

**SÍNTESIS DE NUEVOS HÍBRIDOS QUINOLINA-CHALCONA COMO POSIBLES
AGENTES ANTIOXIDANTES E INHIBIDORES DE OXÍGENO SINGLETE.**

Wilmar Alberto Capacho González *Qco.*



Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Grupo de investigación en compuestos Orgánicos de interés medicinal, CODEIM

Bucaramanga

2024

**SÍNTESIS DE NUEVOS HÍBRIDOS QUINOLINA-CHALCONA COMO POSIBLES
AGENTES ANTIOXIDANTES E INHIBIDORES DE OXÍGENO SINGLETE.**

Autor:

Wilmar Alberto Capacho González *Qco.*

Director:

Arnold Rafael Romero Bohórquez *Qco. Ph.D Qca.*



Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Grupo de investigación en compuestos Orgánicos de interés medicinal, CODEIM

Bucaramanga

2024

Dedicatoria

A mi madre quien se ha esforzado siempre por ayudarme a crecer en cada aspecto de mi vida con cada uno de sus detalles, a mi querida hermana quien brinda siempre un apoyo a cada uno de mis proyectos, han sido y seguirán siendo pilares fundamentales en mi proceso de vida, con su apoyo incondicional, con sus consejos y con su dedicación. Son ellas las personas que contribuyeron de forma desmedida, desinteresada y siempre con un enorme cariño a éste nuevo gran logro en mi vida.

Agradecimientos

Primeramente, a Dios por darme la fortaleza, la disciplina, dedicación e inspiración. A mi madre María, a mi hermana Heidi Capacho y a mis hermanos por su apoyo y comprensión. A mis suegros Mónica y Leonardo por contribuir a este proceso. A mi novia Paula por acompañarme en los momentos más difíciles y hacer mi vida más armoniosa. A mis grandes amigos Jose Beltran, Jennifer Cáceres, por su apoyo incondicional e inquebrantable amistad, a mis amigos incondicionales Jhon Sarmiento, Jesús Oñate y Daniel Quintero, por su apoyo en los momentos de estrés. A mis compañeros de laboratorio, en especial a mi director y mentor el Dr. Arnold Romero por su constante apoyo, por sus enseñanzas, por darme la mano en momentos difíciles de mi vida, por haber brindado su confianza y creer en mis capacidades. Al Dr. Daniel Molina y a Mary Helena Torres del laboratorio de RMN por el apoyo en la toma de espectros. Al Dr. José Antonio Henao y Dr. Roberto Toro por su apoyo y enseñanzas en difracción de rayos X y finalmente, a la universidad industrial de Santander por el apoyo a este proyecto.

Abreviaturas y Acrónimos

AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Anillo aromático
ATR	Reflectancia total atenuada (Attenuated Total Reflectance)
Bñ. Hil.	Baño de hielo
CC	Cromatografía de columna
CCF	Cromatografía de capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
COSY	Espectroscopía de correlación homonuclear (¹ H- ¹ H Correlated Spectroscopy)
d	Doblete
Et	Etilo
ESI-EM-IT	Espectrometría de Masas acoplada a nebulizador de electrospray y trampa iónica
eV	Electrón-voltio
FT-IR	Espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier
g	gramos
g/mol	Gramos por mol
HMBC	Correlación heteronuclear a múltiples enlaces (Heteronuclear Multiple Bond Correlation)
HSQC	Coherencia cuántica heteronuclear sencilla (Heteronuclear Single Quantum Coherence)
Hz	Hertzios
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
M ⁺	Ion molecular
m	Multiplete

mL	Mililitros
<i>m/z</i>	Relación masa-carga
Me	Metilo
min	Minutos
MW	Microondas – “Microwave”
NVP	<i>N</i> -vinil-pirrolidona
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
R_f	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
ROS	Especies reactivas de oxígeno – “Reactive oxygen species”
s	Singulete
THQ	Tetrahydroquinolina
THQicos	Tetrahydroquinolínicos
THQs	Tetrahydroquinolinas
t	Triplete
T. amb.	Temperatura ambiente
UV	Ultravioleta

Contenido

Introducción	23
1. Marco teórico	25
1.1. Aspectos generales de los antioxidantes e importancia terapéutica	25
1.2. Aspectos generales y farmacológicos de las quinolinas	28
1.3. Reacción de Povarov como estrategia de síntesis multicomponente	33
1.4. Aspectos generales y biológicos de las chalconas	34
1.5. Híbridos moleculares como un mecanismo en la síntesis de fármacos	36
1.6. Híbridos moleculares quinolina-chalcona, importancia farmacológica	37
2. Antecedentes	39
2.1. Métodos de síntesis usados en la construcción de quinolinas	39
2.2. Métodos de síntesis usados en la construcción de chalconas	42
2.3. Metodologías implementadas en la construcción de híbridos quinolina-chalcona. 44	
3. Planteamiento del problema	47
4. Justificación	50
5. Objetivos	52
5.1. Objetivo general	52
5.2. Objetivos específicos	52
6. Parte experimental	53
6.1. Obtención de derivados 6-acetil-2-(piridinil)- 4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina vía reacción de Povarov	55
6.2. Aromatización oxidativa del núcleo 6-acetil-2-(piridinil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. Obtención del núcleo 6-acetil-2-(piridinil)quinolina	59
6.3. Obtención de híbridos moleculares (<i>E</i>)-3-aryl-1-(2-(piridinil)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona vía reacción de condensación de Claisen-Schmidt	62

7. Resultados y discusión	77
7.1. Evaluación de la ruta sintética para la obtención de derivados del núcleo (<i>E</i>)-3-(<i>aryl</i>)-1-(2-(<i>piridinil</i>)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona.	77
7.2. Estudio de condiciones óptimas de reacción para la síntesis del núcleo 6-acetil-2-(<i>piridinil</i>)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.	78
7.3. Implementación de síntesis mediada por microondas para acceder a derivados 6-acetil-2-(<i>piridinil</i>)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.	81
7.4. Aproximación mecanística de la reacción de Povarov en la obtención de derivados 6-acetil-2-(<i>piridinil</i>)-4-(2-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.	85
7.5. Obtención de derivados 6-acetil-2-(<i>piridinil</i>)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4a-c vía reacción de Povarov.	87
7.6. Obtención de los derivados 6-acetil-2-(<i>piridinil</i>)quinolina 5a-c vía aromatización oxidativa mediada con azufre de las 6-acetil-2-(<i>piridinil</i>)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4a-c.	104
7.7. Estudio de condiciones de reacción para la síntesis de los derivados híbridos (<i>E</i>)-3-(<i>aryl</i>)-1-(2-(<i>piridinil</i>)quinolin-6-il)prop-2-enona vía reacción de condensación de Claisen-Schmidt.	117
7.8. Obtención de los derivados híbridos (<i>E</i>)-3-(<i>aryl</i>)-1-(2-(<i>piridinil</i>)quinolin-6-il)prop-2-enona 7a-l vía reacción de condensación de Claisen-Schmidt.	120
7.9. Variación de grupo en la posición 4 _{Ar} , como propósito de diversificación estructural y efecto del sustituyente. Pruebas con grupos -CN, -NO ₂ , -OH, trimetoxi, piperonal y vanilina.	134
8. Conclusiones	136
9. Referencias bibliográficas	138
10. ANEXOS	145

Lista de Figuras

Figura 1. Estados excitados del oxígeno molecular.....	27
Figura 2. Derivados quinolínicos con importancia farmacológica.	29
Figura 3. Fármacos terapéuticos basados en derivados quinolínicos.	30
Figura 4. Compuestos quinolínicos en pruebas de estudio clínicos.....	31
Figura 5. Chalconas encontradas en la naturaleza.	35
Figura 6. Chalconas obtenidas mediante métodos de síntesis.	36
Figura 7. Clasificación de híbridos moleculares según su forma de conjugarse.	37
Figura 8. Híbridos moleculares que han mostrado actividad biológica.....	38
Figura 9. Comparación de espectros infrarrojo entre 4-aminoacetofenona 1a y la THQ 4a.	89
Figura 10. Espectro infrarrojo del derivado 6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)- 1,2,3,4-tetrahidroquinolina 4a.....	90
Figura 11. Espectro de masas obtenido del derivado 6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1- il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 4a.....	91
Figura 12. Espectro de ^1H -RMN del derivado 6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)- 1,2,3,4-tetrahidroquinolina 4a.....	93
Figura 13. Espectro ^1H - ^{13}C -HSQC y señal de carbonos en fase negativa perteneciente a protones geminales.	94
Figura 14. Ampliación a campos altos de espectro ^1H -RMN del derivado 4a.	96
Figura 15. Espectro ^1H - ^1H -COSY a campos altos del derivado 4a.	96
Figura 16. Ampliación a bajos altos de espectro ^1H -RMN del derivado 4a.	97
Figura 17. Espectro ^1H - ^1H -COSY a campos bajos del derivado 4a.	98
Figura 18. Asignaciones de carbonos mediante experimento ^1H - ^{13}C -DEPT135 HSQC del derivado 4a.....	99
Figura 19. Espectro de carbonos del derivado 6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)- 1,2,3,4-tetrahidroquinolina 4a.....	100
Figura 20. Comparación del espectro ^{13}C -RMN y ^{13}C -DEPT 135. Pérdida de señales de carbonos cuaternarios para el derivado 4a.	101
Figura 21. Espectro ^1H - ^{13}C HMBC del compuesto 4a. Confirmación de carbonos caaternarios.	102

Figura 22. Espectro infrarrojo de 6-acetil-(2-piridin-2-il)quinolina 5a.	107
Figura 23. Espectro de masas obtenido del derivado 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina 5a.	108
Figura 24. Comparación de espectros ^1H -RMN de la quinolina 5a obtenida vs. la THQ 4a precursora.	109
Figura 25. Espectro ^1H -RMN del 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina 5a.	110
Figura 26. Ampliación a campos bajos del espectro de ^1H -RMN del derivado 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina 5a.	111
Figura 27. Espectro ^1H - ^1H -COSY a campos bajos del derivado 5a.	112
Figura 28. Comparación de espectros ^{13}C -RMN y ^{13}C -DEPT135 del derivado 5a. Pérdida de señales correspondientes a carbonos cuaternarios.	113
Figura 29. Espectro ^1H - ^{13}C HSQC, asignación de carbonos enlazados a protones del derivado 5a.	114
Figura 30. Espectro de ^{13}C -RMN del 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina 5a.	115
Figura 31. Espectro de ^{13}C -RMN ampliado a campos bajos del derivado 5a.	115
Figura 32. Espectro ^1H - ^{13}C HMBC del derivado 5a. Asignación de carbonos cuaternarios.	116
Figura 33. Espectro infrarrojo del híbrido (<i>E</i>)-3-(metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-enona 7c.	122
Figura 34. Espectro de masas obtenido de derivado (<i>E</i>)-3-(metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-enona 7c.	124
Figura 35. Visualización de señales nuevas al comparar la quinolina 5a precursoras con el híbrido 7c.	125
Figura 36. Espectro ^1H -RMN del (<i>E</i>)-3-(metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-enona 7c.	126
Figura 37. Ampliación a campos bajos del espectro de ^1H -RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-(metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-enona 7c.	127
Figura 38. Espectro ^1H - ^1H -COSY a campos bajos del híbrido 7c.	128
Figura 39. Espectro de ^{13}C -RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-(metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-enona 7c.	130
Figura 40. Espectro de ^{13}C -RMN ampliado a campos bajos del híbrido (<i>E</i>)-3-(metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-enona 7c.	130

Figura 41. Espectro ^1H - ^{13}C HSQC del híbrido 7c. Asignación de carbonos enlazados a protones.	131
Figura 42. Comparación de espectros ^{13}C -RMN y ^{13}C -DEPT135 del híbrido 7c. Pérdida de señales correspondientes a carbonos cuaternarios.	132
Figura 43. ^1H - ^{13}C HMBC del híbrido 7c. Asignación de carbonos cuaternarios.	133

Lista de esquemas

Esquema 1. Diferentes mecanismos de formación del oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$).....	28
Esquema 2. Algunos métodos sintéticos clásicos para obtener quinolinas.	32
Esquema 3. Mecanismo propuesto para la reacción de Povarov.	33
Esquema 4. Síntesis de quinolinas vía la reacción de Povarov catalizada por CAN y una posterior aromatización mediado con DDQ.....	39
Esquema 5. Implementación de la reacción de Povarov y aromatización con azufre (S8) para la obtención de quinolinas.	40
Esquema 6. Obtención de quinolinas mediante reacción multicomponente catalizada por CuSO_4 -D-glucosa.	41
Esquema 7. Obtención de quinolinas en agua como disolventes.....	41
Esquema 8. Reacción multicomponente catalizada por una mezcla de catalizadores para la obtención de quinolinas.	42
Esquema 9. Reacción multicomponente catalizada por complejos de Co (III) para la obtención de quinolinas.....	42
Esquema 10. Obtención de chalconas con la reacción de condensación de Claisen-Schmidt.	43
Esquema 11. Obtención de chalconas mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki.	43
Esquema 12. Síntesis de chalconas catalizada por dieterato trifloruro de boro.....	44
Esquema 13. Síntesis de chalconas mediante condensación one-pot catalizada por CrO_3 ...	44
Esquema 14. Síntesis de híbridos moleculares quinolina-chalcona propuesto por Sashidhara.	45
Esquema 15. Síntesis de híbridos moleculares quinolina-chalcona propuesto por Mirzaei.	45
Esquema 16. Síntesis de híbridos moleculares quinolina-chalcona propuesto por Kostopoulou.	46

Esquema 17. Síntesis de híbridos moleculares estilil-quinolín-chalcona propuesto por Meléndez y colaboradores.	46
Esquema 18. Obtención de derivados 6-acetil-2-(piridinil)-4-(2-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4a-c vía reacción de Povarov.	56
Esquema 19. Obtención de derivados 6-acetil-2-(piridinil)quinolina 5a-c vía aromatización oxidativa con azufre.	59
Esquema 20. Obtención de derivados (E)-3-fenil-1-(2-(piridinil)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona vía condensación de Claisen-Schmidt 7a-l.	63
Esquema 21. Evaluación de ruta óptima para la obtención de derivados híbridos quinolina-chalcona.	78
Esquema 22. obtención del derivado THQ 4b vía reacción de Povarov.	79
Esquema 23. Reacción de Povarov mediada por microondas para obtención de derivados 4a-c.	81
Esquema 24. Mecanismo propuesto para la reacción de los derivados de la 6-acetil-2-(piridinil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina via la reacción de Povarov.	85
Esquema 25. Reacción de Povarov interrumpida.	87
Esquema 26. Síntesis de derivados tetrahydroquinolínicos 4a-c.	87
Esquema 27. Síntesis de derivados quinolínicos 5a-c.	106
Esquema 28. Mecanismo propuesto de la reacción de condensación de Claisen-Schmidt para la formación de los híbridos 7a-l.	117
Esquema 29. Síntesis del híbrido 3-(4-metilfenil)-1-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-enona 7e, vía condensación de Claisen-Schmidt.	118
Esquema 30. Reacción de condensación de Claisen-Schmidt asistida por microondas para la formación de híbridos 7a-l.	119
Esquema 31. Síntesis de derivados enónicos 7a-l.	121

Lista de tablas.

Tabla 1. Especies reactivas de oxígeno (ROS) radicales y no radicales.....	26
Tabla 2. Estudio de catalizadores a implementar en la reacción de Povarov para obtener derivados THQicos 4a-c.	79
Tabla 3. Evaluación de condiciones para reacción mediada por microondas en obtención de derivados 4a.	82
Tabla 4. Estudio de condiciones de reacción mediada por microondas para los derivados 4b y 4c.	84
Tabla 5. Masas obtenidas de los derivados 4a-c mediante espectrometría de masas ESI.	91
Tabla 6. condiciones óptimas para aromatización oxidativa de derivados THQicos 4a-c.	105
Tabla 7. Masas obtenidas de los derivados 4a-c mediante espectrometría de masas ESI.	108
Tabla 8. Estudio de condiciones óptimas de reacción de la condensación de Claisen-Schmidt para la formación de los híbridos 7a-l.	118
Tabla 9. Estudio de condiciones de reacción asistida por microondas para la condensación de Claisen-Schmidt para la formación de los híbridos 7a-l.	119
Tabla 10. Masas obtenidas de los derivados 7a-l mediante espectrometría de masas ESI.	123
Tabla 11. Experimentos realizados con benzaldehídos sustituidos con NO ₂ , OH, CN, trimetoxi, piperonal y vanilina.....	134

Lista de Anexos.

ANEXO 1. Espectro infrarrojo de la 6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4a.	145
ANEXO 2. Espectro de masas de la 6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4a.	145
ANEXO 3. Espectro ¹ H-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4a.	146
ANEXO 4. Espectro de ¹³ C-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4a.	146
ANEXO 5. Espectro infrarrojo de la 6-acetil-2-(piridin-3-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4b.	147

ANEXO 6. Espectro de masas de la 6-acetil-2-(piridin-3-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4b.....	147
ANEXO 7. Espectro ¹ H-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-3-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4b.....	148
ANEXO 8. Espectro de ¹³ C-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-3-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4b.....	148
ANEXO 9. Espectro infrarrojo de la 6-acetil-2-(piridin-4-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4c.....	149
ANEXO 10. Espectro de masas de la 6-acetil-2-(piridin-4-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4c.....	149
ANEXO 11. Espectro ¹ H-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-4-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4c.....	150
ANEXO 12. Espectro de ¹³ C-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-4-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4c.....	150
ANEXO 13. Espectro infrarrojo de la 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina 5a.....	151
ANEXO 14. Espectro de masas de la 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina 5a.....	151
ANEXO 15. Espectro ¹ H-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina 5a.....	152
ANEXO 16. Espectro de ¹³ C-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina 5a.....	152
ANEXO 17. Espectro infrarrojo de la 6-acetil-2-(piridin-3-il)quinolina 5b.....	153
ANEXO 18. Espectro de masas de la 6-acetil-2-(piridin-3-il)quinolina 5b.....	153
ANEXO 19. Espectro ¹ H-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-3-il)quinolina 5b.....	154
ANEXO 20. Espectro de ¹³ C-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-3-il)quinolina 5b.....	154
ANEXO 21. Espectro infrarrojo de la 6-acetil-2-(piridin-4-il)quinolina 5c.....	155
ANEXO 22. Espectro de masas de la 6-acetil-2-(piridin-4-il)quinolina 5c.....	155
ANEXO 23. Espectro ¹ H-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-4-il)quinolina 5c.....	156
ANEXO 24. Espectro de ¹³ C-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-4-il)quinolina 5c.....	156
ANEXO 25. Espectro infrarrojo del híbrido (<i>E</i>)-3-fenil-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7a.....	157
ANEXO 26. Espectro de masas del híbrido (<i>E</i>)-3-fenil-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7a.....	157

ANEXO 27. Espectro ^1H -RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-fenil-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7a.....	158
ANEXO 28. Espectro de ^{13}C -RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-fenil-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7a.	158
ANEXO 29. Espectro infrarrojo del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7b.....	159
ANEXO 30. Espectro de masas del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7b.....	159
ANEXO 31. Espectro ^1H -RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7b.....	160
ANEXO 32. Espectro de ^{13}C -RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7b.....	160
ANEXO 33. Espectro infrarrojo del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7c.....	161
ANEXO 34. Espectro de masas del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7c.....	161
ANEXO 35. Espectro ^1H -RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7c.....	162
ANEXO 36. Espectro de ^{13}C -RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7c.....	162
ANEXO 37. Espectro infrarrojo del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7d.....	163
ANEXO 38. Espectro de masas del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7d.....	163
ANEXO 39. Espectro ^1H -RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7d.....	164
ANEXO 40. Espectro de ^{13}C -RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7d.....	164
ANEXO 41. Espectro infrarrojo del híbrido (<i>E</i>)-3-fenil-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7e.....	165

ANEXO 42. Espectro de masas del híbrido (<i>E</i>)-3-fenil-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7e.....	165
ANEXO 43. Espectro ¹ H-RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-fenil-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7e.....	166
ANEXO 44. Espectro de ¹³ C-RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-fenil-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7e.	166
ANEXO 45. Espectro infrarrojo del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7f.	167
ANEXO 46. Espectro de masas del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7f.	167
ANEXO 47. Espectro ¹ H-RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7f.	168
ANEXO 48. Espectro de ¹³ C-RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7f.	168
ANEXO 49. Espectro infrarrojo del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7g.....	169
ANEXO 50. Espectro de masas del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7g.....	169
ANEXO 51. Espectro ¹ H-RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7g.....	170
ANEXO 52. Espectro de ¹³ C-RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7g.	170
ANEXO 53. Espectro infrarrojo del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7h.....	171
ANEXO 54. Espectro de masas del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7h.....	171
ANEXO 55. Espectro ¹ H-RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7h.....	172
ANEXO 56. Espectro de ¹³ C-RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7h.....	172

ANEXO 57. Espectro infrarrojo del híbrido (<i>E</i>)-3-fenil-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7i.	173
ANEXO 58. Espectro de masas del híbrido (<i>E</i>)-3-fenil-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7i.	173
ANEXO 59. Espectro ¹ H-RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-fenil-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7i.	174
ANEXO 60. Espectro de ¹³ C-RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-fenil-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7i.	174
ANEXO 61. Espectro infrarrojo del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7j.	175
ANEXO 62. Espectro de masas del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7j.	175
ANEXO 63. Espectro ¹ H-RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7j.	176
ANEXO 64. Espectro de ¹³ C-RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7j.	176
ANEXO 65. Espectro infrarrojo del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7k.	177
ANEXO 66. Espectro de masas del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7k.	177
ANEXO 67. Espectro ¹ H-RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7k.	178
ANEXO 68. Espectro de ¹³ C-RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7k.	178
ANEXO 69. Espectro infrarrojo del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7l.	179
ANEXO 70. Espectro de masas del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7l.	179
ANEXO 71. Espectro ¹ H-RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7l.	180

ANEXO 72. Espectro de ^{13}C -RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7l.....	180
ANEXO 73. Espectro infrarrojo del híbrido (<i>E</i>)-1-(2-(piridin-4-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7m.	181
ANEXO 74. Espectro de masas del híbrido (<i>E</i>)-1-(2-(piridin-4-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7m.	181
ANEXO 75. Espectro ^1H -RMN del híbrido (<i>E</i>)-1-(2-(piridin-4-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7m.	182
ANEXO 76. Espectro de ^{13}C -RMN del híbrido (<i>E</i>)-1-(2-(piridin-4-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7m.	182
ANEXO 77. Espectro infrarrojo del híbrido (<i>E</i>)-3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-il)-1-(2-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona 7n.....	183
ANEXO 78. Espectro de masas del híbrido (<i>E</i>)-3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-il)-1-(2-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona 7n.....	183
ANEXO 79. Espectro ^1H -RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-il)-1-(2-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona 7n.....	184
ANEXO 80. Espectro de ^{13}C -RMN del híbrido (<i>E</i>)-3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-il)-1-(2-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona 7n.....	184

Resumen

Título: Síntesis de nuevos híbridos quinolina-chalcona como posibles agentes antioxidantes e inhibidores de oxígeno singlete *

Autor: Wilmar Alberto Capacho Gonzales**

Palabras Clave: Híbridos moleculares, actividad antioxidante, reacción de Povarov, quinolina-chalcona, reacción de Claisen-Schmidt.

Descripción: El crecimiento científico en el desarrollo de nuevas mitologías de síntesis, ha permitido el acceso a nuevos compuestos sintéticos, de los cuales se pueden aprovechar sus propiedades bioactivas y fisicoquímicas. Es así, que se ha encontrado ampliamente en la literatura la hibridación molecular como estrategia de sintética para la construcción de nuevos compuestos con propiedades mejoradas y más selectivas. Esto conduce al interés por encontrar nuevas moléculas con propiedades doble propósito, donde se pueden aprovechar diferentes características que presentan cada uno de los fragmentos que conforman el híbrido sintetizado. Por tal razón en este trabajo de investigación se pretendió construir compuestos híbridos que contuvieran en su andamiaje molecular dos farmacóforos con estudiadas propiedades bioactivas, como lo son las quinolinas y las chalconas. Esto con la finalidad de encontrar nuevos compuestos, con propiedades antioxidantes que pudieran lidiar con especies reactivas de oxígeno, las cuales pueden ser

generadas por estrés celular a partir de enfermedades, agentes del entorno e inclusive tratamientos médicos. Además, con la posibilidad de estudiar la capacidad de los híbridos sintetizados como agentes capaces de combatir alguna otra patología.

Para la obtención de los híbridos quinolina-chalcona propuestos, se implementaron la reacción de Povarov y la condensación de Claisen-Schmidt como reacciones clave. Adicionalmente, se usó reacciones asistidas por microondas, con lo cual se pudo observar diferencias entre las metodologías aplicadas. Con todo lo anterior, los híbridos de interés se pudieron obtener con rendimientos entre 60 % y 90 %, fueron aislados y enviados a pruebas preliminares que describieran su capacidad antioxidante en células, cuyos resultados serán reportados en un futuras publicaciones en revistas científicas.

*Trabajo de Investigación

**Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Director: Arnold Rafael Romero Bohórquez Dr.

Abstract

Title: Synthesis of new quinoline-chalcone hybrids as possible antioxidant agents and oxygen singlet inhibitors *

Author: Wilmar Alberto Capacho Gonzales**

Keywords: Molecular hybrids, antioxidant activity, Povarov reaction, quinoline-chalcone, Claisen-Schmidt reaction.

Description: The scientific growth in the development of new synthesis mythologies has allowed access to novel synthetic compounds, from which their bioactive and physicochemical properties can be harnessed. Thus, molecular hybridization has been widely found in the literature as a synthetic strategy for constructing new compounds with improved and more selective properties. This has sparked interest in discovering molecules with dual-purpose properties, where different characteristics of each fragment in the synthesized hybrid can be utilized. For this reason, this research aimed to construct hybrid compounds that incorporate two pharmacophores with well-studied bioactive properties in their molecular framework, such as quinolines and chalcones. The goal was to find new compounds with antioxidant properties capable of dealing with reactive oxygen species, which can be generated by cellular stress from diseases, environmental factors,

and even medical treatments. Additionally, there was the potential to study the ability of the synthesized hybrids as agents capable of combating other pathologies.

To obtain the proposed quinoline-chalcone hybrids, the Povarov reaction and Claisen-Schmidt condensation were implemented as key reactions. Additionally, microwave-assisted reactions were used, allowing for the observation of differences between the applied methodologies. With all the aforementioned methods, the hybrids of interest were obtained with yields ranging from 60% to 90%. They were isolated and subjected to preliminary tests assessing their antioxidant capacity in cells, and the results will be reported in future publications in scientific journals.

* Research Work

**Science Faculty, Chemistry School, Director: Arnold Rafael Romero Bohórquez Dr.

Introducción

La ciencia crece constante y aceleradamente en todas sus disciplinas, dicho crecimiento ha permitido rápidamente alcanzar importantes avances en cada una de sus ramas. En química orgánica, por ejemplo, vale la pena destacar el caso de la investigación dirigida al desarrollo de nuevas metodologías de síntesis. Dichas metodologías permiten garantizar el acceso a diversas estructuras moleculares con propiedades bioactivas promisorias, que finalmente son perfiladas como candidatos a fármacos (Abbas et al. 2019). Dicha búsqueda de compuestos bioactivos y sus metodologías sintéticas son una de las líneas de investigación más dinámicas de las últimas décadas y pretende encontrar posibles soluciones para combatir enfermedades, desde las más leves hasta las más severas (Coa et al. 2017).

En este orden de ideas, recientemente se han encontrado avances significativos en el diseño y síntesis de nuevos compuestos con potentes propiedades farmacológicas (Navneetha et al. 2017). Dichos compuestos, en muchos de los casos han resultado ser aptos para el tratamiento de varias enfermedades con mayor efectividad y menos tóxicos para los pacientes (Afzal et al. 2015). Entre los núcleos estructurales más estudiados por su diversidad de propiedades bioactivas se encuentran los heterociclos derivados de quinolinas y chalconas (Yepes, Quintero-Saumeth, and Cardona-G 2020). Derivados de ambas especies químicas se encuentran en la naturaleza en una amplia variedad de plantas y son múltiples los ejemplos que han sido sintetizados en el laboratorio. Son muchos los derivados de quinolinas o chalconas que han mostrado actividad farmacológica con alta eficiencia y muy buena selectividad frente a un blanco terapéutico, dentro de las que se destacan actividad antimicótica, antibacteriana, antiinflamatoria, anti-convulsivante, anticancerígena, antioxidante, antimalárica, leishmanicida, entre otros (Sashidhara et al. 2015).

Con el objeto de incrementar el arsenal de moléculas con potencial actividad farmacológica y llevar a cabo estudios bio-prospectivos en búsqueda de nuevos fármacos, recientemente, se ha reportado en la literatura científica un gran número de trabajos que muestran la obtención de híbridos moleculares, incluyendo derivados de quinolinas y chalconas (Mohamed and Abu-Rahma 2020). Dicha hibridación molecular busca en principio unir dos farmacóforos o fragmentos heterocíclicos con reconocidas propiedades farmacológicas, con el objetivo de que dicha conjunción genere un nuevo compuesto que contenga una nueva actividad biológica o bien

potencie una actividad o propiedad característica de sus componentes por separados. A su vez, la estrategia de la hibridación molecular podría conducir a fármacos doble propósito, los cuales pueden actuar como farmacóforos diferenciados sin necesariamente interactuar sobre el mismo objetivo biológico (Mohsin and Irfan 2018).

Con base en lo anterior, surge el interés de establecer rutas sintéticas, sencillas y eficientes que permitan el acceso a nuevos híbridos moleculares, con el objeto de evaluar su potencial actividad biológica. Por esta razón, el Grupo de investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal CODEIM pretendió realizar la síntesis, vía la reacción de Povarov y la reacción de condensación de Claisen-Schmidt como herramientas sintéticas económicas, versátiles y sencillas, de una modesta serie de nuevos compuestos híbridos quinolina-chalcona, de los cuales posteriormente, en otros estudios se harán ensayos que permitan develar sus posibles propiedades antioxidantes y citotóxicas, así como evaluar el posible potencial como inhibidores de oxígeno singlete.

1. Marco teórico

1.1. Aspectos generales de los antioxidantes e importancia terapéutica

Los antioxidantes son sustancias que se caracterizan por la facilidad de oxidarse mucho más rápido que otros compuestos químicos. Esto, a nivel celular permite inhibir la degradación oxidativa mediante la reacción con especies de alta reactividad como radicales libres (Londoño L. 2012). Este tipo de compuestos son abundantes en la naturaleza y están presentes en gran diversidad de plantas y una amplia gama de vegetales de consumo humano (Martínez-Flórez, González-Gallego, and Culebras 2002). Dicha ubiquidad hace posible que las personas puedan aprovechar los beneficios que ofrecen, ya que pueden obtenerlos de forma cotidiana durante la dieta (Coronado H et al. 2015). Estudios epidemiológicos y clínicos, han aportado resultados que permiten apreciar la estrecha relación que existe entre el estilo de vida y la aparición y posterior desarrollo de enfermedades, tales como el cáncer, los desórdenes neurodegenerativos, el envejecimiento o las enfermedades cardiovasculares. Dichas enfermedades se han asociado a hábitos alimenticios, exposición a radiación, metales pesados, pesticidas o inclusive medicamentos, que promueven la generación de especies reactivas de oxígeno-ROS (Londoño L. 2012). En este sentido, también se ha demostrado que existen especies químicas que tienen alta capacidad para inhibir estas especies de alta reactividad, al desempeñar un efecto protector frente a los procesos de daño oxidativo y reducir el daño en biomoléculas como nucleótidos, lípidos y proteínas entre otras (Martínez-Flórez et al. 2002). Entre estas sustancias destacan los compuestos flavonoides, a los cuales se les han asociado una alta variedad de propiedades biológicas, tales como, antioxidantes, antiinflamatorias, antimicrobianas, antitumorales, antifúngicos, anticancerígenos e inhibidores de enzimas como la transcriptasa inversa (Martínez-Flórez et al. 2002; Pérez Trueba 2003).

1.1.1. Especies reactivas de oxígeno

Los organismos vivos están expuestos frecuentemente a agentes oxidantes que se generan intencionalmente o como subproductos metabólicos. Entre ellos, se encuentran las especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales tienen a su vez funciones biológicas esenciales para el funcionamiento y el desarrollo celular. Sin embargo, el desbalance en la producción de ROS provoca un deterioro en la homeostasis del organismo, lo que conlleva al desarrollo de diferentes patologías, tales como el cáncer, enfermedades neurodegenerativas o cardiovasculares, entre otras (Carvajal, 2019). La célula cuenta con mecanismos inhibidores de ROS mediante antioxidantes

enzimáticos, lo anterior, mantiene el equilibrio de oxidantes en el sistema. Sin embargo, cuando este equilibrio se perturba y la concentración de ROS aumenta, provoca daños en diferentes biomoléculas debido a la alta reactividad que poseen dichas especies. Las ROS se consideran metabolitos del oxígeno parcialmente reducido y se han clasificado en dos grupos generales; especies radicales y no radicales (ver **Tabla 1**), las cuales, debido a su baja estabilidad (alta reactividad) reaccionan con otras moléculas para estabilizarse. En ese proceso forman otro radical, el cual reacciona con otra molécula y genera un efecto en cadena que provoca el colapso del correcto funcionamiento celular (Carvajal, 2019; Devasagayam and Kamat 2002). Entre estas especies, el oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) destaca tanto por su alta reactividad como por la capacidad de generarse a partir de otras especies reactivas (Devasagayam and Kamat 2002).

Tabla 1

Especies reactivas de oxígeno (ROS) radicales y no radicales.

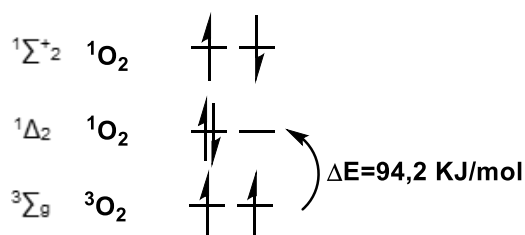
Especies reactivas de oxígeno (ROS)	
Radicales	
Superóxido	$\text{O}_2^{\cdot-}$
Hidroxilo	$\cdot\text{OH}$
Radical alcóxido	$\text{RO}\cdot$
Radical peróxido	$\text{ROO}\cdot$
No radicales	
Peróxido de hidrógeno	H_2O_2
Oxígeno singlete	$^1\text{O}_2$
Ácido hipocloroso	HOCl
Ozono	O_3
Peróxido orgánico	ROOH
Ácido hipobromoso	HOBr

1.1.2. Oxígeno singlete (1O_2)

El oxígeno singlete (1O_2) es una especie reactiva de oxígeno, generada como un estado excitado a partir del estado basal del oxígeno, conocido como oxígeno triplete (3O_2). Dicho estado se debe a que el oxígeno en su estado fundamental (estado de mínima energía) cuenta con dos electrones desapareados en su última capa de energía, dándole un estado *triplete* de multiplicidad de espín. Por otra parte, el estado excitado denominado oxígeno singlete (1O_2) cuenta con dos electrones apareados, por lo cual su estado de multiplicidad es *singlete* y posee un exceso de energía de 94,2 KJ mol⁻¹ (**Figura 1**) (Fresnadillo 2005; Politzer, Griffin, and Laseter 1971). El proceso de formación del oxígeno singlete (1O_2) no sucede de forma directa por absorción de radiación UV, este debe llevarse a cabo mediante un proceso de fotosensibilización. Es necesaria una especie que llegue a un estado excitado *singlete*, el cual, por mecanismo de conversión interna llega a un estado *triplete* más estable. Este al interactuar con una molécula de oxígeno en estado fundamental, genera el estado *singlete* del oxígeno mediante un proceso de transferencia de energía por intercambio electrónico (**Figura 1**) (Fresnadillo 2005).

Figura 1

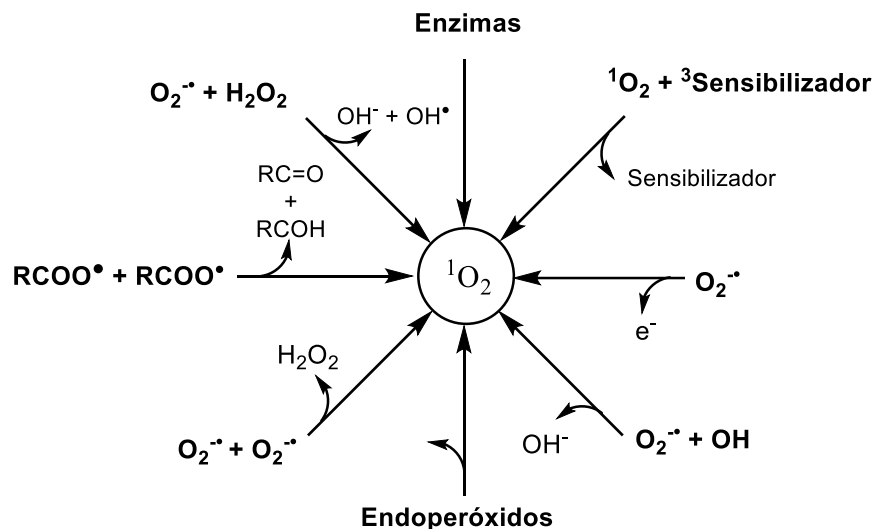
Estados excitados del oxígeno molecular.



En este orden de ideas, el oxígeno singlete (1O_2) a nivel celular puede ser generado mediante distintas rutas metabólicas, las cuales exhiben diferentes condiciones y mecanismos. Esto puede suceder como resultado de interacciones entre ROS, como metabolitos secundarios de procesos enzimáticos o por la interacción con alguna especie química que actúe como un sensibilizador, entre otros mecanismos (ver **esquema 1**) (Devasagayam and Kamat 2002).

Esquema 1

Diferentes mecanismos de formación del oxígeno singlete (1O_2).

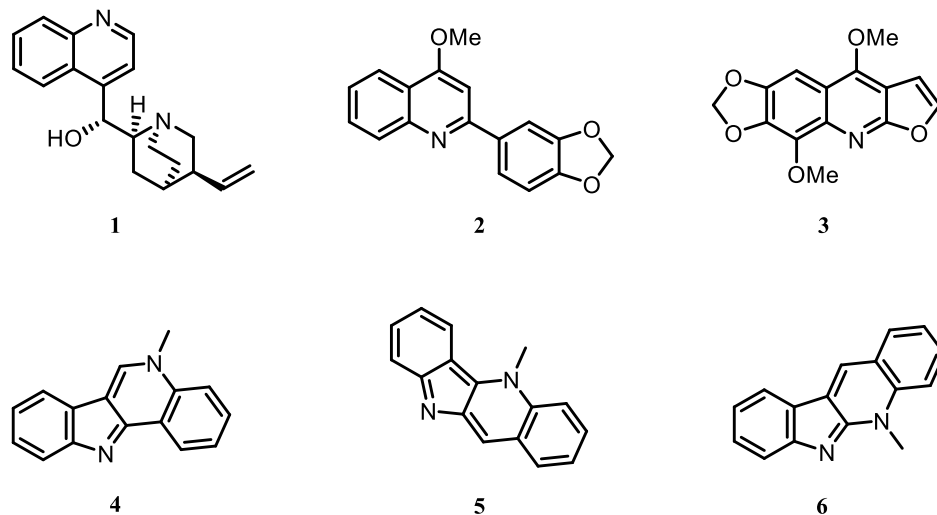
**1.2. Aspectos generales y farmacológicos de las quinolinas**

Las quinolinas son compuestos heterocíclicos de una amplia diversidad química y estas pueden encontrarse en distintos tipos de plantas u obtenerse mediante distintas metodologías de síntesis. Las quinolinas han demostrado ser especies químicas que exhiben un alto potencial farmacológico, un hecho que explica por qué este tipo de núcleo aún tiene gran interés para la investigación en química orgánica y medicinal, donde destaca su capacidad de actuar como agente antimicrobiano, antipirético, antimalárico, antiplasmódico, antitumoral, entre otros (Reitsema 1948).

El interés por sintetizar compuestos heterocíclicos que tuvieran en su estructura el núcleo quinolínico, fue en un principio gracias al potencial farmacológico que demostraron compuestos como la quinina (1), la cual era un producto natural que se aísla de la corteza del árbol *cinchona officinalis*, el cual mostró excelentes resultados como antimalárico. Esto dio un indicio de la gran capacidad que podrían expresar especies análogas a la quinina, ejemplos de ello son fármacos desarrollados para combatir la malaria como la cloroquina (2) o antibacterianos como la mefloquina (3) (Skinner-Adams et al. 2007) (**Figura 3**).

Figura 2

Derivados quinolínicos con importancia farmacológica.

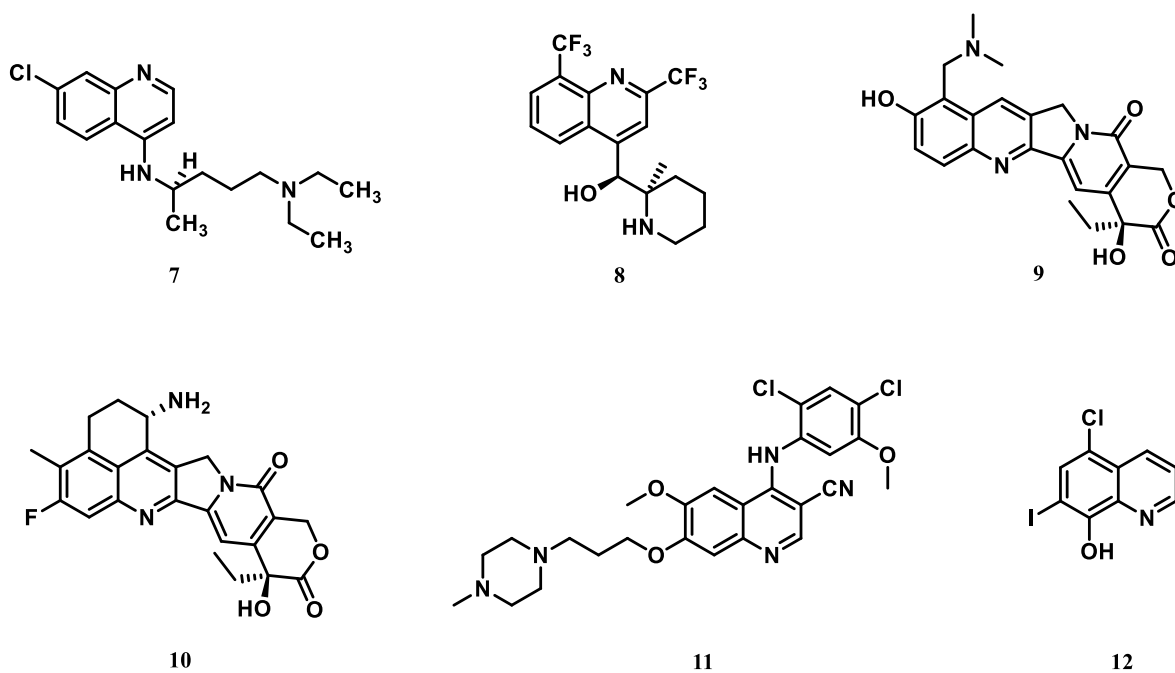


Existen también otros tipos de alcaloides que contienen en su estructura el núcleo quinolínico y que exhiben gran potencial biológico, como la graveolinina (2) y la flindersiamina (3), ambas extraídas de la planta tropical *Lunasia amara*, las cuales destacan por su potente actividad contra la tuberculosis (Kumar et al. 2011). Por otra parte, compuestos quinolínicos como la isocriptolepina (4), criptolepina (5) y neocriptolepina (6), aisladas de la planta *Cryptolepis* demostraron una gran capacidad como intercalantes del ADN, además de un alto potencial como agentes antimaláricos (Matada, Pattanashettar, and Yernale 2021) (**Figura 2**).

Como resultado de los esfuerzos por encontrar derivados quinolínicos con actividad farmacológica, se pueden mencionar los ya presentes en medicamentos usados para tratar diferentes enfermedades, como por ejemplo el topotecan (9), el cual se usa como tratamiento para la malaria y como anticancerígeno. El exatecan (10) que es un fármaco utilizado como antineoplásico, el bosutinib (11) empleado en el tratamiento de la leucemia y el clioquinol (12), el cual ha demostrado capacidad para combatir enfermedades como el Alzheimer (Matada et al. 2021; Nainwal et al. 2019) (**Figura 3**).

Figura 3

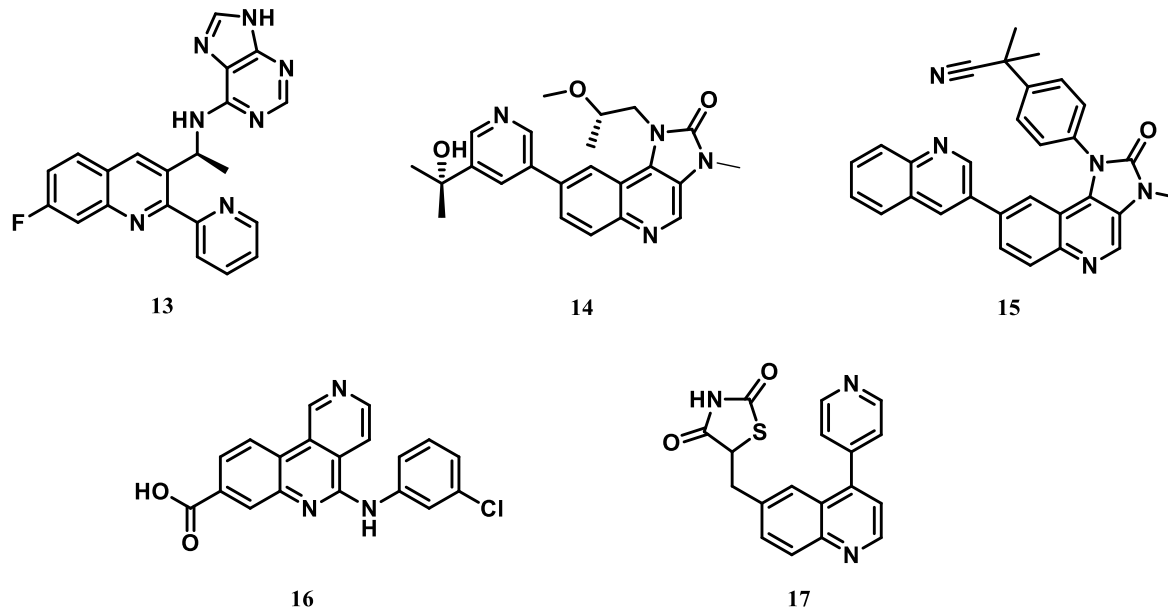
Fármacos terapéuticos basados en derivados quinolínicos.



Por otro lado, los derivados quinolínicos (13) a (17) se encuentran en la actualidad en ensayos clínicos para ser aprobados como tratamientos terapéuticos capaces de hacer frente a patologías como el cáncer (Nainwal et al. 2019) (**figura 4**).

Figura 4

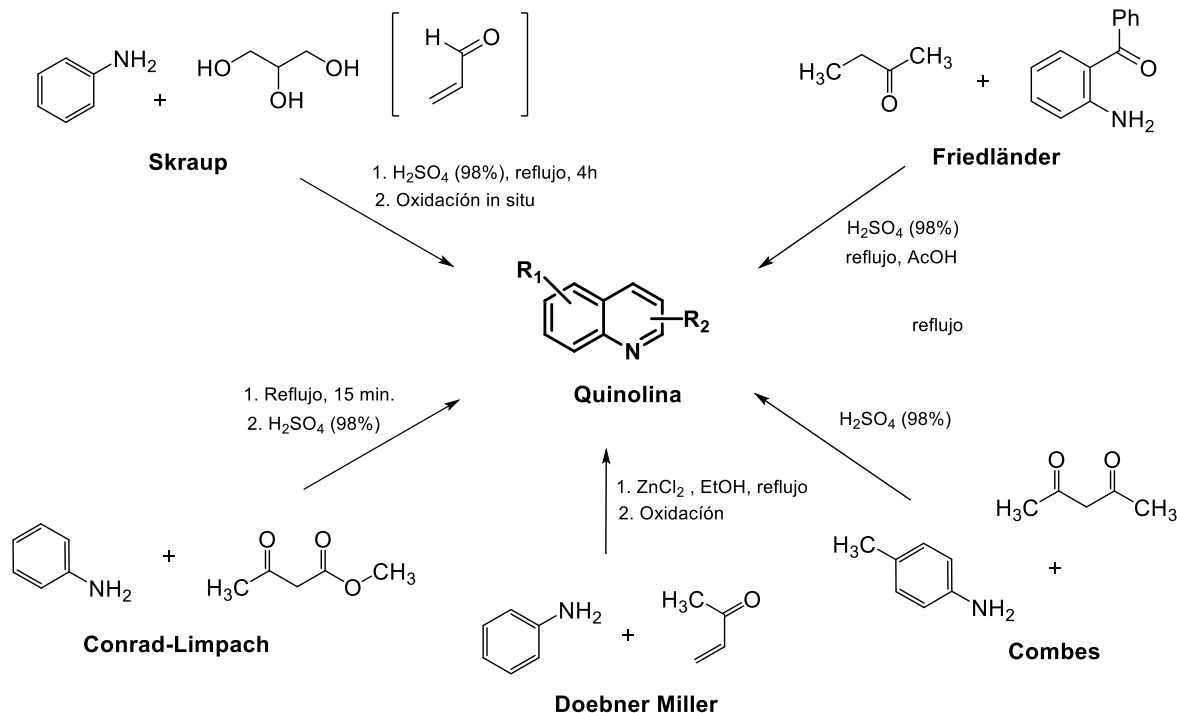
Compuestos quinolínicos en pruebas de estudio clínico.



El creciente interés por acceder a derivados quinolínicos condujo a la necesidad de idear diferentes metodologías sintéticas para su obtención. Por esta razón, existen métodos clásicos que destacan por la eficiencia que poseen para acceder a diferentes familias de quinolinas funcionalizadas, que permiten usar como precursores especies químicas sencillas y fácilmente asequibles, como es el caso de anilinas y compuestos carbonílicos. Entre las reacciones que se destacan se encuentran reacciones de ciclo-condensación, reacciones de sustitución electrofílica aromática o reacciones de sustitución nucleofílica. En el siguiente esquema se puede apreciar de forma resumida los métodos clásicos que han sido usados para la síntesis de derivados quinolínicos. (**Esquema 2**) (Paquette and Aguilar Ortega 1987).

Esquema 2

Algunos métodos sintéticos clásicos para obtener quinolinas.



Dentro de estas metodologías clásicas descritas para acceder a compuestos quinolínicos se encuentran: 1) Síntesis de Skraup, la cual se caracteriza por emplear anilinas y un compuesto carbonílico α,β -insaturado, el cual se obtiene *in situ*, a partir de la deshidratación de glicerol por efecto del ácido sulfúrico concentrado. 2) Síntesis de Friedländer, un método que consiste en hacer reaccionar 2-amino-benzaldehídos o 2-aminoacetofenona con cetonas. Esta reacción puede llevarse a cabo mediante catálisis ácida o básica. 3) Síntesis de Combes, dicho método de síntesis requiere una condensación de anilinas sustituidas con compuestos β -dicarbonílicos mediante catálisis ácida con ácidos de Brønsted. 4) Síntesis de Doebner Miller, cuya metodología parte de una reacción de adición de Michael entre una anilina y un acrilato, seguida de un cierre intramolecular del anillo, al usar ácidos de Lewis como catalizador y disolventes próticos como agua o etanol. 5) Síntesis de Conrad-Limpach, un método que permite obtener derivados cetoinolínicos mediante una condensación de anilinas sustituidas con β -cetoésteres, vía una condensación y posterior un proceso de ciclación intramolecular (Paquette and Aguilar Ortega 1987).

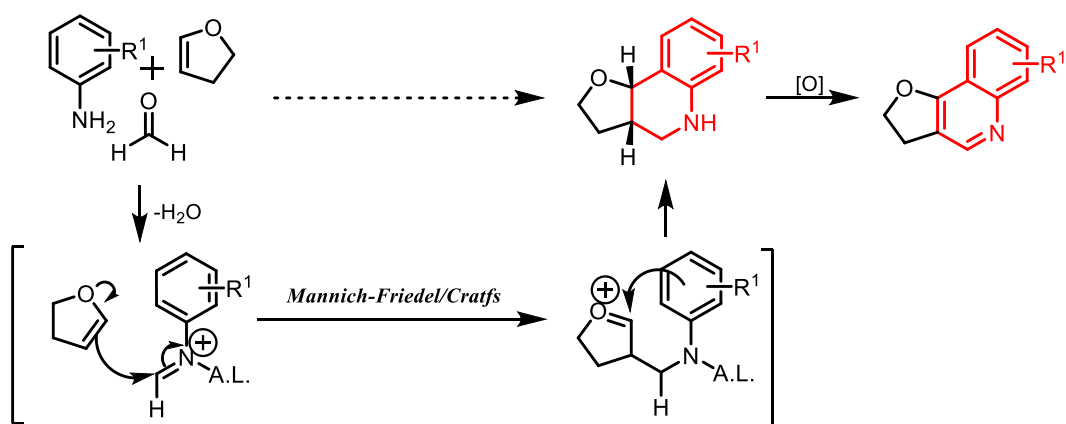
1.3. Reacción de Povarov como estrategia de síntesis multicomponente

Para acceder al sistema quinolínico, entre las diferentes metodologías sintéticas desarrolladas, destaca la reacción de Povarov, esta al igual que muchos otros métodos, requiere una reacción de ciclación intramolecular, que conlleva al cierre de un anillo. Pese a que posteriormente se debe hacer una aromatización para obtener el núcleo quinolínico, la reacción de Povarov destaca por su capacidad de permitir obtener fácilmente un gran número de compuestos quinolínicos polifuncionalizados (Kouznetsov et al. 2006). Este método de síntesis descubierto en los años 60s, se convierte en uno de los estrategias más poderosas para la síntesis de nuevos derivados tetrahidro(quinolínicos) de forma sencilla, química y atómicamente económica (Dagousset, Zhu, and Masson 2011).

El mecanismo de la reacción de Povarov, se ha descrito como un proceso por pasos de efecto cadena o dominó que, por lo general, tiene lugar entre anilinas, aldehídos y olefinas activadas con un alto carácter polar. De esta manera, entre más activada esté la olefina la probabilidad de éxito de la reacción será mayor, al permitir la formación de un intermediario catiónico metaestable. En este mecanismo, primero transcurre una reacción de adición tipo Mannich, entre la olefina y la imina preformada, para luego darse una ciclación intramolecular de tipo Friedel-Crafts (Dagousset et al. 2011; Jiménez, de la Rosa, and Lavilla 2005) (**Esquema 3**).

Esquema 3

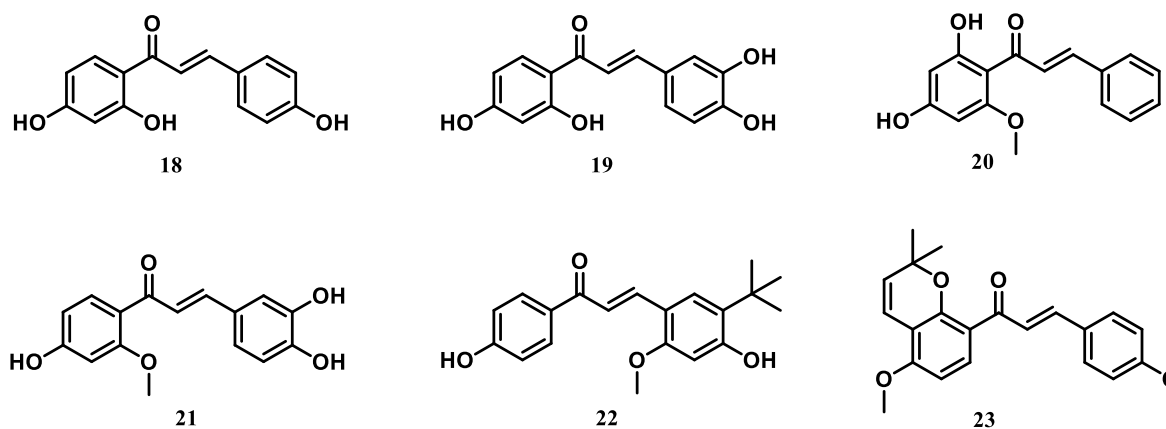
Mecanismo propuesto para la reacción de Povarov.



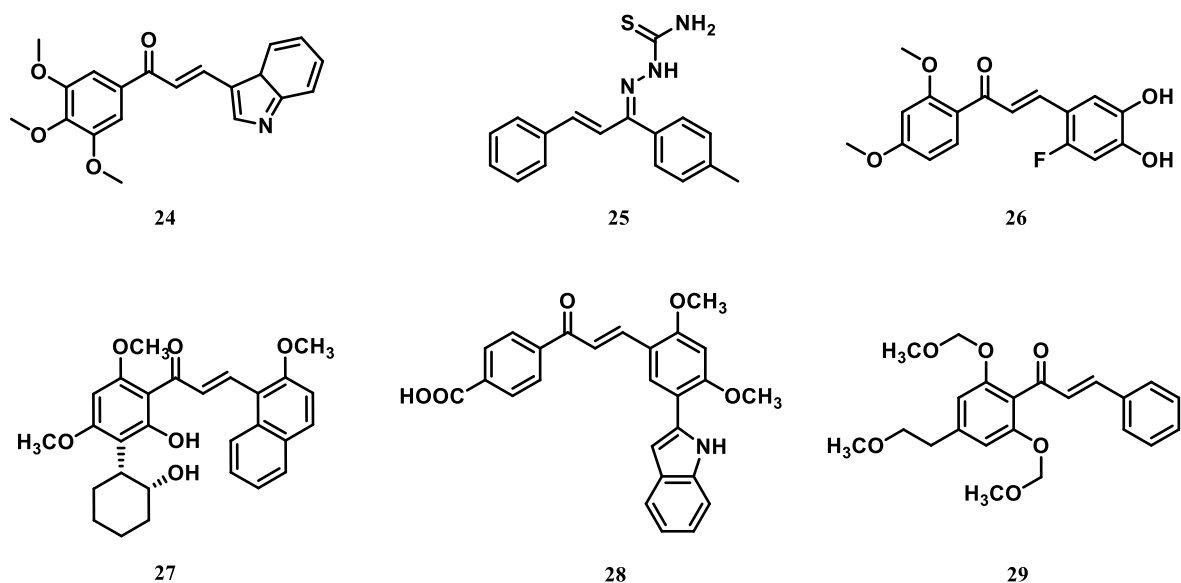
1.4. Aspectos generales y biológicos de las chalconas

En la naturaleza existe un sin número de compuestos que pueden obtenerse de diferentes plantas tropicales, que hace posible encontrar una gran variedad de sustancias capaces de combatir enfermedades que afectan la calidad de vida de las personas. Entre los muchos compuestos naturales privilegiados por su potencial biológico se encuentran las chalconas. Unas cetonas aromáticas que han mostrado un alto grado de actividad antiparasitaria, anticancerígena, anticonvulsivante, anti-inflamatoria, antibacteriana, retroviral y antifúngica, entre otras (Pérez Trueba 2003). Además, las chalconas se han reportado como potentes agentes antioxidantes, debido a que tienen la capacidad de estabilizar los radicales libres producidos por agentes exógenos, derivados de la contaminación o radiación ionizante, así como también por especies reactivas de oxígeno producidas por el metabolismo celular. Lo anterior, permite postular a los derivados de chalconas como excelentes candidatos para combatir el estrés oxidativo, foco de distintas enfermedades con alta tasa de mortalidad a nivel global (Martínez-Flórez et al. 2002; Pérez Trueba 2003).

En este sentido, las chalconas representan un núcleo de alto interés biológico y despierta la atención debido a su destacada capacidad de combatir diferentes patologías. Algunos ejemplos de chalconas de origen natural con actividad farmacológica destacada, resaltan la isoquiritigenina (18) y la buetina (19), ambos como agentes anticánceres, antioxidantes y anti-inflamatorios. La cardamonina (20), la cual ha demostrado un alto potencial como inhibidor de la ATP difosfohidrolasa. La sappanchalcona (21) un agente antiinflamatorio. Además, se puede mencionar la licochalcona A (22) y la milepachina (23), ambas potentes agentes anticancerígenos (Mohamed and Abuo-Rahma 2020) (**Figura 5**).

Figura 5*Chalconas encontradas en la naturaleza.*

Por otro lado, algunas chalconas sintéticas con un alto perfil farmacológico incluyen los derivados indolil-chalcona (18), los cuales resultaron activos contra células cancerígenas (IC_{50} de 0,03 μM). Algunos derivados de la tiosemicarbazida (19), los cuales son inhibidores de quinasas (IC_{50} de 0,35 Mm) y las hidroxichalconas fluoradas (20), que mostraron actividad antiperoxidativa. Otros ejemplos de chalconas que desatacan son: los derivados (21) como excelente inhibidores de la formación de hydroperoxidos; los derivados (22) como potentes inhibidores de células de adhesión vascular y los derivados (23) como agentes antiproliferativos y antiinflamatorios (K. Sahu et al. 2012) (**Figura 6**).

Figura 6*Chalconas obtenidas mediante métodos de síntesis.*

Para la obtención de chalconas, generalmente se usa como metodología la reacción de condensación de Claisen-Schmidt, debido a la facilidad con que está se lleva a cabo y a que requiere de reactivos de baja complejidad y un medio básico que catalice. Esta reacción es reconocida como una metodología sencilla, versátil y efectiva para acceder a un amplio número de derivados de chalconas. No obstante, para acceder al sistema de la chalcona también son utilizadas métodos de síntesis que implican la reacción de acoplamiento de Suzuki o la reacción de acoplamiento de Heck, entre otras (K. Sahu et al. 2012).

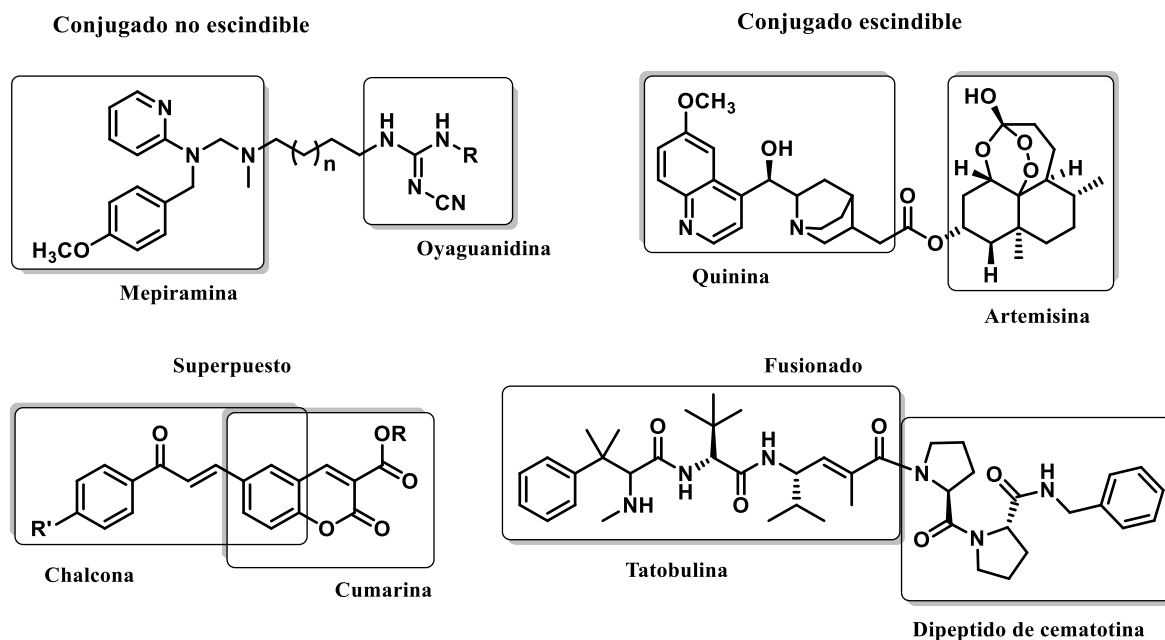
1.5. Híbridos moleculares como un mecanismo en la síntesis de fármacos

De acuerdo a los esfuerzos por la búsqueda de nuevos fármacos con mejores potenciales, más eficientes y selectivos a blancos terapéuticos, nace como herramienta sintética la hibridación molecular. Una prometedora estrategia que consta en unir dos compuestos farmacológicamente activos o núcleos farmacofóricos cuyas propiedades bioactivas estén estudiadas. Por lo tanto, los híbridos moleculares son definidos como entidades químicas con dos o más dominios estructurales con funciones características, que logran presentar actividad dual como farmacóforos distintos, sin necesariamente actuar sobre el mismo blanco terapéutico (Meunier 2008). Los híbridos moleculares pueden clasificarse según la forma en que estén conjugados en tres grupos: (i)

conjugados no escindibles y *conjugados escindibles*, estos híbridos están formados por dos farmacóforos unidos a través de un *linker*, el cual puede ser escindible o no, lo cual depende de las condiciones que este requiera para romperse; (ii) *fusionados*, cuando la unión de ambos farmacóforos sucede a través de un enlace o ambas especies químicas comparten una cara de algún fragmento cíclico situado en su estructura; (iii) *superpuestos*, cuando los farmacóforos que conforman el híbrido molecular están superpuestos y comparten uno o varios grupos funcionales. A continuación, se puede apreciar de manera visual los diferentes casos de híbridos moleculares que se pueden presentar, en este caso se hibridaron distintos fármacos conocidos por ser usados como tratamientos contra la malaria la tripanosomiasis o la leishmaniasis (Cardona-G, Yepes, and Herrera-R 2018) (Figura 7).

Figura 7

Clasificación de híbridos moleculares según su forma de conjugarse.



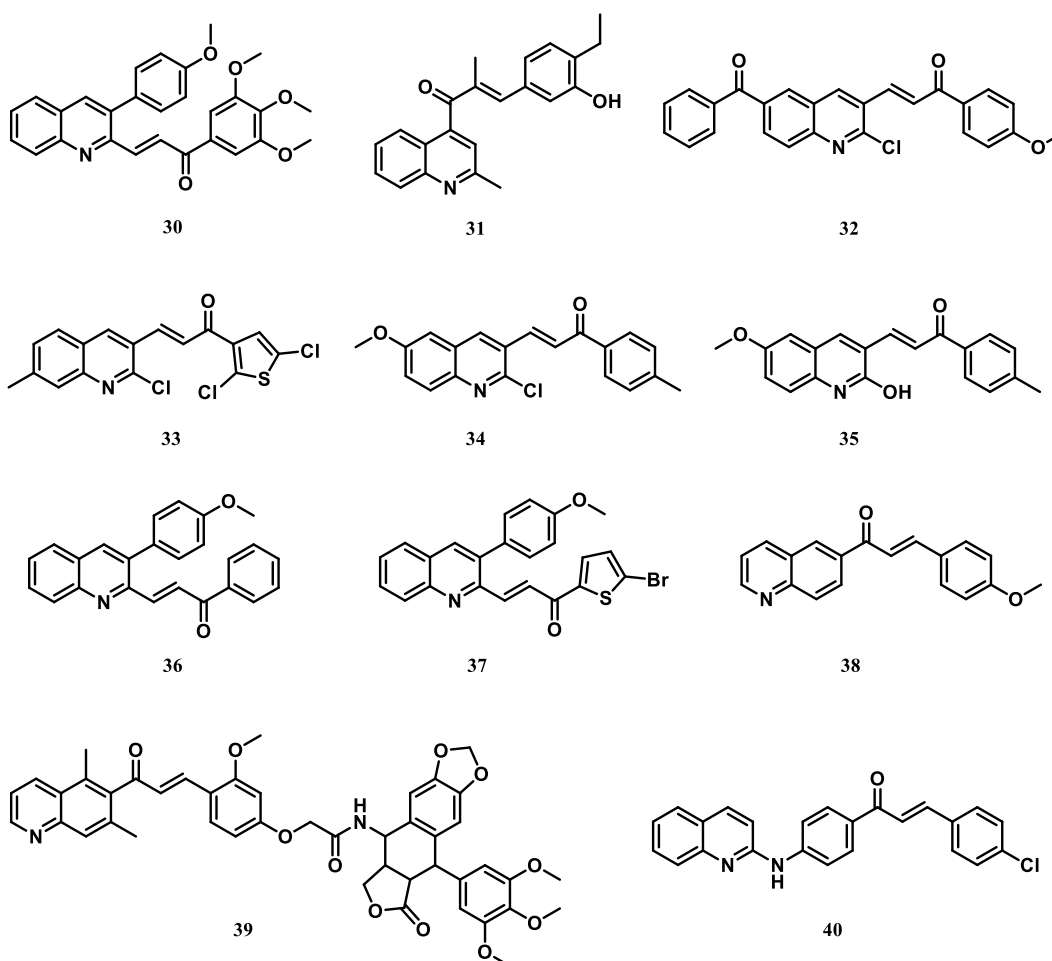
1.6. Híbridos moleculares quinolina-chalcona, importancia farmacológica

Con base en lo mencionado anteriormente, la importancia de los híbridos moleculares destaca por la capacidad de reducir factores de resistencia a los medicamentos usados en tratamientos terapéuticos de distintas patologías. Como ya se describió, los núcleos quinolina y chalcona son núcleos farmacofóricos de variedad y potencial biológico interesante, de los cuales se esperaba

obtener híbridos moleculares con mejoradas capacidades para tratar enfermedades de preocupación mundial como la malaria, tripanosomiasis, leishmaniasis, enfermedades cancerígenas, enfermedades cardiovasculares y lidiar a su vez con la producción de especies reactivas de oxígeno que generan tanto los organismos patógenos como los medicamentos usados para tratarlos (Cardona-G et al. 2018; Matada et al. 2021; Nainwal et al. 2019; Yepes et al. 2020). Dentro de los distintos híbridos moleculares construidos mediante estos dos farmacóforos, destacan compuestos como inhibidores de polimerización de tubulina (derivados 30, 31, 32), inhibidores potentes de quinasas (derivados 33, 34, 35)..., además, también se han encontrado híbridos quinolína-chalcona que actúan como activantes de mecanismos de apoptosis celular (36, 37) y otros han revelado un fuerte potencial como agentes anticancerígenos (38, 39, 40) (Nainwal et al. 2019) (**Figura 8**).

Figura 8

Híbridos moleculares que han mostrado actividad biológica.



2. Antecedentes

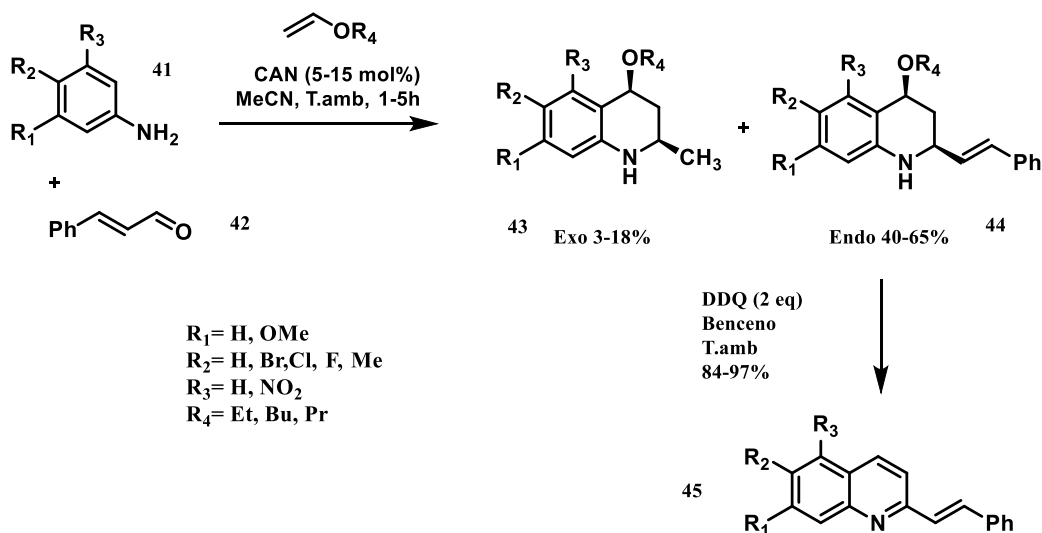
2.1. Métodos de síntesis usados en la construcción de quinolinas

Ahora bien, con el objetivo de utilizar un método de síntesis bajo condiciones suaves de reacción para acceder a derivados quinolínicos, se observa frecuentemente el uso de la reacción de Povarov, la cual permite obtener inicialmente tetrahydroquinolinas (THQs) con sustituciones en posiciones C-3 y/o C-4, esto dependerá del alqueno que se emplee y sustituciones en posiciones C-2 según el aldehído utilizado. Lo que demuestra que este método permite la posibilidad de obtener una amplia variedad de quinolinas, luego de un proceso de aromatización oxidativa de dichas THQs (Singh et al. 2019).

En este orden de ideas, dentro de algunos reportes que describen dicha metodología desataca el estudio realizado por Menéndez y colaboradores, quienes reportan una fácil y eficiente metodología de síntesis basada en la implementación de la reacción de Povarov de tres componentes, a partir de arilaminas (41), cinamaldehídos (42) y diferentes vinilos como precursores con nitrato de amonio cérico (CAN) como catalizador. Posteriormente, las THQs obtenidas fueron aromatizadas para la obtención de quinolinas mediante DDQ como agente de dehidrogenación (Sridharan, Avendaño, and Carlos Menéndez 2009) (**Esquema 4**).

Esquema 4

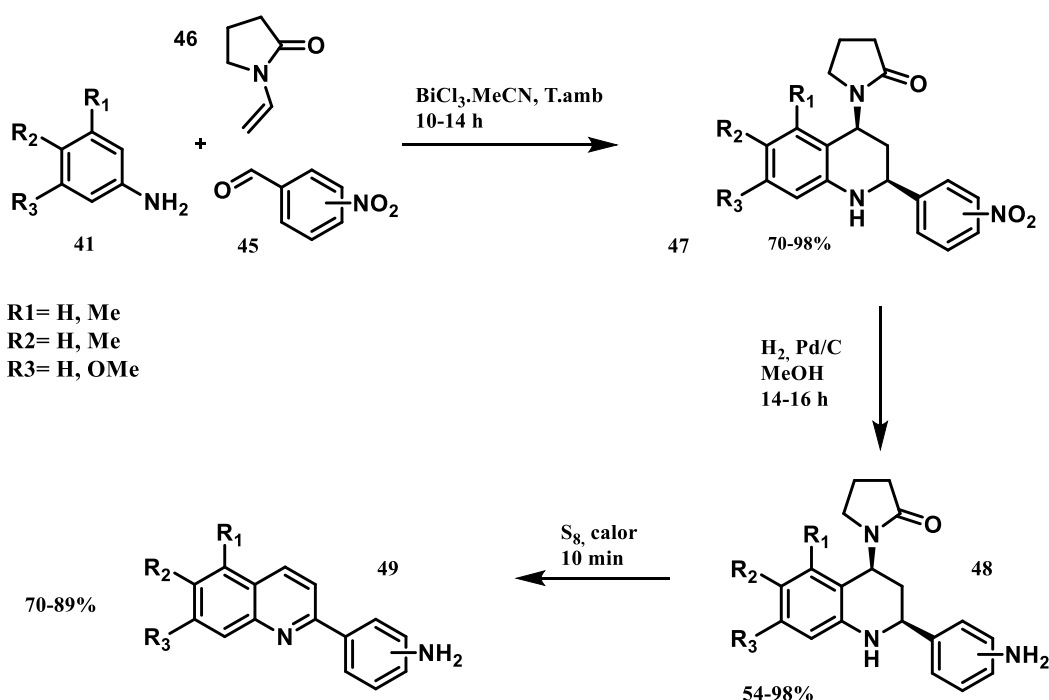
Síntesis de quinolinas vía la reacción de Povarov catalizada por CAN y una posterior aromatización mediado con DDQ.



Otro ejemplo que se encuentra reportado en la literatura es el trabajo de Kouznetsov y colaboradores, quienes reportaron la síntesis de derivados 2-aryl quinolínicos al implementar la reacción de Povarov catalizada con BiCl_3 . En esa oportunidad fueron utilizados arilaminas (41), aldehídos aromáticos (45) y vinil-pirrolidona (46) como materiales de partida. Una vez las THQs fueron obtenidas, se procedió a una aromatización mediada por azufre elemental, esto dió paso a la obtención del correspondiente sistema quinolínico de interés (Kouznetsov et al. 2006; Saavedra et al. 2010)(Esquema 5).

Esquema 5

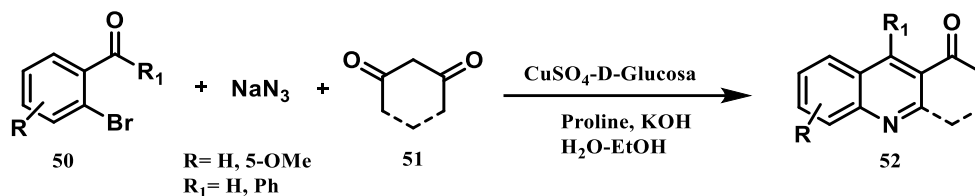
Implementación de la reacción de Povarov y aromatización con azufre (S_8) para la obtención de quinolinas.



Sin embargo, la síntesis de quinolinas no se limita solamente a estas metodologías sintéticas, existen distintos reportes de rutas que permiten la obtención de derivados quinolínicos, de las cuales se pueden mencionar el trabajo realizado por Anand y colaboradores en 2015, quienes desarrollaron una metodología simple *one-pot* y multicomponente altamente eficiente, que permitió la obtención de distintos derivados quinolínicos, a partir de 2-bromobenzaldehído (50), una 1,3-dicetona cíclica o acíclica (51) y azida de sodio (Anand et al. 2015) (Esquema 6).

Esquema 6

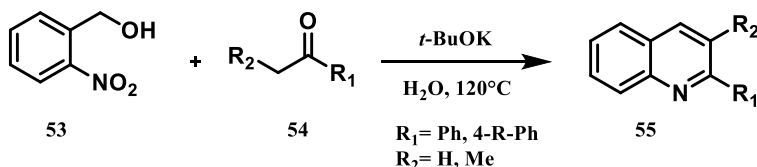
Obtención de quinolinas mediante reacción multicomponente catalizada por CuSO₄-D-glucosa.



En el mismo año, Zhu y su equipo de trabajo, reportaron una metodología de síntesis amigable con el medio ambiente para preparar derivados quinolínicos. Dicha reacción consta del uso de 2-nitrofenil metanol (53) y cetonas di-sustituidas (54) para obtener quinolinas con rendimientos moderados a buenos. La reacción es catalizada por *t*-butoxido de potasio y transcurre en agua como disolvente (Zhu et al. 2015) (**esquema 7**).

Esquema 7

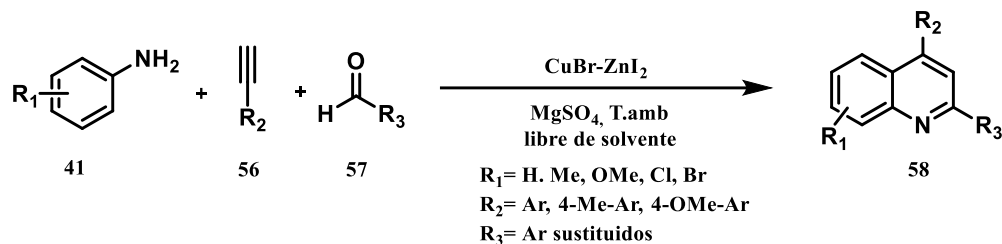
Obtención de quinolinas en agua como disolventes.



Un año más tarde, Mondal y su equipo de trabajo, muestran en su trabajo la producción de quinolinas a partir de una reacción multicomponente entre arilaminas (41), alquinos (56) y distintos aldehídos (57), donde para llevar a cabo la reacción implementan una combo de catalizadores de metales de transición CuBr/ZnI₂ en proporciones 7%/9% mol en sulfato de magnesio y libre de solvente con rendimientos entre el 62 y 81 % (Mondal, Khamarui, and Maiti 2016)(**Esquema 8**).

Esquema 8

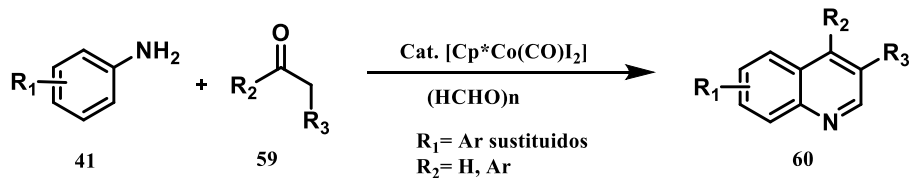
Reacción multicomponente catalizada por una mezcla de catalizadores para la obtención de quinolinas.



Xu y colaboradores reportaron un método de síntesis *one-pot* para acceder a derivados quinolínicos a partir de arilaminas (41), cetonas (59) y paraformaldehído. La reacción fue catalizada por complejos de Co (III), que promueven la reacción de activación C-H, carbonilación y ciclación en cascada, que permitió formar derivados quinolínicos con rendimientos de hasta el 91% (Xu et al. 2017) (**Esquema 9**).

Esquema 9

Reacción multicomponente catalizada por complejos de Co (III) para la obtención de quinolinas.



En comparación con otros métodos, se logra apreciar la relevancia de la reacción de Povarov, ya que, aunque esta no produce directamente el núcleo quinolínico, si permite una gran versatilidad de derivados tetrahydroquinolínicos que pueden ser usados como precursores del núcleo quinolínico.

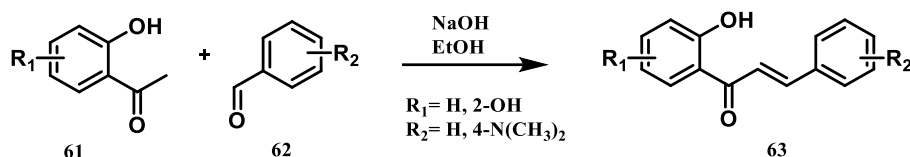
2.2. Métodos de síntesis usados en la construcción de chalconas

Como se mencionó anteriormente, para la construcción de chalconas generalmente se usa el método de síntesis de Claisen-Schmidt, debido a que esta presenta un bajo nivel de complejidad y permite obtener chalconas con altos rendimientos (Matos et al. 2015). Un ejemplo de esto, es el reporte de Mandge y colaboradores, sobre la síntesis de un pequeño set de chalconas, entre las que destacan derivados de hidroxichalconas y aminochalconas, con rendimientos de reacción entre el 79 al 93%. Para llevar la reacción de condensación de Claisen-Schmidt, los autores emplearon

diferentes acetofenonas (61) y aldehídos aromáticos (62). La reacción fue catalizada por hidróxido de potasio y se llevó a cabo en etanol como disolvente (Mandge et al. 2007)(**Esquema 10**).

Esquema 10

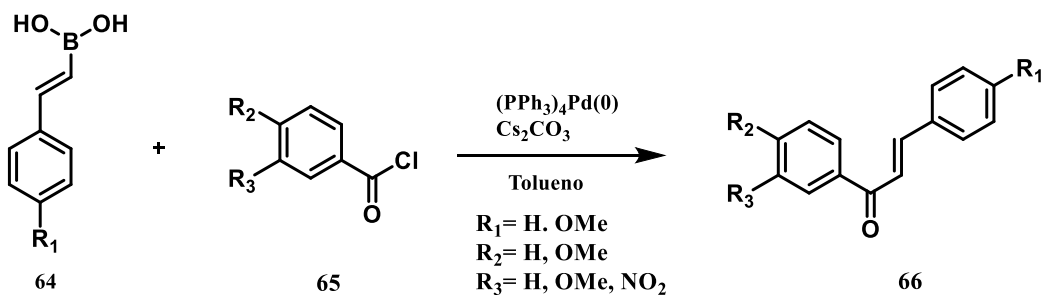
Obtención de chalconas con la reacción de condensación de Claisen-Schmidt.



Por otro lado, la síntesis de chalconas también es posible mediante la ruta sintética de acoplamiento de Suzuki. Un reporte de Eddarir y su equipo de trabajo demostraron que se puede acceder a derivados de chalconas a partir de derivados del ácido fenilvinilborico (64) y cloruro de benzoílo (65) con excelentes rendimientos entre el 68 y 93%. Dichas metodologías de síntesis se llevaron a cabo, con carbonato de cesio, tolueno anhidro como solvente y como catalizador tetrakis(trifenilfosfina)paladio (Eddarir et al. 2003) (**Esquema 11**).

Esquema 11

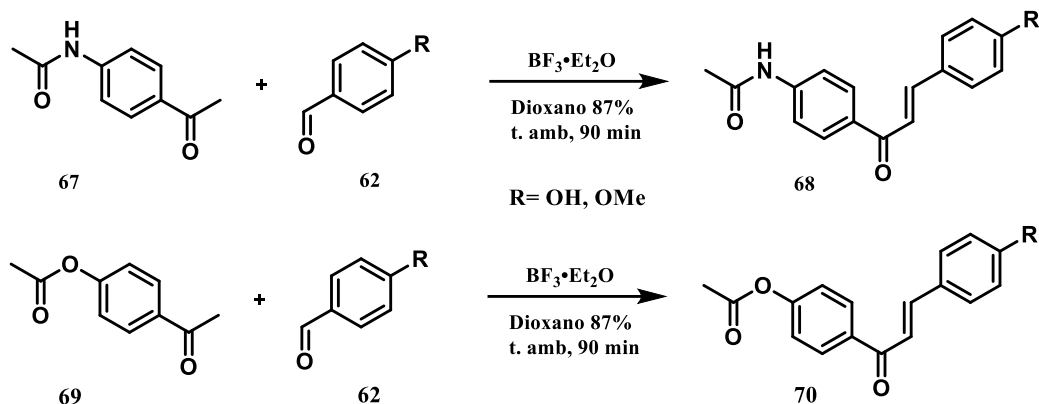
Obtención de chalconas mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki.



Del mismo modo en 2007, aparecen reportes de una nueva metodología desarrollada por Narender y Reddy, en la cual, implementan etarato de trifloruro de boro como agente catalizador en la formación de chalconas. La reacción se lleva a cabo en dioxano como disolvente y temperatura ambiente, a partir de *N*-acilatos (67)/*O*-acilatos (69) con aldehídos aromáticos (62) con excelentes rendimientos de reacción (87-93%) (Narender and Papi Reddy 2007) (**Esquema 12**).

Esquema 12

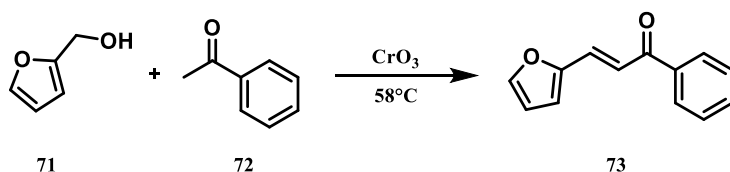
Síntesis de chalconas catalizada por dieterato trifloruro de boro.



Finalmente, vale la pena mencionar el trabajo reportado en 2011 por Chen y colaboradores, quienes reportaron en una patente una nueva metodología para la síntesis de chalconas mediante una condensación *one-pot*, a partir de una mezcla de un alcohol primario (71) y acetofenona (72), se usó CrO_3 como agente oxidante que generará *in situ* el aldehído susceptible a la reacción de condensación, para de este modo permitir la obtención de las furochalconas (73) con rendimientos entre buenos y excelentes (Chen and Li 2011) (**Esquema 13**).

Esquema 13

Síntesis de chalconas mediante condensación one-pot catalizada por CrO_3 .

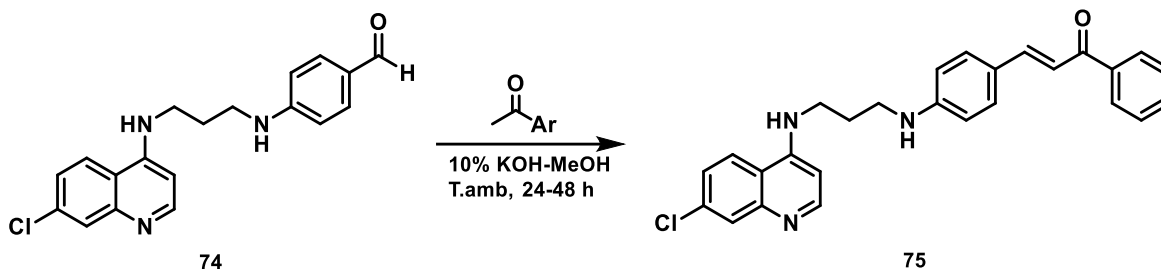
**2.3. Metodologías implementadas en la construcción de híbridos quinolina-chalcona.**

La reacción de condensación de Claisen-Schmidt al ser una estrategia que implementa condiciones suaves de reacción, la convierte en una metodología de fácil acceso a híbridos moleculares en los que se pretenda conseguir el núcleo chalcona en su armazón estructural. Ejemplo de ello es el reporte realizado por Sashidhara y colaboradores en 2015, quienes propusieron la obtención de distintos derivados quinolina-chalcona con el fin de identificar su potencial como agentes antiulcerosos. Para este fin, usaron diferentes quinolinas preparadas previamente, las cuales llevan

un fragmento con un grupo benzaldehído (74) y diferentes acetofenona sustituidas (Sashidhara et al. 2015) (**Esquema 14**).

Esquema 14

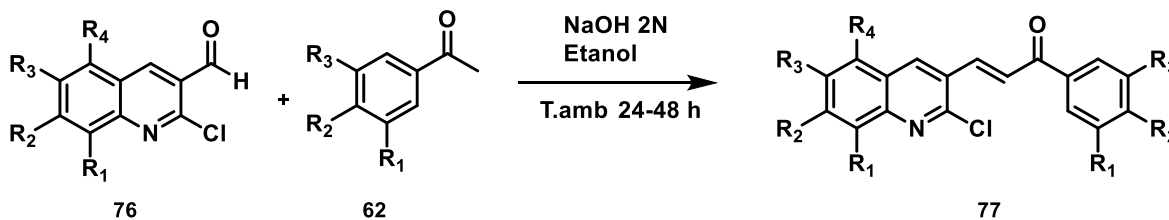
Síntesis de híbridos moleculares quinolina-chalcona propuesto por Sashidhara.



Más recientemente, se han publicado diferentes reportes de esta estrategia sintética con el objeto de obtener híbridos quinolina-chalcona. Entre estos se destacan el reporte de Mirzaei y su grupo de investigación, quienes reportan la síntesis de híbridos quinolina-chalcona y su estudio como potenciales agentes anti-cancerígenos e inhibidores de tubulina. La reacción de Claisen-Schmidt se implementó a partir de precursores derivados de 2-cloroquinolin-3-carboxaldehídos (76) y derivados de la acetofenona (62), para acceder a los correspondientes híbridos moleculares de interés (Mirzaei et al. 2020) (**Esquema 15**).

Esquema 15

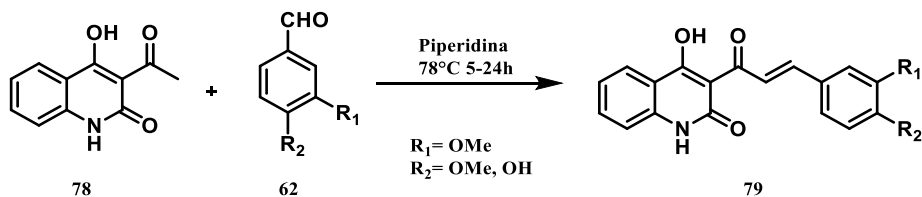
Síntesis de híbridos moleculares quinolina-chalcona propuesto por Mirzaei.



Por otro lado, Kostopoulou y colaboradores implementaron la condensación de Claisen-Schmidt mediada por piridina como estrategia sintética para la obtención de híbridos quinolinona-chalcona. La reacción transcurre a 78°C al emplear como materiales de partida diferentes *N*-acetil-2-quinolinonas (78) y diferentes arilaldehídos (62). Los correspondientes híbridos quinolinona-pirazolina obtenidos fueron propuestos como agentes antioxidantes gracias a su promisoría acción inhibidora de lipoxigenasas (IC₅₀ entre 10-15 μM), las cuales son enzimas claves en el metabolismo de lípidos (Kostopoulou et al. 2020) (**Esquema 16**).

Esquema 16

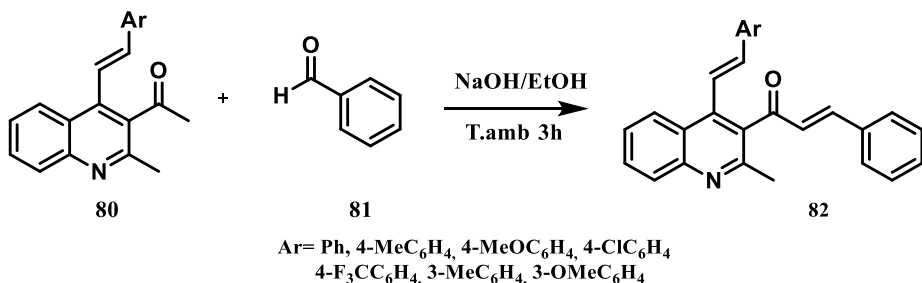
Síntesis de híbridos moleculares quinolina-chalcona propuesto por Kostopoulou.



Finalmente, Meléndez y colaboradores en el 2020, establecieron una ruta sintética que permitió la obtención de nuevos derivados 3-acetil-4-estirilquinolínicos (80), los cuales posteriormente fueron empleados como precursores en la síntesis de híbridos moleculares estiril-quinolín-chalcona (82). Dichos compuestos son obtenidos de forma eficiente y rendimientos óptimos de reacción (80-91%) via la reacción de condensación de Claisen-Schmidt, mediante condiciones suaves de reacción y catalizada por NaOH (Meléndez et al. 2020) (**Esquema 17**).

Esquema 17

Síntesis de híbridos moleculares estiril-quinolín-chalcona propuesto por Meléndez y colaboradores.



3. Planteamiento del problema

Existe una amplia variedad de terapias para tratar enfermedades producidas por daños genéticos, hongos, parásitos, bacterias o virus. Sin embargo, continua la necesidad de desarrollar compuestos más aptos para tratar enfermedades que afectan la calidad de vida de las personas en condición de paciente. Esto se debe al alto grado de complejidad de muchas enfermedades, cuyo tratamiento debe ser pausado, debido a efectos colaterales o secundarios de importancia y producidos por los fármacos empleados (Cardona-G et al. 2018; Coa et al. 2020). Como consecuencia, en muchos casos la principal causa de resistencia a los fármacos se debe a su interrupción, lo que los hace en muchas ocasiones obsoletos para continuar su uso o potencialmente más peligrosos para el paciente. Por tal razón, se hace indispensable la búsqueda de nuevos compuestos con promisoría actividad farmacológica, más potentes que los actuales y más seguros que los disponibles (Coa et al. 2020).

Con base a lo antes mencionado, algunas enfermedades que causan preocupación a nivel mundial tales como la leishmaniasis, la tripanosomiasis o la malaria, causadas por los parásitos *leishmania paramensis*, *triponosoma cruzi*, *plasmodium falciparum*, entre otros, utilizan tratamientos prolongados que pierden paulatinamente efectividad y terminan en muchas oportunidades nocivos para el paciente. Lo anterior, a causa de los altos índices de toxicidad de dichos fármacos en células humanas sanas y a la resistencia que generan los mismos agentes patógenos (Coa et al. 2020; Yepes et al. 2020). Vale la pena mencionar, que dichas desventajas o problemáticas asociadas a los tratamientos no es exclusiva de las enfermedades protozoarias, sino que también es común observarlas en los tratamientos de otras enfermedades relacionadas con cáncer, contagios virales o aquellas producidas por bacterias (Mirzaei et al. 2020).

Los tratamientos usados para combatir estas enfermedades suelen ser terapias combinadas de medicamentos con diferentes mecanismos o modos de acción, que aumentan su eficacia y soluciona parcialmente el problema de las resistencias generadas por el microorganismo. No obstante, esto aumenta los diversos efectos secundarios que generan dichos medicamentos como son las náuseas, el vómito, el dolor de cabeza, la degeneración tisular, los problemas cardiovasculares y neurodegenerativos, entre otros (Álvarez et al. 2010; Ferreiro et al. 2003; Yepes et al. 2020).

Con base en lo anterior, se produce una preocupante problemática asociada al estrés celular que producen tanto los tratamientos, como la misma enfermedad. Lo cual conlleva a una alteración en la homeostasis de las especies reactivas de oxígeno ROS que se producen del metabolismo de la célula (estrés oxidativo). Este desequilibrio en la relación de ROS/antioxidantes, producidos por la misma célula, provoca una serie de reacciones en cadena que afectan de forma irreparable biomoléculas importantes como lípidos, proteínas o incluso el ADN (Carvajal, 2019; Londoño L. 2012). Entre los ROS de preciado interés, se encuentra el oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$), el cual es un estado excitado que presenta el oxígeno molecular (oxígeno triplete). Este puede ser producido a partir de otros radicales libres de oxígeno y se caracteriza por ser de muy alta reactividad, al presentar una facilidad para reaccionar con biomoléculas como lípidos, ácidos nucleicos y proteínas (Devasagayam and Kamat 2002; Klotz, Kröncke, and Sies 2003), ya que provoca mutaciones al código genético, cambios en enzimas o proteínas con funciones especializadas o genera de forma descontrolada la activación de procesos apoptóticos mediante distintos mecanismos de señalización (Bialostozky, Rodríguez-Diez, and Zazueta 2008). El desorden en el control apoptótico y demás procesos que se pueden dar por estrés oxidativo conlleva al deterioro de células cardíacas, activación de procesos inflamatorios o muerte de células neuronales, que inducen el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, inflamatorias y neurodegenerativas, respectivamente (Díez 2000; Graeber and Moran 2006). En ese orden de ideas, el estrés oxidativo está relacionado con agentes exógenos como los tratamientos terapéuticos, muchos de los cuales se basan precisamente en la generación de especies reactivas de oxígeno, tal como es el caso de la terapia fotodinámica o la quimioterapia tradicional (Ferreiro et al. 2003; Taylor, Cedeño, and Robledo 2011). En la literatura se encuentra menciones de alimentos ricos en compuestos o vitaminas que muestran capacidad antioxidante tales como vitamina E, vitamina C, carotenos o flavonoides, entre otros. Sin embargo, estudios han demostrado que estos ofrecen un efecto protector que sirve para prevenir problemas causados por ROS, más no como un tratamiento contra enfermedades cardiovasculares o neurodegenerativas (Martínez-Flórez et al. 2002). La problemática de enfermedades que se relacionan con el estrés oxidativo y la generación de ROS a nivel neuronal (Devasagayam and Kamat 2002), se ve reflejado en cifras del *Alzheimer's Association* y *BrightFocus Foundation*, las cuales estiman que para el 2050 solo en Estados Unidos aproximadamente 14 millones de personas mayores de 65 años padecerán de Alzheimer (Alzheimer's association 2021), a su vez la *Organización Mundial de la Salud*, prevé que para el

2050 se alcancen cifras de hasta 152 millones de personas con Alzheimer a nivel mundial (Organización Mundial de la salud 2017). Cabe mencionar, la relevancia de problemas cardiovasculares asociados a procesos apoptóticos, iniciados por estrés celular inducido por especies reactivas de oxígeno (Bialostozky et al. 2008), datos de la *Organización Mundial de la Salud*, muestran que solo en 2012 se reportan 17,5 millones de muertes por enfermedades cardiovasculares, de las cuales un porcentaje importante se puede relacionar con daño tisular debido a procesos apoptóticos descontrolados (Organización Mundial de la salud 2012). En conclusión, se hace de suma importancia la búsqueda de métodos que permitan acceder a compuesto con alta capacidad antioxidante, útiles como agentes inhibidores de especies reactivas de oxígeno (ROS), especialmente a oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$), debido a su alta reactividad y capacidad de generarse a partir de otros ROS (Devasagayam and Kamat 2002; Klotz et al. 2003).

En consecuencia, en el presente trabajo de investigación se pretendió dar respuesta a las siguientes preguntas de investigación: ¿Será posible mediante una metodología de síntesis sencilla y eficiente, que involucre el uso de la reacción de Povarov y la condensación de Claisen-Schmidt, acceder a una serie de híbridos moleculares quinolina-chalcona? ¿Dichos híbridos podrán presentar actividad antioxidante y propiedades inhibidoras de oxígeno singlete?

4. Justificación

La búsqueda de nuevos fármacos y tratamientos para hacer frente a enfermedades complejas, como aquellas que son generadas por parásitos o el cáncer, se ha centrado históricamente en mejorar la acción farmacológica y la selectividad. Sin embargo, muchos de los nuevos fármacos disponibles no siempre tienen el desempeño esperado y si bien, pueden mostrar una adecuada acción terapéutica, en muchas ocasiones traen consigo múltiples efectos colaterales que terminan por perjudicar el bienestar del paciente (Coa et al. 2020). Lo anterior es una de las razones más importantes para continuar sin descanso con la búsqueda, síntesis y estudio de especies farmacológicamente activas. Esto permite a lo largo del camino, el constante desarrollo de nuevas metodologías y estrategias sintéticas, el empleo de condiciones de reacción eco-amigables, el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y el desarrollo de nuevos métodos enzimáticos para bioensayos, lo cual redundará en el acceso a un mayor número de nuevos compuestos con promisoría acción biológica, en *pro* de encontrar nuevos fármacos más activos, selectivos y bio-seguros (Bérubé 2016).

Dentro de las especies heterocíclicas de amplio espectro farmacológico, destacan compuestos que cuentan en su estructura con la presencia de un núcleo quinolínic o un núcleo de chalcona. A lo largo de los años, ambas entidades químicas han sido objeto de una gran cantidad de estudios asociados a su síntesis y/o bio-prospección, en los cuales, se ha comprobado la versatilidad de estos sistemas y sus considerables propiedades farmacológicas frente a enfermedades producidas por bacterias, parásitos o incluso a mutaciones a nivel genético (Escobedo et al. 2012; Reitsema 1948). Compuestos estructuralmente conformados con los núcleos quinolina o chalcona, han demostrado propiedades bioactivas destacables, lo cual los ha postulado como candidatos a fármacos en el tratamiento, por ejemplo, de enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, estas asociadas a la acción de dichos heterociclos como agentes antioxidantes y antiinflamatorios, entre muchas otras (Díez 2000; Graeber and Moran 2006).

Por todo lo mencionado, el enfoque de este trabajo de investigación estuvo dirigido a explorar la capacidad bioactiva de una pequeña serie de nuevos compuestos híbridos quinolina-chalcona. La síntesis de dichos híbridos hace parte de la búsqueda de nuevos compuestos de interés farmacológico, que sean capaces de modular especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales a su vez son generadas por estrés oxidativo, como es el caso, de algunas enfermedades producidas por

protozoos y en varios tipos de cáncer. Este estrés oxidativo también se ha identificado en el uso quimioterapéutico de fármacos cuyo mecanismo de acción puede estar asociados a la formación de ROS, en especial la formación de oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) (Klotz et al. 2003; Taylor et al. 2011; Zhuang et al. 2017). Estudios previos, han evidenciado la capacidad inherente de algunos derivados quinolínicos para hacer frente a dichas enfermedades (Reitsema 1948). Así mismo, múltiples reportes han comprobado la remarcable bioactividad de los derivados de chalconas como compuestos con actividad antiparasitaria, bactericida y cancerígenas asociada a la acción antioxidante (Zhuang et al. 2017).

En virtud de lo expuesto, el presente trabajo de investigación se encaminó en acceder sintéticamente de forma sencilla y eficiente a una modesta serie de híbridos moleculares, mediante el uso de metodologías sintéticas conocidas y previamente descritas. Inicialmente se pretendió acceder a un set de quinolinas vía reacción de Povarov catalizada por ácidos de Lewis (Kouznetsov et al. 2006), con el fin de hibridarlos con chalconas vía una condensación de Claisen-Schmidt, para obtener de este modo, los correspondientes híbridos moleculares quinolina-chalcona de interés (Diaz-Uribe et al. 2020; Mirzaei et al. 2020). Adicionalmente, una vez obtenidos y caracterizados dichos compuestos, fueron enviados para ser evaluados con ensayos que permitan develar propiedades inhibitoras de oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) y experimentos complementarios de actividad antioxidante o actividad biológica en algún otro campo de interés.

5. Objetivos

5.1. Objetivo general

Utilizar una ruta de síntesis que involucre la reacción de Povarov y la condensación de Claisen-Schmidt, con el fin de sintetizar una serie de nuevos híbridos moleculares quinolina-chalcona, como compuestos con promisoría actividad antioxidante.

5.2. Objetivos específicos

- Acceder a los derivados 6-acetil-2-(piridin-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4a-c** a través de la reacción de Povarov.
- Obtener las 6-acetil-2-(piridin-il)quinolina **5a-c** mediante una reacción de aromatización oxidativa de los derivados tetrahydroquinolínicos **4a-c**.
- Sintetizar los híbridos moleculares quinolina-chalcona (*E*)-3-(aril)-1-(2-(piridin-il)quinolin-6-il)prop-2-enona **7a-l** mediante una reacción de condensación de Claisen-Schmidt, a partir de los derivados 6-acetil quinolínicos **5a-c**.
- Preparar muestras representativas de los híbridos quinolina-chalcona **7a-l** debidamente purificados y caracterizados, para realizar posteriormente ensayos de potencial antioxidante e inhibición de oxígeno singlete.

6. Parte experimental

Con el fin de lograr la síntesis de los híbridos moleculares quinolina-chalcona propuestos, se emplearon las reacciones de Povarov (Kouznetsov et al. 2006), aromatización con azufre a condiciones de alta temperatura (Kouznetsov et al. 2006; Kouznetsov, Meléndez Gómez, and Bermúdez Jaimes 2010a) y condensación de Claisen-Schmidt (Diaz-Urbe et al. 2020; Meléndez et al. 2020; Torres-Rodríguez et al. 2013) como reacciones claves en la obtención de los derivados híbridos quinolina-chalcona de interés. Posteriormente, se prepararon muestras representativas, las cuales fueron enviadas a pruebas de actividad inhibitoria de oxígeno singlete en colaboración con el profesor Carlos Díaz Uribe en la Universidad del Atlántico, implementando protocolos utilizados en su grupo de investigación y soportados por las publicaciones científicas en revistas reconocidas de su equipo de trabajo (Diaz-Urbe et al. 2015, 2020).

Materiales y reactivos

Los reactivos empleados para la síntesis de cada uno de los compuestos propuestos fueron utilizados sin purificaciones adicionales y obtenidos a través de las compañías Merck y Aldrich. Los disolventes usados en las reacciones y durante la purificación se destilaron y secaron previamente a su uso. El monitoreo de cada reacción se realizó mediante cromatografía en capa fina (CCF) con placas cromatográficas de sílica gel PF₂₅₄ en hojas de aluminio marca MERCK. Cada cromatoplaque fue revelada en una cámara UV-VIS marca *Spectroline Model CM-10* a 366 nm ó 254 nm.

La purificación de cada compuesto sintetizado se realizó por medio de cromatografía en columna (CC) con gel de sílice de 60-120 mesh como fase estacionaria y mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo como eluyentes en proporciones determinadas.

Equipos empleados

En la implementación de nuevas metodologías, se usó un reactor de síntesis asistida por microondas *Monowave200* de Anton Paar, con acoplamiento autosampler MAS 24, monitoreo de temperatura por sensor de infrarrojo y magnetron de 2455 MHz con rango de potencia de 0 a 850 Watts. La elucidación estructural de los compuestos se realizó mediante distintas técnicas instrumentales, dentro de las que se encuentran la espectroscopía infrarroja (IR), espectrometría de masas (ESI-MS-IT) y resonancia magnética nuclear (RMN).

El equipo usado para la toma de los espectros IR fue un espectrómetro *JASCO FT/IR Pro 4X* con celda ATR. Los espectros obtenidos se registraron en las escalas de Transmitancia y número de onda, cm^{-1} .

Para el análisis de los compuestos por espectrometría de masas se utilizó un espectrómetro de masas Amazon X (Bruker Daltonis) con nebulización por electrospray (ESI) mediante inyección directa de los compuestos (solubilizados en isopropanol) y analizador de trampa iónica (IT). El equipo operó en modo *Full Scan* positivo a 300°C de temperatura y 4500 V en el capilar, empleando nitrógeno como gas nebulizador con flujo de 8 L/min y presión de 30 psi.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC) fueron registrados en un espectrómetro *BRUKER Advance-400* MHz, en el cual se usó cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente de referencia. Los valores de desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm cuya escala se ajustó tomando como referencia la señal residual del cloroformo.

Posterior a la purificación y caracterización de los híbridos sintetizados, se procedió a preparar muestras representativas de cada compuesto, para encontrar un protocolo que permita realizar un estudio de las posibles propiedades antioxidantes e inhibidoras de oxígeno singlete que puedan presentar las estructuras mencionadas.

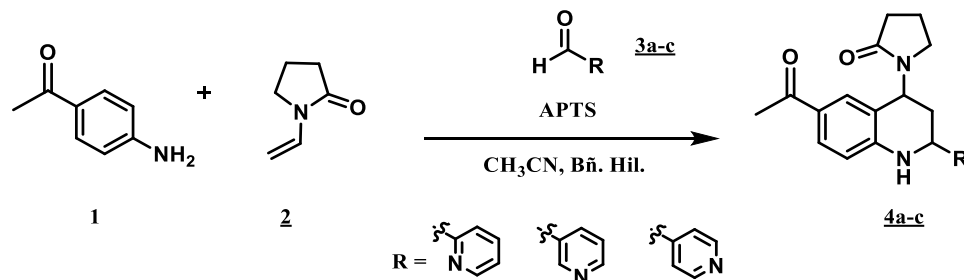
6.1. Obtención de derivados 6-acetil-2-(piridinil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina vía reacción de Povarov.

Metodología general

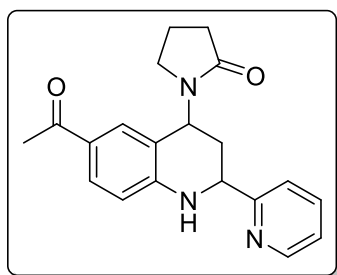
La preparación de los derivados 6-acetil-2-(piridin-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4a-c**, fue realizada a partir de 4-aminoacetofenona, *N*-vinil-2-pirrolidona y piridina-carboxaldehído **2a-c**. Para este proceso, se disolvió el aldehído (1,1 mmol) en 10 mL de acetonitrilo, posteriormente se añadió en baño de hielo ácido *p*-toluenosulfónico (APTS) (1,3 mmol) como catalizador (para el derivado con piridina-2-carboxaldehído fue necesario usar como catalizador $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 48%, 2 mmol). Se dejó la mezcla de reacción en agitación constante hasta observar la formación de un sólido blanco y se prolongó la agitación durante 5 min más, pasado este tiempo se añadió 4-aminoacetofenona (1mmol) y se mantuvo en agitación constante durante 5 min hasta homogenizar el sistema. Cuando el sólido se disolvió completamente se adicionó *N*-vinil 2-pirrolidona (1.1 mmol). La mezcla resultante se mantuvo en baño de hielo y bajo agitación constante en un lapso de 3 a 5 horas. El monitoreo de la reacción se realizó mediante cromatografía de capa fina (CCF) para dar por terminada la reacción, posteriormente se procede a realizar una extracción líquido-líquido, para esto se agrega la mezcla reactante en 100 mL de agua previamente saturada con NaCl y basificada con bicarbonato de sodio (NaHCO_3), luego se realizó la extracción con diclorometano (3x40 mL). La fase orgánica fue recogida sobre sulfato anhidro (Na_2SO_4) y el disolvente recuperado mediante evaporación a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (CC), usando como eluyente mezclas de acetato de etilo/diclorometano/metanol (10:10:1, 5:5:1) y recristalizados con mezclas Heptano/acetato de etilo/diclorometano/metanol. Estos compuestos exhiben una alta polaridad y baja solubilidad en disolvente de polaridad moderada como acetato de etilo o acetona.

Esquema 18

Obtención de derivados 6-acetil-2-(piridinil)-4-(2-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4a-c** vía reacción de Povarov.



6.1.1. 6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4a**.



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 0,500 g (3,70 mmol) de 4-aminoacetofenona **1**, 0,452 g (4,10 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona **2** y 0,436 g (4,10 mmol) de pirina-2-carboxaldehído **3a**. Se utilizó 1,94 mL (7,4 mmol) de dietil eterato de trifluoruro de boro $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 48%, y 10 mL de acetonitrilo anhidro como disolvente en baño de hielo. Transcurridas 2,5 horas se dio por

terminada la reacción, luego de realizar la extracción se obtuvo un aceite rojo oscuro, el cual posteriormente se purificó por cromatografía en columna con una mezcla diclorometano/acetato de etilo/metanol 10:10:1, donde al remover la mezcla eluyente a presión reducida se recuperó un sólido blanco. Se obtuvo del compuesto **4a** ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$. MM: 335,41 g/mol) 0,124 g (0,369 mmol, rendimiento: 10%). Finalmente, el sólido fue recristalizado en una mezcla heptano/acetato de etilo/diclorometano 2:2:1, donde se obtuvo el compuesto como cristales blancos. *Rf*: 0,85 (éter de petróleo/acetato de etilo/metanol 5:1:1). Punto de fusión 173-175 °C.

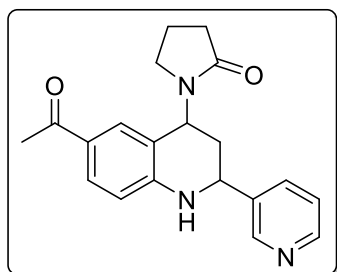
IR cm^{-1} (ATR): 3420 O-H, 3261 N-H, 2994 C_{Ar} -H, 2922 C_{Al} -H, 1662 C=O_{THQ}, 1607 C=O_{VP}, 1516 C=C_{Ar}, 1360 C=N, 1293 C_{Ar} -N, 1249 C-N.

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.60 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, **6-H-Py**), 7.73 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H, **4-H-Py**), 7.68 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H, **7-H**), 7.49 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H, **5-H**), 7.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, **3-H-Py**), 7.26 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, **5-H-Py**), 6.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, **8-H**), 5.73 (dd, $J = 12.2, 5.5$ Hz, 1H, **4-H**), 5.53 (s, 1H, **1-H**), 4.81 (dd, $J = 11.6, 2.8$ Hz, 1H, **2-H**), 3.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, **5'-H**), 2.64 – 2.41 (m, 2H, **3'-H**), 2.46 (s, 3H, **10-H**), 2.33 (ddd, $J = 12.1, 5.5, 2.8$ Hz, 1H, **3b-H**), 2.12 – 1.98 (m, 3H, **3a-H, 4'-H**). **¹³C NMR** (101 MHz, Cloroformo-d) δ 196.27 (**9-C**), 176.13

(2'-C), 159.30 (2-C-Py), 149.47 (6-C), 149.26 (6-C-Py), 137.13 (4-C-Py), 129.80 (7-C), 127.58 (5-C), 127.15 (8a-C), 123.11 (5-C-Py), 121.07 (3-C-Py), 117.65 (4a-C), 114.21 (8-C), 55.35 (2-C), 48.11 (4-C), 42.42 (5'-C), 32.39 (3-C), 31.46 (3'-C), 26.13 (10-C), 18.52 (4'-C).

ESI EM IT: 335,41 MM, 335,68 [M]⁺, 670,80 [2M]⁺, 681,81 [2M+H]⁺.

6.1.2. 6-acetil-2-(piridin-3-il)- 4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 4b.



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 0,500 g (3,70 mmol) de 4-aminoacetofenona **1**, 0,452 g (4,10 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona **2** y 0,436 g (4,10 mmol) de pirina-3-carboxaldehído **3b**. Se utilizó 0,915 g (4,81 mmol) de APTS monohidratado y 10 mL de acetonitrilo anhidro como disolvente en baño de hielo. Transcurridas 3,0 horas se dio por terminada la

reacción, luego de realizar la extracción se obtuvo un aceite naranja oscuro, el cual posteriormente se purificó por cromatografía en columna con una mezcla diclorometano/acetato de etilo/metanol 5:5:1, donde al remover la mezcla eluyente a presión reducida se recuperó un sólido blanco. Se obtuvo del compuesto **4b** (C₂₀H₂₁N₃O₂. MM: 335,41 g/mol) 0,782 g (2,33 mmol, rendimiento: 63 %). Finalmente, el sólido fue recristalizado en una mezcla heptano/acetato de etilo/diclorometano/metanol 10:20:20:1, donde se obtuvo el compuesto como cristales blancos. **Rf:** 0,45 (diclorometano/acetato de etilo/metanol 5:5:1). Punto de fusión 178-180 °C.

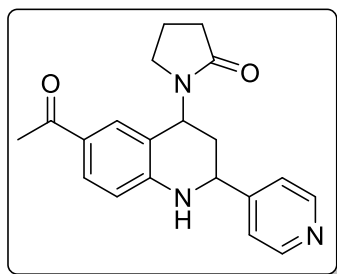
IR cm⁻¹(ATR): 3427 O--H, 3249 N-H, 2991 C_{Ar}-H, 2919 C_{Al}-H, 1660 C=O_{THQ}, 1607 C=O_{VP}, 1516 C=C_{Ar}, 1362 C=N, 1292C_{Ar}-N, 1247 C-N.

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H, **2-H-Py**), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H, **6-H-Py**), 7.76 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H, **4-H-Py**), 7.71 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H, **7-H**), 7.52 (t, J = 1.6 Hz, 1H, **5-H**), 7.34 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H, **5-H-Py**), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H, **8-H**), 5.71 (dd, J = 11.1, 6.6 Hz, 1H, **4-H**), 4.74 (dd, J = 10.2, 4.0 Hz, 1H, **2-H**), 4.54 (s, 1H, **1-H**), 3.29 – 3.17 (m, 2H, **5'-H**), 2.64 – 2.40 (m, 2H, **3'-H**), 2.49 (s, 3H, **10-H**), 2.15 (d, J = 10.7 Hz, 2H, **3-H**), 2.11 – 1.98 (m, 2H, **4'-H**). **¹³C NMR** (101 MHz, Cloroformo-d) δ 196.31 (**9-C**), 176.21 (**2'-C**), 149.50 (**6-C**), 148.82 (**6-C-Py**), 147.49 (**2-C-Py**), 138.38 (**8a-C**), 135.53 (**4-C-Py**), 129.85 (**7-C**), 128.21 (**3-C-Py**), 127.72 (**5-C**), 124.33 (**5-C-Py**), 118.14 (**4a-C**), 114.42 (**8-C**), 54.16 (**2-C**), 48.04 (**4-C**), 42.45 (**5'-C**), 34.75 (**3-C**), 31.40 (**3'-C**), 26.23 (**10-C**), 18.53 (**4'-C**).

ESI EM IT: 335,41 MM, 335,69 [M]⁺, 357,67 [M+Na⁺], 670,83 [2M]⁺, 671,74[2M+H⁺], 692,77 [2M+Na⁺].

Difracción de Rayos X: Temperatura: 298 K. Tipo de radiación: *CuK α* . Sistema cristalino: Monoclínico. Grupo espacial: **P-1**. Volumen: V = 917,00 (3) Å³. Dimensiones: a= 9,4940(2) Å, b= 10,3418(2) Å, c= 10,3845(2) Å, α = 64,936(2)°, β = 85.372(1)°, γ = 83,466(1)°. Los datos cristalográficos (excluidos los factores de estructura).

6.1.3. 6-acetil-2-(piridin-4-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4c.



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 0,500 g (3,70 mmol) de 4-aminoacetofenona **1**, 0,452 g (4,10 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona **2** y 0,436 g (4,10 mmol) de pirina-4-carboxaldehído **3c**. Se utilizó 0,915 g (4,81 mmol) de APTS monohidratado y 10 mL de acetonitrilo anhidro como disolvente en baño de hielo. Transcurridas 4,5 horas se dio por terminada la

reacción, luego de realizar la extracción se obtuvo un aceite naranja oscuro, el cual posteriormente se purificó por cromatografía en columna con una mezcla diclorometano/acetato de etilo/metanol 10:10:1, donde al remover la mezcla eluyente a presión reducida se recuperó un sólido blanco. Se obtuvo del compuesto **4c** (C₂₀H₂₁N₃O₂. MM: 335,41 g/mol) 0,720 g (2,15 mmol, rendimiento: 58%). Finalmente, el sólido fue recrystalizado en una mezcla heptano/acetato de etilo/diclorometano/metanol 10:20:20:1, donde se obtuvo el compuesto como cristales blancos. **Rf:** 0,46 (diclorometano/acetato de etilo/metanol 10:10:1). Punto de fusión 236-237 °C.

IR cm⁻¹(ATR): 3367 O--H, 3297 N-H, 2972 C_{Ar}-H, 2841 C_{Al}-H, 1656 C=O_{THQ}, 1602 C=O_{VP}, 1581 C=C_{Ar}, 1362 C=N, 1282 C_{Ar}-N, 1251 C-N.

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.63 (d, J = 5.6 Hz, 2H, **2-H-Py**, **6-h-Py**), 7.71 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H, **7-H**), 7.51 (s, 1H, **5-H**), 7.38 (d, J = 5.5 Hz, 2H, **3-H-Py**, **5-H-Py**), 6.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H, **8-H**), 5.69 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H, **4-H**), 4.71 (dd, J = 11.2, 2.6 Hz, 1H, **2-H**), 4.62 (s, 1H, **1-H**), 3.29 – 3.12 (m, 2H, **5'-H**), 2.62 – 2.41 (m, 2H, **3'-H**), 2.48 (s, 3H, **10-H**), 2.24 – 1.88 (m, 4H, **3-H**, **5'-H**). **¹³C NMR** (101 MHz, Chloroform-d) δ 196.34 (**9-C**), 176.27 (**2'-C**), 151.78 (**6-C**), 150.15 (**2-C-Py**, **6-C-Py**), 149.40 (**8a-C**), 129.89 (**7-C**), 128.20 (**4-C-Py**), 127.71 (**5-C**), 121.64 (**3-C-Py**, **5-C-Py**), 118.12 (**4a-C**), 114.42 (**8-C**), 55.37 (**2-C**), 47.96 (**4-C**), 42.46 (**5'-C**), 34.54 (**3-C**), 31.38 (**3'-C**), 26.22 (**10-C**), 18.49 (**4'-C**).

ESI EM IT: 335,41 MM, 335,69 [M]⁺, 336,66 [M+H]⁺, 357,72 [M+Na]⁺, 373,66 [M+K]⁺, 670,77 [2M]⁺, 671,72 [2M+H]⁺, 692,85 [2M+Na]⁺.

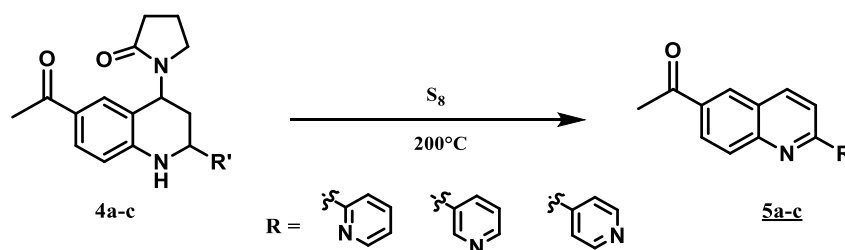
6.2. Aromatización oxidativa del núcleo 6-acetil-2-(piridinil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. Obtención del núcleo 6-acetil-2-(piridinil)quinolina.

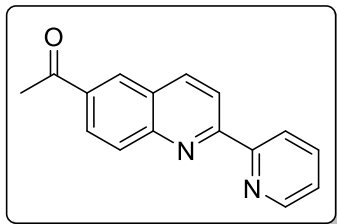
Metodología general

La preparación de los derivados 6-acetil-2-(piridinil)quinolina **5a-c**, fue realizada a partir de los derivados 6-acetil-2-(piridinil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4a-c** (1mmol). Para este proceso, se funde azufre en balón de fondo redondo a 200 °C para obtener el azufre S₈ (6 mmol). Se añade la correspondiente THQ **4a-c**, seguidamente se adiciona el agitador magnético. Luego de homogenizada la mezcla de reacción, esta se mantuvo en calentamiento y agitación constante durante 15 a 20 minutos. La reacción se da por terminada al no observar burbujeo generado por la formación de H₂S (g) en la mezcla reactante y en la trampa de gases (solución de KOH 10%). El crudo se lavó con etanol y fue filtrado a presión asistida. La mezcla etanólica fue recuperada por evaporación a presión reducida y posteriormente purificada mediante cromatografía en columna (CC), inicialmente se usó hexano para retirar la mayor cantidad posible de azufre residual y más adelante el producto fue eluido con una mezcla éter de petróleo/acetato de etilo (1:2). Estos derivados fueron recristalizados en mezclas etanol/acetato de etilo.

Esquema 19

*Obtención de derivados 6-acetil-2-(piridinil)quinolina **5a-c** vía aromatización oxidativa con azufre.*



6.2.1. 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina **5a**.

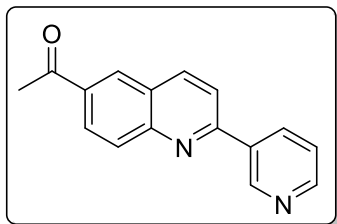
Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 0,500 g (1,49 mmol) de 6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4a** y 2,23 g (8,95 mmol S_8). Se fundió la cantidad de azufre mencionada en un balón de fondo redondo, bajo calentamiento constante en baño de arena

hasta alcanzar una temperatura de 200 °C, se añadió la THQ **4a** y se mantuvo la mezcla reactante en agitación calentamiento constante durante 15 minutos en un medio libre de disolvente. Después de extraído el compuesto con etanol, este se purificó por cromatografía en columna con una mezcla éter de petróleo/acetato de etilo 1:1, donde al remover la mezcla eluyente a presión reducida se recuperó un sólido color ocre pálido. Se obtuvo del compuesto **5a** ($C_{16}H_{12}N_2O$, MM: 248,29 g/mol) 0,207 g (0,834 mmol, rendimiento: 56%). Finalmente, el sólido fue recristalizado en una mezcla acetato de etilo/etanol 3:1, donde se obtuvo el compuesto como cristales color ocre. *Rf*: 0,4 (éter de petróleo/acetato de etilo 1:3). Punto de fusión 162-164 °C.

IR cm^{-1} (ATR): 3329 O-H, 3044 C_{Ar} -H, 3006 C_{Al} -H, 1668 C=O, 1588 C=C_{Ar}, 1360 C=N, 1353 C-N.

1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H, **6-H-Py**), 8.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H, **3-H-Py**), 8.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H, **7-H**), 8.46 (d, J = 1.9 Hz, 1H, **5-H**), 8.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **8-H**), 8.28 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H, **4-H**), 8.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H, **3-H**), 7.90 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H, **4-H-Py**), 7.39 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H, **5-H-Py**), 2.74 (s, 3H, **10-H**). **^{13}C NMR** (101 MHz, Cloroformo-d) δ 197.56 (**9-C**), 158.29 (**6-C**), 155.76 (**2-C-Py**), 149.99 (**8a-C**), 149.34 (**6-C-Py**), 138.39 (**8-C**), 137.29 (**2-C-Py**), 135.11 (**2-C**), 130.44 (**3-C**), 129.82 (**5-C**), 127.96 (**4-C**), 127.55 (**4a-C**), 124.69 (**5-C-Py**), 122.30 (**3-C-Py**), 119.98 (**7-C**), 26.89 (**10-C**).

ESI EM IT: 248,29 MM, 248,38 [M]⁺.

6.2.2. 6-acetil-2-(piridin-3-il)quinolina **5b**.

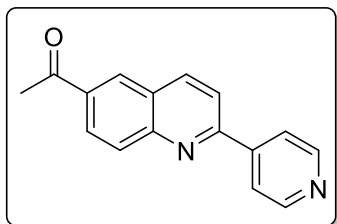
Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 0,500 g (1,49 mmol) de 6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4b** y 2,23 g (8,95 mmol S_8). Se fundió la cantidad de azufre mencionada en un balón de fondo redondo, bajo calentamiento constante en baño de arena hasta alcanzar una temperatura de 200 °C, se añadió la THQ **4b** y se mantuvo la mezcla reactante en agitación calentamiento constante durante 20 minutos en un medio libre de disolvente. Después de extraído el compuesto con etanol, este se purificó por cromatografía en columna con una mezcla éter de petróleo/acetato de etilo 1:2, donde al remover la mezcla eluyente a presión reducida se recuperó un sólido naranja. Se obtuvo del compuesto **5b** ($C_{16}H_{12}N_2O$. MM: 248,29 g/mol) 0,248 g (0,998 mmol, rendimiento: 67%). Finalmente, el sólido fue recrystalizado en una mezcla acetato de etilo/etanol/tetrahidrofurano 3:3:1, donde se obtuvo el compuesto como hilos naranjas. **Rf**: 0,3 (éter de petróleo/acetato de etilo 1:3). Punto de fusión 160-161 °C.

IR cm^{-1} (ATR): 3319 O--H, 3058 C_{Ar} -H, 2998 C_{Al} -H, 1664 C=O_Q, 1576 C=C_{Ar}, 1348 C=N.

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.37 (dd, $J = 2.4, 1.0$ Hz, 1H, **2-H-Py**), 8.72 (dt, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1H, **6-H-Py**), 8.53 (ddd, $J = 8.0, 2.0, 0.4$ Hz, 1H, **4-H-Py**), 8.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, **5-H**), 8.37 (dt, $J = 8.7, 1.2$ Hz, 1H, **8-H**), 8.28 (dd, $J = 8.8, 1.9$ Hz, 1H, **4-H**), 8.19 (dq, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H, **3-H**), 7.95 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H, **7-H**), 7.47 (ddt, $J = 8.0, 4.8, 0.8$ Hz, 1H, **5-H-Py**), 2.74 (s, 3H, **10-H**). **¹³C NMR** (101 MHz, Cloroformo-d) δ 197.36 (**9-C**), 156.71 (**3-C-Py**), 150.65 (**6-C-Py**), 150.25 (**8a-C**), 148.84 (**2-C-Py**), 138.67 (**8-C**), 135.21 (**4-C-Py**), 135.00 (**6-C**), 134.58 (**2-C**), 130.31 (**3-C**), 129.63 (**5-C**), 128.31 (**4-C**), 126.57 (**4a-C**), 123.86 (**5-C-Py**), 119.28 (**7-C**), 26.83 (**10-C**).

ESI EM IT: 248,29 MM, 248,39 $[M]^+$, 249,75 $[M+H]^+$, 287,62 $[M+K]^+$.

6.2.3. 6-acetil-2-(piridin-4-il)quinolina 5c.



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 0,500 g (1,49 mmol) de 6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4c** y 2,23 g (8,95 mmol S₈). Se fundió la cantidad de azufre mencionada en un balón de fondo redondo, bajo calentamiento constante en baño de arena

hasta alcanzar una temperatura de 200 °C, se añadió la THQ **4c** y se mantuvo la mezcla reactante en agitación calentamiento constante durante 17 minutos en un medio libre de disolvente. Después de extraído el compuesto con etanol, este se purificó por cromatografía en columna con una mezcla éter de petróleo/acetato de etilo 1:2, donde al remover la mezcla eluyente a presión reducida se recuperó un sólido amarillo. Se obtuvo del compuesto **5c** (C₁₆H₁₂N₂O. MM: 248,29 g/mol) 0,189 g (0,760 mmol, rendimiento: 51%). Finalmente, el sólido fue recristalizado en una mezcla acetato de etilo/etanol 2:1, donde se obtuvo el compuesto como cristales naranjas. *Rf*: 0,52 (éter de petróleo/acetato de etilo 1:10). Punto de fusión 154-156 °C.

IR cm⁻¹(ATR): 3313 O--H, 3029 C_{Ar}-H, 2990 C_{Al}-H, 1665 C=O_Q, 1590 C=C_{Ar}, 1344 C=N.

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.78 (d, J = 5.8 Hz, 2H, **2-H-Py**, **6-H-Py**), 8.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H, **5-H**), 8.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **7-H**), 8.28 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H, **4-H**), 8.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H, **3-H**), 8.07 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 2H, **3-H-Py**, **5-H-Py**), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **8-H**), 2.73 (s, 3H, **10-H**). **¹³C NMR** (101 MHz, Cloroformo-d) δ 197.36 (**9-C**), 156.59 (**4-C-Py**), 150.49 (**2-C-Py**, **6-C-Py**), 150.19 (**6-C**), 146.26 (**8a-C**), 138.89 (**7-C**), 135.41 (**2-C**), 130.60 (**3-C**), 129.59 (**5-C**), 128.46 (**4-C**), 127.11 (**4a-C**), 121.80 (**3-C-Py**, **5-C-Py**), 119.33 (**8-C**), 26.88 (**10-C**).

ESI EM IT: 248,29 MM, 248,38 [M]⁺, 249,33 [M+H]⁺, 271,51 [M+Na]⁺, 287,40 [M+K]⁺.

6.3. Obtención de híbridos moleculares (*E*)-3-aril-1-(2-(piridinil)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona vía reacción de condensación de Claisen-Schmidt.

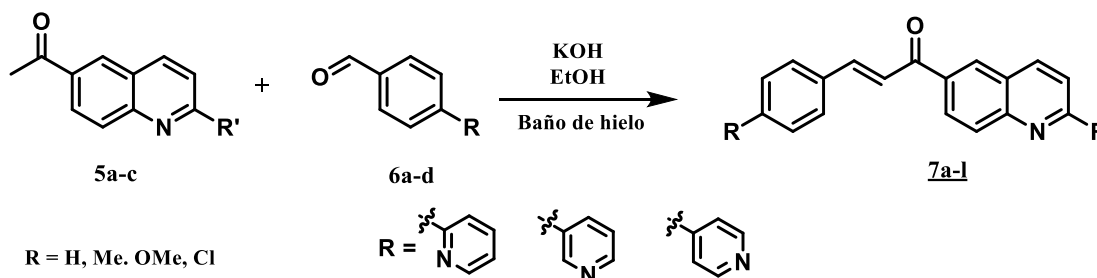
Metodología general

La preparación de los derivados (*E*)-3-aril-1-(2-(piridinil)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7a-l** se llevó a cabo a partir de los derivados 6-acetil-2-(piridinil)quinolina **5a-c** y aldehídos aromáticos sustituidos en la posición 4 **6a-d**. Para este proceso, se disolvió cada quinolina (1 mmol) obtenida

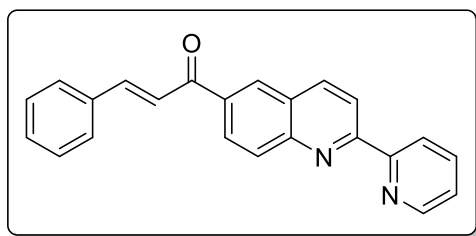
previamente en 10 mL de etanol, luego se añadieron 5 mL de solución etanólica de hidróxido de potasio (2,5 mmol equivalente de KOH) en baño de hielo y se mantuvo la mezcla reactante en agitación constante durante 10 minutos, seguidamente se agregó el correspondiente aldehído **6a-d** (1,5 mmol) y la reacción permaneció en agitación en un lapso de 3 a 6 horas. El monitoreo de la reacción se realizó mediante cromatografía de capa fina (CCF) para dar por terminada la reacción, posteriormente aún en baño de hielo se neutralizó el sistema con una solución de HCl 0,05 M hasta que este alcanzó un pH cercano a 7, se añadió agua hasta completar un volumen de 100 mL y se mantuvo en agitación constante la mezcla acuosa durante 10 min. Pasado este tiempo, la mezcla resultante se filtró a presión asistida, seguidamente el sólido obtenido fue lavado con una mezcla fría de agua/etanol de relación 2:1. El sólido filtrado fue purificado por cromatografía en columna (CC), para lo cual se usó como eluyente mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo (10:1, 3:1).

Esquema 20

Obtención de derivados (E)-3-fenil-1-(2-(piridinil)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona vía condensación de Claisen-Schmidt 7a-l.



6.3.1. (E)-3-fenil-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona 7a.



Híbrido preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 0,100 g (0,403 mmol) de 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina **5a**, 0,0641 g (0,604 mmol) de benzaldehído **6a** y 0,057 g (1,01 mmol) de hidróxido de potasio disuelto en un volumen total de 10 mL de etanol. Transcurridas 4,5 horas se dio por terminada la reacción, seguidamente en baño de hielo se neutralizó con 35 mL de HCl 0,01 M y se completó a un volumen de 100 mL con agua. En el proceso hay un cambio de color de naranja a amarillo, el precipitado de color amarillo claro formado fue filtrado y secado, posteriormente se purificó por cromatografía en columna con una mezcla éter de petróleo/acetato de etilo 3:1, donde al remover la mezcla eluyente a presión reducida se recuperó un sólido amarillo

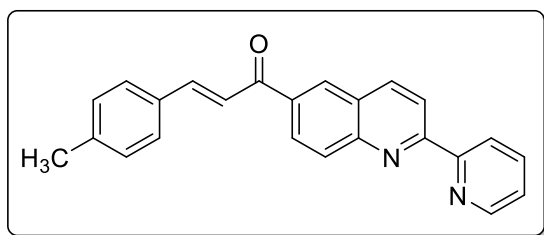
pálido de apariencia metalizada. Se obtuvo del compuesto **7a** (C₂₃H₁₆N₂O. MM: 336,39 g/mol) 0,123 g (0,367 mmol, rendimiento: 91%). **Rf**: 0,37 (éter de petróleo/acetato de etilo 3:1). Punto de fusión 168-169 °C.

IR cm⁻¹(ATR): 3054 C_{Ar}-H, 3025 C_{Al}-H, 1663 C=O_Q, 1599 C=C_{Ar}, 1332 C=N, 991 C=C-H.

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.76 (d, J = 4.6 Hz, 1H, **6-H-Py**), 8.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H, **3-H-Py**), 8.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **7-H**), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H, **5-H**), 8.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **8-H**), 8.35 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, **4-H**), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H, **3-H**), 7.90 (ddd, J = 15.6, 8.1, 1.5 Hz, 2H, **3'-H,4-H-Py**), 7.69 (ddd, J = 15.6, 6.2 Hz, 3H, **2'-H, 2-H-Ar, 6-H-Ar**), 7.45 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 3H, **3-H-Ar, 5-H-Ar, 4-H-Ar**), 7.40 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H, **5-H-Py**). **¹³C NMR** (101 MHz, Cloroformo-d) δ 189.83 (**1'-C**), 158.26 (**6-C**), 155.86 (**2-C-Py**), 149.91 (**4a-C**), 149.38 (**6-C-Py**), 145.43 (**3'-C**), 138.31 (**8-C**), 137.24 (**4-C-Py**), 136.26 (**2-C**), 134.97 (**1-C-Ar**), 130.87 (**4-C-Ar**), 130.57 (**3-C**), 129.58 (**5-C**), 129.17 (**2-C-Ar, 6-C-Ar**), 128.71 (**3-C-Ar, 5-C-Ar**), 128.50 (**4-C**), 127.63 (**8a-C**), 124.65 (**5-C-Py**), 122.30 (**3-C-Py**), 121.95 (**2'-C**), 120.00 (**7-C**).

ESI EM IT: 336,39 MM, 336,65 [M]⁺, 337,61 [M+H]⁺, 673,81 [2M]⁺, 674,81 [2M+H]⁺.

6.3.2. (E)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7b**.



Híbrido preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 0,100 g (0,403 mmol) de 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina **5a**, 0,0726 g (0,604 mmol) de 4-metilbenzaldehído **6b** y 0,057 g (1,01 mmol) de hidróxido de potasio disuelto en un volumen total de

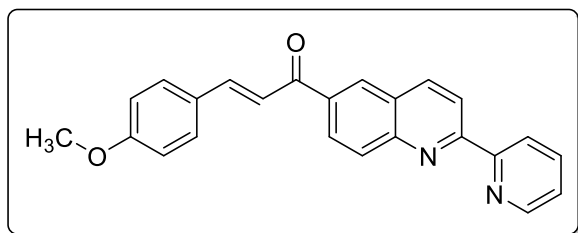
10 mL de etanol. Transcurridas 4,0 horas se dio por terminada la reacción, seguidamente en baño de hielo se neutralizó con 37 mL de HCl 0,01 M y se completó a un volumen de 100 mL con agua. En el proceso hay un cambio de color de naranja a amarillo, el precipitado de color amarillo formado fue filtrado y secado, posteriormente se purificó por cromatografía en columna con una mezcla éter de petróleo/acetato de etilo 3:1, donde al remover la mezcla eluyente a presión reducida se recuperó un sólido amarillo claro de apariencia metalizada. Se obtuvo del compuesto **7b** (C₂₄H₁₈N₂O. MM: 350,42 g/mol) 0,106 g (0,302 mmol, rendimiento: 75%). **Rf**: 0,4 (éter de petróleo/acetato de etilo 3:1). Punto de fusión 199-201 °C.

IR cm⁻¹(ATR): 2970 C_{Ar}-H, 2830 C_{Al}-H, 1653 C=O_Q, 1586 C=C_{Ar}, 1332 C=N, 985 C=C-H.

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.75 (d, J = 4.7 Hz, 1H, **6-H-Py**), 8.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H, **5-H-Py**), 8.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H, **8-H**), 8.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H, **5-H**), 8.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H, **7-H**), 8.34 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H, **4-H**), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H, **3-H**), 7.91 (dt, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H, **4-H-Py**), 7.89 (d, J = 15.2 Hz, 1H, **3'-H**), 7.64 (d, J = 15.7 Hz, 1H, **2'-H**), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H, **2-H-Ar**, **6-H-Ar**), 7.39 (dd, J = 7.5, 4.7 Hz, 1H, **5-H-Py**), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H, **3-H-Ar**, **5-H-Ar**), 2.40 (s, 3H, **7-H-Ar**). **¹³C NMR** (101 MHz, Cloroformo-d) δ 189.86 (**1'-C**), 158.14 (**6-C**), 155.84 (**2-C-Py**), 149.83 (**8a-C**), 149.34 (**6-C-Py**), 145.51 (**3'-C**), 141.45 (**4-C-Ar**), 138.29 (**8-C**), 137.23 (**4-C-Py**), 136.39 (**2-C**), 132.21 (**1-C-Ar**), 130.48 (**3-C**), 129.89 (**2-C-Ar**, **6-C-Ar**), 129.47 (**5-C**), 128.74 (**3-C-Ar**, **5-C-Ar**), 128.51 (**4-C**), 127.61 (**4a-C**), 124.61 (**5-C-Py**), 122.28 (**3-C-Py**), 120.89 (**2'-C**), 119.93 (**7-C**), 21.69 (**7-C-Ar**).

ESI EM IT: 350,42 MM, 350,65 [M]⁺, 351,61 [M+H]⁺, 700,94 [2M]⁺.

6.3.3. (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7c**.



Híbrido preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 0,100 g (0,403 mmol) de 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina **5a**, 0,0822 g (0,604 mmol) de 4-metoxibenzaldehído **6c** y 0,057 g (1,01 mmol) de hidróxido de potasio

disuelto en un volumen total de 10 mL de etanol. Transcurridas 3,0 horas se dio por terminada la reacción, seguidamente en baño de hielo se neutralizó con 36 mL de HCl 0,01 M y se completó a un volumen de 100 mL con agua. En el proceso hay un cambio de color de naranja a amarillo, el precipitado de color amarillo formado fue filtrado y secado, posteriormente se purificó por cromatografía en columna con una mezcla éter de petróleo/acetato de etilo 3:1, donde al remover la mezcla eluyente a presión reducida se recuperó un sólido amarillo de apariencia metalizada. Se obtuvo del compuesto **7c** (C₂₄H₁₈N₂O₂. MM: 366,42 g/mol) 0,123 g (0,335 mmol, rendimiento: 83%). **Rf:** 0,23 (éter de petróleo/acetato de etilo 3:1). Punto de fusión 165-167 °C

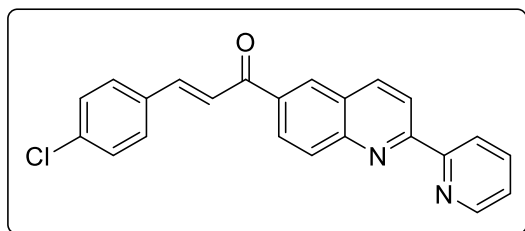
IR cm⁻¹(ATR): 3047 C_{Ar}-H, 2997 C_{Ar}-H, 2909 C_{Al}-H, 1660 C=O_Q, 1595 C=C_{Ar}, 1309 C=N, 1167 O-CH₃, 984 C=C-H.

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.75 (dt, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H, **6-H-Py**), 8.68 (dt, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H, **3-H-Py**), 8.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **8-H**), 8.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H, **5-H**), 8.39 (d, J = 8.7 Hz,

¹H, **7-H**), 8.33 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, **4-H**), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H, **3-H**), 7.88 (dd, J = 15.4, 1.6 Hz, 1H, **4-H-Py**), 7.86 (d, J = 15.6 Hz, 1H, **3'-H**), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H, **2-H-Ar**, **6-H-Ar**), 7.55 (d, J = 15.6 Hz, 1H, **2'-H**), 7.38 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H, **5-H-Py**), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H, **3-H-Ar**, **5-H-Ar**), 3.85 (s, 3H, **7-H-Ar**). ¹³C NMR (101 MHz, Cloroformo-d) δ 189.78 (**1'-C**), 161.98 (**4-C-Ar**), 158.13 (**6-C-Ar**), 155.90 (**2-C-Py**), 149.80 (**8a-C**), 149.37 (**6-C-Py**), 145.26 (**3'-C**), 138.25 (**8-C**), 137.18 (**4-C-Py**), 136.54 (**2-C**), 130.51 (**2-C-Ar**, **6-C-Ar**), 130.44 (**3-C**), 129.35 (**5-C**), 128.51 (**4-C**), 127.68 (**4a-C**), 127.62 (**1-C-Ar**), 124.58 (**5-C-Py**), 122.24 (**3-C-Py**), 119.90 (**7-C**), 119.58 (**2'-C**), 114.62 (**3-C-Ar**, **5-C-Ar**), 55.56 (**7-C-Ar**).

ESI EM IT: 366,42 MM, 366,63 [M]⁺, 732,88 [2M]⁺, 733,90 [2M+H]⁺.

6.3.4. (E)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7d**.



Híbrido preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 0,100 g (0,403 mmol) de 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina **5a**, 0,0850 g (0,604 mmol) de 4-clorobenzaldehído **6d** y 0,057 g (1,01 mmol) de hidróxido de potasio disuelto en un volumen total de

10 mL de etanol. Transcurridas 4,0 horas se dio por terminada la reacción, seguidamente en baño de hielo se neutralizó con 39 mL de HCl 0,01 M y se completó a un volumen de 100 mL con agua. En el proceso hay un cambio de color de naranja a amarillo, el precipitado de color amarillo formado fue filtrado y secado, posteriormente se purificó por cromatografía en columna con una mezcla éter de petróleo/acetato de etilo 3:1, donde al remover la mezcla eluyente a presión reducida se recuperó un sólido amarillo verdoso claro de apariencia metalizada. Se obtuvo del compuesto **7d** (C₂₃H₁₅ClN₂O. MM: 370,84 g/mol) 0,0926 g (0,250 mmol, rendimiento: 62%). **Rf:** 0,4 (éter de petróleo/acetato de etilo 3:1). Punto de fusión 213-215 °C.

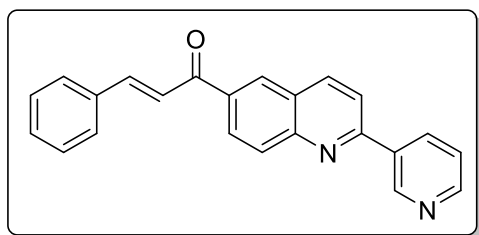
IR cm⁻¹(ATR): 3050 C_{Ar}-H, 3001 C_{Al}-H, 1663 C=O_Q, 1590 C=C_{Ar}, 1348 C=N, 991 C=C-H.

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H, **6-H-Py**), 8.72 (d, J = 8.4, 7.1 Hz, 2H, **3-H-Py**, **8-H**), 8.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H, **5-H**), 8.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **7-H**), 8.35 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H, **4-H**), 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H, **3-H**), 7.94 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H, **4-H-Py**), 7.85 (d, J = 15.6 Hz, 1H, **3'-H**), 7.65 (d, J = 15.8, 8.6 Hz, 3H, **2'-H**, **2-H-Ar**, **6-H-Ar**), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 3H, **5-H-Py**, **3-H-Ar**, **5-H-Ar**). ¹³C NMR (101 MHz, Cloroformo-d) δ 189.51 (**1'-C**), 149.88 (**6-**

C), 149.13 (**2-C-Py**), 143.96 (**6-C-Py**), 142.27 (**8a-C**), 138.50 (**8-C**), 137.65 (**4-C-Py**), 137.64 (**4-C-Ar**), 136.84 (**3'-C**), 136.21 (**2-C**), 133.46 (**1-C-Ar**), 130.62 (**3-C**), 129.86 (**2-C-Ar**, **6-C-Ar**), 129.63 (**5-C**), 129.49 (**3-C-Ar**, **5-C-Ar**), 128.54 (**4-C**), 127.69 (**4a-C**), 124.81 (**5-C-Py**), 122.53 (**3-C-Py**), 122.32 (**2'-C**), 120.14 (**7-C**).

ESI EM IT: 370,84 MM, 370,60 [M]⁺, 740,77 [2M]⁺⁺.

6.3.5. (E)-3-fenil-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7e**.



Híbrido preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 0,100 g (0,403 mmol) de 6-acetil-2-(piridin-3-il)quinolina **5b**, 0,0641 g (0,604 mmol) de benzaldehído **6a** y 0,057 g (1,01 mmol) de hidróxido de potasio disuelto en un volumen total de 10 mL de etanol. Transcurridas 3,5

horas se dio por terminada la reacción, seguidamente en baño de hielo se neutralizó con 41 mL de HCl 0,01 M y se completó a un volumen de 100 mL con agua. En el proceso hay un cambio de color de naranja a amarillo, el precipitado de color amarillo formado fue filtrado y secado, posteriormente se purificó por cromatografía en columna con una mezcla éter de petróleo/acetato de etilo 3:1, donde al remover la mezcla eluyente a presión reducida se recuperó un sólido amarillo de apariencia metalizada. Se obtuvo del compuesto **7e** (C₂₃H₁₆N₂O. MM: 336,39 g/mol) 0,0854 g (0,254 mmol, rendimiento: 63%). **Rf**: 0,46 (éter de petróleo/acetato de etilo 1:3). Punto de fusión 175-176 °C.

IR cm⁻¹(ATR): 3027 C_{Ar}-H, 2922 C_{Al}-H, 1663 C=O_Q, 1574 C=C_{Ar}, 1323 C=N, 974 C=C-H.

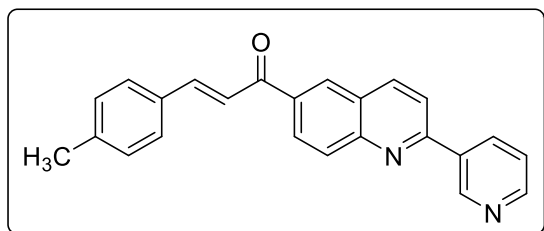
¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H, **2-H-Py**), 8.73 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H, **6-H-Py**), 8.58 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H, **4-H-Py**), 8.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H, **5-H**), 8.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **7-H**), 8.36 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, **4-H**), 8.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H, **3-H**), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **8-H**), 7.90 (d, J = 15.7 Hz, 1H, **3'-H**), 7.69 (d, J = 15.6, 9.2 Hz, 3H, **2-H-Ar**, **6-H-Ar**, **2'-H**), 7.50 (ddd, J = 8.0, 4.8, 2.5 Hz, 1H, **5-H-Py**), 7.47 – 7.42 (m, 3H, **3-H-Ar**, **4-H-Ar**, **5-H-Ar**).

¹³C NMR (101 MHz, Cloroformo-d) δ 189.70 (**1'-C**), 156.61 (**3-C-Py**), 150.45 (**6-C-Py**), 150.27 (**8a-C**), 148.72 (**2-C-Py**), 145.60 (**3'-C**), 138.74 (**8-C**), 136.33 (**6-C**), 135.55 (**4-C-Py**), 134.90 (**1-C-Ar**), 134.87 (**2-C**), 130.94 (**4-C-Ar**), 130.53 (**3-C**), 129.50 (**5-C**), 129.28 (**2-C-Ar**, **6-C-Ar**),

128.96 (**4-C**), 128.72 (**3-C-Ar**, **5-C-Ar**), 126.80 (**4a-C**), 124.03 (**5-C-Py**), 121.84 (**2'-C**), 119.40 (**7-C**).

ESI EM IT: 336,39 MM, 336,68 [M]⁺.

6.3.6. (E)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7f**.



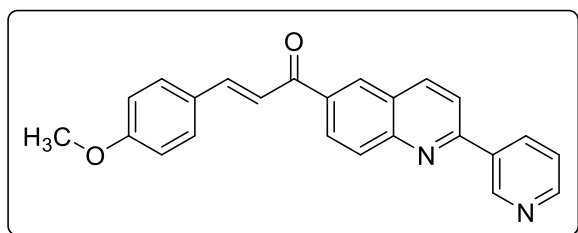
Híbrido preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 0,100 g (0,403 mmol) de 6-acetil-2-(piridin-3-il)quinolina **5b**, 0,0726 g (0,604 mmol) de 4-metilbenzaldehído **6b** y 0,057 g (1,01 mmol) de hidróxido de potasio disuelto en un volumen total de

10 mL de etanol. Transcurridas 3,0 horas se dio por terminada la reacción, seguidamente en baño de hielo se neutralizó con 37 mL de HCl 0,01 M y se completó a un volumen de 100 mL con agua. En el proceso hay un cambio de color de naranja a amarillo, el precipitado de color amarillo formado fue filtrado y secado, posteriormente se purificó por cromatografía en columna con una mezcla éter de petróleo/acetato de etilo 3:1, donde al remover la mezcla eluyente a presión reducida se recuperó un sólido amarillo claro de apariencia metalizada. Se obtuvo del compuesto **7f** (C₂₄H₁₈N₂O. MM: 350,42 g/mol) 0,103 g (0,294 mmol, rendimiento: 73%). **Rf:** 0,5 (éter de petróleo/acetato de etilo 1:3). Punto de fusión 192-194 °C.

IR cm⁻¹(ATR): 3026 C_{Ar}-H, 2915 C_{Al}-H, 1664 C=O_Q, 1597 C=C_{Ar}, 1342 C=N, 983 C=C-H.

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.40 (s, 1H, **2-H-Py**), 8.73 (d, J = 4.5 Hz, 1H, **6-H-Py**), 8.57 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H, **4-H-Py**), 8.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H, **5-H**), 8.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H, **8-H**), 8.36 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H, **4-H**), 8.28 – 8.18 (d, J = 8.9 Hz 1H, **3-H**), 7.97 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H, **7-H**), 7.88 (d, J = 15.6 Hz, 1H, **3'-H**), 7.63 (d, J = 15.6 Hz, 1H, **2'-H**), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 2H, **2-H-Ar**, **6-H-Ar**), 7.50 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H, **5-H-Py**), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H, **3-H-Ar**, **5-H-Ar**), 2.41 (s, 3H, **7-H-Ar**). **¹³C NMR** (101 MHz, Cloroformo-d) δ 189.76 (**1'-C**), 156.56 (**3-C-Py**), 150.49 (**6-C-Py**), 150.21 (**8a-C**), 148.75 (**2-C-Py**), 145.70 (**3'-C**), 141.56 (**4-C-Ar**), 138.72 (**8-C**), 136.45 (**6-C**), 135.48 (**4-C-Py**), 134.85 (**2-C**), 132.14 (**1-C-Ar**), 130.45 (**3-C**), 129.92 (**2-C-Ar**, **6-C-Ar**), 129.40 (**5-C**), 128.97 (**4-C**), 128.76 (**3-C-Ar**, **5-C-Ar**), 126.78 (**4a-C**), 124.01 (**5-C-Py**), 120.77 (**2'-C**), 119.36 (**7-C**), 21.72 (**7-C-Ar**).

ESI EM IT: 350,42 MM, 350,69 [M]⁺, 352,03 [M+H⁺].

6.3.7. *(E)*-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7g**.

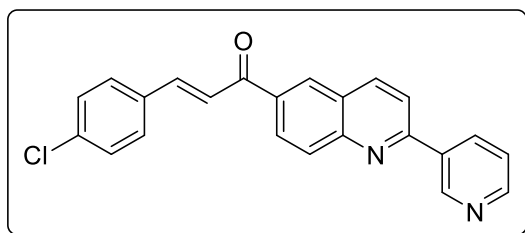
Híbrido preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 0,100 g (0,403 mmol) de 6-acetil-2-(piridin-3-il)quinolina **5c**, 0,0822 g (0,604 mmol) de 4-metoxibenzaldehído **6c** y 0,057 g (1,01 mmol) de hidróxido de potasio

disuelto en un volumen total de 10 mL de etanol. Transcurridas 3,0 horas se dio por terminada la reacción, seguidamente en baño de hielo se neutralizó con 36 mL de HCl 0,01 M y se completó a un volumen de 100 mL con agua. En el proceso hay un cambio de color de naranja a amarillo, el precipitado de color amarillo formado fue filtrado y secado, posteriormente se purificó por cromatografía en columna con una mezcla éter de petróleo/acetato de etilo 3:1, donde al remover la mezcla eluyente a presión reducida se recuperó un sólido amarillo de apariencia metalizada. Se obtuvo del compuesto **7g** ($C_{24}H_{18}N_2O_2$, MM: 366,42 g/mol) 0,120 g (0,326 mmol, rendimiento: 81%). *Rf*: 0,4 (éter de petróleo/acetato de etilo 1:3). Punto de fusión 178-179 °C.

IR cm^{-1} (ATR): 3057 C_{Ar-H} , 2968 C_{Al-H} , 1653 $C=O_Q$, 1592 $C=C_{Ar}$, 1303 $C=N$, 978 $C=C-H$.

1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.39 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, **2-H-Py**), 8.72 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H, **6-H-Py**), 8.55 (ddd, $J = 8.0, 2.3, 1.6$ Hz, 1H, **4-H-Py**), 8.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, **5-H**), 8.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, **8-H**), 8.35 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H, **4-H**), 8.24 (dt, $J = 8.8, 0.8$ Hz, 1H, **3-H**), 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, **7-H**), 7.87 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, **3'-H**), 7.65 (td, $J = 9.7, 8.7, 4.8$ Hz, 2H, **2-H-Ar**, **6-H-Ar**), 7.55 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, **2'-H**), 7.48 (ddd, $J = 8.0, 4.8, 0.9$ Hz, 1H, **5-H-Py**), 6.96 (td, $J = 9.7, 8.7, 4.8$ Hz, 2H, **3-H-Ar**, **5-H-Ar**), 3.86 (s, 3H, **7-H-Ar**). **^{13}C NMR** (101 MHz, Cloroformo-d) δ 189.69 (**1'-C**), 162.03 (**3-C-Py**), 156.66 (**8a-C**), 150.76 (**6-C-Py**), 150.18 (**4-C-Ar**), 149.00 (**2-C-Py**), 145.44 (**3'-C**), 138.66 (**8-C**), 136.57 (**6-C**), 135.25 (**4-C-Py**), 134.76 (**1-C-Ar**), 130.55 (**2-C-Ar**, **6-C-Ar**), 130.39 (**2'-C**), 129.28 (**3-C**), 128.96 (**5-C**), 127.61 (**2-C**), 126.76 (**4a-C**), 123.91 (**5-C-Ar**), 119.46 (**4-C**), 119.37 (**7-C**), 114.63 (**3-C-Ar**, **5-C-Ar**), 55.58 (**7-C-Ar**).

ESI EM IT: 366,42 MM, 366,67 $[M]^+$.

6.3.8. (E)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7h**.

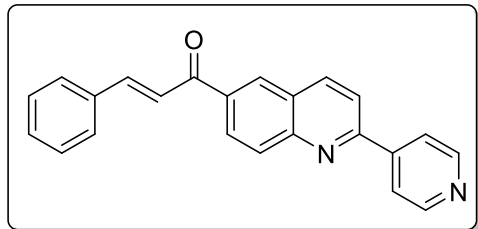
Híbrido preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 0,100 g (0,403 mmol) de 6-acetil-2-(piridin-3-il)quinolina **5b**, 0,0850 g (0,604 mmol) de 4-clorobenzaldehído **6d** y 0,057 g (1,01 mmol) de hidróxido de potasio disuelto en un volumen total de

10 mL de etanol. Transcurridas 3,5 horas se dio por terminada la reacción, seguidamente en baño de hielo se neutralizó con 38 mL de HCl 0,01 M y se completó a un volumen de 100 mL con agua. En el proceso hay un cambio de color de naranja a amarillo, el precipitado de color amarillo formado fue filtrado y secado, posteriormente se purificó por cromatografía en columna con una mezcla éter de petróleo/acetato de etilo 3:1, donde al remover la mezcla eluyente a presión reducida se recuperó un sólido amarillo. Se obtuvo del compuesto **7h** (C₂₃H₁₅ClN₂O. MM: 370,84 g/mol) 0,103 g (0,278 mmol, rendimiento: 69%). **Rf**: 0,45 (éter de petróleo/acetato de etilo 1:3). Punto de fusión 210-212 °C.

IR cm⁻¹(ATR): 3034 C_{Ar}-H, 2964 C_{Al}-H, 1663 C=O, 1586 C=C_{Ar}, 1316 C=N, 985 C=C-H.

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H, **2-H-Py**), 8.77 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H, **6-H-Py**), 8.61 (dt, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H, **4-H-Py**), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H, **5-H**), 8.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **8-H**), 8.39 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, **4-H**), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H, **3-H**), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **7-H**), 7.88 (d, J = 15.6 Hz, 1H, **3'-H**), 7.72 – 7.64 (m, 3H, **2-H-Ar**, **6-H-Ar**, **2'-H**), 7.54 (dd, J = 8.0, 5.0 Hz, 1H, **5-H-Py**), 7.45 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 2H, **3-H-Ar**, **5-H-Ar**). **¹³C NMR** (101 MHz, Cloroformo-d) δ 189.43 (**1'-C**), 156.80 (**3-C-Py**), 150.61 (**6-C-Py**), 150.34 (**8a-C**), 148.82 (**2-C-Py**), 144.08 (**3'-C**), 138.76 (**8-C**), 136.89 (**4-C-Ar**), 136.15 (**6-C**), 135.50 (**4-C-Py**), 133.40 (**2-C**), 130.98 (**1-C-Ar**), 130.62 (**3-C**), 129.87 (**2-C-Ar**, **6-C-Ar**), 129.49 (**3-C-Ar**, **5-C-Ar**), 128.90 (**5-C**), 128.71 (**4-C**), 126.80 (**4a-C**), 124.04 (**2'-C**), 122.21 (**5-C-Py**), 119.50 (**7-C**).

ESI EM IT: 370,84 MM, 370,64 [M]⁺, 418,81 [M+K⁺].

6.3.9. (E)-3-fenil-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7i**.

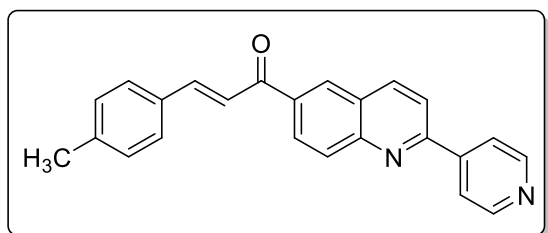
Híbrido preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 0,100 g (0,403 mmol) de 6-acetil-2-(piridin-4-il)quinolina **5c**, 0,0726 g (0,604 mmol) de benzaldehído **6a** y 0,057 g (1,01 mmol) de hidróxido de potasio disuelto en un volumen total de 10 mL de etanol. Transcurridas 4,5

horas se dio por terminada la reacción, seguidamente en baño de hielo se neutralizó con 36 mL de HCl 0,01 M y se completó a un volumen de 100 mL con agua. En el proceso hay un cambio de color de naranja a amarillo, el precipitado de color amarillo pálido formado fue filtrado y secado, posteriormente se purificó por cromatografía en columna con una mezcla éter de petróleo/acetato de etilo 3:1, donde al remover la mezcla eluyente a presión reducida se recuperó un sólido amarillo pálido de apariencia metalizada. Se obtuvo del compuesto **7i** (C₂₃H₁₆N₂O. MM: 336,39 g/mol) 0,100 g (0,298 mmol, rendimiento: 74%). **Rf**: 0,66 (éter de petróleo/acetato de etilo 1:10). Punto de fusión 197-198 °C.

IR cm⁻¹(ATR): 3023 C_{Ar}-H, 2987 C_{Al}-H, 1653 C=O, 1586 C=C_{Ar}, 1337 C=N, 989 C=C-H.

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H, **2-H-Py**, **6-H-Py**), 8.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H, **5-H**), 8.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **7-H**), 8.38 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, **4-H**), 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H, **3-H**), 8.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H, **3-H-Py**, **5-H-Py**), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **8-H**), 7.91 (d, J = 15.7 Hz, 1H, **3'-H**), 7.69 (d, J = 15.8, 8.8 Hz, 3H, **2'-H**, **2-H-Ar**, **6-H-Ar**), 7.49 – 7.43 (m, 3H, **3-H**, **4-H**, **5-H-Ar**). **¹³C NMR** (101 MHz, Cloroformo-d) δ 189.71 (**1'-C**), 156.61 (**4-C-Py**), 150.63 (**2-C-Py**, **6-C-Py**), 150.16 (**8a-C**), 146.32 (**2-C**), 145.72 (**3'-C**), 138.85 (**7-C**), 136.67 (**1-C-Ar**), 134.86 (**6-C**), 130.99 (**3-C**), 130.76 (**4-C-Ar**), 129.43 (**5-C**), 129.20 (**2-C-Ar**, **6-C-Ar**), 129.03 (**4-C**), 128.73 (**3-C-Ar**, **5-C-Ar**), 127.25 (**4a-C**), 121.84 (**3-C-Py**, **5-C-Py**), 121.80 (**2'-C**), 119.42 (**8-C**).

ESI EM IT: 336,39 MM, 336,65 [M]⁺.

6.3.10. (E)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7j**.

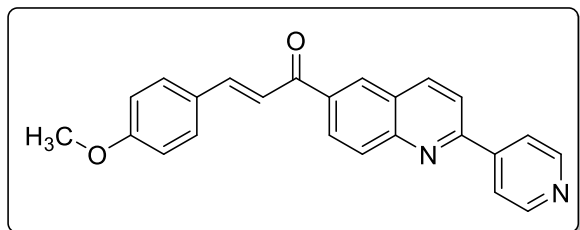
Híbrido preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 0,100 g (0,403 mmol) de 6-acetil-2-(piridin-4-il)quinolina **5c**, 0,0726 g (0,604 mmol) de 4-metilbenzaldehído **6b** y 0,057 g (1,01 mmol) de hidróxido de potasio disuelto en un volumen total de

10 mL de etanol. Transcurridas 4,0 horas se dio por terminada la reacción, seguidamente en baño de hielo se neutralizó con 41 mL de HCl 0,01 M y se completó a un volumen de 100 mL con agua. En el proceso hay un cambio de color de naranja a amarillo, el precipitado de color amarillo formado fue filtrado y secado, posteriormente se purificó por cromatografía en columna con una mezcla éter de petróleo/acetato de etilo 3:1, donde al remover la mezcla eluyente a presión reducida se recuperó un sólido amarillo claro de apariencia metalizada. Se obtuvo del compuesto **7j** (C₂₄H₁₈N₂O. MM: 350,42 g/mol) 0,092 g (0,262 mmol, rendimiento: 65%). *Rf*: 0,68 (éter de petróleo/acetato de etilo 1:10). Punto de fusión 227-228 °C.

IR cm⁻¹(ATR): 3025 C_{Ar}-H, 2923 C_{Al}-H, 1654 C=O_Q, 1578 C=C_{Ar}, 1406 C=N, 987 C=C-H.

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.82 (d, J = 5.7 Hz, 2H, **2-H-Py**, **6-H-Py**), 8.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H, **5-H**), 8.44 (dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H, **7-H**), 8.37 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, **4-H**), 8.28 (dt, J = 8.8, 0.8 Hz, 1H, **3-H**), 8.12 (d, J = 6.0 Hz, 2H, **3-H-Py**, **5-H-Py**), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **8-H**), 7.89 (d, J = 15.6 Hz, 1H, **3'-H**), 7.61 (d, J = 15.7, 8.1 Hz, 3H, **2'-H**, **2-H-Ar**, **6-H-Ar**), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H, **3-H-Ar**, **5-H-Ar**), 2.41 (s, 3H, **7-H-Ar**). **¹³C NMR** (101 MHz, Cloroformo-d) δ 189.79 (**1'-C**), 156.45 (**4-C-Py**), 150.42 (**2-C-Py**, **6-C-Py**), 150.11 (**8a-C**), 146.51 (**2-C**), 145.85 (**3'-C**), 141.63 (**4-C-Ar**), 138.86 (**7-C**), 136.85 (**6-C**), 132.13 (**1-C-Ar**), 130.71 (**3-C**), 129.94 (**2-C-Ar**, **6-C-Ar**), 129.33 (**5-C**), 129.07 (**4-C**), 128.79 (**3-C-Ar**, **5-C-Ar**), 127.27 (**4a-C**), 121.91 (**3-C-Py**, **5-CPy**), 120.77 (**2'-C**), 119.38 (**8-C**), 21.73 (**7-C-Ar**).

ESI EM IT: 350,42 MM, 350,67 [M]⁺.

6.3.11. (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7k**.

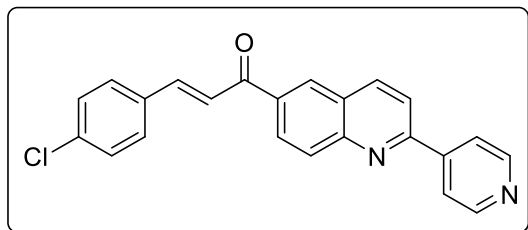
Híbrido preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 0,100 g (0,403 mmol) de 6-acetil-2-(piridin-4-il)quinolina **5c**, 0,0822 g (0,604 mmol) de 4-metoxibenzaldehído **6c** y 0,057 g (1,01 mmol) de hidróxido de potasio disuelto en

un volumen total de 10 mL de etanol. Transcurridas 3,0 horas se dio por terminada la reacción, seguidamente en baño de hielo se neutralizó con 36 mL de HCl 0,01 M y se completó a un volumen de 100 mL con agua. En el proceso hay un cambio de color de naranja a amarillo, el precipitado de color amarillo formado fue filtrado y secado, posteriormente se purificó por cromatografía en columna con una mezcla éter de petróleo/acetato de etilo 3:1, donde al remover la mezcla eluyente a presión reducida se recuperó un sólido amarillo de apariencia metalizada. Se obtuvo del compuesto **7k** (C₂₄H₁₈N₂O₂. MM: 366,42 g/mol) 0,105 g (0,286 mmol, rendimiento: 71%). **Rf**: 0,62 (éter de petróleo/acetato de etilo 1:10). Punto de fusión 204-205 °C.

IR cm⁻¹(ATR): 3027 C_{Ar}-H, 2940 C_{Al}-H, 1653 C=O, 1579 C=C_{Ar}, 1322 C=N, 982 C=C-H.

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.80 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 2H, **2-H-Py**, **6-H-Py**), 8.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H, **5-H**), 8.42 (dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H, **7-H**), 8.36 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, **4-H**), 8.26 (dt, J = 8.9, 0.7 Hz, 1H, **3-H**), 8.10 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 2H, **3-H-Py**, **5-H-Py**), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **8-H**), 7.87 (d, J = 15.6 Hz, 1H, **3'-H**), 7.67 – 7.63 (m, 2H, **2-H-Ar**, **6-H-Ar**), 7.54 (d, J = 15.6 Hz, 1H, **2'-H**), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H, **3-H-Ar**, **5-H-Ar**), 3.86 (s, 3H, **7-H-Ar**). **¹³C NMR** (101 MHz, Cloroformo-d) δ 189.66 (**1'-C**), 162.08 (**4-C-Ar**), 156.42 (**4-C-Py**), 150.54 (**2-C-Py**, **6-C-Py**), 150.05 (**8a-C**), 146.40 (**2-C**), 145.57 (**3'-C**), 138.81 (**7-C**), 136.98 (**6-C**), 130.64 (**3-C**), 130.57 (**2-C-Ar**, **6-C-Ar**), 129.20 (**5-C**), 129.06 (**4-C**), 127.58 (**1-C-Ar**), 127.25 (**4a-C**), 121.84 (**3-C-Py**, **5-C-Py**), 119.41 (**2'-C**), 119.33 (**8-C**), 114.65 (**3-C-Ar**, **5-C-Ar**), 55.58 (**7-C-Ar**).

ESI EM IT: 366,42 MM, 366,67 [M]⁺.

6.3.12. (E)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7l**.

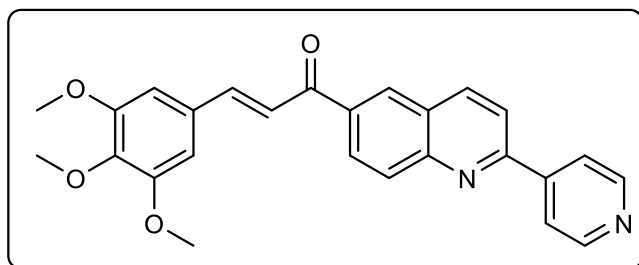
Híbrido preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 0,100 g (0,403 mmol) de 6-acetil-2-(piridin-4-il)quinolina **5c**, 0,0850 g (0,604 mmol) de 4-clorobenzaldehído **6d** y 0,057 g (1,01 mmol) de hidróxido de potasio disuelto en un volumen total de

10 mL de etanol. Transcurridas 4,5 horas se dio por terminada la reacción, seguidamente en baño de hielo se neutralizó con 39 mL de HCl 0,01 M y se completó a un volumen de 100 mL con agua. En el proceso hay un cambio de color de naranja a amarillo, el precipitado de color amarillo formado fue filtrado y secado, posteriormente se purificó por cromatografía en columna con una mezcla éter de petróleo/acetato de etilo 3:1, donde al remover la mezcla eluyente a presión reducida se recuperó un sólido amarillo verdoso claro de apariencia metalizada. Se obtuvo del compuesto **7l** (C₂₃H₁₅ClN₂O. MM: 370,84 g/mol) 0,100 g (0,270 mmol, rendimiento: 67%). **Rf**: 0,65 (éter de petróleo/acetato de etilo 1:10). Punto de fusión 217-218 °C.

IR cm⁻¹(ATR): 3034 C_{Ar}-H, 2986 C_{Al}-H, 1656 C=O, 1582 C=C_{Ar}, 1343 C=N, 984 C=C-H.

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.81 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 2H, **2-H-Py**, **6-H-Py**), 8.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H, **5-H**), 8.45 (dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H, **7-H**), 8.37 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, **4-H**), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H, **3-H**), 8.10 (dd, J = 4.6, 1.7 Hz, 2H, **3-H-Py**, **5-H-Py**), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **8-H**), 7.86 (d, J = 15.6 Hz, 1H, **3'-H**), 7.65 (dd, J = 15.7, 8.5 Hz, 3H, **2'-H**, **2-H-Ar**, **6-H-Ar**), 7.43 (dt, J = 8.5, 2.5, 1.9 Hz, 1H, **3-H-Ar**, **5-H-Ar**). **¹³C NMR** (101 MHz, Cloroformo-d) δ 189.42 (**1'-C**), 156.80 (**4-C-Py**), 150.78 (**2-C-Py**, **6-C-Py**), 150.22 (**8a-C**), 146.19 (**2-C**), 144.18 (**3'-C**), 138.86 (**7-C**), 136.93 (**4-C-Ar**), 136.48 (**6-C**), 133.37 (**1-C-Ar**), 130.84 (**3-C**), 129.88 (**2-C-Ar**, **6-C-Ar**), 129.50 (**3-C-Ar**, **5-C-Ar**), 129.48 (**5-C**), 128.95 (**4-C**), 127.25 (**4a-C**), 122.18 (**2'-C**), 121.81 (**3-C-Py**, **5-C-Py**), 119.50 (**8-C**).

ESI EM IT: 370,84 MM, 370,61 [M]⁺, 418,83 [M+K⁺].

6.3.13. (*E*)-1-(2-(piridin-4-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7m**.

Híbrido preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 0,100 g (0,403 mmol) de 6-acetil-2-(piridin-4-il)quinolina **5c**, 0,118 g (0,604 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído **6h** y 0,057 g

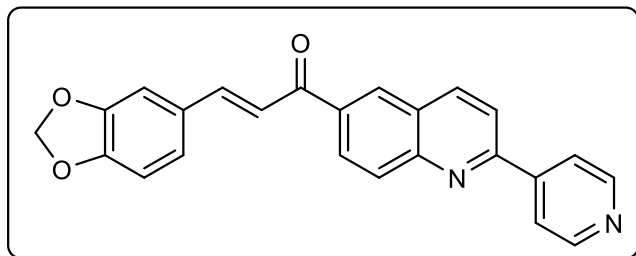
(1,01 mmol) de hidróxido de potasio disuelto en un volumen total de 10 mL de etanol. Transcurridas 5,0 horas se dio por terminada la reacción, seguidamente en baño de hielo se neutralizó con 42 mL de HCl 0,01 M y se completó a un volumen de 100 mL con agua. En el proceso hay un cambio de color de naranja a amarillo, el precipitado de color naranja pálido formado fue filtrado y secado, posteriormente se purificó por cromatografía en columna con una mezcla éter de petróleo/acetato de etilo 3:1, donde al remover la mezcla eluyente a presión reducida se recuperó un sólido naranja pálido de apariencia metalizada. Se obtuvo del compuesto **7m** (C₂₆H₂₂ClN₂O₄. MM: 426,47 g/mol) 0,100 g (0,270 mmol, rendimiento: 62%). *Rf*: 0,38 (éter de petróleo/acetato de etilo 1:10). Punto de fusión 197-198 °C.

IR cm⁻¹(ATR): 3029 C_{Ar}-H, 2917 C_{Al}-H, 1651 C=O_Q, 1577 C=C_{Ar}, 1385 C=N, 977 C=C-H.

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.81 (d, J = 6.1 Hz, 2H, **2-H-Py**, **6-H-Py**), 8.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H, **5-H**), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H, **7-H**), 8.36 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H, **4-H**), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H, **3-H**), 8.13 – 8.07 (m, 2H, **3-H-Py**, **5-H-Py**), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **8-H**), 7.81 (d, J = 15.6 Hz, 1H, **3'-H**), 7.53 (d, J = 15.6 Hz, 1H, **2'-H**), 6.91 (s, 2H, **2-H-Ar**, **6-H-Ar**), 3.94 (s, 6H, **7-H-Ar**, **9-H-Ar**), 3.92 (s, 3H, **8-H-Ar**). ¹³C NMR (101 MHz, Cloroformo-d) δ 189.71 (**1'-C**), 156.54 (**4-C-Py**), 153.69 (**3-C-Ar**, **5-C-Ar**), 150.55 (**2-C-Py**, **6-C-Py**), 150.10 (**8a-C**), 146.35 (**2-C**), 145.94 (**3'-C**), 140.92 (**4-C-Ar**), 138.83 (**7-C**), 136.75 (**6-C**), 130.73 (**3-C**), 130.29 (**1-C-Ar**), 129.34 (**5-C**), 129.03 (**4-C**), 127.25 (**4a-C**), 121.84 (**3-C-Py**, **5-C-Py**), 121.12 (**2'-C**), 119.40 (**8-C**), 106.05 (**2-C-Ar**, **6-C-Ar**), 61.17 (**8-C-Ar**), 56.43 (**7-C-Ar**, **9-C-Ar**).

ESI EM IT: 426,47 MM, 426,73 [M]⁺, 427,71 [M+H]⁺, 853,00 [2M]⁺, 854,01 [2M+H]⁺.

6.3.14. (E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(2-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona 7n.



Híbrido preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 0,100 g (0,403 mmol) de 6-acetil-2-(piridin-4-il)quinolina **5c**, 0,0907 g (0,604 mmol) de 1,3-benzodioxol-5-carbaldehído **6i** y 0,057 g

(1,01 mmol) de hidróxido de potasio disuelto en un volumen total de 10 mL de etanol. Transcurridas 5,0 horas se dio por terminada la reacción, seguidamente en baño de hielo se neutralizó con 38 mL de HCl 0,01 M y se completó a un volumen de 100 mL con agua. En el proceso hay un cambio de color de naranja a amarillo, el precipitado de color amarillo claro formado fue filtrado y secado, posteriormente se purificó por cromatografía en columna con una mezcla éter de petróleo/acetato de etilo 3:1, donde al remover la mezcla eluyente a presión reducida se recuperó un sólido amarillo pálido. Se obtuvo del compuesto **7n** (C₂₄H₁₆ClN₂O₃. MM: 380,40 g/mol) 0,100 g (0,270 mmol, rendimiento: 62%). **Rf**: 0,4 (éter de petróleo/acetato de etilo 1:10). Punto de fusión 188 °C, se vuelve negro.

IR cm⁻¹(ATR): 3037 C_{Ar}-H, 2922 C_{Al}-H, 1651 C=O_Q, 1581 C=C_{Ar}, 1307 C=N, 980 C=C-H.

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.79 (d, J = 6.0 Hz, 2H, **2-H-Py**, **6-H-Py**), 8.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H, **5-H**), 8.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H, **7-H**), 8.34 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H, **4-H**), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H, **3-H**), 8.08 (dd, J = 6.1, 1.3 Hz, 2H, **3-H-Py**, **5-H-Py**), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H, **8-H**), 7.81 (d, J = 15.5 Hz, 1H, **3'-H**), 7.49 (d, J = 15.5 Hz, 1H, **2'-H**), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H, **2-H-Ar**), 7.15 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H, **6-H-Ar**), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H, **5-H-Ar**), 6.03 (s, 2H, **7-H-Ar**). **¹³C NMR** (101 MHz, Cloroformo-d) δ 189.42 (**1'-C**), 156.48 (**4-C-Py**), 150.61 (**2-C-Py**, **6-C-Py**), 150.32 (**8a-C**), 150.06 (**2-C**), 148.62 (**3-C-Ar**), 146.28 (**4-C-Ar**), 145.50 (**3'-C**), 138.79 (**7-C**), 136.81 (**6-C**), 130.65 (**3-C**), 129.30 (**1-C-Ar**), 129.22 (**5-C**), 128.98 (**4-C**), 127.22 (**4a-C**), 125.70 (**6-C-Ar**), 121.79 (**3-C-Ar**, **5-C-Ar**), 119.67 (**2'-C**), 119.33 (**8-C**), 108.87 (**5-C-Ar**), 106.81 (**2-C-Ar**), 101,85 (**7-C-Ar**).

ESI EM IT: 380,40 MM, 380,68 [M]⁺, 381,69 [M+H]⁺, 760,86 [2M]⁺, 761,85 [2M+H]⁺.

7. Resultados y discusión

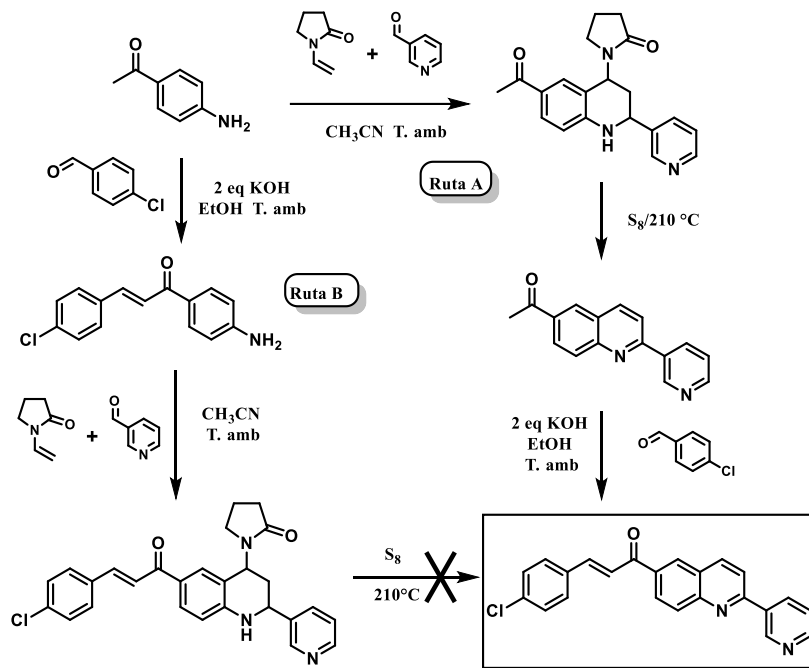
7.1. Evaluación de la ruta sintética para la obtención de derivados del núcleo (*E*)-3-(aril)-1-(2-(piridinil)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona.

En el marco de idear el mejor camino para la obtención de los híbridos de interés, se propuso evaluar el orden de implementación de las reacciones involucradas y seleccionar la ruta idónea que permitiera llegar a los compuestos deseados de la forma más eficiente y con mejores rendimientos. En este orden de ideas, se implementaron dos rutas; una que involucra inicialmente la reacción de Povarov y posterior condensación de Claisen-Schmidt (RUTA A) y otra que simplemente invierte este orden (RUTA B). En el transcurso del proceso se fue observando diferencias significativas respecto a cuál reacción se usaba primero, evidentemente y como se puede ver en la literatura, la condensación de Claisen-Schmidt permite la obtención del chalconas de forma fácil y eficiente, por lo cual, en la ruta B, la obtención de este núcleo fue muy sencillo. Sin embargo, al continuar con la reacción de Povarov como paso consecutivo, esta generaba varios subproductos, donde el híbrido esperado no era muy prominente. Adicionalmente, el híbrido obtenido a pesar de observar por cromatografía de capa fina una sola señal como evidencia de una aparente pureza, en el espectro de RMN se apreció una señal típica en la formación de núcleos tetrahydroquinolínicos (señal correspondiente al protón del carbono 4 de la THQ) (Bohórquez 2004), pero duplicada en intensidades diferentes. Al integrar las señales había una clara desproporción en la cantidad de protones que debía presentar el espectro en concordancia con el compuesto, como alternativa, se decidió integrar la señal duplicada que correspondería al carbono cuatro del núcleo de la THQ, esto permitió ver que la integración de la totalidad de las señales correspondía efectivamente a los 25 protones del compuesto híbrido, tal resultado fue observado en un proyecto anteriormente realizado en el grupo de investigación con estructuras moleculares semejantes (Vargas Moreno 2023). Dado que, se puede presumir que el compuesto obtenido correspondía al híbrido tetrahydroquinolina-chalcona, se decidió usar la mezcla de aparentes isómeros para la reacción de aromatización con azufre, cuyo resultado fue fallido. Después de varios intentos se determina que la aromatización de este híbrido a las condiciones planteadas es poco probable. En caso contrario, la RUTA A, pese a las complicaciones que presentó principalmente la obtención de la THQ, no se tuvieron mayores problemas en la condensación de

Claisen-Schmidt ni en la oxidación con azufre. Esto permitió de manera concisa proponer la RUTA A como adecuada para acceder a los híbridos propuestos correspondiendo con una metodología que involucre la reacción de Povarov, oxidación mediada por azufre y condensación de Claisen-Schmidt en ese orden.

Esquema 21

Evaluación de ruta óptima para la obtención de derivados híbridos quinolina-chalcona.



7.2. Estudio de condiciones óptimas de reacción para la síntesis del núcleo 6-acetil-2-(piridinil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

Esta sección hará énfasis principalmente en la síntesis de THQs, en la cual se evaluaron diferentes catalizadores ácidos, entre los que se encuentran ácidos de Lewis y ácidos de Brønsted. De los distintos ácidos usados se puede concluir que, para la formación de las THQs precursoras, es adecuado implementar ácidos de Brønsted como catalizador, esto se evidencia en la **tabla 2**. El estudio de esta reacción se hizo con la pirinida-3-cboxaldehído **3b** y los mejores resultados fueron obtenidos con ácidos como el ácido ftálico, TFA y ácido para-toluenosulfónico (APTS). Este último, muestra una notable diferencia con respecto a los demás. Sin embargo, al presentar los resultados obtenidos con dietil eterato de trifluoruro de boro, este muestra una mejoría a medida que se aumenta la cantidad de catalizador, resultado diciente de las condiciones que se necesitan

para que la reacción se lleve a cabo con éxito, esto y lo observado con el ácido para-toluenosulfónico, donde al adicionar el ácido al aldehído, la formación de un sólido blanco parece ser una evidencia del posible éxito de la reacción (ver **esquema 22**), lo que permite asumir que para que el catalizador funcione hay que cumplir con unas condiciones de equilibrio en el que se necesita un exceso del catalizador, razón por la cual, el dietil eterato de trifluoruro de boro si funciona mientras los demás ácidos de Lewis no mostraron un resultado aceptable.

Esquema 22

Obtención del derivado THQ 4b vía reacción de Povarov.

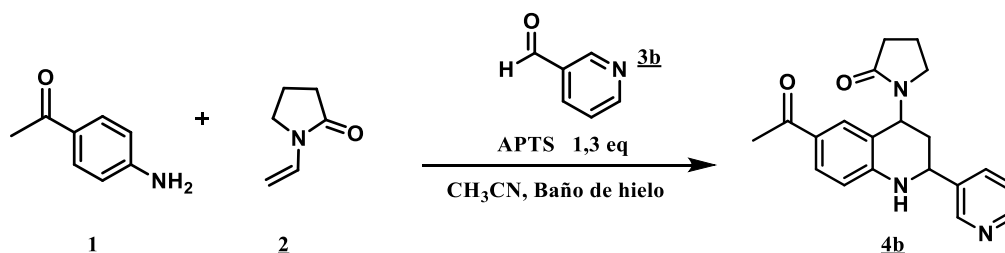


Tabla 2.

Estudio de catalizadores a implementar en la reacción de Povarov para obtener derivados THQicos 4a-c.

Ent.	Cat.	mol	T (°C)	Tiem. (h)	% rend. ^a
1	InCl ₃	20%	T.amb	24	5
2	InCl ₃	20%	0 - 4	4	12,1
3	BiCl ₃	20%	T.amb	4	<5 ^b
4	BiCl ₃	20%	T.amb	5	6
5	BiCl ₃	20%	T.amb-Calentar 50°C	3	11,7
6	BiCl ₃	20%	T.amb	24	10,2
7	BiCl ₃	20%	0 - 4	4	13,3
8	TFA	20%	0 - 4	4,5	15.1
9	TFA	20%	T.amb	4	11.3
10	APTS	20%	0 - 4	4	<5
11	APTS	1 eq	0 - 4	4	15,3 ^b

12	APTS	1 eq	0 - 4	4	30,3
13	APTS	1,3 eq	0 - 4	4	63,1
14	APTS	1,5 eq	0 - 4	4	56,5
15	CAN	20%	0 - 4	4	11,2
16	A.ftálico	20%	0 - 4	5	<5
17	A.ftálico	1 eq	0 - 4	5	19,5
18	BF3·OEt2	20%	0 - 4	3	9,8
19	BF3·OEt2	0,5 eq	0 - 4	2	13,4
20	BF3·OEt2	1,5 eq	0 - 4	2	15,3
21	BF3·OEt2	2 eq	0 - 4	2	19,6
22	BF3·OEt2	2 eq	50	1,5	21,1
23	CAN	0,5 eq	40	3	8,5
24	HCl	20%	0 - 4	4	5
25	HCl	1 eq	0 - 4	4	7,5

Nota: ^aRendimientos obtenidos después de purificación por C.C. ^bOrden de reacción aldehído, amina, cat. y alqueno.

Los experimentos de la entrada 3 y 11 (ver **tabla 2**), se diferencian de la serie de experimentos ya que en estos, se agregó inicialmente la 4-aminoacetofenona en el disolvente, posteriormente se añadió el derivado piridinacarboxaldehído, seguido se agregó el catalizador y finalmente la *N*-vinil-2-pirrolidona. Esto en comparación con los experimentos análogos de las entradas 4 y 12 respectivamente, donde se agregó primero el derivado piridina-carboxaldehído en el disolvente, luego el catalizador, seguidamente la 4-aminoacetofenona y por último la *N*-vinil-2-pirrolidona. Por lo tanto, se logró observar la relevancia del orden en que se agregaban los reactivos, lo que indica que para el desarrollo de la reacción es necesario que el aldehído interaccione primero con el catalizador, de lo contrario se obtendrá un rendimiento deficiente de la reacción.

En los resultados se logra apreciar rendimientos entre 15,1 y 19,5 % con ácido TFA y ácido ftálico (*entrada 8 y 17 tabla 2*), además es evidente como los ácidos de Lewis no superaron el 15% de rendimiento en todos los casos. Con esto, a pesar de poder concluir que los ácidos de Brønsted son adecuados para la obtención de estos núcleos heterocíclicos, solo el APTS muestra un rendimiento que haga significativo y rentable el proceso para la obtención del núcleo THQico,

clave en la formación de los híbridos quinolina-chalcona mostrando rendimientos entre 56 y 63% (*entrada 13 y 14 tabla 2*).

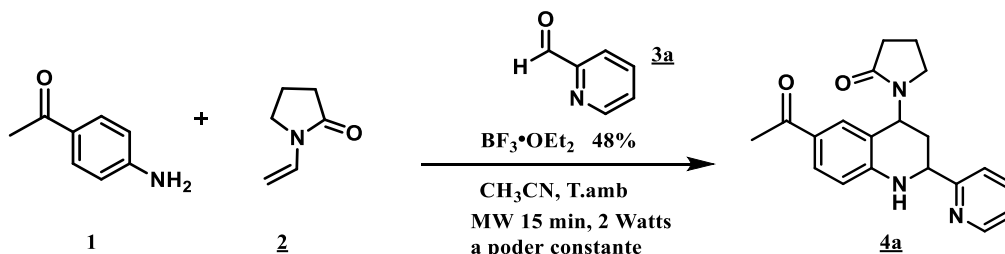
Así mismo, también fue posible a través de esta serie de experimentos observar que, al agregar demasiado catalizador (*entrada 14*), como resultado hay una disminución en el rendimiento de producto obtenido, por lo cual, se logró determinar que 1,3 mmol equivalentes era la cantidad adecuada de ácido para-toluenosulfónico para obtener las THQ de interés (*entrada 13*). Sin embargo, el derivado con piridina-2-carbozaldehído, no mostró un rendimiento considerable con ninguno de los ácidos propuestos, a excepción de dietil eterato de trifluoruro de boro que escasamente permitió obtener un rendimiento del 10%, esto propició la necesidad de encontrar una alternativa que permitiera mejorar el rendimiento el derivado mencionado. Para este fin fue posible implementar reacciones mediadas por microondas cuyos resultados serán mencionados en un próximo apartado.

7.3. Implementación de síntesis mediada por microondas para acceder a derivados 6-acetil-2-(piridinil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

Con el fin de encontrar una alternativa que permitiera la obtención de todas las THQ precursoras con resultados óptimos, las cuales son uno de los principales núcleos en los híbridos propuestos, fue necesario implementar reacciones mediadas por microondas siguiendo la metodología general planteada incorporando la radiación MW y evaluar catalizadores aptos que permitieran el acceso a estos compuestos. Principalmente el objetivo fue obtener el derivado 6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (ver **esquema 23**). No obstante, en vista de los resultados, se decidió realizar experimentos para la obtención de los otros derivados THQicos, con el fin de comparar sus rendimientos con los obtenidos por el método convencional planteado.

Esquema 23

Reacción de Povarov mediada por microondas para obtención de derivados 4a-c.



En primera instancia se plantean experimentos con ácidos de Brønsted como catalizadores, debido a sus resultados en los métodos convencionales. Así mismo, se probaron algunos ácidos de Lewis como cloruro de indio y cloruro de bismuto. Sin embargo, estos últimos mostraron los mismos resultados que en los métodos ya mencionados, esto pudo deberse a las cantidades que se agregaron de estos ácidos, pues al probar con los ácidos de Brønsted es evidente como también en esta metodología los mejores resultados se obtienen cuando la cantidad de catalizador se agrega en exceso (ver **tabla 3**). De igual modo, se puede apreciar en los resultados cómo al variar los protocolos implementados en el reactor de microondas, la reacción es susceptible a altas potencias, tiempos prolongados y cambios abruptos de energía, esto tiene correlación con lo observado en la síntesis por medios convencionales, donde los mejores resultados se vieron a bajas temperaturas y como a temperatura ambiente y calentamientos desmejoraban los resultados esperados. Lo anterior tiene justificación en la forma en que la energía suministrada por microondas cambia la energía interna del sistema, haciendo que esta se disipe en forma de calor, esto hace que las interacciones entre moléculas aumenten drásticamente en tiempos muy cortos y las reacciones se produzcan mucho más fácilmente, con mejores resultados, más limpias y en menor tiempo (Abranches et al. 2018; Muñoz and Castillo 2009).

Tabla 3

Evaluación de condiciones para reacción mediada por microondas en obtención de derivados 4a.

Ent.	Cat.	mmol	método	tiem.(min)	% rend ^a
1	InCl ₃	20%	2 Watts 15 min, poder constante. 15 min mantener temperatura con MW.	30	< 10
3	BiCl ₃	20%	2 Watts 15 min, poder constante. 15 min mantener temperatura con MW.	30	< 10
5	BiCl ₃	20%	2 Watts 30 min, poder constante. 20 min mantener temperatura con MW.	50	< 10
6	HCl	1 eq	2 Watts 15 min, poder constante. 15 min mantener temperatura con MW.	30	< 10
7	APTS	1 eq	2 Watts 15 min, poder constante.	30	< 10

			15 min mantener temperatura con MW.		
8	APTS	1,3 eq	2 Watts 15 min, poder constante. 15 min mantener temperatura con MW.	30	15,2
9	APTS	1,3 eq	Irradiar con MW hasta alcanzar una temperatura de 50 °C. 10 min 5 min mantener temperatura con MW.	15	< 10
10	APTS	1,3 eq	2 Watts 15 min, poder constante.	15	19,7
11	APTS	1,5 eq	2 Watts 15 min, poder constante.	15	13,2
12	APTS	1,3	3 Watts 15 min, poder constante.	15	14,5
13	APTS	1,3	5 Watts 15 min, poder constante.	15	< 10
14	BF ₃ ·OEt ₂	1 eq	2 Watts 15 min, poder constante.	15	30,3
15	BF ₃ ·OEt ₂	1,5 eq	2 Watts 15 min, poder constante.	15	44,8
16	BF ₃ ·OEt ₂	2 eq	2 Watts 15 min, poder constante.	15	63,6
17	A.ftálico	1,5 eq	2 Watts 15 min, poder constante.	15	< 10
18	BF ₃ ·OEt ₂	2 eq	5 Watts 15 min, poder constante.	15	37,4
19	BF ₃ ·OEt ₂	2,5 eq	2 Watts 15 min, poder constante. 5 min mantener temperatura con MW.	20	53,9

Nota: ^aRendimientos obtenidos después de purificación por C.C.

Con base en lo mencionados anteriormente, el mejor resultado se observa con un protocolo a un tiempo máximo de 15 minutos, a 2 Watts de potencia constante, posteriormente un enfriamiento hasta 35° C (parámetro del equipo), seguidamente realizar la extracción y respectiva purificación (entrada **16**), permitiendo obtener el derivado **4a** con un rendimiento moderado de 63,6%. Así mismo, en los experimentos donde variables como el tiempo, la potencia o la configuración en que se suministraba la energía se cambió mostraron resultados desfavorables en todos los casos.

Por otro lado, al observar los resultados obtenidos de las otras THQs por reacciones mediadas por microondas, es apreciable un descenso en los rendimientos al usar APTS, pese a que las reacciones se mostraron más limpias y fáciles de purificar, estos pasaron de 63% a 39% en el derivado **4b** y

de 58% a 41% en el derivado **4c** (ver **tabla 4**). Sin embargo, al probar $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, los rendimientos subieron considerablemente (ver *entradas 5 y 8* tabla 4), sin una formación prominente de subproductos, lo que llevó a un fácil proceso de purificado. Al intentar prolongar el tiempo en el reactor para los derivados se observó que los rendimientos no aumentaban, sino por el contrario se observaba una disminución (*entradas 9 y 10*). Es destacable que la metodología aplicada a todos los derivados fue la misma, ya que en todos se observó las mismas deficiencias al momento de modificar estas variables.

Tabla 4

Estudio de condiciones de reacción mediada por microondas para los derivados 4b y 4c.

Ent.	THQ	Cat.	mmol	método	tiem.(min)	% rend. ^a
1	4b	APTS	1,3 eq	2 Watts 15 min, poder constante.	15	39,5
3	4b	APTS	1,3 eq	2 Watts 15 min, poder constante. 10 min mantener temperatura con MW.	25	32,8
5	4b	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	2 eq	2 Watts 15 min, poder constante.	15	85,1
6	4b	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	2 eq	5 Watts 15 min, poder constante.	15	69,4
7	4c	APTS	1,3 eq	2 Watts 15 min, poder constante.	15	41,4
8	4c	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	2 eq	2 Watts 15 min, poder constante.	15	76,3
9	4c	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	2 eq	2 Watts 15 min, poder constante. 10 min mantener temperatura con MW.	25	65,6
10	4c	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	2 eq	2 Watts 15 min, poder constante. 5 min mantener temperatura con MW.	25	71,1

Nota: ^aRendimientos obtenidos después de purificación por C.C.

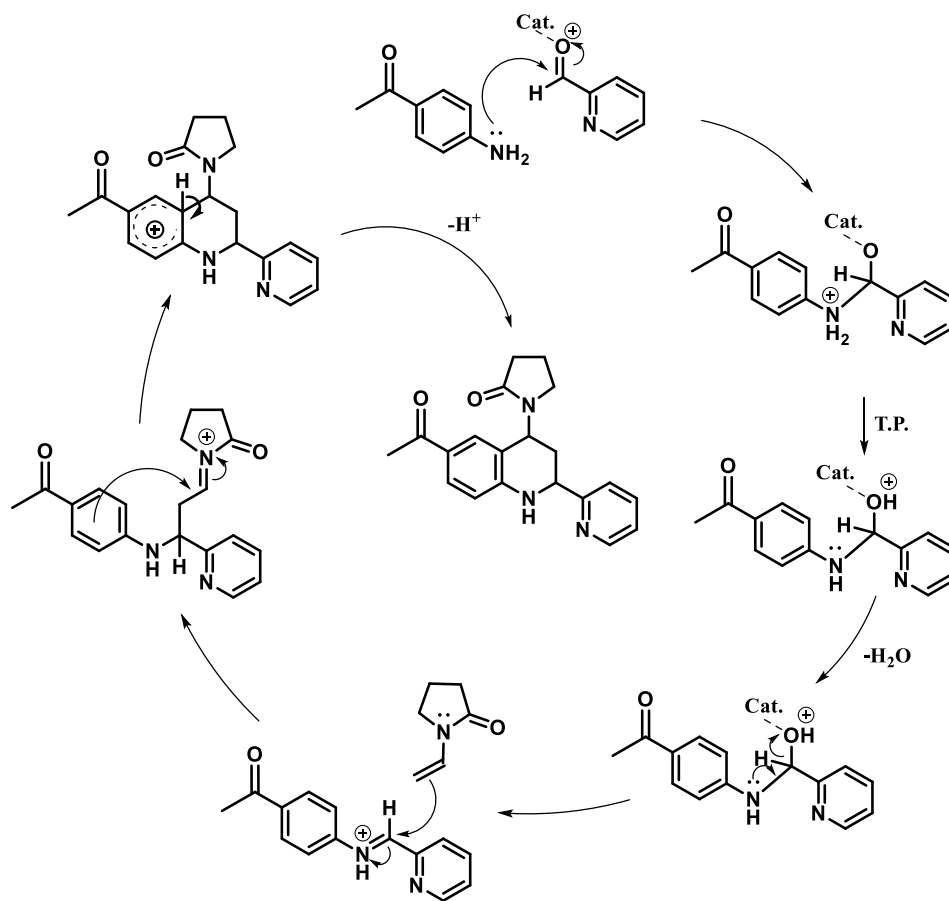
Así mismo, se logró observar que, al aumentar la temperatura del sistema con MW, el rendimiento disminuye y la formación de subproductos se hace más prominente, aspecto que es más notorio en el método convencional. Esto se ve reflejado en cada uno de los experimentos realizados, lo que permite concluir que la reacción es susceptible a aumentos de energía interna del sistema o en su defecto a suministrarle calor de una fuente externa.

7.4. Aproximación mecanística de la reacción de Povarov en la obtención de derivados 6-acetil-2-(piridinil)-4-(2-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

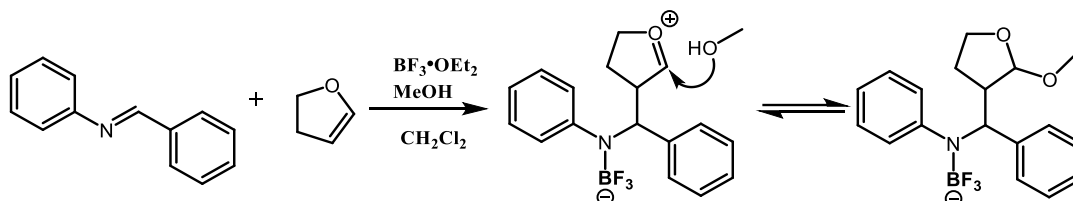
La aproximación mecanística para la reacción de Povarov está basada en una reacción de efecto dominó que comprende dos pasos sintéticos sucesivos formados *in situ*. Primeramente, se lleva a cabo una condensación de Manich entre la 4-aminoacetofenona y el derivado de piridincarboxaldehído, posterior a la formación de la imina se da un ataque pi nucleofílico de los electrones del doble enlace de la *N*-vinil-2-pirrolidona y el carbono electrodeficiente del grupo imina, esto permite la formación de un carbocatión que, por último, se da un cierre de anillo por medio de una sustitución electrofílica intramolecular de Friedel-Crafts. (Esquema 24)(Bohórquez, Romero-Daza, and Acelas 2016; Kouznetsov, Meléndez Gómez, and Bermúdez Jaimes 2010b; Sridharan, Suryavanshi, and Menéndez 2011).

Esquema 24

Mecanismo propuesto para la reacción de los derivados de la 6-acetil-2-(piridinil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina via la reacción de Povarov.

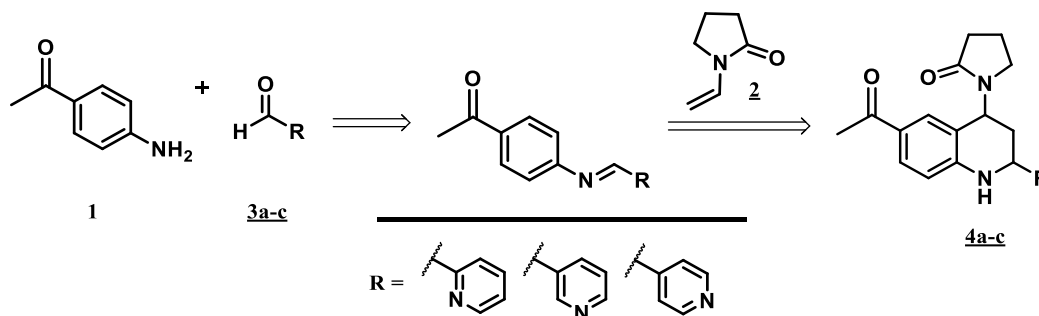


Como se ha mencionado en apartados anteriores, para el éxito de la reacción es necesario la interacción del piridincaboxaldehído con el catalizador, interacción de la cual se observa la formación de turbidez blanquecina o en otros casos la formación de un sólido blanquecino. Posteriormente, en el reactor se agregó 4-aminoacetofenona y *N*-vinil-2-pirrolidona. En ese orden de ideas, se propone que el mecanismo de reacción aproximado puede llegar a ser el planteado en el **esquema 24**. En este se puede observar la activación del aldehído al coordinar el heteroátomo con el catalizador ácido (APTS o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), para provocar en el carbono sp^2 del carbonilo del aldehído una deficiencia mayor de electrones, promoviendo el ataque nucleofílico por parte de del grupo amino de la 4-aminoacetofenona. Posteriormente, aparece un intermediario tetraédrico, este sufre una transposición protónica, donde se forma un eficiente grupo saliente como H_2O . En esta etapa se da la formación del ión iminio, con la pérdida del grupo hidroxilo en forma de agua, donde el nitrógeno debe coordinar su par electrónico con el carbono ahora deficiente de electrones. Esta especie es susceptible al ataque nucleofílico tipo pi del grupo vinílico de la *N*-vinil-2-pirrolidona. Es de esperar nuevamente la formación de una especie catiónica, debido a que, en esta nueva etapa, el nitrógeno de la *N*-vinil-2-pirrolidona coordina su par de electrones libres con el carbono adyacente sp^2 ahora deficiente de electrones. Por último, dada las condiciones ácidas del medio y que el sistema obedece las reglas de cierre de anillo de Baldwin (Morales De Los Santos et al. 2023), donde se favorece el cierre de anillo *6-exo-trig*, lo que permite darse la sustitución electrofílica aromática, donde se produce el ataque de la nube pi del anillo aromático al carbocatión correspondiente, de esto, se forma primero el intermediario de Wheland y posteriormente hay una rearomatización con la pérdida de un hidrógeno (H^+) del anillo (Carey and Giuliano 2014). Este proceso de cierre de anillo dada la naturaleza del carbocatión formado, se conoce como alquilación intramolecular de Friedel-Crafts (Tafurt et al. 2009). La formación del intermediario catiónico previo a la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts se ha evidenciado en la literatura como reacción de Povarov interrumpida (Bello, Ramon, and Lavilla 2010), donde al agregar un cuarto componente como metanol, el cual posee un carácter nucleofílico, interacciona con el carbocatión formado sin intervenir en la formación del ion iminio, esto producía la estabilización del sistema y por ende pérdida del carácter catiónico del carbono que queda impedido para formar el anillo de seis miembros (ver **esquema 25**).

Esquema 25*Reacción de Povarov interrumpida.*

7.5. Obtención de derivados 6-acetil-2-(piridin-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4a-c vía reacción de Povarov.

Establecidas las condiciones óptimas, el catalizador y metodología implementada, se llevó a cabo la construcción de los distintos híbridos 2-piridin-tetrahydroquinolinas **4a-c**, compuestos claves en la construcción de los híbridos moleculares propuestos. Para tal fin, se usaron tres distintos aldehídos derivados de la piridina, piridina-2-carboxaldehído, piridina-3-carboxaldehído y piridina-4-carboxaldehído, 4-aminoacetofenona como precursor principal y *N*-vinil-2-pirrolidona, para acceder a tres distintos derivados THQs (ver **esquema 26**). Se usó como catalizador APTS en la formación de los derivados con piridina-4-carboxaldehído y piridina-3-carboxaldehído. Sin embargo, como ya se mencionó anteriormente, para el derivado con piridina-2-carboxaldehído fue necesario usar $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalizador y asistir la reacción con radiación de microondas.

Esquema 26*Síntesis de derivados tetrahydroquinolínicos 4a-c.*

El tiempo de reacción para las THQs ya mencionadas fue determinado entre 2 y 5 horas mediante metodologías convencionales y 15 minutos mediante reacciones asistida por microondas. Así mismo, los rendimientos que se obtuvieron mediante el método convencional para los derivados **4c** y **4b** fueron de 58% y 63% respectivamente. En comparación con sus reacciones homologas

asistidas por microondas, es notable un descenso en los rendimientos al usar APTS como catalizador, donde se obtuvieron rendimientos entre 41% y 39 %. Por otra parte, al catalizar la reacción con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ la mejoría es considerable, aumentando el rendimiento del derivado **4b** de 63% a 85 %, mientras que para el derivado **4c** el aumento fue de 58% a 76%, esto demostró no solo en tiempo sino en eficiencia las ventajas de una metodología que esté relacionada con radiación de microondas. En cuanto al derivado **4a**, la metodología convencional, no permitió la obtención del compuesto al usar APTS como catalizador, no obstante, al usar $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalizador fue posible conseguir una pequeña cantidad de este compuesto, por lo tanto, era posible modificar el método para mejorar el rendimiento de la reacción con este derivado. Para ello, fue necesario usar una metodología asistida por microondas, con ella, se accedió al compuesto **4a** con un rendimiento del 63%. Esto permitió su elucidación estructural y la posibilidad de obtener sus respectivos derivados híbridos de interés. Es destacable que en el monitoreo por cromatografía de capa fina se pudo observar una amplia formación de subproductos de reacción, esto se apreció de forma muy marcada en la síntesis convencional. En caso contrario, la metodología en que se implementó microondas, la formación de subproductos era leve, las reacciones resultaban limpias, lo que facilitaba la purificación de los compuestos, esta ventaja se observó en la síntesis de todos los derivados. Así mismo, también se logra observar que la formación de subproductos se hace más prominente al momento de aplicar temperatura al sistema o aumentar el tiempo de radiación de microondas, por lo cual aumentar la energía interna del sistema afecta la eficiencia de la reacción.

La caracterización estructural de los derivados 6-acetil-2-(piridin-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina previamente purificadas, fue realizada mediante distintas técnicas instrumentales, como espectroscopia infrarroja (IR), espectrometría de masas por electronebulización (ESI-MS-IT) y resonancia magnética nuclear (RMN) unidimensional (^1H , ^{13}C , DEPT-135) y bidimensional (COSY, HSQC y HMBC).

De forma preliminar, se inició la caracterización estructural con análisis de espectroscopia infrarroja (IR). Esta permitió observar los cambios en los principales grupos funcionales de cada molécula y apreciar la transformación de la anilina precursora a la THQ formada (ver **figura 9**). Dentro de las señales observadas, se puede apreciar la banda asociadas a los estiramientos simétricos y asimétricos del enlace N-H ($3500\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$). Es evidente la pérdida de una señal

correspondiente a los estiramientos N-H, prueba de la transformación de un grupo amino primario (4-aminoacetofenona) a un grupo amino secundario (THQ). Así mismo, se observa un ensanchamiento de la banda asociada al balanceo en el plano del grupo carbonilo C=O, banda característica por su intensidad y aparecer en números de onda entre 1720 y 1600 cm^{-1} , esta correspondería a las señales solapadas de los carbonilos de la *N*-vinil-2-pirrolidona y el grupo acetilo del anillo aromático. De igual manera, es posible observar las bandas asociadas a la tensión $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$ (1300-1250 cm^{-1}), los estiramientos $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ (3050-2900 cm^{-1}) y $\text{C}_{\text{Al}}\text{-H}$ (2850-2700 cm^{-1}) y los estiramientos de los enlaces C=C del anillo aromático (1550-1450 cm^{-1}). Ejemplo de lo expuesto anteriormente, se puede apreciar en la **figura 10**, el espectro IR de la *6-acetil-2-(piridin-2-il-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4a*. En este se puede observar las señales de absorción de las vibraciones del enlace $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$ a 1293 cm^{-1} , la banda de absorción del enlace N-H a 3261 cm^{-1} y los estiramientos de los enlaces C-H aromáticos y alifáticos a 2994 cm^{-1} y 2922 cm^{-1} respectivamente. Del mismo modo es posible ver consecutivamente las señales de los carbonilos, tanto del anillo aromático como de la *N*-vinil-2-pirrolidona a 1662 y 1607 cm^{-1} respectivamente, y las señales correspondientes a las vibraciones de los enlaces C=C del anillo aromático a 1516 y 1428 cm^{-1} . Finalmente es posible ver bandas de absorción correspondientes a los enlaces C-N y C=N a 1249 y 1360 cm^{-1} respectivamente.

Figura 9

Comparación de espectros infrarrojo entre 4-aminoacetofenona **1a** y la THQ **4a**.

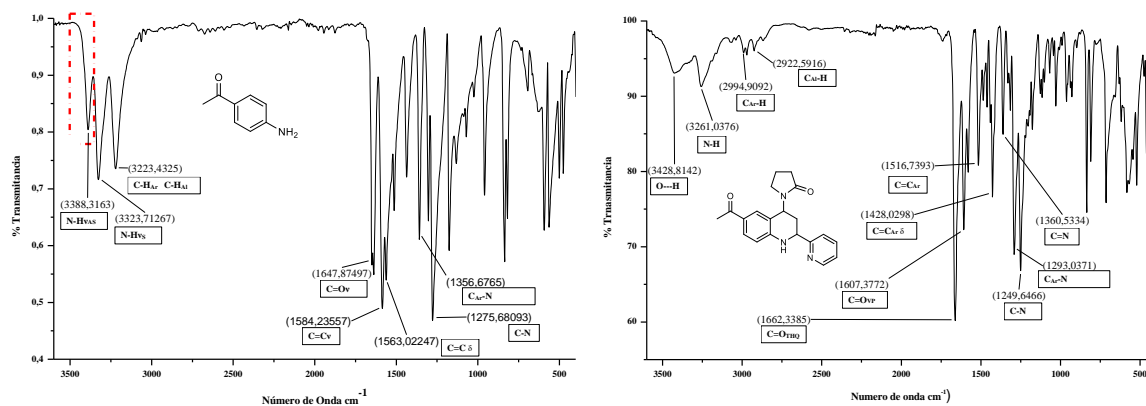
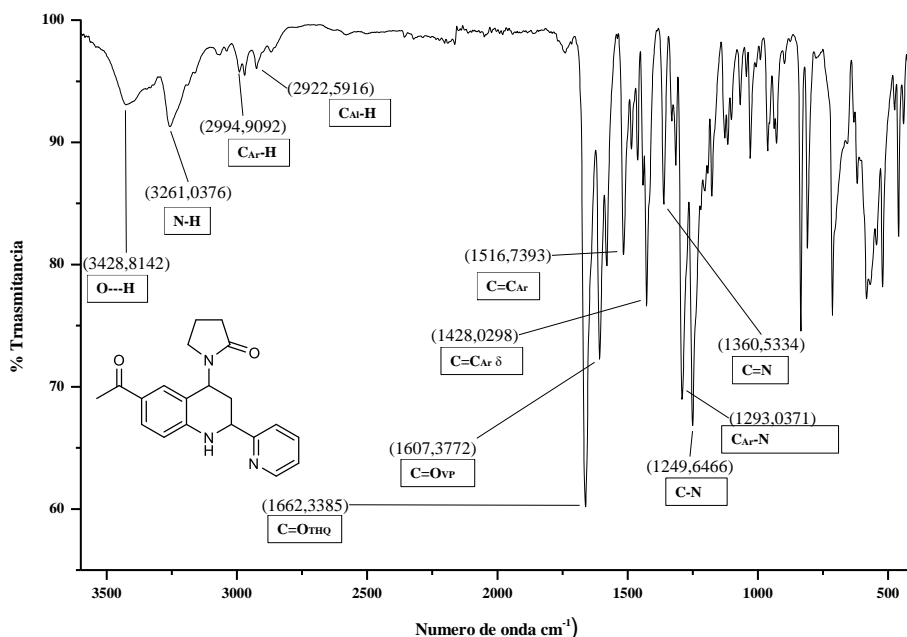


Figura 10

Espectro infrarrojo del derivado 6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4a**.



Acto seguido, se utilizó la espectrometría de masas de nebulización por electrospray ESI, que permitió una aproximación hacia la elucidación de los derivados 6-acetil-2-(piridin-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4a-c**. En todos los casos, se registraron los picos de los respectivos iones moleculares de los derivados **4a-c**, cuya relación masa/carga m/z corresponde la masa nominal de las respectivas fórmulas moleculares condensadas, con una coincidencia del 99,92%. Así mismo, se registraron la relación m/z de los aductos moleculares conformados por la masa molecular condensada más las masas atómicas de los iones presentes en el respectivo aducto. Debido a la analogía estructural de cada isómero, se observó similitudes en las masas nominales, así como en las masas de los aductos y dimerizaciones en la serie de compuestos obtenidos (ver **tabla 5**).

Tabla 5

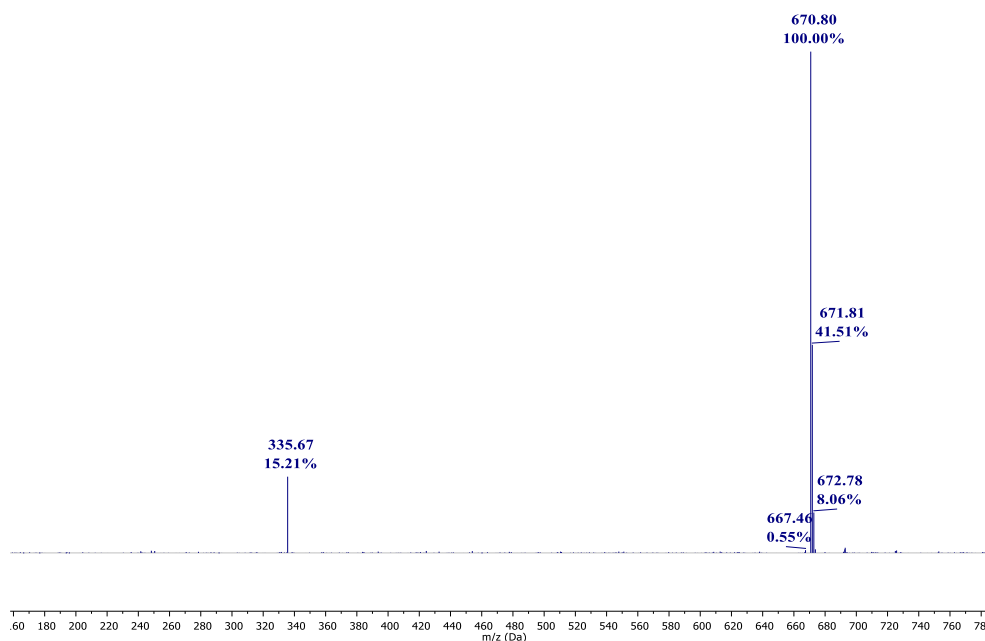
Masas obtenidas de los derivados **4a-c** mediante espectrometría de masas ESI.

Comp.	MM	[M] ⁺⁺	[M+H ⁺]	[M+Na ⁺]	[M+K ⁺]	[2M] ⁺⁺	[2M+H ⁺]	[2M+Na ⁺]
4a	335,41	335,68	-----	-----	-----	670,80	671,81	-----
4b	335,41	335,69	-----	357,67	-----	670,83	671,74	692,77
4c	335,41	335,69	336,66	357,72	373,66	670,77	671,72	692,85

A manera de ejemplo se puede observar a continuación el derivado *6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4a* (ver **figura 11**).

Figura 11

Espectro de masas obtenido del derivado *6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4a*.



En la **figura 11**, se puede apreciar el pico de relación m/z de 335,68 uma $[M]^{++}$, este se asocia a la masa nominal del ión molecular de la *6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4a*. Adicionalmente, se registran los picos correspondientes a los aductos del ión molecular más las masas atómicas de los iones presentes. Del mismo modo, las relaciones m/z de 670,80 uma y 671,81 uma pertenecen a las masas de dimerizaciones $[2M]^{++}$ y $[2M+H]^+$ respectivamente. Estas evidencias brindan la información preliminar de la correcta formación de los compuestos **4a-c** mediante la reacción de Povarov.

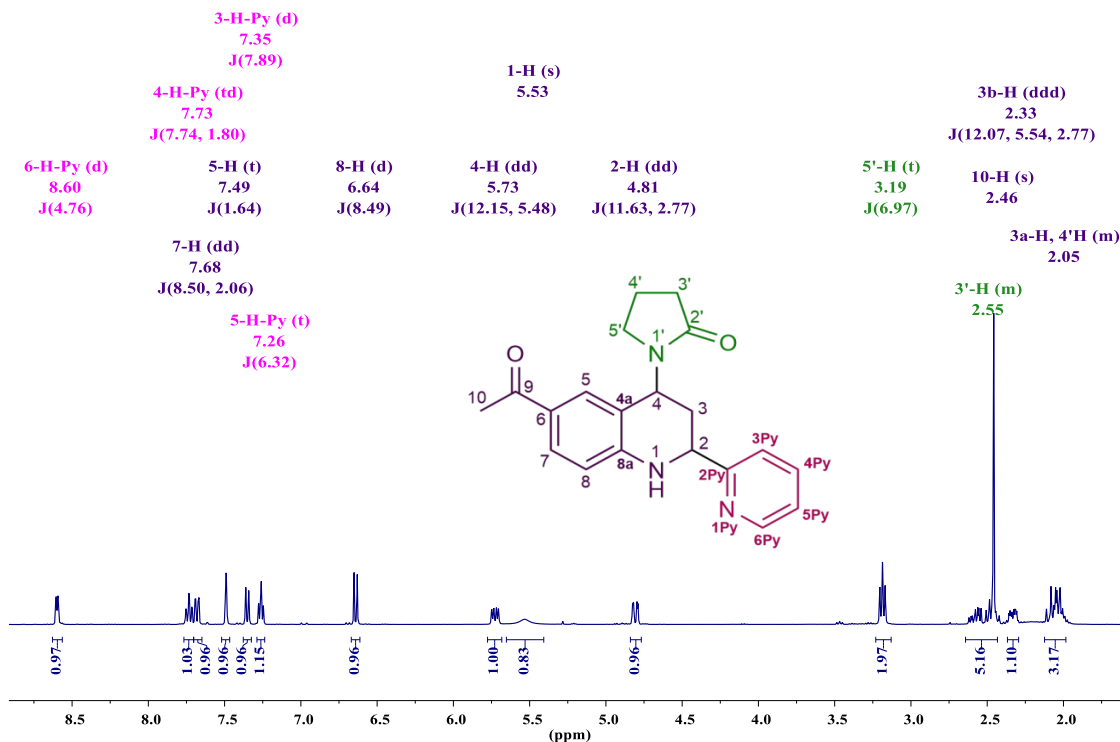
Pese al indicio dado por medio de la espectroscopia de infrarrojo y la espectrometría de masas sobre el éxito de la reacción de Povarov para la formación de las THQs **4a-c**, fue necesario el análisis de espectros de resonancia magnética nuclear mediante experimentos unidimensionales (^1H -RMN, ^{13}C -RMN y DEPT135) y experimentos bidimensionales ^1H - ^{13}C -HSQC y ^1H - ^{13}C -HMBC, que permitieron corroborar de manera fiable y acertada las estructuras de los derivados THQs **4a-c**.

De manera general, las señales observadas en los espectros de ^1H -RMN de las THQs **4a-c** ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$), fueron identificadas en una primera instancia de acuerdo con sus desplazamientos químicos, de los cuales se diferencian dos grupos; el primero asociado a siete señales en campos bajos entre 6.1 ppm y 8.9 ppm, correspondientes a los protones aromáticos (7 protones) del anillo tetrahydroquinolínico y el anillo piridínico unido a su estructura en el carbono 2. El segundo grupo se asocia a ocho señales de campos altos entre 1.9 ppm y 5.9 ppm, las cuales corresponden a protones metílicos, metilénicos y metínicos (14 protones) presentes en cada una de las estructuras moleculares sintetizadas.

Para ilustrar lo mencionado anteriormente, se puede observar el espectro ^1H -RMN de la *6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina* **4a** (ver **figura 12**). Según la integración realizada de las señales presentes en el espectro, estas corresponden a veintiún protones presentes en la estructura molecular del sistema heterocíclico **4a**.

Figura 12

Espectro de ^1H -RMN del derivado 6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4a**.



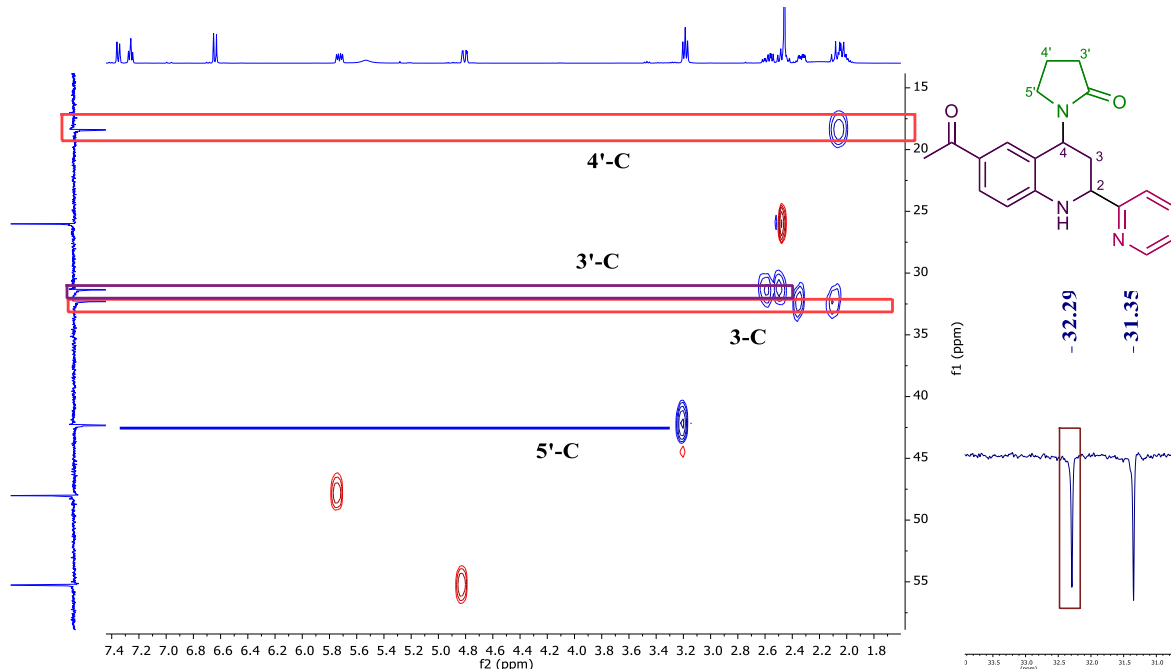
En este orden de ideas, se puede apreciar una señal característica de estos sistemas tetrahidroquinolínicos, cuya integración es uno y se encuentra situada a 5.73 ppm (**dd**), correspondiente al protón metínico de la posición **4** (**4-H**) de la THQ (Bohórquez 2004). Esta señal confirma la formación del anillo piperidínico del sistema heterocíclico, exhibiéndose como un doblete de dobletes. Contiguo a este, se puede apreciar una señal ancha a 5.53 ppm, la cual corresponde al protón del grupo amino (**1-H**), cabe mencionar que en ningún espectro bidimensional esta señal muestra acoplamiento alguno, lo que hace sencilla su asignación. Del mismo modo, al continuar hacia campos bajos se puede apreciar de forma evidente un singulete a 2.46 ppm, correspondiente al grupo metil del acetilo en la posición 6 del sistema tetrahidroquinolínico (**10-H**). Sin embargo, es apreciable el solapamiento de un multiplete a este mismo corrimiento químico entre 2.62 ppm y 2.40 ppm, cuya integración mostraba un total de 5 protones. No obstante, fue posible mediante el análisis del espectro bidimensional ^1H - ^1H -COSY, correlacionar la señal de este multiplete con las señales a 3.19 ppm (**t**) y la sección a campos más

altos del multiplete entre 1.95 y 2.12 ppm (ver **figura 15**). Del mismo modo se pudo observar la correlación de la región a campos más bajos de la señal entre 1.95 y 2.12 ppm, la señal a 2.33 ppm (**ddd**), la señal a 4.81 ppm (**dd**) y la señal a 5.73 ppm (**dd**) (ver **figura 15**).

Es importante mencionar que la señal a 2.33 ppm, integra solo para un protón, pero al observar el espectro bidimensional de ^1H - ^{13}C -HSQC, el cual permite apreciar los acoplamientos protón-carbono a un enlace de distancia, se logra apreciar que para el mismo carbono a 32.39 ppm aparecen dos señales de protones distintas (ver **figura 13**), una a 2.33 ppm y la otra aparece en la sección a campos más bajos del multiplete entre 1.95 y 2.12 ppm. Así mismo, el espectro ^{13}C -DEPT135 (traza vertical de espectro HSQC) muestra la señal a 32.39 ppm en fase negativa (ver **figura 20**), lo que confirma que dicha señal corresponde a un carbono metilénico, por lo tanto, este debe estar enlazado con dos protones. Por consiguiente, las dos señales anteriormente mencionadas corresponden a dos protones geminales, cuya constante de acoplamiento constituye una evidencia de dicha afirmación (12,07 Hz).

Figura 13

Espectro ^1H - ^{13}C -HSQC y señal de carbonos en fase negativa perteneciente a protones geminales.

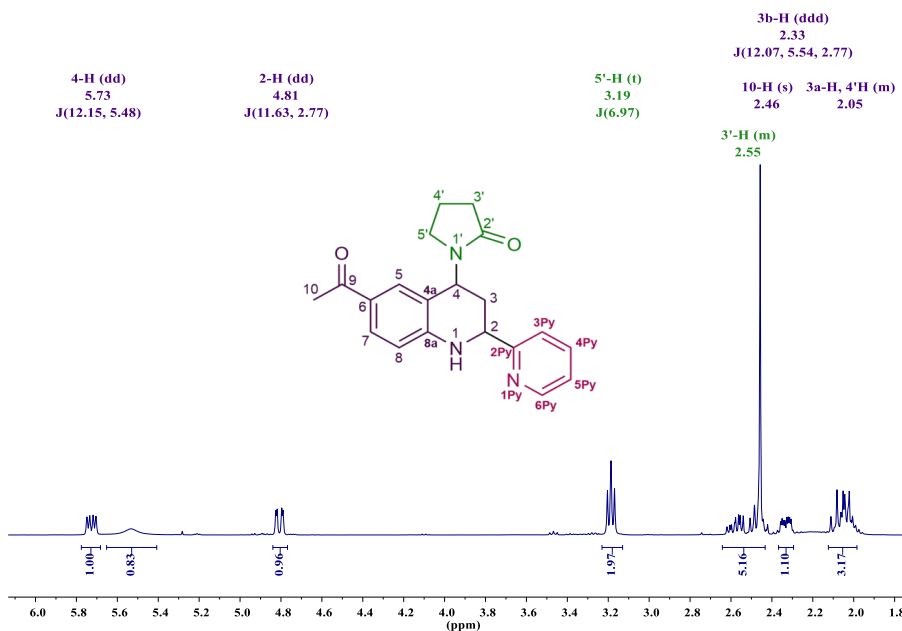


Ahora bien, el grupo de señales asociadas al sistema tetrahydroquinolínico se pueden corroborar al relacionar las constantes de acoplamiento, las cuales se muestran para la señal a 5.73 ppm (**4-H**) unas constantes J de 12,15 Hz y 5,48 Hz, como en la señal de los identificados protones geminales

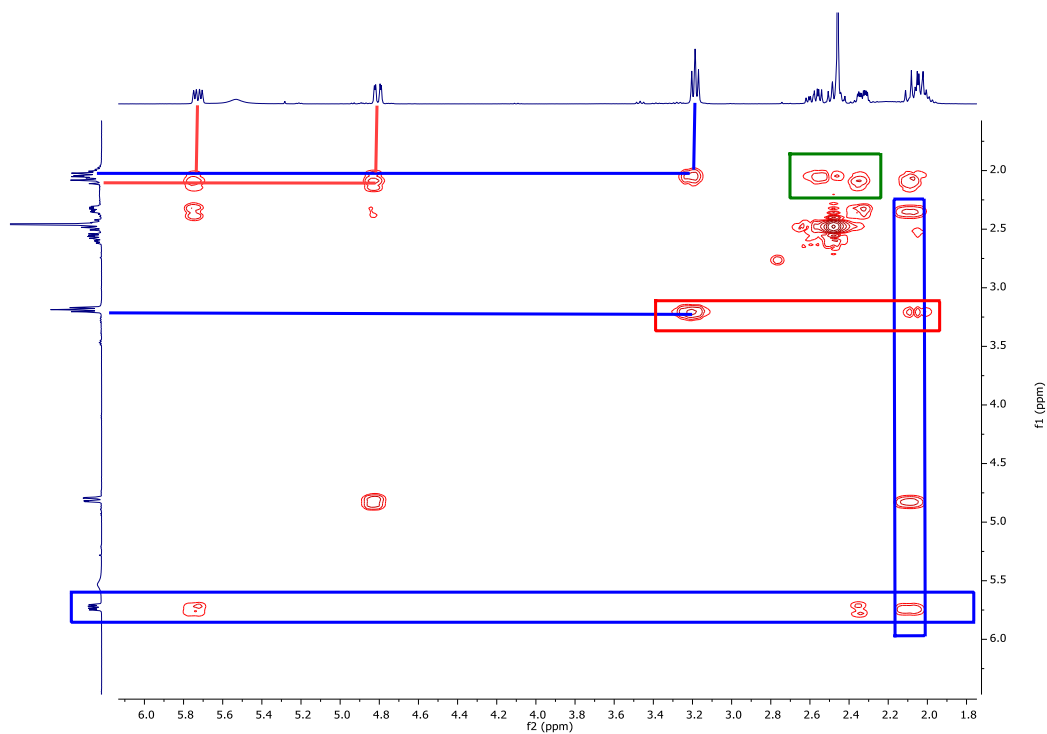
a 2.33 ppm con constantes J de 12,07 Hz, 5,54 Hz y 2,77 Hz, que al mismo tiempo se puede correlacionar con la señal a 4.81 ppm con una J de 11,63 y otra de 2,77. Esto permitió concluir que la señal con protones geminales correspondía a los protones del carbono 3 (**3-H**) de la THQ, debido a la correlación de dos de las constantes de acoplamiento con el protón **4-H**. Por otra parte, la señal a 4.81 ppm correspondería al protón metínico del carbono 2 (**2-H**), debido a la J de 2,77 Hz y su integración coherente con esta afirmación. De este modo, los multipletes sobrantes con un total de 6 protones integrados, descartando los tres protones de la señal del grupo acetilo (**s**) corresponderían a los protones del sistema pirrolidónico. Esto fue posible de confirmar al evaluar los espectros $^{13}\text{C-DEPT135}$ y $^1\text{H-}^{13}\text{C-HSQC}$ cuyas señales en fase negativa del primero corresponden a las asignaciones de las señales de protones a carbonos metilénicos (ver **figuras 14 y 15**). Esto a su vez se pudo corroborar de manera inequívoca al observar el espectro bidimensional $^1\text{H-}^{13}\text{C-HMBC}$, donde estas señales de protones acoplaban con una señal de carbono correspondiente a un carbono cuaternario a 176.13 ppm (ver **Figura 21**). En este orden de ideas, al observar los acoplamientos del espectro $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$, se asigna dos protones de la señal del multiplete entre 1,95 y 2.12 ppm a los protones **4'-H**, debido a que esta acopla con la señal a 3.19 ppm (**t**) y la señal entre 2.40 y 2.63 ppm, a su vez, que cada una de estas solo muestra acoplamientos con **4'-H**. Por lo cual, se deduce que el triplete corresponde a **5'-H** y el multiplete corresponde a **3'-H**, ya que el nitrógeno del grupo pirrolidónico tendrá un efecto más desprotector, por lo tanto, la señal se desplazará a campos más bajos.

Figura 14

Ampliación a campos altos de espectro ^1H -RMN del derivado **4a**.

**Figura 15**

Espectro ^1H - ^1H -COSY a campos altos del derivado **4a**.

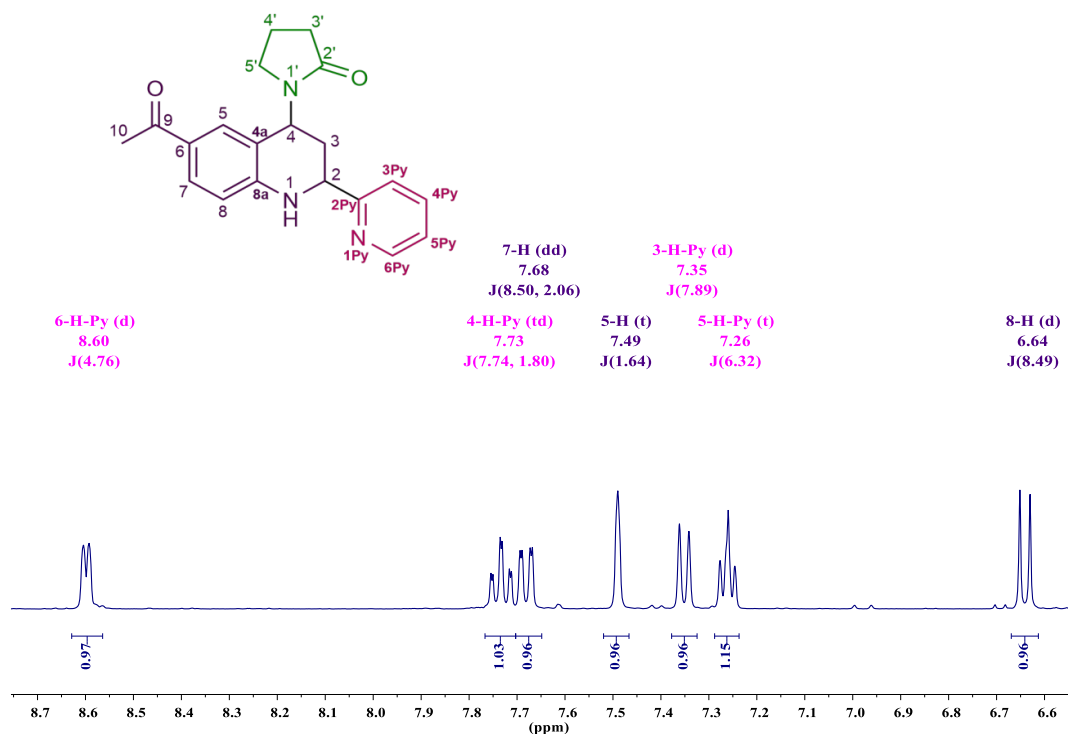


Ahora bien, concerniente a los protones aromáticos, la asignación de señales se aprecia de forma sencilla con ayuda de las constantes de acoplamiento J . De este modo, se logra ver una correlación

entre la señal a 7.68 ppm (**dd**), con la señal a 7.49 ppm (**d**) y la señal a 6.64 ppm (**d**), cuyas constantes de acoplamiento entre la primera y la última corresponden a 8,50 Hz y 8,49 Hz respectivamente, y donde se pueden correlacionar la primera y segunda señal con sus J_s de 2,06 Hz y 1,64 Hz respectivamente. En este orden de ideas, la constante de acoplamiento de 8,50 Hz corresponde en el anillo aromático a dos protones en posición *-meta*, mientras que una constante entre 2 y 1 corresponde a dos protones en posición *orto* (Silverstein et al. 2015). Por lo tanto, la asignación de protones correspondería a **7-H**, **5-H** y **8-H** respectivamente (ver **figura 16**). Esto se pudo corroborar al observar los acoplamientos de señales del espectro bidimensional ^1H - ^1H -COSY (ver **figura 17**).

Figura 16

Ampliación a bajos altos de espectro ^1H -RMN del derivado **4a**.

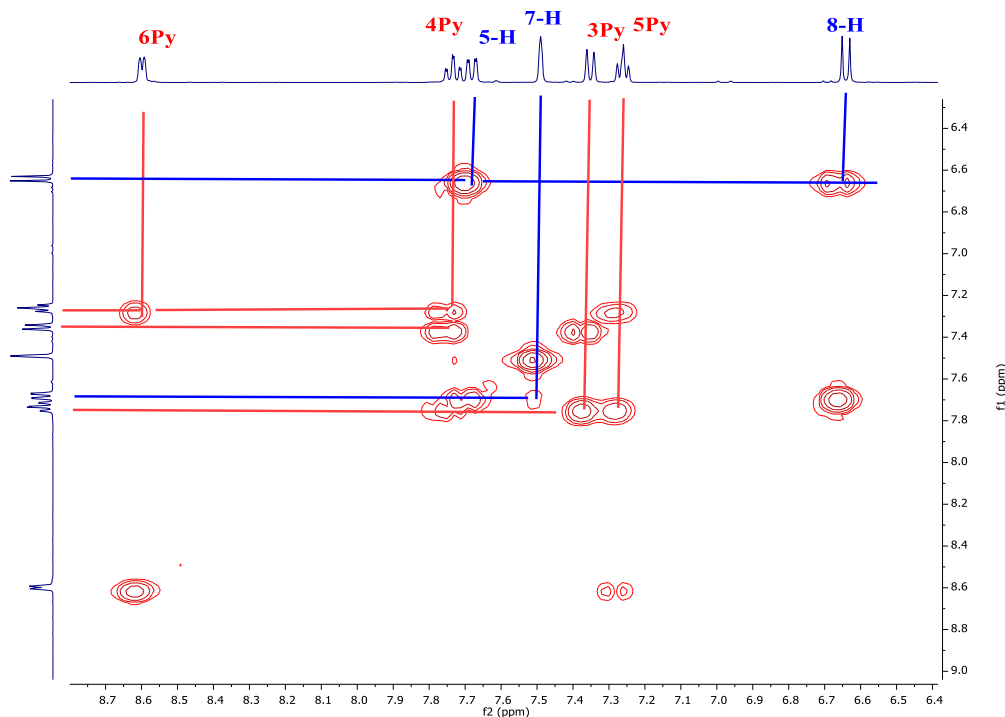


Por otro lado, las señales del anillo piridínico fue posible diferenciarlas mediante el análisis de ^1H - ^1H -COSY, ya que sus constantes de acoplamiento no mostraban la misma facilidad que en el caso anterior. En el espectro (ver **figura 17**), se puede apreciar los acoplamientos entre la señal doblete (**d**) a 8.60 ppm, con la se la señal a 6.26 ppm (**t**) solamente. Por otro lado, esta última muestra un acoplamiento entre con la señal a 7.73 ppm (**td**), la cual muestra un segundo acoplamiento con la señal a 7.35 ppm (**d**). En este orden de ideas y teniendo en cuenta el efecto desprotector del

nitrógeno en el anillo piridínico, la señal a campos más bajos corresponde a **6-H-Py** (8.60 ppm), la cual muestra el respectivo acoplamiento con su protón vecinal, por lo que corresponde a **5-H-Py** (6.26 ppm). Al ver los acoplamientos de la señal a 7.73 ppm, es concluyente que pertenece al protón piridínico **4-H-Py** y la señal que solo acopla con esta corresponde a **3-H-Py** (7.35 ppm).

Figura 17

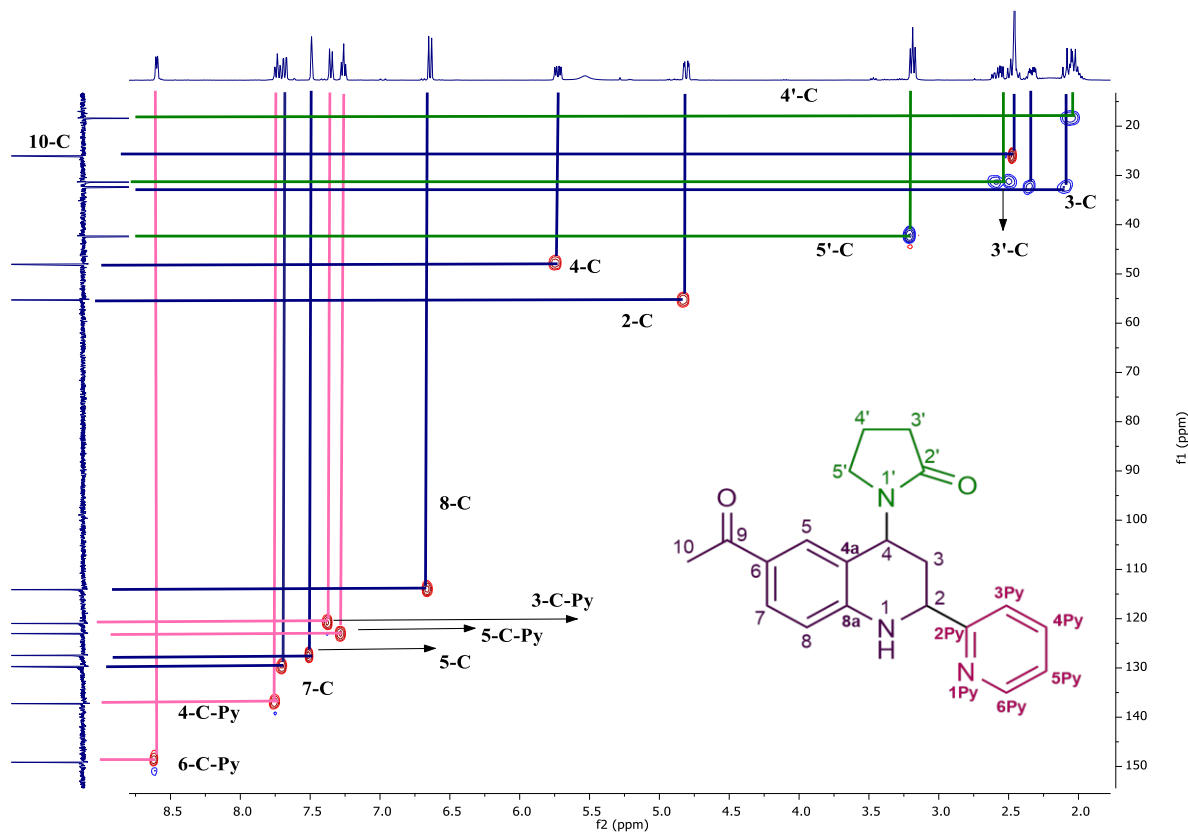
Espectro ^1H - ^1H -COSY a campos bajos del derivado **4a**.



En congruencia con todo lo mencionado anteriormente, al observar el espectro ^1H - ^{13}C -DEPT135-HSQC (ver **figura 18**), fue sencillo asignar con exactitud las señales correspondientes a cada carbono que representa la estructura de las THQs formadas, con esta correlación, se hace evidente la coherencia en el análisis mencionado a lo largo de este apartado, ya que las señales que integran para dos protones en el espectro de carbono efectivamente acoplan con señales en fase negativa del ^{13}C -DEPT135. En el caso de los carbonos asignados para el metilo del grupo acetilo, el carbono 4 y el carbono 2, se aprecian en fase positiva a campos altos. Adicionalmente, todas las señales del espectro bidimensional se correlacionan con una señal del espectro de carbono, por ende, el resto de las señales que no aparecen en los experimentos de DEPT135 efectivamente corresponden a señales de carbonos cuaternarios, estas junto con sus corrimientos se puede apreciar más a detalle en el espectro de carbono de la THQ **4a** (ver **Figura 19**).

Figura 18

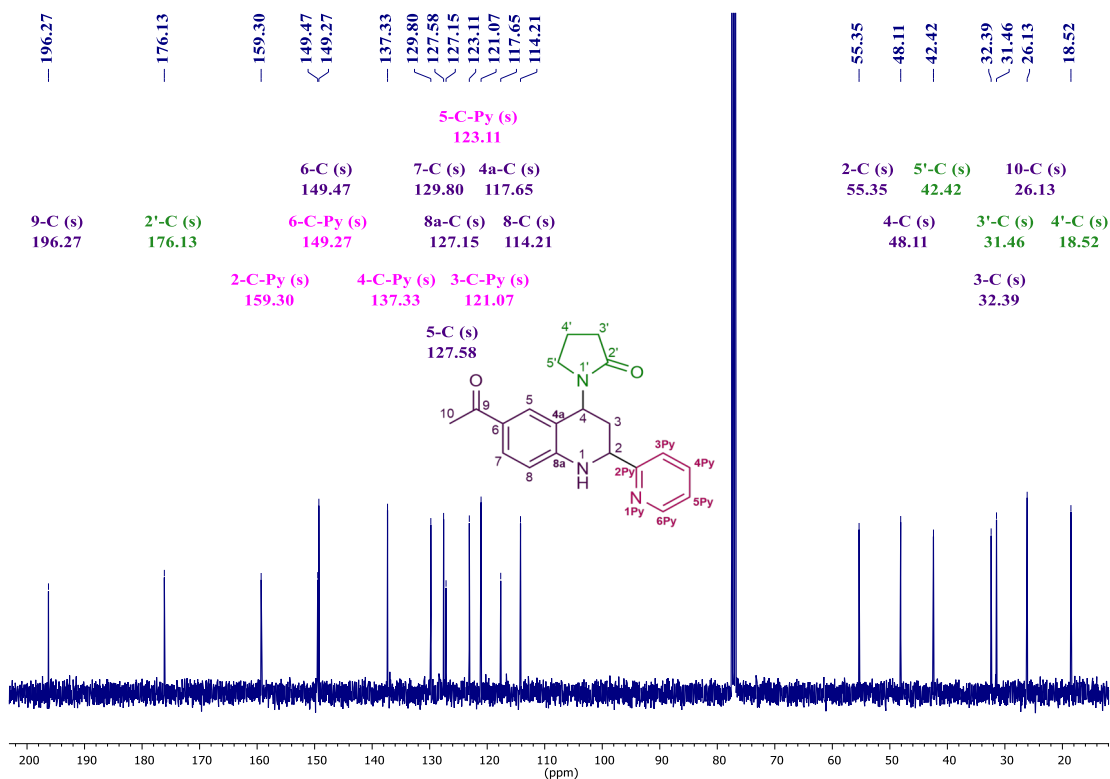
Asignaciones de carbonos mediante experimento ^1H - ^{13}C -DEPT135 HSQC del derivado **4a**.



Del mismo modo, en el espectro ^{13}C se puede apreciar dos secciones diferenciadas; siete señales a campos bajos correspondientes a carbonos metilénicos (**C-3 y C-3'**, **C-4'** y **C-5'**), carbono metílico (**C-10**) y carbonos metínicos (**C-2 y C-4**). Por otro lado, en campos bajos se observan trece señales pertenecientes a todos los carbonos sp^2 del heterociclo, correspondientes a los carbonilos y anillos bencénico y piridínico (ver **Figura 19**).

Figura 19

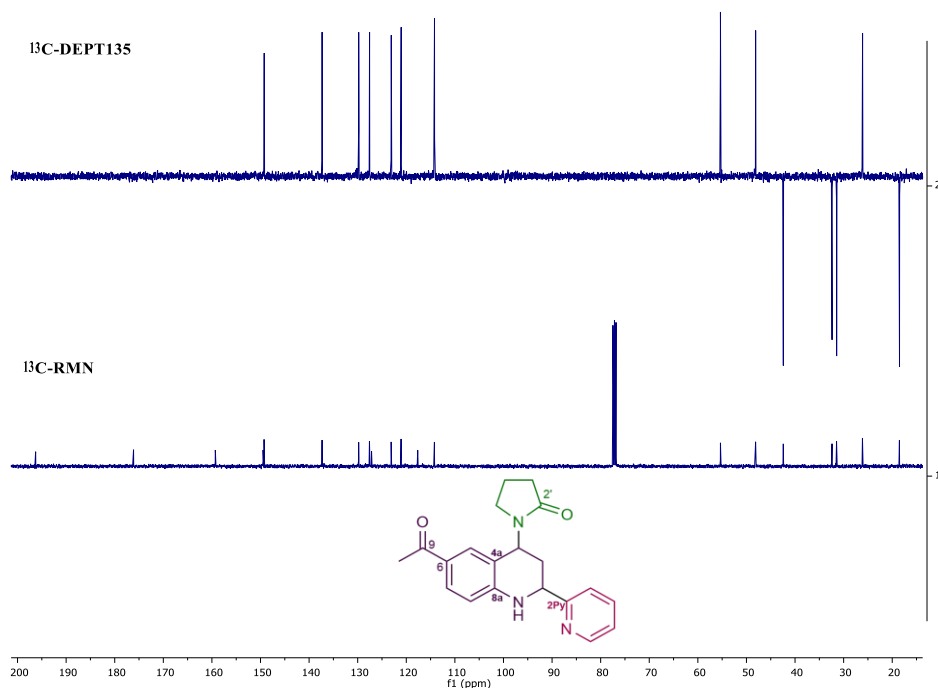
Espectro de carbonos del derivado 6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4a.



La asignación completa de todas las señales del espectro de carbonos mostrada anteriormente fue posible al analizar los acoplamientos C-H a dos o más enlaces que se pueden presentar en el experimento bidimensional ¹H-¹³C-HMBC (ver **figura 21**), éste permitió determinar las señales pertenecientes a los carbonos cuaternarios del compuesto **4a**. Estas fueron identificadas sin esfuerzo gracias al experimento ¹³C-DEPT 135, ya que al compararlo con el espectro de ¹³C-RMN (ver **figura 20**), las señales que no mostraron un acoplamiento con algún protón desaparecen. Esto permitió ver que las señales a 196.27, 176.13, 159.30, 149.47, 127.15 y 117.65 ppm corresponden a 6 carbonos cuaternarios.

Figura 20

Comparación del espectro ^{13}C -RMN y ^{13}C -DEPT 135. Pérdida de señales de carbonos cuaternarios para el derivado **4a**.

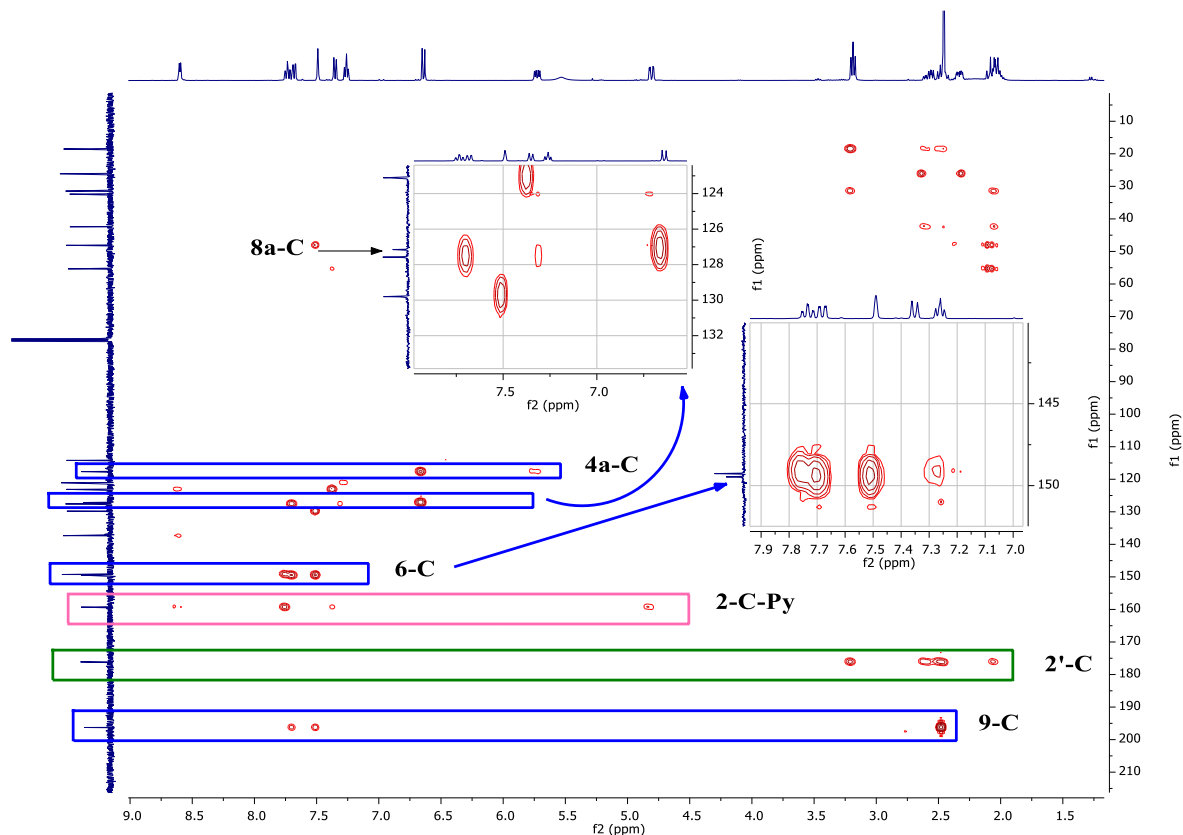


Al observar el espectro ^1H - ^{13}C -HMBC (ver **Figura 21**), se puede apreciar que la señal a 176,13 ppm, como se mencionó anteriormente corresponde al carbonilo **2'-C** del grupo pirrodinil, debido a que presenta acoplamiento con las señales de protón que se determinaron pertenecían a este grupo. La señal a 117.65, muestra un acoplamiento con el protón **4-H**, lo cual permite asignar la señal al carbono cuaternario vecinal, en tal caso correspondería al carbono **4a-C**. Del mismo modo, la señal del carbonilo del grupo acetil (**9-C**), corresponde a la señal a 196.27 ppm, debido a que presenta un fuerte acoplamiento con el singulete a 2.46 ppm asignado al grupo metilo **10-H** en el espectro de ^1H -RMN. Así mismo, esta señal muestra acoplamientos con la señal **7-H** y **5-H**, y sumado al hecho del efecto desprotector que provoca el oxígeno sp^2 vecinal, confirma de forma inequívoca su correcta asignación. Por otra parte, al observar la señal a 159.30 ppm, se logra apreciar una interacción con las señales asignadas a **6-H-Py**, **3-H-Py** y **4-H-Py**, pero no hay ningún acoplamiento con **5-H-Py**, esto permitió intuir que la señal de este carbono corresponde a **2-C-Py**, el cual se encuentra en posición *para* respecto a **5-H-Py**. Ahora bien, al observar la señal a 127.15 ppm, esta presenta una interacción con **8-H** y una interacción con la señal asignada para **7-H**, lo cual permite concluir que esta señal corresponde al carbono **8a-C**. Por último, la señal a 149.47

ppm, presenta leves interacciones con los protones **7-H** y **5-H**, lo que permite deducir dadas las asignaciones anteriores que pertenece al carbono **6-C** del compuesto **4a**.

Figura 21

Espectro ^1H - ^{13}C HMBC del compuesto **4a**. Confirmación de carbonos cuaternarios.



Finalmente, se logró obtener del isómero 6-acetil-2-(piridin-3-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4b** un cristal apto, que cumpliera con los requerimientos para ser medido por medio de difracción de rayos X de monocristal DRX (ver **Figura 22**). Este cristaliza en un sistema triclinico, con grupo espacial P-1, cuya estructura muestra una unidad asimétrica, donde presenta únicamente el elemento de identidad como elemento de simetría. Adicionalmente, el grupo espacial corresponde a un sistema centrosimétrico al presentar un centro de inversión, por lo tanto, el isómero **4b** cristaliza como una mezcla racémica **R** y **S**. Los parámetros cristalográficos del sistema cristalino muestran un volumen de celda de $917,00 \text{ \AA}^3$. Adicionalmente, las dimensiones de la celda unidad son; $a=9,4940(2) \text{ \AA}$, $b=10,3418(2) \text{ \AA}$, $c=10,3845(2) \text{ \AA}$, $\alpha=64,936(2)^\circ$, $\beta=85,372(1)^\circ$ y $\gamma=83,466(1)^\circ$. Por otra parte, se puede apreciar que el sistema THQico cristaliza como una especie monohidratada, por lo cual, se involucra una molécula de agua en la formación

del sistema cristalino. Por esta razón, es apreciable en los espectros de infrarrojo de cada una de las THQ sintetizadas, una banda ancha entre los 3300 y los 3500 cm^{-1} , debido a la absorción de la banda vibracional de enlace de hidrógeno, formado entre los hidrógenos de una molécula de agua y el oxígeno sp^2 del carbonilo del grupo pirrolidinilo. Así mismo, se puede observar que la estructura cristalina presente en la celda unidad y el empaquetamiento exhibe un desorden posicional en el átomo de oxígeno del carbonilo del grupo acetilo, con contribuciones de 0,775 y 0,225 (ver **figura 23**). No obstante, en el diagrama *ORTEP* solo se muestra la posición que contribuye mayoritariamente. Los resultados cristalográficos permitieron concluir que la reacción de Povarov, condujeron de manera inequívoca a la formación de los derivados THQicos precursores propuestos en el presente proyecto de investigación.

Figura 22

Diagrama *ORTEP* de la 6-acetil-2-(piridin-3-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4b**.

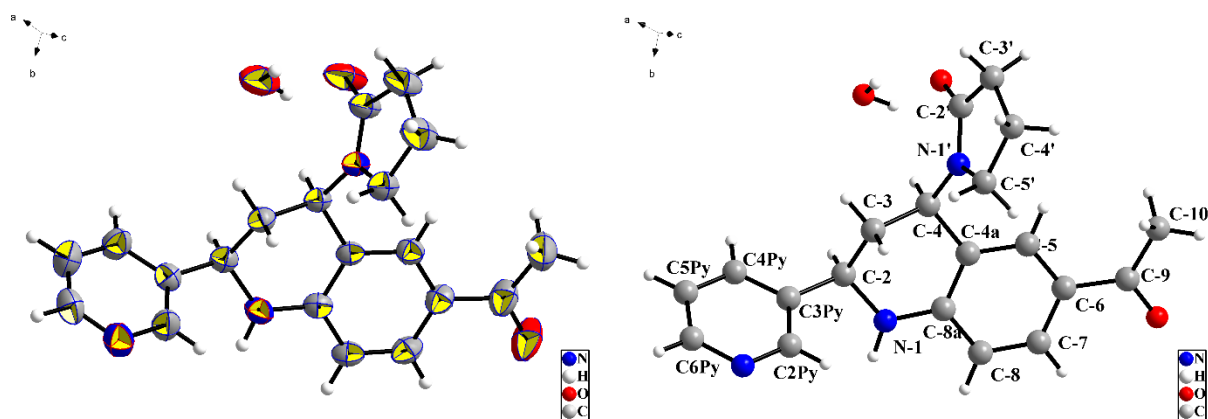
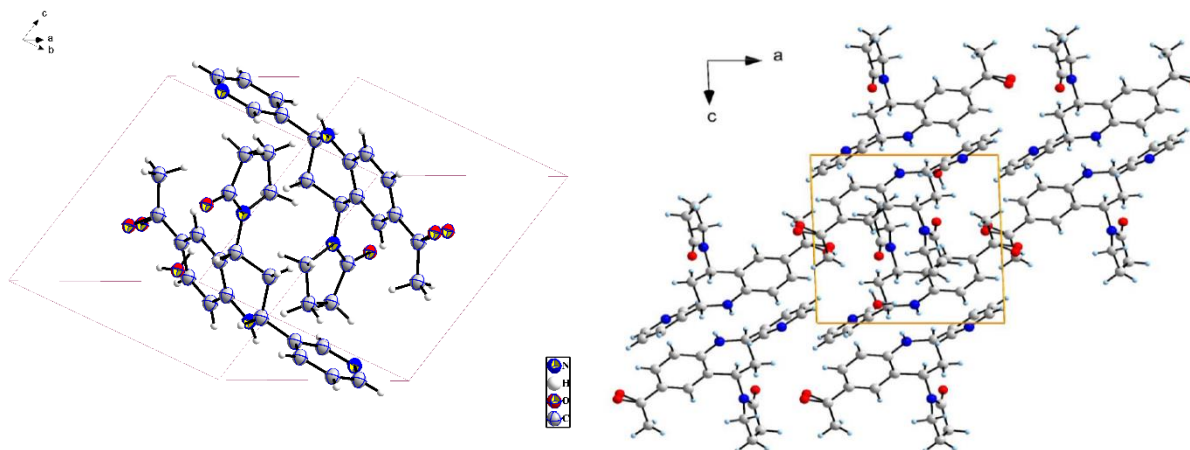


Figura 23

*Celda unidad y empaquetamiento según datos cristalográficos de la 6-acetil-2-(piridin-3-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4b**.*



7.6. Obtención de los derivados 6-acetil-2-(piridin-il)quinolina **5a-c** vía aromatización oxidativa mediada con azufre de las 6-acetil-2-(piridin-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4a-c**.

Una vez sintetizadas y caracterizadas los derivados 6-acetil-2-(piridin-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4a-c**, se continuó con la siguiente etapa sintética, la cual consistió en efectuar una aromatización sobre cada THQ **4a-c** formada, para acceder a partir de estas a los derivados 6-acetil-2-(piridinil)quinolina **5a-c**. Para tal fin, se realizaron pruebas con algunos agentes aromatizantes, usando como sustrato de optimización el derivado 6-acetil-2-(piridin-3-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4b**. Los agentes oxidantes usados fueron, óxido de manganeso (MnO_2), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-dibenzoquinona (DDQ), Pd/C y azufre elemental (S_8) (Devakaram, Black, and Kumar 2012; Sahoo et al. 2017; Sridharan et al. 2009). Los resultados de las pruebas se pueden observar en la **Tabla 6**.

Tabla 6*Condiciones óptimas para aromatización oxidativa de derivados THQicos 4a-c.*

Ent.	Cat.	Mol eq.	Disolvente	T. (°C)	Tiemp. (h)	Rend. % ^a
1	MnO ₂	0,2	Tolueno	T. amb.	6	N.R.
2	Pd/C	10 % mol	Metanol	70	24	N.R.
3	DDQ	2,0	CH ₃ CN	120	24	N.R.
4	S	3,0	Sin disv.	180	0,25	41
5	S	4,0	Sin disv.	210	0,25	54
6	S	6,0	Sin disv.	200	0,16	65

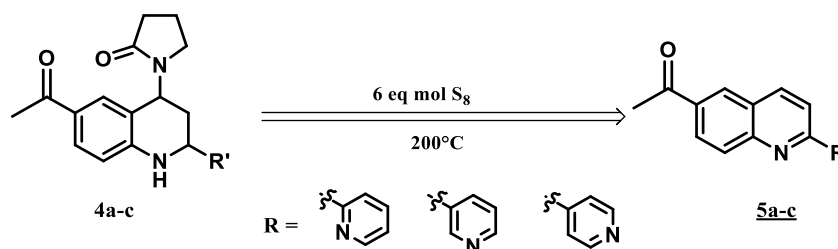
Nota: ^aRendimientos obtenidos después de purificación por C.C. N.R.=No reaccionó.

Como se evidencia en los resultados, el MnO₂ como primer catalizador probado, se utilizó a temperatura ambiente, monitoreando cada hora mediante cromatografía de capa fina, donde se observó en cada caso un avance nulo (*entrada 1*). Posteriormente, se decidió usar DDQ y Pd/C, con disolventes polares como acetonitrilo y metanol respectivamente a condiciones de reflujo. Sin embargo, en los casos mencionados, al igual que con MnO₂, no se observó un cambio apreciable del precursor **4b** (*entrada 2 y 3*). Por otra parte, se optó por una reacción oxidativa que involucra el azufre elemental como agente aromatizante, esta transcurre en un medio libre de disolvente y en condiciones de temperatura elevadas que oscilan entre 180 y 210 °C. La temperatura implementada, permite obtener el alótropo S₈, necesario para llevar a cabo la oxidación, a su vez, permite la homogenización de la mezcla reactante libre de disolvente. Como resultado se logra obtener el derivado quinolínico **5b** con un rendimiento del 41% (*entrada 4*). En vista del resultado, se propuso aumentar la cantidad de equivalentes de azufre S₈ de 3 a 4 equivalentes mejorando el rendimiento a un 54 % (*entrada 5*), seguidamente al intentar la reacción con 6 equivalentes se obtuvo el derivado **5b** con un rendimiento del 65 % (*entrada 6*). En este orden de ideas, los valores obtenidos permiten inferir que al aumentar la cantidad de azufre fundido la reacción mejora, de lo cual se puede considerar que una mayor disponibilidad del azufre S₈ se va a conseguir en el instante que se llegan a temperaturas superiores del punto de fusión de este elemento (Nguyen and Retailleau 2017). Sin embargo, cantidades tan altas de azufre representaron un reto al momento de purificar, pese a la formación mínima de subproductos. Por lo cual, se decidió extraer el producto de reacción mediante lavados de etanol, ya que el azufre es muy poco soluble en este disolvente. Con esto, se aseguró que la cantidad de azufre que pasara a la columna de cromatografía fuera la

menor posible. Por consiguiente, para la obtención de las quinolinas **5a-c**, se conformó una mezcla reactante entre las THQ **4a-c** previamente sintetizadas y purificadas, con 6 equivalentes mol de S_8 , sobre un baño de arena, llevada a una temperatura de 200 °C (ver esquema 25).

Esquema 27

Síntesis de derivados quinolínicos 5a-c.



El tiempo de reacción para la formación de las quinolinas **5a-c**, estuvo entre 10 y 15 minutos. No obstante, se observó que, si el tiempo de reacción se prolongaba, esto afectaba negativamente el rendimiento de la reacción. En todos los casos, la reacción se dio por terminada al no observar burbujeo en la mezcla reactante. Así mismo, los rendimientos obtenidos para los derivados **5a** y **5c** fueron de 56% y 51% respectivamente.

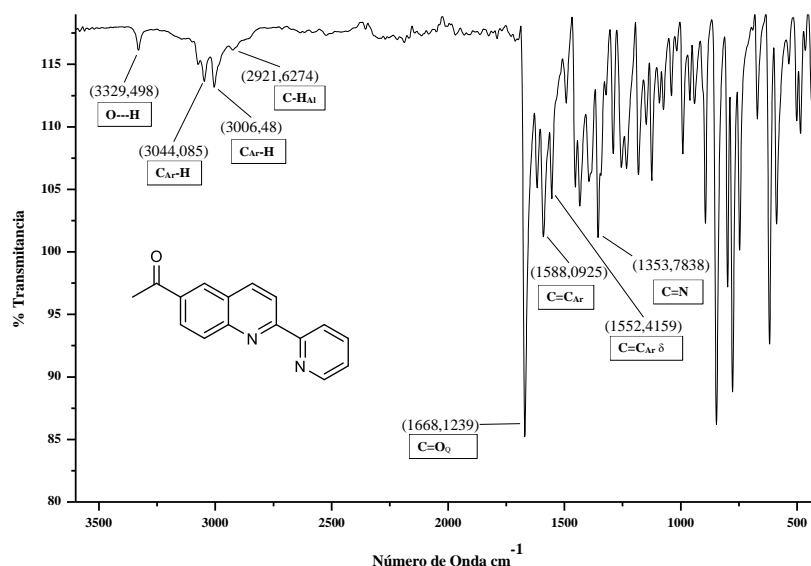
De la misma forma en que las THQs **4a-c** fueron caracterizadas, se hizo con los productos 6-acetil-2-(piridin-il)quinolínicos **5a-c** obtenidos a partir de estas. Para ello se implementaron las mismas técnicas instrumentales, como espectroscopia infrarroja (IR), espectrometría de masas por electronebulización (ESI-MS-IT) y resonancia magnética nuclear (RMN) unidimensional (1H , ^{13}C , DEPT-135) y bidimensional (COSY, HSQC y HMBC).

La principal evidencia que se puede apreciar a partir de espectroscopía infrarroja IR, es la pérdida de banda correspondiente a la absorción de los nodos de vibración del estiramiento N-H del grupo amino secundario. Así mismo hay una disminución en las tensiones de las señales correspondientes a los estiramientos C-H_{Al}, esto debido a las transformaciones de carbonos sp^3 a carbonos sp^2 . Adicionalmente, se puede observar que la banda correspondiente a los estiramientos del grupo carbonilo a 1668 cm^{-1} , ha presentado un estrechamiento, resultado de la pérdida del carbonilo del grupo 2-oxopirrolidinil. Por último, se observan las bandas correspondientes a las vibraciones del enlace C=C del anillo aromático y las vibraciones del enlace C=N entre 1560 cm^{-1} - 1450 cm^{-1} y 1350 cm^{-1} - 1250 cm^{-1} respectivamente.

A manera de ejemplo se puede observar a continuación, el espectro infrarrojo de la 6-acetil-(2-piridin-2-il)quinolina **5a** (ver **figura 22**). En esta se pueden apreciar las bandas de absorción mencionadas anteriormente, que describen las vibraciones de tensión de los enlaces C-H aromáticos a 3044 cm^{-1} , así mismo se logra observar la banda de absorción correspondientes a los enlaces C=C del sistema aromático a 1588 y 1552 cm^{-1} , como también la banda correspondiente a las vibraciones del enlace C=N a 1353 cm^{-1} . Cabe mencionar que las bandas de absorción de los enlaces C-H alifáticos no son muy visibles debido a que estas solo involucran las tensiones de un solo grupo metílico (Silverstein et al. 2015).

Figura 24

Espectro infrarrojo de 6-acetil-(2-piridin-2-il)quinolina **5a**.



Posteriormente, mediante espectrometría de masas con ionización por electronebulización y trampa iónica en modo positivo (EM-ES-IT), fue posible deducir la formación de las 6-acetil-2-piridinilquinolinas **5a-c**. Adicionalmente, se registraron en la **tabla 7** los aductos moleculares, cuya relación m/z corresponde a la masa molecular de la forma condensada más la masa de los iones presentes en el respectivo aducto.

Tabla 7

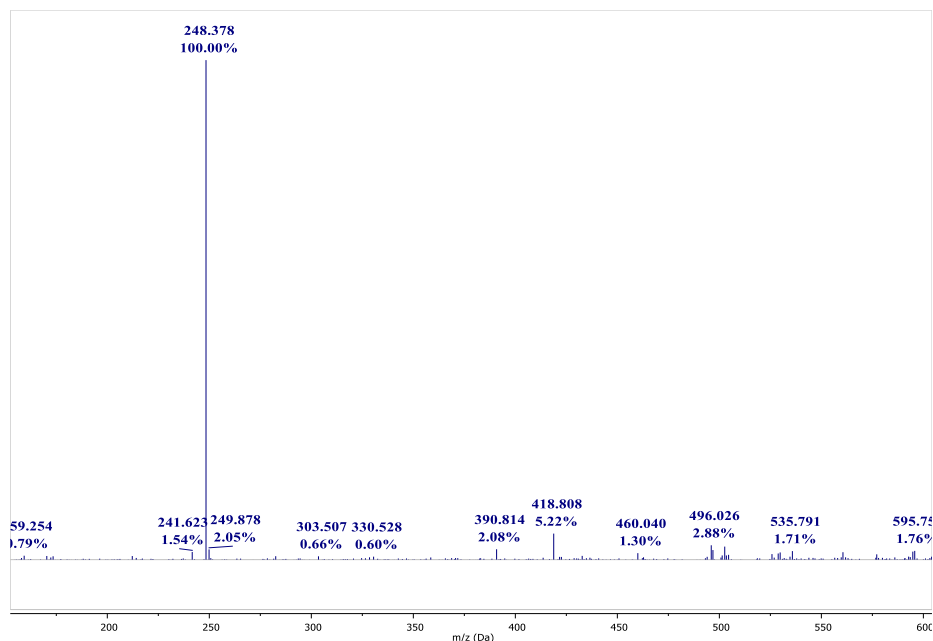
Masas obtenidas de los derivados **4a-c** mediante espectrometría de masas ESI.

Comp.	MM	[M] ⁺	[M+H] ⁺	[M+Na] ⁺	[M+K] ⁺
5a	248,29	248,38	-----	-----	-----
5b	248,29	248,39	249,75	-----	287,62
5c	248,29	248,38	249,33	271,51	287,40

Como ejemplo, se utilizó el espectro de la 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina **5a** (ver **figura 23**). En este se puede apreciar el pico de mayor intensidad con relación m/z de 248,38 una asociado a la masa nominal del ión molecular del compuesto formado [M]⁺. No obstante, en este espectro no se aprecia formación prominente de aductos ni dímeros, caso contrario se puede ver en los espectros de los derivados **5b** y **5c**.

Figura 25

Espectro de masas obtenido del derivado 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina **5a**.

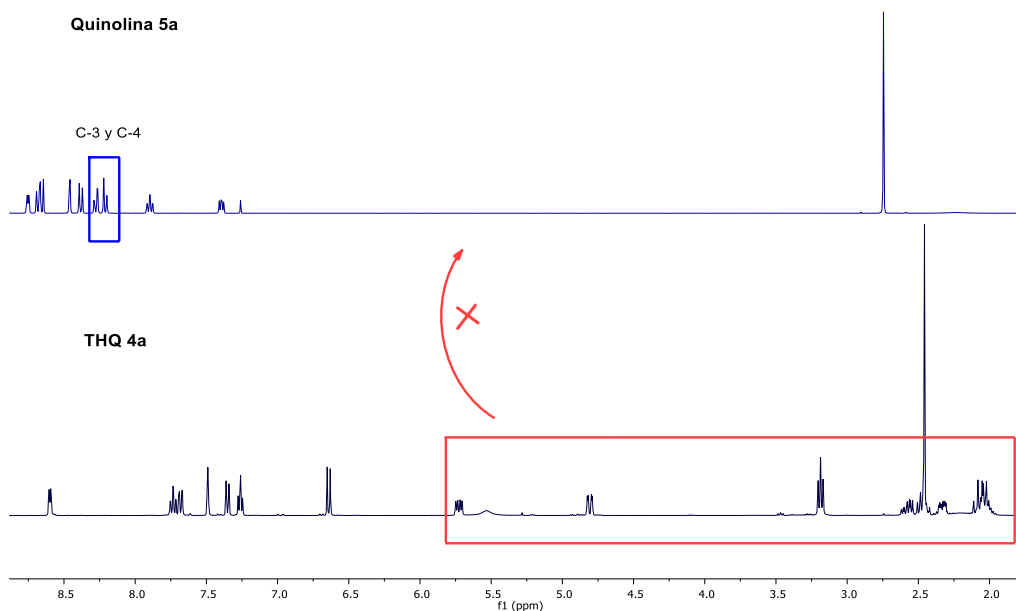


Al continuar con la caracterización de los productos **5a-c**, sus estructuras fueron elucidadas mediante espectros de resonancia magnética nuclear. En este sentido, se realizaron experimentos unidimensionales (¹H RMN, ¹³C RMN y DEPT 135), además, fue necesario usar experimentos bidimensionales de correlación homonuclear ¹H-¹H COSY y correlación heteronuclear ¹H-¹³C HSQC y ¹H-¹³C HMBC.

En el espectro ^1H RMN de la 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina **5a**, se puede observar en comparación con el espectro obtenido para la THQ precursora **4a**, la pérdida significativa de todas las señales correspondientes a los protones alifáticos del sistema THQico, con excepción del singlete asignado al metilo del grupo acetilo (**10-H**), cuya integración continúa como tres unidades. Esta disminución se relaciona con la pérdida de los protones 3-H_b y 2-H, además de la eliminación del grupo pirrolidinil, lo que permite visibilizar la supresión de 8 átomos de hidrógeno respecto al precursor. Adicionalmente, se observa la aparición de dos nuevas señales a campos bajos correspondientes a los protones de C-3 y C-4 (ver **figura 24**). Estos cambios mencionados, revelan el éxito de la reacción de aromatización llevada a cabo con azufre.

Figura 26

Comparación de espectros ^1H -RMN de la quinolina **5a** obtenida vs. la THQ **4a** precursora.

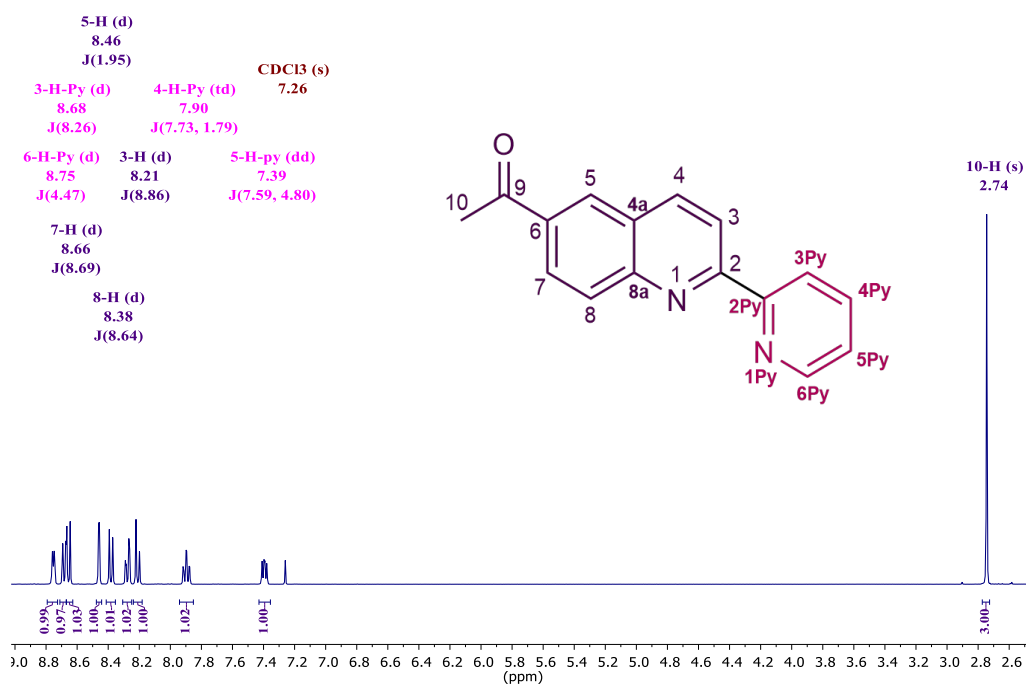


Al analizar a detalle el espectro de ^1H -RMN (ver **figura 25**), se puede observar que la integración del total de las señales corresponde a la cantidad de protones presentes en la estructura molecular de la quinolina **5a** (11 protones). Para lo anteriormente mencionado, se tomó como referencia el singlete a 2.74 ppm, el cual, según el análisis hecho y la molécula esperada, debe ser el metilo del grupo acetilo (**10-H**), debido que es el único grupo alifático en toda la estructura del compuesto y por lo tanto, debe integrar para tres protones. Con ello, a campos bajos en la región aromática el

espectro presenta ocho señales, correspondientes a los ocho protones aromáticos de la quinolina sintetizada **5a**.

Figura 27

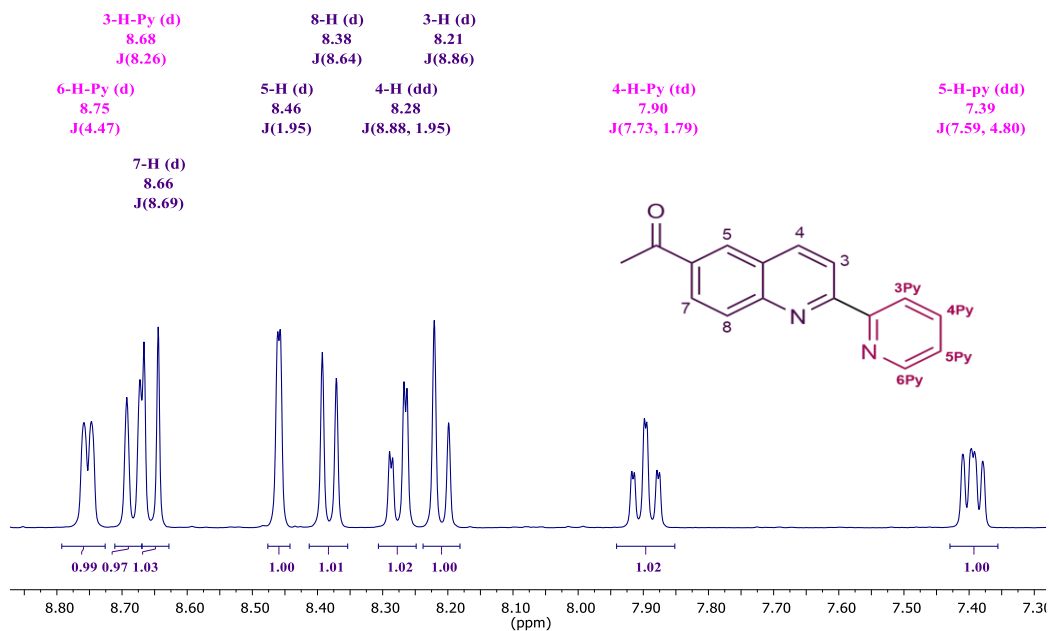
Espectro $^1\text{H-RMN}$ del 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina **5a**.



Al hacer una ampliación a la sección del espectro en las señales a campos bajos, se puede ver a detalle la multiplicidad de cada señal, esta fue útil junto con las constantes de acoplamiento para la asignación de cada protón en cada señal (ver **imagen 26**). Cabe mencionar que los desplazamientos químicos entre la THQ **4a** y la quinolina **5a**, no fueron muy significativos, a excepción del protón **8-H**, el cual si se desplazó fuertemente a campos más altos. En este orden de ideas, fue fácil reconocer al protón **5-H** (8.46 ppm), ya que se mostraba como un doblete con constante de acoplamiento de $J=1.95$ Hz. Así mismo, se observa la señal del protón **7-H (d)** a 8.66 ppm, junto con el nuevo posicionamiento del protón **8-H (d)** a 8.38 ppm, los cuales comparten una constante de acoplamiento de 8,69 Hz y 8,64 Hz respectivamente. Esto fue corroborado con ayuda del espectro bidimensional $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$, ya que, aunque el protón **5-H**, no mostraba la J del acople con **7-H**, el desplazamiento químico mostraba una similitud con el espectro del correspondiente precursor para ambas señales.

Figura 28

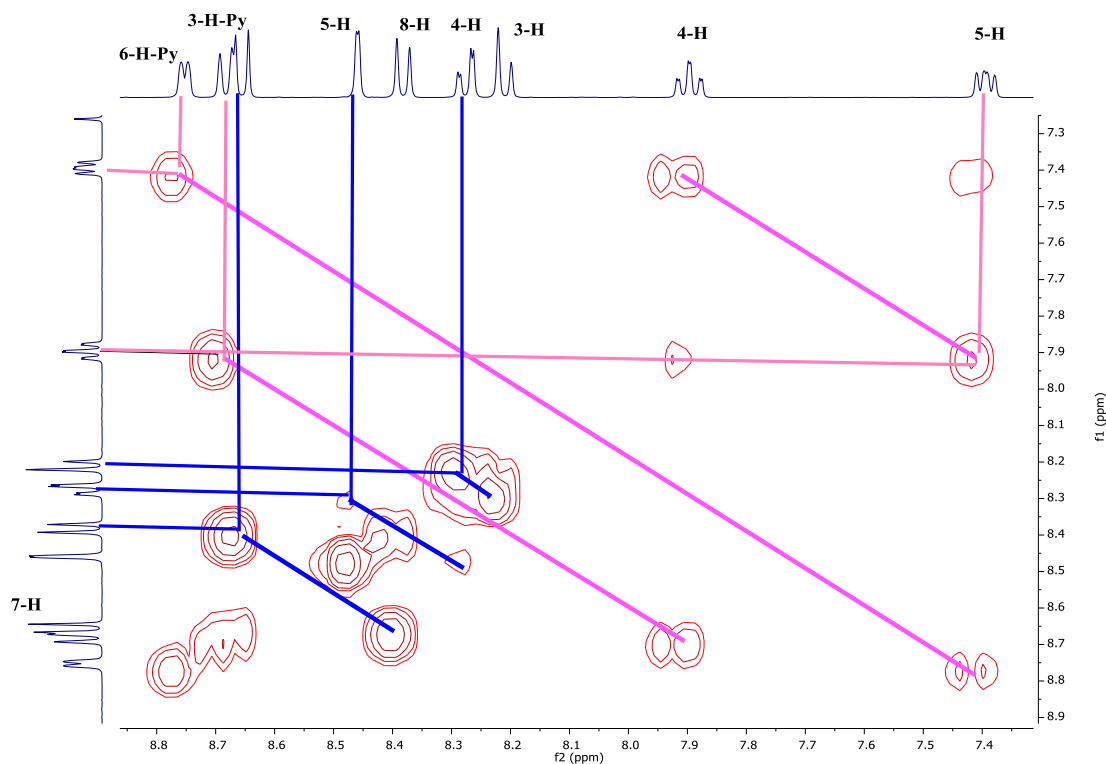
Ampliación a campos bajos del espectro de ^1H -RMN del derivado 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina **5a**.



Por otra parte, a 8.28 ppm, se logra apreciar un doblete de dobletes (**dd**), el cual corresponde al protón **4-H**, esto se puede deducir debido a que presenta una constante de acoplamiento similar a **5-H**, de 1,95 Hz, además de presentar una J de 8,88 Hz junto con la señal a 8.21 ppm, esto permite diferenciarlas y concluir que esta última debe corresponder a **3-H**. Este razonamiento queda confirmado al observar los acoplamientos del espectro ^1H - ^1H -COSY (ver **figura 27**).

Figura 29

Espectro ^1H - ^1H -COSY a campos bajos del derivado **5a**.



En este mismo orden de ideas, se puede observar que las señales correspondientes al anillo piridínico sufrieron pequeños desplazamientos químicos hacia campos altos, no obstante, conservaron la secuencia que poseían desde la THQ **4a**, esto se puede corroborar al observar la **figura 27**. En ella, se detalla los acoplamientos entre el protón **6-H-Py** (**d**) a 8.75 ppm, el cual muestra un acoplamiento a 7.39 ppm (**dd**), la cual a su vez acopla con la señal a 7.90 ppm (**td**) y esta última muestra también un acoplamiento con la señal a 8.68 ppm (**d**). Todo lo anterior, permite inferir que las señales mencionadas corresponden a los protones **5-H-Py**, **4-H-Py** y **3-H-Py** respectivamente.

Por otra parte, el espectro de ^{13}C -RMN muestra la presencia de una única señal a campos altos, correspondiente inequívocamente al metilo (**10-C**) del grupo acetilo, a su vez, que se observan quince señales a campos bajos, en la región donde aparecen señales características de carbonos sp^2 de carbonos aromáticos, vinílicos y carbonílicos (ver **figura 30**). En otro orden de ideas, para encontrar las señales que corresponden a carbonos cuaternarios, se hizo uso del espectro de ^{13}C -DEPT135 (ver **figura 28**). A modo de comparación, se observa en fase positiva la señal de **10-C**

a 26.89 ppm, lo que permite corroborar su correcta asignación. Adicionalmente, Se pueden apreciar la desaparición de seis señales, estas corresponden a los carbonos cuaternarios **2-C**, **4a-C**, **8a-C**, **6-C**, **9-C** y **2-C-Py** en los desplazamientos químicos de 135.11 ppm, 127.55 ppm, 149.99 ppm, 158.29 ppm, 197.56 ppm y 137.29 ppm respectivamente. Por tal razón, para una primera asignación de las señales de carbonos, fue útil correlacionar el espectro ^{13}C -DEPT135 con el espectro ^1H -RMN en el experimento bidimensional de ^1H - ^{13}C -HSQC, con el cual se logra asignar inequívocamente las señales de carbono enlazado a su correspondiente átomo de hidrógeno (ver **figura 29**).

Figura 30

*Comparación de espectros ^{13}C -RMN y ^{13}C -DEPT135 del derivado **5a**. Pérdida de señales correspondientes a carbonos cuaternarios.*

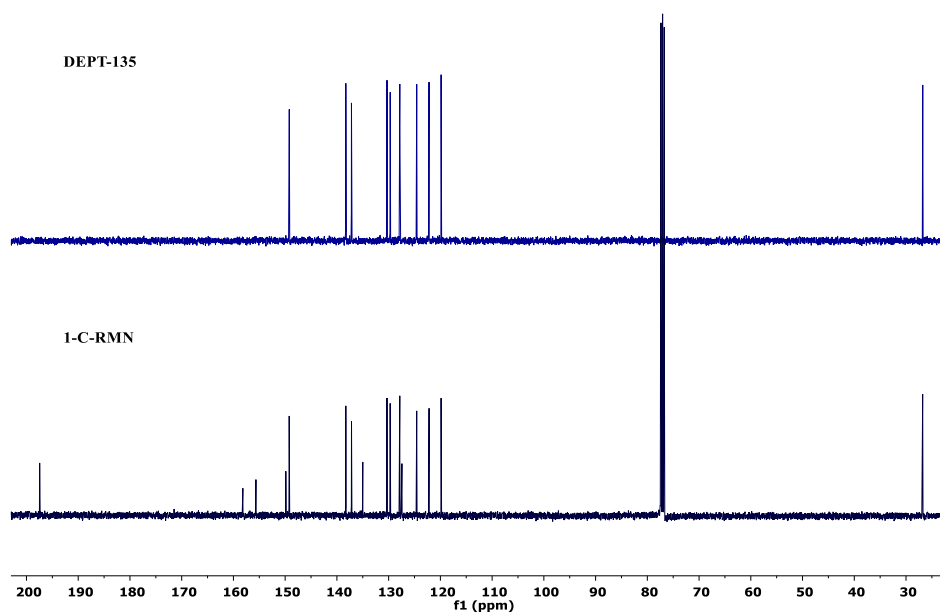
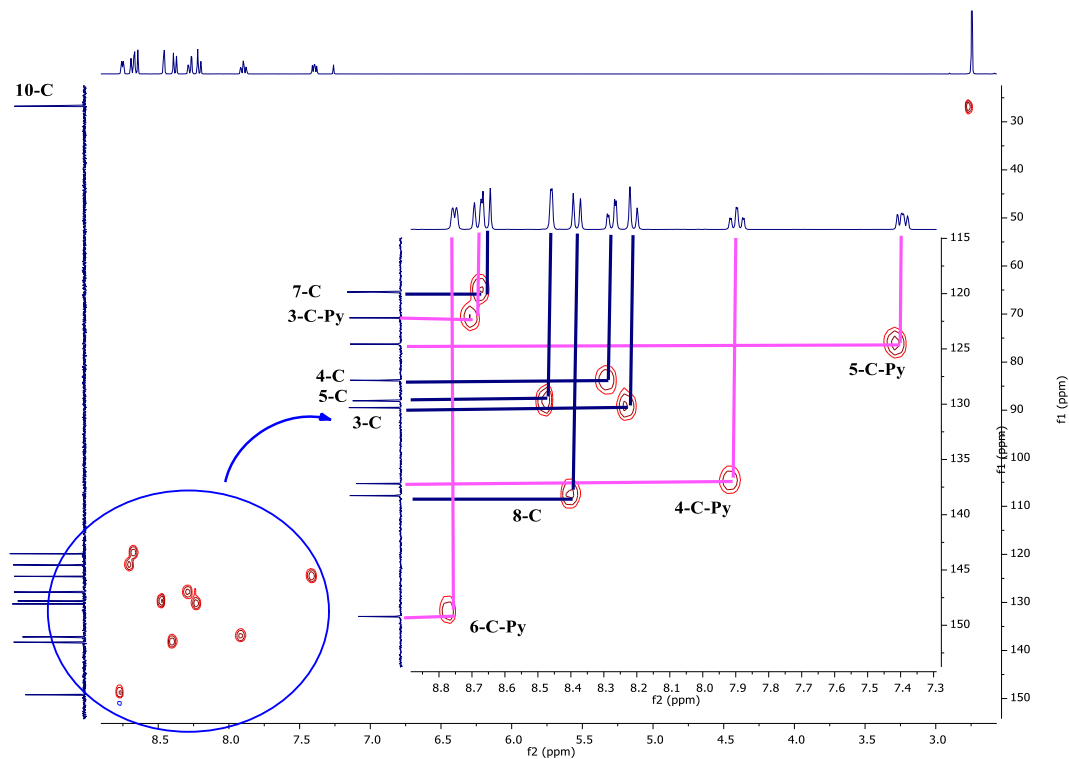
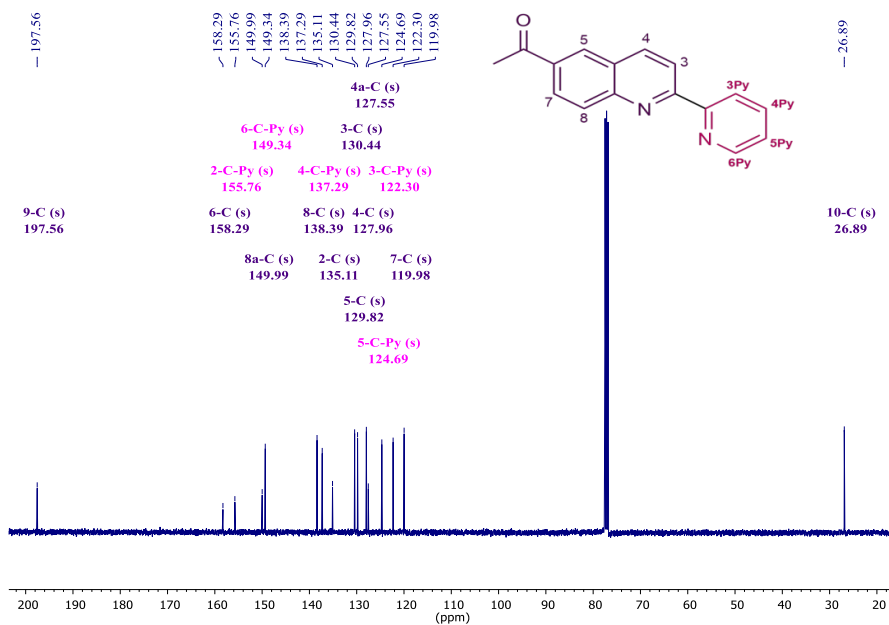
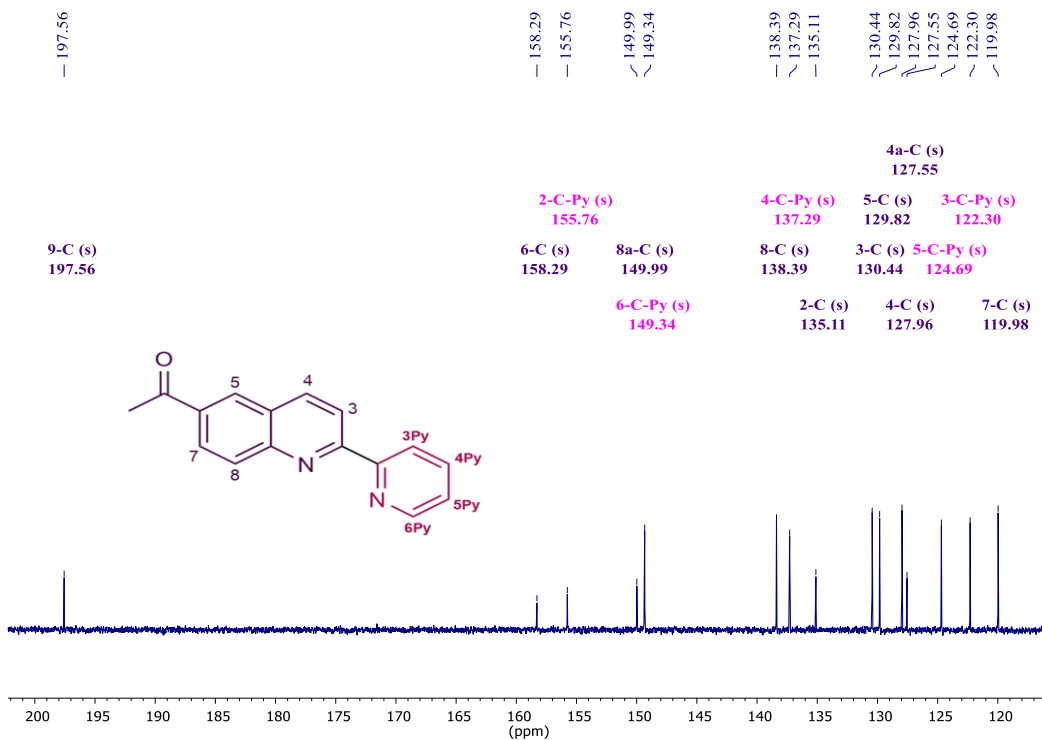


Figura 31

Espectro ^1H - ^{13}C HSQC, asignación de carbonos enlazados a protones del derivado **5a**.



En este orden de ideas, se logró determinar que los desplazamientos químicos para las señales **6-C-Py**, **3-C-Py**, **7-C**, **5-C**, **8-C**, **4-C**, **3-C**, **4-C-Py** y **5-C-Py** corresponden a 149.34, 122.30, 119.98, 129.82, 138.39, 127.96, 130.44, 137.29 y 124.69 ppm respectivamente (ver **figura 31**).

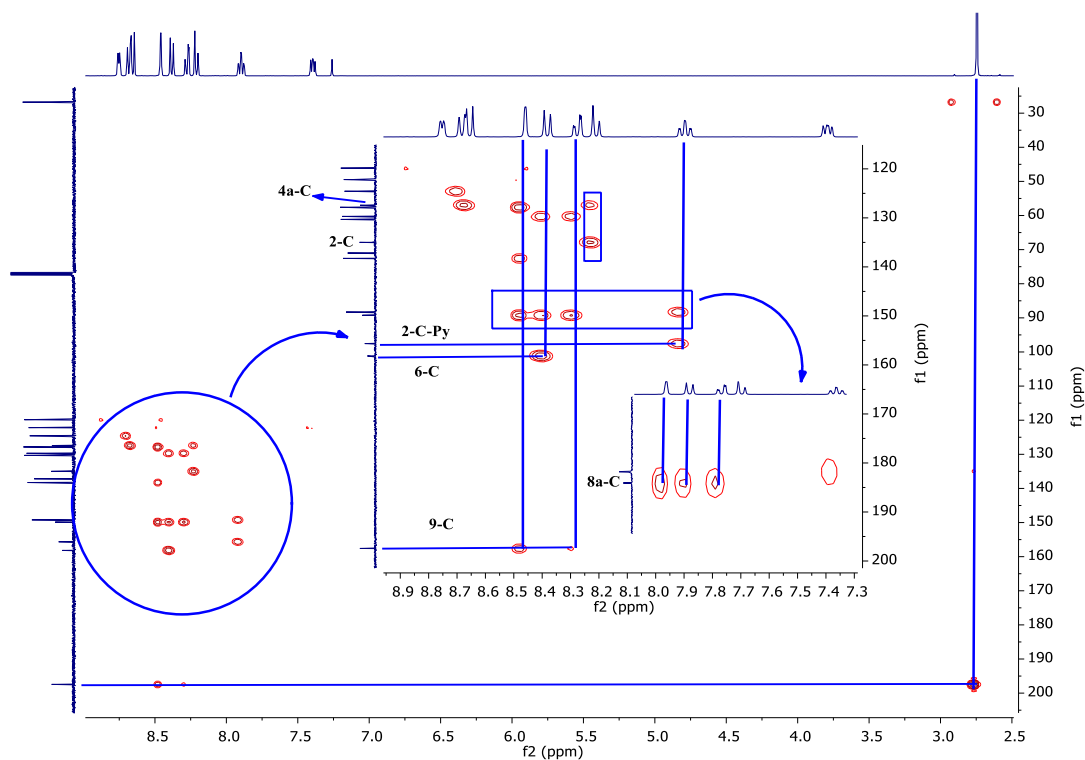
Figura 32Espectro de ^{13}C -RMN del 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina **5a**.**Figura 33**Espectro de ^{13}C -RMN ampliado a campos bajos del derivado **5a**.

Para la correcta asignación de las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios, fue necesario analizar el experimento bidimensional ^1H - ^{13}C -HMBC, con este al observar los

acoplamiento a múltiples enlaces, se pudo determinar la naturaleza de cada señal (ver **figura 32**). En este orden de ideas, al observar la señal a 197.56 ppm, presenta un acoplamiento con la señal correspondiente a **5-H** y débilmente con **4-H**, adicionalmente presenta un fuerte acoplamiento con la señal del metilo **10-H**, esto termina de comprobar que dicha señal corresponde al carbono sp^2 del carbonilo del grupo acetil **9-C**. Así mismo, al observar la señal a 158.29 ppm, esta acopla con **8-H**, lo que permite deducir que es **6-C**. En otro caso, la señal a 155.76 ppm muestra un acoplamiento con **4-H-Py**, lo que sugiere que pertenece al carbono **2-C-Py**. Del mismo modo, al observar la señal a 149.99 ppm, muestra acoplamientos con **5-H**, **8-H** y **4-H**, por lo cual se concluye que esta señal pertenece a **8a-C**. Ahora bien, al observar los acoplamientos de **3-H** con las señales a 135.11 ppm y 127.55 ppm, se puede observar diferencia en sus intensidades, esto se debe a la diferencia de distancias, ya que, un acoplamiento a tres enlaces tendrá una mayor intensidad que un acoplamiento a dos enlaces (Silverstein et al. 2015), por lo tanto, permite concluir que las señales corresponden a **2-C** y **4a-C** respectivamente.

Figura 34

*Espectro 1H - ^{13}C HMBC del derivado **5a**. Asignación de carbonos cuaternarios.*

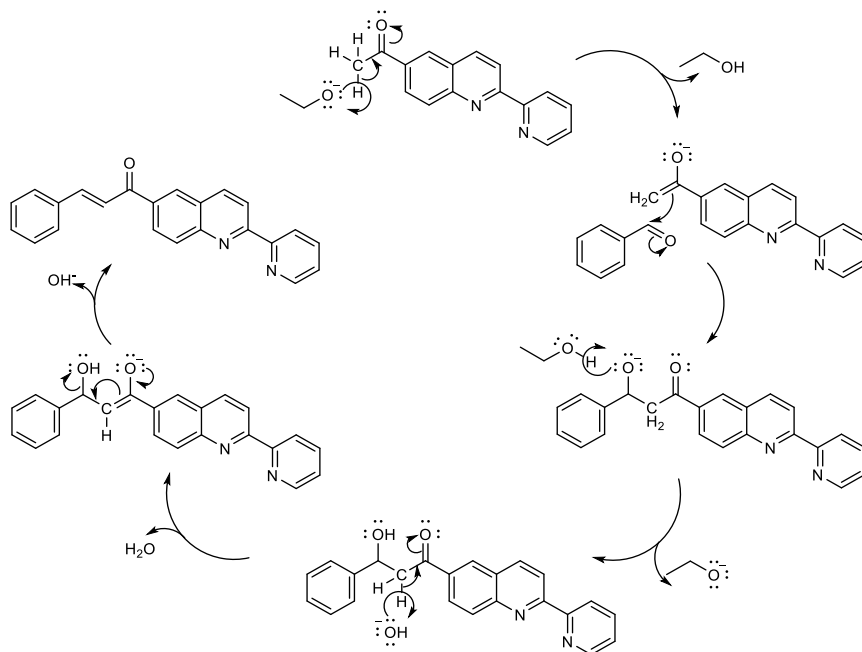


7.7. Estudio de condiciones de reacción para la síntesis de los derivados híbridos (*E*)-3-(aril)-1-(2-(piridin-il)quinolin-6-il)prop-2-enona vía reacción de condensación de Claisen-Schmidt.

Como última etapa, se construyeron los híbridos moleculares **7a-l** a partir de las 6-acetil-2-(piridin-il)quinolinas **5a-c** sintetizadas y caracterizadas previamente. Esta se llevó a cabo mediante una reacción clásica como lo es la reacción de condensación de Claisen-Schmidt, la cual involucra un aldehído y una cetona en un medio básico que permita la formación de un ion enolato, el cual se condensa posteriormente al carbono sp^2 electrodeficiente del grupo aldehído (Ver **esquema 28**) (Yadav and Wagh 2020). Esta reacción es idónea debido a la facilidad con que procede, bajo condiciones suaves, sin cambios amplios de temperatura e implementando como medio catalítico bases sencillas.

Esquema 28

Mecanismo propuesto de la reacción de condensación de Claisen-Schmidt para la formación de los híbridos 7a-l.



No obstante, fue necesario encontrar condiciones idóneas que permitieran obtener de manera óptima los compuestos **7a-l** de interés. Para tal fin, se probó con distintas cantidades de catalizador, además de distintas bases que generaran el mínimo impacto ambiental. Adicionalmente se observó el efecto de la temperatura en la reacción, implementado tres tipos de

casos; temperatura ambiente, baño de hielo y un ligero aumento de temperatura (50°C). Todo lo mencionado anteriormente, se realizó usando como sustrato de optimización el derivado 6-acetil-2-(piridin-3-il)quinolina (1eq), 4-metilbenaldehído (1,1 eq) y las bases implementadas fueron KOH, NaOH, KCO₃ y KHCO₃ (ver **tabla 8**). Al observar los resultados obtenidos, se aprecia el mejor resultado al implementar KOH como catalizador con un rendimiento del 67,4%, resultado que puede relacionarse con el hecho de que este es una base más fuerte que las demás utilizadas (*entrada 7*). Así mismo, se observa que aumentos de temperatura produce una disminución en la eficiencia de la reacción (*entrada 9*), además de observarse formación de subproductos, caso contrario en los experimentos donde se aplicó ambientes de temperatura bajos o condiciones ambientales. Todo lo anterior permitió establecer que las condiciones óptimas de reacción para la preparación de los derivados híbridos (*E*)-3-(4-(aril)-1-(2-(piridin-il)quinolin-6-il)prop-2-enona, están dadas a temperaturas controladas mediante baño de hielo, bajo temperaturas entre 0 a 4 °C e implementar 2 equivalentes mol de KOH como catalizador (*entrada 10*), condiciones que permitieron obtener al híbrido **7e** con un rendimiento del 73,1%.

Esquema 29

Síntesis del híbrido 3-(4-metilfenil)-1-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-enona 7e, vía condensación de Claisen-Schmidt.

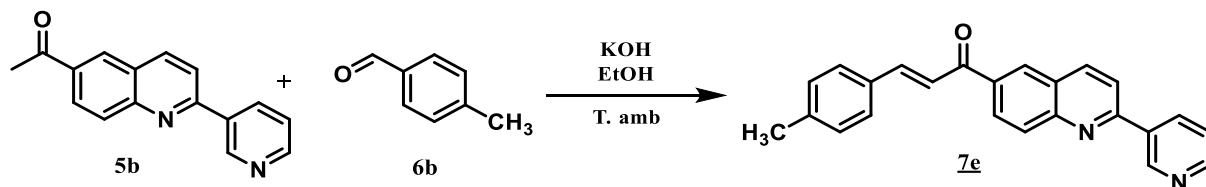


Tabla 8

Estudio de condiciones óptimas de reacción de la condensación de Claisen-Schmidt para la formación de los híbridos 7a-l.

Ent.	Cat.	Mol eq.	Disolvente	T. (°C)	Tiemp. (h)	Rend. % ^a
1	KOH	1	Etanol	T. amb.	4	50,5
2	NaOH	1	Etanol	T. amb.	4,5	35,4
3	KCO ₃	1	Etanol	T. amb.	6	25,7
4	KHCO ₃	1	Etanol	T. amb.	5,5	15,3
5	KOH	1,5	Etanol	T. amb.	3,5	57,2
6	KOH	2	Etanol	T. amb.	3	65,1

7	KOH	2,5	Etanol	T. amb.	3	67,4
8	KOH	2	Metanol	T. amb	3,5	55,1
9	KOH	2	Etanol	50	3	61,4
10	KOH	2	Etanol	Bñ. Hil.	3	73,1

Nota: ^aRendimientos obtenidos después de purificación por C.C.

Por otra parte, en vista de los resultados obtenidos mediante experimentos mediados por microondas, se implementaron condiciones de reacción con el sustrato de optimización **5b** (1 eq) y metilbenzaldehído **6b** (1,1 eq) para determinar el efecto de esta metodología en este tipo de estructuras moleculares (ver **tabla 9**).

Esquema 30

Reacción de condensación de Claisen-Schmidt asistida por microondas para la formación de híbridos **7a-l**.

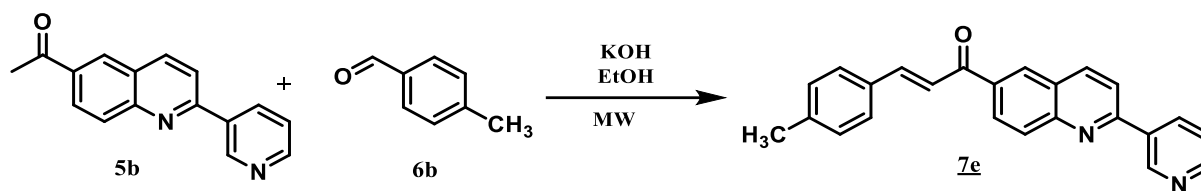


Tabla 9

Estudio de condiciones de reacción asistida por microondas para la condensación de Claisen-Schmidt para la formación de los híbridos **7a-l**.

Ent.	Quinolona	Cat.	mol	método	tiem.(min)	% rend ^a
1	5b	KOH	1,5 eq	2 Watts 15 min, poder constante.	15	35,1
3	5b	KOH	2 eq	5 Watts 15 min, poder constante. 5 min mantener temperatura con MW.	20	47,3
5	5b	KOH	2 eq	2 Watts 15 min, poder constante.	15	60,5
6	5b	KOH	2,5 eq	2 Watts 15 min, poder constante.	15	63,4
7	5b	KOH	2 eq	2 Watts 15 min, poder constante. 15 min mantener temperatura con MW.	20	55,7
8	5b	KOH	2 eq	1 Watts 15 min, poder constante.	15	50,1

9	5b	KOH	2 eq	1 Watts 15 min, poder constante. 10 min mantener temperatura con MW.	25	53,8
---	----	-----	------	---	----	------

Nota: ^aRendimientos obtenidos después de purificación por C.C.

Teniendo en cuenta los datos presentados en la **tabla 9**, es deducible que un aumento en la potencia del método o un incremento del tiempo de reacción, producen resultados desfavorables. No obstante, se observó reacciones más limpias a comparación del método convencional, a excepción de los experimentos donde se aumentó la energía de reacción. Cabe mencionar que en la metodología convencional se observó igualmente una disminución del rendimiento al aumentar la temperatura. En este orden de ideas, se puede deducir que el método óptimo para la síntesis de este tipo de híbridos moleculares, se da bajo condiciones de radiación de microondas a 2 Watts con potencia constante durante 15 minutos en un medio etanólico catalizado con 2 equivalentes mol de KOH (*Entrada 6*), el cual permitió obtener el derivado híbrido **7e** con un rendimiento moderado del 63,4%.

Con base en todo lo mencionado anteriormente, es evidente que cada metodología ofrece ventajas diferentes. En el caso de la metodología convencional, los rendimientos son mayores por lo cual se puede disponer de una cantidad de producto mayor. Por otra parte, la metodología mediada por microondas permite obtener crudos de reacción más limpios y de fácil purificación, bajo el costo de un rendimiento moderadamente más bajo en comparación con el obtenido bajo el método convencional. Dicho resultado, según los datos obtenidos permite concluir que aumentos en la energía del sistema, ya sea por cambios de temperatura mediante suministro de calor a través de una manta de calentamiento o mediante incidencia de radiación de microondas provocan que la reacción se desarrolle hacia caminos diferentes, lo cual se ve reflejado en una disminución de los rendimientos.

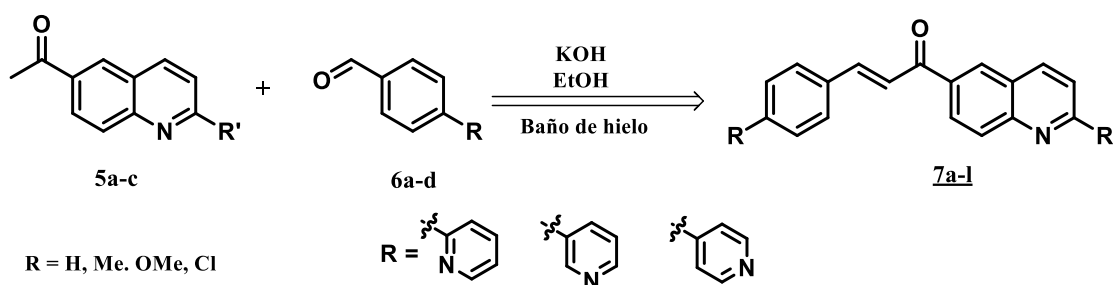
7.8. Obtención de los derivados híbridos (*E*)-3-(aril)-1-(2-(piridin-il)quinolin-6-il)prop-2-enona **7a-l** vía reacción de condensación de Claisen-Schmidt.

Ahora bien, establecidas las condiciones óptimas de reacción, se procedió a la construcción de los híbridos moleculares quinolina-chalcona (*E*)-3-(aril)-1-(2-(piridin-il)quinolin-6-il)prop-2-enona **7a-l**. En este caso, para los híbridos obtenidos con la reacción de condensación de Claisen-Schmidt se usaron cuatro benzaldehídos sustituidos con orientación *para* **6a-d**. Los sustituyentes usados fueron hidrógeno, metilo, metoxilo y cloro, de los cuales se obtuvieron rendimientos entre 60-

90%, con tiempos de reacción entre 3-5 horas. Para acceder a los derivados híbridos **7a-l**, se usó como catalizador KOH y etanol como disolvente en condiciones moderadas de baja temperatura entre 0-4 °C mediante un baño de hielo (ver **esquema 31**).

Esquema 31

Síntesis de derivados enónicos 7a-l.



La caracterización estructural de los derivados híbridos **7a-l** previamente purificados, al igual que con los precursores **5a-c**, se realizó mediante las mismas técnicas instrumentales, como espectroscopia infrarroja (IR), espectrometría de masas por electronebulización (ESI-MS-IT) y resonancia magnética nuclear (RMN) unidimensional (¹H, ¹³C, DEPT-135) y bidimensional (COSY, HSQC y HMBC).

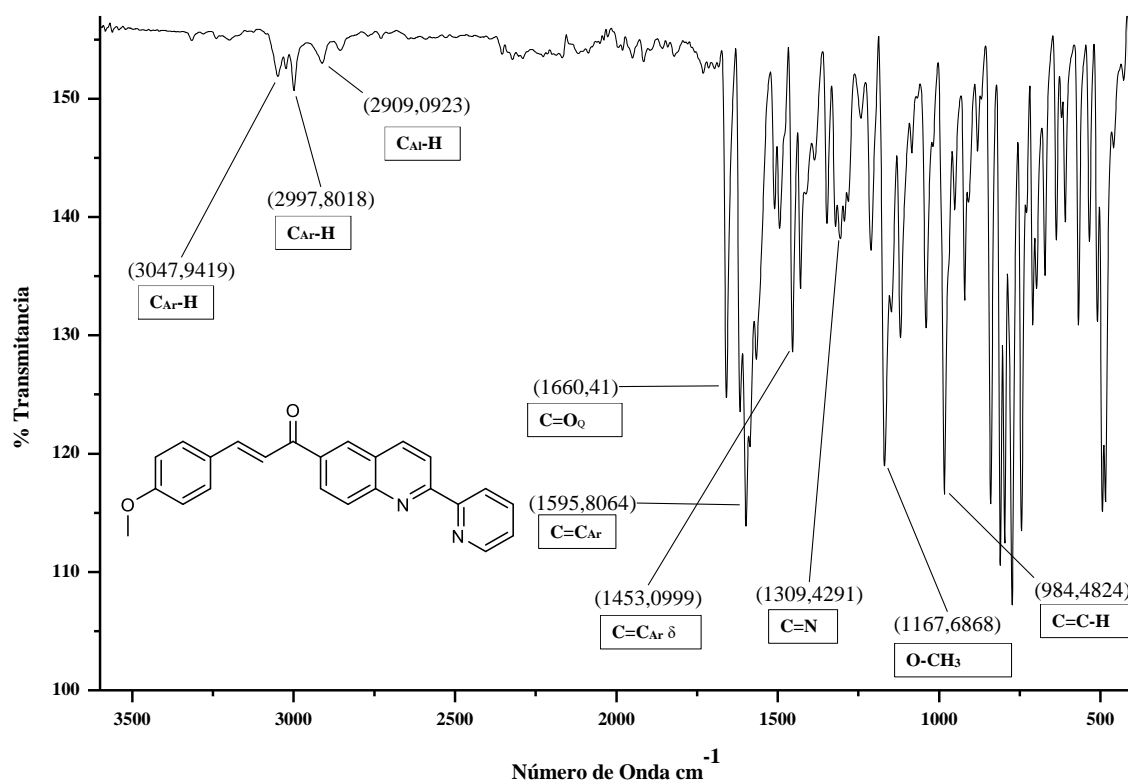
En esta etapa cabe resaltar que la espectroscopia infrarroja no brinda información concisa de la formación de los híbridos **7a-l**, no obstante, hay algunos cambios que permiten deducir aspectos de este tipo de compuestos. Entre estos cambios se puede observar un cambio de intensidad de la señal del carbonilo entre 1680 cm⁻¹ y 1600 cm⁻¹. Adicionalmente, se puede observar señales características entre 1310 cm⁻¹ a 950 cm⁻¹, correspondientes a la presencia del grupo αβ-insaturado.

A manera de ejemplo se puede observar el espectro infrarrojo del híbrido (*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-enona **7c** (ver **figura 33**). En este se puede apreciar en primera instancia, la banda vibracional correspondiente al grupo carbonilo a 1660 cm⁻¹, ya que esta usualmente se encuentra a números de onda entre 1600 cm⁻¹ y 1700 cm⁻¹, esta sufre un cambio de intensidad debido a que el nuevo grupo voluminoso enona, restringe la movilidad del enlace, en este sentido, la señal de absorción corresponde a una vibración de balanceo. Así mismo, se puede observar las señales correspondientes a los enlaces C-H_{Ar} a 2997 cm⁻¹, las bandas de absorción de los estiramientos C-H alifáticos a 2909 cm⁻¹, las bandas de absorción correspondientes a las vibraciones de los enlaces C=C de los anillos aromáticos a 1595 y 1453 cm⁻¹, como también se

pueden observar las señales vibracionales del enlace C=C-H del grupo $\alpha\beta$ -insaturado a 984 cm^{-1} , además de las señales correspondientes a las vibraciones del enlace C=N a 1309 cm^{-1} y el estiramiento del grupo O-CH₃ a 1167 cm^{-1} .

Figura 35

Espectro infrarrojo del híbrido (E)-3-(metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-enona 7c.



Por otra parte, el análisis de espectrometría de masas con ionización por electronebulización y trampa iónica en modo positivo (EM-AS-IT), permitió obtener la masa nominal de los compuestos **7a-l** como evidencia adicional de su formación y éxito de la reacción de condensación de Claisen-Schmidt. Adicionalmente, se registra en la **tabla 8** los aductos moleculares cuya relación m/z corresponde a la masa molecular de la forma condensada más la masa de los iones presentes en el respectivo aducto.

Tabla 10

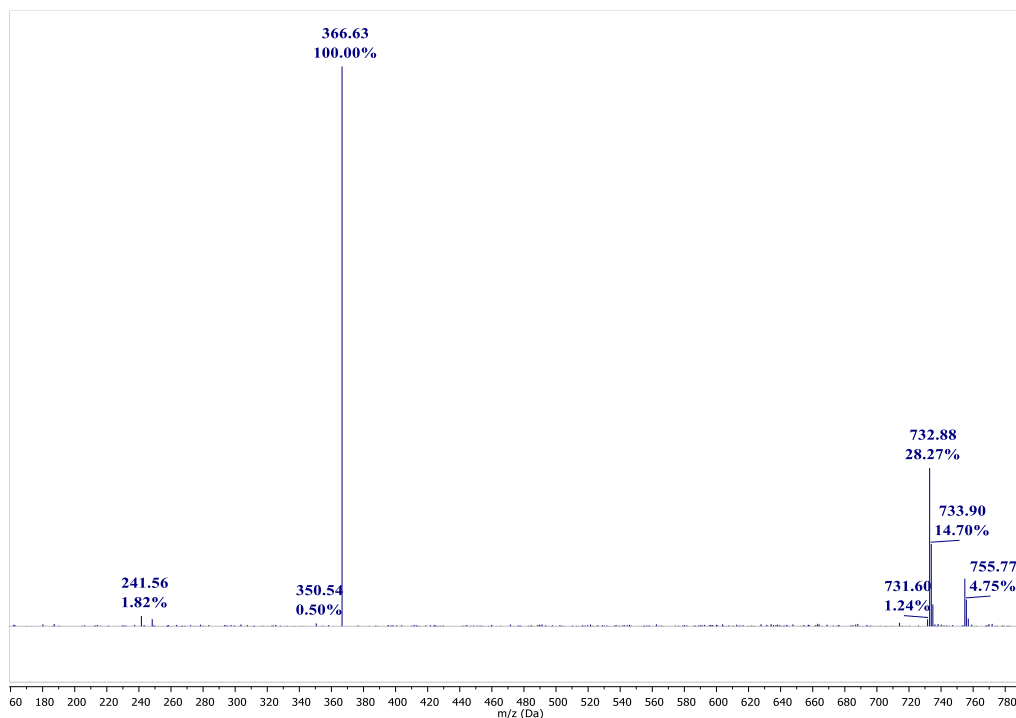
Masas obtenidas de los derivados **7a-l** mediante espectrometría de masas ESI.

Comp.	MM	[M] ⁺	[M+H] ⁺	[M+K] ⁺	[2M] ⁺	[2M+H] ⁺
7a	336,39	336,65	337,61	---	673,81	674,81
7b	350,42	350,65	351,65	---	700,94	---
7c	366,42	366,63	---	---	732,88	733,90
7d	370,84	370,60	---	---	740,77	---
7e	336,39	336,68	---	---	---	---
7f	350,42	350,69	352,03	---	---	---
7g	366,42	366,67	---	---	---	---
7h	370,84	370,64	---	418,81	---	---
7i	336,39	336,65	---	---	---	---
7j	350,42	350,67	---	---	---	---
7k	366,42	366,67	---	---	---	---
7l	370,84	370,61	---	418,83	---	---

En este orden de ideas, se puede observar como ejemplo el espectro del (*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-enona **7c** (ver **figura 34**). En este se puede observar el pico de mayor intensidad con una relación m/z de 366,63 una asociado a la masa nominal del ión molecular del compuesto formado [M]⁺ con una coincidencia del 99,94%. Adicionalmente, se puede observar un pico con relación m/z de 732,88 una asociado al dímero del ión molecular formado [2M]⁺. Así mismo, se puede apreciar la masa correspondiente al aducto del dímero del ión molecular más la masa atómica del hidrógeno con relación m/z de 733,90 una, como también una señal con relación m/z de 755,77 una correspondiente a la masa del dímero del ión molecular más la masa atómica del sodio.

Figura 36

Espectro de masas obtenido de derivado (*E*)-3-(metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-enona **7c**.



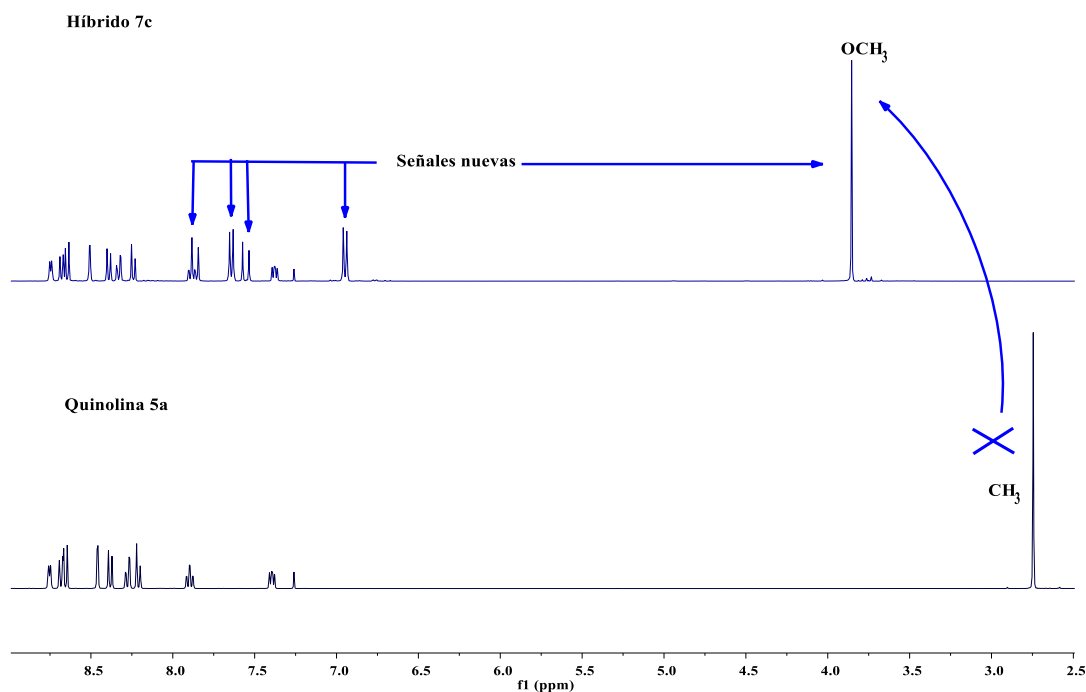
Posteriormente, fue necesario realizar la elucidación estructural del compuesto **7c**, mediante experimentos de resonancia magnética nuclear RMN unidimensional (^1H -RMN, ^{13}C -RMN y ^{13}C -DEPT135) y bidimensionales (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC y ^1H - ^{13}C -HMBC).

Primeramente, al observar el espectro ^1H -RMN del híbrido (*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-enona **7c**, se puede observar la desaparición del singlete entre 2.70-2.80 ppm, correspondiente al metilo del grupo acetil de la quinolina precursora 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina **5a**. Esto representó una evidencia de la efectiva formación del híbrido **7c** de interés. Así mismo, se observa la aparición de un singlete a 3.85 ppm, correspondiente al grupo metoxilo del híbrido formado **7-H-Ar (s)**. Esta señal está desplazada a campos altos debido a que corresponde al único grupo alifático de la estructura del híbrido molecular. Además, se encuentra a campos más bajos en comparación al metilo de la quinolina precursora, cuyo desplazamiento químico, entre 3 ppm y 4 ppm corresponde a una zona típica de este grupo funcional, debido al efecto desprotector del oxígeno vecinal sp^3 (Silverstein et al. 2015).

Por otra parte, se aprecia la aparición de cuatro señales nuevas, de las cuales dos señales se muestran como dobletes (**d**) y su integración corresponde a dos unidades cada una. Este hecho es coherente con la estructura molecular del compuesto sintetizado, ya que el aldehído condensado a la quinolina presenta un eje de simetría al estar el grupo metoxilo en la posición cuatro, por lo cual, los dobletes mencionados deben corresponder a este grupo arilo fusionado a la enona **7c** formada. Así mismo, las dos señales nuevas sobrantes, deben corresponder a los hidrógenos del doble enlace del sistema $\alpha\beta$ -insaturado de la enona **7c** (ver **figura 35**).

Figura 37

Visualización de señales nuevas al comparar la quinolina **5a** precursoras con el híbrido **7c**.

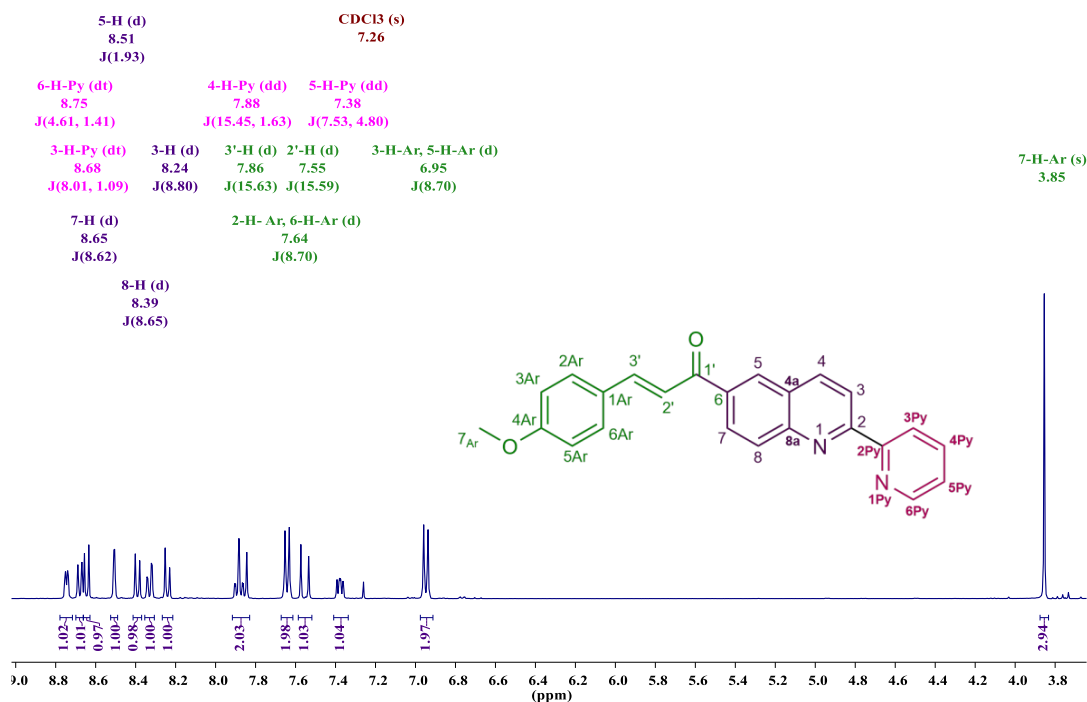


En otro orden de ideas, al observar el espectro ¹H-RMN completo, se puede apreciar la integración de dieciocho protones en las señales presentes, los cuales corresponden al número total de átomos de hidrógeno presentes en la estructura molecular del compuesto **7c** (ver **figura 36**). Para normalizar la integración de las señales, se tuvo en cuenta lo mencionado en la elucidación de las estructuras precursoras, conociendo de antemano señales cuyos desplazamientos químicos no variaron significativamente. Por tal razón, se tomó como señal de referencia la señal correspondiente al protón **6-H-Py** (**d**) a 8.75 ppm. Esta señal fue reconocida por presentar desplazamientos químicos similares a su precursor quinolínico **5a** y tetrahydroquinolínico **4a**. Lo

mencionado anteriormente, es confirmado a través de experimentos bidimensionales de COSY y HSQC, que serán develados en el avance de esta discusión de resultados.

Figura 38

Espectro $1H$ -RMN del (*E*)-3-(metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-enona **7c**.

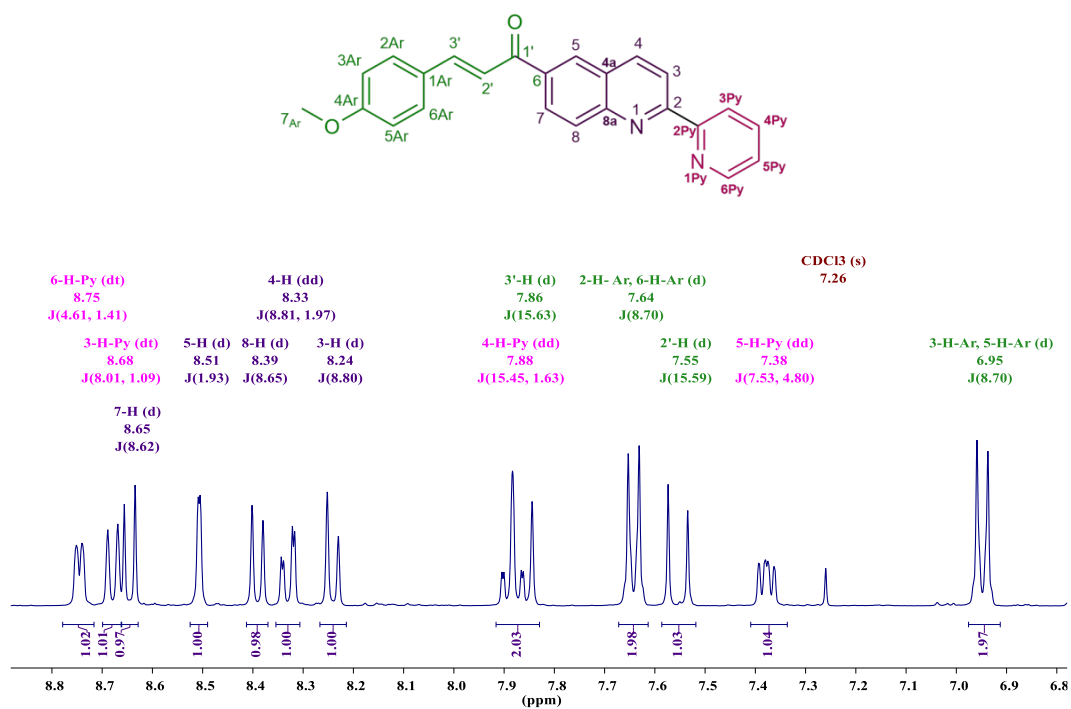


Al hacer una ampliación en la región de señales a campos bajos (ver **figura 37**), las señales presentes en esta región corresponden a los hidrógenos enlazados a carbonos sp^2 . En este orden de ideas, se puede observar el mismo patrón de señales predecesoras de la quinolina **5a** precursora, este mismo patrón de señales se pueden verificar mediante experimentos bidimensionales. En este sentido, se tomó como referencia para normalizar la integración a la señal a 8.51 ppm, que corresponde al protón **5-H (d)**, cuya constante de acoplamiento $J=1,93$ Hz, la cual permitió reconocer al protón **4-H (dd)** con una constante de acoplamiento $J=1,97$ Hz. Con esto, se puede reconocer la señal correspondiente al protón **3-H (d)**, ya que posee una constante de acoplamiento similar con el protón **4-H** de $J=8,81$ Hz. En otro caso, las señales a 8.65 ppm y 8.39 ppm poseen constantes de acoplamiento de $J=8,62$ Hz y $J=8,62$ Hz respectivamente, esto lleva a deducir que pertenecen a las señales de **7-H (d)** y **8-H (d)** respectivamente. Esto tiene coherencia con las constantes de acoplamiento que develan, ya que corresponden a señales en posición orto, además

de tener en cuenta los argumentos expuestos en las elucidaciones realizadas a las estructuras precursoras **4a** y **5a** del híbrido **7c**. Adicionalmente, en el experimento ^1H - ^1H COSY (ver **figura 38**), se puede apreciar un débil acoplamiento ente la señal asignada al protón **5-H** y la señal asignada al protón **7-H**. Estas asignaciones tienen coherencia con las señales mostradas en la quinolina precursora, donde se ven cambios poco significativos de las señales existente en relación con las señales nuevas de la reacción de condensación de Claisen-Schmidt.

Figura 39

Ampliación a campos bajos del espectro de ^1H -RMN del híbrido (*E*)-3-(metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-enona **7c**.

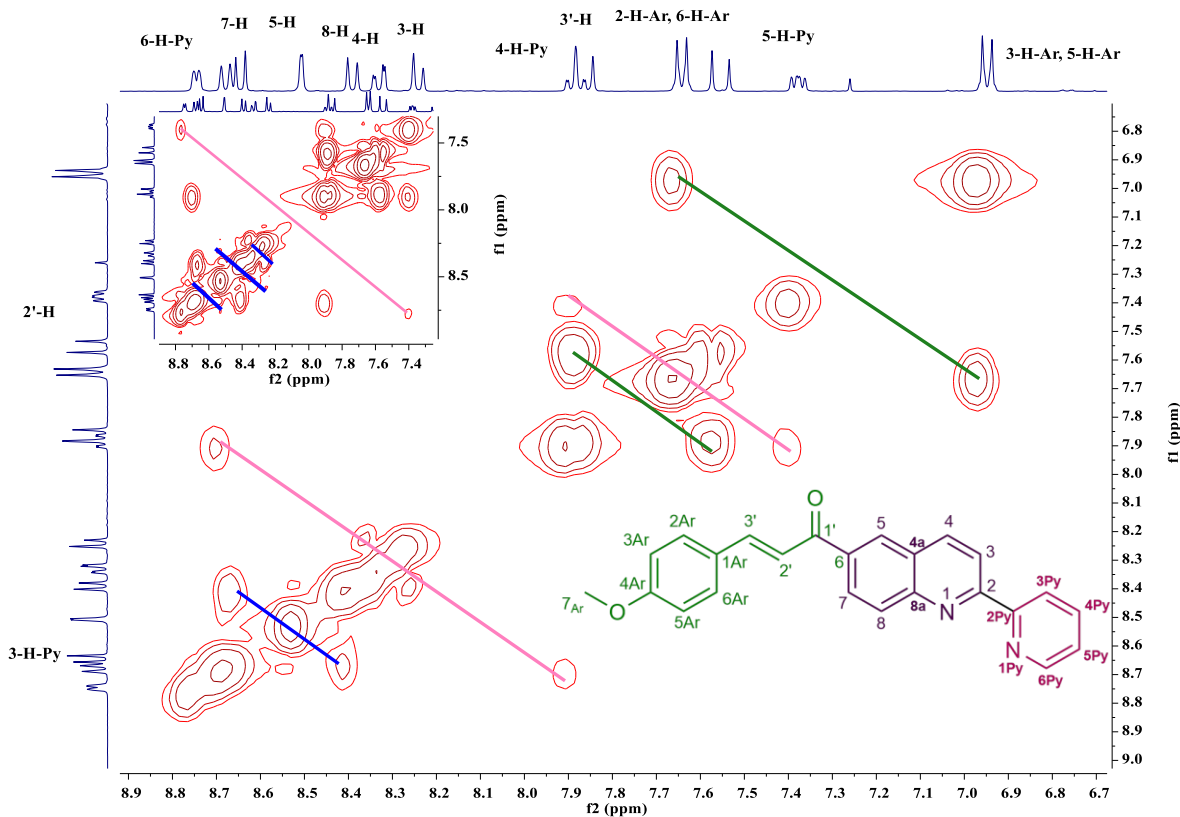


En otro orden de ideas, para asignar y corroborar las señales correspondientes al anillo piridínico, fue necesario visualizar el experimento bidimensional ^1H - ^1H COSY (ver **figura 38**), en el cual se puede ver el mismo patrón de señales observadas en la quinolina **5a** precursora. De acuerdo con lo anterior, en el experimento ^1H - ^1H COSY, se puede ver al aumentar la intensidad en una pequeña ampliación del espectro, que la señal correspondiente a **6-H-Py (dt)** a 8.75 ppm acopla con la señal a 7.38 ppm, la cual corresponde al protón **5-H-Py (dd)**. Esta última, muestra un acoplamiento con la señal correspondiente a **4-H-Py**, la cual un se encuentra solapada con la señal **3'-H (d)** (7.86 ppm) del doble enlace C=C de la enona **7c**, esto se deduce, por la diferencia de intensidades de las

señales solapadas, donde los picos más intensos poseen una constante de acoplamiento de 15,63 Hz, señal característica de hidrógenos unidos a enlaces de esta naturaleza en isomería geométrica tipo *-trans* (Silverstein et al. 2015). Así mismo, la señal asignada a **4-H-Py** muestra con acoplamiento con la señal a 8.68 ppm correspondiente al protón **3-H-Py** (**dt**). Por otro lado, se puede apreciar los acoplamientos de **3-H** con **4-H** y el acoplamiento adicional de **4-H** con **5-H** con una señal de débil intensidad.

Figura 40

Espectro ^1H - ^1H -COSY a campos bajos del híbrido **7c**.



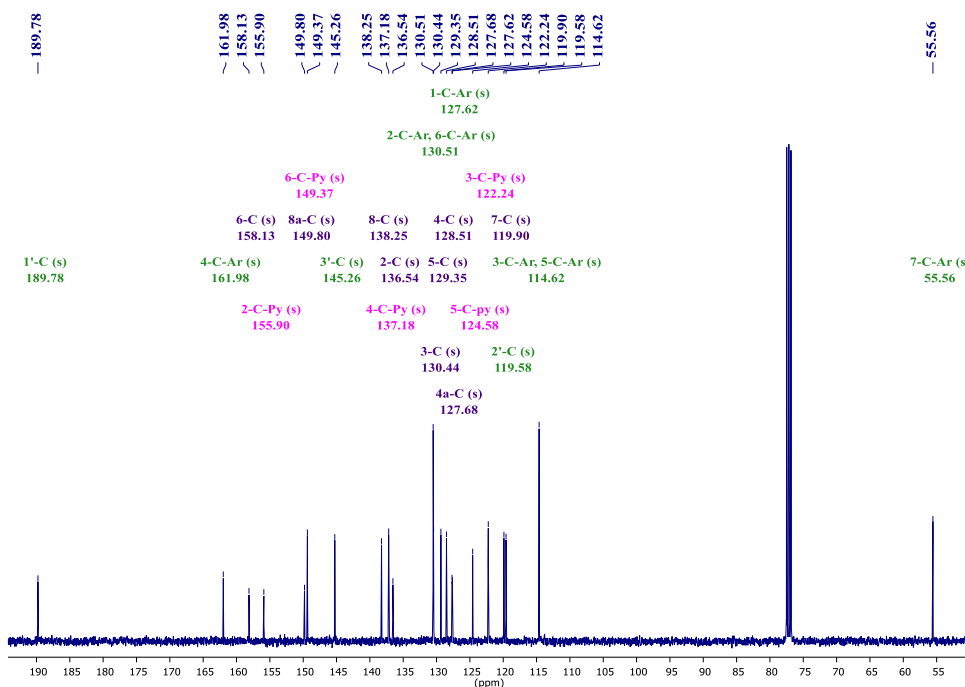
Ahora bien, al observar con atención los acoplamientos de las señales nuevas en este espectro (ver **figura 38**), se puede apreciar el acoplamiento único de las dos señales con integración de dos unidades cada una, esto verifica que dichas señales pertenecen al grupo arilo de la estructura del compuesto **7c**, de las cuales hay que tener en cuenta que su integración (2 protones) se debe al eje de simetría presente en el grupo arilo, debido a que el grupo metoxilo se encuentra en la posición cuatro del anillo (Laurella 2017). En este sentido el doblete a 7.64 ppm corresponde a la señal de los protones **2-H-Ar** y **6-H-Ar** (**d**, $J=8,70$ Hz) y la señal a 6.95 ppm corresponde a los protones **3-**

H-Ar y **5-H-Ar** (d, J=8,70 Hz). Así mismo se puede observar el acoplamiento de la señal **3'-H** con la señal a 7.55 ppm, cuya constante de acoplamiento es de J=15,59 Hz, lo cual indica que corresponde al protón **2'-H**. Es preciso señalar, que los desplazamientos químicos de las señales anteriormente asignadas para el grupo alqueno del sistema $\alpha\beta$ -insaturado y las señales correspondientes al grupo arilo, se infieren al contrastar las señales presentadas en el espectro ^1H -RMN del híbrido **7c**, con señales de ^1H -RMN de compuestos cuya estructura molecular es similar al grupo $\alpha\beta$ -insaturado unido a un grupo arilo, como se presenta en el compuesto **7c**. Para tal fin, fue necesario recurrir a bases de datos como “*Spectral Database for Organic Compounds, SDBS*”, donde se consultaron los espectros de resonancia magnética nuclear de protón de las sustancias; 4-metilestireno (CAS: 622-97-9), 4-metoxiestireno (CAS: 637-69-4) y ácido *trans*-4-metoxicinámico (CAS: 943-89-5). En estos espectros, sin excepción, se logró apreciar que la señal de doblete del grupo arilo que aparece a campos más bajos, pertenece a los protones más cercanos al grupo alqueno (protones en las posiciones 2 y 6 del anillo). Así mismo, respecto a los protones del alqueno unido al grupo arilo, la señal que aparece a campos más bajos es la que está vecinal al anillo arílico. Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, cabe resaltar que la estructura de los híbridos sintetizados presentan isomería geométrica *-trans*, ya que no aparece ningún par de señales que representen el doble enlace C-C de la enona con constantes de acoplamiento entre 7 y 12 Hz (Laurella 2017; Silverstein et al. 2015).

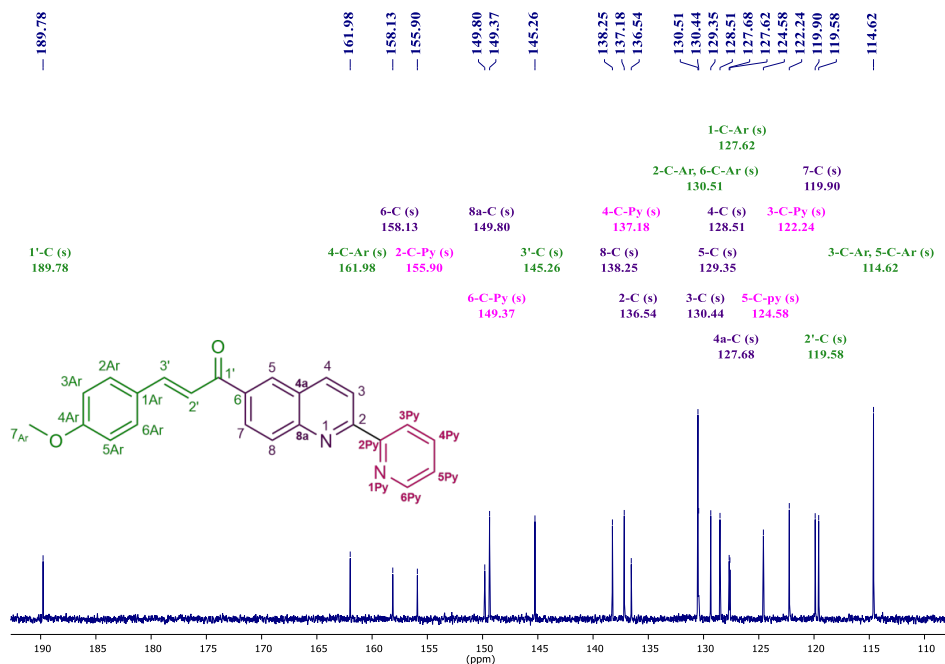
En otro orden de ideas, al observar el experimento ^{13}C -RMN, se puede apreciar un total de veintidós señales (ver **figura 39**), de las cuales una única señal aparece a campos altos a 55.56 ppm. Esta corresponde a la señal del carbono del metoxilo del grupo arilo **7-C-Ar**. Entre las señales del espectro, resaltan dos señales mayoritariamente más intensas a comparación del conjunto de veintiún señales de carbonos sp^2 (ver **figura 40**), estas como lo corrobora el experimento bidimensional ^1H - ^{13}C -DEPT135 HSQC (ver **Figura 41**), pertenecen a los carbonos del anillo del grupo arilo, por lo tanto, cada una corresponde a dos carbonos equivalentes, por tal razón, la señal a 130.51 ppm corresponde a los carbonos **2-C-Ar** y **6-C-Ar** y la señal a 114.62 ppm corresponde a los carbonos **3-C-Ar** y **5-C-Ar**. Con base en lo mencionado, el total de carbonos presentes en el espectro ^{13}C -RMN, muestra las señales para veinticuatro carbonos, lo cual corresponde a la cantidad de carbonos presentes en la estructura molecular del híbrido **7c**.

Figura 41

Espectro de ^{13}C -RMN del híbrido (*E*)-3-(metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-enona **7c**.

**Figura 42**

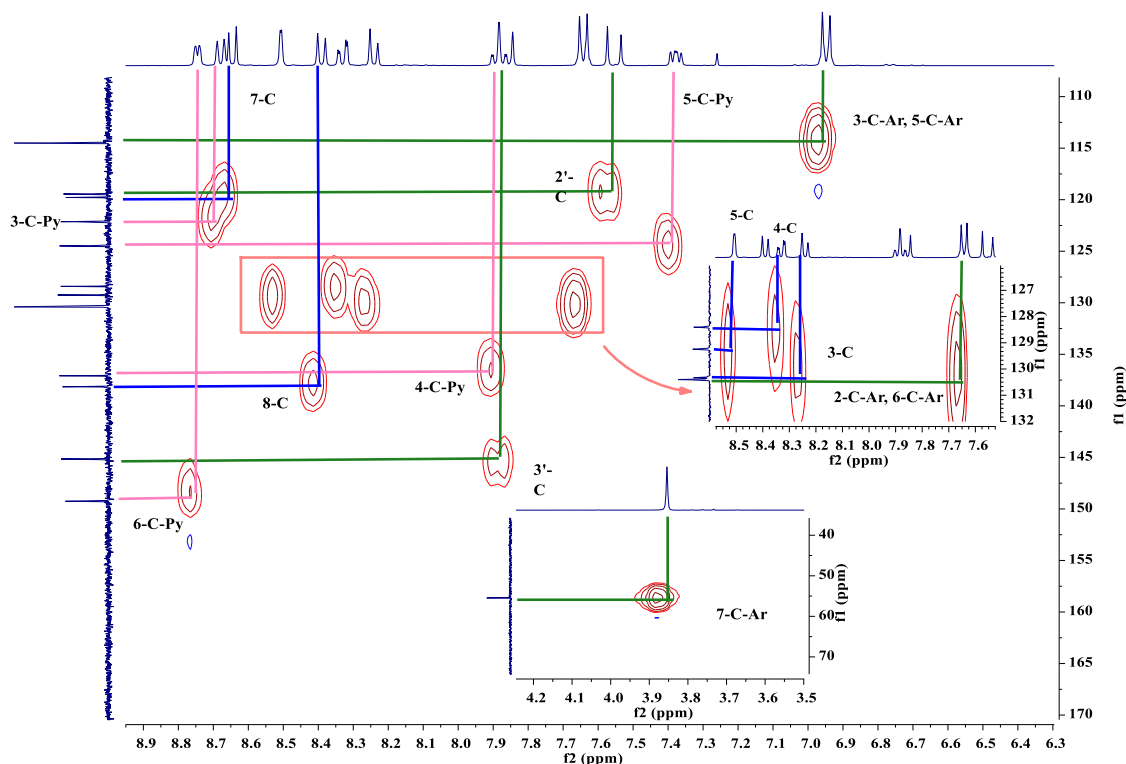
Espectro de ^{13}C -RMN ampliado a campos bajos del híbrido (*E*)-3-(metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-enona **7c**.



Con base en lo mencionado anteriormente, se usó en el experimento bidimensional HSQC la correlación entre el espectro de ^1H -RMN y el espectro ^{13}C -DEPT135, ya que este último permite observar con mayor claridad las señales que acoplan con los protones presentes en el compuesto **7c**. En este, se puede observar un conjunto de 14 señales de protones a los cuales corresponden 14 señales de carbonos. En la **figura 41**, se puede apreciar el acople de cada señal de protón con la señal correspondiente al carbono al que se encuentra unido. Por lo anterior, se logró determinar los desplazamientos químicos para las señales **6-C-Py**, **3'-C**, **8-C**, **4-C-Py**, **3-C**, **5-C**, **4-C**, **5-C-Py**, **3-C-Py**, **7-C**, **2'-C**, que corresponden a 149.37, 145.26, 138.25, 137.18, 130.44, 129.35, 128.51, 124.58, 122.24, 119.90 y 119.58 ppm respectivamente.

Figura 43

*Espectro ^1H - ^{13}C HSQC del híbrido **7c**. Asignación de carbonos enlazados a protones.*

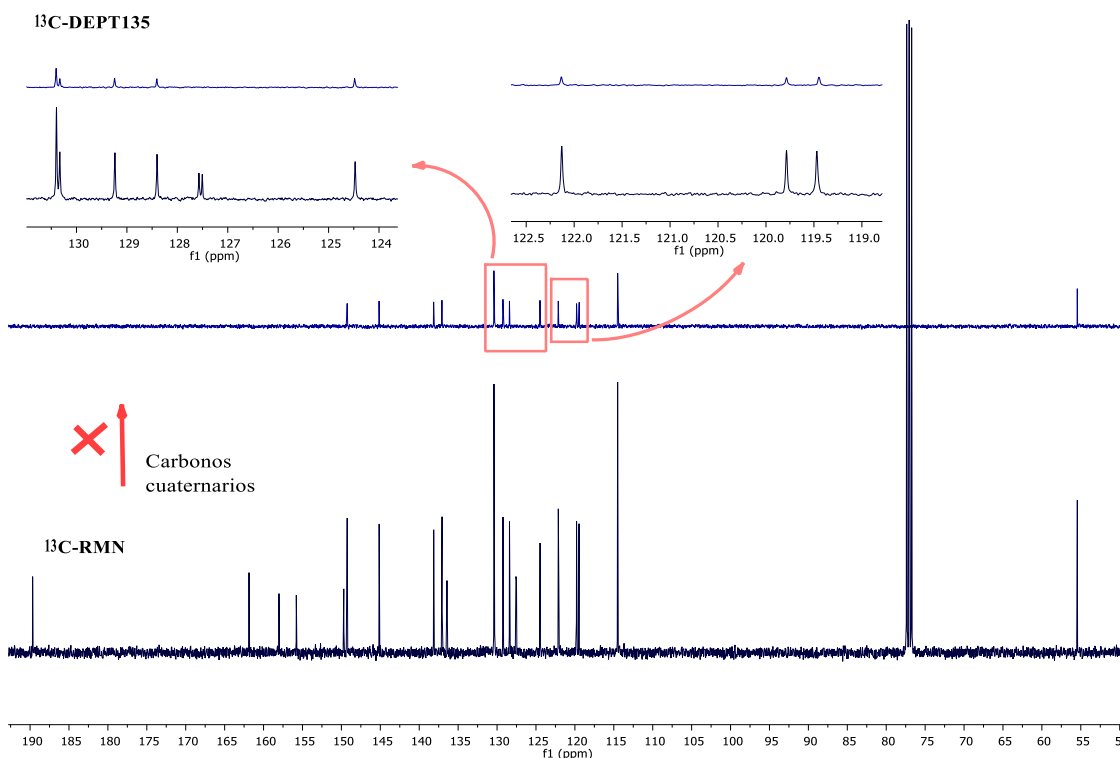


Ahora bien, como se ha mencionado, el experimento ^{13}C -CEPT135 permitió diferenciar de forma sencilla y clara las señales de carbonos cuaternarios de aquellas que pertenecían a carbonos unidos a átomos de hidrógeno, además de descartar la posibilidad de presentar protones metilénicos (ver **figura 42**). Por lo tanto, es apreciable la desaparición de ocho señales a campos bajos, lo cual

corresponde coherentemente con el número de carbonos cuaternarios de la estructura molecular del híbrido **7c**.

Figura 44

Comparación de espectros ^{13}C -RMN y ^{13}C -DEPT135 del híbrido **7c**. Pérdida de señales correspondientes a carbonos cuaternarios.

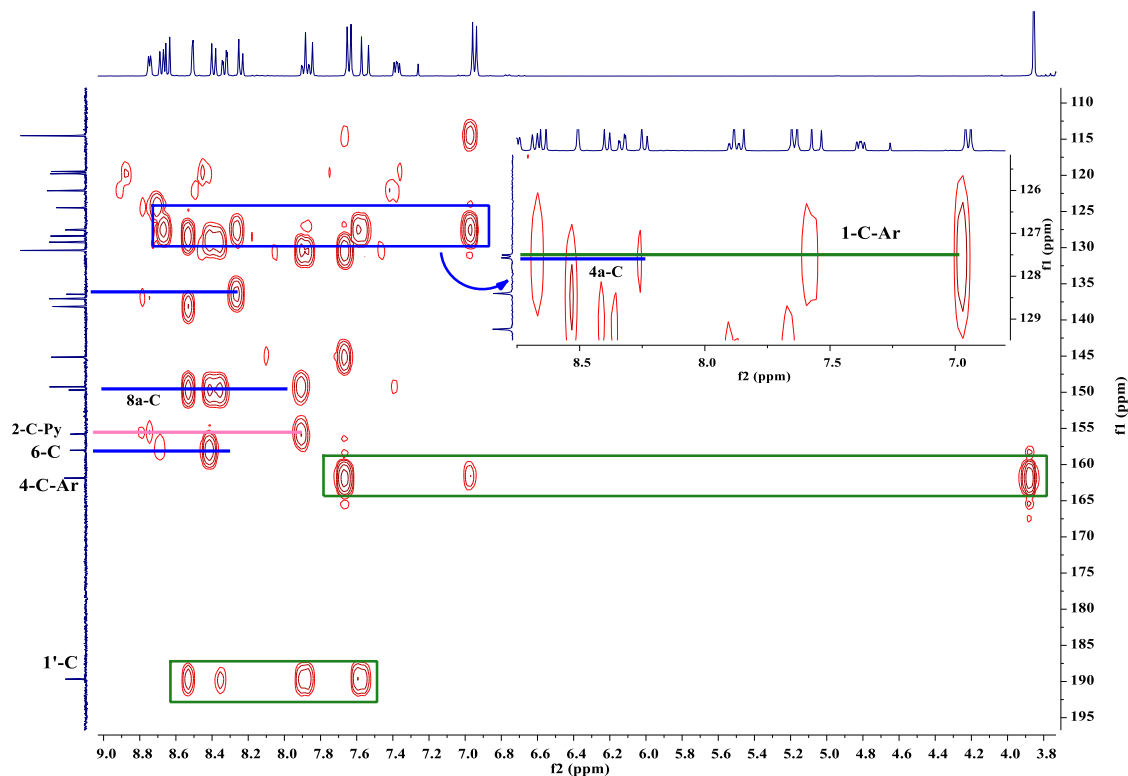


Por otra parte, ya identificados los carbonos cuaternarios del híbrido **7c**, mediante el experimento bidimensional de correlación a múltiples enlaces ^1H - ^{13}C -HMBC (ver **figura 43**), se logró asignar de forma efectiva cada uno de los carbonos sp^2 cuaternarios. Con base en lo anteriormente mencionado, se puede observar la señal a 189.78 ppm, la cual muestra acoplamiento con **2'-H**, **3'-H**, **5-H** y un débil acoplamiento con **4-H**, además, se encuentra desplazada a campos muy bajos, lo que permite deducir que corresponde al carbono **1'-C**. En el mismo orden de ideas, al observar la señal a 161.98 ppm, se pueden apreciar acoplamiento con la señal de protones **2-H-Ar**, **6-H-Ar** y **3-H-Ar**, **6-H-Ar** del grupo arilo, cuya intensidad de este último grupo permite concluir que dicha señal pertenece al carbono **4-C-Ar**, además se logra apreciar un acoplamiento con la señal **7-C-Ar**, hecho confirmatorio de la asignación correcta de la señal. Así mismo, se puede apreciar la señal a 158.13 ppm, que muestra acoplamiento con **7-H** y **8-H**, asociando esta señal con el

carbono **6-C**. En este mismo orden de ideas, la señal contigua a 155.90 ppm, muestra acoplamiento con la señal **4-H-Py** y un débil acoplamiento con la señal **6-H-Py**, lo que permite inferir que esta señal pertenece al carbono **2-C-Py**. Por otro lado, se puede apreciar el acople de la señal a 149.80 ppm, con los protones **5-H**, **8-H** y **4-H**, por lo cual se deduce que esta señal pertenece al carbono **8a-C**. Posteriormente, al observar los acoplamiento de la señal a 136.54 ppm, se logra distinguir la correlación con el protón **3-H**, lo cual sugiere que este desplazamiento químico corresponda a señal del carbono **2-C**. Por último, la asignación de los carbonos cuaternarios **4a-C** y **1'-C**, los cuales se encuentran a 127.68 y 127.62 ppm respectivamente. Estas asignaciones se justifican, por la apreciación de acoplamiento de la señal de **4a-C** con las señales **7-H** y **3-H**, como también se logra observar acoplamiento de la señal **1'-C** con las señales **3'-C** y **3-C-Ar**, **5-C-Ar**.

Figura 45

^1H - ^{13}C HMBC del híbrido 7c. Asignación de carbonos cuaternarios.



7.9. Variación de grupo en la posición 4_{Ar}, como propósito de diversificación estructural y efecto del sustituyente. Pruebas con grupos -CN, -NO₂, -OH, trimetoxi, piperonal y vanilina.

Con el propósito de construir diversos híbridos moleculares quinolina-chalcona, se usaron algunos aldehídos sustituidos en la posición cuatro, los cuales se diferenciaban por poseer un grupo activante fuerte como el grupo hidroxilo (4-hidroxibenzaldehído **6e**) o desactivante fuerte como el grupo nitro y ciano (4-nitrobenzaldehído **6f** y 4-cianobenzaldehído **6g** respectivamente). En los experimentos realizados, se implementaron las condiciones de reacción descritas a lo largo de este manuscrito, es decir, condiciones convencionales y reacciones mediadas por microondas. No obstante, no hubo un resultado exitoso al usar cualquiera de los benzaldehídos mencionados con las diferentes quinolinas **5a-c** sintetizadas. En la metodología convencional y mediada por microondas, se observa que el precursor quinolínic se consume, se forman mezclas negras o rojizas y al neutralizar hay evidencia de algún precipitado. Sin embargo, se puede apreciar en el monitoreo de capa fina, una estela de subproductos, de los cuales, se realizó la respectiva purificación mediante cromatografía por columna. En este proceso, solo se pudieron obtener miligramos de algunos compósitos que no permitió realizar un análisis más detallado. No obstante, mediante ¹H-RMN se pudo determinar de forma inequívoca que en ningún caso el compuesto híbrido fue obtenido. Los resultados mencionados se pueden apreciar en la **tabla 9**.

Tabla 11

Experimentos realizados con benzaldehídos sustituidos con NO₂, OH, CN, trimetoxi, piperonal y vanilina.

Ent.	Quinolina	Aldehído	método	tiem.(h)	% rend ^a
1	5a	6e	Bñ. Hil.	4	N.R.
3	5a	6f	Bñ. Hil.	3	N.R.
4	5a	6e	MW. 2 Watts cte 15 min	0,25	N.R.
5	5a	6f	MW. 2 Watts cte 15 min	0,25	N.R.
6	5b	6e	Bñ. Hil.	3,5	N.R.
7	5b	6f	Bñ. Hil.	2,5	N.R.
8	5b	6g	Bñ. Hil.	3	N.R.
9	5b	6e	MW. 2 Watts cte 15 min	0,25	N.R.
10	5b	6f	MW. 2 Watts cte 15 min	0,25	N.R.
11	5b	6g	MW. 2 Watts cte 15 min	0,25	N.R.
12	5b	6e	Bñ. Hil.	3,5	N.R.
13	5b	6f	Bñ. Hil.	2,5	N.R.
14	5b	6g	Bñ. Hil.	3	N.R.

15	5c	6f	Bñ. Hil.	4,5	N.R.
16	5c	6g	Bñ. Hil.	3,5	N.R.
17	5c	6h	Bñ. Hil.	4	60,2
18	5c	6i	Bñ. Hil.	3,5	85,1
19	5c	6j	Bñ. Hil.	5	N.R.

Nota: ^aRendimientos obtenidos después de purificación por C.C. N.R.= No reaccionó

Como se pudo observar en la tabla anterior, desde la *entrada 1* a la *entrada 16* no se obtuvo en ningún caso el compuesto híbrido de interés. Sin embargo, en vista de casos como **7c**, **7g** y **7k**, cuyos resultados fueron favorables, se intentó usar aldehídos que tuvieran en su estructura grupos metoxilo. Por tal razón, en las entradas *17*, *18* y *19*, se pueden apreciar los resultados de reacciones con 3,4,5-trimetoxibenzaldehído **6h**, piperonal **6i** y vanilina **6j** (4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído) y la quinolina **5c**. En consecuencia, se observa que los benzaldehídos **6h** y **6i** son precursores aceptables para la construcción de los híbridos moleculares quinolina-chalcona **7m** y **7n**, con rendimientos de 60,2% y 85,1 % respectivamente (Ver **Figura 45**). Las estructuras de los híbridos mencionados fueron confirmadas mediante espectroscopía infrarrojo, espectroscopía RMN y espectrometría de masas, cuyos espectros se puede apreciar del **anexo 73** al **anexo 80**.

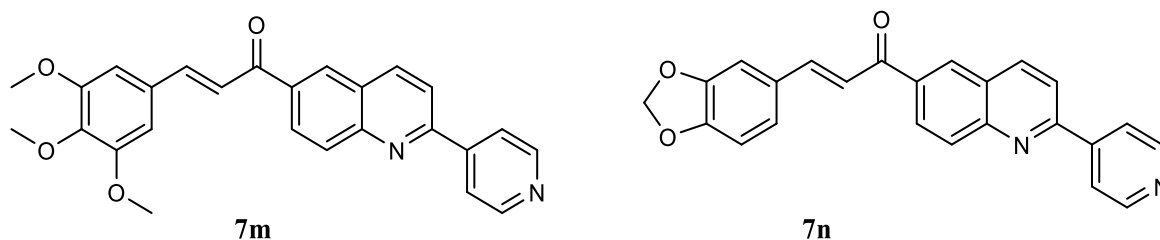


Figura 46. Híbridos adicionales **7m** y **7n** obtenidos mediante la reacción de Claisen-Schmidt.

No obstante, el aldehído **6j** nuevamente muestra un resultado desfavorable, con la excepción de que en este caso el precursor si se pudo recuperar. Este resultado es diciente de la influencia de los grupos unidos al aldehído que afectan el progreso de la reacción para la construcción de los híbridos moleculares propuestos en este proyecto. En este orden de ideas, teniendo en cuenta que la vanilina (**6j**) posee en su estructura un grupo hidroxilo en la posición cuatro y al igual que los benzaldehídos con grupos hidroxilo **6e**, nitro **6f** y ciano **6g**, no posibilitó la construcción de un nuevo híbrido quinolina-chalcona, se puede presumir que, grupos atractores o dadores fuertes presentes en el aldehído precursor, no permiten que la reacción de Claisen-Schmidt para el caso de las estructuras planteadas, progrese en la obtención de híbridos moleculares (*E*)-3-(aril)-1-(2-(piridin-il)quinolin-6-il)prop-2-enona.

8. Conclusiones

Fue posible plantear dos posibles rutas donde se implementaron la reacción de Povarov y la reacción de condensación de Claisen-Schmidt, para la obtención de híbridos moleculares quinolina-chalcona, cuya diferencia se basó en el orden de las reacciones. De lo cual se pudo observar, que la ruta idónea para la obtención de híbridos moleculares (*E*)-3-(aril)-1-(2-(piridinil)quinolin-6-il)prop-2-enona, es aquella donde se accede primero al sistema tetrahydroquinolínico mediante la reacción de Povarov, debido a que el sistema híbrido tetrahydroquinolina-chalcona no fue un precursor adecuado de los sistemas híbridos quinilina-chalcona.

Se logró determinar que la reacción de Povarov permite el acceso a sistemas tetrahydroquinolínicos, a partir de precursores débilmente favorecidos bajo las condiciones ácidas de reacción, como la 4-aminoacetofenona y aldehídos como los piridinacarboxaldehídos implementados en este proyecto. Así mismo, se determina que en esta reacción en particular, los ácidos de Brønsted resultan apropiados en comparación a los ácidos de Lewis implementados; donde, el rendimiento más alto se logró al usar ácido *para*-toluenosulfónico como catalizador, lo que permitió la obtención de las THQs **4b** y **4c** con rendimientos entre el 50 y 60%. Por otra parte, el sistema tetrahydroquinolínico **4a**, no mostró resultados en su obtención con las condiciones de los isómeros mencionados anteriormente. Sin embargo, pese al bajo rendimiento y difícil purificación, fue posible su síntesis de manera convencional al catalizar la reacción con dietil eterato de trifluoruro de boro.

Se logró obtener el isómero tetrahydroquinolínico **4a** mediante una metodología asistida por radiación de microondas. Los datos recopilados demostraron la sensibilidad de cambios en las condiciones de reacción que no permiten obtener dicho isómero de manera efectiva. En este sentido, el dietil eterato de trifluoruro de boro se postuló como el catalizador conveniente para acceder a este sistema, con condiciones experimentales que involucran radiación de microondas.

Se observó, que las condiciones planteadas para metodologías mediadas por microondas, no necesariamente están correlacionadas con las condiciones convencionales. En este orden de ideas, se observó que en sistemas que se vean afectados por cambios de temperatura, es necesario manejar condiciones radiantes suaves en cortos tiempos. Así mismo, para el caso de los sistemas tetrahydroquinolínicos, el ácido *para*-toluenosulfónico mostró una desmejora en los resultados al

implementar radiación de microondas, caso totalmente diferente al usar bajo las mismas condiciones radiantes dietil eterato de trifluoruro de boro como catalizador. Adicionalmente, se observa que, al involucrar radiación de microondas en las reacciones, estas además de presentar tiempos menores, se reduce la formación de subproductos, lo que permite obtener crudos más limpios que facilitan el proceso de purificación y con ello también se optimiza el tiempo de trabajo.

Se observó que en las condiciones de reacción para la obtención de los híbridos (*E*)-3-(aril)-1-(2-(piridin-il)quinolin-6-il)prop-2-enona, aumentos de temperatura producen un efecto desfavorable en los rendimientos esperados. Así mismo, al implementar condiciones de reacción mediadas por microondas, se muestran rendimientos más bajos, debido al aumento de energía interna del sistema y con ello un aumento en su temperatura. Sin embargo, se observa que las reacciones proceden de formas más limpias y generan mínimas cantidades de subproductos, lo que resulta diciente del beneficio en la purificación a costo de una leve disminución en los rendimientos.

Pese a intentos por encontrar condiciones de reacción que permitieran aromatizar los sistemas tetrahydroquinolínicos obtenidos, queda claro que la reacción con azufre fundido es la ruta conveniente para acceder a los sistemas quinolínicos de interés. Sin embargo, es destacable que esta etapa implicó un efecto adverso en el rendimiento global de la síntesis de los híbridos (*E*)-3-(aril)-1-(2-(piridin-il)quinolin-6-il)prop-2-enona.

La reacción de condensación de Claisen-Schmidt, demostró ser una metodología sencilla, confiable y eficaz en la obtención de los híbridos (*E*)-3-(aril)-1-(2-(piridin-il)quinolin-6-il)prop-2-enona a partir de las quinolinas **5a-c** obtenidas. Esta etapa involucró condiciones suaves de reacción y sustancias de fácil acceso, donde se obtuvieron los híbridos de interés con rendimientos buenos entre 60 y 90% sin formación prominente de subproductos.

Fue posible relacionar en una primera instancia, el efecto del grupo sustituyente del benzaldehído en la reacción de condensación de Claisen-Schmidt. De lo cual, se evidenció que la presencia de grupos dadores o atractores fuertes en el anillo del benzaldehído como OH, NO₂ y CN, no permiten la formación del híbrido esperado entre estos y el sistema quinolínico propuesto. Así mismo, se destacó el uso de benzaldehídos polisustituidos con grupos metoxilo, donde la reacción progresó favorablemente, a excepción de la reacción donde el benzaldehído disustituido precursor contaba en su estructura con un grupo OH.

9. Referencias bibliográficas

- Abbas, Samar H., Amer Ali Abd El-Hafeez, Mai E. Shoman, Monica M. Montano, and Heba A. Hassan. 2019. "New Quinoline/Chalcone Hybrids as Anti-Cancer Agents: Design, Synthesis, and Evaluations of Cytotoxicity and PI3K Inhibitory Activity." *Bioorganic Chemistry* 82:360–77. doi: 10.1016/j.bioorg.2018.10.064.
- Abranches, Paula Aline da Silva, Walysson Ferreira de Paiva, Ângelo de Fátima, Felipe Terra Martins, and Sergio Antonio Fernandes. 2018. "Calix[*n*]Arene-Catalyzed Three-Component Povarov Reaction: Microwave-Assisted Synthesis of Julolidines and Mechanistic Insights." *The Journal of Organic Chemistry* 83(4):1761–71. doi: 10.1021/acs.joc.7b02532.
- Afzal, Obaid, Suresh Kumar, Md Rafi Haider, Md Rahmat Ali, Rajiv Kumar, Manu Jaggi, and Sandhya Bawa. 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.
- Álvarez, V., B. Londoño, J. López, R. Montoya, G. Rey, and M. Salamanca. 2010. "Guía Para La Atención Clínica Integral Del Paciente Con Malaria.[Manual]."
- Alzheimer's association. 2021. "Demencia-Datos y Cifras." Retrieved July 2, 2020 (<https://www.alz.org/alzheimer-demencia/datos-y-cifras>).
- Anand, Namrata, Tanmoy Chanda, Suvajit Koley, Sushobhan Chowdhury, and Maya Shankar Singh. 2015. "CuSO₄ – D -Glucose, an Inexpensive and Eco-Efficient Catalytic System: Direct Access to Diverse Quinolines through Modified Friedländer Approach Involving S_NAr/Reduction/Annulation Cascade in One Pot." *RSC Advances* 5(10):7654–60. doi: 10.1039/C4RA14138E.
- Bello, Davide, Rosario Ramon, and Rodolfo Lavilla. 2010. "Mechanistic Variations of the Povarov Multicomponent Reaction and Related Processes." *Current Organic Chemistry* 14(4):332–56. doi: 10.2174/138527210790231883.
- Bérubé, Gervais. 2016. "An Overview of Molecular Hybrids in Drug Discovery." *Expert Opinion on Drug Discovery* 11(3):281–305. doi: 10.1517/17460441.2016.1135125.
- Bialostozky, David, Gerardo Rodríguez-Diez, and Cecilia Zazueta. 2008. "Detección de Apoptosis En Enfermedades Cardiovasculares Mediante Las Imágenes SPECT de Cardiología Nuclear." *Archivos de Cardiología de México* 78(2):217–28.
- Bohórquez, Arnold R. Romero, Jorge Romero-Daza, and Mauricio Acelas. 2016. "Versatile and Mild HCl-Catalyzed Cationic Imino Diels-Alder Reaction for the Synthesis of New Tetrahydroquinoline Derivatives." *Synthetic Communications* 46(4):338–47. doi: 10.1080/00397911.2015.1136646.
- Bohórquez, Arnold Rafael Romero. 2004. "SÍNTESIS EFECTIVA EN DOS PASOS DE 2-(*m*-AMINOARIL)-4-(2-OXOPIRROLIDINIL-1)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS, PRECURSORES DE POTENCIALES AGENTES ANTIFÚNGICOS, VÍA METODOLOGÍA DE IMINO-DIELS-ALDER UTILIZANDO LA REACCIÓN DE CONDENSACIÓN DE TRES COMPONENTES."

- Cardona-G, Wilson, Andres F. Yepes, and Angie Herrera-R. 2018. "Hybrid Molecules: Promising Compounds for the Development of New Treatments Against Leishmaniasis and Chagas Disease." *Current Medicinal Chemistry* 25(30):3637–79. doi: 10.2174/0929867325666180309111428.
- Carey, F. A., and R. M. Giuliano. 2014. *Química Orgánica (9a. Ed.)*.
- Carvajal, Carvajal Carlos. 2019. "Especies Reactivas Del Oxígeno: Formación, Funcion y Estrés Oxidativo." *Medicina Legal de Costa Rica* 36(1):91–100.
- Chen, D., and Y. Li. 2011. "New Method for Synthesizing Alpha, Betaunsaturated Carbonyl Compound via One-Pot Condensation." *Chinese Patents CN102786371*.
- Coa, Juan C., Elisa García, Miguel Carda, Raúl Agut, Iván D. Vélez, July A. Muñoz, Lina M. Yepes, Sara M. Robledo, and Wilson I. Cardona. 2017. "Synthesis, Leishmanicidal, Trypanocidal and Cytotoxic Activities of Quinoline-Chalcone and Quinoline-Chromone Hybrids." *Medicinal Chemistry Research* 26(7):1405–14. doi: 10.1007/s00044-017-1846-5.
- Coa, Juan Carlos, Andrés Yepes, Miguel Carda, Laura Conesa-Milián, Yulieth Upegui, Sara M. Robledo, and Wilson Cardona-G. 2020. "Synthesis, In Silico Studies, Antiprotozoal and Cytotoxic Activities of Quinoline-Biphenyl Hybrids." *ChemistrySelect* 5(10):2918–24.
- Coronado H, Marta, Salvador Vega y León, Rey Gutiérrez T, Marcela Vázquez F, and Claudia Radilla V. 2015. "Antioxidantes: perspectiva actual para la salud humana." *Revista chilena de nutrición* 42(2):206–12. doi: 10.4067/S0717-75182015000200014.
- Dagousset, Guillaume, Jieping Zhu, and Géraldine Masson. 2011. "Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Enantioselective Three-Component Povarov Reaction Using Enecarbamates as Dienophiles: Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Substituted 4-Aminotetrahydroquinolines." *Journal of the American Chemical Society* 133(37):14804–13. doi: 10.1021/ja205891m.
- Devakaram, Ruth, David StC. Black, and Naresh Kumar. 2012. "An Efficient Synthesis of Novel 2,4-Disubstituted Tetrahydroquinolines and Quinolines." *Tetrahedron Letters* 53(18):2269–72. doi: 10.1016/j.tetlet.2012.02.043.
- Devasagayam, Thomas, and Jayashree P. Kamat. 2002. "Biological Significance of Singlet Oxygen." *Indian Journal of Experimental Biology* 40:680–92.
- Diaz-Uribe, Carlos E., William Vallejo, Wilmar Castellar, Jorge Trilleras, Stephanie Ortiz, Angela Rodriguez-Serrano, Ximena Zarate, and Jairo Quiroga. 2015. "Novel (E)-1-(Pyrrole-2-Yl)-3-(Aryl)-2-(Propen-1-One) Derivatives as Efficient Singlet Oxygen Quenchers: Kinetics and Quantum Chemical Calculations." *RSC Advances* 5(88):71565–72. doi: 10.1039/C5RA13203G.
- Diaz-Uribe, Carlos, William Vallejo, Jiress Flórez, Jorge Trilleras, Margarita Gutierrez, Angela Rodriguez-Serrano, Eduardo Schott, and Ximena Zarate. 2020. "Furanyl Chalcone Derivatives as Efficient Singlet Oxygen Quenchers. An Experimental and DFT/MRCI Study." *Tetrahedron* 76(24):131248. doi: 10.1016/j.tet.2020.131248.

- Díez, Javier. 2000. "Apoptosis en las enfermedades cardiovasculares." *Revista Española de Cardiología* 53(2):267–74. doi: 10.1016/S0300-8932(00)75089-5.
- Eddarir, Said, Nicole Cotellet, Youssef Bakkour, and Christian Rolando. 2003. "An Efficient Synthesis of Chalcones Based on the Suzuki Reaction." *Tetrahedron Letters* 44(28):5359–63. doi: 10.1016/S0040-4039(03)01140-7.
- Escobedo, Miriam Elizabeth Ramírez, Leticia Barajas Bermúdez, Catalina Pérez Berumen, Aidé Sáenz, and Sonia Yesenia Silva Belmares. 2012. "Síntesis y actividad biológica de chalconas." *Rev Mex Cienc Farm* 9.
- Ferreiro, J., J. L. García, R. Barceló, and I. Rubio. 2003. "Quimioterapia: efectos secundarios." *Gaceta Médica de Bilbao* 100(2):69–74. doi: 10.1016/S0304-4858(03)74432-1.
- Fresnadillo, David García. 2005. "Fotosensibilización y El Sensibilizador: Síntesis, Propiedades y Limitaciones." *Capítulo* 8:253–69.
- Graeber, Manuel B., and Linda B. Moran. 2006. "Mechanisms of Cell Death in Neurodegenerative Diseases: Fashion, Fiction, and Facts." *Brain Pathology* 12(3):385–90. doi: 10.1111/j.1750-3639.2002.tb00452.x.
- Jiménez, Oscar, Guillermo de la Rosa, and Rodolfo Lavilla. 2005. "Straightforward Access to a Structurally Diverse Set of Oxacyclic Scaffolds through a Four-Component Reaction." *Angewandte Chemie International Edition* 44(40):6521–25. doi: 10.1002/anie.200501548.
- K. Sahu, N., S. S. Balbhadra, J. Choudhary, and D. V. Kohli. 2012. "Exploring Pharmacological Significance of Chalcone Scaffold: A Review." *Current Medicinal Chemistry* 19(2):209–25. doi: 10.2174/092986712803414132.
- Klotz, Lars-Oliver, Klaus-Dietrich Kröncke, and Helmut Sies. 2003. "Singlet Oxygen-Induced Signaling Effects in Mammalian Cells." *Photochem. Photobiol. Sci.* 2(2):88–94. doi: 10.1039/B210750C.
- Kostopoulou, Ioanna, Antonia Diassakou, Eleni Kavetsou, Eftichia Kritsi, Panagiotis Zoumpoulakis, Eleni Pontiki, Dimitra Hadjipavlou-Litina, and Anastasia Detsi. 2020. "Novel Quinolinone–Pyrazoline Hybrids: Synthesis and Evaluation of Antioxidant and Lipoxigenase Inhibitory Activity." *Molecular Diversity* 25(2):723–40. doi: 10.1007/s11030-020-10045-x.
- Kouznetsov, Vladimir V., Arnold R. Romero Bohórquez, Luis Astudillo Saavedra, and Ricardo Fierro Medina. 2006. "An Efficient Synthesis of New C-2 Aryl Substituted Quinolines Based on Three Component Imino Diels-Alder Reaction." *Molecular Diversity* 10(1):29–37. doi: 10.1007/s11030-006-2344-8.
- Kouznetsov, Vladimir V., Carlos M. Meléndez Gómez, and John H. Bermúdez Jaimes. 2010a. "Transformations of 2-Aryl-4-(2-Oxopyrrolidinyl-1)-1,2,3,4-Tetrahydroquinolines, Cycloadducts of the BiCl₃-Catalyzed Three-Component Povarov Reaction: Oxidation and Reduction Processes towards New Potentially Bioactive 2-Arylquinoline Derivatives." *Journal of Heterocyclic Chemistry* 47(5):1148–52. doi: 10.1002/jhet.441.

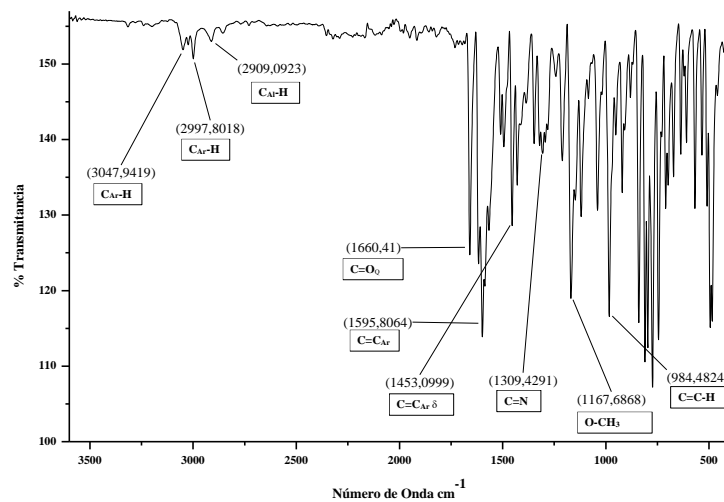
- Kouznetsov, Vladimir V., Carlos M. Meléndez Gómez, and John H. Bermúdez Jaimes. 2010b. "Transformations of 2-Aryl-4-(2-Oxopyrrolidinyl-1)-1,2,3,4-Tetrahydroquinolines, Cycloadducts of the BiCl₃-Catalyzed Three-Component Povarov Reaction: Oxidation and Reduction Processes towards New Potentially Bioactive 2-Arylquinoline Derivatives." *Journal of Heterocyclic Chemistry* 47(5):1148–52. doi: 10.1002/jhet.441.
- Kumar, Atul, Suman Srivastava, Garima Gupta, Vinita Chaturvedi, Sudhir Sinha, and R. Srivastava. 2011. "Natural Product Inspired Diversity Oriented Synthesis of Tetrahydroquinoline Scaffolds as Antitubercular Agent." *ACS Combinatorial Science* 13(1):65–71. doi: 10.1021/co100022h.
- Laurella, Sergio Luis. 2017. *Resonancia magnética nuclear: Una herramienta para la elucidación de estructuras moleculares*. Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP).
- Londoño L., Julián. 2012. "Antioxidantes: Importancia Biológica y Métodos Para Medir Su Actividad." Pp. 129–62 in *Desarrollo y transversalidad serie Lasallista Investigación y Ciencia, capítulo 9*. Corporación Universitaria Lasallista.
- Mandge, Shailendra, Hemendra P. Singh, DS Gupta, and NHSN Moorthy. 2007. "Synthesis and Characterization of Some Chalcone Derivatives." *Trends Appl. Sci. Res* 2(1):52–56.
- Martínez-Flórez, S., J. González-Gallego, and J. M. Culebras. 2002. "Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes." *Nutrición hospitalaria* 17(6):271–78.
- Matada, Basavarajiah Suliphuldevara, Raviraj Pattanashettar, and Nagesh Gunavanthrao Yernale. 2021. "A Comprehensive Review on the Biological Interest of Quinoline and Its Derivatives." *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 32:115973. doi: 10.1016/j.bmc.2020.115973.
- Matos, Maria João, Saleta Vazquez-Rodriguez, Eugenio Uriarte, and Lourdes Santana. 2015. "Potential Pharmacological Uses of Chalcones: A Patent Review (from June 2011 – 2014)." *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 25(3):351–66. doi: 10.1517/13543776.2014.995627.
- Meléndez, Angie, Esteban Plata, Diego Rodríguez, Diana Ardila, Sergio A. Guerrero, Lina M. Acosta, Justo Cobo, Manuel Nogueras, and Alirio Palma. 2020. "Straightforward Synthesis of Novel 4-Styrylquinolines/4-Styryl-Quinolin-2-Ones and 9-Styryldihydroacridin-1(2H)-Ones from Substituted 2'-Aminochalcones." *Syn Thesis* 19.
- Meunier, Bernard. 2008. "Hybrid Molecules with a Dual Mode of Action: Dream or Reality?" *Accounts of Chemical Research* 41(1):69–77. doi: 10.1021/ar7000843.
- Mirzaei, Salimeh, Farzin Hadizadeh, Farhad Eisvand, Fatemeh Mosaffa, and Raziéh Ghodsi. 2020. "Synthesis, Structure-Activity Relationship and Molecular Docking Studies of Novel Quinoline-Chalcone Hybrids as Potential Anticancer Agents and Tubulin Inhibitors." *Journal of Molecular Structure* 1202:127310. doi: 10.1016/j.molstruc.2019.127310.
- Mohamed, Mamdouh F. A., and Gamal El-Din A. Abuo-Rahma. 2020. "Molecular Targets and Anticancer Activity of Quinoline-Chalcone Hybrids: Literature Review." *RSC Advances* 10(52):31139–55. doi: 10.1039/D0RA05594H.

- Mohsin, Noor Ul Amin, and Muhammad Irfan. 2018. "Recent Approaches for the Synthesis of Hybrid Resveratrol Molecules and Their Biological Activities: A Review." *Journal of the Chilean Chemical Society* 63(3):4135–49. doi: 10.4067/s0717-97072018000304135.
- Mondal, Ramij R., Saikat Khamarui, and Dilip K. Maiti. 2016. "CuBr–ZnI₂ Combo-Catalysis for Mild Cu^I–Cu^{III} Switching and Sp² C–H Activated Rapid Cyclization to Quinolines and Their Sugar-Based Chiral Analogues: A UV–Vis and XPS Study." *ACS Omega* 1(2):251–63. doi: 10.1021/acsomega.6b00185.
- Morales De Los Santos, Elisa, Fabiola N. De La Cruz, César Garcías Morales, and Catalina M. Pérez Berumen. 2023. "Actualización de las Reglas de Baldwin." *Educación Química* 34(1):218–32. doi: 10.22201/fq.18708404e.2023.1.83145.
- Muñoz, Florinella, and Juan Castillo. 2009. "Utilización de la radiación de microonda para la síntesis de cumarinas y compuestos quinolínicos." 30.
- Nainwal, Lalit Mohan, Sharba Tasneem, Wasim Akhtar, Garima Verma, Mohammed Faraz Khan, Suhel Parvez, Mohammad Shaquiquzaman, Mymoona Akhter, and Mohammad Mumtaz Alam. 2019. "Green Recipes to Quinoline: A Review." *European Journal of Medicinal Chemistry* 164:121–70. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.11.026.
- Narender, T., and K. Papi Reddy. 2007. "A Simple and Highly Efficient Method for the Synthesis of Chalcones by Using Borontrifluoride-Etherate." *Tetrahedron Letters* 48(18):3177–80. doi: 10.1016/j.tetlet.2007.03.054.
- Navneetha, O., K. Deepthi, A. Muralidhar Rao, and T. Saritha Jyostna. 2017. "A REVIEW ON CHEMOTHERAPEUTIC ACTIVITIES OF QUINOLINE." *Pharmaceutical, Chemical & Biological Sciences* 7(4):364–72.
- Nguyen, Thanh Binh, and Pascal Retailleau. 2017. "Elemental Sulfur as Reaction Medium for the Synthesis of Fused Nitrogen Heterocycles by Oxidative Coupling between Cycloalkanones and Nitrogen Nucleophiles." *Advanced Synthesis & Catalysis* 359(21):3843–47. doi: 10.1002/adsc.201700919.
- Organización Mundial de la salud. 2012. "Enfermedades Cardiovasculares." *Prevención y Control de Enfermedades Cardiovasculares*. Retrieved August 8, 2020 (https://www.who.int/cardiovascular_diseases/es/).
- Organización Mundial de la salud. 2017. "10 Datos Sobre La Demencia." Retrieved July 9, 2020 (<https://www.who.int/features/factfiles/dementia/es/>).
- Paquette, Leo A., and M. T. Aguilar Ortega. 1987. *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*. Limusa.
- Pérez Trueba, Gilberto. 2003. "Los Flavonoides: Antioxidantes o Prooxidantes." *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* 22(1):48–57.
- Politzer, Ieva Ruks, Gary W. Griffin, and John L. Lasetter. 1971. "Singlet Oxygen and Biological Systems." *Chemico-Biological Interactions* 3(2):73–93. doi: 10.1016/0009-2797(71)90088-3.

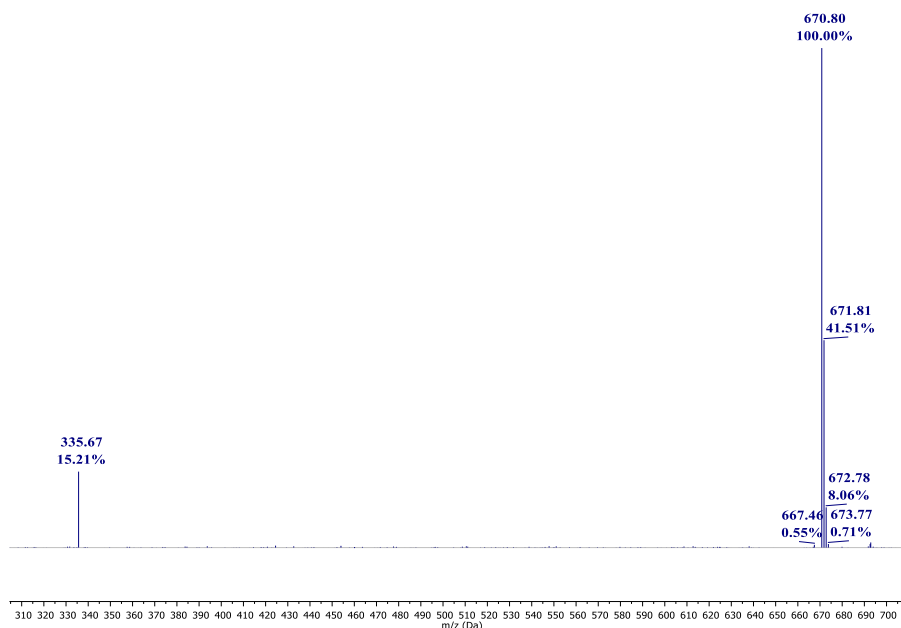
- Reitsema, Robert H. 1948. "The Chemistry of 4-Hydroxyquinolines." *Chemical Reviews* 43(1):43–68. doi: 10.1021/cr60134a002.
- Saavedra, Luis, Gabriel Vallejos C., Vladimir Kouznetsov, Margarita Gutierrez C., Carlos Meléndez Gómez, Leonor Vargas Méndez, and John Bermúdez Jaimes. 2010. "Synthesis of New Diversely Linked Biquinoline Derivatives by Multicomponent Imino-Diels-Alder Cycloaddition and Intramolecular Friedel-Crafts Cyclization." *Synthesis* 2010(04):593–600. doi: 10.1055/s-0029-1218613.
- Sahoo, Manoj K., Garima Jaiswal, Jagannath Rana, and Ekambaram Balaraman. 2017. "Organo-Photoredox Catalyzed Oxidative Dehydrogenation of N-Heterocycles." *Chemistry - A European Journal* 23(57):14167–72. doi: 10.1002/chem.201703642.
- Sashidhara, Koneni V., Srinivasa Rao Avula, Vaibhav Mishra, Gopal Reddy Palnati, L. Ravithej Singh, Neetu Singh, Yashpal S. Chhonker, Priyanka Swami, R. S. Bhatta, and Gautam palit. 2015. "Identification of Quinoline-Chalcone Hybrids as Potential Antiulcer Agents." *European Journal of Medicinal Chemistry* 89:638–53. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.10.068.
- Silverstein, Robert M., Francis X. Webster, David J. Kiemle, and David L. Bryce. 2015. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. Eighth edition. Hoboken, NJ: Wiley.
- Singh, Dharmender, Vipin Kumar, Chandi C. Malakar, and Virender Singh. 2019. "Structural Diversity Attributed by Aza-Diels-Alder Reaction in Synthesis of Diverse Quinoline Scaffolds." *Current Organic Chemistry* 23(8):920–58. doi: 10.2174/1385272823666190423140805.
- Skinner-Adams, T. S., K. T. Andrews, L. Melville, J. McCarthy, and D. L. Gardiner. 2007. "Synergistic Interactions of the Antiretroviral Protease Inhibitors Saquinavir and Ritonavir with Chloroquine and Mefloquine against Plasmodium Falciparum In Vitro." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 51(2):759–62. doi: 10.1128/AAC.00840-06.
- Sridharan, Vellaisamy, Carmen Avendaño, and J. Carlos Menéndez. 2009. "Convenient, Two-Step Synthesis of 2-Styrylquinolines: An Application of the CAN-Catalyzed Vinylogous Type-II Povarov Reaction." *Tetrahedron* 65(10):2087–96. doi: 10.1016/j.tet.2008.12.077.
- Sridharan, Vellaisamy, Padmakar A. Suryavanshi, and J. Carlos Menéndez. 2011. "Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines." *Chemical Reviews* 111(11):7157–7259. doi: 10.1021/cr100307m.
- Tafurt, Geovanna, Jairo R. Martínez, Elena E. Stashenko, Sandra L. Gomez, and Alirio Palma. 2009. "CHEMICAL REACTIVITY IN THE INTRAMOLECULAR FRIEDEL-CRAFTS ALKYLATION OF N-BENZYL SUBSTITUTED ORTHO-ALLYLANILINES." *REVISTA COLOMBIANA DE QUÍMICA* (3).
- Taylor, Viviana M., David L. Cedeño, and Sara M. Robledo. 2011. "Fototerapia para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea." *Infectio* 15(4):277–88. doi: 10.1016/S0123-9392(11)70742-1.
- Torres-Rodríguez, Eugenio, Quirino Arias-Cedeño, Manuel Almeida-Saavedra, Mirjak Michalik-Michalik, and Christian Vogel-Vogel. 2013. "Estudio Del Equilibrio Ceto-Enólico En Estructuras de Curcuminoides Sintéticos Mediante RMN y Difractometría de Rayos X." *Revista Cubana de Química* 25(2):206–13.

- Vargas Moreno, Cristian Danilo. 2023. ““Síntesis de Nuevos Híbridos 1,2,3,4-Tetrahydroquinolina/Chalcona, Propuestos Como Posibles Agentes Anticancerígenos.”” Universidad Industrial de Santander, trabajo de grado para optar por el título de químico.
- Xu, Xuefeng, Yurong Yang, Xin Chen, Xu Zhang, and Wei Yi. 2017. “The One-Pot Synthesis of Quinolines via Co (Iii)-Catalyzed C–H Activation/Carbonylation/Cyclization of Anilines.” *Organic & Biomolecular Chemistry* 15(43):9061–65.
- Yadav, Ganapati D., and Dipti P. Wagh. 2020. “Claisen-Schmidt Condensation Using Green Catalytic Processes: A Critical Review.” *ChemistrySelect* 5(29):9059–85. doi: 10.1002/slct.202001737.
- Yepes, Andrés F., Jorge Quintero-Saumeth, and Wilson Cardona-G. 2020. “Chalcone-Quinoline Conjugates as Potential *T. Cruzi* Cruzipain Inhibitors: Docking Studies, Molecular Dynamics and Evaluation of Drug-Likeness.” *ChemistrySelect* 5(23):7104–12. doi: 10.1002/slct.202000777.
- Zhu, Meijuan, Chao Wang, Weijun Tang, and Jianliang Xiao. 2015. “Transition-Metal-Free Synthesis of Quinolines from 2-Nitrobenzyl Alcohol in Water.” *Tetrahedron Letters* 56(48):6758–61. doi: 10.1016/j.tetlet.2015.10.062.
- Zhuang, Chunlin, Wen Zhang, Chunquan Sheng, Wannian Zhang, Chengguo Xing, and Zhenyuan Miao. 2017. “Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry.” *Chemical Reviews* 117(12):7762–7810. doi: 10.1021/acs.chemrev.7b00020.

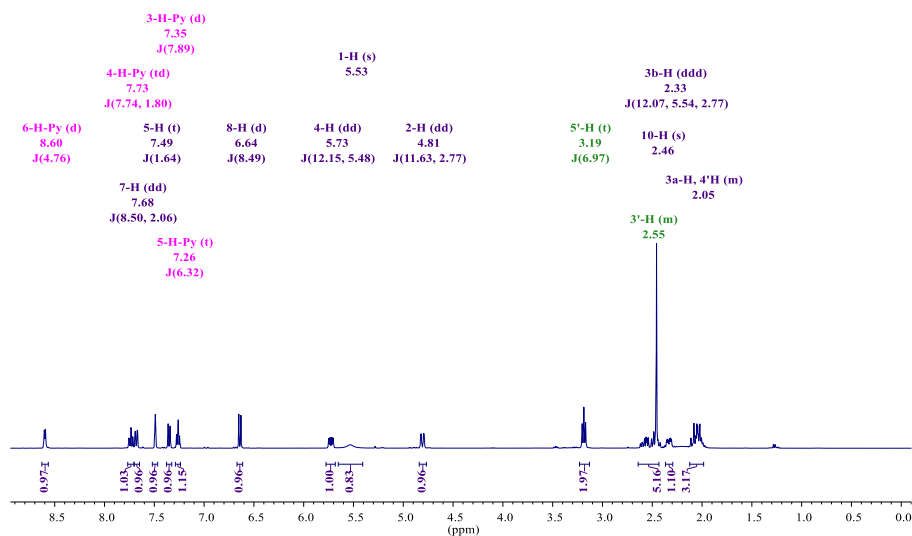
10. ANEXOS



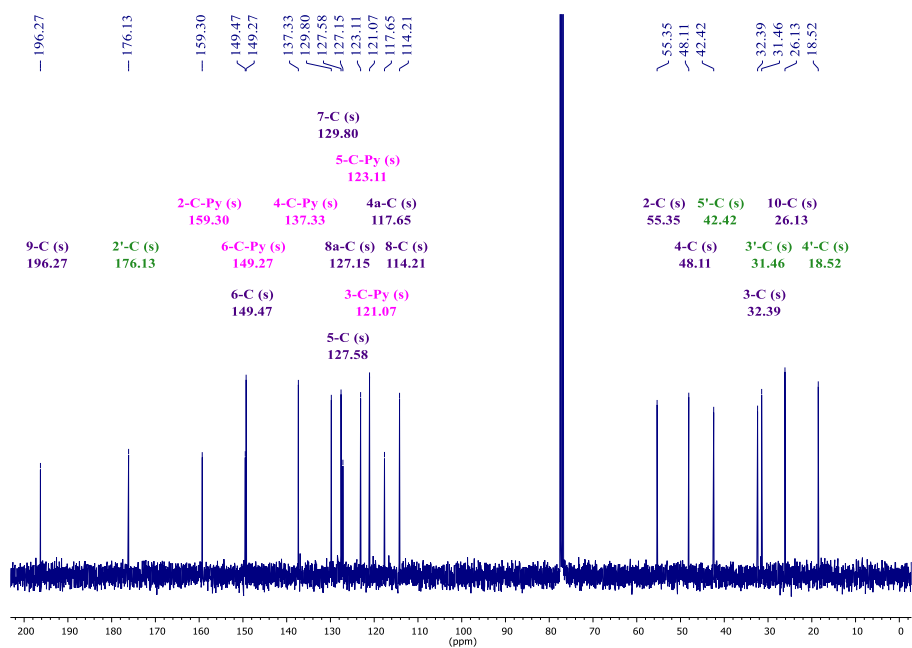
ANEXO 1. Espectro infrarrojo de la 6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4a**.



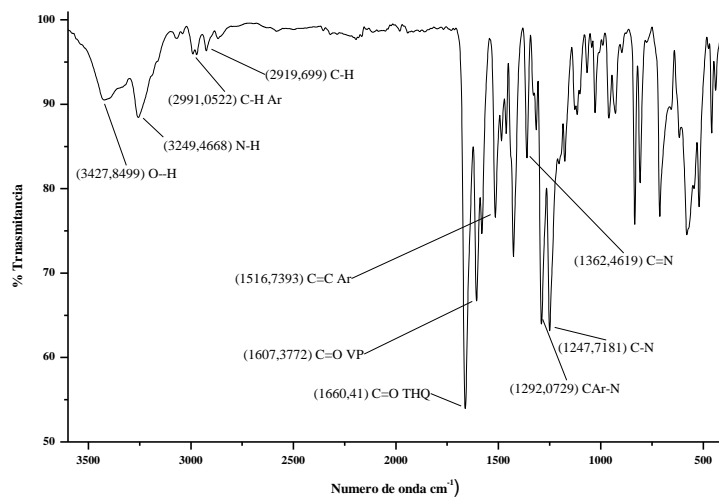
ANEXO 2. Espectro de masas de la 6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4a**.



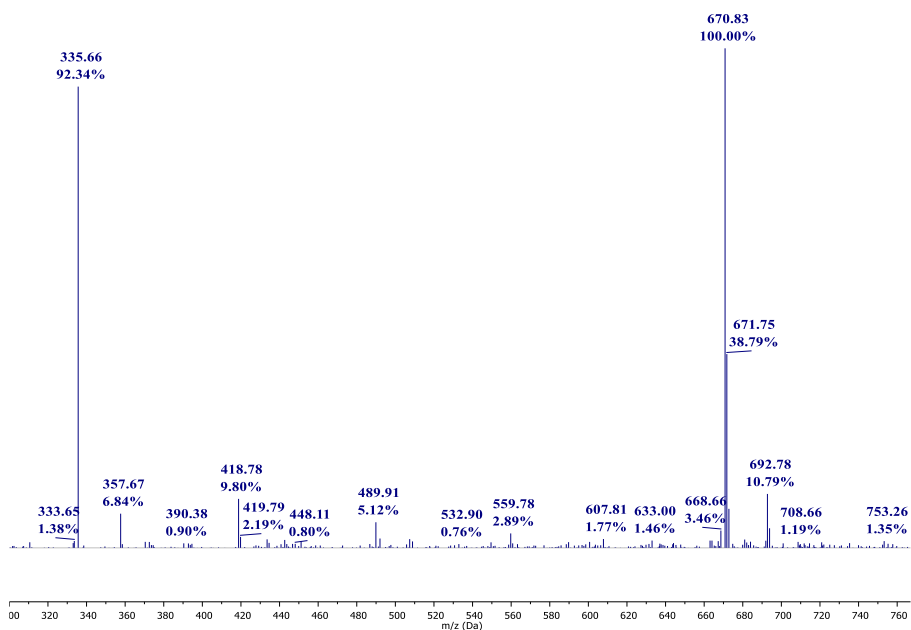
ANEXO 3. Espectro ¹H-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4a**.



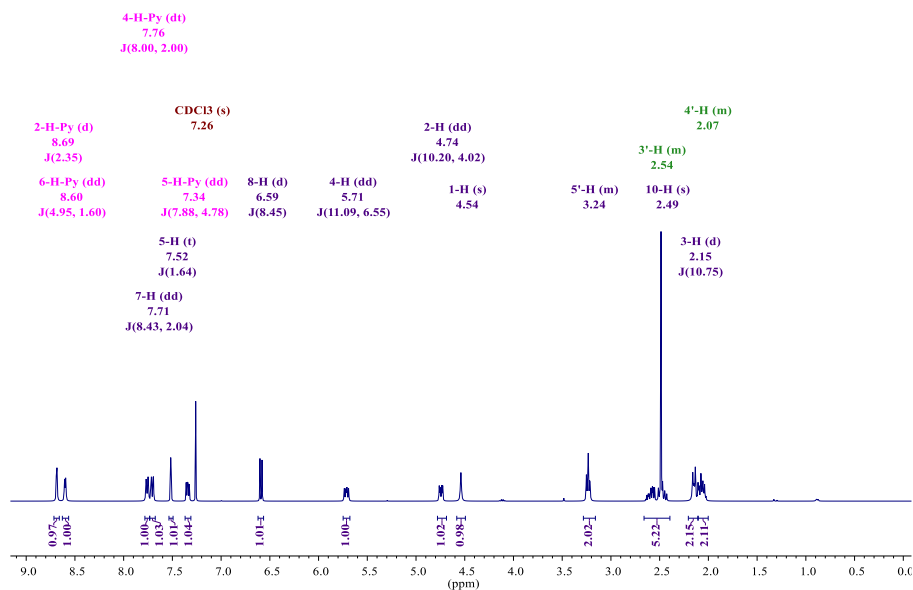
ANEXO 4. Espectro de ¹³C-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4a**.



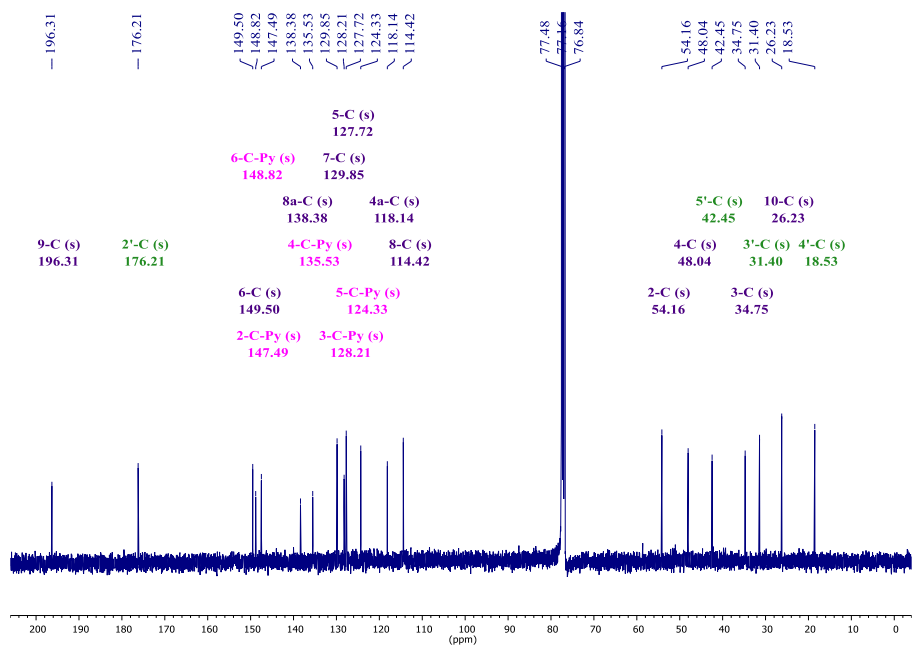
ANEXO 5. Espectro infrarrojo de la 6-acetil-2-(piridin-3-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4b**.



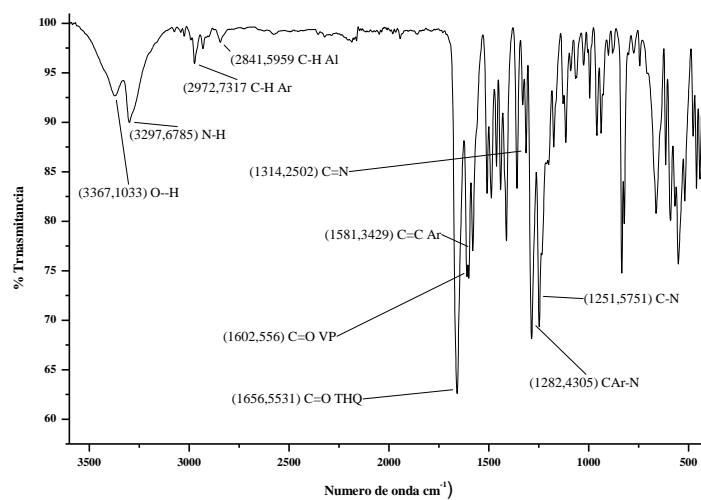
ANEXO 6. Espectro de masas de la 6-acetil-2-(piridin-3-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4b**.



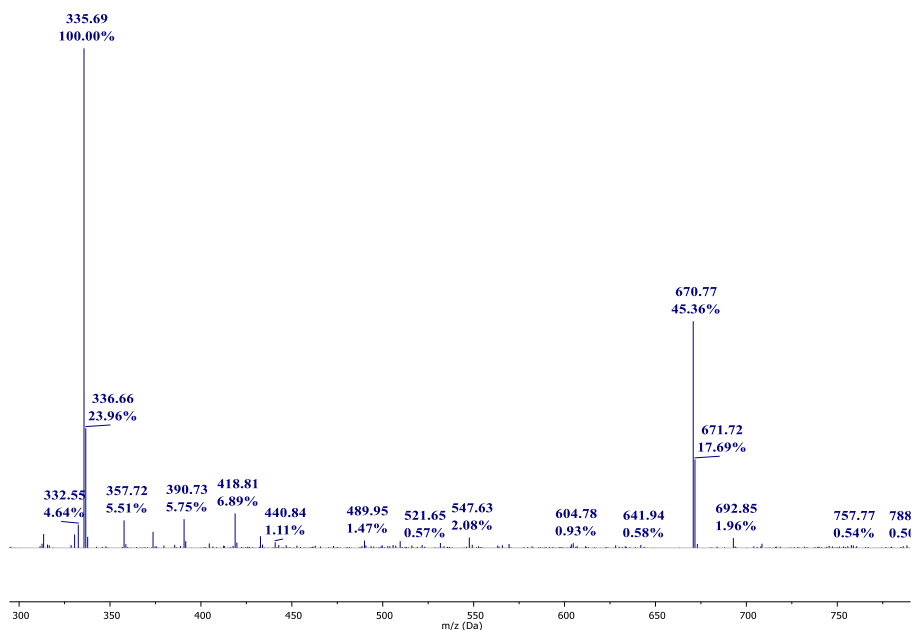
ANEXO 7. Espectro ¹H-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-3-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4b**.



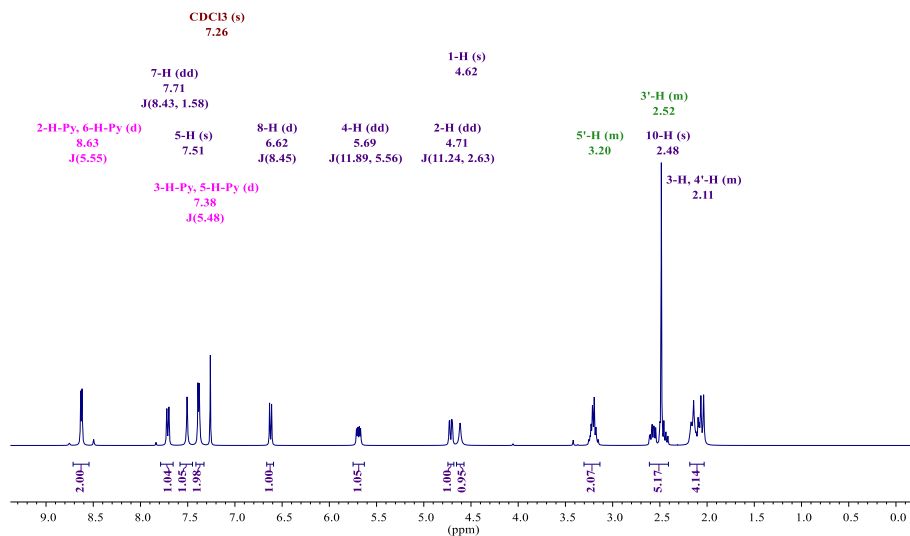
ANEXO 8. Espectro de ¹³C-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-3-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4b**.



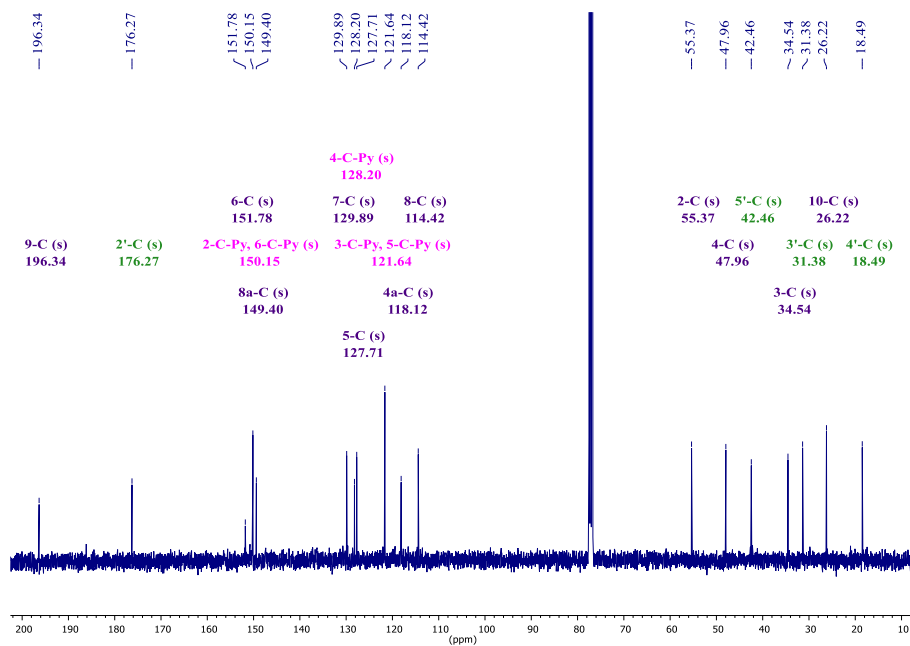
ANEXO 9. Espectro infrarrojo de la 6-acetil-2-(piridin-4-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4c**.



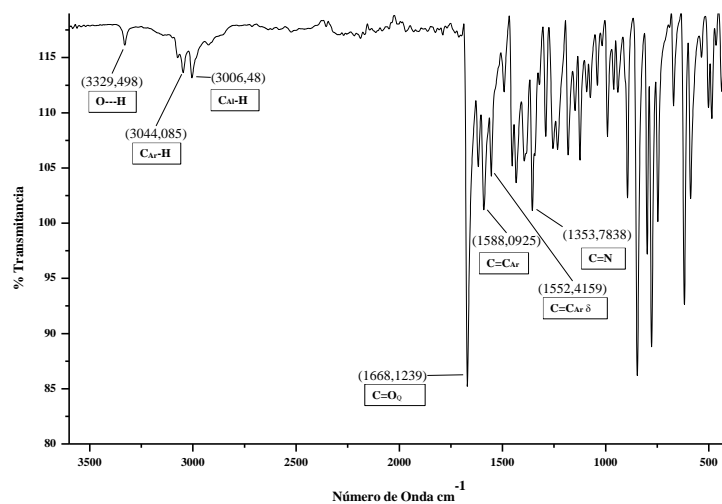
ANEXO 10. Espectro de masas de la 6-acetil-2-(piridin-4-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4c**.



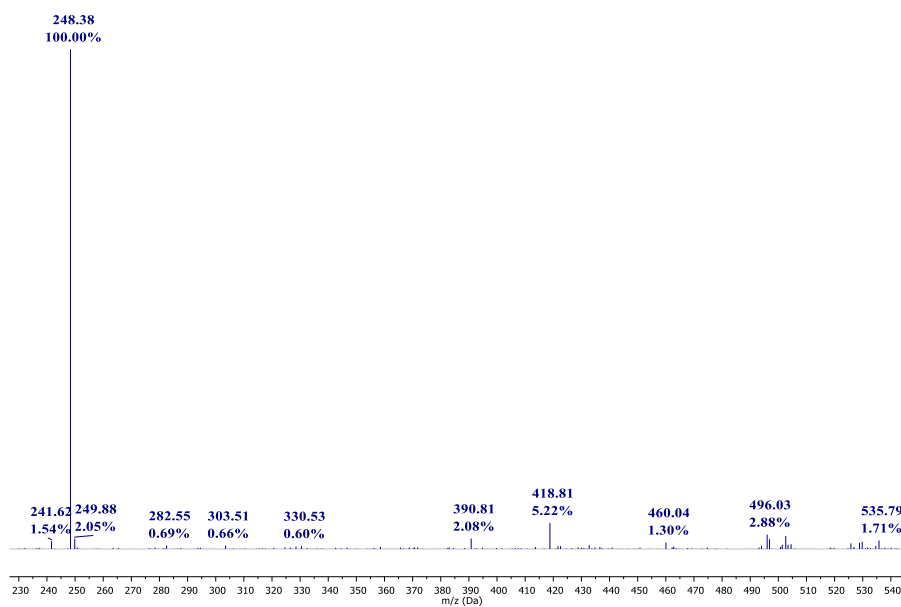
ANEXO 11. Espectro ¹H-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-4-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4c**.



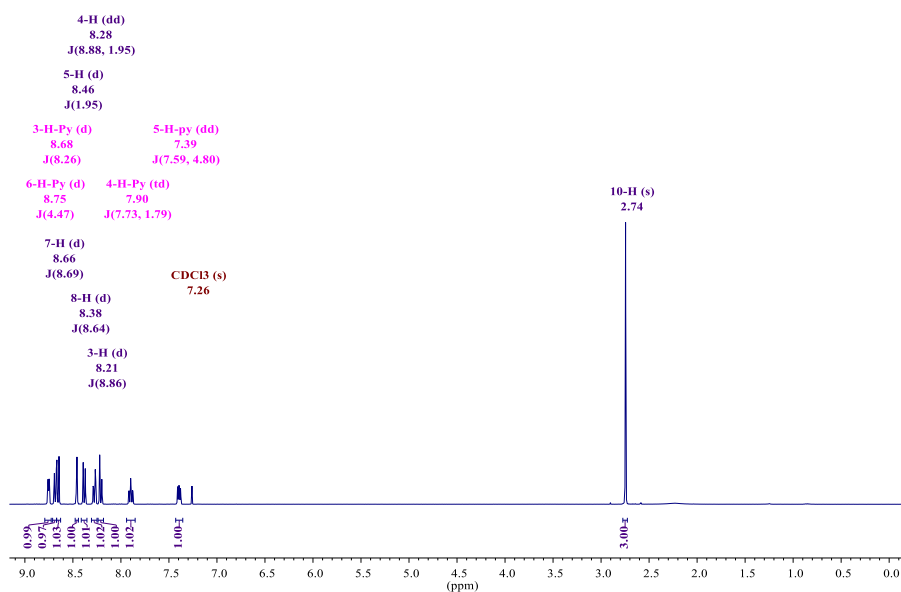
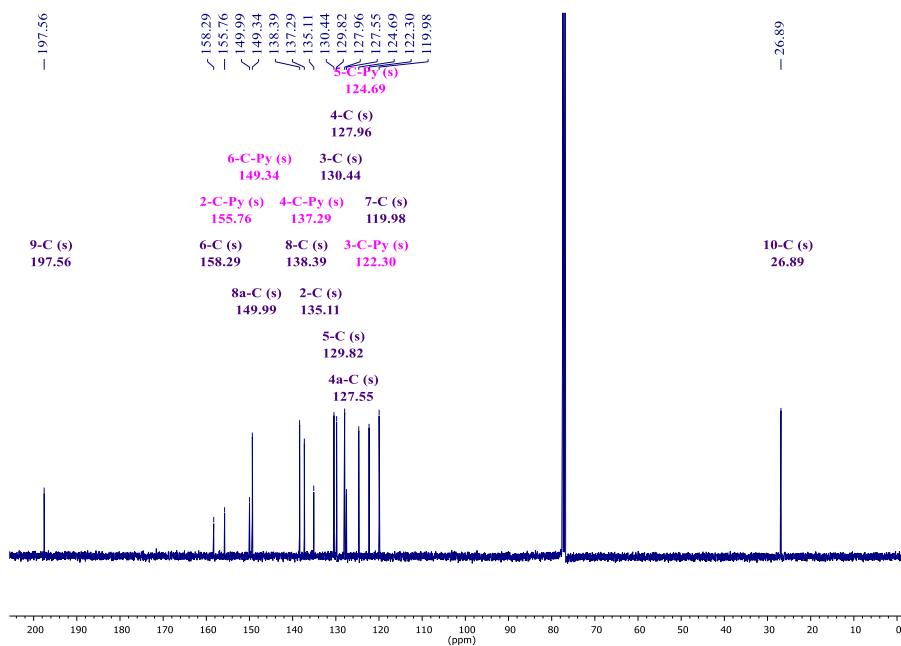
ANEXO 12. Espectro de ¹³C-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-4-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4c**.

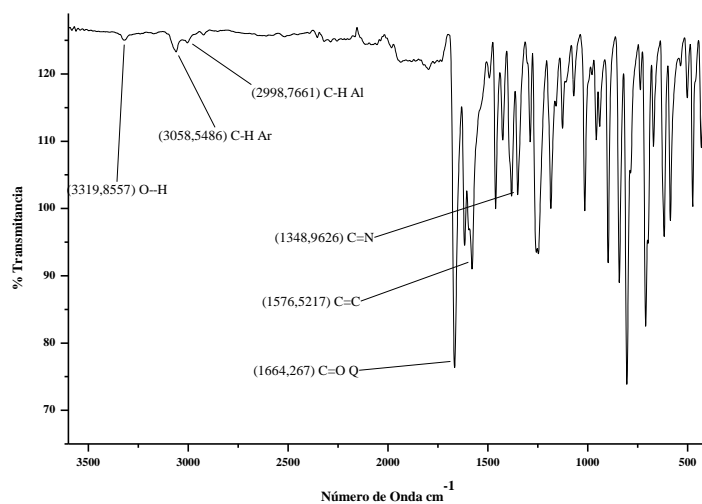


ANEXO 13. Espectro infrarrojo de la 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina **5a**.

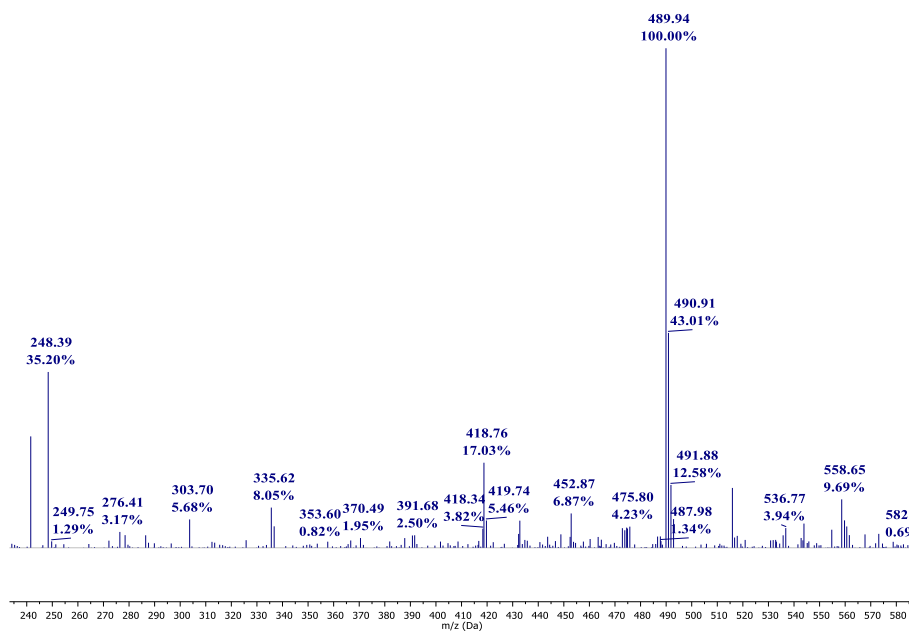


ANEXO 14. Espectro de masas de la 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina **5a**.

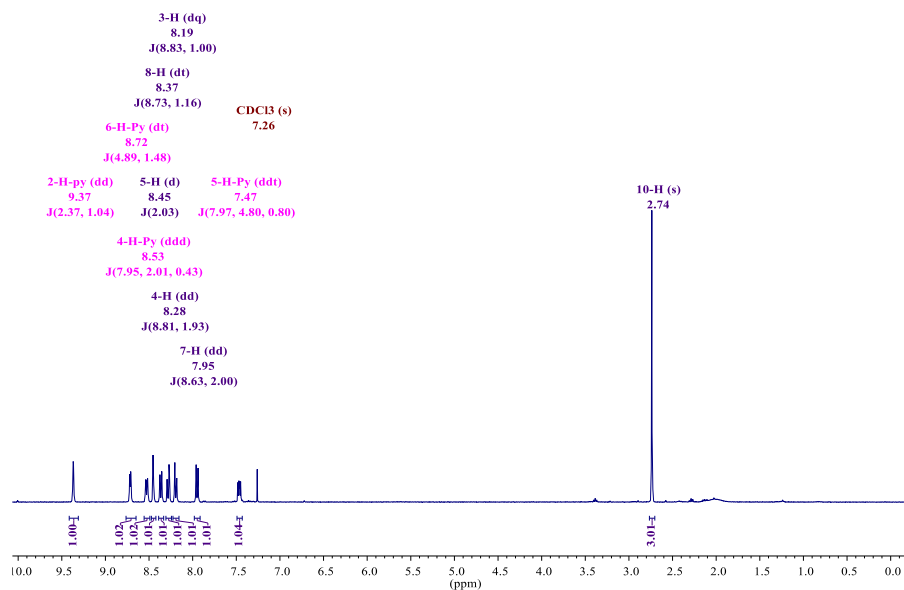
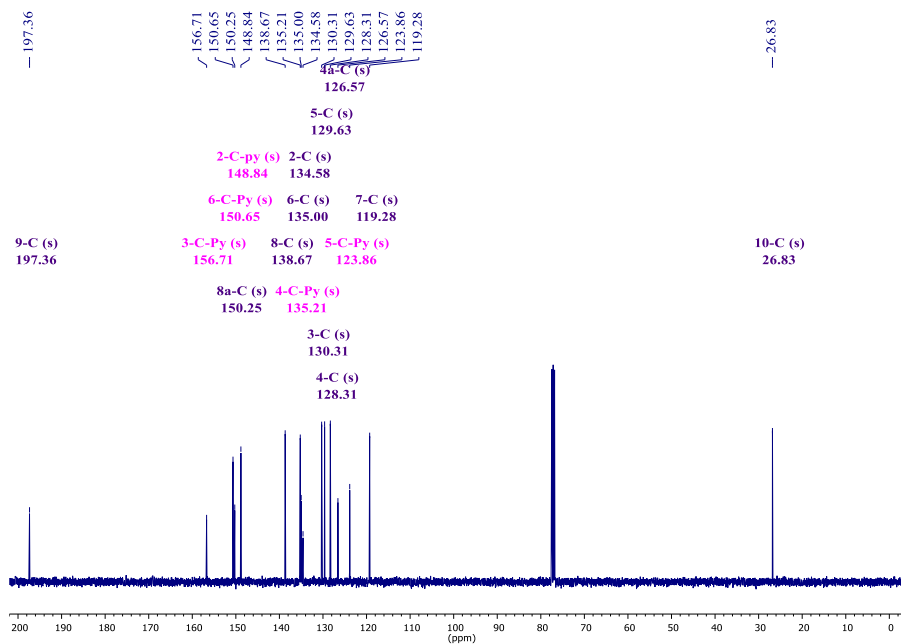
ANEXO 15. Espectro ¹H-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina **5a**.ANEXO 16. Espectro de ¹³C-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-2-il)quinolina **5a**.

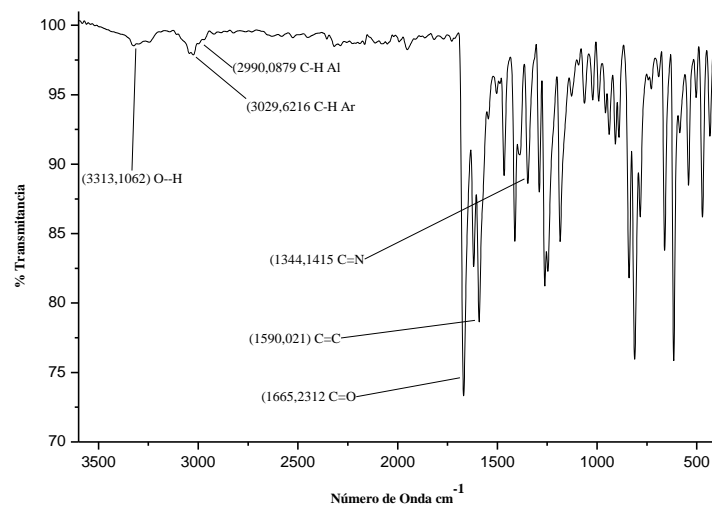


ANEXO 17. Espectro infrarrojo de la 6-acetil-2-(piridin-3-il)quinolina **5b**.

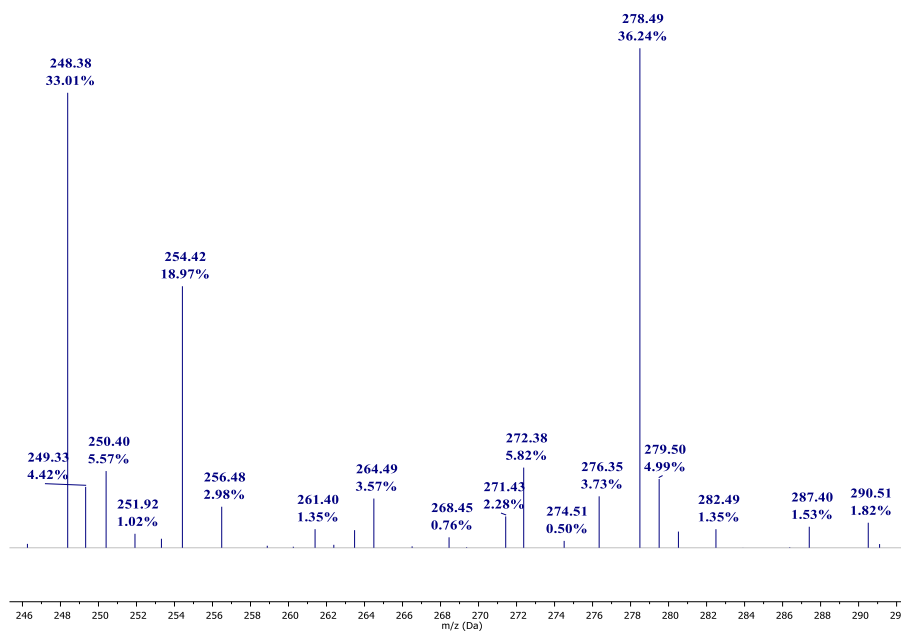


ANEXO 18. Espectro de masas de la 6-acetil-2-(piridin-3-il)quinolina **5b**.

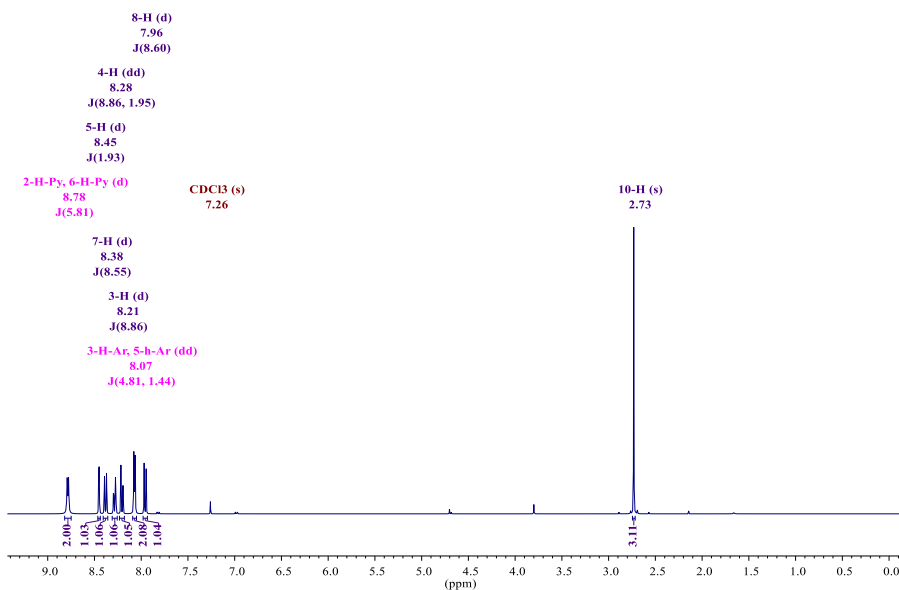
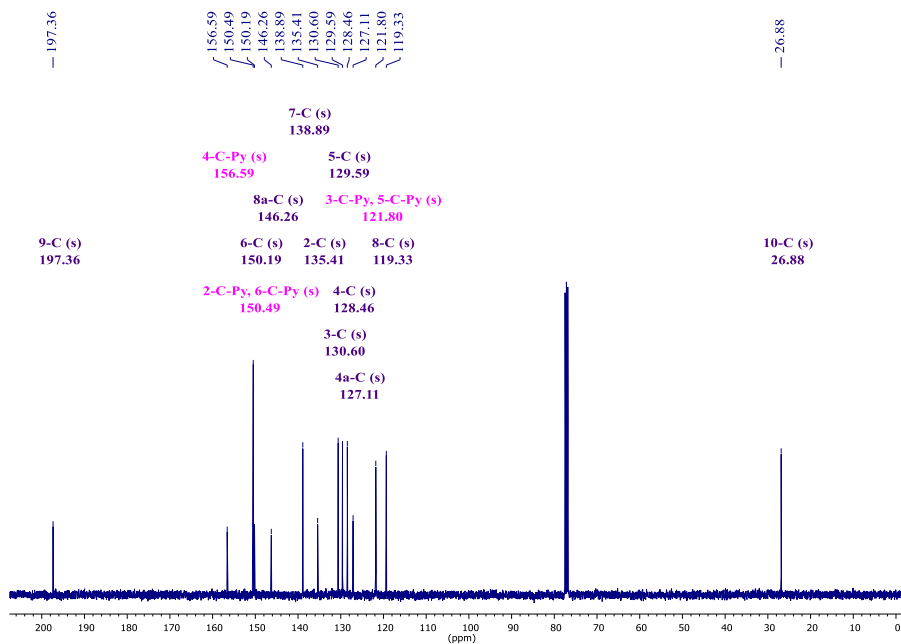
ANEXO 19. Espectro ¹H-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-3-il)quinolina **5b**.ANEXO 20. Espectro de ¹³C-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-3-il)quinolina **5b**.

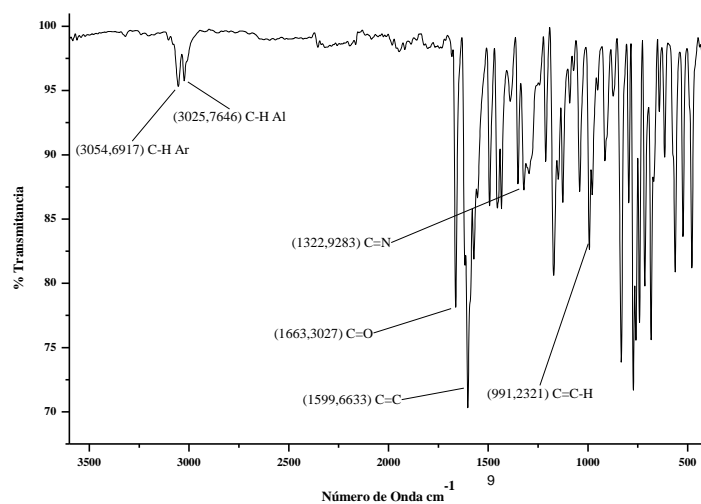


ANEXO 21. Espectro infrarrojo de la 6-acetil-2-(piridin-4-il)quinolina **5c**.

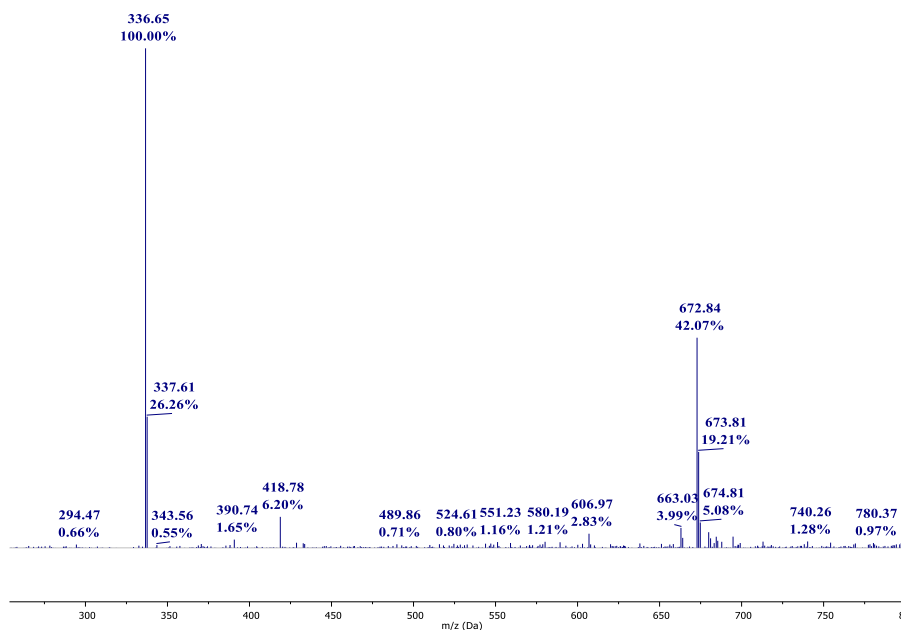


ANEXO 22. Espectro de masas de la 6-acetil-2-(piridin-4-il)quinolina **5c**.

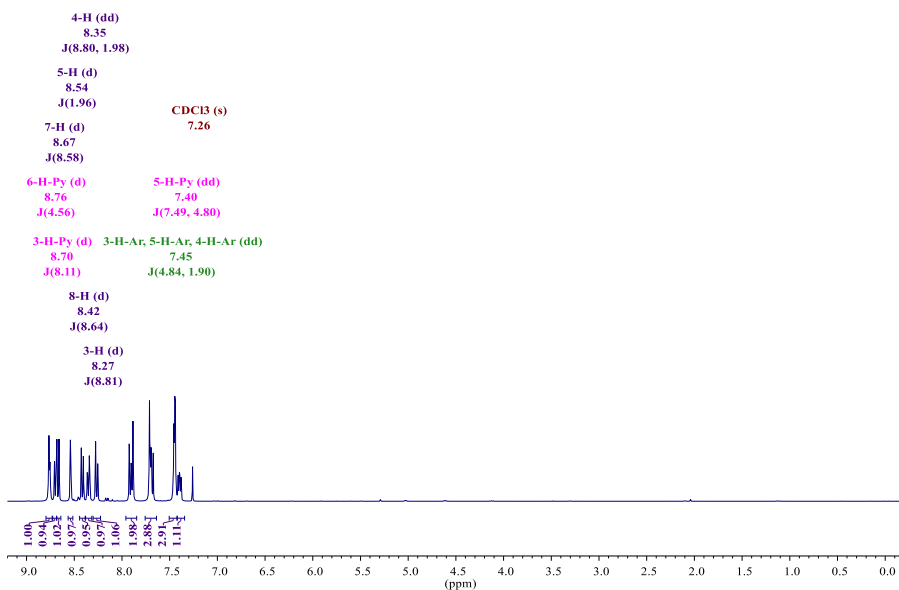
ANEXO 23. Espectro ¹H-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-4-il)quinolina **5c**.ANEXO 24. Espectro de ¹³C-RMN de la 6-acetil-2-(piridin-4-il)quinolina **5c**.



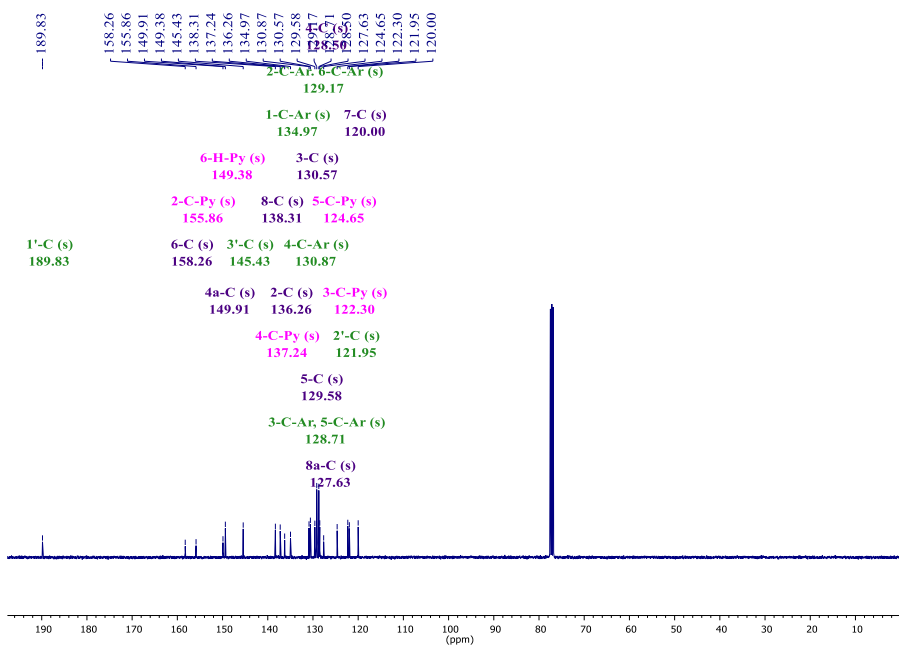
ANEXO 25. Espectro infrarrojo del híbrido (*E*)-3-fenil-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7a**.



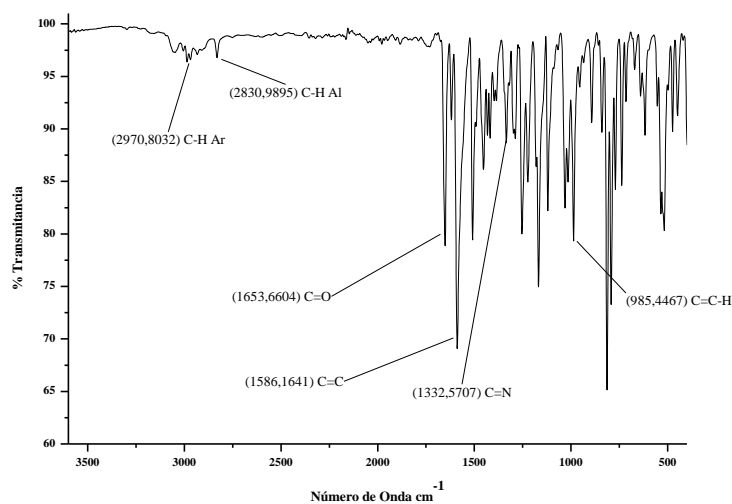
ANEXO 26. Espectro de masas del híbrido (*E*)-3-fenil-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7a**.



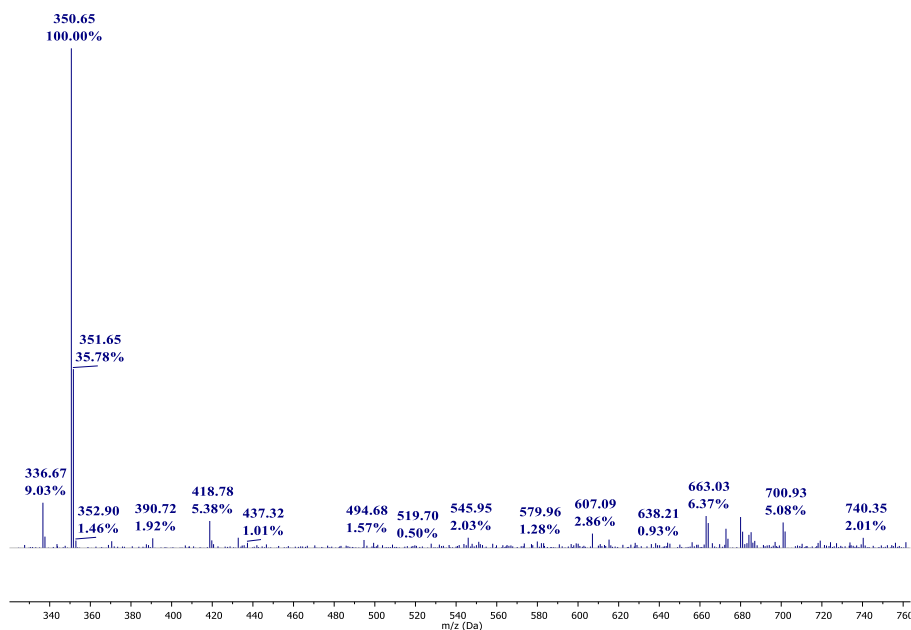
ANEXO 27. Espectro ¹H-RMN del híbrido (*E*)-3-fenil-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7a**.



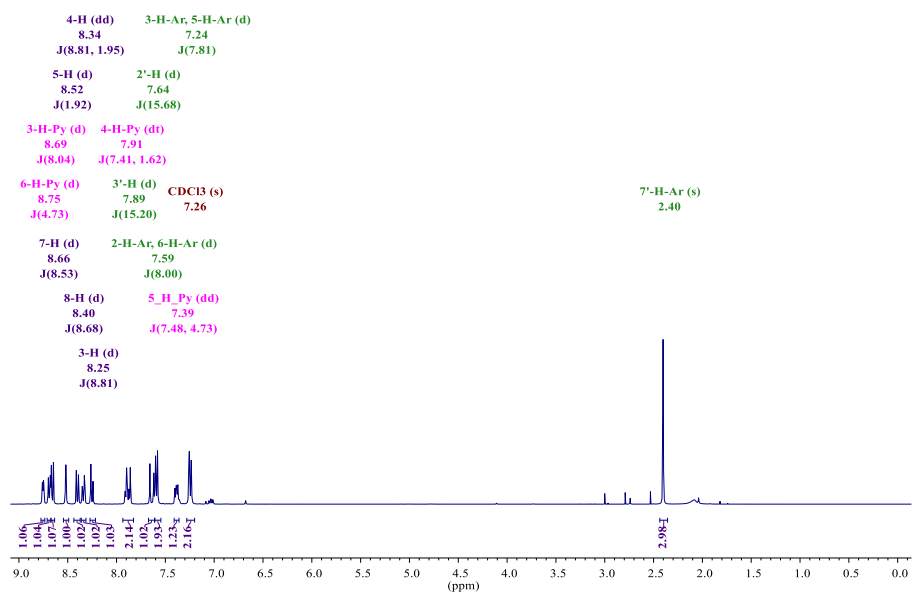
ANEXO 28. Espectro de ¹³C-RMN del híbrido (*E*)-3-fenil-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7a**.



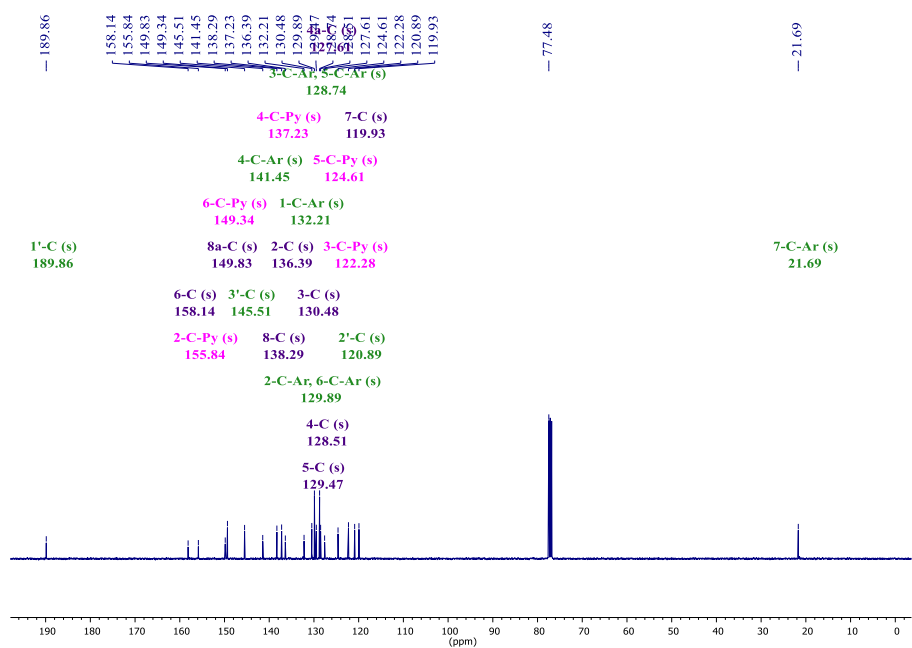
ANEXO 29. Espectro infrarrojo del híbrido (*E*)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7b**.



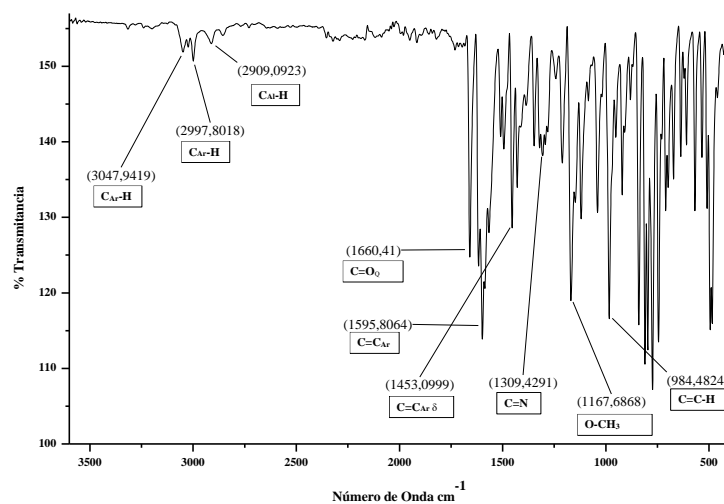
ANEXO 30. Espectro de masas del híbrido (*E*)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7b**.



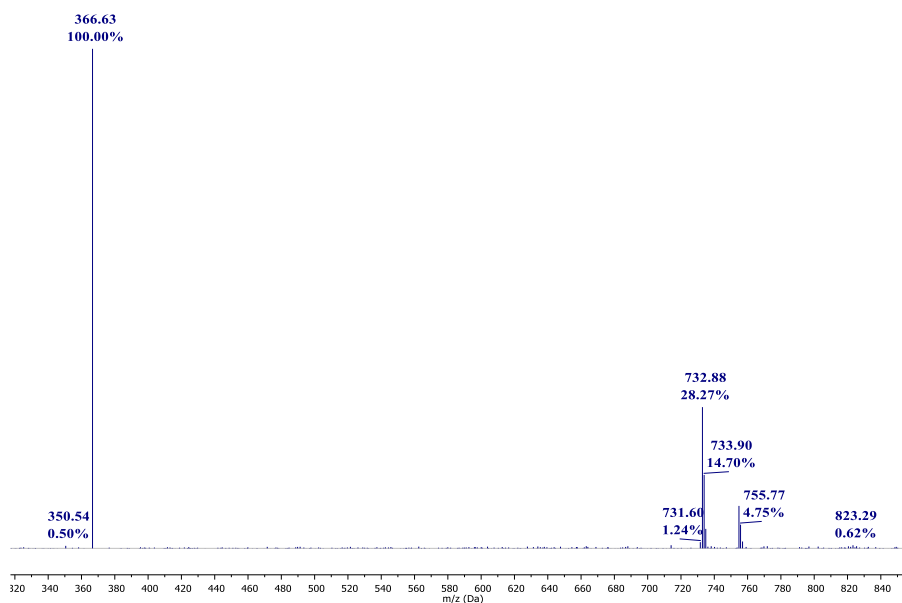
ANEXO 31. Espectro ¹H-RMN del híbrido (*E*)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7b**.



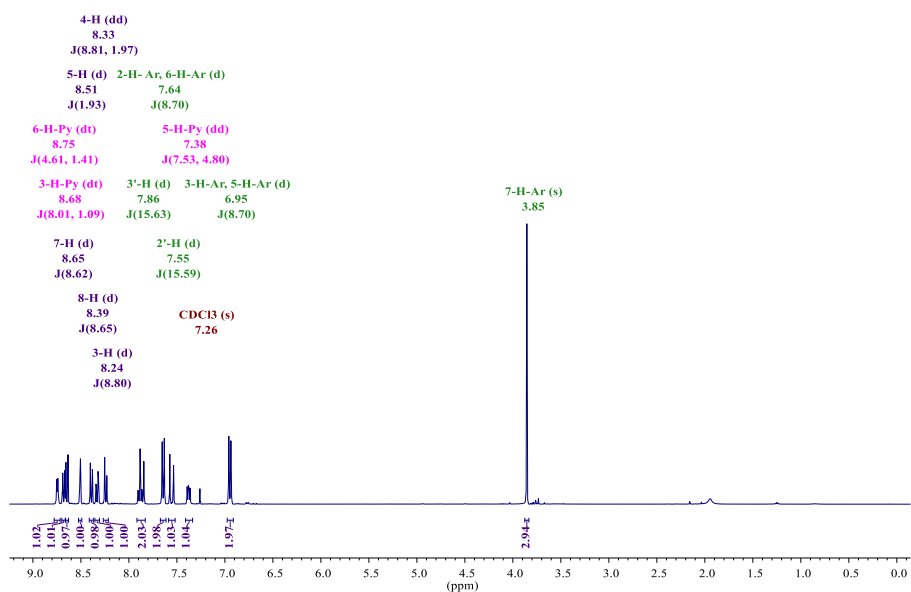
ANEXO 32. Espectro de ¹³C-RMN del híbrido (*E*)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7b**.



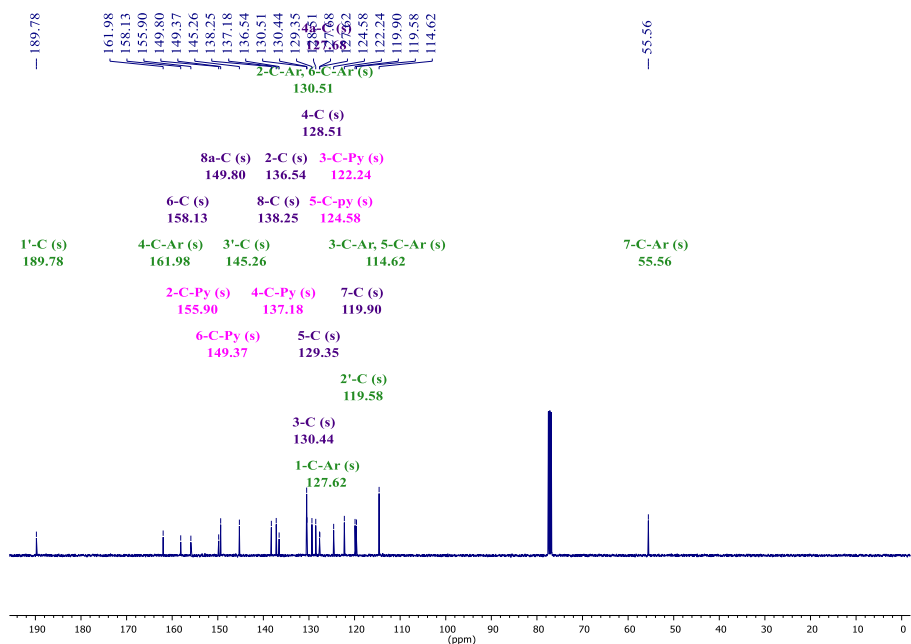
ANEXO 33. Espectro infrarrojo del híbrido (*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7c**.



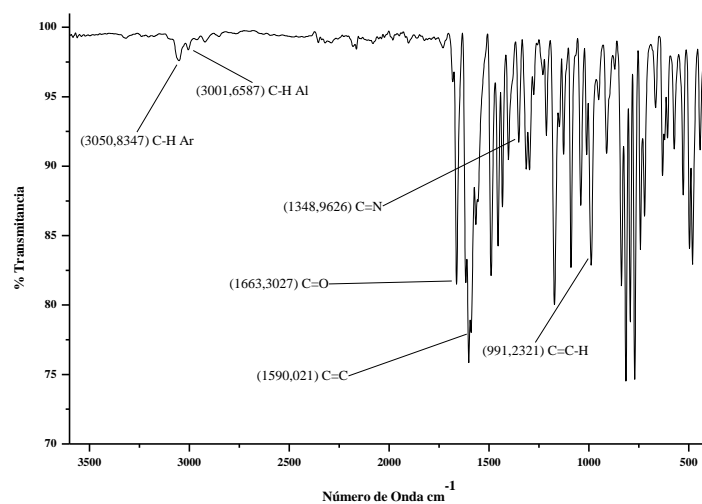
ANEXO 34. Espectro de masas del híbrido (*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7c**.



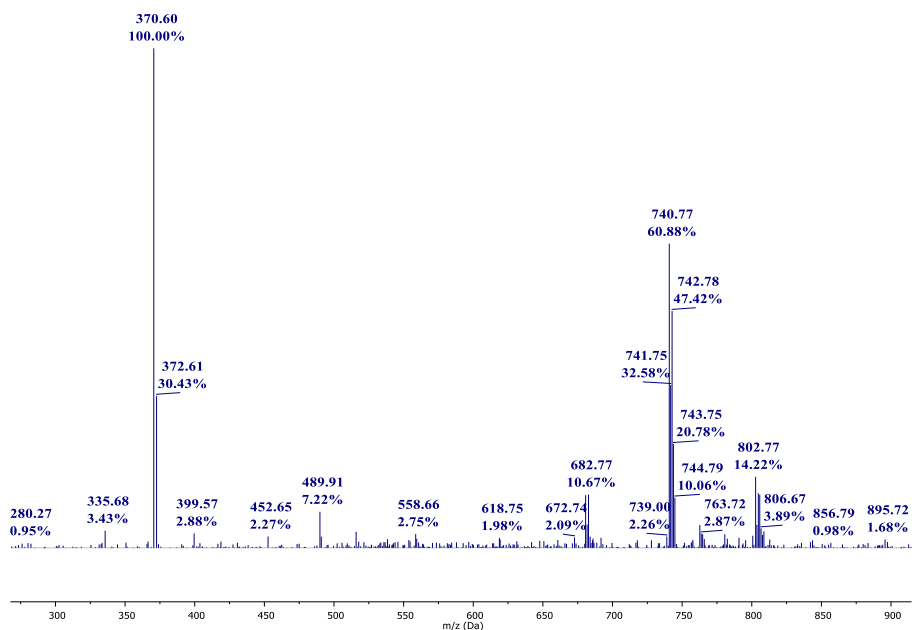
ANEXO 35. Espectro ¹H-RMN del híbrido (*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7c**.



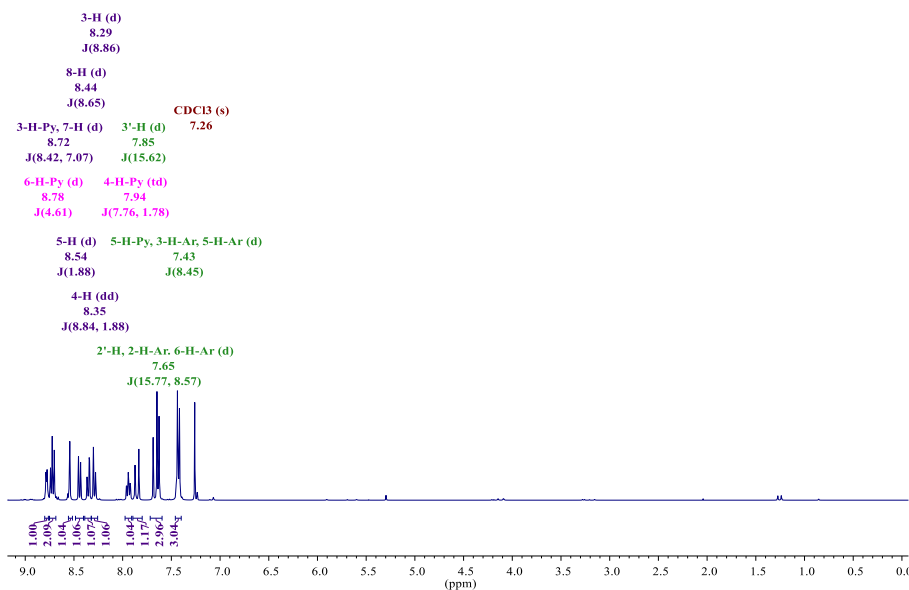
ANEXO 36. Espectro de ¹³C-RMN del híbrido (*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7c**.



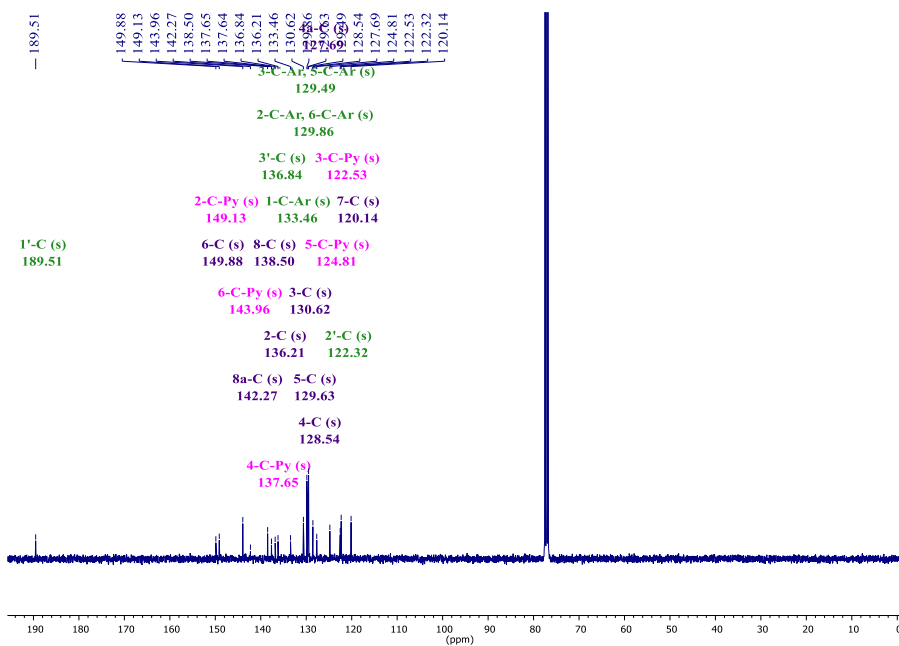
ANEXO 37. Espectro infrarrojo del híbrido (*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7d**.



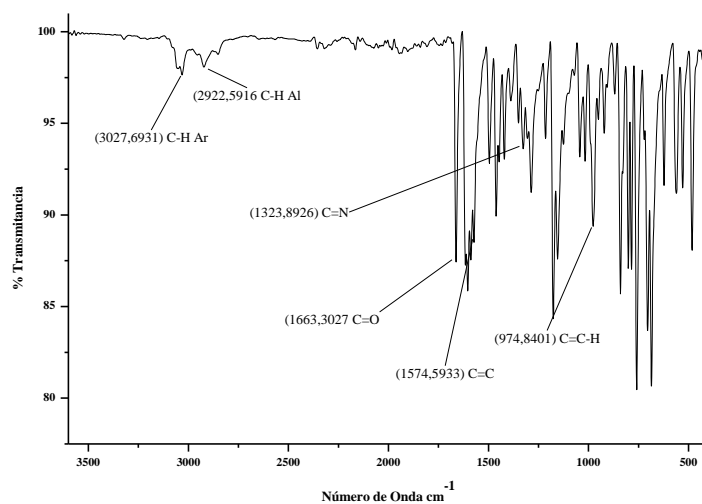
ANEXO 38. Espectro de masas del híbrido (*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7d**.



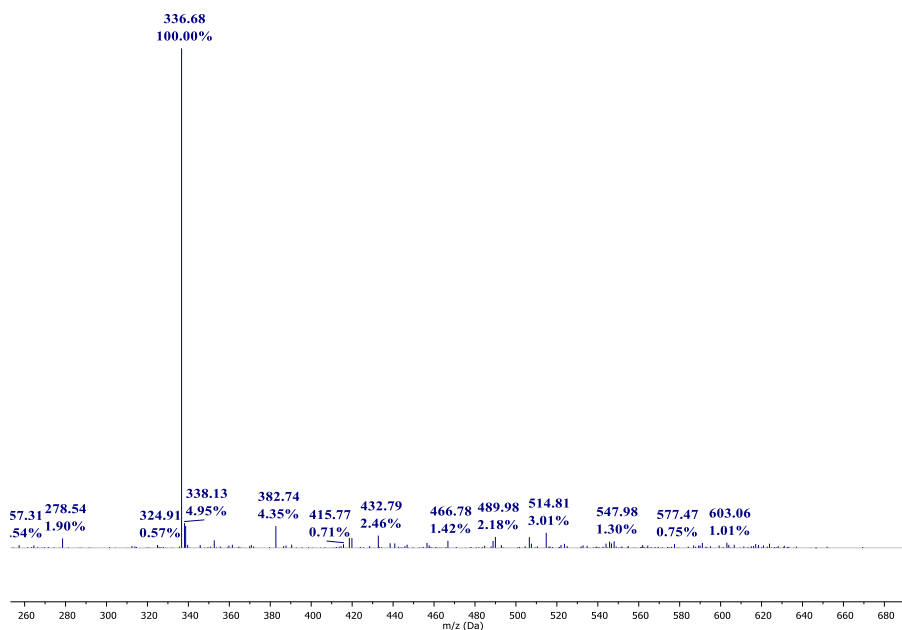
ANEXO 39. Espectro ¹H-RMN del híbrido (*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7d**.



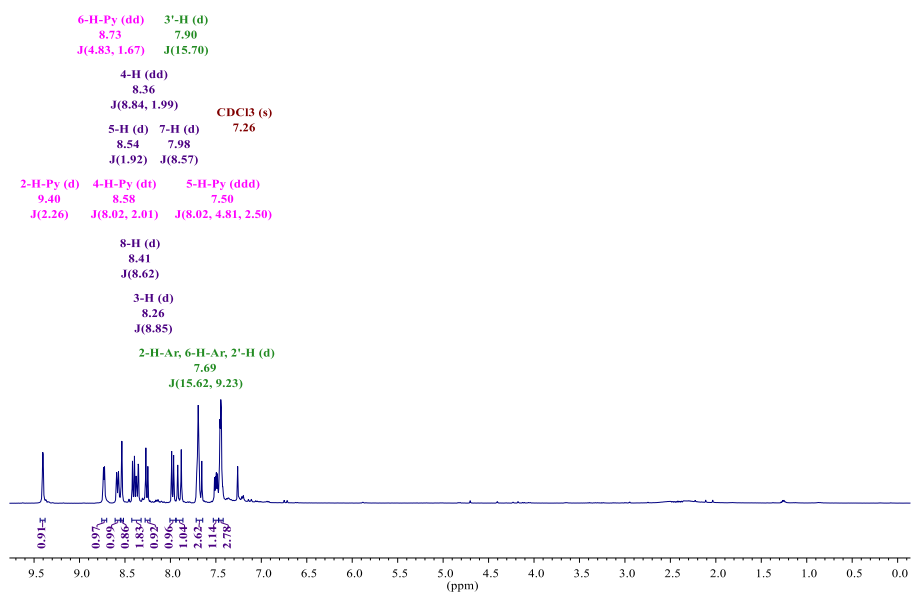
ANEXO 40. Espectro de ¹³C-RMN del híbrido (*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-2-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7d**.



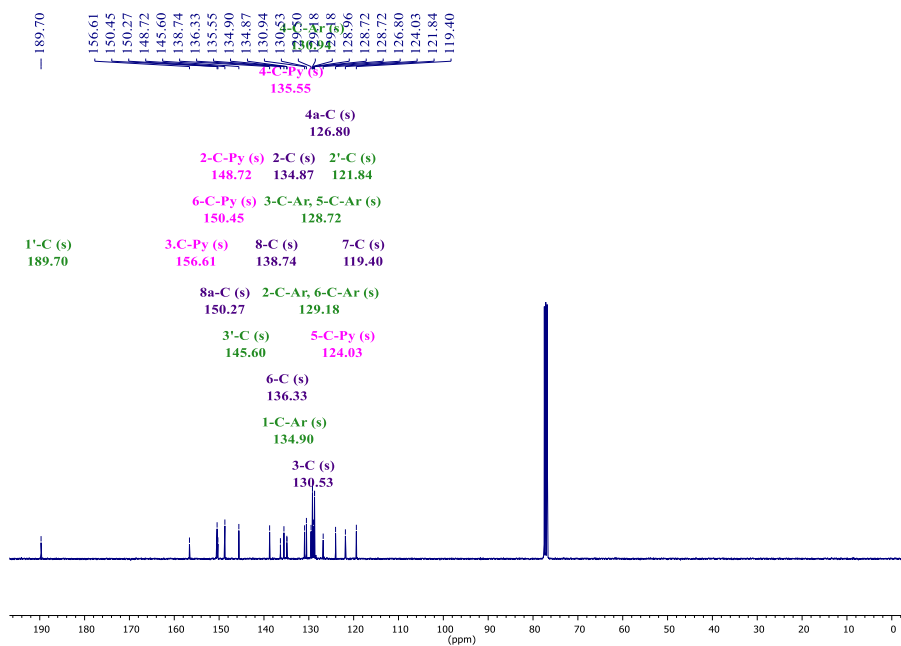
ANEXO 41. Espectro infrarrojo del híbrido (*E*)-3-fenil-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7e**.



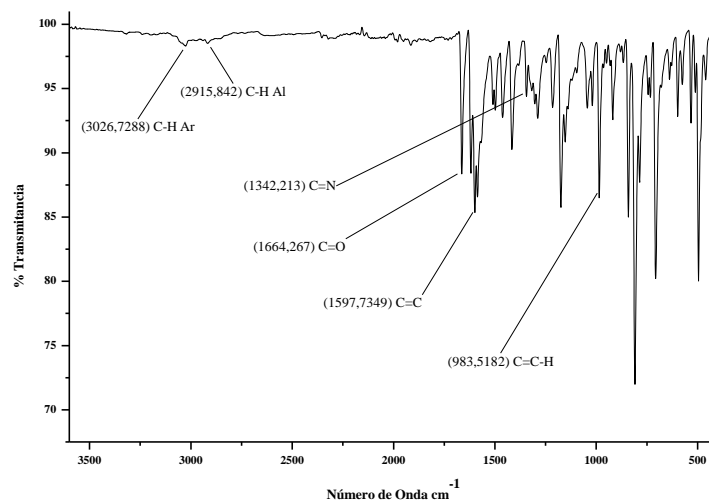
ANEXO 42. Espectro de masas del híbrido (*E*)-3-fenil-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7e**.



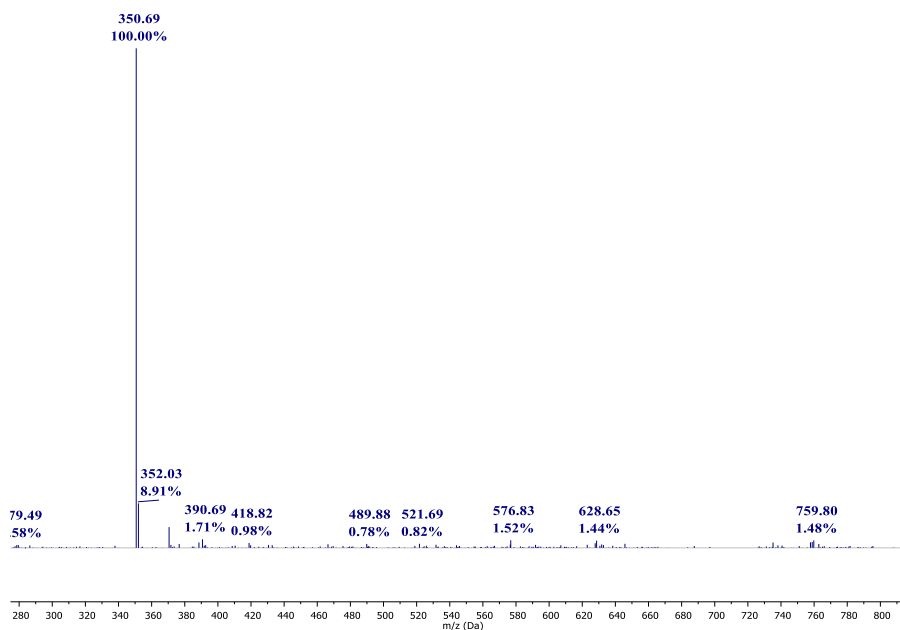
ANEXO 43. Espectro ¹H-RMN del híbrido (*E*)-3-fenil-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7e**.



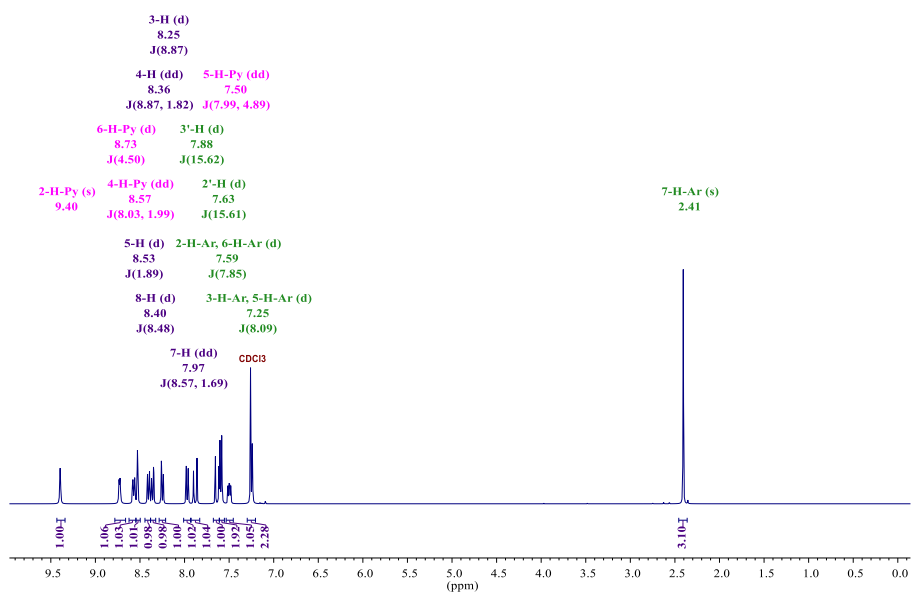
ANEXO 44. Espectro de ¹³C-RMN del híbrido (*E*)-3-fenil-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7e**.



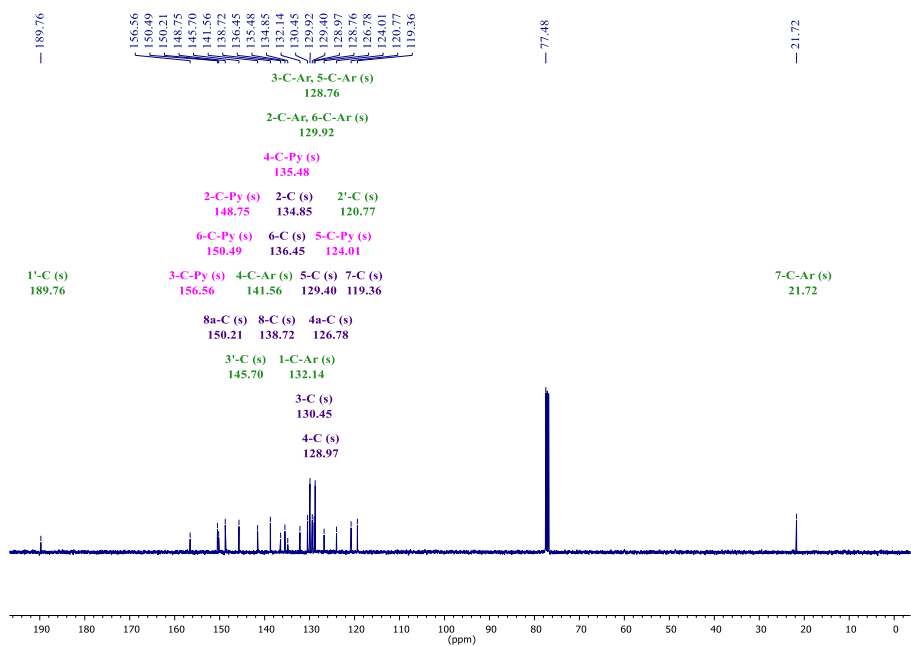
ANEXO 45. Espectro infrarrojo del híbrido (*E*)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7f**.



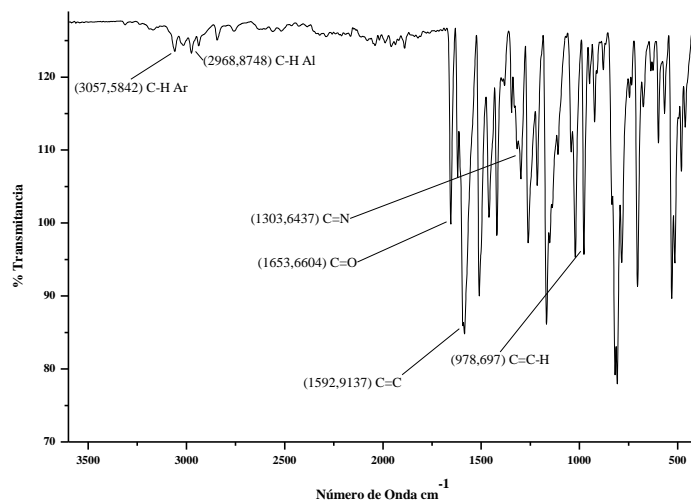
ANEXO 46. Espectro de masas del híbrido (*E*)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7f**.



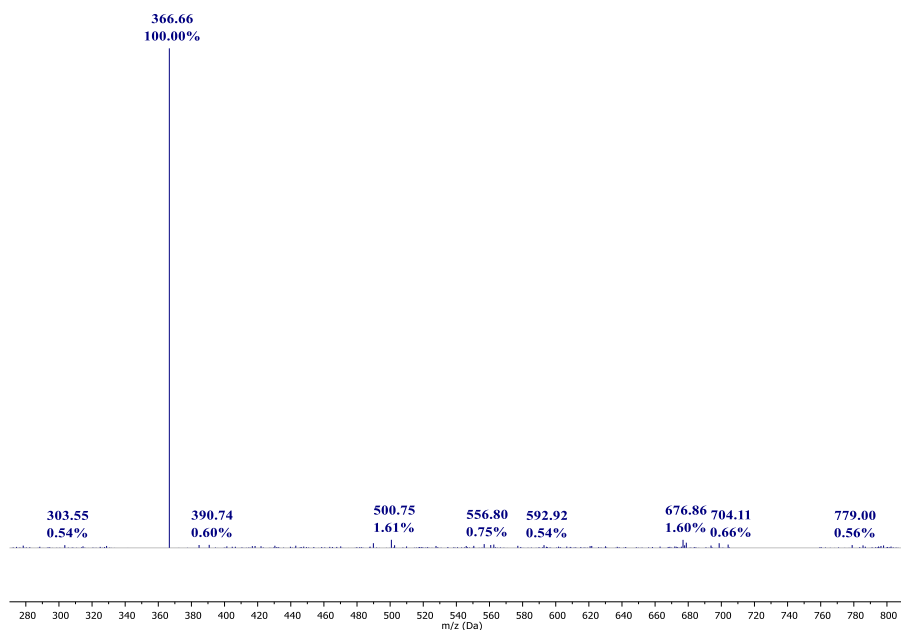
ANEXO 47. Espectro ^1H -RMN del híbrido (*E*)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7f**.



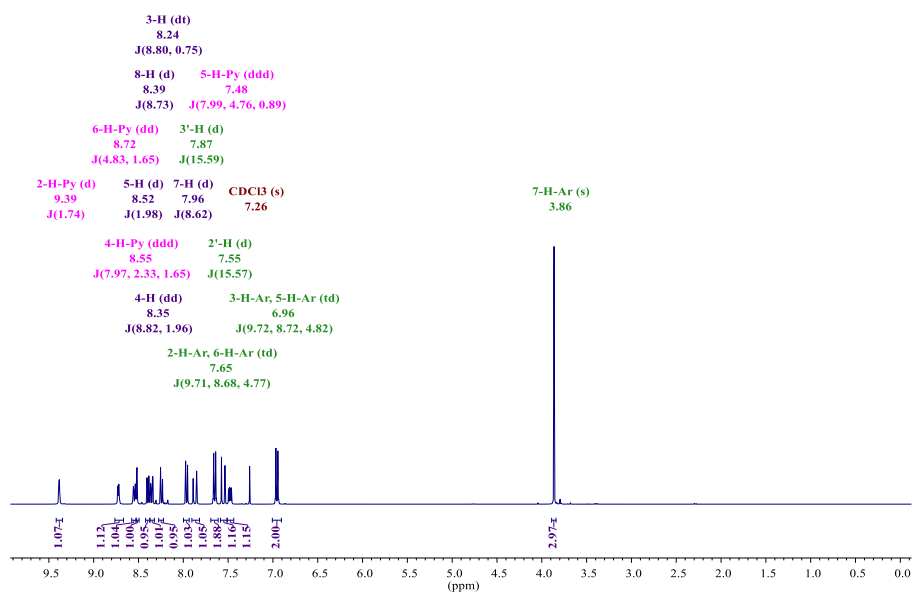
ANEXO 48. Espectro de ^{13}C -RMN del híbrido (*E*)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7f**.



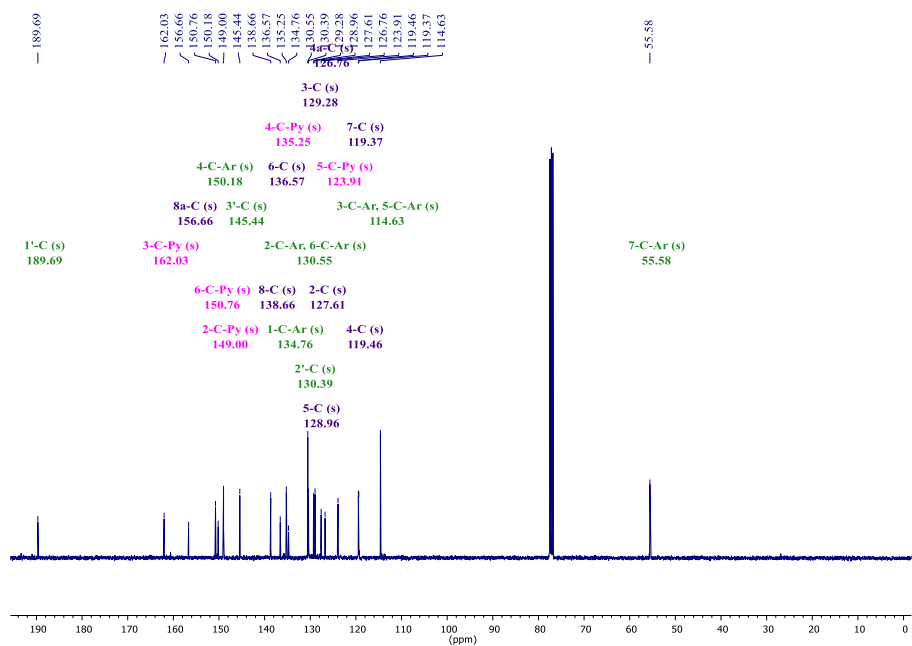
ANEXO 49. Espectro infrarrojo del híbrido (*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7g**.



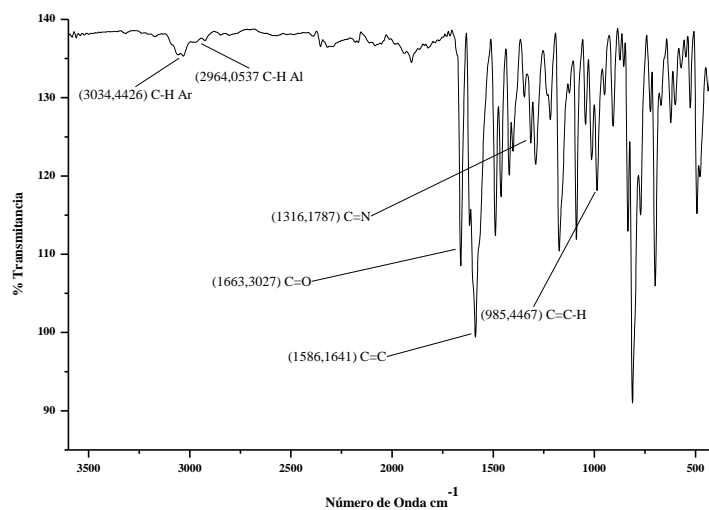
ANEXO 50. Espectro de masas del híbrido (*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7g**.



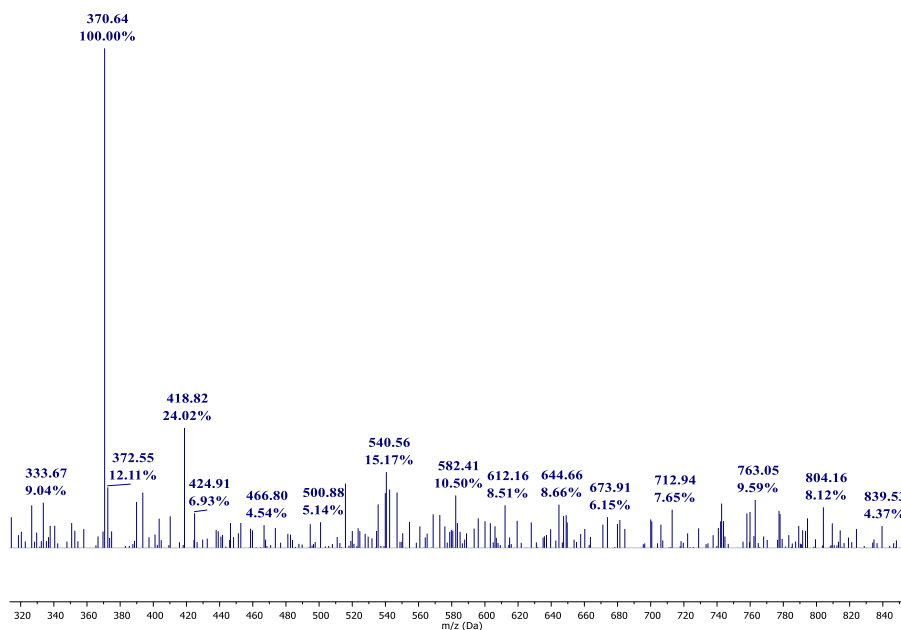
ANEXO 51. Espectro ¹H-RMN del híbrido (*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7g**.



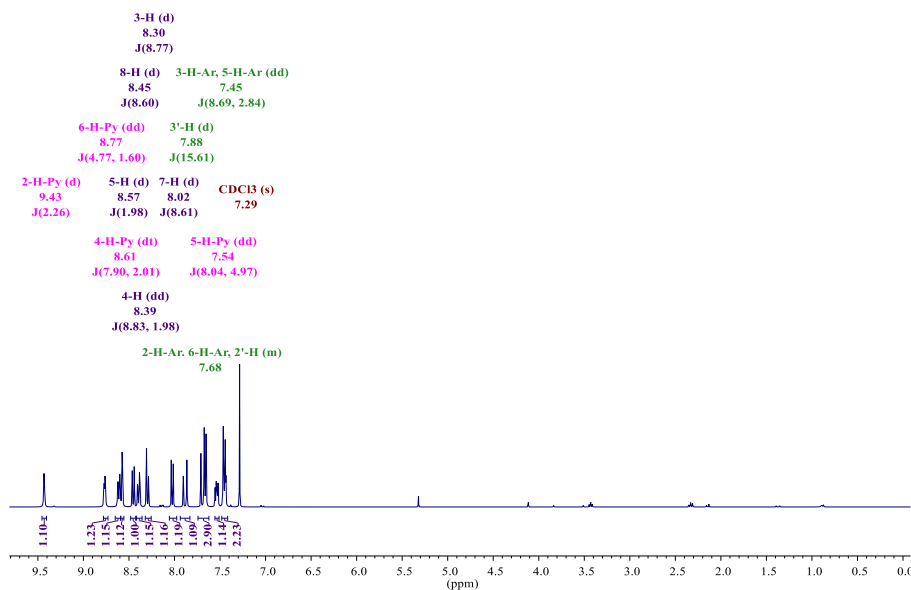
ANEXO 52. Espectro de ¹³C-RMN del híbrido (*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7g**.



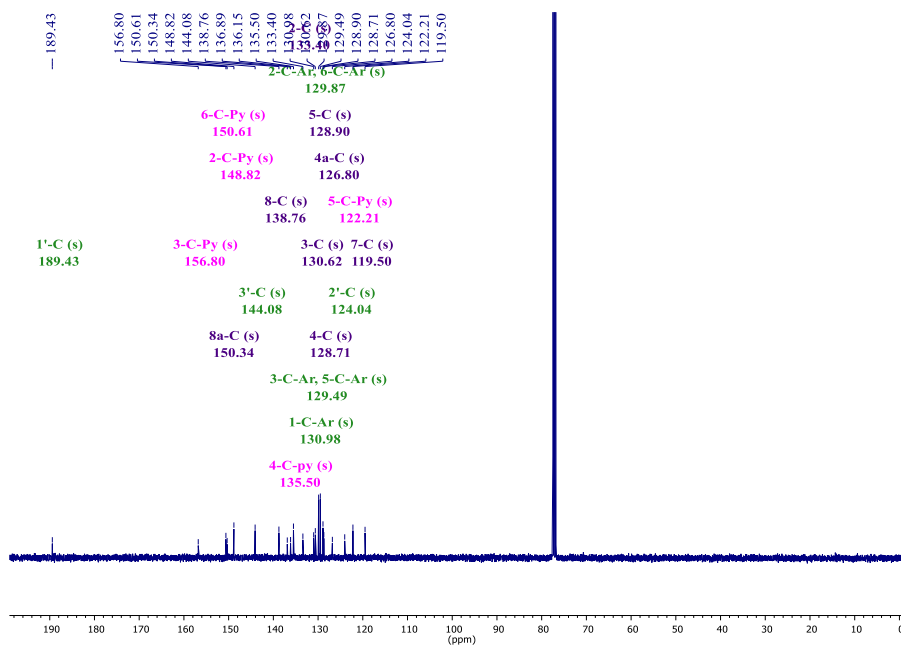
ANEXO 53. Espectro infrarrojo del híbrido (*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7h**.



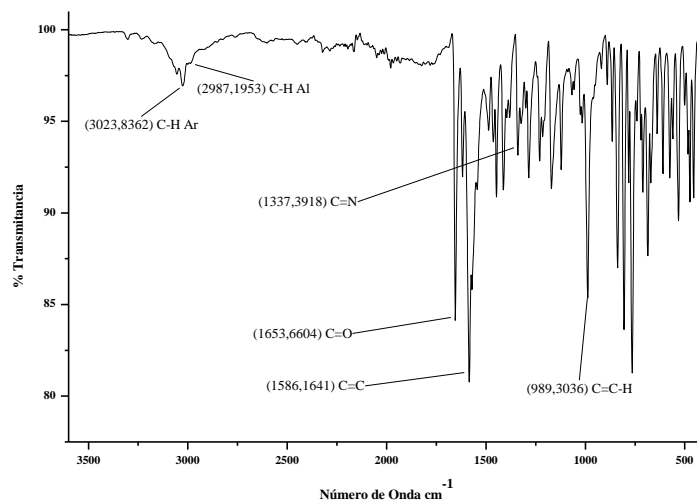
ANEXO 54. Espectro de masas del híbrido (*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7h**.



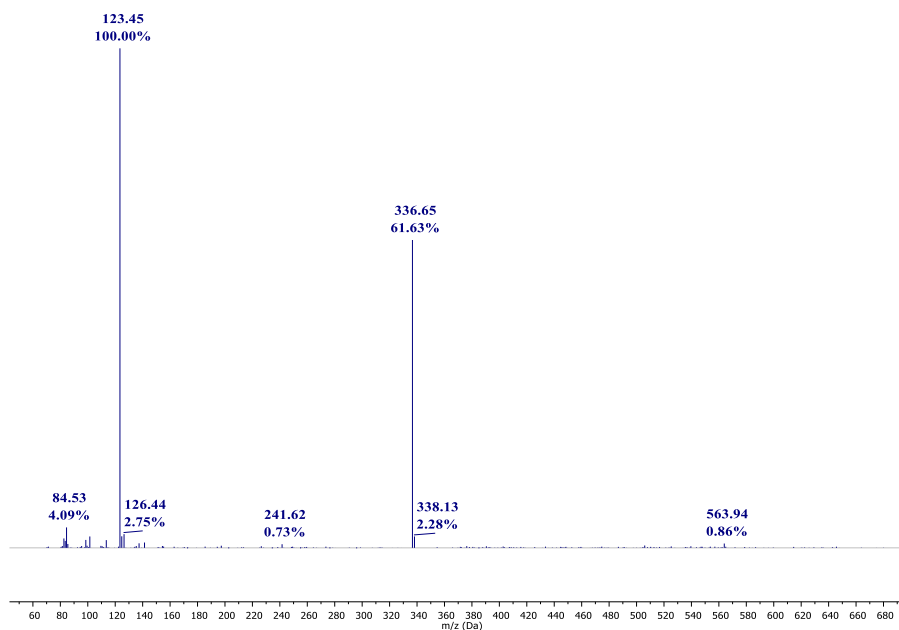
ANEXO 55. Espectro ¹H-RMN del híbrido (*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7h**.



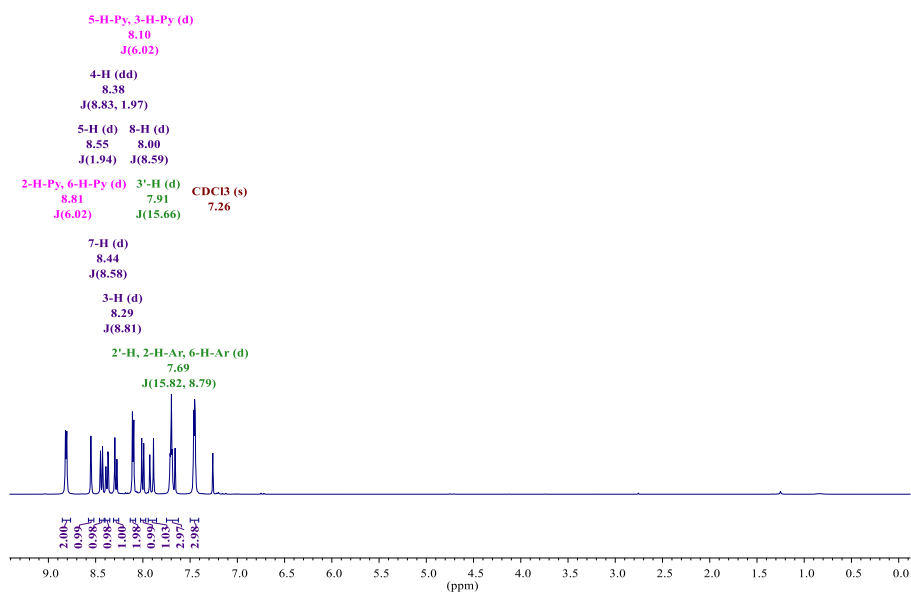
ANEXO 56. Espectro de ¹³C-RMN del híbrido (*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-3-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7h**.



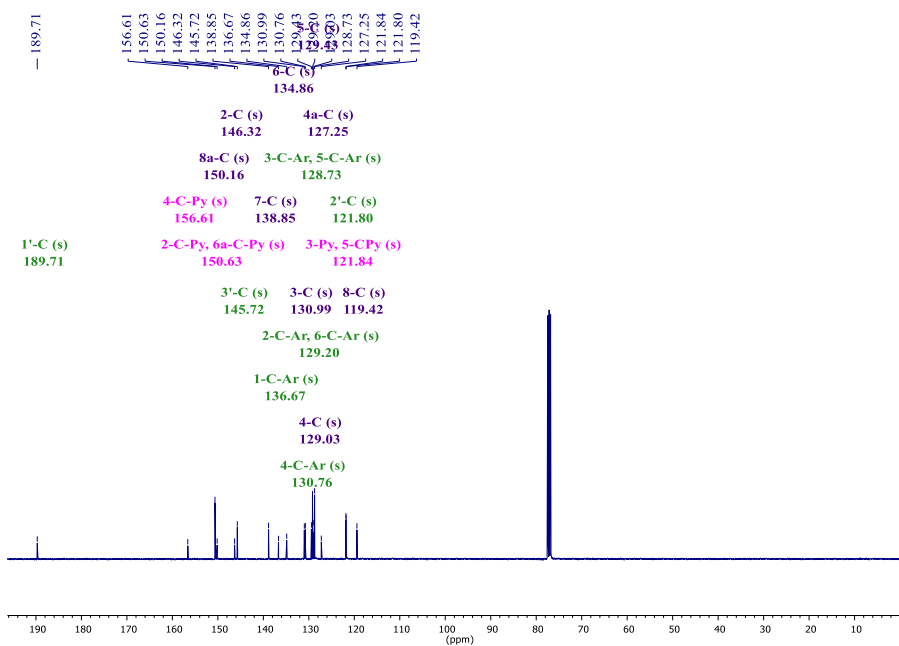
ANEXO 57. Espectro infrarrojo del híbrido (*E*)-3-fenil-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7i**.



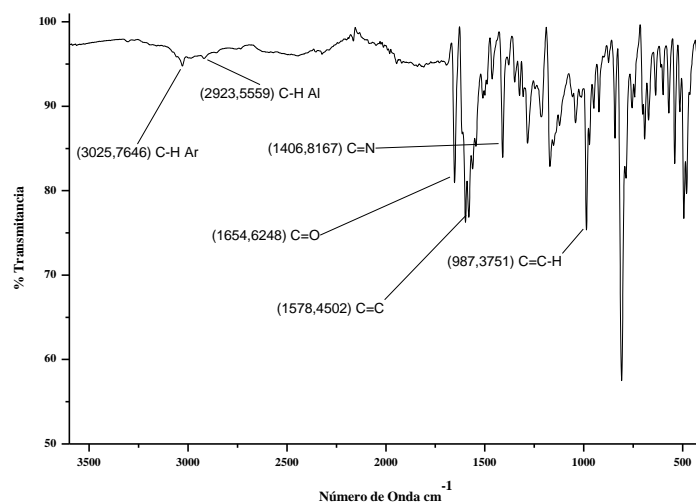
ANEXO 58. Espectro de masas del híbrido (*E*)-3-fenil-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7i**.



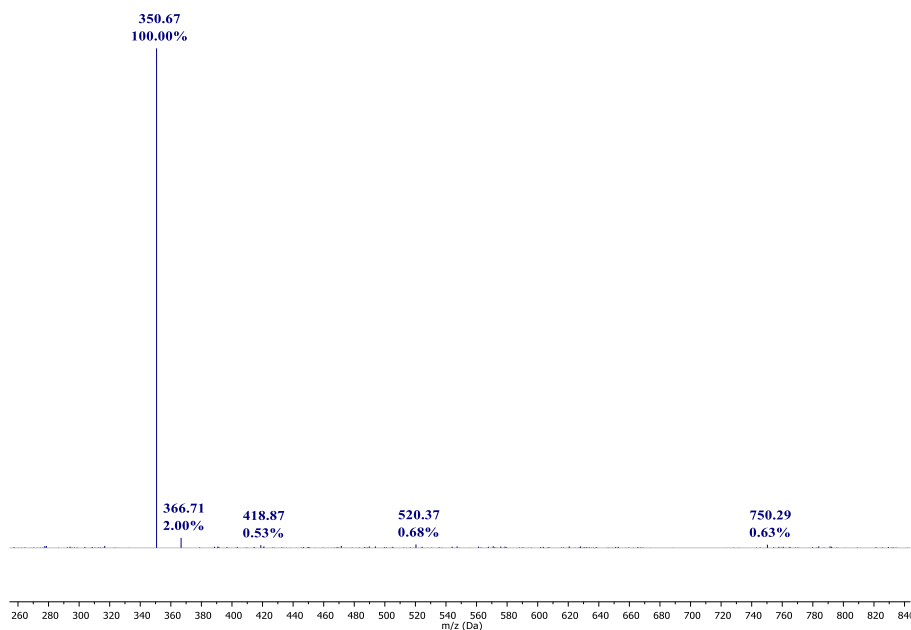
ANEXO 59. Espectro ¹H-RMN del híbrido (*E*)-3-fenil-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7i**.



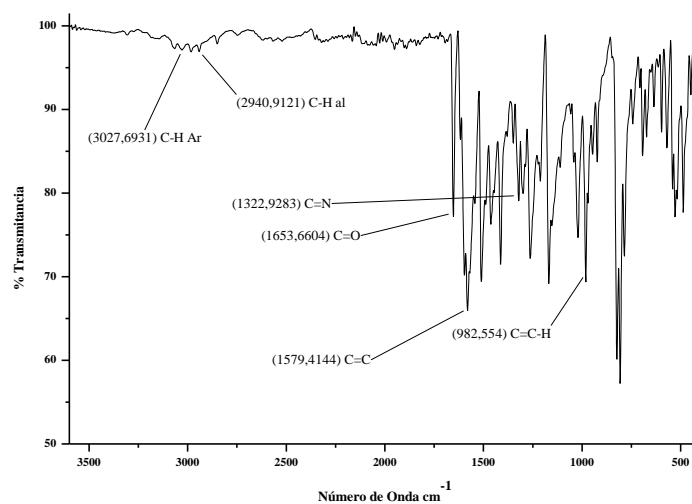
ANEXO 60. Espectro de ¹³C-RMN del híbrido (*E*)-3-fenil-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7i**.



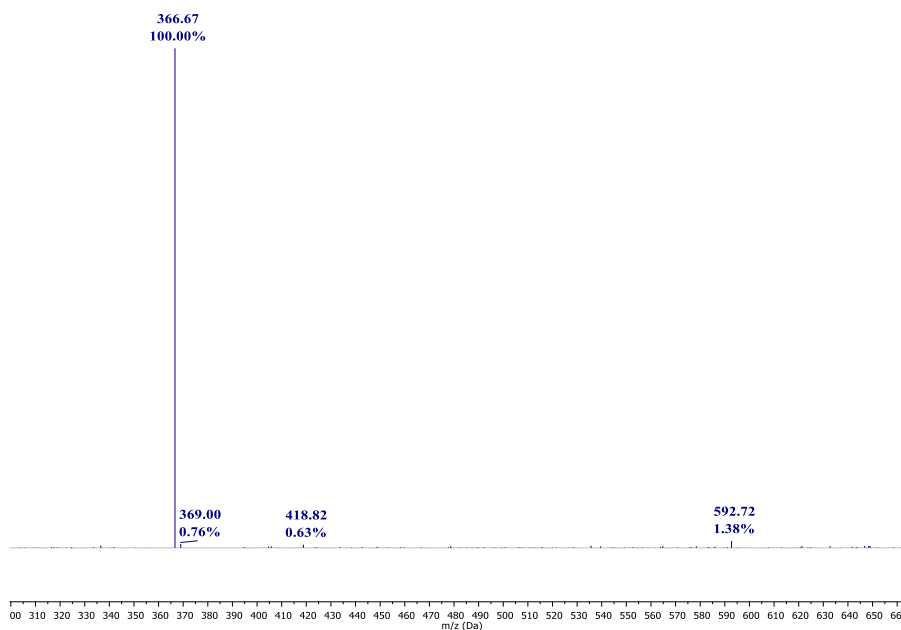
ANEXO 61. Espectro infrarrojo del híbrido (*E*)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7j**.



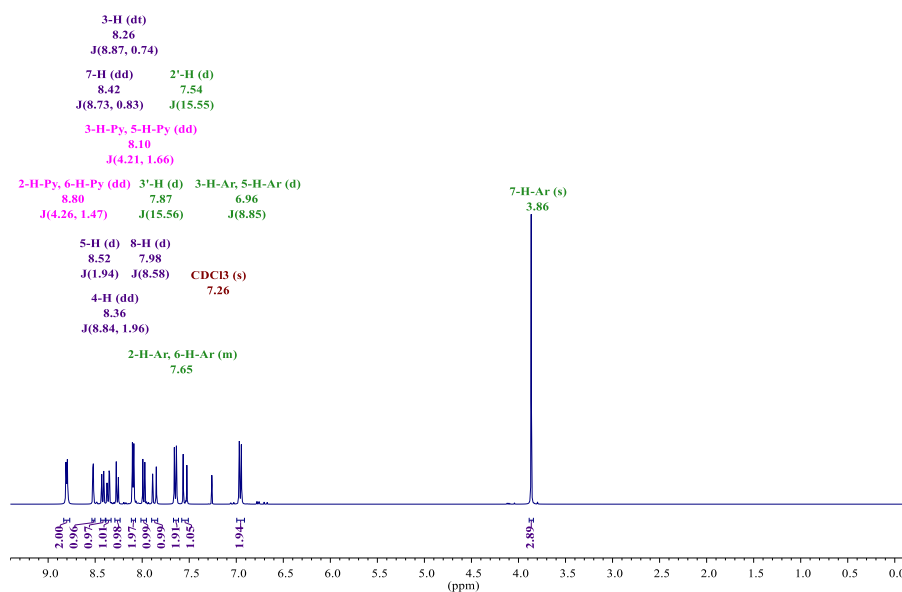
ANEXO 62. Espectro de masas del híbrido (*E*)-3-(4-metilfenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7j**.



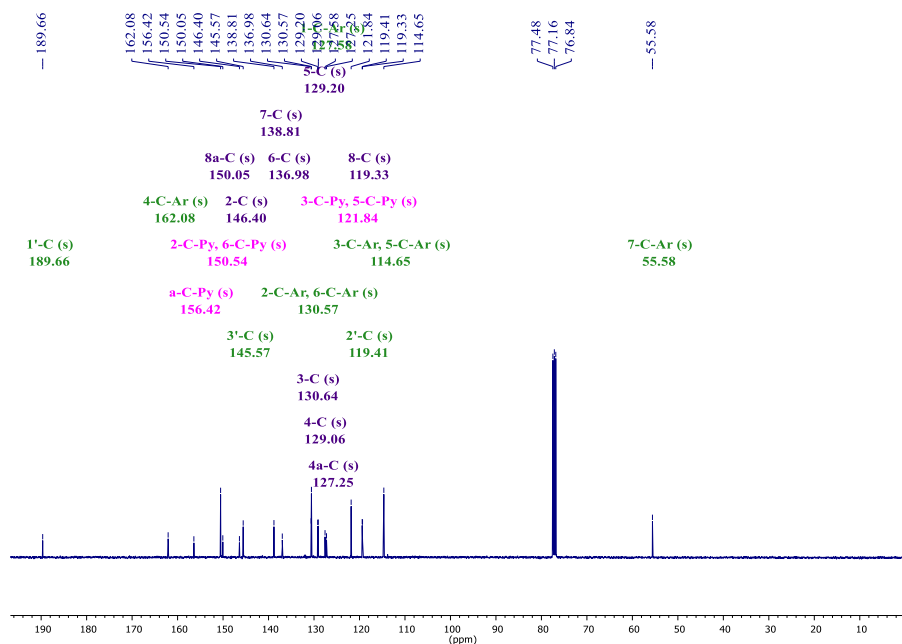
ANEXO 65. Espectro infrarrojo del híbrido (*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7k**.



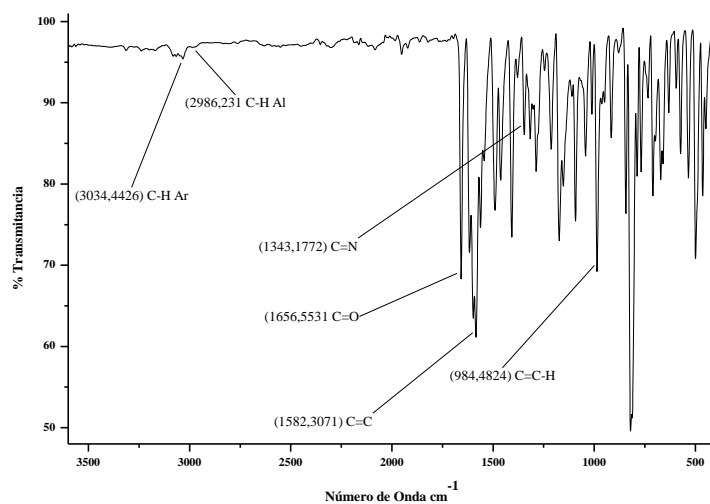
ANEXO 66. Espectro de masas del híbrido (*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7k**.



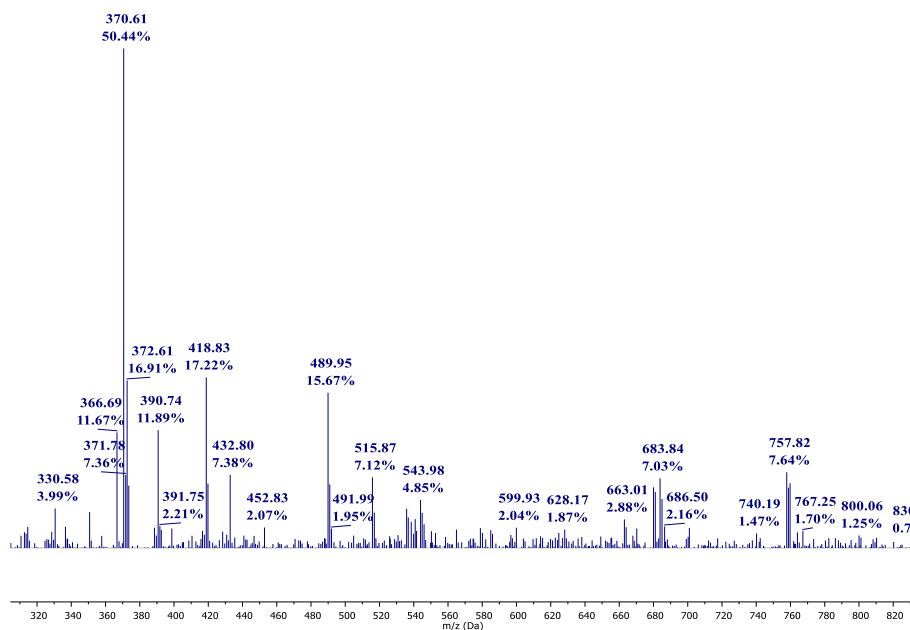
ANEXO 67. Espectro ¹H-RMN del híbrido (*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7k**.



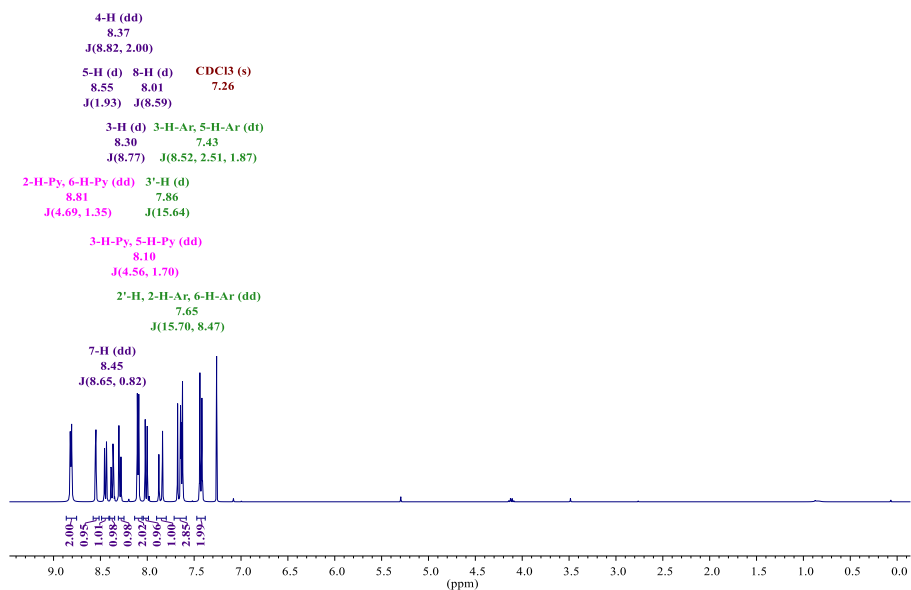
ANEXO 68. Espectro de ¹³C-RMN del híbrido (*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7k**.



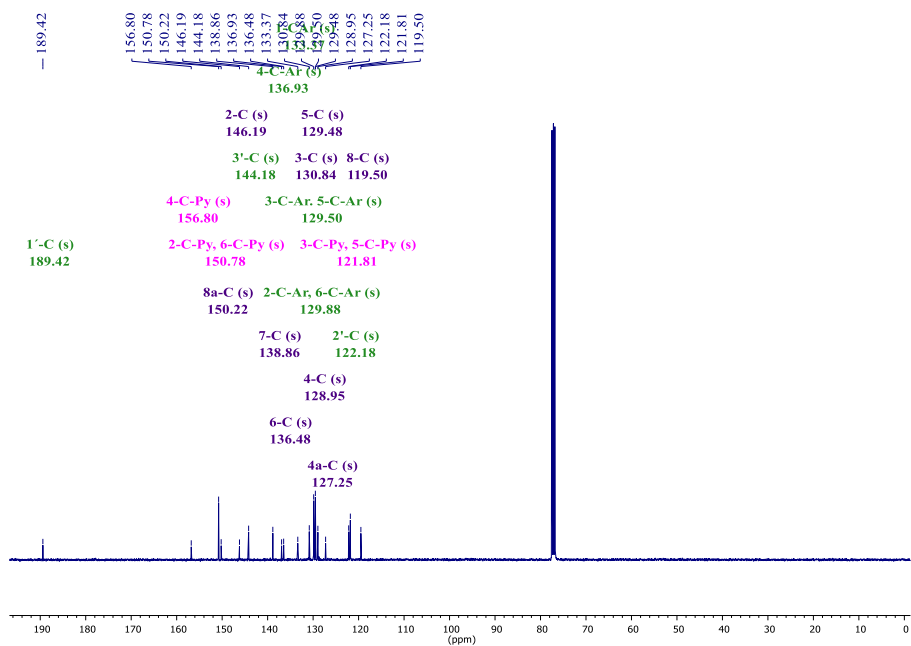
ANEXO 69. Espectro infrarrojo del híbrido (*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7I**.



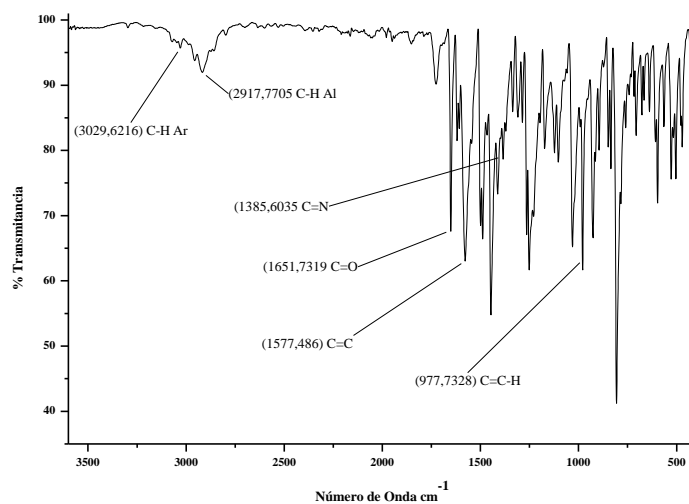
ANEXO 70. Espectro de masas del híbrido (*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7I**.



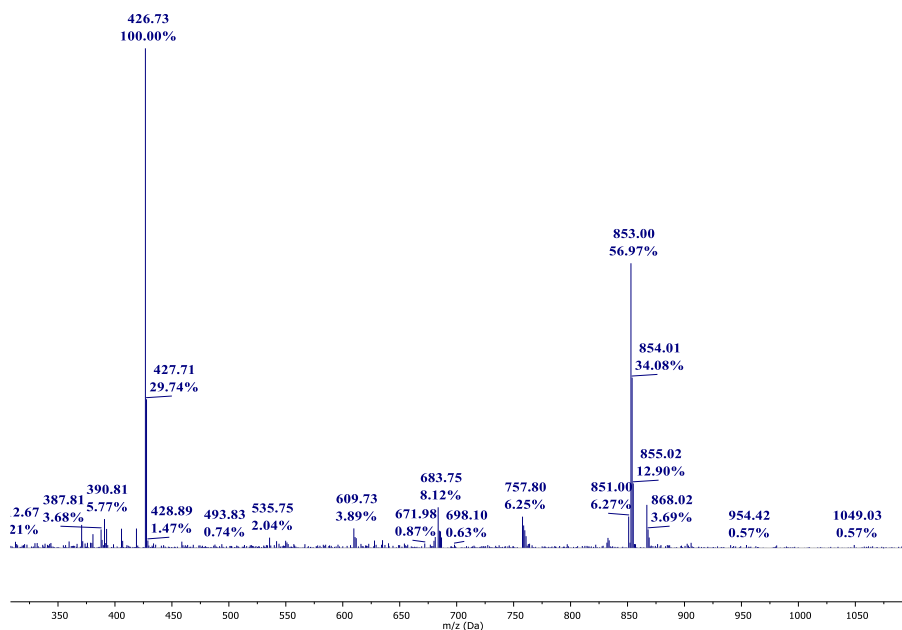
ANEXO 71. Espectro ¹H-RMN del híbrido (*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7l**.



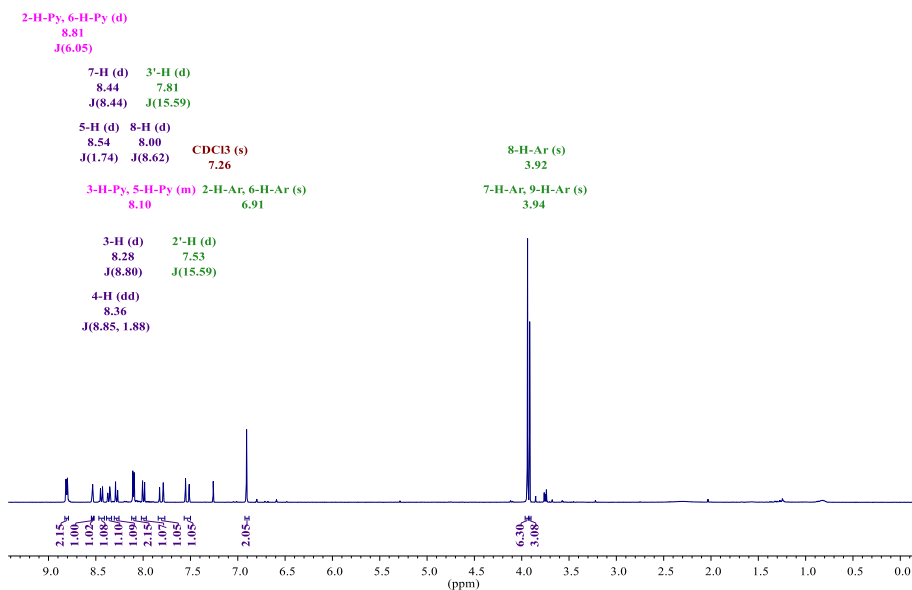
ANEXO 72. Espectro de ¹³C-RMN del híbrido (*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(piridin-4-il)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7l**.



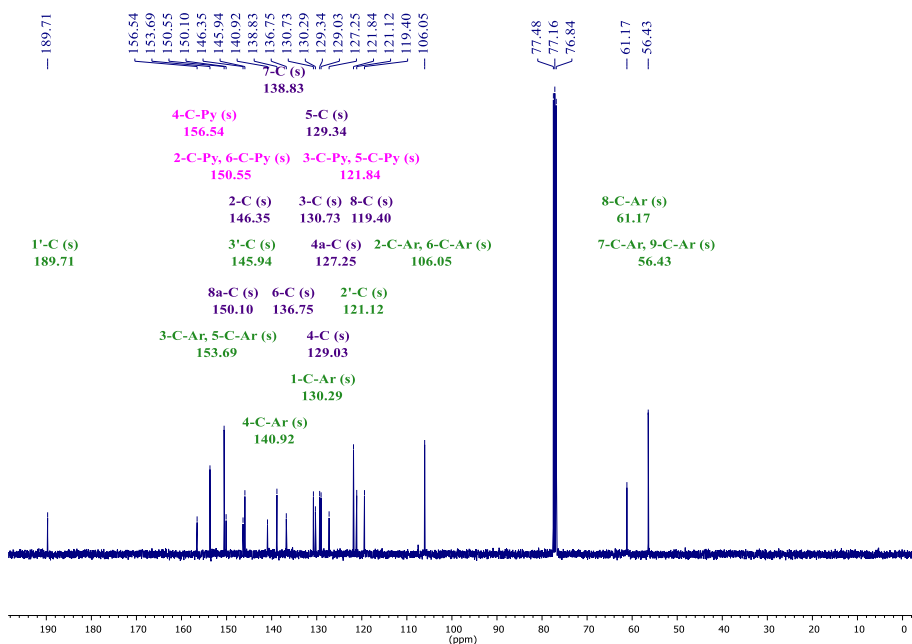
ANEXO 73. Espectro infrarrojo del híbrido (*E*)-1-(2-(piridin-4-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7m**.



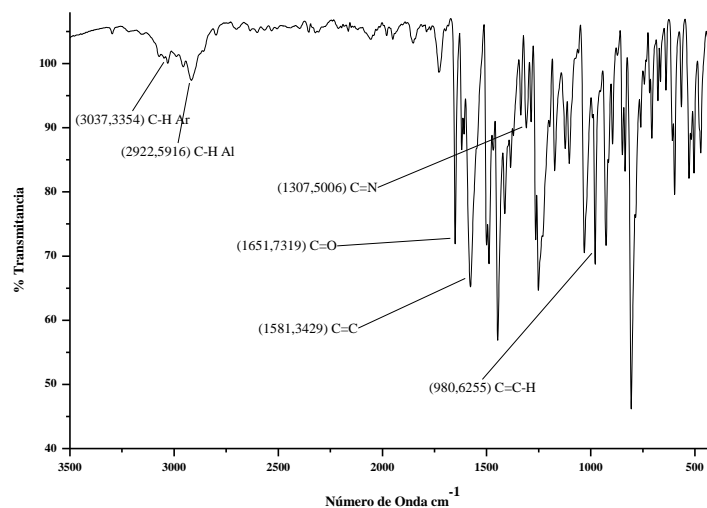
ANEXO 74. Espectro de masas del híbrido (*E*)-1-(2-(piridin-4-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7m**.



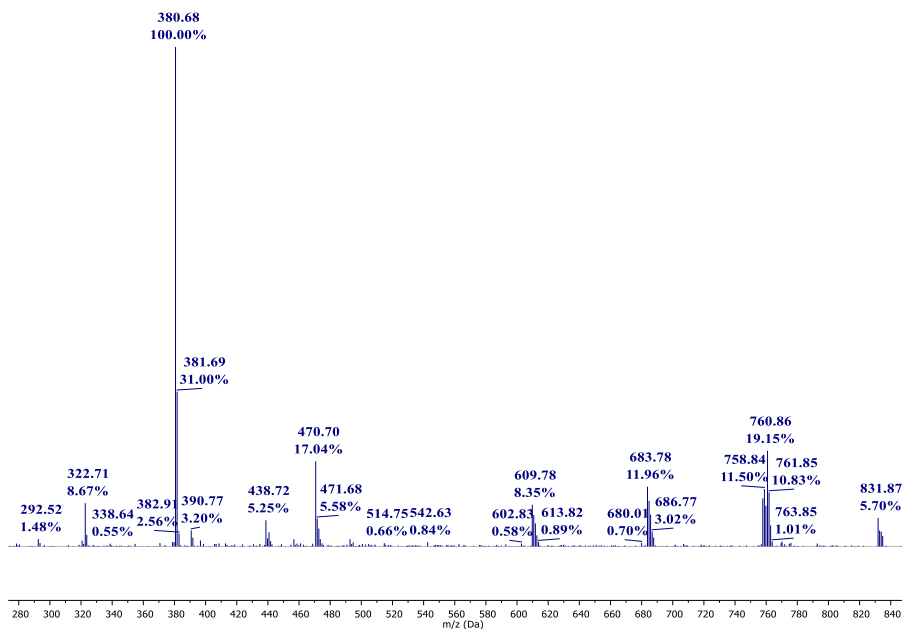
ANEXO 75. Espectro ^1H -RMN del híbrido (*E*)-1-(2-(piridin-4-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7m**.



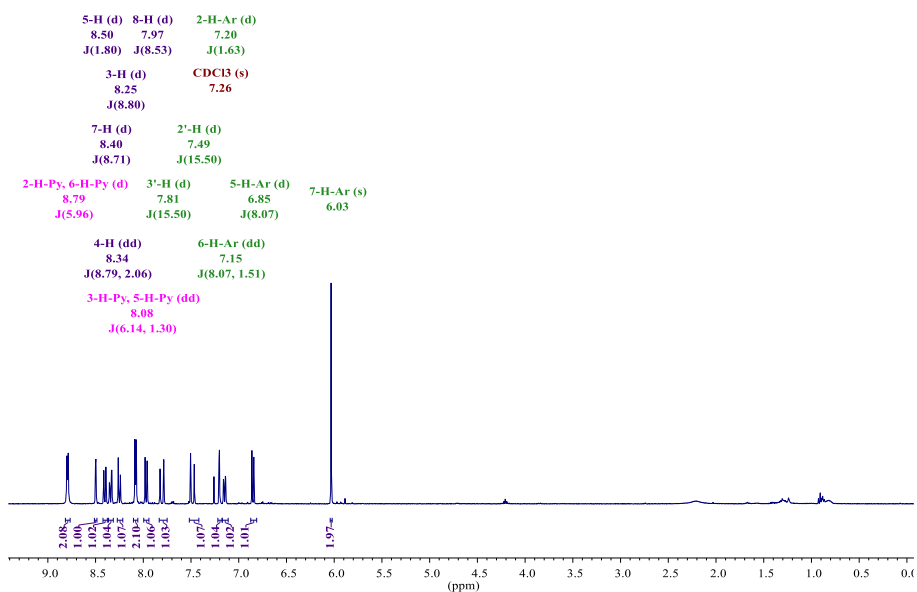
ANEXO 76. Espectro de ^{13}C -RMN del híbrido (*E*)-1-(2-(piridin-4-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)quinolin-6-il)prop-2-en-1-ona **7m**.



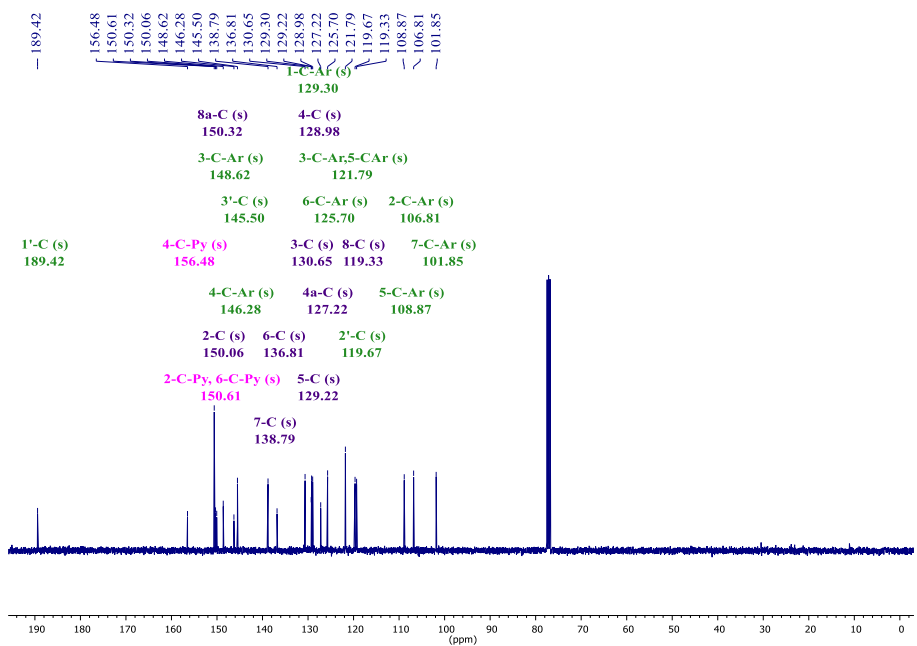
ANEXO 77. Espectro infrarrojo del híbrido (*E*) -3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-1-(2-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona **7n**.



ANEXO 78. Espectro de masas del híbrido (*E*) -3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-1-(2-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona **7n**.



ANEXO 79. Espectro ¹H-RMN del híbrido (*E*) -3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-1-(2-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona **7n**.



ANEXO 80. Espectro de ¹³C-RMN del híbrido (*E*) -3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-1-(2-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona **7n**.