# Síntesis de híbridos de la combretastatina A4 con los núcleos cromeno-quinolina y dihidroquinazolinona a través de reacciones imino Diels-Alder y ciclocondensación multicomponente como potenciales agentes antivirales

Angélica del Pilar Peñaranda Gómez

Proyecto de grado para optar al título de Magister en Química

Directores

Vladimir Valentinovich Kouznetsov

Doctor en Química

Carlos Eduardo Puerto Galvis

Doctor en Química

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Maestría en Química

Bucaramanga

2020

## Agradecimientos

Agradezco primeramente a Dios por darme la sabiduría y discernimiento para seguir adelante con este proyecto.

Agradezco a mi madre, quien siempre es mi apoyo, fortaleza y amor, por quien cada día me levanto para verla feliz y orgullosa de su hija.

Agradezco al profesor Vladimir V. Kouznetsov, quien me dio la oportunidad y confió en todas las capacidades que podía aportar, además de instruirme cada día para sacar adelante esta investigación.

Agradezco a Carlos E. Puerto, por ser mi tutor durante todos estos años y formarme como una investigadora curiosa, dedica y disciplinada.

Agradezco a mi Amiga Marlyn Catalina Ortiz, por el apoyo durante todos estos años, la confianza y amistad incondicional en cada momento.

Agradezco a la Universidad Industrial de Santander y a la Universidad de Antioquia por el financiamiento de este proyecto para el correcto desarrollo.

## Contenido

**Pág.**

Introducción ..... 19

1. Marco teórico ..... 21

1.1 Combretastatina A4 y su rol principal. ..... 21

1.2 Sistemas *N*- y *O*-heterocíclicos presentes en la naturaleza. ..... 24

1.2.1 Derivados quinolínicos naturales y sus propiedades. ..... 24

1.2.2 El sistema benzopirano natural y sus propiedades. ..... 26

1.2.3 Híbridos moleculares cromeno-quinolinas presentes en la naturaleza y sus propiedades. .. 29

1.3 Estrategias de síntesis en la formación de las 6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolinas. ..... 31

1.4 Quinazolinonas, derivados naturales, sintéticos y sus propiedades. ..... 38

1.4.1 Quinazolinonas como fármacos en la industria. ..... 40

1.4.2 Aspectos sintéticos de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas. ..... 41

2. Hipótesis ..... 44

3. Objetivos ..... 46

3.1 Objetivo General ..... 46

3.2 Objetivos Específicos ..... 46

4. Parte experimental ..... 47

4.1 Materiales y reactivos ..... 47

4.2 Equipos Empleados ..... 47

4.3. Preparación de los derivados 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos empleando la reacción de *O*-alquilación. 48

4.4 Reacción Imino Diels-Alder intramolecular de las 7-fenil-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolinas. 51

4.5 Preparación de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas por medio de una reacción multicomponente 67

4.6 Oxidación de los derivados 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas 8a-g. 73

5. Resultados y discusión 76

5.1 Preparación de los derivados 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos empleando la reacción de *O*-alquilación. 76

5.2 Estudio de las condiciones de la reacción imino Diels-Alder intramolecular de formación las 7-fenil-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolinas. 85

5.3 Estudio de la condensación multicomponente de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas. 106

5.3.1 Oxidación de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas mediado por el sistema catalítico $I_2$/DMSO. 117

5.4 Evaluación biológica de los derivados quinolínicos preparados como agentes antivirales. 125

6. Conclusiones 129

Referencias Bibliográficas 131

Apéndices 138

## Lista de Figuras

**Pág.**

Figura 1. Relación estructura-actividad de la CA-4..... 23

Figura 2. Híbridos moleculares basados en la combretastatina A4. ..... 23

Figura 3. Estructura de la quinolina y su isómero ..... 25

Figura 4. Compuestos quinolínicos naturales y sintéticos con propiedad antiviral. ..... 26

Figura 5. Estructura de los isómeros cromenos. ..... 27

Figura 6. 2*H*- y 4*H*-cromenos presentes en la naturaleza. ..... 28

Figura 7. Cromenos sintéticos con propiedades biológicas. ..... 28

Figura 8. Híbridos moleculares cromeno-quinolina 19-21. ..... 30

Figura 9. Estructuras de las 6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolinas 20a-b polifuncionalizadas..... 30

Figura 10. Reacción Povarov promovida por la cicloadición de DA a partir de bases de Schiff 22 y alquenos con grupos donadores de electrones 23. ..... 32

Figura 11. Síntesis de las tetrahidrocromeno[4,3-*b*]quinolinas 28a-b a través de la reacción de Povarov vía intramolecular, catalizada por $Yb(OTf)_3$. ..... 33

Figura 12. Síntesis de derivados cromeno[4,3-*b*]quinolínicos 30 y 31 a partir de la aldimina 29, vía reacción en cascada catalizada con cobre. ..... 34

Figura 13. Síntesis de derivados cromeno[4,3-*b*]quinolinas 34 entre triflatos de fenilmesitiliodonio 32 y 2-((arilpropinil)oxi)benzonitrilos 33 catalizada por CuCl. ..... 35

Figura 14. Síntesis de las cromeno[3,4-*b*]quinolinas 36 a partir de 2-cloroquinolinas 35 por medio de la reacción intramolecular de Heck. ..... 36

Figura 15. Síntesis de 6*H*-cromeno[3,4-*b*]quinolinoles 39 mediada por sistema reductivo Fe/AcOH. ..... 37

Figura 16. Síntesis de 7-fenil-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolinas 34 promovida por el sistema catalítico fotoredox y ácido de Lewis. ..... 38

Figura 17. Isómeros de la quinazolinona y primeros derivados sintetizados. ..... 39

Figura 18. Alcaloide quinazolinónico 43 aislado del hongo P. paneum, y el núcleo 4(3*H*)-quinazolinona 44 como un farmacóforo importante. ..... 39

Figura 19. Estructura de algunos medicamentos representativos 45-47 basados en el núcleo de las quinazolinonas. ..... 40

Figura 20. Componentes estratégicos para la preparación de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas 52. ..... 41

Figura 21. Catalizadores reportados para la reacción de ciclocondensación de las 2,3-dihidroquinazolinonas. ..... 42

Figura 22. Aplicación del ácido cítrico como un organocatalizador eficiente para la construcción de diferentes sistemas *N*,*O*-heterocíclicos. ..... 43

Figura 23. Análisis retrosintético para los híbridos cromeno[4,3-*b*]quinolinas y 2,3-dihidroquinazolinonas. ..... 45

Figura 24. Preparación de los derivados 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos 3a-c mediante la reacción *O*-alquilación. ..... 49

Figura 25. Síntesis de las cromeno[4,3-*b*]quinolinas por medio de la reacción de Povarov vía intramolecular. ..... 52

Figura 26. Síntesis de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas a través de la reacción multicomponente..... 67

Figura 27. Oxidación de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas 8a-g a partir del sistema catalítico $I_2$/DMSO..... 73

Figura 28. Mecanismo propuesto para la obtención de 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos a través de una $S_N2$..... 80

Figura 29. Espectro Infrarrojo del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído 3a. ..... 82

Figura 30. Espectro $^1$H RMN ($CDCl_3$,400 MHz) del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído 3a..... 83

Figura 31. Espectro de $^{13}$C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído 3a..... 84

Figura 32. Secuencia de reacciones cicloadición [4+2]/oxidación para la preparación de la cromeno[4,3-*b*]quinolina 5b. ..... 89

Figura 33. Rol principal del yodo molecular para la formación del intermediario THCQn (II) por medio de la reacción Povarov vía intramolecular. ..... 97

Figura 34. Mecanismo propuesto mediado por el sistema catalítico $I_2$/DMSO para la síntesis de las 7-fenil-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolinas. ..... 98

Figura 35. Espectro infrarrojo de 7-fenil-9-metoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina 5b..... 100

Figura 36. Espectro de masas de 7-fenil-9-metoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina 5b..... 101

Figura 37. Espectro de $^1$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 7-fenil-9-metoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina 5b. ..... 102

Figura 38. Espectro de $^{13}$C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-9-metoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina 5b. ..... 104

Figura 39. Espectro DEPT-135 ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-9-metoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina 5b. ..... 105

Figura 40. Etapa primordial de la preparación de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas. ..... 111

Figura 41. Mecanismo propuesto de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas a través de la reacción multicomponente. ..... 111

Figura 42. Espectro infrarrojo de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona 8g. ..... 113

Figura 43. Espectro $^{1}$H RMN (DMSO-$d_6$, 400 MHz) de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona 8g. ..... 114

Figura 44. Espectro $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$, 100 MHz) de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona 8g ..... 116

Figura 45. Mecanismo propuesto de la transformación oxidativa de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas a través del sistema catalítico $I_2$/DMSO. ..... 119

Figura 46. Espectro infrarrojo de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)quinazolin-4(3*H*)-ona 9d. ..... 121

Figura 47. Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)quinazolin-4(3*H*)-ona 9d. ..... 122

Figura 48. Espectro $^{13}$C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)quinazolin-4(3*H*)-ona 9d. ..... 124

## Lista de Tablas

**Pág.**

Tabla 1. Derivados 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos 3a-c ..... 49

Tabla 2. Derivados 6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolinas 5a-u. ..... 52

Tabla 3. Derivados 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona 8a-i ..... 68

Tabla 4. Derivados quinazolin-4(3*H*)-ona 9a-d ..... 74

Tabla 5. Estudio de las condiciones de reacción para la síntesis de los compuestos 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos.[a] ..... 77

Tabla 6. Síntesis de los 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos 3a-c por medio de la reacción de *O*-alquilación o síntesis de Williamson.[a] ..... 79

Tabla 7. Propiedades físicas y espectroscopias de los 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos 3a-c. ..... 81

Tabla 8. Evaluación de las condiciones de reacción empleando como catalizador el $TBPA^{+\bullet}$ para la preparación de las cromeno[4,3-*b*]quinolinas.[a] ..... 87

Tabla 9. Evaluación del $K_2S_2O_8$ como catalizador y agente oxidante en la síntesis de las cromeno[4,3-*b*]quinolinas.[a] ..... 90

Tabla 10. Estudio de las condiciones de reacción para la preparación de las cromeno[4,3-*b*]quinolinas catalizada por yodo molecular.[a] ..... 93

Tabla 11. Síntesis de 6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolinas 5a-w empleando $I_2$/DMSO como sistema catalítico.[a] ..... 95

Tabla 12. Propiedades físicas y espectroscópicas de las cromeno[4,3-*b*]quinolinas 5a-u preparadas. ..... 99

Tabla 13. Estudio de las condiciones óptimas de reacción para la preparación de la 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona.[a] ..... 106

Tabla 14. Síntesis de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas 8a-i empleando $C_6H_8O_7*H_2O$ como catalizador.[a] ..... 109

Tabla 15. Propiedades físicas y espectroscópicas de las 2,3-dihihidroquinazolin-4(1*H*)-onas 8a-i. ..... 112

Tabla 16. Preparación de las quinazolin-4(3*H*)-onas 2,3-disustituidas promovido por el sistema catalítico $I_2$/DMSO.[a] ..... 118

Tabla 17. Propiedades físicas y espectroscópicas de las quinazolin-4(3*H*)-ona 9a-d sintetizadas. ..... 120

Tabla 18. Resultados preliminares de la evaluación antiviral de los derivados quinolínicos preparados. ..... 126

## Lista de Apéndices

**Pág.**

Apendice A. Información espectral de los 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos 3a-c..... 138

Apéndice B. Información espectral de las 7-aril-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolinas 5a-u ..... 144

Apéndice C. Información espectral de las 2,3-dihidroquinazolinonas 8a-i y sus derivados quinazolin-4(3*H*)-onas 9a-d ..... 187

## Lista de Abreviaturas

| | |
|---|---|
| **[Bmim]Br** | Bromuro de 1-butil-3-metilimidazol |
| **[Bmim]$PF_6$** | Hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazol |
| **°C** | Grados Celsius |
| **µg** | Microgramos |
| **µM** | Micromolar |
| **AcOH** | Ácido acético |
| **$Al_2O_3$** | Oxido de Aluminio |
| **$BF_3 \cdot OEt_2$** | Eterato dietílico de trifluoruro de boro |
| **$BiCl_3$** | Cloruro de bismuto (III) |
| **$C_6H_8O_7 * H_2O$** | Ácido cítrico monohidratado |
| **CA-4** | Combretastatina A4 |
| **$CaCl_2$** | Cloruro de calcio |
| **CAN** | Nitrato de cerio y amonio |
| **CCF** | Cromatografía de capa fina |
| **$CE_{50}$** | Concentración efectiva media |
| **$CF_3SO_3$** | Trifluorometanosulfonato |
| **CG-MS** | Cromatógrafo de gases acoplado a masas |
| **$CH_3CN$** | Acetonitrilo |
| **CHIKV** | Virus de la chikunguña |

| | |
|---|---|
| **$CI_{50}$** | Concentración inhibitoria media |
| **$CL_{50}$** | Concentración letal media |
| **CP** | Carbonato de propileno |
| **$Cs_2CO_3$** | Carbonato de cesio |
| **$Cu_2O$** | Oxido de cobre (I) |
| **CuCl** | Cloruro de cobre (I) |
| **dd** | Doble doblete |
| **DENV** | Virus del dengue |
| **DMF** | Dimetilformamida |
| **DMSO** | Dimetilsulfoxido |
| **dt** | Doble triplete |
| **EtOAc** | Acetato de etilo |
| **EtOH** | Etanol |
| **FM** | Formula molecular |
| **$H_2O$** | Agua |
| **HOMO** | Orbital molecular ocupado de alta energía |
| **$I_2$** | Yodo molecular |
| **InCl3** | Cloruro de indio (III) |
| **IR** | Infrarrojo |
| **$K_2CO_3$** | Carbonato de potasio |
| **$K_2S_2O_8$** | Persulfato de potasio |
| **$La(OTf)_3$** | Trifluorometanosulfonato de lantano (III) |
| **$LiClO_4$** | Perclorato de litio |

| | |
|---|---|
| **LUMO** | Orbital molecular no ocupado de baja energía |
| **m** | Multiplete |
| **MeOH** | Metanol |
| **mL** | Mililitros |
| **$Na_2SO_4$** | Sulfato de sodio |
| **P.f.** | Punto de fusión |
| **$Pd(PPh_3)_2Cl_2$** | Dicloruro de bis(trifenilfosfina) de paladio (II) |
| **PFU** | Unidad formadora de placas |
| **PM** | Peso molecular |
| **p-TsOH** | Ácido *para*-toluenosulfonico |
| **RMC** | Reacción multicomponente |
| **RMN** | Resonancia magnética nuclear |
| **$Ru(bpy)_3(PF_6)_2$** | Hexafluorofosfato de tris(2,2'-bipiridina)rutenio (II) |
| **SAR** | Structure-activity relationship |
| **$SiO_2$** | Oxido de silicio |
| **$SnCl_2$** | Cloruro de estaño (II) |
| **t** | Triplete |
| **$TBPA^{+\bullet}$** | Hexacloroantimonato de tris(4-bromofenil)-amonio |
| **$TCID_{50}$** | Dosis infecciosa media de cultivo de tejidos |
| **TFA** | Ácido tricloroacético |
| **THCQn** | Tetrahidro-cromenoquinolina |
| **$TiCl_4$** | Cloruro de titanio (IV) |
| **VMT** | Virus mosaico del tabaco |

| | |
|---|---|
| **$Yb(OTf)_3$** | Triflato de iterbio |
| **ZIKV** | Virus del Zika |
| **$ZnCl_2$** | Cloruro de zinc |

## Resumen

**Título:** síntesis de híbridos de la combretastatina A4 con los núcleos cromeno-quinolina y dihidroquinazolinona a través de reacciones imino Diels-Alder y ciclocondensación multicomponente como potenciales agentes antivirales[*]

**Autor:** Angélica del Pilar Peñaranda Gómez[**]

**Palabras claves:** cromeno[4,3-*b*]quinolinas, 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas, imino Diels-Alder, reacción multicomponente, agentes antivirales.

**Descripción:**

Este proyecto de investigación fue enfocado en explorar la reacción imino Diels-Alder en su versión intramolecular como estrategia para la síntesis de nuevos compuestos heterocíclicos, demostrando que esta reacción es una herramienta poderosa y eficiente para la construcción de moléculas policíclicas. Para este fin, el trabajo experimental fue dividido en etapas donde la primera fue subdivida en dos partes fundamentales :1) preparación de los intermediarios 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos por medio de una reacción *O*-alquilación; 2) el estudio de las condiciones de reacción imino Diels-Alder vía intramolecular para la síntesis de las cromeno[4,3-*b*]quinolinas**.** En una segunda etapa, se implementó el enfoque de reacción multicomponente (RMC) como estrategia de síntesis para la preparación de compuestos bioactivos con mayor diversidad estructural de manera rápida y eficiente aplicando el concepto de economía atómica, realizando la evaluación de las condiciones de la reacción para acceder a la formación de las respectivas 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas.

Resaltando el potencial biológico de los sistemas *N*,*O*-heterocíclicos preparados, se finalizó este trabajo de investigación realizando la evaluación biológica de las moléculas preparadas en colaboración con el grupo de investigación dermatológica de la Universidad de Antioquia, determinando preliminarmente la actividad antiviral de algunos derivados y permitiendo determinar su potencial aplicación en estudios superiores hacia dianas biológicas especificas contribuyendo al desarrollo de agentes antivirales.

[*] Trabajo de Grado

[**] Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Maestría en Química Directores Vladimir V. Kouznetsov y Carlos E. Puerto Galvis

## Abstract

**Title:** synthesis of hybrids of combretastatin A4 with chromeno-quinoline and dihydroquinazolinone nucleus through imino Diels-Alder reactions and multicomponent cyclocondensation as potential antiviral agents[*].

**Author:** Angélica del Pilar Peñaranda Gómez[**]

**Keywords:** chromeno[4,3-*b*]quinolines, 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones, imino Diels-Alder, multicomponent reaction, antiviral agents.

**Description:**

This research Project is focused on exploring imino Diels-Alder reaction via intramolecular as a strategy for the synthesis of new heterocyclic compounds, demonstrating that this reaction is a powerful and efficient tool for the construction of polycyclic molecules. For this purpose, the experimental work was divided in stages where the first one was subdivided in two fundamental parts: 1) the preparation of the intermediates 2-(cinnamyloxy)-benzaldehydes by means of an *O*-alkylation reaction; 2) the study of the conditions of reaction imino Diels-Alder via intramolecular for the synthesis of the chromeno[4,3-*b*]quinolines. In a second stage, it was implemented the multicomponent reaction approach (MCR) as a synthesis strategy for the preparation of bioactive compounds with higher structural diversity in a fast and efficient way applying the concept of atomic economy, carrying out the evaluation of the reaction conditions to access to the formation of the respective 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones.

Emphasizing the biological potential of the prepared *N*,*O*-heterocyclic systems, this research work was finished carrying out the biological evaluation of the prepared molecules in collaboration with the dermatological research group of Universidad de Antioquia, determining preliminarily the antiviral activity of some derivatives and allowing to determine their potential application in superior studies towards specific biological targets contributing to the development of antiviral agents.


[*] Bachelor Thesis

[**] Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Maestría en Química Directores Vladimir V. Kouznetsov y Carlos E. Puerto Galvis

# Introducción

A partir del desarrollo científico alcanzado en los primeros años del siglo XIX, la química orgánica siempre ha estado en constante avance y entendimiento de la química de la vida, convirtiéndose en el pilar de industrias tanto farmacéuticas, alimenticias, textiles, energéticas y demás. Con el paso de los años, los químicos orgánicos han enfrentado nuevos retos en el desarrollo de estrategias innovadoras para la preparación de moléculas, tanto de origen natural como sintético, con el objetivo de solucionar los problemas y retos que se van presentando en la sociedad. Estas estrategias van encaminadas hoy en día a un mayor aprovechamiento de los recursos naturales en distintos procesos como aplicar nuevos catalizadores libres de metales de transición y/o solventes biodegradables, evitar la purificación de intermediarios y reducir pasos de síntesis.

Dado que el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular busca estar a la vanguardia del creciente desarrollo de nuevos sistemas heterocíclicos y de novedosas metodologías, este trabajo de investigación se enfocó en diseñar y ejecutar la síntesis de nuevos compuestos *N*,*O*-heterocíclicos empleando una estrategia de construcción racional de nuevos compuestos basado en el concepto de hibridación molecular, el cual consiste en la combinación de subunidades farmacofóricas conocidas como las quinolinas, cromenos y combretastatina A4 y formar una sola molécula con mayor afinidad y eficacia como agentes antivirales, reduciendo los efectos secundarios no deseados.

En primer lugar, se prepararon los correspondientes 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos a través de una reacción de *O*-alquilación empleando carbonato de propileno como solvente, desarrollando una metodología acorde a los lineamientos de la química verde que permitió la obtención de estos intermediarios en buenos rendimientos para ser empleados en la siguiente etapa de esta investigación. Para esto, se seleccionó como estrategia una secuencia de reacciones que involucraban la reacción imino Diels-Alder en su versión intramolecular, seguida de una oxidación para acceder a unas moléculas híbridas tipo cromeno[4,3-*b*]quinolina, a partir de los correspondientes 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos preparados previamente. Así, se logró desarrollar con éxito un sistema catalítico eficiente que permitió promover estas transformaciones y obtener una librería de 21 compuestos con buenos rendimientos.

De igual forma, se centró nuestro interés en estudiar la reacción de ciclocondensación multicomponente, entre aminas, aldehídos y anhídrido isatoico de origen comercial, para acceder a una librería de compuestos tipo 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas, las cuales fueron obtenidas en rendimientos moderados. Adicionalmente, se estudió la oxidación de estos sistemas moleculares con unas condiciones de reacción inspiradas en la primera etapa de este proyecto para acceder a los respectivos derivados quinazolin-4(3*H*)-onas en excelentes rendimientos.

Adicionalmente, se realizó la evaluación biológica de algunos derivados *N*,*O*-heterocíclicos preparados logrando establecer un tamizaje primario en relación a su actividad antiviral contra el virus del Zika, chikunguña y dengue, promoviendo el desarrollo de futuras investigaciones en la exploración y usos de estos híbridos en la industria farmacéutica.

Esta investigación contó con el financiamiento de Minciencias a través del proyecto titulado “Moléculas sintéticas con potencial anti-dengue como una alternativa para el control de la infección in vitro por virus Zika” Contrato No. 648-2017 a través del convenio de pasantía

20730003-028-2018 con la Universidad de Antioquia, en donde el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular cumplió el rol de coinvestigador.

# 1. Marco teórico

Durante los últimos años, los avances desarrollados por todas las áreas científicas para lograr el entendimiento de los procesos de la vida ponen en la vanguardia a la química orgánica como la base principal de muchas industrias multinacionales de alimentos, farmacéutica, textil, tecnología y medicinal enfocada en la creación de nuevas moléculas que puedan suplir las necesidades a millones de personas en el mundo.

En el caso de la industria farmacéutica siempre es un reto desarrollar protocolos de síntesis que sean eficientes y a la vez selectivos hacia moléculas-líderes, implementando tipos de reacciones útiles tales como la reacción imino Diels-Alder (Povarov) y procesos multicomponentes que se caracterizan por la preparación directa de sistemas hetero-policíclicos, como los híbridos cromeno-quinolinas, dihidroquinazolinonas, inspirados en derivados naturales como la combretastatina A-4.

## 1.1 Combretastatina A4 y su rol principal.

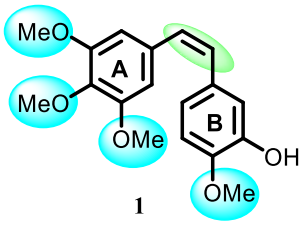
La combretastatina A4 (CA-4) es un estilbenoide, metabolito secundario de la planta *Combretum caffrum* encargado de su defensa frente a una infección bacteriana y/o fúngica. Este

compuesto ha resultado ser de gran interés por su potente actividad citotóxica ($IC_{50}$: 2-3 µM) frente a diferentes células cancerígenas (Lawrence et al., 1999). Adicionalmente, se ha ampliado su estudio como un componente clave para ayudar a reducir la proliferación del virus del Zika en los tejidos infectados por este flavivirus (Richter et al., 2019). Esto se debe a la propiedad inhibitoria de la polimerización de la tubulina, ya que la tubulina hace parte primordial en el desarrollo del ciclo del virus. La CA-4 se puede encontrar de manera holgada en la tubulina y forma fuertes interacciones hidrófobas con los residuos Leu248β, Ala354β y Val181α del centro activo de la proteína. De esta manera, la fuerte unión del compuesto a la proteína va a determinar su actividad inhibitoria en la polimerización de tubulina (Richter et al., 2019).

Teniendo en cuenta el aporte de este derivado natural como agente antiviral en la química medicinal, se han realizado estudios de relación estructura-actividad (SAR, término en inglés) de la CA-4, cuya arquitectura molecular consiste en tres diferentes partes: los anillos A y B, y el doble enlace con configuración Z que une los dos anillos aromáticos, son muy importantes en el diseño y desarrollo de nuevos agentes antivirales basados en la estructura de la CA-4. El análisis SAR realizado por varios científicos indica que la presencia de los grupos 3,4,5-trimetoxilos en el anillo A, el grupo 4-metoxilo en el anillo B y la configuración Z (*cis*) del doble enlace, son factores primordiales para intensificar su actividad, mientras que el grupo hidroxilo en el anillo B no es esencial para la actividad presentando $EC_{50}$: 5 µM anti-Zika (Figura 1) (Medarde et al., 2004).

**Figura 1.**

*Relación estructura-actividad de la CA-4.*



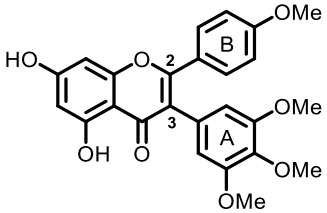

**1**

Inb.túb. $IC_{50}$: 2-3 μM
Anti-zika $EC_{50}$: 5 μM

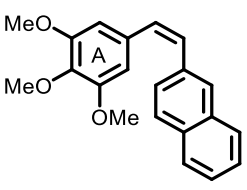
Con el objetivo de mantener sus prometedoras actividades y reducir efectos secundarios frente a diferentes dianas farmacológicas se han diseñado híbridos moleculares basados en la estructura de la CA-4 enfocados en primera instancia, en la modificación del doble enlace estilbénico Z, ya que este puede ser isomerizado fácilmente bajo ciertas condiciones de luz, calor y/o medios próticos, reemplazándose por anillos heterociclos de 5 y/o 6 miembros (G. C. Tron et al., 2006). Por ejemplo, la molécula **2** es una molécula híbrida entre combretastatina y cromona, donde los carbonos C-2 y C-3 de la cromona presentan el anillo A y B de la combretastatina, y su evaluación biológica como agente anti-tubulina ha demostrado una actividad inhibitoria promisoria de $IC_{50}$ 2,4 μM (Figura 2) (Piekuś-Słomka et al., 2019).

**Figura 2.**

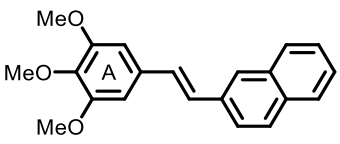
*Híbridos moleculares basados en la combretastatina A4.*




**2** ($IC_{50}$: 2,4 μM)




**3a** ($IC_{50}$: 0,02 μM)




**3b** ($IC_{50}$: 0,39 μM)

Las moléculas **3a-b** son compuestos estilbénicos isómeros con el fragmento farmacofórico (anillo A) de la CA-4 y, por ende, resultan ser híbridos de tipo naftaleno-combretastatina (Figura 2). En este ejemplo se evidencia claramente la importancia de la configuración *Z* del doble enlace en las moléculas híbridas de la CA-4: el isómero **3a** con la configuración *Z* exhibe una mayor y potente actividad inhibitoria de la polimerización de la tubulina, mientras que el isómero **3b** muestra actividad menor, demostrando que la configuración del doble enlace puede alterar sus propiedades biológicas de acuerdo a la diana farmacológica estudiada (Medarde et al., 2004).

## 1.2 Sistemas *N*- y *O*-heterocíclicos presentes en la naturaleza.

Los compuestos orgánicos siempre han estado presentes en la naturaleza a lo largo de millones de años y han sido descubiertos como componentes activos en variedades de plantas, animales y/o microorganismos. Dentro del amplio grupo de moléculas naturales, los heterocíclicos nitrogenados y oxigenados son de gran interés por parte del gremio científico debido a las extensas propiedades medicinales que proporcionan hacia dianas farmacológicas y su acción terapéutica.

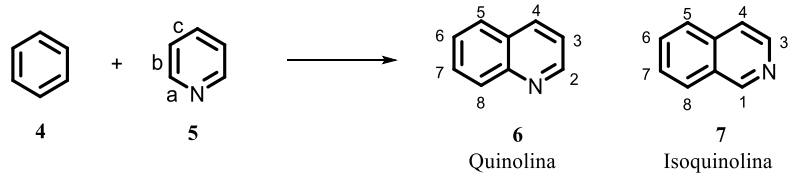
### *1.2.1 Derivados quinolínicos naturales y sus propiedades.*

La quinolina **6** es un compuesto *N*-heterocíclico constituido de un anillo de benceno **4** unido al lado *b* de una piridina **5**. De esta forma, se puede decir que es 1-azanaftaleno. En 1834, Friedlieb F. Runge, la extrajo por primera vez del alquitrán de hulla y unos años más tarde, en 1885, de esta misma fuente natural fue extraído su isómero: la isoquinolina **7**, que presenta la fusión del benceno **4** por el lado *c* de una piridina **5**, siendo 2-azanaftaleno (Figura 3). Las

moléculas naturales con estos esqueletos se conocen como metabolitos secundarios, comprendiendo lo que se conoce como el grupo de alcaloides quinolínicos e isoquinolínicos, que son ampliamente utilizados en la medicina tradicional y contemporánea debido a sus diversas propiedades farmacológicas, tales como antinflamatoria, antibacteriana, antioxidante y antitumoral.(Michael, 2008)

**Figura 3**.

*Estructura de la quinolina y su isómero*



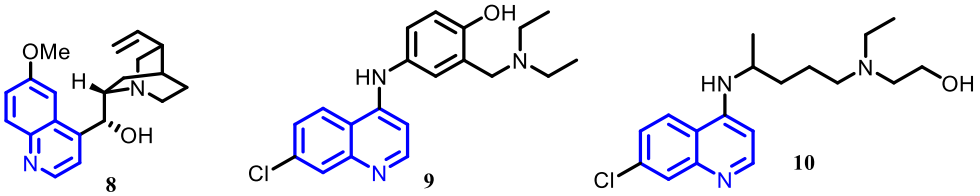

**4** **5** **6** Quinolina **7** Isoquinolina

Los alcaloides quinolínicos resultaron ser muy buenos modelos para desarrollar nuevos medicamentos de diferente acción farmacológica, especialmente fármacos antiparasitarios. Un ejemplo de esto es la quinina **8**, que fue aislada de la corteza del árbol *Cinchona ledgeriana* en 1820. Después de casi dos siglos, la quinina sigue siendo el principal agente bioactivo antimalárico y antiarrítmico implementado en medicina y en la química medicinal,(Mander & Liu, 2010) mostrando actividad antiviral $IC_{50}$: 150 μM contra el dengue (Malakar et al., 2018). Por su parte, la amodiaquina **9**, otro fármaco antimalárico desarrollado desde la quinina, inhibe la replicación del virus Zika en células epiteliales del riñón *in vitro* con $EC_{50}$ 2,8 $\mu M^3$ y la hidroxicloroquina **10** disminuye el número de células del mismo género epitelial infectadas con el virus Zika, presentando una $EC_{50}$ 1,95 μM (Figura 4) (Delvecchio et al., 2016). Cabe adicionar que últimamente en este tiempo de pandemia, la hidroxicloroquina está en foco de atención y discusión

de los médicos, científicos y políticos debido a su capacidad de inhibir la entrada del coronavirus al huésped-humano.

**Figura 4.**

*Compuestos quinolínicos naturales y sintéticos con propiedad antiviral.*



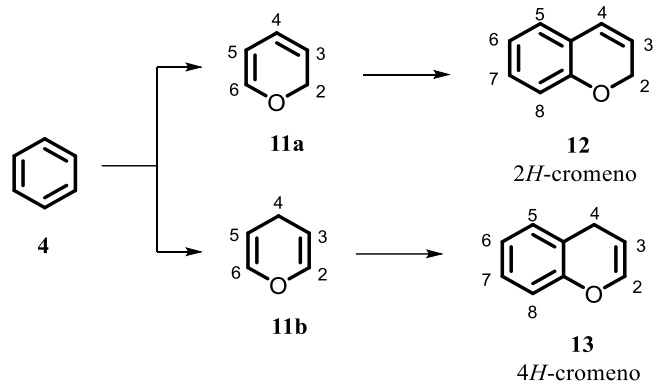

Hoy en día, gracias a estos avances se han ido introduciendo una gran variedad de moléculas similares en aplicaciones clínicas, pero, en todos los casos, la resistencia del virus a estos sistemas moleculares ha aumentado relativamente rápido y algunos de estos potenciales fármacos también han empezado a presentar diversos efectos hepatotóxicos en humanos que ha terminado minimizando su uso clínico.

### *1.2.2 El sistema benzopirano natural y sus propiedades.*

El sistema benzopirano, que resulta de la fusión de un anillo de benceno **4** unido a un anillo heterocíclico 2*H*-pirano **11a**, también se conoce como cromeno de acuerdo con la nomenclatura IUPAC. Existe otro isómero del 2*H*-cromeno **12**, mientras que si en la fusión se usa el 4*H*-pirano **11b** se forma el respectivo isómero 4*H*-cromeno **13** (Figura 5) (Pratap & Ram, 2014).

**Figura 5**.

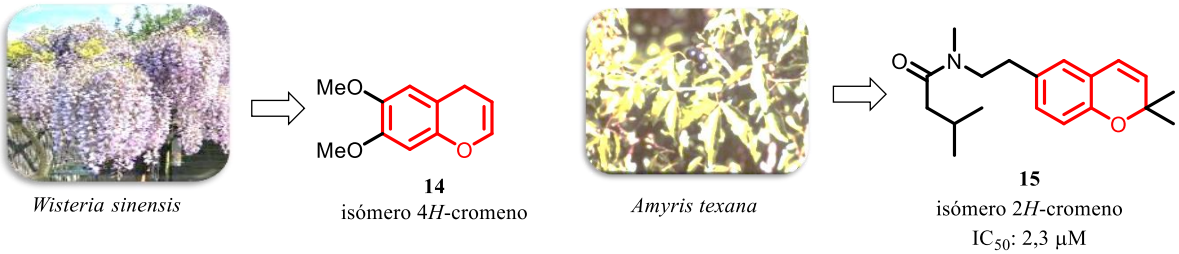
*Estructura de los isómeros cromenos.*




El núcleo de 2*H*-cromenos y sus derivados de fusión benzoica se encuentran extensamente distribuidos en muchos componentes naturales, flavonoides y antocianinas,(Van Otterlo et al., 2005) mientras que los metabolitos secundarios con el esqueleto del 4*H*-cromeno son poco usuales en la naturaleza. Como ejemplo, se pueden citar los siguientes hallazgos: en 1994, Joulain *et al*, lograron aislar el derivado 6,7-dimetoxi-4*H*-cromeno **14** del arbusto *Wisteria sinensis* con propiedades organolépticas (Joulain & Tabacchi, 1994). En 1991, De la Fuente *et al*, aislaron de la planta *Amyris texana*, nativa de México y sureste de Texas, mientras que el derivado cromeno amida **15** y otros derivados de cumarina y furoquinolinas, demostró actividad alguicida $IC_{50}$: 2,3 μM contra la cianobacteria *P. perornata* (Figura 6) (K. M. MEEPAGALA et al., 2010).

**Figura 6.**

*2H- y 4H-cromenos presentes en la naturaleza.*




*Wisteria sinensis*

**14**
isómero 4*H*-cromeno

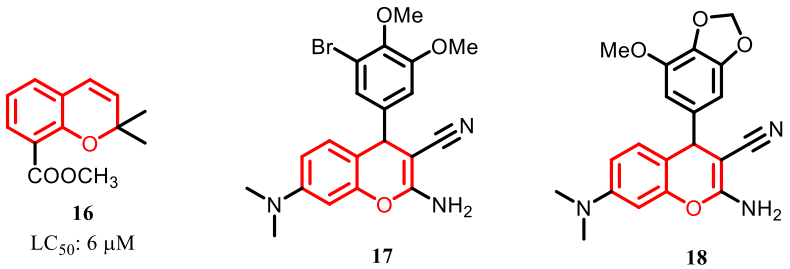
*Amyris texana*

**15**
isómero 2*H*-cromeno
$IC_{50}$: 2,3 µM

Los derivados benzopiranos naturales y sintéticos son moléculas interesantes con diversas actividades biológicas. Algunos benzopiranos han mostrado actividad repelente al mosquito *Aedes aegypti*. Debido a esto, se han estudiado sus propiedades y los diversos modos de acción. En un estudio de actividad larvicida de estas moléculas se encontró que el éster metílico de 2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-carboxilato **16** presentó 100% de mortalidad a una concentración 5 µg/mosquito y con una $LC_{50}$: 6 µM, indicando que tiene potencial desarrollo como agente larvicida, adulticida y repelente (Figura 7) (Meepagala et al., 2013).

**Figura 7.**

*Cromenos sintéticos con propiedades biológicas.*




**16**
$LC_{50}$: 6 µM

**17**
$IC_{50}$: 0,073 µM

**18**
$IC_{50}$: 0,019 µM

Asimismo, se ha estudiado la relación estructura-actividad de otros cromenos que inhiben la polimerización de la tubulina, resaltando los respectivos 4-aril-4*H*-cromenos **17** y **18** que han evidenciado que el cambio sistemático en la sustitución del grupo 4-arilo aumenta la actividad inhibitoria de la polimerización de la tubulina y que reduce a su vez la proliferación de diferentes tipos de virus (Figura 7) (Kemnitzer et al., 2004).

### *1.2.3 Híbridos moleculares cromeno-quinolinas presentes en la naturaleza y sus propiedades.*

La resistencia de virus y demás patógenos frente a los tratamientos con ciertos medicamentos ha llevado a la industria farmacéutica a plantear nuevas estrategias de desarrollo de fármacos selectivos y alta diversidad molecular, con el fin de optimizar las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas hacia el tratamiento de diversas enfermedades complejas que representan un riesgo elevado para la sociedad.

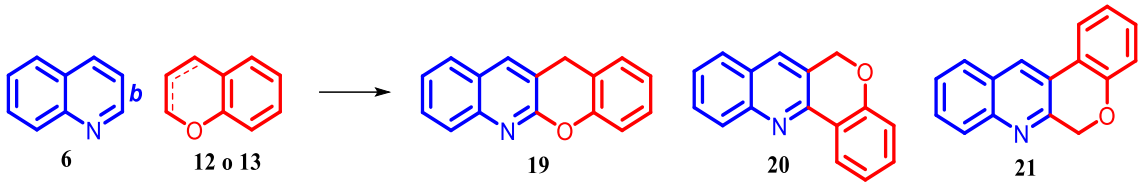
La hibridación molecular es una de estas estrategias para el diseño racional de nuevos compuestos basado en la unión adecuada de dos o más unidades farmacofóricas responsables de la actividad biológica, promoviendo la formación de una molécula que mantenga las características preseleccionadas de las subunidades originales y así contribuir a la solución significativa de los índices de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad que deben cumplir los medicamentos empleados en tratamientos terapéuticos (C. Lazar et al., 2004).

La fusión anular entre el núcleo del 2*H*-cromeno (o 4*H*-cromeno) y la quinolina por su lado *b* da como resultado la generación de los tres posibles isómeros como híbridos moleculares del tipo cromeno-quinolina, el lineal 12*H*-cromeno[2,3-*b*]quinolina **19** y los angulares 6*H*-

cromeno[4,3-*b*]quinolina **20** y 6*H*-cromeno[3,4-*b*]quinolina **21** (Figura 8) (A. Jackson & L. C. Morris, 2010).

**Figura 8**.

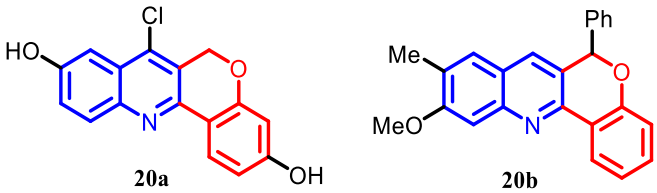
*Híbridos moleculares cromeno-quinolina **19-21**.*




De estos isómeros, aún no hay reportes de origen natural. Sin embargo, los derivados sintéticos 6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolínicos **20** han demostrado una potente actividad como ligandos receptores de estrógeno β (Erβ) **20a** (Vu et al., 2007) así como una actividad citotóxica en células de adenocarcinoma **20b** siendo una característica atractiva en los estudios farmacológicos de la química medicinal (Figura 9) (Majumdar et al., 2017).

**Figura 9.**

*Estructuras de las 6H-cromeno[4,3-b]quinolinas **20a-b** polifuncionalizadas.*




Este sistema heterocíclico cromeno-quinolina es de gran interés debido a sus propiedades moduladoras de los receptores de estrógenos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del

intestino, osteoporosis, cáncer de útero y/o seno, ansiedad, trastornos,(Ramesh et al., 2010) además de ser implementados como biomarcadores debido a su propiedad fluorescente (A. Jackson & L. C. Morris, 2010). Las características mencionadas han motivado el estudio sintético de las 6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolinas en esta investigación y de esta manera llegar a establecer las condiciones adecuadas en la generación de una serie de híbridos moleculares.

### 1.3 Estrategias de síntesis en la formación de las 6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolinas.

Las rutas sintéticas empleadas en la obtención de estas moléculas tetracíclicas se basan tradicionalmente en estrategias de acoplamiento cruzado catalizado con metales de transición tales como Cu(I), Au(I), Au(III), Ag, y Ru con el fin de activar alquinos terminales como reactivos de partida (Ramesh et al., 2010). Además, se ha estudiado la reacción multicomponente y la reacción de Povarov en presencia de catalizadores ácidos, así como $Yb(OTf)_3$, TFA, $BiCl_3$, $LiClO_4$, $TPP{\cdot}HClO_4$ y $CF_3SO_3H$ para acceder a estos sistemas (Elamparuthi et al., 2004). En general, estas metodologías de acoplamiento requieren catalizadores complejos y/o sales de cobre costosos que conllevan a la generación de residuos metálicos, tóxicos y poco amigables con el medio ambiente y por ende, su alcance sintético es limitado debido a la poca robustez de estas condiciones de reacción, mientras que la reacción de Povarov como una herramienta es más asequible y crucial para el ensamblaje eficaz de estructuras policíclicas.

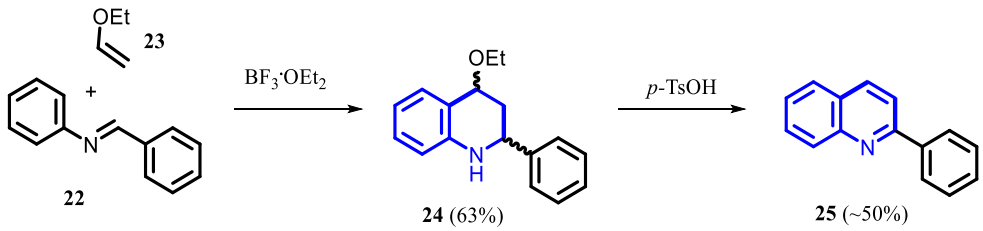
Para el desarrollo de esta investigación, se seleccionó como estrategia sintética la reacción de cicloadición [4+2] desarrollada por primera vez en 1928 por los químicos alemanes, Otto Diels y Kurt Alder, cuyo gran aporte ha permitido la construcción de nuevos sistemas heterocíclicos con excelentes controles regio-, diastereo- y enantio-selectivo. Esta reacción consiste en la interacción

directa de los orbitales moleculares de frontera del dieno conjugado HOMO y el dienófilo LUMO para formar dos nuevos enlaces σ en un sistema cíclico de seis miembros (Nicolaou et al., 2002).

En 1963, Dr. Leonid S. Povarov estudió la cicloadición de DA de demanda inversa a partir de la *N*-aril imina (base de Schiff) **22** con el etoxieteno **23** (alqueno sustituido con grupo donadores de electrones) catalizada por el ácido de Lewis ($BF_3{\cdot}OEt_2$), ya que este tiene la capacidad de formar un complejo reversible con el dieno incrementando la electro-deficiencia del LUMO y así disminuir la energía de activación de la cicloadición para conllevar a la formación de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina **24** de manera regio-selectiva, y luego de su oxidación con el ácido *p*-toluenosulfónico, obtener la correspondiente quinolina **25** (Figura 10) (Kouznetsov, 2009).

**Figura 10.**

*Reacción Povarov promovida por la cicloadición de DA a partir de bases de Schiff **22** y alquenos con grupos donadores de electrones **23**.*



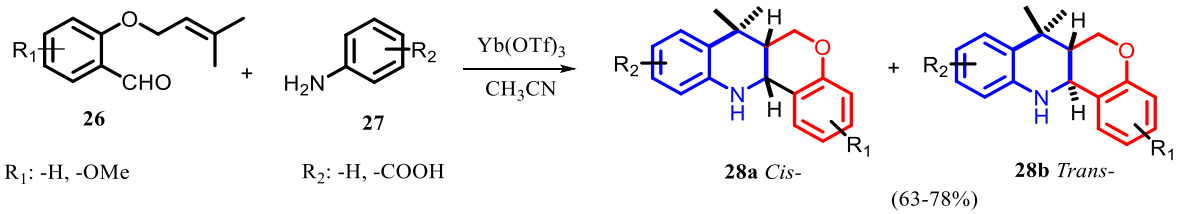

Desde entonces se han emprendido exhaustivas investigaciones para el desarrollo de nuevos métodos eficientes hacia la construcción de anillos complejos por medio de la reacción de Povarov (imino Diels-Alder) dirigidos a aumentar la diversidad estructural y la formación eficiente de sistemas heterocíclicos de interés. Uno de los principales enfoques es la reacción multicomponente, o su versión intermolecular, donde participan dos reactivos para originar el respectivo aza-dieno, mientras que un tercer reactivo actúa como dienófilo. Por su parte, el

segundo enfoque es la versión intramolecular, donde un mismo sustrato posee las dos unidades: aza-dieno y dienófilo, o son generadas *in situ*, para formar los respectivos productos de cicloadición. Este último enfoque presenta grandes ventajas al poder realizar procesos regio- y estereoselectivos, logrando acceder a sistemas bicíclicos polifuncionados de gran interés (Kouznetsov, 2009).

Dentro de las metodologías propuestas para llevar a cabo la reacción de Povarov vía intramolecular para la síntesis del sistema cromeno-quinolina, ha sido necesario emplear anilinas y aldehídos debidamente funcionalizados y ciertas condiciones de reacción complejas y que hacen uso de metales de transición. Como ejemplo, se describe el reporte de Kiselyov y Jones sobre la síntesis de las tetrahidrocromeno[4,3-*b*]quinolinas **28** a partir de los 2-(3-metilbutenil)oxi)benzaldehídos **26** y las anilinas **27** catalizadas con triflato de yterbio ($Yb(OTf)_3$) como ácido de Lewis en acetonitrilo a temperatura ambiente durante 6 horas de reacción, obteniendo una mezcla de los diastereoisómeros **28a** y **28b** en una relación 1:1 y en rendimientos moderados (Figura 11) (Jones & Kiselyov, 2000).

**Figura 11**.

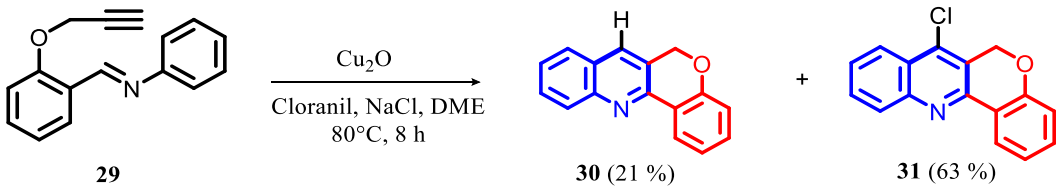
*Síntesis de las tetrahidrocromeno[4,3-b]quinolinas **28a-b** a través de la reacción de Povarov vía intramolecular, catalizada por $Yb(OTf)_3$.*



Por otro lado, Yu y colaboradores reportaron la síntesis de la respectiva cromeno-quinolina **30** y la cromeno-quinolina halogenada **31** y a partir de la base de Schiff **29** sometida a una reacción imino Diels-Alder intramolecular catalizada por el óxido de cobre (I). Supuestamente, bajo estas condiciones de reacción otro proceso paralelo transcurría en el que los productos formados, o alguno de sus correspondientes intermediarios, sufría una halogenación que conllevaba a la formación de cromeno-quinolina halogenada como producto principal, generando un problema de la separación de una mezcla (Figura 12) (Yu et al., 2016).

**Figura 12.**

*Síntesis de derivados cromeno[4,3-b]quinolínicos **30** y **31** a partir de la aldimina **29**, vía reacción en cascada catalizada con cobre.*

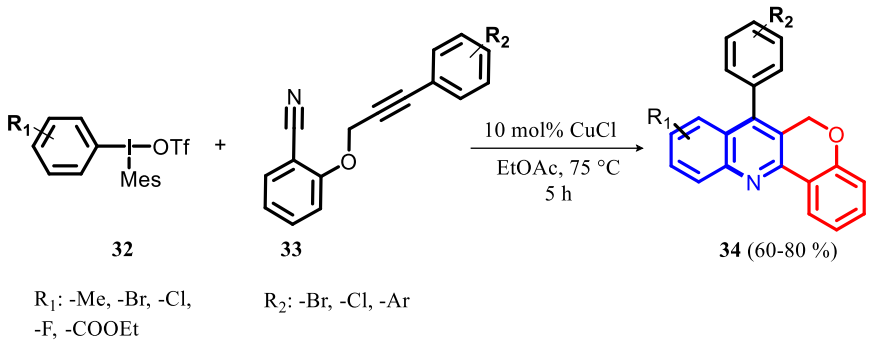



**29** **30** (21 %) **31** (63 %)

Continuando con los estudios de otras estrategias sintéticas para acceder a estos híbridos, se ha explorado también la reacción de condensación entre dos compuestos que durante una compleja transformación produce el esqueleto de cromeno[4,3-*b*]quinolina. Dicho protocolo fue desarrollado por Aradi y colaboradores quienes usaron triflatos de fenilmesitiliodonio **32** y 2-((arilpropinil)oxi)benzonitrilos **33** para obtener los derivados cromeno[4,3-*b*]quinolínicos **34** en rendimientos que oscilaron de buenos a moderados, empleando cloruro de cobre (CuCl) como catalizador (Figura 13) (Aradi et al., 2016).

**Figura 13**.

*Síntesis de derivados cromeno[4,3-b]quinolinas **34** entre triflatos de fenilmesitiliodonio **32** y 2-((arilpropinil)oxi)benzonitrilos **33** catalizada por CuCl.*

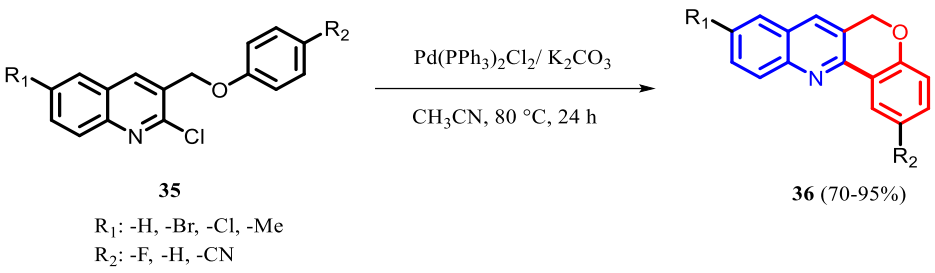



Esta transformación involucra la generación inicial de especies aril-cobre (III), altamente electrofílicas, que interactúan con la función nitrilo de **33** y forma el intermedio de arilnitrilo, el cual, a su vez, sufre una ciclación intramolecular mediante sustitución aromática electrofílica, proporcionando el producto de interés **34**.

Por otra parte, Shiri y colaboradores llevaron a cabo la preparación de las cromeno[3,4-*b*]quinolinas **35** por medio de la reacción de Heck intramolecular a partir de 2-cloroquinolinas sustituidas **35**. Este proceso fue catalizado por el complejo de paladio $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ en presencia de carbonato de potasio ($K_2CO_3$) como base, lo que permitió obtener los productos **36** con buenos rendimientos (Figura 14) (Shiri et al., 2017).

**Figura 14**.

*Síntesis de las cromeno[3,4-b]quinolinas **36** a partir de 2-cloroquinolinas **35** por medio de la reacción intramolecular de Heck.*




**35**

$R_1$: -H, -Br, -Cl, -Me

$R_2$: -F, -H, -CN

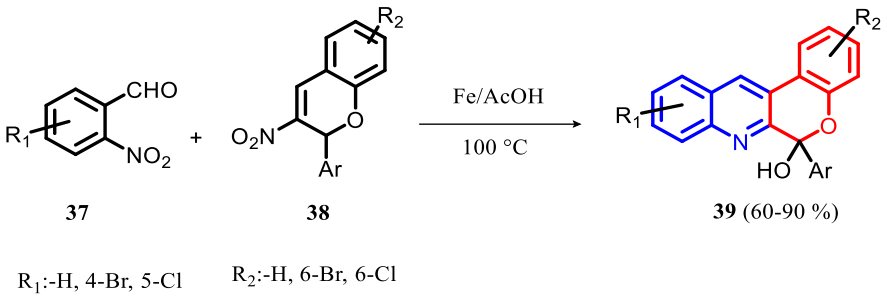
**36** (70-95%)

A pesar de que a la fecha se ha reportado una gran cantidad de trabajos sobre nuevas metodologías, que involucran la formación de enlaces aril-heteroatomos a través del acoplamiento cruzado catalizado por metales de transición (Cu, Pd) en un modo intramolecular, hoy en día ésta es un área de gran interés que continúa siendo explorada, y más aún para la síntesis de compuestos *N,O*-heterocíclicos, a pesar de que una de las desventajas que presenta este enfoque son los altos costos de los catalizadores y los problemas asociados con la eliminación de los residuos generados durante las etapas de reacción (Joyce et al., 2004).

Por consiguiente, se han estudiado distintos enfoques catalíticos alternativos como el reportado en el 2018 por Qing y colaboradores donde se describió la síntesis directa de las correspondientes 6*H*-cromeno[3,4-*b*]quinolinas polifuncionalizadas **39** vía ciclación reductiva entre los 2-nitrobenzaldehídos **37** y los 2-aril-3-nitrocromenos **38** en presencia de hierro metálico en ácido acético a una temperatura de 100 °C. Este sistema catalítico (Fe/AcOH) promueve la reducción secuencial, hidrólisis, condensación aldólica y adición intramolecular y nucleofílica de los reactivos de partida (Figura 15) (Qing et al., 2018).

**Figura 15.**

*Síntesis de 6H-cromeno[3,4-b]quinolinoles **39** mediada por sistema reductivo Fe/AcOH.*



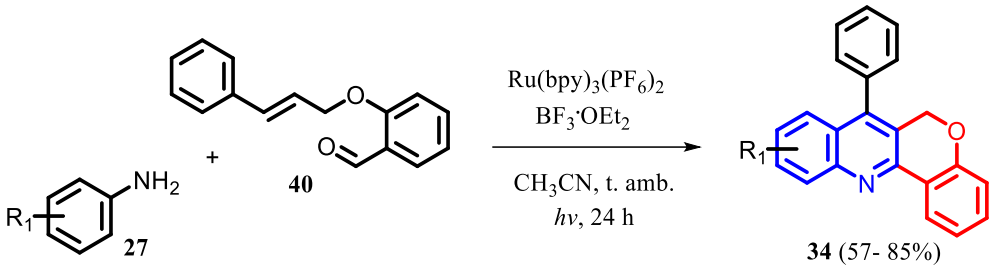

**37** **38** **39** (60-90 %)

$R_1$:-H, 4-Br, 5-Cl $R_2$:-H, 6-Br, 6-Cl

Asimismo, Dong y colaboradores reportaron un enfoque sinérgico donde la combinación del dieterato trifluoruro de boro ($BF_3{\cdot}OEt_2$), como ácido de Lewis, promovió la reacción imino Diels-Alder intramolecular entre las anilinas **27** y los 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos **40**, mientras que el uso de un fotosensibilizador como el $Ru(bpy)_3(PF_6)_2$ en presencia de luz ultravioleta condujo a la oxidación del intermediario formado hacia la respectiva cromeno-quinolina **34** en rendimientos moderados (Figura 16). Esta estrategia de cicloadición fotocatalítica aerobia tipo imino Diels-Alder bajo luz visible pone en evidencia el alcance de la síntesis orgánica para la formación de núcleos heterocíclicos con mayor funcionalización. Sin embargo, requiere de condiciones adecuadas de almacenamiento para ser llevada la reacción de manera eficiente y que no presente ninguna alteración con el medio externo (Dong et al., 2018).

**Figura 16**.

*Síntesis de 7-fenil-6H-cromeno[4,3-b]quinolinas **34** promovida por el sistema catalítico fotoredox y ácido de Lewis.*

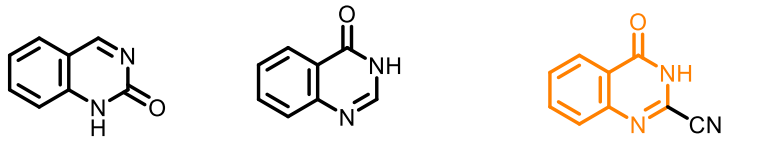



## 1.4 Quinazolinonas, derivados naturales, sintéticos y sus propiedades.

Otra de las diversas clases de compuestos *N*-heterocíclicos presentes en la naturaleza con un inmenso potencial terapéutico son las quinazolinonas, moléculas bicíclicas con dos átomos de nitrógeno en el mismo anillo y cuya estructura resulta de la fusión del anillo bencénico y uno de la pirimidina con un grupo carbonilo de naturaleza amidica. Dependiendo de la posición del grupo C=O, existen dos posible isómeros, la 2(1*H*)-quinazolinona **41a** y la 4(3*H*)-quinazolinona **41b**. El nombre de estos derivados fue propuesto por Widdege, y en 1869 Griess preparó el primer compuesto de este sistema heterocíclico, la respectiva 2-ciano-3,4-dihidro-4-oxoquinazolina **42** a partir del ácido antranílico y sustratos cianogénicos. Muchos años después en 1903, Gabriel propondría una metodología de síntesis más eficiente para estos derivados (Figura 17) (Asif, 2014)

**Figura 17.**

*Isómeros de la quinazolinona y primeros derivados sintetizados.*




**41a** 2(1*H*)-Quinazolinona

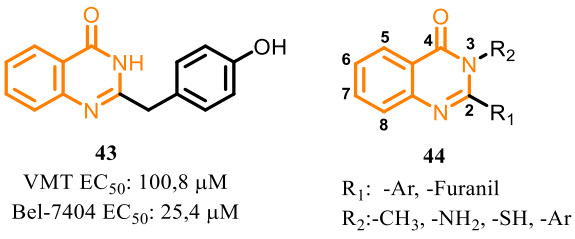
**41b** 4(3*H*)-Quinazolinona

**42** 3,4-Dihidro-4-oxoquinazolina

Los núcleos quinazolinónicos, especialmente la 4(3*H*)-quinazolinona, están presentes en más de 200 alcaloides naturales aislados del reino animal, vegetal y microorganismos, atrayendo un notable interés debido a sus propiedades anticancerígena, antibacteriana, anticonvulsivante y antiviral, entre otras (Kshirsagar, 2015). Un ejemplo de ellos es el alcaloide **43** que fue aislado del hongo *Penicillium paneum* en 2011. Este sencillo alcaloide con estructura de 2-(4-hidroxibencil)quinazolin-4(3*H*)-ona exhibe una fuerte actividad inhibitoria del virus mosaico del tabaco (VMT), $EC_{50}$: 100,8 µM, y también posee actividad citotóxica, $EC_{50}$: 25,4 µM contra las líneas celulares Bel-7404 (Figura 18) (Shen et al., 2013).

**Figura 18.**

*Alcaloide quinazolinónico **43** aislado del hongo P. paneum, y el núcleo 4(3H)-quinazolinona **44** como un farmacóforo importante.*




**43**
VMT $EC_{50}$: 100,8 µM
Bel-7404 $EC_{50}$: 25,4 µM

**44**
$R_1$: -Ar, -Furanil
$R_2$:-$CH_3$, -$NH_2$, -SH, -Ar

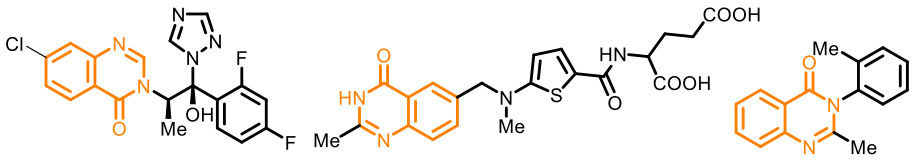
El interés es cada vez mayor hacia estos núcleos, ya que ofrecen un amplio rango de propiedades químicas bastante diverso para explorar su potencial medicinal. Dentro de los estudios de relación estructura-actividad del núcleo 4(3*H*)-quinazolinona **44** se ha evidenciado que la presencia de anillos aromáticos en la posición 2, y en la posición 3 con sustituyentes metilo, aminos y/o grupos tioles, pueden potencializar sus propiedades biológicas (Figura 18) (Jafari et al., 2016).

### *1.4.1 Quinazolinonas como fármacos en la industria.*

Debido a la facilidad en la accesibilidad sintética y flexibilidad en las modificaciones estructurales y su fácil funcionalización, el sistema de las quinazolinonas resulta ser un núcleo atractivo en la industria farmacéutica, por lo que, se puede encontrar en algunos medicamentos disponibles que aportan un amplio rango de propiedades terapéuticas tales como antibacteriana (Albaconazole **45**), anticancerígena frente al cáncer de intestino grueso (Raltitrexed **46**) y efectos sedantes (Methaqualone **47**) (Figura 19) (Hameed et al., 2018).

**Figura 19.**

*Estructura de algunos medicamentos representativos **45-47** basados en el núcleo de las quinazolinonas.*




**45** (actividad antibacteriana)

**46** Raltitrexed (actividad anticancerígena)

**47** Methaqualone (efectos sedativo)

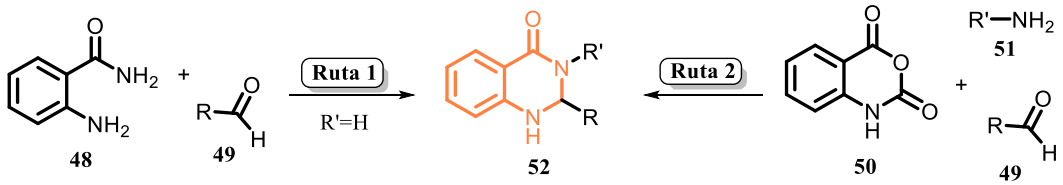
Con los años, estos sistemas heterocíclicos han sido extensamente funcionalizados a través de varias modificaciones estructurales para generar nuevos híbridos moleculares, encaminados a potencializar sus propiedades biológicas contra varias enfermedades de alto riesgo para la salud.

### *1.4.2 Aspectos sintéticos de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-onas.*

Dentro de las estrategias de síntesis de mayor exploración para llegar a la formación de estos sistemas heterocíclicos se encuentra la reacción multicomponente (RMC), lo que ha permitido diversificar el núcleo de las quinazolinonas. Con el paso de los años una gran variedad de metodologías han sido reportadas para llegar a la preparación de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas **52**, donde se resaltan dos importantes rutas de síntesis: 1) involucra la presencia de 2-aminobenzamida **48** y aldehídos o cetonas **49** como reactivos de partida y 2) a partir del anhídrido isatoico **50**, aminas alifáticas y/o aromáticas **51** y aldehídos o cetonas alifáticas y/o aromáticas **49** por medio de una ciclocondensación (Figura 20) (Mallik et al., 2016).

**Figura 20.**

*Componentes estratégicos para la preparación de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-onas* ***52***.

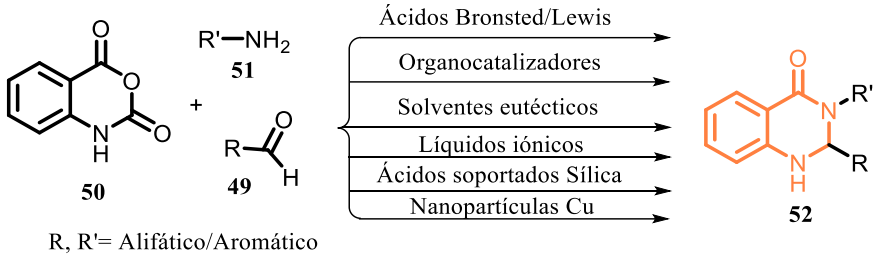



Esta segunda ruta de síntesis de este tipo de sistemas heterocíclicos puede llevarse a cabo en presencia de diferentes catalizadores tales como ácidos de Brønsted (ácido sulfámico, ácido

dodecilbencenosulfónico, *p*-TsOH); ácidos de Lewis ($SnCl_2$, $TiCl_4$-Zn, sales de triflatos); organocatalizadores (L-prolina, ácido cítrico, ácido tartárico); disolventes eutécticos (urea/cloruro de zinc, cloruro de colina/ácido malónico); líquidos iónicos ([Bmim]Br, [Bmim]$PF_6$); ácidos soportados en sílica y nanopartículas de cobre, entre los más representativos (Figura 21) (Abbas et al., 2016).

**Figura 21.**

*Catalizadores reportados para la reacción de ciclocondensación de las 2,3-dihidroquinazolinonas.*




Sin embargo, unas de las principales desventajas de estas metodologías son los altos costos de algunos catalizadores y/o su poca disponibilidad, requiriendo la preparación en etapas previas de estos compuestos, bajo condiciones tediosas, generando residuos tóxicos que determinan un factor desfavorable en algunas metodologías (Abbas et al., 2016).

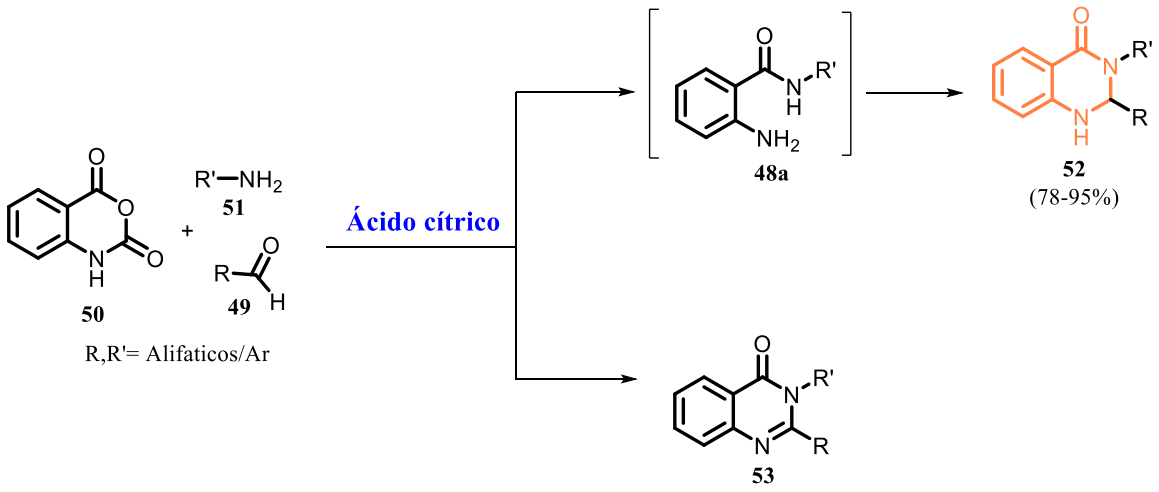
Con el paso de los años, las investigaciones se han encaminado en el desarrollo de nuevas metodologías enfocadas en el aprovechamiento de los recursos renovables y promoviendo tecnologías innovadoras que reduzcan la generación de sustancias peligrosas para el medio ambiente. Dentro de las estrategias empleadas se encuentra el uso de sistemas organocatalíticos de bajo peso molecular, los cuales ofrecen grandes ventajas frente a las demás debido a su fácil

disponibilidad, bajo costo y poca toxicidad que promueven la preparación de sistemas heterocíclicos complejos sin generar muchos residuos e induciendo mayor aprovechamiento de los recursos naturales (Ghorbani-Choghamarani & Taghipour, 2011).

El uso del ácido cítrico como organocatalizador ha sido explorado en transformaciones en síntesis orgánica para la preparación de derivados como las dihidroquinazolinonas **52** y quinazolinonas **53**, presentando notables beneficios con un amplio alcance de los sustratos, intervalos de reacción cortos y altos rendimientos (Figura 22) (Fahimi & Reza Sardarian, 2015).

**Figura 22**.

*Aplicación del ácido cítrico como un organocatalizador eficiente para la construcción de diferentes sistemas N,O-heterocíclicos.*




Considerando los antecedentes sintéticos e importancia farmacológica de este tipo de sistemas *N,O*-heterocíclicos, donde involucra una gran variedad de dianas biológicas sobre las cuales pueden actuar estos compuestos, hoy en día la atención e interés por la síntesis de estos derivados no consiste en innovar en el desarrollo de metodologías ni protocolos sintéticos, los

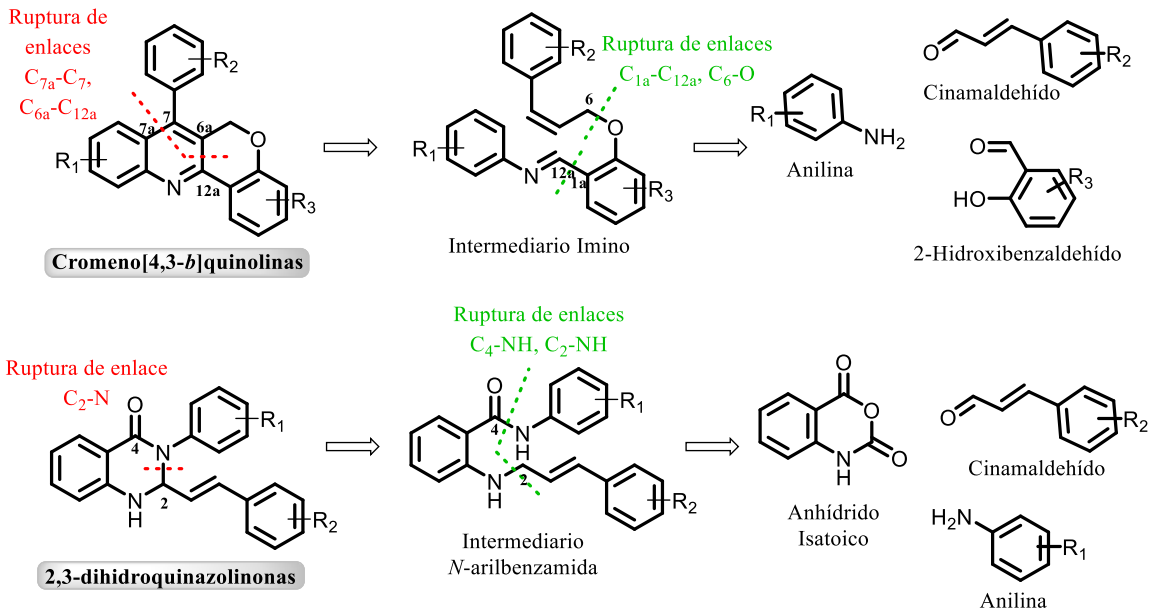
cuales ya han sido muy bien abordados por la comunidad científica, sino en adaptar dichos protocolos amigables y eficientes para utilizar nuevos sustratos y así generar nuevos compuestos que contengan las unidades farmacofóricas de medicamentos reconocidos, buscando potencializar su actividad biológica y reducir sus efectos tóxicos.

## 2. Hipótesis

Reconociendo el valioso aporte de los núcleos cromeno, quinolina, quinazolinonas y los fragmentos de la combretastatina A4 frente a una amplia variedad de propiedades biológicas en la química medicinal y las estrategias sintéticas para la preparación de estos sistemas *N*,*O*-heterocíclicos, en esta investigación se cree posible adecuar las metodologías existentes para la síntesis de los híbridos cromeno-quinolinas y dihidroquinazolinonas a través de las reacciones imino Diels-Alder intramolecular y ciclocondensación respectivamente, que permitan su transformación de manera eficiente, siguiendo los lineamientos de los principios de la química verde y a la vez descubrir el alcance de estos compuestos en el tratamiento de enfermedades infecciosas producidas por el virus del Zika (Figura 23).

**Figura 23**.

*Análisis retrosintético para los híbridos cromeno[4,3-b]quinolinas y 2,3-dihidroquinazolinonas.*



# 3. Objetivos

## 3.1 Objetivo General

Preparar una nueva librería de híbridos moleculares de la combretastatina A4 con los núcleos cromeno-quinolina y dihidroquinazolinona, a través de reacciones imino Diels-Alder oxidativa intramolecular y ciclocondensación multicomponente, como potenciales agentes antivirales frente al virus del Zika

## 3.2 Objetivos Específicos

- Preparar los intermediarios 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos a partir de 2-hidroxibenzaldehídos y bromuros de cinamilo vía reacción de *O*-alquilación.
- Evaluar las condiciones de reacción (catalizador, disolvente, temperatura, entre otras) para la síntesis de 7-fenil-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolinas a través de la secuencia de reacciones cicloadición intramolecular/aromatización.
- Realizar la ciclocondensación multicomponente entre el anhídrido isatoico, anilinas y aldehídos comerciales, investigando diferentes catalizadores y medios de reacción para la obtención de las respectivas 3-fenil-2-estiril-2,3-dihidroquinazolinonas.
- Caracterizar los compuestos obtenidos (intermediarios y finales) por medio de métodos espectroscópicos y espectrométricos.

- Preparar muestras representativas de todos los compuestos sintetizados para ser enviadas y evaluadas en otros laboratorios especializados en bioensayos antivirales (el virus del Zika).

# 4. Parte experimental

## 4.1 Materiales y reactivos

Todos los materiales de partida empleados en cada uno de los experimentos fueron de grado síntesis, utilizados directamente sin purificación previa marca Aldrich, Merck y J.T. Baker. La pureza de las sustancias sintetizadas y la composición de las mezclas de reacción se monitorearon mediante cromatografía de capa fina (CCF), empleando luz UV de 254 nm y/o yodo molecular como revelador. La purificación de los compuestos obtenidos se llevó a cabo por cromatografía en columna, utilizando como soporte sólido gel de sílice de 60 Mesh y/o sobre alúmina neutra, usando como eluyentes mezclas de éter de petróleo y acetato de etilo en proporciones adecuadas y en otros casos se realizaron lavados con una solución de etanol frio.

## 4.2 Equipos Empleados

La elucidación estructural de las moléculas obtenidas se realizó mediante métodos instrumentales: Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en el equipo FTIR BRUKER Tensor

2. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN $^{1}H$ y $^{13}C$) fueron adquiridos en el espectrómetro BRUKER Avance-400 MHz, empleando cloroformo deuterado ($CDCl_3$) y dimetil sulfóxido deuterado (DMSO-$D_6$) como solventes de referencia. Los perfiles cromatográficos y espectros de masas se obtuvieron en un cromatógrafo de gases EVOQ CG-TQ BRUKER, impacto de electrones (IE) (70 eV). Los puntos de fusión fueron determinados en un fusiómetro FISHER-JOHNS.

### 4.3. Preparación de los derivados 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos empleando la reacción de *O*-alquilación.

El procedimiento general para la preparación de los 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos **3a-c** fue el siguiente: En un balón fondo redondo con agitación constante se agregó 4.20 mmol del correspondiente salicilaldehído **1a-b**, 1.5 equiv de $Cs_2CO_3$ (2.05 g) y 0.5 mL de carbonato de propileno (CP) a temperatura ambiente. Tras 1 hora de agitación se adicionó 1.5 equiv del respectivo bromuro de cinamilo **2a-b** (6.29 mmol) gota a gota a una temperatura de 0 °C por un período de 2 horas. Al finalizar la reacción, monitoreada por cromatografía en capa fina (CCF), el crudo de la reacción fue lavado con agua fría, luego filtrado y concentrado al vacío hasta que se obtuvo un sólido blanco. En algunos casos, fue necesario realizar purificación por cromatografía en columna (CC) empleando gel de sílice como fase estacionaria y como eluyente mezclas pertinentes de éter de petróleo: acetato de etilo (5:1) (Figura 24).

**Figura 24.**

*Preparación de los derivados 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos **3a-c** mediante la reacción O-alquilación.*

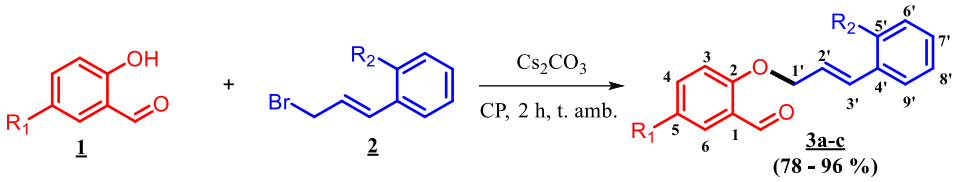
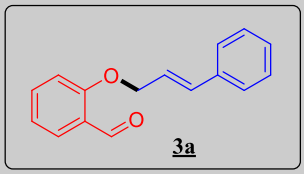
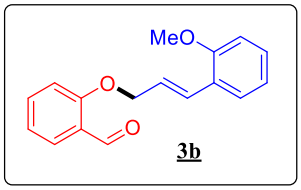
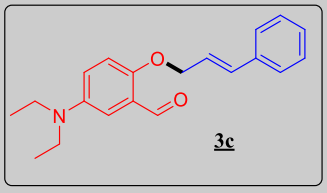



**Tabla 1.**

*Derivados 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos **3a-c***

| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
|   | **2-(cinamiloxi)-benzaldehído (3a)**: El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.44 mL (4.20 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído **1a** en 0.5 mL de CP, 1.5 equiv $Cs_2CO_3$ (2.05 g) y bromuro de cinamilo **2a** (1.24 g, 6.29 mmol). Luego de transcurrir las 2 h de reacción, se realizaron los lavados con agua fría, filtrando el sólido y secando al vació hasta obtener 0.96 g (4.03 mmol, 96 %) de un sólido blanco. $R_f$: 0.33 (5:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 44 - 45 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3028 $\nu_{(-CH=CH-)}$, 2862 $\nu_{(-CHO)}$, 1680 $\nu_{(-C=O)}$, 1451 $\nu_{(-CH2)}$, 1232 $\nu_{(C-O)}$ $cm^{-1}$; $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 10.59 (1H, s, -CHO), 7.88 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 3-H), 7.55 (1H, ddd, *J* = 8.4, 7.3, 1.9 Hz, 4-H), 7.47 - 7.40 (2H, m, 5-, 6-H), 7.36 (2H, t, *J* = 7.2 Hz, 5'-, 9'-H), 7.29 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, 7'-H), 7.09 - 7.00 (2H, m, 6'-, 8'-H), 6.77 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, 3'-H), 6.43 (1H, dt, *J* = 16.0, 5.7 Hz, 2'-H), 4.81 (2H, dd, *J* = 5.7, 1.6 Hz, $CH_2$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 189.8, 161.0, 136.1, 135.9, 133.5, 128.7 (2), 128.5, 128.2, 126.6 (2), 125.2, 123.4, 120.9, 113.0, 69.1; DETP-135 |

| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
| | (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 189.8 (+), 135.9 (+), 133.5 (+), 128.7 (2,+), 128.5 (+), 128.2 (+), 126.6 (2,+), 123.4 (+), 120.9 (+), 112.9 (+), 69.1 (-); FM: $C_{16}H_{14}O_2$; PM: 238.29 g/mol. |
|  **3b** | **2-((3-(2-Metoxifenil)alil)oxi)-benzaldehído (3b)**: El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.40 mL (3.72 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído **1a** en 0.5 mL de CP, 1.5 equiv $Cs_2CO_3$ (1.82 g) y 1-bromopropenil-2-metoxibenceno **2b** (1.12 g, 4.91 mmol). Luego de transcurrir las 2 h de reacción, se realizaron los lavados con agua fría, filtrando el producto y secando al vació hasta obtener 0.85 g (3.17 mmol, 85 %) de un sólido blanco. $R_f$: 0.23 (5:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 43 - 45 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 2873 $\nu_{(-OCH3)}$, 2833 $\nu_{(-CHO)}$, 1680 $\nu_{(-C=O)}$, 1233 $\nu_{(C-O)}$ $cm^{-1}$; $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$; 11.03 (1H, s, -CHO), 7.91 - 7.82 (2H, m, 3, 4-H), 7.51 - 7.47 (1H, m, 6'-H), 7.02 - 6.99 (2H, m, 5, 6-H), 6.98 - 6.94 (3H, m, 7', 8', 9'-H), 6.48 (1H, ddd, $J$ = 16.1, 6.0, 5.9 Hz, 2'-H), 4.86 (1H, dd, $J$ = 15.0, 1.5 Hz, 3'-H), 3.96 (2H, s, $CH_2$), 3.89 (3H, s, 5'-$OCH_3$); $^{13}$C RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 189.9, 160.1, 156.9, 133.7, 129.3, 128.8, 128.4, 128.3, 127.6, 127.2, 126.4, 124.0, 120.8, 114.1, 113.0, 69.7, 55.5; DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 189.9 (+), 133.7 (+), 129.3 (+), 128.8 (+), 128.4 (+), 128.4 (+), 127.2 (+), 126.4 (+), 124.0 (+), 120.8 (+), 114.1 (+), 69.7 (-), 55.5 (+); FM: $C_{17}H_{16}O_3$; PM: 268.31 g/mol. |
|  **3c** | **2-(Cinamiloxi)-5-(dietilamino)-benzaldehído (3c)**: El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.62 g (3.23 mmol) de 5-(dietilamino)-2-hidroxibenzaldehído **1b** en 0.5 mL de CP, 1.5 equiv $Cs_2CO_3$ (1.58 g) y bromuro de cinamilo **2a** (0.95 g, 4.84 mmol). Luego de transcurrir las 2 h de reacción, el crudo de la reacción fue |

| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
| | extraído con diclorometano (2 x 30 mL). La fase orgánica se recolectó y se le adicionó como desecante $Na_2SO_4$ anhidro para retirar cualquier humedad residual, se filtró y se concentró al vació. Finalmente se realizó la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice y como fase móvil éter de petróleo/acetato de etilo 5:1, hasta obtener 0.78 g (2.55 mmol, 79 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.16 (5:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 40 - 41 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 2969 $\nu_{(-CHO)}$, 2862 $\nu_{(-N-CH2CH3)}$, 1584 $\nu_{(-C=O)}$, 1265 $\nu_{(C-O)}$ $cm^{-1}$; $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 10.23 (1H, s, -CHO), 7.73 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 3-H), 7.42 - 7.38 (2H, m, 5', 9'-H), 7.33 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, 6', 8'-H), 7.26 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, 7'-H), 6.76 (1H, d, *J* = 16.1 Hz, 3'-H), 6.42 (1H, dt, *J* = 16.0, 5.7, 5.6 Hz, 2'-H), 6.28 (1H, dd, *J* = 8.9, 1.9 Hz, 4-H), 6.10 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, 6-H), 4.79 (2H, dd, *J* = 5.6, 1.6 Hz, $CH_2$), 3.40 (4H, q, *J* = 7.1 Hz, 5-$(CH_2)_2$ ), 1.19 (6H, t, *J* = 7.1 Hz, 5-$(CH_3)_2$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 187.2, 163.4, 153.8, 136.3, 133.1, 130.6, 128.7 (2), 128.1, 126.6 (2), 124.3, 114.5, 104.6, 94.0, 69.0, 44.9 (2), 12.6 (2); DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 187.1 (+), 133.0 (+), 130.5 (+), 128.7 (2,+), 128.0 (+), 126.6 (2,+), 124.2 (+), 104.6 (+), 93.9 (+), 68.9 (-), 44.8 (2,-), 12.6 (2,+); FM: $C_{20}H_{23}NO_2$; PM: 309.41 g/mol. |

### 4.4 Reacción Imino Diels-Alder intramolecular de las 7-fenil-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolinas.

El protocolo para la preparación de los derivados 7-aril-6*H*-cromenos[4,3-*b*]quinolinas **5a-u** fue el siguiente: En un vial con agitación constante se agregó (1 equiv, 1.62 mmol) del correspondiente 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a-c** y 1.1 equiv (1.78 mmol) de la respectiva anilina

**4a-q** disuelta en 5 mL de DMSO. Luego se adicionó 20 % mol de $I_2$ y se calentó el sistema a 100 °C por 24 horas. Después del monitoreo por cromatografía en capa fina (CCF), se extrajo con acetato de etilo haciendo tres veces lavados con salmuera, recolectando primero la fase orgánica sobre $Na_2SO_4$ anhidro para luego ser filtrada y concentrada al vacío. La purificación se realizó por cromatografía en columna (CC) empleando gel de sílice como fase estacionaria y como eluyente mezclas respectivas de éter de petróleo: acetato de etilo (20:1) (Figura 25).

**Figura 25.**

*Síntesis de las cromeno[4,3-b]quinolinas por medio de la reacción de Povarov vía intramolecular.*

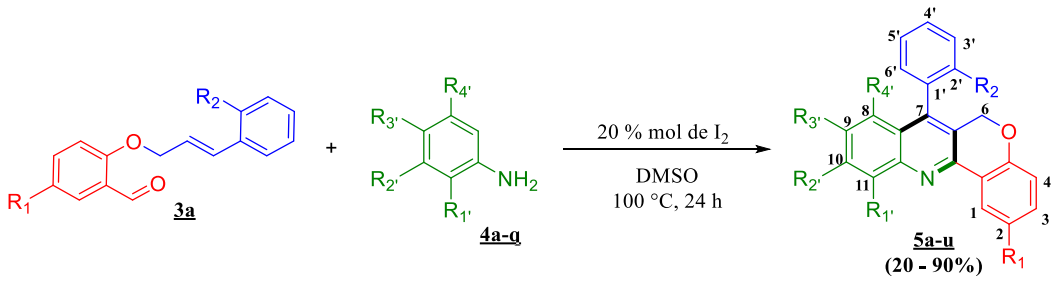
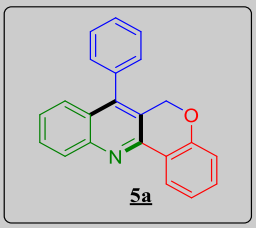
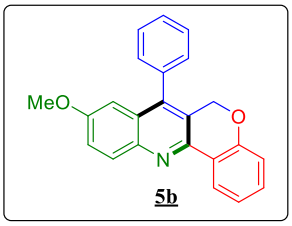
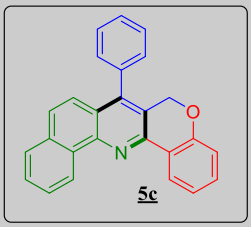
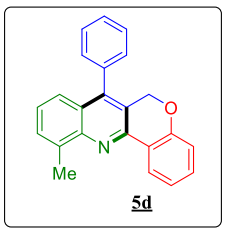


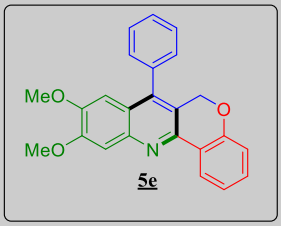

**Tabla 2.**

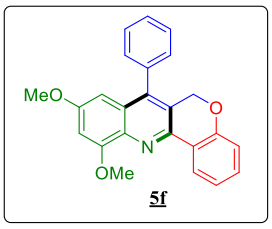
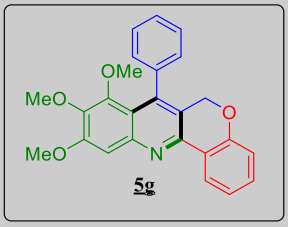
*Derivados 6H-cromeno[4,3-b]quinolinas **5a-u**.*

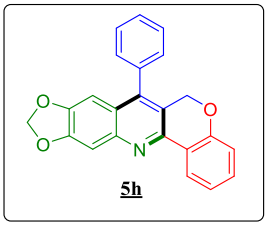
| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
|   | **7-Fenil-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina (5a):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** (0.38 g, 1.61 mmol) y la anilina **4a** (0.16 mL, 1.77 mmol) en 20 % mol de $I_2$ (82 mg, 0.32 mmol) disuelto en 5 mL de DMSO a 100 °C. Después de la purificación se obtuvieron 0.35 g (1.13 mmol, 70 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.43 (20:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 158 - 160 °C; |

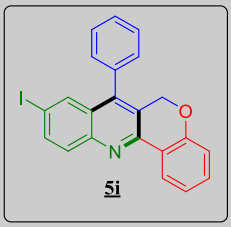
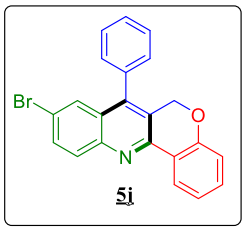
| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
| | IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3039 $\nu_{(ArC-H)}$, 2915 $\nu_{(-CH2)}$, 1589 $\nu_{(ArC=C)}$, 1033 $\nu_{(C-O)}$ $cm^{-1}$; $^{1}H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.55 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 11-H), 8.19 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 1-H), 7.69 (1H, ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 10-H), 7.59 - 7.52 (3H, m, 9-, 2'-, 6'-H), 7.49 (1H, dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 8-H), 7.42 - 7.35 (2H, m, 3'-, 5'-H), 7.32 (2H, dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 2-, 3-H), 7.21 - 7.16 (1H, m, 4'-H), 7.01 - 6.97 (1H, m, 4-H), 5.12 (2H, s, 6-$CH_2$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 157.4, 148.8, 148.2, 143.8, 135.0, 131.9, 129.7, 129.4, 129.3 (2), 128.9 (2), 128.7, 127.2, 126.3, 126.2, 125.9, 123.7, 122.9, 122.6, 117.3, 66.9; DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 131.9 (+), 129.7 (+) , 129.7 (+), 129.4 (+), 128.9 (2,+), 128.7 (+), 126.3 (+), 126.2 (+), 125.9 (+), 122.6 (+), 117.3 (+), 66.9 (-); GC-MS (EI) ($t_R$ = 12.42 min); *m/z* 309.1 ($M^+$); FM: $C_{22}H_{15}NO$; PM: 309.37 g/mol. |
|  **5b** | **7-fenil-9-metoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina (5b):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** (0.35 g, 1.50 mmol) y la 4-metoxianilina **4b** (0.20 g, 1.62 mmol) en 20 % mol de $I_2$ (74 mg, 0.29 mmol) disuelto en 5 mL de DMSO a 100 °C. Después de la purificación se obtuvieron 0.45 g (1.32 mmol, 90 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$ : 0.45 (20:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 195 - 197 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3054 $\nu_{(ArC-H)}$, 2915 $\nu_{(-CH2)}$, 1604 $\nu_{(ArC=C)}$, 1033 $\nu_{(C-O)}$ $cm^{-1}$; $^{1}H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.49 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 11-H), 8.09 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, 1-H), 7.59 - 7.49 (3H, m, 2'-,3-, 6'-H), 7.37 - 7.30 (4H, m, 2-, 3'-,4'-, 5'-H), 7.19 - 7.14 (1H, m, 10-H), 6.97 (1H, dd, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 4-H), 6.75 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, 8-H), 5.09 (2H, s, 6-$CH_2$), 3.72 (3H, s, 9-$OCH_3$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 157.8, 157.0, 146.6, 144.3, 142.6, 135.3, 131.4, 131.2, 129.3 (2), 129.0 (2), 128.7, 128.2, 125.5, 123.8, 123.2, 122.6, 121.6, 117.2, 104.6, 66.9, 55.5; DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 131.4 (+), 131.2 (+), 129.2 (2,+), 129.0 |

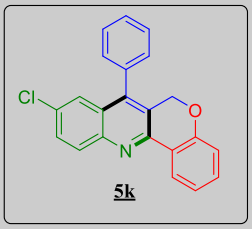
| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
| | (2,+), 128.6 (+), 125.5 (+), 122.6 (+), 121.1 (+), 117.2 (+), 104.6 (+), 66.9 (-), 55.5 (+); GC-MS (EI) ($t_R$ = 15.06 min); *m/z* 339.1 ($M^+$); FM: $C_{23}H_{17}NO_2$; PM: 339.39 g/mol. |
|   **5c** | **7-Fenil-6*H*-benzo[*h*]cromeno[4,3-*b*]quinolina (5c):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** (0.33 g, 1.39 mmol) y la 1-naftilamina **4c** (0.22g, 1.53 mmol) en 20 % mol de $I_2$ (71 mg, 0.28 mmol) disuelto en 4.8 mL de DMSO a 100 °C. Después de la purificación se obtuvieron 0.24g (0.67 mmol, 48 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.33 (20:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 210 - 211 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3047 $\nu_{(ArCH)}$, 1577 $\nu_{(ArC=C)}$, 1040 $\nu_{(C-O)}$, 744 $\nu_{(ArC-H)}$ $cm^{-1}$; $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 9.56 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 1-H), 8.74 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 9-H), 7.87 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 8-H), 7.80 - 7.75 (1H, m, 13-H), 7.73 - 7.68 (1H, m, 10-H), 7.65 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, 11-H), 7.58 - 7.56 (3H, m, 3'-,4'-,5'-H), 7.38 (2H, dd, *J* = 9.9, 5.4 Hz, 2-, 12-H), 7.34 (2H, dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 2'-,6'-H), 7.23 (1H, td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 3-H), 7.00 (1H, dd, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 4-H), 5.16 (2H, s, 6-$CH_2$); $^{13}$C RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 157.1, 147.1, 146.1, 144.0, 135.3, 133.5, 131.8, 131.6, 129.4 (2), 128.9 (2), 128.6, 128.3, 127.7, 127.2, 127.0, 125.8, 125.1, 124.6, 124.0, 123.4, 123.0, 122.5, 117.1, 66.8; DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 131.6 (+), 129.4 (2,+), 128.9 (2,+), 128.6 (+), 128.3 (+), 127.7 (+), 127.2 (+), 127.0 (+), 125.8 (+), 125.1 (+), 123.4 (+), 122.5 (+), 117.1 (+), 66.8 (-); GC-MS (EI) ($t_R$ = 20.80 min); *m/z* 359.1 ($M^+$); FM: $C_{26}H_{17}NO$; PM: 359.43 g/mol. |
|   **5d** | **7-fenil-11-Metil-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina (5d):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** (0.37 g, 1.54 mmol) y la 2-metilanilina **4d** (0.18 mL, 1.69 mmol) en 20 % mol de $I_2$ (80 mg, 0,32 mmol) disuelto en 5 mL de DMSO a 100 °C. Después de la |

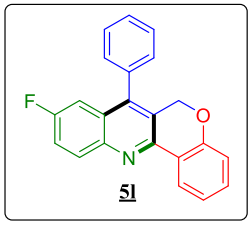
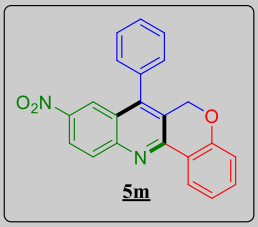
| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
| | purificación se obtuvieron 0.36 g (1.11 mmol, 72 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.36 (20:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 129 - 130 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3060 $\nu_{(ArCH)}$, 2828 $\nu_{(-CH3)}$, 1584 $\nu_{(ArC=C)}$, 1484 $\nu_{(-CH3)}$, 1046 $\nu_{(C-O)}$ $cm^{-1}$; $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_{(ppm)}$: 8.61 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1-H), 7.59 - 7.49 (4H, m, 2'-, 6'-, 8-, 10-H), 7.41 - 7.33 (1H, m, 4'-H), 7.33 - 7.27 (4H, m, 3-, 3'-, 5'-, 9-H), 7.19 (1H, td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 2-H), 6.99 (1H, dd, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 4-H), 5.12 (2H, s, 6-$CH_2$), 2.94 (3H, s, 11-$CH_3$); $^{13}$C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta_{(ppm)}$: 157.3, 147.3, 147.0, 143.9, 137.6, 135.4, 131.7, 129.5, 129.3 (2), 128.8 (2), 128.5, 127.0, 125.9, 125.8, 124.2, 124.0, 122.5, 122.3, 117.2, 66.9, 18.3; DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 131.7 (+), 129.5 (+), 129.3 (2,+) 128.8 (2,+) 128.5 (+), 125.9 (+), 125.8 (+), 124.2 (+), 122.5 (+), 117.2 (+), 66.9 (-), 18.2 (+); GC-MS (EI) ($t_R$ = 13.35 min); *m/z* 323.1 ($M^+$); FM: $C_{23}H_{17}NO$; PM: 323.40 g/mol. |
|  **5e** | **7-Fenil-9,10-dimetoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina (5e):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** (0.32 g, 1.34 mmol) y la 3,4-dimetoxianilina **4e** (0.23 g, 1.50 mmol) en 20 % mol de $I_2$ (69 mg, 0.27 mmol) disuelto en 4.6 mL de DMSO a 100 °C. Después de la purificación se obtuvieron 0.39 g (1.05 mmol, 79 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.33 (20:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 178 - 180 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3023 $\nu_{(ArC-H)}$, 2838 $\nu_{(OCH3)}$, 1481 $\nu_{(ArC=C)}$,1218 $\nu_{(ArC-H)}$, 1018 $\nu_{(C-O)}$ $cm^{-1}$; $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.54 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1-H), 7.58 - 7.47 (3H, m, 2'-, 6'-, 11-H), 7.34 - 7.28 (3H, m, 3'-, 4'-, 5'-H), 7.18 - 7.12 (1H, m, 3-H), 6.94 (1H, dd, *J* = 8.1, 0.7 Hz, 2-H), 6.71 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, 8-H), 6.31 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, 4-H), 5.06 (2H, s, 6-$CH_2$), 4.09 (3H, s, 10-$OCH_3$), 3.58 (3H, s, 9-$OCH_3$); $^{13}$C RMN (100 MHz, |

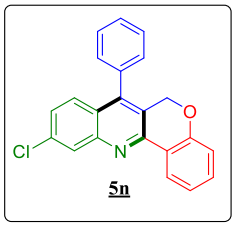
| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
| | $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 156.9, 152.4, 149.6, 146.8, 145.3, 142.4, 135.4, 131.3, 129.2 (2), 128.9 (2), 128.6, 125.3, 123.9, 122.5 (2), 121.2, 117.2, 108.4, 104.0, 66.8, 56.3, 55.9; DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 131.2 (+), 129.2 (2,+), 128.9 (2,+), 128.5 (+), 125.2 (+), 122.4 (+), 117.0 (+), 108.3 (+), 103.9 (+), 66.8 (-), 56.2 (+), 55.8 (+); GC-MS (EI) ($t_R$ = 18.60 min); *m/z* 369.2 ($M^+$); FM: $C_{24}H_{19}NO_3$; PM: 369.42 g/mol. |
|  **5f** | **7-Fenil-9,11-dimetoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina (5f):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** (0.32 g, 1.34 mmol) y la 2,4-dimetoxianilina **4f** (0.23 g, 1.50 mmol) en 20 % mol de $I_2$ (68 mg, 0.27 mmol) disuelto en 4.6 mL de DMSO a 100 °C. Después de la purificación se obtuvieron 0.30 g (0.81 mmol, 60 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.36 (20:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 205 - 208 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3054 $\nu_{(ArC-H)}$, 2823 $\nu_{(OCH3)}$, 1496 $\nu_{(ArC=C)}$, 1234 $\nu_{(ArC-H)}$, 1018 $\nu_{(C-O)}$ $cm^{-1}$; $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.45 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1-H), 7.58 - 7.48 (4H, m, 2'-, 6'-, 4'-, 10-H), 7.34 - 7.30 (3H, m, 3-, 3'-, 5'-H), 7.15 (1H, td, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 2-H), 6.96 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 4-H), 6.72 (1H, s, 8-H), 5.07 (2H, s, 6-$CH_2$), 4.07 (3H, s, 11-$OCH_3$), 3.75 (3H, s, 9-$OCH_3$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 158.1, 156.8, 156.6, 145.5, 142.6, 136.8, 135.5, 133.2, 131.2, 129.2 (2), 128.9 (2), 128.6, 127.9, 125.8, 123.8, 122.5, 116.9, 101.1, 96.2, 66.8, 56.4, 55.4; GC-MS (EI) ($t_R$ = 18.00 min); *m/z* 369.2 ($M^+$); FM: $C_{24}H_{19}NO_3$; PM: 369.42 g/mol. |
|  **5g** | **7-Fenil-8,9,10-trimetoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina (5g):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** (0.30 g, 1.26 mmol) y la 3,4,5-trimetoxianilina **4g** (0.25 g, 1.37 mmol) en 20 % mol de $I_2$ (63 mg, 0.25 mmol) disuelto en 4.3 mL de DMSO a 100 °C. Después |

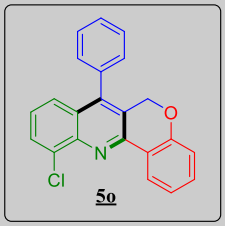
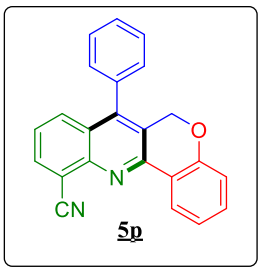
| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
| | de la purificación se obtuvieron 0.36 g (0.91 mmol, 73 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.33 (20:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 193 - 195 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3054 $\nu_{(ArC-H)}$, 2823 $\nu_{(O-CH3)}$, 1573 $\nu_{(ArC=C)}$, 1218 $\nu_{(ArC-H)}$, 1126$\nu_{(C-O)}$cm$^{-1}$; $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.44 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1-H), 7.49 - 7.39 (3H, m, 2'-,4'-, 6'-H), 7.38 (1H, s, 11-H), 7.33 (1H, td, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 3-H), 7.27 - 7.21 (2H, m, 3'-, 5'-H), 7.17 - 7.11 (1H, m, 2-H), 6.94 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 4-H), 4.90 (2H, s, 6-$CH_2$), 4.05 (3H, s, 10-$OCH_3$), 3.87 (3H, s, 9-$OCH_3$), 3.26 (3H, s, 8-$OCH_3$); $^{13}$C RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 157.2, 155.7, 149.2, 147.8, 146.6, 142.3, 142.2, 139.0, 131.7, 127.9 (2), 127.7 (2), 127.3, 125.5, 123.5, 122.4, 122.3, 117.5, 117.2, 105.2, 66.7, 61.1, 60.7, 56.2; DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 131.7 (+), 127.9 (2,+), 127.7 (2,+), 127.3 (+), 125.5 (+), 122.4 (+), 117.2 (+), 105.2 (+), 66.7 (-), 61.1 (+), 60.7 (+), 56.2 (+); GC-MS (EI) ($t_R$ = 15.40 min); *m/z* 399.1 ($M^+$); FM: $C_{25}H_{21}NO_4$; PM: 399.45 g/mol. |
|  **5h** | **7-Fenil-9,10-metilendioxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina (5h):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** (0.34 g, 1.43 mmol) y la 1,3-benzodioxol-5-amina **4h** (0.21 g, 1.55 mmol) en 20 % mol de $I_2$ (71 mg, 0.28 mmol) disuelto en 5 mL de DMSO a 100 °C. Después de la purificación se obtuvieron 0.29 g (0.82 mmol, 58 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.32 (20:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 230 - 232 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3054 $\nu_{(ArC-H)}$, 2900 $\nu_{(CH2)}$, 1450 $\nu_{(ArC=C)}$, 1218 $\nu_{(ArC-H)}$, 1033 $\nu_{(C-O)}$ cm$^{-1}$; $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.45 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1-H), 7.57 - 7.50 (3H, m, 2'-, 4'-, 6'-H), 7.47 (1H, s, 12-H), 7.36 - 7.30 (1H, m, 3-H), 7.29 - 7.26 (2H, m, 3'-, 5'-H), 7.15 (1H, td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 2-H), 6.96 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 4-H), 6.73 (1H, s, 8-H), 6.05 (2H, s, - |

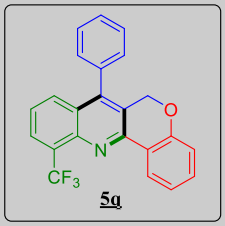
| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
| | $OCH_2O$-), 5.05 (2H, s, 6-$CH_2$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 156.9, 150.5, 147.9, 146.8, 146.5, 142.9, 135.5, 131.4, 129.2 (2), 129.0 (2), 128.6, 125.4, 124.1, 123.8, 122.5, 121.2, 117.1, 106.2, 101.8 (2), 66.8; GC-MS (EI) ($t_R$ = 18.30 min); *m/z* 353.1 ($M^+$); FM: $C_{23}H_{15}NO_3$; PM: 353.38 g/mol. |
|  **5i** | **7-Fenil-9-Iodo-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina (5i):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** (0.27 g, 1.15 mmol) y la 4-yodoanilina **4i** (0.28g, 1.26 mmol) en 20 % mol de $I_2$ (58 mg, 0.23 mmol) disuelto en 4.3 mL de DMSO a 100 °C. Después de la purificación se obtuvieron 0.36 g (0.83 mmol, 60 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.35 (20:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 225 - 227 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3035 $\nu_{(ArC-H)}$, 1577 $\nu_{(ArC=C)}$, 1040 $\nu_{(C-O)}$ $cm^{-1}$; $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.50 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 10-H), 7.94 - 7.85 (2H, m, 1-, 11-H), 7.81 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, 8-H), 7.62 - 7.51 (3H, m, 2-', 4'-, 6'-H), 7.41 - 7.35 (1H, m, 3-H), 7.28 (2H, dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 3'-, 5'-H), 7.17 (1H, td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 2-H), 6.97 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 4-H), 5.08 (2H, s, 6-$CH_2$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 157.4, 149.4, 147.1, 142.7, 138.2, 134.9, 134.2, 132.3, 131.4, 129.2 (2), 129.1 (2), 129.0, 128.9, 125.9, 123.6, 123.3, 122.7, 117.3, 92.0, 66.7; DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 138.2 (+), 134.9 (+), 132.3 (+), 131.4 (+), 129.2 (2,+) 129.1 (2,+) 128.9 (+), 125.9 (+), 122.7 (+), 117.3 (+), 66.7 (-); FM: $C_{22}H_{14}INO$; PM: 435.26 g/mol. |
|  **5j** | **7-Fenil-9-bromo-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina (5j):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** (0.30 g, 1.28 mmol) y la 4-bromoanilina **4j** (0.24g, 1.41 mmol) en 20 % mol de $I_2$ (65 mg, 0.25 mmol) disuelto en 4.4 mL de DMSO a 100 °C. Después de la purificación se obtuvieron 0.29g (0.74 mmol, 58 %) de un sólido |

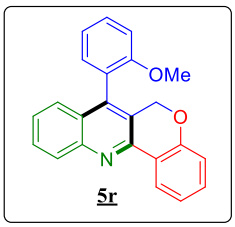
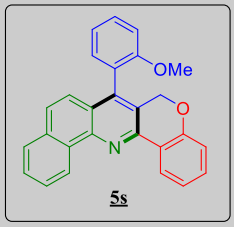
| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
| | amarillo pálido. $R_f$: 0.40 (20:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 205 - 207 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3070 $\nu_{(ArC-H)}$, 2977 $\nu_{(CH2)}$, 1589 $\nu_{(C=C)}$, 1049 $\nu_{(C-O)}$ $cm^{-1}$; $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.50 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1-H), 8.03 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, 11-H), 7.74 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 10-H), 7.61 - 7.57 (2H, m, 2'-,6'-H), 7.57 - 7.54 (2H, m, 8-, 4'-H), 7.38 (1H, td, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 3-H), 7.31 - 7.28 (2H, m, 3-', 5'-H), 7.20 - 7.15 (1H, m, 2-H), 6.98 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, 4-H), 5.09 (2H, s, 6-$CH_2$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 157.4, 149.3, 146.8, 142.9, 134.3, 132.9, 132.3, 131.4, 129.3 (2), 129.1 (2), 129.0, 128.4, 128.3, 125.9, 123.8, 123.3, 122.7, 120.4, 117.4, 66.7; DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 132.9 (+), 132.2 (+), 131.4 (+), 129.2 (2,+), 129.1 (2,+), 129.0 (+), 128.3 (+), 125.9 (+), 122.7 (+), 117.3 (+), 66.7 (-); GC-MS (EI) ($t_R$ = 12.20 min); *m/z* 387.1 ($M^+$); FM: $C_{22}H_{14}BrNO$; PM: 388.26 g/mol. |
|  **5k** | **7-Fenil-9-cloro-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina (5k):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** (0.34 g, 1.45 mmol) y la 4-cloroanilina **4k** (0.20g, 1.60 mmol) en 20 % mol de $I_2$ (74 mg, 0.29 mmol) disuelto en 5 mL de DMSO a 100 °C. Después de la purificación se obtuvieron 0.35 g (1.02 mmol, 70 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.40 (20:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 181 - 183 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3054 $\nu_{(ArC-H)}$, 1481 $\nu_{(ArC=C)}$, 1049 $\nu_{(C-O)}$ $cm^{-1}$; $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.50 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1-H), 8.10 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 11-H), 7.61 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 10-H), 7.56 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, 2'-, 6'-, 8-H), 7.44 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, 4-H), 7.40 - 7.35 (1H, m, 4'-H), 7.29 (2H, dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 3'-, 5'-H), 7.18 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, 3-H), 6.98 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, 2-H), 5.09 (2H, s, 6-$CH_2$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 157.4, 149.2, 146.6, 143.1, 134.3, 132.2, 132.1, 131.3, 130.3, 129.3 (2), 129.1 (2), 129.0, 127.9, 125.8, 125.1, 123.8, 123.3, 122.7, |

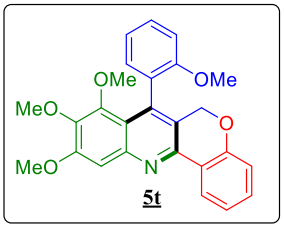
| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
| | 117.3, 66.7; DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 132.2 (+), 131.3 (+), 130.3 (+), 129.2 (2,+), 129.1 (2,+), 128.9 (+), 125.8 (+), 125.0 (+), 122.6 (+), 117.3 (+), 66.70 (-); GC-MS (EI) ($t_R$ = 14.56 min); *m/z* 343.1 ($M^+$); FM: $C_{22}H_{14}ClNO$; PM: 343.81 g/mol. |
|  **5l** | **7-Fenil-9-fluor-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina (5l):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** (0.36 g, 1.53 mmol) y la 4-fluoroanilina **4l** (0.19g, 1.68 mmol) en 20 % mol de $I_2$ (77 mg, 0.30 mmol) disuelto en 5.3 mL de DMSO a 100 °C. Después de la purificación se obtuvieron 0.32g (0.99 mmol, 65 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.35 (20:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 148 - 149 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3065 $\nu_{(ArC-H)}$, 1585 $\nu_{(ArC=C)}$, 1049 $\nu_{(C-O)}$ $cm^{-1}$; $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.49 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1-H), 8.16 (1H, dd, *J* = 9.2, 5.5 Hz, 11-H), 7.60 - 7.51 (3H, m, 2'-, 6'-, 8-H), 7.44 (1H, ddd, *J* = 9.2, 8.1, 2.9 Hz, 10-H), 7.37 (1H, ddd, *J* = 8.1, 7.3, 1.7 Hz, 4'-H), 7.30 (2H, dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 3'-, 5'-H), 7.18 (1H, td, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 2-H), 7.10 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.8 Hz, 3-H), 6.98 (1H, dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 4-H), 5.11 (2H, s, 6-$CH_2$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 157.2, 148.3 (d), 145.2, 134.5, 132.1, 132.0, 131.9, 129.2 (2), 129.1 (2), 128.9, 128.0 (d), 125.7, 123.6, 123.4, 122.6, 119.5 (d), 119.4, 117.3, 109.8 (d), 66.8; DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 132.1 (+), 132.0 (+), 131.9 (+), 129.2 (2,+), 129.0 (2,+), 128.9 (+), 125.7 (+), 122.6 (+), 119.5 (+), 117.3 (+), 109.7 (+), 66.8 (-); FM: $C_{22}H_{14}FNO$; PM: 327.36 g/mol. |
|  **5m** | **7-Fenil-9-nitro-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina (5m):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** (0.34 g, 1.41 mmol) y la 4-nitroanilina **4m** (0.21 g, 1.55 mmol) en 20 % mol de $I_2$ (71 mg, 0.28 mmol) disuelto en 4.8 mL de DMSO a 100 °C. Después de la |

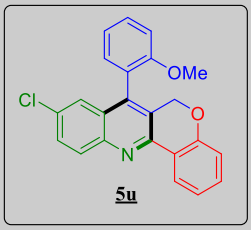
| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
| | purificación se obtuvieron 0.25g (0.70 mmol, 50 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.30 (20:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 250 - 253 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3070 $\nu_{(ArC-H)}$, 2915 $\nu_{(CH2)}$, 1589 $\nu_{(N-O)}$, 1342 $\nu_{(C=C)}$ ), 1049 $\nu_{(C-O)}$ $cm^{-1}$; $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.53 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 10-H), 8.46 - 8.41 (2H, m, 1-, 8-H), 8.26 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, 11-H), 7.66 - 7.58 (3H, m, 2'-, 4'-, 6'-H), 7.47 - 7.40 (1H, m, 3-H), 7.32 (2H, dd, *J* = 7.2, 2.2 Hz, 3'-,5'-H), 7.20 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, 2-H), 7.00 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 4-H), 5.15 (2H, s, 6-$CH_2$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 157.9, 152.3, 150.4, 145.8, 145.3, 133.4, 133.3, 131.3, 129.6, 129.4 (2), 129.2 (2), 126.4, 126.3, 124.8, 123.3, 123.1, 122.9, 122.8, 117.6, 66.6; FM: $C_{22}H_{14}N_2O_3$; PM: 354.37 g/mol. |
|  **5n** | **7-Fenil-10-cloro-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina (5n):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** (0.34 g, 1.41 mmol) y la 3-cloroanilina **4n** (0.16 mL, 1.57 mmol) en 20 % mol de $I_2$ (72 mg, 0.28 mmol) disuelto en 4.8 mL de DMSO a 100 °C. Después de la purificación se obtuvieron 0.30 g (0.87 mmol, 60 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.43 (20:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 187 - 188 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3057 $\nu_{(ArC-H)}$, 1582 $\nu_{(ArC=C)}$, 1043 $\nu_{(C-O)}$ $cm^{-1}$; $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.49 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1-H), 8.17 (1H, d, *J* = 2.1 Hz, 11-H), 7.60 - 7.53 (3H, m, 2'-, 6'-, 9-H), 7.39 (2H, dt, *J* = 8.3, 5.2 Hz, 3'-, 5'-H), 7.32 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.1 Hz, 8-H), 7.29 (2H, dd, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 3-, 4'-H), 7.18 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, 2-H), 6.98 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 4-H), 5.09 (2H, s, 6-$CH_2$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 157.4, 149.8, 148.5, 143.8, 135.3, 134.5, 132.3 , 129.2 (2), 129.0 (2), 128.9, 128.5, 127.6, 127.1, 125.9, 125.6, 123.3, 123.1, 122.7, 117.3, 66.7; DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 132.3 (+), 129.2 (2,+), 129.0 (2,+), 128.9 (+), 128.5 (+), 127.6 (+), 127.1 (+), 125.9 (+), 122.7 (+), |

| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
| | 117.3 (+), 66.7 (-); GC-MS (EI) ($t_R$ = 15.06 min); *m/z* 343.1 ($M^+$); FM: $C_{22}H_{14}ClNO$; PM: 343.81 g/mol. |
|  **5o** | **7-Fenil-11-cloro-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina (5o):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** (0.34 g, 1.41 mmol) y la 2-cloroanilina **4o** (0.16 mL, 1.57 mmol) en 20 % mol de $I_2$ (72 mg, 0.28 mmol) disuelto en 4.8 mL de DMSO a 100 °C. Después de la purificación se obtuvieron 0.36 g (1.04 mmol, 73 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.50 (20:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 199 - 200 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3034 $\nu_{(ArC-H)}$, 1484 $\nu_{(ArC=C)}$, 1040 $\nu_{(C-O)}$ $cm^{-1}$; $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.64 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1-H), 7.79 (1H, dd, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 9-H), 7.59 - 7.53 (3H, m, 2'-, 6'-, 10-H), 7.41 - 7.36 (2H, m, 4'-, 8-H ), 7.28 (3H, ddd, *J* = 8.4, 7.6, 2.0 Hz, 3-, 3'-, 5'-H), 7.20 (1H, td, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 2-H), 6.98 (1H, dd, *J* = 8.1, 0.7 Hz, 4-H), 5.11 (2H, s, 6-$CH_2$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 157.4, 149.2, 144.3, 144.2, 134.7, 134.0, 132.3, 129.5, 129.2 (2), 128.9 (2), 128.8, 128.5, 126.3, 125.8, 125.3, 123.6, 123.4, 122.7, 117.2, 66.7; DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 132.3(+), 129.5 (+), 129.2 (2,+) 128.9 (2,+), 128.8 (+), 126.3 (+), 125.8 (+), 125.3 (+), 122.7 (+), 117.2 (+), 66.7 (-); GC-MS (EI) ($t_R$ = 15.40 min); *m/z* 343.1 ($M^+$); FM: $C_{22}H_{14}ClNO$; PM: 343.81 g/mol. |
|  **5p** | **7-Fenil-11-ciano-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina (5p):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-(cinamiloxi)- benzaldehído **3a** (0.35 g, 1.47 mmol) y la 2-aminobenzonitrilo **4p** (0.19 g, 1.64 mmol) en 20 % mol de $I_2$ (75 mg, 0.30 mmol) disuelto en 5 mL de DMSO a 100 °C. Después de la purificación se obtuvieron 0.35 g (1.04 mmol, 70 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.23 (20:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 182 - 185 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3064 $\nu_{(ArC-H)}$, 2222 $\nu_{(-CN)}$, 1582 |

| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
| | $\nu_{(ArC=C)}$, 1047 $\nu_{(C-O)}$ $cm^{-1}$; $^{1}H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.67 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 10-H), 8.05 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1-H), 7.71 (1H, dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 8-H), 7.61 - 7.55 (3H, m, 2'-, 4'-, 6'-H), 7.44 - 7.40 (2H, m, 3'-, 5'-H), 7.38 (1H, dd, *J* = 8.1, 4.2 Hz, 9-H), 7.31 - 7.28 (1H, m, 3-H), 7.19 (1H, t, *J* = 7.0 Hz, 2-H), 6.97 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 4-H), 5.13 (2H, s, 6-$CH_2$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 157.6, 150.7, 147.4, 144.3, 135.4, 133.8, 133.0, 131.2, 129.2 (2), 129.2, 129.1 (2), 128.7, 127.2, 126.7, 126.5, 125.2, 124.5, 122.9, 122.6, 117.2, 66.5; DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 135.3 (+), 133.0 (+), 131.2 (+), 129.2 (+), 129.1 (2,+), 129.0 (2,+), 126.7 (+), 125.2 (+), 122.9 (+), 117.2 (+), 66.5 (-); GC-MS (EI) ($t_R$ = 17.80 min); *m/z* 334.1 ($M^+$); FM: $C_{23}H_{14}N_2O$; PM: 334.38 g/mol. |
|  **5q** | **7-Fenil-11-(trifluorometil)-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina (5q):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** (0.31 g, 1.32 mmol) y la 2-(trifluorometil)anilina **4q** (0.18 mL, 1.45 mmol) en 20 % mol de $I_2$ (67 mg, 0.26 mmol) disuelto en 4.5 mL de DMSO a 100 °C. Después de la purificación se obtuvieron 0.27 g (0.72 mmol, 55 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.35 (20:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 135 - 137 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3054 $\nu_{(ArC-H)}$, 2838 $\nu_{(CH2)}$, 1589 $\nu_{(C=C)}$, 1295 $\nu_{(C-O)}$, 1141 $\nu_{(C-F)}$ $cm^{-1}$; $^{1}H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.60 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1-H), 8.04 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, 10-H), 7.67 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 8-H), 7.61 - 7.54 (3H, m, 2'-, 6'-, 9-H), 7.44 - 7.37 (2H, m, 3'-, 5'-H), 7.29 (2H, dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 3-, 4'-H), 7.20 (1H, td, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 2-H), 6.98 (1H, dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 4-H), 5.13 (2H, s, 6-$CH_2$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 157.6, 149.3, 144.6 143.9, 134.5, 132.5, 130.6, 129.3 (2), 129.1 (2), 128.9, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 126.6, 124.6, 123.6, 123.3, 122.8, 117.2, 66.7; DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$), |

| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
| | $\delta_{(ppm)}$: 132.6 (+), 130.6 (+), 129.3 (2,+), 129.1 (2,+), 129.0 (+), 126.6 (+), 124.7 (+), 122.8 (+), 117.2 (+), 66.7 (-); GC-MS (EI) ($t_R$ = 11.70 min); *m/z* 377.1 ($M^+$); FM: $C_{23}H_{14}F_3NO$; PM: 377.37 g/mol. |
|  **5r** | **7-(2-Metoxifenil)-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina (5r):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-((3-(2-metoxifenil)alil)oxi)-benzaldehído **3b** (0.39 g, 1.68 mmol) y la anilina **4a** (0.13 mL, 1.47 mmol) en 20 % mol de $I_2$ (74 mg, 0.29 mmol) disuelto en 5.8 mL de DMSO a 100 °C. Después de la purificación se obtuvieron 0.27 g (0.79 mmol, 54 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.36 (20:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 185 - 187 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3058 $\nu_{(ArC-H)}$, 2832 $\nu_{(-OCH3)}$, 1485 $\nu_{(ArC=C)}$, 1021 $\nu_{(C-O)}$ $cm^{-1}$; $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.56 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 11-H), 8.18 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, 1-H), 7.67 (1H, ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.5 Hz, 10-H), 7.51 (1H, ddd, *J* = 8.4, 7.4, 1.8 Hz, 9-H), 7.46 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 8-H), 7.40 - 7.34 (2H, m, 5'-, 6'-H), 7.21 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 3-H), 7.17 (1H, dd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 3'-H), 7.14 (1H, td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 4'-H), 7.09 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 2-H), 6.99 (1H, dd, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 4-H), 5.08 (2H, m, 6-$CH_2$), 3.71 (3H, s, 2'-$OCH_3$); $^{13}$C RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 157.5, 157.1, 148.6, 148.3, 140.5, 131.7, 131.1, 130.4, 129.7, 129.2, 127.4, 126.2, 126.1, 125.8, 124.0, 123.8, 123.4, 122.5, 120.8, 117.2, 111.2, 67.1, 55.6; DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 131.7 (+), 131.1 (+), 130.3 (+), 129.6 (+), 129.1 (+), 126.1 (+), 126.0 (+), 125.8 (+), 122.4 (+), 120.7 (+), 117.1 (+), 111.1 (+), 66.9 (-), 55.5 (+); FM: $C_{23}H_{17}NO_2$; PM: 339.39 g/mol. |
|  **5s** | **7-(2-Metoxifenil)-6*H*-benzo[*h*]cromeno[4,3-*b*]quinolina (5s):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-((3-(2-metoxifenil)alil)oxi)-benzaldehído **3b** (0.35 g, 1.29 mmol) y la 1-naftilamina **4c** (0.20 g, 1.42 mmol) en 20 % mol de $I_2$ (66 mg, 0.26 mmol) disuelto en 4.4 mL de DMSO a 100 °C. |

| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
| | Después de la purificación se obtuvieron 0.20 g (0.52 mmol, 40 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.40 (20:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 198 - 200 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3044 $\nu_{(ArCH)}$, 2838 $\nu_{(-OCH3)}$, 1578 $\nu_{(ArC=C)}$, 1027 $\nu_{(C-O)}$ $cm^{-1}$; $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 9.57 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 1-H), 8.76 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 8-H), 7.87 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 13-H), 7.79 - 7.74 (1H, m, 10-H), 7.72 - 7.67 (1H, m, 6'-H), 7.65 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, 9-H), 7.53 (1H, ddd, *J* = 8.4, 7.5, 1.8 Hz, 4'-H), 7.41 - 7.35 (2H, m, 11-, 12-H), 7.25 - 7.21 (2H, m, 3'-, 5'-H, ), 7.16 (1H, td, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 3-H), 7.11 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 2-H), 7.01 (1H, dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 4-H), 5.20 - 5.08 (2H, m, 6-$CH_2$), 3.71 (3H, s, 2'-$OCH_3$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 157.2, 157.0, 146.9, 146.1, 140.7, 133.5, 132.0, 131.5, 131.2, 130.4, 128.1, 127.6, 127.0, 126.9, 125.8, 125.1, 125.0, 124.2, 123.9, 123.7, 123.5, 122.4, 120.9, 117.1, 111.2, 67.0, 55.6; DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 131.5 (+), 131.2 (+), 130.4 (+), 128.1 (+), 127.6 (+), 127.0 (+), 126.9 (+), 125.8 (+), 125.0 (+), 123.5 (+), 122.4 (+), 120.9 (+), 117.1 (+), 111.2 (+), 67.0 (-), 55.6 (+); GC-MS (EI) ($t_R$ = 23.59 min); *m/z* 389.1 ($M^+$); FM: $C_{27}H_{19}NO_2$; PM: 389.45 g/mol. |
|  **5t** | **8,9,10-Trimetoxi-7-(2-metoxifenil)-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina (5t):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-((3-(2-metoxifenil)alil)oxi)-benzaldehído **3b** (0.31 g, 1.16 mmol) y la 3,4,5-trimetoxianilina **4g** (0.23 g, 1.27 mmol) en 20 % mol de $I_2$ (59 mg, 0.14 mmol) disuelto en 4 mL de DMSO a 100 °C. Después de la purificación se obtuvieron 0.16 g (0.38 mmol, 33 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.50 (20:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 165 - 170 °C; $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.44 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1-H), 7.44 - 7.35 (2H, m, 6'-, 11-H), 7.33 (1H, ddd, *J* = 8.1, 7.3, 1.7 Hz, 4'-H), 7.15 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 3'-H), 7.12 - 7.08 (1H, m, |

| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
| | 5'-H), 7.05 (1H, dd, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 2-H), 7.00 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 3-H), 6.94 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 4-H), 5.02 - 4.84 (1H, m, 6-$CH_2$), 4.04 (3H, s, 2'-$OCH_3$), 3.88 (3H, s, 10-$OCH_3$), 3.71 (3H, s, 9-$OCH_3$), 3.29 (3H, s, 8-$OCH_3$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 157.2, 156.3, 155.4, 149.2, 147.8, 146.6, 142.1, 138.9, 131.5, 129.1, 128.9, 127.7, 125.5, 123.6, 122.6, 122.3, 120.3, 118.0, 117.1, 110.3, 105.2, 66.7, 61.1, 60.6, 56.1, 55.5; DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 131.5 (+), 129.1 (+), 128.9 (+), 125.5 (+), 122.3 (+), 120.3 (+), 117.1 (+), 110.3 (+), 105.2 (+), 66.7 (-), 61.1 (+), 60.6 (+), 56.1 (+), 55.5(+); FM: $C_{26}H_{23}NO_5$; PM: 429.47 g/mol. |
|  **5u** | **9-Cloro-7-(2-metoxifenil)-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina (5u):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-((3-(2-metoxifenil)alil)oxi)-benzaldehído **3b** (0.36 g, 1.34 mmol) y la 4-cloroanilina **4k** (0.19 g, 1.47 mmol) en 20 % mol de $I_2$ (68 mg, 0.27 mmol) disuelto en 4.6 mL de DMSO a 100 °C. Después de la purificación se obtuvieron 0.25 g (0.67 mmol, 45 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.33 (20:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 218 - 220 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3002 $\nu_{(ArC-H)}$, 1580 $\nu_{(ArC=C)}$, 1024 $\nu_{(C-O)}$ $cm^{-1}$; $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.51 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 11-H), 8.10 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 1-H), 7.59 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 6'-H), 7.53 (1H, ddd, *J* = 8.4, 7.2, 2.1 Hz, 10-H), 7.41 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, 8-H), 7.37 (1H, ddd, *J* = 8.1, 7.3, 1.7 Hz, 4'-H), 7.21 - 7.12 (3H, m, 3-, 3'-, 5'-H), 7.10 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 2-H), 6.98 (1H, dd, *J* = 8.1, 0.7 Hz, 4-H), 5.05 (2H, m, 6-$CH_2$), 3.72 (3H, s, 2'-$OCH_3$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 157.5, 157.0, 148.9, 146.7, 139.8, 132.0, 131.9, 131.3, 131.0, 130.7, 130.1, 128.2, 125.8, 125.0, 124.7, 123.4, 122.7, 122.6, 121.0, 117.3, 111.3, 66.9, 55.6; DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 132.0 (+), 131.2 (+), 130.9 (+), 130.7 (+), 130.0 (+), 125.8 (+), 125.0 (+), 122.6 (+), |

| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
| | 121.0 (+), 117.3 (+), 111.3 (+), 66.9 (-), 55.6 (+); GC-MS (EI) ($t_R$ = 15.79 min); *m/z* 373.1 ($M^+$); FM: $C_{23}H_{16}ClNO_2$; PM: 373.84 g/mol. |

## 4.5 Preparación de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas por medio de una reacción multicomponente.

La síntesis de las respectivas 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas **8a-i** fue llevada a cabo mediante el siguiente procedimiento general: En un balón de fondo redondo con agitación constante se agregó 1 equiv del anhídrido isatoico **6** (1.39 mmol) disuelto en 1 mL de metanol. Luego, se adicionó 20 % mol de ácido cítrico monohidratado, dejando en reposo por 20 min. Posteriormente, se añadió 1.1 equiv de la respectiva anilina **4a-f** (1.62 mmol) y luego 1 equiv del aldehído (1.27 mmol) **7a-d** a 60 °C realizando monitoreos por CCF hasta transcurrir 2 horas (Figura 26). Finalmente, se realizaron lavados con una solución fría de etanol 85 %, filtrando y concentrando al vacío hasta obtener un sólido blanco. En algunos casos, fue necesario realizar purificación por cromatografía en columna (CC) empleando alumina como fase estacionaria y como eluyente mezcla pertinentes de éter de petróleo: acetato de etilo (1:2).

**Figura 26**.

*Síntesis de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-onas a través de la reacción multicomponente.*

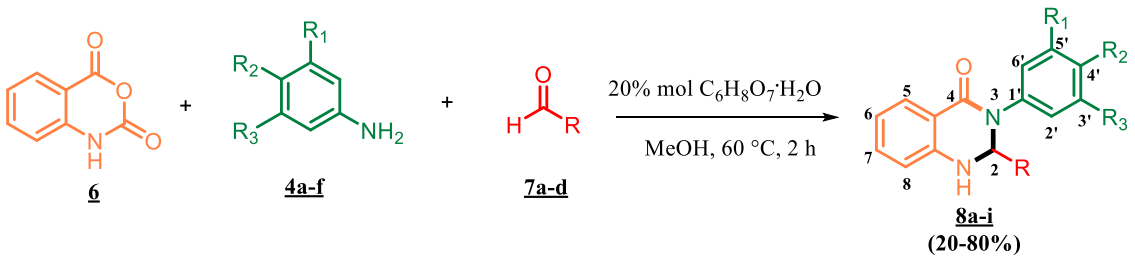
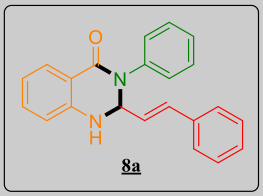
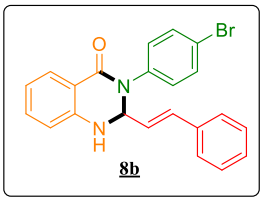
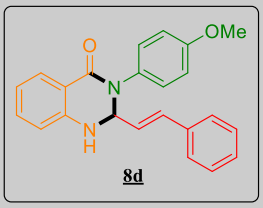
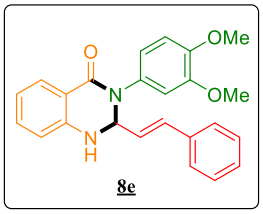
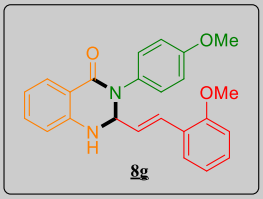


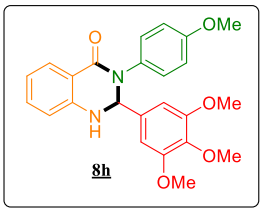
**Tabla 3**.

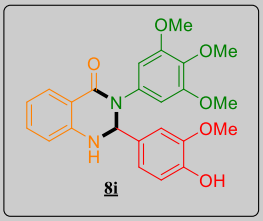
*Derivados 2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona* ***8a-i***

| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
|  **8a** | ***E*-3-Fenil-2-estiril-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona (8a):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del anhídrido isatoico **6** (0.25 g, 1.53 mmol), la anilina **4a** (0.14 mL, 1.52 mmol) y el cinamaldehído **7a** (0.19 mL, 1.52 mmol) con 20 % mol de ácido cítrico monohidratado (69 mg, 0.33 mmol) disuelto en 1 mL de metanol a 60 °C. Luego de su recristalización se obtuvieron 0.27 g (0.83 mmol, 54 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.23 (1:2 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 190 - 194 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3310 $\nu_{(N-H)}$, 3058 $\nu_{(-ArC-H)}$, 1631 $\nu_{(C=O)}$, 1488 $\nu_{(-ArC=C)}$, 1395 $\nu_{(-C-N)}$ $cm^{-1}$; $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$), $\delta_{(ppm)}$: 7.75 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 5-H), 7.43 - 7.38 (4H, m, 2'-, 3'-, 5'-, 6'- H), 7.36 - 7.32 (4H, m, 4"-, 5"-, 7"-, 8"-H), 7.30 (1H, dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 6"-H), 7.28 - 7.21 (3H, m, 4'-, 6-, 7-H), 6.85 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 2"-H), 6.76 (1H, t, *J* = 16.0, 7.1 Hz, 1"-H), 6.49 (2H, d, *J* = 4.7 Hz, 8-H, N-H), 5.69 (1H, ddd, *J* = 4.25, 2.67, 1.30 Hz, 2-H); $^{13}$C RMN (100 MHz, DMSO-$d_6$), $\delta_{(ppm)}$: 161.7, 146.7, 140.6, 135.4, 133.6, 131.9, 128.7 (2), 128.6 (2), 128.1, 128.0, 127.0 (2), 126.7, 126.6 (2), 126.4, 117.5, 115.1, 114.8, 72.5; FM: $C_{22}H_{18}N_2O$; PM: 326.40 g/mol. |
|  **8b** | ***E*-3-(4-Bromofenil)-2-estiril-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona (8b):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del anhídrido isatoico **6** (0.20 g, 1.23 mmol), la 4-bromoanilina **4j** (0.23 g, 1.35 mmol) y el cinamaldehído **7a** (0.15 mL, 1.23 mmol) con 20 % mol de ácido cítrico monohidratado (63 mg, 0.30 mmol) disuelto en 1 mL de metanol a 60 °C. Luego de su recristalización se obtuvieron 90 mg (0.22 mmol, 20 %) de un sólido blanco. $R_f$: 0.46 **(**1:2 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: |

| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
| | 183 - 185 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3306 $\nu_{(N-H)}$, 3067 $\nu_{(-ArC-H)}$, 1726 $\nu_{(C=O)}$, 1613 $\nu_{(C=C)}$, 1485 $\nu_{(-ArC=C)}$, 1010 $\nu_{(-C-N)}$, 751 $\nu_{(-C-Br)}$ $cm^{-1}$; $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$), $\delta_{(ppm)}$: 7.92 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 5-H), 7.60 - 7.57 (2H, m, 3'-, 5'-H), 7.38 - 7.34 (5H, m, 4"-, 5''-, 6''-, 7''-, 8"-H), 7.27 - 7.24 (2H, m, 2'-, 6'-H), 7.16 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, 6-, 7-H), 6.84 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 2"-H), 6.72 (1H, t, *J* = 15.4, 8.0 Hz, 1"-H), 6.51 - 6.46 (2H, m, N-H, 8-H), 5.71 (1H, dd, *J* = 5.7, 2.6 Hz, 2-H); $^{13}C$ RMN (100 MHz, DMSO-$d_6$), $\delta_{(ppm)}$: 161.8, 159.8, 147.0, 146.8, 141.3, 132.5, 132.1, 131.6 (2), 128.6 (2), 128.4, 128.2, 126.6 (2), 126.5, 123.4, 117.5, 115.32 (2), 114.9, 72.3; FM: $C_{22}H_{17}BrN_2O$; PM: 405.30 g/mol. |
|  **8d** | ***E*-3-(4-Metoxifenil)-2-estiril-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona (8d):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del anhídrido isatoico **6** (0.23 g, 1.39 mmol), la 4-metoxianilina **4b** (0.20 g, 1.62 mmol) y el cinamaldehído **7a** (0.17 mL, 1.27mmol) con 20 % mol de ácido cítrico monohidratado (65 mg, 0.31 mmol) disuelto en 1 mL de metanol a 60 °C. Luego de su recristalización se obtuvieron 0.40 g (1.12 mmol, 80 %) de un sólido blanco. $R_f$: 0.27 (1:2 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 234 - 236 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3311 $\nu_{(N-H)}$, 2810 $\nu_{(-OCH3)}$, 1630 $\nu_{(C=O)}$, 1604 $\nu_{(C=C)}$, 1507 $\nu_{(-ArC=C)}$, 1389 $\nu_{(-C-N)}$ $cm^{-1}$; $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$), $\delta_{(ppm)}$: 7.72 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, 5-H), 7.37 - 7.34 (2H, m, 4''-, 8''-H), 7.34 - 7.31 (1H, m, 7-H), 7.31 - 7.24 (5H, m, 2'-, 5''-, 6'-, 6''-, 7''-H), 7.23 (1H, m, 6-H), 6.98 - 6.91 (2H, m, 3'-, 5'-H), 6.82 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 2''-H), 6.75 (1H, t, *J* = 15.0, 7.5 Hz, 1''-H), 6.47 (2H, d, *J* = 3.1 Hz, 8-H, N-H), 5.61 - 5.57 (1H, m, 2-H), 3.74 (3H, s, 4'-$OCH_3$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, DMSO-$d_6$), $\delta_{(ppm)}$: 161.8, 157.6, 146.8, 135.4, 133.5, 133.3, 131.9, 128.7 (2), 128.6 (2), |

| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
| | 128.1, 127.9, 126.7, 126.6 (2), 117.4, 115.0, 114.7, 113.9 (2), 73.0, 55.2; FM: $C_{23}H_{20}N_2O_2$; PM: 356.43 g/mol. |
|  **8e** | ***E*-3-(3,4-Dimetoxifenil)-2-estiril-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona (8e):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del anhídrido isatoico **6** (0.21 g, 1.30 mmol), la 3,4-dimetoxianilina **4e** (0.22 g, 1.44 mmol) y el cinamaldehído **7a** (0.16 mL, 1.30 mmol) con 20 % mol de ácido cítrico monohidratado (58 mg, 0.28 mmol) disuelto en 1 mL de metanol a 60 °C. Luego de su recristalización se obtuvieron 0.35 g (0.90 mmol, 70 %) de un sólido blanco, $R_f$: 0.10 **(**1:2 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 227 - 228 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3306 $\nu_{(N-H)}$, 2919 $\nu_{(-OCH3)}$, 1630 $\nu_{(C=O)}$, 1608 $\nu_{(C=C)}$, 1507 $\nu_{(-ArC=C)}$, 1389 $\nu_{(-C-N)}$ $cm^{-1}$; $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$), $\delta_{(ppm)}$: 7.73 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 5-H), 7.39 - 7.35 (2H, m, 4''-, 8''-H), 7.34 - 7.31 (1H, m, 7-H), 7.32 - 7.26 (3H, m, 5''-, 6''-, 7''-H), 7.27 - 7.22 (1H, m, 5'-H), 6.98 - 6.95 (1H, m, 6-H), 6.94 (1H, s, 2'-H), 6.87 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 6'-H), 6.83 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 2''-H), 6.75 (1H, t, *J* = 14.9, 7.2 Hz, 1''-H), 6.50 (2H, d, *J* = 3.2 Hz, 8-H, N-H), 5.64 - 5.57 (1H, m, 2-H), 3.74 (3H, s, 3'-$OCH_3$), 3.70 (3H,s, 4'-$OCH_3$); $^{13}$C RMN (100 MHz, DMSO-$d_6$), $\delta_{(ppm)}$: 161.8, 148.5, 147.4, 146.8, 135.5, 133.5 (2), 132.0, 128.6 (2), 128.1, 128.0, 126.8, 126.6 (2), 119.6, 117.4, 115.0, 114.7, 111.8, 111.4, 73.0, 55.5 (2); FM: $C_{24}H_{22}N_2O_3$; PM: 386.45 g/mol. |
|  **8g** | ***E*-3-(4-Metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona (8g):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del anhídrido isatoico **6** (0.21 g, 1.30 mmol), la 4-metoxianilina **4b** (0.17 g, 1.43 mmol) y el (*E*)-(2-metoxicinamaldehido **7b** (0.21 g, 1.29 mmol) con 20 % mol de ácido cítrico monohidratado (59 mg, 0.28 mmol) disuelto en 1 mL de metanol a 60 °C. Luego de su recristalización se obtuvieron 0.31 g (0.80 mmol, 61 %) de un sólido café, $R_f$: 0.16 **(**1:2 éter de |

| Molécula | Información experimental y spectral |
|---|---|
| | petróleo/acetato de etilo); P.f.: 162 - 164 °C; IR (ATR, $\nu_{máx}$): 3306 $\nu_{(N-H)}$, 2832 $\nu_{(-OCH3)}$, 1628 $\nu_{(C=O)}$, 1508 $\nu_{(-C=C)}$, 1391 $\nu_{(-C-N)}$, 1242 $\nu_{(-ArC-H)}$ $cm^{-1}$; $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$), $\delta_{(ppm)}$: 7.72 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 5-H), 7.37 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 8"-H), 7.33 - 7.30 (1H, m, 7-H), 7.29 - 7.26 (3H, m, 5"-, 6"-, 7"-H), 7.25 - 7.20 (1H, m, 6-H), 6.97 - 6.92 (3H, m, 2'-, 6'-, 8-H), 6.88 - 6.80 (2H, m, 3'-,5'-H), 6.76 - 6.69 (2H, m, N-H, 2"-H), 6.43 (1H, dd, *J* = 15.9, 7.3 Hz, 1"-H), 5.60 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.9 Hz, 2-H), 3.74 (3H, s, 4"-$OCH_3$), 3.72 (3H, s, 4'-$OCH_3$);$^{13}$C RMN (100 MHz, DMSO-$d_6$), $\delta_{(ppm)}$: 161.9, 157.5, 156.4, 146.9, 133.4, 133.3, 129.4, 128.7 (2), 127.9, 127.0, 126.7, 126.5, 123.9, 120.5, 117.3, 115.0, 114.7, 113.9 (2), 111.4, 73.3, 55.4, 55; FM: $C_{24}H_{22}N_2O_3$; PM: 386.45 g/mol. |
| <br>**8h** | **3-(4-Metoxifenil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona (8h):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del anhídrido isatoico **6** (0.19 g, 1.19 mmol), la 4-metoxianilina **4b** (0.16 g, 1.31 mmol) y el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído **7c** (0.17 mL, 1.18 mmol) con 20 % mol de ácido cítrico monohidratado (61 mg, 0.29 mmol) disuelto en 1 mL de metanol a 60 °C. Luego se realizó la purificación por cromatografía en columna con una mezcla éter de petróleo/acetato de etilo (1:2), obteniendo 0.25 g (0.60 mmol, 50 %) de un sólido café. $R_f$: 0.16 **(**1:2 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 217 - 220 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3301 $\nu_{(N-H)}$, 2928 $\nu_{(-OCH3)}$, 1726 $\nu_{(C=O)}$, 1607 $\nu_{(ArC=C)}$, 1243 $\nu_{(-ArC-H)}$ $cm^{-1}$; $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$), $\delta_{(ppm)}$: 7.73 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 5-H), 7.47 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, N-H), 7.33 - 7.24 (1H, m, 6-H), 7.20 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, 3'-, 5'-H), 6.88 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, 2'-, 6'-H), 6.78 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 8-H), 6.75 - 6.70 (1H, m, 7-H), 6.68 (2H, s, 2"-, 6"-H), 6.15 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, 2-H), 3.72 (3H, s, 4'-$OCH_3$), 3.66 (6H, s, 3"-, 5"-$OCH_3$), 3.59 (3H, |

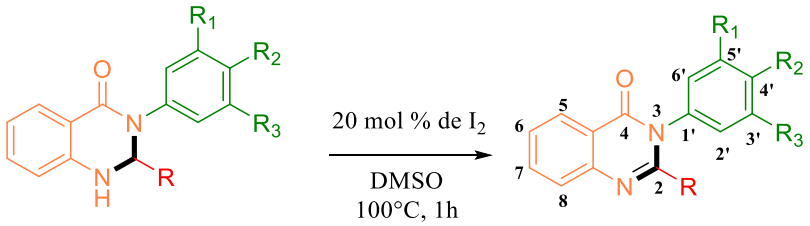
| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
| | s, 4”-$OCH_3$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, DMSO-$d_6$), $\delta_{(ppm)}$: 171.3, 162.4, 157.3, 152.6, 146.8, 137.3, 136.1, 133.6, 133.5, 128.1 (2), 127.8, 117.5, 115.3, 114.6, 113.8 (2), 104.4 (2), 73.2, 59.9, 55.8(2), 55.22; FM: $C_{24}H_{24}N_2O_5$; PM: 420.47 g/mol. |
|   **8i** | **2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3-dihidro-quinazolin-4(1*H*)-ona (8i):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir del anhídrido isatoico **6** (0.19 g, 1.14 mmol), la 3,4,5-trimetoxianilina **4g** (0.23 g, 1.25 mmol) y el 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído **7d** (0.16 mL, 1.14 mmol) con 20 % mol de ácido cítrico monohidratado (60 mg, 0.28 mmol) disuelto en 1 mL de metanol a 60 °C. Luego se realizó la purificación por cromatografía en columna con una mezcla éter de petróleo/acetato de etilo (1:2), obteniendo 0.47 g (1.07 mmol, 41 %) de un sólido amarillo. $R_f$: 0.20 **(**1:2 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 175 - 177 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3330 $\nu_{(N-H)}$, 2935 $\nu_{(-OCH3)}$, 1590 $\nu_{(ArC=O)}$, 1504 $\nu_{(-ArC-H)}$, 1445 $\nu_{(-OH)}$ $cm^{-1}$; $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$), $\delta_{(ppm)}$: 9.03 (1H, s, 4”-OH), 7.72 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 5-H), 7.41 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, 2”-H), 7.33 - 7.24 (1H, m, 6-H), 6.98 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, N-H), 6.79 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, 5”-, 6”-H), 6.77 - 6.68 (1H, m, 7-H), 6.66 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 8-H), 6.53 (2H, s, 2’-, 6’-H), 6.16 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, 2-H), 3.67 (3H, s, 4’-$OCH_3$), 3.66 (6H, s, 3’,5’-$OCH_3$), 3.62 (3H, s, 3”-$OCH_3$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, DMSO-$d_6$), $\delta_{(ppm)}$: 162.5, 152.4, 147.3, 147.1, 146.6, 136.4, 135.7, 133.5, 131.0, 127.9, 119.9, 117.3, 115.2, 114.8, 114.6, 111.4, 105.4 (2), 73.2, 60.0, 55.8 (3), 55.5; FM: $C_{24}H_{24}N_2O_6$; PM: 436.46 g/mol. |

### 4.6 Oxidación de los derivados 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas 8a-g.

La oxidación de las respectivas 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas **8a-g** se llevó a cabo mediante la siguiente metodología: En un vial con agitación constante se adicionó 0.20 g (0.56 mmol) de la correspondiente 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8a-g** disuelta en 2 mL de DMSO. A continuación, se agregó 20 mol % de $I_2$ a 100 °C monitoreando el transcurso de la reacción por CCF hasta transcurrir 1 hora. Luego, se extrajo con acetato de etilo y adicionalmente se realizaron lavados con salmuera (3 x 30 mL). La fase orgánica se recolectó sobre $Na_2SO_4$ anhidro para luego ser filtrada y concentrada al vació. La purificación se realizó por cromatográfica en columna (CC) empleando mezclas respectivas de éter de petróleo: acetato de etilo (10:1) (Figura 27).

**Figura 27**.

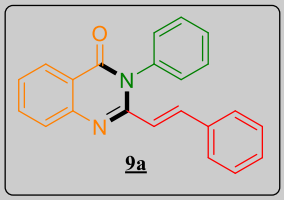
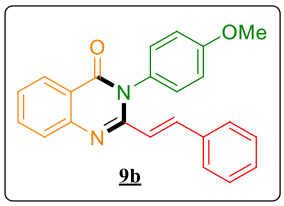
*Oxidación de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-onas **8a-g** a partir del sistema catalítico $I_2$/DMSO*

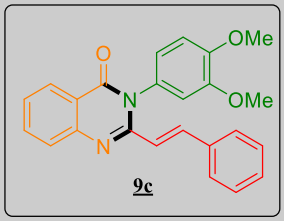
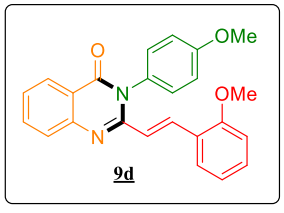



**8a-g** **9a-d** **(57-91%)**

**Tabla 4**.

*Derivados quinazolin-4(3H)-ona* ***9a-d***

| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
|  **9a** | ***E*-3-Fenil-2-estirilquinazolin-4(3*H*)-ona (9a):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir de la 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8a** (0.20 g, 0.61 mmol) con 20 % mol de $I_2$ (31 mg, 0.12 mmol) disuelto en 2 mL de DMSO a 100 °C. Luego de la purificación se obtuvieron 0.11 g (0.35 mmol, 57 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.50 (1:2 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 195 - 197 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3055 $\nu_{(\text{-ArC-H})}$, 1665 $\nu_{(C=O)}$, 1550 $\nu_{(ArC=C)}$, 1352 $\nu_{(\text{-C-N})}$ $cm^{-1}$; $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.31 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, 5-H), 7.98 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, 1”-H), 7.81 - 7.78 (2H, m, 6-, 7-H), 7.63 - 7.55 (3H, m, 3’-, 4’-, 5’-H), 7.47 (1H, ddd, *J* = 8.2, 5.3, 3.0 Hz, 8-H), 7.35 - 7.32 (2H, m, 2’-, 6’-H), 7.32 - 7.29 (5H, m, 4”-,5”-,6”-,7”-, 8”-H), 6.40 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, 2”-H); $^{13}$C RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 162.4, 151.8, 147.9, 140.0, 137.1, 135.4, 134.7, 130.0 (2), 129.7, 129.4, 128.9 (2), 128.8 (2), 127.8 (2), 127.4, 127.2, 126.7, 121.0, 120.0; FM: $C_{22}H_{16}N_2O$; PM: 324.38 g/mol. |
|  **9b** | ***E*-3-(4-Metoxifenil)-2-estirilquinazolin-4(3*H*)-ona (9b):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir de la 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8b** (0.20 g, 0.56 mmol) con 20 % mol de $I_2$ (28 mg, 0.11 mmol) disuelto en 2 mL de DMSO a 100 °C. Luego de la purificación se obtuvieron 0.18 g (0.52 mmol, 91 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.53 (1:2 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 164 - 168 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 2922 $\nu_{(\text{-ArC-H})}$, 2838 $\nu_{(\text{-OCH3})}$, 1671 $\nu_{(C=O)}$, 1548 $\nu_{(\text{C-N})}$ $cm^{-1}$; $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.30 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, 5-H), 7.97 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, 1’’-H), 7.80 - 7.76 (2H, m, 7-, 8-H), 7.46 (1H, ddd, *J* = 8.2, 4.8, 3.5 Hz, 6-H), 7.38 - 7.29 (5H, m, 4’’-, 5”-, |

| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
| | 6”-, 7”-, 8’’-H), 7.25 - 7.19 (2H, m, 2’-, 6’-H), 7.11 - 7.05 (2H, m, 3’-, 5’-H), 6.47 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, 2’’-H), 3.91 (3H, s, 4’-$OCH_3$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 162.7, 160.0, 152.2, 147.9, 139.9, 135.4, 134.6, 129.8 (2), 129.7, 129.5, 128.9 (2), 127.9 (2), 127.4, 127.3, 126.6, 121.0, 120.1, 115.2 (2), 55.7; FM: $C_{23}H_{18}N_2O_2$; PM: 354.41 g/mol. |
|  **9c** | ***E*-3-(3,4-Dimetoxifenil)-2-estirilquinazolin-4(3*H*)-ona (9c):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir de la 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona respectiva **8c** (0.20 g, 0.52 mmol) con 20 % mol de $I_2$ (26 mg, 0.10 mmol) disuelto en 2 mL de DMSO a 100 °C. Luego de la purificación se obtuvieron 0.17 g (0.45 mmol, 87 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.30 **(**1:2 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 232 - 233 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3005 $\nu_{(-ArC-H)}$, 2915 $\nu_{(-OCH3)}$, 1673 $\nu_{(C=O)}$, 1551 $\nu_{(C-N)}$ $cm^{-1}$; $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.30 (1H, dt, *J*= 7.9, 1.1 Hz, 5-H), 7.98 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, 1”-H), 7.82 - 7.75 (2H, m, 6, 7-H), 7.50 - 7.43 (1H, m, 8-H), 7.37 - 7.30 (5H, m, 4’’-, 5”-, 6”-, 7”-, 8’’-H), 7.03 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 5’-H), 6.87 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 6’-H), 6.82 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, 2’-H), 6.48 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, 2’’-H), 3.98 (3H, s, 3’-$OCH_3$), 3.88 (3H, s, 4’-$OCH_3$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 162.7, 152.1, 150.0, 149.6, 147.9, 140.0, 135.4, 134.7, 129.8, 129.7, 128.9 (2), 127.9 (2), 127.4, 127.2, 126.7, 121.0 (2), 120.0, 111.7, 111.6, 56.2 (2); FM: $C_{24}H_{20}N_2O_3$; PM: 384.44 g/mol. |
|  **9d** | ***E*-3-(4-Metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)quinazolin-4(3*H*)-ona (9d):** El compuesto fue preparado de acuerdo a la metodología general a partir de la 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8e** (0.20 g, 0.52 mmol) con 20 % mol de $I_2$ (26 mg, 0.10 mmol) disuelto en 2 mL de DMSO a 100 °C. Luego de la purificación se obtuvieron 0.17 g (0.45 mmol, 86 %) de un sólido amarillo pálido. $R_f$: 0.43 |

| Molécula | Información experimental y espectral |
|---|---|
| | (1:2 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f.: 189 - 190 °C; IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$): 3057 $\nu_{(-ArC-H)}$, 2935 $\nu_{(-OCH3)}$, 1671 $\nu_{(C=O)}$, 1550 $\nu_{(C-N)}$ $cm^{-1}$; $^{1}H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 8.29 (1H, ddd, *J* = 8.0, 1.4, 0.6 Hz, 5-H), 8.19 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, 1"-H), 7.82 - 7.74 (2H, m, 6-, 7-H), 7.44 (1H, ddd, *J* = 8.2, 6.6, 1.7 Hz, 8-H), 7.29 - 7.25 (2H, m, 5"-, 8"-H), 7.23 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, 3'-, 5'-H), 7.08 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, 2'-, 6'-H), 6.92 - 6.84 (2H, m, 6"-, 7"-H), 6.67 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, 2"-H), 3.90 (3H, s, 4"-$OCH_3$), 3.76 (3H, s, 4'-$OCH_3$); $^{13}C$ RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 162.8, 159.9, 158.3, 152.9, 148.0, 135.6, 134.5, 130.8, 129.9, 129.8 (2), 129.5, 127.5, 127.2, 126.4, 124.5, 121.3, 120.9, 120.7, 115.1 (2), 111.1, 55.7, 55.3; FM: $C_{24}H_{20}N_2O_3$; PM: 384.44 g/mol. |

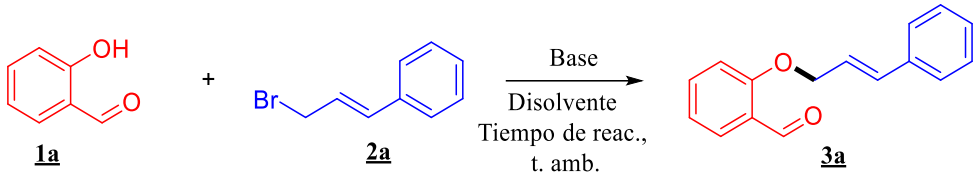
## 5. Resultados y discusión

### 5.1 Preparación de los derivados 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos empleando la reacción de *O*-alquilación.

Con base en los reportes previos sobre la *O*-alquilación de compuestos fenólicos, y especialmente aquellos derivados del salicilaldehído, en primer lugar, se procedió a realizar un breve estudio de condiciones empleando como reactivos modelo el 2-hidroxibenzaldehído **1** y el bromuro de cinamilo **2** en presencia de carbonato de potasio y carbonato de cesio como bases, variando los respectivos equivalentes de las bases, disolventes y tiempos de reacción para obtener el producto de interés **3a** bajo condiciones de reacción amigables (Tabla 5).

**Tabla 5**.

*Estudio de las condiciones de reacción para la síntesis de los compuestos 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos.*[a]




**1a** + **2a** → **3a**

| Exp. | 2 (equiv) | Base (equiv) | Disolvente (mL) | Tiempo (h) | Rto. (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **1** | 2 | $K_2CO_3$ (2) | DMF | 3 | 70 |
| **2** | 1.5 | $Cs_2CO_3$ (1.5) | DMF | 1 | 80 |
| **3** | 1.5 | $Cs_2CO_3$ (1.5) | DMF | 2 | 90 |
| **4** | 1.5 | $Cs_2CO_3$ (1.5) | THF | 2 | 20 |
| **5** | **1.5** | **$Cs_2CO_3$** (1.5) | **CP**[b] | **2** | **96** |

[a] Condiciones de reacción: 2-hidroxibenzaldehído **1a** (4.2 mmol, 1 equiv), bromuro de cinamilo **2a** (6.29 mmol, 1.5 equiv), base, disolvente a temperatura ambiente. [b] Carbonato de propileno.

Este tipo de reacciones de *O*-alquilación se realiza empleando bases y disolventes polares apróticos como medio de reacción. Así, se procedió a evaluar dos tipos de bases ($K_2CO_3$ y $Cs_2CO_3$) y algunos solventes que favorecieran este proceso. En primer lugar, al emplear 2 equiv de carbonato de potasio ($K_2CO_3$) en dimetilformamida (DMF), se logró la formación del producto de interés **3** con un rendimiento del 70 %. Sin embargo, el bajo rendimiento podría explicarse debido a la baja solubilidad del $K_2CO_3$ en DMF a temperatura ambiente (Exp. 1, Tabla 5).

Con el fin de mejorar la eficiencia de esta reacción, se reemplazó la base por el $Cs_2CO_3$ (Exp. 2, Tabla 5), donde se evidenció que al disminuir el número de equivalentes de la base (1.5 equiv) y el tiempo de reacción (1 h), el rendimiento de la reacción alcanzó un 80 %. Esto puede

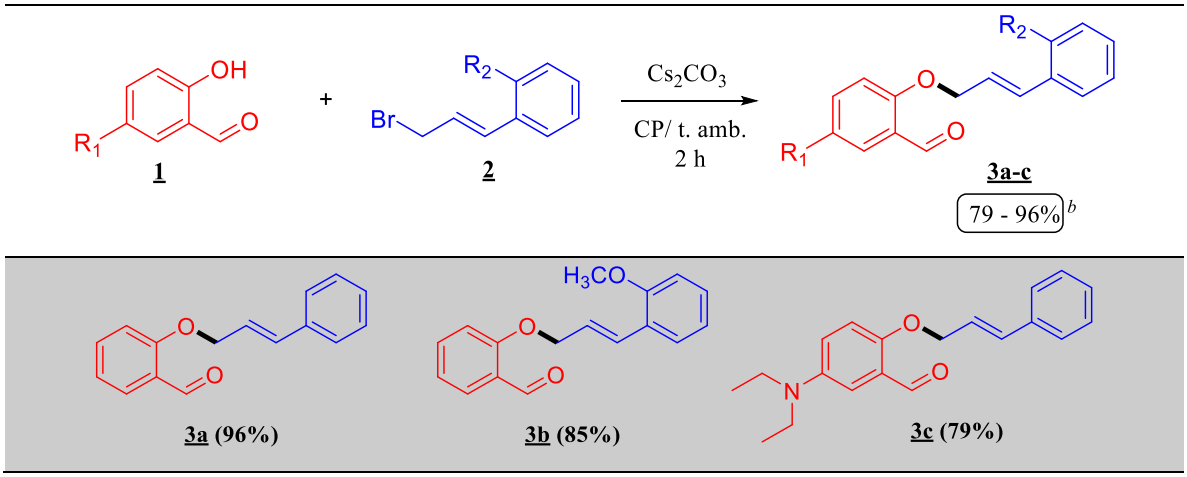
atribuirse a la generación de cationes altamente reactivos del cesio (Cs) que facilitan el ataque del nucleófilo hacia el carbono electro deficiente del halogenuro de alilo (Chu et al., 1999).

Estableciendo el $Cs_2CO_3$ como base apropiada, en seguida se aumentó el tiempo de la reacción a 2 h, observando un incremento significativo en la formación del producto de interés con un rendimiento del 90 % (Exp. 3, Tabla 5). No obstante, se buscaba desarrollar una metodología que se ajustara a los principios de la química verde, así que se procedió a sustituir el DMF por otros disolventes que presentaran propiedades similares y fueran más amigables con el medio ambiente. Si bien el uso de tetrahidrofurano (THF) disminuyó considerablemente el rendimiento con el que el producto **3** fue aislado (Exp. 4, Tabla 5). Finalmente, el carbonato de propileno (CP) resultó ser un excelente disolvente y permitió obtener el producto de interés con un 96 % de rendimiento (Exp. 5, Tabla 5). Al ser un disolvente alterno, de baja toxicidad, biodegradable, económico y elevada constante dieléctrica (ε 64.9), en comparación con el DMF (ε 36.7), este tipo de reacción sustitución nucleofílica bimolecular ($S_N2$) resultó ser muy eficiente.

Con las condiciones óptimas de reacción (Exp. 5, Tabla 5), se procedió a evaluar la reactividad de otros sustratos en la síntesis de los respectivos 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos **3a-c** (Tabla 6).

**Tabla 6.**

*Síntesis de los 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos* ***3a-c*** *por medio de la reacción de O-alquilación o síntesis de Williamson.*[a]



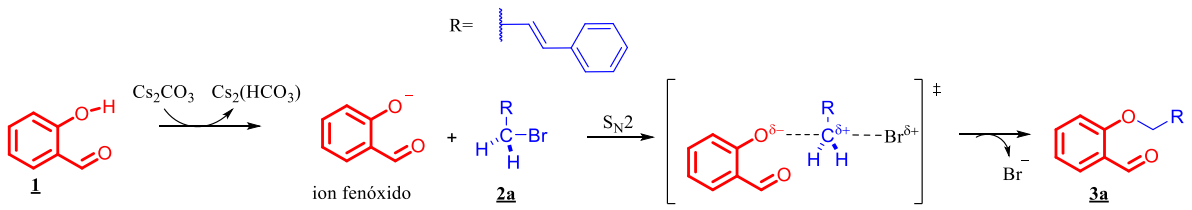

[a] Condiciones de reacciones: 2-hidroxibenzaldehidos **1a-b** (4.20 mmol, 1 equiv), bromuro de cinamilo **2a-b** (6.29 mmol, 1.5 equiv), $Cs_2CO_3$ (1.5 equiv), CP (0.5 mL), temperatura ambiente. [b] Rendimiento del producto después de purificado por cromatografía en columna ($SiO_2$).

Los correspondientes 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos **3a-c** fueron obtenidos en rendimientos buenos (79 - 96 %). Se puede inferir que al utilizar un grupo electro-donador en la posición C-2 del bromuro de cinamilo, como el grupo metoxilo en **2b**, se aumenta la densidad electrónica del sistema aromático y esto condujo a que se disminuyera levemente el rendimiento con el que el producto **3b** fue aislado. Por otra parte, se evaluaron también sustituyentes electro-donadores, como el grupo *N*,*N*-dietilo en la posición C-4 del salicilaldehído **1c**, presentando una leve disminución en la formación del producto **3c** con un rendimiento de 79 %. Teniendo en cuenta la ficha de seguridad del reactivo **1c**, la baja eficiencia en este proceso puede estar atribuida a la incompatibilidad del sustrato en presencia del $Cs_2CO_3$, lo que afecta su estabilidad en el transcurso de la reacción $S_N2$.

Este tipo de reacción utilizada en la formación de fenil alil éteres se lleva a cabo por un mecanismo $S_N2$. En primera instancia, ocurre la activación del centro nucleofílico del 2-hidrobenzaldehído **1a** en presencia de $Cs_2CO_3$, donde se presenta el "efecto cesio" conllevando un mayor grado de disociación de los cationes y aniones para generar una reactividad más alta del ion fenóxido (Dijkstra et al., 1987; Flessner & Doye, 1999). Luego, esta especie reactiva inicia el ataque nucleofílico hacia el carbono electrofílico ($C\delta^+$) del halogenuro de alilo **2a**, promoviendo simultáneamente la formación del enlace fenóxido-$C\delta^+$ y el rompimiento del enlace $C\delta^+$-Br mediante una etapa concertada que termina en la formación del producto de interés **3a** (Figura 28).

**Figura 28**.

*Mecanismo propuesto para la obtención de 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos a través de una $S_N2$.*




Todos los 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos **3a-c** fueron obtenidos como sólidos estables, siendo posible el estudio de sus propiedades físicas y su caracterización a través de espectroscopia infrarroja (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN). En la Tabla 7 se describen las principales propiedades físicas y químicas de las moléculas obtenidas en esta primera etapa.

**Tabla 7.**

*Propiedades físicas y espectroscopias de los 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos* ***3a-c***.

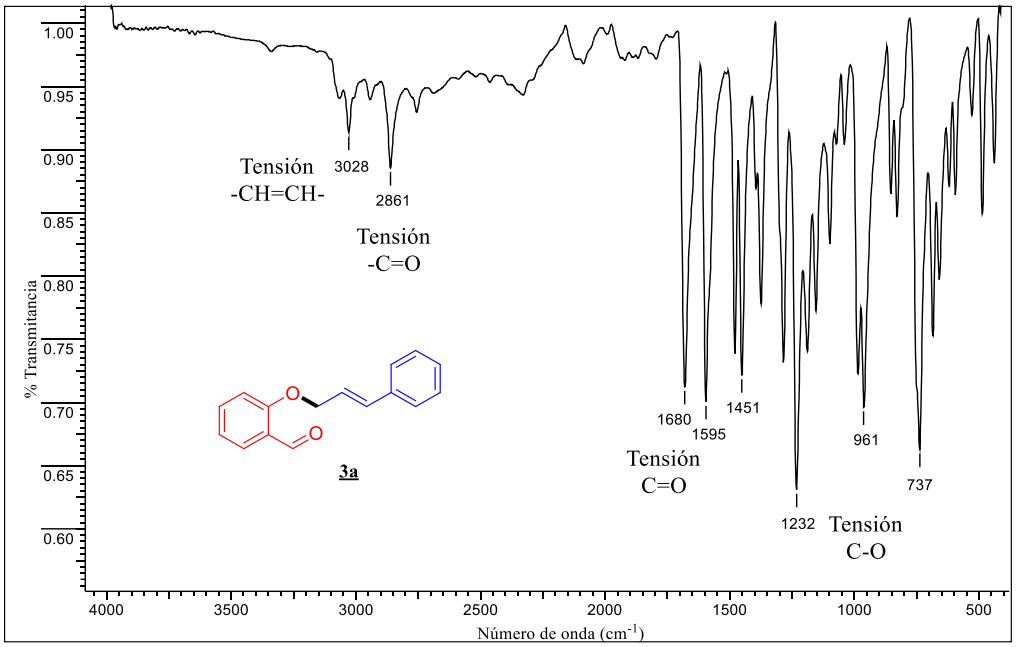
| Comp. | Formula Molecular | PM *(g/mol)* | P.f. (°C) | $R_f$* | Rto. (%) | Bandas de Absorción IR ($cm^{-1}$) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Tensión C=O | Tensión C-O (éter) |
| **3a** | $C_{16}H_{14}O_2$ | 238.29 | 44 - 45 | 0.33 | 96 | 1680 | 1232 |
| **3b** | $C_{17}H_{16}O_3$ | 268.31 | 43 - 45 | 0.23 | 85 | 1680 | 1233 |
| **3c** | $C_{20}H_{23}NO_2$ | 309.41 | 40 - 41 | 0.16 | 79 | 1584 | 1265 |

*Placas Silufol UV254. 5:1 Éter de petróleo/Acetato de etilo

De acuerdo con el análisis realizado por espectroscopia infrarroja (IR), se observan las bandas de absorción características de los respectivos 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos preparados. En el siguiente ejemplo, correspondiente al 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** (Figura 29), se evidencia los modos vibracionales de tensión del fragmento alilo a 3028 $cm^{-1}$. Adicionalmente, la vibración de tensión del grupo carbonilo a 2861 $cm^{-1}$ (H-CO) y a 1680 $cm^{-1}$ (C=O), y la banda de tensión del grupo éter (C-O-C) a 1232 $cm^{-1}$, proporcionan la información preliminar del éxito de la reacción y la obtención de los derivados fenil alil éteres, ya que no se observó la banda de tensión del -OH aproximadamente a 3500 $cm^{-1}$.

**Figura 29.**

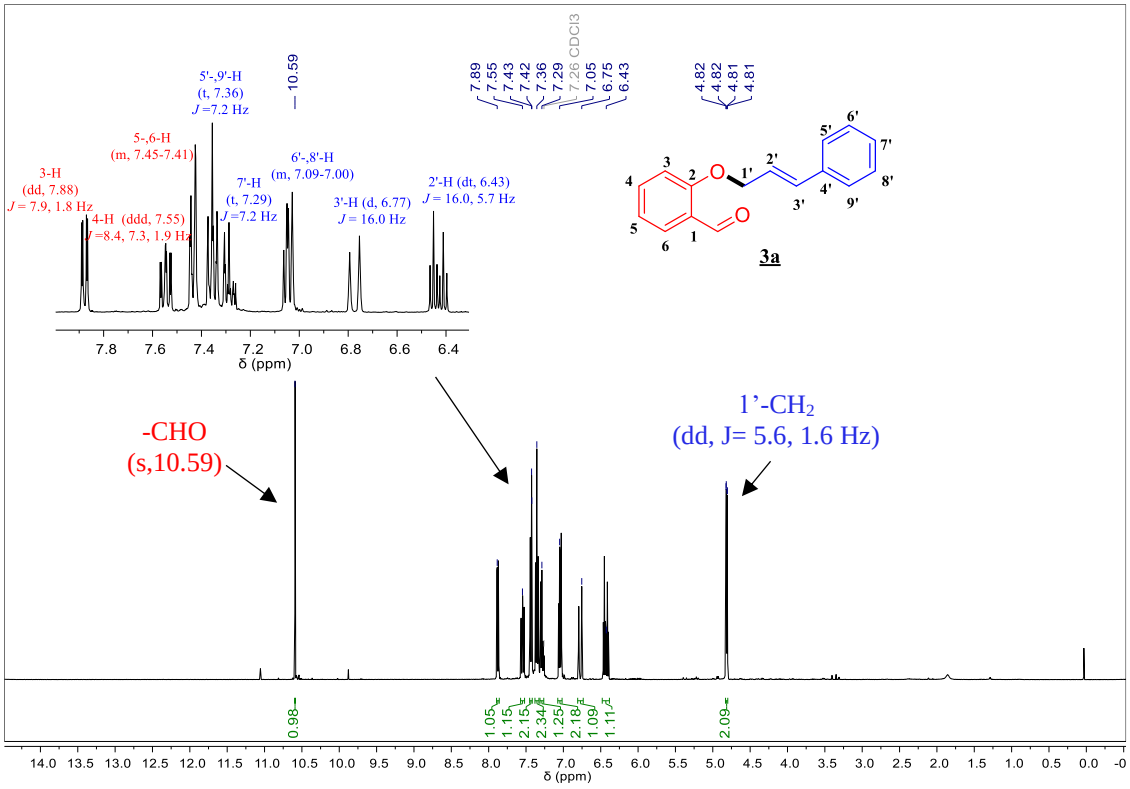
*Espectro Infrarrojo del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a**.*




Finalmente, se complementó la elucidación de cada uno de los 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos **3a-c** a través del análisis por resonancia magnética nuclear ($^{1}$H RMN, $^{13}$C RMN). En el espectro de $^{1}$H RMN del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** se observan las señales respectivas de los protones presentes en la molécula (Figura 30).

**Figura 30.**

*Espectro $^{1}H$ RMN ($CDCl_3$,400 MHz) del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a**.*



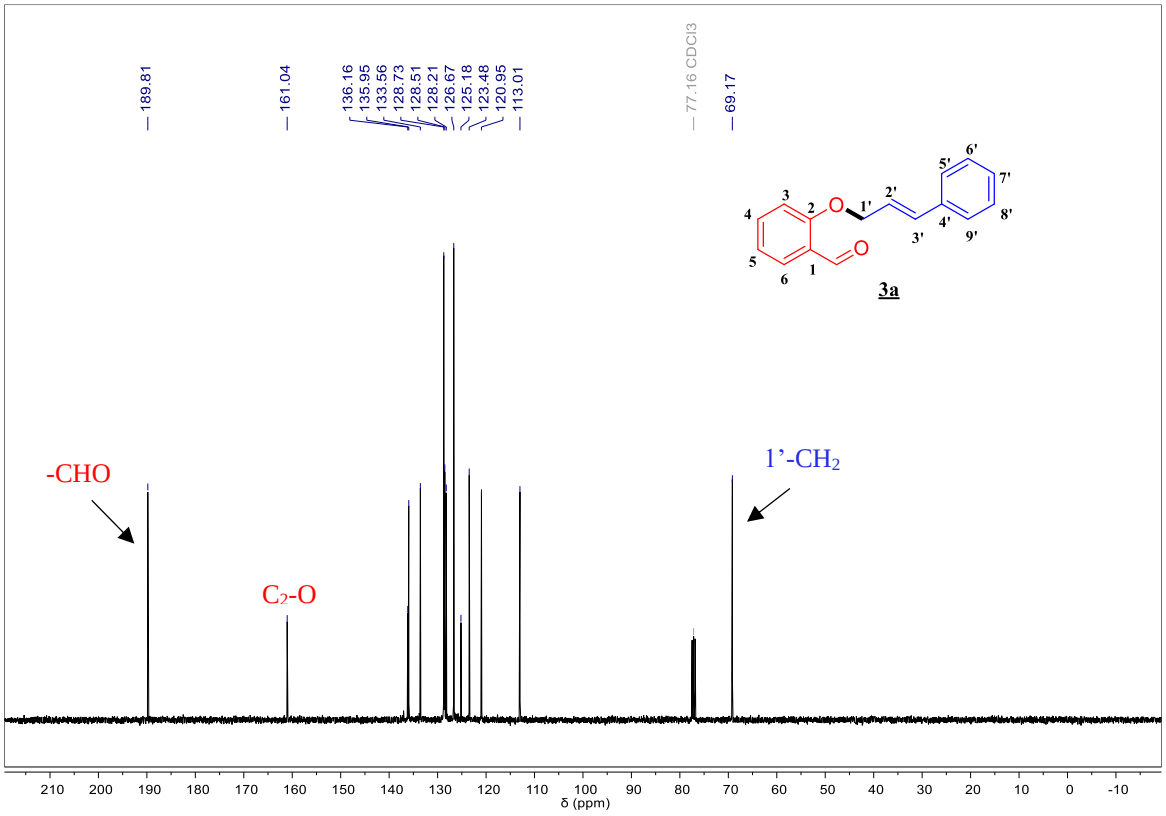

Comenzando desde campos altos a campos bajos, se encuentra la señal a 4.81 ppm desdoblada como un doble doblete ($J$ = 5.7, 1.6 Hz) correspondiente al grupo metileno (-$CH_2$) adyacente al enlace C-O. A continuación, se encuentra una señal a 6.43 ppm desdoblada como un doble triple ($J$ = 16.0, 5.7 Hz) correspondiente al protón olefínico (=CH-$CH_2$), enseguida a 6.77 ppm se ubica el segundo protón olefínico (=CHPh) desdoblado como un doblete con una constante de acoplamiento de $J$ = 16.0 Hz, estableciendo que estos dos protones olefínicos están interactuando en configuración *trans*-. Posteriormente, se observan los protones aromáticos de los dos anillos en la región incluida entre 7.00- 7.88 ppm. Finalmente, a campos más bajos, se

evidencia una señal intensa como un singulete a 10.59 ppm característico del protón presente en el aldehído (-CHO) (Figura 30).

El análisis del espectro de $^{13}C$ RMN del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** indicó el número de carbonos presentes en la molécula, confirmando la naturaleza de los respectivos núcleos mediante su disposición en las distintas regiones del espectro, logrando así elucidar la estructura de la molécula propuesta (Figura 31).

**Figura 31**.

*Espectro de $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído 3a.*




De esta manera, comenzando desde campos bajos a campos altos, se sitúa una señal correspondiente al núcleo metileno (-$CH_2$) a 69.1 ppm. Luego se destacan los carbonos $sp^2$ del

doble enlace a 113.0 y 120.9 ppm, respectivamente. Asimismo, entre la región 123.4 - 161.0 ppm se ubican los carbonos aromáticos junto con los carbonos cuaternarios. Por último, a campos más bajos se encontró el carbono carbonílico (C=O) a 189.8 ppm, confirmando el éxito de la *O*-alquilación.

Recopilando los resultados obtenidos de la preparación y caracterización estructural de las moléculas **3a-c**, se pudo comprobar la eficiencia en la metodología de síntesis y los parámetros aplicados. Se finaliza esta primera etapa dando cumplimiento al primer objetivo de esta investigación para ser empleados como precursores en la reacción imino Diels-Alder en su versión intramolecular con el fin de generar una nueva librería de cromeno[4,3-*b*]quinolinas sustituidas. Los espectros obtenidos mediante espectroscopia infrarroja y resonancia magnética nuclear, relacionados con cada uno de estos compuestos **3a-c**, se encuentran en el apéndice A.

## 5.2 Estudio de las condiciones de la reacción imino Diels-Alder intramolecular de formación las 7-fenil-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolinas.

Continuando el desarrollo de esta investigación, se procedió a ejecutar la segunda etapa enfocada en el estudio de las condiciones para promover la reacción imino Diels-Alder en su versión intramolecular. Dentro de los reportes más relevantes, se encuentra el uso de catalizadores como ácidos de Lewis ($BF_3{\cdot}Et_2O$, $BiCl_3$, $InCl_3$)(Elamparuthi et al., 2004), ácidos de Brønsted (TFA, *p*-TsOH)(Jones & Kiselyov, 2000) y sales de triflato ($La(OTf)_3$) (Ramesh et al., 2010). Estos catalizadores han presentado ciertas desventajas tales como su alto costo, resultando tambien ser tóxicos y/o irritantes y en el caso de los ácidos de Lewis en algunas reacciones pueden desactivar los intermediarios que conducen a la formación de la respectiva imina, siendo una etapa

fundamental durante el proceso de cicloadición (Elamparuthi et al., 2004). Asimismo, para la transformación de los productos de reacción se requiere la adición de diferentes agentes oxidantes para la formación de sistemas quinolínicos, condiciones usualmente tediosas y que conllevan a la generación de residuos tóxicos.

Con el fin de explorar nuevas estrategias de síntesis enfocadas en el principio de reacciones *Tandem*, mejorando su eficiencia en la formación de sistemas *N*-heterocíclicos, se puede resaltar la reacción en cascada inducida a través de sales catiónicas como el $TBPA^{+\bullet}$,(Jia et al., 2013) la ciclación intramolecular y oxidativa mediada por $K_2S_2O_8$,(Luo et al., 2016) disolventes eutécticos tales como cloruro de colina:$ZnCl_2$ en presencia de oxígeno (Peñaranda Gómez et al., 2019) y sistemas catalíticos como $I_2$/DMSO para la formacion de sistemas quinolínicos (Monga et al., 2018).

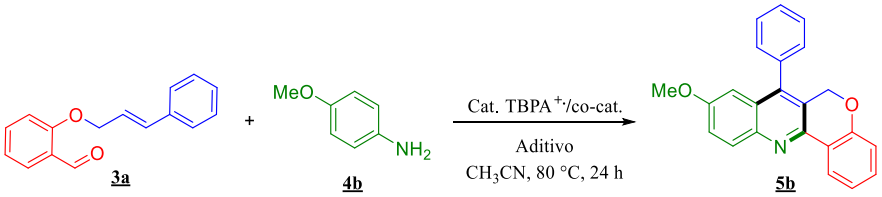
Nuestro laboratorio, fundamentado en la hipótesis en poder acceder al sistema cromeno[4,3-*b*]quinolínico a partir de diversas anilinas y 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos, a través de la reacción imino Diels-Alder, se interesó en evaluar los siguientes parámetros de esta reacción: la naturaleza del sustrato, catalizadores, disolventes, aditivos, agentes desecantes, tiempo de reacción y temperatura de reacción para la obtención de los productos de interés, evitando la formación de productos secundarios y/o degradación de los precursores o productos finales.

Inicialmente, este estudio se enfocó en el uso de cantidades catalíticas de la sal catiónica, hexacloroantimonato de tris(4-bromofenil)-amonio ($TBPA^{+\bullet}$), especie promotora de este tipo de transformaciones a través de la formación de intermediarios radicalarios altamente reactivos para favorecer los procesos de ciclación y oxidación en cascada (Jia et al., 2013). Así, empleando como sustratos modelo el 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** y la 4-metoxianilina **4b**, a un flujo constante

de $O_2$, acetonitrilo como disolvente y 80 °C de temperatura por 24 horas, se evaluó el efecto de distintas proporciones de $TBPA^{+\bullet}$, aditivo y co-catalizador (Tabla 8).

**Tabla 8.**

*Evaluación de las condiciones de reacción empleando como catalizador el $TBPA^{+\bullet}$ para la preparación de las cromeno[4,3-b]quinolinas.*[a]




| Exp. | $TBPA^{+\bullet}$ (mol %) | Aditivo (0.5 equiv) | Co-catalizador (mol %) | Rto %[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | - | - | - | 2[c] |
| 2 | 1 | - | - | 39 |
| 3 | 5 | - | - | 42 |
| 4 | 10 | - | - | 28 |
| 5 | 20 | - | - | 15 |
| 6 | 5 | $Na_2SO_4$ | - | 30 |
| 7 | 5 | $CaCl_2$ | - | 34 |
| 8 | 5 | Tamiz molecular 4Å | - | 35 |
| 9 | 5 | - | $InCl_3$ (5) | 40 |
| 10 | 5 | - | $BiCl_3$ (5) | 42 |
| 11 | - | - | $InCl_3$ (10) | 30[c] |
| 12 | 5 | - | CAN (0.05) | 26 |
| 13 | 5 | - | $K_2S_2O_8$ (0.5) | 40 |

[a] Condiciones de reacción: 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** (1.62 mmol, 1 equiv), 4-metoxianilina **4b** (1.78 mmol, 1.1 equiv), 0.5 mL de acetonitrilo ($CH_3CN$), % mol de $TBPA^{+\bullet}$, 80 °C, 24 h, flujo de $O_2$. [b] Rendimientos obtenidos por $^1H$ RMN utilizando como estándar interno 1,3,5-trimetoxibenceno en $CDCl_3$. [c] Rendimiento del producto después de purificado por cromatografía en columna ($SiO_2$).

Con el fin de explorar las propiedades de la sal catiónica radical ($TBPA^{+\bullet}$) y su capacidad para inducir un proceso en cascada que involucrara la reacción imino Diels-Alder y posterior oxidación, se inició evaluando la carga del catalizador. En ausencia de catalizador, aditivo y/o co-catalizador, se obtuvo el producto de interés con un rendimiento muy pobre, tan solo del 2 % (Exp. 1, Tabla 8). A continuación, se empleó 1 mol % del catalizador $TBPA^{+\bullet}$ a 80 °C y se logró aislar la respectiva cromeno[4,3-*b*]quinolina **5b** con un rendimiento del 39 % (Exp. 2, Tabla 8). Un aumento de la carga catalítica a 5 mol % $TBPA^{+\bullet}$ incrementó el rendimiento de la reacción a 42 % (Exp. 3, Tabla 8). Sin embargo, al incrementar la cantidad de catalizador a 10 y 20 mol %, respectivamente, el rendimiento de la reacción disminuyó considerablemente (Exp. 4 y 5, Tabla 8). Por consiguiente, se estableció como carga óptima de catalizador 5 mol % de $TBPA^{+\bullet}$ para la obtención de la cromeno[4,3-*b*]quinolinas.

Continuando el estudio de la reacción, algunos reportes que emplean esta sal para catalizar y promover cicloadiciones [4+2] similares a las planteadas en esta investigación (Zory Vlad Todres, 2009), utilizan como aditivo algunos agentes desecantes con el fin de eliminar el agua del medio de reacción que se genera durante la formación de la imina, subproducto que podría desactivar el catalizador $TBPA^{+\bullet}$ afectando el equilibrio y selectividad de la reacción. Con la finalidad de comprobar esta hipótesis, se emplearon las mismas condiciones establecidas en el Exp. 3, Tabla 8, evaluando distintos aditivos como sulfato de sodio ($Na_2SO_4$), cloruro de calcio ($CaCl_2$) y tamiz molecular de 4 Å. Sin embargo, los resultados no fueron los esperados y se observó una disminución significativa en los rendimientos de reacción (30-35 %) (Exp. 6-8, Tabla 8).

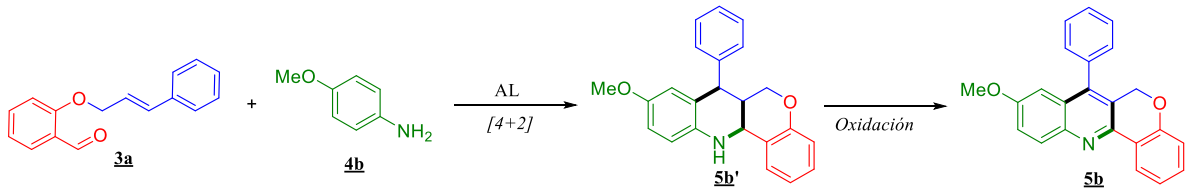
De igual forma, algunas reacciones Povarov catalizadas por $TBPA^{+\bullet}$ también involucran uso de co-catalizadores que favorezcan la cicloadición y la posterior oxidación de los intermediarios para acceder directamente a derivados quinolínicos (Jia et al., 2012). Se procedió

entonces a evaluar algunos co-catalizadores empleados para este tipo de reacciones como: tricloruro de indio ($InCl_3$), tricloruro de bismuto ($BiCl_3$), nitrato de cerio y amonio (CAN) y el persulfato de potasio ($K_2S_2O_8$). No obstante, se logró alcanzar rendimientos alrededor del 40 %, donde no fue posible evidenciar ningún efecto positivo o sinérgico sobre la actividad catalítica del $TBPA^{+\bullet}$ (Exp. 9-13, Tabla 8).

Durante estos experimentos se observó que los co-catalizadores empleados, especialmente aquellos de naturaleza ácido de Lewis (AL), aparte de favorecer la formación del producto de interés, la respectiva cromeno[4,3-*b*]quinolinas **5b**, mediante los procesos de cicloadición [4+2]/oxidación, dichas sustancias afectaban el proceso de oxidación y junto al producto **5b** se aislaban cantidades equivalentes del intermediario cromeno-tetrahidroquinolinico **5b'**, indicando la importancia de generar un medio oxidante bastante fuerte para completar el proceso deseado (Figura 32).

**Figura 32**.

*Secuencia de reacciones cicloadición [4+2]/oxidación para la preparación de la cromeno[4,3-b]quinolina **5b**.*

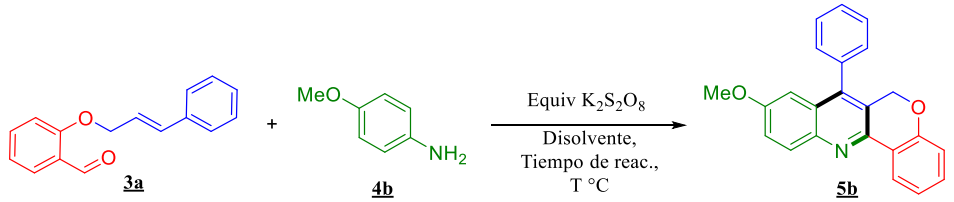



Teniendo en cuenta esto, se procedió a seleccionar un agente oxidante que asegurará la oxidación completa del intermediario **5b'**. Teniendo disponibilidad del CAN y el $K_2S_2O_8$, con base en los experimentos anteriores donde el $K_2S_2O_8$ resultó ser un mejor co-catalizador, y dado el

poder oxidativo de este reactivo en diversas transformaciones químicas para la formación de enlaces C-C y C-N (Mandal et al., 2018), se evaluó el efecto del $K_2S_2O_8$ sobre la secuencia de reacciones cicloadición [4+2]/oxidación entre el 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** y la 4-metoxianilina **4b** para la preparación de la respectiva cromeno[4,3-*b*]quinolina **5b** (Tabla 9).

**Tabla 9.**

*Evaluación del $K_2S_2O_8$ como catalizador y agente oxidante en la síntesis de las cromeno[4,3-b]quinolinas.*[a]




| Exp. | $K_2S_2O_8$ (equiv) | Solvente | t (h) | T °C | Rto, %[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1 | $CH_3CN$ | 24 | 80 | 51[c] |
| 2 | 1.5 | $CH_3CN$ | 24 | 80 | 21 |
| 3 | 2 | $CH_3CN$ | 24 | 80 | 11 |
| 4 | 1 | $CH_3CN$ | 10 min | 180 | 33[d] |
| 5 | 1 | $CH_3CN$ | 10 min | 160 | 40[d] |
| 6 | 1 | CP | 10 min | 160 | 17[d] |
| 7 | 1 | DMF | 10 min | 160 | 27[d] |
| 8 | 1 | DMSO | 10 min | 160 | 44[d] |
| 9 | 1 | $CH_3CN$ | 24 | 80 | 69 [c,e] |

[a] Condiciones de reacción: 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** (1.62 mmol, 1 equiv), 4-metoxianilina **4b** (1.78 mmol, 1.1 equiv), equiv $K_2S_2O_8$, 0.5 mL disolvente, tiempo y temperatura. [b] Rendimientos obtenidos por RMN utilizando como estándar interno 1,3,5-trimetoxibenceno en $CDCl_3$. [c] Rendimiento del producto después de purificado por cromatografía en columna ($SiO_2$). [d] Calentamiento por microondas. [e] Se empleó como co-catalizador $InCl_3$ al 10 mol %.

En primer lugar, se evaluó el efecto de 1 equivalente de $K_2S_2O_8$ bajo las mismas condiciones de reacción previamente establecidas (acetonitrilo como disolvente y 80 °C de temperatura), tras 24 horas se logró aislar la cromeno[4,3-*b*]quinolina **5b** de interés en un 54 % de rendimiento, hasta el momento el resultado más promisorio (Exp. 1, Tabla 9). Esperando que al incrementar la proporción de $K_2S_2O_8$ bajo estas condiciones se pudiera aumentar la eficiencia de la reacción y disminuir los tiempos de reacción, se procedió a incrementar los equivalentes de $K_2S_2O_8$ a 1.5 y 2 respectivamente, sin embargo esto conllevó a una disminución considerable de los rendimientos y un monitoreo de la reacción por cromatografia en capa fina indicó que los materiales de partida no se consumieron totalmente (Exp. 2-3, Tabla 9).

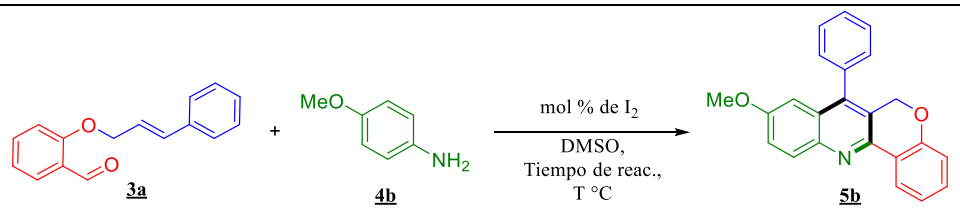
Habiendo establecido como cantidad óptima de $K_2S_2O_8$ 1 equivalente, se estudiaron otras condiciones de reacción, como diferentes disolventes y el uso de energía de microondas para asistir este proceso a diferentes temperaturas y tiempos. Por tanto, en una primera aproximación se realizó bajo las mismas condiciones: $K_2S_2O_8$ (1 equiv) y $CH_3CN$ como disolvente, a una temperatura de 180 °C por 10 min. en un reactor de microondas (Exp. 4, Tabla 9). Desafortunadamente, el rendimiento disminuyó a un 33 % y al reducir la temperatura a 160 °C, se logró un aumento leve a un 40 % que no fue representativo (Exp. 4-5, Tabla 9). Adicionalmente, se realizó un estudio de distintos disolventes polares apróticos, como CP, DMF y DMSO, que pudieran promover esta reacción, pero de igual forma ninguno de ellos resultó ser compatible con las condiciones oxidantes del $K_2S_2O_8$ y el rendimiento más alto alcanzó a 44 % (Exp. 6-8, Tabla 9). Finalmente, reconociendo que la primera etapa de este proceso, la cicloadición [4+2], requeriría un catalizador tipo ácido de Lewis y que la naturaleza del $K_2S_2O_8$ no cumple este rol en particular, ya que prevalece más su propiedad oxidante, se realizó un último experimento empleando como co-catalizador el $InCl_3$ (10 mol %) buscando un efecto sinérgico en el que esta especie promoviera la primera etapa y luego

las condiciones oxidantes del $K_2S_2O_8$ condujeran a la formación de la cromeno[4,3-*b*]quinolina **5b** de interés. Bajo estas condiciones la integridad de las especies reactivas, como el $InCl_3$ y el anión-radical sulfato ($SO_4^{-\bullet}$), el cual se genera por la activación del $K_2S_2O_8$, no se vieron afectadas por la presencia de la otra especie y se favoreció la formación del producto deseado con un rendimiento del 69 % (Exp. 9, Tabla 9).

Con base en el último experimento descrito en la Tabla 9, y las conclusiones recolectadas junto a los experimentos de la Tabla 8, es claro que esta reacción requiere de un catalizador que promueva la formación del intermediario cromeno-tetrahidroquinolínico **5b'** a través de la reacción imino Diels-Alder, y de un agente oxidante fuerte que sea capaz de transformar este intermediario en la cromeno[4,3-*b*]quinolina **5b** de interés. Bajo esta premisa, se reconoció el yodo molecular ($I_2$) como un compuesto que podría actuar como un ácido de Lewis, para catalizar el proceso de cicloadición, y que al ser combinado con DMSO, un disolvente capaz de generar un medio oxidante para promover la formación del sistema cromeno-quinolínico (Monga et al., 2018). Esto ofrecería grandes ventajas sobre los sistemas hasta ahora empleados: en primer lugar una sola especie estaría promoviendo ambos procesos, sin la necesidad de utilizar aditivos o co-catalizadores, y en segundo lugar, hoy en día el yodo molecular se considera como un reactivo económico, benigno y amigable con el medio ambiente que ha sido ampliamente utilizado en diversas transformaciones en química orgánica gracias a los altos estados de oxidación que alcanza. Por esto, se evaluó el efecto y actividad catalítica del yodo molecular sobre esta reacción para la síntesis de la respectiva cromeno[4,3-*b*]quinolina **5b** (Tabla 10).

**Tabla 10.**

*Estudio de las condiciones de reacción para la preparación de las cromeno[4,3-b]quinolinas catalizada por yodo molecular.*[a]




| Exp. | $I_2$ (mol %) | T °C | t (h) | Rto, % |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 10 | 80 | 24 | 60 |
| 2 | 10 | 100 | 24 | 65 |
| **3** | **20** | **100** | **24** | **90** |
| 4 | 20 | 100 | 6 | 74 |
| 5 | 20 | 100 | 12 | 78 |
| 6 | 20 | 120 | 20 min | 30[b] |

[a] Condiciones de reacción: 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a** (1.62 mmol, 1 equiv), 4-metoxianilina **4b** (1.78 mmol, 1.1 equiv), catalizador, 0.5 mL DMSO, tiempo y temperatura. [b] Calentamiento por microondas.

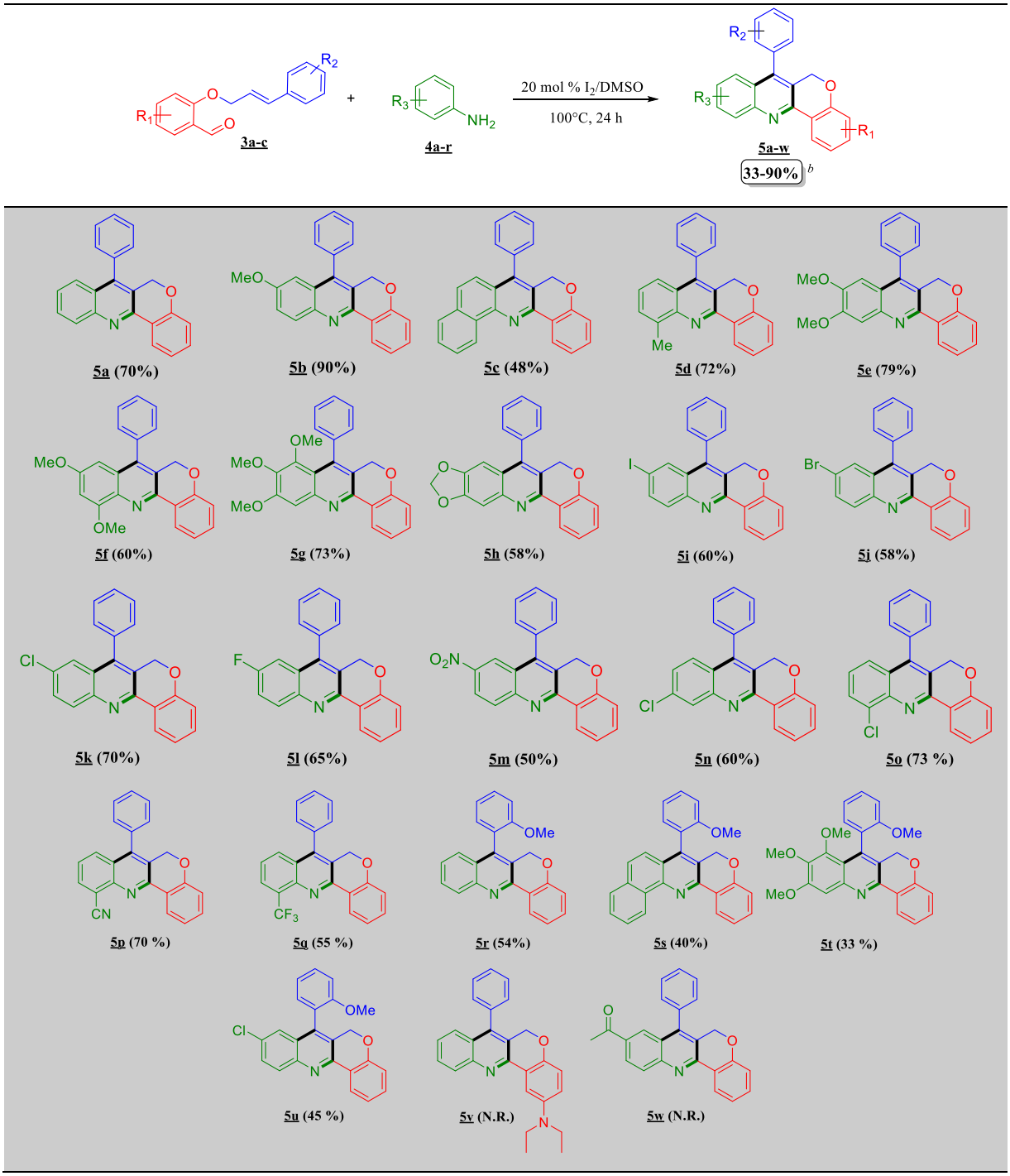
En una primera aproximación, se empleó 10 mol % de $I_2$ como catalizador, DMSO como disolvente y el sistema se calentó por 24 horas a una temperatura de 80 °C (Exp. 1, Tabla 10), bajo estas condiciones se logró aislar el producto de interés **5b** con un rendimiento del 60 %. En un segundo experimento se incrementó la temperatura de reacción a 100 °C y pasadas las 24 horas se aisló el producto deseado con un rendimiento mayor, aunque no significativo (Exp. 2, Tabla 10). Teniendo en cuenta que el yodo debe participar en dos procesos consecutivos e individuales, donde el ciclo catalítico para su regeneración puede demorar, se procedió a incrementar la carga catalítica al 20 mol % con el fin de asegurar el tiempo de vida de la especie reactiva para ambos procesos. Para nuestra fortuna, este cambio permitió aislar la correspondiente cromeno[4,3-*b*]quinolina **5b**

con un rendimiento del 90 % tras 24 horas de reacción (Exp. 3, Tabla 10). Con el fin de buscar disminuir los tiempos de reacción, se realizaron dos experimentos a 6 y 12 horas respectivamente para evaluar el avance del proceso, donde fue posible establecer que durante las primeras 12 horas de reacción ocurre la formación del intermediario cromeno-tetrahidroquinolínico **5b'**, aislando el producto en un rendimiento que oscila el 76 %, mientras que durante las siguientes 12 horas de reacción ocurre la respectiva oxidación de **5b'** a la cromeno[4,3-*b*]quinolina **5b** (Exp. 4-5, Tabla 10). Finalmente, al asistir la reacción con radiación de microondas buscando activar y acelerar la reacción para obtener resultados más eficientes, se logró aislar el producto deseado con un rendimiento del 30 % después de calentar el sistema a 120 °C por 20 min. (Exp. 6, Tabla 10).

Una vez optimizadas las condiciones de reacción (Exp. 3, Tabla 10), se procedió a evaluar la reactividad de diversas anilinas **4a-r** y 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos **3a-c** para la preparación de la serie de cromeno[4,3-*b*]quinolinas **5a-w** (Tabla 11).

**Tabla 11.**

*Síntesis de 6H-cromeno[4,3-b]quinolinas **5a-w** empleando $I_2$/DMSO como sistema catalítico.*[a]




[a] Condiciones de reacción: 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a-c** (1 equiv, 1.50 mmol), anilina **4a-q** (1.1 equiv, 1.60 mmol), 20 mol % de $I_2$, 5 mL de DMSO, 100 °C, 24 h. [b] Rendimiento del producto después de purificado por cromatografía en columna ($SiO_2$).

En general las respectivas 6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolinas **5a-u** se obtuvieron en rendimientos que oscilaron entre 33-90 %. Por otro lado, se observó que aquellas cromeno[4,3-*b*]quinolinas sustituidas con grupos electro-donadores (**5a-h**) se obtuvieron en rendimientos moderados donde no se observa un efecto electrónico determinante y se resalta el derivado **5g** el cual se obtuvo con un rendimiento del 73 %, compuesto preparado a partir de la anilina trisustituida **4g** que presentaba un alto impedimento estérico. De igual forma, aquellos sustratos **5i-q** derivados de anilinas con grupos electro-atractores, o altamente conjugados como la naftilamina **4c**, se obtuvieron en rendimientos moderados demostrando la robustez del sistema catalítico $I_2$/DMSO (Tabla 11).

Adicionalmente, se estudió la reactividad de cinamaldehídos funcionalizados como el derivado **3b** sustituido con un grupo metoxilo en la posición C-2 del anillo aromático, de esta forma se obtuvieron las respectivas cromeno-quinolinas **5r-u** que resultaron ser los compuestos con rendimientos más bajos, incluso, inferiores a sus estructuras homólogas derivadas de las mismas anilinas. Es por esto que, se puede establecer que independientemente si el sustituyente de la anilina es atractor o donador, la presencia de grupos electro-donadores sobre el sustrato de partida **3** afecta la reactividad de este intermediario como dienófilo y no favorece el transcurso de la reacción imino Diels-Alder.

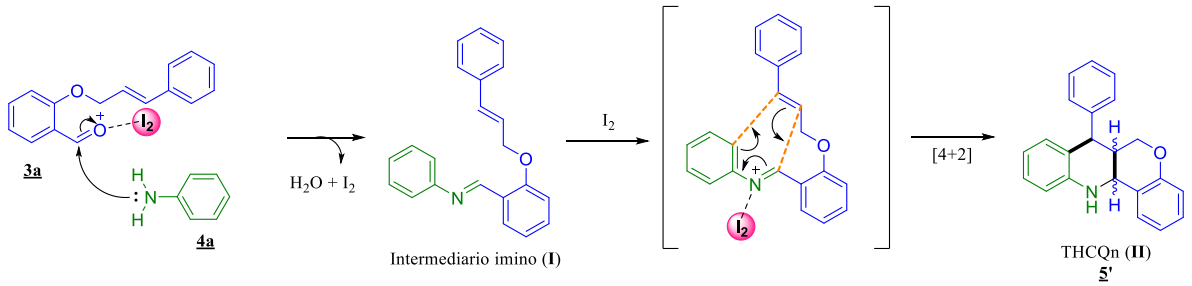
Finalmente, la obtención de la cromeno[4,3-*b*]quinolina **5v** no fue posible. Para esta reacción en particular se estudió la estabilidad individual del respectivo sustrato 2-(cinamiloxi)-5-(dietilamino)-benzaldehído **3c** y se determinó (mediante CCF) que bajo las condiciones de reacción este compuesto se degradaba en otras sustancias que impedían su interacción con la anilina **4a**. Por otra parte, al implementar la anilina con el grupo acilo (-Ac) **4r**, no presentó

reactividad alguna y no fue posible observar la formación del producto de interés **5w**, ya que bajo estas condiciones el metilo de este grupo suele oxidarse fácilmente (Monga et al., 2018).

Como se ha indicado, la obtención de la serie de las cromeno[4,3-*b*]quinolinas **5a-u** transcurre a través de la reacción imino Diels-Alder o Povarov vía intramolecular. Este proceso depende en gran medida de las propiedades electrónicas e interacción de los orbitales moleculares de frontera entre el dieno y el dienófilo para que ocurra la ciclación de demanda electrónica inversa entre el $LUMO_{dieno}$ y el $HOMO_{dienófilo}$ presente en la misma molécula (Kouznetsov, 2009). En consecuencia, en una primera etapa el rol principal del yodo molecular ($I_2$) es actuar como ácido de Lewis e interaccionar con el grupo carbonilo de **3a** y así activar esta función carbonílica, aumentando su electrodeficiencia, para promover el ataque del nucleofílico por parte de la amina **4a** y formar el intermediario imino (**I**), siendo la primera etapa clave en este proceso (Figura 33).

**Figura 33**.

*Rol principal del yodo molecular para la formación del intermediario THCQn (II) por medio de la reacción Povarov vía intramolecular.*

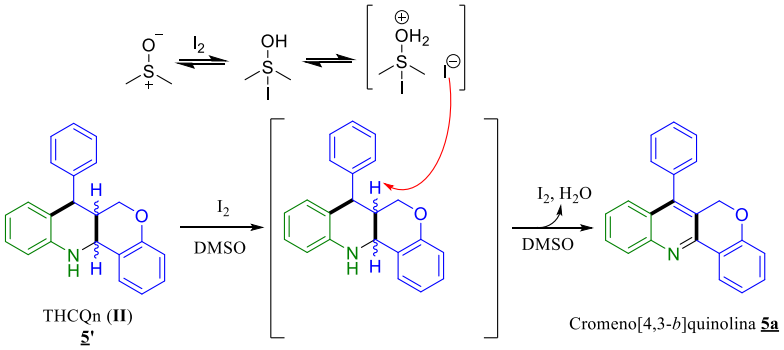



Luego, el yodo molecular presente en el medio de la reacción cumple su segundo rol al interaccionar con el nitrógeno del enlace C=N nuevamente como un ácido de Lewis, y así activar y aumentar la energía del LUMO del dieno promover la cicloadición [4+2] intramolecular para

generar el intermediario THCQn (**II**) **5´** a través de la interacción con los orbitales HOMO del dienófilo (Figura 33). Finalmente, el yodo molecular en combinación con DMSO genera el medio oxidante que induce la formación de la cromeno[4,3-*b*]quinolina de interés **5a** mediante procesos oxidativos (Figura 34) (Gao et al., 2015).

**Figura 34**.

*Mecanismo propuesto mediado por el sistema catalítico $I_2$/DMSO para la síntesis de las 7-fenil-6H-cromeno[4,3-b]quinolinas.*




Todas las cromeno[4,3-*b*]quinolinas **5a-u** se obtuvieron como sustancias sólidas estables y pudieron ser caracterizados a través de la determinación de sus propiedades físicas y espectroscópicas: IR, cromatografía de gases-masas y resonancia magnética nuclear. En la Tabla 12 se resumen las principales propiedades físicas y químicas de los compuestos obtenidos en esta segunda etapa.

**Tabla 12.**

*Propiedades físicas y espectroscópicas de las cromeno[4,3-b]quinolinas **5a-u** preparadas.*

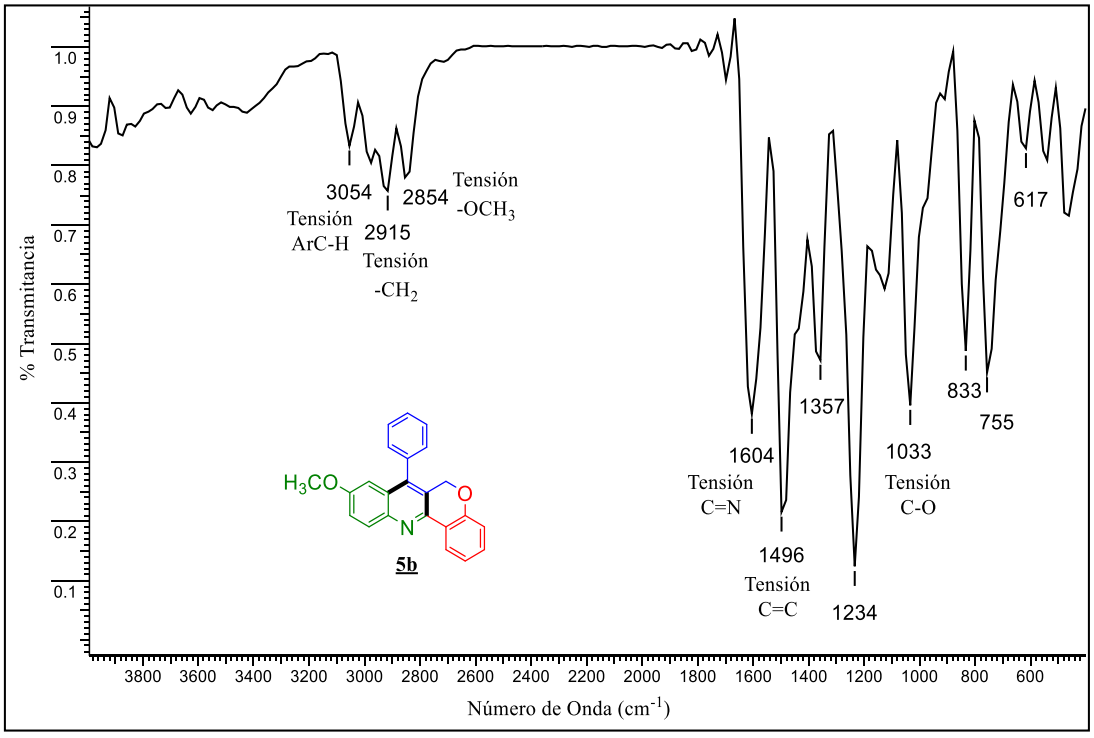
| Comp. | Formula Molecular | PM (g/mol) | EM ($M^{+\cdot}$, *m/z*) | $t_R$ (*min*) | P.f. (°C) | $R_f$* | Rto. (%) | Bandas de absorción IR ($cm^{-1}$) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | Tensión C=C | Tensión C-O |
| **5a** | $C_{22}H_{15}NO$ | 309.37 | 309.1 | 12.4 | 158 - 160 | 0.43 | 70 | 1589 | 1033 |
| **5b** | $C_{23}H_{17}NO_2$ | 339.39 | 339.1 | 15.0 | 195 - 197 | 0.45 | 90 | 1604 | 1033 |
| **5c** | $C_{26}H_{17}NO$ | 359.43 | 359.1 | 20.8 | 210 - 211 | 0.33 | 48 | 1577 | 1040 |
| **5d** | $C_{23}H_{17}NO$ | 323.40 | 323.1 | 13.3 | 129 - 130 | 0.36 | 72 | 1584 | 1046 |
| **5e** | $C_{24}H_{19}NO_3$ | 369.42 | 369.2 | 18.6 | 178 - 180 | 0.33 | 79 | 1481 | 1018 |
| **5f** | $C_{24}H_{19}NO_3$ | 369.42 | 369.2 | 18.0 | 205 - 208 | 0.36 | 60 | 1496 | 1018 |
| **5g** | $C_{25}H_{21}NO_4$ | 399.45 | 399.1 | 15.4 | 193 - 195 | 0.33 | 73 | 1573 | 1126 |
| **5h** | $C_{23}H_{15}NO_3$ | 353.38 | 353.1 | 18.3 | 230 - 232 | 0.32 | 58 | 1450 | 1033 |
| **5i** | $C_{22}H_{14}INO$ | 435.26 | - | - | 225 - 227 | 0.35 | 60 | 1577 | 1040 |
| **5j** | $C_{22}H_{14}BrNO$ | 388.26 | 387.1 | 12.2 | 205 - 207 | 0.40 | 58 | 1589 | 1049 |
| **5k** | $C_{22}H_{14}ClNO$ | 343.81 | 343.1 | 14.5 | 181 - 183 | 0.40 | 70 | 1481 | 1049 |
| **5l** | $C_{22}H_{14}FNO$ | 327.36 | - | - | 148 - 149 | 0.35 | 65 | 1585 | 1049 |
| **5m** | $C_{22}H_{14}N_2O_3$ | 354.37 | - | - | 250 - 253 | 0.30 | 50 | 1342 | 1049 |
| **5n** | $C_{22}H_{14}ClNO$ | 343.81 | 343.1 | 15.0 | 187 - 188 | 0.43 | 60 | 1582 | 1043 |
| **5o** | $C_{22}H_{14}ClNO$ | 343.81 | 343.1 | 15.4 | 199 - 200 | 0.50 | 73 | 1484 | 1040 |
| **5p** | $C_{23}H_{14}N_2O$ | 334.38 | 334.1 | 17.8 | 182 - 185 | 0.23 | 70 | 1582 | 1047 |
| **5q** | $C_{23}H_{14}F_3NO$ | 377.37 | 377.1 | 11.7 | 135 - 137 | 0.35 | 55 | 1589 | 1295 |
| **5r** | $C_{23}H_{17}NO_2$ | 339.39 | - | - | 185 - 187 | 0.36 | 54 | 1485 | 1021 |
| **5s** | $C_{27}H_{19}NO_2$ | 389.45 | 389.1 | 23.5 | 198 - 200 | 0.40 | 40 | 1578 | 1027 |
| **5t** | $C_{26}H_{23}NO_5$ | 429.47 | - | - | 165 - 170 | 0.50 | 33 | - | - |
| **5u** | $C_{23}H_{16}ClNO_2$ | 373.84 | 373.1 | 15.7 | 218 - 220 | 0.33 | 45 | 1580 | 1024 |

*Placas Silufol UV254. 20:1 éter de petróleo/acetato de etilo

A continuación, se discuten los experimentos que permitieron elucidar la estructura de los híbridos 6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolinas. Tomando como ejemplo el derivado **5b**, se inicia el análisis por IR siendo posible determinar las bandas de absorción características de los grupos funcionales presentes. Se puede observar a 2915 $cm^{-1}$ la banda de baja intensidad del grupo metileno ($-CH_2$) y la banda de tensión a 2854 $cm^{-1}$ que permitió la identificación del grupo metoxilo ($-OCH_3$). Por otro lado, la vibración de tensión a 1604 $cm^{-1}$ de alta intensidad característica del C=N y la banda representativa a 1496 $cm^{-1}$ del ArC=C presentes en los tres anillos aromáticos de la molécula (Figura 35).

**Figura 35**.

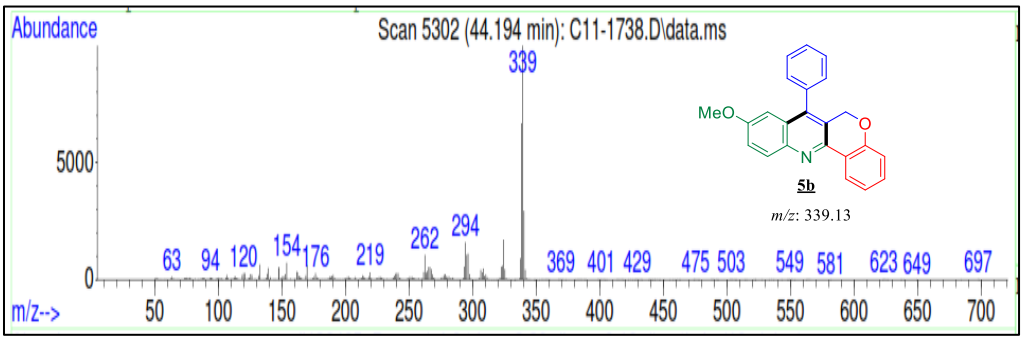
*Espectro infrarrojo de 7-fenil-9-metoxi-6H-cromeno[4,3-b]quinolina **5b**.*



La pureza de los híbridos cromeno[4,3-*b*]quinolinas **5a-u** se determinó analizando la corriente iónica total obtenida a través del estudio por cromatografía de gases-acoplada a espectrometría de masas donde se observó un pico que corresponde a un área relativa de 99 % de la corriente iónica total reconstruida. Este pico condujo a la obtención del respectivo espectro de masas donde se determinó el pico del ion molecular correspondiente al peso molecular de cada uno de los compuestos analizados. Como ejemplo de referencia se muestra el espectro de la 7-fenil-9-metoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5b** (PM: 339.39 g/mol) donde se aprecia la relación *m/z* de 339.1, la cual representa el ion molecular (Figura 36).

**Figura 36.**

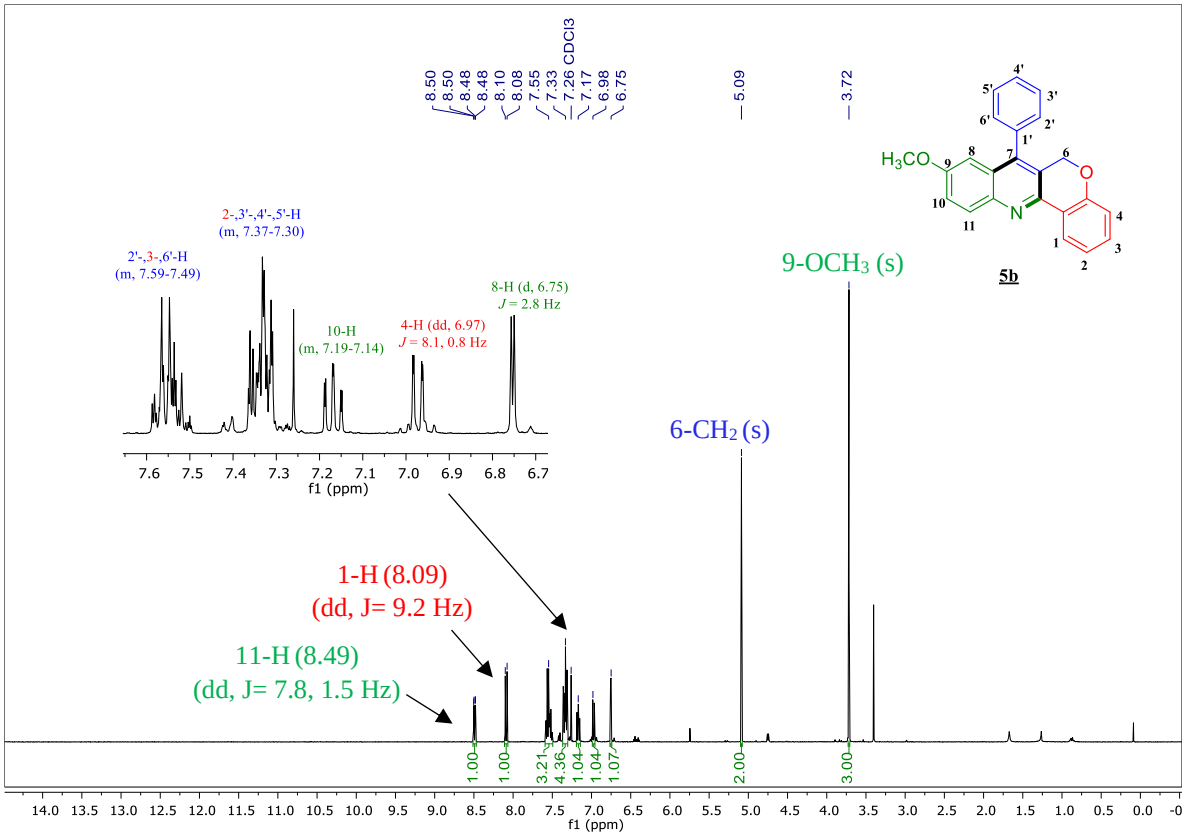
*Espectro de masas de 7-fenil-9-metoxi-6H-cromeno[4,3-b]quinolina **5b**.*




Para completar la caracterización estructural de todas las 6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolinas **5a-u**, se realizó el análisis de espectroscopia de resonancia magnética nuclear ($^{1}$H RMN, $^{13}$C RMN y DEPT-135). Como referencia, se muestra el espectro $^{1}$H RMN de la 7-fenil-9-metoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5b** donde se observan las señales representativas de los diversos grupos de protones presentes en la molécula (Figura 37).

**Figura 37.**

*Espectro de $^{1}H$ RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 7-fenil-9-metoxi-6H-cromeno[4,3-b]quinolina* ***5b****.*



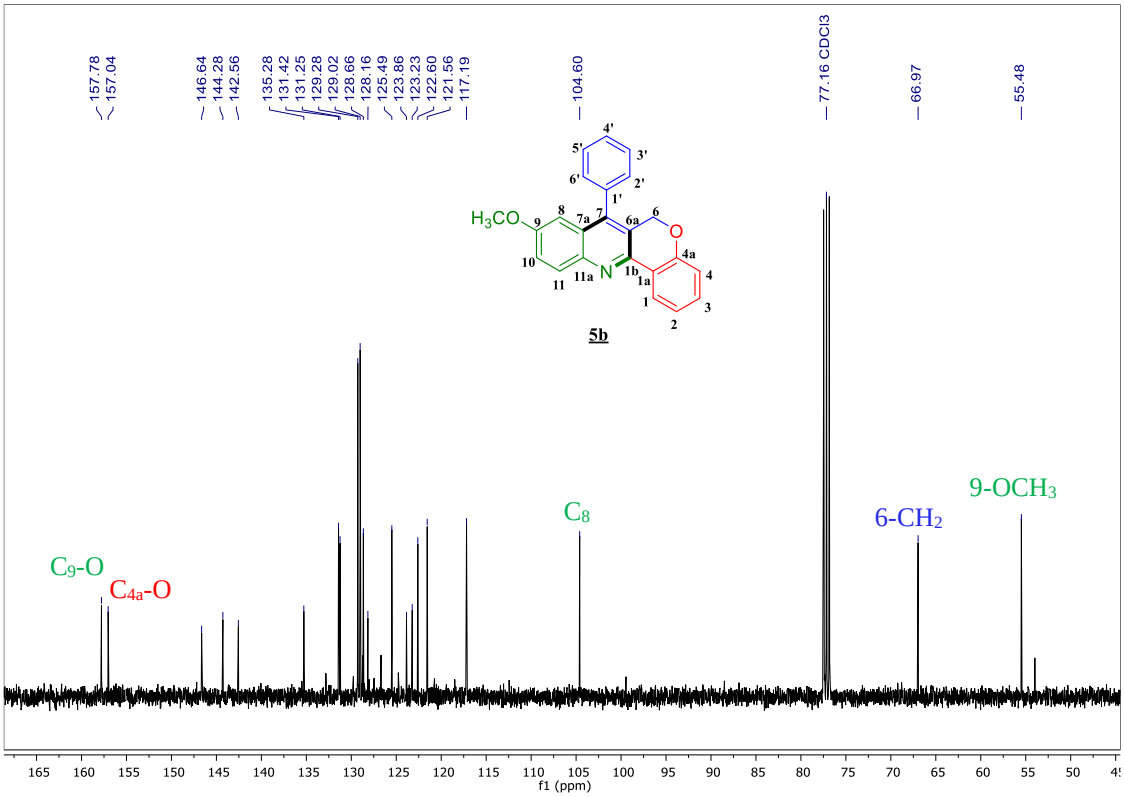

Comenzando desde campos altos a campos bajos, se encuentra una señal como singulete a 3.72 ppm que corresponde al grupo metoxilo (-$OCH_3$) sustituido en la posición C-9 del núcleo quinolínico, mientras que a 5.09 ppm se encuentra una señal como singulete que integra para 2 protones y que se asigna al grupo metilénico (-$CH_2$-) del núcleo cromeno. Avanzando hacia la región aromática, se observa una señal como doblete a 6.75 ppm ($J$ = 2.8 Hz) correspondiente al protón presente en el carbono C-8 del núcleo quinolínico, luego se observa una señal doble doblete a 6.97 ppm ($J$ = 8.1, 0.8 Hz) correspondiente al protón presente en el carbono C-4 del núcleo del cromeno. Continuando en la región entre 6.74-7.57 ppm se ubican todos los protones aromáticos del 7-fenil y los anillos presentes en el núcleo de la quinolina y el cromeno. Finalmente, a campos

más bajos, se aprecian dos señales desdobladas, una como doblete a 8.09 ppm ($J$ = 9.2 Hz), correspondiente al protón presente en la posición 1 del cromeno y la otra como doblete-doblete a 8.49 ppm ($J$ = 7.8 Hz, 1.5 Hz), correspondiente al protón presente en la posición C-11 de la quinolina, cuyo desplazamiento concuerda con la naturaleza del sistema conjugado del híbrido cromeno-quinolina.

Por otro lado, el análisis del espectro de $^{13}$C RMN de la 7-fenil-9-metoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5b** indica el número de carbonos presentes en la molécula, corroborando la naturaleza de dichos núcleos mediante su ubicación en las distintas regiones del espectro. Se destacan así las señales del núcleo metoxilo a 55.5 ppm y metileno a 66.9 ppm hacia campos altos, mientras que, a campos bajos, a 104.6 ppm corresponde al carbono C-8 del núcleo de la quinolina y en la región comprendida entre 115.2-157.8 ppm hacia campos más bajos se destacan los carbonos aromáticos, incluidos los carbonos cuaternarios (Figura 38).

**Figura 38.**

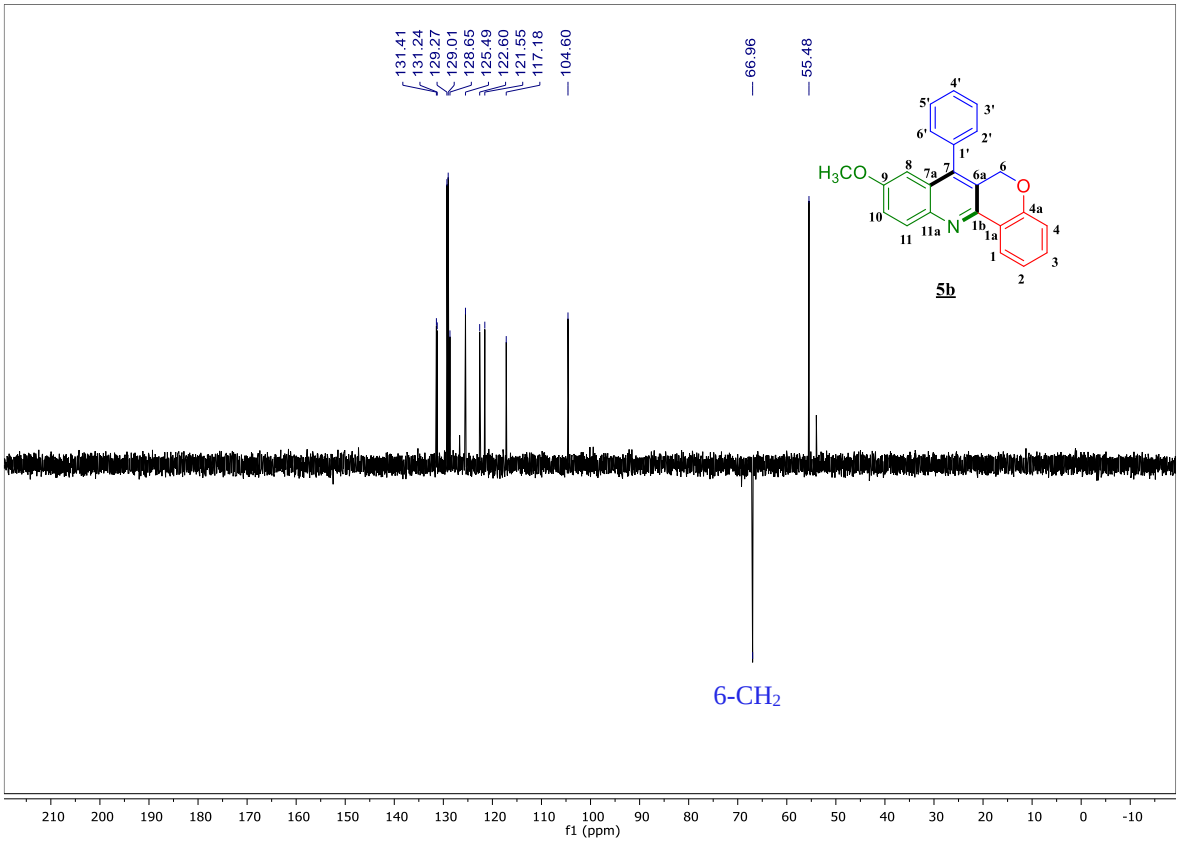
*Espectro de $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-9-metoxi-6H-cromeno[4,3-b]quinolina **5b**.*




Por último, se estudió la naturaleza de los núcleos de carbono cuaternarios, CH, $CH_2$ y $CH_3$ presentes en la molécula mediante el experimento DEPT-135 permitiendo diferenciar los tipos de carbonos para concluir la elucidación estructural del compuesto **5b**. A su vez, este espectro muestra la presencia de una señal con fase negativa correspondiente al grupo metileno con un desplazamiento químico de 66.9 ppm, ubicado en el núcleo del cromeno en el carbono C-6, por su parte inspeccionando y comparando las señales de este espectro con el obtenido en el experimento de $^{13}C$ RMN (Figura 38) se identifica el número de señales ausentes y se establece que estas coinciden con el número de carbonos cuaternarios presentes en la molécula analizada (Figura 39).

**Figura 39.**

*Espectro DEPT-135 ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-9-metoxi-6H-cromeno[4,3-b]quinolina **5b**.*




Con la preparación y caracterización estructural de las cromeno[4,3-*b*]quinolinas **5a-u** se da por finalizada la segunda etapa de esta investigación para su posterior evaluación como agentes antivirales. Los espectros obtenidos mediante espectroscopía infrarroja, espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear, relacionados con cada uno de estos compuestos **5a-u**, se encuentran en el apéndice B.

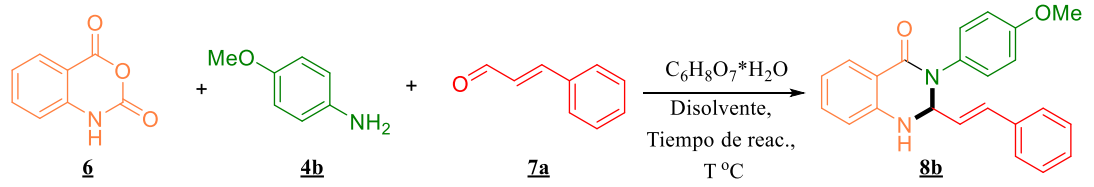
## 5.3 Estudio de la condensación multicomponente de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas.

Dando continuidad a los objetivos propuestos para este trabajo de investigación, se estudió la preparación de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas, con el fin de explorar la influencia de los sustituyentes electro-donadores y electro-atractores a través de la reacción multicomponente y su evaluación como posibles agentes antivirales.

La evaluación de las condiciones óptimas de reacción se enfocó en estudiar el efecto catalítico del ácido cítrico monohidratado ($C_6H_8O_7$*$H_2O$) con el propósito de aprovechar las propiedades de este ácido de Brønsted de origen natural, de fácil disponibilidad y económico. Además, de evaluar parámetros tales como la temperatura y tiempo, que dieran lugar a la formación de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas **8** utilizando como reactivos de referencia el anhídrido isatoico **6**, la 4-metoxianilina **4b** y el *trans*-cinamaldehído **7a** en metanol (Tabla 13).

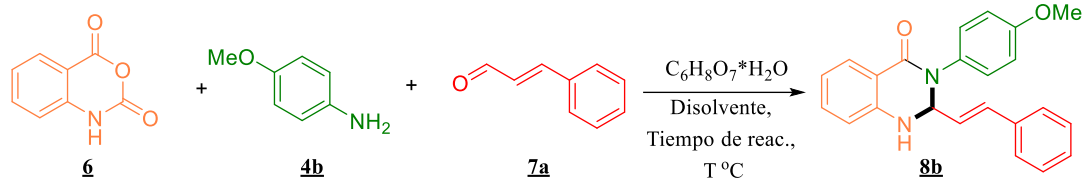
**Tabla 13.**

*Estudio de las condiciones óptimas de reacción para la preparación de la 2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona.*[a]




**6** **4b** **7a** **8b**

| Exp. | $C_6H_8O_7$*$H_2O$ (mol %) | Disolvente | T °C | t (h) | Rto (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 40 | Metanol | 60 | 2 | 76 |
| 2 | 40 | Metanol | 100 | 10 min | 40[b] |
| 3 | 40 | Metanol | 160 | 15 min | 20[b] |
| **4** | **20** | **Metanol** | **60** | **2** | **80** |




| Exp. | $C_6H_8O_7*H_2O$ (mol %) | Disolvente | T °C | t (h) | Rto (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 5 | - | Urea: $ZnCl_2$ | 110 | 1 | 20[c] |

[a] Condiciones de reacción: 4-metoxianilina **4b** (1.62 mmol, 1.1 equiv), anhidrido isatoico **6** (1.39 mmol, 1 equiv), *trans*-cinamaldehído **7a** (1.27 mmol, 1 equiv), mol % del ácido cítrico monohidratado ($C_6H_8O_7*H_2O$), 1 mL de metanol (MeOH), tiempo y temperatura. [b]Calentamiento por microondas (min).[c] Sistema catalítico con solvente eutéctico Urea/$ZnCl_2$ (3.5:1).

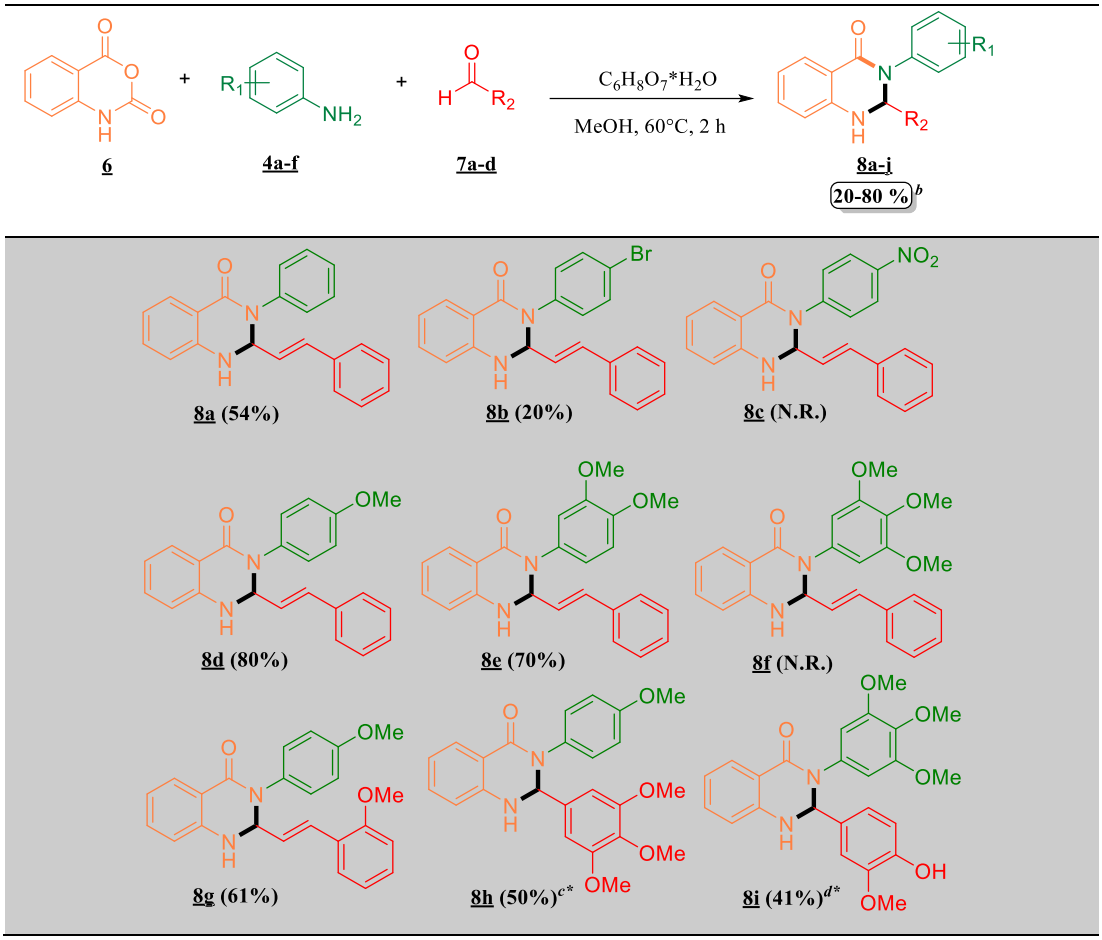
De acuerdo a los reportes previos en la literatura para la construcción de sistemas similares (He et al., 2014), se inició el estudio de la formación del producto de interés **8b** empleando 40 mol % del ácido cítrico monohidratado ($C_6H_8O_7*H_2O$) como catalizador, obteniendo un rendimiento del 76 % (Exp. 1, Tabla 13). A pesar de estos buenos resultados, nuestro interés se centraba en desarrollar un protocolo amigable, que acelerara la velocidad de la reacción y que fuera más eficiente para generar dihidroquinazolinonas de manera selectiva. Por lo tanto, se procedió a implementar radiación de microondas como fuente de calentamiento para asistir este proceso a diferentes tiempos y temperaturas. De estos experimentos se evidenció una disminución drástica del rendimiento (40 y 20 %, respectivamente) a medida que se aumentaba la temperatura y el tiempo de reacción (Exp. 2-3, Tabla 13), concluyendo que estas condiciones afectaban el transcurso de esta transformación en la preparación de los sistemas quinazolínicos de interés. A continuación, se procedió a reducir la relación catalítica del $C_6H_8O_7*H_2O$ a 20 mol % asistiendo la reacción con calentamiento convencional (Exp. 4, Tabla 13). El proceso fue monitoreando por CCF hasta concluir las dos horas de reacción y para nuestra fortuna se obtuvo la molécula **8b**

deseada con un rendimiento del 80 %. Finalmente, se evaluó el sistema catalítico urea/cloruro de zinc como solvente eutéctico en base a reportes recientes empleando una relación de urea/cloruro de zinc (3.5:1) (Exp. 5, Tabla 13) (Peña-Solórzano et al., 2019). Sin embargo, no fue posible obtener el producto de interés **8b** de manera eficiente bajo estas condiciones.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción (Exp. 4, Tabla 13), se procedió a preparar la pequeña serie de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas **8a-i** a partir de diversas anilinas **4a-f** y aldehídos **7a-d** y el anhídrido isatoico **6** empleando 20 mol % del $C_6H_8O_7*H_2O$ en metanol a 60 °C por 2 horas (Tabla 14).

**Tabla 14.**

*Síntesis de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-onas* ***8a-i*** *empleando* $C_6H_8O_7{*}H_2O$ *como catalizador.*[a]




[a] Condiciones de reacción: Anilina **4a-f** (1.62 mmol, 1.1 equiv), anhídrido isatoico **6** (1.39 mmol, 1 equiv), aldehídos **7a-d** (1.27 mmol, 1 equiv), 20 mol % del $C_6H_8O_7{*}H_2O$, 1 mL de metanol (MeOH), 60 °C, 2 h. [b] Rendimiento del producto después de la recristalización con solución de etanol. [c]Aldehído: 2,3,4-trimetoxibenzaldehído. [d]Aldehído: 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído. *Rendimiento del producto después de purificación por cromatografía en alúmina ($Al_2O_3$).

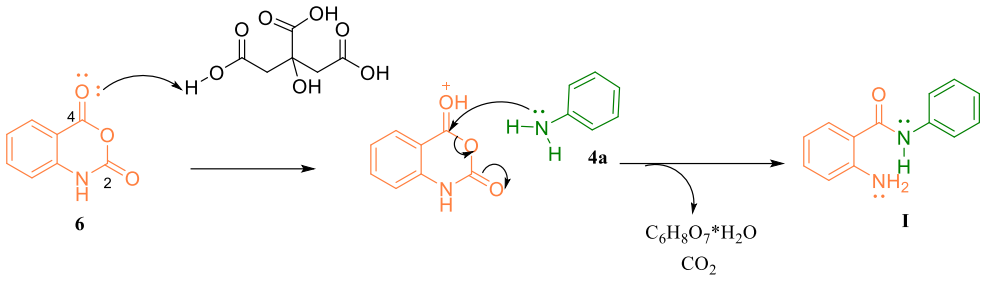
Las respectivas 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas **8a-i** fueron obtenidas en rendimientos que oscilaron entre 20-80 %, siendo la molécula **8b** la que fue obtenida en menor rendimiento (20 %), posiblemente al bajo poder nucleofílico de la 4-bromoanilina **4e**, lo que afectaba su interacción

con el anhídrido isatoico en la primera etapa de la condensación. Por otra parte, las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas **8a** y las sustituidas con grupos electro-donadores **8d-e** se obtuvieron en rendimientos moderados. Sin embargo, cuando se aumentó el número de sustituyentes electro-donadores hasta tres grupos de metoxilo (3,4,5-trimetoxilo) en la anilina **4g** no se obtuvo el producto **8f**, y esto puede estar asociado al bajo poder electrofílico del carbonilo del cinamaldehído **7a** por la presencia del doble enlace, dificultando así el ataque nucleofílico del grupo amino formado entre la condensación del anhidrido isatoico y la anilina **4g**.

Adicionalmente, se evaluó la reactividad de diferentes aldehídos funcionalizados con grupos electro-donadores (**8g-i**). En el caso de los compuestos **8g-h**, estos fueron obtenidos en rendimientos moderados (61 y 50 %, respectivamente), mientras el compuesto **8i** se obtuvo con un rendimiento un poco menor (41 %), atribuido a la presencia del grupo hidroxilo en el aldehído afectando su carácter electrofílico, dificultando así el ataque nucleofílico de la anilina **4g** para la ciclocondensación. Finalmente, no fue posible obtener la molécula **8c** indicando la importancia de la nucleofilia de la anilina **4m** para que ocurra la formación de los respectivos intermediarios y que de este modo transcurra la reacción de manera eficiente. Con base a lo reportado (Abbas et al., 2016), la obtención de la serie de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas **8a-i** se lleva a cabo a través de un proceso que depende principalmente de un equilibrio entre la acidez del medio y la nucleofilia de las anilinas de partida (Fahimi & Reza Sardarian, 2015). Por consiguiente, en la primera etapa, ocurre la protonación del grupo carbonilo en la posición C-4 del anhídrido isatoico **6**, promovido por la presencia del ácido cítrico monohidratado ($C_6H_8O_7$*$H_2O$), incrementando el carácter electrofílico de este grupo y facilitando el ataque nucleofílico del grupo amino de la anilina **4a** para formar el intermediario **I**, 2-amino-*N*-fenilbenzamida (Figura 40) (Singh, AK; Dar, B; Ahad, 2018).

**Figura 40**.

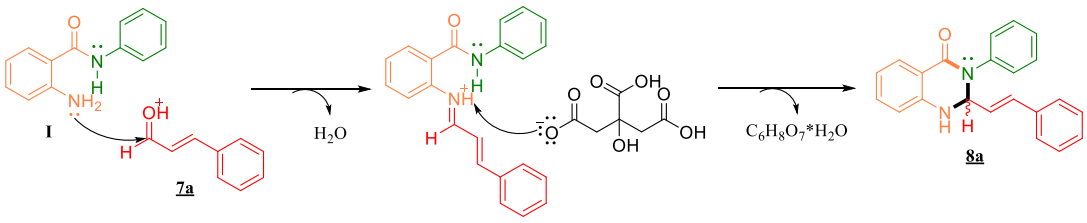
*Etapa primordial de la preparación de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-onas.*




Bajo las mismas condiciones, se promueve la segunda etapa donde el grupo carbonilo del benzaldehído **7a**, previamente activado por $C_6H_8O_7*H_2O$ reacciona con el grupo amino presente en la posición C-2 del intermediario **I** a través de un ataque nucleofílico, seguido de una deshidratación y protonación por la presencia del ácido cítrico monohidratado en el medio de la reacción finalmente conduce a la ciclación que da como resultado la formación de la correspondiente 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8a** (Figura 41) (Singh, AK; Dar, B; Ahad, 2018).

**Figura 41**.

*Mecanismo propuesto de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-onas a través de la reacción multicomponente.*



Todos las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas **8a-i** fueron obtenidas como sólidos estables, permitiendo determinar sus propiedades físicas y su caracterización por técnicas espectroscópicas para elucidar la estructura de estos sistemas heterocíclicos. En la Tabla 15 se presentan las principales propiedades físicas y químicas de las moléculas obtenidas en esta tercera etapa.

**Tabla 15.**

*Propiedades físicas y espectroscópicas de las 2,3-dihihidroquinazolin-4(1H)-onas **8a-i**.*

| Comp. | Formula Molecular | PM (g/mol) | P.f. (°C) | $R_f$* | Rto. (%) | Bandas de absorción IR ($cm^{-1}$) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Tensión NH | Tensión C=O |
| 8a | $C_{22}H_{18}N_2O$ | 326.40 | 190 - 194 | 0.23 | 54 | 3310 | 1631 |
| 8b | $C_{22}H_{17}BrN_2O$ | 405.30 | 183 - 185 | 0.46 | 20 | 3306 | 1726 |
| 8d | $C_{23}H_{20}N_2O_2$ | 356. 43 | 234 - 236 | 0.27 | 80 | 3311 | 1630 |
| 8e | $C_{24}H_{22}N_2O_3$ | 386.45 | 227 - 228 | 0.10 | 70 | 3306 | 1630 |
| 8g | $C_{24}H_{22}N_2O_3$ | 386.45 | 162 - 164 | 0.16 | 61 | 3306 | 1628 |
| 8h | $C_{24}H_{24}N_2O_5$ | 420.47 | 217 - 220 | 0.16 | 50 | 3301 | 1726 |
| 8i | $C_{24}H_{24}N_2O_6$ | 436.46 | 175 - 177 | 0.20 | 41 | 3330 | 1590 |

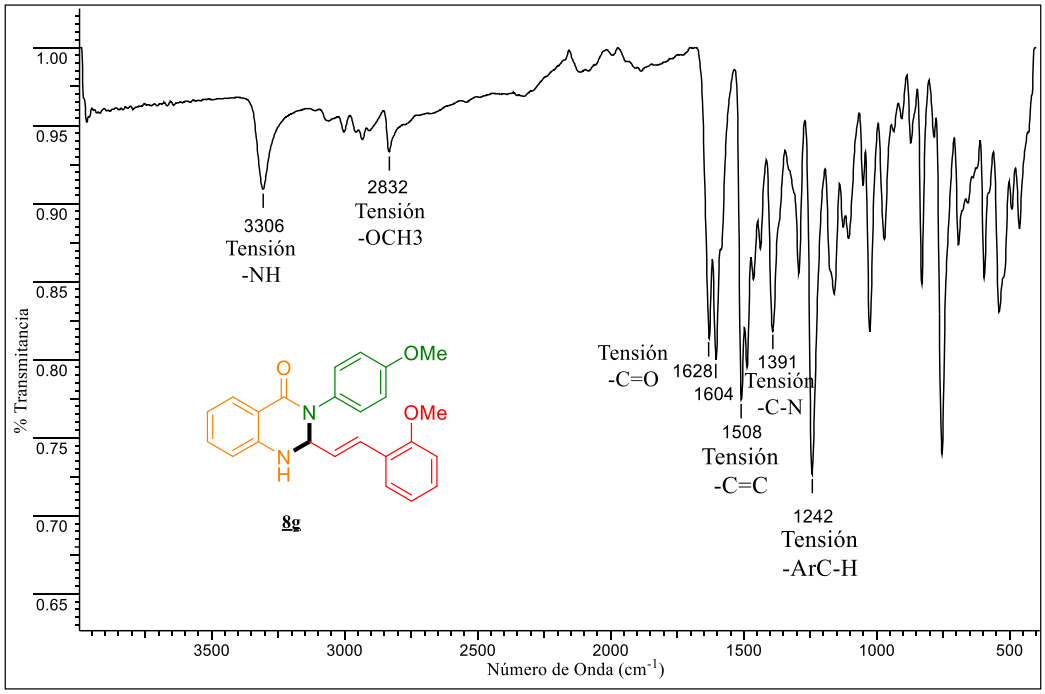
**Placas Silufol UV254. 1:2 éter de petróleo/acetato de etilo*

Comenzando con la elucidación estructural de los derivados dihidroquinazolínicos, se realizó el análisis por espectroscopia infrarroja (IR) con el fin de observar las bandas características de absorción de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas preparadas. Como ejemplo, se describe el espectro IR de la *E*-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8g** donde se aprecia la banda de tensión a 3306 $cm^{-1}$, característica del grupo -NH, siendo el primer indicio que confirma el éxito de la condensación para la serie de 2,3-dihidroquinazolinonas.

Además, se observan bandas propias de los grupos metoxilo (-$OCH_3$) a 2832 $cm^{-1}$, seguido de la banda de tensión del grupo carbonilo (C=O) a 1628 $cm^{-1}$ y la banda de tensión propia del doble enlace C=C a 1508 $cm^{-1}$. Finalmente, se puede reconocer las bandas de tensión del enlace C-N a 1391 $cm^{-1}$ y de los protones aromáticos a 1242 $cm^{-1}$ (Figura 42).

**Figura 42**.

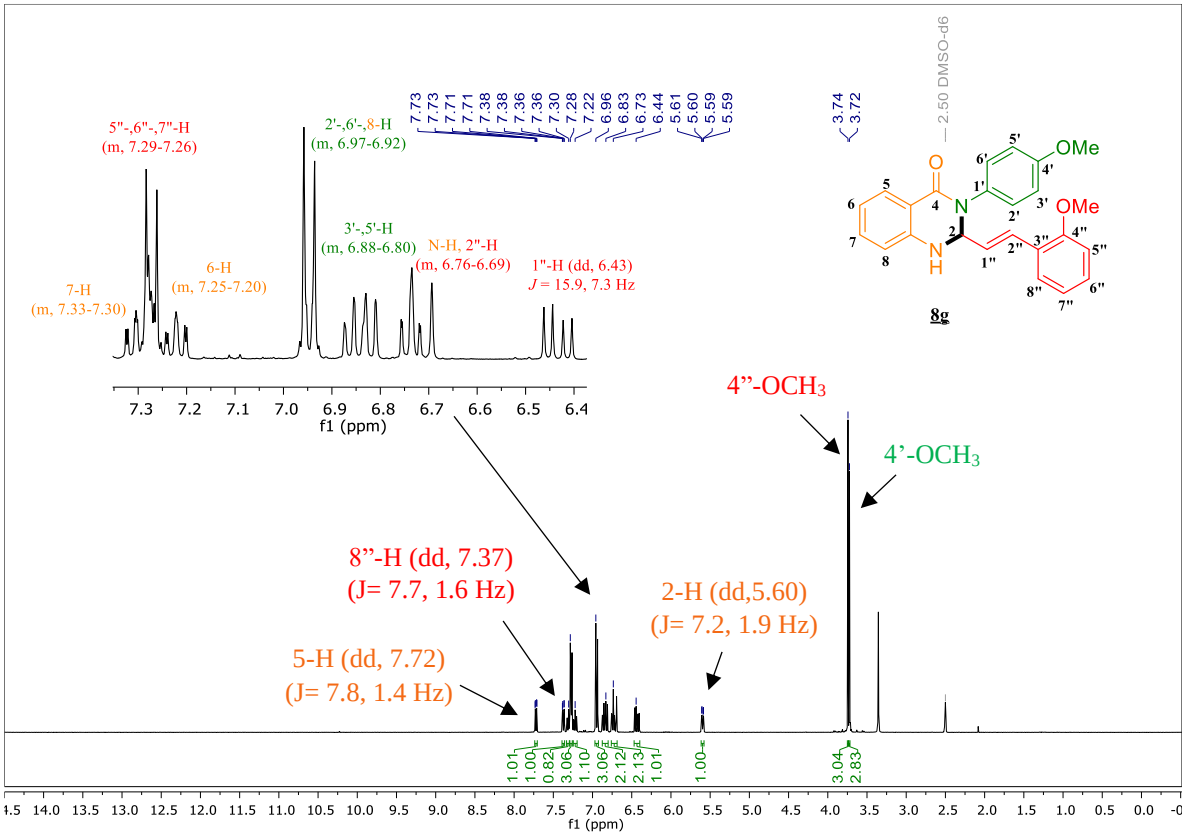
*Espectro infrarrojo de E-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona* ***8g***.




Para completar la caracterización de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas **8a-i**, se efectuaron los análisis por espectroscopia de resonancia magnética nuclear ($^1$H RMN, $^{13}$C RMN). En el espectro de $^1$H RMN de la *E*-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8g** se pueden ver contempladas todas las señales de los protones y sus acoplamientos de acuerdo a su disposición espacial en la estructura molecular (Figura 43).

**Figura 43.**

*Espectro $^{1}H$ RMN (DMSO-$d_6$, 400 MHz) de E-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona* ***8g***.



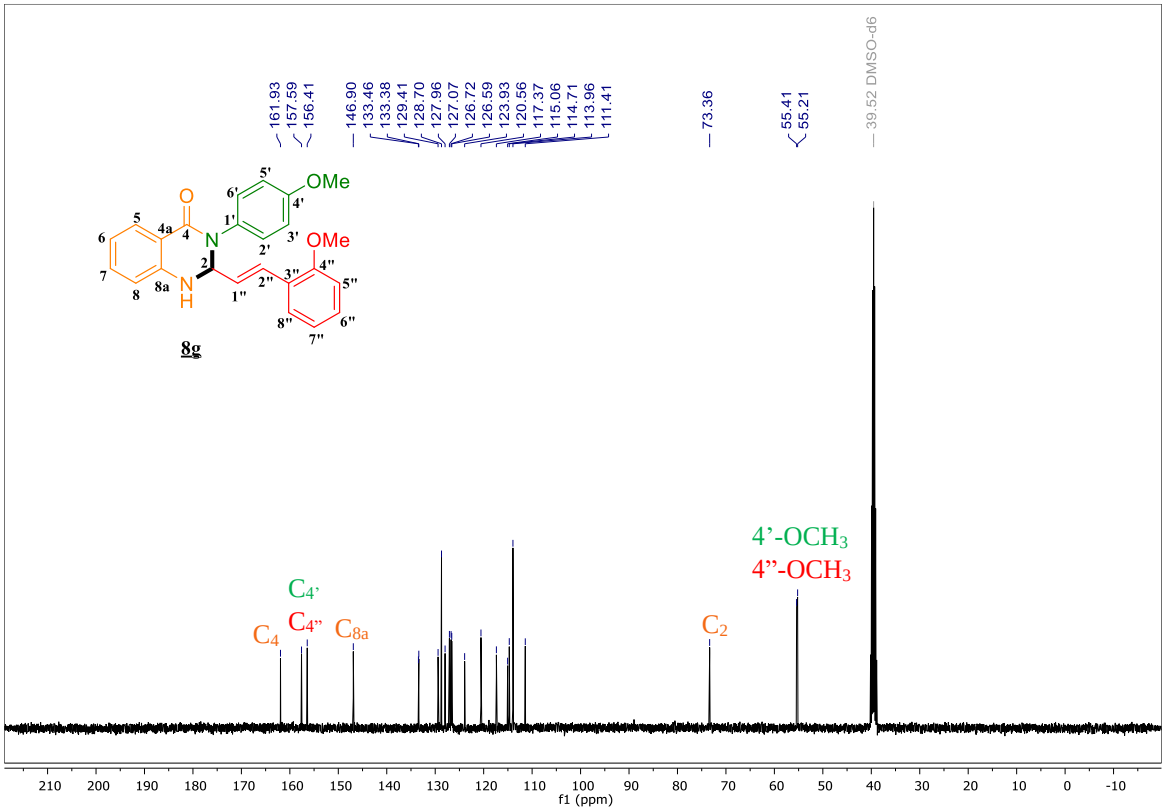

Comenzando desde campos altos, se puede encontrar la señal como un singulete a 3.74 ppm correspondiente al grupo metoxilo (-$OCH_3$) que se encuentra sobre el carbono 4" del fragmento estirilo, mientras que a 3.72 ppm se encuentra otra señal singulete del segundo grupo metoxilo (-$OCH_3$) sobre el carbono 4' del anillo aromático. Siguiendo hacia campos bajos, se observa una señal a 5.60 ppm desdoblada como un doble doblete ($J$ = 7.2, 1.9 Hz) correspondiente al protón en la posición C-2 del núcleo quinazolínico, esta multiplicidad hace referencia al acoplamiento entre los protones del fragmento estirilo. Enseguida, se contempla el primero de los protones olefínicos (=CH-) ubicado a 6.43 ppm, desdoblado como un doble doblete ($J$ = 15.9, 7.3

Hz), a pesar de que en la región 6.76 - 6.69 ppm se encuentra el segundo protón olefínicos (=CHAr), éste se encuentra solapado con la señal de la amida (-NH) que se desdobla como un multiplete, pero el valor alto de la constante de acoplamiento (>15) indica que estos dos protones olefínicos están interactuando en configuración *trans*-. A continuación, en la región 6.79-7.33 ppm se encuentran los protones aromáticos de los dos anillos, provenientes de la anilina y el cinamaldehído, y del núcleo de la quinazolinona. Finalmente, hacia campos más bajos, se observa una señal doble doblete ($J$ = 7.7, 1.6 Hz) a 7.37 ppm correspondiente al protón del carbono C-8" del fragmento estirilo y a 7.72 ppm se aprecia una señal doble doblete ($J$ = 7.8, 1.4 Hz) referente al protón del carbono C-5 del núcleo quinazolínico (Figura 43).

El análisis del espectro de $^{13}$C RMN de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8g** indicó el número de carbonos presentes en la molécula, corroborando la naturaleza de dichos núcleos mediante su ubicación en las distintas regiones del espectro (Figura 44).

**Figura 44**.

*Espectro $^{13}C$ RMN (DMSO-$d_6$, 100 MHz) de E-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona* ***8g***




Se resalta así el carbono carbonílico C-4 a 161.9 ppm y el carbono 2 a 73.3 ppm, confirmando el éxito de la condensación, mientras que los carbonos *sp*$^2$ del doble enlace se ubican a 111.4 y 114.7 ppm, respectivamente. En la región comprendida entre 113.4 - 157.5 ppm se encuentra los carbonos aromáticos, incluidos los carbonos cuaternarios. Por último, a campos más altos se destacan las señales de los dos grupos metoxilo a 55.4 y 55.2 ppm, respectivamente.

Con la preparación y caracterización estructural de los derivados quinazolínicos **8a-i** se da por concluida la tercera etapa de esta sección. Los espectros obtenidos mediante espectroscopia

infrarroja y resonancia magnética nuclear, relacionados con cada uno de los compuestos previamente sintetizados, se encuentran en el apéndice C.

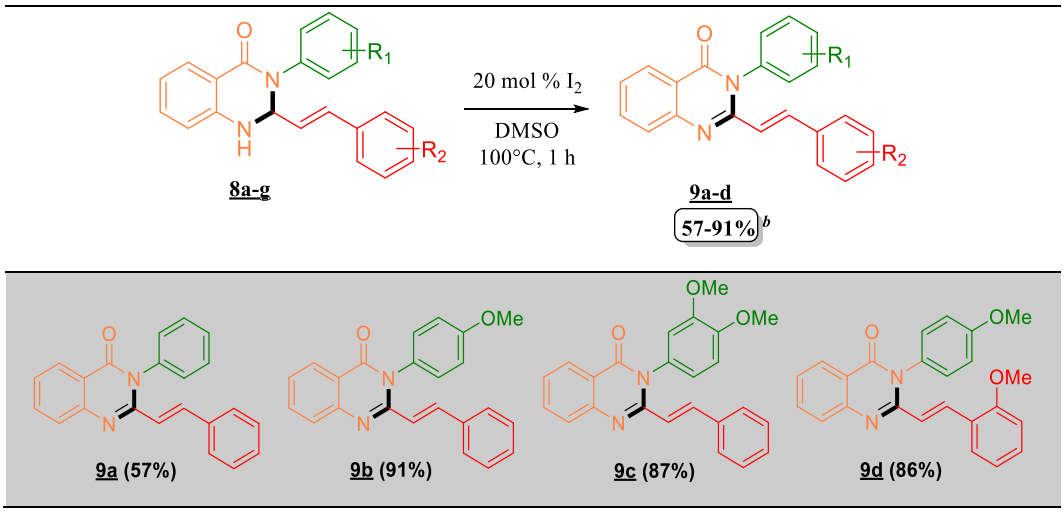
### *5.3.1 Oxidación de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-onas mediado por el sistema catalítico $I_2$/DMSO.*

Con el fin de explorar las propiedades de estos sistemas heterocíclicos, se ha evidenciado que la forma oxidada de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas representan un importante papel en la industria farmacéutica debido a la gran variedad de propiedades tales como citotóxicas, antinflamatorias, actividad cardiovascular, antiviral, entre otras (Hameed et al., 2018).

Teniendo en cuenta, las condiciones establecidas para la preparación de las 6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolinas **5a-u**, se decidió evaluar las mismas condiciones utilizadas para su preparación para la oxidación de las respectivas 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas. Así, se sometió estos productos a 20 mol % de $I_2$ en DMSO a 100 °C por 1 hora, se logró obtener los siguientes derivados quinazolin-4(3*H*)-onas **9a-d** con rendimientos moderadamente buenos (Tabla 16).

**Tabla 16.**

*Preparación de las quinazolin-4(3H)-onas 2,3-disustituidas promovido por el sistema catalítico $I_2$/DMSO.*[a]




[a] Condiciones de reacción: 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas **8a-g** (0.56 mmol), 20 mol % de $I_2$, 2 mL DMSO, 100 °C, 1 hora. [b] Rendimiento del producto después de purificación por cromatografía en columna ($SiO_2$).

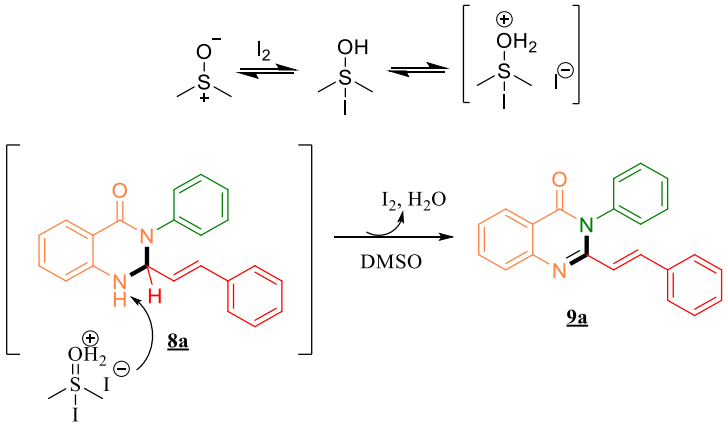
Las correspondientes quinazolin-4(3*H*)-onas **9a-d** se obtuvieron en rendimientos que oscilaron entre 57 y 91 %, demostrando que este sistema catalítico oxidativo es además reproducible para este tipo de sistemas quinazolínicos. En el caso de la molécula **9a**, ésta presentó una leve disminución del rendimiento, probablemente por la ausencia de grupos electro-donadores que favoreciera la activación del núcleo dihidroquinazolínico para la promoción de la oxidación. Por otro lado, para las quinazolin-4(3*H*)-onas con grupos electro-donadores **9b-c**, se observó que a medida que aumentaba el número de sustituyentes metoxilo (donadores) el rendimiento se elevaba considerablemente a 91 y 87 %, respectivamente. Finalmente, se evaluó la reactividad del derivado 2,3-dihidroquinazolínico **8g** con un aldehído funcionalizado en la posición C-2, el cual exhibió un rendimiento bueno del 86 % del producto de interés **9d**. A partir de estos resultados es

posible inferir que, para este proceso de oxidación, es importante la presencia de sustituyentes electro-donadores en ambos anillos aromáticos provenientes de la anilina y del fragmento estirilo.

De acuerdo a los reportes en los cuales se implementa este sistema catalítico $I_2$/DMSO a través de transformaciones oxidativas (Monga et al., 2018), en un principio, se propone un posible mecanismo de reacción donde se forma una especie altamente oxidativa entre el yodo molecular y el DMSO, la cual interacciona con el fragmento amina secundaria del núcleo de dihidroquinazolinona **8a** y posteriormente ocurre la oxidación para la obtención del derivado quinazolin-4(3*H*)-ona **9a** (Figura 45).

**Figura 45**.

*Mecanismo propuesto de la transformación oxidativa de las 2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-onas a través del sistema catalítico $I_2$/DMSO.*




Todas las quinazolin-4(3*H*)-ona **9a-d** se obtuvieron como sólidos estables, permitiendo determinar sus propiedades físicas y su caracterización a través de espectroscopia infrarroja (IR) y resonancia magnética nuclear. En la Tabla 17 se recopilan las principales propiedades físicas y químicas de las moléculas obtenidas.

**Tabla 17.**

*Propiedades físicas y espectroscópicas de las quinazolin-4(3H)-ona **9a-d** sintetizadas.*

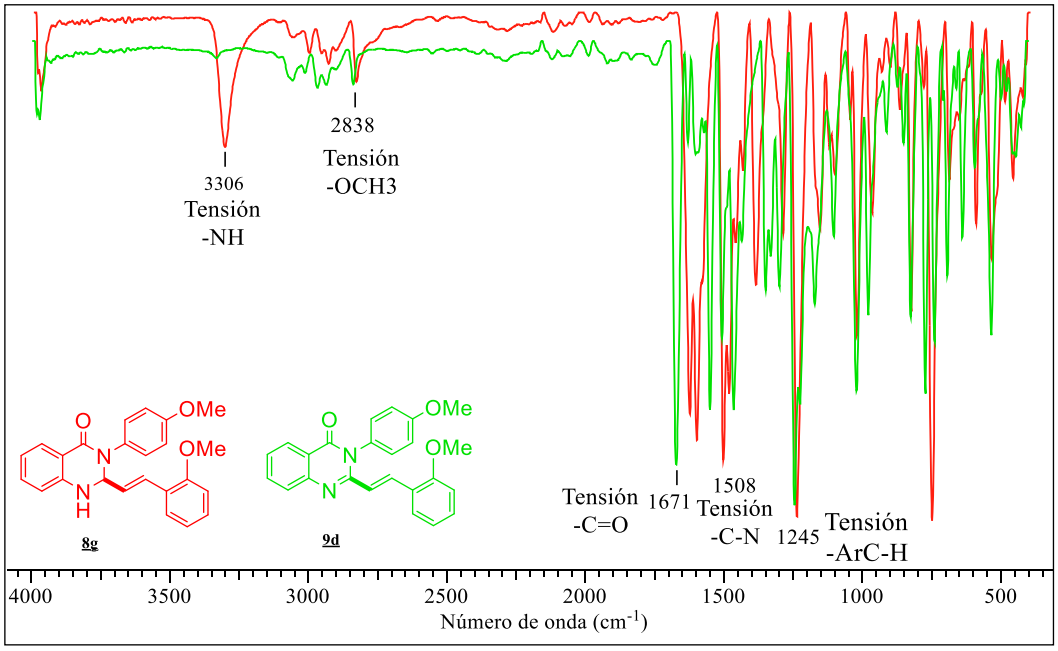
| Comp. | Formula Molecular | PM (g/mol) | P.f. (°C) | $R_f$* | Rto. (%) | Bandas de absorción IR ($cm^{-1}$) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Tensión C=O | Tensión C-N |
| **9a** | $C_{22}H_{16}N_2O$ | 324.38 | 196 - 197 | 0.50 | 57 | 1665 | 1550 |
| **9b** | $C_{23}H_{18}N_2O_2$ | 354.41 | 164 - 168 | 0.53 | 91 | 1671 | 1548 |
| **9c** | $C_{24}H_{20}N_2O_3$ | 384.44 | 232 - 233 | 0.30 | 87 | 1673 | 1551 |
| **9d** | $C_{24}H_{20}N_2O_3$ | 384.44 | 189 - 190 | 0.43 | 86 | 1671 | 1550 |

*Placas Silufol UV254. 1:2 éter de petróleo/acetato de etilo

Se inicia la discusión de los experimentos realizados para la elucidación de las respectivas quinazolin-4(3*H*)-ona **9a-d** con el análisis por espectroscopia infrarroja (IR) tomando como ejemplo el espectro IR de la *E*-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)quinazolin-4(3*H*)-ona **9d**, donde claramente la ausencia de la banda a 3306 $cm^{-1}$ del grupo -NH permitió la confirmación de la oxidación de los derivados dihidroquinazolinicos bajo las condiciones de reacción. Otras bandas características presentes de los productos esperados son: la banda de 1671 $cm^{-1}$ correspondiente al grupo carbonilo (C=O) y la banda a 1508 $cm^{-1}$ del C-N. Finalmente, se aprecia las bandas de tensión de los protones aromáticos a 1245 $cm^{-1}$ (Figura 46).

**Figura 46.**

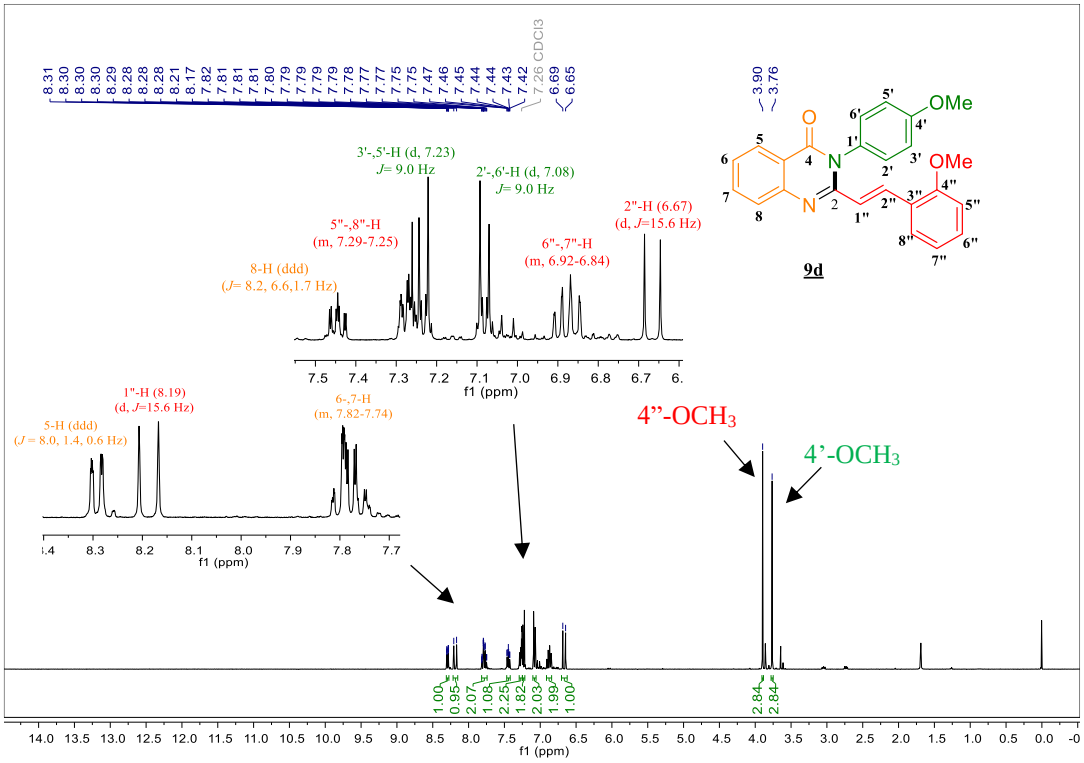
*Espectro infrarrojo de E-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)quinazolin-4(3H)-ona* ***9d****.*




Para completar la caracterización de las quinazolin-4(3*H*)-onas **9a-d**, se realizó el análisis por espectroscopia de resonancia magnética nuclear ($^{1}$H RMN, $^{13}$C RMN). En el espectro de $^{1}$H RMN de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)quinazolin-4(3*H*)-ona **9d** se observan las señales correspondientes de los diferentes grupos protónicos permitiendo así correlacionar cada uno de ellos con su ambiente químico (Figura 47).

**Figura 47.**

*Espectro $^{1}H$ RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de E-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)quinazolin-4(3H)-ona* ***9d****.*




Empezando desde campos altos a campos bajos, se ubican las dos señales singulete a 3.76 y 3.90 ppm correspondiente a los grupos metoxilo (-$OCH_3$) unidos al anillo aromático y al fragmento estirilo. Hacia campos bajos se encuentra el primero de los protones olefínicos (=CH-) situados a 6.67 ppm, que se desdobla como un doblete ($J$ = 15.6 Hz), mientras que a 8.19 ppm se encuentra el segundo protón olefínico (=CHAr) también desdoblado como un doblete ($J$ = 15.6 Hz), indicando que estos dos protones olefínicos mantienen su configuración y están interactuando en el espacio de manera *trans*-. Luego, en la región 6.84-6.92 ppm, se aprecian los protones aromáticos (6" y 7"-H) del fragmento estirilo. Enseguida, se observan otros protones aromáticos a 7.08 ppm como un doblete ($J$ = 9.0 Hz) correspondiente a los protones 2' y 6'-H, mientras que a

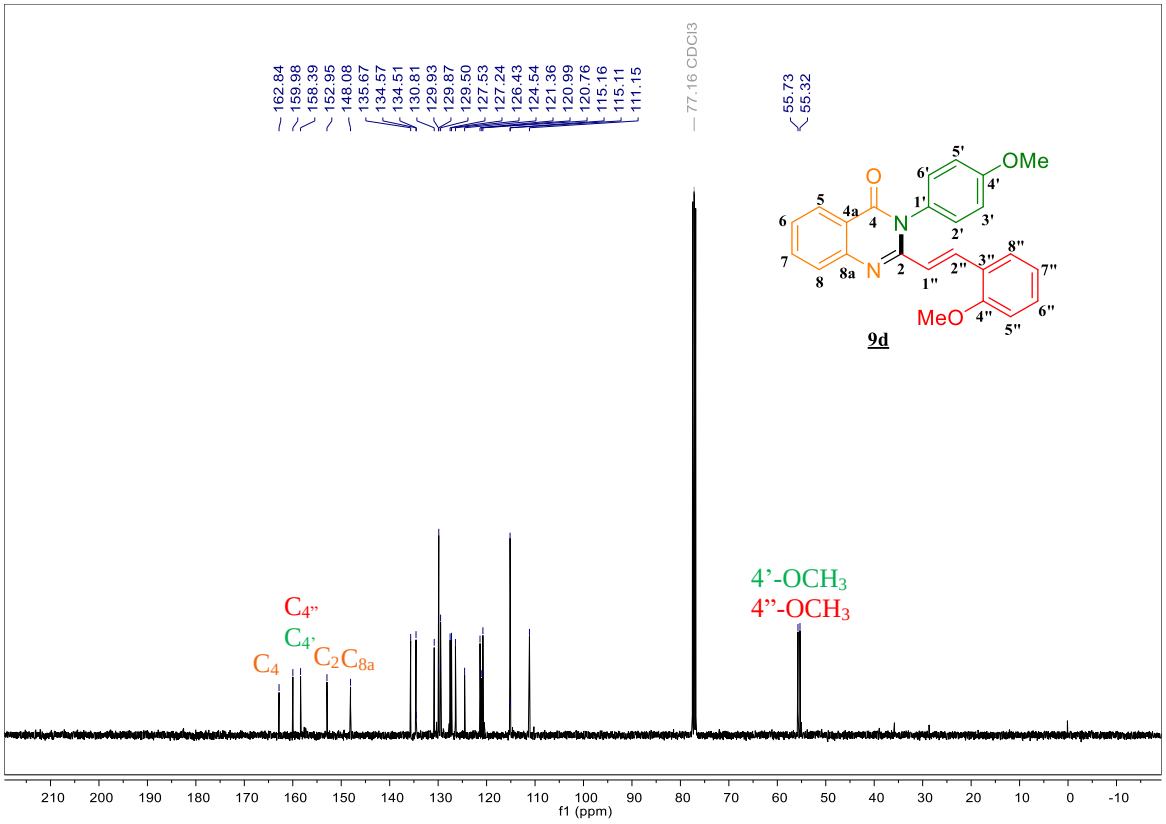
7.23 ppm a los protones 3'- y 5'-H del anillo sustituido en la posición C-3 del núcleo quinazolínico se encuentran como un doblete ($J$ = 9.0 Hz). Además, se aprecian los protones aromáticos restantes entre 7.25-7.29 ppm característicos del fragmento estirilo sustituido en la posición C-2 del núcleo quinazolínico (5"- y 8"-H).

Finalmente, a campos más altos, se encuentra una señal como un doble triplete ($J$ = 8.2, 6.6, 1.7 Hz) a 7.44 ppm correspondiente al protón del carbono C-8. A continuación, en la región 7.74-7.82 ppm se aprecian los protones 6- y 7-H) y a 8.29 ppm se observa una señal como doble triplete ($J$ = 8.0, 1.4, 0.6 Hz) característica del protón del carbono C-5 del núcleo quinazolínico (Figura 47).

El análisis del espectro de $^{13}$C RMN de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)quinazolin-4(3*H*)-ona **9d** mostró el número de carbonos presentes en el compuesto, confirmando la naturaleza de cada núcleo mediante su posición en las diferentes regiones del espectro (Figura 48).

**Figura 48.**

*Espectro $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de E-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)quinazolin-4(3H)-ona* ***9d***.




Se resalta así el carbono carbonílico a 162.8 ppm, además se evidenció el cambio de la naturaleza del carbono C-2 de un carbono terciario (Figura 48) a un carbono cuaternario, comprobando el éxito de la oxidación. Por otra parte, se observa un corrimiento de todas las señales hacia campos bajos, donde entre 111.15 y 134.5 ppm se aprecian los carbonos $sp^2$ del doble enlace, respectivamente. En la región comprendida entre 114.1-160.2 ppm se ubican todos los carbonos aromáticos, incluidos los carbonos cuaternarios. Finalmente, a campos más altos se aprecian las señales de los grupos metoxilo a 55.3 y 55.7 ppm, respectivamente.

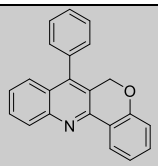
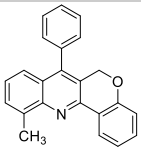
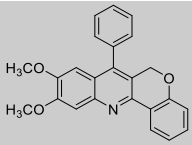
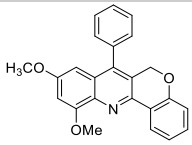
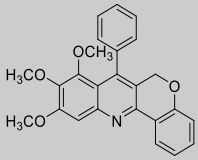
Con la síntesis y caracterización estructural de las moléculas **9a-d** se da por finalizada esta etapa. Los espectros obtenidos mediante espectroscopia infrarroja y resonancia magnética nuclear, se encuentran en el apéndice C.

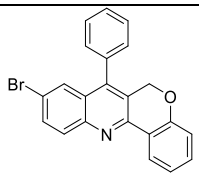
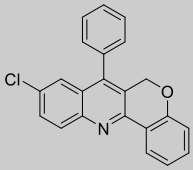
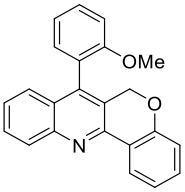
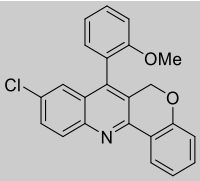
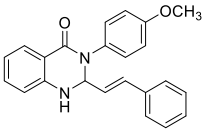
## 5.4 Evaluación biológica de los derivados quinolínicos preparados como agentes antivirales.

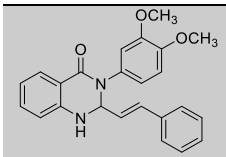
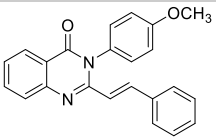
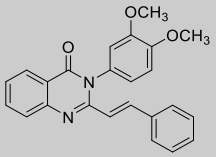
Considerando el alcance de esta investigación sobre el posible aporte hacia la comunidad científica con la síntesis de los compuestos cromeno[4,3-*b*]quinolinas **5a-u**, las 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas **8a-i** y sus derivados quinazolin-4(3*H*)-onas **9a-d** como posibles agentes antivirales. En colaboración con el Grupo de Investigación Dermatológica (GRID) de la Universidad de Antioquia, se realizó la evaluación de la actividad antiviral de algunos compuestos seleccionados con el fin de realizar un tamizaje primario para determinar si las moléculas estudiadas tenían la capacidad de inhibir el efecto citopático en las líneas celulares empleadas; a continuación, se resumen los resultados obtenidos (Tabla 18).

**Tabla 18.**

*Resultados preliminares de la evaluación antiviral de los derivados quinolínicos preparados.*

| Comp. | Vero-E6[a] 72h $CC_{100}$ (µg/mL) | ZIKV $10TCID_{50}$[b] Vero-CCL 81[c] (µg/mL) | ZIKV Trat. Post-Inf Vero-CCL 81[a] % Inh. (PFU/mL) | CHIKV Concentración activa (µg/mL) | CHIKV $10TCID_{50}$[c] Vero-E6[a] (µg/mL) | DENV-2 $10TCID_{50}$[b] BHK 21[d] (µg/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
|  **5a** | >50 | NA | - | nd | NA | nd |
|  **5d** | >50 | + | - | NA | NA | NA |
|  **5e** | >50 | - | - | nd** | NA | nd |
|  **5f** | >50 | - | - | nd** | NA | nd |
|  **5g** | >50 | - | - | nd** | NA | nd |

| Comp. | Vero-E6[a] 72h $CC_{100}$ (µg/mL) | $10TCID_{50}$[b] Vero-CCL 81[c] (µg/mL) | ZIKV Trat. Post-Inf Vero-CCL 81[a] % Inh. (PFU/mL) | Concentración activa (µg/mL) | CHIKV $10TCID_{50}$[c] Vero-E6[a] (µg/mL) | DENV-2 $10TCID_{50}$[b] BHK 21[d] (µg/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
|  **5j** | **>50** | **++** | **77 ± 19** | **25** | **NA** | **+** |
|  **5k** | **>50** | **++** | **57 ± 21** | **25*** | **NA** | **+** |
|  **5r** | >50 | NA | - | nd | NA | nd |
|  **5u** | >50 | + | - | NA | NA | NA |
|  **8d** | >50 | NA | - | nd | NA | nd |

| Comp. | Vero-E6[a] 72h $CC_{100}$ (µg/mL) | $10TCID_{50}$[b] Vero-CCL 81[c] (µg/mL) | ZIKV Trat. Post-Inf Vero-CCL 81[a] % Inh. (PFU/mL) | Concentración activa (µg/mL) | CHIKV $10TCID_{50}$[c] Vero-E6[a] (µg/mL) | DENV-2 $10TCID_{50}$[b] BHK 21[d] (µg/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
|  **8e** | >50 | + | - | NA | NA | NA |
|  **9b** | >50 | NA | - | nd | NA | nd |
|  **9c** | >50 | + | - | NA | NA | NA |
| **Ribavirina** | - | - | - | - | NA | ++ |
| **Control Vero-CCL 81[a]** PFU/mL | - | | **140± 30** | | - | - |

[a] Vero-E6 (Riñon de mono verde africano-*Cercopithecus aethiops*, ATCC CCL-81); [b] **10 $TCID_{50}$:** 10 dosis de cultivo celular infecciosa al 50%, [c] Vero CCL-81 (Riñon de mono verde africano-*Cercopithecus aethiops*, ATCC CCL-81); [d] BHK-21 (Fibroblastos renales de hamster bebé-*Mesocricetus auratus*, ATCC CCL-10) células de efecto citopático comparado con el control de infección; una cruz (+) se determinó que tenía un débil efecto protector, y dos cruces (++) para un efecto protector de más del 50% de la monocapa. nd: No determinado; NA: no Activo; R: ribavirina. *****citostático ******los compuestos precipitaron después de 24 h de incubación a 37 ºC. Se llevaron a cabo dos experimentos independientes por duplicado para cada serotipo viral de cada concentración.

De acuerdo a la determinación preliminar de la dosis infecciosa media de cultivo de tejidos ($TCID_{50}$) demostrada por los compuestos preparados, se puede evidenciar que las moléculas **5j** y **5k** presentaron una concentración inhibitoria media de 77 y 57 PFU/mL, respectivamente para las células Vero-CCL 81, indicando actividad antiviral con una concentración activa de 25 µg/mL, adicionalmente presentan un efecto protector en la monocapa superior al 50%. Estos resultados previos demuestran la importancia de los grupos electro-atractores sobre el núcleo quinolínico del híbrido cromeno-quinolina siendo elementos claves para proporcionar actividad antiviral en este tipo de flavivirus como el Zika. Mientras que, al evaluar estos mismos compuestos **5j** y **5k** en el virus de la chikunguña no resultaron activos en la línea celular Vero-E6 y en dengue presentaron un efecto protector débil sobre la línea celular BHK-21.

Por otro lado, los compuestos **5e-g** presentaron problemas de solubilidad durante el ensayo donde se observó la precipitación de ellos luego de las 24 h de incubación a 37 °C, dificultando la obtención de resultados. Finalmente, los derivados quinazolínicos **8d-e** y **9b-c** no presentaron actividad y también tuvieron poca solubilidad para el correcto desarrollo del ensayo.

## 6. Conclusiones

Se obtuvieron exitosamente los precursores 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos a través de la reacción de Williamson bajo condiciones más verdes empleando carbonato de propileno como disolvente alternativo, el cual presenta baja toxicidad, es biodegradable y debido a su elevada

constante dieléctrica (ε 64.9), en comparación con los solventes tradicionales, se postula como una metodología robusta a ser extendida en otras reacciones.

Se estableció una metodología eficiente para la preparación de la serie de cromeno[4,3-*b*]quinolinas **5a-u** empleando la reacción imino Diels-Alder vía intramolecular mediado por el sistema catalítico ($I_2$/DMSO), reconociendo la importancia del yodo molecular como una especie determinante para promover la ciclación y posteriormente conllevar de manera selectiva la oxidación hacia los productos de interés con una alta eficiencia atómica.

Se desarrolló con éxito un protocolo basado en el empleo de un organocatalizador renovable como el ácido cítrico para la síntesis de los 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas **8a-i** empleando la reacción multicomponente como una estrategia sintética para la obtención de estos sistemas heterocíclicos de gran interés. Adicionalmente, se extendió la robustez del sistema catalítico ($I_2$/DMSO) para oxidar estos derivados y obtener los compuestos quinazolin-4(3*H*)-onas **9a-d** en rendimientos moderados, demostrando el alcance de estas condiciones para la oxidación de otro tipo de sistemas heterocíclicos.

Finalmente, se evaluó la actividad antiviral de manera preliminar de algunos compuestos seleccionados, logrando así identificar aquellos compuestos más promisorios frente a células Vero-CCL 81 como posibles agentes anti-Zika centrando la atención del laboratorio en el desarrollo de futuras investigaciones para una exploración profunda de las propiedades biológicas de los híbridos cromeno-quinolinas con las características estructurales necesarias para incrementar su actividad.

## Referencias Bibliográficas

A. Jackson, Y., y L. C. Morris, A. (2010). Synthesis of a 6*H*-Chromeno[3,4-*b*]quinoline and a 6a,12a-Dehydro-7-azarotenoid. *Heterocycles*, *81*(2), 371. https://doi.org/10.3987/COM-09-11868

Abbas, S. Y., El-Bayouki, K. A. M., y Basyouni, W. M. (2016). Utilization of isatoic anhydride in the syntheses of various types of quinazoline and quinazolinone derivatives. *Synthetic Communications*, *46*(12), 993–1035. https://doi.org/10.1080/00397911.2016.1177087

Aradi, K., Bombicz, P., y Novák, Z. (2016). Modular Copper-Catalyzed Synthesis of Chromeno[4,3-*b*]quinolines with the Utilization of Diaryliodonium Salts. *The Journal of Organic Chemistry*, *81*(3), 920–931. https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02490

Asif, M. (2014). Chemical Characteristics, Synthetic Methods, and Biological Potential of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives. *International Journal of Medicinal Chemistry*, 1–27. https://doi.org/10.1155/2014/395637

C. Lazar, Kluczyk, A., Taira Kiyota, A., y Konishi, Y. (2004). Drug Evolution Concept in Drug Design: 1. Hybridization Method. *J. Med. Chem.*, *47*, 6973–6982. https://doi.org/10.1021/JM049637+

Chu, F., Dueno, E. E., y Kyung Woon Jung. (1999). Cs2CO3 promoted O-alkylation of alcohols for the preparation of mixed alkyl carbonates. *Tetrahedron Letters*, *40*(10), 1847–1850. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)00084-2

Delvecchio, R., Higa, L. M., Pezzuto, P., Valadão, A. L., Garcez, P. P., Monteiro, F. L., Loiola, E. C., Dias, A. A., Silva, F. J. M., Aliota, M. T., Caine, E. A., Osorio, J. E., Bellio, M., O'Connor, D. H., Rehen, S., de Aguiar, R. S., Savarino, A., Campanati, L., y Tanuri, A. (2016). Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models. *Viruses*, *8*(12), 322. https://doi.org/10.3390/v8120322

Dijkstra, G., Kruizinga, W. H., y Kellogg, R. M. (1987). An Assessment of The Causes of The "Cesium Effect." *Journal of Organic Chemistry*, *52*(19), 4230–4234. https://doi.org/10.1021/jo00228a015

Dong, W., Yuan, Y., Gao, X., Hu, B., Xie, X., y Zhang, Z. (2018). Merging Visible-Light Photoredox and Lewis Acid Catalysis for the Intramolecular Aza-Diels-Alder Reaction: Synthesis of Substituted Chromeno[4,3-*b* ]quinolines and [1,6]Naphthyridines. *ChemCatChem*, *10*(13), 2878–2886. https://doi.org/10.1002/cctc.201800192

Elamparuthi, E., Anniyappan, M., Muralidharan, D., y Perumal, P. T. (2004). InCl3 as an efficient catalyst for intramolecular imino Diels-Alder reactions: Synthesis of tetrahydrochromanoquinolines. *Arkivoc*, (11), 6–16. https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0006.b02

Fahimi, N., y Reza Sardarian, A. (2015). Citric Acid: A Green Bioorganic Catalyst for One-Pot Three-Component Synthesis of 2,3-dihydroquinazoline-4 (1*H*)-ones. *Current Organocatalysis*, *3*(1), 39–44. https://doi.org/10.2174/2213337202666150602221505

Flessner, T., y Doye, S. (1999). Cesium carbonate: A powerful inorganic base in organic synthesis. *Journal Für Praktische Chemie*, *341*(2), 186–190. https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3897(199902)341:2<186::AID-PRAC186>3.0.CO;2-6

G. C. Tron, Pirali, T., Sorba, G., F. Pagliai, S. Busacca, A., y Genazzani, A. (2006). Medicinal Chemistry of Combretastatin A4: Present and Future Directions. *Journal of Medical Chemistry*, *49*(11), 3033–3044. https://doi.org/10.1021/JM0512903

Gao, Q., Liu, S., Wu, X., Zhang, J., y Wu, A. (2015). Coproduct promoted povarov reaction: Synthesis of substituted quinolines from methyl ketones, arylamines, and α-ketoesters. *Journal of Organic Chemistry*, *80*(11), 5984–5991. https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00785

Ghorbani-Choghamarani, A., y Taghipour, T. (2011). Green and One-Pot Three-Component Synthesis of 2,3-Dihydroquinazolin- 4(1H)-Ones Promoted by Citric Acid as Recoverable Catalyst in Water. *Letters in Organic Chemistry*, *8*(7), 470–476. https://doi.org/10.2174/157017811796505025

Hameed, A., Al-Rashida, M., Uroos, M., Ali, S. A., Arshia, Ishtiaq, M., y Khan, K. M. (2018).

Quinazoline and quinazolinone as important medicinal scaffolds: a comparative patent review (2011–2016). In *Expert Opinion on Therapeutic Patents* (Vol. 28, Issue 4, pp. 281–297). Taylor and Francis Ltd. https://doi.org/10.1080/13543776.2018.1432596

He, L., Li, H., Chen, J., y Wu, X. F. (2014). Recent advances in 4(3*H*)-quinazolinone syntheses. *RSC Advances*, *4*(24), 12065–12077. https://doi.org/10.1039/c4ra00351a

Jafari, E., Khajouei, M. R., Hassanzadeh, F., Hakimelahi, G. H., y Khodarahmi, G. A. (2016). Quinazolinone and quinazoline derivatives: recent structures with potent antimicrobial and cytotoxic activities. *Research in Pharmaceutical Sciences*, *11*(1), 1–14. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27051427

Jia, X., Peng, F., Qing, C., Huo, C., y Wang, X. (2012). Catalytic radical cation salt induced Csp 3-H functionalization of glycine derivatives: Synthesis of substituted quinolines. *Organic Letters*, *14*(15), 4030–4033. https://doi.org/10.1021/ol301909g

Jia, X., Peng, F., Qing, C., Huo, C., Wang, Y., & Wang, X. (2013). Synthesis of 2,3-disubstituted quinolines from in situ generated imines and its enamine tautomer under radical cation induced conditions. *Tetrahedron Letters*, *54*(36), 4950–4952. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.07.014

Jones, W., y Kiselyov, A. S. (2000). Intramolecular cyclization of aromatic imines: an approach to tetrahydrochromano[4,3-*b*]quinolines. *Tetrahedron Letters*, *41*(14), 2309–2312. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)00156-8

Joulain, D., y Tabacchi, R. (1994). Two volatile β-chromenes fromWisteria sinensis flowers. *Phytochemistry*, *37*(6), 1769–1770. https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)89610-7

Joyce, L. L., Evindar, G., y Batey, R. A. (2004). Copper- and palladium-catalyzed intramolecular C–S bond formation: A convenient synthesis of 2-aminobenzothiazoles. *Chemical Communications*, *4*(4), 446–447. https://doi.org/10.1039/b311591g

K. M. Meepagala, K. K. S., Burandt, C. L., Wedge, D. E., y Duke, S. O. (2010). New Class of Algicidal Compounds and Fungicidal Activities Derived from a Chromene Amide of Amyris texana. *J. Agric. Food Chem.*, *58*, 9476–9482. https://doi.org/10.1021/jf101626g

Kemnitzer, W., Drewe, J., Jiang, S., Zhang, H., Wang, Y., Zhao, J., Jia, S., Herich, J., Labreque, D., Storer, R., Meerovitch, K., Bouffard, D., Rej, R., Denis, R., Blais, C., Lamothe, S., Attardo, G., Gourdeau, H., Tseng, B. y Cai, S. X. (2004). Discovery of 4-aryl-4*H*-chromenes as a new series of apoptosis inducers using a cell- and caspase-based high-throughput screening assay. 1. Structure-activity relationships of the 4-aryl group. *Journal of Medicinal Chemistry*, *47*(25), 6299–6310. https://doi.org/10.1021/jm049640t

Kouznetsov, V. V. (2009). Recent synthetic developments in a powerful imino Diels–Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of *N*-polyheterocycles and related alkaloids. *Tetrahedron*, *65*(14), 2721–2750. https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.12.059

Kshirsagar, U. A. (2015). Recent developments in the chemistry of quinazolinone alkaloids. *Organic & Biomolecular Chemistry*, *13*(36), 9336–9352. https://doi.org/10.1039/C5OB01379H

Lawrence, N. J., Ghani, F. A., Hepworth, L. A., Hadfield, J. A., McGown, A. T., y Pritchard, R. G. (1999). The synthesis of (E) and (Z)-combretastatins A-4 and a phenanthrene from Combretum caffrum. *Synthesis*, *9*, 1656–1660. https://doi.org/10.1055/s-1999-3570

Luo, L., Tao, K., Peng, X., Hu, C., Lu, Y., y Wang, H. (2016). Synthesis of: *N* -aryl 2-quinolinones via intramolecular C(sp2)-H amidation of Knoevenagel products. *RSC Advances*, *6*(106), 104463–104466. https://doi.org/10.1039/c6ra21286g

Majumdar, B., Mandani, S., Bhattacharya, T., Sarma, D., y Sarma, T. K. (2017). Probing Carbocatalytic Activity of Carbon Nanodots for the Synthesis of Biologically Active Dihydro/Spiro/Glyco Quinazolinones and Aza-Michael Adducts. *The Journal of Organic Chemistry*, *82*(4), 2097–2106. https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02914

Malakar, S., Sreelatha, L., Dechtawewat, T., Noisakran, S., Yenchitsomanus, P., Chu, J. J. H., y Limjindaporn, T. (2018). Drug repurposing of quinine as antiviral against dengue virus infection. *Virus Research*, *255*, 171–178. https://doi.org/10.1016/J.VIRUSRES.2018.07.018

Mallik, A. K., Gupta, A. Das, y Sepay, N. (2016). An efficient microwave-assisted synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones by a three component reaction under catalyst- and solvent-free conditions. *European Chemical Bulletin*, *5*(5), 185–188. https://doi.org/10.17628/ECB.2016.5.185-188

Mandal, S., Bera, T., Dubey, G., Saha, J., y Laha, J. K. (2018). Uses of $K_2S_2O_8$ in Metal-Catalyzed and Metal-Free Oxidative Transformations. In *ACS Catalysis* (Vol. 8, Issue 6, pp. 5085–5144). American Chemical Society. https://doi.org/10.1021/acscatal.8b00743

Mander, L. N., y Liu, H. (2010). *Comprehensive natural products II : chemistry and biology* (L. M. Hung Wen Liu (ed.); 1 ed.). Elsevier. https://books.google.com.co/books?id=pkzx2TeYYT8C&printsec=frontcover&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false

Medarde, M., Maya, A. B., Pérez-Melero, C., y Pé Rez-melero, N. (2004). Review Article Naphthalene Combretastatin Analogues: Synthesis, Cytotoxicity and Antitubulin Activity. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, *19*(6), 521–540. https://doi.org/10.1080/14756360412331280473

Meepagala, K. M., Bernier, U. R., Burandt, C., y Duke, S. O. (2013). Mosquito Repellents Based on a Natural Chromene Analogue with Longer Duration of Action than *N*,*N*-Diethyl-meta-toluamide (DEET). *J. Agric. Food Chem.*, *61*(39), 9293–9297. https://doi.org/10.1021/jf402635z

Michael, J. P. (2008). Quinoline, quinazoline and acridonealkaloids. *Nat. Prod. Rep.*, *25*(1), 166–187. https://doi.org/10.1039/B612168N

Monga, A., Bagchi, S., y Sharma, A. (2018). Iodine/DMSO oxidations: A contemporary paradigm in C-N bond chemistry. In *New Journal of Chemistry* (Vol. 42, Issue 3, pp. 1551–1576). Royal Society of Chemistry. https://doi.org/10.1039/c7nj04513a

Nicolaou, K. C., Snyder, S. A., Montagnon, T., y Vassilikogiannakis, G. (2002). The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, *41*(10), 1668–1698. https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020517)41:10<1668::AID-ANIE1668>3.0.CO;2-Z

Peña-Solórzano, D., González Guilombo, C. E., y Ochoa-Puentes, C. (2019). Rapid and eco-friendly high yield synthesis of dihydroquinazolinones mediated by urea/zinc chloride eutectic mixture. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, *14*, 100167. https://doi.org/10.1016/j.scp.2019.100167

Peñaranda Gómez, A., Rodríguez Bejarano, O., Kouznetsov, V. V., y Ochoa-Puentes, C. (2019).

One-Pot Diastereoselective Synthesis of Tetrahydroquinolines from Star Anise Oil in a Choline Chloride/Zinc Chloride Eutectic Mixture. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, *7*(22), 18630–18639. https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.9b05073

Piekuś-Słomka, N., Mikstacka, R., Ronowicz, J., Sobiak, S., Piekuś-Słomka, N., Mikstacka, R., Ronowicz, J., y Sobiak, S. (2019). Hybrid cis-stilbene Molecules: Novel Anticancer Agents. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(6), 1300. https://doi.org/10.3390/ijms20061300

Pratap, R., y Ram, V. J. (2014). Natural and Synthetic Chromenes, Fused Chromenes, and Versatility of Dihydrobenzo[*h*]chromenes in Organic Synthesis. *Chemical Reviews*, *114*(20), 10476–10526. https://doi.org/10.1021/cr500075s

Qing, X., Wang, T., Dai, C., Su, Z., y Wang, C. (2018). Direct Synthesis of 6*H*-Chromeno[3,4-*b*]quinolin-6-ol Derivatives from Substituted 3-Nitro-2*H*-chromenes and 2-Nitrobenzaldehydes Mediated by Fe/AcOH System. *Synthesis*, *50*(06), 1350–1358. https://doi.org/10.1055/s-0036-1589154

Ramesh, S., Gaddam, V., y Nagarajan, R. (2010). A Flexible Approach to the Chromenoquinolines under Copper/Lewis Acid Catalysis. *Synlett*, *2010*(05), 757–760. https://doi.org/10.1055/s-0029-1219364

Richter, M., Boldescu, V., Graf, D., Streicher, F., Dimoglo, A., Bartenschlager, R., y Klein, C. D. (2019). Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking of Combretastatin and Colchicine Derivatives and their hCE1-Activated Prodrugs as Antiviral Agents. *ChemMedChem*, *14*(4), 469–483. https://doi.org/10.1002/cmdc.201800641

Shen, S., Li, W., y Wang, J. (2013). A novel and other bioactive secondary metabolites from a marine fungus *Penicillium oxalicum* 0312$F_1$. *Natural Product Research*, *27*(24), 2286–2291. https://doi.org/10.1080/14786419.2013.827190

Shiri, M., Fathollahi-Lahroud, M., y Yasaei, Z. (2017). A novel strategy for the synthesis of 6*H*-chromeno [4, 3-*b*] quinoline by intramolecular Heck cyclization. *Tetrahedron*, *73*(17), 2501–2503. https://doi.org/10.1016/J.TET.2017.03.043

Singh, AK; Dar, B y Ahad, A. (2018). An Efficient Tartaric Acid Catalyzed Green Protocol for the Synthesis of 2, 3-Dihydroquinazolin-4(1*H*)-Ones in Aqueous Medium. *International*

*Journal Chemical Science*, *16*(1), 247. https://www.tsijournals.com/articles/an-efficient-tartaric-acid-catalyzed-green-protocol-for-the-synthesis-of-2-3dihydroquinazolin41hones-in-aqueous-medium-13643.html

Van Otterlo, W. A. L., Lindani Ngidi, E., Kuzvidza, S., Morgans, G. L., Moleele, S. S., y De Koning, C. B. (2005). Ring-closing metathesis for the synthesis of 2*H*-and 4*H*-chromenes. *Tetrahedron*, *61*(42), 9996–10006. https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.08.020

Vu, A. T., Campbell, A. N., Harris, H. A., Unwalla, R. J., Manas, E. S., y Mewshaw, R. E. (2007). ERβ ligands. Part 6: 6*H*-Chromeno[4,3-*b*]quinolines as a new series of estrogen receptor β-selective ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *17*(14), 4053–4056. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.04.068

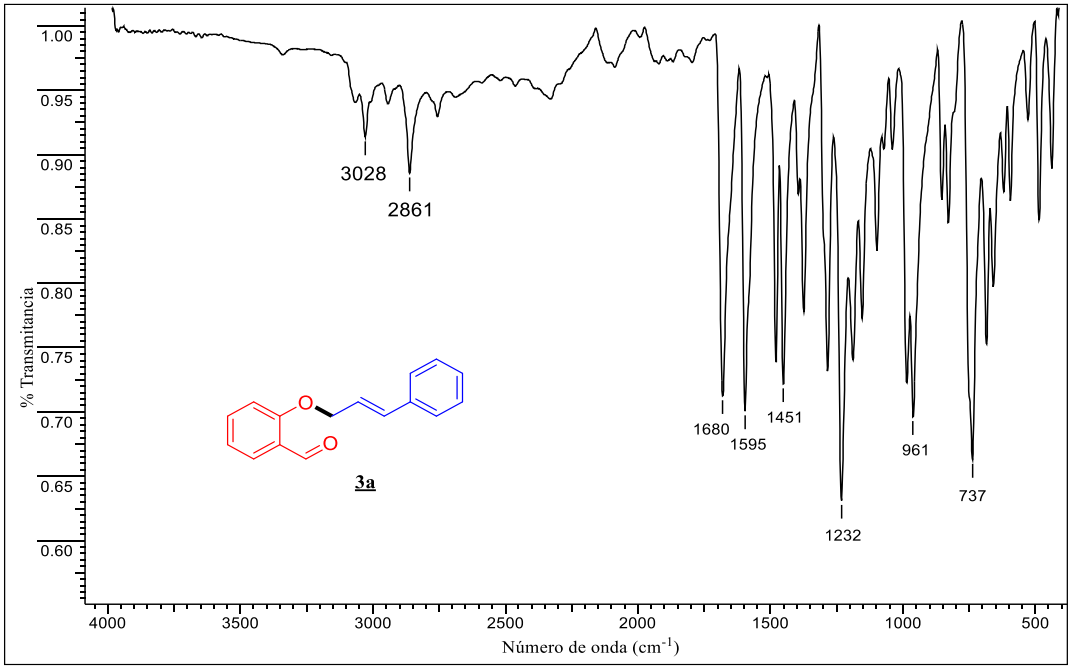
Yu, X., Wang, J., Xu, Z., Yamamoto, Y., & Bao, M. (2016). Copper-Catalyzed Aza-Diels–Alder Reaction and Halogenation: An Approach To Synthesize 7-Halogenated Chromenoquinolines. *Organic Letters*, *18*(10), 2491–2494. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01065

Zory Vlad Todres. (2009). *Ion-Radical Organic Chemistry: Principles and Applications* (Taylor & Francis group (ed.); second). https://books.google.com.co/books?id=7cOE43QZ1u4C&pg=PA68&lpg=PA68&dq=Tris(4-bromophenyl)ammoniumyl+hexachloroantimonate+with+drying+agents+in+reactions&source=bl&ots=8_5A_DOFpo&sig=ACfU3U2iOED0hFkpEn8nyhY5yavJ7BmMYg&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwjcrNHn8sLqAh

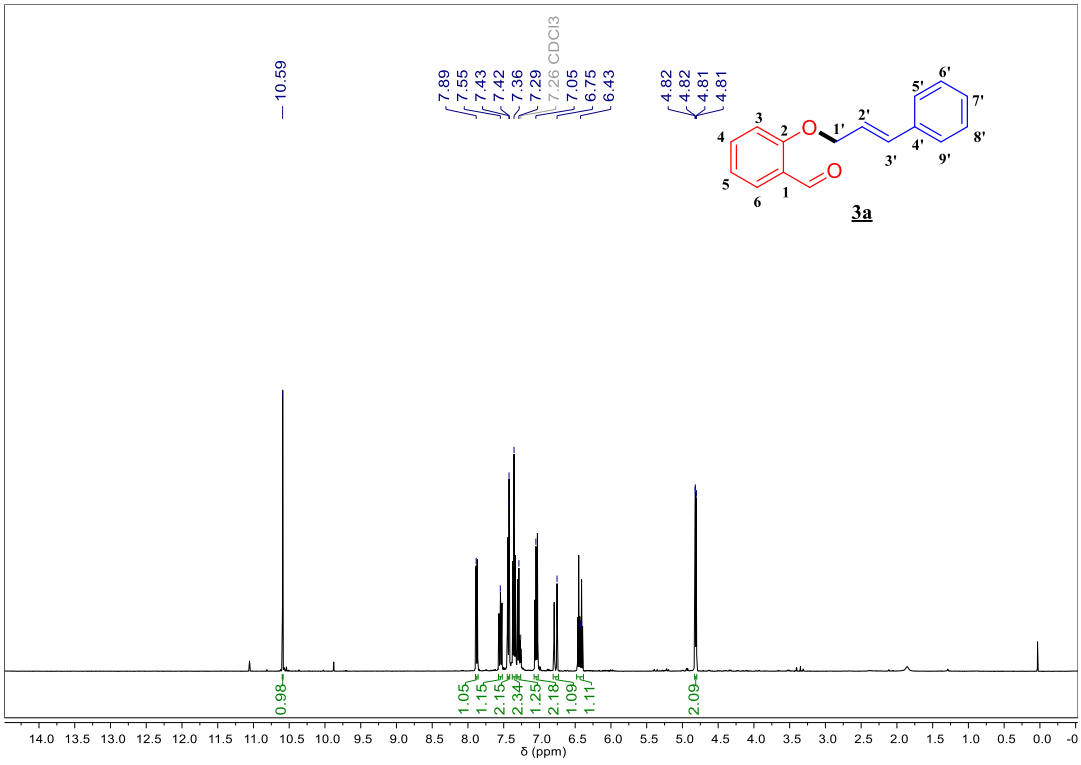
# Apéndices

## Apendice A. Información espectral de los 2-(cinamiloxi)-benzaldehídos 3a-c

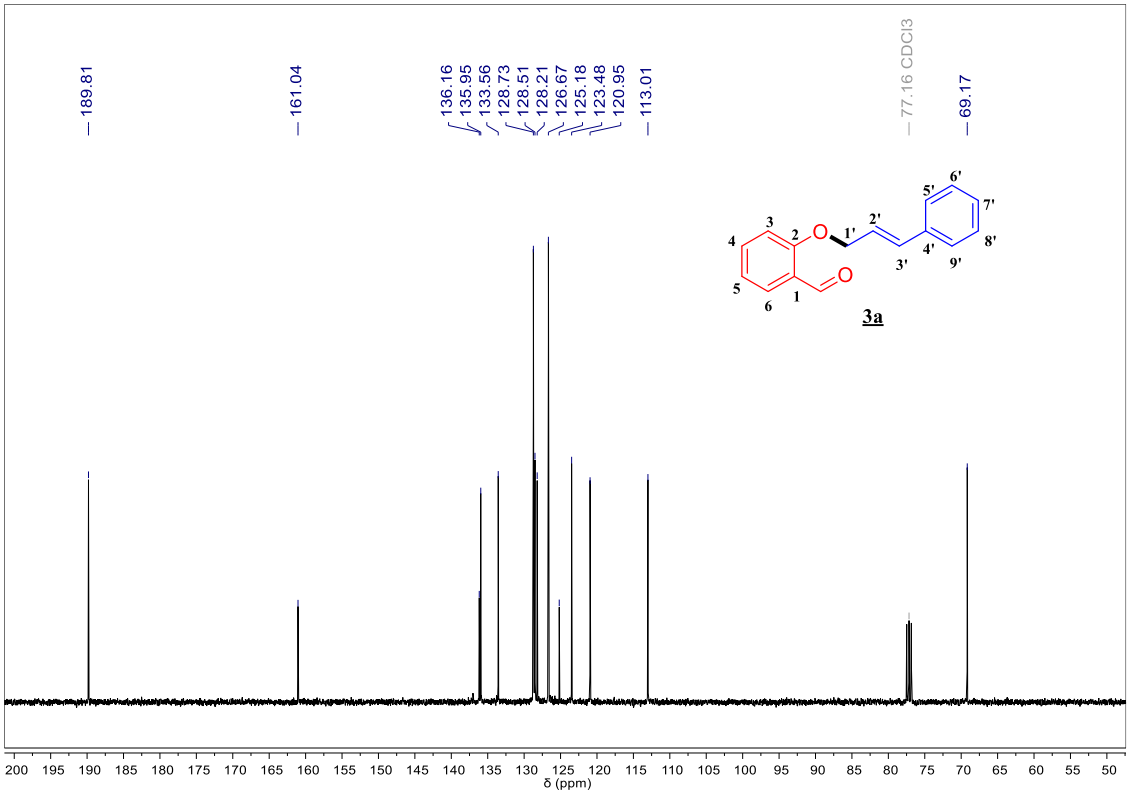
Espectro Infrarrojo del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a**.



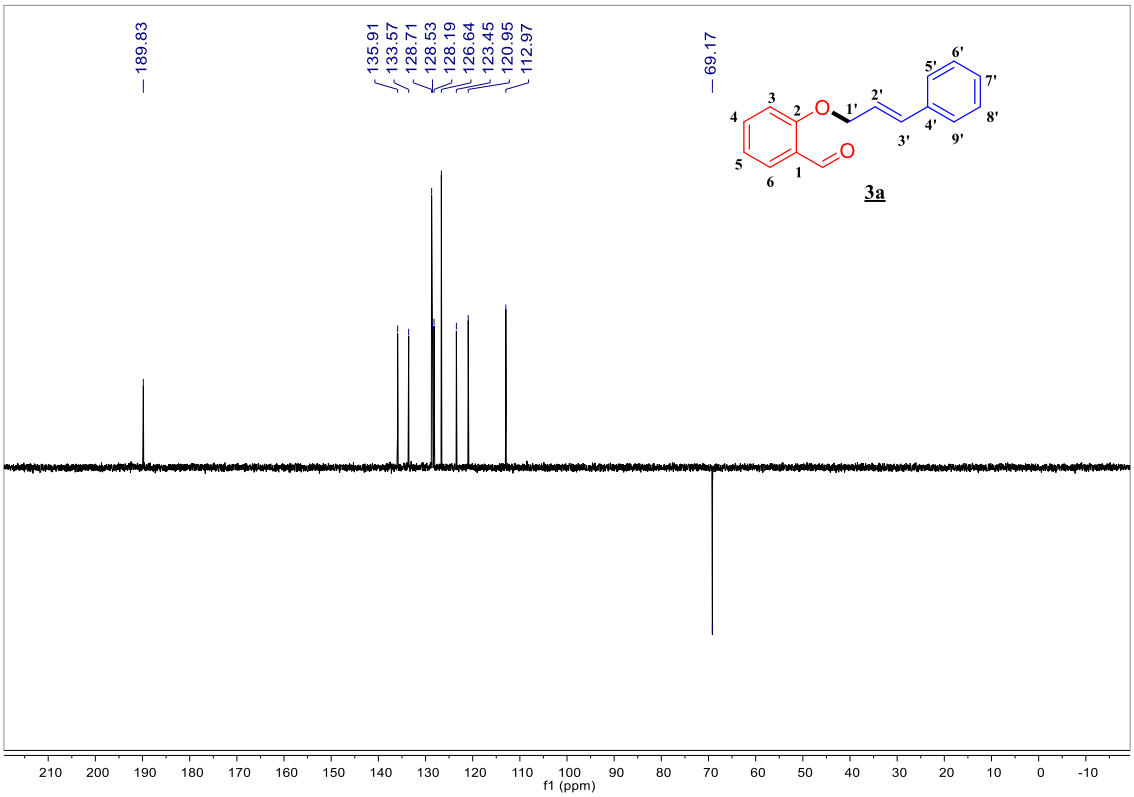

Espectro de $^{1}H$ RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a**.



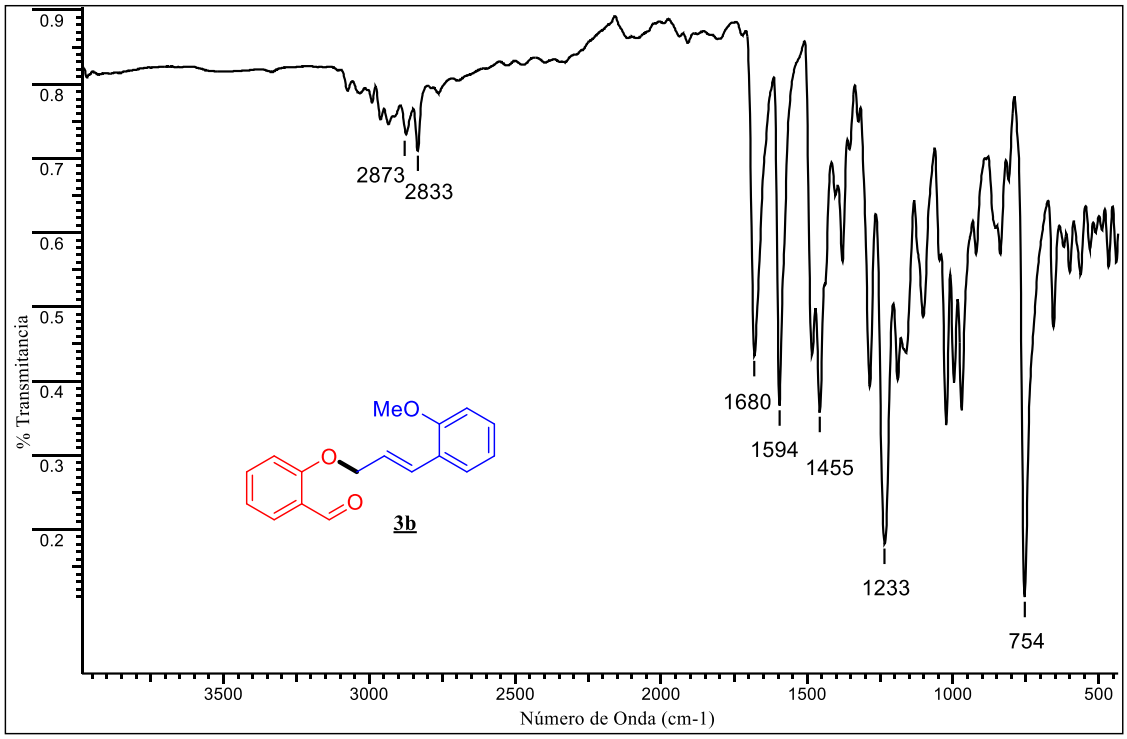
Espectro de $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a**.



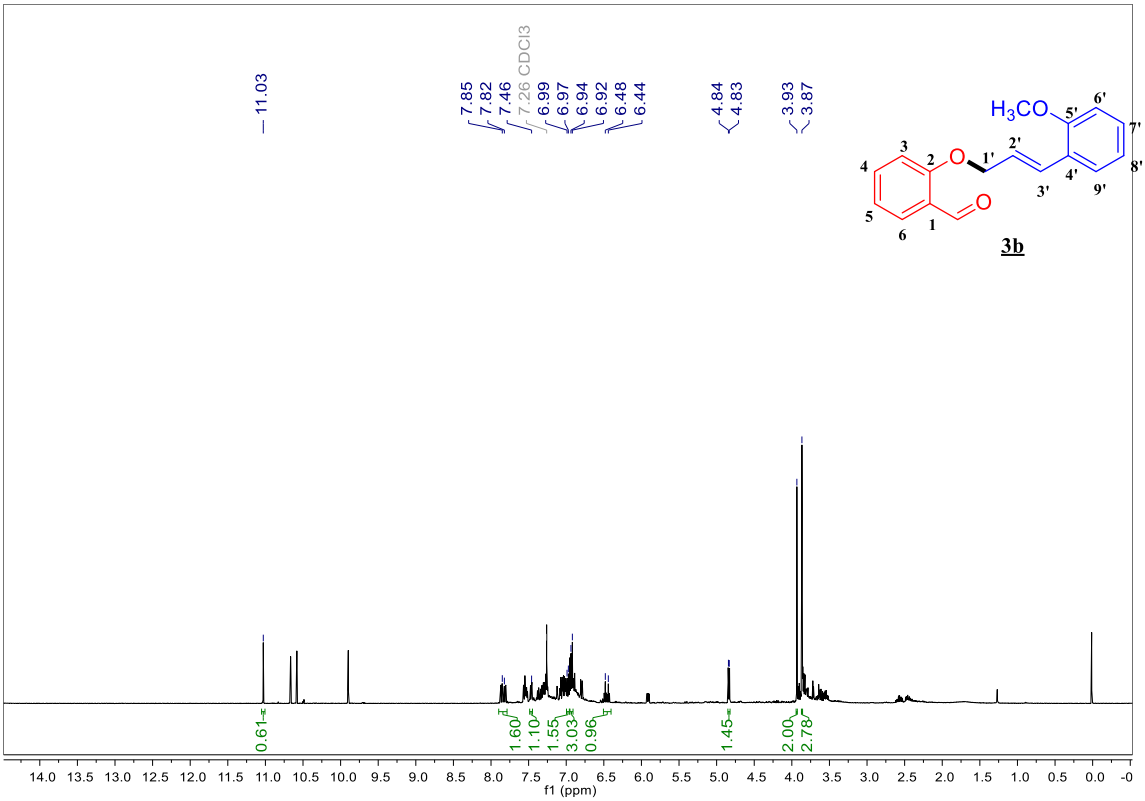

Espectro DEPT-135 ($CDCl_3$, 100 MHz) del 2-(cinamiloxi)-benzaldehído **3a**.



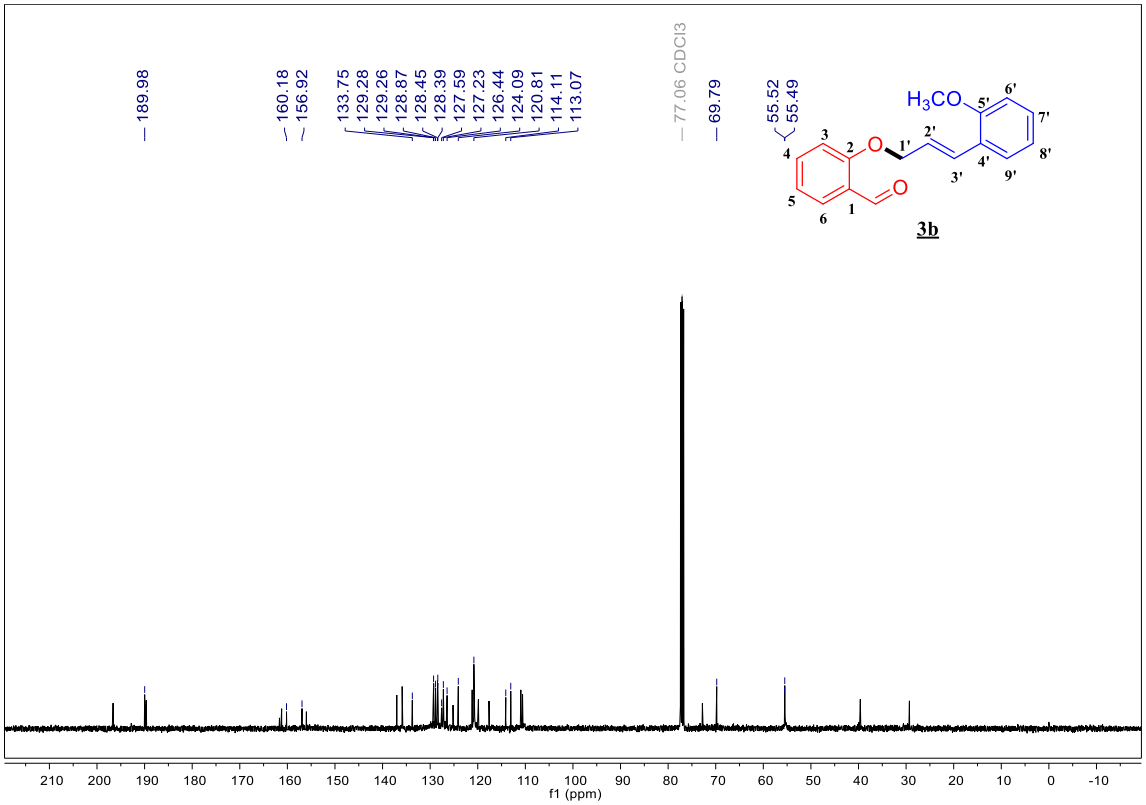
Espectro infrarrojo del 2-((3-(2-metoxifenil)alil)oxi)-benzaldehído **3b**.



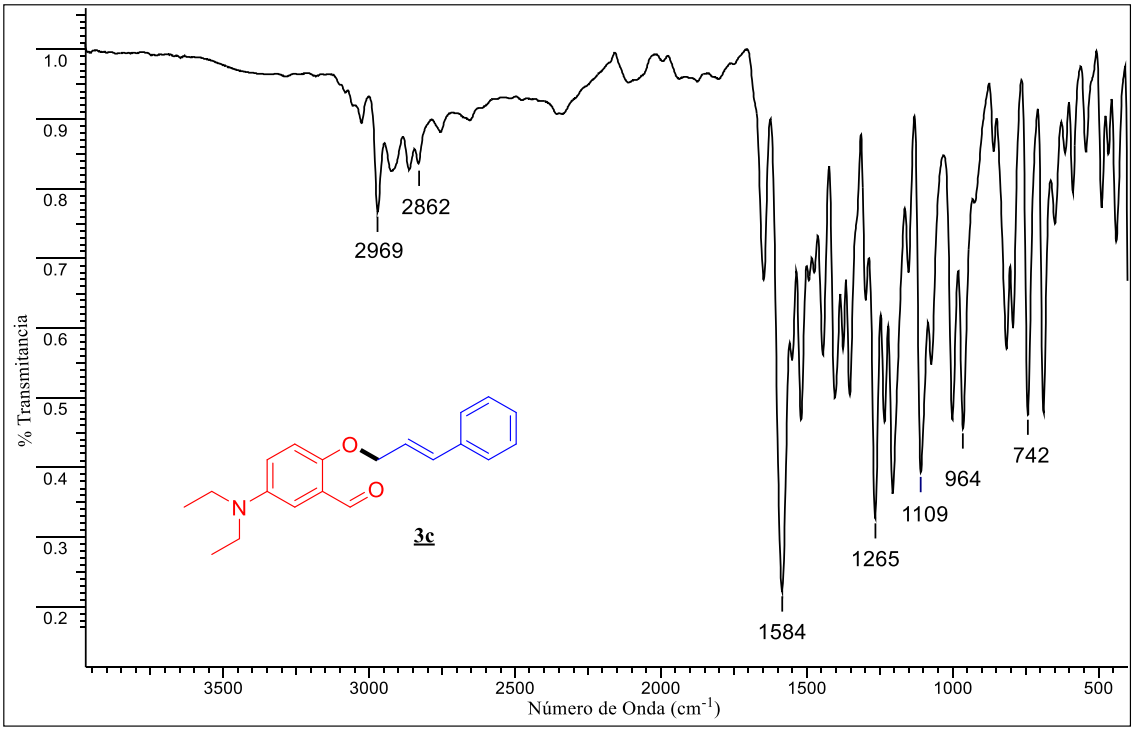

Espectro de $^{1}H$ RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) del 2-((3-(2-metoxifenil)alil)oxi)-benzaldehído **3b**.



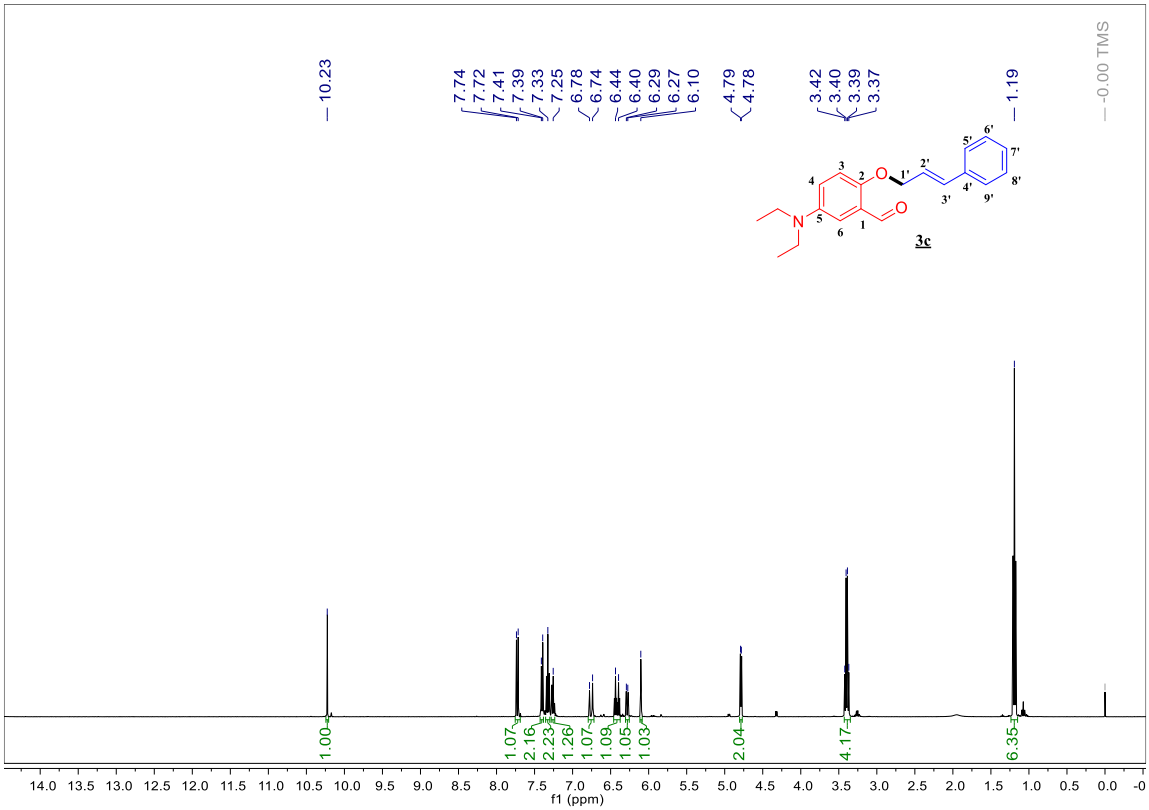
Espectro de $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) del 2-((3-(2-metoxifenil)alil)oxi)-benzaldehído **3b**.



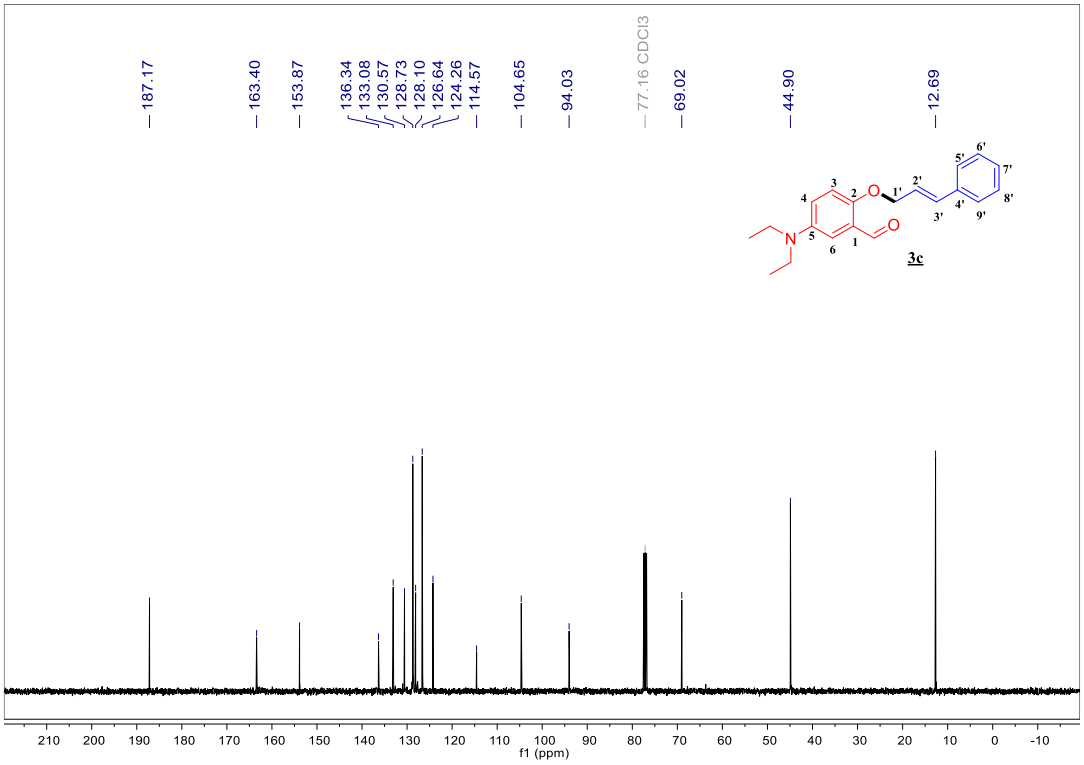

Espectro infrarrojo del 2-(cinamiloxi)-5-(dietilamino)-benzaldehído **3c**.



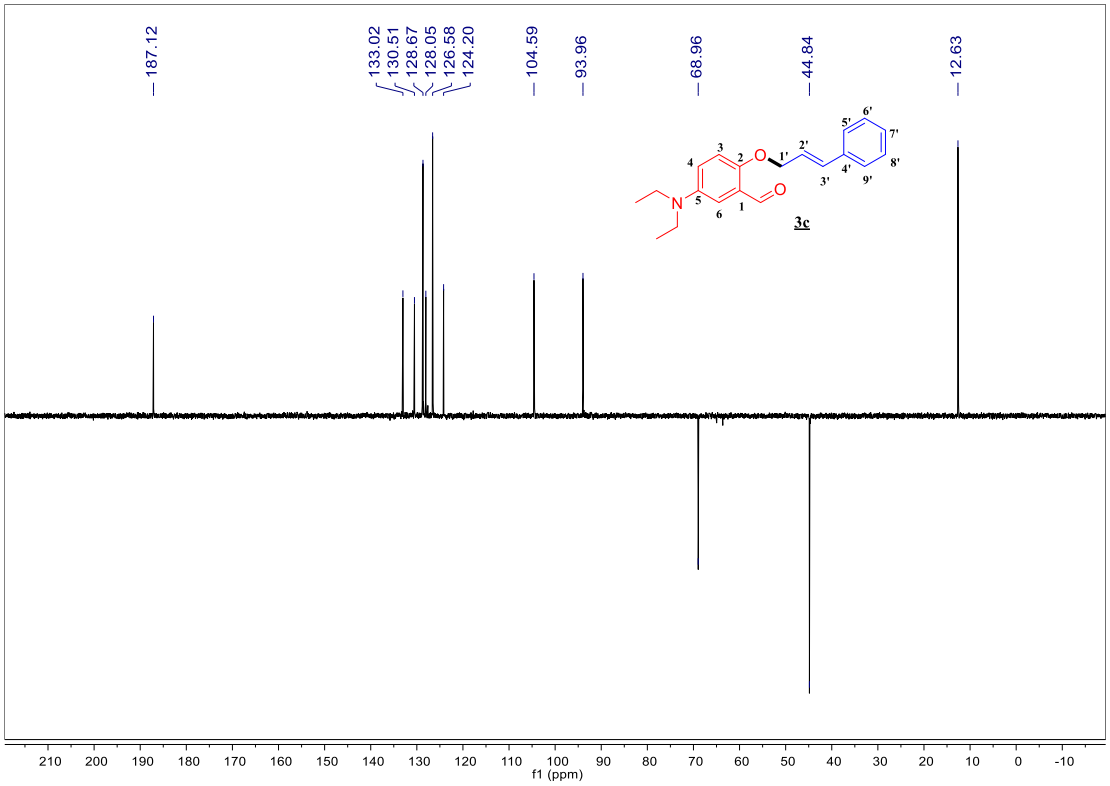
Espectro $^{1}H$ RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) del 2-(cinamiloxi)-5-(dietilamino)-benzaldehído **3c**.




Espectro $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) del 2-(cinamiloxi)-5-(dietilamino)-benzaldehído **3c**.

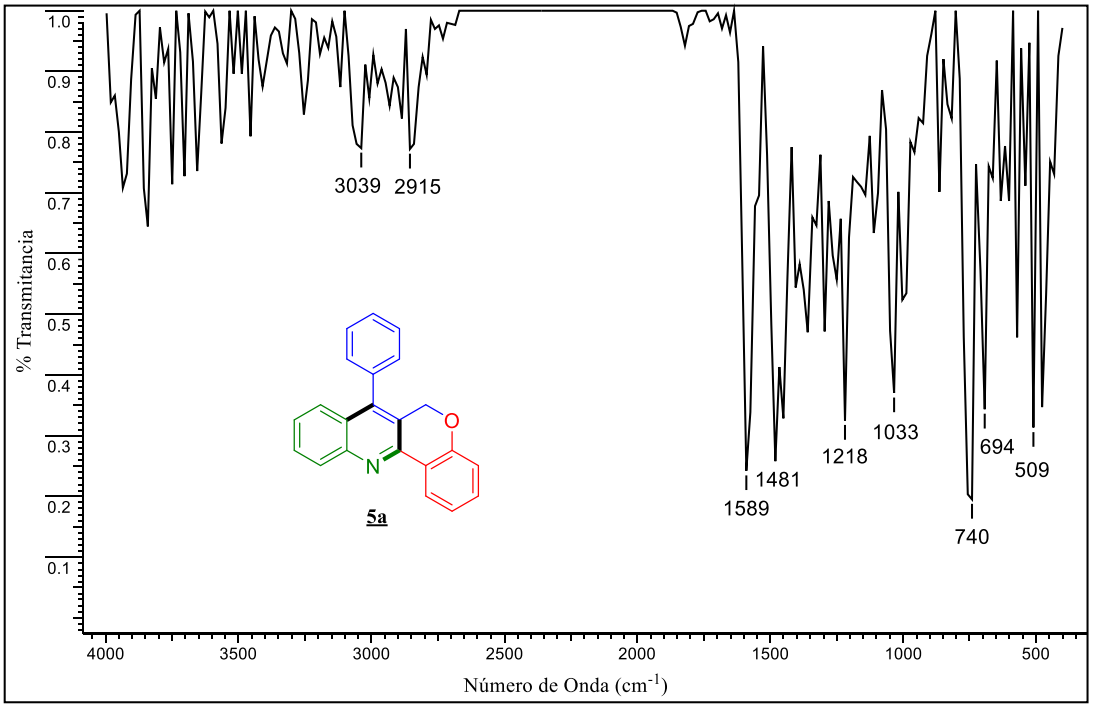


Espectro DEPT-135 ($CDCl_3$, 100 MHz) del 2-(cinamiloxi)-5-(dietilamino)-benzaldehído **3c**.

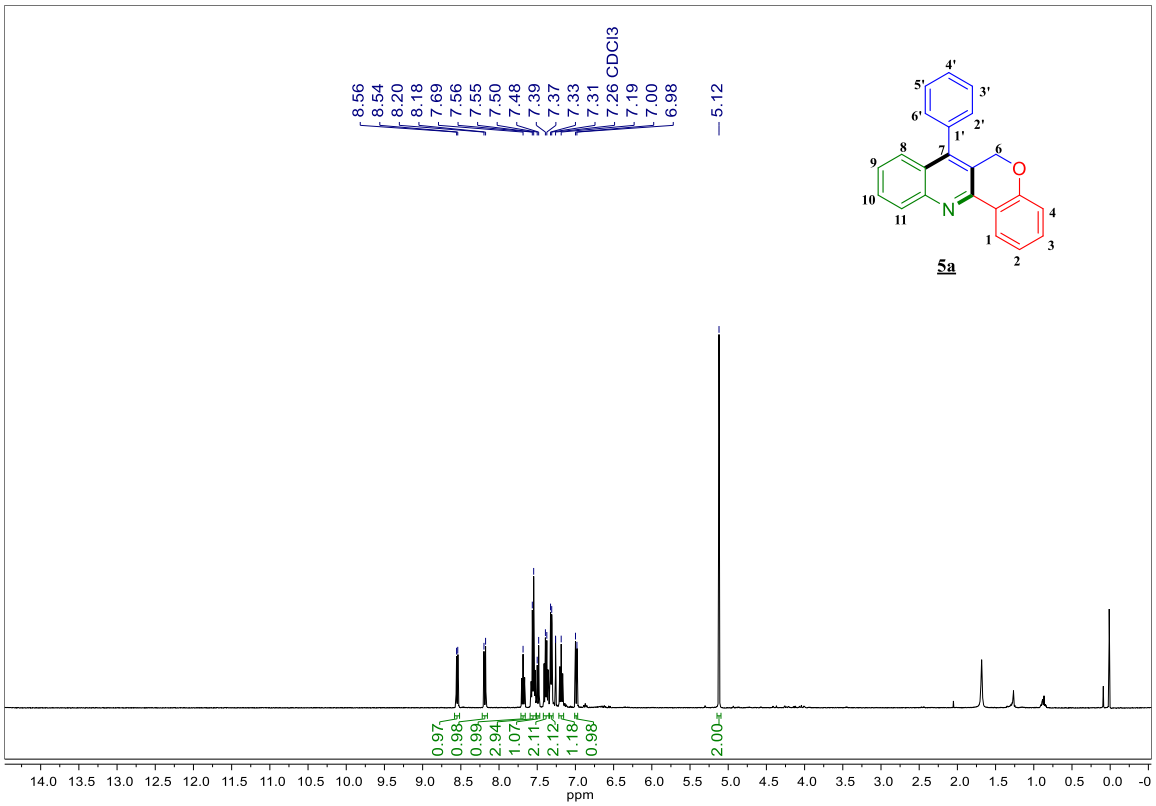


## Apéndice B. Información espectral de las 7-aril-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolinas 5a-u

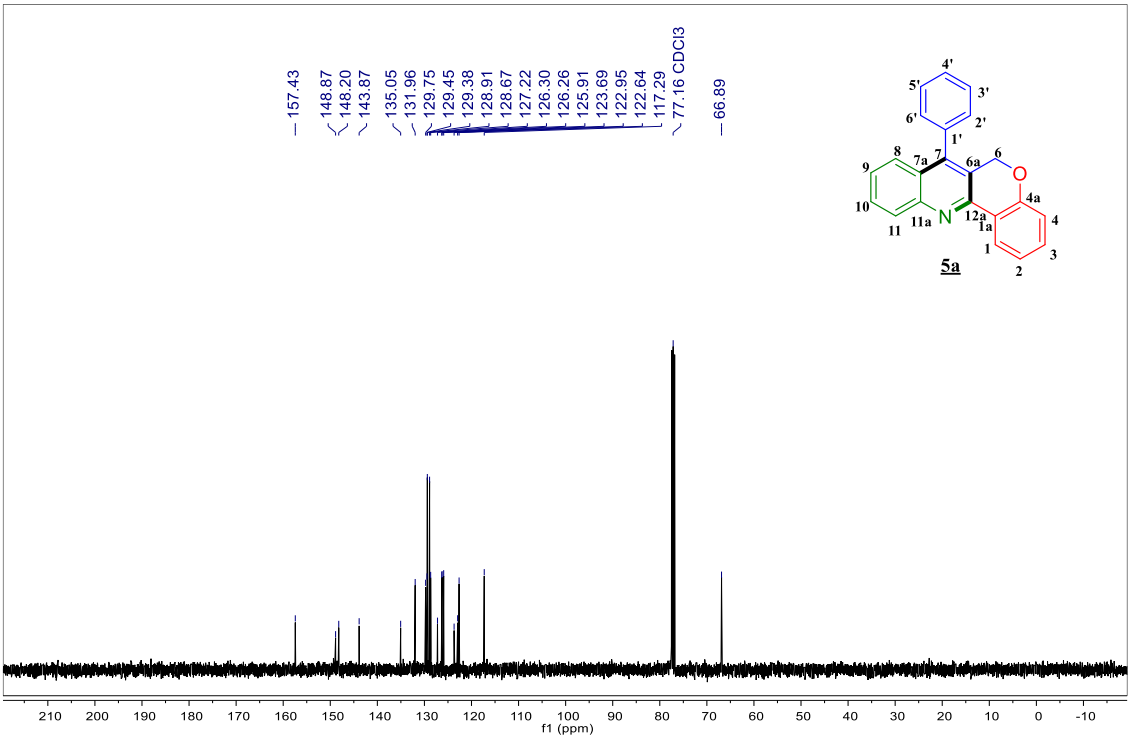
Espectro Infrarrojo de 7-fenil-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5a**.



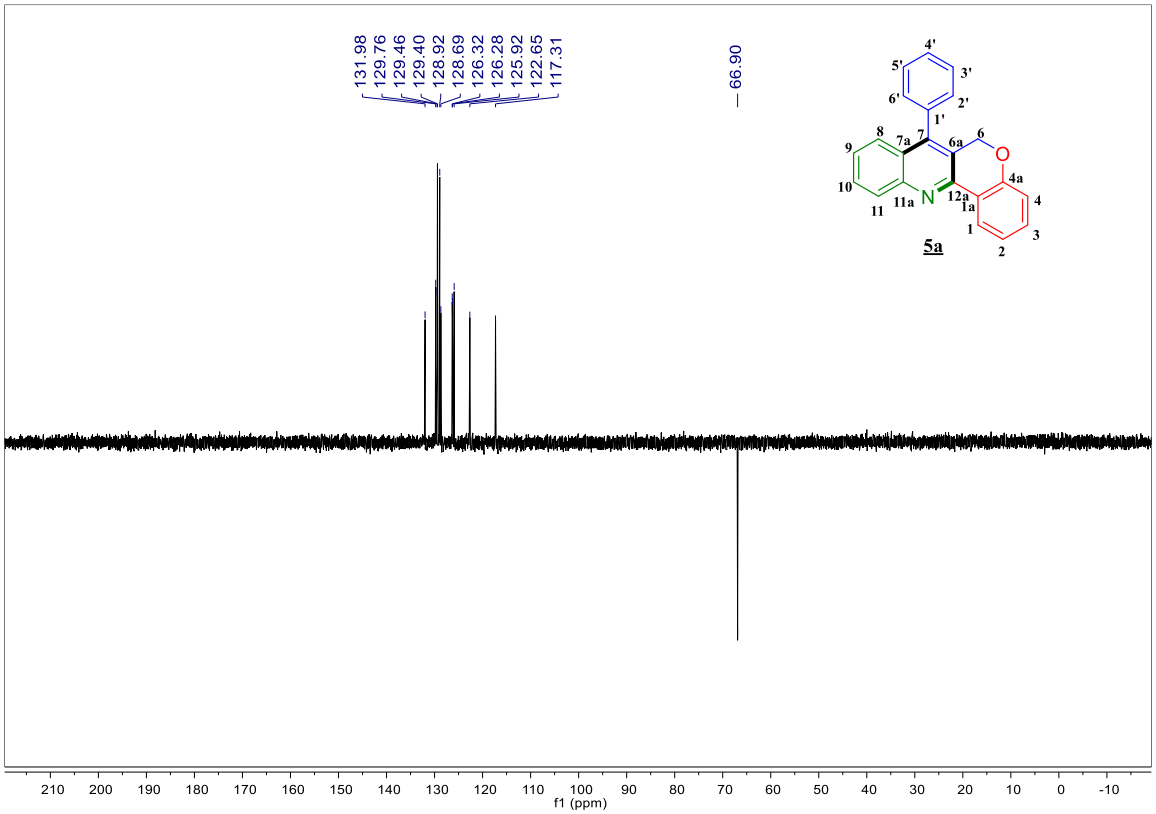

Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 7-fenil-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5a**.



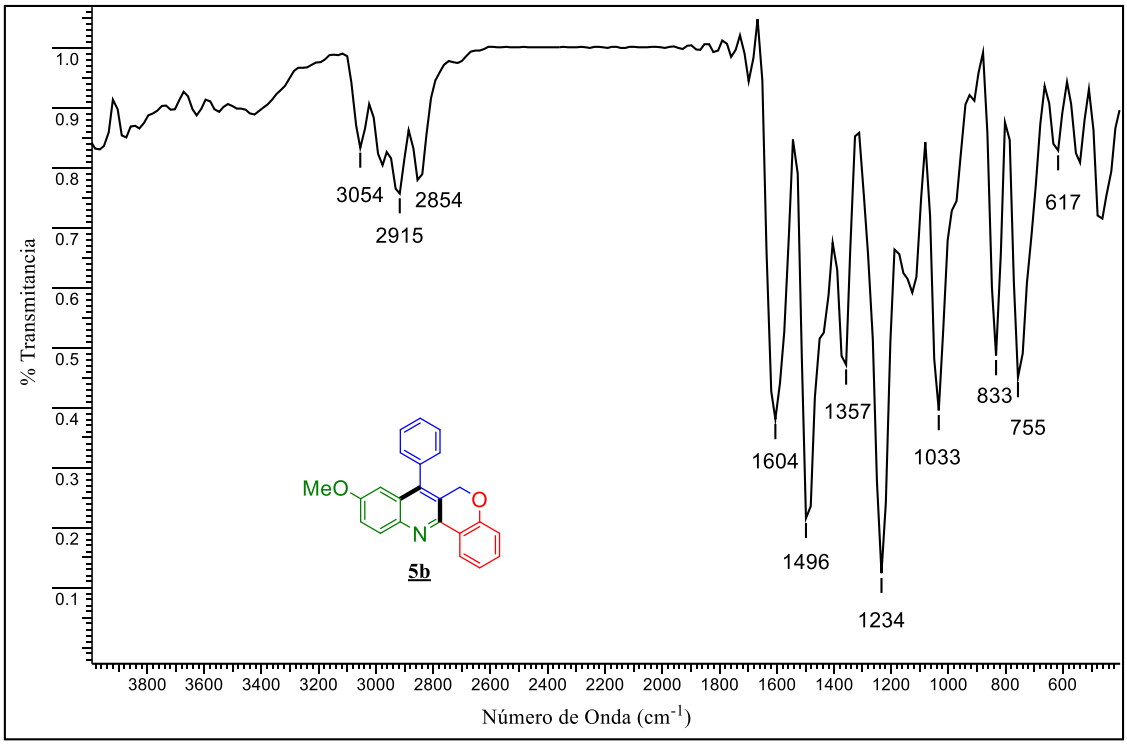
Espectro $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5a**.



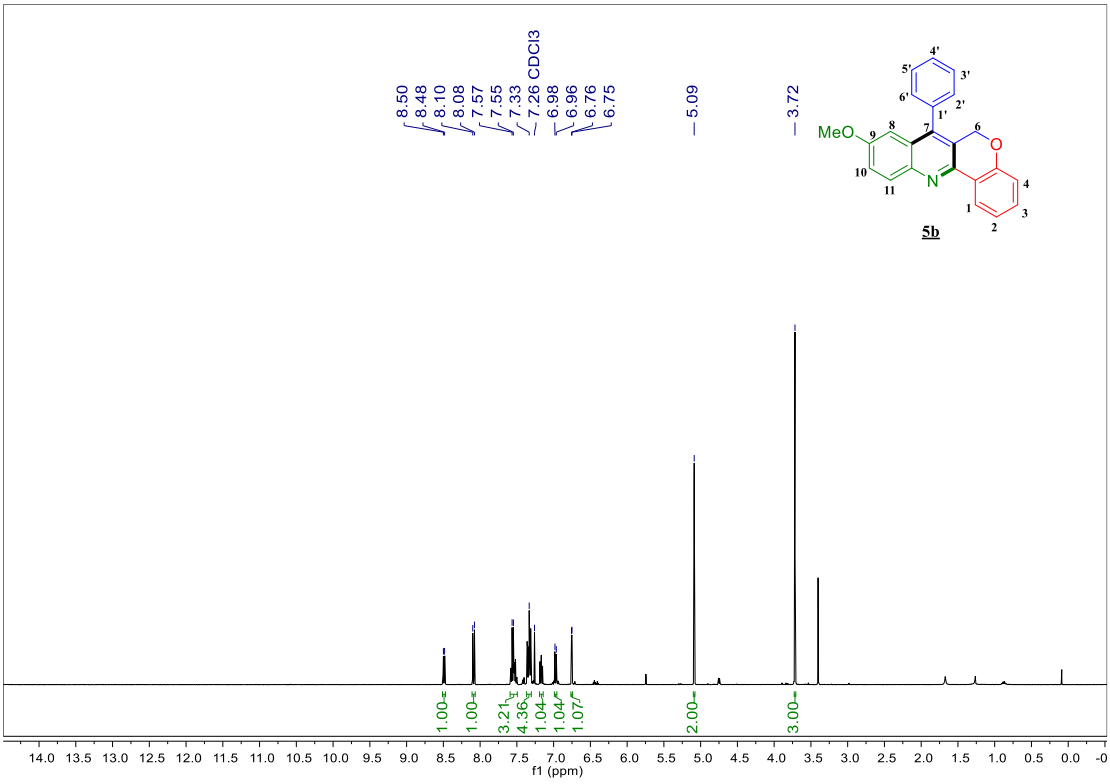

Espectro DEPT-135 ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5a**.



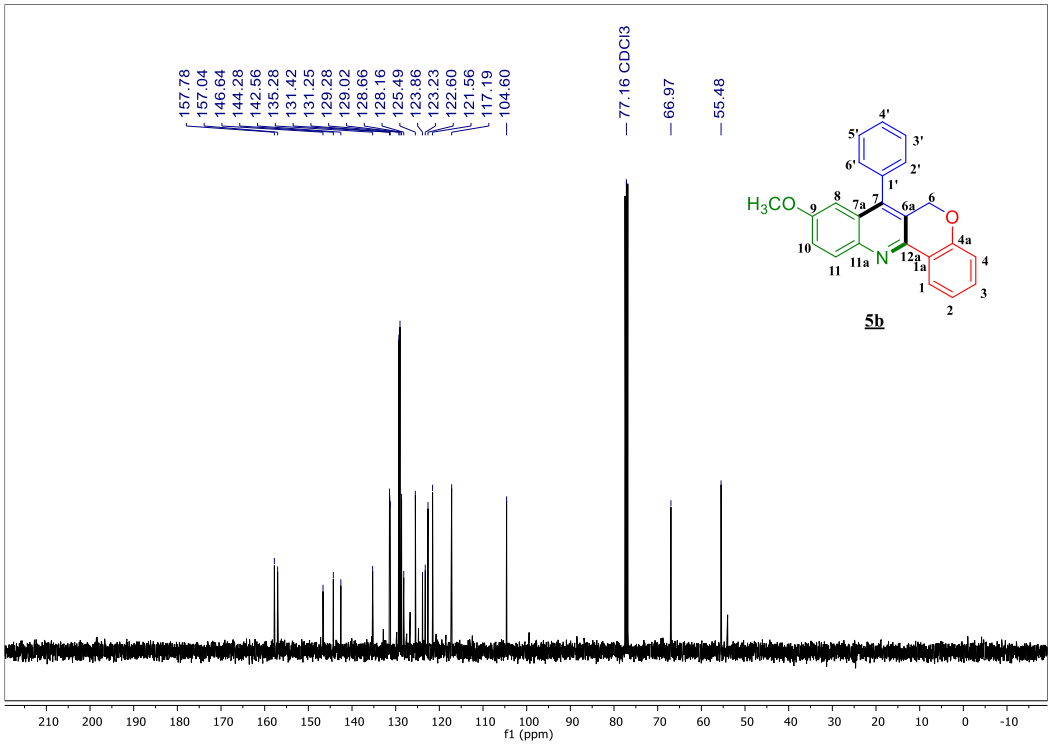
Espectro Infrarrojo de 7-fenil-9-metoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5b**.



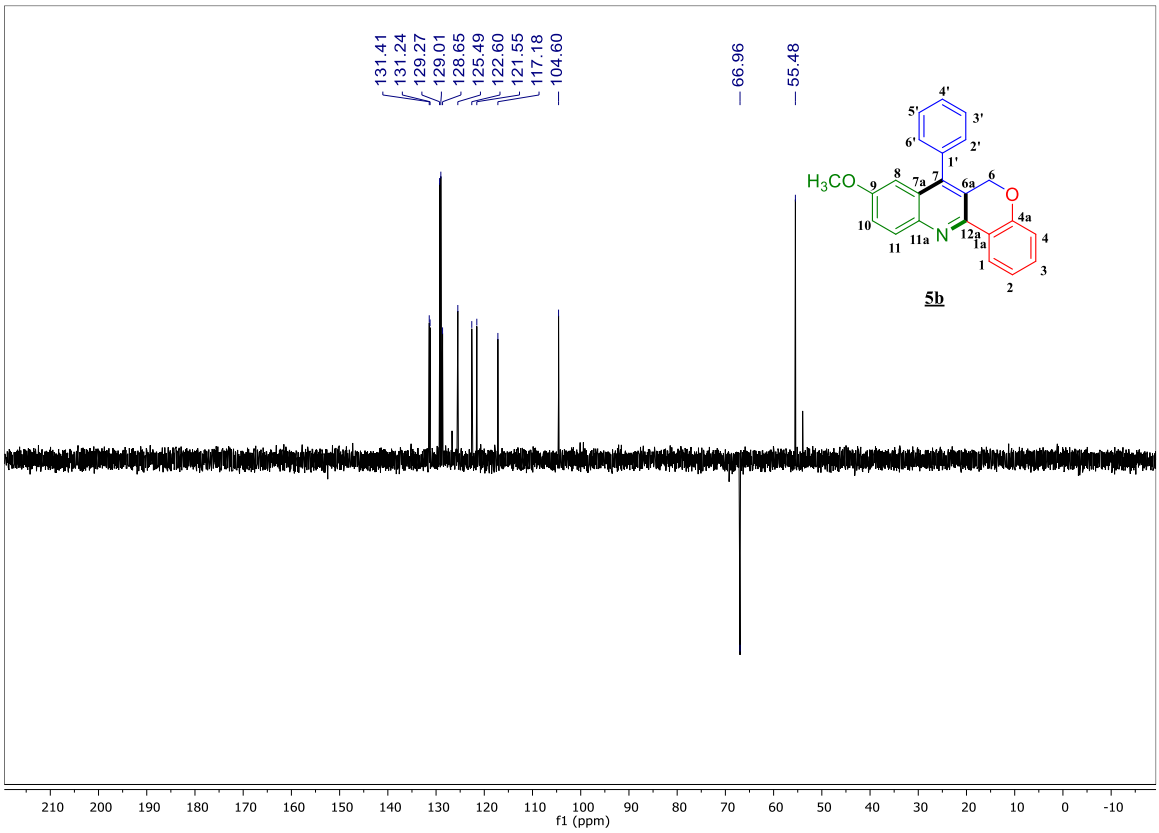

Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 7-fenil-9-metoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5b**.



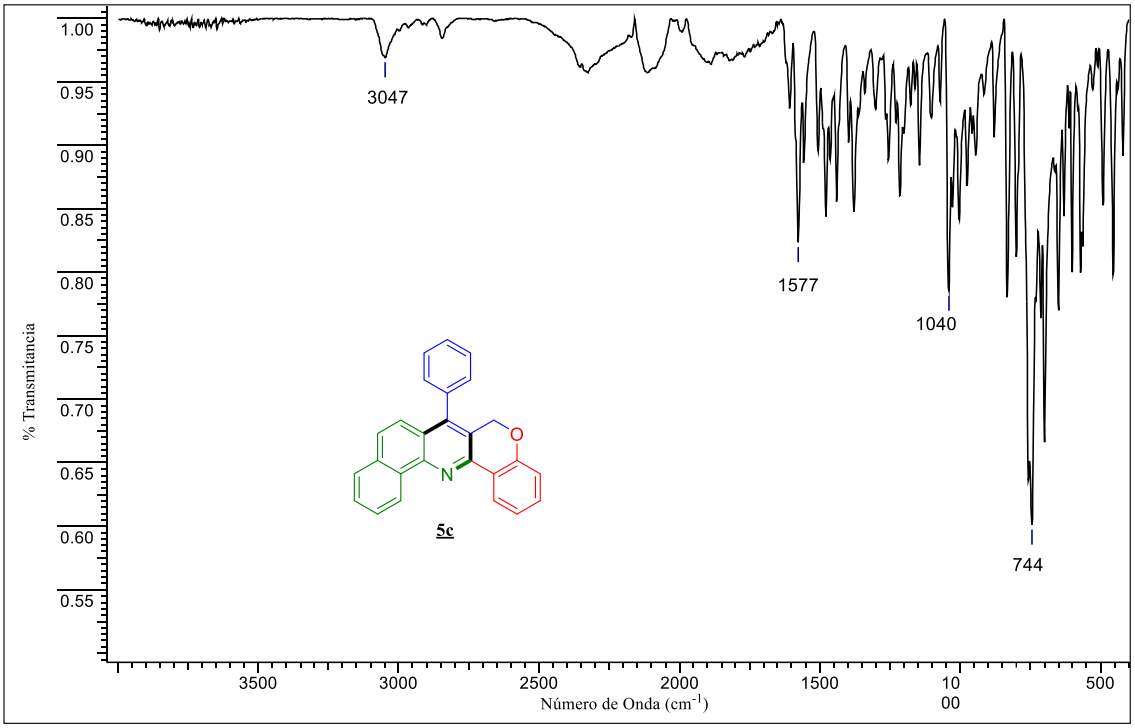
Espectro $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-9-metoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5b**.



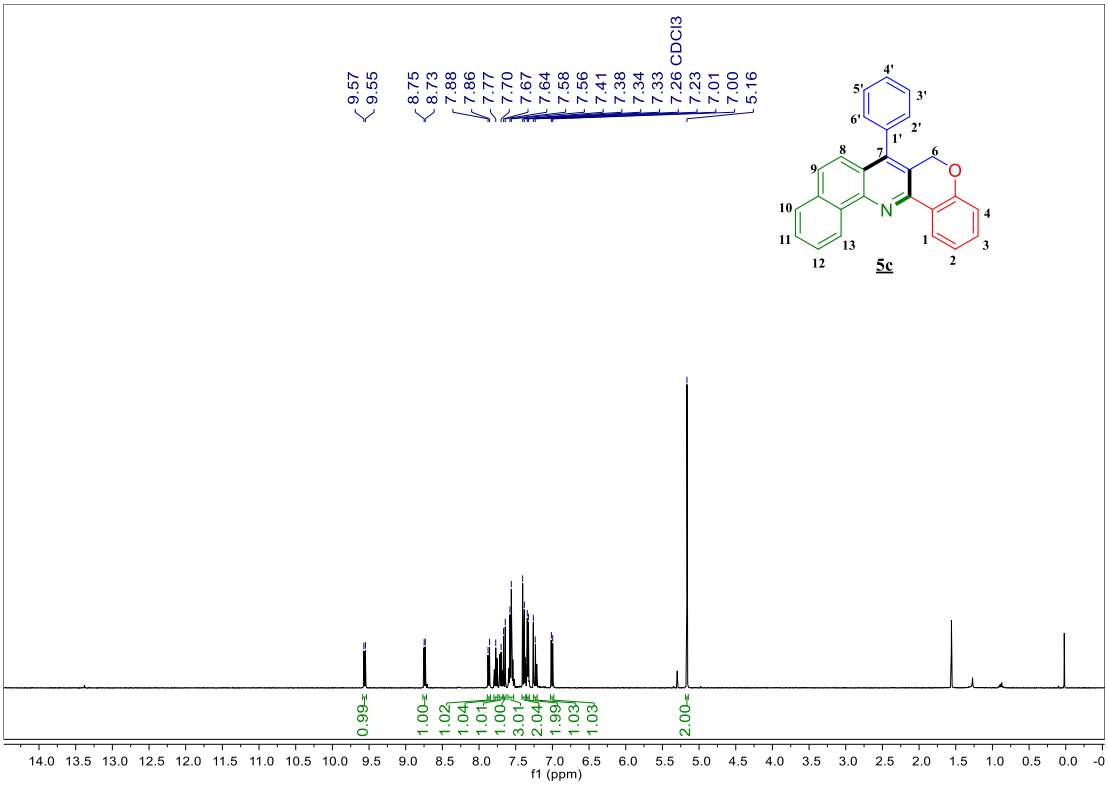

Espectro DEPT-135 ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-9-metoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5b**.



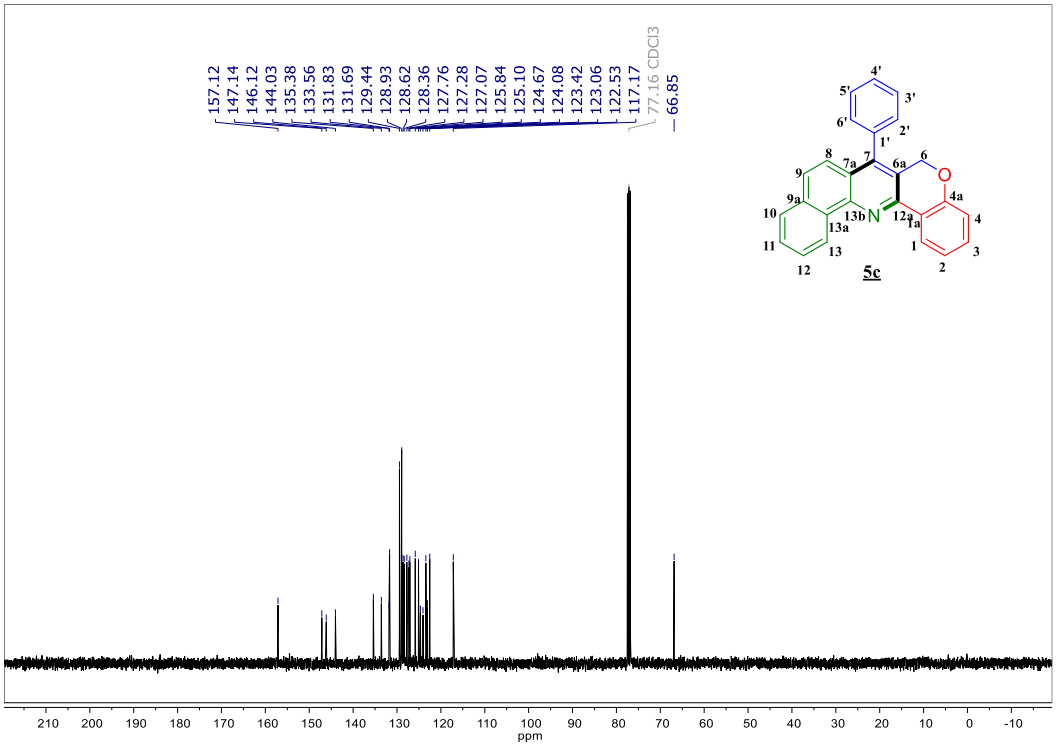
Espectro Infrarrojo de 7-fenil-6*H*-benzo[*h*]cromeno[4,3-*b*]quinolina **5c**.



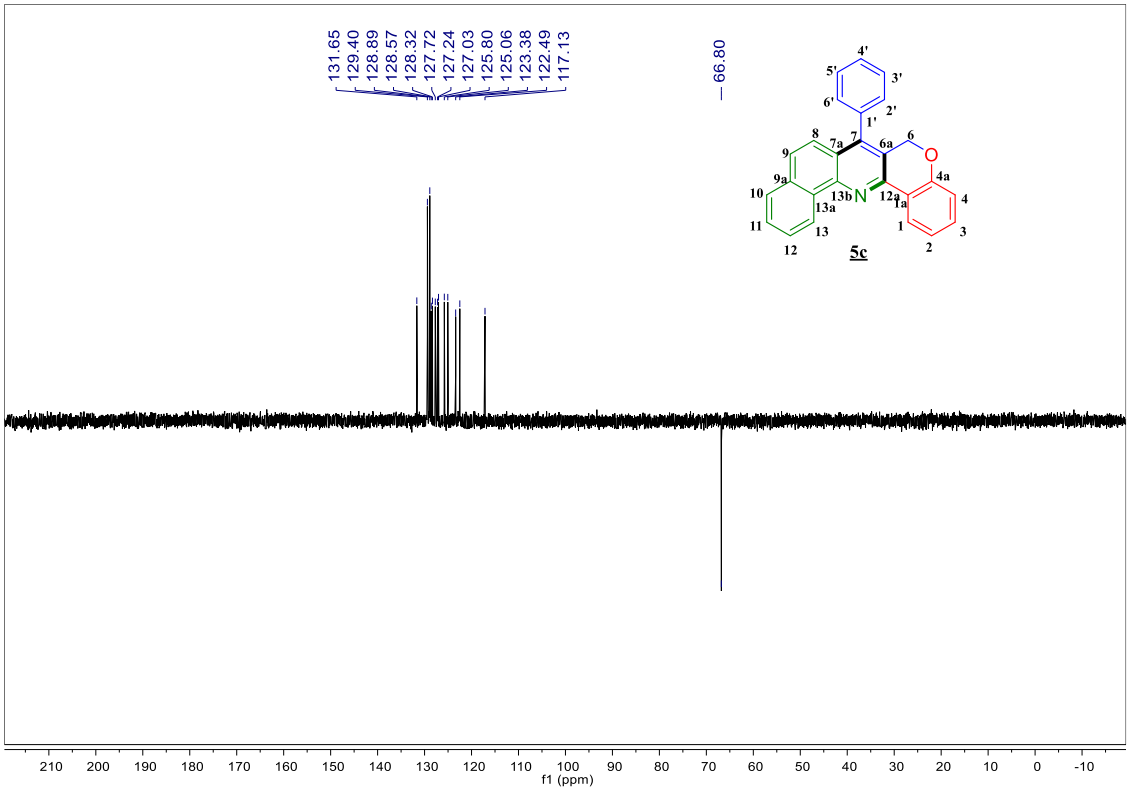

Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 7-fenil-6*H*-benzo[*h*]cromeno[4,3-*b*]quinolina **5c**.



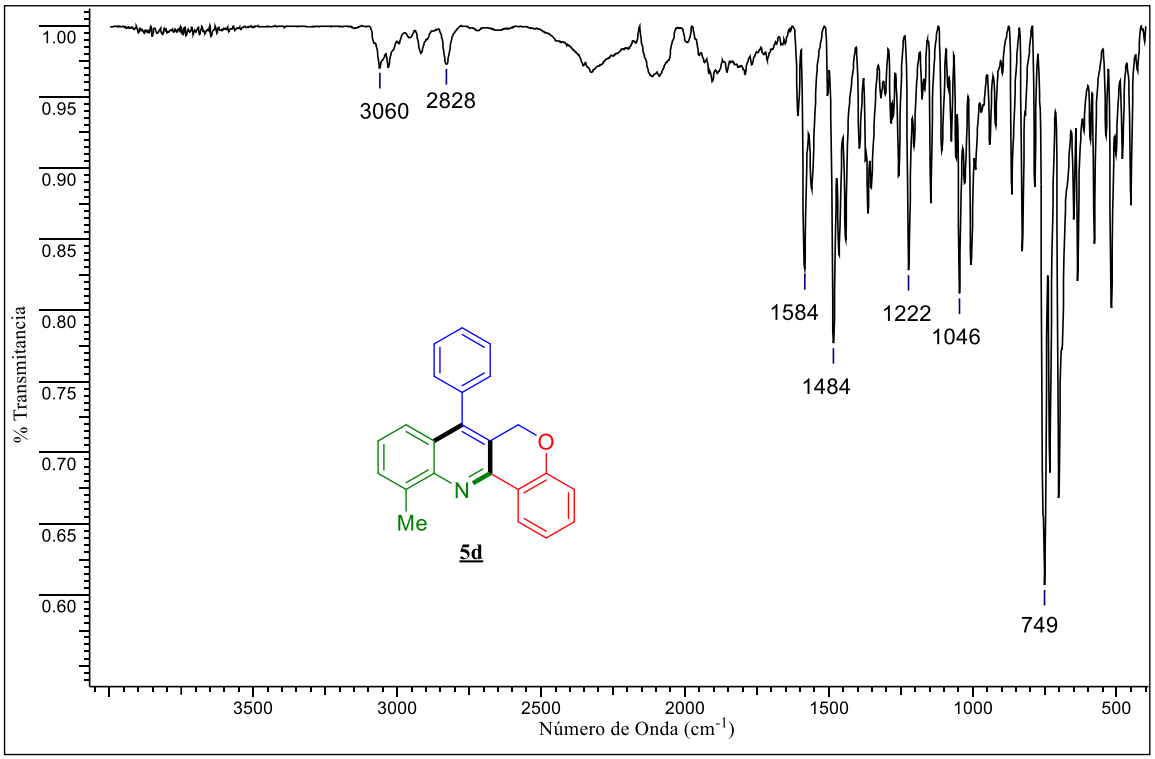
Espectro $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-6*H*-benzo[*h*]cromeno[4,3-*b*]quinolina **5c**.



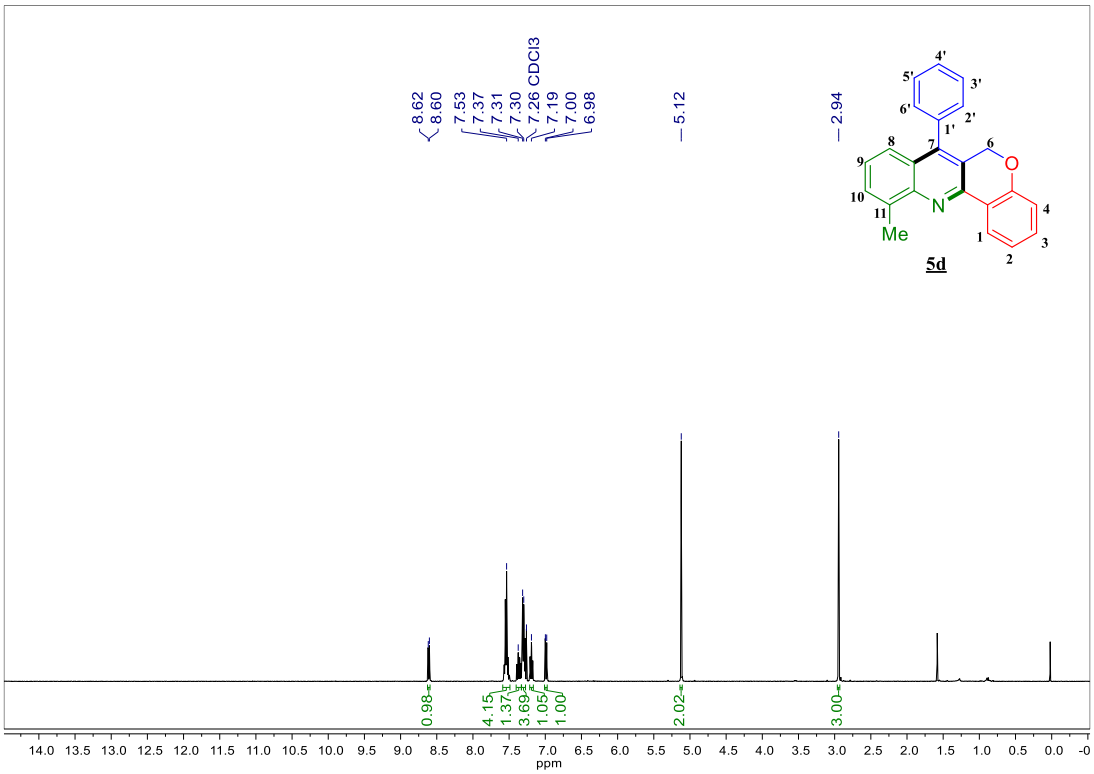

Espectro DEPT-135 ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-6*H*-benzo[*h*]cromeno[4,3-*b*]quinolina **5c**.



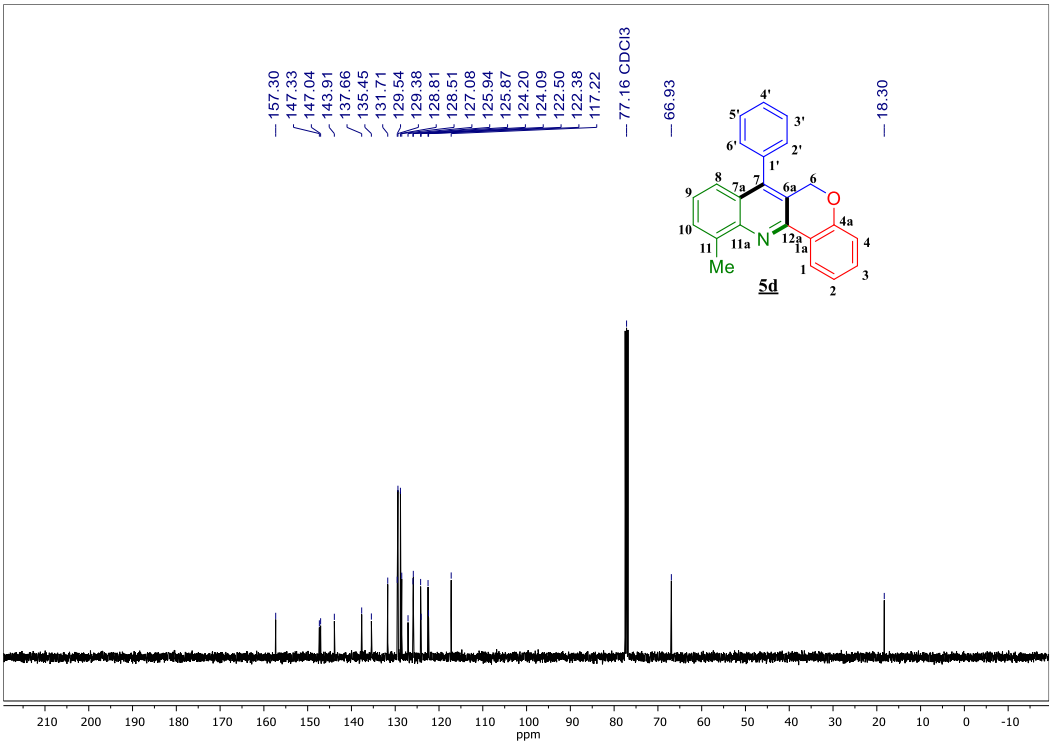
Espectro Infrarrojo de 7-fenil-11-metil-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5d**.



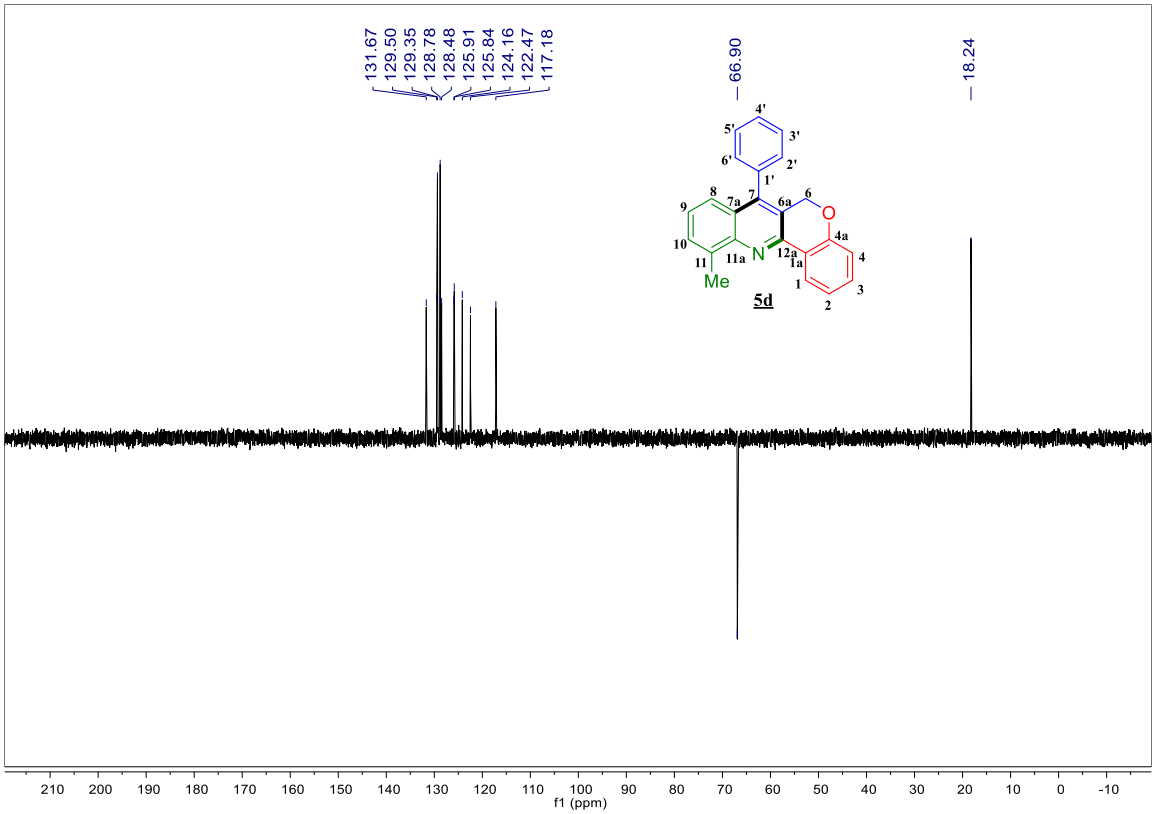

Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 7-fenil-11-metil-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5d**.



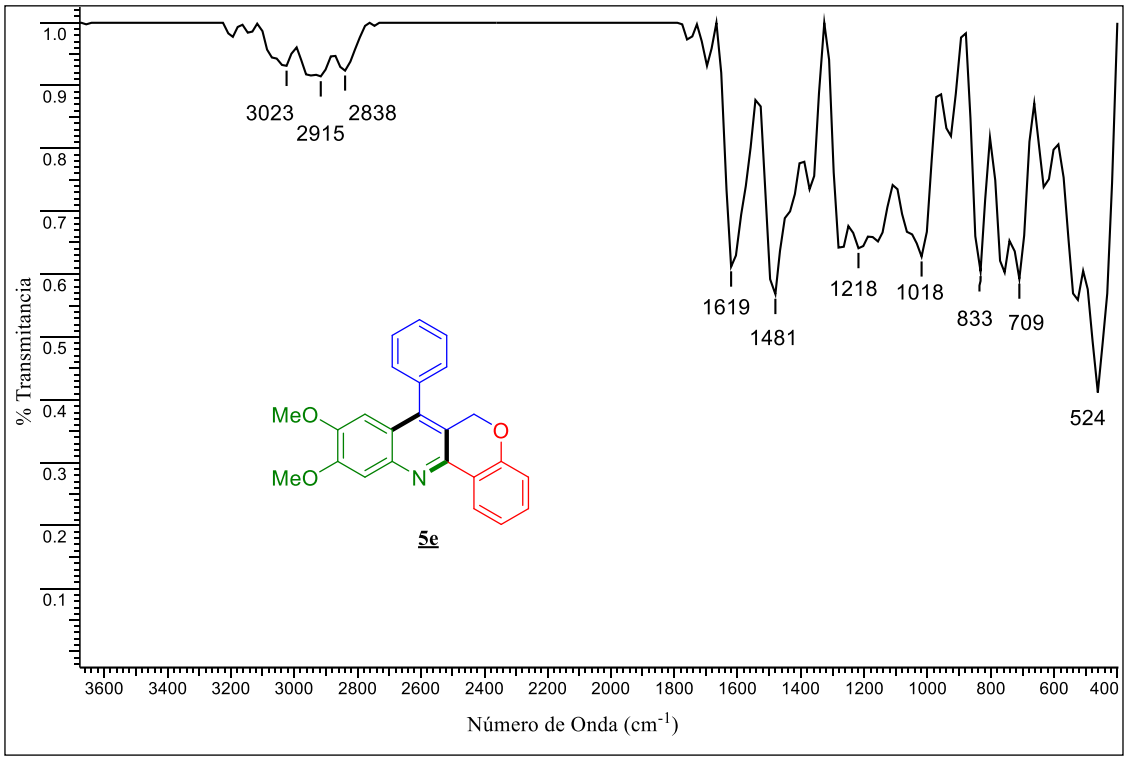
Espectro $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-11-metil-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5d**.



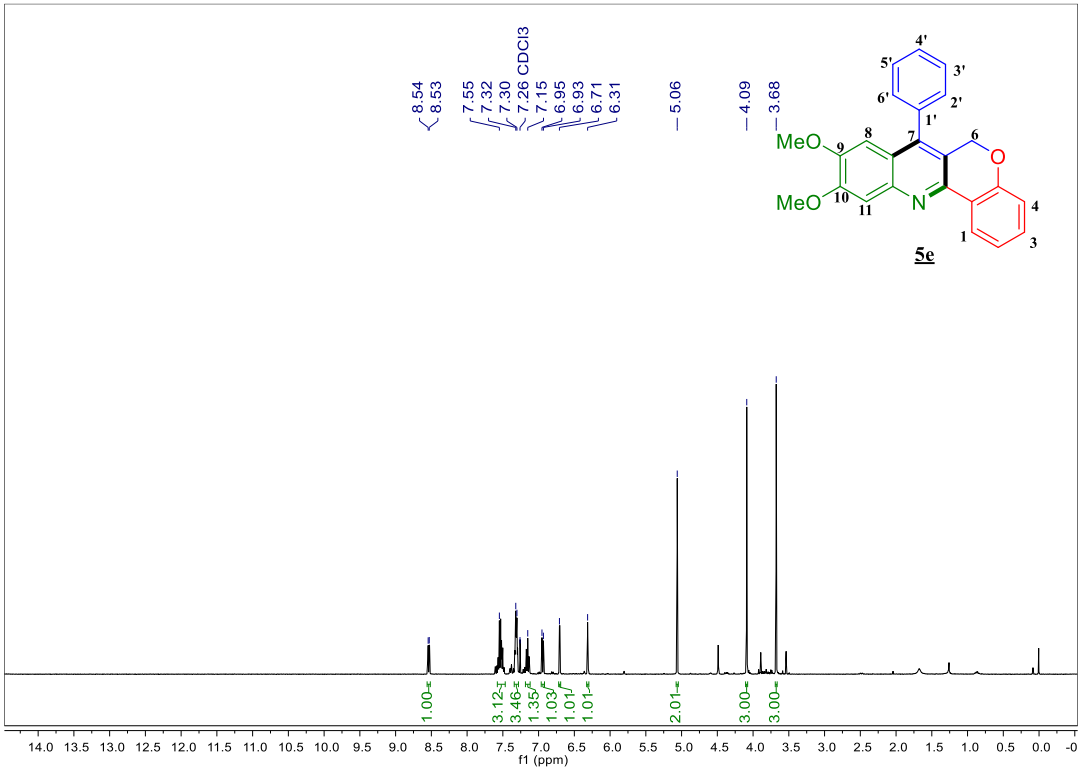

Espectro DEPT-135 ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-11-metil-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5d**.



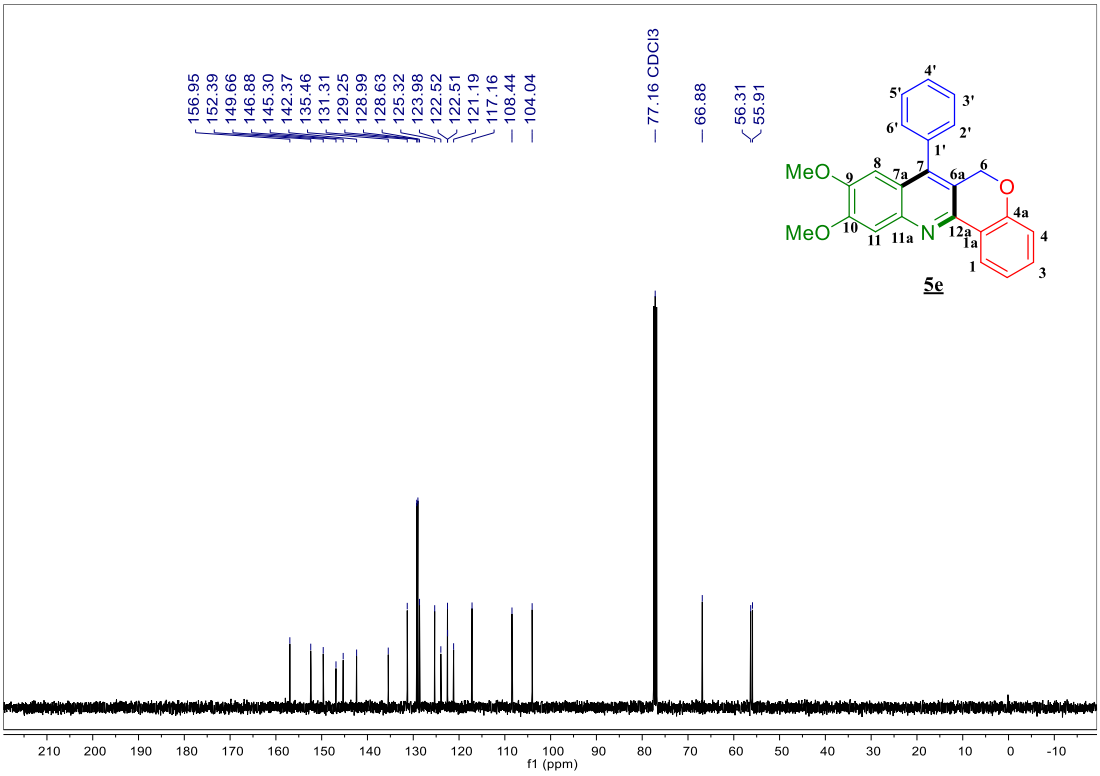
Espectro Infrarrojo de 7-fenil-9,10-dimetoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5e**.



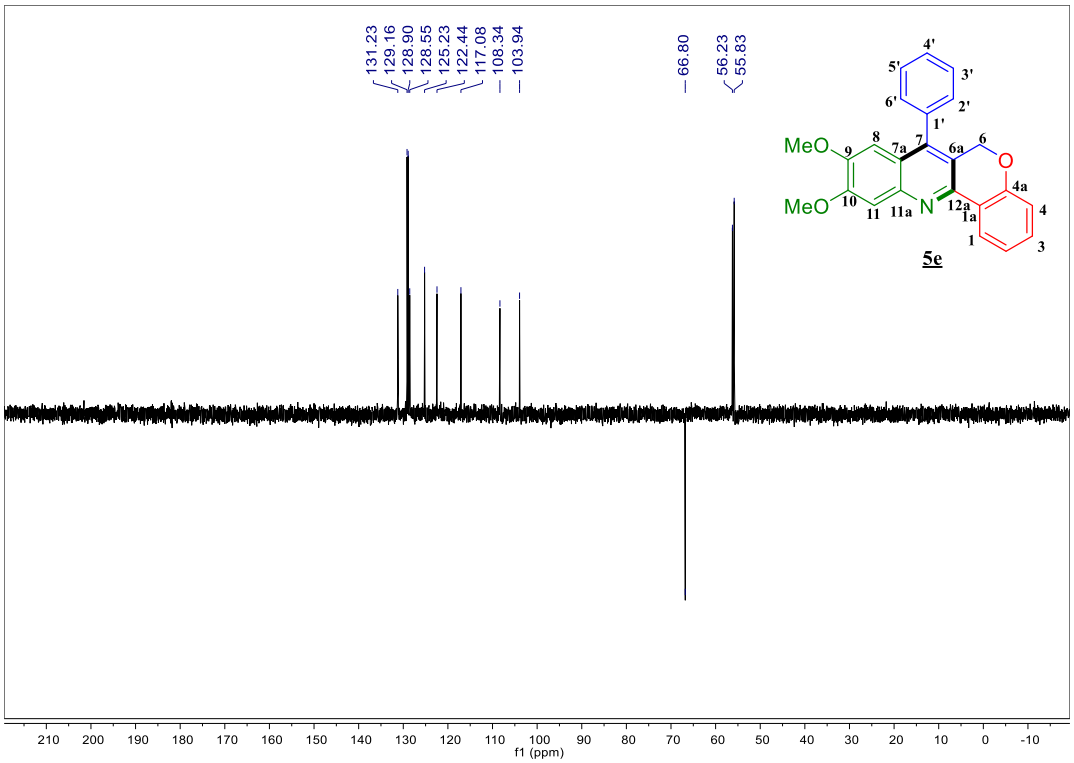

Espectro $^{1}H$ RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 7-fenil-9,10-dimetoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5e**.



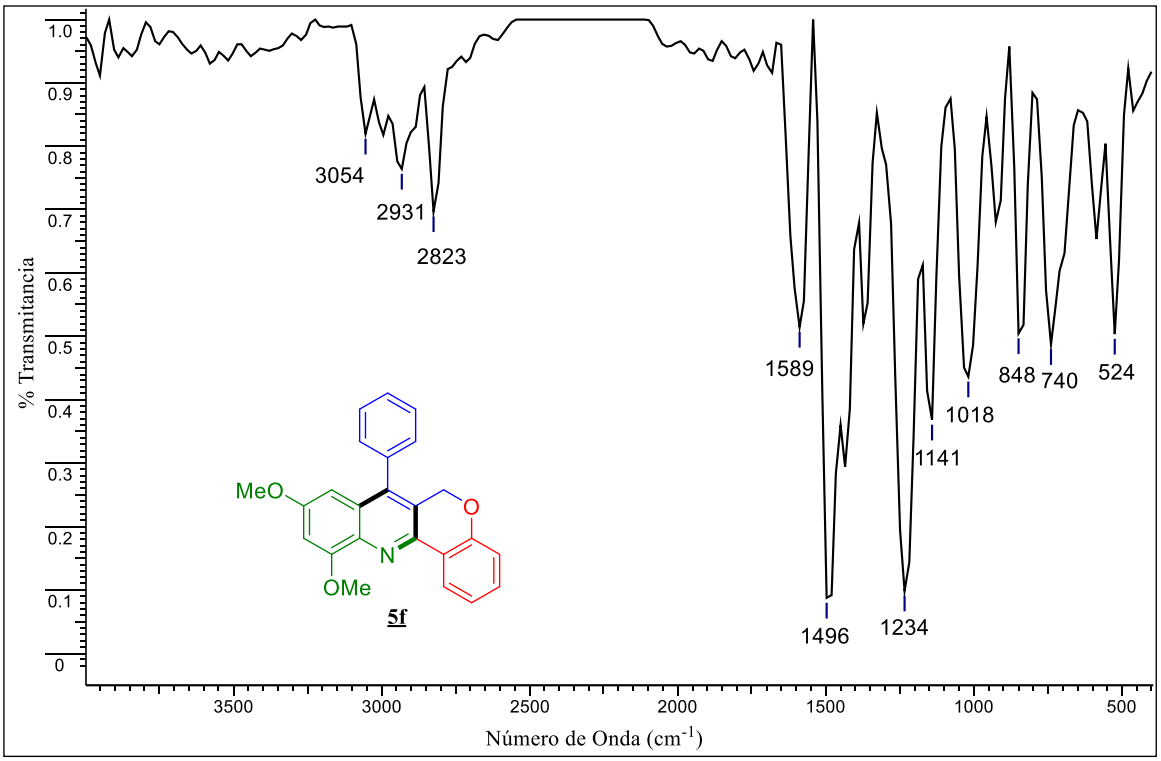
Espectro $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-9,10-dimetoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5e**.



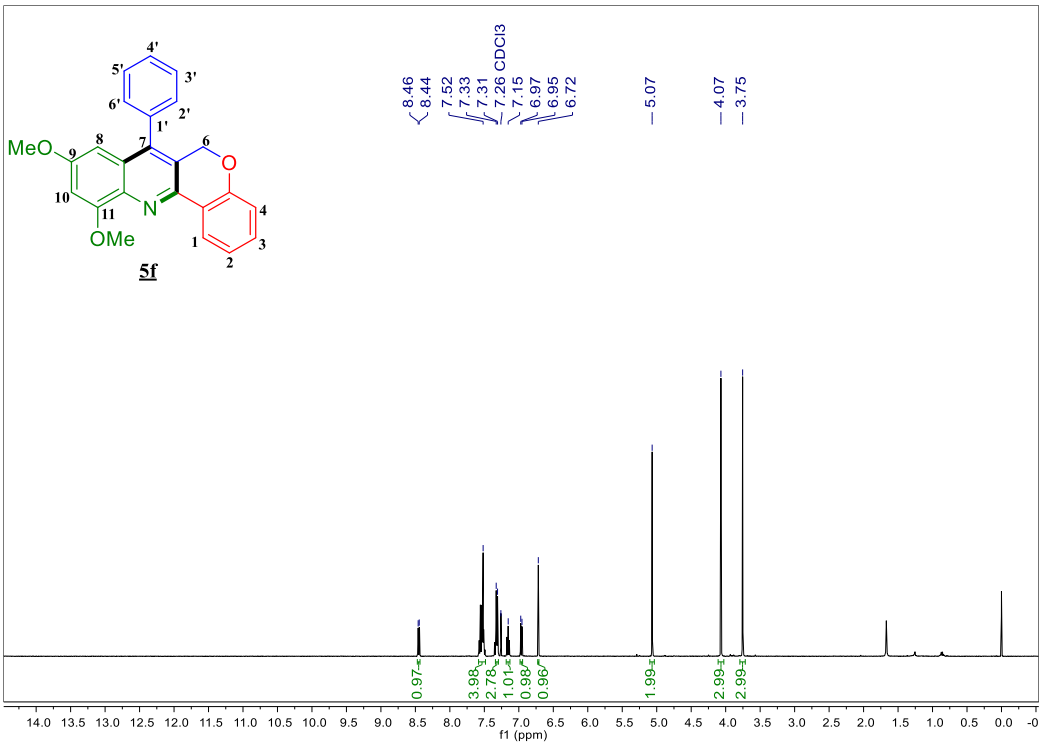

Espectro DEPT-135 ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-9,10-dimetoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5e**.



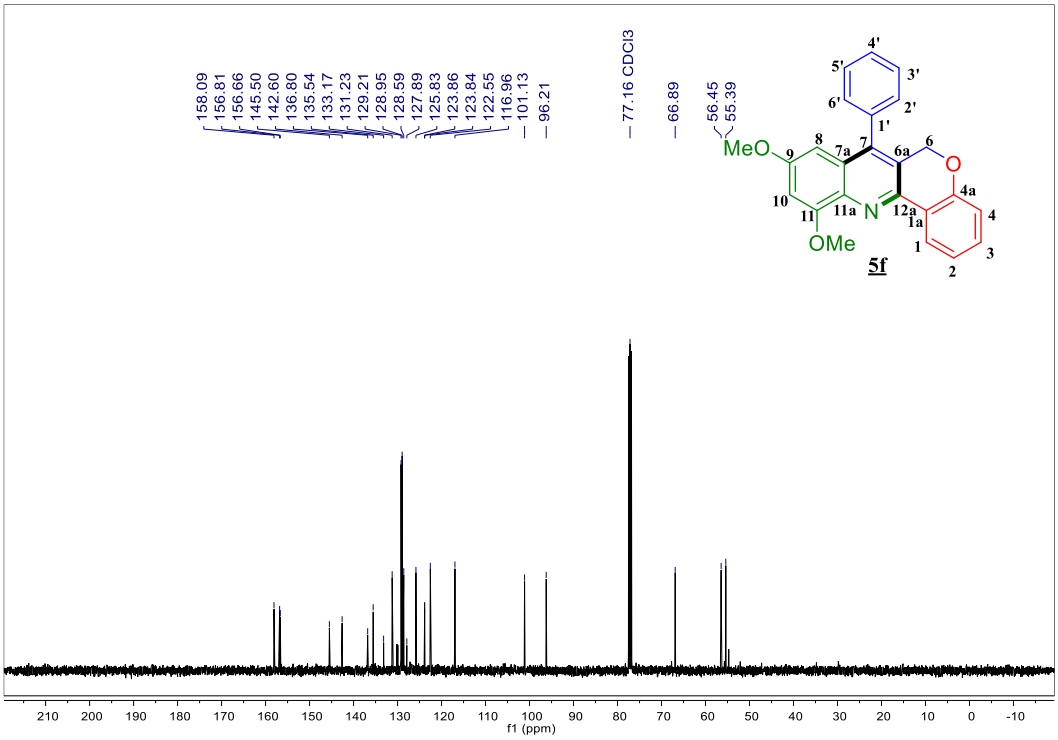
Espectro Infrarrojo de 7-fenil-9,11-dimetoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5f**.



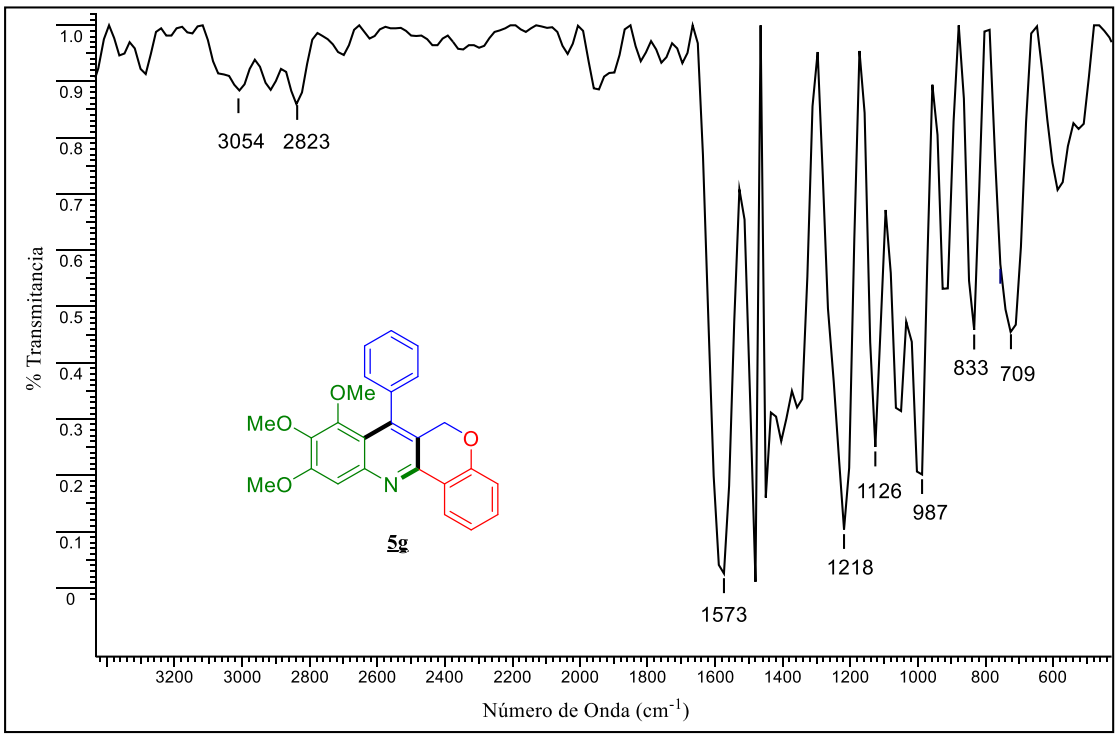

Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 7-fenil-9,11-dimetoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5f**.



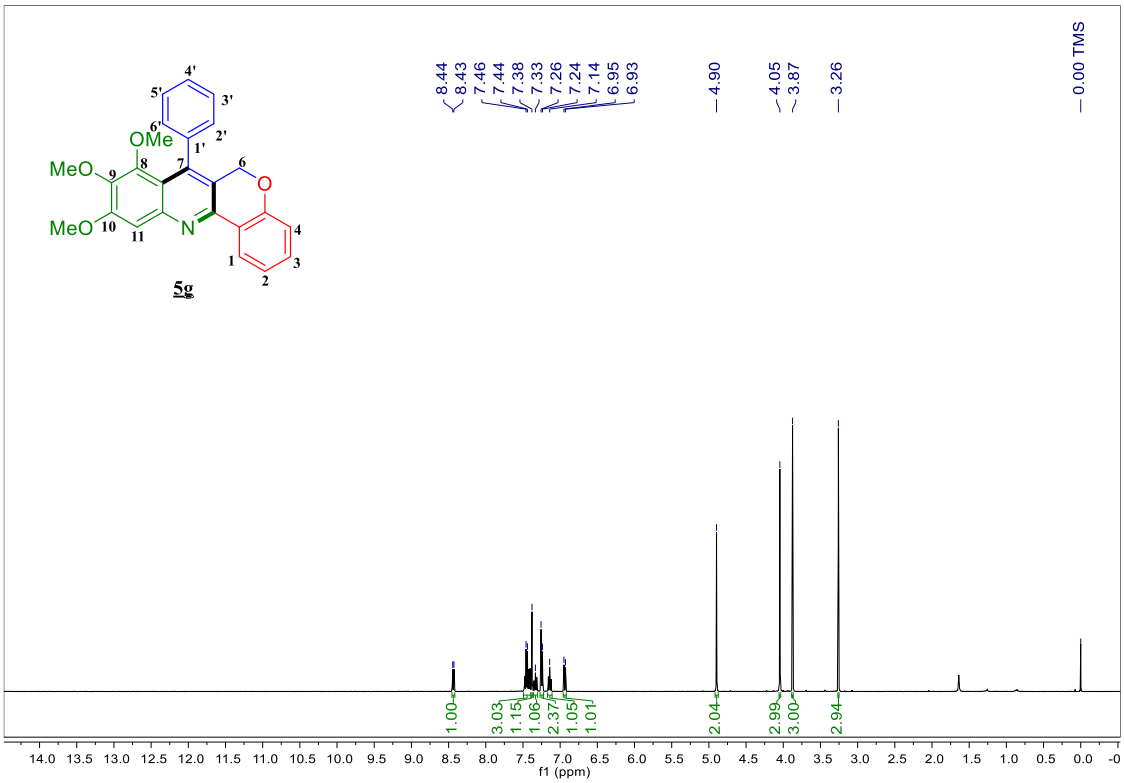
Espectro $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-9,11-dimetoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5f**.



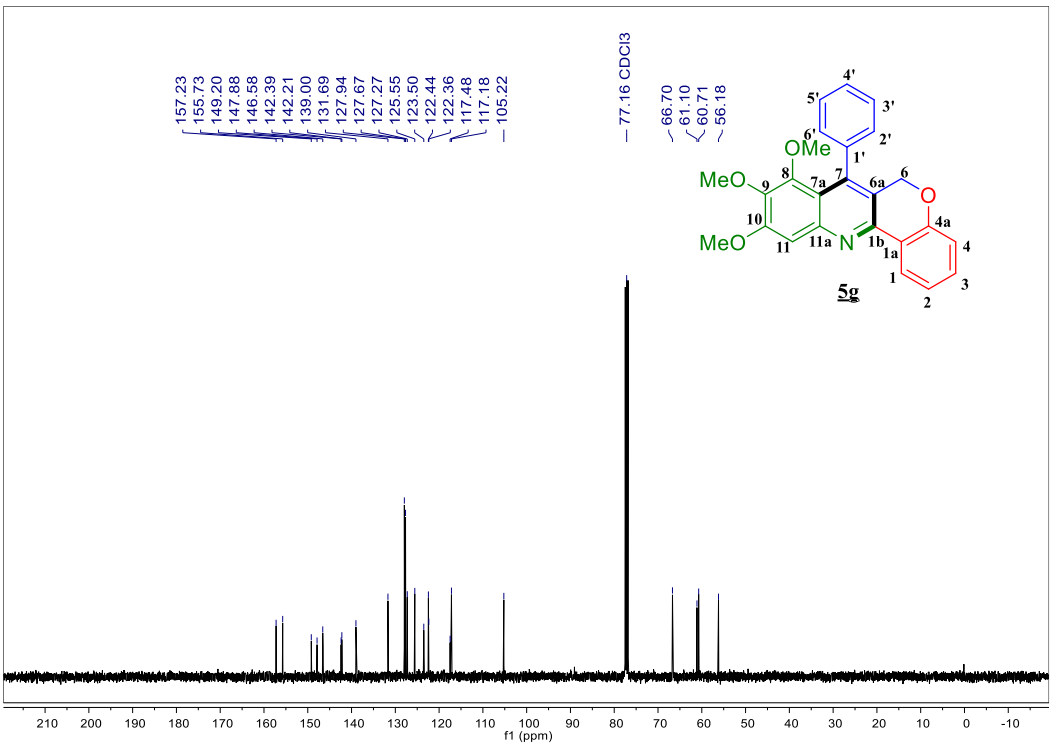

Espectro Infrarrojo de 7-fenil-8,9,10-trimetoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5g**.



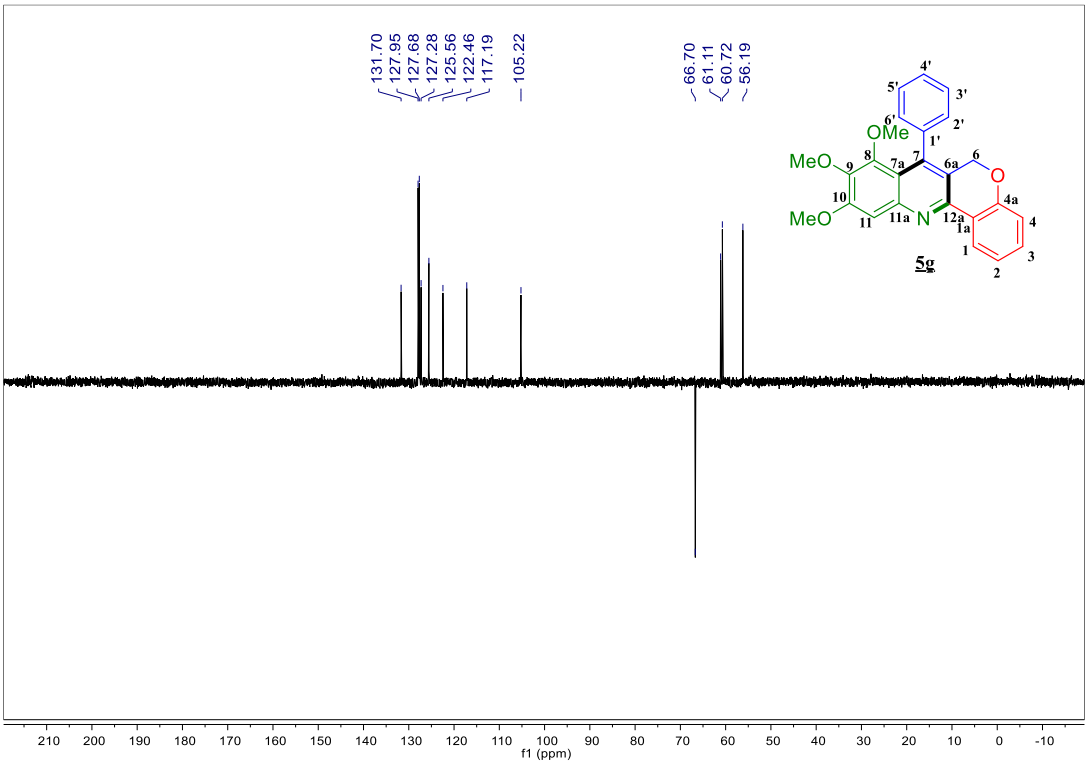
Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 7-fenil-8,9,10-trimetoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5g**.



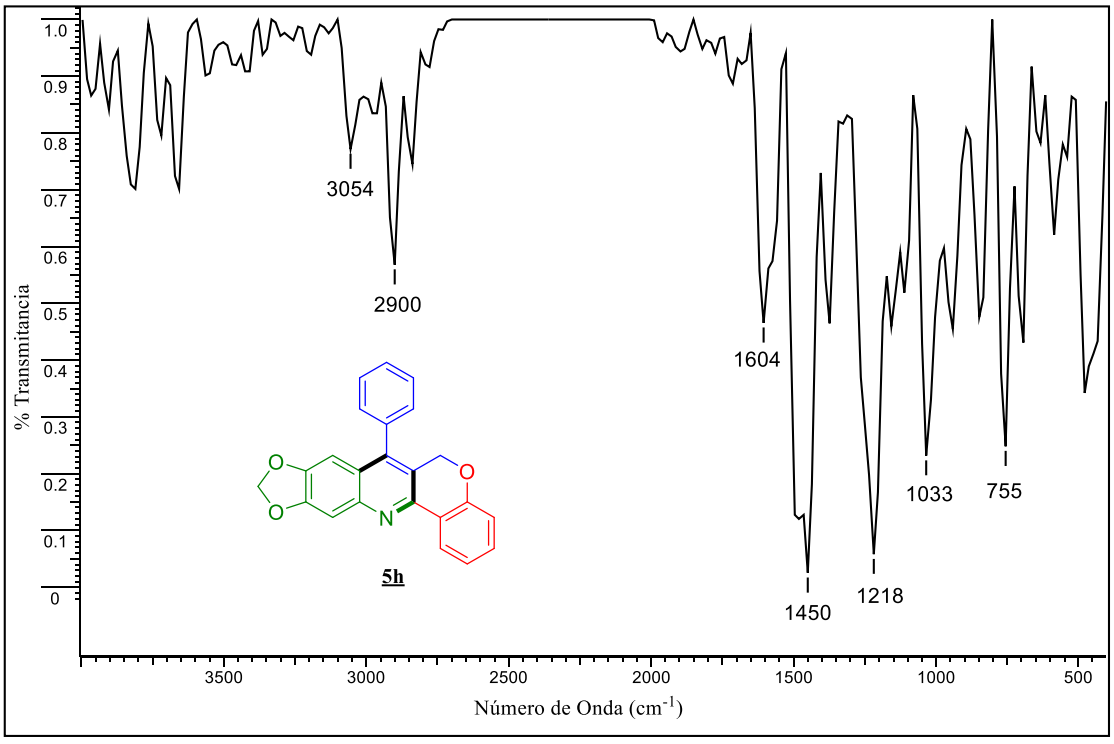

Espectro $^{13}$C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-8,9,10-trimetoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5g**.



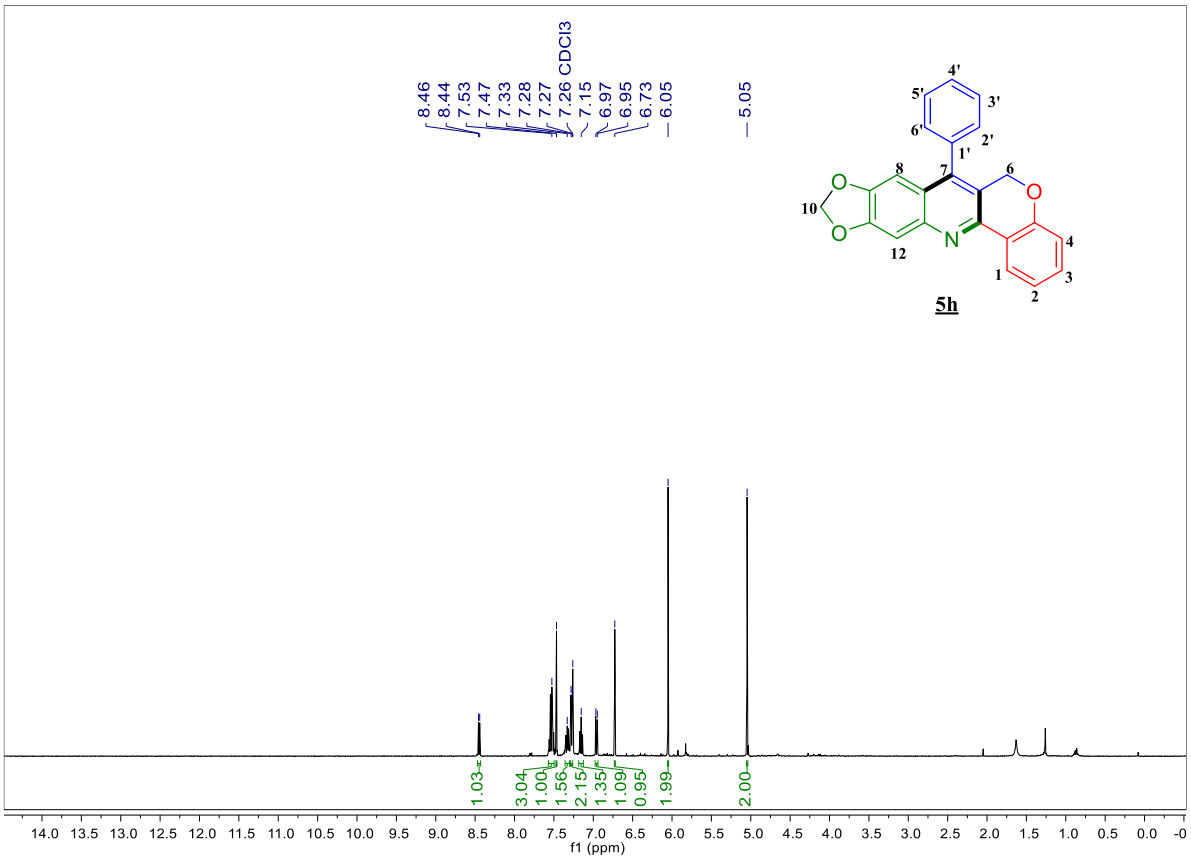
Espectro DEPT-135 ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-8,9,10-trimetoxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5g**.



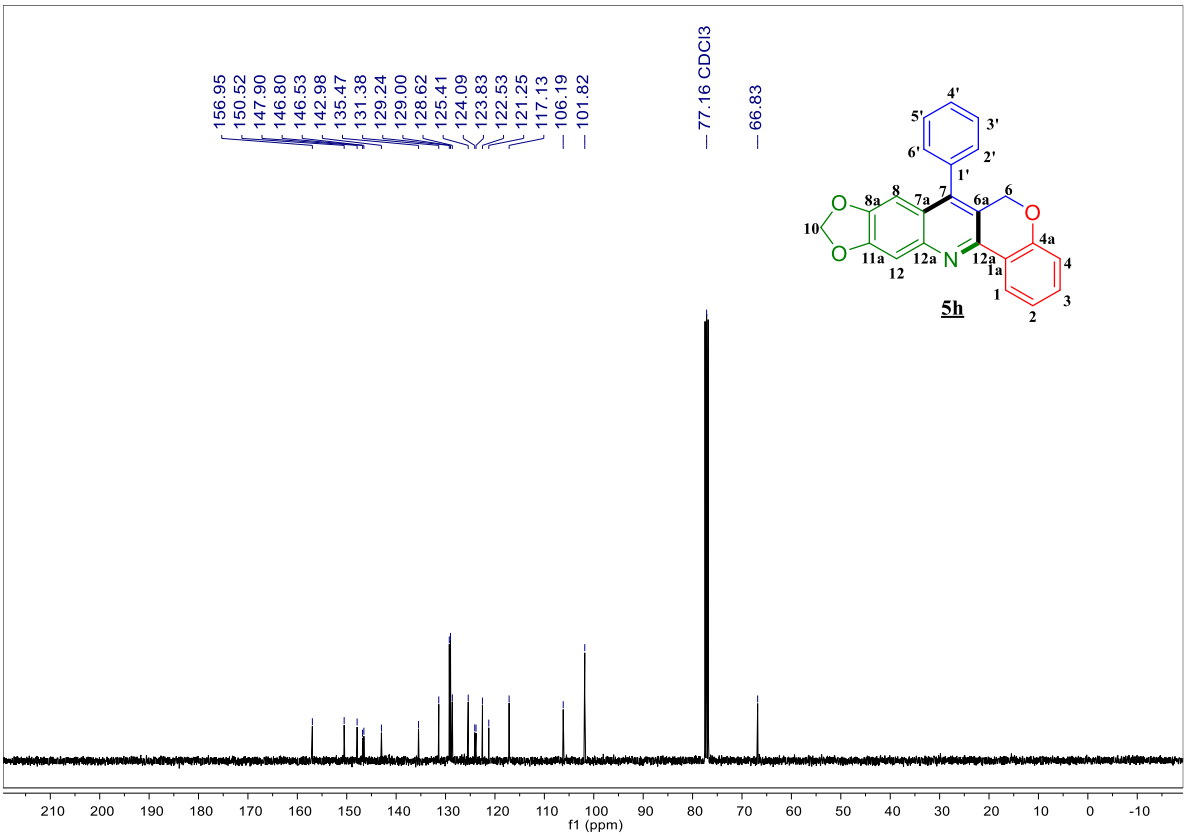

Espectro Infrarrojo de 7-fenil-9,10-metilendioxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5h**.



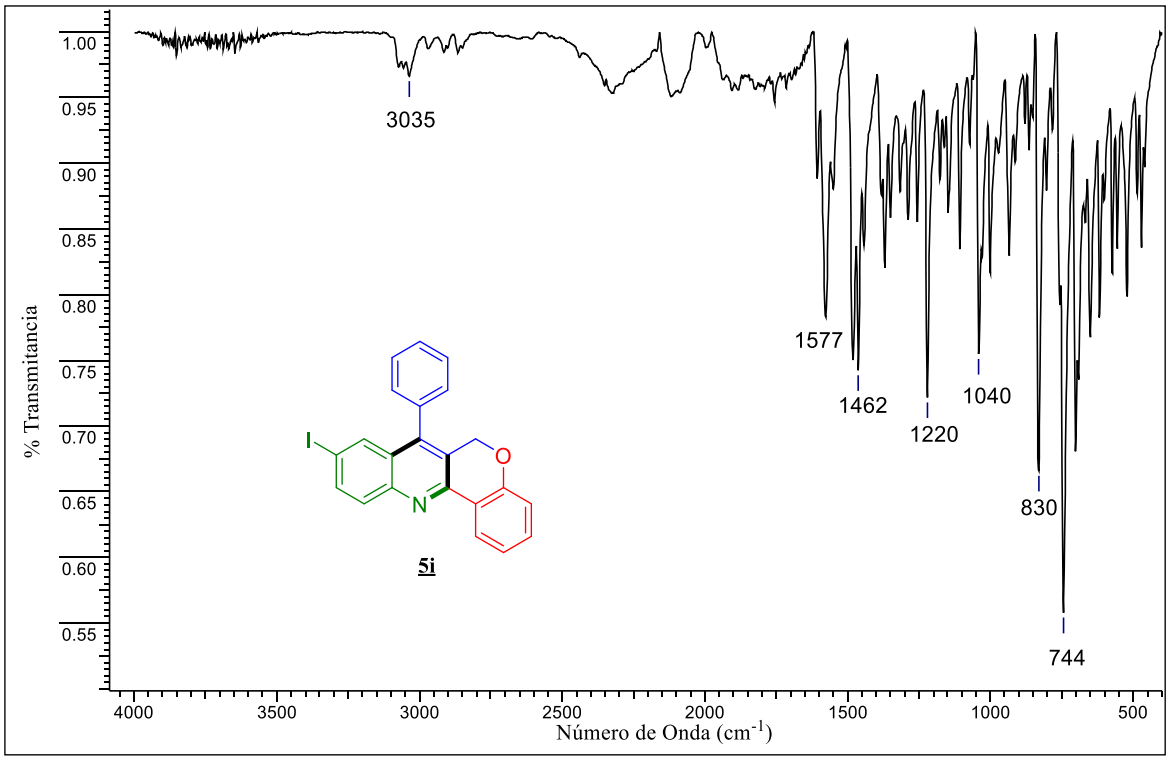
Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 7-fenil-9,10-metilendioxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5h**.



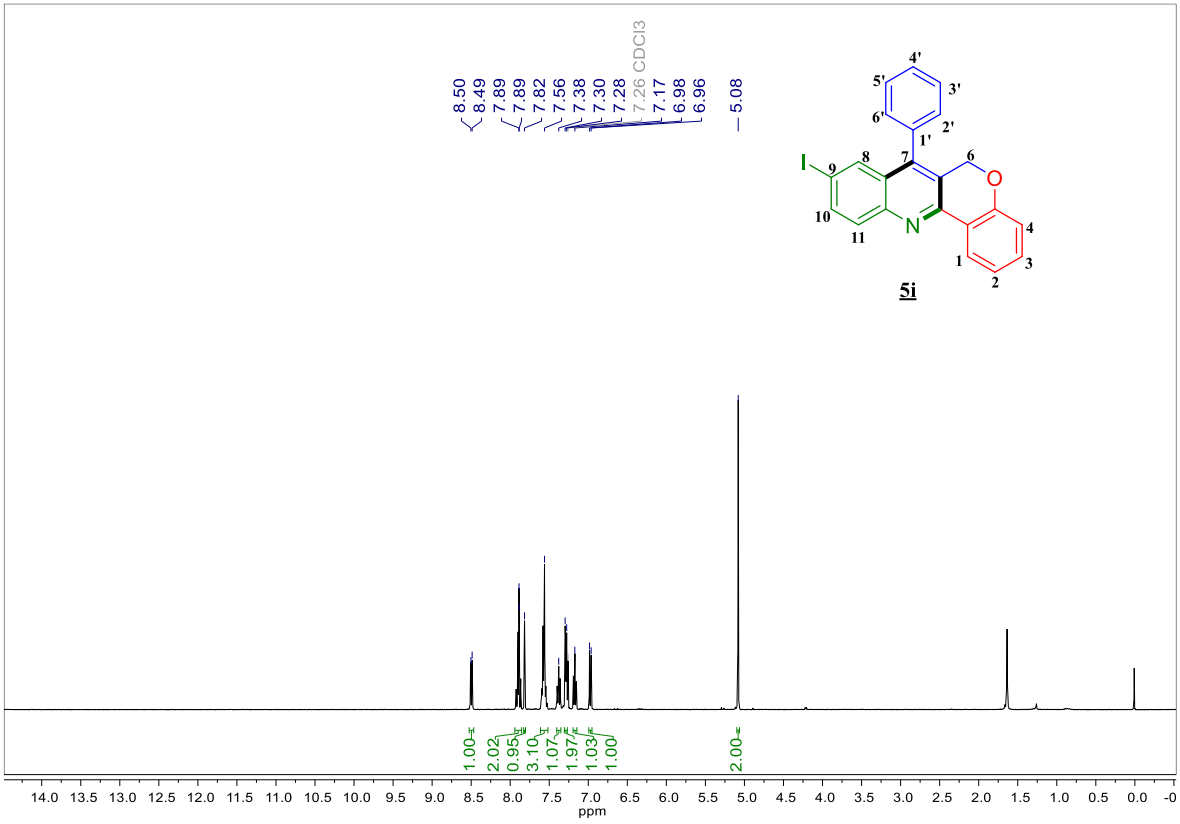
Espectro $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fennil-9,10-metilendioxi-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5h**.



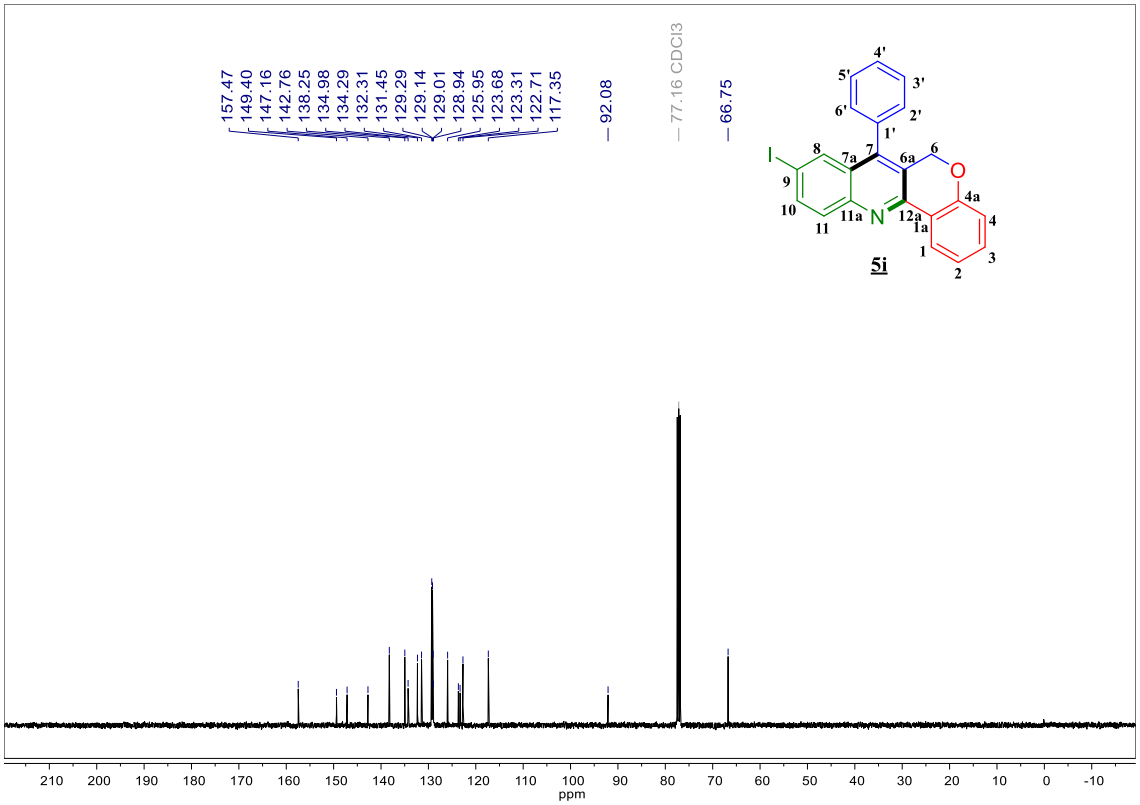
Espectro infrarrojo de 7-fenil-9-iodo-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5i**.



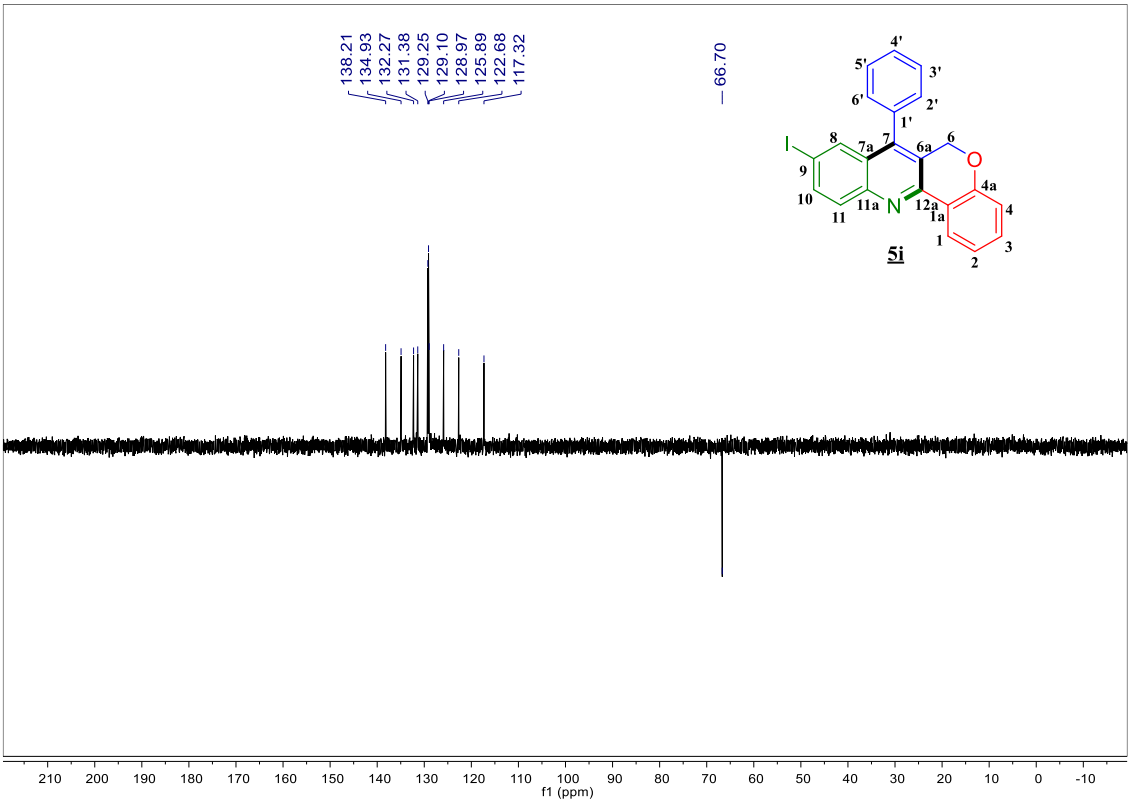

Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 7-fenil-9-iodo-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5i**.



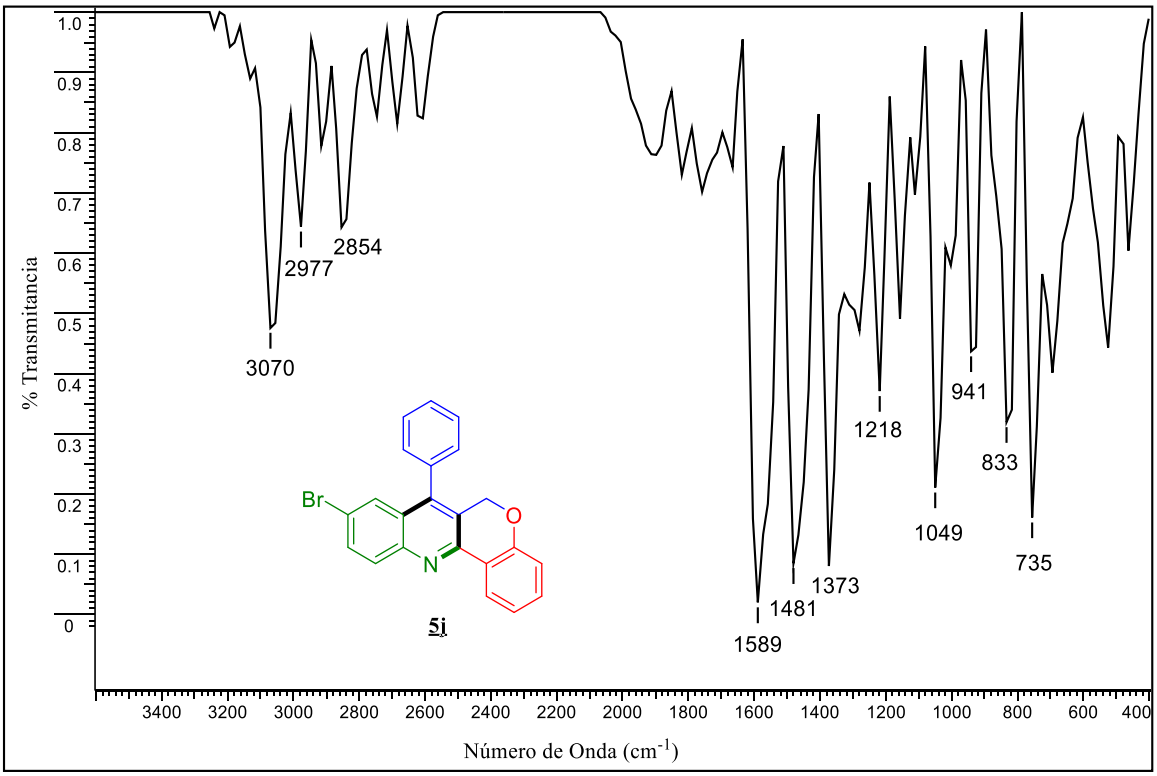
Espectro $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-9-iodo-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5i**.



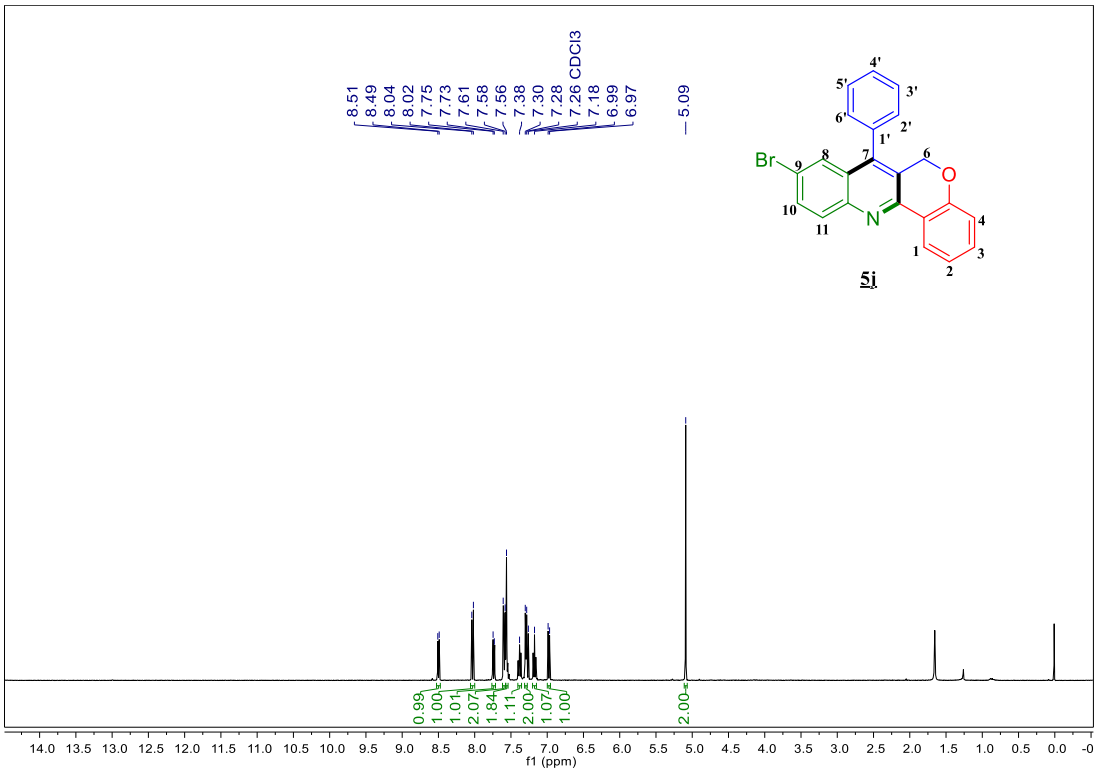

Espectro DEPT-135 ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-9-iodo-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5i**.



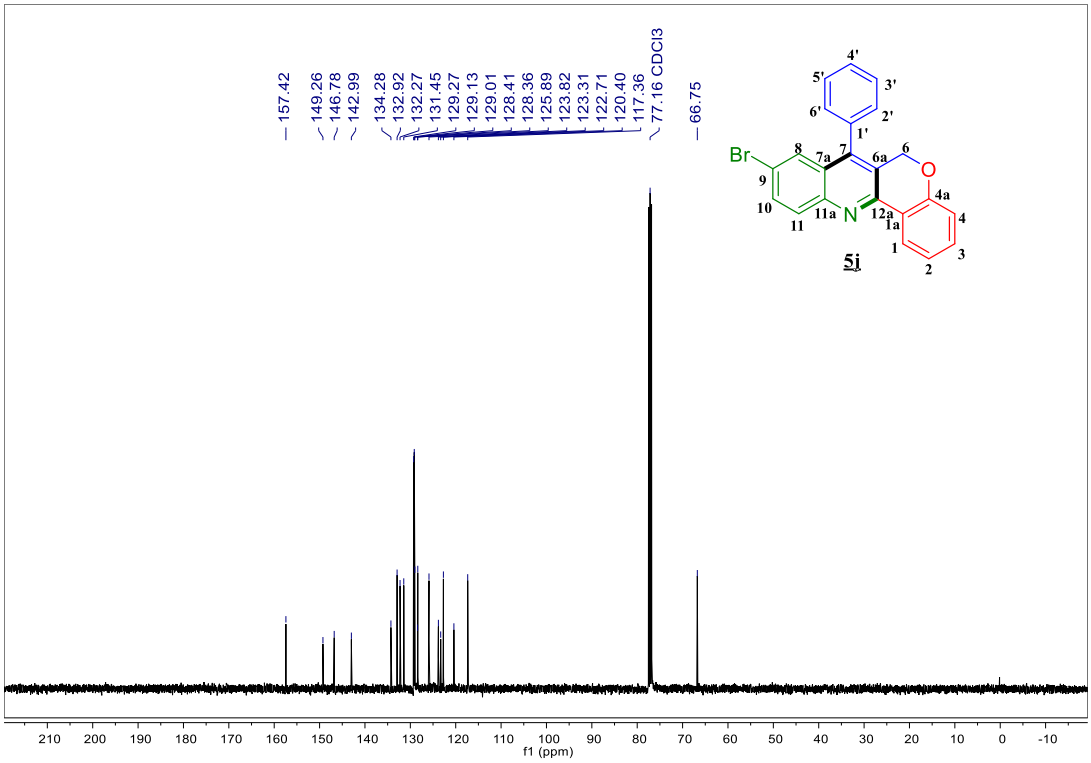
Espectro infrarrojo de 7-fenil-9-bromo-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5j**.



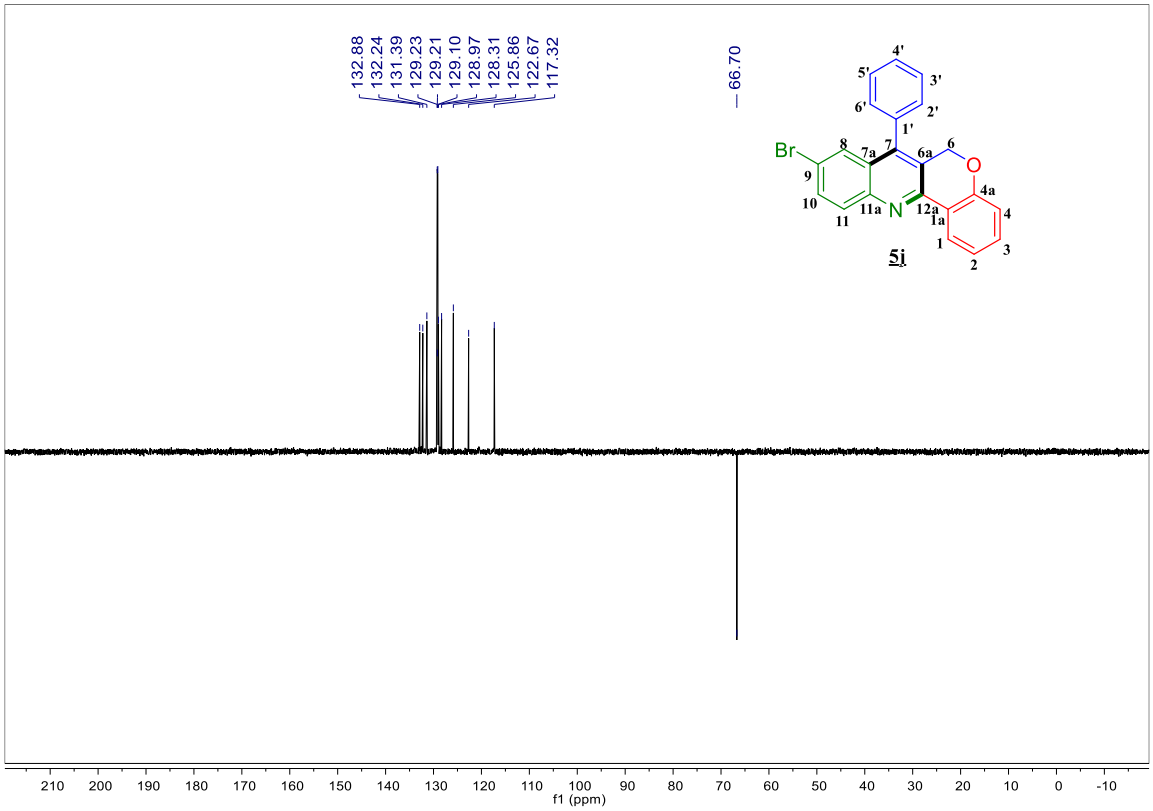

Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 7-fenil-9-bromo-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5j**.



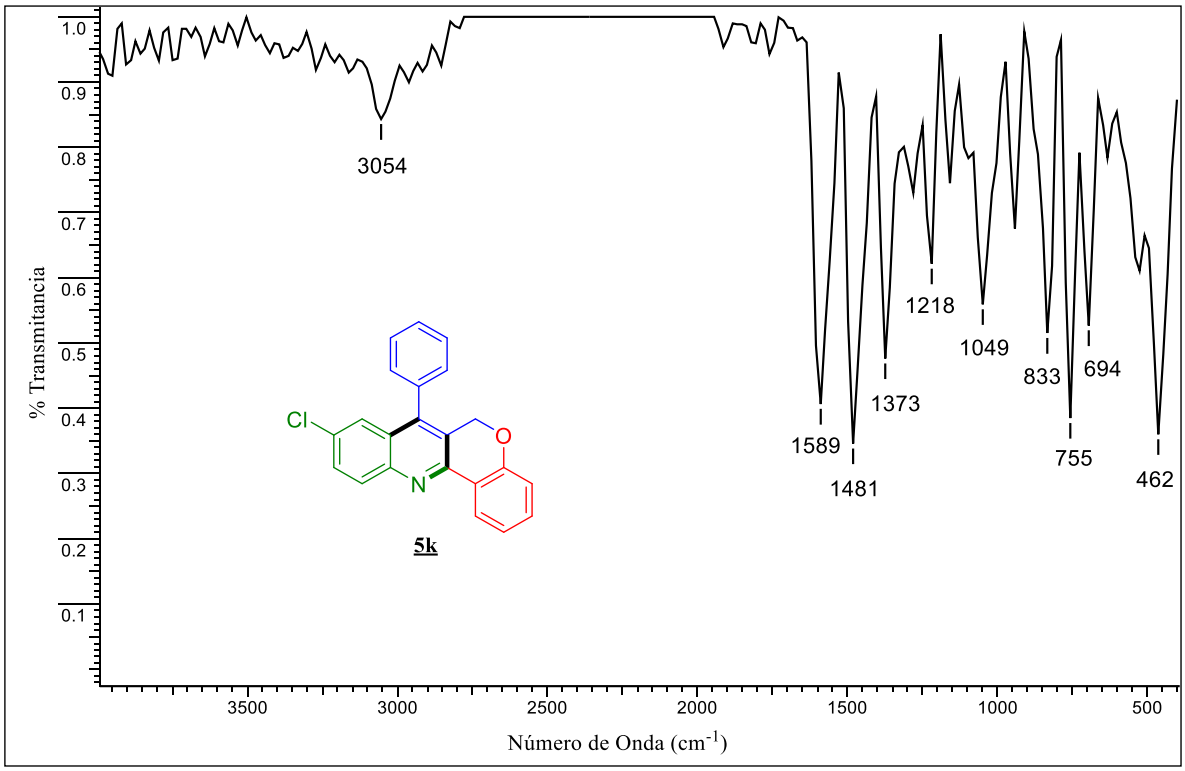
Espectro $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-9-bromo-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5j**.



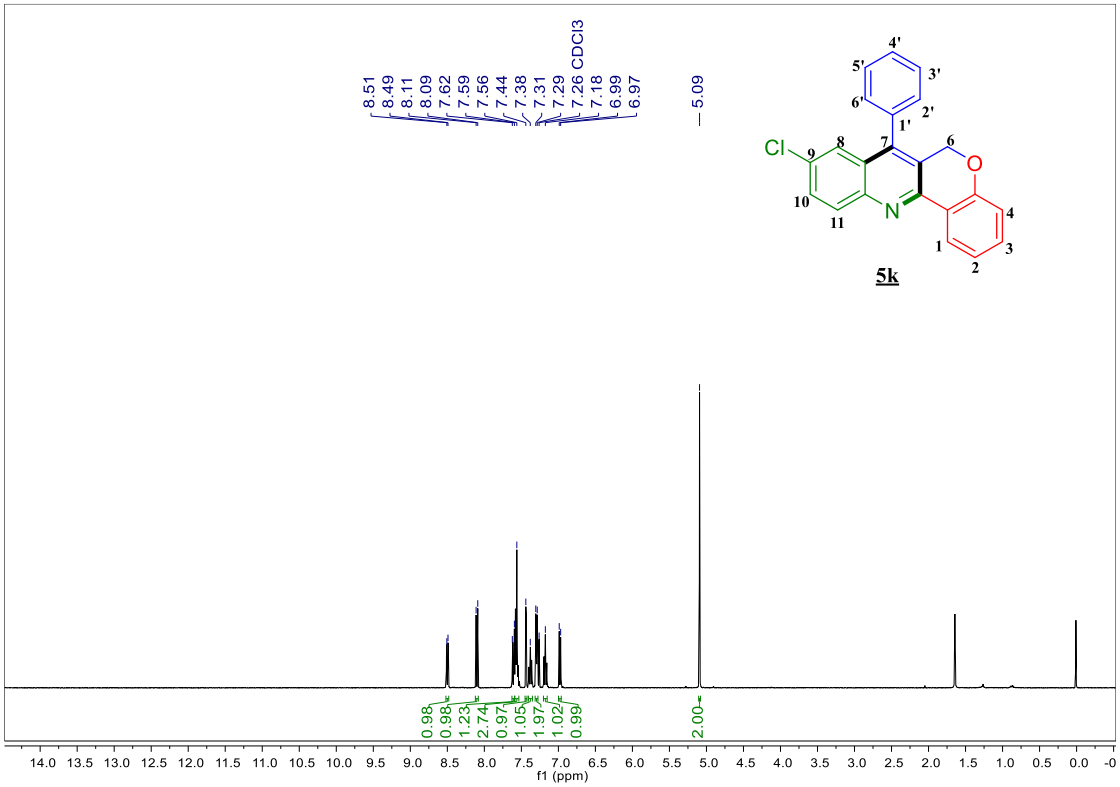

Espectro DEPT-135 ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-9-bromo-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5j**.



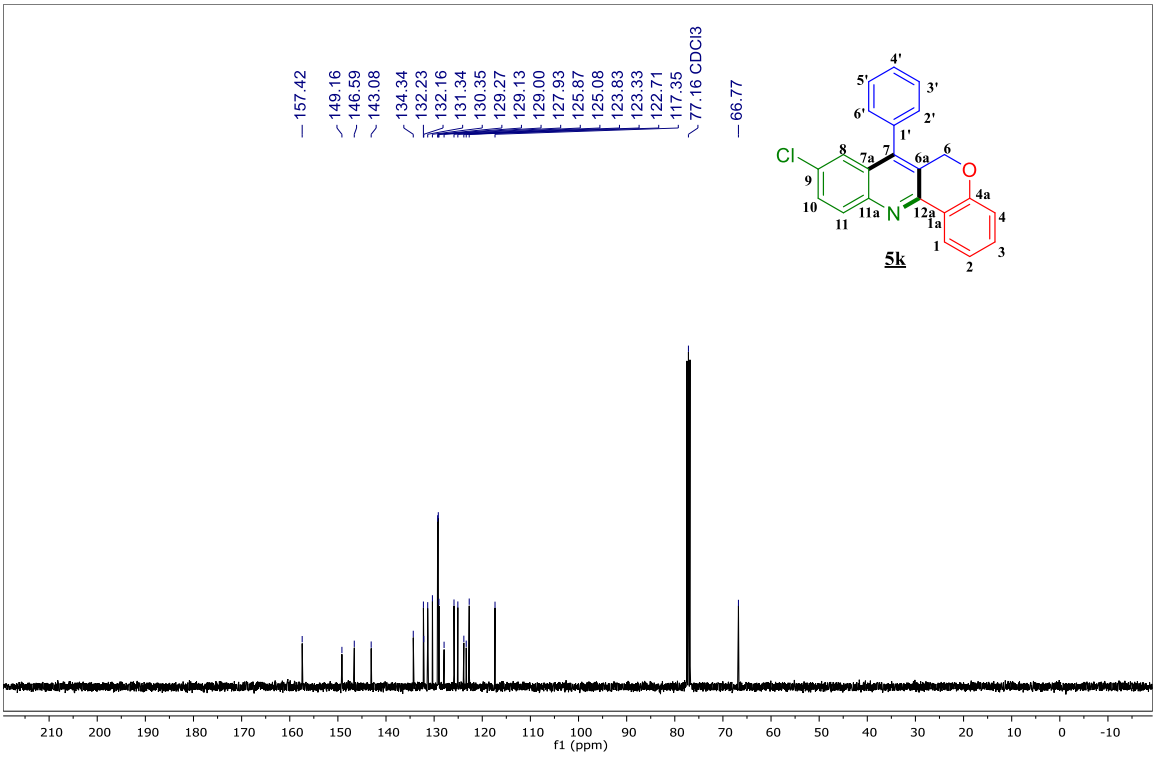
Espectro infrarrojo de 7-fenil-9-cloro-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5k**.



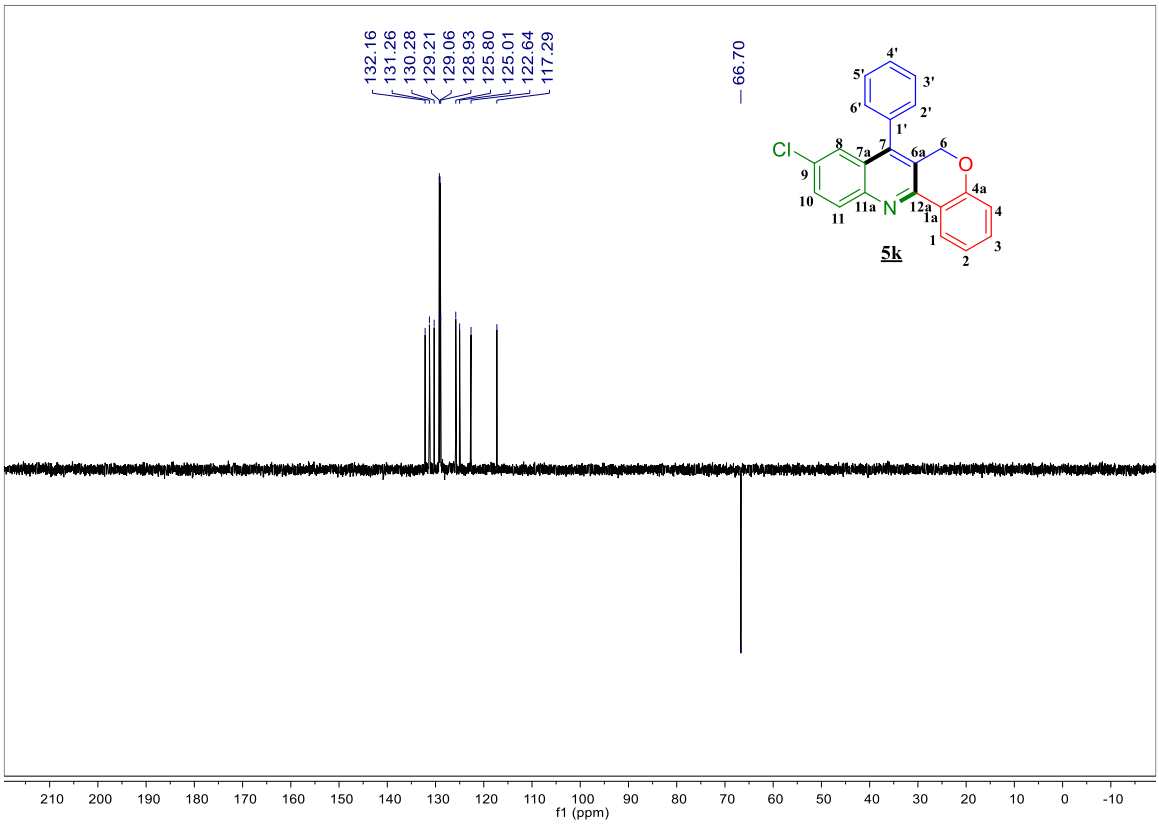

Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 7-fenil-9-cloro-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5k**.



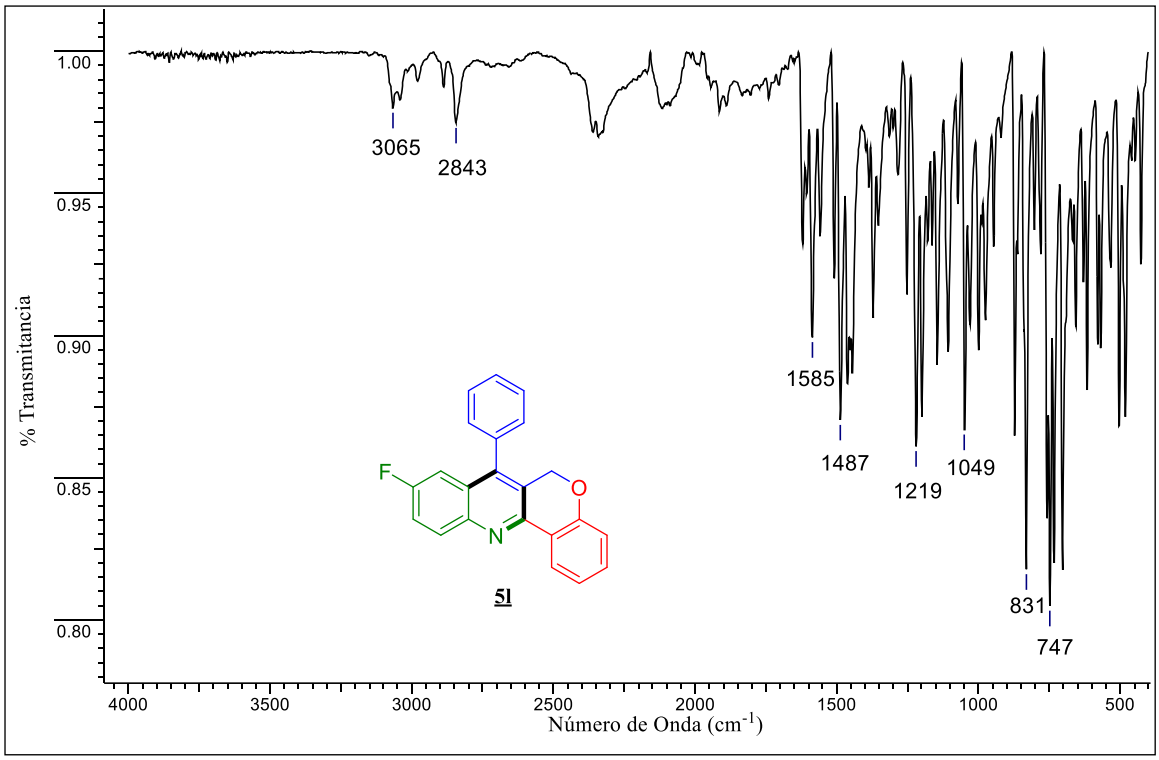
Espectro $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-9-cloro-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5k**.



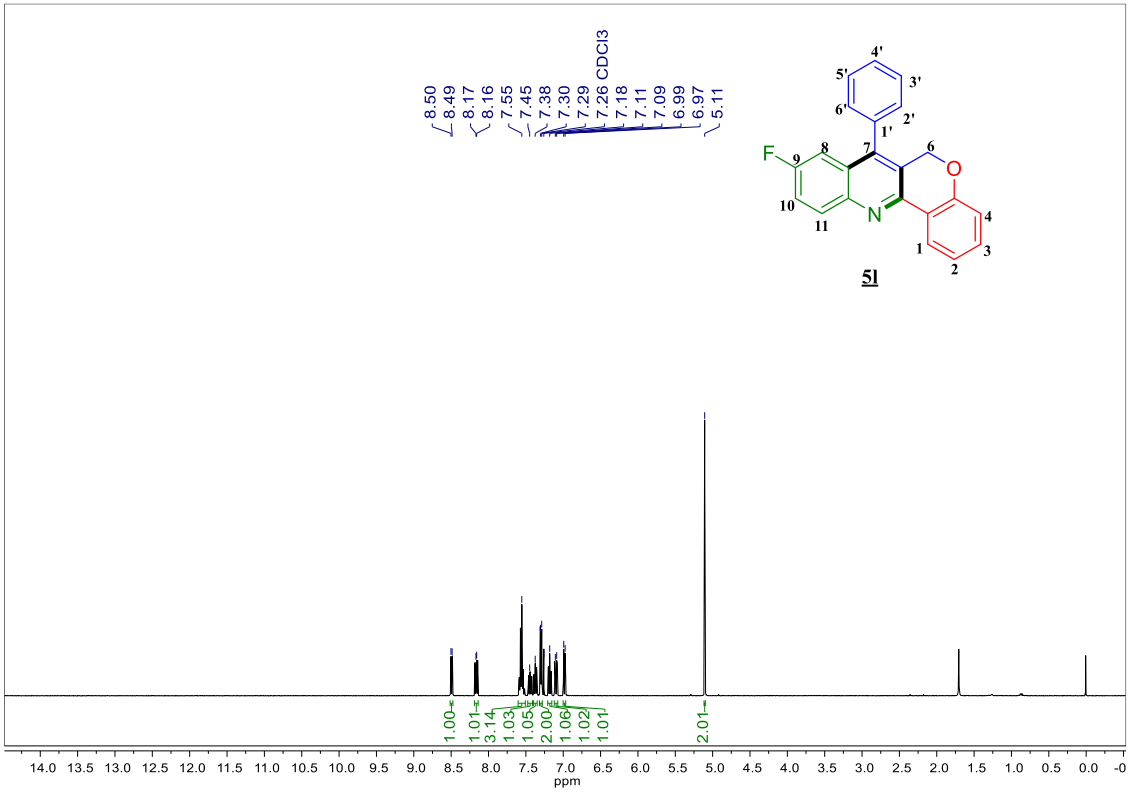

Espectro DEPT-135 ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-9-cloro-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5k**.



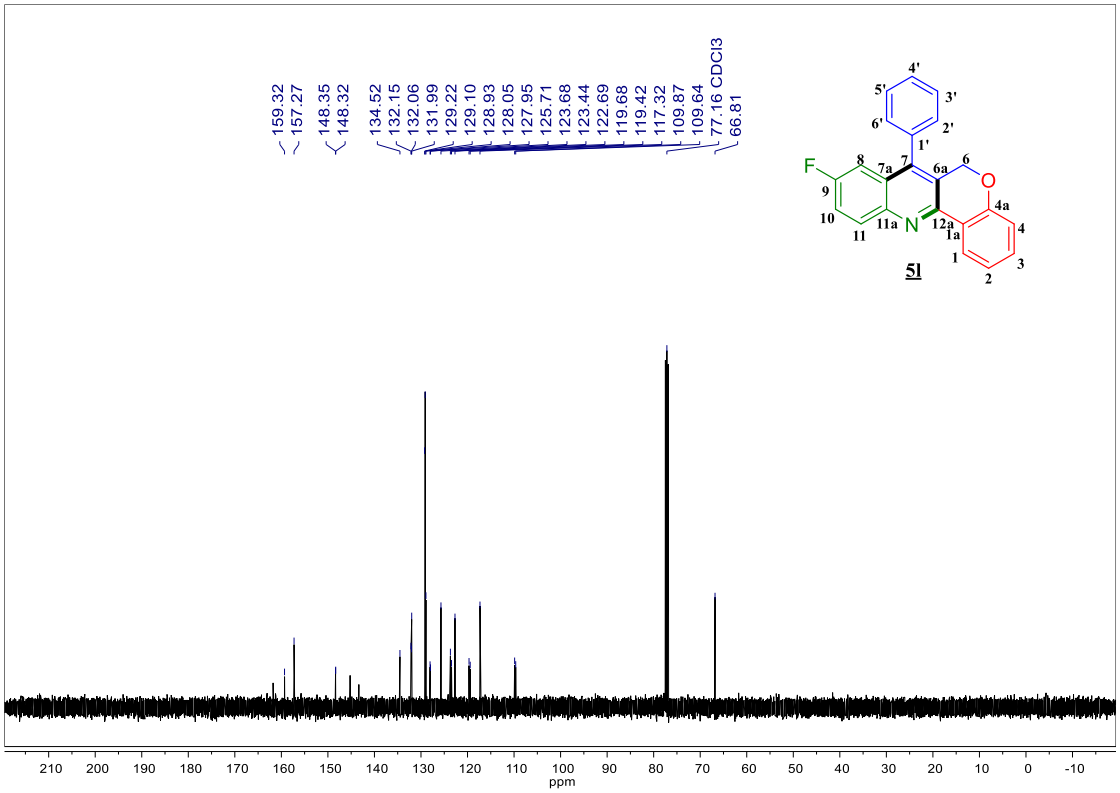
Espectro infrarrojo de 7-fenil-9-fluor-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5l**.



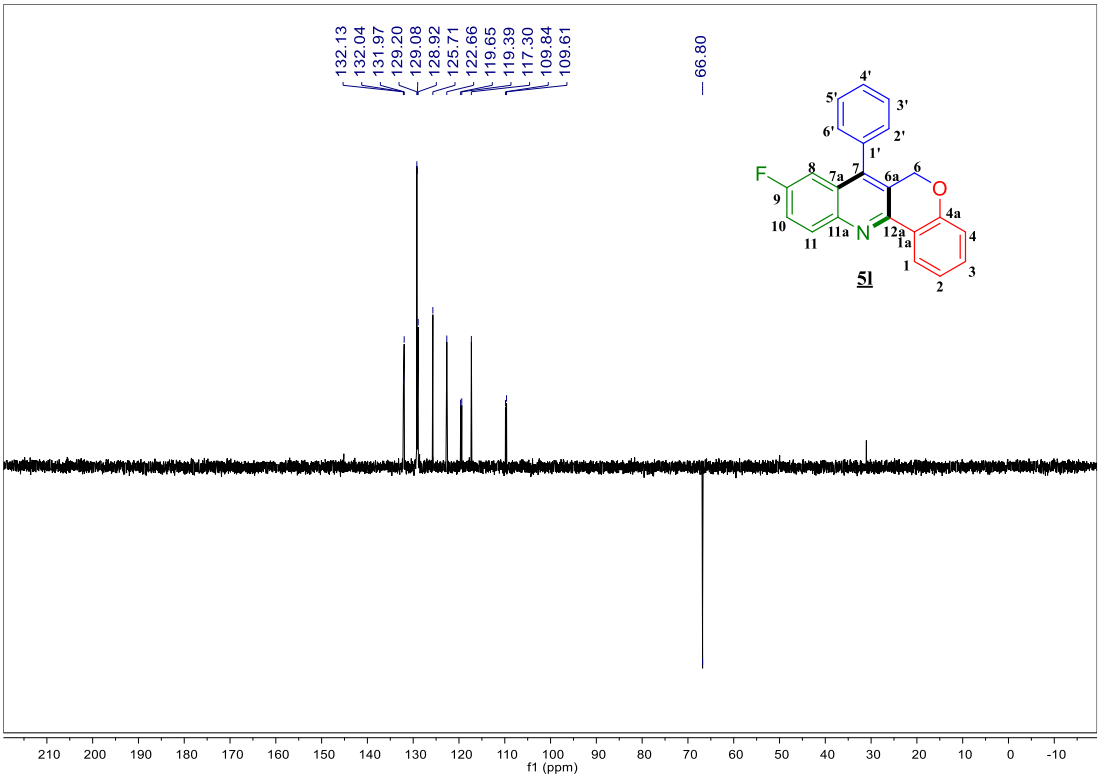

Espectro $^{1}H$ RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 7-fenil-9-fluor-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5l**.



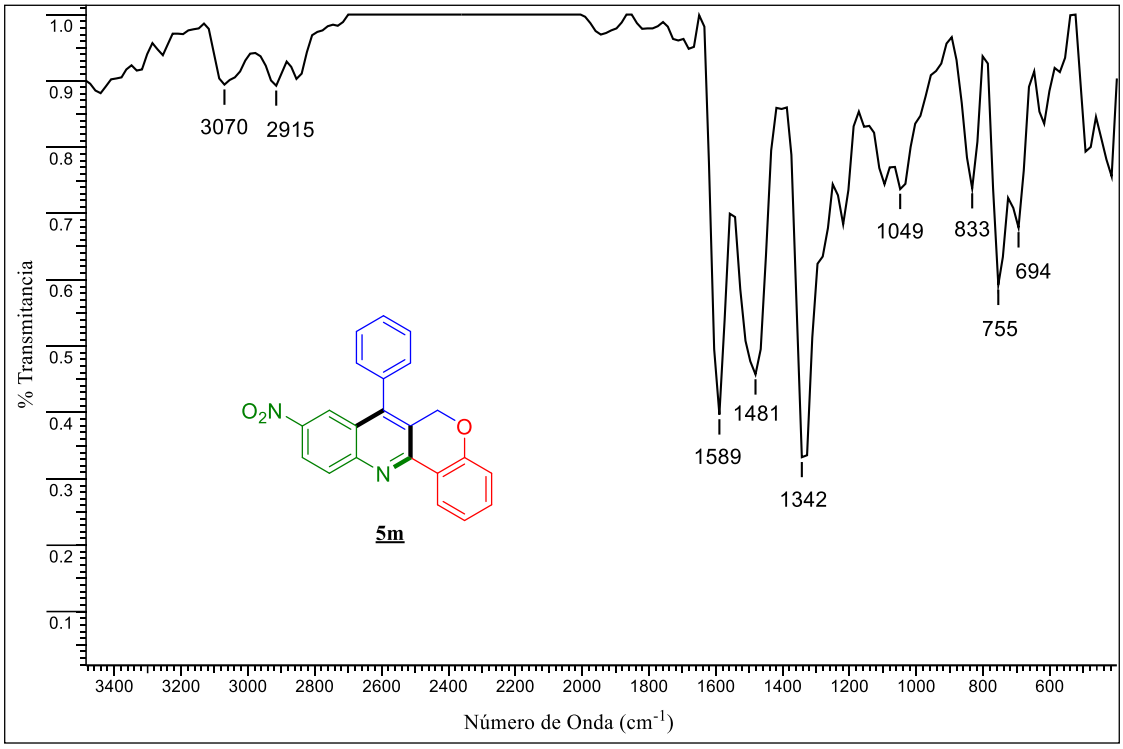
Espectro $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-9-fluor-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5l**.



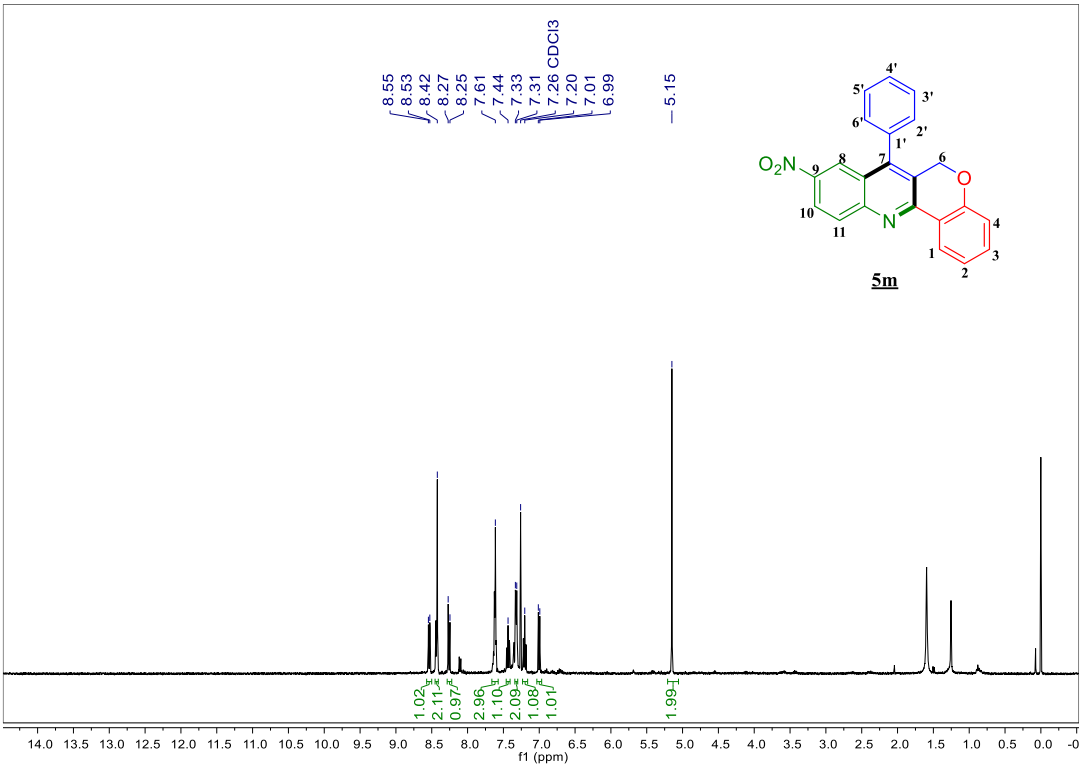

Espectro DEPT-135 ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-9-fluor-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5l**.



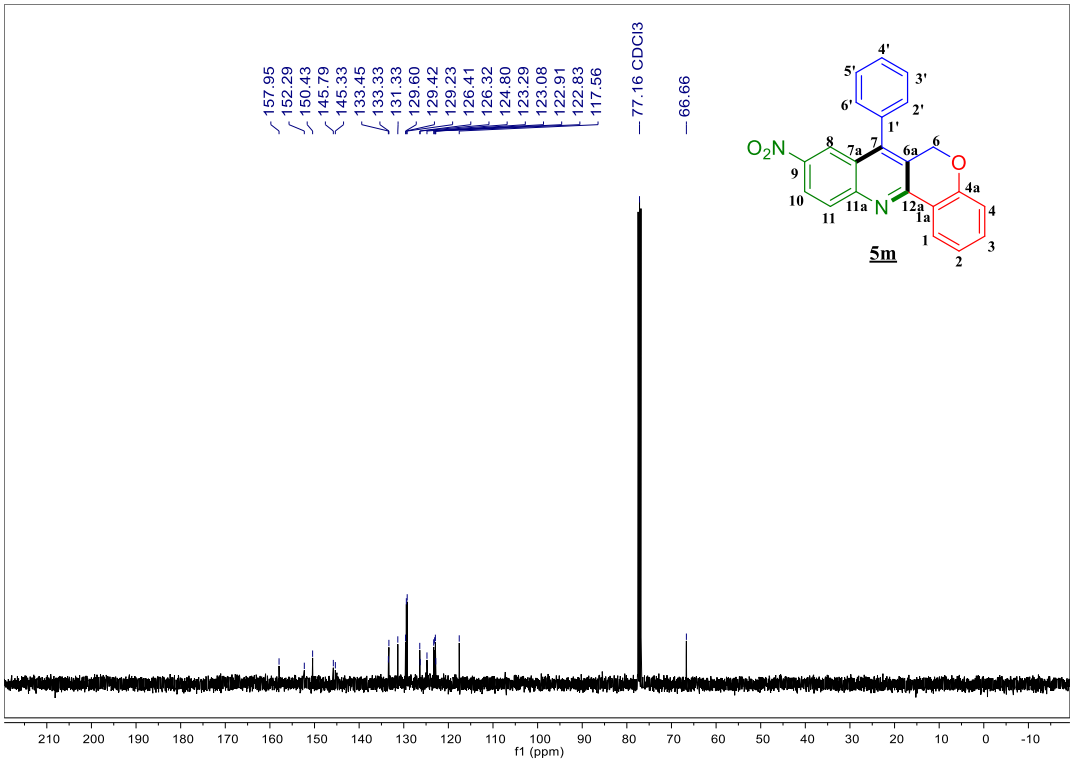
Espectro infrarrojo de 7-fenil-9-nitro-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5m**.



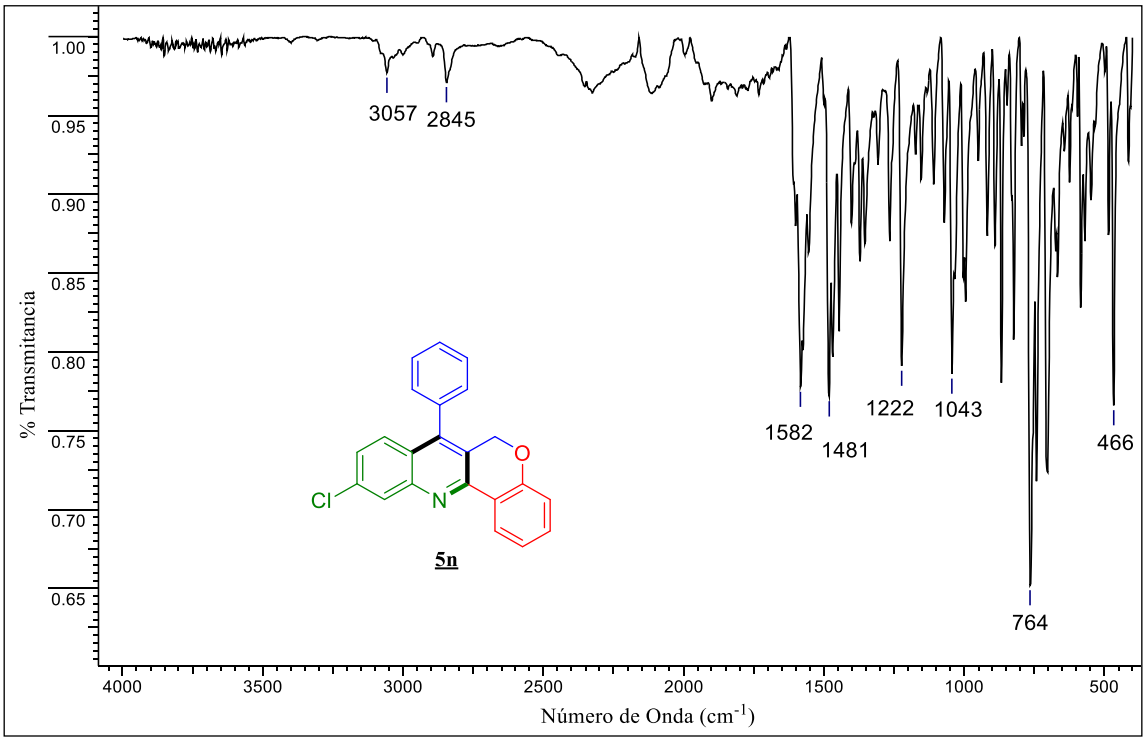

Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 7-fenil-9-nitro-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5m**.



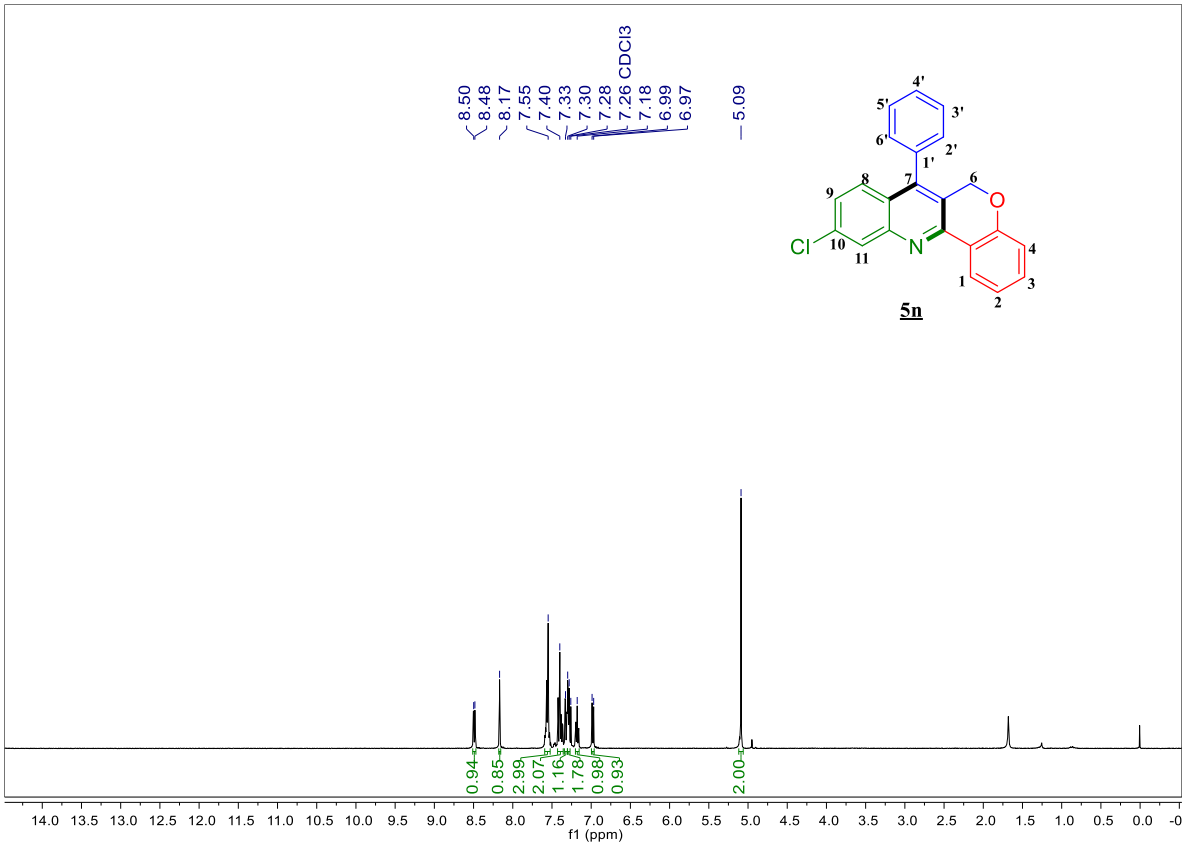
Espectro $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-9-nitro-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5m**.



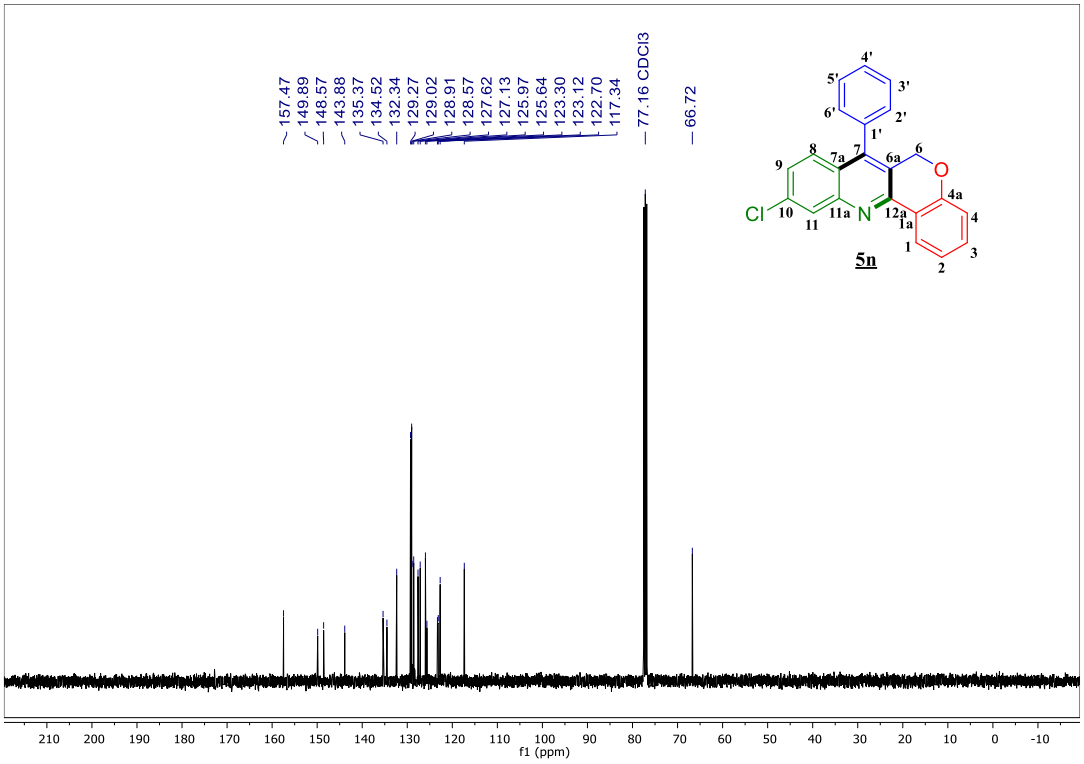

Espectro Infrarrojo de 7-fenil-10-cloro-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5n**.



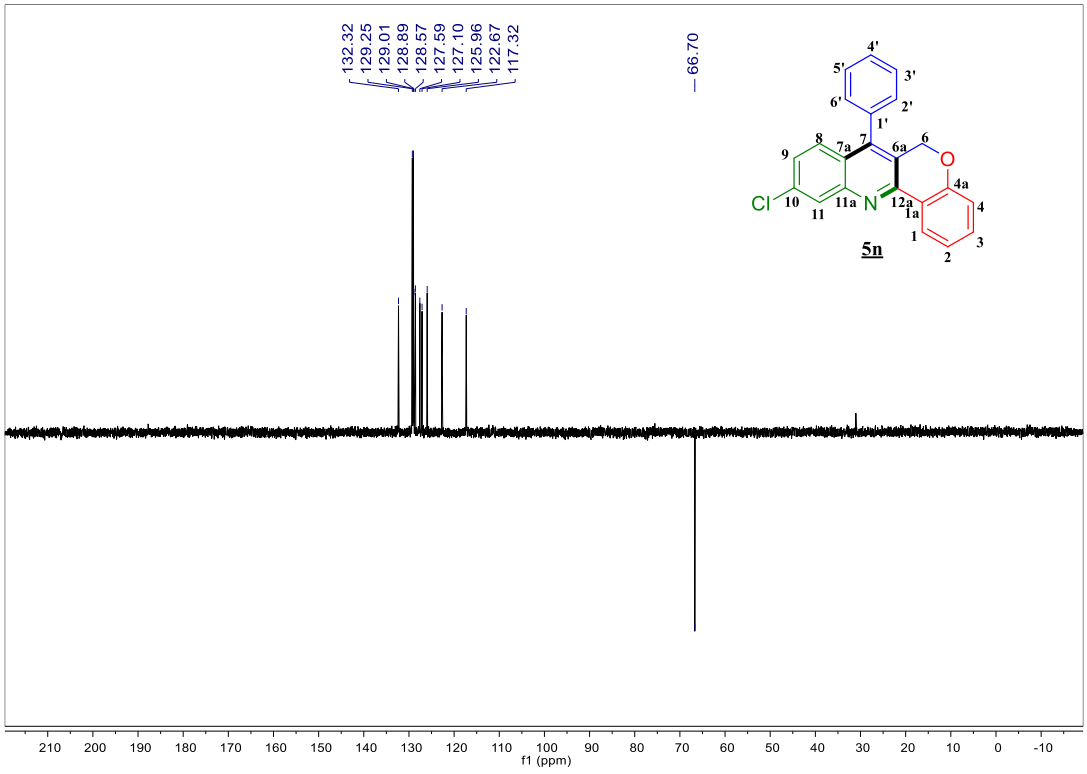
Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 7-fenil-10-cloro-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5n**.



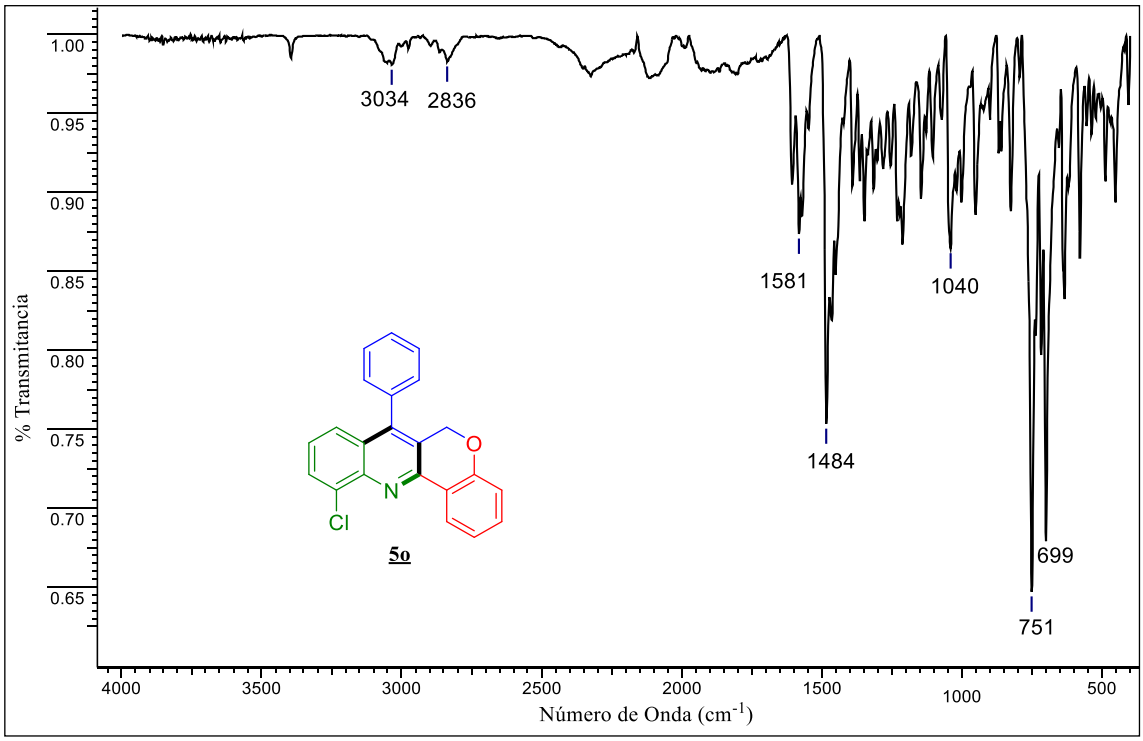

Espectro $^{13}$C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-10-cloro-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5n**.



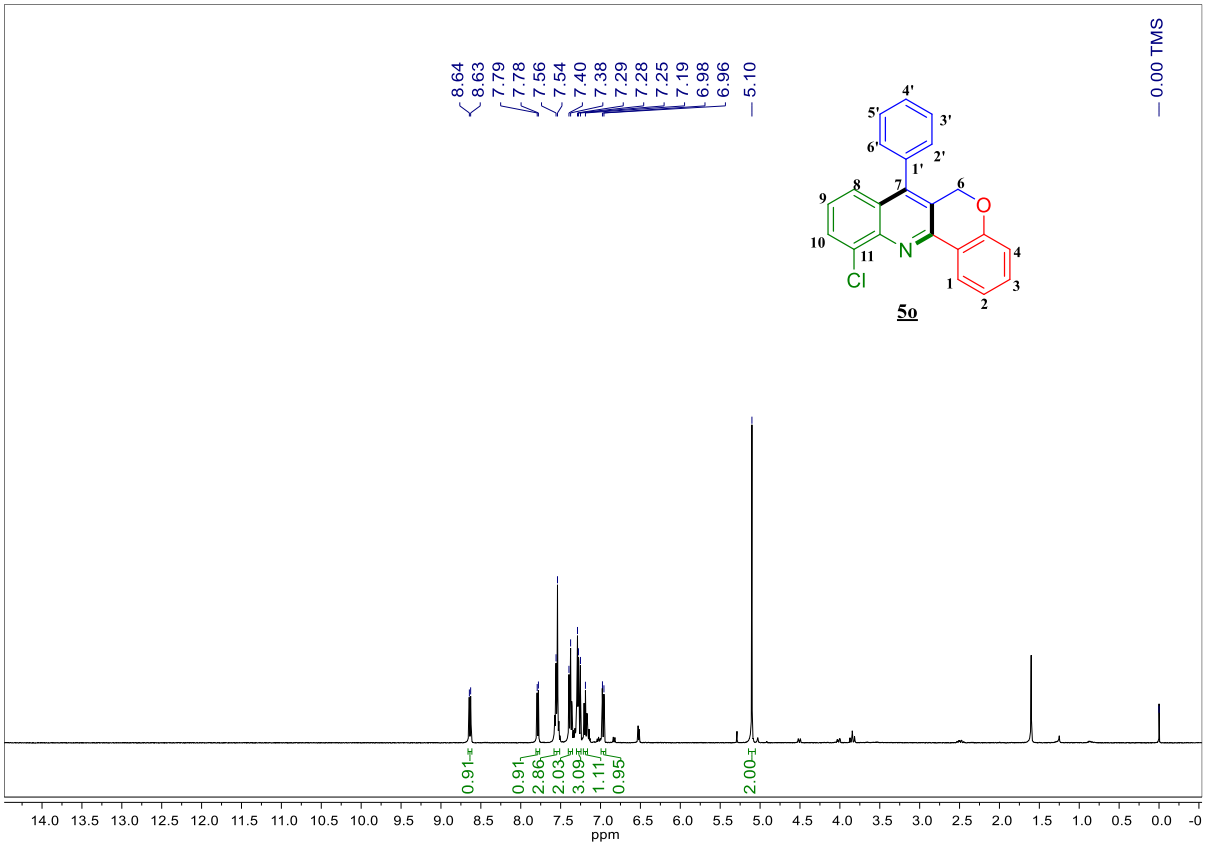
Espectro DEPT-135 ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-10-cloro-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5n**.



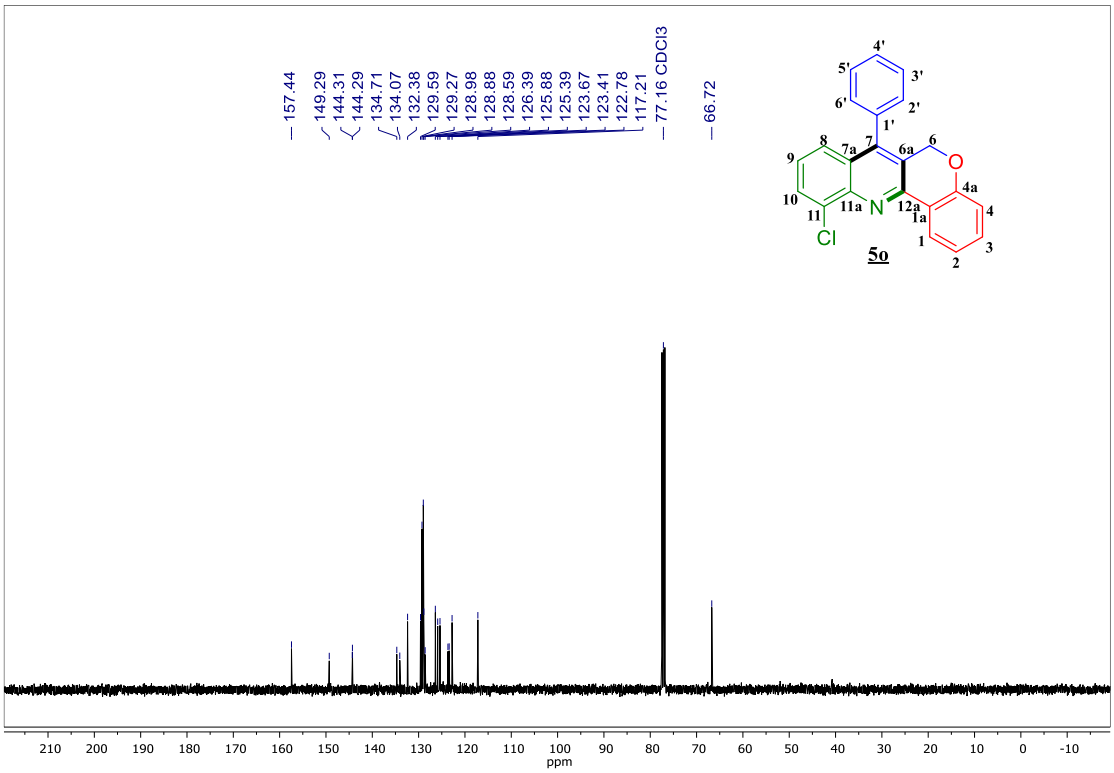

Espectro infrarrojo de 7-fenil-11-cloro-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5o**.



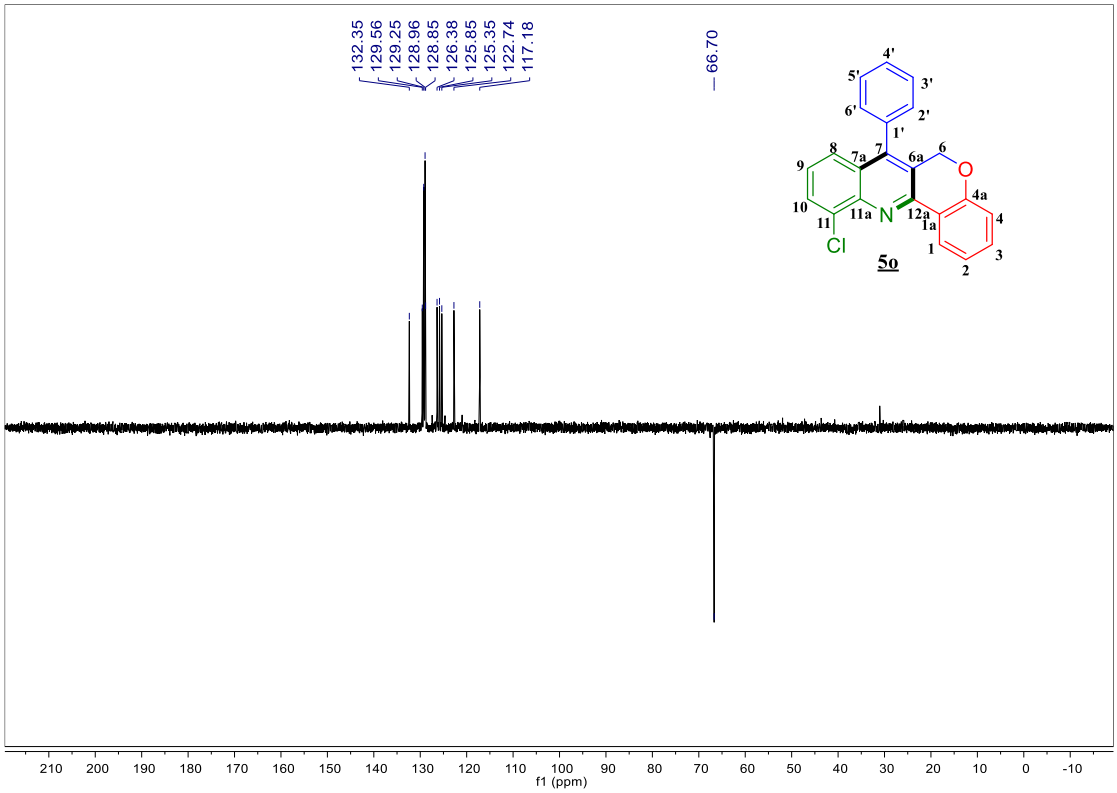
Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 7-fenil-11-cloro-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5o**.



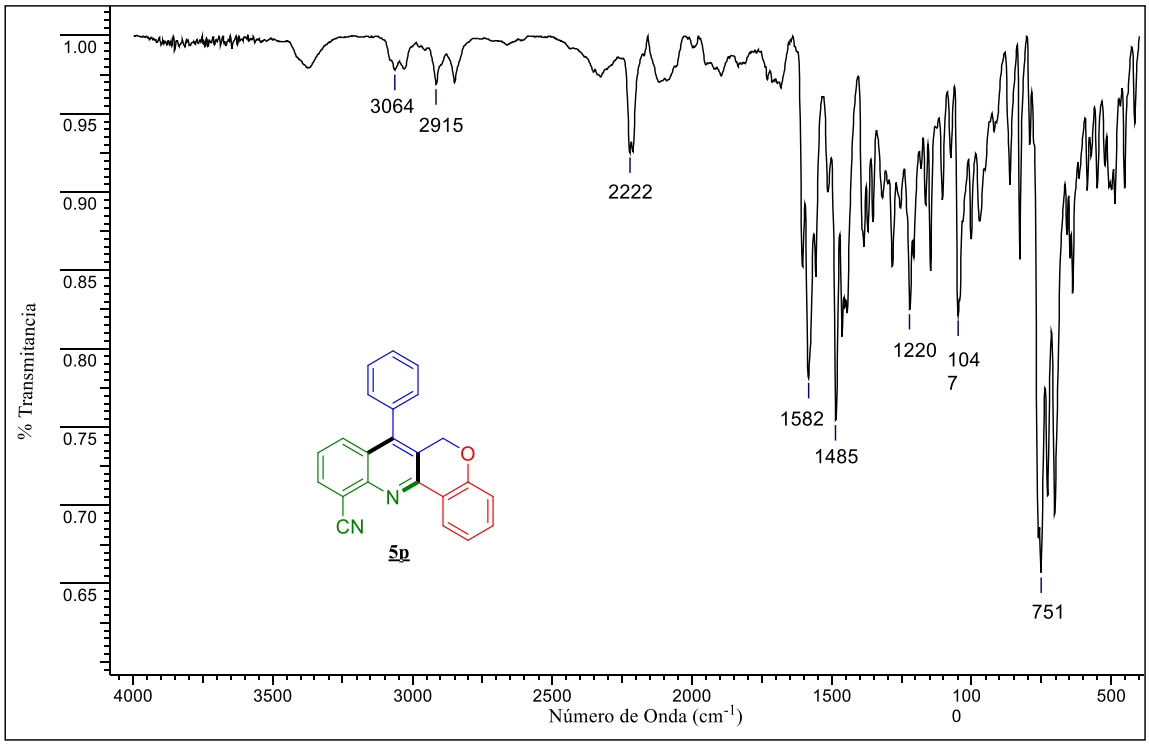

Espectro $^{13}$C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-11-cloro-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5o**.



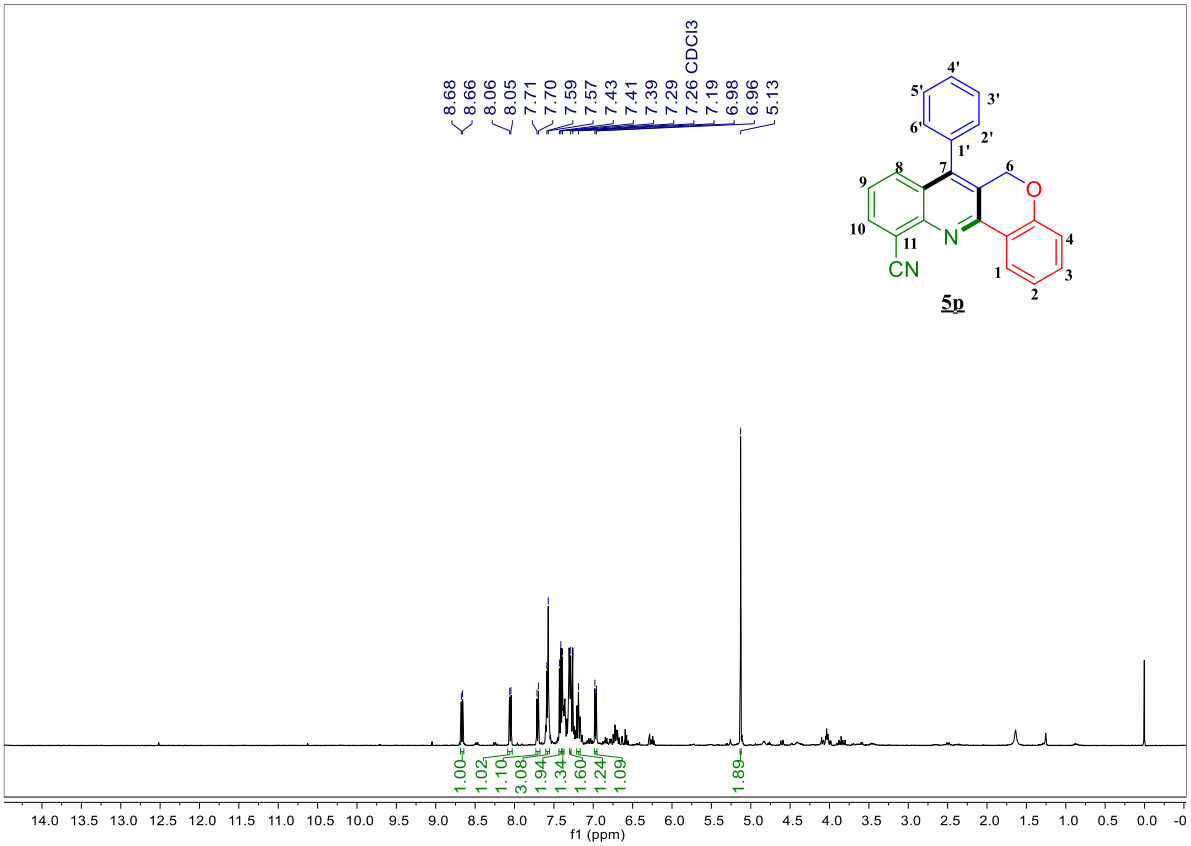
Espectro DEPT-135 ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-11-cloro-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5o**.



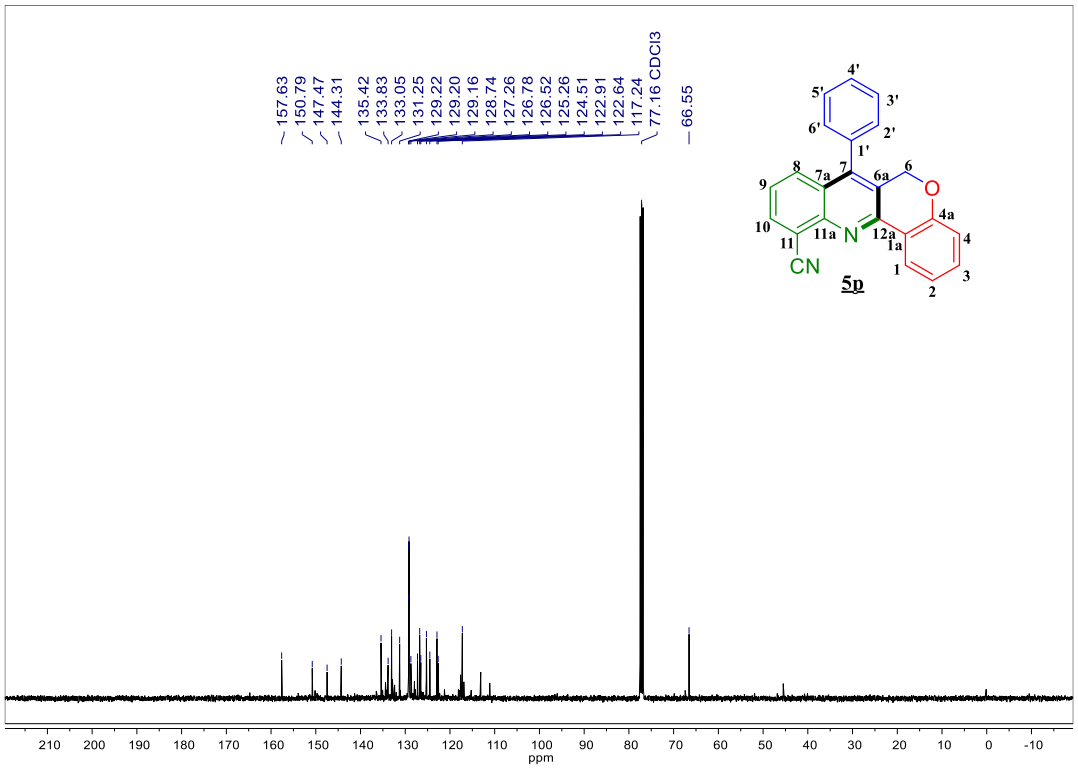

Espectro Infrarrojo de 7-fenil-11-ciano-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5p**.



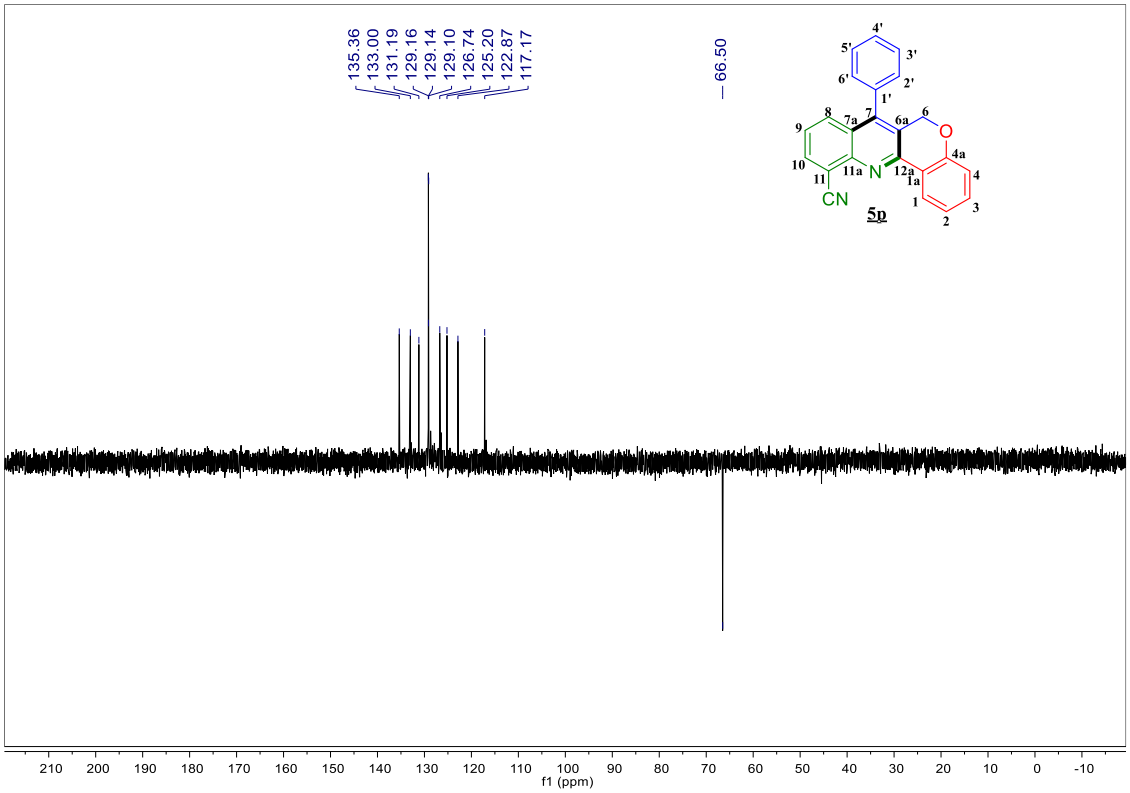
Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 7-fenil-11-ciano-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5p**.



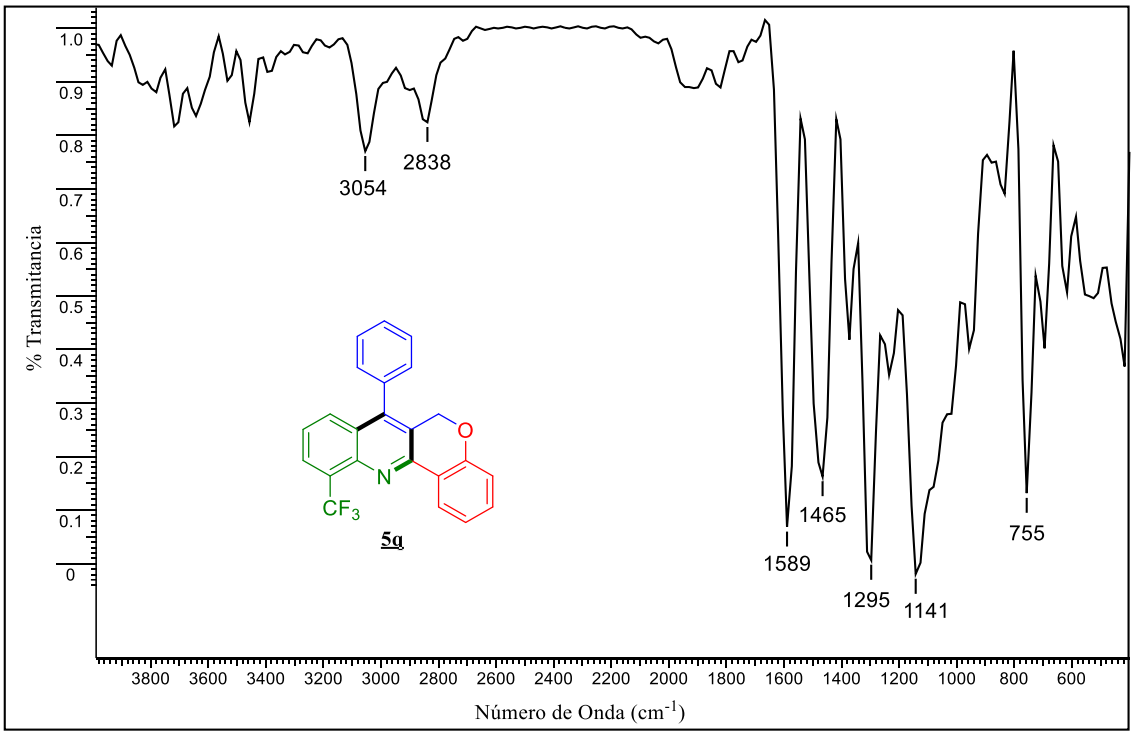

Espectro $^{13}$C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-11-ciano-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5p**.



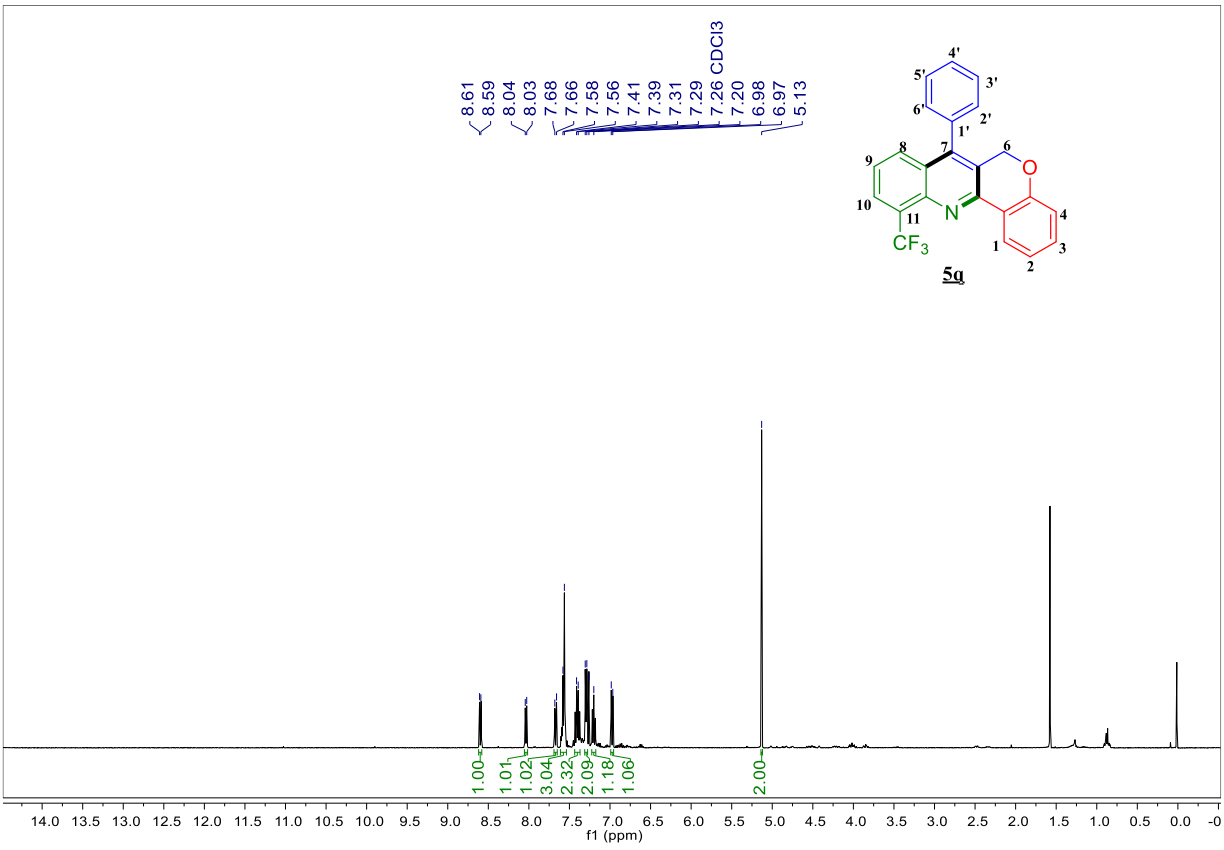
Espectro DEPT-135 ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-11-ciano-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5p**.



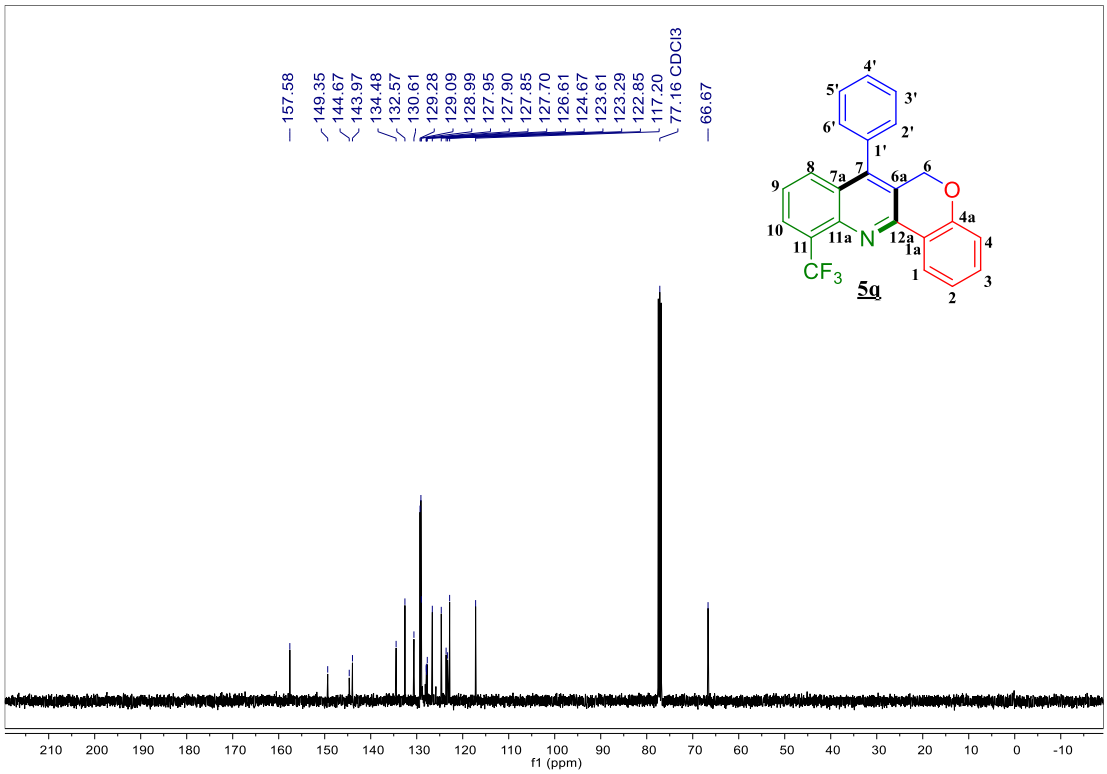

Espectro Infrarrojo de 7-fenil-11-(trifluorometil)-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5q**.



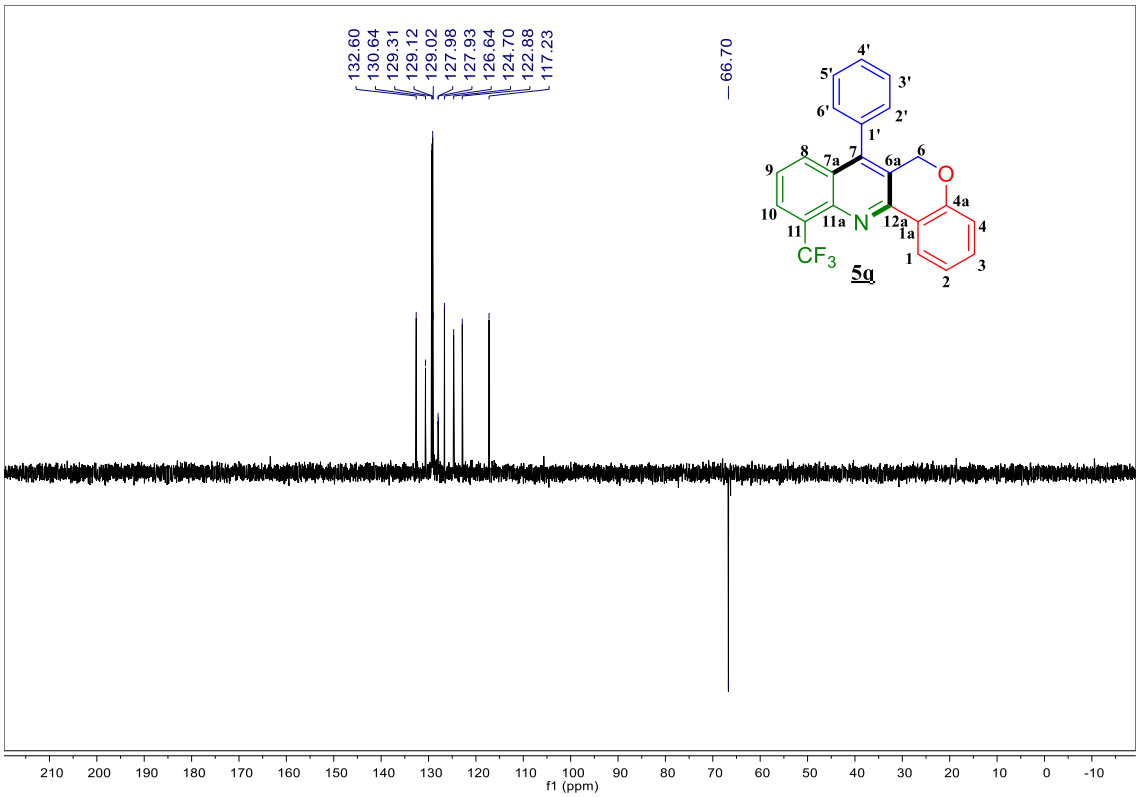
Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 7-fenil-11-(trifluorometil)-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5q**.



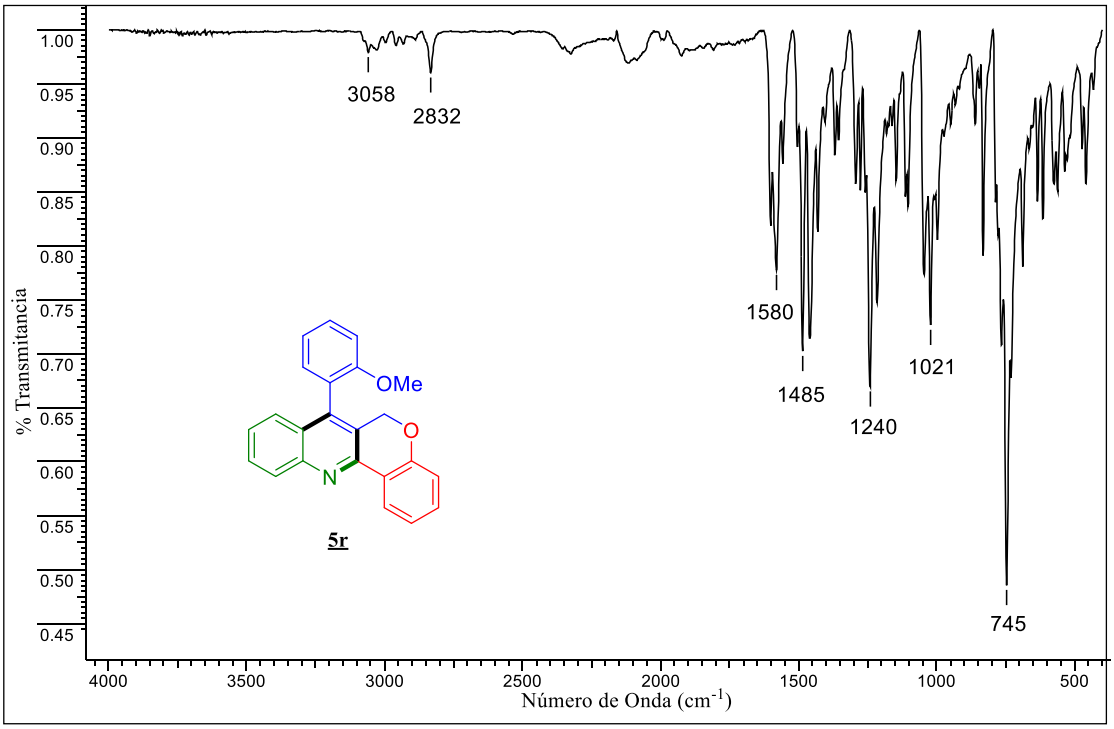
Espectro $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-11-(trifluorometil)-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5q**.



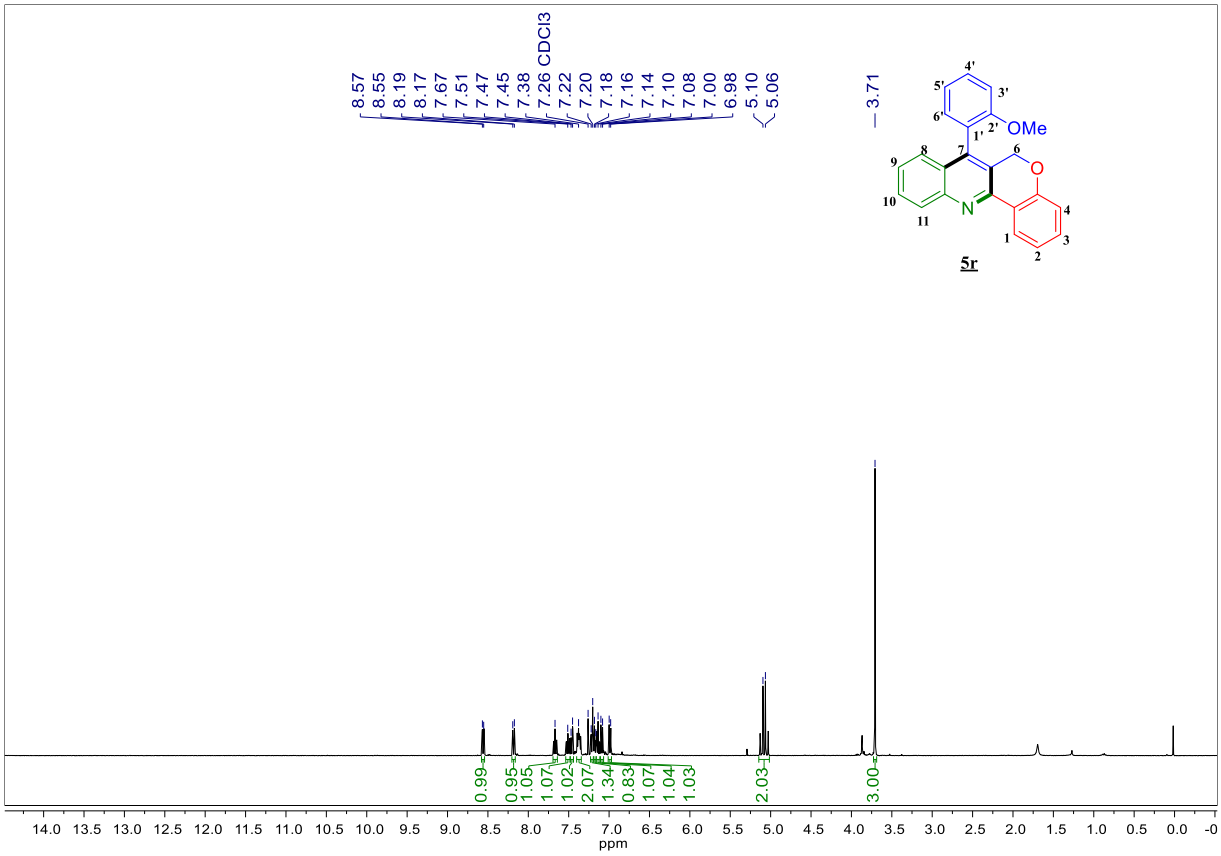
Espectro DEPT-135 ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-fenil-11-(trifluorometil)-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5q**.



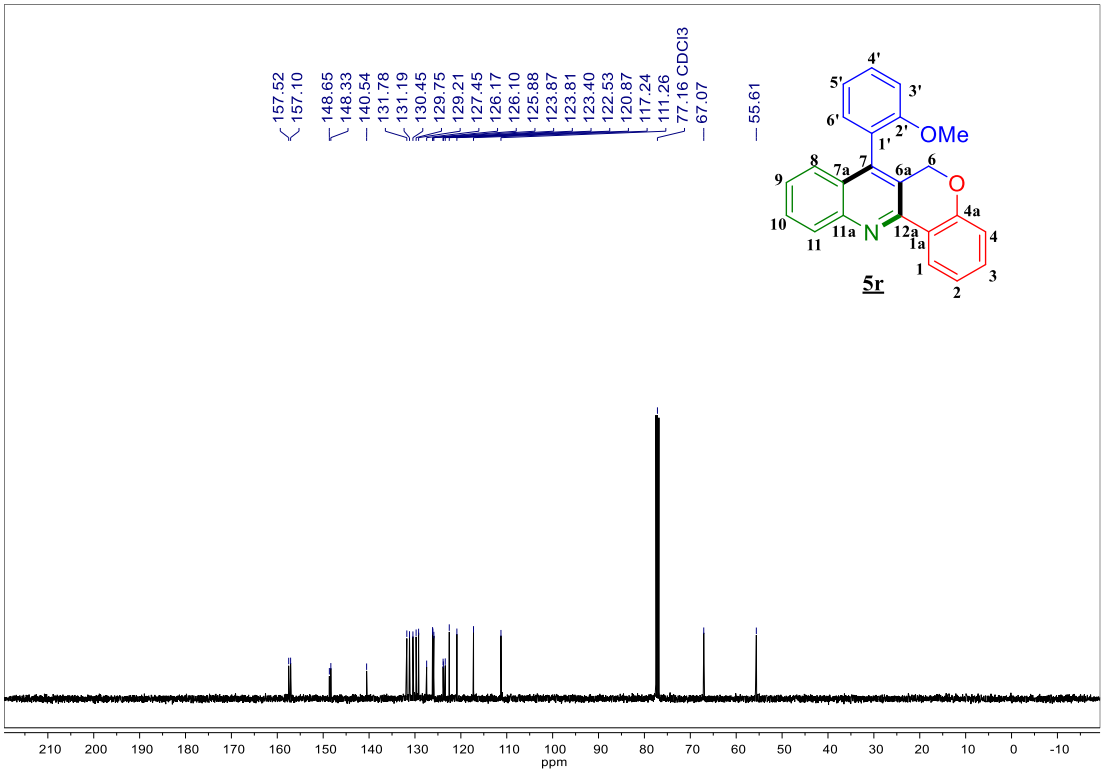

Espectro Infrarrojo de 7-(2-metoxifenil)-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5r**.



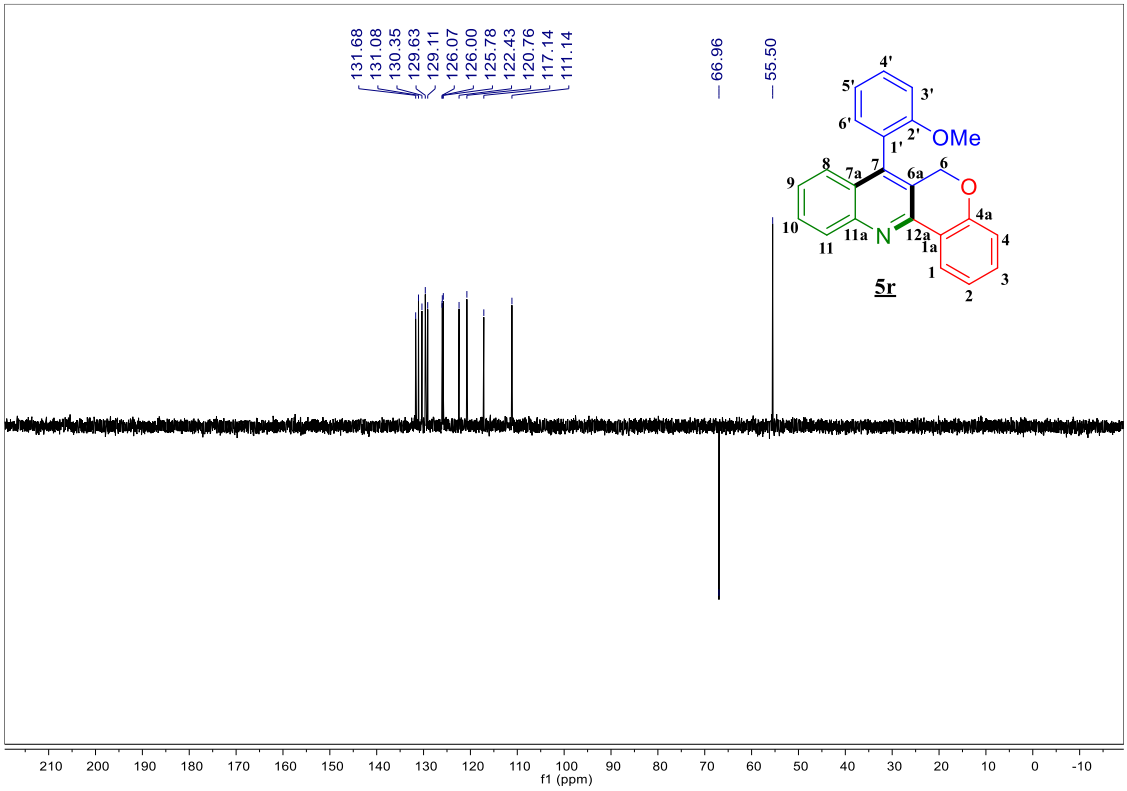
Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 7-(2-metoxifenil)-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5r**.



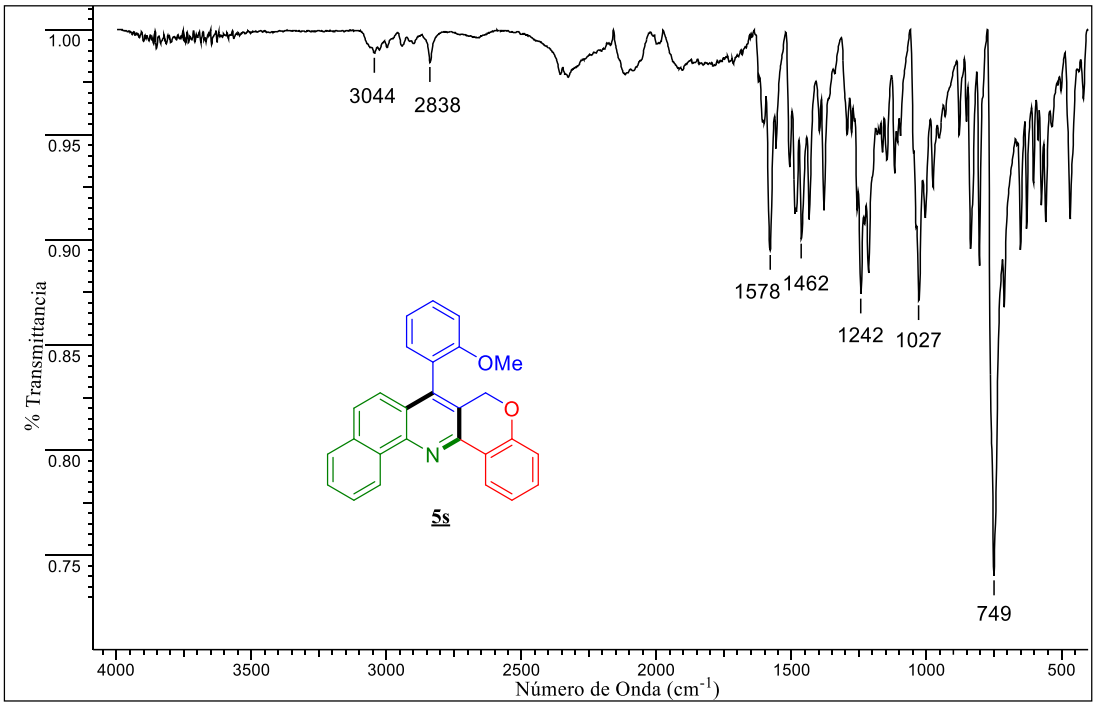
Espectro $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-(2-metoxifenil)-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5r**.



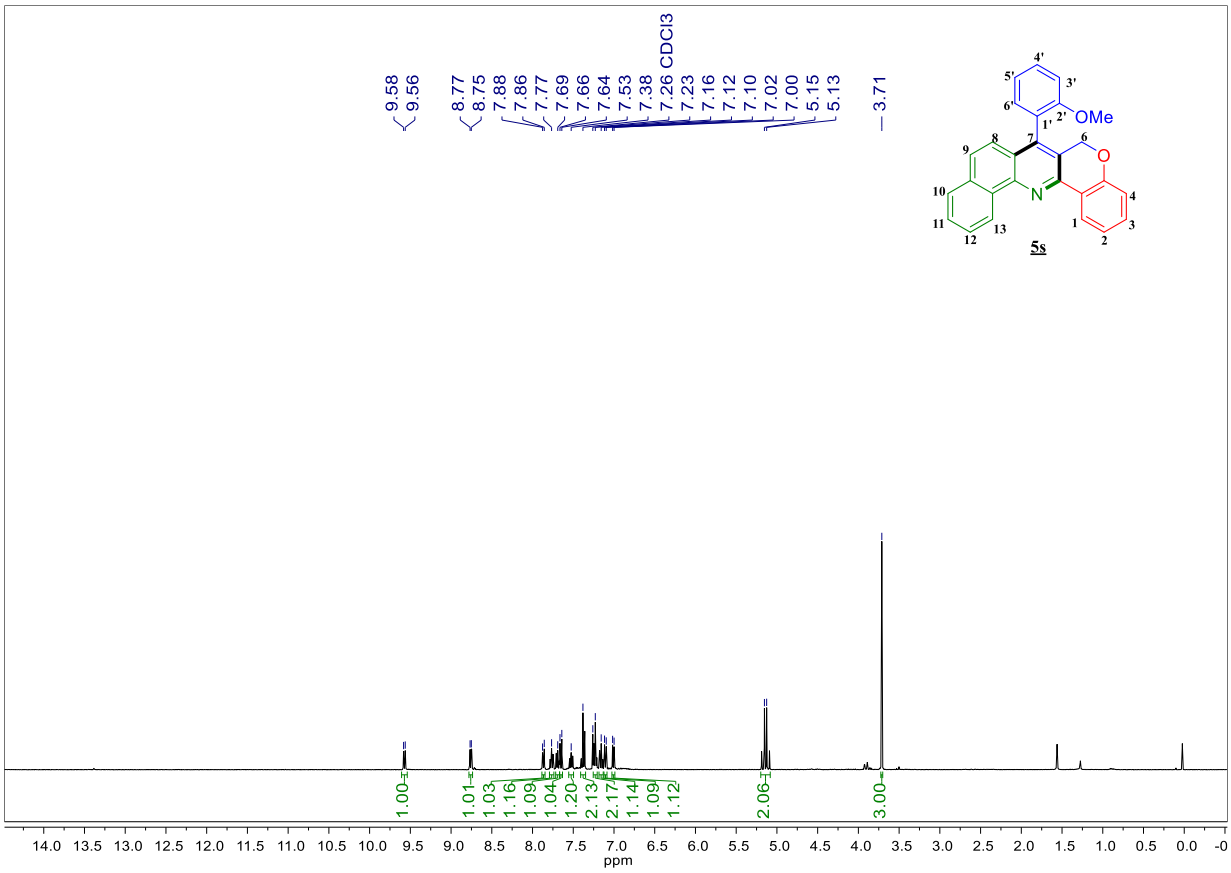

Espectro DEPT-135 ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-(2-metoxifenil)-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5r**.



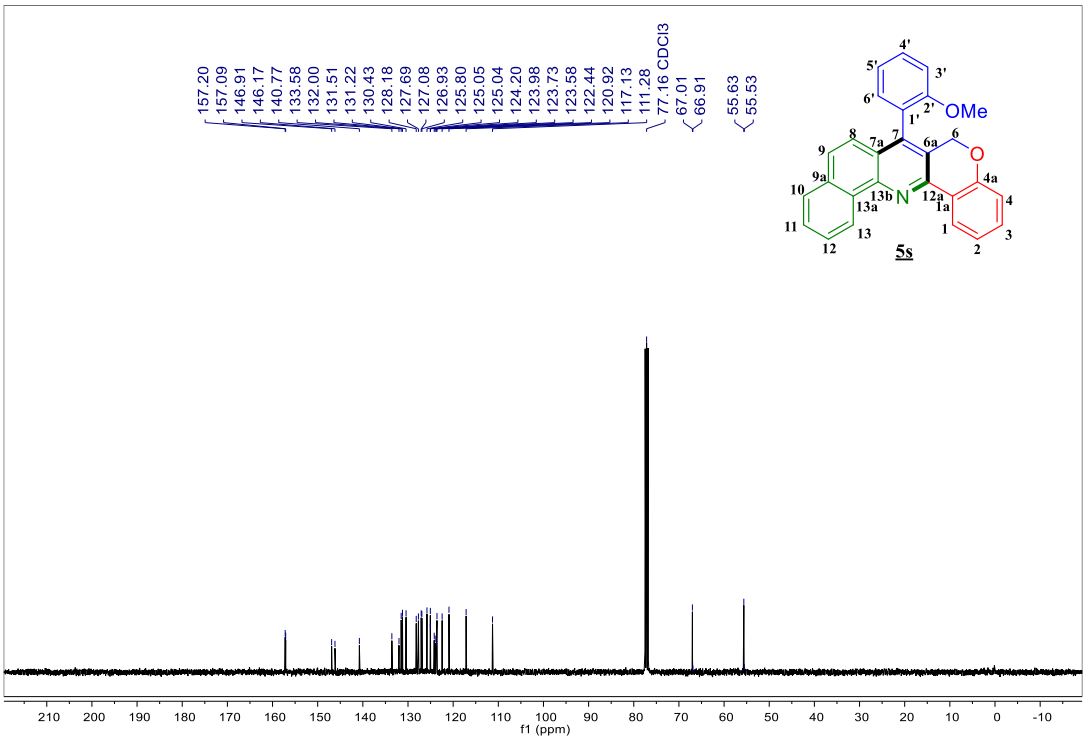
Espectro Infrarrojo de 7-(2-metoxifenil)-6*H*-benzo[*h*]cromeno[4,3-*b*]quinolina **5s**.



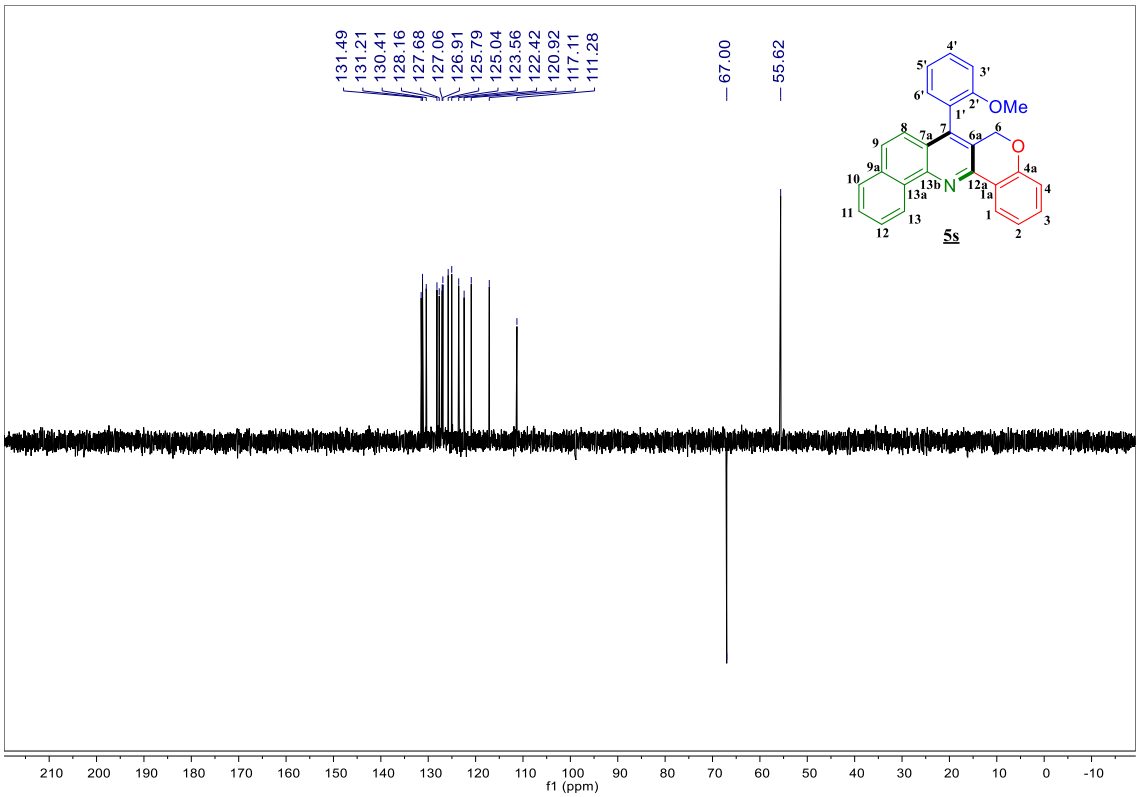

Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 7-(2-metoxifenil)-6*H*-benzo[*h*]cromeno[4,3-*b*]quinolina **5s**.



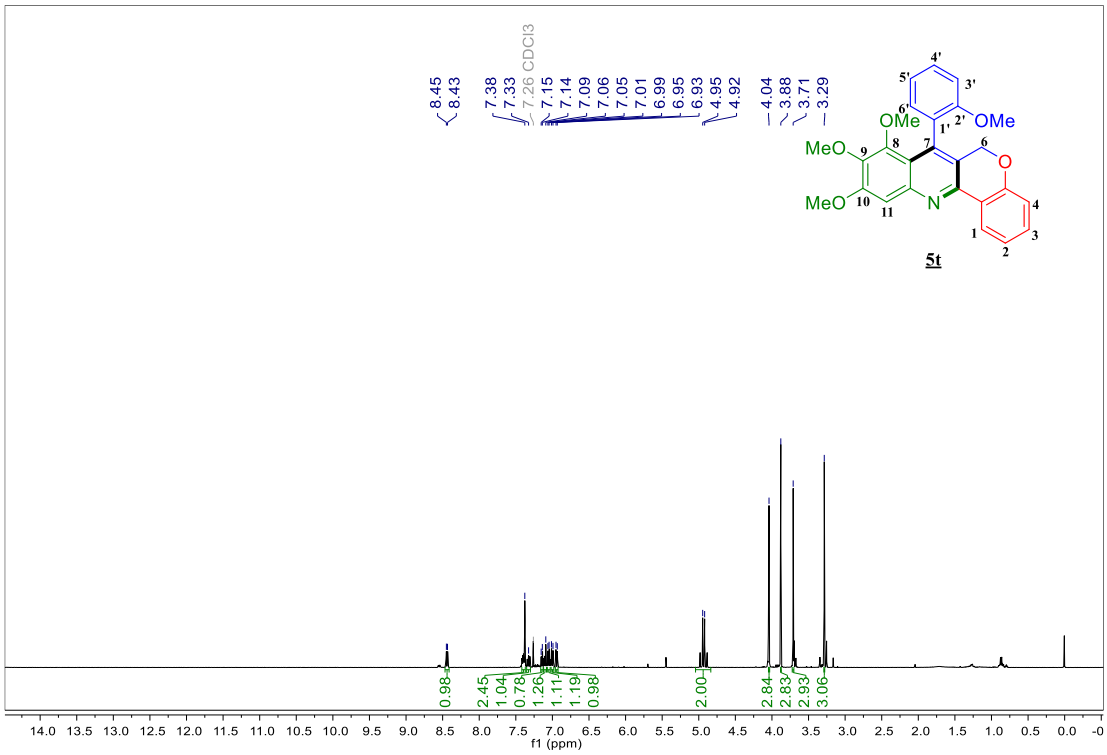
Espectro $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-(2-metoxifenil)-6*H*-benzo[*h*]cromeno[4,3-*b*]quinolina **5s**.



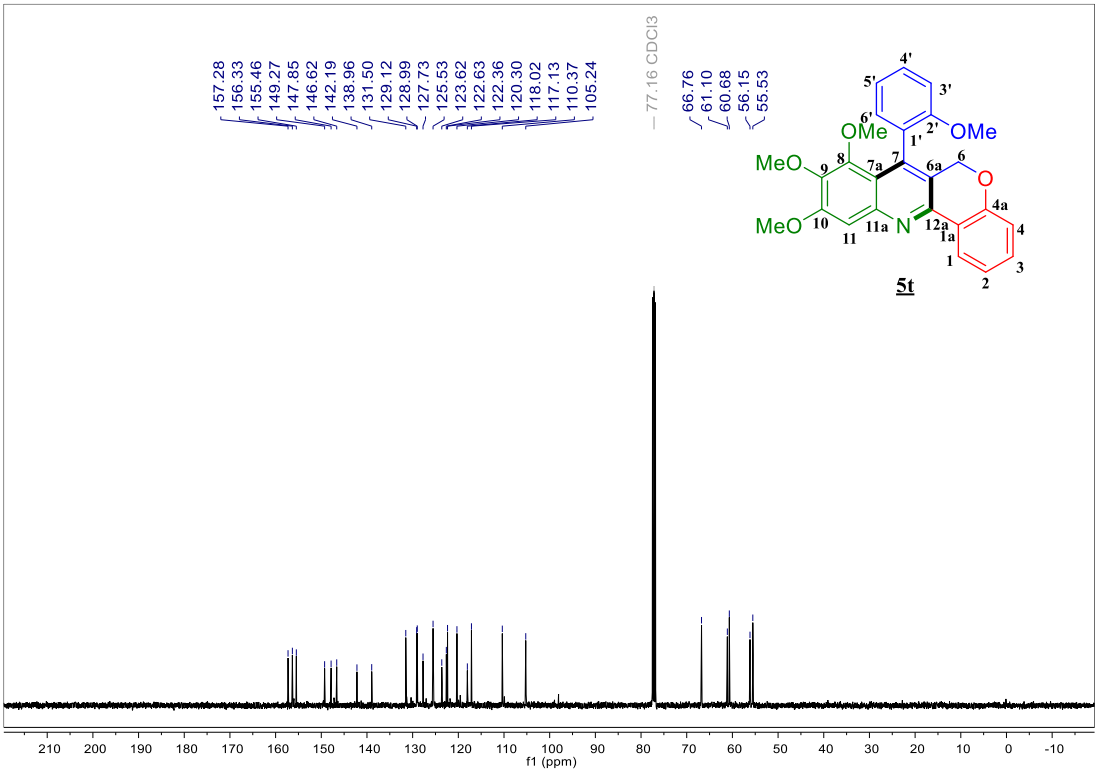

Espectro DEPT-135 ($CDCl_3$, 100 MHz) de 7-(2-metoxifenil)-6*H*-benzo[*h*]cromeno[4,3-*b*]quinolina **5s**.



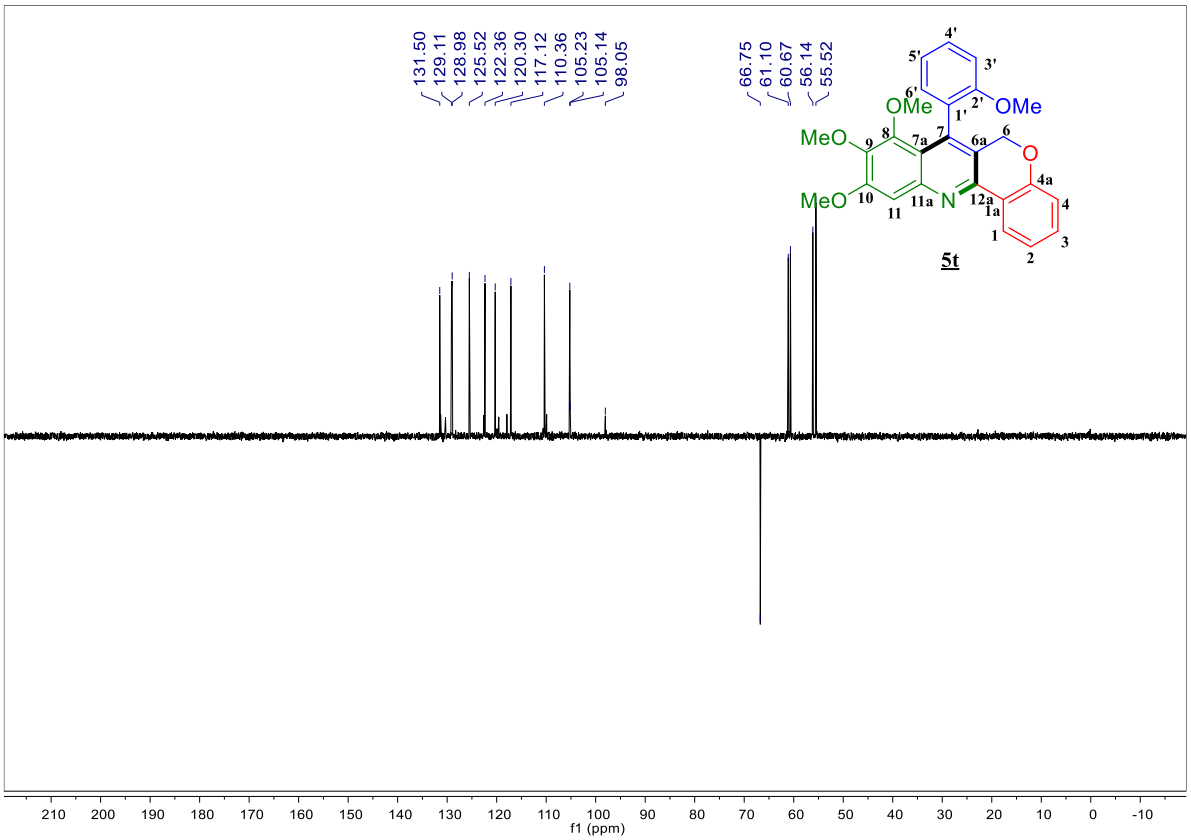
Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 8,9,10-trimetoxi-7-(2-metoxifenil)-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5t**.



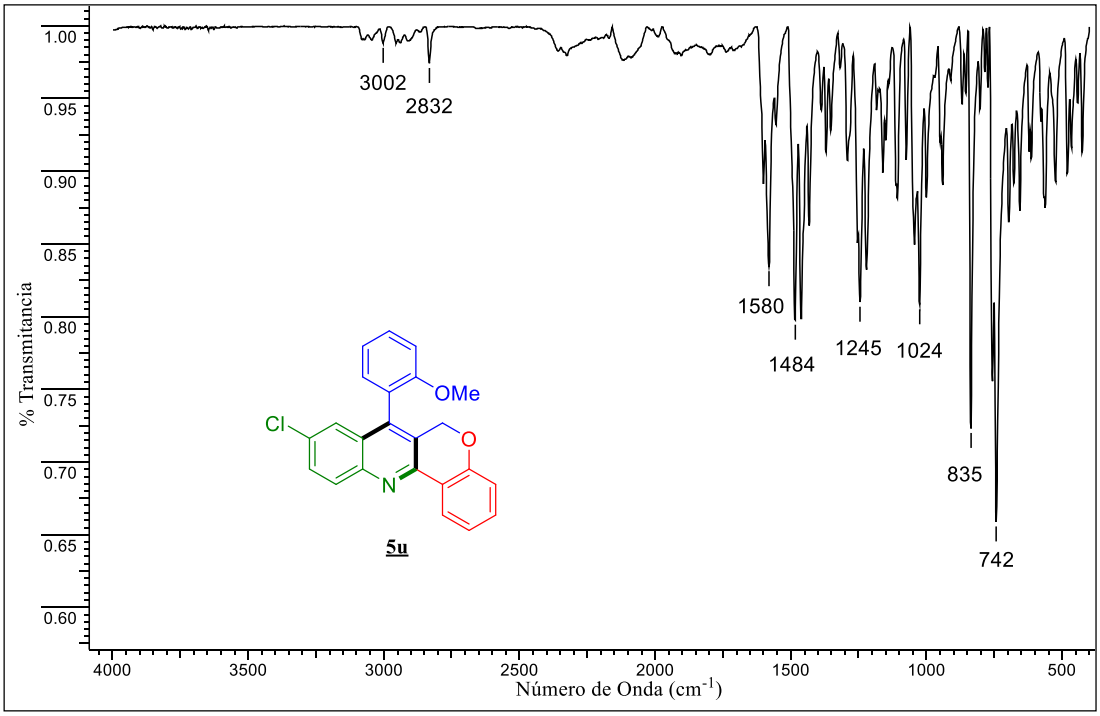

Espectro $^{13}$C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 8,9,10-trimetoxi-7-(2-metoxifenil)-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5t**.



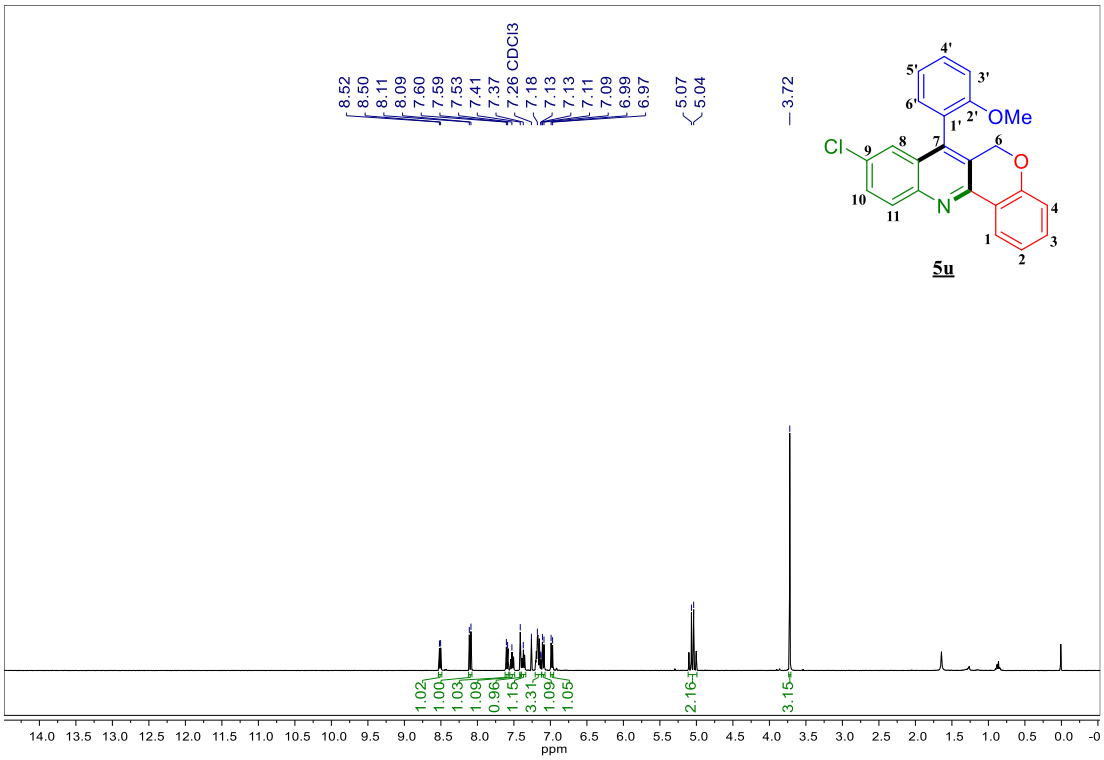
Espectro DEPT-135 ($CDCl_3$, 100 MHz) de 8,9,10-trimetoxi-7-(2-metoxifenil)-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5t**.



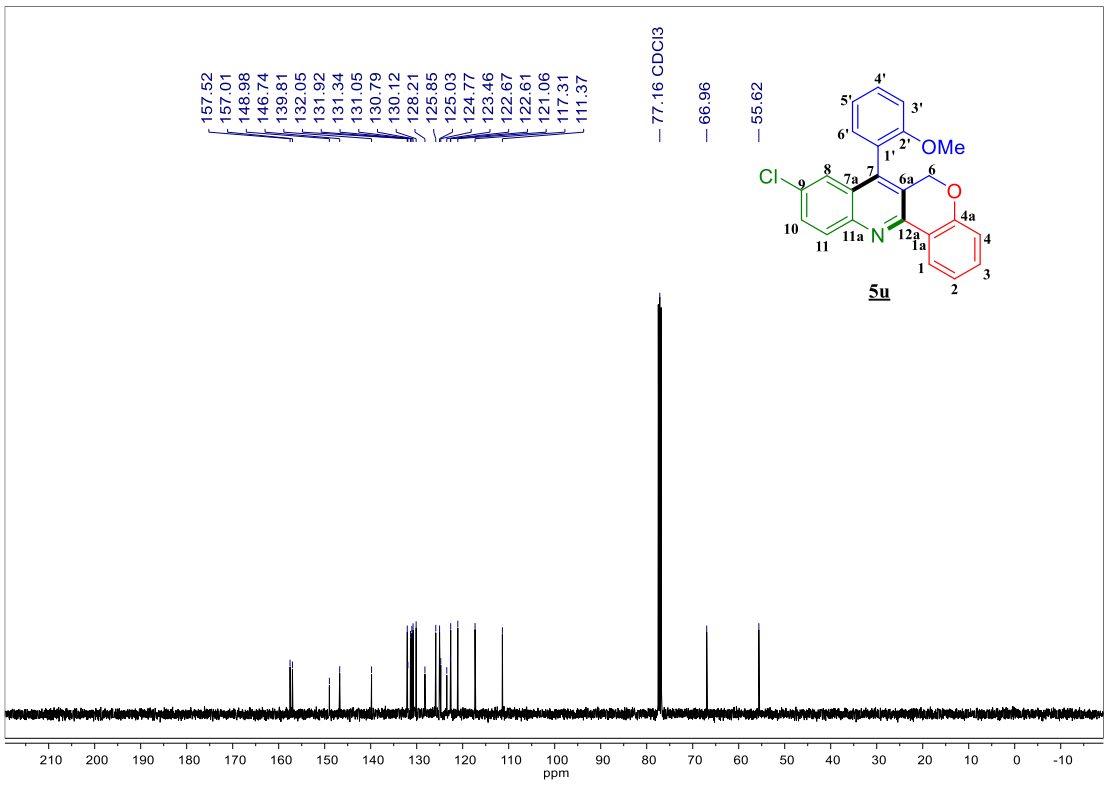

**Anexo B76.** Espectro Infrarrojo 9-cloro-7-(2-metoxifenil)-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5u**.



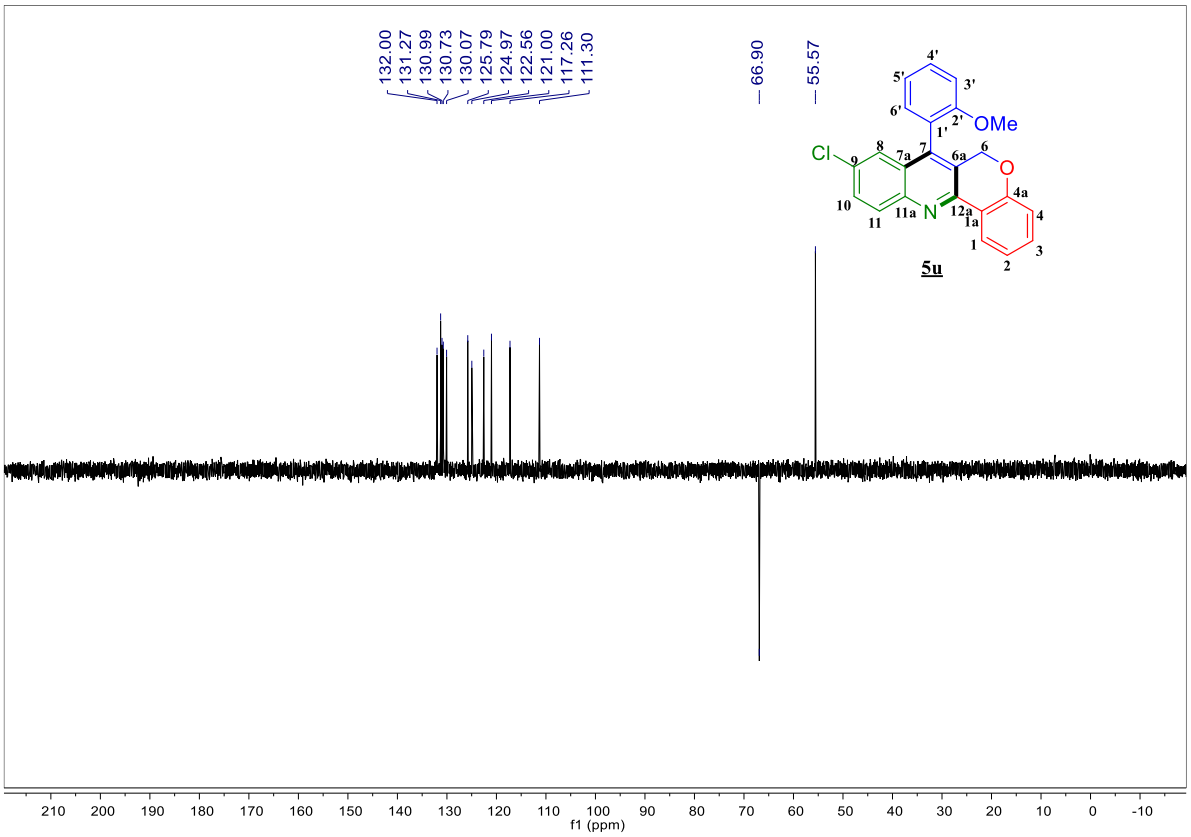
Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de 9-cloro-7-(2-metoxifenil)-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5u**.




Espectro $^{13}$C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de 9-cloro-7-(2-metoxifenil)-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5u**.

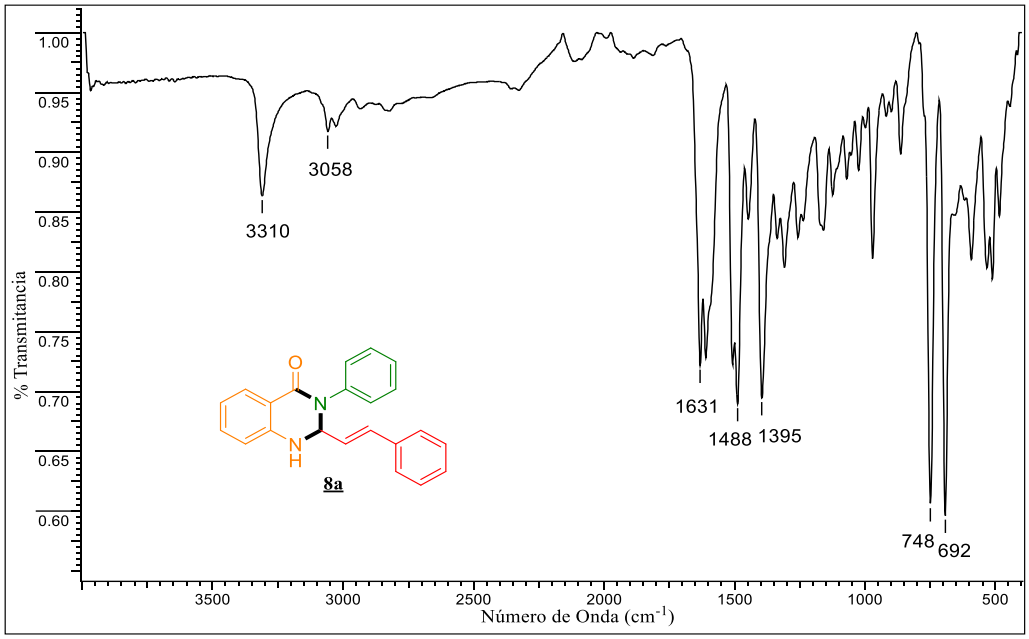


Espectro DEPT-135 ($CDCl_3$, 100 MHz) de 9-cloro-7-(2-metoxifenil)-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **5u**.

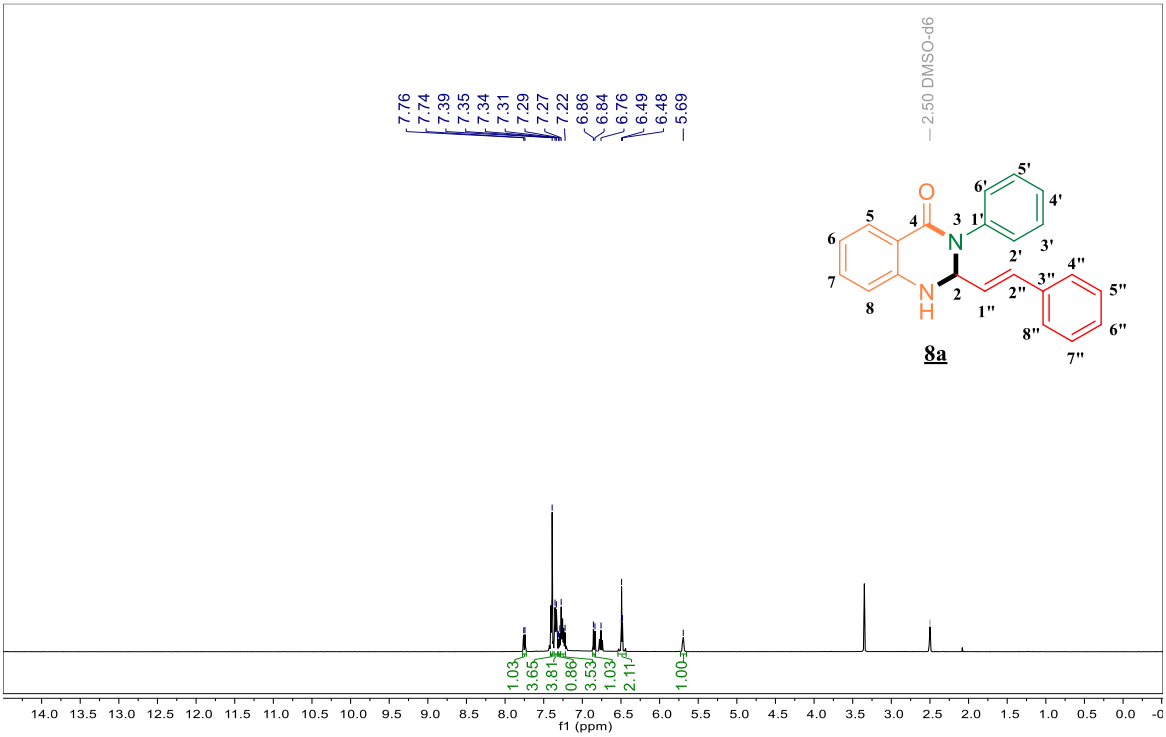


## Apéndice C. Información espectral de las 2,3-dihidroquinazolinonas 8a-i y sus derivados quinazolin-4(3*H*)-onas 9a-d

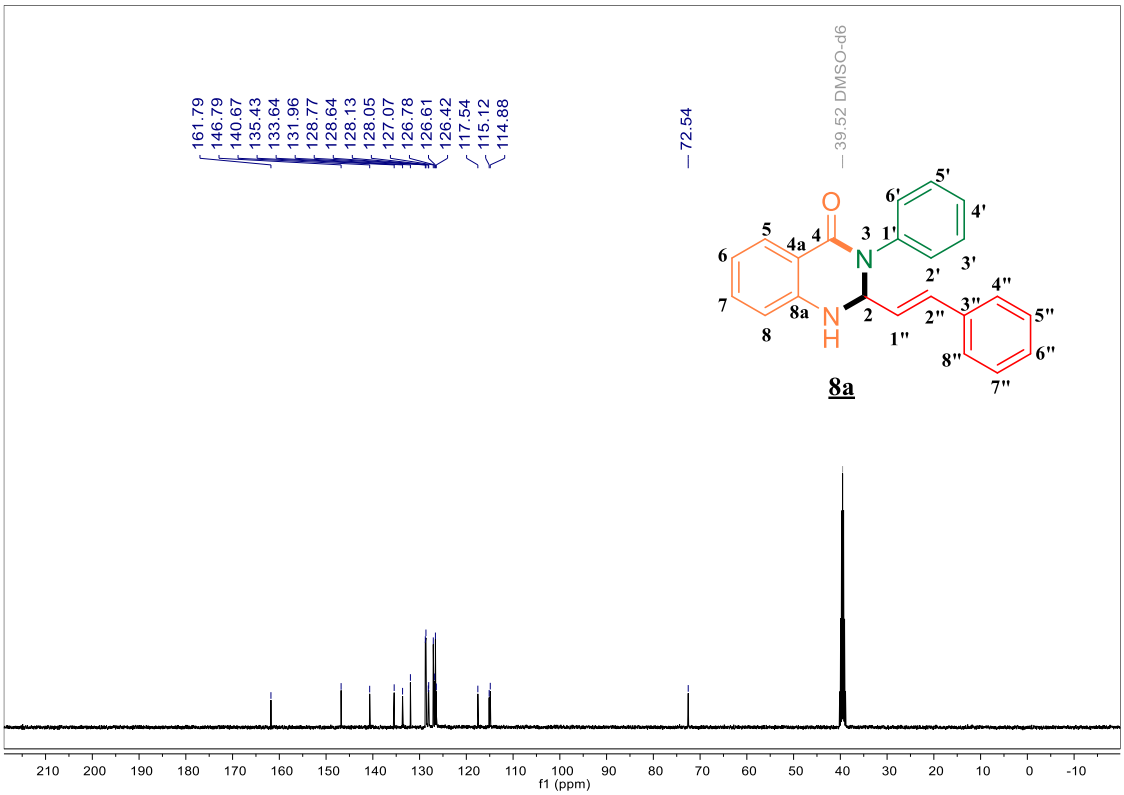
Espectro infrarrojo de *E*-3-fenil-2-estiril-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8a**.



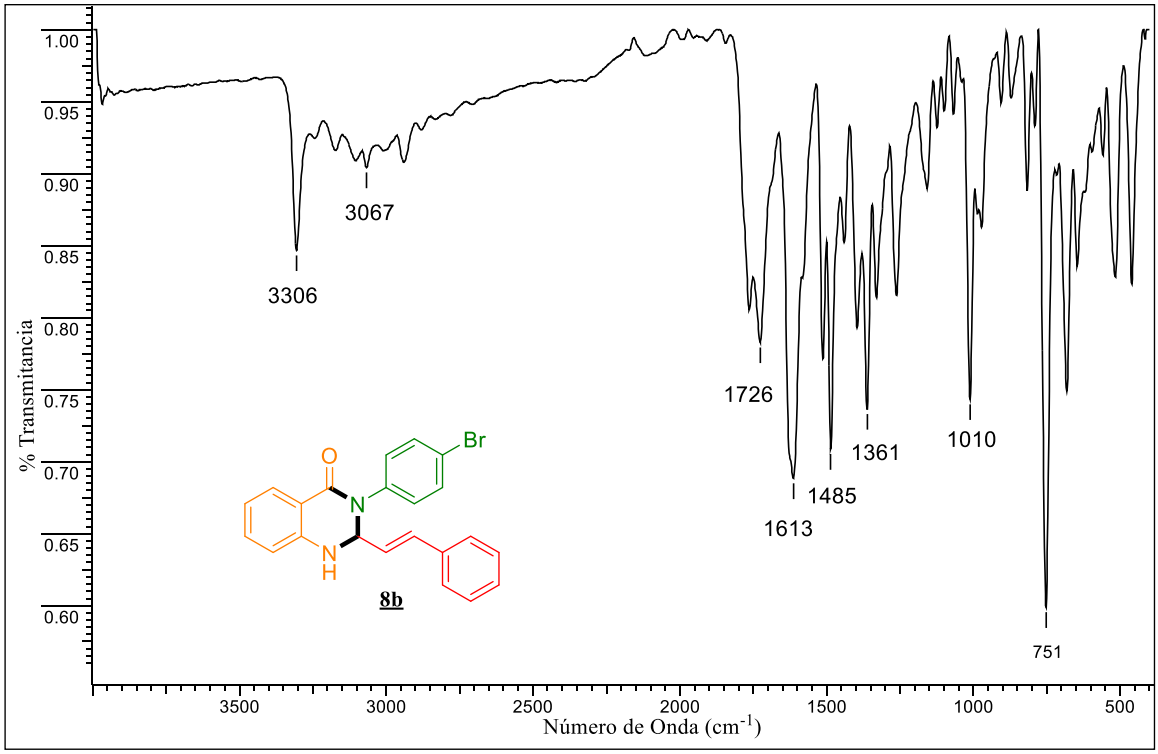

Espectro $^{1}$H RMN (DMSO-$d_6$, 400 MHz) de *E*-3-fenil-2-estiril-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8a**.



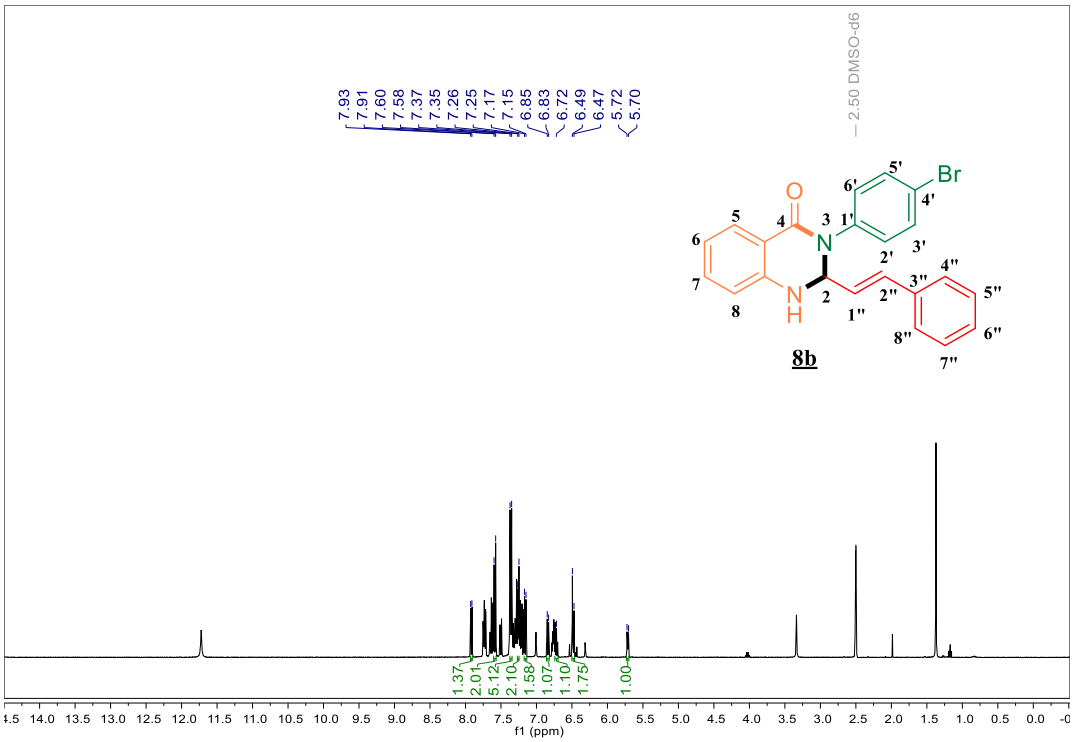
Espectro $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$, 100 MHz) de *E*-3-fenil-2-estiril-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8a**.



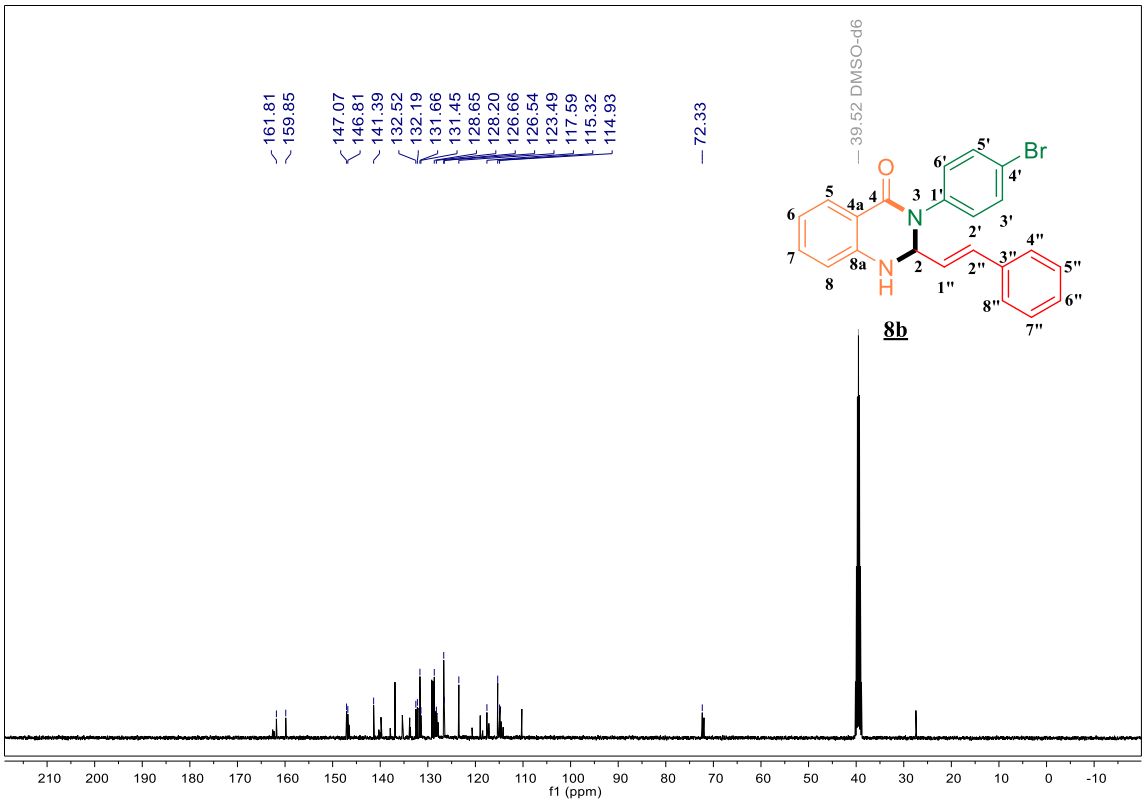

Espectro infrarrojo de *E*-3-(4-bromofenil)-2-estiril-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8b**.



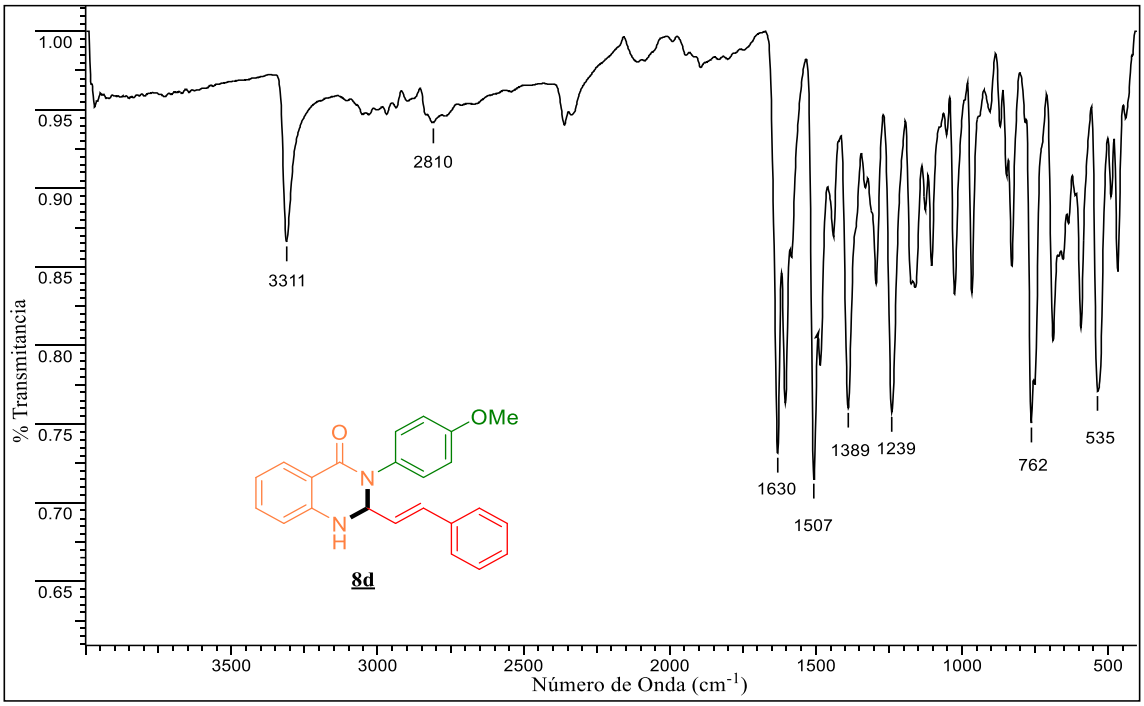
Espectro $^{1}$H RMN (DMSO-$d_6$, 400 MHz) de *E*-3-(4-bromofenil)-2-estiril-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8b**.



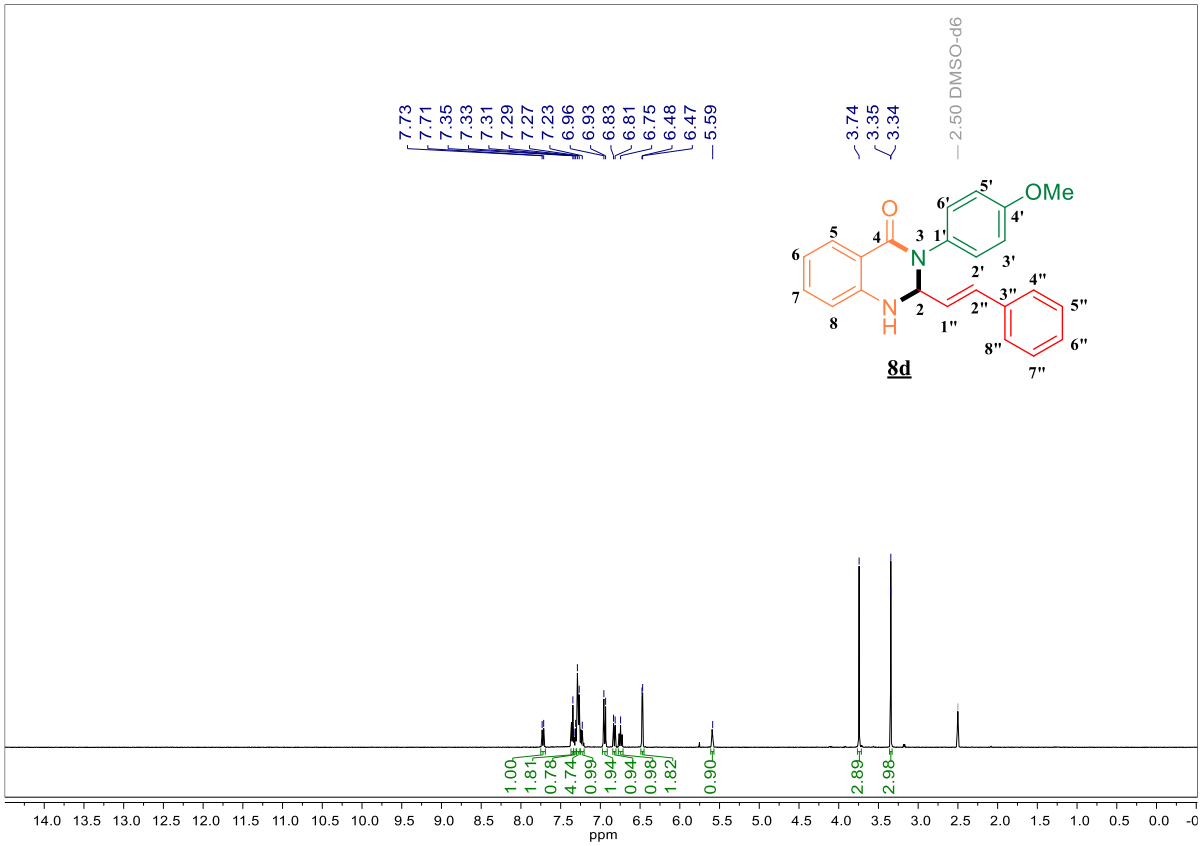

Espectro $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$, 100 MHz) de *E*-3-(4-bromofenil)-2-estiril-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8b**.



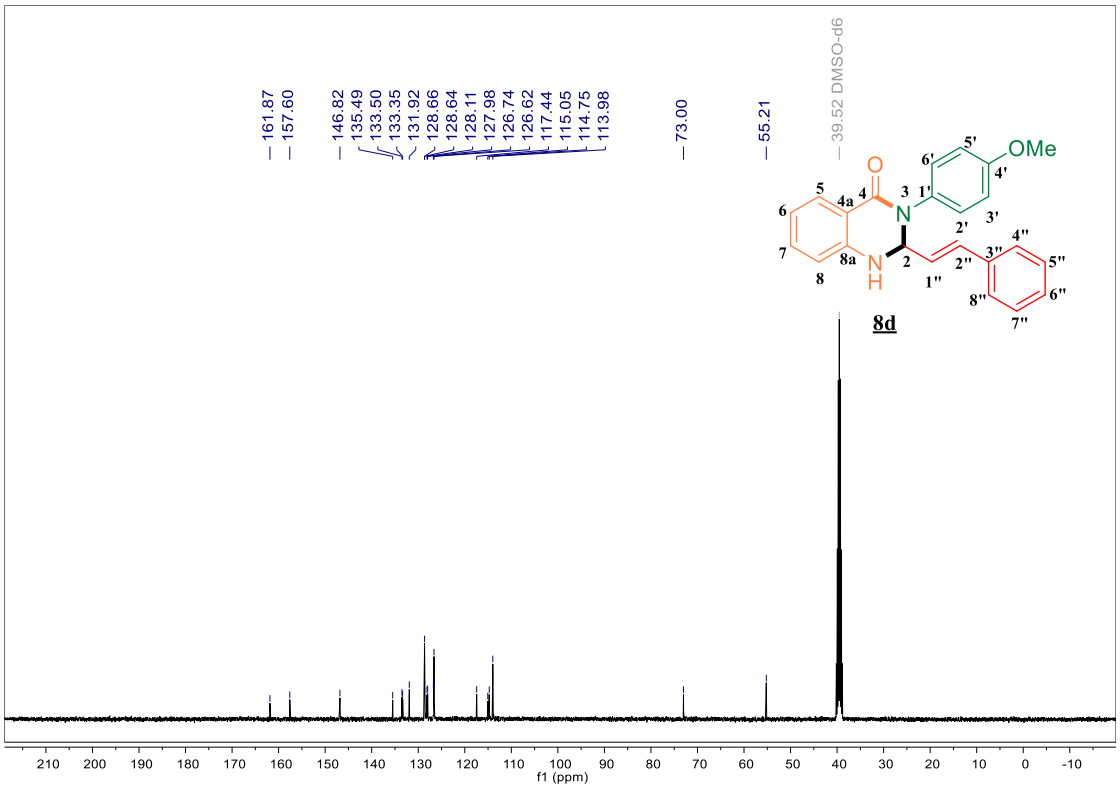
Espectro infrarrojo de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-estiril-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8d**.



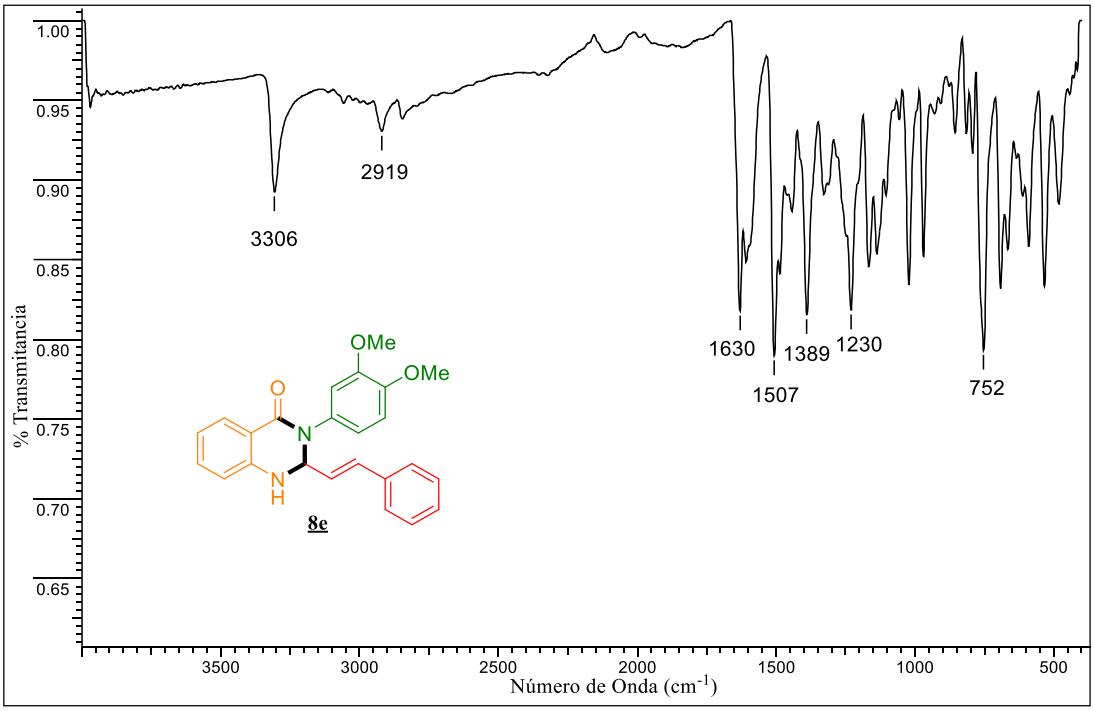

Espectro $^{1}$H RMN (DMSO-$d_6$, 400 MHz) de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-estiril-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8d**.



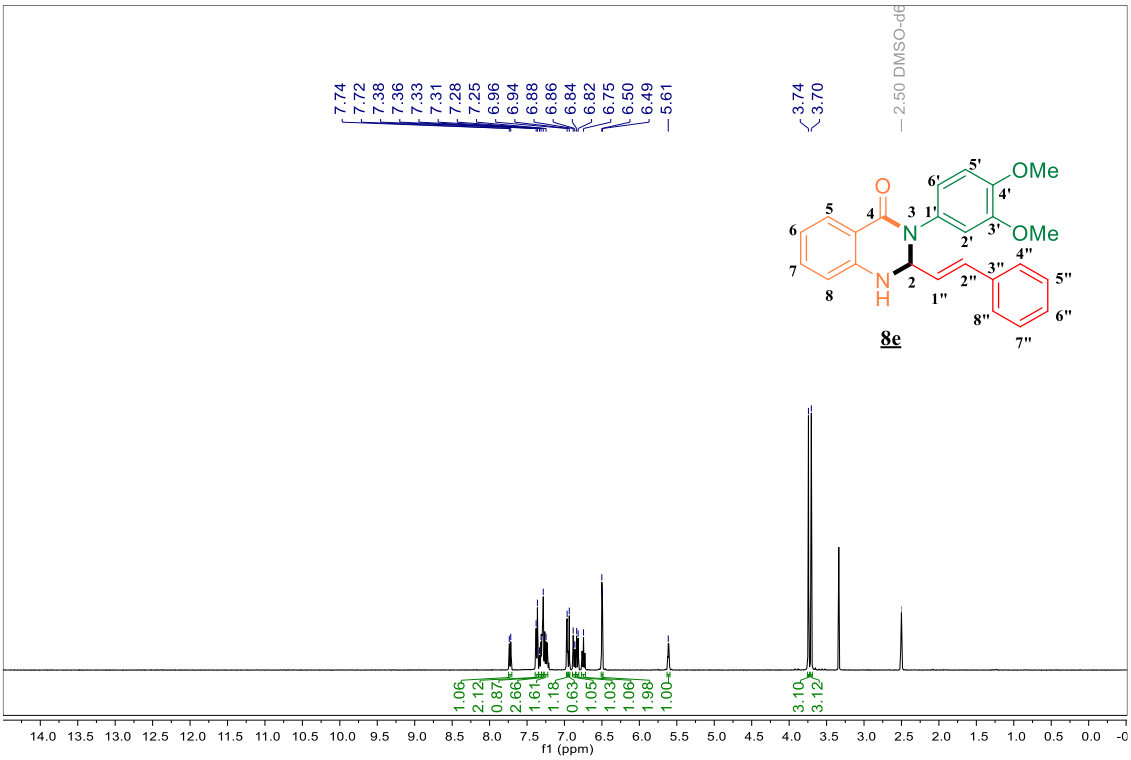
Espectro $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$, 100 MHz) de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-estiril-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8d**.



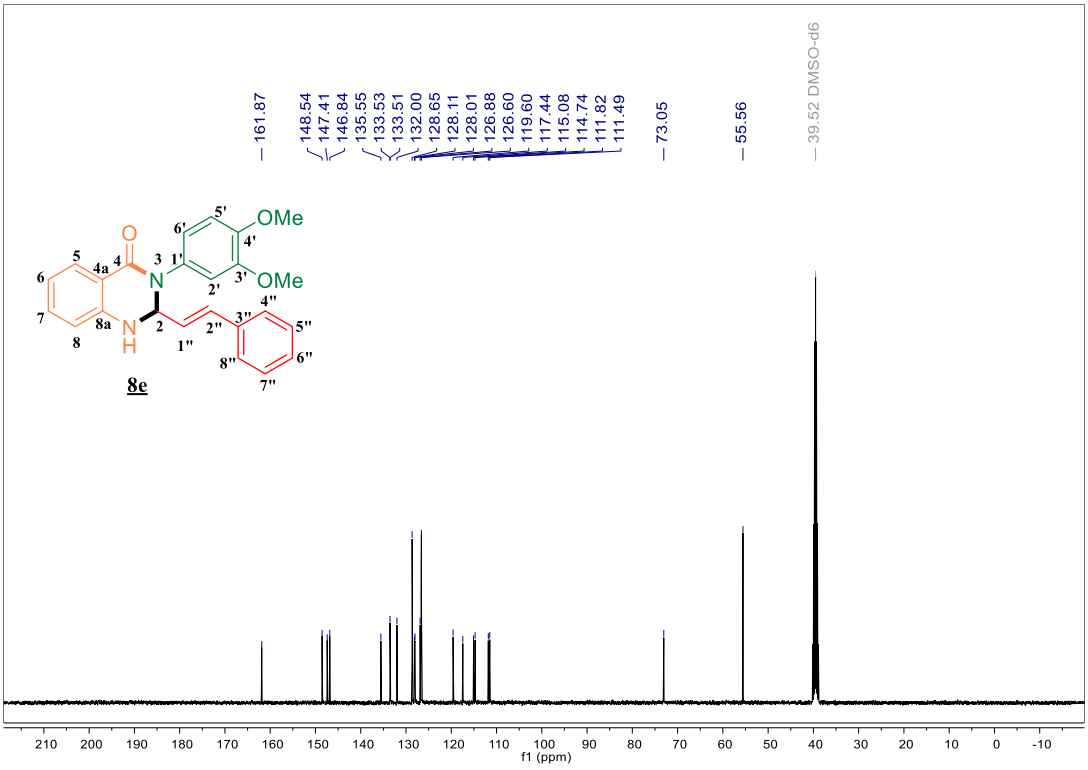

Espectro infrarrojo de *E*-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-estiril-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8e**.



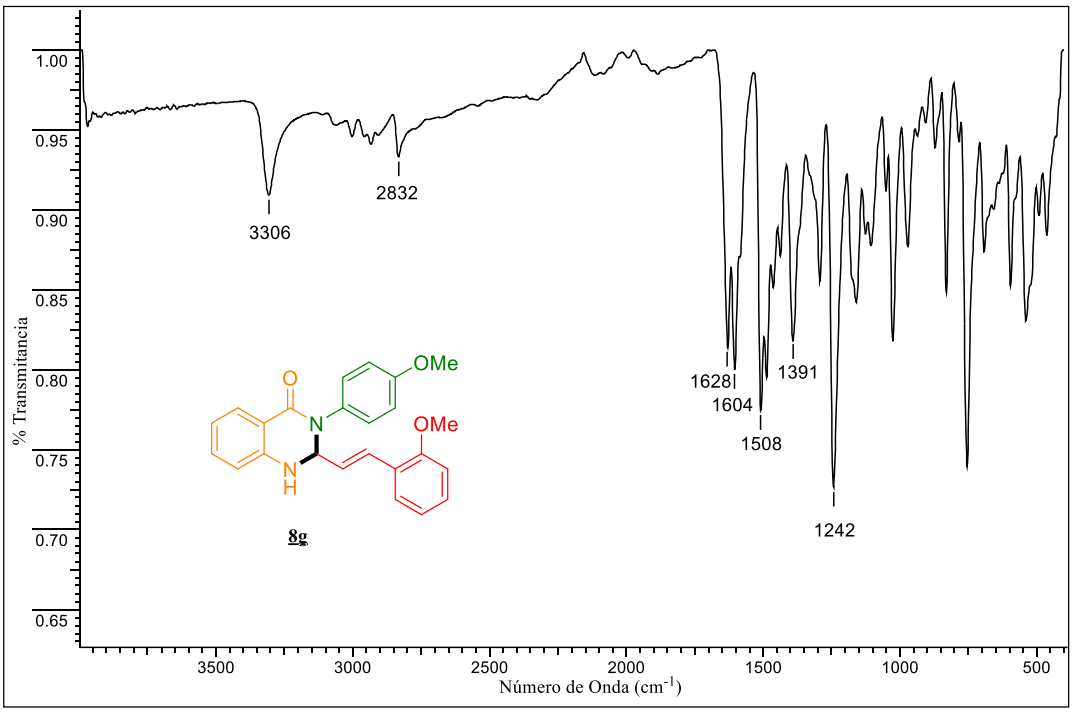
Espectro $^{1}$H RMN (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz) de *E*-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-estiril-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8e**.



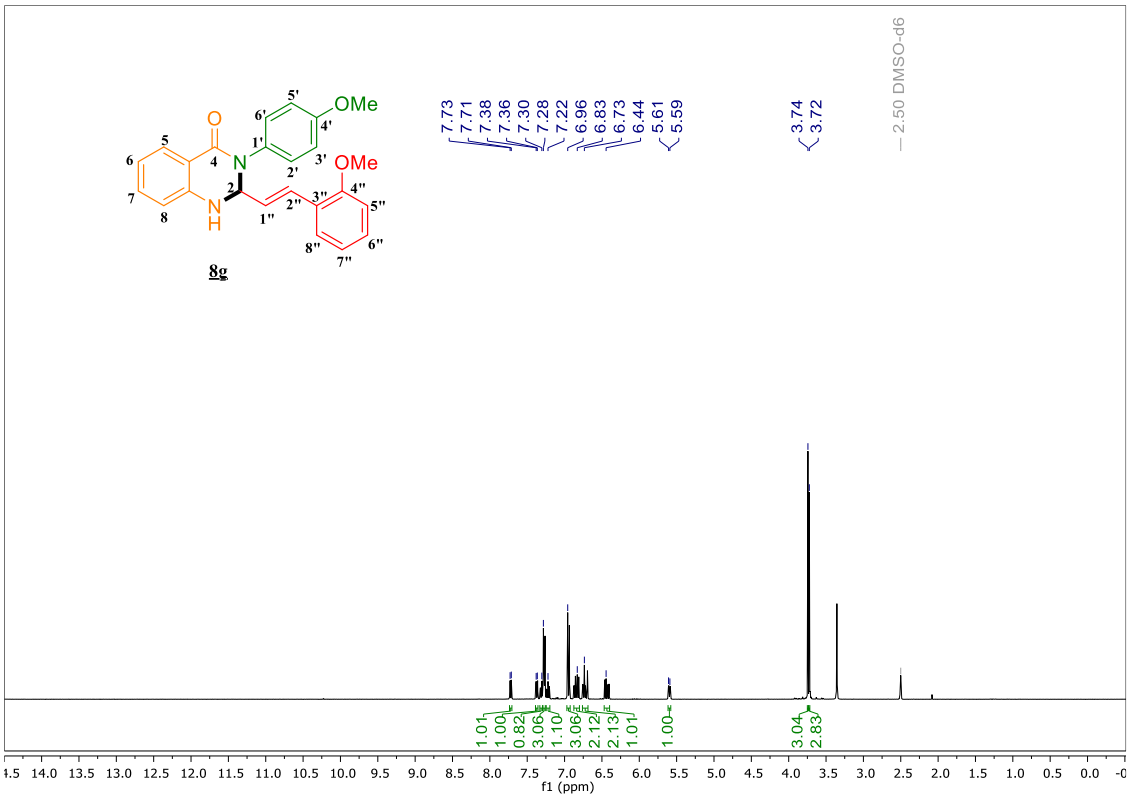

Espectro $^{13}$C RMN (DMSO-*d*$_6$, 100 MHz) de *E*-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-estiril-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8e**.



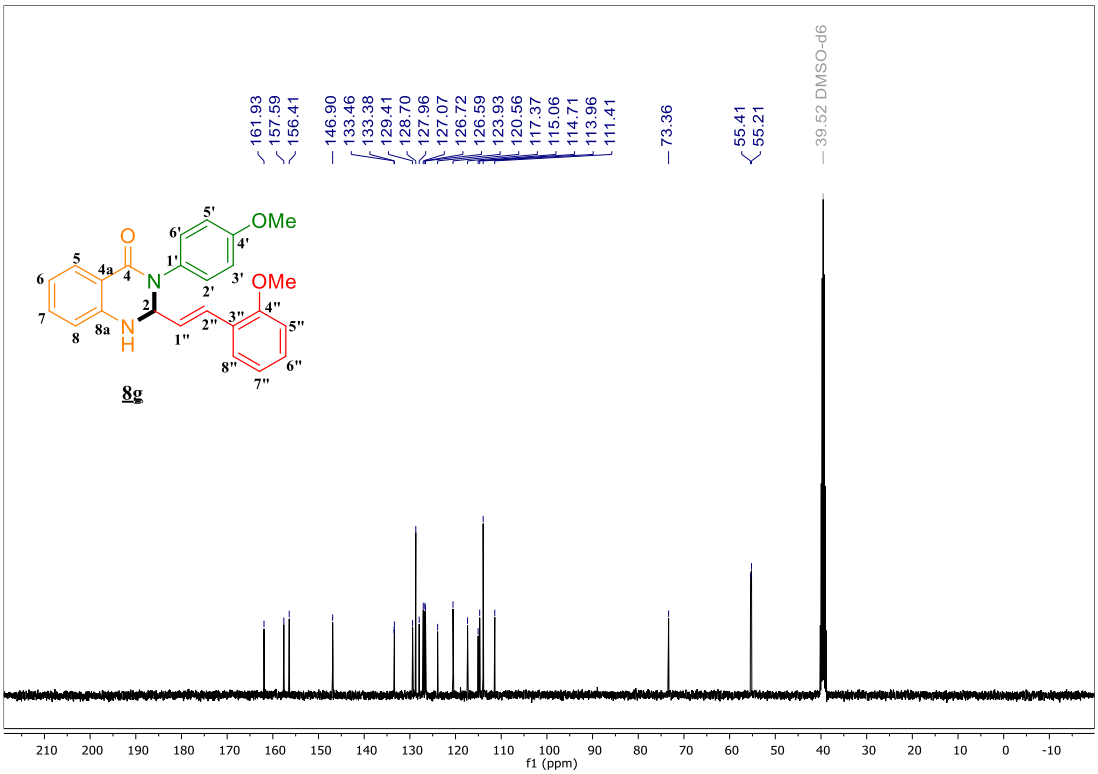
Espectro infrarrojo de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8g**.



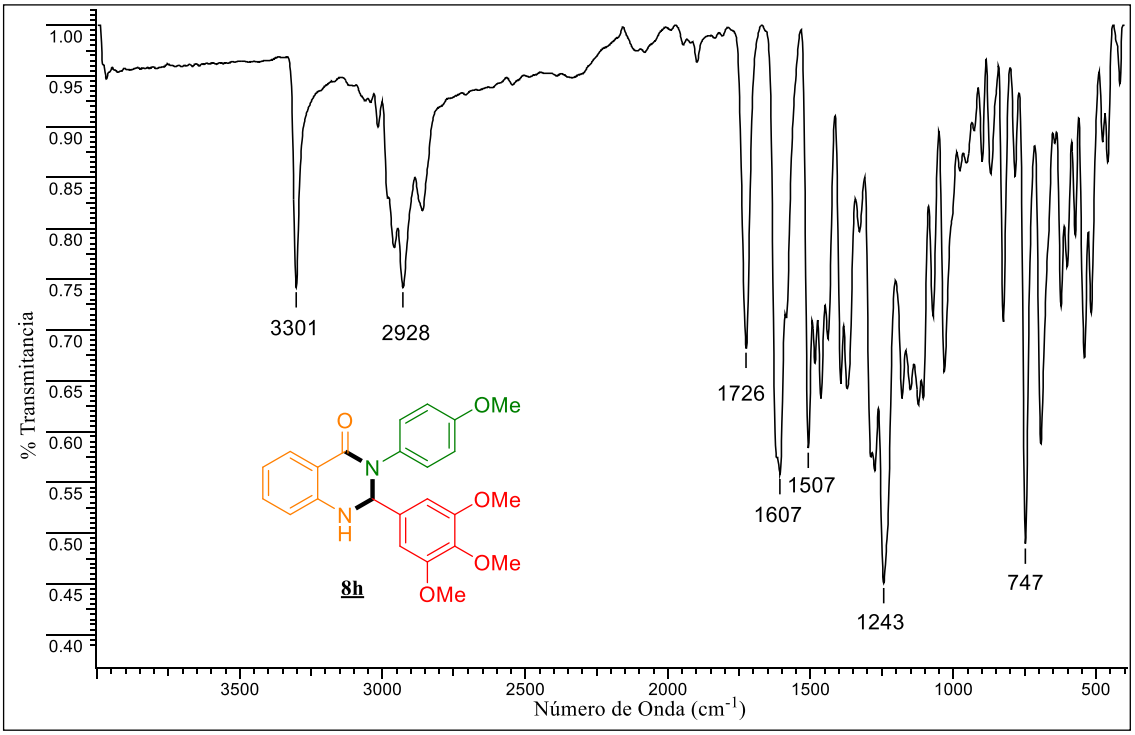

Espectro $^{1}$H RMN (DMSO-$d_6$, 400 MHz) de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8g**.



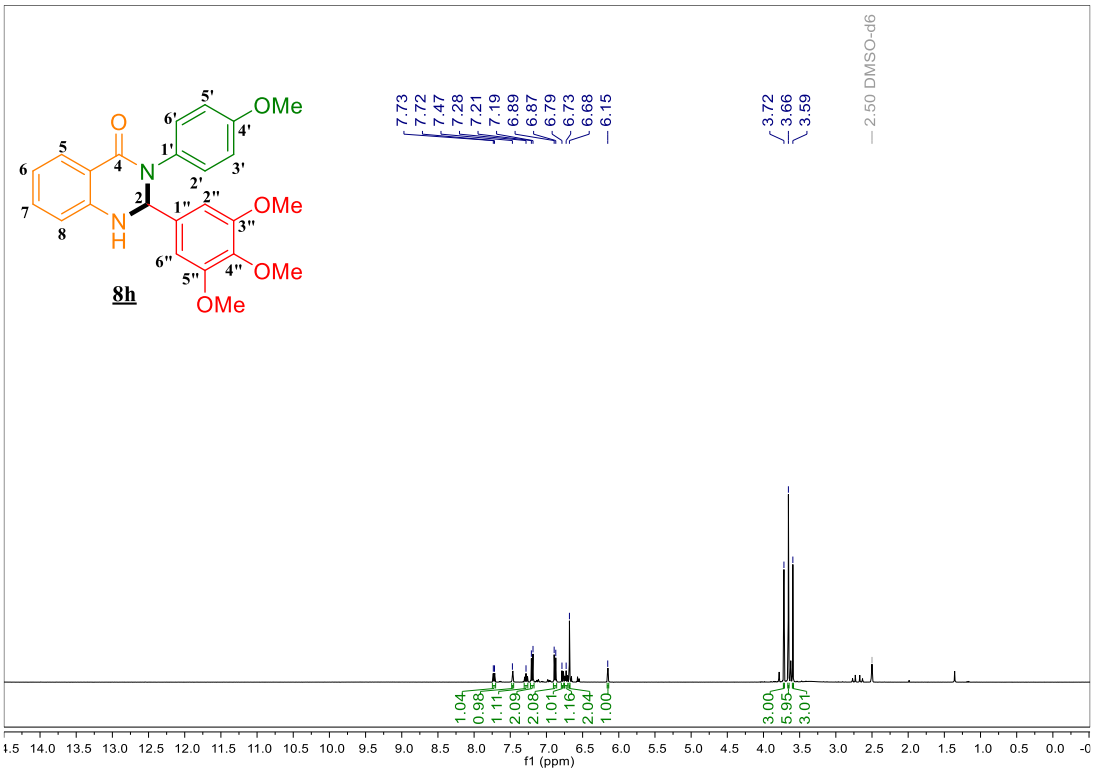
Espectro $^{13}C$ RMN (DMSO-$d_6$, 100 MHz) de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8g**.



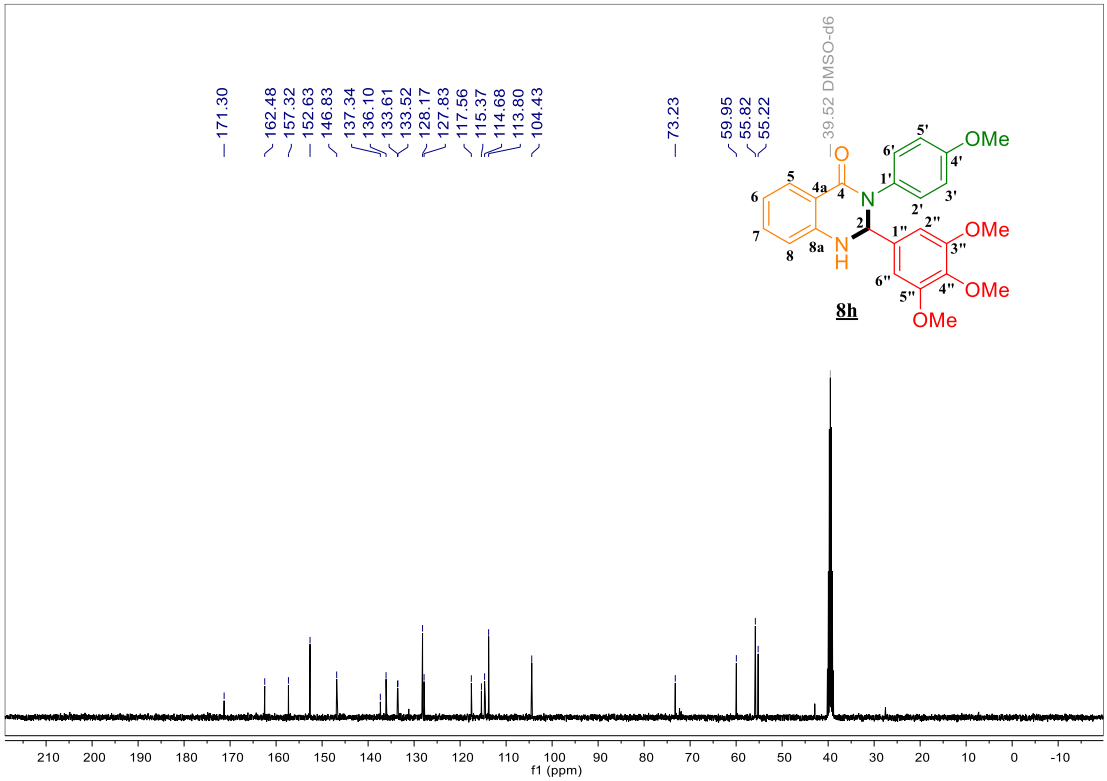

Espectro infrarrojo de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8h**.



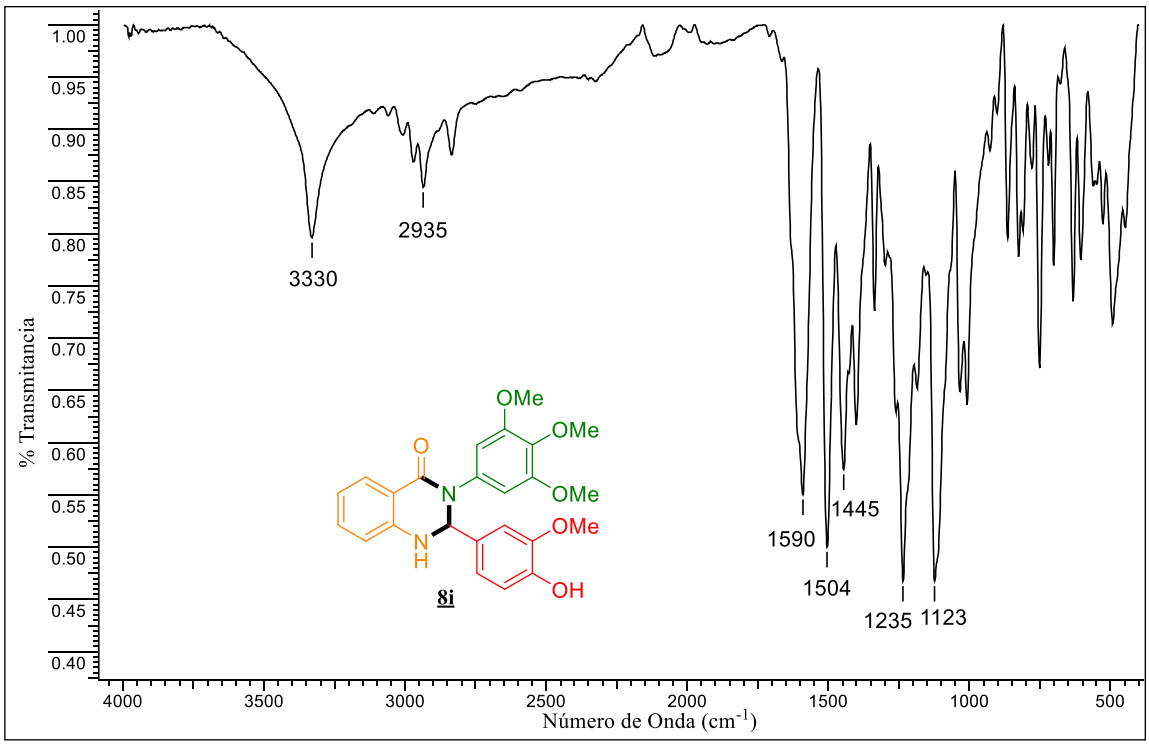
Espectro $^{1}$H RMN (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz) de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8h**.



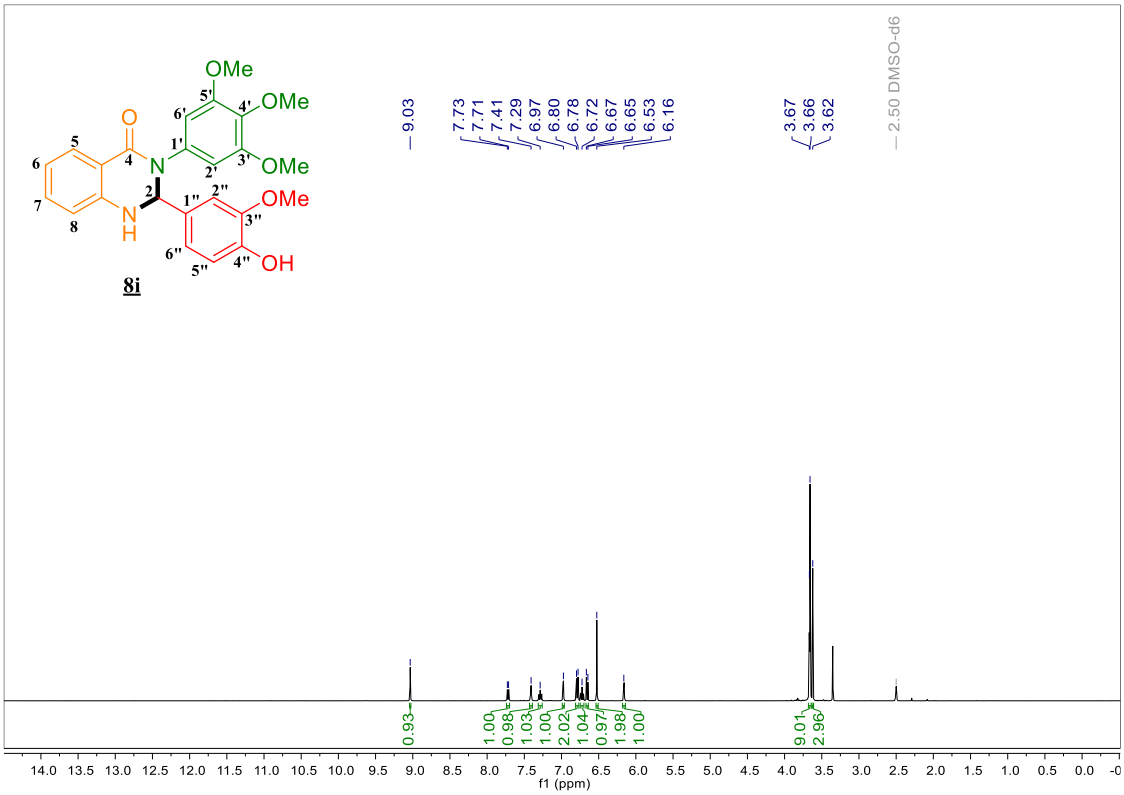

Espectro $^{13}$C RMN (DMSO-*d*$_6$, 100 MHz) de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8h**.



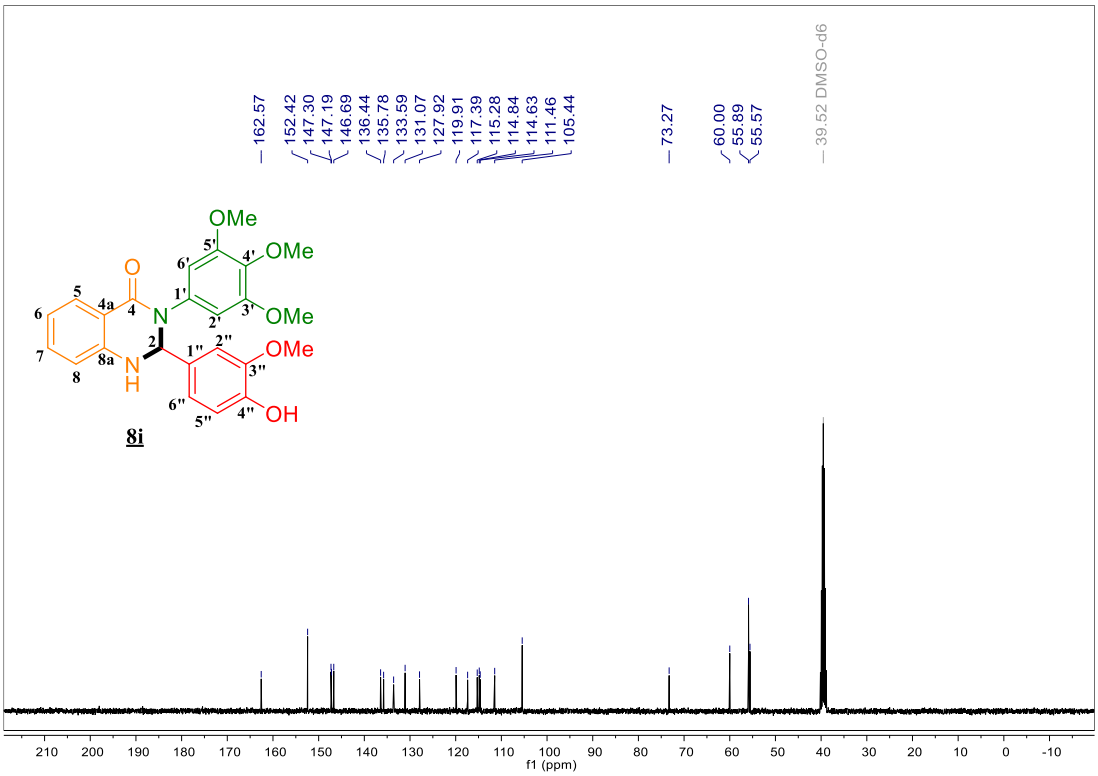
Espectro infrarrojo de 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8i**.



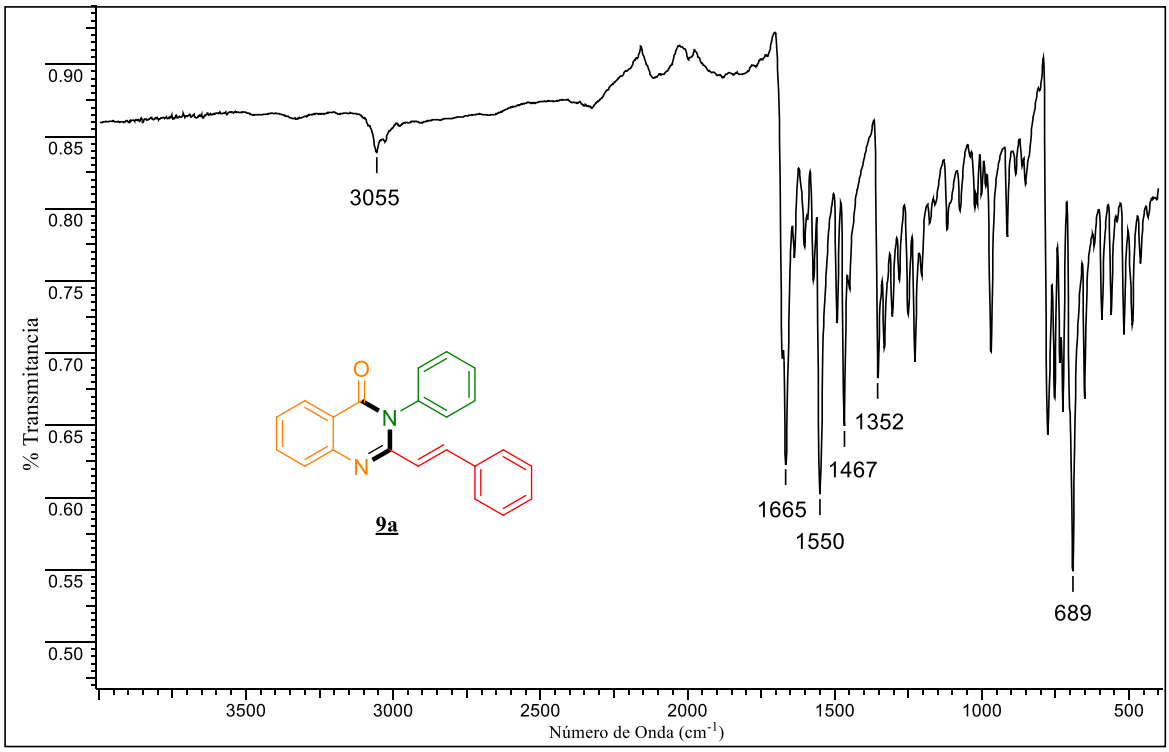

Espectro $^{1}$H RMN (DMSO-$d_6$, 400 MHz) de 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8i**.



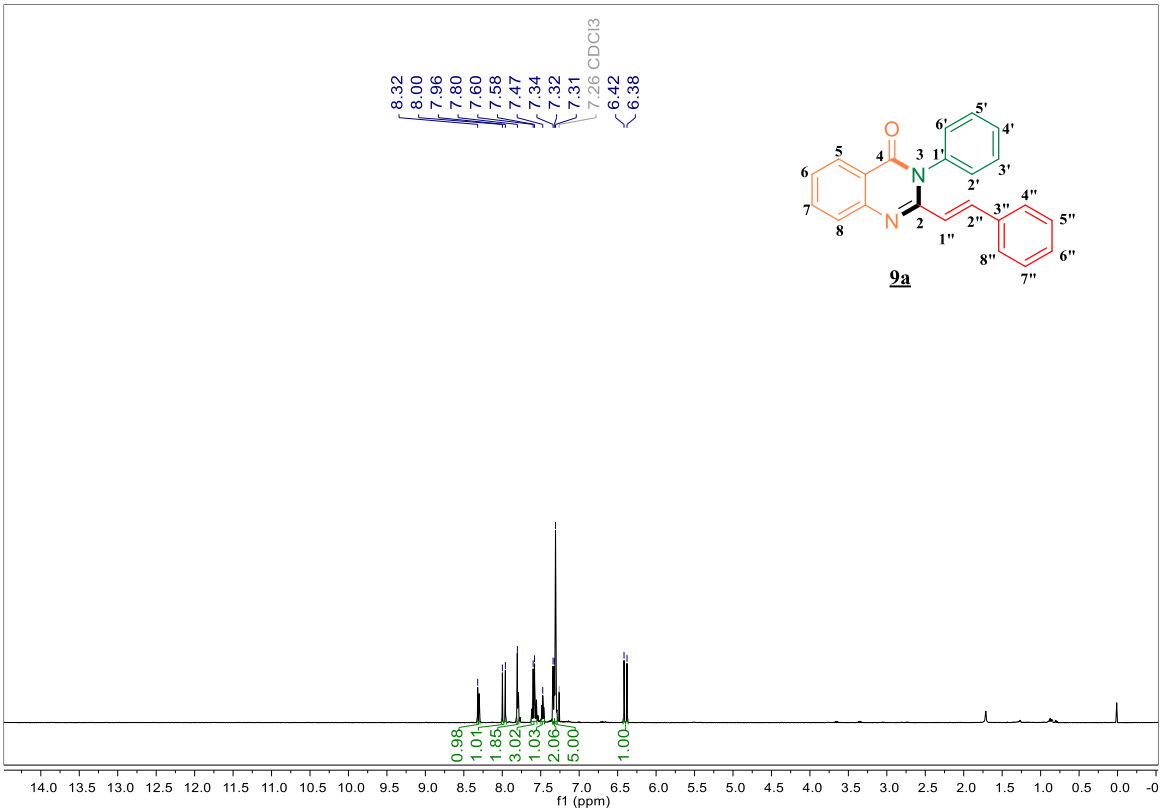
Espectro $^{13}$C RMN (DMSO-*d*$_6$, 100 MHz) de 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona **8i**.



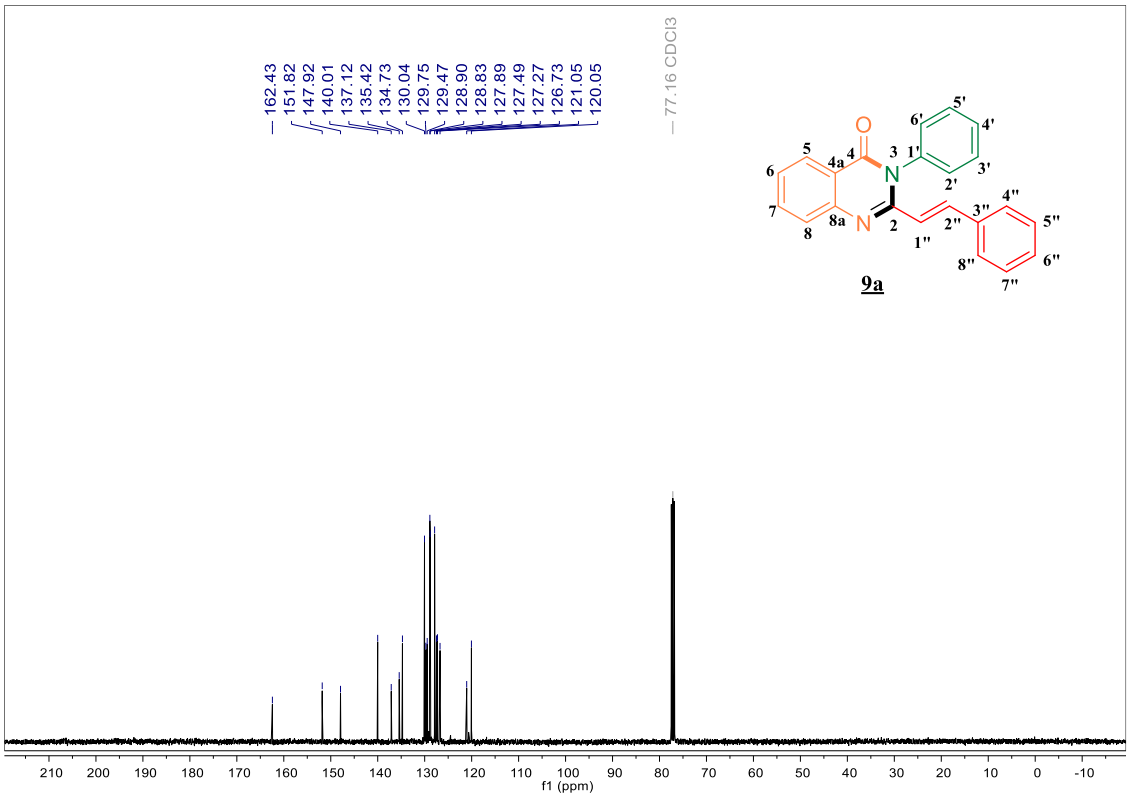

Espectro infrarrojo de *E*-3-fenil-2-estirilquinazolin-4(3*H*)-ona **9a**.



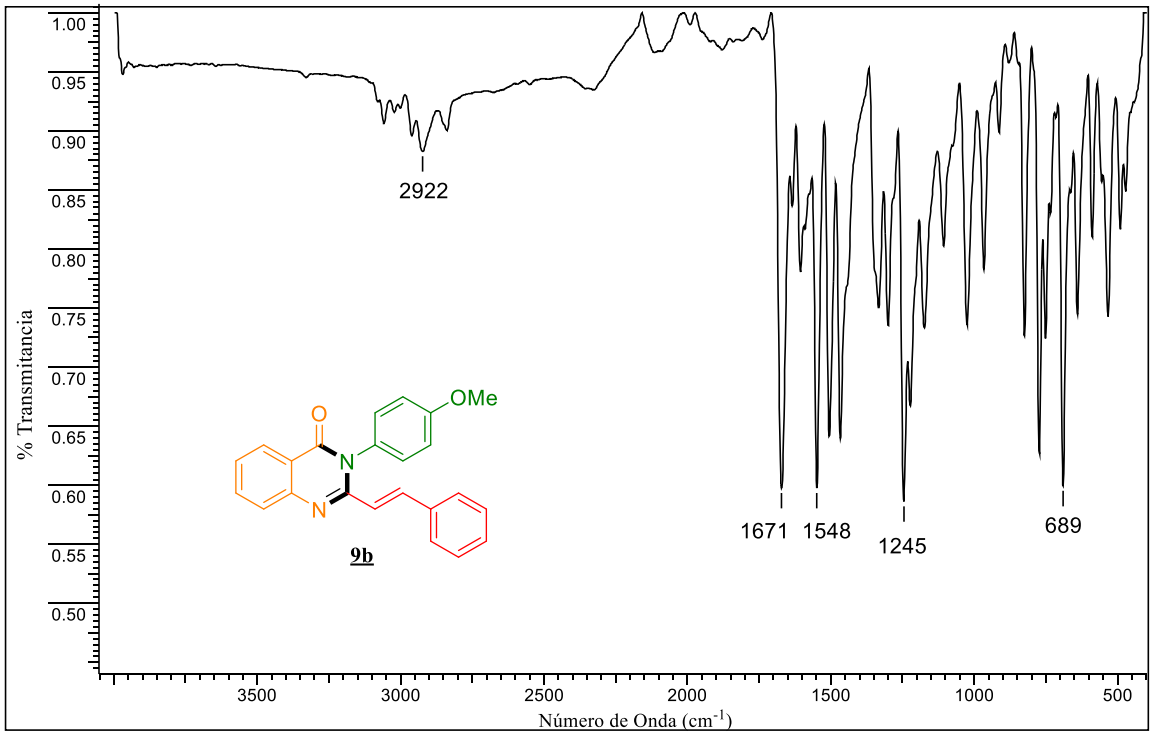
Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de *E*-3-fenil-2-estirilquinazolin-4(3*H*)-ona **9a**.



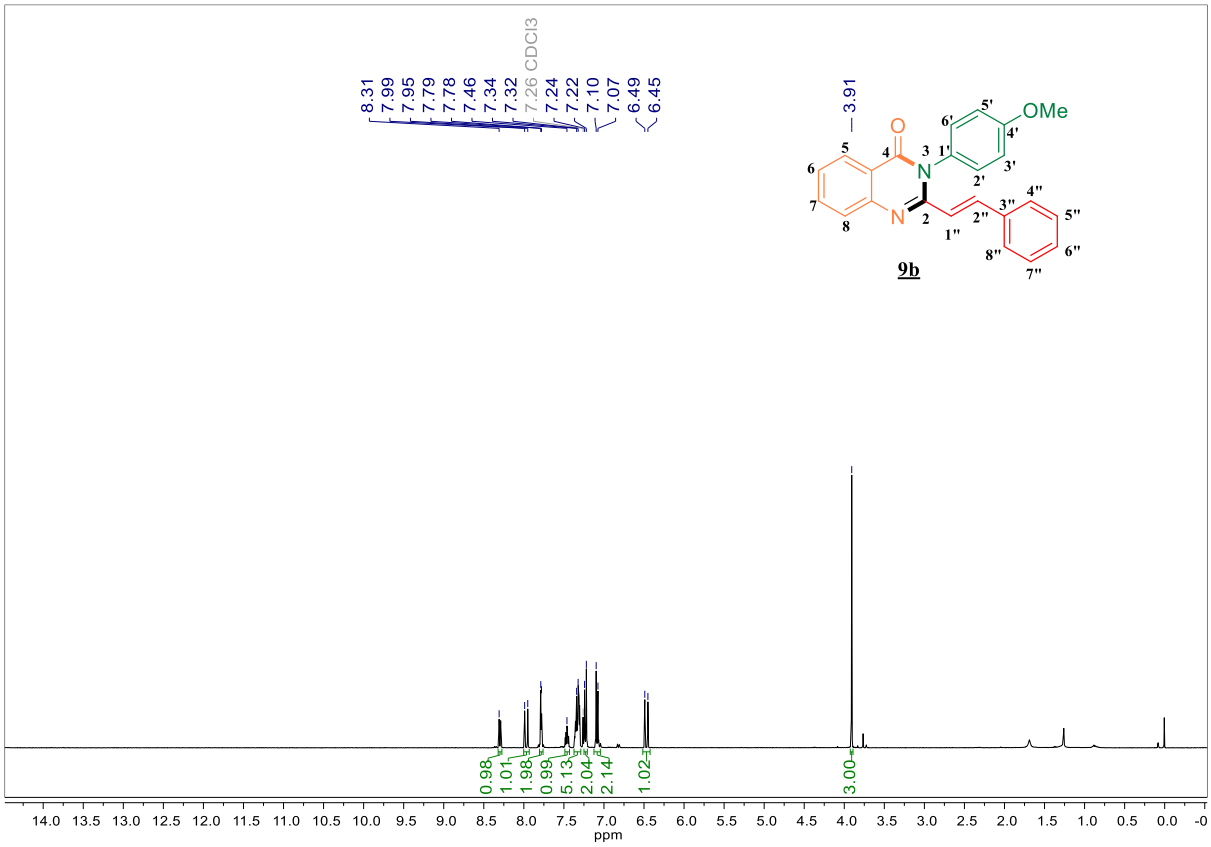

Espectro $^{13}$C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de *E*-3-fenil-2-estirilquinazolin-4(3*H*)-ona **9a**.



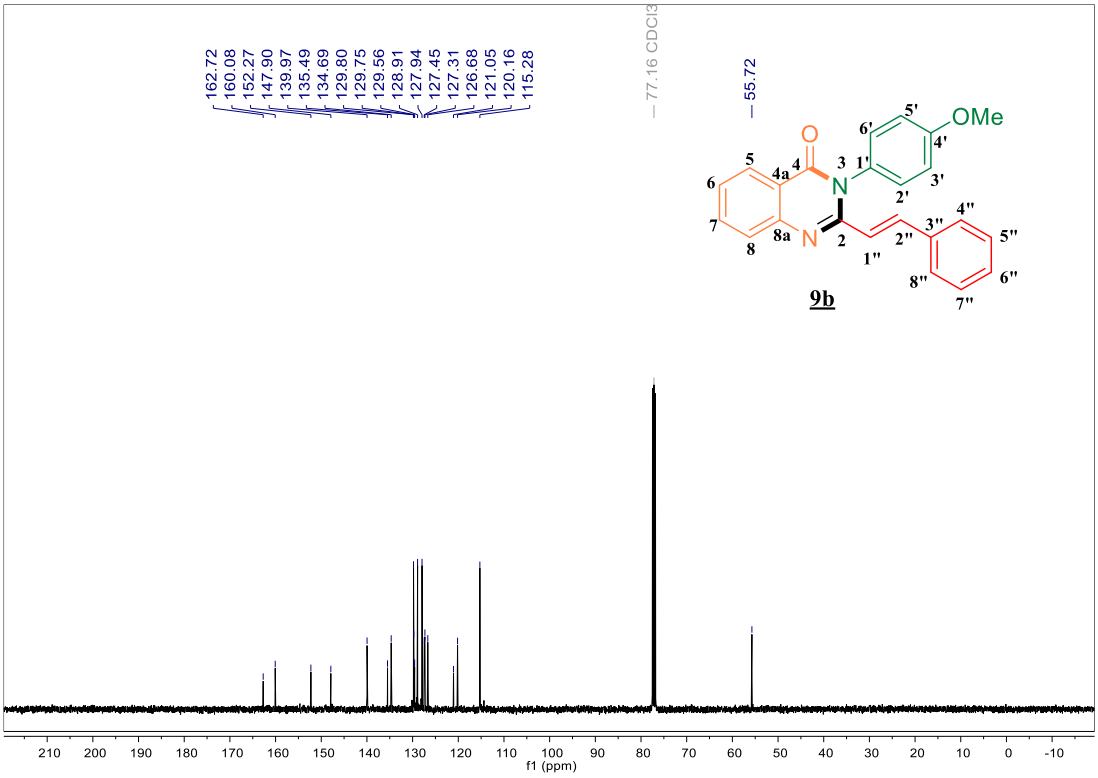
Espectro infrarrojo de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-estirilquinazolin-4(3*H*)-ona **9b**.



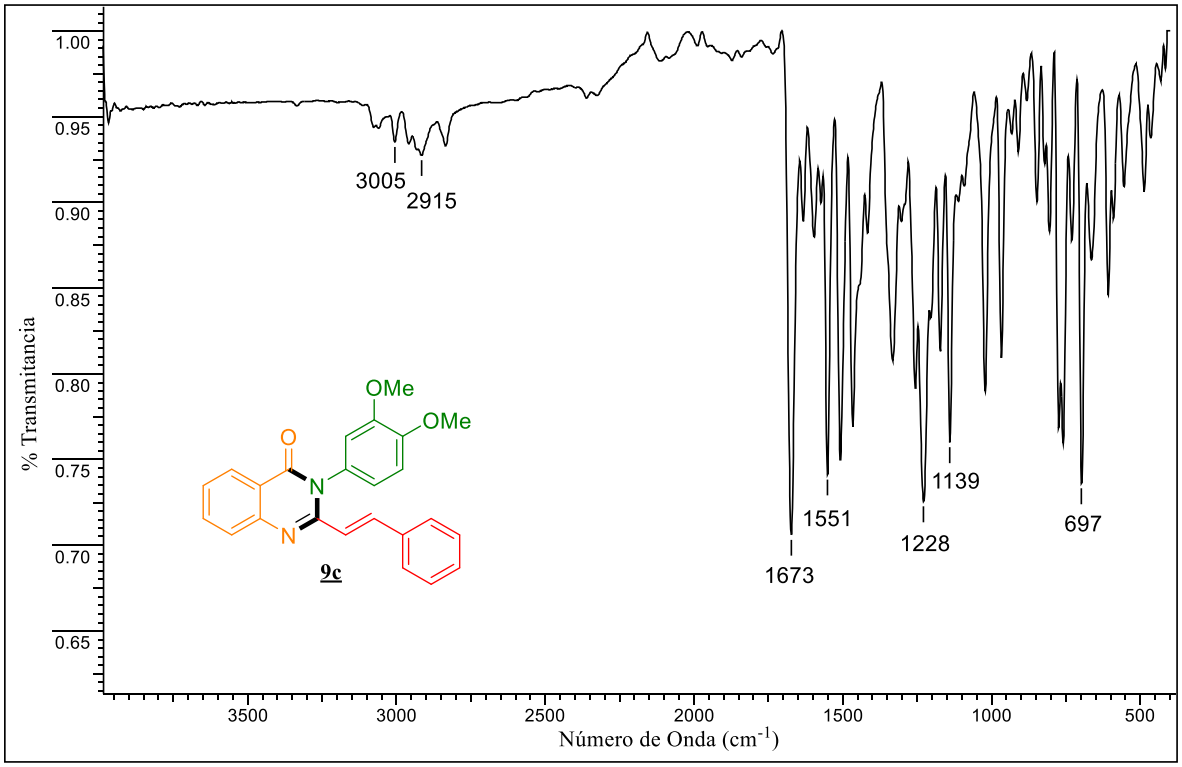

Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-estirilquinazolin-4(3*H*)-ona **9b**.



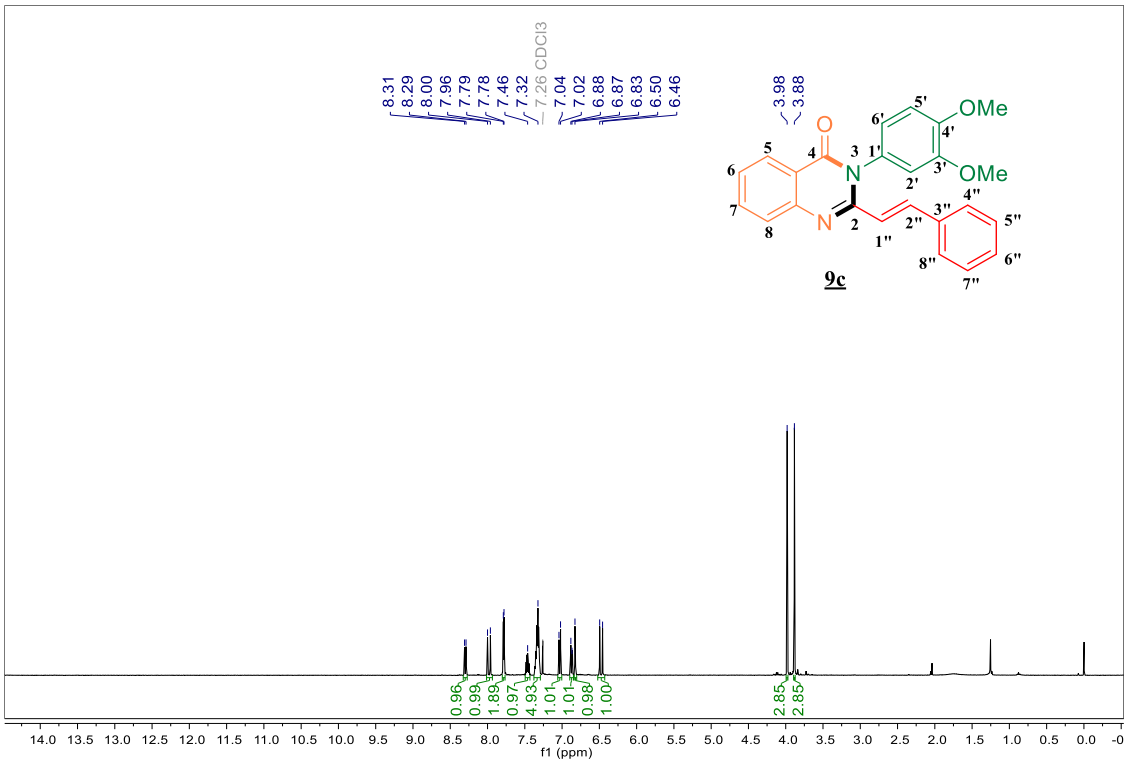
Espectro $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-estirilquinazolin-4(3*H*)-ona **9b**.



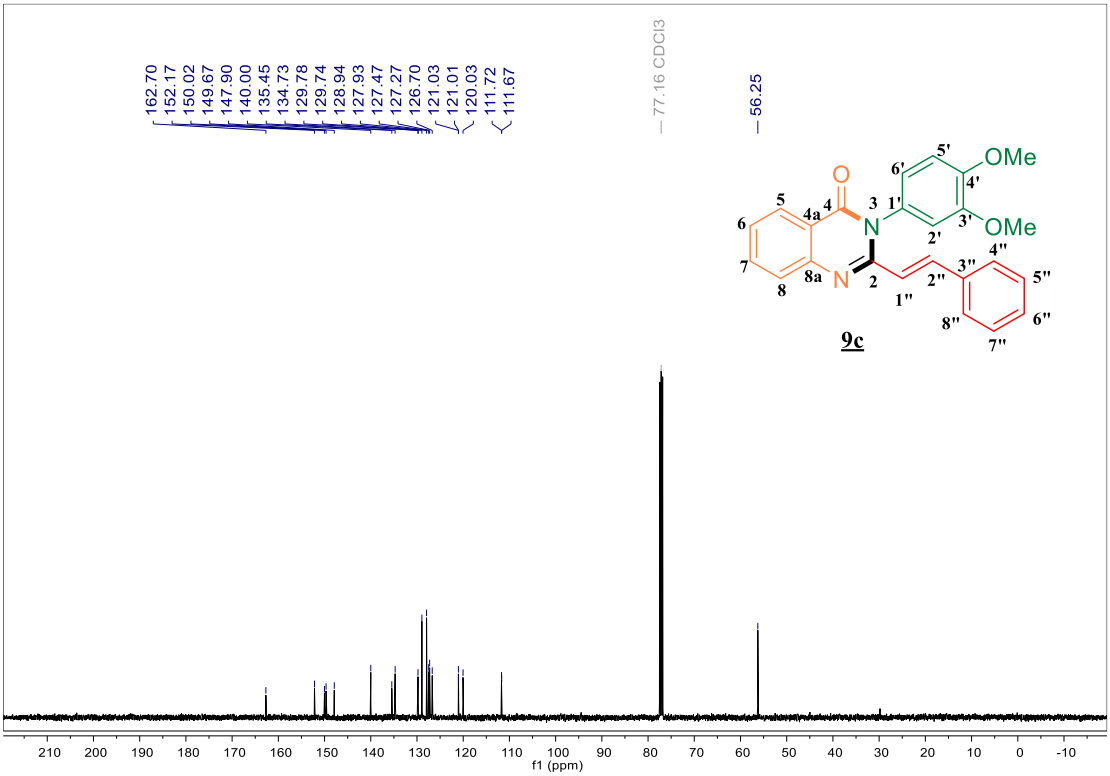

Espectro infrarrojo de *E*-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-estirilquinazolin-4(3*H*)-ona **9c**.



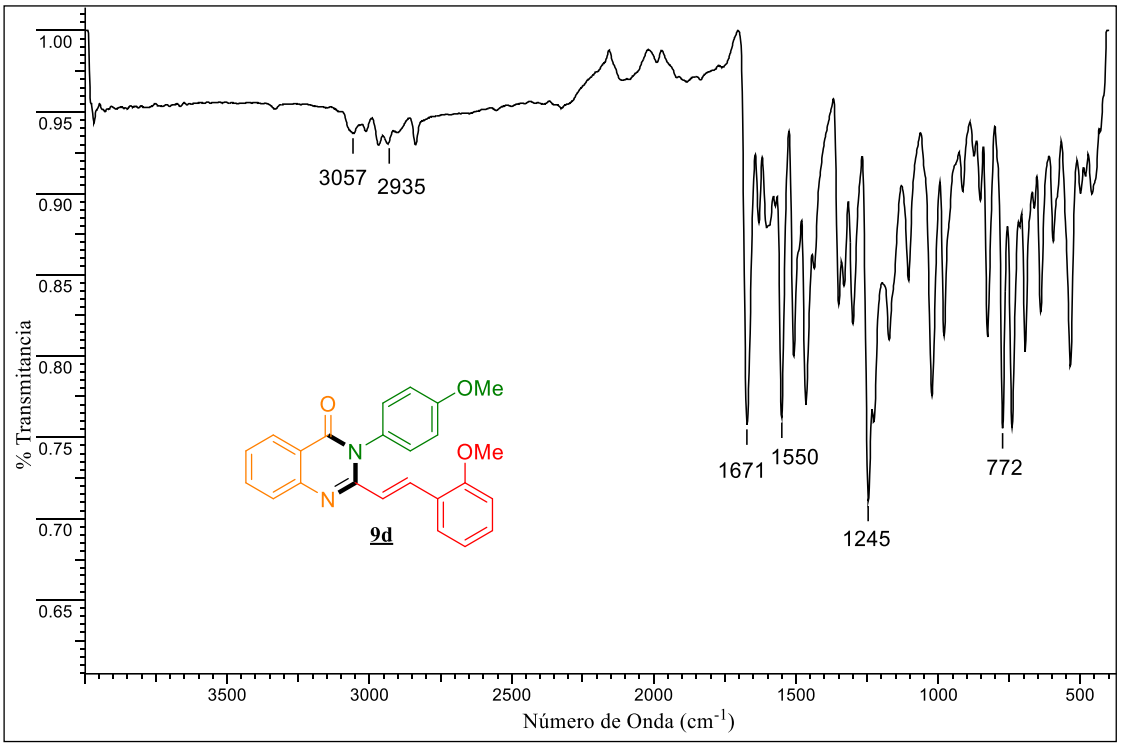
Espectro $^{1}$H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de *E*-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-estirilquinazolin-4(3*H*)-ona **9c**.



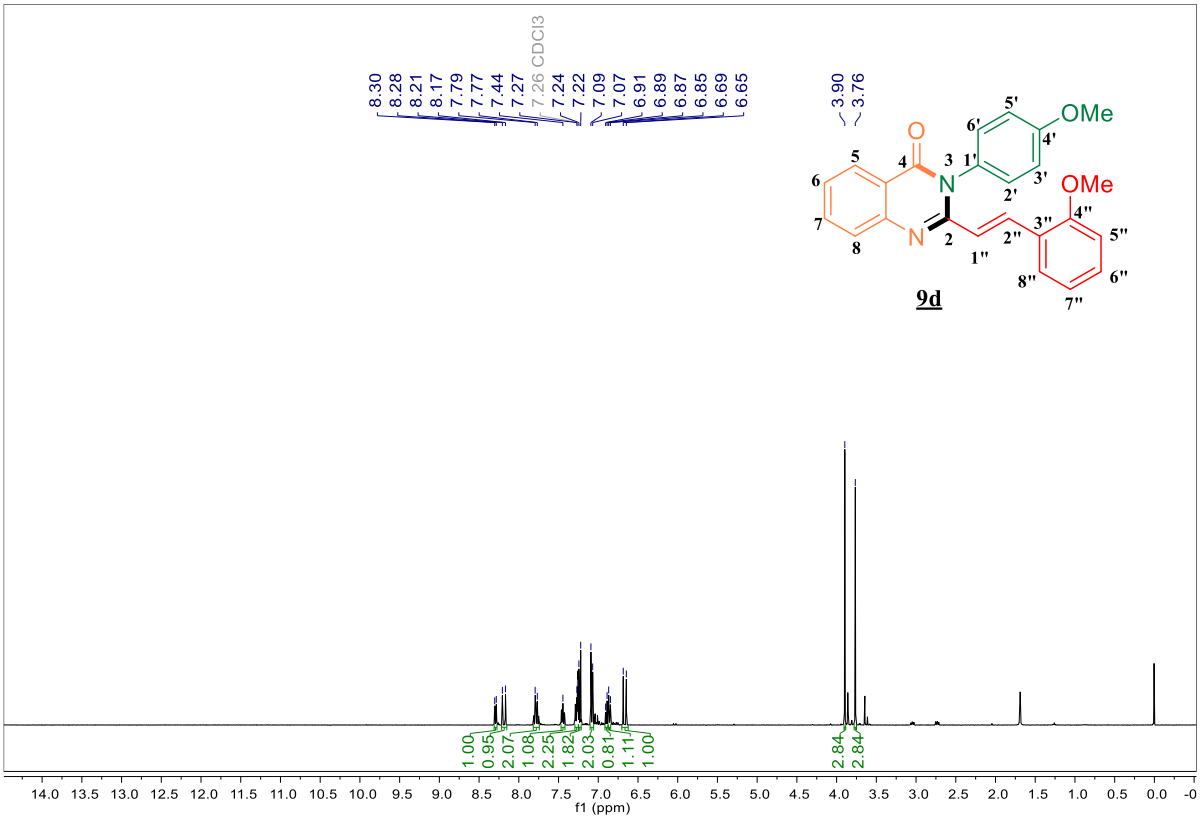

Espectro $^{13}$C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de *E*-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-estirilquinazolin-4(3*H*)-ona **9c**.



Espectro infrarrojo de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)quinazolin-4(3*H*)-ona **9d**.




Espectro $^{1}H$ RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)quinazolin-4(3*H*)-ona **9d**.



Espectro $^{13}C$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) de *E*-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metoxiestiril)quinazolin-4(3*H*)-ona **9d**.

