

Síntesis y caracterización de una nueva serie de quinolinas híbridas fusionadas del tipo

*(E)*-3-(piperidin-1-il)-9-estirilfuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona

Kelly Johanna López Pinzón

Trabajo de Grado para Optar el Título de Química

Director

Alirio Palma Rodríguez

Doctor en Química

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2020

### **Dedicatoria**

*A mis padres German López y María Eugenia Pinzón por su amor, apoyo y creer siempre en mis capacidades.*

*A mi hermana Yuly Paola López por ser mi ejemplo a seguir y demostrarme que los sueños con esfuerzo y dedicación son posibles.*

*A mi hermano Jefferson Andrés López por su manera inusual de ver la vida y alegrar mis días con sus ocurrencias.*

### **Agradecimientos**

A Dios por guiar cada uno de mis pasos y permitirme culminar con éxito esta etapa de mi vida.

Quiero agradecer muy especialmente al profesor Alirio Palma Rodríguez, director del presente Trabajo de Grado, por permitirme pertenecer a su grupo de investigación, por su calidad humana, apoyo, compañía y su valiosa contribución a mi formación como profesional en química.

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

A la Doctora Elena Stashenko, directora del Laboratorio de Cromatografía de la UIS, 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.

Al profesor Justo Cobo del departamento de Química orgánica e inorgánica de la Univesidad de Jaen en España, por la toma de los espectros de HRMS(Q-TOF-ESI), y por la toma de los diagramas ORTEP de monocristal.

A Lucía C. Novoa y Lyda P. Ruiz del Laboratorio de Instrumentación Química de la UIS, por la toma de los espectros IR.

Al Instituto Nacional del Cáncer (NCI), por los datos de la evaluación de la actividad anticancerígena.

A Victor Alfonso Jimenez Romero por su amor, paciencia, apoyo y por alegrar mis días en los momentos más difíciles.

A mis amigas de la carrera Laura Valdivieso y Katherin Nuñez por su compañía y cariño durante estos años.

A mis amigas de toda la vida Lesslie Pardo y Erika Navas por estar en cada una de las etapas de mi vida.

Por último quiero agradecer a mis compañeros del Laboratorio de Síntesis Orgánica, Lina M. Acosta y Sergio Guerrero, por su ayuda al inicio de este trabajo, y por el apoyo en el desarrollo de esta investigación.

A Diana Marcela Ardila por su apoyo, colaboración en el desarrollo no solo de la parte práctica sino en la preparación de este trabajo.

A Diego Rodríguez, Diana Vera, Esteban Plata, Hernán Rueda y Juan Pablo Mantilla, por su acompañamiento y momentos agradables durante la realización del presente Trabajo de Grado.

**Tabla de contenido**

<b>Introducción</b>	<b>16</b>
<b>1 Objetivos</b>	<b>18</b>
1.1 Objetivo general	18
1.2 Objetivos específicos	18
<b>2 Estado del arte</b>	<b>18</b>
2.1 Aspectos generales de las quinolinas	19
2.2 Métodos de construcción del anillo de la quinolina	21
2.3 Importancia de las estililquinolinas	24
2.4 Aspectos generales de las lactonas	30
2.5 Anillo de quinolina fusionado con una $\delta$ -lactona	31
2.6 Métodos de construcción del sistema tríciclico furo[3,4- <i>b</i> ]quinolin-1(3 <i>H</i> )-ona	31
<b>3 Planteamiento del problema e hipótesis</b>	<b>34</b>
<b>4 Parte experimental</b>	<b>36</b>
4.1 Preparación de los ( <i>E</i> )-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo <b>2a-f</b>	37
4.1.1 ( <i>E</i> )-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxilato de etilo <b>2a</b>	39
4.1.2 ( <i>E</i> )-2-metil-4-(4-metilestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo <b>2b</b>	39
4.1.3 ( <i>E</i> )-2-metil-4-(4-metoxiestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo <b>2c</b>	40
4.1.4 ( <i>E</i> )-2-metil-4-(4-bromoestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo <b>2d</b>	41
4.1.5 ( <i>E</i> )-2-metil-4-(4-cloroestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo <b>2e</b>	41
4.1.6 ( <i>E</i> )-2-metil-4-(4-trifluorometilestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo <b>2f</b>	42

4.2	Preparación de ( <i>E</i> )-2-formil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo <b>3</b> .....	43
4.2.1	( <i>E</i> )-2-formil-4-estirilquinolina-3-carboxilato de etilo <b>3a</b> .....	44
4.2.2	( <i>E</i> )-2-formil-4-(4-metilestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo <b>3b</b> .....	44
4.2.3	( <i>E</i> )-2-formil-4-(4-metoxiestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo <b>3c</b> .....	45
4.2.4	( <i>E</i> )-2-formil-4-(4-bromoestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo <b>3d</b> .....	45
4.2.5	( <i>E</i> )-2-formil-4-(4-cloroestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo <b>3e</b> .....	46
4.2.6	( <i>E</i> )-2-formil-4-(4-trifluorometilestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo <b>3f</b> .....	47
4.3	Preparación de las ( <i>E</i> )-3-(piperidin(pirrolidin)-1-il)-9-estirilfuro[3,4- <i>b</i> ]quinolin-1(3 <i>H</i> )-onas <b>4</b> .....	48
4.3.1	( <i>E</i> )-3-(piperidin-1-il)-9-estirilfuro[3,4- <i>b</i> ]quinolin-1(3 <i>H</i> )-ona <b>4a</b> .....	48
4.3.2	( <i>E</i> )-9-(4-metilestiril)-3-(piperidin-1-il)furo[3,4- <i>b</i> ]quinolin-1(3 <i>H</i> )-ona <b>4b</b> .....	49
4.3.3	( <i>E</i> )-9-(4-metoxiestiril)-3-(piperidin-1-il)furo[3,4- <i>b</i> ]quinolin-1(3 <i>H</i> )-ona <b>4c</b> .....	49
4.3.4	( <i>E</i> )-9-(4-bromoestiril)-3-(piperidin-1-il)furo[3,4- <i>b</i> ]quinolin-1(3 <i>H</i> )-ona <b>4d</b> .....	50
4.3.5	( <i>E</i> )-9-(4-cloroestiril)-3-(piperidin-1-il)furo[3,4- <i>b</i> ]quinolin-1(3 <i>H</i> )-ona <b>4e</b> .....	51
4.3.6	( <i>E</i> )-3-(piperidin-1-il)-9-(4-(trifluorometil)estiril)furo[3,4- <i>b</i> ]quinolin-1(3 <i>H</i> )-ona <b>4f</b> ..	51
4.3.7	( <i>E</i> )-9-(4-bromoestiril)-3-(pirrolidin-1-il)furo[3,4- <i>b</i> ]quinolin-1(3 <i>H</i> )-ona <b>4g</b> .....	52
<b>5</b>	<b>Resultados y análisis</b> .....	<b>52</b>
5.1	Síntesis de los ( <i>E</i> )-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo <b>2a-f</b> .....	53
5.2	Síntesis de ( <i>E</i> )-2-formil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo <b>3a-f</b> .....	64
5.3	Síntesis de las ( <i>E</i> )-3-(piperidin(pirrolidin)-1-il)-9-estirilfuro[3,4- <i>b</i> ]quinolin-1(3 <i>H</i> )-onas <b>4</b> ..	69
5.4	Evaluación de la actividad anticancerígena de los ( <i>E</i> )-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo <b>2a-f</b> , de los ( <i>E</i> )-2-formil-4-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo <b>3a-f</b> , y de las ( <i>E</i> )-3-(piperidin(pirrolidin)-1-il)-9-estirilfuro[3,4- <i>b</i> ]quinolin-1(3 <i>H</i> )-onas <b>4a-g</b> .....	76
<b>6</b>	<b>Conclusiones</b> .....	<b>83</b>

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE UNA NUEVA SERIE DE QUINOLINAS	9
<b>7 Recomendaciones</b>	<b>83</b>
<b>Referencias bibliográficas</b>	<b>85</b>
<b>Apendices</b>	<b>91</b>

**Lista de tablas**

Tabla	1. <i>Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI%) de los compuestos <b>2a-f</b>, <b>3a</b>, <b>3c</b>, y <b>4a</b>, <b>4c</b> evaluados in vitro a 10 <math>\mu</math>M sobre un panel de aproximadamente 60 líneas celulares tumorales humana.</i> . . . . .	79
-------	--	----

## Lista de figuras

Figura	1. Ejemplos de compuestos quinolínicos con actividad farmacológica. ....	19
Figura	2. Análogos sintéticos de la camptotecina. ....	20
Figura	3. Derivados de la quinolina con actividad antimalárica. ....	21
Figura	4. Mecanismos propuestos para la reacción de Friedländer. ....	23
Figura	5. Síntesis de las quinolinas <b>(23)</b> y <b>(25)</b> reportada por <i>Reddy</i> y colaboradores. ....	24
Figura	6. Síntesis de la ( <i>E</i> )-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxilato de etilo <b>(27)</b> reportada por <i>Ilangovan</i> y colaboradores. ....	24
Figura	7. Síntesis de la 2-estirilquinolina <b>(30)</b> . ....	25
Figura	8. 2-Estirilquinolina estudiada como potencial agente para tratar la enfermedad del Alzheimer. ....	25
Figura	9. 2-Estirilquinolinas con actividad antifúngica y antimicrobiana. ....	26
Figura	10. Síntesis one-pot de las 2-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo <b>(34)</b> . ....	26
Figura	11. Síntesis de 3-estirilquinolinas con propiedades anticancerígenas. ....	27
Figura	12. Síntesis de 4-estirilquinolinas reportadas por <i>Jamal</i> y colaboradores y por <i>Lee</i> y colaboradores. ....	28
Figura	13. 4-Estirilquinolina con actividad antitumoral. ....	29
Figura	14. Síntesis one-pot de 2,4-bis-( <i>E</i> )-estirilquinolinas reportadas por <i>Gao</i> y colaboradores. ....	30
Figura	15. Ejemplos de 2,4-bis-estirilquinolinas con actividad anticancerígena. ....	30
Figura	16. Compuestos anticancerígenos que contienen un anillo de $\gamma$ -lactona fusionado a un carbo(hetero)ciclo. ....	32
Figura	17. Síntesis de la furoquinolinona <b>(50)</b> reportada por <i>Dong</i> y colaboradores. ....	32

Figura 18. Síntesis de la furoquinolinona ( <b>53</b> ) reportada por <i>Savina</i> y colaboradores. . . . .	33
Figura 19. Síntesis de la furoquinolinona ( <b>54</b> ) reportada por <i>Tufail</i> y colaboradores. . . . .	33
Figura 20. Síntesis de las dihidroquinolina-lactonas ( <b>56</b> ) reportada por <i>Laurentiz</i> y colaboradores. . . . .	33
Figura 21. Estructura de los híbridos quinolina-lactona objeto de estudio del presente Trabajo de Grado. . . . .	34
Figura 22. Análisis retrosintético para los compuestos nuevos diseñados <b>4</b> . . . . .	35
Figura 23. Estructura general de las 4-estirilquinolinas <b>2a-f</b> . . . . .	37
Figura 24. Estructura general de las 2-formilquinolinas <b>3a-f</b> . . . . .	43
Figura 25. Estructura general de los híbridos quinolina-lactona <b>4a-f</b> y <b>4g</b> . . . . .	48
Figura 26. Estructuras generales de los compuestos sintetizados en este Trabajo de Grado. .	53
Figura 27. Síntesis one-pot de las estirilquinolinas <b>2a-e</b> . . . . .	54
Figura 28. Espectro de RMN <sup>1</sup> H y expansión de la zona aromática del ( <i>E</i> )-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxilato de etilo <b>2a</b> (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz). . . . .	59
Figura 29. Interacciones a dos y tres enlaces registradas en el espectro de HMBC del estirilquinolina-3-carboxilato de etilo <b>2a</b> . . . . .	62
Figura 30. Espectro HMBC del derivado <b>2a</b> . . . . .	63
Figura 31. Expansión de la zona aromática del espectro HMBC del derivado <b>2a</b> . . . . .	63
Figura 32. Diagrama ORTEP del ( <i>E</i> )-4-(4-metoxiestiril)-2-metilquinolina-3-carboxilato de etilo <b>2c</b> . . . . .	64
Figura 33. Síntesis de los formil derivados <b>3a-f</b> . . . . .	65
Figura 34. . Espectro de RMN <sup>1</sup> H y expansión de la zona aromática del ( <i>E</i> )-2-formil-4-estirilquinolina-3-carboxilato de etilo <b>3a</b> (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz). . . . .	67
Figura 35. Espectro de HMBC del formil derivado <b>3a</b> . . . . .	68
Figura 36. Expansión del espectro de HMBC del formil derivado <b>3a</b> . . . . .	69

- Figura 37. Producto tricíclico formado en la reacción del formil derivado **3a** con la acetofenona y la piperidina. .... 70
- Figura 38. Mecanismo simplificado propuesto para la formación de los productos finales **4a-g**. 72
- Figura 39. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la (*E*)-3-(piperidin-1-il)-9-estirilfuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona **4a** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz). .... 75
- Figura 40. Expansión del espectro de HMBC de **4a**. .... 76

**RESUMEN**

**TÍTULO:** Síntesis y caracterización de una nueva serie de quinolinas híbridas fusionadas del tipo (*E*)-3-(piperidin-1-il)-9-estirilfuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona\*

**AUTOR:** López Pinzón, Kelly Johanna\*\*

**PALABRAS CLAVES:** One-pot, estirilquinolinas, furoquinolinas, *Claisen-Schmidt*, *Friedländer*.

**DESCRIPCIÓN:** Los derivados quinolinicos, especialmente las estirilquinolinas representan motivos estructurales claves en el desarrollo de moléculas biológicamente activas, que se destacan por su variada y amplias manifestaciones biológicas, principalmente la anticancerígena, antimicrobiana y anti inflamatoria, entre otras. Dentro de esa miríada de derivados quinolinicos de interés biológico, un lugar especial lo ocupan los híbridos moleculares furoquinolina los cuales también se han destacado por su promisoría actividad anticancerígena. Con el propósito de acceder a moléculas que puedan destacarse como agentes terapéuticos, especialmente con actividad antitumoral, en el presente trabajo de grado se desarrollo e implemento una metodología de síntesis one-pot de dos etapas basadas en las reacciones clásicas de *Claisen-Schmidt* y *Friedländer* para abordar la construcción de las nuevas (*E*)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo, las cuales fueron empleadas como los bloques de construcción en la síntesis de las nuevas (*E*)-3-(piperidin(pirrolidin)-1-il)-9-estirilfuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona, aún no reportadas en la literatura especializada, estas nuevas moléculas poseen en una sola entidad molecular los fragmentos farmacofóricos estirilquinolina y  $\gamma$ -lactona (Figura 21), estos compuestos, posteriormente se sometieron a un cribado sobre un panel de 60 líneas de cáncer humano en las instalaciones del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América, NCI para su evaluación como posibles agentes anticancerígenos.

---

\* Proyecto de investigación

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

**ABSTRACT**

**TITLE:** Synthesis and characterization of a new series of fused hybrid quinolins of type (*E*)-3-(piperidin-1-il)-9-styrylfuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-one \*

**AUTHOR:** López Pinzón, Kelly Johanna\*\*

**KEYWORDS:** One-pot, styrylquinolins, furoquinolins, *Claisen-Schmidt*, *Friedländer* .

**DESCRIPTION:** Quinolinic derivatives, especially styrylquinolines, represent key structural motifs in the development of biologically active molecules, which stand out for their varied and broad biological manifestations, mainly anticancer, antifungal, antimicrobial and anti-inflammatory, among others. Within that myriad of quinoline derivatives of biological interest, a special place is occupied by furoquinoline molecular hybrids, which have also been noted for their promising anti-cancer activity. With the purpose to access the molecules that can be highlighted as therapeutic agents, especially with anti-tumor activity, in this present work, a two-stage synthesis methodology was developed and implemented in a container based on the classic *Claisen-Schmidt* and *Friedländer* to tackle the construction of the new ethyl-(*E*)-2-methyl-4-styrylquinoline-3-carboxylates, which were used as basic components in the synthesis of the new (*E*)-3-(piperidin(pyrrolidine)-1-il)-9-styrylfuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ones, not yet reported in the specialized literature, these new molecules possess in a single molecular entity the pharmacophoric fragments of styrylquinoline and  $\gamma$ -lactone (Figure 21), these compounds, which were later analyzed in a panel of 60 human cancer lines in the facilities of National Cancer Institute of the United States of America, NCI for evaluation as possible anticancer agents.

---

\* Investigation Project.

\*\* Science faculty. School of Chemistry. Director. Alirio Palma Rodríguez. Ph. D.

## Introducción

Los compuestos heterocíclicos constituyen una familia muy grande de sustancias orgánicas de origen natural y sintético, que son estudiados de manera independiente en los marcos de la química heterocíclica. De esa gran familia de compuestos, los heterociclos nitrogenados son, quizás, los más estudiados debido principalmente a su omnipresencia en la naturaleza, ya que son componentes constitutivos de moléculas de trascendental importancia como las hormonas, las vitaminas, y las proteínas, y porque han desempeñado y siguen desempeñando un rol crucial en el diseño y desarrollo de nuevas entidades moleculares con propiedades biológicas únicas. Esta versatilidad de los heterociclos nitrogenados ha encontrado múltiples aplicaciones en diferentes ámbitos de la actividad humana como, por ejemplo, en las industrias farmacéutica, de colorantes, de agroquímicos, y en la creación de nuevos materiales y catalizadores.

Dentro de los sistemas heterocíclicos nitrogenados aromáticos se encuentra el de la quinolina, un compuesto que por mucho tiempo ha llamado la atención de la comunidad científica por el amplio espectro de actividades biológicas que han exhibido muchos de sus derivados, dentro de los cuales se encuentran reconocidos agentes antimicrobianos, antitumorales, antimicóticos, hipotensores, anti VIH, analgésicos, y antiinflamatorios (Marella y cols., 2013; Jain y cols., 2016). Lo anterior explica por qué la quinolina es considerada como uno de las unidades estructurales privilegiadas que con mucha frecuencia se utiliza para el desarrollo de nuevas moléculas con prometedoras propiedades fármaco-biológicas.

No menos importante es el papel que juegan las lactonas, pues estos heterociclos oxigenados también están presentes en una amplia gama de productos naturales y sintéticos, y a muchos de sus derivados se les atribuyen propiedades biológicas de gran relevancia, destacándose, entre otras, sus actividades antipalúdica, antiviral, antibacteriana, antimicótica, antiinflamatoria y anticancerígena (Kitson, Millemaggi, y Taylor, 2009).

El reconocido potencial biológico que caracteriza a los derivados de la quinolina y a las lactonas,

ha sido la fuente que ha inspirado el desarrollo de muchos protocolos de síntesis para acceder a nuevos derivados de estos dos sistemas heterocíclicos, en los que están incluidos protocolos con ayuda de los cuales se han creado moléculas novedosas en cuyas estructuras estos dos sistemas heterocíclicos se encuentran fusionados.

En concordancia con lo recién expuesto, el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander planeó desarrollar el presente Trabajo de Grado, en el que se definió como objetivo principal la síntesis y caracterización de una nueva serie de quinolinas híbridas fusionadas del tipo (*E*)-3-(piperidin-1-il)-9-estirilfuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona, y, de ser posible, la evaluación de su potencial actividad anticancerígena en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos.

## 1. Objetivos

### 1.1. Objetivo general

Desarrollar e implementar una metodología de síntesis basada en la reacción de Friedländer, como herramienta de síntesis clave para acceder a las nuevas quinolinas híbridas (*E*)-3-(piperidin-1-il)-9-estirilfuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-onas diseñadas 4.

### 1.2. Objetivos específicos

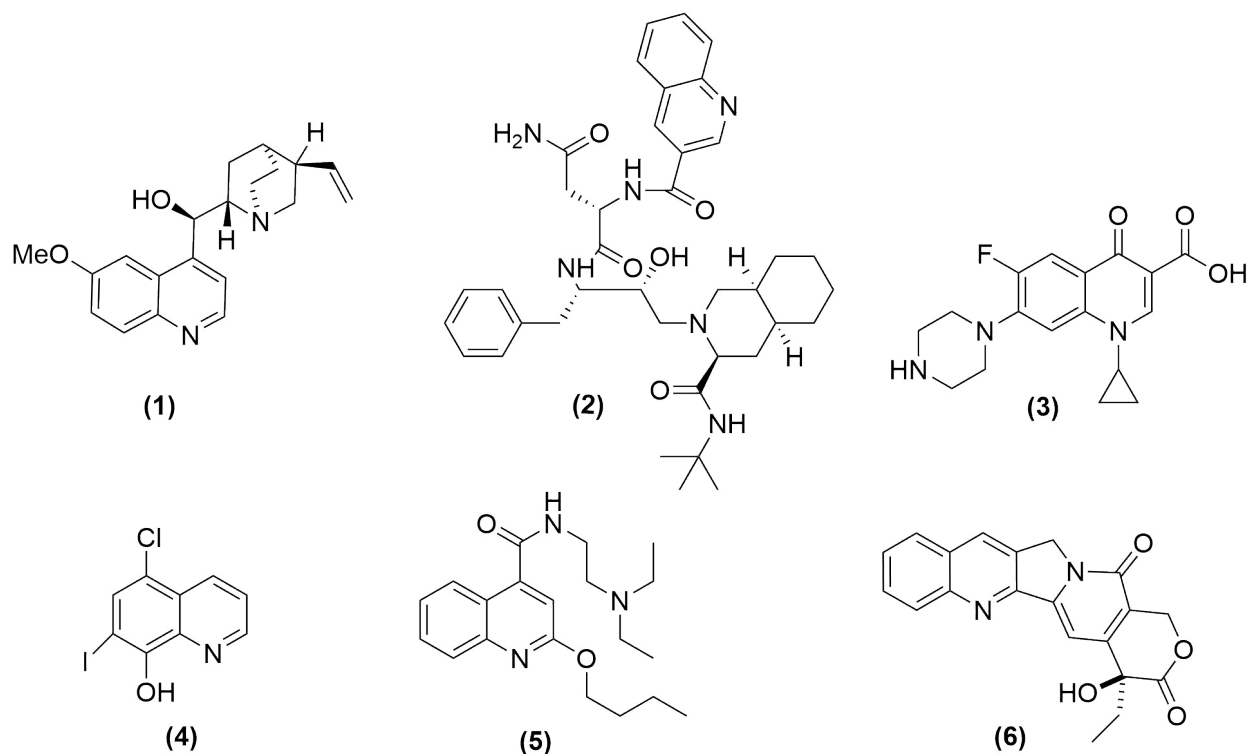
- ✓ Realizar la síntesis one-pot de las quinolinas híbridas (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo 2.
- ✓ Realizar la transformación de las quinolinas híbridas 2 en los 2-(*E*)-2-formil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo 3.
- ✓ Transformar los formil derivados 3 en los productos finales diseñados (*E*)-3-(piperidin-1-il)-9-estirilfuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-onas 4.
- ✓ Determinar las propiedades fisicoquímicas y caracterizar estructuralmente todos los productos intermedios y finales obtenidos.
- ✓ Propiciar el estudio de la actividad anticancerígena de las series de compuestos 2-4 en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos.

## 2. Estado del arte

En este apartado se presentan aspectos básicos (importancia biológica y algunos métodos de síntesis) de las quinolinas y las lactonas, así como la información que fue recabada sobre compuestos similares (análogos) a los que fueron objeto de estudio en esta investigación.

## 2.1. Aspectos generales de las quinolinas

Como ya quedó consignado, el estudio de los compuestos que en sus estructuras contienen el núcleo de la quinolina es de sumo interés para la química medicinal y la industria farmacéutica, ya que muchos de sus derivados son reconocidos fármacos con un amplio espectro de acción farmacológica. Dentro de esa despesa de fármacos se pueden citar antimaláricos, como la quinina **(1)**, antivirales, como el saquinavir **(2)**, antibacterianos, como la fluoroquinolona, ciprofloxacina **(3)**, antifúngicos y antiprozoos, como el clioquinol **(4)**, anestésicos locales, como la dibucaína **(5)**, y anticancerígenos, como la camptotecina **(6)**, Figura 1 (Keri y Patil, 2014; Kaur, Jain, Reddy, y Jain, 2010; Garg, Chauhan, Singh, Alex, y Kumar, 2015).

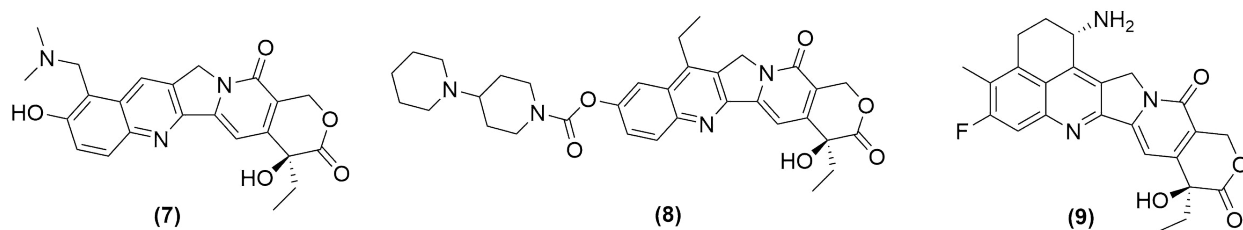


**Figura 1.** Ejemplos de compuestos quinolínicos con actividad farmacológica.

El cáncer es una enfermedad letal que se caracteriza por el crecimiento tumoral maligno incontrolado que tiene lugar en cualquier tejido del cuerpo; hasta la fecha, se conocen más de cien tipos

de cáncer, siendo el cáncer de mama el más común en las mujeres y el de próstata, el más común en los hombres (Potdar y Lotey, 2015).

La camptotecina es uno de los fármacos utilizados en tratamientos anti cáncer (Garg y cols., 2015). Este alcaloide, que fue descubierto en 1966 por *M.E. Wall* y *M.C. Wani*, y aislado de la corteza y el tallo de *Camptotheca acuminata*, manifiesta su actividad biológica a través de la capacidad que tiene de interactuar con complejos enzimáticos (como las proteínas quinasa y farnesiltransferasa) e inhibirlos. Usando la estructura de este alcaloide como modelo molecular, y mediante funcionalizaciones apropiadas al fragmento quinolínico de este sistema pentacíclico, fue posible la creación de análogos sintéticos con propiedades anticancerígenas similares a las del progenitor, siendo el topotecan (**7**), el irinotecan (**8**) y el exatecan (**9**) tres de dichos análogos, Figura 2.

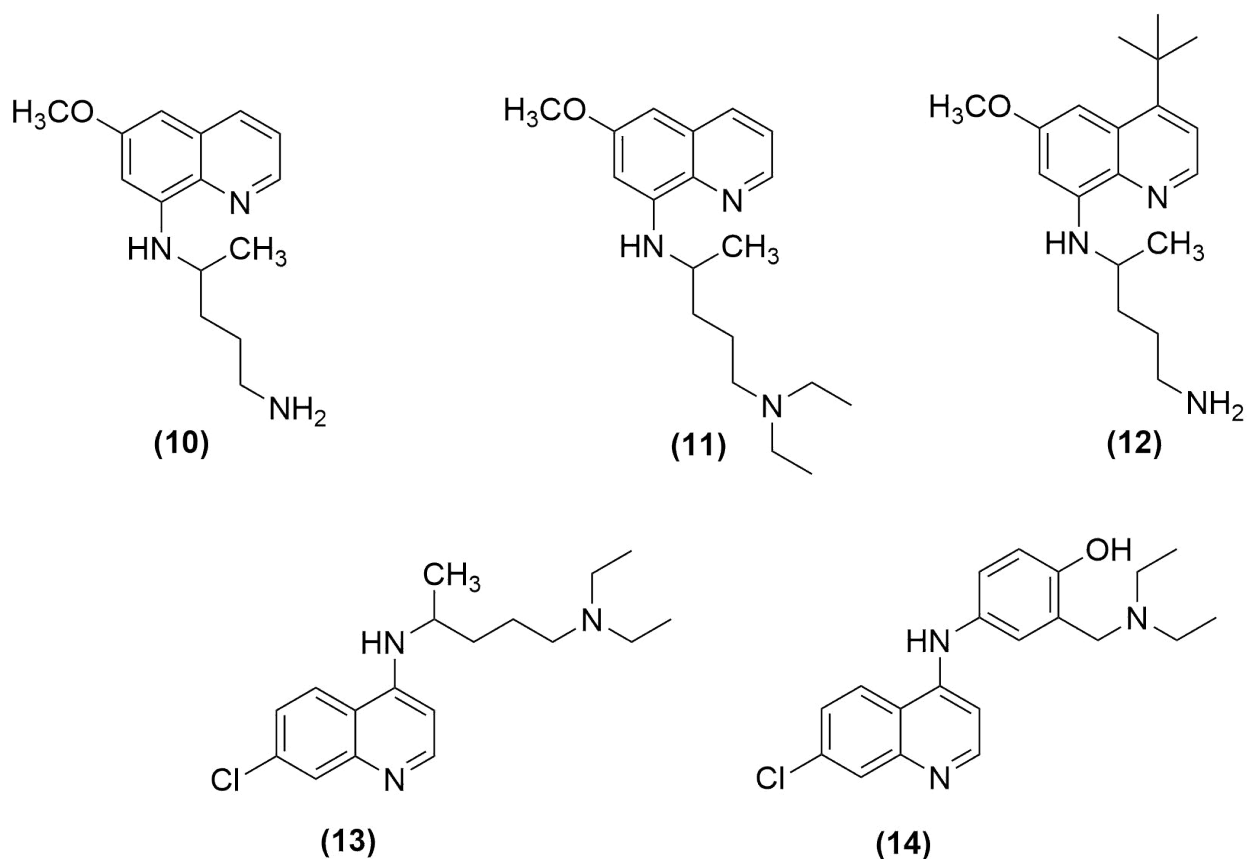


**Figura 2.** Análogos sintéticos de la camptotecina.

Estos compuestos han exhibido excelentes manifestaciones biológicas a través de diferentes mecanismos de acción, tales como la inhibición del crecimiento por detención del ciclo celular, la inducción de apoptosis e interrupción de la migración celular, entre otros (Garg y cols., 2015).

Otra de las enfermedades más extendida y mortales es la malaria, que es causada por parásitos protozoarios del género *Plasmodium* (e.g. *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. Knowlesi*); éstos son los parásitos responsables de la malaria humana, siendo *P. falciparum* el más mortal, por cuanto es el responsable del 95 % de los casos de muerte registrados (Hu y cols., 2017). La quinina es uno de los compuestos naturales que más se ha usado en el tratamiento de esta enfermedad. Este alcaloide fue extraído del árbol de la *Cinchona* y presenta una potente actividad antimalárica,

pero también ha mostrado un alto grado de toxicidad, lo cual, a su vez, ha incentivado la búsqueda de nuevos agentes quimioterapéuticos que sean más efectivos y menos tóxicos. Resultado de esa búsqueda dirigida y sistemática fue la creación, vía síntesis, de los fármacos 8-aminoquinolínicos: primaquina (10), pamaquina (11), y *t*-butilprimaquina (12), y los 4-aminoquinolínicos: cloroquina (13) y amodiaquina (14), (Figura 3) (Özyanik y cols., 2012; Kouznetsov, 2005).



**Figura 3.** Derivados de la quinolina con actividad antimalárica.

## 2.2. Métodos de construcción del anillo de la quinolina

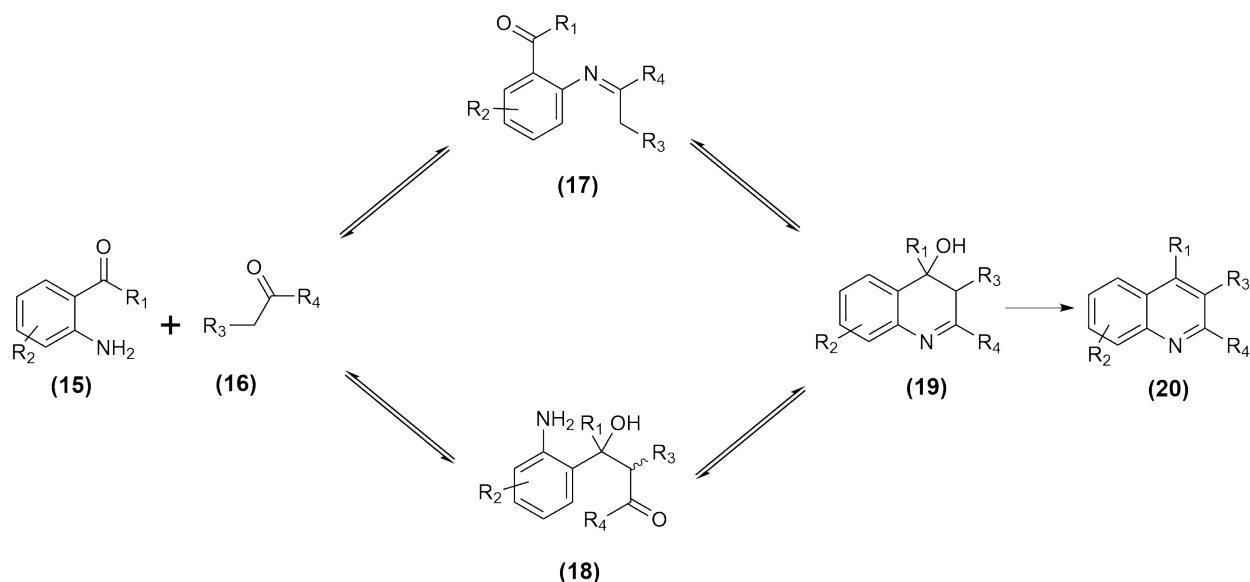
Para llevar a cabo la síntesis de derivados de la quinolina se cuenta con un arsenal amplio de metodologías, entre las cuales las síntesis clásicas de *Combes*, *Conrad-Limpach*, *Skraup*, *Doebner-Von Miller*, y la reacción de *Friedländer* son, quizás, por su gran versatilidad y sencillez, las más

utilizadas (Li, 2009).

Brevemente, la reacción de *Combes* consiste en la preparación de quinolinas 2,4-disustituidas mediante un proceso de ciclocondensación de anilinas con  $\beta$ -dicetonas catalizada por ácidos (Z. Wang, 2010). La reacción de *Conrad-Limpach* fue diseñada para obtener quinolin-4-onas, y consiste en una ciclocondensación de anilinas con  $\beta$ -ceto-ésteres bajo condiciones ácidas y a altas temperaturas (Reitsema, 1948). En la síntesis de *Skraup*, el anillo de quinolina se construye haciendo reaccionar una anilina con glicerol a altas temperaturas en presencia de ácido sulfúrico como catalizador y un agente oxidante. Una de las variaciones de la síntesis de *Skraup* es la de *Doeber-Von Miller*, quienes utilizaron aldehídos  $\alpha, \beta$ -insaturados en lugar de glicerol (Pinheiro, Bispo, y Souza, 2013).

La reacción de *Friedländer* se describirá con más detalles ya que fue la herramienta de síntesis principal que se utilizó en la ejecución de la presente investigación. Esta reacción consiste en una ciclocondensación entre *o*-aminoaril-cetonas (**15**) y cetonas o aldehídos (**16**) enolizables. Aunque el mecanismo de esta reacción no ha sido establecido por completo, se han postulado dos posibles mecanismos que explican esta ciclocondensación (Figura 4) (Marco-Contelles, Pérez-Mayoral, Samadi, Carreiras, y Soriano, 2009). En el primero de ellos se propone que el paso inicial corresponde a la formación de la imina-enamina (**17**), la cual, en un paso posterior, sufre una condensación tipo aldólica intramolecular mixta y genera el 3,4-dihidroquinolin-4-ol (**19**), que en las condiciones de la reacción se deshidrata para, finalmente, producir la quinolina (**20**). El segundo mecanismo propone que el paso inicial corresponde a la condensación tipo aldólica intermolecular mixta entre el componente enolizable de (**16**) y el grupo carbonilo de (**15**) que conduce al aducto (**18**), el cual, posteriormente, se transforma en la quinolina (**20**) a través de la misma dihidroquinolina intermediaria (**19**).

Con el tiempo, la reacción de *Friedländer* ha sido objeto de diferentes modificaciones, cuyos propósitos principales han sido los de convertir a esta reacción versátil en una herramienta de síntesis más compatible con los principios de la química verde, como el no uso de disolventes, el

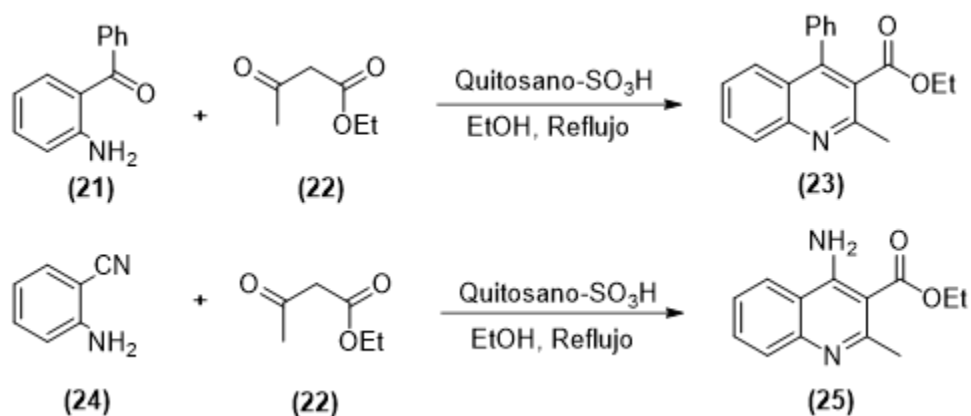


**Figura 4.** Mecanismos propuestos para la reacción de Friedländer.

uso de la radiación de microondas en lugar del calentamiento convencional, así como el uso de diferentes catalizadores heterogéneos en lugar de los diferentes ácidos de Lewis o Bronsted que tradicionalmente se han utilizado para promover esta reacción. Otras de las razones que ha motivado dichas modificaciones son las limitaciones que adolecían las metodologías tradicionales, tales como bajo rendimiento, baja selectividad, condiciones drásticas de reacción, y, en ocasiones, la necesidad de agentes oxidantes para la etapa de aromatización (Chanda, Verma, y Singh, 2012).

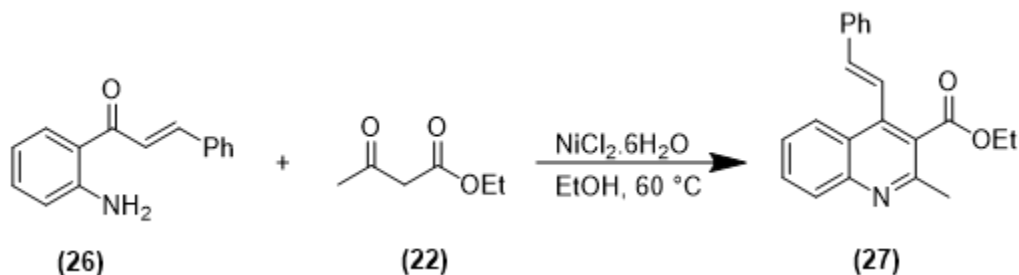
Una de esas modificaciones es la reportada por Reddy y colaboradores, (Reddy, Venkateswarlu, Reddy, y Reddy, 2013) quienes implementaron el uso del catalizador heterogéneo ácido quitosano- $\text{SO}_3\text{H}$  para promover la reacción de Friedländer de la 2-aminobenzofenona (21) y el antranilonitrilo (24) con el acetoacetato de etilo (22) en etanol a reflujo, obteniendo las correspondientes quinolinas 2,3,4-trisustituidas (23) y (25) con rendimientos del 80-90 %, (Figura 5).

La síntesis de la quinolina trisustituída (23) fue reportada también por Zhang y Wu, (Zhang y Wu, 2007) usando los mismos precursores pero promoviendo la reacción con el catalizador combinado ácido de Lewis-tensoactivo tris-dodecilsulfato de escandio ( $\text{Sc}(\text{O}_3\text{SOC}_{12}\text{H}_{25})_3$ ); la reacción se realizó en agua a 40 °C, y el rendimiento de (23) fue del 99 %.



**Figura 5.** Síntesis de las quinolinas (23) y (25) reportada por Reddy y colaboradores.

Otra de las modificaciones es la descrita por *Ilango*van y colaboradores, (Satish, Ashok, Kota, y *Ilango*van, 2019) quienes a partir de la 2-aminochalcona (26) (en lugar de la 2'-aminoacetofenona) y el acetoacetato de etilo (22) en la presencia de sales de níquel, accedieron a la (*E*)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxilato de etilo (27) con un rendimiento del 82 % (Figura 6).

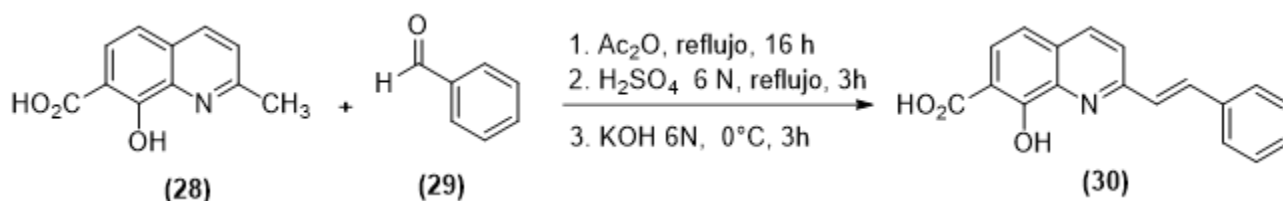


**Figura 6.** Síntesis de la (*E*)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxilato de etilo (27) reportada por *Ilango*van y colaboradores

### 2.3. Importancia de las estirilquinolinas

Realizando una búsqueda en la literatura especializada acerca de quinolinas sustituidas en diferentes posiciones con el fragmento estirilo, se encontró información interesante que demuestra la utilidad de esta clase de compuestos en el tratamiento de enfermedades como el VIH y el Alzheimer (Zouhiri y cols., 2000; Polanski y cols., 2007; Gao, Li, Xu, y Li, 2018; ?, ?).

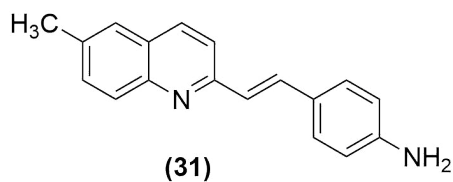
Así, con el fin de desarrollar nuevos agentes retrovirales para tratar el SIDA, *Zouhiri* y colaboradores (*Zouhiri y cols.*, 2000) sintetizaron la 2-estirilquinolina (**30**), mediante una condensación tipo *Knoevenagel* entre el ácido 8-hidroxi-7-quináldico (**28**) y el benzaldehído (**29**), (Figura 7).



**Figura 7.** Síntesis de la 2-estirilquinolina (**30**)

La actividad antiviral de esta 2-estirilquinolina y otras análogas fue evaluada contra la replicación del VIH-1 en células CEM, encontrándose que son inhibidores potentes.

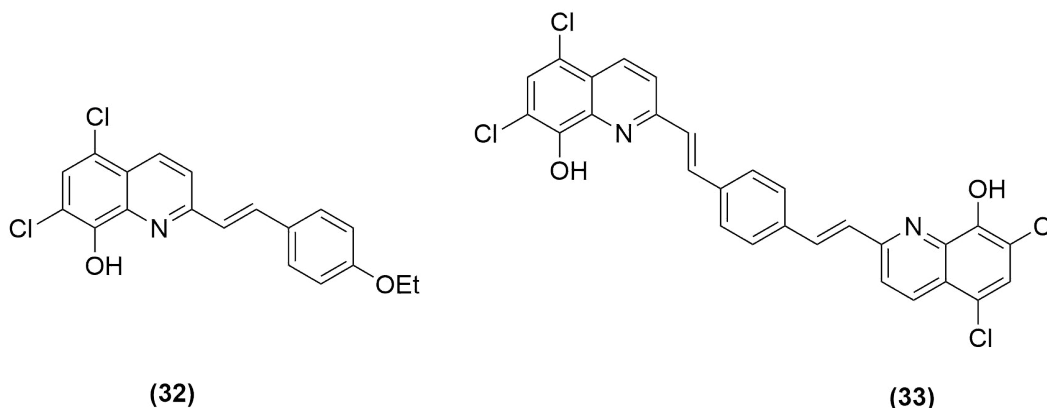
Por otra parte, *Staderini* y colaboradores (Staderini y cols., 2000) en un estudio relacionado con la búsqueda de nuevos agentes quimioterapéuticos para tratar la enfermedad de Alzheimer, encontraron que la 6-metil-2-(4-amino)estirilquinolina (**31**), (Figura 8), es una molécula muy prometedora, ya que es capaz de reconocer, teñir y modular la agregación de fibrillas de A $\beta$ 42 y PrPSc *in vitro*, y, además, presenta una baja toxicidad.



**Figura 8.** 2-Estirilquinolina estudiada como potencial agente para tratar la enfermedad del Alzheimer

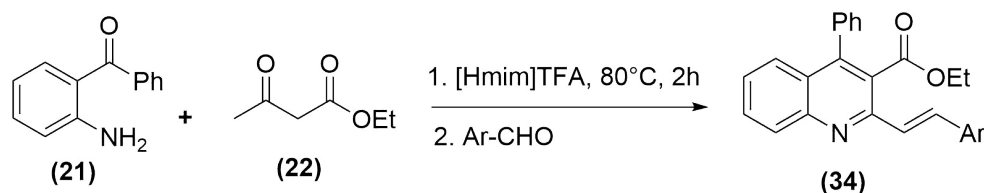
Otra de las propiedades importantes que exhiben las estirilquinolinas es su actividad antimicrobiana. Por ejemplo, *Cieslik* y colaboradores (*Cieslik y cols.*, 2012) sintetizaron y evaluaron varias 2-estirilquinolinas sobre 8 cepas de hongos y algunas cepas bacterianas. Los autores encontraron que la presencia de un sustituyente hidroxilo en C8 y de átomos de cloro en las posiciones C5 y C7 del anillo quinolínico mejoraba significativamente la actividad antimicrobiana y la lipofilia del compuesto. De esta manera determinaron que, de la serie de productos sintetizados, las

2-estirilquinolinas (**32**) y (**33**), (Figura 9), fueron las que expresaron la mayor actividad antifúngica contra la mayoría de las cepas de hongos analizadas, actividad que fue equiparable o superior a la del fármaco de referencia fluconazol; así mismo, (**32**) mostró el mayor efecto inhibitorio contra las cepas de *Staphylococcus*.



**Figura 9.** 2-Estirilquinolinas con actividad antifúngica y antimicrobiana.

Un trabajo interesante sobre métodos de preparación de 2-estirilquinolinas que vale la pena mencionar es el reportado por *Dabiri* y colaboradores,<sup>25</sup> quienes utilizaron la reacción de *Friedländer* en combinación con una condensación de tipo *Knoevenagel* para abordar la síntesis one-pot de los 2-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo (**34**) a partir de la 2'-aminobenzofenona (**21**), el acetoacetato de etilo (**22**) y aldehídos aromáticos, usando como medio de reacción el líquido iónico trifluoroacetato de 1-metilimidazolio ([Hmim]TFA), tal como se muestra en la Figura 10.



**Figura 10.** Síntesis one-pot de las 2-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo (**34**).

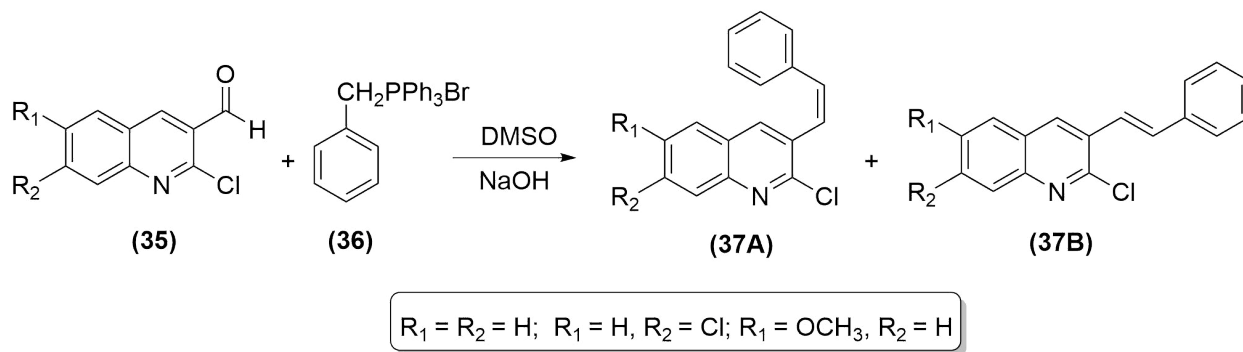
Este método directo de síntesis de 2-estirilquinolinas es muy llamativo porque está más acorde con los principios de la química verde, ya que utiliza líquidos iónicos como medio de reacción en lugar de

los disolventes convencionales y tóxicos, omite la separación y purificación de los correspondientes 2-metil-4-fenilquinolina-3-carboxilatos de etilo intermedios, y porque los rendimientos de los estililquinolina-3-carboxilatos finales (**34**) son muy buenos.

La síntesis one-pot de esta misma clase de compuestos también fue realizada por *Kumar* y colaboradores, (Kumar y cols., 2014) pero en ausencia de disolvente y promoviendo las dos transformaciones (reacción de *Friedländer* y condensación tipo *Knoevenagel*) con cantidades catalíticas de triflato de indio.

En este punto, vale la pena anotar que el fragmento quinolina-3-carboxilato está presente en las estructuras de una miríada de compuestos naturales y sintéticos de importancia fármaco-biológica comprobada. (Dabiri, Salehi, Baghbanzadeh, y Nikcheh, 2008)

En otro estudio, pero esta vez relacionado con el descubrimiento de nuevos agentes anticancerígenos, *Srivastava* y *Lee*, (Srivastava y Lee, 2015) usando como herramienta de síntesis la reacción de *Wittig*, sintetizaron las (*Z/E*)-2-cloro-3-estirilquinolinas isómeras (**37A**) y (**37B**) a partir de los quinolin-3-carbaldehídos (**35**) y el bromuro de benciltrifenilfosfonio (**36**), en dimetilsulfóxido como disolvente e hidróxido de sodio como base (Figura 11).

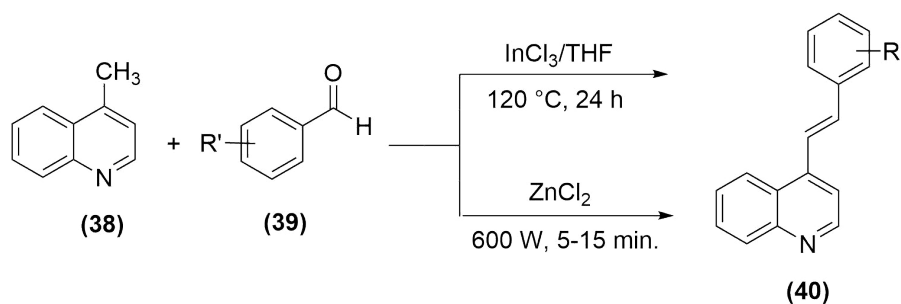


**Figura 11.** Síntesis de 3-estirilquinolinas con propiedades anticancerígenas.

Estos compuestos fueron evaluados sobre cuatro líneas celulares de cáncer: HeLa (carcinoma cervical), MDA-MB231 (cáncer de mama metastásico indiferenciado ER-negativo), MCF7 (cáncer de mama bien diferenciado ER-positivo) y MDA-MB468 (PTEN mutado, cáncer de mama interme-

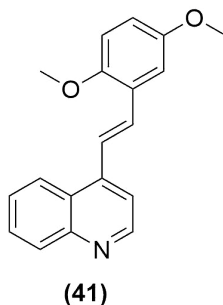
dio diferenciado), y de dicha evaluación se concluyó que las *Z*-3-estirilquinolinas poseen mayor actividad y mejor selectividad que sus isómeros *E* contra las líneas celulares estudiadas.

En cuanto a quinolinas sustituidas con el fragmento estirilo en la posición C-4, la información disponible es muy limitada. Sin embargo, de la información recabada se puede constatar que los métodos de síntesis existentes de dichos compuestos, en su mayoría, se basan en reacciones de acoplamiento carbono-carbono como la alquenilación directa de 4-alquilazarenos (condensación tipo *Knoevenagel*) promovida por catalizadores de metales con características de ácidos de Lewis, tales como el cloruro de indio y el cloruro de cinc (Jamal, Teo, y Lim, 2016; Lee, Gavrishova, y Budyka, 2009). Como ejemplos de la alquenilación directa de 4-metilquinolinas, se pueden citar los trabajos de *Jamal* y colaboradores (Jamal y cols., 2016) y de *Lee* y colaboradores, (Lee y cols., 2009) quienes, por separado y usando diferentes condiciones de reacción, reportaron la síntesis de las 4-estirilquinolinas (**40**) a partir de la 4-metilquinolina (**38**) y los aldehídos aromáticos (**39**); los primeros promovieron la reacción con cloruro de indio, mientras que los segundos la promovieron con cloruro de cinc y radiación de microondas en ausencia de disolvente (Figura 12).



**Figura 12.** Síntesis de 4-estirilquinolinas reportadas por *Jamal* y colaboradores y por *Lee* y colaboradores.

Información sobre la actividad anticancerígena de 4-estirilquinolinas se puede encontrar en el trabajo reportado por *Martirosyan* y colaboradores, (Martirosyan y cols., 2004) quienes evaluaron la molécula (**41**), (Figura 13), sobre la línea celular de cáncer de mama humano MCF-7, estableciendo que dicha molécula disminuyó en un 90% los niveles totales de células de la proteína E2F1.

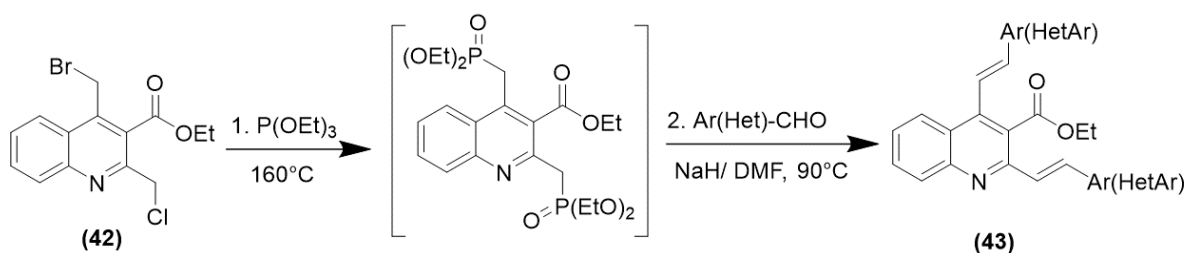


**Figura 13.** 4-Estirilquinolina con actividad antitumoral.

Sobre 4-estirilquinolinas que estructuralmente sean más parecidas a los productos de interés de este Trabajo de Grado, es decir, 4-estirilquinolinas que contengan simultáneamente en la posición C-3 una función éster, la información que se pudo recabar es aún más escasa, siendo la síntesis del compuesto (**27**), descrita en la Figura 6, uno de esos pocos trabajos reportados en la literatura (Satish y cols., 2019).

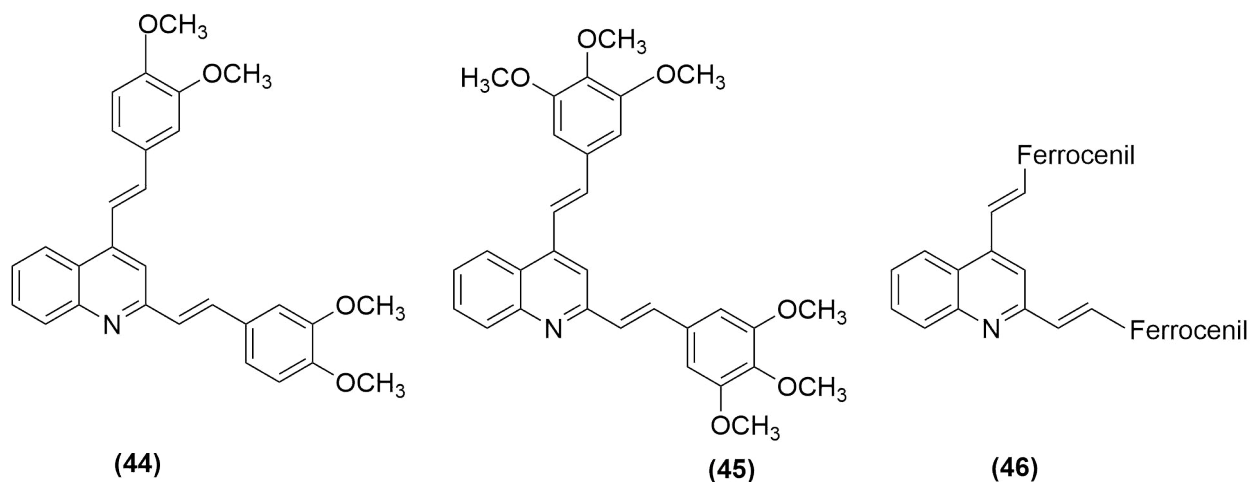
Finalmente, por guardar alguna relación con los objetivos de esta investigación, y por ser compuestos de interés biológico, a continuación, se presenta un ejemplo de síntesis de 2,4-bis-estirilquinolinas que también contienen la función éster en la posición C-3. Tal es el caso de la serie de 2,4-bis-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo (**43**), la cual fue desarrollada por Gao y colaboradores en el 2018 mediante una síntesis one-pot utilizando como estrategia de síntesis la combinación secuencial de las reacciones de *Arbuzov/Horner-Wadsworth-Emmons* (Gao y cols., 2018). El 4-bromometil-2-clorometilquinolina-3-carboxilato de etilo (**42**) fue transformado en su correspondiente fosfonato intermediario vía sustitución nucleofílica de los halógenos con trietilfosfito (reacción de *Arbuzov*), y este, a su vez, transformado en los productos finales (**43**) por tratamiento con diferentes aldehídos aromáticos usando hidruro de sodio como catalizador (olefinación tipo *Horner-Wadsworth-Emmons*). (Figura 14).

De esta clase de bis-estirilquinolinas, diseñadas y desarrolladas como potenciales agentes antitumorales, se destacan los compuestos (**44**)-(46), (Figura 15), los cuales, en ensayos in vitro, presentaron promisoría actividad antitumoral sobre las líneas celulares de cáncer humano A549 y



**Figura 14.** Síntesis one-pot de 2,4-bis-(*E*)-estirilquinolinas reportadas por *Gao* y colaboradores.

HT29, con valores de  $IC_{50}$  de 1.53, 1.38 y 2.36  $\mu\text{M}$ , y 1.50, 0.77 y 0.97  $\mu\text{M}$ , respectivamente; los valores de  $IC_{50}$  de estos compuestos fueron mejores que los obtenidos para el cisplatino que se usó como fármaco de referencia (Gao y cols., 2018).



**Figura 15.** Ejemplos de 2,4-bis-estirilquinolinas con actividad anticancerígena.

#### 2.4. Aspectos generales de las lactonas

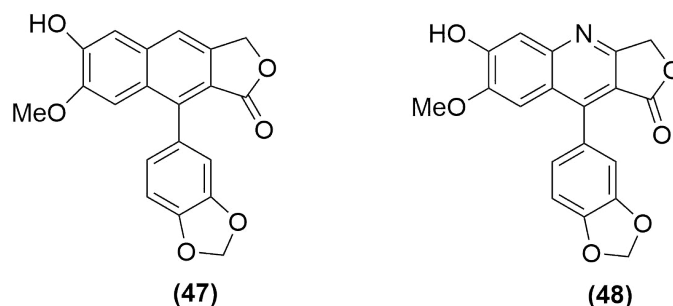
Las lactonas son compuestos heterocíclicos oxigenados que son objeto de estudio permanente por sus promisorias actividades biológicas, las cuales están moduladas, principalmente, por la naturaleza de los sustituyentes que se encuentran en el esqueleto lactónico. Debido a su estabilidad, las lactonas de cinco ( $\gamma$ -lactonas) y seis ( $\delta$ -lactonas) miembros son las más comunes y las que más proliferan en la naturaleza. (Ardan, Sezer, Günel, Akkaya, y Tanyeli, 2012)

## 2.5. Anillo de quinolina fusionado con una $\delta$ -lactona

De lo expuesto en los apartados previos se evidencia que los derivados de la quinolina exhiben una amplia gama de propiedades biológicas, lo que convierte a este heterociclo nitrogenado en un bloque de construcción idóneo para el desarrollo de nuevos compuestos líderes para aplicaciones terapéuticas; así mismo, de la información recabada se constata que las lactonas, y en particular las  $\gamma$ -lactonas, se destacan por las propiedades útiles que han encontrado en la medicina. (Yanai, 2014) Estos antecedentes han despertado el interés de los químicos orgánicos sintéticos por acceder a compuestos en cuyas estructuras los anillos de la quinolina y de la  $\gamma$ -lactona se encuentren fusionados en un único ente molecular tricíclico (Laurentiz y cols., 2018). Información interesante sobre esta clase de sistema heterocíclico tricíclico se encuentra en la investigación de Hayat y colaboradores, (Hayat y cols., 2015) en la que, a su vez, se cita el estudio que realizó el grupo de Nho sobre el uso terapéutico del daurinol (**47**), una arilnaftaleno lactona de origen natural aislada de la planta medicinal *Haplophyllum dauricum* que crece en Asia Oriental, y que ha sido usada en Rusia como un agente antitumoral potente contra células de cáncer de ovario, pulmón y células pequeñas de testículo, ejerciendo su modo de acción a través de la inhibición de la topoisomerasa IIa. Estructuralmente, el daurinol presenta similitudes con el fármaco anticancerígeno etopósido, cuya estructura contiene una ariltetrahidronaftaleno lactona como andamio principal. (Aillerie, Talancé, Moncomble, Bousquet, y Pélinski, 2014; Dong y cols., 2016) Hayat y colaboradores, usando (**47**) como molécula modelo, diseñaron y desarrollaron su bio-isómero 4-aza-daurinol (**48**), (Figura 16), el cual, como se esperaba, mostró un comportamiento similar al del daurinol cuando fue evaluado sobre cinco líneas celulares representativas de cáncer (Hayat y cols., 2015).

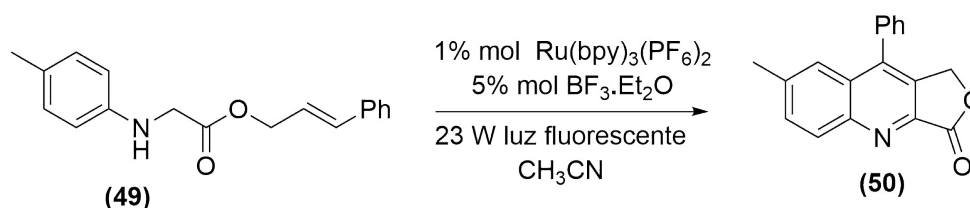
## 2.6. Métodos de construcción del sistema tricíclico furo[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona

Una de las metodologías utilizadas para crear compuestos en cuyas estructuras el núcleo de la quinolina se encuentra fusionado por su cara *b* a un anillo de  $\gamma$ -lactona es la reportada por



**Figura 16.** Compuestos anticancerígenos que contienen un anillo de  $\gamma$ -lactona fusionado a un carbo(hetero)ciclo.

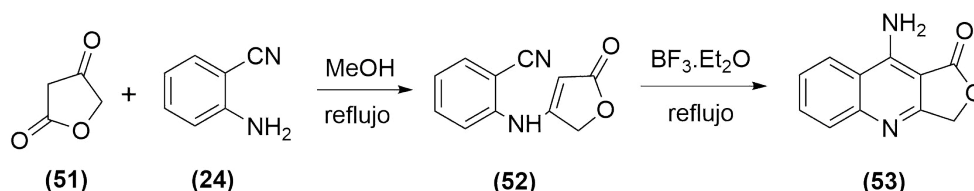
*Dong* y colaboradores, (*Dong y cols.*, 2016; *Y. Wang y cols.*, 2015) quienes en condiciones de oxidación aeróbica foto-catalítica promovida por el catalizador de rutenio  $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ , lograron transformar el 2-(*p*-tolilamino)acetato de cinamilo (**49**) en la furo[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona (**50**), a través de una reacción de ciclación de *Povarov* y con un rendimiento del 86 % (Figura 17).



**Figura 17.** Síntesis de la furoquinolinona (**50**) reportada por *Dong* y colaboradores.

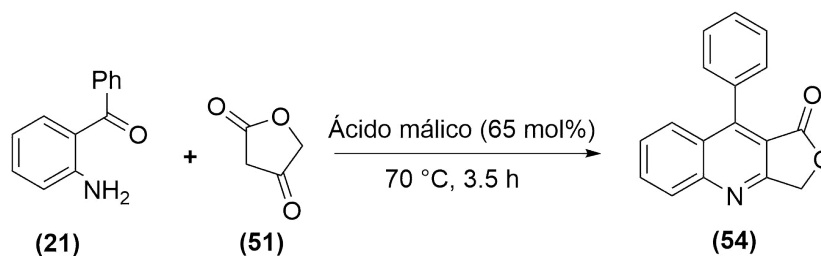
Para construir este sistema tricíclico también se ha utilizado la reacción de *Friedländer* como herramienta de síntesis. Con ayuda de esta reacción, *Savina* y colaboradores (*Savina, Lyubchanskaya, Alekseeva, Shashkov, y Granik*, 2007) prepararon la 9-aminofuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona (**53**) a partir de la furan-2,4(3*H*,5*H*)-diona (**51**) y el 2-aminobenzonitrilo (**24**); en este proceso de dos etapas fue posible aislar el 2-[(5-oxo-2,5-dihidro-3-furil)amino]benzonitrilo (**52**) intermediario, que, a continuación, fue ciclado con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  a reflujo (Figura 18).

Usando este mismo enfoque metodológico, *Tufail* y colaboradores (*Tufail y cols.*, 2017) reportaron la síntesis de la 9-fenilfuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona (**54**), iso-análoga de (**50**), haciendo reaccionar la 2-aminobenzofenona (**21**) con la furan-2,4(3*H*,5*H*)-diona (ácido tetrónico) (**51**); en este caso, los



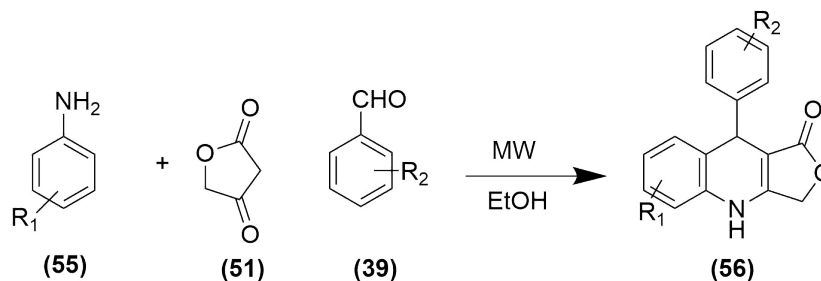
**Figura 18.** Síntesis de la furoquinolinona (**53**) reportada por *Savina* y colaboradores.

autores usaron ácido málico como promotor de la reacción de *Friedländer*, y en un tiempo de 3.5 horas obtuvieron el producto (**54**) con un rendimiento del 81 % (Figura 19).



**Figura 19.** Síntesis de la furoquinolinona (**54**) reportada por *Tufail* y colaboradores.

La reacción de Friedländer en su versión one-pot multicomponente también fue utilizada para crear dihidro-análogos de (**54**), como la serie de 39 compuestos (**56**) que fue sintetizada por Laurentiz y colaboradores (Laurentiz y cols., 2018) por reacción de las anilinas (**55**), la furan-2,4(3*H*,5*H*)-diona (**51**) y diferentes aldehídos aromáticos (**39**) en etanol, usando radiación de microondas para promover dicha transformación (Figura 20).



**Figura 20.** Síntesis de las dihidroquinolina-lactonas (**56**) reportada por *Laurentiz* y colaboradores.

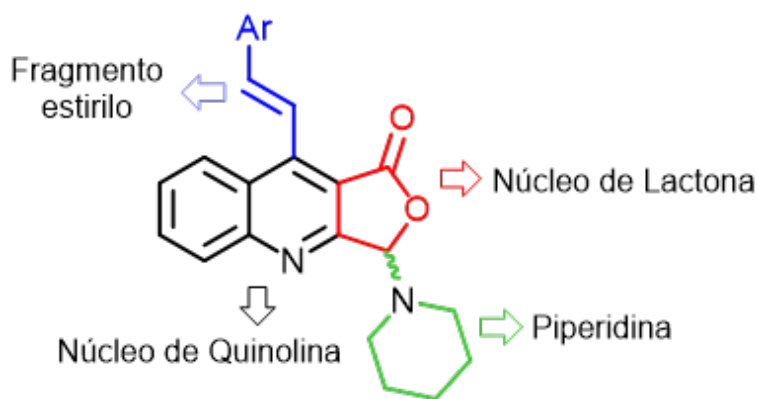
Los autores de este trabajo estudiaron el papel que juega la naturaleza de los sustituyentes presentes en las anilinas y aldehídos utilizados sobre la actividad antibacteriana de (**56**), y encontraron que

un número significativo de esos compuestos revelaron promisoría actividad antibacteriana contra bacterias Gram-negativas *P. gingivalis* y *P. nigrescence*, y que todos fueron inactivos contra las bacterias Gram-positivas evaluadas.

### 3. Planteamiento del problema e hipótesis

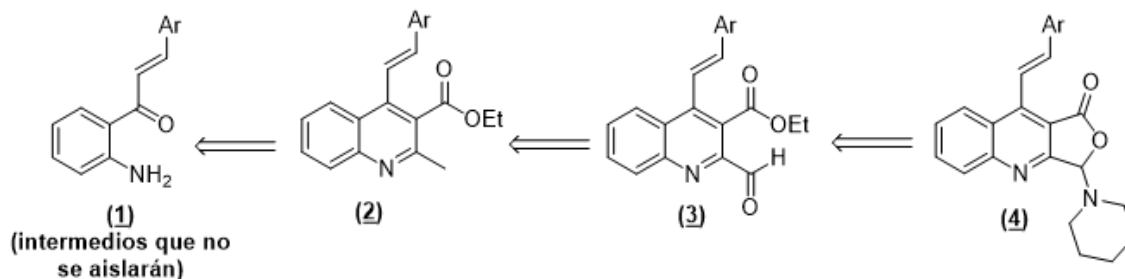
De todo lo expuesto en el capítulo anterior queda claro que las estilrilquinolinas y las lactonas han despertado gran interés entre los investigadores que se dedican a la síntesis orgánica debido al amplio espectro de actividad biológica que las caracteriza. Lo mismo se puede decir del sistema tricíclico furo[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona, cuyos derivados sobresalen principalmente por su poderosa actividad anticancerígena. De otro lado, la exhaustiva revisión bibliográfica que se realizó para soportar esta investigación no arrojó ningún indicio sobre la existencia de moléculas del tipo furo[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona sustituidas en C-9 con el fragmento farmacofórico estilrilo.

La carencia de información sobre esta clase de quinolinas fusionadas híbridas fue lo que motivó el diseño y la implementación de una ruta de síntesis basada en la reacción clásica de *Friedländer*, como herramienta de síntesis clave, para acceder a compuestos del tipo (*E*)-3-(piperidin-1-il)-9-estirilfuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona, (Figura 21), siendo éste el objetivo principal del presente Trabajo de Grado.



**Figura 21.** Estructura de los híbridos quinolina-lactona objeto de estudio del presente Trabajo de Grado.

La hipótesis que motivó esta investigación se sustentó en el hecho de que los productos diseñados **4** se pueden preparar a través de las chalconas (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-onas **1**, usando la reacción de *Friedländer* como la herramienta principal de síntesis y las transformaciones que se muestran en el siguiente análisis retrosintético (Figura 22).



**Figura 22.** Análisis retrosintético para los compuestos nuevos diseñados **4**.

Adicionalmente, el presente Trabajo de Grado se justificó a partir de los siguientes hechos:

1. Los compuestos objeto de estudio no están descritos en la literatura, por ello, el diseño y puesta en marcha de un protocolo que permitiera acceder a ellos, así como la descripción de sus propiedades físicas, químicas y espectroscópicas, sería de gran interés para los químicos sintéticos y, en general, para la química heterocíclica.

2. Teniendo en cuenta las propiedades fármaco-biológicas reconocidas que caracterizan a las 4-estirilquinolinas y a las lactonas, es altamente probable que los nuevos compuestos sintetizados también sean portadores de una promisoriosa actividad biológica.

3. La ruta de síntesis que se desarrolló e implementó está fundamentada en reacciones clásicas ampliamente estudiadas que permiten el uso de reactivos de partida económicos y de fácil acceso.

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

#### 4. Parte experimental

Los reactivos y disolventes utilizados en la síntesis de los productos intermedios y finales fueron de las marcas Merck, Sigma Aldrich y Alfa Aesar, los cuales se usaron sin purificación adicional.

Para realizar los controles de avance de las reacciones se utilizó cromatografía de capa fina (CCF) sobre cromatofolios de sílica gel 60 F<sub>254</sub> soportados sobre aluminio de la marca Merck; estas placas se revelaron en una cámara SPECTROLINE UV-VIS Model CM-10 a las longitudes de onda de 254 nm o 366 nm. También se emplearon reveladores de vainillina en ácido sulfúrico, y solución etanólica de los ácidos fosfomolibdico y sulfúrico, o una cámara con vapores de I<sub>2</sub>.

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

Los puntos de fusión (no corregidos) de los compuestos sólidos se tomaron en un fusiómetro MEL-TEMP 1201D, y representan el promedio de tres mediciones en paralelo.

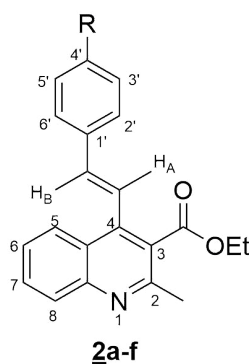
Los espectros FTIR fueron tomados en un espectrofotómetro BRUKER TENSOR 27, en un módulo de platino ATR.

La toma de los cromatogramas y espectros de masas se realizó en dos equipos diferentes: en un espectrómetro de masas QTOF Agilent modelo 6520B acoplado a un HPLC Agilent-1200, equipado con una columna Agilent Zorbax extend C18 (2.1 mm x 50 mm x 1.8 μm) PN 727700-902, usando el siguiente método de HPLC, flujo 0.4 mL/min, elución en gradiente 0-5 min desde acetonitrilo/agua 10% (0.1% ácido fórmico) a acetonitrilo 100% (0.1% ácido fórmico), más 2 min adicionales a esta concentración; el método de ionización es ESI positivo, software de adquisición: 6200 series TOF/6500 serie, versión: Q-TOF B.05.01 (B5125.3), en el Centro de Instrumentación Científico-Técnica de la Universidad de Jaén (España), y en un cromatógrafo líquido de ultra alta eficiencia (UHPLC) Dionex UltiMate 3000 acoplado a un espectrómetro de masas Orbitrap

Exactive Plus, equipado con una columna Hypersil GOLD aQ C18 (2.1 mm x 100 mm x 1.9  $\mu\text{m}$ ) CN 25302-102130, usando las siguientes condiciones de UHPLC: flujo 300  $\mu\text{L}/\text{min}$ , elución en gradiente 0-8 min desde agua 100 % (0.2 % ácido fórmico) a acetonitrilo 100 % (0.2 % ácido fórmico), más 4 min adicionales a esta concentración, luego se regresó a agua 100 % en 1 min y se mantuvo en equilibrio durante 3 min adicionales; el método de ionización es ESI positivo, software de adquisición: Thermo Xcalibur versión: 3.1, en el laboratorio CROM-MASS de la UIS.

Los espectros unidimensionales de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , así como los bidimensionales de correlación homonuclear (COSY) y correlación heteronuclear (HMBC y HSQC) fueron registrados en un espectrómetro BRUKER AVANCE III-400 a 25  $^\circ\text{C}$ , utilizando cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como disolvente y estándar interno, en el Laboratorio de RMN de la UIS. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) y las constantes de acoplamiento (J) de los protones y carbonos se reportan en ppm y hertzios (Hz), respectivamente.

#### 4.1. Preparación de los (*E*)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo 2a-f



a: R= H; b:R= CH<sub>3</sub>; c:R= OCH<sub>3</sub>; d:R= Br; e: R= Cl; f:R= CF<sub>3</sub>

**Figura 23.** Estructura general de las 4-estirilquinolinas 2a-f

La preparación de las 4-estirilquinolinas 2, exceptuando el derivado 2f, se realizó a través de una

síntesis one-pot de dos pasos que involucró la condensación de *Claisen-Schmidt* en combinación con la reacción de *Friedländer*.

Para tal propósito, en balones de fondo redondo de 100 mL se mezclaron la 2'-aminoacetofenona (1 mmol), los correspondientes aldehídos aromáticos (1.2 mmol) e hidróxido de potasio (3 mmol) en 10 mL de etanol. Las mezclas de reacción se agitaron durante 3-6 horas a la temperatura del ambiente. Después de haberse verificado el consumo total de la 2'-aminoacetofenona y la formación de las correspondientes aminochalconas intermedias **1a-f** (control por CCF usando muestras genuinas de las correspondientes aminochalconas), cada una de las mezclas de reacción se trató con ácido acético (15 mL) hasta ajustar el pH en 4, y seguidamente se le adicionó acetoacetato de etilo (1.2 mmol); las mezclas de reacción resultantes se dejaron en agitación constante a 60 °C durante 8-10 horas adicionales (control por CCF). Transcurrido ese tiempo, las mezclas de reacción se enfriaron hasta la temperatura del ambiente, y seguidamente se neutralizaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO<sub>3</sub>). En cada caso, el producto de *Friedländer* esperado se extrajo con acetato de etilo (3 X 60 mL), la fase orgánica, después de haber sido lavada con agua (60 mL), se depositó sobre un Erlenmeyer que contenía sulfato de sodio anhidro. El disolvente fue eliminado por destilación a presión reducida, y el residuo orgánico que quedó se purificó por cromatografía en columna, usando como eluente una mezcla de heptano-acetato de etilo con un aumento gradual del gradiente de la polaridad (de 10:1 hasta 7:1).

**Nota:** el (*E*)-2-metil-4-(4-trifluorometilestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo **2f** fue preparado a partir de la correspondiente (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (sintetizada y caracterizada en trabajos previos) (Rodríguez Ibañez, 2018) y acetoacetato de etilo, utilizando las condiciones de reacción estandarizadas en el LSO. Esto se debió a que cuando se intentó su síntesis por la metodología one-pot, el compuesto mayoritario que se formaba correspondía al producto de adición nucleofílica *aza-Michael*, esto es, la 2-(4-(trifluorometil)fenil)-quinolin-4(1*H*)-ona, cuya formación no se observó durante la síntesis one-pot de **2a-e**.

**4.1.1 (E)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxilato de etilo 2a** De 0.560 g (4.143 mmol) de 2'-aminoacetofenona, 0.50 mL de benzaldehído (4.972 mmol) y 0.697 g (12.429 mmol) de KOH en 10 mL de EtOH, y habiéndose constatado que la 2'-aminoacetofenona se había consumido a las 4 horas de agitación y que la esperada 2'-aminochalcona se había formado, se adicionó ácido acético (15 mL) y 0.63 mL (4.972 mmol) de acetoacetato de etilo, y la mezcla de reacción se calentó durante 8 horas en agitación constante, después de lo cual se obtuvo 1.090 g (82 %) de 2a, C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>, como un sólido amarillo pálido; **P.f.** 68–69 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.37 (25 % acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** 1714 (C=O éster), 1640 (C=N), 1613 (C=C vinílico), 1562 (C=C aromático), 1495 (C=C aromático), 954 cm<sup>-1</sup> (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.09 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H, H5). 8.05 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H, H8), 7.73 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.56–7.54 (m, 2H, H2'/H6'), 7.54–7.50 (m, 1H, H6), 7.51 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H<sub>A</sub>C=), 7.43–7.39 (m, 2H, H3'/H5'), 7.37–7.33 (m, 1H, H4'), 6.97 (d, J = 16.5 Hz, 1H, =CH<sub>B</sub>), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 2.76 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 169.0 (3-C-C=O), 154.8 (C2), 147.6 (C8a), 142.1 (C4), 137.7 (=CH<sub>B</sub>), 136.3 (C1'), 130.3 (C7), 129.2 (C4'), 128.9 (C3'/C5'), 128.8 (C8), 126.9 (C2'/C6'), 126.5 (C6), 126.3 (C3), 125.2 (C5), 124.7 (C4a), 122.3 (H<sub>A</sub>C=), 61.7 (-OCH<sub>2</sub>-), 23.8 (2-CH<sub>3</sub>), 14.3 (-CH<sub>3</sub>). **HRMS (Q-TOF-ESI):** m/z [M + H]<sup>+</sup> masa calculada para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>: 318.1489; encontrada: 318.1488.

**4.1.2 (E)-2-metil-4-(4-metilestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo 2b** De 0.560 g (4.143 mmol) de 2'-aminoacetofenona, 0.58 mL (4.972 mmol) de 4-metilbenzaldehído y 0.697 g (12.429 mmol) de KOH en 10 mL de EtOH, y habiéndose constatado que la 2'-aminoacetofenona se había consumido a las 4 horas de agitación y que la esperada 2'-aminochalcona se había formado, se adicionó ácido acético (15 mL) y 0.63 mL (4.972 mmol) de acetoacetato de etilo, y la mezcla de reacción se calentó durante 9 horas en agitación constante, después de lo cual se obtuvieron 1.050 g (76 %) de 2b, C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>, como un sólido beige; **p.f.** 48-49 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.40 (25 % acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** 1718 (C=O éster), 1638 (C=N), 1611 (C=C vinílico), 1572 (C=C aromático), 1492 (C=C

aromático),  $953\text{ cm}^{-1}$  (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.09 (dd,  $J$  = 8.2, 1.4 Hz, 1H, H5), 8.04 (dd,  $J$  = 8.4, 1.2 Hz, 1H, H8), 7.73 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.52 (ddd,  $J$  = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H, H6), 7.47 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1H,  $\text{H}_A\text{C}=\text{}$ ), 7.45–7.43 (m, 2H, H2'/H6'), 7.22 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, H3'/H5'), 6.94 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1H,  $=\text{CH}_B$ ), 4.37 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2-$ ), 2.75 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 2.39 (s, 3H, 4'- $\text{CH}_3$ ), 1.30 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $-\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 169.3 (3-C-C=O), 154.7 (C2), 147.5 (C8a), 142.3 (C4), 138.9 (C4'), 137.7 ( $=\text{CH}_B$ ), 133.5 (C1'), 130.3 (C7), 129.6 (C3'/C5'), 129.1 (C8), 126.8 (C2'/C6'), 126.4 (C6), 126.2 (C3), 125.2 (C5), 124.7 (C4a), 121.1 ( $\text{H}_A\text{C}=\text{}$ ), 61.7 ( $-\text{OCH}_2-$ ), 23.8 (2- $\text{CH}_3$ ), 21.4 (4'- $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $-\text{CH}_3$ ). **HRMS (Q-TOF-ESI):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  masa calculada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ : 332.1645; encontrada: 332.1644.

**4.1.3 (E)-2-metil-4-(4-metoxiestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo 2c** De 0.560 g (4.143 mmol) de 2'-aminoacetofenona, 0.60 mL (4.972 mmol) de 4-metoxibenzaldehído y 0.697 g (12.429 mmol) de KOH en 10 mL de EtOH, y habiéndose constatado que la 2'-aminoacetofenona se había consumido a las 3 horas de agitación y que la esperada 2'-aminochalcona se había formado, se adicionó ácido acético (15 mL) y 0.63 mL (4.972 mmol) de acetoacetato de etilo, y la mezcla de reacción se calentó durante 7 horas en agitación constante, después de lo cual se obtuvieron 1.080 g (75 %) de 2c,  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ , como un sólido amarillo; **p.f.** 77–78 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.28 (25 % acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** 1708 (C=O éster), 1637 (C=N), 1603 (C=C vinílico), 1565 (C=C aromático), 1494 (C=C aromático),  $952\text{ cm}^{-1}$  (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.10 (dd,  $J$  = 8.5, 1.4 Hz, 1H, H5), 8.03 (dd,  $J$  = 8.4, 1.3 Hz, 1H, H8), 7.72 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.53–7.49 (m, 1H, H6), 7.50–7.47 (m, 2H, H2'/H6'), 7.37 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1H,  $\text{H}_A\text{C}=\text{}$ ), 6.95–6.92 (m, 2H, H3'/H5'), 6.93 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1H,  $=\text{CH}_B$ ), 4.37 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2-$ ), 3.85 (s, 3H, 4'- $\text{OCH}_3$ ), 2.75 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1.30 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $-\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 169.2 (3-C-C=O), 160.2 (C4'), 154.7 (C2), 147.6 (C8a), 142.4 (C4), 137.3 ( $=\text{CH}_B$ ), 130.2 (C7), 129.2 (C8, C1'), 128.3 (C2'/C6'), 126.4 (C6), 126.3 (C3), 125.2

(C5), 124.8 (C4a), 119.9 ( $H_A C=$ ), 114.3 (C3'/C5'), 61.7 ( $-OCH_2-$ ), 55.4 (4'- $OCH_3$ ), 23.8 (2- $CH_3$ ), 14.4 ( $-CH_3$ ). **HRMS (Q-TOF-ESI):** m/z [M + H]<sup>+</sup> masa calculada para  $C_{22}H_{22}NO_3$ : 348.1594; encontrada: 348.1594.

**4.1.4 (E)-2-metil-4-(4-bromoestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo 2d** De 0.560 g (4.143 mmol) de 2'-aminoacetofenona, 0.919 g (4.972 mmol) de 4-bromobenzaldehído y 0.697 g (12.429 mmol) de KOH en 10 mL de EtOH, y habiéndose constatado que la 2'-aminoacetofenona se había consumido a las 4 horas de agitación y que la esperada 2'-aminochalcona se había formado, se adicionó ácido acético (15 mL) y 0.63 mL (4.972 mmol) de acetoacetato de etilo, y la mezcla de reacción se calentó durante 6 horas en agitación constante, después de lo cual se obtuvieron 1.414 g (86 %) de **2d**,  $C_{21}H_{18}BrNO_2$ , como un sólido amarillo pálido; **p.f.** 96–97 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.34 (25 % acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** 1724 (C=O éster), 1640 (C=N), 1612 (C=C vinílico), 1589 (C=C aromático), 1486 (C=C aromático), 947  $cm^{-1}$  (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.09–8.05 (m, 2H, H5, H8), 7.74 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.55–7.51 (m, 1H, H6), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H3'/H5'), 7.50 (d, J = 16.5 Hz, 1H,  $H_A C=$ ), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H2'/H6'), 6.89 (d, J = 16.5 Hz, 1H, = $CH_B$ ), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H,  $-OCH_2-$ ), 2.75 (s, 3H, 2- $CH_3$ ), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H,  $-CH_3$ ). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 168.9 (3-C-C=O), 154.8 (C2), 147.6 (C8a), 141.8 (C4), 136.4 (=CH<sub>B</sub>), 135.2 (C1'), 132.1 (C3'/C5'), 130.4 (C7), 129.2 (C8), 128.3 (C2'/C6'), 126.6 (C6), 126.3 (C3), 125.1 (C5), 124.5 (C4a), 123.1 ( $H_A C=$ ), 122.8 (C4'), 61.8 ( $-OCH_2-$ ), 23.8 (2- $CH_3$ ), 14.3 ( $-CH_3$ ). **HRMS (Q-TOF-ESI):** m/z [M + H]<sup>+</sup> masa calculada para  $C_{21}H_{19}BrNO_2$ : 396.0594; encontrada: 396.0596.

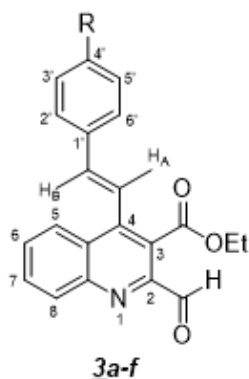
**4.1.5 (E)-2-metil-4-(4-cloroestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo 2e** De 0.560 g (4.143 mmol) de 2'-aminoacetofenona, 0.698 g (4.972 mmol) de 4-clorobenzaldehído y 0.697 g (12.429 mmol) de KOH en 10 mL de EtOH, y habiéndose constatado que la 2'-aminoacetofenona se había consumido a las 3 horas de agitación y que la esperada aminochalcona se había formado, se adicionó ácido

acético (15 mL) y 0.63 mL (4.972 mmol) de acetoacetato de etilo, y la mezcla de reacción se calentó durante 5 horas en agitación constante, después de lo cual se obtuvieron 1.200 g (82 %) de **2e**, C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>, como un sólido amarillo pálido; **p.f.** 68–69 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.34 (25 % acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** 1706 (C=O éster), 1641 (C=N), 1613 (C=C vinílico), 1592 (C=C aromático), 1490 (C=C aromático), 950 cm<sup>-1</sup> (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.08–8.02 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>8</sub>), 7.74 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.55–7.51 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 7.49 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H<sub>A</sub>C=), 7.49–7.46 (m, 2H, H<sub>2</sub>'/H<sub>6</sub>'), 7.40–7.36 (m, 2H, H<sub>3</sub>'/H<sub>5</sub>'), 6.91 (d, J = 16.5 Hz, 1H, =CH<sub>B</sub>), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H, –OCH<sub>2</sub>–), 2.75 (s, 3H, 2–CH<sub>3</sub>), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H, –CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 168.9 (3–C–C=O), 154.8 (C<sub>2</sub>), 147.6 (C<sub>8a</sub>), 141.8 (C<sub>4</sub>), 136.4 (=CH<sub>B</sub>), 134.7 (C<sub>1</sub>'), 134.6 (C<sub>4</sub>'), 130.4 (C<sub>7</sub>), 129.2 (C<sub>8</sub>), 129.1 (C<sub>3</sub>'/C<sub>5</sub>'), 128.0 (C<sub>2</sub>'/C<sub>6</sub>'), 126.6 (C<sub>6</sub>), 126.3 (C<sub>3</sub>), 125.1 (C<sub>5</sub>), 124.5 (C<sub>4a</sub>), 122.9 (H<sub>A</sub>C=), 61.8 (–OCH<sub>2</sub>–), 23.8 (2–CH<sub>3</sub>), 14.3 (–CH<sub>3</sub>). **HRMS (Q-TOF-ESI):** m/z [M + H]<sup>+</sup> masa calculada para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClNO<sub>2</sub>: 352.1099; encontrada: 352.1098.

**4.1.6 (E)-2-metil-4-(4-trifluorometilestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo **2f**** De 0.519 g (2.370 mmol) de la (E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (2'-aminochalcona previamente preparada) y 0.38 mL (2.844 mmol) de acetoacetato de etilo en 15 mL de ácido acético, y después de 12 horas de calentamiento a 60 °C, se obtuvieron 0,412 g (58 %) de **2f**, C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, como un sólido beige; **p.f.** 78–79 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.34 (25 % acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** 1709 (C=O éster), 1634 (C=N), 1614 (C=C vinílico), 1572 (C=C aromático), 1493 (C=C aromático), 955 cm<sup>-1</sup> (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.06 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 8.05 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.75 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.66–7.63 (m, 4H, H<sub>2</sub>'/H<sub>6</sub>', H<sub>3</sub>'/H<sub>5</sub>'), 7.61 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H<sub>A</sub>C=), 7.54 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.98 (d, J = 16.5 Hz, 1H, =CH<sub>B</sub>), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H, –OCH<sub>2</sub>–), 2.76 (s, 3H, 2–CH<sub>3</sub>), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H, –CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 168.8 (3–C–C=O), 154.8 (C<sub>2</sub>), 147.6 (C<sub>8a</sub>), 141.5 (C<sub>4</sub>), 139.6 (C<sub>1</sub>'), 136.1 (=CH<sub>B</sub>), 130.5 (C<sub>7</sub>), 130.4 (C<sub>4</sub>'), 129.3 (C<sub>8</sub>), 127.0 (C<sub>2</sub>'/C<sub>6</sub>'),

C3'/C5'), 126.7 (C6), 126.3 (C3), 125.9 (q, J = 3.8 Hz, 4'-CF<sub>3</sub>), 125.0 (H<sub>A</sub>C=, C5), 124.4 (C4a), 61.8 (-OCH<sub>2</sub>-), 23.9 (2-CH<sub>3</sub>), 14.3 (-CH<sub>3</sub>). **HRMS (Q-TOF-ESI):** m/z [M + H]<sup>+</sup> masa calculada para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>: 386.1362; encontrada: 386.1362.

#### 4.2. Preparación de (*E*)-2-formil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo 3



a: R= H; b: R= CH<sub>3</sub>; c: R= OCH<sub>3</sub>; d: R= Br; e: R= Cl; f: R= CF<sub>3</sub>

**Figura 24.** Estructura general de las 2-formilquinolinas 3a-f

En balones de 25 mL de capacidad se mezcló cada una de las estirilquinolinas 2a-f (1 mmol) con óxido de selenio (2 mmol) en 12 mL de 1,4-dioxano; las suspensiones resultantes se calentaron a 100 °C durante 1-2 horas en agitación constante. Después de haberse verificado el consumo total de las estirilquinolinas y la formación de los formil derivados esperados (control por CCF), los crudos de reacción se dejaron enfriar a la temperatura del ambiente y se filtraron con papel filtro franja negra por gravedad con el fin de eliminar el exceso de SeO<sub>2</sub>; el sólido que quedó en el papel filtro se lavó con diclorometano (3 X 10 mL). En cada caso, el filtrado se rotoevaporó a presión reducida para eliminar todo el disolvente (diclorometano y dioxano), y el residuo orgánico que quedó se purificó por cromatografía de columna utilizando mezclas isocráticas de heptano-acetato de etilo como eluente (10:1 o 7:1). Las 2-formil quinolinas 3a-f se obtuvieron como sólidos blancos o amarillos.

**4.2.1 (E)-2-formil-4-estirilquinolina-3-carboxilato de etilo 3a** De 0.405 g (1.276 mmol) de la 4-estirilquinolina 2a y 0.283 g (2.550 mmol) de óxido de selenio en 12 mL de 1,4-dioxano, y después de 1 hora de calentamiento, se obtuvieron 0,298 g (70%) de 3a, C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>, como un sólido blanco; **p.f.** 90-91 °C; **R<sub>f</sub>**= 0.30 (12.5% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 2848 (C-H aldehído), 1731 (C=O aldehído), 1710 (C=O éster), 1635 (C=N), 1560 (C=C vinílico), 1493 (C=C aromático), 1446 (C=C aromático), 972 cm<sup>-1</sup> (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 10.19 (s,1H, -COH), 8.28 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H, H8), 8.23 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H, H5), 7.87 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H7), 7.73 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H6), 7.58–7.55 (m, 2H, H2'/H6'), 7.45–7.35 (m, 3H, H3'/H5', H4'), 7.48 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H<sub>A</sub>C=), 7.09 (d, J = 16.5 Hz, 1H, =CH<sub>B</sub>), 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>-), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 192.5 (2-C-COH), 167.5 (3-C-C=O), 148.6 (C2), 147.5 (C8a), 143.5 (C4), 139.4 (=CH<sub>B</sub>), 136.0 (C1'), 131.1 (C7), 131.0 (C8), 129.9 (C6), 129.2 (C4'), 129.0 (C3'/C5'), 127.7 (C4a), 127.1 (C2'/C6'), 125.6 (C5), 124.2 (C3), 120.7 (H<sub>A</sub>C=), 62.1 (-OCH<sub>2</sub>-), 14.3 (-CH<sub>3</sub>). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]<sup>+</sup> masa calculada para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>: 332.12812; encontrada: 332.12836.

**4.2.2 (E)-2-formil-4-(4-metilestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo 3b** De 0.200 g (0.6034 mmol) de la 4-estirilquinolina 2b y 0.134g (1.207 mmol) de óxido de selenio en 12 mL de 1,4-dioxano, y después de 2 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.142 g (68%) de 3b, C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, como un sólido amarillo pálido; **p.f.** 91–92 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.32 (12.5% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 2855 (C-H aldehído), 1707 (C=O aldehído/éster), 1628 (C=N), 1560 (C=C vinílico), 1513 (C=C aromático), 1463 (C=C aromático), 987 cm (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 10.19 (s,1H, -COH), 8.27 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H, H8), 8.23 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H, H5), 7.86 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.72 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H6), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H2'/H6), 7.43 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H<sub>A</sub>C=), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H3'/H5'), 7.06 (d, J = 16.6 Hz, 1H, =CH<sub>B</sub>), 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>-), 2.40 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 1.34 (t, J

= 7.2 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 192.6 (2-C-COH), 167.6 (3-C-C=O), 148.6 (C2), 147.5 (C8a), 143.7 (C4), 139.3 (=CH<sub>B</sub>, C4'), 133.3 (C1'), 131.0 (C7), 130.9 (C8), 129.8 (C6), 129.7 (C3'/C5'), 127.7 (C4a), 127.0 (C2'/C6'), 125.6 (C5), 124.2 (C3), 119.6 (H<sub>A</sub>C=), 62.1 (-OCH<sub>2</sub>-), 21.4 (4'-CH<sub>3</sub>), 14.3 (-CH<sub>3</sub>). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]<sup>+</sup> masa calculada para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>: 346.14317; encontrada: 346.14517.

**4.2.3 (E)-2-formil-4-(4-metoxiestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo 3c** De 0.500 g (1.439 mmol) de la 4-estirilquinolina 2c y 0.320 g (2.878 mmol) de óxido de selenio en 12 mL de 1,4-dioxano, y después de 2 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.298 g (67 %) de 3c, C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>, como un sólido amarillo, **p.f.** 79–80 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.22 (12.5 % acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 2837 (C–H aldehído), 1735 (C=O aldehído), 1706 (C=O éster), 1637 (C=N), 1604 (C=C vinílico), 1561 (C=C aromático), 1421 (C=C aromático), 975 cm<sup>-1</sup> (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 10.18 (s, 1H, -COH), 8.27 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H, H8), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H5), 7.86 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H, H7), 7.72 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H6), 7.52–7.49 (m, 2H, H2'/H6'), 7.34 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H<sub>A</sub>C=), 7.04 (d, J = 16.5 Hz, 1H, =CH<sub>B</sub>), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H3'/H5'), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.86 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 192.6 (2-C-COH), 167.7 (3-C-C=O), 160.5 (C4'), 148.6 (C2), 147.5 (C8a), 143.8 (C4), 139.0 (=CH<sub>B</sub>), 131.0 (C7), 130.9 (C8), 129.8 (C6), 128.8 (C1'), 128.5 (C2'/C6'), 127.7 (C4a), 125.6 (C5), 124.1 (C3), 118.2 (H<sub>A</sub>C=), 114.4 (C3'/C5'), 62.1 (-OCH<sub>2</sub>-), 55.4 (4'-OCH<sub>3</sub>), 14.1 (-CH<sub>3</sub>). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]<sup>+</sup> masa calculada para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>: 362.13869; encontrada: 362.13995.

**4.2.4 (E)-2-formil-4-(4-bromoestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo 3d** De 0.200 g (0.504 mmol) de la 4-estirilquinolina 2d y 0.112 g (1.009 mmol) de óxido de selenio en 12 mL de 1,4-dioxano, y después de 1 hora de calentamiento, se obtuvieron 0,135 g (65 %) de 3d, C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>3</sub>, como un sólido blanco, **p.f.** 113–114 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.28 (12.5 % acetato de etilo- heptano). **IR (ATR):**

2846 (C–H aldehído), 1729 (C=O aldehído), 1704 (C=O éster), 1632 (C=N), 1585 (C=C vinílico), 1560 (C=C aromático), 1453 (C=C aromático), 978  $\text{cm}^{-1}$  (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 10.18 (s, 1H, –COH), 8.28 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H, H8), 8.19 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H, H5), 7.87 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.74 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H6), 7.57–7.52 (m, 2H, H3'/H5'), 7.47 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H<sub>A</sub>C=), 7.44–7.40 (m, 2H, H2'/H6'), 7.01 (d, J = 16.6 Hz, 1H, =CH<sub>B</sub>), 4.45 (q, J = 7.1 Hz, 2H, –OCH<sub>2</sub>–), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H, –CH<sub>3</sub>). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 192.5 (2–C–COH), 167.4 (3–C–C=O), 148.7 (C2), 147.5 (C8a), 143.0 (C4), 138.0 (=CH<sub>B</sub>), 134.9 (C1'), 132.1 (C3'/C5'), 131.1 (C7), 131.0 (C8), 130.0 (C6), 128.5 (C2'/C6'), 127.5 (C4a), 125.4 (C5), 124.2 (C3), 123.1 (C4'), 121.4 (H<sub>A</sub>C=), 62.2 (–OCH<sub>2</sub>–), 14.1 (–CH<sub>3</sub>). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]<sup>+</sup> masa calculada para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>BrNO<sub>3</sub>: 410.03863; encontrada: 410.03830.

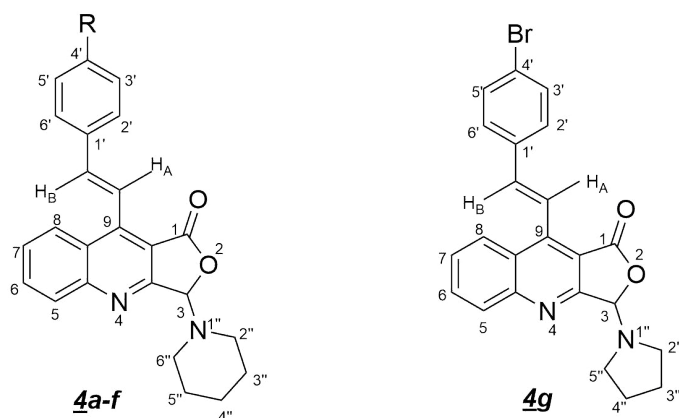
**4.2.5 (E)-2-formil-4-(4-cloroestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo 3e** De 0.282 g (0.711 mmol) de la 4-estirilquinolina 2e y 0.158g (1.422 mmol) de óxido de selenio en 12 mL de 1,4-dioxano, y después de 1 hora de calentamiento, se obtuvieron 0.187g (64%) de 3e, C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>, como un sólido amarillo pálido, **p.f.** 114–115 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.28 (12.5% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 2867 (C–H aldehído), 1727 (C=O aldehído), 1706 (C=O éster), 1638 (C=N), 1612 (C=C vinílico), 1558 (C=C aromático), 1488 (C=C aromático), 971  $\text{cm}^{-1}$  (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 10.19 (s, 1H, –COH), 8.28 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H, H8), 8.20 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H, H5), 7.88 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H, H7), 7.74 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H, H6), 7.51–7.48 (m, 2H, H2'/H6'), 7.45 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H<sub>A</sub>C=), 7.41–7.38 (m, 2H, H3'/H5'), 7.03 (d, J = 16.5 Hz, 1H, =CH<sub>B</sub>), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H, –OCH<sub>2</sub>–), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H, –CH<sub>3</sub>). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 192.5 (2–C–COH), 167.4 (3–C–C=O), 148.7 (C2), 147.5 (C8a), 143.1 (C4), 138.0 (=CH<sub>B</sub>), 135.0 (C4'), 134.5 (C1'), 131.1 (C7), 131.0 (C8), 130.0 (C6), 129.2 (C3'/C5'), 128.2 (C2'/C6'), 127.5 (C4a), 125.4 (C5), 124.2 (C3), 121.3 (H<sub>A</sub>C=), 62.2 (–OCH<sub>2</sub>–), 14.1 (–CH<sub>3</sub>). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]<sup>+</sup> masa calculada

para  $C_{21}H_{17}ClNO_3$ : 366.08915; encontrada: 366.08926.

**4.2.6 (E-2-formil-4-(4-trifluorometil estil)quinolina-3-carboxilato de etilo 3f** De 0.130 g (0.337 mmol) de la 4-estirilquinolina **2f** y 0.075 g (0.674 mmol) de óxido de selenio en 12 mL de 1,4-dioxano, y después de 2 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.074 g (57 %) de **3f**,  $C_{22}H_{16}F_3NO_3$ , como un sólido blanco, **p.f.** 91–92 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.28 (12.5 % acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 2851 (C–H aldehído), 1709 (C=O aldehído/éster), 1635 (C=N), 1614 (C=C vinílico), 1560 (C=C aromático), 1465 (C=C aromático), 924  $cm^{-1}$  (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 10.19 (s, 1H, –COH), 8.30 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H, H8), 8.18 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H, H5), 7.89 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.75 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H6), 7.69–7.65 (m, 4H, H2'/H6', H3'/H5'), 7.57 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H<sub>A</sub>C=), 7.10 (d, J = 16.5 Hz, 1H, =CH<sub>B</sub>), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H, –OCH<sub>2</sub>–), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H, –CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 192.4 (2–C–COH), 167.3 (3–C–C=O), 148.7 (C2), 147.5 (C8a), 142.7 (C4), 139.3 (C1'), 137.6 (=CH<sub>B</sub>), 131.2 (C7), 131.1 (C8), 130.7 (C4'), 130.1 (C6), 127.4 (C4a), 127.2 (C2'/C6', C3'/C5'), 125.9 (q, J = 3.8 Hz, 4'–CF<sub>3</sub>), 125.3 (C5), 124.3 (C3), 123.4 (H<sub>A</sub>C=), 62.2 (–OCH<sub>2</sub>–), 14.1 (–CH<sub>3</sub>). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]<sup>+</sup> masa calculada para  $C_{22}H_{17}F_3NO_3$ : 400.11550; encontrada: 400.11594.

### 4.3. Preparación de las (*E*)-3-(piperidin(pirrolidin)-1-il)-9-estirilfuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-onas

#### 4.



a: R= H; b: R= CH<sub>3</sub>; c: R= OCH<sub>3</sub>; d: R= Br; e: R= Cl; f: R= CF<sub>3</sub>

**Figura 25.** Estructura general de los híbridos quinolina-lactona **4a-f** y **4g**.

En sendos tubos de un multireactor en paralelo se mezclaron cantidades equimolares de cada uno de los formil derivados **3a-f** y piperidina (pirrolidina) en etanol (4 mL); las mezclas resultantes (en los tubos sellados) se calentaron a reflujo durante 2-4 horas en agitación constante. Después de haberse verificado el consumo total de los formil derivados y la formación de los productos esperados (control por CCF), los crudos de reacción se dejaron enfriar a la temperatura del ambiente; los precipitados que se formaron se filtraron en embudos de capa filtrante, se lavaron con etanol frío (15 mL) y se secaron en un horno al vacío. Los productos obtenidos fueron sólidos amarillos o blancos.

**4.3.1** (*E*)-3-(piperidin-1-il)-9-estirilfuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona **4a** De 0.157 g (0.474 mmol) de **3a** y 0.047 mL (0.474 mmol) de piperidina, y después de 2 horas de calentamiento, se obtuvieron 0,140 g (80 %) de **4a**, C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, como un sólido beige, **p.f.** 154–156 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.38 (50 % acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** 1741 (C=O lactona), 1630 (C=N), 1578 (C=C vinílico), 1505 (C=C

aromático), 1448 (C=C aromático), 1323 (C-N), 954  $\text{cm}^{-1}$  (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.53 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H, H8), 8.34 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H, H5), 8.16 (d, J = 16.6 Hz, 1H,  $\text{H}_A\text{C}=\text{C}$ ), 7.90 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H6), 7.71–7.68 (m, 2H, H2'/H6'), 7.71–7.66 (m, 1H, H7), 7.47–7.43 (m, 2H, H3'/H5'), 7.41–7.37 (m, 1H, H4'), 7.41 (d, J = 16.6 Hz, 1H,  $\text{=CH}_B$ ), 6.30 (s, 1H, H3), 2.77 (s, 4H, H2''/H6''), 1.67–1.63 (m, 4H, H3''/H5''), 1.51–1.47 (m, 2H, H4''). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 168.1 (1-C=O), 161.7 (C3a), 151.7 (C4a), 147.0 (C9), 142.5 ( $\text{=CH}_B$ ), 136.1 (C1'), 132.2 (C6), 130.5 (C5), 129.6 (C4'), 129.0 (C3'/C5'), 127.6 (C7, C2'/C6'), 127.0 (C8), 126.0 (C8a), 119.7 ( $\text{H}_A\text{C}=\text{C}$ ), 115.1 (C9a), 99.4 (C3), 48.5 (C2''/C6''), 25.5 (C3''/C5''), 24.0 (C4''). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]<sup>+</sup> masa para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ : 371.17540; encontrada: 371.17511.

**4.3.2 (E)-9-(4-metilestiril)-3-(piperidin-1-il)furo[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona 4b** De 0.100 g (0.289 mmol) de 3b y 0.029 mL (0.289 mmol) de piperidina, y después de 2 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.060 g (60 %) de 4b,  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ , como un sólido amarillo pálido, **p.f.** 200–201 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.39 (50 % acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** 1737 (C=O lactona), 1632 (C=N), 1574 (C=C vinílico), 1504 (C=C aromático), 1446 (C=C aromático), 1319 (C-N), 957  $\text{cm}^{-1}$  (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.53 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H, H8), 8.33 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H, H5), 8.13 (d, J = 16.6 Hz, 1H,  $\text{H}_A\text{C}=\text{C}$ ), 7.89 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H6), 7.67 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H, H7), 7.40 (d, J = 16.6 Hz, 1H,  $\text{=CH}_B$ ), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 4H, H2'/H6', H3'/H5'), 6.29 (s, 1H, H3), 2.76 (sa, 4H, H2''/H6''), 2.41 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 1.66–1.62 (m, 4H, H3''/H5''), 1.53–1.47 (m, 2H, H4''). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]<sup>+</sup> masa calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ : 385.19105; encontrada: 385.19202.

**4.3.3 (E)-9-(4-metoxiestiril)-3-(piperidin-1-il)furo[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona 4c** De 0.158 g (0.454 mmol) de 3c y 0.045 mL (0.454 mmol) de piperidina, y después de 3 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.120 g (67 %) de 4c,  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ , como un sólido amarillo, **p.f.** >172 °C (des-

composición);  $R_f = 0.33$  (50% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** 1738 (C=O lactona), 1627 (C=N), 1602 (C=C vinílico), 1509 (C=C aromático), 1441 (C=C aromático), 1294 (C-N), 961  $\text{cm}^{-1}$  (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.53$  (da,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H8), 8.32 (da,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H5), 8.07 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_A\text{C}=\text{}$ ), 7.89 (ta,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H6), 7.69–7.64 (m, 1H, H7), 7.65 (da,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H2'/H6'), 7.40 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H, =CH<sub>B</sub>), 6.97 (da,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H3'/H5'), 6.29 (s, 1H, H3), 3.87 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>), 2.77 (sa, 4H, H2''/H6''), 1.64–1.61 (m, 4H, H3''/H5''), 1.53–1.48 (m, 2H, H4''). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 168.3$  (1-C=O), 161.8 (C3a), 160.9 (C4'), 151.6 (C4a), 147.5 (C9), 142.4 (=CH<sub>B</sub>), 132.2 (C6), 130.5 (C5), 129.2 (C2'/C6'), 129.0 (C1'), 127.5 (C7), 127.1 (C8), 126.0 (C8a), 117.4 ( $\text{H}_A\text{C}=\text{}$ ), 114.8 (C9a), 114.4 (C3'/C5'), 99.3 (C3), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 48.4 (C2''/C6''), 25.5 (C3''/C5''), 24.1 (C4''). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> masa calculada para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> : 401,18597; encontrada : 401,18607.

**4.3.4 (E)-9-(4-bromoestiril)-3-(piperidin-1-il)furo[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona 4d** De 0.114 g (0.278 mmol) de 3d y 0.028 mL (0.278 mmol) de piperidina, y después de 3 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.100 g (80%) de 4d, C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, como un sólido blanco, **p.f.** >215 °C (descomposición);  $R_f = 0.38$  (50% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** 1740 (C=O lactona), 1627 (C=N), 1589 (C=C vinílico), 1507 (C=C aromático), 1442 (C=C aromático), 1306 (C-N), 946  $\text{cm}^{-1}$  (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.49$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H8), 8.34 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H5), 8.14 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_A\text{C}=\text{}$ ), 7.91 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H6), 7.69 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H7), 7.59–7.54 (m, 4H, H2'/H6', H3'/H5'), 7.39 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H, =CH<sub>B</sub>), 6.31 (s, 1H, H3), 2.77 (sa, 4H, H2''/H6''), 1.66–1.62 (m, 4H, H3''/H5''), 1.53–1.48 (m, 2H, H4''). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 168.1$  (1-C=O), 161.7 (C3a), 151.7 (C4a), 146.5 (C9), 141.0 (=CH<sub>B</sub>), 135.1 (C1'), 132.3 (C6), 132.2 (C3'/C5'), 130.6 (C5), 129.0 (C2'/C6'), 127.6 (C7), 126.8 (C8), 125.9 (C8a), 123.7 (C4'), 120.4 ( $\text{H}_A\text{C}=\text{}$ ), 115.2 (C9a), 99.6 (C3), 48.5 (C2''/C6''), 25.5 (C3''/C5''), 24.0 (C4''). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> masa calculada para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 449.08592; encontrada: 449.08609.

**4.3.5 (E)-9-(4-cloroestiril)-3-(piperidin-1-il)furo[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona *4e*** De 0.100 g (0.273 mmol) de *3e* y 0.027 mL (0.273 mmol) de piperidina, y después de 2 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.077 g (70%) de *4e*, C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, como un sólido amarillo pálido, **p.f.** >217 °C (descomposición); **R<sub>f</sub>** = 0.38 (50% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** 1740 (C=O lactona), 1627 (C=N), 1577 (C=C vinílico), 1507 (C=C aromático), 1442 (C=C aromático), 1331 (C-N), 986 cm<sup>-1</sup> (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H8), 8.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H5), 8.12 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H<sub>A</sub>C=), 7.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H6), 7.69 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H7), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H2'/H6'), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H3'/H5'), 7.36 (d, J = 16.6 Hz, 1H, =CH<sub>B</sub>), 6.31 (s, 1H, H3), 2.77 (sa, 4H, H2''/H6''), 1.62–1.67 (m, 4H, H3''/H5''), 1.53–1.48 (m, 2H, H4''). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 168.1 (1–C=O), 161.7 (C3a), 151.7 (C4a), 146.6 (C9), 141.0 (=CH<sub>B</sub>), 135.4 (C4'), 134.6 (C1'), 132.3 (C6), 130.6 (C5), 129.2 (C3'/C5'), 128.8 (C2'/C6'), 127.7 (C7), 126.8 (C8), 125.9 (C8a), 120.2 (H<sub>A</sub>C=), 115.2 (C9a), 99.6 (C3), 48.5 (C2''/C6''), 25.5 (C3''/C5''), 24.0 (C4''). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]<sup>+</sup> masa calculada para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 405.13643; encontrada: 405.13608.

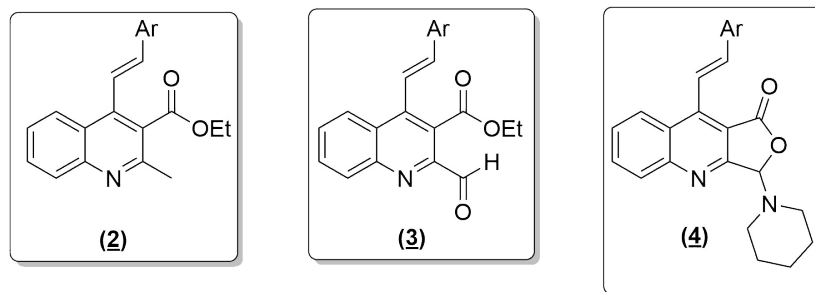
**4.3.6 (E)-3-(piperidin-1-il)-9-(4-(trifluorometil)estiril)furo[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona *4f*** De 0.068 g (0.170 mmol) de *3f* y 0.017 mL (0.170 mmol) de piperidina, y después de 3 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.044 g (60%) de *4f*, C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, como un sólido blanco, **p.f.** >196 °C (descomposición); **R<sub>f</sub>** = 0.38 (50% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** 1742 (C=O lactona), 1594 (C=N), 1505 (C=C vinílico), 1439 (C=C aromático), 1402 (C=C aromático), 1321 (C-N), 953 cm<sup>-1</sup> (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H8), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H5), 8.21 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H<sub>A</sub>C=), 7.92 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H6), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H2'/H6'), 7.73–7.69 (m, 3H, H7, H3'/H5'), 7.41 (d, J = 16.6 Hz, 1H, =CH<sub>B</sub>), 6.33 (s, 1H, H3), 2.78 (sa, 4H, H2''/H6''), 1.68–1.62 (m, 4H, H3''/H5''), 1.53–1.49 (m, 2H, H4''). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 168.0 (1–C=O), 161.7 (C3a), 151.7 (C4a), 146.1 (C9), 140.4 (=CH<sub>B</sub>), 139.5 (C1'), 132.4 (C6), 131.2 (C4'), 130.7 (C5), 127.9 (C7),

127.7 (C2'/C6', C3'/C5'), 126.6 (C8), 125.9 (C8a), 125.9 (q, J = 3.4 Hz, 4'-CF<sub>3</sub>), 122.2 (H<sub>A</sub>C=), 115.5 (C9a), 99.7 (C3), 48.5 (C2''/C6''), 25.5 (C3''/C5''), 24.0(C4''). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]<sup>+</sup> masa calculada para C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 439.16279; encontrada: 439.16223.

**4.3.7 (E)-9-(4-bromoestiril)-3-(pirrolidin-1-il)furo[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona 4g** De 0.100 g (0.248 mmol) de 3d y 0.020 mL (0.248 mmol) de pirrolidina, y después de 4 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.053 g (50 %) de 4g, C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, como un sólido beige, **p.f.** >192 °C (descomposición); **R<sub>f</sub>** = 0.43 (50 % acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 1739 (C=O lactona), 1629 (C=N), 1578 (C=C vinílico), 1505 (C=C aromático), 1487 (C=C aromático), 1296 (C-N), 947 cm<sup>-1</sup> (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.49 (da, J = 8.6 Hz, 1H, H8), 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H5), 8.14 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H<sub>A</sub>C=), 7.92–7.88 (m, 1H, H6), 7.71–7.67 (m, 1H, H7), 7.59–7.54 (m, 4H, H2'/H6', H3'/H5'), 7.36 (d, J = 16.6 Hz, 1H, =CH<sub>B</sub>), 6.60 (s, 1H, H3), 2.96–2.92 (m, 4H, H2''/H5''), 1.89–1.85 (m, 4H, H3''/H4''). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]<sup>+</sup> masa calculada para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 435.07027; encontrada: 435.07062.

## 5. Resultados y análisis

Para identificar y valorar mejor el volumen de trabajo realizado en esta investigación, en la Figura 26 se presentan las estructuras generales de las tres series pequeñas de compuestos sintetizados: los estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo 2, sus respectivos 2-formil derivados 3, y los nuevos híbridos moleculares estirilfuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona finales 4, compuestos que fueron desarrollados aplicando el esquema retrosintético de la Figura 22 (ver Planteamiento del Problema).

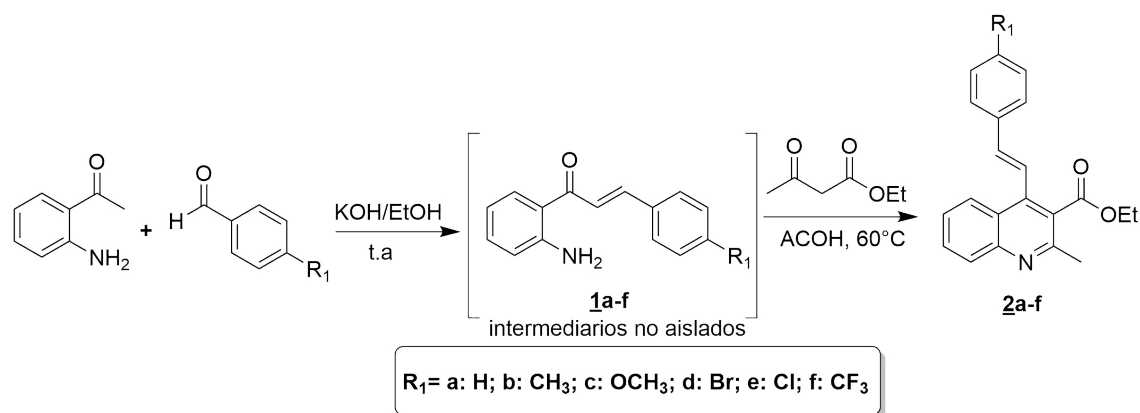


**Figura 26.** Estructuras generales de los compuestos sintetizados en este Trabajo de Grado

### 5.1. Síntesis de los (*E*)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo 2a-f.

La síntesis de esta serie de compuestos se decidió realizarla en su versión one-pot directamente desde la 2'-aminoacetofenona y sin recurrir al aislamiento y purificación del producto de la condensación de Claisen-Schmidt (la 2'-aminochalcona), que era el producto de partida utilizado en trabajos previos realizados en el LSO para sintetizar 4-estirilquinolinas (4-estirilquinolin-2-onas) análogas con diferentes sustituyentes en C-3 vía la reacción de *Friedländer* (Rodríguez Ibañez, 2018; Meléndez Méndez, 2018; Plata Caballero, 2018).

La síntesis one-pot de dos pasos que se implementó en este Trabajo de Grado supuso llevar a cabo el proceso de la condensación de *Claisen-Schmidt* entre la 2'-aminoacetofenona y diferentes aldehídos aromáticos (primer paso), y la reacción de *Friedländer* (ciclocondensación) de la 2'-aminochalcona intermediaria (producto de *Claisen-Schmidt*) con el acetoacetato de etilo en el mismo recipiente (segundo paso), tal como se muestra en la Figura 27. La idea principal de este enfoque era ahorrar tiempo, recursos y eficiencia en los rendimientos globales de la reacción, mediante un simple control del pH del medio de reacción donde debían transcurrir las dos transformaciones químicas que conducirían a los productos de interés 2.



**Figura 27.** Síntesis one-pot de las estililquinolinas **2a-e**.

Según este esquema, en la primera etapa se llevó a cabo la formación de las correspondientes 2'-aminochalconas **1a-f**, como los productos esperados de la reacción entre la 2'-aminoacetofenona y los aldehídos aromáticos seleccionados en solución etanólica de KOH (condensación de *Claisen-Smith*), los cuales, como aparece en el esquema, no fueron aislados (excepto la 2'-aminochalcona **1f**). Los controles del avance de las reacciones (CCF, usando muestras genuinas de 2'-aminochalconas), indicaron que los productos de partida se habían consumido en su totalidad después de 3-4 horas, y que las 2'-aminochalconas **1a-f** se habían formado como un único producto (en el caso de **1f**, también se observó la formación de cantidades considerables de otro producto). Constatada la formación de **1a-e**, a continuación, se neutralizó con ácido acético la cantidad de KOH presente en el medio de reacción, después de lo cual otros 3 mL de ácido (guardando la relación 3 mL de AcOH por 1 mmol de 2-aminoacetofenona) fueron adicionados junto con la cantidad molar calculada del acetoacetato de etilo. Lo que se buscaba con el cambio del pH del medio de reacción era recrear las condiciones de reacción que se habían optimizado cuando, por primera vez, en el LSO, se abordó la síntesis de 4-estirilquinolinas a partir de 2'-aminochalconas y compuestos dicarbonílicos como la 2,4-pentanodiona, el benzoilacetato de etilo y la benzoilacetona (Rodríguez Ibañez, 2018; Meléndez Méndez, 2018; Plata Caballero, 2018).

Para recrear esas condiciones, las mezclas de reacción resultantes se calentaron a 60 °C con

agitación permanente (segunda etapa), lo que, en esencia, representa una típica ciclocondensación de *Friedländer* entre **1a-e** y el acetoacetato de etilo. Los controles del avance de cada una de las reacciones (CCF) indicaron que **1a-e** se habían consumido a las 5-9 horas de calentamiento, y que, en cada caso, se había formado un único producto, el cual resultó ser el producto de *Friedländer* esperado. Los crudos de reacción fueron purificados por cromatografía en columna, aislándose los productos de interés **2a-e** con rendimientos globales muy buenos (75-86%).

Cuando se compara el enfoque de síntesis recién descrito con el descrito previamente en los Trabajos de Grado de Angie Meléndez, (Meléndez Méndez, 2018) Esteban Plata (Plata Caballero, 2018) y Diego Rodríguez, (Rodríguez Ibañez, 2018) saltan a la vista las ventajas incontrovertibles del primero con respecto a los tiempos promedio de reacción para acceder a los productos finales, en este caso, **2a-e**, y a sus rendimientos globales; y si además se tiene en cuenta el ahorro de las cantidades significativas de disolventes que se utilizaban en la purificación de las 2'-aminochalconas intermedias, queda claro, entonces, que la síntesis one-pot de dos pasos implementada en este Trabajo de Grado resulta ser mucho más eficiente y, en términos de economía atómica, mucho más llamativa, lo que, a su vez, demuestra la validez de la hipótesis de trabajo que fue formulada al inicio de la investigación.

Como se aclaró en la Parte Experimental, el derivado **2f** se sintetizó empleando la metodología tradicional, esto es, aislando y purificando la correspondiente 2'-aminochalcona **1f**. Lo anterior se debió a que, en las condiciones tradicionales de la condensación de *Claisen-Schmidt*, una considerable cantidad de **1f**, al ser un aceptor de *Michael*, sufrió una adición conjugada de tipo *aza-Michael* intramolecular y se transformó en el cicloaducto de *Michael*, es decir, en la correspondiente 2-(4-trifluorometilfenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-ona. Es pertinente aclarar, en este punto, que para el resto de 2'-aminochalconas **1a-e** no se observó su conversión parcial al producto *aza-Michael*. La posterior reacción de *Friedländer* entre **1f** y el acetoacetato de etilo en ácido acético glacial condujo al producto esperado **2f** con un rendimiento del 58%, después de 12 horas de calentamiento a 60 °C.

Como es habitual, la caracterización de **2a-f** se realizó por espectroscopia de infrarrojo (Ver parte experimental), espectrometría de masas (Anexo C) y resonancia magnética nuclear monodimensional ( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  RMN, Anexos F), y bidimensional heteronuclear HMBC (Ver parte experimental).

Para corroborar la identidad estructural de los estililquinolina-3-carboxilatos **2a-f** se analizaron inicialmente sus espectros IR, constatándose, en primera instancia, la desaparición de las bandas de absorción de las vibraciones de tensión simétrica y asimétrica del enlace N–H del grupo amino primario, que sí está presente en la 2'-aminoacetofenona de partida y/o en las correspondientes 2'-aminochalconas intermediarias de las que derivaron directamente **2a-f**, y, en segunda instancia, la aparición, en  $1706\text{-}1724\text{ cm}^{-1}$ , de una banda de absorción intensa asociada a la vibración de tensión del grupo carbonilo de la función éster. La formación del anillo de la quinolina se evidenció por la banda de absorción asociada a la vibración de tensión del enlace C=N endocíclico, que aparece en  $1634\text{-}1641\text{ cm}^{-1}$ , y por las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión y flexión de los enlaces C=C endocíclicos, las cuales se registran en las regiones  $1562\text{-}1592\text{ cm}^{-1}$  y  $1486\text{-}1495\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. El fragmento *E*-estirilo, a su vez, se identificó por las bandas de absorción asociadas a la vibración de tensión del enlace C=C ( $1603\text{-}1614\text{ cm}^{-1}$ ) y a la vibración de flexión fuera del plano ( $947\text{-}955\text{ cm}^{-1}$ ), que es característica para un alqueno disustituido con una configuración *trans* (CHR=CHR'). Los números de onda de las principales bandas de absorción registradas en el infrarrojo para cada uno de los compuestos **2a-f** se encuentran reportadas en la Parte Experimental.

Las masas exactas de **2a-f**, expresadas como la relación masa/carga ( $m/z$ ), fueron determinadas con los espectros de masas de alta resolución, usando la técnica Q-TOF-ESI (ver Parte Experimental).

La formación de los productos de *Friedländer* **2a-f** se confirmó inequívocamente con el análisis minucioso de las señales que se registraron en sus espectros de RMN. Así, en la región alifática de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ , entre  $4.36\text{-}4.37\text{ ppm}$  y  $1.29\text{-}1.30\text{ ppm}$ , se registran un cuartete y un triplete, ambos con una constante de acoplamiento de  $7.1\text{ Hz}$ , que en conjunto integran para cinco

protones y que solo pueden pertenecer a los protones del fragmento etóxilo de la función éster, así como un singulete centrado en 2.75-2.76 ppm, que integra para 3 protones y que solo puede corresponder al grupo metilo ubicado en la posición 2 de la quinolina (2-CH<sub>3</sub>). Estas tres señales identifican los vestigios estructurales que quedaron del componente 1,3-dicarbonílico seleccionado (acetoacetato de etilo) que se consumió en la etapa clave de la transformación química, esto es, la reacción de Friedländer.

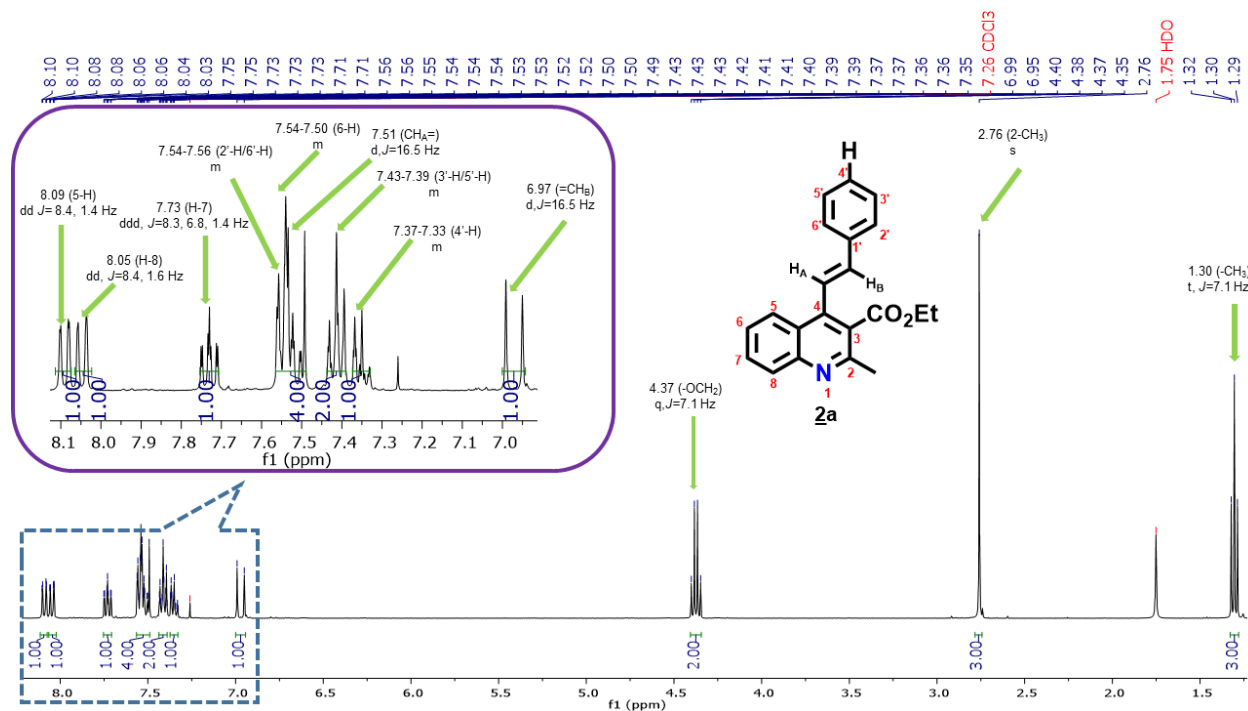
La asignación de los protones aromáticos del anillo quinolínico se realizó fácilmente usando las multiplicidades que presentaron sus respectivas señales. En los espectros de los derivados 2a-c y 2f, los protones 5-H y 8-H resuenan como doblete de dobletes (dd) centrados en 8.06-8.10 y 8.03-8.05 ppm, respectivamente, con constantes de acoplamiento de 8.2-8.5 Hz y 1.2-1.6 Hz, las cuales representan los valores de los acoplamientos <sup>3</sup>J entre los protones H-5/H-6, y H-8/H-7, y los acoplamientos <sup>4</sup>J entre H-5/H-7, y H-8/H-6, respectivamente; en los espectros de 2d y 2e, las señales de estos dos protones se solapan generando sendos multipletes localizados en 8.02-8.09 ppm. En los espectros de 2a y 2c-e, la señal del protón H-6 se registra como un multiplete localizado en 7.50-7.55 ppm, mientras que en los espectros de 2b y 2f se registra como un doblete de doblete de doblete (ddd), centrado en 7.52-7.54 ppm y con constantes de acoplamiento de 8.2-8.4 Hz, 6.8-6.9 Hz y 1.2-1.3 Hz, las cuales representan los valores de los acoplamientos <sup>3</sup>J con los protones 5-H y 7-H y del acoplamiento a cuatro enlaces con el protón 8-H, respectivamente. En el caso de la señal del protón 7-H, ésta se registra en todos los espectros como un doblete de doblete de doblete (ddd), centrado en 7.72-7.75 ppm y con constantes de acoplamiento muy similares a las del protón 6-H en los espectros de 2b y 2f.

La presencia del fragmento estirilo conectado al C-4 del anillo de la quinolina, así como su estereoquímica, se determinó por el número de señales y sus correspondientes integrales que aparecían registradas en la zona aromática de los espectros, señales que son fácilmente distinguibles de las generadas por los cuatro protones del anillo de la quinolina. De las señales del fragmento estirilo, sobresalen los dos dobletes generados por los dos protones vinílicos, designados como

H<sub>A</sub> y H<sub>B</sub>, los cuales aparecen centrados en 7.37-7.61 ppm y 6.89-6.98 ppm, siendo el protón H<sub>A</sub> el que resuena, en todos los casos, a campo más bajo. Estos dobletes presentan una constante de acoplamiento de 16.5 Hz, un valor que es característico para alquenos disustituídos con una configuración *trans* y del cual se infiere con total certeza que la síntesis one-pot de **2a-f**, a partir de la 2'-aminoacetofenona, transcurrió con completa estereoselectividad, es decir, con la formación exclusiva del isómero *E*. Ahora bien, si se tiene en cuenta que durante la reacción de *Friedländer* el fragmento estirilo no participa directamente en el proceso de ciclocondensación, queda claro, entonces, que la configuración *E* de dicho fragmento quedó definida en el proceso de formación de la 2'-aminochalcona intermediaria (condensación de *Claisen-Schmidt*), y que ésta se retuvo durante la reacción de *Friedländer*. Por otro lado, la diferencia significativa en los desplazamientos químicos de H<sub>A</sub> y H<sub>B</sub> (aproximadamente 0.48-0.63 ppm) puede ser atribuida al efecto de protección anisotrópica que ejerce el grupo carbonilo de la función éster sobre el protón H<sub>B</sub>, que, por su disposición espacial, al parecer, cae en el cono de protección de este grupo.

En cuanto a la asignación de los protones aromáticos del fragmento estirilo, ésta se realizó, como ya se mencionó, teniendo en cuenta el número de señales registradas en los espectros, las cuales, a su vez, estaban definidas por el grado de sustitución y la naturaleza de los sustituyentes presentes en el anillo del benceno. Sobre esta base, se encontró que los protones equivalentes H<sub>2'</sub>/H<sub>6'</sub>, en los espectros de **2a-c** y **2e,f**, se registran como multipletes entre 7.43-7.56 ppm y como un doblete centrado en 7.41 ppm ( $3J = 8.4$  Hz), en el espectro de **2d**. También como multipletes (6.92-7.76 ppm) se registran las señales de los protones equivalentes H<sub>3'</sub>/H<sub>5'</sub> en los espectros de **2a,c** y **2e,f**, mientras que en los espectros de **2b** y **2d** se registran como dobletes centrados en 7.22 y 7.54 ppm con constantes de acoplamiento  $^3J$  de 8.0 y 8.4 Hz, respectivamente. Por último, el protón 4'-H, en el espectro de **2a**, resuena como un multiplete localizado en 7.33-7.37 ppm.

Como una constatación del análisis recién expuesto y también como un ejemplo representativo, en la Figura 28 se reproduce el espectro de RMN <sup>1</sup>H de la estirilquinolina **2a**, y una expansión de la zona aromática con todas las señales debidamente asignadas.



**Figura 28.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  y expansión de la zona aromática del  $(E)$ -2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxilato de etilo **2a** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

Los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de los protones presentes en las estructuras de **2a-f** están recopilados en la Parte Experimental.

Los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de **2a-f** registraron las señales de todos los carbonos (alifáticos, vinílicos y aromáticos) que constituyen el esqueleto carbonado de cada molécula analizada, siendo, por lo tanto, una prueba corroborativa de su respectiva identidad (ver Parte Experimental). Para hacer más breve y menos dispendioso el análisis de las señales registradas, éste se centrará sólo en las señales de los carbonos que testimonian la formación del anillo de la quinolina, esto es, las señales de los carbonos cuaternarios 2-C, 3-C, 4-C y 4a-C, pues son estos carbonos los que se utilizaron para corroborar, con ayuda de los espectros de HMBC, las conectividades del núcleo central de la quinolina con los sustituyentes en 2-C (metilo), en 3-C (etoxicarbonilo) y en 4-C (fragmento vinilo disustituido  $-\text{CH}_\text{A}=\text{CH}_\text{B}-$ ). Los desplazamientos químicos de los cuatro carbonos

mencionados se registraron, de campo bajo a campo alto, en 154.7–154.8 ppm (2-C), 141.5-142.4 ppm (4-C), 126.2-126.3 ppm (3-C) y 124.5–124.8 ppm (4a-C). Como era de esperar, de las cuatro señales, la del carbono 2-C es la que está desplazada a campo más bajo debido a que es el carbono con menor densidad electrónica, misma ocasionada por el nitrógeno piridínico electrodeficiente.

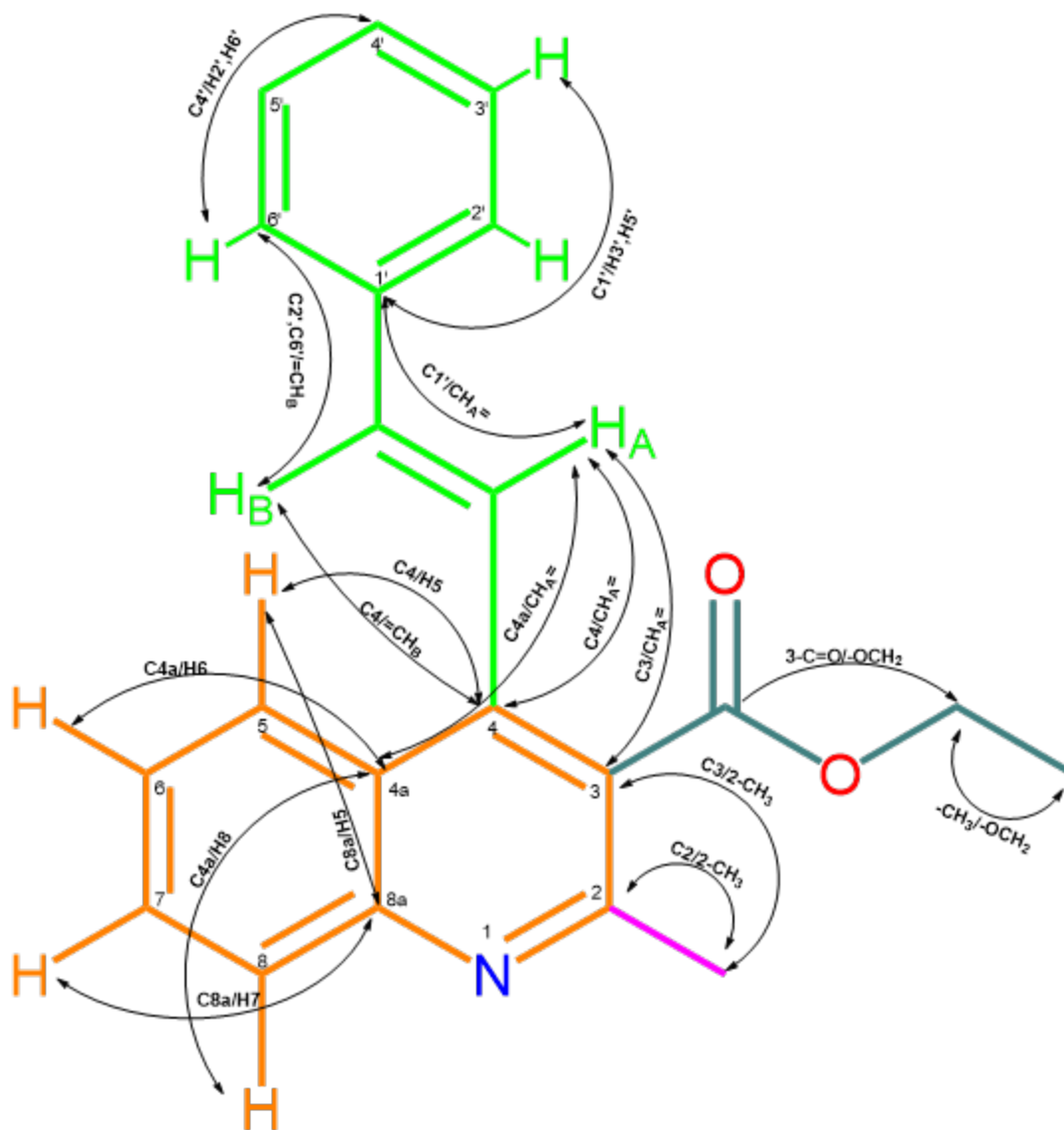
Las señales que definieron la identidad de los sustituyentes en C-2, C-3 y C-4 del anillo de la quinolina se registraron en: 23.8-23.9 ppm (para el 2-CH<sub>3</sub>), 119.9-125.0 y 136.1-137.7 ppm (para los carbonos vinílicos H<sub>A</sub>C= y =CH<sub>B</sub>, respectivamente), y 168.8-169.3, 61.7-61.8 y 14.3-14.4 ppm (para los carbonos carbonilo, metileno y metilo de la función éster, respectivamente). El hecho de que, de los dos carbonos vinílicos, el =CH<sub>B</sub> es el que resuena a campo más bajo, en aproximadamente 14 ppm con respecto a su homólogo CH<sub>A</sub>=, se puede explicar por la donación de densidad electrónica vía efecto mesomérico (resonancia) al núcleo de la piridina, que electrónicamente es considerado como un grupo electroatractor fuerte (sistema heterocíclico  $\pi$ -electrodeficiente).

Las asignaciones de todos los protones y carbonos se corroboraron inequívocamente mediante el análisis minucioso de los espectros bidimensionales HMBC. Sin embargo, en esta discusión, de todas las interacciones registradas (cross-peaks) en dichos espectros, solo se tendrán en cuenta las más relevantes, esto es, las que determinan la formación del anillo piridínico de la quinolina y su conectividad con los sustituyentes metilo, etoxicarbonilo y estirilo. De esta manera, la asignación del grupo 2-CH<sub>3</sub> se definió por los dos picos cruzados que correlacionan al singulete que se registra en 2.75-2.76 ppm con las señales de los carbonos cuaternarios C-2 (154.7-154.8 ppm) y C-3 (126.2-126.3 ppm); la asignación de los protones de la función éster en C-3 se definió por el pico cruzado que correlaciona al cuartete que se observa en 4.36-4.37 ppm con la señal del carbono carbonílico que se registra en 168.8-169.3 ppm, y por el pico cruzado entre la señal del carbono metilénico (61.7-61.8 ppm) y el triplete que se registra en 1.29-1.30 ppm. La conectividad del anillo quinolínico con el fragmento estirilo en C-4 quedó demostrada con los picos cruzados que relacionan a las señales del carbono cuaternario C-3 (126.2-126.3 ppm), del carbono cuaternario cabeza de puente C-4a (124.4-124.8 ppm) y del carbono aromático cuaternario 1'-C (129.2-139.6 ppm) con el doblete

que se registra en 7.37-7.61 ppm (asignado al protón H<sub>A</sub>), y por los picos cruzados entre las señales del carbono cuaternario C-4 y los carbonos aromáticos C-2'/C-6' (126.8-128.3 ppm) con el doblete que se observa en 6.89-6.98 ppm (asignado al protón H<sub>B</sub>).

La formación del anillo quinolínico y la asignación inequívoca de sus cuatro protones se demostró por la presencia de los picos cruzados entre la señal del carbono C-4 y el doblete de doblete (multiplete) que se registra en 8.06-8.10 ppm (asignado al protón H-5), y por los picos cruzados que relacionan a la señal del carbono cabeza de puente C-4a (124.4-124.8 ppm) con el doblete de doblete (multiplete) y con el multiplete (doblete de doblete de doblete) que se registran en 8.03-8.05 y 7.49-7.55 ppm, los cuales fueron asignados a los protones H-8 y H-6, respectivamente; la asignación del protón H-5 también fue corroborada por el pico cruzado que genera su señal con la del carbono cuaternario cabeza de puente C-8a (147.5-147.6 ppm), el cual genera también otro pico cruzado con el doblete de doblete de doblete que se registra en 7.72-7.75 ppm (asignado al protón H-7).

Como ejemplo representativo, en la Figura 29 se muestran todas las interacciones a dos y tres enlaces que se registraron en el espectro de HMBC del estririlquinolina-3-carboxilato **2a**, mientras que en las Figura 30 y Figura 31 se reproducen su respectivo espectro y una expansión de la zona aromática, en los que se encuentran resaltadas las correlaciones recién analizadas.



**Figura 29.** Interacciones a dos y tres enlaces registradas en el espectro de HMBC del estirilquinolina-3-carboxilato de etilo 2a.

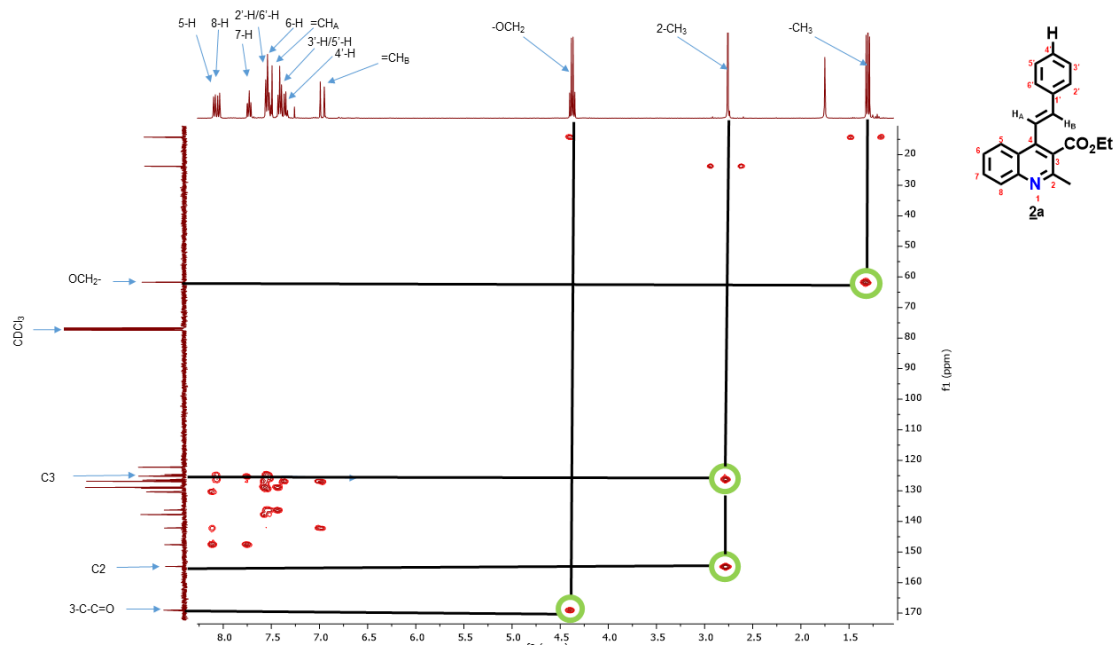


Figura 30. Espectro HMBC del derivado 2a.

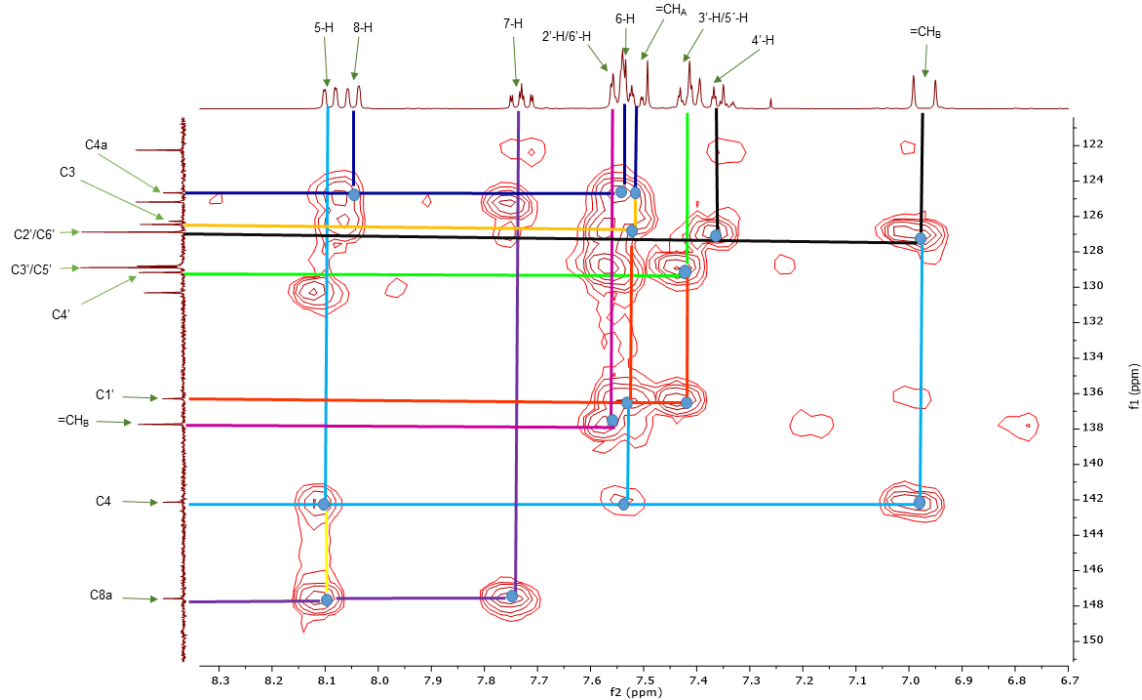
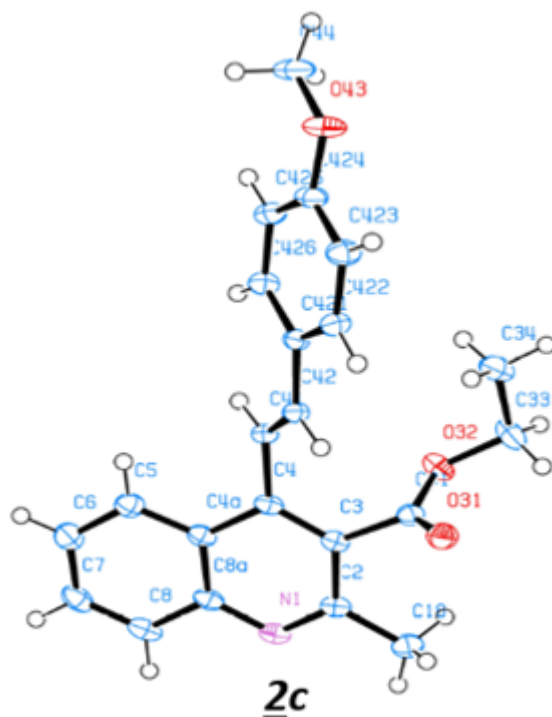


Figura 31. Expansión de la zona aromática del espectro HMBC del derivado 2a.

Para concluir con este análisis estructural, en la Figura 32 se presenta el diagrama ORTEP de monocristal del derivado 2c que se logró difractar con éxito. La estructura obtenida a partir de los datos de difracción de rayos X corroboran fehacientemente lo anteriormente deducido a partir, principalmente, de los datos de RMN.

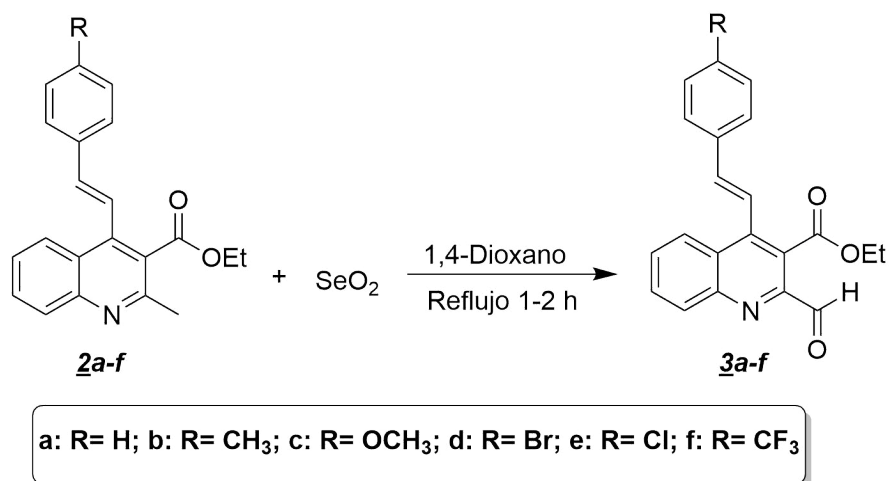


**Figura 32.** Diagrama ORTEP del (*E*)-4-(4-metoxiestiril)-2-metilquinolina-3-carboxilato de etilo 2c.

## 5.2. Síntesis de (*E*)-2-formil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo 3a-f.

Según el esquema retrosintético que quedó plasmado en la Figura 22, los estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo 2a-f representan los bloques de construcción que se requieren para realizar la posterior síntesis de la nueva serie de derivados del sistema tricíclico final 4, para lo cual inicialmente deben ser transformados en sus correspondientes formil derivados 3. En consecuencia, después de haberse confirmado la identidad inequívoca de todos los miembros de la serie 2, se abordó el estudio de su comportamiento químico frente al agente oxidante óxido de selenio, adaptando para

ello la metodología reportada por Wang y colaboradores.<sup>44</sup> Siguiendo esa metodología, cada una de las estilquinolinas **2a-f** se hizo reaccionar con 2 equivalentes de óxido de selenio en 1,4-dioxano a reflujo (Figura 33). Los respectivos controles del avance de la reacción por CCF indicaron que transcurridas 1-2 h de calentamiento, las quinolinas precursoras se habían consumido totalmente y que, en cada caso, solamente se había formado un único producto, que resultó ser el esperado formil derivado **3**; los crudos de reacción se purificaron por cromatografía en columna, obteniéndose los siguientes rendimientos para cada uno de los miembros de la serie **3**: **3a** (70%); **3b** (68%); **3c** (67%); **3d** (65%); **3e** (64%), y **3f** (57%).



**Figura 33.** Síntesis de los formil derivados **3a-f**.

Los formil derivados **3a-f** fueron caracterizados utilizando espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas de alta resolución y resonancia magnética nuclear tanto monodimensional como bidimensional. El primer indicio de la exitosa conversión de los precursores **2a-f** a los formil derivados **3a-f** se encontró en sus espectros de infrarrojo (Anexo A), en los que se registra una banda de baja intensidad entre  $2837\text{-}2867\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración de tensión del enlace C-H del nuevo carbonilo del grupo formilo, grupo que, adicionalmente, genera una nueva banda de absorción de intensidad media en la región de  $1707\text{-}1735\text{ cm}^{-1}$ , aunque en los espectros de los derivados **3b** y **3f** esta banda se solapa con la vibración de tensión del carbonilo de la función éster presente en

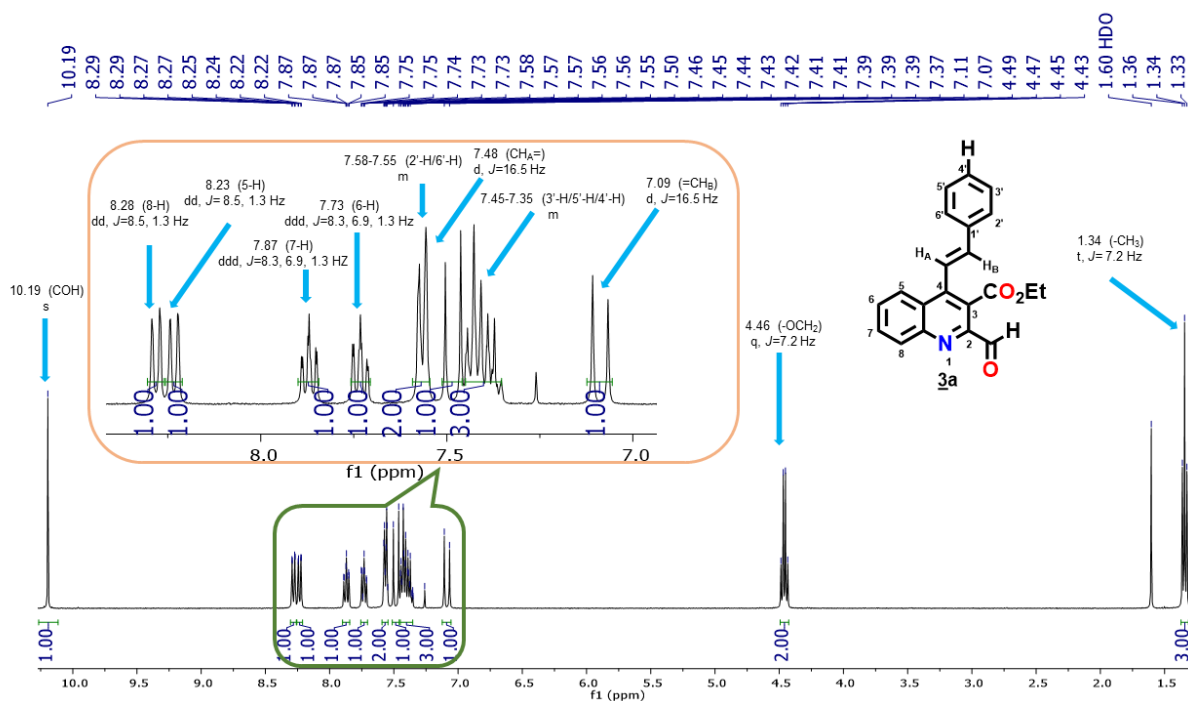
C-3, registrándose en 1707-1709  $\text{cm}^{-1}$ . Al igual que en los espectros de los precursores **2a-f**, la banda de absorción asociada a la vibración de tensión del carbonilo (C=O) de la función éster es de intensidad media-alta y se registra entre 1704-1710  $\text{cm}^{-1}$ . Entre 1628-1638  $\text{cm}^{-1}$  y 1560-1614  $\text{cm}^{-1}$  se encuentran las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión de los enlaces C=N endocíclico de la quinolina y C=C del fragmento estirilo. En los rangos comprendidos entre 1493-1561  $\text{cm}^{-1}$  y 1421-1488  $\text{cm}^{-1}$  se registran las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión y flexión de los enlaces C=C aromáticos. Finalmente, la banda correspondiente a la vibración de flexión fuera del plano característica de alquenos disustituídos con configuración *trans* (CHR=CHR'), se registra entre 924-987  $\text{cm}^{-1}$ .

Como sus precursores, las masas exactas de **3a-f**, 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).

El análisis combinado de los espectros RMN (RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  y HMBC) permitió la asignación de todos los átomos de hidrógeno y carbono, lo que condujo a la caracterización completa e inequívoca de los derivados **3a-f** (ver Parte Experimental). En los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de **3a-f** se evidencia no solo la desaparición del singulete que era generado por los protones del grupo metilo en C-2 y que aparecía entre 2.75-2.76 ppm en los espectros de **2a-f**, pero también la aparición a campo bajo, en 10.18-10.19 ppm, de un nuevo singulete que integra para un protón y que sólo puede estar asociado al protón del grupo formilo, grupo cuya formación es corroborada por la señal que se registra en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , a 192.4-192.6 ppm. La aparición de estas dos nuevas señales (la del protón y la del carbonilo del aldehído) fue la prueba confirmatoria de la formación exitosa de los productos de oxidación esperados **3a-f**. Adicionalmente, una cuidadosa inspección a los valores de los desplazamientos químicos y multiplicidades de los cuatro protones de la quinolina y del protón vinílico HB, registrados en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de **3a-f**, revela que éstos son muy similares a los registrados en los espectros de sus progenitores **2a-f**, diferenciándose tan solo por un leve desplazamiento hacia campo más bajo de sus correspondientes señales (en

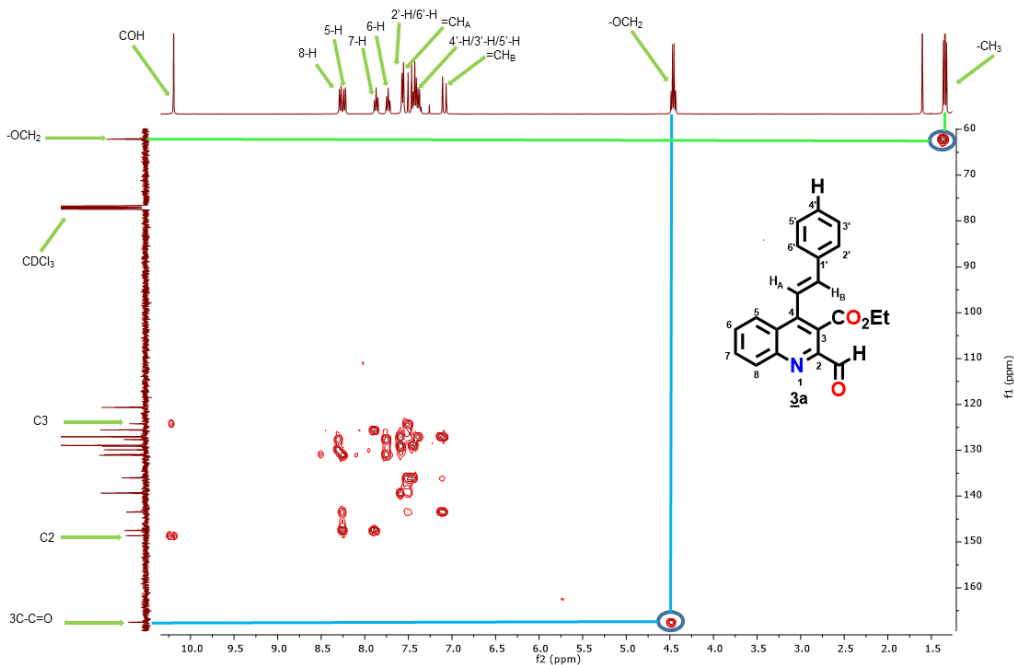
aproximadamente 0.15 ppm), y porque ahora es el protón H-8 y no el H-5 el que resuena a campo más bajo; estos dos protones se registran como dobletes de dobletes (dd), centrados en 8.27-8.30 y 8.18-8.24 ppm con una constante de acoplamiento  $^3J$  de 8.3-8.5 Hz y 8.2-8.6 Hz con H-7 y H-6 y otra constante de acoplamiento  $^4J$  de 1.3-1.4 Hz y 1.3-1.5 Hz con H-6 y H-7, respectivamente. Que el protón H-8 resuene a campo más bajo que su homólogo H-5 puede atribuirse a la disminución de la basicidad del nitrógeno piridínico ocasionada por el fuerte efecto electroattractor del grupo formilo en C-2, lo que, a su vez, provoca una considerable disminución de densidad electrónica en el protón H-8 (el par de electrones de no enlace del nitrógeno piridínico son retenidos con más fuerza y ya no pueden activar eficazmente, por efecto de resonancia, la posición C-8).

Como ejemplo representativo, en la Figura 34 se reproduce el espectro RMN  $^1\text{H}$  del derivado **3a** y una expansión de la región aromática con todas las señales de los protones asignadas, así como sus multiplicidades y constantes de acoplamiento.



**Figura 34.** . Espectro de RMN  $^1\text{H}$  y expansión de la zona aromática del (*E*)-2-formil-4-etirilquinolina-3-carboxilato de etilo **3a** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

Para no dejar lugar a dudas sobre la asignación correcta de la señal del protón del grupo formilo, en las Figura 35 y Figura 36, a manera de ejemplo representativo, se reproduce el espectro de correlación heteronuclear HMBC y una expansión de la zona aromática del compuesto **3a**, en los que, en primera instancia, se constata que la función éster no sufrió ninguna modificación estructural durante el proceso de oxidación, pues así lo evidencian el pico cruzado que relaciona a la señal del carbono carbonilo del éster (167.5 ppm) con el cuartete de los protones metilénicos (4.46 ppm), y el pico cruzado entre la señal de dicho carbono metilénico (62.1 ppm) con el triplete asociado a los protones del metilo terminal (1.34 ppm); en segunda instancia, en la expansión del espectro, se resaltan los picos cruzados que surgen de las interacciones a dos y tres enlaces entre las señales de los carbonos cuaternarios C-2 (148.6 ppm) y C-3 (124.2 ppm) con el singulete asociado al protón del formilo (10.19 ppm), así como los picos cruzados entre las correspondientes señales de carbonos y protones vinílicos (H<sub>A</sub> y H<sub>B</sub>) que dan cuenta de la existencia del fragmento estirilo. Las demás correlaciones que se registran en los espectros de HMBC de los formil derivados **3** son las mismas que se discutieron en los espectros de los precursores **2**.



**Figura 35.** Espectro de HMBC del formil derivado **3a**.

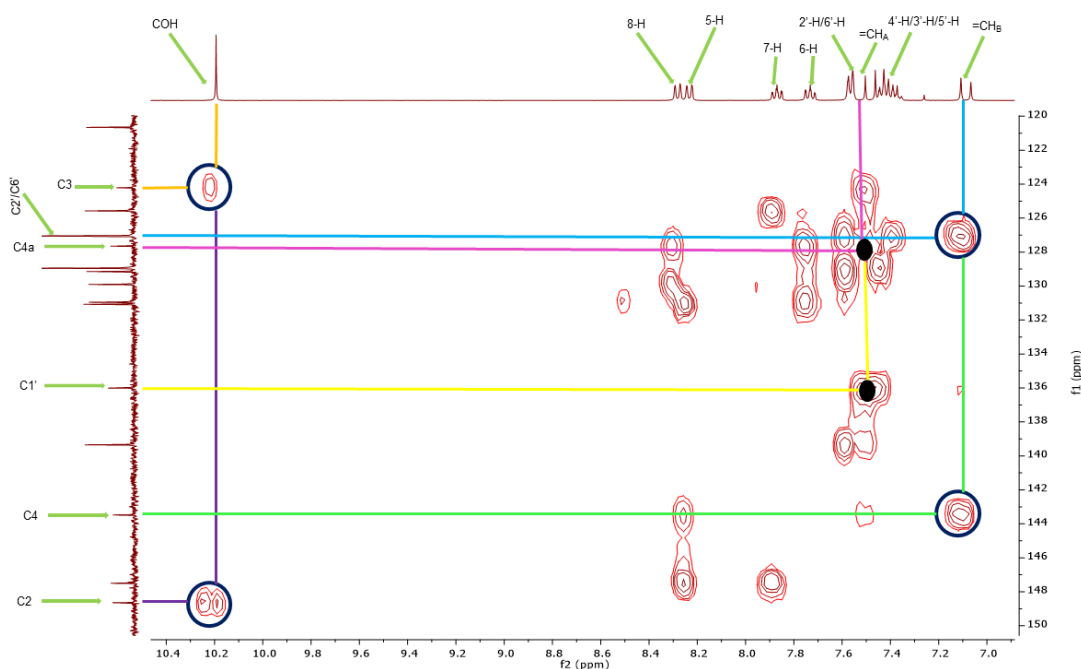


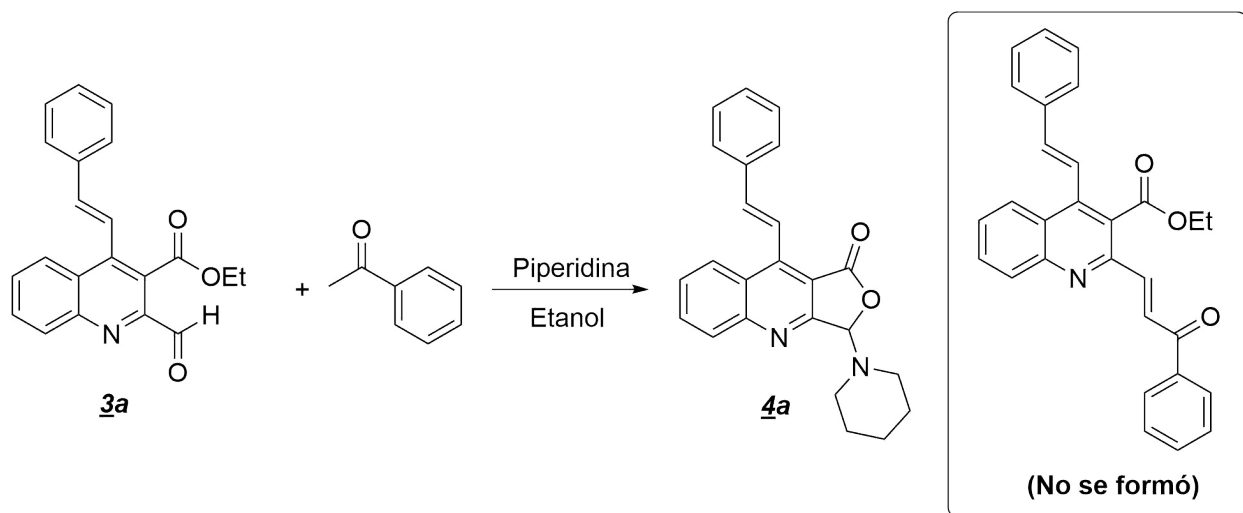
Figura 36. Expansión del espectro de HMBC del formil derivado **3a**.

### 5.3. Síntesis de las (*E*)-3-(piperidin(pirrolidin)-1-il)-9-estirilfuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-onas

#### 4.

Antes de analizar lo concerniente a los híbridos moleculares **4**, es pertinente dejar constancia de lo que inicialmente se tenía previsto hacer con los formil derivados **3**. Lo que se había previsto hacer partía de la suposición de que la presencia del grupo formilo en C-2 del anillo de la quinolina era el requerimiento estructural necesario para proceder a transformarlo en un fragmento chalcona (3-arylpropen-1-ona) vía la condensación clásica de *Claisen-Schmidt*; pero como se deseaba conservar intacta la función éster ubicada en C-3, en lugar de la usual solución etanólica de KOH, se optó por la piperidina como base promotora de esta reacción, adaptando las condiciones de reacción que ya habían sido empleadas en el Laboratorio de Síntesis Orgánica para acceder a chalconas semirrígidas derivadas de la dihidroquinolin-4-ona (Ardila Rodríguez, 2018). Para los ensayos exploratorios se seleccionó el formil derivado **3a**, el cual se hizo reaccionar con cantidades equimolares de acetofenona y piperidina en etanol a reflujo (Figura 37). En estas condiciones de reacción, al cabo

de 2 horas, se observó la formación de un precipitado blanco, el cual se filtró, se lavó con etanol frío (20 mL) y se secó; la cromatografía de capa fina (CCF) reveló que este precipitado era un producto limpio, cuya estructura, determinada a partir de la información registrada en sus espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , resultó ser la correspondiente a la de la (*E*)-3-(piperidin-1-il)-9-estirilfuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona **4a** y no a la de la chalcona esperada. Este resultado, un tanto inesperado, claramente indica que la piperidina, en las condiciones de reacción empleadas, actúa exclusivamente como un nucleófilo atacando el formilo altamente electrodeficiente y no como una base abstrayendo un protón del metilo de la acetofenona (como sí lo hace el KOH en las condiciones normales de la condensación de *Claisen-Schmidt*), siendo esta la causa de que la acetofenona (en su forma de enolato) no haya participado en absoluto en el curso de la reacción. Con fines de reproducir y darle mayor fundamento a lo encontrado, se decidió entonces repetir la reacción en ausencia de la acetofenona, obteniéndose nuevamente el mismo producto tricíclico **4a**, con el mismo rendimiento (80%) y en el mismo tiempo de reacción.



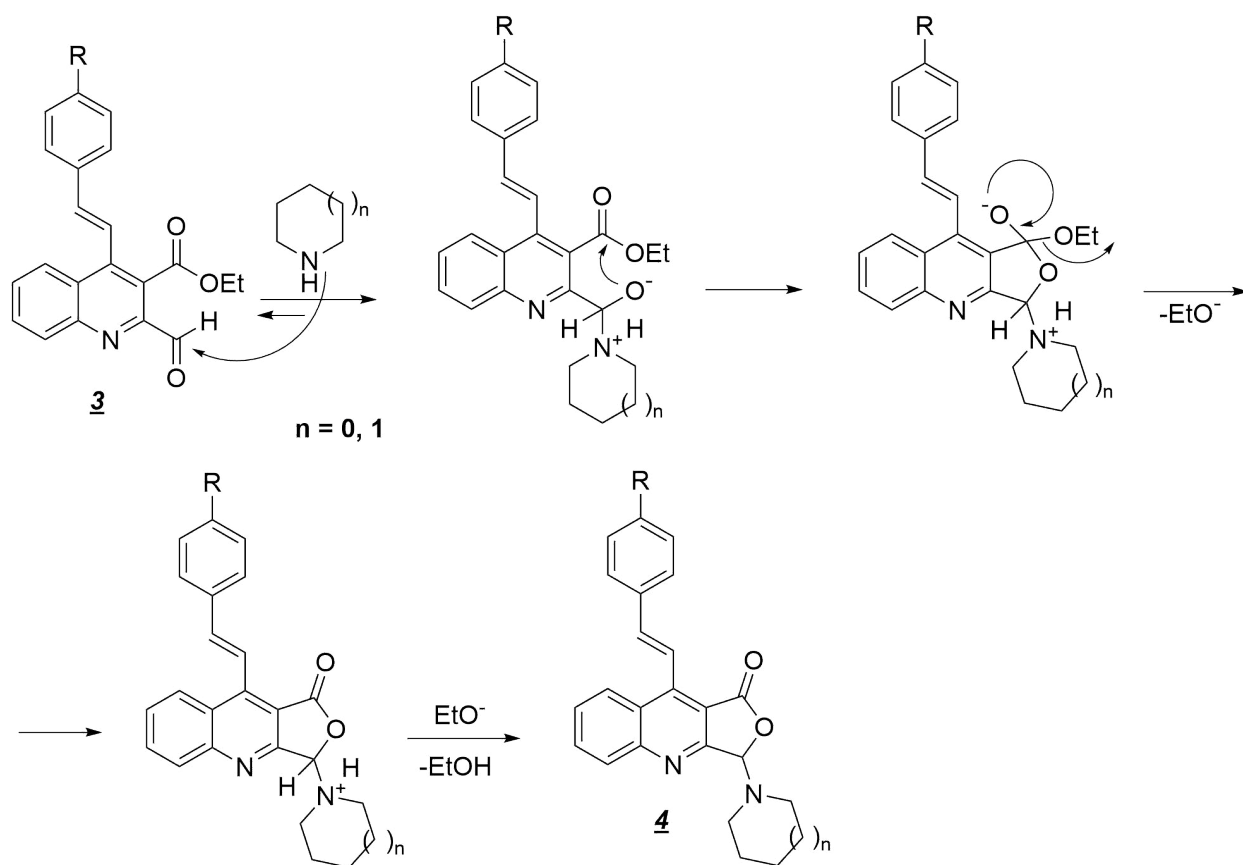
**Figura 37.** Producto tricíclico formado en la reacción del formil derivado **3a** con la acetofenona y la piperidina.

Una cuidadosa y dirigida revisión bibliográfica sobre compuestos híbridos con los elementos

estructurales contenidos en **4a** reveló que no hay información disponible en la literatura especializada sobre esa familia de compuestos, aunque el propio sistema tricíclico de la furo[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona y una miríada de sus derivados sí ha sido ampliamente estudiado desde los puntos de vista sintético y biológico, algunos destacándose por sus promisorias propiedades antiproliferativa y antibacteriana (Laurentiz y cols., 2018; Hayat y cols., 2015; Savina y cols., 2007; Tufail y cols., 2017).

A la luz de este interesante resultado, y guiados por la información recabada en la revisión bibliográfica (ver apartados 2.5 y 2.6 del Estado del arte), se decidió echar a un lado los intentos por transformar el grupo formilo de **3** en un fragmento chalcona y centrar los esfuerzos en la construcción de una pequeña serie de análogos de **4a**, para promover posteriormente su estudio como potenciales agentes antitumorales. Con esta idea en mente, el resto de formil derivados **3b-f** se hizo reaccionar con la piperidina en etanol a reflujo, obteniéndose, como se esperaba, las correspondientes 9-estirilfuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-onas **4b-f** con rendimientos del 60, 67, 80, 70 y 60 %, respectivamente, también como sustancias sólidas y en tiempos de reacción de 2-3 horas. De manera similar, la reacción entre el formil derivado **3d** y la pirrolidina produjo, después de 4 horas de calentamiento y con un rendimiento del 50 %, la respectiva 9-estirilfuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona **4g**.

A pesar de no contar con evidencias experimentales que testimonien la manera como ocurrió la transformación de **3** a **4**, como, por ejemplo, el aislamiento y la identificación de intermediarios de reacción, en la Figura 38 se propone un mecanismo simplificado que recoge la cascada de eventos que pudieron haber tenido lugar en el transcurso de dicha transformación: adición nucleofílica de la amina secundaria heterocíclica al carbonilo más electrodeficiente con formación del correspondiente aminolato; adición nucleofílica intramolecular del aminolato incipiente al carbonilo de la función éster y la subsiguiente eliminación del etóxilo; y, finalmente, la desprotonación de la amina secundaria con formación de los productos finales **4**.



**Figura 38.** Mecanismo simplificado propuesto para la formación de los productos finales **4a-g**.

De manera similar a como se procedió con los estililquinolina-3-carboxilatos de etilo y sus formil derivados, las estililfuro[*b*]quinolinas **4a-g** también fueron completamente caracterizadas por las técnicas analíticas convencionales de IR, espectrometría de masas de alta resolución y RMN monodimensional (RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ ) y bidimensional (HMBC). Al analizar los espectros de IR de estos compuestos se advierte que las dos bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión de los grupos formilo y éster, características en los espectros de los precursores **3**, no aparecen, y en su lugar, pero desplazada a números de onda ligeramente más altos, a  $1737\text{-}1742\text{ cm}^{-1}$ , se registra una nueva banda de absorción de intensidad media que es característica para vibraciones de tensión asociadas a carbonilos de  $\gamma$ -lactonas; esta banda de absorción es el primer

indicio que confirma la formación de **4**. El resto de señales que se registran en los espectros de IR son muy similares a las registradas en los espectros de los precursores **3**: entre 1594-1632  $\text{cm}^{-1}$ , la banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión del enlace C=N endocíclico de la quinolina; entre 1574-1602  $\text{cm}^{-1}$ , la banda de absorción asociada a las vibraciones de tensión del enlace C=C del fragmento estirilo; entre 1504-1509  $\text{cm}^{-1}$  y 1439-1487  $\text{cm}^{-1}$ , las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión y flexión de los enlaces C=C aromáticos; y, finalmente, entre 946-986  $\text{cm}^{-1}$ , la banda de absorción asociada a la vibración de flexión fuera del plano característica para un alqueno disustituido (CHR=CHR') con una configuración *trans* (ver Parte Experimental).

Las masas exactas de **4a-g**, 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).

El análisis exhaustivo y combinado de los espectros de RMN monodimensionales (RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) y bidimensionales (HMBC), facilitó la asignación de todos los átomos de hidrógeno y carbono que constituyen las moléculas examinadas, recabándose así las evidencias espectroscópicas necesarias para la determinación inequívoca de las estructuras de **4a-g** (ver Parte Experimental). Al analizar y comparar las señales (desplazamientos químicos y multiplicidades) de los protones aromáticos y vinílicos que se registran en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de **4**, se constata que éstas son muy similares a las de sus protones homólogos registradas en los espectros de **3**, diferenciándose tan solo en que, en los espectros de **4**, los protones H-5, H-6 y H-8 resuenan a campo ligeramente más bajo (en aproximadamente 0.02-0.31 ppm), mientras que los valores de los desplazamientos del protón H-7 son los mismos que presentó su homólogo en los espectros de **3**; de igual manera, los dobletes asociados a los protones vinílicos  $\text{H}_\text{A}$  y  $\text{H}_\text{B}$  se registran a campo más bajo, siendo más acentuado el desplazamiento del protón  $\text{H}_\text{A}$  (en aproximadamente 0.64 ppm) y más leve para el protón  $\text{H}_\text{B}$  (en aproximadamente 0.31 ppm), y por los valores de sus constantes de acoplamiento (aproximadamente 16.0 Hz) se concluye que la configuración del fragmento estirilo en **4** continúa

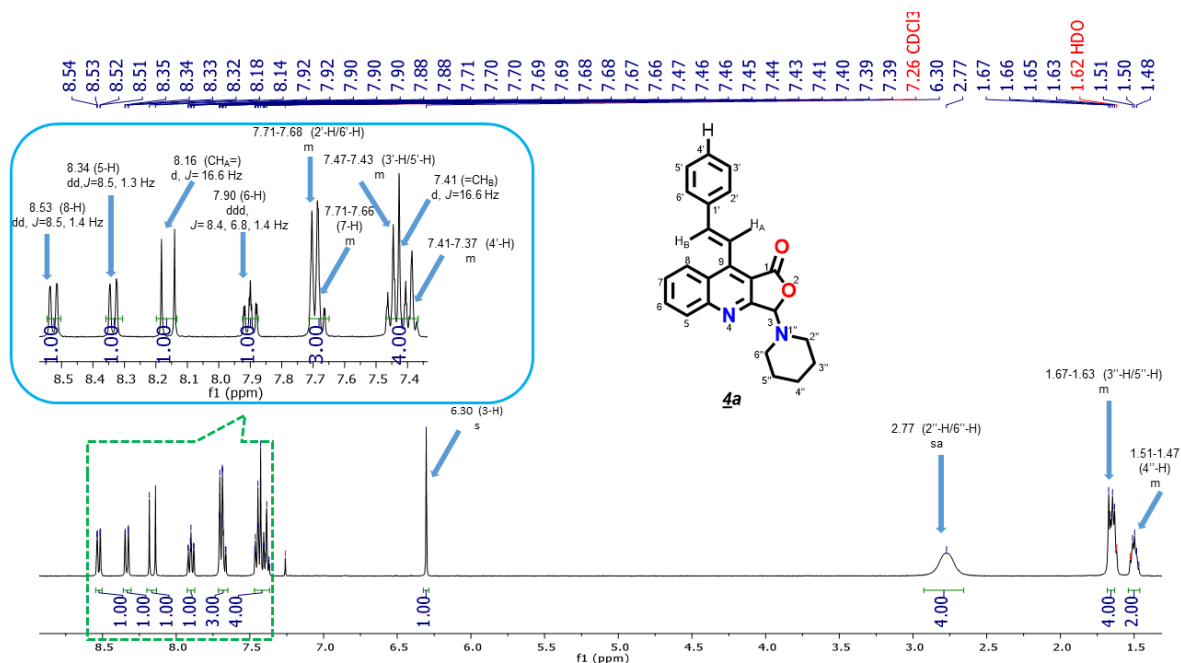
siendo *E*, como era de esperar. Esa diferencia considerable en el desplazamiento químico del protón H<sub>A</sub> en los espectros de **4**, respecto de su homólogo en los espectros de **3**, podría deberse a que por la rigidez del anillo de la  $\gamma$ -lactona, éste cae en el cono de desprotección de la nube  $\pi$  del núcleo de la quinolina y no del fenilo del estirilo.

Expuesto lo anterior, ahora solo falta resaltar las señales que testimonian la formación del nuevo anillo  $\gamma$ -lactónico y la presencia del anillo de la piperidina (pirrolidina). Así, lo primero que llama la atención cuando se analizan los espectros de **4** es la ausencia, en la zona alifática de los espectros, del cuartete y del triplete que identificaban al etóxilo de la función éster, así como del singlete a campo bajo que identificaba a la función aldehído, pero también se advierte la presencia de un nuevo singlete centrado en 6.29-6.60 ppm y que integra para un protón; por el valor de su desplazamiento químico pareciera corresponder a un hidrógeno aromático, pero en realidad corresponde al hidrógeno pseudo-alifático metínico 3-H del recién formado anillo  $\gamma$ -lactónico. En los espectros de RMN <sup>13</sup>C también se evidencia la desaparición de las señales de los dos carbonos del etóxilo (un carbono metilénico y un carbono metílico) y la señal del formilo, pero, además de las señales asociadas a los carbonos del anillo de la quinolina y del fragmento estirilo (presentes también en los espectros de los precursores **3**), se registra en la zona intermedia de los espectros, a 99.3-99.7 ppm, una nueva señal que fue asignada al carbono metínico C-3, mientras que a campo bajo de los espectros, a 168.0-168.3 ppm, aparece la señal del carbonilo lactónico, cuyo desplazamiento químico, por cierto, es muy similar al del carbonilo de la función éster (167.3-167.7 ppm) en los espectros de los formil derivados **3**. Con estas incuestionables evidencias espectroscópicas quedó corroborada definitivamente la formación del sistema tricíclico furo[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona, armazón central de los compuestos **4**.

La presencia del anillo de la piperidina en la estructura general de **4a-f** se definió por las tres nuevas señales que se registraron en la zona de campo alto de los espectros de RMN <sup>1</sup>H, representadas por el singlete ancho que integra para cuatro protones y que se encuentra centrado en 2.76-2.78 ppm, el cual fue asignado a los protones H-2''/H-6'', y por los dos multipletes ubicados

en 1.61-1.68 ppm y 1.47-1.53 ppm, el primero integrando para los cuatro protones designados como H-3''/H-5'', y el segundo integrando para los dos protones designados como H-4''; en el caso del derivado **4g**, la presencia del anillo de la pirrolidina quedó definida por los dos multipletes que se registraron en 2.92-2.96 ppm y 1.85-1.89 ppm, integrando cada uno para dos protones, los protones H-2''/H-5'' y H-3''/H-4'', respectivamente. Tal como se esperaba, las señales de los cinco átomos de carbonos metilénicos del anillo de la piperidina quedaron registrados en sus espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , siendo los carbonos C-2''/C-6'' los que fueron asociados a la señal que apareció a 48.4-48.5 ppm, mientras que los carbonos C-3''/C-5'' y C-4'' fueron asociados a las señales que se registraron en 25.5 ppm y 24.0-24.1 ppm, respectivamente.

Como ejemplo representativo, en la Figura 39 se reproduce el espectro de protones del compuesto **4a** y una expansión de la zona aromática con la debida asignación de cada una de las señales registradas junto con sus multiplicidades y constantes de acoplamiento.



**Figura 39.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la (*E*)-3-(piperidin-1-il)-9-estirilfuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona **4a** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

Con el análisis de los espectros bidimensionales de correlación heteronuclear HMBC se co-

roboraron inequívocamente todas asignaciones de protones y carbonos realizadas previamente, culminando así el proceso de la identidad estructural de las (*E*)-3-(piperidin(pirrolidin)-1-il)-9-estirilfuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-onas **4a-g**. A modo de ejemplo, en la Figura 40 se reproduce una expansión del espectro de HMBC del compuesto **4a** en la que se resaltan los picos cruzados correspondientes a las correlaciones entre las señales de los carbonos cuaternarios de la furoquinolina C-3a y C-4a, así como la del carbonilo lactónico y la de los carbonos metilénicos de la piperidina C-2''/C-6'' con el singulete asociado al protón metínico H-3, siendo estas interacciones las que corroboran la formación del sistema tricíclico furo[3,4-*b*]quinolina.

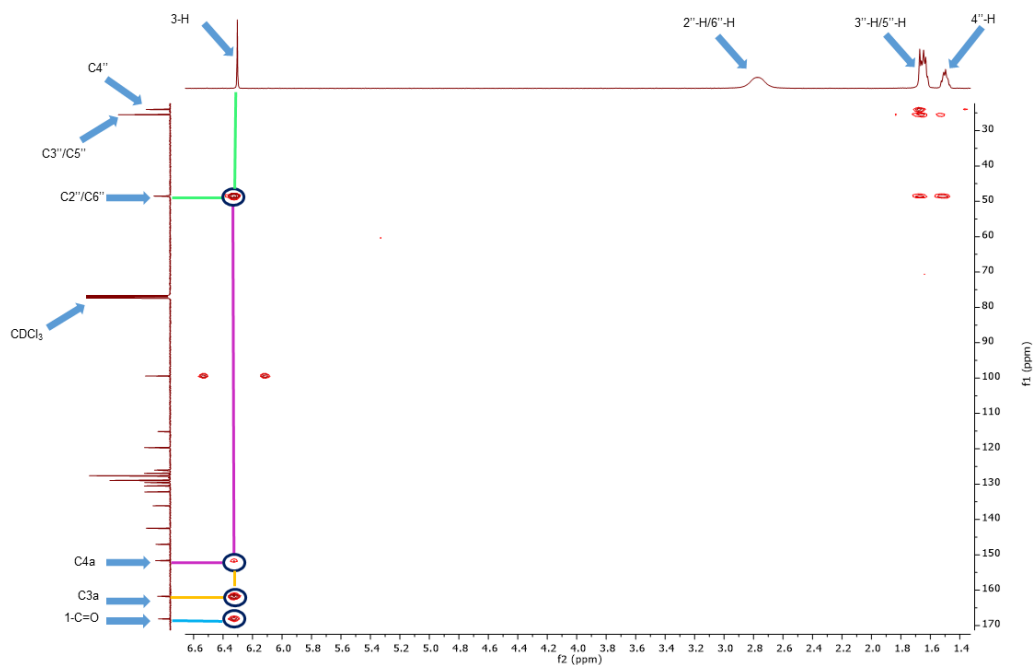


Figura 40. Expansión del espectro de HMBC de **4a**.

#### 5.4. Evaluación de la actividad anticancerígena de los (*E*)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo **2a-f**, de los (*E*)-2-formil-4-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo **3a-f**, y de las (*E*)-3-(piperidin(pirrolidin)-1-il)-9-estirilfuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-onas **4a-g**.

Para contextualizar, el cáncer se define como un conjunto de enfermedades relacionadas en el cual algunas células de un determinado tejido del cuerpo humano empiezan a dividirse descontro-

ladamente y pueden diseminarse a otros tejidos cercanos (proceso denominado metástasis). Los tejidos están constituidos por miles de células, las cuales crecen y se dividen para formar nuevas células a medida que el cuerpo lo requiere, y cuando éstas envejecen o se dañan, mueren y células nuevas las reemplazan. En el cáncer, el proceso de reproducción celular presenta severas anomalías, ya que las células viejas o dañadas sobreviven cuando deberían morir y las células nuevas se forman de manera innecesaria; estas células adicionales pueden dividirse sin interrupción y formar masas conocidas como tumores.

A la fecha, más de cien tipos de cáncer se han identificado, y, en general, reciben el nombre de los órganos o tejidos en donde se forman (*¿Qué es el cáncer? - Instituto Nacional del Cáncer, s.f.*). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es la principal causa de mortalidad en el mundo. Durante el año 2015 esta enfermedad ocasionó 8.8 millones de muertes, siendo el cáncer de pulmón (1.69 millones de muertes) el que más fallecimientos causó seguido del hepático, colon rectal, gástrico y de mama, respectivamente. (*Cáncer, s.f.*)

En Colombia, las cifras son alarmantes. En el año 2011 el Ministerio de Salud reportó 138 mil casos, afectando a 16.300 hombres y a 16.800 mujeres. En el país, las zonas que concentran la mayoría de los casos son: el Eje Cafetero, Antioquia, Valle del Cauca, Bogotá, Meta y los Santanderes. (*33 mil personas al año mueren de Cáncer en Colombia, s.f.*) Las estadísticas más recientes para esta enfermedad (2018) revelan que las neoplasias con mayor incidencia en la población colombiana son el de mama, el de próstata, el de colon rectal, el de estómago y el de pulmón (*Colombia, s.f.*).

Con el fin de contrarrestar y combatir esta enfermedad que cobra la vida de millones de personas, diversas instituciones alrededor del mundo han concentrado sus esfuerzos para afrontar esta problemática a través de la investigación. Una de estas entidades es el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI), que desde su fundación, en 1937, por medio de diversos programas y proyectos, ha facilitado el descubrimiento y desarrollo de nuevos agentes terapéuticos anticancerígenos. Uno de los programas ofrecidos por el NCI, es el cribado o tamizaje sobre 60

líneas celulares de tumores humanos (en inglés, NCI60 Human Tumor Cell Lines Screen). Este programa brinda la oportunidad a investigadores de todo el mundo de proponer moléculas para que sean evaluadas como potenciales agentes anticancerígenos sobre un panel constituido por nueve sub-panes de células cancerosas (leucemia, pulmón, melanoma, ovario, colon, riñón, próstata, mama, y sistema nervioso central (SNC)), sumando en su totalidad 60 diferentes líneas celulares tumorales de origen humano (de Vries, 2004).

Enmarcado dentro de este programa, tanto los (*E*)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo **2a-f**, como los (*E*)-2-formil-4-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo **3a-f**, y las (*E*)-3-(piperidin(pirrolidin)-1-il)-9-estirilfuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-onas **4a-g** fueron sometidos al proceso de preselección y posteriormente seleccionados para su evaluación. Con los compuestos a su disposición, el NCI lleva a cabo la evaluación de la actividad anticancerígena in vitro en dos fases; la primera fase corresponde a un ensayo a una única dosis de (10  $\mu$ M) sobre el panel completo de las 60 líneas celulares. A partir de los resultados obtenidos en esta primera etapa de evaluación, aquellas moléculas que hayan presentado un porcentaje promedio de inhibición del crecimiento de todos los sub-panes superior al 68 %, pasarán a una segunda fase de evaluación sobre el mismo panel de 60 líneas celulares, pero esta vez a cinco diferentes concentraciones: 0.01, 0.1, 1.0, 10.0 y 100.0  $\mu$ M.

En la Tabla 1 se reportan los datos de porcentaje de inhibición del crecimiento sobre las 60 líneas celulares tumorales, calculados a partir de los datos del porcentaje de crecimiento proporcionados por el NCI para los compuestos de las series **2- 4** evaluados a una dosis de 10  $\mu$ M.

Tabla 1.

Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI%) de los compuestos **2a-f**, **3a**, **3c**, y **4a**, **4c** evaluados *in vitro* a 10  $\mu$ M sobre un panel de aproximadamente 60 líneas celulares tumorales humana.

Panel de líneas celulares cancerígenas	2a	2b	2c	2d	2e	2f	3a	3c	3e	4a	4c
<b>Leucemia</b>											
CCRF-CEM	54.25	36.32	43.57	25.99	29.85	23.19	18.53	6.02	23.42	6.88	12.85
HL-60(TB)	18.16	17.31	16.67	17.10	17.14	23.10	10.19	+	30.32	0.07	25.93
K-562	55.59	58.12	58.02	58.31	60.31	61.10	15.09	13.75	38.29	13.75	26.79
MOLT-4	<b>76.41</b>	63.77	73.89	56.86	58.58	48.33	3.66	+	21.09	1.87	14.82
RPMI-8226	57.83	51.36	58.17	51.08	54.55	50.24	6.78	3.50	14.29	12.78	9.70
SR	39.69	43.20	43.37	45.34	42.72	50.19	-	-	-	-	-
<b>Cáncer de pulmón de células no pequeñas</b>											
A549/ATCC	42.90	36.64	42.39	35.39	41.44	40.98	6.23	2.02	3.64	6.24	6.41
EKVX	36.44	37.24	45.10	38.68	38.26	36.59	15.48	22.33	18.44	7.61	16.85
HOP-62	6.20	13.90	28.23	11.16	18.08	15.08	0.39	10.56	+	+	+
HOP-92	20.30	21.06	55.48	19.44	23.45	20.00	4.18	21.81	7.21	12.67	4.72
NCI-H226	25.75	27.57	38.20	26.71	26.28	29.58	-	12.90	-	11.09	-
NCI-H23	48.98	48.19	53.73	46.66	45.92	41.63	2.15	11.88	+	12.42	+
NCI-H322M	4.45	<b>-1.87</b>	4.16	<b>-3.13</b>	2.48	<b>-3.03</b>	0.56	0.66	0.18	+	+
NCI-H460	13.06	19.60	21.87	21.09	23.86	21.82	+	+	+	+	+
NCI-H522	45.28	40.58	46.49	42.81	43.67	46.90	22.72	9.88	21.21	11.69	3.76
<b>Cáncer de Colon</b>											
COLO 205	15.92	17.87	16.38	18.92	23.14	21.58	+	+	+	+	+
HCC-2998	12.75	15.99	22.23	23.23	15.35	19.99	+	+	+	+	+
HCT-116	40.53	43.05	44.28	47.94	46.28	52.30	5.56	-	17.59	2.25	6.58
HCT-15	35.72	27.70	33.97	26.95	25.75	27.27	12.77	9.34	10.35	17.41	6.25
HT29	17.37	27.78	26.51	32.05	31.78	38.76	+	+	+	+	+
KM12	28.18	26.55	29.26	24.20	26.88	26.14	6.53	+	3.86	7.36	3.90
SW-620	8.95	11.85	14.87	11.59	12.52	15.43	+	+	+	+	+
<b>Cáncer del CNS</b>											
SF-268	14.56	16.97	21.99	17.34	21.95	19.60	6.40	0.59	8.80	13.34	4.29
SF-295	33.61	29.57	41.20	26.71	29.18	27.92	+	0.43	+	+	+
SF-539	11.03	6.55	14.70	9.35	13.77	14.75	7.42	0.81	9.13	7.42	7.42

Continuación en la siguiente página

<i>Continuación</i>												
<b>SNB-19</b>	22.70	14.93	24.06	17.37	11.08	21.82	6.48	4.86	7.20	+	5.90	
<b>SNB-75</b>	19.93	17.44	23.85	15.28	13.47	3.97	25.90	17.10	20.32	12.23	15.91	
<b>U251</b>	20.26	17.89	20.19	15.93	19.69	18.59	7.03	5.66	7.44	7.43	4.30	
<b>Melanoma</b>												
<b>LOX IMV</b>	28.23	25.05	31.55	29.59	28.40	33.54	+	1.37	3.08	3.25	0.70	
<b>MALME-3M</b>	<b>-11.04</b>	<b>-6.52</b>	13.02	<b>-1.17</b>	<b>-8.60</b>	2.07	+	+	+	+	4.03	
<b>M14</b>	17.17	15.65	29.48	17.88	12.47	17.28	5.12	-	8.36	+	+	
<b>MDA-MB-435</b>	29.84	23.03	38.27	25.24	25.39	27.44	+	+	+	+	+	
<b>SK-MEL-2</b>	28.28	26.16	35.68	24.65	25.39	38.02	+	+	+	+	+	
<b>SK-MEL-28</b>	<b>-2.37</b>	<b>-1.65</b>	3.83	1.81	3.21	5.11	+	+	+	+	+	
<b>SK-MEL-5</b>	+	<b>83.00</b>	<b>97.37</b>	<b>74.02</b>	<b>77.85</b>	<b>74.08</b>	8.21	2.91	16.87	2.06	4.63	
<b>UACC-257</b>	23.36	16.21	25.97	11.35	17.64	11.90	+	7.41	+	+	+	
<b>UACC-62</b>	47.77	45.19	54.32	45.58	50.67	48.98	5.60	7.14	+	4.79	0.09	
<b>Cáncer de Ovario</b>												
<b>IGROV1</b>	25.00	39.64	34.01	42.26	43.70	42.41	10.54	13.44	19.07	15.00	7.88	
<b>OVCAR-3</b>	20.40	18.37	26.07	19.99	22.53	19.96	+	+	1.40	3.47	+	
<b>OVCAR-4</b>	34.95	37.83	45.36	36.81	38.69	36.91	10.67	1.92	14.44	5.91	10.78	
<b>OVCAR-5</b>	2.97	14.15	10.88	9.09	14.87	10.61	+	+	+	+	+	
<b>OVCAR-8</b>	46.19	29.74	42.35	28.54	28.78	30.86	0.69	0.98	+	0.09	+	
<b>NCI/ADR-RES</b>	75.17	52.15	<b>68.84</b>	49.81	52.64	48.20	+	+	+	6.88	2.24	
<b>SK-OV-3</b>	8.51	17.16	23.87	18.64	24.88	25.46	0.54	7.18	4.94	8.25	11.14	
<b>Cáncer Renal</b>												
<b>786-0</b>	11.37	9.80	22.17	11.30	9.24	15.27	+	-	+	+	+	
<b>A498</b>	23.97	21.47	22.14	24.29	29.62	28.85	+	29.50	+	+	16.07	
<b>ACHN</b>	27.31	33.29	41.18	35.39	30.26	30.03	8.15	3.33	10.85	19.08	6.82	
<b>CAKI-1</b>	40.45	34.57	43.19	31.25	32.48	30.46	4.71	6.62	10.42	9.36	6.27	
<b>RXF 393</b>	<b>-13.24</b>	3.41	8.67	<b>-0.75</b>	<b>-8.27</b>	8.44	+	+	0.53	+	-	
<b>SN12C</b>	11.69	20.24	20.22	18.51	21.86	30.67	0.75	1.83	3.30	+	5.42	
<b>TK-10</b>	7.49	8.17	14.24	7.61	5.12	10.45	+	+	+	+	+	
<b>UO-31</b>	39.30	42.24	47.65	38.94	41.05	37.95	17.08	13.65	27.27	17.11	19.08	

*Continuación en la siguiente página*

## Continuación

<b>Cáncer de próstata</b>												
<b>PC-3</b>	30.10	37.14	39.85	41.00	37.42	47.96	8.50	8.87	8.57	4.58	10.36	
<b>DU-145</b>	8.10	4.65	6.89	1.78	8.99	8.44	+	+	3.74	0.67	0.03	
<b>Cáncer de Mama</b>												
<b>MCF7</b>	34.50	30.95	36.14	36.22	35.62	39.82	22.86	9.57	22.00	6.16	1.42	
<b>MDA-MB-231/ATCC</b>	18.07	21.26	25.39	18.53	20.83	15.14	11.88	10.64	12.29	0.48	8.62	
<b>HS 578T</b>	5.19	10.89	18.39	10.76	5.10	7.10	9.05	1.33	9.45	+	12.56	
<b>BT-549</b>	38.28	30.82	46.66	29.96	32.37	26.26	-	-	0.37	+	13.67	
<b>T-47D</b>	<b>74.32</b>	<b>79.31</b>	<b>77.84</b>	67.27	65.0	64.14	19.99	12.76	13.81	20.96	+	
<b>MDA-MB-468</b>	<b>75.33</b>	66.23	<b>79.39</b>	61.83	62.88	67.76	7.18	+	+	12.04	+	
<b>MEDIA</b>	28.89	27.95	34.89	27.47	28.44	29.26	3.84	3.49	6.00	3.20	3.57	

<sup>a</sup> NSC códigos: **2a** (D-808899); **2b** (D-808902); **2c** (D-808926); **2d** (D-808918); **2e** (D-808901); **2f** (D-808916); **3a** (D-816505); **3c** (D-822079); **3e** (D-816500); **4a** (D-808933); **4c** (D-816499). <sup>b</sup>

+: porcentaje de crecimiento >100. Valores en negrita utilizado para señalar los compuestos activos. Los valores negativos en negrita indican la muerte celular (efecto letal). <sup>c</sup> -: indica que el compuesto no fue evaluado sobre esa línea celular.

Según esos datos, ninguno de los compuestos **2a-f**; **3a**, **3c**, **3e**; **4a**, y **4c** (el resto de los compuestos de las series 3 y 4 aún no han sido enviados al NCI) presentaron un porcentaje de inhibición del crecimiento promedio (%GI) igual o superior al 68 %, lo cual indica, según los criterios del NCI, que su actividad anti proliferativa es pobre (compuestos de la serie **2**) y en algunos casos nula (compuestos de las series **3** y **4**); por esta razón, no fueron seleccionados para la siguiente etapa de evaluación.

Sin embargo, vale la pena destacar los porcentajes de inhibición del crecimiento celular y de letalidad que revelaron algunos de los compuestos **2a-f**. En particular, los compuestos **2a** y **2c** fueron activos sobre la línea celular MOLT-4 de leucemia con porcentajes de inhibición del crecimiento (%GI) de 76.41 y 73.89; los compuestos **2b-f** fueron activos sobre la línea celular SKMEL-5 de melanoma con porcentajes de inhibición del 74.02, 74.08, 77.85, 83.00, y 97.37, respectivamente; la línea celular de cáncer de ovario NCI/ ADR-RES fue susceptible a la acción de los compuestos **2a** y **2c**, los cuales presentaron porcentajes de inhibición del 75.17 y 68.84, respectivamente. En el sub-panel de cáncer de mama, los compuestos **2a**, **2b** y **2c** fueron activos sobre la línea celular T-47D con porcentajes de inhibición del 74.32, 79.31 y 77.84, mientras que la línea celular MDA-MB-468 fue susceptible a la acción de **2a** y **2c**, los cuales presentaron porcentajes de inhibición del 75.33 y 79.39.

Algunos compuestos de la serie **2** no solo inhibieron el ciento por ciento del crecimiento de determinadas líneas celulares (efecto citostático), sino que, además, presentaron efecto letal. Tal es el caso de los derivados **2b**, **2d** y **2f** sobre la línea celular NCI-H322M de cáncer de pulmón de células no pequeñas; de los derivados **2a**, **2b**, **2d** y **2e**, así como de **2a** y **2b** sobre las líneas celulares MALME-3M y SK-MEL-28 de melanoma, respectivamente; y de los derivados **2a**, **2d** y **2e** sobre la línea celular RXF-393 de cáncer renal.

A pesar de estos notables resultados, ninguno de los compuestos mencionados pasó a la segunda fase de la evaluación biológica, con lo cual se dio por terminado el estudio de la potencial actividad antitumoral de estas tres clases de compuestos evaluadas.

## 6. Conclusiones

Se implementó con éxito la síntesis one-pot de los (E)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo **2a-f** a partir de la 2-aminoacetofenona mediante la combinación secuencial de la condensación de *Claisen-Schmidt* y la reacción de *Friedländer*; esta metodología resultó ser mucho más atractiva que la previamente utilizada en el LSO en cuanto a los tiempos de reacción y a los rendimientos globales de los productos de interés, así como en los términos de la economía atómica.

Se realizó con éxito la transformación de los precursores **2a-f** en los correspondientes formil derivados **3a-f**, para los cuales se reportan por primera vez sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas.

Se llevó a cabo con éxito la conversión de los formil derivados **3** en los nuevos híbridos moleculares (E)-3-(piperidin(pirrolidin)-1-il)-9-estirilfuro[3,4b]quinolin-1(3H)-onas **4a-g**, para los cuales sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas también son reportadas por primera vez.

Los resultados de la actividad anticancerígena de los compuestos de las series **2-4** evaluados hasta la fecha revelaron que la mayoría fueron totalmente inactivos, mientras que unos pocos representantes de la **2** sí exhibieron una considerable actividad anti proliferativa e incluso un efecto letal sobre ciertas líneas celulares. Sin embargo, ningún compuesto pasó a la siguiente etapa de evaluación biológica.

## 7. Recomendaciones

Para tener una idea más amplia del potencial biológico de los productos **2a-f**, **3a-f** y **4a-g**, se recomienda propiciar el estudio de otras manifestaciones biológicas, por ejemplo, las actividades

antifúngica y antiparasitaria.

**Referencias bibliográficas**

- 33 mil personas al año mueren de Cáncer en Colombia. (s.f.). Descargado de <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/33-mil-personas-al-a-no-mueren-de-Cáncer-en-Colombia.aspx>
- Aillerie, A., Talancé, V. L. D., Moncomble, A., Bousquet, T., y Péliniski, L. (2014). Enantioselective organocatalytic partial transfer hydrogenation of lactone-fused quinolines. *Organic Letters*, 16(11), 2982–2985. doi: 10.1021/ol5011196
- Ardan, M., Sezer, S., Günel, A., Akkaya, M., y Tanyeli, C. (2012). Synthesis and biological evaluation of optically active conjugated  $\gamma$ - And  $\delta$ -lactone derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22(18), 5814–5818. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.07.090
- Ardila Rodríguez, D. M. (2018). *4-Quinolona como potencial bloque de construcción del nuevo sistema tetracíclico 4-oxo-9,10-difenil-8,10-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]pirido[3,2,1-ij]quinolina-5-carboxilato de etilo: síntesis y caracterización*. (Tesis Doctoral, Universidad Industrial de Santander). doi: 10.2504/kds.28.17{\\_}1
- Cáncer. (s.f.). Descargado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Chanda, T., Verma, R. K., y Singh, M. S. (2012). InCl<sub>3</sub>-driven regioselective synthesis of functionalized/annulated quinolines: scope and limitations. *Chemistry, an Asian journal*, 7(4), 778–87. Descargado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22311639> doi: 10.1002/asia.201100872
- Cieslik, W., Musiol, R., Nycz, J. E., Jampilek, J., Vejsova, M., Wolff, M., ... Polanski, J. (2012). Contribution to investigation of antimicrobial activity of styrylquinolines. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 20(24), 6960–6968. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2012.10.027> doi: 10.1016/j.bmc.2012.10.027
- Colombia (Inf. Téc.). (s.f.).

- Dabiri, M., Salehi, P., Baghbanzadeh, M., y Nikcheg, M. S. (2008). A new and efficient one-pot procedure for the synthesis of 2-styrylquinolines. *Tetrahedron Letters*, 49(37), 5366–5368. doi: 10.1016/j.tetlet.2008.06.054
- de Vries, E. G. (2004). *Handbook of Anticancer Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* (Vol. 5) (n.º 9). doi: 10.1016/s1470-2045(04)01572-4
- Dong, W., Hu, B., Gao, X., Li, Y., Xie, X., y Zhang, Z. (2016). Visible-Light-Induced Photocatalytic Aerobic Oxidation/Povarov Cyclization Reaction: Synthesis of Substituted Quinoline-Fused Lactones. *Journal of Organic Chemistry*, 81(19), 8770–8776. doi: 10.1021/acs.joc.6b01253
- Gao, W., Li, Z., Xu, Q., y Li, Y. (2018). First synthesis of novel 2,4-bis((E)-styryl)quinoline-3-carboxylate derivatives and their antitumor activity. *RSC Advances*, 8(68), 38844–38849. doi: 10.1039/c8ra08023b
- Garg, M., Chauhan, M., Singh, P. K., Alex, J. M., y Kumar, R. (2015). *Pyrazoloquinazolines: Synthetic strategies and bioactivities* (Vol. 97) (n.º 1). doi: 10.1016/j.ejmech.2014.11.051
- Hayat, F., Park, S. H., Choi, N. S., Lee, J., Park, S. J., y Shin, D. (2015). Synthesis and anticancer activity of 4-aza-daurinol derivatives. *Archives of Pharmacal Research*, 38(11), 1975–1982. doi: 10.1007/s12272-015-0619-2
- Hu, Y. Q., Gao, C., Zhang, S., Xu, L., Xu, Z., Feng, L. S., ... Zhao, F. (2017). Quinoline hybrids and their antiplasmodial and antimalarial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 139, 22–47. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.061> doi: 10.1016/j.ejmech.2017.07.061
- Jain, S., Chandra, V., Kumar Jain, P., Pathak, K., Pathak, D., y Vaidya, A. (2016). Comprehensive review on current developments of quinoline-based anticancer agents. *Arabian Journal of Chemistry*. Descargado de <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878535216301897> doi: 10.1016/j.arabjc.2016.10.009
- Jamal, Z., Teo, Y. C., y Lim, G. S. (2016). Direct alkenylation of alkylarenes with aldehydes through C(sp<sup>3</sup>)-H functionalization under catalytic InCl<sub>3</sub> activation. *Tetrahedron*, 72(17),

- 2132–2138. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2016.03.004> doi: 10.1016/j.tet.2016.03.004
- Kaur, K., Jain, M., Reddy, R. P., y Jain, R. (2010). Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(8), 3245–3264. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.04.011> doi: 10.1016/j.ejmech.2010.04.011
- Keri, R. S., y Patil, S. A. (2014). Quinoline: A promising antitubercular target. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 68(8), 1161–1175. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2014.10.007> doi: 10.1016/j.biopha.2014.10.007
- Kitson, R. R., Millemaggi, A., y Taylor, R. J. (2009). The renaissance of  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -butyrolactones: new synthetic approaches. *Angewandte Chemie - International Edition*, 48(50), 9426–9451. doi: 10.1002/anie.200903108
- Kouznetsov, V. (2005). Alcaloides Quinolínicos : Importancia Biológica Y Esfuerzos Sintéticos. *Universitas Scientiarum*, 10(2), 5–18.
- Kumar, D., Kumar, A., Qadri, M. M., Ansari, M. I., Gautam, A., y Chakraborti, A. K. (2014). In(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed synthesis of 2-styryl quinolines: Scope and limitations of metal Lewis acid for tandem Friedländer annulation- Knoevenagel condensation. *RSC. Adv.*, 5, 2920–2927. Descargado de <http://xlink.rsc.org/?DOI=C5TC02043C> doi: 10.1039/b000000x
- Laurentiz, R. S., Gomes, W. P., Pissurno, A. P., Santos, F. A., Santos, V. C. O., y Martins, C. H. (2018). Synthesis and antibacterial activity of new lactone 1,4-dihydroquinoline derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 27(4), 1074–1084. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1007/s00044-017-2129-x> doi: 10.1007/s00044-017-2129-x
- Lee, V. M., Gavrishova, T. N., y Budyka, M. F. (2009). Efficient method for the microwave synthesis of 4-styrylquinolines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 45(10), 1279–1280. doi: 10.1007/s10593-010-0420-6
- Li, J. J. (2009). *Name Reactions* (Fourth Exp ed.). Berlin Heidelberg: Springer. doi: 10.1007/

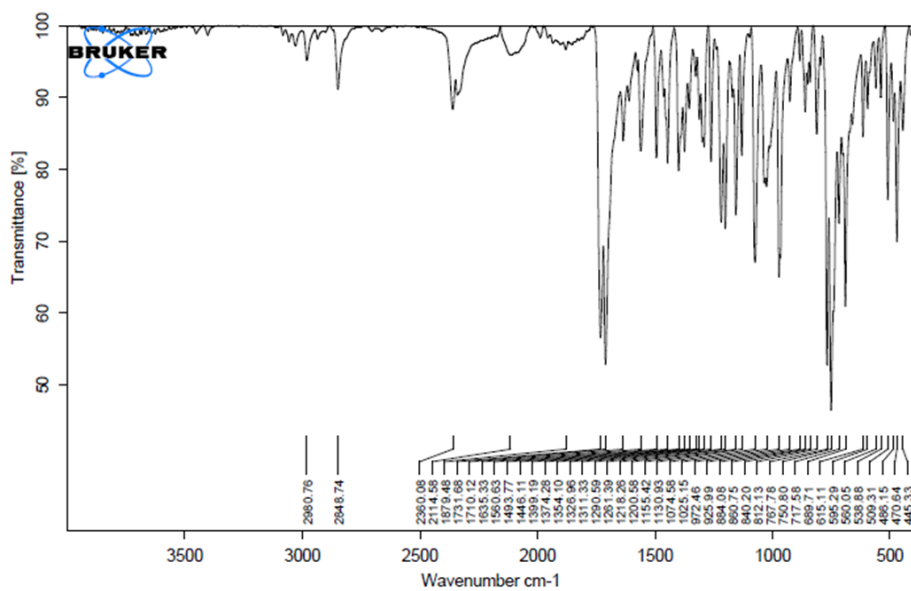
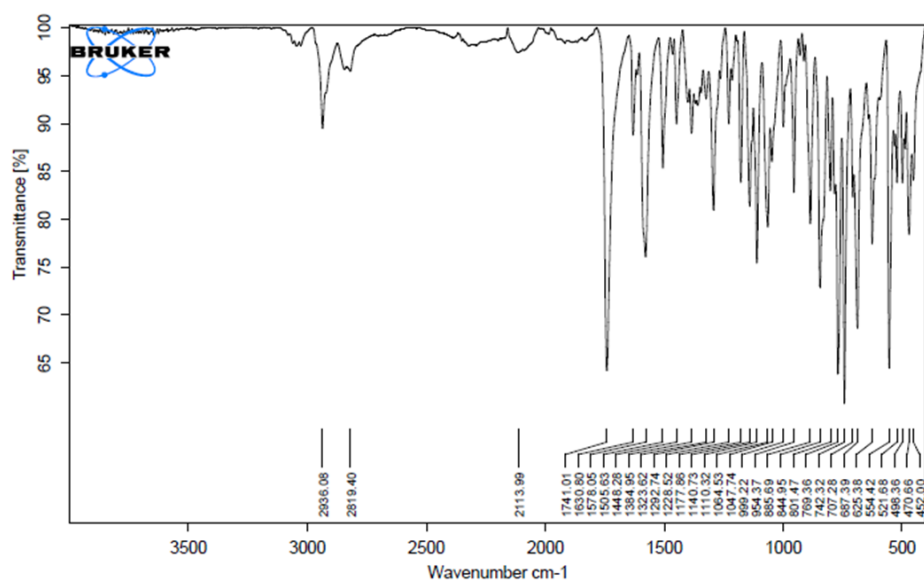
978-3-642-01053-8

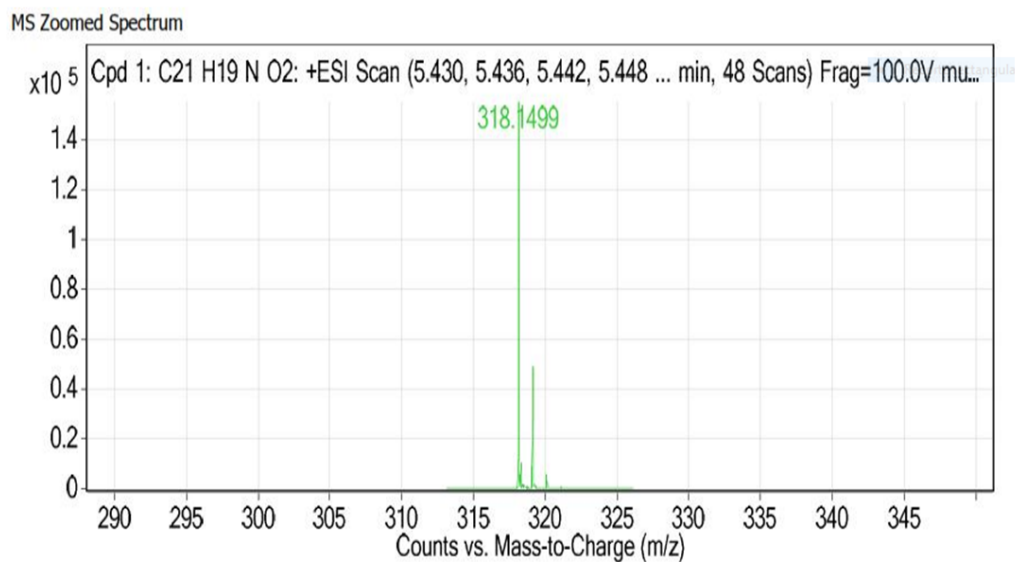
- Marco-Contelles, J., Pérez-Mayoral, E., Samadi, A., Carreiras, M. d. C., y Soriano, E. (2009, 6). Recent Advances in the Friedländer Reaction. *Chemical Reviews*, 109(6), 2652–2671. Descargado de <https://doi.org/10.1021/cr800482c> doi: 10.1021/cr800482c
- Marella, A., Tanwar, O. P., Saha, R., Ali, M. R., Srivastava, S., Akhter, M., ... Alam, M. M. (2013). Quinoline: A versatile heterocyclic. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 21(1), 1–12. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2012.03.002> doi: 10.1016/j.jsps.2012.03.002
- Martirosyan, A. R., Rahim-Bata, R., Freeman, A. B., Clarke, C. D., Howard, R. L., y Strobl, J. S. (2004). Differentiation-inducing quinolines as experimental breast cancer agents in the MCF-7 human breast cancer cell model. *Biochemical Pharmacology*, 68(9), 1729–1738. doi: 10.1016/j.bcp.2004.05.003
- Meléndez Méndez, A. A. (2018). *Síntesis, caracterización y estudio de la potencial actividad anticancerígena de nuevas (E)-3-Benzoil-4-Estirilquinolin-2-onas*.
- Özyanik, M., Demirci, S., Bektaş, H., Demirbaş, N., Demirbaş, A., y Karaoğlu, A. (2012). Preparation and antimicrobial activity evaluation of some quinoline derivatives containing an azole nucleus. *Turkish Journal of Chemistry*, 36(2), 233–246. doi: 10.3906/kim-1109-9
- Pinheiro, A. C., Bispo, M. L. F., y Souza, M. V. N. (2013). A Importância do Núcleo Quinolínico e seus Derivados no Desenvolvimento de Fármacos. *Revista Fitos Eletrônica*, 5(03), 53–63.
- 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*.
- Polanski, J., Niedbala, H., Musiol, R., Podeszwa, B., Tabak, D., Palka, A., ... Le Bret, M. (2007). Fragment Based Approach for the Investigation of HIV-1 Integrase Inhibition. *Letters in Drug Design & Discovery*, 4(2), 99–105. doi: 10.2174/157018007779422532
- Potdar, P., y Lotey, N. (2015). Role of circulating tumor cells in future diagnosis and therapy

- of cancer. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*, 1(2), 44. Descargado de <http://jcmtjournal.com/article/view/1172/700> doi: 10.4103/2394-4722.158803
- Reddy, B. V., Venkateswarlu, A., Reddy, G. N., y Reddy, Y. V. (2013). Chitosan-SO<sub>3</sub>H: An efficient, biodegradable, and recyclable solid acid for the synthesis of quinoline derivatives via Friedländer annulation. *Tetrahedron Letters*, 54(43), 5767–5770. doi: 10.1016/j.tetlet.2013.07.165
- Reitsema, R. H. (1948, 8). The Chemistry of 4-Hydroxyquinolines. *Chemical Reviews*, 43(1), 43–68. Descargado de <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr60134a002> doi: 10.1021/cr60134a002
- Rodríguez Ibañez, D. F. (2018). *Diseño, desarrollo y evaluación de la actividad anticancerígena de nuevos híbridos moleculares de la quinolina del tipo (E)-1-(2-metil-4-((E)-estiril)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-ona 1-ona*.
- Satish, G., Ashok, P., Kota, L., y Ilangovan, A. (2019). Nickel-Catalyzed Annulation of 2-Aminochalcones: A Simplistic Access to 4-Styryl and 2,4-Distyrylquinolines. *ChemistrySelect*, 4(4), 1346–1349. doi: 10.1002/slct.201803199
- Savina, S. A., Lyubchanskaya, V. M., Alekseeva, L. M., Shashkov, A. S., y Granik, V. G. (2007). Synthesis of novel furoquinolines and furobenzodiazepines from tetronic acid. *Russian Chemical Bulletin*, 56(11), 2298–2304. doi: 10.1007/s11172-007-0363-y
- Srivastava, V., y Lee, H. (2015). Synthesis and bio-evaluation of novel quinolino-stilbene derivatives as potential anticancer agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 23(24), 7629–7640. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2015.11.007> doi: 10.1016/j.bmc.2015.11.007
- Tufail, F., Saquib, M., Singh, S., Tiwari, J., Singh, M., Singh, J., y Singh, J. (2017). Bioorganopromoted green Friedländer synthesis: a versatile new malic acid promoted solvent free approach to multisubstituted quinolines. *New Journal of Chemistry*, 41(4), 1618–1624. doi: 10.1039/c6nj03907c

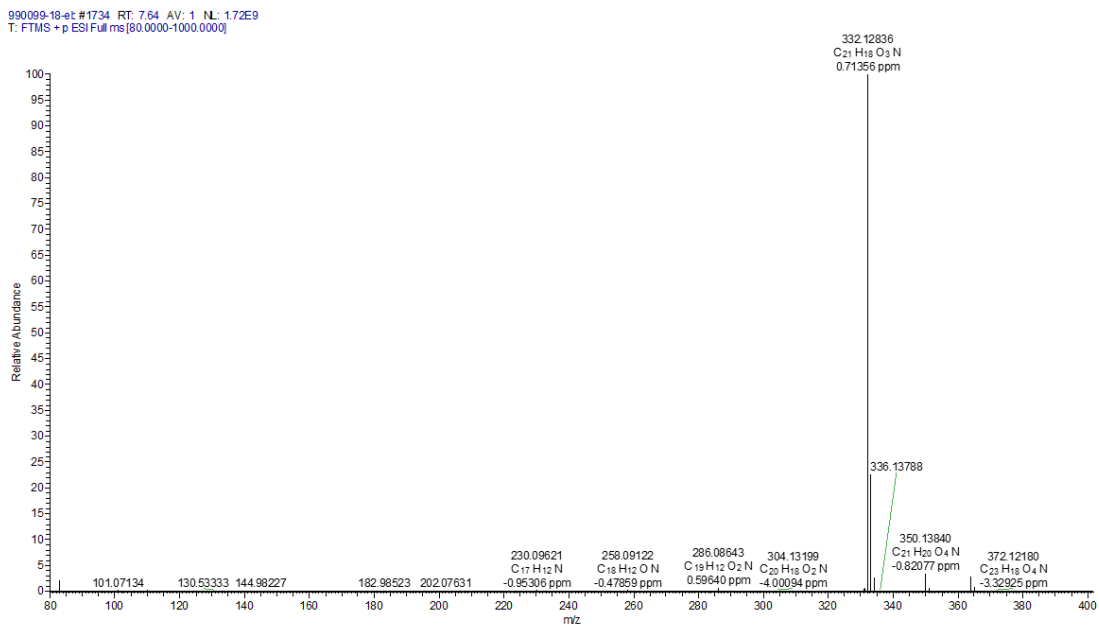
- Wang, Y., Peng, F., Liu, J., Huo, C., Wang, X., y Jia, X. (2015). Radical cation salt-promoted catalytic aerobic sp<sup>3</sup> C-H oxidation: Construction of quinoline-fused lactones and lactams. *Journal of Organic Chemistry*, 80(1), 609–614. doi: 10.1021/jo502184k
- Wang, Z. (2010). Phillips-Ladenburg Benzimidazole Synthesis. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, 2197–2199. doi: 10.1002/9780470638859.conrr496
- Yanai, H. (2014). *Green and Catalytic Methods for  $\gamma$ -Lactone Synthesis*. Elsevier Inc. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800070-0.00010-4> doi: 10.1016/B978-0-12-800070-0.00010-4
- Zhang, L., y Wu, J. (2007). Friedländer synthesis of quinolines using a lewis acid-surfactant-combined catalyst in water. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 349(7), 1047–1051. doi: 10.1002/adsc.200600527
- Zouhiri, F., Mouscadet, J. F., Mekouar, K., Desmaële, D., Savouré, D., Leh, H., ... D'Angelo, J. (2000). Structure-activity relationships and binding mode of styrylquinolines as potent inhibitors of HIV-1 integrase and replication of HIV-1 in cell culture. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(8), 1533–1540. doi: 10.1021/jm990467o
- ¿Qué es el cáncer? - Instituto Nacional del Cáncer. (s.f.). Descargado de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>

## Apendices

Apendice A. Espectro IR del derivado 3a.Apendice B. Espectro IR del derivado 4a.

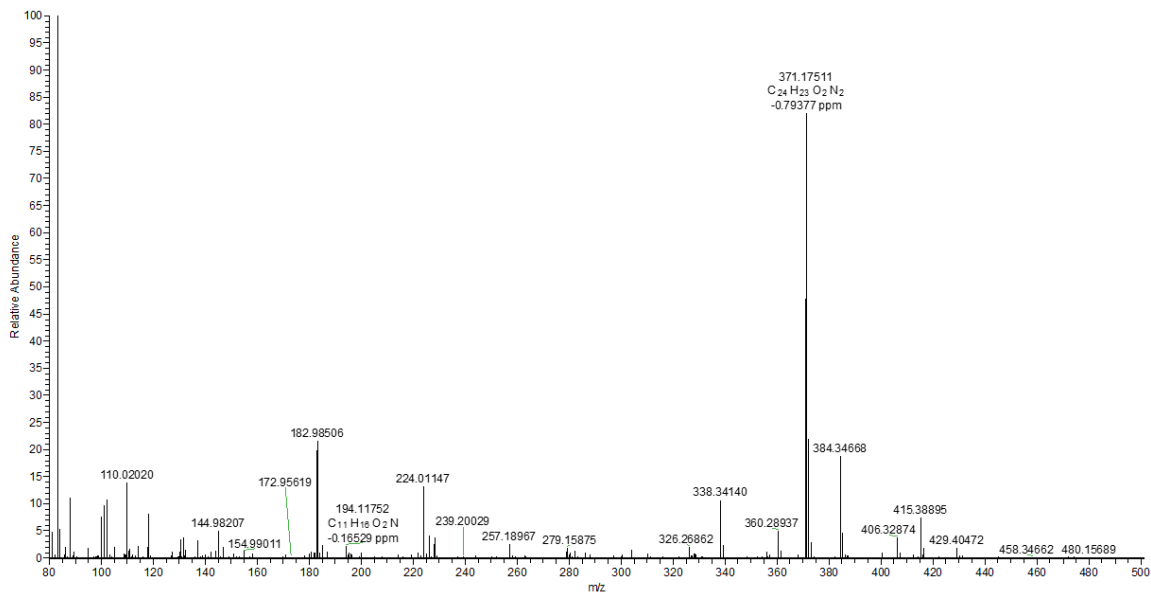
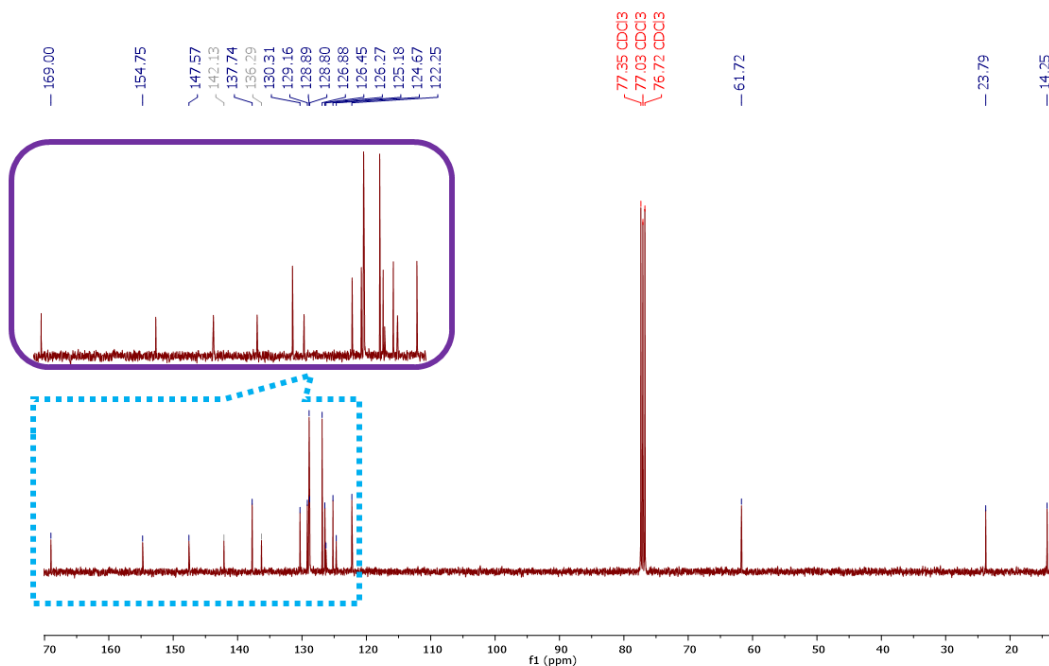
**Apéndice C. Espectro HMRS (Q-TOF-ESI) del derivado 2a.**

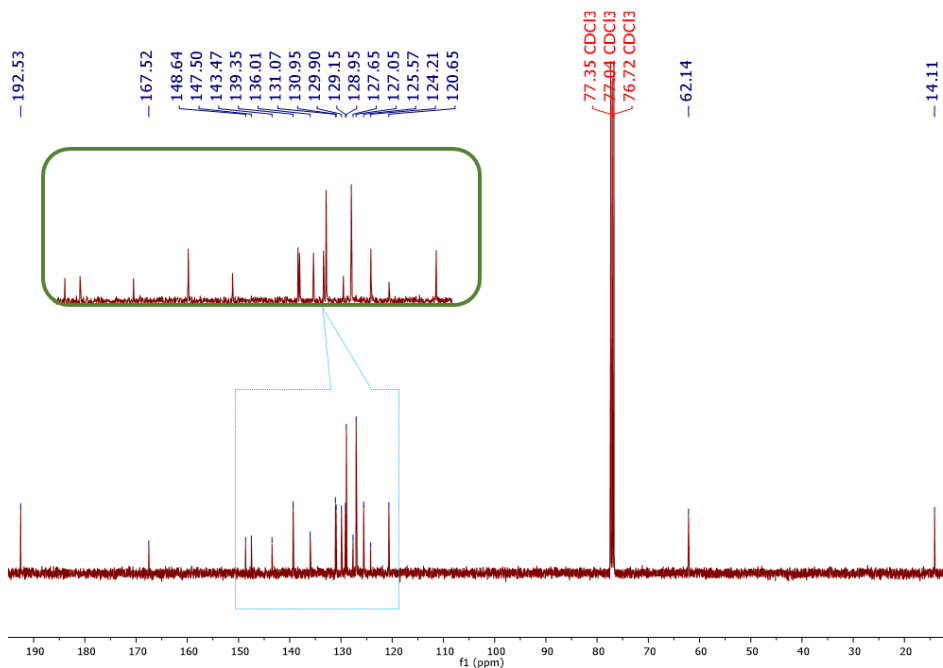
[H]

**Apéndice D. Espectro UHPLC (ESI-Orbitrap-MS) del derivado 3a.**

Apendice E. Espectro UHPLC(ESI-Orbitrap-MS) del derivado 4a.

990099-33-eb #1929 RT: 8.48 AV: 1 NL: 2.22E7  
T: FTMS - p ESI Full ms [80.0000-1000.0000]

Apendice F. Espectro RMN  $^{13}C$  del derivado 2a.

Apendice G. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  del derivado 3a.Apendice H. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  del derivado 4a.