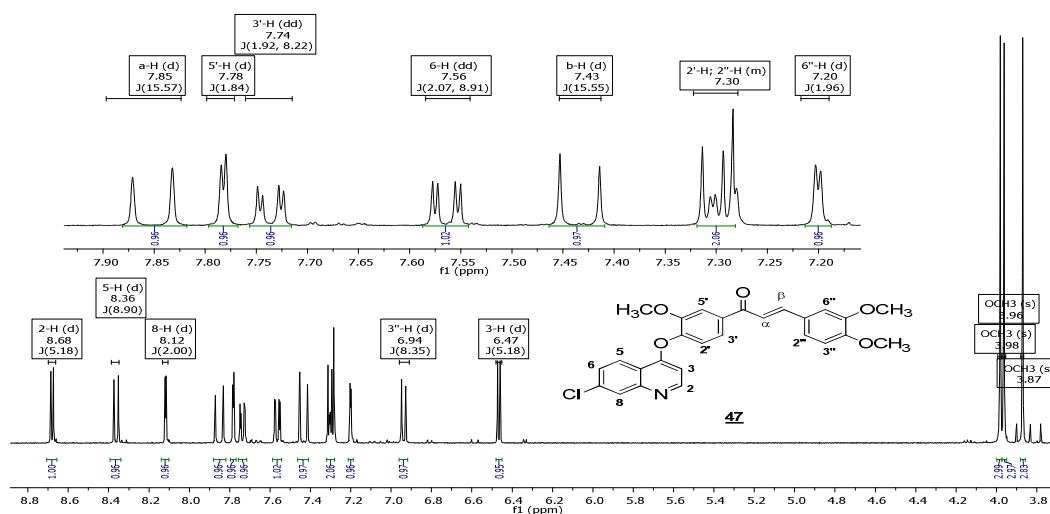
Apéndice 22. Espectro ^1H RMN del 1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)etanona **44**



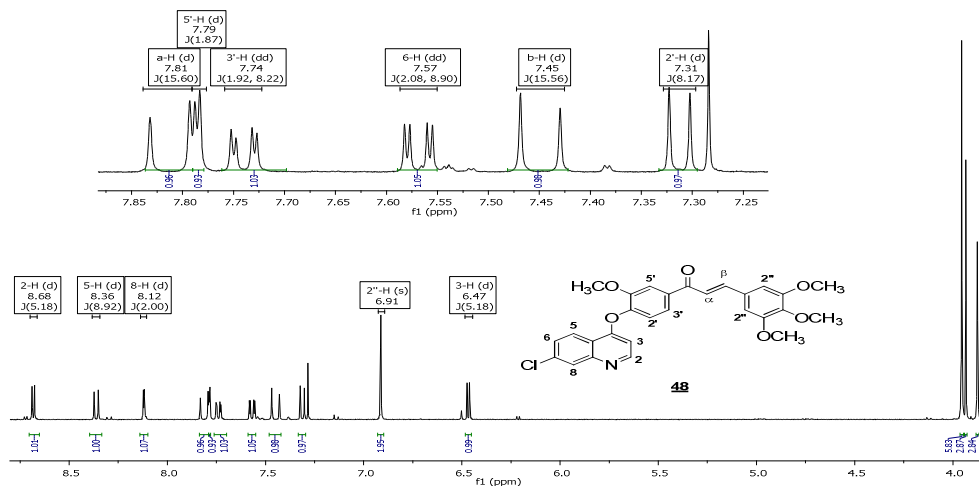
Apéndice 23. Espectro ^1H RMN de 3-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-4-metoxibenzaldehído **45**



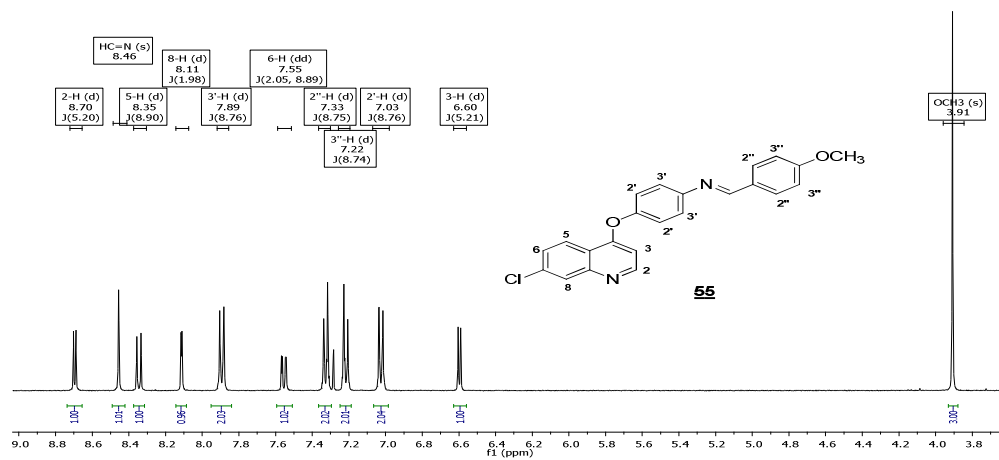
Apéndice 24. Espectro ^1H RMN del (*E*)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona **47**



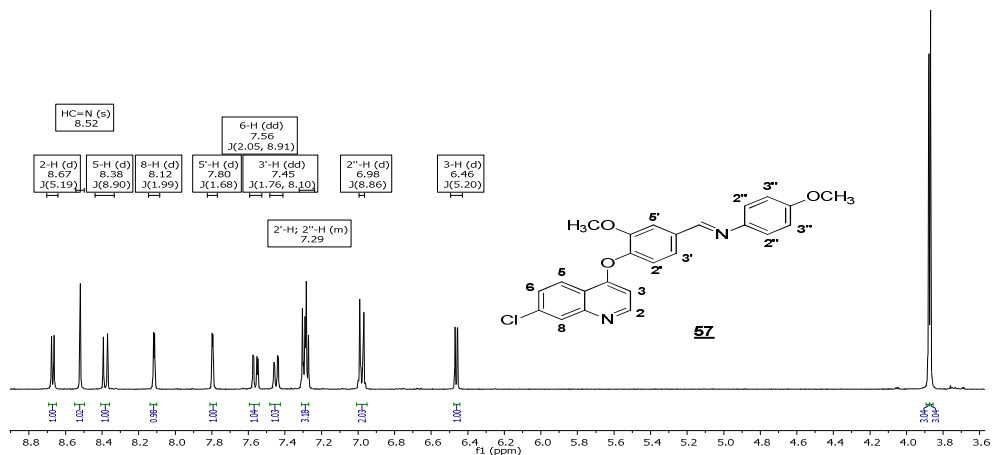
Apéndice 25. Espectro ^1H RMN del (*E*)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona **48**



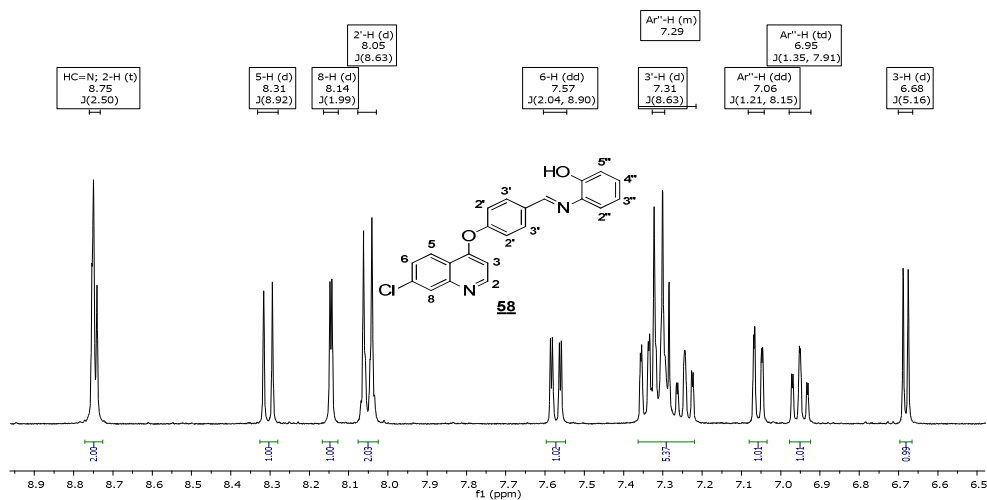
Apéndice 26. Espectro ^1H RMN del (*E*)-4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-N-(4-metoxibenziliden)anilina **55**



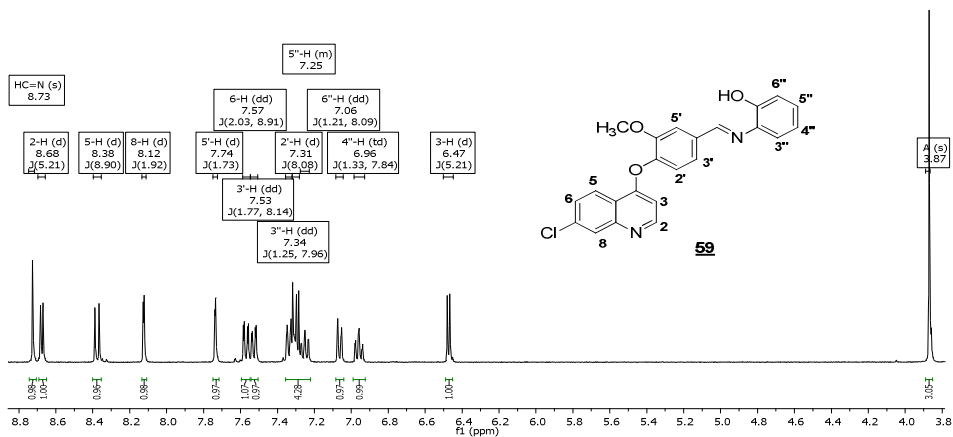
Apéndice 27. Espectro ^1H RMN del N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenziliden)-4-metoxianilina **57**



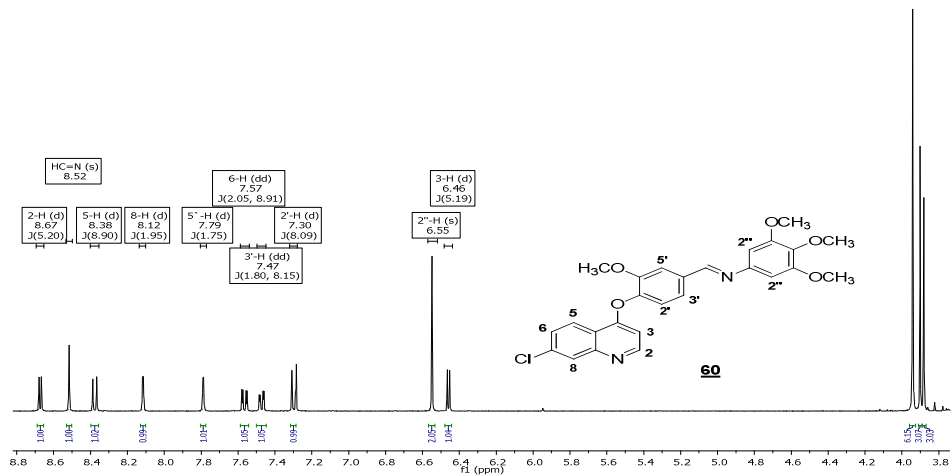
Apéndice 28. Espectro ^1H RMN del 2-((4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benciliden)amino)fenol **58**



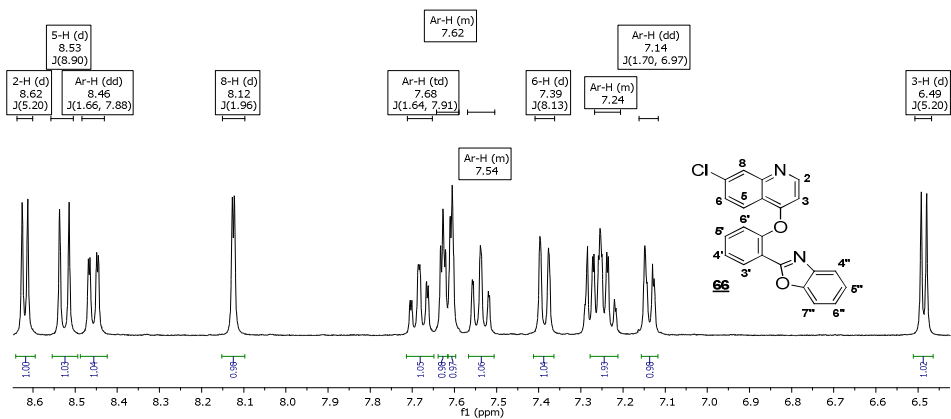
Apéndice 29. Espectro ^1H RMN del 2-((4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)amino)fenol **59**



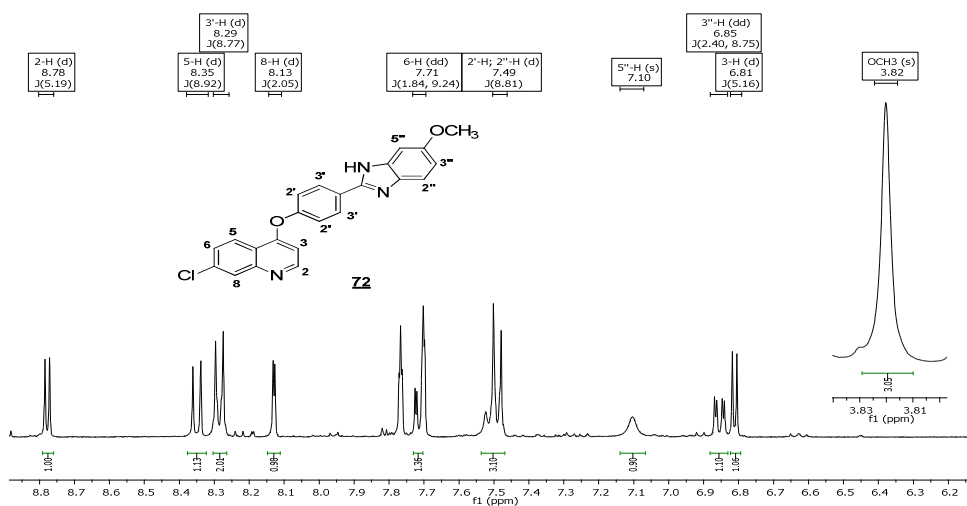
Apéndice 30. Espectro ^1H RMN del N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)-3,4,5-trimetoxianilina **60**



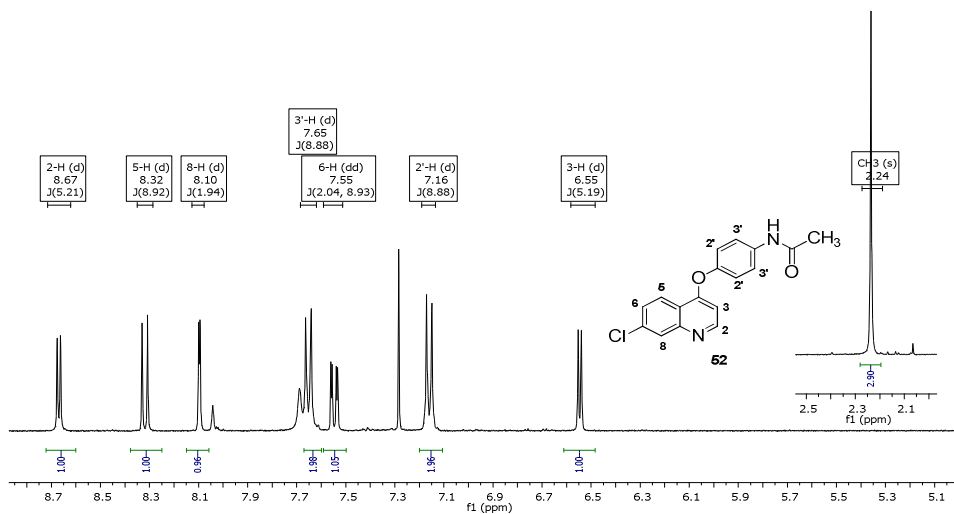
Apéndice 31. Espectro ^1H RMN del 2-(2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)fenil)benzo[d]oxazol **66**



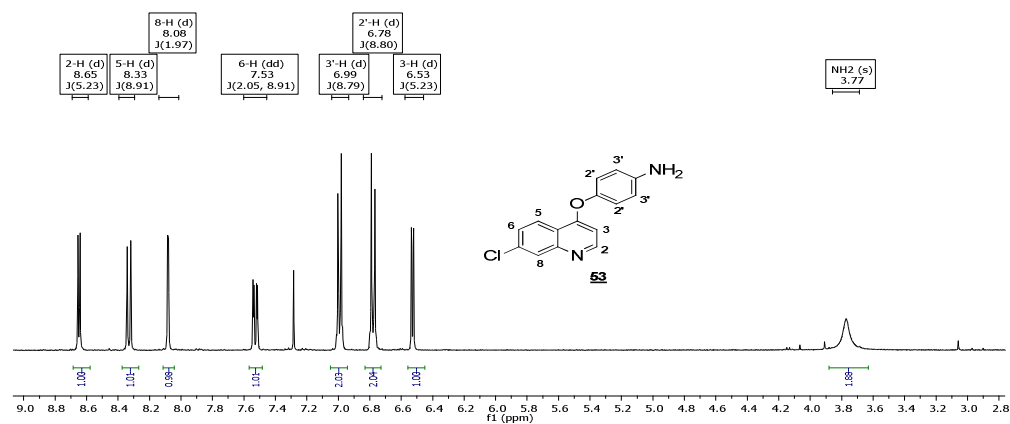
Apéndice 32. Espectro ^1H RMN del 7-cloro-4-(4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolina **72**



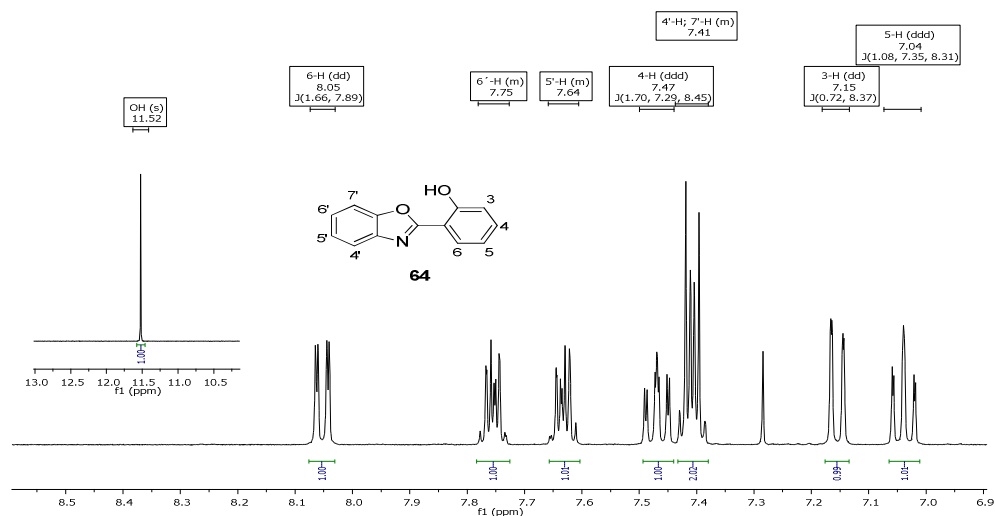
Apéndice 33. Espectro ^1H RMN del N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida **52**



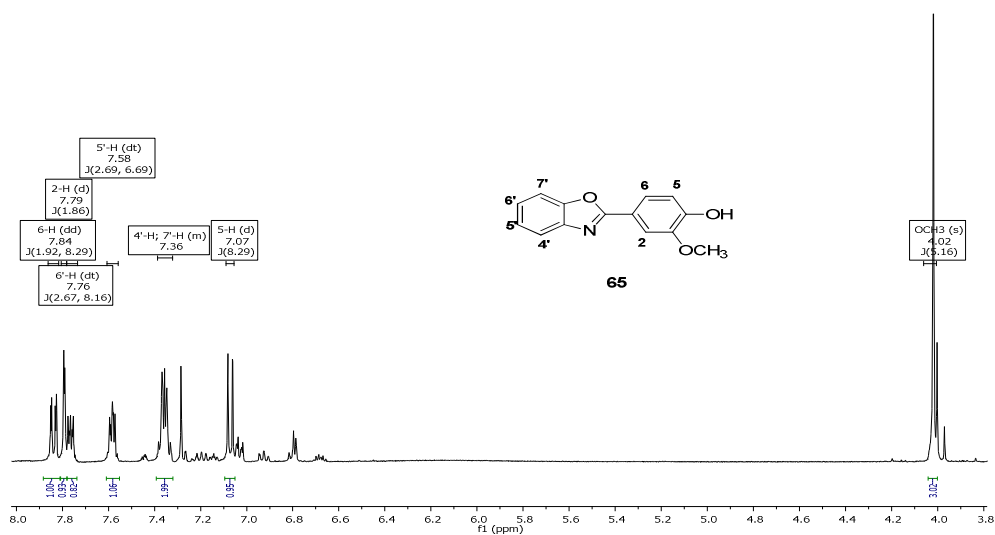
Apéndice 34. Espectro ^1H RMN del 4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)anilina **53**



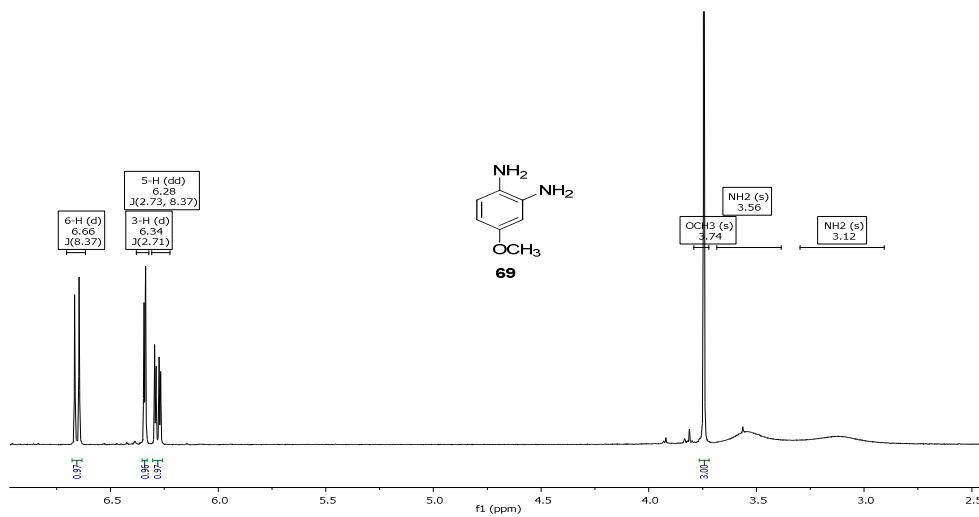
Apéndice 35. Espectro ^1H RMN del 2-(benzo[d]oxazol-2-il)fenol **64**



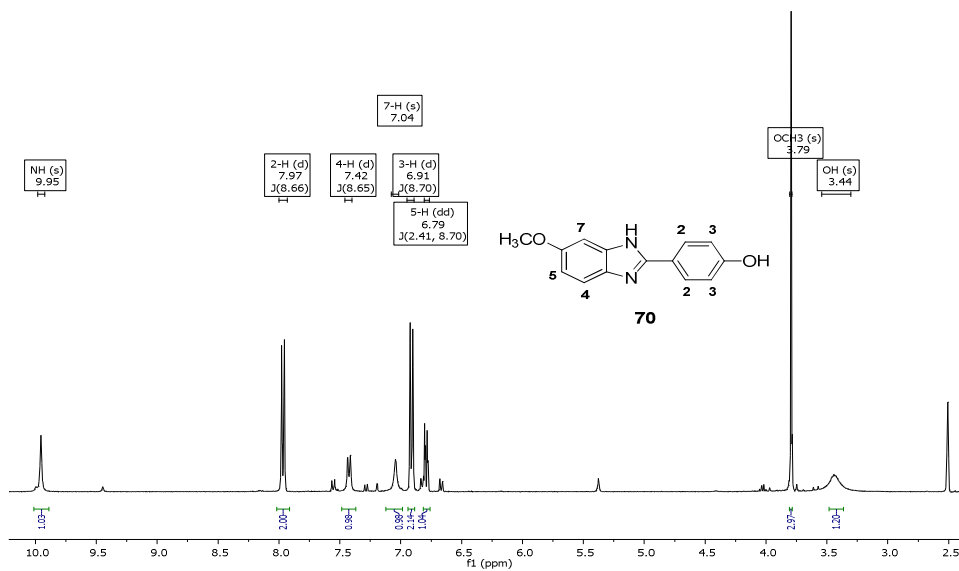
Apéndice 36. Espectro ^1H RMN del 4-(benzo[d]oxazol-2-il)-2-metoxifenol **65**



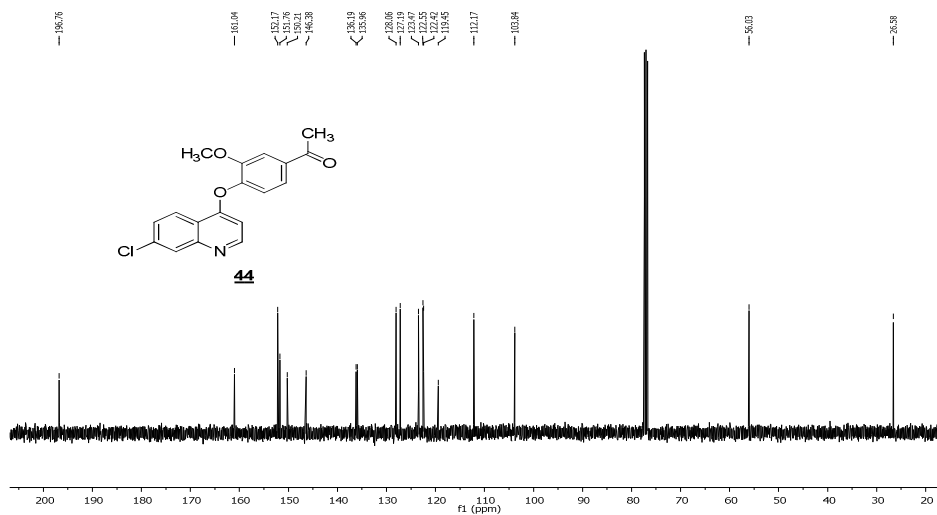
Apéndice 37. Espectro ^1H RMN del 4-metoxibenceno-1,2-fenilendiamina **69**



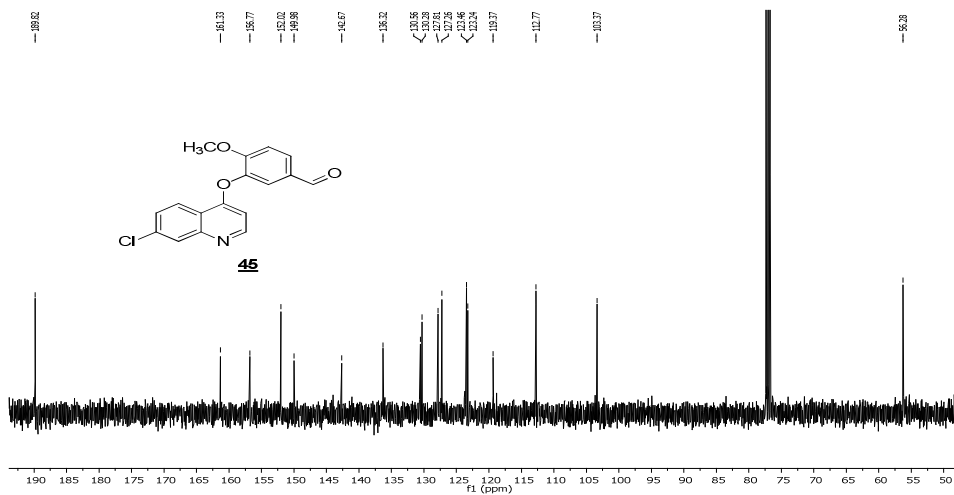
Apéndice 38. Espectro ¹H RMN del 4-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenol **70**



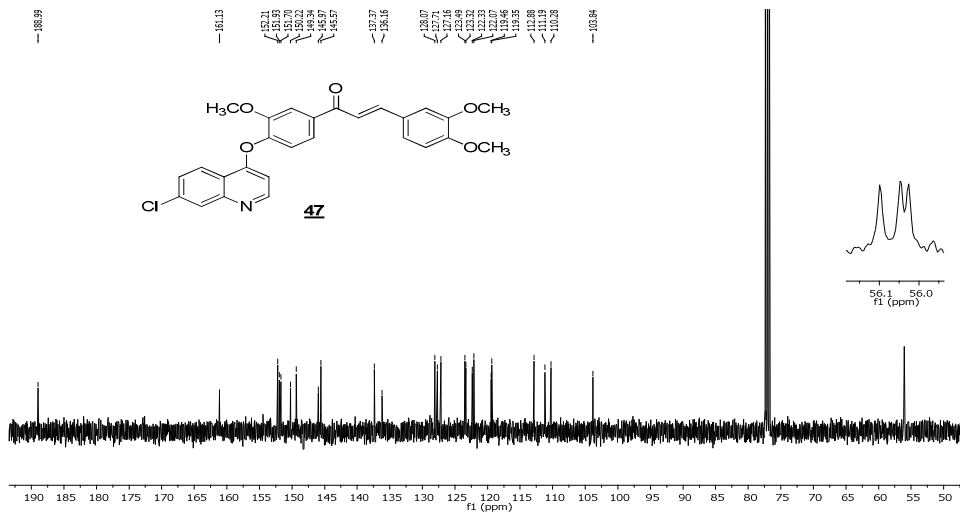
Apéndice 39, Espectro ¹H RMN del 2-metoxi-4-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenol **71**



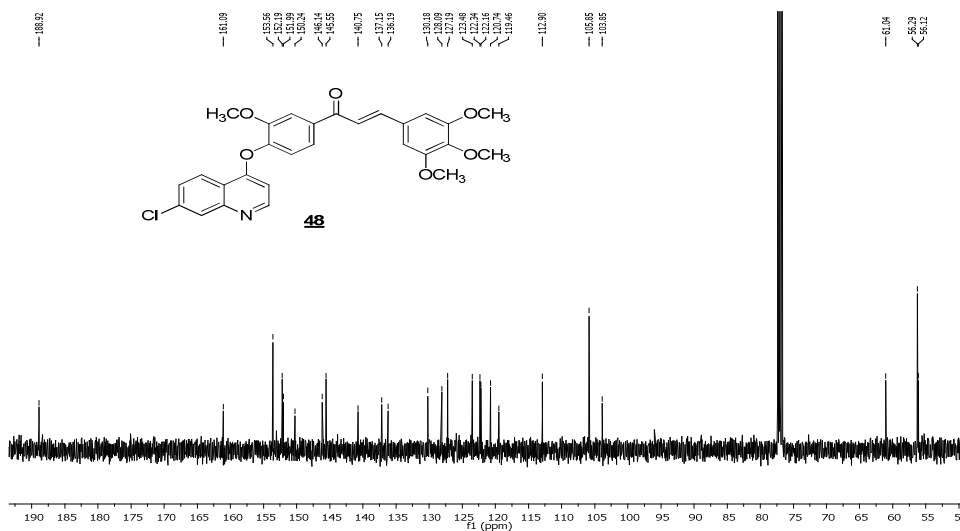
Apéndice 42. Espectro ¹³C RMN del 3-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-4-metoxibenzaldehído **45**



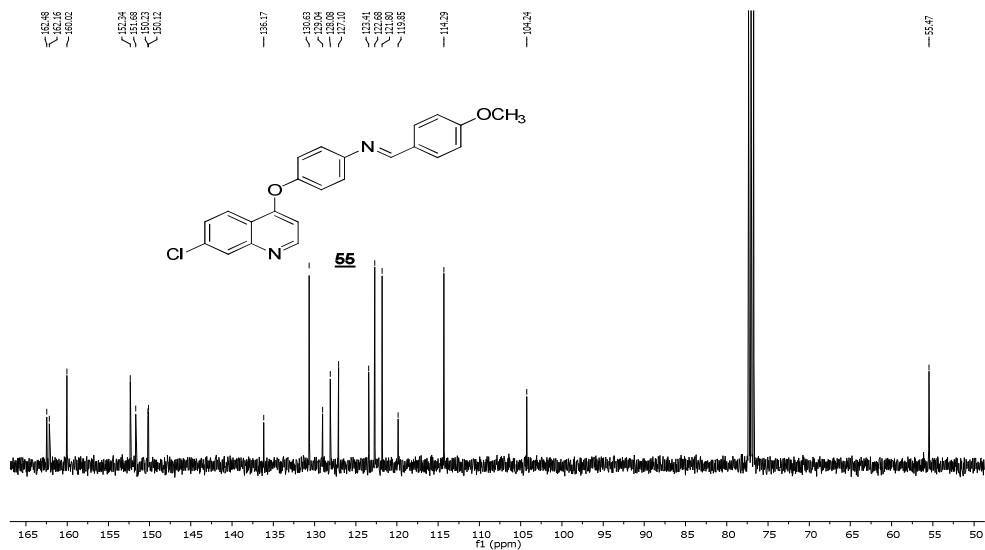
Apéndice 43. Espectro ^{13}C RMN del (*E*)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona **47**



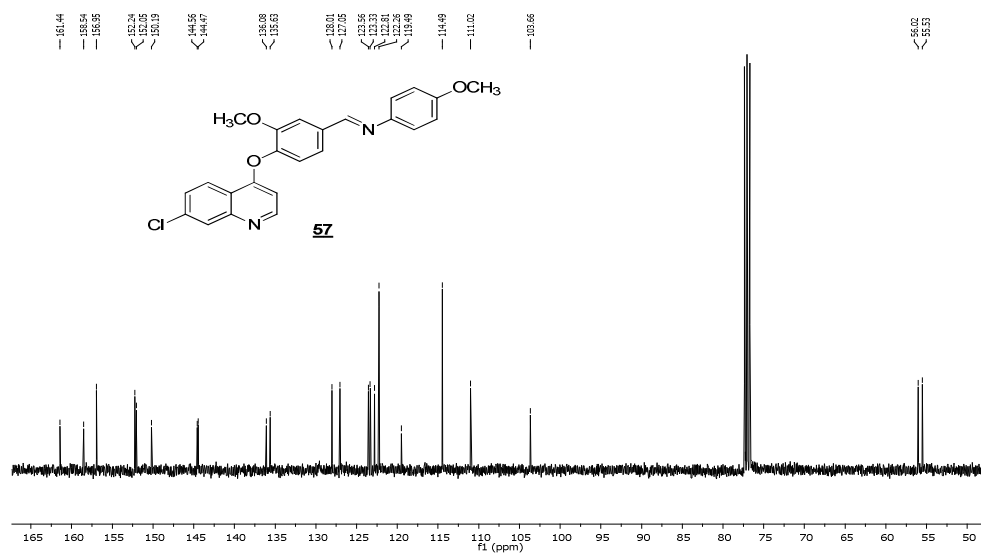
Apéndice 44. Espectro ^{13}C RMN del (*E*)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona **48**



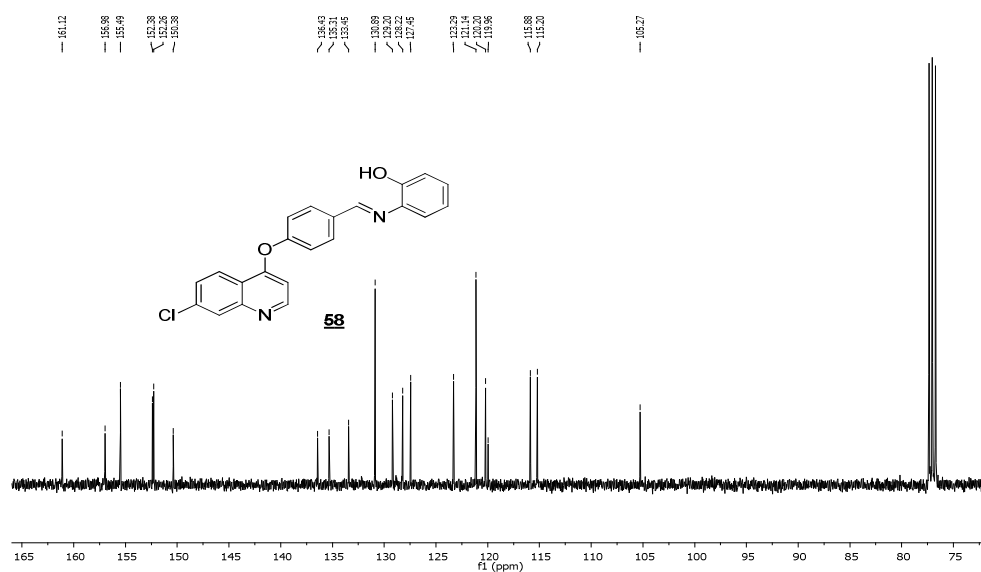
Apéndice 45. Espectro ^{13}C RMN del (*E*)-4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-N-(4-metoxibenziliden)anilina **55**



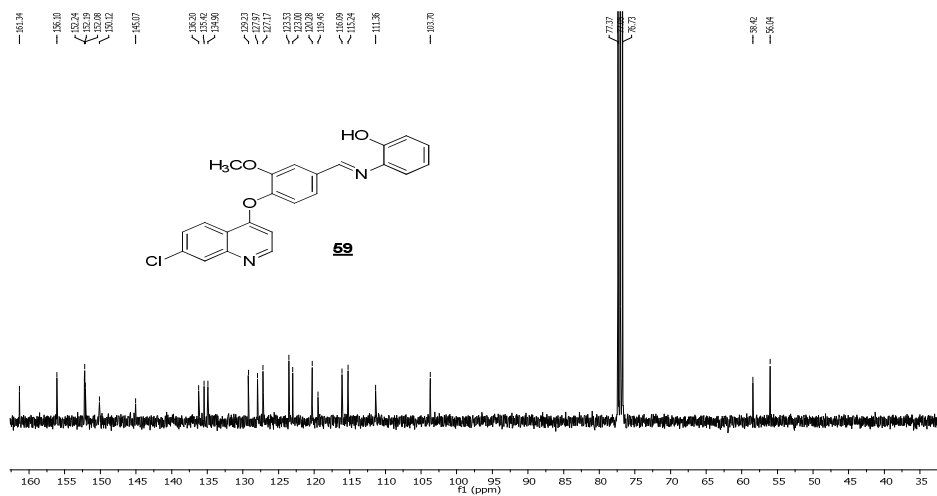
Apéndice 46. Espectro ^{13}C RMN del N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)-4-metoxianilina **57**



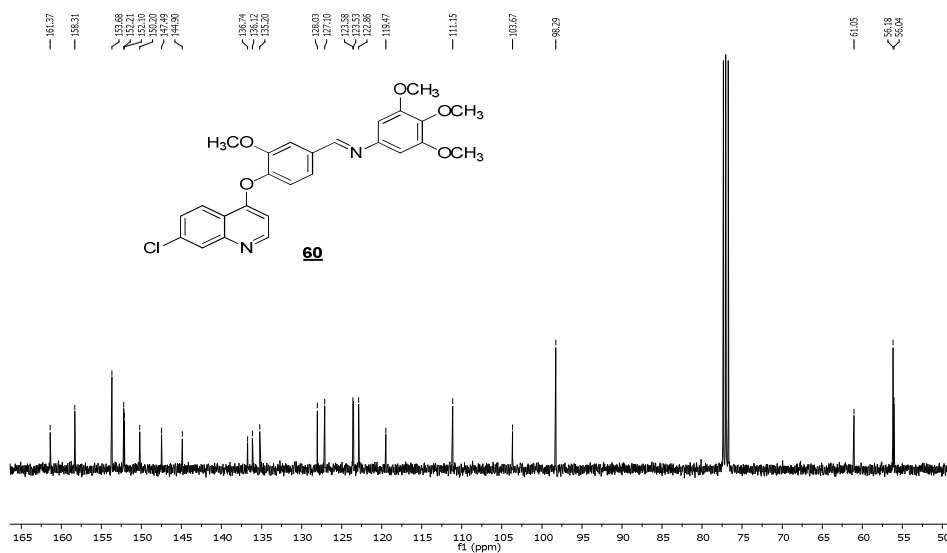
Apéndice 47. Espectro ^{13}C RMN del 2-((4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benciliden)amino)fenol **58**



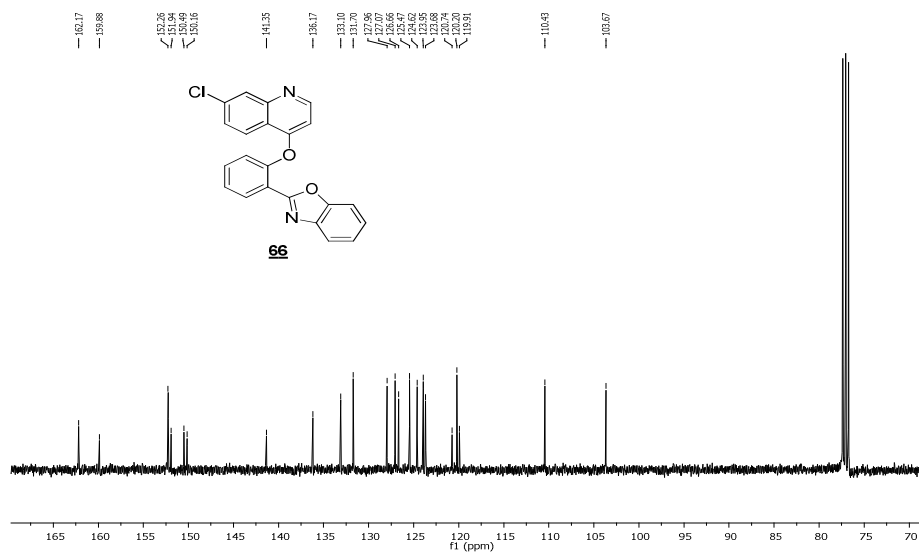
Apéndice 48. Espectro ^{13}C RMN del 2-((4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)amino)fenol **59**



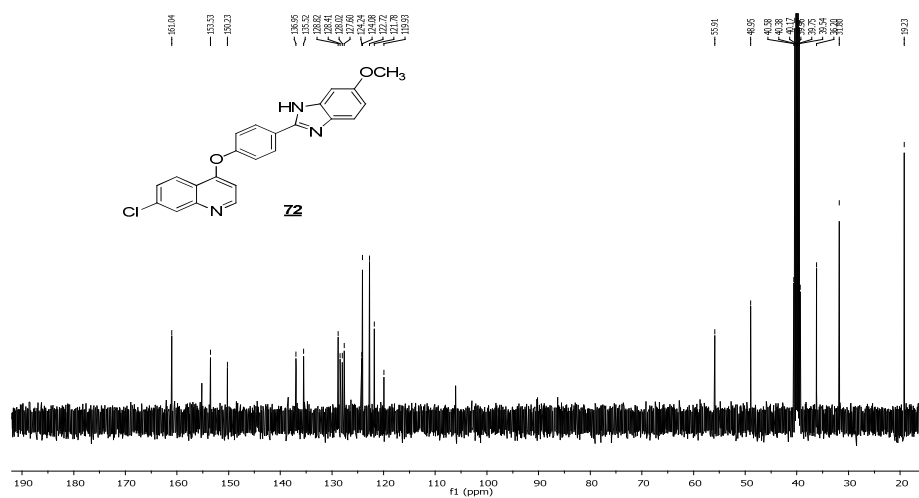
Apéndice 49. Espectro ^{13}C RMN del N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)-3,4,5-trimetoxianilina **60**



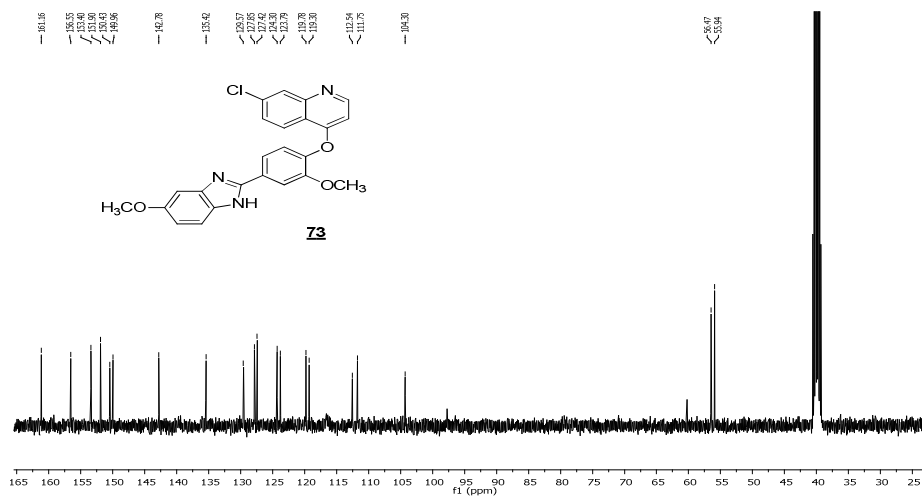
Apéndice 50. Espectro ^{13}C RMN del 2-(2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)fenil)benzo[d]oxazol **66**



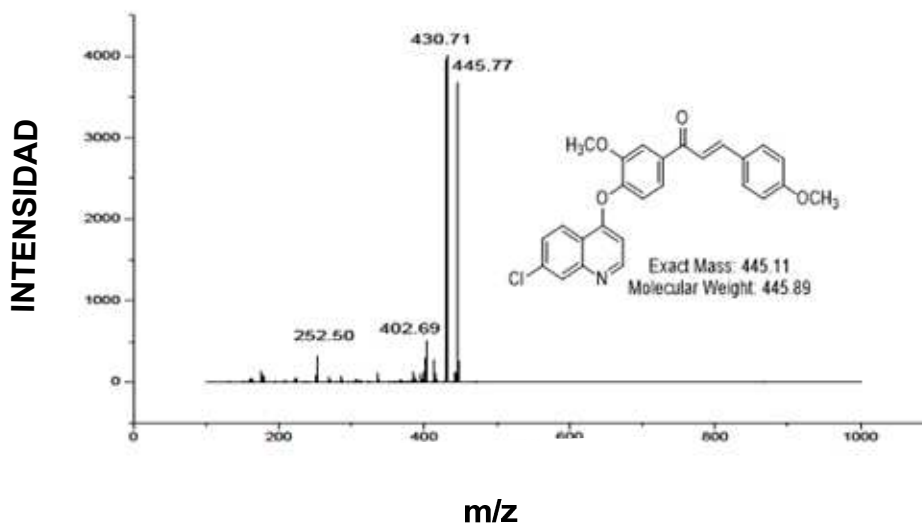
Apéndice 51. Espectro ^{13}C RMN del 7-cloro-4-(4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolina **72**



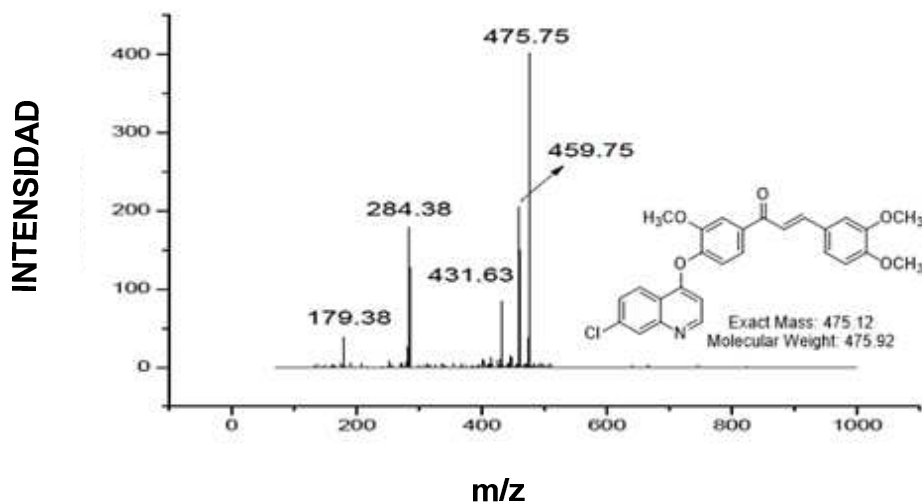
Apéndice 52. Espectro ^{13}C RMN del 7-cloro-4-(2-metoxi-4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolina **73**



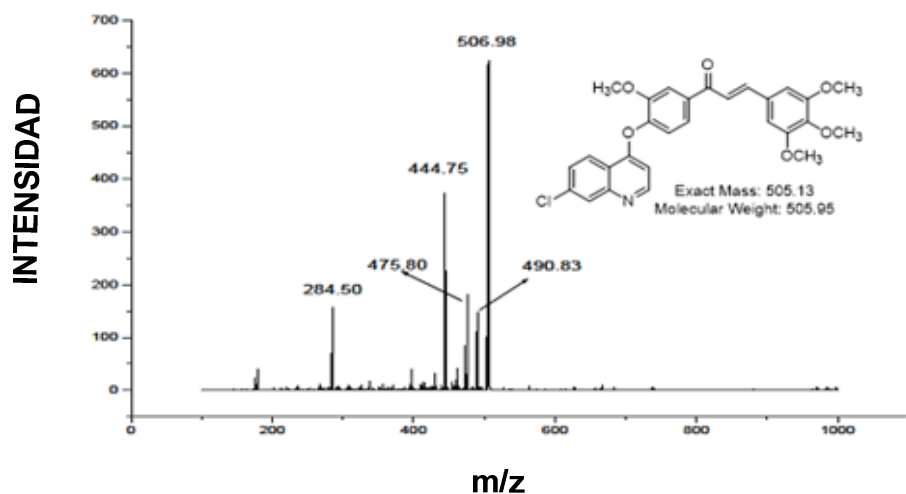
Apéndice 53. Espectro de masas del (*E*)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona **46**



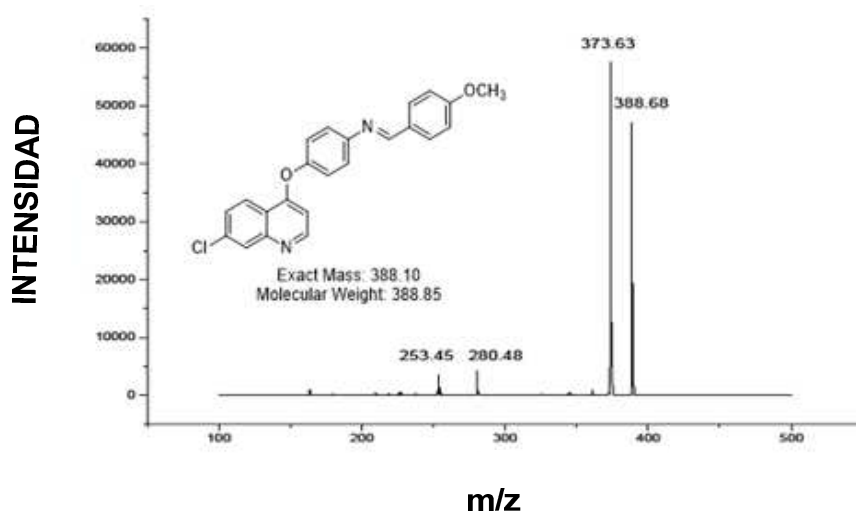
Apéndice 54. Espectro de masas del (*E*)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona **47**



Apéndice 55. Espectro de masas del (*E*)-1-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona **48**

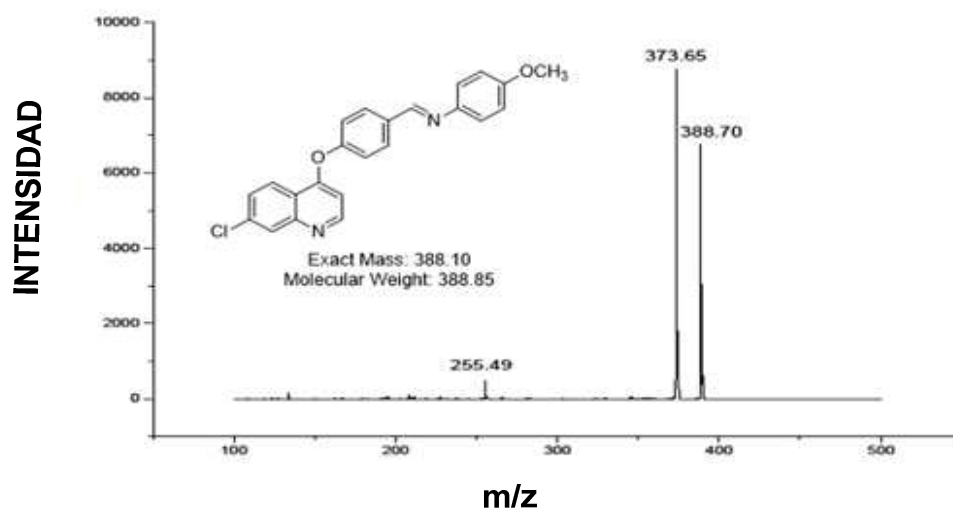


Apéndice 56. Espectro de masas del (*E*)-4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-*N*-(4-metoxibenziliden)anilina **55**

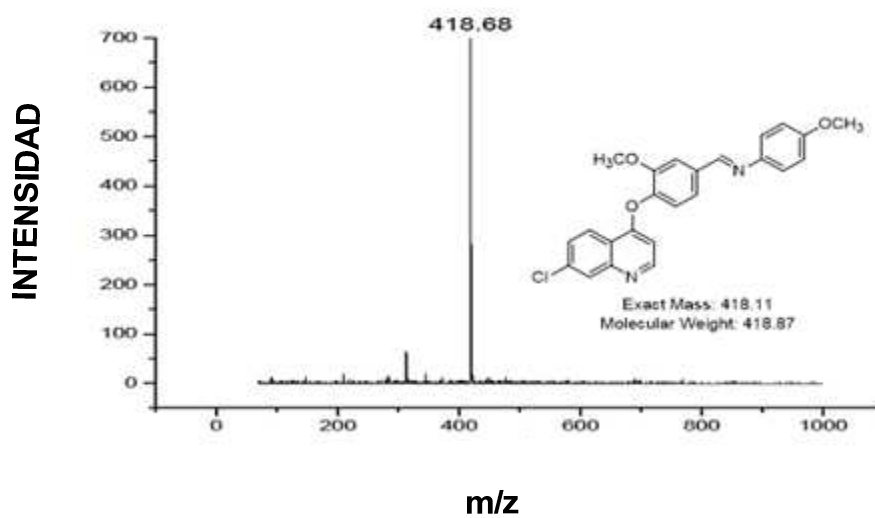


Apéndice 57. Espectro de masas del *N*-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)benziliden)-4-metoxianilina

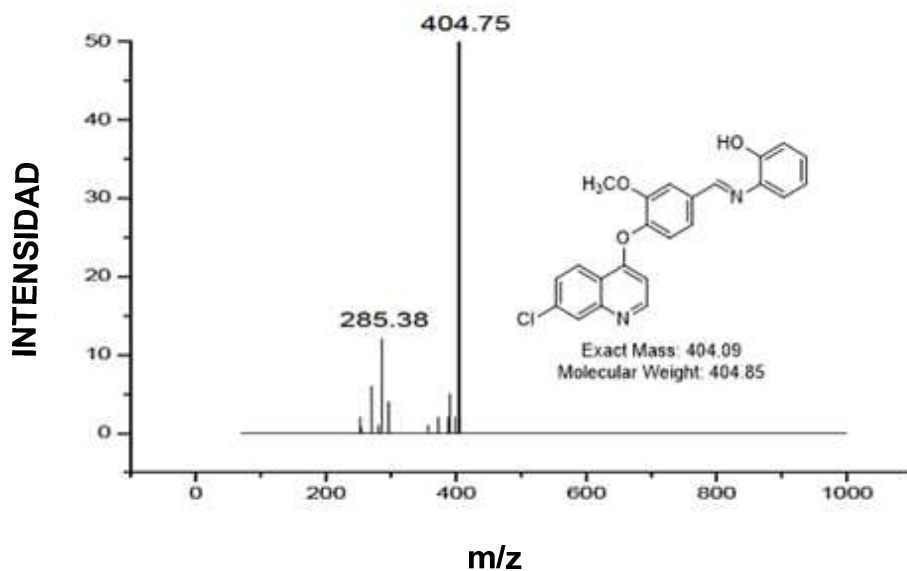
56



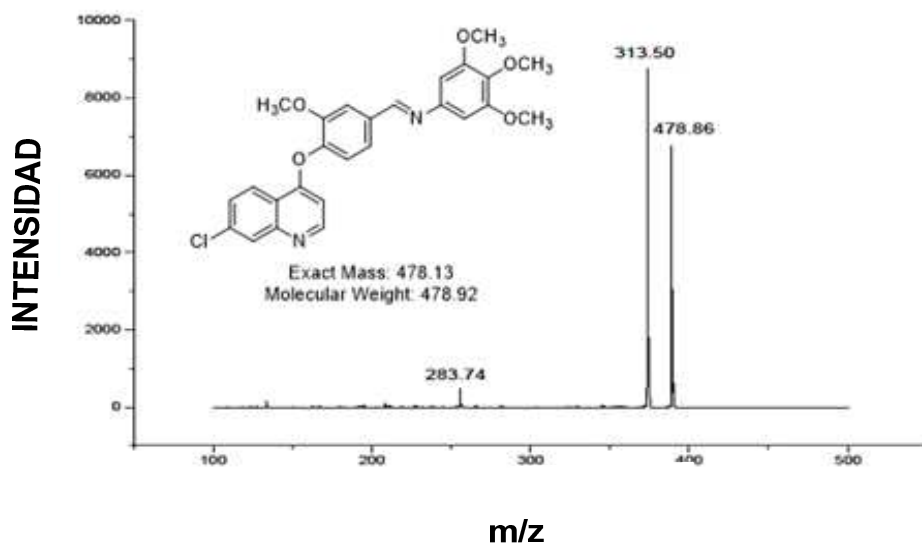
Apéndice 58. Espectro de masas del *N*-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibenciliden)-4-metoxianilina 57



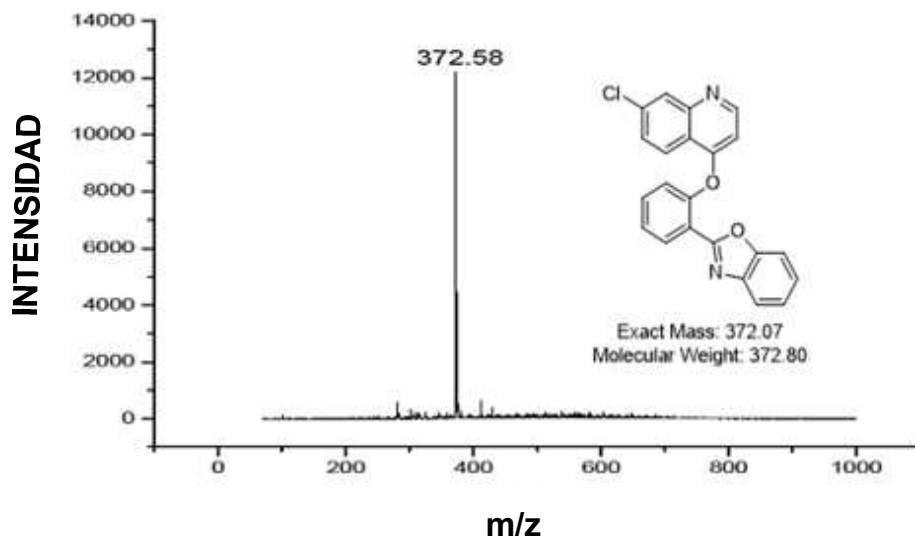
Apéndice 59. Espectro de masas del 2-((4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibencilideno)amino)fenol **59**



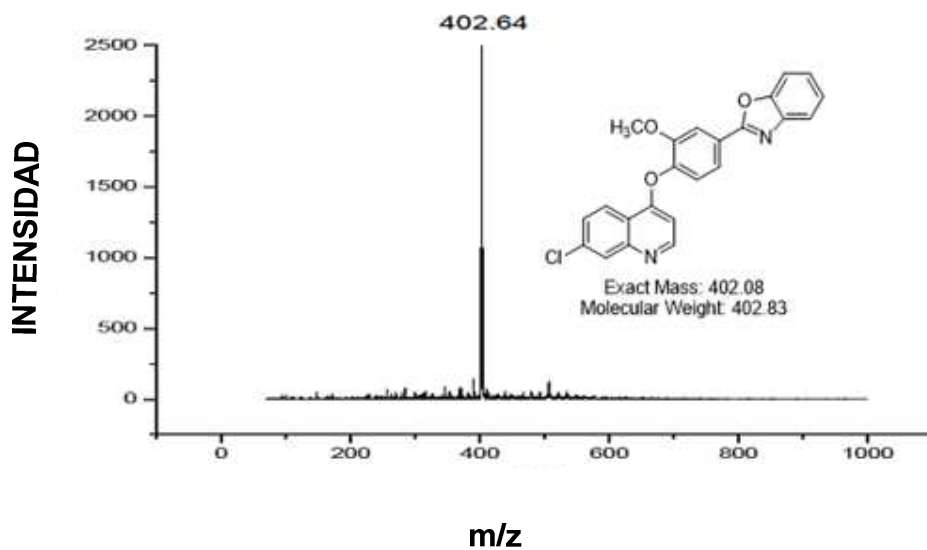
Apéndice 60. Espectro de masas del *N*-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxibencilideno)-3,4,5-trimetoxianilina **60**



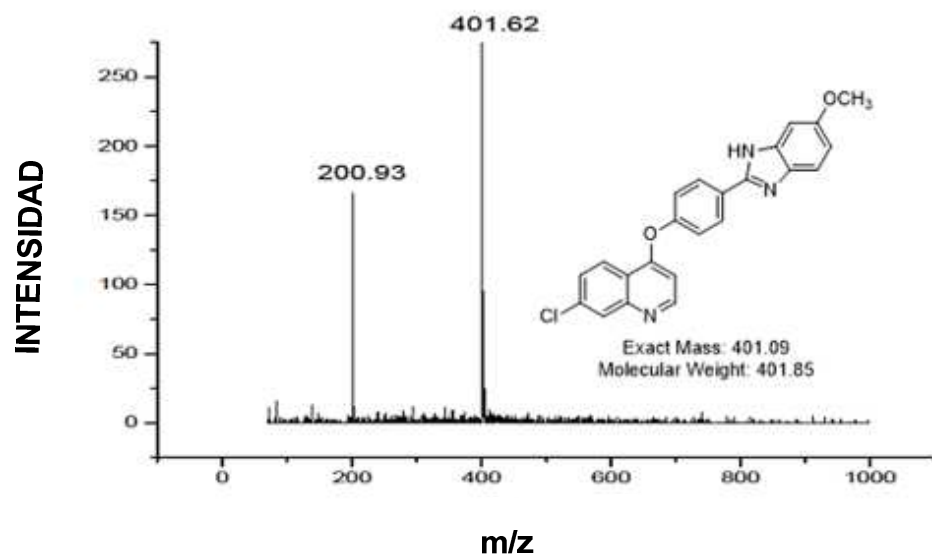
Apéndice 61. Espectro de masas del 2-(2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)fenil)benzo[*d*]oxazol **66**



Apéndice 62. Espectro de masas del 2-(4-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)benzo[*d*]oxazol **67**



Apéndice 63. Espectro de masas del 7-cloro-4-(4-(5-metoxi-1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)fenoxi)quinolina 72



Apéndice 64. Espectro de masas del 7-cloro-4-(2-metoxi-4-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenoxi)quinolina **73**

