

SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA  
QUINOLINA ENLAZADA A UNIDADES ESTIRILO Y CHALCONA, POTENCIALES  
AGENTES ANTIOXIDANTES**

**Carlos Alberto Bermúdez González**

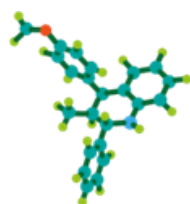
Trabajo de Grado para Optar al Título de Químico

**Director:**

William Hidalgo Bucheli, *Qco, Ph.D.*

**Codirector**

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



**CODEIM**  
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN COMPUESTOS  
ORGÁNICOS DE INTERÉS MEDICINAL

Grupo de Investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

Química

2024

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

### **Dedicatoria**

*A Dios por permitirme llegar tan lejos, por darme fuerzas, sabiduría e inteligencia para seguir adelante.*

*Al profesor Arnold Rafael Romero, por permitirme ser parte del CODEIM, por ser mi maestro, por la confianza depositada en mí, y por el conocimiento transmitido sobre la química orgánica, gracias infinitas por toda su dedicación.*

*A mis Padres, Carlos Bermúdez y Luz Marina, por brindarme su apoyo en todo momento y, sobre todo, su amor infinito, lo cual fue fuente de inspiración para mantenerme firme ante las adversidades de este largo camino.*

*A mi novia Leidy Marín, por ser una mujer increíble y darme su amor puro y desinteresado, por brindarme su apoyo a diario para lograr concluir esta importante etapa de mi vida.*

*A mis amigos Diego Pineda, Camilo Bonnet, Miguel López, Kevin Arguello, Félix Eduardo y a todo el equipo del CODEIM, Daniel Álvarez y Tania Smith, Cristian Vargas, Juan Rubiano, Wilmar Capacho, Yuneidy Quintero, Pablo Moreno, les agradezco su exigencia, por ser ejemplo de pulcritud y todas las risas del día a día, por acompañarme y hacer de esta etapa una de las más importantes y especiales de mi vida, ayudándome a ser mejor ser humano. Infinitas gracias.*

**TABLA DE CONTENIDO**

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>13</b>
<b>1. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>16</b>
1.1 Aspectos generales de la hibridación molecular.....	16
1.2 Antioxidantes, estrés oxidativo y formación de especies reactivas de oxígeno (ERO).....	20
1.3 Aspectos biológicos y sintéticos de las quinolinas.....	23
1.4 Aspectos generales de las chalconas y los híbridos moleculares quinolina-chalcona.....	29
1.5 Aspectos generales de los híbridos moleculares estirilquinolinas.....	33
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>37</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>39</b>
<b>4. HIPÓTESIS .....</b>	<b>40</b>
<b>5. OBJETIVOS .....</b>	<b>41</b>
5.1 Objetivo general.....	41
5.2 Objetivos específicos.....	41
<b>6. PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>42</b>
<b>7. METODOLOGÍA .....</b>	<b>43</b>
7.1 Síntesis de la 6-acetil-2-metilquinolina 1a vía reacción de Doebner-Von Miller.....	44
7.2 Síntesis de los híbrido 6-acetil-2-(4-metoxi)estirilquinolinas vía condensación de Perkin.....	45
7.3 Síntesis de los nuevos híbridos estirilquinolina/chalcona vía condensación de Claisen-Schmidt....	47
<b>8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>55</b>
<b>9. CONCLUSIONES .....</b>	<b>79</b>
<b>10. PERSPECTIVAS .....</b>	<b>80</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>81</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>89</b>

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Hibridación molecular, una estrategia para obtener moléculas capaces de modular dianas de forma simultánea.....	16
<b>Figura 2.</b> Aspirina-homodímero. ....	17
<b>Figura 3.</b> Híbrido Curcumina-Talidomida. ....	18
<b>Figura 4.</b> Homodímero y heterodímero de tacrina.....	18
<b>Figura 5.</b> Derivados de la quinolina con diversas propiedades farmacológicas. ....	24
<b>Figura 6.</b> Análogos derivados de la camptotecina con actividad anticáncer. ....	25
<b>Figura 7.</b> Estructura general de un flavonoide y de una chalcona. ....	30
<b>Figura 8.</b> Estructura de un híbrido antracenil-chalcona con potencial aplicación fotofísica. ....	32
<b>Figura 9.</b> Estructura de un híbrido con acción de sensor fluorescente chalcona-cumarina.....	33
<b>Figura 10.</b> Estructuras de dos híbridos chalcona/quinolina con potencial anticancerígeno. ....	33
<b>Figura 11.</b> Estructura de los híbridos estirilquinolina/chalcona objeto de estudio. ....	39
<b>Figura 12.</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN de la 6-acetil-2-metilquinolina. ....	59
<b>Figura 13.</b> Expansión de la zona aromática del espectro de COSY de la 6-acetil-2-metilquinolina <b>1a</b> .....	60
<b>Figura 14.</b> Sistema cristalino y estructura 3D del compuesto <b>1a</b> .....	61
<b>Figura 15.</b> Estructura del compuesto <b>2a</b> enumerada. ....	62
<b>Figura 16.</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN de la (E)-6-acetil-2-(4-metoxi)estirilquinolina <b>2a</b> .....	65
<b>Figura 17.</b> Espectro de <sup>13</sup> C-RMN de la (E)-2-estirilquinolina <b>2a</b> .....	66
<b>Figura 18.</b> Expansión de la zona aromática del espectro de HSQC del compuesto <b>2a</b> . ....	67
<b>Figura 19.</b> Zona aromática del espectro de HMBC del compuesto <b>2a</b> . ....	68
<b>Figura 20.</b> Estructura del compuesto <b>3a</b> enumerada.....	68
<b>Figura 21.</b> Espectro infrarrojo de la Estirilquinolina/chalcona <b>3a</b> .....	71
<b>Figura 22.</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN de la estirilquinolina/chalcona <b>3a</b> . ....	73
<b>Figura 23.</b> Ampliación del espectro de <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H-COSY de la <i>estirilquinolina/chalcona 3a</i> . ....	74
<b>Figura 24.</b> Espectro de <sup>13</sup> C-RMN de la estirilquinolina/chalcona <b>3a</b> . ....	75
<b>Figura 25.</b> Espectro de HMBC de la <i>estirilquinolina/chalcona 3a</i> . ....	76
<b>Figura 26.</b> Ampliación del espectro de HSQC de la estirilquinolina/chalcona <b>3a</b> . ....	77
<b>Figura 27.</b> Expansión de la zona aromática del espectro HSQC de <b>3a</b> . ....	78

## Lista de Esquemas

<b>Esquema 1.</b> Esquema general de las distintas rutas sintéticas para acceder a la quinolina. ....	27
<b>Esquema 2.</b> Esquema general de la reacción de Skraup. ....	28
<b>Esquema 3.</b> Ruta probable para la reacción de Doebner Von-Miller. ....	29
<b>Esquema 4.</b> Reacción de condensación de Claisen-Schmidt. ....	31
<b>Esquema 5.</b> Reacción tipo Perkin para la obtención de 6-acetil-(E)-2-estirilquinolinas. ....	35
<b>Esquema 6.</b> Posible mecanismo de reacción de 2-alkilquinolinas vía la reacción de condensación de Perkin (Torres et al., 2020). ....	35
<b>Esquema 7.</b> Esquema simplificado para la obtención de los híbridos estirilquinolina/chalcona. ....	43
<b>Esquema 8.</b> Síntesis de la 6-acetil-2-metilquinolina ( <b>1a</b> ) vía reacción de Doebner-Von Miller. ....	45
<b>Esquema 9.</b> Síntesis de la (E)-2-Estirilquinolina ( <b>2a</b> ). ....	46
<b>Esquema 10.</b> Síntesis del sistema estirilquinolina/chalcona. ....	48
<b>Esquema 11.</b> Estructuras de los compuestos generados en este Trabajo de grado. ....	55
<b>Esquema 12.</b> Primer planteamiento sintético para la obtención del compuesto 6-acetil-2-metilquinolina ( <b>1a</b> ) vía la reacción Povarov catiónica. ....	57
<b>Esquema 13.</b> Esquema general de la reacción de Claisen-Schmidt para la síntesis del grupo estirilquinolina/chalcona <b>3a-f</b> . ....	69

**Lista de Tablas**

<b>Tabla 1.</b> Especies Reactivas de Oxígeno radicalarias y no radicalarias (Tomado de: (Kohen & Nyska, 2002). .....	21
<b>Tabla 2.</b> Parámetros cristalinos pertenecientes al compuesto <b>1a</b> .....	61
<b>Tabla 3.</b> Rendimientos y principales bandas de absorción en los espectros IR de los híbridos estirilquinolina/chalcona <b>3a-f</b> . .....	70

**Lista de Anexos**

<b>Anexo 1.</b> Espectro IR de la 6-acetil-2-metilquinolina <b>1a</b> .....	89
<b>Anexo 2.</b> Espectro de masas del compuesto 6-acetil-2-metilquinolina <b>1a</b> .....	89
<b>Anexo 3.</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN del compuesto 6-acetil-2-metilquinolina <b>1a</b> .....	90
<b>Anexo 4.</b> Espectro de <sup>13</sup> C-RMN del compuesto 6-acetil-2-metilquinolina <b>1a</b> .....	90
<b>Anexo 5.</b> Espectro IR de la (E)-6-acetil-2-(4-metoxi)estirilquinolina <b>2a</b> .....	91
<b>Anexo 6.</b> Espectro de masas del compuesto (E)-6-acetil-2-(4-metoxi)estirilquinolina <b>2a</b> .....	91
<b>Anexo 7.</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN de la (E)-6-acetil-2-(4-metoxi)estirilquinolina <b>2a</b> .....	92
<b>Anexo 8.</b> Espectro de <sup>13</sup> C-RMN de la (E)-6-acetil-2-(4-metoxi)estirilquinolina <b>2a</b> .....	92
<b>Anexo 9.</b> Espectro de HSQC del compuesto (E)-6-acetil-2-(4-metoxi)estirilquinolina <b>2a</b> .....	93
<b>Anexo 10.</b> Espectro de HMBC del compuesto (E)-6-acetil-2-(4-metoxi)estirilquinolina <b>2a</b> .....	93
<b>Anexo 11.</b> Espectro de masas del compuesto estirilquinolina/chalcona <b>3a</b> .....	94
<b>Anexo 12.</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN de la estirilquinolina/chalcona <b>3a</b> .....	94
<b>Anexo 13.</b> Espectro de HSQC de la estirilquinolina/chalcona <b>3a</b> .....	95
<b>Anexo 14.</b> Espectro de IR de la estirilquinolina/chalcona <b>3b</b> .....	95
<b>Anexo 15.</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN de la estirilquinolina/chalcona <b>3b</b> .....	96
<b>Anexo 16.</b> Espectro de <sup>13</sup> C-RMN de la estirilquinolina/chalcona <b>3b</b> .....	96
<b>Anexo 17.</b> Espectro de masas del compuesto estirilquinolina/chalcona <b>3b</b> .....	97
<b>Anexo 18.</b> Espectro de IR del compuesto estirilquinolina/chalcona <b>3c</b> .....	97
<b>Anexo 19.</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN del compuesto estirilquinolina/chalcona <b>3c</b> .....	98
<b>Anexo 20.</b> Espectro de <sup>13</sup> C-RMN del compuesto estirilquinolina/chalcona <b>3c</b> .....	98
<b>Anexo 21.</b> Espectro de masas del compuesto estirilquinolina/chalcona <b>3c</b> .....	99
<b>Anexo 22.</b> Espectro de IR del compuesto estirilquinolina/chalcona <b>3d</b> .....	99
<b>Anexo 23.</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN del compuesto estirilquinolina/chalcona <b>3d</b> .....	100
<b>Anexo 24.</b> Espectro de <sup>13</sup> C-RMN del compuesto estirilquinolina/chalcona <b>3d</b> .....	100
<b>Anexo 25.</b> Espectro de masas del compuesto estirilquinolina/chalcona <b>3d</b> .....	101
<b>Anexo 26.</b> Espectro de IR del compuesto estirilquinolina/chalcona <b>3e</b> .....	101
<b>Anexo 27.</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN del compuesto estirilquinolina/chalcona <b>3e</b> .....	102
<b>Anexo 28.</b> Espectro de <sup>13</sup> C-RMN del compuesto estirilquinolina/chalcona <b>3e</b> .....	102
<b>Anexo 29.</b> Espectro de masas del compuesto estirilquinolina/chalcona <b>3e</b> .....	103

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

<b>Anexo 30.</b> Espectro de masas del compuesto estirilquinolina/chalcona <b>3f</b> .....	103
<b>Anexo 31.</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN del compuesto estirilquinolina/chalcona <b>3f</b> .....	104
<b>Anexo 32.</b> Espectro de <sup>13</sup> C-RMN del compuesto estirilquinolina/chalcona <b>3f</b> .....	104
<b>Anexo 33.</b> Espectro de masas del compuesto estirilquinolina/chalcona <b>3f</b> .....	105

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

### Abreviaturas y acrónimos

AcOH	ácido acético
HCl	ácido clorhídrico
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ácido sulfúrico
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato de sodio
COSY	correlation spectroscopy
CCF	cromatografía en capa fina
CDCl <sub>3</sub>	cloroformo deuterado
CHCl <sub>3</sub>	cloroformo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer
EtOH	etanol
ESI-MS	electrospray ionization mass spectrometry
IR	espectroscopia infrarrojo
UV-VIS	espectroscopía Ultravioleta Visible
R <sub>f</sub>	factor de retención
CODEIM	grupo de investigación de compuestos orgánicos de interés medicinal
°C	grados celsius
HMBC	heteronuclear multiple-bond correlation
HSQC	heteronuclear single quantum correlation
Hz	hertzios
KOH	hidróxido de potasio

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

NaOH	hidróxido de sodio
h	horas
mmol	milimol
mL	mililitro
MS	mass spectrometry
p.f.	punto de fusión
ppm	partes por millón
RMN	resonancia magnética nuclear
RMN <sup>13</sup> C	resonancia magnética nuclear de carbono-13
RMN <sup>1</sup> H	resonancia magnética nuclear de protones
<i>m/z</i>	relación masa sobre carga
t. a.	temperatura ambiente

**RESUMEN**

**Título:** SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS HÍBRIDOS MOLECULARES DE LA QUINOLINA ENLAZADA A UNIDADES ESTIROLO Y CHALCONA, POTENCIALES AGENTES ANTIOXIDANTES \*

**Autor:** Carlos Alberto Bermúdez González\*\*

**Palabras claves:** Estirilquinolinas, Condensación tipo Perkin, Doebner-Von Miller, Claisen-Schmidt.

Actualmente, el desarrollo de nuevos fármacos antioxidantes es de vital importancia, ya que recientes investigaciones sugieren que las especies reactivas de oxígeno (EROs) son un producto normal del metabolismo celular y están involucradas en importantes funciones biológicas, ya que a bajas concentraciones actúan como defensa contra infecciones y participan en la señalización celular y en altas concentraciones pueden generar estrés oxidativo, causando daño tisular. Además, varias enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo (EO), como los trastornos pulmonares (asma, EPOC, neumonía, tuberculosis), las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. En este sentido, se requiere la construcción de moléculas que disminuyan el EO contribuyendo a la reducción de las EROs.

La quinolina y sus derivados heterocíclicos fusionados a través de la hibridación molecular han demostrado diversa actividad biológica. Al combinar dos o más unidades farmacóforas en una sola estructura es posible constituir una clase importante de nuevos compuestos, en pro del desarrollo de nuevos fármacos. Por lo tanto, el desarrollo de nuevos híbridos moleculares de la quinolina asociado a unidades estirilo-chalcona podría ser una aproximación molecular estratégica para el tratamiento de enfermedades asociadas al EO, motivo por el cual, este trabajo de investigación estuvo dirigido al desarrollo de nuevos híbridos moleculares de la quinolina, los cuales serán evaluados como potenciales agentes antioxidantes.

La metodología empleada para la síntesis incluyó la obtención de la quinolina precursora vía la reacción de Doebner-Von Miller, la obtención de la estirilquinolina a través de una condensación tipo Perkin y por último, la síntesis del híbrido molecular estirilquinolina/chalcona, empleando la reacción de condensación de Claisen-Schmidt.

\* Trabajo de grado

\*\* Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Grupo de Investigación en Compuestos Orgánicos De Interés Medicinal. Director: William Hidalgo Bucheli, *Qco, Ph.D*, Co-director: Arnold Rafael Romero Bohórquez.

**ABSTRACT**

**Title:** SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW MOLECULAR HYBRIDS OF QUINOLINE LINKED TO STYRYL AND CHALCONE UNITS, POTENTIAL ANTIOXIDANT AGENTS \*

**Author:** Carlos Alberto Bermúdez González \*\*

**Keywords:** *Styrylquinolines, Doebner Von-Miller, Claisen-Schmidt condensation, Perkin-type condensation.*

Currently, the development of new antioxidant is of vital importance, since recent research suggests that reactive oxygen species (ROS) are a normal product of cellular metabolism and are involved in important biological functions, since in low concentrations they act as a defense against infections and participate in cell signaling and in high concentrations it can generate oxidative stress, causing tissue damage<sup>1</sup>. In addition, several diseases related to oxidative stress (OS) such as lung disorders (asthma, COPD, pneumonia, tuberculosis), cardiovascular and neurodegenerative diseases<sup>2</sup>. In this sense, the construction of molecules that reduce OS, contributing to the reduction of ROS, is required.

The quinoline and its heterocyclic derivatives fused through molecular hybridization have demonstrated diverse biological activity. By combining two or more pharmacophoric units into a single structure, it is possible to constitute an important class of new compounds, contributing to the development of novel. Therefore, the development of new molecular hybrids of quinoline associated with stilbene-chalcone units could be a strategic molecular approach for the treatment of diseases associated with oxidative stress (OS). This research work was aimed at the development of new molecular hybrids of quinoline, which will be evaluated as potential antioxidant agents.

The methodology used for the synthesis included obtaining the quinoline precursor through the Doebner-Von Miller reaction, obtaining the stilbene-quinoline through a Perkin-type condensation, and finally, the synthesis of the molecular hybrid stilbene-quinoline/chalcone using the Claisen-Schmidt condensation.

\*Undergraduate project

\*\* Science Faculty. Chemistry School. CODEIM. Director: William Hidalgo Bucheli, *Qco, Ph.D*  
Co-director: Arnold Rafael Romero Bohórquez, *Qco, Ph.D.*

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el desarrollo de nuevos antioxidantes se ha vuelto de vital importancia, debido a su reconocido y demostrado efecto beneficioso en el mantenimiento de la salud de las personas. El estrés oxidativo (EO) se manifiesta como un desequilibrio entre las especies pro-oxidantes y anti-oxidantes, perturbando el equilibrio redox celular (Rajendran et al., 2014). Este desequilibrio puede desencadenar enfermedades relacionadas con trastornos pulmonares como el asma, la EPOC, la neumonía y la tuberculosis (Poljsak et al., 2013), así como enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas (como el Alzheimer, la demencia y el Parkinson) (Pisoschi & Pop, 2015), cáncer, arterioesclerosis, y fallos en el sistema inmune y las funciones endocrinas. Además, la resistencia a los fármacos se ha convertido en una preocupación creciente para la comunidad científica. La incidencia de nuevos casos de cepas multirresistentes a diversos antibióticos se ha catalogado como un problema de salud pública urgente a nivel mundial, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su lista de "problemas sanitarios urgentes de dimensión mundial" (Organización Panamericana de la Salud, 2021). Diversos estudios han demostrado la capacidad de los antioxidantes para inactivar especies reactivas de oxígeno, lo que reduce la incidencia de ciertos tipos de cáncer y enfermedades (Pisoschi & Pop, 2015).

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) desempeñan un papel crucial en procesos biológicos, ya que en bajas concentraciones funcionan como defensa contra infecciones y participan en la señalización celular, diferenciación celular, apoptosis e inmunidad celular. Sin embargo, en concentraciones elevadas, favorecen el desarrollo de nuevas enfermedades (Rajendran et al., 2014). Por tanto, es imperativo desarrollar moléculas que disminuyan el estrés oxidativo (EO) y contribuyan a la reducción de las ERO.

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

La quinolina y sus derivados heterocíclicos, fusionados a través de la hibridación molecular, han demostrado una variada actividad biológica al combinar dos o más unidades farmacóforas en una estructura única. Esta categoría de moléculas se ha vuelto fundamental para el desarrollo de nuevos fármacos (Pisoschi & Pop, 2015). Investigaciones recientes sugieren que el núcleo quinolínico posee diversas propiedades biológicas, como actividad antiinflamatoria, anticancerígena antibacteriana, antimicrobiana, anticonvulsiva y antioxidante (Wilhelm et al., 2017). En un estudio, se sintetizaron y caracterizaron cuatro nuevos híbridos quelantes con  $Zn^{2+}$  y  $Cu^{2+}$ , utilizando el núcleo quinolínico junto con diferentes unidades farmacofóricas. Estos compuestos se usaron como antioxidantes potentes (Sellés, 2011).

Las chalconas y sus derivados son compuestos de gran relevancia debido a sus notables propiedades biológicas, que incluyen actividad antibacteriana (Caprio et al., 2000), antiinflamatoria (Clemence et al., 1988), anticancerígena (McCall et al., 1986), antioxidante (Oliveri et al., 2015), antifúngica (Hasan et al., 2007) y antidepresiva (Sui et al., 2012). Estas propiedades varían según los sustituyentes presentes en los anillos aromáticos de estos compuestos.

En este contexto, en este trabajo de investigación se planteó la estrategia de desarrollar nuevos híbridos moleculares que combinan la quinolina con unidades farmacofóricas estirilo y chalconas, con el objetivo de abordar enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo (EO). Este enfoque innovador buscó crear una serie de híbridos moleculares de quinolina, que puedan ser evaluados como agentes antioxidantes. La síntesis de estos híbridos estirilquinolina/chalcona se llevó a cabo en tres etapas sintéticas. En primer lugar, se obtuvo el núcleo quinolínico adecuado,

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

a partir de la 4-aminoacetofenona comercial y utilizando la reacción de Doebner-Von Miller. Posteriormente, se introdujeron los fragmentos estirilo y chalcona al núcleo quinolínico mediante las reacciones de condensación de Perkin y la reacción de condensación de Claisen-Schmidt, respectivamente.

Este proceso permitió la obtención de una serie de híbridos moleculares de quinolina, los cuales fueron sometidos a su correspondiente caracterización estructural. Se espera que a mediano plazo sea posible conocer su correspondiente potencial como agentes antioxidantes. Esta investigación representa un paso pequeño pero significativo hacia el desarrollo de nuevas terapias para enfermedades asociadas al EO, aprovechando las propiedades biológicas de las chalconas y los estirilo en combinación con la versatilidad del núcleo quinolínico.

## 1. MARCO TEÓRICO

### 1.1 Aspectos generales de la hibridación molecular.

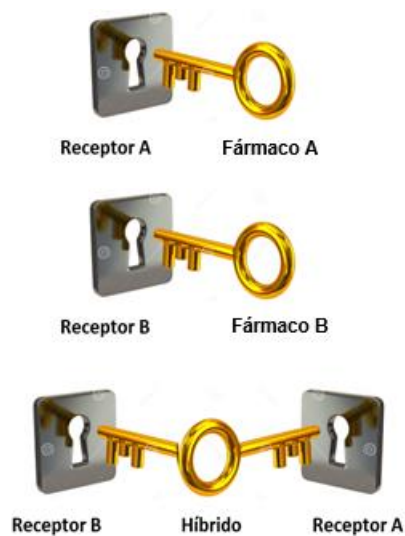
En la búsqueda de nuevos tratamientos para enfermedades complejas como el cáncer, el asma y las enfermedades psiquiátricas, los científicos se han orientado hacia el desarrollo de fármacos que puedan atacar múltiples objetivos biológicos. Sin embargo, debido a la robustez de los sistemas biológicos, los medicamentos altamente selectivos no siempre logran el efecto farmacológico deseado. Para abordar este desafío, los químicos han explorado la hibridación molecular como una estrategia prometedora.

La hibridación molecular implica la interacción de un solo fármaco con distintos receptores biológicos. Esta estrategia se basa en la idea de combinar compuestos específicos (como los fármacos A y B en la Figura 1) para crear híbridos moleculares capaces de interactuar sinérgicamente con múltiples receptores **Figura 1**. En este enfoque, el fármaco A interactúa solo con el receptor A, y el fármaco B interactúa solo con el receptor B. El híbrido molecular resultante de la combinación de A y B tiene la capacidad de interactuar con ambos receptores de forma sinérgica, lo que permite lograr el efecto terapéutico deseado.

Este enfoque innovador permite la construcción de fármacos multiobjetivo que tienen el potencial de ser más efectivos en el tratamiento de enfermedades complejas. La hibridación molecular se presenta como una estrategia prometedora para desarrollar terapias más eficaces y selectivas en el campo de la medicina.

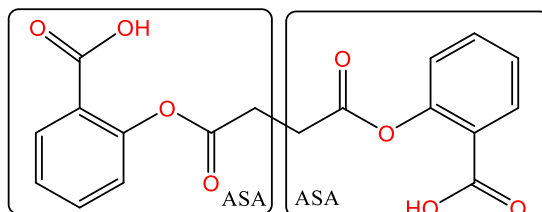
*Figura 1. Hibridación molecular, una estrategia para obtener moléculas capaces de modular dianas de forma simultánea.*

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA



Una estrategia de hibridación molecular implica un enfoque para combinar directamente dos moléculas (fusión), prescindiendo del uso de un enlazador. Un ejemplo de este proceso se observa en la aspirina, la cual se combina en su dímero para formar un compuesto denominado diaspirina (Pawelczyk et al., 2018).

**Figura 2.** Aspirina-homodímero.

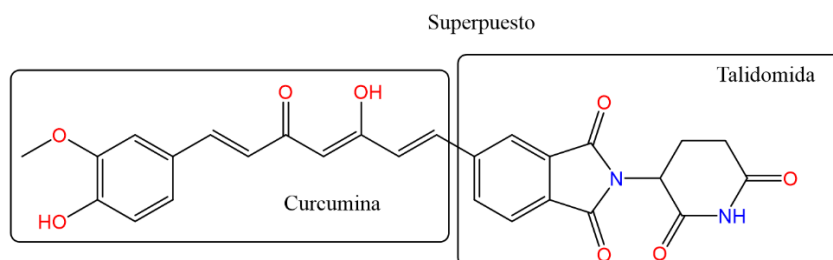


Otra estrategia de hibridación molecular implica la superposición de los esqueletos de dos sustancias activas biológicamente con el objetivo de generar moléculas más grandes y complejas. Un ejemplo notable es el híbrido entre la curcumina y la talidomida **Figura 3**, el cual ha demostrado ser más efectivo en el tratamiento de afecciones inflamatorias de la piel, como el lupus

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

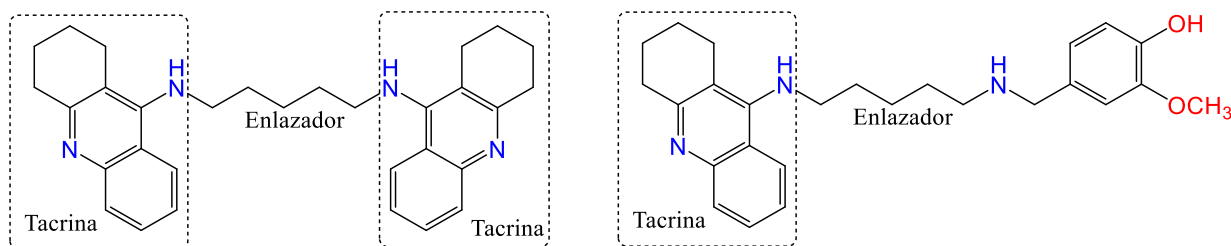
cutáneo, la enfermedad de Crohn y diversos tipos de cáncer, en comparación con el uso individual de cada una de estas sustancias (Contreras & Sippl, 2008).

**Figura 3.** Híbrido Curcumina-Talidomida.



La tacrina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer ha sido dimerizada, dando lugar a derivados de bis-tacrina que son más potentes y selectivos, conocidos como homodímeros. La combinación de la tacrina con un anillo de fenilo adecuadamente sustituido mediante un conector de alquiloamina produce compuestos del tipo heterodímero (**Figura 4**).

**Figura 4.** Homodímero y heterodímero de tacrina.



Asimismo, la notable versatilidad para la construcción y modificación estructural de nuevos híbridos moleculares ha resultado, en varias ocasiones, en la obtención de compuestos bioactivos más potentes y selectivos. Incluso, se ha logrado la creación de moléculas con acción dual, capaces de reproducir el efecto farmacológico en más de un blanco terapéutico. Este enfoque

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

se ha convertido en una herramienta fundamental para el diseño de prototipos de drogas innovadoras (Viegas-Junior et al., 2007).

La estrategia de hibridación molecular en el diseño de fármacos se presenta como una alternativa a la formulación de dos o más fármacos administrados por separado a los pacientes.

Los compuestos hibridados se diferencian en los siguientes aspectos:

- **Modo de asociación:** Esto se refiere a la conexión estructural entre los diferentes elementos, que puede ser directa o indirecta, o una relación cruzada estructural, ya sea vinculada o fusionada.
- **Método de conexión:** Dependiendo de la funcionalidad y reactividad, los compuestos hibridados pueden formar nuevas estructuras lineales, pseudolineales o ramificadas.
- **Número de elementos:** Aunque generalmente se construyen a partir de dos segmentos, estos compuestos pueden involucrar muchos más elementos.
- **Número de enlazadores:** Se refiere al número de elementos seleccionados en la estructura.

Estos consorcios moleculares que resultan en estructuras combinadas de los distintos fragmentos farmacológicos que conforman la estructura global del híbrido, difieren según su unión en conjugado, fusionado y superpuestos (Pawelczyk et al., 2018).

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

- **Concepto de Conjugado:** Los componentes se integran mediante un grupo enlazador distinto diseñado entre dos compuestos que forman un sistema conjugado. La elección del enlazador y el método correcto de unión es la parte crucial del diseño conjugado **Figura 4**.
- **Concepto de superposición:** Las estructuras más innovadoras son compuestos, que contienen en su estructura fragmentos seleccionados de las dos sustancias activas y algunos de los cuales se han compartido. Los marcos moleculares de los farmacóforos se fusionan maximizando el grado de superposición de las partes del esqueleto para producir moléculas más pequeñas y simples (**Figura 3**).
- **Concepto sin enlazador (fusionado):** Para unir las estructuras implica la fusión directa de moléculas sin el uso de un conector. Los farmacóforos de ambos componentes no se superponen. El resultado es una combinación que conduce a un fármaco idéntico llamado diaspirina, donde el método de conexión es sin enlazador (**Figura 2**).

### 1.2 Antioxidantes, estrés oxidativo y formación de especies reactivas de oxígeno (ERO).

El oxígeno molecular, también conocido como oxígeno triplete ( $^3\text{O}_2$ ) constituye el 21% de la composición atmosférica. Es importante destacar que el oxígeno triplete también se clasifica como un radical, ya que contiene dos electrones desapareados en dos orbitales distintos, configurándose como una especie birradicalica. Esto lo convierte en una de las pocas moléculas con estado basal triplete y una marcada estabilidad química (Kohen & Nyska, 2002).

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

Debido a la restricción del espín del electrón, el oxígeno molecular ( $^3\text{O}_2$ ) no reacciona fácilmente con sustratos orgánicos. Esta propiedad le confiere la reactividad para aceptar electrones de forma individual, generando derivados inestables comúnmente denominados especies reactivas de oxígeno (ERO). Entre estas especies se encuentran el radical anión superóxido ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ), el peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) y el radical hidroxilo ( $\text{HO}^\bullet$ ). Las ERO se clasifican en dos grupos: especies radicalarias y no radicalarias, dependiendo de la presencia de electrones apareados o desapareados en la especie formada.

*Tabla 1*

*Especies Reactivas de Oxígeno radicalarias y no radicalarias (Tomado de: (Kohen & Nyska, 2002).*

<b>Especies radicalarias</b>	<b>Formula molecular</b>	<b>Especies No radicalarias</b>	<b>Formula molecular</b>
<b>Superóxido</b>	$\text{O}_2^{\bullet-}$	Peróxido de Hidrógeno	$\text{H}_2\text{O}_2$
<b>Hidroxilo</b>	$\text{HO}^\bullet$	Ozono	$\text{O}_3$
<b>Peroxilo</b>	$\text{ROO}^\bullet$	Oxígeno Singulete	$^1\text{O}_2$
<b>Alcoxilo</b>	$\text{RO}^\bullet$	Ácido Hipocloroso	$\text{HOCl}$
<b>Hidroperoxilo</b>	$\text{HOO}^\bullet$	Peroxinitrito	$\text{ONOO}^\bullet$

Un radical libre es cualquier especie capaz de existir de forma independiente y que contiene al menos un electrón desapareado en los orbitales externos del núcleo (Kohen & Nyska, 2002). Esta característica le confiere una gran reactividad debido a su afinidad para dar o recibir un electrón con el fin de alcanzar estabilidad. Dado que son moléculas o especies con tiempos de vida muy cortos, reaccionan rápidamente con otras moléculas (Kohen & Nyska, 2002).

El radical anión superóxido ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ) es el primero en formarse y sirve como precursor de otras especies, pero el radical hidroxilo ( $\text{HO}^\bullet$ ) es el más reactivo de todas las ERO, con una vida

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

media de  $10^{-9}$  s (Gülçin, 2012). Debido a su alta reactividad, el radical hidroxilo reacciona *in situ* e inmediatamente con las biomoléculas involucradas. Por otro lado, las especies no radicalarias, como el oxígeno singulete, muestran menor reactividad en comparación con las especies radicalarias, pero su estabilidad es mayor ya que no presentan electrones desapareados y cuentan con una vida media aproximada de  $10^{-6}$  s (Gülçin, 2012).

Numerosos avances en la síntesis y el desarrollo de nuevas estructuras han permitido la integración farmacológica de antioxidantes, los cuales se administran como posibles fármacos para el tratamiento de diversas enfermedades. Estas incluyen trastornos neurodegenerativos, cardiovasculares, inflamatorios y neoplásicos, cuyos procesos están relacionados, en algún grado, con la acción de oxígeno o nitrógeno reactivos, dando lugar a la aparición del estrés oxidativo (Pawelczyk et al., 2018).

En el organismo, el estrés oxidativo puede originarse debido al aumento en la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO), tanto radicalarias como no radicalarias, o a la disminución de la capacidad protectora de los sistemas antioxidantes endógenos para eliminar estas ERO (Pisoschi & Pop, 2015). El equilibrio (REDOX) entre la producción y la neutralización de las especies reactivas de oxígeno que mantiene el sistema biológico determina el correcto funcionamiento celular. Sin embargo, cuando el sistema celular no regula eficientemente este equilibrio REDOX, es decir, cuando hay un desbalance entre especies prooxidantes y antioxidantes, es cuando se produce el estrés oxidativo. Durante este proceso, muchas estructuras biológicas pueden resultar dañadas debido a las interacciones de las ERO con aminoácidos, carbohidratos, proteínas, ADN, ARN, lípidos, entre otros (Pisoschi & Pop, 2015).

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

Aquellos híbridos que incorporan en su núcleo el fragmento chalcona han demostrado ser potenciales agentes antioxidantes, ya que tienen la capacidad de formar complejos moleculares con carencia de electrones (Greeff et al., 2012). Este hecho posibilita la eliminación de radicales libres, como los radicales hidroxilo, que son los principales responsables de las enfermedades relacionadas con el daño oxidativo (Greeff et al., 2012).

### **1.3 Aspectos biológicos y sintéticos de las quinolinas.**

Las quinolinas están compuestas por la unión de un anillo de benceno y uno de piridina, formando las conocidas benzopiridinas. Estas estructuras son heterociclos importantes, ya que el núcleo de la quinolina, o su forma reducida, la tetrahydroquinolina, se encuentra presente en varios fármacos, sirviendo como un andamio esencial en la construcción de híbridos moleculares biológicamente activos (Kotra et al., 2010).

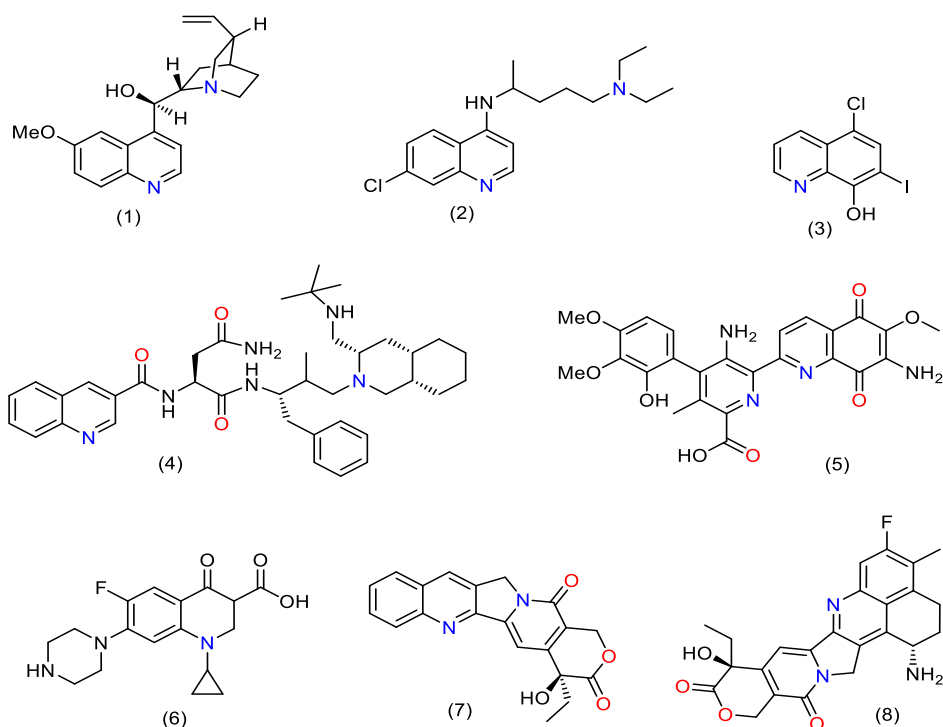
Entre estos fármacos se destaca la quinina (**1**), aislada por primera vez en 1820 de la corteza de los árboles Cinchona, que exhibe una considerable actividad antimalárica. Sin embargo, debido a su alta toxicidad, baja solubilidad y efectos secundarios moderados, los investigadores se vieron motivados a sintetizar nuevos agentes quimioterapéuticos para reducir la toxicidad y ampliar el potencial farmacológico. Un ejemplo de esto es la "Cloroquina" (**2**), que contiene el núcleo quinolínico y resulta efectiva contra diversos protozoos responsables de enfermedades como la leishmaniasis y la tripanosomiasis americana. Esta sustancia, administrada por primera vez a un ser humano para tratar la malaria, marcó un hito significativo en la historia de la quimioterapia antiparasitaria (Kouznetsov & Amado Torres, 2008).

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

Existen medicamentos antivirales que contienen el núcleo de la quinolina, como el Saquinavir (3), un inhibidor de la proteasa antirretroviral utilizado en la terapia del VIH. También se ha sintetizado el Clioquinol (4), un híbrido de la quinolina con potencial antifúngico que pertenece al grupo de las hidroxiquinolinas y actúa como inhibidor de enzimas relacionadas con la replicación del ADN. Además, se han desarrollado antibacterianos como la Estreptongrina (5) y la Ciprofloxacina (6), esta última resultado de la hibridación del núcleo quinolínico con sus respectivas unidades farmacóforas. Ambos antibacterianos presentan actividad contra bacterias Gram negativas y Gram positivas.

En el ámbito anticancerígeno, la camptotecina (7) destaca como un potente inhibidor de la topoisomerasa I, interfiriendo en la replicación del ADN. Esta sustancia fue aislada por primera vez de la corteza y el tallo de la *Camptotheca acuminata* (Caprio et al., 2000), **Figura 5**.

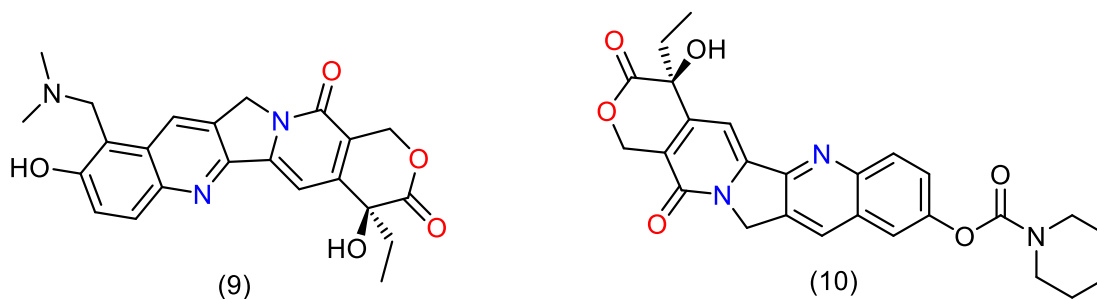
**Figura 5.** Derivados de la quinolina con diversas propiedades farmacológicas.



## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

Usando la camptotecina como modelo líder para la construcción de moléculas funcionalizadas y empleando el núcleo quinolínico de este sistema pentacíclico, se logró crear tres análogos semisintéticos con propiedades anticancerígenas ampliadas. Entre ellos, se destaca el irinotecán (**8**), un inhibidor enzimático antineoplásico utilizado principalmente en el tratamiento del cáncer colorrectal (Wiseman & Markham, 1996). Además, el topotecán (**9**), empleado para tratar el cáncer de cuello uterino debido a su baja toxicidad y amplia eficacia (Ackermann et al., 2007), y el exatecán (**10**), un inhibidor de la topoisomerasa I utilizado en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo (Andrikopoulou et al., 2021), **Figura 6**.

**Figura 6.** Análogos derivados de la camptotecina con actividad anticáncer.



Animados por el gran potencial biológico que exhiben los derivados de la quinolina, los químicos se embarcan constantemente en la búsqueda de rutas sintéticas que les permitan obtener mayores rendimientos y reducir el número de pasos sintéticos. Entre las destacadas rutas de preparación de quinolinas se encuentran la síntesis de Combes, de Skraup, de Conrad-Limpach, de Friedländer, de Camps y la reacción de Doebner-Von Miller.

Es importante resaltar que las aminas aromáticas poseen una alta reactividad química frente a diversos compuestos carbonílicos (carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados y dicarbonílicos 1,3). Por ejemplo, la reacción de Doebner-Von Miller (Esquema 1, ruta A) implica calentar una amina

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

aromática con acetaldehído o su precursor (paraldehído) en presencia de ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o cloruro de zinc, o una mezcla de cloruro de zinc o HCl (Denisov et al., 2016).

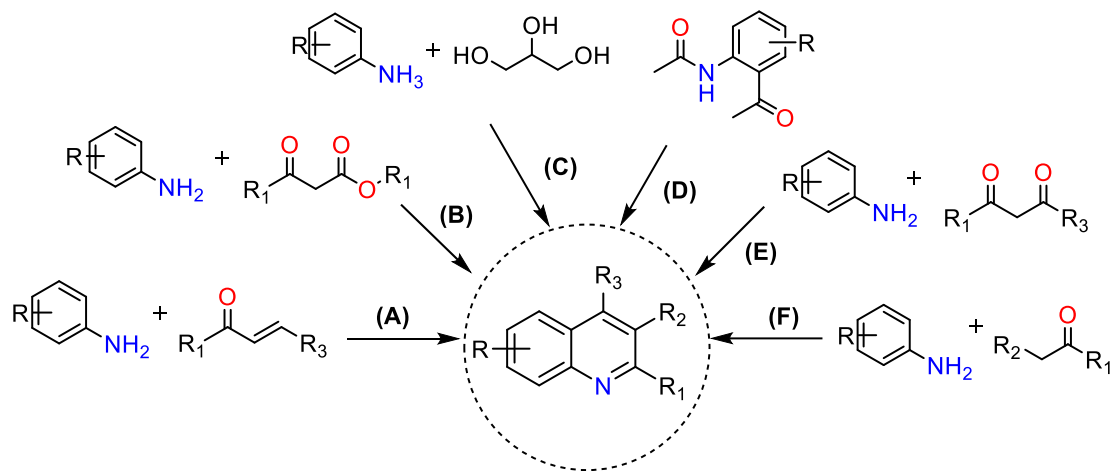
En la síntesis de Skraup (Esquema 1, ruta C), se utiliza anilina en presencia de ácido sulfúrico en caliente, glicerol y un agente oxidante suave como nitrobenzeno o ácido arsénico (Yamashkin & Oreshkina, 2006). La síntesis de Friedländer (Esquema 1, ruta F) implica una ciclocondensación de *o*-aminoarilcetonas con una variedad de compuestos carbonílicos con hidrógenos enolizables (Musiol et al., 2007).

La reacción de Conrad-Limpach (Esquema 1, ruta B) utiliza anilina y  $\beta$ -cetoésteres que reaccionan a baja temperatura formando la base de Schiff, resultando en el producto cinético, 4-quinolonas, y a mayor temperatura se obtienen 2-quinolonas (Xuan, 2019). La reacción de Camps (Esquema 1, ruta D) consiste en la ciclación de *o*-acilaminoacetofenonas en condiciones fuertemente básicas para formar hidroxiquinolinas (Fisyuk et al., 2020). La síntesis de Combes (Esquema 1, ruta E) implica la condensación de una anilina primaria con  $\beta$ -dicetonas catalizada por ácidos para formar quinolinas 2,4-disustituidas (Franklin & Bergstrom, 1944).

La variedad de rutas sintéticas está determinada por la diversidad del componente de amina, que puede ser cualquier amina aromática primaria con una posición orto libre con respecto al grupo amino, así como por los compuestos carbonílicos utilizados (aldehídos, cetonas,  $\beta$ -cetoésteres), las condiciones de reacción, la naturaleza del catalizador y los oxidantes añadidos (Denisov et al., 2016).

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

*Esquema 1. Esquema general de las distintas rutas sintéticas para acceder a la quinolina.*



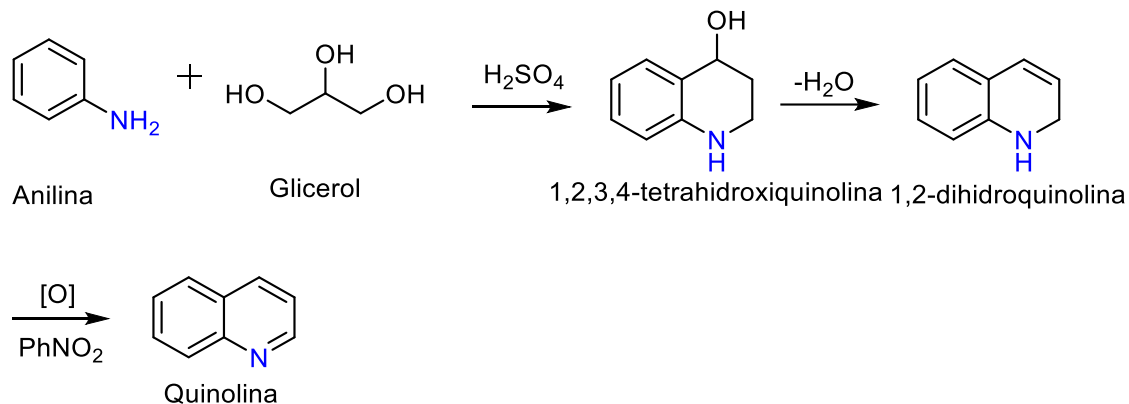
A

continuación, se destacarán las reacciones de Skraup y Doebner-Von Miller, así como sus distintos mecanismos de reacción. La última fue la ruta de síntesis seleccionada para acceder al núcleo quinolínico de los híbridos moleculares estirilo-chalcona preparados durante la investigación.

En el método clásico de Skraup, la anilina reacciona con compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados en medio ácido para formar 1,2-dihidroquinolinas. Una oxidación completa produce el heterociclo totalmente aromatisado. En el pasado, se creía que el mecanismo de reacción de Doebner-Von Miller era análogo al mecanismo de reacción de Skraup, donde los pasos clave incluyen la formación de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, la adición de aminas aromáticas y el cierre del anillo, así como la deshidratación y deshidrogenación (ver Esquema 2). Sin embargo, en la actualidad, ambas reacciones difieren porque en la reacción de Skraup, la deshidrogenación se realiza mediante la adición de un reactivo oxidante como el nitrobenceno (Yamashkin & Oreshkina, 2006).

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

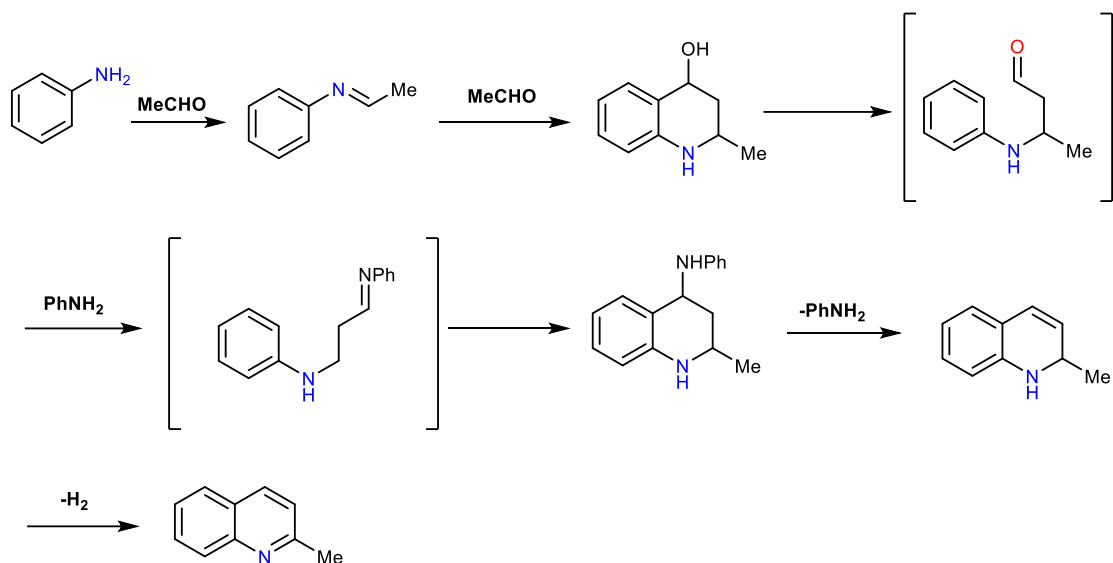
**Esquema 2.** Esquema general de la reacción de Skraup.



Por otro lado, la reacción de Doebner-Von Miller implica el calentamiento de una amina aromática con acetaldehído, generando una condensación aldólica. Se emplea ácido clorhídrico o ácido sulfúrico como agente de condensación. Posteriormente, las moléculas de acetaldehído reaccionan formando un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado. Este último reacciona con la anilina, formando una base de Schiff, seguida de una ciclocondensación que conduce a la formación de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina. Finalmente, se forma la 1,2-dihidroquinolina, que pasa a ser oxidada completamente, resultando en la quinolina. En el siguiente esquema se resume una de las rutas más probables, según lo descrito por Denisov y colaboradores (ver Esquema 3) (Denisov et al., 2016).

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

*Esquema 3. Ruta probable para la reacción de Doebner Von-Miller.*



### 1.4 Aspectos generales de las chalconas y los híbridos moleculares quinolina-chalcona.

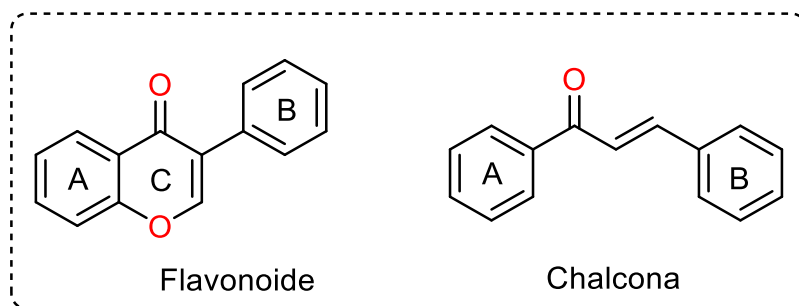
Las chalconas son cetonas aromáticas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, también conocidas como benzalacetofenonas o 1,3-difenil-2-propen-1-onas según la IUPAC (Insuasty- Obando, 2016). Se destacan por tener en su estructura dos anillos bencénicos unidos por una estructura de tres carbonos con un doble enlace conjugado y un grupo carbonilo que les confiere una gran reactividad (Insuasty- Obando, 2016). Asimismo, debido a su amplio espectro biológico, son una clase interesante de moléculas que forman parte del núcleo central de muchos compuestos.

Por otro lado, las chalconas están siendo investigadas en la agricultura, la industria, además de la ciencia básica, debido a su conformación de cadena abierta y la facilidad de modificación estructural para producir nuevas clases de compuestos con diferentes actividades biológicas (Arzola Sierra, 2021).

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

Asimismo, las chalconas son compuestos de origen natural o sintético que resultan de gran importancia para los químicos medicinales, ya que ven en esta estructura privilegiada un potencial agente terapéutico. Las chalconas confieren propiedades deseables en los compuestos que las contienen, destacándose por su promisoría actividad anticancerígena, antitumoral, antimalárica, antiinflamatoria y antioxidante (Bandgar et al., 2010). Generalmente, se encuentran en flores, hojas, frutos, raíces y tallos de la mayoría de las especies vegetales. La mayoría de ellas son sólidos cristalinos y poseen diferentes colores que van desde el amarillo hasta el marrón. Estos compuestos se caracterizan por la ausencia del "anillo C" de la estructura básica del esqueleto flavonoide, y comúnmente son denominados flavonoides de cadena abierta (ver Figura 7).

**Figura 7.** Estructura general de un flavonoide y de una chalcona.

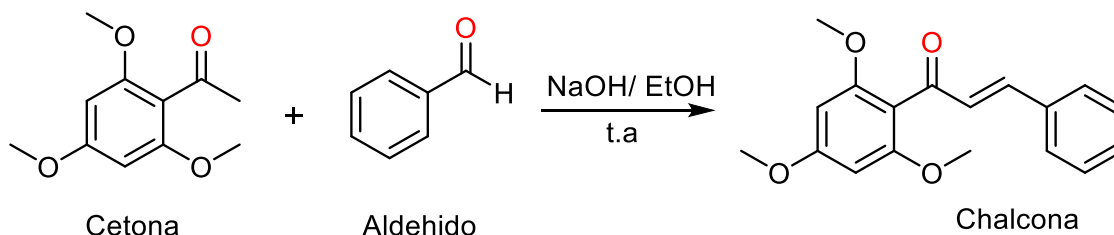


Las chalconas poseen una mayor estabilidad que los flavonoides e isoflavonoides y son solubles en una gran cantidad de solventes orgánicos como acetona, cloroformo y diclorometano. También son solubles en soluciones acuosas alcalinas y alcoholes (Arzola Sierra, 2021). Además, cabe destacar su propiedad fluorescente debido a la existencia de anillos aromáticos presentes en la estructura, lo que las hace importantes en aplicaciones como sensores, paneles solares, tintes fluorescentes, sondas químicas y en el desarrollo de nuevos fármacos.

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

La síntesis más común de las chalconas reportada en la literatura es a través de la reacción de condensación de Claisen-Schmidt (ver Esquema 4). Esta reacción implica la mezcla de un aldehído con una cetona en condiciones básicas (NaOH, KOH) o ácidas fuertes (HCl), en disolventes polares a 50-100 °C durante varias horas (Insuasty- Obando, 2016). Además, se han propuesto varias modificaciones a la condensación de Claisen-Schmidt con el fin de aumentar la eficiencia, reducir los tiempos de reacción, obtener mayores rendimientos e implementar tecnologías más verdes y limpias. También existen otras metodologías sintéticas poco comunes que están siendo implementadas, como la condensación de Knoevenagel y de Julia-Kocienski, así como la alquilación de Friedel-Crafts (Ramírez Escobedo et al., 2012).

**Esquema 4.** Reacción de condensación de Claisen-Schmidt.



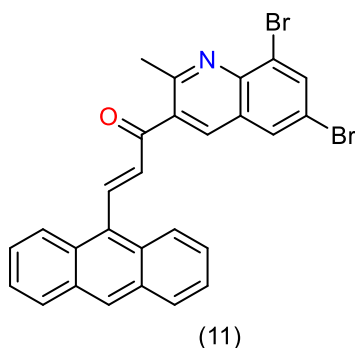
Debido a la actividad biológica que presentan las chalconas, es lógico pensar que la unión de estas estructuras con otros esqueletos moleculares funcionalizados pueda potenciarse o exhibir nuevas propiedades farmacológicas (Bandgar et al., 2010). De esta manera, la serie de chalconas modificadas se denominan chalconas híbridas. Por ejemplo, si se añade una quinolina, esta puede servir como llave para desarrollar nuevos estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, ya que se sabe que la quinolina es capaz de modular proteínas extracelulares del sistema circulatorio

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

humano (Kumar et al., 2018), siendo de relevancia la albúmina sérica humana (HSA), la cual se encarga del transporte de hormonas y fármacos.

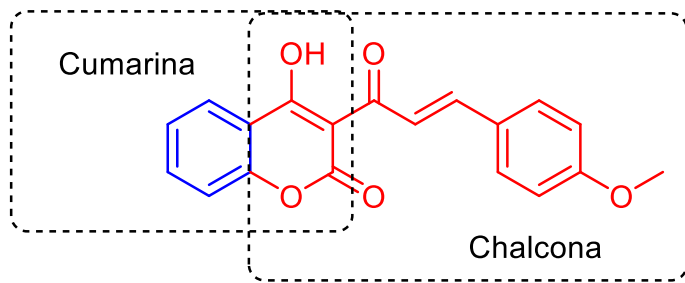
Un ejemplo de chalcona híbrida es la antraceni/chalcona (ver Figura 8), la cual consiste en la unión entre el antraceno y una chalcona. Esta no muestra una actividad relevante, pero al añadirle la quinolina, adquiere propiedades fotofísicas (Kumar et al., 2018). Este primer compuesto altamente bioactivo es de gran interés, ya que podría mejorar la distribución, metabolismo y eliminación de medicamentos.

**Figura 8.** Estructura de un híbrido antraceni-chalcona con potencial aplicación fotofísica.



Otro ejemplo de híbrido sería la unión entre una cumarina y una chalcona (12), **Figura 9**; esta unión permitió el desarrollo de un sensor fluorescente que funciona como colorímetro para  $\text{Cd}^{2+}$  logrando detectarlo en muy bajas concentraciones, ya que la parte de la cumarina detecta el cadmio y forma un complejo con el resto hidroxilo de la estructura (Shaily et al., 2017).

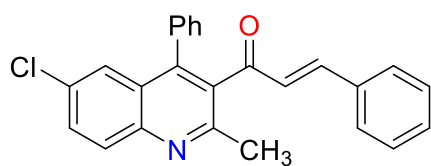
**Figura 9.** Estructura de un híbrido con acción de sensor fluorescente chalcona-cumarina.



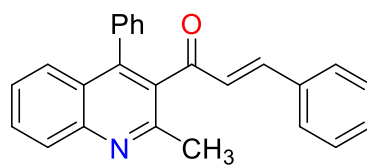
(12)

Otra serie de compuestos híbridos, como (13) y (14), surge de la unión entre una quinolina y la chalcona (ver Figura 10). Estos compuestos presentaron capacidad terapéutica, evaluada mediante la actividad antiproliferativa sobre las células RAW, inhibiendo su crecimiento. Además, exhibieron un efecto antiinflamatorio considerable (Zouhiri et al., 2000).

**Figura 10.** Estructuras de dos híbridos chalcona/quinolina con potencial anticancerígeno.



(13)



(14)

{ R = H, Cl

### 1.5 Aspectos generales de los híbridos moleculares estirilquinolinas.

En las últimas décadas, las estirilquinolinas han destacado en revistas especializadas relacionadas con el núcleo quinolínico, siendo uno de los sistemas heterocíclicos más utilizados en el desarrollo de nuevos compuestos híbridos. Estos conjugan el núcleo de la quinolina con sistemas farmacofóricos de especies reactivas de oxígeno (ERO), potenciando o exhibiendo nuevas propiedades farmacológicas.

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

La estirilquinolina ha sido aislada tanto de plantas como preparada mediante métodos sintéticos, demostrando actividades biológicas útiles. Ha mostrado la capacidad de inhibir el ciclo celular en diversas líneas celulares evaluadas. Además, ha demostrado ser un potente inhibidor de la topoisomerasa II, induciendo una detención significativa en el ciclo celular en la fase G2/M, lo que conduce a un deterioro en el desarrollo mitótico. Estos hallazgos sugieren su prometedora acción antitumoral (Hranjec et al., 2007).

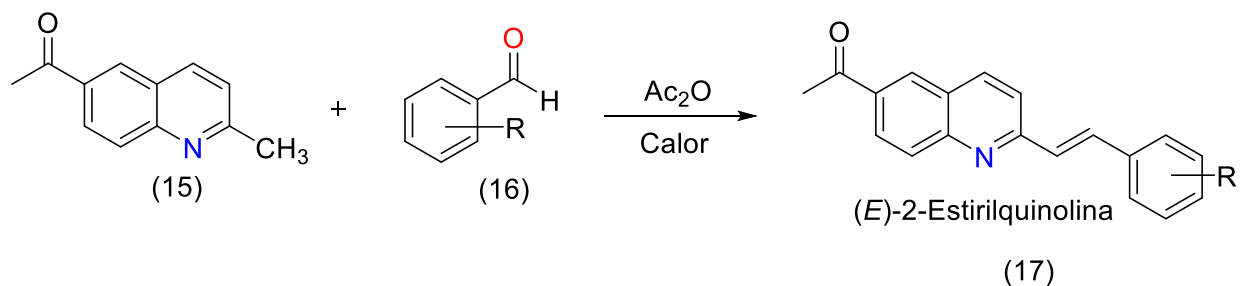
Estudios anteriores han revelado que las estirilquinolinas polihidroxiladas son inhibidores potentes de la integrasa del VIH-1, bloqueando la replicación del VIH-1 en cultivos celulares a concentraciones no tóxicas. Esto resalta la utilidad de estas estructuras en el tratamiento de enfermedades como el VIH y el Alzheimer (Zouhiri et al., 2000), así como en aplicaciones antimicrobianas (Cieslik et al., 2012), antileishmaniasis (Vieira et al., 2008), actividades antiproliferativas (Podeszwa et al., 2007), entre otras.

La preparación de las 6-acetil-(*E*)-2-estirilquinolinas (17) que tiene mayor relevancia en la literatura actual es la reacción de condensación tipo Perkin, debido a su fácil acceso a reactivos y su metodología sencilla, con rendimientos que oscilan entre el 20% y el 80%. Este proceso implica la reacción entre 6-acetil-2-metilquinolina (15) y un aldehído aromático (16), utilizando anhídrido acético y calor (Esquema 5). Se ha observado que otros catalizadores, como la piperidina en lugar del anhídrido acético, también son efectivos. Además, existen otras metodologías sintéticas, como la reacción de Povarov, que implica una cicloadición entre una imina aromática y un alqueno. Asimismo, la reacción de Friedlander permite la formación de 4-estirilquinolinas mediante la condensación de *orto*-amino benzaldehídos con cetonas, utilizando microondas (Dabiri et al.,

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

2008). Esta última ofrece la ventaja de ser una reacción más rápida, con tiempos entre 15 y 20 minutos y rendimientos superiores al 80%.

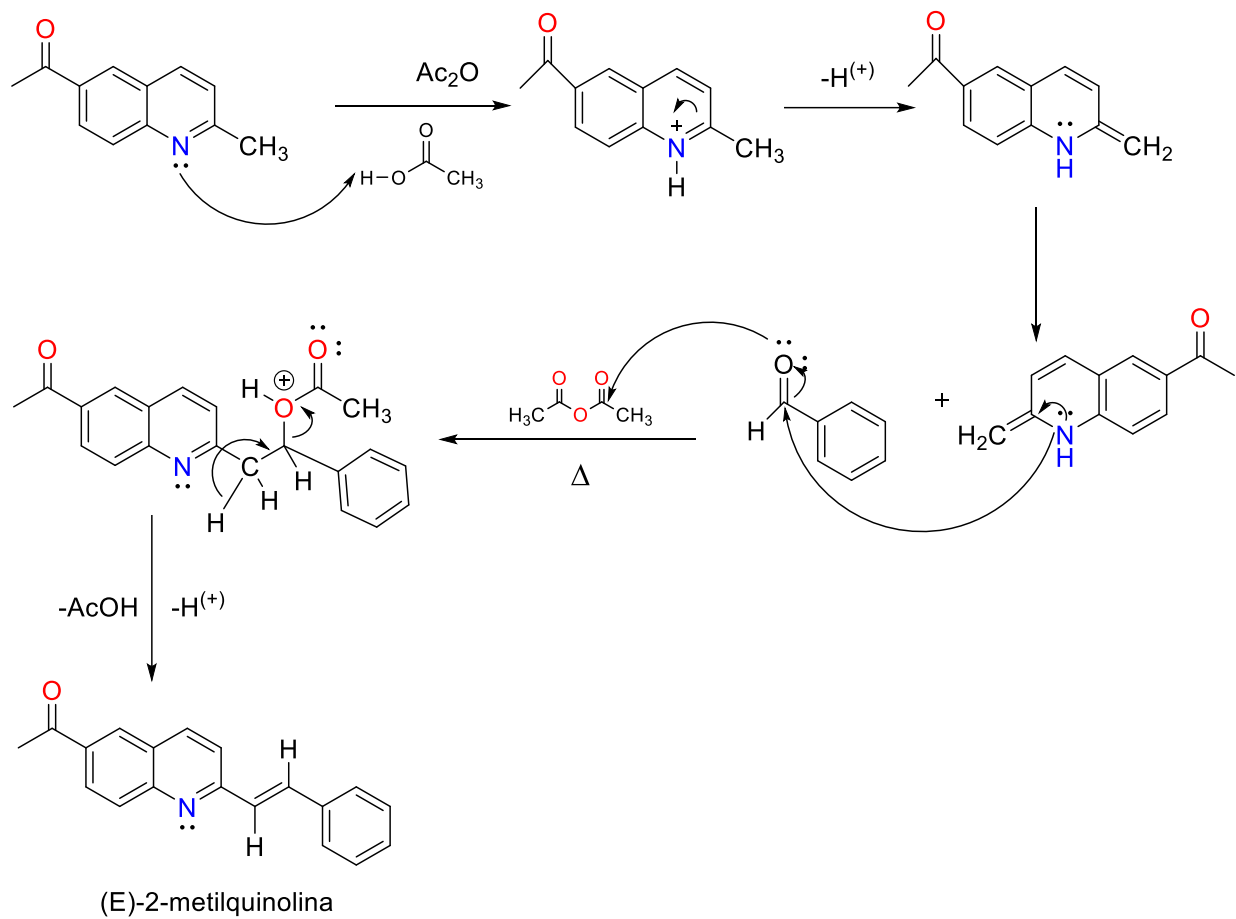
**Esquema 5.** Reacción tipo Perkin para la obtención de 6-acetil-(E)-2-estirilquinolinas.



Se propone un mecanismo para la reacción de condensación tipo Perkin que implica la interacción entre un aldehído aromático y un anhídrido de ácido, catalizado por un ion carboxilato (Esquema 6). El anhídrido de ácido genera un exometileno bajo la influencia del ion carboxilato, el cual ataca el grupo carbonilo del aldehído, seguido por una deshidratación e hidrólisis del anhídrido (Torres et al., 2020).

**Esquema 6.** Posible mecanismo de reacción de 2-alkilquinolinas vía la reacción de condensación de Perkin (Torres et al., 2020).

# SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA



## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas han emergido como las dos principales causas de mortalidad en los países occidentales (Heidenreich et al., 2011). Estas enfermedades están asociadas a diversos factores de riesgo, como el estilo de vida, la dieta, la inactividad física, el aumento de la esperanza de vida y el proceso de envejecimiento (Díaz-Hung & González Fraguera, 2014; Heidenreich et al., 2011). Como se ha señalado, hay evidencia que indica que el desequilibrio entre los antioxidantes y la generación de especies reactivas de oxígeno desencadena mecanismos de peroxidación lipídica, así como daño estructural a proteínas, carbohidratos y ADN (Lagunes Apodaca, 2016). Estos daños a nivel molecular son especialmente relevantes en las poblaciones neuronales afectadas en procesos patológicos específicos, En enfermedades como el Alzheimer, el Parkinson, el Huntington, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus, el cáncer, los trastornos del sistema endocrino y las enfermedades neurodegenerativas (Díaz-Hung & González Fraguera, 2014). Se ha observado que el daño oxidativo ocurre incluso en etapas tempranas de la enfermedad, indicando una asociación entre los radicales libres y el oxígeno singulete en la etiología de estas enfermedades (Lagunes Apodaca, 2016). El oxígeno singulete es una especie electrofílica altamente reactiva que reacciona con moléculas ricas en electrones y participa en una variedad de procesos físicos y biológicos. (Díaz Uribe et al. Jorge Enrique., 2018). Por lo tanto, es crucial desarrollar moléculas con actividad antioxidante para inhibir la degradación oxidativa, contribuyendo así a la reducción de especies reactivas de oxígeno y oxígeno singulete.

La síntesis de híbridos moleculares se utiliza como estrategia para la construcción de fármacos multiobjetivo, una técnica ampliamente empleada por la industria farmacéutica y los químicos

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

orgánicos. Esta estrategia busca diseñar métodos alternativos para acceder a nuevas entidades moleculares. Tanto el fragmento estirilo como la chalcona y la quinolina son farmacóforos que se utilizan ampliamente en numerosos medicamentos. La fusión de estos elementos podría generar sustancias con actividad frente a diferentes receptores biológicos. En este contexto, con este trabajo de investigación el Grupo de Investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal (CODEIM) se propuso abordar las siguientes preguntas de investigación: ¿Es posible sintetizar los nuevos híbridos Estirilquinolina/Chalcona propuestos mediante una metodología simple y eficiente? Sin perder de vista existe también una pregunta más general que se espera resolver al mediano plazo y que implica conocer si son estos nuevos compuestos híbridos estirilquinolina/chalcona promisorios agentes con actividad antioxidante inhibidora sobre las especies reactivas de oxígeno y en particular del oxígeno singulete.

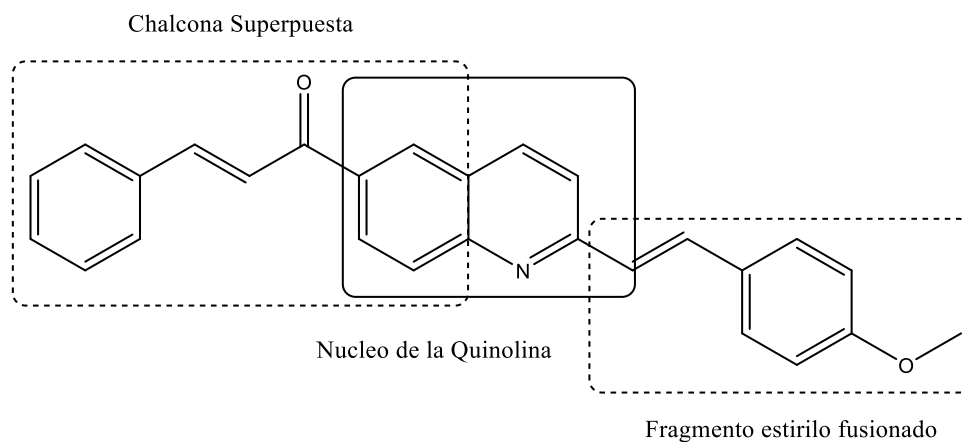
## 3. JUSTIFICACIÓN

Se ha investigado la relación entre el desequilibrio del sistema oxidativo y cerca de 100 enfermedades, que incluyen enfermedades cardiovasculares, cáncer, gástricas, respiratorias, neurológicas y del sistema endocrino (Agudo et al., 2007). En el ámbito de la salud, el diagnóstico, tratamiento o prevención de estas enfermedades requiere años de estudio y el uso de diversas herramientas para el análisis de nuevas moléculas con el efecto biológico deseado (Sellés, 2011). Recientemente, se ha prestado atención a diferentes estrategias de hibridación molecular, como la conjugación, fusión y superposición (Viegas-Junior et al., 2007; Sellés, 2011). Se ha demostrado que esta es una aproximación viable y eficaz en el desarrollo de nuevos compuestos híbridos que combinan el núcleo de la quinolina con otros sistemas farmacóforicos, potenciando o exhibiendo nuevas propiedades farmacológicas (Sellés, 2011).

Con base en lo anterior, en este trabajo de investigación se propuso llevar a cabo la síntesis del sistema heterocíclico (*E*)-1-(2-((*E*)-estiril)quinolin-6-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (Figura 11). La obtención de la serie de nuevos híbridos moleculares estirilquinolina/chalcona se realizó exitosamente utilizando condiciones de reacción suaves a moderadas y reactivos de fácil acceso. La ruta sintética empleada está fundamentada en reacciones clásicas ampliamente estudiadas en la literatura, por lo que fue posible acceder a los compuestos de interés y se prepararon muestras para ser enviadas a los correspondientes ensayos de actividad antioxidante.

**Figura 11.** Estructura de los híbridos estirilquinolina/chalcona objeto de estudio.

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA



### 4. HIPÓTESIS

Es posible acceder, empleando una metodología sencilla y eficaz, que incluya las reacciones de Doebner-Von Miller, condensación de Claisen-Schmidt y tipo Perkin, a nuevos híbridos moleculares estirilquinolina/chalcona, compuestos con posible potencial antioxidante.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo general

Sintetizar y caracterizar nuevos híbridos moleculares de la quinolina asociada a unidades estirilo-chalcona para el posterior análisis de su potencial antioxidante en un laboratorio especializado.

### 5.2 Objetivos específicos

- i. Sintetizar el núcleo quinolínicico apropiado **1a** a partir de 4-aminoacetofenona vía reacción de Doebner-Von Miller.
- ii. Preparar la (*E*)-2-estirilquinolina **2a** a través de la reacción de condensación tipo Perkin.
- iii. Encontrar las mejores condiciones de reacción para la síntesis de los híbridos estirilquinolina/chalcona **3a**.
- iv. Realizar la caracterización estructural de todos los compuestos sintetizados incluidos los intermediarios con ayuda de métodos instrumentales como IR, MS, RMN, difracción de rayos X de monocristal, entre otros.

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos empleados en la síntesis de los híbridos propuestos fueron adquiridos de las marcas Merck y Sigma Aldrich, y se utilizaron sin requerir purificación adicional. El monitoreo de las reacciones y las columnas preparativas se llevaron a cabo mediante cromatografía en capa fina (CCF) utilizando cromatoplasmas Merck AL TCL de sílica gel 60 F254, las cuales se visualizaron mediante UV-VIS a longitudes de onda de 366 y 254 nm, respectivamente. La purificación de los compuestos sintetizados se llevó a cabo mediante cromatografía en columna utilizando sílice gel 60 (0.063-0.200 mm) de la marca Merck como fase estacionaria. Los solventes empleados para la extracción líquido-líquido de los productos crudos y la purificación de los compuestos sintetizados incluyeron acetato de etilo (AcOEt), diclorometano (DCM), metanol (MeOH), etanol (EtOH) y éter de petróleo, todos de tipo comercial y previamente destilados.

Para analizar los grupos funcionales principales de los compuestos sintetizados, se empleó un espectrómetro infrarrojo (IR), específicamente un equipo FT-IR Bruker Tensor 27, utilizando una celda Bruker ATR Platinum. Las bandas de absorción se registraron en números de onda ( $400\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ ). La adquisición de los espectros de masas se llevó a cabo mediante espectrometría de masas (ESI-IT) con inyección directa de los compuestos (solubilizados en 2-propanol) en un espectrómetro de masas Amazon X (Bruker Daltonis), con nebulización por electrospray (ESI) y un analizador de trampa iónica (IT). El equipo operó en modo Full scan positivo a  $300\text{ °C}$  y  $4500\text{ V}$  en el capilar, empleando nitrógeno como gas nebulizador, con un flujo de  $8\text{ L/min}$  y una presión de  $30\text{ psi}$ . Los espectros de resonancia magnética nuclear RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ . Los bidimensionales de correlación homonuclear y heteronuclear HMBC y HSQC se registraron en un espectrómetro Bruker Avance de  $400\text{ MHz}$ . Se obtuvieron en un equipo de resonancia magnética nuclear

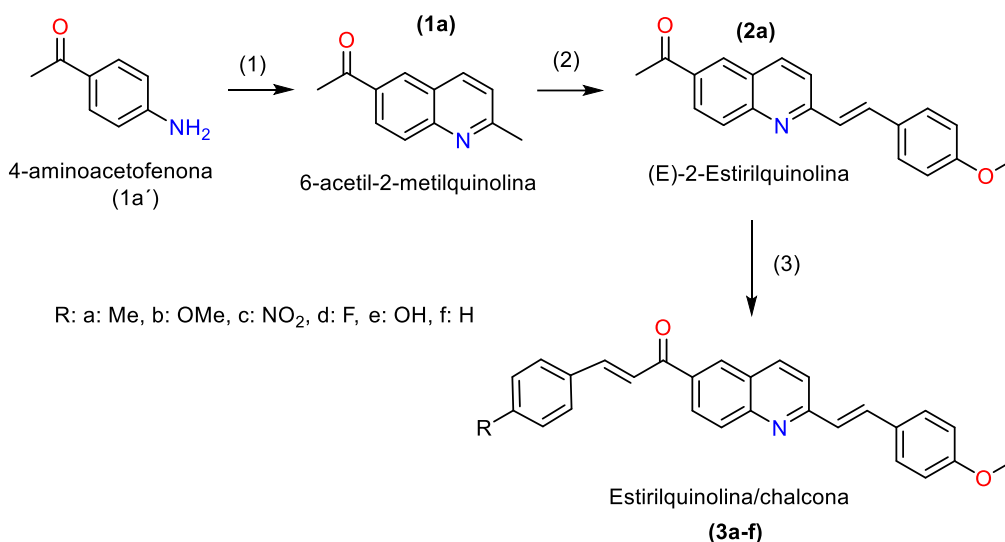
## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

unidimensional Se emplearon cloroformo deuterado y DMSO como disolventes. Los valores de desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en ppm, ajustados tomando como referencia la señal residual del cloroformo-d y el DMSO-d. Los valores de las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hz. La multiplicidad de las señales se expresa mediante las siguientes abreviaturas: (s) singlete, (d) doblete, (t) triplete, (q) cuarteto, (dd) doblete de dobletes, (td) triplete de dobletes, (sa) singlete ancho, (ta) triplete aparente y (m) multiplete.

### 7. METODOLOGÍA

Este proyecto de investigación tuvo como objetivo la síntesis de nuevos híbridos heterocíclicos estirilquinolina/chalcona. El enfoque sintético propuesto comprendió la aplicación de la reacción de Doebner-Von Miller (**1**), seguida de una condensación tipo Perkin (**2**) concluyendo con la condensación de Claisen-Schmidt (**3**), como se representa en el siguiente esquema simplificado (Esquema 7).

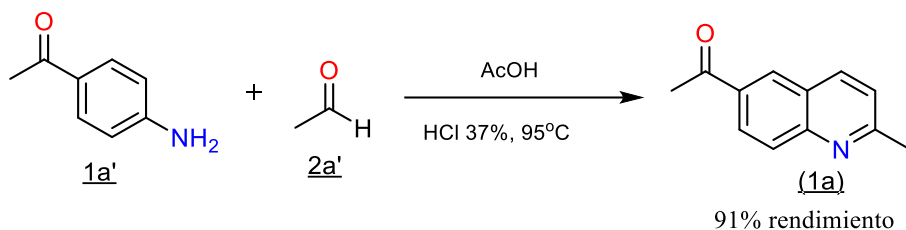
**Esquema 7.** Esquema simplificado para la obtención de los híbridos estirilquinolina/chalcona.



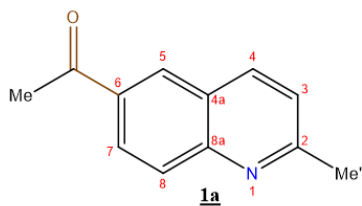
### 7.1 Síntesis de la 6-acetil-2-metilquinolina **1a** vía reacción de Doebner-Von Miller.

La síntesis de la 6-acetil-2-metilquinolina se llevó a cabo mediante la reacción de Doebner-Von Miller (Denisov et al., 2016). Se añadieron 0.500 g (3.70 mmol) de 4-aminoacetofenona (**1a'**) a 25 mL de ácido acético (AcOH 98%) como disolvente. La mezcla se agitó vigorosamente mientras se agregaban 0.8 mL (16 mmol) de acetaldehído (**2a'**) y se catalizó la reacción con 0,1 mL de ácido clorhídrico concentrado (HCl 37%). La mezcla reactante se mantuvo con agitación durante 4 horas y bajo reflujo a 95 °C (Esquema 8). Se determinó el final de la reacción mediante monitoreo por cromatografía en capa fina (CCF). La mezcla se diluyó en agua (100 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL), y la fase orgánica se recuperó y se secó con sulfato de sodio anhidro. Posteriormente, se recuperó el crudo de reacción mediante evaporación por presión reducida. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna, utilizando mezclas eluyentes de acetato de etilo y éter de petróleo (5:1 y 10:1), y se recuperó por evaporación con presión reducida la quinolina **1a** con un rendimiento del 91%. El compuesto **1a** se obtuvo como un sólido blanco, con un punto de fusión que osciló entre 74-76 °C (Kehoe et al., 2024). Para la caracterización de la quinolina, se emplearon técnicas analíticas de elucidación estructural, como espectroscopia infrarroja (IR) (**Anexo 1**), espectrometría de masas (MS) (**Anexo 2**), resonancia magnética nuclear unidimensional (<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN) (**Anexo 3 y 4**) y difracción de rayos X (Tabla 1).

**Esquema 8.** Síntesis de la 6-acetil-2-metilquinolina (**1a**) vía reacción de Doebner-Von Miller.



**6-acetil-2-metilquinolina.** En 25 mL de ácido acético 98% se disolvieron 0.500 g (0.004 mol) de 4-aminoacetofenona, seguidamente se adicionó 0.8 mL (0.016 mol) de la acetaldehído, y 0,1 mL de (HCl 37%). La reacción trascurrió durante 4 horas, se obtuvieron 0.62 g (0.0033 mol, 91 % de rendimiento) de, C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO (185.05 g/mol), como un sólido ámbar;



**p. f.** 74–76 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.30 (1:2 acetato de etilo-éter de petróleo).

**IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>) 1556 (C-Caromático), 1667 (C=O), 1600 (C=Caromático), 1618 (C=N).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroformo-d)**  $\delta$ (ppm): 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H5), 8.24 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, H7), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H4), 8.07 (dd, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H, H8), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H3), 2.79 (s, 3H, Me), 2.73 (s, 3H, 2-Me').

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ (ppm): 197.71 (C=O), 158.00 (C2), 148.49 (C8a), 135.37 (C4), 132.56 (C6), 128.87 (C7), 127.91 (C8), 127.87 (C5), 127.24 (C4a), 122.51 (C3), 26.61 (Me), 24.76 (Me').

**m/z [M + H]<sup>+</sup>** masa calculada para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO: 185.7 g/mol; encontrada: 185.73 g/mol.

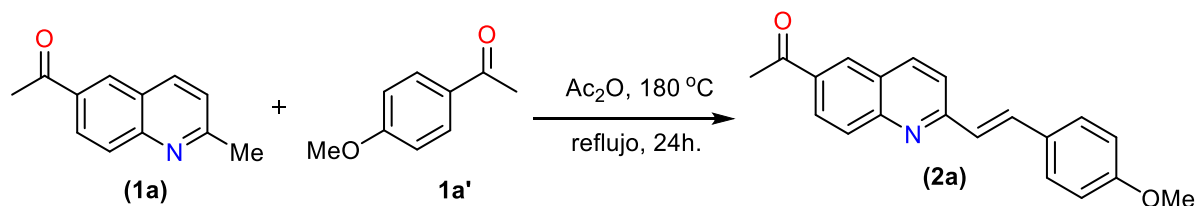
## 7.2 Síntesis de los híbrido 6-acetil-2-(4-metoxi)estirilquinolinas vía condensación de Perkin.

Se llevó a cabo una reacción de condensación tipo Perkin, donde se adicionaron 0.100 g (54 mmol) de la quinolina previamente preparada (**1a**) en 25 mL de ácido acético como medio

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

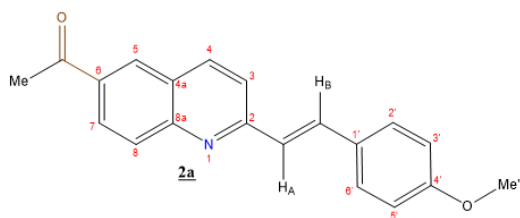
catalítico. Se agitó vigorosamente mientras se agregaban 0.07 mL (108 mmol) de 4-metoxibenzaldehído (**1b'**). La mezcla reactiva se calentó en baño de arena a 180 °C durante 24 horas en reflujo y agitación constante (Esquema 9). La reacción se dio por terminada según lo indicado por el monitoreo mediante cromatografía en capa fina (CCF). El crudo de reacción se diluyó en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL), y la fase orgánica se recuperó sobre sulfato de sodio anhidro. El crudo de reacción se obtuvo mediante evaporación a presión reducida. Posteriormente, se purificó por cromatografía en columna, y se eluyó obteniendo un rendimiento del 76%. El compuesto obtenido, (E)-2-estirilquinolina (**2a**), fue un sólido amarillo y estable, con un punto de fusión oscilando entre 128–130 °C. Para la caracterización de la estirilquinolina, se utilizaron técnicas analíticas de elucidación estructural como espectroscopia infrarroja (IR) (Anexo 5), espectrometría de masas (MS) (Anexo 6), RMN unidimensional (<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN) (Anexo 7 y 8) y RMN bidimensional HMQC Y HMBC (Anexo 9 y 10).

**Esquema 9.** Síntesis de la (E)-2-Estirilquinolina (**2a**).



## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

**(E)-6-acetil-2-(4-metoxi)estirilquinolina.** 0.100 g (0.54 mmol) de la quinolina **1a** previamente



preparada, se disolvió en 25 mL de anhidro acético y se

agregó 0.07 mL (1.08 mmol) de 4-metoxibenzaldehído,

después de 24 horas, se obtuvieron 0.125 g (0.396

mmol, 76% de rendimiento) de  $C_{20}H_{17}NO_2$  (303,13 g/mol), como un sólido amarillo; **p. f.** 128–

130 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.30 (5:1 y 10:1) éter de petróleo-acetato de etilo).

**IR (ATR):  $\bar{\nu}_{max}$**  (cm<sup>-1</sup>) 3038 (Csp<sup>2</sup>-H), 1756 (C=O), 1691–1609 cm<sup>-1</sup> (C=N) 1587

(C=Caromático), 1570 (C=Caromático) 1508 (C=Caromático), 832 (CHR=CHR' *trans*-alqueno).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$ (ppm): 8.40 (d, 1H, H5), 8.25 (d, *J* = 8.8 Hz 2.0 Hz, 1H, H7), 8.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H4), 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H8), 7.75 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H<sub>A</sub>), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H3), 7.30 (m, *J* = 8.3 Hz, 1H, H6'/H2'), 7.01 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H<sub>B</sub>), 6.81 (dd, *J* = 8.6 2.0 Hz, 2H, H5'), 6.48 (dd, *J* = 8.6 2.0 HZ, 1H, H3'), 3.88 (s, 3H, Me'), 2.75 (s, 3H, Me).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ (ppm): (C=O) 197.45, (C4') 160.61, (C2) 159.73, (C8a) 158.40, (C4a) 150.08, (C4) 137.96, (C1') 135.63, (CH<sub>A</sub>) 134.58, 130.72 (C6), (C2') 129.50, (C5) 129.06, (C7) 128.70, (C8) 127.92, (C3) 126.30, (C6') 126.05, (CH<sub>B</sub>) 123.13, (C5') 114.38, 113.78 (C3'), (Me') 55.40, (Me) 26.79.

***m/z* [M + H]<sup>+</sup>** masa calculada para  $C_{20}H_{17}NO_2$ : 303,13 g/mol; encontrada: 303,06 g/mol.

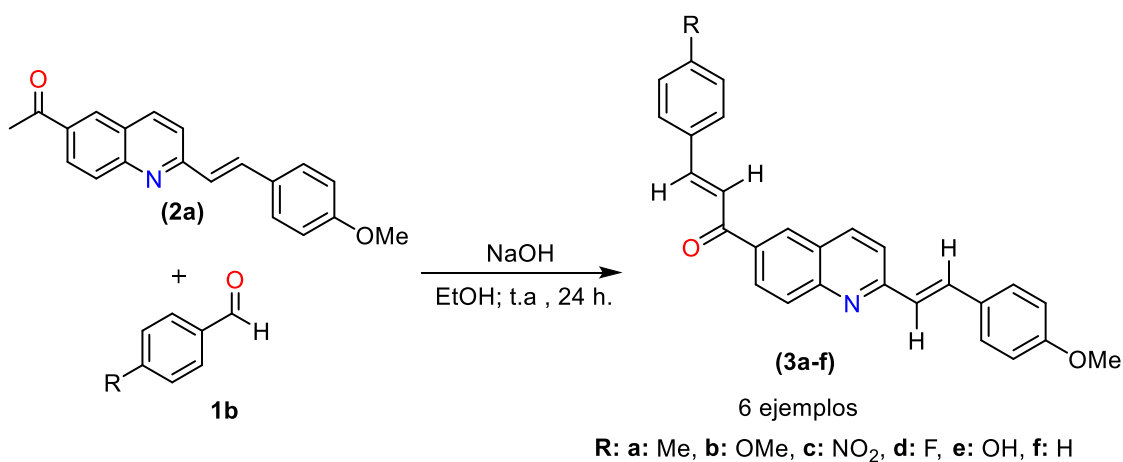
### 7.3 Síntesis de los nuevos híbridos estirilquinolina/chalcona vía condensación de Claisen-Schmidt.

La síntesis de los híbridos estirilquinolina/chalcona se llevó a cabo mediante la condensación de Claisen-Schmidt, comenzando con la (E)-6-acetil-2-(4-metoxi)estirilquinolina **2a** (1.0 mmol) en

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

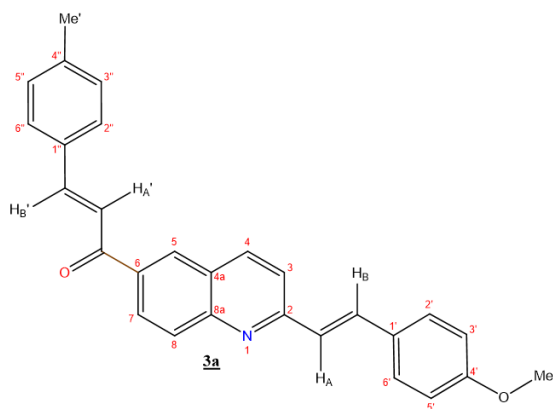
6 mL de etanol, la cual reaccionó con diferentes benzaldehídos (7 mmol) (**3a-f**). Luego, se adicionaron 10 mL de una solución etanólica al 15% de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de haberse consumido completamente la (*E*)-2-estirilquinolina **2a** y haberse formado los productos esperados (verificado por cromatografía en capa fina, CCF), la mezcla de reacción se diluyó en agua (100 mL) y se ajustó a un pH de 7 mediante la adición de HCl 2.5 M. Posteriormente, los crudos de reacción fueron extraídos con acetato de etilo (3 × 15 mL), y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Finalmente, se evaporó el disolvente a presión reducida, y los crudos orgánicos resultantes fueron purificados por cromatografía en columna, utilizando mezclas eluyentes de éter de petróleo y acetato de etilo.

**Esquema 10.** Síntesis del sistema estirilquinolina/chalcona.



## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

### (*E*)-1-(2-((*E*)-4-metoxystyryl)quinolin-6-yl)-3-(*p*-tolyl)prop-2-en-1-one (3a)



0.100 g (0.32 mmol) de (*E*)-2-estirilquinolina **2a** previamente preparada, reacciona con 1 mL (7 mmol) de 4-metilbenzaldehído, en 6 mL de etanol y después de 24 horas, se obtuvo 0.110 g (0.213 mmol, 84% de rendimiento) de C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (405.50 g/mol), como un sólido amarillo; **p. f.** 142–144 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.35

(5:1) acetato de etilo-éter de petróleo).

**IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3135 (Csp<sup>2</sup>-H), 1658 (C=O), 1598 (C=N), 1509 (C=Caromático), 976 (CHR=CHR' *trans*-alqueno).

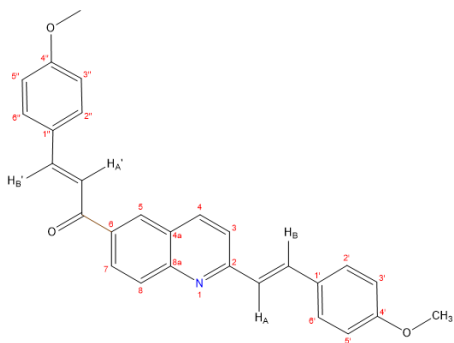
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$ (ppm): 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H5), 8.33 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, H7), 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H4), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H8), 7.90 (t, J = 15.6 Hz, 1H, H<sub>B</sub>'), 7.75 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H<sub>A</sub>), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H3), 7.66 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H<sub>A</sub>'), 7.64 – 7.59 (m, 4H, H2'', H6'', H2', H6'), 7.27 (dd, J = 16.2, 8.4 Hz, 3H, H<sub>B</sub>, H5'', H3''), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 2H, H5', H3'), 3.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ (ppm): 189.64 (C=O), 160.49 (C4'), 158.39 (C2), 150.12 (C4a), 145.22 (CH<sub>B</sub>'), 144.98 (C4''), 141.27 (C7), 137.61 (CH<sub>A</sub>), 135.67 (CH<sub>B</sub>), 135.47 (C7), 132.16 (C6'; 2'), 129.77 (C8), 129.48 (C1'; C1''), 129.28 (C3''; 5''), 128.96 (CH<sub>A</sub>'), 128.94 (C2''; 6''), 128.60 (C5), 126.43 (C8a), 126.21 (CH<sub>A</sub>'), 120.83 (C6), 120.81 (H<sub>B</sub>), 120.15 (C5'), 114.36 (C3'), 55.38 (Me), 21.57 (Me').

***m/z* [M + H]<sup>+</sup>** masa calculada para C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>: 405.50 g/mol; encontrada: 405.76 g/mol.

### (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-1-(2-((*E*)-4-methoxystyryl) quinolin-6-yl)prop-2-en-1-one (3b)

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA



0.100 g (0.32 mmol) de la estilrilquinolina **2a** previamente preparada, reacciona con 1 mL (8.2 mmol) de 4-metoxibenzaldehído, en 10 mL de etanol y después de 24 horas, se obtuvieron 0.106 g (0.16 mmol, 75% de rendimiento) de  $C_{28}H_{23}NO_3$  (421,17 g/mol), como un sólido amarillo; **p. f.** 128–130 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.33 (5:1 acetato de etilo-éter de petróleo).

**IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) 2989 (Csp<sup>2</sup>-H), 1658 (C=N), 1672 (C=Caromático), 1589 (C=Cvinílico), 1570 (C=Caromático), 1508 (C=Caromático), 832 (CHR=CHR' *trans*-alqueno).

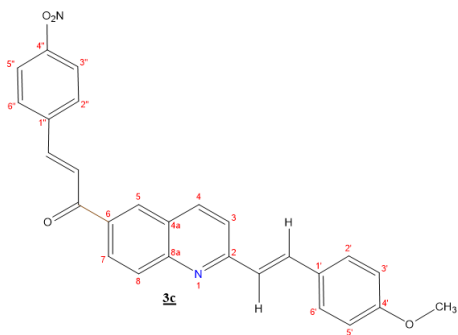
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$ (ppm): 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H5), 8.26 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, H8), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H3), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H7), 7.82 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H<sub>B</sub>''), 7.68 (d, J = 16.3 Hz, 1H, H<sub>A</sub>), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H4), 7.62 – 7.58 (m, 2H, H2'', H6''), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H2', H6'), 7.51 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H<sub>A</sub>'), 7.24 (d, J = 16.3 Hz, 1H, H<sub>B</sub>), 6.91 (dd, J = 8.6, 6.6 Hz, 4H, H3', H5', H3'', H5''), 3.83 (s, 3H, Me), 3.81 (s, 3H, Me').

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ (ppm): (C=O) 189.52, 161.83 (C2), 160.49 (C8a), 158.29 (CH<sub>B</sub>''), 149.99 (C4''), 144.98 (C4), 137.65 (C6), 135.70 (CH<sub>B</sub>), 135.62 (C1''), 130.38 (C7), 129.37 (C6'), 129.17 (C2'), 129.00 (C4a), 128.96 (C1'), 128.68 (CH<sub>A</sub>), 127.61 (C3''), 126.42 (5''), 126.12 (C2''/6'') 120.12 (C5), 119.45 (CH<sub>A</sub>'), 114.49 (C3), 114.35 (C5'), 77.25 (C8), 55.45 (Me'), 55.38 (Me), 50.98 (C3'), 14.21 (C4').

***m/z* [M + H]<sup>+</sup>** masa calculada para  $C_{28}H_{23}NO_3$ : 421,17 g/mol; encontrada: 421,70 g/mol.

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

### (*E*)-1-(2-((*E*)-4-methoxystyryl)quinolin-6-yl)-3-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one (3c)



0.100 g (0.32 mmol) de la estilquinolina (**2a**) previamente preparada, reacciona con 0.8 mL (8 mmol) de 4-nitrobenzaldehído, en 10 mL de etanol y después de 24 horas, se obtuvieron 0.097 g (0.10 mmol, 67% de rendimiento) de  $C_{27}H_{20}N_2O_4$  (436,14 g/mol), como un sólido naranja; **p. f.**

183–186 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.33 (5:1 acetato de etilo-éter de petróleo).

**IR (ATR):  $\bar{\nu}_{max}$**  (cm<sup>-1</sup>) 3112 (Csp<sup>2</sup>-H), 1658 (C=N), 1611 (C=Caromático), 1545 (C=Cvinilico), 1576 (C=Caromático), 1512 (C=Caromático), 912 (CHR=CHR' *trans*-alqueno).

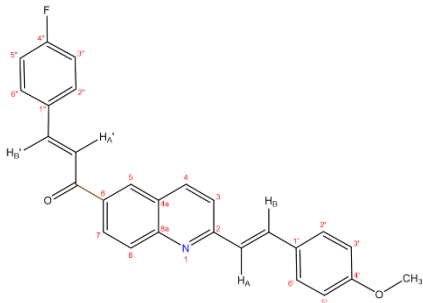
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$ (ppm): 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 8.33 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.88 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H<sub>B</sub>' ), 7.75 (d, J = 14.7 Hz, 1H, H<sub>A</sub>), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.63 – 7.53 (m, 2H, H<sub>2</sub>''/ H<sub>6</sub>'' ), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H<sub>2</sub>'/ H<sub>6</sub>' ), 7.51 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H<sub>A</sub>' ), 7.30 (d, J = 14.7 Hz, 1H, H<sub>B</sub>), 7.01 – 6.93 (dd, J = 8.6, 6.6 Hz, 4H, H<sub>3</sub>'/ H<sub>5</sub>' , H<sub>3</sub>''/H<sub>5</sub>'' ), 3.88 (s, 3H, Me).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ (ppm): (C=O) 189.54 , 161.83 (C<sub>2</sub>), 160.49 (C<sub>8a</sub>), 158.29 (CH<sub>B</sub>' ), 149.99 (C<sub>4</sub>' ), 145.01 (C<sub>4</sub>) 137.67 (C<sub>6</sub>), 135.71 (CH<sub>B</sub>), 135.62 (C<sub>1</sub>' ), 130.73 (C<sub>4</sub>' ), 130.39 (C<sub>7</sub>), 129.51 (C<sub>4a</sub>), 129.36 (C<sub>6</sub>' ), 129.18 (C<sub>2</sub>' ), 128.97 (C<sub>1</sub>' ), 128.69 (CH<sub>A</sub>) 127.60 (C<sub>3</sub>' ) 126.43 (5''), 126.12 (C<sub>2</sub>''; 6'') 120.13 (C<sub>5</sub>), 119.44 ( CH<sub>A</sub>' ), 114.49 (C<sub>3</sub>), 114.35, (C<sub>5</sub>' ), 113.77 (C<sub>3</sub>' ), 55.46 (C<sub>8</sub>), 55.39 (Me).

**ESI Full *m/z* [M + H]<sup>+</sup>** masa calculada para  $C_{27}H_{20}N_2O_4$ : 436,14 g/mol; encontrada: 437,64 g/mol.

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

### (*E*)-3-(4-fluorophenyl)-1-(2-((*E*)-4-methoxystyryl)quinolin-6-yl)prop-2-en-1-one (3d)



0.100 g (0.32 mmol) de la estilquinolina **2a** previamente preparada, reacciona con 1 mL (9 mmol) de 4-fluorobenzaldehído, en 10 mL de etanol y después de 24 horas, se obtuvieron 0.085 g (0.17 mmol, 63% de rendimiento) de  $C_{27}H_{20}FNO_2$  (409.15 g/mol), como un sólido amarillo; **p. f.**

173,7–175.7 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.35 (5:1 acetato de etilo-éter de petróleo).

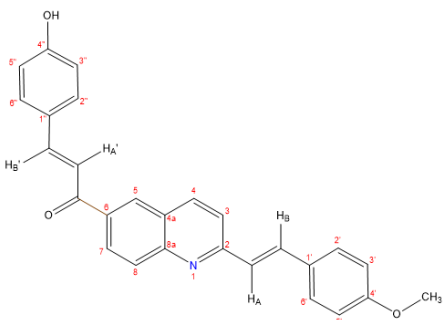
**IR (ATR):  $\bar{\nu}_{max}$**  (cm<sup>-1</sup>) 3029 (Csp<sup>2</sup>-H), 1662 (C=N), 1611 (C=Caromático), 1616 (C=Cvinílico), 1592 (C= Caromático), 1577 (C=Caromático), 1540 (C=Caromático), 1024 (C-F), 978 (CHR=CHR' *trans*-alqueno).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$ (ppm): 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 8.33 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 8.19 – 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H/ H<sub>7</sub>), 7.88 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H<sub>B</sub>'), 7.80 – 7.67 (d, J = 14.9 Hz, 1H, H<sub>A</sub>), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.63 – 7.53 (m, 2H, H<sub>2</sub>''/H<sub>6</sub>''), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H<sub>2</sub>'/H<sub>6</sub>'), 7.51 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H<sub>A</sub>'), 7.30 (d, J = 14.9 Hz, 1H, H<sub>B</sub>), 7.01 – 6.93 (dd, J = 8.6, 6.6 Hz, 4H, H<sub>3</sub>'/H<sub>5</sub>', H<sub>3</sub>''/H<sub>5</sub>''), 3.88 (s, 3H, Me).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ (ppm): 207.03 (C=O), 189.36 (C<sub>4</sub>''), (C<sub>2</sub>), 160.49 (C<sub>4</sub>'), 158.29 (CH<sub>B</sub>'), 150.30, 143.77 (C<sub>4</sub>) 137.56 (C<sub>6</sub>), 135.69 (CH<sub>B</sub>), 135.19 (C<sub>1</sub>''), 131.13 (C<sub>7</sub>), 129.37 (C<sub>6</sub>'), 129.00 (C<sub>2</sub>'), 128.94 (C<sub>1</sub>'), 128.52 (CH<sub>A</sub>), 126.43 (5''), 126.25 (C<sub>2</sub>'') 121.51 (6'') 120.28 (C<sub>5</sub>), 116.32 (CH<sub>A</sub>'), 116.10 (C<sub>3</sub>) 114.36, (C<sub>5</sub>'), 113.78 (C<sub>3</sub>'), 77.23 (C<sub>8a</sub>), 55.43 (C<sub>4a</sub>), 55.39 (C<sub>8</sub>), 30.93 (Me).

**FTMS ESI<sup>+</sup> Full *m/z* [M + H]<sup>+</sup>** masa calculada para C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>2</sub>: 409.15g/mol; encontrada: 410,65 g/mol.

**(E)-3-(4-hydroxyphenyl)-1-(2-((E)-4-methoxystyryl)quinolin-6-yl)prop-2-en-1-one (3e)**



0.100 g (0.32 mmol) de la estirilquinolina (**2a**) previamente preparada, reacciona con 1 mL (9 mmol) de 4-hidroxibenzaldehído, en 10 mL de etanol y después de 24 horas, se obtuvieron 0.09 g (0.20 mmol, 67 % de rendimiento) de  $C_{27}H_{21}NO_3$  (407.15 g/mol), como un sólido amarillo; **p. f.** 164–166 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.35 (5:1 acetato de etilo-éter de petróleo).

**IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3102 (Csp<sup>2</sup>-H), 1533 (C=N), 1521 (C=Caromático), 1501 (C=Caromático), 9051 (CHR=CHR' *trans*-alqueno).

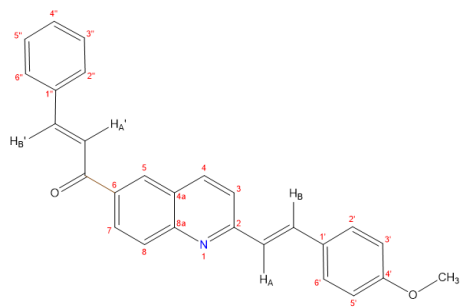
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$ (ppm): 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 8.33 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.88 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H<sub>B'</sub>), 7.68 (d, J = 16.3 Hz, 1H, H<sub>A</sub>), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.62 – 7.58 (m, 2H, H<sub>2''</sub>, H<sub>6''</sub>), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H<sub>2'</sub>, H<sub>6'</sub>), 7.48 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H<sub>A'</sub>), 7.30 (d, J = 16.3 Hz, 1H, H<sub>B</sub>), 6.97 (dd, J = 8.6, 6.6 Hz, 4H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>, H<sub>3''</sub>, H<sub>5''</sub>), 3.88 (s, 3H, Me).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ (ppm): (C=O) 189.52, 161.83 (C<sub>2</sub>), 160.50 (C<sub>8a</sub>), 158.27 (CH<sub>B'</sub>), 149.92 (C<sub>4''</sub>), 145.02 (C<sub>4</sub>), 137.71 (C<sub>6</sub>), 135.77 (CH<sub>B</sub>), 135.62 (C<sub>1''</sub>), 130.39 (C<sub>7</sub>), 129.30 (C<sub>6'</sub>), 129.18 (C<sub>2'</sub>), 129.11 (C<sub>4a</sub>), 128.97 (C<sub>1'</sub>), 128.71 (CH<sub>A</sub>), 127.59 (C<sub>3''</sub>), 126.42 (5''), 126.03 (C<sub>2''/6''</sub>), 120.19 (C<sub>5</sub>), 126.10 (C<sub>8</sub>), 119.41 (CH<sub>A'</sub>), 114.49 (C<sub>3</sub>), 114.35 (C<sub>5'</sub>), 113.77 (C<sub>3'</sub>), 55.46 (C<sub>4'</sub>), 55.38 (Me).

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

**FTMS ESI<sup>+</sup> Full  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup>** masa calculada para C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: 407.15 g/mol; encontrada: 408.65 g/mol.

### **(E)-1-(2-((E)-4-methoxystyryl)quinolin-6-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (3f)**



0.100 g (0.32 mmol) de la estirilquinolina **2a** previamente preparada, reacciona con 1 mL (9 mmol) de benzaldehído, en 10 mL de etanol y después de 24 horas, se obtuvieron 0.075 g (0.15 mmol, 58 % de rendimiento) de C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (391,16 g/mol), como un sólido naranja; **p. f.** 167–169 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.33

(5:1 acetato de etilo-éter de petróleo).

**IR (ATR):  $\bar{\nu}_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3100 (Csp<sup>2</sup>-H), 1658 (C=N), 1618 (C=Caromático), 1552 (C=Cvinílico), 1548 (C=Caromático), 1512 (C=Caromático), 912 (CHR=CHR'*trans*-alqueno).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$ (ppm): 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 8.34 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.92 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H<sub>B</sub>'), 7.75 (d, J = 16.3 Hz, 1H, H<sub>b</sub>), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.62 (m, 2H, H<sub>2</sub>''/ H<sub>6</sub>''), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H<sub>2</sub>'/ H<sub>6</sub>'), 7.51 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H<sub>A</sub>'), 7.30 (d, J = 16.3 Hz, 2H, H<sub>B</sub>, H<sub>A</sub>), 6.99 – 6.94 (dd, J = 8.6, 6.6 Hz, 4H, H<sub>3</sub>'/ H<sub>5</sub>', H<sub>3</sub>''/H<sub>5</sub>'' ), 3.88 (s, 3H, Me).

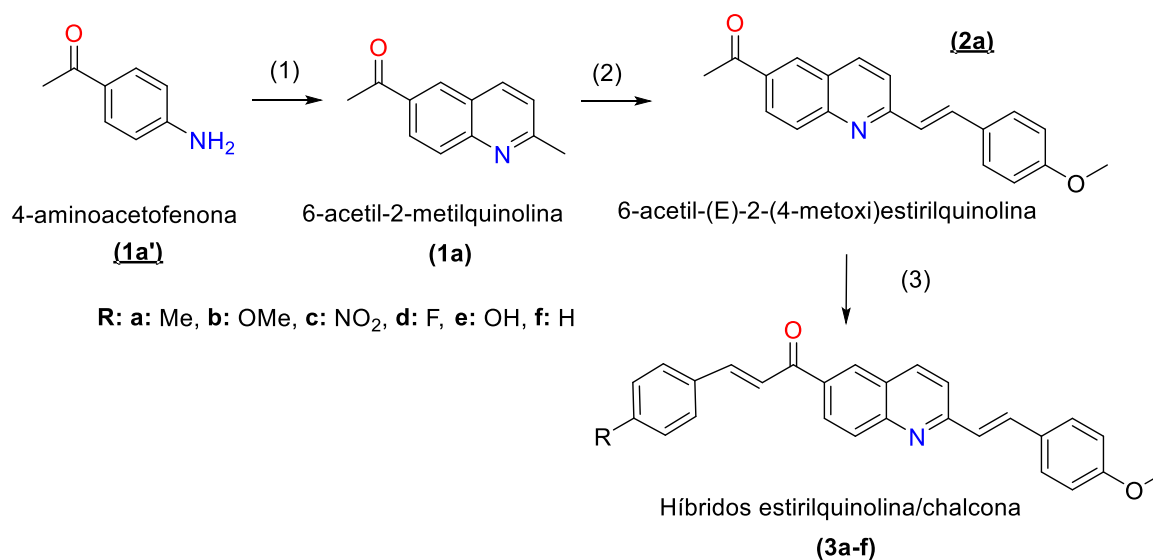
**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ (ppm): (C=O) 189.61 , 160.47 (C<sub>2</sub>), 158.52 (C<sub>8a</sub>), 150.27 (CH<sub>B</sub>'), 145.14 (C<sub>4</sub>''), 137.59 (C<sub>4</sub>) 135.65 (C<sub>6</sub>), 135.27 (CH<sub>B</sub>), 134.87 (C<sub>1</sub>''), 130.71 (C<sub>4</sub>'), 130.39 (C<sub>7</sub>), 129.59 (C<sub>5</sub>), 129.41 (C<sub>4a</sub>), 129.04 (C<sub>6</sub>'), 129.00 (C<sub>2</sub>''), 128.94 (C<sub>1</sub>'), 128.59 (CH<sub>A</sub>) 128.57 (C<sub>3</sub>'') 126.43 (5''), 126.25 (C<sub>2</sub>'') 121.81 (6''), 120.24 (C<sub>3</sub>), 114.35 (C<sub>5</sub>'), 60.44 (C<sub>8</sub>), 55.39 (Me), 50.88 (C<sub>3</sub>'), 14.21 ( CH<sub>A</sub>').

**ESI Full  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup>** masa calculada para C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>: 392,16 g/mol; encontrada: 392,16 g/mol

## 8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta los objetivos planteados en este proyecto de grado, se sintetizaron seis (6) nuevos híbridos moleculares estirilquinolina/chalcona, empleando la reacción de Doebner-Von Miller (1), seguida de una condensación tipo Perkin (2) y finalizando con la condensación de Claisen-Schmidt (3) (Esquema 11). Se encontró que dicha ruta sintética permite acceder con gran rapidez y eficiencia a los compuestos híbridos estirilquinolina/chalcona. En los siguientes apartados se llevará a cabo el análisis y la discusión de los resultados obtenidos en cada etapa de la síntesis de este proyecto.

**Esquema 11.** Estructuras de los compuestos generados en este Trabajo de grado.



- **Síntesis de (6-acetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)-4-pirrolidona como precursor de la 6-acetil-2-metilquinolina, primera aproximación.**

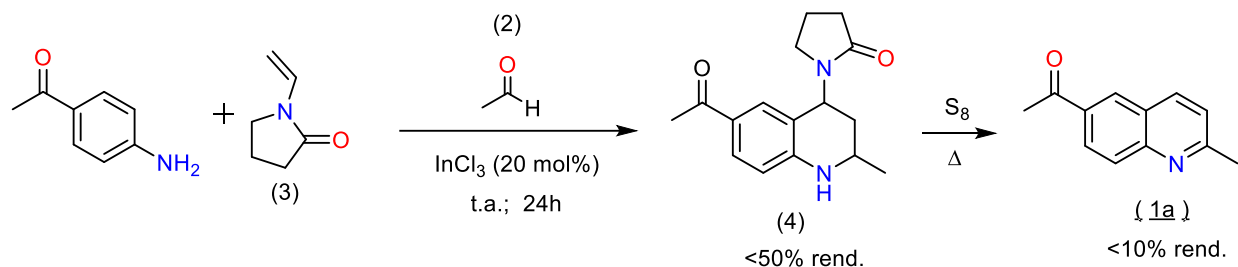
En una primera aproximación, la síntesis de 6-acetil-2-metilquinolina se llevó a cabo mediante dos pasos sintéticos que involucraron la reacción imino Diels-Alder de Povarov catiónica (Rodríguez et al., 2016). En el primer paso, se hizo reaccionar 4-aminoacetofenona (**1a'**) con

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

acetaldehído (**2a'**) y 1-vinil-2-pirrolidona (3), utilizando tricloruro de indio ( $\text{InCl}_3$  al 20% mol) como catalizador. En el segundo paso sintético, se llevó a cabo una aromatización con azufre en condiciones del producto quinolínico preparado anteriormente para obtener 6-acetil-2-metilquinolina 1a (Esquema 12). Sin embargo, este último paso sintético mostraba rendimientos inferiores al 10%. Por otra parte, la tetrahydroquinolina formada se obtuvo con rendimientos inferiores al 50%, lo que implicaba una baja eficiencia para obtener los productos. En este contexto, se buscaron mejoras en las condiciones de reacción de la tetrahydroquinolina (4) modificando la temperatura de reacción (40 y 60 °C). Además, se aumentaron las equivalencias molares de acetaldehído (3 mmol) y 1-vinil-2-pirrolidona (3 mmol). Se probaron tiempos de reacción menores y mayores a 24 horas, lo cual reveló resultados no significativos en comparación con los ya obtenidos. En las condiciones establecidas para la aromatización con azufre ( $\text{S}_8$ ) (utilizando 3 g por cada g de precursor), se observó, mediante cromatografía de capa fina, el consumo de la tetrahydroquinolina precursora. Sin embargo, la purificación por cromatografía de columna permitió recuperar la quinolina 1a con pobres rendimientos de reacción. Debido a estas observaciones, se concluye que esta ruta para acceder al compuesto de interés mostraba dificultades, baja eficiencia y una prominente formación de subproductos. Por lo tanto, se decidió implementar un nuevo método que permitiera acceder a la quinolina propuesta en los objetivos de forma más sencilla y en un solo paso. En este caso, la reacción de Doebner-Von Miller ofrece una alternativa a la ruta escogida para este caso.

**Esquema 12.** Primer planteamiento sintético para la obtención del compuesto

6-acetil-2-metilquinolina (**1a**) vía la reacción Povarov catiónica.



### 1. Preparación de 6-acetil-2-metilquinolina vía reacción de Doebner-Von Miller.

Basándose en lo mencionado anteriormente, se propuso encontrar un método que permitiera acceder a la 6-acetil-2-metilquinolina **1a**. En este contexto, se observó que la reacción de Doebner-Von Miller era una alternativa que permitía cumplir con ese propósito. Por tal razón, se establecieron condiciones de reacción adecuadas para la obtención del compuesto **1a**. Inicialmente, se analizaron los espectros de infrarrojo (IR) (**Anexo 1**), donde se observó la ausencia de las bandas de absorción de las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica del enlace N-H del grupo amino primario. Esto muestra un indicio de la formación de la quinolina **1a**, dejando entrever que la reacción de Doebner-Von Miller transcurrió con éxito. Por otra parte, se observa la aparición de bandas de absorción en  $1627\text{--}1632\text{ cm}^{-1}$ , asociadas a la vibración de tensión del enlace C=N, lo que indica la formación del anillo de la quinolina. En la región comprendida entre  $1556\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$ , aparecen dos bandas de absorción correspondientes a las vibraciones de tensión y flexión de los enlaces C=C aromáticos.

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

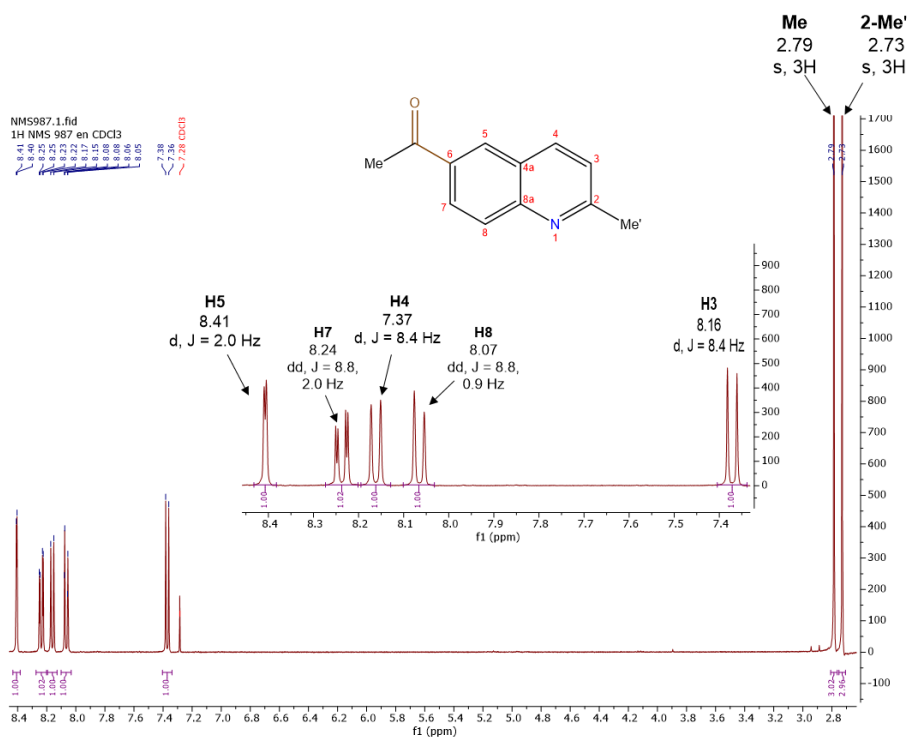
La masa nominal de **1a**, expresada como la relación masa/carga ( $m/z$ ), fue determinada mediante espectros de masas, utilizando la técnica HRMS (Q-TOF-ESI). En estos espectros, se observa un pico base de  $m/z = 185.73$ , lo cual indica una coincidencia del 99.99 % en comparación con la masa nominal calculada para el pico de la molécula ( $m/z = 185.72$ ) (**Anexo 2**).

Teniendo en cuenta que el compuesto **1a** ya ha sido reportado (Kehoe et al., 2024), no se realizó un análisis exhaustivo de los espectros de resonancia magnética nuclear, de este modo se menciona la coherencia de las señales obtenidas en correlación a la estructura de la quinolina **1a** formada. Al observar los espectros de RMN unidimensionales ( $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN), se pudo correlacionar las señales con la cantidad de protones y carbonos, que conforman la estructura del compuesto sintetizado. Primero, se puede apreciar en el espectro  $^1\text{H}$ -RMN (Ver Figura 12) la aparición de dos señales en la región a campos altos en 2.73 y 2.79 ppm, que corresponden a señales típicas de protones alifáticos, Considerando que los grupos metilo ubicados en las posiciones C2 y C6 de la estructura molecular del compuesto **1a**, no acoplan con ningún protón vecinal y siendo estos los únicos grupos alifáticos, es razonable que los dos singulete ubicados en la región anteriormente mencionada correspondan a sus respectivas señales de protón. Como evidencia de lo anterior, al integrar el singulete a 2.73 ppm para 3 protones, el segundo singulete muestra la misma integración. Adicionalmente, la integración total de las señales del espectro coincide para la presencia de 11 protones en la estructura de **1a**. En este orden de ideas, al observar el espectro de protones  $^1\text{H}$  (**Figura 12**) se puede deducir que la señal a 2.73 ppm pertenece a la señal del grupo metilo ubicado en la posición C2, mientras la señal en 2.79 ppm pertenece al metilo del grupo acetilo, puesto que, esta última muestra un acoplamiento con el carbono cuaternario perteneciente al carbonilo del grupo acetilo. La asignación de los protones aromáticos del anillo quinolínico se realizó fácilmente observando las constantes de acoplamiento de las señales que se

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

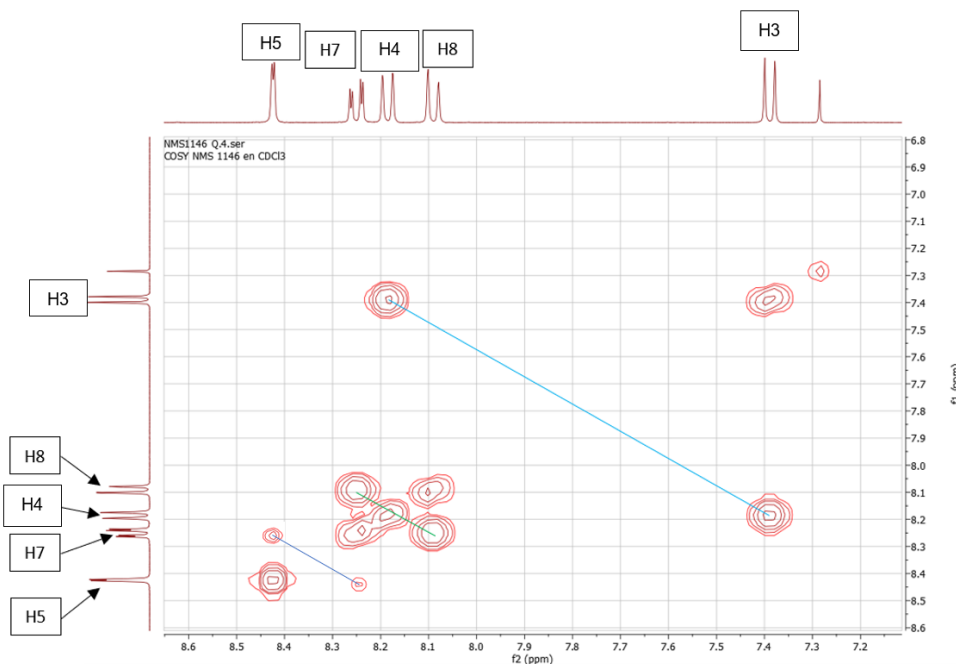
encuentran a campos bajos. Se puede apreciar a 8.24 ppm una señal que posee dos constantes de acoplamiento; Una  $J$  de 8.8 Hz, que se correlaciona con las constante de acoplamiento del doblete a 8.07 ppm ( $J = 8.8\text{Hz}, 0.9\text{ Hz}$ ), la segunda  $J$  de 2.0 Hz, se correlaciona con el doblete a 8.46 ppm ( $J = 2.0\text{ Hz}$ ). Esto indica que la señal a 8.24 ppm debe corresponder al protón H7, donde la señal a 8.07 ppm pertenece a H8 y la señal a 8.46 ppm coincide con H5. Lo anterior expuesto es deducible porque en sistemas aromáticos constantes de acoplamiento entre 6 y 9 Hz corresponden a protones en posiciones *orto*, constantes de acoplamiento con valores entre 1 y 2 corresponden a protones en posiciones *meta* y entre 0.1 y 1 a protones en posiciones *para* (Silverstein et al., 2009). Por otro lado, las señales 8.16 ppm y 7.37 ppm muestran una constante de acoplamiento de 8.4 Hz, indicando que son protones vecinales, por lo tanto, corresponden a las señales H3 y H4 respectivamente. Todo lo mencionado anteriormente, se corroboró al observar los acoplamientos  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  del espectro bidimensional de COSY (ver Figura 13).

**Figura 12.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la 6-acetil-2-metilquinolina.



## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

**Figura 13.** Expansión de la zona aromática del espectro de COSY de la 6-acetil-2-metilquinolina **1a**.



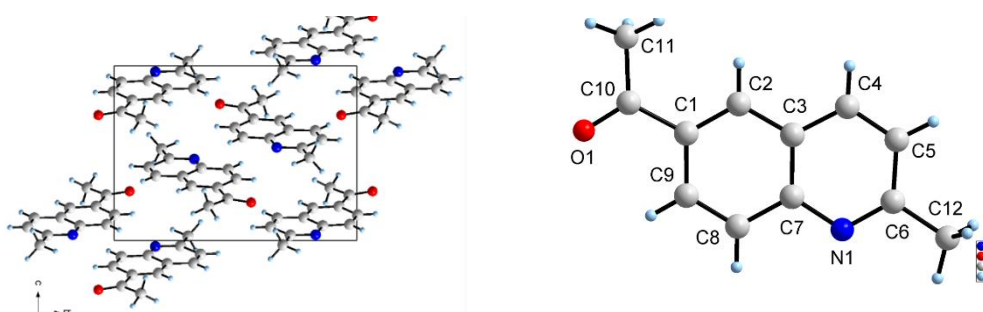
En cuanto al análisis de los espectros  $^{13}\text{C}$ -RMN de quinolina **1a**, cabe resaltar que en éste aparece el número de señales correspondientes al número de carbonos en la estructura del compuesto **1a**. En este, se distinguen dos señales a campos altos correspondiente a los carbonos de los grupos metilo, ya que en esta región aparecen las señales de carbonos alifáticos. Así mismo, se aprecia a campos bajos un total de 9 señales correspondientes a los carbonos  $\text{sp}^2$  de la quinolina **1a** (“Reduction of Hetarenes,” 2017); por último, se logró obtener cristales del compuesto **1a**, por lo cual, se pudo confirmar de manera inequívoca la estructura exacta de este compuesto, por medio de difracción de rayos X de monocristal. En la Tabla 2, se muestra la información correspondiente a los parámetros cristalinos obtenidos para el compuesto 6-acetil-2-metilquinolina **1a**.

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

**Tabla 2.** Parámetros cristalinos pertenecientes al compuesto ***1a***

MUESTRA		22-0917
Sistema cristalino		Monoclínico
Fórmula		C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N O
Constantes de celda unidad	a (Å)	8.9768(5)
	b (Å)	12.3275(5)
	c (Å)	9.6524(7)
	α (°)	90
	β (°)	113.719(8)
γ (°)	90	
Volumen (Å <sup>3</sup> )		977.92(11)
Grupo espacial		P2 <sub>1</sub> /c

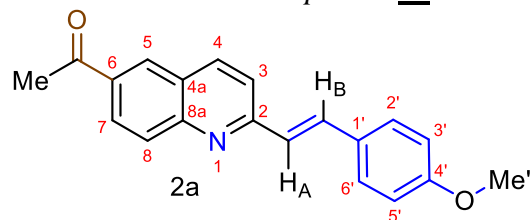
**Figura 14.** Sistema cristalino y estructura 3D del compuesto ***1a***.



Una vez analizados los datos encontrados en la **Tabla 2**, se determinó que la molécula se encuentra en un sistema cristalino monoclínico y por lo tanto los valores para los parámetros de la celda, a (8.9768 Å), b (12.3275 Å), c (9.6524 Å), son diferentes; dos de los ángulos axiales son iguales entre ellos;  $\alpha$  (90°) y  $\gamma$  (90°), distintos al tercero  $\beta$  (113.719°) mayor de 90°. El grupo espacial determinado por el manejo de datos de equipo DRX de monocristal es P-2<sub>1</sub>/c, el cual es centrosimétrico y basado en una celda primitiva monoclínica. Por otra parte, al analizar la **Figura 14**, se encontró que cada celda unidad presenta 8 moléculas del compuesto ***1a*** (z), y que dichas moléculas permanecen unidas gracias a fuerzas intermoleculares como enlaces de hidrógeno, fuerzas de Van de Waals e interacciones aromáticas  $\pi$ - $\pi$ .

## 2. Preparación de (*E*)-6-acetil-2-(4-metoxiestiril)quinolona mediante la reacción de condensación tipo Perkin.

Figura 15. Estructura del compuesto **2a** enumerada.



(*E*)-6-acetil-2-(4-metoxiestiril)quinolona

En una primera instancia, se optó por sintetizar el derivado estirilquinolínico con el grupo metoxilo. Esta elección se basa en la literatura, donde se ha observado que este grupo no solo exhibe destacada actividad biológica contra ciertas patologías, sino que también, al ser un grupo electrodonador, ha demostrado contribuir a propiedades notables, como las de agentes antioxidantes, en algunas sustancias químicas que lo contienen (Dabiri et al., 2008; Zouhiri et al., 2000). En consecuencia, considerando el objetivo de este trabajo de grado, el derivado Estirilquinolínico **2a** se presenta como el precursor ideal para la obtención de los híbridos **3a-f**, los cuales podrían manifestar características antioxidantes.

Para determinar la identidad estructural de la (*E*)-6-acetil-2-(4-metoxiestiril)quinolona **2a**, se realizó un análisis preliminar del espectro infrarrojo (IR). En este análisis, se observó una banda de absorción de baja intensidad en  $3038\text{ cm}^{-1}$ , asociada a la vibración de tensión del enlace C–H, y la banda característica del grupo carbonilo C=O en  $1756\text{ cm}^{-1}$ . Además, se destacaron bandas de absorción en el rango de  $1691\text{--}1609\text{ cm}^{-1}$ , relacionadas con la vibración de tensión del enlace C=N. En la región entre  $1587\text{--}1508\text{ cm}^{-1}$ , se identificaron tres bandas de absorción correspondientes a las vibraciones de tensión y flexión de los enlaces C=C aromáticos del fragmento quinolona/estirilo. Por último, entre  $967\text{--}920\text{ cm}^{-1}$ , las bandas de absorción asociadas a las

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

vibraciones de flexión fuera del plano mostraron una banda característica de alquenos disustituidos en una configuración *trans* (**Anexo 5**). No obstante, debido a la superposición de las bandas de absorción generadas por el grupo estirilo con las bandas propias del grupo quinolínico, es necesario emplear técnicas instrumentales que permitan una visualización más específica de los cambios estructurales.

La masa nominal de (*E*)-6-acetil-2-(4-metoxiestiril)quinolina **2a**, expresada como la relación masa/carga ( $m/z$ ), se determinó mediante espectrometría de masas de alta resolución utilizando la técnica UHPLC-ESI-Orbitrap-HRMS. Se observó un pico base en  $m/z = 303.06$ , indicando una coincidencia del 99.84% en comparación con la masa nominal calculada para el pico  $[M+H]^+$  de la molécula ( $m/z = 303,13$ ) (**Anexo 6**).

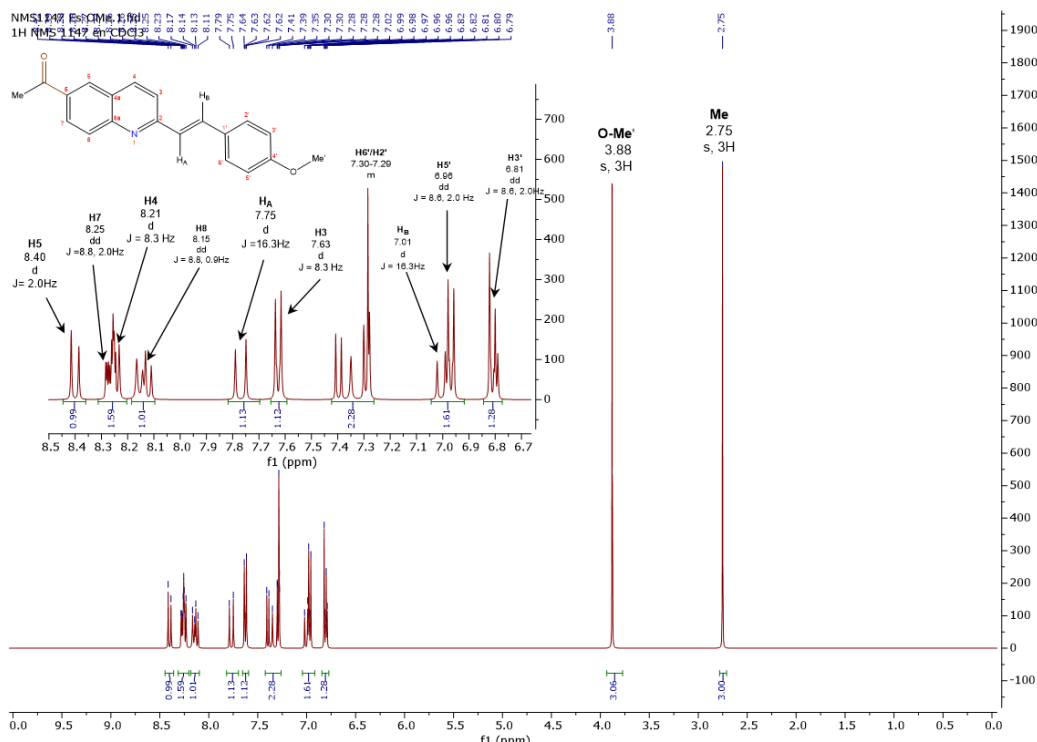
Adicionalmente, se realizó un análisis detallado de espectros de RMN unidimensional ( $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN) y bidimensional (HMBC y HSQC), donde se pudo correlacionar las señales con la cantidad de protones y carbonos, que conforman la estructura del compuesto sintetizado **2a**. Como se puede observar en el espectro  $^1\text{H}$ -RMN (**ver Figura 20**), en la región a campos altos aparecen dos singuletes, uno a 2.75 ppm y otro a 3.88 ppm. Teniendo en cuenta que la estructura molecular del compuesto **2a** presenta dos grupos metilo diferenciados, es deducible que las señales anteriormente mencionadas correspondan al grupo metilo en la posición C9 y un grupo metoxilo en la posición C4' respectivamente. Esta asignación se sustenta comparando el espectro de protones de **2a** con el espectro de protones de **1a**, donde el grupo estirilo se acopla al sistema quinolínico por la posición C2, desapareciendo la señal a 2.73 ppm vista en **1a**. El análisis de los protones en el anillo quinolínico se simplificó al observar las multiplicidades presentes en **1a**. Se

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

identificó un doblete a 8.40 ppm (**d**,  $J=2.0\text{Hz}$ ) correspondiente al protón H5, que acopla con el protón H7 a 8.25 ppm (**dd**,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ). Así mismo, el protón H4 a 8.21 ppm (**d**,  $J=8.3\text{Hz}$ ) acopla con H3 a 7.63 (**d**,  $J=8.3\text{Hz}$ ). El protón H8 se registra como un doblete de dobletes (**dd**), centrado en 8.15 ppm, cuya constantes de acoplamiento 8.8 Hz y 0.9 Hz, correspondientes a los acoplamientos con H7 y H5, en posiciones *-orto* y *-para* respectivamente.

En otro orden de ideas, para la identificación de los protones aromáticos en el fragmento estirilo, se consideró el número de señales nuevas detectadas en el espectro entre 6.8 y 7.8 ppm. En la región entre 7.30 a 7.28 ppm, se observa un multiplete que integra dos unidades, correspondiente a los protones H2'/H6'. Además, los protones H5'/H3' aparecen como dobletes de dobletes en la región entre 6.96-6.81 ppm y muestran constante de acoplamiento vecinal y de entre sí de  $J=8.6, 2.0\text{Hz}$ . Las multiplicidades de los protones aromáticos en el núcleo de la quinolina son, en general, muy similares a las de sus precursores **1a**. Finalmente, los hidrógenos vinílicos H<sub>A</sub> y H<sub>B</sub>, con señales a 7.75 y 7.01 ppm, presentan valores de constantes de acoplamiento similares ( $J = 16.3\text{ Hz}$ ). El protón H<sub>A</sub> interactúa débilmente con el nitrógeno del núcleo de la quinolina, lo que polariza el enlace vinílico y desplaza el protón H<sub>A</sub> a campos más bajos con respecto al protón H<sub>B</sub>. Estos datos confirman que la estereoquímica del fragmento estirilo tiene una conformación *trans* (*E*), evidenciando que la reacción de condensación tipo Perkin fue completamente estereoespecífica. Con esto, se han asignado todos los protones de **2a**, corroborando estos resultados con los acoplamientos  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  de los espectros bidimensionales de HSQC Y HMBC (ver Figura 17 y 18).

A continuación, en la **Figura 16** se muestra el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la estirilquinolina **2a**, y todas las señales de los protones debidamente asignadas.

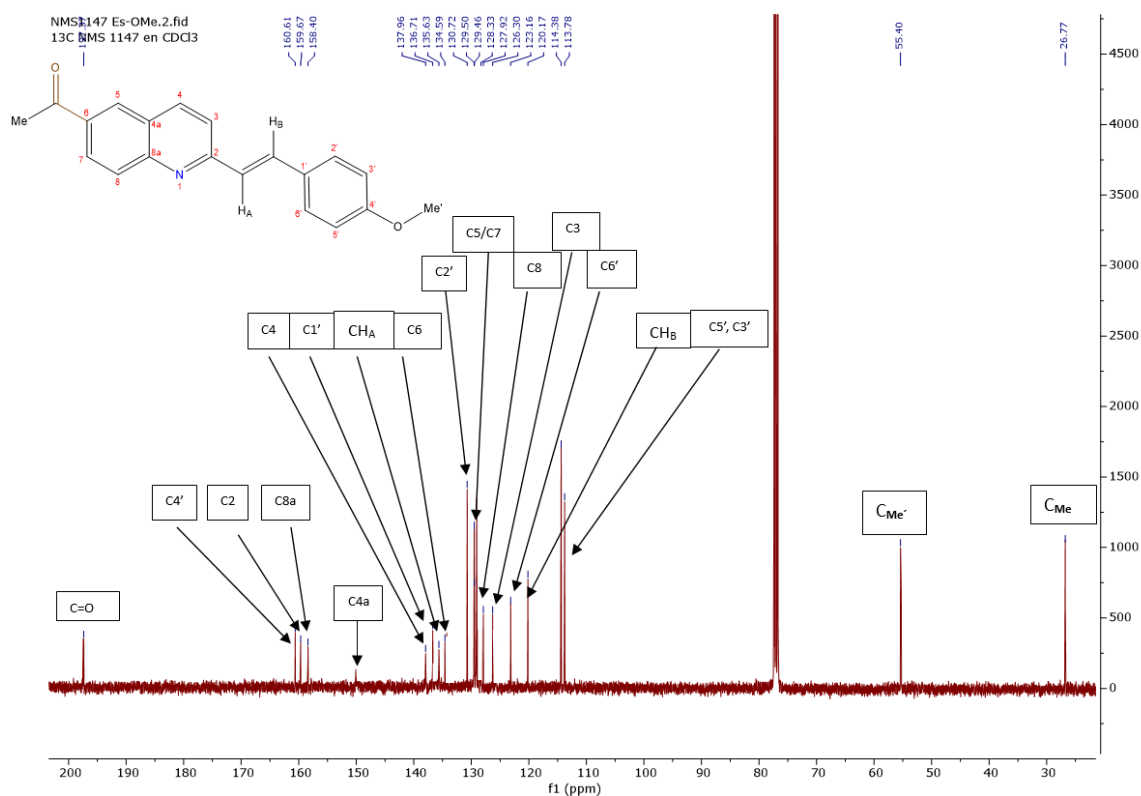
**Figura 16.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la (*E*)-6-acetil-2-(4-metoxi)estirilquinolina **2a**.

En cuanto a los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN, se observan 20 señales, consistentes con el número de carbonos en la molécula; la presencia del grupo carbonilo se observó por la aparición de una señal en 197.36 ppm (C=O). Adicionalmente, las dos señales observadas a campos altos, 55.40 y 26.77 ppm corresponden a C-Me' y C-Me se corroboró con el espectro RMN bidimensional de HSQC el análisis de los desplazamientos químicos  $^{13}\text{C}$  del núcleo de la quinolina son, en general, muy similares a los de sus precursores **1a**. Los carbonos aromáticos del fragmento estirilo C5'/C3' se pueden evidenciar a 114-113 ppm y las señales de carbonos vinílicos CH<sub>A</sub> y CH<sub>B</sub>, cuyas señales se encuentran a 120.30 y 134.05 ppm (**Figura 17**). Se puede observar el acoplamiento a tres enlaces de distancia de H5/H-Me con C=O, lo que confirma la identidad de esta. Las señales de los protones alifáticos H<sub>Me</sub>/H<sub>Me'</sub> se asignó a los carbonos C-Me a 26.77 ppm y C-Me' a 55.40 ppm, respectivamente.

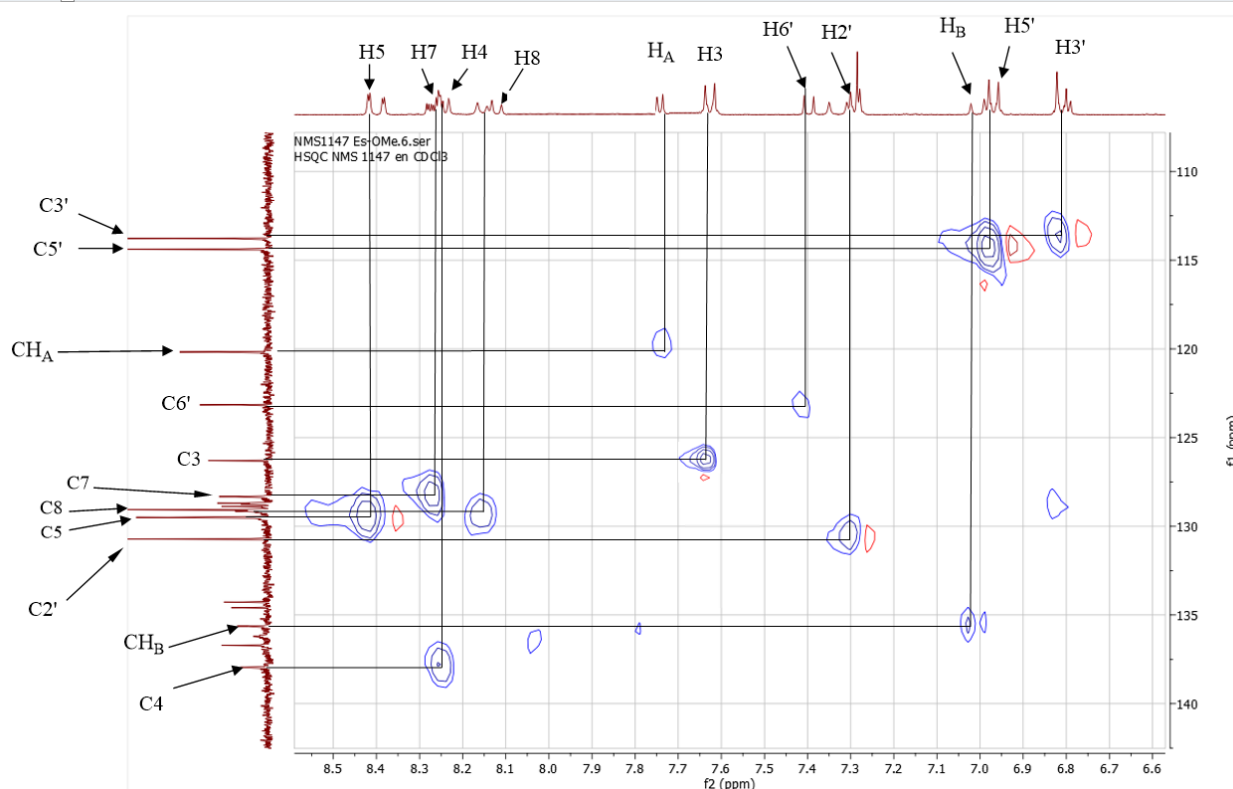
## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

A continuación, en la **Figura 17** se muestra el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la estirilquinolina **2a**, y todas las señales de los carbonos debidamente asignadas.

**Figura 17.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la (*E*)-2-estirilquinolina **2a**.



Adicionalmente, en la **Figura 18 y 19** se muestra una expansión de la zona aromática del espectro de HSQC y HMBC de **2a** donde se encuentran resaltadas con líneas las correlaciones entre los protones y carbonos mencionados previamente en el análisis del espectro  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN.

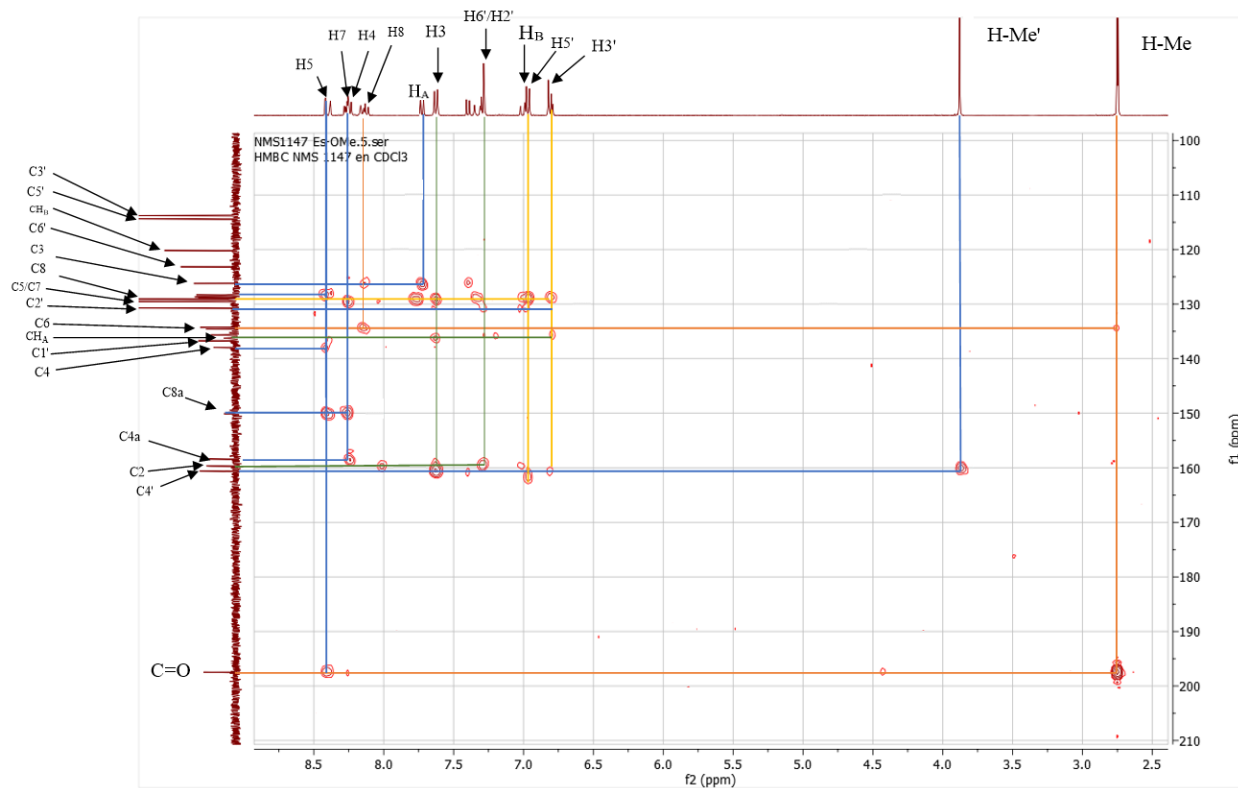
**Figura 18.** Expansión de la zona aromática del espectro de HSQC del compuesto **2a**.

La señal del C4' fue confirmada gracias a la relación que existe a tres enlaces de distancia con H<sub>Me'</sub>. Igualmente podemos observar que la señal del carbono cuaternario C6 del núcleo de la quinolina y cómo interactúa con los protones H<sub>Me</sub> del grupo carbonilo a tres enlaces de distancia, igualmente con H8 a tres enlaces de distancia. Así mismo, las señales de los carbonos alifáticos C<sub>Me'</sub>/C<sub>Me</sub> se registró a 55.40 y 26.77 ppm respectivamente. Se diferenciaron las señales pertenecientes a los carbonos de los protones vinílicos del fragmento estirilo C-H<sub>A</sub> / H<sub>A</sub> y C-H<sub>B</sub> / H<sub>B</sub>, respectivamente, además, se observó la relación del carbono cuaternario C4a con el respectivo protón H7; también se confirmó la posición del otro carbono cuaternario C8a y su relación con los

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

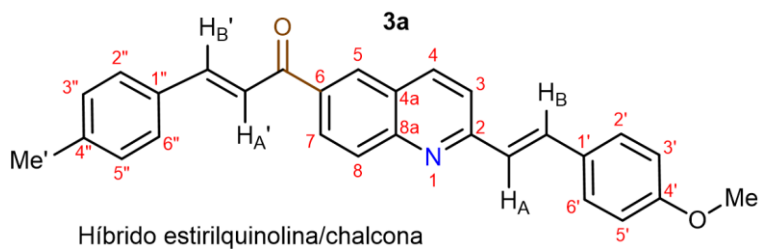
protones H5 y H7. el carbono cuaternario C1' se logró evidenciar gracias a su relación con el protón H<sub>B</sub>/H<sub>A</sub>/H3'.

**Figura 19.** Zona aromática del espectro de HMBC del compuesto **2a**.



### 3. Preparación de las (**E**)-1-(2-((**E**)-4-methoxystyryl)quinolin-6-yl)-3-(p-tolyl)prop-2-en-1-ones.

**Figura 20.** Estructura del compuesto **3a** enumerada

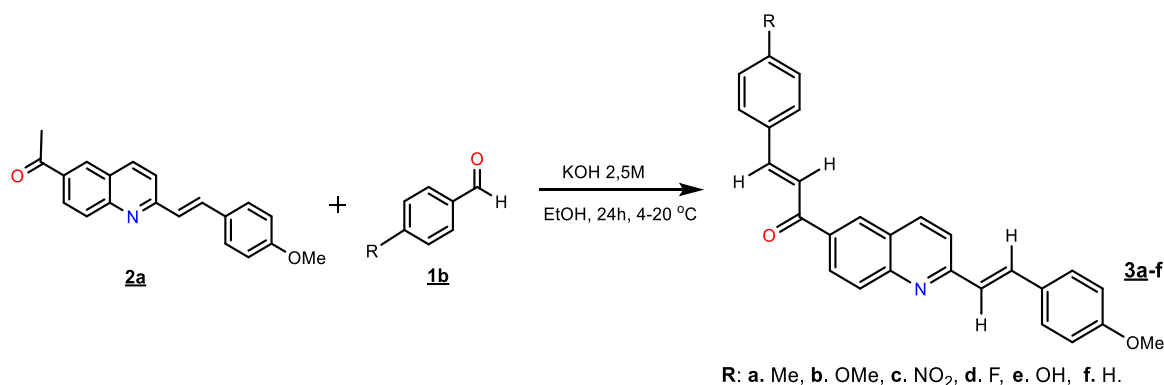


## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

Una vez completada con éxito la síntesis de la estirilquinolina **2a**, la tercera etapa de la ruta de síntesis empleada se centró en implementar condiciones conocidas para acceder a los híbridos moleculares estirilquinolina-chalcona **3a-f**, utilizando la condensación de Claisen-Schmidt como reacción clave. Con lo anterior, se sintetizaron seis compuestos no reportados en la literatura, cumpliendo con los objetivos propuestos en el presente Trabajo de Grado.

Con esta intención, se empleó como precursor la (E)-2-estirilquinolina **2a**, y 6 benzaldehídos sustituidos en la posición 4. Estos se hicieron reaccionar en una solución etanólica de KOH 2.5 M. Los híbridos **3a-f** se obtuvieron con rendimientos buenos del 54-84% con tiempos de reacción de 24 horas para todos los casos. Los datos fisicoquímicos se pueden observar en la **Tabla 4**.

**Esquema 13.** Esquema general de la reacción de Claisen-Schmidt para la síntesis del grupo estirilquinolina/chalcona **3a-f**.



Para la caracterización de las estirilquinolina/chalcona **3a-f** se utilizaron técnicas analíticas de elucidación estructural como espectroscopia infrarroja (IR) (**Anexo 11**), espectrometría de

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

masas (MS) (**Anexo 12**), resonancia magnética nuclear unidimensional ( $^1\text{H-RMN}$  y  $^{13}\text{C-RMN}$ ) (**Anexo 13 y 14**) y bidimensional (HSQC Y HMBC) (**Anexo 15 y 16**).

El análisis de espectroscopia infrarroja (IR) se usó para la identificación de las bandas de absorción típicas de los grupos funcionales presentes en la estructura de los compuestos **3a-f**. La reducción de la intensidad del enlace C=O del fragmento chalcona en la región de  $1623\text{ cm}^{-1}$ , revela cambios en la estructura molecular del compuesto aislado, además de la aparición de nuevas señales en la región  $825\text{-}790\text{ cm}^{-1}$ . También se pueden observar las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión de los enlaces C=N y, las vibraciones de tensión y flexión de los enlaces C=C del anillo de la quinolina (**Tabla 3**).

**Tabla 3.**

*Rendimientos y principales bandas de absorción en los espectros IR de los híbridos estirilquinolina/chalcona **3a-f**.*

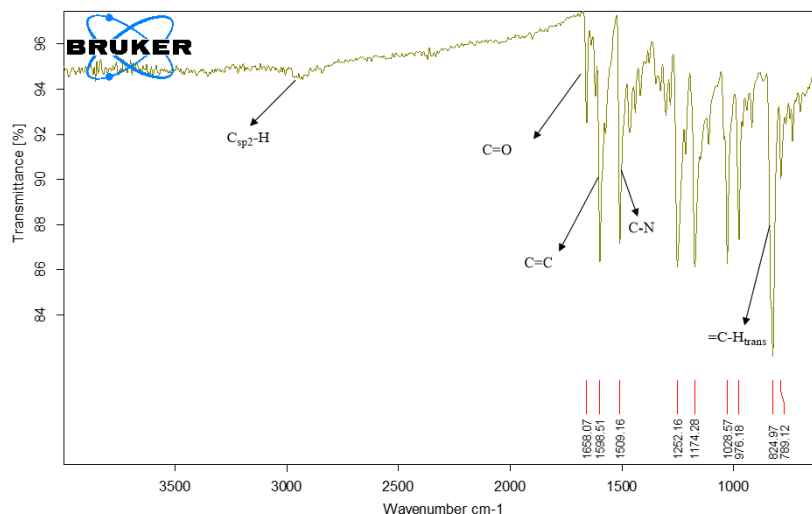
Comp.	R-	p.f. (°C)	Rend. (%)	Estado	Bandas de absorción en el espectro IR ( $\text{cm}^{-1}$ )		
					Tensión (v)	C=O	C=N
<i>a</i>	CH <sub>3</sub>	142–144	84%	Polvo amarillo	1623	1658	1598
<i>b</i>	OCH <sub>3</sub>	128–130	75%	Polvo amarillo	1554	1637	1585
<i>c</i>	NO <sub>2</sub>	183–186	67%	Polvo naranja	1562	1616	1560
<i>d</i>	F	173–175	63%	Polvo amarillo	1592	1608	1547
<i>e</i>	OH	164–166	63%	Polvo amarillo	1558	1577	1540
<i>f</i>	H	167–169	58%	Polvo amarillo	1638	1539	1515

También se puede observar las bandas de absorción C=C ubicadas en la región de  $1598\text{ cm}^{-1}$ . Por último, la banda asociada a la vibración de flexión fuera del plano del enlace  $=\text{C-H}_{\text{trans}}$

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

se registró entre  $3100\text{--}2931\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a las vibraciones de tensión del enlace  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{--H}$  (Figura 21).

Figura 21. Espectro infrarrojo de la Estirilquinolina/chalcona **3a**



La masa exacta de estirilquinolina/chalcona **3a** expresadas como la relación masa/carga ( $m/z$ ), se determinaron por medio de espectrometría de masas de alta resolución, por medio de la técnica ESI-Orbitrap, en donde se observa un pico base en  $m/z = 405.76$ , lo cual indica una coincidencia 99.99% en comparación con la masa exacta calculada para la molécula (405.70 g/mol), lo que sugiere la obtención de la masa molecular esperada para el compuesto (Anexo 11).

A través del análisis detallado y combinado de los espectros de RMN monodimensionales ( $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN) y bidimensionales (COSY, HMBC y HSQC) se elucidaron las estructuras de los híbridos **3a-f** sintetizados. Es preciso aclarar, que las señales de los hidrógenos y carbonos que conforman el anillo de la quinolina y el fragmento estirilo no sufrieron cambios significativos en los desplazamientos químicos y se registraron con multiplicidades similares a las de sus homólogo **2a**. Por lo tanto, el análisis de las asignaciones será exclusivamente de los hidrógenos y

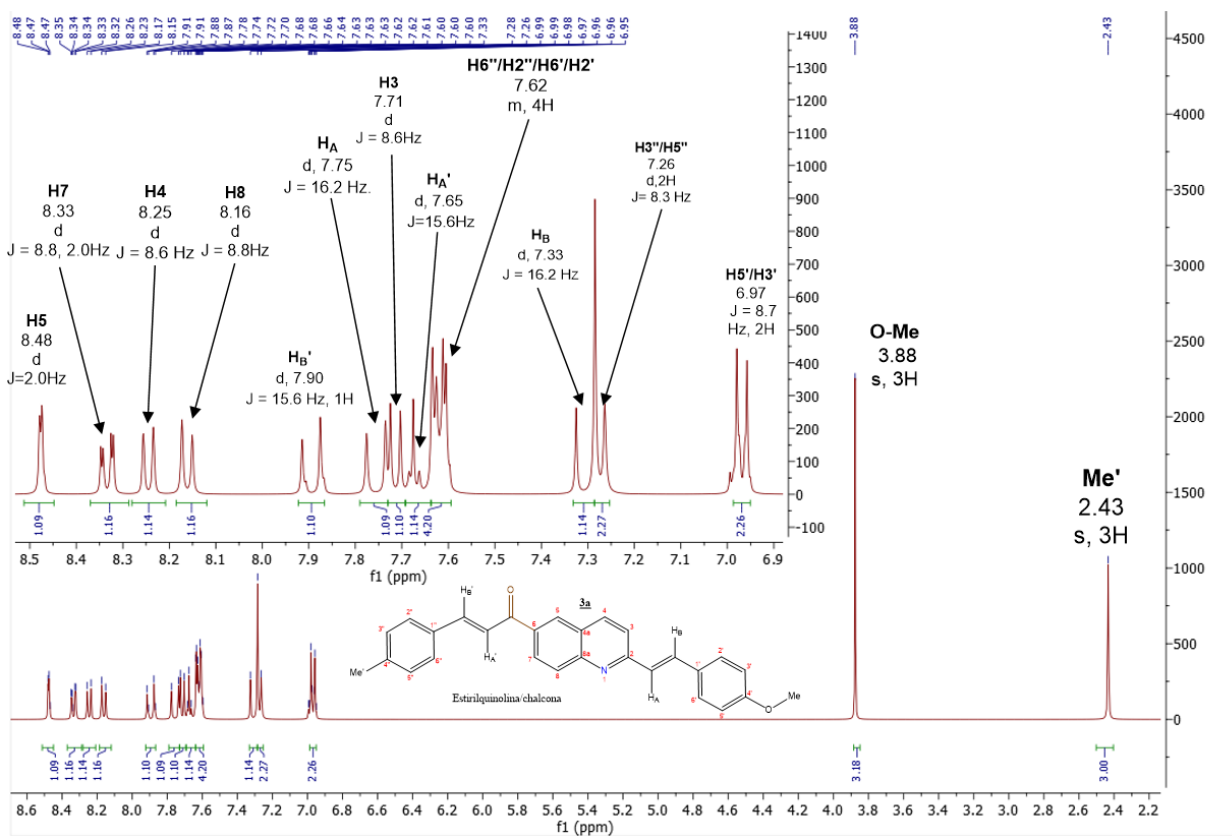
## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

carbonos (vinílicos y aromáticos) que constituyen el nuevo fragmento chalcona, ya que estas señales son las que suponen un éxito de la reacción de condensación de *Claisen-Schmidt*.

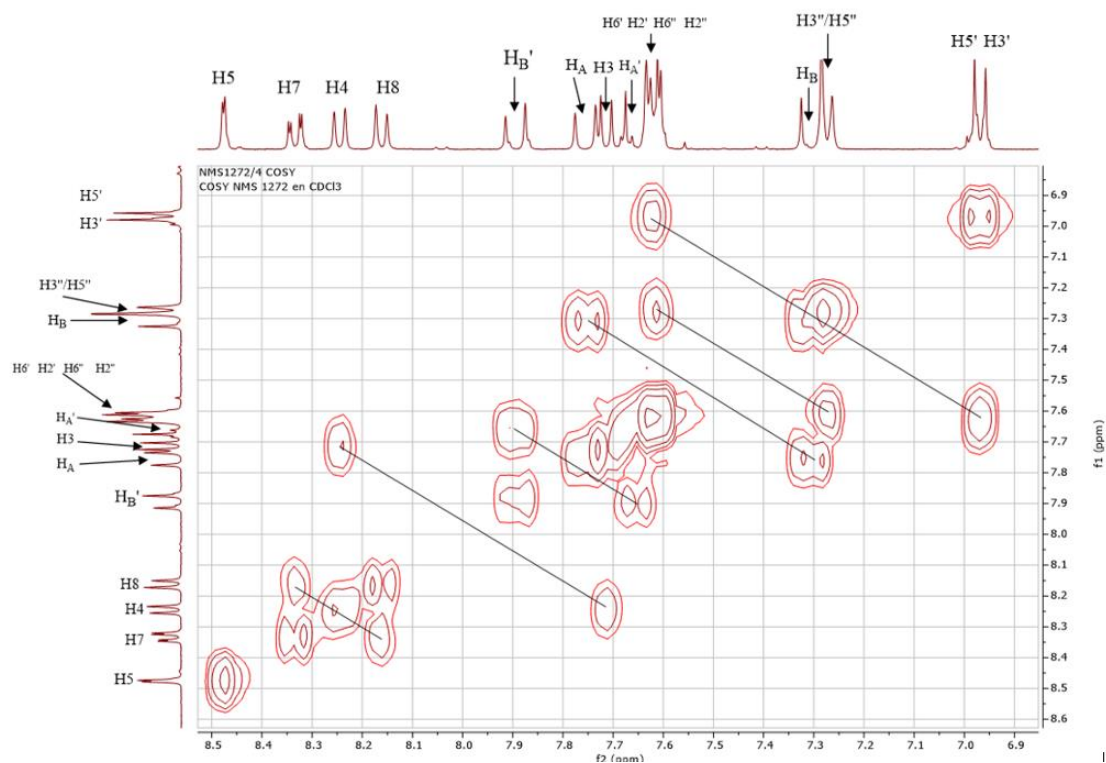
En este orden de ideas, al analizar los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de las chalconas híbridas **3a-f** es evidente la aparición de dos dobletes nuevos cuyas constantes de acoplamiento se encuentran entre 15-16 Hz; así mismo, las señales correspondientes del nuevo anillo en la región entre 7.2-7.6 ppm. Es así, que a manera de ejemplo se realizó el análisis del híbrido **3a**, donde los protones  $\text{H}_{2''}$ / $\text{H}_{6''}$  aparecen en 7.62 ppm como un multiplete junto con las señales  $\text{H}_{2'}$ / $\text{H}_{6'}$  pertenecientes al anillo de la estirilquinolina. En cuanto a los protones  $\text{H}_{3''}$ / $\text{H}_{5''}$  se registran como un doblete (d) con una constante de acoplamiento  $J = 8.3$  Hz a 7.26 ppm.

Por último, los dos protones enónicos designados ahora como  $\text{H}_{\text{A}'}$  y  $\text{H}_{\text{B}'}$ , en todos los espectros, se registran como dobletes (d) con constantes de acoplamiento de 15.6. El protón  $\text{H}_{\text{B}'}$ , por su interacción mesomérica con el sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado, aparece como un doblete en 7.90 ppm, mientras que su protón vecinal  $\text{H}_{\text{A}'}$  se encuentra desplazado hacia campos altos en 7.65 ppm. Al igual que los homólogos vinílicos  $\text{H}_{\text{A}}$  y  $\text{H}_{\text{B}}$  del fragmento estirilo, estos valores de constantes de acoplamiento son característicos de alquenos disustituídos con una configuración *-trans*, lo cual coincide con lo establecido en la literatura (Ramírez Escobedo et al., 2012).

Como ejemplo representativo, en la **Figura 22** se observa el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del híbrido molecular **3a** junto con cada señal la cual ha sido apropiadamente asignada a su protón correspondiente.

Figura 22. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la estirilquinolina/chalcona **3a**.

Por otra parte, de acuerdo con el espectro bidimensional COSY se pudo correlacionar las señales de los protones vecinales que están acoplando entre sí. En este orden de ideas, se puede observar en la **Figura 23**, el acoplamiento entre los protones H7 y H8, del mismo modo entre los protones H4 y H3. Así mismo, se puede observar el acoplamiento entre los protones vinílicos H<sub>A</sub>/H<sub>B</sub>' del fragmento chalcona y H<sub>A</sub>/H<sub>B</sub> del fragmento estirilo. Todo lo anterior, confirma el éxito de la reacción de Claisen-Schmidt. Adicionalmente, se pueden observar los acoplamientos de los protones aromáticos del fragmento estirilo y chalcona.

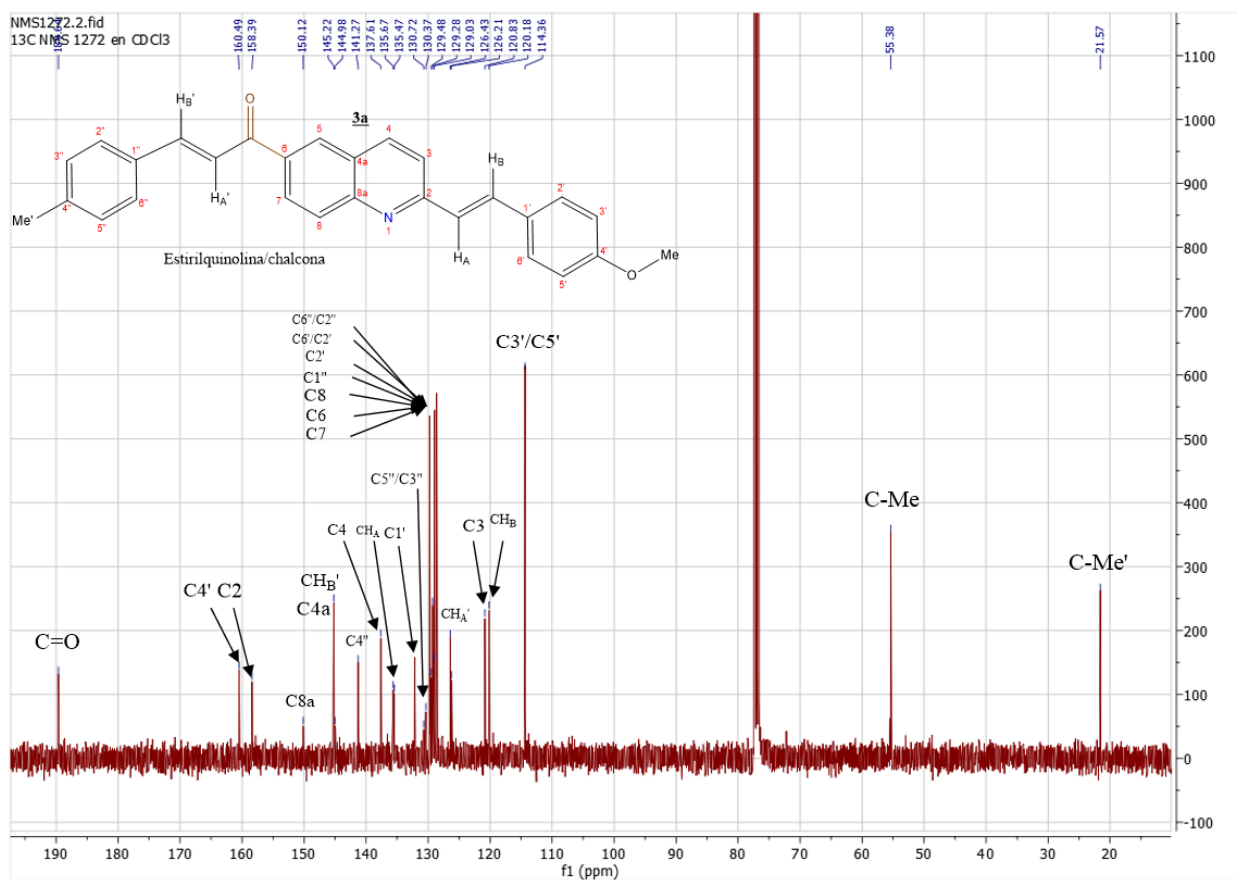
**Figura 23.** Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY de la *estirilquinolina/chalcona* **3a**.

Ahora bien, en esta sección la discusión será enfocada en la asignación de las señales nuevas pertenecientes al fragmento chalcona **Figura 24**. Cabe mencionar, en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN los valores de desplazamiento químico de los 6 carbonos del nuevo grupo (arilo) dependen de la naturaleza del sustituyente. De esta manera, en los espectros de HMBC de los híbridos **3a-f** se observaron las señales de carbonos con desplazamientos químicos similares; en 130.8–128 ppm, el carbono *cuaternario*  $\text{C}1''$ ; en 132.25 ppm, los carbonos  $\text{C}2''/\text{C}6''$ , en 128.94–128.60 ppm, los carbonos  $\text{C}3''/\text{C}5''$  a 129.70 ppm y en el caso particular del carbono  $\text{C}4''$ , en todos los casos se registró a 141.27 ppm. Por otra parte, el carbono enónico  $\text{H}_A'\text{C}=\text{C}$  se registra a 126.41 ppm, en tanto que su homólogo  $=\text{CH}_B'$ , resuena a campo más bajo, en 145.21 ppm. debido a que es el más electro deficiente del sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado.

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

Adicionalmente, en todos los espectros se registra la señal correspondiente al carbono carbonílico de tipo enona, en 189.47 ppm, desplazamiento químico que, al compararse con el del acetilo en sus precursores **2a** y **1a** (197.45-197.60 ppm respectivamente), está ligeramente desplazado hacia campos más altos. Lo anterior se explica por el efecto mesomérico del sistema  $\alpha,\beta$ -insaturados, atrayendo los electrones del fragmento vinilo adyacente. Adicionalmente, se observa la señal correspondiente al carbono 4'' en 141.27 ppm. Por último, en la zona alifática se registran las señales correspondientes al grupos CMe' en 21.57 ppm y OMe a 55.38 ppm.

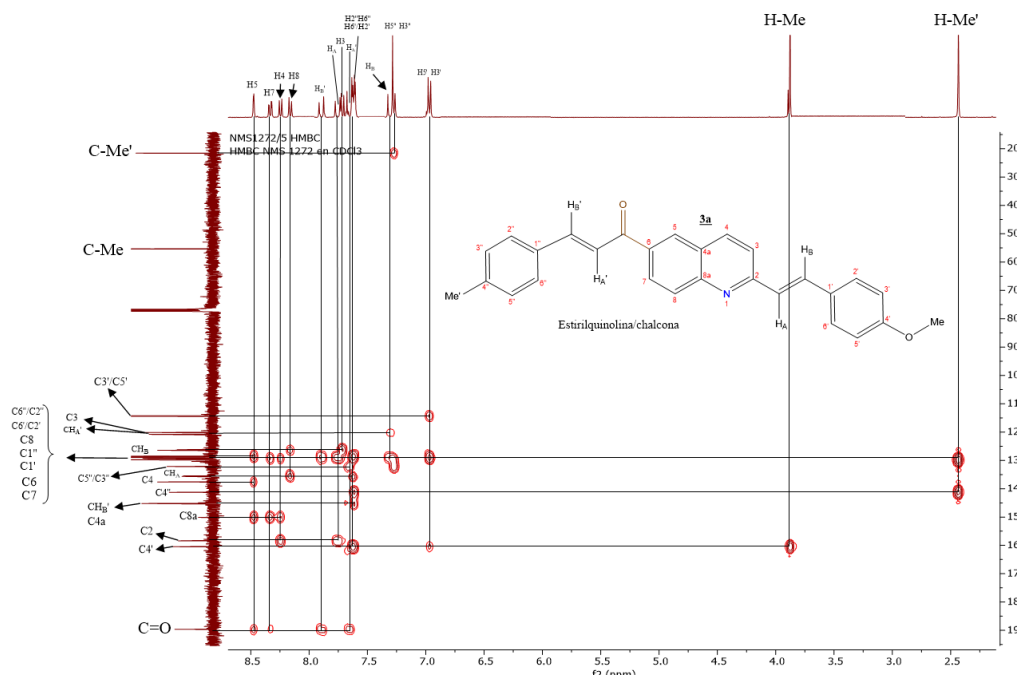
**Figura 24.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la estirilquinolina/chalcona **3a**.



## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

Del mismo modo, como se realizó el compuesto **2a**, la asignación de los hidrógenos y carbonos se corroboró con la interpretación de dos técnicas diferentes: HSQC y HMBC. La primera de ellas muestra el acoplamiento del protón con su carbono y la segunda correlaciona carbonos y protones que se encuentran separados por dos o tres enlaces de distancia. A modo de ejemplo, en la **Figura 25** se presenta el espectro de HMBC del híbrido **3a**. Estas correlaciones (cross-peaks) corresponden básicamente a las correlaciones a tres y dos enlaces que se observan entre los protones H-Me con la señal del carbono cuaternario C4'. Así mismo, los protones vinílicos H<sub>A</sub>' y H<sub>B</sub>' se relacionan con C=O lo que confirma su desplazamiento químico en el espectro. Así mismo, se pudo corroborar las señales de los carbonos cuaternarios C1'' y C4''. Del mismo modo, se pudo relacionar los protones H6'' a 7.61 ppm y H2'' a 7.68 ppm con la señal a 129.48 a ppm correspondiente a C1''. Además, se correlacionó el carbono C4''/C6''/C2'' con los protones H-Me' a 2.43 ppm. También se puede observar la interacción de CMe' con los protones H5''/H3'' a 7.27 ppm.

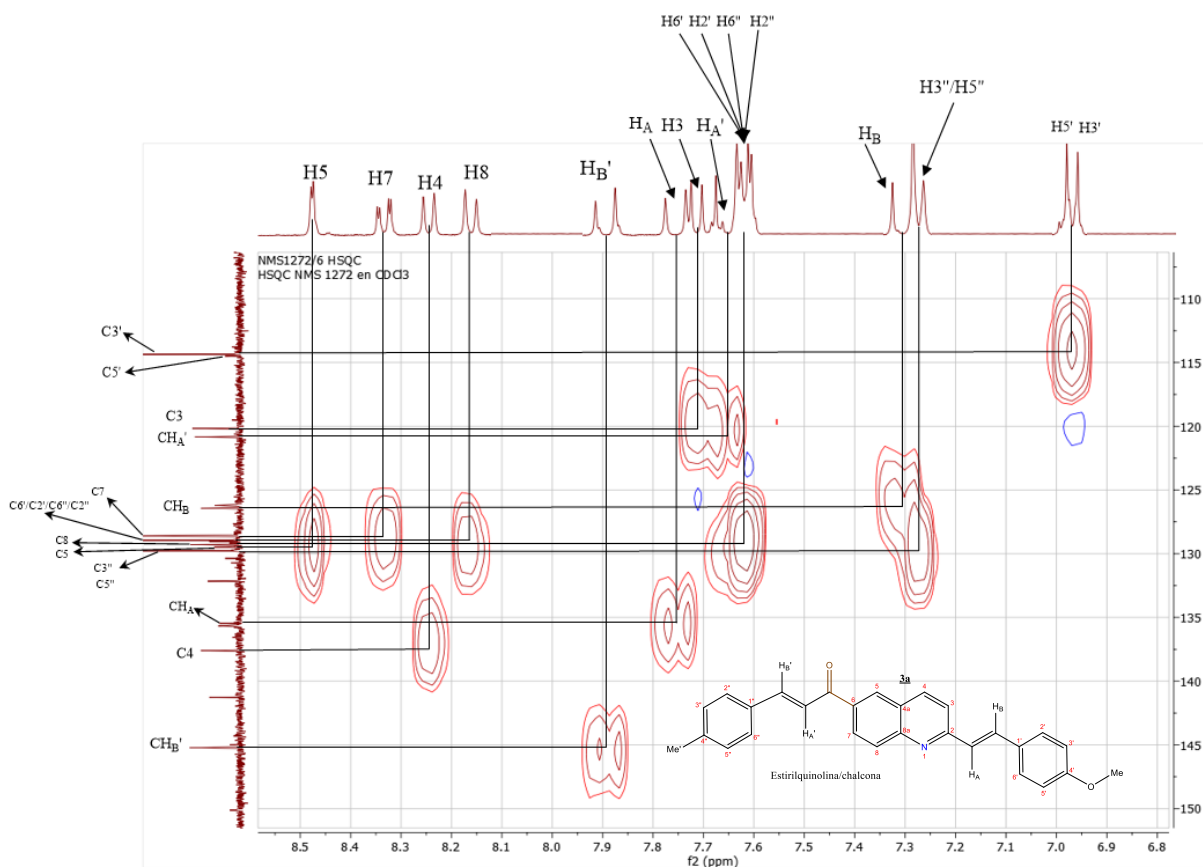
**Figura 25.** Espectro de HMBC de la *estirilquinolina/chalcona 3a*.



## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

Con base en todo lo mencionado anteriormente, el espectro de correlación heteronuclear HSQC permitió correlacionar las señales  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  que existen en la molécula **Figura 26**. Así mismo, se diferenciaron las señales pertenecientes a los carbonos cuaternarios  $\text{C}1''/\text{C}4''$ . Por último, se corroboraron los carbonos ( $\text{C}_{\text{Me}'}$  a 21,57 ppm,  $\text{C}_{\text{Me}}$  a 55.38 ppm) pertenecientes a los protones alifáticos ( $\text{H}_{\text{Me}'}$  a 2.43 ppm,  $\text{H}_{\text{Me}}$  a 3.88 ppm).

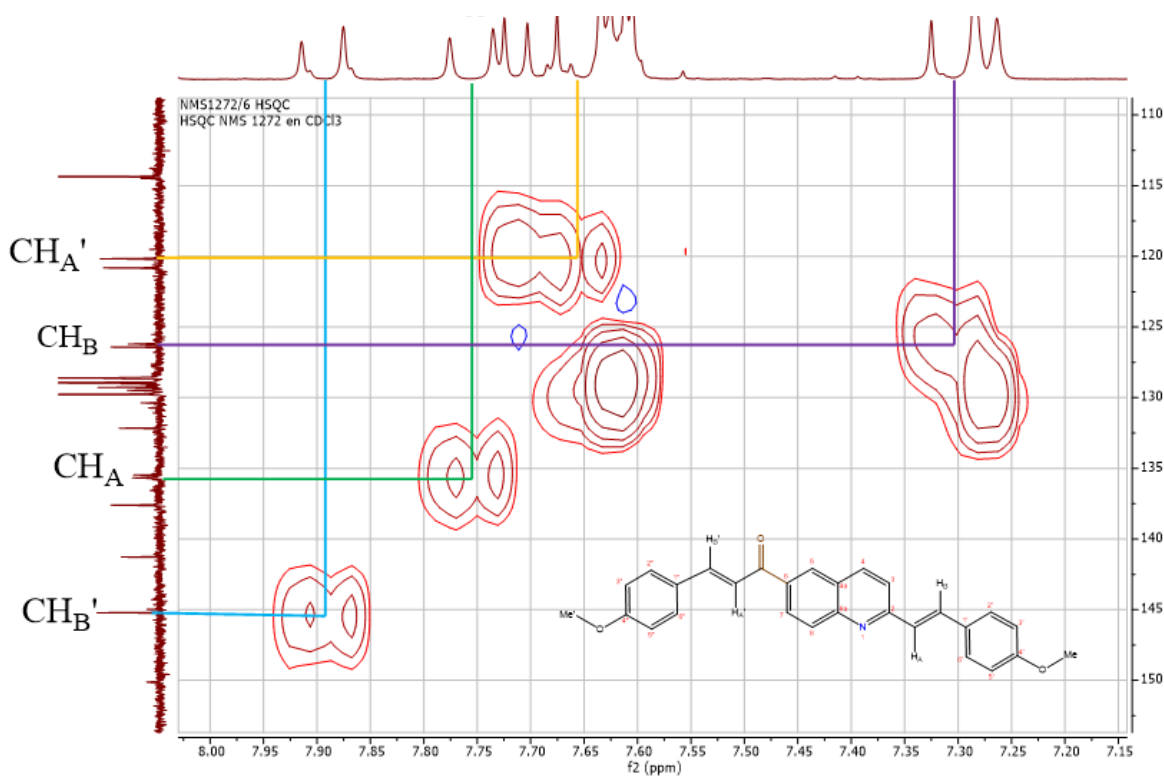
**Figura 26.** Ampliación del espectro de HSQC de la estirilquinolina/chalcona **3a**.



## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

Por último, al hacer una expansión de la zona aromática **Figura 27**, se resaltó con líneas coloreadas las señales de los protones enónicos de los carbonos vinílicos del fragmento chalcona  $H_B'C=$  a 145.22 ppm y  $=CH_A'$  a 120.15 ppm, con los protones  $H_B'$  a 7.90 ppm y  $H_A'$  a 7.62 ppm respectivamente. Del mismo modo, los protones vinílicos del fragmento estirilo  $H_A$  a 7.76 ppm y  $H_B$  a 7.30 ppm con los carbonos  $H_B C=$  a 126.44 ppm y  $=CH_A$  a 135.67 ppm.

**Figura 27.** Expansión de la zona aromática del espectro HSQC de **3a**.



Con base en todo lo mencionado fue posible asignar de forma coherente cada una de las señales correspondientes a la estructura del compuesto híbrido estirilquinolina/chalcona esperada. Cabe mencionar que los espectros de RMN monodimensional y bidimensional de toda la familia de híbridos moleculares **3a-f** es consistente con el análisis para **3a**.

## 9. CONCLUSIONES

La estrategia sintética de hibridación molecular permitió, a través de la ruta de síntesis propuesta, la obtención de los híbridos estirilquinolina/chalcona **3a**. Se exploraron diferentes modificaciones sencillas a la síntesis originalmente diseñada en el CODEIM y aunque la aromatización con azufre presentó desafíos significativos, la reacción de Doebner-Von Miller surgió como una alternativa eficaz para la obtención de la quinolina **1a** a partir de la 4-aminoacetofenona, la cual fue un precursor idóneo en la formación de los híbridos de interés.

Se llevó a cabo la síntesis de las (*E*)-6-acetil-2-(4-metoxi)estirilquinolinas **2a** mediante la condensación tipo Perkin, manteniendo la estereoquímica (*E*) del fragmento estirilo. Además, se logró la síntesis de los híbridos de interés **3a** a través de la condensación de Claisen-Schmidt con diferentes benzaldehídos *para* sustituidos. Así mismo, bajo las condiciones de reacción empleadas, la formación de los nuevos híbridos estirilquinolina/chalcona fue estereoespecífica, generando el isómero *E* con rendimientos del 58-84% sin formación prominente de subproductos. También se reportan por primera vez las propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas de estos compuestos.

La completa elucidación estructural de esta familia de híbridos fue posible gracias a las técnicas analíticas como espectroscopia infrarroja (IR), espectrometría de masas (MS), resonancia magnética nuclear unidimensional (<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN) y bidimensional (COSY, HSQC y HMBC). Estas técnicas proporcionaron una comprensión de las propiedades estructurales y químicas de los compuestos, abriendo la posibilidad de posteriores estudios de su potencial antioxidante y subrayando la importancia de la estereoespecificidad en estas rutas de síntesis.

## 10. PERSPECTIVAS

Generar un estudio de catalizadores metálicos e incluir condiciones de reacción más afines a la química verde con el uso de solventes menos tóxicos, como el implemento del uso de radiación de microondas, en particular para la obtención de los híbridos estirilquinolina/chalcona.

Evaluar las propiedades antioxidantes de los seis híbridos sintetizados de modo que se pueda establecer un estudio de relación estructura/actividad. Así mismo, este trabajo ofrece oportunidades para explorar el potencial terapéutico y otras aplicaciones prácticas de los híbridos moleculares de quinolina desarrollados en este estudio.

**REFERENCIAS**

- Ackermann, S., Beckmann, M. W., Thiel, F., & Bogenrieder, T. (2007). Topotecan in cervical cancer. In *International Journal of Gynecological Cancer* (Vol. 17, Issue 6). 562-561  
<https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.01003.x>
- Agudo, A., Cabrera, L., Amiano, P., Ardanaz, E., Barricarte, A., Berenguer, T., Chirlaque, M. D., Dorronsoro, M., Jakšzyn, P., Larrañaga, N., Martínez, C., Navarro, C., Quirós, J. R., Sánchez, M. J., Tormo, M. J., & González, C. A. (2007). Fruit and vegetable intakes, dietary antioxidant nutrients, and total mortality in Spanish adults: Findings from the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *American Journal of Clinical Nutrition*, 85(6),123-145.  
<https://doi.org/10.1093/ajcn/85.6.1634>
- Andrikopoulou, A., Zografos, E., Liontos, M., Koutsoukos, K., Dimopoulos, M. A., & Zagouri, F. (2021). Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a): The Latest Research and Advances in Breast Cancer. In *Clinical Breast Cancer* (Vol. 21, Issue 3),23-24.  
<https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.08.006>
- Arzola Sierra, S. (2021). *Chalconas, bioactividad y aplicaciones sintéticas*, 65-69  
<http://riull.ull.es/xmlui/handle/915/22971>
- Bandgar, B. P., Gawande, S. S., Bodade, R. G., Totre, J. V., & Khobragade, C. N. (2010). Synthesis and biological evaluation of simple methoxylated chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18(3).  
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.11.066>
- Caprio, V., Guyen, B., Opoku-Boahen, Y., Mann, J., Gowan, S. M., Kelland, L. M., Read, M. A., & Neidle, S. (2000). A novel inhibitor of human telomerase derived from 10h-

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

indolo[3,2-b]quinoline. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 10(18).  
[https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)00378-4](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00378-4)

Carlos Enrique Díaz Uribe - Jorge Enrique Trilleras Vásquez William Andrés Vallejo Lozada. (2018).567-634 *Estudio cinético de la reactividad del oxígeno singulete con flavonoides y derivados de chalconas.*

Cieslik, W., Musiol, R., Nycz, J. E., Jampilek, J., Vejsova, M., Wolff, M., MacHura, B., & Polanski, J. (2012). Contribution to investigation of antimicrobial activity of styrylquinolines. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 20(24). 14  
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.10.027>

Claudio Viegas-Junior, Eliezer J. Barreiro, & Carlos Alberto Manssour Fraga. (2007). Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. *Current Medicinal Chemistry*, 14(17). <https://doi.org/10.2174/092986707781058805>

Clemence, F., Le Martret, O., Delevallee, F., Benzoni, J., Jouanen, A., Jouquey, S., Mouren, M., & Deraedt, R. (1988). 4-hydroxy-3-quinolinecarboxamides with Antiarthritic and Analgesic Activities. *Journal of Medicinal Chemistry*, 31(7).  
<https://doi.org/10.1021/jm00402a034>

Contreras, J. M., & Sippl, W. (2008). Homo and Heterodimer Ligands: The Twin Drug Approach. In *The Practice of Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374194-3.00018-4>

Dabiri, M., Salehi, P., Baghbanzadeh, M., & Nikcheh, M. S. (2008). A new and efficient one-pot procedure for the synthesis of 2-styrylquinolines. *Tetrahedron Letters*, 49(37).  
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.06.054>

Denisov, V. Y., Grishchenkova, T. N., Tkachenko, T. B., & Luzgarev, S. V. (2016). Reaction of nitroanilines with aldehydes. Refinement of the Doebner–Miller reaction mechanism.

*Russian Journal of Organic Chemistry*, 52(12).  
<https://doi.org/10.1134/S1070428016120150>

Díaz-Hung, M. L., & González Fraguera, M. E. (2014). El estrés oxidativo en las enfermedades neurológicas: ¿causa o consecuencia? *Neurología*, 29(8).  
<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.06.022>

Fisyuk, A. S., Kostyuchenko, A. S., & Goncharov, D. S. (2020). Camps Reaction and Related Cyclizations. In *Russian Journal of Organic Chemistry* (Vol. 56, Issue 11).  
<https://doi.org/10.1134/S1070428020110019>

Franklin, E. C., & Bergstrom, F. W. (1944). Heterocyclic nitrogen compounds. Part IIa. Hexacyclic compounds: Pyridine, quinoline, and isoquinoline. *Chemical Reviews*, 35(2).  
<https://doi.org/10.1021/cr60111a001>

Greeff, J., Joubert, J., Malan, S. F., & Van Dyk, S. (2012). Antioxidant properties of 4-quinolones and structurally related flavones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 20(2).  
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.11.068>

Gülçin, I. (2012). Antioxidant activity of food constituents: An overview. In *Archives of Toxicology* (Vol. 86, Issue 3). <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0774-2>

Hasan, A., Rasheed, L., & Malik, A. (2007). Synthesis and characterization of variably halogenated chalcones and flavonols and their antifungal activity. *Asian Journal of Chemistry*, 19(2).

Heidenreich, P. A., Trogdon, J. G., Khavjou, O. A., Butler, J., Dracup, K., Ezekowitz, M. D., Finkelstein, E. A., Hong, Y., Johnston, S. C., Khera, A., Lloyd-Jones, D. M., Nelson, S. A., Nichol, G., Orenstein, D., Wilson, P. W. F., & Woo, Y. J. (2011). Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: A policy statement from the

American Heart Association. *Circulation*, 123(8).  
<https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31820a55f5>

Hranjec, M., Kralj, M., Piantanida, I., Sedić, M., Šuman, L., Pavelić, K., & Karminski-Zamola, G. (2007). Novel cyano- and amidino-substituted derivatives of styryl-2-benzimidazoles and benzimidazo[1,2-a]quinolines. Synthesis, photochemical synthesis, DNA binding, and antitumor evaluation, part 3. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(23).  
<https://doi.org/10.1021/jm070876h>

Insuasty- Obando, B. (2016). Las chalconas y su uso como precursores en la síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados. *Revista de La Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 40(155). <https://doi.org/10.18257/raccefyn.309>

Kehoe, R. A., Lowry, A., Light, M. E., Jones, D. J., Byrne, P. A., & McGlacken, G. P. (2024). Regioselective Partial Hydrogenation and Deuteration of Tetracyclic (Hetero)aromatic Systems Using a Simple Heterogeneous Catalyst. *Chemistry - A European Journal*.  
<https://doi.org/10.1002/chem.202400102>

Kohen, R., & Nyska, A. (2002). Invited Review-Oxidation of Biological Systems-Oxidative Stress Phenomena Antioxidants. *Toxicologic Pathology*, 30(6).

Kotra, V., Ganapaty, S., & Adapa, S. R. (2010). Synthesis of a new series of quinolinyl chalcones as anticancer and antiinflammatory agents. *Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry*, 49(8).

Kouznetsov, V. V., & Amado Torres, D. F. (2008). Antimaláricos: construcción de híbridos moleculares de la cloroquina. *Universitas Scientiarum*, 13(3).

Kumar, H., Devaraji, V., Joshi, R., Wankar, S., & Ghosh, S. K. (2018). A Chalcone-Based Potential Therapeutic Small Molecule That Binds to Subdomain IIA in HSA Precisely

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

- Controls the Rotamerization of Trp-214. *ACS Omega*, 3(8).  
<https://doi.org/10.1021/acsomega.8b01079>
- McCall, J. M., Brink, T., Kamdar, B. V., Skaletzky, L. L., Perricone, S. C., Piper, R. C., & Delehanty, P. J. (1986). 7-(Trifluoromethyl)-4-aminoquinoline Hypotensives: Novel Peripheral Sympatholytics. *Journal of Medicinal Chemistry*, 29(1).  
<https://doi.org/10.1021/jm00151a021>
- Musiol, R., Jampilek, J., Kralova, K., Richardson, D. R., Kalinowski, D., Podeszwa, B., Finster, J., Niedbala, H., Palka, A., & Polanski, J. (2007). Investigating biological activity spectrum for novel quinoline analogues. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15(3).  
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.11.020>
- Oliveri, V., Grasso, G. I., Bellia, F., Attanasio, F., Viale, M., & Vecchio, G. (2015). Soluble sugar-based quinoline derivatives as new antioxidant modulators of metal-induced amyloid aggregation. *Inorganic Chemistry*, 54(6). <https://doi.org/10.1021/ic502713f>
- Organización Panamericana de la Salud. (2021). *Patógenos multirresistentes que son prioritarios para la OMS*. 4 Marzo.
- Pawelczyk, A., Sowa-Kasprzak, K., Olender, D., & Zaprutko, L. (2018). Molecular consortia-various structural and synthetic concepts for more effective therapeutics synthesis. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 19, Issue 4).  
<https://doi.org/10.3390/ijms19041104>
- Pisoschi, A. M., & Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. In *European Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 97).  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040>
- Podeszwa, B., Niedbala, H., Polanski, J., Musiol, R., Tabak, D., Finster, J., Serafin, K., Milczarek, M., Wietrzyk, J., Boryczka, S., Mol, W., Jampilek, J., Dohnal, J., Kalinowski, D. S., & Richardson, D. R. (2007). Investigating the antiproliferative activity of

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

quinoline-5,8-diones and styrylquinolinecarboxylic acids on tumor cell lines. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17(22). <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.09.040>

Poljsak, B., Šuput, D., & Milisav, I. (2013). Achieving the balance between ROS and antioxidants: When to use the synthetic antioxidants. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.1155/2013/956792>

Rajendran, P., Nandakumar, N., Rengarajan, T., Palaniswami, R., Gnanadhas, E. N., Lakshminarasiah, U., Gopas, J., & Nishigaki, I. (2014). Antioxidants and human diseases. In *Clinica Chimica Acta* (Vol. 436). <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.06.004>

Ramírez Escobedo, M. E., Barajas Bermúdez, L., Pérez Berumen, C., Sáenz Galindo, A., & Silva Belmares, S. Y. (2012). Síntesis y actividad biológica de chalconas. In *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas* (Vol. 43, Issue 4).

Reduction of Hetarenes. (2017). In *Catalytic Reduction in Organic Synthesis I*. <https://doi.org/10.1055/sos-sd-226-00082>

Rodríguez, Y. A., Gutiérrez, M., Ramírez, D., Alzate-Morales, J., Bernal, C. C., Güiza, F. M., & Romero Bohórquez, A. R. (2016). Novel N-allyl/propargyl tetrahydroquinolines: Synthesis via Three-component Cationic Imino Diels–Alder Reaction, Binding Prediction, and Evaluation as Cholinesterase Inhibitors. *Chemical Biology and Drug Design*. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12773>

Rosa Irene Lagunes Apodaca. (2016). *Capacidad fotosensibilizadora de antioxidantes naturales en la generación de oxígeno singulete*. universidad veracruzana , centro de investigaciones biomédicas. 122-140. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://cdigital.uv.mx/bitstream/handle/1944/49436/LagunesApodacaRosa.pdf?sequence=3&isAllowed=y

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

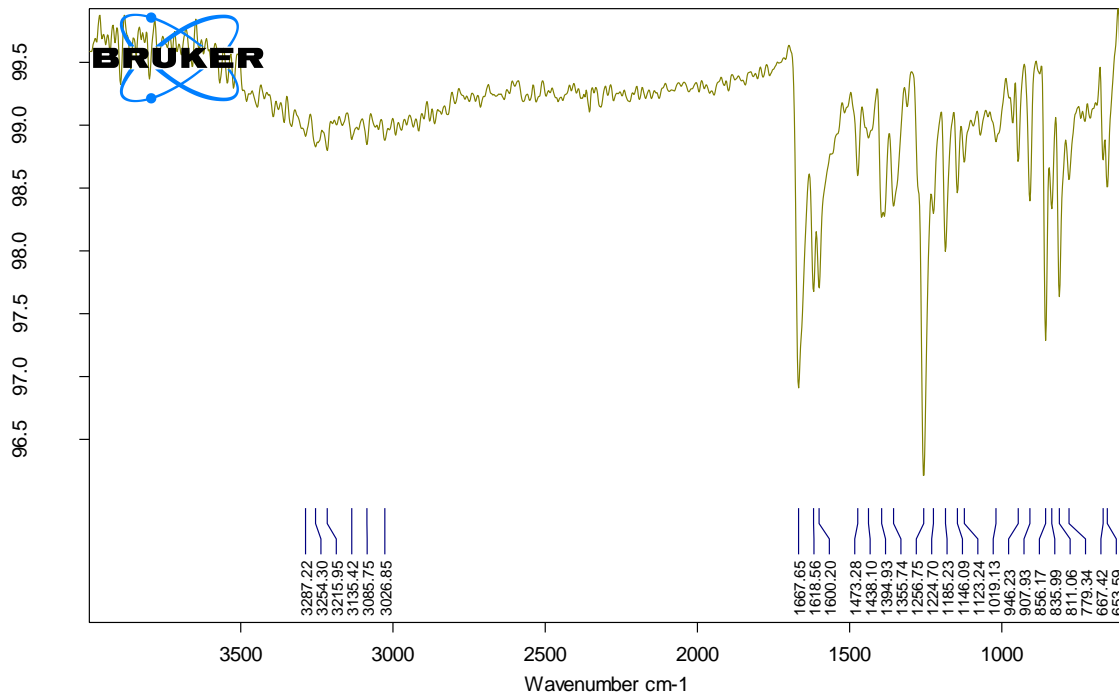
- Sellés, A. J. N. (2011). Terapia antioxidante, estrés oxidativo y productos antioxidantes: Retos y oportunidades. *Revista Cubana de Salud Publica*, 37(SUPPL. 5).
- Shaily, Kumar, A., & Ahmed, N. (2017). A coumarin-chalcone hybrid used as a selective and sensitive colorimetric and turn-on fluorometric sensor for Cd<sup>2+</sup> detection. *New Journal of Chemistry*, 41(23). <https://doi.org/10.1039/c7nj02569f>
- Silverstein, R. M., Webster, F. X., & Kiemle, D. J. (2009). Spektroskopowe metody identyfikacji związków organicznych. In *Wydawnictwo Naukowe PWN*.
- Sui, X., Quan, Y. C., Chang, Y., Zhang, R. P., Xu, Y. F., & Guan, L. P. (2012). Synthesis and studies on antidepressant activity of 2',4', 6'-trihydroxychalcone derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 21(7). <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9640-2>
- Torres, O., Marin, F., Santafé, G., & Robledo, S. (2020). Síntesis de estirilquinolinas con potencial Leishmanicida in vitro sobre *Leishmania (Viannia) panamensis*. *Información Tecnológica*, 31, 3–12. <https://doi.org/10.4067/S0718-07642020000100003>
- Vieira, N. C., Herrenknecht, C., Vacus, J., Fournet, A., Bories, C., Figadère, B., Espindola, L. S., & Loiseau, P. M. (2008). Selection of the most promising 2-substituted quinoline as antileishmanial candidate for clinical trials. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 62(10). <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2008.09.002>
- Wilhelm, E. A., Ferreira, A. T., Pinz, M. P., Dos Reis, A. S., Vogt, A. G., Stein, A. L., Zeni, G., & Luchese, C. (2017). Antioxidant effect of quinoline derivatives containing or not selenium: Relationship with antinociceptive action quinolines are antioxidant and antinociceptive. *Anais Da Academia Brasileira de Ciencias*, 89(1). <https://doi.org/10.1590/0001-3765201720160668>

## SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

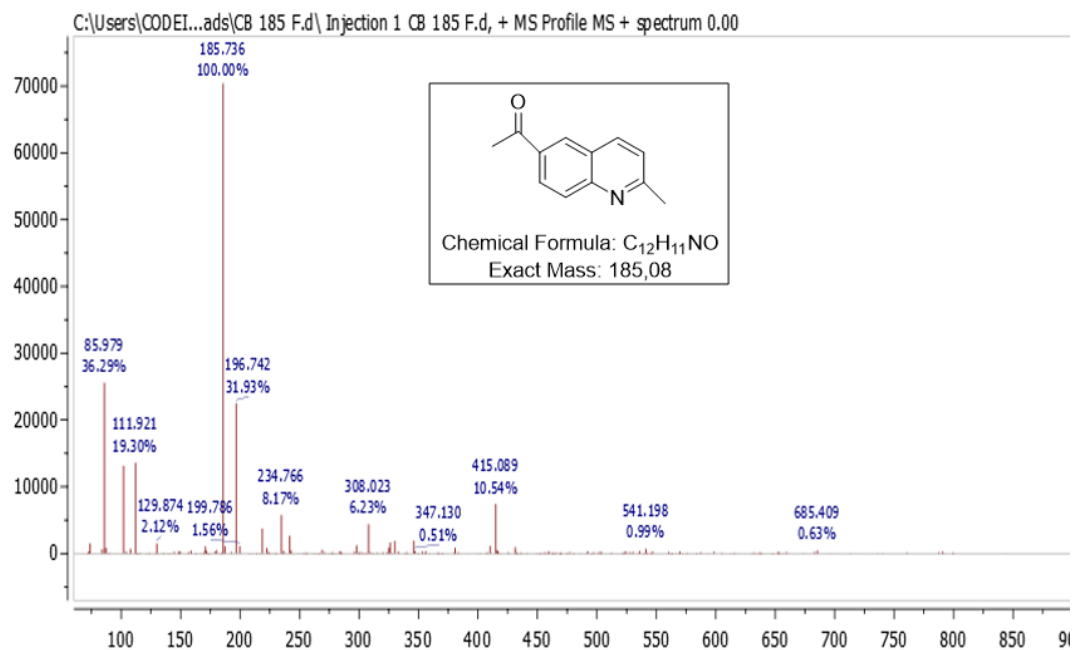
- Wiseman, L. R., & Markham, A. (1996). Irinotecan: A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of advanced colorectal cancer. In *Drugs* (Vol. 52, Issue 4). <https://doi.org/10.2165/00003495-199652040-00013>
- Xuan, D. D. (2019). Recent Progress in the Synthesis of Quinolines. *Current Organic Synthesis*, 16(5). <https://doi.org/10.2174/1570179416666190719112423>
- Yamashkin, S. A., & Oreshkina, E. A. (2006). Traditional and modern approaches to the synthesis of quinoline systems by the Skraup and Doebner-Miller methods. (Review). In *Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Vol. 42, Issue 6). <https://doi.org/10.1007/s10593-006-0150-y>
- Zouhiri, F., Mouscadet, J. F., Mekouar, K., Desmaële, D., Savouré, D., Leh, H., Subra, F., Le Bret, M., Auclair, C., & D'Angelo, J. (2000). Structure-activity relationships and binding mode of styrylquinolines as potent inhibitors of HIV-1 integrase and replication of HIV-1 in cell culture. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(8). <https://doi.org/10.1021/jm990467o>

ANEXOS

Anexo 1. Espectro IR de la 6-acetil-2-metilquinolina **1a**.

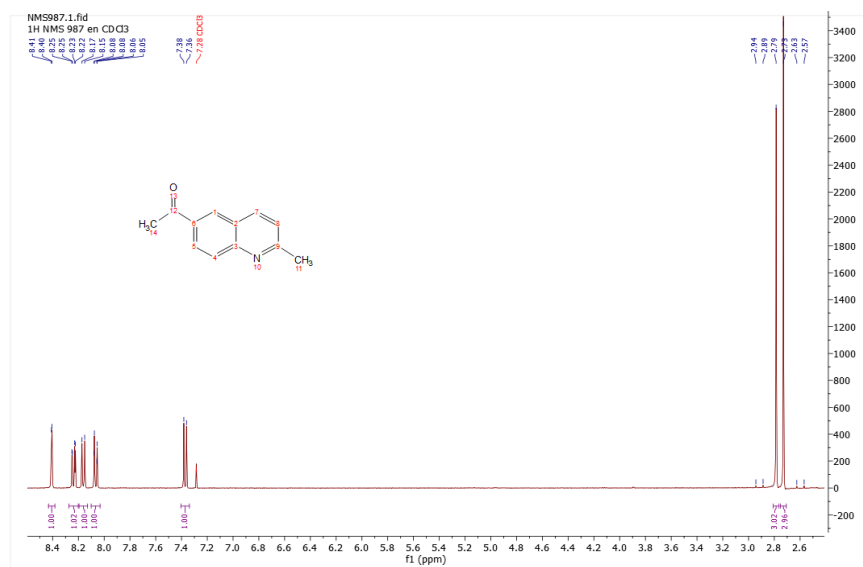


Anexo 2. Espectro de masas del compuesto 6-acetil-2-metilquinolina **1a**.

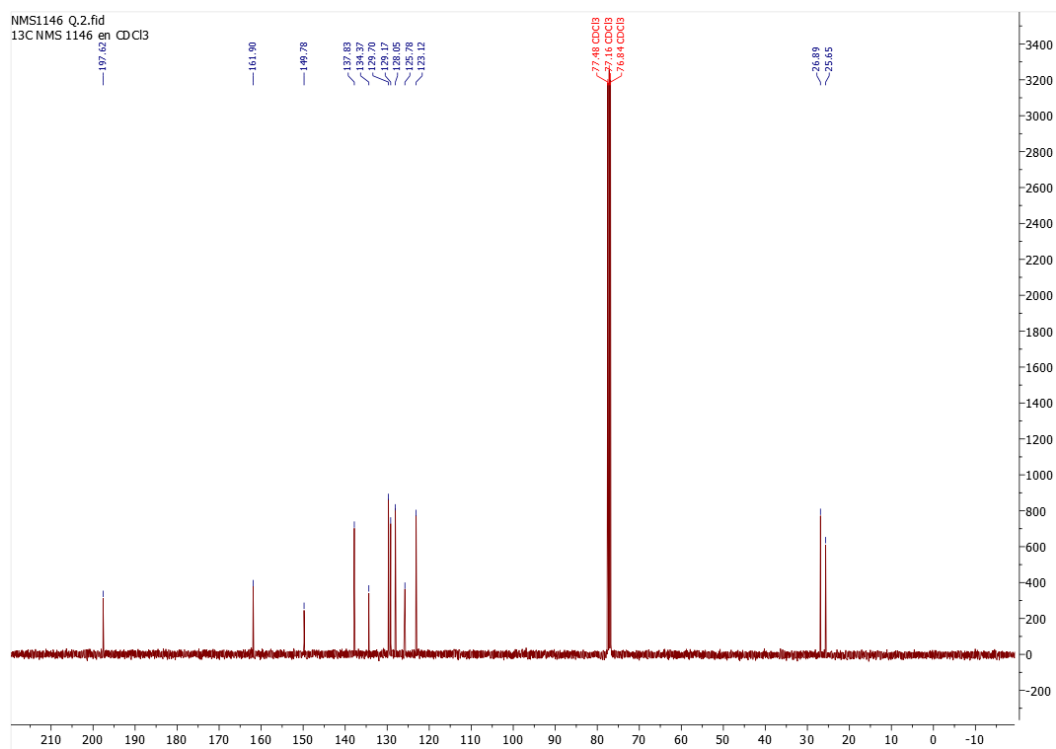


# SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

## Anexo 3. Espectro de $^1\text{H}$ -RMN del compuesto 6-acetil-2-metilquinolina 1a.

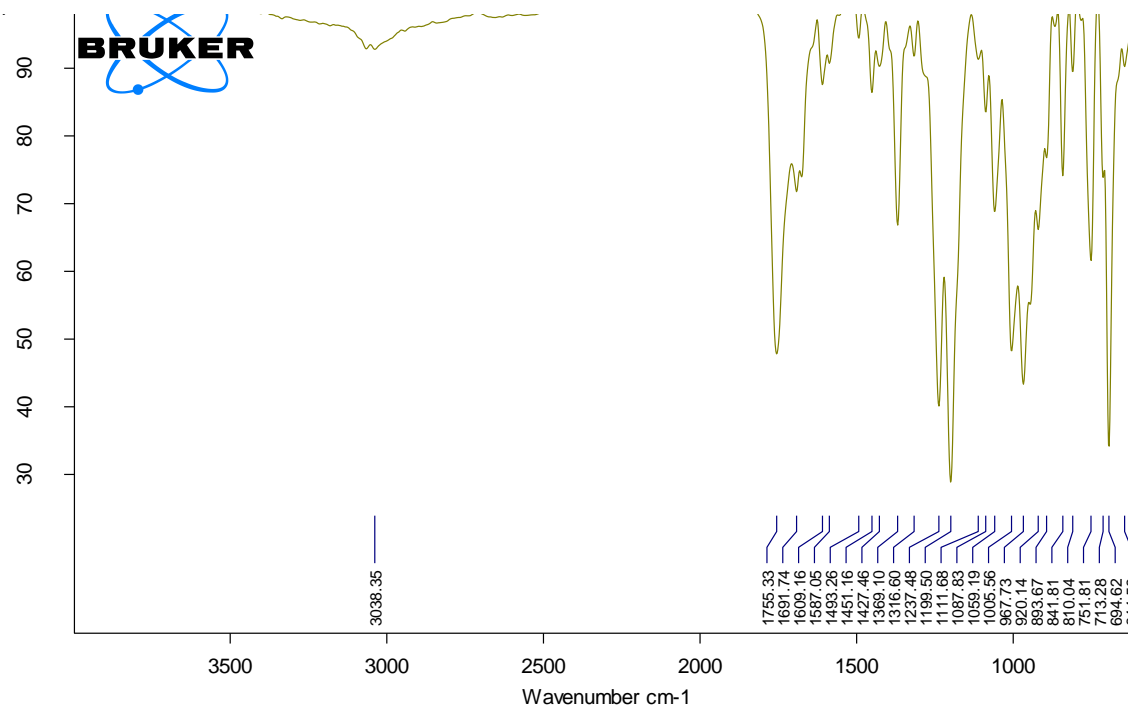


## Anexo 4. Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto 6-acetil-2-metilquinolina 1a.

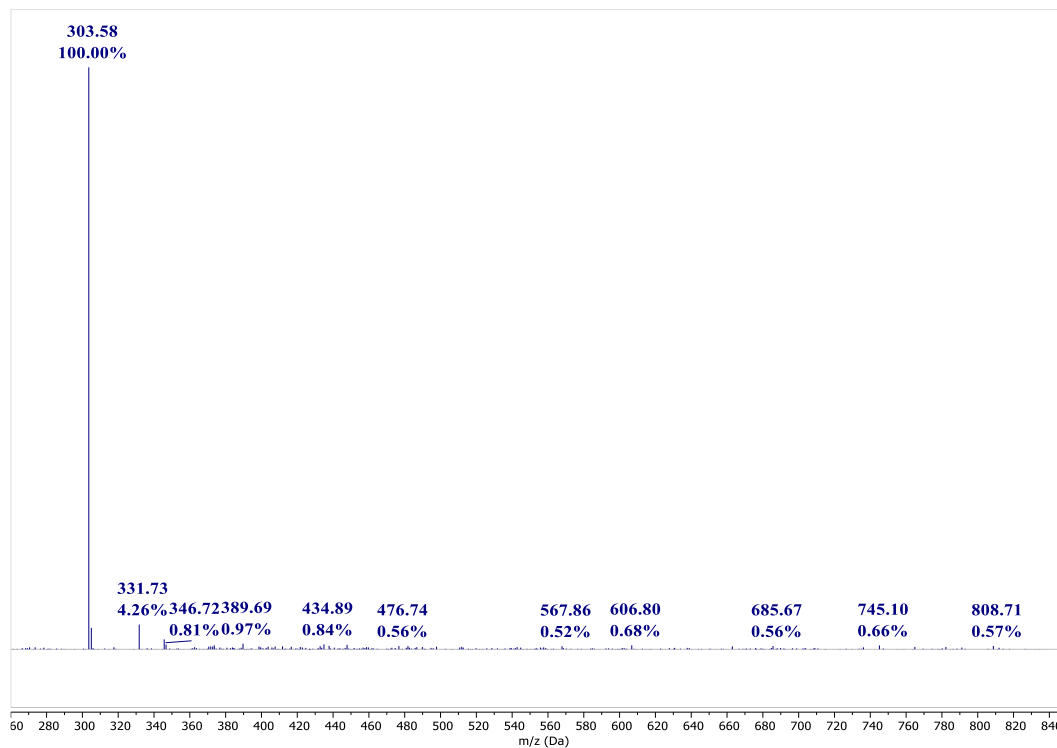


# SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

Anexo 5. Espectro IR de la (E)-6-acetil-2-(4-metoxi)estirilquinolina 2a.

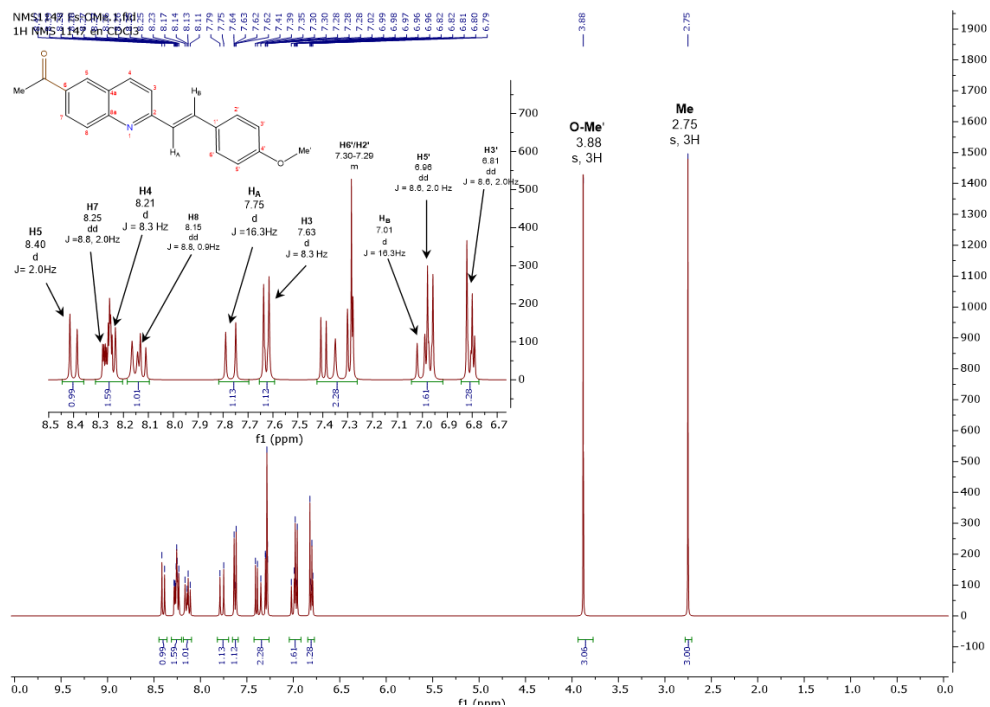


Anexo 6. Espectro de masas del compuesto (E)-6-acetil-2-(4-metoxi)estirilquinolina 2a.



# SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

## Anexo 7. Espectro de $^1\text{H}$ -RMN de la (E)-6-acetil-2-(4-metoxi)estirilquinolina 2a.

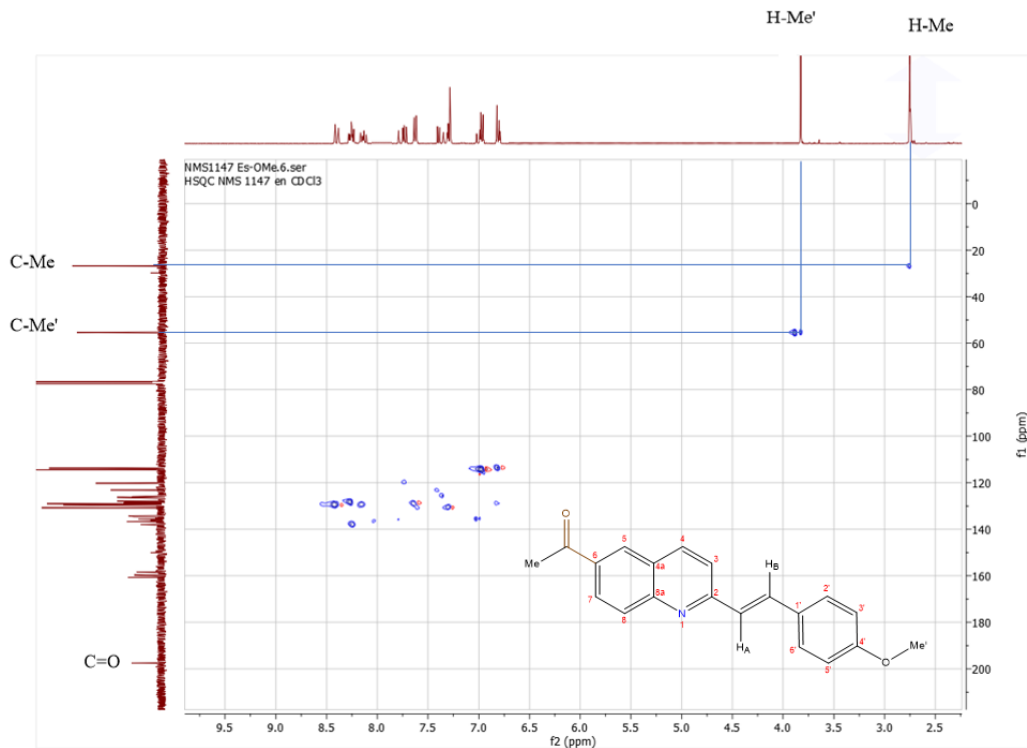


## Anexo 8. Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN de la (E)-6-acetil-2-(4-metoxi)estirilquinolina 2a.

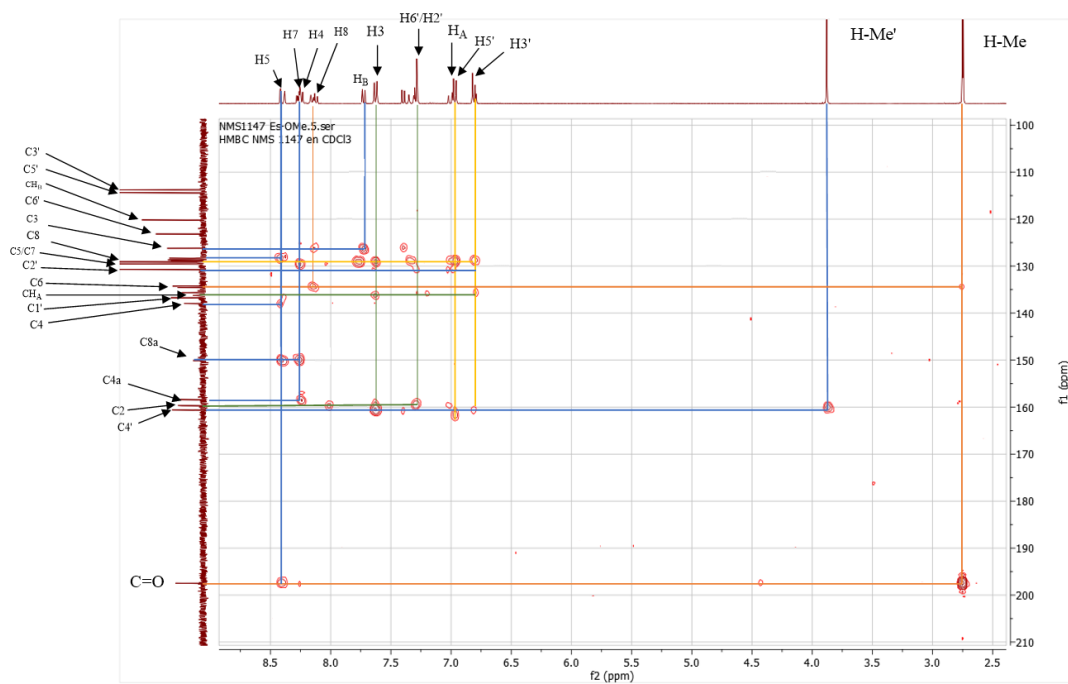


# SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

Anexo 9. Espectro de HSQC del compuesto (E)-6-acetil-2-(4-metoxi)estirilquinolina **2a**.

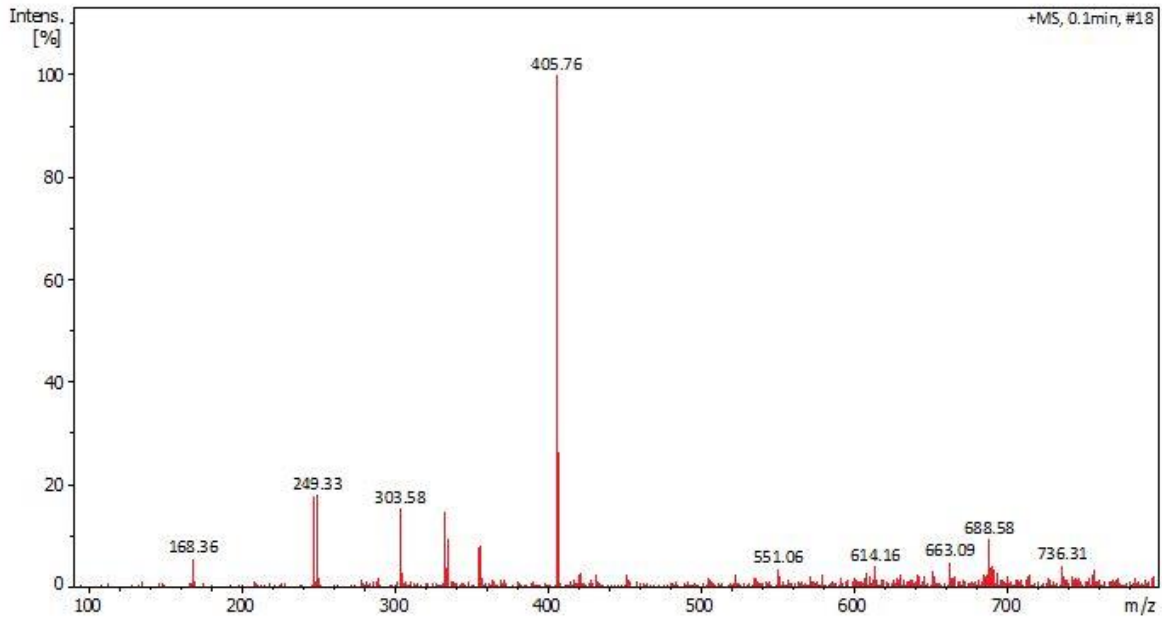


Anexo 10. Espectro de HMBC del compuesto (E)-6-acetil-2-(4-metoxi)estirilquinolina **2a**.

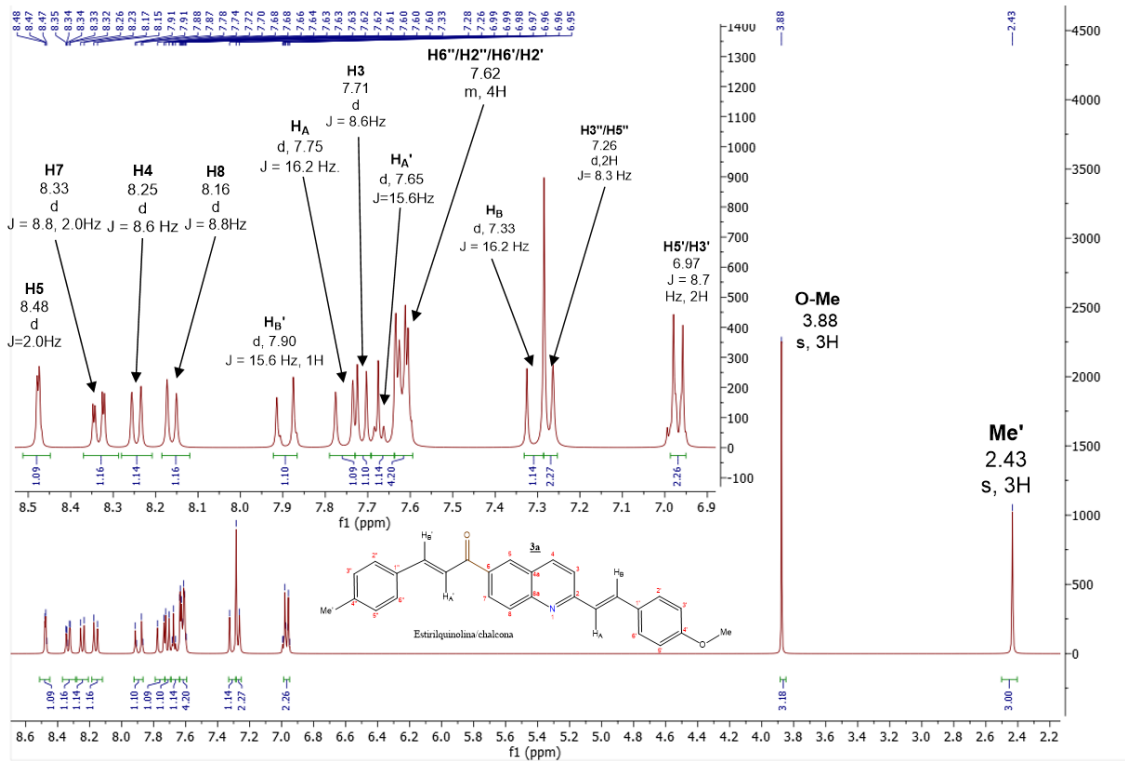


# SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

## Anexo 11. Espectro de masas del compuesto estirilquinolina/chalcona **3a**

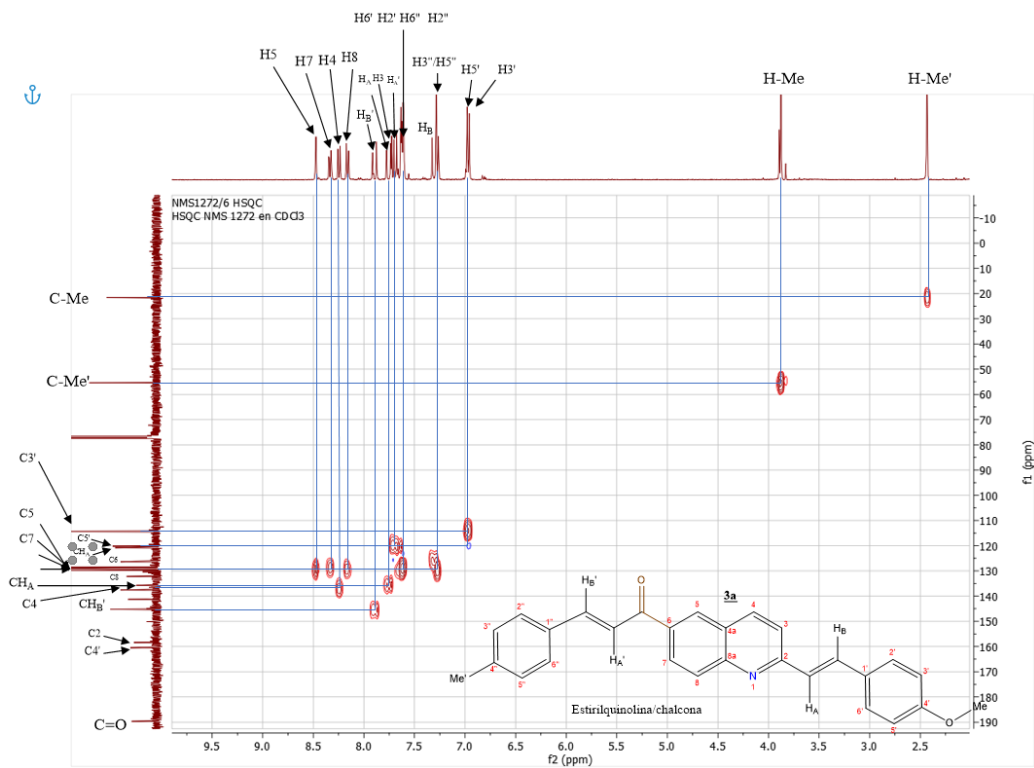


## Anexo 12. Espectro de $^1\text{H}$ -RMN de la estirilquinolina/chalcona **3a**.

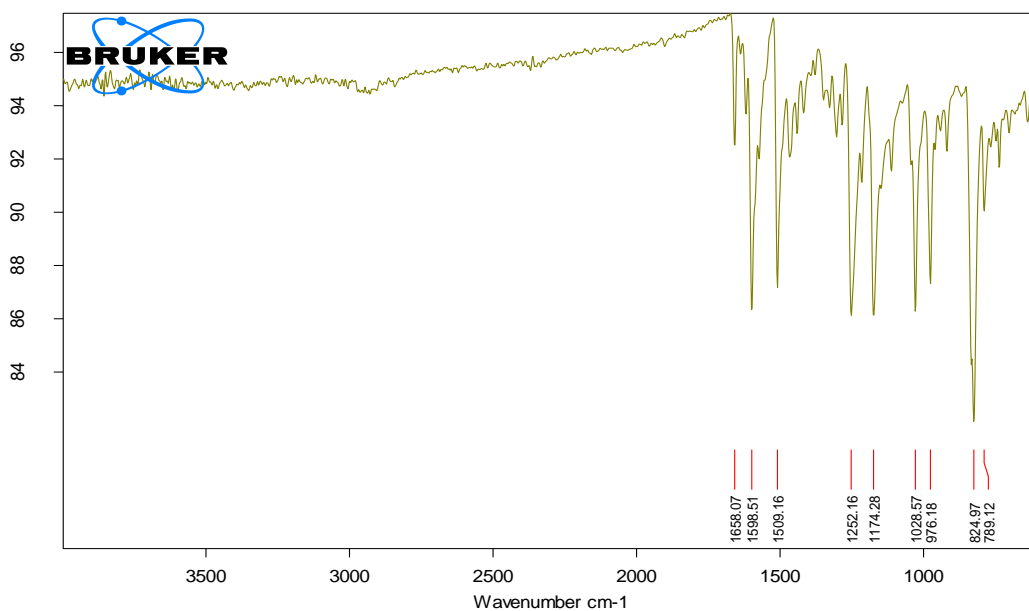


# SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

Anexo 13. Espectro de HSQC de la estirilquinolina/chalcona **3a**.

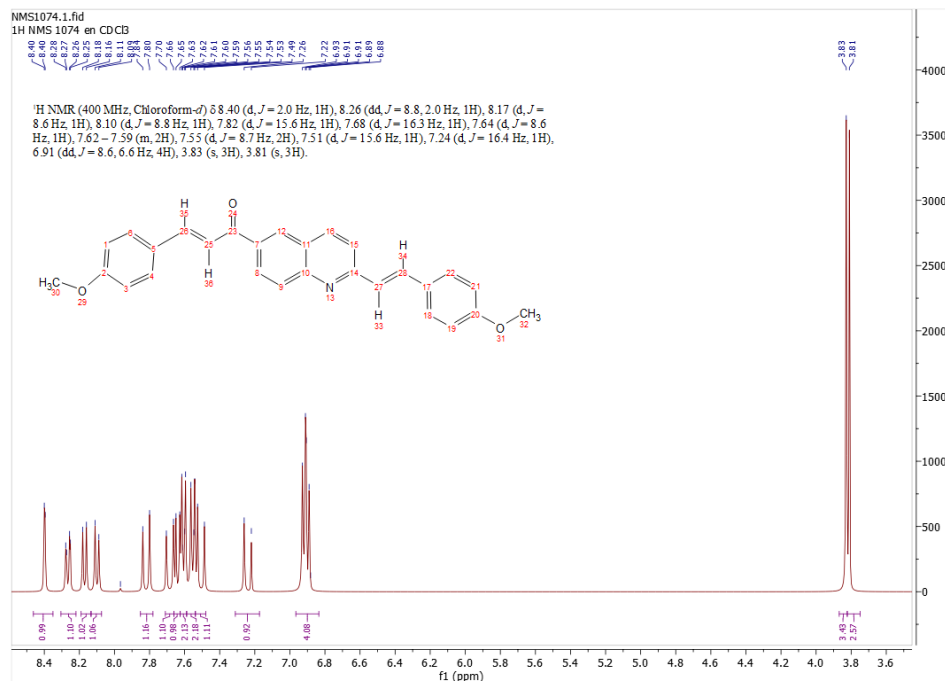


Anexo 14. Espectro de IR de la estirilquinolina/chalcona **3b**.

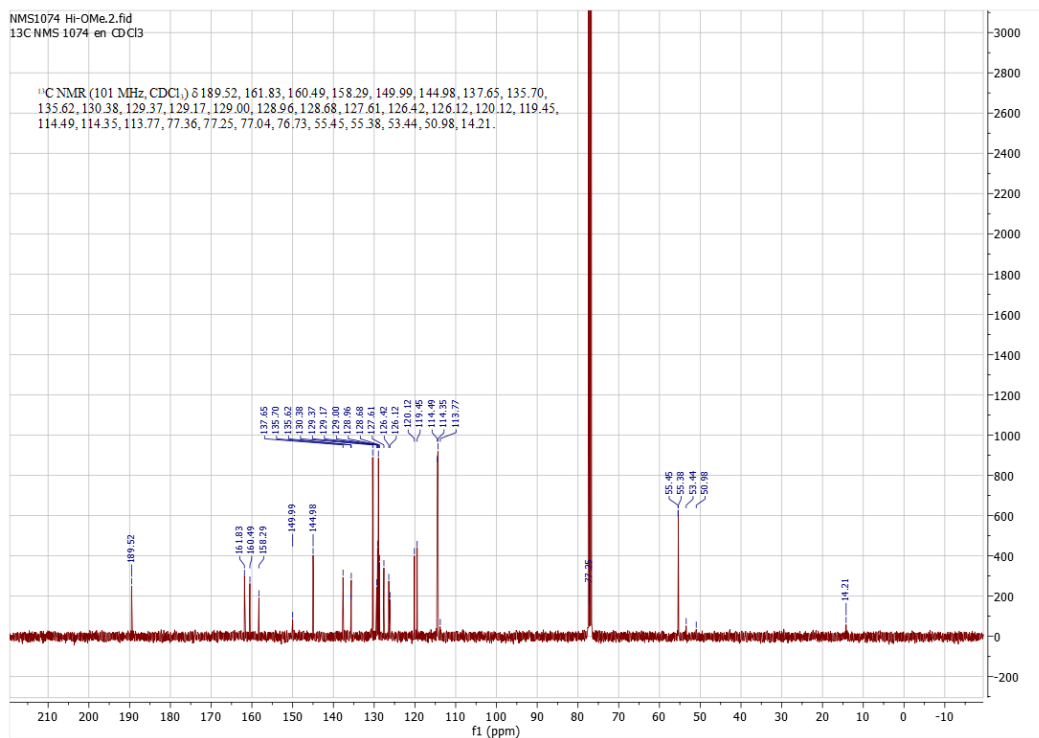


# SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

## Anexo 15. Espectro de $^1\text{H}$ -RMN de la estirilquinolina/chalcona **3b**.

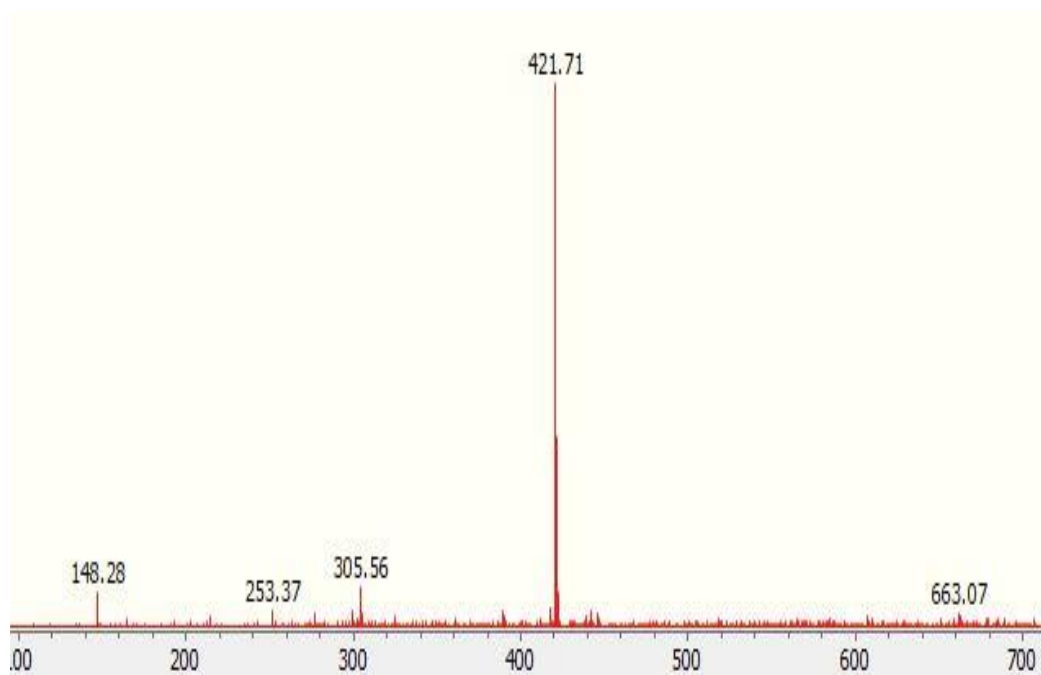


## Anexo 16. Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN de la estirilquinolina/chalcona **3b**.

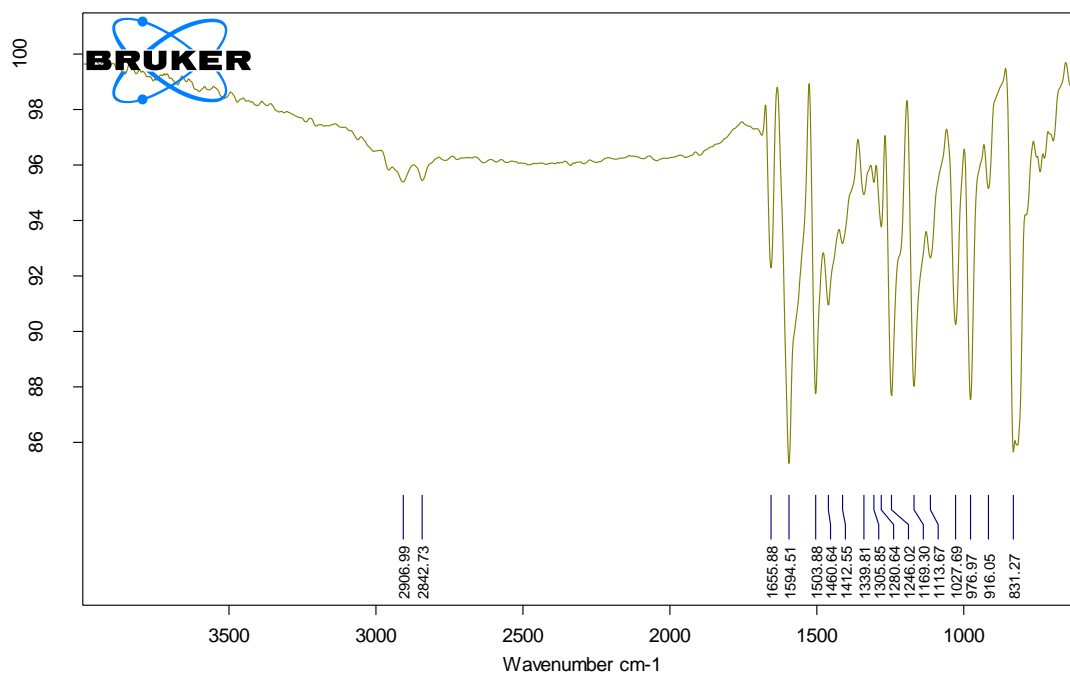


# SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

*Anexo 17. Espectro de masas del compuesto estirilquinolina/chalcona **3b**.*



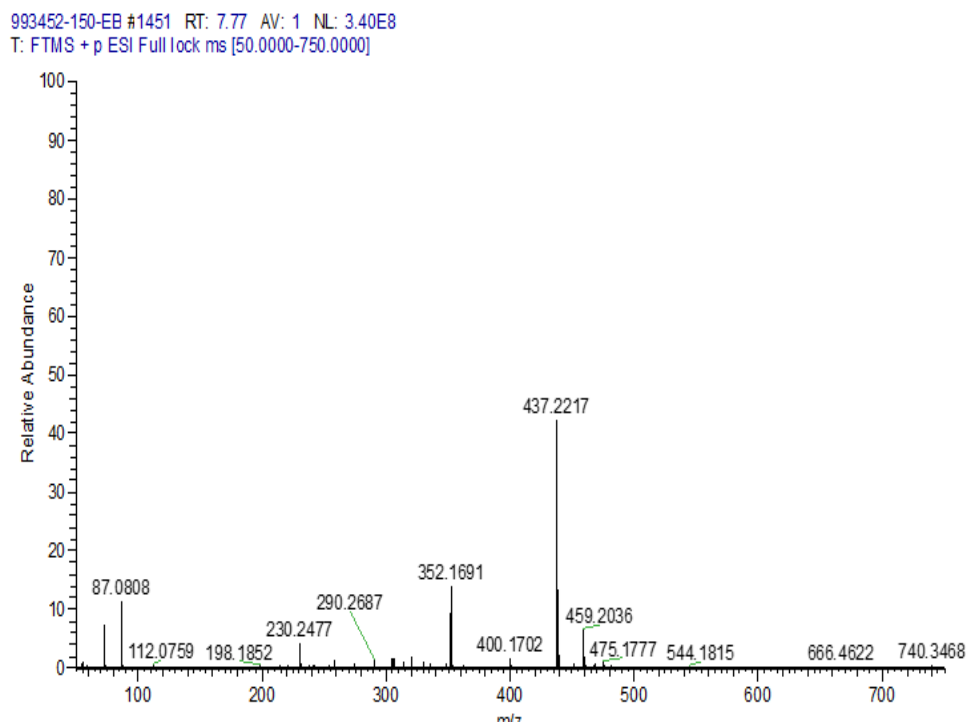
*Anexo 18. Espectro de IR del compuesto estirilquinolina/chalcona **3c**.*



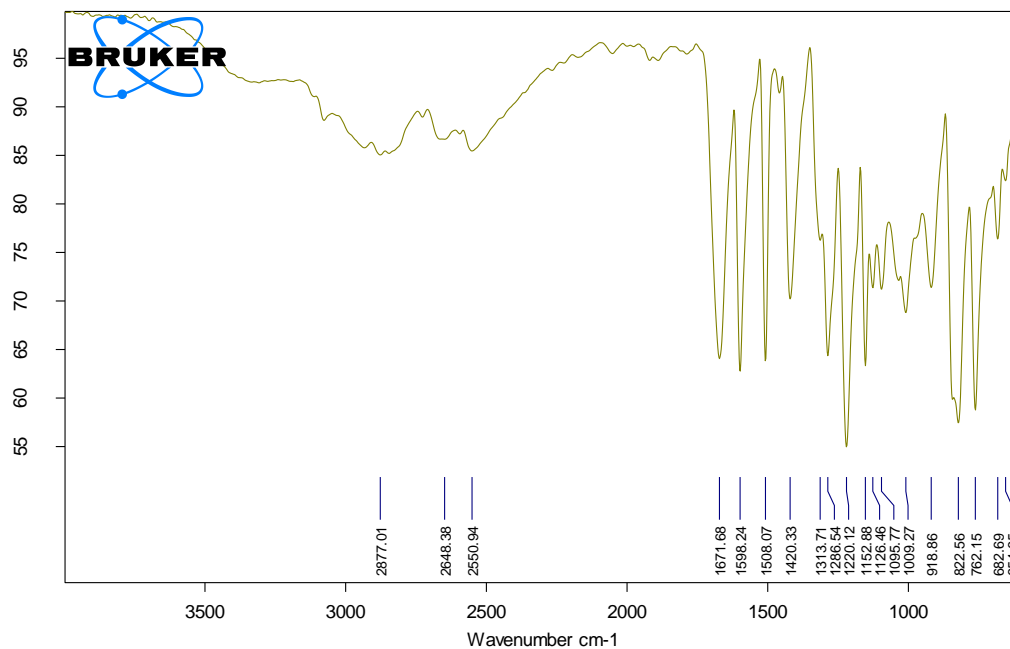


# SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

## Anexo 21. Espectro de masas del compuesto estirilquinolina/chalcona 3c.

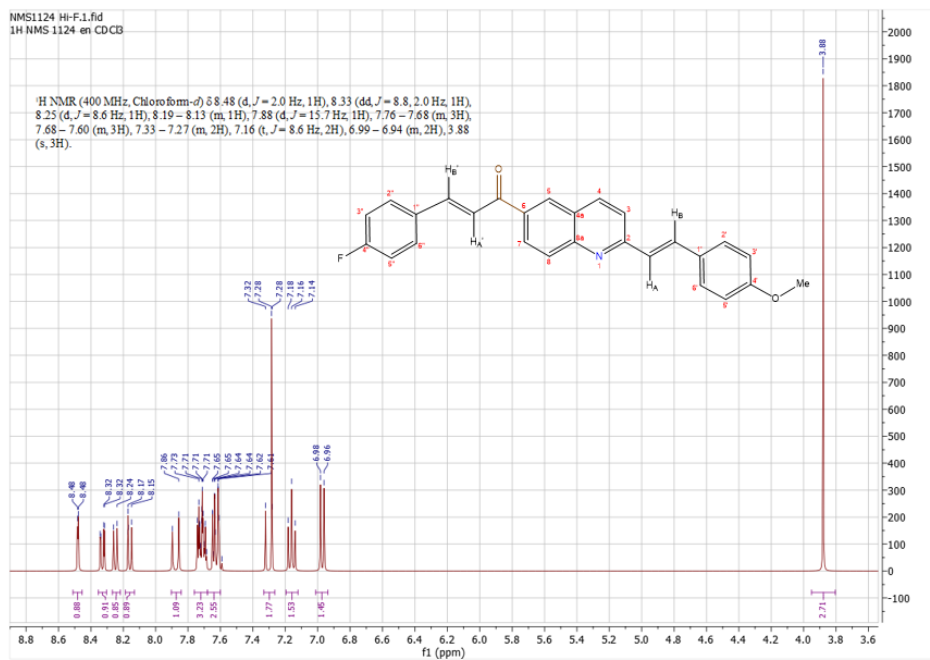


## Anexo 22. Espectro de IR del compuesto estirilquinolina/chalcona 3d.

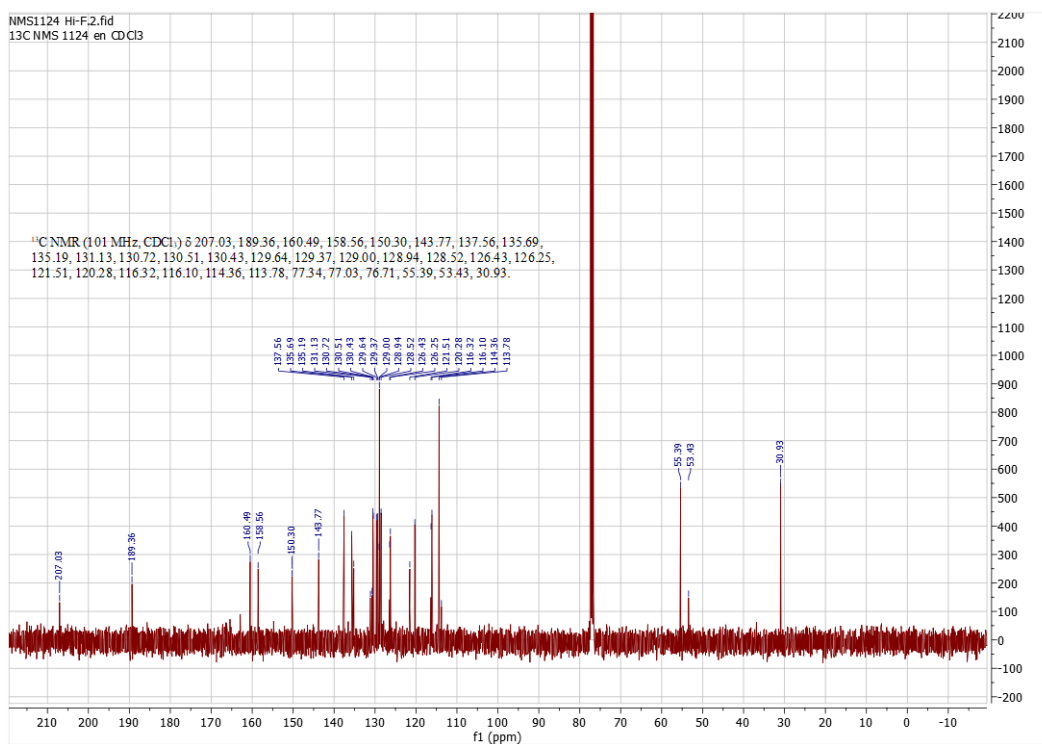


# SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

## Anexo 23. Espectro de $^1\text{H}$ -RMN del compuesto estirilquinolina/chalcona **3d**.



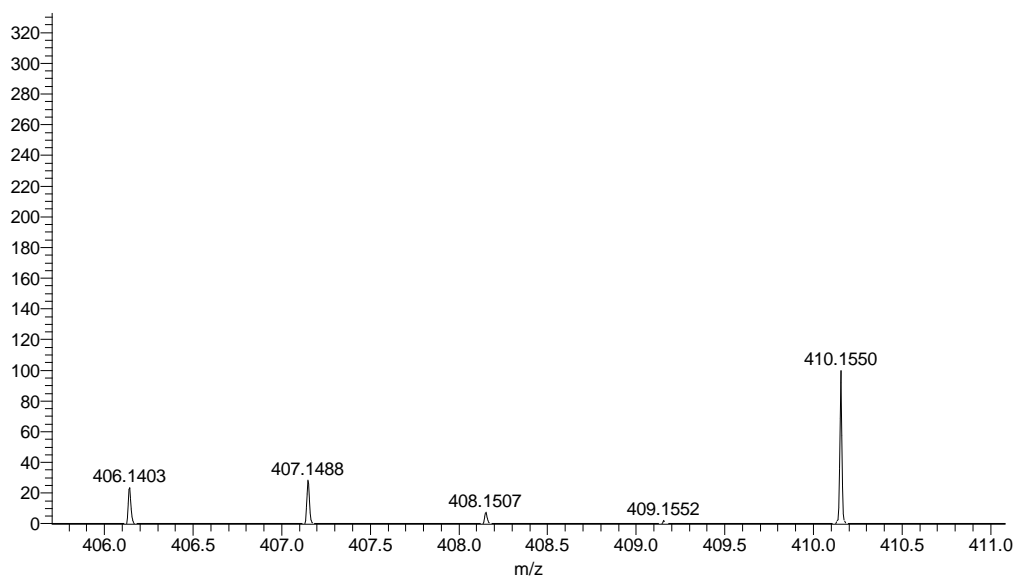
## Anexo 24. Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto estirilquinolina/chalcona **3d**.



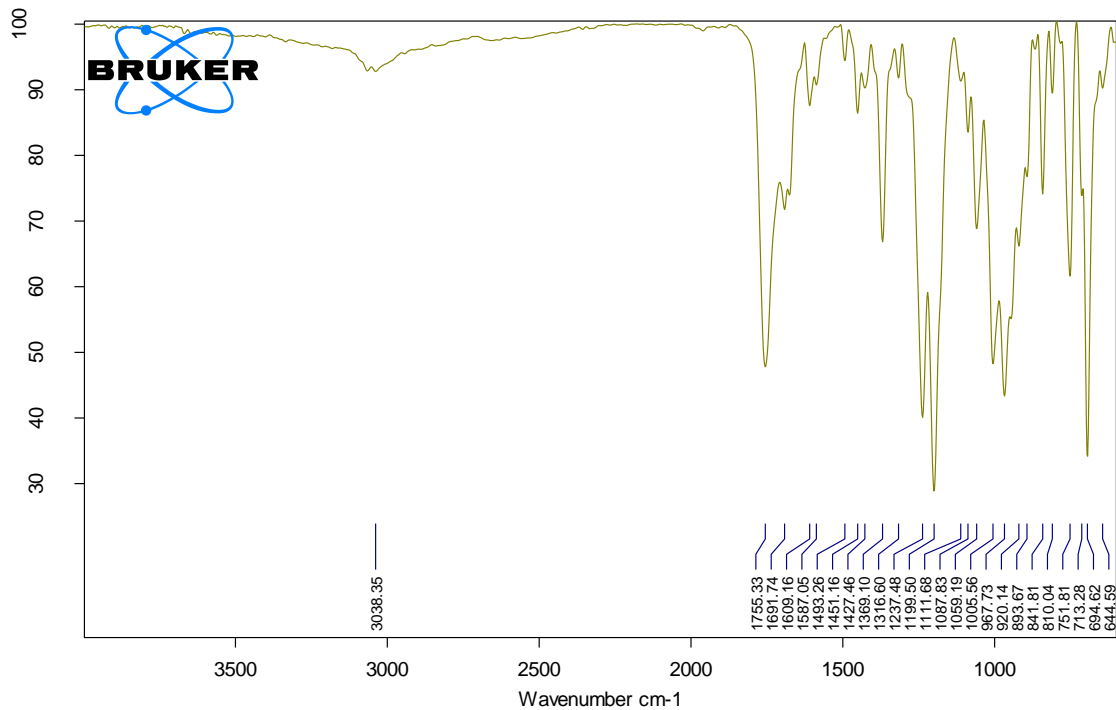
# SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

## Anexo 25. Espectro de masas del compuesto estirilquinolina/chalcona 3d.

993452-150-EB #1643 RT: 8.72 AV: 1 NL: 3.82E7  
T: FTMS + p ESI Full ms2 400.0000@hcd20.00

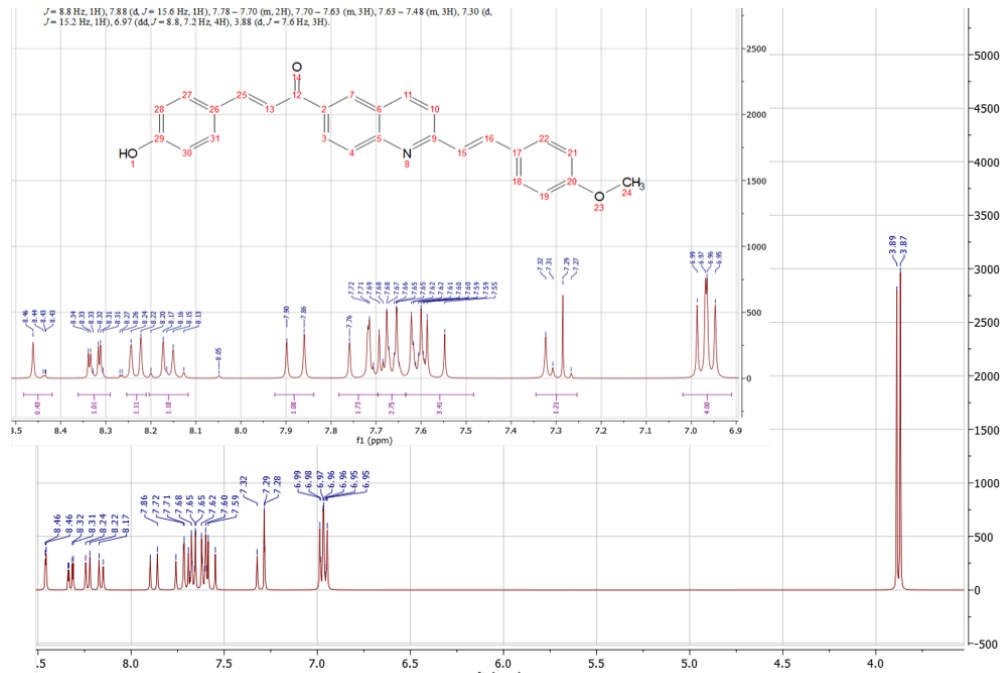


## Anexo 26. Espectro de IR del compuesto estirilquinolina/chalcona 3e.

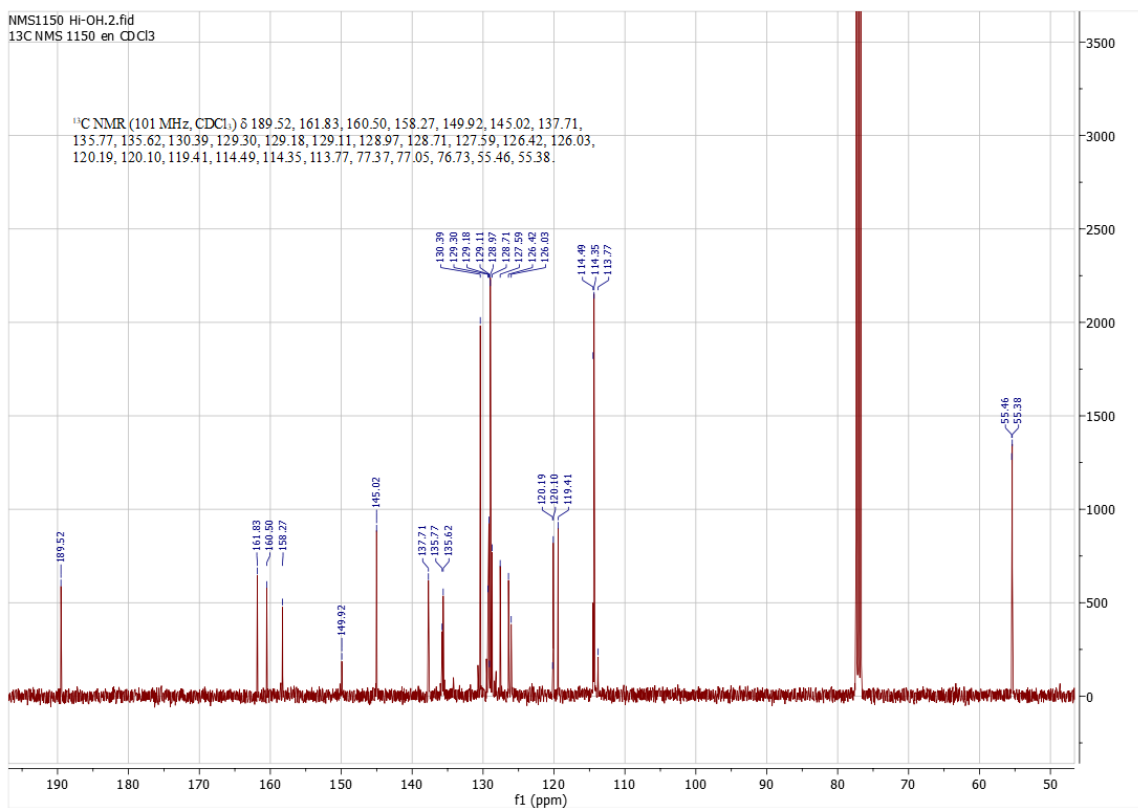


# SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

## Anexo 27. Espectro de $^1\text{H}$ -RMN del compuesto estirilquinolina/chalcona **3e**.



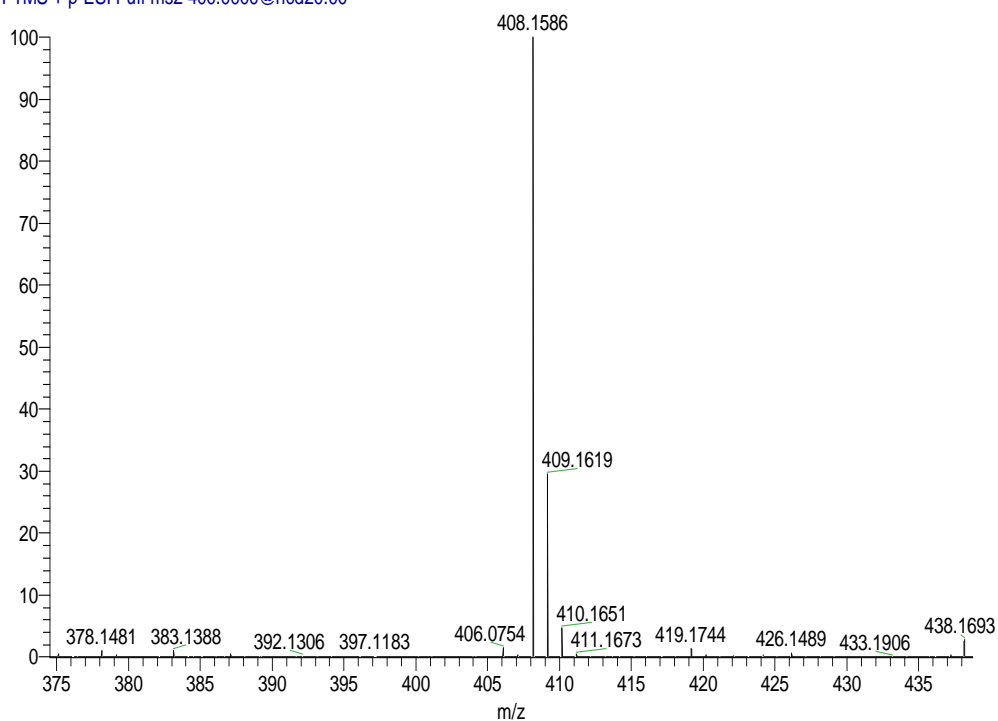
## Anexo 28. Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto estirilquinolina/chalcona **3e**.



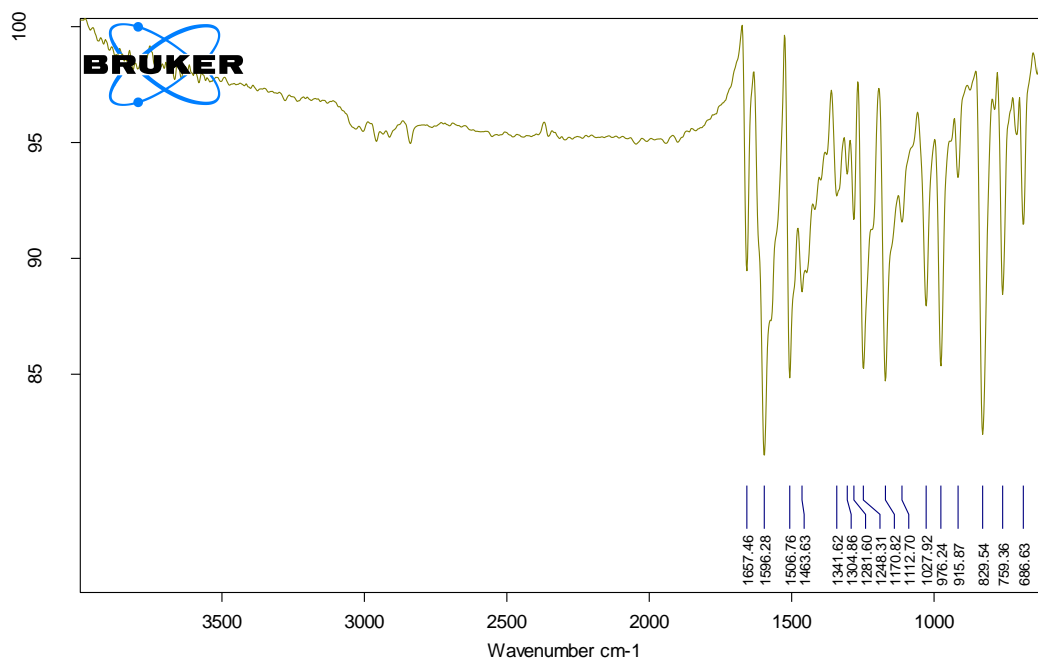
# SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

## Anexo 29. Espectro de masas del compuesto estirilquinolina/chalcona 3e.

993452-150-EB #1533 RT: 8.17 AV: 1 NL: 2.47E8  
T: FTMS + p ESI Full ms2 400.0000@hcd20.00

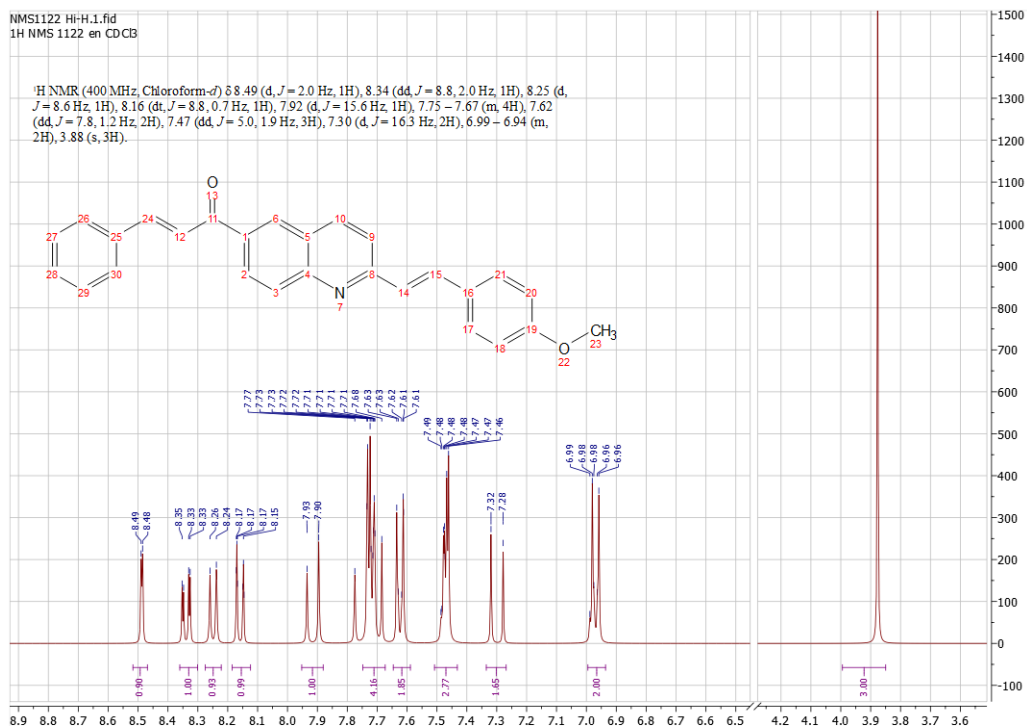


## Anexo 30. Espectro de masas del compuesto estirilquinolina/chalcona 3f.

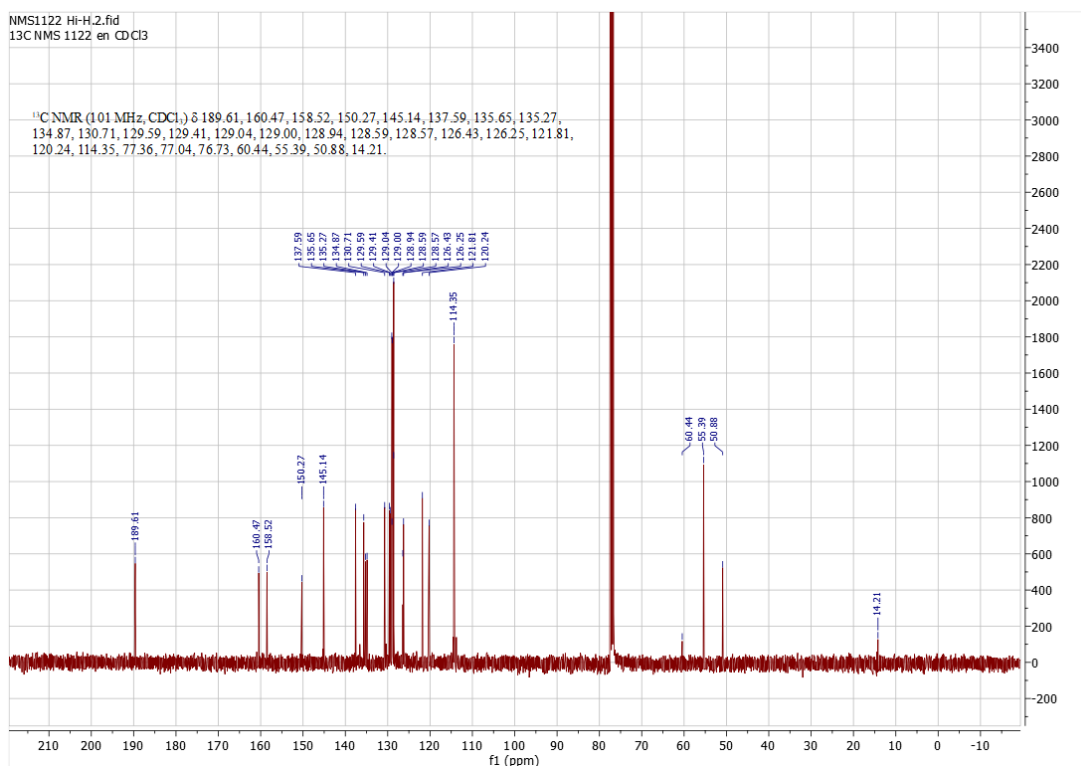


# SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

## Anexo 31. Espectro de $^1\text{H}$ -RMN del compuesto estirilquinolina/chalcona **3f**.



## Anexo 32. Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto estirilquinolina/chalcona **3f**.



# SÍNTESIS DE HIBRIDOS ESTIRILQUINOLINA/CHALCONA

## *Anexo 33. Espectro de masas del compuesto estirilquinolina/chalcona **3f**.*

993452-150-EB #1624 RT: 8.62 AV: 1 NL: 7.49E8  
T: FTMS + p ESI Full ms2 400.0000@hcd30.00

