

Síntesis, caracterización y estudio de la potencial actividad anticancerígena de nuevas (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2-onas

Angie Alejandra Meléndez Méndez

Trabajo de Grado como requisito para optar al título de químico

Director

Alirio palma rodríguez

Químico, Doctor en Química

Co-director

Sergio Andrés Guerrero Pardo

QUÍMICO, Magister en Química

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

**Tabla de Contenido**

Introducción .....	13
1. Estado del arte.....	15
1.1. Aspectos biológicos de las quinolinas y 2-quinolonas .....	15
1.2. Métodos de construcción del núcleo de la quinolina y 2-quinolona .....	21
1.3. Síntesis e importancia de las 2-piridonas sustituidas con el fragmento estirilo o fragmentos análogos .....	26
2. Planteamiento del problema.....	28
3. Objetivos .....	32
3.1. Objetivo general.....	32
3.2. Objetivos específicos .....	32
4. Parte experimental .....	33
4.1. Preparación de las ( <i>E</i> )-1-(2-aminofenil)-3-fenil(aril, heteroaril)prop-2-en-1-onas 2a-h.34	
4.2. Preparación de las ( <i>E</i> )-3-benzoil-4-estirilquinolin-2(1 <i>H</i> )-onas 3a-g y la ( <i>E</i> )-3-benzoil-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)quinolin-2(1 <i>H</i> )-ona 3h. ....	40
5. Discusión de resultados.....	44
6. CONCLUSIONES .....	67
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69
APÉNDICES.....	75

**Lista de Figuras**

Figura 1. Ejemplos de compuestos quinolónicos de interés farmacológico .....	16
Figura 2. Compuestos quinolónicos utilizados en la quimioterapia del cáncer.....	17
Figura 3. Compuestos quinolónicos utilizados en la quimioterapia de la malaria. ....	18
Figura 4. Ejemplos de fármacos derivados de la tetrahidro-2(2H) –quinolona de uso clínico. ...	20
Figura 5. Derivados de la 2-quinolona con actividad anticancerígena. ....	21
Figura 6. Mecanismos simplificados propuestos de la reacción de Friedländer. ....	23
Figura 7. Síntesis de la quinolina 2,3,4-trisustituida ( <b>30</b> ) reportada por Ghassamipour y Sardarian. .....	23
Figura 8. Síntesis de quinolinas y 2-quinolonas promovida por catalizadores mesoporosos de naturaleza ácida y básica.....	24
Figura 9. Síntesis de Friedländer promovida por microondas. ....	25
Figura 10. Síntesis de Friedländer promovida por el catalizador heteropoliácido $H_6[P_2W_{18}O_{62}]$ .25	
Figura 11. Síntesis de 4-estiril-3,4-dihidroquinolin-2-onas vía la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts. ....	26
Figura 12. Síntesis de la 2-quinolona ( <b>45</b> ) reportada por <i>De Leon</i> y colaboradores.....	27
Figura 13. Síntesis multi-etapas de la 2-quinolona ( <b>51</b> ) con un fragmento estirilo en la posición C-3.....	28
Figura 14. Retrosíntesis de los productos diseñados. ....	30
Figura 15. Estructura general de las chalconas <b>2a-h</b> .....	34
Figura 16. Estructura general de las (E)-3-benzoil-4-substituidoquinolin-2(1H)-onas <b>3a-h</b> ... 40	
Figura 17. Ruta de síntesis empleada para acceder a las (E)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2-onas <b>3</b> .....	45

Figura 18. Preparación de las chalconas <b>2a-h</b> .....	45
Figura 19. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las chalconas <b>2a-h</b> . .....	48
Figura 20. . Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la chalcona <b>2b</b> (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz). ....	50
Figura 21. Síntesis de las (E)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2-onas <b>3a-h</b> .....	51
Figura 22. Mecanismo simplificado propuesto de la reacción de Friedländer para la formación de <b>3a-h</b> . ....	52
Figura 23. Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la (E)-3-benzoil-4-(4-metoxiestiril)quinolin-2(1H)-ona <b>3c</b> . (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz).....	60
Figura 24. Expansión de la zona aromática del espectro de HMBC de la (E)-3-benzoil-4-(4-metoxiestiril)quinolin-2(1H)-ona <b>3c</b> .....	62

### Listado de Tablas

- Tabla 1.** Bandas de absorción características en los espectros IR de las nuevas (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2(1*H*)-onas **3a-h**. .....54
- Tabla 2.** Principales iones-aductos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) registradas en el espectro de masas de las nuevas (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2(1*H*)-onas **3a-h**. .....55
- Tabla 3.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (*J*, Hz) de los protones en los espectros de RMN <sup>1</sup>H de las (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2(1*H*)-onas **3a-h**. ...63
- Tabla 4.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (*J*, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN <sup>13</sup>C de las (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2(1*H*)-onas **3a-h**. 65

**Listado de Apéndices**

<b>Apéndice A.</b> Espectro IR de la chalcona <b>2b</b> .....	76
<b>Apéndice B.</b> Espectro de masas de la chalcona <b>2b</b> . .....	76
<b>Apéndice C.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C de la chalcona <b>2b</b> . (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz).....	77
<b>Apéndice D.</b> Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la chalcona <b>2b</b> . .....	77
<b>Apéndice E.</b> Espectro IR de la (E)-3-benzoil-4-(4-metoxiestiril)quinolin-2(1H)-ona <b>3c</b> . 78	
<b>Apéndice F.</b> Espectro de masas de baja resolución (ESI-MS modo positivo). <i>Fullscan</i> 381 m/z C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>3</sub> [M + H], 404 m/z C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> NaNO <sub>3</sub> [M + Na].	78
<b>Apéndice G.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C de la (E)-3-benzoil-4-(4-metoxiestiril)quinolin-2(1H)-ona <b>3c</b> . (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz). .....	79

**Abreviaturas y Acrónimos**

<b>AcOH</b>	Ácido acético
<b>ATR</b>	Reflectancia total atenuada
<b>°C</b>	Grados centígrados
<b>cAMP</b>	<i>Cyclic adenosine monophosphate</i>
<b>CCF</b>	Cromatografía de capa fina
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Cloroformo deuterado
<b>CG-MS</b>	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
<b>cGMP</b>	<i>Cyclic guanosine monophosphate</i>
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>DPA</b>	Ácido dodecil fosfórico
<b>DOX</b>	Doxorubicina
<b>ESI-MS</b>	Espectrometría de masas por ionización por Electrospray
<b>ETO</b>	Etopósido
<b>Et</b>	Etilo
<b>FDA</b>	Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos
<b>FGFR-1</b>	<i>Fibroblast growth factor receptor 1</i>
<b>g</b>	Gramos
<b>g/mol</b>	Gramos por mol
<b>HMBC</b>	Correlación heteronuclear a múltiples enlaces
<b>Hz</b>	Hertzios
<b>I<sub>2</sub></b>	Yodo
<b>IR</b>	Infrarrojo
<b>J</b>	Constante de acoplamiento
<b>LSO</b>	Laboratorio de Síntesis Orgánica
<b>M<sup>+</sup></b>	Ion molecular
<b>Me</b>	Metilo
<b>min</b>	Minutos
<b>mmol</b>	Milimoles
<b>mL</b>	Mililitros
<b>m/z</b>	Relación masa/carga

<b>NaOAc</b>	Acetato de sodio
<b>NaCO<sub>3</sub></b>	Carbonato de sodio
<b>NCI</b>	<i>National Cancer Institute</i>
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PDE2</b>	<i>Phosphodiesterase 2</i>
<b>PDGFR<math>\beta</math></b>	<i>Beta-type platelet-derived growth factor receptor</i>
<b>P.f.</b>	Punto de fusión
<b>Ph</b>	Fenilo
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>R<sub>f</sub></b>	Factor de retención
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Resonancia magnética nuclear de carbonos
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Resonancia magnética nuclear de protones
<b><i>t</i>-BuOK</b>	<i>tert</i> -butóxido de potasio
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>UV</b>	Ultravioleta
<b>UV-VIS</b>	Ultravioleta-visible
<b>UIS</b>	Universidad Industrial de Santander
<b>VEGFR-2</b>	<i>vascular endothelial growth factor 2</i>

**Título: Síntesis y caracterización de nuevas (*e*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2-onas\*****Autor:** Angie Alejandra Meléndez Méndez.\*\***Palabras claves:** 2-quinolona, chalcona, condensación de Claisen-Schmidt, síntesis de Friedländer.

Las quinolin-2(1*H*)-onas son compuestos heterocíclicos altamente valorados por su amplio espectro de actividad biológica. Dentro de sus múltiples derivados se encuentran compuestos que actúan como agentes antivirales, antibacterianos, anticancerígenos y antiinflamatorios, entre otros. El núcleo de la quinolin-2(1*H*)-ona también se ha utilizado en el desarrollo de moléculas que ejercen una potente acción sobre el sistema nervioso central, y que se utilizan en el tratamiento de la esquizofrenia. Para acceder a derivados de la quinolin-2(1*H*)-ona, uno de los métodos que comúnmente se utiliza es la síntesis de Friedländer. Con el propósito de expandir aún más los alcances de la síntesis de Friedländer y desarrollar entidades moleculares con potencial uso terapéutico, en el presente trabajo se describe, por primera vez, la síntesis efectiva y caracterización de la nueva serie de (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2(1*H*)-onas . La síntesis de las de (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2(1*H*)-onas se realizó en una secuencia de dos etapas, que incluyó, en primera instancia, la condensación de Claisen-Schmidt<sup>4</sup> de la 2-aminoacetofenona con ocho diferentes aldehídos aromáticos, lo que resultó en la generación de las correspondientes chalconas intermedias , y la ciclocondensación de éstas últimas con benzoilacetato de etilo en ácido acético glacial, condiciones de reacción que son las típicas de la síntesis de Friedländer (Esquema 1).

\*Trabajo de grado para optar el título de químico

\*\*Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica. Director: Alirio Palma Rodríguez, Ph.D. Co-director: Sergio Andrés Guerrero Pardo, Químico, *M.sc.*

**Title: Synthesis and characterization of new (*e*)-3-benzoyl-4-estrylquinolin-2-ones\*****Author:** Angie Alejandra Meléndez Méndez.\*\***Keywords:** 2-quinolone, chalcone, condensation of Claisen-Schmidt, synthesis of Friedländer.

Quinolin-2 (*1H*) -ones are heterocyclic compounds highly valued for their broad spectrum of biological activity. These compounds have exhibit biological activities as antiviral, antibacterial, anticancer and anti-inflammatory agents. The nucleus of quinolin-2 (*1H*) -one has also been used in the development of molecules that exert a potent action on the central nervous system, and which are used in the treatment of schizophrenia. In order to access to different derivatives of quinolin-2 (*1H*) -one, one of the most commonly used methods is the Friedländer synthesis. In order to expand the scope of Friedländer's synthesis and develop new molecules with potential therapeutic use, this paper describes, for the first time, the effective synthesis and characterization of the new series of (*E*)-3-benzoyl-4-styrylquinolin-2(*1H*)-ones. The synthesis of (*E*)-3-benzoyl-4-styrylquinolin-2 (*1H*) -ones was carried out in a two-step sequence, which included, in the first instance, the Claisen-Schmidt condensation of 2-aminoacetophenone with eight different aromatic aldehydes, which resulted in the generation of the corresponding intermediate chalcones, and the cyclocondensation of the former with ethyl benzoylacetate in glacial acetic acid, reaction conditions which are typical of the Friedländer synthesis (Scheme 1).

\*Paperwork required to obtain degree of Chemist title.

\*\*Science Faculty, Chemistry Department. Laboratory of Organic Synthesis. Director Alirio Palma Rodríguez, Ph.D. Co-director Sergio Andrés Guerrero Pardo, Chemist , *M.sc.*

## Introducción

Dentro de la amplia gama de moléculas orgánicas, los compuestos heterocíclicos ocupan un lugar preponderante debido a la gran variedad que existe de ellos, pero sobre todo porque han desempeñado un rol crucial en el diseño y desarrollo de nuevas entidades moleculares, que tienen como función principal la de cubrir muchas de las necesidades que demanda la sociedad actual. Pero son, quizás, los heterociclos nitrogenados los que más han llamado la atención de los químicos sintéticos, y, por lo tanto, los más estudiados, ya que son parte constitutiva de innumerables compuestos tanto de procedencia natural como sintética, que, en muchos casos, encontraron aplicaciones insustituibles en diferentes ámbitos de la actividad humana como, por ejemplo, en las industrias farmacéutica, agroquímica, de colorantes, de nuevos materiales, de nuevos catalizadores, y en la bioelectrónica, entre otras tantas.

Como parte integral de la miríada conocida de sistemas heterocíclicos nitrogenados, está el sistema de la quinolina y sus derivados parcialmente reducidos, compuestos éstos que han sido altamente valorados por su amplio espectro de actividades biológicas y por su omnipresencia en la naturaleza. Entre las actividades biológicas atribuidas a los compuestos quinolínicos se pueden citar la antimalárica, la antiinflamatoria, la antibacterial, la anticancerígena, la antileishmaniasis, la analgésica y la antituberculosa, entre otras tantas manifestaciones farmacológicas.

El potencial farmacológico inherente del sistema de la quinolina, es la razón principal por la cual es frecuentemente usado como horma o plantilla molecular por quienes se dedican al diseño y desarrollo de nuevas moléculas con arquitecturas novedosas, lo que paralelamente conlleva al desarrollo e implementación de nuevos y eficientes protocolos metodológicos para garantizar la síntesis de dichos compuestos de diseño, y así ampliar el número de sustancias con propiedades útiles que en el futuro podrían ser puestas al servicio, principalmente, de la medicina. Enmarcado dentro de este contexto, el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad Industrial de Santander (LSO), ha definido como el objeto de estudio del presente Trabajo de Grado el desarrollo de una ruta de síntesis basada en la reacción clásica de Friedländer para acceder a derivados no descritos del tipo (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2-ona, como una condición previa para iniciar el posterior estudio de su potencial actividad anticancerígena, en colaboración con el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos.

## 1. Estado del arte

### 1.1. Aspectos biológicos de las quinolinas y 2-quinolonas

La quinolina es un sistema heterocíclico que resulta de la fusión del anillo de benceno por la cara *b* del anillo de la piridina. Como ya se mencionó anteriormente, este heterociclo es de gran interés para la química medicinal y la industria farmacéutica, y es el núcleo base de fármacos que actúan como agentes antibacteriales, como es el caso de las fluoroquinolonas ciprofloxacina (**1**), moxifloxacina (**2**), esparfloxacina (**3**) y gatifloxacina (**4**), de antimaláricos, como la mefloquina (**5**), de antifúngicos, como el clioquinol (**6**), de antihelmínticos, como la oxamniquina (**7**), y de antiasmáticos, como el montelukast (**8**) (Figura 1) (Afzal et al., 2015; Kaur, Jain, Reddy, & Jain, 2010; Keri & Patil, 2014).

El cáncer es una enfermedad proliferativa que afecta a más de 25 millones de personas alrededor del mundo, provocando una marcada disminución de la calidad de vida, y generando enormes gastos a la salud pública de los países. Según la organización mundial de la salud (OMS), en el

año 2012, el cáncer fue la causa de aproximadamente 7 millones de muertes en el mundo, siendo esta enfermedad la sexta causa de defunciones en Colombia. Para hacer frente a este problema de salud pública, la quimioterapia ha sido la mejor alternativa durante mucho tiempo, pero dado los drásticos efectos secundarios que presentan los tratamientos actuales, se ha hecho imprescindible el desarrollo urgente de nuevos compuestos que sean capaces de inducir la muerte celular de manera selectiva y con el menor efecto secundario (“Colombia: WHO statistical profile. Country Statistics and Global Health Estimates, 1–2,” 2017). Entre los fármacos que se han desarrollado para la quimioterapia del cáncer, los derivados quinolónicos han jugado un papel trascendental.

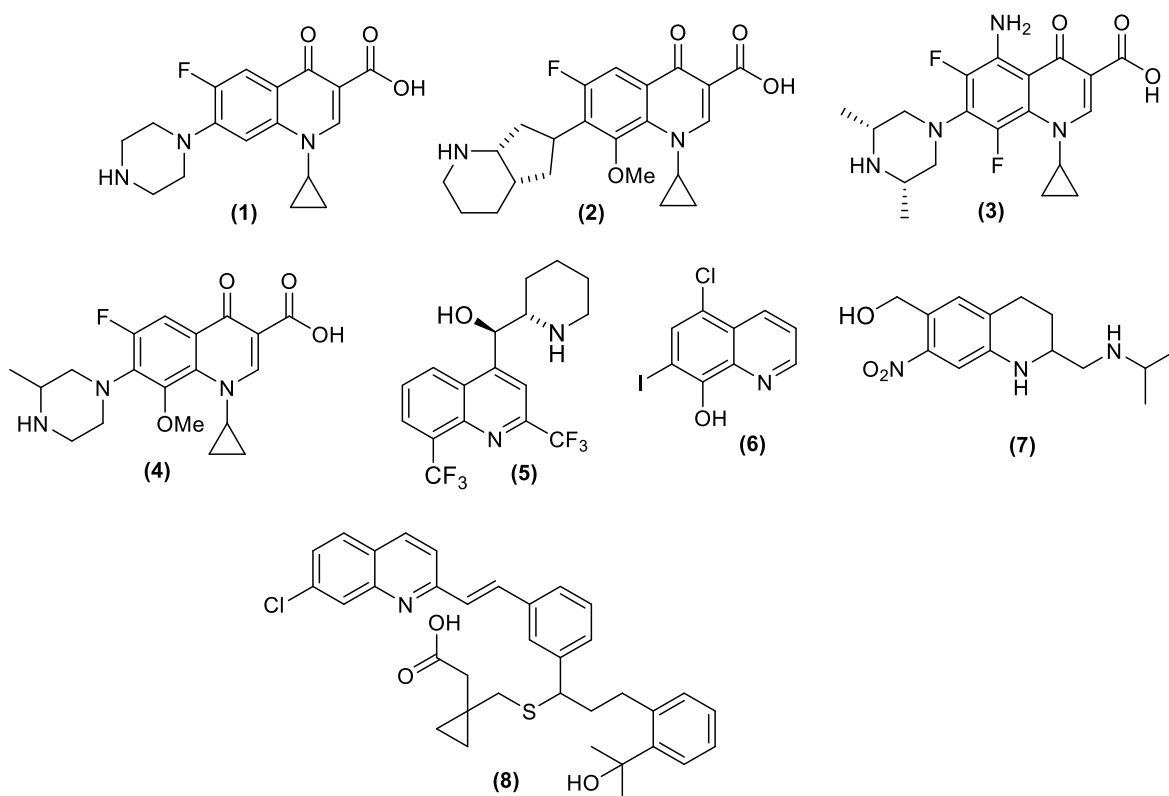


Figura 1. Ejemplos de compuestos quinolónicos de interés farmacológico

La camptotecina (**9**) es un ejemplo representativo de esta clase de agentes anticancerígenos potentes. Este compuesto es un alcaloide que fue aislado de la corteza y el tronco del árbol *Camptotheca acuminata*, en los años 60, y que ha servido de molécula modelo para el diseño y posterior desarrollo de derivados sintéticos vía la funcionalización dirigida del anillo quinolínico, sin afectar el resto de la molécula; así aparecieron el topotecán (**10**), el irinotecán (**11**) y el exatecán (**12**), (Figura 2), los cuales, al igual que su progenitor, ejercen su acción anticancerígena a través de la inhibición de la enzima topoisomerasa (Afzal et al., 2015).

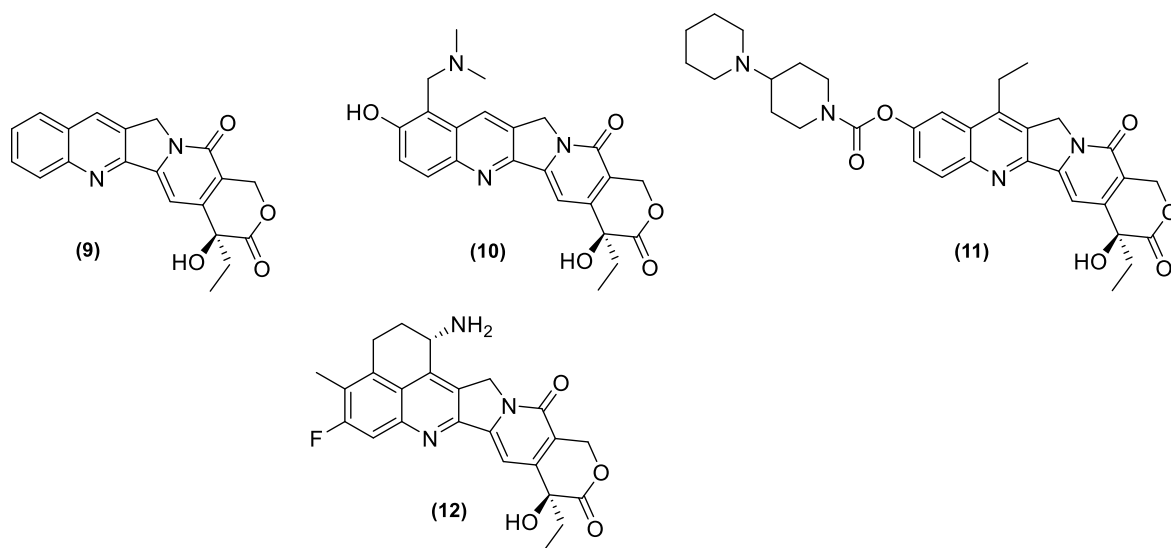


Figura 2. Compuestos quinolínicos utilizados en la quimioterapia del cáncer.

Otro problema de salud pública mundial es la malaria, una enfermedad causada por cuatro especies de parásitos protozoarios del género *Plasmodium*: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium*

*vivax*, *Plasmodium ovale* y *Plasmodium malarie*, cuyo vector de transmisión es el mosquito *Anopheles*.<sup>2</sup> Anualmente, se producen de 300 a 500 millones de casos clínicos, y mueren más de 1 millón de personas, de las cuales el 90% corresponde a niños menores de 5 años (“Malaria,” 2017). El tratamiento de la malaria se limita a la quimioterapia con unos pocos medicamentos seguros, sin embargo, los informes alarmantes sobre la resistencia emergente contra los fármacos existentes, ha llevado al desarrollo e introducción en el mercado de nuevas drogas. Dentro de los fármacos desarrollados a lo largo del siglo XX para tratar esta enfermedad, se encuentra la quinina (13) y algunos otros medicamentos creados sobre la base del andamiaje molecular de este alcaloide, como es el caso de la cloroquina (14) (el medicamento que más se prescribe), la primaquina (15) y la amodiaquina (16) (Figura 3) (Kaur et al., 2010; LaMontagne M., Blumbergs, P.; Strube, 1982; Singh, Kaur, Chibale, & Balzarini, 2013).

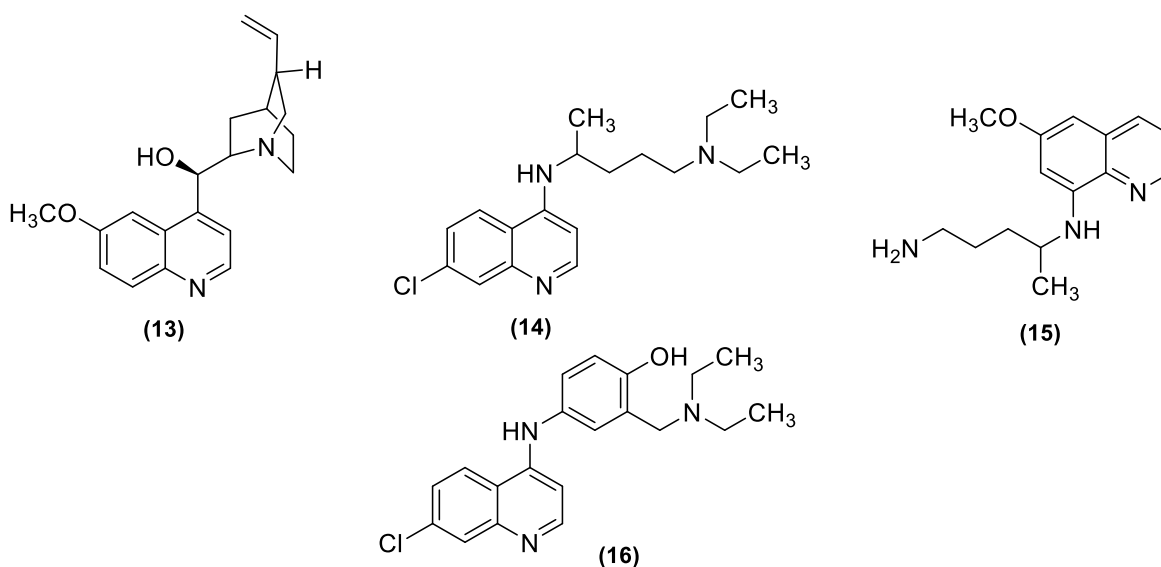


Figura 3. Compuestos quinolónicos utilizados en la quimioterapia de la malaria.

Al igual que los derivados quinolínicos, los derivados de la 2-quinolona (en sus formas aromática y reducida) también se posicionaron firmemente en la química medicinal y en la industria farmacéutica, ya que constituyen el armazón molecular central de un significativo número de moléculas con perfiles farmacológicos prominentes, dentro de las cuales se encuentran agentes antibacteriales, antipsicóticos, antiinflamatorios, antiulcerosos, cardiotónicos, anticancerígenos, antioxidantes, y antiplaquetarios, entre otras (Abonia et al., 2012; Al-bayati, Ahamad, & Ahamed, 2015; Alabaster et al., 1989; Chung & Woo, 2001; L. Huang, Hsieh, Teng, & Lee, 1998; Joseph, B.; Darro, F.; Béhard, A.; Collignon, F.; Decaestecker, C.; Frydman, A.; Guillaumet, G.; Kiss, 2002). Sin embargo, de los fármacos desarrollados, sólo el aripiprazol (**17**) y el brexpiprazol (**18**) (Figura 4) han sido aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos (“Drug & Drug Target Database,” 2017a, “Drug & Drug Target Database,” 2017b). Estos dos medicamentos actúan como agentes antipsicóticos, y se prescriben para tratar la esquizofrenia, una enfermedad que afecta funciones cerebrales vitales como el pensamiento, la percepción de la realidad, las emociones y la conducta. Otro fármaco reconocido es la vesanarinona (**19**), un agente cardiotónico que mejora el rendimiento ventricular en pacientes con alto grado de insuficiencia cardiaca, pero, debido a que produce un efecto adverso potencialmente grave, como lo es la neutropenia, su uso clínico ha sido restringido (Cohn, J. N.; Goldstein, S. O.; Greenberg, B. H.; Lorell, B. H.; Bourge, R. C.; Jaski, B. E.; Gottlieb, S. O.; Mcgrew, F.; Demets, D. L.; Whit, 1998; Luca et al., 2004).

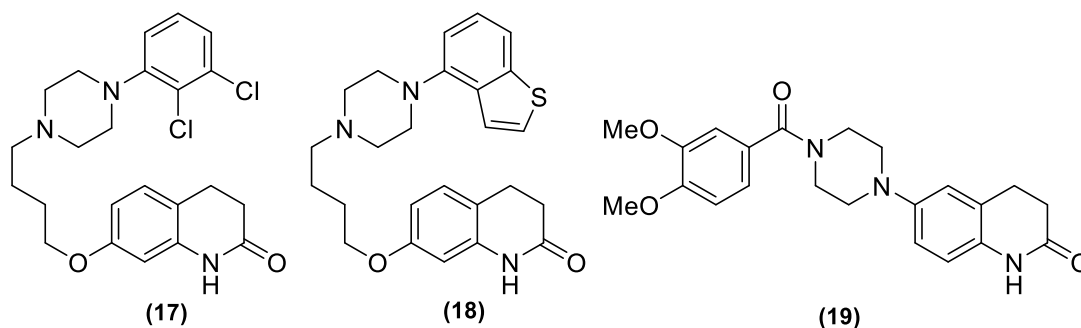


Figura 4. Ejemplos de fármacos derivados de la tetrahidro-2(2H)-quinolona de uso clínico.

Como ejemplos de agentes anticancerígenos centrados en el anillo de la 2-quinolona, se pueden citar los compuestos **(20)**–**(22)**, (Figura 5). El primero representa un potente inhibidor de la fosforilación de las tirosinas quinasas receptoras de VEGFR-2, FGFR-1 y PDGFR $\beta$ , las cuales están implicadas en la formación y mantenimiento vascular de tumores, así como en la metástasis y el crecimiento de los mismos (Renhowe et al., 2009). La molécula **(21)** presentó una potente actividad frente a 50 líneas de células tumorales, siendo las líneas de colon (HCT-116) y melanoma (LOX-IMVI) las más sensibles, razón por la cual, esta molécula fue seleccionada para posteriores ensayos *in vivo* en el NCI de los Estados Unidos (Abonia et al., 2012). El compuesto **(22)** demostró ser un potente agente inhibitorio de la migración de células cancerígenas en ratones, no es tóxico, y, adicionalmente, presentó una actividad sinérgica positiva *in vivo* contra la línea celular de cáncer de mama MXT al combinarse con fármacos tales como el etopósido (ETO) y la doxorubicina (DOX), lo que representa una alternativa terapéutica potencial en el tratamiento de esta enfermedad (Joseph, B.; Darro, F.; Béhard, A.; Collignon, F.; Decaestecker, C.; Frydman, A.; Guillaumet, G.; Kiss, 2002).

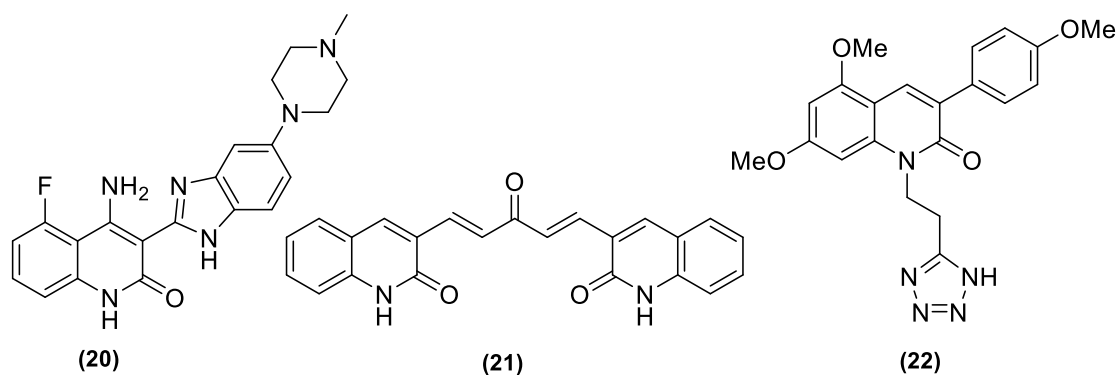


Figura 5. Derivados de la 2-quinolona con actividad anticancerígena.

## 1.2. Métodos de construcción del núcleo de la quinolina y 2-quinolona

El amplio espectro de actividad biológica que presentan los derivados quinolínicos ha sido el motor que ha impulsado el desarrollo de metodologías sencillas y eficientes para acceder a estos compuestos, entre las cuales se encuentran las reacciones clásicas de Skraup–Doebner–Von Miller (Denmark & Venkatraman, 2006; Wu, Liu, Li, & Wang, 2006), Pfitzinger (Knight, Porter, & Calaway, 1944), Conrad–Limpach (Heindel, N.; Bechara, I.; Kennewell, P.; Molnar, J.; Ohnmacht, C.; Lemke, S.; Lemke, 1968), Friedländer (Zhang & Wu, 2007), y la de Combes (Plaskon et al., 2008), entre otras.

Por las mismas razones, es decir, por su potencial farmacológico reconocido, de los métodos desarrollados para acceder a derivados de la 2-quinolona se pueden citar la síntesis de Knorr catalizada por ácidos (Marull, Lefebvre, & Schlosser, 2004), la reacción de Heck (Cortese, N. A.; Ziegler, C.; Hrnjez, 1978), la reacción de Diels–Alder (C. Huang & Chang, 2008), ciertas

reacciones intermoleculares en tándem (Mai, Wang, Xiao, Mao, & Lu, 2015), y, nuevamente, la reacción de Friedländer (Jia, Dong, Tu, & Wang, 2007).

De las metodologías anteriormente mencionadas y que se utilizan para llevar a cabo la construcción de los anillos de la quinolina y la 2-quinolona, sólo se hará énfasis en los aspectos principales de la reacción de Friedländer, por ser la que guarda una relación directa con este Trabajo de Grado. Esta reacción consiste en una ciclocondensación promovida por ácidos o bases entre *o*-aminoaril cetonas sustituidas (**23**) y aldehídos o cetonas apropiadamente sustituidos (**24**), u otro compuesto carbonílico que posea un grupo metilénico reactivo en posición alfa (Jia et al., 2007; Marull et al., 2004).

A pesar de que la reacción de Friedländer se conoce hace más de 100 años, su mecanismo aún no se ha establecido completamente. Sin embargo, se han postulado dos posibles rutas por las que puede transcurrir esta ciclocondensación (Cheng, C.; Yan, 1982; Marco, M.; Pérez, E.; Samadi, A.; Carreiras, M. C.; Soriano, 2009). Como se observa en el Figura 6, la ruta **a** supone la condensación aldólica entre (**23**) y (**24**) con generación del intermediario (**25**), el cual, a continuación, se ciclocondensa y produce la correspondiente quinolina (**27**). La ruta alterna **b** supone la generación inicial de la base de Schiff (**26**), la cual, al encontrarse en equilibrio con su tautómero enamina, sufre una reacción de ciclodeshidratación y produce (**27**).

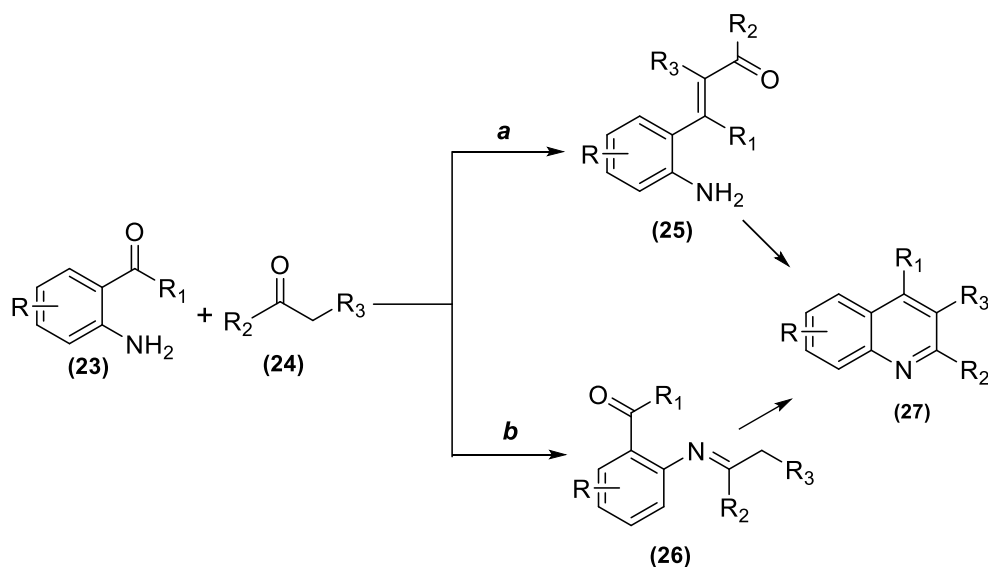


Figura 6. Mecanismos simplificados propuestos de la reacción de Friedländer.

Un ejemplo representativo del uso de la reacción de Friedländer para preparar derivados de la quinolina, es el reportado por Ghassamipour y Sardarian (Ghassamipour & Sardarian, 2009), quienes a partir de la 2-aminobenzofenona (**28**) y el éster acetoacético (**29**) en medio acuoso, y en la presencia del ácido dodecil-fosfórico (DPA) como catalizador, obtuvieron la quinolina 2,3,4-trisustituida (**30**) (Figura 7).

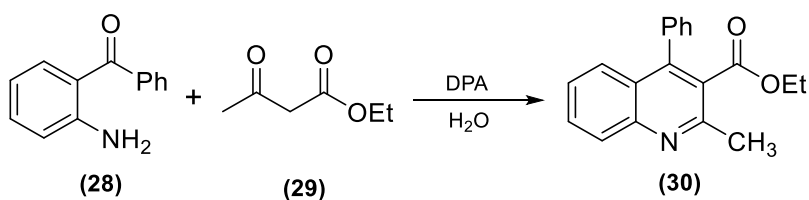


Figura 7. Síntesis de la quinolina 2,3,4-trisustituida (**30**) reportada por Ghassamipour y Sardarian.

Por otro lado, se han reportado estudios del efecto de diferentes catalizadores mesoporosos ácidos y básicos sobre el control de la quimioselectividad en la reacción de Friedländer entre las

*o*-aminoaril cetonas (**31**) y el éster acetoacético (**29**). Dichos estudios revelaron que los catalizadores mesoporosos de carácter ácido favorecen la formación del anillo de la quinolina, mientras que los catalizadores básicos hacen el proceso más selectivo hacia la generación del anillo de la 2-quinolona. Este comportamiento se puede observar en los dos ejemplos que se ilustran en el Esquema 3, en los que la reacción es catalizada por los materiales mesoporosos ácidos SBA-15/APS y MCM-41-Al-SBA-15, y los básicos SBA-15/AP y MCM-41-MAP, y en los que cada producto esperado se obtiene con diferentes porcentajes de rendimiento, que dependen de las características del catalizador. Los autores de estos estudios proponen que la formación de las 2-quinolonas (**33**) y (**34**) se realiza a través de la condensación inicial entre el grupo amino de (**31**) y la función éster de (**29**), es decir, a través de una ruta análoga a la ruta *b* del Figura 8 (Domínguez-fernández, López-sanz, Pórez-mayoral, & Bek, 2009; López-sanz et al., 2012).

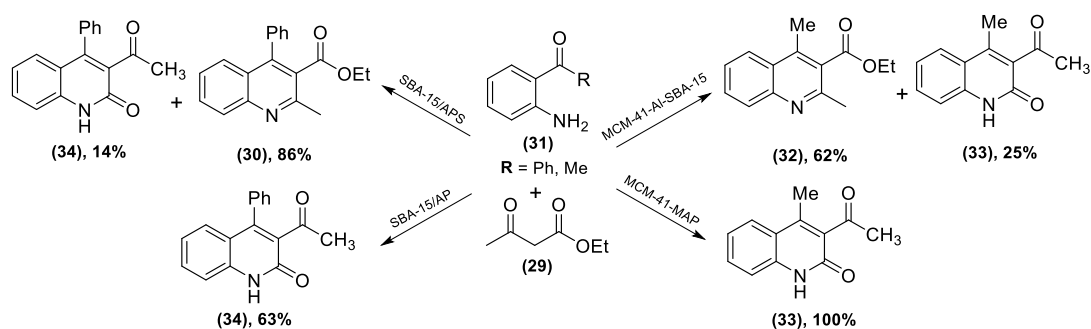


Figura 8. Síntesis de quinolinas y 2-quinolonas promovida por catalizadores mesoporosos de naturaleza ácida y básica.

Otro ejemplo que ilustra la manera como se puede realizar la reacción de Friedländer, es el reportado por *Jia* y colaboradores (Jia et al., 2007), quienes, en condiciones libres de disolvente y calentamiento con irradiación de microondas, obtuvieron selectivamente la serie de 2-quinolonas

3,4-disustituidas (**37**) a partir de las *o*-aminoacetofenonas (**35**) y los 1,3-dicarbonílicos (**36**) (Figura 9); en este caso, las autores utilizaron cloruro de cerio como catalizador de la reacción.

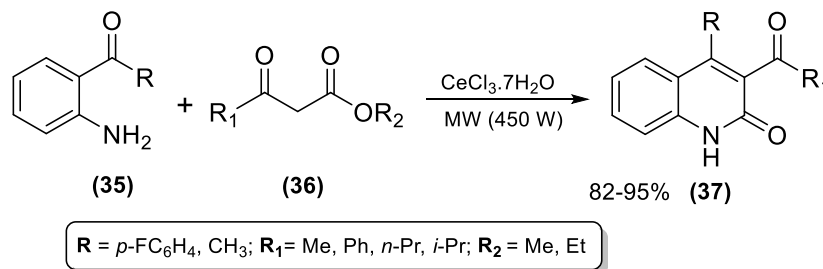


Figura 9. Síntesis de Friedländer promovida por microondas.

También en condiciones libres de disolvente, pero en la presencia del catalizador heteropoliácido  $\text{H}_6[\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}]$ , a partir de la 2-aminoacetofenona (**35**) y el benzoilacetato de etilo (**36**), Heravi y colaboradores (Ecjhao, Heravi, Haj, Baghernejad, & Bamoharram, 2010) realizaron la síntesis quimioselectiva de la quinolina (**38**), la cual fue obtenida con un rendimiento del 91% (Figura 10).

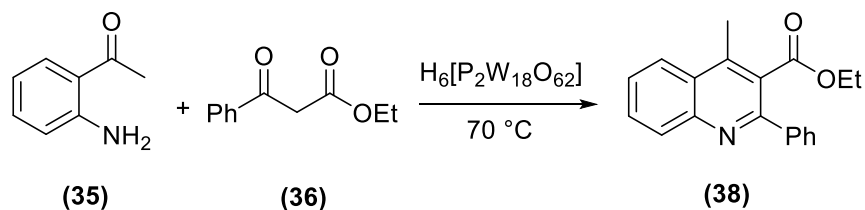


Figura 10. Síntesis de Friedländer promovida por el catalizador heteropoliácido  $\text{H}_6[\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}]$ .

### 1.3. Síntesis e importancia de las 2-piridonas sustituidas con el fragmento estirilo o fragmentos análogos

Partiendo del hecho de que las 2-quinolonas se caracterizan porque poseen un amplio espectro de actividad biológica, no resulta difícil, entonces, suponer que el diseño y desarrollo de novedosos compuestos basados en este sistema heterocíclico representaría una buena alternativa para incrementar la despesa de moléculas que podrían encontrar aplicaciones útiles, especialmente, en la medicina. Por esta razón, en el presente Trabajo de Grado se planteó la posibilidad de abordar la síntesis de 2-quinolonas funcionalizadas en la posición 4 con un fragmento estirilo, compuestos para los cuales la información reportada en la literatura especializada es muy escasa. De los pocos trabajos encontrados durante la exhaustiva revisión bibliográfica que se realizó, está el reportado por Xiong y colaboradores (Xiong, Zhang, Zhang, & Liu, 2007), quienes haciendo uso de la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts promovida por un ácido de Lewis, llevaron a cabo la síntesis de las (*E*)-4-estiril-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-onas (**40**) a partir de las (*E*)-1-(1-hidroxi-3-arillalil)-*N*-arilciclopropano-1-carboxamidas (**39**) (Figura 11).

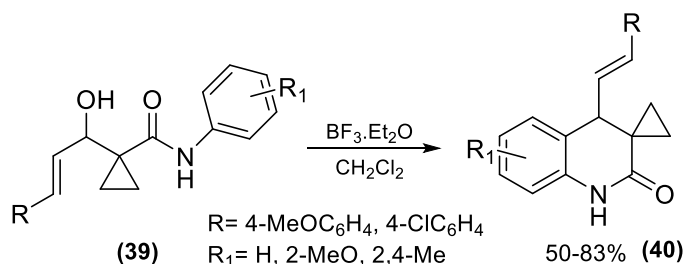


Figura 11. Síntesis de 4-estiril-3,4-dihidroquinolin-2-onas vía la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts.

Un segundo trabajo es el reportado por *De Leon* y colaboradores (*De Leon, P.; Egbertson, M.; Hills, I.; Johnson, 2010*), en el año 2010, que fue dedicado a la síntesis multi-etapas de la 2-quinolona (**45**) sustituida en C-4 con un fragmento 2-(piridin-2-il)vinilo, isómero del fragmento estirilo, con el fin de evaluar su actividad como agente antipsicótico. Los autores encontraron que este compuesto presenta una buena actividad en la inhibición de la fosfodiesterasa PDE2, un enzima que cataliza la reacción de hidrólisis del fosfato cíclico del *cAMP* y *cGMP*, los cuales están involucrados en procesos del sistema nervioso central tales como la transcripción génica, la supervivencia de neuronas dopaminérgicas, la regulación de la respuesta a neurotransmisores, y en procesos de aprendizaje y memoria, entre otros tantos. En el Figura 12 se muestra cada una de las transformaciones químicas que los autores utilizaron para llegar al producto de interés (**45**) a partir de la bromoisatina (**41**).

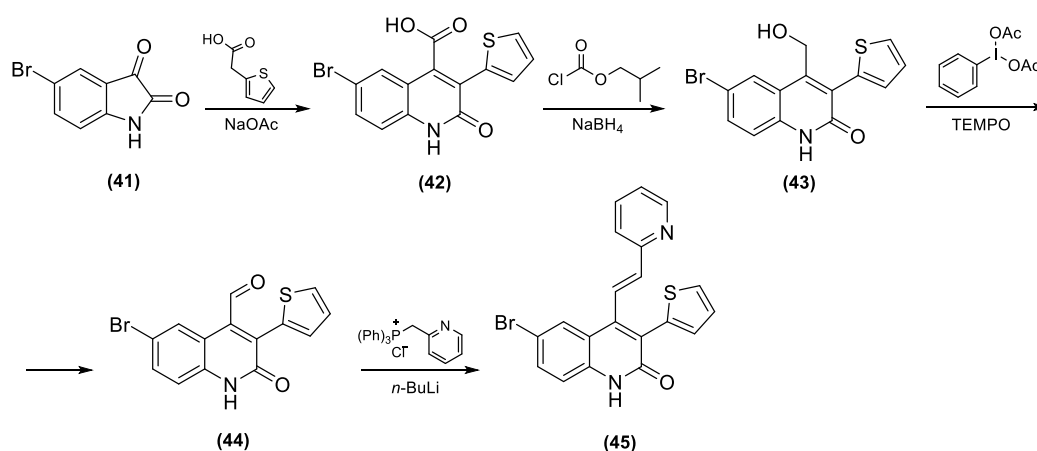


Figura 12. Síntesis de la 2-quinolona (**45**) reportada por *De Leon* y colaboradores

El tercer y último trabajo que se encontró fue el reportado por *Jung* y colaboradores (*Jung, J.; Lee, N.; Park, H.; Park, S. J.; Choi, 2015*), en el año 2015, cuyo objetivo principal fue la síntesis complicada y multi-etapas de la 3-estirilquinolin-2-ona (**51**), para ser evaluada como un inhibidor de la amiloidogénesis de las proteínas WT-TTR y V30M-TTR. La amiloidogénesis implica el

plegamiento anormal de proteínas en una conformación tóxica que culmina en la formación y deposición de fibras amiloides, proceso que es considerado la causa principal de varias patologías que afectan a la salud humana tales como la diabetes tipo II, las cataratas, la diálisis renal, y desordenes neurodegenerativos como las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer, entre otras patologías. En el Figura 13 se resumen las transformaciones químicas que los autores realizaron para acceder al producto de interés a partir del *meta*-acetilaminofenol (**46**).

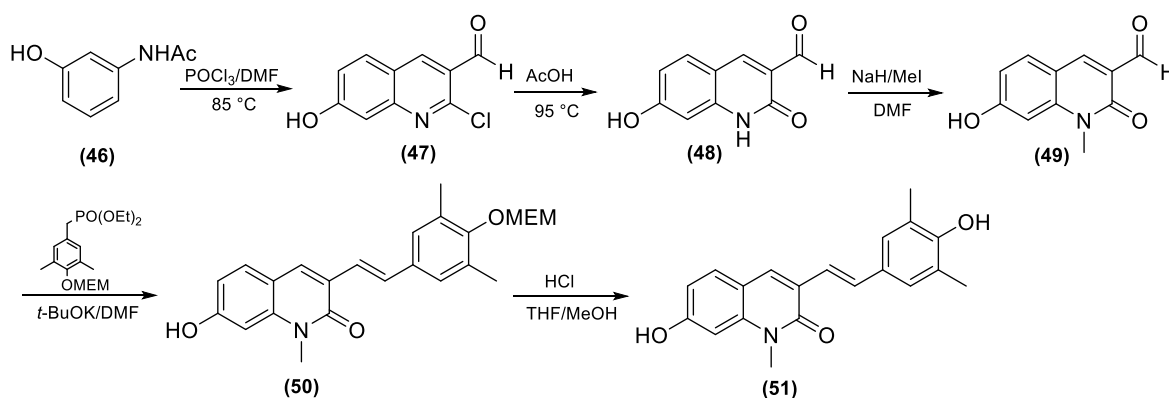


Figura 13. Síntesis multi-etapas de la 2-quinolona (**51**) con un fragmento estirilo en la posición C-3.

## 2. Planteamiento del problema

De todo lo expuesto en la revisión bibliográfica quedó claro que el núcleo de la 2-quinolona ha despertado un especial interés entre los investigadores que se dedican a la síntesis orgánica y a la

química medicinal. También se constató que no existe información de carácter sintético y biológico relacionada con los compuestos que fueron el objeto de estudio de este Trabajo de Grado, y que los escasos análogos que están descritos en la literatura fueron sintetizados por rutas de síntesis muy complejas o a partir de materia prima de difícil acceso, pero en ningún caso a través de la reacción de Friedländer. En correspondencia con lo anterior, y con miras a extender los alcances de la reacción de Friedländer y así crear mayor diversidad estructural en el anillo de la 2-quinolona, y, por ende, moléculas nuevas que podrían ser de gran interés para la química medicinal, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica se planteó como objeto principal de estudio el desarrollo de una ruta de síntesis alterna, sencilla y económica en términos atómicos para funcionalizar las posiciones C-3 y C-4 del anillo de la 2-quinolona con los fragmentos benzoilo y estirilo del tipo (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2-ona.

En correspondencia con lo anterior, en este Trabajo de Grado se da una respuesta positiva al interrogante que fue formulado al inicio de la investigación de la siguiente manera: ¿Es viable y razonable utilizar las chalconas derivadas de la 2-aminoacetofenona y aldehídos aromáticos como precursores idóneos para realizar la síntesis de (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2-onas a través de la reacción de Friedländer?.

El anterior planteamiento del problema se entiende mejor al analizar la progresiva conexión y/o desconexión de las estructuras que aparecen en el Esquema retrosintético 9, el cual fue diseñado sobre la base de la hipótesis que se pretendía demostrar, es decir, que las chalconas **2** son sustratos

idóneos para realizar la síntesis efectiva de la nueva serie de (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2-onas **3**, y que la ruta de síntesis propuesta es más flexible y versátil que las existentes.

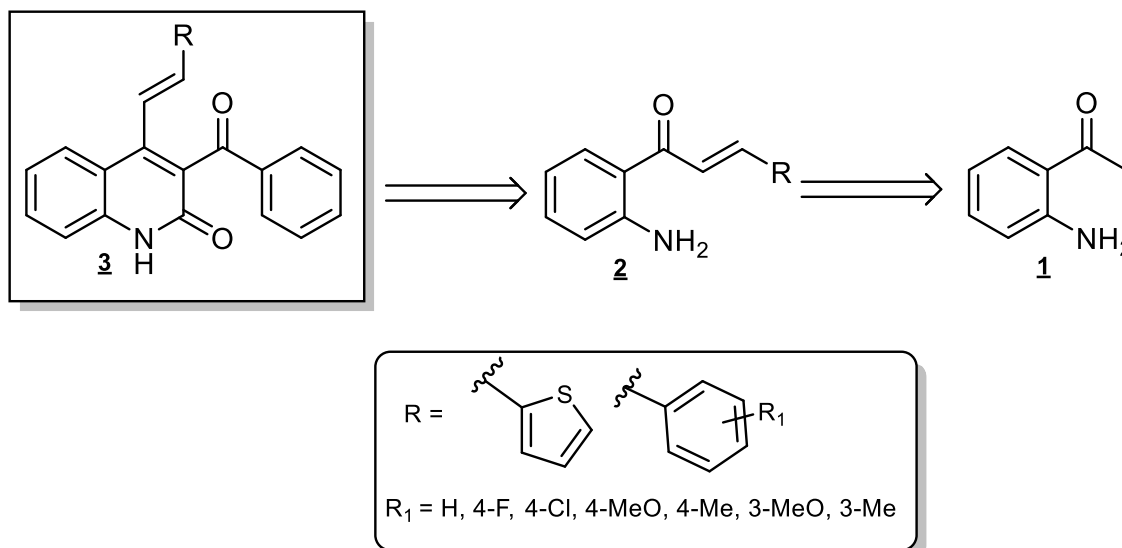


Figura 14. Retrosíntesis de los productos diseñados.

La presente investigación quedó plenamente justificada sobre la base de los siguientes hechos:

1. Las rutas de síntesis existentes para acceder a análogos de los compuestos diseñados y sintetizados en este Trabajo de Grado son en extremo dispendiosas, y utilizan, además, productos de partida que son caros y de difícil acceso sintético.
2. La ruta de síntesis que se desarrolló es mucho más sencilla, menos dispendiosa, utiliza reactivos de partida comercialmente accesibles, y garantizan, además, una adecuada funcionalización de los productos intermedios y finales.

3. Los compuestos diseñados no están descritos en la literatura, por lo que la descripción de su síntesis, así como la de sus propiedades físico-químicas y espectroscópicas allanarán, en parte, el vacío de información que existe sobre esta clase de compuestos.
  
4. Los productos sintetizados pueden ser portadores de un alto potencial biológico, pues se trata de nuevos motivos estructurales que contienen el núcleo farmacofórico de la 2-quinolona, por lo que se prevé el estudio de su actividad anticancerígena en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos.

### 3. Objetivos

#### 3.1. Objetivo general

Desarrollar una ruta de síntesis basada en la reacción de Friedländer para acceder a derivados no descritos del tipo (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2-ona.

#### 3.2. Objetivos específicos

- ❖ Preparar los precursores estratégicos (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-onas **2**.
- ❖ Obtener las nuevas (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2(*1H*)-onas **3**.
- ❖ Realizar la completa caracterización estructural de todos los productos intermedios y finales.
- ❖ Promover el estudio de la actividad anticancerígena de los productos finales en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos.

#### 4. Parte experimental

Los reactivos y disolventes utilizados en la preparación de todos los compuestos intermedios y finales fueron de grado para síntesis, de las marcas Merck, Sigma-Aldrich, J.T. Baker y Alfa Aesar. El control del avance de las reacciones se verificó por cromatografía en capa fina (CCF), sobre cromatoplasmas de sílica gel 60 F<sub>254</sub> soportada sobre aluminio de la casa fabricante Merck, las cuales se visualizaron en una cámara de revelado Spectroline UV-VIS Model CM-10 ( $\lambda = 366$  y  $254$  nm), o se revelaron con vapores de yodo (I<sub>2</sub>) y/o solución etanólica de ácido fosfomolibdico.

La purificación de los productos obtenidos en las diferentes etapas de la síntesis se realizó por cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria gel de sílice (70–230 y 230–400 Mesh) y como eluentes, mezclas de heptano–acetato de etilo. Las fracciones de los productos aislados se concentraron en un rotoevaporador Büchi R–200 conectado a un sistema de vacío Büchi V–700. Los puntos de fusión (no corregidos) de los compuestos sólidos se determinaron en un fusiómetro Mel–Temp 1201D, y los valores se reportaron como el promedio de tres determinaciones consecutivas.

Los espectros IR de los compuestos sintetizados fueron obtenidos en un espectrofotómetro BRUKER TENSOR II en un módulo de platino ATR. La toma de los cromatogramas y espectros

de masas se realizó en un cromatógrafo de gases HP5890 serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP5972 (70 eV), en el Laboratorio de Cromatografía de la UIS, y en un equipo Bruker Amazon X acoplado a un detector selectivo de masas de trampa iónica de baja resolución (ESI-MS), en el Laboratorio de Espectrometría de Masas de la UIS.

Los espectros unidimensionales de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , así como los bidimensionales de correlación heteronuclear (HMBC) fueron registrados en un espectrómetro BRUKER AVANCE III-400, utilizando cloroformo ( $\text{CDCl}_3$ ) y/o dimetilsulfóxido ( $\text{DMSO}-d_6$ ) deuterados como disolventes y estándares internos, en el Laboratorio de RMN de la UIS.

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

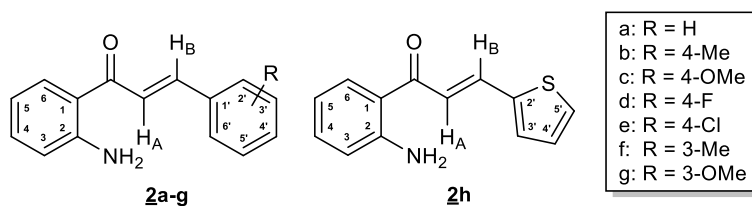


Figura 15. Estructura general de las chalconas **2a-h**.

#### Metodología general

En tubos de un sintetizador en paralelo se mezclaron la 2-aminoacetofenona (8.29 mmol), los correspondientes aldehídos (12.44 mmol) e hidróxido de potasio (12.44 mmol) en 6 mL de una mezcla 5:1 (v/v) de etanol/agua. Se sellaron los tubos y, a continuación, cada mezcla se calentó a 40°C durante 8–16 horas en agitación constante. Transcurrido este tiempo, los sólidos formados

en los crudos de reacción (derivados **2a,b**, **2d,e** y **2h**) se filtraron en un embudo capa-filtrante, se lavaron con agua (3 x 10 mL) y luego con etanol (2 x 10 mL), después de lo cual fueron secados al vacío. Para los compuestos **2c**, **2f** y **2g**, sus masas de reacción fueron tratadas con una solución concentrada de HCl hasta alcanzar un pH= 7, y posteriormente extraídas con diclorometano (3 x 50 mL); los extractos orgánicos se lavaron con suficiente agua y luego se depositaron en un erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro. Finalmente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y los residuos orgánicos fueron purificados por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando como eluente una mezcla de heptano-acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (10:1 a 5:1).

**4.1.1. (E)-1-(2-Aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona 2a.** De 1.00 mL (8.23 mmol) de la 2-aminoacetofenona, 1.26 mL (12.35 mmol) de benzaldehído y 0.69 g (12.35 mmol) de hidróxido de potasio, y después de 13 horas de reacción, se obtuvieron 1.10 g (4.94 mmol, 60%) de la chalcona **2a**, C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO (223.28 g/mol), como un sólido amarillo, **P.F.** 71–73 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.25 (16% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  3442 (N–H), 3379 (N–H), 1640 (C=O), 1613 (C=C<sub>vinílico</sub>), 1572 (C=C<sub>aromático</sub>), 1338 (C–N), 974 (=C–H<sub>vinílico</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  6.33 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.70 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H, 3–H), 6.68–6.72 (m, 1H, 5–H), 7.30 (ddd, *J* = 8.5, 7.1, 1.5 Hz, 1H, 4–H), 7.37–7.44 (m, 3H, 3'–H, 5'–H, 4'–H), 7.62 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H<sub>AC</sub>=), 7.62–7.65 (m, 2H, 2'–H, 6'–H), 7.75 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, =CH<sub>B</sub>), 7.87 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H, 6–H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  115.9 (3–C), 117.3 (5–C), 119.1 (1–C), 123.2 (H<sub>AC</sub>=), 128.3 (2'–C, 6'–C), 128.9 (3'–C, 5'–C), 130.1 (4'–C), 131.0 (6–C), 134.3 (4–C), 135.3 (1'–C), 143.0 (=CH<sub>B</sub>), 151.0 (2–C), 191.73 (C=O). **CG–EM (IE, 70 eV):** *m/z* (%) 223 (M<sup>+</sup>, 40), 222 (59), 146 (100), 120 (9), 92 (12), 65 (10), 194 (7).

**4.1.2. (E)-1-(2-Aminofenil)-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona 2b.** De 1.00 mL (8.23 mmol) de la 2-aminoacetofenona, 1.45 mL (12.35 mmol) de 4-metilbenzaldehído y 0.69 g (12.35 mmol) de hidróxido de potasio, y después de 13 horas de reacción, se obtuvieron 1.25 g (5.27 mmol, 62%) de la chalcona 2b, C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO (237.30 g/mol), como un sólido amarillo, **P.F.** 81–83 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.25 (16% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  3426 (N–H), 3315 (N–H), 1643 (C=O), 1613 (C=C<sub>vinílico</sub>), 1571 (C=C<sub>aromático</sub>), 1336 (C–N), 978 (=C–H<sub>vinílico</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  2.39 (s, 3H, 4'–CH<sub>3</sub>), 6.32 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.68–6.72 (m, 2H, 3–H, 5–H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 3'–H, 5'–H), 7.29 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H, 4–H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2'–H, 6'–H), 7.58 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H<sub>A</sub>C=), 7.73 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH<sub>B</sub>), 7.87 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H, 6–H). **RMN<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  21.5 (4'–CH<sub>3</sub>), 115.9 (3–C), 117.3 (5–C), 119.2 (1–C), 122.1 (H<sub>A</sub>C=), 128.3 (2'–C, 6'–C), 129.7 (3'–C, 5'–C), 131.0 (6–C), 132.5 (1'–C), 134.2 (4–C), 140.5 (4'–C), 143.1 (=CH<sub>B</sub>), 151.0 (2–C), 191.8 (C=O). **CG–EM (IE, 70 eV):** *m/z* (%) 237 (M<sup>+</sup>, 47), 236 (88), 146 (100), 120 (9), 92 (12), 65 (12).

**4.1.3. (E)-1-(2-Aminofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona 2c.** De 1.00 mL (8.23 mmol) de la 2-aminoacetofenona, 1.50 mL (12.35 mmol) de 4-metoxi-benzaldehído y 0.69 g (12.35 mmol) de hidróxido de potasio, y después de 8 horas de reacción, se obtuvieron 1.23 g (4.85 mmol, 60%) de la chalcona 2c, C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (253.30 g/mol), como una pasta amarilla. **R<sub>f</sub>** = 0.25 (16% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  3453 (N–H), 3326 (N–H), 1641 (C=O), 1608 (C=C<sub>vinílico</sub>), 1570 (C=C<sub>aromático</sub>), 1335 (C–N), 976 (=C–H<sub>vinílico</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3.85 (s, 3H, 4'–OCH<sub>3</sub>), 6.30 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.68–6.72 (m, 2H, 3–H, 5–H), 6.91–6.95 (m, 2H, 3'–H, 5'–H), 7.28 (ddd, *J* = 8.5, 7.1, 1.6 Hz, 1H, 4–H), 7.50 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H<sub>A</sub>C=), 7.57–7.61 (m, 2H, 2'–H, 6'–H), 7.72 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH<sub>B</sub>), 7.86 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H,

6-H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55.4 (4'-OCH<sub>3</sub>), 114.4 (3'-C, 5'-C), 115.9 (5-C), 117.3 (3-C), 119.3 (1-C), 120.8 (H<sub>A</sub>C=), 128.0 (1'-C), 130.0 (2'-C, 6'-C), 130.9 (6-C), 134.1 (4-C), 142.8 (=CH<sub>B</sub>), 150.9 (2-C), 161.3 (4'-C), 191.8 (C=O). **CG-EM (IE, 70 eV):** *m/z* (%) 253 (M<sup>+</sup>, 61), 252 (100), 146 (97), 120 (9), 92 (14), 65 (1).

**4.1.4. (E)-1-(2-Aminofenil)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona 2d.** De 1.00 mL (8.23 mmol) de la 2-aminoacetofenona, 1.33 mL (12.35 mmol) de 4-fluorobenzaldehído y 0.69 g (12.35 mmol) de hidróxido de potasio, y después de 14 horas de reacción, se obtuvieron 1.35 g (5.60 mmol, 72%) de la chalcona 2d, C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>FNO (241,27 g/mol), como un sólido amarillo, **P.F.** 87–89°C. **R<sub>f</sub>** = 0.23 (16% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):**  $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$  3460 (N-H), 3306 (N-H), 1641 (C=O), 1610 (C=C<sub>vinílico</sub>), 1563 (C=C<sub>aromático</sub>), 1339 (C-N), 982 (=C-H<sub>vinílico</sub>). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6.33 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.69 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H, 3-H), 6.70 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.2 Hz, 1H, 5-H), 7.07–7.13 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.30 (ddd, *J* = 8.5, 7.1, 1.5 Hz, 1H, 4-H), 7.54 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H<sub>A</sub>C=), 7.59–7.64 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.70 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, =CH<sub>B</sub>), 7.85 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H, 6-H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  115.9 (5-C), 116.0 (d, *J* = 21.9 Hz, 3'-C, 5'-C), 117.4 (3-C), 118.9 (1-C), 122.9 (H<sub>A</sub>C=), 130.1 (d, *J* = 8.7 Hz, 2'-C, 6'-C), 131.0 (6-C), 131.5 (1'-C), 134.4 (4-C), 141.6 (=CH<sub>B</sub>), 151.0 (2-C), 163.8 (d, *J* = 250.9 Hz, 4'-C), 191.5 (C=O). **CG-EM (IE, 70 eV):** *m/z* (%) 241 (M<sup>+</sup>, 47), 240 (76), 212 (5), 146 (100), 120 (16), 92 (14), 65 (12).

**4.1.5. (E)-1-(2-Aminofenil)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona 2e.** De 1.00 mL (8.23 mmol) de la 2-aminoacetofenona, 1.74 g (12.35 mmol) de 4-cloro-benzaldehído y 0.69 g (12.35

mmol) de hidróxido de potasio, y después de 13 horas de reacción, se obtuvieron 1.61g (6.25 mmol, 76%) de la chalcona **2e**, C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO (257,72 g/mol), como un sólido amarillo, **P.F.** 95–97 °C. **R<sub>f</sub>**= 0.23 (16% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  3463 (N–H), 3296 (N–H), 1640 (C=O), 1608 (C=C<sub>vinílico</sub>), 1565 (C=C<sub>aromático</sub>), 1337 (C–N), 985 (=C–H<sub>vinílico</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  6.34 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.68–6.72 (m, 2H, 3–H, 5–H), 7.30 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H, 4–H), 7.36–7.40 (m, 2H, 3'–H, 5'–H), 7.54–7.58 (m, 2H, 2'–H, 6'–H), 7.58 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H<sub>A</sub>C=), 7.68 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, =CH<sub>B</sub>), 7.84 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H, 6–H). **RMN <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  115.9 (5–C), 117.4 (3–C), 118.9 (1–C), 123.6 (H<sub>A</sub>C=), 129.2 (3'–C, 5'–C), 129.4 (2'–C, 6'–C), 131.0 (6–C), 133.8 (1'–C), 134.5 (4–C), 135.9 (4'–C), 141.4 (=CH<sub>B</sub>), 151.1 (2–C), 191.4 (C=O). **CG–EM (IE, 70 eV):** *m/z* (%) 257(M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 35), 256 (53), 146 (100), 120 (9), 92 (12), 65 (10).

**4.1.6. (E)–1–(2–Aminofenil)–3–(3–metilfenil)prop–2–en–1–ona **2f**.** De 1.00 mL (8.23 mmol) de la 2–aminoacetofenona, 1.48 mL (12.35 mmol) de 3–metil–benzaldehído y 0.69 g (12.35 mmol) de hidróxido de potasio, y después de 14 horas de reacción, se obtuvieron 1.13 g (4.77 mmol, 65%) de la chalcona **2f**, C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO (237,30 g/mol), como una pasta naranja. **R<sub>f</sub>**= 0.38 (16% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  3454 (N–H), 3331 (N–H), 1641 (C=O), 1612 (C=C<sub>vinílico</sub>), 1572 (C=C<sub>aromático</sub>), 1322 (C–N), 976 (=C–H<sub>vinílico</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  2.40 (s, 3H, 3'–CH<sub>3</sub>), 6.33 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.68–6.72 (m, 2H, 3–H, 5–H), 7.19–7.23 (m, 1H, 4'–H), 7.24–7.32 (m, 2H, 5'–H, 4–H), 7.42–7.46 (m, 2H, 2'–H, 6'–H), 7.60 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H<sub>A</sub>C=), 7.72 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH<sub>B</sub>), 7.87 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H, 6–H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  21.4 (3'–CH<sub>3</sub>), 115.9 (3–C), 117.3 (5–C), 119.1 (1–C), 122.9 (H<sub>A</sub>C=), 125.6 (6'–C), 128.8 (2'–C), 128.9 (5'–C), 131.0 (4'–C), 131.1 (6–C), 134.3 (4–C), 135.2 (1'–C), 138.6 (3'–C), 143.2 (=CH<sub>B</sub>),

151.0 (2-C), 191.8 (C=O). **CG-EM (IE, 70 eV):  $m/z$  (%)** 237 ( $M^+$ , 41), 236 (50), 208 (14), 146 (100), 120 (9), 92 (14), 65 (19).

**4.1.7. (E)-1-(2-Aminofenil)-3-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona 2g.** De 1.00 mL (8.23 mmol) de la 2-aminoacetofenona, 1.93 mL (12.35 mmol) de 3-metoxibenzaldehído y 0.69 g (12.35 mmol) de hidróxido de potasio, y después de 16 horas de reacción, se obtuvieron 1.59 g (6.29 mmol, 63%) de la chalcona **2g**,  $C_{16}H_{15}NO_2$  (253,30 g/mol), como una pasta naranja. **R<sub>f</sub>** = 0.28 (16% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):  $\nu_{max}(cm^{-1})$**  3457 (N-H), 3331 (N-H), 1642 (C=O), 1612 (C=C<sub>vinílico</sub>), 1572 (C=C<sub>aromático</sub>), 1307 (C-N), 976 (=C-H<sub>vinílico</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$**  3.88 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>), 6.33 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.67-6.72 (m, 2H, 3-H, 5-H), 6.95 (ddd,  $J$  = 8.2, 2.5, 0.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.15 (t,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, 2'-H), 7.22-7.24 (m, 1H, 6'-H), 7.26-7.29 (m, 1H, 4-H), 7.29-7.35 (m, 1H, 5'-H), 7.59 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, H<sub>A</sub>C=), 7.70 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, =CH<sub>B</sub>), 7.86 (dd,  $J$  = 8.3, 1.5 Hz, 1H, 6-H). **RMN <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$**  55.4 (3'-OCH<sub>3</sub>), 113.3 (2'-C), 115.8 (4'-C), 115.9 (5-C), 117.3 (3-C), 119.1 (1-C), 120.9 (6'-C), 123.5 (H<sub>A</sub>C=), 129.9 (5'-C), 131.1 (6-C), 134.4 (4-C), 135.2 (1'-C), 142.9 (=CH<sub>B</sub>), 151.0 (2-C), 159.9 (3'-C), 191.7 (C=O). **CG-EM (IE, 70 eV):  $m/z$  (%)** 253 ( $M^+$ , 47), 252 (100), 146 (85), 120 (7), 92 (10), 65 (9).

**4.1.8. (E)-1-(2-Aminofenil)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona 2h.** De 1.00 mL (8.23 mmol) de la 2-aminoacetofenona, 1.39 mL (12.35 mmol) de tiofeno-2-carbaldehído y 0.69 g (12.35 mmol) de hidróxido de potasio, y después de 9 horas de reacción, se obtuvieron 1.32 g (5.76 mmol, 70%) de la chalcona **2h**,  $C_{13}H_{11}NOS$  (229,30 g/mol), como una sólido amarillo, **P.F.** 74-76 °C. **R<sub>f</sub>**

= 0.35 (16% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):**  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  3380 (N-H), 3284 (N-H), 1637 (C=O), 1610 (C=C<sub>vinílico</sub>), 1574 (C=C<sub>aromático</sub>), 1309 (C-N), 963 (=C-H<sub>vinílico</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  6.32 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 6.68–6.72 (m, 2H, 3-H, 5-H), 7.08 (dd,  $J = 5.1, 3.6$  Hz, 1H, 4'-H), 7.29 (ddd,  $J = 8.1, 7.3, 1.5$  Hz, 1H, 4-H), 7.33 (dd,  $J = 3.6, 1.0$  Hz, 1H, 3'-H), 7.39 (dd,  $J = 5.1, 1.0$  Hz, 1H, 5'-H), 7.42 (d,  $J = 15.2$  Hz, H<sub>AC=</sub>), 7.83 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H, 6-H), 7.87 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, =CH<sub>B</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  115.9 (3-C), 117.3 (5-C), 119.0 (1-C), 121.9 (H<sub>AC=</sub>), 128.1 (4'-C), 128.2 (5'-C), 130.9 (6-C), 131.3 (3'-C), 134.3 (4-C), 135.5 (=CH<sub>B</sub>), 140.8 (2'-C), 151.0 (2-C), 191.1 (C=O). **CG-EM (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) 229 (M<sup>+</sup>, 47), 228 (100), 200 (5), 146 (40), 120 (7), 92 (12), 65 (16).

#### 4.2. Preparación de las (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2(1*H*)-onas **3a-g** y la (*E*)-3-benzoil-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)quinolin-2(1*H*)-ona **3h**.

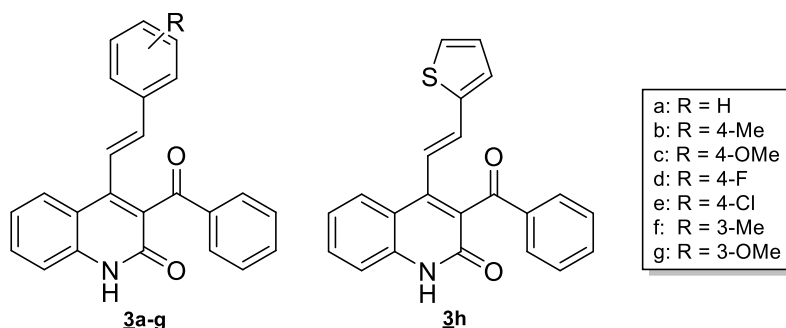


Figura 16. Estructura general de las (*E*)-3-benzoil-4-substituidoquinolin-2(1*H*)-onas **3a-h**.

## Metodología general

En balones de fondo redondo de 10 mL, soluciones de las correspondientes chalconas **2a-h** (1 mmol) y benzoil acetato de etilo (1 mmol) en ácido acético glacial (1 mmol) fueron calentadas a 100 °C durante 20–28 horas con agitación constante. Una vez finalizada la reacción (control por CCF), se dejó enfriar la masa de reacción, y posteriormente se agregó agua (20 mL) y una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta alcanzar un pH = 7. En cada caso, el producto de la reacción se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL), la fase orgánica se lavó nuevamente con agua (20 mL), y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se removió por destilación a presión reducida, y el crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna, usando como eluente una mezcla de heptano–acetato de etilo con un aumento gradual del gradiente de la polaridad (6:1 a 1:1).

**4.2.1. (E)–3–Benzoil–4–estirilquinolin–2(1H)–ona 3a.** De 0.35 g (1.57 mmol) de la chalcona **2a**, 0.27 mL (1.57 mmol) de benzoil acetato de etilo y 0.09 mL (1.57 mmol) de ácido acético glacial, y después de 24 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.30 g (0.86 mmol, 62%) de **3a**, C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>NO (351,41 g/mol), como un sólido blanco, **P.F.** > 272 °C<sub>(descomposición)</sub>. **R<sub>f</sub>** = 0.36 (50% acetato de etilo–heptano).

**4.2.2. (E)–3–Benzoil–4–(4–metilestiril)quinolin–2(1H)–ona 3b.** De 0.42 g (1.75 mmol) de la chalcona **2b**, 0.30 mL (1.75 mmol) de benzoil acetato de etilo y 0.10 mL (1.75 mmol) de ácido acético glacial, y después de 20 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.32 g (0.88 mmol, 61%)

de **3b**, C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (365,43 g/mol), como un sólido amarillo, **P.F.** > 295 °C<sub>(descomposición)</sub>. **R<sub>f</sub>** = 0.38 (50% acetato de etilo–heptano).

**4.2.3. (E)–3–Benzoil–4–(4–metoxiestiril)quinolin–2(1H)–ona 3c.** De 0.29 g (1.17 mmol) de la chalcona **2c**, 0.20 mL (1.17 mmol) de benzoil acetato de etilo y 0.07 mL (1.17 mmol) de ácido acético glacial, y después de 20 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.23 g (0.61 mmol, 59%) de **3c**, C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (381,43 g/mol), como un sólido amarillo, **P.F.** > 257 °C<sub>(descomposición)</sub>. **R<sub>f</sub>** = 0.26 (50% acetato de etilo–heptano).

**4.2.4. (E)–3–Benzoil–4–(4–fluoroestiril)quinolin–2(1H)–ona 3d.** De 0.29 g (1.22 mmol) de la chalcona **2d**, 0.21 mL (1.22 mmol) de benzoil acetato de etilo y 0.07 mL (1.22 mmol) de ácido acético glacial, y después de 24 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.27 g (0.74 mmol, 68%) de **3d**, C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>2</sub> (369,40 g/mol), como un sólido blanco, **P.F.** > 275 °C<sub>(descomposición)</sub>. **R<sub>f</sub>** = 0.36 (50% acetato de etilo–heptano).

**4.2.5. (E)–3–Benzoil–4–(4–cloroestiril)quinolin–2(1H)–ona 3e.** De 0.45 g (1.70 mmol) de la chalcona **2e**, 0.29 mL (1.70 mmol) de benzoil acetato de etilo y 0.10 mL (1.70 mmol) de ácido acético glacial, y después de 22 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.37 g (0.95 mmol, 66%) de **3e**, C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub> (385,85 g/mol), como un sólido amarillo, **P.F.** > 306 °C<sub>(descomposición)</sub>. **R<sub>f</sub>** = 0.31 (50% acetato de etilo–heptano).

**4.2.6. (E)-3-Benzoil-4-(3-metilestiril)quinolin-2(1H)-ona 3f.** De 0.26 g (1.11 mmol) de la chalcona 2f, 0.19 mL (1.11 mmol) de benzoil acetato de etilo y 0.06 mL (1.11 mmol) de ácido acético glacial, y después de 24 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.26 g (0.70 mmol, 65%) de 3f, C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (365,43 g/mol), como un sólido amarillo, **P.F.** > 246 °C<sub>(descomposición)</sub>. **R<sub>f</sub>** = 0.33 (50% acetato de etilo-heptano).

**4.2.7. (E)-3-Benzoil-4-(3-metoxiestiril)quinolin-2(1H)-ona 3g.** De 0.23 g (0.88 mmol) de la chalcona 2g, 0.15 mL (0.88 mmol) de benzoil acetato de etilo y 0.05 mL (0.88 mmol) de ácido acético glacial, y después de 24 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.21 g (0.55 mmol, 63%) de 3g, C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (381,43 g/mol), como un sólido amarillo, **P.F.** > 242 °C<sub>(descomposición)</sub>. **R<sub>f</sub>** = 0.26 (50% acetato de etilo-heptano).

**4.2.8. (E)-3-Benzoil-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)quinolin-2(1H)-ona 3h.** De 0.40 g (1.74 mmol) de la chalcona 2h, 0.30 mL (1.74 mmol) de benzoil acetato de etilo y 0.10 mL (1.74 mmol) de ácido acético glacial, y después de 28 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.44 g (1.22 mmol, 70%) de 3h, C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S (357,43 g/mol), como un sólido blanco, **P.F.** > 261 °C<sub>(descomposición)</sub>. **R<sub>f</sub>** = 0.36 (50% acetato de etilo-heptano).

## 5. Discusión de resultados

Como ya se mencionó, entre los métodos que comúnmente se utilizan para llevar a cabo la preparación de derivados de la 2-quinolona se encuentra la reacción de Friedländer, una metodología sencilla y versátil que, dependiendo de los sustratos de partida que se empleen, permite funcionalizar las posiciones C-3 y C-4 del anillo de la 2-quinolona.

Con el fin de ampliar los alcances sintéticos de la reacción de Friedländer, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS se implementó esta metodología clásica para, a través de una ruta de síntesis de dos etapas, crear una pequeña librería de moléculas del tipo (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2-ona, compuestos éstos que aún no han sido descritos en la literatura especializada. Como se aprecia en el Figura 17, la ruta de síntesis diseñada utiliza las chalconas **2** derivadas de la 2-aminoacetofenona **1** como los precursores estratégicos, sobre los cuales se realiza la reacción de ciclocondensación con un compuesto dicarbonílico, en este caso, con el benzoilacetato de etilo, es decir, la reacción de Friedländer propiamente dicha. Curiosamente, este enfoque de síntesis no había sido explorado hasta la fecha, pero los resultados obtenidos en este Trabajo de Grado demuestran que, al igual que otras 2-acilanilinas, las chalconas del tipo **2** contienen los elementos estructurales necesarios para co

nstruir el anillo de la 2-quinolona, pero con un apéndice estirilo en C-4.

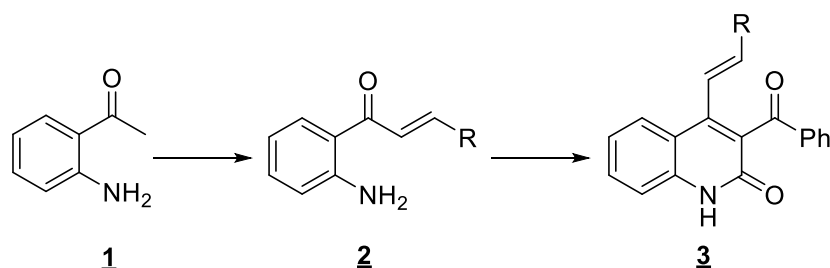


Figura 17. Ruta de síntesis empleada para acceder a las (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2-onas **3**.

Para abordar la síntesis de los compuestos de interés **3**, fue necesario, primero, realizar la preparación de los precursores estratégicos **2a-h**, la cual se llevó a cabo a través de la reacción de condensación de Claisen-Schmidt entre la 2-aminoacetofenona **1** y ocho diferentes aldehídos aromáticos; esta reacción se realizó en presencia de hidróxido de potasio, en una solución etanólica como disolvente, a una temperatura de 40°C (Figura 18).

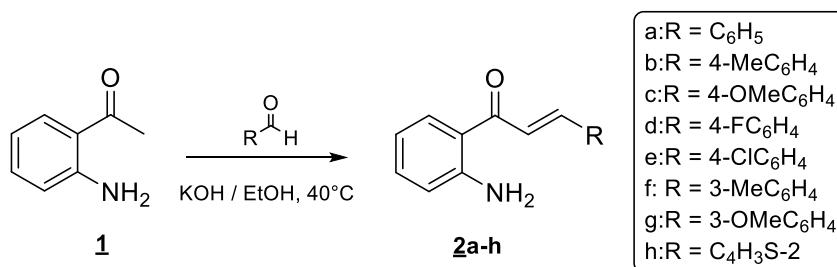


Figura 18. Preparación de las chalconas **2a-h**.

En estas condiciones de reacción, las chalconas **2c**, **2f** y **2g** fueron obtenidas como pastas amarillas y naranjas, mientras que los productos **2a,b**, **2d,e** y **2h** fueron aislados como sólidos amarillos, con rendimientos del 60–76%, y tiempos de reacción de 8–16 horas. La tendencia

observada en los rendimientos de reacción de las diferentes chalconas, indica que la naturaleza de los sustituyentes presentes en el benzaldehído, así como el anillo de tiofeno, ejercen una influencia notoria, ya que la presencia de grupos desactivantes en las estructuras de los aldehídos favorecieron la condensación, obteniéndose los mejores rendimientos para las chalconas con átomos de halógeno como sustituyentes, es decir, el fluoroderivado **2d** (72%) y el cloroderivado **2e** (76%), mientras que los rendimientos más bajos se obtuvieron para las chalconas **2b** (62%) y **2c** (60%), las cuales presentan en sus estructuras los grupos activantes metilo y metoxilo en la posición C-4'. Por el contrario, la presencia de grupos activantes en la posición *meta* del aldehído no influye sobre el rendimiento de la condensación, así lo indican los rendimientos de las chalconas metilo- y metoxilo-sustituidas **2f** y **2g**, cuyos rendimientos fueron del 65 y 63%, respectivamente. El 2-tiofenocarbaldehído ejerce una influencia sobre el rendimiento de la condensación comparable con el que ejercen los flúoro- y clorobenzaldehídos, produciendo la correspondiente chalcona **2h** con un rendimiento del 70%.

Aunque la mayoría de estas chalconas ya fueron descritas en la literatura (Climent, Corma, Iborra, & Mart, 2015; Li, Jin, & Yu, 2009; Saito, Moriya, & Akiyama, 2015),

se presenta, de todas maneras, una breve discusión de sus principales propiedades espectroscópicas y espectrométricas.

En los espectros de infrarrojo (Apéndice A1), se registran bandas de absorción características que, de forma preliminar, evidencian la formación de los compuestos **2a-h**, entre las que se encuentran las correspondientes a la vibración de tensión del enlace C=C, en 1608–1613 cm<sup>-1</sup>, y

la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H, en 963–985  $\text{cm}^{-1}$ . Por otra parte, la presencia del grupo carbonilo enónico es corroborada por la aparición de una banda de absorción intensa en la región comprendida entre 1637–1643  $\text{cm}^{-1}$ , que es originada por la vibración de tensión del enlace C=O. También se registran las dos bandas de absorción características de la amina primaria en las regiones 3284–3379  $\text{cm}^{-1}$  y 3380–3463  $\text{cm}^{-1}$ , generadas por las vibraciones de tensión simétrica y asimétrica del enlace N-H. Otras bandas características que se registran en los espectros de estos compuestos son las correspondientes a las vibraciones de tensión de los enlaces C=C aromático (1563–1574  $\text{cm}^{-1}$ ) y C-N (1307–1339  $\text{cm}^{-1}$ ).

Los espectros de masas de baja resolución (Apéndice A2), también aportaron información valiosa que corroboró la formación de los productos esperados, al registrar las señales de los iones moleculares de mediana y alta intensidades (35–61%), cuyas relaciones masa-carga  $m/z$  coinciden con las masas nominales de las correspondientes fórmulas condensadas. La principal fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos se realiza por dos canales, a través de los cuales tiene lugar la ciclación intramolecular de la chalcona con la correspondiente pérdida de un átomo de hidrógeno y del radical R $\cdot$ ; pérdidas éstas que condicionan la generación de los cationes  $\Phi_1$  y  $\Phi_2$ , cuyas estructuras probables podrían ser del tipo 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-1-*io*; mientras que  $\Phi_1$  representa el ion pico de base de los derivados **2c**, **2g** y **2h**,  $\Phi_2$  es el ion pico de base para los derivados **2a**, **2b** y **2d-f**. En una posterior fragmentación,  $\Phi_1$  pierde monóxido de carbono y se transforma en el ion fragmento  $\Phi_3$  con una estructura probable del tipo 1*H*-indol-1-*io*. Por su parte,  $\Phi_2$  decae por la pérdida de una molécula de acetileno, originando el ion fragmento  $\Phi_4$ , del cual se elimina monóxido de carbono para generar el ion fragmento  $\Phi_5$ , el que, finalmente, por la pérdida de una molécula de ácido cianhídrico, se transforma en el catión ciclopentadienilo

$\Phi_6$ . En la parte experimental se reportan las intensidades relativas de los iones más característicos registrados en los espectros de masas de las chalconas **2a-h**, y en el Figura 19 se ilustran las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de dichos compuestos.

La identidad de las chalconas **2a-h** se confirmó con la elucidación de los espectros de resonancia magnética nuclear monodimensional (RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ ) (Apéndice A3) y los correspondientes espectros de correlación heteronuclear (HMBC) (Apéndice A4).

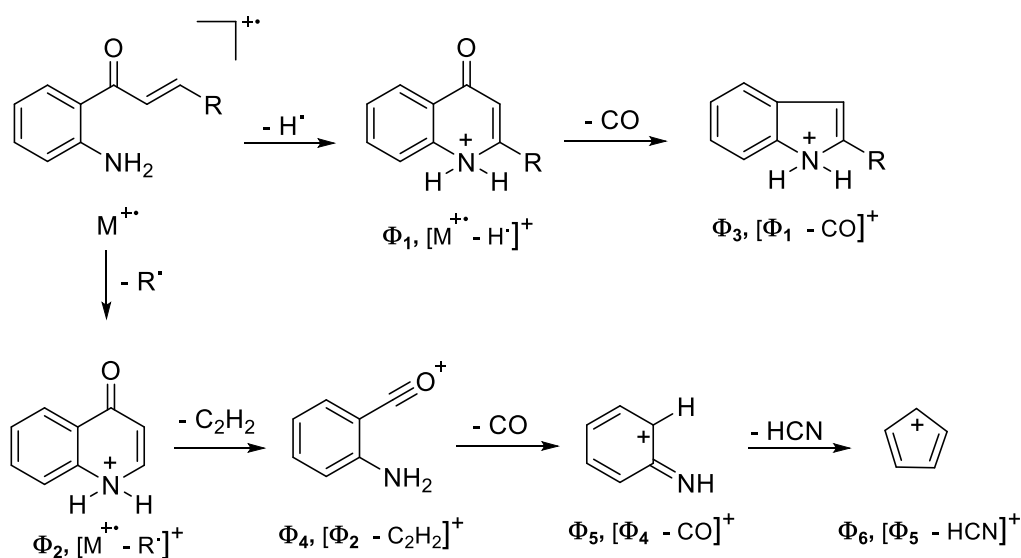


Figura 19. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las chalconas **2a-h**.

La evidencia principal de la formación de **2a-h**, es la aparición en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de las señales correspondientes a los protones  $\text{H}_\text{A}$  y  $\text{H}_\text{B}$  del fragmento estirilo, las cuales se observan como dobletes (d) centrados en las regiones comprendidas entre 7.42–7.62 y 7.68–7.87 ppm con una constante de acoplamiento de 15.2–15.6 Hz; este valor en la constante de acoplamiento

corroborar de manera inequívoca que la disposición de los protones antes mencionados es *trans* entre sí, lo que significa que la condensación de Claisen–Schmidt fue completamente estereoespecífica.

En la zona aromática de los espectros, en el rango de 6.68 a 7.87 ppm, se registran cuatro señales que integran para los cuatro protones provenientes de la 2-aminoacetofenona, siendo los protones 4-H y 6-H los que resuenan a campo más bajo, generalmente como doblete de dobletes de dobletes (para 4-H) y doblete de dobletes (para 6-H), y los protones 3-H y 5-H los que resuenan a campo más alto, cuyas señales, generalmente en forma de multiplete, se encuentran solapadas. Entre 6.91–7.65 ppm resuenan los protones provenientes del aldehído aromático, cuyas multiplicidades dependen del patrón de sustitución del aldehído seleccionado. Finalmente, los protones del grupo amino primario resuenan como un singulete ancho (sa) que integra para dos protones, el cual se observa en 6.30–6.34 ppm. Como un ejemplo representativo, en la Figura 8 se reproduce el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del derivado **2b** con las asignaciones de todos sus protones y las integrales para cada una de las señales registradas.

En la parte experimental se reportan los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de todos los protones y carbonos de estos compuestos.

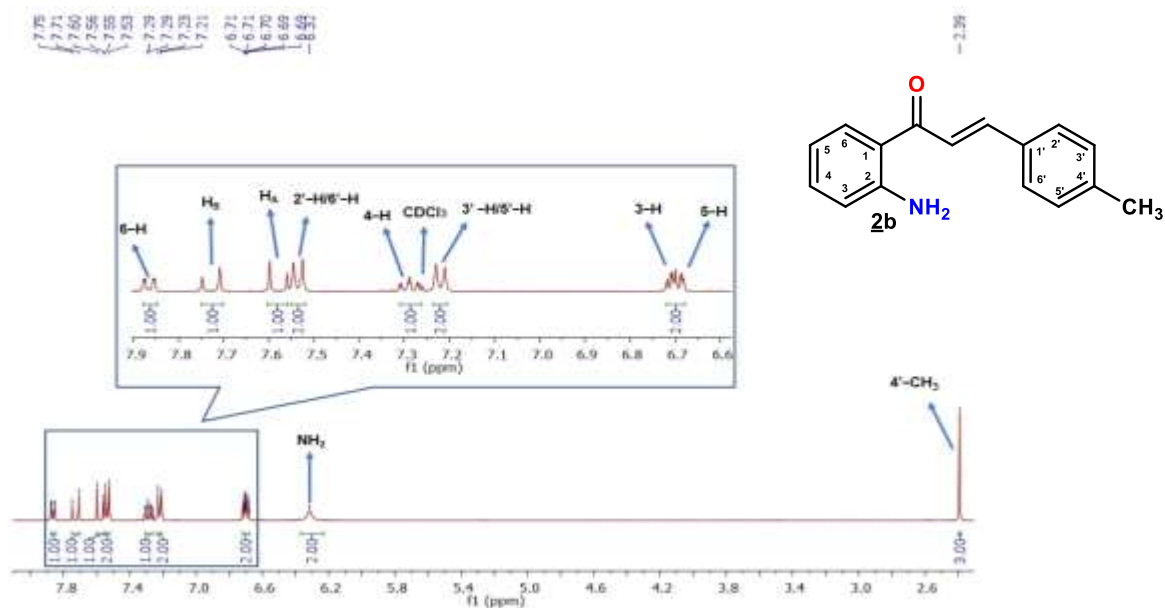


Figura 20. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la chalcona **2b** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

Para lograr el objetivo principal de este Trabajo de Grado, en la última etapa de la síntesis diseñada se implementó la reacción de Friedländer. Para tal propósito, las aminochalconas **2a-h** se hicieron reaccionar con el benzoilacetato de etilo en ácido acético glacial como catalizador, y calentando la mezcla de reacción a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  (Figura 21). Los controles del avance de las reacciones por cromatografía en capa fina revelaron que al cabo de 20–28 horas, las aminochalconas de partida, en su gran mayoría, se habían consumido, y que, en cada caso, se había formado un producto predominante, el cual, al ser aislado y caracterizado, resultó ser el producto de la ciclocondensación de Friedländer, originándose de esta manera la nueva serie de (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2-ona **3a-h**. Estos nuevos compuestos fueron obtenidos como sustancias sólidas y con rendimientos del 59 al 70%, siendo los rendimientos más altos para los derivados halogenados **3d** y **3e**, y los más bajos para los derivados metilo- y metoxilo-sustituídos **3b** y **3c**, es decir, los rendimientos de reacción presentaron la misma tendencia que se observó en los

rendimientos de las aminochalconas de partida **2a-h**. Es importante anotar que durante la purificación por cromatografía en columna de cada uno de los crudos de reacción, además del producto de interés, se recuperaron cantidades muy pequeñas de los precursores, y que adicionalmente, se obtuvieron otros subproductos resinosos que representaban mezclas complejas y que no fue posible caracterizar. Sin embargo, durante la ciclocondensación de la aminochalcona **2d**, además de la (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2-ona **3d** y los subproductos resinosos, se logró aislar, aunque con muy bajo rendimiento (5%), otro producto colateral, que resultó ser el producto de cicloadición intramolecular tipo aza-Michael de la aminochalcona **2d**, es decir, la 2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-ona.

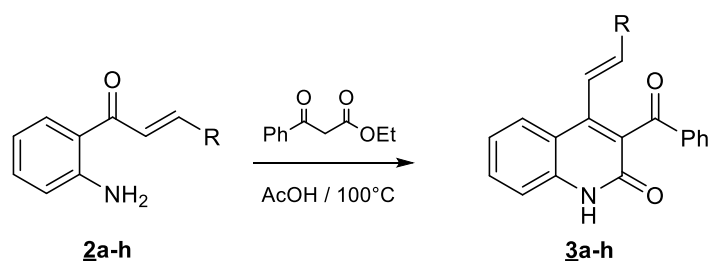


Figura 21. Síntesis de las (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2-onas **3a-h**.

También se debe resaltar que bajo las condiciones de reacción empleadas sólo se evidenció la formación quimioselectiva de las 2-quinolonas **3a-h**. Este resultado es interesante y, en cierta medida, inesperado, ya que, como quedó consignado en la revisión bibliográfica,<sup>33,34</sup> se esperaba que al promoverse la reacción de Friedländer con catalizadores de tipo ácido, también debería ocurrir la formación de las correspondientes quinolinas 3-etoxicarbonilo-sustituidas **3'a-h**, y que éstas hubiesen sido el producto mayoritario.

Antes de dar una explicación racional de la manera como pudo ocurrir la formación de los productos aislados, es importante mencionar que, infortunadamente, no se aisló ningún intermediario que pudiera servir como prueba para argumentar mejor dicho proceso de formación, pero, de acuerdo con lo reportado en la literatura especializada,<sup>33,34</sup> bajo condiciones ácidas de reacción se favorece más la condensación aldólica que la formación de la base de Schiff (ver Esquema 1), por lo que inicialmente debió ocurrir la generación del aldol **A**, del cual, como resultado de su deshidratación, debieron formarse los dienatos isómeros **B (2Z,4E)** y **B (2E,4E)**. Se esperaba que estos dos isómeros sufrieran sus respectivos procesos de ciclocondensación y produjeran las correspondientes quinolonas **3a-h** y quinolinas **3'a-h**, pero, al parecer, por razones termodinámicas y, posiblemente, por menores impedimentos estéricos, el proceso de adición-eliminación intramolecular que sufrió el isómero **B (2Z,4E)** resultó ser más favorable que el proceso de condensación intramolecular del isómero **B (2E,4E)**, en el que los efectos electrónicos, especialmente por parte del benceno benzofílico, son más acentuados y, por lo tanto, dificultan más la formación de las correspondientes quinolinas **3'a-h** (Figura 22).

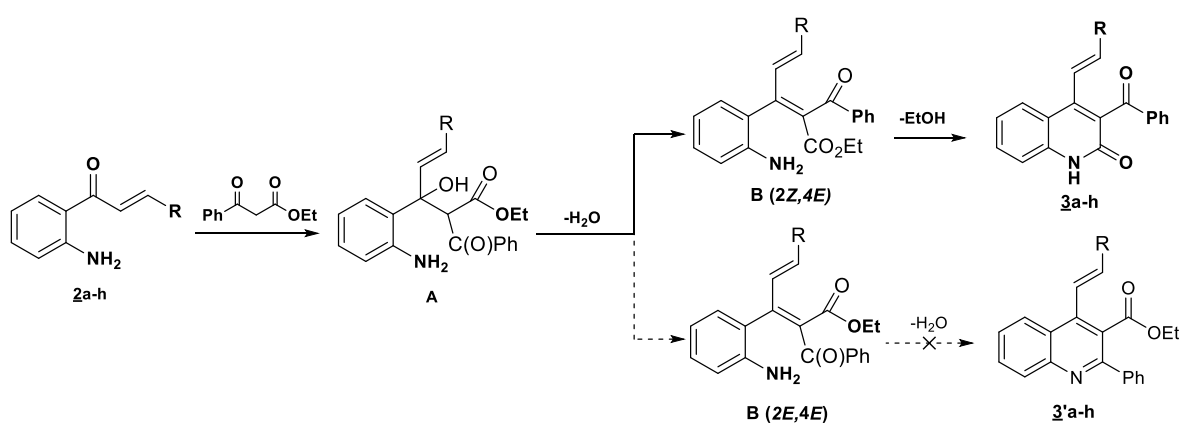


Figura 22. Mecanismo simplificado propuesto de la reacción de Friedländer para la formación de **3a-h**.

Al igual que las chalconas precursoras, la caracterización completa de las nuevas (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2-onas **3a-h** se realizó por espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear.

El primer indicio de la formación de **3a-h** se encontró en sus espectros de infrarrojo (Apéndice B1), en los que se observa, en  $3128-3136\text{ cm}^{-1}$ , una banda de absorción de baja intensidad que está asociada a la vibración de tensión del enlace N-H, la cual es característica de un grupo amino de una lactama secundaria. Adicionalmente, en el intervalo de  $1664-1676\text{ cm}^{-1}$ , se observa la banda de absorción asociada a la vibración de tensión del grupo carbonilo lactámico, la cual se solapa con la banda de absorción del carbonilo del fragmento benzoilo. Las bandas de absorción asociadas a la vibración de tensión del enlace C=C endocíclico del anillo de la 2-quinolona y exocíclico del fragmento estirilo se solapan, registrándose como una sola señal en  $1637-1645\text{ cm}^{-1}$ . Además de las anteriores bandas de absorción, en los espectros de IR de los productos finales **3a-h** se observan las asociadas a la vibración de tensión del enlace C-N, en  $1307-1316\text{ cm}^{-1}$ , a la vibración de tensión del enlace C=C aromático, en  $1584-1596\text{ cm}^{-1}$ , y a la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H del fragmento estirilo, en  $960-974\text{ cm}^{-1}$ . En la tabla 1 se reportan los números de onda de las bandas de absorción en el infrarrojo para cada uno de los compuestos **3a-h**.

**Tabla 1.**

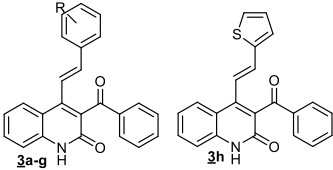
Bandas de absorción características en los espectros IR de las nuevas (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2(1*H*)-onas **3a-h**.

Compuesto	Bandas de absorción (cm <sup>-1</sup> )					
	Vib. T N-H	Vib. T. C=O Lactama y cetona	Vib. T. C=C Estirilo y quinolínico	Vib. T. C-N Lactámico	Vib. T. C=C Aromático	Vib. F. =C-H Estirilo
<b>3a</b>	3132	1676	1640	1309	1596	969
<b>3b</b>	3133	1664	1641	1315	1590	964
<b>3c</b>	3126	1665	1637	1307	1584	960
<b>3d</b>	3128	1670	1643	1316	1591	970
<b>3e</b>	3133	1664	1641	1315	1590	964
<b>3f</b>	3134	1674	1645	1311	1599	974
<b>3g</b>	3136	1672	1644	1313	1593	967
<b>3h</b>	3130	1676	1645	1309	1596	962

El análisis de **3a-h** por la técnica de CG-MS no se pudo realizar debido a que, por su alta polaridad, se quedaban retenidos en la columna cromatográfica del cromatógrafo; por esta razón, fue necesario recurrir a la técnica de espectrometría de masas de ionización por electrospray (ESI-MS). La toma de los espectros se realizó en el modo positivo (Apéndice B2), y de esta manera se registraron en el *full scan* los principales cationes-aductos de los iones moleculares de **3a-h**, los cuales se reportan en la Tabla 2. El ion pico de base para todos los compuestos corresponde al ion molecular más un protón [M+H]<sup>+</sup>, mientras que el segundo ion en importancia, de baja y mediana intensidades (1-20%), corresponde al aducto formado entre la molécula analizada más un catión de sodio [M+ Na]<sup>+</sup>.

**Tabla 2.**

Principales iones–aductos ( $m/z$ ) y sus intensidades relativas (%) registradas en el espectro de masas de las nuevas (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2(1*H*)-onas **3a–h**.

IONES (I, %)					
					
Compuesto	[M+H] <sup>+</sup>	[M+Na] <sup>+</sup>	[M+K] <sup>+</sup>	[2M+Na] <sup>+</sup>	[2M+H] <sup>+</sup>
<b>3a</b>	352 (100)	374 (4)	---	725 (2)	703 (3)
<b>3b</b>	366 (100)	388 (1)	---	---	---
<b>3c</b>	382 (100)	404 (11)	420 (2)	---	---
<b>3d</b>	370 (100)	392 (18)	---	---	---
<b>3e</b>	386 (100)	408 (2)	---	---	772 (2)
<b>3f</b>	366 (100)	388 (5)	---	---	---
<b>3g</b>	382 (100)	404 (20)	---	---	---
<b>3h</b>	358 (100)	380 (3)	---	737 (4)	---

Las estructuras **3a–h** quedaron plenamente confirmadas con el análisis detallado de sus espectros de RMN unidimensional RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C (Apéndice B3), y bidimensional de correlación heteronuclear HMBC.

En la zona aromática de los espectros de RMN <sup>1</sup>H, además de las señales generadas por los cuatro protones del anillo de la 2-quinolona y por los protones del fragmento estirilo, presentes también en los espectros de los precursores, aparecen 3 nuevas señales que en conjunto integran para 5 protones, los cuales corresponden a los protones del fragmento benzoilo, siendo este conjunto de señales el primer indicativo que demuestra que la reacción de Friedländer a partir de las chalconas **2a–h** se llevó a cabo con éxito. Pero la señal más informativa es el singulete ancho

que se registra a campo más bajo (12.08–12.30 ppm) y que integra para un protón, cuya aparición es una evidencia contundente de la presencia de un protón lactámico dentro de la estructura del nuevo heterociclo formado (2-quinolona).

Antes de presentar la discusión sobre la asignación de las señales de todos los protones aromáticos, así como la de los dos protones metínicos del fragmento estirilo, presentes en la estructura de los productos finales **3a–h**, es pertinente anotar que muchas de estas señales no se alcanzan a resolver y se registran como multipletes y/o como señales ensanchadas debido, posiblemente, a la similitud de los valores de las constantes de acoplamiento de los protones que están en resonancia y/o por la viscosidad del disolvente empleado (DMSO-*d*<sub>6</sub>), razón por la cual, para dichas señales no se pudieron determinar sus constantes de acoplamiento. Sin embargo, la asignación inequívoca de cada una de ellas fue corroborada con ayuda de su correspondiente espectro bidimensional de correlación heteronuclear HMBC.

Así, en la zona aromática de los espectros de RMN <sup>1</sup>H de estos compuestos se registran cuatro señales que integran para los cuatro protones del anillo de la 2-quinolona, los cuales se asignaron de la siguiente manera: para los derivados **3a–c** y **3e–h**, el protón 5-H resuena como un doblete de dobletes (dd) centrado en 7.84–7.92 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.1–8.2 Hz y 1.3–1.4 Hz, valores que corresponden al acoplamiento *orto* con el protón 6-H y al acoplamiento a cuatro enlaces con el protón 7-H, mientras que en el derivado **3d** este protón resuena como un doblete ancho (da) centrado en 7.90 ppm, con una constante de acoplamiento de 8.1 Hz; para los derivados **3a,b** y **3d**, la señal del protón 6-H se registra como un multiplete centrado en 7.25–7.34

ppm, mientras que en los espectros de los derivados **3c**, **3e-h** su señal se registra como un doblete de dobletes de dobletes (ddd) localizado en 7.23–7.28 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.1–8.2 Hz, 7.1 Hz y 1.1–1.2 Hz, valores que corresponden a los desdoblamientos con los protones vecinales 5-H y 7-H, y por el acoplamiento a cuatro enlaces con el protón 8-H. En los espectros de **3a-e** y **3g-h**, en el rango de 7.59–7.65 ppm, el protón 7-H resuena como un multiplete, mientras que en el espectro de **3f** su señal se registra como un doblete de dobletes de dobletes (ddd) centrado en 7.48 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.4 Hz, 7.1 Hz y 1.3 Hz, valores que corresponden a los correspondientes acoplamientos *orto* con los protones 6-H, 8-H, y *meta* con el protón 5-H. Finalmente, la señal del protón 8-H en los espectros de **3a-c** y **3f-g** se registra como un doblete de dobletes (dd) centrado en 7.28–7.43 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.3–8.5 Hz y 1.1–1.2 Hz, valores correspondientes a los acoplamientos *orto* y *meta* con los protones 7-H y 6-H, respectivamente, en tanto que para los derivados **3d** y **3e** su señal se registra como un multiplete en la región comprendida entre 7.42–7.51 ppm. Al comparar los desplazamientos químicos de los protones recién mencionados con los desplazamientos químicos de sus congéneres 3-H, 4-H, 5-H y 6-H en los espectros de los precursores **2a-h**, se constata que tanto el protón 5-H como el protón 7-H se desplazaron en más de 1 ppm hacia campo más bajo, en comparación con sus homólogos precursores 3-H y 5-H, mientras que el protón 8-H, por el contrario, se desplazó en aproximadamente 0.4 ppm hacia campo más alto, en comparación con su homólogo precursor 6-H; el desplazamiento químico del protón 6-H prácticamente no sufrió alteración alguna, y se registró en la misma zona que lo hizo su homólogo precursor 4-H.

Como ya se mencionó, en la zona aromática de los espectros también se observan las señales generadas por los dos protones metínicos del fragmento estirilo (=H<sub>A</sub>C y =H<sub>B</sub>C). Los valores de

las constantes de acoplamiento entre los protones  $H_A$  y  $H_B$  ( $J = 16.2\text{--}16.4$  Hz) indican que la estereoquímica del fragmento estirilo no sufrió ninguna alteración durante el proceso de ciclocondensación de las chalconas precursoras con el benzoilacetato de etilo. Estos protones en los espectros de los derivados **3a–d** y **3f–h**, resuenan como dobletes centrados en 7.04–7.38 ppm (para  $H_A$ ) y en 6.72–6.96 ppm (para  $H_B$ ), mientras que para el derivado **3e** la señal del protón  $H_A$  se registra como un multiplete en la región de 7.42–7.45 ppm. Una característica de los desplazamientos químicos de estos protones es que, a diferencia de lo que se observaba en los espectros de los precursores, en los que el protón  $H_B$  era el que resonaba a campo más bajo, ahora la señal (doblete) del protón  $H_A$  es la que se registra a campo más bajo. Adicionalmente, si se comparan los desplazamientos químicos del protón  $H_B$  en los espectros de los productos finales **3** con los que se registran en los espectros de los precursores **2**, se constata que en los primeros la señal de dicho protón se encuentra desplazada hacia campo más alto en aproximadamente 1 ppm, esto debido, posiblemente, a que la disposición espacial de dicho protón en la estructura general de los compuestos **3** cae en el cono de protección anisotrópica tanto del grupo carbonilo del fragmento benzoilo como del anillo de benceno de la 2-quinolona.

Los protones aromáticos de los fragmentos estirilo (exceptuando los dos protones metínicos recién descritos) y benzoilo generan sus correspondientes señales, cuyo número y localización en los espectros, así como sus multiplicidades (en su mayoría multipletes), dependen de la naturaleza del sustituyente y del grado de sustitución del anillo de benceno (tiofeno) (ver tabla 3). Por considerarlo de mayor interés, pero también con el fin de simplificar el análisis general de la asignación de todos esos protones, acá sólo se presenta la asignación de los protones del fragmento

estirilo presentes en las estructuras de los derivados *meta*-sustituídos **3f** y **3g**, así como los protones del anillo de tiofeno presente en la estructura del derivado **3h**.

Así, mientras que las señales de los protones 2'-H /6'-H, en el espectro del derivado **3f**, se solapan con la del protón 4'-H, registrándose como un multiplete que integra para tres protones en la región comprendida entre 7.08–7.13 ppm, en el espectro del derivado **3g** la señal del protón 2'-H aparece como un triplete (t) centrado en 6.99 ppm, con una constante de acoplamiento *meta* de 2.2 Hz con el protón 4'-H, y la señal del protón 6'-H se registra como un doblete ancho (da) centrado en 6.92 ppm, con una constante de acoplamiento *orto* de 7.9 Hz con el protón 5'-H; a su vez, el protón 5'-H, en los espectros de **3f** y **3g**, resuena como un triplete (t) centrado en 7.19 ppm, con una constante de acoplamiento *orto* de 7.5 y 7.9 Hz, respectivamente, con los protones 4'-H y 6'-H. Finalmente, la señal de 4'-H, en el espectro del derivado **3g**, se registra como un doblete de dobletes (dd) centrado en 6.86 ppm, con valores de las constantes de acoplamiento de 7.9 Hz y 2.2 Hz, valores correspondientes al acoplamiento *orto* con el protón 5'-H, y al acoplamiento a cuatro enlaces con el protón 2'-H.

Para el derivado **3h**, los protones 3'-H, 4'-H y 5'-H resuenan como doblete de dobletes (dd) centrados en 7.18 ppm, 7.02 ppm y 7.52 ppm, presentando cada uno sus correspondientes constantes de acoplamiento *orto*, *meta* y *orto*, *orto*, que para el protón 3'-H tienen valores de 3.7 Hz y 1.2 Hz (acoplamientos con 4'-H y 5'-H), de 3.7 Hz y 3.6 Hz para el protón 4'-H (acoplamientos con 3'-H y 5'-H), y de 3.6 Hz y 1.2 Hz para el protón 5'-H (acoplamientos con 3'-H y 4'-H), respectivamente.



respectivamente; las señales de los carbonilos 3-C=O (grupo benzoilo) y 2-C=O (lactámico), son las que se registran en 195.2–195.5 ppm y 160.3–162.0 ppm, y las señales generadas por los carbonos cuaternarios C-3 y C-4 son las que se observan en 129.2–130.2 y 144.3–145.3 ppm. Por su parte, las señales de los carbonos que eran parte constitutiva de los productos de partida **2a-h**, pero que ahora son parte constitutiva de los productos finales **3a-h**, se asignaron como sigue: los carbonos 4a-C, 5-C, 6-C, 7-C, 8-C y 8a-C del anillo de benceno de la 2-quinolona, se registran en 118.4–119.1 ppm, 126.0–126.7 ppm, 122.7–123.0 ppm, 131.4–131.8 ppm, 116.2–117.0 ppm y 138.3–139.1 ppm, respectivamente; las señales de los carbonos del fragmento estirilo H<sub>A</sub>C= y H<sub>B</sub>C= están ubicadas en 119.5–123.1 ppm y en 131.8–139.6 ppm, y, por último, las señales de los carbonos 1'-C, 2'-C, 3'-C, 4'-C, 5'-C y 6'-C del anillo de benceno del fragmento benzoilo son las que se registran en 128.8–137.5 ppm, 112.3–140.8 ppm, 114.7–160.0 ppm, 115.2–162.81 ppm, 114.7–138.0 ppm y 120.1–129.5 ppm.

En las tablas 3 y 4 se reportan los desplazamientos químicos, las multiplicidades y las constantes de acoplamiento de todos los protones y carbonos de las moléculas **3a-h**.

Para corroborar de manera fehaciente las asignaciones de los protones y carbonos, se analizaron los espectros de correlación heteronuclear HMBC de cada uno de los compuestos finales **3a-h**, en los que, mediante las correlaciones (cross peaks) que se observan entre la señal del carbono C-3 y el doblete del protón H<sub>A</sub>, de una parte, y la señal del carbono C-4 y el doblete del protón H<sub>B</sub>, de otra parte, también se pudo corroborar la conectividad del fragmento estirilo al anillo central de la 2-quinolona, con lo cual queda completamente demostrada la formación del anillo heterocíclico

(piridin-2-ona), y, por ende, las estructuras de los compuestos finales **3**. Para mayor claridad y como ejemplo representativo, en la Figura 24 se presenta una expansión de la zona aromática del espectro de HMBC del derivado **3c**, en el que se resaltan las dos correlaciones antes mencionadas.

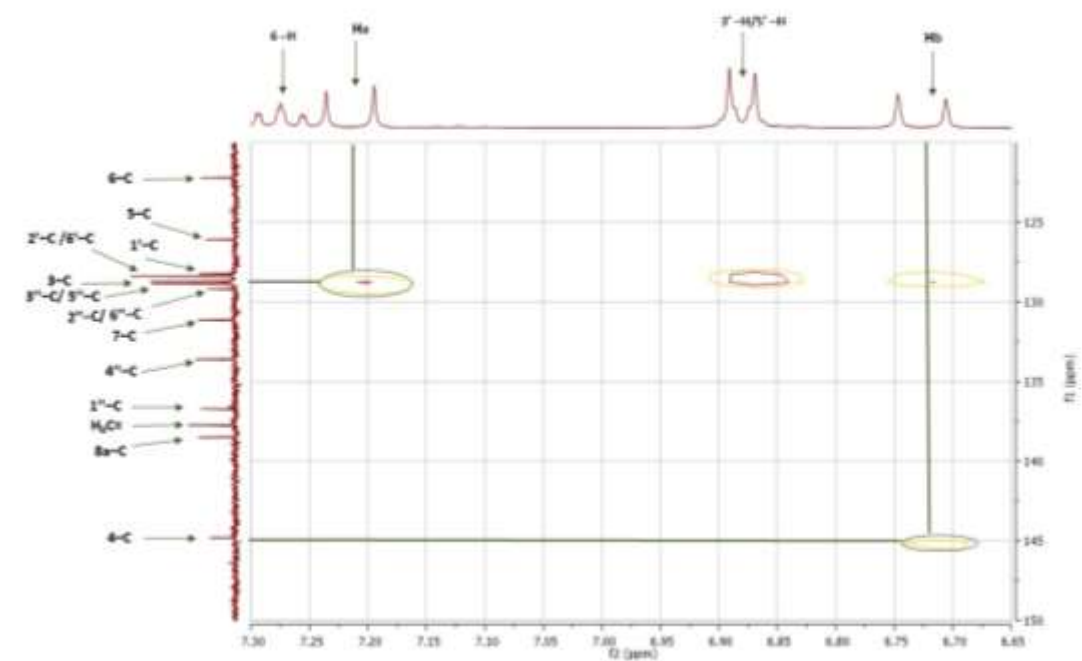
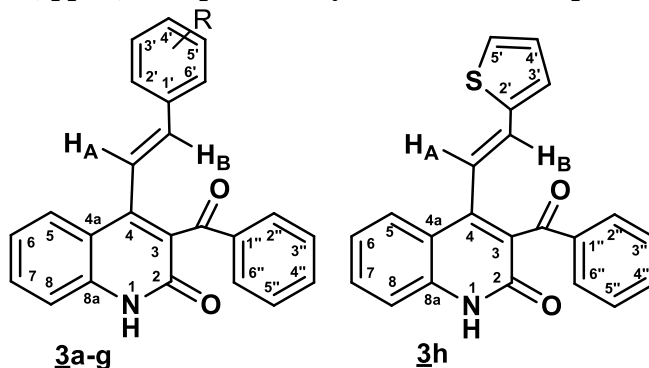


Figura 24. Expansión de la zona aromática del espectro de HMBC de la (E)-3-benzoil-4-(4-metoxiestiril)quinolin-2(1H)-ona **3c**.

Tabla 3.

Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento ( $J$ , Hz) de los protones en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de las (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2(1H)-onas **3a-h**.

Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento ( $J$ , Hz) de los protones



Comp.	Protones aromáticos											Protones olefínicos		Protón amino -NH	Otros protones	
	5-H	6-H	7-H	8-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	2''-H/6''-H	3''-H/5''-H	4''-H	H <sub>A</sub> C=			=CH <sub>B</sub>
<b>3a</b>	7.91	7.25-7.34	7.60-7.64	7.43	7.39-7.42		7.25-7.34		7.39-7.42	7.82-7.84	7.47-7.51	7.60-7.64	7.38	6.76	12.15	-----
	dd	m	m	dd	m		m	m	m	m	m	d	d	s		
	8.1, 1.4			8.5, 1.1									16.4	16.4		
<b>3b</b>	7.90	7.25-7.29	7.60-7.64	7.43	7.25-7.29	7.12		7.12	7.25-7.29	7.81-7.83	7.46-7.50	7.60-7.64	7.31	6.72	12.12	2.26
	dd	m	m	dd	m	d	-----	d	m	m	m	d	d	s	s	
	8.2, 1.4			8.3, 1.2		7.9		7.9				m	16.4	16.4		4'-CH <sub>3</sub>
<b>3c</b>	7.92	7.27	7.59-7.64	7.43	7.34-7.37	6.85-6.89		6.85-6.89	7.34-7.37	7.81-7.84	7.47-7.50	7.59-7.64	7.21	6.72	12.08	3.74
	dd	ddd	m	dd	m	m	-----	m	m	m	m	d	d	s	s	
	8.2, 1.4	8.2, 7.1, 1.2		8.3, 1.2								m	16.4	16.4		4'-OCH <sub>3</sub>
<b>3d</b>	7.90	7.25-7.29	7.60-7.64	7.42-7.51	7.42-7.51	7.15		7.15	7.42-7.51	7.82	7.42-7.51	7.60-7.64	7.32	6.75	12.12	-----
	da	m	m	m	m	t	-----	t	m	da	m	d	d	s		
	8.1					8.8		8.8		7.6		m	16.4	16.4		

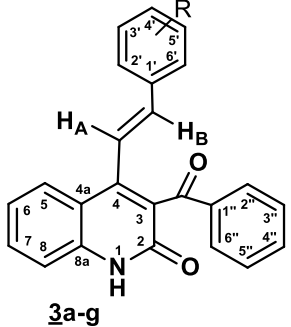
Continuación de la tabla 3.

Comp.	Protones aromáticos											Protones olefínicos		Protón amino	Otros protones	
	5-H	6-H	7-H	8-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	2''-H/6''-H	3''-H/5''-H	4''-H	H <sub>A</sub> C =	=CH <sub>B</sub>	-NH	
<u>3e</u>	7.90 dd 8.2, 1.4	7.27 ddd 8.2, 7.1, 1.1	7.60- 7.64 m	7.42- 7.45 m	7.36- 7.38 m	7.42- 7.45 m	-----	7.42- 7.45 m	7.36- 7.38 m	7.81-7.83 m	7.47-7.51 m	7.60- 7.64 m	7.42- 7.45 m	6.74 d 16.4	12.16 s	-----
<u>3f</u>	7.84 dd 8.1, 1.3	7.23 ddd 8.1, 7.1, 1.2	7.48 ddd 8.4, 7.1, 1.3	7.28 dd 8.4, 1.2	7.08- 7.13 m	-----	7.08- 7.13 m	7.19 t 7.5	7.08- 7.13 m	7.93-7.95 m	7.41-7.44 m	7.52- 7.58 m	7.09 d 16.4	6.88 d 16.4	12.30 s	2.32 s 3'-CH <sub>3</sub>
<u>3g</u>	7.91 dd 8.1,1.4	7.28 ddd 8.1, 7.1, 1.2	7.60- 7.65 m	7.43 dd 8.3, 1.2	6.99 t 2.2	-----	6.86 dd 7.9, 2.2	7.22 t 7.9	6.92 da 7.9	7.82-7.84 m	7.48-7.51 m	7.60- 7.65 m	7.39 d 16.4	6.72 d 16.4	12.15 s	3.74 s 3'-OCH <sub>3</sub>
<u>3h</u>	7.87 dd 8.2, 1.3	7.28 ddd 8.2, 7.1, 1.2	7.60- 7.66 m	7.43 dd 8.3, 1.2	-----	7.18 dd 3.7, 1.2	7.02 dd 3.7, 3.6	7.52 dd 3.6, 1.2	-----	7.81-7.84 m	7.48-7.51 m	7.60- 7.66 m	7.04 d 16.2	6.96 d 16.2	12.14 s	-----

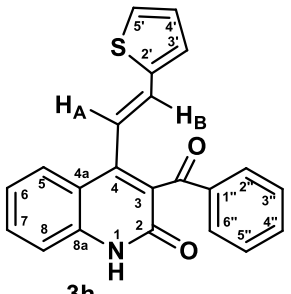
Tabla 4.

Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento ( $J$ , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de las (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2(1*H*)-onas **3a-h**.

**Desplazamientos químicos de los carbonos ( $\delta$ , ppm).**



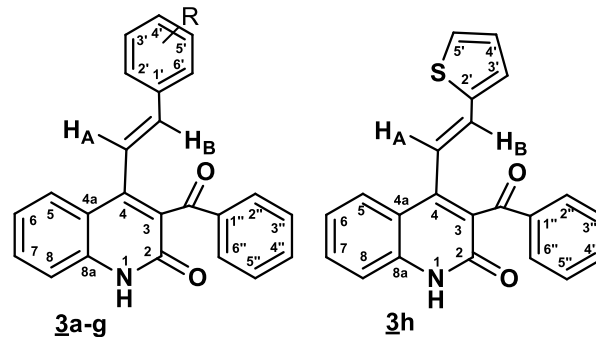
**3a-g**



**3h**

Comp.	Carbonos aromáticos del anillo de la 2-quinolona								Carbonos olefínicos		Carbonilos	Otros carbonos	
	3-C	4-C	4a-C	5-C	6-C	7-C	8-C	8a-C	H <sub>A</sub> C=	=CH <sub>B</sub>	2-C=O	3-C-C=O	
<b>3a</b>	130.1	145.2	118.7	126.7	122.8	131.8	116.3	139.0	122.1	138.5	160.4	195.4	-----
<b>3b</b>	129.9	145.2	118.7	126.6	122.8	131.7	116.3	139.1	121.0	138.5	160.4	195.5	21.3 4'-CH <sub>3</sub>
<b>3c</b>	129.2	145.3	118.8	126.6	122.7	131.7	116.2	139.0	119.5	138.3	160.4	195.5	55.7 4'-OCH <sub>3</sub>
<b>3d</b>	130.1	145.1	118.6	126.7	122.8	131.8	116.3	139.0	122.0	137.2	160.4	195.4	-----
<b>3e</b>	130.2	145.0	118.6	126.7	122.8	131.8	116.3	139.0	123.1	137.1	160.3	195.3	-----
<b>3f</b>	129.2	146.5	119.1	126.0	123.0	131.4	117.0	138.3	120.7	139.6	162.0	195.2	21.3 3'-CH <sub>3</sub>
<b>3g</b>	130.1	145.1	118.7	126.7	122.8	131.8	116.3	139.0	122.5	138.4	160.4	195.4	55.6 3'-OCH <sub>3</sub>
<b>3h</b>	130.0	144.3	118.4	126.5	122.9	131.7	116.3	139.1	120.5	131.8	160.3	195.5	-----

## Continuación tabla 4.

Desplazamientos químicos de los carbonos ( $\delta$ , ppm).

Comp	Carbonos aromáticos de los fragmentos estirilo y benzoilo									
	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C	6'-C	1''-C	2''-C/6''-C	3''-C/5''-C	4''-C
<b>3a</b>	136.0	127.4	129.2	129.4	129.2	127.4	137.2	129.4	129.3	134.2
<b>3b</b>	133.3	127.4	129.8	139.0	129.8	127.4	137.2	129.4	129.3	134.2
<b>3c</b>	128.8	128.9	114.7	160.4	114.7	128.9	137.2	129.7	129.4	134.1
<b>3d</b>	132.7 d 2.9	129.5 d 8.3	116.1 d 22.1	162.81 d 245.5	116.1 d 22.1	129.5 d 8.3	137.2	129.4	129.3	134.2
<b>3e</b>	133.8	129.1	129.2	135.0	129.2	129.1	137.2	129.4	129.3	134.2
<b>3f</b>	135.8	124.2	128.6	129.8	138.0	127.7	137.2	129.3	128.8	133.6
<b>3g</b>	137.5	112.3	160.0	115.2	130.0	120.1	137.2	129.4	129.3	134.2
<b>3h</b>	-----	140.8	129.1	128.6	127.8	-----	137.0	129.5	129.3	134.3

## 6. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos ratifican la validez de la ruta sintética implementada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica, la cual representa una extensión de la reacción de Friedländer y una valiosa alternativa para llevar a cabo la síntesis efectiva de derivados no descritos de la 2-quinolona, como es el caso de las nuevas (*E*)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2(1*H*)-onas **3a-h**, descritas en este Trabajo de Grado.

A través de la metodología de Friedländer fue posible la transformación de las correspondientes (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-onas **2a-h** en sus productos de ciclocondensación **3a-h**, para los cuales se reportan por primera vez sus propiedades físicas y espectroscópicas, cumpliéndose así el principal objetivo de la presente investigación.

La síntesis de los precursores claves **2a-h**, se realizó mediante la reacción de condensación de Claisen-Schmidt entre la 2-aminoacetofenona y ocho diferentes aldehídos aromáticos. Se estableció que el rendimiento de la reacción se ve influenciado por la naturaleza de los sustituyentes presentes en el aldehído aromático, siendo los mejores rendimientos para los derivados que presentan sustituyentes desactivantes en la posición 4'-C. Adicionalmente, se

comprobó que, en las condiciones de reacción empleadas, la formación de las chalconas es completamente estereoselectiva, formándose exclusivamente el isómero *trans*.

Se comprobó que, en las condiciones de reacción utilizadas, la reacción de Friedländer de las chalconas **2a-h** con el benzoil acetato de etilo es quimioselectiva, favoreciendo la formación exclusiva de las 2-quinolona **3a-h**, y que la estereoquímica del fragmento estirilo no se vio afectada.

Con el propósito de estudiar la potencial actividad anticancerígena de los nuevos compuestos **3a-h**, éstos fueron propuestos al Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de los Estados Unidos. En la actualidad se está realizando su evaluación *in vitro* sobre una batería de 60 líneas celulares tumorales de un panel de nueve tipos de cáncer: leucemia, pulmón, colon, sistema nervioso central, melanoma, ovario, riñón, próstata y seno.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Abonia, R., Insuasty, D., Castillo, J., Insuasty, B., Quiroga, J., & Noguerras, M. (2012). European Journal of Medicinal Chemistry Synthesis of novel quinoline-2-one based chalcones of potential anti-tumor activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 57, 29–40. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.08.039>
- Afzal, O., Kumar, S., Haider, M. R., Ali, M. R., Kumar, R., Jaggi, M., & Bawa, S. (2015). A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97(1), 871–910. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.03.011>
- Al-bayati, R. I., Ahamad, M. R., & Ahamed, L. S. (2015). Synthesis and Biological Activity Investigation of Some Quinoline-2-One Derivatives. *American Journal of Organic Chemistry*, 5(4), 125–135. <https://doi.org/10.5923/j.ajoc.20150504.03>
- Alabaster, C. T., Bell, A. S., Campbell, S. F., Ellis, P., Henderson, C. G., Morris, D. S., ... Stefaniak, M. H. (1989). 2(1H)-Quinolinones with cardiac stimulant activity. 2. Synthesis and biological activities of 6-(N-Linked, Five-Membered Heteroaryl) derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 32(3), 575–583.
- Cheng, C.; Yan, S. (1982). *Organic reactions*.
- Chung, H. S., & Woo, W. S. (2001). A Quinolone Alkaloid with Antioxidant Activity from the Aleurone Layer of Anthocyanin-Pigmented Rice. *Journal of Natural Products*, 64(12), 1579–1580.
- Climent, M. J., Corma, A., Iborra, S., & Mart, L. (2015). Process Intensi fication with Bifunctional

Heterogeneous Catalysts : Selective One-Pot Synthesis of 2'-Aminochalcones. *ACS Catal*, 5, 157–166. <https://doi.org/10.1021/cs5011713>

Cohn, J. N.; Goldstein, S. O.; Greenberg, B. H.; Lorell, B. H.; Bourge, R. C.; Jaski, B. E; Gottlieb, S. O.; McGrew, F.; Demets, D. L.; Whit, B. G. (1998). A DOSE-DEPENDENT INCREASE IN MORTALITY WITH VESNARINONE AMONG PATIENTS WITH SEVERE HEART FAILURE. *The New England Journal of Medicine*, 339(25), 1810–1816.

Colombia: WHO statistical profile. Country Statistics and Global Health Estimates, 1–2. (2017).

Cortese, N. A.; Ziegler, C.; Hrnjez, B. J. . H. R. F. (1978). Palladium-Catalyzed Synthesis of 2-Quinolone Derivatives from 2-Iodoanilines. *American Chemical Society*, 43(15), 2952–2958.

De Leon, P.; Egbertson, M.; Hills, I.; Johnson, A. . M. (2010). WO 2011/011312 A 1 (21).

Denmark, S. E., & Venkatraman, S. (2006). On the Mechanism of the Skraup - Doebner - Von Miller Quinoline Synthesis. *J. Org. Chem.*, 71(4), 1668–1676. <https://doi.org/10.1021/jo052410h>

Domínguez-fernández, F., López-sanz, J., Pórez-mayoral, E., & Bek, D. (2009). Novel Basic Mesoporous Catalysts for the Friedländer Reaction from 2-Aminoaryl Ketones : Quinolin-2 (1 H) -ones versus Quinolines. *Chem. Cat. Chem.*, 1, 241–243. <https://doi.org/10.1002/cctc.200900097>

Drug & Drug Target Database. (2017a).

Drug & Drug Target Database. (2017b).

- Ecjhao, C., Heravi, M. M., Haj, N. M., Baghernejad, B., & Bamoharram, F. F. (2010). Application of Heteropoly Acids as Heterogeneous and Recyclable Catalysts for Friedländer Synthesis of Quinolines. *Journal of Chemistry*, 7(3), 875–881.
- Ghassamipour, S., & Sardarian, A. R. (2009). Friedländer synthesis of poly-substituted quinolines in the presence of dodecylphosphonic acid (DPA) as a highly efficient, recyclable and novel catalyst in aqueous media and solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*, 50(5), 514–519. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.09.097>
- Heindel, N.; Bechara, I.; Kennewell, P.; Molnar, J.; Ohnmacht, C.; Lemke, S.; Lemke, T. (1968). Cyclization of aniline-Acetylenedicarboxylate Adducts. A Modified Conrad-Limpach Method for the Synthesis of Potencial Antimalarials. *J. Med. Chem.*, 11, 1218–1221. <https://doi.org/10.1021/jm00312a025>
- Huang, C., & Chang, N. (2008). New Approach to 2-Quinolinones. *American Chemical Society*, 435(2), 7–10.
- Huang, L., Hsieh, M., Teng, C., & Lee, K. (1998). Synthesis and Antiplatelet Activity of Phenyl Quinolones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 6, 1657–1662.
- Jia, C., Dong, Y., Tu, S., & Wang, G. (2007). Microwave-assisted solvent-free synthesis of substituted. *Tetrahedron* 63, 63, 892–897. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.11.030>
- Joseph, B.; Darro, F.; Béhard, A.; Collignon, F.; Decaestecker, C.; Frydman, A.; Guillaumet, G.; Kiss, R. (2002). 3-Aryl-2-Quinolone Derivatives : Synthesis and Characterization of In Vitro and In Vivo Antitumor Effects with Emphasis on a New Therapeutical Target Connected with Cell Migration. *J. Med. Chem.*, 45(12), 2543–2555. <https://doi.org/10.1021/jm010978m>

- Jung, J.; Lee, N.; Park, H.; Park, S. J.; Choi, S. (2015). Design and Evaluation of Quinolone Derivatives as Potent Inhibitors of Wild-type TTR and V30M TTR Amyloidogenesis. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 36, 719–722. <https://doi.org/10.1002/bkcs.10112>
- Kaur, K., Jain, M., Reddy, R. P., & Jain, R. (2010). Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(8), 3245–3264. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.04.011>
- Keri, R. S., & Patil, S. A. (2014). Quinoline: A promising antitubercular target. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 68(8), 1161–1175. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.10.007>
- Knight, B. Y. J. A., Porter, H. K., & Calaway, K. (1944). The Synthesis of Quinolines by the Pfitzinger Reaction The Oxidation of Thio-ethers by Unsaturated Fatty Acids. *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 5–6. <https://doi.org/10.1021/ja01239a029>
- LaMontagne M., Blumbergs, P.; Strube, R. (1982). Antimalarials. 14. 5-(Aryloxy)-4-methylprimaquineA nalogues. A Highly Effective Series of Blood and Tissue Schizonticidal Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 3000(9), 1094–1097. <https://doi.org/10.1021/jm00351a017>
- Li, J., Jin, L., & Yu, C. (2009). The cyclisation of 2'-aminochalcones using silica-supported Yb(OTf)<sub>3</sub> under solvent-free conditions. *JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH*, 2009(3), 170–173.
- López-sanz, J., Pérez-mayoral, E., Soriano, E., Sturm, M., Martín-aranda, R. M., & López-peinado, A. J. (2012). New inorganic – organic hybrid materials based on SBA-15 molecular sieves involved in the quinolines synthesis. *Catalysis Today*, 187, 97–103.

<https://doi.org/10.1016/j.cattod.2011.12.015>

Luca, L. De, Proietti, P., Palombaro, G. L., Battagliese, A., Celotto, A., Ducci, C. B., & Fedele, F. (2004). New positive inotropic agents in the treatment of left ventricular dysfunction. *Ital. Heart J.*, 5(6), 63–67.

Mai, W., Wang, J., Xiao, Y., Mao, P., & Lu, K. (2015). A novel direct synthesis of 3-acyl-4-aryldihydroquinolin-2 (1 H) -ones via metal-free radical tandem cyclization between N -arylcinnamamides and aldehydes. *Tetrahedron*, 71(42), 8041–8051.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.08.054>

Malaria. (2017).

Marco, M.; Pérez, E.; Samadi, A.; Carreiras, M. C.; Soriano, E. (2009). Recent Advances in the Friedländer Reaction. *Chem. Rev.*, 109(6), 2652–2671.

Marull, M., Lefebvre, O., & Schlosser, M. (2004). An Improved Access to 4-Trifluoromethyl-2 (1 H) -quinolinones : The ““ Watering Protocol .”” *Eur. J. Org. Chem.*, 2(1), 54–63.  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.200300531>

Plaskon, A. S., Ryabukhin, S. V, Volochnyuk, D. M., Gavrilenko, K. S., Shivanyuk, A. N., Tolmachev, A. A., ... Chem, M. (2008). Synthesis of Quinolines from 3-Formylchromone recyclization of 3-formylchromone with various anilines . *J. Org. Chem.*, 5(15), 6010–6013.

Renhowe, P. A., Pecchi, S., Shafer, C. M., Machajewski, T. D., Jazan, E. M., Taylor, C., ... Harris, A. L. (2009). Design , Structure - Activity Relationships and in Vivo Characterization of 4-Amino-3-benzimidazol-2-ylhydroquinolin-2-ones : A Novel Class of Receptor Tyrosine

Kinase Inhibitors. *J. Med. Chem.*, 52, 278–292.

Saito, K., Moriya, Y., & Akiyama, T. (2015). Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Asymmetric Synthesis of 2 - Substituted 2,3-Dihydro-4-quinolones by a Protecting-Group-Free Approach. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 36, 3–6. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01654>

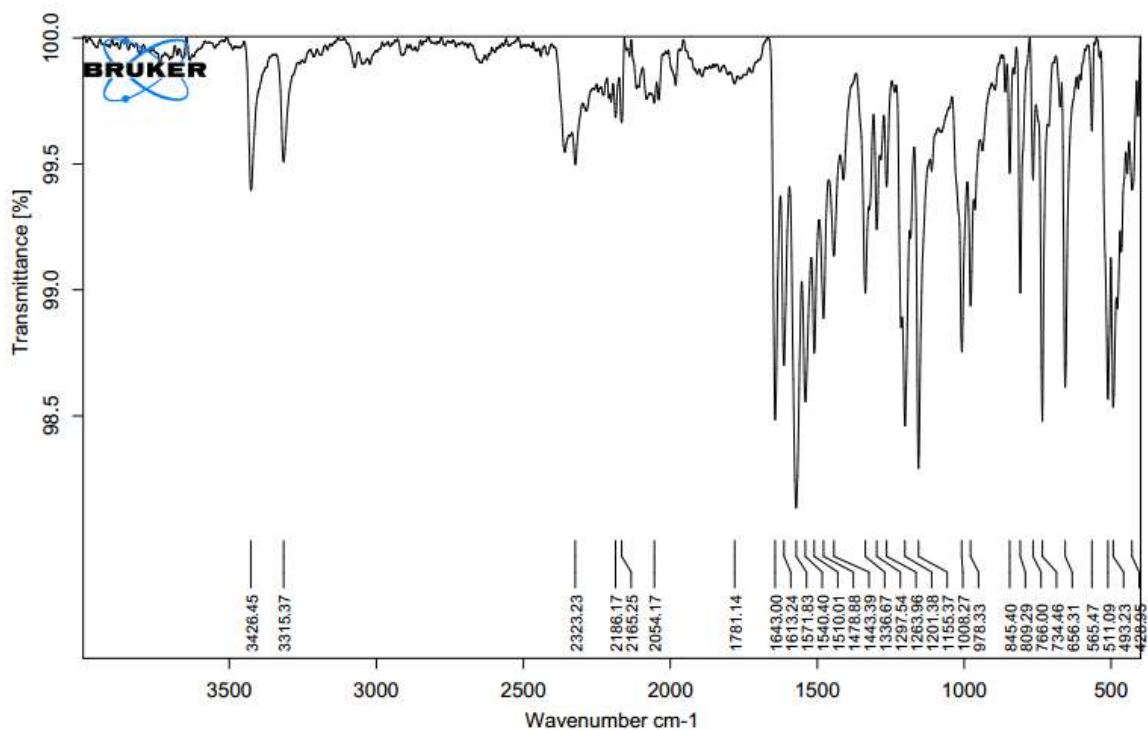
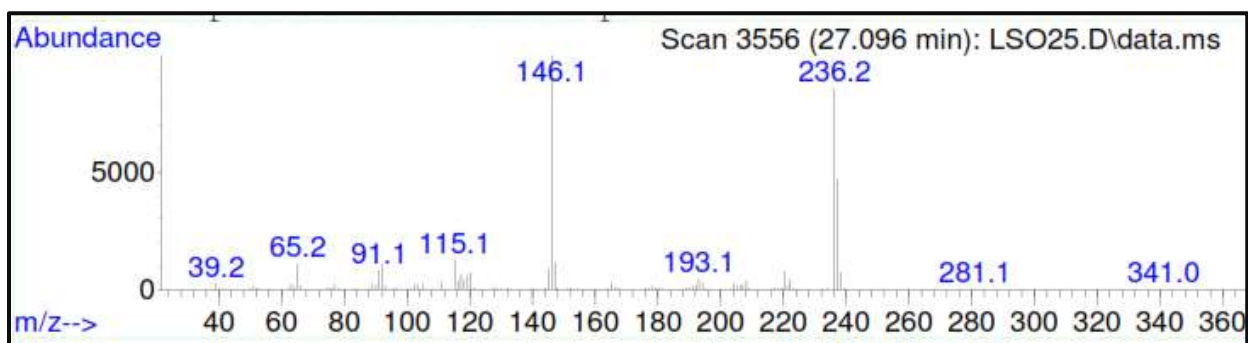
Singh, K., Kaur, H., Chibale, K., & Balzarini, J. (2013). Synthesis of 4-aminoquinoline–pyrimidine hybrids as potent antimalarials and their mode of action studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 66, 314–323. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.05.046>

Wu, Y., Liu, L., Li, H., & Wang, D. (2006). Skraup - Doebner - Von Miller Quinoline Synthesis Revisited : Reversal of the Regiochemistry for  $\gamma$  -Aryl- ,  $\gamma$  -unsaturated r -Ketoesters. 6592 *J. Org. Chem.*, 71(17), 6592–6595. <https://doi.org/10.1021/jo060290n>

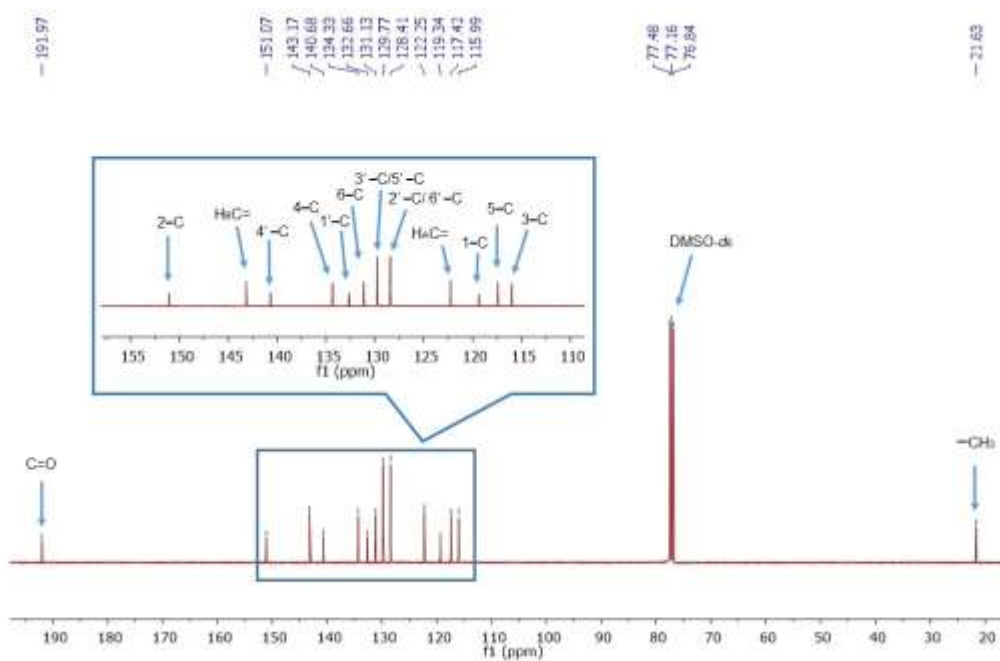
Xiong, T., Zhang, Q., Zhang, Z., & Liu, Q. (2007). A Divergent Synthesis of  $\gamma$  -Iminolactones , Dihydroquinolin-2-ones , and  $\gamma$  -Lactames from -Hydroxymethylcyclopropanylamides. *J. Org. Chem.*, 72(6), 8005–8009.

Zhang, L., & Wu, J. (2007). Friedländer Synthesis of Quinolines Using a Lewis Acid-Surfactant-Combined Catalyst in Water. *Adv. Synth. Catal.*, 349(7), 1047–1051. <https://doi.org/10.1002/adsc.200600527>

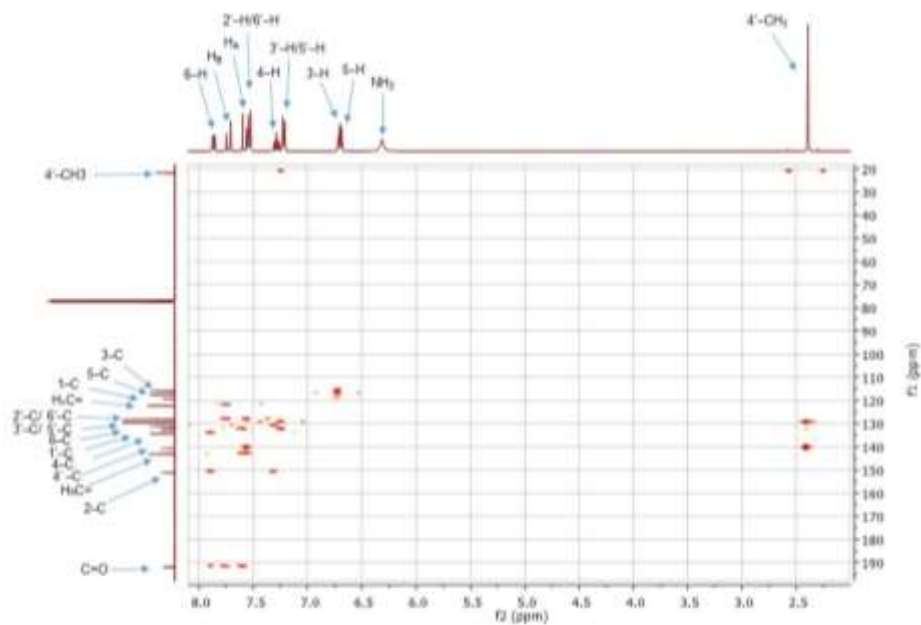
**APÉNDICES**  
**(ESPECTROS DE IR, MS, RMN <sup>13</sup>C Y HMBC)**

Apéndices A–D. Espectros IR, MS, RMN  $^{13}\text{C}$  y HMBC de la chalcona **2b**.Apéndice A. Espectro IR de la chalcona **2b**.Apéndice B. Espectro de masas de la chalcona **2b**.

**Apéndice C.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la chalcona **2b**. ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

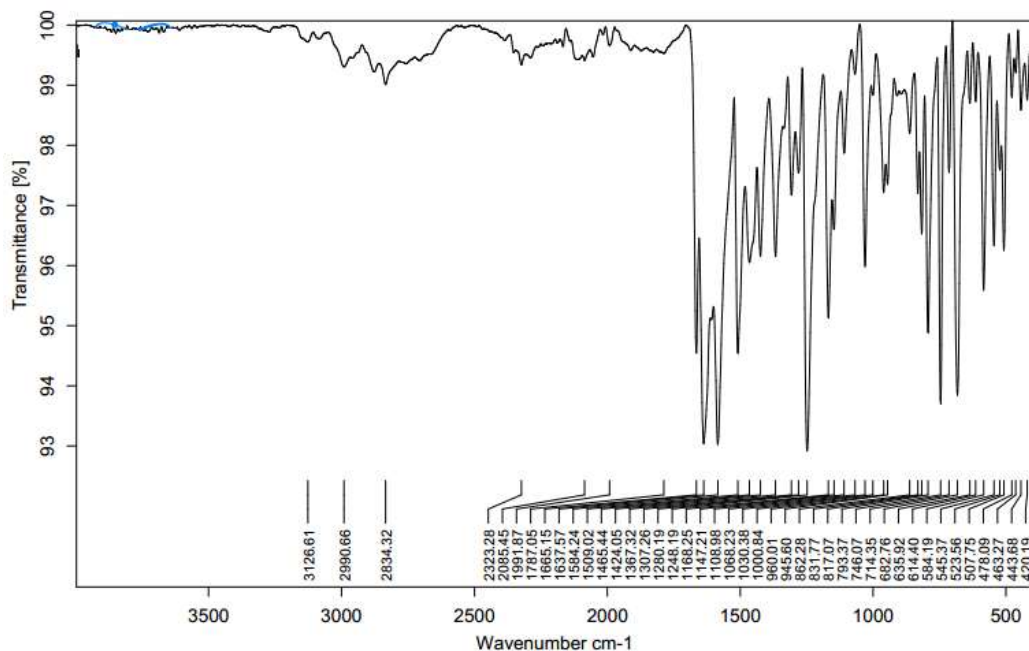


**Apéndice D.** Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la chalcona **2b**.

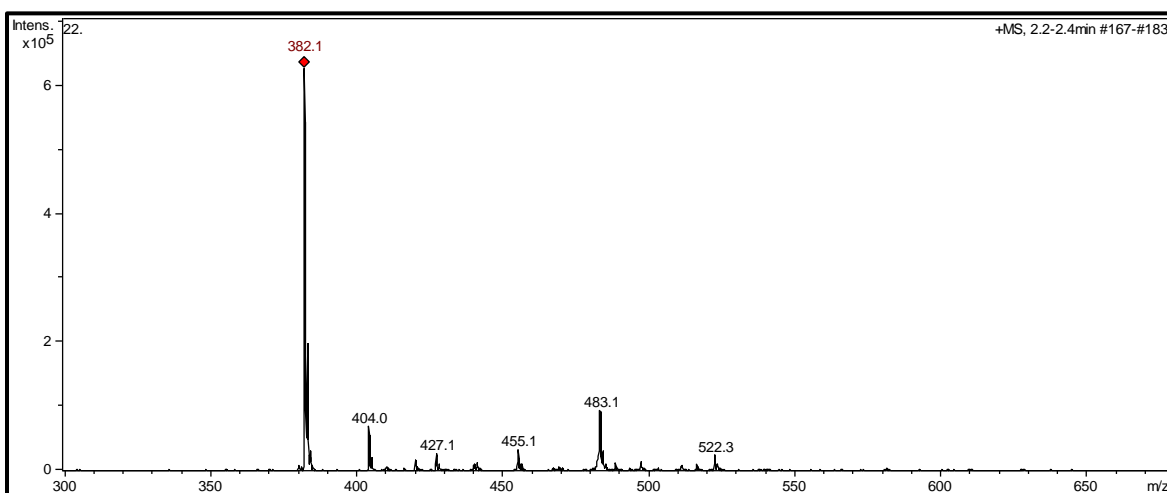


**Apéndices E–G.** Espectros IR, MS, RMN  $^{13}\text{C}$  de la (*E*)-3-benzoil-4-(4-metoxiestiril)quinolin-2(1*H*)-ona **3c**.

**Apéndice E.** Espectro IR de la (*E*)-3-benzoil-4-(4-metoxiestiril)quinolin-2(1*H*)-ona **3c**.



**Apéndice F.** Espectro de masas de baja resolución (ESI-MS modo positivo). *Fullscan* 381 m/z C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub> [M + H], 404 m/z C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>NaNO<sub>3</sub> [M + Na].



**Apéndice G.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la (*E*)-3-benzoil-4-(4-metoxiestiril)quinolin-2(1*H*)-ona **3c**. ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

