

Síntesis, caracterización y evaluación de la actividad anticancerígena de series representativas de nuevas (*E*)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxamidas y chalconas derivadas de la 9-(*E*)-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-ona

Hernán Darío Rueda Bueno

Trabajo de Grado para Optar el Título de Química

Director

Alirio Palma Rodríguez

Doctor en Química

Codirectora

Diana Marcela Ardila Rodríguez

Química

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2020

*A mi madre, Ana Patricia Bueno Mogollón,
a quien debo todos mis logros, por su amor, apoyo incondicional, esfuerzo
y por ser la base que me ayudó a llegar hasta aquí.*

*A mis nonos, Gabriel Bueno Caballero y Carmen Sofía Mogollón,
quienes me enseñaron el valor de la constancia,
por su bondad, su apoyo y amor.*

Agradecimientos

El autor expresa sus agradecimientos a:

El profesor Alirio Palma Rodríguez, director del presente Trabajo de Grado, por darme la oportunidad de hacer parte de su grupo de investigación, por su compañía, apoyo, guiarme en tan arduo proceso e introducirme al mundo de los heterociclos.

A Sergio A. Guerrero por contribuir con su amistad, conocimiento y paciencia ayudándome así a dar mis primeros pasos en la síntesis Orgánica.

A Diana M. Ardila, codirectora del presente trabajo de grado, a quien tanto el manuscrito como la sustentación le deben el no haber tropezado con demasiadas dificultades en su alumbramiento debido a su apoyo, paciencia, compañía e invaluable consejos a lo largo del camino.

A los profesores Juan M. Urbina y Vladimir Kuznetsov, por su valiosa colaboración como evaluadores del presente Trabajo de Grado y por prestarme parte de su tiempo para la sustentación del presente.

La Doctora Elena Stashenko, directora del Laboratorio de Cromatografía de la UIS, por la toma de los espectros de UHPLC–MS.

Al Dr. Daniel Ricardo Molina y a Mary Helena Torres del laboratorio de RMN de la UIS, por la toma de los espectros de RMN.

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

Al Dr. Justo D. Cobo, de la Universidad de Jaén, España, por la toma de los Espectros de Masas de Alta Resolución (HR-MS).

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

A mis compañeros del Laboratorio de Síntesis Orgánica:

Lina M. Acosta, por sus inestimables consejos en el arte de síntesis orgánica y su calidez de ser humano.

Esteban D. Plata, por sus sugerencias y enigmático sentido del humor.

Kelly J. López, por su apoyo y compañía en el laboratorio.

Diego F. Rodríguez y Diana R. Vera, por sus recomendaciones y apoyo.

Juan Pablo, por su acompañamiento durante la realización del presente Trabajo de Grado.

Tabla de contenido

Introducción	16
1 Objetivos	18
1.1 Objetivo general	18
1.2 Objetivos específicos	18
2 Estado del arte	19
2.1 Aspectos biológicos de las quinolinas	19
2.2 Aspectos biológicos de las acridinas	22
2.3 La reacción de Friedländer en la síntesis de quinolinas y acridinas	23
2.4 Aspectos biológicos de las chalconas	27
2.5 Síntesis de chalconas	28
2.6 Síntesis de chalconas del tipo 2-(benciliden)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona	30
3 Planteamiento del problema e hipótesis	31
4 Metodología	33
4.1 Preparación de las (<i>E</i>)-1-(2-aminofenil)-3-fenil(aril)prop-2-en-onas (1a-f).	34
4.2 Preparación de las (<i>E</i>)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxamidas (2a-f) y (<i>E</i>)-9-estiril -3,4-dihidroacridin-1(2H)-onas (3a-f)	35
4.2.1 (<i>E</i>)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxamida (2a).	36
4.2.2 (<i>E</i>)-2-metil-4-(4-metilestiril)quinolina-3-carboxamida (2b).	37
4.2.3 (<i>E</i>)-2-metil-4-(4-metoxiestiril)quinolina-3-carboxamida (2c).	37
4.2.4 (<i>E</i>)-4-(4-bromoestiril)-2-metilquinolina-3-carboxamida (2d).	38

4.2.5	(<i>E</i>)-4-(4-fluoroestiril)-2-metilquinolina-3-carboxamida (2e).	38
4.2.6	(<i>E</i>)-4-(4-cloroestiril)-2-metilquinolina-3-carboxamida (2f).	39
4.2.7	(<i>E</i>)-9-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2 <i>H</i>)-ona (3a).	40
4.2.8	(<i>E</i>)-9-(4-metilestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2 <i>H</i>)-ona (3b).	40
4.2.9	(<i>E</i>)-9-(4-metoxiestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2 <i>H</i>)-ona (3c).	41
4.2.10	(<i>E</i>)-9-(4-bromoestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2 <i>H</i>)-ona (3d).	41
4.2.11	(<i>E</i>)-9-(4-fluoroestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2 <i>H</i>)-ona (3e).	42
4.2.12	(<i>E</i>)-9-(4-cloroestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2 <i>H</i>)-ona (3f).	43
4.3	Preparación de las 2-((<i>E</i>)-benciliden)-9-((<i>E</i>)-estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2 <i>H</i>)-onas (4a-f).	44
4.3.1	2-((<i>E</i>)-benciliden)-9-((<i>E</i>)-estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2 <i>H</i>)-ona (4a).	44
4.3.2	2-((<i>E</i>)-benciliden)-9-((<i>E</i>)-4-metilestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2 <i>H</i>)-ona (4b).	45
4.3.3	2-((<i>E</i>)-benciliden)-9-((<i>E</i>)-4-metoxiestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2 <i>H</i>)-ona (4c).	46
4.3.4	2-((<i>E</i>)-benciliden)-9-((<i>E</i>)-4-bromoestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2 <i>H</i>)-ona (4d).	46
4.3.5	2-((<i>E</i>)-benciliden)-9-((<i>E</i>)-4-fluoroestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2 <i>H</i>)-ona (4e).	47
4.3.6	2-((<i>E</i>)-benciliden)-9-((<i>E</i>)-4-cloroestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2 <i>H</i>)-ona (4f).	48
5	Resultados y análisis	48
5.1	Síntesis de las (<i>E</i>)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxamidas (2a-f) y (<i>E</i>)-9-estiril-3,4- dihidroacridin-1(2 <i>H</i>)-onas (3a-f).	49
5.2	Preparación de las nuevas 2-((<i>E</i>)-benciliden)-9-((<i>E</i>)-estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2 <i>H</i>)- onas (4a-f).	65
6	Actividad anticancerígena de las nuevas series (2a-f), (3a-f) y (4a-f).	73
6.1	Generalidades	73
7	Conclusiones	84

SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD	9
8 Recomendaciones	85
Referencias bibliográficas	86
Apéndices	96

Lista de tablas

Tabla	1. <i>Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI%) de los derivados 2a-f y 3a,b,d,e evaluados in vitro a 10 μM sobre un panel de aproximadamente 60 líneas celulares tumorales humanas.....</i>	76
Tabla	2. <i>Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI%) de los híbridos 4a, 4c, 4e y 4f evaluados in vitro a 10 μM sobre un panel de aproximadamente 60 líneas celulares tumorales humanas.....</i>	80

Lista de figuras

Figura	1. Fármacos que presentan en sus estructuras el núcleo de la quinolina.	20
Figura	2. Derivados quinolínicos que presentan notable actividad anticancerígena.	21
Figura	3. Quinolina-3-carboxamidas biológicamente activas.	22
Figura	4. Fármacos que presentan en sus estructuras químicas el núcleo de la acridina.	23
Figura	5. Síntesis de las quinolinas (29) mediante la reacción de <i>Friedländer</i>	23
Figura	6. Mecanismos postulados para la reacción de <i>Friedländer</i>	24
Figura	7. Síntesis de las (<i>E</i>)-4-estirilquinolinas (36) reportada por <i>Ilangovan</i> y colaboradores.	25
Figura	8. Metodología reportada por <i>Masciadri</i> y colaboradores para la obtención de los derivados quinolínicos (39a-d).	25
Figura	9. Síntesis de las dihidroacridinonas (42a-c) empleando la reacción de <i>Friedländer</i>	26
Figura	10. Síntesis de las 9-metil-1,4-dihidroacridin-3(2 <i>H</i>)-onas (45a-b).	26
Figura	11. Síntesis de las dihidroacridinonas (47a-d) realizada por los grupos de <i>Nasseri</i> y <i>Shirini</i>	27
Figura	12. Chalconas biológicamente activas de origen natural.	28
Figura	13. Síntesis de las chalconas (53a-f) reportada por <i>Bhanage</i> y <i>Patil</i>	29
Figura	14. Preparación de las chalconas (56a-g) reportada por <i>Zuliang</i> y colaboradores.	29
Figura	15. Síntesis de las 2-aminochalconas (58) reportadas por <i>Climent</i> y colaboradores.	30
Figura	16. La reacción de <i>Friedländer</i> en combinación con la condensación de <i>Claisen-Schmidt</i> como metodología apropiada para la preparación de chalconas de los tipos (59), (60) y (61).	31
Figura	17. Enfoque retrosintético para las chalconas híbridas diseñadas (4).	32

SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD	12
Figura 18. Enfoque retrosintético para las estililquinolina-3-carboxamidas diseñadas (2). .	33
Figura 19. Estructura general de las aminochalconas (1a-f)	34
Figura 20. Estructura general de las 4-estirilquinolina-3-carboxamidas (2a-f) y 9-estirilacridinonas (3a-f).	35
Figura 21. Estructura general de las estililacridina-chalconas (4a-f)	44
Figura 22. Síntesis de las 4-estirilquinolin-3-carboxamidas (2a-f) y 9-estirildihidroacri- din-1-onas (3a-f).	50
Figura 23. Espectro de RMN general ¹ H y expansión de la región aromática de la (<i>E</i>)- 4-(4-bromoestiril)-2-metilquinolina-3-carboxamida 2d (DMSO-D ₆ , 400 MHz).	55
Figura 24. Espectro HMBC de la (<i>E</i>)-4-(4-bromoestiril)-2-metilquinolina-3-carboxamida 2d	57
Figura 25. Expansión de la región alifática del espectro HSQC de la (<i>E</i>)-4-(4-bromoestiril)-2-metilquinolina-3-carboxamida 2d	58
Figura 26. Expansión de la región aromática del espectro HSQC de la (<i>E</i>)-4-(4-bromoestiril)-2-metilquinolina-3-carboxamida 2d	59
Figura 27. Espectro general de RMN ¹ H y expansión de la región aromática (<i>E</i>)-9-(4-bromoestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2 <i>H</i>)-ona 3d . (CDCl ₃ , 400 MHz).	62
Figura 28. Expansión de la región aromática del espectro de HMBC de la (<i>E</i>)-9-(4-bromoestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2 <i>H</i>)-ona 3d	64
Figura 29. Expansión de la región alifática del espectro de HMBC de la (<i>E</i>)-9-(4-bromoestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2 <i>H</i>)-ona 3d	65
Figura 30. Síntesis de las 9-estirilacridina-chalconas (4a-f).	66
Figura 31. Espectro de RMN ¹ H y expansión de la región aromática de la 2-((<i>E</i>)-benciliden)-9-((<i>E</i>)-4-bromoestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2 <i>H</i>)-ona 4d (CDCl ₃ , 400 MHz).	69

Figura 32. Expansión de la región aromática del espectro de HSQC de la 2-((<i>E</i>)-benciliden)-9-((<i>E</i>)-4-bromoestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2 <i>H</i>)-ona 4d	71
Figura 33. Expansión de la zona aromática del espectro de HMBC de la 2-((<i>E</i>)-benciliden)-9-((<i>E</i>)-4-bromoestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2 <i>H</i>)-ona 4d	72
Figura 34. Espectro NOESY de la 2-((<i>E</i>)-benciliden)-9-((<i>E</i>)-4-bromoestiril)- 3,4-dihidroacridin-1(2 <i>H</i>)-ona 4d	73

RESUMEN

TÍTULO: Síntesis, caracterización y evaluación de la actividad anticancerígena de series representativas de nuevas (*E*)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxamidas y chalconas derivadas de la 9-(*E*)-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-ona*

AUTOR: Rueda Bueno, Hernán Darío**

PALABRAS CLAVES: Acridina, agentes anticancerígenos, chalcona, condensación de *Claisen-Schmidt*, híbridos moleculares, reacción de *Friedländer*

DESCRIPCIÓN: Las acridinas, quinolinas y chalconas son motivos estructurales claves en el diseño de moléculas biológicamente activas, entre las que destacan agentes antitumorales, antibacterianos, antimaláricos y antiinflamatorios, entre otros tantos. Las quinolina-3-carboxamidas también son de gran valor para la química farmacéutica debido a sus diversas y notables manifestaciones biológicas. Varios estudios han demostrado que el acoplamiento de fragmentos farmacofóricos de los tipos estirilo o chalcona al núcleo de la quinolina genera híbridos moleculares con un potencial terapéutico significativo. Motivados por estos antecedentes, en el LSO se desarrolló una ruta de síntesis sencilla basada en la reacción de *Friedländer* en combinación con la condensación de *Claisen-Schmidt*, con ayuda de la cual se crearon las nuevas series de híbridos moleculares 4-estirilquinolina-3-carboxamida **2a-f**, 9-estirilacridinona **3a-f** y 9-estirilacridin-chalcona **4a-f**, las cuales posteriormente, fueron estudiadas como agentes anticancerígenos.

La estructura de todos los compuestos sintetizados fueron elucidados por espectroscopia de infrarrojo, cromatografía acoplada a espectrometría de masas de alta resolución, resonancia magnética nuclear unidimensional (^1H , ^{13}C), resonancia magnética nuclear bidimensional (HMBC, HSQC y NOESY). La estereoquímica del fragmento bencilideno presente en las 9-estirilacridin-chalconas **4a-f** fue determinada utilizando el espectro NOESY del derivado **4d**

* Trabajo de grado para optar el título de Químico.

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica. Director: Alirio Palma Rodríguez, Ph.D. Co-directora: Diana Marcela Ardila Rodríguez, Química, Estudiante de Maestría.

ABSTRACT

TITLE: Synthesis, characterization and anticancer evaluation of representative series of novel (*E*)-2-methyl-4-styrylquinoline-3-carboxamides and 9-(*E*)-styryl-3,4-dihydroacridin-1(2*H*)-one chalcone derivatives*

AUTHOR: Rueda Bueno, Hernán Darío**

KEYWORDS: Acridine, anticancer agents, chalcone, *Claisen-Schmidt* condensation, molecular hybrids, *Friedländer* reaction.

DESCRIPTION: Acridines, quinolines and chalcones are key structural motifs to design biologically active molecules, some of them are remarked antitumoral, antibacterials, antimalaric, anti-inflammatory agents, among others. Quinoline-3-carboxamides are also valuable for pharmaceutical chemistry due to its diverse and notably biological manifestations. Several studies have demonstrated that styryl or chalcone pharmacoforic moieties coupled to quinoline nucleus generates molecular hybrids with potential therapeutical spectrum. Motivated by these antecedents, the LSO designed a simple synthesis route based on the *Friedländer* reaction in combination with the *Claisen-Schmidt* condensation to prepare novel molecular hybrids series of 4-styrylquinoline-3-carboxamide **2a-f**, 9-styrylacridinone **3a-f** and 9-styrylacridin-chalcone **4a-f**. These novel compounds were further studied as anticancer agents.

These novel compounds were further studied as anticancer agents. The structures of all synthesized compounds were elucidated by infrared spectroscopy, chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry, one-dimensional nuclear magnetic resonance (^1H , ^{13}C), two-dimensional nuclear magnetic resonance (HMBC, HSQC and NOESY). The stereochemistry of the benzylidene fragment presented in the 9-styrylacridin-chalcones **4a-f** was determined using the NOESY spectrum of the **4d** derivative.

*Dissertation project required for acquiring the Chemist title.

**Science Faculty. Chemistry School. Organic Synthesis Laboratory. Director: Alirio Palma Rodríguez, Ph.D. Co-director: Diana Marcela Ardila Rodríguez, Chemist, *M.Sc* student.

Introducción

Los sistemas heterocíclicos constituyen una gran familia de compuestos orgánicos que juegan un rol significativo en la sociedad por su gran variedad de aplicaciones en importantes industrias como la de los tintes (colorantes) (Mossaraf y Ashis, 2018), la de caucho, y la de textiles (Arora, Arora, Lamba, y Wadhwa, 2012). En la industria farmacéutica se utilizan como hormas moleculares claves en el diseño y desarrollo de nuevos fármacos (Blakemore y cols., 2018; Zhang, 2017) y en la agroquímica (Yang y cols., 2018; Arunkumar, 2015), en el desarrollo de pesticidas y herbicidas, entre otros.

De la amplia variedad de compuestos heterocíclicos estudiados se destacan los sistemas nitrogenados debido a que proliferan en la naturaleza como componentes de productos naturales como las bases nitrogenadas del ARN y ADN (Walsh, 2015; Travers y Muskhelishvili, 2015), las vitaminas B1 y B6 (Walsh, 2015; Monteverde, Gómez-Consarnau, Suffridge, y Sañudo-Wilhelmy, 2017), el neurotransmisor serotonina (Briguglio y cols., 2018; McCorvy y Roth, 2015) y un número significativo de alcaloides (Takshak y Agrawal, 2019; Davison y Brimble, 2019).

Dentro de la gran miríada de sistemas heterocíclicos nitrogenados conocidos se encuentran las quinolinas, una familia de compuestos de procedencia natural y sintética, que permanentemente han estado en el foco de atención de las químicas orgánica, farmacéutica y medicinal debido a que muchos de sus derivados han resultado ser efectivos agentes antituberculosos (Keri y Patil, 2014), antimaláricos (Narwal, Kumar, y Verma, 2017; Hu y cols., 2017; Vandekerckhove y D'Hooghe, 2015), antisépticos (Welsch, Snyder, y Stockwell, 2010), leishmanicidas (Romero, López, Rodríguez, y Oviedo, 2018), fungicidas (Narwal y cols., 2017) y anticancerígenos (Afzal y cols., 2015; Musiol, 2017; Solomon y Lee, 2011), por mencionar sólo algunos ejemplos. Debido a la importancia biológica que lo caracteriza, el núcleo de la quinolina ha sido extensamente utilizado como bloque molecular para la construcción de nuevos compuestos con diversas actividades farmacológicas.

Otro ejemplo de sistema heterocíclico nitrogenado de interés medicinal lo constituye la acridina.

Muchos de sus derivados son agentes quimioterapéuticos que se han destacado por su amplio espectro de actividades biológicas como la anticancerígena (Cholewiński, Dzierzbicka, y Kołodziejczyk, 2011; Belmont y Dorange, 2008), la antimalárica (Fernández-Calienes Valdés, 2011; Gensicka-Kowalewska, Cholewiński, y Dzierzbicka, 2017) y la anti-Alzheimer (Prasher y Sharma, 2018), entre otras. El núcleo de la acridina constituye la estructura básica de numerosos productos naturales de importancia médica, que se han aislado de organismos terrestres y marinos y que, al igual que sus análogos sintéticos, exhiben diversas propiedades farmacológicas (Michael, 2008; Plodek y Bracher, 2016; Michael, 2017; Schmidt y Liu, 2015).

Teniendo en cuenta lo anterior, y con el propósito de crear nuevas moléculas centradas en los núcleos de la quinolina y la acridina, en este Trabajo de Grado se determinó como el objeto de estudio la síntesis de dos pequeñas series representativas de 2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxamidas y de chalconas derivadas de la 9-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona, lo que constituye una extensión valiosa de los alcances sintéticos de una ruta de síntesis previamente diseñada y validada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander, la cual está basada en la condensación de *Claisen-Schmidt* en combinación con la reacción de *Friedländer*. Los productos finales sintetizados fueron caracterizados y posteriormente sometidos a estudios de evaluación biológica en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI).

1. Objetivos

1.1. Objetivo general

Extender los alcances sintéticos de una ruta de síntesis basada en la reacción de *Friedländer* y la condensación de *Claisen-Schmidt*, diseñada y validada en el LSO, mediante la creación de series representativas de nuevas 2-metil-4-fenil(aril)etenilquinolina-3-carboxamidas y 2-((*E*)-benciliden)-9-((*E*)-estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas.

1.2. Objetivos específicos

- ✓ Preparar los precursores estratégicos, las (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-fenil(aril)prop-2-en-onas (**1**).
- ✓ Preparar las nuevas (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxamidas (**2**) y (*E*)-9-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas (**3**).
- ✓ Transformar (**3**) en las nuevas 2-((*E*)-benciliden)-9-((*E*)-estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas (**4**).
- ✓ Determinar las propiedades fisicoquímicas y caracterizar todos los productos intermedios y finales obtenidos.
- ✓ Promover el estudio de la actividad anticancerígena de los compuestos sintetizados de las series (**2**), (**3**) y (**4**).

2. Estado del arte

2.1. Aspectos biológicos de las quinolinas

Las quinolinas se encuentran ampliamente diseminadas en la naturaleza formando la base estructural de un gran número de productos naturales, que se han caracterizado por exhibir un amplio espectro de actividad biológica. Adicionalmente, se ha sintetizado un inmenso arsenal de derivados quinolínicos farmacológicamente activos que, hoy por hoy, ocupan un lugar preponderante en el diseño de nuevos y más efectivos fármacos. En la actualidad, se conocen muchos ejemplos de fármacos que presentan el núcleo de la quinolina en sus estructuras y que son empleados para el tratamiento clínico de diversas enfermedades. Así, la quinina **(1)**, la mefloquina **(2)**, la amodiaquina **(3)**, la amopiroquina **(4)** y la tafenoquina **(5)** son reconocidos agentes antimaláricos, la quinidina **(6)**, enantiómero de **(1)**, se emplea como agente antiarrítmico, el imiquimod **(7)** y la sitamaquina **(8)** son recetados para el tratamiento de la leishmaniasis, la bedaquilina **(9)** es un medicamento utilizado para tratar la tuberculosis, y la cloroxina **(10)** es un agente antibacteriano, (Figura 1). (Narwal y cols., 2017; Afzal y cols., 2015; Mase y cols., 2019; Kalaria, Karad, y Raval, 2018; Hussain, Al-Harrasi, Al-Rawahi, Green, y Gibbons, 2014; Mishra, Kale, Singh, y Tiwari, 2009; Seeberger, Daoud, y Pammer, 2003; Shi, Xie, Xu, Zhang, y Wang, 2018).

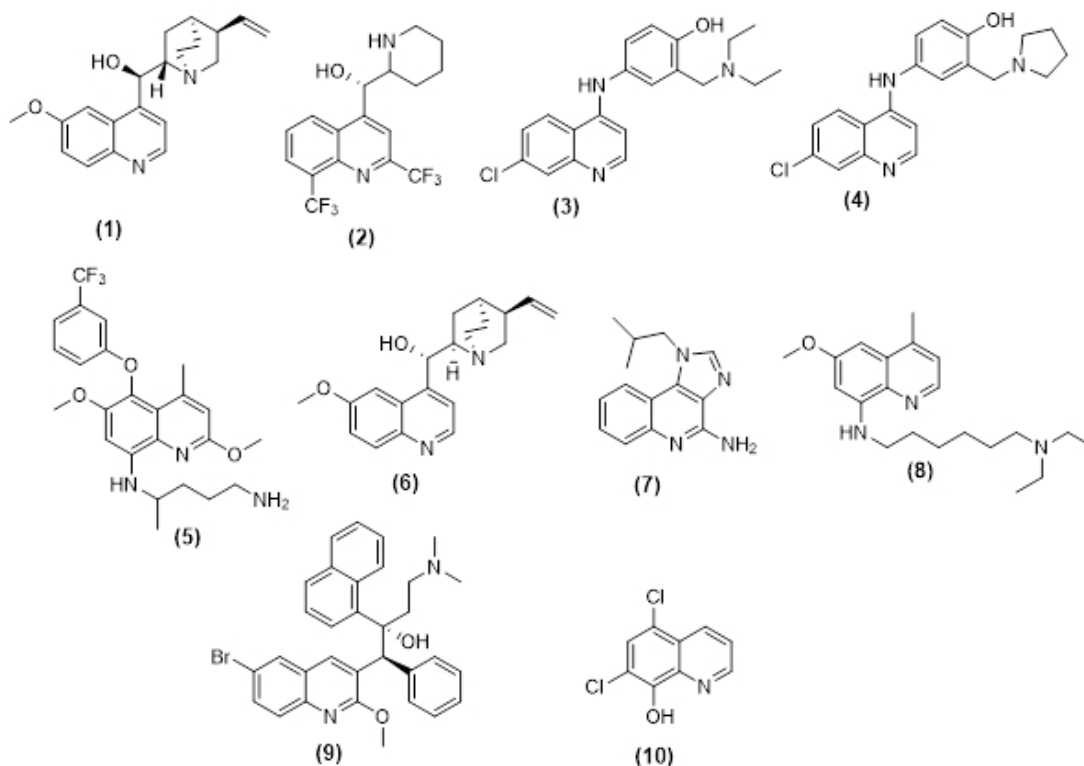


Figura 1. Fármacos que presentan en sus estructuras el núcleo de la quinolina.

Adicionalmente, se ha sintetizado una miríada de derivados quinolínicos que han exhibido una potente actividad anticancerígena y que, a su vez, han sido utilizados para estudiar los diferentes mecanismos de acción a través de los cuales ejercen su actividad. Entre los mecanismos que se han establecido a través del tipo de acción de esta clase de derivados se encuentran: el de la intercalación del ADN de las células cancerígenas, como es el caso de los compuestos **(11)**, y **(12)**; la inhibición de la mitosis, como es el caso del compuesto **(13)**; la generación de especies de oxígeno reactivas (ROS), mecanismo que lo exhiben la imidazoquina **(14)**, el compuesto **(15)** y la nitroxolina **(16)**; la inhibición de la proliferación celular por medio de agentes quelantes de hierro, como es el caso de la tiosemicarbazona **(17)**, y, finalmente, la inhibición de la telomerasa, modo de acción observado para el compuesto **(18)**, (Figura 2).

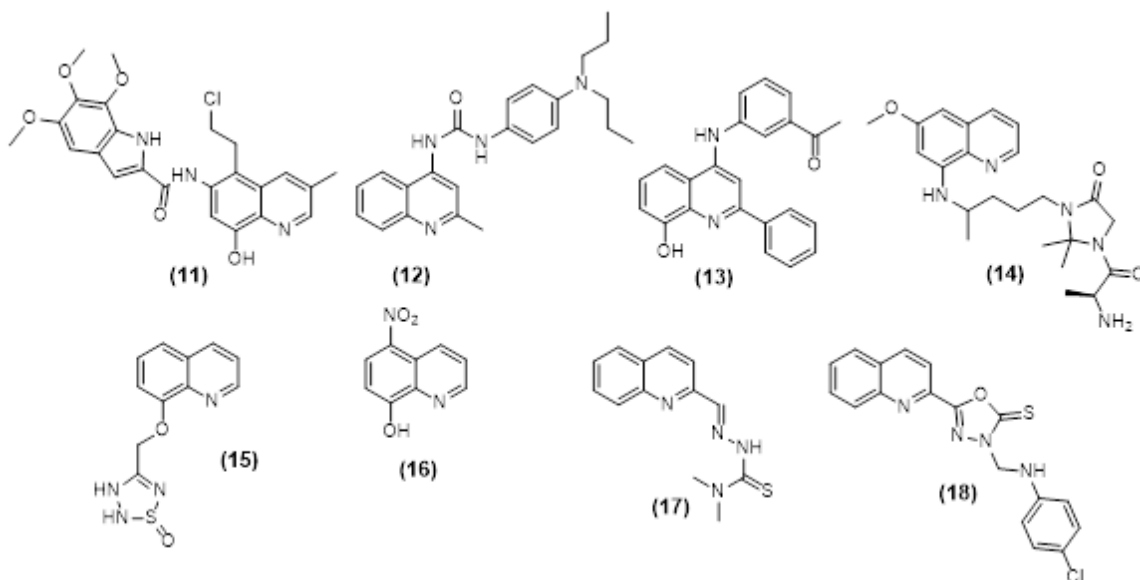


Figura 2. Derivados quinolínicos que presentan notable actividad anticancerígena.

Los compuestos que poseen en la posición 3 del núcleo de la quinolina un grupo amido se conocen como quinolina-3-carboxamidas. Esta clase de derivados exhibe diversas y notables actividades biológicas. Así, el compuesto CS3 (**19**) es un agente antiviral que actúa inhibiendo la replicación del VIH-1 (Chen y cols., 2009). Por su parte, los compuestos AZ683 (**20**) y (**21**) exhiben actividad anticancerígena potente (Scott y cols., 2011; Aly y cols., 2017), mientras que el compuesto GSK256066 (**22**) (Watz, Mistry, y Lazaar, 2013) es un reconocido agente antiinflamatorio que se prescribe para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), (Figura 3).

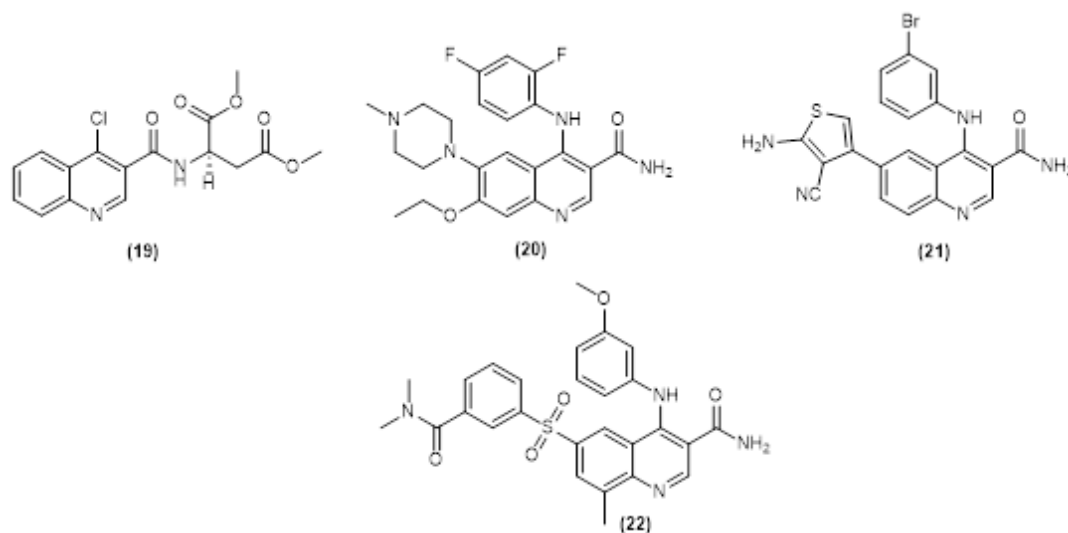


Figura 3. Quinolína-3-carboxamidas biológicamente activas.

2.2. Aspectos biológicos de las acridinas

La acridina es un sistema heterocíclico que con frecuencia se le puede encontrar en las estructuras de productos naturales de importancia biológica como, por ejemplo, ciertos alcaloides aislados de organismos terrestres y marinos. El núcleo de la acridina juega un rol importante en la búsqueda de nuevos candidatos a fármacos, de ahí que un número considerable de sus derivados se usan como agentes terapéuticos (Uma Maheswari y Perumal, 2012). A manera de ejemplo se pueden citar los siguientes fármacos: la quinacrina (**23**), un medicamento empleado para el tratamiento de la malaria; el compuesto CGP40336A (**24**), que es un reconocido agente anti-VIH; y, por último, la amsacrina (**25**) y la asulacrina (**26**), que son empleados en tratamientos contra el cáncer, (Figura 4).

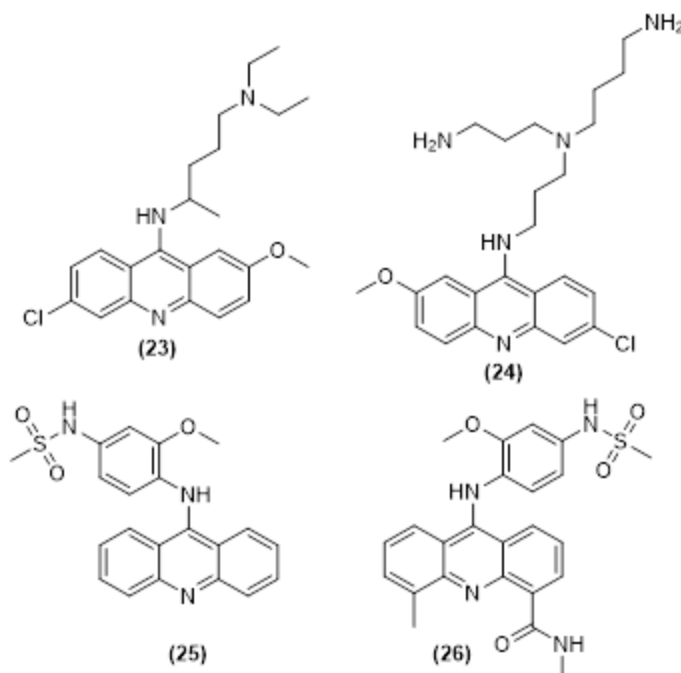


Figura 4. Fármacos que presentan en sus estructuras químicas el núcleo de la acridina.

2.3. La reacción de Friedländer en la síntesis de quinolinas y acridinas

Uno de los métodos de síntesis empleados frecuentemente para preparar quinolinas 2,3,4-trisustituidas del tipo (29) es la reacción de *Friedländer*, la cual, en términos generales, consiste en la condensación de *orto*-aminoarilcetonas o aldehídos (27) con compuestos carbonílicos (28) que presenten un grupo metilénico enolizable en la posición alfa (α), seguida de un proceso de ciclación intramolecular y posterior deshidratación del cicloaducto formado. Esta reacción puede ser promovida por diferentes bases y ácidos de naturaleza orgánica e inorgánica, (Figura 5).

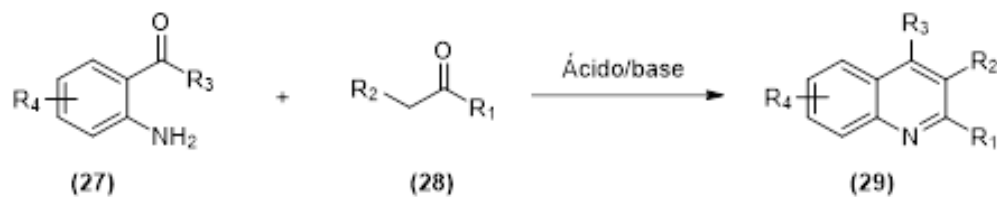


Figura 5. Síntesis de las quinolinas (29) mediante la reacción de *Friedländer*.

Para explicar cómo es que transcurre la reacción de *Friedländer* se han propuesto dos posibles mecanismos (Marco-Contelles, Pérez-Mayoral, Samadi, Carreiras, y Soriano, 2009). El primer mecanismo postula que la reacción inicia con la formación de la imina (**30**), especie que, al encontrarse en equilibrio con su correspondiente enamina tautómera (**31**), sufre una ciclodeshidratación intramolecular que conduce al intermediario 3,4-dihidroquinolin-4-ol (**33**) y a la quinolina final (**29**). El segundo mecanismo propone la formación del producto de la condensación aldólica intermolecular cruzada (**32**), el cual, posteriormente, se ciclocondensa y genera el mismo intermediario (**33**), que en las condiciones de la reacción pierde agua y se transforma en la quinolina (**29**), (Figura 6).

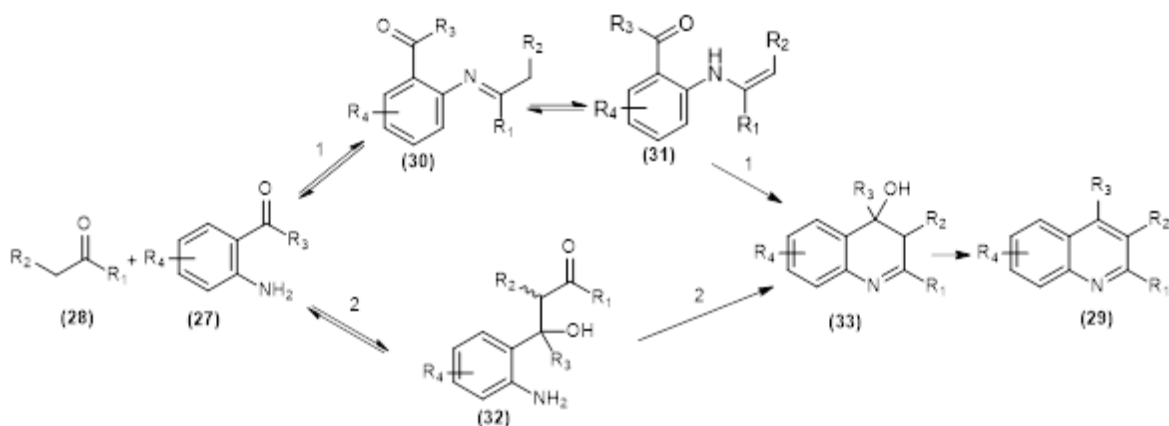


Figura 6. Mecanismos postulados para la reacción de *Friedländer*.

Una de las últimas aplicaciones que ha encontrado la reacción de *Friedländer* es en la síntesis one-pot de híbridos moleculares del tipo 4-estirilquinolina a partir de las 2-aminochalconas (**34**) y el compuesto 1,3-dicarbonílico (**35**) usando cloruro de níquel (II) hexahidratado como promotor de la reacción (Figura 7). De esta manera, *Ilangovan* y colaboradores (Satish, Ashok, Kota, y Ilangovan, 2019), en el 2019, accedieron a los derivados quinolínicos (**36**) con rendimientos del 68-83 %.

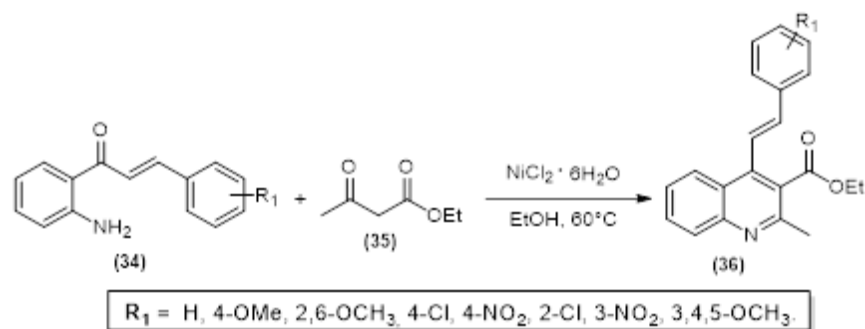


Figura 7. Síntesis de las (*E*)-4-estirilquinolinas (**36**) reportada por *Ilangovan* y colaboradores.

Vale la pena resaltar el trabajo reportado por *Masciadri* y colaboradores (*Atechian* y cols., 2007), quienes emplearon la reacción de *Friedländer* para preparar las 2-metil-4-fenilquinolina-3-carboxamidas (**39a-d**). Estos compuestos fueron sintetizados con rendimientos del 21-66 % mediante la ciclocondensación de la *o*-aminobenzofenona (**37**) con derivados de la acetoacetamida (**38**), usando como catalizador el tetracloroaurato de sodio (Figura 8).

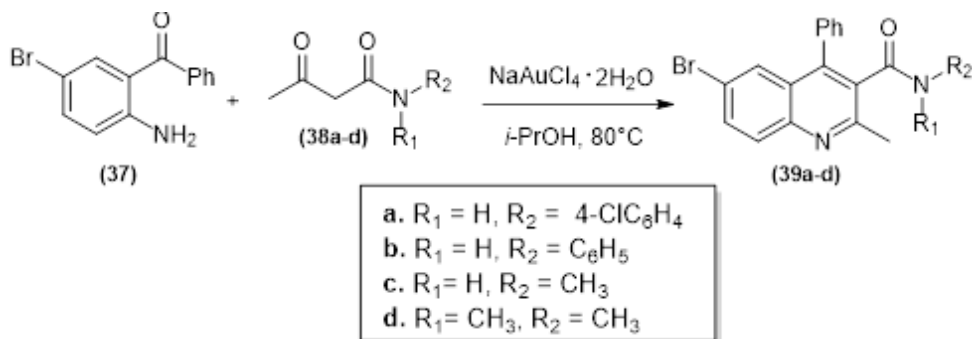


Figura 8. Metodología reportada por *Masciadri* y colaboradores para la obtención de los derivados quinolínicos (**39a-d**).

Aunque la reacción de *Friedländer* se utiliza generalmente para preparar quinolinas, su alcance sintético también ha sido demostrado en la síntesis de derivados acridínicos. Como ejemplo, *Yadav* y colaboradores (*J. S. Yadav* y cols., 2005), en el año 2005, realizaron la síntesis de las acridinas parcialmente saturadas (**42**) a través de la reacción entre las *o*-aminoarilcetonas (**40**) y los derivados de la 1,3-ciclohexanodiona (**41**) en la presencia de ácido sulfámico como catalizador, obteniendo

rendimientos del 89–94 %, (Figura 9).

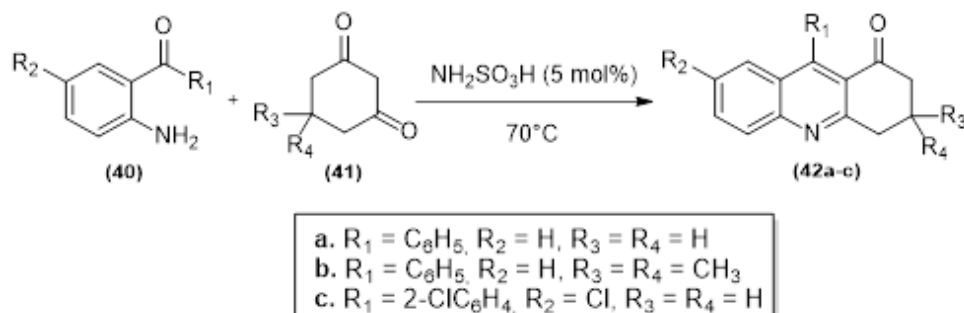


Figura 9. Síntesis de las dihidroacridinonas (**42a–c**) empleando la reacción de Friedländer.

Este mismo enfoque de síntesis fue descrito en el trabajo reportado por *Bandyopadhyay* y colaboradores (Bandyopadhyay y cols., 2014), quienes, empleando como catalizador nanopartículas de dióxido de titanio, realizaron la síntesis de las dihidroacridinonas (**45a–b**) con buenos rendimientos (84–87 %), (Figura 10).

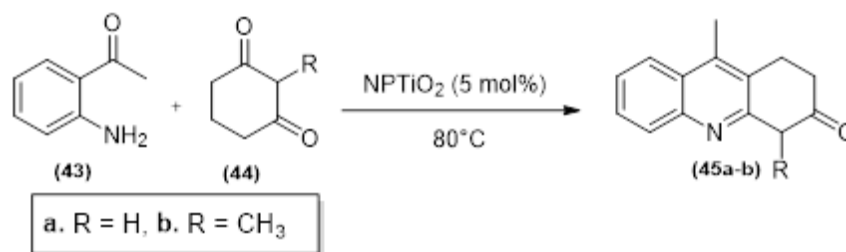


Figura 10. Síntesis de las 9-metil-1,4-dihidroacridin-3(2H)-onas (**45a–b**).

Como una alternativa verde de la reacción de *Friedländer*, *Nasseri* y colaboradores (Nasseri, Zakerinasab, y Samieadel, 2014) y *Shirini* y colaboradores (Shirini, Akbari-Dadamahaleh, Rahimi-Mohseni, y Goli-Jelodar, 2014), por separado y empleando diferentes medios de reacción (líquidos iónicos) y catalizadores, reportaron la síntesis de los derivados acridínicos (**47a–d**) con rendimientos excelentes del 88–98 %, (Figura 11).

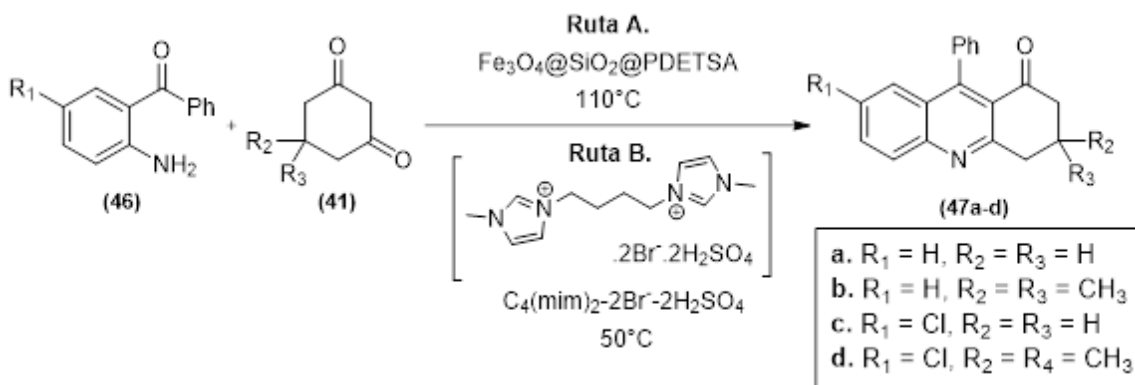


Figura 11. Síntesis de las dihidroacridinonas (**47a-d**) realizada por los grupos de *Nasseri* y *Shirini*.

2.4. Aspectos biológicos de las chalconas

Las chalconas son una clase especial de compuestos carbonílicos α,β -insaturados, y representan unidades estructurales que son claves para la biosíntesis de algunas moléculas de origen natural biológicamente activas como los flavonoides e isoflavonoides. Adicionalmente, esta clase de compuestos ha sido empleada como precursores estratégicos para el diseño y desarrollo de fármacos más potentes y eficientes en el tratamiento de enfermedades como el cáncer, la diabetes, el SIDA, la tuberculosis, la malaria, etc (Lal, Yadav, Kumar, Kumar, y Paul, 2018; P. Yadav y cols., 2018; Salum y cols., 2013; Sashidhara, Kumar, Kumar, Sarkar, y Sinha, 2010; Singh, Gut, Rosenthal, y Kumar, 2017; Jung, Lee, Min, Jung, y Oh, 2017).

Como ejemplo de chalconas bioactivas se puede citar, en primer lugar, el xanthohumol (**48**), Figura 12, un producto natural extraído de la planta *Humulus lupulus* L (Zanoli y Zavatti, 2008). Este compuesto se destaca por su potente actividad antiproliferativa frente a las líneas celulares de cáncer de próstata PC-3, de colon HT-29, de ovario resistente al cisplatino A2780cis, y de seno MDA-MB-231 y T-47D (Bartmańska y cols., 2018). Por otro lado, diversos estudios realizados dan luces sobre posibles usos de este derivado en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram-positivas como la *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus mutans*, por algunos virus como el citomegalovirus, los virus de herpes simple tipo 1 y tipo 2, y el VIH-1. Finalmente, esta chalcona

reveló promisoría actividad antimalárica, al ser evaluada contra cepas del parásito *Plasmodium* (Zanoli y Zavatti, 2008; Gerhäuser, 2005).

Otra chalcona que llama la atención, por sus propiedades biológicas, es la isobavachalcona (**49**), la cual fue aislada de la planta *Psoralea corylifolia* L. Esta chalcona se destaca por sus potentes actividades antiviral, antioxidante, antibacteriana y neuroprotectora (Lee, Kim, Baik, Ryu, y Lee, 2015). Además, algunas investigaciones realizadas han encontrado que también presenta citotoxicidad en líneas celulares de neuroblastoma, induciendo apoptosis vía la ruta mitocondrial, lo que la catapulta como un posible candidato a fármaco anticancerígeno (Ilieva Batovska y Todorova Todorova, 2010).

Finalmente, la metochalcona (**50**), aislada del árbol originario de la India *Pterocarpus marsupium*, también conocido como Malabar Kino, ha sido aprobada para uso clínico como agente colerético y diurético (Gomes y cols., 2017).

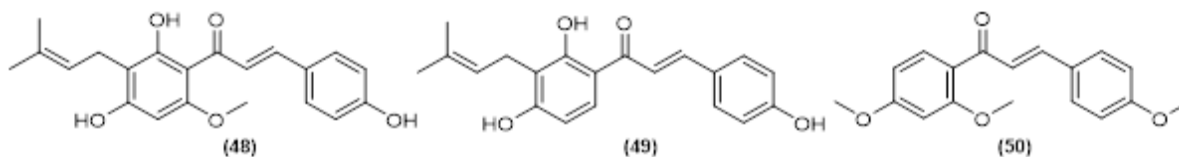


Figura 12. Chalconas biológicamente activas de origen natural.

2.5. Síntesis de chalconas

Algunas de las metodologías que se han diseñado para la síntesis de chalconas se basan en reacciones de acoplamiento tipo *Suzuki*, *Heck* y *Wittig* (Eddarir, Cotelle, Bakkour, y Rolando, 2003; Heck y Nolley, 1972; Bestmann y Arnason, 1962). Sin embargo, uno de los métodos más empleados y efectivos para acceder a esta clase de derivados es la reacción de condensación de *Claisen–Schmidt* (Zhuang y cols., 2017).

En este apartado se enfatizará únicamente en la condensación de *Claisen–Schmidt*, ya que ha sido la metodología seleccionada para realizar la síntesis de las chalconas precursoras y finales que

fueron objeto de estudio en el presente Trabajo de Grado.

La síntesis de chalconas vía la condensación de *Claisen–Schmidt*, es una reacción entre arilcetonas y diversos aldehídos aromáticos promovida por un catalizador, generalmente una base inorgánica, como el hidróxido de potasio o el hidróxido de sodio, en un disolvente polar como el etanol. También se conocen otras maneras de realizar la condensación de *Claisen–Schmidt*. Así, por ejemplo, *Bhanage y Patil* (Patil y Bhanage, 2013) reportaron la síntesis de las chalconas (**53a–f**) a partir de las arilcetonas (**51**) y los aldehídos aromáticos (**52**) en ausencia de disolvente y de una base fuerte, pero en la presencia de nanopartículas de óxido de magnesio como catalizador, obteniendo rendimientos del 70–85 %, (Figura 13).

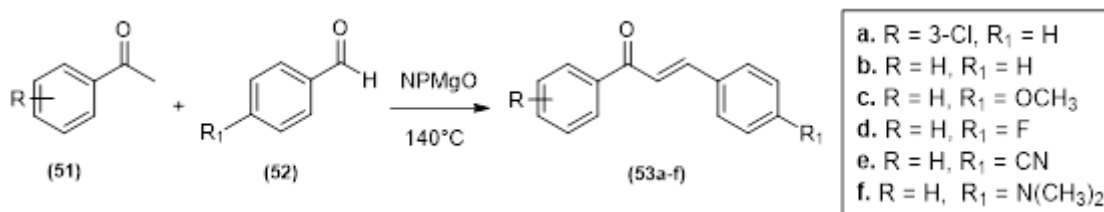


Figura 13. Síntesis de las chalconas (**53a–f**) reportada por *Bhanage y Patil*.

Otra opción es la descrita por *Zuliang y colaboradores* (Dong, Jian, Zhenghao, Kai, y Zuliang, 2008), quienes, usando el líquido iónico [TMPSA][HSO₄] como medio de reacción, prepararon la serie de chalconas (**56a–j**) con rendimientos del 83–96 %, (Figura 14).

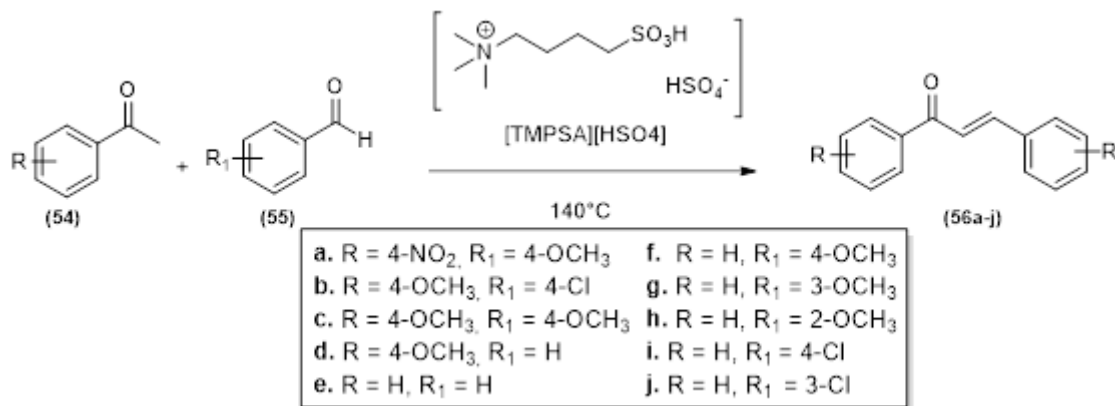


Figura 14. Preparación de las chalconas (**56a–g**) reportada por *Zuliang y colaboradores*.

En su versión clásica (original), la condensación de *Claisen–Schmidt* también es utilizada para preparar 2'-aminochalconas, compuestos que serán los precursores primarios de los productos finales que se describirán en este Trabajo de Grado. Así, *Climent* y colaboradores (*Climent, Corma, Iborra, y Martí, 2015*), haciendo reaccionar la 2'-aminoacetofenona (**42**) y los aldehídos aromáticos (**57**) en solución etanólica de hidróxido de sodio, obtuvieron las 2-aminochalconas (**58**) con rendimientos del 51–61 %, (Figura 15).

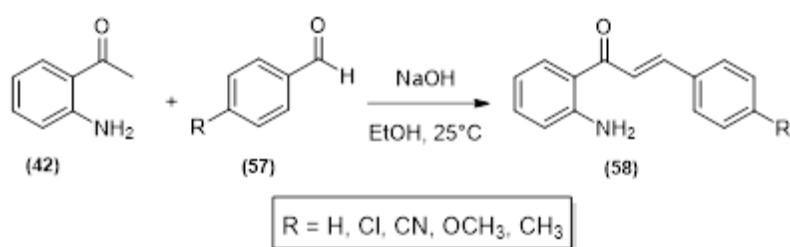


Figura 15. Síntesis de las 2-aminochalconas (**58**) reportadas por *Climent* y colaboradores.

2.6. Síntesis de chalconas del tipo 2-(benciliden)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona

Motivados por el amplio espectro de actividades biológicas que caracterizan a las acridinas y las chalconas, se han diseñado metodologías para la síntesis de nuevos híbridos moleculares en cuyas estructuras se conjugan ambos sistemas. Por ejemplo, *Palaniraja* y colaboradores (*Palaniraja, Kumar, Ramki, Arunachalam, y Roopan, 2017*), en condiciones de la reacción de *Friedländer*, hicieron reaccionar la *o*-aminobenzofenona (**40**) con la 1,3-ciclohexanodiona (**41**) y obtuvieron las 3,4-dihidroacridin-1(2H)-onas (**42**), las cuales, posteriormente, fueron transformadas a las chalconas (**59**) por reacción con los aldehídos aromáticos (**53**), bajo las condiciones clásicas de la condensación de *Claisen–Schmidt*, (Figura 16). Este mismo enfoque de síntesis fue utilizado por los grupos de *Bharati* (*Bharathi, Mohana Roopan, Rahuman, y Rajakumar, 2015*) y *Subashini* (*Subashini y cols., 2012*) para acceder a los híbridos moleculares chalcona-acridina (**60**) y (**61**), respectivamente, (Figura 16).

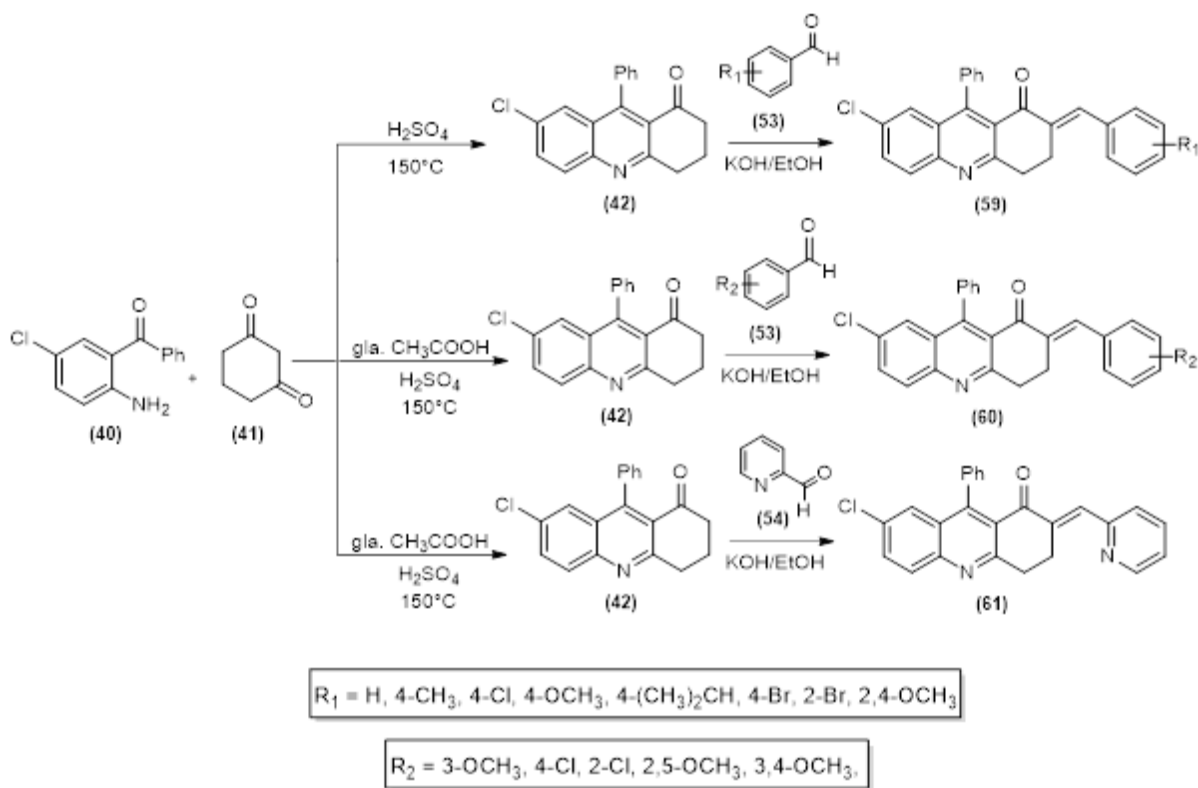


Figura 16. La reacción de *Friedländer* en combinación con la condensación de *Claisen-Schmidt* como metodología apropiada para la preparación de chalconas de los tipos (59), (60) y (61).

3. Planteamiento del problema e hipótesis

De lo expuesto en la sección anterior, se evidencia que los derivados quinolínicos y acridínicos, así como las chalconas, han jugado un rol importante en el diseño y desarrollo de entidades moleculares de interés medicinal. De la literatura consultada también se constata que la atención de los químicos se ha enfocado en la fusión de los fragmentos anteriormente mencionados por medio de estrategias sintéticas adecuadas y sencillas, con la finalidad de crear nuevas variedades de moléculas de interés biológico centradas en los núcleos de la quinolina y la acridina que incorporen el fragmento de chalcona.

Por esta razón, resulta de interés para el Laboratorio de Síntesis Orgánica el desarrollo de protocolos alternos de síntesis que garanticen la preparación efectiva de compuestos nuevos centrados en

los núcleos de la quinolina y la acridina parcialmente saturada que incorporen los fragmentos farmacofóricos estirilo y chalcona; es decir, acridinas que contengan simultáneamente los fragmentos estirilo y chalcona, así como quinolinas en cuyas estructuras estén presentes el fragmento estirilo y una función carboxamida. Sobre esta clase de compuestos no existe información en la literatura especializada, de ahí que el desarrollo de una metodología sintética razonable para acceder a ellos contribuiría a allanar ese vacío de información, y, al mismo tiempo, representaría un aporte modesto, pero importante, al desarrollo de la química heterocíclica y medicinal.

En consecuencia, el presente Trabajo de Grado fijó como objetivo principal la ampliación de los alcances sintéticos de la reacción de *Friedländer* mediante la preparación efectiva de series representativas de chalconas del tipo 2-((*E*)-benciliden)-9-((*E*)-estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-ona y quinolinas del tipo (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxamida.

Sobre la base de lo recién expuesto se formuló la primera hipótesis del presente Trabajo de Grado, la cual consistía en demostrar que los híbridos moleculares del tipo 2-((*E*)-benciliden)-9-((*E*)-estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-ona (**4**) se pueden preparar usando como bloques de construcción las (*E*)-9-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas (**3**), las cuales, a su vez, pueden derivar de las aminochalconas (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-fenil(aril)prop-2-en-onas (**1**), tal como se aprecia en la Figura 17.

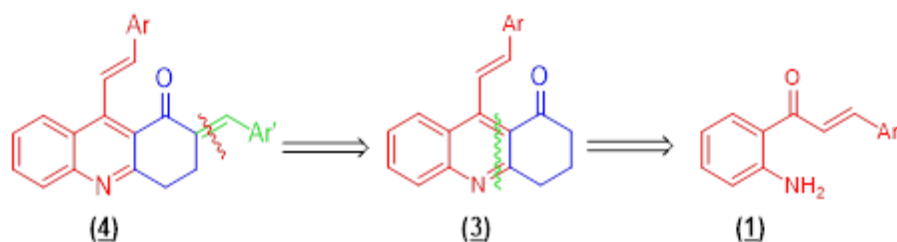


Figura 17. Enfoque retrosintético para las chalconas híbridas diseñadas (**4**).

El análisis retrosintético de la Figura 18, por otra parte, resume la segunda hipótesis planteada, que partía de la suposición que las moléculas híbridas del tipo (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxamida (**2**) también se pueden preparar a partir de las mismas aminochalconas (**1**), empleando la reacción

de *Friedländer* como estrategia principal de síntesis.

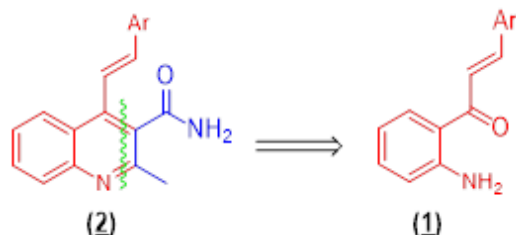


Figura 18. Enfoque retrosintético para las estililquinolina-3-carboxamidas diseñadas (2).

4. Metodología

Los reactivos y disolventes utilizados en la preparación de todos los compuestos intermedios y finales fueron de grado de pureza para síntesis, de las marcas Merck, Sigma-Aldrich, J.T. Baker y Alfa Aesar.

El control del avance de las reacciones se verificó por cromatografía en capa fina (CCF), sobre cromatofolios Merck AL TLC de sílica gel 60 F₂₅₄, las cuales se visualizaron en una cámara SPECTROLINE UV-VIS Model CM-10 ($\lambda = 366$ y 254 nm), o se revelaron con solución etanólica de los ácidos fosfomolibdico y ácido sulfúrico.

La purificación de los productos obtenidos en las diferentes etapas de síntesis se realizó por cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria gel de sílice (70–230 y 230–400 Mesh) y como eluentes, mezclas de heptano–acetato de etilo. Las fracciones de los productos aislados se concentraron en un rotoevaporador Büchi R-200 conectado a un sistema de vacío Büchi V-700.

Los puntos de fusión (no corregidos) de los compuestos sólidos se determinaron en un fusiómetro Mel-Temp 1201D, y los valores se reportaron como el promedio de tres determinaciones en paralelo.

Los espectros IR fueron obtenidos en un espectrofotómetro BRUKER TENSOR 27, en un módulo de platino ATR.

La toma de los cromatogramas y espectros de masas se realizó en un cromatógrafo líquido de ultra alta eficiencia (UHPLC) Dionex UltiMate 3000 acoplado a un espectrómetro de masas

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

Los espectros unidimensionales de RMN ^1H y ^{13}C , así como los bidimensionales de correlación heteronuclear (HMBC y HSQC) fueron registrados en un espectrómetro BRUKER AVANCE III–400, utilizando cloroformo (CDCl_3) y/o dimetilsulfóxido ($\text{DMSO}-d_6$) deuterados como disolventes y estándares internos, en el Laboratorio de RMN de la UIS.

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

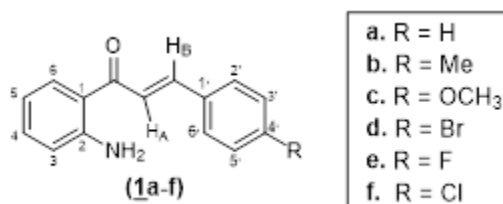


Figura 19. Estructura general de las aminochalconas (**1a-f**)

Las síntesis de las aminochalconas (**1a-f**) se realizó vía la condensación intermolecular de *Claisen-Schmidt* de la *o*-aminoacetofenona con seis (6) diferentes aldehídos aromáticos, utilizando etanol como disolvente e hidróxido de sodio como catalizador. En balones de fondo redondo de 10 mL de capacidad se mezclaron la 2-aminoacetofenona (1 mmol), los correspondientes aldehídos aromáticos (1.2 mmol) en etanol (5 mL) conteniendo una lenteja de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante 2–3 horas a la temperatura del ambiente. Una vez finalizada la reacción

(control por CCF), los sólidos formados en los crudos de reacción (derivados **1a-f**, Figura 19) se filtraron en un embudo capa-filtrante, se lavaron con agua (3 x 10 mL) y luego con etanol (2 x 10 mL), después de lo cual fueron secados al vacío.

Como los compuestos **1a-f** ya habían sido sintetizados y caracterizados previamente en el Laboratorio de Síntesis Orgánica, (Meléndez, 2018) sus datos físicos y espectroscópicos no se reportan en el presente manuscrito.

4.2. Preparación de las (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxamidas (**2a-f**) y (*E*)-9-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas (**3a-f**)

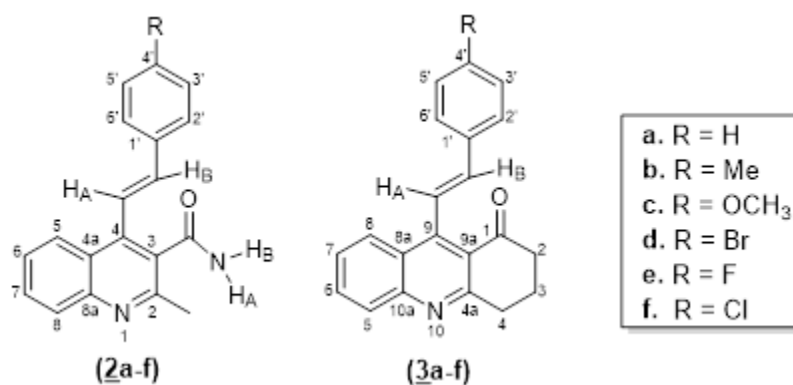


Figura 20. Estructura general de las 4-estirilquinolina-3-carboxamidas (**2a-f**) y 9-estirilacridinonas (**3a-f**).

En balones de fondo redondo de 10 mL, se mezclaron, guardando la relación molar 1:1 milimoles, cada una de las 2-aminochalconas **1a-f** con la 3-oxobutanamida/1,3vciclohexandiona en ácido acético glacial (52.5 milimoles). Las mezclas de reacción fueron calentadas a 60 °C durante 3-4 horas (en la preparación de **2a-f**) y 20-24 horas (en la preparación de **3a-f**) con agitación constante. Cuando se corroboró que los productos de partida se habían consumido en su totalidad (control por CCF), se dejó enfriar el crudo de la reacción, luego se le adicionó agua destilada (50 mL) y se trató con una solución de bicarbonato de sodio (NaHCO₃) hasta llevar a pH neutro. A continuación, el producto de interés se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL), la fase orgánica se lavó nuevamente

con agua (20 mL), se retiró el agua por decantación y se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) en un Erlenmeyer. Se concentró la fase orgánica por destilación parcial del disolvente a presión reducida, y el precipitado que se formó se filtró y se lavó con una mezcla de heptano–acetato de etilo con el fin de retirar impurezas, después de lo cual se secó al vacío; así se obtuvieron las carboxamidas **2a–f**. Para obtener las acridinonas **3a–f**, el residuo orgánico que quedó después de la destilación del disolvente se purificó por cromatografía en columna, usando como eluente una mezcla de heptano–acetato de etilo con un aumento gradual del gradiente de la polaridad (10:1 a 7:1).

4.2.1 (E)–2–metil–4–estirilquinolina–3–carboxamida (2a). De 0.300 g (1.34 mmol) de la aminochalcona **1a**, 0.135 g (1.34 mmol) de la 3–oxobutanamida y 4.02 mL (70.29 mmol) de ácido acético glacial, y después de 3 horas de reacción, se obtuvieron 0.274 g (0.950 mmol, 71 %) de la 4–estirilquinolina–3–carboxamida **2a**, $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (288,35 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** >248 °C (descomposición); **R_f** = 0.42 (80% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** 3195 (N–H_{amida}), 1671 (C=O_{amida}), 1611 (C=N, C=C_{vinílico}), 1566 (C=C_{arom.}), 1494 (C=C_{arom.}), 968 cm^{-1} (CHR=CHR' *trans*). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO–D₆):** δ = 2.66 (s, 3H, 2–CH₃), 7.15 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, =CH_B), 7.35–7.39 (m, 1H, 4'–H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 3'–H/5'–H), 7.59 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, 6–H), 7.65 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, CH_A=), 7.65–7.67 (m, 2H, 2'–H/6'–H), 7.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, –CO–NH_A), 7.76 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H, 7–H), 7.97 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H, 8–H), 8.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, –CO–NH_B), 8.21 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, 5–H). **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO–D₆):** δ = 23.6 (2–CH₃), 122.8 (H_AC=), 124.8 (4a–C), 125.7 (5–C), 126.8 (6–C), 127.5 (2'–C/6'–C), 129.1 (8–C), 129.2 (4'–C), 129.3 (3'–C/5'–C), 130.1 (7–C), 130.7 (3–C), 136.9 (1'–C), 137.3 (=CH_B), 139.7 (4–C), 147.1 (8a–C), 155.1 (2–C), 170.4 (NHC=O). **UHPLC–ESI–Orbitrap–MS:** *m/z* [M + H]⁺ calculada: 289.13353; experimental: 289.13373.

4.2.2 (E)-2-metil-4-(4-metilestiril)quinolina-3-carboxamida (2b). De 0.187 g (0.79 mmol) de la aminochalcona **1b**, 0.080 g (0.79 mmol) de la 3-oxobutanamida y 2.37 mL (41.44 mmol) de ácido acético glacial, y después de 4 horas de reacción, se obtuvieron 0.160 g (0.529 mmol, 67 %) de la 4-estirilquinolina-3-carboxamida **2b**, C₂₀H₁₈N₂O (302,38 g/mol), como un sólido blanco, **p.f.** 210–212 °C; **R_f** = 0.45 (80 % acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3237 (N–H_{amida}), 1667 (C=O_{amida}), 1614 (C=N, C=C_{vinílico}), 1567 (C=C_{arom.}), 1494 (C=C_{arom.}), 970 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO–D₆):** δ = 2.35 (s, 3H, 4'–CH₃), 2.66 (s, 3H, 2–CH₃), 7.12 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 3'–H/5'–H), 7.51–7.63 (m, 1H, 6–H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2'–H/6'–H), 7.58 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, CH_A=), 7.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, –CO–NH_A), 7.75 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, 7–H), 7.96 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H, 8–H), 7.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, –CO–NH_B), 8.21 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H, 5–H). **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO–D₆):** δ = 21.4 (4'–CH₃), 23.5 (2–CH₃), 121.7 (H_AC=), 124.8 (4a–C), 125.7 (5–C), 126.8 (6–C), 127.4 (2'–C/6'–C), 129.2 (8–C), 129.9 (3'–C/5'–C), 130.1 (7–C), 130.6 (3–C), 134.4 (1'–C), 137.3 (=CH_B), 138.6 (4'–C), 139.7 (4–C), 147.1 (8a–C), 155.1 (2–C), 170.5 (NHC=O). **UHPLC–ESI–Orbitrap–MS:** *m/z* [M + H]⁺ calculada: 303.14918; experimental: 303.14902.

4.2.3 (E)-2-metil-4-(4-metoxiestiril)quinolina-3-carboxamida (2c). De 0.256 g (1.01 mmol) de la aminochalcona **1c**, 0.102 g (1.01 mmol) de la 3-oxobutanamida y 3.03 mL (52.98 mmol) de ácido acético glacial, y después de 3 horas de reacción, se obtuvieron 0.228 g (0.716 mmol, 71 %) de la 4-estirilquinolina-3-carboxamida **2c**, C₂₀H₁₈N₂O₂ (318,38 g/mol), como un sólido beige, **p.f.** >237 °C (descomposición); **R_f** = 0.34 (80 % acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3195 (N–H_{amida}), 1674 (C=O_{amida}), 1626 (C=N, C=C_{vinílico}), 1567 (C=C_{arom.}), 1506 (C=C_{arom.}), 970 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO–D₆):** δ = 2.68 (s, 3H, 2–CH₃), 3.81 (s, 3H, 4'–OCH₃), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 3'–H/5'–H), 7.15 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.52 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, CH_A=), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2'–H/6'–H), 7.60–7.64 (m, 1H, 6–H), 7.77 (sa, 1H, –CO–NH_A), 7.77–7.81 (m, 1H, 7–H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 8–H), 8.01 (sa, 1H, –CO–NH_B),

8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 5-H). **RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- D_6):** $\delta = 23.1$ (2- CH_3), 55.8 (4'- OCH_3), 114.8 (3'- $\text{C}/5'$ -C), 120.1 ($\text{H}_\text{A}\text{C}=\text{C}$), 124.9 (4a-C), 125.9 (5-C), 127.0 (6-C), 129.0 (8-C, 2'- $\text{C}/6'$ -C), 129.5 (1'-C), 130.5 (3-C, 7-C), 137.6 ($=\text{CH}_\text{B}$), 140.1 (4-C), 146.2 (8a-C), 155.0 (2-C), 160.3 (4'-C), 170.2 (NHC=O). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculada: 319.14410; experimental: 319.14413.

4.2.4 (E)-4-(4-bromoestiril)-2-metilquinolina-3-carboxamida (2d). De 0.403 g (1.33 mmol) de la aminochalcona **1d**, 0.134 g (1.33 mmol) de la 3-oxobutanamida y 4.00 mL (69.94 mmol) de ácido acético glacial, y después de 4 horas de reacción, se obtuvieron 0.371 g (1.01 mmol, 76 %) de la 4-estirilquinolina-3-carboxamida **2d**, $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$ (367,25 g/mol), como un sólido blanco, **p.f.** >214 °C (descomposición); **R_f** = 0.42 (80 % acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3227 (N- H_{amida}), 1667 (C=O $_{\text{amida}}$), 1624 (C=N), 1613 (C=C $_{\text{vinílico}}$), 1562 (C=C $_{\text{arom.}}$), 1494 (C=C $_{\text{arom.}}$), 970 cm^{-1} (CHR=CHR' $_{\text{trans}}$). **RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6):** $\delta = 2.66$ (s, 3H, 2- CH_3), 7.12 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, $=\text{CH}_\text{B}$), 7.59 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.63 (sa, 4H, 2'-H/6'-H, 3'-H/5'-H), 7.69 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_\text{A}=\text{C}$), 7.75 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, -CO-NH $_{\text{A}}$), 7.76 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.97 (dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 1H, 8-H), 8.00 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, -CO-NH $_{\text{B}}$), 8.20 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H, 5-H). **RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- D_6):** $\delta = 23.5$ (2- CH_3), 122.1 (4'-C), 123.9 ($\text{H}_\text{A}\text{C}=\text{C}$), 124.7 (4a-C), 125.7 (5-C), 126.9 (6-C), 129.2 (8-C), 129.5 (2'- $\text{C}/6'$ -C), 130.1 (7-C), 130.6 (3-C), 132.2 (3'- $\text{C}/5'$ -C), 136.0 ($=\text{CH}_\text{B}$), 136.1 (1'-C), 139.5 (4-C), 147.1 (8a-C), 155.1 (2-C), 170.3 (NHC=O). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculada: 367.04405; experimental: 367.04489.

4.2.5 (E)-4-(4-fluoroestiril)-2-metilquinolina-3-carboxamida (2e). De 0.312 g (1.29 mmol) de la aminochalcona **1e**, 0.130 g (1.29 mmol) de la 3-oxobutanamida y 3.87 mL (67.67 mmol) de ácido acético glacial, y después de 3 horas de reacción, se obtuvieron 0.253 g (0.826 mmol, 64 %) de la 4-estirilquinolina-3-carboxamida **2e**, $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}$ (306,34 g/mol), como un sólido beige,

p.f. >245 °C (descomposición); **R_f** = 0.40 (80 % acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3175 (N-H_{amida}), 1672 (C=O_{amida}), 1613 (C=N), 1597 (C=C_{vinílico}), 1566 (C=C_{arom.}), 1505 (C=C_{arom.}), 974 cm⁻¹ (CHR=CHR'_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆):** δ = 2.66 (s, 3H, 2-CH₃), 7.14 (d, J = 16.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.25–7.30 (m, 2H, 3'-H/5'-H), 7.57–7.61 (m, 1H, 6-H), 7.61 (d, J = 16.5 Hz, 1H, CH_A=), 7.70–7.74 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.74 (sa, 1H, -CO-NH_A), 7.74–7.78 (m, 1H, 7-H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 8-H), 8.00 (sa, 1H, -CO-NH_B), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 5-H). **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-D₆):** δ = 23.5 (2-CH₃), 116.2 (d, J = 21.4 Hz, 3'-C/5'-C), 122.8 (d, J = 2.2 Hz, (H_AC=), 124.8 (4a-C), 125.7 (5-C), 126.8 (6-C), 129.1 (8-C), 129.5 (d, J = 8.2 Hz, 2'-C/6'-C), 130.1 (7-C), 130.6 (3-C), 133.5 (d, J = 3.0 Hz, 1'-C), 136.1 (=CH_B), 139.6 (4-C), 147.1 (8a-C), 155.1 (2-C), 162.7 (d, J = 246.1 Hz, 4'-C), 170.4 (NHC=O). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 307.12411; experimental: 307.12479.

4.2.6 (E)-4-(4-cloroestiril)-2-metilquinolina-3-carboxamida (2f). De 0.343 g (1.33 mmol) de la aminochalcona **1f**, 0.134 g (1.33 mmol) de la 3-oxobutanamida y 4.00 mL (69.94 mmol) de ácido acético glacial, y después de 4 horas de reacción, se obtuvieron 0.330 g (1.02 mmol, 77 %) de la 4-estirilquinolina-3-carboxamida **2f**, C₁₉H₁₅ClN₂O (322,79 g/mol), como un sólido beige, **p.f.** >230 °C (descomposición); **R_f** = 0.42 (80 % acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 3226 (N-H_{amida}), 1669 (C=O_{amida}), 1621 (C=N, C=C_{vinílico}), 1563 (C=C_{arom.}), 1495 (C=C_{arom.}), 986 cm⁻¹ (CHR=CHR'_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆):** δ = 2.66 (s, 3H, 2-CH₃), 7.13 (d, J = 16.6 Hz, 1H, =CH_B), 7.49–7.52 (m, 2H, 3'-H/5'-H), 7.59 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, 6-H), 7.68 (d, J = 16.6 Hz, 1H, CH_A=), 7.68–7.71 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H, -CO-NH_A), 7.76 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 7.97 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H, 8-H), 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H, -CO-NH_B), 8.20 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H, 5-H). **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-D₆):** δ = 23.5 (2-CH₃), 123.8 (H_AC=), 124.7 (4a-C), 125.7 (5-C), 126.9 (6-C), 129.1 (8-C), 129.2 (2'-C/6'-C), 129.3 (3'-C/5'-C), 130.1 (7-C), 130.7 (3-C), 133.5 (4'-C), 135.8 (1'-C), 135.9 (=CH_B), 139.5 (4-C), 147.1 (8a-C), 155.1 (2-C), 170.3 (NHC=O). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺

calculada: 323.09456; experimental: 323.09500.

4.2.7 (E)-9-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona (3a). De 0.250 g (1.12 mmol) de la aminochalcona **1a**, 0.126 g (1.12 mmol) de la 1,3-ciclohexanodiona y 3.36 mL (58.75 mmol) de ácido acético glacial, y después de 20 horas de reacción, se obtuvieron 0.211 g (0.705 mmol, 63 %) de la acridinona **3a**, C₂₁H₁₇NO (299,37 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 161–163 °C; **R_f** = 0.20 (50% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** 1676 (C=O), 1625 (C=N), 1606 (C=C_{vinílico}), 1540 (C=C_{arom.}), 1486 (C=C_{arom.}), 956 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 2.21–2.27 (m, 2H, 3–H_AH_B), 2.80 (dd, *J* = 7.2, 5.9 Hz, 2H, 2–H_AH_B), 3.33 (dd, *J* = 6.9, 5.7 Hz, 2H, 4–H_AH_B), 6.68 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, =CH_B), 7.30–7.36 (m, 1H, 4'–H), 7.38–7.46 (m, 2H, 3'–H/5'–H), 7.52 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H, 7–H), 7.61–7.70 (m, 2H, 2'–H/6'–H), 7.80 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, 6–H), 7.96 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, CH_A=), 8.05 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H, 5–H), 8.37 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H, 8–H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ = 21.4 (3–C), 34.7 (4–C), 40.9 (2–C), 123.1 (9a–C), 125.8 (H_AC=), 126.1 (8a–C), 126.4 (7–C), 127.0 (2'–C/6'–C), 128.2 (8–C), 128.4 (3'–C/5'–C), 128.9 (5–C, 4'–C), 131.9 (6–C), 136.4 (=CH_B), 136.8 (1'–C), 149.3 (10a–C), 149.4 (9–C), 162.1 (4a–C), 199.6 (C=O). **UHPLC–ESI–Orbitrap–MS: *m/z* [M + H]⁺** calculada: 300.13829; experimental: 300.13785.

4.2.8 (E)-9-(4-metilestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona (3b). De 0.250 g (1.05 mmol) de la aminochalcona **1b**, 0.118 g (1.05 mmol) de la 1,3-ciclohexanodiona y 3.15 mL (55.07 mmol) de ácido acético glacial, y después de 24 horas de reacción, se obtuvieron 0.224 g (0.715 mmol, 68 %) de la acridinona **3b**, C₂₂H₁₉NO (313,40 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 129–131 °C; **R_f** = 0.15 (50% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** 1678 (C=O), 1627 (C=N), 1607 (C=C_{vinílico}), 1548 (C=C_{arom.}), 1490 (C=C_{arom.}), 958 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 2.20–2.27 (m, 2H, 3–H_AH_B), 2.40 (s, 3H, 4'–CH₃), 2.80 (dd, *J* = 7.2, 5.9 Hz, 2H, 2–H_AH_B), 3.32 (dd, *J* = 6.9, 5.6 Hz, 2H, 4–H_AH_B), 6.67 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H,

3'-H/5'-H), 7.51 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, 7-H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, 2'-H/6'-H), 7.79 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.93 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_A=$), 8.04 (dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 1H, 5-H), 8.37 (dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1H, 8-H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** $\delta = 21.4$ (3-C, 4'- CH_3), 34.7 (4-C), 40.9 (2-C), 123.0 (9a-C), 124.8 ($\text{H}_A\text{C}=\text{}$), 126.2 (8a-C), 126.3 (7-C), 127.0 (2'-C/6'-C), 128.3 (8-C), 128.9 (5-C), 129.5 (3'-C/5'-C), 131.8 (6-C), 134.1 (1'-C), 136.6 ($=\text{CH}_B$), 138.5 (4'-C), 149.4 (10a-C), 149.6 (9-C), 162.1 (4a-C), 199.6 (C=O). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculada: 314.15394; experimental: 314.15399.

4.2.9 (E)-9-(4-metoxiestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona (3c). De 0.500 g (1.97 mmol) de la aminochalcona **1c**, 0.221 g (1.97 mmol) de la 1,3-ciclohexanodiona y 5.91 mL (103.34 mmol) de ácido acético glacial, y después de 22 horas de reacción, se obtuvieron 0.390 g (1.184 mmol, 60 %) de la acridinona **3c**, $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (329,40 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 160–162 °C; **R_f** = 0.15 (50 % acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 1670 (C=O), 1625 (C=N), 1602 (C=C_{vinílico}), 1561 (C=C_{arom.}), 1509 (C=C_{arom.}), 979 cm^{-1} (CHR=CHR'_{trans}). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** $\delta = 2.23$ (p, $J = 6.5$ Hz, 2H, 3- H_AH_B), 2.79 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, 2- H_AH_B), 3.32 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, 4- H_AH_B), 3.86 (s, 3H, 4'- OCH_3), 6.66 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, $=\text{CH}_B$), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 3'-H/5'-H), 7.51 (ddd, $J = 8.2, 7.2, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 2'-H/6'-H), 7.79 (ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.88 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_A=$), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 5-H), 8.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 8-H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** $\delta = 21.4$ (3-C), 34.7 (4-C), 41.0 (2-C), 55.4 (4'- OCH_3), 114.3 (3'-C/5'-C), 122.9 (9a-C), 123.6 ($\text{H}_A\text{C}=\text{}$), 126.2 (7-C, 8a-C), 128.3 (8-C), 128.4 (2'-C/6'-C), 128.9 (5-C), 129.7 (1'-C), 131.8 (6-C), 136.5 ($=\text{CH}_B$), 149.4 (10a-C), 149.7 (9-C), 160.0 (4'-C), 162.1 (4a-C), 199.6 (C=O). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculada: 330.14885; experimental: 330.14868.

4.2.10 (E)-9-(4-bromoestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona (3d). De 0.392 g (1.30 mmol) de la aminochalcona **1d**, 0.146 g (1.30 mmol) de la 1,3-ciclohexanodiona y 3.90 mL (68.19 mmol)

de ácido acético glacial, y después de 24 horas de reacción, se obtuvieron 0.310 g (0.820 mmol, 63 %) de la acridinona **3d**, C₂₁H₁₆BrNO (378,27 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 164–166 °C; **R_f** = 0.20 (50 % acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** 1667 (C=O), 1633 (C=N), 1610 (C=C_{vinílico}), 1541 (C=C_{arom.}), 1485 (C=C_{arom.}), 953 cm⁻¹ (CHR=CHR'_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 2.20–2.27 (m, 2H, 3–H_AH_B), 2.80 (dd, *J* = 7.3, 5.9 Hz, 2H, 2–H_AH_B), 3.33 (dd, *J* = 6.9, 5.6 Hz, 2H, 4–H_AH_B), 6.60 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, =CH_B), 7.50–7.55 (m, 5H, 7–H, 2'–H/6'–H, 3'–H/5'–H), 7.80 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, 6–H), 7.92 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, CH_A=), 8.05 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H, 5–H), 8.31 (dd, *J* = 8.7, 1.4 Hz, 1H, 8–H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ = 21.4 (3–C), 34.6 (4–C), 40.9 (2–C), 122.3 (4'–C), 123.0 (9a–C), 125.9 (8a–C), 126.5 (7–C), 126.7 (H_AC=), 128.0 (8–C), 128.5 (2'–C/6'–C), 129.0 (5–C), 131.9 (3'–C/5'–C), 132.0 (6–C), 134.8 (=CH_B), 135.8 (1'–C), 148.9 (9–C), 149.4 (10a–C), 162.1 (4a–C), 199.6 (C=O). **UHPLC–ESI–Orbitrap–MS:** *m/z* [M + H]⁺ calculada: 378.04880; experimental: 378.04840.

4.2.11 (E)–9–(4–fluoroestiril)–3,4–dihidroacridin–1(2H)–ona (3e). De 0.317 g (1.31 mmol) de la aminochalcona **1e**, 0.147 g (1.31 mmol) de la 1,3–ciclohexanodiona y 3.93 mL (68.72 mmol) de ácido acético glacial, y después de 24 horas de reacción, se obtuvieron 0.237 g (0.747 mmol, 57 %) de la acridinona **3e**, C₂₁H₁₆FNO (317,36 g/mol), como un sólido naranja claro, **p.f.** 155–157 °C; **R_f** = 0.17 (50 % acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** 1681 (C=O), 1627 (C=N), 1597 (C=C_{vinílico}), 1543 (C=C_{arom.}), 1505 (C=C_{arom.}), 982 cm⁻¹ (CHR=CHR'_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 2.21–2.27 (m, 2H, 3–H_AH_B), 2.80 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 2–H_AH_B), 3.33 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, 4–H_AH_B), 6.64 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, =CH_B), 7.09–7.14 (m, 2H, 3'–H/5'–H), 7.53 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 7–H), 7.60–7.64 (m, 2H, 2'–H/6'–H), 7.80 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 6–H), 7.87 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, CH_A=), 8.05 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H, 5–H), 8.34 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, 8–H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ = 21.4 (3–C), 34.6 (4–C), 40.9 (2–C), 115.8 (d, *J* = 22.0 Hz, 3'–C/5'–C), 123.1 (9a–C), 125.7 (d, *J* = 2.1 Hz, H_AC=), 126.0 (8a–C), 126.4 (7–C), 128.1 (8–C), 128.6 (d, *J* = 8.1 Hz, 2'–C/6'–C), 129.0 (5–C), 131.9 (6–C), 133.1 (d, *J* = 3.6 Hz, 1'–C), 135.0

(=CH_B), 149.1 (9-C), 149.4 (10a-C), 162.1 (4a-C), 162.9 (d, $J = 248.2$ Hz, 4'-C), 199.6 (C=O).

UHPLC-ESI-Orbitrap-MS: m/z [M + H]⁺ calculada: 318.12886; experimental: 318.12891.

4.2.12 (E)-9-(4-cloroestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona (3f). De 0.250 g (0.97 mmol) de la aminochalcona **1f**, 0.109 g (0.97 mmol) de la 1,3-ciclohexanodiona y 2.91 mL (50.88 mmol) de ácido acético glacial, y después de 24 horas de reacción, se obtuvieron 0.198 g (0.592 mmol, 61 %) de la acridinona **3f**, C₂₁H₁₆ClNO (333,82 g/mol), como un sólido naranja claro, **p.f.** 156–157 °C; **R_f** = 0.25 (50% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** 1667 (C=O, C=N), 1541 (C=C_{vinílico}, C=C_{arom.}), 1486 (C=C_{arom.}), 953 cm⁻¹ (CHR=CHR'_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 2.25$ (dt, $J = 8.0, 6.0$ Hz, 2H, 3-H_AH_B), 2.80 (dd, $J = 7.2, 5.9$ Hz, 2H, 2-H_AH_B), 3.33 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, 4-H_AH_B), 6.62 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, =CH_B), 7.37–7.40 (m, 2H, 3'-H/5'-H), 7.53 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, 7-H), 7.56–7.59 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.81 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.91 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, CH_A=), 8.05 (ddd, $J = 8.4, 1.3, 0.6$ Hz, 1H, 5-H), 8.32 (ddd, $J = 8.5, 1.4, 0.6$ Hz, 1H, 8-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** $\delta = 21.4$ (3-C), 34.6 (4-C), 40.9 (2-C), 123.1 (9a-C), 126.0 (8a-C), 126.5 (H_AC=), 126.6 (7-C), 128.0 (8-C), 128.2 (2'-C/6'-C), 129.0 (5-C, 3'-C/5'-C), 132.0 (6-C), 134.1 (4'-C), 134.8 (=CH_B), 135.4 (1'-C), 148.9 (9-C), 149.4 (10a-C), 162.1 (4a-C), 199.6 (C=O). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 334.09932; experimental: 334.09991.

4.3. Preparación de las 2-((*E*)-benciliden)-9-((*E*)-estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas (4a-f)

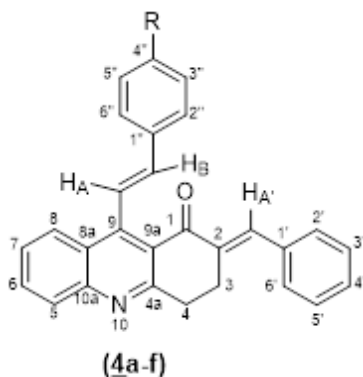


Figura 21. Estructura general de las estililacridina-chalconas (**4a-f**)

En balones de fondo redondo de 10 mL se hicieron reaccionar cada una de las acridinonas **3a-f** (1 mmol) con el benzaldehído (1 mmol) en etanol (3 mL) conteniendo hidróxido de potasio (13 mmol); la mezcla de reacción se agitó durante 2–3 horas a la temperatura del ambiente. Consumidos los productos de partida (control por CCF), el crudo de la reacción se trató con una solución diluida de ácido clorhídrico (HCl) hasta pH = 7, y luego se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). La fase orgánica se lavó nuevamente con agua (20 mL), se retiró el agua por decantación–extracción y se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄) en un Erlenmeyer. El disolvente se removió por destilación a presión reducida, y el crudo de la reacción que quedó se purificó por cromatografía en columna, usando como eluente una mezcla de heptano–acetato de etilo con un aumento gradual del gradiente de la polaridad (10:1 a 7:1).

4.3.1 2-((*E*)-benciliden)-9-((*E*)-estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-ona (4a). De 0.200 g (0.67 mmol) de la acridinona **3a**, 0.068 mL (0.67 mmol) de benzaldehído y 0.49 g (8.71 mmol) de hidróxido de potasio en etanol, y después de 2 horas de reacción, se obtuvieron 0.130 g (0.335 mmol, 50%) de la estililacridina-chalcona **4a**, C₂₈H₂₁NO (387,48 g/mol), como un sólido amarillo claro, **p.f.**

218–220 °C; $R_f = 0.25$ (80 % heptano-acetato de etilo). **IR (ATR):** 1659 (C=O), 1633 (C=N), 1609 (C=C_{vinílico}), 1563 (C=C_{arom.}), 1491 (C=C_{arom.}), 985 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 3.21\text{--}3.25$ (m, 2H, 3-H_AH_B), 3.28–3.32 (m, 2H, 4-H_AH_B), 6.78 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, =CH_B), 7.33–7.39 (m, 2H, 4'-H, 4''-H), 7.42–7.49 (m, 6H, 2'-H/6'-H, 3'-H/5'-H, 3''-H/5''-H), 7.55 (ddd, $J = 8.3, 6.7, 1.3$ Hz, 1H, 7-H), 7.68 (da, $J = 7.2$ Hz, 2H, 2''-H/6''-H), 7.81 (ddd, $J = 8.4, 6.7, 1.5$ Hz, 1H, 6-H), 7.93 (s, 1H, =CH_A'), 8.04 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, CH_A=), 8.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 5-H), 8.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 8-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** $\delta = 25.9$ (3-C), 33.7 (4-C), 124.0 (9a-C), 125.5 (H_AC=), 126.4 (7-C), 126.5 (8a-C), 127.1 (2''-C/6''-C), 128.1 (8-C), 128.5 (4''-C), 128.6 (3''-C/5''-C), 128.8 (4'-C), 128.9 (5-C), 129.0 (3'-C/5'-C), 130.0 (2'-C/6'-C), 131.8 (6-C), 135.7 (2-C), 135.9 (1'-C), 136.8 (1''-C), 136.9 =CH_B), 137.6 (=CH_A'), 149.3 (9-C), 149.4 (10a-C), 160.9 (4a-C), 188.7 (C=O). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada para C₂₈H₂₂NO: 388.16959; experimental: 388.16959.

4.3.2 2-((E)-benciliden)-9-((E)-4-metilestilil)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona (4b). De 0.150 g (0.48 mmol) de la acridinona **3b**, 0.049 mL (0.48 mmol) de benzaldehído y 0.35 g (6.24 mmol) de hidróxido de potasio en etanol, y después de 2 horas de reacción, se obtuvieron 0.111 g (0.278 mmol, 58 %) de la estililacridina-chalcona **4b**, C₂₉H₂₃NO (401,51 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** >186 °C (descomposición); $R_f = 0.30$ (80 % heptano-acetato de etilo). **IR (ATR):** 1658 (C=O), 1625 (C=N, C=C_{vinílico}), 1562 (C=C_{arom.}), 1486 (C=C_{arom.}), 989 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 2.40$ (s, 3H, 4''-CH₃), 3.20–3.24 (m, 2H, 3-H_AH_B), 3.27–3.31 (m, 2H, 4-H_AH_B), 6.76 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, =CH_B), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, 3''-H/5''-H), 7.35–7.39 (m, 1H, 4'-H), 7.42–7.49 (m, 4H, 2'-H/6'-H, 3'-H/5'-H), 7.54 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, 7-H), 7.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, 2''-H/6''-H), 7.80 (ddd, $J = 8.3, 6.7, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.93 (s, 1H, =CH_A'), 8.01 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, CH_A=), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 5-H), 8.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 8-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** $\delta = 21.4$ (4''-CH₃), 25.9 (3-C), 33.7 (4-C), 124.0 (9a-C), 124.4 (H_AC=), 126.3 (7-C), 126.5 (8a-C), 127 (2''-C/6''-C), 128.2 (8-C), 128.6 (4'-C),

128.9 (5-C), 129.0 (3'-C/5'-C), 129.6 (3''-C/5''-C), 130.0 (2'-C/6'-C), 131.7 (6-C), 134.1 (1''-C), 135.7 (1'-C), 136.0 (2-C), 137.2 (=CH_B), 137.5 (=CH_A'), 138.5 (4''-C), 149.3 (10a-C), 149.6 (9-C), 160.9 (4a-C), 188.7 (C=O). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada para C₂₉H₂₄NO: 402.18524; experimental: 402.18588.

4.3.3 2-((E)-benciliden)-9-((E)-4-metoxiestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona (4c). De 0.198 g (0.61 mmol) de la acridinona **3c**, 0.062 mL (0.61 mmol) de benzaldehído y 0.44 g (7.93 mmol) de hidróxido de potasio en etanol, y después de 3 horas de reacción, se obtuvieron 0.138 g (0.329 mmol, 54 %) de la estirilacridina-chalcona **4c**, C₂₉H₂₃NO₂ (417,51 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 190–192 °C (descomposición); **R_f** = 0.21 (80 % heptano-acetato de etilo). **IR (ATR):** 1662 (C=O, C=N) 1602 (C=C_{vinílico}), 1562 (C=C_{arom.}), 1488 (C=C_{arom.}), 974 cm⁻¹ (CHR=CHR'_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 2.40 (s, 3H, 4''-CH₃), 3.20–3.24 (m, 2H, 3-H_AH_B), 3.27–3.31 (m, 2H, 4-H_AH_B), 6.76 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, =CH_B), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 3''-H/5''-H), 7.35–7.39 (m, 1H, 4'-H), 7.42–7.49 (m, 4H, 2'-H/6'-H, 3'-H/5'-H), 7.54 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H, 7-H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2''-H/6''-H), 7.80 (ddd, *J* = 8.3, 6.7, 1.4 Hz, 1H, 6-H), 7.93 (s, 1H, =CH_A'), 8.01 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, CH_A=), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 8.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 8-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ = 25.9 (3-C), 33.7 (4-C), 55.4 (4''-OCH₃), 114.3 (3''-C/5''-C), 123.1 (H_AC=), 123.9 (9a-C), 126.3 (7-C), 126.5 (8a-C), 128.3 (8-C), 128.4 (2''-C/6''-C), 128.6 (4'-C), 128.9 (3'-C/5'-C), 129.0 (5-C), 129.7 (1''-C), 130.1 (2'-C/6'-C), 131.7 (6-C), 135.7 (1'-C), 136.0 (2-C), 137.1 (=CH_B), 137.5 (=CH_A'), 149.3 (9-C), 149.7 (10a-C), 160.0 (4''-C), 160.9 (4a-C), 188.8 (C=O). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada para C₂₉H₂₄NO₂: 418.18015; experimental: 418.18021.

4.3.4 2-((E)-benciliden)-9-((E)-4-bromoestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona (4d). De 0.150 g (0.40 mmol) de la acridinona **3d**, 0.041 mL (0.40 mmol) de benzaldehído y 0.29 g (5.20 mmol) de hidróxido de potasio en etanol, y después de 3 horas de reacción, se obtuvieron 0.112 g (0.240

mmol, 60%) de la estililacridina–chalcona **4d**, C₂₈H₂₀BrNO (466,38 g/mol), como un sólido verde claro, **p.f.** 175–177 °C; **R_f** = 0.30 (80% heptano-acetato de etilo). **IR (ATR):** 1657 (C=O), 1627 (C=N, C=C_{vinílico}), 1564 (C=C_{arom.}), 1485 (C=C_{arom.}), 989 cm⁻¹ (CHR=CHR'_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 3.21–3.24 (m, 2H, 3–H_AH_B), 3.28–3.31 (m, 2H, 4–H_AH_B), 6.69 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, =CH_B), 7.35–7.40 (m, 1H, 4'–H), 7.42–7.49 (m, 4H, 2'–H/6'–H, 3'–H/5'–H), 7.52–7.57 (m, 5H, 2''–H/6''–H, 3''–H/5''–H, 7–H), 7.82 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H, 6–H), 7.93 (s, 1H, =CH_{A'}), 8.00 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, CH_A=), 8.07 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H, 5–H), 8.35 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H, 8–H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ = 25.9 (3–C), 33.6 (4–C), 122.4 (4''–C), 124.0 (9a–C), 126.3 (8a–C), 126.4 (H_AC=), 126.5 (7–C), 127.9 (8–C), 128.5 (4'–C), 128.6 (2''–C/6''–C), 129.0 (5–C), 129.1 (3'–C/5'–C), 130.1 (2'–C/6'–C), 131.9 (6–C), 132.0 (3''–C/5''–C), 135.3 (=CH_B), 135.6 (1''–C), 135.8 (2–C, 1'–C), 137.7 (=CH_{A'}), 148.9 (9–C), 149.3 (10a–C), 160.9 (4a–C), 188.7 (C=O). **UHPLC–ESI–Orbitrap–MS:** *m/z* [M + H]⁺ calculada para C₂₈H₂₁BrNO: 466.08010; experimental: 466.08096.

4.3.5 2–((E)–benciliden)–9–((E)–4–fluoroestiril)–3,4–dihidroacridin–1(2H)–ona (4e). De 0.150 g (0.47 mmol) de la acridinona **3e**, 0.048 mL (0.47 mmol) de benzaldehído y 0.34 g (6.11 mmol) de hidróxido de potasio en etanol, y después de 3 horas de reacción, se obtuvieron 0.096 g (0.235 mmol, 50%) de la estililacridina–chalcona **4e**, C₂₈H₂₀FNO (405,47 g/mol), como un sólido amarillo, **p.f.** 185–187 °C; **R_f** = 0.20 (80% heptano-acetato de etilo). **IR (ATR):** 1663 (C=O), 1629 (C=N), 1609 (C=C_{vinílico}), 1561 (C=C_{arom.}), 1489 (C=C_{arom.}), 969 cm⁻¹ (CHR=CHR'_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 3.20–3.24 (m, 2H, 3–H_AH_B), 3.28–3.31 (m, 2H, 4–H_AH_B), 6.73 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, =CH_B), 7.09–7.14 (m, 2H, 3''–H/5''–H), 7.35–7.39 (m, 1H, 4'–H), 7.42–7.47 (m, 2H, 3'–H/5'–H), 7.45–7.49 (m, 2H, 2'–H/6'–H), 7.55 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H, 7–H), 7.62–7.67 (m, 2H, 2''–H/6''–H), 7.81 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H, 6–H), 7.93 (s, 1H, =CH_{A'}), 7.95 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, CH_A=), 8.07 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H, 5–H), 8.38 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H, 8–H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ = 25.9 (3–C), 33.7 (4–C), 115.8 (d, *J* = 21.9 Hz, 2H, 3''–C/5''–C),

124.0 (9a-C), 125.3 (d, $J = 2.2$ Hz, $H_A C=$), 126.4 (7-C, 8a-C), 128.0 (8-C), 128.6 (d, $J = 9.2$ Hz, 2''-C/6''-C, 4'-C), 129.0 (3'-C/5'-C), 129.1 (5-C), 130.0 (2'-C/6'-C), 131.8 (6-C), 133.1 (d, $J = 3.5$ Hz, 1''-C), 135.5 ($=CH_B$), 135.6 (2-C), 135.9 (1'-C), 137.6 ($=CH_{A'}$), 149.1 (9-C), 149.3 (10a-C), 160.9 (4a-C), 162.9 (d, $J = 255.0$ Hz, 4''-C), 188.7 (C=O). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z $[M + H]^+$ calculada: 406.16016; experimental:406.16019.

4.3.6 2-((E)-benciliden)-9-((E)-4-cloroestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona (4f). De 0.150 g (0.45 mmol) de la acridinona **3f**, 0.046 mL (0.45 mmol) de benzaldehído y 0.33 g (5.85 mmol) de hidróxido de potasio en etanol, y después de 3 horas de reacción, se obtuvieron 0.180 g (0.248 mmol, 55 %) de la estililacridina-chalcona **4f**, $C_{28}H_{20}ClNO$ (421,92 g/mol), como un sólido rojo, **p.f.** 172–174 °C; **R_f** = 0.25 (80 % heptano-acetato de etilo). **IR (ATR):** 1657 (C=O), 1626 (C=N, C=C_{vinílico}), 1563 (C=C_{arom.}), 1486 (C=C_{arom.}), 963 cm^{-1} (CHR=CHR'_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 3.21$ –3.24 (m, 2H, 3-H_AH_B), 3.28–3.31 (m, 2H, 4-H_AH_B), 6.71 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, $=CH_B$), 7.36–7.40 (m, 1H, 4'-H), 7.40 (da, $J = 8.4$ Hz, 2H, 3''-H/5''-H), 7.42–7.49 (m, 4H, 2'-H/6'-H, 3'-H/5'-H), 7.55 (ta, $J = 7.7$ Hz, 1H, 7-H), 7.60 (da, $J = 8.4$ Hz, 2H, 2''-H/6''-H), 7.82 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.2$ Hz, 1H, 6-H), 7.93 (s, 1H, $=CH_{A'}$), 7.99 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, $CH_A=$), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 5-H) 8.36 (dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1H, 8-H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** $\delta = 25.9$ (3-C), 33.7 (4-C), 124.0 (9a-C), 126.2 ($H_A C=$) 126.3 (8a-C), 126.5 (7-C), 127.9 (8-C), 128.2 (2''-C/6''-C), 128.6 (4'-C), 129.0 (5-C, 3''-C/5''-C), 129.1 (3'-C/5'-C), 130.1 (2'-C/6'-C), 131.9 (6-C), 134.2 (4''-C), 135.3 ($=CH_B$), 135.4 (1''-C), 135.6 (1'-C), 135.8 (2-C), 137.7 ($=CH_{A'}$), 149.0 (9-C), 149.3 (10a-C), 160.9 (4a-C), 188.7 (C=O). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z $[M + H]^+$ calculada: 422.13062; experimental: 422.12939.

5. Resultados y análisis

Habiendo determinado como el objetivo general de este Trabajo de Grado la extensión de los alcances sintéticos de la reacción de *Friedländer*, aplicada a la síntesis de nuevos sistemas híbridos mo-

leculares centrados en los anillos de la quinolina y la acridina, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS se evaluó la viabilidad del enfoque de síntesis plasmado en las Figuras 17 y 18, encontrándose que, efectivamente, las transformaciones contempladas en esos dos esquemas conduce, de una manera rápida y eficiente, a las nuevas series de (*E*)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxamidas **2a-f** y (*E*)-9-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas **3a-f**, y que estas últimas son síntones apropiados de las chalconas finales diseñadas, esto es, las 2-((*E*)-benciliden)-9-((*E*)-estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas **4a-f**.

A continuación, en los siguientes dos apartados se presentará la discusión de los resultados obtenidos en cada una de las etapas de las rutas de síntesis implementadas.

5.1. Síntesis de las (*E*)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxamidas (**2a-f**) y (*E*)-9-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas (**3a-f**).

Como quedó registrado en el apartado 4.2 de la Metodología, la preparación de las nuevas 4-estirilquinolinas **2a-f** y 9-estirildihidroacridinonas **3a-f** se abordó vía la reacción de *Friedländer* entre cantidades equimolares de las *orto*-amino-chalconas **1a-f** y los componentes dicarbonílicos 3-oxobutanamida y 1,3-ciclo-hexandiona en exceso de ácido acético glacial, utilizado como medio de reacción y catalizador (Figura 22). Mediante cromatografía de capa fina (CCF), se comprobó que a las 3-4 y 20-24 horas de reacción los productos de partida (2'-aminochalcona y componente 1,3-dicarbonílico) se habían consumido en su totalidad. En el caso de las reacciones que condujeron a **2a-f**, se observó la formación de un precipitado, el cual se filtró y, posteriormente, se lavó con una mezcla de heptano-acetato de etilo para remover impurezas, obteniendo así las correspondientes carboxamidas con rendimientos del 64-77%. El comportamiento de las 9-estirildihidroacridinonas **3a-f** fue diferente, pues éstas no precipitaron y fue necesario aislarlas de los respectivos crudos de reacción por cromatografía de columna, obteniéndose así con rendimientos del 57-68%.

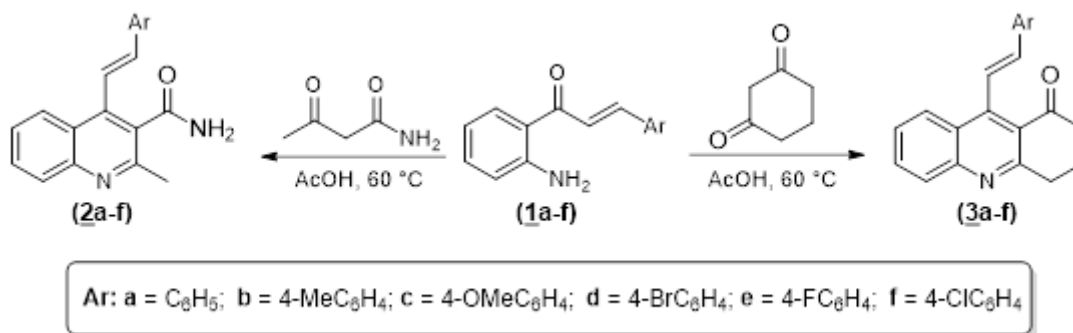


Figura 22. Síntesis de las 4-estirilquinolin-3-carboxamidas (**2a-f**) y 9-estirildihidroacridin-1-onas (**3a-f**).

Aunque los compuestos **2a-f** y **3a-f** representan sustancias sólidas, las primeras se descomponen cuando se intenta determinar sus puntos de fusión, mientras que las segundas presentan puntos de fusión bien definidos.

La caracterización estructural de estas dos clases de compuestos híbridos se realizó mediante espectroscopía infrarroja, espectrometría de masas de alta resolución y resonancia magnética nuclear (ver apartado 4.2).

La presencia del grupo amida en los espectros de infrarrojo de **2a-f** (Anexo A) se corroboró por las dos bandas amplias de intensidad media asociadas a las vibraciones de estiramiento de los enlaces N-H, que se observan entre 3175–3237 cm⁻¹, y por la banda estrecha de estiramiento asociada al grupo carbonilo C=O amídico, que se registra entre 1667–1674 cm⁻¹. Asimismo, en los espectros de IR de **3a-f** (Anexo B), en el intervalo de 1667–1681 cm⁻¹, se registra una banda de alta intensidad asociada a la vibración de tensión de un grupo carbonilo, que corrobora la formación del anillo fusionado de la ciclohexanona. Tanto en los espectros de **2a-f** como en los de **3a-f**, con valores de número de onda entre 1611–1626 cm⁻¹ y 1625–1667 cm⁻¹, respectivamente, se registra la banda de estiramiento de intensidad media asociada al enlace C=N endocíclico. En esta misma región o cercana a ella, entre 1597–1626 cm⁻¹ y 1541–1610 cm⁻¹, respectivamente, se registran las bandas de vibración de tensión generadas por el enlace C=C del fragmento estirilo. A números de onda menores, entre 1562–1567/1486–1506 cm⁻¹ y 1540–1561/1485–1509 cm⁻¹,

respectivamente, se registran las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión y flexión de los enlaces C=C aromáticos. Finalmente, el fragmento *E*-estirilo se identificó por la banda de absorción asociada a la vibración de flexión fuera del plano ($968\text{--}986\text{ cm}^{-1}$ y $953\text{--}982\text{ cm}^{-1}$, respectivamente), que es característica para un alqueno disustituido con una configuración *trans* (CHR=CHR').

Las fórmulas condensadas de **2a-f** y **3a-f** y sus correspondientes masas exactas, expresadas como la relación masa/carga (m/z), fueron determinadas con los espectros de masas de alta resolución, usando la técnica Q-TOF-ESI (ver apartado 4.2).

El análisis detallado de los espectros monodimensionales de RMN (^1H , ^{13}C y DEPT-135) y bidimensionales (HMBC y HSQC), permitió la asignación inequívoca de todos los átomos de hidrógeno y carbono que constituyen el esqueleto carbonado de las estructuras de **2a-f** y **3a-f**, con lo cual se concluyó la caracterización de cada una de ellas. Para mayor claridad, a continuación, se presenta, por separado, la discusión de las señales que se registraron en los respectivos espectros de estas dos clases de compuestos híbridos.

En la zona alifática de los espectros de RMN ^1H de **2** (tomados en DMSO- D_6), a $2.66\text{--}2.68$ ppm, se registra un singulete que integra para tres protones, el cual fue asignado al grupo metilo localizado en la posición 2-C. En la zona aromática, a $7.73\text{--}7.77$ ppm y $7.99\text{--}8.01$ ppm, se registran dos señales en forma de doblete (o singulete ancho), cada una integrando para un protón y con constantes de acoplamiento de $2.1\text{--}2.4$ y $2.3\text{--}2.4$ Hz, las cuales fueron asociadas a los dos protones del grupo amida ubicado en la posición 3-C; estos protones que fueron designados como H_A y H_B , tienen desplazamientos químicos diferentes debido a que el par de electrones libres del nitrógeno puede conjugarse con el doble enlace del grupo carbonilo amídico, causando cierto grado de planaridad en este fragmento e impidiendo su libre rotación. Por otro lado, es probable que exista un efecto de anisotropía magnética del carbonilo sobre el protón H_A ($-\text{CO}-\text{NH}_\text{A}$), lo que ocasiona que este protón resuene a campo más alto que su homólogo geminal. Las tres señales recién descritas identifican los vestigios estructurales que quedaron de la extinta 3-oxobutanamida,

y son la prueba incuestionable que demuestra que la reacción de *Friedländer* tuvo lugar.

Antes de empezar con la asignación de las señales de cada uno de los protones aromáticos, así como las de los dos protones vinílicos del fragmento estirilo, es necesario mencionar que algunas de las señales de estos protones no se resolvieron completamente, por ende, aparecen en los espectros de RMN ^1H como señales anchas o como multipletes, lo que imposibilitó la determinación de sus constantes de acoplamiento. Sin embargo, la asignación inequívoca de cada uno de los protones se corroboró mediante el análisis minucioso de los espectros de correlación heteronuclear HMBC, que se detallará más adelante.

Primero se examinarán las señales producidas por los cuatro protones del anillo de la quinolina (5-H, 6-H, 7-H y 8-H), luego las generadas por los protones del arilo del fragmento estirilo, y, finalmente, las de los protones vinílicos. Siguiendo este orden, en los espectros de los derivados **2a**, **2b**, **2d** y **2f**, la señal del protón 5-H se registra como un doblete de dobletes (dd) localizado en 8.20–8.21 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.4–8.5 y 1.3–1.4 Hz, asociadas a los acoples a tres (3J) y cuatro (4J) enlaces con los protones 6-H y 7-H, respectivamente; en los espectros de **2c** y **2e**, la señal de este protón se registra como un doblete (d) centrado en 8.21–8.26 ppm con una constante de acoplamiento de 8.3–8.4 Hz, correspondiente al acople 3J con el protón 6-H. La señal del protón 6-H, en los espectros de los derivados **2a**, **2d** y **2f**, se registra como un doblete de doblete de dobletes (ddd) centrado en 7.59 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.3–8.4 Hz, 6.8–6.9 Hz y 1.3–1.4 Hz, correspondientes a los acoples 3J con los protones 5-H y 7-H, y al acople a cuatro enlaces con el protón 8-H; en los espectros de **2b**, **2c** y **2e**, la señal del protón 6-H no se resuelve bien, ya que se encuentra solapada con las señales de uno de los protones vinílicos y/o de dos protones aromáticos pertenecientes al arilo del fragmento estirilo, por lo que se registra como un multiplete que integra para cuatro, tres y dos protones ubicados en: 7.51–7.63 ppm (6-H, H_A y 2'-H/6'-H, para **2b**), 7.60–7.64 ppm (6-H y 2'-H/6'-H, para **2c**), y 7.57–7.61 ppm (6-H y H_A , para **2e**).

En los espectros de **2a**, **2b**, **2d** y **2f**, la señal del protón 7-H también se presenta como un doblete

de doblete de dobletes (ddd) localizado en 7.75–7.76 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.3–8.4 Hz, 6.8–6.9 Hz y 1.4 Hz, resultantes de los acoplos con los protones 8–H y 6–H, además del acople a cuatro enlaces con el protón 5–H; en los espectros **2c** y **2e** su señal se solapa con la señal del protón amídico designado como H_A ($-\text{CO}-\text{NH}_A$), por lo que se registra como un multiplete que integra para dos protones ubicado en: 7.77–7.81 ppm, (para **2c**), y 7.74–7.78 ppm, (para **2e**). La señal del protón 8–H, en los espectros de **2a**, **2b**, **2d** y **2f**, se presenta como un doblete de dobletes (dd) centrado en 7.96–7.97 ppm con constantes de acoplamiento de 8.3–8.5 Hz y 1.3–1.4 Hz, correspondientes a los acoplos con los protones 7–H y 6–H, respectivamente; en los espectros de **2c** y **2e** su señal se registra como un doblete (d) centrado en 7.97–8.00 ppm con una constante de acoplamiento 3J de 8.4–8.5 Hz con el protón 7–H.

Las señales generadas por los protones aromáticos del fragmento estirilo se asignaron de la siguiente manera: en los espectros de **2a** y **2f**, las señales de los protones equivalentes 2'–H/6'–H se encuentran solapadas con la señal del protón H_A , por lo que se registran como multipletes que integran para tres protones y están ubicados en 7.65–7.67 ppm (para **2a**) y 7.68–7.71 ppm (para **2f**); en el espectro del derivado **2e**, la señal generada por estos protones se registra como un multiplete independiente localizado en la región de 7.70–7.74 ppm. En cambio, en los espectros de **2b** y **2c** estos protones resuenan como dobletes (d) centrados en 7.55 ppm y 7.61 ppm con constantes de acoplamiento de 8.0 Hz con los protones vecinos 3'–H/5'–H.

La señal correspondiente a los protones equivalentes 3'–H/5'–H, para el derivado **2a**, se registra como un triplete (t) centrado en 7.44 ppm con una constante de acoplamiento de 7.5 Hz. Mientras que en los espectros de **2b** y **2c**, 3'–H/5'–H resuenan como dobletes (d) con constantes de acoplamiento de 8.0 Hz, en los espectros de **2e** y **2f**, resuenan como multipletes localizados en 7.25–7.30 ppm y 7.49–7.52 ppm, respectivamente. Finalmente, en el espectro de **2d**, las señales de 2'–H/6'–H y 3'–H/5'–H se solapan generando un singulete ancho (sa) en 7.63 ppm, que integra para cuatro protones.

Para finalizar, las señales de los dos protones vinílicos, designados como H_A y H_B , aparecen

en todos los espectros como dobletes (d) con constantes de acoplamiento de 16.5–16.6 Hz, un valor que es característico para alquenos disustituídos con estereoquímica *trans* y del cual se infiere con total certeza que, durante la reacción de *Friedländer*, la estereoquímica *trans* de las aminochalconas **1a–f** de partida no se modificó. En todos los derivados de esta serie, la señal del protón H_B (7.12–7.15 ppm) se encuentra desplazada hacia campo más alto que la de su homólogo H_A (7.52–7.69 ppm). Esta diferencia en los desplazamientos químicos de estos dos protones se debe al efecto de anisotropía magnética que posiblemente ejerce el grupo carbonilo de la amida sobre el protón H_B, que por su disposición espacial, muy seguramente, se encuentra en el cono de protección de dicho grupo.

A manera de ejemplo, en la Figura 23 se reproduce el espectro de RMN ¹H del derivado **2d** y una expansión de la zona aromática, en el que se muestran las asignaciones de cada una de las señales registradas, con sus constantes de acoplamiento y sus respectivas integrales.

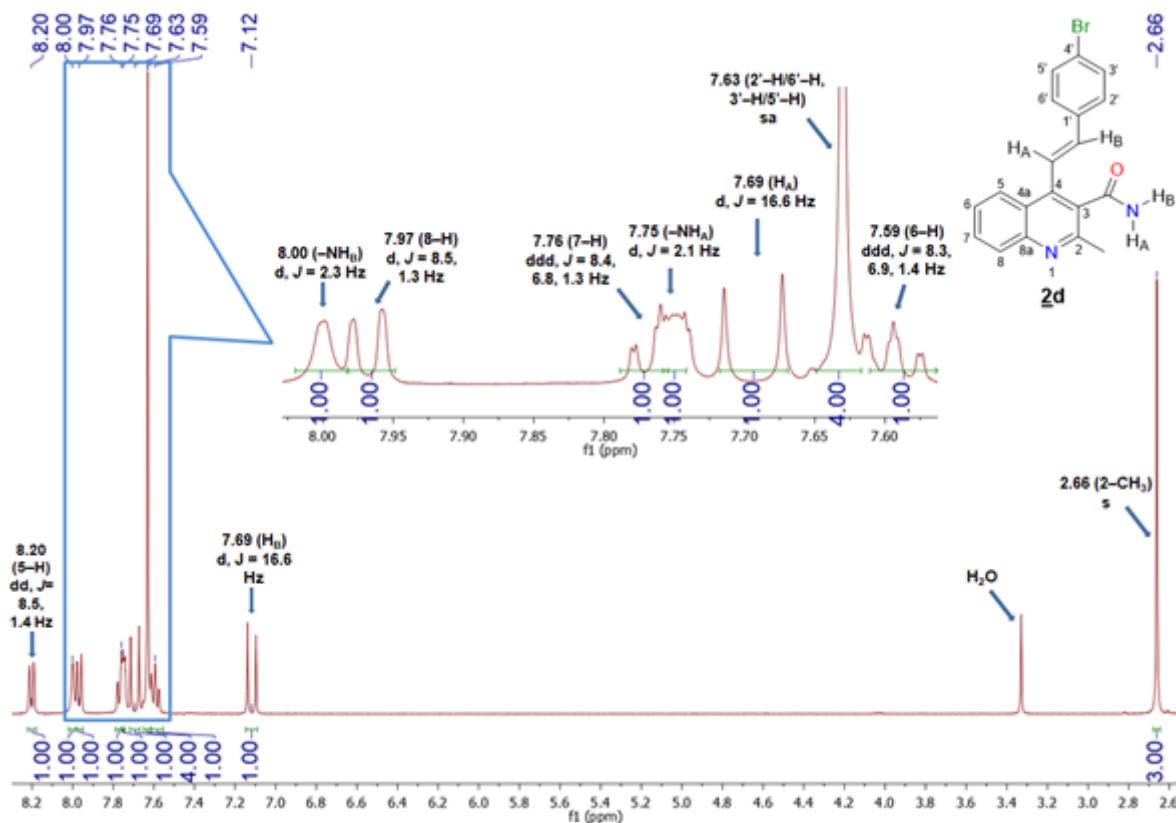


Figura 23. Espectro de RMN general ^1H y expansión de la región aromática de la (*E*)-4-(4-bromoestiril)-2-metilquinolina-3-carboxamida **2d** ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz).

Con respecto al análisis de los espectros de RMN ^{13}C (Anexo C) de **2a-f**, se constata que en éstos, además de las señales de los átomos de carbono del anillo de benceno y del fragmento estirilo provenientes de las chalconas precursoras **1a-f**, se registran cinco nuevas señales que fueron asociadas con el carbonilo amídico ($-\text{CONH}_2$), con los carbonos cuaternarios 2-C, 3-C y 4-C del anillo quinolínico, y con el carbono metílico 2-CH₃. La señal del carbonilo amídico se localiza a campo bajo, en 170.2–170.5 ppm, mientras que la del grupo metilo (2-CH₃) se registra a campo alto, en 23.1–23.6 ppm. Por su parte, la señal del carbono 2-C se observa en 155.0–155.1 ppm; la del carbono 3-C, en 130.5–130.7 ppm; y en 139.5–140.1 ppm, la del carbono 4-C.

Las señales asignadas a los carbonos quinolínicos 4a-C, 5-C, 6-C, 7-C, 8-C y 8a-C se localizan en: 124.7–124.9 ppm, 125.7–125.9 ppm, 126.8–127.0 ppm, 130.1–130.5 ppm, 129.0–129.2 ppm, y

146.2–147.1 ppm, respectivamente. En cuanto a los dos carbonos vinílicos $H_A C=$ y $=CH_B$, éstos se registran en 120.1–123.9 ppm y 135.9–137.6 ppm; cabe resaltar que en el espectro del híbrido **2e**, la señal de $H_A C=$ se registra como un doblete con una constante de acoplamiento de 2.2 Hz debido al acople que presenta con el átomo de flúor.

Por último, las señales de los carbonos del anillo de benceno del fragmento estirilo, es decir, los carbonos $1'-C$, $2'-C/6'-C$, $3'-C/5'-C$ y $4'-C$ están localizadas entre 129.5–136.9 ppm, 127.4–129.5 ppm, 114.8–132.2 ppm, y 122.1–162.7 ppm, respectivamente. Todas estas señales, en el espectro del derivado **2d**, se registran como dobletes debido al acople que presentan con el átomo de flúor. Mediante el análisis de los espectros de DEPT–135 (Anexo D) se pudo distinguir los tipos de carbonos presentes en las moléculas, constatándose la ausencia de señales de carbonos metilénicos en todos los espectros de **2a–f**, lo cual está en completa correspondencia con las estructuras esperadas. Las señales registradas en los espectros DEPT–135 corresponden a los carbonos aromáticos y vinílicos del fragmento estirilo y de la quinolina, es decir, a los carbonos $2'-C/6'-C$, $3'-C/5'-C$, $4'-C$ (en el caso de **2a**), $H_A C=$, $=CH_B$, y a los carbonos $5-C$, $6-C$, $7-C$ y $8-C$, respectivamente. Mientras que la señal del carbono metílico está asociada al grupo metilo en la posición $2-C$ de la quinolina, así como al metilo y metoxilo de la posición $4'-C$ (en los casos de **2b** y **2c**).

Para corroborar de manera fehaciente las conectividades de los sustituyentes en el anillo piridínico de la quinolina, es decir, el grupo metilo en $2-C$, el fragmento amida en $3-C$ y el estirilo en $4-C$, se analizaron los espectros de HMBC de esta serie. Para la primera conectividad, el singulete que fue asignado al $2-CH_3$ (2.66–2.68 ppm) presenta dos picos cruzados que resultan de las correlaciones con las señales de los carbonos $2-C$ (a dos enlaces) y $3-C$ (a tres enlaces). Para comprobar la segunda conectividad, se usó el pico cruzado que resulta de la correlación entre el doblete (d) asignado al protón amídico H_A (7.73–7.77 ppm) y la señal del carbono $3-C$. Para la tercera conectividad se tuvieron en cuenta los picos cruzados que resultan de las correlaciones (a tres enlaces) entre el doblete (d) del protón vinílico H_A (7.52–7.69 ppm) y las señales de los carbonos $1'-C$ y $3-C$, así como los picos cruzados producto de las correlaciones (a tres enlaces) entre el doblete (d) del protón

vinílico H_B (7.12–7.15 ppm) y las señales de los carbonos 4-C y 2'-C/6'-C.

Las correlaciones recién mencionadas se encuentran resaltadas en el espectro de HMBC del derivado **2d**, el cual se reproduce como ejemplo representativo en la Figura 24.

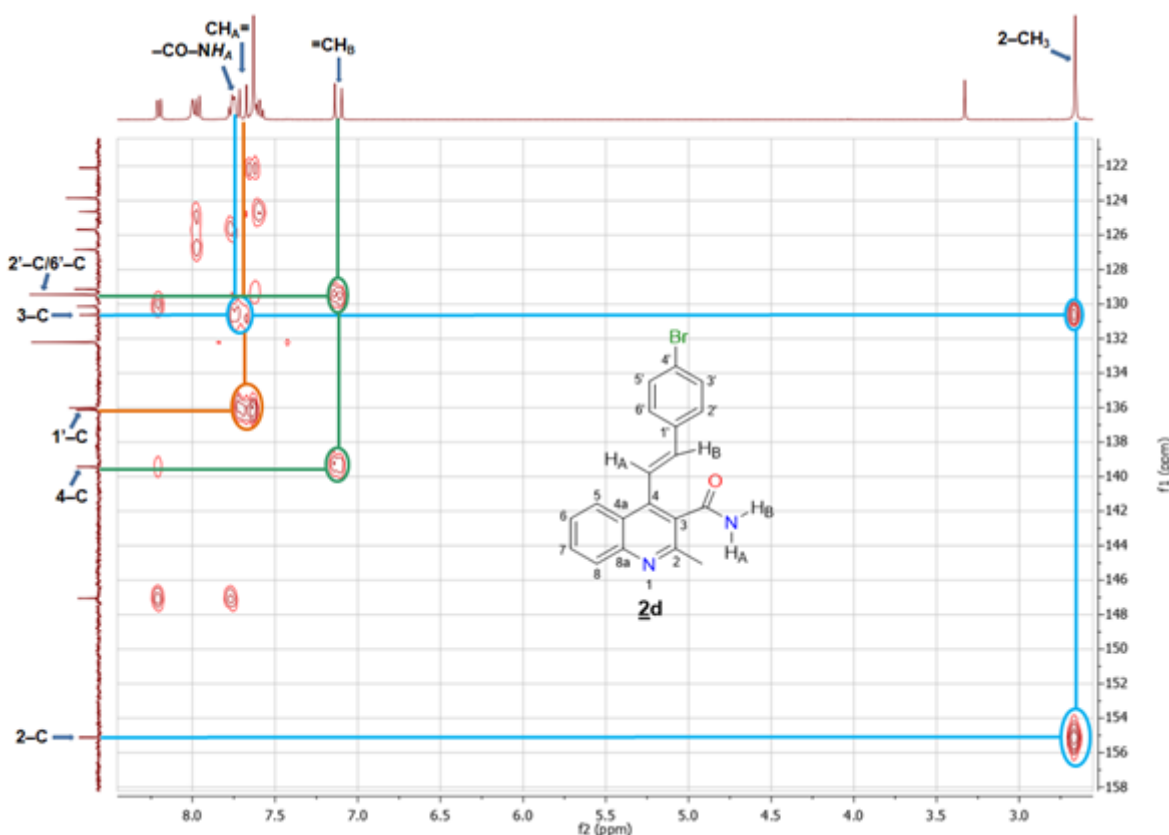


Figura 24. Espectro HMBC de la (*E*)-4-(4-bromoestiril)-2-metilquinolina-3-carboxamida **2d**.

El análisis de los espectros de HSQC corroboró también las asignaciones de los carbonos metínicos y metílicos y sus correspondientes hidrógenos. A manera de ejemplo representativo, en las Figura 25 y 26 se muestran las expansiones de la zona alifática y aromática del espectro HSQC del derivado **2d**, en las cuales se pueden observar claramente las correlaciones carbono–hidrógeno a un enlace.

Así, en la Figura 25 sólo se resalta el pico cruzado que correlaciona al singulete (s) de los protones metílicos (2-CH₃) con la señal del carbono metílico 2-CH₃. En tanto que en la expansión de la Figura 26, mucho más informativa, se resaltan los picos cruzados entre los dobletes de los

protones vinílicos y las señales de sus correspondientes carbonos, así como los picos cruzados entre las señales de los protones de la quinolina y del anillo bencénico del fragmento estirilo con las señales de sus correspondientes carbonos aromáticos.

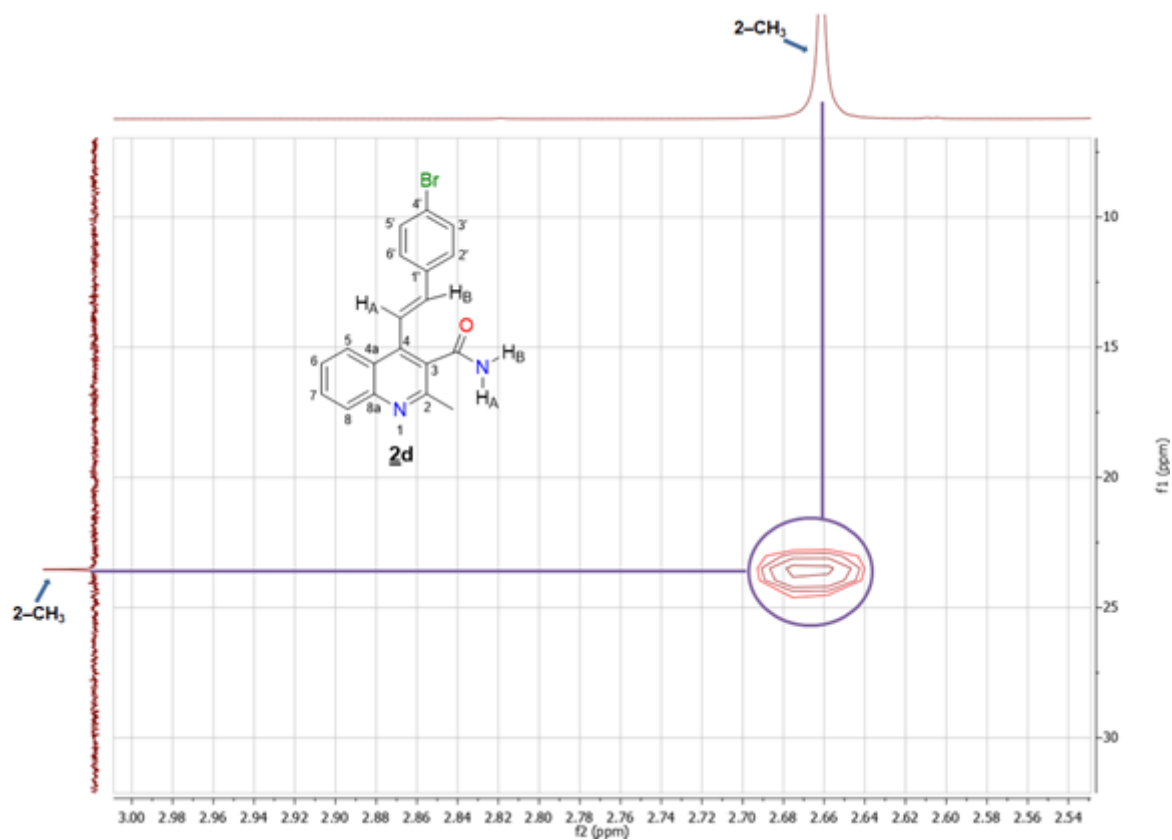


Figura 25. Expansión de la región alifática del espectro HSQC de la (*E*)-4-(4-bromoestiril)-2-metilquinolina-3-carboxamida **2d**.

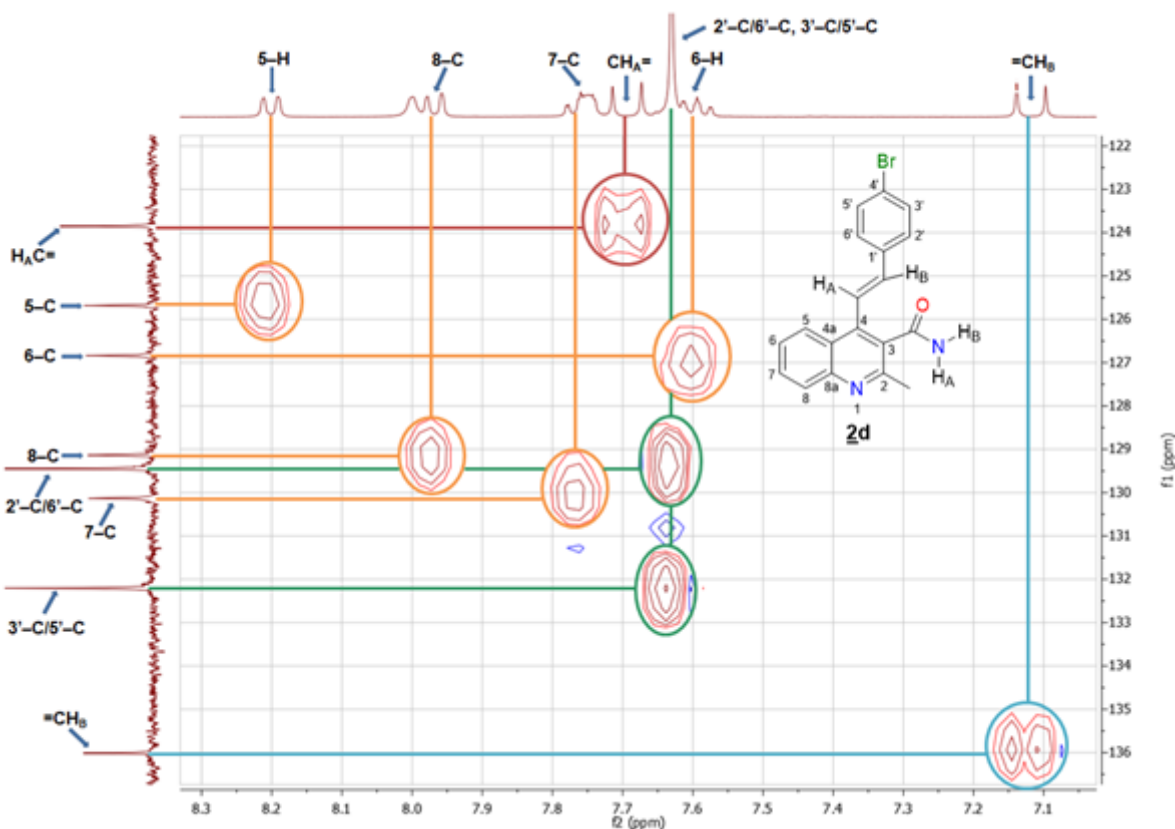


Figura 26. Expansión de la región aromática del espectro HSQC de la (*E*)-4-(4-bromoestiril)-2-metilquinolina-3-carboxamida **2d**.

Con este último análisis se concluye el análisis estructural de la serie **2a-f**, que condujo a la confirmación de la identidad inequívoca de cada uno de sus representantes.

Un análisis detallado análogo de los espectros de RMN ^1H de **3a-f** se presenta a continuación. En primera instancia, se constata la aparición de nuevas señales en la región alifática generadas por los protones metilénicos 2- $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, 3- $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ y 4- $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, cuyas asignaciones se realizaron de la siguiente manera: en los espectros de los derivados **3a**, **3b**, **3d** y **3f**, los protones 2- $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ resuenan como doblete de dobletes (dd) centrados en 2.80 ppm y con constantes de acoplamiento de 7.2–7.3 Hz y 5.9 Hz, mientras que en los espectros de **3c** y **3e** resuenan como tripletes (t) centrados en 2.79–2.80 ppm y con una constante de acoplamiento de 6.5–6.6 Hz; los protones 4- $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, en los espectros de **3a**, **3b** y **3d**, también resuenan como dobletes de dobletes (dd) localizados en 3.32–3.33

ppm y con constantes de acoplamiento de 6.9 Hz y 5.6–5.7 Hz, mientras que en los espectros de **3c**, **3e** y **3f** resuenan como tripletes (t) centrados en 3.32–3.33 ppm y con una constante de acoplamiento de 6.3 Hz; la señal de los protones 3–H_AH_B, en los espectros de **3a**, **3b**, **3d** y **3e**, se registra como un multiplete en el rango de 2.20–2.27 ppm, como un pentete (p) centrado en 2.23 ppm y con una constante de acoplamiento de 6.5 Hz, en el espectro de **3c**, y como un doblete de tripletes (dt) localizado en 2.25 ppm y con constantes de acoplamiento de 8.0 Hz y 6.0 Hz, en el espectro de **3f**.

Los protones metilénicos 2–H_AH_B, 3–H_AH_B y 4–H_AH_B, además de los acoplos con sus hidrógenos vecinos, deberían presentar acoplos entre sí debido a que están dispuestos de manera pseudoaxial y pseudoecuatorial, pero por la rapidez de la inversión conformacional del anillo rígido de ciclohexenona sólo se registra un único desplazamiento químico para los dos protones metilénicos. Las tres señales recién descritas identifican los vestigios estructurales que quedaron de la extinta 1,3–ciclohexanodiona, y son la prueba incuestionable de la formación del núcleo de la dihidroacridinona en la serie **3a–f**.

El resto de señales que se registran en los espectros de **3a–f** solo refuerza la afirmación anterior, pues son señales de protones provenientes de las 2'–aminochalconas **1** que se conservaron durante el proceso de la reacción de *Friedländer*, y que ahora son parte integral de los bloques estructurales que constituyen el armazón global de los híbridos **3a–f**. De las señales referidas, las más informativas son las de los dos protones vinílicos H_A y H_B, las cuales se registran como dobletes centrados en 7.87–7.96 ppm y 6.60–6.68 ppm, respectivamente, con constantes de acoplamiento de aproximadamente 16.5 Hz, un valor que, como ya quedó consignado, es característico para alquenos disustituidos con configuración *trans* y que, además, confirma que la estereoquímica *trans* del fragmento chalcona en **1** se conservó durante la reacción de *Friedländer*. Al igual que lo observado en los espectros de **2a–f**, es probable que el protón H_B, por su disposición espacial, caiga en el cono de protección anisotrópica del carbonilo, y por ello resuena a campo más alto que su homólogo H_A.

El otro bloque de señales está asociado a los protones del anillo bencénico del fragmento estirilo, y se registran, en su mayoría, como multipletes (m); la asignación inequívoca de cada uno de estos

multipletos fue corroborada con ayuda de los espectros bidimensionales de correlación heteronuclear HMBC. Del análisis combinado de estos espectros se estableció que, en los espectros de RMN ^1H de **3a**, **3e** y **3f**, el multiplete generado por los protones equivalentes $2'\text{-H}/6'\text{-H}$ es el que se registra en 7.61–7.70 ppm, 7.60–7.74 ppm y 7.56–7.59 ppm, respectivamente, y el de los protones $3'\text{-H}/5'\text{-H}$, el que se aparece en 7.38–7.46 ppm, 7.09–7.14 ppm y 7.37–7.40 ppm, respectivamente. Cabe aclarar que en el espectro de **3a**, en la región 7.30–7.36 ppm, aparece un multiplete adicional que fue asignado al protón $4'\text{-H}$. En los espectros de **3b** y **3c**, las señales generadas por los protones $2'\text{-H}/6'\text{-H}$ y $3'\text{-H}/5'\text{-H}$ se registran como dobletes (d) localizados en los rangos de 7.55–7.59 ppm y 6.95–7.23 ppm, respectivamente, con constantes de acoplamiento 3J de 8.0–8.6 Hz. Mientras que en el espectro de **3d**, las señales de los protones $2'\text{-H}/6'\text{-H}$ y $3'\text{-H}/5'\text{-H}$ se solapan con la del protón quinolínico 7-H , por lo que se registran como un multiplete (m) que integra para cinco protones y aparece entre 7.50–7.55 ppm.

El tercer grupo de señales es el de los cuatro protones de la quinolina, los cuales fueron asignados de la siguiente manera: en los espectros de **3a**, **3b**, **3d** y **3e**, los protones 5-H y 8-H resuenan como doblete de dobletes (dd) centrados en 8.04–8.05 ppm y 8.31–8.37 ppm, con constantes de acoplamiento 3J de 8.4–8.6 Hz y 8.4–8.7 Hz, y constantes de acoplamiento 4J de 1.3–1.4 Hz y 1.4 Hz, respectivamente. Adicionalmente, mientras estos dos protones en el espectro **3c** resuenan como dobletes (d) localizados en 8.03 ppm y 8.37 ppm y con una constante de acoplamiento 3J de 8.4 Hz, en el espectro de **3f** resuenan como dobletes de doblete de dobletes (ddd) debido a los acoplos 3J con el protón $6\text{-H}/7\text{-H}$, 4J con el protón $7\text{-H}/6\text{-H}$ y 5J con el protón $8\text{-H}/5\text{-H}$, cuyas constantes de acoplamiento son de 8.4/8.5 Hz, 1.3/1.4 Hz y 0.6 Hz, respectivamente.

Las señales de los protones 6-H y 7-H , en todos los espectros (excepto en el espectro de **3d**, para el protón 7-H), se registran como dobletes de doblete de dobletes (ddd) localizados en 7.79–7.81 ppm y 7.51–7.53 ppm, respectivamente, con constantes de acoplamiento de 8.3–8.4/8.2–8.4 Hz, 6.8–7.2/6.8–7.2 Hz, y 1.4/1.3–1.4 Hz, las cuales corresponden a los dos acoplos 3J con los protones $5\text{-H}/8\text{-H}$ y $7\text{-H}/6\text{-H}$ y al acople 4J con el protón $8\text{-H}/5\text{-H}$, respectivamente. Como ya se mencionó,

en el espectro de **3d**, la señal del protón 7-H se registra como un multiplete en la región de 7.50–7.55 ppm, ya que se solapa con las señales de los protones 2'-H/6'-H y 3'-H/5'-H.

Todas las señales recién discutidas se pueden apreciar en el espectro de RMN ^1H del derivado **3d** y su expansión de la zona aromática, que se reproducen en la Figura 27.

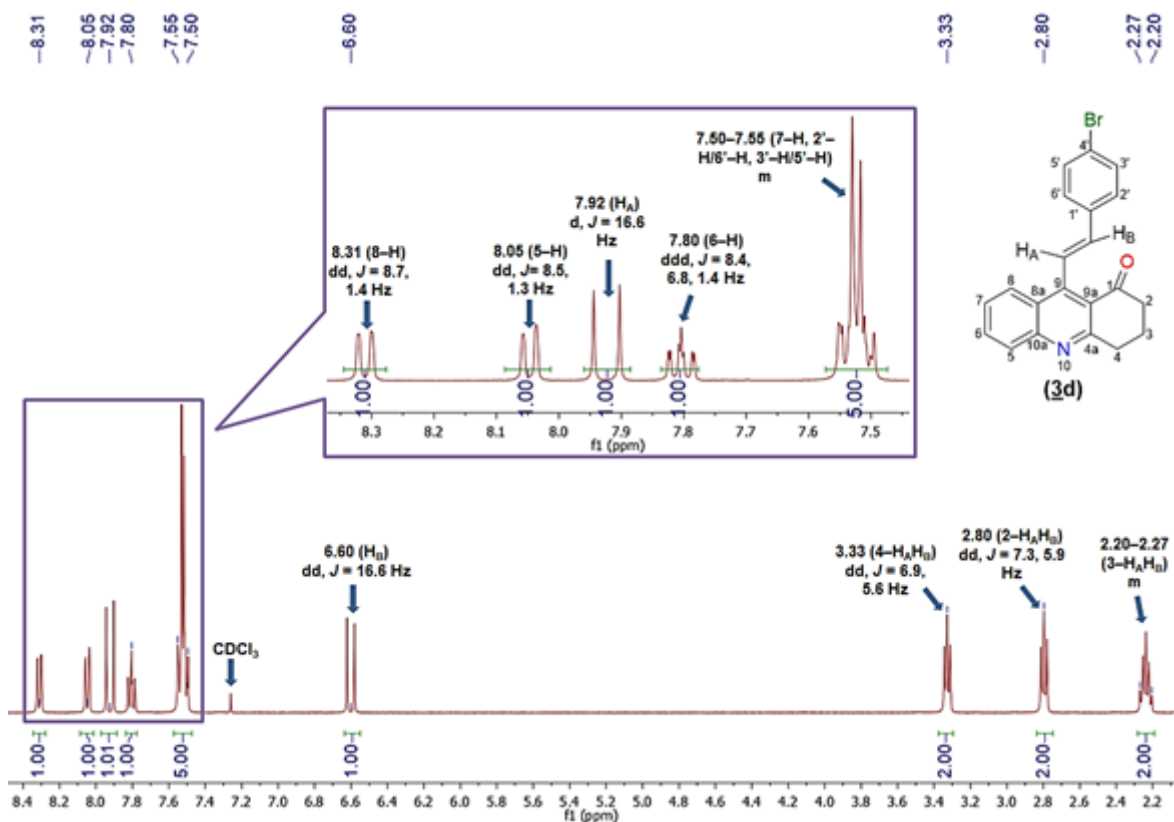


Figura 27. Espectro general de RMN ^1H y expansión de la región aromática (*E*)-9-(4-bromostiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona **3d**. (CDCl_3 , 400 MHz).

En cuanto al análisis de los espectros de RMN ^{13}C de **3a–f** (Anexo E), se constata que, en éstos, además de las señales de los átomos de carbono del anillo de benceno y del fragmento estirilo provenientes de las chalconas precursoras **1a–f**, se registran las señales de los carbonos que identifican los vestigios estructurales de la extinta 1,3-ciclohexandiona, corroborándose así la identidad estructural de cada uno de los representantes de la serie **3**. Sin embargo, el análisis se enfocará principalmente en las señales de los carbonos que están directamente asociados al anillo

de la ciclohexanona que se encuentra fusionado al anillo de la quinolina, es decir, en la señal del carbono carbonílico 1-C=O y en las señales de los carbonos metilénicos alifáticos 2-C, 3-C y 4-C, así como en las señales de los carbonos cuaternarios 4a-C y 9a-C, las cuales, en ese mismo orden, se registran en 199.6 ppm, 40.9–41.0 ppm, 21.4 ppm, 34.6–34.7 ppm, 162.1 ppm, y 122.9–123.1 ppm, respectivamente.

Como complemento, el enlace olefínico del fragmento estirilo $C_9-H_A C=CH_B-C_{1'}$ quedó definido por las señales que se registraron en 123.6–126.7 ppm y 134.8–136.6 ppm, asignadas a los carbonos $H_A C$ y CH_B , respectivamente, y por las señales que aparecen en 148.9–149.7 ppm y 129.7–136.8 ppm, las cuales fueron asignadas a los carbonos 9-C y 1'-C, respectivamente.

Mediante el análisis de los espectros de correlación heteronuclear HMBC se corroboraron las asignaciones de todos los átomos de carbono y de hidrógeno, así como las conectividades del anillo de la quinolina a través de las señales de sus carbonos 8a-C, 9-C, 9a-C y 4a-C, con las señales de los protones vinílicos H_A y H_B , y con las señales de los protones 2- $H_A H_B$, 3- $H_A H_B$ y 4- $H_A H_B$ de la ciclohexanona, y la conectividad del benceno del estirilo a través de las señales de sus carbonos equivalentes 2'-C/6'-C y del carbono ipso 1'-C, con las señales de los protones vinílicos H_A y H_B .

Para mayor claridad de lo recién expuesto, y también como un ejemplo representativo, en las Figura 28 y Figura 29 se reproducen sendas expansiones de las zonas aromática y alifática del espectro HMBC del derivado **3d**, en las que se resaltan las correlaciones mencionadas.

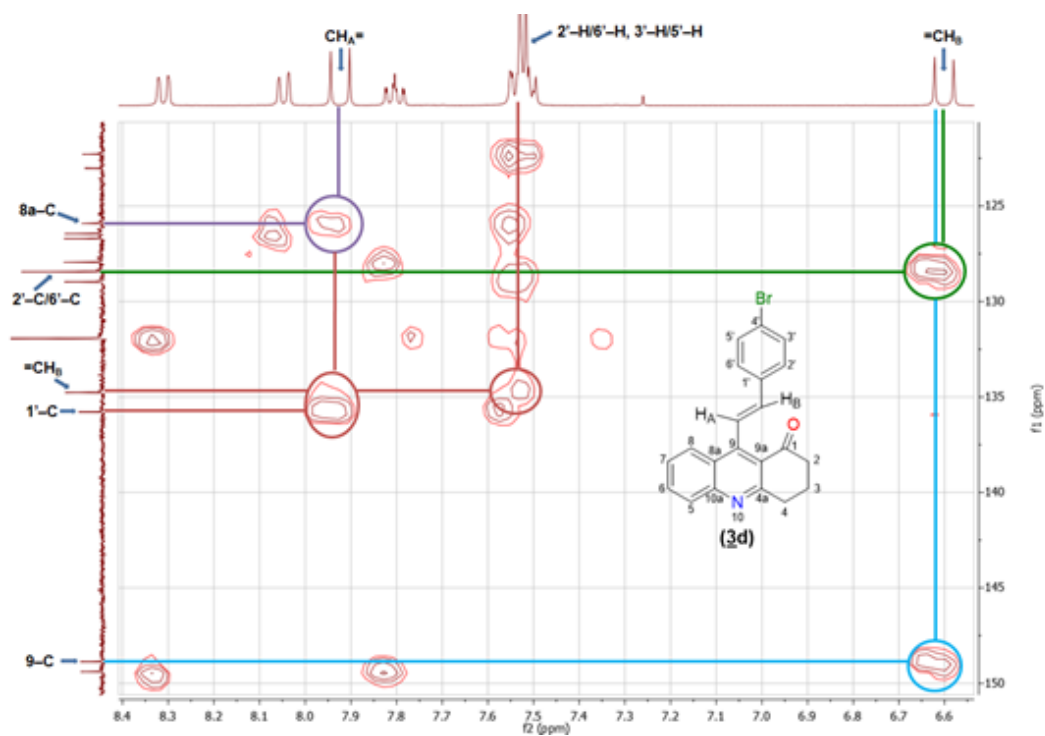


Figura 28. Expansión de la región aromática del espectro de HMBC de la (*E*)-9-(4-bromoestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-ona **3d**.

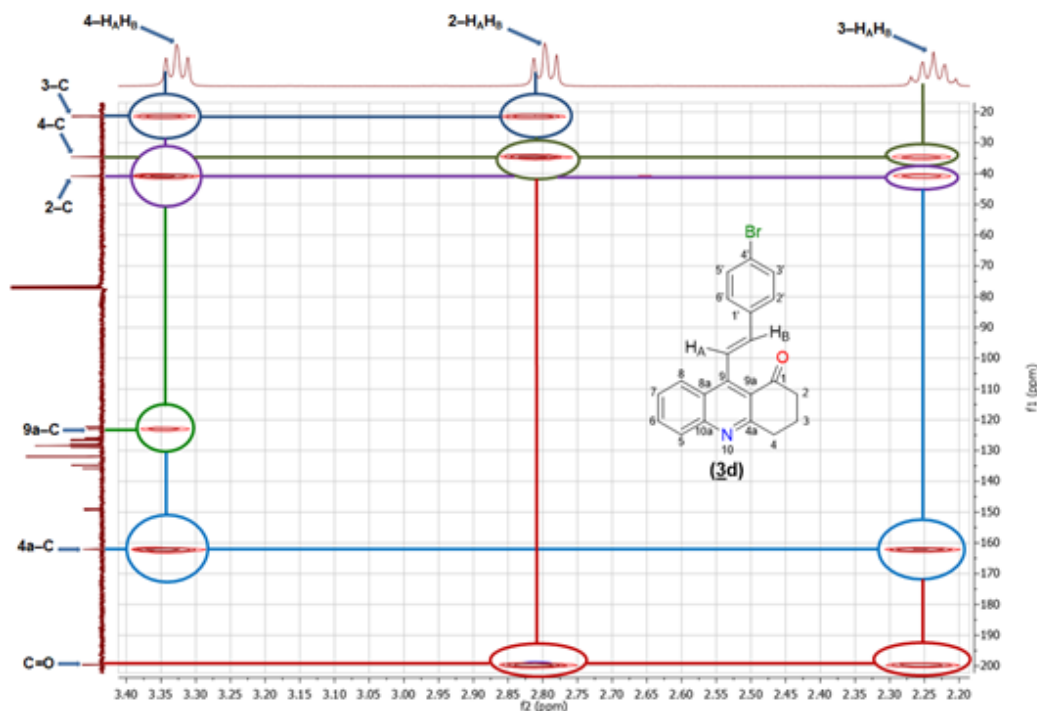


Figura 29. Expansión de la región alifática del espectro de HMBC de la (*E*)-9-(4-bromoestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-ona **3d**.

Los resultados que se presentaron y analizaron en este apartado demuestran, una vez más, que las *orto*-aminochalconas **1** son sustratos apropiados para ser explotados con gran acierto en las condiciones clásicas de la reacción de *Friedländer*, y se suman a los anteriormente obtenidos cuando se emplearon otros componentes dicarbonílicos como la 2,4-pentanodiona, (Rodríguez, 2018), la benzoinacetona (Plata, 2018) y el y el benzoinacetato de etilo, (Meléndez, 2018) también refrendan la validez de las rutas de síntesis diseñadas para acceder a compuestos híbridos funcionalizados del tipo estirilquinolina.

5.2. Preparación de las nuevas 2-((*E*)-benciliden)-9-((*E*)-estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas (**4a-f**)

Con las 9-estirildihidroacridinonas híbridas **4a-f** completamente caracterizadas, y teniendo en cuenta que éstas poseen hidrógenos α -enolizables en sus estructuras, que, en principio, son similares

a los hidrógenos α de la 2-aminoacetofenona que se utilizó para preparar las 2'-aminochalconas de partida **1**, se procedió a evaluar su comportamiento químico frente a la acción del benzaldehído en las condiciones clásicas de la condensación de *Claisen-Schmidt*, con el propósito de acceder a la serie de 2-((*E*)-benciliden)-9-((*E*)-estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas **4** diseñadas.

Para lograr este cometido, cantidades equimolares de cada una de las dihidroacridinonas **3a-f** y del benzaldehído se hicieron reaccionar en una solución etanólica de hidróxido de potasio a la temperatura del ambiente (Figura 30.) Los controles de los avances de las reacciones por cromatografía de capa fina (CCF), señalaron que, al cabo de 2-3 horas, los precursores se habían consumido completamente, y que, en cada caso, un nuevo producto mayoritario se había formado, el cual, después de la correspondiente purificación por cromatografía en columna y caracterización estructural completa, resultó ser la chalcona esperada, es decir, los derivados de la nueva serie de 2-((*E*)-benciliden)-9-((*E*)-estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas **4**, aisladas como sustancias sólidas con rendimientos moderados del 50-60%.

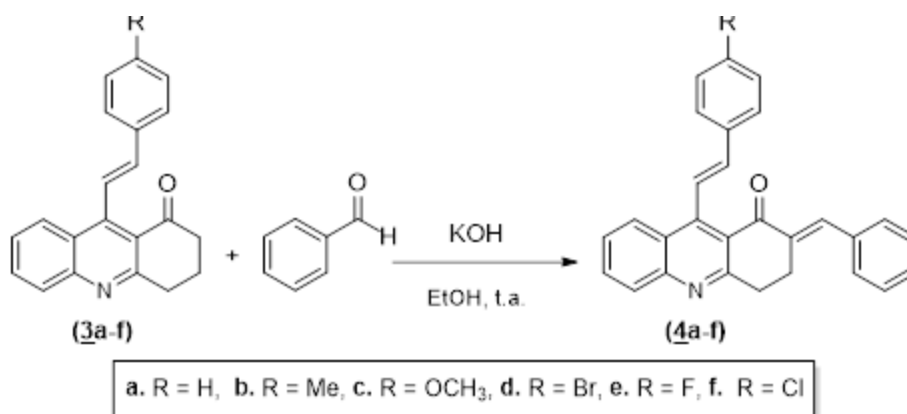


Figura 30. Síntesis de las 9-estirilacridina-chalconas (**4a-f**.)

Tal como se procedió con la caracterización de las series de compuestos **2** y **3**, la identidad estructural de cada uno de los nuevos híbridos moleculares **4a-f** se determinó utilizando la espectroscopía infrarroja y la resonancia magnética nuclear, y para corroborar las fórmulas condensada y las masas exactas de cada derivado, se empleó la espectrometría de masas de alta resolución.

Al analizar los espectros IR de **4a-f** (Anexo F), se constata que la frecuencia de vibración asociada al grupo carbonilo se desplazó levemente hacía números de onda más pequeños ($1657\text{--}1663\text{ cm}^{-1}$) con respecto a la registrada en los espectros de sus progenitores **3a-f** ($1667\text{--}1681\text{ cm}^{-1}$), lo cual es consistente y característico para un carbonilo de tipo enona conjugado. La presencia de esta banda de absorción representa la primera evidencia de la formación de las chalconas esperadas. Igual comportamiento se observó para las bandas de tensión asociadas al enlace C=N endocíclico del núcleo de la dihidroacridinona y al enlace C=C del fragmento estirilo, así como para las vibraciones de tensión y flexión de los enlaces C=C aromáticos, que se registraron en las regiones de $1625\text{--}1662\text{ cm}^{-1}$, $1602\text{--}1627\text{ cm}^{-1}$, $1561\text{--}1564\text{ cm}^{-1}$ y $1485\text{--}1491\text{ cm}^{-1}$, respectivamente. Finalmente, en el rango de $963\text{--}989\text{ cm}^{-1}$, se registró la flexión fuera del plano que es característica para un alqueno disustituido con una configuración *trans* (CHR=CHR').

Las fórmulas condensadas de **4a-f** y sus correspondientes masas exactas, expresadas como la relación masa/carga (m/z), fueron determinadas con los espectros de masas de alta resolución, usando la técnica Q-TOF-ESI (ver apartado 4.3).

El análisis minucioso y combinado de los espectros monodimensionales de RMN (^1H , ^{13}C y DEPT-135) y bidimensionales de correlación heteronuclear (HMBC y HSQC), permitió la asignación de todos los átomos de hidrógeno y carbono que constituyen las moléculas analizadas (ver apartado 4.3), recabándose así la información requerida para la determinación inequívoca de las estructuras de los nuevos híbridos **4a-f**. Para el análisis de las asignaciones de los protones y carbonos que constituyen el esqueleto carbonado de las moléculas de la serie **4**, además de las señales de los hidrógenos y carbonos metilénicos 3-CH₂/4-CH₂, sólo se consideraron las nuevas señales que se registraron en sus respectivos espectros, es decir, las señales generadas por los protones y carbonos del nuevo fragmento bencilideno, ya que son esas señales las que ratifican la formación de las chalconas híbridas finales.

Esta simplificación en el análisis de todas las señales que se registraron en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C fue motivada por el hecho de que, al comparar los espectros de **4** con los espectros

de sus precursores **3**, se evidenció que, tanto en los espectros de **3** como en los de **4**, todas las señales de los protones y carbonos del anillo de la quinolina, así como los protones y carbonos del fragmento fenil(aril)vinilo en 9-C presentan desplazamientos químicos muy similares, y se registran prácticamente con las mismas multiplicidades. Por ejemplo, mientras que en los espectros de **3**, los protones vínicos H_A y H_B se registran como dobletes centrados en 7.87–7.96 y 6.60–6.68 ppm, en los espectros de **4**, se registran en 7.95–8.04 y 6.69–6.78 ppm, también como dobletes; los correspondientes carbonos vínicos $H_A C$ y $=CH_B$, en los espectros de **3**, se registran en los intervalos de 123.6–126.7 y 134.8–136.6 ppm, mientras que en los espectros de **4**, aparecen en 123.1–126.4 y 135.3–137.2 ppm.

Al analizar los espectros de RMN 1H y ^{13}C de **4**, se constata, en primer lugar, no solo la ausencia de las señales correspondientes a los protones y carbono metilénicos 2- $H_A H_B$, señales que eran características en los espectros de los precursores **3** (2.79–2.80 ppm y 40.9–41.0 ppm, respectivamente), pero también la presencia, en la zona aromática, a 135.6–135.8 ppm, de una señal adicional correspondiente a un carbono cuaternario, la cual fue asignada al nuevo carbono bencilidénico 2-C. Asimismo, se advierte que las señales de los protones y carbono metilénicos 3- $H_A H_B$ se desplazaron considerablemente hacia campo bajo respecto de lo observado en los espectros de sus precursores **3** (3.20–3.25 ppm y 25.9 ppm vs 2.20–2.27 ppm y 21.4 ppm), registrándose en la misma zona en la que resonaron sus hidrógenos/carbono vecinos 4- $CH_A H_B$ (3.27–3.32 ppm y 33.6–33.7 ppm, respectivamente); los desplazamientos químicos, pero no la multiplicidad, de estos últimos protones/carbono prácticamente son los mismos que presentaron sus protones/carbono homólogos en los espectros de **3**. Este desplazamiento hacia campo bajo de las señales de los protones 3- $H_A H_B$ se debe, probablemente, a la tensión angular adicional que le imparte el doble enlace al anillo de ciclohexanona, lo que ocasiona que dichos hidrógenos (al ser alílicos) caigan en el cono de desprotección de la nube pi de ese enlace doble enónico. En segunda instancia, se debe destacar la aparición de señales adicionales en la región aromática, que en conjunto integran para seis protones, las cuales fueron asignadas a los cinco protones aromáticos designados como

2'-H/6'-H, 3'-H/5'-H y 4'-H, y al protón enónico designado como H_A'.

En todos los espectros, las señales de los protones 2'-H/6'-H y 3'-H/5'-H se solapan generando, entre 7.41–7.49 ppm, un multiplete que integra para cuatro protones. El protón 4'-H también resuena como multiplete, pero a campo ligeramente más alto, a 7.33–7.40 ppm. Y, finalmente, el singulete que se aprecia a 7.93 ppm, en todos los espectros, es la señal generada por el protón enónico H_A'.

A modo de ejemplo, en la Figura 31 se reproduce el espectro de RMN ¹H de **4d** con una expansión de la zona aromática y con todas las señales de sus protones asignadas.

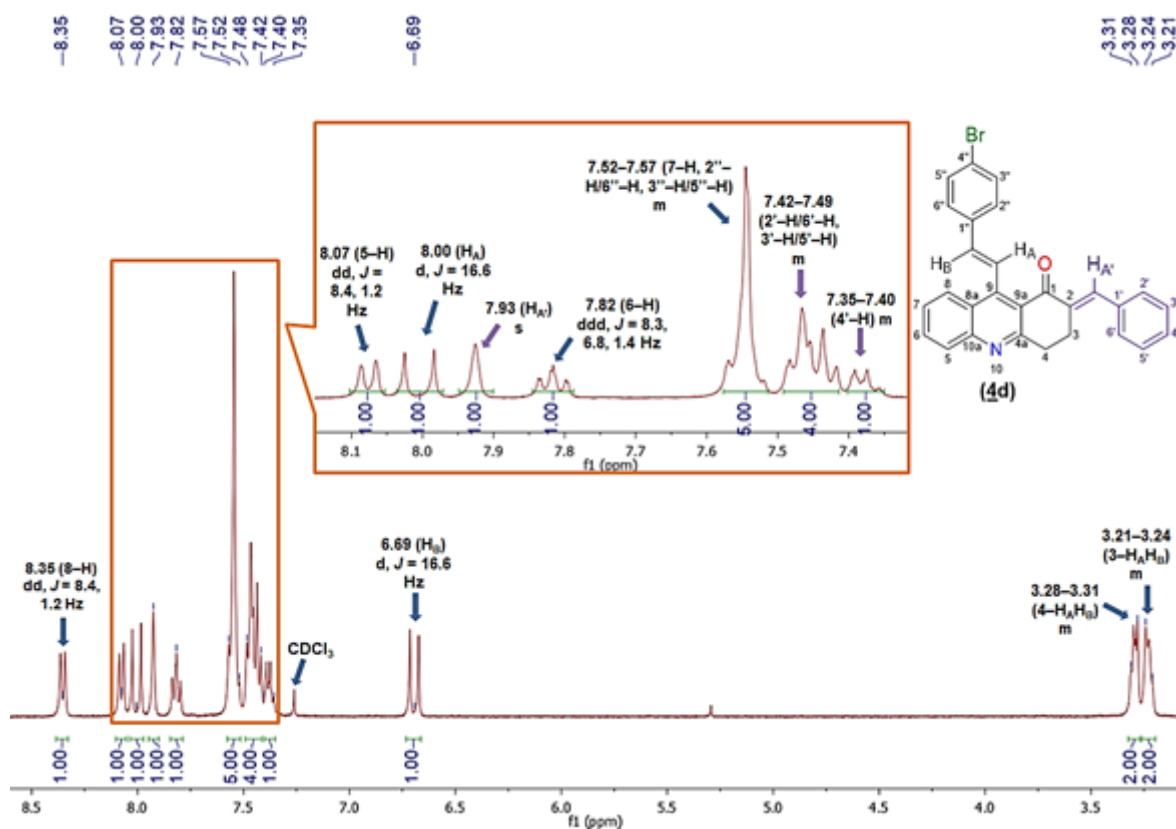


Figura 31. Espectro de RMN ¹H y expansión de la región aromática de la 2-((*E*)-benciliden)-9-((*E*)-4-bromoestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-ona **4d** (CDCl₃, 400 MHz).

Como se mencionó anteriormente, la asignación de los átomos de carbono se enfocará exclusivamente en las señales de los carbonos del fragmento bencilideno (exceptuando el carbono 2-C, que

ya fue asignado), siendo el carbono ipso $1'-C$ el que generó la señal que se registró en la región de 135.6–135.9 ppm, los dos pares de carbonos equivalentes $2'-C/6'-C$ y $3'-C/5'-C$, los responsables de las señales que se observan entre 130.0–130.1 ppm y 128.9–129.1 ppm, respectivamente, en tanto que el carbono aromático $4'-C$ y el carbono enónico $=CH_A$ fueron los responsables de las señales que aparecen en los rangos comprendidos entre 128.5–128.8 ppm y 137.5–137.7 ppm, respectivamente.

Finalmente, la señal que se observa a 188.7–188.8 ppm fue asignada al carbono carbonílico α,β -insaturado, que por su misma naturaleza, es decir, por su menor diferencia de densidad electrónica, resuena a campo más alto (en aproximadamente 12 ppm) que el carbonilo de los precursores **3**.

Las asignaciones de los protones y carbonos recién descritas, junto con las asignaciones de los carbonos 5–C–8–C de la acridinona y sus correspondientes hidrógenos, se pueden apreciar con total claridad en la expansión del espectro de HSQC del derivado **4d** que se reproduce en la Figura 32, a modo de ejemplo representativo.

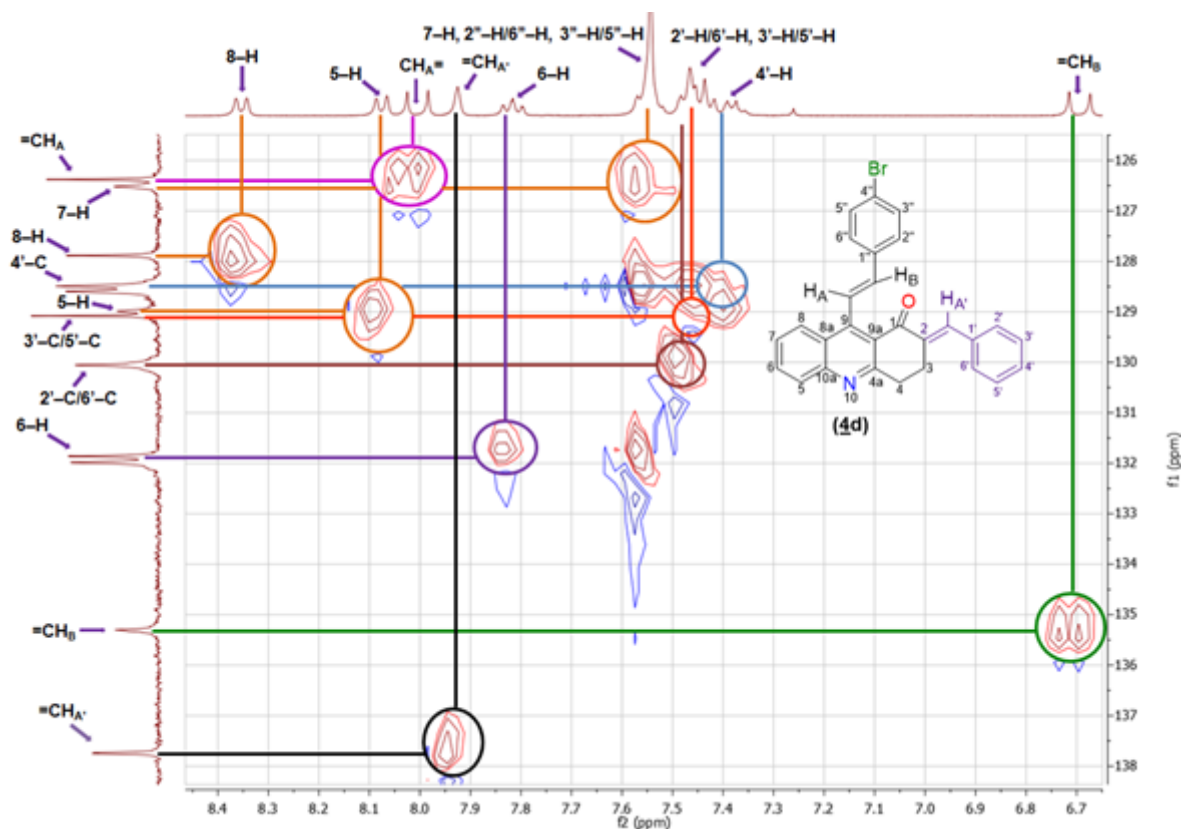


Figura 32. Expansión de la región aromática del espectro de HSQC de la 2-((*E*)-bencilideno)-9-((*E*)-4-bromoestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-ona **4d**.

Todas las asignaciones de los protones y carbonos de los híbridos moleculares **4** fueron corroboradas con el análisis de los espectros de correlación heteronuclear HMBC, en los que se destacaron las correlaciones (picos cruzados) a dos y tres enlaces que definieron las conectividades del anillo de la dihidroacridinona con los fragmentos estirilo y bencilideno, tal como se puede apreciar en la expansión de la zona aromática del espectro HMBC del compuesto **4d** que se reproduce en la Figura 33

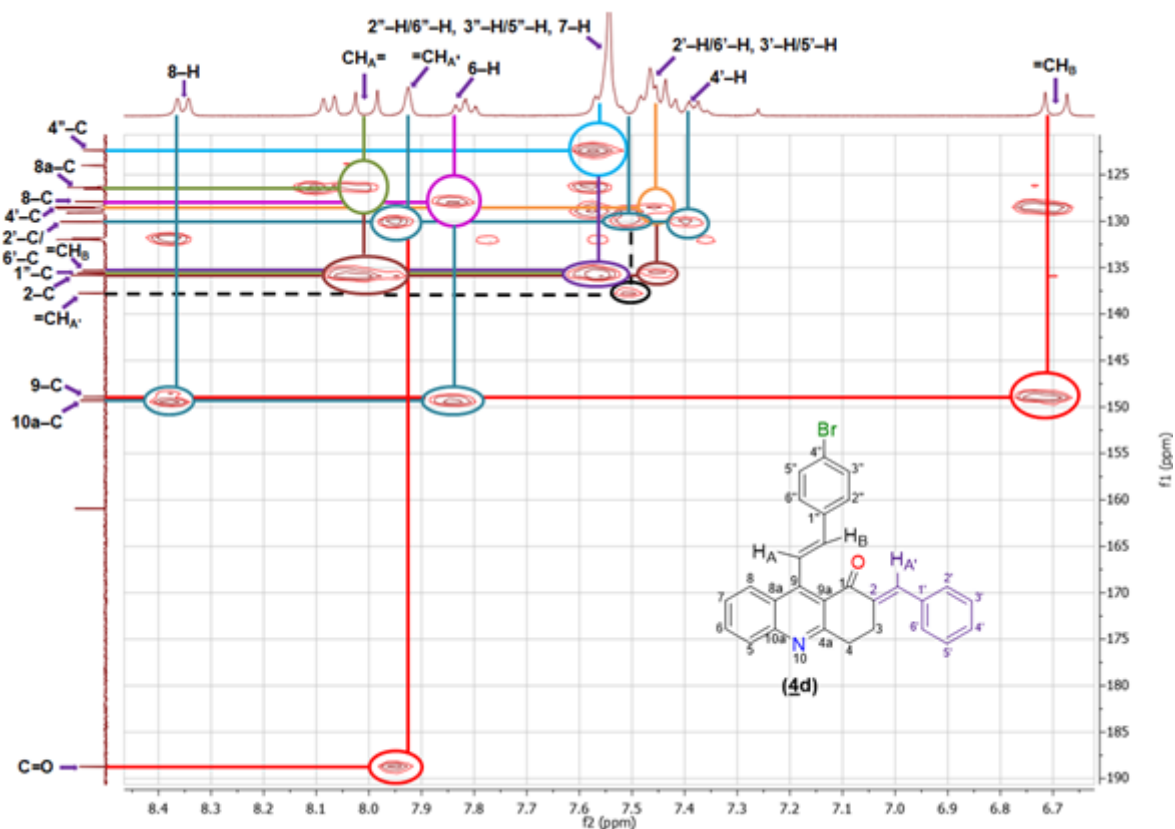


Figura 33. Expansión de la zona aromática del espectro de HMBC de la 2-((*E*)-bencilideno)-9-((*E*)-4-bromoestiril)-3,4-dihidroacridin-1(*2H*)-ona **4d**.

Finalmente, con el ánimo de determinar la configuración del fragmento bencilideno en las nuevas chalconas **4**, se seleccionó el derivado **4d** para ser analizado con ayuda del espectro NOESY, el cual registró una interacción espacial fuerte entre las señales de los protones aromáticos 2'-H/6'-H y el multiplete asignado a los protones metilénicos 3-H_AH_B (Figura 34); esta interacción espacial sólo es posible si el anillo de benceno del fragmento bencilideno está dispuesto de la manera como se ha representado a lo largo de esta discusión, esto es, si la configuración de ese fragmento es *E*.

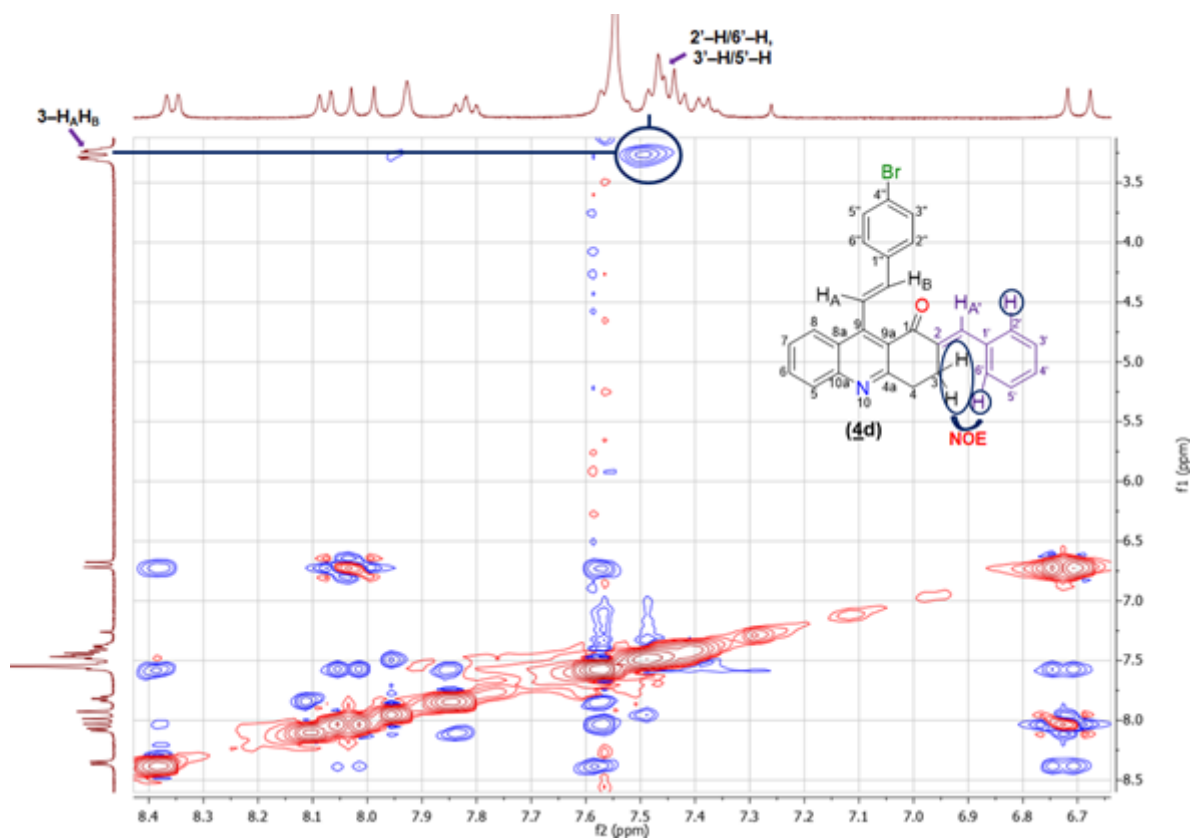


Figura 34. Espectro NOESY de la 2-((*E*)-benciliden)-9-((*E*)-4-bromoestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-ona **4d**.

6. Actividad anticancerígena de las nuevas series (**2a-f**), (**3a-f**) y (**4a-f**).

6.1. Generalidades

El concepto de cáncer hace referencia a un amplio grupo de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo anormal de las células, que se dividen de forma descontrolada y, además, tienen la habilidad de invadir diferentes tejidos del cuerpo provocando la destrucción de éstos (Fior y Zilhão, 2019). Siendo esta última característica la que define el proceso denominado metástasis. Además de las características anteriormente mencionadas, la mayoría de las células cancerígenas también presentan otras, tales como la evasión de la apoptosis, el potencial replicativo ilimitado, y la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos), entre otras (Pecorino, 2012). Todos estos

factores causan la acumulación y preservación de células que poseen mutaciones, ocasionando la generación de tumores malignos.

Existen diversos tipos de cáncer de acuerdo con los tejidos u órganos en donde se forman. Dentro de esta clasificación se destacan los carcinomas, las leucemias, los linfomas, los sarcomas, los melanomas, los mielomas, y los tumores cerebrales y de la médula espinal. Los carcinomas se presentan en las células epiteliales que son las que cubren las superficies internas y externas del cuerpo. Las leucemias se originan en las células sanguíneas. Los linfomas se caracterizan por la acumulación de linfocitos (células T o células B) en ganglios linfáticos, vasos linfáticos y en otros órganos. Los sarcomas se originan en el hueso y en tejidos blandos. Y, por último, los melanomas y mielomas son tumores que se presentan en los melanocitos y en las células plasmáticas, respectivamente (*What Is Cancer? - National Cancer Institute, s.f.*).

La Organización Mundial de la Salud informó que durante el 2018 el cáncer afectó 18 millones de personas y dejó un saldo de 9.5 millones de defunciones (Globocan, s.f.). Además, en ese mismo año, en Colombia, se registraron 22.741 decesos en la población masculina y 23.316 en la femenina, siendo los cánceres de seno, próstata, colon, estómago y pulmón los predominantes en ambos sexos (Globocan, 2018). En el año 2019, el Departamento Administrativo Nacional de Estadística informó que el cáncer se encuentra entre las diez primeras causas de muerte en Colombia (DANE, s.f.).

Con la misión de liderar, conducir y apoyar la investigación sobre el cáncer a lo largo de la nación, así como para aumentar el conocimiento científico y ayudar a las personas a prolongar y tener una vida saludable, se creó el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América (NCI, por sus siglas en inglés *National Cancer Institute*), institución que, desde su fundación en el año 1937, ha promovido el diseño y desarrollo de nuevos agentes terapéuticos anticancerígenos. Uno de los programas sin ánimo de lucro que ha creado esta entidad, es el de cribado o tamizaje sobre 60 líneas celulares de tumores humanos (en Inglés, NCI-60 Human Tumor Cells Lines Screen). Este programa contribuye a la identificación y caracterización de nuevos compuestos como potenciales agentes anticancerígenos a través de la evaluación de dicha actividad sobre un

panel constituido por nueve sub-paneles de células cancerosas, que incluyen células de leucemia, melanoma, pulmón, colon, ovario, próstata, mama, sistema nervioso central y riñón, sumando en su totalidad 60 diferentes líneas celulares tumorales de origen humano (Institute, s.f.).

Enmarcados en este programa, todas las (*E*)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxamidas **2a-f**, (*E*)-9-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas **3a-f** y 2-((*E*)-benciliden)-9-((*E*)-estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas **4a-f** fueron propuestas al NCI para el proceso de pre-selección y, posteriormente, aceptadas por dicha entidad. La evaluación *in vitro* de la actividad anticancerígena de los compuestos elegidos se realiza en dos fases, siendo la primera fase un ensayo a una única dosis (10 μ M) sobre el panel completo de las 60 líneas celulares. A partir de los resultados obtenidos en esta fase, aquellos compuestos que presenten un porcentaje de inhibición promedio del crecimiento de todos los sub-paneles mayor al 68 %, pasarán a una segunda etapa en la que se probarán sobre el mismo panel de 60 líneas celulares, pero a cinco diferentes concentraciones: 0.01, 0.1, 1.0, 10.0, y 100.0 μ M.

Los resultados obtenidos de los ensayos de la actividad antitumoral a una única dosis de 10 μ M se presentan en las Tablas 1 y 2, en las cuales se reportan los porcentajes de inhibición de crecimiento sobre las 60 líneas celulares tumorales para cada uno de los derivados seleccionados: **2a-f**, **3a**, **3b**, **3d**, **3e**, **4a**, **4c**, **4e**, **4f**. Los resultados para los derivados **3c**, **3f**, **4b** y **4d** no se presentan, porque aún no han sido enviados al NCI.

Tabla 1. Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI%) de los derivados **2a-f** y **3a,b,d,e** evaluados *in vitro* a 10 μ M sobre un panel de aproximadamente 60 líneas celulares tumorales humanas.

Panel de líneas celulares cancerígenas	2a	2b	2c	2d	2e	2f	3a	3b	3d	3e
	Leucemia									
CCRF-CEM	2.71	+	3.6	4.94	6.37	12.89	4.38	11.44	13.74	7.26
HL-60(TB)	37.86	18.01	+	27.20	18.85	27.69	47.95	42.72	36.13	16.45
K-562	23.08	7.22	11.9	20.21	4.18	13.54	9.21	21.76	23.98	0.82
MOLT-4	6.38	+	1.66	4.26	+	11.90	14.10	19.40	28.00	11.90
RPMI-8226	1.15	7.2	7.68	15.4	3.90	14.67	6.56	6.56	16.27	0.28
Cáncer de pulmón células no pequeñas										
A549/ATCC	+	+	1.38	4.65	2.33	1.10	21.70	30.43	36.41	18.09
EKVX	+	3.9	13.15	17.27	5.22	17.32	5.01	13.01	26.79	17.49
HOP-62	+	1.06	15.78	1.97	4.78	+	+	+	+	+
HOP-92	+	1.05	10.94	12.83	+	+	17.55	15.81	35.12	16.92
NCI-H226	-	-	19.78	-	-	-	-	-	-	-
NCI-H23	+	1.03	5.5	7.91	+	0.71	+	+	1.44	+
NCI-H322M	+	+	3.16	0.66	+	+	4.44	7.37	8.91	+
NCI-H460	+	+	+	4.31	+	+	1.49	0.47	8.78	1.65
NCI-H522	8.88	7.7	6.68	21.24	5.72	+	26.80	30.72	60.76	40.04

Table 1 continued from previous page

Panel de líneas celulares cancerígenas	<u>2a</u>	<u>2b</u>	<u>2c</u>	<u>2d</u>	<u>2e</u>	<u>2f</u>	<u>3a</u>	<u>3b</u>	<u>3d</u>	<u>3e</u>
Cáncer de colon										
COLO 205	+	+	+	+	+	+	+	+	2.11	+
HCC-2998	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
HCT-116	12.01	+	+	5.37	1.66	6.57	19.99	18.86	31.00	+
HCT-15	+	+	+	+	+	+	14.25	13.63	20.66	5.67
HT29	+	+	+	+	+	+	8.93	23.78	43.77	13.35
KM12	+	+	+	8.56	+	2.18	2.98	0.03	5.85	+
SW-620	+	+	+	+	+	+	+	3.61	9.96	+
Cáncer del SNC										
SF-268	5.49	5.46	3.31	9.16	3.62	4.40	12.31	23.12	26.18	7.07
SF-295	+	+	+	1.49	+	+	4.06	15.82	17.56	+
SF-539	0.46	3.03	6.23	10.65	+	2.17	9.00	3.98	12.40	2.91
SNB-19	+	+	4.56	4.73	0.76	+	11.62	17.52	18.91	9.89
SNB-75	14.03	11.25	30.75	19.84	14.65	8.96	20.55	8.42	18.78	10.80
U251	0.14	+	+	1.84	1.88	+	19.48	24.10	25.80	14.76
Melanoma										
LOX IMV	4.65	5.35	4.27	8.39	3.59	3.69	5.31	2.26	7.38	4.02
MALME-3M	+	+	+	11.27	+	+	+	+	+	+

Table 1 continued from previous page

Panel de líneas celulares cancerígenas	<u>2a</u>	<u>2b</u>	<u>2c</u>	<u>2d</u>	<u>2e</u>	<u>2f</u>	<u>3a</u>	<u>3b</u>	<u>3d</u>	<u>3e</u>
M14	+	+	+	0.87	+	+	0.53	4.22	1.34	+
MDA-MB-435	+	+	+	+	+	+	2.40	14.37	21.52	0.53
SK-MEL-2	+	2.32	+	0.40	+	+	4.06	12.69	15.54	+
SK-MEL-28	+	+	+	+	+	+	1.61	6.71	10.98	+
SK-MEL-5	1.58	1.54	0.97	16.86	4.06	10.29	5.49	13.24	19.06	4.17
UACC-257	+	+	+	+	0.07	+	+	12.89	9.22	+
UACC-62	5.23	8.95	6.09	19.49	3.93	10.61	18.08	23.72	26.71	12.05
Cáncer de ovario										
IGROV1	+	3.65	7.87	22.68	2.56	14.50	7.83	14.02	31.94	12.15
OVCAR-3	+	+	2.05	4.95	+	+	+	2.68	0.18	+
OVCAR-4	+	1.58	+	6.22	4.51	5.79	9.19	3.86	13.18	3.90
OVCAR-5	+	+	0.01	+	+	+	1.26	7.72	14.87	1.30
OVCAR-8	+	+	2.00	2.63	+	+	9.90	11.43	21.11	1.19
NCI/ADR-RES	+	+	+	+	+	+	5.45	3.76	7.98	+
SK-OV-3	+	+	10.99	11.86	+	+	+	13.39	21.77	+
Cáncer renal										
786-0	3.71	+	+	+	0.19	+	20.09	24.70	19.29	12.07
A498	12.14	21.05	5.97	31.22	10.85	4.02	42.35	47.48	40.72	23.16
ACHN	+	1.54	4.71	8.96	+	1.68	5.02	7.03	12.79	+

Table 1 continued from previous page

Panel de líneas celulares cancerígenas	<u>2a</u>	<u>2b</u>	<u>2c</u>	<u>2d</u>	<u>2e</u>	<u>2f</u>	<u>3a</u>	<u>3b</u>	<u>3d</u>	<u>3e</u>
CAKI-1	3.74	12.74	15.72	19.23	12.76	12.87	21.57	32.84	36.60	11.80
RXF 393	+	+	1.17	+	+	+	8.97	8.71	3.31	+
SN12C	+	2.54	3.92	11.30	+	+	17.69	30.60	39.87	14.78
TK-10	+	+	+	+	+	+	6.24	27.41	34.91	+
UO-31	12.29	28.81	24.88	41.00	19.09	22.18	36.21	49.58	61.60	35.77
Cáncer de próstata										
PC-3	+	5.51	11.50	22.44	10.9	8.28	5.58	10.23	16.39	+
DU-145	+	+	+	+	+	+	17.24	26.88	26.27	6.10
Cáncer de mama										
MCF7	+	3.72	13.14	23.00	30.32	15.64	6.31	16.34	20.67	27.52
MDA-MB- 231/ATCC	+	9.76	6.24	21.75	8.00	8.72	13.30	11.37	20.65	21.56
HS 578T	+	4.93	4.44	12.03	+	4.53	6.65	4.08	6.10	+
BT-549	+	+	+	+	2.60	+	-	21.78	18.89	2.02
T-47D	+	4.71	7.32	19.65	9.16	15.86	27.26	22.46	37.20	17.70
MDA-MB-468	+	+	+	0.75	+	+	9.39	11.12	17.94	+
GI (%)	+	+	3.05	7.08	+	0.73	9.17	13.77	19.83	4.20

Tabla 2. Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI%) de los híbridos **4a**, **4c**, **4e** y **4f** evaluados *in vitro* a 10 μ M sobre un panel de aproximadamente 60 líneas celulares tumorales humanas.

Panel de líneas celulares cancerígenas	4a	4c	4e	4f
Leucemia				
CCRF-CEM	0.54	36.38	19.25	15.89
HL-60(TB)	17.82	45.07	41.76	16.75
K-562	+	41.24	10.55	17.98
MOLT-4	6.74	31.10	25.84	19.74
RPMI-8226	6.39	47.82	21.80	24.12
Cáncer de pulmón células no pequeñas				
A549/ATCC	3.56	12.54	20.53	6.52
EKVX	1.34	1.16	8.29	21.02
HOP-62	+	+	+	+
HOP-92	+	22.46	0.35	20.24
NCI-H226	-	12.03	-	7.70
NCI-H23	+	9.79	8.01	14.54
NCI-H322M	+	2.54	+	5.37
NCI-H460	+	17.77	7.62	6.64
NCI-H522	24.12	30.57	25.79	28.89
Cáncer de colon				
COLO 205	+	4.02	+	+
HCC-2998	+	9.19	+	6.49
HCT-116	7.45	40.26	32.32	42.35

Table 2 continued from previous page

Panel de líneas celulares cancerígenas	4a	4c	4e	4f
HCT-15	9.86	37.40	19.00	30.64
HT29	1.01	23.23	9.80	18.69
KM12	4.83	19.78	5.06	8.65
SW-620	+	10.35	3.89	+
Cáncer del SNC				
SF-268	5.99	14.12	7.33	12.49
SF-295	+	2.08	+	3.67
SF-539	+	+	+	0.75
SNB-19	+	8.62	+	3.73
SNB-75	18.81	34.09	17.10	23.47
U251	+	7.64	5.05	6.83
Melanoma				
LOX IMV	7.66	16.33	15.35	15.31
MALME-3M	+	+	+	+
M14	1.66	8.55	14.59	13.44
MDA-MB-435	+	10.20	13.07	4.41
SK-MEL-2	+	12.06	10.19	6.27
SK-MEL-28	+	12.97	+	8.17
SK-MEL-5	8.33	10.51	7.52	10.21
UACC-257	0.00	26.72	14.52	17.23
UACC-62	17.16	28.13	20.30	27.05
Cáncer de ovario				

Table 2 continued from previous page

Panel de líneas celulares cancerígenas	4a	4c	4e	4f
IGROV1	7.68	1.94	+	27.71
OVCAR-3	+	20.41	+	9.90
OVCAR-4	12.03	20.47	12.56	19.53
OVCAR-5	+	+	+	+
OVCAR-8	3.33	21.70	12.70	12.27
NCI/ADR-RES	+	12.38	4.65	10.55
SK-OV-3	+	8.10	+	18.16
Cáncer renal				
786-0	+	1.92	8.62	0.16
A498	+	10.20	+	7.89
ACHN	+	12.58	4.27	2.68
CAKI-1	7.63	24.81	15.76	16.32
RXF 393	+	14.84	+	3.71
SN12C	+	23.20	5.05	16.54
TK-10	+	+	+	+
UO-31	18.62	34.96	26.03	30.94
Cáncer de próstata				
PC-3	+	45.53	2.66	20.35
DU-145	+	11.15	5.96	1.90
Cáncer de mama				
MCF7	53.88	47.58	45.03	48.23
MDA-MB-231/ATCC	1.07	6.61	4.71	13.39

Table 2 continued from previous page

Panel de líneas celulares cancerígenas	<u>4a</u>	<u>4c</u>	<u>4e</u>	<u>4f</u>
HS 578T	+	+	+	+
BT-549	-	2.44	-	+
T-47D	35.32	43.48	36.18	45.98
MDA-MB-468	+	32.70	0.91	16.53
GI (%)	1.29	17.16	7.29	11.97

^a NSC códigos: **2a** (D-816492); **2b** (D-816493); **2c** (D-822062); **2d** (D-816501); **2e** (D-816494); **2f** (D-816491); **3a** (D-816504); **3b** (D-816502); **3d** (D-816503); **3e** (D-816495); **4a** (D-816497); **4c** (D-822078); **4e** (D-816496); **4f** (D-822090). ^b +: porcentaje de crecimiento >100. ^c -: indica que el compuesto no fue evaluado sobre esa línea celular.

Debido a que ninguno de los derivados evaluados superó el porcentaje de inhibición de crecimiento promedio del 68%, lo cual es un claro indicativo de que la actividad antiproliferativa de dichos compuestos es muy limitada o prácticamente nula, ninguno fue seleccionado para pasar a la siguiente etapa de evaluación de la actividad anticancerígena a cinco diferentes dosis, concluyendo así su estudio de la actividad antiproliferativa.

7. Conclusiones

Los resultados obtenidos en este Trabajo de Grado corroboran, la validez de la ruta de síntesis diseñada e implementada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica, basada en la condensación de *Claisen-Schmidt* y la reacción de *Friedländer*, con la cual se sintetizaron las nuevas series de híbridos moleculares (*E*)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxamidas **2a-f** y (*E*)-9-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas **3a-f**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas se reportan por primera vez.

Una vez más, se demostró que las 2'-aminochalconas **1a-f** son síntones apropiados de las (*E*)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxamidas **2a-f** y (*E*)-9-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas **3a-f**, y que en las condiciones de reacción empleadas la estereoquímica *E* del fragmento estirilo proveniente de **1a-f**, no se alteró.

Se realizó con éxito la condensación de *Claisen-Schmidt* entre las (*E*)-9-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas **3a-f** y el benzaldehído, accediéndose así a las nuevas 9-estirilacridin-chalconas **4a-f**, para las cuales son reportadas, por primera vez, sus propiedades físicas y espectroscópicas.

Se comprobó, por medio del análisis de los espectros de RMN, que la configuración del fragmento estirilo y del fragmento bencilideno en las estirilacridin-chalconas **4a-f** es *E*.

Los resultados obtenidos en el estudio de la actividad anticancerígena de los compuestos de las series **2-4** evaluados hasta la fecha, revelaron que todos ellos fueron inactivos frente a las 60 líneas celulares tumorales humanas evaluadas a una concentración de 10 μ M, lo cual se puede interpretar que las combinaciones de un fragmento estirilo en C-4 y un grupo amido en C-3, en los híbridos **2**, así como la de un fragmento estirilo en C-9 y un fragmento chalcona en C-2, en los híbridos **4**, no le confieren actividad anticancerígena a esos productos.

8. Recomendaciones

Para obtener un mayor conocimiento sobre el potencial biológico de las series de productos sintetizados, se recomienda propiciar el estudio de otras manifestaciones biológicas, tales como las actividades antiparasitaria y antifúngica.

Referencias bibliográficas

- Afzal, O., Kumar, S., Haider, M. R., Ali, M. R., Kumar, R., Jaggi, M., y Bawa, S. (2015). A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. *European journal of medicinal chemistry*, *97*, 871–910. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.07.044
- Aly, R. M., Serya, R. A., El-Motwally, A. M., Esmat, A., Abbas, S., y Abou El Ella, D. A. (2017). Novel quinoline-3-carboxamides (Part 2): Design, optimization and synthesis of quinoline based scaffold as EGFR inhibitors with potent anticancer activity. *Bioorganic Chemistry*, *75*, 368–392. Descargado de <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.10.018> doi: 10.1016/j.bioorg.2017.10.018
- Arora, P., Arora, V., Lamba, H. S., y Wadhwa, D. (2012). Importance of Heterocyclic Chemistry: *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Reserach*, *3*(09), 2947–2954. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.3(9).2947-54
- Arunkumar, S. S. (2015). A review on hetrocyclic compounds in synthetic, agricultural and industrial applications. *International Journal of PharmTech Research*, *8*(8), 170–179. doi: 10.5958/0976-5506.2018.01544.9
- Atechian, S., Nock, N., Norcross, R. D., Ratni, H., Thomas, A. W., Verron, J., y Masciadri, R. (2007). New vistas in quinoline synthesis. *Tetrahedron*, *63*(13), 2811–2823. doi: 10.1016/j.tet.2007.01.050
- Bandyopadhyay, P., Prasad, G. K., Sathe, M., Sharma, P., Kumar, A., y Kaushik, M. P. (2014). Titania nanomaterials: Efficient and recyclable heterogeneous catalysts for the solvent-free synthesis of poly-substituted quinolines via Friedlander hetero-annulation. *RSC Advances*, *4*(13), 6638–6645. doi: 10.1039/c3ra46128a
- Bartmańska, A., Tronina, T., Popłoński, J., Milczarek, M., Filip-Psurska, B., y Wietrzyk, J. (2018). Highly Cancer Selective Antiproliferative Activity of Natural Prenylated Flavonoids. *Molecules*, *23*(11), 1–14. doi: 10.3390/molecules23112922

- Belmont, P., y Dorange, I. (2008). Acridine / acridone : a simple scaffold with a wide range. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 18(11), 1211–1224. doi: 10.1517/13543770802473450
- Bestmann, H. J., y Arnason, B. (1962). Reaktionen mit Phosphin-alkylenen, II. C-Acylierung von Phosphin-alkylenen. Ein neuer Weg zur Synthese von Ketonen. *Chemische Berichte*, 95(6), 1513–1527. doi: 10.1002/cber.19620950631
- Bharathi, A., Mohana Roopan, S., Rahuman, A. A., y Rajakumar, G. (2015). (E)-2-Benzylidene-7-chloro-9-phenyl-3,4-dihydroacridin-1(2H)-ones: Synthesis and larvicidal activity. *Research on Chemical Intermediates*, 41(4), 2453–2464. doi: 10.1007/s11164-013-1359-x
- Blakemore, D. C., Castro, L., Churcher, I., Rees, D. C., Thomas, A. W., Wilson, D. M., y Wood, A. (2018). Organic synthesis provides opportunities to transform drug discovery. *Nature Chemistry*, 10(4), 383–394. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1038/s41557-018-0021-z> doi: 10.1038/s41557-018-0021-z
- Briguglio, M., Dell’Osso, B., Panzica, G., Malgaroli, A., Banfi, G., Dina, C. Z., ... Porta, M. (2018). Dietary neurotransmitters: A narrative review on current knowledge. *Nutrients*, 10(5), 1–15. doi: 10.3390/nu10050591
- Chen, S., Chen, R., He, M., Pang, R., Tan, Z., y Yang, M. (2009). Design, synthesis, and biological evaluation of novel quinoline derivatives as HIV-1 Tat-TAR interaction inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 17(5), 1948–1956. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2009.01.038> doi: 10.1016/j.bmc.2009.01.038
- Cholewiński, G., Dzierzbicka, K., y Kołodziejczyk, A. M. (2011). Natural and synthetic acridines/acridones as antitumor agents: Their biological activities and methods of synthesis. *Pharmacological Reports*, 63(2), 305–336. doi: 10.1016/S1734-1140(11)70499-6
- Climent, M. J., Corma, A., Iborra, S., y Martí, L. (2015). Process Intensification with Bifunctional Heterogeneous Catalysts: Selective One-Pot Synthesis of 2-Aminochalcones. *ACS Catalysis*, 5(1), 157–166. doi: 10.1021/cs5011713
- DANE. (s.f.). *Boletín Técnico: Estadísticas Vitales-EEVV-III trimestre 2019 - Departamento*

- Administrativo Nacional de Estadística*. Descargado de https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/bt_estadisticasvitalas_IIItrim_2019pr-20-diciembre-2019.pdf
- Davison, E. K., y Brimble, M. A. (2019). Natural product derived privileged scaffolds in drug discovery. *Current Opinion in Chemical Biology*, 52, 1–8. Descargado de <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2018.12.007> doi: 10.1016/j.cbpa.2018.12.007
- Dong, F., Jian, C., Zhenghao, F., Kai, G., y Zuliang, L. (2008). Synthesis of chalcones via Claisen-Schmidt condensation reaction catalyzed by acyclic acidic ionic liquids. *Catalysis Communications*, 9(9), 1924–1927. doi: 10.1016/j.catcom.2008.03.023
- Eddarir, S., Cotelte, N., Bakkour, Y., y Rolando, C. (2003). An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Letters*, 44(28), 5359–5363. doi: 10.1016/S0040-4039(03)01140-7
- Fernández-Calienes Valdés, A. (2011). Acridine and Acridinones: Old and New Structures with Antimalarial Activity. *The Open Medicinal Chemistry Journal*, 5, 11–20. doi: 10.2174/1874104501105010011
- Fior, R., y Zilhão, R. (2019). *Molecular and cell biology of Cancer - When Cells Break the Rules and Hijack Their Own Planet*. doi: 10.1201/9781420059984
- Gensicka-Kowalewska, M., Cholewiński, G., y Dzierzbicka, K. (2017). Recent developments in the synthesis and biological activity of acridine/acridone analogues. *RSC Advances*, 7, 15776–15804. doi: 10.1039/c7ra01026e
- Gerhäuser, C. (2005). Broad spectrum antiinfective potential of xanthohumol from hop (*Humulus lupulus* L.) in comparison with activities of other hop constituents and xanthohumol metabolites. *Molecular Nutrition and Food Research*, 49(9), 827–831. doi: 10.1002/mnfr.200500091
- Globocan. (s.f.). *Population fact sheet - World Health Organization*. Descargado de <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
- Globocan. (2018). Colombia fact sheet - World Health Organization. , 1–2. Descarga-

do de <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>

- Gomes, M. N., Muratov, E. N., Pereira, M., Peixoto, J. C., Rosseto, L. P., Cravo, P. V., ... Neves, B. J. (2017). Chalcone derivatives: promising starting points for drug design. *Molecules*, 22(8), 1–25. doi: 10.3390/molecules22081210
- Heck, R. F., y Nolley, J. P. (1972). Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides. *Journal of Organic Chemistry*, 37(14), 2320–2322. doi: 10.1021/jo00979a024
- Hu, Y. Q., Gao, C., Zhang, S., Xu, L., Xu, Z., Feng, L. S., ... Zhao, F. (2017). Quinoline hybrids and their antiplasmodial and antimalarial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 139, 22–47. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.061> doi: 10.1016/j.ejmech.2017.07.061
- Hussain, H., Al-Harrasi, A., Al-Rawahi, A., Green, I. R., y Gibbons, S. (2014). Fruitful Decade for Antileishmanial Compounds from 2002 to Late 2011. *Chemical Reviews*, 114(20), 10369–10428. doi: 10.1021/cr400552x
- Ilieva Batovska, D., y Todorova Todorova, I. (2010). Trends in Utilization of the Pharmacological Potential of Chalcones. *Current Clinical Pharmacology*, 5(1), 1–29. doi: 10.2174/157488410790410579
- Institute, N. C. (s.f.). *NCI-60 Human Tumor Cell Lines Screen | Discovery & Development Services | Developmental Therapeutics Program (DTP)*. Descargado de https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/default.htm
- Jung, J. C., Lee, Y., Min, D., Jung, M., y Oh, S. (2017). Practical synthesis of chalcone derivatives and their biological activities. *Molecules*, 22, 1–11. doi: 10.3390/molecules22111872
- Kalaria, P. N., Karad, S. C., y Raval, D. K. (2018). A review on diverse heterocyclic compounds as the privileged scaffolds in antimalarial drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 158, 917–936. Descargado de <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018>

- .08.040 doi: 10.1016/j.ejmech.2018.08.040
- Keri, R. S., y Patil, S. A. (2014). Quinoline: A promising antitubercular target. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 68(8), 1161–1175. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2014.10.007> doi: 10.1016/j.biopha.2014.10.007
- Lal, K., Yadav, P., Kumar, A., Kumar, A., y Paul, A. K. (2018). Design, synthesis, characterization, antimicrobial evaluation and molecular modeling studies of some dehydroacetic acid-chalcone-1,2,3-triazole hybrids. *Bioorganic Chemistry*, 77, 236–244. Descargado de <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.01.016> doi: 10.1016/j.bioorg.2018.01.016
- Lee, K. M., Kim, J. M., Baik, E. J., Ryu, J. H., y Lee, S. H. (2015). Isobavachalcone attenuates lipopolysaccharide-induced ICAM-1 expression in brain endothelial cells through blockade of toll-like receptor 4 signaling pathways. *European Journal of Pharmacology*, 754, 11–18. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.02.013> doi: 10.1016/j.ejphar.2015.02.013
- Marco-Contelles, J., Pérez-Mayoral, E., Samadi, A., Carreiras, M. d. C., y Soriano, E. (2009). Recent Advances in the Friedländer Reaction. *Chemical Reviews*, 109(6), 2652–2671. doi: 10.1021/cr800482c
- Mase, S., Chorba, T., Parks, S., Belanger, A., Dworkin, F., Seaworth, B., ... Shah, N. (2019). Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant Tuberculosis in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. doi: 10.1093/cid/ciz914
- McCorvy, J. D., y Roth, B. L. (2015). Structure and function of serotonin G protein-coupled receptors. *Pharmacology and Therapeutics*, 150, 129–142. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.01.009> doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.01.009
- Meléndez, A. (2018). *Síntesis, caracterización y estudio de la potencial actividad anticancerígena de nuevas (E)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2-onas*. UIS.
- Michael, J. P. (2008). Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Natural Product Reports*,

- 25(1), 166–187. doi: 10.1039/b612168n
- Michael, J. P. (2017). Acridone Alkaloids. *Alkaloids: Chemistry and Biology*, 78, 1–108. doi: 10.1016/bs.alkal.2017.06.001
- Mishra, B. B., Kale, R. R., Singh, R. K., y Tiwari, V. K. (2009). Alkaloids: Future prospective to combat leishmaniasis. *Fitoterapia*, 80, 81–90. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2008.10.009> doi: 10.1016/j.fitote.2008.10.009
- Monteverde, D. R., Gómez-Consarnau, L., Suffridge, C., y Sañudo-Wilhelmy, S. A. (2017). Life's utilization of B vitamins on early Earth. *Geobiology*, 15(1), 3–18. doi: 10.1111/gbi.12202
- Mossaraf, H., y Ashis, K. N. (2018). A Review on Heterocyclic: Synthesis and Their Application in Medicinal Chemistry of Imidazole Moiety. *Science Journal of Chemistry*, 6(5), 83–94. doi: 10.11648/j.sjc.20180605.12
- Musiol, R. (2017, 6). *An overview of quinoline as a privileged scaffold in cancer drug discovery* (Vol. 12) (n.º 6). Taylor and Francis Ltd. doi: 10.1080/17460441.2017.1319357
- Narwal, S., Kumar, S., y Verma, P. K. (2017, 5). *Synthesis and therapeutic potential of quinoline derivatives* (Vol. 43) (n.º 5). Springer Netherlands. doi: 10.1007/s11164-016-2794-2
- Nasseri, M. A., Zakerinasab, B., y Samieadel, M. M. (2014). Sulfamic acid supported on Fe₃O₄@SiO₂ superpara magnetic nanoparticles as a recyclable heterogeneous catalyst for the synthesis of quinolines. *RSC Advances*, 4(79), 41753–41762. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1039/C4RA06699E> doi: 10.1039/c4ra06699e
- Palaniraja, J., Kumar, S. S., Ramki, S., Arunachalam, P., y Roopan, S. M. (2017). Conventional spectroscopic identification of biologically active imidazo-pyrimido fused acridines: In vitro anti-bacterial and anti-feedant activity. *Journal of Molecular Liquids*, 230, 634–640. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2017.01.010> doi: 10.1016/j.molliq.2017.01.010
- Patil, A. B., y Bhanage, B. M. (2013). Novel and green approach for the nanocrystalline magnesium oxide synthesis and its catalytic performance in Claisen-Schmidt condensation. *Catalysis*

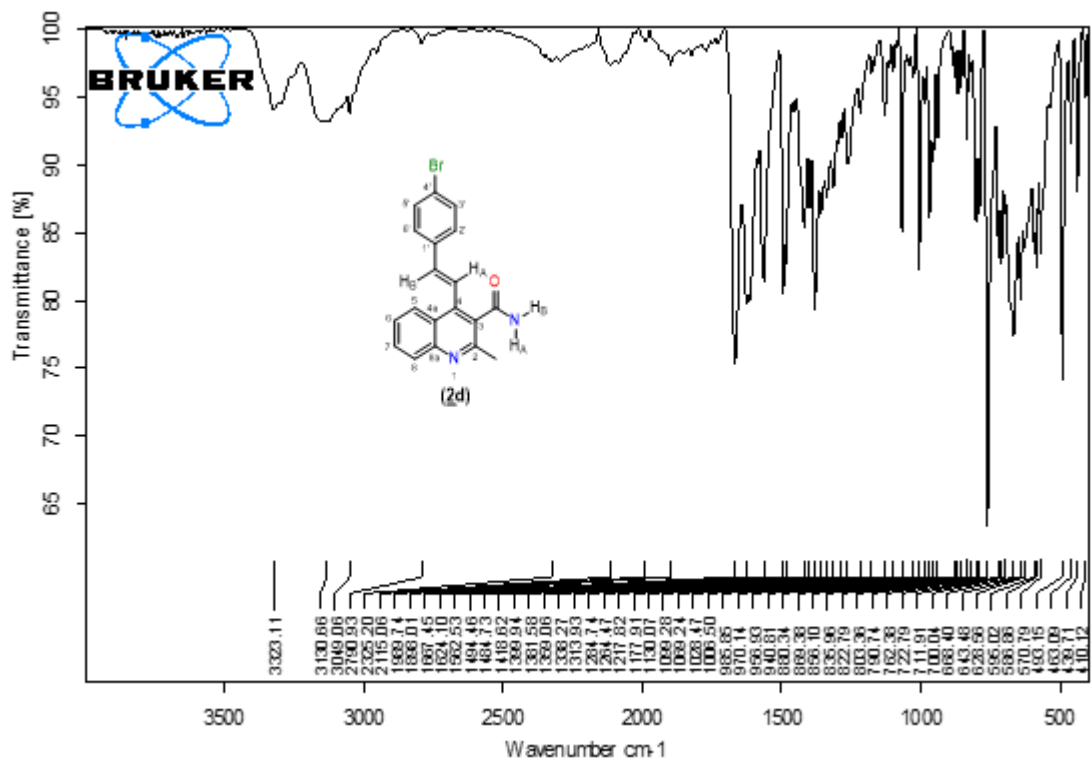
- Communications*, 36, 79–83. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.catcom.2013.03.012> doi: 10.1016/j.catcom.2013.03.012
- Pecorino, L. (2012). *Molecular Biology of Cancer: Mechanisms, Targets, and Therapeutics*. , 2–3. Descargado de http://books.google.com/books?id=tI_vcU85QU4C&pgis=1
- Plata, E. (2018). *Síntesis one-pot de nuevas (E)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)-metanonas a partir de chalconas derivadas de la 2-aminoacetofenona: caracterización y evaluación de la actividad anticancerígena*. UIS.
- Plodek, A., y Bracher, F. (2016). New perspectives in the chemistry of marine pyridoacridine alkaloids. *Marine Drugs*, 14(2), 1–24. doi: 10.3390/md14020026
- Prasher, P., y Sharma, M. (2018). Medicinal chemistry of acridine and its analogues. *MedChemComm*, 9(10), 1589–1618. doi: 10.1039/C8MD00384J
- Rodríguez, D. (2018). *Diseño, desarrollo y evaluación de la actividad anticancerígena de nuevos híbridos moleculares de la quinolina del tipo (E)-1-(2-metil-4-((E)-estiril)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-ona*. UIS.
- Romero, A. H., López, S. E., Rodríguez, N., y Oviedo, H. (2018). Antileishmanial activity, structure–activity relationship of series of 2-(trifluoromethyl)benzo[b][1,8]naphthyridin-4(1H)-ones. *Archiv der Pharmazie*, 351(8), 1–9. doi: 10.1002/ardp.201800094
- Salum, L. B., Altei, W. F., Chiaradia, L. D., Cordeiro, M. N., Canevarolo, R. R., Melo, C. P., ... Vogt, A. (2013). Cytotoxic 3,4,5-trimethoxychalcones as mitotic arresters and cell migration inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 501–510. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.02.037> doi: 10.1016/j.ejmech.2013.02.037
- Sashidhara, K. V., Kumar, A., Kumar, M., Sarkar, J., y Sinha, S. (2010). Synthesis and in vitro evaluation of novel coumarin-chalcone hybrids as potential anticancer agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20(24), 7205–7211. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.10.116> doi: 10.1016/j.bmcl.2010.10.116
- Satish, G., Ashok, P., Kota, L., y Ilangovan, A. (2019). Nickel-Catalyzed Annulation of 2-

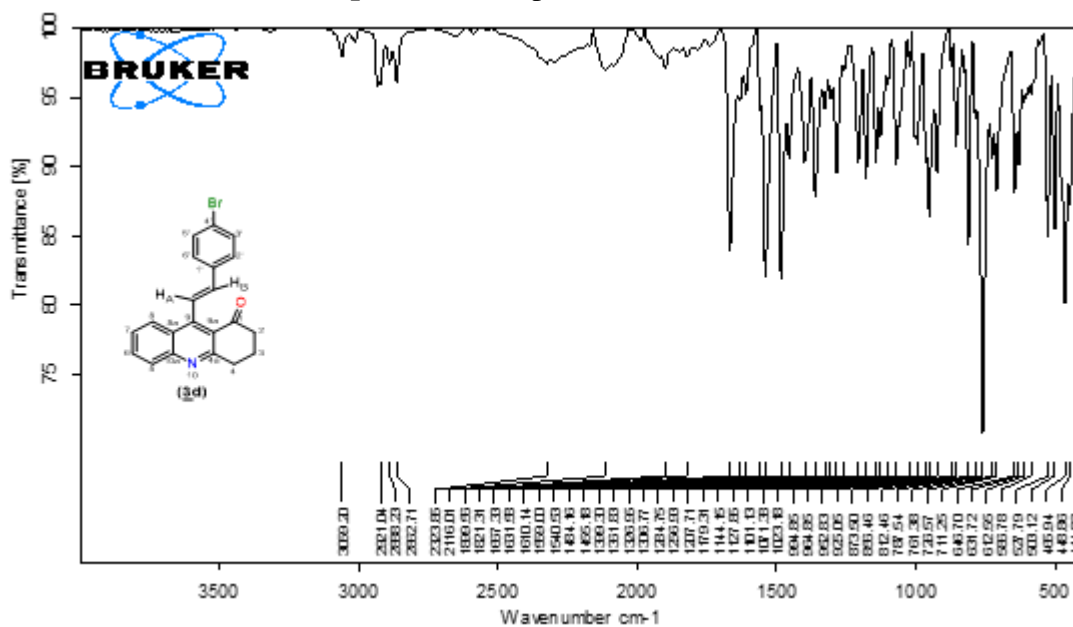
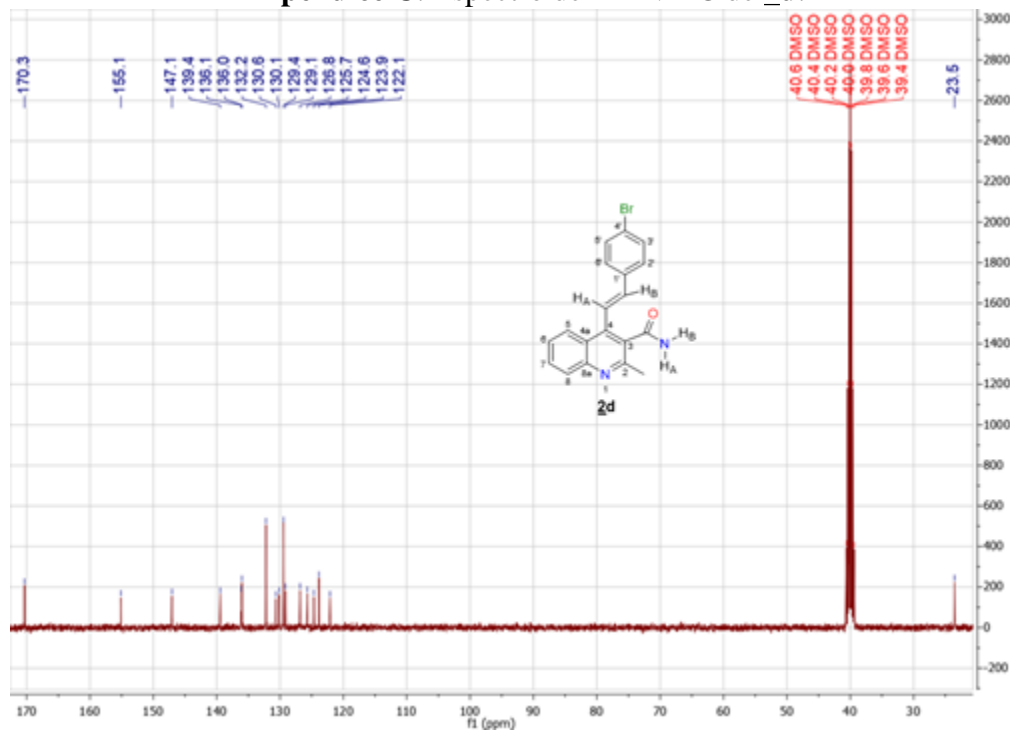
- Aminochalcones: A Simplistic Access to 4-Styryl and 2,4-Distyrylquinolines. *ChemistrySelect*, 4(4), 1346–1349. doi: 10.1002/slct.201803199
- Schmidt, A., y Liu, M. (2015). *Recent Advances in the Chemistry of Acridines* (Vol. 115). Elsevier Ltd. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/bs.aihch.2015.04.004> doi: 10.1016/bs.aihch.2015.04.004
- Scott, D. A., Dakin, L. A., Del Valle, D. J., Bruce Diebold, R., Drew, L., Gero, T. W., ... Zheng, X. (2011). 3-Amido-4-anilinoquinolines as a novel class of CSF-1R inhibitor. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 21(5), 1382–1384. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.01.033> doi: 10.1016/j.bmcl.2011.01.033
- Seeberger, J., Daoud, S., y Pammer, J. (2003). Pharmacology and Therapeutics Clinical trial Transient effect of topical treatment of cutaneous leishmaniasis with imiquimod. *International Journal of Dermatology*, 42, 576–579.
- Shi, H., Xie, Y., Xu, J., Zhang, X., y Wang, H. (2018, 9). Cosolvency and Mathematical Modeling Analysis of Chloroxine in Some Binary Solvent System. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 63(9), 3353–3359. doi: 10.1021/acs.jced.8b00257
- Shirini, F., Akbari-Dadamahaleh, S., Rahimi-Mohseni, M., y Goli-Jelodar, O. (2014). Introduction of a novel Brønsted acidic ionic liquid for the promotion of the synthesis of quinolines. *Journal of Molecular Liquids*, 198, 139–148. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2014.06.005> doi: 10.1016/j.molliq.2014.06.005
- Singh, A., Gut, J., Rosenthal, P. J., y Kumar, V. (2017). 4-Aminoquinoline-ferrocenyl-chalcone conjugates: Synthesis and anti-plasmodial evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 125, 269–277. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.09.044> doi: 10.1016/j.ejmech.2016.09.044
- Solomon, V. R., y Lee, H. (2011). Quinoline as a Privileged Scaffold in Cancer Drug Discovery. *Current Medicinal Chemistry*, 18(10), 1488–1508. doi: 10.2174/092986711795328382
- Subashini, R., Bharathi, A., Roopan, S. M., Rajakumar, G., Abdul Rahuman, A., y Gullanki,

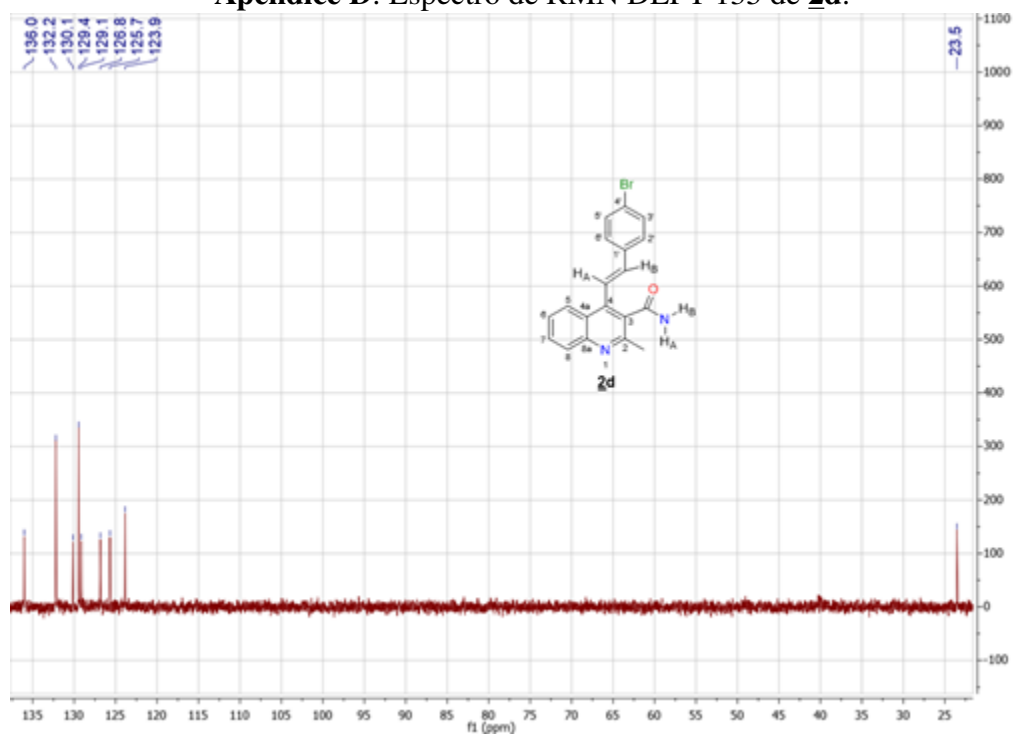
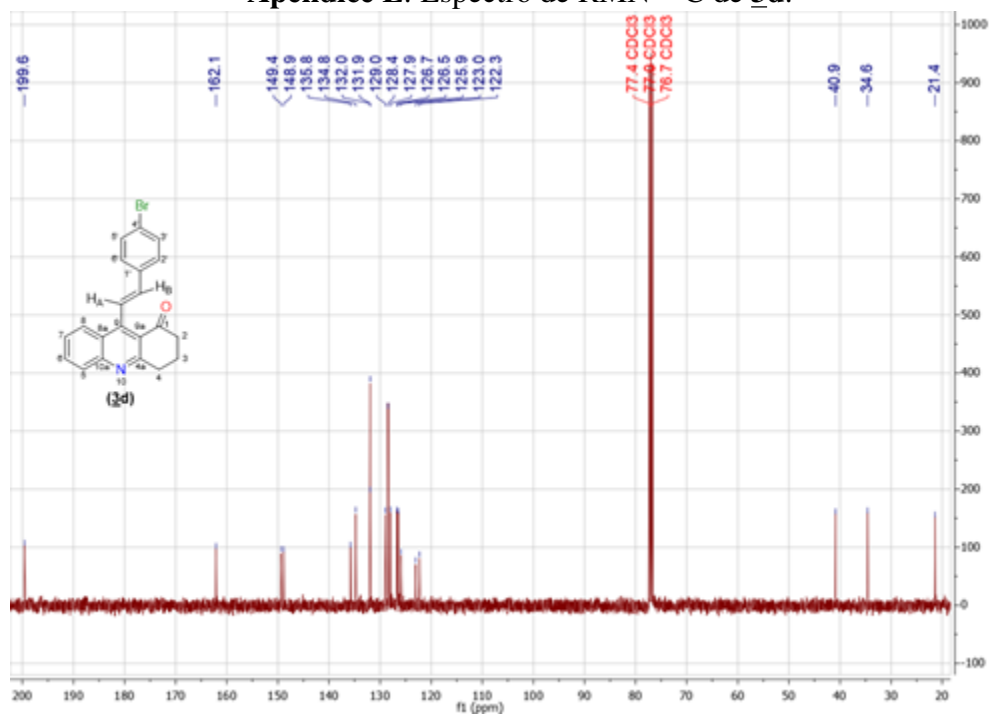
- P. K. (2012). Synthesis, spectral characterization and larvicidal activity of acridin-1(2H)-one analogues. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 95, 442–445. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2012.04.015> doi: 10.1016/j.saa.2012.04.015
- Takshak, S., y Agrawal, S. B. (2019). Defense potential of secondary metabolites in medicinal plants under UV-B stress. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 193(2019), 51–88. Descargado de <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.02.002> doi: 10.1016/j.jphotobiol.2019.02.002
- Travers, A., y Muskhelishvili, G. (2015). DNA structure and function. *FEBS Journal*, 282(12), 2279–2295. doi: 10.1111/febs.13307
- Uma Maheswari, S., y Perumal, S. (2012). A facile sequential three-component regio- and stereoselective synthesis of novel spiro-isoxazoline/acridinone hybrids. *Tetrahedron Letters*, 53(51), 6885–6888. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.09.105> doi: 10.1016/j.tetlet.2012.09.105
- Vandekerckhove, S., y D’Hooghe, M. (2015). Quinoline-based antimalarial hybrid compounds. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 23(16), 5098–5119. doi: 10.1016/j.bmc.2014.12.018
- Walsh, C. T. (2015). Nature loves nitrogen heterocycles. *Tetrahedron Letters*, 56(23), 3075–3081. doi: 10.1016/j.tetlet.2014.11.046
- Watz, H., Mistry, S. J., y Lazaar, A. L. (2013). Safety and tolerability of the inhaled phosphodiesterase 4 inhibitor GSK256066 in moderate COPD. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 26(5), 588–595. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2013.05.004> doi: 10.1016/j.pupt.2013.05.004
- Welsch, M. E., Snyder, S. A., y Stockwell, B. R. (2010, 6). *Privileged scaffolds for library design and drug discovery* (Vol. 14) (n.º 3). doi: 10.1016/j.cbpa.2010.02.018
- What Is Cancer?* - National Cancer Institute. (s.f.). Descargado de <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>

- Yadav, J. S., Purushothama Rao, P., Sreenu, D., Srinivasa Rao, R., Naveen Kumar, V., Nagaiah, K., y Prasad, A. R. (2005). Sulfamic acid: An efficient, cost-effective and recyclable solid acid catalyst for the Friedlander quinoline synthesis. *Tetrahedron Letters*, 46(42), 7249–7253. doi: 10.1016/j.tetlet.2005.08.042
- Yadav, P., Lal, K., Kumar, L., Kumar, A., Kumar, A., Paul, A. K., y Kumar, R. (2018). Synthesis, crystal structure and antimicrobial potential of some fluorinated chalcone-1,2,3-triazole conjugates. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 155, 263–274. Descargado de <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.05.055> doi: 10.1016/j.ejmech.2018.05.055
- Yang, R., Xu, T., Fan, J., Zhang, Q., Ding, M., Huang, M., ... Guo, Y. (2018). Natural products-based pesticides: Design, synthesis and pesticidal activities of novel fraxinellone derivatives containing N-phenylpyrazole moiety. *Industrial Crops and Products*, 117(February), 50–57. Descargado de <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.02.088> doi: 10.1016/j.indcrop.2018.02.088
- Zanoli, P., y Zavatti, M. (2008). Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 116(3), 383–396. doi: 10.1016/j.jep.2008.01.011
- Zhang, T. Y. (2017). *The Evolving Landscape of Heterocycles in Drugs and Drug Candidates* (Vol. 121). Elsevier Ltd. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/bs.aihch.2016.05.001> doi: 10.1016/bs.aihch.2016.05.001
- Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C., y Miao, Z. (2017). Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chemical Reviews*, 117, 7762–7798. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00020> doi: 10.1021/acs.chemrev.7b00020

Apéndices

Apéndice A: Espectro de IR de **2d**.

Apéndice B: Espectro de IR de **3d**.Apéndice C: Espectro de RMN ^{13}C de **2d**.

Apéndice D: Espectro de RMN DEPT-135 de **2d**.Apéndice E: Espectro de RMN ^{13}C de **3d**.

Apéndice F: Espectro de IR de **4d**.