

4-Quinolona como potencial bloque de construcción del nuevo sistema tetracíclico 4-oxo-9,10-difenil-8,10-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxilato de etilo:
síntesis y caracterización

Diana Marcela Ardila Rodríguez

Trabajo de Grado para optar al título de Química

Director: Alirio Palma Rodríguez
Químico, Doctor en Química

Co-Directora
Lina María Acosta Quintero
Química, M.Sc., Doctora en Química

Universidad Industrial de Santander
Facultad de Ciencias
Escuela de Química
Laboratorio de Síntesis Orgánica
Bucaramanga, 2018

A Dios, primeramente, por haberme permitido llegar a este punto y, por fortalecerme en los momentos de debilidad.

A mis padres Carmen Rodríguez y Pedro Ardila, por su gran paciencia, apoyo y, principalmente, por haberme permitido perseguir mis sueños.

A mi compañero de vida Christian y a mi hermosa hija Anahí, quienes han sido motivación para salir adelante, mi soporte e inspiración. Los amo inmensamente.

Agradecimientos

La autora expresa sus agradecimientos a:

El profesor Alirio Palma Rodríguez, director del presente proyecto de investigación, por permitirme hacer parte de su grupo de investigación, por su paciencia y dedicación, por sus enseñanzas y, por todos los conocimientos transmitidos sobre la química orgánica, sin su apoyo incondicional no hubiera sido posible la realización exitosa de este proyecto.

A Lina María Acosta Quintero, co-directora del presente proyecto de investigación, por todos sus aportes como profesional, por su apoyo y paciencia, por ser una gran compañera del laboratorio de quien he aprendido mucho.

Los profesores Arnold Romero y Juan Manuel Urbina, por su colaboración como evaluadores del presente trabajo.

A la profesora Elena Stashenko del Laboratorio de Cromatografía de la UIS por la toma de los espectros de CG-MS.

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

A mis compañeros del LSO Juanito, Manuel, Esteban, Nicolas, Diego y Diana y, muy especialmente, a Yeyito, Karent y Angie pues su compañía se ha convertido en una gran amistad.

A mi mejor amigo y compañero de trabajo a lo largo de toda la carrera CHUCHITO, porque su compañía, sus ocurrencias y sus locuras hicieron esta etapa muy agradable.

Tabla de contenido

Introducción	22
2. Estado del arte	27
2.1. Aspectos biológicos y sintéticos de las 4–quinolonas.....	27
2.2. Aspectos biológicos y sintéticos de las chalconas	42
2.3. Aspectos biológicos y sintéticos del pirazol.	51
3. Hipótesis y planteamiento del problema	59
4. Parte experimental	61
4.1. Síntesis de los ácidos 3–(arilamino)propanoicos 1a–c y las 2,3–dihidroquinolin– 4(1H)–onas 2.....	63
4.1.1. 2,3–Dihidroquinolin–4(1H)–ona 2a	65
4.1.2. 6–Metil–2,3–dihidroquinolin–4(1H)–ona 2b	65
4.1.3. 5,7–Dimetil–2,3–dihidroquinolin–4(1H)–ona 2c.....	65
4.2. Síntesis de los 2–((4–oxo–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–il)metilen)malonatos de dietilo 3a–c	66
4.2.1. 2–((4–Oxo–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–il)metilen)malonato de dietilo 3a	66
4.2.2. 2–((6–Metil–4–oxo–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–il)metilen)malonato de dietilo 3b	67
4.2.3. 2–((5,7–Dimetil–4–oxo–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–il)metilen)malonato de dietilo 3c	

4.3. Síntesis de los 1,7-dioxo-6,7-dihidro-1<i>H</i>,5<i>H</i>-pirido[3,2,1-<i>ij</i>]quinolin-2-carboxilatos de etilo 4a-c	69
4.3.1. 1,7-Dioxo-6,7-dihidro-1<i>H</i>,5<i>H</i>-pirido[3,2,1-<i>ij</i>]quinolin-2-carboxilato de etilo 4a	70
4.3.2. 9-Metil-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1<i>H</i>,5<i>H</i>-pirido[3,2,1-<i>ij</i>]quinolin-2-carboxilato de etilo 4b	70
4.3.3. 8,10-Dimetil-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1<i>H</i>,5<i>H</i>-pirido[3,2,1-<i>ij</i>]quinolin-2-carboxilato de etilo 4c	71
4.4. Síntesis de los (<i>E</i>)-6-benciliden-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1<i>H</i>,5<i>H</i>-pirido[3,2,1-<i>ij</i>]quinolin-2-carboxilatos de etilo 5a-1	72
4.4.1. (<i>E</i>)-6-Benciliden-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1<i>H</i>,5<i>H</i>-pirido[3,2,1-<i>ij</i>]quinolin-2-carboxilato de etilo 5a	73
4.4.2. (<i>E</i>)-6-(2,3-Diclorobenciliden)-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1<i>H</i>,5<i>H</i>-pirido[3,2,1-<i>ij</i>]quinolin-2-carboxilato de etilo 5b	73
4.4.3. (<i>E</i>)-6-(4-Fluorobenciliden)-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1<i>H</i>,5<i>H</i>-pirido[3,2,1-<i>ij</i>]quinolin-2-carboxilato de etilo 5c	74
4.4.4. (<i>E</i>)-1,7-Dioxo-6-(4-(trifluorometil)benciliden)-6,7-dihidro-1<i>H</i>,5<i>H</i>-pirido[3,2,1-<i>ij</i>]quinolin-2-carboxilato de etilo 5d	75
4.4.5. (<i>E</i>)-6-Benciliden-9-metil-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1<i>H</i>,5<i>H</i>-pirido[3,2,1-<i>ij</i>]quinolin-2-carboxilato de etilo 5e	76
4.4.6. (<i>E</i>)-6-(2,3-Diclorobenciliden)-9-metil-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1<i>H</i>,5<i>H</i>-pirido[3,2,1-<i>ij</i>]quinolin-2-carboxilato de etilo 5f	76

4.4.7. (<i>E</i>)-6-(4-Fluorobenciliden)-9-metil-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-2-carboxilato de etilo 5g	77
4.4.8. (<i>E</i>)-6-(4-Trifluorometilbenciliden)-9-metil-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-2-carboxilato de etilo 5h	78
4.4.9. (<i>E</i>)-6-Benciliden-8,10-dimetil-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-2-carboxilato de etilo 5i	79
4.4.10. (<i>E</i>)-6-(2,3-Diclorobenciliden)-8,10-dimetil-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-2-carboxilato de etilo 5j	79
4.4.11. (<i>E</i>)-6-(4-Fluorobenciliden)-8,10-dimetil-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-2-carboxilato de etilo 5k	80
4.4.12. (<i>E</i>)-8,10-Dimetil-1,7-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benciliden)-6,7-dihidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-2-carboxilato de etilo 5l	81
5. Resultados y discusión.....	82
5.1. Preparación de las 2,3-dihidroquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas 2a-c.	83
5.2. Preparación de los 2-((4-oxo-3,4-dihidro-1(2 <i>H</i>)-il)metilen)malonatos de dietilo 3a-c.	84
5.3. Síntesis de los 1,7-dioxo-6,7-dihidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-2-carboxilatos de etilo 4a-c.	90
5.4. Síntesis de los (<i>E</i>)-6-benciliden-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-2-carboxilatos de etilo 5a-l.	95

5.5. Intentos de ciclocondensación del (<i>E</i>)-1,7-Dioxo-6-(4-(trifluorometil)benciliden)-6,7-dihidro-1<i>H</i>,5<i>H</i>-pirido[3,2,1-<i>ij</i>]quinolin-2-carboxilato de etilo 5d con hidrazina y fenilhidrazina.....	103
6. Conclusiones.....	107
Referencias bibliográficas	108
Apéndices	120

Lista de figuras

Figura 1. Sistema tetracíclico de interés.	27
Figura 2. Estructuras de la quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona y la 2,3-dihidroquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona.....	28
Figura 3. Estructuras de algunas quinolonas y fluoroquinolonas de uso clínico.	30
Figura 4. Quinolonas con actividad antiviral.	30
Figura 5. Quinolonas con actividad anticancerígena.	31
Figura 6. Quinolonas como agentes antitumorales.	32
Figura 7. Fluoroquinolonas con actividad antitumoral.	32
Figura 8. Síntesis de Clemo y Perkin de la 2,3-dihidro-4-quinolona.	33
Figura 9. Síntesis de las 2,3-dihidroquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas (32) empleando la metodología de Johnson y colaboradores.	34
Figura 10. Síntesis de Koo de la quinolona (37).	34
Figura 11. Síntesis de Kuo de las 2-fenil-4-quinolonas (17).	35
Figura 12. Síntesis de Nakamura y colaboradores de las 2-fenil(aril)-4-quinolonas (18).	36
Figura 13. Síntesis de Gould-Jacobs de quinolonas.	36
Figura 14. Síntesis de la ciprofloxacina (8) por el método de Grohe-Heitzer.	38
Figura 15. Síntesis de Gerster para acceder a análogos de la flumequina.	39
Figura 16. Síntesis de Morita de la nadifloxacina (68).	40
Figura 17. Ruta sintética empleada por Gerster para acceder a las quinolonas tricíclicas (73)...	41
Figura 18. Ruta de síntesis empleada por Tomari y colaboradores para acceder a las quinolonas tricíclicas (77).	41
Figura 19. Estructura general de una trans-chalcona.	42
Figura 20. Chalconas con actividad antimicrobiana frente a <i>S. aureus</i>	43

Figura 21. Serie de chalconas con propiedades antimicrobiana y antifúngica.	44
Figura 22. Híbrido chalcona–tiazol con potente actividad <i>in vivo</i> frente a <i>S. aureus</i>	45
Figura 23. Chalconas con potente actividad antituberculosa.	46
Figura 24. Chalconas como promisorios agentes anticancerígenos, antiinflamatorios y antioxidantes.	47
Figura 25. Chalconas con fragmentos heteroaril con actividad anticancerígena.	47
Figura 26. Preparación de chalconas vía la condensación de Claisen-Schmidt.	48
Figura 27. Condensación Claisen-Schmidt catalizada por LIs.	49
Figura 28. Síntesis de chalconas vía la reacción de Suzuki-Miyamura.	50
Figura 29. Síntesis de las (<i>E</i>)-3–ariliden–2,3–dihidro–8–nitro–4–quinolonas (101).	50
Figura 30. Síntesis de las chalconas semirrígidas <i>N</i> –sustituidas (104).	51
Figura 31. Estructura química del 1 <i>H</i> –pirazol.	52
Figura 32. Medicamentos que poseen en sus estructuras moleculares el núcleo del pirazol en diferentes grados de insaturación.	53
Figura 33. Derivados del pirazol con actividad anticancerígena.	53
Figura 34. Inhibidor del receptor de la quinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).	54
Figura 35. Híbrido molecular pirazol–1,3,4–oxadiazol con destacada actividad citotóxica.	55
Figura 36. Síntesis de 4,5–dihidropirazoles por ciclocondensación de chalconas y metilhidrazina.	55
Figura 37. Síntesis los 4,5–dihidro–3,5–diarilpirazoles (119).	56
Figura 38. Síntesis de los 4,5–dihidro–1,3,5–triarilpirazoles (122).	57
Figura 39. Síntesis de las tetrahidropirazolo[4,3– <i>c</i>]quinolinas (125).	58
Figura 40. Síntesis de las dihidropirazolo[4,3– <i>c</i>]quinolinas (130) y (131).	58

Figura 41. Uso de las microondas en la síntesis de las tetrahidropirazolo[4,3- <i>c</i>]quinolinas (133a-i) y (134a,b).....	59
Figura 42. El núcleo de la 4-quinolona como potencial bloque de construcción de los compuestos tetracíclicos diseñados (6).....	61
Figura 43. Estructuras generales de los ácidos 3-(arilamino)propanoicos 1a-c y las 4-quinolonas 2a-c.	63
Figura 44. Estructura general de los 2-((4-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)metilen)malonatos de dietilo 3a-c.	66
Figura 45. Estructura general de los 1,7-dioxo-6,7-dihidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-2-carboxilatos de etilo 4a-c.	69
Figura 46. Estructura general de los (<i>E</i>)-6-benciliden-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-2-carboxilatos de etilo 5a-l.	72
Figura 47. Aproximación sintética diseñada para acceder a las dianas de interés (6).....	82
Figura 48. Preparación de los precursores estratégicos 2a-c.	83
Figura 49. Síntesis de los 2-((4-oxo-3,4-dihidro-1(2 <i>H</i>)-il)metilen)malonatos de dietilo 3a-c.	84
Figura 50. Representación del etoximetilenmalonato de dietilo con estructuras de resonancia..	85
Figura 51. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los 2-((4-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)metilen)malonatos de dietilo 3a-c.....	88
Figura 52. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) del 2-((6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)metilen)malonato de dietilo 3b.	89
Figura 53. Síntesis de los 1,7-dioxo-6,7-dihidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-2-carboxilatos de etilo 4a-c.	90

Figura 54. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los 1,7-dioxo-6,7-dihidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-2-carboxilatos de etilo 4a,b	92
Figura 55. Posible patrón de fragmentación del ion molecular del compuesto 4c	92
Figura 56. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) del 1,7-dioxo-6,7-dihidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-2-carboxilato de etilo 4b	94
Figura 57. Síntesis de los (<i>E</i>)-6-benciliden-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-2-carboxilatos de etilo 5a-l	95
Figura 58. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los compuestos 5a,c-e,g,h	97
Figura 59. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los derivados diclorados 5b, 5f y 5f	98
Figura 60. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las chalconas 5i,k,l ..	99
Figura 61. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) del (<i>E</i>)-6-benciliden-9-metil-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-2-carboxilato de etilo 5e	101
Figura 62. Expansión del espectro de correlación heteronuclear HMBC del derivado 5e	103
Figura 63. Intentos de ciclocondensación del (<i>E</i>)-1,7-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benciliden)-6,7-dihidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-2-carboxilato de etilo 5d con hidrazina y fenilhidrazina.....	104
Figura 64. Intentos de activación del doble enlace C=C del fragmento α,β-insaturado de la (<i>E</i>)-1,7-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benciliden)-6,7-dihidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-2-carboxilato de etilo 5d	106

Lista de tablas

Tabla 1. Condiciones de reacción evaluadas para la reacción de ciclocondensación de la enona 5d con los agentes binucleofílicos hidrazina y fenilhidrazina.	105
--	-----

Tabla de apéndices

Apéndice A. Espectro de IR de 3b	120
Apéndice B. Espectro de masas (70 eV/ EI) de 3b	120
Apéndice C. Espectro de RMN ¹³ C de 3b	121
Apéndice D. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de 3b	122
Apéndices E. Apéndice E. Espectro de IR de 4b	123
Apéndice F. Espectro de masas (70 eV/ EI) de 4b	123
Apéndice G. Espectro de RMN ¹³ C de 4b	124
Apéndice H. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de 4b	125
Apéndice I. Espectro de IR de 5e	125
Apéndice J. Espectro de masas (70 eV/ EI) de 5e	126
Apéndice K. Espectro de RMN ¹³ C de 5e	126
Apéndice L. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de 5e	127

Abreviaturas y acrónimos

Ac	Acetilo
ACE	Enzima convertidor de angiotensina
AcOH	Ácido acético
Ac ₂ O	Anhídrido acético
Ar	Arilo
arom	Aromático
ATR	Attenuated Total Reflection
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
BuLi	<i>n</i> -butillitio
cat.	Catalizador
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
COX	Ciclooxigenasa
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido

EBV-EA	Antígeno temprano del virus Epstein-Barr (<i>Epstein-Barr virus early antigen</i>)
EDCI	Etil(dimetilaminopropil)carbodiimida
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EI	Electron ionization
eV	Electronvoltio
g	Gramos
g/mol	Gramos por mol
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
Hz	Hertzios
IL-6	Interleucina
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
LI _s	Líquidos iónicos
LSO	Laboratorio de Síntesis Orgánica
M ⁺	Ion molecular
MeOH	Metanol

MeONa	Metóxido de sodio
MHz	Megahertzios
mL	Mililitro
MsCl	Cloruro de metanosulfonilo
Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MWI	Microwave irradiation
<i>m/z</i>	Relación masa sobre carga
NaOAc	Acetato de sodio
NCI	Instituto Nacional de Cáncer (<i>National Cancer Institute</i>)
PPA	Ácido polifosfórico
Pd/C	Paladio sobre carbono
p.f.	Punto de fusión
Py	Piridina
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protones
TB	Tuberculosis
THF	Tetrahidrofurano

TNF	Factor de necrosis tumoral
TPA	Acetato de tetradecanoilforbol (<i>Tetradecanoylphorbol acetate</i>).
Ts	Tosilo
UIS	Universidad Industrial de Santander
UV-VIS	Ultravioleta visible
VHS-1	Virus del Herpes Simple Tipo 1
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
v/v	Concentración volumen-volumen

Título: La 4-quinolona como potencial bloque de construcción del nuevo sistema tetracíclico 4-oxo-9,10-difenil-8,10-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxilato de etilo: síntesis y caracterización*

Autor: Diana Marcela Ardila Rodríguez**

Palabras claves: 4-quinolonas, chalconas, síntesis de Gould-Jacobs, condensación de Claisen-Schmidt.

Las 4-quinolonas y las pirido[3,2,1-*ij*]quinolonas constituyen una importante familia de agentes antibacterianos ampliamente prescritos en el tratamiento de una gran variedad de infecciones en humanos. También, han sido extensamente estudiados como promisorios agentes antidiabéticos, anticancerígenos y antivirales. Así como, las chalconas y el pirazol, compuestos que poseen un amplio espectro de actividades biológicas que incluyen la antioxidante, antibacteriana, antihelmíntica, antiulcerosa, antiviral, anticancerígena y citotóxica. Estos compuestos son precursores esenciales para la síntesis de nuevos compuestos con propiedades farmacológicas mejoradas. Sin embargo, son escasos los reportes en la literatura científica especializada que describen la fusión de estos importantes núcleos; una de las razones es la ausencia de metodologías apropiadas para acceder a este tipo de compuestos. En el LSO se diseñó y desarrolló una ruta de síntesis propia para intentar acceder a nuevos derivados tetracíclicos de la 4-oxo-9-*aril*-10-*fenil*(*metil*)-8,10-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxilato de etilo, la cual resultó infructuosa.

Sin embargo, en el presente Trabajo de Grado, se describe la síntesis de doce (12) nuevos derivados tricíclicos del tipo (*E*)-6-*benciliden*-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilatos de etilo, a partir de la 2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-ona como precursor idóneo, vía la síntesis de Gould-Jacobs seguida de una reacción de condensación de Claisen-Schmidt, para los cuales se reportan por primera vez sus propiedades físicas y espectroscópicas.

Las estructuras de todas las sustancias sintetizadas fueron elucidadas por espectroscopia de infrarrojo, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear ^1H y ^{13}C , así como el análisis bidimensional de correlación heteronuclear HMBC.

*Trabajo de Grado para optar al título de Química

**Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica. Director: Alirio Palma Rodríguez, Ph.D. Co-directora: Lina María Acosta Quintero.

Title: 4-quinolone as a potential building block of the new tetracyclic system ethyl 4-oxo-9,10-diphenyl-8,10-dihydro-4*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline-5-carboxylate: synthesis and characterization

Author: Diana Marcela Ardila Rodríguez**

Key words: 4-quinolones, chalcones, Gould-Jacobs synthesis, Claisen-Schmidt condensation.

The 4-quinolones and the pyrido[3,2,1-*ij*]quinolones constitute a very important family of widely prescribed antibacterial agents in the treatment of a wide variety of infections in humans. Also, have been extensively investigated as antidiabetic, anticancer and antiviral agents. As well as, chalcones and pirazoles, compounds that possess a broad spectrum of biological activities including antioxidative, antibacterial, antihelminthic, antiulcer, antiviral, anticancer and cytotoxic. They are essential precursor compounds for synthesis of new derivates with improve pharmacological properties. However, there are few reports in the specialized scientific literature that describe the fusion of these important nuclei; one of the reasons is the lack of appropriate methodologies to access this type of compounds. In the LSO an own synthesis pathway was designed and developed to try to access new tetracyclic derivatives of the ethyl 4-oxo-9,10-diphenyl-8,10-dihydro-4*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline-5-carboxylate, which was not favorable

However, this work describes the synthesis of twelve (12) new tricyclic derivatives of the type ethyl (*E*)-6-benzylidene-1,7-dioxo-6,7-dihydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline-2-carboxylate, from 3-dihydroquinolin-4(1*H*)-one as a key precursor, through the synthesis of Gould-Jacobs, followed via condensation reaction of Claisen-Schmidt, for which first reported their physical and spectroscopic properties.

The structures of the all synthesized compounds were elucidated by infrared spectroscopy, gas chromatography coupled to mass spectrometry and nuclear magnetic resonance ^1H y ^{13}C , as well as the two-dimensional heteronuclear correlation analysis HMBC.

*Trabajo de Grado para optar al título de Química

**Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica. Director: Alirio Palma Rodríguez, Ph.D. Co-directora: Lina María Acosta Quintero.

Introducción

Dentro de la amplia variedad de familias de compuestos orgánicos, los sistemas heterocíclicos constituyen un blanco de estudio de suma importancia, ya que han desempeñado un rol crucial en el descubrimiento y diseño de nuevas moléculas con multivariadas aplicaciones en la medicina y la agroindustria, así como en el desarrollo de nuevos materiales y catalizadores, entre otras tantas aplicaciones. El gran interés que han mostrado las industrias farmacéutica y agroquímica por los compuestos heterocíclicos tiene su origen en la procedencia natural de muchos de ellos, ya que son componentes intrínsecos de productos naturales como los alcaloides, ciertas vitaminas, hormonas, y proteínas, entre otros.

Los heterociclos nitrogenados, una subfamilia de compuestos orgánicos de procedencia natural y sintética, han sido extensamente estudiados por su amplio espectro de actividades biológicas. Así, por ejemplo, el núcleo del pirazol se caracteriza porque un considerable número de sus derivados han resultado ser efectivos agentes anticancerígenos (Aly & El-Gazzar, 2012; Puthiyapurayil, Poojary, Chikkanna, & Buridipad, 2012), antiangiogénicos (Christodoulou, Liekens, Kasiotis, & Haroutounian, 2010) antioxidantes (Sharma, Kaur, Bansal, & Gaba, 2014), antibacterianos, antifúngicos (Hassan, 2013), antimicrobianos (Kanagarajan, Ezhilarasi, &

Gopalakrishnan, 2011; Sharshira & Hamada, 2012), antidepresivos (Palaska, Aytemir, Uzbay, & Erol, 2001), antiinflamatorios (Chavan et al., 2015) analgésicos (Jainey & Bhat, 2012) antivirales (Ouyang, G., Cai, X. J., Chen, Z., Song, B., Bhadury, P., Yang, S., Jin, L., Xue, W., Hu, D. J. and Zeng, 2008) anticuagulantes (Agrawal, Jain, & N. Dikshit, 2012) y antihiper glucémicos (Dadiboyena & Nefzi, 2011), entre otros (Keter & Darkwa, 2012). Fármacos que poseen este núcleo en sus estructuras se prescriben actualmente en tratamientos clínicos, tal es el caso del celecoxib y el apixaban (Keter & Darkwa, 2012) de los cuales se hará referencia más adelante.

Las quinolonas constituyen otro ejemplo de heterociclos nitrogenados, que pueden ser aislados de fuentes naturales o desarrollados por vía sintética. La historia de esta clase de compuestos abarca desde antibióticos de primera generación, que inicialmente fueron utilizados para tratar infecciones del tracto urinario, hasta antibióticos de cuarta generación, que son usados actualmente en el tratamiento de una gran variedad de infecciones causadas por bacterias Gram-positivas y Gram-negativas (Aldred, Kerns, & Osheroff, 2014). Adicionalmente, entre las actividades biológicas que se le han atribuido a esta clase de compuestos, se pueden citar la anticancerígena (Advani et al., 2010), la antimalárica (Winter et al., 2008) y la antiviral (Cecchetti et al., 2000). Asimismo, los sistemas polifusionados de la 4-quinolona también han sido intensamente estudiados debido a la amplia gama de propiedades biológicas que presentan (L. a Mitscher, Sharma, Chu, Shen, & Pernet, 1987). Uno de los mejores ejemplos de esta clase de compuestos puede ser la flumequina, un agente antimicrobiano de amplio espectro perteneciente a la familia de las fluoroquinolonas, que se emplea frecuentemente en tratamientos veterinarios contra bacterias Gram-negativas (Čvančarová, Moeder, Filipová, Reemtsma, & Cajthaml, 2013; Fecik et al., 2005).

Motivados por estos interesantes antecedentes y, también por el deseo de estudiar modificaciones estructurales adicionales que involucren a los dos sistemas heterocíclicos recién mencionados (pirazol y 4-quinolonas piridofusionadas) y que conduzcan a nuevas entidades moleculares con potencial biológico, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander se exploraron varias aproximaciones sintéticas que tenían como finalidad la transformación dirigida de la 4-quinolona en nuevas chalconas semirrígidas del tipo (*E*)-6-benciliden-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxilato de etilo, y el uso de estas últimas en la construcción del nuevo sistema tetracíclico de la 4-oxo-9,10-difenil-8,10-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxilato de etilo, para, finalmente, propiciar el estudio de la actividad anticancerígena de estas dos clases de compuestos en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos.

1. Objetivos

Estudiar la viabilidad de la ruta de síntesis diseñada para acceder a los nuevos derivados tetracíclicos de la 4-oxo-9-aryl-10-fenil(metil)-8,10-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxilato de etilo, empleando como precursor idóneo el núcleo de la 2,3-dihidroquinolin-4(*1H*)-ona.

1.1. Objetivo general

Implementar protocolos de síntesis sencillos basados en reacciones clásicas que permitan el acceso a nuevos derivados de la 4-oxo-9-aryl-10-fenil(metil)-8,10-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxilato de etilo.

1.2. Objetivos específicos

- ✓ Sintetizar los derivados de la 2,3-dihidroquinolin-4(*1H*)-ona (**2**), y realizar la transformación de (**2**) en los correspondientes 2-((4-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(*2H*)-il)metileno)malonatos de etilo (**3**).

- ✓ Preparar los 1,7-dioxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxilatos de etilo (**4**), y transformar éstos en la serie de chalconas semirrígidas 6-bencilideno-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxilato de etilo (**5**).
- ✓ Estudiar la transformación de (**5**) en los correspondientes 4-oxo-9-(fenil)aril-10-fenil-8,10-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxilatos de etilo (**6**).
- ✓ Realizar la elucidación estructural de todos los productos intermedios y finales.
- ✓ Promover el estudio de la actividad anticancerígena de los compuestos sintetizados de las series (**5**) y (**6**), en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos.

2. Estado del arte

Teniendo en consideración que las moléculas que se diseñaron para ser sintetizadas en el marco del presente Proyecto de Grado se representan con la estructura general **(1)** (Figura 1), se presentará, en este apartado, una breve descripción de las propiedades biológicas más relevantes y de los métodos de síntesis más generales de los sistemas heterocíclicos que la constituyen, es decir, la 4-quinolona, chalconas derivadas de la 4-quinolona y el pirazol.

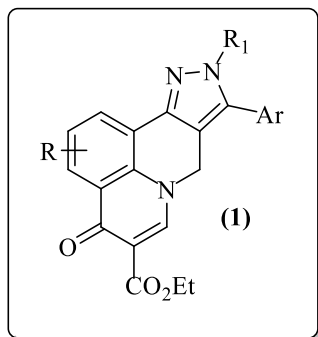


Figura 1. Sistema tetracíclico de interés.

2.1. Aspectos biológicos y sintéticos de las 4-quinolonas.

Desde el punto de vista estructural, cuando se habla de las 4-quinolonas se hace referencia a una de las formas oxidadas de la quinolina (Figura 2), que puede ser el tautómero aromático quinolin-4(1H)-ona (**2a**) o la forma parcialmente reducida 2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona (**2b**); ambas

cuyas actividades resultaron ser similares a la de su antecesor, el ácido nalidíxico. Años más tarde, con el descubrimiento de la norfloxacin (7), entraron en escena las quinolonas de segunda generación, conocidas como fluoroquinolonas, entre las cuales sobresalen la ciprofloxacina (8), la enoxacina (9), la lomefloxacina (10) y el ofloxacino (mezcla racémica) (11) (Figura 3), que presentan una mayor actividad contra los organismos Gram-positivos y Gram-negativos, y mejores propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas (Emmerson, 2003; Tomari, M., Nagamatsu, Y. and Suzuki, 1990).

No obstante, debido al uso excesivo y no racional de estos fármacos, el número de cepas bacterianas resistentes a las quinolonas ha venido creciendo en los últimos años, lo que amenaza su eficacia clínica (Alós, 2009; Emmerson, 2003; Gutiérrez-Zufiaurr, 2004; Tomari, M., Nagamatsu, Y. and Suzuki, 1990). Por esta razón, se han sintetizado nuevos derivados de las quinolonas con un espectro de actividad mejorado, como las denominadas quinolonas de tercera generación, de las cuales la levofloxacina (12) y la esparfloxacino (13) son dos de sus representantes, y de cuarta generación, como la trovafloxacina (14) (Figura 3) (King D, Malone R, 2000; Peterson, 2001).

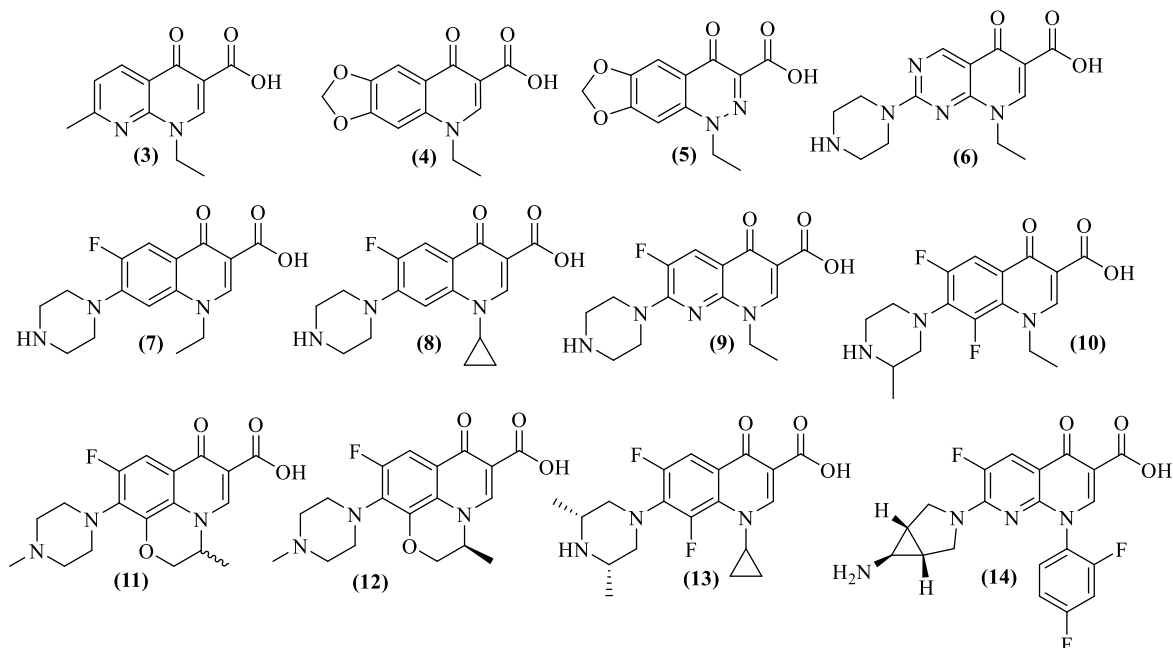


Figura 3. Estructuras de algunas quinolonas y fluoroquinolonas de uso clínico.

No solo se han sintetizado quinolonas con actividad antimicrobiana; otros tipos de actividades biológicas también han sido estudiadas para esta clase de compuestos. Así, por ejemplo, en el año 2006, Ferreira y colaboradores reportaron la síntesis de los análogos quinolónicos (15) y (16) (Figura 4), y evaluaron su actividad antiviral frente al virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1). Exceptuando los compuestos (15i) y (16e), los demás presentaron porcentajes de inhibición del virus del 70–90%, a una concentración de 50 μ M (Lucero et al., 2006).

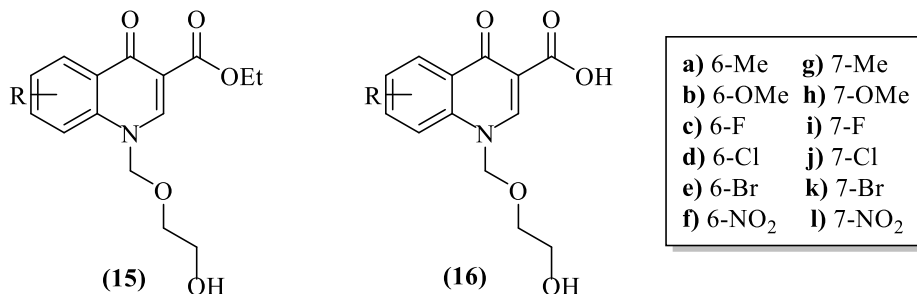


Figura 4. Quinolonas con actividad antiviral.

Con respecto a la actividad anticancerígena, en 1993, Kuo y colaboradores (Kuo et al., 1993), reportaron la síntesis de la serie de derivados de la 2-fenil-4-quinolona (**17a-i**) (Figura 5). De estas quinolonas, las sustituidas con flúor, cloro y metoxilo en las posiciones C-6, C-7 y C-8 mostraron, en general, una elevada citotoxicidad contra las líneas celulares de carcinoma de pulmón A-549, de carcinoma ileocecal (HCT-8), de melanoma (RPMI-7951) y de carcinoma epidermoide de la nasofaringe (KB), así como frente a dos líneas celulares murinas de leucemia (P-388 y L1210). Además, los compuestos (**17c**), (**17e**) y (**17f**) mostraron el mayor efecto sobre dos líneas celulares de carcinoma de colon (COLO-205 y KM-20L2) y sobre la línea celular del sistema nervioso central SF-539.

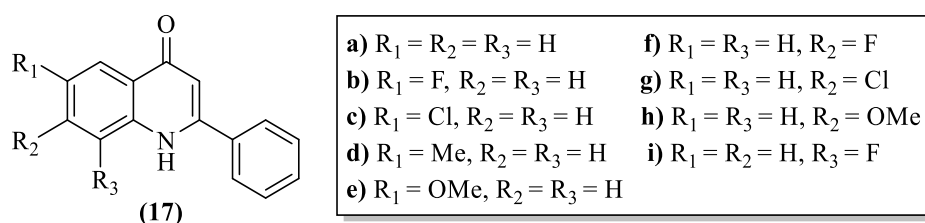


Figura 5. *Quinolonas con actividad anticancerígena.*

En el año 2005, Nakamura y colaboradores (Nakamura et al., 2005), reportaron la síntesis de los derivados de la 2-fenil-4-quinolona (**18a-c**) (Figura 6), los cuales también mostraron una promisorio actividad antitumoral cuando se evaluó su capacidad para inhibir la activación del antígeno temprano del virus de Epstein-Barr (EBV-EA), que es inducido por el promotor tumoral 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) en células Raji.

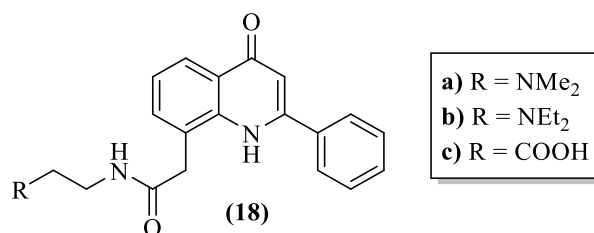


Figura 6. Quinolonas como agentes antitumorales.

Por otro lado, en el año 2012 se diseñaron y sintetizaron nuevas fluoroquinolonas con actividad antitumoral a partir de sus análogos antibacteriales. La actividad *in vitro* de los compuestos **(19)** y **(20)** (Figura 7) frente a las líneas celulares de leucemia murina (L1210), leucemia humana (HL60) y de ovario de hámster chino (CHO), fue evaluada. La serie de compuestos **(20a–k)** resultó ser significativamente más citotóxica que la serie **(19a–k)**. Más prometedores resultaron los compuestos monosustituidos **(19c)** y **(20c)**, y los disustituidos **(19g)**, **(19h)**, **(20g)** y **(20h)**, ya que éstos exhibieron una actividad más potente que los otros congéneres ensayados (Hu et al., 2012).

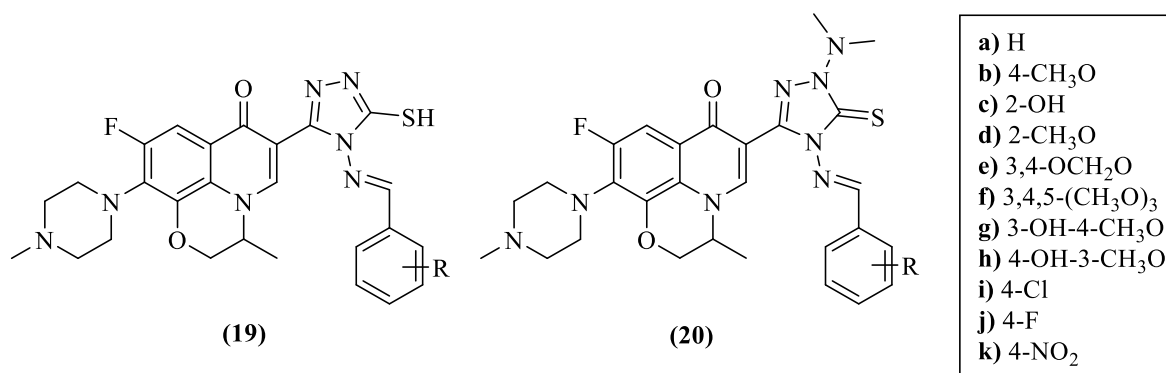


Figura 7. Fluoroquinolonas con actividad antitumoral.

Dada la importancia biológica de las 4-quinolonas, continuamente se están desarrollando métodos de síntesis para acceder a nuevos derivados con propiedades farmacobiológicas mejoradas. A

continuación, se citan algunos ejemplos de los métodos más comunes que se emplean para tal propósito.

La síntesis de la 4-quinolona (**25**) fue descrita, por primera vez, por Clemo y Perkin en 1924 (Perkin, 1924). En esta metodología (Figura 8), se hace reaccionar la *N*-tosilanilina (**21**) con el ácido 3-cloropropanoico (**22**) para generar el producto de *N*-alquilación (**23**), que es ciclado con P_2O_5 en xileno a la correspondiente 1-tosil-2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-ona (**24**), la cual, finalmente, por destosilación, es transformada en la 2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-ona (**25**).

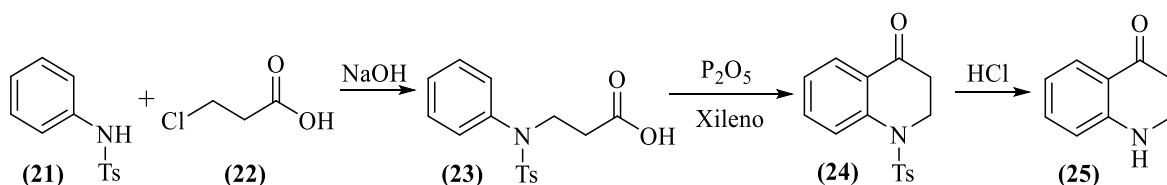


Figura 8. Síntesis de Clemo y Perkin de la 2,3-dihidro-4-quinolona.

Años más tarde (1949), Johnson y colaboradores (Johnson, W.S, woroch, E. L, Buell & Buell, 1949) adaptando e incorporando la adición aza-Michael a la metodología recién descrita, prepararon la serie de 2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-onas (**32**) con rendimientos del 76 al 98% (Figura 9).

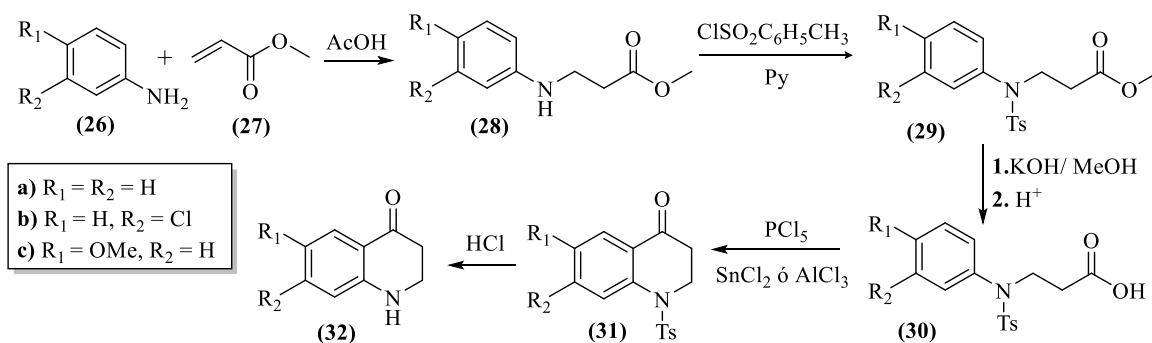


Figura 9. Síntesis de las 2,3-dihidroquinolin-4(1H)-onas (32) empleando la metodología de Johnson y colaboradores.

En 1961, Koo (Koo, 1961), realizó la condensación entre la 2,5-dimetoxianilina (33) y el acetoacetato de etilo (34) en ácido acético, y luego la hidrogenación selectiva de la enamina formada, producto principal de la condensación, para obtener el éster 3-anilino-butírico (35); este compuesto fue posteriormente hidrolizado para formar el ácido (36), el cual, finalmente, en condiciones de la acilación de Friedel-Crafts promovida por el ácido polifosfórico (PPA), fue ciclado para obtener la correspondiente quinolona (37) (Figura 10).

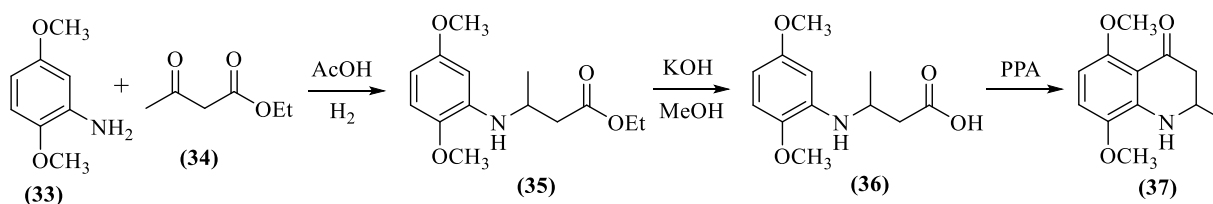


Figura 10. Síntesis de Koo de la quinolona (37).

Usando una aproximación similar, Kuo y colaboradores (Kuo et al., 1993) reportaron la síntesis de las ya mencionadas 2-fenil-4-quinolonas (17a-i) (Figura 11). Estos compuestos fueron sintetizados a partir de la condensación de las anilinas (38) con el benzoilacetato de etilo (39), y la posterior ciclación de los β -anilinoacrilatos intermedios (40) en difenil éter, a 240-250 °C

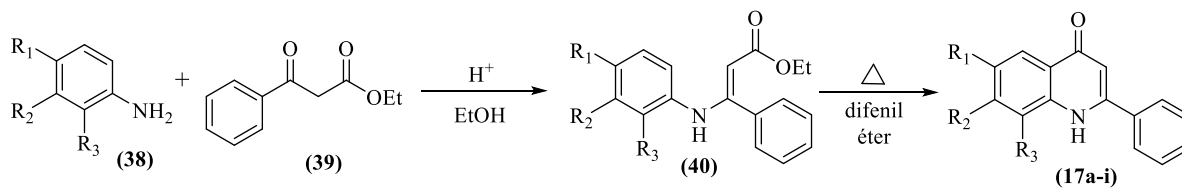
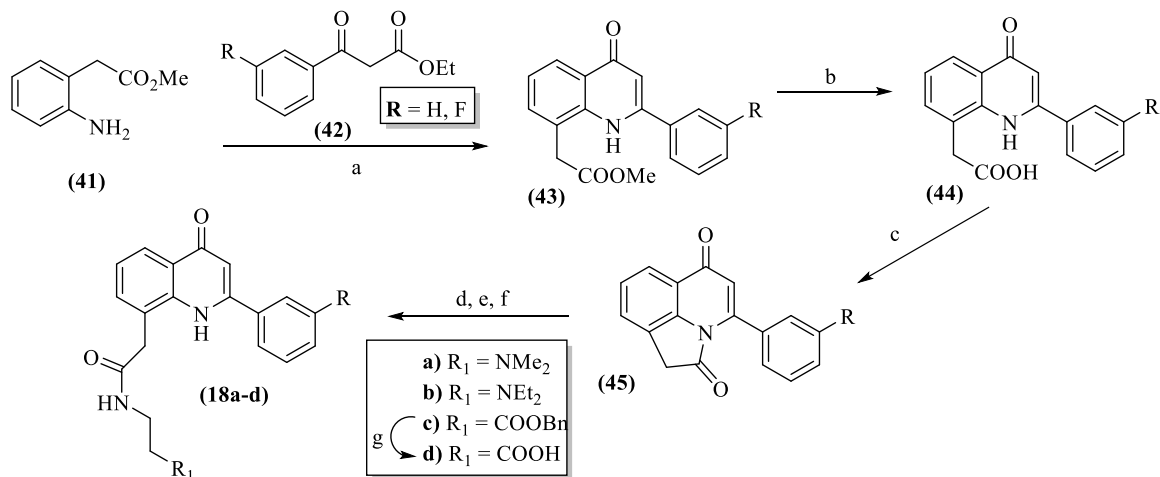


Figura 11. Síntesis de Kuo de las 2-fenil-4-quinolonas (17).

En el año 2005, Nakamura y colaboradores (Nakamura et al., 2005), con el fin de desarrollar nuevos agentes antitumorales, reportaron la síntesis multietapas de las 2-fenil-4-quinolonas (**18a-c**), siguiendo la secuencia de reacciones que se presenta en el Figura 12. Las quinolonas intermedias (**43**) fueron sintetizadas por condensación del éster metílico del ácido 2-(2-aminofenil)acético (**41**) y los benzoilacetatos de etilo (**42**) en PPA; la hidrólisis del éster (**43**) produjo el ácido (**44**), del cual, mediante sendos procesos de lactamización-hidrólisis-amidación, se prepararon las dimetilaminoetilacetamidas (**18a-c**). La posterior eliminación reductiva del grupo bencilo del compuesto (**18c**), promovida por el sistema catalítico Pd-C, resultó en la formación del derivado (**18d**).



(a) PPA, 90-100 °C. (b) 10% NaOH aq, EtOH, reflujo. (c) (EDCI), (DMAP), CH₂Cl₂, 93%. (d) *N,N*-Dimetil etilenediamina, tolueno, reflujo. (e) *N,N*-dietilenediamina, tolueno, reflujo. (f) beta-alanina bencil éster (g) H₂, 10% Pd-C, MeOH, 94%.

Figura 12. Síntesis de Nakamura y colaboradores de las 2-fenil(aril)-4-quinolonas (18).

Una de las reacciones más extensamente usadas para preparar 4-quinolonas es la reacción de Gould-Jacobs (Figura 13) (Jacobs, 1939). En esta reacción, por medio de una sustitución nucleofílica sobre un carbono sp^2 , las anilinas (46) son condensadas con el etoximetilomalonato de dietilo, y los β-anilinoacrilatos resultantes (47) son ciclados en condiciones drásticas de temperatura, para formar las quinolonas (48).

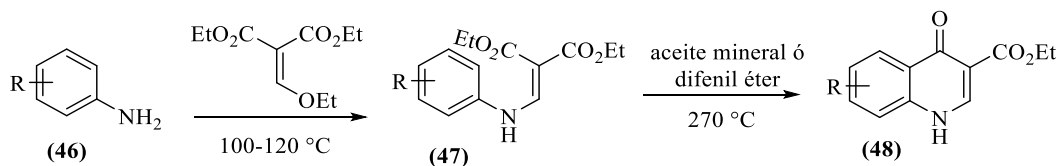


Figura 13. Síntesis de Gould-Jacobs de quinolonas.

El proceso de ciclación de β-anilinoacrilatos del tipo (47) fue mejorado substancialmente con el uso del reactivo de Eaton (mezcla de P₂O₅ y ácido metanosulfónico), propuesto inicialmente por

Zewge y colaboradores (Zewge, Chen, Deer, Dormer, & Hughes, 2007). Esta modificación en el agente de ciclación permitió acceder a quinolonas del tipo **(48)** en tiempos de reacción más cortos y con excelentes rendimientos (90–96%).

El acceso a nuevas 4–quinolonas de interés farmacológico fue posible, en gran medida, gracias a la metodología desarrollada Grohe-Heitzer (Figura 14) (Heitzer, 1987), en la cual el polihaluro del cloruro del ácido benzoico **(49)** es transformado en el benzoilacetato **(51)**, compuesto intermedio en el que se explota la acidez de los hidrógenos metilénicos de la agrupación β -cetoéster para introducir en ese carbono el fragmento etoximetileno por condensación con el reactivo electrofílico ortoformiato de etilo, y así obtener el derivado etoximetilénico **(52)**, el cual es sometido a una reacción de sustitución nucleofílica con una amina primaria para producir el β -aminoacrilato **(53)**; este intermedio se cicla intramolecularmente vía la sustitución nucleofílica aromática del cloro por el nitrógeno enamínico (proceso de cicloaminación), generando la correspondiente quinolona **(54)**. A través de esta ruta sintética se prepara la ciprofloxacina **(8)**, la lomefloxacina **(10)** y la esparfloxacina **(13)** (L. A. Mitscher, 2005).

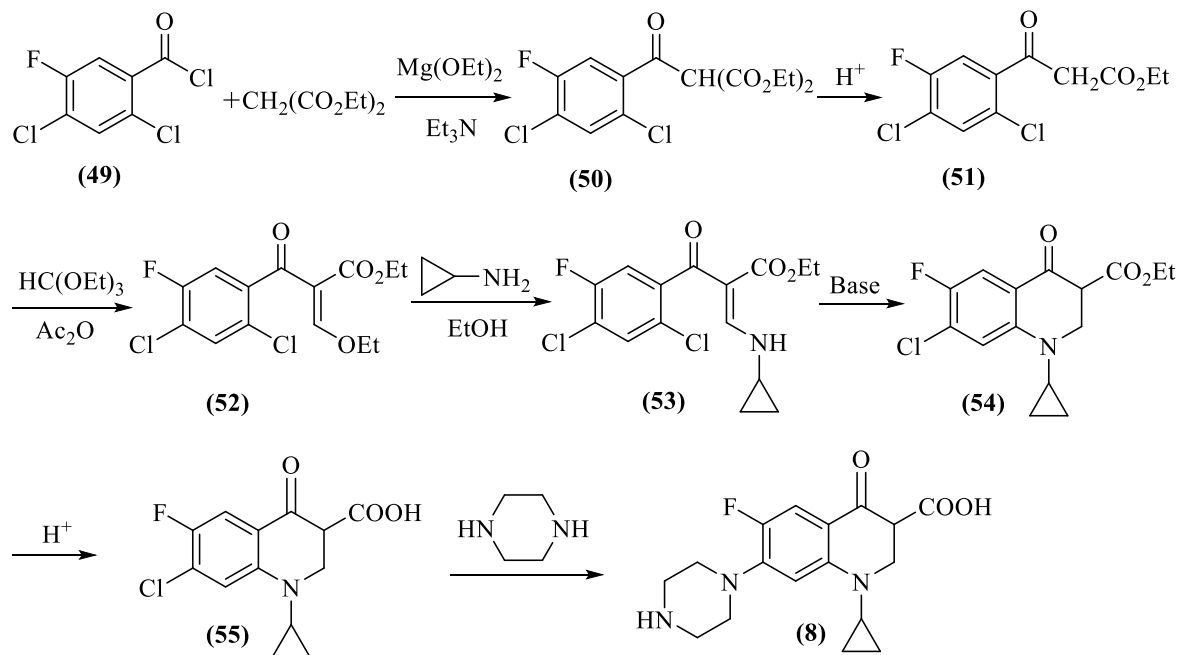


Figura 14. Síntesis de la ciprofloxacin (8) por el método de Grohe-Heitzer.

Gerster y Hayakawa (Gerster et al., 1987; Hayakawa et al., 1986), a partir de las 2-metilquinolinas (56), y empleando la reacción de Gould-Jacobs como etapa clave de síntesis, prepararon las pirido[3,2,1-*ij*]quinolonas (58), que contienen el andamiaje molecular de la fluoroquinolona quiral flumequina (59) (Figura 15).

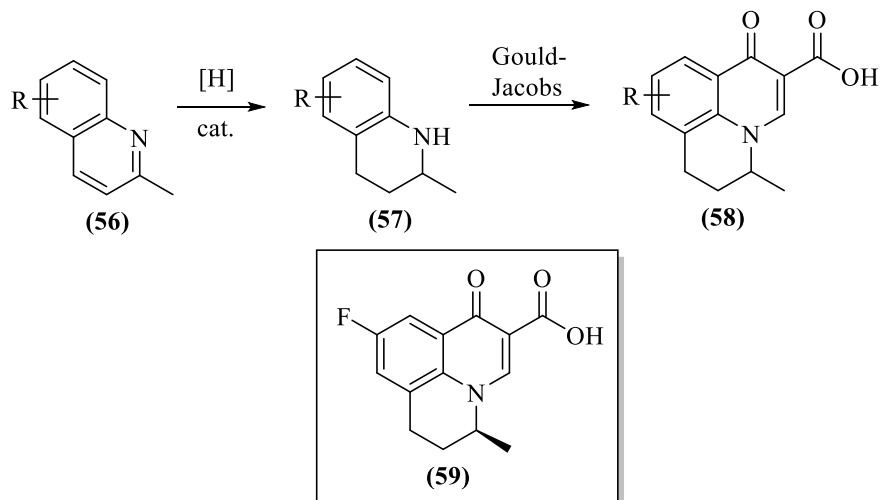
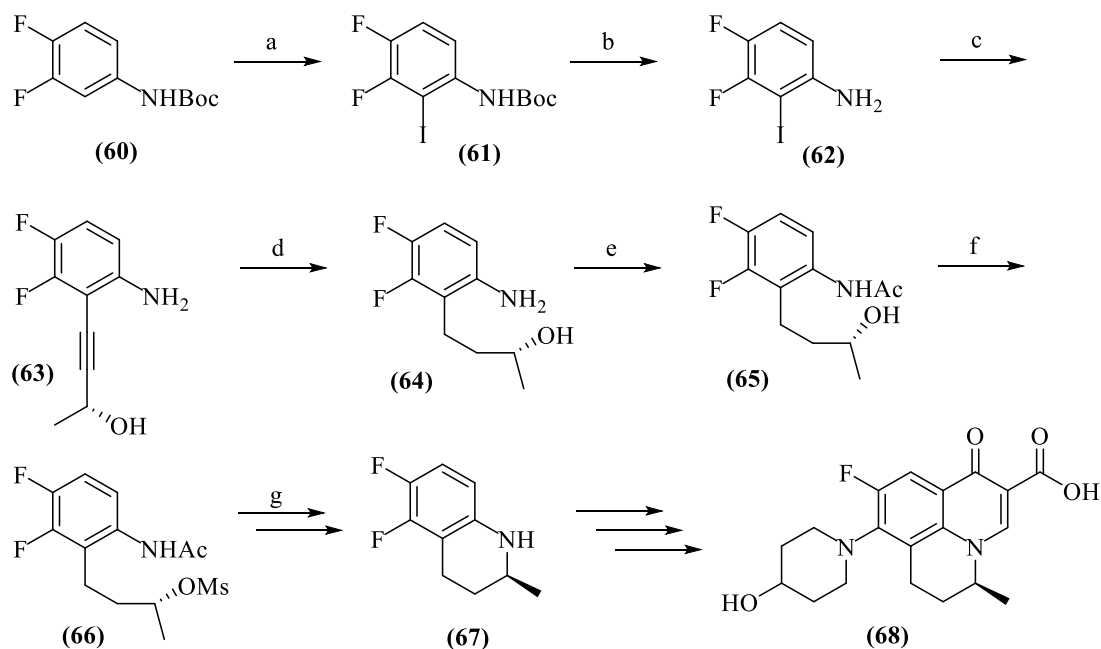


Figura 15. Síntesis de Gerster para acceder a análogos de la flumequina.

Otra fluoroquinolona creada sobre la base del andamiaje molecular de la flumequina es la nadifloxacina (**68**), que es un potente y efectivo antibacteriano contra las bacterias Gram-positivas; este antibiótico fue sintetizado por Morita (Morita, Otsubo, & Matsubara, 1995), a través de la compleja secuencia de reacciones que se recopila en el Figura 16.



a) i. BuLi/THF; ii. I₂/THF; b) HCl/dioxano; c) (*R*)-3-butin-2-ol/(Ph₃P)₂PdCl₂ CuI, Et₃N; d) H₂, 10%Pd-C/EtOH
 e) Ac₂O/EtOH; f) MsCl/Py, CH₂Cl₂; g) i. NaH/DMF, ii. HCl.

Figura 16. Síntesis de Morita de la nadifloxacin (**68**).

El núcleo de la 2,3-dihidro-4-quinolona también ha sido empleado como andamio molecular en la síntesis de otros compuestos quinolónicos más complejos y con amplio espectro de actividad antimicrobiana frente a microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos. A manera de ejemplo, a continuación, se describen los trabajos de Gerster (Leir, 1976) y Tomari (Tomari, M., Nagamatsu, Y. and Suzuki, 1990) quienes mediante sutiles modificaciones a la metodología de Gould-Jacobs realizaron la síntesis de las quinolonas tricíclicas (**73**) y (**77**) a partir de las 2,3-dihidro-4-quinolonas sustituidas (**69**) (Figura 17), y (**74**) (Figura 18), vía las pirido[3,2,1-*ij*]quinolonas (**72**) y (**76**).

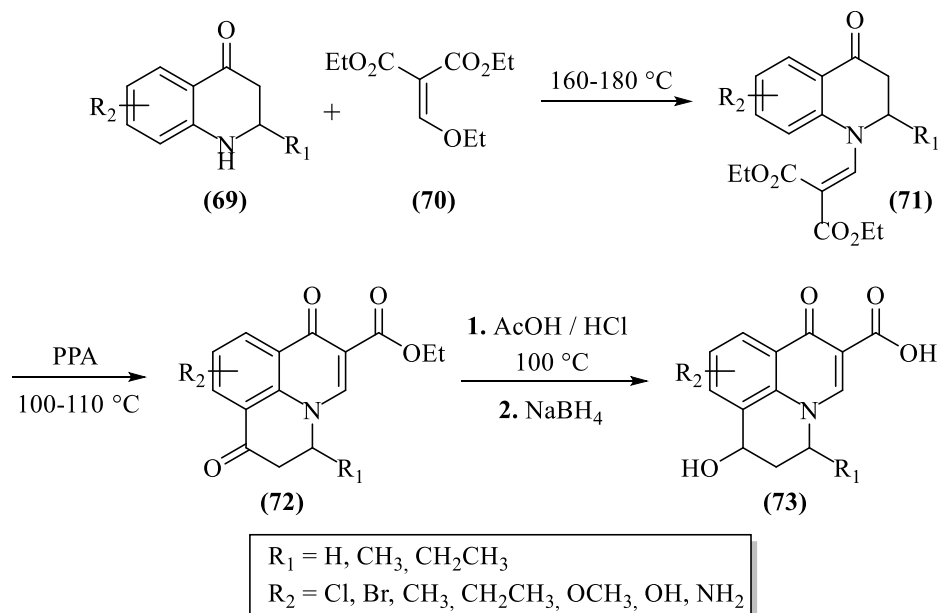


Figura 17. Ruta sintética empleada por Gerster para acceder a las quinolonas tricíclicas (73).

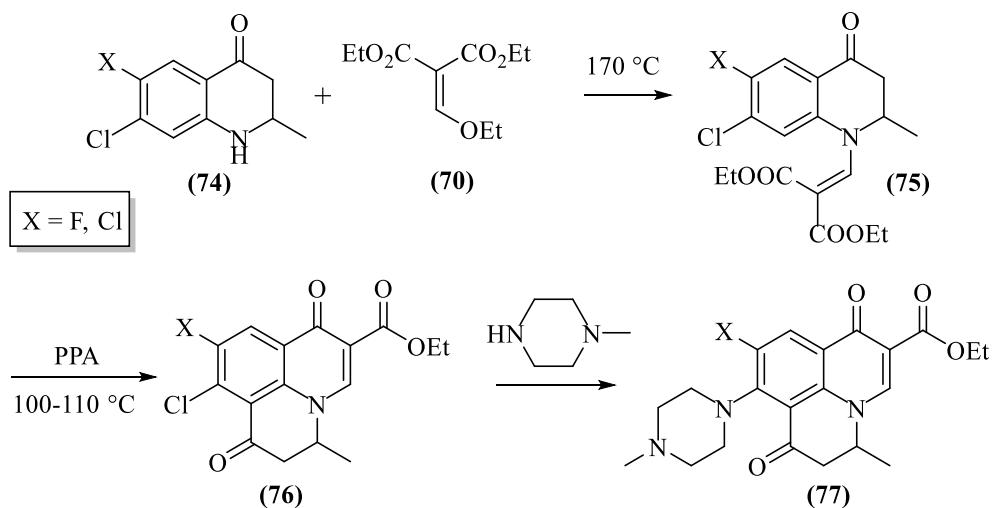


Figura 18. Ruta de síntesis empleada por Tomari y colaboradores para acceder a las quinolonas tricíclicas (77).

2.2. Aspectos biológicos y sintéticos de las chalconas

Las chalconas son compuestos de importancia biológica reconocida. Estructuralmente son conocidas como derivados de la 1,3-difenil-2-propen-1-ona (**78**) (Figura 19), y también como fenilestirilcetonas, benzal-acetofenonas, becilidenacetofenonas o, alternativamente, como β -fenilacrilofenonas. Están constituidos por dos anillos aromáticos unidos a través de un sistema α, β -insaturado de tres carbonos, razón por la cual pueden existir tanto en la forma *cis*- como en la *trans*- (Insuasty-obando, 2016; Patil, Mahajan, & Katti, 2009; Shlipak et al., 2001; Ugwu et al., 2015; Yazdan, Sagar, & Shaik, 2015). Debido a la presencia de dos centros electrofílicos, el comportamiento químico de las chalconas es similar al de los compuestos 1,3-dicarbonílicos, $\text{RCOCH}_2\text{COR}'$, es decir, se trata de compuestos altamente reactivos.

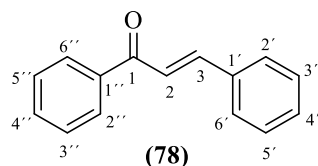


Figura 19. Estructura general de una *trans*-chalcona.

Las chalconas son precursores esenciales en la biosíntesis de los flavonoides e isoflavonoides (metabolitos secundarios polifenólicos de las plantas), compuestos que representan un motivo estructural clave de una gran cantidad de moléculas biológicamente activas de procedencia natural y sintética. La búsqueda de nuevas chalconas para fines medicinales mediante manipulaciones sintéticas en el laboratorio o a partir de fuentes naturales, ha sido una fuente de inspiración permanente para los químicos orgánicos y farmacéuticos, cuyo fin principal es el desarrollo de fármacos más potentes y eficientes para el tratamiento de enfermedades como el cáncer, la

diabetes, el VIH, la tuberculosis, y la malaria, entre otras (Bukhari, S. N., Jasamai, M. y Jantan, 2012; Singh, Anand, & Kumar, 2014).

En este sentido, investigaciones encaminadas hacia el descubrimiento de nuevos y eficaces agentes antimicrobianos, revelaron que la serie de chalconas (**79a-f**) (Figura 20), exhibe un porcentaje de inhibición de crecimiento aceptable a concentraciones de 500 $\mu\text{g/ml}$ y 1000 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente, frente a la bacteria Gram-positiva *S. aureus*, destacándose la chalcona (**79a**) (Choudhary & Juyal, 2011).

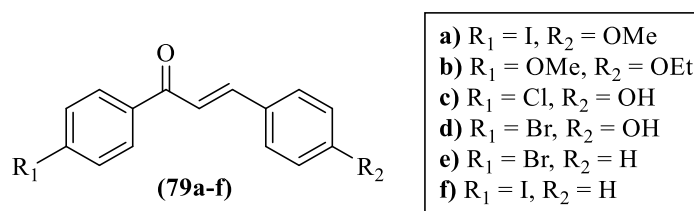


Figura 20. Chalconas con actividad antimicrobiana frente a *S. aureus*.

Otras chalconas con actividad antimicrobiana y estrechamente relacionadas con las de la Figura 20, es la serie de chalconas (**80a-k**) (Figura 21), reportada por Tiwari y colaboradores (Tiwari, B., Pratapwar, A., Tapas, A., Butle, S. and Vatkar, 2010); estos compuestos fueron evaluados *in vitro* contra *E. coli* y *P. aeruginosa*, y como antifúngicos frente a *A. niger* y *A. flavus*. Toda la serie de chalconas presentó actividad antimicrobiana de moderada a buena frente a los microorganismos estudiados. En cuanto a la actividad antifúngica, los compuestos **80a**, **80b**, **80c**, **80e**, **80j** y **80k** exhibieron la máxima actividad frente a las dos cepas de hongos.

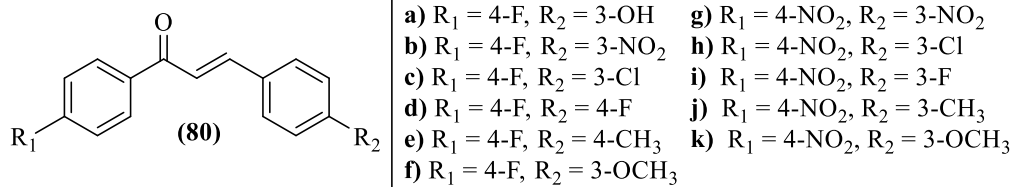


Figura 21. Serie de chalconas con propiedades antimicrobiana y antifúngica.

La resistencia a múltiples fármacos es una de las causas principales del alarmante nivel de enfermedades infecciosas en todo el mundo. El descubrimiento de nuevos fármacos con potente actividad antimicrobiana, particularmente contra las cepas resistentes, es, por tanto, una prioridad inaplazable. Sashidhara y colaboradores (Sashidhara et al., 2015) reportaron la síntesis de una serie de nuevos híbridos moleculares con fragmentos chalcona y tiazol, y estudiaron su actividad antibacteriana *in vivo* sobre un modelo de septicemia de *S. aureus*. De dicha investigación, el híbrido molecular **(81)** emergió como el más promisorio, puesto que su actividad resultó ser tan potente como la de la vancomicina (bactericida que inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana) (Rybak et al., 2009).

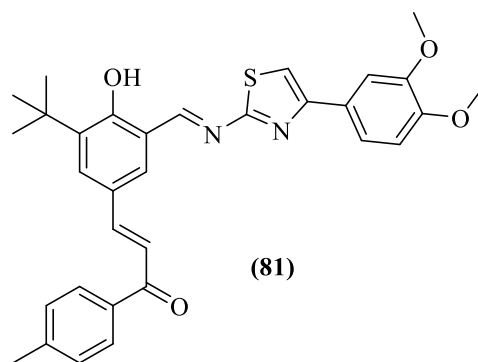


Figura 22. *Híbrido chalcona–tiazol con potente actividad in vivo frente a S. aureus.*

La tuberculosis (TB), causada por un bacilo intracelular facultativo denominado *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), es una infección que se propaga por el aire de una persona a otra, compromete principalmente a los pulmones, aunque, puede propagarse a otros órganos. Es una de las enfermedades infecciosas con mayor índice de mortalidad en el mundo, a pesar de que existen métodos de prevención, detección y diagnóstico mejorados. Sin embargo, la aparición de cepas resistentes a múltiples fármacos y la pandemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han incrementado la incidencia de la tuberculosis.

En la búsqueda de nuevos agentes antituberculosos, Lin y colaboradores (Lin et al., 2002) sintetizaron las series de chalconas **(82a,b)** y **(83a–d)** (Figura 23), las cuales presentaron un porcentaje de inhibición >90% frente a la cepa multiresistente *Mtb H37Rv*, a una concentración de 12 $\mu\text{g/mL}$.

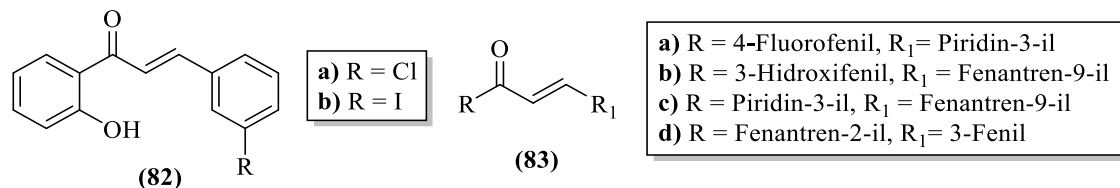


Figura 23. Chalconas con potente actividad antituberculosa.

Las chalconas también han sido identificadas como promisorios agentes antiinflamatorios, antioxidantes y anticancerígenos. Así lo reportó Bandgar y su grupo de investigación (Bandgar, Gawande, Bodade, Totre, & Khobragade, 2010), quienes evaluaron la actividad anticancerígena de una serie de compuestos frente a cinco líneas celulares de cáncer humano: carcinoma renal (ACHN), pancreático (Pancc1), de pulmón (Calu1), de pulmón (H460) y de colon (HCT116). Este estudio reveló que el compuesto **(85h)** representa un avance significativo hacia el desarrollo de un nuevo agente terapéutico para combatir el cáncer, puesto que exhibió porcentajes de inhibición de 99-100% a una concentración de 10 μ M frente a todas las líneas celulares. Además, los compuestos **(85a)**, **(85b)**, **(85g)** y **(85h)** resultaron ser promisorios agentes antiinflamatorios, pues al ser evaluados frente al factor de necrosis tumoral TNF- α e interleucina-6 (IL-6), dos importantes citoquinas proinflamatorias multifuncionales implicadas en la patogenia de enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y en el cáncer, a través de una serie de vías de señalización de citoquinas, presentaron porcentajes de inhibición entre 90-100% a la misma concentración de 10 μ M. Finalmente, las chalconas **(84a,b)** y **(85a-e,g,h)** revelaron resultados promisorios como agentes oxidantes.

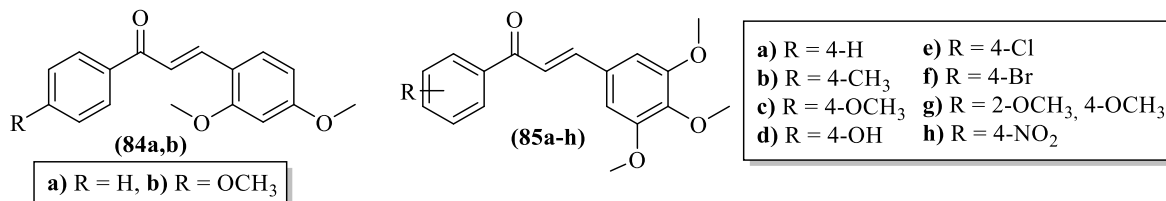


Figura 24. Chalconas como promisorios agentes anticancerígenos, antiinflamatorios y antioxidantes.

En un trabajo publicado por Karthikeyan y colaboradores recopilaron los trabajos que fueron dedicados al diseño y desarrollo de chalconas como potenciales agentes anticancerígenos durante el período comprendido entre el 2007 y el 2014 (Karthikeyan et al., 2014). De las múltiples chalconas desarrolladas durante ese período, vale la pena destacar las que presentan en sus estructuras fragmentos heteroaril (Figura 25), como las **(86a,b)** (Shi et al., 2010), la **(87)** (Solomon & Lee, 2012), la **(88)** y la **(89)** (De Vasconcelos et al., 2013).

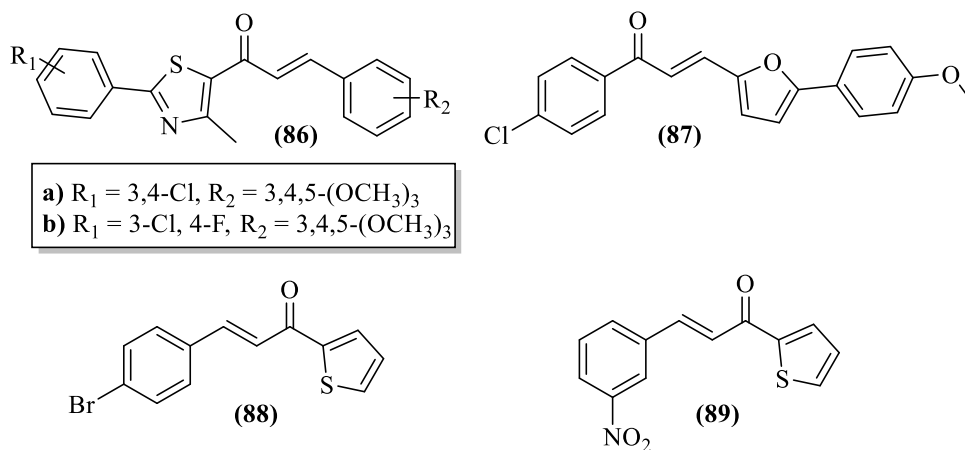


Figura 25. Chalconas con fragmentos heteroaril con actividad anticancerígena.

La presencia de derivados de chalcona como componente principal o como apéndices en las estructuras de compuestos biológicamente activos, ha sido la razón principal por la que los químicos orgánicos han diseñado diferentes rutas sintéticas para acceder a estos compuestos.

Dentro del variado arsenal de métodos sintéticos que se han desarrollado para tal fin, el más sencillo y versátil, sin duda alguna, es la condensación de Claisen-Schmidt entre aldehídos aromáticos (**90**) y derivados de la acetofenona (**91**), en medio básico o ácido (Figura 26) (Mandge, A., Singh, H. P., Gupta, D. y Moorthy, 2007; Naik V R, 2000; Tiwari, B., Pratapwar, A., Tapas, A., Butle, S. and Vatkar, 2010). En este proceso de condensación, inicialmente se genera un aldol, el cual por eliminación de agua se transforma en las chalconas finales (**80**).

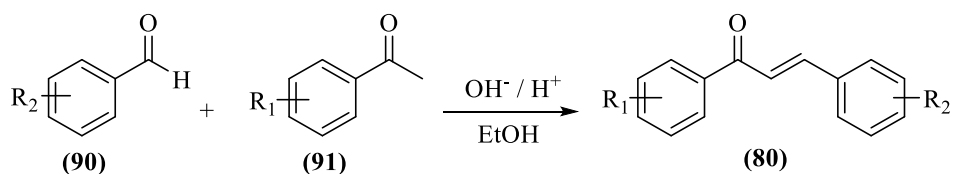


Figura 26. Preparación de chalconas vía la condensación de Claisen-Schmidt.

Este mismo enfoque sintético, pero empleando condiciones más amigables con el medio ambiente, fue explorado por Qian y Liu (Qian, Liu, & Lv, 2011), quienes realizaron la reacción de condensación empleando líquidos iónicos (LIs) como catalizadores. El uso de estos líquidos constituye una alternativa a los disolventes orgánicos convencionales, ya que son más ecológicos, reutilizables (sin ninguna pérdida significativa de actividad catalítica) y más eficaces. Los autores de este trabajo realizaron la condensación del benzaldehído (**92**) con la acetofenona (**93**) catalizada

por los líquidos iónicos [TEBSA][*p*TSO], [TEBSA][CF₃COO], [TEBSA][NO₃] y [TEBSA][HSO₄], obteniendo, en todos los casos, la chalcona (**78**) con porcentajes de rendimiento muy buenos (85–94%) (Figura 27).

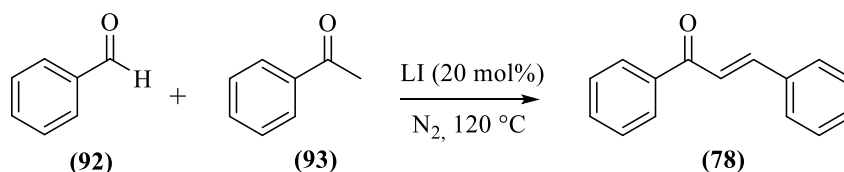


Figura 27. Condensación Claisen-Schmidt catalizada por Lis.

El uso del ultrasonido es otra alternativa ecológica que se ha desarrollado para realizar la condensación de Claisen-Schmidt. Las ventajas de esta metodología verde quedaron plasmadas en el trabajo de Calvino y colaboradores, publicado en el año 2006 (Calvino, Picallo, López-Peinado, Martín-Aranda, & Durán-Valle, 2006).

La reacción de Suzuki-Miyamura es otra de las metodologías que se ha empleado con éxito en la síntesis de las chalconas (Selepe & Van Heerden, 2013). La validez y alcance de esta metodología fue demostrado, por primera vez, por Eddair y colaboradores, a través de dos rutas convergentes (Eddair, Cotelle, Bakkour, & Rolando, 2003). Por la primera ruta realizaron el acoplamiento de los ácidos arilborónicos (**94**) al cloruro de cinamoilo (**95**), mientras que por la segunda ruta realizaron el acoplamiento del ácido estirilbóronico (**96**) a los cloruros de benzoilo (**97**); por ambas rutas obtuvieron las mismas chalconas (**98**), (Figura 28).

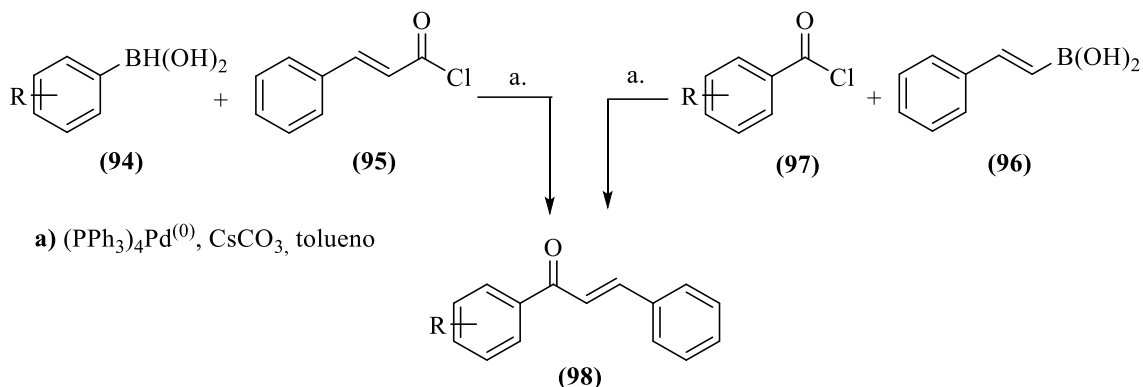


Figura 28. Síntesis de chalconas vía la reacción de Suzuki-Miyamura.

Por otra parte, chalconas semirrígidas derivadas de la 2,3-dihidroquinolin-4-ona también han sido descritas en la literatura. Tal es el caso del trabajo de Chandraprakas y colaboradores (Chandraprakash et al., 2013), reportaron la síntesis de las (*E*)-3-aryliden-2,3-dihidro-8-nitro-4-quinolonas (**101**), como resultado de la condensación de Claisen-Schmidt de la 2,3-dihidro-8-nitro-4-quinolona (**99**) y los aldehídos aromáticos (**100**) en etanol, usando la pirrolidina como catalizador básico (Figura 29).

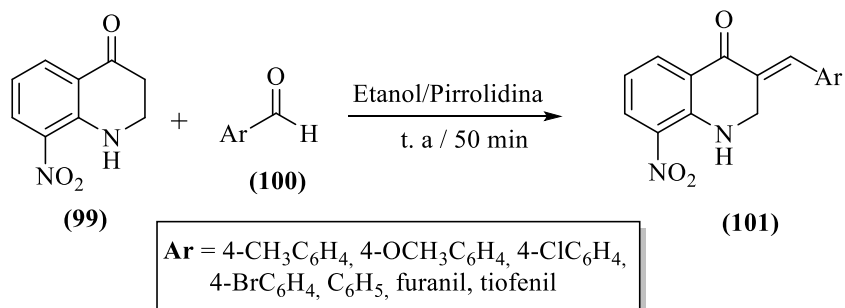


Figura 29. Síntesis de las (*E*)-3-aryliden-2,3-dihidro-8-nitro-4-quinolonas (**101**).

La síntesis anterior es una extensión de los trabajos de Clemo y Perkin (Perkin, 1924), y de Roussel y colaboradores (Odette Roussel, 1965),⁶⁹ quienes en los años 1924 y 1965 ya habían descrito la preparación de esta clase de chalconas semirrígidas, pero utilizando como catalizador básico hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, respectivamente.

Wang y colaboradores (Wang, Wang, Song, Jing, & Cheng, 2012), en el año 2012, también utilizaron la condensación de Claisen-Schmidt entre los 2-(4-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)acetatos de etilo (**102**) y los aldehídos aromáticos (**103**) para acceder a la serie de chalconas semirrígidas de tipo (**104**); en este caso utilizaron metóxido de sodio como catalizador básico de la condensación (Figura 30).

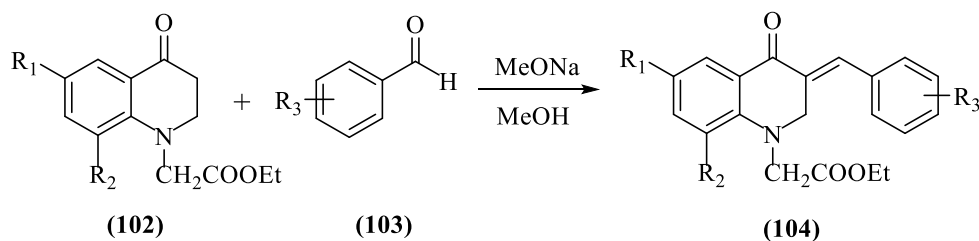


Figura 30. Síntesis de las chalconas semirrígidas *N*-sustituidas (**104**).

2.3. Aspectos biológicos y sintéticos del pirazol.

El 1*H*-pirazol (**105**) es un heterocíclico aromático representado por un anillo de tres átomos de carbono y dos de nitrógeno ubicados en posiciones adyacentes (Figura 31). Su naturaleza aromática es debida a los cuatro electrones π aportados por los tres átomos de carbono y por el nitrógeno piridínico, y al par de electrones del nitrógeno pirrólico.

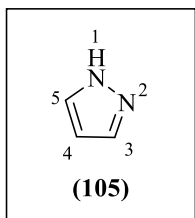


Figura 31. Estructura química del 1H-pirazol.

El anillo del pirazol (en sus formas aromática y parcialmente saturada) ha sido un componente estructural clave en el desarrollo de nuevas entidades moleculares con diversas y notables actividades biológicas, algunas de las cuales, como las de la Figura 32, son usadas en tratamientos clínicos. Por ejemplo, el celecoxib (**106**), un inhibidor selectivo del enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2), es utilizado como antiinflamatorio; la antipirina (**107**) se emplea como antipirético, analgésico y antirreumático; la fenilbutazona (**108**) es un antiinflamatorio indicado para el alivio del dolor crónico; la novalgina (**109**) y la ramifenazona (**110**) son antibacteriales medicados para el tratamiento de la tuberculosis, y el apixaban (**111**) es un anticoagulante usado en el tratamiento de la trombosis (Agrawal et al., 2012; Küçükgülzel & Şenkardeş, 2015).

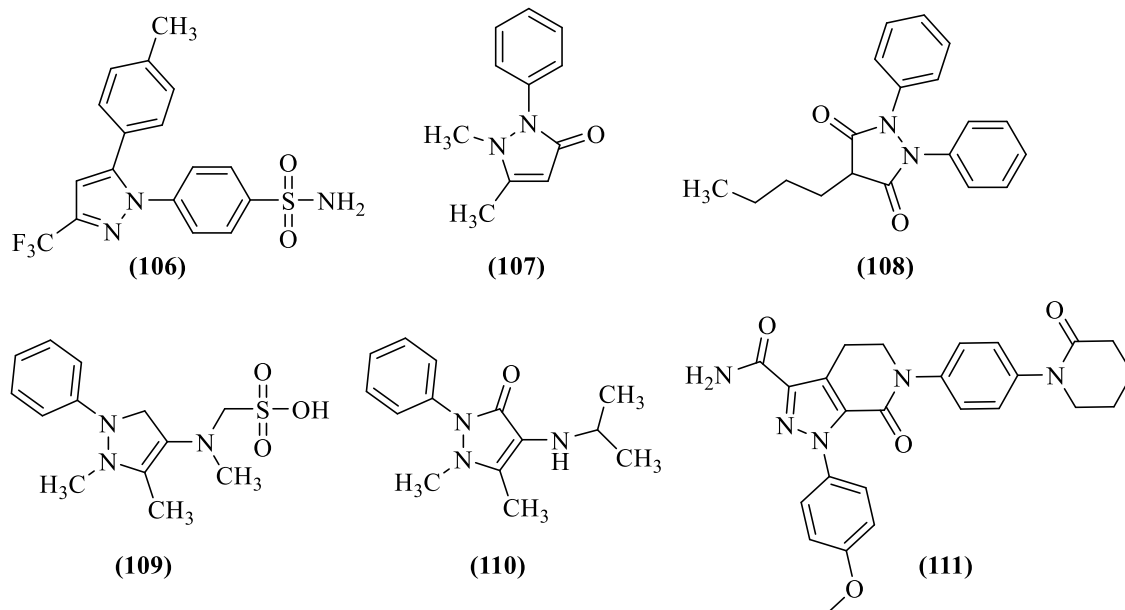


Figura 32. Medicamentos que poseen en sus estructuras moleculares el núcleo del pirazol en diferentes grados de insaturación.

La actividad anticancerígena de derivados del pirazol también ha sido estudiada. Así, Xia y colaboradores (Xia et al., 2007), evaluaron la actividad anticancerígena de las 1–arilmetil–3–aril–1*H*–pirazol–5–carbohidrazidas (**112**) (Figura 33) contra las células de cáncer de pulmón A549, y encontraron que todos presentaron efectos inhibitorios significativos, induciendo apoptosis celular.

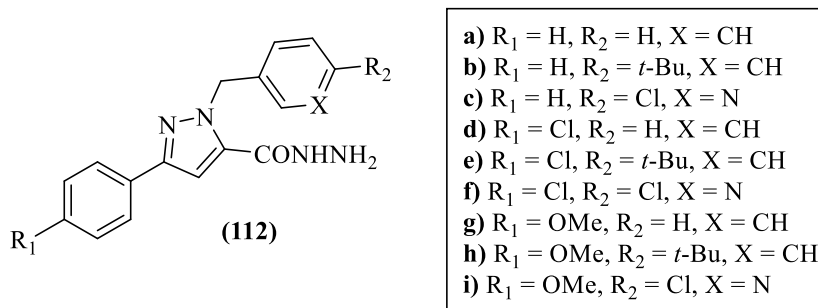


Figura 33. Derivados del pirazol con actividad anticancerígena.

Con el mismo propósito, Lv y colaboradores (Lv, Li, Sun, Zhou, & Zhu, 2010) evaluaron la actividad inhibitoria de una serie de derivados pirazólicos frente al receptor de la quinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un enzima que desempeña un papel clave en las vías de transducción de las señales que regulan la división y diferenciación celular. Encontraron que, de todos los compuestos ensayados, la 3-(3,4-dimetilfenil)-5-(4-metoxifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbotiamida (**113**) fue la que mejor actividad reveló.

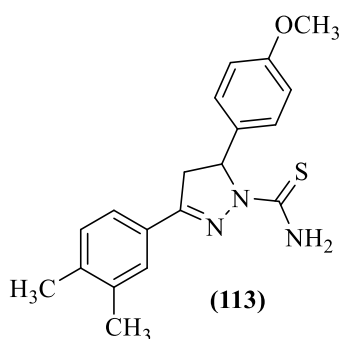


Figura 34. *Inhibidor del receptor de la quinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).*

También es de destacar la actividad citotóxica del híbrido molecular pirazol-1,3,4-oxadiazol (**114**) (Figura 35), que resultó ser el agente anticancerígeno más prometedor de la serie de híbridos moleculares diseñados, sintetizados y evaluados por Puthiyapurayil y colaboradores (Puthiyapurayil et al., 2012).

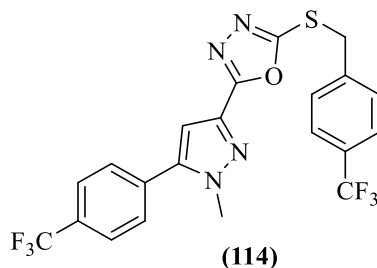


Figura 35. *Híbrido molecular pirazol-1,3,4-oxadiazol con destacada actividad citotóxica.*

Debido al gran potencial farmacológico que poseen los derivados del pirazol, diversas rutas sintéticas han sido diseñadas para acceder a ellos. Los métodos clásicos de síntesis de pirazoles sustituidos se basan en las ciclocondensaciones de compuestos 1,3-dicarbonílicos y sus equivalentes 1,3-dielectrófilos con hidrazinas (fenilhidrazinas), y en las cicloadiciones intermoleculares [3+2] de 1,3-dipolos a alquinos (Fustero, Antonio, & Sanz-Cervera, 2009). Entre los compuestos 1,3-dielectrófilos, un lugar especial lo ocupan las chalconas, ya que han sido extensamente utilizadas como precursores idóneos de derivados pirazólicos (Insuasty-obando, 2016). Por ejemplo, Bonesi y colaboradores (Bonesi et al., 2010) reportaron la síntesis de los compuestos **(116a-i)** usando como precursores las chalconas **(115a-i)**. La reacción fue llevada a cabo con metilhidrazina en tetrahidrofurano (THF) bajo atmósfera inerte (Figura 36). Esta serie de compuestos fue evaluada como potenciales inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (ACE), siendo el compuesto **(116f)** el que mejor actividad presentó.

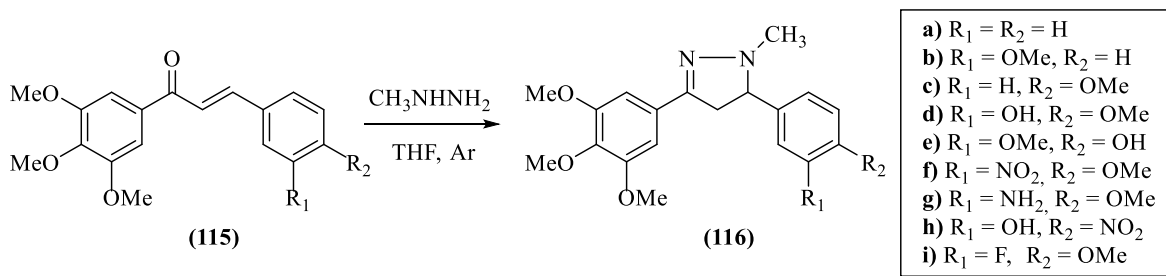


Figura 36. *Síntesis de 4,5-dihidropirazoles por ciclocondensación de chalconas y metilhidrazina.*

El trabajo de Azarifar y Ghasemnejad (Azarifar & Ghasemnejad, 2003), es otro ejemplo de síntesis de derivados pirazólicos del tipo 4,5-dihidro-3,5-diarilpirazoles (**119**), utilizando la reacción de ciclocondensación entre las chalconas (**117**) y los agentes binucleofílicos (**118**), promovida por la irradiación de microondas en la presencia de cantidades catalíticas de ácido acético (Figura 37).

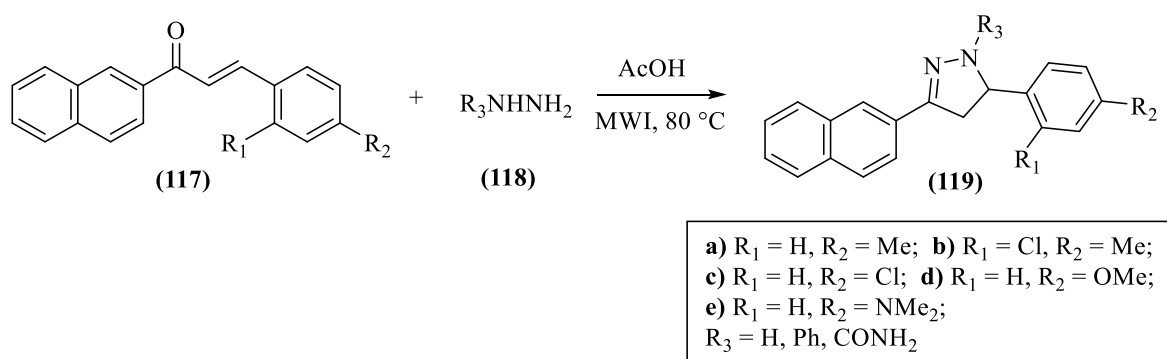


Figura 37. Síntesis los 4,5-dihidro-3,5-diarilpirazoles (**119**).

Otra síntesis de 4,5-dihidropirazoles, muy parecida a la anterior, fue la realizada por Tupare y colaboradores (Tupare et al., 2012), quienes obtuvieron los 4,5-dihidro-1,3,5-triarilpirazoles (**122**) como los productos de la ciclocondensación de las chalconas (**120**) con el clorhidrato de la fenilhidrazina (**121**) en la presencia de acetato de sodio y ácido acético como medio de la reacción (Figura 38).

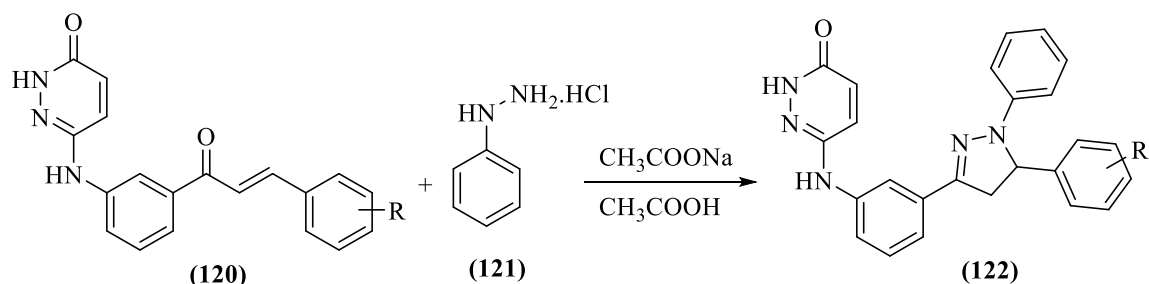


Figura 38. Síntesis de los 4,5-dihidro-1,3,5-triarilpirazoles (122).

La búsqueda minuciosa en la literatura especializada de información sobre los compuestos que fueron objeto de estudio en la presente investigación, no arrojó resultado alguno. Sólo se encontró alguna información sobre el sistema tricíclico de la pirazolo[4,3-*c*]quinolina, en el que el anillo de pirazol se encuentra en su forma parcialmente saturada, y serán esos escasos trabajos los que se describirán a continuación.

Para construir sistemas tricíclicos fusionados de la quinolina con el pirazol, usando como horma molecular el núcleo de la 4-quinolona, se suele partir de quinolinas sustituidas con grupos apropiados que formen, a su vez, sistemas bielectrofilicos a través de las posiciones C-2/C-3 y/o C-3/C-4. Uno de los métodos más sencillos para acceder a este tipo de quinolonas bielectrofilicas, es transformando quinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionas o 2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-onas en chalconas semirrígidas, usando para ello la condensación de Claisen-Schmidt.

Empleando esta metodología, Kelkar y colaboradores (Kelkar, P. M., Sangwan, N. K., Rastogi, S. N. y Anand, 1980), reportaron la síntesis de la serie de 2-acetil-3-aryl-5-tosil-3,3a,4,5-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]quinolinas (125a-d). En dicha síntesis, los autores partieron de las *N*-tosilquinolonas (123), las cuales fueron transformadas en las correspondientes 3-ariliden-4-

quinolonas (**124a-d**), y éstas, a su vez, se ciclocondensaron con hidrazina en ácido acético a reflujo (Figura 39).

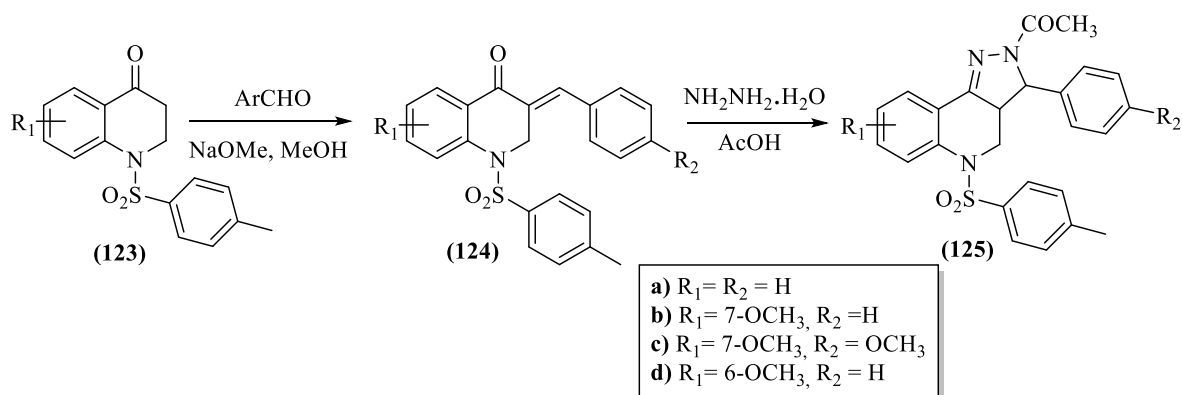


Figura 39. Síntesis de las tetrahidropirazolo[4,3-*c*]quinolinas (**125**).

Empleando una aproximación sintética similar, Soleiman y colaboradores (Soleiman, Koraiem, & Mahmoud, 2004), sintetizaron las series de dihidropirazolo[4,3-*c*]quinolinas (**130**) y (**131**), pero esta vez a partir de los productos de la condensación de la 2-(hidroximino)-2,3-dihidroquinolin-4(*1H*)-ona (**126**) con los benzaldehídos (**127**), y las subsiguientes ciclocondensaciones con el agente binucleófilo fenilhidrazina (Figura 40).

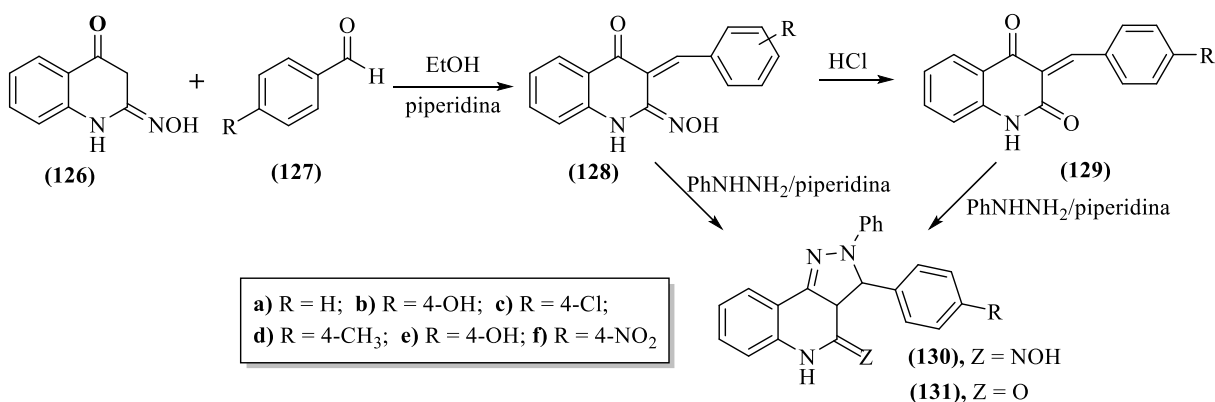


Figura 40. Síntesis de las dihidropirazolo[4,3-*c*]quinolinas (**130**) y (**131**).

Un reporte más reciente es el de Arasakumar y colaboradores (Arasakumar et al., 2017), quienes utilizaron la radiación de microondas para promover la ciclocondensación entre las 3–ariliden–2,3–dihidro–8–nitro–quinolonas (132) e hidrazinas, obteniendo las correspondientes tetrahidropirazolo[4,3–c]quinolinas (133a–i) y (134a,b) con excelentes rendimientos (72–91%) (Figura 41).

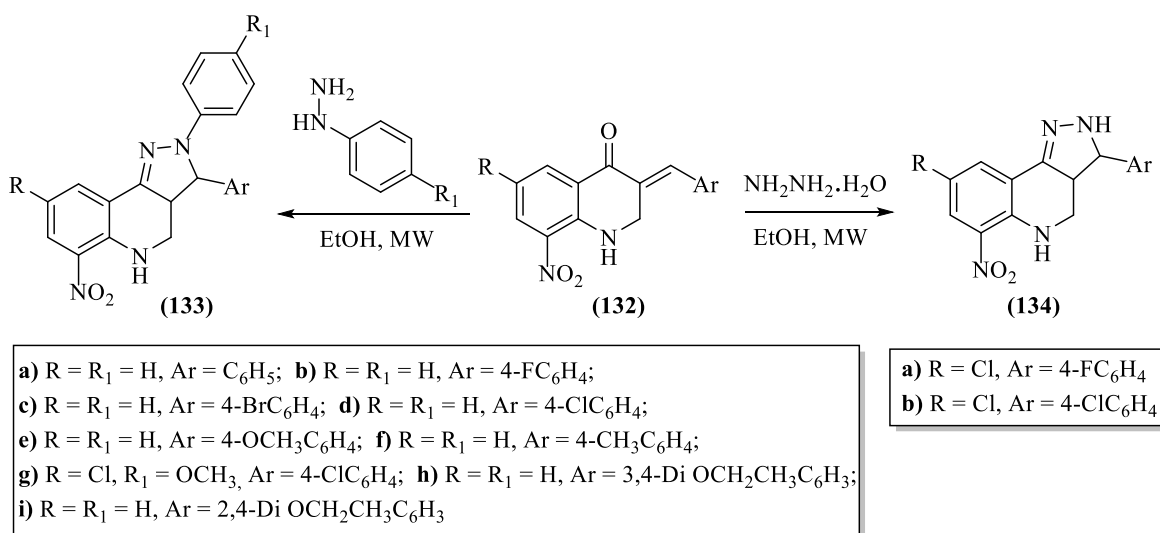


Figura 41. Uso de las microondas en la síntesis de las tetrahidropirazolo[4,3–c]quinolinas (133a–i) y (134a,b).

3. Hipótesis y planteamiento del problema

De la información recopilada en el estado del arte quedó demostrado claramente el amplio espectro de actividad biológica que, como núcleos individuales, presentan los sistemas de la 4–quinolona,

de la pirido[3,2,1-*ij*]quinolina y del pirazol, así como de las chalconas, potencial biológico que ha sido aprovechado en la química medicinal y que, además, estimula a los químicos orgánicos a diseñar métodos alternativos de síntesis para acceder a nuevos derivados con estos motivos estructurales. Una de las estrategias de diseño racional empleada frecuentemente por los químicos sintéticos, es la conjunción de diferentes heterociclos con propiedades farmacofóricas reconocidas en una sola unidad molecular, lo cual ha derivado en la creación de librerías de compuestos policíclicos fusionados con destacadas propiedades biológicas, que han sido heredadas de sus núcleos progenitores, tal es el caso del sistema tricíclico de la pirazolo[4,3-*c*]quinolina.

Enmarcado dentro de este contexto, en el presente Trabajo de Grado se estudió la viabilidad de un enfoque sintético propio para intentar acceder a una serie de nuevas moléculas tetracíclicas fusionadas constituidas por los núcleos de la pirido[3,2,1-*ij*]quinolina y el pirazol, a través de chalconas semirrígidas derivadas de la 4-quinolona. Los compuestos diseñados representan nuevas entidades moleculares, sobre las cuales, hasta la fecha, no existe ningún reporte en la literatura especializada.

Sobre la base de lo recién expuesto se formuló la principal hipótesis de este Trabajo de Grado, la cual consistía en demostrar que la 2,3-dihidroquinolin-4(*1H*)-ona (**2**) podría ser un precursor idóneo para realizar la síntesis de los nuevos derivados de la 4-oxo-9-*aril*-10-*fenil(metil)*-8,10-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxilato de etilo (**6**) propuestos (Figura 42).

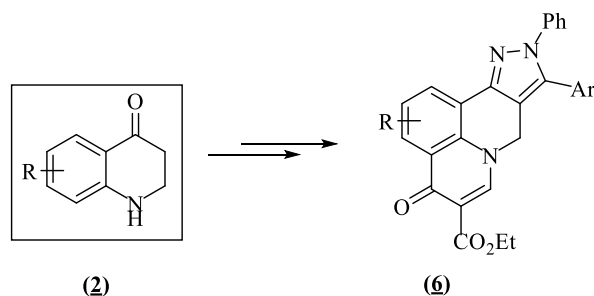


Figura 42. El núcleo de la 4-quinolona como potencial bloque de construcción de los compuestos tetracíclicos diseñados (6).

En consecuencia, para validar la ruta de síntesis diseñada y corroborar la hipótesis de trabajo formulada, se plantearon los siguientes objetivos:

4. Parte experimental

Los reactivos empleados en las diferentes reacciones realizadas fueron de grado para síntesis, de las marcas Merck, Aldrich y Alfa Aesar. Los disolventes utilizados en las reacciones y en las purificaciones por cromatografía en columna de los productos sintetizados fueron de las marcas Merck, Mallinckrodt y J. T. Baker.

El avance de cada una de las reacciones fue monitoreado mediante cromatografía de capa fina (CCF), empleando cromatofolios Merck AL TLC de sílice 60 F254, los cuales fueron revelados en una cámara UV-VIS SPECTROLINE MODEL ENF-260C a las longitudes de onda de 366 y 254 nm, o en una cámara de yodo o con revelador de ácido fosfomolibdico. Los compuestos

sintetizados, intermedios y finales, fueron purificados mediante cromatografía en columna, empleando como fase estacionaria gel de sílice (70-230 y 230-400 Mesh), y como fase móvil mezclas de heptano(hexano)-acetato de etilo o cloroformo-acetato de etilo. Las fracciones obtenidas, que contenían los productos puros aislados, fueron concentradas en un rotaevaporador BÜCHI R-200 acoplado a un sistema de vacío BÜCHI V-700.

Los compuestos aislados como productos sólidos fueron recristalizados de heptano–acetato de etilo o cloroformo–acetato de etilo. Los puntos de fusión (no corregidos) de las sustancias sólidas se determinaron en un fusiómetro MEL TEMP 1201D; el valor reportado corresponde al promedio de tres determinaciones consecutivas.

Los espectros de infrarrojo se tomaron en un espectrofotómetro BRUKER TENSOR 27 en un módulo de platino ATR para sustancias sólidas y líquidas.

Los espectros de masas se tomaron en un cromatógrafo de gases HP 5890 A Serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 (70 eV, EI; *full scan*; columna apolar, DB-5MS, 60 m), en el Centro de Cromatografía y Espectrometría de Masas (CROM-MASS) de la UIS.

Los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensional RMN ^1H y RMN ^{13}C , y bidimensionales de correlación heteronuclear (HMBC) fueron registrados en un espectrómetro BRUKER AVANCE III-400, empleando cloroformo deuterado (CDCl_3) o dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO}-d_6$) como disolventes, y utilizando las señales residuales de estos disolventes como referencias internas. Los desplazamientos químicos (δ) de los protones y carbonos se reportan en partes por millón (ppm), mientras que las constantes de acoplamiento (J) en hertzios

(Hz). Las multiplicidades de los protones y carbonos se reportan de la siguiente manera: q = cuartete, t = triplete, d = doblete, s = singulete, a = ancho, y m = multiplete.

4.1. Síntesis de los ácidos 3-(arilamino)propanoicos 1a-c y las 2,3-dihidroquinolin-4(1H)-onas 2.

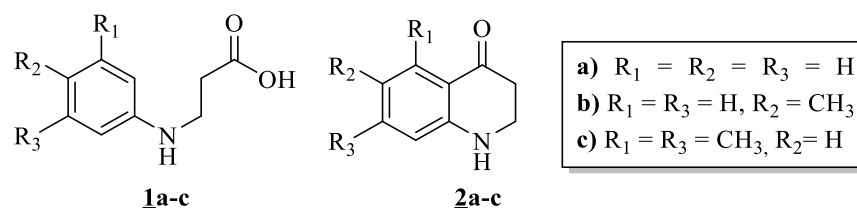


Figura 43. Estructuras generales de los ácidos 3-(arilamino)propanoicos 1a-c y las 4-quinolonas 2a-c.

Metodología general

Etapa 1: Preparación de los ácidos 3-(arilamino)propanoicos 1a-c.

A una solución de las anilinas seleccionadas (7.52 mmoles), acetato de sodio (7.52 mmoles) y 10 % mol de yoduro de potasio (0.38 mmoles) en 4 mL de etanol, se adicionó ácido 3-bromopropanoico (3.76 mmoles). Cada mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 45 horas en un sintetizador en paralelo (control por CCF). Cuando se comprobó que la reacción no avanzaba más, la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura del ambiente y luego el etanol se destiló a presión reducida. Al crudo que quedó se le adicionó agua (50 mL) y luego se trató con solución de KOH hasta pH = 13. La solución acuosa se extrajo con éter (3 x 70 mL), la fase orgánica se lavó con suficiente agua (2 x 50 mL) y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro; lo anterior con el fin de recuperar el exceso de anilina utilizado. Las aguas madre que quedaron de la extracción

con éter se trataron con solución de HCl hasta pH = 5 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 mL), los extractos se juntaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y, por último, la fase orgánica fue concentrada a presión reducida. Los ácidos 3-(arilamino)propanoicos **1a-c** se obtuvieron como aceites de color marrón, los cuales se utilizaron sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa de la síntesis, sin embargo, cada uno de los compuestos fueron analizados por espectroscopia IR, espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear unidimensional RMN ^1H y RMN ^{13}C .

Etapa 2. Preparación de las 2,3-dihidroquinolin-4(1H)-onas **2a-c.**

Para la síntesis de las quinolonas **2a-c** se llevó a cabo una reacción de ciclación intramolecular, en la cual los sustratos **1a-c** fueron sometidos a un proceso de acilación de Friedel-Crafts promovida por el ácido polifosfórico (PPA). Para tal fin, en un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad se adicionaron 3.0 gramos de PPA por cada 0.605 mmoles de los ácidos 3-(arilamino)propanoicos **1a-c**. La mezcla de reacción se dejó en agitación constante a 130 °C por 1-2 horas. Finalizada la reacción (control por CCF), el crudo caliente fue vertido sobre hielo finamente picado y luego y con agitación, se trató con una solución de NaOH hasta pH = 8, después de lo cual se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro en un Erlenmeyer, seguidamente se filtró a través de una columna pequeña con sílica gel, y después el disolvente fue eliminado a presión reducida. En cada caso, el residuo orgánico que quedó se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, usando como eluente una mezcla de hexano-acetato de etilo (4:1, v/v). Cada una de las 4-quinolonas **2a-c** fueron analizadas por espectroscopia IR, espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear unidimensional RMN ^1H y RMN ^{13}C .

Las características físicas y espectroscópicas de los compuestos **1a-c** y **2a-c** coinciden con las reportadas en la literatura, razón por la cual en este manuscrito se omiten (Cui et al., 2007; Merchant, J. y Chothia, 1972; Perkin, 1924; Wang et al., 2012).

4.1.1. **2,3-Dihidroquinolin-4(1H)-ona 2a**

De 1.0 g (6.05 mmoles) de **1a** y 30.0 g de PPA, se obtuvieron 0.552 g (3.75 mmoles, 62%) de **2a**, C₉H₉NO (147.18 g/mol), como una pasta vitrea amarilla.

4.1.2. **6-Metil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona 2b**

De 1.0 g (5.58 mmoles) de **1b** y 27.66 g de PPA, se obtuvieron 0.764 g (4.73 mmoles, 77%) de **2b**, C₁₀H₁₁NO (161,20 g/mol), como un sólido amarillo.

4.1.3. **5,7-Dimetil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona 2c**

De 1.0 g (5.17 mmoles) de **1c** y 25.64 g de PPA, se obtuvieron 0.56 g (3.21 mmoles, 62%) de **2c**, C₁₀H₁₃NO (175.23 g/mol), como un sólido amarillo.

4.2. Síntesis de los 2-((4-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilen)malonatos de dietilo 3a-c

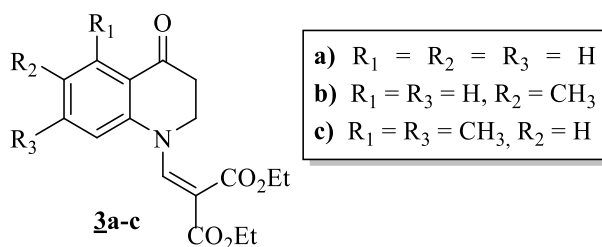


Figura 44. Estructura general de los 2-((4-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilen)malonatos de dietilo 3a-c.

Metodología general (Zewge et al., 2007)

Los 2-((4-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilen)malonatos de dietilo 3a-c se prepararon a través de una reacción de *N*-alquenilación, para lo cual, en un balón de fondo redondo de 10 mL de capacidad conectado a un refrigerante provisto con una trampa de humedad, se disolvieron la respectiva 4-quinolona 2 (6.79 mmoles) y el etoximetilenmalonato de dietilo (10.19 mmoles) en 8 mL de tolueno. La mezcla de reacción en agitación permanente se calentó a reflujo durante 36 horas (control por CCF), después de lo cual se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura del ambiente. El precipitado que se formó se filtró en un embudo capa filtrante, se lavó con abundante hexano caliente y luego se secó en el horno.

4.2.1. 2-((4-Oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilen)malonato de dietilo 3a

De 1.0 g (6.79 mmoles) de la 2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona 2a y 2.05 mL (10.19 mmoles) del etoximetilenmalonato de dietilo, se obtuvieron 2.048 g (6.45 mmoles, 95%) de 3a, $C_{17}H_{19}NO_5$

(317.34 g/mol), como un sólido blanco. p.f. 147–149 °C. $R_f = 0.38$ (heptano–acetato de etilo 2:1).

IR (ATR): $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}) 1717 (C=O éster, st), 1693 (C=O, st), 1600 (C=C, st), 1480 (C=C arom, st), 1247 (C–N, st), 1173 (C–O, st), 767 (=C–H, oop). **GC–MS (EI, 70 eV): m/z (%)** 317 (M^+ , 54), 272 (Φ_1 , 46), 244 (Φ_2 , 65), 226 (Φ_3 , 100), 198 (Φ_4 , 94), 170 (Φ_5 , 77). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ** 8.00 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H, 5–H), 7.94 (s, 1H, –CH=), 7.56 (ddd, $J = 8.2, 7.4, 1.6$ Hz, 1H, 7–H), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, 6–H), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 8–H), 4.20–4.28 (m, 4H, 2'–OCH₂–, 2''–OCH₂–), 3.90 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 2–CH₂–), 2.83 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 3–CH₂–), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, 3''–CH₃), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, 3'–CH₃). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ** 192.0 (4–C), 166.5 (1''–C=O), 166.3 (1'–C=O), 145.7 (8a–C), 145.4 (–CH=), 135.6 (7–C), 128.1 (5–C), 124.4 (6–C), 123.2 (5a–C), 118.8 (8–C), 104.0 (–C=), 61.4 (2''–OCH₂–), 61.0 (2'–OCH₂–), 48.6 (2–C), 38.2 (3–C), 14.4 (3''–CH₃), 14.2 (3'–CH₃).

4.2.2. 2–((6–Metil–4–oxo–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–il)metilen)malonato de dietilo

3b

De 1.0 g (6.20 mmoles) de **2b** y 1.9 mL (9.30 mmoles) del etoximetilenmalonato de dietilo, se obtuvieron 1.829 g (5.52 mmoles, 89%) de **3b**, C₁₈H₂₁NO₅ (331.37 g/mol), como un sólido beige.

p.f. 109–111 °C. $R_f = 0.43$ (heptano–acetato de etilo 2:1). **IR (ATR): $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1})** 1711 (C=O éster, st), 1685 (C=O, st), 1585 (C=C, st), 1488 (C=C arom, st), 1242 (C–N, st), 1165 (C–O, st), 820 (=C–H, oop). **GC–MS (EI, 70 eV): m/z (%)** 331 (M^+ , 61), 286 (Φ_1 , 27), 258 (Φ_2 , 43), 240 (Φ_3 , 100), 212 (Φ_4 , 82), 184 (Φ_5 , 64). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ** 7.92 (s, 1H, –CH=), 7.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, 5–H), 7.36 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H, 7–H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 8–H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, 2'–OCH₂–), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, 2''–OCH₂–), 3.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 2–

CH₂-), 2.80 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 3-CH₂-), 2.34 (s, 3H, 6-CH₃), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 3''-CH₃), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 3'-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 192.2 (4-C), 166.5 (1'-C=O), 166.3 (1''-C=O), 145.7 (-CH=), 143.4 (8a-C), 136.4 (7-C), 134.3 (6-C), 127.9 (5-C), 123.0 (5a-C), 118.8 (8-C), 103.1 (-C=), 61.2 (2''-OCH₂-), 60.9 (2'-OCH₂-), 48.6 (2-C), 38.1 (3-C), 20.6 (6-CH₃), 14.4 (3''-CH₃), 14.2 (3'-CH₃).

4.2.3. 2-((5,7-Dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilen)malonato de dietilo **3c**

De 1.0 g (5.70 mmoles) de **2c** y 1.73 mL (8.56 mmoles) del etoximetilenmalonato de dietilo, se obtuvieron 1.478 g (4.28 mmoles, 75%) de **3c**, C₁₉H₂₃NO₅ (345.4 g/mol), como un sólido amarillo. p.f. 91–92 °C. $R_f = 0.45$ (heptano–acetato de etilo 2:1). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹) 1707 (C=O éster, st), 1673 (C=O, st), 1583 (C=C, st), 1553 (C=C_{arom}, st), 1263 (C–N, st), 1173 (C–O, st), 843 (=C–H, oop). **GC–MS (EI, 70 eV):** m/z (%) 345 (M⁺, 61), 300 (Φ_1 , 38), 272 (Φ_2 , 83), 254 (Φ_3 , 155), 226 (Φ_4 , 100), 198 (Φ_5 , 58). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.88 (s, 1H, -CH=), 6.82 (s, 1H, 6-H), 6.73 (s, 1H, 8-H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, 2'-OCH₂-), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, 2''-OCH₂-), 3.81 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 2-CH₂-), 2.77 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 3-CH₂-), 2.60 (s, 3H, 5-CH₃), 2.33 (s, 3H, 7-CH₃), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 3''-CH₃), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 3'-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 193.5 (4-C), 166.7 (1'-C=O), 166.3 (1''-C=O), 147.0 (8a-C), 146.7 (-CH=), 145.2 (7-C), 142.9 (5-C), 129.7 (6-C), 120.2 (5a-C), 118.2 (8-C), 103.0 (-C=), 61.2 (2'-OCH₂-), 60.9 (2''-OCH₂-), 48.9 (2-C), 39.8 (3-C), 23.2 (5-CH₃), 21.8 (7-CH₃), 14.4 (3'-CH₃), 14.2 (3''-CH₃).

4.3. Síntesis de los 1,7-dioxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilatos de etilo **4a-c**

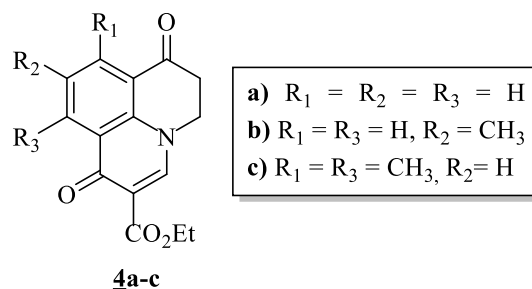


Figura 45. Estructura general de los 1,7-dioxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilatos de etilo **4a-c**.

Metodología general (Zewge et al., 2007)

Los compuestos tricíclicos **4a-c** fueron sintetizados a través de una acilación intramolecular de Friedel-Crafts promovida por el reactivo de Eaton. Para ello, en sendos balones de fondo redondo de 10 mL de capacidad se depositaron los correspondientes acrilatos **3** (3.15 mmoles) y sobre cada uno de ellos se adicionaron 4 mL (21.13 mmoles) del reactivo de Eaton. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 30 minutos y con agitación constante. Consumidos los productos de partida (control por CCF), el crudo de la reacción se vertió sobre hielo finamente picado, luego se trató con solución de NaOH hasta pH = 8, y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro en un Erlenmeyer, luego se eliminó el disolvente a presión atmosférica y, por último, el crudo de la reacción se secó a presión reducida. En cada caso, el residuo orgánico que quedó se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, usando como eluente mezclas de cloroformo-acetato de etilo.

4.3.1. 1,7-Dioxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilato de etilo 4a

De 1.000 g (3.15 mmoles) del acrilato **3a** y 4 mL (21.13 mmoles) del reactivo de Eaton, se obtuvieron 0.615 g (2.27 mmoles, 72%) de **4a**, C₁₅H₁₃NO₄ (271.27 g/mol), como un sólido blanco. p.f. 228–230 °C. $R_f = 0.18$ (cloroformo–acetato de etilo 95:5). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹) 1672 (C=O, st), 1630 (C=C, st), 1489 (C=C_{arom}, st), 1240 (C–N, st), 1095 (C–O, st), 782 (=C–H, oop). **GC–MS (EI, 70 eV):** m/z (%) 271 (M⁺, 9), 226 (Φ₁, 20), 199 (Φ₂, 100), 171 (Φ₃, 10), 142 (Φ₄, 6). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.66 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H, 10–H), 8.48 (s, 1H, 3–H), 8.31 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H, 8–H), 7.50 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, 9–H), 4.50 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, 5–CH₂–), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, –OCH₂–), 3.11 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, 6–CH₂–), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, –CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 190.0 (7–C), 173.5 (1–C), 165.1 (–C=O), 148.1 (3–C), 140.3 (10b–C), 134.2 (10–C), 131.7 (8–C), 128.7 (10a–C), 125.1 (9–C), 122.8 (7a–C), 112.2 (2–C), 61.3 (–OCH₂–), 50.9 (5–C), 36.8 (6–C), 14.5 (–CH₃).

4.3.2. 9-Metil-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilato de etilo 4b

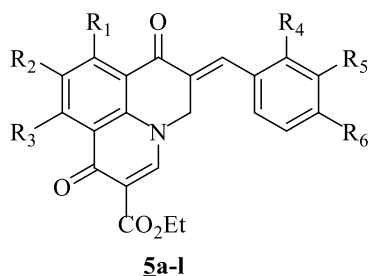
De 1.000 g (3.01 mmoles) del acrilato **3b** y 4 mL (21.13 mmoles) del reactivo de Eaton, se obtuvieron 0.645 g (2.26 mmoles, 75%) de **4b**, C₁₆H₁₅NO₄ (285.30 g/mol), como un sólido blanco. p.f. > 290 °C (descomposición). $R_f = 0.20$ (cloroformo–acetato de etilo 95:5). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹) 1688 (C=O, st), 1633 (C=C, st), 1493 (C=C_{arom}, st), 1237 (C–N, st), 1180 (C–O, st), 805 (=C–H, oop). **GC–MS (EI, 70 eV):** m/z (%) 285 (M⁺, 9), 240 (Φ₁, 17), 213 (Φ₂, 100),

185 (Φ_3 , 9), 156 (Φ_4 , 6). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 8.45 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 10-H), 8.44 (s, 1H, 3-H), 8.12 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 8-H), 4.47 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, 5- CH_2 -), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, - OCH_2 -), 3.09 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, 6- CH_2 -), 2.50 (s, 3H, 9- CH_3), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, - CH_3). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 190.2 (7-C), 173.5 (1-C), 165.1 (-C=O), 147.6 (3-C), 138.5 (10b-C), 135.6 (9-C), 133.9 (10-C), 132.5 (8-C), 128.8 (10a-C), 122.8 (7a-C), 111.9 (2-C), 61.1 (- OCH_2 -), 50.7 (5-C), 36.8 (6-C), 21.0 (9- CH_3), 14.4 (- CH_3).

4.3.3. 8,10-Dimetil-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilato de etilo **4c**

De 1.000 g (2.89 mmoles) del acrilato **3c** y 4 mL (21.13 mmoles) del reactivo de Eaton, se obtuvieron 0.667 g (2.23 mmoles, 77%) de **4c**, $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (299.33 g/mol), como un sólido blanco. p. f. 252–254. $R_f = 0.3$ (cloroformo–acetato de etilo 95:5). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}) 1678 (C=O, st), 1626 (C=C, st), 1482 (C=C_{arom}, st), 1261 (C–N, st), 1198 (C–O, st), 811 (=C–H, oop). **GC–MS (EI, 70 eV):** m/z (%) 299 (M^+ , 43), 254 (Φ_1 , 11), 225 (Φ_2 , 100), 197 (Φ_3 , 16), 169 (Φ_4 , 6). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 8.32 (s, 1H, 3-H), 7.02 (s, 1H, 9-H), 4.40–4.35 (m, 2H, 5- CH_2 -), 2.98 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, 6- CH_2 -), 2.92 (s, 3H, 8- CH_3), 2.72 (s, 3H, 10- CH_3), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, - CH_3). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 191.9 (7-C), 176.1 (1-C), 165.2 (-C=O), 149.2 (10-C), 147.3 (3-C), 146.5 (8-C), 143.3 (10b-C), 133.1 (9-C), 125.5 (10a-C), 119.0 (7a-C), 112.9 (2-C), 61.1 (- OCH_2 -), 51.8 (5-C), 37.9 (6-C), 25.0 (8- CH_3), 23.6 (10- CH_3), 14.3 (- CH_3).

4.4. Síntesis de los (*E*)-6-benciliden-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilatos de etilo **5a-l**



- | | |
|----|---|
| a) | $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$ |
| b) | $R_1 = R_2 = R_3 = R_6 = H, R_4 = R_5 = Cl$ |
| c) | $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H, R_6 = F$ |
| d) | $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H, R_6 = CF_3$ |
| e) | $R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H, R_2 = CH_3$ |
| f) | $R_1 = R_3 = R_6 = H, R_2 = CH_3, R_4 = R_5 = Cl$ |
| g) | $R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = H, R_2 = CH_3, R_6 = F$ |
| h) | $R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = H, R_2 = CH_3, R_6 = CF_3$ |
| i) | $R_1 = R_3 = CH_3, R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = H$ |
| j) | $R_1 = R_3 = CH_3, R_2 = R_6 = H, R_4 = R_5 = Cl$ |
| k) | $R_1 = R_3 = CH_3, R_2 = R_4 = R_5 = H, R_6 = F$ |
| l) | $R_1 = R_3 = CH_3, R_2 = R_4 = R_5 = H, R_6 = CF_3$ |

Figura 46. Estructura general de los (*E*)-6-benciliden-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilatos de etilo **5a-l**.

Metodología general

Suspensiones de los compuestos tricíclicos **4a-c** (1.11 mmoles), los aldehídos aromáticos seleccionados (1.33 mmoles) y piperidina (1.33 mmoles) en 4 mL de etanol fueron calentadas a reflujo, bajo atmósfera inerte y con agitación permanente, durante 5–20 horas en tubos sellados de un multireactor en paralelo. Cuando se comprobó que los productos de partida se habían consumido (control por CCF), se eliminó el disolvente a presión reducida y los crudos de reacción se purificaron por cromatografía en columna, usando como eluyente mezclas de heptano–acetato de etilo con aumento gradual del gradiente de polaridad (70:30, 60:40 y 50:50).

4.4.1. (E)-6-Benciliden-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-2-carboxilato de etilo 5a

De 0.300 g (1.11 mmoles) de **4a**, 0.14 mL (1.33 mmoles) de benzaldehído y 0.11 mL (1.33 mmoles) de piperidina, se obtuvieron 0.168 g (0.46 mmoles, 42%) de la chalcona **5a**, C₂₂H₁₇NO₄ (359.38 g/mol), como un sólido amarillo. p.f. 167–169 °C. $R_f = 0.38$ (acetato de etilo–heptano 50:50). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹) = 3036 (C–H_{arom}, st), 1715 (C=O_{éster}, st), 1656 (C=O, st), 1614 (C=C, st), 1465 (C=C_{arom}, st), 1229 (C–N, st), 1198 (C–O, st). **GC–MS (EI, 70 eV):** m/z (%) 359 (M⁺, 100), 314 (Φ₁, 14), 287 (Φ₂, 74), 286 (Φ₃, 59). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.74 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H, 10–H), 8.71 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H, 8–H), 8.45 (s, 1H, 3–H), 7.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, 9–H), 7.36–7.40 (m, 2H, 2'–H, 6'–H), 7.29–7.33 (m, 3H, 3'–H, 5'–H, 4'–H), 7.32 (s, 1H, =CH), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, –OCH₂–), 3.95 (s, 2H, 5–CH₂–), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, –CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 177.5 (7–C), 173.9 (1–C), 163.9 (–C=O), 145.5 (3–C), 137.5 (1'–C), 137.4 (–CH=), 135.6 (10b–C), 133.1 (10–C), 132.7 (8–C), 129.4 (2', 6'–C), 129.2 (4'–C), 129.1 (3', 5'–C), 127.2 (9–C), 127.1 (10a–C), 127.0 (6–C), 124.6 (7a–C), 116.2 (2–C=), 61.8 (–OCH₂–), 33.2 (5–C), 14.3 (–CH₃).

4.4.2. (E)-6-(2,3-Diclorobenciliden)-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-2-carboxilato de etilo 5b

De 0.300 g (1.11 mmoles) de **4a**, 0.232 g (1.33 mmoles) de 2,3-diclorobenzaldehído y 0.11 mL (1.33 mmoles) de piperidina, se obtuvieron 0.321 g (0.75 mmoles, 67%) de la chalcona **5b**, C₂₂H₁₅Cl₂NO₄, (428.27 g/mol), como un sólido beige. p.f. 208–210 °C. $R_f = 0.43$ (acetato de etilo–

heptano 50:50). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}) 1678 (C=O éster, st), 1644 (C=O, st), 1611 (C=C, st), 1462 (C=C arom, st), 1236 (C-N, st), 1173 (C-O, st), 1022 (C-Cl, st), 776 (C-Cl, st). **GC-MS (EI, 70 eV):** m/z (%) 427 (M^+ , ^{35}Cl , 1), 392 (Φ_1 , 100), 320 (Φ_2 , 25). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 8.74 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, 10-H), 8.69 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, 8-H), 8.50 (s, 1H, 3-H), 7.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, 9-H), 7.45 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H, =CH), 7.42 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, 4'-H), 7.37 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, 6'-H), 7.21 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, 5'-H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, -OCH₂-), 4.10 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H, 5-CH₂-), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH₃). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 177.3 (7-C), 173.8 (1-C), 163.8 (-C=O), 145.6 (3-C), 137.6 (1'-C), 137.4 (-CH=), 135.6 (10b-C), 133.8 (3'-C), 133.1 (10-C), 132.8 (8-C), 132.7 (2'-C), 130.0 (6'-C), 129.6 (4'-C), 127.7 (5'-C), 127.2 (9-C), 126.9 (10a-C), 126.3 (6-C), 124.6 (7a-C), 116.2 (2-C=), 61.8 (-OCH₂-), 31.9 (5-C), 14.3 (-CH₃).

4.4.3. (E)-6-(4-Fluorobenciliden)-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-2-carboxilato de etilo **5c**

De 0.300 g (1.11 mmoles) de **4a**, 0.14 mL (1.33 mmoles) de 4-fluorobenzaldehído y 0.11 mL (1.33 mmoles) de piperidina, se obtuvieron 0.167 g (0.44 mmoles, 40%) de la chalcona **5c**, $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FNO}_4$, (377.11 g/mol), como un sólido beige. p.f. 167-169 °C. $R_f = 0.38$ (acetato de etilo-heptano 50:50). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}) 1714 (C=O éster, st), 1656 (C=O, st), 1614 (C=C, st), 1465 (C=C arom, st), 1230 (C-N, st), 1145 (C-O, st), 1023 (C-F, st). **GC-MS (EI, 70 eV):** m/z (%) 377 (M^+ , 100), 332 (Φ_1 , 17), 305 (Φ_2 , 94), 304 (Φ_3 , 58). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 8.72 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, 10-H), 8.68 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, 8-H), 8.49 (s, 1H, 3-H), 7.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, 9-H), 7.41 (s, 1H, =CH), 7.24 (dd, $J = 8.4, 5.5$ Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.02-7.07

(m, 2H, 3'-H, 5'-H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, -OCH₂-), 3.91 (s, 2H, 5-CH₂-), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 177.4 (7-C), 173.8 (1-C), 163.8 (-C=O), 161.9 (d, $J = 245.6$ Hz, 4'-C), 145.5 (3-C), 137.4 (-CH=), 135.6 (10b-C), 133.2 (d, $J = 3.2$ Hz, 1'-C), 133.1 (10-C), 132.7 (8-C), 130.8 (d, $J = 8.0$ Hz, 2'-C, 6'-C), 128.9 (6-C), 127.2 (9-C), 126.9 (10a-C), 124.6 (7a-C), 116.1 (2-C=), 115.8 (d, $J = 21.3$ Hz, 3'-C, 5'-C), 61.8 (-OCH₂-), 32.5 (5-C), 14.3 (-CH₃).

4.4.4. (E)-1,7-Dioxo-6-(4-(trifluorometil)benciliden)-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-2-carboxilato de etilo 5d

De 0.300 g (1.11 mmoles) de **4a**, 0.18 mL (1.33 mmoles) de 4-(trifluorometil)benzaldehído y 0.11 mL (1.33 mmoles) de piperidina, se obtuvieron 0.273 g (0.64 mmoles, 58%) de la chalcona **5d**, C₂₃H₁₆F₃NO₄ (427.38 g/mol), como un sólido amarillo. p.f. 112–114 °C. $R_f = 0.40$ (acetato de etilo–heptano 50:50). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹) 1725 (C=O éster, st), 1657 (C=O, st), 1619 (C=C, st), 1462 (C=C arom, st), 1230 (C–N, st), 1164 (C–O, st), 1106 (C–F, st). **GC–MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 427 (M⁺, 79), 382 (Φ_1 , 17), 355 (Φ_2 , 100), 356 (Φ_3 , 22). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.73 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, 10-H), 8.68 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, 8-H), 8.52 (s, 1H, 3-H), 7.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, 9-H), 7.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.51 (s, 1H, =CH), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, -OCH₂-), 4.00 (s, 2H, 5-CH₂-), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 177.3 (7-C), 173.8 (1-C), 163.7 (-C=O), 145.4 (3-C), 141.9 (1'-C), 137.5 (-CH=), 135.7 (10b-C), 133.1 (10-C), 132.7 (8-C), 129.5 (2'-C, 6'-C), 129.2 (4'-C), 127.9 (6-C), 127.2 (9-C), 126.9 (10a-C), 125.9 (q, $J = 3.6$ Hz, -CF₃), 124.9 (3'-C, 5'-C), 124.6 (7a-C), 122.6 (3'-C), 116.2 (2-C=), 61.8 (-OCH₂-), 33.3 (5-C), 14.3 (-CH₃).

4.4.5. (E)-6-Benciliden-9-metil-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilato de etilo 5e

De 0.276 g (9.67 mmoles) de **4b**, 0.12 mL (1.16 mmoles) de benzaldehído y 0.12 mL (1.16 mmoles) de piperidina, se obtuvieron 0.180 g (0.48 mmoles, 50%) de la chalcona **5e**, C₂₃H₁₉NO₄ (373, 41 g/mol), como un sólido amarillo. p.f. 171–173 °C. $R_f = 0.43$ (acetato de etilo–heptano 60:40). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹) 1715 (C=O éster, st), 1656 (C=O, st), 1610 (C=C, st), 1483 (C=C arom, st), 1233 (C–N, st), 1173 (C–O, st). **GC–MS (EI, 70 eV):** m/z (%) 373 (M⁺, 100), 328 (Φ₁, 14), 301 (Φ₂, 78), 300 (Φ₃, 63). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, 10–H), 8.52 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, 8–H), 8.42 (s, 1H, 3–H), 7.36–7.40 (m, 2H, 3'–H, 5'–H), 7.28–7.32 (m, 3H, 2'–H, 4'–H, 6'–H), 7.29 (s, 1H, =CH), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, –OCH₂–), 3.94 (s, 2H, 5–CH₂–), 2.62 (s, 3H, 9–CH₃), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, –CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 177.6 (7–C), 174.0 (1–C), 164.0 (–C=O), 145.1 (3–C), 137.8 (9–C), 137.5 (1'–C), 137.1 (–CH=), 133.7 (10b–C), 133.3 (10–C), 133.0 (8–C), 129.4 (2'–C, 6'–C), 129.0 (3'–C, 4'–C, 5'–C), 127.1 (6–C), 126.8 (10a–C), 124.5 (7a–C), 115.8 (2–C=), 61.7 (–OCH₂–), 33.2 (5–C), 21.3 (9–CH₃), 14.3 (–CH₃).

4.4.6. (E)-6-(2,3-Diclorobenciliden)-9-metil-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilato de etilo 5f

De 0.298 g (1.04 mmoles) de **4b**, 0.219 g (1.25 mmoles) de 2,3-diclorobenzaldehído y 0.12 mL (1.25 mmoles) de piperidina, se obtuvieron 0.253 g (0.57 mmoles, 55%) de la chalcona **5f**, C₂₃H₁₇Cl₂NO₄ (441.30 g/mol), como un sólido amarillo. p.f. 219–220 °C. $R_f = 0.50$ (acetato de

etilo–heptano 60:40). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}) 1730 (C=O éster, st), 1699 (C=O, st), 1604 (C=C, st), 1477 (C=C arom, st), 1224 (C–N, st), 1175 (C–O, st), 1030 (C–Cl, st), 781 (C–Cl, st). **GC–MS (EI, 70 eV):** m/z (%) 441 (M^+ , ^{35}Cl , 6), 406 (Φ_1 , 100), 334 (Φ_2 , 30). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 8.54 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H, 10–H), 8.50 (dd, $J = 2.2, 1.0$ Hz, 1H, 8–H), 8.46 (s, 1H, 3–H), 7.43 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, 6'–H), 7.40 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H, =CH), 7.37 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H, 4'–H), 7.22 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, 5'–H), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, –OCH₂–), 4.10 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H, 5–CH₂–), 2.62 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H, 9–CH₃), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, –CH₃). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 177.4 (7–C), 173.9 (1–C), 163.9 (–C=O), 145.2 (3–C), 137.9 (9–C), 137.7 (1'–C), 137.1 (–CH=), 133.8 (10b–C), 133.7 (3'–C), 133.4 (10–C), 133.0 (8–C), 132.7 (2'–C), 130.0 (6'–C), 129.5 (4'–C), 127.7 (5'–C), 126.8 (10a–C), 126.1 (6–C), 124.4 (7a–C), 116.0 (2–C=), 61.8 (–OCH₂–), 31.9 (5–C), 21.3 (9–CH₃), 14.3 (–CH₃).

4.4.7. (E)–6–(4–Fluorobenciliden)–9–metil–1,7–dioxo–6,7–dihidro–1H,5H–pirido[3,2,1–ij]quinolin–2–carboxilato de etilo **5g**

De 0.30 g (1.05 mmoles) de **4b**, 0.11 mL (1.26 mmoles) de 4–fluorobenzaldehído y 0.12 g (1.26 mmoles) de piperidina, se obtuvieron 0.154 g (0.39 mmoles, 45%) de la chalcona **5g**, $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FNO}_4$ (391.40 g/mol), como un sólido naranja. p.f. 190–192 °C. $R_f = 0.45$ (acetato de etilo–heptano 60:40). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}) 1715 (C=O éster, st), 1657 (C=O, st), 1609 (C=C, st), 1480 (C=C arom, st), 1260 (C–N, st), 1174 (C–O, st), 1024 (C–F, st). **GC–MS (EI, 70 eV):** m/z (%) 391 (M^+ , 100), 346 (Φ_1 , 17), 319 (Φ_2 , 93), 318 (Φ_3 , 64). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 8.51 (dd, $J = 2.2, 0.8$ Hz, 1H, 10–H), 8.47 (dd, $J = 2.2, 0.8$ Hz, 1H, 8–H), 8.45 (s, 1H, 3–H), 7.37 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H, =CH), 7.25–7.30 (m, 2H, 2'–H, 6'–H), 7.01–7.07 (m, 3'–H, 5'–H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, –

OCH₂-), 3.90 (s, 2H, 5-CH₂-), 2.60 (s, 3H, 9-CH₃), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 177.5 (7-C), 173.9 (1-C), 163.9 (-C=O), 161.5 (d, $J = 163.0$ Hz, 4'-C), 145.1 (3-C), 137.9 (9-C), 137.1 (-CH=), 133.7 (10b-C), 133.3 (1'-C, 10-C), 133.0 (8-C), 130.8 (d, $J = 7.8$ Hz, 2'-C 6'-C), 128.7 (6-C), 126.8 (10a-C), 124.5 (7a-C), 115.9 (2-C=), 115.8 (d, $J = 21.2$ Hz, 3'-C, 5'-C), 61.7 (-OCH₂-), 32.5 (5-C), 21.3 (9-CH₃), 14.3 (-CH₃).

4.4.8. (E)-6-(4-Trifluorometilbenciliden)-9-metil-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-2-carboxilato de etilo **5h**

De 0.338 g (1.18 mmoles) de **4b**, 0.19 mL (1.42 mmoles) de 4-(trifluorometil)benzaldehído y 0.14 mL (1.42 mmoles) de piperidina, se obtuvieron 0.262 g (0.59 mmoles, 50%) de la chalcona **5h**, C₂₄H₁₈F₃NO₄ (441.41 g/mol), como un sólido amarillo. p.f. 200–201 °C. $R_f = 0.48$ (acetato de etilo–heptano 60:40). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹) 1730 (C=O éster, st), 1606 (C=C, st), 1577 (C=C arom, st), 1230 (C–N, st), 1118 (C–O, st), 1065 (C–F, st). **GC–MS (EI, 70 eV):** m/z (%) 441 (M⁺, 80), 396 (Φ_1 , 17), 369 (Φ_2 , 100), 368 (Φ_3 , 66). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.53 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 10-H), 8.48 (s, 2H, 3-H, 8-H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.45 (s, 1H, =CH), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, -OCH₂-), 3.99 (s, 2H, 5-CH₂-), 2.60 (s, 3H, 9-CH₃), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 177.4 (7-C), 173.9 (1-C), 163.8 (-C=O), 145.1 (3-C), 142.0 (1'-C), 138.0 (9-C), 137.2 (-CH=), 133.8 (10b-C), 133.4 (10-C), 133.0 (8-C), 129.5 (2'-C, 3'-C, 5'-C, 6'-C), 127.8 (6-C), 126.8 (10a-C), 125.9 (q, $J = 3.8$ Hz, -CF₃), 124.4 (7a-C), 116.0 (2-C=), 61.8 (-OCH₂-), 33.2 (5-C), 21.3 (9-CH₃), 14.3 (-CH₃).

4.4.9. (E)-6-Benciliden-8,10-dimetil-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilato de etilo 5i

De 0.268 g (0.895 mmoles) de **4c**, 0.10 mL (1.07 mmoles) de benzaldehído y 0.11 mL (1.07 mmoles) de piperidina, se obtuvieron 0.141 g (0.36 mmoles, 41%) de la chalcona **5i**, C₂₄H₂₁NO₄ (387.44 g/mol), como un sólido amarillo. p.f. 193–195 °C. $R_f = 0.25$ (heptano–acetato de etilo 50:50). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹) 1680 (C=O éster, st), 1643 (C=O, st), 1608 (C=C, st), 1466 (C=C arom, st), 1267 (C–N, st), 1219 (C–O, st). **GC–MS (EI, 70 eV):** m/z (%) 387 (M⁺, 66), 358 (Φ₁, 6), 313 (Φ₂, 100). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.33 (s, 1H, 3–H), 7.35–7.40 (m, 2H, 3'–H, 5'–H), 7.30–7.31 (m, 3H, 2'–H, 4'–H, 6'–H), 7.28 (s, 1H, 9–H), 7.21(t, $J = 1.4$ Hz, 1H, =CH), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, –OCH₂–), 3.90 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H, 5–CH₂–), 2.97 (s, 6H, 8–CH₃, 10–CH₃), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, –CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 179.4 (7–C), 176.0 (1–C), 164.1 (–C=O), 148.5 (8–C), 148.1 (10–C), 144.7 (3–C), 138.4 (10b–C), 137.7 (1'–C), 136.9 (–CH=), 135.0 (9–C), 129.5 (6–C), 129.4 (2'–C, 6'–C), 129.0 (3'–C, 5'–C), 127.0 (4'–C), 123.3 (7a–C), 121.0 (10a–C), 116.6 (2–C=), 61.6 (–OCH₂–), 33.1 (5–C), 24.7 (8–CH₃), 24.5 (10–CH₃), 14.4 (–CH₃).

4.4.10. (E)-6-(2,3-Diclorobenciliden)-8,10-dimetil-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilato de etilo 5j

De 0.307 g (1.03 mmoles) de **4c**, 0.25 g (1.23 mmoles) de 2,3-diclorobenzaldehído y 0.12 mL (1.23 mmoles) de piperidina, se obtuvieron 0.229 g (0.50 mmoles, 49%) de la chalcona **5j**, C₂₄H₁₉Cl₂NO₄ (456.32 g/mol), como un sólido beige. p.f. 185–187 °C. $R_f = 0.43$ (heptano–acetato

de etilo 50:50). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}) 1681 (C=O éster, st), 1651 (C=O, st), 1610 (C=C, st), 1446 (C=C arom, st), 1267 (C-N, st), 1229 (C-O, st), 781 (C-Cl, st). **GC-MS (EI, 70 eV):** m/z (%) 455 (M^+ , ^{35}Cl , 11), 420 (Φ_1 , 100), 348 (Φ_3 , 26). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 8.36 (s, 1H, 3-H), 7.44 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, 4'-H), 7.33 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H, 6'-H), 7.32 (s, 1H, 9-H), 7.27 (s, 1H, =CH), 7.22 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, 5'-H), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, -OCH₂-), 4.07 (s, 2H, 5-CH₂-), 2.97 (s, 6H, 8-CH₃, 10-CH₃), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH₃). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 179.2 (7-C), 176.0 (1-C), 164.1 (-C=O), 148.7 (8-C), 148.1 (10-C), 144.7 (3-C), 138.5 (10b-C), 137.9 (1'-C), 136.7 (-CH=), 135.0 (9-C), 133.7 (3'-C), 132.7 (2'-C), 129.9 (6'-C), 129.5 (4'-C), 127.6 (5'-C), 126.7 (6-C), 123.3 (7a-C), 121.0 (10a-C), 116.8 (2-C=), 61.7 (-OCH₂-), 31.9 (5-C), 24.7 (8-CH₃), 24.4 (10-CH₃), 14.4 (-CH₃).

4.4.11. (E)-6-(4-Fluorobenciliden)-8,10-dimetil-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-2-carboxilato de etilo 5k

De 0.290 g (0.97mmoles) de **4c**, 0.13 mL (1.16 mmoles) de 4-fluorobenzaldehído y 0.11 mL (1.16 mmoles) de piperidina, se obtuvieron 0.149 g (0.37 mmoles, 39%) de la chalcona **5k**, $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FNO}_4$ (405.14 g/mol), como un sólido naranja. p.f. 155–157 °C. $R_f = 0.43$ (heptano-acetato de etilo 50:50). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}) 1695 (C=O, st), 1605 (C=C, st), 1477 (C=C arom, st), 1206 (C-N, st), 1137 (C-O, st), 1015 (C-F, st). **GC-MS (EI, 70 eV):** m/z (%) 405 (M^+ , 66), 376 (Φ_1 , 9), 331 (Φ_2 , 100). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 8.35 (s, 1H, 3-H), 7.31 (s, 1H, 9-H), 7.26 (s, 1H, =CH), 7.24–7.28 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.02–7.08 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, -OCH₂-), 3.87 (s, 2H, 5-CH₂-), 2.97 (s, 3H, 8-CH₃), 2.96 (s, 3H, 10-CH₃), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH₃). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 179.3 (7-C), 176.0 (1-C), 164.1 (-C=O), 162.3 (d, $J =$

151.2 Hz, 4'-C), 148.6 (8-C), 148.1 (10-C), 144.6 (3-C), 138.4 (10b-C), 136.8 (-CH=), 135.0 (9-C), 133.4 (d, $J = 3.2$ Hz, 1'-C), 130.8 (d, $J = 7.7$ Hz, 2'-C, 6'-C), 129.2 (6-C), 123.3 (7a-C), 121.0 (10a-C), 116.7 (2-C=), 115.8 (d, $J = 21.3$ Hz, 3'-C, 5'-C), 61.7 (-OCH₂-), 32.4 (5-C), 24.7 (8-CH₃), 24.4 (10-CH₃), 14.4 (-CH₃).

4.4.12. (E)-8,10-Dimetil-1,7-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benciliden)-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-2-carboxilato de etilo 5l

De 0.300 g (1.00 mmoles) de **4c**, 0.16 mL (1.20 mmoles) de 4-(trifluorometil)benzaldehído y 0.12 mL (1.20 mmoles) de piperidina, se obtuvieron 0.209 g (0.45 mmoles, 46%) de la chalcona **5l**, C₂₅H₂₀F₃NO₄ (455.43 g/mol), como un sólido naranja. p.f. 194–196 °C. $R_f = 0.33$ (heptano-acetato de etilo 50:50). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹) 1722 (C=O, st), 1610 (C=C, st), 1477 (C=C_{arom}, st), 1268 (C-N, st), 1198 (C-O, st), 1065 (C-F). **GC-MS (EI, 70 eV):** m/z (%) 455 (M⁺, 57), 426 (Φ_1 , 9), 381 (Φ_2 , 100). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.38 (s, 1H, 3-H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.35 (s, 1H, =CH), 7.32 (s, 1H, 9-H), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, -OCH₂-), 3.96 (s, 2H, 5-CH₂-), 2.97 (s, 3H, 8-CH₃), 2.95 (s, 3H, 10-CH₃), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 179.1 (7-C), 175.9 (1-C), 164.1 (-C=O), 148.8 (8-C), 148.2 (10-C), 144.5 (3-C), 142.2 (1'-C), 138.5 (10b-C), 136.9 (-CH=), 135.1 (9-C), 129.5 (2'-C, 4'-C, 6'-C), 128.3 (6-C), 125.8 (3'-C, 5'-C), 125.7 (q, $J = 3.8$ Hz, -CF₃), 123.3 (7a-C), 121.0 (10a-C), 116.9 (2-C=), 61.7 (-OCH₂-), 33.1 (5-C), 24.7 (8-CH₃), 24.4 (10-CH₃), 14.4 (-CH₃).

5. Resultados y discusión

Tal como quedó consignando en la sección del planteamiento del problema y objetivos de la investigación, el objeto principal de estudio del presente Trabajo de Grado consistía en evaluar la viabilidad de protocolos de síntesis basados en reacciones clásicas conocidas para acceder a derivados desconocidos del sistema de la pirazolo[4,3-*c*]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina. Para tal fin, se diseñó una aproximación sintética, con ayuda de la cual los productos finales diseñados se deberían sintetizar usando el núcleo de la 2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-ona como bloque principal de construcción. En el Figura 47 se ilustra la aproximación sintética y las secuencias de transformaciones químicas que se realizaron sobre el núcleo de la 2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-ona para intentar obtener los productos de interés diseñados, cada una de las cuales se discutirá en los siguientes apartados de este capítulo.

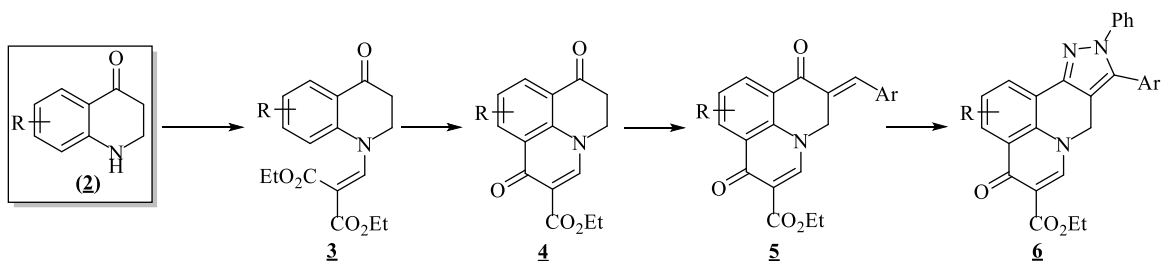


Figura 47. Aproximación sintética diseñada para acceder a las dianas de interés (**6**).

5.1. Preparación de las 2,3-dihidroquinolin-4(1H)-onas **2a-c**.

La aproximación sintética diseñada contemplaba el uso de 2,3-dihidroquinolin-4(1H)-onas como los precursores más apropiados, razón por la cual, en este aparatado se hará una breve discusión de su síntesis, antes de entrar a describir en detalle las transformaciones químicas que aparecen en el Figura 47. Para abordar la síntesis de los compuestos **2a-c** (Figura 48), se emplearon metodologías sintéticas reportadas en la literatura.^{34,70,83-85} Inicialmente, se prepararon los ácidos 3-(arilamino)propanoicos **1a-c**, productos que resultaron de la reacción de *N*-alquilación de las anilinas seleccionadas con el ácido 3-bromopropanoico, empleando etanol como disolvente, y en la presencia de acetato de sodio (NaOAc) y yoduro de potasio (KI) a 90 °C. Seguidamente, los compuestos **1a-c** fueron sometidos a un proceso de acilación intramolecular promovida por el ácido polifosfórico (PPA), obteniéndose con buenos rendimientos (62–72%) las 2,3-dihidroquinolin-4(1H)-onas **2a-c**, después de 1–2 horas de calentamiento a 130, 110 y 120 °C, respectivamente, de las masas de reacción.

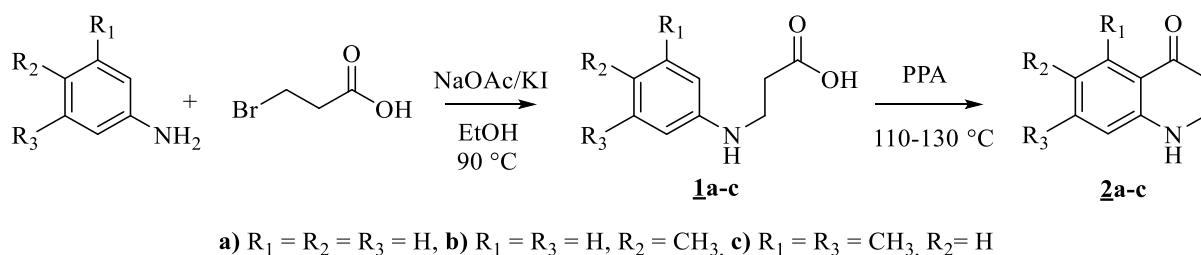


Figura 48. Preparación de los precursores estratégicos **2a-c**.

Las características físico-químicas y espectroscópicas de los compuestos **1a-c** y **2a-c** no serán incluidas ni discutidas en este documento, ya que coinciden con las que se encuentran reportadas en la literatura especializada.^{34,70,83-85}

5.2. Preparación de los 2-((4-oxo-3,4-dihidro-1(2H)-il)metilen)malonatos de dietilo **3a-c**.

La síntesis de los compuestos **3a-c** se llevó a cabo haciendo reaccionar las 2,3-dihidroquinolin-4(1H)-onas **2a-c** con el etoximetilenmalonato de dietilo, usando tolueno como disolvente y calentando a reflujo la mezcla de reacción durante 36 horas (Figura 49). Una vez se determinó que la reacción había finalizado, mediante el seguimiento de esta por cromatografía de capa fina (CCF), se eliminó el tolueno a presión reducida, y a continuación se filtró a vacío el precipitado formado. Los compuestos **3a-c** se obtuvieron como sustancias sólidas de color beige y con rendimientos del 75–95%.

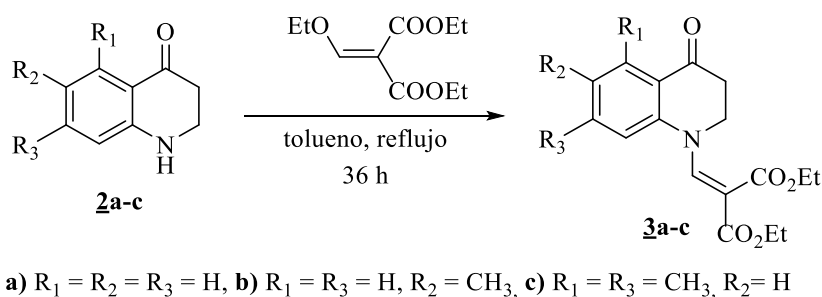


Figura 49. Síntesis de los 2-((4-oxo-3,4-dihidro-1(2H)-il)metilen)malonatos de dietilo **3a-c**.

En la reacción de *N*-alquienilación de las 4-quinolonas **2a-c**, el etoximetilenmalonato de dietilo actúa como un aceptor de Michael y experimenta una reacción de adición-eliminación por parte de un agente nucleofílico. En esta reacción, el nitrógeno de las 4-quinolonas **2a-c** realiza un ataque al carbono β del fragmento acrilato, que es el centro más electrodeficiente de este compuesto (ver Figura 50) y, por lo tanto, el más susceptible a un ataque nucleofílico.

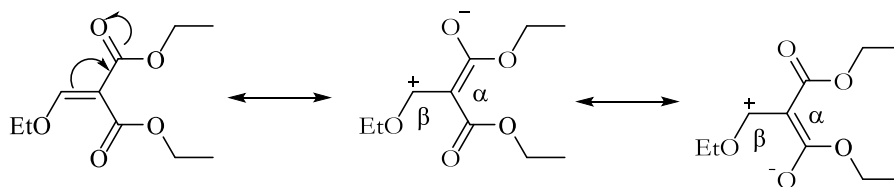


Figura 50. Representación del etoximetilmalonato de dietilo con estructuras de resonancia.

Una vez realizado el ataque nucleofílico por parte del nitrógeno, se produce la eliminación del anión etóxido, restableciéndose así el sistema α,β -insaturado presente en los derivados **3a-c**; a su vez, el anión etóxido sustrae el protón del nitrógeno y evoluciona como etanol, dando por concluido el proceso de *N*-alquenilación.

Los productos **3a-c** fueron caracterizados por espectroscopía de infrarrojo, espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear. En los espectros de infrarrojo (ver apéndice A, a modo de ejemplo) se registran las diferentes bandas de absorción asociadas a los grupos funcionales presentes en **3a-c**. Así, en la región comprendida entre $1707\text{--}1717\text{ cm}^{-1}$ y $1673\text{--}1693\text{ cm}^{-1}$, se registran dos bandas de absorción que corresponden a las vibraciones de tensión de los grupos C=O de las funciones éster y cetona, respectivamente, y otra entre $1583\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$, que corresponde a la vibración de tensión del enlace C=C. Adicionalmente, en la región comprendida entre $1165\text{--}1173\text{ cm}^{-1}$ se observa una banda intensa asociada a la vibración de tensión del enlace C-O de los grupos éster.

El análisis por espectrometría de masas (Apéndice B) corroboró la formación de **3a-c**, ya que en sus espectros de masas se registraron los picos de los iones moleculares, cuyas relaciones m/z coinciden con las masas nominales de las correspondientes fórmulas moleculares. La principal

fragmentación que experimentan los iones moleculares involucra la pérdida de 45 unidades de masa, consistentes con un radical etoxilo ($C_2H_5O\cdot$), que conduce a la generación del catión Φ_1 con una estructura probable del tipo (2-(etoxicarbonil)-3-(4-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)alilidin)oxonio. Este catión, a su vez, se fragmenta por dos vías. Por la primera experimenta la pérdida de 28 unidades de masa correspondiente, muy probablemente, a una molécula de etileno (C_2H_4), lo que condiciona la generación del catión (2-(etoxicarbonil)-3-(4-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)alilidin)oxonio Φ_2 , mientras que por la segunda se cicla y pierde una molécula de etanol generando el catión Φ_3 , que corresponde al ion pico de base para los compuestos **3a,b**. Φ_3 , a su vez, decae como resultado de la pérdida de 28 unidades de masa y se genera el ion 1,7-dioxo-2,7-dihidro-1*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-4-io Φ_4 , que corresponde al ion pico de base del compuesto **3c**. Finalmente, por una fragmentación posterior, el catión Φ_4 decae por la pérdida de una molécula de CO y da origen al catión 6-oxo-1,6-dihidropirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-3-io Φ_5 (Figura 51).

La formación de **3a-c** también fue corroborada con el análisis de sus espectros de RMN 1H y RMN ^{13}C (Apéndice C), así como con el análisis de los espectros bidimensionales de correlación heteronuclear (HMBC) (Apéndice D). En la región alifática de los espectros de protones de estos compuestos se registran los grupos de señales asociadas a los protones metílicos y metilénicos de los fragmentos etoxilo ($-OCH_2CH_3$) de los dos grupos éster. Así, a campo alto se registran dos tripletes que integran para tres protones cada uno, y que corresponden a los dos grupos metilo (3'- CH_3 y 3''- CH_3), estas señales están ubicadas entre 1.24-1.29 ppm y 1.30-1.31 ppm, respectivamente. Para los compuestos **3b** y **3c**, las señales de los protones metilénicos ($-OCH_2-$) se registran como cuartetos centrados en 4.25 ppm y 4.21 ppm (para 2'- OCH_2-), y 4.24 ppm y

4.14 ppm (para 2''-OCH₂-) ppm, respectivamente. Para el compuesto **3a**, en cambio, las señales de los dos grupos metilénicos se solapan y aparecen como un multiplete en la región comprendida entre 4.20–4.28 ppm. El protón metínico (=CH) del carbono metilenmalónico resuena como un singulete, el cual se registra, dependiendo del compuesto, a 7.94, 7.92 o 7.88 ppm. Para los tres derivados, las señales de los cuatro protones metilénicos del anillo quinolónico se resuelven como tripletes que aparecen entre 3.81–3.90 ppm (2-CH₂-) y 2.77–2.83 ppm (3-CH₂-). En la región aromática de los espectros, en el rango de 6.73–8.00 ppm, se registran las señales de los protones aromáticos de la quinolona, cuyo número y multiplicidades dependen del patrón de sustitución del anillo. A modo de ejemplo, en la Figura 52 se reproduce el espectro de RMN ¹H del compuesto **3b**, en el que aparecen las respectivas asignaciones de cada una de las señales registradas.

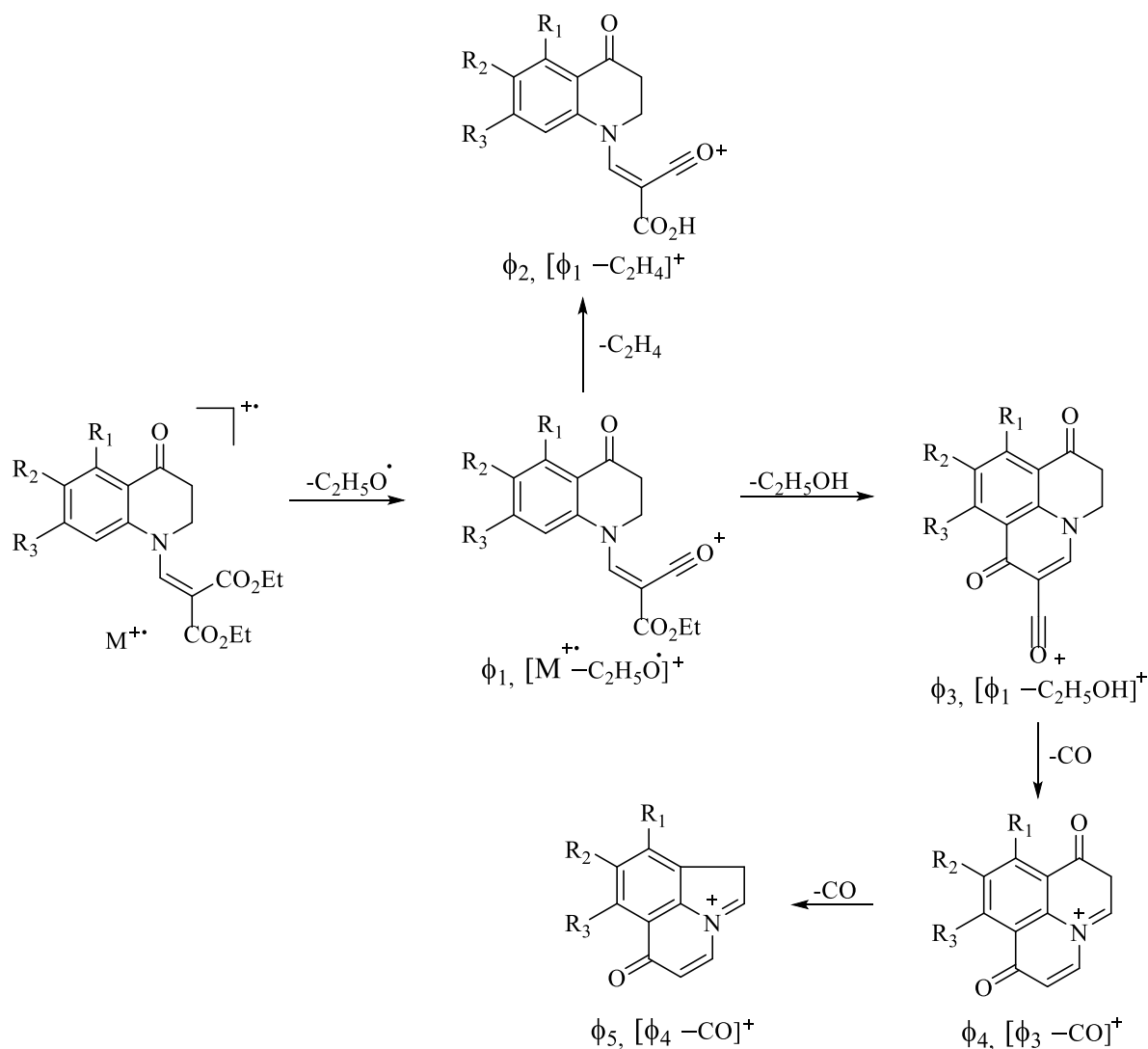


Figura 51. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los 2-((4-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilen)malonatos de dietilo **3a-c**

Los espectros de RMN ^{13}C confirman inequívocamente la presencia del fragmento metilenmalonato en los derivados **3a-c**. En la región alifática de estos espectros se registran los carbonos del fragmento etoxilo de los sustituyentes éster (14.1–14.4 ppm, para los carbonos metílicos, y 60.8–61.3 ppm, para los carbonos metilénicos). El carbono metínico ($-NCH=$) se observa en la región comprendida entre 145.4–146.7 ppm, mientras que los carbonos de los

carbonilos de las funciones ésteres se registran en 166.2–166.6 ppm. La señal del carbono sp^2 cuaternario adyacente a los dos carbonilos se registra, dependiendo del compuesto, en 102.9 ppm, 103.1 ppm o 104.0 ppm. Todas las anteriores asignaciones fueron corroboradas con ayuda de los espectros de correlación heteronuclear HMBC.

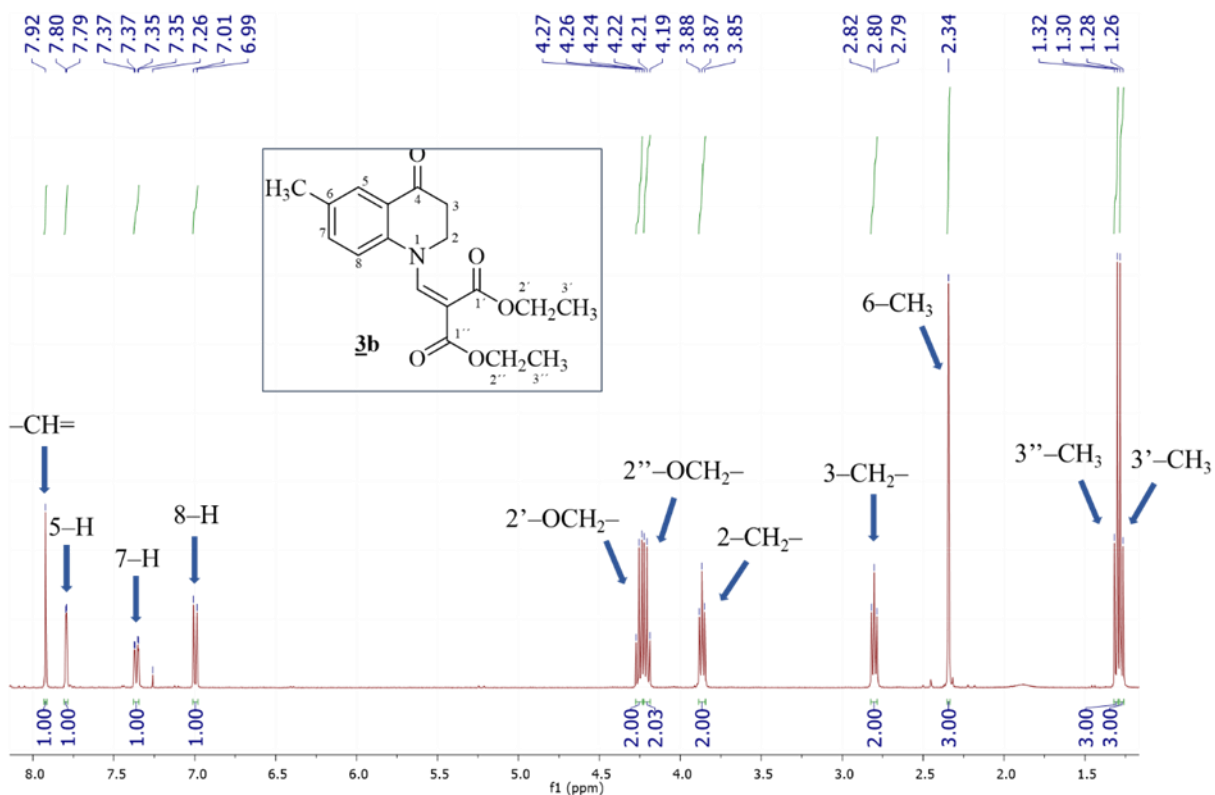


Figura 52. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 400 MHz) del 2-((6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilen)malonato de dietilo **3b**.

5.3. Síntesis de los 1,7-dioxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilatos de etilo **4a-c**.

La síntesis de los compuestos tricíclicos **4a-c** se realizó empleando la metodología reportada por Zewge y colaboradores, en la cual la ciclación intramolecular (acilación intramolecular de Friedel-Crafts) de β -aminoacrilatos del tipo **3** es promovida por el reactivo de Eaton. Siguiendo esta metodología, los 2-((4-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metilen)malonatos de dietilo **3a-c** se disolvieron en exceso del reactivo de Eaton y se dejaron en calentamiento a 70 °C durante 30 minutos. En estas condiciones de reacción y luego del correspondiente tratamiento de los crudos de reacción, los compuestos **4a-c** fueron aislados por cromatografía en columna como sólidos blancos con rendimientos del 72–77% (Figura 53).

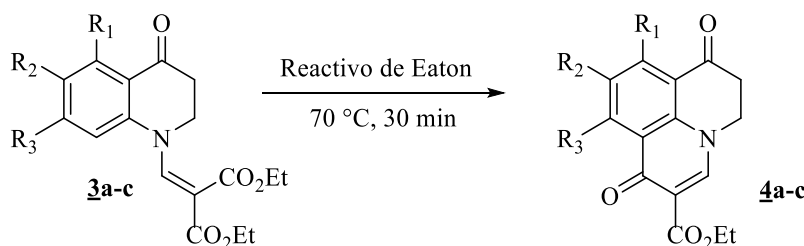


Figura 53. Síntesis de los 1,7-dioxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilatos de etilo **4a-c**.

Los espectros de infrarrojo de estos compuestos (Apéndice E) muestran que las bandas de absorción de los grupos carbonilos de las funciones cetona, cetona α, β -insaturada y éster α, β -insaturado, presentes en este sistema tricíclico, se solapan, registrándose como una única banda en 1672, 1688 y 1678 cm^{-1} , para **4a**, **4b** y **4c**, respectivamente. Otra banda de absorción característica en los espectros IR de estos derivados es la asociada al enlace C=C, la cual se registra en la región comprendida entre 1626–1630 cm^{-1} . En 1095, 1180 y 1198 cm^{-1} se registra una banda de

absorción intensa que está relacionada con la tensión del enlace C–O del grupo éster. Finalmente, en 782, 805 y 811 cm^{-1} se registra la banda de flexión fuera del plano del enlace =C–H.

Los espectros de masas (Apéndice F) ratificaron la formación de los productos **4a–c**, al registrar los picos de los iones moleculares que coinciden con los pesos de sus fórmulas condensadas. Tal como ocurre con la fragmentación de los iones moleculares de los acrilatos **3a–c**, la principal fragmentación que se evidencia en los espectros de masas de **4a–c** involucra la función éster, de la cual se produce la pérdida de 45 unidades de masa correspondientes a un radical etoxilo ($\text{C}_2\text{H}_5\text{O}\cdot$), pérdida que da lugar a la formación del catión Φ_1 con una estructura probable del tipo ((1,7-dioxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-il)metilidin)oxonio. Para los compuestos **4a,b**, por otro canal de fragmentación, de la función éster se elimina una molécula de oxetan-2-ona con la consecuente formación del catión radical Φ_2 , que es el ion pico de base para estos dos compuestos. Debido a la pérdida de 28 unidades de masa correspondientes a una molécula de CO, Φ_2 se transforma en el catión radical Φ_3 , desde el cual, por la pérdida de un radical formilo $\text{CHO}\cdot$, se genera el catión Φ_4 con una estructura probable del tipo 5*H*-pirrolo[3,2,1-*hi*]indol-3-io (Figura 54). La ruta de fragmentación del ion molecular del compuesto **4c** también involucra la generación del ion fragmento Φ_1 , pero el catión radical Φ_2 se genera no por la pérdida de 72 unidades de masa desde el ion molecular, como ocurre con **4a** y **4b**, sino por la pérdida de una molécula de formiato de etilo (74 unidades de masa); este catión radical, que es el pico de base, decae por sucesivas pérdidas de CO dando origen a los cationes radicales Φ_3 y Φ_4 , éste último con una estructura probable del tipo 6,8-dimetilpirrolo[3,2,1-*hi*]indolio (Figura 55).

Las estructuras de los compuestos **4a-c** quedaron confirmadas con el análisis detallado de los espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C (Apéndice G) y de correlación heteronuclear HMBC (Apéndice H). En los espectros de RMN ^1H , y con ayuda de las integrales de las señales de los protones alifáticos, se aprecia claramente la desaparición de las señales provenientes de los protones del grupo etoxilo de una de las dos funciones éster. Otro indicativo, más importante aún y que confirma que la reacción de ciclación tuvo lugar, es la desaparición de la señal correspondiente al protón *orto* con respecto al nitrógeno endocíclico (protón 8-H en los precursores **3**). Al comparar los desplazamientos químicos de los protones aromáticos presentes en los compuestos **3** y **4**, se constata que las señales de estos últimos se desplazaron significativamente hacia campo más bajo, esto debido, muy posiblemente, al efecto de desapantallamiento que ejercen los grupos carbonilo 1-C=O y 7-C=O, así como a la desactivación del anillo aromático por efecto de resonancia de los mismos grupos. Igual comportamiento se observa para el protón metínico 3-H, el cual se encuentra desplazado hacia campo más bajo en aproximadamente 0.5 ppm, en comparación con su protón análogo -CH= de los precursores **3** (ver parte experimental).

A modo de ejemplo, en la Figura 56 se reproduce el espectro de RMN ^1H del derivado **4b**, en el que se aprecian las respectivas integrales y asignaciones para cada una de las señales registradas.

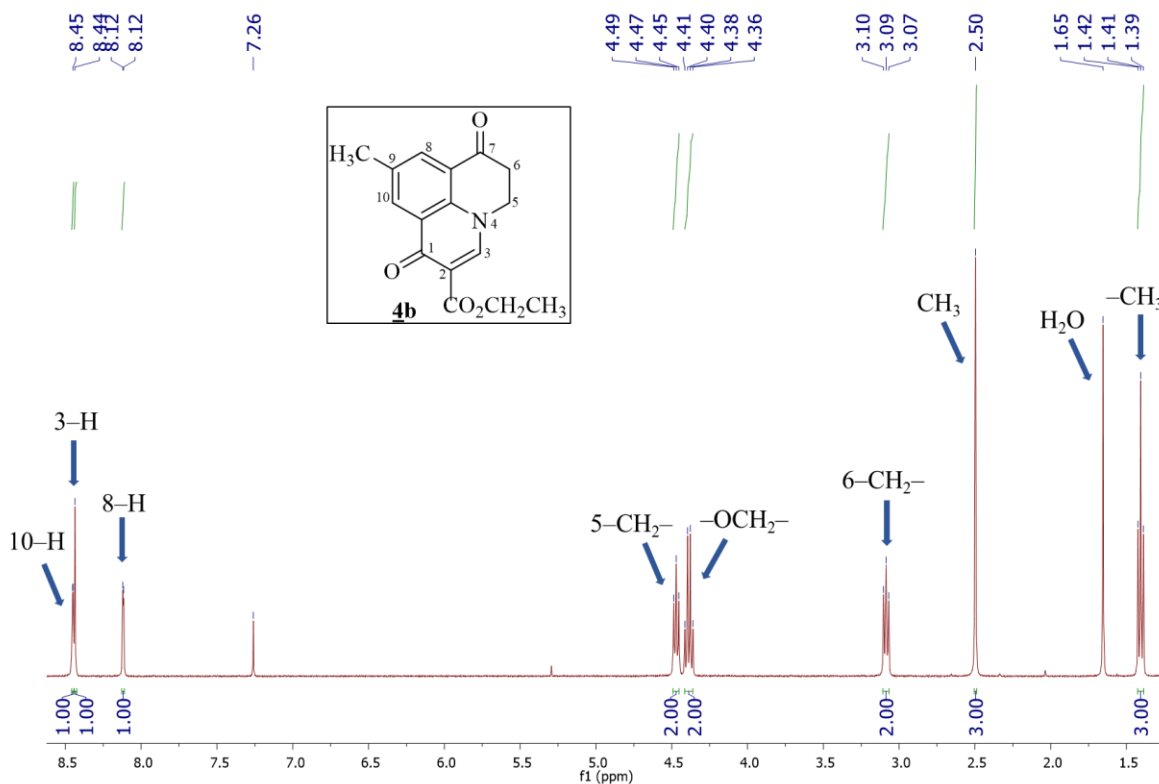


Figura 56. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) del 1,7-dioxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilato de etilo **4b**.

El análisis de los espectros de RMN ¹³C (Apéndice G) confirmó la desaparición de las señales de los carbonos de uno de los dos fragmentos etoxilo, ya que registraron señales para un único carbono metílico (14.3–14.4 ppm) y un único carbono metilénico (61.0–61.2 ppm), señales que se encontraban duplicadas en los espectros de RMN ¹³C de los precursores **3**. Los espectros también registraron un nuevo carbono aromático cuaternario en la región comprendida entre 125.5 y 128.7 ppm, el cual fue asignado al carbono 10a-C, así como un nuevo carbono carbonílico de tipo enona, que, en este caso, corresponde al carbono designado como 1-C, el cual resuena a 173.5 y 176.1 ppm; la presencia de estos dos carbonos es una prueba contundente de la formación del sistema tricíclico **4**.

5.4. Síntesis de los (*E*)-6-benciliden-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilatos de etilo **5a-l**.

Las chalconas **5a-l** se prepararon a través de la reacción de condensación de Claisen-Schmidt de las piridoquinolonas **4a-c** con diferentes aldehídos aromáticos, utilizando la piperidina como catalizador básico, y etanol como disolvente (Figura 57). La condensación de Claisen-Schmidt es una típica condensación aldólica, en la cual, *in situ*, por acción de la base, ocurre la formación del enolato intermediario, vía la sustracción de uno de los hidrógenos α al grupo carbonilo en C-7. Este enolato, estabilizado por resonancia, seguidamente realiza una adición nucleofílica al grupo carbonilo del benzaldehído, formando una β -hidroxicetona o aldol que al deshidratarse da lugar a la formación de los compuestos α, β -insaturados **5a-l**.

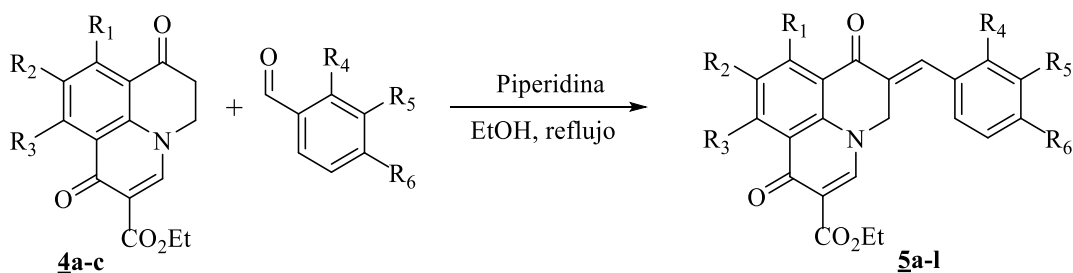


Figura 57. Síntesis de los (*E*)-6-benciliden-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilatos de etilo **5a-l**.

Las reacciones de condensación se realizaron a la temperatura de reflujo del etanol durante un período de 5–20 horas. Las chalconas esperadas **5a-l** fueron purificadas por cromatografía en columna, aislándose como sustancias sólidas con rendimientos de moderados a buenos (39–67%), los cuales fueron recristalizados de heptano–acetato de etilo 50:50,

Como primera herramienta para realizar la elucidación estructural de los compuestos obtenidos se utilizó la espectroscopia de infrarrojo. En los espectros de IR (Apéndice I) de los derivados **5a–l**, se observan las bandas de absorción intensas que son características de la vibración de tensión de los grupos carbonilos de las funciones éster y cetona α,β -insaturados, las cuales aparecen en la región de $1678\text{--}1730\text{ cm}^{-1}$ y $1643\text{--}1657\text{ cm}^{-1}$, respectivamente, para las chalconas **5a–g,i,j**. Para las restantes chalconas **5h,k,l**, estas bandas se solapan generando una única banda en la región comprendida entre $1695\text{--}1730\text{ cm}^{-1}$. También se observa la banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión del enlace C=C, en $1604\text{--}1619\text{ cm}^{-1}$. En los espectros de los compuestos clorados **5b,f,j** se registran las bandas de vibración de tensión del enlace C–Cl, en $1022\text{--}1030\text{ cm}^{-1}$ y $776\text{--}781\text{ cm}^{-1}$, respectivamente. De forma análoga, en los espectros de los compuestos trifluorometil sustituidos **5d,h,l** se registra una banda en $1065\text{--}1106\text{ cm}^{-1}$, que está asociada a la vibración de tensión del enlace C–F del grupo $-\text{CF}_3$. En el caso de los derivados fluorados **5c,g,k**, la banda de absorción asociada a la vibración de tensión del enlace C–F aparece, en cambio, en $1015\text{--}1024\text{ cm}^{-1}$. Otras bandas características que se observan en los espectros de IR de las chalconas **5a–l** son las asociadas a la vibración de tensión de los enlaces C–O (entre $1118\text{--}1229\text{ cm}^{-1}$), C–N (entre $1206\text{--}1268\text{ cm}^{-1}$) y C=C aromático (entre $1462\text{--}1577\text{ cm}^{-1}$), las cuales también estaban presentes en los espectros de los compuestos tricíclicos **4a–c**.

Los espectros de masas (Apéndice J) también corroboran la formación de las chalconas **5a–l**, al registrar los picos de los iones moleculares que coinciden con los pesos de sus fórmulas condensadas. La fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos es pobre, pues en sus espectros sólo se observan unos pocos iones fragmentos de intensidad considerable, y, además,

no presentan un único patrón de fragmentación, cuya ocurrencia está determinada por los sustituyentes en los dos anillos aromáticos presentes en sus estructuras (R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6).

En primera instancia, para los compuestos $\underline{5a,c-e,g}$, el ion pico de base lo constituye el mismo ion molecular de cada derivado. Para los iones moleculares de $\underline{5a,c-e,g,h}$ se observan dos posibles rutas de fragmentación. Por la primera ruta, el ion molecular pierde un radical etoxilo ($C_2H_5O^\bullet$) de la función éster, y origina el ion fragmento Φ_1 ; por la segunda ruta pierde una molécula de oxetan-2-ona y da paso a la generación del catión radical Φ_2 , que corresponde al ion pico de base de los compuestos $\underline{5d}$ y $\underline{5h}$. Este catión radical, a su vez, decae por la pérdida de un átomo de hidrógeno, generando el catión Φ_3 con una estructura probable del tipo (*E*)-2-benciliden-1,7-dioxo-2,7-dihidro-1*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-4-onio (Figura 58).

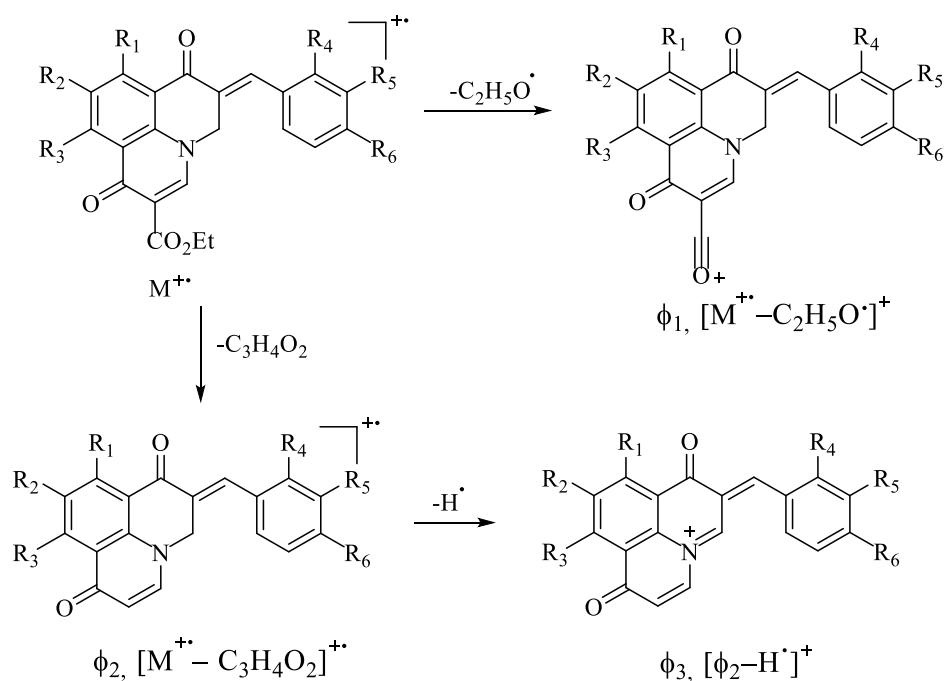


Figura 58. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los compuestos $\underline{5a,c-e,g,h}$.

Por otra parte, la fragmentación de los iones moleculares de los derivados diclorados $\underline{5b}$, $\underline{5f}$ y $\underline{5j}$, que son de muy baja intensidad, involucra, primeramente, la pérdida de un átomo de cloro que

da origen al ion fragmento Φ_1 , que corresponde al ion pico de base para estos tres compuestos. El catión Φ_1 , subsecuentemente, experimenta la pérdida de una molécula de oxetan-2-ona, con la consiguiente generación del catión Φ_2 , cuya estructura probable corresponde al catión (*E*)-2-(3-clorobenciliden)-9-metil-1,7-dioxo-2,7-dihidro-1*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-4-onio (Figura 59).

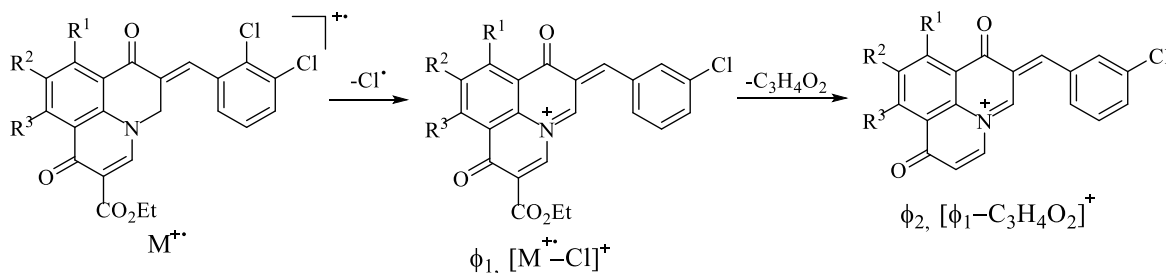


Figura 59. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los derivados diclorados **5b**, **5f** y **5f**.

Finalmente, para las chalconas **5i,k-l** se plantea una fragmentación en la cual los iones moleculares experimentan la pérdida de 45 unidades de masa correspondientes al radical etoxilo, pérdida que condiciona la formación del catión ((6-*ariliden*-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido-[3,2,1,*ij*]quinolin-2-il)metiliden)-oxonio Φ_1 , y por un segundo canal de fragmentación la pérdida de 74 unidades de masa correspondientes a una molécula de formiato de etilo, que da origen al catión radical Φ_2 , el cual corresponden al pico de base para estos tres compuestos, y cuya estructura propuesta se registra en el Figura 60.

Las estructuras de las chalconas **5a-l** quedaron plenamente confirmadas por medio del análisis detallado y combinado de sus espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C (Apéndice K), y los de correlación heteronuclear HMBC (Apéndice L).

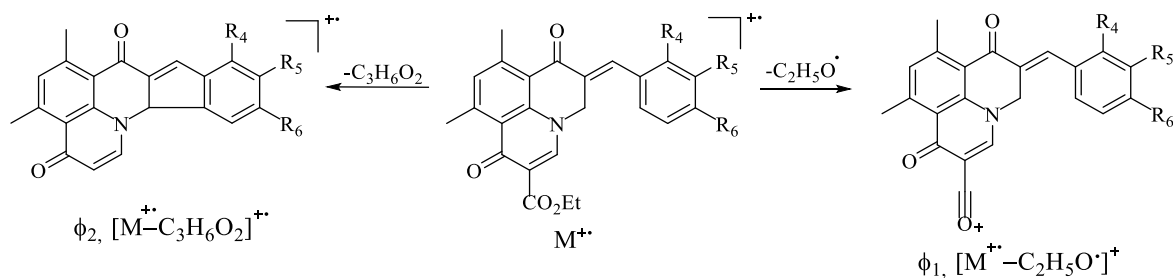


Figura 60. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las chalconas **5i,k,l**.

La aparición de la nueva señal correspondiente al protón metínico (Ar-CH=) del fragmento ariliden en los espectros de RMN 1H de estos compuestos, es la principal evidencia que indica que la condensación de Claisen-Schmidt transcurrió con éxito. La señal de este protón aparece como un singulete (s) en el rango de 7.26–7.45 ppm, para los compuestos **5a,c,e,h,j-l**, y como un triplete (t) con una constante de acoplamiento de 1.1–1.4 Hz, que corresponde a un acoplamiento de tipo W con los protones metilénicos (5-CH₂-), en la región comprendida entre 7.21–7.51 ppm, para los compuestos **5b,d,f,g,i**. La desaparición de la señal de los protones metilénicos (6-CH₂-) del anillo quinolónico, que estaban presentes en los espectros de los compuestos **4a-c**, constituye otra prueba contundente de que la reacción transcurrió satisfactoriamente. Finalmente, la presencia de las nuevas señales asociadas a los protones aromáticos que provienen del benzilideno, cuyas multiplicidades están determinadas por la naturaleza de los sustituyentes y por el grado de sustitución del aldehído, constituyen otra prueba irrefutable de la identidad de los compuestos de la serie **5**.

En los espectros de RMN 1H de **5a-l** se observan las demás señales que permiten corroborar inequívocamente su identidad. Así, en la región alifática de dichos espectros se registran los dos

tipos de señales características de los protones del fragmento etoxilo de la función éster: los protones metilénicos ($-\text{OCH}_2-$) resuenan como un cuartete (q) con desplazamientos químicos entre 4.39–4.42 ppm; mientras que los protones metílicos ($-\text{CH}_3$) producen una señal con forma de triplete (t) en la región comprendida entre 1.40–1.41 ppm. Los protones metilénicos ($5-\text{CH}_2-$) del anillo quinolónico resuenan como singletes (s) en el rango de 3.87–4.07 ppm, para los derivados **5a,c-e,g,h,j-l**, y como dobletes (d) con constantes de acoplamiento (J) de 1.1–1.4 Hz, en el rango de desplazamiento químico de 3.90–4.10 ppm, para los derivados **5b,f,i**. Esta multiplicidad, como se mencionó anteriormente, resulta del acoplamiento tipo W con el protón metínico ($\text{Ar}-\text{CH}=\text{C}$). Por otra parte, en la región aromática de los espectros, entre 8.33–8.52 ppm, aparece la señal del protón metínico 3-H como un singlete (s), así como las señales asociadas a los protones aromáticos 8-H, 9-H y 10-H (según corresponda). Como ejemplo representativo, en la Figura 61 se reproduce el espectro de RMN ^1H del derivado **5e** con todas las señales de los protones asignadas y sus correspondientes integrales.

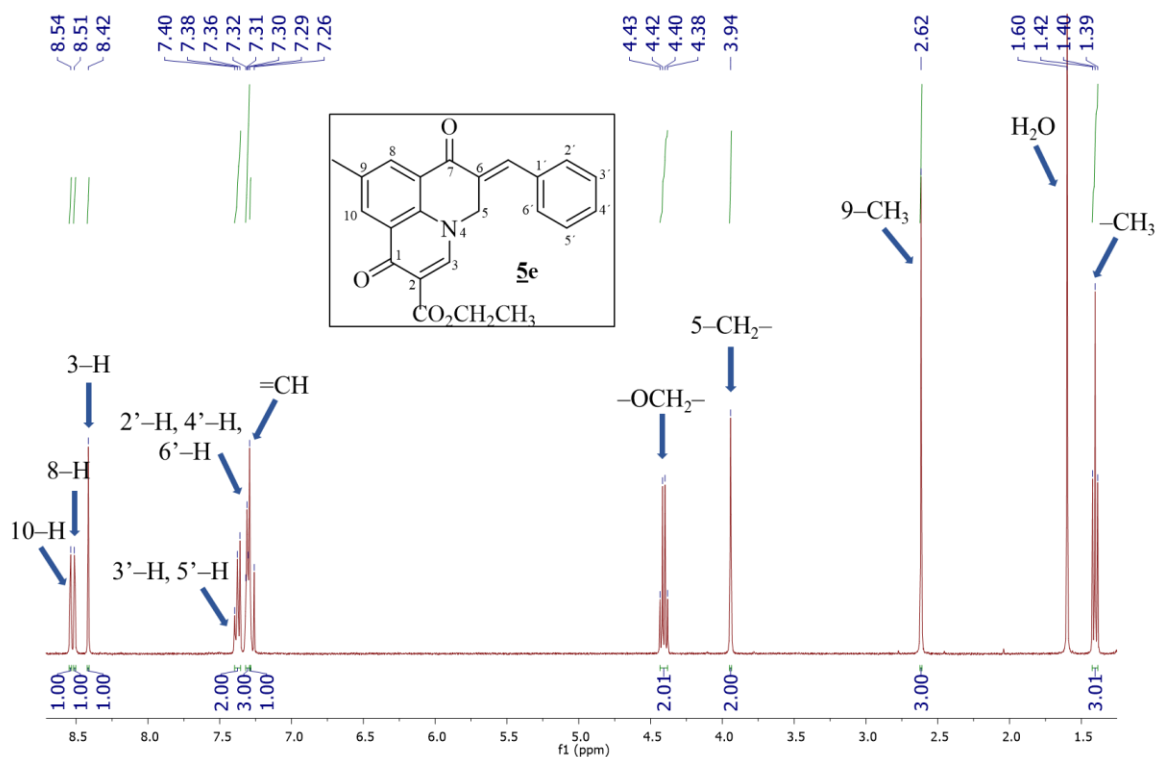


Figura 61. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) del (*E*)-6-benciliden-9-metil-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilato de etilo **5e**.

El análisis de los espectros de RMN ^{13}C fue realizado con la finalidad de asignar inequívocamente los desplazamientos químicos a cada uno de los átomos de carbono que componen las chalconas **5a-l**. En los espectros de RMN ^{13}C se pudo evidenciar la aparición de una nueva señal entre 136.7–137.4 ppm, que fue asignada al carbono metínico ($\text{Ar}-\text{CH}=\text{}$), el cual forma parte del nuevo fragmento α, β -insaturado de las chalconas, al igual que una nueva señal registrada en la región comprendida entre 126.1–129.5 ppm, correspondiente a un nuevo carbono cuaternario, y que fue asignada al carbono 6-C. También se registraron las señales correspondientes a los carbonos aromáticos, incluidos los cuaternarios, del nuevo anillo de

benceno, las cuales se observan a campo bajo. Las señales de los carbonos anteriormente mencionados son las que confirman que la reacción de condensación entre las piridoquinolonas **4a-c** y los benzaldehídos fue exitosa.

La asignación de los diferentes carbonos se llevó a cabo paralelamente con la interpretación de los espectros bidimensionales de correlación heteronuclear HMBC. En la Figura 62 se presenta una expansión del espectro de HMBC de la chalcona **5e**, en el que se registran las correspondientes interacciones entre los diferentes carbonos y protones de la estructura, indicando con círculos de colores diferentes únicamente las correlaciones que demuestran la conectividad del fragmento arilideno al anillo de la quinolina, porque las otras correlaciones que se observan en el espectro de **5e** también se observaban en el espectro del producto precursor **4e**. Estas correlaciones son: la que ocurre a dos enlaces entre el carbono cuaternario 6-C y el protón metínico (-CH=), las que tienen lugar a tres enlaces entre el carbono carbonilo 7-C=O y el mismo protón metínico -CH=, y las que presenta este último carbono con los hidrógenos metilénicos 5-CH₂-, los cuales, a su vez, presentan una correlación a cinco enlaces con los carbonos aromáticos 2'-C/6'-C. Otro tipo de correlación interesante, que también corrobora la conectividad que se está analizando, es la correlación a cinco enlaces que se observa entre el carbono 3-C y el protón metínico (-CH=). El análisis de estos espectros fue lo que permitió asignar inequívocamente todos los carbonos que constituyen el esqueleto carbonado de las chalconas **5a-l**.

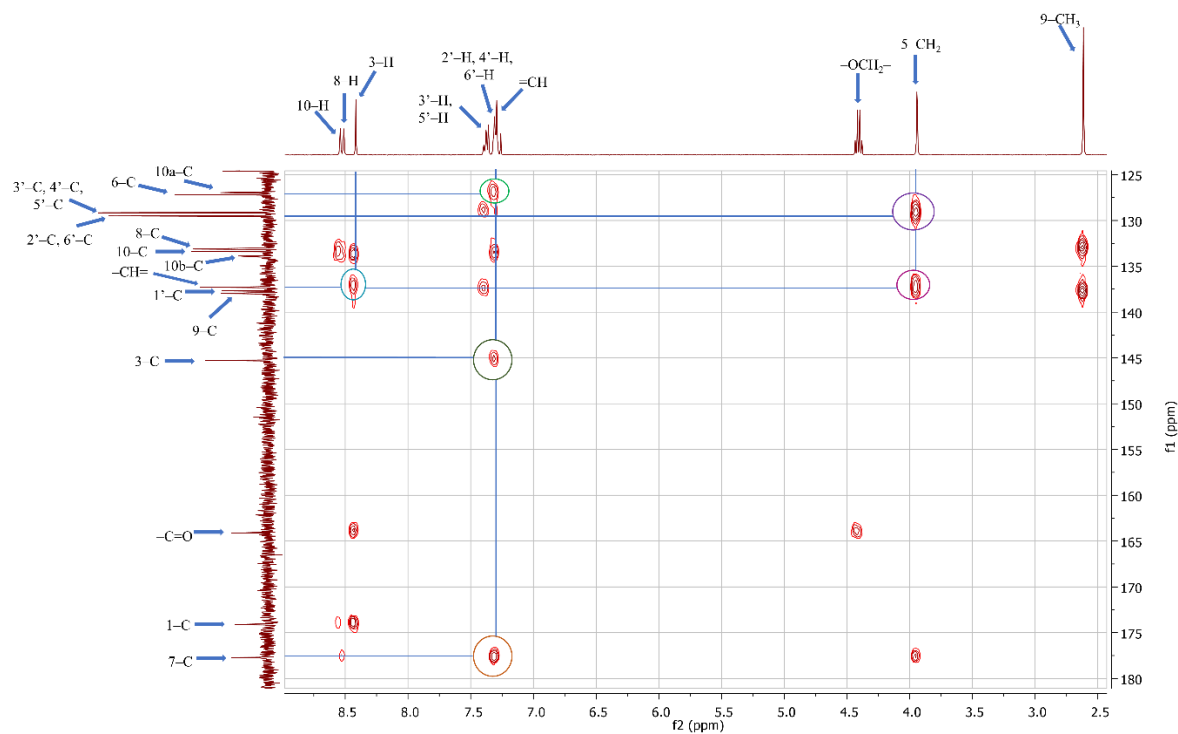


Figura 62. Expansión del espectro de correlación heteronuclear HMBC del derivado **5e**.

5.5. Intentos de ciclocondensación del (*E*)-1,7-Dioxo-6-(4-(trifluorometil)benciliden)-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilato de etilo **5d** con hidrazina y fenilhidrazina.

Para acceder a los nuevos derivados tetracíclicos **6** (ver Figura 63), se intentó construir el anillo del pirazol sobre el preexistente fragmento enona del núcleo tricíclico de **5**. Se escogió como compuesto modelo al derivado **5d** para realizar los ensayos, el cual contiene un sustituyente trifluorometil dispuesto en la posición C-4' que, por efecto de resonancia, debería activar el carbono α del fragmento enona, y, por lo tanto, facilitar el proceso de ciclación con los agentes binucleofílicos seleccionados, en este caso, hidrazina y fenilhidrazina.

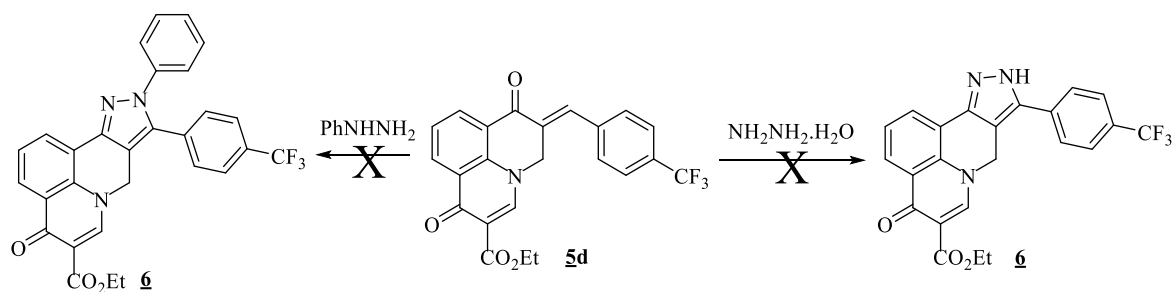


Figura 63. Intentos de ciclocondensación del (*E*)-1,7-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benciliden)-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilato de etilo **5d** con hidrazina y fenilhidrazina.

Con el fin de establecer las mejores condiciones para la reacción de ciclocondensación de la enona **5d** con hidrazina y/o fenilhidrazina, se evaluaron diferentes condiciones (Tabla 1), que implicaron el uso de ácido acético glacial como catalizador, así como varios disolventes (etanol, *N,N*-dimetilformamida y mezcla etanol-piridina en una relación 4/1 *v/v*), diferentes relaciones molares enona/agente binucleofílico (desde 1/1 hasta 1/6), y diferentes temperaturas de reacción (cada una de las reacciones se inició a temperatura ambiente y paulatinamente se llevó hasta el reflujo de los distintos disolventes usados). Infortunadamente, todos los intentos por obtener el producto deseado fueron infructuosos, ya que o bien se recuperó el producto de partida sin modificación alguna, o bien, como consecuencia del calentamiento prolongado a una elevada temperatura, se obtuvieron mezclas que debido a su complejidad no se lograron separar por cromatografía en columna, ni analizar por ninguna de las técnicas espectroscópicas.

Tabla 1. Condiciones de reacción evaluadas para la reacción de ciclocondensación de la enona **5d** con los agentes binucleofílicos hidrazina y fenilhidrazina.

Disolvente	Agente binucleofílico	Relación molar enona/agente binucleofílico	Ácido (3-4 gotas)	Resultado
Etanol	Hidrazina	1/1	----	Recuperación del
Etanol	Hidrazina	1/4	-----	producto de partida.
Etanol	Hidrazina	1/4	CH ₃ COOH	Formación de
Etanol	Hidrazina	1/6	CH ₃ COOH	múltiples productos
DMF	Hidrazina	1/6	-----	no aislados ni
EtOH/Py (4/1)	Hidrazina	1/6	-----	caracterizados.
EtOH	Fenilhidrazina	1/6	CH ₃ COOH	
DMF	Fenilhidrazina	1/6	-----	
EtOH/Py (4/1)	Fenilhidrazina	1/6	-----	

Como una alternativa, se optó por intentar transformar el doble enlace C=C del fragmento enona en una función más reactiva que facilitara el proceso de ciclocondensación con las hidrazinas. Con este fin, se intentaron las dos reacciones que se ilustran en el Figura 64. De una parte, con miras a obtener el correspondiente epóxido, la chalcona **5d** se trató con solución de peróxido de hidrógeno al 30%, en la presencia de una solución saturada de hidróxido de sodio, y utilizando metanol como disolvente. De otra parte, se intentó llevar a cabo la bromación de **5d**, para lo cual se trató con una

solución de bromo en ácido acético. Infortunadamente, en estos dos experimentos se observó la formación de mezclas muy complejas de productos de descomposición. Los crudos de estas reacciones se sometieron a purificación por cromatografía en columna, pero, aunque se aislaron varias fracciones, dada la complejidad de estas, no se consideró apropiado analizarlas por RMN.

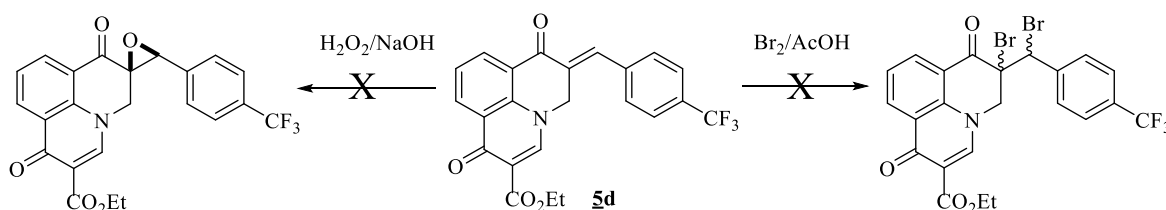


Figura 64. Intentos de activación del doble enlace $C=C$ del fragmento α,β -insaturado de la (*E*)-1,7-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benciliden)-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilato de etilo **5d**.

Tomando en consideración las dificultades que se presentaron durante la validación de la última etapa de la ruta de síntesis diseñada y evaluada en este Trabajo de Grado, se concluyó que dicha ruta no se puede considerar como una alternativa práctica para acceder de manera eficaz y expedita a los derivados tetracíclicos de interés **6**, razón por la cual, se decidió poner punto final a esta investigación, a pesar de no haberse logrado su principal objetivo.

6. Conclusiones

Se sintetizaron 12 nuevos compuestos del tipo (*E*)-6-benciliden-1,7-dioxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilatos de etilo **5a-1**, para los cuales se reportan por primera vez sus propiedades físicas y espectroscópicas.

Se comprobó que la 2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-ona es un precursor idóneo para acceder a las chalconas **5a-1**, vía la síntesis de Gould-Jacobs seguida de una reacción de condensación tipo Claisen-Schmidt, obteniéndose las chalconas semirrígidas deseadas con rendimientos de moderados a buenos (39-67%). A su vez, se corroboró que la síntesis de Gould-Jacobs constituye un excelente método para el acceso a pirido[3,2,1-*ij*]quinolonas del tipo 1,7-dioxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-2-carboxilatos de etilo **4a-c**, compuestos obtenidos con buenos rendimientos (72-75%).

La ruta de síntesis diseñada para llevar a cabo la preparación de los productos finales propuestos, las 4-oxo-9-aryl-10-difenil(metil)-8,10-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxilato de etilo (**6**), no resultó apropiada para tal propósito.

Referencias bibliográficas

- Advani, R. H., Hurwitz, H. I., Gordon, M. S., Ebbinghaus, S. W., Mendelson, D. S., Wakelee, H. A., ... Adelman, D. C. (2010). Voreloxin, a first-in-class anticancer quinolone derivative, in relapsed/refractory solid tumors: A report on two dosing schedules. *Clinical Cancer Research*, 16(7), 2167–2175. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2236>
- Agrawal, R., Jain, P., & N. Dikshit, S. (2012). Apixaban: A New Player in the Anticoagulant Class. *Current Drug Targets*, 13(6), 863–875. <https://doi.org/10.2174/138945012800564059>
- Aldred, K. J., Kerns, R. J., & Osheroff, N. (2014). Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry*, 53(10), 1565–1574. <https://doi.org/10.1021/bi5000564>
- Alós, J. I. (2009). Quinolonas. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 27(5), 290–297. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.03.001>
- Aly, H. M., & El-Gazzar, M. G. (2012). Novel pyrazole derivatives as anticancer and radiosensitizing agents. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 62(3), 105–112. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1297252>
- Arasakumar, T., Mathusalini, S., Gopalan, S., Shyamsivappan, S., Ata, A., & Mohan, P. S. (2017). Biologically active perspective synthesis of heteroannulated 8-nitroquinolines with green chemistry approach. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 27(7), 1538–1546. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.02.042>
- Azarifar, D., & Ghasemnejad, H. (2003). Microwave-assisted synthesis of some 3,5-arylated 2-pyrazolines. *Molecules*, 8(8), 642–648. <https://doi.org/10.3390/80800642>

Bandgar, B. P., Gawande, S. S., Bodade, R. G., Totre, J. V., & Khobragade, C. N. (2010).

Synthesis and biological evaluation of simple methoxylated chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *18*(3), 1364–1370. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.11.066>

Bonesi, M., Loizzo, M. R., Statti, G. A., Michel, S., Tillequin, F., & Menichini, F. (2010). The synthesis and Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitory activity of chalcones and their pyrazole derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *20*(6), 1990–1993. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.01.113>

Bukhari, S. N., Jasamai, M. y Jantan, I. (2012). Synthesis and biological evaluation of chalcone derivatives (mini review). *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, *12*(13), 1394–1403.

Calvino, V., Picallo, M., López-Peinado, A. J., Martín-Aranda, R. M., & Durán-Valle, C. J. (2006). Ultrasound accelerated Claisen-Schmidt condensation: A green route to chalcones. *Applied Surface Science*, *252*(17), 6071–6074. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2005.11.006>

Cecchetti, V., Parolin, C., Moro, S., Pecere, T., Filipponi, E., Calistri, A., ... Palu, G. (2000). 6-Aminoquinolones as new potential anti-HIV agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, *43*(20), 3799–3802. <https://doi.org/10.1021/jm9903390>

Chandraprakash, K., Sankaran, M., Uvarani, C., Shankar, R., Ata, A., Dallemer, F., & Mohan, P. S. (2013). A strategic approach to the synthesis of novel class of dispiroheterocyclic derivatives through 1,3 dipolar cycloaddition of azomethine ylide with (E)-3-arylidene-2,3-dihydro-8-nitro-4-quinolone. *Tetrahedron Letters*, *54*(29), 3896–3901. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.05.077>

- Chavan, H. V., Adsul, L. K., Kotmale, A. S., Dhakane, V. D., Thakare, V. N., & Bandgar, B. P. (2015). Design, synthesis, characterization and *in vitro* and *in vivo* anti-inflammatory evaluation of novel pyrazole-based chalcones. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 30(1), 22–31. <https://doi.org/10.3109/14756366.2013.873037>
- Choudhary, A. L., & Juyal, V. (2011). Synthesis of chalcone and their derivatives as antimicrobial agents. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(3), 125–128.
- Christodoulou, M. S., Liekens, S., Kasiotis, K. M., & Haroutounian, S. A. (2010). Novel pyrazole derivatives: Synthesis and evaluation of anti-angiogenic activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18(12), 4338–4350. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.04.076>
- Cui, X., Li, J., Zhang, Z. P., Fu, Y., Liu, L., & Guo, Q. X. (2007). Pd(quinoline-8-carboxylate)₂ as a low-priced, phosphine-free catalyst for heck and suzuki reactions. *Journal of Organic Chemistry*, 72(24), 9342–9345. <https://doi.org/10.1021/jo701783k>
- Čvančarová, M., Moeder, M., Filipová, A., Reemtsma, T., & Cajthaml, T. (2013). Biotransformation of the antibiotic agent flumequine by ligninolytic fungi and residual antibacterial activity of the transformation mixtures. *Environmental Science and Technology*, 47(24), 14128–14136. <https://doi.org/10.1021/es403470s>
- Dadiboyena, S., & Nefzi, A. (2011). Synthesis of functionalized tetrasubstituted pyrazolyl heterocycles - A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(11), 5258–5275. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.09.016>
- De Vasconcelos, A., Campos, V. F., Nedel, F., Seixas, F. K., Dellagostin, O. A., Smith, K. R., ...

- Barschak, A. G. (2013). Cytotoxic and apoptotic effects of chalcone derivatives of 2-acetyl thiophene on human colon adenocarcinoma cells. *Cell Biochemistry and Function*, 31(4), 289–297. <https://doi.org/10.1002/cbf.2897>
- Eddarir, S., Cotelle, N., Bakkour, Y., & Rolando, C. (2003). An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Letters*, 44(28), 5359–5363. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)01140-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)01140-7)
- Emmerson, A. M. (2003). The quinolones: decades of development and use. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(90001), 13–20. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg208>
- Fecik, R. A., Devasthale, P., Pillai, S., Keschavarz-Shokri, A., Shen, L., & Mitscher, L. A. (2005). Chiral DNA gyrase inhibitors. 3. Probing the chiral preference of the active site of DNA gyrase. Synthesis of 10-fluoro-6-methyl-6,7-dihydro-9-piperazinyl-2H-benzo[a]quinolizin-20-one-3-carboxylic acid analogues. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(4), 1229–1236. <https://doi.org/10.1021/jm0401356>
- Fustero, S., Antonio, S. F., & Sanz-Cervera, J. F. (2009). Recent advances in the synthesis of pyrazoles. A review. *Organic Preparations and Procedures International*, 41(4), 253–290. <https://doi.org/10.1080/00304940903077832>
- Gerster, J. F., Rohlfing, S. R., Pecore, S. E., Winandy, R. M., Stern, R. M., Landmesser, J. E., ... Gleason, W. B. (1987). Synthesis, Absolute Configuration, and Antibacterial Activity of Acid. *J. Med. Chem*, 30(5), 839–843.
- Gutiérrez-Zufiaurr, N. (2004). Revisión Relación entre estructura, actividad. *Rev. Esp. Quimioter*, 17(Nº 3), 232–243.

Hassan, S. Y. (2013). Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some new pyrazoline and pyrazole derivatives. *Molecules*, 18(3), 2683–2711.

<https://doi.org/10.3390/molecules18032683>

Hayakawa, I., Atarashi, S., Yokohama, S., Imamura, M., Sakano, K., & Furukawa, M. (1986).

Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 29(1), 163–164. <https://doi.org/10.1128/AAC.29.1.163>

Heitzer, K. G. and H. (1987). Synthese von l-Amino-4-chinolon-3-carbonsauren. *Liebigs Ann Chem*, 10, 871–879.

Hu, G., Wang, G., Duan, N., Wen, X., Cao, T., Xie, S., & Huang, W. (2012). Design, synthesis and antitumor activities of fluoroquinolone C-3 heterocycles (IV): s-triazole Schiff–Mannich bases derived from ofloxacin. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2(3), 312–317.

<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2011.11.003>

Insuasty-obando, B. (2016). Las chalconas y su uso como precursores en la síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados, 40(155), 234–243.

Jacobs, G. G. and W. (1939). The Synthesis of Certain Substituted Quinolines and S,6-Benzoquinolines. *J. Am. Chem. Soc.*, 61(10), 2890–2895.

Jainey, P. J., & Bhat, I. K. (2012). Antitumor, Analgesic, and Anti-inflammatory Activities of Synthesized Pyrazolines. *Journal of Young Pharmacists*, 4(2), 82–87.

<https://doi.org/10.4103/0975-1483.96621>

Johnson, W.S, woroch, E. L, Buell, G., & Buell, G. (1949). Cyclization studies in the quinoline series. A new synthesis of 4-aminoquinolines. *J. Am. Chem. Soc*, 71(314), 1901–1905.

- Kanagarajan, V., Ezhilarasi, M. R., & Gopalakrishnan, M. (2011). In vitro microbiological evaluation of 1,1'-(5,5'-(1,4-phenylene)bis(3-aryl-1H-pyrazole-5,1-(4H,5H)-diyl))diethanones, novel bisacetylated pyrazoles. *Organic and Medicinal Chemistry Letters*, 1(1), 8. <https://doi.org/10.1186/2191-2858-1-8>
- Karthikeyan, C., Narayana Moorthy, N. S., Ramasamy, S., Vanam, U., Manivannan, E., Karunakaran, D., & Trivedi, P. (2014). Advances in Chalcones with Anticancer Activities. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 10(February 2016), 97–115. <https://doi.org/10.2174/1574892809666140819153902>
- Kelkar, P. M., Sangwan, N. K., Rastogi, S. N. y Anand, N. (1980). Studies in antifertility agents . Part XXVII – Synthesis of 2-acetyl-3-aryl-5-tosyl-7 / 8H-. *J. Chin. Chem. Soc*, 19, 297–300.
- Keter, F. K., & Darkwa, J. (2012). Perspective: The potential of pyrazole-based compounds in medicine. *BioMetals*, 25(1), 9–21. <https://doi.org/10.1007/s10534-011-9496-4>
- King DE, Malone R, L. S. (2000). No Title. *Am Fam Physician*, 61(9), 2741–2748.
- Koo, J. (1961). Synthesis in the Chromone Series. 5,8-Dimethoxy-2-substituted Chromones and Nitrogen Analogs. *J. Org. Chem*, 26(7), 2440–2442.
- Küçükgülzel, G., & Şenkardeş, S. (2015). Recent advances in bioactive pyrazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97(1), 786–815. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.059>
- Kuo, S., Lee, H., Juang, J., Lin, Y., Wu, T., Chang, J., ... Lee, K. (1993). phenyl) -4-quinolones and Related Compounds : Identification as Antimitotic Agents Interacting with Tubulin, 1146–1156.

Leir, J. F. G. and C. M. (1976). 7-HYDROXY-BENZO[IJ]QUINOLIZINE-2-CARBOXYLIC ACIDS. INTERMEDIATES, AND A METHOD FOR THEIR PRODUCTION.

Lin, Y. M., Zhou, Y., Flavin, M., Zhou, L. M., Nie, W., & Chen, F. C. (2002). Chalcones and flavonoids as anti-tuberculo agents. *Bioorg Med Chem*, 10(8), 2795–2802.

[https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(02\)00094-9](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(02)00094-9)

Lucero, B. D. A., Gomes, C. R. B., Frugulhetti, I. C. D. P. P., Faro, L. V., Alvarenga, L., De Souza, M. C. B. V., ... Ferreira, V. F. (2006). Synthesis and anti-HSV-1 activity of quinolonic acyclovir analogues. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16(4), 1010–1013. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.10.111>

Lv, P. C., Li, H. Q., Sun, J., Zhou, Y., & Zhu, H. L. (2010). Synthesis and biological evaluation of pyrazole derivatives containing thiourea skeleton as anticancer agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18(13), 4606–4614. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.05.034>

Mandge, A., Singh, H. P., Gupta, D. y Moorthy, H. N. (2007). Synthesis and characterization of some chalcone derivates. *Trends. Appl. Sci. Res*, 2(1), 52–56. Retrieved from www.academicjournals.com

Merchant, J. y Chothia, D. (1972). Reactions of Nitriles. Part VIII.1 Synthesis of 2,3-Dihydroquinolin- 4(1 H)-ones. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.*, 0(0), 932–9355.

Mitscher, L. A. (2005). Bacterial topoisomerase inhibitors: Quinolone and pyridone antibacterial agents. *Chemical Reviews*, 105(2), 559–592. <https://doi.org/10.1021/cr030101q>

Mitscher, L. a, Sharma, P. N., Chu, D. T. W., Shen, L. L., & Pernet, A. G. (1987). Chiral DNA Gyrase Inhibitors. 2. Asymmetric Synthesis and Biological Activity. *Journal of Medicinal*

Chemistry, 30(12), 2283–2286.

Morita, S., Otsubo, K., & Matsubara, J. (1995). An efficient synthesis of a key intermediate towards (S)-(-)-nadifloxacin. *Tetrahedron: Asymmetry*, 6(1), 245–254. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/095741669400381K>

Naik V R, N. H. B. (2000). Synthesis and antibacterial activity of 2'-hydroxy 3'-Bromo- 5'-Ethyl chalconas and 3- (2'- Hydroxy- 3'- Bromo- 5''- Ethyl Phen- 1'-yl)- 5- Substituted Phenyl-2-Isoxasoles. *Asian J Chem*, 12(1), 305–307.

Nakamura, S., Kozuka, M., Bastow, K. F., Tokuda, H., Nishino, H., Suzuki, M., ... Lee, K. H. (2005). Cancer preventive agents, Part 2: Synthesis and evaluation of 2-phenyl-4-quinolone and 9-oxo-9,10-dihydroacridine derivatives as novel antitumor promoters. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13(14), 4396–4401. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.04.078>

Odette Roussel, N. P. B.-H. and P. J. (1965). 1014. Carcinogenic nitrogen compounds. Part XLVII. γ -Carbolines and 2,10-diaza-anthracenes isosteric with benzocarbazoles and benzacridines. *J. Chem. Soc*, 5458–5464.

Ouyang, G., Cai, X. J., Chen, Z., Song, B., Bhadury, P., Yang, S., Jin, L., Xue, W., Hu, D. J. and Zeng, S. (2008). Synthesis and Antiviral Activities of Amide Derivatives Containing the α -Aminophosphonate Moiety. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(21), 10160–10167. <https://doi.org/10.1021/jf072394k>

Palaska, E., Aytimir, M., Uzbay, I. T., & Erol, D. (2001). Synthesis and antidepressant activities of some 3,5-diphenyl-2-pyrazolines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36(6), 539–543. [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(01\)01243-0](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(01)01243-0)

- Patil, C. B., Mahajan, S. K., & Katti, S. A. (2009). Chalcone: A versatile molecule. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, *1*(3), 11–22.
- Perkin, G. R. C. and W. H. (1924). CCXII.—Synthesis of 4-tetrahydroquinolone and a new synthesis of 4-methoxyquinoline. *J. Chem. Soc. Trans*, *125*, 1608–1622.
- Peterson, L. R. (2001). Quinolone Molecular Structure-Activity Relationships: What We Have Learned about Improving Antimicrobial Activity. *Clinical Infectious Diseases*, *33*(s3), S180–S186. <https://doi.org/10.1086/321846>
- Puthiyapurayil, P., Poojary, B., Chikkanna, C., & Buridipad, S. K. (2012). Design, synthesis and biological evaluation of a novel series of 1,3,4-oxadiazole bearing N-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl pyrazole moiety as cytotoxic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *53*, 203–210. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.03.056>
- Qian, H., Liu, D., & Lv, C. (2011). Synthesis of chalcones via Claisen-Schmidt reaction catalyzed by sulfonic acid-functional ionic liquids. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, *50*(2), 1146–1149. <https://doi.org/10.1021/ie101790k>
- Rybak, M. J., Lomaestro, B. M., Rotschafer, J. C., Moellering, R. C., Craig, W. A., Billeter, M., ... Levine, D. P. (2009). Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clinical Infectious Diseases*, *49*(3), 325–327. <https://doi.org/10.1086/600877>
- Sashidhara, K. V., Rao, K. B., Kushwaha, P., Modukuri, R. K., Singh, P., Soni, I., ... Pasupuleti, M. (2015). Novel Chalcone-Thiazole Hybrids as Potent Inhibitors of Drug Resistant

Staphylococcus aureus. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 6(7), 809–813.

<https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.5b00169>

Selepe, M. A., & Van Heerden, F. R. (2013). Application of the Suzuki-Miyaura reaction in the synthesis of flavonoids. *Molecules*, 18(4), 4739–4765.

<https://doi.org/10.3390/molecules18044739>

Sharma, S., Kaur, S., Bansal, T., & Gaba, J. (2014). Review on Synthesis of Bioactive Pyrazoline Derivatives. *Chemical Science Transactions*, 3(3), 861–875.

<https://doi.org/10.7598/cst2014.796>

Sharshira, E. M., & Hamada, N. M. M. (2012). Synthesis and antimicrobial evaluation of some pyrazole derivatives. *Molecules*, 17(5), 4962–4971.

<https://doi.org/10.3390/molecules17054962>

Shi, H. B., Zhang, S. J., Ge, Q. F., Guo, D. W., Cai, C. M., & Hu, W. X. (2010). Synthesis and anticancer evaluation of thiazolyl-chalcones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20(22), 6555–6559. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.09.041>

Shlipak, M. G., Browner, W. S., Noguchi, H., Massie, B., Frances, C. D., & McClellan, M. (2001). Comparison of the effects of angiotensin converting-enzyme inhibitors and beta blockers on survival in elderly patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction. *The American Journal of Medicine*, 110(6), 425–433.

[https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(01\)00652-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(01)00652-0)

Singh, P., Anand, A., & Kumar, V. (2014). Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 85, 758–777.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.033>

Soleiman, H. A., Koraiem, A. I. M., & Mahmoud, N. Y. (2004). Synthesis of new fused heterocyclic compounds of benzpyrid-4-one derivatives and their some biological activity. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 51(3), 553–560.

<https://doi.org/10.1002/jccs.200400083>

Solomon, V. R., & Lee, H. (2012). Anti-breast cancer activity of heteroaryl chalcone derivatives. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 66(3), 213–220.

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2011.11.013>

Tiwari, B., Pratapwar, A., Tapas, A., Butle, S. and Vatkar, B. (2010). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Chalcone Derivatives. *Int. J. Chem. Tech. Res*, 2(1), 499–503. <https://doi.org/10.1155/2008/876257>

Tomari, M., Nagamatsu, Y. and Suzuki, S. (1990). OPTICALLY ACTIVE BENZOQUINOLIZINE COMPOUNDS, PROCESS FOR PREPARING SAME, AND ANTIBACTERIAL PREPARATION CONTAINING SAME AS ACTIVE INGREDIENT.

Tupare, S. D., Dake, S. A., Nalage, S. V, Bhosale, S. V, Ingle, R. D., & Pawar, R. P. (2012). Synthesis and Biological Evaluation of Novel 6- (3- (4 , Pyridazin-3 (2H) -one Derivatives. *International Journal of Organic Chemistry.*, 2(4), 371–376.

Ugwu, D. I., Ezema, B. E., Okoro, U. C., Eze, F. U., Ekoh, O. C., Egbujor, M. C., & Ugwuja, D. I. (2015). Syntheses and Pharmacological Applications of Chalcones: A Review. *Int. J. Chem. Sci.*, 13(1), 459–500.

Wang, J., Wang, S. J., Song, D. D., Jing, Y. K., & Cheng, M. S. (2012). Quinolinoneacetic acid

derivatives as novel glutathione S-transferase P1-1 inhibitors: Insights into the interaction modes by molecular modeling. *Medicinal Chemistry Research*, 21(10), 2823–2826.

<https://doi.org/10.1007/s00044-011-9806-y>

Winter, R. W., Kelly, J. X., Smilkstein, M. J., Dodean, R., Hinrichs, D., & Riscoe, M. K. (2008).

Antimalarial quinolones: Synthesis, potency, and mechanistic studies. *Experimental Parasitology*, 118(4), 487–497. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2007.10.016>

Xia, Y., Dong, Z. W., Zhao, B. X., Ge, X., Meng, N., Shin, D. S., & Miao, J. Y. (2007).

Synthesis and structure-activity relationships of novel 1-arylmethyl-3-aryl-1H-pyrazole-5-carbohydrazide derivatives as potential agents against A549 lung cancer cells. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15(22), 6893–6899. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.08.021>

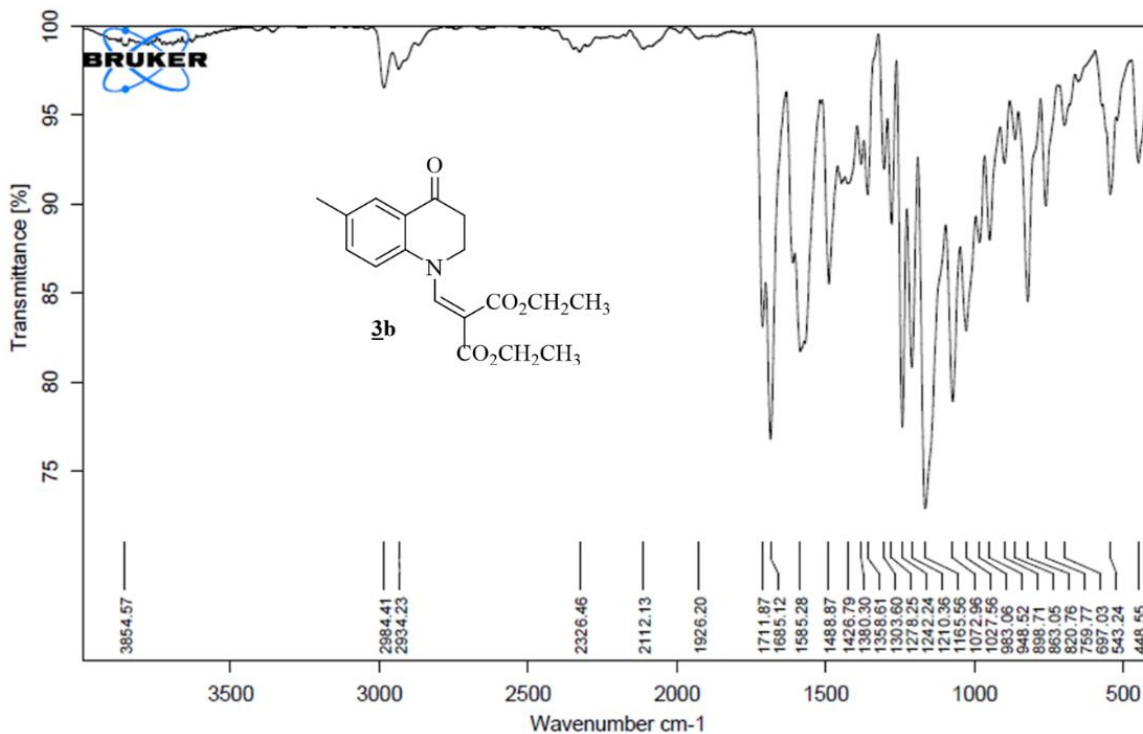
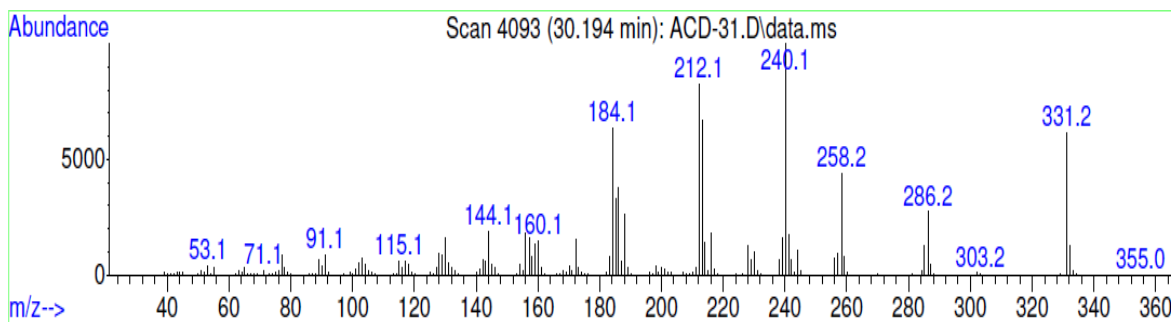
Yazdan, S. K., Sagar, D. V., & Shaik, A. B. (2015). Chemical and Biological Potentials of

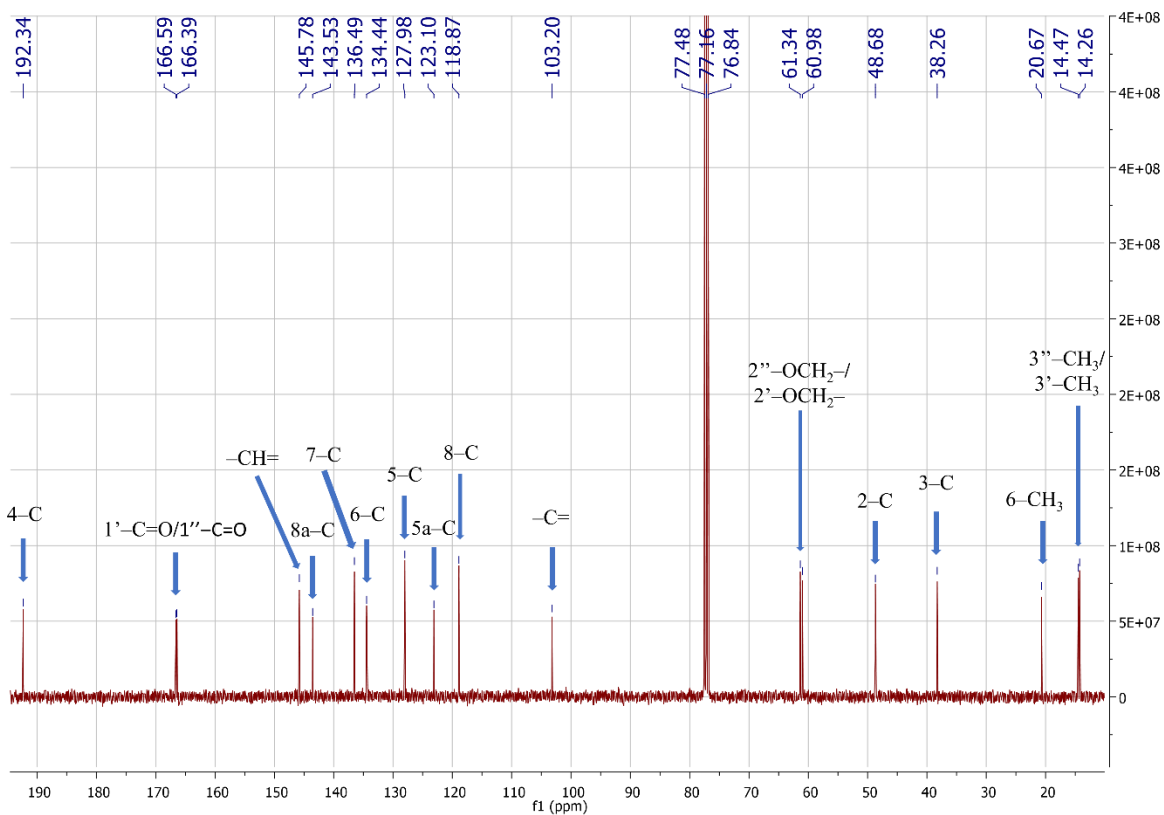
Chalcones: A Review. *Organic & Medicinal Chemistry*, 1(1), 1–9.

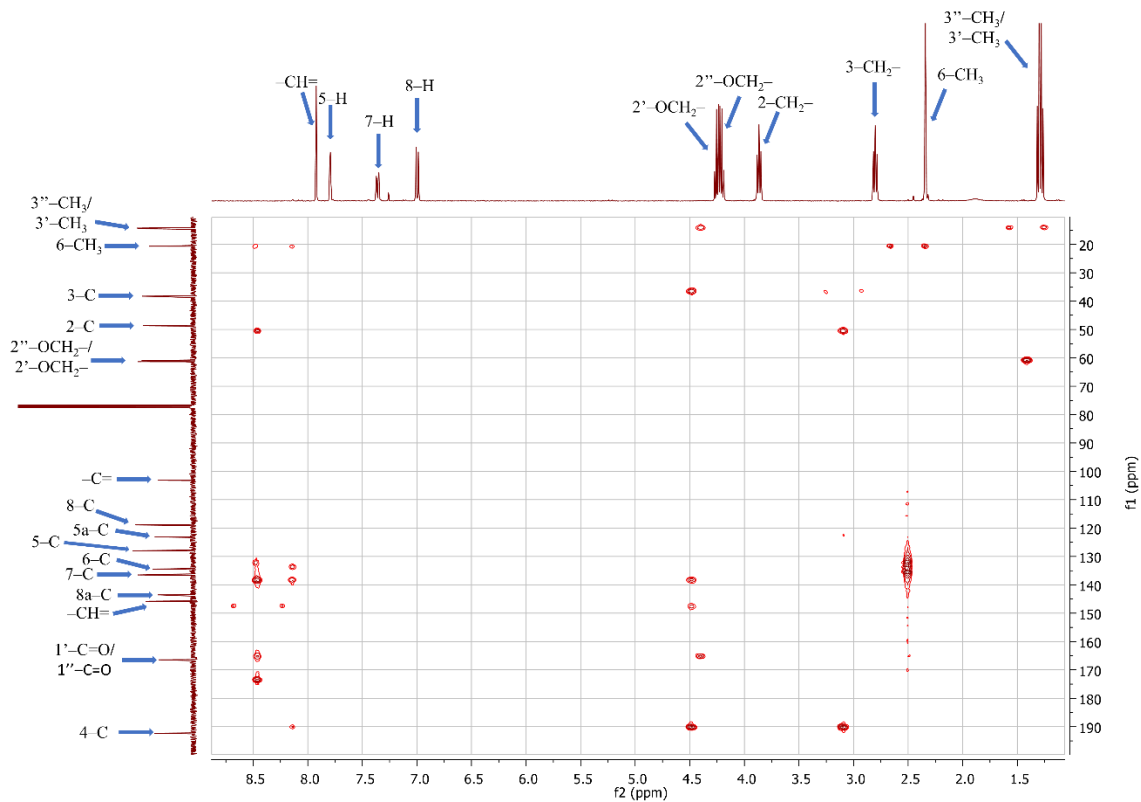
Zewge, D., Chen, C. Y., Deer, C., Dormer, P. G., & Hughes, D. L. (2007). A mild and efficient

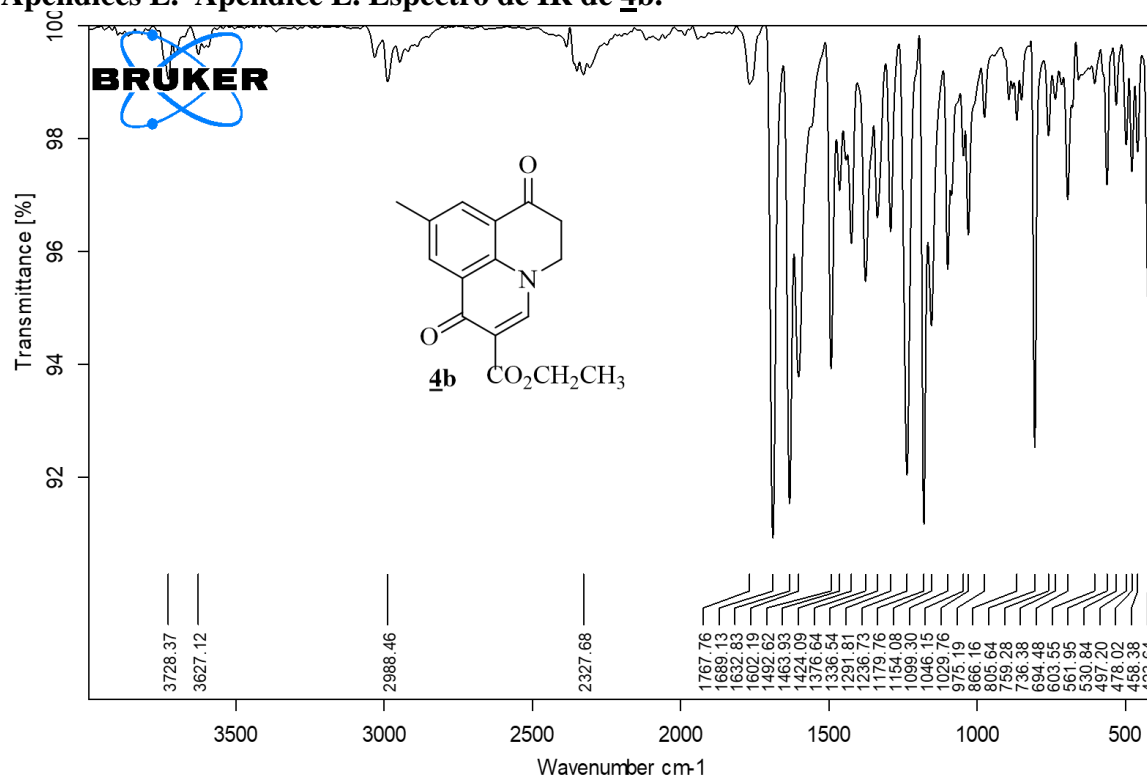
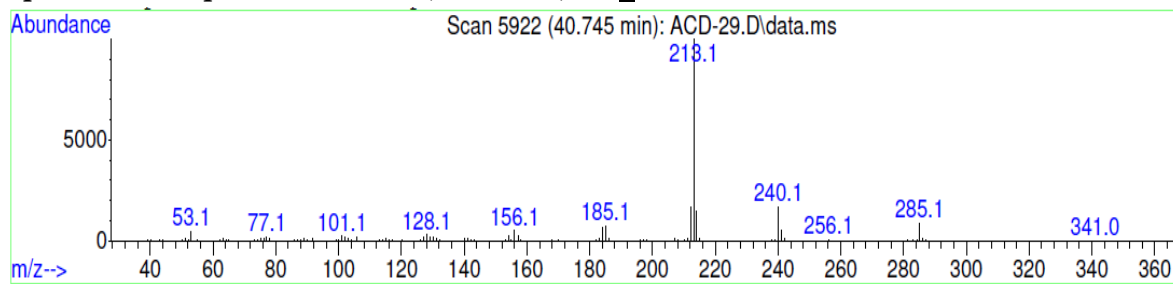
synthesis of 4-quinolones and quinolone heterocycles. *Journal of Organic Chemistry*, 72(11), 4276–4279. <https://doi.org/10.1021/jo070181o>

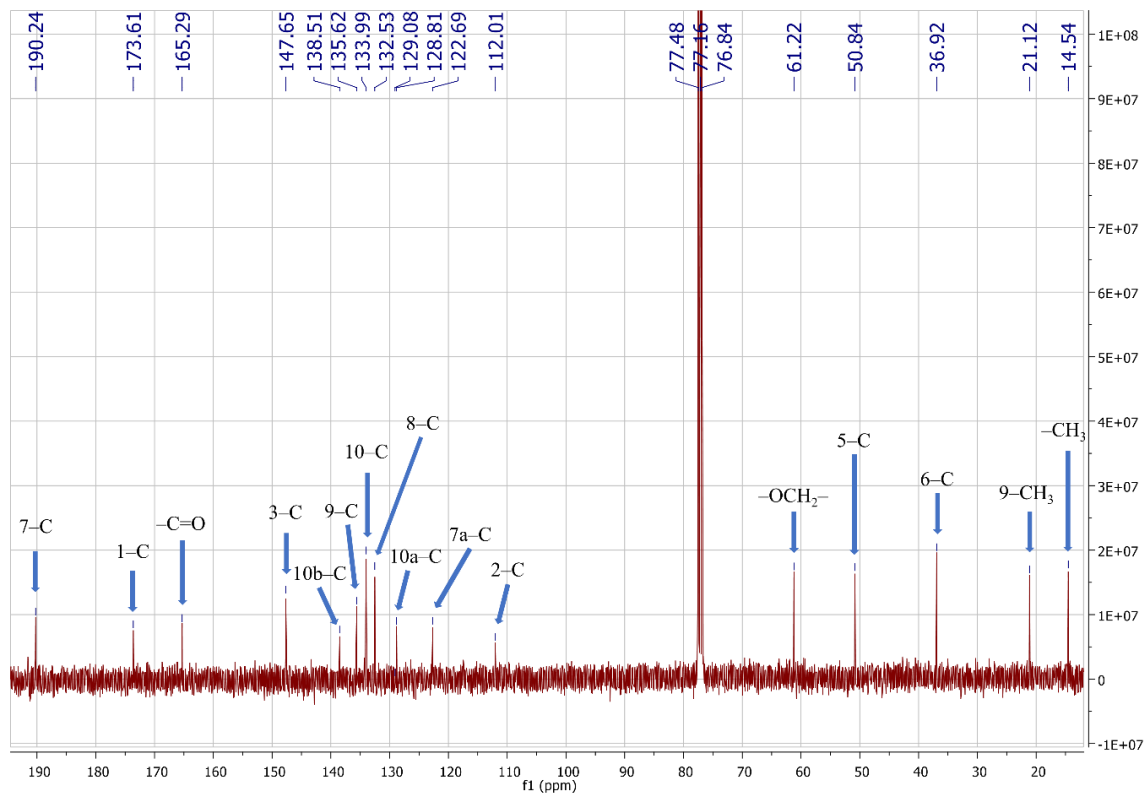
Apéndices

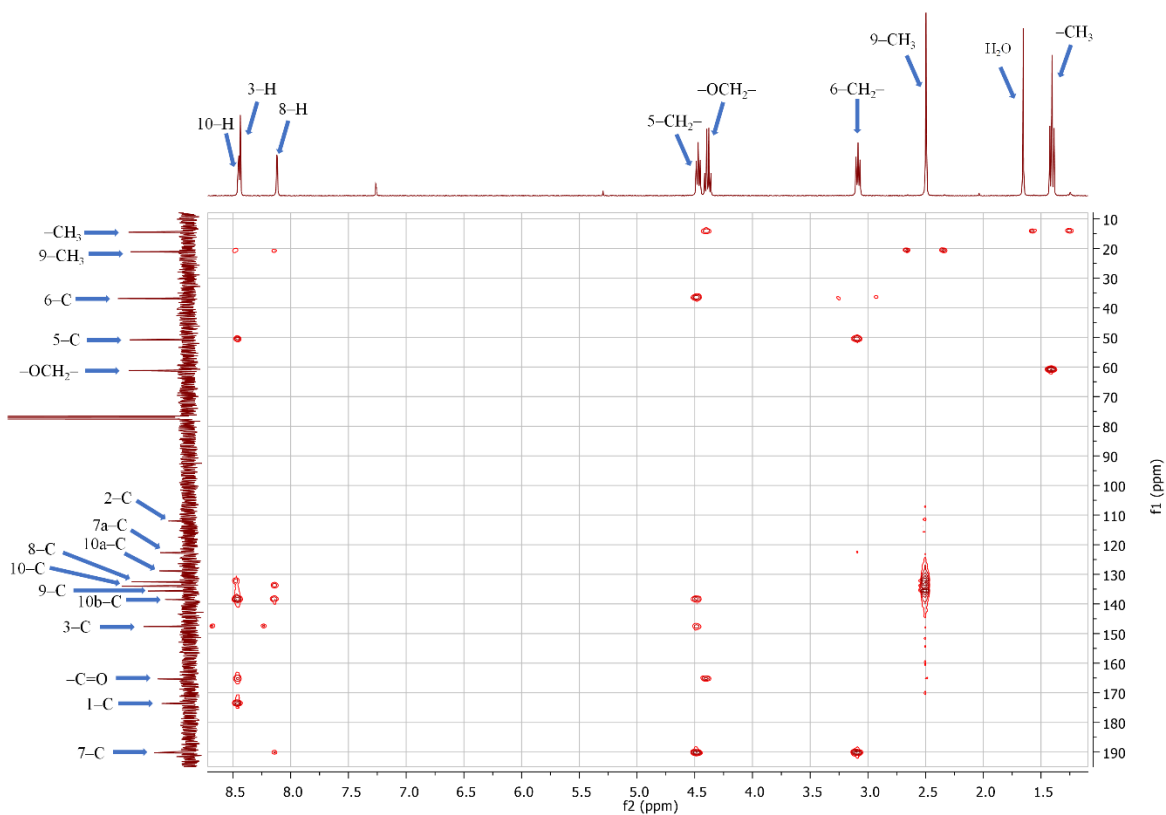
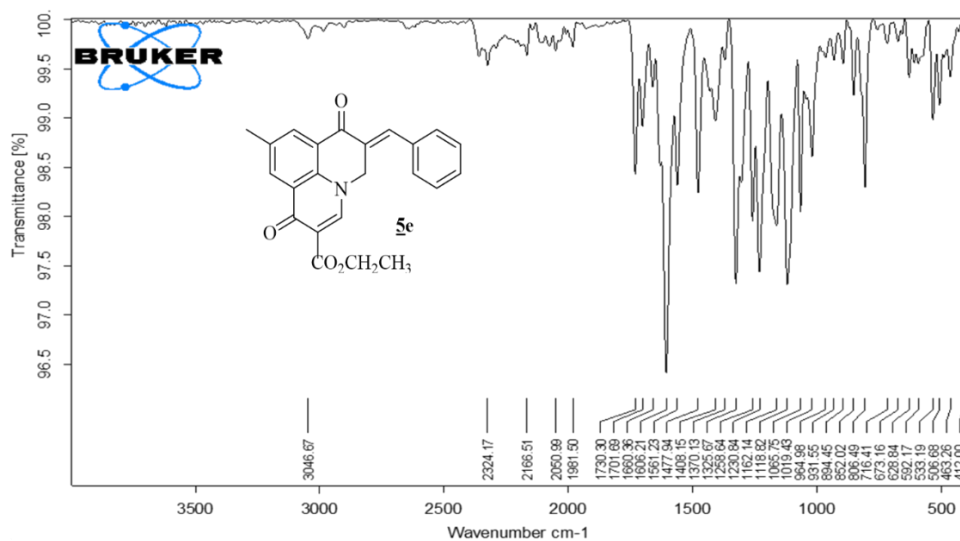
Espectros de IR, MS, RMN ¹³C Y HMBCApéndice A. Espectro de IR de **3b**.Apéndice B. Espectro de masas (70 eV/ EI) de **3b**.

Apéndice C. Espectro de RMN ^{13}C de **3b**.

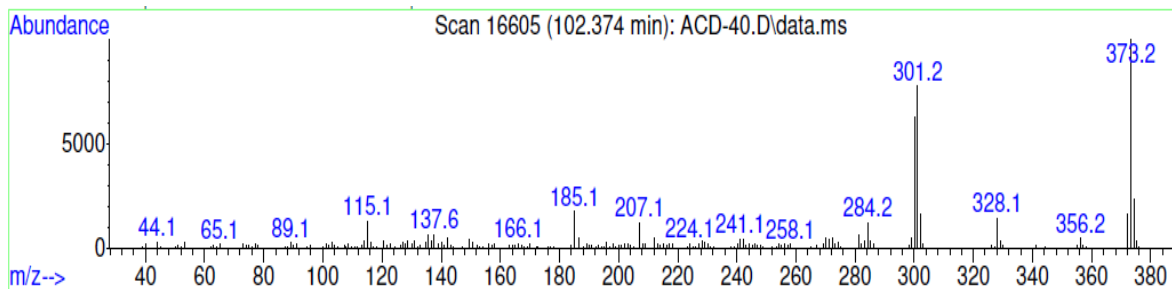
Apéndice D. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de **3b**.

Apéndices E. Apéndice E. Espectro de IR de **4b**.Apéndice F. Espectro de masas (70 eV/ EI) de **4b**.

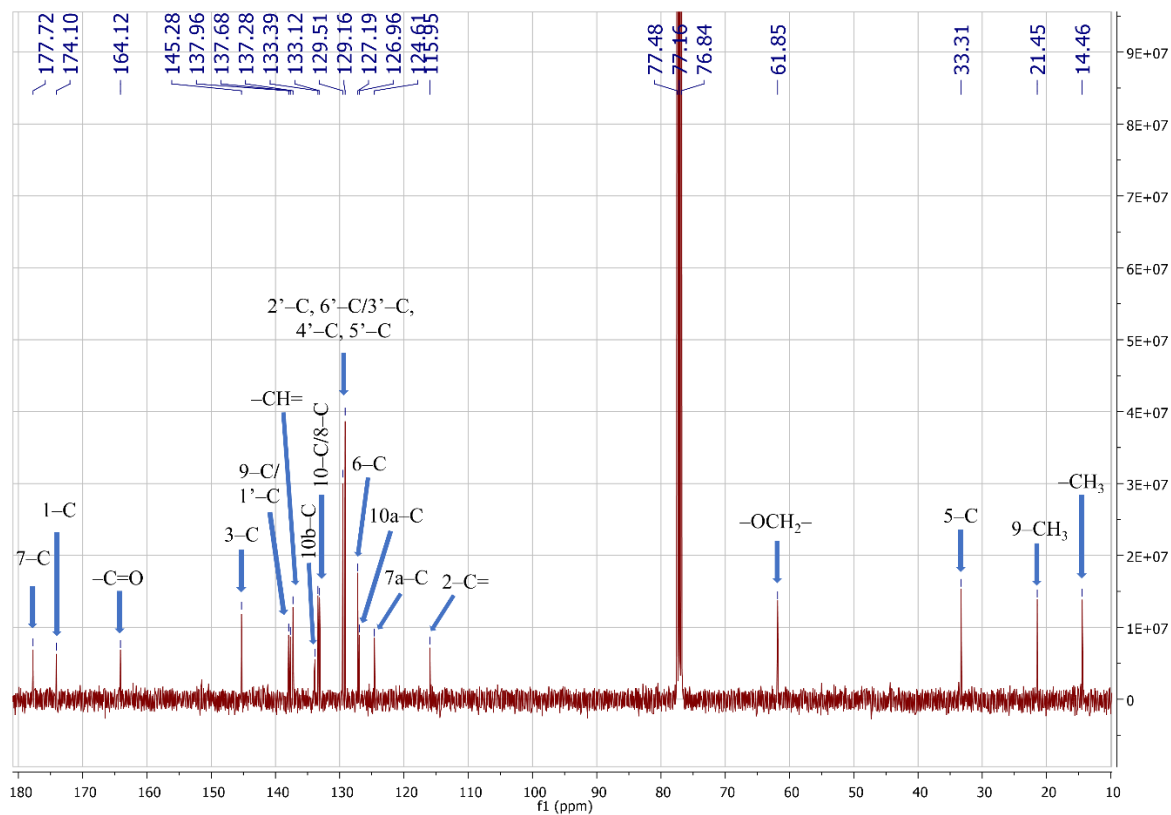
Apéndice G. Espectro de RMN ^{13}C de 4b.

Apéndice H. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de **4b**.Apéndice I. Espectro de IR de **5e**.

Apéndice J. Espectro de masas (70 eV/ EI) de 5e.



Apéndice K. Espectro de RMN ^{13}C de 5e.



Apéndice L. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de **5e**.