

Síntesis de 4-estiril-2-metilquinolinas y exploración de sus transformaciones estructurales probables en reacciones de condensación tipo Knoevenagel y oxidación-condensación-cicloadición tipo Michael.

DIANA ROCIO VERA ALARCÓN

Química

Trabajo de Grado para Optar al Título de Magíster en Química

Director

Alirio Palma Rodríguez

Químico, Ph.D. en Química

Codirector

Diana Marcela Ardila Rodríguez

Química, M.Sc. en Química

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Maestría en Química

Bucaramanga

2022

Dedicatoria

A mis padres, Jairo Ismael Vera Quinche y Ana Belén Alarcón Díaz quienes me han dado todo en la vida, y con su apoyo y amor incondicional han contribuido de la mejor manera en mi formación personal y profesional.

A mi hermano, Ismael por existir y llenarme de alegría y risitas en los días duros.

A mis tíos Luís Alberto, Beatriz y Benilde Alarcón Díaz y mi nonito Benito por su apoyo y acompañamiento en cada una de las etapas de mi vida.

Agradecimientos

El autor expresa sus agradecimientos a:

El profesor Alirio Palma Rodríguez, director de la presente tesis de maestría, por permitirme pertenecer a su grupo de investigación, por su apoyo, compañía y por su valiosa contribución a mi formación como investigadora.

Los profesores Arnold R. Bohórquez y Juan Manuel Urbina, por su valiosa colaboración como evaluadores del presente Trabajo de Grado.

La Doctora Elena Stashenko, directora del Laboratorio de Cromatografía de la UIS, y al doctor Justo Cobo, de la universidad de Jaén, en España, por la toma de los espectros de UHPLC–MS. Al Dr. Daniel Ricardo Molina y a Mary Helena Torres del laboratorio de RMN de la UIS, por la toma de los espectros de RMN.

Mi codirectora y compañera de laboratorio, Diana Marcela Ardila Rodríguez, por su apoyo, comprensión y guía durante la realización de esta investigación.

Mi amiga imaginaria, Silvia Rincón y a mi mejor amigo y pareja Michael Santos, quienes me han acompañado y brindado su apoyo durante este arduo proceso.

Mis compañeros del Laboratorio de Síntesis Orgánica, Diego Rodríguez, Kelly J. Lítez, Juan Pablo, y Geraldine por su acompañamiento durante la realización del presente Trabajo investigativo.

Tabla de Contenido

	Pág.
Introducción	18
1. Estado del arte	19
1.1 Síntesis orientada a la diversidad e hibridación molecular	19
1.2 Aspectos biológicos y sintéticos de los compuestos quinolínicos	25
1.3 Actividad biológica y síntesis de indolizinas e híbridos moleculares pirrolo[<i>a</i>]quinolina....	31
1.4 Propiedades biológicas y métodos de construcción del núcleo de la pirimidina	36
1.5 Sistemas heterocíclicos fusionados del tipo pirimido-quinolina: actividad biológica y síntesis	39
1.6 Aspectos biológicos relevantes y métodos de construcción del núcleo de la oxazepina e híbridos moleculares oxazepino-quinolina	42
1.7 Importancia biológica y metodologías sintéticas para la construcción del núcleo de 4 <i>H</i> -cromen- 4-ona.	47
1.8 Manifestaciones biológicas y métodos de construcción de híbridos moleculares quinolina-4 <i>H</i> - cromen-4-ona.	52
2. Objetivos	58
2.1 Objetivo General	58
2.2 Objetivos Específicos.....	58
3. Planteamiento del problema	59
4. Hipótesis del trabajo.....	60
5. Parte experimental.....	61
5.1 Procedimientos generales para las síntesis de las 2'-aminochalconas 2a-h	63

5.2 Procedimiento general para las síntesis de las (<i>E</i>)-2-metil-4-estirilquinolinas 3a-h	64
5.3 Procedimiento general para la síntesis de las 2,4-di(<i>E</i>)-estirilquinolinas 6a-k	70
5.4 Procedimiento general para la síntesis de los (<i>E</i>)-4-estirilquinolina-2-carbaldehídos 10a-g .	79
5.5 Procedimiento general para la síntesis de las (<i>E</i>)-2-(4-estirilquinolin-2-il)-4 <i>H</i> -cromen-4-onas 11a-g	84
6 Análisis de los resultados	92
6.1 Síntesis de las (<i>E</i>)-2-metil-4-estirilquinolinas 3a-h	92
6.2 Intento de síntesis de las (<i>E</i>)-5-(2-arilvinil)-2-fenilpirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolinas / (<i>E</i>)-(5-(2-arilvinil)-2-fenilpirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolin-4-il)(fenil)metanonas 5	105
6.3 Síntesis de las 2,4-di(<i>E</i>)-estirilquinolinas 6a-k	109
6.4 Intento de síntesis de las (<i>E</i>)-3-aril-6-(2-arilvinil)-3 <i>H</i> -pirimido[1,6- <i>a</i>]quinolinas / (<i>E</i>)-(3-aril-6-(2-arilvinil)-3 <i>H</i> -pirimido[1,6- <i>a</i>]quinolin-5-il)(fenil)metanonas 8	121
6.5 Intento de síntesis de los híbridos moleculares (<i>E</i>)-4-aril-7-(2-arilvinil)-2-fenil-4 <i>H</i> -[1,4]oxazepino[4,5- <i>a</i>]quinolinas / (<i>E</i>)-4-aril-7-(2-arilvinil)-2-fenil-6-(1-fenilvinil)-4 <i>H</i> -[1,4]oxazepino[4,5- <i>a</i>]quinolinas 9	122
6.6 Síntesis de los (<i>E</i>)-4-estirilquinolin-2-carbaldehídos 10a-g	124
6.7 Síntesis de las (<i>E</i>)-2-(4-estirilquinolin-2-il)-4 <i>H</i> -cromen-4-onas 11a-g	129
7. Conclusiones	143
Referencias Bibliográficas	144
Apéndices.....	163

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1. Diferentes condiciones de reacción empleadas en la reacción de Friedländer para la síntesis de 3a	94
Tabla 2. Condiciones de reacción empleadas para la síntesis de la sal de piridinio intermediaria	106
Tabla 3. Condiciones de reacción empleadas para la preparación de la sal de piridinio de la 2,4-dimetilpiridina 12	109
Tabla 4. Diferentes condiciones de reacción empleadas para el intento de síntesis de las pirimido[<i>a</i>]quinolinas 6	121
Tabla 5. Condiciones de reacción empleadas para los intentos de síntesis de la sal de piridinio intermediaria en la formación de las oxazepino[<i>a</i>]quinolinas 9	124
Tabla 6. Diferentes condiciones de reacción empleadas para la deshidratación del aldol II	132

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. Síntesis Orientada a la Diversidad.....	20
Figura 2. (a). Estrategias de generación de diversidad en la DOS. (b). Complejidad estructural y diversidad en la DOS	21
Figura 3. Principales escenarios clínicos de la polifarmacología	22
Figura 4. Representación esquemática de los tres modos de interacción posibles en sistemas híbridos moleculares	23
Figura 5. Estrategias empleadas en la polifarmacología para la obtención de MTDLs (pro fármacos e híbridos)	24
Figura 6. Ejemplos de los tres diferentes tipos de híbridos moleculares	25
Figura 7. Derivados de la quinolina de interés farmacológico	26
Figura 8. Derivados de la quinolina con actividad anticancerígena	27
Figura 9. 2-Estirilquinolinas biológicamente activas.....	28
Figura 10. Derivados indolizínicos con actividad anticancerígena	32
Figura 11. Ejemplos de pirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolinas con notables propiedades biológicas.....	34
Figura 12. Fármacos basados en el núcleo de la pirimidina	37
Figura 13. Derivados de la pirimidina biológicamente activos	37
Figure 14. Pirimido-quinolinas biológicamente activas	40
Figura 15. Fármacos que contienen el núcleo de la 1,4-oxazepina dibenzofusionado.....	43
Figura 16. Oxazepino-quinolinas con actividad anticancerígena	44
Figura 17. Oxazepino-quinolinas con actividad antioxidante y antibacteriana	45

Figura 18. Cromonas de origen natural y sintético de uso farmacéutico.....	48
Figura 19. Quinolínil-cromonas con actividad biológica	53
Figura 20. Estructuras generales de las 2'-aminochalconas 2a-h	63
Figura 21. Estructuras generales de los compuestos objeto de estudio del presente Trabajo de Investigación.....	92
Figura 22. Espectro de RMN ¹ H del derivado 3h y expansión de la zona aromática.....	100
Figura 23. Ampliación de la zona aromática del espectro de correlación heteronuclear HMBC del derivado 3h	103
Figura 24 Diagrama ORTEP y características estructurales determinadas por DR-X del derivado 3h	104
Figura 25. Expansión de la zona aromática del espectro de RMN ¹ H de la bis-estirilquinolina 6b	115
Figura 26. Expansión de la zona aromática del espectro HSQC de la <i>bis</i> -estirilquinolina 6b ...	118
Figura 27. Expansión de la zona aromática del espectro HMBC de la <i>bis</i> -estirilquinolina 3b ..	119
Figura 28. Diagrama ORTEP y características estructurales obtenidos por DR-X de la bis-estirilquinolina 3b	120
Figura 29. Espectro de RMN ¹ H del derivado 10g y expansión de la zona aromática.....	127
Figura 30. Expansión de las zonas de campo bajo y aromática del espectro de correlación heteronuclear HMBC del derivado 10g	129
Figura 31. Espectro de RMN ¹ H del producto de condensación aldólica II , obtenido bajo las condiciones de reacción clásicas de <i>Claisen-Schmidt</i>	131
Figura 32. Expansión de la región aromática del espectro de RMN ¹ H del híbrido molecular quinolina-cromenona 11g	138

Figura 33. Ampliación de la zona aromática del espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY del derivado 11g	139
Figura 34. Expansión de la zona aromática del espectro de correlación heteronuclear HMBC del híbrido 11g	141
Figura 35. Expansión de la zona aromática del espectro de correlación heteronuclear HSQC del híbrido 11g	142

Lista de Esquemas

	Pág.
Esquema 1. Síntesis de las 2-estirilquinolinas (24) reportada por Jamal y colaboradores	29
Esquema 2. Síntesis “one-pot” de 4-estirilquinolinas y <i>bis</i> -estirilquinolinas implementada recientemente en el LSO.....	30
Esquema 3. Síntesis de las 2,4- <i>bis</i> -estirilquinolinas (31) reportada por Ilangoan y colaboradores	31
Esquema 4. Metodología de síntesis basada en la reacción de Chichibabin para acceder a derivados de la indolizina.....	33
Esquema 5. Síntesis de pirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolinas realizada por Uppar y colaboradores	35
Esquema 6. Síntesis de las pirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolinas (47) realizada por Wu y colaboradores	35
Esquema 7. Metodología descrita por Wang y colaboradores para construir el núcleo de la pirimidina.....	38
Esquema 8. Metodología descrita por Wang y colaboradores para construir el núcleo de la pirimidina.....	39
Esquema 9. Síntesis de la pirimido[1,6- <i>a</i>]quinolina (68) descrita por Kappe y colaboradores....	41
Esquema 10. Síntesis de las pirimido[1,6- <i>a</i>]quinolinas (72) descrita por Ramanathan y su grupo de investigación	42
Esquema 11. Metodología sintética descrita por Torrini y colaboradores.....	46
Esquema 12. Síntesis de oxazepino[4,5- <i>a</i>]quinolinas descrita por Okuma y su grupo de investigación	46
Esquema 13. Síntesis de las flavonas (98a-m) descrita por Naik y su grupo de investigación....	50

Esquema 14. Síntesis de la cromen-4-ona (100) reportada por Song y colaboradores.....	51
Esquema 15. Síntesis de las flavonas (98a-f) reportada por Tamuli y colaboradores	52
Esquema 16. Síntesis de quinolinil-cromonas a partir de inonas y N-óxidos quinolínicos.....	55
Esquema 17. Síntesis de los híbridos moleculares (112a-e) reportada por Bouraiou y colaboradores	56
Esquema 18. Metodología reportada por Hsu y Wu para acceder a los híbridos quinolinil-cromona (116).....	57
Esquema 19. Análisis retro sintético planteado para la obtención de los nuevos híbridos moleculares 5, 8, 9 y 11	61
Esquema 20. Metodología sintética general para la obtención de las 4-estiril-2-metilquinolinas 3a- h	93
Esquema 21. Metodología sintética general planeada para la obtención de las pirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolinas 5	105
Esquema 22. Síntesis de la 2,4-dimetilquinolina 12	107
Esquema 23. Metodología sintética alterna partiendo de la 2,4-dimetilquinolina 12 para la obtención de las pirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolinas 5	108
Esquema 24. Síntesis de las nuevas <i>bis</i> -estirilquinolinas 6a-k	110
Esquema 25. Mecanismo simplificado de la condensación tipo Knoevenagel para la formación de las <i>bis</i> -estirilquinolinas 6a-k	111
Esquema 26. Metodología propuesta para la síntesis de los nuevos híbridos moleculares 8	121
Esquema 27. Metodología de síntesis planteada para la obtención de las oxazepino[<i>a</i>]quinolinas 9	123
Esquema 28. Síntesis de los (<i>E</i>)-4-estirilquinolin-2-carbaldehídos 10a-g	125

Esquema 29. Producto esperado y el obtenido en la condensación aldólica cruzada de **10a** y la 2'-hidroxiacetofenona (**96**) 130

Esquema 30. Producto esperado y el obtenido durante el proceso de deshidratación del aldol **II** 133

Esquema 31. Metodología “*one-pot*” empleada para llevar a cabo la síntesis de los híbridos moleculares quinolina-cromenona **11a-g**..... 134

Esquema 32. Mecanismo simplificado de la transformación de **10** en **11**..... 135

Lista de Apéndices

	pág.
Apéndice A Espectro IR del derivado 3h	163
Apéndice B Espectro de RMN ¹³ C del derivado 3h	163
Apéndice C Espectro de Masas de HPLC-ESI-QTOF del derivado 3h.....	164
Apéndice D Espectro IR del derivado 6b	165
Apéndice E Espectro de RMN ¹³ C del derivado 6b.....	165
Apéndice F Espectro de Masas HPLC-ESI-QTOF del derivado 6b.....	166
Apéndice G Espectro IR del derivado 10g	167
Apéndice H Espectro de RMN ¹³ C del derivado 10g	167
Apéndice I Espectro de Masas UHPLC-ESI-Orbitrap-MS del derivado 10g.....	168
Apéndice J Espectro IR del derivado 11g.....	168
Apéndice K Espectro de RMN ¹³ C del derivado 11g	169
Apéndice L Espectro de Masas HPLC-ESI-QTOF del derivado 11g.....	169

Glosario

°C: grados Celsius

CCF: cromatografía en Capa Fina

DMF: N,N-dimetilformamida

g: gramos

GI₅₀: growth Inhibition 50

g/mol: gramos por mol

HMBC: heteronuclear multiple-bond correlation

Hz: hertzios

IR: espectroscopía del Infrarrojo

J: constante de Acoplamiento

LC₅₀: lethal Concentration 50

LSO: laboratorio de síntesis orgánica UIS

MHz: megahertzios

mL: mililitro

mmol: milimol

MW: radiación microondas

m/z: relación masa sobre carga

NCI: National Cancer Institute

p.f.: punto de fusión

R_f: factor de retención

RMN: resonancia magnética nuclear

RMN-¹³C: resonancia magnética nuclear de carbono 13

RMN-¹H: resonancia magnética nuclear de protones

SNC: sistema nervioso central

TLC: thin layer chromatography

Resumen

Título: Síntesis de 4-estiril-2-metilquinolinas y exploración de sus transformaciones estructurales probables en reacciones de condensación tipo Knoevenagel y oxidación-condensación-cicloadición tipo Michael.*

Autor: Diana Rocío Vera Alarcón**

Palabras Clave: Estirilquinolinas, *bis*-estirilquinolinas, híbridos moleculares, quinolinil-cromenonas, reacción de Friedländer.

Las quinolinas son consideradas estructuras privilegiadas por su amplio espectro de actividades biológicas. Dentro de los derivados quinolinicos, las estirilquinolinas han generado un continuo interés para los químicos orgánicos sintéticos y medicinales, ya que diferentes compuestos de este tipo han sido empleados como agentes antibacterianos, antiparasitarios, antivirales y antitumorales. La reacción de Friedländer entre aminoarilaldehídos o cetonas y aldehídos o cetonas que contienen un grupo α metileno es una de las principales metodologías para obtener quinolinas polisustituidas; sin embargo, recientemente en el LSO se ha explorado el uso de 2'-aminocalconas como sustratos en la reacción de Friedländer. Por otro lado, el núcleo de cromenona también ha sido objeto de estudio debido a las manifestaciones biológicas que presentan sus derivados, convirtiéndose en un andamio destacado en el diseño de nuevos agentes farmacéuticos. En concordancia con lo previamente mencionado, en este trabajo, se hizo uso de 2'-aminocalconas como materiales de partida en la reacción clásica de Friedländer para obtener nuevas 2-metil-4-estirilquinolinas, precursores estratégicos que a través de la condensación tipo Knoevenagel con diferentes aldehídos aromáticos condujeron a 2,4-di((E)-estiril)quinolinas no reportadas. Además de eso, dichos precursores se oxidaron y se transformaron en nuevos híbridos moleculares del tipo quinolinil-cromenona a través de un proceso de "*one-pot*" que involucra una reacción aldólica cruzada, la condensación del aldol resultante, una cicloadición de tipo aza-Michael y una deshidrogenación oxidativa "*in-situ*". Finalmente, los nuevos compuestos reportados en esta investigación serán evaluados por su actividad anticancerígena en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI).

* Trabajo de Grado

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Maestría en Química. Director: Alirio Palma Rodríguez. PhD en Química. Codirector: Diana Marcela Ardila Rodríguez. Título académico Magíster en Química.

Abstract

Title: Synthesis of 4-styryl-2-methylquinolines and exploration of their probable structural transformations in Knoevenagel-type condensation and Michael-type oxidation-condensation-cycloaddition reactions.**

Author(s): Diana Rocío Vera Alarcón **

Key Words: Styrylquinolines, *bis*-styrylquinolines, molecular hybrids, quinolinyl-chromenones, Friedländer reaction.

Quinolines are considered as privileged structures because of their broad spectrum of biological activities. Among quinoline derivatives, styrylquinolines have gathered a continuous interest to synthetic organic and medicinal chemists, as they have been reported as being antibacterial, antiparasitic, antiviral and antitumor agents. The *Friedländer* reaction between aminoaryl aldehydes or ketones and aldehydes or ketones containing an α methylene group is one of the main methodologies to afford poly-substituted quinolines, however, use of 2'-aminochalcones as substrates in the *Friedländer* reaction has recently been explored in our laboratory. On the other side, chromenone nucleus has also been under studies due to the biological manifestations depicted by its derivatives, becoming an outstanding scaffold in the design of novel pharmaceutical agents. Keeping this picture, in this work, we envisioned the use of 2'-aminochalcones as starting materials in the classical *Friedländer* reaction to afford new 2-methyl-4-styrylquinolines, the strategic precursors which via the *Knoevenagel* type condensation with different aromatic aldehydes lead to unreported 2,4-di(*E*-styryl)quinolines. Besides of that, those precursors were further oxidized and transformed into novel quinolinyl-chromenone molecular hybrids via "one-pot" process that involves a crossed aldol reaction and condensation, an aza-Michael type cycloaddition and an in-situ oxidative dehydrogenation. Finally, the new compounds reported in this investigation will be evaluated as potentially anti-cancer agents in the National Cancer Institute (NCI).

* Trabajo de Grado

* Degree Work

** Science Faculty. Chemistry School. Chemistry Master. Director: Alirio Palma Rodríguez. PhD en Química. Codirector: Diana Marcela Ardila Rodríguez. Academic Title Chemistry Master.

Introducción

Los compuestos heterocíclicos y en particular los heterociclos nitrogenados, desde sus inicios, han jugado un papel importante en la búsqueda de nuevos fármacos para el tratamiento de enfermedades que aquejan a la humanidad. Esto ha sido posible, en parte, gracias al alto grado de diversidad estructural que presentan, al fácil acceso, a la biocompatibilidad y a la biodisponibilidad de esta clase de compuestos, (Kerru et al., 2020) motivo por el cual son empleados continuamente como armazones moleculares en el diseño y desarrollo de nuevos y más efectivos agentes con variedad de manifestaciones biológicas. No es casual, entonces, encontrar en la literatura especializada una miríada de reportes que reflejan el rol central que juegan los compuestos heterociclos nitrogenados en el diseño y síntesis de biomoléculas con aplicaciones terapéuticas. Adicionalmente, dichos compuestos se constituyen en una herramienta útil para la modificación (modulación) de propiedades físico-químicas como la solubilidad, la lipofilidad, y la polaridad de dianas bioactivas, lo que da como resultado la fácil optimización de las mismas, constituyéndose estas características determinantes para los nuevos candidatos a fármacos. (Jampilek, 2019)

Dentro de la familia de sistemas heterocíclicos considerados como estructuras privilegiadas se destacan los derivados quinolínicos debido a que se han caracterizado por exhibir un amplio espectro de actividad biológica y porque muchos de ellos son actualmente empleados en tratamientos clínicos de enfermedades y afecciones de diversa índole, incluyendo su uso como antibióticos, antifúngicos, antimaláricos, y anticancerígenos, entre otros tantos usos en la medicina. (Suresh Kumar et al., 2009b; Marella et al., 2013; Panda & Chakroborty, 2020)

Tomando en consideración el reconocido y prometedor potencial biológico de los compuestos quinolínicos, pero guiados también por los principios básicos de la síntesis orientada a la diversidad (DOS) y de la hibridación molecular, en el presente Trabajo de Investigación se exploró la construcción dirigida y sistemática de nuevos compuestos conjugados centrados en el núcleo de la quinolina en cuyas estructuras se planeó incorporar otros heterociclos considerados como farmacóforos, concretamente el anillo de pirrol, (V. Sharma & Kumar, 2014) el anillo de la pirimidina, (S Kumar & Narasimhan, 2018) el núcleo de la 1,4-oxazepina (Kwiecien et al., 2012) o el sistema de la 4*H*-cromen-4-ona, (Sugita et al., 2020) esto con el objetivo de acceder presumiblemente a nuevos híbridos moleculares con un valor biológico agregado. Adicionalmente, con el propósito de recabar información sobre el potencial biológico de los nuevos compuestos sintetizados, éstos fueron propuestos al Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos para evaluación de su actividad anticancerígena frente a un panel de 60 líneas celulares de diferentes tipos de cáncer humano.

1. Estado del arte

1.1 Síntesis orientada a la diversidad e hibridación molecular

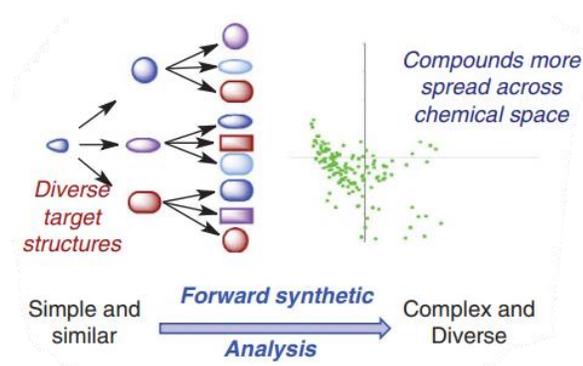
La síntesis orientada a la diversidad (DOS, por sus siglas en inglés) y la hibridación molecular son dos herramientas de diseño racional frecuentemente empleadas por los químicos orgánicos sintéticos para efectuar la construcción de nuevos sistemas moleculares de interés biológico. Estos dos enfoques han permitido la identificación y creación de colecciones o librerías de moléculas con alta diversidad estructural partir de materiales de partida sencillos. (Viegas-Junior et al., 2007; Wong, 2011)

La síntesis orientada a la diversidad (DOS) ha sido exitosamente empleada en la construcción de librerías químicamente diversas de pequeñas moléculas con el objetivo de evaluar sus potenciales propiedades biológicas. (Pavlinov et al., 2019) Como su nombre lo indica, el diseño de estas nuevas librerías de compuestos está enfocado en lograr la mayor diversidad estructural y funcional posibles en los productos, a partir de sustratos comunes y sencillos (Figura 1).

La DOS se rige bajo tres pilares centrales: complejidad, diversidad y simplicidad, entendiéndose la última como la fácil accesibilidad y viabilidad para cubrir eficiente y rápidamente el vasto "espacio químico". (Bender et al., 2006)

Figura 1

Síntesis Orientada a la Diversidad



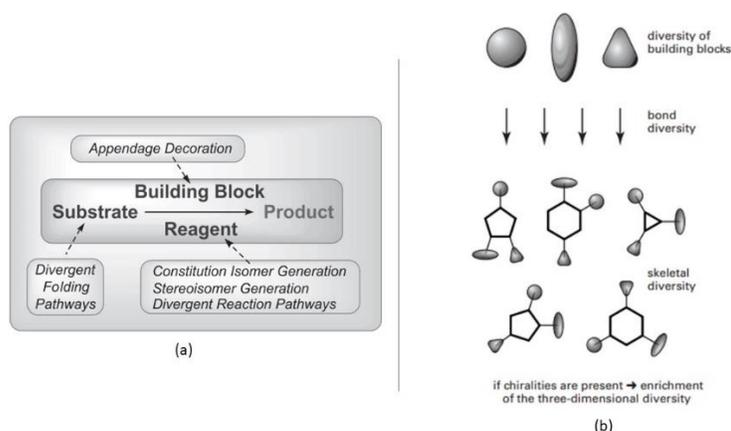
Nota: Tomado de Diversity-oriented synthesis as a tool for the discovery of novel biologically active small molecules. (Galloway et al., 2010)

Tal como se puede observar en la Figura 2, el grado de complejidad estructural asociado a compuestos sintetizados bajo los pilares de la DOS se puede determinar en varios niveles durante la síntesis; en otras palabras, la máxima diversidad estructural planteada en la DOS se logra considerando tres elementos distintos de diversidad: la diversidad de los bloques estructurales de construcción (equivalente al número de diferentes reactantes involucrados en la misma reacción),

la diversidad del esqueleto (generación de estereoisómeros e isómeros constitucionales, vías de reacción divergentes y caminos de plegado divergentes), y la diversidad en la estereoquímica (correspondiente al número de centros quirales generados durante el proceso sintético).

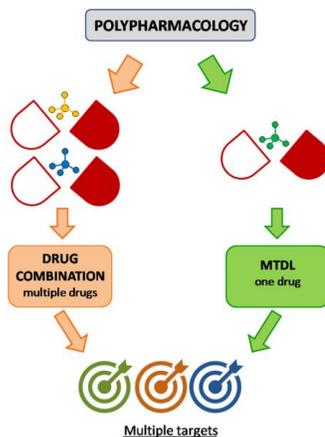
Figura 2

(a). Estrategias de generación de diversidad en la DOS. (b). Complejidad estructural y diversidad en la DOS



Nota: Tomado de Diversity Oriented Synthesis: A Challenge for Synthetic Chemists (Bender et al., 2006) y Some Principles of Diversity-Oriented Synthesis - Chemogenomics and Chemical Genetics: A User's Introduction for Biologists, Chemists and Informaticians. (Wong, 2011)

Por otro lado, la polifarmacología se centra en el diseño o uso de agentes farmacéuticos que actúan sobre diferentes dianas o múltiples vías de una misma enfermedad, como se ilustra en la Figura 3. Esta rama del saber se rige bajo los enfoques de combinaciones de fármacos y de ligandos dirigidos a múltiples dianas (multitarget-directed ligands (MTDLs)), siendo este enfoque una pieza clave en la búsqueda y desarrollo de moléculas bioactivas con potencial farmacológico en el tratamiento de condiciones clínicas más complejas.(Albertini et al., 2020)

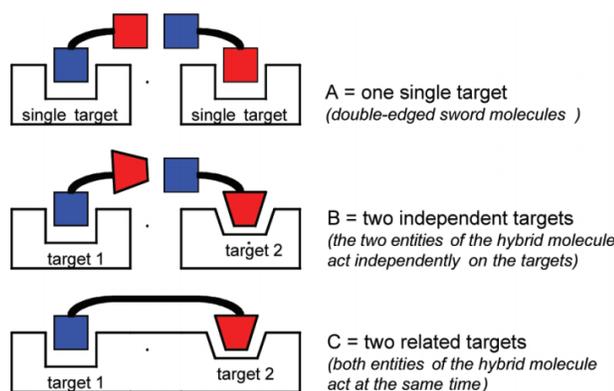
Figura 3*Principales escenarios clínicos de la polifarmacología*

Nota: Tomado de: From combinations to multitarget-directed ligands: A continuum in Alzheimer's disease polypharmacology. (Albertini et al., 2020)

La hibridación molecular es otra herramienta que constantemente se emplea tanto en el enfoque de MTDLs para el descubrimiento de nuevos cofármacos, como en la síntesis orgánica para el diseño y preparación de nuevas moléculas con potencial biológico, esta herramienta se basa en la conjunción de dos o más fragmentos biológicamente activos o farmacofóricos en una única entidad estructural más compleja, que podría presentar características como modular múltiples dianas, mejorar la biodisponibilidad, disminuir la toxicidad y/o exhibir propiedades biológicas mejoradas heredadas de sus fragmentos progenitores. (Ivasiv et al., 2019) A manera de ejemplo, en la Figura 4 se muestra cómo un híbrido molecular podría ejercer efectos duales actuando sobre una diana biológica específica (moléculas de “doble filo”), sobre dos dianas independientes (cada entidad bioactiva del híbrido actúa sobre su diana específica) o sobre dos dianas relacionadas (los dos fragmentos activos de la molécula híbrida actúan simultáneamente sobre dos dianas conectadas). (Meunier, 2008)

Figura 4

Representación esquemática de los tres modos de interacción posibles en sistemas híbridos moleculares

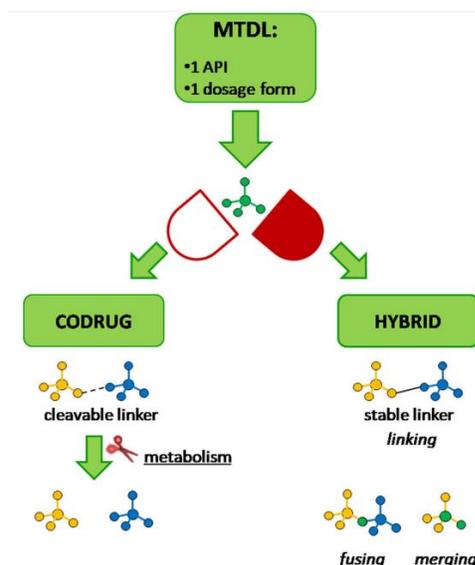


Nota: Tomado de: Hybrid Molecules with a Dual Mode of Action: Dream or Reality? (Meunier, 2008)

Dependiendo del tipo de unión entre los fragmentos bioactivos, los híbridos moleculares se clasifican de forma general en tres categorías diferentes: los conjugados, que son aquellos en los que los farmacóforos están unidos entre sí a través de un espaciador o “linker”, el cual puede ser hidrolizable, es decir, que se metaboliza y libera los ligandos para que actúen de manera independiente en los blancos biológicos, o no hidrolizable y que no forma parte de la estructura química de ninguno de los fragmentos farmacofóricos individuales. En cuanto a los híbridos fusionados, las subunidades farmacofóricas que los componen están unidas directamente a través de un enlace covalente, y, finalmente, en los híbridos incorporados o superpuestos, los dos farmacóforos comparten parte de la estructura global, generando una nueva entidad molecular más sencilla (Figura 5). (Morphy & Rankovic, 2005)

Figura 5

Estrategias empleadas en la polifarmacología para la obtención de MTDLs (pro fármacos e híbridos)



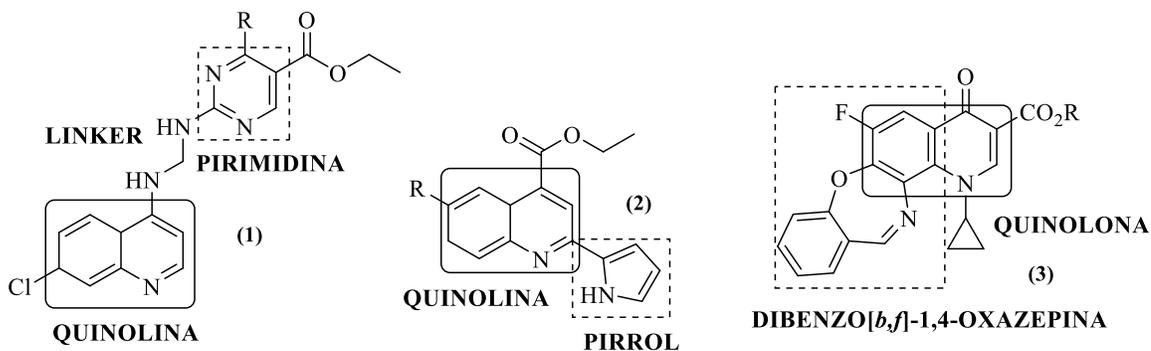
Nota: Tomado de: From combinations to multitarget-directed ligands: A continuum in Alzheimer's disease polypharmacology. (Albertini et al., 2020)

Para facilitar la comprensión sobre la clasificación de los híbridos moleculares de acuerdo con el tipo de conexión entre ellos, en la Figura 6 se muestran tres ejemplos de compuestos que han sido sintetizados empleando el concepto de hibridación molecular, y que se destacan por sus propiedades farmacológicas. Así, por ejemplo, el compuesto **(1)** (Nqoro et al., 2017) corresponde a un híbrido de tipo conjugado, en el que el sistema de la quinolina se conecta con el núcleo de la pirimidina empleando como “linker” la metanodiamina. Como ejemplo de híbridos fusionados, se presenta el compuesto **(2)**, (Shinotsuka et al., 2019) el cual está constituido por las unidades farmacofóricas de la quinolina y el pirrol, unidos entre sí a través de un enlace covalente y, finalmente, como ejemplo de híbrido superpuesto, se destacan los derivados de tipo **(3)**, (Farrayeh

et al., 2013) que contienen las unidades estructurales de la quinolona y la dibenzo[*b,f*]-1,4-oxazepina.

Figura 6

Ejemplos de los tres diferentes tipos de híbridos moleculares

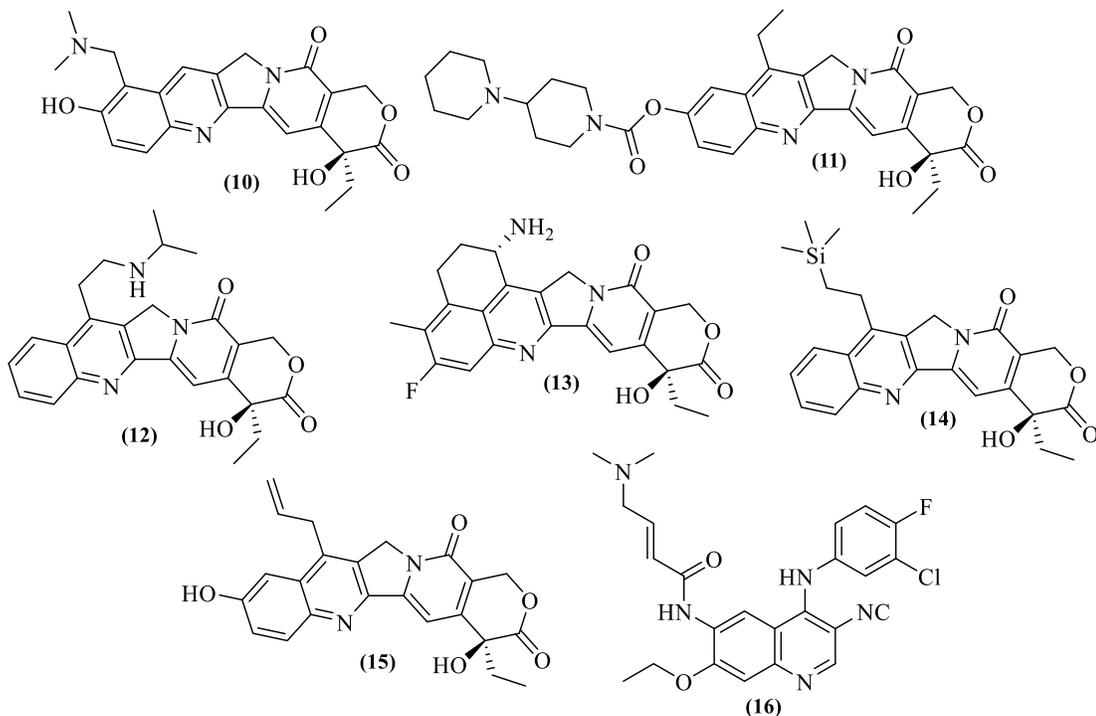


1.2 Aspectos biológicos y sintéticos de los compuestos quinolónicos

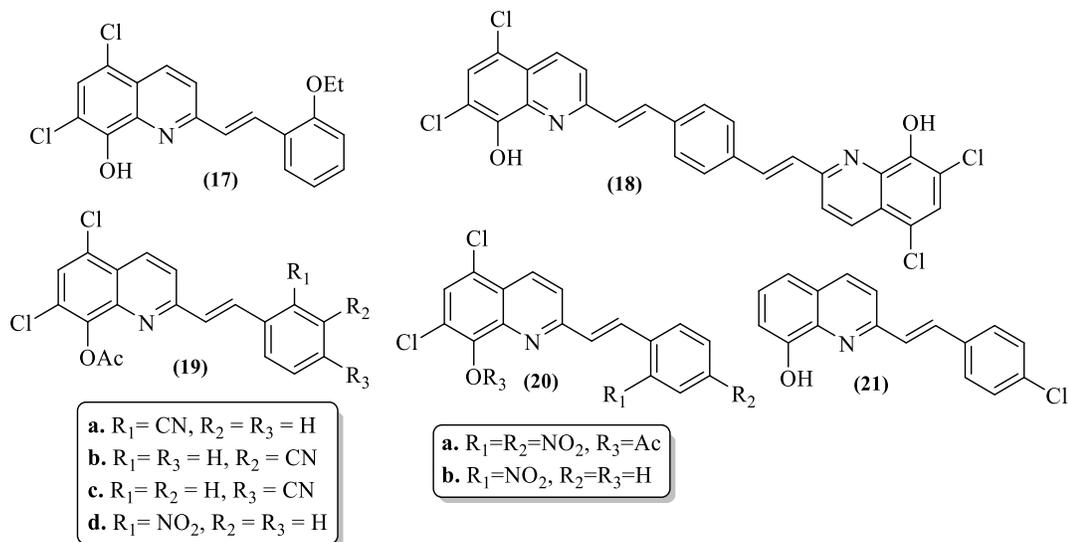
Los derivados quinolónicos se constituyen como estructuras privilegiadas en términos de las promisorias y variadas actividades biológicas que han exhibido, lo cual ha sido confirmado por el descubrimiento de diferentes agentes antimaláricos como la quinina (4), la cinchonina (5) y la cloroquina (6), antifúngicos como el clioquinol (7), antivirales como el saquinavir (8), antiasmáticos como el montelukast (9), así como antipsicóticos, antibacteriales, y antimicóticos, entre otros, (Suresh Kumar et al., 2009a) (Figura 7).

Figura 8

Derivados de la quinolina con actividad anticancerígena



Las estilrquinolinas, especialmente las 2-estilrquinolinas, también hacen parte de la gran despensa de los derivados quinolínicos que presentan un amplio espectro de actividad biológica. Esta clase de híbridos moleculares ha sido extensamente estudiada en el área de la química medicinal debido, principalmente, a que se han destacado como potenciales inhibidores de la VIH-1 integrasa, (Leonard & Roy, 2008; Mahajan et al., 2018; Mousnier et al., 2004) y por sus promisorias actividades antibacteriana (compuesto **17**), (Kamal et al., 2015) antifúngica (compuesto **18**)(Cieslik et al., 2012) y anticancerígena (compuestos **19-21**), (Mrozek-Wilczkiewicz et al., 2015, 2019; Musiol et al., 2007) (Figura 9).

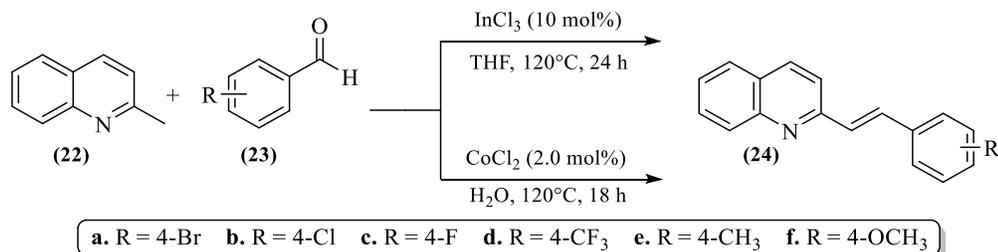
Figura 9*2-Estirilquinolinas biológicamente activas*

Generalmente, la síntesis de las estilrilquinolinas se ha abordado a partir de 2(4)-metilquinolinas y aldeídos aromáticos mediante las reacciones de condensación de tipo *Knoevenagel* catalizadas por bases (orgánicas e inorgánicas) y/o catalizadores de metales de transición costosos, cuya acción principal es la de activar el enlace $C_{sp^3}\text{-H}$ de los grupos metilo para facilitar su alquenilación. A continuación, se describen algunas metodologías implementadas bajo este enfoque para acceder a 2(4)-estirilquinolinas. (Jamal et al., 2016; Mrozek-Wilczkiewicz et al., 2015; Sun et al., 2017)

Como ejemplo representativo, se presenta la síntesis estereoselectiva de las (*E*)-2-estirilquinolinas (**24**) descrita por *Jamal y colaboradores*, (Jamal et al., 2016; Jamal & Teo, 2014) en la cual emplearon como catalizadores cloruro de indio o cloruro de cobalto para llevar a cabo la activación del metilo de la 2-metilquinolina (**22**), facilitando así su alquenilación con los aldeídos aromáticos (**23**) vía la condensación tipo *Knoevenagel* (Esquema 1).

Esquema 1

Síntesis de las 2-estirilquinolinas (**24**) reportada por Jamal y colaboradores

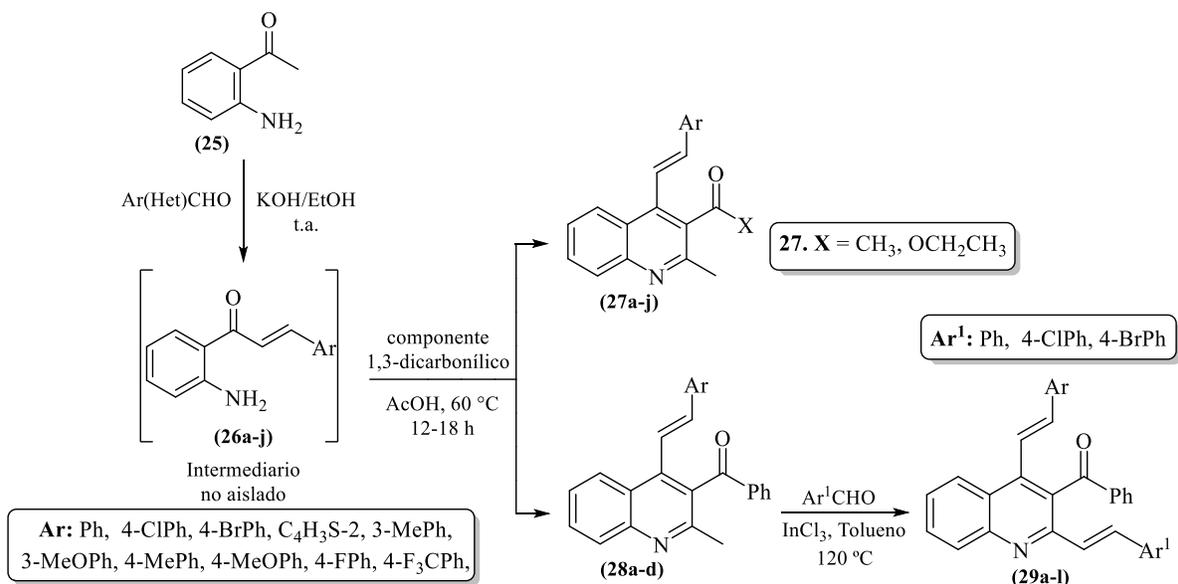


La síntesis de 4-estirilquinolinas de tipo (**27a-j**) y (**28a-d**) fue descrita por Palma y su grupo de investigación en el año 2020, (Meléndez et al., 2020) a través de una metodología sintética “one-pot” (Ardila, 2020; Lipez, 2020; Vera Alarcón, 2020) de dos pasos que conjuga las reacciones de condensación de *Claisen-Schmidt* y la anulación de *Friedländer*. Para lograr este cometido, en el primer paso se lleva a cabo la condensación de *Claisen-Schmidt* entre la 2'-aminoacetofenona (**25**) y diferentes aldehídos aromáticos para acceder a las 2'-aminochalconas (**26a-j**) (intermediarios no aislados). Una vez comprobada la formación de (**26**), en el siguiente paso, mediante la adición de ácido acético (hasta llevar la mezcla de reacción a pH = 4), tiene lugar la reacción de *Friedländer* al adicionar también el componente 1,3-dicarbonílico, accediendo así a las 4-estirilquinolinas (**27a-j**) y (**28a-d**). Adicionalmente, el alcance sintético de esta metodología se evaluó mediante la transformación estereoselectiva de las 3-benzoil-4-estiril-2-metilquinolinas (**28a-d**) en las nuevas bis-estirilquinolinas (**29a-l**), por reacción con diferentes aldehídos aromáticos en la presencia de cloruro de indio (III) como catalizador de la reacción de *Knoevenagel*, de una manera análoga a la descrita por Jamal y colaboradores (Esquema 2). (Jamal et al., 2016)

Esquema 2

Síntesis “one-pot” de 4-estirilquinolinas y bis-estirilquinolinas implementada recientemente en el

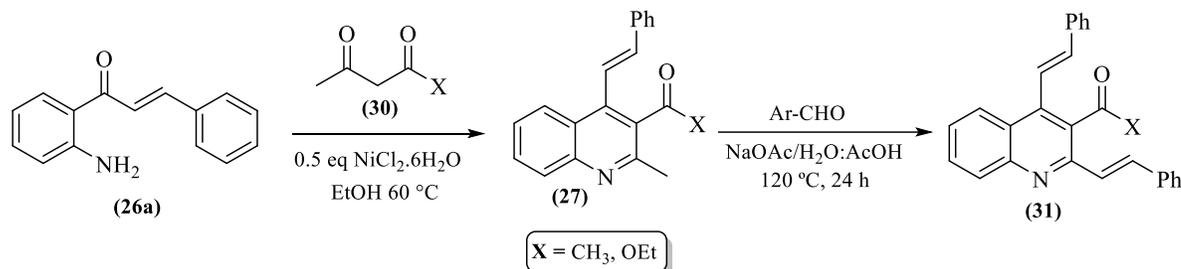
LSO



Previamente, *Ilangovan y colaboradores* (Satish et al., 2019) también habían desarrollado híbridos moleculares del tipo 2,4-bis-estirilquinolinas (**31**), pero utilizando como catalizador de la reacción acetato de sodio en una mezcla 1:1 (v/v) de ácido acético y agua (Esquema 3). Los autores también emplearon las 2'-aminocalconas (**26**) como intermediarios en la síntesis de 4-estirilquinolinas del tipo (**27**), pero usando sales de níquel como catalizador de la reacción de *Friedländer*.

Esquema 3

Síntesis de las 2,4-bis-estirilquinolinas (31) reportada por Ilangovan y colaboradores

**1.3 Actividad biológica y síntesis de indolizinas e híbridos moleculares pirrolo[a]quinolina**

El pirrol es otro de los sistemas heterocíclicos nitrogenados que constantemente es estudiado por las químicas orgánica y medicinal, (Bellina & Rossi, 2006) especialmente, sus análogos benzofusionados de tipo indolizina, los cuales han sido el foco de atención en numerosos estudios dirigidos a su posible uso como agentes terapéuticos. (V. Sharma & Kumar, 2014)

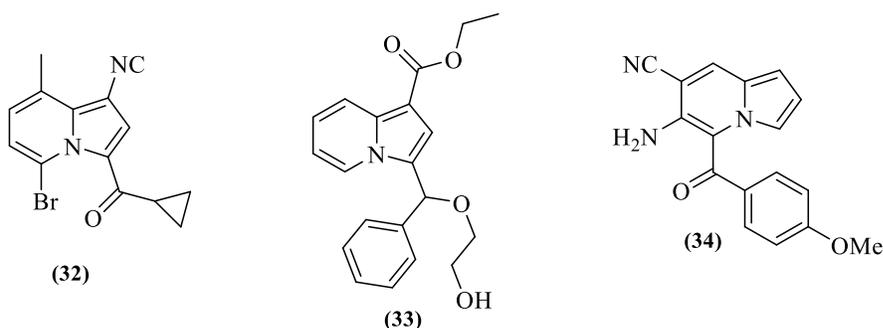
El permanente interés en la indolizina radica en que este sistema heterocíclico puede ser considerado como la base para la generación de compuestos biológicamente activos en virtud de su presencia en la estructura de variedad de alcaloides, (G M Cingolani et al., 1990) encontrándose numerosos ejemplos del amplio espectro de propiedades biológicas que han presentado muchos de sus derivados, dentro de las cuales se destacan la actividad antihistamínica, (G M Cingolani et al., 1990) antimicobacteriana, (Gundersen et al., 2003) anticonvulsiva, (Dawood et al., 2006) y anti-VIH. (Huang et al., 2013; Singh & Mmatli, 2011)

De igual manera, la actividad anticancerígena se encuentra entre las manifestaciones biológicas exhibidas por algunas moléculas basadas en este sistema heterocíclico. Como ejemplo, se pueden citar las indolizinas (32) y (33) que mostraron actividad anti-proliferativa significativa sobre células Hep-G2 de carcinoma hepatocelular, (Y. Liu et al., 2019; Shen et al., 2010) y el

derivado (34) que se destacó como un potencial agente antitumoral, al encontrarse que puede inducir apoptosis vía la inhibición de la β -catenina y la activación de la proteína supresora de tumores p53 en células A549. (Moon et al., 2016)

Figura 10

Derivados indolizínicos con actividad anticancerígena

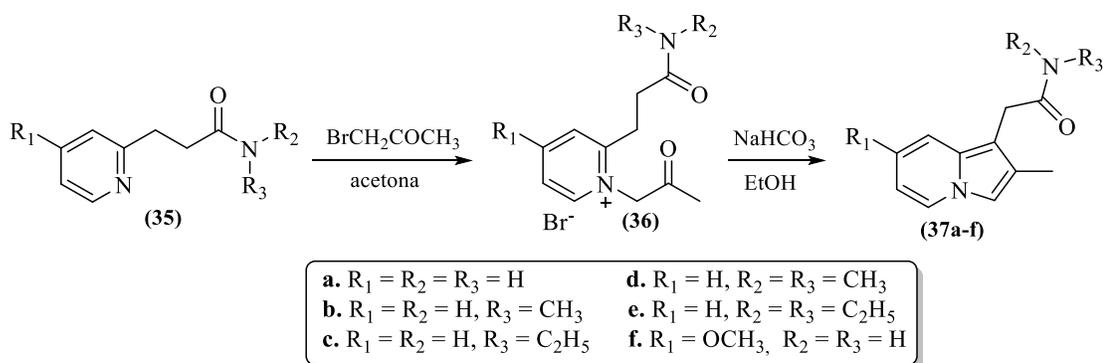


Considerando la importancia fármaco biológica de los derivados de la indolizina, diversos métodos sintéticos han sido desarrollados para realizar su preparación. (Chamdrashekarappa et al., 2017) Sin embargo, en este apartado se hará énfasis únicamente en la síntesis de indolizinas de *Chichibabin*, teniendo en cuenta que es la metodología seleccionada para intentar acceder a uno de los tipos de híbridos moleculares propuestos en los objetivos de la presente investigación. De este modo, en esta reacción clásica, que constituye una de las metodologías más sencillas y efectivas para la síntesis de derivados de la indolizina, un haluro de 2-alkilpiridinio, resultante de la reacción de una piridina 2-alkilsustituida con un α -halocarbonilo, es tratado con una base para generar una especie carbaniónica que es capaz de promover la ciclocondensación intramolecular que resulta en la formación del anillo de la indolizina. (Bragg & Wibberley, 1963; Gundersen et al., 2003) Como ejemplo, se presenta el trabajo reportado por *Cingolani y colaboradores* (G M Cingolani et al., 1990; Gian Mario Cingolani et al., 1988) en el cual se describe la preparación de

las (2-metilindolizin-1-il)acetamidas (**37a-f**) por reacción de las 3-(2-piridil)propionamidas (**35**) con bromoacetona en acetona, que resulta en la formación de las sales de piridinio (**36a-f**), las cuales, a su vez, son cicladas por tratamiento con bicarbonato de sodio en etanol (Esquema 4).

Esquema 4

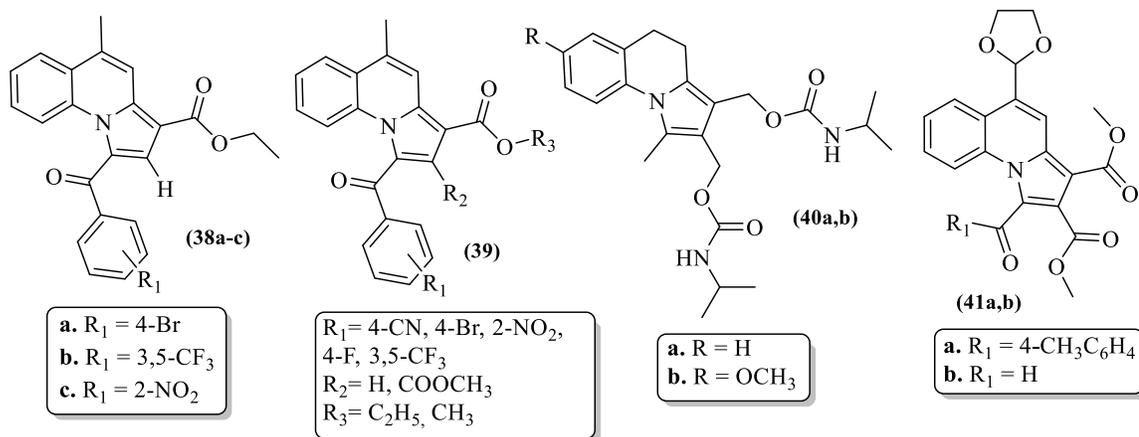
Metodología de síntesis basada en la reacción de Chichibabin para acceder a derivados de la indolizina



Con respecto al sistema tricíclico pirrolo[*a*]quinolina, se ha recabado suficiente información en la literatura especializada que evidencia que la fusión de estos dos núcleos aromáticos (pirrol y quinolina) es una excelente alternativa para la creación de nuevas moléculas biológicamente activas (Figura 11). (Black & Kumar, 1991) Tal es el caso de las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas (**38a-c**) con potencial larvicida, (Uppar et al., 2020) así como sus análogos (**39**) que revelaron promisoria actividad antituberculosa, especialmente cuando R₂ es una función éster; (Venugopala et al., 2020) las pirrolo[*a*]quinolinas (**40a,b**) resultaron ser promisorios agentes anticancerígenos, (Anderson et al., 1988; Cai et al., 2006) y las pirrolo[*a*]quinolinas (**41a,b**) que, además de su potencial antiproliferativo, también actúan como antioxidantes. (Nanjappa et al., 2015)

Figura 11

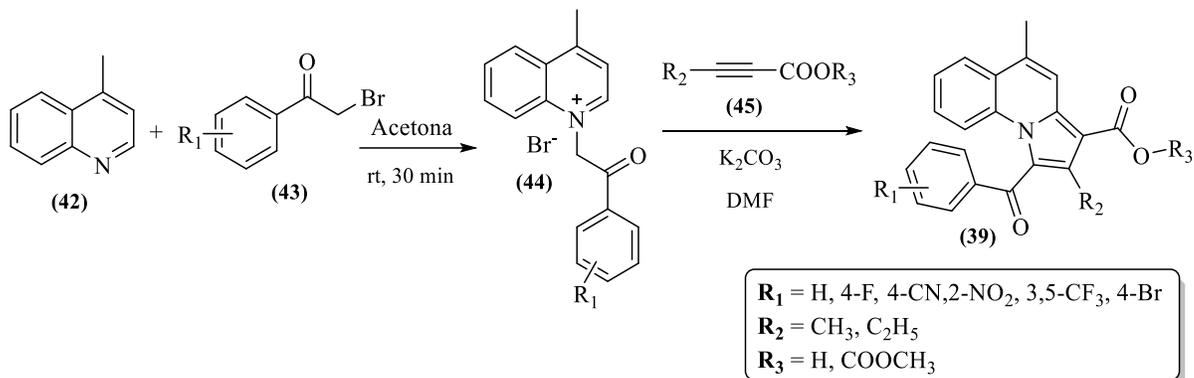
Ejemplos de pirrolo[1,2-a]quinolinas con notables propiedades biológicas



Teniendo en cuenta el amplio espectro de manifestaciones biológicas que caracteriza a los derivados indolizínicos y a los compuestos fusionados de tipo pirrolo[1,2-a]quinolina, los químicos orgánicos han desarrollado diferentes protocolos de síntesis para crear nuevas moléculas biológicamente activas derivadas de estos sistemas.⁴⁴⁻⁴⁶ Un ejemplo de esas metodologías desarrolladas es la síntesis de las pirrolo[1,2-a]quinolinas **(39)** realizada por *Uppar* y *colaboradores*, (Uppar et al., 2020) en la cual, inicialmente, la lepidina **(42)** es *N*-alquilada con diferentes α -bromoacetofenonas **(43)**, y los bromuros de piridinio intermediarios resultantes **(44)** son, posteriormente, sometidos a un proceso de ciclación 1,3-dipolar promovida por carbonato de potasio, con distintos derivados del ácido propiólico **(45)**, (Esquema 5).

Esquema 5

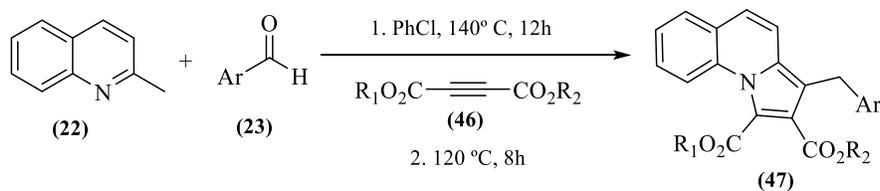
Síntesis de pirrolo[1,2-*a*]quinolinas realizada por Uppar y colaboradores



Un enfoque sintético alternativo fue empleado por *Wu y colaboradores* (Wu et al., 2017) para la preparación de las pirrolo[*a*]quinolinas (47), el cual consiste en un proceso “one-pot” de dos pasos que involucra, inicialmente, la condensación tipo *Knoevenagel* entre la 2-metilquinolina (22) y diferentes aldehídos aromáticos (23), lo que resulta en la formación de las correspondientes 2-estirilquinolinas intermediarias, las cuales, en un paso subsecuente, in situ sufren una cicloadición [3+2] con los acetilendicarboxilatos (46) presentes en el medio de reacción (Esquema 6).

Esquema 6

Síntesis de las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas (47) realizada por Wu y colaboradores

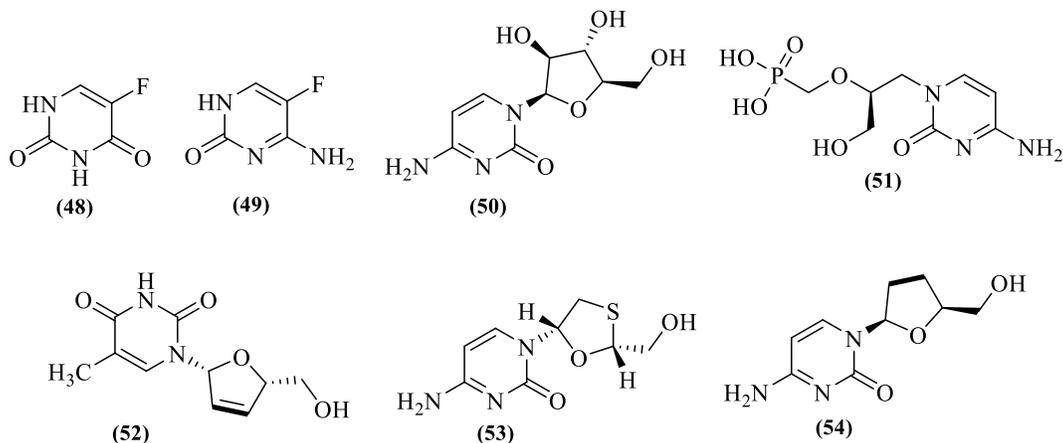


- | | |
|--|---|
| a. $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$ | e. $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{Ar} = 4\text{-CNC}_6\text{H}_4$ |
| b. $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{Ar} = 4\text{-}t\text{-BuC}_6\text{H}_4$ | f. $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{Ar} = 4\text{-CHOC}_6\text{H}_4$ |
| c. $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ | g. $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{Ar} = \text{C}_4\text{H}_3\text{S-2}$ |
| d. $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{Ar} = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ | h. $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{Ar} = \text{C}_4\text{H}_3\text{S-2}$ |

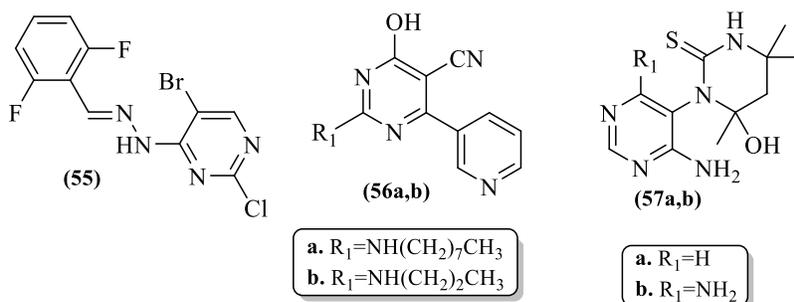
1.4 Propiedades biológicas y métodos de construcción del núcleo de la pirimidina

Otros compuestos heterocíclicos nitrogenados considerados como privilegiados son las pirimidinas, las cuales se encuentran ampliamente diseminadas en la naturaleza formando parte de la estructura química de moléculas que participan en procesos biológicos de vital importancia, motivo por el que han estado en constante investigación por parte de las químicas heterocíclica y medicinal, así como por la bioquímica, con el objeto principal de encontrar nuevas aplicaciones en áreas de la síntesis, medicina y la industria. (Derissen & Beijnen, 2020; Fecková et al., 2020; Jindal & Kaur, 2021; Mitchell et al., 1989)

No resulta extraño entonces, que se haya desarrollado un arsenal de fármacos basados en derivados de este sistema heterocíclico, de los cuales, varios son prescritos actualmente en el tratamiento de enfermedades de diversa índole. (Black & Kumar, 1991; Gian Mario Cingolani et al., 1988; Uppar et al., 2020; Venugopala et al., 2020) Como ejemplos, se pueden citar: el 5-fluoracil (**48**), que juega un rol importante en el tratamiento de distintos tumores malignos, incluidos aquellos con origen en el tracto gastrointestinal, en los senos y en la región del cuello y cabeza; (Derissen & Beijnen, 2020) la flucitosina (**49**), un agente antifúngico; (Moiseev et al., 2007) la citarabina (**50**), un agente quimioterapéutico para tratar diversos tipos de leucemia, (Derissen & Beijnen, 2020) así como los fármacos antirretrovirales cidofovir (**51**), estaduvina (**52**), lamiduvina (**53**), y zalcitavina (**54**), todos empleados en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), (Figura 12).

Figura 12*Fármacos basados en el núcleo de la pirimidina*

Los derivados pirimidínicos también se destacan como agentes anticonvulsivos, como la heteroarilhidrazona (**55**), (Mohana et al., 2013) antimicobacterianos, como las 4-(3-piridil)pirimidinas (**56a,b**), (A. Kumar et al., 2002) analgésicos, como los compuestos (**57a,b**), (Sondhi et al., 2001) y antituberculosos, (Desai et al., 2014) entre otros muchos agentes bioactivos, (S Kumar & Narasimhan, 2018; Rani et al., 2016) (Figura 13).

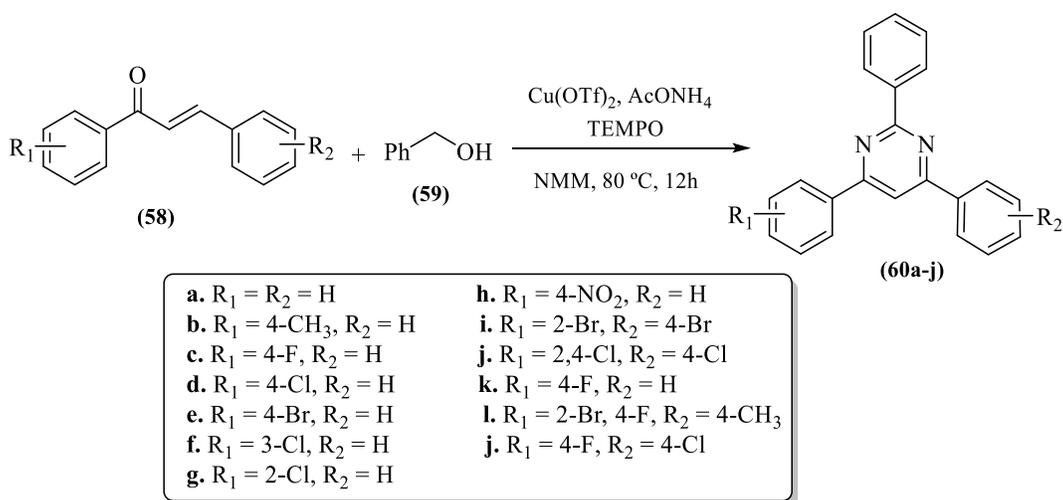
Figura 13 *Derivados de la pirimidina biológicamente activos*

Dentro de los diferentes métodos de síntesis implementados para la preparación de derivados pirimidínicos, (Choudhury & Basu, 2020) la condensación de *Pinner*, por su sencillez y eficacia, ocupa un lugar prominente; ésta consiste en una reacción de condensación entre una

amidina y un compuesto 1,3-dicarbonílico. (Z. Wang, 2010) Desde su aparición, esta metodología ha sido permanentemente mejorada gracias al uso de catalizadores y fuentes de nitrógeno alternos, así como de sustratos electrofílicos diferentes de los 1,3-dicarbonílicos empleados por *Pinner*; el acetato de amonio es la fuente de nitrógeno que más se emplea en estas metodologías alternas. Un ejemplo representativo de los métodos mencionados es el descrito por *Wang y colaboradores*, (P. Wang et al., 2019) quienes prepararon la serie de pirimidinas 2,4,6-triaril-sustituidas (**60a-j**), las cuales se formaron como resultado de la reacción tándem multicomponente entre las chalconas (**58**) y el alcohol bencílico (**59**) en la presencia de acetato de amonio en exceso, usando triflato cúprico como catalizador y TEMPO [(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxidanil] como agente oxidante suave encargado de convertir *in situ* el alcohol bencílico en benzaldehído, cuya presencia es imprescindible para culminar la construcción del núcleo de la pirimidina (Esquema 7).

Esquema 7

Metodología descrita por Wang y colaboradores para construir el núcleo de la pirimidina

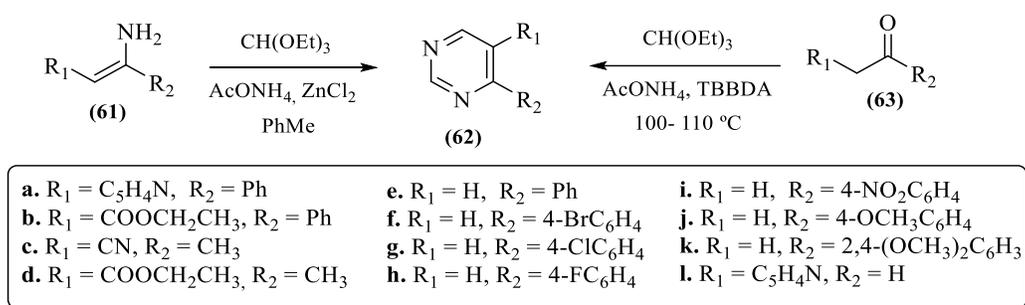


Sasada y colaboradores, (Sasada et al., 2009) mediante un proceso de anelación [3 + 1 + 1 + 1], prepararon la serie de pirimidinas 4,5-disustituidas (**62a-d**), que fueron los productos directos

de la reacción multicomponente “one-pot” catalizada por cloruro de zinc entre las enaminas funcionalizadas (**61**), el ortoformiato de trietilo y el acetato de amonio. Con un enfoque de síntesis similar, *Ghorbani-Vaghei y su grupo de investigación* (Ghorbani-Vaghei et al., 2014) también accedieron a las pirimidinas (**62e-i**) a través de una reacción *one-pot* libre de disolvente, pero utilizando las cetonas enolizables (**63**) como componente carbonílico, y TBBDA como catalizador.

Esquema 8

Metodología descrita por Wang y colaboradores para construir el núcleo de la pirimidina



1.5 Sistemas heterocíclicos fusionados del tipo pirimido-quinolina: actividad biológica y síntesis

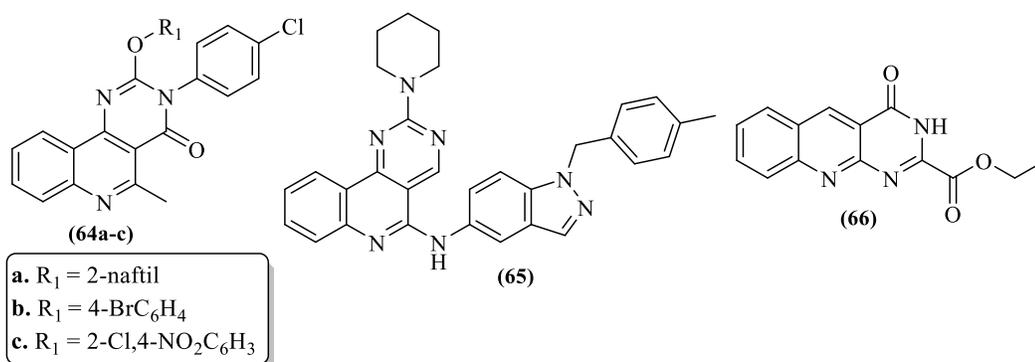
Los sistemas heterocíclicos en los que un anillo de quinolina se encuentra fusionado a una de las caras del núcleo de la pirimidina hacen parte de las denominadas pirimido-quinolinas, las cuales han sido objeto de estudio permanente debido a las manifestaciones biológicas prometedoras exhibidas por las mismas, actividad que depende de la manera como estos dos núcleos farmacofóricos están fusionados. (Tu et al., 2007)

Como constatación, se trae a colación la actividad anticancerígena de amplio espectro demostrada por las pirimido[5,4-*c*]quinolinas (**64a-c**), (Ai et al., 2012) las cuales sobresalieron entre una serie de análogos evaluados contra las líneas celulares de cáncer humano KB (carcinoma oral humana), CNE2 (carcinoma nasofaríngeo humano), MGC-803 (carcinoma gástrico humano),

GLC-82 (carcinoma de pulmón humano), MDA-MB-453 y MCF-7 (carcinoma y adenocarcinoma de mama), mientras que la pirimido[5,4-*c*]quinolina (**65**) sobresalió por su significativa actividad antitumoral contra las líneas celulares H460, HT29 y MDA-MB-231. (Zhang et al., 2011) Por otra parte, la pirimido[4,5-*b*]quinolina (**66**) presentó actividad antialérgica, destacándose como inhibidor en la liberación de los mediadores de anafilaxia en ratones y cerdos de guinea a una dosis efectiva, ED₅₀, de 3 mg/kg. (Althuis et al., 1980)

Figure 14

Pirimido-quinolinas biológicamente activas



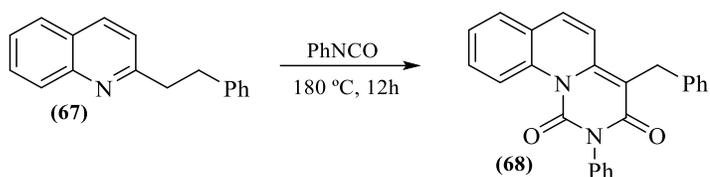
Dentro de los sistemas fusionados del tipo pirimido-quinolina, las pirimido[1,6-*a*]quinolinas son, quizás, las menos estudiadas. Para este tipo de compuestos, que son de gran relevancia para el actual Trabajo de Investigación, la información sobre su síntesis y sus propiedades biológicas es prácticamente inexistente. A continuación, se citan los dos trabajos encontrados en la literatura especializada sobre la construcción de este sistema tricíclico nitrogenado.

El primer trabajo es el reportado en 1983 por *Kappe y colaboradores*, (Kappe et al., 1983) y en él se describe la síntesis de la 4-bencil-2-fenil-1*H*-pirimido[1,6-*a*]quinolina-1,3(2*H*)-diona

(68) haciendo reaccionar la 2-fenetilquinolina (67) con el isocianato de fenilo a temperatura elevada (Esquema 9).

Esquema 9

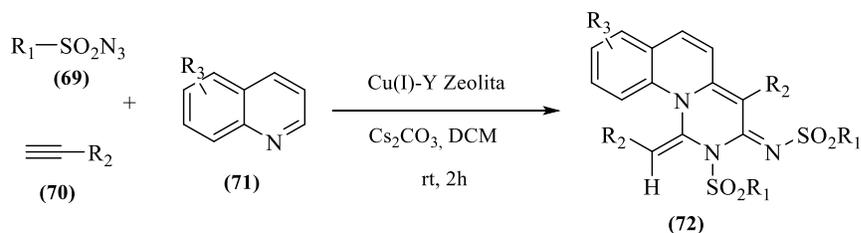
Síntesis de la pirimido[1,6-a]quinolina (68) descrita por Kappe y colaboradores



En el segundo manuscrito, reportado en el año 2015 por *Ramanathan y su grupo de investigación*, (Ramanathan & Pitchumani, 2015) se informa sobre la síntesis de las pirimido[1,6-*a*]quinolinas (72) como los productos finales de una reacción en cascada, denominada por los autores como una nueva reacción de ciclo-adición o ciclotrimerización [NC + CC + NC] / [2 + 2 + 2], entre las quinolinas (71) y las *N*-sulfonilceteniminas (no aparece en el esquema), siendo estas últimas los productos de la ciclo-adición [3 + 2] entre las sulfonilazidas (69), (dipolo), y los alquinos terminales (70), (dipolarófilo), en un proceso catalizado por el sistema Cu(I)-zeolita Y y carbonato de cesio (Esquema 10).

Esquema 10

Síntesis de las pirimido[1,6-a]quinolinas (72) descrita por Ramanathan y su grupo de investigación



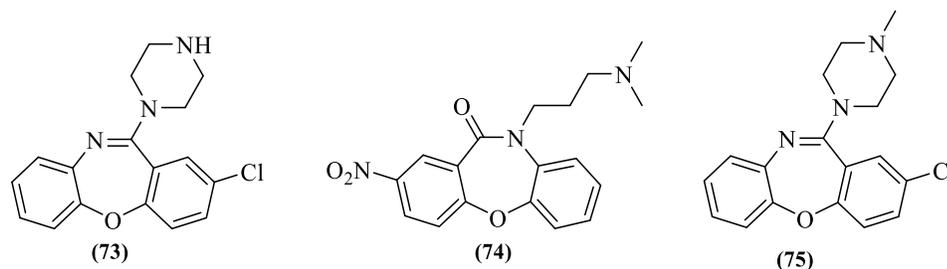
a. R ₁ = R ₂ = C ₆ H ₅ , R ₃ = H	i. R ₁ = 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , R ₂ = 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , R ₃ = H
b. R ₁ = 2,4,5-Cl ₃ C ₆ H ₂ , R ₂ = C ₆ H ₄ , R ₃ = H	j. R ₁ = 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , R ₂ = C ₃ H ₅ , R ₃ = H
c. R ₁ = 4-BrC ₆ H ₄ , R ₂ = C ₆ H ₅ , R ₃ = H	k. R ₁ = C ₆ H ₅ , R ₂ = C ₃ H ₅ , R ₃ = H
d. R ₁ = 4-IC ₆ H ₄ , R ₂ = C ₆ H ₅ , R ₃ = H	l. R ₁ = 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , R ₂ = C ₆ H ₅ , R ₃ = 6-NO ₂
e. R ₁ = 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , R ₂ = C ₆ H ₅ , R ₃ = H	m. R ₁ = C ₆ H ₅ , R ₂ = C ₆ H ₅ , R ₃ = 6-NO ₂
f. R ₁ = 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , R ₂ = 2-CH ₃ C ₆ H ₄ , R ₃ = H	n. R ₁ = 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , R ₂ = C ₆ H ₅ , R ₃ = 5-Cl
g. R ₁ = 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , R ₂ = 3-CH ₃ C ₆ H ₄ , R ₃ = H	ñ. R ₁ = C ₆ H ₅ , R ₂ = C ₆ H ₅ , R ₃ = 5-Cl
h. R ₁ = 4-BrC ₆ H ₄ , R ₂ = 4-BrC ₆ H ₄ , R ₃ = H	o. R ₁ = 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , R ₂ = C ₆ H ₅ , R ₃ = 3-Br

1.6 Aspectos biológicos relevantes y métodos de construcción del núcleo de la oxazepina e híbridos moleculares oxazepino-quinolina

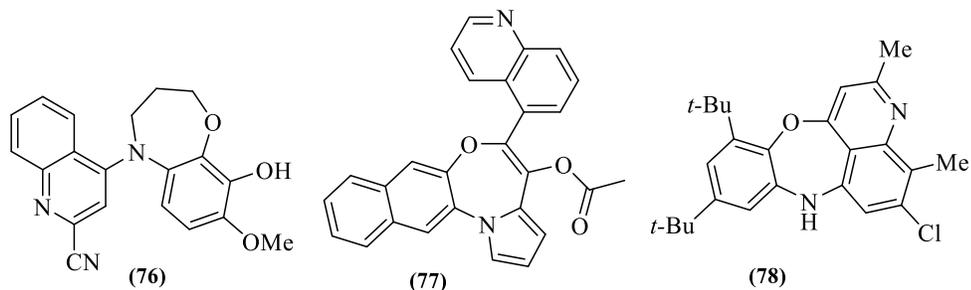
La 1,4-oxazepina representa otra clase interesante de compuestos heterocíclicos reconocidos por que muchos de sus derivados, en especial los dibenzofusionados, han sido estudiados desde los puntos de vista sintético y biológico, considerados como bloques de construcción versátiles en el desarrollo de nuevos fármacos. (Thiyagamurthy et al., 2020) Como ejemplos del potencial farmacofórico asociado a este núcleo se encuentran los agentes antidepresivos amoxapina (**73**) y sintamil (**74**), así como el antipsicótico loxapina (**75**), un *N*-metil análogo de la amoxapina, (Goutham et al., 2015) (Figura 15).

Figura 15

Fármacos que contienen el núcleo de la 1,4-oxazepina dibenzofusionado



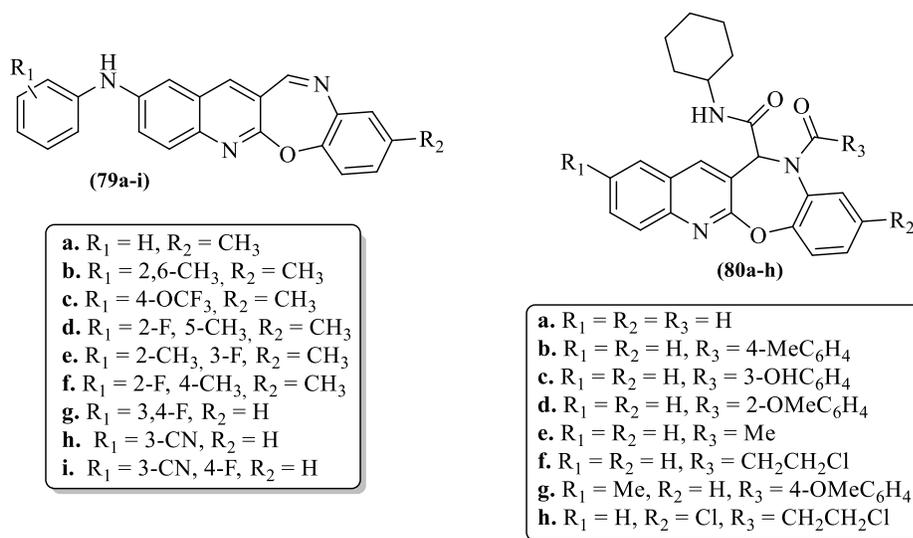
Considerando las propiedades biológicas prometedoras que han revelado ciertos derivados de la 1,4-oxazepina, y con el fin de crear nuevas sustancias con valor biológico agregado, los químicos sintéticos han centrado su atención en el desarrollo de protocolos que permitan conjugar este núcleo con otros fragmentos farmacofóricos reconocidos en una nueva entidad molecular. (Kwiecien et al., 2012) Muestra de ello son los híbridos moleculares oxazepino-quinolina (**76**)-(**78**) y (**79**)-(**80**) representados en las Figura 16 y 17. El compuesto (**76**), (Khelifi et al., 2020) que exhibió remarcada actividad antitumoral evaluada sobre cinco líneas celulares cancerígenas, es un candidato prometedor para pruebas *in vivo* con posible uso como un agente disruptor vascular en el tratamiento de diferentes tumores malignos; el derivado (**77**) también resultó ser un promisorio agente antiproliferativo, que actúa como inductor de apoptosis mediada por caspasa-3 en diferentes líneas celulares, de manera que la optimización del mismo podría servir como guía hacia el desarrollo de compuestos eficaces para el tratamiento de tumores resistentes a los fármacos, (Brindisi et al., 2019) mientras que el híbrido (**78**) presentó inhibición del crecimiento en células epiteliales KB y células Lu de carcinoma de pulmón. (Bang et al., 2015)

Figura 16*Oxazepino-quinolinas con actividad anticancerígena*

En cuanto a los derivados (**79a-i**), éstos resultaron ser excelentes agentes antioxidantes (comercialmente viables en la industria alimentaria); los compuestos (**79a,b**) también se destacaron como inhibidores de la α -amilasa y la α -glucosidasa, con gran potencial para el tratamiento de la diabetes. (Thiyagamurthy et al., 2020) Finalmente, los derivados (**80a-h**) fueron evaluados como antibacterianos, encontrándose un mayor potencial para aquellas estructuras con el núcleo central de la quinolina sin sustitución, siendo (**80a,b-d**) las moléculas que presentaron la mejor actividad (de moderada a alta) contra cepas de las bacterias *P. aeruginosa*, MRSA, *S. aureus*, *E. coli* y *K. pneumonia*. (Hamidi et al., 2015)

Figura 17

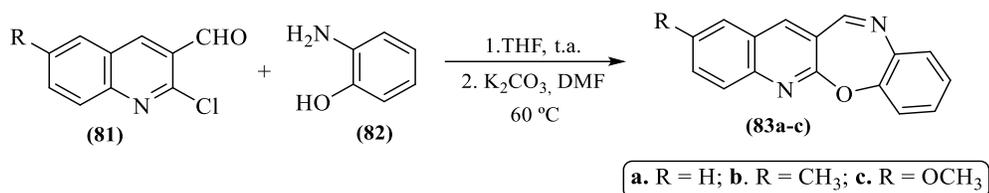
Oxazepino-quinolinas con actividad antioxidante y antibacteriana



En cuanto a las metodologías sintéticas desarrolladas para llevar a cabo la fusión del anillo de la 1,4-oxazepina a una de las caras del núcleo de la quinolina, se presenta la reportada por *Torrini y colaboradores*, (Zecchini et al., 1987) en la que se describe la síntesis de las oxazepino[7,6-*b*]quinolinas (**83**) por medio de un procedimiento “*one-pot*” de dos pasos, llevando a cabo en el primer paso la condensación de los 2-cloroquinolina-3-carbaldehídos (**81**) con el 2-aminofenol (**82**), seguido de la ciclación de las iminas intermediarias en medio básico vía una sustitución nucleofílica aromática intramolecular (Esquema 11).

Esquema 11

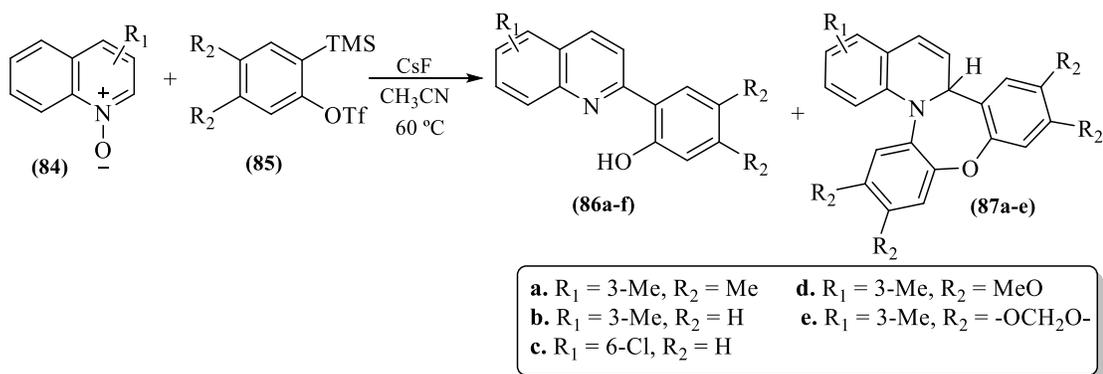
Metodología sintética descrita por Torrini y colaboradores



Otro trabajo interesante es el reportado, en el año 2012, por *Okuma y su grupo de investigación*, (Okuma et al., 2013) en el cual se describe la síntesis de las oxazepino[4,5-*a*]quinolinas (**87a-f**) mediante una metodología tándem que involucra la formación de un cicloaducto de cicloadición [3+2] (no se encuentra en el esquema), entre los *N*-óxidos quinolínicos (**84**) y diferentes arinos generados *in situ* a partir de (**85**), seguido de la reacción del cicloaducto formado con otra molécula del mismo arino (Esquema 12).

Esquema 12

Síntesis de oxazepino[4,5-*a*]quinolinas descrita por Okuma y su grupo de investigación



1.7 Importancia biológica y metodologías sintéticas para la construcción del núcleo de 4H-cromen-4-ona.

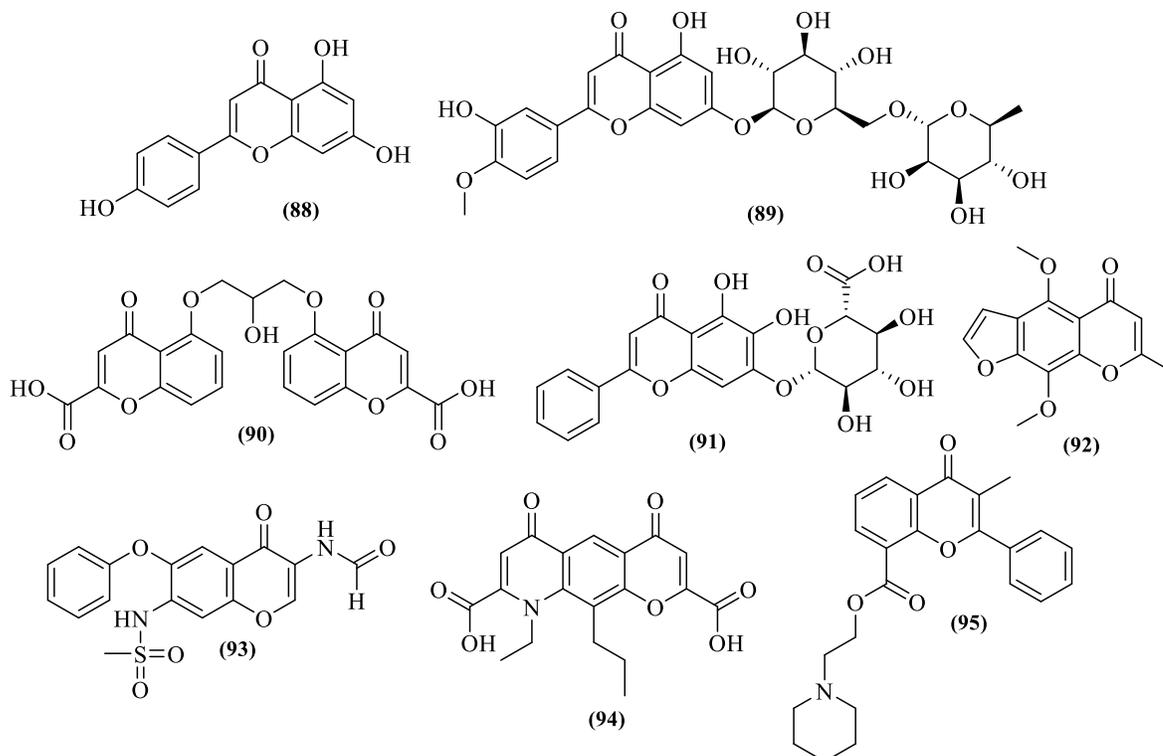
Formando parte integral de la familia de los heterociclos oxigenados se encuentran las 4H-cromen-4-onas, también llamadas cromonas, las cuales se encuentran ampliamente diseminadas en la naturaleza, más específicamente en el *reino plantae*, en donde sus derivados están implicados en diferentes ciclos biológicos. (Bondarenko & Frasinyuk, 2019) Es por esta razón que muchos compuestos naturales que contienen este bloque enónico en sus estructuras resultan ser muy llamativos para la química farmacéutica, en tanto exhiben variedad de propiedades biológicas, entre las que destacan las actividades neuroprotectora, citotóxica, antiinflamatoria, antibacteriana, y anticancerígena, entre otras. (Gomes et al., 2009; Houghton, 2000; Ibrahim & Mohamed, 2015; Maicheen et al., 2013) En la figura 18 se muestran las estructuras de algunos derivados de origen natural y sintético que han sido empleados por la medicina tradicional y moderna en el tratamiento de múltiples enfermedades, (Keri et al., 2014) como la apigenina (**88**) (Man et al., 2012) y la diosmina (**89**), (Thanapongsathorn & Vajrabukka, 1992) que sobresalen por sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, la cromolina (**90**) (C. F. M. Silva et al., 2016) y la baicalina (**91**), (Kim et al., 2010) que exhiben actividad anti alérgica, y la kellingina (**92**), (Huttrer & Dale, 1951) que actúa como antihistamínico y vasodilatador, entre otros. (K. Sharma et al., 2011)

Teniendo en cuenta el amplio número de derivados naturales de la cromona con manifestaciones biológicas demostradas, los químicos sintéticos se han planteado el reto de llevar a cabo de una manera racional y dirigida, la diversificación y funcionalización de esta subunidad heterocíclica en aras de descubrir nuevos agentes bioactivos. (Horton et al., 2003) Así, entre los fármacos sintéticos basados en el núcleo de la cromona y ampliamente empleados se encuentran

el agente anticolinérgico iguratimod (**93**), (Xie et al., 2020) el antiasmático nedocromilo (**94**), (Y. Yang et al., 2010) y el antiespasmódico flavoxato (**95**). (C. F. M. Silva et al., 2018)

Figura 18

Cromonas de origen natural y sintético de uso farmacéutico



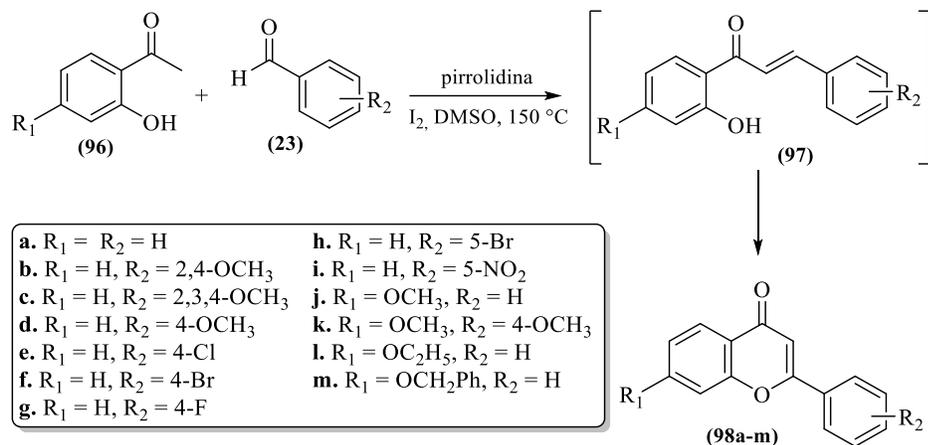
Entre las metodologías sintéticas empleadas para efectuar la construcción del sistema de la 4*H*-cromen-4-ona se encuentra la reacción de *Allan-Robinson*, (Chanda et al., 2014) que consiste en una ciclocondensación entre *orto*-acilfenoles (2-hidroxiacetofenonas) y derivados de ácidos carboxílicos; el rearrreglo de *Baker-Venkataraman*, (Ameen & Snape, 2015) que involucra la generación de 1,3-diaril-1,3-dicetonas a partir de fenol ésteres *o*-acilados y la subsiguiente ciclación de las primeras en medio ácido; y, finalmente, la ciclación oxidativa intramolecular de 2'-hidroxichalconas, (Ahmed et al., 2005; Du et al., 2011; Lahyani & Trabelsi, 2016; A. M. S. Silva et al., 1994) derivadas de la condensación de *Claisen-Schmidt* de aldehídos aromáticos y 2-

hidroxiacetofenonas, promovida por diferentes sistemas catalíticos. A continuación, se hará énfasis en algunas modificaciones de esta última metodología mencionada, puesto que además de ser uno de los métodos más sencillos empleados para la construcción del sistema de la cromen-4-ona, también resulta de gran importancia y afinidad para el presente trabajo en tanto que fue ésta la herramienta sintética seleccionada para desarrollar la nueva serie de híbridos moleculares quinolina-cromenona propuestos.

En correspondencia con lo recién expuesto, se presenta la metodología *one-pot* descrita por *Naik y colaboradores*, (Naik et al., 2014) en la que se reporta la síntesis de las flavonas (**98a-m**), que consta de preparación de las 2'-hidroxichalconas intermediarias (**97**), vía la condensación de *Claisen-Schmidt* catalizada por pirrolidina entre las 2'-hidroxiacetofenonas (**96**) y diferentes aldehídos aromáticos, y su subsiguiente ciclación oxidativa mediada por el yodo en dimetilsulfóxido (Esquema 13). Los autores consideran que la ciclación intramolecular oxidativa puede transcurrir por dos caminos; el primero, se basa en la adición conjugada de *Michael* promovida por la pirrolidina y la concomitante oxidación de la flavonona resultante (no se muestra en el esquema) por el sistema I₂-DMSO, el otro camino posible estipula que tanto el proceso de la adición de *Michael* como el de la oxidación son promovidos por el sistema I₂-DMSO, ya que el DMSO actúa como un co-oxidante para regenerar el I₂.

Esquema 13

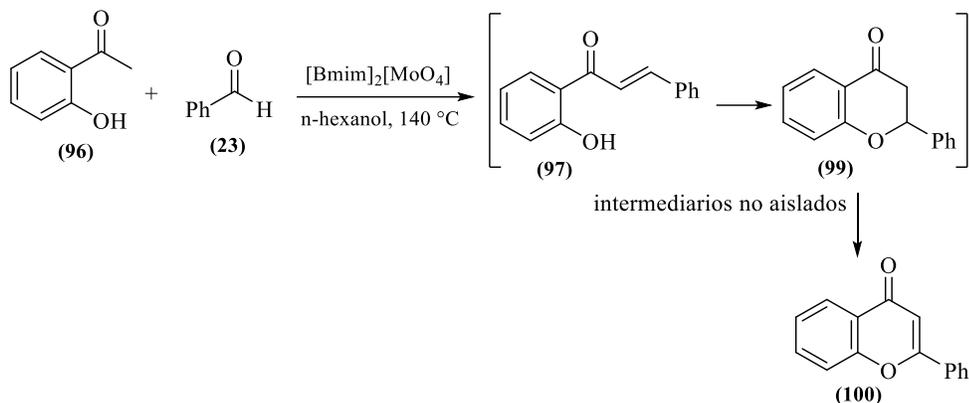
Síntesis de las flavonas (**98a-m**) descrita por Naik y su grupo de investigación



Un enfoque sintético similar fue empleado por *Song y colaboradores*, (Song et al., 2020) quienes en la búsqueda de condiciones más amigables con el medio ambiente, reportaron el uso de diferentes catalizadores específicos de líquidos iónicos (TSILs), y describieron esta metodología como una catálisis oxidativa “one pot” en cascada que parte de la condensación *Claisen-Schmidt* entre la 2'-hidroxiacetofenona (**96**) y el benzaldehído (**23**) catalizada por un medio básico proporcionado por el líquido iónico seleccionado, para general la 2'-hidroxichalcona (**97**), la cual, en las condiciones de reacción, se cicla intramolecularmente a la flavonona (**99**), que, finalmente, por deshidrogenación oxidativa, se transforma en la flavona de interés (**100**), (Esquema 14). Los autores encontraron los mejores rendimientos y conversiones completas de cada uno de los intermediarios (**97**) y (**99**) empleando como catalizador de la reacción el molibdato de 1-butil-3-metilimidazolio [Bmim]₂[MoO₄].

Esquema 14

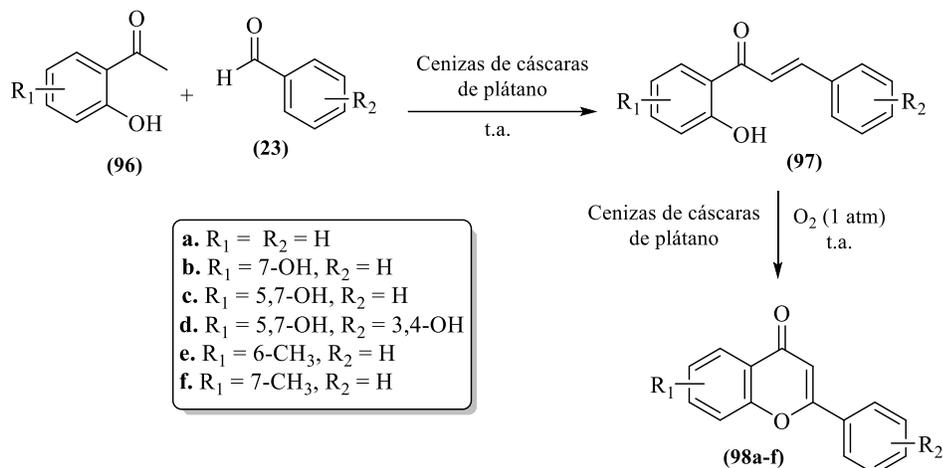
Síntesis de la cromen-4-ona (100) reportada por Song y colaboradores



Tamuli y colaboradores (Tamuli et al., 2020) también desarrollaron una metodología de dos pasos ecológicamente amigable basada en el uso de cenizas de cáscaras de plátanos *Musa sp.* (MMPA) y *Musa Champa* (MCPA) como catalizador básico de tipo *Brønsted-Lowry*. Esta metodología también parte de la condensación de *Claisen-Schmidt* entre las 2'-hidroxiacetofenonas (96) y diferentes aldehídos aromáticos (23), y la ciclación oxidativa, promovida por el sistema catalítico cenizas de cáscaras de plátanos- O_2 , de las 2'-hidroxichalconas intermediarias (97). (Esquema 15)

Esquema 15

Síntesis de las flavonas (98a-f) reportada por Tamuli y colaboradores



1.8 Manifestaciones biológicas y métodos de construcción de híbridos moleculares quinolina-4H-cromen-4-ona.

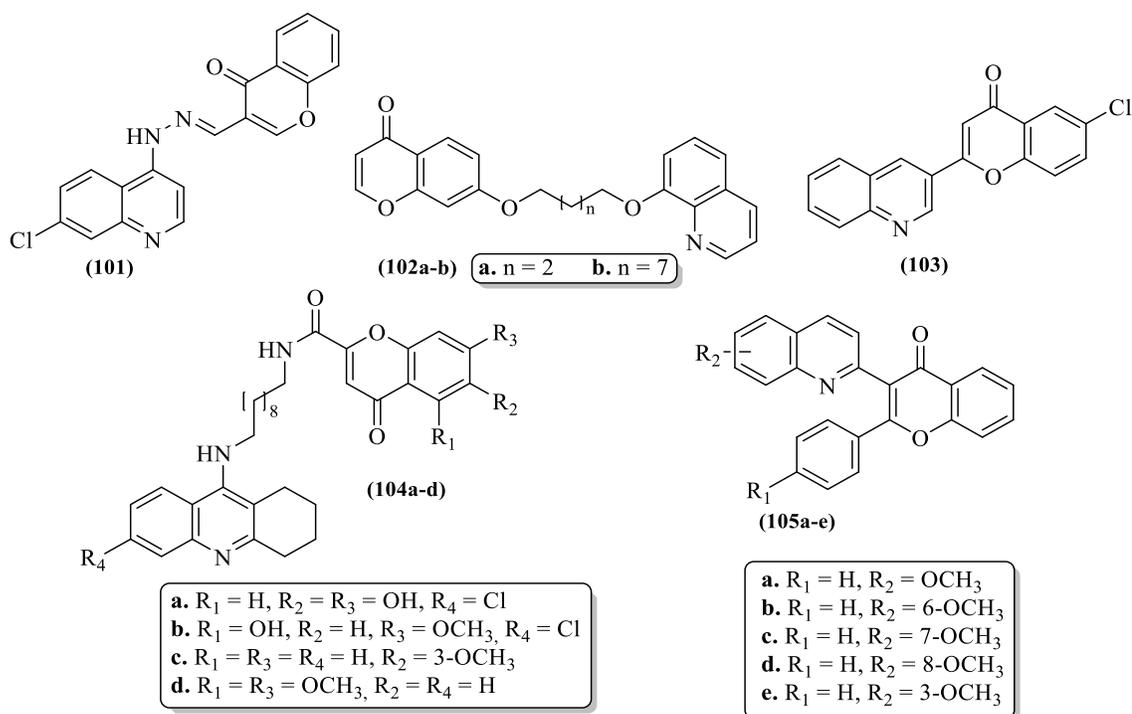
A diferencia del amplio número de reportes en los que se detalla la síntesis y estudio de la actividad biológica de derivados de la cromona, la información disponible en la literatura especializada referente a híbridos moleculares del tipo cromona-quinolina es muy escasa. De esa información, a continuación, se traen a colación algunos ejemplos representativos de estudios relacionados con la evaluación de manifestaciones biológicas de este tipo de moléculas.

De los compuestos estudiados (Figura 19), está el híbrido **(101)**, el cual demostró actividad antibacteriana significativa contra *M. tuberculosis*, (Pola & Garlapati, 2019) los híbridos conjugados **(102a,b)**, que exhibieron mayor actividad antiparasitaria contra *L. (V) panamensis* y *T. cruzi* (parásitos causantes de la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas, respectivamente) que la reportada para los fármacos antimoniato de meglumina y benznidazol. (Coa et al., 2017) También está el híbrido **(103)** que mostró actividad anticancerígena contra células de sarcoma 180, (Donnelly, Dorothy; Geoghegan, Rosalie; O'Brien et al., 1965) los híbridos **(104a-c)**, que

exhibieron actividad inhibitoria sobre las anticolinesterasas, posicionándose como un posible tratamiento contra el Alzheimer, y (104a-d), que, adicionalmente, revelaron actividad antioxidante. (Fernández-Bachiller et al., 2012) Finalmente, los híbridos (105a-e), por su actividad antifúngica sobresaliente, pueden encontrar un potencial uso en la agroindustria. (W. Wang et al., 2021)

Figura 19

Quinolinil-cromonas con actividad biológica



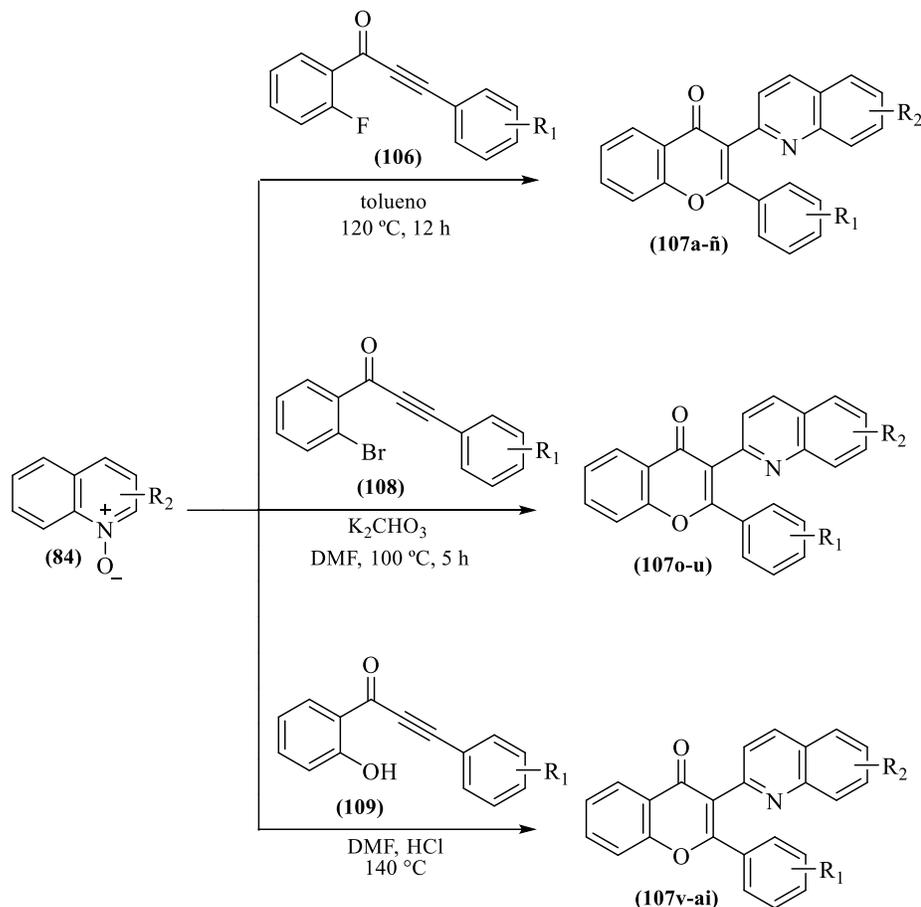
En cuanto a las metodologías que describen la síntesis de híbridos 2-(quinolin-2-il)-4*H*-cromen-4-onas, éstas comúnmente se basan en el uso de inonas y *N*-óxidos de quinolina. Un ejemplo de ello lo constituye la síntesis de los híbridos (107a-ñ) reportada por Liu y colaboradores, (J. Liu et al., 2020) quienes con este enfoque sintético, inicialmente, realizan la cicloadición [3+2] entre los *N*-óxidos de quinolina (84) (dipolo) y las inonas aromáticas 2-fluorosustituidas (106)

(dipolarófilos), que resulta en la formación de los correspondientes cicloaductos (no se muestra en el esquema), los cuales, a su vez, sufren una apertura de anillo mediante la ruptura del enlace N-O del isoxazol recién generado y se transforman en los intermediarios enólicos clave, que, finalmente, vía la ciclación intramolecular (*O*-arilación), seguido del proceso de re-aromatización por eliminación de HF, producen los híbridos moleculares (**107a-n**), (Esquema 16).

Con un enfoque sintético similar, *Yang y colaboradores* (W. W. Yang et al., 2020) evaluaron la reacción de cicloadición [3+2] entre los *N*-óxidos quinolínicos (**84**) y la 1-(2-bromofenil)-3-(*p*-tolil)prop-2-in-1-ona (**108**) en la presencia de carbonato de potasio en *N,N*-dimetilformamida, y comprobaron que se genera el mismo cicloaducto de tipo isoxazol, el cual al estar en medio básico sufre la apertura de anillo y se transforma en un intermediario imina-enamina (no mostrado en el esquema), que, a su vez, origina el intermediario enólico clave, mismo que finalmente, vía ciclación intramolecular, produce los nuevos híbridos moleculares (**107o-u**), (Esquema 16).

Esquema 16

Síntesis de quinolinil-cromonas a partir de inonas y *N*-óxidos quinolínicos



a. $R_1 = R_2 = H$	j. $R_1 = H, R_2 = 4-CH_3$	r. $R_1 = CH_3, R_2 = 6-CH_3$	aa. $R_1 = H, R_2 = 6-Cl$
b. $R_1 = 4-Cl, R_2 = H$	k. $R_1 = H, R_2 = 6-Br$	s. $R_1 = CH_3, R_2 = 8-CH_3$	ab. $R_1 = H, R_2 = 6-F$
c. $R_1 = 4-F, R_2 = H$	l. $R_1 = H, R_2 = 6-CH_3$	t. $R_1 = CH_3, R_2 = 6-OCH_3$	ac. $R_1 = H, R_2 = 6-OCH_3$
d. $R_1 = 4-CH_3, R_2 = H$	m. $R_1 = H, R_2 = 6-OCH_3$	u. $R_1 = CH_3, R_2 = 6-COOCH_3$	ad. $R_1 = H, R_2 = 6-OCF_3$
e. $R_1 = 4-OCH_3, R_2 = H$	n. $R_1 = H, R_2 = 6-NO_2$	v. $R_1 = H, R_2 = 5-Br$	ae. $R_1 = H, R_2 = 7-OCH_3$
f. $R_1 = 3-F, R_2 = H$	ñ. $R_1 = H, R_2 = 7-CH_3$	w. $R_1 = H, R_2 = 5-Cl$	af. $R_1 = H, R_2 = 8-OCH_3$
g. $R_1 = H, R_2 = 3-Br$	o. $R_1 = CH_3, R_2 = H$	x. $R_1 = H, R_2 = 5-F$	ag. $R_1 = Cl, R_2 = 6-OCH_3$
h. $R_1 = H, R_2 = 3-CH_3$	p. $R_1 = CH_3, R_2 = 4-CH_3$	y. $R_1 = H, R_2 = 5-CH_3$	ah. $R_1 = F, R_2 = 6-OCH_3$
i. $R_1 = H, R_2 = 4-Cl$	q. $R_1 = CH_3, R_2 = 6-CH_3$	z. $R_1 = H, R_2 = 5-OCH_3$	ai. $R_1 = CF_3, R_2 = 6-OCH_3$

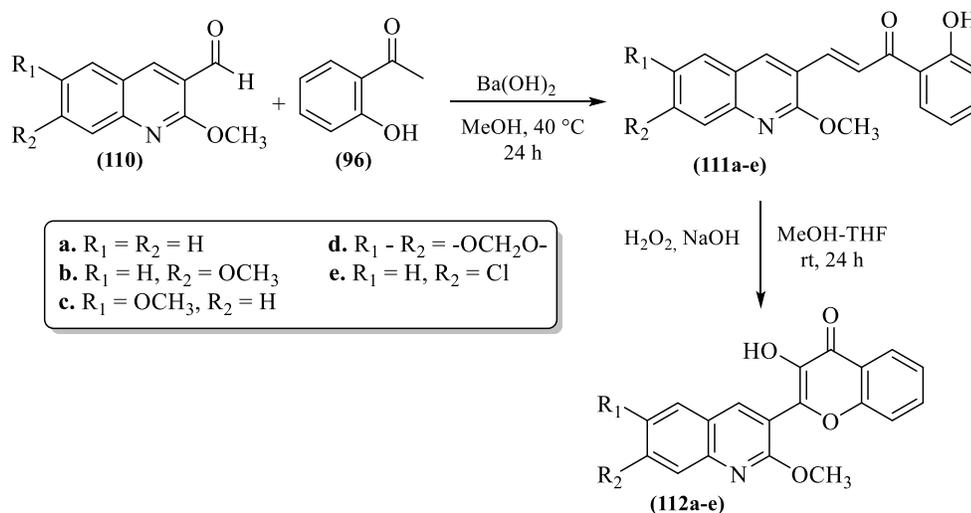
Usando las arilinas 2'-hidroxisustituidas (**109**), en lugar de las inonas 2-halógeno sustituidas (**106**) y (**108**), Wang y colaboradores (W. Wang et al., 2021) prepararon las quinolinil-

cromonas (**107v-ai**), en este caso promoviendo la cicloadición de (109) con ácido clorhídrico en *N,N*-dimetilformamida (Esquema 16).

Una metodología sintética alterna y más afín con los objetivos del presente trabajo de investigación es la reportada por *Bouraiou y colaboradores*, (Bouraiou et al., 2011) en la cual emplean hidróxido de bario en metanol para promover la condensación de *Claisen-Schmidt* entre las 2-metoxi-3-formilquinolinas (**110**) y la 2'-hidroxiacetofenona (**96**), y en un segundo paso las 2'-hidroxichalconas (**111**) que se generan son transformadas en las quinolinil-cromonas (112) por ciclación oxidativa usando las condiciones clásicas de la reacción de *Algar-Flynn-Oymanda* (AFO), (Esquema 17).

Esquema 17

Síntesis de los híbridos moleculares (112a-e) reportada por Bouraiou y colaboradores

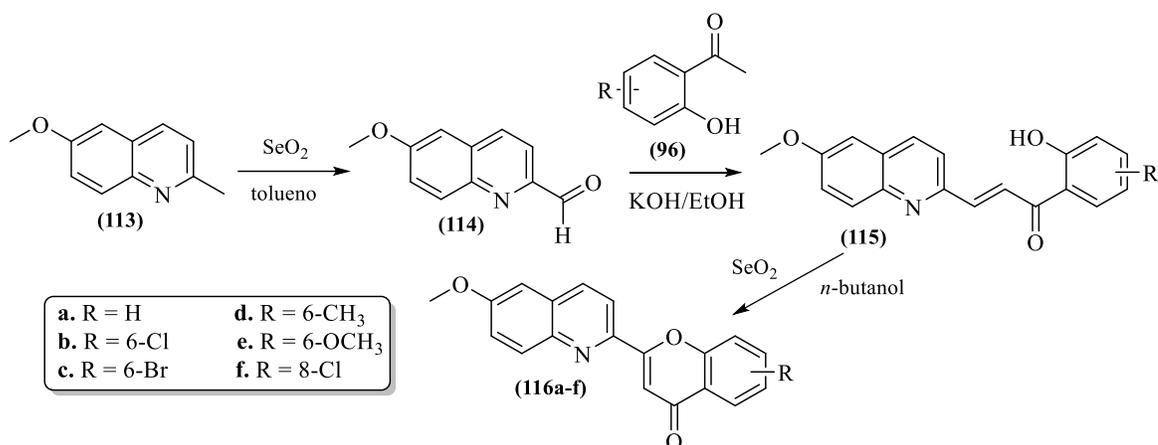


Finalmente, se presenta la ruta de síntesis para acceder a los híbridos 2-(6-metoxiquinolin-2-il)-4*H*-cromen-4-onas (**116**) descrita por *Hsu y Wu*, (Hsu & Wu, 1979) la cual, en esencia, es similar a la descrita por Bouraiou, pero incorporan, como primer paso, la oxidación selectiva de la 6-metoxi-2-metilquinolina (**113**) con dióxido de selenio en tolueno, para obtener el

correspondiente 6-metoxiquinolin-2-carbaldehído (**114**), el cual, a continuación, por condensación de *Claisen–Schmidt* con las 2'-hidroxiacetofenonas sustituidas (**96**), es transformado en las chalconas intermediarias (**115**), a partir de las cuales, por ciclación intramolecular oxidativa promovida por dióxido de selenio en *n*-butanol, se obtienen los híbridos moleculares deseados (**116**), (Esquema 18).

Esquema 18

Metodología reportada por Hsu y Wu para acceder a los híbridos quinolinil-cromona (**116**)



2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Realizar la síntesis estereoselectiva de la nueva serie de 4-estiril-2-metilquinolinas **3** y explorar su utilidad sintética en la reacción de condensación tipo *Knoevenagel* y en la secuencia de reacciones de oxidación-condensación-cicloadición tipo *Michael*.

2.2 Objetivos Específicos

Preparar los precursores estratégicos, las (*E*)-(4-(2-arylvinil)-2-metilquinolinas **3**.

Explorar la transformación las 4-estirilquinolinas **3** en los nuevos híbridos moleculares (*E*)-(5-(2-arylvinil)-2-fenilpirrolo[1,2-*a*]quinolina **5**.

Transformar las 4-estiril-2-metilquinolinas **3** en las correspondientes (2,4-bis((*E*)-2-arylvinil)quinolinas **6**.

Explorar la transformación de las bis-estirilquinolinas **6** en las nuevas (*E*)-(3-aryl-6-(2-arylvinil)-3*H*-pirimido[1,6-*a*]quinolinas **8** y (*E*)-(4-aryl-7-(2-arylvinil)-2-fenil-4*H*-[1,4]oxazepino[4,5-*a*]quinolinas **9**.

Sintetizar los (*E*)-4-estirilquinolina-2-carbaldehidos **10** mediante la oxidación selectiva de las 4-estiril-2-metilquinolinas **3**.

Encontrar condiciones de reacción óptimas para transformar los 2-formil derivados **10** en los nuevos híbridos moleculares del tipo (*E*)-2-(4-estirilquinolin-2-il)-4*H*-cromen-4-ona **11**.

Realizar la elucidación estructural de todos los productos intermedios y finales sintetizados, así como la determinación de sus propiedades fisicoquímicas.

Promover el estudio de la actividad anticancerígena de todos los productos finales en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos.

3. Planteamiento del problema

Guiados por los principios de la síntesis orientada a la diversidad (DOS) y de la hibridación molecular, y teniendo en cuenta también la experiencia del Laboratorio de Síntesis Orgánica en el uso de la anulación de Friedländer para preparar 4-estirilquinolinas, se definió como el objetivo principal de la presente investigación explorar el potencial sintético de las 4-estiril-2-metilquinolinas en reacciones clásicas como: la condensación tipo Knoevenagel, para la preparación de nuevas bis-estirilquinolinas, y la secuencia oxidación-condensación-ciclación oxidativa para intentar acceder a nuevas series de derivados de híbridos moleculares de los tipos pirrolo[1,2-a]quinolina, pirimido[1,6-a]quinolina, [1,4]oxazepino[4,5-a]quinolina y 2-quinolinil-4H-cromen-4-ona.

La importancia biológica de muchos derivados de cada una de las subunidades farmacofóricas que constituyen los híbridos moleculares que fueron el objetivo sintético de la presente investigación se encuentra sustentada en la sección del estado del arte. Con base en esa información, se esperaba que la conjunción de cada uno de estos sistemas heterocíclicos (pirrol, pirimidina, 1,4-oxazepina y 4H-cromen-4-ona) con el núcleo de la quinolina podría dar origen a nuevas moléculas con posibles manifestaciones biológicas heredadas de sus fragmentos farmacofóricos constituyentes.

De esta manera, el logro de los objetivos definidos en un principio quedaba supeditado a una respuesta positiva a la siguiente pregunta de investigación: ¿será viable la construcción de los nuevos híbridos fusionados de la quinolina con cada una de las unidades estructurales farmacofóricas pirrol, pirimidina 1,4-oxazepina y 4H-cromen-4-ona empleando como precursores estratégicos derivados de la 4-estiril-2-metilquinolina?

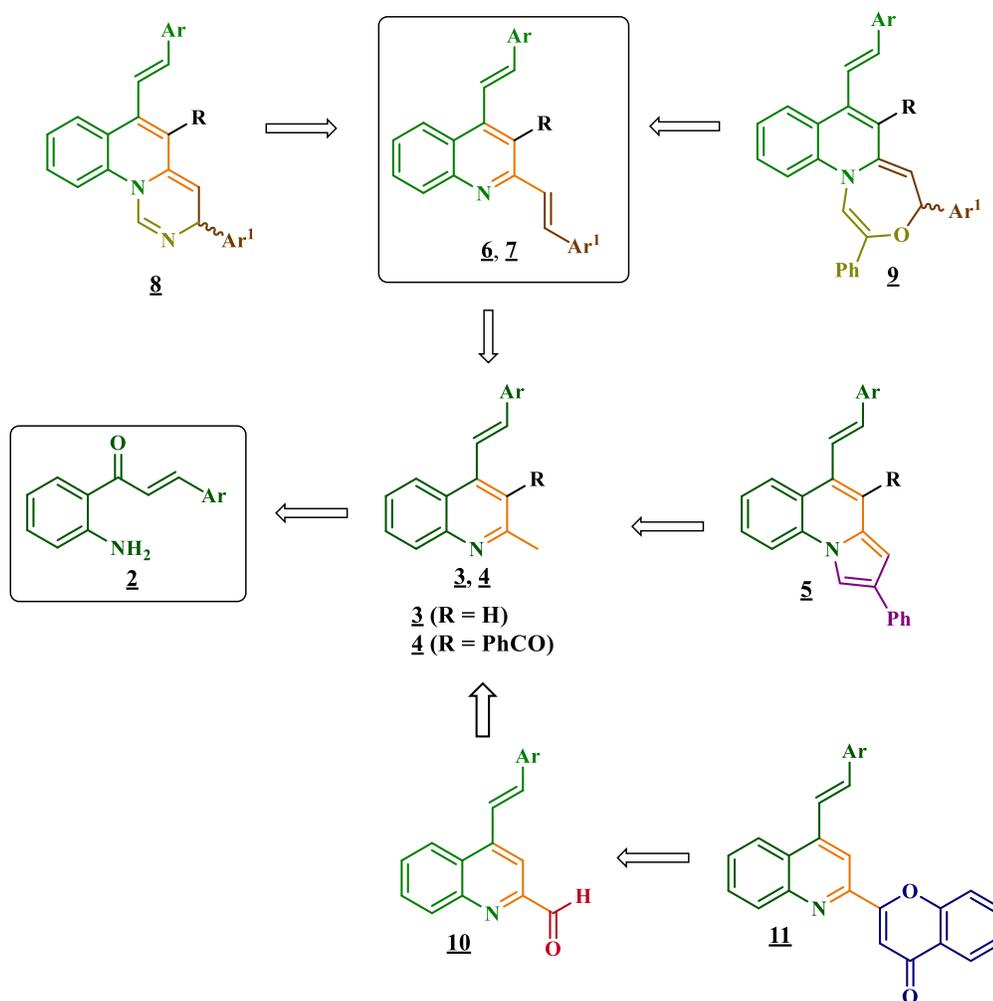
En este punto, es importante resaltar que, hasta la fecha, en la literatura especializada no existe información concerniente a los compuestos objetivo recién mencionados, razón por la cual, su síntesis y descripción de las propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas, así como el estudio de su potencial biológico (actividad anticancerígena) pueden resultar de gran interés para la comunidad científica.

4. Hipótesis del trabajo

La formulación de la hipótesis del presente Trabajo de Investigación queda mejor plasmada haciendo uso del esquema retro sintético simplificado 19, en el cual se racionaliza la síntesis probable de los compuestos que fueron definidos como el objetivo principal de estudio, y según los cuales se hipotetiza que mediante una funcionalización dirigida de las 4-estiril-2-metilquinolinas **3**, es factible acceder a los nuevos híbridos moleculares propuestos **5**, **8**, **9** y **11**.

Esquema 19

Análisis retro sintético planteado para la obtención de los nuevos híbridos moleculares **5**, **8**, **9** y

11**5. Parte experimental**

Los reactivos y disolventes empleados en las síntesis de los compuestos intermedios y finales fueron de grado de pureza para síntesis, de las marcas Merck, Sigma-Aldrich, J. T. Baker

y Alfa Aesar. Los solventes como la acetona, la dimetilformamida, el tolueno y el acetonitrilo fueron secados y posteriormente destilados para eliminar la presencia de moléculas de agua. El avance de las reacciones fue monitoreado por cromatografía de capa fina (CCF), empleando cromatofolios Merck AL TLC de sílica gel 60 F254, los cuales fueron revelados en una cámara UV-VIS SPECTROLINE Model CM-10 ($\lambda = 366$ y 254 nm), o en una solución etanólica de los ácidos fosfomolibdico-sulfúrico. Todos los compuestos intermediarios y finales se purificaron por cromatografía en columna, empleando gel de sílice (70-230 y 230-400 Mesh) como fase estacionaria, y mezclas de heptano-acetato de etilo, hexano-acetato de etilo o cloroformo-acetato de etilo como fase móvil. Las fracciones de los productos aislados se concentraron en un roto evaporador Büchi R-200 acoplado a un sistema de vacío Büchi V-700.

Los compuestos aislados como productos sólidos fueron recrystalizados de heptano-acetato de etilo, hexano-acetato de etilo o cloroformo-acetato de etilo y sus puntos de fusión (no corregidos) determinadas en un fusiómetro Mel-Temp 1201D; el valor reportado corresponde al promedio de tres determinaciones consecutivas.

Los espectros IR fueron obtenidos en un espectrómetro infrarrojo Termo Scientific-Nicolet iS50T con celda ATR perteneciente al grupo de investigación CICAT, con un rango de medición entre los 400 a los 3500 cm^{-1} .

Algunos espectros de masas de alta resolución se tomaron en un espectrómetro de masas QTOF Agilent modelo 6530B acoplado a un HPLC Agilent-1260 Infinity; equipado con una columna Kinetex C18 (2.1 mm x 50 mm x 2.6 μm) PN 00B-4462-AN, usando las siguientes condiciones de HPLC: flujo 0.4 mL/min, elución en gradiente 0-5 min desde Acetonitrilo/agua 10% (0.1% ácido fórmico) a Acetonitrilo 100% (0.1% ácido fórmico), más 3 min adicionales a esta concentración; el método de ionización es ESI positivo, software de Adquisición: MassHunter

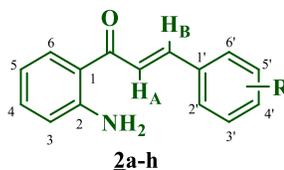
LC/MS Data Acquisition 6200 series TOF/6500 series Q-TOF, Version: B.06.01 (Build 6.01.6172 SP1), los espectros fueron tomados en la Universidad de Jaén, España. Otros fueron analizados por UHPLC-ESI⁺-Orbitrap-HRMS en dilución de ácido fórmico 0.2% v/v (agua:acetonitrilo), metanol y diclorometano, en el centro de investigación por excelencia CENIVAN, en la Universidad Industrial de Santander por colaboración de la doctora Elena Stashenko.

Los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensionales RMN ¹H y ¹³C, así como los bidimensionales de correlación homonuclear COSY y heteronuclear HMBC y HSQC fueron registrados en un espectrómetro BRUKER AVANCE III-400, empleando cloroformo (CDCl₃) como disolvente y estándar interno. Los desplazamientos químicos (δ) de los hidrógenos y carbonos se reportan en partes por millón (ppm), y en hertzios (Hz), las constantes de acoplamiento (J). Las multiplicidades de los hidrógenos y carbonos se reportan de la siguiente manera: q = cuartete, t = triplete, d = doblete, s = singulete y m = multiplete. El equipo de resonancia magnética nuclear es de propiedad del Laboratorio de RMN de la UIS.

5.1 Procedimientos generales para las síntesis de las 2'-aminochalconas 2a-h.

Figura 20

Estructuras generales de las 2'-aminochalconas 2a-h



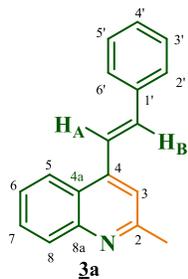
Metodología general. La síntesis de las 2'-aminochalconas 2a-h se llevó a cabo mediante la condensación de *Claisen-Schmidt*. Para tal fin, en sendos balones de fondo redondo de 100 mL, se disolvió bajo agitación magnética el hidróxido de potasio (3.00 mmol) en 8 mL de etanol. A continuación, se adicionó la 2'-aminoacetofenona (1.00 mmol) y, seguidamente, los

correspondientes aldehídos aromáticos (1.20 mmol). Las mezclas de reacción resultantes se agitaron a la temperatura del ambiente durante 1–5 horas. En cada caso, corroborado el consumo total de la 2'-aminoacetofenona y la formación de las 2'-aminochalconas **2** (control por CCF), el precipitado formado en el crudo de reacción se filtró empleando un embudo capa filtrante, se lavó con agua destilada (2 x 20 mL) y, finalmente, se secó al vacío en un horno Büchi a 40 °C.

La síntesis y caracterización de las 2'-aminochalconas **2a-i**, fue descrita en trabajos realizados previamente en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la UIS, (Meléndez et al., 2020) por tanto, los datos de sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas no se reportan en el presente manuscrito.

5.2 Procedimiento general para las síntesis de las (*E*)-2-metil-4-estirilquinolinas **3a-h**.

Metodología general. La síntesis de las 4-estiril-2-metilquinolinas **3a-h** se realizó empleando la reacción de Friedländer como herramienta sintética. Para tal fin, en sendos tubos sellados de multirreactor de 25 mL se disolvieron las 2'-aminochalconas **2a-h** (1.00 mmol) en ácido acético glacial (3.0 mL/mmol) y la acetona (12.0 mmol). Las mezclas de reacción resultantes se mantuvieron en agitación constante a una temperatura de 80 °C durante 13-17 horas. Una vez culminada la reacción (control por CCF), los crudos de reacción se vertieron sobre agua destilada (50 mL) y se neutralizaron con bicarbonato de sodio (NaHCO₃), para posteriormente extraer los productos crudos con acetato de etilo (3 x 50 mL); los extractos orgánicos se lavaron con agua destilada y luego se depositaron en un Erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro. Finalmente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y los residuos orgánicos que quedaron fueron purificados por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando como eluyente mezclas de hexano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (de 7:1 a 3:1 v/v). Los productos de interés fueron aislados como sustancias sólidas con puntos de fusión bien definidos.



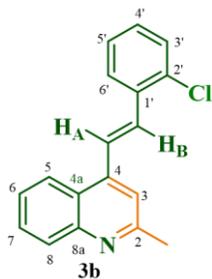
(E)-2-metil-4-estirilquinolina 3a. De 0.200 g (0.896 mmol) de la 2'-aminochalcona **2a**, 2.69 mL (47.0 mmol) de ácido acético glacial y 0.796 mL (10.7 mmol) de acetona, y tras 15 horas de reacción, se obtuvieron 0.189 g (0.768 mmol, 86%) de **3a**, C₁₈H₁₅N (245.33 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 94–96 °C. R_f = 0.20 (12.5% acetato de etilo–hexano). **IR (ATR):** ν_{max} 3058 (C_{sp2}-H),

1632 (C=N), 1586 (C=C_{vinílico}), 1556 (C=C_{arom}), 1504 (C=C_{arom}), 957 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, 5-H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 8-H), 7.78 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H_AC=), 7.70 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 7.64-7.62 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.52 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 6-H), 7.49 (s, 1H, 3-H), 7.43 (ta, *J* = 7.5 Hz, 2H, 3'-H/5'-H), 7.32 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, =CH_B), 7.38-7.35 (m, 1H, 4'-H), 2.78 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN**

¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 158.7 (2-C), 148.4 (8a-C), 143.0 (4-C), 136.7 (1'-C), 134.8 (=CH_B), 129.4 (7-C), 129.3 (3'-C/5'-C), 128.9 (4'-C), 127.1 (2'-C/6'-C), 125.7 (6-C), 124.8 (4a-C), 123.3 (5-C), 123.1 (8-C, H_AC=), 117.9 (3-C), 25.5 (2-CH₃). **HPLC-ESI-QTOF:** *m/z* [M + H]⁺

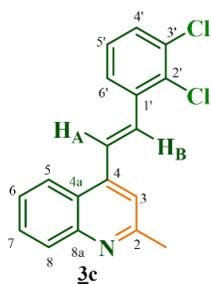
calculada: 246.1277; encontrada: 246.1280. El derivado **3a** fue previamente reportado en el trabajo descrito por Alacid y colaboradores.(Alacid & Nájera, 2009)



(E)-4-(2-cloroestiril)-2-metilquinolina 3b. De 0.250 g (0.970 mmol) de la 2'-amino-chalcona **2b**, 2.91 mL (50.9 mmol) de ácido acético glacial y 0.862 mL (11.6 mmol) de acetona, y tras 14 horas de reacción, se obtuvieron 0.215 g (0.768 mmol, 79%) de **3b**, C₁₈H₁₄ClN (279.77 g/mol), como un sólido

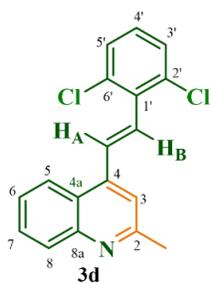
amarillo, p.f. 115-117 °C. R_f = 0.22 (12.5% acetato de etilo–hexano). **IR (ATR):** ν_{max} 3062 (C_{sp2}-H), 1628 (C=N), 1587 (C=C_{vinílico}), 1505 (C=C_{arom}), 1445 (C=C_{arom}), 957 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 738 (C_{sp2}-Cl). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.14 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H, 5-H), 8.06 (dt, *J* = 8.5, 1.1 Hz, 1H, 8-H), 7.80 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, 6'-H), 7.76 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H,

H_AC=), 7.70 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.5$ Hz, 1H, 7-H), 7.70 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, =CH_B), 7.55-7.50 (m, 1H, 6-H), 7.52 (s, 1H, 3-H), 7.45 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H, 3'-H), 7.34 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H, 5'-H), 7.28 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H, 4'-H), 2.79 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 158.8 (2-C), 148.4 (8a-C), 142.6 (4-C), 134.9 (1'-C), 134.0 (2'-C), 130.9 (=CH_B), 130.1 (3'-C), 129.6 (4'-C), 129.4 (7-C), 129.3 (8-C), 127.1 (5'-C, 6'-C), 125.9 (H_AC=), 125.8 (6-C), 124.7 (4a-C), 123.2 (5-C), 118.4 (3-C), 25.4 (2-CH₃). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z [M + H]⁺ calculada: 280.0887; encontrada: [³⁵Cl] = 280.0888, m/z [³⁷Cl] = 282.0862.

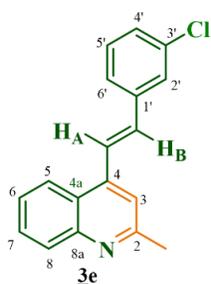


(E)-4-(2,3-dicloroestiril)-2-metilquinolina 3c. De 0.250 g (0.856 mmol) de la 2'-amino-chalcona **2d**, 3.27 mL (57.2 mmol) de ácido acético glacial y 0.760 mL (10.3 mmol) de acetona, y tras 13 horas de reacción, se obtuvieron 0.227 g (0.722 mmol, 84%) de **3c**, C₁₈H₁₃Cl₂N (314.21 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 136-138 °C. $R_f = 0.21$ (12.5% acetato de etilo-hexano).

IR (ATR): ν_{\max} 3055 (C_{sp2}-H), 1630 (C=N), 1579 (C=C_{vinílico}), 1504 (C=C_{arom}), 1470 (C=C_{arom}), 957 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 758 (C_{sp2}-Cl). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.11 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H, 5-H), 8.06 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H, 8-H), 7.74 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H_AC=), 7.73-7.68 (m, 1H, 7-H), 7.71-7.69 (m, 1H, 6'-H), 7.68 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, =CH_B), 7.53 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.52 (s, 1H, 3-H), 7.46 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, 4'-H), 7.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, 5'-H), 2.80 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 158.8 (2-C), 148.4 (8a-C), 142.2 (4-C), 137.2 (1'-C), 133.8 (3'-C), 132.1 (2'-C), 130.9 (=CH_B), 130.1 (4'-C), 129.5 (7-C), 129.4 (8-C), 127.4 (5'-C), 127.2 (H_AC=), 125.9 (6-C), 125.3 (6'-C), 124.6 (4a-C), 123.1 (5-C), 118.5 (3-C), 25.5 (2-CH₃). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z [M + H]⁺ calculada: 314.0498; encontrada: [³⁵Cl] = 314.0500, m/z [³⁷Cl] = 316.0472.

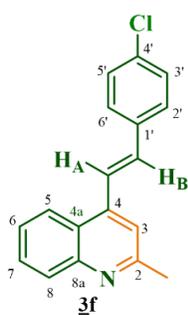


(E)-4-(2,6-dicloroestiril)-2-metilquinolina 3d. De 0.250 g (0.856 mmol) de la 2'-amino-chalcona 2d, 3.27 mL (57.2 mmol) de ácido acético glacial y 0.760 mL (10.3 mmol) de acetona, y tras 14 horas de reacción, se obtuvieron 0.252 g (0.802 mmol, 94%) de 3d, C₁₈H₁₃Cl₂N (314.21 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 137-139 °C. $R_f = 0.31$ (12.5% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** ν_{\max} 3054 (C_{sp2}-H), 1629 (C=N), 1593 (C=C_{vinílico}), 1554 (C=C_{arom}), 1505 (C=C_{arom}), 959 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 746 (C_{sp2}-Cl). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.10 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H, 5-H), 8.06 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H, 8-H), 7.85 (dd, $J = 16.5, 0.8$ Hz, 1H, H_AC=), 7.70 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.53 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.53 (s, 1H, 3-H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, 3'-H/5'-H), 7.18 (dd, $J = 8.4, 7.7$ Hz, 1H, 4'-H), 7.28 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, =CH_B), 2.80 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 158.9 (2-C), 148.4 (8a-C), 142.8 (4-C), 134.7 (2'-C/6'-C), 134.0 (1'-C), 132.4 (H_AC=), 129.4 (8-C), 129.3 (7-C), 128.9 (4'-C), 128.8 (3'-C/5'-C), 128.5 (=CH_B), 125.9 (6-C), 124.8 (4a-C), 123.6 (5-C), 118.5 (3-C), 25.5 (2-CH₃). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z [M + H]⁺ calculada: 314.0498; encontrada: [³⁵Cl] = 314.0498, m/z [³⁷Cl] = 316.0470.

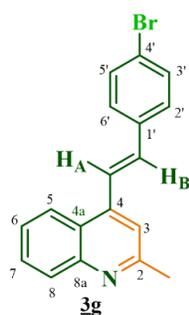


(E)-4-(3-cloroestiril)-2-metilquinolina 3e. De 0.250 g (0.970 mmol) de la 2'-amino-chalcona 2e, 2.91 mL (50.9 mmol) de ácido acético glacial y 0.862 mL (11.6 mmol) de acetona, y tras 12 horas de reacción, se obtuvieron 0.235 g (0.840 mmol, 87%) de 3e, C₁₈H₁₄ClN (279.77 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 72-74 °C. $R_f = 0.48$ (16.7% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** ν_{\max} 3058 (C_{sp2}-H), 1634 (C=N), 1589 (C=C_{vinílico}), 1505 (C=C_{arom}), 1409 (C=C_{arom}), 953 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 756 (C_{sp2}-Cl). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.13 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H, 5-H), 8.05 (ddd, $J = 8.5, 1.3, 0.6$ Hz, 1H, 8-H), 7.77 (dd, $J = 16.1, 0.8$ Hz, 1H, H_AC=), 7.70

(ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.61 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, 2'-H), 7.53 (ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.49-7.46 (m, 1H, 6'-H), 7.47 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H, 3-H), 7.35 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, 5'-H), 7.32 (dt, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H, 4'-H), 7.23 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, =CH_B), 2.77 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 158.7 (2-C), 148.4 (8a-C), 142.5 (4-C), 138.5 (1'-C), 134.9 (3'-C), 133.3 (=CH_B), 130.1 (5'-C), 129.4 (7-C), 129.3 (8-C), 128.6 (4'-C), 126.8 (2'-C), 125.8 (6'-C), 125.4 (6-C), 124.7 (4a-C), 124.6 (H_AC=), 123.20 (5-C), 118.1 (3-C), 25.4 (2-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 280.0900; encontrada: 280.08893.

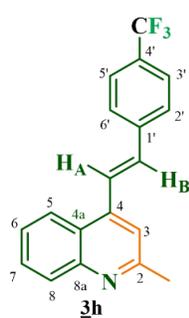


(E)-4-(4-cloroestiril)-2-metilquinolina 3f. De 0.250 g (0.970 mmol) de la 2'-amino-chalcona **2e**, 2.91 mL (50.9 mmol) de ácido acético glacial y 0.862 mL (11.6 mmol) de acetona, y tras 14 horas de reacción, se obtuvieron 0.231 g (0.826 mmol, 85%) de **3f**, C₁₈H₁₄ClN (279.77 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 126-128 °C. $R_f = 0.44$ (16.7% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** ν_{\max} 3054 (C_{sp2}-H), 1631 (C=N), 1584 (C=C_{vinílico}), 1504 (C=C_{arom}), 1486 (C=C_{arom}), 961 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 764 (C_{sp2}-Cl). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.13 (dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz, 1H, 5-H), 8.05 (ddd, $J = 8.5, 1.3, 0.6$ Hz, 1H, 8-H), 7.75 (dd, $J = 16.1, 0.8$ Hz, 1H, H_AC=), 7.70 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.57-7.52 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.52 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.48 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H, 3-H), 7.41-7.38 (m, 2H, 3'-H/5'-H), 7.26 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, =CH_B), 2.78 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 158.7 (2-C), 148.4 (8a-C), 142.6 (4-C), 135.2 (1'-C), 134.4 (4'-C), 133.5 (=CH_B), 129.4 (7-C, 8-C), 129.1 (3'-C/5'-C) 128.2 (2'-C/6'-C), 125.8 (6-C), 124.7 (4a-C), 123.8 (H_AC=), 123.2 (5-C), 118.0 (3-C), 25.4 (2-CH₃). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z [M + H]⁺ calculada: 280.0888; encontrada: [³⁵Cl] = 280.0891, m/z [³⁷Cl] = 282.0865.



(E)-4-(4-bromoestiril)-2-metilquinolina 3g. De 0.250 g (0.827 mmol) de la 2'-amino-chalcona **2g**, 2.48 mL (43.4 mmol) de ácido acético glacial y 0.732 mL (9.93 mmol) de acetona, y tras 13 horas de reacción, se obtuvieron 0.218 g (0.672 mmol, 81%) de **3g**, C₁₈H₁₄BrN (324.22 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 119-121 °C. R_f = 0.20 (12.5% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** ν_{\max} 3029

(C_{sp2}-H), 1630 (C=N), 1583 (C=C_{vinílico}), 1502 (C=C_{arom}), 1486 (C=C_{arom}), 961 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 761 (C_{sp2}-Br). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.13 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, 5-H), 8.05 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H, 8-H), 7.76 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H_AC=), 7.70 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 7.56-7.54 (m, 2H, 3'-H/5'-H), 7.53 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 6-H), 7.50-7.47 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.50 (s, 1H, 3-H), 7.24 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, =CH_B), 2.77 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 158.7 (2-C), 148.4 (8a-C), 142.6 (4-C), 135.6 (1'-C), 133.5 (=CH_B), 132.1 (3'-C/5'-C), 129.4 (7-C, 8-C), 128.5 (2'-C/6'-C), 125.8 (6-C), 124.7 (4a-C), 123.9 (H_AC=), 123.2 (5-C), 122.6 (4'-C), 118.0 (3-C), 25.4 (2-CH₃). **HPLC-ESI-QTOF:** *m/z* [M + H]⁺ calculada: 324.0382; encontrado: [⁷⁹Br] = 324.0383, *m/z* [⁸¹Br] = 326.0367.



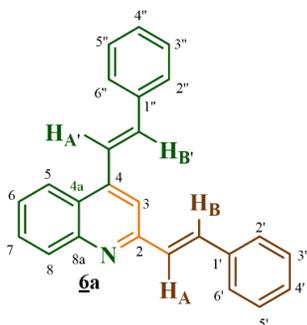
(E)-2-metil-4-(4-(trifluorometil)estiril)quinolina 3h. De 0.150 g (0.514 mmol) de la 2'-aminochalcona **2h**, 1.54 mL (27.0 mmol) de ácido acético glacial y 0.458 mL (6.18 mmol) de acetona, y tras 20 horas de reacción, se obtuvieron 0.100 g (0.319 mmol, 62%) de **3h**, C₁₉H₁₄F₃N (313.32 g/mol), como un sólido incoloro, p.f. 118-119 °C. R_f = 0.34 (50.0% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):**

ν_{\max} 3039 (C_{sp2}-H), 1632 (C=N), 1587 (C=C_{vinílico}), 1505 (C=C_{arom}), 1408 (C=C_{arom}), 1108 (CF₃), 964 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.13 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H, 5-H), 8.06 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H, 8-H), 7.86 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H_AC=), 7.72 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2'-H/6'-H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 3'-H/5'-H),

7.54 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.50 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H, 3-H), 7.32 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, =CH_B), 2.79 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 158.8 (2-C), 148.5 (8a-C), 142.3 (4-C), 140.0 (1'-C), 133.2 (=CH_B), 130.3 (d, $J = 32.4$ Hz, 4'-C), 129.5 (7-C), 129.4 (8-C), 127.2 (2'-C/6'-C, 3'-C/5'-C), 125.9 (q, $J = 3.7$ Hz, 4'-CF₃), 125.4 (6-C), 124.7 (4a-C), 123.1 (5-C), 122.7 (H_AC=), 118.2 (3-C), 25.4 (2-CH₃). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z [M + H]⁺ calculada: 314.1151; encontrada: 314.1150

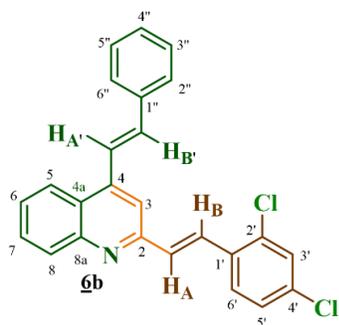
5.3 Procedimiento general para la síntesis de las 2,4-di((E)-estiril)quinolinas **6a-k**.

Metodología general. En sendos tubos de un multirreactor en paralelo se depositaron cada una de las cuatro 2-metil-4-estirilquinolinas seleccionadas **3a,f,g** y **3h** (1.00 mmol), los aldehídos aromáticos seleccionados (4.00 mmol), el catalizador InCl₃ (10% mmol) y la cantidad de tolueno seco definida (1.2 mL/mmol). Cada tubo con la correspondiente mezcla de reacción fue sellado y calentado a 120 °C durante 16-20 horas (control por CCF). Transcurrido dicho tiempo, las mezclas de reacción se lavaron con diclorometano y las suspensiones obtenidas trasvasadas a balones redondos de 100 mL; los disolventes fueron eliminados por destilación a presión atmosférica y luego a presión reducida. Los crudos de reacción secos fueron purificados por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando como eluyente mezclas de heptano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (de 16:1 a 4:1 v/v). Los productos de la condensación tipo Knoevenagel fueron aislados como sustancias sólidas.



2,4-di((E)-estiril)quinolina **6a.** De 0.120 g (0.489 mmol) de la 2-metilquinolina **3a**, 0.199 mL (1.96 mmol) de benzaldehído, y 0.011 g (0.049 mmol) de cloruro de indio (III) en 0.587 mL de tolueno, y después de 18 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.115 g (0.345 mmol, 71%) de **6a**, C₂₅H₁₉N (333.43 g/mol), como un sólido amarillo,

p.f. 120-121 °C. $R_f = 0.40$ (21% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} 3019 (C_{sp^2-H}), 1633 ($C=N$), 1581 ($C=C_{vinilico}$), 1541 ($C=C_{arom}$), 1495 ($C=C_{arom}$), 961 cm^{-1} ($CHR=CHR'$ *trans*-alqueno). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 5-H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 8-H), 7.84 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, 3-H), 7.81 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $H_A \cdot C=$), 7.76 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, $=CH_B$), 7.72-7.68 (m, 1H, 7-H), 7.68-7.65 (m, 4H, 2'-H/6'-H, 2''-H/6''-H), 7.53 (ddt, $J = 8.2, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.47-7.43 (m, 1H, $H_A C=$), 7.46-7.41 (m, 4H, 3'-H/5'-H, 3''-H/5''-H), 7.40-7.32 (m, 2H, 4'-H, 4''-H), 7.38-7.34 (m, 1H, $=CH_{B'}$). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 155.7 (2-C), 148.8 (8a-C), 143.3 (4-C), 136.7 (1''-C), 136.6 (1'-C), 135.0 ($=CH_{B'}$), 134.3 ($=CH_B$), 129.9 (8-C), 129.6 (7-C), 128.9 (3''-C/5''-C), 128.8 (3'-C/5'-C, 4''-C, $H_A C=$), 128.6 (4'-C), 127.3 (2''-C/6''-C), 127.2 (2'-C/6'-C), 126.2 (6-C), 125.7 (4a-C), 123,4 (5-C, $H_A \cdot C=$), 115.6 (3-C). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z [$M + H$] $^+$ calculada: 334.1590; encontrada: 334.1589.

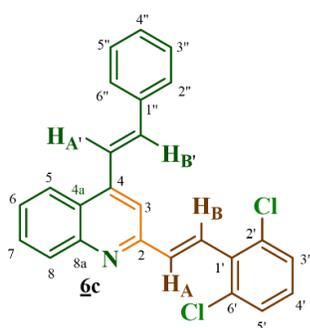


2-((E)-2,4-dicloroestiril)-4-((E)-estiril)quinolina 6b. De

0.150 g (0.611 mmol) de la 2-metilquinolina 3a, 0.428 g (2.44 mmol) de 2,4-diclorobenzaldehído, y 0.014 g (0.061 mmol) de cloruro de indio (III) en 0.734 mL de tolueno, y después de 16 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.189 g (0.470 mmol, 77%) de 6b,

$C_{25}H_{17}NCl_2$ (402.32 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 176-177 °C. $R_f = 0.41$ (21% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} 3055 (C_{sp^2-H}), 1629 ($C=N$), 1580 ($C=C_{vinilico}$), 1541 ($C=C_{arom}$), 1473 ($C=C_{arom}$), 960 cm^{-1} ($CHR=CHR'$ *trans*-alqueno), 743 (C_{sp^2-Cl}). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.17 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H, 5-H), 8.11 (dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz, 1H, 8-H), 8.03 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, $=CH_B$), 7.86 (s, 1H, 3-H), 7.81 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, $H_A \cdot C=$), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 6'-H), 7.73 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.67-7.64 (m, 2H, 2''-H/6''-H), 7.56 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.47-7.42 (m, 3H, 3'-H, 3''-H/5''-H), 7.39 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, $=CH_{B'}$), 7.39-

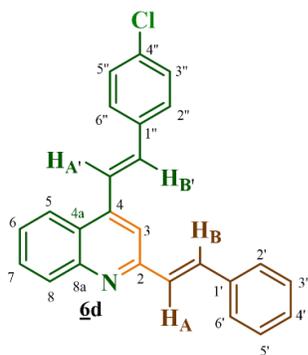
7.35 (m, 1H, 4''-H), 7.38 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, $H_A C=$), 7.29 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H, 5'-H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 155.1 (2-C), 148.8 (8a-C), 143.5 (4-C), 136.6 (1''-C), 135.3 ($=CH_B$), 134.6 (2'-C), 134.5 (4'-C), 133.4 (1'-C), 132.3 ($H_A C=$), 130.1 (8-C), 129.8 (7-C, 3'-C), 129.0 (3''-C/5''-C), 128.9 ($=CH_B$), 128.8 (4''-C), 127.7 (6'-C), 127.5 (5'-C), 127.2 (2''-C/6''-C), 126.5 (6-C), 125.8 (4a-C), 123.5 (5-C), 123.2 ($H_A C=$), 115.4 (3-C). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z $[M + H]^+$ calculada: 402.0811; encontrada: $[^{35}Cl] = 402.0812$, m/z $[^{37}Cl] = 404.0785$.



2-((E)-2,6-dicloroestiril)-4-((E)-estiril)quinolina 6c. De 0.150

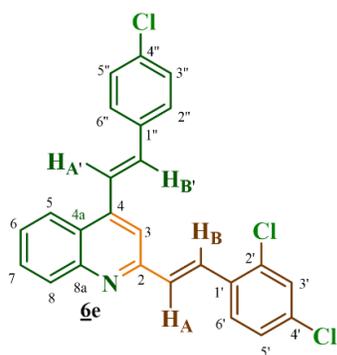
g (0.611 mmol) de la 2-metilquinolina 3a, 0.428 g (2.44 mmol) de 2,6-diclorobenzaldehído, y 0.014 g (0.061 mmol) de cloruro de indio (III) en 0.734 mL de tolueno, y después de 16 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.189 g (0.470 mmol, 77%) de 6c, $C_{25}H_{17}NCl_2$ (402.32

g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 136-137 °C. $R_f = 0.46$ (21% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{max} 3019 (C_{sp^2-H}), 1632 (C=N), 1584 (C=C_{vinílico}), 1542 (C=C_{arom}), 1426 (C=C_{arom}), 967 cm^{-1} (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 746 (C_{sp^2-Cl}). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 5-H), 8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 8-H), 7.85 (s, 1H, 3-H), 7.84 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, $H_A C=$), 7.83 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, $=CH_B$), 7.73 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.67-7.65 (m, 2H, 2''-H/6''-H), 7.56 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.52 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, $H_A C=$), 7.46-7.40 (m, 4H, 3'-H/5'-H, 3''-H/5''-H), 7.42 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, $=CH_B$), 7.39-7.35 (m, 1H, 4''-H), 7.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, 4'-H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 155.0 (2-C), 148.8 (8a-C), 143.4 (4-C), 137.3 ($H_A C=$), 136.6 (1''-C), 135.1 ($=CH_B$), 134.9 (2'-C/6'-C), 134.1 (1'-C), 130.3 (8-C), 129.6 (7-C), 128.9 (3''-C/5''-C), 128.8 (4''-C), 128.7 (3'-C/5'-C), 128.6 (4'-C), 128.1 ($=CH_B$), 127.2 (2''-C/6''-C), 126.4 (6-C), 125.9 (4a-C), 123.4 (5-C), 123.3 ($H_A C=$), 115.82 (3-C). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z $[M + H]^+$ calculada: 402.0811; encontrada: $[^{35}Cl] = 402.0811$, m/z $[^{37}Cl] = 404.0787$.



4-((E)-4-cloroestiril)-2-((E)-estiril)quinolina 6d. De 0.150 g (0.536 mmol) de la 2-metilquinolina 3f, 0.218 mL (2.14 mmol) de benzaldehído, y 0.012 g (0.054 mmol) de cloruro de indio (III) en 0.643 mL de tolueno, y después de 18 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.110 g (0.300 mmol, 56% de 6d, C₂₅H₁₈ClN (367.88 g/mol), como un

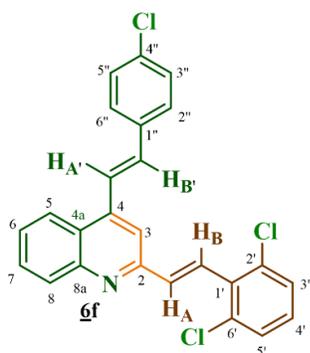
sólido amarillo, p.f. 121-122 °C. R_f = 0.31 (21% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{max} 3027 (C_{sp2}-H), 1633 (C=N), 1581 (C=C_{vinílico}), 1501 (C=C_{arom}), 1488 (C=C_{arom}), 956 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 747 (C_{sp2}-Cl). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.13-8.10 (m, 2H, 5-H, 8-H), 7.81 (s, 1H, 3-H), 7.77 (d, J = 16.1 Hz, 1H, H_A·C=), 7.75 (d, J = 16.4 Hz, 1H, =CH_B), 7.74-7.70 (m, 1H, 7-H), 7.68-7.65 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.59-7.56 (m, 2H, 2''-H/6''-H), 7.53 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H, 6-H), 7.43-7.40 (m, 4H, 3'-H/5'-H, 3''-H/5''-H), 7.42 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H_A·C=), 7.36-7.32 (m, 1H, 4'-H), 7.32 (d, J = 15.7 Hz, 1H, =CH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 155.7 (2-C), 148.8 (8a-C), 142.9 (4-C), 136.5 (1'-C), 135.1 (1''-C), 134.5 (4''-C), 134.4 (=CH_B), 133.6 (=CH_B'), 129.9 (8-C), 129.7 (7-C), 129.1 (3''-C/5''-C), 129.0 (H_A·C=), 128.8 (3'-C/5'-C), 128.7 (4'-C), 128.3 (2''-C/6''-C), 127.3 (2'-C/6'-C), 126.2 (6-C), 125.6 (4a-C), 124.0 (5-C, H_A·C=), 123.3 (5-C), 115.6 (3-C). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z [M + H]⁺ calculada: 368.1201; encontrada: [³⁵Cl] = 368.1202, m/z [³⁷Cl] = 370.1180.



4-((E)-4-clorestiril)-2-((E)-2,4-diclorestiril)quinolina 6e. De 0.150 g (0.536 mmol) de la 2-metilquinolina 3f, 0.375 g (2.14 mmol) de 2,4-diclorobenzaldehído, y 0.012 g (0.054 mmol) de cloruro de indio (III) en 0.643 mL de tolueno, y después de 17 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.208 g (0.477 mmol, 89%) de 6e,

C₂₅H₁₆NCl₃ (436.76 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 172-174 °C. R_f = 0.40 (21% acetato de

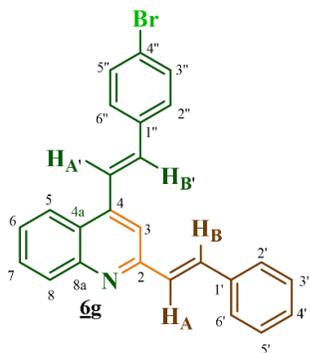
etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} 3067 (C_{sp^2-H}), 1632 ($C=N$), 1588 ($C=C_{\text{vinílico}}$), 1489 ($C=C_{\text{arom}}$), 1471 ($C=C_{\text{arom}}$), 957 cm^{-1} ($CHR=CHR'$ *trans*-alqueno), 755 (C_{sp^2-Cl}). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.15-8.11 (m, 2H, 5-H, 8-H), 8.02 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, $=CH_B$), 7.84 (s, 1H, 3-H), 7.77 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $H_A-C=$), 7.76-7.71 (m, 2H, 7-H, 6'-H), 7.59-7.57 (m, 2H, 2''-H/6''-H), 7.56 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.46 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, 3'-H), 7.43-7.40 (m, 2H, 3''-H/5''-H), 7.38 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, $H_A-C=$), 7.32 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $=CH_{B'}$), 7.29 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H, 5'-H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 155.1 (2-C), 148.8 (8a-C), 143.2 (4-C), 135.1 (1''-C), 134.6 (2'-C/4'-C, 4''-C), 133.9 ($=CH_{B'}$), 133.3 (1'-C), 132.2 ($H_A-C=$), 130.1 (8-C), 129.8 (7-C), 129.7 (3'-C), 129.2 (3''-C/5''-C), 129.0 ($=CH_B$), 128.3 (2''-C/6''-C), 127.7 (6'-C), 127.5 (5'-C), 126.6 (6-C), 125.7 (4a-C), 123.8 ($H_A-C=$), 123.4 (5-C), 115.4 (3-C). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z $[M + H]^+$ calculada: 436.0421; encontrado: $[^{35}Cl] = 436.0420$, m/z $[^{37}Cl] = 438.0394$.



4-((*E*)-4-cloroestiril)-2-((*E*)-2,6-dicloroestiril)quinolina **6f**.

De 0.150 g (0.536 mmol) de la 2-metilquinolina **3f**, 0.375 g (2.14 mmol) de 2,6-diclorobenzaldehído, y 0.012 g (0.054 mmol) de cloruro de indio (III) en 0.643 mL de tolueno, y después de 17 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.215 g (0.493 mmol, 92%) de **6f**, $C_{25}H_{16}NCl_3$ (436.76 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 138-139 °C. $R_f = 0.34$ (21% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} 3072 (C_{sp^2-H}), 1630 ($C=N$), 1582 ($C=C_{\text{vinílico}}$), 1543 ($C=C_{\text{arom}}$), 1489 ($C=C_{\text{arom}}$), 960 cm^{-1} ($CHR=CHR'$ *trans*-alqueno), 769 (C_{sp^2-Cl}). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.18-8.14 (m, 2H, 5-H, 8-H), 7.87 (s, 1H, 3-H), 7.84 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, $=CH_B$), 7.79 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $H_A-C=$), 7.76-7.72 (m, 1H, 7-H), 7.59-7.57 (m, 3H, 6-H, 2''-H/6''-H), 7.52 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, $H_A-C=$), 7.42-7.39 (m, 2H, 3''-H/5''-H), 7.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, 3'-H/5'-H), 7.34 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $=CH_{B'}$), 7.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, 4'-H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 155.0 (2-C), 148.6 (8a-

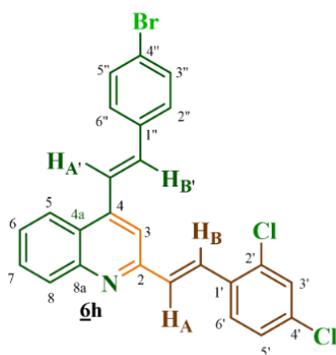
C), 143.3 (4-C), 136.9 (H_AC=), 135.1 (1''-C), 134.9 (2'-C/6'-C), 134.6 (4''-C), 134.0 (1'-C, =CH_{B'}), 130.2 (8-C), 129.8 (7-C), 129.2 (3''-C/5''-C), 128.7 (3'-C/5'-C, 4'-C), 128.3 (=CH_B, 2''-C/6''-C), 126.6 (6-C), 125.8 (4a-C), 123.8 (H_AC=), 123.3 (5-C), 115.8 (3-C). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z [M + H]⁺ calculada: 436.0421; encontrada: [³⁵Cl] = 436.0422, m/z [³⁷Cl] = 438.0394.



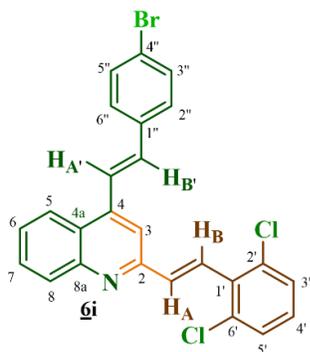
4-((E)-4-bromoestiril)-2-((E)-estiril)quinolina 6g. De 0.150 g

(0.463 mmol) de la 2-metilquinolina **3g**, 0.189 mL (1.85 mmol) de benzaldehído, y 0.010 g (0.046 mmol) de cloruro de indio (III) en 0.556 mL de tolueno, y después de 16 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.107 g (0.259 mmol, 56%) de **6g**, C₂₅H₁₈BrN (412.33 g/mol), como un

sólido amarillo, p.f. 132-133 °C. R_f = 0.40 (21% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} 3027 (C_{sp2}-H), 1633 (C=N), 1581 (C=C_{vinílico}), 1542 (C=C_{arom}), 1485 (C=C_{arom}), 957 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 748 (C_{sp2}-Br). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 8-H), 7.82 (s, 1H, 3-H), 7.79 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H_AC=), 7.74-7.70 (m, 1H, 7-H), 7.75 (d, J = 15.6 Hz, 1H, =CH_B), 7.68-7.65 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.58-7.50 (m, 5H, 6-H, 2''-H/6''-H, 3''-H/5''-H), 7.44-7.40 (m, 3H, H_AC=, 3'-H/5'-H), 7.36-7.32 (m, 1H, 4'-H), 7.31 (d, J = 16.0 Hz, 1H, =CH_{B'}). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 155.7 (2-C), 148.8 (8a-C), 142.9 (4-C), 136.6 (1'-C), 135.6 (1''-C), 134.4 (=CH_B), 133.7 (=CH_{B'}), 132.1 (3''-C/5''-C), 129.9 (8-C), 129.7 (7-C), 129.0 (H_AC=), 128.8 (3'-C/5'-C), 128.7 (4'-C), 128.6 (2''-C/6''-C), 127.3 (2'-C/6'-C), 126.2 (6-C), 125.6 (4a-C), 124.1 (H_AC=), 123.3 (5-C), 122.7 (4''-C), 115.6 (3-C). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z [M + H]⁺ calculada: 414.0678; encontrado: [⁷⁹Br] = 414.0677, m/z [⁸¹Br] = 412.0696.

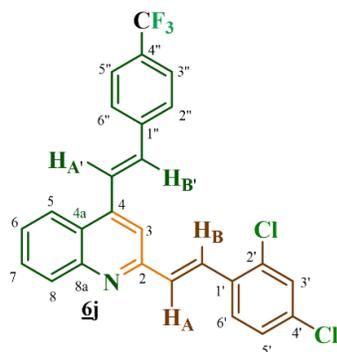

4-((E)-4-bromoestiril)-2-((E)-2,4-dicloroestiril)quinolina

6h. De 0.150 g (0.463 mmol) de la 2-metilquinolina **3g**, 0.324 g (1.85 mmol) de 2,4-diclorobenzaldehído, y 0.010 g (0.046 mmol) de cloruro de indio (III) en 0.556 mL de tolueno, y después de 14 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.196 g (0.407 mmol, 88%) de **6h**, $C_{25}H_{16}BrCl_2N$ (481.21 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 186-187 °C. $R_f = 0.42$ (21% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{max} 3066 (C_{sp^2-H}), 1632 ($C=N$), 1590 ($C=C_{vinílico}$), 1485 ($C=C_{arom}$), 1470 ($C=C_{arom}$), 956 cm^{-1} ($CHR=CHR'$ *trans*-alqueno), 779 (C_{sp^2-Cl}), 753 (C_{sp^2-Br}). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.14-8.10 (m, 2H, 5-H, 8-H), 8.02 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, $=CH_B$), 7.83 (s, 1H, 3-H), 7.78 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $H_A-C=$), 7.75-7.71 (m, 2H, 7-H, 6'-H), 7.58-7.55 (m, 3H, 6-H, 3''-H/5''-H), 7.52-7.50 (m, 2H, 2''-H/6''-H), 7.45 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, 3'-H), 7.38 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, $H_A-C=$), 7.31-7.28 (m, 1H, 5'-H), 7.30 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $=CH_B'$). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 155.1 (2-C), 148.7 (8a-C), 143.1 (4-C), 135.5 (1''-C), 134.6 (2'-C/4'-C), 133.9 ($=CH_B'$), 133.3 (1'-C), 132.2 ($H_A-C=$), 132.1 (3''-C/5''-C), 130.1 (8-C), 129.8 (7-C), 129.7 (3'-C), 129.0 ($=CH_B$), 128.6 (2''-C/6''-C), 127.7 (6'-C), 127.5 (5'-C), 126.6 (6-C), 125.7 (4a-C), 123.9 ($H_A-C=$), 123.4 (5-C), 122.8 (4''-C), 115.4 (3-C). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z $[M + H]^+$ calculada: 481.9894; encontrada: $[^{81}Br][^{35}Cl] = 481.9894$, m/z $[^{79}Br][^{35}Cl] = 479.9914$.


4-((E)-4-bromoestiril)-2-((E)-2,6-dicloroestiril)quinolina

6i. De 0.150 g (0.463 mmol) de la 2-metilquinolina **3g**, 0.324 g (1.85 mmol) de 2,6-diclorobenzaldehído, y 0.010 g (0.046 mmol) de cloruro de indio (III) en 0.556 mL de tolueno, y después de 14 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.194 g (0.403 mmol, 87%) de **6i**, $C_{25}H_{16}BrCl_2N$ (481.21 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 150-151 °C. $R_f = 0.44$ (21% acetato

de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} 3069 (C_{sp2}-H), 1629 (C=N), 1579 (C=C_{vinílico}), 1501 (C=C_{arom}), 1486 (C=C_{arom}), 959 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 768 (C_{sp2}-Cl), 746 (C_{sp2}-Br). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.15 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 2H, 5-H, 8-H), 7.83 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, =CH_B), 7.82 (s, 1H, 3-H), 7.80 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H_A·C=), 7.73 (ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.58-7.55 (m, 3H, 6-H, 3''-H/5''-H), 7.53-7.50 (m, 2H, 2''-H/6''-H), 7.51 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_AC=), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 3'-H/5'-H), 7.32 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, =CH_{B'}), 7.16 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, 4'-

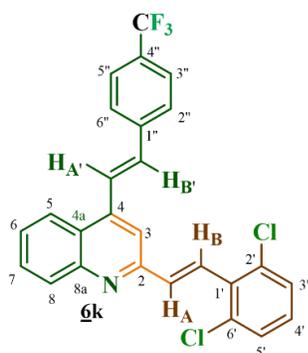


H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 155.0 (2-C), 148.8 (8a-C), 143.1 (4-C), 137.2 (H_AC=), 135.6 (1''-C), 134.9 (2'-C/6'-C), 134.0 (1'-C), 133.9 (=CH_{B'}), 132.1 (3''-C/5''-C), 130.3 (8-C), 129.7 (7-C), 128.7 (3'-C/5'-C), 128.6 (4'-C, 2''-C/6''-C), 128.2 (=CH_B), 126.5 (6-C), 125.8 (4a-C), 124.0 (H_A·C=), 123.3 (5-C), 122.7 (4''-C), 115.9 (3-C).

HPLC-ESI-QTOF: m/z [M + H]⁺ calculada: 481.9894; encontrada: [⁷⁹Br][³⁵Cl] = 481.9894, m/z [⁸¹Br][³⁵Cl]/[⁷⁹Br][³⁷Cl] = 483.9870.

2-((E)-2,4-dicloroestiril)-4-((E)-4-(trifluorometil)estiril)quinolina 6j. De 0.150 g (0.479 mmol) de la 2-metilquinolina **3h**, 0.335 g (1.91 mmol) de 2,4-diclorobenzaldehído, y 0.011 g (0.048 mmol) de cloruro de indio (III) en 0.574 mL de tolueno, y después de 18 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.205 g (0.436 mmol, 91%) de **6j**, C₂₆H₁₆Cl₂F₃N (470.32 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 148-150 °C. $R_f = 0.36$ (21% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} 3045 (C_{sp2}-H), 1612 (C=N), 1583 (C=C_{vinílico}), 1544 (C=C_{arom}), 1502 (C=C_{arom}), 1109 (CF₃), 972 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 755 (C_{sp2}-Cl). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.15-8.13 (m, 1H, 5-H), 8.14-8.12 (m, 1H, 8-H), 8.03 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, =CH_B), 7.89 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_A·C=), 7.86 (s, 1H, 3-H), 7.77-7.73 (m, 2H, 7-H, 6'-H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 2''-H/6''-H), 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 3''-H/5''-H), 7.57 (ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.46 (d, $J = 2.1$

Hz, 1H, 3'-H), 7.39 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, $H_A C=$), 7.38 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, $=CH_B$ '), 7.30 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H, 5'-H), **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 155.1 (2-C), 148.7 (8a-C), 142.8 (4-C), 139.9 (1''-C), 134.6 (2'-C), 134.5 (4'-C), 133.6 ($=CH_B$ '), 133.3 (1'-C), 132.1 ($H_A C=$), 130.3 (d, $J = 33.0$ Hz, 4''-C), 130.2 (8-C), 129.9 (7-C), 129.8 (3'-C), 129.1 ($=CH_B$), 127.7 (6'-C), 127.6 (5'-C), 127.3 (2''-C/6''-C, 3''-C/5''-C), 126.7 (6-C), 125.9 ($H_A C=$), 125.9 (q, $J = 3.9$ Hz, CF_3), 125.7 (4a-C), 123.3 (5-C), 115.6 (3-C). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z $[M + H]^+$ calculada: 470.0685; encontrada: $[^{35}Cl] = 470.0686$, m/z $[^{37}Cl] = 472.0663$.



2-((E)-2,6-dicloroestiril)-4-((E)-4-

(trifluorometil)estiril)quinolina 6k. De 0.150 g (0.479 mmol) de la 2-

metilquinolina 3h, 0.335 g (1.91 mmol) de 2,6-diclorobenzaldehído, y

0.011 g (0.048 mmol) de cloruro de indio (III) en 0.574 mL de tolueno,

y después de 18 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.168 g (0.354

mmol, 74%) de 6k, $C_{26}H_{16}Cl_2F_3N$ (470.32 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 105-106 °C. $R_f =$

0.33 (21% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{max} 3055 ($C_{sp2}-H$), 1612 ($C=N$), 1583

($C=C_{vinílico}$), 1543 ($C=C_{arom}$), 1502 ($C=C_{arom}$), 1115 (CF_3), 956 cm^{-1} ($CHR=CHR'_{trans}$ -alqueno), 763

($C_{sp2}-Cl$). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.17-8.15 (m, 2H, 5-H, 8-H), 7.90 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H,

$H_A C=$), 7.85 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, $=CH_B$), 7.84 (s, 1H, 3-H), 7.76-7.74 (m, 1H, 7-H), 7.75 (d, $J =$

8.2 Hz, 2H, 2''-H/6''-H), 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 3''-H/5''-H), 7.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 6-H), 7.52

(d, $J = 16.6$ Hz, 1H, $H_A C=$), 7.40 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, $=CH_B$ '), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, 3'-H/5'-

H), 7.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, 4'-H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 155.0 (2-C), 148.8 (8a-C),

142.8 (4-C), 140.0 (1''-C), 137.1 ($H_A C=$), 134.9 (2'-C/6'-C), 134.0 (1'-C), 133.5 ($=CH_B$ '), 130.4

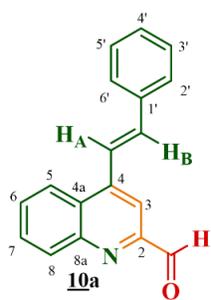
(8-C, 4''-C), 129.8 (7-C), 128.7 (3'-C/5'-C, 4'-C), 128.3 ($=CH_B$), 127.3 (2''-C/6''-C, 3''-C/5''-

C), 126.7 (6-C), 125.9 ($H_A C=$), 125.8 (4a-C), 125.8 (q, $J = 3.9$ Hz, CF_3), 123.2 (5-C), 116.1 (3-

C). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z $[M + H]^+$ calculada: 470.0685; encontrada: $[^{35}\text{Cl}] = 470.0682$, m/z $[^{37}\text{Cl}] = 472.0660$.

5.4 Procedimiento general para la síntesis de los (*E*)-4-estirilquinolina-2-carbaldehídos **10a-g**.

Metodología general. En sendos balones de fondo redondo de 25 mL se mezclaron cada una de las 2-metil-4-estirilquinolinas **3a-g** (1.00 mmol) con el agente oxidante dióxido de selenio (2.00 mmol) en 1,4-dioxano (6.0 mL). Cada mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante a 100 °C durante 1-2 horas (control por CCF). Una vez comprobado el consumo total de cada una de las 2-metil-4-estirilquinolinas **3a-g**, los crudos de reacción se dejaron enfriar a la temperatura ambiente, se lavaron con diclorometano y se filtraron. El disolvente se eliminó por destilación a presión atmosférica, inicialmente, y luego a presión reducida. Los crudos de reacción secos se purificaron por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando como eluyente mezclas de hexano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (de 6:1 a 1:1 v/v). Los formil derivados **10a-g** fueron aislados como sustancias sólidas con puntos de fusión bien definidos.

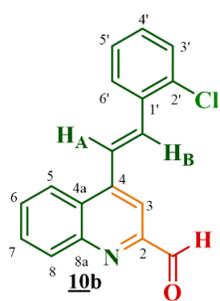


(*E*)-4-estirilquinolina-2-carbaldehído **10a.** De 0.250 g (1.02 mmol)

de la 4-estirilquinolina **3a** y 0.226 g (2.04 mmol) de dióxido de selenio en 8.0 mL de 1,4-dioxano, y después de 1 hora de calentamiento, se obtuvieron 0.254 g (0.980 mmol, 96%) de **10a**, $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}$ (259.31 g/mol), como un sólido incoloro, p.f. 148-150 °C. $R_f = 0.31$ (9.1% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):**

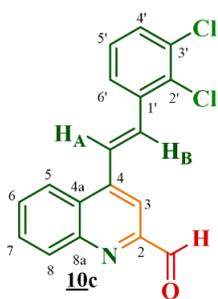
ν_{max} (cm^{-1}) 3048 ($\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$), 2834 ($\text{C-H}_{\text{formilo}}$), 1699 ($\text{C=O}_{\text{aldehído}}$), 1626 (C=N), 1581 ($\text{C=C}_{\text{vinílico}}$), 1507 (C=C_{arom}), 1488 (C=C_{arom}), 967 cm^{-1} ($\text{CHR=CHR}'_{\text{trans-alqueno}}$). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 10.25 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H, H-C=O), 8.29-8.26 (m, 2H, 5-H, 8-H), 8.24 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H, 3-H), 7.83 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.82 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, $\text{H}_A\text{C=}$), 7.72 (ddd, $J = 8.4, 6.9,$

1.4 Hz, 1H, 6-H), 7.66-7.63 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.48 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, =CH_B), 7.47-7.42 (m, 2H, 3'-H/5'-H), 7.40-7.36 (m, 1H, 4'-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 194.2 (-C=O), 152.3 (2-C), 148.6 (8a-C), 144.4 (4-C), 136.5 (=CH_B), 136.3 (1'-C), 131.1 (8-C), 130.3 (7-C), 129.2 (4'-C), 129.1 (6-C), 129.0 (3'-C/5'-C), 128.1 (4a-C), 127.3 (2'-C/6'-C), 123.7 (5-C), 122.0 (H_AC=), 113.1 (3-C). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 260,10754; encontrada: 260.10703.

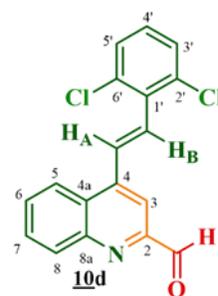


(E)-4-(2-cloroestiril)quinolina-2-carbaldehído 10b. De 0.215 g (0.768 mmol) de la 4-estirilquinolina **3b** y 0.171 g (1.54 mmol) de dióxido de selenio en 6.88 mL de 1,4-dioxano, y después de 2 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.208 g (0.708 mmol, 92%) de **10b**, C₁₈H₁₂ClNO (293.75g/mol), como un sólido beige, p.f. 158-160 °C. $R_f = 0.28$ (9.1% acetato de etilo-

hexano). **IR (ATR):** ν_{max} (cm⁻¹) 3056 (C_{sp2}-H), 2832 (C-H_{formilo}), 1705 (C=O_{aldehído}), 1624 (C=N), 1577 (C=C_{vinílico}), 1506 (C=C_{arom}), 1470 (C=C_{arom}), 957 cm⁻¹ (CHR=CHR'_{trans}-alqueno), 755 (C_{sp2}-Cl). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 10.25 (s, 1H, H-C=O), 8.30-8.25 (m, 2H, 5-H, 8-H), 8.25 (s, 1H, 3-H), 7.86-7.82 (m, 1H, 7-H), 7.84 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, =CH_B), 7.80 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H, 6'-H), 7.78 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H_AC=), 7.73 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.46 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H, 3'-H), 7.35 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H, 5'-H), 7.31 (td, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H, 4'-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 194.1 (-C=O), 152.4 (2-C), 148.5 (8a-C), 144.1 (4-C), 134.5 (1'-C), 134.2 (2'-C), 132.6 (=CH_B), 131.2 (8-C), 130.4 (7-C), 130.2 (3'-C), 130.0 (4'-C), 129.2 (6-C), 128.1 (4a-C), 127.2 (5'-C, 6'-C), 125.0 (H_AC=), 123.7 (5-C), 113.7 (3-C). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 294,06857; encontrada: 294.06824.



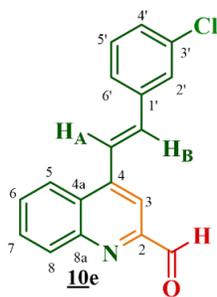
(E)-4-(2,3-dicloroestiril)quinolina-2-carbaldehído 10c. De 0.227 g (0.722 mmol) de la 4-estirilquinolina 3c y 0.160 g (1.44 mmol) de dióxido de selenio en 7.3 mL de 1,4-dioxano, y después de 1 hora de calentamiento, se obtuvieron 0.215 g (0.655 mmol, 91%) de 10c, $C_{18}H_{11}Cl_2NO$ (328.19 g/mol), como un sólido beige, p.f. 193-195 °C. $R_f = 0.22$ (9.1% acetato de etilo-hexano), 740 (C_{sp^2-Cl}). **IR (ATR):** ν_{max} (cm^{-1}) 3058 (C_{sp^2-H}), 2850 ($C-H_{formilo}$), 1698 ($C=O_{aldehyde}$), 1626 ($C=N$), 1613 ($C=C_{vinílico}$), 1579 ($C=C_{arom}$), 1553 ($C=C_{arom}$), 954 cm^{-1} ($CHR=CHR'$ *trans*-alqueno), 740 (C_{sp^2-Cl}). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 10.25 (s, 1H, H-C=O), 8.29 (ddd, $J = 8.4, 1.4, 0.7$ Hz, 1H, 8-H), 8.25-8.23 (m, 1H, 5-H), 8.24 (s, 1H, 3-H), 7.85 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.82 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, =CH_B), 7.76 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H_AC=), 7.74 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.69 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H, 4'-H), 7.48 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, 6'-H), 7.29 (td, $J = 7.9, 0.6$ Hz, 1H, 5'-H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 193.9 (-C=O), 152.4 (2-C), 148.5 (8a-C), 143.7 (4-C), 136.9 (1'-C), 134.0 (3'-C), 132.6 (=CH_B), 132.3 (2'-C), 131.2 (8-C), 130.5 (6'-C), 130.4 (7-C), 129.4 (6-C), 128.0 (4a-C), 127.4 (5'-C), 126.3 (H_AC=), 125.4 (4'-C), 123.6 (5-C), 113.8 (3-C). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 328,02959; encontrada: 328.02936.



(E)-4-(2,6-dicloroestiril)quinolina-2-carbaldehído 10d. De 0.250 g (0.796 mmol) de la 4-estirilquinolina 3d y 0.176 g (1.59 mmol) de dióxido de selenio en 8.0 mL de 1,4-dioxano, y después de 1 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.250 g (0.761 mmol, 96%) de 10d, $C_{18}H_{11}Cl_2NO$ (328.19 g/mol), como un sólido beige, p.f. 179-181 °C. $R_f = 0.37$ (9.1% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** ν_{max} (cm^{-1}) 3053 (C_{sp^2-H}), 2869 ($C-H_{formilo}$), 1706 ($C=O_{aldehyde}$), 1638 ($C=N$), 1583 ($C=C_{vinílico}$), 1556 ($C=C_{arom}$), 1507 ($C=C_{arom}$), 958 cm^{-1} ($CHR=CHR'$ *trans*-alqueno), 752 (C_{sp^2-}

Cl). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 10.26 (s, 1H, H-C=O), 8.29 (ddd, $J = 8.4, 1.3, 0.6$ Hz, 8-H), 8.26 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H, 3-H), 8.22 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H, 5-H), 7.89 (dd, $J = 16.5, 0.8$ Hz, 1H, H_AC=), 7.85 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.73 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.42 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, =CH_B), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 3'-H/5'-H), 7.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, 4'-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 194.0 (-C=O), 152.4 (2-C), 148.4 (8a-C), 144.2 (4-C), 134.7 (2'-C/6'-C), 133.6 (1'-C), 131.4 (H_AC=), 131.1 (8-C), 130.4 (7-C), 130.1 (=CH_B), 129.4 (6-C), 129.2 (4'-C), 128.8 (3'-C/5'-C), 128.2 (4a-C), 124.0 (5-C), 113.8 (3-C). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 328,02959; encontrada: 328.02960.

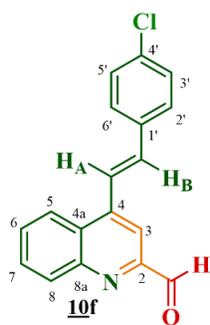
(E)-4-(3-cloroestiril)quinolina-2-carbaldehído 10e. De 0.235 g



(0.840 mmol) de la 4-estirilquinolina 3e y 0.186 g (1.68 mmol) de dióxido de selenio en 7.5 mL de 1,4-dioxano, y después de 2 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.227 g (0.773 mmol, 92%) de 10e, C₁₈H₁₂ClNO (293.75g/mol), como un sólido beige, p.f. 196-198 °C. R_f = 0.31 (9.1% acetato de etilo-hexano).

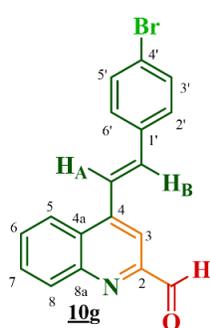
IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) 3062 (C_{sp2}-H), 2913 (C-H_{formilo}), 1722 (C=O_{aldehído}), 1628 (C=N), 1587 (C=C_{vinílico}), 1559 (C=C_{arom}), 1469 (C=C_{arom}), 957 cm⁻¹ (CHR=CHR'_{trans}-alqueno), 731 (C_{sp2}-Cl).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10.24 (s, 1H, H-C=O), 8.29-8.27 (m, 1H, 5-H), 8.27-8.25 (m, 1H, 8-H), 8.21 (s, 1H, 3-H), 7.84 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.81 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_AC=), 7.74 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.64 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, 2'-H), 7.48 (dt, $J = 7.1, 1.8$ Hz, 1H, 6'-H), 7.39 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, =CH_B), 7.39-7.32 (m, 2H, 4'-H, 5'-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 194.1 (-C=O), 152.3 (2-C), 148.6 (8a-C), 143.9 (4-C), 138.1 (1'-C), 135.0 (3'-C), 134.9 (=CH_B), 131.2 (8-C), 130.4 (7-C), 130.2 (5'-C), 129.3 (6-C), 129.0 (4'-C), 128.0 (4a-C), 126.9 (2'-C), 125.7 (6'-C), 123.6 (H_AC=), 123.5 (5-C), 113.3 (3-C). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 294,06857; encontrada: 294.06793.



(E)-4-(4-cloroestiril)quinolina-2-carbaldehído 10f. De 0.231 g (0.826 mmol) de la 4-estirilquinolina **3f** y 0.226 g (1.65 mmol) de dióxido de selenio en 7.4 mL de 1,4-dioxano, y después de 2 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.213 g (0.725 mmol, 86%) de **10f**, C₁₈H₁₂ClNO (293.75g/mol), como un sólido beige, p.f. 184-186 °C. R_f = 0.26 (9.1% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):**

ν_{\max} (cm⁻¹) 3055 (C_{sp2}-H), 2807 (C-H_{formilo}), 1704 (C=O_{aldehído}), 1630 (C=N), 1577 (C=C_{vinílico}), 1508 (C=C_{arom}), 1489 (C=C_{arom}), 967 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 755 (C_{sp2}-Cl). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 10.24 (s, 1H, H-C=O), 8.29-8.24 (m, 2H, 5-H, 8-H), 8.21 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, 3-H), 7.84 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 7.78 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H_AC=), 7.73 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 6-H), 7.58-7.55 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.42-7.39 (m, 2H, 3'-H/5'-H), 7.41 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 194.1 (-C=O), 152.3 (2-C), 148.6 (8a-C), 144.0 (4-C), 135.1 (=CH_B), 134.9 (1'-C), 134.7 (4'-C), 131.2 (8-C), 130.4 (7-C), 129.2 (6-C, 3'-C/5'-C), 128.4 (2'-C/6'-C), 128.0 (4a-C), 123.6 (5-C), 122.6 (H_AC=), 113.1 (3-C). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** *m/z* [M + H]⁺ calculada: 294,06857; encontrada: 294.06799.



(E)-4-(4-bromoestiril)quinolina-2-carbaldehído 10g. De 0.218 g (0.672 mmol) de la 4-estirilquinolina **3g** y 0.149 g (1.34 mmol) de dióxido de selenio en 7.0 mL de 1,4-dioxano, y después de 2 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.204 g (0.980 mmol, 90%) de **10g**, C₁₈H₁₂BrNO (338.20 g/mol), como un sólido beige, p.f. 183-185 °C. R_f = 0.24 (9.1% acetato de etilo-hexano).

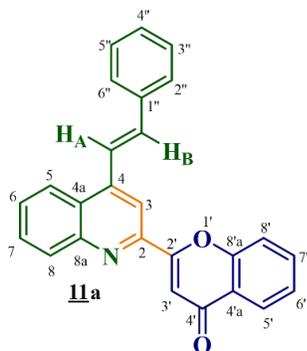
IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) 3054 (C_{sp2}-H), 2806 (C-H_{formilo}), 1703 (C=O_{aldehído}), 1632 (C=N), 1578 (C=C_{vinílico}), 1508 (C=C_{arom}), 1487 (C=C_{arom}), 968 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 755 (C_{sp2}-Br). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 10.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H-C=O), 8.29-8.24 (m, 2H, 5-H, 8-H), 8.22 (s, 1H, 3-H), 7.84 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H, 7-H), 7.80 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H_AC=), 7.73

(ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.58-7.55 (m, 2H, 3'-H/5'-H), 7.52-7.48 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.40 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, =CH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 194.1 (-C=O), 152.3 (2-C), 148.6 (8a-C), 144.0 (4-C), 135.2 (1'-C), 135.1 (=CH_B), 132.2 (3'-C/5'-C), 131.2 (8-C), 130.4 (7-C), 129.2 (6-C), 128.7 (2'-C/6'-C), 128.0 (4a-C), 123.6 (5-C), 123.2 (4'-C), 122.7 (H_AC=), 113.2 (3-C). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 338,01805; experimental: 338.01733.

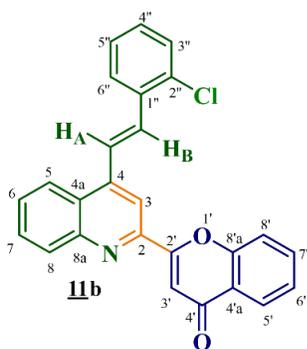
5.5 Procedimiento general para la síntesis de las (*E*)-2-(4-estirilquinolin-2-il)-4*H*-cromen-4-onas **11a-g**

Metodología general. La síntesis de los nuevos híbridos moleculares quinolina-cromenona se abordó a través de una metodología “*one-pot*” de dos pasos, que involucra una condensación aldólica cruzada seguida del proceso en cascada de deshidratación-ciclación oxidativa. Para tal fin, en sendos tubos de un multirreactor en paralelo, se mezcló la 2'-hidroxiacetofenona (1.00 mmol) con cada uno de los 2-formilderivados **10a-g** (1.00 mmol) en solución etanólica de hidróxido de potasio al 2 % (m/v). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación constante a la temperatura ambiente durante 2-8 horas. Una vez se hubo comprobado el consumo total del precursor y constatada la formación del aldol intermediario (control por CCF), se procedió a acidificar el medio de reacción con ácido acético glacial (2.3 mL de AcOH/mmol de KOH), hasta un pH entre 3-4. Cada mezcla de reacción obtenida se calentó a reflujo y se mantuvo en agitación constante durante 9-21 horas. Tras el consumo del intermediario aldólico no aislado (control por CCF), cada crudo de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se lavó con agua destilada (80 mL) y se neutralizó con bicarbonato de sodio (NaHCO₃), después de lo cual extraído con diclorometano (3 x 30 mL), lavado con agua y depositado en un Erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro. Finalmente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y los

residuos orgánicos resultantes fueron purificados por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando como eluyente mezclas de cloroformo-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (de 30:1 a 25:1 *v/v*). Los nuevos híbridos moleculares esperados **11a-g** fueron aislados como sustancias sólidas con puntos de fusión bien definidos (la mayoría).



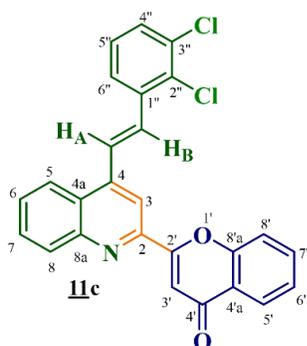
(E)-2-(4-estirilquinolin-2-il)-4H-cromen-4-ona 11a. De 0.120 g (0.463 mmol) del formil derivado **10a**, 0.033 g (0.602 mmol) de hidróxido de potasio, y 55.8 μL (0.463 mmol) de 2-hidroxiacetofenona en 2.0 mL de etanol, seguido de la ciclación oxidativa de la chalcona generada in situ en 1.4 mL de ácido acético, y después de 11 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.113 g (0.301 mmol, 65%) de **11a**, $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (375.43 g/mol), como un sólido beige, p.f. 217-218 $^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.67$ (96.8% cloroformo-acetato de etilo). **IR (ATR):** ν_{max} (cm^{-1}) 3015 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 1725 ($\text{C}=\text{O}_{\text{cetona}}$), 1630 ($\text{C}=\text{N}$), 1578 ($\text{C}=\text{C}_{\text{vinílico}}$), 1543 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 1502 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 1280 ($\text{C}-\text{O}_{\text{arom}}$), 957 cm^{-1} ($\text{CHR}=\text{CHR}'_{\text{trans-alqueno}}$). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 8.32 (s, 1H, 3-H), 8.29 (dd, $J = 8.6, 1.6$, Hz, 1H, 5'-H), 8.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 5-H), 8.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 8-H), 7.86 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $\text{H}_\text{A}\text{C}=\text{}$), 7.81-7.77 (m, 1H, 7-H), 7.78-7.72 (m, 2H, 7'-H, 8'-H), 7.70 (s, 1H, 3'-H), 7.68-7.63 (m, 3H, 6-H, 2''-H/6''-H), 7.49-7.44 (m, 3H, 6'-H, 3''-H/5''-H), 7.48 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $=\text{CH}_\text{B}$), 7.42-7.38 (m, 1H, 4''-H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 178.6 (4'-C), 162.0 (2-C), 156.3 (8'a-C), 149.1 (2'-C), 148.5 (8a-C), 144.4 (4-C), 136.4 (1''-C), 136.1 ($=\text{CH}_\text{B}$), 133.9 (7'-C), 131.0 (8-C), 130.2 (7-C), 129.0 (3''-C/5''-C), 129.1 (4''-C), 128.0 (6-C), 127.3 (2''-C/6''-C), 126.8 (4a-C), 126.0 (5'-C), 125.4 (6'-C), 124.6 (4'a-C), 123.5 (5-C), 122.8 ($\text{H}_\text{A}\text{C}=\text{}$), 118.4 (8'-C), 113.7 (3-C), 109.4 (3'-C). **HPLC-ESI-QTOF:** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculada: 376.1332; encontrada: 376.1330.



(E)-2-(4-(2-cloroestiril)quinolin-2-il)-4H-cromen-4-ona 11b.

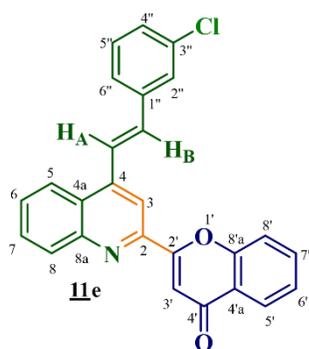
De 0.120 g (0.408 mmol) del formil derivado 10b, 0.030 g (0.531 mmol) de hidróxido de potasio, y 49.2 μL (0.408 mmol) de 2-hidroxiacetofenona en 1.8 mL de etanol, seguido de la ciclación oxidativa de la chalcona generada in situ en 1.2 mL de ácido acético, y después de 20 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.121 g (0.295 mmol, 72%) de 11b, $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ (409.87 g/mol), como un sólido beige, p.f. 231-232 °C. $R_f = 0.73$ (96.8% cloroformo-acetato de etilo). **IR (ATR):** ν_{max} (cm^{-1}) 3060 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 1651 ($\text{C}=\text{O}_{\text{cetona}}$), 1609 ($\text{C}=\text{N}$), 1574 ($\text{C}=\text{C}_{\text{vinílico}}$), 1506 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 1465 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 1221 ($\text{C}-\text{O}_{\text{arom}}$), 953 cm^{-1} ($\text{CHR}=\text{CHR}'_{\text{trans-alqueno}}$), 753 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-Cl}$). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 8.36 (s, 1H, 3-H), 8.29 (ddd, $J = 7.9, 1.7, 0.6$ Hz, 1H, 5'-H), 8.22 (dt, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H, 5-H), 8.21 (ddd, $J = 8.6, 1.3, 0.7$ Hz, 1H, 8-H), 7.89-7.84 (m, 2H, $\text{H}_\text{A}\text{C}=\text{CH}_\text{B}$), 7.86-7.83 (m, 1H, 6''-H), 7.80 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, 7-H), 7.75 (ddd, $J = 8.3, 6.7, 1.6$ Hz, 1H, 7'-H), 7.71 (ddd, $J = 8.5, 1.5, 0.6$ Hz, 1H, 8'-H), 7.66 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.68 (s, 1H, 3'-H), 7.48 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H, 3''-H), 7.46 (ddd, $J = 8.1, 6.7, 1.4$ Hz, 1H, 6'-H), 7.38 (td, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H, 5''-H), 7.33 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H, 4''-H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 178.6 (4'-C), 161.9 (2-C), 156.2 (8'a-C), 149.2 (2'-C), 148.5 (8a-C), 144.1 (4-C), 134.6 (1''-C), 134.1 (2''-C), 133.9 (7'-C), 132.2 ($=\text{CH}_\text{B}$), 131.0 (8-C), 130.3 (7-C), 130.2 (3''-C), 130.0 (4''-C), 128.1 (6-C), 127.2 (5''-C, 6''-C), 126.8 (4a-C), 125.9 (5'-C), 125.6 ($\text{H}_\text{A}\text{C}=\text{CH}_\text{B}$), 125.5 (6'-C), 124.6 (4'a-C), 123.4 (5-C), 118.3 (8'-C), 114.2 (3-C), 109.5 (3'-C). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculada: 410,09478; encontrada: 410.09375.

(E)-2-(4-(2,3-dicloroestiril)quinolin-2-il)-4H-cromen-4-ona 11c. De 0.120 g (0.366 mmol) del formil derivado 10c, 0.027 g (0.475 mmol) de hidróxido de potasio, y 44.1 μL (0.366

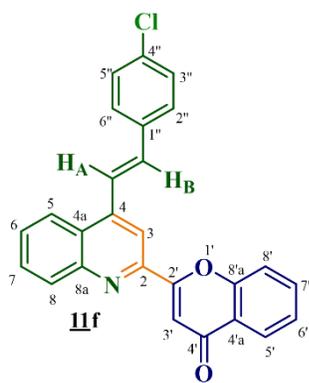


mmol) de 2-hidroxiacetofenona en 1.6 mL de etanol, seguido de la ciclación oxidativa de la chalcona generada in situ en 2.0 mL de ácido acético, y después de 9 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.100 g (0.225 mmol, 61%) de **11c**, C₂₆H₁₅Cl₂NO₂ (444.31 g/mol), como un sólido marrón, p.f. > 279 °C_(descomposición); R_f = 0.73 (96.8% cloroformo-

acetato de etilo). **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 3061 (C_{sp2}-H), 1647 (C=O_{cetona}), 1605 (C=N), 1574 (C=C_{vinílico}), 1554 (C=C_{arom}), 1507 (C=C_{arom}), 1220 (C-O_{arom}), 953 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 752 (C_{sp2}-Cl). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.35 (s, 1H, 3-H), 8.30 (dd, *J* = 8.0, 1.6, Hz, 1H, 5'-H), 8.22 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, 5-H), 8.22-8.19 (m, 1H, 8-H), 7.86 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H_AC=), 7.81 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 7.80 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, =CH_B), 7.76 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.7 Hz, 1H, 7'-H), 7.74 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H, 4''-H), 7.71 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H, 8'-H), 7.68 (s, 1H, 3'-H), 7.67 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1H, 6-H), 7.51 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, 6''-H), 7.47 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H, 6'-H), 7.32 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5''-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 178.6 (4'-C), 161.8 (2-C), 156.2 (8'a-C), 149.2 (2'-C), 148.5 (8a-C), 143.7 (4-C), 137.0 (1''-C), 133.9 (7'-C, 3''-C), 132.2 (=CH_B, 2''-C), 131.1 (8-C), 130.5 (7-C), 130.4 (6''-C), 128.3 (6-C), 127.5 (5''-C), 126.9 (H_AC=), 126.7 (4a-C), 126.0 (5'-C), 125.5 (6'-C, 4''-C), 124.6 (4'a-C), 123.4 (5-C), 118.4 (8'-C), 114.4 (3-C), 109.5 (3'-C). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** *m/z* [M + H]⁺ calculada: 444,05581; encontrada: 444.05487.

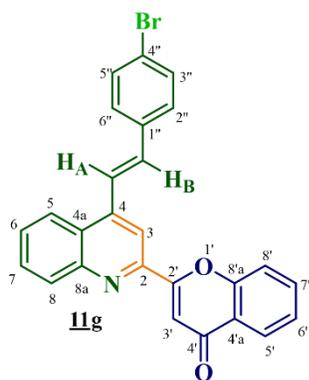
**(E)-2-(4-(3-cloroestiril)quinolin-2-il)-4H-cromen-4-ona 11e.**

De 0.120 g (0.408 mmol) del formil derivado **10e**, 0.030 g (0.531 mmol) de hidróxido de potasio, y 49.2 μL (0.408 mmol) de 2-hidroxiacetofenona en 1.8 mL de etanol, seguido de la ciclación oxidativa de la chalcona generada in situ en 1.2 mL de ácido acético, y después de 16 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.121 g (0.295 mmol, 72%) de **11e**, $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ (409.87 g/mol), como un sólido beige, p.f. > 259 $^{\circ}\text{C}$ (descomposición); $R_f = 0.73$ (96.8% cloroformo-acetato de etilo). **IR (ATR):** ν_{max} (cm^{-1}) 3050 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 1634 ($\text{C}=\text{O}_{\text{cetona}}$), 1613 ($\text{C}=\text{N}$), 1572 ($\text{C}=\text{C}_{\text{vinílico}}$), 1504 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 1464 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 1216 ($\text{C}-\text{O}_{\text{arom}}$), 959 cm^{-1} ($\text{CHR}=\text{CHR}'_{\text{trans-}}\text{alqueno}$), 751 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-Cl}$). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 8.31 (s, 1H, 3-H), 8.32-8.30 (m, 1H, 1H, 5'-H), 8.23 (da, $J = 8.7$ Hz, 1H, 5-H), 8.23 (da, $J = 8.7$ Hz, 1H, 8-H), 7.86 (d, $J = 16.1$ Hz, $\text{H}_\text{A}\text{C}=\text{}$), 7.81 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, 7-H), 7.76-7.73 (m, 1H, 7'-H), 7.72-7.69 (m, 1H, 8'-H), 7.69-7.65 (m, 1H, 6-H), 7.67 (s, 2H, 3'-H, 2''-H), 7.55 (da, $J = 6.9$ Hz, 1H, 6''-H), 7.48-7.44 (m, 1H, 6'-H), 7.42-7.36 (m, 2H, 4''-H, 5''-H), 7.40 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $=\text{CH}_\text{B}$). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 178.4 (4'-C), 161.8 (2-C), 156.3 (8'a-C), 149.2 (2'-C), 148.6 (8a-C), 143.9 (4-C), 138.3 (1''-C), 135.1 (3''-C), 134.6 ($=\text{CH}_\text{B}$), 133.7 (7'-C), 131.1 (8-C), 130.3 (7-C), 130.2 (5''-C), 128.9 (4''-C), 128.1 (6-C), 127.1 (2''-C), 126.8 (4a-C), 126.0 (5'-C), 125.4 (6'-C, 6''-C), 124.8 (4'a-C), 124.5 ($\text{H}_\text{A}\text{C}=\text{}$), 123.4 (5-C), 118.2 (8'-C), 113.9 (3-C), 109.6 (3'-C). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculada: 410.09478; experimental: 410.09448.



(E)-2-(4-(4-cloroestiril)quinolin-2-il)-4H-cromen-4-ona 11f.

De 0.120 g (0.408 mmol) del formil derivado **10f**, 0.030 g (0.531 mmol) de hidróxido de potasio, y 49.2 μL (0.408 mmol) de 2-hidroxiacetofenona en 1.8 mL de etanol, seguido de la ciclación oxidativa de la chalcona generada in situ en 1.2 mL de ácido acético, y después de 11 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.103 g (0.251 mmol, 62%) de **11f**, $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ (409.87 g/mol), como un sólido beige, p.f. 255-256 °C. $R_f = 0.69$ (96.8% cloroformo-acetato de etilo). **IR (ATR):** ν_{max} (cm^{-1}) 3055 ($\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$), 1646 ($\text{C}=\text{O}_{\text{cetona}}$), 1614 ($\text{C}=\text{N}$), 1575 ($\text{C}=\text{C}_{\text{vinílico}}$), 1505 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 1491 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 1221 ($\text{C}-\text{O}_{\text{arom}}$), 958 cm^{-1} ($\text{CHR}=\text{CHR}'_{\text{trans-alkeno}}$), 749 ($\text{C}_{\text{sp}2}\text{-Cl}$). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 8.29-8.27 (m, 1H, 5'-H), 8.29 (s, 1H, 3-H), 8.21-8.19 (m, 1H, 5-H), 8.20-8.17 (m, 1H, 8-H), 7.82 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, $\text{H}_\text{AC}=\text{C}$), 7.80 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.76 (s, 1H, 3'-H), 7.70 (ddd, $J = 8.4, 1.4, 0.6$ Hz, 1H, 8'-H), 7.74 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.7$ Hz, 1H, 7'-H), 7.65 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.63-7.60 (m, 2H, 2''-H/6''-H), 7.45 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 6'-H), 7.45-7.41 (m, 2H, 3''-H/5''-H), 7.41 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, $=\text{CH}_\text{B}$). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 178.6 (4'-C), 161.9 (2-C), 156.2 (8'a-C), 149.1 (2'-C), 148.5 (8a-C), 144.0 (4-C), 134.9 (1''-C, 4''-C), 134.7 ($=\text{CH}_\text{B}$), 133.9 (7'-C), 131.0 (8-C), 130.3 (7-C), 129.2 (3''-C/5''-C), 128.4 (2''-C/6''-C), 128.1 (6-C), 126.7 (4a-C), 126.0 (6'-C), 125.5 (5'-C), 124.6 (4'a-C), 123.4 (5-C, $\text{H}_\text{AC}=\text{C}$), 118.3 (8'-C), 113.7 (3-C), 109.5 (3'-C). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculada: 410,09478; experimental: 410.09464.


(E)-2-(4-(4-bromoestiril)quinolin-2-il)-4H-cromen-4-ona

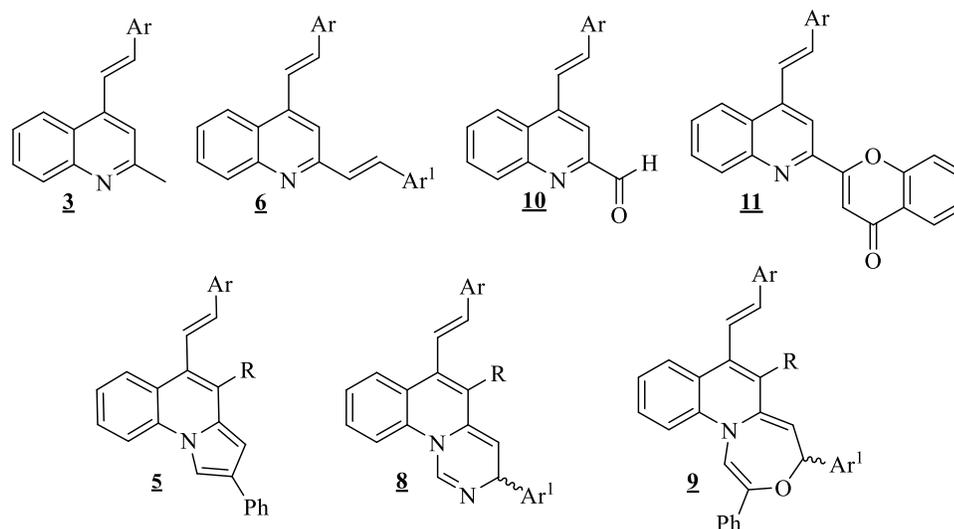
11g. De 0.120 g (0.355 mmol) del formil derivado **10g**, 0.026 g (0.461 mmol) de hidróxido de potasio, y 42.8 μL (0.355 mmol) de 2-hidroxiacetofenona en 1.8 mL de etanol, seguido de la ciclación oxidativa de la chalcona generada in situ en 1.1 mL de ácido acético, y después de 21 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.122 g (0.269 mmol, 76%) de **11g**, $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$ (454.32 g/mol), como un sólido beige, p.f. > 261 $^{\circ}\text{C}$ (descomposición); $R_f = 0.72$ (96.8% cloroformo-acetato de etilo). **IR (ATR):** ν_{max} (cm^{-1}) 3018 ($\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$), 1640 ($\text{C}=\text{O}_{\text{cetona}}$), 1606 ($\text{C}=\text{N}$), 1578 ($\text{C}=\text{C}_{\text{vinílico}}$), 1503 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 1487 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 1222 ($\text{C}-\text{O}_{\text{arom}}$), 960 cm^{-1} ($\text{CHR}=\text{CHR}'_{\text{trans-alqueno}}$), 756 ($\text{C}_{\text{sp}2}\text{-Cl}$). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 8.30 (s, 1H, 3-H), 8.29 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H, 5'-H), 8.21 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H, 5-H), 8.19 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H, 8-H), 7.84 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $\text{H}_A\text{C}=\text{}$), 7.80 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.5$ Hz, 1H, 7-H), 7.76 (ddd, $J = 8.4, 6.7, 1.6$ Hz, 1H, 7'-H), 7.70 (dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1H, 8'-H), 7.67 (s, 1H, 3'-H), 7.66 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 3''-H/5''-H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 2''-H/6''-H), 7.46 (ddd, $J = 8.1, 6.7, 1.5$ Hz, 1H, 6'-H), 7.40 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $=\text{CH}_B$). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 178.6 (4'-C), 161.9 (2-C), 156.2 (8'a-C), 149.1 (2'-C), 148.5 (8a-C), 144.0 (4-C), 135.3 (1''-C), 134.7 ($=\text{CH}_B$), 133.9 (7'-C), 132.2 (3''-C/5''-C), 131.0 (8-C), 130.3 (7-C), 128.7 (2''-C/6''-C), 128.1 (6-C), 126.7 (4a-C), 126.0 (5'-C), 125.5 (6'-C), 124.6 (4'a-C), 123.5 ($\text{H}_A\text{C}=\text{}$), 123.4 (5-C), 123.1 (4''-C), 118.3 (8'-C), 113.7 (3-C), 109.5 (3'-C). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculada: 454.04427; experimental: 454.04498.

6 Análisis de los resultados

A continuación, se presenta la discusión de los resultados obtenidos durante la ejecución de esta investigación, que comprende la síntesis y caracterización estructural de los precursores estratégicos 4-estirilquinolinas **3**, de la nueva serie de *bis*-estiril-quinolinas **6**, de los formil derivados **10**, y de los nuevos híbridos moleculares estirilquinolina-cromenona **11**. En esta sección también se informa sobre los diferentes intentos fallidos para acceder a los híbridos moleculares de los tipos pirrolo[*a*]quinolina **5**, pirimido[*a*]quinolina **8**, y oxazepino[*a*]quinolina **9**. Las estructuras generales de los compuestos mencionados se muestran en la Figura 21.

Figura 21

Estructuras generales de los compuestos objeto de estudio del presente Trabajo de Investigación



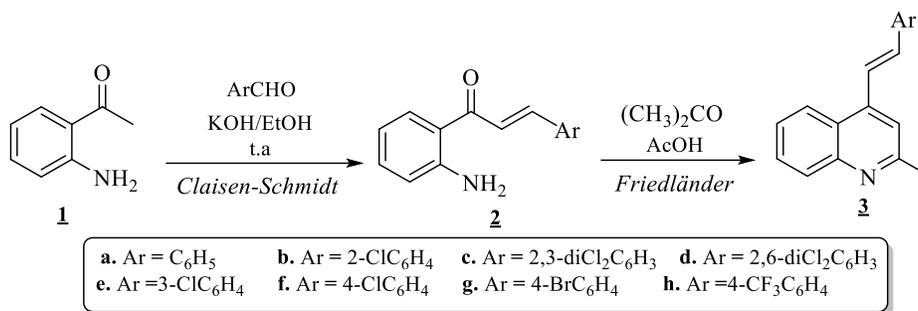
6.1 Síntesis de las (*E*)-2-metil-4-estirilquinolinas **3a-h**

Para acceder de manera efectiva a los compuestos objetos de estudio del presente Trabajo de Investigación, en primera instancia, se llevó a cabo la síntesis de los precursores estratégicos, las 2-metil-4-estirilquinolinas **3a-h**. Para tal propósito, se implementó la metodología de dos pasos independientes previamente establecida en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO), la cual

involucra, en el primer paso de síntesis, la preparación de las 2'-aminochalconas **2** (con excelentes rendimientos del 92-98%) por condensación de *Claisen-Schmidt* entre la 2'-aminoacetofenona **1** y diferentes aldehídos aromáticos en solución etanólica de hidróxido de potasio a la temperatura del ambiente. En el segundo paso, las 2'-aminochalconas **2** se hicieron reaccionar, vía la reacción de *Friedländer*, con la acetona en exceso en ácido acético glacial a 80 °C (Esquema 20).

Esquema 20

Metodología sintética general para la obtención de las 4-estiril-2-metilquinolinas **3a-h**



Para optimizar las condiciones de reacción se realizaron diferentes pruebas (Tabla 1). En primer lugar, y teniendo en cuenta los resultados obtenidos en trabajos previos relacionados del LSO, (Lipez, 2020; Meléndez et al., 2020) se intentó la reacción de *Friedländer* de **2a** con la acetona usando una relación molar de 1:7 en ácido acético como disolvente y catalizador de la reacción (3 mL/mmol de **2a**), y calentando la mezcla de reacción a 50 °C durante 25 horas (controles periódicos por CCF). Bajo estas condiciones, la correspondiente quinolina **3a** se obtuvo con un rendimiento moderado de 43% sin que la chalcona de partida se consumiera totalmente. Para el segundo ensayo se decidió incrementar la cantidad de acetona a 12 mmoles por mmol de chalcona y elevar la temperatura a 60 °C. En estas nuevas condiciones de reacción, la correspondiente quinolina **3a** se obtuvo con un rendimiento de 61% tras 25 horas de reacción. En una tercera prueba se mantuvo la relación molar de 1:12, pero se elevó la temperatura a 80 °C, con

lo cual, transcurridas 15 horas de reacción (control por CCF), fue posible acceder a la quinolina **3a** con un rendimiento del 86%. Finalmente, en un último intento se incrementó la temperatura a 100 °C, pero el resultado fue la formación de muchos productos de descomposición. A la luz de estos resultados, se tomó la decisión de emplear las condiciones de reacción de la tercera prueba en la síntesis de las estirilquinolinas requeridas **3a-h**. Como se puede observar en la Tabla 1, el mejor rendimiento y, por ende, las mejores condiciones de reacción, se consiguió usando una relación molar de 1:12 (2'-amino-fenilchalcona:acetona), una temperatura de 80 °C, y una cantidad de ácido acético de 3.0 mL/mmol de **2a**.

Tabla 1

*Diferentes condiciones de reacción empleadas en la reacción de Friedländer para la síntesis de **3a**.*

No.	2a (mmol)	Acetona (mmol)	AcOH (mL)	Temp (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	0.493	3.45	1.47	50	25	43
2	0.493	5.91	1.47	60	25	61
3	0.493	5.91	1.47	80	15	86
4	0.493	5.91	1.47	100	5	-- *

Nota: *Descomposición

Así, bajo las condiciones de reacción seleccionadas, se llevó a cabo la reacción de *Friedländer* entre cada una de las 2'-aminofenilchalconas **2a-h** y la acetona, observándose en todos los casos mediante cromatografía de capa fina, que transcurridas 12-20 horas de reacción no quedaban vestigios de los precursores **2a-h**, y que sólo se había formado un único producto. Luego de purificar los crudos de las reacciones por cromatografía en columna y caracterizar cada uno de los productos aislados, se estableció que éstos correspondían a las 4-estiril-2-metilquinolinas **3a-h**, los cuales se obtuvieron como sustancias sólidas con rendimientos del 62-94%, siendo el mayor rendimiento para la estirilquinolina 2,6-dicloro sustituida **3d** y el menor para la estirilquinolina 4-

trifluorometil sustituida **3h**. En ningún caso se observó la formación colateral del producto de adición nucleofílica conjugada intramolecular aza-Michael de las chalconas precursoras **2**.

La caracterización estructural de las 4-estiril-2-metilquinolinas **3a-h** se realizó empleando las técnicas analíticas de elucidación estructural convencionales: espectroscopía de infrarrojo, espectrometría de masas de alta resolución, resonancia magnética nuclear y difracción de rayos X de monocristal.

En los espectros de infrarrojo (ver apéndice A) se registran las diferentes bandas de absorción asociadas a los principales grupos funcionales presentes en **3**. Un primer indicio de la formación del producto de *Friedländer* **3** es la desaparición de las dos bandas de absorción generadas por las vibraciones de tensión del enlace N-H del grupo amino primario, registradas en las regiones de 3379-3284 cm^{-1} y 3463-3380 cm^{-1} en los espectros de IR de las 2'-aminochalconas **2** precursoras, y la aparición de una banda de intensidad baja, entre 1729-1628 cm^{-1} , asociada a la vibración de flexión del nuevo enlace C=N endocíclico del núcleo de la quinolina. Adicionalmente, se registran dos bandas de intensidad media, entre 1408-1556 cm^{-1} , correspondientes a las tensiones del enlace C=C del nuevo anillo quinolínico, y otras tres bandas generadas por el nuevo fragmento estirilo: una de baja intensidad asociada a la vibración del enlace $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$, registrada entre 3062-3039 cm^{-1} , una segunda asociada a la tensión del enlace C=C vinílico, en la región de 1593-1579 cm^{-1} , y la tercera banda de intensidad fuerte, entre 964-953 cm^{-1} , asociada a la flexión fuera del plano y característica para un *trans*-alqueno disustituido ($\text{CHR}=\text{CHR}'$). Finalmente, las bandas asociadas a los sustituyentes halógeno en el fragmento estirilo aparecen así: entre 779-738 cm^{-1} , para los enlaces $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-Cl}$, en 762 cm^{-1} , para el enlace $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-Br}$, y en 1108 cm^{-1} , la asociada a los enlaces C-F₃.

Las fórmulas condensadas de las 4-estiril-2-metilquinolinas **3a-h** y sus correspondientes masas exactas expresadas como la relación masa/carga (m/z), fueron determinadas con los espectros generados por espectrometría de masas de alta resolución, usando la técnica UHPLC-ESI-Orbitrap-MS (ver Parte Experimental, apartado 5.2).

La asignación de todos los hidrógenos y carbonos que permitieron identificar inequívocamente la estructura de cada una de las moléculas **3a-h**, se realizó mediante el análisis detallado y combinado de los espectros monodimensionales (RMN ^1H y ^{13}C) y bidimensional (HMBC) de cada uno de los compuestos analizados. La primera evidencia de la formación de las 4-estiril-2-metilquinolinas **3**, es la desaparición de las señales generadas por los hidrógenos del grupo amino primario presentes en los espectros de RMN ^1H de las 2'-aminochalconas **2** precursoras (s, entre 6.30-6.34 ppm). En la región alifática de todos los espectros de **3a-h**, entre 2.77-2.80 ppm, se observa un nuevo singulete (s) que integra para tres protones, señal que es generada por los hidrógenos del grupo metilo en la posición C-2 del anillo quinolínico.

En la región aromática de los espectros se registran las señales generadas por los hidrógenos del núcleo quinolínico, así como los hidrógenos del fragmento estirilo en posición C-4. Respecto a los protones asociados al núcleo de la quinolina, éstos se asignaron de la siguiente manera: la señal del protón 3-H, en los espectros de **3a-d** y **3g**, aparece como un singulete (s) centrado en 7.52-7.49 ppm, mientras que en los espectros de **3e,f** y **3h**, se registra como un doblete (d) localizado en 7.50-7.47 ppm con constante de acoplamiento $^4J = 0.7\text{-}0.8$ Hz, valor que corresponde al desdoblamiento a cuatro enlaces con el nuevo protón vinílico designado como H_A . Los protones 5-H y 8-H, en general, resuenan como doblete de dobletes (dd) ubicados entre 8.14-8.10 ppm y 8.06-8.05 ppm, respectivamente, y con constantes de acoplamiento $^3J = 8.5\text{-}8.3$ Hz, que representan los acoplamientos a tres enlaces entre 5-H/6-H y 7-H/8-H, y $^4J = 1.5\text{-}1.3$ Hz,

resultante del acoplamiento a cuatro enlaces entre 5-H/7-H y 6-H/8-H. Sin embargo, en el espectro del derivado **3b**, las señales de 5-H y 8-H se registran como dobletes de tripletes (dt) con constantes de acoplamiento $^3J = 8.5$ Hz y 1.1 Hz, ubicados en 8.14 y 8.06 ppm; mientras que en los espectros de **3e,f**, la señal de 8-H se observa como un doblete de dobletes de dobletes (ddd) localizado en 8.05 ppm, con constantes de acoplamiento $^3J = 8.5$ Hz, generada por el acople con 7-H, 4J de 1.3 Hz, resultante de la interacción con 6-H, y $^5J = 0.6$ Hz, correspondiente al acoplamiento a cinco enlaces con el protón 5-H.

En la mayoría de espectros de RMN ^1H , los protones 6-H y 7-H resuenan como doblete de dobletes de dobletes (ddd) en la región comprendida entre 7.54-7.53 y 7.72-7.70 ppm, respectivamente, con constantes de acoplamiento $^3J = 8.4$ -8.2 Hz y $^4J = 1.5$ -1.3 Hz (previamente discutidas), y una segunda constante $^3J = 7.0$ -6.8 Hz resultante del acoplamiento a tres enlaces entre ellos mismos; para los derivados **3b** y **3c**, las señales generadas por 6-H y 7-H se registran como mutipletes (m) ubicados entre 7.55-7.50 y 7.73-7.68 ppm, respectivamente. En esta misma región del espectro se observan las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos y olefínicos que conforman el nuevo fragmento estirilo en la posición C-4 del anillo quinolínico; las señales de dichos hidrógenos se asignaron de la siguiente forma: los protones 2'-H/6'-H, en los espectros de **3a,f** y **3g**, aparecen como un multiplete (m) entre 7.64-7.47 ppm, y como un doblete (d) centrado en 7.72 ppm con una constante de acoplamiento $^3J = 8.5$ Hz, resultante del desdoblamiento a tres enlaces con los protones 3'-H/5'-H, en el espectro de **3h**, mientras que para el derivado **3e**, 2'-H resuena como un triplete (t) centrado en 7.61 ppm con una constante de acoplamiento 4J de 1.8 Hz, generada por la interacción a cuatro enlaces con los protones 4'-H; la señal del protón 6'-H aparece como un multiplete (m) ubicado entre 7.71-7.69 y 7.49-7.46 ppm, en los espectros de **3c** y **3e**, respectivamente, y como un doblete de dobletes (dd) centrado en 7.80

ppm con constantes de acoplamiento ${}^3J = 7.7$ Hz, que corresponde a la interacción a tres enlaces con 5'-H, y ${}^4J = 1.8$ Hz, asociada al acoplamiento a cuatro enlaces con 4'-H, en el espectro de **3b**. Las señales de los protones 3'-H/5'-H, en los espectros de **3f** y **3g**, se registran como multipletes (m) localizados entre 7.41-7.38 y 7.56-7.54 ppm, respectivamente, como un triplete ancho (ta) centrado en 7.43 ppm con una constante de acoplamiento ${}^3J = 7.5$ Hz, resultante de las interacciones a tres enlaces con los protones 2'-H/6'-H y 4'-H, en el espectro del derivado **3a**, y como dobletes (d), centrados en 7.41 y 7.68 ppm, con constantes de acoplamiento ${}^3J = 8.0$ Hz y ${}^3J = 8.5$ Hz, correspondientes a los acoplamientos a tres enlaces con el protón 4'-H y los protones 2'-H/6'-H, en los espectros de **3d** y **3h**, respectivamente. El protón 3'-H, en el espectro de **3b**, se registra como un doblete de dobletes (dd) centrado en 7.45 ppm con constantes de acoplamiento ${}^3J = 7.8$ Hz y ${}^4J = 1.5$ Hz, asociadas a las interacciones a tres y cuatro enlaces con los protones 4'-H y 5'-H, respectivamente, mientras que 5'-H se resuelve como un triplete de dobletes (td) centrado en 7.35 ppm y con constantes de acoplamiento ${}^3J = 7.6$ Hz, correspondiente a la interacción a tres enlaces con los protones 4'-H y 6'-H, y ${}^4J = 1.5$ Hz, resultante de la interacción a cuatro enlaces con 3'-H; finalmente, en los espectros de **3c** y **3e**, 5'-H se resuelve como un triplete (t) con constantes de acoplamiento ${}^3J = 7.8-7.7$ Hz, generadas por los acoplamientos a tres enlaces con los protones 4'-H y 6'-H. En cuanto a la señal generada por el protón 4'-H, ésta se registra como un multiplete (m), entre 7.38-7.35 ppm, en el espectro de **3a**, como un triplete de dobletes (td) con centro en 7.28 ppm y con constantes de acoplamiento ${}^3J = 7.6$ Hz y ${}^4J = 1.8$ Hz, en el espectro de **3b**, como un doblete de tripletes (dt) centrado en 7.32 ppm con constantes de acoplamiento 3J de 8.0 Hz y ${}^4J = 1.7$ Hz, en el espectro de **3e**, mientras que en los espectros de **3c** y **3d** se registra como un doblete de dobletes (dd), centrados en 7.46 y 7.18 ppm, con constantes de acoplamiento ${}^3J = 7.9$ Hz y ${}^4J = 1.5$ Hz, y ${}^3J = 8.4$ y 7.7 Hz, respectivamente, constantes de

acoplamiento correspondientes a desdoblamientos que ya fueron discutidos en los párrafos inmediatamente anteriores.

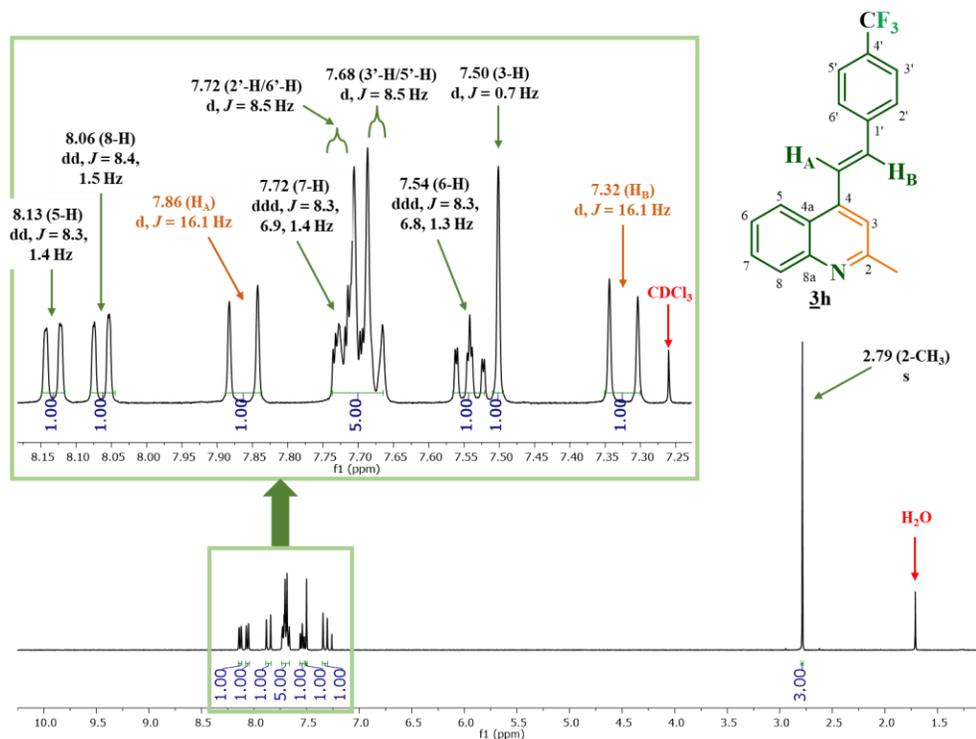
En cuanto a las señales generadas por los nuevos protones olefínicos, éstas se asignaron así: en los espectros de los derivados **3a-c** y **3g,h**, el protón designado como H_A resuena en la región comprendida entre 7.86-7.74 ppm como un doblete (d) con una constante de acoplamiento $^3J = 16.2-16.0$ Hz, resultante de la interacción a tres enlaces con su homólogo H_B, mismo que en los espectros de todos los derivados se resuelve también como doblete (d), pero ubicado a campo más alto, entre 7.70-7.32 ppm. En los espectros de **3d-f**, H_A resuena como un doblete de dobletes (dd) con constantes de acoplamiento $^3J = 16.5-16.1$ Hz y $^4J = 0.8$ Hz, resultantes de las interacciones a tres y cuatro enlaces con los protones H_B y 3-H, respectivamente. Los valores de las constantes de acoplamiento entre estos protones indican claramente que, durante el proceso de formación de **3**, la estereoquímica entre dichos hidrógenos no sufrió ninguna modificación, es decir, continúa siendo *E*.

Que el protón H_A en todos los espectros de los derivados **3** se registre a campo más bajo que su homólogo H_B puede deberse, probablemente, a que está ubicado más cerca del núcleo quinolínico, y por su disposición espacial, cae en el cono de desprotección generado por la nube π .

A manera de ejemplo, en la Figura 22, se reproduce el espectro de RMN ^1H del derivado **3h** y una expansión de la zona aromática, en el que se observan las señales generadas por cada uno de los hidrógenos que componen su estructura química y sus correspondientes asignaciones, validando así la discusión recién realizada referente a los hidrógenos de las nuevas 4-estiril-2-metilquinolas **3a-h**.

Figura 22

*Espectro de RMN ^1H del derivado **3h** y expansión de la zona aromática*



En los espectros de RMN ^{13}C de **3a-h** (ver apéndice B), se evidencia la aparición de una nueva señal asociada al carbono metílico 2- CH_3 , que aparece entre 25.5-25.4 ppm y que resulta clave en la identificación de las 4-estiril-2-metilquinolinas **3**. Adicionalmente, se observan las señales correspondientes a los carbonos que conforman el esqueleto del núcleo quinolínico, los cuales se asignaron de la siguiente manera: los carbonos 3-C, 5-C, 6-C, 7-C y 8-C se registran en 118.5-117.9, 123.6-123.1, 125.9-125.4, 129.5-129.3 y 129.4-129.3 ppm, respectivamente; los carbonos cuaternarios 2-C, 4-C, 4a-C y 8a-C se registran en 158.9-158.7, 143.0-142.2, 124.8-124.7 y 148.5-148.4 ppm, respectivamente.

En cuanto a los carbonos vinílicos conectados a los nuevos protones olefínicos $\text{H}_A\text{C}=\text{y}=\text{CH}_B$, éstos se registran entre 127.2-123.9 y 138.5-130.9 ppm, respectivamente, en todos los

espectros de los derivados **3**, a excepción del derivado 2,6-dicloro sustituido **3d**, en cuyo espectro se registran con valores de desplazamiento químico invertidos, en 132.4 y 128.5 ppm, respectivamente. Este desplazamiento hacia campo más bajo del carbono olefínico =CH_A pudo ser provocado, probablemente, por el efecto mesomérico negativo y de apantallamiento que ejercen los sustituyentes 2,6-dicloro, lo que ocasiona una mayor electrodeficiencia en dicho carbono.

Finalmente, se reportan las nuevas señales asociadas a los carbonos aromáticos del benceno del fragmento estirilo, los cuales fueron asignados así: el carbono ipso 1'-C resuena a 136.7, 134.9, 137.2, 134.0, 138.5, 135.2, 135.6 y 140.0 ppm en los espectros de los derivados **3a-h**, respectivamente. Los carbonos 2'-C/6'-C, en los espectros de los derivados **3a,d,f-h**, aparecen en el rango de 134.7-127.1 ppm. En los espectros de los derivados **3b,c,e**, 2'-C se localiza entre 134.0-126.8 ppm y 6'-C se entre 127.1-125.8 ppm. Los carbonos 3'-C/5'-C se registran entre 132.1-129.1 ppm en los espectros de los derivados **3a,f-h**; y en los espectros de **3b-e**, 3'-C se registra entre 134.9-128.8 ppm, en tanto que 5'-C aparece a 130.1-127.1 ppm. El carbono 4'-C se localiza entre 134.4-128.6 ppm, en los espectros de **3a-g**; mientras que en el espectro de **3h**, 4'-C resuena como un doblete (d) centrado en 130.3 ppm con una constante de acoplamiento $J = 32.4$ Hz, generada por el acoplamiento a dos enlaces con los átomos de flúor del grupo trifluorometilo, y el carbono 4'-CF₃ resuena como un cuadruplete (q) con centro en 125.9 ppm y con una constante de acoplamiento $J = 3.7$ Hz, resultante del desdoblamiento a un enlace con cada uno de los núcleos de flúor.

La asignación de los diferentes hidrógenos y carbonos se llevó a cabo en paralelo con el análisis detallado de los espectros bidimensionales de correlación heteronuclear HMBC, corroborándose de manera inequívoca cada una de las asignaciones anteriormente mencionadas y, en consecuencia, la identidad estructural de las (*E*)-4-estiril-2-metilquinolinas **3a-h**.

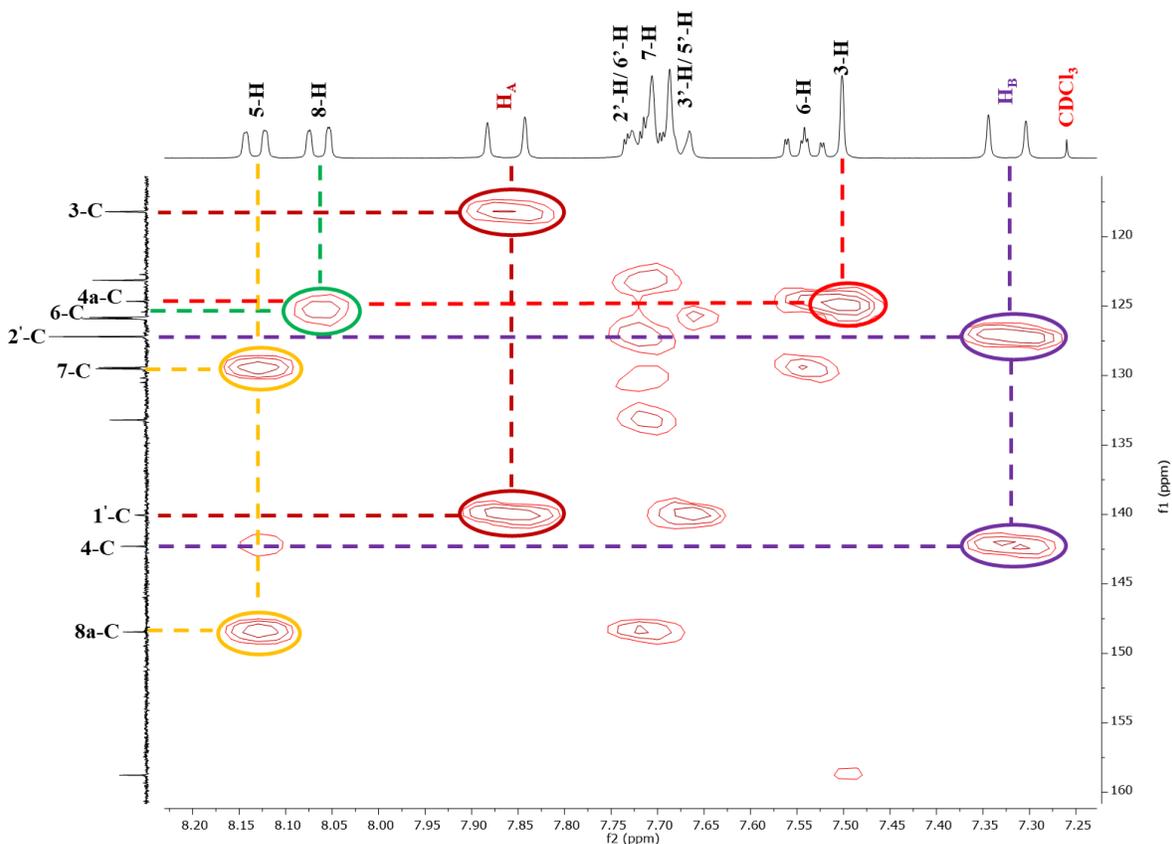
En la Figura 23 se presenta una expansión de la zona aromática del espectro de HMBC del derivado **3h**, que fue tomado como ejemplo representativo para mostrar las interacciones a dos o más enlaces entre los distintos hidrógenos y carbonos de las 4-estiril-2-metil-quinolinas **3a-h**. La línea de color amarillo corresponde a los picos cruzados generados por la correlación del protón 5-H a tres enlaces con la señal del carbono 7-C (129.5 ppm) y a cinco enlaces con la señal del carbono 8a-C (148.5 ppm); la línea de color verde indica el pico cruzado que relaciona al protón 8-H con la señal del carbono 6-C (125.4 ppm) a tres enlaces; y la línea de color rojo destaca el pico cruzado generado por la correlación a tres enlaces entre la señal del protón 3-H con la del carbono 4a-C (124.7 ppm). Las anteriores correlaciones en conjunto corroboran la formación del núcleo de la quinolina.

Igualmente, se resaltan con línea de color morado los picos cruzados que muestran la correlación a tres enlaces del protón vinílico H_B con las señales de los carbonos 4-C (142.3 ppm) y 2'-C (127.2 ppm); con la línea color rojo oscuro se indican las correspondientes interacciones a tres enlaces entre el protón vinílico H_A con los carbonos 3-C (118.2 ppm) y 1'-C (140.0 ppm). Estas correlaciones confirman la conexión del núcleo quinolínico con el nuevo fragmento estirilo.

Figura 23

Ampliación de la zona aromática del espectro de correlación heteronuclear HMBC del derivado

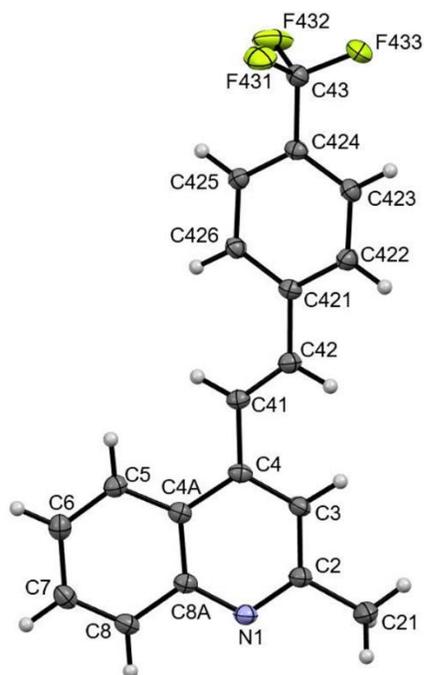
3h



Finalmente, en la Figura 24 se presenta el diagrama ORTEP obtenido a partir de la técnica de difracción de rayos X de monocristal del derivado **3h**, estructura que comprueba fehacientemente la formación de las 2-metil-4-estirilquinolinas **3a-h**, y que valida por completo el análisis de elucidación estructural a partir de los datos de RMN y espectrometría de masas de alta resolución.

Figura 24

Diagrama ORTEP y características estructurales determinadas por DR-X del derivado **3h**



Fórmula	C₁₉H₁₄F₃N
Grupo espacial	C 2/c (15)
Longitud de celda	a 17.2696(10) b 10.8096(7) c 16.1495(8)
Ángulos de celda	α 90 β 91.440(2) γ 90
Volumen de celda	3013.8
Z, Z'	Z : 8 Z' : 1
Factor-R	4.94

Nota: El diagrama ORTEP y las características estructurales de las moléculas fueron posibles gracias a la colaboración del doctor Justo Cobo, en la Universidad de Jaén, España.

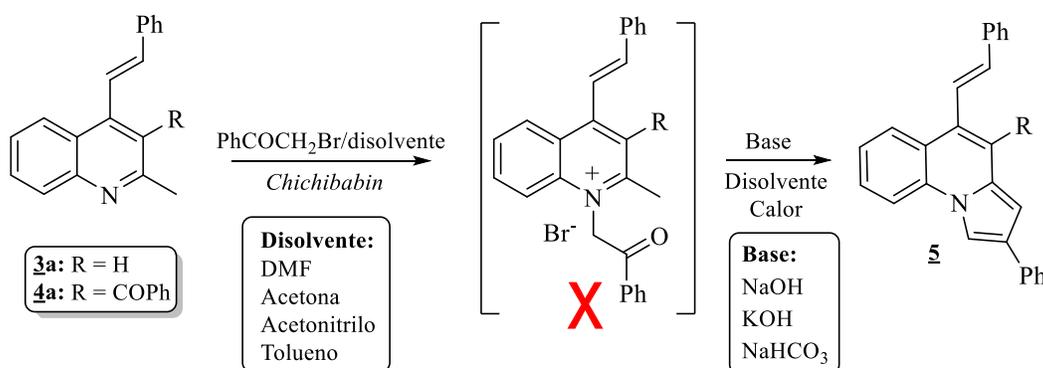
Por otro lado, vale la pena mencionar que con el propósito de intentar la síntesis de los híbridos moleculares del tipo pirrolo[*a*]quinolina **5** propuestos en la presente investigación, en donde se planeaba el uso de las 2-metil-3-benzoil-4-estirilquinolinas **4**, se realizó su preparación mediante la metodología *one-pot* previamente establecida en el Laboratorio de Síntesis Orgánica. (Vera Alarcón, 2020) Es importante resaltar que los derivados **4** forman parte de una serie de compuestos sintetizados, aislados y caracterizados en un trabajo previo del LSO, (Plata Caballero, 2018) por lo que la discusión referente a su síntesis y caracterización no se encuentra consignada en el actual manuscrito.

6.2 Intento de síntesis de las (*E*)-5-(2-arylvinil)-2-fenilpirrolo[1,2-*a*]quinolinas / (*E*)-(5-(2-arylvinil)-2-fenilpirrolo[1,2-*a*]quinolin-4-il)(fenil)metanonas 5.

Una vez realizada la síntesis de las (*E*)-4-estirilquinolinas 3 y 4, se abordó el segundo objetivo de esta investigación, que consistía en transformar dichos compuestos en los nuevos híbridos moleculares de tipo pirrolo[*a*]quinolina 5, usando para ello una metodología análoga a la síntesis de indolizinas de *Chichibabin*. (Bragg & Wibberley, 1963) Para lograr este cometido, inicialmente, se intentó llevar a cabo la reacción entre las 4-estirilquinolinas seleccionadas 3 o 4 con el bromuro de fenacilo, seguido de la ciclocondensación intramolecular de la sal de piridinio intermediaria por tratamiento básico, tal como se muestra en el Esquema 21.

Esquema 21

Metodología sintética general planeada para la obtención de las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas 5



En este punto, es imperativo resaltar que la síntesis de las pirrolo-quinolinas 5 involucraba el estudio comparativo del comportamiento químico de las 4-estirilquinolinas 3 (sin sustituyente en C-3) y 4 (con un sustituyente benzoilo en C-3) en la secuencia de reacciones que se detalla en el Esquema 21. Para la primera etapa de esta secuencia de reacciones se emplearon diversas condiciones (Tabla 2), partiendo de los derivados 3a y 4a, con relaciones molares desde 1:1.5 hasta

1:2 con respecto al bromuro de fenacilo, y realizando las reacciones en distintos disolventes y a diferentes temperaturas.

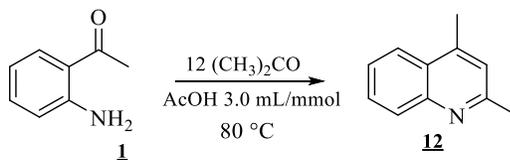
Table 2

Condiciones de reacción empleadas para la síntesis de la sal de piridinio intermediaria

No.	<u>3/4</u>	(mmol)	PhCOCH ₂ Br (mmol)	Temp (°C)	Solvente	Observaciones
1	<u>4a</u>	0.343	0.515 - 0.686	t.a-56	Acetona	No hubo reacción
2	<u>4a</u>	0.343	0.515 - 0.686	120	Tolueno	No hubo reacción
3	<u>4a</u>	0.343	0.515 - 0.686	80-130	DMF	No hubo reacción
4	<u>4a</u>	0.343	0.515 - 0.686	56-80	Acetonitrilo	No hubo reacción
5	<u>3a</u>	0.408	0.612 - 0.686	t.a -56	Acetona	No hubo reacción
6	<u>3a</u>	0.408	0.612 - 0.816	t.a -56	Acetona	No hubo reacción
7	<u>3a</u>	0.448	0.673 - 0.816	56-80	Acetonitrilo	No hubo reacción
8	<u>3a</u>	0.448	0.673- 0.816	80-130	DMF	No hubo reacción

Es importante mencionar también que en cada uno de los intentos realizados se adicionó 10 mol% de yoduro de potasio con el objetivo de realizar la sustitución del átomo de bromo en el bromuro de fenacilo por el de yodo, y así facilitar la reacción S_N2, puesto que este último es un mejor grupo saliente. Desafortunadamente, bajo ninguna de las condiciones de reacción exploradas fue posible acceder a la sal de piridinio intermediaria, incluso después de 25-30 horas de calentamiento; en todos los casos, los precursores 3a/4a se recuperaron intactos.

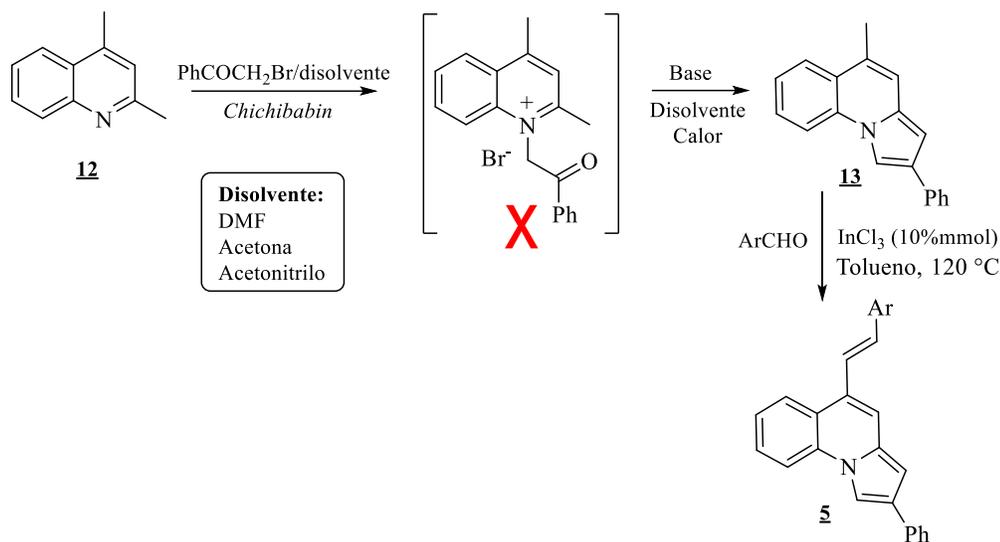
Atribuyendo la baja reactividad de las estililquinolinas 3a/4a a la presencia del fragmento estililo en la posición C-4, se decidió simplificar la estructura del precursor, y con la misma metodología con la que fueron sintetizadas las estililquinolinas 3, se realizó la síntesis de la 2,4-dimetilquinolina 12 (Esquema 22).

Esquema 22*Síntesis de la 2,4-dimetilquinolina **12***

La 2,4-dimetilquinolina **12** fue aislada como una sustancia líquida con rendimiento del 94% y sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas (IR y RMN) coinciden con las reportadas en la literatura.¹²⁵ De manera similar a los intentos recién descritos para acceder a los híbridos moleculares **5** (ver Esquema 21), se llevaron a cabo tres pruebas para intentar transformar **12** en la nueva pirrolo-quinolina **13** (Tabla 3), y una vez sintetizada, explorar la posterior alquenilación del metilo en la posición C-4 mediante una condensación de tipo *Knoevenagel* catalizada por cloruro de indio III, lo que resultaría, según nuestro razonamiento, en una metodología sintética alterna para construir los híbridos moleculares **5**, tal y como se describe en el Esquema 23.

Esquema 23

Metodología sintética alterna partiendo de la 2,4-dimetilquinolina **12** para la obtención de las pirrolo[1,2-a]quinolinas **5**



Como se puede observar en la Tabla 3, para la primera etapa de formación de la sal intermedia se probaron tres diferentes condiciones de reacción, esto es: partiendo de la 2,4-dimetilquinolina **12** y el bromuro de fenacilo, con relaciones molares desde 1:1 hasta 1:1.5 en distintos disolventes y diferentes temperaturas. En cada uno de los intentos, al no observarse modificación alguna de **12** después de 10 horas de calentamiento, se procedió a adicionar 10 mol% de yoduro de potasio con el fin de coadyuvar la reacción S_N2 y la formación de la sal de piridinio intermedia. Sorpresivamente, bajo ninguna de las condiciones de reacción ensayadas fue posible acceder a la sal de piridinio intermedia; razón por la cual, se decidió abandonar este objetivo.

Tabla 3

*Condiciones de reacción empleadas para la preparación de la sal de piridinio de la 2,4-dimetilpiridina **12***

No.	12 (mmol)	PhCOCH ₂ Br (mmol)	Temp (°C)	Solvente	Observaciones
1	0.700	0.700 - 1.05	t.a -56	acetona	No hubo reacción
2	0.700	0.700 - 1.05	80-120	DMF	No hubo reacción*
3	0.700	0.700 - 1.05	56-80	acetonitrilo	No hubo reacción

Nota: *Descomposición tras la adición de yoduro de potasio (120 °C)

Es importante resaltar que, teniendo en cuenta lo reportado en la literatura especializada (G M Cingolani et al., 1990) (Gian Mario Cingolani et al., 1988) (Wu et al., 2017) se esperaba que la construcción de los híbridos moleculares **5** no resultara problemática, ya que la síntesis de indolizinas de *Chichibabin* constituye una metodología ampliamente estudiada y reproducida por la química orgánica, por lo que se llegó a pensar que el problema radicaba en la calidad del agente alquilante empleado en la reacción, el bromuro de fenacilo, sospecha que se despejó con el análisis de su espectro de RMN ¹H. A la luz de los anteriores ensayos fallidos, se podría tentativamente concluir que es la baja basicidad del nitrógeno piridínico en las tres quinolinas seleccionadas **3a**, **4a** y **12** la responsable de la poca o nula reactividad frente al agente alquilante (el cual como quedó demostrado por RMN es de alta pureza), lo que frustró la formación de la sal de piridinio, que era, según nuestro enfoque de síntesis, el intermediario clave en la construcción final de los híbridos moleculares **5**.

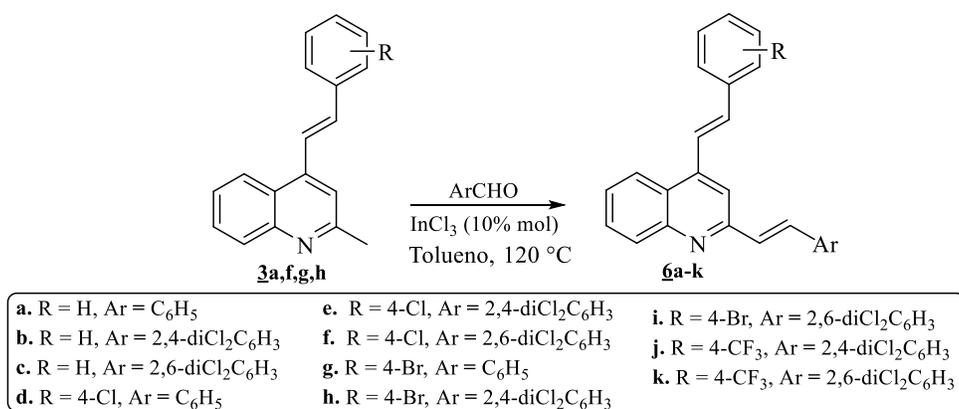
6.3 Síntesis de las 2,4-di(*E*)-estiril)quinolinas **6a-k**.

Como quedó registrado en los objetivos de la investigación y en el Esquema 19, se contemplada la preparación de las nuevas *bis*-estiriquinolinas **6**, para ser usadas posteriormente como precursores potenciales de los nuevos híbridos moleculares de tipo **8** y **9**. Con este propósito

en mente, y empleando las condiciones de reacción reportadas en un trabajo previo realizado en el LSO³⁶ (ver Esquema 2), las *bis*-estirilquinolinas **6** fueron fácilmente sintetizadas a partir de las 4-estiril-2-metilquinolinas **3a,f,g,h** y aldehídos aromáticos seleccionados, mediante la reacción de condensación de tipo *Knoevenagel* catalizada por el ácido de Lewis tricloruro de indio en tolueno seco (Esquema 24). El control por cromatografía de capa fina (CCF) reveló que transcurridas 16-18 horas, no quedaban vestigios de los reactantes y que un único producto se había formado. En todos los casos, los crudos de reacción se purificaron por cromatografía en columna, aislándose los productos de interés **6a-k** como sustancias sólidas con rendimientos entre buenos y excelentes (56–92%), siendo los mayores rendimientos para las *bis*-estirilquinolinas **6f** (92%), **6j** (91%), **6e** (89%), **6h** (88%) y **6i** (87%) que resultaron de la alquenilación de las correspondientes 2-metil-4-estirilquinolinas **3** con el 2,6- y 2,4-diclorobenzaldehído.

Esquema 24

Síntesis de las nuevas bis-estirilquinolinas 6a-k

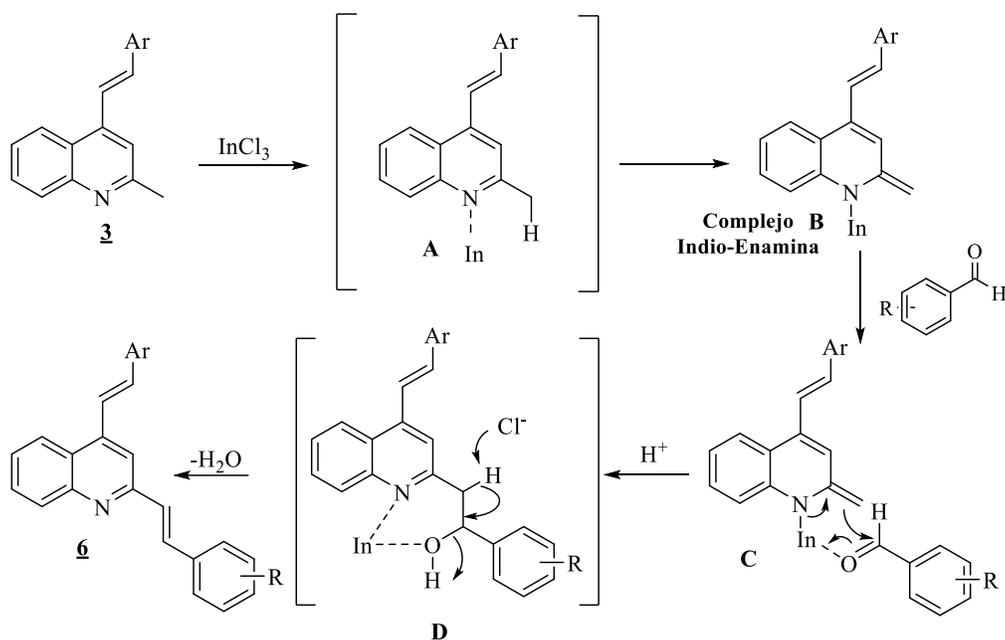


En el Esquema 25 se presenta el mecanismo de reacción simplificado de la condensación de tipo *Knoevenagel*, que explica la manera en la que transcurrió la transformación de las 4-estiril-2-metilquinolinas **3** en sus correspondientes *bis*-estirilquinolinas **6**, evidenciando el papel crucial que juega el ácido de Lewis (InCl₃) como catalizador. El mecanismo aquí expuesto está basado en

trabajos reportados en la literatura.³³ En un primer paso, el indio electrodeficiente en el InCl_3 coordina con el nitrógeno del núcleo de la quinolina (**A**) e incrementa la acidez de los hidrógenos metílicos de la posición C-2, facilitando que uno de estos hidrógenos activados pueda ser sustraído por un anión cloruro del medio de reacción, lo que resulta en la generación de un intermedio de tipo indio-enamina (**B**), el cual por reacción de adición nucleofílica sobre el aldehído aromático y protonación del oxígeno por el hidrógeno inicialmente sustraído por el medio, da lugar a la formación del alcohol intermediario (**D**), que mediante un proceso de deshidratación se transforma en las *bis*-estirilquinolinas finales **6a-k**.

Esquema 25

Mecanismo simplificado de la condensación tipo Knoevenagel para la formación de las bis-estirilquinolinas 6a-k



Como en el caso de los precursores **3**, la caracterización estructural de las nuevas *bis*-estirilquinolinas **6a-k** se efectuó mediante las técnicas convencionales de elucidación estructural:

espectroscopía del infrarrojo, espectrometría de masas de alta resolución, resonancia magnética nuclear y difracción de rayos X de monocristal.

En los espectros de IR de las nuevas *bis*-estirilquinolinas **6a-k** (ver apéndice C), en primer lugar, se evidencian las bandas asociadas al núcleo de la quinolina: una banda de baja intensidad, entre 1612-1633 cm^{-1} , generada por la vibración de flexión del enlace C=N endocíclico, además de dos bandas de intensidad media, entre 1426-1542 cm^{-1} , asociadas a las vibraciones de tensión y flexión del enlace C=C del anillo aromático. Adicionalmente, los fragmentos estirilos se caracterizan mediante tres bandas: una de baja intensidad, entre 3020- 3072 cm^{-1} , asociada a las vibraciones de tensión de los enlaces $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$, otra de intensidad media, en el rango de 1580-1590 cm^{-1} , que corresponde a la tensión del enlace C=C vinílico y, finalmente, una banda intensa localizada entre 956-972 cm^{-1} que se asocia a la vibración de flexión fuera del plano, característica para alquenos disustituidos con estereoquímica *E*. Adicionalmente, las bandas asociadas a los sustituyentes halogenados en los dos fragmentos estirilo, aparecen así: entre 743-779 cm^{-1} , para los enlaces $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-Cl}$, entre 746-753 cm^{-1} , para el enlace $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-Br}$ y entre 1109-1115 cm^{-1} , la asociada a los enlaces CF_3 .

Las fórmulas moleculares de las *bis*-estirilquinolinas **6a-k** y sus masas exactas expresadas como la relación masa/carga (m/z), fueron determinadas con los espectros de masas de alta resolución, usando la técnica UHPLC-ESI-Orbitrap-MS (ver Parte Experimental, apartado 5.3) en el modo positivo.

Mediante el análisis detallado y combinado de los espectros de RMN monodimensionales (RMN ^1H y RMN ^{13}C) y bidimensionales (HSQC y HMBC), se realizó la caracterización inequívoca de las estructuras de **6a-k**, asignando cada uno de los hidrógenos y carbonos presentes en sus estructuras químicas.

Un primer indicio de que la reacción de alquenilación de las 2-metil-4-estirilquinolinas **3a-g** se llevó a cabo con éxito se evidencia en los espectros de RMN ^1H de las nuevas *bis*-estirilquinolinas **6a-k**, en los que se aprecia la desaparición de la señal asociada al grupo metilo de la posición C-2, la cual en los espectros de los precursores **3a,f,g** y **3h** se registraba como un singlete (s) integrando para tres protones, en la región de campo alto del espectro, en 2.77-2.80 ppm. Adicionalmente, se observa la aparición de nuevas señales generadas por los hidrógenos que conforman el nuevo fragmento estirilo en C-2.

En lo que respecta a las señales correspondientes a los hidrógenos y carbonos que conforman el núcleo de la quinolina y el fragmento estirilo en C-4, para los derivados **6a-k**, no se discuten en este apartado, ya que los desplazamientos químicos y multiplicidades fueron muy similares a las observadas en los espectros de las 2-metil-4-estirilquinolinas precursoras **3**. Por tanto, a continuación, solo se realizará la discusión referente a las asignaciones de los hidrógenos y carbonos asociados al nuevo fragmento estirilo en C-2, puesto que la aparición de dichas señales constituye la prueba fehaciente de que la reacción de tipo *Knoevenagel*, que explica la transformación de **3a,f,g** y **3h** en **6a-k**, transcurrió de manera exitosa.

Así, las señales asociadas a los protones olefínicos y aromáticos del nuevo fragmento estirilo ubicado en la posición C-2 del núcleo de la quinolina fueron asignadas de la siguiente manera: en los espectros de los derivados **6b-f,h-k**, los protones olefínicos, designados como H_A y H_B , resuenan como dobletes (d) con constantes de acoplamiento $^3J = 16.3\text{-}16.7$ Hz, valores característicos de hidrógenos olefínicos en disposición *trans* (estereoquímica *E*). Estos valores en la constante de acoplamiento permiten aseverar que la condensación de tipo *Knoevenagel* (catalizada por cloruro de indio (III)), entre las *E*-2-metil-4-estirilquinolinas **3a,f,g,h** y los aldehídos aromáticos seleccionados, transcurrió con total estereoselectividad, promoviendo la

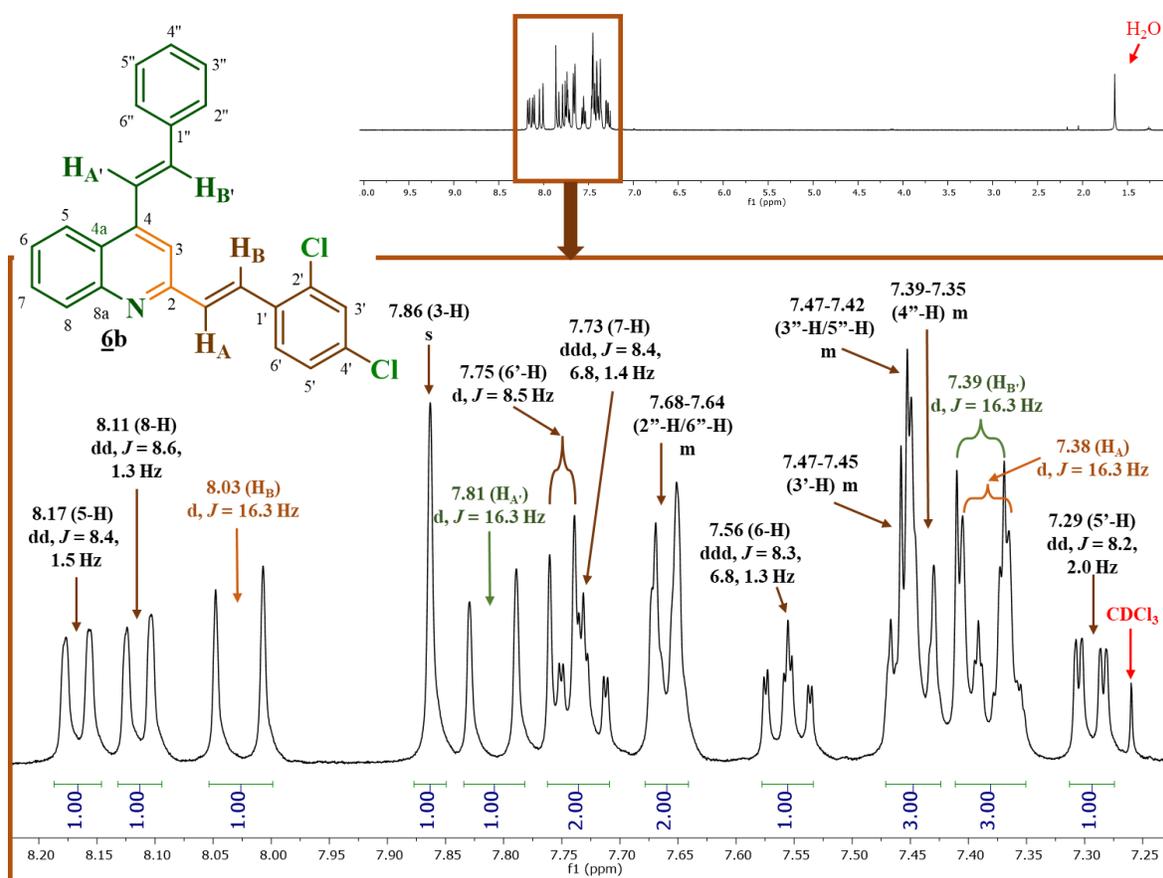
formación exclusiva de las (*E,E*)-2,4-bis-estirilquinolinas **6a-k**. En cuanto a la señal del protón H_A, en los espectros de los derivados **6a** y **6g**, se registra como un multiplete (m), entre 7.47-7.43 ppm y 7.44-7.40 ppm, respectivamente; mientras que, en estos mismos espectros, la señal de H_B aparece como un doblete (d) en 7.76 ppm ($J = 16.0$ Hz) y 7.75 ppm ($J = 15.6$ Hz), respectivamente. En todos los casos, se observa que la señal de H_B se registra hacia campo más bajo que la de su vecino H_A, probablemente porque el primero, por estar más cerca del nuevo anillo aromático, cae en el cono de desprotección de la nube π del anillo de benceno del nuevo fragmento estirilo.

En cuanto a las señales de los nuevos protones aromáticos, en los espectros de **6a,d,g**, 2'-H/6'-H, 3'-H/5'-H y 4'-H se registran como multipletes (m) localizados entre 7.68-7.65 ppm, 7.46-7.40 ppm, y 7.40-7.32 ppm, respectivamente; las señales asociadas a los hidrógenos equivalentes 3'-H/5'-H, en los espectros de **6f,i,k**, aparecen en la región de 7.40-7.39 ppm, como un doblete (d) con constante de acoplamiento de ${}^3J = 7.9$ -8.0 Hz, asociada a la interacción a tres enlaces con su vecino 4'-H, mientras que en el espectro de **6c**, aparece como un multiplete (m), entre 7.43-7.40 ppm; en los espectros de los derivados **6e,h,j**, 3'-H resuena como un doblete (d), centrado en 7.46-7.45 ppm, con constante de acoplamiento ${}^4J = 2.1$ Hz, valor asociado al desdoblamiento ocasionado por el protón 5'-H, y como un multiplete (m), centrado en 7.47-7.42 ppm, en el espectro de **6b**; la señal asociada a 5'-H, en los espectros de **6b,e,j** se observa como un doblete de dobletes (dd), ubicado en 7.30-7.29 ppm, con ${}^3J = 8.2$ -8.5 Hz y ${}^4J = 2.0$ -2.1 Hz, valores asociados al acoplamiento a tres enlaces con 6'-H y a cuatro enlaces con 3'-H, respectivamente, mientras que en el espectro de **6h**, se registra como un multiplete (m), entre 7.31-7.28 ppm. La señal correspondiente a 4'-H, en los espectros de **6c,f,i,k** aparece como un triplete (t), centrado en 7.17-7.16 ppm, con ${}^3J = 8.0$ -8.1 Hz; y, por último, en los espectros de **6e,h**, la señal de 6'-H se registra como un multiplete (m), entre 7.76-7.71 ppm.

Como ejemplo representativo de lo recién expuesto, en la Figura 25 se reproduce el espectro de RMN ^1H del derivado **6b**, y una ampliación de la zona aromática que permite distinguir mejor cada una de las señales de los hidrógenos que constituyen la estructura de la bis-estirilquinolina **6b**, cada uno de los cuales con su correspondiente asignación.

Figura 25

*Expansión de la zona aromática del espectro de RMN ^1H de la bis-estirilquinolina **6b***



Con el análisis de los espectros de RMN ^{13}C (ver apéndice D) se identificaron todos los carbonos que constituyen el esqueleto carbonado de los compuestos **6a-k** (ver Parte Experimental, apartado 5.2.). Aunque se realizó la asignación inequívoca de las señales generadas por los carbonos del anillo de la quinolina y del apéndice estirilo en C-4, los cuales se encuentran también

en las estructuras de los precursores **3a,f,g,h**, su análisis no se incluyó en esta sección, ya que la discusión de dichas señales se realizó en el apartado 6.1. Por tanto, la discusión se centrará en las señales asociadas a los carbonos aromáticos del nuevo fragmento estirilo en C-2. Así, en los espectros de **6a,d,g**, los carbonos designados como 1'-C y 4'-C aparecen entre 136.6-136.5 y 128.7-128.6 ppm, respectivamente, entre 127.3-127.2 y 128.8 ppm, los dos pares de carbonos equivalentes 2'-C/6'-C y 3'-C/5'-C, respectivamente; y los nuevos carbonos olefínicos, designados como $H_A C=$ y $=CH_B$, se registran entre 129.0-128.8 ppm y 134.4 ppm, respectivamente.

Por su parte, en los espectros de los derivados 2,4-dicloro sustituidos **6b,e,h,j**, el carbono ipso 1'-C se registra a 133.3 ppm, los carbonos cuaternarios 2'-C y 4'-C se ubican entre 134.6 y 134.5 ppm, y los carbonos 3'-C, 5'-C y 6'-C resuenan a 129.8, 127.5 y 134.9 ppm, respectivamente; en estos mismos espectros, los carbonos olefínicos $H_A C=$ y $=CH_B$ se registran entre 132.3-132.2 y 129.1-128.9 ppm, respectivamente. Por último, en los espectros de los derivados 2,6-dicloro sustituidos **6c,f,i,k**, el carbono ipso 1'-C resuena en 134.0 ppm, los dos pares de carbonos equivalentes, los cuaternarios 2'-C/6'-C y los no sustituidos 3'-C/5'-C, se localizan en 134.9 ppm y 128.7 ppm, respectivamente, mientras que las señales de los carbonos $H_A C=$ y $=CH_B$ se registran entre 137.3-136.9 y 128.3-128.1 ppm, respectivamente. Al comparar los valores de los desplazamientos químicos de los nuevos carbonos olefínicos $H_A C=$ y $=CH_B$, se advierte que en los espectros de los derivados 2,4- y 2,6-dicloro sustituidos **6b,c,e,f,h-k** el carbono $=CH_A$ (α con respecto al anillo de la quinolina y β con respecto al benceno del estirilo), presenta un significativo desplazamiento hacia campo más bajo respecto a su homólogo $H_B C=$, lo cual podría deberse al alto grado de electrodeficiencia ocasionada por el efecto electroatractor que ejercen

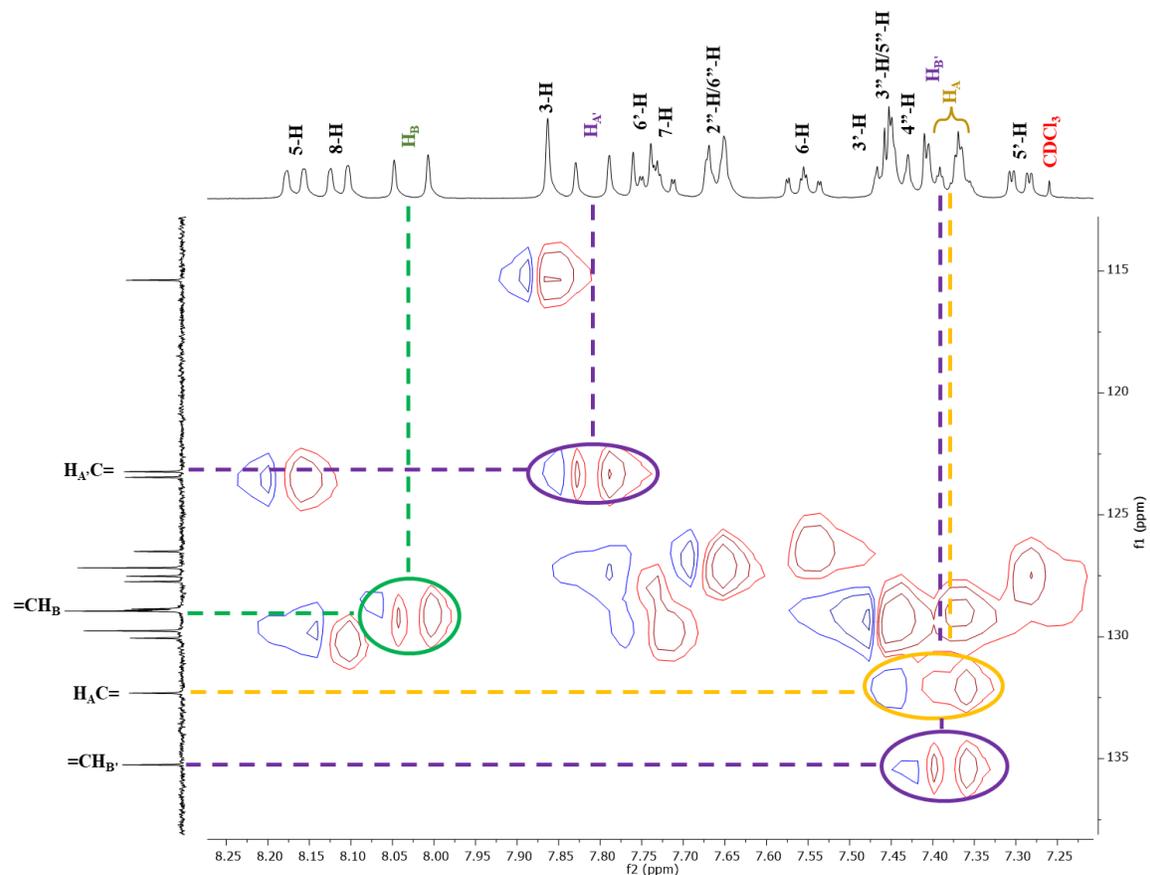
simultáneamente el anillo de la quinolina y el benceno disustituido, este último por efecto mesomérico.

Mediante el análisis de los espectros bidimensionales de correlación heteronuclear HSQC y HMBC, se corroboraron las asignaciones de cada uno de los hidrógenos y carbonos recién reportadas.

Como ilustración, en la Figura 26 se reproduce una expansión de la zona aromática del espectro de correlación heteronuclear HSQC del derivado **6b**, en la que se observan las interacciones a un enlace entre los diferentes hidrógenos y sus respectivos carbonos. Se resaltan con línea de color morado los picos cruzados entre las señales de los protones $H_{A'}$ y $H_{B'}$ y sus respectivos carbonos $H_{A'}C=$ (123.2 ppm) y $=CH_{B'}$ (135.3 ppm); y con líneas de color amarillo y verde, los picos cruzados asociados a las correlaciones de los protones olefínicos del nuevo fragmento estirilo en la posición C-2, H_A y H_B , con sus correspondientes carbonos $H_A C=$ (132.3) y $=CH_B$ (128.9), respectivamente.

Figura 26

Expansión de la zona aromática del espectro HSQC de la bis-estirilquinolina **6b**

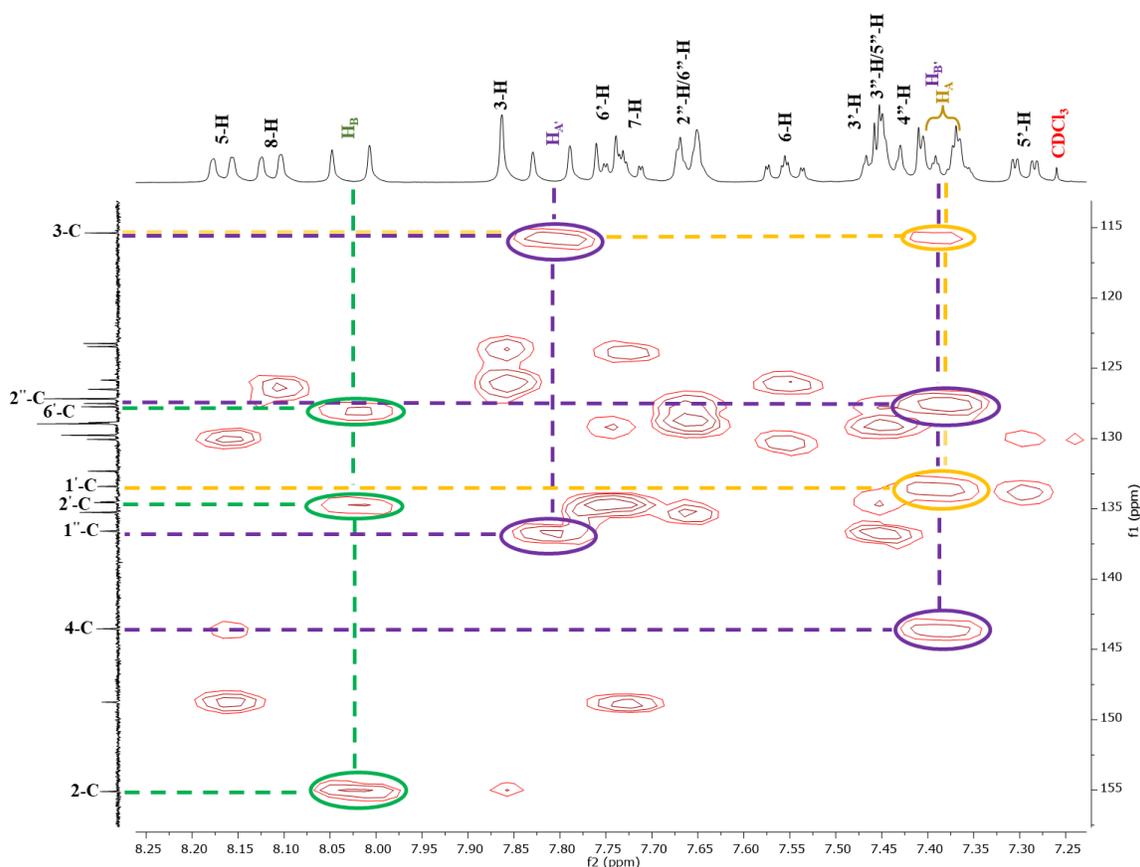


Adicionalmente, el análisis de los espectros de correlación heteronuclear HMBC permitió evidenciar la conectividad del nuevo fragmento estirilo con el anillo de la quinolina, con lo que se establece la identidad estructural completa de toda la serie de nuevas *bis*-estirilquinolinas **6a-k**. Como ejemplo, en la Figura 27 se presenta una expansión de la zona aromática del espectro HMBC de **6b**, en la que se resaltan las correlaciones asociadas al nuevo fragmento estirilo y una parte del anillo de quinolina, estas son: la línea de color verde representa las correlaciones a tres enlaces entre el doblete generado por el protón H_B y las señales de los carbonos designados como 6'-C (134.6 ppm) y 2'-C (127.7 ppm), y el carbono cuaternario del núcleo quinolínico 2-C (155.1 ppm); en tanto que línea de color amarillo representa los picos cruzados correspondientes a las

interacciones a tres enlaces entre el doblete del protón H_A y la señal del carbono 3-C (115.4 ppm) del núcleo quinolínico y la señal del carbono ipso 1'-C (133.4 ppm). También, con líneas de color morado se resaltan las interacciones a tres enlaces que corroboran la conectividad del fragmento estirilo en C-4 con el anillo de quinolina (estas interacciones ya fueron analizadas).

Figura 27

Expansión de la zona aromática del espectro HMBC de la bis-estirilquinolina **3b**

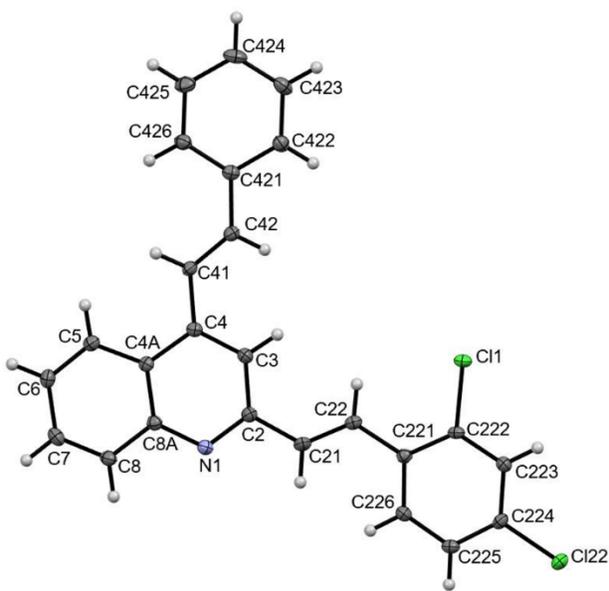


Para concluir con la elucidación estructural de las nuevas *bis*-estirilquinolinas **6a-k**, en la Figura 28 se presenta el diagrama ORTEP obtenido por difracción de rayos X de monocristal del derivado **6b**, estructura que corrobora inequívocamente las estructuras de los derivados **6a-k**.

Figura 28

Diagrama ORTEP y características estructurales obtenidos por DR-X de la bis-estirilquinolina

3b



Fórmula	C ₂₅ H ₁₇ Cl ₂ N
Grupo espacial	C 2/c (15)
Longitud de celda	a 28.4950(7) b 9.5384(3) c 16.0520(5)
Ángulos de celda	α 90 β 118.5810(10) γ 90
Volumen de celda	3831.23
Z, Z'	Z : 8 Z' : 1
Factor-R	3.22

Nota: El diagrama ORTEP y las características estructurales de las moléculas fueron posibles gracias a la colaboración del doctor Justo Cobo, en la Universidad de Jaén, España.

Teniendo en cuenta que en la presente investigación se había planeado analizar el comportamiento químico de *bis*-estirilquinolinas sin sustituyente en C-3 (compuestos **6** recién descritos) y *bis*-estirilquinolinas con un sustituyente benzoilo en C-3 (compuestos **7** por preparar) en una reacción de ciclocondensación de tres componentes (*bis*-estirilquinolina, ortoformiato de metilo y acetato de amonio como fuente de nitrógeno), como una opción racional y potencialmente viable para acceder a los híbridos moleculares de los tipos **8** y **9**, se realizó, en primera instancia, la síntesis del derivado **7a**, y así poder realizar las pruebas necesarias que deberían conducir a los híbridos de interés **8** y **9**.

Así las cosas, **7a** fue sintetizado a partir de la 3-benzoil-4-estiril-2-metilquinolina **4a**, empleando las condiciones de reacción descritas para la síntesis de **6**, las cuales fueron reportadas

previamente en un trabajo realizado en el LSO;³⁶ ya que el derivado **7a** forma parte de una serie de compuestos que fueron sintetizados, aislados y caracterizados en un trabajo previo, la discusión referente a su síntesis y caracterización no se encuentra consignada en el actual manuscrito.

6.4 Intento de síntesis de las (*E*)-3-aryl-6-(2-arylvinil)-3*H*-pirimido[1,6-*a*]quinolinas / (*E*)-(3-aryl-6-(2-arylvinil)-3*H*-pirimido[1,6-*a*]quinolin-5-il)(fenil)metanonas **8**.

El siguiente paso en el cumplimiento de los objetivos planteados consistía en la síntesis de los nuevos híbridos moleculares del tipo pirimido[*a*]quinolina **8**. Para tal fin, se ensayaron diferentes condiciones de reacción (Tabla 4) que involucraban, además de los disolventes y las temperaturas seleccionadas, el uso de las *bis*-estirilquinolinas **6/7**, el trimetoximetano y el acetato de amonio como fuente de nitrógeno, en una reacción de ciclocondensación de tres componentes, tal y como se representa en el Esquema 26.

Esquema 26

Metodología propuesta para la síntesis de los nuevos híbridos moleculares 8

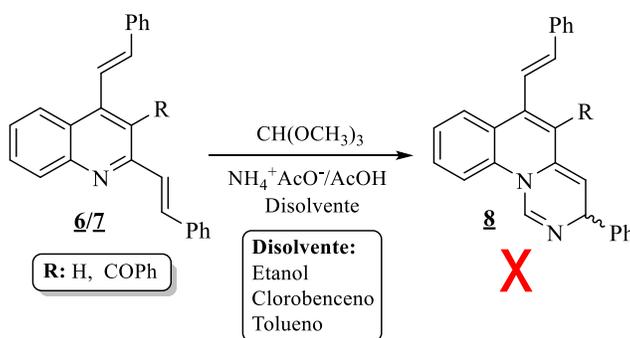


Tabla 4

*Diferentes condiciones de reacción empleadas para el intento de síntesis de las pirimido[*a*]quinolinas 6*

No.	6/7	6/7 (mmol)	$\text{NH}_4^+\text{AcO}^-$ (mmol)	$\text{CH(OCH}_3)_3$	Temp (°C)	Solvente	Observaciones
1	7a	0.343	0.514-1.03	0.514-1.03	80	Etanol	No reacción*

2	<u>7a</u>	0.343	0.514-1.03	0.514-1.03	80-113	AcOH	No reacción
3	<u>7a</u>	0.343	0.514-1.03	0.514-1.03	120	Tolueno	No reacción**
4	<u>6a</u>	0.360	0.540-1.08	0.540-1.08	80-113	AcOH	No reacción
5	<u>6a</u>	0.360	0.540-1.08	0.540-1.08	80	Etanol	No reacción*
6	<u>6a</u>	0.360	0.540-1.08	0.540-1.08	120	Tolueno	No reacción**
7	<u>6a</u>	0.360	0.540-1.08	0.540-1.08	120	Clorobenceno	No reacción**
8	<u>6a</u>	0.360	0.900-1.08***	0.540-1.08	120	Clorobenceno	No reacción**

*Nota:**Adición de 2mL/mmol de AcOH. **Adición de 10% de InCl₃. ***Cambio de la fuente de amoniaco a yoduro de amonio

En cada uno de los ensayos, independientemente del disolvente utilizado, la reacción se inició con las relaciones molares y temperaturas menores, y haciendo controles de reacción cada 4 horas, tiempo en el que se empezó a incrementar la relación molar del ortoformiato y del acetato de amonio, ya que en todos los casos se observó que el precursor no se consumía. Una vez se tomaron los controles que permitieron observar que la reacción no avanzaba en absoluto con las mayores relaciones molares seleccionadas, se procedió a incrementar la temperatura y se continuó con los controles de reacción, pero esta vez cada 8 horas, encontrando, nuevamente, que la reacción no avanzaba y que el precursor permanecía intacto. Finalmente, se procedió a adicionar 10 mol% de cloruro de indio III para intentar promover la reacción de ciclocondensación, y también se reemplazó la fuente de nitrógeno de amoniaco a yoduro de amonio; desafortunadamente, en ninguno de los casos se obtuvo el resultado esperado. A luz de estos resultados negativos, se decidió abandonar este objetivo y centrar la atención en los demás objetivos que quedaban pendientes.

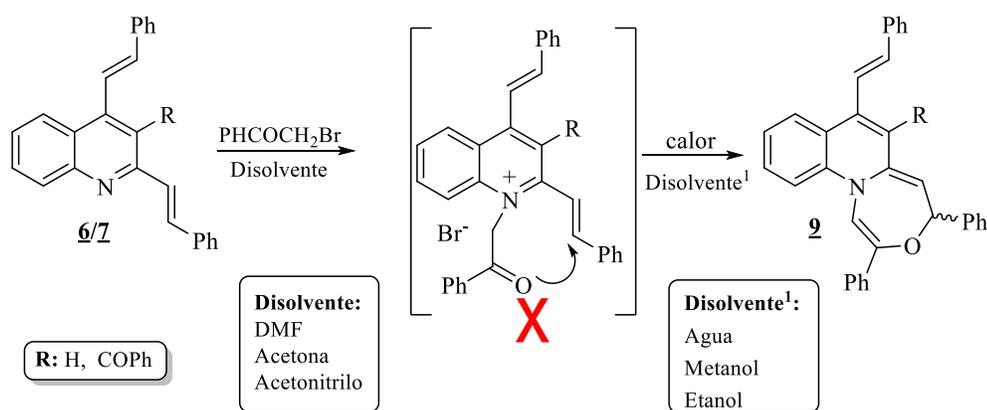
6.5 Intento de síntesis de los híbridos moleculares (*E*)-4-aryl-7-(2-arylvinil)-2-fenil-4*H*-[1,4]oxazepino[4,5-*a*]quinolinas / (*E*)-4-aryl-7-(2-arylvinil)-2-fenil-6-(1-fenilvinil)-4*H*-[1,4]oxazepino[4,5-*a*]quinolinas **9**.

Continuando con los objetivos principales planeados durante la realización de la presente investigación, la construcción de los nuevos híbridos moleculares **9** se intentó realizar mediante la

reacción de las *bis*-estirilquinolinas **6/7** con el agente alquilante bromuro de fenacilo, vía la reacción de sustitución nucleofílica S_N2 que involucra la formación de la sal de piridinio intermedia, la cual, según nuestro enfoque de síntesis, debería sufrir una cicloadición intramolecular oxidativa análoga a la adición nucleofílica conjugada de tipo *aza-Michael*, tal como se muestra en el Esquema 27.

Esquema 27

Metodología de síntesis planteada para la obtención de las oxazepino[*a*]quinolinas **9**



La preparación de la sal de piridinio intermedia se planeó de manera similar a los intentos llevados a cabo para acceder a las pirrolo-quinolinas **5** (ver Esquemas 23 y 24), pero en este caso se esperaba que la presencia de un segundo fragmento estirilo en la posición C-2 del núcleo de la quinolina podría, por efecto mesomérico, incrementar la basicidad del nitrógeno y facilitar la generación de la sal de piridinio intermedia.

Con el objetivo de comprobar esta hipótesis, la primera etapa de la reacción se llevó a cabo bajo diversas condiciones, haciendo reaccionar las *bis*-estirilquinolinas **6/7** con bromuro de fenacilo, en una relación molar 1:1.5, en distintos disolventes polares apróticos y a diferentes temperaturas, como se presenta en la Tabla 5.

Tabla 5

*Condiciones de reacción empleadas para los intentos de síntesis de la sal de piridinio intermediaria en la formación de las oxazepino[a]quinolinas **9***

No.	<u>6/7</u>	<u>5</u> (mmol)	PhCOCH ₂ Br (mmol)	Temp (°C)	Solvente	Observaciones
1	<u>6a</u>	0.360	0.540	t.a -56	acetona	No hubo reacción
2	<u>6a</u>	0.360	0.540	80-130	DMF	No hubo reacción
3	<u>6a</u>	0.360	0.540	56-80	acetonitrilo	No hubo reacción
4	<u>7a</u>	0.228	0.342	t.a -56	acetona	No hubo reacción
5	<u>7a</u>	0.228	0.342	80-130	DMF	No hubo reacción
6	<u>7a</u>	0.228	0.342	56-80	acetonitrilo	No hubo reacción

Así, después de 4-5 horas de reacción, los controles realizados por cromatografía de capa fina (CCF) indicaron que la reacción no estaba transcurriendo, para cada uno de los intentos en las temperaturas menores, con lo que se decidió incrementar la temperatura y luego de 5-6 horas adicionales de calentamiento, los nuevos controles evidenciaron, una vez más, que la reacción no avanzaba en absoluto y que el precursor 6a/7a seguía intacto.

De este modo, luego de las seis entradas fallidas en las que se buscó generar el intermediario necesario para la subsiguiente construcción de las oxazepino[a]quinolinas **9**, se decidió abandonar también este objetivo.

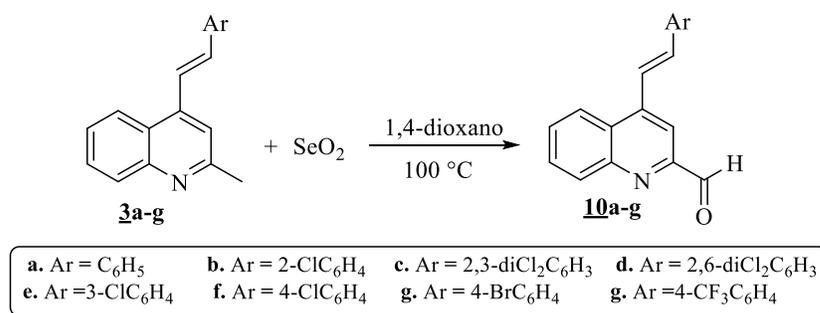
6.6 Síntesis de los (*E*)-4-estirilquinolin-2-carbaldehidos **10a-g**

Teniendo en cuenta que los objetivos relacionados con la síntesis de los híbridos moleculares de tipo **5**, **8** y **9** no pudieron ser cumplidos, se optó por buscar alternativas que permitieran la obtención de nuevos compuestos finales de interés biológico, explorando para ello el potencial uso sintético de las 4-estiril-2-metilquinolinas **3**. Con esta idea en mente, se optó por transformar **3** en los correspondientes productos de oxidación, los (*E*)-4-estirilquinolin-2-carbaldehidos **10**, por reacción con exceso del agente oxidante dióxido de selenio (SeO₂) en 1,4-dioxano a reflujo. (Lipez, 2020; M. Liu et al., 1992; Vera Alarcón, 2020) Los controles de reacción

por cromatografía de capa fina (CCF) permitieron constatar el consumo total de **3** después de 1-2 horas de calentamiento, y la formación, en cada caso, de un único producto, que resultó ser el 2-formilderivado esperado **10**. Estos nuevos formil derivados fueron purificados empleando cromatografía de columna y aislados con muy buenos rendimientos (86-96%).

Esquema 28

Síntesis de los (*E*)-4-estirilquinolin-2-carbaldehídos **10a-g**



Tal como se procedió en los casos anteriores, los formil derivados **10a-g** fueron caracterizados haciendo uso de las técnicas convencionales de elucidación estructural: espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas de alta resolución y resonancia magnética nuclear mono y bidimensional. La primera evidencia de la conversión de los precursores **3a-g** a sus correspondientes formil derivados **10a-g** se encontró en sus espectros de infrarrojo (ver apéndice G), en los que se observa la aparición de una nueva banda de absorción de baja intensidad en el rango comprendido entre 2913-2806 cm⁻¹, correspondiente a la vibración de tensión de estiramiento del enlace C_{sp²}-H del nuevo grupo formilo, además de una banda de intensidad media, entre 1722-1699 cm⁻¹, asociada a la tensión del nuevo enlace carbonílico C=O del grupo formilo. Adicionalmente, para el fragmento estirilo se observan tres bandas, dos de baja intensidad en los rangos comprendidos entre 3062-3048 cm⁻¹ y 1613-1577 cm⁻¹, y otra de alta intensidad entre 968-954 cm⁻¹, asociadas a las vibraciones de tensión de los enlaces C_{sp²}-H, C=C vinílico y a la

vibración de flexión fuera del plano, característica para alquenos disustituídos con configuración trans, respectivamente. Finalmente, se presenta una banda de baja intensidad entre 1624 y 1638 cm^{-1} , correspondiente a vibración de flexión del enlace C=N endocíclico de la quinolina, así como dos bandas de intensidad media entre 1469-1553 cm^{-1} , asociadas a las tensiones C=C en el anillo aromático. Las bandas de absorción correspondientes a los enlaces $\text{C}_{\text{sp}2}$ -halógeno se registran en 755-731 cm^{-1} ($\text{C}_{\text{sp}2}$ -Cl) y 755 cm^{-1} ($\text{C}_{\text{sp}2}$ -Br).

El análisis detallado y combinado de los espectros de resonancia magnética nuclear monodimensional (RMN ^1H , RMN ^{13}C) y bidimensional (HMBC), permitió la asignación inequívoca de todos los hidrógenos y carbonos, con lo que se determinó la identidad estructural de cada uno de los formil derivados **10a-g** (ver Parte Experimental, Apartado 5.4).

Un análisis minucioso de los valores de los desplazamientos químicos y multiplicidades de los hidrógenos del anillo de la quinolina y los del fragmento estirilo, registrados en los espectros de los nuevos formil derivados **10a-g**, revela que son muy similares a los de las 4-estiril-2-metilquinolinas **3a-g** precursoras, aunque están levemente desplazados hacia campo más bajo. Por esta razón, y teniendo en cuenta que la discusión sobre la elucidación estructural de **3a-g** se encuentra consignada en el apartado 6.1, en esta sección no se realizará una discusión detallada sobre la asignación de dichos núcleos, pero sí se hará énfasis en el análisis de las nuevas señales que permiten corroborar la formación de la nueva función formilo.

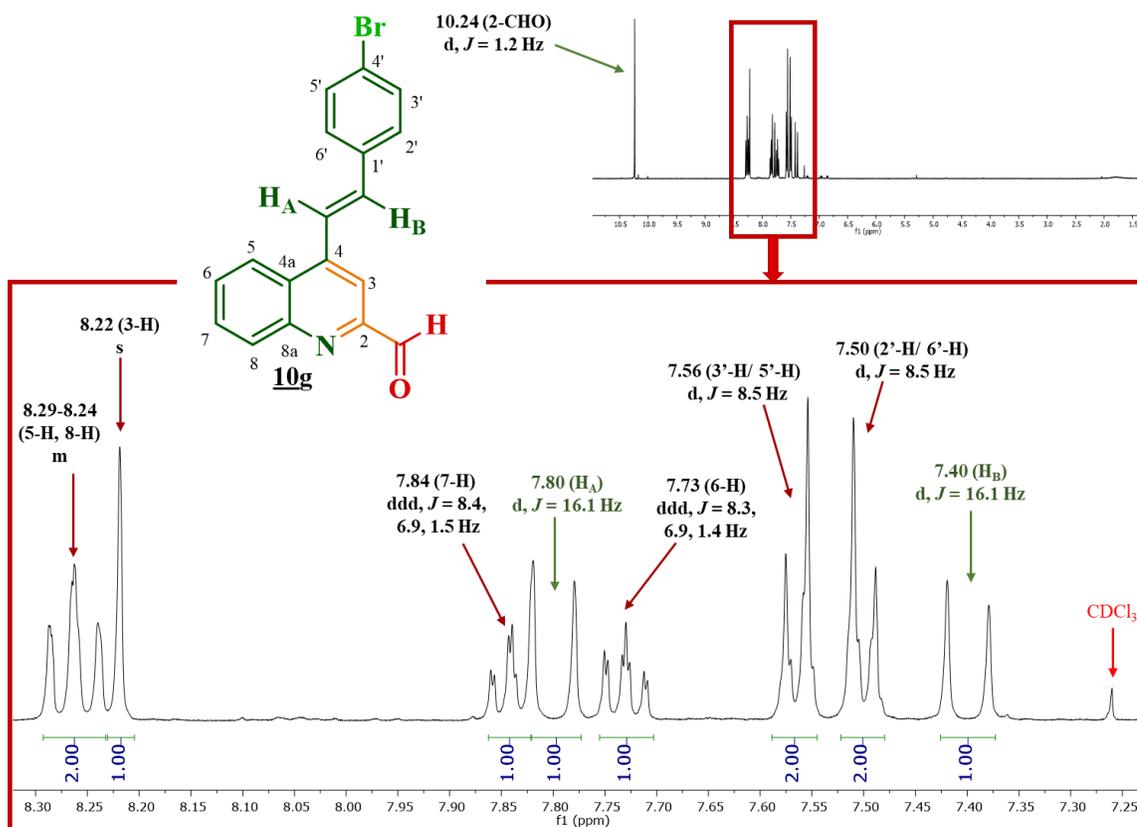
Así, en cada uno de los espectros de RMN ^1H de **10a-g** se evidencia la desaparición del singulete generado por los hidrógenos del grupo metilo en la posición C-2, presente en los espectros de las quinolinas precursoras **3** (δ 2.80-2.77). Adicionalmente, la identidad inequívoca de **10a-g** se comprueba mediante la aparición de una nueva señal en la región de campo bajo, integrando para un protón, que corresponde al hidrógeno del nuevo formilo en C-2, la cual se

presenta como un singlete, entre 10.26-10.24 ppm, en los espectros de **10b-f**, mientras que en los espectros **10a** y **10g** se registra como un doblete (d) con una constante de acoplamiento 4J de 0.8 y 1.2 Hz, respectivamente, que corresponde al acoplamiento a cuatro enlaces con el protón 3-H del núcleo quinolínico.

Como ejemplo ilustrativo, en la Figura 29 se reproduce el espectro de RMN ^1H del formil derivado **10g** y una expansión de la zona aromática del mismo con todas las señales asignadas (incluidas las multiplicidades), en donde se constata que el fragmento 4-estirilquinolina no fue modificado bajo las condiciones de reacción empleadas.

Figura 29

Espectro de RMN ^1H del derivado **10g** y expansión de la zona aromática

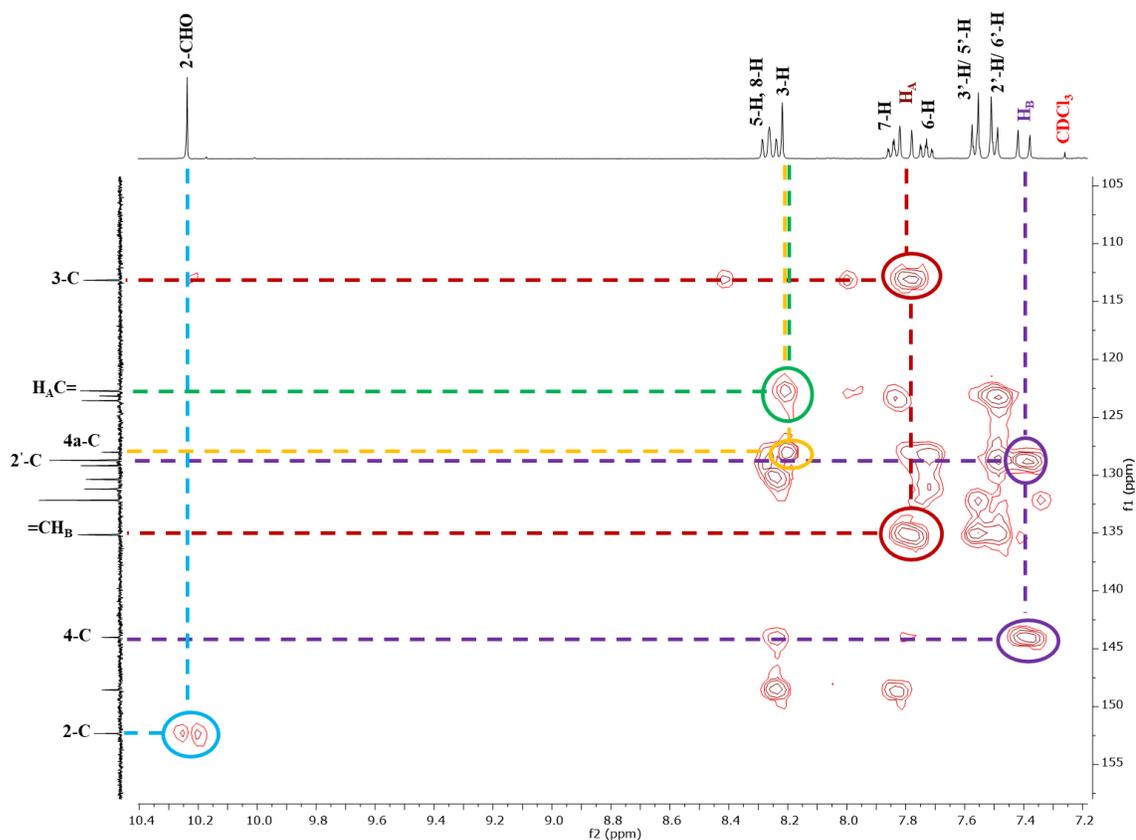


Complementariamente, en los espectros de RMN ^{13}C de **10a-h** (ver apéndice F), se evidencia también un ligero desplazamiento de cada uno de los carbonos del núcleo de la 4-estirilquinolina hacia campo más bajo, respecto a los desplazamientos de sus homólogos en los espectros de los precursores **3**. También se observa que el carbono del sustituyente en posición C-2 sufre un cambio muy drástico en su desplazamiento químico, ya que pasó de ser un carbono metílico ubicado en 25.5- 25.4 ppm en los espectros de los precursores **3a-g**, a un carbono carbonílico localizado en 194.2-193.9 ppm, con lo cual se comprueba de manera irrefutable que la reacción de oxidación selectiva de **3a-g** transcurrió con éxito.

A continuación, se presenta el espectro de correlación heteronuclear HMBC del derivado **10g**, el cual fue seleccionado para constatar las correlaciones a dos y tres enlaces entre carbonos e hidrógenos registradas en los espectros de **10a-g**. Primeramente, se puede observar con línea de color celeste el pico cruzado resultante de la interacción a dos enlaces entre la señal del hidrógeno del nuevo grupo formilo 2-CHO con el carbono 2-C (152.3 ppm) del núcleo de la quinolina; el pico cruzado generado por la interacción a tres enlaces del protón 3-H con la señal del carbono 4a-C (128.0 ppm) está resaltado con la línea de color amarillo. La integridad del fragmento estirilo y su conectividad al anillo de la quinolina se evidencian por los picos cruzados originados por las interacciones a tres enlaces del protón 3-H con la señal del carbono $\text{H}_\text{A}\text{C}=\text{}$ (122.7 ppm), señalado con la línea de color verde, por la interacción a dos y tres enlaces de H_A con las señales de los carbonos $=\text{CH}_\text{B}$ (135.1 ppm) y 3-C (113.2 ppm), en línea de color rojo, respectivamente, y por las interacciones a tres enlaces de H_B con las señales del carbono 4-C (144.0 ppm) del núcleo de la quinolina y del carbono aromático 2'-C (128.7 ppm) del benceno en el fragmento estirilo, que se resaltan con la línea de color morado.

Figura 30

Expansión de las zonas de campo bajo y aromática del espectro de correlación heteronuclear HMBC del derivado **10g**



6.7 Síntesis de las (*E*)-2-(4-estirilquinolin-2-il)-4*H*-cromen-4-onas **11a-g**

Tal como quedó registrado en el Esquema 19, la serie de formil derivados **10** se preparó con el único propósito de utilizarlos como bloques de construcción de la nueva serie de híbridos moleculares estirilquinolina-cromenona del tipo **11**, usando como estrategia de síntesis la condensación aldólica cruzada de *Claisen-Schmidt* en combinación con la adición nucleofílica conjugada análoga a la *aza-Michael* en su versión intramolecular. En consecuencia, una vez fueron sintetizados, aislados y caracterizados cada uno de los 2-formilderivados **10a-g**, se seleccionó el formil derivado **10a** como modelo y se hizo reaccionar con la 2'-hidroxiacetofenona en solución

etanólica de KOH a temperatura ambiente, con la expectativa de que dicha condensación transcurriera con complete estereoselectividad y generara exclusivamente la chalcona (*E*)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-ona **I** (Esquema 29). El control por cromatografía en capa fina (CCF), indicó que, después de 8 horas de reacción no quedaban vestigios de **10a**, y que un único producto se había formado, el cual fue aislado mediante cromatografía de columna como un sólido blanco con rendimiento del 80%. El análisis por RMN de dicho producto reveló que no se trataba de la chalcona esperada **I**, sino del aldol **II**. En la Figura 31 se reproduce el espectro de RMN ¹H de **II**, en el cual se observa, en la región alifática del espectro, a 3.64 ppm, la señal asociada a los hidrógenos H_D y H_E que se registra como un doblete (d) con *J* = 6.0 Hz, que resulta del acoplamiento a tres enlaces con el hidrógeno metínico H_C, mismo que, a su vez, resuena como triplete (t) con *J* = 6.0 Hz, localizado en 5.60 ppm. En esta misma región, a 4.77 ppm, aparece un singulete ancho (s) que integra para un protón, el cual está asociado al hidrógeno del grupo -OH. Estas señales son la evidencia espectroscópica de que no se formó el producto esperado **I**, el cual no contiene en su estructura hidrógenos alifáticos.

Esquema 29

Producto esperado y el obtenido en la condensación aldólica cruzada de **10a** y la 2'-hidroxiacetofenona (**96**)

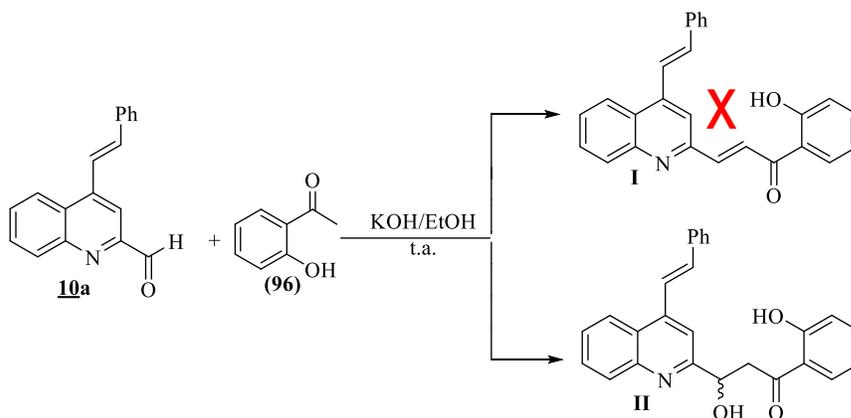
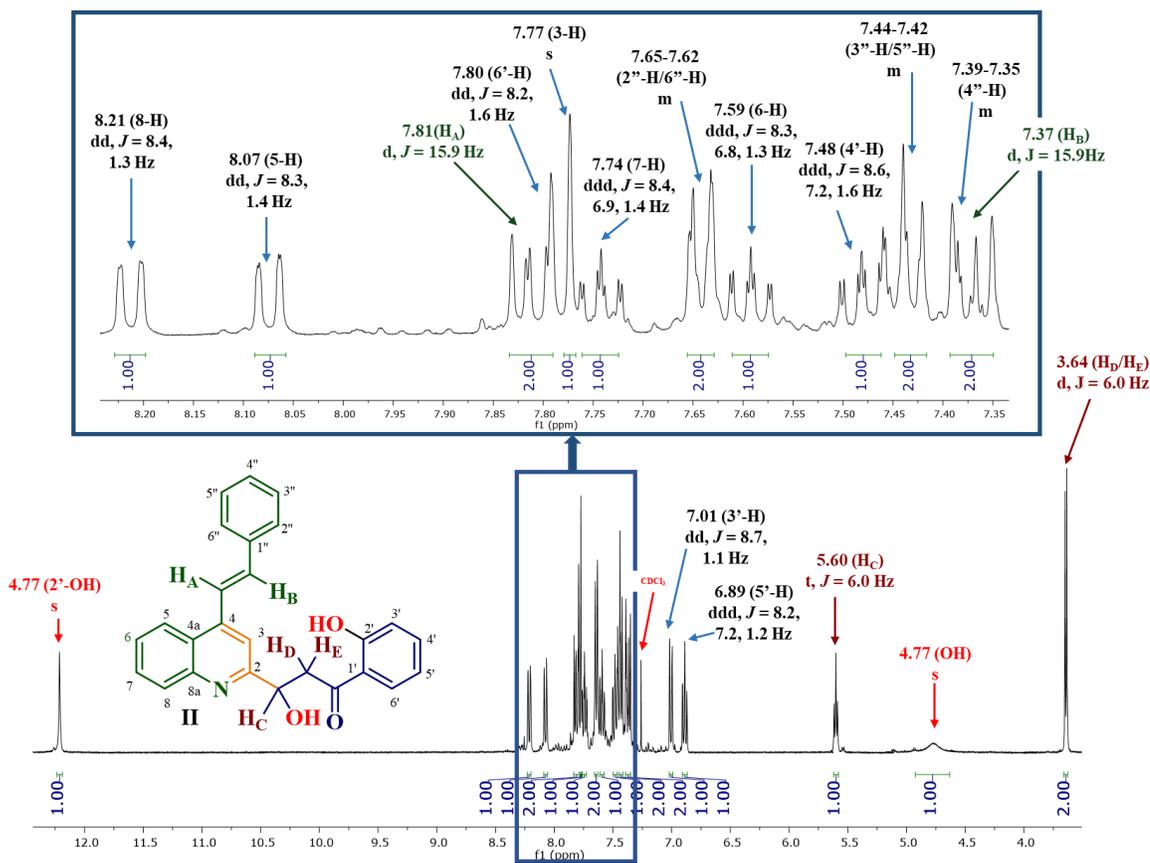


Figura 31

*Espectro de RMN ^1H del producto de condensación aldólica **II**, obtenido bajo las condiciones de reacción clásicas de Claisen-Schmidt*



Con esta evidencia en la mano, el siguiente paso consistió en encontrar condiciones de reacción apropiadas para promover la conversión de **II** en la chalcona **I** por deshidratación del primero (Esquema 30). Para tal fin, se ensayaron diferentes disolventes y temperaturas (Tabla 6). Inicialmente, se intentó promover esta reacción en cloroformo y etanol a temperaturas entre 50-80 °C (entradas 1-3), pero los monitoreos de la reacción por cromatografía de capa fina indicaron que, después de 10 horas de calentamiento, el aldol continuaba intacto. A la luz de estos resultados, se decidió promover la deshidratación de **II** en ácido acético glacial a 80 °C. En estas nuevas condiciones de reacción, los controles por CCF indicaron que se estaba formando un nuevo

producto, que asumíamos que se trataba de la chalcona **I**; sin embargo, transcurridas 10 horas de reacción el aldol **II** no se había consumido en su totalidad, por lo que se decidió incrementar la temperatura a 113 °C (cercano al reflujo del ácido acético). A esta temperatura y después de 8 horas de reacción, se constató el consumo total del aldol **II** y la persistencia del nuevo y único producto detectado en los controles anteriores. Después de la purificación del crudo de la reacción y del análisis por RMN ¹H del producto aislado (62%), se comprobó que dicho producto no correspondía a la chalcona esperada **I**, sino que resultó ser el producto de la ciclación intramolecular oxidativa, es decir, que en las condiciones finales de reacción ocurrieron tres procesos consecutivos en cascada: la deshidratación del aldol **II**, la adición nucleofílica intramolecular in situ de la chalcona **I** (análoga a la *aza-Michael*), y la deshidrogenación in situ del cicloadducto oxa-*Michael*, proceso en cascada que al final condujo a la formación del nuevo híbrido molecular quinolina-cromenona **11a**, que era el objetivo que originalmente se había planteado en esta investigación (Esquema 30).

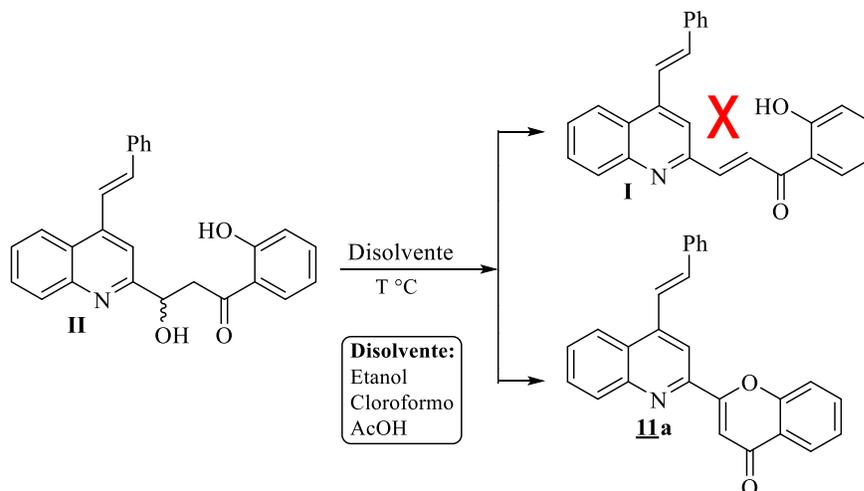
Tabla 6

Diferentes condiciones de reacción empleadas para la deshidratación del aldol II

No.	II (mmol)	Tiempo (h)	Temp (°C)	Solvente	Observaciones
1	0.197	10	50-60	Cloroformo	No hubo reacción
2	0.197	10	50-80	Cloroformo-Etanol	No hubo reacción
3	0.197	10	75	Etanol	No hubo reacción
4	0.197	10	80-113 °C	AcOH	11a 62%

Esquema 30

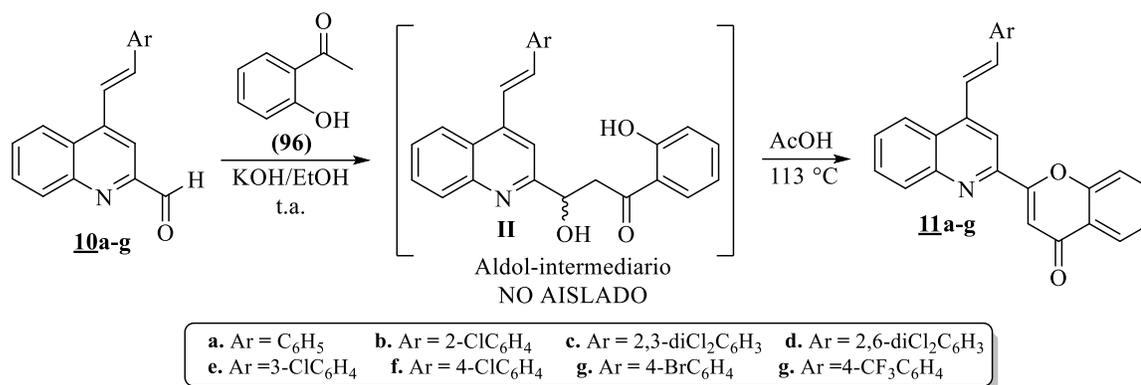
*Producto esperado y el obtenido durante el proceso de deshidratación del aldol **II***



Como quedó constatado en el apartado 2.7 del estado del arte, moléculas que contienen en su estructura el núcleo farmacofórico de la 4*H*-cromen-4-ona son de mucha importancia para las químicas orgánica y medicinal debido a su gran potencial fármacobiológico. Teniendo como referencia esta consideración y el resultado, un tanto inesperado, de los ensayos recién descritos, nos decantamos por el establecimiento de una metodología “*one-pot*” que permitiera la transformación directa de **10a** en **11a** sin la necesidad de aislar y purificar los productos intermedios (Esquemas 31 y 32), lo que, sin duda alguna, haría más eficiente (mayores rendimientos en menores tiempos de reacción) y económico (economía atómica) el proceso de síntesis de los productos deseados, además de que se minimizaría el uso de adsorbentes y disolventes.

Esquema 31

Metodología “one-pot” empleada para llevar a cabo la síntesis de los híbridos moleculares quinolina-cromenona **11a-g**

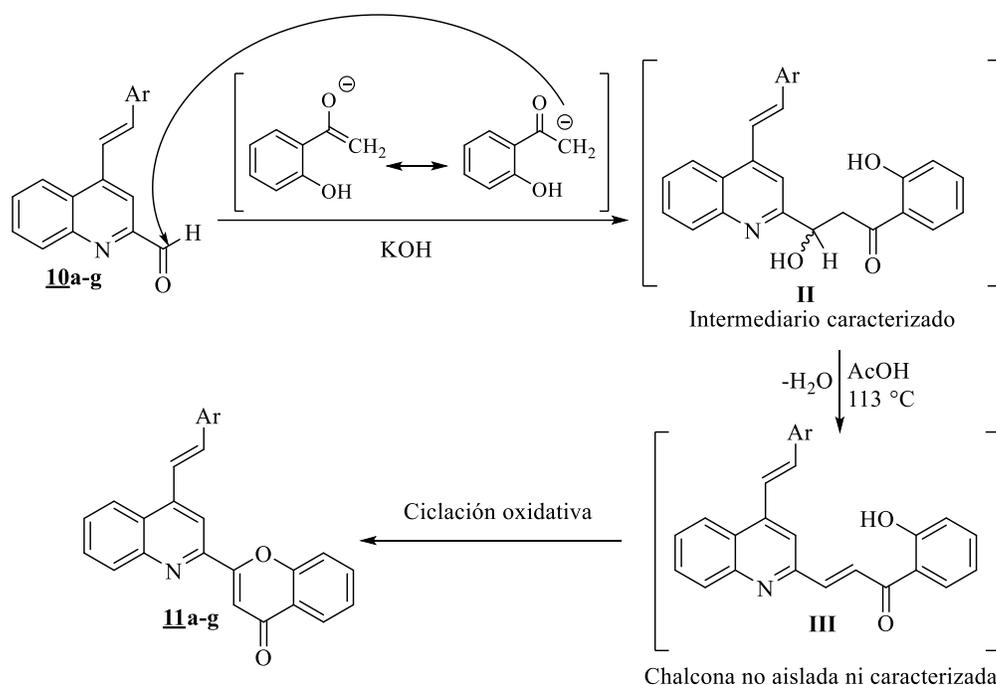


Para lograr este objetivo, sin alterar las condiciones de reacción utilizadas en la reacción de condensación aldólica cruzada para la formación del aldol intermediario (**II**), se hizo reaccionar nuevamente el 2-formil derivado **10a** con la 2'-hidroxiacetofenona (**96**). Transcurridas 8 horas de reacción, por cromatografía de capa fina, se constató que **10a** se había consumido en su totalidad y que se había formado el mismo aldol intermediario (empleando como patrón la muestra de (**II**) analizada por RMN). Sin aislar el aldol generado, se procedió a neutralizar el medio básico de la reacción con ácido acético, y luego llevarlo a pH = 3-4 con otro volumen adicional del ácido, y acto seguido se programó la temperatura de la reacción a 113 °C; lo anterior con la finalidad de recrear las condiciones de reacción que se emplearon para promover la deshidratación y posterior ciclación oxidativa de (**II**) (Tabla 6, entrada 4). De esta manera, los controles de avance de la reacción indicaron que después de 11 horas de calentamiento no quedaban vestigios de (**II**) y que nuevamente se había formado como un único producto, el anhelado híbrido molecular **11a**, el cual, después del correspondiente tratamiento de la masa de reacción, fue purificado por cromatografía de columna sobre sílica gel y aislado con un rendimiento de reacción global del 65%. Con el

propósito de incrementar los rendimientos del híbrido de interés, en la segunda parte de la reacción *one-pot* se cambió el ácido acético por el ácido clorhídrico concentrado, pero bajo estas nuevas condiciones de reacción, el producto **11a** se aisló con un rendimiento de tan sólo el 34%. Con base en estos resultados, se decidió usar las mismas condiciones de reacción empleadas para acceder al híbrido **11a** con el rendimiento del 65%, en la síntesis del resto de híbridos propuestos **11b-g**, los cuales, efectivamente fueron obtenidos con rendimientos globales del 61-76% y en tiempos de reacción de 9-21 horas.

Esquema 32

Mecanismo simplificado de la transformación de 10 en 11



Las estructuras de los nuevos híbridos moleculares quinolina–cromenona **11a-g** quedaron confirmadas mediante el uso de las técnicas analíticas convencionales de elucidación estructural (espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas de alta resolución y resonancia magnética nuclear mono y bidimensional). Un primer indicativo de la transformación de los formil derivados

10a-g en las nuevas quinolinil-cromenonas **11a-g** se evidenció en sus espectros de infrarrojo (ver apéndice G), en los que se observa la desaparición de las bandas asociadas a la vibración de tensión de los enlaces $C_{sp^2}-H$ y $C=O$ del grupo formilo en **10**, que se registraban en los rangos comprendidos entre $2806-2913\text{ cm}^{-1}$ y $1699-1722\text{ cm}^{-1}$, respectivamente. Igualmente, otro indicativo lo constituye la aparición de dos nuevas bandas generadas por los grupos funcionales presentes en la estructura del anillo de la cromenona: una primera banda de alta intensidad generada por la vibración de tensión del enlace carbonílico $C=O$ de la cetona α,β -insaturada, registrada en el rango de $1634-1725\text{ cm}^{-1}$, y la segunda de baja intensidad ubicada entre $1216-1280\text{ cm}^{-1}$, correspondiente a la vibración de flexión del enlace $C-O$.

Las fórmulas condensadas de **11a-g** y sus correspondientes masas exactas, expresadas como la relación masa/carga (m/z), fueron determinadas con los espectros de masas de alta resolución, usando la técnica UHPLC-ESI-Orbitrap-MS (ver Parte Experimental, apartado 5.5).

Mediante el análisis detallado y combinado de los espectros de RMN monodimensionales (RMN 1H , ^{13}C y DEPT-135) y bidimensionales (COSY $^1H-^1H$, HMBC y HSQC), se realizaron las asignaciones inequívocas de todos los hidrógenos y carbonos que conforman la estructuras de cada uno de los híbridos moleculares **11** sintetizados. La primera evidencia irrefutable de la formación de **11** es la desaparición de la señal asociada al hidrógeno del grupo formilo en C-2 (δ 10.24-10.26), y en su lugar la aparición de señales adicionales en la zona aromática de los espectros pertenecientes a los hidrógenos aromáticos del nuevo núcleo de la 4H-cromen-4-ona recién formado, los cuales se asignaron de la siguiente manera: en todos los espectros de **11a-g**, la señal del protón 3'-H aparece como un singulete (s) localizado entre 7.76-7.67 ppm; en los espectros de **11b** y **11d**, el protón 5'-H resuena a 8.30-8.29 ppm, como un doblete de dobletes de dobletes (ddd) con constantes de acoplamiento $^3J = 7.9\text{ Hz}$, $^4J = 1.7\text{ Hz}$ y $^5J = 0.6\text{ Hz}$, generadas por las

interacciones a tres, cuatro y cinco enlaces con los protones 6'-H, 7'-H y 8'-H, respectivamente, mientras que en los espectros de **11a,c** y **11g** resuena a 7.30-7.29 ppm, como un doblete de dobletes (dd) con constantes de acoplamiento $^3J = 8.0-8.6$ Hz y $^4J = 1.6-1.9$ Hz, resultantes de los acoplamientos a tres y cuatro enlaces con los protones 6'-H y 7'-H, y como un multiplete (m) registrado en la región comprendida entre 8.30-8.33 ppm y 8.29-8.27 ppm, en los espectros de **11e** y **11f**, respectivamente.

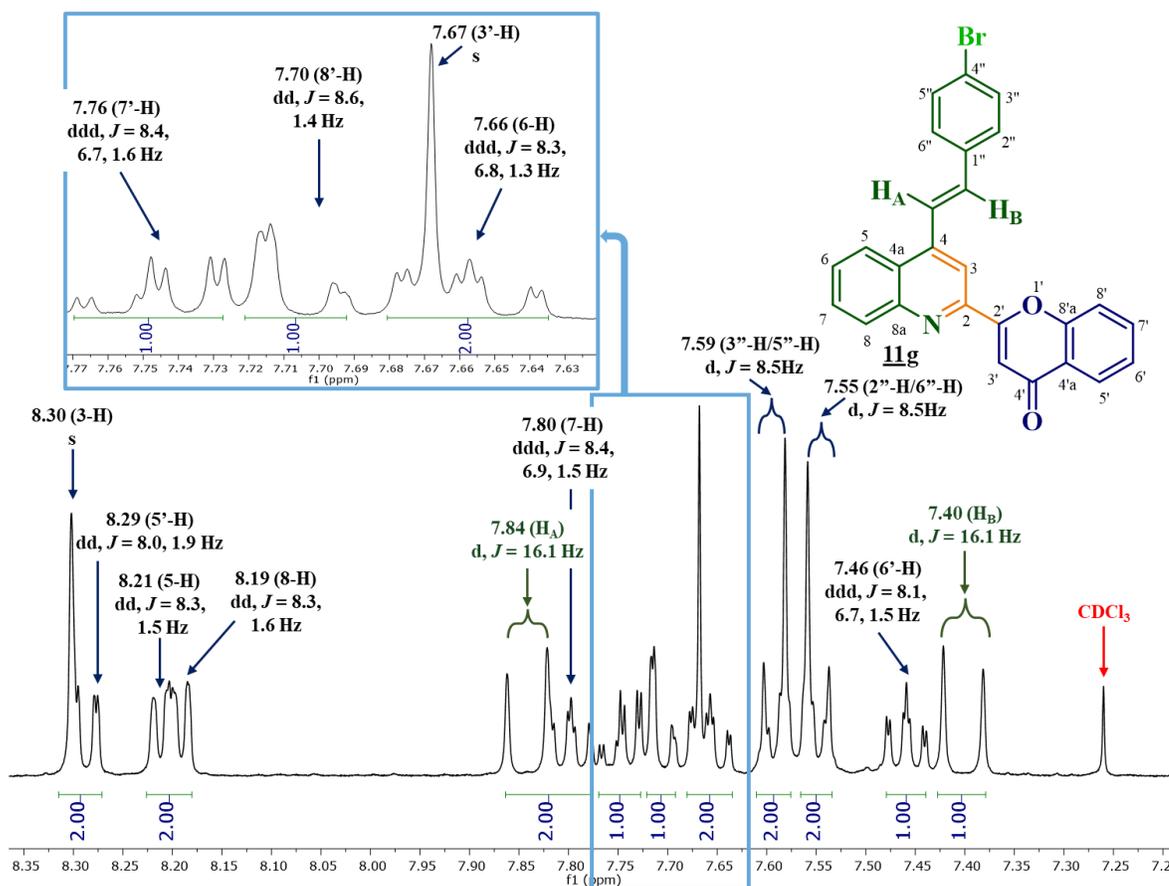
En todos los espectros, a excepción de los pertenecientes a **11e** y **11f**, las señales de los protones 6'-H y 7'-H se registran como dobletes de dobletes de dobletes (ddd), centrados en 7.46-7.45 ppm y 7.76-7.74 ppm, respectivamente, con constantes de acoplamiento $^3J = 8.0-8.6$ Hz, que resulta de la interacción a tres enlaces entre 5'-H/6'-H y 7'-H/8'-H, $^3J = 6.7-6.9$ Hz, asociada al acoplamiento a tres enlaces entre 6'-H y 7'-H, y $^4J = 1.3-1.7$ Hz, que se genera por las interacciones a cinco enlaces entre 6'-H/8'-H y 5'-H/7'-H; en los espectros de **11e** y **11f**, las señales de los protones 6'-H y 7'-H se observan como multipletes (m) localizados en 7.49-7.44 ppm y 7.78-7.73 ppm, respectivamente. Por su parte, el protón 8'-H, en los espectros de **11b,d** y **11f**, se registra como un doblete de dobletes de dobletes (ddd), centrado en 7.71-7.70 ppm, con constantes de acoplamiento $^3J = 8.4-8.5$ Hz, $^4J = 1.4-1.5$ Hz y $^5J = 0.6$ Hz, originadas por las interacciones a tres, cuatro y cinco enlaces con los protones 7'-H, 6'-H y 5'-H, respectivamente, mientras que en los espectros de **11c** y **11g** se registra como un doblete de dobletes (dd), ubicado en 7.71-7.70 ppm, con constantes de acoplamiento de $^3J = 8.5-8.6$ Hz y $^4J = 1.4-1.5$ Hz, y, como un multiplete (m) ubicado entre 7.78-7.72 y 7.72-7.69 ppm, en los espectros de **11a** y **11e**, respectivamente.

La asignación de las señales recién discutidas, así como la de las señales generadas por los hidrógenos del núcleo de la quinolina y del fragmento estirilo (discutidas en las secciones

anteriores), se puede apreciar en la expansión de la zona aromática del espectro de RMN ^1H del híbrido **11g** que se reproduce en la Figura 32.

Figura 32

*Expansión de la región aromática del espectro de RMN ^1H del híbrido molecular quinolina-cromenona **11g***

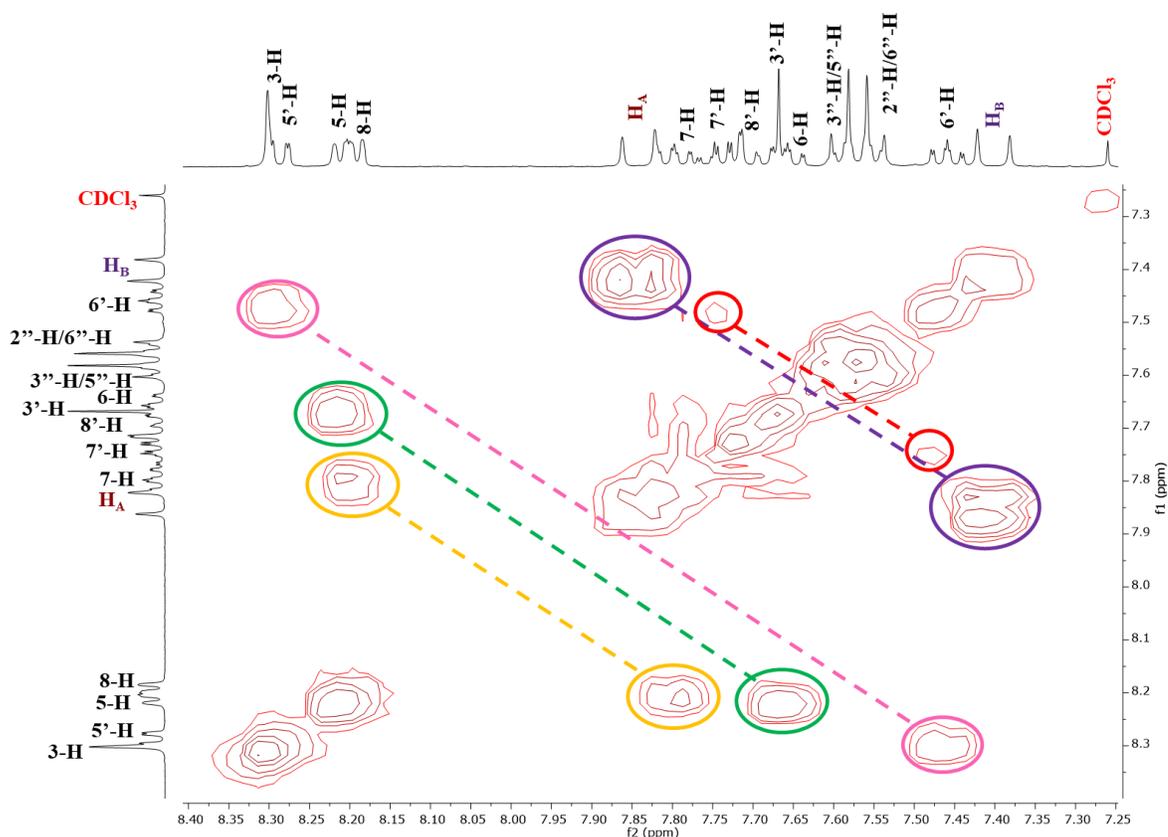


Para corroborar las anteriores asignaciones, en la Figura 33 se reproduce una expansión de la zona aromática del espectro de ^1H - ^1H COSY del híbrido **11g**, que fue tomado como ejemplo representativo con el fin de mostrar los acoplamientos que se dan entre los distintos hidrógenos de los nuevos híbridos moleculares **11a-g**: las correlaciones a tres enlaces entre los protones del anillo de la quinolina 5-H y 6-H, 7-H y 8-H, y entre los protones vinílicos H_A y H_B del fragmento estilrílo

se resaltan con líneas de color verde, amarillo y morado, respectivamente; mientras que los acoplamientos a tres enlaces entre los protones del núcleo de la cromenona 5'-H y 6'-H, y 6'-H y 7'-H, se resaltan con líneas de color rosado y rojo, respectivamente.

Figura 33

*Ampliación de la zona aromática del espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY del derivado **11g***



En cuanto a los carbonos que conforman el esqueleto carbonado de los híbridos **11a-g** (ver apéndice H), sólo se hará referencia a los del núcleo de la cromenona, que son los que aportan la información requerida para confirmar la formación de los híbridos como tal; la discusión sobre la asignación de los carbonos del núcleo de la 4-estirilquinolina ya se realizó en el apartado 6.1. Así, en los espectros de ^{13}C RMN de los híbridos **11**, también se evidencia la desaparición del carbono

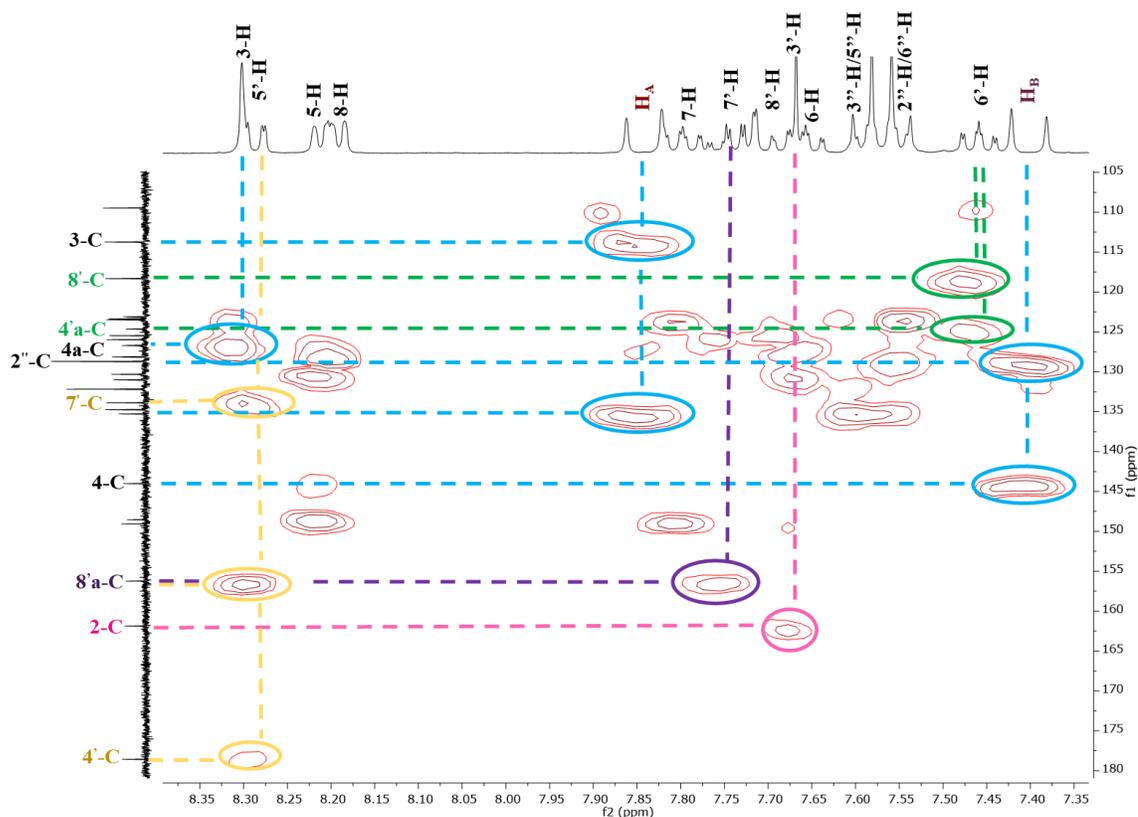
carbonílico del grupo formilo (d 193.9-192.2), y en su lugar la aparición de la señal del nuevo carbono ipso 2'-C, que se ubica entre 149.2-149.1 ppm. Adicionalmente, en las zonas de campo bajo y aromática de los espectros se registran 8 nuevas señales adicionales que fueron inequívocamente asignadas a los carbonos 3'-C (d 109.6-109.5), 5'-C (d 126.0-125.5), 6'-C (d 126.0-125.4), 7'-C (d 133.9-133.7) y 8'-C (d 118.4-118.2), al carbono carbonílico 4'-C (d 178.6-178.4), y a los carbonos cuaternarios cabeza de puente 4'a-C (d 124.8-124.6) y 8'a-C (d 156.3-156.2), respectivamente.

La asignación inequívoca de las señales de todos los hidrógenos y carbonos se corroboró mediante el análisis detallado de los espectros de correlación heteronuclear HMBC de **11a-g**, análisis que, además, permitió establecer la conectividad entre el núcleo de la quinolina y el nuevo anillo de la cromenona en la posición C-2. A manera de ejemplo, en la Figura 34 se reproduce el espectro de HMBC del híbrido **11g**, en el que se resaltan con la línea de color celeste las correlaciones a tres enlaces entre las señales de los carbonos e hidrógenos de la quinolina y el estirilo: (4a-C/3-H), (3-C/H_A y H_A/1''-C), y (2''-C/H_B y H_B/4-C); así como las correlaciones entre las señales de los hidrógenos y carbonos del núcleo de la 4-*H*-cromen-4-ona, así: con la línea de color verde se resaltan los picos cruzados resultantes de las correlaciones a tres enlaces entre la señal del protón 6'-H con las señales de los carbonos 8'-C (118.3 ppm) y 4'a-C (124.6 ppm); con la línea de color morado, el pico cruzado entre la señal del protón 7'-H y la señal del carbono cuaternario 8'a-C (156.2 ppm); y con la línea de color amarillo, los picos cruzados entre la señal del protón 5'-H y las señales de los carbonos 4'-C (178.6 ppm), 7'-C (133.9 ppm) y 8'a-C (156.2 ppm). Finalmente, la conexión entre los núcleos de la quinolina y de la cromenona quedó definida por el pico cruzado entre la señal del protón 3'-H de la cromenona y la señal del carbono 2-C de la quinolina (161.9 ppm), el cual fue resaltado con la línea de color rosado.

Figura 34

Expansión de la zona aromática del espectro de correlación heteronuclear HMBC del híbrido

11g

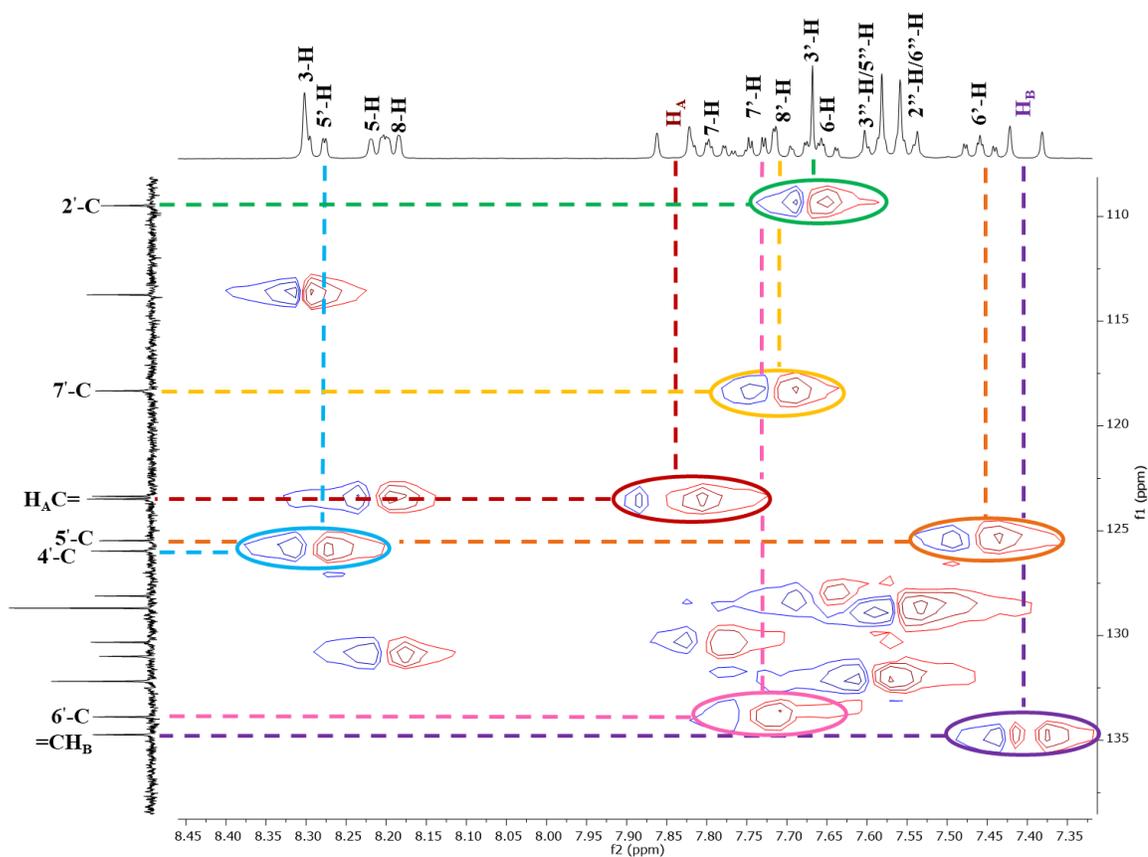


Para complementar el análisis de las asignaciones de los hidrógenos y carbonos no cuaternarios presentes en las estructuras de **11**, se analizaron sus espectros de correlación heteronuclear HSQC. A manera de ejemplo, en la Figura 35, se presenta una expansión de la zona aromática del espectro de HSQC del híbrido **11g**, en el que se destacan los picos cruzados que revelan las correlaciones directas carbono-hidrógeno. Los picos cruzados entre los dobletes generados por los protones olefínicos del fragmento estirilo H_A y H_B y las señales de sus propios carbonos $H_A C=$ y $=CH_B$, se resaltan con las líneas de color rojo y morado, respectivamente. También, se pueden observar las correlaciones asociadas a los hidrógenos y carbonos del nuevo

núcleo de la cromenona, representadas por los picos cruzados entre las señales de los protones 3'-H, 5'-H, 6'-H, 7'-H, y 8'-H y las señales de sus correspondientes carbonos, las cuales se encuentran resaltadas con las líneas de color verde, azul, naranja, rosado y amarillo, respectivamente. Los picos cruzados entre los protones y carbonos de la quinolina, aunque se observan con nitidez en el espectro, no se mencionan porque ya fueron discutidos en secciones anteriores.

Figura 35

*Expansión de la zona aromática del espectro de correlación heteronuclear HSQC del híbrido **11g***



7. Conclusiones

Se implementó con éxito una ruta sintética de tres pasos basada en reacciones clásicas que permitió la transformación dirigida de las 2'-aminofenilchalconas **2** en los nuevos híbridos moleculares (*E*)-2-(4-estirilquinolin-2-il)-4*H*-cromen-4-ona **11**, para los cuales son reportadas, por primera vez, sus propiedades físicas y espectroscópicas.

A través de la condensación de tipo *Knoevenagel* catalizada por cloruro de indio (III) entre las (*E*)-(4-(2-arylvinil)-2-metilquinolinas **3** y diferentes aldehídos aromáticos, fue posible acceder a 11 nuevas *bis*-estirilquinolinas de tipo **6**, para las cuales también son reportadas, por primera vez, sus propiedades físicas y espectroscópicas.

Se realizó el estudio del comportamiento químico de los derivados **3a** y **4a** frente al bromuro de fenacilo en las condiciones clásicas de la síntesis de indolizinas de *Chichibabin* con resultados negativos, razón por la cual no fue posible acceder a los híbridos moleculares propuestos pirroloquinolina **5**.

Se realizó el estudio del comportamiento químico de las *bis*-estirilquinolinas **6a** y **7a** en reacciones de ciclocondensación de tres componentes y reacciones de tipo S_N2 para acceder a los híbridos moleculares propuestos (*E*)-(3-aryl-6-(2-arylvinil)-3*H*-pirimido[1,6-*a*]quinolinas **8** y (*E*)-(4-aryl-7-(2-arylvinil)-2-fenil-4*H*-[1,4]oxazepino[4,5-*a*]quinolinas **9**, sin obtener los resultados esperados.

Todos los derivados de las series **3**, **6** y **11** fueron propuestos y posteriormente aceptados para la evaluación de su actividad anticancerígena sobre una serie de 60 líneas celulares cancerosas en el National Cancer Institute de los Estados Unidos, y actualmente se está a la espera de resultados.

Referencias Bibliográficas

- Ahmed, N., Ali, H., & Van Lier, J. E. (2005). Silica gel supported InBr₃ and InCl₃: New catalysts for the facile and rapid oxidation of 2'-hydroxychalcones and flavanones to their corresponding flavones under solvent free conditions. *Tetrahedron Letters*, 46(2), 253–256. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.11.062>
- Ai, Y., Liang, Y.-J., Liu, J.-C., He, H.-W., Chen, Y., Tang, C., Yang, G.-Z., & Fu, L.-W. (2012). Synthesis and in vitro antiproliferative evaluation of pyrimido[5,4-c]quinoline-4-(3H)-one derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 47, 206–213. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.10.044>
- Alacid, E., & Nájera, C. (2009). General Reaction Conditions for the Palladium-Catalyzed Vinylation of Aryl Chlorides with Potassium Alkenyltrifluoroborates. *The Journal of Organic Chemistry*, 74(21), 8191–8195. <https://doi.org/10.1021/jo901681s>
- Albertini, C., Salerno, A., de Sena Murteira Pinheiro, P., & Bolognesi, M. L. (2020). From combinations to multitarget-directed ligands: A continuum in Alzheimer's disease polypharmacology. *Medicinal Research Reviews*, 41, 2606–2633. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/med.21699>
- Althuis, T. H., Kadin, S. B., Czuba, L. J., Moore, P. F., & Hess, H.-J. (1980). Structure-Activity Relationships in a New Class of Pyrimido[4,5-b]quinoline Antiallergy Agents. In *Drugs Affecting the Respiratory System* (Vol. 118, pp. 3–37). AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. <https://doi.org/doi:10.1021/bk-1980-0118.ch003>
- Ameen, D., & Snape, T. J. (2015). Mechanism and application of baker-venkataraman o→c acyl migration reactions. *Synthesis (Germany)*, 47(2), 141–158. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1379498>

- Anderson, W. K., Heider, A. R., Raju, N., & Yucht, J. A. (1988). Vinylogous carbinolamine tumor inhibitors. 23. Synthesis and antileukemic activity of bis[[carbamoyl]oxy]methyl]-substituted pyrrolo[2,1-a]isoquinolines, pyrrolo[1,2-a]quinolines, pyrrolo[2,1-a]isobenzazepines, and pyrrolo[1,2-a]benzazepines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 31(11), 2097–2102. <https://doi.org/10.1021/jm00119a008>
- Ardila, D. (2020). *Diseño, síntesis y evaluación de la actividad anticancerígena de nuevos híbridos moleculares conjugados y fusionados de la quinolina y las unidades farmacofóricas estirilochalcona y piran-2-ona*. Universidad Industrial de Santander.
- Bang, D. N., Sayapin, Y. A., Lam, H., Duc, N. D., & Komissarov, V. N. (2015). Synthesis and cytotoxic activity of [benzo[b][1,4]oxazepino[7,6,5- de]quinolin-2-yl]-1,3-tropolones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 51(3), 291–294. <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1697-2>
- Bellina, F., & Rossi, R. (2006). Synthesis and Biological Activity of Pyrrole, Pyrroline and Pyrrolidine Derivatives with Two Aryl Groups on Adjacent Positions. *Tetrahedron*, 62, 7213–7256. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.05.024>
- Bender, A., Fergus, S., Galloway, W., Glansdorp, F., Marsden, D., Nicholson, R., Spandl, R., Thomas, G., Wyatt, E., Glen, R., & Spring, D. (2006). *Diversity Oriented Synthesis: A Challenge for Synthetic Chemists BT - Chemical Genomics* (S. Jaroch & H. Weinmann (eds.); pp. 47–60). Springer Berlin Heidelberg.
- Black, D. S. C., & Kumar, N. (1991). PYRROLOQUINOLINES. *Organic Preparations and Procedures International*, 23(1), 67–92. <https://doi.org/10.1080/00304949109458287>
- Bondarenko, S. P., & Frasinuk, M. S. (2019). Chromone Alkaloids: Structural Features, Distribution in Nature, and Biological Activity. *Chemistry of Natural Compounds*, 55(2),

201–234. <https://doi.org/10.1007/s10600-019-02656-0>

- Bouraiou, A., Berree, F., Bouacida, S., Carboni, B., Debache, A., Roynel, T., & Belfaitah, A. (2011). Efficient Syntheses of New Chromone- and Chromanequinoline Hybrids and their Aza-analogs. *Letters in Organic Chemistry*, 8(6), 374–379. <https://doi.org/10.2174/157017811796064494>
- Bragg, D. R., & Wibberley, D. G. (1963). 609. Indolizines. Part II. Preparation from ethyl 2-pyridylacetate and related compounds. *Journal of the Chemical Society*, 32(0), 3277–3281.
- Brindisi, M., Ulivieri, C., Alfano, G., Gemma, S., de Asís Balaguer, F., Khan, T., Grillo, A., Chemi, G., Menchon, G., Prota, A. E., Olieric, N., Lucena-Agell, D., Barasoain, I., Diaz, J. F., Nebbioso, A., Conte, M., Lopresti, L., Magnano, S., Amet, R., ... Brogi, S. (2019). Structure-activity relationships, biological evaluation and structural studies of novel pyrrolonaphthoxazepines as antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 162, 290–320. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.11.004>
- Cai, S., Drewe, J., Jiang, S., Kasibhatla, S., Kuemmerle, J., Sudath, N., & Zhang, H.-Z. (2006). *Substituted 1-benzoyl-3-cyano-pyrrolo [1,2-a] quinolines and analogs as activators of caspases and inducers of apoptosis* (Patent No. US 7,135,480 B2). US 7,135,480 B2. <https://patents.google.com/patent/US7135480B2/en>
- Chamdrashekarappa, S., Venugopala, K. N., Khedr, M., Attimarad, M., Padmashali, B., Kulkarni, R. S., Venugopala, R., & Odhav, B. (2017). Review on Chemistry of Natural and Synthetic Indolizines with their Chemical and Pharmacological Properties. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 8, 49–61.
- Chanda, T., Chowdhury, S., Koley, S., Anand, N., & Singh, M. S. (2014). Lewis acid promoted construction of chromen-4-one and isoflavone scaffolds via regio- and chemoselective

- domino Friedel-Crafts acylation/Allan-Robinson reaction. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 12(45), 9216–9222. <https://doi.org/10.1039/c4ob01743a>
- Choudhury, P., & Basu, B. (2020). 3 - Graphene oxide nanosheets as sustainable carbocatalysts: Synthesis of medicinally important heterocycles. In B. K. B. T.-G. A. in M. C. for S. D. D. Banik (Ed.), *Advances in Green Chemistry* (pp. 47–74). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817592-7.00003-4>
- Cieslik, W., Musiol, R., Nycz, J. E., Jampilek, J., Vejsova, M., Wolff, M., MacHura, B., & Polanski, J. (2012). Contribution to investigation of antimicrobial activity of styrylquinolines. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 20(24), 6960–6968. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.10.027>
- Cingolani, G M, Claudi, F., Massi, M., & Venturi, F. (1990). Indolizine derivatives with biological activity VI 1-(2-aminoethyl)-3-benzyl-7-methoxy-2-methylindolizine, benanserin structural analogue. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 25(8), 709–712. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0223-5234\(90\)90138-S](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0223-5234(90)90138-S)
- Cingolani, Gian Mario, Claudi, F., & Venturi, F. (1988). Indolizine derivatives with biological activity V. 1-(2-Aminoethyl)-2-methylindolizine and its N-alkyl derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 23(3), 291–294. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0223-5234\(88\)90012-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0223-5234(88)90012-8)
- Coa, J. C., García, E., Carda, M., Agut, R., Vélez, I. D., Muñoz, J. A., Yepes, L. M., Robledo, S. M., & Cardona, W. I. (2017). Synthesis, leishmanicidal, trypanocidal and cytotoxic activities of quinoline-chalcone and quinoline-chromone hybrids. *Medicinal Chemistry Research*, 26(7), 1405–1414. <https://doi.org/10.1007/s00044-017-1846-5>
- Das, A., Ghosh, I., & König, B. (2016). Synthesis of pyrrolo[1,2-a]quinolines and ullazines by

- visible light mediated one- and twofold annulation of N-arylpyrroles with arylalkynes. *Chem. Commun.*, 52(56), 8695–8698. <https://doi.org/10.1039/C6CC04366F>
- Dawood, K. M., Abdel-Gawad, H., Ellithey, M., Mohamed, H. A., & Hegazi, B. (2006). Synthesis, anticonvulsant, and anti-inflammatory activities of some new benzofuran-based heterocycles. *Archiv Der Pharmazie*, 339(3), 133—140. <https://doi.org/10.1002/ardp.200500176>
- Dawood, K. M., Ragab, E. A., & Mohamed, S. N. (2009). Synthesis of Some New Indolizine and Pyrrolo[1,2-a]quinoline Derivatives via Nitrogen Ylides. *Zeitschrift Für Naturforschung B*, 64(4), 434–438. <https://doi.org/doi:10.1515/znb-2009-0413>
- Derissen, E. J. B., & Beijnen, J. H. (2020). Intracellular Pharmacokinetics of Pyrimidine Analogues used in Oncology and the Correlation with Drug Action. *Clinical Pharmacokinetics*, 59(12), 1521–1550. <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00934-7>
- Desai, N. C., Kotadiya, G. M., & Trivedi, A. R. (2014). Studies on molecular properties prediction, antitubercular and antimicrobial activities of novel quinoline based pyrimidine motifs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(14), 3126–3130. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.05.002>
- Donnelly, Dorothy; Geoghegan, Rosalie; O'Brien, C., Philbin, E., & Wheeler, T. S. (1965). Synthesis of Heterocyclic-Substituted Chromones and Related Compounds as Potential Anticancer Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 8(6), 872–875. <https://doi.org/10.1021/jm00330a037>
- Du, Z., Ng, H., Zhang, K., Zeng, H., & Wang, J. (2011). Ionic liquid mediated Cu-catalyzed cascade oxa-Michael-oxidation: Efficient synthesis of flavones under mild reaction conditions. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 9(20), 6930–6933. <https://doi.org/10.1039/c1ob06209c>

- Farrayeh, B., El-abadelah, M., Zahra, J., Haddad, S., & Voelter, W. (2013). Heterocycles [h]-Fused onto 4-Oxoquinoline-3-carboxylic Acid. Part X. Synthesis and X-Ray Structure of a Model 4-Oxo[1,4]benzoxazepino[2,3- h]quinoline-3-carboxylic Ester. *Zeitschrift Für Naturforschung B*, 68, 187–194. <https://doi.org/10.5560/ZNB.2013-2270>
- Fecková, M., le Poul, P., Bureš, F., Robin-le Guen, F., & Achelle, S. (2020). Nonlinear optical properties of pyrimidine chromophores. *Dyes and Pigments*, 182, 108659. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108659>
- Fernández-Bachiller, M. I., Pérez, C., Monjas, L., Rademann, J., & Rodríguez-Franco, M. I. (2012). New tacrine-4-oxo-4H-chromene hybrids as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease, with cholinergic, antioxidant, and β -amyloid-reducing properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(3), 1303–1317. <https://doi.org/10.1021/jm201460y>
- Galloway, W. R. J. D., Isidro-Llobet, A., & Spring, D. R. (2010). Diversity-oriented synthesis as a tool for the discovery of novel biologically active small molecules. *Nature Communications*, 1(1), 80. <https://doi.org/10.1038/ncomms1081>
- Ghorbani-Vaghei, R., Karimi-Nami, R., Toghraei-Semiromi, Z., Amiri, M., Salimi, Z., & Ghavidel, M. (2014). One-pot synthesis of pyrimidines under solvent-free conditions. *Comptes Rendus Chimie*, 17(4), 324–330. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.crci.2013.07.010>
- Gomes, A., Fernandes, E., Silva, A. M. S., Pinto, D. C. G. A., Santos, C. M. M., Cavaleiro, J. A. S., & Lima, J. L. F. C. (2009). Anti-inflammatory potential of 2-styrylchromones regarding their interference with arachidonic acid metabolic pathways. *Biochemical Pharmacology*, 78(2), 171–177. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.03.028>
- Goutham, K., Ashok Kumar, D., Suresh, S., Sridhar, B., Narender, R., & Karunakar, G. V. (2015).

- Gold-Catalyzed Intramolecular Cyclization of N-Propargylic β -Enaminones for the Synthesis of 1,4-Oxazepine Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, 80(21), 11162–11168. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01733>
- Gundersen, L.-L., H., N. A., Rise, F., & Østby, O. B. (2003). Antimycobacterial Activity of 1-Substituted Indolizines. *Archiv Der Pharmazie*, 336(3), 191–195. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ardp.200390019>
- Hamidi, H., Heravi, M. M., Tajbakhsh, M., Shiri, M., Oskooie, H. A., Shintre, S. A., & Koorbanally, N. A. (2015). Synthesis and anti-bacterial evaluation of novel thio-oxazepino[7,6-b]quinolines. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 12(12), 2205–2212. <https://doi.org/10.1007/s13738-015-0698-5>
- Horton, D. A., Bourne, G. T., & Smythe, M. L. (2003). The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures. *Chemical Reviews*, 103(3), 893–930. <https://doi.org/10.1021/cr020033s>
- Houghton, P. J. (2000). Chemistry and biological activity of natural and semi-synthetic chromone alkaloids. *Studies in Natural Products Chemistry*, 21(2), 123–155. [https://doi.org/10.1016/s1572-5995\(00\)80005-8](https://doi.org/10.1016/s1572-5995(00)80005-8)
- Hsu, K. K., & Wu, T. S. (1979). Synthesis of 2-(6-Methoxy-2-Quinolyl) Chromone Derivatives. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 19, 17–19.
- Huang, W., Zuo, T., Jin, H., Liu, Z., Yang, Z., Yu, X., Zhang, L., & Zhang, L. (2013). Design, synthesis and biological evaluation of indolizine derivatives as HIV-1 VIF–ElonginC interaction inhibitors. *Molecular Diversity*, 17(2), 221–243. <https://doi.org/10.1007/s11030-013-9424-3>
- Huttrer, C. P., & Dale, E. (1951). The chemistry and the physiological action of khellin and related

- products. *Chemical Reviews*, 48(3), 543–579. <https://doi.org/10.1021/cr60151a003>
- Ibrahim, S. R. M., & Mohamed, G. A. (2015). Natural occurring 2-(2-phenylethyl) chromones, structure elucidation and biological activities. *Natural Product Research*, 29(16), 1489–1520. <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.991323>
- Ivasiv, V., Albertini, C., Gonçalves, A. E., Rossi, M., & Bolognesi, M. L. (2019). Molecular Hybridization as a Tool for Designing Multitarget Drug Candidates for Complex Diseases. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 19(19), 1694–1711. <https://doi.org/10.2174/1568026619666190619115735>
- Jamal, Z., Teo, Y.-C., & Lim, G. S. (2016). Direct alkenylation of alkylazaarenes with aldehydes through C(sp³)-H functionalization under catalytic InCl₃ activation. *Tetrahedron*, 72(17), 2132–2138. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.03.004>
- Jamal, Z., & Teo, Y. C. (2014). Cobalt-catalyzed direct alkenylation of 2-methylquinolines with aldehydes via C(sp³)-H functionalization in water. *Synlett*, 25(14), 2049–2053. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1378355>
- Jampilek, J. (2019). Heterocycles in Medicinal Chemistry. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(21), 3839. <https://doi.org/10.3390/molecules24213839>
- Jindal, G., & Kaur, N. (2021). Biologically significant pyrimidine appended optical sensors: An inclusive anthology of literature from 2005 to 2020. *Coordination Chemistry Reviews*, 435, 213798. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.213798>
- Kamal, A., Rahim, A., Riyaz, S., Poornachandra, Y., Balakrishna, M., Kumar, C., Hussaini, S., Sridhar, B., & Machiraju, P. (2015). Regioselective synthesis, antimicrobial evaluation and theoretical studies of 2-styryl quinolines. *Org. Biomol. Chem.*, 13(5), 1347–1357. <https://doi.org/10.1039/C4OB02277G>

- Kappe, T., Ravai, Y., & Stadlbauer, W. (1983). Umlagerungen von Heterocyclen, IX Mesoionische Sechsringheterocyclen, XV Ketenoide Umlagerungen mesoionischer Pyrimido [1,2-a]chinoline. *Monatshefte Für Chemie / Chemical Monthly*, 114(2), 227–241. <https://doi.org/10.1007/BF00798326>
- Keri, R. S., Budagumpi, S., Pai, R. K., & Balakrishna, R. G. (2014). Chromones as a privileged scaffold in drug discovery: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 78, 340–374. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.047>
- Kerru, N., Gummidi, L., Maddila, S., Gangu, K. K., & Jonnalagadda, S. B. (2020). A Review on Recent Advances in Nitrogen-Containing Molecules and Their Biological Applications. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(8), 1909. <https://doi.org/10.3390/molecules25081909>
- Khelifi, I., Pecnard, S., Bernadat, G., Bignon, J., Levaique, H., Dubois, J., Provot, O., & Alami, M. (2020). Synthesis and Anticancer Properties of Oxazepines Related to Azaisoerianin and IsoCoQuines. *ChemMedChem*, 15(16), 1571–1578. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000197>
- Kim, D.-S., Son, E.-J., Kim, M., Heo, Y.-M., Nam, J.-B., Ro, J. Y., & Woo, S.-S. (2010). Antiallergic Herbal Composition from *Scutellaria baicalensis* and *Phyllostachys edulis*. *Planta Med*, 76(07), 678–682.
- Kumar, A., Sinha, S., & Chauhan, P. M. S. (2002). Syntheses of novel antimycobacterial combinatorial libraries of structurally diverse substituted pyrimidines by three-component solid-phase reactions. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12(4), 667–669. [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(01\)00829-0](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(01)00829-0)
- Kumar, S, & Narasimhan, B. (2018). Therapeutic potential of heterocyclic pyrimidine scaffolds. *Chemistry Central Journal*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13065-018-0406-5>
- Kumar, Suresh, Bawa, S., & Gupta, H. (2009a). Biological Activities of Quinoline Derivatives.

Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 9, 1648–1654.

Kumar, Suresh, Bawa, S., & Gupta, H. (2009b). Biological activities of quinoline derivatives. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 9(14), 1648–1654.
<https://doi.org/10.2174/138955709791012247>

Kwiecien, H., Smist, M., & Wrzesniewska, A. (2012). Synthesis of Aryl-fused 1,4-Oxazepines and their Oxo Derivatives: A Review. *Current Organic Synthesis*, 9, 828–850.
<https://doi.org/10.2174/157017912803901664>

Lahyani, A., & Trabelsi, M. (2016). Ultrasonic-assisted synthesis of flavones by oxidative cyclization of 2'-hydroxychalcones using iodine monochloride. *Ultrasonics Sonochemistry*, 31, 626–630. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2016.02.018>

Leonard, J. T., & Roy, K. (2008). Exploring molecular shape analysis of styrylquinoline derivatives as HIV-1 integrase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(1), 81–92. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.02.021>

Lipez, K. (2020). *Síntesis y caracterización de una nueva serie de quinolinas híbridas fusionadas del tipo (E)-3-(piperidin-1-il)-9-estirilfuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona*. Universidad Industrial de Santander.

Liu, J., Ba, D., Chen, Y., Wen, S., & Cheng, G. (2020). Synthesis of 3-(2-quinoly) chromones from ynones and quinoline: N -oxides via tandem reactions under transition metal- And additive-free conditions. *Chemical Communications*, 56(29), 4078–4081.
<https://doi.org/10.1039/c9cc09460a>

Liu, M., Lin, T., & Sartorelli, A. C. (1992). Amino Derivatives of Pyridine-2- carboxaldehyde Thiosemicarbazone. *J. Med. Chem.*, 35(20), 3672–3677.

Liu, Y., Shao, E., Zhang, Z., Yang, D., Li, G., Cao, H., & Huang, H. (2019). A Novel Indolizine

- Derivative Induces Apoptosis Through the Mitochondria p53 Pathway in HepG2 Cells . In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 10, p. 762). <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2019.00762>
- Mahajan, S., Gupta, S., Jariwala, N., Bhadane, D., Bhutani, L., Kulkarni, S., & Singh, I. (2018). Design, synthesis and anti-HIV-1 activity of modified styrylquinolines. *Letters in Drug Design and Discovery*, 15(9), 937–944. <https://doi.org/10.2174/1570180815666171212143339>
- Maicheen, C., Phosrithong, N., & Ungwitayatorn, J. (2013). Docking study on anticancer activity of chromone derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 22(1), 45–56. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0009-y>
- Man, M. Q., Hupe, M., Sun, R., Man, G., Mauro, T. M., & Elias, P. M. (2012). Topical apigenin alleviates cutaneous inflammation in murine models. *Complementary and Alternative Medicine*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/912028>
- Marella, A., Tanwar, O. P., Saha, R., Ali, M. R., Srivastava, S., Akhter, M., Shaquiquzzaman, M., & Alam, M. M. (2013). Quinoline: A versatile heterocyclic. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 21(1), 1–12. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsps.2012.03.002>
- Meléndez, A., Plata, E., Rodríguez Ibañez, D., Ardila, D., Guerrero, S., Acosta, L., Cobo, J., Noguerras, M., & Palma, A. (2020). Straightforward Synthesis of Novel 4-Styrylquinolines/4-Styrylquinolin-2-ones and 9-Styryldihydroacridin-1(2H)-ones from Substituted 2'-Aminochalcones. *Synthesis*, 52(12), 1804–1822. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1707985>
- Meunier, B. (2008). Hybrid Molecules with a Dual Mode of Action: Dream or Reality? *Accounts of Chemical Research*, 41(1), 69–77. <https://doi.org/10.1021/ar7000843>
- Mitchell, J. B., Russo, A., Cook, J. A., Straus, K. L., & Glatstein, E. (1989). Radiobiology and

- clinical application of halogenated pyrimidine radiosensitizers. *International Journal of Radiation Biology*, *56*(5), 827–836. <https://doi.org/10.1080/09553008914552111>
- Mohana, K. N., Prasanna Kumar, B. N., & Mallesha, L. (2013). Synthesis and biological activity of some pyrimidine derivatives. *Drug Invention Today*, *5*(3), 216–222. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dit.2013.08.004>
- Moiseev, D. V., Marchenko, S. I., Moiseeva, A. M., Trukhacheva, T. V., Petrov, P. T., & Zhebentyaev, A. I. (2007). HPLC in biopharmaceutical investigations of drugs representing pyrimidine derivatives (A review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*, *41*(1), 25–33. <https://doi.org/10.1007/s11094-007-0007-4>
- Moon, S. H., Jung, Y., Kim, S. H., & Kim, I. (2016). Synthesis, characterization and biological evaluation of anti-cancer indolizine derivatives via inhibiting β -catenin activity and activating p53. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *26*(1), 110–113. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.11.021>
- Morphy, R., & Rankovic, Z. (2005). Designed Multiple Ligands. An Emerging Drug Discovery Paradigm. *Journal of Medicinal Chemistry*, *48*(21), 6523–6543. <https://doi.org/10.1021/jm058225d>
- Mousnier, A., Leh, H., Mouscadet, J.-F., & Dargemont, C. (2004). Nuclear import of HIV-1 integrase is inhibited in vitro by styrylquinoline derivatives. *Molecular Pharmacology*, *66*(4), 783–788. <https://doi.org/10.1124/mol.104.001735>
- Mrozek-Wilczkiewicz, A., Kuczak, M., Malarz, K., Cieřlik, W., Spaczyńska, E., & Musiol, R. (2019). The synthesis and anticancer activity of 2-styrylquinoline derivatives. A p53 independent mechanism of action. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *177*, 338–349. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.05.061>

- Mrozek-Wilczkiewicz, A., Spaczynska, E., Malarz, K., Cieslik, W., Rams-Baron, M., Kryštof, V., & Musiol, R. (2015). Design, Synthesis and In Vitro Activity of Anticancer Styrylquinolines. The p53 Independent Mechanism of Action. *PloS One*, *10*(11), 142678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142678>
- Musiol, R., Jampilek, J., Kralova, K., Richardson, D. R., Kalinowski, D., Podeszwa, B., Finster, J., Niedbala, H., Palka, A., & Polanski, J. (2007). Investigating biological activity spectrum for novel quinoline analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *15*(3), 1280–1288. <https://doi.org/10.1016/J.BMC.2006.11.020>
- Naik, M. M., Tilve, S. G., & Kamat, V. P. (2014). Pyrrolidine and iodine catalyzed domino aldol-Michael-dehydrogenative synthesis of flavones. *Tetrahedron Letters*, *55*(22), 3340–3343. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.04.051>
- Nanjappa, C., Hanumanthappa, S. K. T., Nagendrappa, G., Ganapathy, P. S. S., Shruthi, S. D., More, S. S., Jose, G., Sowmya, H. B. V., & Kulkarni, R. S. (2015). Synthesis, ABTS-Radical Scavenging Activity, and Antiproliferative and Molecular Docking Studies of Novel Pyrrolo[1,2-a]quinoline Derivatives. *Synthetic Communications*, *45*(22), 2529–2545. <https://doi.org/10.1080/00397911.2015.1085572>
- Nqoro, X., Tobeka, N., & Aderibigbe, B. A. (2017). Quinoline-Based Hybrid Compounds with Antimalarial Activity. *Molecules*, *22*(12). <https://doi.org/10.3390/molecules22122268>
- Okuma, K., Hirano, K., Shioga, C., Nagahora, N., & Shioji, K. (2013). Novel Formation of Oxazepino[4,5-a]quinolines by Tandem 1,3-Dipolar and Insertion Reaction of Quinoline N-Oxides with Arynes. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, *86*(5), 615–619. <https://doi.org/10.1246/bcsj.20120325>
- Panda, P., & Chakroborty, S. (2020). Navigating the Synthesis of Quinoline Hybrid Molecules as

- Promising Anticancer Agents. *ChemistrySelect*, 5(33), 10187–10199. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/slct.202002790>
- Pavlinov, I., Gerlach, E. M., & Aldrich, L. N. (2019). Next generation diversity-oriented synthesis: A paradigm shift from chemical diversity to biological diversity. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 17(7), 1608–1623. <https://doi.org/10.1039/c8ob02327a>
- Plata Caballero, E. D. (2018). *Síntesis one-pot de nuevas (E)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)-metanonas a partir de chalconas derivadas de la 2-aminoacetofenona: caracterización y evaluación de la actividad anticancerígena*. Universidad Industrial de Santander.
- Pola, S., & Garlapati, A. (2019). Synthesis, Molecular Modeling and In vitro Antimicrobial Evaluation of New Quinolin-4yl-hydrazones. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 13(1), 4759–4765. <https://doi.org/10.37285/ijpsn.2020.13.1.4>
- Ramanathan, D., & Pitchumani, K. (2015). Copper(I)-Y Zeolite-Catalyzed Regio- and Stereoselective [2 + 2 + 2] Cyclootrimerization Cascade: An Atom- and Step-Economical Synthesis of Pyrimido[1,6-a]quinoline. *J. Org. Chem.*, 80, 20(I), 10299–10308. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01896>
- Rani, J., Kumar, S., Saini, M., Mundlia, J., & Verma, P. K. (2016). Biological potential of pyrimidine derivatives in a new era. *Research on Chemical Intermediates*, 42(9), 6777–6804. <https://doi.org/10.1007/s11164-016-2525-8>
- Sasada, T., Kobayashi, F., Sakai, N., & Konakahara, T. (2009). An Unprecedented Approach to 4,5-Disubstituted Pyrimidine Derivatives by a ZnCl₂-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction. *Organic Letters*, 11(10), 2161–2164. <https://doi.org/10.1021/ol900382j>
- Satish, G., Ashok, P., Kota, L., & Ilangoan, A. (2019). Nickel-Catalyzed Annulation of 2'-

- Aminochalcones: A Simplistic Access to 4-Styryl and 2,4-Distyrylquinolines. *ChemistrySelect*, 4(4), 1346–1349. <https://doi.org/10.1002/slct.201803199>
- Sharma, K., Kumar, S., Chand, K., Kathuria, A., Gupta, A., & Jain, R. (2011). An Update on Natural Occurrence and Biological Activity of Chromones. *Current Medicinal Chemistry*, 18(25), 3825–3852. <https://doi.org/10.2174/092986711803414359>
- Sharma, V., & Kumar, V. (2014). Indolizine: a biologically active moiety. *Medicinal Chemistry Research*, 23(8), 3593–3606. <https://doi.org/10.1007/s00044-014-0940-1>
- Shen, Y.-M., Lv, P.-C., Chen, W., Liu, P.-G., Zhang, M.-Z., & Zhu, H.-L. (2010). Synthesis and antiproliferative activity of indolizine derivatives incorporating a cyclopropylcarbonyl group against Hep-G2 cancer cell line. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(7), 3184–3190. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.02.056>
- Shinotsuka, R., Oba, T., Mitome, T., Masuya, T., Ito, S., Murakami, Y., Kagenishi, T., Kodama, Y., Matsuda, M., Yoshida, T., Wakamori, M., Ohkura, M., & Nakai, J. (2019). Synthesis of quinolyl-pyrrole derivatives as novel environment-sensitive fluorescent probes. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 382, 111900. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2019.111900>
- Silva, A. M. S., Pinto, D. C. G. A., & Cavaleiro, J. A. S. (1994). 5-Hydroxy-2-(phenyl or styryl) chromones: One-pot synthesis and C-6, C-8 ¹³C NMR assignments. *Tetrahedron Letters*, 35(32), 5899–5902. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)78214-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)78214-1)
- Silva, C. F. M., Batista, V. F., Pinto, D. C. G. A., & Silva, A. M. S. (2018). Challenges with chromone as a privileged scaffold in drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 13(9), 795–798. <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1494720>
- Silva, C. F. M., Pinto, D. C. G. A., & Silva, A. M. S. (2016). Chromones: A Promising Ring

- System for New Anti-inflammatory Drugs. *ChemMedChem*, 11(20), 2252–2260.
<https://doi.org/10.1002/cmdc.201600359>
- Singh, G. S., & Mmatli, E. E. (2011). Recent progress in synthesis and bioactivity studies of indolizines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(11), 5237–5257.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.08.042>
- Sondhi, S., Johar, M., Rajvanshi, S., Dastidar, S., Shukla, R., Raghubir, R., & Lown, J. (2001). Anticancer, Anti-inflammatory and Analgesic Activity Evaluation of Heterocyclic Compounds Synthesized by the Reaction of 4-Isothiocyanato-4-methylpentan-2-one with Substituted o-Phenylenediamines, o-Diaminopyridine and (Un)Substituted o. *Australian Journal of Chemistry*, 54, 69–74. <https://doi.org/10.1071/CH00141>
- Song, Z., Huang, W., Zhou, Y., Tian, Z. Q., Li, Z. M., & Tao, D. J. (2020). Thermally regulated molybdate-based ionic liquids toward molecular oxygen activation for one-pot oxidative cascade catalysis. *Green Chemistry*, 22(1), 103–109. <https://doi.org/10.1039/c9gc03646f>
- Sugita, Y., Takao, K., Uesawa, Y., Nagai, J., Iijima, Y., Sano, M., & Sakagami, H. (2020). Development of Newly Synthesized Chromone Derivatives with High Tumor Specificity against Human Oral Squamous Cell Carcinoma. *Medicines*, 7(9), 50. <https://doi.org/10.3390/medicines7090050>
- Sun, N., Chen, M., Jin, L., Zhao, W., Hu, B., Shen, Z., & Hu, X. (2017). An efficient Pd-NHC catalyst system in situ generated from Na₂PdCl₄ and PEG-functionalized imidazolium salts for Mizoroki-Heck reactions in water. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 13, 1735–1744. <https://doi.org/10.3762/bjoc.13.168>
- Tamuli, K. J., Sahoo, R. K., & Bordoloi, M. (2020). Biocatalytic green alternative to existing hazardous reaction media: Synthesis of chalcone and flavone derivatives via the Claisen-

Schmidt reaction at room temperature. *New Journal of Chemistry*, 44(48), 20956–20965.
<https://doi.org/10.1039/d0nj03839c>

Thanapongsathorn, W., & Vajrabukka, T. (1992). Clinical trial of oral diosmin (Daflon®) in the treatment of hemorrhoids. *Diseases of the Colon & Rectum*, 35(11), 1085–1088.
<https://doi.org/10.1007/BF02253000>

Thiyagamurthy, P., Teja, C., Naresh, K., Gomathi, K., & Nawaz Khan, F.-R. (2020). Design, synthesis and in silico evaluation of benzoxazepino(7,6-b)quinolines as potential antidiabetic agents. *Medicinal Chemistry Research*, 29(10), 1882–1901. <https://doi.org/10.1007/s00044-020-02606-4>

Tu, S., Li, C., Li, G., Cao, L., Shao, Q., Zhou, D., Jiang, B., Zhou, J., & Xia, M. (2007). Microwave-Assisted Combinatorial Synthesis of Polysubstituent Imidazo[1,2-a]quinoline, Pyrimido[1,2-a]quinoline and Quinolino[1,2-a]quinazoline Derivatives. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 9(6), 1144–1148. <https://doi.org/10.1021/cc700124g>

Uppar, V., Chandrashekharappa, S., Venugopala, K. N., Deb, P. K., Kar, S., Alwassil, O. I., Gleiser, R. M., Garcia, D., Odhav, B., Mohan, M. K., Venugopala, R., & Padmashali, B. (2020). Synthesis and characterization of pyrrolo[1,2-a]quinoline derivatives for their larvicidal activity against *Anopheles arabiensis*. *Structural Chemistry*, 31(4), 1533–1543.
<https://doi.org/10.1007/s11224-020-01516-w>

Venditto, V. J., & Simanek, E. E. (2010). Cancer Therapies Utilizing the Camptothecins: A Review of the in Vivo Literature. *Molecular Pharmaceutics*, 7(2), 307–349.
<https://doi.org/10.1021/mp900243b>

Venugopala, K. N., Uppar, V., Chandrashekharappa, S., Abdallah, H. H., Pillay, M., Deb, P. K., Morsy, M. A., Aldhubiab, B. E., Attimarad, M., Nair, A. B., Sreeharsha, N., Tratat, C.,

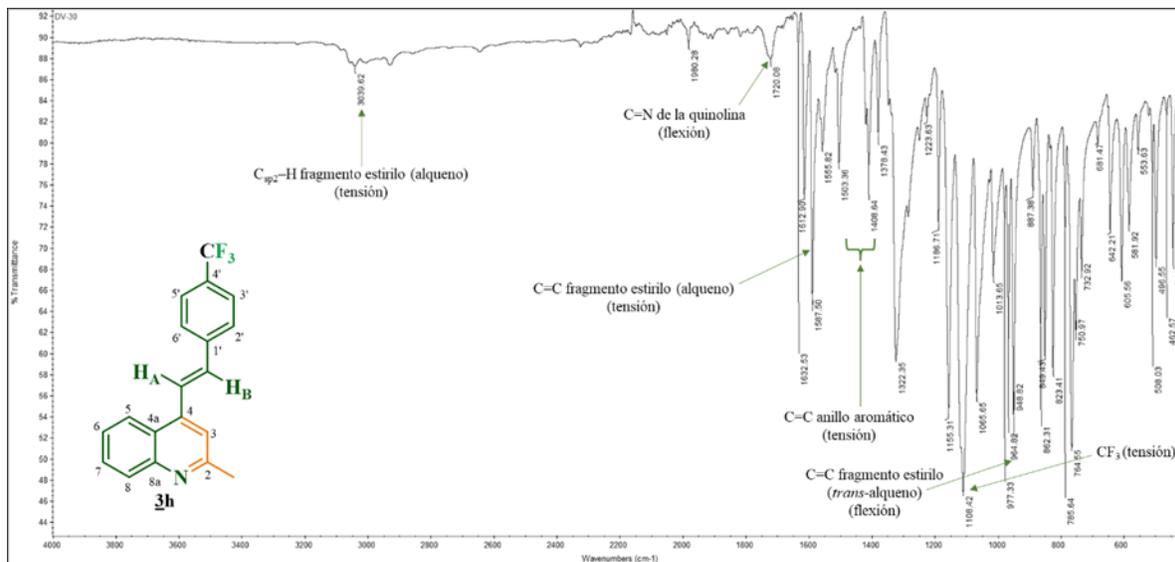
- Yousef Jaber, A., Venugopala, R., Mailavaram, R. P., Al-Jaidi, B. A., Kandeel, M., Haroun, M., & Padmashali, B. (2020). Cytotoxicity and Antimycobacterial Properties of Pyrrolo[1,2-a]quinoline Derivatives: Molecular Target Identification and Molecular Docking Studies. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 9(5), 233. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9050233>
- Vera Alarcón, D. R. (2020). *Desarrollo e implementación de una ruta de síntesis basada en la reacción de Friedländer para acceder a nuevas series de quinolinas híbridas de los tipos 2,4-bis-(2-feniletetil) quinolin-3-il)fenilmetanona y 10-(2-feniletetil)-1-fenilpiridazino[4,5-b]quin*. Universidad Industrial de Santander.
- Viegas-Junior, C., Danuello, A., da Silva Bolzani, V., Barreiro, E. J., & Fraga, C. A. M. (2007). Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. *Current Medicinal Chemistry*, 14(17), 1829–1852. <https://doi.org/10.2174/092986707781058805>
- Wang, P., Zhang, X., Liu, Y., & Chen, B. (2019). Synthesis of Pyrimidines with Ammonium Acetate as Nitrogen Source Under Solvent-Free Conditions. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 8(7), 1122–1127. <https://doi.org/doi:10.1002/ajoc.201900248>
- Wang, W., Zhang, S., Wang, J., Wu, F., Wang, T., & Xu, G. (2021). Bioactivity-Guided Synthesis Accelerates the Discovery of 3-(Iso)quinolinyl-4-chromenones as Potent Fungicide Candidates. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69(1), 491–500. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c06700>
- Wang, Z. (2010). Pinner Condensation. In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* (pp. 2233–2236). <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9780470638859.conrr503>
- Wong, Y.-S. (2011). *Some Principles of Diversity-Oriented Synthesis BT - Chemogenomics and Chemical Genetics: A User's Introduction for Biologists, Chemists and Informaticians* (E. MARECHAL, S. Roy, & L. Lafanechère (eds.); pp. 113–131). Springer Berlin Heidelberg.

https://doi.org/10.1007/978-3-642-19615-7_10

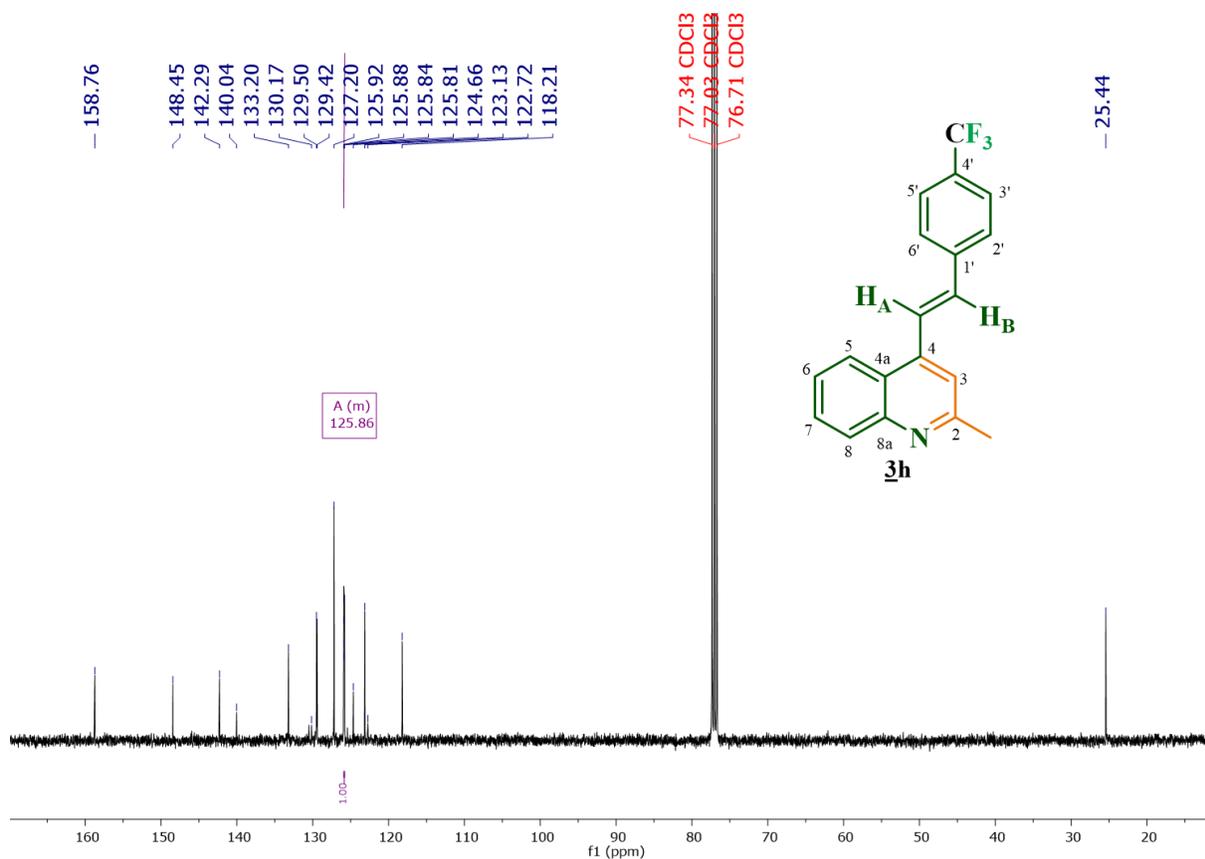
- Wu, F., Zhao, H., Xu, Y., Hu, K., Pan, Y., & Ma, X. (2017). Catalyst-Free Synthesis of Pyrrolo[1,2-a]quinolines via Dehydration/[3 + 2] Cycloaddition Directly from 2-Methylquinolines, Aldehydes, and Alkynoates. *The Journal of Organic Chemistry*, 82(8), 4289–4296. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00280>
- Xie, S., Li, S., Tian, J., & Li, F. (2020). Iguratomod as a New Drug for Rheumatoid Arthritis: Current Landscape. *Frontiers in Pharmacology*, 11(February), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00073>
- Yamashkin, S. A., & Yurovskaya, M. A. (2001). Pyrroloquinolines. (Review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 37(12), 1439–1460. <https://doi.org/10.1023/A:1014551707605>
- Yang, W. W., Chen, L. L., Chen, P., Ye, Y. F., Wang, Y. B., & Zhang, X. (2020). Solvent-controlled divergent annulation of ynones and (iso)quinoline: N -oxides: Of 3-((iso)quinolin-1-yl)-4 H -chromen-4-ones and 13 H -isoquinolino[2,1- a] quinolin-13-ones. *Chemical Communications*, 56(8), 1183–1186. <https://doi.org/10.1039/c9cc08713c>
- Yang, Y., Lu, J. Y. L., Wu, X., Summer, S., Whoriskey, J., Saris, C., & Reagan, J. D. (2010). G-protein-coupled receptor 35 is a target of the asthma drugs cromolyn disodium and nedocromil sodium. *Pharmacology*, 86(1), 1–5. <https://doi.org/10.1159/000314164>
- Zeccini, G. P., Torrini, I., & Paradisi, M. (1987). Synthesis of Quino[2,3-b][1,5]benzoxazepines: A Novel Tetracyclic Ring System. *Heterocycles*, 26(9), 2443–2447.
- Zhang, F., Zhai, X., Chen, L. J., Qi, J. G., Cui, B., Gu, Y. C., & Gong, P. (2011). Synthesis and cytotoxic activity of 2,5-disubstituted pyrimido[5,4-c]quinoline derivatives. *Chinese Chemical Letters*, 22(11), 1277–1280. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2011.05.030>

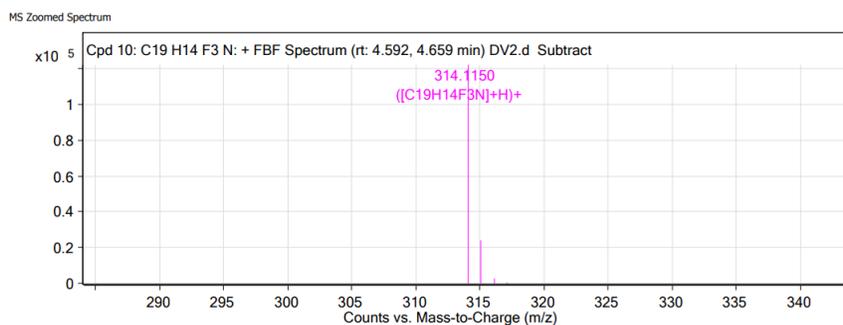
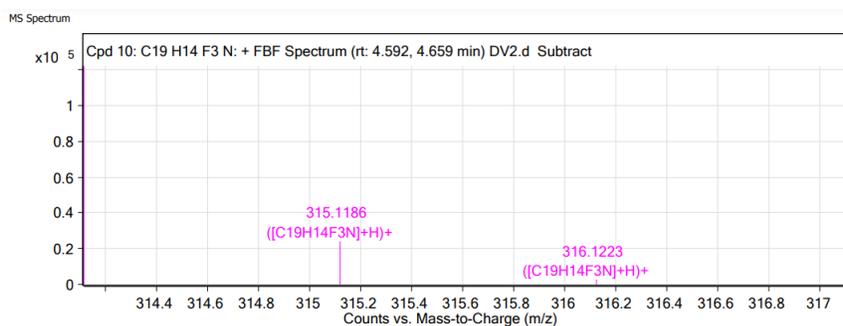
Apéndices

Apéndice A Espectro IR del derivado **3h**



Apéndice B Espectro de RMN ¹³C del derivado **3h**

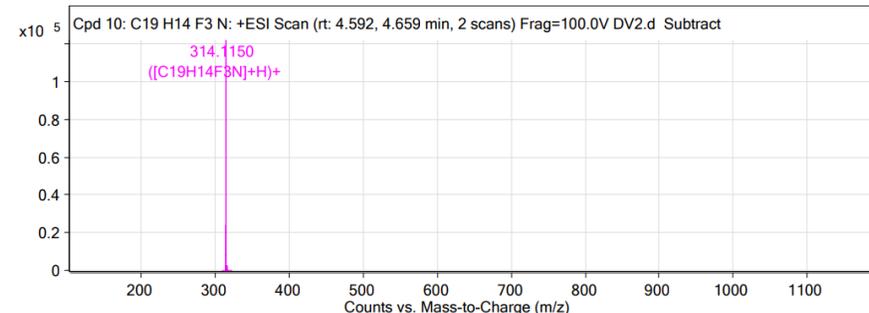


Apéndice C Espectro de Masas de HPLC-ESI-QTOF del derivado **3h**

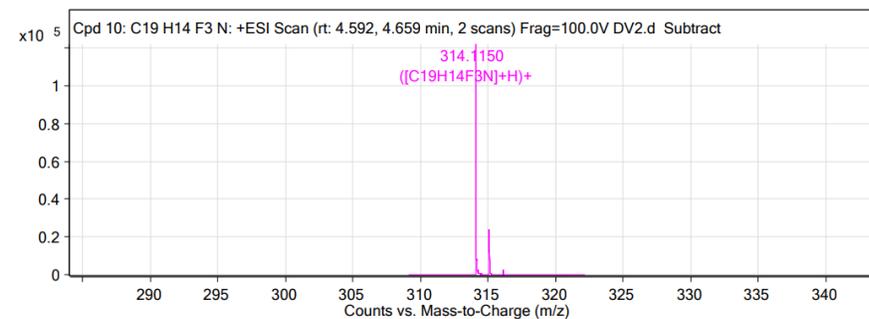
MS Spectrum Peak List

m/z	z	Abund	Formula	Ion
314.115	1	122190.66	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N	(M+H) ⁺
315.1186	1	23803.95	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N	(M+H) ⁺
316.1223	1	2513.31	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N	(M+H) ⁺
317.1283	1	210.99	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N	(M+H) ⁺

MS Spectrum



MS Zoomed Spectrum

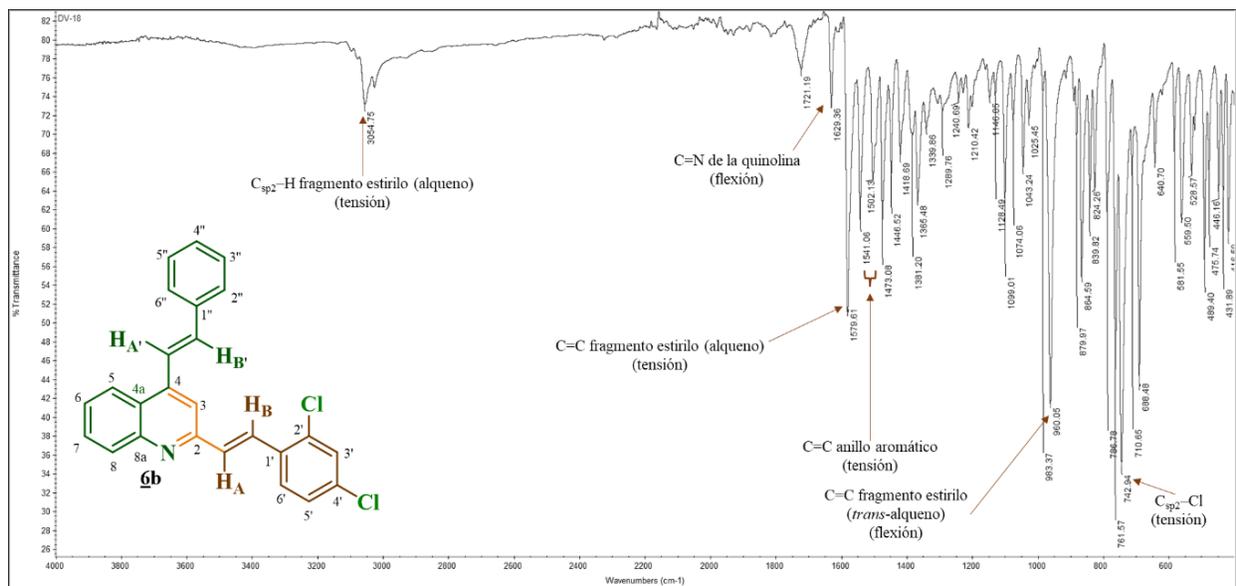


MS Spectrum Peak List

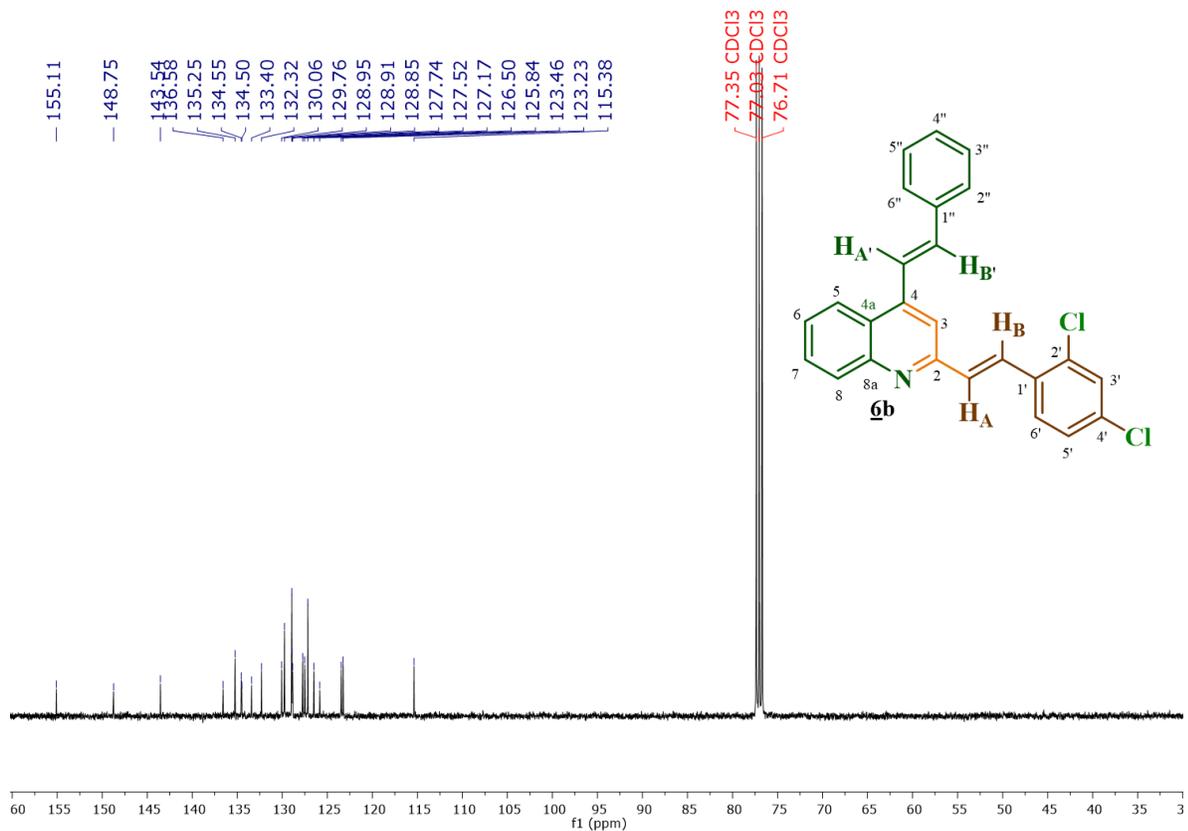
m/z	Calc m/z	Diff(ppm)	z	Abund	Formula	Ion
314.115	314.1151	0.29	1	122190.66	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N	(M+H) ⁺
315.1186	315.1184	-0.59	1	23803.95	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N	(M+H) ⁺
316.1223	316.1216	-2.06	1	2513.31	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N	(M+H) ⁺
317.1283	317.1249	-10.83	1	210.99	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N	(M+H) ⁺

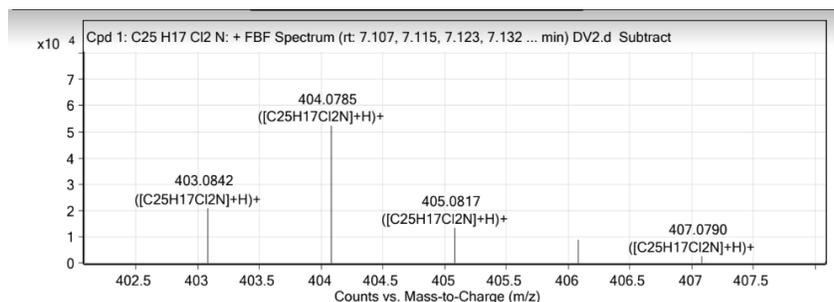
--- End Of Report ---

Apéndice D Espectro IR del derivado **6b**

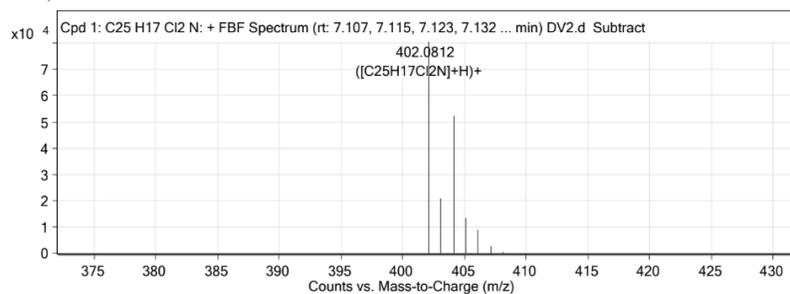


Apéndice E Espectro de RMN ¹³C del derivado **6b**



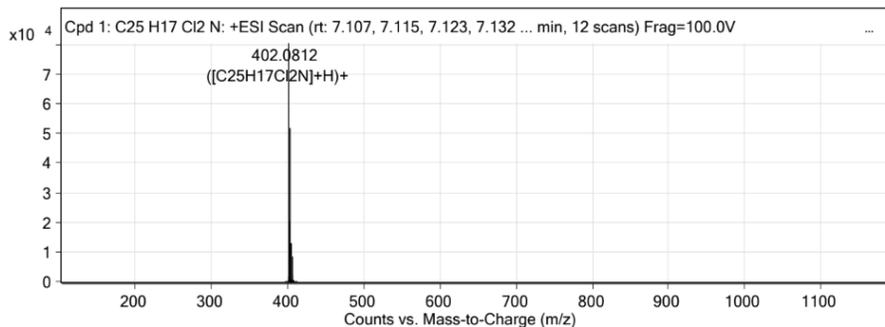
Apéndice F Espectro de Masas HPLC-ESI-QTOF del derivado **6b**

MS Zoomed Spectrum

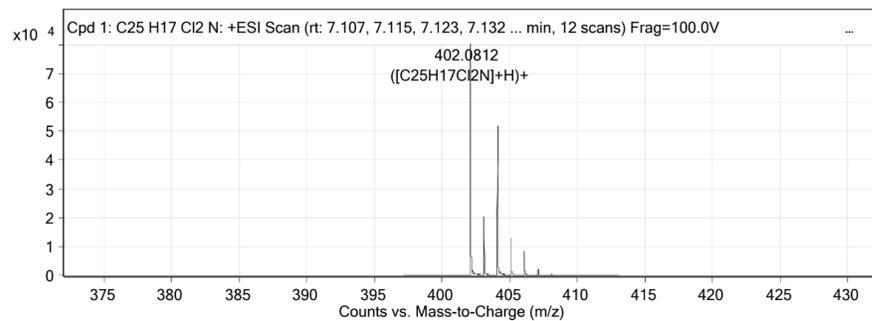


MS Spectrum Peak List

m/z	z	Abund	Formula	Ion
402.0812	1	80543.96	C25H17Cl2N	(M+H)+
403.0842	1	20704.39	C25H17Cl2N	(M+H)+
404.0785	1	52159.88	C25H17Cl2N	(M+H)+
405.0817	1	13145.62	C25H17Cl2N	(M+H)+
406.0766	1	8640.89	C25H17Cl2N	(M+H)+
407.079	1	2348.32	C25H17Cl2N	(M+H)+
408.0812	1	272.48	C25H17Cl2N	(M+H)+



MS Zoomed Spectrum

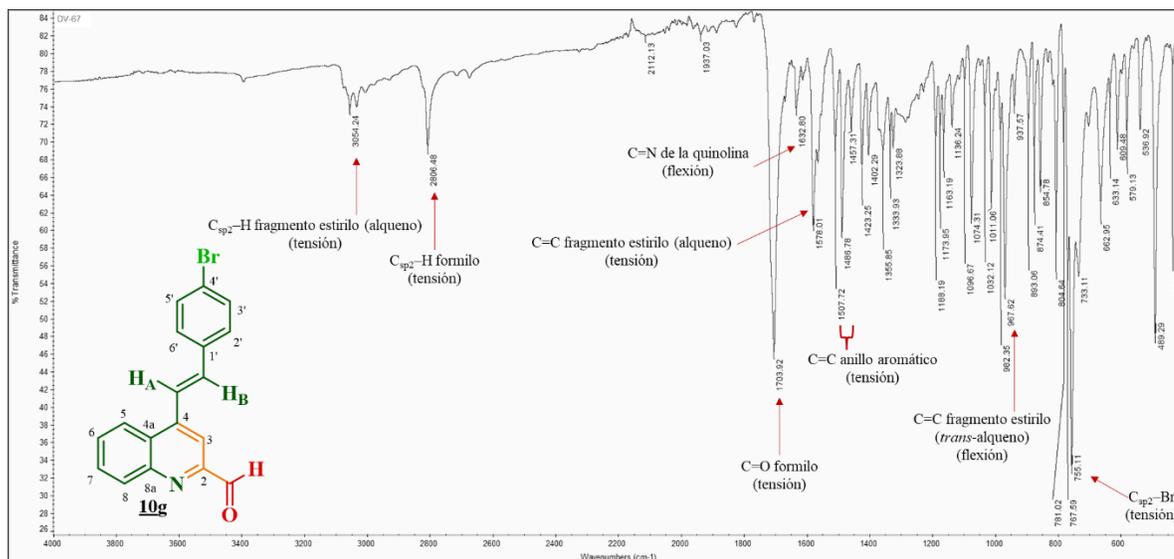


MS Spectrum Peak List

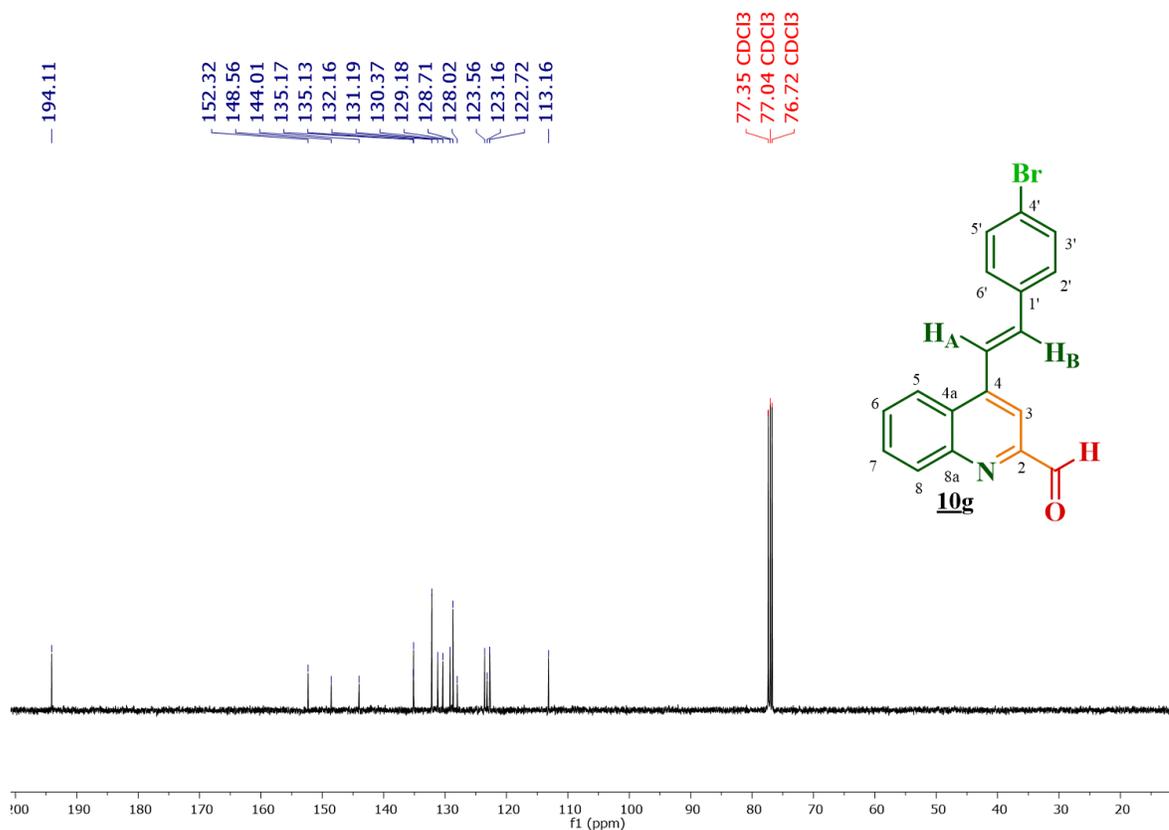
m/z	Calc m/z	Diff(ppm)	z	Abund	Formula	Ion
402.0812	402.0811	-0.24	1	80543.96	C25H17Cl2N	(M+H)+
403.0842	403.0844	0.44	1	20704.39	C25H17Cl2N	(M+H)+
404.0785	404.0786	0.31	1	52159.88	C25H17Cl2N	(M+H)+
405.0817	405.0816	-0.23	1	13145.62	C25H17Cl2N	(M+H)+
406.0766	406.077	0.96	1	8640.89	C25H17Cl2N	(M+H)+
407.079	407.0791	0.21	1	2348.32	C25H17Cl2N	(M+H)+
408.0812	408.0821	2.14	1	272.48	C25H17Cl2N	(M+H)+

--- End Of Report ---

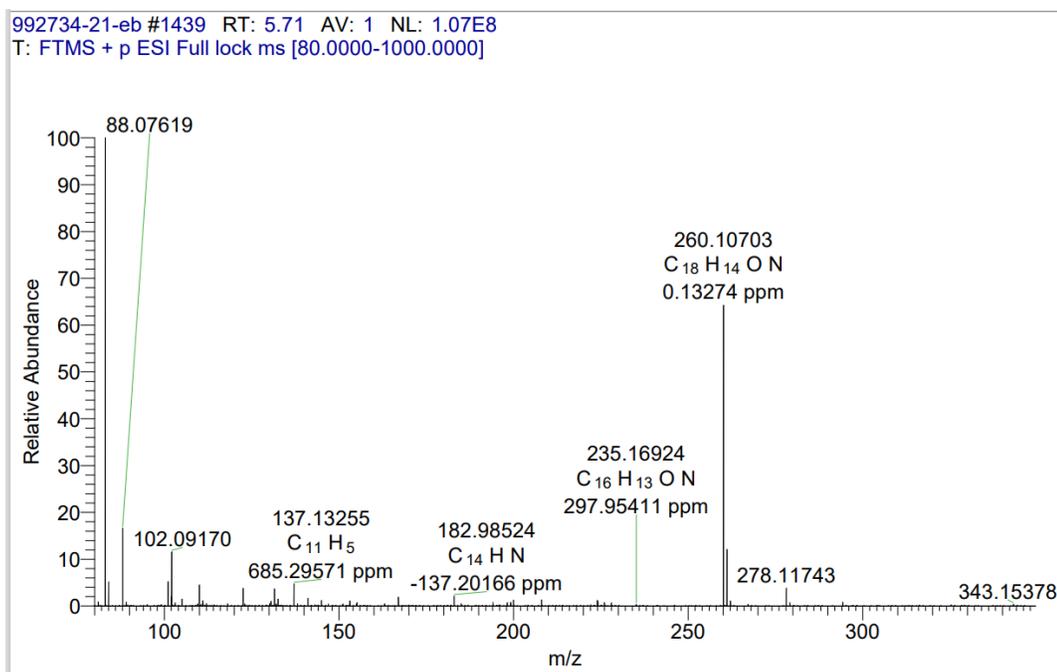
Apéndice G Espectro IR del derivado **10g**



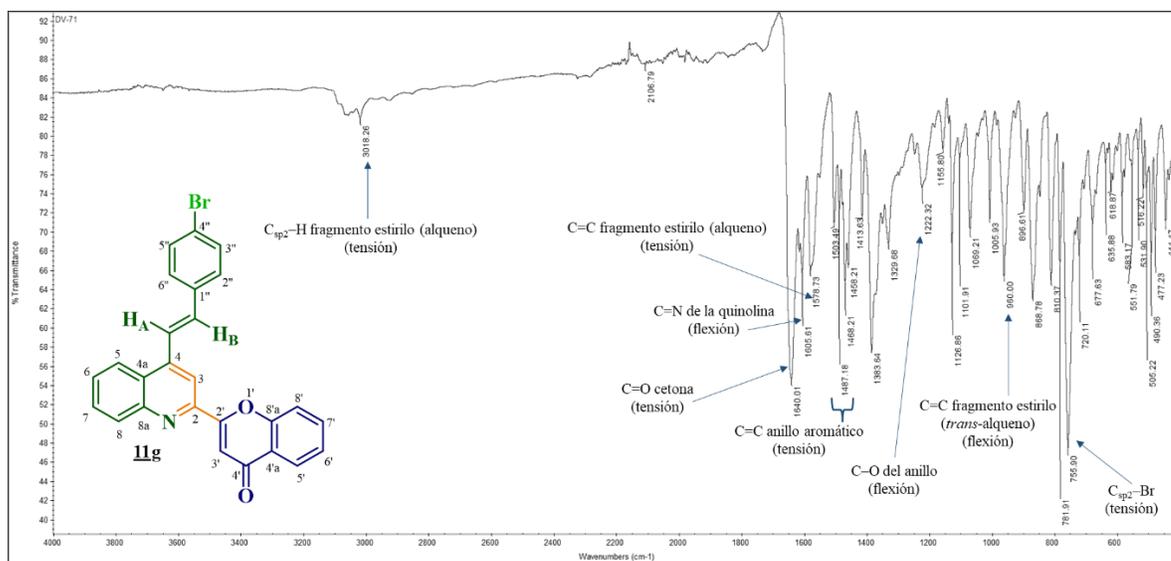
Apéndice H Espectro de RMN ¹³C del derivado **10g**

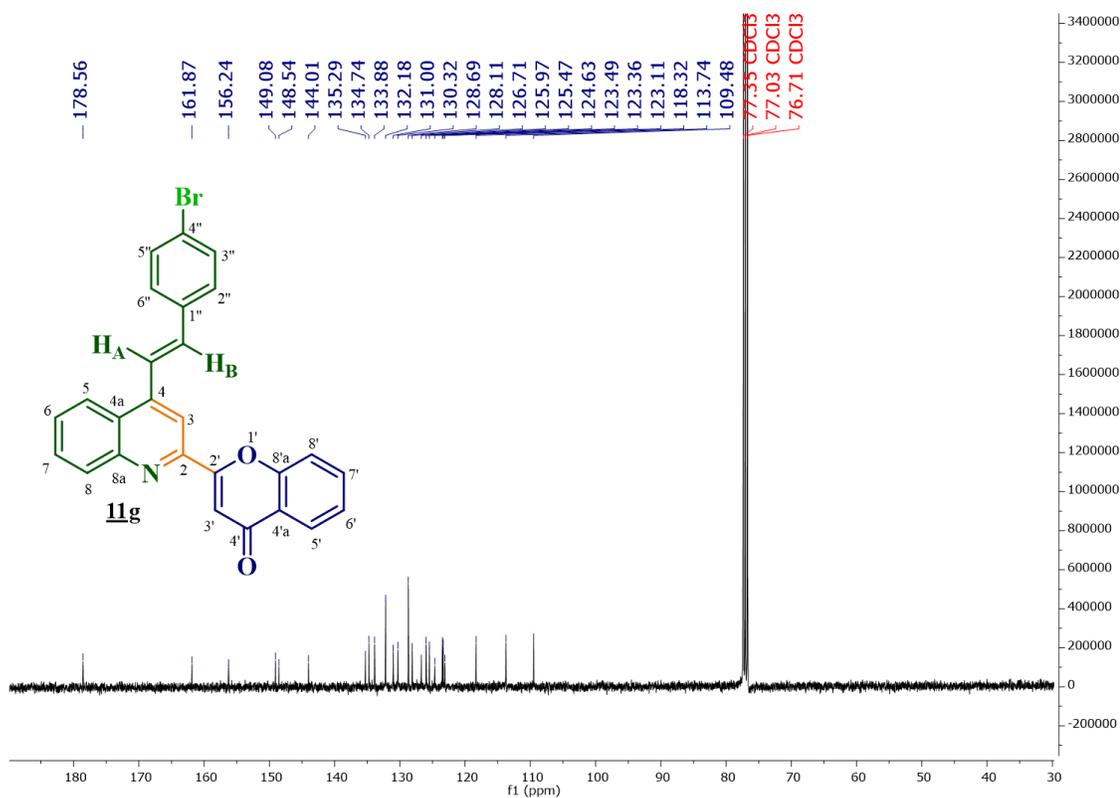
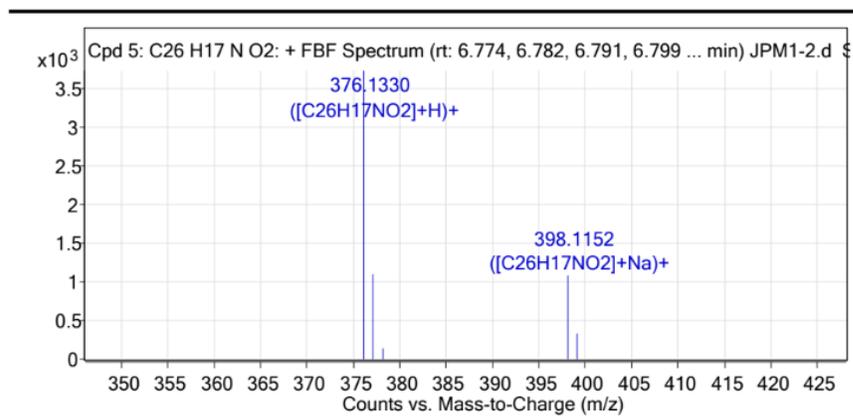


Apéndice I Espectro de Masas UHPLC-ESI-Orbitrap-MS del derivado **10g**



Apéndice J Espectro IR del derivado **11g**.

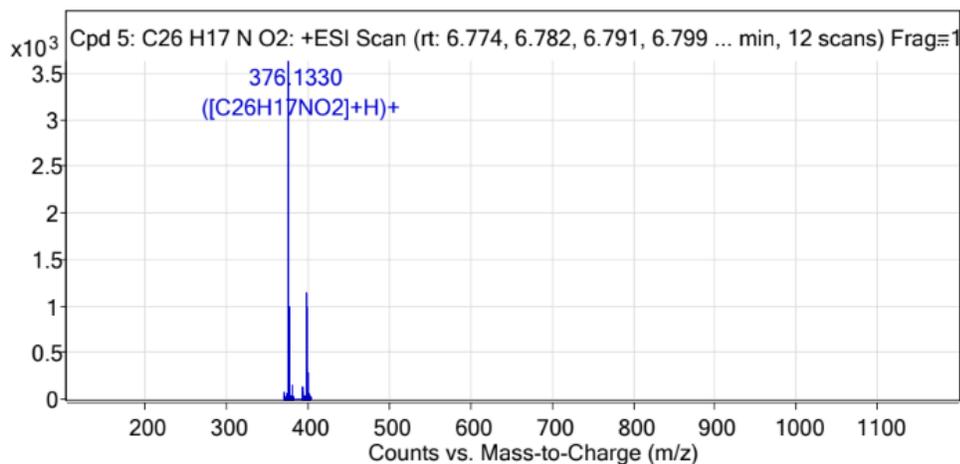


Apéndice K Espectro de RMN ^{13}C del derivado **11g**Apéndice L Espectro de Masas HPLC-ESI-QTOF del derivado **11g**

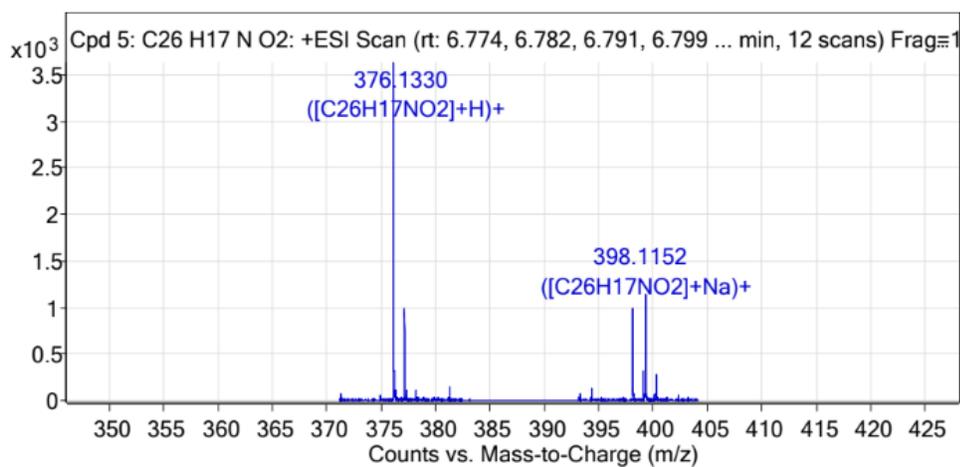
MS Spectrum Peak List

m/z	z	Abund	Formula	Ion
376.133	1	3737.15	C ₂₆ H ₁₇ NO ₂	(M+H) ⁺
377.1365	1	1095.95	C ₂₆ H ₁₇ NO ₂	(M+H) ⁺
378.138	1	126.38	C ₂₆ H ₁₇ NO ₂	(M+H) ⁺
398.1152	1	1073.24	C ₂₆ H ₁₇ NO ₂	(M+Na) ⁺
399.1177	1	337.56	C ₂₆ H ₁₇ NO ₂	(M+Na) ⁺

MS Spectrum



MS Zoomed Spectrum



MS Spectrum Peak List

m/z	Calc m/z	Diff(ppm)	z	Abund	Formula	Ion
376.133	376.1332	0.65	1		3737.15 C ₂₆ H ₁₇ NO ₂	(M+H) ⁺
377.1365	377.1365	0.13	1		1095.95 C ₂₆ H ₁₇ NO ₂	(M+H) ⁺
378.138	378.1396	4.21	1		126.38 C ₂₆ H ₁₇ NO ₂	(M+H) ⁺
398.1152	398.1151	-0.18	1		1073.24 C ₂₆ H ₁₇ NO ₂	(M+Na) ⁺
399.1177	399.1184	1.75	1		337.56 C ₂₆ H ₁₇ NO ₂	(M+Na) ⁺

--- End Of Report ---