

La reacción de *Friedländer* en conjugación con la condensación de *Claisen-Schmidt* en la construcción de los nuevos híbridos quinolina-chalcona (*E*)-1-*aryl*-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas

Geraldine Álvarez González

Trabajo de Grado para Optar al Título de Química

Director

Alirio Palma Rodríguez

Químico, *Ph. D*

Codirector

Kelly Johanna López Pinzón

Química

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Química

Bucaramanga

2022

Dedicatoria

*A mi mamá, Marely González,
por su dedicación, por ser un modelo de fortaleza y disciplina, porque soy quien soy gracias a su
apoyo y su amor.*

*A mi nona, Isabel María,
quien fue otra madre para mí, por cuidarme y amarme.*

*Y a mi primita, Slendy Johanna,
por ser la esperanza del futuro, mi inspiración y lo que me motiva a ser mi mejor versión.*

Agradecimientos

La autora expresa sus agradecimientos:

Al profesor Alirio Palma Rodríguez, director del presente Trabajo de Grado, por permitirme ser parte de su grupo de investigación, por ser mi mentor, por su confianza, paciencia y por el conocimiento transmitido sobre la química orgánica heterocíclica.

A Kelly J. López, codirectora del presente Trabajo de Grado, por su paciencia, por todas sus enseñanzas, por ser mi guía y compañía de principio a fin.

A Los profesores Juan Manuel Urbina y Arnold Bohórquez, por su valiosa colaboración como evaluadores del presente Trabajo de Grado.

Al Dr. Justo Cobo, de la Universidad de Jaén, España, por la resolución de la estructura molecular por Difracción de Rayos X de Monocristal de algunas de las moléculas sintetizadas, y por la toma de los Espectros de Masas de Alta Resolución (HR-MS).

A la Dra. Elena Stashenko, directora del Laboratorio CROM-MASS de la UIS, por la toma de los espectros UHPLC-MS.

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

A todo el equipo del LSO, porque desde el primer día me acogieron y me hicieron sentir parte de esta pequeña familia. A Diana A. y Diana V. les agradezco su exigencia, por ser ejemplo de pulcritud y todas las risas del día a día. A Diego R. le agradezco su amabilidad, su confianza y le expreso admiración por su excelencia. A Juan Pablo M. por su amistad y complicidad, porque hizo más ameno el desarrollo de este trabajo.

A todos mis amigos y compañeros que compartieron el salón de clase conmigo. Pero especialmente a Felipe Rojas, por ser mi confidente, mi cómplice y el mejor complemento para trabajar en equipo.

A Jonathan Andrés Portilla, por su amor, su profunda comprensión y su apoyo incondicional. Por endulzar mi vida, y darme fuerza y aliento cuando el camino se pone difícil.

Tabla de Contenido

	Pág.
Introducción	15
1. Estado del arte.....	17
1.1 Aspectos generales de las quinolinas.....	17
1.2 Métodos de construcción del núcleo de la quinolina.....	19
1.3 Actividad biológica y métodos de síntesis de estirilquinolinas	22
1.4 Propiedades biológicas y síntesis de chalconas	25
1.5 Aspectos biológicos y sintéticos de quinolinas sustituidas con el apéndice chalcona.....	28
2. Objetivos	33
2.1 Objetivo General.....	33
2.2 Objetivos Específicos.....	33
3. Hipótesis y justificación del trabajo.....	33
4. Parte experimental	35
4.1 Preparación de las (<i>E</i>)-4-estiril-2-metilquinolinas 2a-d	37
4.2 Preparación de los (<i>E</i>)-4-estirilquinolina-2-carbaldehídos 3a-d	41
4.3 Preparación de las (<i>E</i>)-1-aril-3-(4-((<i>E</i>)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas 4	45
5. Resultados y análisis	53
5.1 Preparación de las (<i>E</i>)-4-estiril-2-metilquinolinas 2a-d	54
5.2 Preparación de los (<i>E</i>)-4-estirilquinolina-2-carbaldehídos 3a-d	64
5.3 Preparación de las (<i>E</i>)-1-aril-3-(4-((<i>E</i>)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas 4	68
5.4 Actividad anticancerígena de las nuevas (<i>E</i>)-1-aril-3-(4-((<i>E</i>)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas 4a-i	79

6. Conclusiones	88
Referencias Bibliográficas	90
Anexos	99

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1. Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI %) de los compuestos 4b y 4c evaluados <i>in vitro</i> a 10 μ M sobre un panel de 60 líneas celulares de cáncer humano.....	85
Tabla 2. Códigos de registro NSC del NCI correspondiente a los dos derivados 4b y 4c	89

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. Derivados quinolínicos de uso clínico.....	17
Figura 2. Derivados quinolínicos de interés farmacológico	18
Figura 3. Ejemplos de estiriliquinolinas biológicamente activas.....	23
Figura 4. Ejemplos de chalconas biológicamente activas.....	26
Figura 5. Híbridos quinolina-chalcona biológicamente activos	28
Figura 6. Estructura general de las 4-estirilquinolinas 2a-d	38
Figura 7. Estructura general de las 2-formilquinolinas 3	42
Figura 8. Estructura general de las quinolina-chalconas 4	45
Figura 9. Estructuras generales de los compuestos sintetizados en este Trabajo de grado	54
Figura 10. Espectro ¹ H-RMN y expansión de la zona aromática de la (<i>E</i>)-4-(4-fluoroestiril)-2-metilquinolina 2d (CDCl ₃ , 400 MHz)	60
Figura 11. Espectro HMBC del derivado 2d	63
Figura 12. Expansión de la zona aromática del espectro HMBC del derivado 2d	64
Figura 13. Diagrama ORTEP de la (<i>E</i>)-4-(4-fluoroestiril)-2-metilquinolina 2d	64
Figura 14. Expansión de la zona aromática del espectro ¹ H-RMN de 3d	68
Figura 15. Expansión de la zona aromática del espectro de HMBC de 3d	68
Figura 16. Mecanismo de reacción simplificado de la condensación de <i>Claisen-Schmidt</i> para la síntesis de los híbridos moleculares 4a-i	72
Figura 17. Espectro de RMN ¹ H de la (<i>E</i>)-3-(4-((<i>E</i>)-4-fluoroestiril)quinolin-2-il)-1-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona 4h y expansión de la zona aromática	76

Figura 18. Expansión de la zona aromática del espectro HMBC de 4h	78
Figura 19. Expansión de la zona aromática del espectro COSY de 4h	79
Figura 20. Expansión de la zona aromática del espectro HSQC de 4h	79

Lista de Anexos

	pág.
Anexo A. Espectro IR de 2d	99
Anexo B. Espectro HRMS (Q-TOF-ESI) de 2d	99
Anexo C. Espectro ¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃) de 2d	100
Anexo D. Espectro IR de 3d	100
Anexo E. Espectro UHPLC-ESI+-Orbitrap-HRMS de 3d	101
Anexo F. Espectro ¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃) de 3d	101
Anexo G. Espectro IR de 4h	102
Anexo H. Espectro UHPLC-ESI+-Orbitrap-HRMS de 4h	102
Anexo I. Espectro ¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃) de 4h	103
Anexo J. Datos DRX de monocristal de 4d	103

Abreviaturas y acrónimos

AcOH	Ácido acético
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ATR	Reflectancia Total Atenuada
Bu ₄ NPF ₆	Hexafluorofosfato de tetrabutilamonio
°C	Grados Celsius
Ca(OTf) ₂	Trifluorometanosulfonato de calcio
cat	Catalizador
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CDCl ₃	Cloroformo Deuterado
CHCl ₃	Cloroformo
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
COSY	Correlation Spectroscopy
CROM–MASS	Centro de Cromatografía y Espectrometría de Masas
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMF	Dimetilformamida
EtOH	Etanol
ESI–MS	Electrospray Ionization Mass Spectrometry
h	Horas
HCl	Ácido clorhídrico
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
Hz	Hertzios
H ₂ O	Agua
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
IR	Espectroscopia Infrarroja
[Ir* <i>Cp</i> Cl ₂] ₂	Di- μ -cloro-bis[cloro(pentametilciclopentadienil)iridio(III)]
<i>J</i>	Constante de acoplamiento

KOH	Hidróxido de potasio
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
LSO	Laboratorio de Síntesis Orgánica
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
MHz	Megahertzios
MeOH	Metanol
mmol	Milimol
mL	Mililitro
MS	Mass Spectrometry
<i>m/z</i>	Relación masa sobre carga
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
PdCl ₂	Cloruro de paladio (II)
p.f.	Punto de fusión
PPh ₃	Trifenilfosfina
ppm	Partes por millón
R _f	Factor de Retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protones
SeO ₂	Dióxido de selenio
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC	Sistema nervioso central
t. a.	Temperatura ambiente
<i>t</i> -BuOK	<i>Terc</i> -butóxido de potasio
UHPLC	Ultra High Performance Liquid Chromatography
UV-VIS	Espectroscopía Ultravioleta Visible

Resumen

Título: La reacción de *Friedländer* en conjugación con la condensación de *Claisen-Schmidt* en la construcción de los nuevos híbridos quinolina-chalcona (*E*)-1-aryl-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas*

Autor: Geraldine Álvarez González**

Palabras Clave: Estirilquinolinas, chalconas, *Friedländer*, *Claisen-Schmidt*.

Descripción: Las quinolinas funcionalizadas con el fragmento estirilo y el fragmento chalcona, han sido objeto de estudio para la química sintética y medicinal debido al amplio espectro de propiedades biológicas que poseen, destacándose su potencial uso terapéutico como agentes anticancerígenos, antimicrobianos, antimaláricos, entre otros. Con el propósito de construir nuevos entes moleculares con promisorio actividad biológica, principalmente como promisorios agentes anticancerígenos, en el presente Trabajo de Grado, se implementó una ruta de síntesis alterna basada en las reacciones clásicas de *Friedländer* y *Claisen-Schmidt* para acceder a los nuevos híbridos del tipo (*E*)-1-aryl-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas, aún no reportados en la literatura especializada, que poseen en una sola entidad molecular los fragmentos farmacofóricos estirilquinolina y chalcona, los cuales posteriormente se sometieron a un cribado sobre un panel de 60 líneas celulares de nueve tipos de cáncer humano en las instalaciones del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América, NCI.

* Trabajo de Grado

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Química. Director: Alirio Palma Rodríguez. Químico, *Ph. D.* Codirector: Kelly Johanna López Pinzón. Química.

Abstract

Title: The *Friedländer* reaction in conjugation with the *Claisen-Schmidt* condensation in the construction of novel quinoline-chalcone hybrids (E)-1-aryl-3-(4-((E)-styryl)quinolin-2-yl)prop-2-en-1-ones*

Author(s): Geraldine Álvarez González**

Key Words: Styrylquinolines, chalcones, *Friedländer*, *Claisen-Schmidt*

Description: Styrylquinolines and chalcone-based quinolines have been widely studied in synthetic and medicinal chemistry due to their broad spectrum of biological properties, mainly their therapeutic activity as anticancer, antimicrobial, and antimalarial agents, among others. With the aim to access new molecular entities with promising biological activity, mainly, promising anticancer agents, in this project, a synthesis route based on the classic reactions of *Friedländer* and *Claisen-Schmidt* was designed and implemented towards the construction of the new molecular hybrids of the type (E)-1-aryl-3-(4-((E)-styryl)quinolin-2-yl)prop-2-en-1-ones, nonexistent in the specialized literature, bearing into a single molecular entity the pharmacophoric styrylquinoline and chalcone moieties, these molecules were further screened on 60 human cancer cellular lines at the facilities of the National Cancer Institute of the United States of America, NCI.

* Degree Work

** Sciences Faculty. Chemistry School. Chemistry. Director: Alirio Palma Rodríguez. Chemist, Ph. D. Codirector: Kelly Johanna López Pinzón. Chemist.

Introducción

Los compuestos heterocíclicos constituyen la familia más amplia y variada de compuestos orgánicos, ocupando un papel preponderante en la naturaleza, en donde diversos anillos heterocíclicos hacen parte constitutiva de las estructuras de una miríada de moléculas biológicas de vital importancia, como el ARN, el ADN, la hemoglobina, la clorofila y ciertas vitaminas.¹ De esta manera, los compuestos heterocíclicos participan activamente en los procesos bioquímicos fundamentales para la vida, tales como la provisión de energía, la transmisión de impulsos nerviosos, el metabolismo y la transferencia de información hereditaria, entre otros. Otra característica destacable de los compuestos heterocíclicos es su rol clave en la química medicinal, a causa del amplio espectro de actividad biológica que suelen presentar, lo que ha desencadenado el desarrollo permanente de nuevos agentes farmacéuticos, pero también de nuevos agroquímicos, antioxidantes, colorantes, copolímeros, catalizadores y nuevos materiales para la industria electrónica, entre otros.²

El anillo de la quinolina hace parte de esa clase de heterociclos nitrogenados que son considerados como estructuras privilegiadas, esto debido a las propiedades biológicas únicas exhibidas por muchos de sus derivados. Estas exuberantes y promisorias manifestaciones biológicas es lo que ha inspirado a los químicos a desarrollar nuevas entidades moleculares de interés farmacológico usando el núcleo de la quinolina como plantilla molecular, lo que ha dado origen a agentes antimaláricos, antiasmáticos, antiinflamatorios, anticancerígenos, antimicrobianos y anticonvulsivos, entre otros, que se prescriben actualmente en tratamientos clínicos.³ Se ha evidenciado también que la conjugación de este núcleo con otros fragmentos

farmacofóricos, como las chalconas, dan origen a nuevos entes moleculares con propiedades biológicas similares o mejoradas a las de sus precursores.⁴

Enmarcado dentro de este contexto, pero pretendiendo también extender los alcances sintéticos de la reacción de *Friedländer* y la condensación de *Claisen-Schmidt*, en el presente Trabajo de Grado se ha establecido como meta principal sintetizar, a partir de 2'-aminofenilchalconas,⁵⁻⁷ una batería representativa de híbridos moleculares del tipo (E)-1-aryl-3-(4-((E)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-ona, compuestos para los cuales no se encontró ningún tipo de información durante la búsqueda bibliográfica que soporta esta investigación.

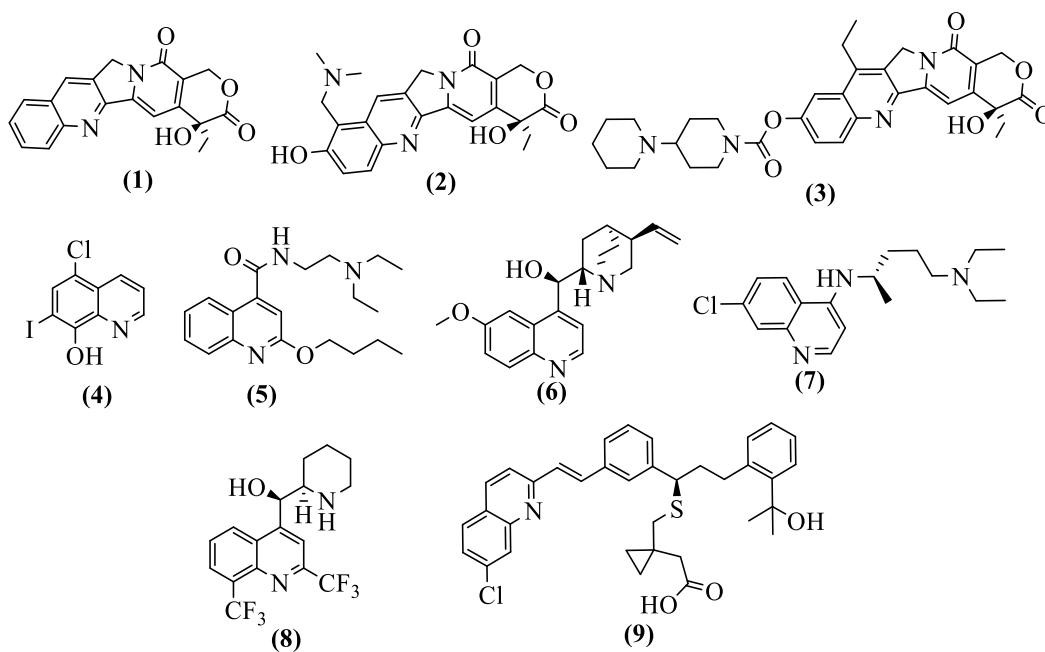
1. Estado del arte

1.1 Aspectos generales de las quinolinas

La quinolina es un sistema heterocíclico nitrogenado originado por la fusión de un anillo de benceno a la cara b del anillo de la piridina. Este sistema heterocíclico ha despertado gran interés en la química orgánica y medicinal, no solo por ser parte esencial en la estructura global de muchos compuestos biológicamente activos de procedencia natural, sino también porque a partir de él se han diseñado y desarrollado moléculas con mayor diversidad estructural y, con frecuencia, con propiedades biológicas mejoradas.⁸ Un gran número de derivados quinolínicos se han destacado por sus promisorias aplicaciones como agentes quimioterapéuticos, tal es el caso de los anticancerígenos camptotecina (1), topotecán (2) e irinotecán (3),⁹ del antifúngico clioquinol (4),¹⁰ del anestésico local dibucaína (5),¹¹ de los antimaláricos quinina (6), cloroquina (7) y mefloquina (8),¹² y del antiasmático montelukast (9),¹³ (Figura 1).

Figura 1

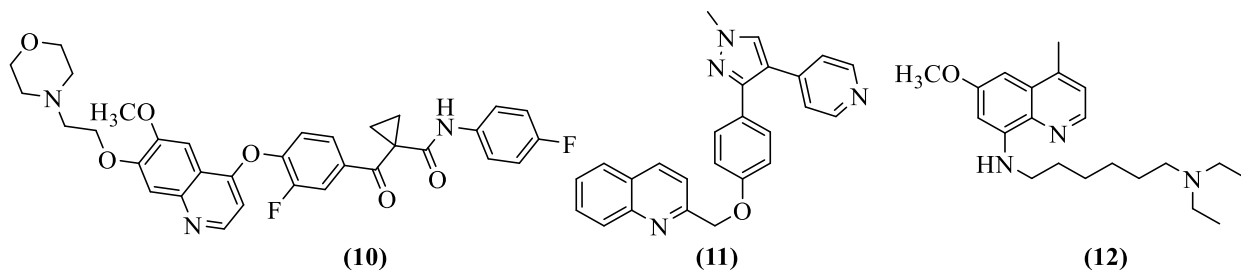
Derivados quinolínicos de uso clínico



Esta es la razón por la cual la funcionalización del núcleo de la quinolina se convirtió en un área ampliamente investigada por quienes se dedican a la noble tarea de desarrollar compuestos novedosos y, más importante aún, con propiedades biológicas sobresalientes. Como constatación incontrovertible, se puede mencionar al antineoplásico foretinib (**10**), al antipsicótico mardepodect (**11**), y al agente leismanicida sitamaquina (**12**), (Figura 2).¹⁴

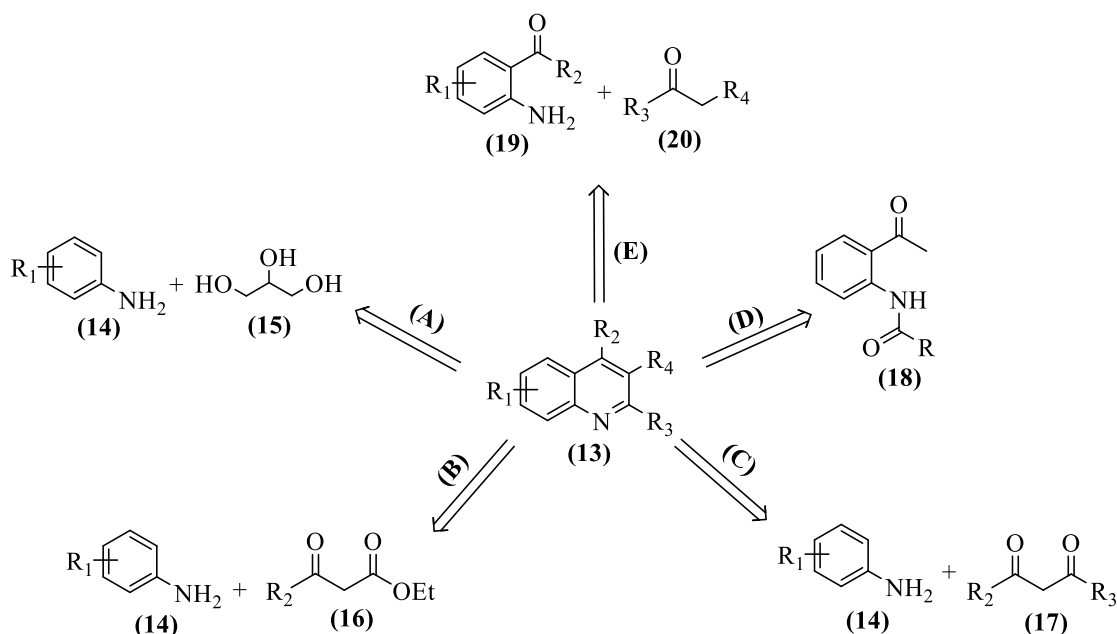
Figura 2

Derivados quinolínicos de interés farmacológico



1.2 Métodos de construcción del núcleo de la quinolina

Las diversas manifestaciones biológicas que se le han atribuido a muchos de los derivados de la quinolina ha sido el motor que ha impulsado el desarrollo de metodologías sintéticas para acceder o diversificar este sistema heterocíclico. Entre las estrategias de síntesis convencionales empleadas para tal fin, se pueden mencionar la reacción de *Skraup* (**A**), la reacción de *Conrad-Limpach* (**B**), la reacción de *Combes* (**C**), la reacción de *Camps* (**D**), y la reacción de *Friedländer* (**E**), entre otras tantas (Esquema 1).¹⁵⁻²²



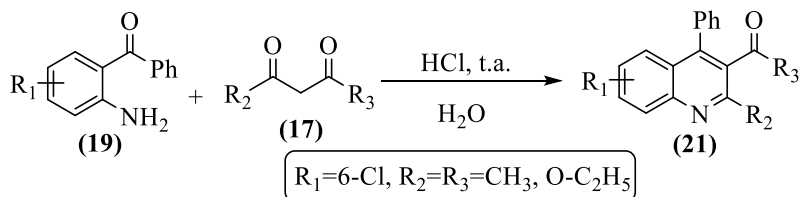
Esquema 1. Rutas sintéticas clásicas empleadas para la síntesis de quinolinas.

La reacción de *Skraup* (ruta **A**),^{15,16} descrita hace ya más de un siglo, en esencia, consiste en una adición nucleofílica 1,4 tipo *aza*-Michael entre anilinas (14) y la acroleína, generada in situ a partir de la deshidratación del glicerol (15) promovida por el ácido sulfúrico, seguida de la ciclación intramolecular *Friedel-Crafts* del aducto *aza*-Michael formado. Adicionalmente, en esta metodología se incorpora un agente oxidante que promueve la aromatización del sistema dihidroquinolínico intermediario, conduciendo así al núcleo quinolínico (13). La reacción de

Conrad-Limpach (ruta **B**),¹⁷ se define como un proceso de condensación-ciclación intramolecular promovida térmicamente o mediante el uso de un catalizador ácido entre anilinas sustituidas (**14**) y β -cetoésteres (**16**), que da como resultado 2-alkil-4-hidroxiquinolinas. Análogamente, pero empleando 1,3-dicetonas (**17**) en la condensación-ciclación con arilaminas (**14**) catalizada con ácidos, Combes sintetizó quinolinas 2,4-disustituidas (ruta **C**).^{18,19} Otra alternativa para la síntesis de quinolinas sustituidas es la reacción de *Camps* (ruta **D**),²⁰ que consiste en una condensación aldólica intramolecular catalizada por bases de una *o*-acilaminoacetofenona (**18**); en este caso, los productos que se forman corresponden a 2-alkil-4-hidroxiquinolinas o 4-alkil-2-hidroxiquinolinas. La reacción de *Friedländer* (ruta **E**), constituye una de las alternativas de síntesis más versátiles y llamativas para acceder a derivados quinolínicos (**13**). Esta reacción se define como una condensación (catalizada por ácidos o bases) entre *o*-acilanilinas (**19**) y compuestos carbonílicos enolizables (**20**), seguida de una reacción de ciclación intramolecular del intermedio formado.^{21,22} A lo largo de los años, se han desarrollado versiones más eficientes de esta metodología sintética clásica, utilizando variadas condiciones catalíticas como, por ejemplo, catalizadores homogéneos y heterogéneos básicos y ácidos, ácidos de Lewis, y líquidos iónicos, entre otros.²³

La reacción de *Friedländer* constituye entonces la herramienta de síntesis seleccionada para llevar a cabo la preparación de las 4-estirilquinolinas que se utilizaron como precursores de los nuevos entes moleculares que fueron objeto de estudio en el presente Trabajo de Grado; a continuación, se presentarán ejemplos de metodologías basadas en esta reacción clásica, así como algunas de las variaciones que se han desarrollado e implementado después de su descripción original.

En el trabajo reportado por *Gopi y Sarveswari*²⁴ se reporta la síntesis de las quinolinas polisustituidas (**21**), con rendimientos hasta del 90%, a través de la anulación de *Friedländer* catalizada por HCl de las 2-aminobenzofenonas (**19**) y los compuestos 1,3-dicarbonílicos (**17**), (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de las quinolinas polisustituidas (**21**) descrita por *Gopi y Sarveswari*.

Una variación más novedosa de la reacción de *Friedländer* se evidencia en la síntesis de las quinolinas sustituidas (**24**) desarrollada por *Xiong y colaboradores*,²⁵ quienes, mediante reacciones de transferencia de hidrógeno catalizadas por complejos de iridio, deshidrogenan los alcoholes 2-aminobencílicos (**22**) convirtiéndolos en 2-aminobenzaldehídos, que son las especies reactivas que in situ se ciclocondensan con las chalconas (**23**), produciendo las quinolinas de interés (**24**), (Esquema 3). Es importante anotar que el complejo de iridio no solo cataliza el proceso de deshidrogenación de los alcoholes bencílicos, sino que también participa en el transporte de hidrógeno (en forma de hidruro) y su adición nucleofílica a la posición β de la chalcona, lo que la convierte en una simple cetona enolizable, siendo, por lo tanto, la otra especie reactiva que, junto con los benzaldehídos, sufre la anulación indirecta de *Friedländer* que da las quinolinas finales.

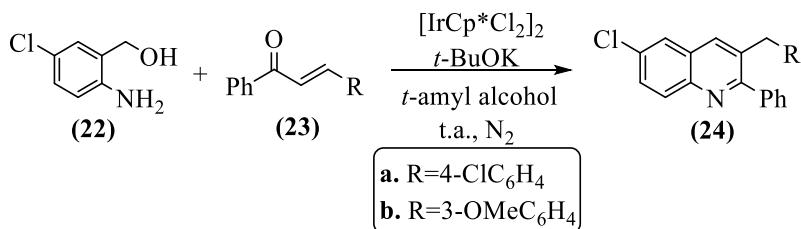
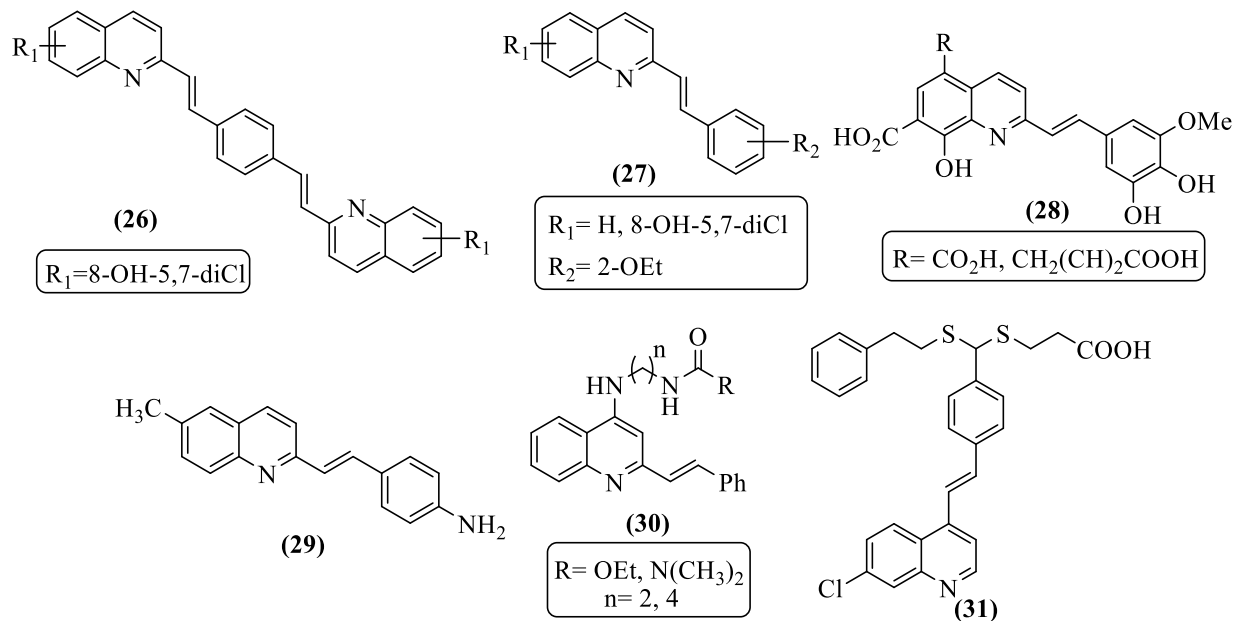
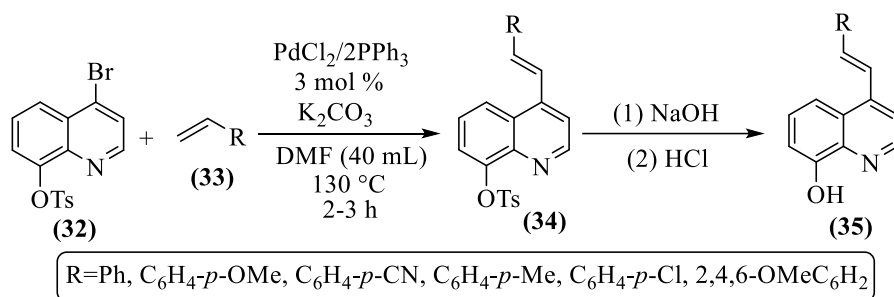


Figura 3

Ejemplos de estililquinolinas biológicamente activas.



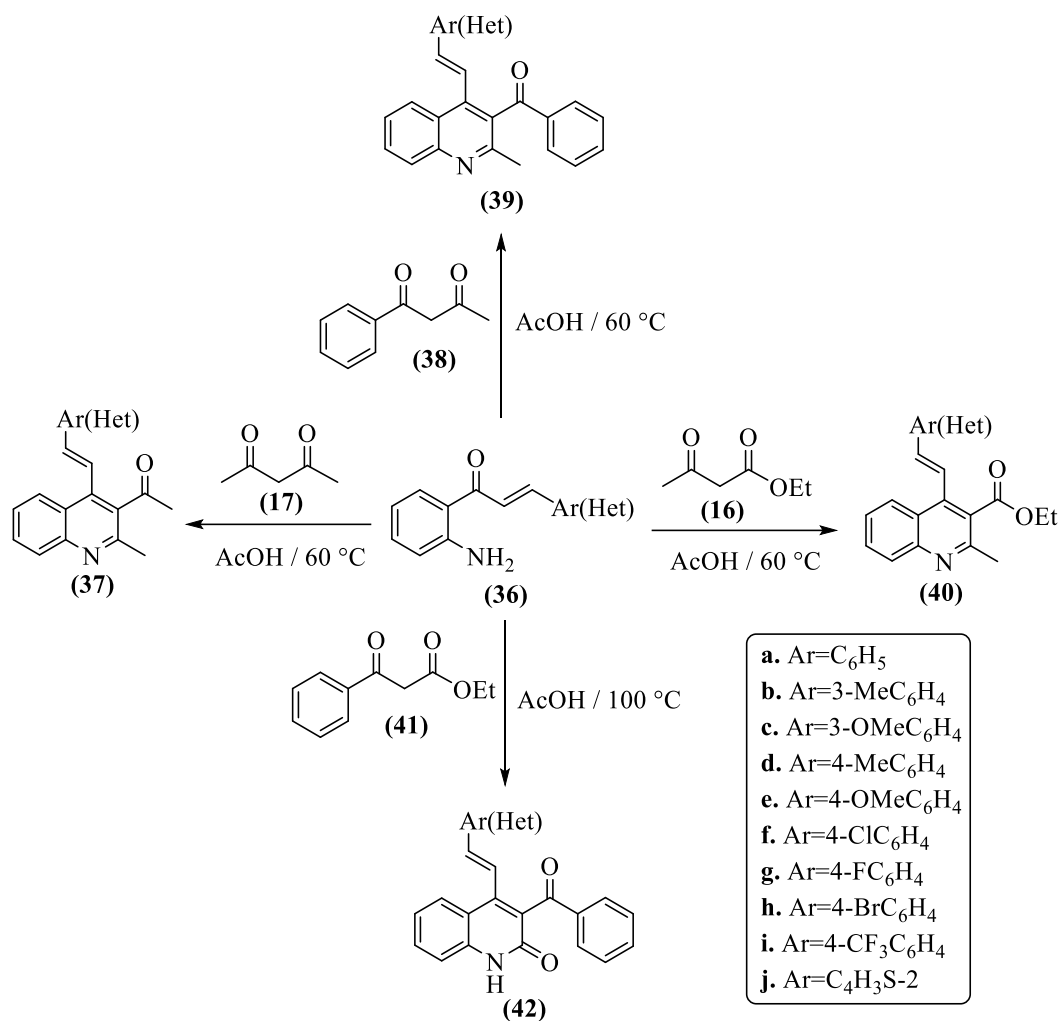
Las estililquinolinas se suelen preparar, en la mayoría de los casos, a partir de 2(4)-metilquinolinas y aldeídos aromáticos mediante reacciones de condensación-deshidratación promovidas por bases y catalizadores costosos de paladio e indio, principalmente,³³⁻³⁵ pero también a partir de haloquinolinas y olefinas (estirenos) vía acoplamientos tipo *Heck* catalizados por complejos de paladio.³⁶ Un ejemplo de estas metodologías es la síntesis de las 4-(2-arylvinil)-8-hidroxiquinolinas (**35**) descrita por Omar y Hormi,³⁷ en la cual se realiza el acoplamiento $\text{Csp}^2\text{-Csp}^2$ tipo Heck de la 4-bromo-8-tosiloxiquinolona (**32**) con diferentes estirenos (**33**) empleando un complejo de paladio (II) como catalizador y carbonato de potasio como base en DMF anhidra, lo que resulta en la formación de las correspondientes 4-estiril-8-tosiloxiquinolinas (**34**), las cuales, por hidrólisis, son transformadas en las estililquinolinas finales (**35**) en rendimientos hasta del 83% (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de las estirilquinolinas (**35**) mediante la reacción de acoplamiento de *Heck*.

Un enfoque sintético alternativo es el descrito por *Palma y colaboradores*,³⁸ quienes lograron crear colecciones representativas de 4-estirilquinolinas de los tipos (**37**), (**39**) y (**40**), y 4-estirilquinolonas (**42**), vía la reacción de Friedländer en ácido acético glacial a partir de las 2'-aminochalconas (**36**) y diferentes compuestos 1,3-dicarbonílicos como la pentano-2,4-diona (**17**), la 1-fenilbutano-1,3-diona (**38**), el acetoacetato de etilo (**16**) y el benzoilacetato de etilo (**41**), respectivamente, (Esquema 6).

Este mismo enfoque de síntesis fue previamente empleado por *Ilangovan y colaboradores*,³⁹ quienes reportaron la síntesis de 4-estirilquinolinas de los tipos (**37**) y (**40**), catalizando con sales de níquel la reacción de *Friedländer* de 2'-aminochalconas (**36**) y los compuestos 1,3-dicarbonílicos (**17**) y (**16**).



Esquema 6. Síntesis de las 4-estirilquinolinas y 4-estirilquinolonas reportada por *Palma y colaboradores*.

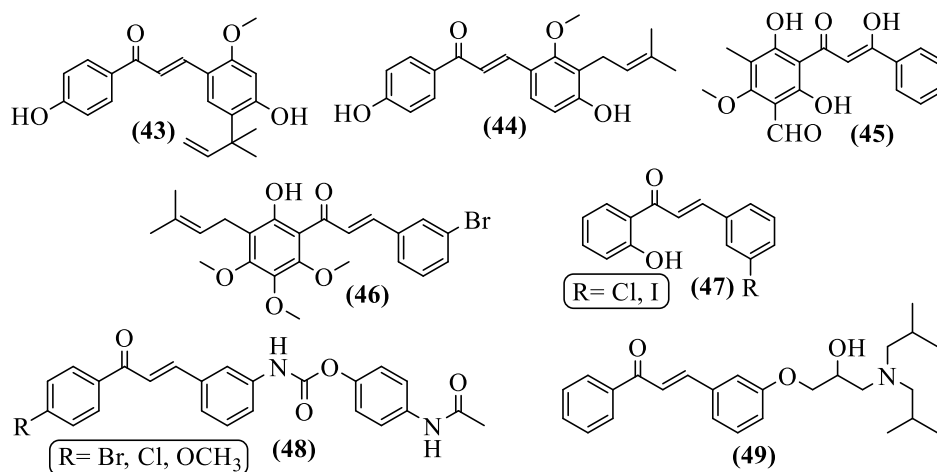
1.4 Propiedades biológicas y síntesis de chalconas

Las chalconas, o 1,3-diaril-2-propen-1-onas, representan una clase importante de compuestos naturales presentes en frutas, verduras y especias. Químicamente, las chalconas consisten en flavonoides de cadena abierta en los que dos anillos aromáticos están unidos por un sistema carbonilo α,β -insaturado de tres carbonos. A estos compuestos se les ha atribuido una atención significativa para el uso de posibles tratamientos debido a su vasto espectro de propiedades biológicas y a la facilidad con que se preparan. Una de las aplicaciones útiles de estos

entes moleculares se encuentra en la industria farmacéutica, donde se han desarrollado antibacterianos,⁴⁰ como la licochalcona A (**43**) y la licochalcona C (**44**), aisladas de la raíz “liquorice”, que han mostrado actividad contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* y *Micrococcus luteus*, anti-VIH, como la chalcona (**45**),⁴¹ antiproliferativos, como la chalcona (**46**),⁴² y anti-tuberculosos, como la chalcona (**47**).⁴³ También cabe destacar la actividad moderada frente a cepas bacterianas y fúngicas de los compuestos (**48**),⁴⁴ y la actividad anti-hiperglicémica del compuesto (**49**),⁴⁵ la cual abre un camino adicional para el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo II.

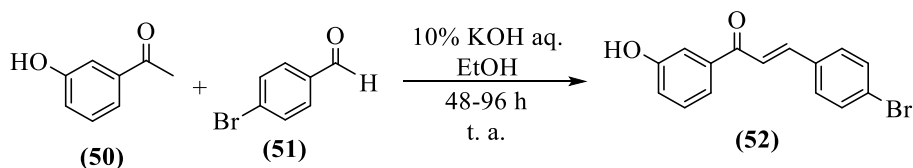
Figura 4

Ejemplos de chalconas biológicamente activas.



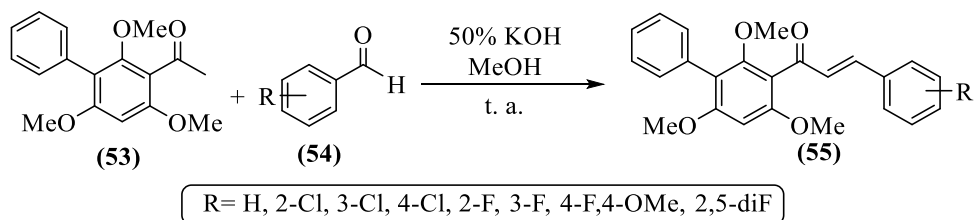
En cuanto a la síntesis de 1,3-diaril-2-propen-1-onas, se han reportado diferentes metodologías para acceder a esta clase de derivados; algunas de ellas utilizan los acoplamientos de *Suzuki*⁴⁶ y de *Heck*,⁴⁷ y la mayoría, la condensación de *Claisen-Schmidt*. Esta última consiste en una condensación aldólica cruzada entre un aldehído y una cetona aromática en presencia de una base para formar la respectiva cetona α,β -insaturada. Debido a su simplicidad y versatilidad, se ha catalogado como la estrategia más utilizada para la construcción de estos sistemas

moleculares; un claro ejemplo del uso de esta herramienta sintética es el reportado por *Li y colaboradores*,⁴⁸ quienes a partir de la hidroxiacetofenona (**50**) y el 4-bromobenzaldehído (**51**) en condiciones básicas obtuvieron las *E*-chalconas (**52**), (Esquema 7).



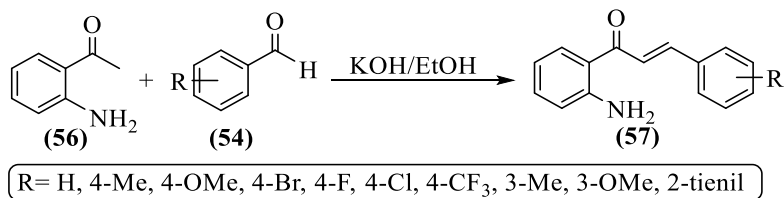
Esquema 7. Síntesis de las chalconas (**52**) reportada por *Li y colaboradores*.

Usando un enfoque sintético parecido, *Burmaoglu y colaboradores*⁴⁹ accedieron a las chalconas (**55**) a partir de los benzaldehídos (**54**) y la acetofenona tetrasustituída (**53**), (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de las chalconas (**55**).

Análogamente, empleando la condensación de *Claisen-Schmidt*, *Palma y colaboradores*³⁸ prepararon una pequeña librería de 2'-aminochalconas (**57**) en muy buenos rendimientos, a partir de la 2'-aminoacetofenona (**56**) y los aldehídos aromáticos (**54**), (Esquema 9).



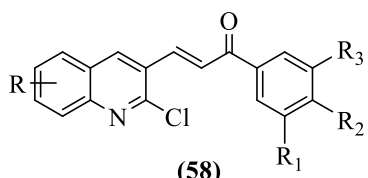
Esquema 9. Metodología empleada en el LSO para la obtención de las 2'-aminochalconas (**57**).

1.5 Aspectos biológicos y sintéticos de quinolinas sustituidas con el apéndice chalcona

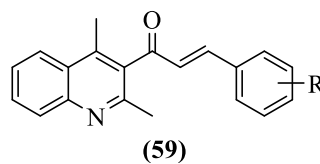
Tanto el núcleo de la quinolina como el de las chalconas son considerados como potenciales farmacóforos. En consecuencia, el diseño y construcción de nuevos derivados quinolínicos que contengan el fragmento arilprop-2-en-1-ona es de gran interés, en particular, para la química medicinal. Así lo evidencian, por ejemplo, los ensayos citotóxicos de los derivados (58),⁵⁰ los cuales demostraron buena actividad anti-proliferativa al actuar como inhibidores de la tubulina. También se ha evidenciado la actividad antimicrobiana, antifúngica y antituberculosa de los híbridos (59) y (60);⁵¹ los derivados (61) también demostraron ser buenos agentes antimicrobianos frente a cepas bacterianas Gram-negativas como *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Salmonella typhimurium*, y Gram-positivas como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis*, destacándose aquellas chalconas sustituidas con bromo y cloro en el fenilo.⁵² Finalmente, estos mismos derivados también fueron probados como inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, y representan una nueva alternativa en la terapia antiviral.⁵³

Figura 5

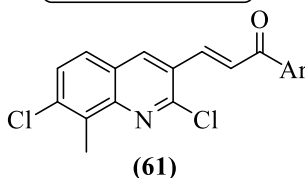
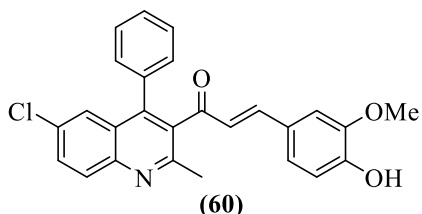
Híbridos quinolina-chalcona biológicamente activos.



- a. R = 8-COPh, R₁ = R₃ = H, R₂ = OCH₃
 b. R = 6-COPh, R₁ = R₃ = H, R₂ = OCH₃
 c. R = 8-COPh, R₁ = R₂ = R₃ = OCH₃

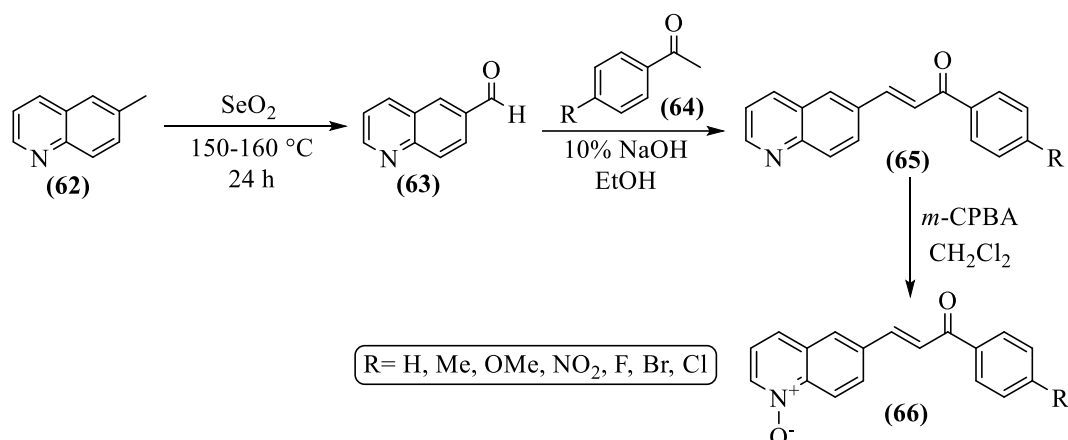


- a. R = 3,5-diF
 b. R = 3-F-4-OMe
 c. R = OCF₃
 d. R = CF₃
 e. R = 4-F



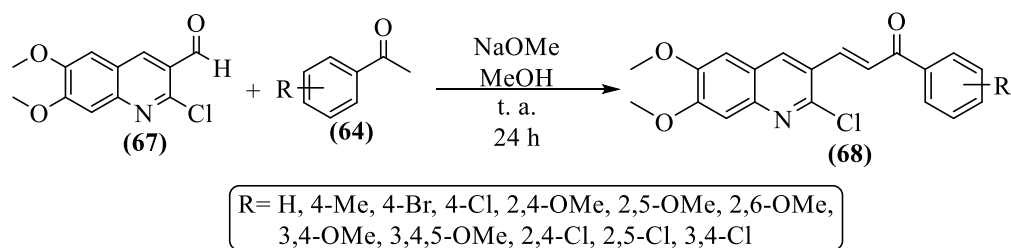
- Ar = 3,4-OMeC₆H₃, 2-Br-4-OMeC₆H₃, 2-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄,
 3-BrC₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 3-Br-2-tienilo,
 5-Br-2-tienilo, 4-Cl-3-tienilo, 2,4-Me-3-tienilo, 4-Me-2-tienilo,
 3-Me-2-tienilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il

En lo que respecta a la síntesis, la condensación de *Claisen-Schmidt* es la metodología predilecta y, quizás, la más efectiva, ya que la obtención de estos compuestos se puede lograr a partir de formilquinolinas y cetonas aromáticas. Para ejemplificar, *Pizzolatti y colaboradores*⁵⁴ realizaron la oxidación de las 6-metilquinolinas (**62**) con dióxido de selenio para obtener los formil derivados (**63**), los cuales en condiciones básicas reaccionan con la acetofenona (**64**), generando las respectivas quinolina-chalconas (**65**), (Esquema 10). En un estudio adicional, estos compuestos se hicieron reaccionar con el agente oxidante m-CPBA para generar los respectivos N-óxidos (**66**), los cuales mostraron buena actividad contra hongos patógenos y células tumorales.



Esquema 10. Síntesis de los híbridos quinolina-chalcona (66) reportada por Pizzolatti y colaboradores.

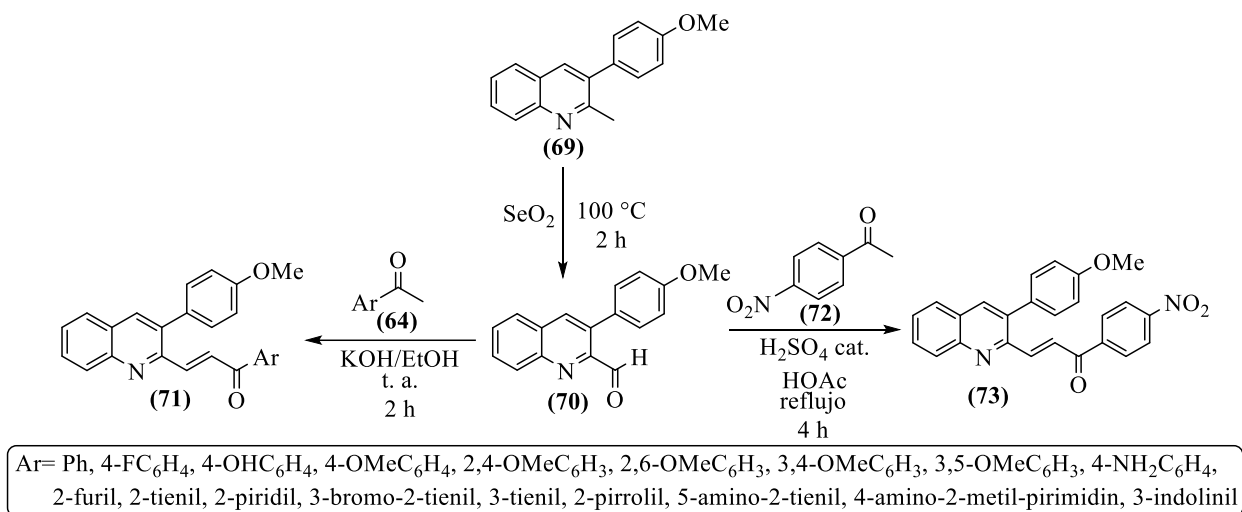
De manera similar, Domínguez y colaboradores⁵⁵ sintetizaron los híbridos quinolina-chalcona (68) a partir de los formil derivados (67) y las acetofenonas (64) empleando metóxido de sodio como base, (Esquema 11). Estas chalconas fueron probadas como inhibidores de la captación de hipoxantina sobre una cepa de cultivo de *P. falciparum* y en ratones infectados con *P. berghei*; sólo las chalconas 2,4-dicloro-, 3,4-dicloro- y 4-metilsustituidas mostraron buena actividad antimalárica.



Esquema 11. Síntesis de los híbridos quinolina-chalcona (68) descrita por Domínguez y colaboradores.

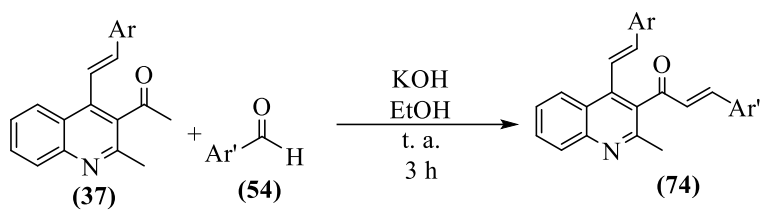
Otro ejemplo representativo es el reportado por Tzeng y colaboradores,⁵⁶ quienes accedieron a las 3-fenilquinolinilchalconas (71) y (73) a partir de las 2-metilquinolinas (69), las cuales previamente se sometieron a una oxidación selectiva para dar los respectivos formilderivados (70), que son los que finalmente reaccionaron con las acetofenonas (64) para dar

las quinolina-chalconas esperadas (**71**), empleando KOH como base, a excepción de la 4-nitrosustituida (**72**) que requirió condiciones ácidas a reflujo para su formación, (Esquema 12). Los autores probaron la actividad anti-proliferativa de estos compuestos y encontraron que la quinolina 3-bromo-2-tienil sustituida mostró alta inhibición contra líneas celulares cancerosas de cáncer de pulmón y de mama.



Esquema 12. Síntesis de las 3-(*p*-anisil)quinolinilchalconas (**71**) y (**73**) reportada por *Tzeng* y colaboradores.

Con este mismo enfoque de síntesis, *Palma* y colaboradores emplearon el bloque estructural (**37**) para la construcción de los híbridos quinolinil-chalcona (**74**) vía la condensación de *Claisen-Schmidt* en condiciones básicas con los aldehídos (**54**), obteniéndolos en buenos rendimientos (73-88%), (Esquema 13). Estos híbridos, además del apéndice chalcona, contienen el apéndice estirilo, lo que puede incrementar su potencial biológico y representan, además, regio-análogos estructurales de las dianas objetivo de este Trabajo de Grado.^{38,57}



Ar= Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄
Ar'= Ph, 2-tienil, 3-piridinil

Esquema 13. Metodología descrita por *Palma y colaboradores*.

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Crear una nueva serie de híbridos moleculares del tipo (*E*)-1-aril-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-ona usando como herramienta de síntesis clave la reacción de *Friedländer* y la condensación de *Claisen-Schmidt*.

2.2 Objetivos Específicos

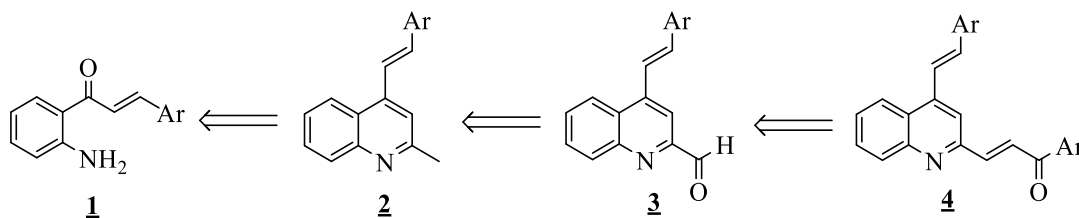
1. Preparar los precursores estratégicos, las (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-arilprop-2-en-1-onas **1**.
2. Transformar las 2'-aminofenilchalconas **1** en las (*E*)- 4-estiril-2-metilquinolinas **2**.
3. Realizar la oxidación de las (*E*)- 4-estiril-2-metilquinolinas **2** conducente a los respectivos (*E*)-4-estirilquinolina-2-carbaldehídos **3**.
4. Encontrar condiciones de reacción óptimas para transformar los formil derivados **3** en la nueva serie de híbridos moleculares (*E*)-1-aril-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4**.
5. Caracterizar estructuralmente, mediante las técnicas analíticas disponibles, todos los productos sintetizados.
6. Propiciar el estudio de la actividad antiproliferativa de los híbridos quinolina-chalcona **4** en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos.

3. Hipótesis y justificación del trabajo

De lo expuesto en la sección anterior se corrobora el potencial biológico que exhiben los derivados de la quinolina, especialmente, de las estilquinolinas, y de las chalconas, evidenciando su uso como horma estructural para el desarrollo de entes moleculares novedosos y con aplicaciones farmacológicas promisorias. Se corrobora también la destacada actividad biológica que caracteriza a los compuestos quinolínicos sustituidos con el fragmento chalcona.

Tomando como punto de referencia lo recién expuesto, es razonable, entonces, inferir que la incorporación de un fragmento estililo y de un apéndice chalcona en las posiciones C4 y C2 del núcleo de quinolina, es decir, los híbridos quinolina-chalcona del tipo (*E*)-1-aril-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-ona, podría conducir a estructuras moleculares dotadas con un potencial biológico inherente y, por ende, de interés para la química medicinal. Además, es importante mencionar que esta clase de compuestos aún no han sido descritos en la literatura especializada, por lo que su síntesis se constituye en un reto para los químicos orgánicos que amerita ser abordado, con lo cual se sentarían las bases para describir en detalle sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas, así como para abordar el posterior estudio de su potencial biológico.

En correspondencia con lo anterior, se hipotetiza que es racional y viable acceder a los nuevos híbridos quinolina-chalcona del tipo (*E*)-1-aril-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-ona **4** a partir de las 2'-aminofenilchalconas **1**, empleando como enfoque de síntesis clave la reacción de *Friedländer* en combinación con la condensación de *Claisen-Schmidt*, tal como se muestra en el siguiente esquema retro sintético simplificado (Esquema 14).



Esquema 14. Retro síntesis para las nuevas (*E*)-1-aryl-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4**.

La realización del presente Trabajo de Grado encontró su justificación en los siguientes hechos:

1. Como recién se mencionó, los compuestos de interés no han sido descritos en la literatura especializada, por tanto, el establecimiento de una ruta sintética que permita la obtención de éstos, así como la descripción de sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas generaría información de relevancia para la comunidad científica.
2. Tomando en consideración las variadas manifestaciones biológicas que caracterizan a los derivados quinolínicos, se espera que los compuestos objetivo del presente Trabajo de Grado también sean portadores de un potencial biológico prometedor, especialmente como agentes antiproliferativos.
3. La ruta sintética que se implementó para acceder a los compuestos objetivo se fundamenta en reacciones clásicas ampliamente estudiadas, y contempla el uso de reactivos de partida económicos y de fácil acceso, y garantiza, además, un alto grado de funcionalización en los productos finales.
4. El Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander dispuso de la infraestructura y equipos necesarios para el desarrollo eficaz del trabajo de grado planteado.

4. Parte experimental

Los reactivos y disolventes utilizados en la síntesis de los productos intermedios y finales fueron de las marcas Merck, Sigma Aldrich y Alfa Aesar, los cuales se usaron sin purificación adicional. El avance de cada una de las reacciones que se llevaron a cabo se controló por cromatografía en capa fina (CCF), sobre cromatoplasmas Merck AL TLC de sílica gel 60 F₂₅₄, las cuales se visualizaron en una cámara Spectroline UV-VIS Model CM-10 a las longitudes de onda de 366 y 254 nm, y/o se revelaron en una solución etanólica de ácido fosfomolibdico/ácido sulfúrico o una solución etanólica de vainillina/ácido sulfúrico.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice (70–230 y 230–400 Mesh) como fase estacionaria y mezclas de hexano-acetato de etilo, como eluyente. Las fracciones obtenidas se concentraron en un rotoevaporador BUCHI R-200 acoplado a un sistema de vacío BUCHI V-700.

Los puntos de fusión (no corregidos) de los compuestos sólidos se determinaron en un fusiómetro MEL-TEMP1201D, y representan el promedio de tres mediciones en paralelo.

Para el análisis de los grupos funcionales principales de los compuestos sintetizados se utilizó un espectrómetro infrarrojo Thermo Scientific-Nicolet iS50T con celda ATR, con un rango de medición entre los 400 y los 4000 cm⁻¹.

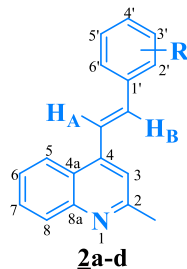
La toma de los cromatogramas y espectros de masas de alta resolución se realizó en dos equipos diferentes: en un espectrómetro de masas QTOF Agilent modelo 6530B acoplado a un HPLC Agilent-1260 Infinity, equipado con una columna Kinetex C18 (2.1 mm × 50 mm × 2.6 μm) PN 00B-4462-AN, usando el siguiente método de HPLC: flujo 0.4 mL/min, elución en gradiente 0-5 min desde acetonitrilo/agua 10% (0.1% ácido fórmico) a acetonitrilo 100 % (0.1 % ácido fórmico), más 3 min adicionales a esta concentración; el método de ionización es ESI positivo, software de Adquisición: MassHunter LC/MS Data Acquisition 6200 series TOF/6500 series Q-TOF, Version: B.06.01 (Build 6.01.6172 SP1), en el Centro de Instrumentación Científico-Técnica de la Universidad de Jaén (España), y en un cromatógrafo líquido de ultra alta eficiencia (UHPLC) Dionex UltiMate 3000 acoplado a un espectrómetro de masas Orbitrap Exactive Plus, equipado con una columna Hypersil GOLD aQ C18 (2.1 mm × 100 mm × 1.9 μm) CN 25302-102130, usando las siguientes condiciones de UHPLC: flujo 300 μL / min, elución en gradiente 0-8 min desde agua 100% (0.2% ácido fórmico) a acetonitrilo 100% (0.2% ácido fórmico) más 4 min adicionales a esta concentración, luego se regresó a agua 100% en 1 min y se mantuvo en equilibrio durante 3 min adicionales; el método de ionización es ESI positivo, software de adquisición: Thermo Xcalibur versión: 3.1, en el Laboratorio CROM-MASS de la UIS.

Los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensional RMN ¹H, ¹³C, DEPT-135, así como los bidimensionales de correlación homonuclear COSY y heteronuclear HMBC y HSQC fueron registrados en un espectrómetro BRUKER AVANCE III-400, empleando cloroformo (CDCl₃) deuterado como disolvente, en el Laboratorio de RMN de la UIS. Los desplazamientos químicos (δ) de los hidrógenos y carbonos se reportan en partes por millón (ppm), y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz).

4.1 Preparación de las (*E*)-4-estiril-2-metilquinolinas 2a-d

Figura 6

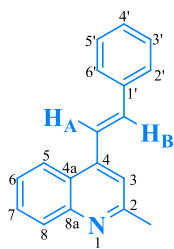
Estructura general de las 4-estirilquinolinas **2a-d**.



a: R = H; **b:** R = 2-Cl-6-F; **c:** R = 4-Cl; **d:** R = 4-F

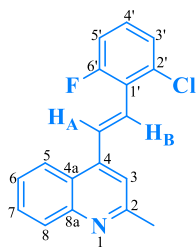
Metodología general

La síntesis de las 4-estirilquinolinas **2a-d** se llevó a cabo vía la reacción de Friedländer a partir de las E-2'-aminochalconas **1**, previamente preparadas. Para tal propósito, en sendos tubos de un sintetizador en paralelo se mezclaron las 2'-aminochalconas **1** (1.0 mmol) con la acetona (12 mmol) en ácido acético (3 mL / por 1.0 mmol de chalcona). Cada mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 15–17 horas en agitación constante. Después de haberse verificado el consumo total de las 2'-aminochalconas **1** y la formación de las correspondientes 4-estirilquinolinas **2** (control por CCF usando muestras genuinas de **1** preparadas en trabajos previos), las mezclas de reacción se neutralizaron con bicarbonato de sodio (NaHCO₃) y se lavaron con agua destilada (50 mL) hasta pH 7. Posteriormente, los crudos de reacción fueron extraídos con acetato de etilo (3 × 20 mL), y la fase orgánica, después de haber sido lavada con agua (60 mL), se depositó sobre un Erlenmeyer que contenía sulfato de sodio anhidro. Finalmente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y los crudos orgánicos resultantes fueron purificados por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando mezclas de hexano-acetato de etilo con aumento gradual de polaridad (de 10:1 a 5:1, v/v) como eluente.

4.1.1 (E)-2-metil-4-estirilquinolina **2a**

De 0.150 g (0.672 mmol) de la 2'-aminochalcona **1a**, 0.6 mL (8.062 mmol) de acetona en 2 mL de ácido acético glacial, y después de 15 horas, se obtuvieron 0.147 g (0.599 mmol, 89%) de **2a**, C₁₈H₁₅N (245.33 g/mol), como un sólido amarillo; **p. f.** 94–96 °C; **R_f** = 0.20 (12.5% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):**

$\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 3058 (C_{sp}²-H), 1631 (C=N), 1613 (C=C_{vinílico}), 1586 (C=C_{aromático}), 1556 (C=C_{aromático}), 956 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.15 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, H5), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H8), 7.78 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H_AC=), 7.70 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.64–7.62 (m, 2H, H2'/H6'), 7.52 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H6), 7.49 (s, 1H, H3), 7.43 (ta, *J* = 7.5 Hz, 2H, H3'/H5'), 7.38–7.35 (m, 1H, H4'), 7.32 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, =CH_B), 2.78 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 158.7 (C2), 148.4 (C8a), 143.0 (C4), 136.7 (C1'), 134.8 (=CH_B), 129.4 (C7), 129.3 (C3'/C5', C8), 128.9 (C4'), 127.1 (C2'/C6'), 125.7 (C6), 124.8 (C4a), 123.3 (C5), 123.1 (H_AC=), 117.9 (C3), 25.5 (2-CH₃). **HRMS (Q-TOF-ESI):** *m/z* [M + H]⁺ masa calculada para C₁₈H₁₆N: 246.1277; encontrada: 246.1280.

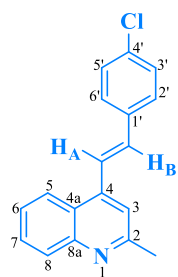
4.1.2 (E)-4-(2-cloro-6-fluoroestiril)-2-metilquinolina **2b**

De 0.150 g (0.544 mmol) de la 2'-aminochalcona **1b**, 0.5 mL (6.544 mmol) de acetona y 1.6 mL de ácido acético glacial, y después de 17 horas, se obtuvieron 0.139 g (0.467 mmol, 86%) de **2b**, C₁₈H₁₃FClN (297.76 g/mol), como un sólido amarillo; **p. f.** 102–104 °C; **R_f** = 0.37 (12.5% acetato de etilo-hexano).

IR (ATR): $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 3055 (C_{sp}²-H), 1627 (C=N, C=C_{vinílico}), 1590 (C=C_{aromático}), 1557 (C=C_{aromático}), 959 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.11 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H, H5), 8.05 (dd, *J* = 16.5, 0.8 Hz, 1H, H_AC=), 8.05 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H, H8), 7.70 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.53 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H6), 7.51 (s, 1H, H3), 7.41 (d, *J*

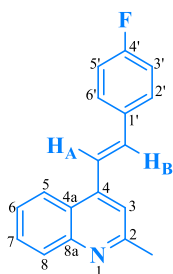
= 16.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.28 (ddd, $J = 8.0, 1.4, 0.8$ Hz, 1H, H_{3'}), 7.22 (td, $J = 8.1, 5.6$ Hz, 1H, H_{4'}), 7.13–7.08 (m, 1H, H_{5'}), 2.80 (s, 3H, 2–CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 161.5 (d, $J = 253.3$ Hz, C6'), 158.8 (C2), 148.4 (C8a), 143.2 (C4), 135 (d, $J = 5.2$ Hz, C2'), 129.4 (C8), 129.3 (C7), 129.1 (d, $J = 10.3$ Hz, C4'), 125.9 (C6), 125.9 (d, $J = 2.8$ Hz, C3'), 125.2 (d, $J = 2.2$ Hz, =CH_B), 124.7 (C4a), 123.6 (d, $J = 14.2$ Hz, C1'), 123.4 (C5), 121.1 (d, $J = 13.2$ Hz, H_AC=), 118.2 (C3), 114.9 (d, $J = 23.5$ Hz, C5'), 25.5 (2–CH₃). **HRMS (Q-TOF-ESI):** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₁₈H₁₄FCIN [³⁵Cl]: 298.0793, [³⁷Cl]: 300.0769; encontrada [³⁵Cl]: 298.0794, [³⁷Cl]: 300.0767.

4.1.3 (E)-4-(4-cloroestiril)-2-metilquinolina **2c**



De 0.150 g (0.582 mmol) de la 2'-aminochalcona **1c**, 0.5 mL (6.984 mmol) de acetona y 1.7 mL de ácido acético glacial, y después de 17 horas, se obtuvieron 0.145 g (0.518 mmol, 89%) de **2c**, C₁₈H₁₄ClN (279.77 g/mol), como un sólido amarillo; **p. f.** 126–128 °C; **R_f** = 0.44 (16.7% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹) 3053 (C_{sp²}-H), 1631 (C=N), 1613 (C=C_{vinílico}), 1583 (C=C_{aromático}), 1552 (C=C_{aromático}), 961 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.13 (dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz, 1H, H₅), 8.05 (ddd, $J = 8.5, 1.3, 0.6$ Hz, 1H, H₈), 7.75 (dd, $J = 16.1, 0.8$ Hz, 1H, H_AC=), 7.70 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H₇), 7.56–7.52 (m, 2H, H_{2'}/H_{6'}), 7.52 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, H₆), 7.48 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H, H₃), 7.41–7.38 (m, 2H, H_{3'}/H_{5'}), 7.26 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, =CH_B), 2.77 (s, 3H, 2–CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 158.7 (C2), 148.4 (C8a), 142.6 (C4), 135.2 (C1'), 134.4 (C4'), 133.5 (=CH_B), 129.4 (C7/C8), 129.1 (C3'/C5'), 128.2 (C2'/C6'), 125.8 (C6), 124.7 (C4a), 123.8 (H_AC=), 123.2 (C5), 118 (C3), 25.4 (2–CH₃). **HRMS (Q-TOF-ESI):** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₁₈H₁₅ClN [³⁵Cl]: 280.0888, [³⁷Cl]: 282.0863; encontrada [³⁵Cl]: 280.0891, [³⁷Cl]: 282.0865.

4.1.4 (*E*)-4-(4-fluoroestiril)-2-metilquinolina **2d**



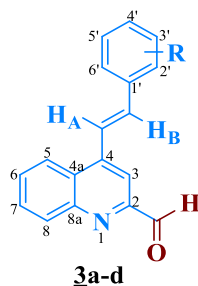
De 0.150 g (0.622 mmol) de la 2'-aminochalcona **1d**, 0.6 mL (7.461 mmol) de acetona y 1.9 mL de ácido acético glacial, y después de 15 horas, se obtuvieron 0.138 g (0.524 mmol, 84%) de **2d**, C₁₈H₁₄FN (263.32 g/mol), como un sólido amarillo; **p. f.** 122–124 °C; **R_f** = 0.28 (16.7% acetato de etilo-hexano).

IR (ATR): $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 3028 (C_{sp²}-H), 1632 (C=N), 1598 (C=C_{vinílico}), 1587 (C=C_{aromático}), 1557 (C=C_{aromático}), 965 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.13 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, H5), 8.05 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H, H8), 7.69 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.68 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H_AC=), 7.61–7.56 (m, 2H, H₂'/H₆'), 7.52 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H₆), 7.47 (s, 1H, H₃), 7.27 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, =CH_B), 7.14–7.09 (m, 2H, H₃'/H₅'), 2.77 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 163 (d, *J* = 248.9 Hz, C₄'), 158.7 (C₂), 148.4 (C_{8a}), 142.8 (C₄), 133.6 (=CH_B), 132.9 (d, *J* = 3.6 Hz, C₁'), 129.4 (C₈), 129.3 (C₇), 128.7 (d, *J* = 8.1 Hz, C₂'/C₆'), 125.7 (C₆), 124.7 (C_{4a}), 123.2 (C₅), 122.9 (d, *J* = 2.3 Hz, H_AC=), 117.9 (C₃), 115.9 (d, *J* = 21.9 Hz, C₃'/C₅'), 25.4 (2-CH₃). **HRMS (Q-TOF-ESI):** *m/z* [M + H]⁺ masa calculada para C₁₈H₁₅FN: 264.1183; encontrada: 264.1186.

4.2 Preparación de los (*E*)-4-estirilquinolina-2-carbaldehídos **3a-d**

Figura 7

Estructura general de las 2-formilquinolinas **3**.

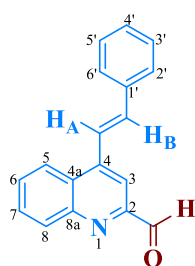


a: R = H; **b:** R = 2-Cl-6-F; **c:** R = 4-Cl; **d:** R = 4-F

Metodología general

En sendos balones de fondo redondo de 25 mL se mezcló cada una de las 4-estiril-2-metilquinolinas **2a-d** (1.0 mmol) con dióxido de selenio (2.0 mmol) en 10 mL de dioxano; las suspensiones resultantes se calentaron a 100 °C por 1–2 horas en agitación constante. Después de haberse verificado el consumo total de las 4-estiril-2-metilquinolinas la formación de los formil derivados **3a-d** esperados (control por CCF), los crudos de reacción se dejaron enfriar a temperatura ambiente y se filtraron con algodón por gravedad para eliminar el exceso de SeO₂; el sólido retenido en la capa de algodón se lavó con diclorometano (3 × 10 mL). Los filtrados resultantes se rotoevaporaron a presión reducida para eliminar todo el disolvente (diclorometano y dioxano), y los residuos orgánicos se purificaron por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando mezclas de hexano-acetato de etilo con aumento gradual de polaridad (de 7:1 a 3:1, v/v) como eluente.

4.2.1 (*E*)-4-estirilquinolina-2-carbaldehído **3a**



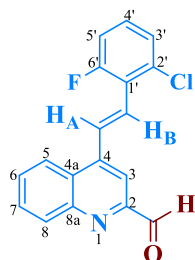
De 0.150 g (0.611 mmol) de la quinolina **2a** y 0.136 g (1.222 mmol) de dióxido de selenio, y después de 1 hora de calentamiento, se obtuvieron 0.152 g (0.586 mmol, 96%) de **3a**, C₁₈H₁₃NO (259.31 g/mol), como un sólido amarillo pálido; **p. f.** 148–150 °C; **R_f** = 0.24 (9.1% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):**

$\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 3047 (C_{sp²}-H), 2834 (C-H_{aldehído}), 1698 (C=O), 1626 (C=N), 1581 (C=C_{vinílico}), 1507 (C=C_{aromático}), 1488 (C=C_{aromático}), 967 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 10.25 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, 2-CHO), 8.29–8.26 (m, 2H, H₅/H₈), 8.24 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, H₃), 7.83 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H₇), 7.82 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H_AC=), 7.72 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H₆), 7.66–7.63 (m, 2H, H₂'/H₆'), 7.48 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, =CH_B), 7.47–7.42 (m, 2H, H₃'/H₅'), 7.40–7.36 (m, 1H, H₄'). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 194.2 (C=O), 152.3 (C₂),

148.6 (C8a), 144.4 (C4), 136.5 (=CH_B), 136.3 (C1'), 131.1 (C8), 130.3 (C7), 129.2 (C4'), 129.1 (C6), 129.0 (C3'/C5'), 128.1 (C4a), 127.3 (C2'/C6'), 123.7 (C5), 122.0 (H_AC=), 113.1 (C3).

UHPLC-ESI⁺-Orbitrap-HRMS: m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₁₈H₁₄NO: 260.10754; encontrada: 264.10703.

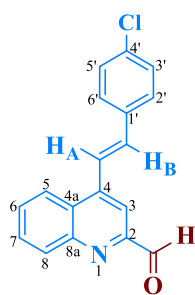
4.2.2 (E)-4-(2-cloro-6-fluoroestiril)quinolina-2-carbaldehído **3b**



De 0.150 g (0.504 mmol) de la quinolina **2b** y 0.112 g (1.008 mmol) de dióxido de selenio, y después de 2 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.152 g (0.488 mmol, 97%) de **3b**, C₁₈H₁₁FCINO (311.74 g/mol), como un sólido amarillo; **p. f.** 192–194 °C; **R_f** = 0.33 (9.1% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):**

$\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 3057 (C_{sp}²-H), 2830 (C-H_{aldehído}), 1707 (C=O), 1623 (C=N), 1599 (C=C_{vinílico}), 1577 (C=C_{aromático}), 1552 (C=C_{aromático}), 965 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 10.26 (d, J = 0.6 Hz, 1H, 2-CHO), 8.28 (ddd, J = 8.5, 1.4, 0.6 Hz, 1H, H5), 8.25 (s, 1H, H3), 8.23 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H, H8), 8.09 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.84 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.73 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H6), 7.55 (d, J = 16.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.29 (dd, J = 8, 1.4 Hz, 1H, H3'), 7.24 (td, J = 8.0, 5.5 Hz, 1H, H4'), 7.11 (ddd, J = 10.9, 8.1, 1.5 Hz, 1H, H5'). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 190.0 (C=O), 161.5 (d, J = 253.8 Hz, C6'), 152.4 (C2), 148.5 (C8a), 144.6 (C4), 135.2 (d, J = 5.2 Hz, C2'), 131.1 (C8), 130.4 (C7), 130.0 (d, J = 13.7 Hz, H_AC=), 129.5 (d, J = 10.3 Hz, C4'), 129.3 (C6), 128.1 (C4a), 126.8 (d, J = 2.2 Hz, C3'), 126.0 (d, J = 3.2 Hz, =CH_B), 123.8 (C5), 123.2 (d, J = 14.0 Hz, C1'), 114.9 (d, J = 23.6 Hz, C5'), 113.5 (C3). **UHPLC-ESI⁺-Orbitrap-HRMS:** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₁₈H₁₂FCINO: 312.05914; encontrada: 312.05878.

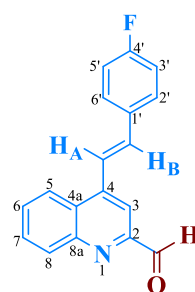
4.2.3 (E)-4-(4-cloroestiril)quinolina-2-carbaldehído **3c**



De 0.150 g (0.538 mmol) de la quinolina **2c** y 0.119 g (1.076 mmol) de dióxido de selenio, y después de 1 hora de calentamiento, se obtuvieron 0.149 g (0.507 mmol, 94%) de **3c**, C₁₈H₁₂ClNO (293.75 g/mol), como un sólido amarillo; **p. f.** 184–186 °C; **R_f** = 0.26 (9.1% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 3054 (C_{sp}²-H), 2806 (C-H_{aldehído}), 1704 (C=O), 1630 (C=N), 1577

(C=C_{vinílico}), 1488 (C=C_{aromático}), 1456 (C=C_{aromático}), 967 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 10.24 (s, 1H, 2-CHO), 8.29–8.24 (m, 2H, H₅/H₈), 8.21 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, H₃), 7.84 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H₇), 7.78 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H_AC=), 7.73 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H₆), 7.58–7.55 (m, 2H, H₂'/H₆'), 7.42–7.39 (m, 2H, H₃'/H₅'), 7.41 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, =CH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 194.1 (C=O), 152.3 (C₂), 148.6 (C_{8a}), 144.0 (C₄), 135.1 (=CH_B), 134.9 (C₁'), 134.7 (C₄'), 131.2 (C₈), 130.4 (C₇), 129.2 (C₆), 129.2 (C₃'/C₅'), 128.4 (C₂'/C₆'), 128.0 (C_{4a}), 123.6 (C₅), 122.6 (H_AC=), 113.1 (C₃). **UHPLC-ESI⁺-Orbitrap-HRMS:** *m/z* [M + H]⁺ masa calculada para C₁₈H₁₃ClNO: 294.06857; encontrada: 294.06799.

4.2.4 (E)-4-(4-fluoroestiril)quinolina-2-carbaldehído **3d**



De 0.150 g (0.569 mmol) de la quinolina **2d** y 0.126 g (1.139 mmol) de dióxido de selenio, y después de 1 hora de calentamiento, se obtuvieron 0.141 g (0.508 mmol, 89%) de **3d**, C₁₈H₁₂FNO (277.30 g/mol), como un sólido amarillo; **p. f.** 144–146 °C; **R_f** = 0.20 (9.1% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 3034 (C_{sp}²-H), 2809 (C-H_{aldehído}), 1708 (C=O), 1597 (C=N), 1577

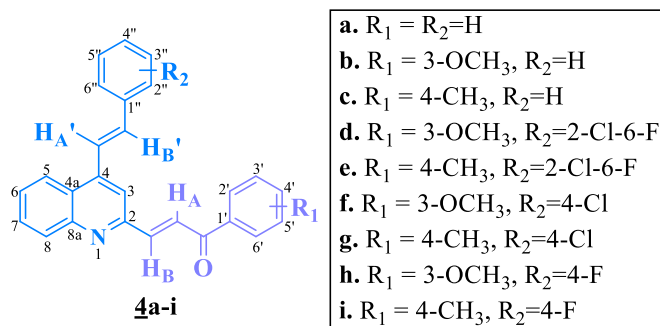
(C=C_{vinílico}), 1505 (C=C_{aromático}), 1456 (C=C_{aromático}), 969 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 10.24 (s, 1H, 2-CHO), 8.27 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H, H₅), 8.26 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H, H₈), 8.22 (s, 1H, H₃), 7.83 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H₇), 7.75–7.70 (m, 1H, H₆), 7.73 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H_AC=), 7.64–7.60 (m, 2H, H₂'/H₆'), 7.43 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, =CH_B),

7.16–7.11 (m, 2H, H3''/H5''). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 194.2 (C=O), 163.2 (d, J = 249.4 Hz, C4'), 152.3 (C2), 148.5 (C8a), 144.2 (C4), 135.2 (=CH_B), 132.5 (d, J = 3.1 Hz, C1'), 131.2 (C8), 130.3 (C7), 129.1 (d, J = 8.2 Hz, C2'/C6'), 128.9 (C6), 128.1 (C4a), 123.6 (C5), 121.8 (d, J = 2.3 Hz, H_AC=), 116.1 (d, J = 21.9 Hz, C3'/C5'), 113 (C3). **UHPLC-ESI⁺-Orbitrap-HRMS:** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₁₈H₁₃FNO: 278.09812; encontrada: 278.09775.

4.3 Preparación de las (*E*)-1-aryl-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4**

Figura 8

Estructura general de las quinolina-chalconas **4**

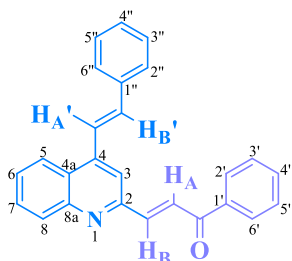


Metodología general

La síntesis de los híbridos quinolina-chalcona **4** se llevó a cabo *vía* la condensación de *Claisen-Schmidt* a partir de los formil derivados **3**. Para tal fin, en sendos balones de fondo redondo de 50 mL se mezclaron los formil derivados **3** (1.0 mmol) y las correspondientes acetofenonas (1.1 mmol) en una solución etanólica de hidróxido de potasio (0.410 g KOH / 10 mL EtOH) (1.5 mmol) y 3 mL de etanol. Las mezclas de reacción se agitaron durante 5–7 horas a temperatura ambiente. Después de haberse verificado el consumo total de los formil derivados **3** y la formación de los productos esperados **4** (control por CCF), las mezclas de reacción se lavaron con agua destilada (20 mL) y luego se trataron con ácido acético hasta un pH = 5; los precipitados formados se filtraron en un embudo con capa filtrante, se lavaron con una mezcla de etanol-agua 20:80 (2 × 10

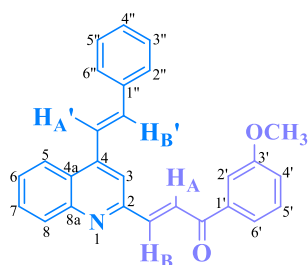
mL) y luego con agua destilada (10 mL), después fueron secados a vacío. Los crudos sólidos resultantes se purificaron por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando mezclas de hexano-acetato de etilo con aumento gradual de polaridad (de 5:1 a 1:1, v/v) como eluente.

4.3.1 (*E*)-1-fenil-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-ona **4a**



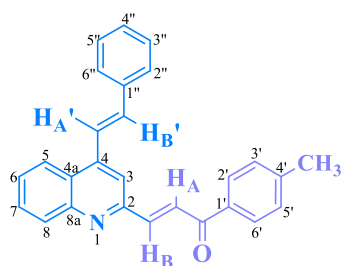
De 0.150 g (0.578 mmol) del formil derivado **3a**, 74 μ L (0.636 mmol) de la acetofenona y 1.2 mL (1.5 mmol) de la solución etanólica de KOH en 3 mL de etanol, y después de 5 horas de agitación, se obtuvieron 0.186 g (0.515 mmol, 89%) de **4a**, C₂₆H₁₉NO (361.4 g/mol), como un sólido naranja; **p. f.** 186–187 °C; **R_f** = 0.23 (12.5% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹) 3023 (C_{sp}²-H), 1661 (C=O), 1608 (C=N, C=C _{α,β} -insaturado), 1579 (C=C_{aromático}), 1540 (C=C_{aromático}), 951 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.20 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H_AC=), 8.20 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H, H₅), 8.19–8.16 (m, 1H, H₈), 8.15–8.13 (m, 2H, H₂'/H₆'), 7.98 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.85 (s, 1H, H₃), 7.82 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H_AC'=), 7.77 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H₇), 7.67–7.64 (m, 2H, H₂''/H₆''), 7.67–7.62 (m, 1H, H₆), 7.63–7.59 (m, 1H, H₄'), 7.57–7.52 (m, 2H, H₃'/H₅''), 7.47–7.43 (m, 2H, H₃''/H₅''), 7.40–7.36 (m, 1H, H₄''), 7.39 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, =CH_B'). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 190.8 (C=O), 153.2 (C₂), 148.9 (C_{8a}), 143.9 (C₄, =CH_B), 137.9 (C₁''), 136.5 (C₁''), 135.6 (=CH_B'), 133.1 (C₄'), 130.6 (C₈), 130.0 (C₇), 129.0 (C₃''/C₅''), 129.0 (C₄''), 128.9 (C₂'/C₆'), 128.7 (C₃'/C₅'), 127.3 (C₆), 127.2 (C₂''/C₆''), 127.1 (H_AC=), 126.5 (C_{4a}), 123.5 (C₅), 122.7 (H_AC'=), 117.8 (C₃). **UHPLC-ESI⁺-Orbitrap-HRMS:** *m/z* [M + H]⁺ masa calculada para C₂₆H₂₀NO: 362.15449; encontrada: 362.15433.

4.3.2 (*E*)-1-(3-metoxifenil)-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-ona **4b**



De 0.150 g (0.578 mmol) del formil derivado **3a**, 87 μL (0.636 mmol) de la 3'-metoxiacetofenona y 1.2 mL (1.5 mmol) de la solución etanólica de KOH en 3 mL de etanol, y después de 5 horas de agitación, se obtuvieron 0.190 g (0.485 mmol, 84%) de **4b**, $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (391.5 g/mol), como un sólido marrón; **p. f.** 150–151 $^{\circ}\text{C}$; **R_f** = 0.35 (14.3% acetato de etilo-hexano). **IR** (ATR): $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}) 2941 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 1662 ($\text{C}=\text{O}$), 1615 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}_{\alpha,\beta}\text{-insaturado}$), 1580 ($\text{C}=\text{C}_{\text{aromático}}$), 1539 ($\text{C}=\text{C}_{\text{aromático}}$), 961 ($\text{CHR}=\text{CHR}'_{\text{trans-alkeno}}$). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 8.21–8.18 (m, 2H, H5/H8), 8.18 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, $\text{H}_A\text{C}=\text{}$), 7.99 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, $=\text{CH}_B$), 7.85 (s, 1H, H3), 7.82 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $\text{H}_A\text{C}'=\text{}$), 7.78 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, H7), 7.74 (dt, $J = 6.7, 1.6$ Hz, 1H, H6'), 7.67 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H2'), 7.65–7.64 (m, 2H, H2''/H6''), 7.61 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, H6), 7.45 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H5'), 7.45 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H3''/H5''), 7.40–7.36 (m, 1H, H4''), 7.40 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $=\text{CH}_B'$), 7.17 (dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz, 1H, H4'), 3.91 (s, 3H, 3'-OCH₃). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 190.4 ($\text{C}=\text{O}$), 160.0 ($\text{C}3'$), 153.2 ($\text{C}2$), 148.9 ($\text{C}8a$), 143.9 ($\text{C}4$, $=\text{CH}_B$), 139.3 ($\text{C}1'$), 136.5 ($\text{C}1''$), 135.6 ($=\text{CH}_B'$), 130.6 ($\text{C}8$), 130.0 ($\text{C}7$), 129.7 ($\text{C}5'$), 129.0 ($\text{C}3''/\text{C}5''/\text{C}4''$), 127.3 ($\text{C}6$), 127.2 ($\text{C}2''/\text{C}6''$), 127 ($\text{H}_A\text{C}=\text{}$), 126.4 ($\text{C}4a$), 123.5 ($\text{C}5$), 122.7 ($\text{H}_A\text{C}'=\text{}$), 121.6 ($\text{C}6'$), 119.7 ($\text{C}4'$), 117.7 ($\text{C}3$), 113.0 ($\text{C}2'$), 55.6 (3'-OCH₃). **HRMS (Q-TOF-ESI):** m/z [$\text{M} + \text{H}$]⁺ masa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: 392.1645; encontrada: 392.1646.

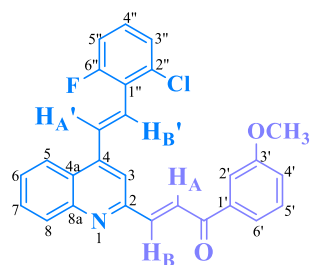
4.3.3 (E)-3-(4-((E)-estiril)quinolin-2-il)-1-(p-tolil)prop-2-en-1-ona **4c**



De 0.150 g (0.578 mmol) del formil derivado **3a**, 85 μL (0.636 mmol) de la 4'-metilacetofenona y 1.2 mL (1.5 mmol) de la solución etanólica de KOH en 3 mL de etanol, y después de 7 horas de agitación, se obtuvieron 0.190 g (0.506 mmol, 88%) de **4c**, $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{NO}$ (375.5 g/mol), como un sólido naranja; **p. f.** 149–150 $^{\circ}\text{C}$; **R_f** = 0.25 (12.5% acetato de etilo-

hexano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 3055 (C_{sp}²-H), 1665 (C=O), 1610 (C=N), 1598 (C=C_{α,β}-insaturado), 1585 (C=C_{aromático}), 960 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.21 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H_AC=), 8.21–8.19 (m, 1H, H5), 8.19–8.16 (m, 1H, H8), 8.07–8.04 (m, 2H, H2'/H6'), 7.97 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.84 (s, 1H, H3), 7.81 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H_AC'=), 7.76 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.67–7.64 (m, 2H, H2''/H6''), 7.60 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H6), 7.47–7.43 (m, 2H, H3''/H5''), 7.40–7.36 (m, 1H, H4''), 7.39 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, =CH_B''), 7.35–7.32 (m, 2H, H3'/H5'), 2.46 (s, 3H, 4'-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 190.2 (C=O), 153.3 (C2), 148.9 (C8a), 144.0 (C4'), 143.8 (C4), 143.4 (=CH_B), 136.5 (C1''), 135.6 (=CH_B'), 135.3 (C1'), 130.5 (C8), 130.0 (C7), 129.4 (C3'/C5'), 129.0 (C2'/C6', C3''/C4''/C5''), 127.2 (C6, C2''/C6''), 127.1 (H_AC=), 126.4 (C4a), 123.5 (C5), 122.8 (H_AC'=), 117.8 (C3), 21.7 (4'-CH₃). **HRMS (Q-TOF-ESI):** *m/z* [M + H]⁺ masa calculada para C₂₇H₂₂NO: 376.1696; encontrada: 376.1696.

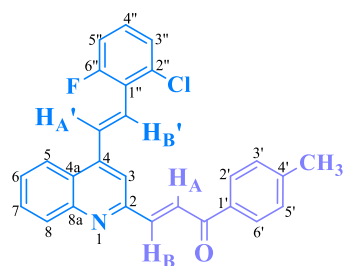
4.3.4 (E)-3-(4-((E)-2-cloro-6-fluoroestiril)quinolin-2-il)-1-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona **4d**



De 0.150 g (0.481 mmol) del formil derivado **3b**, 73 μL (0.529 mmol) de la 3'-metoxiacetofenona y 1 mL (1.5 mmol) de la solución etanólica de KOH en 3 mL de etanol, y después de 6 horas de agitación, se obtuvieron 0.189 g (0.417 mmol, 88%) de **4d**, C₂₇H₁₉FCINO₂ (443.9 g/mol), como un sólido beige; **p. f.** 159–160 °C; **R_f** = 0.20 (12.5% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 3032 (C_{sp}²-H), 1665 (C=O), 1605 (C=C_{α,β}-insaturado), 1596 (C=N), 1580 (C=C_{aromático}), 1540 (C=C_{aromático}), 1031 (C-F), 961 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.20 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H_AC=), 8.19–8.15 (m, 2H, H5/H8), 8.09 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_AC'=), 8.0 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.86 (s, 1H, H3), 7.77 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.74 (dt, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 1H, H6'), 7.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H2'), 7.61 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz,

1H, H6), 7.49 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, =CH_B'), 7.45 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H5'), 7.31–7.29 (m, 1H, H3''), 7.24 (td, $J = 8.0, 5.6$ Hz, 1H, H4''), 7.17 (dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz, 1H, H4'), 7.15–7.10 (m, 1H, H5''), 3.91 (s, 3H, 3'-OCH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 190.4 (C=O), 161.4 (d, $J = 253.0$ Hz, C6''), 160.0 (C3'), 153.2 (C2), 148.9 (C8a), 143.9 (C4), 143.7 (=CH_B), 139.3 (C1'), 135.1 (d, $J = 5.4$ Hz, C2''), 127.1 (H_AC=), 130.6 (d, $J = 13.0$ Hz, H_AC'=), 130.6 (C8), 130.1 (C7), 129.7 (C5'), 129.4 (d, $J = 10.3$ Hz, C4''), 127.5 (C6), 126.4 (C4a), 126 (d, $J = 2.9$ Hz, C3''), 125.9 (d, $J = 4.0$ Hz, =CH_B'), 123.6 (C5), 123.3 (d, $J = 14.7$ Hz, C1''), 121.6 (C6'), 119.8 (C4'), 118.1 (C3), 114.9 (d, $J = 24.0$ Hz, C5''), 112.9 (C2''), 55.5 (3'-OCH₃). **UHPLC-ESI⁺-Orbitrap-HRMS:** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₂₇H₂₀FCINO₂: 444.11666; encontrada: 444.11627.

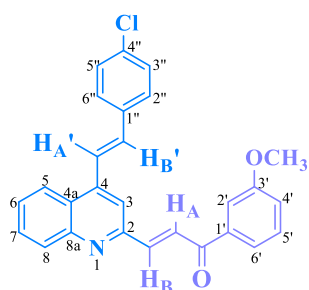
4.3.5 (E)-3-(4-((E)-2-cloro-6-fluoroestiril)quinolin-2-il)-1-(p-tolil)prop-2-en-1-ona **4e**



De 0.150 g (0.481 mmol) del formil derivado **3b**, 71 μ L (0.529 mmol) de la 4'-metilacetofenona y 1 mL (1.5 mmol) de la solución etanólica de KOH en 3 mL de etanol, y después de 7 horas de agitación, se obtuvieron 0.184 g (0.431 mmol, 89%) de **4e**, C₂₇H₁₉FCINO (427.9 g/mol), como un sólido beige; **p. f.** 185–186 °C; **R_f** = 0.28 (12.5% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 1660 (C=O), 1613 (C=N), 1602 (C=C _{α,β} -insaturado), 1583 (C=C_{aromático}), 1013 (C–F), 956 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.22 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H_AC=), 8.19–8.14 (m, 2H, H5/H8), 8.09 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_AC'=), 8.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H2'/H6'), 7.98 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, =CH_B), 7.85 (s, 1H, H3), 7.77 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, H7), 7.61 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, H6), 7.49 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, =CH_B'), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H3'/H5'), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H3''), 7.24 (td, $J = 8.1, 5.6$ Hz, 1H, H4''), 7.12 (dd, $J = 10.9, 8.1$ Hz, 1H, H5''), 2.45 (s, 3H, 4'-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 190.2 (C=O), 161.5 (d, $J = 253.8$ Hz, C6''), 153.4 (C2), 148.9 (C8a), 144.1 (C4'), 144 (C4), 143.2

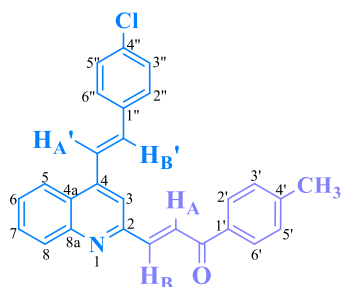
(=CH_B), 135.3 (C1'), 135.2 (d, $J = 5.5$ Hz, C2''), 130.6 (d, $J = 14.8$ Hz, H_AC'=), 130.5 (C8), 130.1 (C7), 129.4 (d, $J = 10.3$ Hz, C4''), 129.4 (C3'/C5'), 129.0 (C2'/C6'), 127.5 (C6), 127.2 (H_AC=), 126.3 (C4a), 126.0 (d, $J = 2.8$ Hz, C3''), 125.9 (d, $J = 3.6$ Hz, =CH_B'), 123.6 (C5), 123.4 (d, $J = 14.2$ Hz, C1''), 118.2 (C3), 114.9 (d, $J = 23.6$ Hz, C5''), 21.8 (4'-CH₃). **UHPLC-ESI⁺-Orbitrap-HRMS:** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₂₇H₂₀FCINO: 428.12175; encontrada: 428.12106.

4.3.6 (E)-3-(4-((E)-4-cloroestiril)quinolin-2-il)-1-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona **4f**



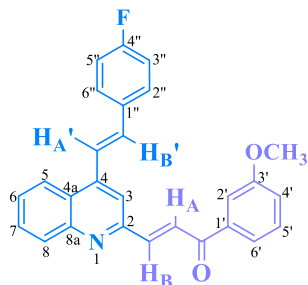
De 0.150 g (0.511 mmol) del formil derivado **3c**, 77 μ L (0.562 mmol) de la 3'-metoxiacetofenona y 1 mL (1.5 mmol) de la solución etanólica de KOH en 3 mL de etanol, y después de 5 horas de agitación, se obtuvieron 0.193 g (0.454 mmol, 89%) de **4f**, C₂₇H₂₀CINO₂ (425.9 g/mol), como un sólido amarillo; **p. f.** 159–160 °C; **R_f** = 0.33 (14.3% acetato de etilo-hexano). **IR** (**ATR**): $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹) 3055 (C_{sp}²-H), 1647 (C=O), 1614 (C=N, C=C _{α,β} -insaturado), 1577 (C=C_{aromático}), 960 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.18 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H_AC=), 8.18–8.16 (m, 2H, H₅/H₈), 7.97 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, =CH_B), 7.82 (s, 1H, H₃), 7.78 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_AC'=), 7.77 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, H₇), 7.75–7.72 (m, 1H, H₆'), 7.63 (dd, $J = 2.9, 1.6$ Hz, 1H, H₂'), 7.63–7.58 (m, 1H, H₆), 7.59–7.56 (m, 2H, H₂''/H₆''), 7.45 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H₅'), 7.43–7.39 (m, 2H, H₃''/H₅''), 7.33 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, =CH_B'), 7.17 (ddd, $J = 8.3, 2.7, 1.0$ Hz, 1H, H₄'), 3.90 (s, 3H, 3'-OCH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 190.4 (C=O), 160.0 (C3'), 153.2 (C2), 148.9 (C8a), 143.7 (=CH_B), 143.5 (C4), 139.2 (C1'), 134.7 (C4''), 134.2 (=CH_B'), 134.9 (C1''), 130.6 (C8), 130.1 (C7), 129.7 (C5'), 129.2 (C3''/C5''), 128.4 (C2''/C6''), 127.4 (C6), 127.1 (H_AC=), 126.3 (C4a), 123.4 (C5), 123.3 (H_AC'=), 121.6 (C6'), 119.7 (C4'), 117.8 (C3), 113.0 (C2'), 55.6 (3'-OCH₃). **UHPLC-ESI⁺-Orbitrap-HRMS:** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₂₇H₂₁CINO₂: 426.12608; encontrada: 426.12616.

4.3.7 (E)-3-(4-((E)-4-cloroestiril)quinolin-2-il)-1-(p-tolil)prop-2-en-1-ona **4g**



De 0.150 g (0.511 mmol) del formil derivado **3c**, 75 μ L (0.562 mmol) de la 4'-metilacetofenona y 1 mL (1.5 mmol) de la solución etanólica de KOH en 3 mL de etanol, y después de 7 horas de agitación, se obtuvieron 0.180 g (0.439 mmol, 86%) de **4g**, $C_{27}H_{20}ClNO$ (409.9 g/mol), como un sólido amarillo; **p. f.** 119–120 °C; **R_f** = 0.20 (12.5% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}) 3027 ($C_{sp^2}-H$), 1660 (C=O), 1610 (C=N), 1601 (C=C $_{\alpha,\beta}$ -insaturado), 1583 (C=C $_{aromático}$), 1540 (C=C $_{aromático}$), 959 (CHR=CHR' $_{trans}$ -alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.21 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H_AC=), 8.18–8.16 (m, 2H, H₅/H₈), 8.04 (da, J = 8.0 Hz, 2H, H₂'/H₆'), 7.96 (d, J = 15.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.80 (s, 1H, H₃), 7.76 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H₇), 7.73 (d, J = 16.1 Hz, 1H, H_AC'=), 7.60 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H₆), 7.58–7.55 (m, 2H, H₂''/H₆''), 7.42–7.39 (m, 2H, H₃''/H₅''), 7.35 (d, J = 16.1 Hz, 1H, =CH_B'), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H₃'/H₅'), 2.45 (s, 3H, 4'-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 190.1 (C=O), 153.3 (C₂), 148.9 (C_{8a}), 144.0 (C₄'/C₄), 143.3 (=CH_B), 135.3 (C₁'/C₁''), 134.7 (C₄''), 134.2 (=CH_B'), 130.6 (C₈), 130.0 (C₇), 129.4 (C₃'/C₅'), 129.2 (C₃''/C₅''), 129.0 (C₂'/C₆'), 128.4 (C₂''/C₆''), 127.3 (C₆), 127.1 (H_AC=), 126.3 (C_{4a}), 123.3 (C₅/H_AC'=), 117.8 (C₃), 21.7 (4'-CH₃). **UHPLC-ESI⁺-Orbitrap-HRMS:** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₂₇H₂₁ClNO: 410.13117; encontrada: 410.13098.

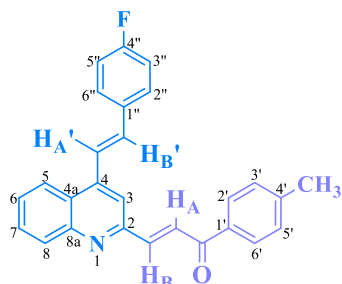
4.3.8 (E)-3-(4-((E)-4-fluoroestiril)quinolin-2-il)-1-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona **4h**



De 0.150 g (0.541 mmol) del formil derivado **3d**, 82 μ L (0.595 mmol) de la 3'-metoxiacetofenona y 1.1 mL (1.5 mmol) de la solución etanólica de KOH en 3 mL de etanol, y después de 5 horas de agitación, se obtuvieron 0.203 g (0.496 mmol, 92%) de **4h**, $C_{27}H_{20}FNO_2$ (409.5

g/mol), como un sólido amarillo; p. f. 105–106 °C; $R_f = 0.30$ (14.3% acetato de etilo-hexano). **IR** (ATR): $\bar{\nu}_{\max}$ (cm^{-1}) 3026 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 1662 (C=O), 1616 (C=N), 1592 ($\text{C=C}_{\alpha,\beta}\text{-insaturado}$), 1577 ($\text{C=C}_{\text{aromático}}$), 1540 ($\text{C=C}_{\text{aromático}}$), 1022 (C-F), 968 ($\text{CHR=CHR}'_{\text{trans-alqueno}}$). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 8.20–8.16 (m, 2H, H5/H8), 8.18 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, $\text{H}_\text{A}\text{C=}$), 7.96 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, $=\text{CH}_\text{B}$), 7.82 (s, 1H, H3), 7.77 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, H7), 7.74 (dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H6'), 7.73 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $\text{H}_\text{A}\text{C}'=$), 7.66–7.61 (m, 2H, H2''/H6''), 7.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H2'), 7.63–7.59 (m, 1H, H6), 7.45 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H5'), 7.35 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $=\text{CH}_\text{B}'$), 7.18–7.15 (m, 1H, H4'), 7.17–7.11 (m, 2H, H3''/H5''), 3.91 (s, 3H, 3'-OCH₃). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 190.4 (C=O), 163.1 (d, $J = 249.4$ Hz, C4''), 160.0 (C3'), 153.2 (C2), 148.9 (C8a), 143.8 ($=\text{CH}_\text{B}$), 143.7 (C4), 139.2 (C1'), 134.3 ($=\text{CH}_\text{B}'$), 132.7 (d, $J = 3.0$ Hz, C1''), 130.6 (C8), 130.0 (C7), 129.7 (C5'), 128.9 (d, $J = 8.4$ Hz, C2''/C6''), 127.3 (C6), 127.0 ($\text{H}_\text{A}\text{C=}$), 126.4 (C4a), 123.4 (C5), 122.5 (d, $J = 2.8$ Hz, $\text{H}_\text{A}\text{C}'=$), 121.6 (C6'), 119.7 (C4'), 116 (d, $J = 21.9$ Hz, C3''/C5''), 117.7 (C3), 113.0 (C2'), 55.5 (3'-OCH₃). **UHPLC-ESI⁺-Orbitrap-HRMS:** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₂₇H₂₁FNO₂: 410.15563; encontrada: 410.15552.

4.3.9 (E)-3-(4-((E)-4-fluoroestiril)quinolin-2-il)-1-(p-tolil)prop-2-en-1-ona **4i**



De 0.150 g (0.541 mmol) del formil derivado **3d**, 79 μL (0.595 mmol) de la 4'-metilacetofenona y 1.1 mL (1.5 mmol) de la solución etanólica de KOH en 3 mL de etanol, y después de 6 horas de agitación, se obtuvieron 0.194 g (0.493 mmol, 91%) de **4i**, C₂₇H₂₀FNO (393.5 g/mol), como un sólido amarillo; p. f. 145–146 °C; $R_f = 0.22$ (12.5% acetato de etilo-hexano). **IR** (ATR): $\bar{\nu}_{\max}$ (cm^{-1}) 3036 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 1658 (C=O), 1610 (C=N), 1599 ($\text{C=C}_{\alpha,\beta}\text{-insaturado}$), 1581 ($\text{C=C}_{\text{aromático}}$), 1012 (C-F), 961 ($\text{CHR=CHR}'_{\text{trans-alqueno}}$). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 8.21 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, $\text{H}_\text{A}\text{C=}$), 8.18 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H, H5), 8.17 (dd, $J = 8.3,$

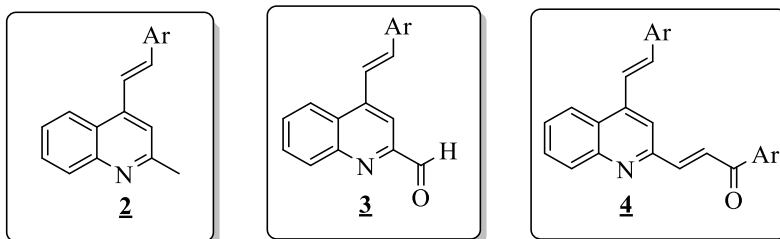
1.4 Hz, 1H, H8), 8.07–8.04 (m, 2H, H2'/H6'), 7.96 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, =CH_B), 7.81 (s, 1H, H3), 7.77 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H7), 7.73 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_AC'=), 7.66–7.61 (m, 2H, H2''/H6''), 7.60 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H6), 7.35 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, =CH_B'), 7.34 (da, $J = 7.9$ Hz, 2H, H3'/H5'), 7.17–7.11 (m, 2H, H3''/H5''), 2.46 (s, 3H, 4'-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 190.2 (C=O), 163.1 (d, $J = 249.4$ Hz, C4''), 153.3 (C2), 148.9 (C8a), 144.0 (C4'), 143.7 (C4), 143.3 (=CH_B), 135.3 (C1'), 134.3 (=CH_B'), 132.7 (d, $J = 3.1$ Hz, C1''), 130.6 (C8), 130.0 (C7), 129.4 (C3'/C5'), 129.0 (C2'/C6'), 128.9 (d, $J = 8.1$ Hz, C2''/C6''), 127.3 (C6), 127.1 (H_AC=), 126.4 (C4a), 123.4 (C5), 122.6 (d, $J = 2.6$ Hz, H_AC'=), 117.8 (C3), 116 (d, $J = 22.0$ Hz, C3''/C5''), 21.7 (4'-CH₃). **UHPLC-ESI⁺-Orbitrap-HRMS:** m/z [M + H]⁺ masa calculada para C₂₇H₂₁FNO: 394.16072; encontrada: 394.16034.

5. Resultados y análisis

A continuación, en este apartado, se presentará la discusión de los resultados obtenidos en este Trabajo de Grado, el cual comprende, como quedó registrado en los objetivos del trabajo, la síntesis y caracterización estructural de las estirilquinolinas **2** y sus productos de oxidación, los formil derivados intermedios **3**, así como las estirilquinolinil-2-chalconas finales **4**, cuyas estructuras generales se ilustran en la Figura 9.

Figura 9

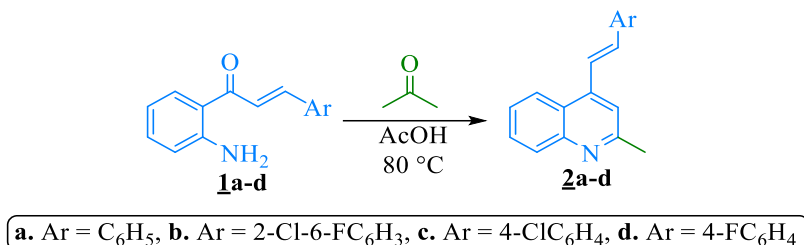
Estructuras generales de los compuestos sintetizados en este Trabajo de grado.



5.1 Preparación de las (*E*)-4-estiril-2-metilquinolinas **2a-d**

La síntesis de esta serie de 4-estirilquinolinas se realizó haciendo reaccionar las 2'-aminofenilchalconas **1** (sintetizadas y caracterizadas en trabajos previos del LSO), *vía* la reacción de *Friedländer*, con exceso de acetona, usando como catalizador y medio de reacción el ácido acético glacial (Esquema 15). En la búsqueda de las mejores condiciones de reacción, y teniendo en cuenta los resultados obtenidos en trabajos previos relacionados, se estableció que los mejores rendimientos se obtuvieron cuando por 1 mmol de la 2'-aminofenilchalcona **1a** (usada como sustrato modelo) se utilizaron 12 mmoles de acetona y 3 mL de ácido acético glacial, y cuando la reacción se realizó a 80 °C. Cuando la reacción se realizó a menores temperaturas (50 y 60 °C) y relaciones molares de acetona (2 y 5 mmoles) y ácido acético (5 y 10 mmoles) más bajas, las reacciones no procedían, los tiempos de reacción eran muy largos (> 24 horas), o los rendimientos eran más bajos (<60%). En las condiciones estandarizadas, para el caso concreto del producto de *Friedländer* **2a**, y después de 17 horas de reacción, su rendimiento fue de 82%. En un intento por incrementar este rendimiento, se realizó la reacción a 100 °C, pero el resultado fue adverso, pues sólo se observó la descomposición de la chalcona de partida. Sobre la base de estas observaciones, se optó por extrapolar las condiciones de reacción optimizadas para **1a** a las restantes tres 2'-aminofenilchalconas **1b-d**. Los controles por CCF indicaron que luego de 15–17 horas, las 2'-aminofenilchalconas **1b-d** se habían consumido totalmente, y que las 4-estiril-2-metilquinolinas **2b-d**, al igual que **2a**, se habían formado como único producto; en ninguna de las reacciones

realizadas se observó la presencia del producto de la adición intramolecular de tipo *aza*-Michael de **1a-d**, esto es, las 2-arilquinolin-4-onas. En todos los casos, los crudos de reacción fueron purificados por cromatografía en columna, aislándose con muy buenos rendimientos (82–89%) los productos de interés **2a-d**.



Esquema 15. Síntesis de las 4-estiril-2-metilquinolinas **2a-d**.

Como ya se mencionó anteriormente, la síntesis y caracterización de las 2'-aminofenilchalconas **1** ya se había realizado en trabajos previos del LSO,⁵¹ por tal razón, una nueva discusión sobre ellas no amerita ser incluida en esta sección; basta con dejar constancia de que son los productos de la condensación de *Claisen-Schmidt* entre la 2'-aminoacetofenona y diferentes aldehídos aromáticos, las cuales fueron aisladas con excelentes rendimientos; en el curso de la caracterización por RMN también se estableció que la formación de las chalconas transcurrió con estereoespecificidad, siendo *E* la configuración del fragmento vinílico.

En cuanto a la caracterización de **2a-d**, ésta se realizó empleando técnicas analíticas de elucidación estructural como espectroscopia infrarroja (IR) (Anexo A), espectrometría de masas (MS) (Anexo B), resonancia magnética nuclear unidimensional (¹H-RMN y ¹³C-RMN) (Anexo C) y bidimensional (HMBC).

Para establecer la identidad estructural de las 4-estirilquinolinas **2a-d**, inicialmente, se analizaron sus espectros IR, verificándose, en primer lugar, la ausencia de las bandas de absorción de las vibraciones de tensión simétrica y asimétrica del enlace N–H del grupo amino primario, y

la banda correspondiente al grupo C=O características en los espectros de los precursores **1**, lo cual se tomó como el primer indicio de que la reacción de *Friedländer* transcurrió con éxito. En segundo lugar, en todos los espectros se observa la aparición de bandas nuevas de absorción en 1627–1632 cm⁻¹, asociadas éstas a la vibración de tensión del enlace C=N endocíclico, lo que indica la formación del anillo de piridina de la quinolina. En la región comprendida entre 1583–1590 cm⁻¹ y 1552–1557 cm⁻¹ aparecen dos bandas de absorción correspondientes a las vibraciones de tensión y flexión de los enlaces C=C aromáticos. Por último, la configuración *E* del fragmento vinilo se evidencia por la presencia de bandas de absorción asociadas a la vibración de tensión del enlace C=C, entre 1598–1627 cm⁻¹, y a la vibración de flexión fuera del plano, entre 956–965 cm⁻¹, características de un alqueno disustituido con una configuración *trans*. En la sección experimental se encuentran registradas las principales bandas de absorción obtenidas en los espectros IR de **2a-d**.

Las masas exactas de **2a-d**, expresadas como la relación masa / carga (*m/z*), fueron determinadas con los espectros de masas de alta resolución, usando la técnica **HRMS (Q-TOF-ESI)** (ver Parte Experimental, apartado 4.1).

Mediante el análisis detallado y combinado de los espectros de RMN unidimensionales (¹H-RMN y ¹³C-RMN) y bidimensional (HMBC), se realizaron las asignaciones de todos los protones y carbonos que condujeron a la identificación inequívoca de las estructuras de cada uno de los productos **2a-d**. La primera evidencia de la formación de **2** se observa en los espectros ¹H-RMN, en los que no se registra la señal correspondiente a los protones del grupo amino primario, característica en los espectros de **1**, pero sí la aparición de una señal en la región alifática, entre 2.77–2.80 ppm, como singlete (s) que integra para 3 protones, la cual sólo puede corresponder al grupo metilo localizado en la posición C2 del anillo de quinolina.

La asignación de los protones aromáticos del anillo quinolínico se realizó fácilmente usando las multiplicidades que presentaron sus respectivas señales. Así, los protones H5 resuenan como doblete de dobletes (dd), centrados en 8.11–8.15 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.4–8.8 Hz y de 1.2–1.6 Hz, las cuales representan los acoplamientos 3J con los protones H6 y 4J con los protones H7, respectivamente. Los protones H6 se registran como un doblete de doblete de dobletes (ddd), centrado en 7.52–7.53 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.3–8.4 Hz, 6.8–6.9 Hz y 1.3–1.4 Hz, que corresponden a los acoplamientos 3J con los protones H5 y H7, y a los acoplamientos 4J con los protones H8. Las señales de los protones H7 también se registran como un doblete de doblete de dobletes (ddd), centrado en 7.69–7.70 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.4 Hz, 6.8–6.9 Hz y 1.4 Hz, las cuales representan los valores de acoplamiento 3J con los protones H6 y H8, y a los acoplamientos 4J con los protones H5. Por último, en los espectros **2b,d**, los protones H8 resuenan como un doblete de dobletes (dd), centrado en 8.05 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.4 Hz y 1.5–1.6 Hz correspondientes a los acoplamientos 3J con los protones H7 y 4J con los protones H6; mientras que en el espectro de **2c**, se registra como un doblete de doblete de dobletes (ddd), centrado en 8.05 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.5, 1.3 y 0.6 Hz, las cuales corresponden a los acoplamientos 3J con el protón H7, 4J con el protón H6 y 5J con el protón H5. En el espectro de **2a**, la señal de H8 se observa como un doblete ancho (da), centrado en 8.05 ppm, con una constante de acoplamiento de 8.4 Hz, que corresponde al acoplamiento 3J con el protón H7.

Los protones vinílicos del fragmento estirilo, los cuales fueron designados como H_A y H_B, en los espectros de **2a,d** se registran como dobletes (d) centrados en 7.68–7.78 ppm y en 7.27–7.32 ppm, respectivamente, con constantes de acoplamiento de 16.1 Hz. En el caso de los espectros de **2b,c**, el protón H_A resuena como un doblete de dobletes (dd), centrado en 7.75–8.05 ppm, con

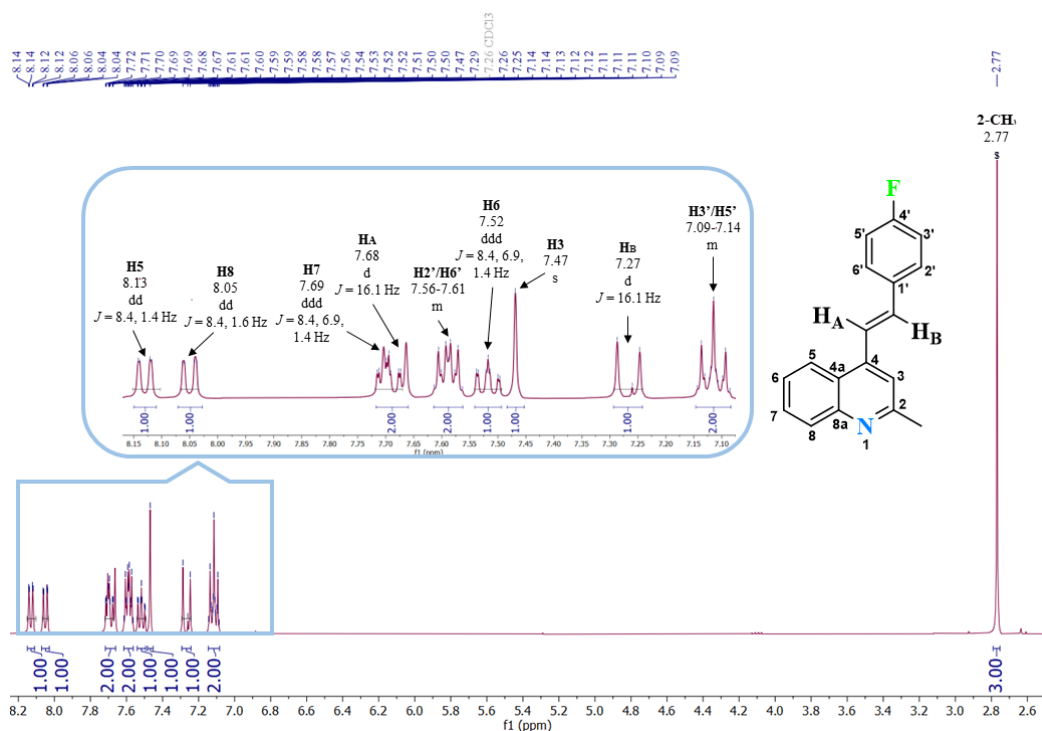
constantes de acoplamiento de 16.1–16.5 Hz y 0.8 Hz, las cuales corresponde al acoplamiento 3J con el protón H_B, como era esperado, y al acoplamiento 4J con el protón H3 quinolínico; en tanto que el protón H_B, en todos los espectros de **2a-d**, se registra como un doblete (d), centrado 7.26–7.41 ppm, con una constante de acoplamiento de 16.1–16.5 Hz. Los valores de las constantes de acoplamiento de 16.1–16.5 Hz de los protones H_A y H_B son característicos de alquenos disustituídos con una configuración *trans*, lo que indica que durante la reacción de *Friedländer* dicho fragmento no sufrió ningún cambio en su estereoquímica, misma que había quedado definida en la preparación de las 2'-aminofenilchalconas **1** (condensación de *Claisen-Schmidt*).

En lo que respecta a la asignación de los protones aromáticos del fragmento estirilo, ésta se realizó teniendo en cuenta el número de señales registradas en los espectros, las cuales estaban definidas por el grado de sustitución y la naturaleza de los sustituyentes presentes en el anillo fenílico. De este modo, en los espectros de **2a,c,d**, los protones H2'/H6' se registraron como multipletes entre 7.47–7.62 ppm. Los protones H3'/H5', en el espectro de **2a**, se registraron como un triplete ancho (ta), centrado 7.43 ppm, con una constante de acoplamiento de 7.5 Hz, y como multipletes entre 7.09–7.38 ppm, en los espectros de **2c,d**. En el caso específico del espectro de **2b**, el protón H3' resuena como un doblete de doblete de dobletes (ddd), centrado en 7.28 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.4 Hz, 1.4 Hz y 0.8 Hz, que corresponden a los acoplamientos 3J con el protón H4', 4J con el protón H5' y 5J con el protón H_B, mientras que el protón H5' se registra como un multiplete entre 7.08–7.13 ppm. Por último, en el espectro de **2a**, el protón H4' se registra como un multiplete entre 7.35–7.38 ppm, y en el espectro de **2b** como un triplete de dobletes (td), centrado en 7.22 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.1 Hz y 5.6 Hz, que representan los acoplamientos 3J con los protones H3'/H5'.

Como ejemplo representativo de lo recién expuesto, en la Figura 10 se reproduce el espectro de ^1H -RMN de la estirilquinolina **2d**, y una expansión de la zona aromática con todas las señales de los protones debidamente asignadas.

Figura 10

Espectro de ^1H -RMN y expansión de la zona aromática de la (*E*)-4-(4-fluoroestiril)-2-metilquinolina **2d** (CDCl_3 , 400 MHz).



En cuanto al análisis de los espectros ^{13}C -RMN de **2a-d**, cabe resaltar que en éstos se registraron las señales de todos los carbonos (alifáticos, aromáticos y vinílicos) que constituyen el esqueleto carbonado de cada molécula analizada, lo que constituye una prueba corroborativa adicional de sus respectivas identidades (ver Parte Experimental, apartado 4.1.). Este análisis sólo se centrará en las señales de los carbonos que testimonian la formación del anillo de la quinolina, es decir, las señales de los carbonos cuaternarios C2, C4 y C4a, ya que fueron estos carbonos los

que se utilizaron para corroborar, con ayuda de los espectros de HMBC, las conectividades del núcleo central de la quinolina con los sustituyentes C2 (metilo) y C4 (fragmento vinilo disustituido). Los desplazamientos químicos de los tres carbonos mencionados se registraron, de campo bajo hacia campo alto, en 158.8–158.7 ppm (C2), 143.0–142.6 ppm (C4) y 124.8–124.7 ppm (C4a), respectivamente. Como era de esperar, de las tres señales, la que se registra a campo más bajo es la del carbono C2, ya que es el carbono con la menor densidad electrónica, la cual es debida al nitrógeno piridínico electronegativo.

Las señales que definieron la presencia del grupo metilo en C2 se registraron entre 25.5–25.4 ppm. Para el caso de los carbonos vinílicos, en los espectros de **2a,c**, se registraron en 123.8–123.1 ppm ($H_A C=$) y en 134.8–133.5 ppm ($=CH_B$), respectivamente. En el espectro de **2b**, las señales de los carbonos $H_A C=$ y $=CH_B$, por acción del átomo de flúor ubicado en C6' del fenilo, se desdoblaron y se registraron como dobletes (d) centrados en 121.1 ppm ($J = 13.2$ Hz) y en 125.2 ppm ($J = 2.2$ Hz), respectivamente. Se sabe que el flúor, por tener un número de espín impar, es un átomo activo en RMN, y se presume que debido a la disposición espacial que éste tiene en la molécula interacciona con mayor intensidad con el átomo H_A , lo que ocasiona una polarización del enlace vinílico y provoca, a su vez, que la constante de acoplamiento con el carbono $H_A C=$ sea mayor que con la del carbono $=CH_B$. Un efecto similar, pero a mayor distancia, se observó en el espectro del *p*-fluoro derivado **2d**, en el que la señal del carbono $H_A C=$ también se registró como un doblete (d) centrado en 122.9 ppm ($J = 2.3$ Hz), mientras que la señal de $=CH_B$ se registró como un singulete en 133.6 ppm; este tipo de acoplamiento $^{19}F-^{13}C$ ya había sido registrado anteriormente en la literatura, aunque los autores no dieron ninguna argumentación de la razón o la causa por la que ocurre dicho fenómeno.^{59,60} En todos los espectros analizados, el carbono vinílico $=CH_B$ aparece a campo más bajo que su homólogo $H_A C=$, esto se debe, probablemente, a

la donación de densidad electrónica *vía* efecto mesomérico (resonancia) al núcleo de la piridina, que electrónicamente es considerado como un grupo electroattractor fuerte (sistema heterocíclico π -electrodeficiente).

Las asignaciones de todos los protones y carbonos se corroboraron inequívocamente mediante el análisis minucioso de los espectros bidimensionales de HMBC. Sin embargo, en esta discusión, de todas las interacciones registradas (cross-peaks) en dichos espectros, sólo se analizarán las más relevantes, esto es, las que determinan la formación del anillo piridínico de la quinolina y su conectividad con los sustituyentes metilo y estirilo. Por consiguiente, la asignación del grupo 2-CH₃ se definió por los dos picos cruzados que correlacionan al singulete (s) que se registra en 2.80–2.77 ppm con las señales del carbono cuaternario C2 y con el carbono C3. La conectividad del anillo quinolínico con el fragmento estirilo en C4 quedó demostrada con los picos cruzados que relacionan a las señales del carbono C3 (118.2–117.9 ppm), del carbono cuaternario cabeza de puente C4a (124.8–124.7 ppm) y del carbono cuaternario aromático C1' (135.9–123.6 ppm) con el doblete del protón H_A (8.05–7.68 ppm), y por los picos cruzados entre las señales del carbono cuaternario C4 y los carbonos aromáticos C2'/C6' (135.0–127.1 ppm) con el doblete asignado al protón H_B (7.32–7.26 ppm).

La formación del anillo quinolínico y la asignación inequívoca de sus cuatro protones aromáticos se demostró por la presencia de los picos cruzados entre la señal del carbono C4 y el doblete de dobletes asignado al protón H5 (8.15–8.11 ppm), y por los picos cruzados que relacionan a la señal del carbono cabeza de puente C4a con el doblete de doblete de dobletes del protón H6 (7.53–7.52 ppm) y con el doblete de dobletes del protón H8 (8.05 ppm). La asignación del protón H5 también fue corroborada por el pico cruzado de su correspondiente señal con la señal del carbono cuaternario cabeza de puente C8a (148.4 ppm), el cual presenta también un pico

cruzado con el doblete de doblete de dobletes del protón H7 (7.70–7.69 ppm). Finalmente, la asignación del protón H3 se comprobó por el pico cruzado que relaciona esta señal con la señal del carbono cuaternario C2.

Como ejemplo representativo, en las Figuras 11 y 12 se reproduce el espectro de HMBC de **2d** y una expansión de la zona aromática, en los que se encuentran resaltadas con líneas coloreadas las correlaciones recién analizadas.

Figura 11

*Espectro de HMBC del derivado **2d**.*

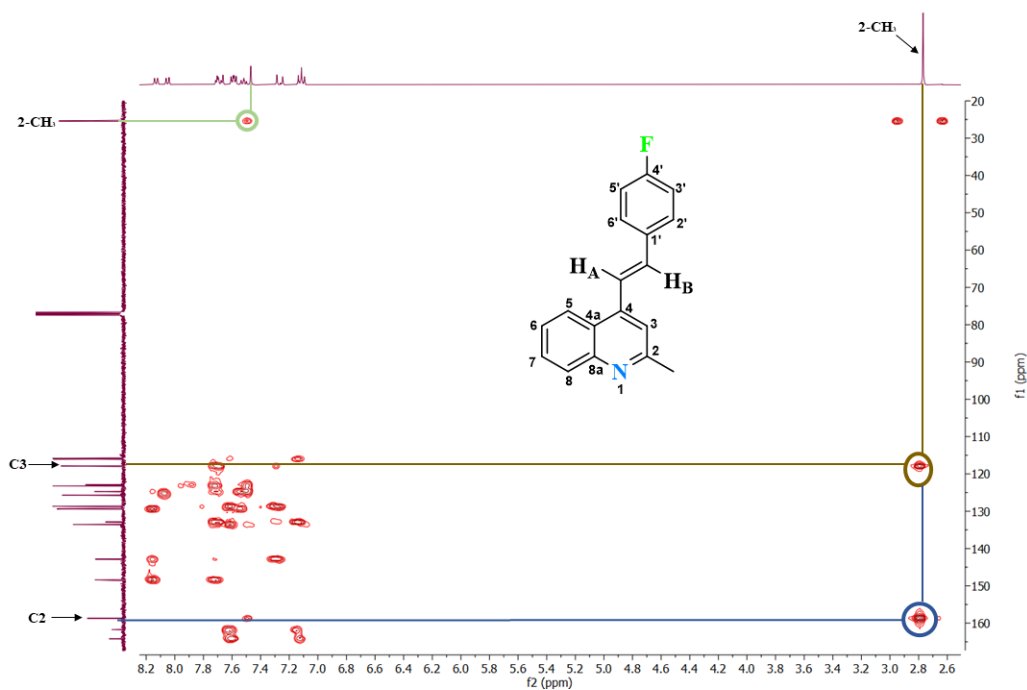
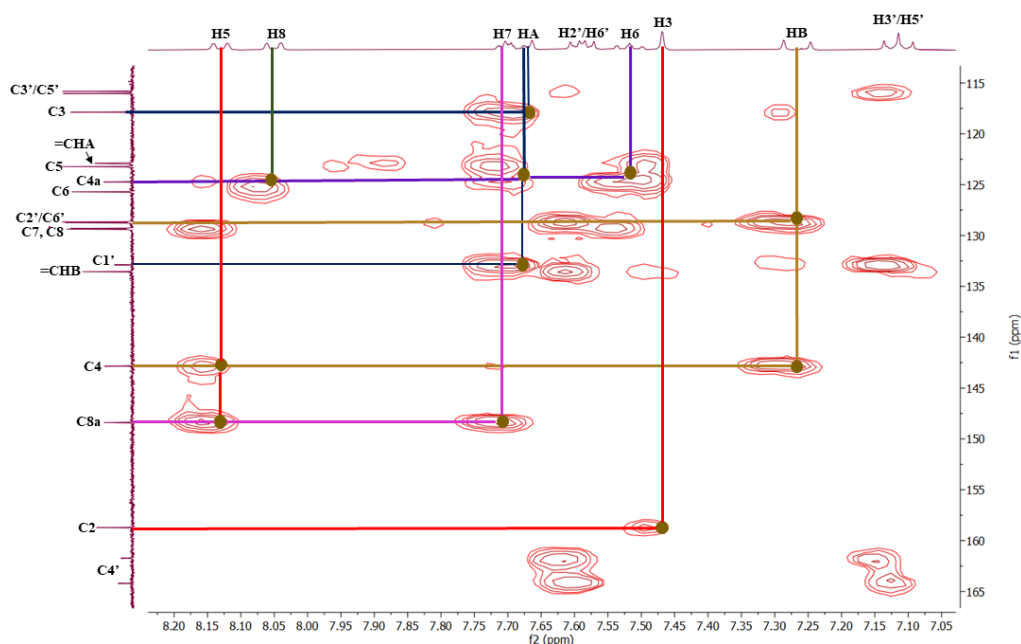


Figura 12

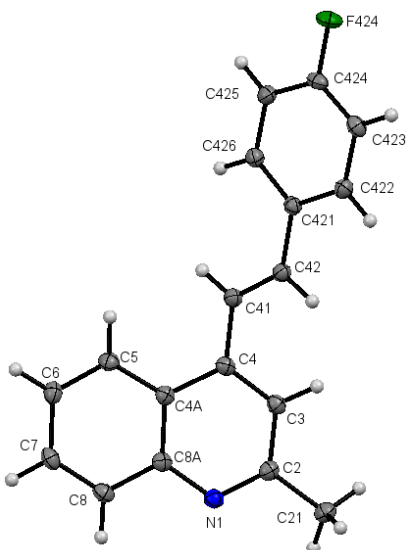
*Expansión de la zona aromática del espectro de HMBC del derivado **2d**.*



Para concluir con este análisis estructural, en la Figura 13 se presenta el diagrama ORTEP de monocristal del derivado **2d** que se logró difractar con éxito. La estructura molecular, incluida la estereoquímica del fragmento estririlo, obtenida a partir de los datos de difracción de rayos X (DRX), corroboran fehacientemente lo anteriormente deducido con el análisis de RMN.

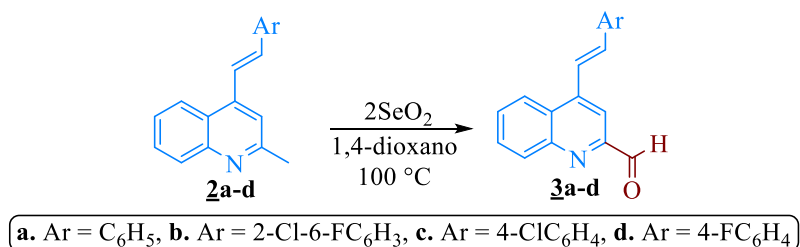
Figura 13

Diagrama ORTEP de la (*E*)-4-(4-fluoroestiril)-2-metilquinolina **2d**.



5.2 Preparación de los (E)-4-estirilquinolina-2-carbaldehídos **3a-d**

Habiéndose cumplido con éxito el primer objetivo de esta investigación, el siguiente paso correspondió a la evaluación del comportamiento químico de **2** frente al agente oxidante dióxido de selenio, concretamente la tendencia del grupo metilo en C2 a sufrir procesos de oxidación, pero cuidando de no afectar, al mismo tiempo, el fragmento estirilo en C4 que, potencialmente, podría también ser modificado por dicho reactivo. Con esta idea en la mente, se adaptaron las condiciones de reacción probadas en trabajos previos con derivados quinolínicos relacionados y realizados en el LSO,⁵⁷ es decir, promoviendo la oxidación selectiva de las estirilquinolinas **2** con 2 equivalentes de dióxido de selenio (SeO₂) en 1,4-dioxano a reflujo (Esquema 16). Los controles por CCF indicaron que al cabo de 1–2 horas de calentamiento, los precursores se habían consumido por completo y, en su lugar, se observaba la formación de un único producto, que resultó ser el esperado, esto es, los correspondientes formil derivados **3**. Los crudos de reacción se purificaron por cromatografía en columna, obteniéndose los productos **3** como sustancias sólidas con puntos de fusión bien definidos y en excelentes rendimientos (89–97%).



Esquema 16. Síntesis de los formil derivados **3a-d**.

Los formil derivados **3a-d** fueron caracterizados utilizando las técnicas convencionales de elucidación estructural (espectroscopia infrarroja, espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear). El primer indicio de la formación inequívoca de **3** se encuentra en los espectros infrarrojo (Anexo D), en los que se registran dos nuevas bandas de absorción, una de baja intensidad, entre

2809–2834 cm^{-1} , asociada a la vibración de tensión del enlace C–H, y otra intensa, entre 1698–1708 cm^{-1} , debida a la vibración de tensión del enlace C=O, ambas pertenecientes al grupo formilo recién formado. Al igual que en los espectros de sus precursores, en los de los compuestos **3** también se registran: entre 1597–1630 cm^{-1} , la banda de absorción asociada a la vibración de tensión del enlace C=N endocíclico del anillo quinolínico; en el rango comprendido entre 1488–1577 cm^{-1} y 1456–1552 cm^{-1} , las bandas asociadas a las vibraciones de tensión y flexión de los enlaces C=C aromáticos, y, entre 1577–1599 cm^{-1} , las asociadas a las vibraciones de tensión del enlace C=C del fragmento estirilo; y, por último, entre 965–969 cm^{-1} , las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de flexión fuera del plano características de alquenos disustituídos en una configuración *trans* (ver Parte Experimental, apartado 4.2).

Las masas exactas de **3a-d**, expresadas como la relación masa / carga (m/z), fueron determinadas con los espectros de masas de alta resolución, usando la técnica **UHPLC-ESI⁺-Orbitrap-HRMS** (ver Parte Experimental, apartado 4.2).

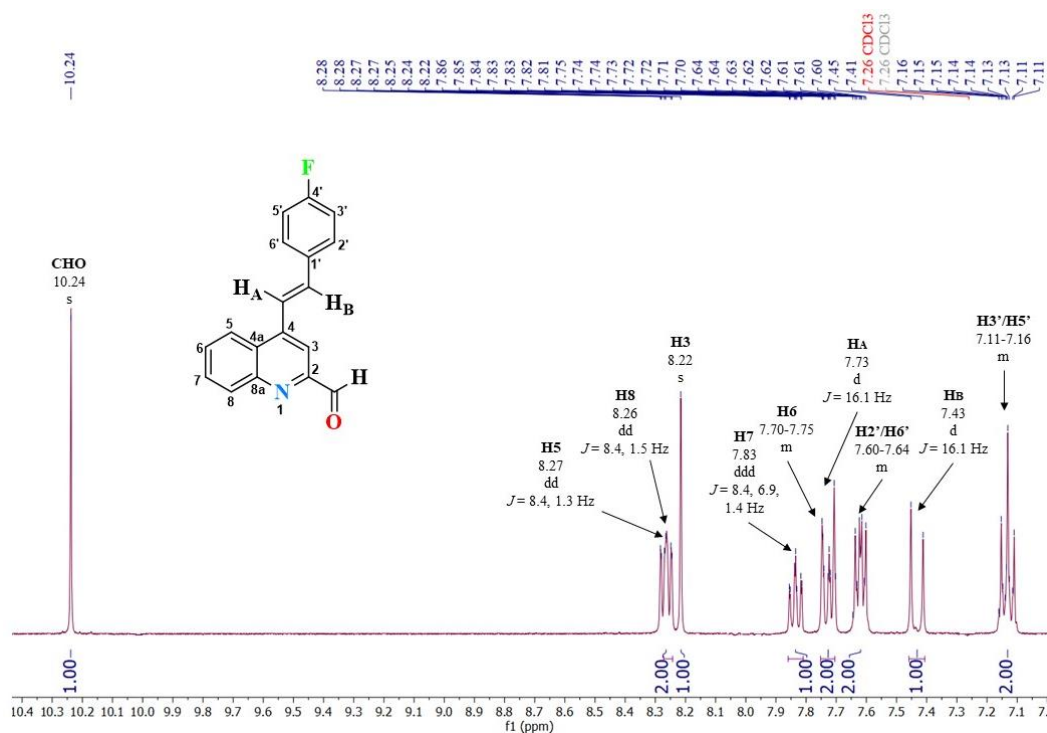
El análisis detallado y combinado de los espectros de RMN (^1H -RMN, ^{13}C -RMN y HMBC) permitió la asignación de todos los átomos de hidrógeno y carbono, lo que condujo a la caracterización completa de los derivados **3a-d**. En los espectros de ^1H -RMN se evidencia la formación de los productos deseados por la desaparición del singulete (s) que integraba para tres protones a campo alto del grupo 2- CH_3 presente en los espectros de los precursores **2a-d**, y en su lugar, la aparición, a campo bajo, de una nueva señal que integra para un protón y que sólo puede corresponder al del grupo formilo, el cual, en los espectros de **3a,b**, se registra como un doblete (d), centrado en 10.26–10.25 ppm, con una constante de acoplamiento de 0.6–0.8 Hz, la cual representa el acoplamiento 4J con el protón H3, mientras que en los espectros de **3c,d** se registra como un singulete (s) centrado en 10.24 ppm. En cuanto a los espectros de ^{13}C -RMN, la presencia

del grupo formilo se corroboró por la aparición de una nueva señal en 194.2–190.0 ppm. Adicionalmente, la inspección de los desplazamientos químicos y las multiplicidades de los protones del fragmento estirilo y aromáticos del núcleo de la quinolina son, en general, muy similares a los de sus precursores **2a-d**, diferenciándose tan solo los hidrógenos vinílicos H_A y H_B, cuyas señales se encuentran ligeramente desplazadas hacia campo más bajo que las de sus hidrógenos congéneres en los espectros de **2** (ver Parte Experimental, apartado 4.2). En este punto, es pertinente anotar que basados en los valores de las constantes de acoplamiento (3J) de aproximadamente 16.0 Hz entre los hidrógenos vinílicos H_A y H_B, la estereoquímica del fragmento estirilo no sufrió ninguna modificación durante el proceso de oxidación del grupo metilo en C2, es decir, la oxidación fue completamente quimioselectiva.

Como ejemplo representativo, en la Figura 14 se reproduce una expansión de la zona aromática del espectro de ¹H-RMN del derivado **3d** con todas las señales asignadas (incluidas sus multiplicidades). Las zonas de campos intermedio y alto del espectro no se muestran debido a la ausencia de señales en dichas zonas.

Figura 14

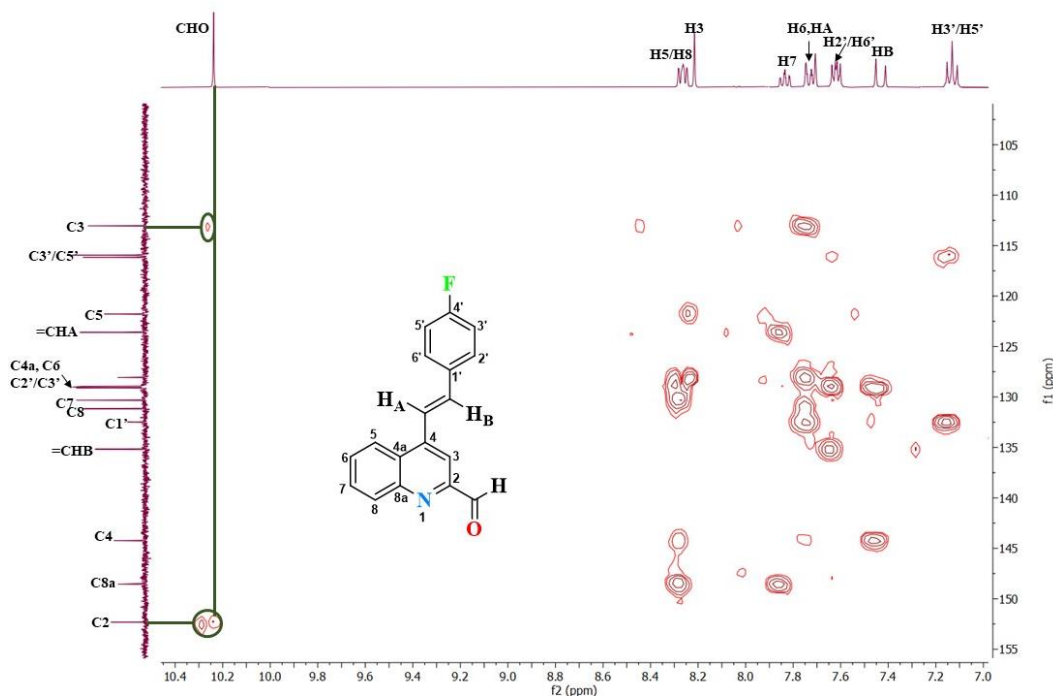
*Expansión de la zona aromática del espectro de ¹H-RMN de **3d***



Todas las anteriores asignaciones fueron corroboradas inequívocamente con ayuda de los espectros de correlación heteronuclear HMBC. A manera de ejemplo, en la Figura 15 se presenta una expansión de la zona aromática del espectro del formil derivado **3d**, en el cual se resaltan únicamente los cross-peaks que resultan de las interacciones a dos y tres enlaces entre el singulete del protón del nuevo formilo (10.24 ppm) y el carbono cuaternario C2 (152.3 ppm) y el carbono C3 (113 ppm). El resto de cross-peaks ya se habían analizado en los espectros de los precursores **2**, razón por la cual, en este apartado su discusión se omitió.

Figura 15

*Expansión de la zona aromático del espectro de HMBC de **3d***



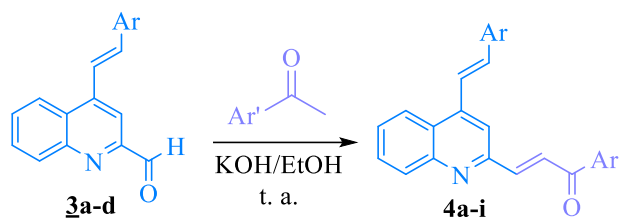
5.3 Preparación de las (E)-1-aryl-3-(4-((E)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4**

Realizada con éxito la síntesis de los formil derivados **3a-d**, en la tercera etapa de la ruta de síntesis empleada se buscaron condiciones de reacción óptimas para acceder a los nuevos híbridos moleculares chalcona-quinolina **4**, y así dar por cumplido el objetivo central propuesto en el presente Trabajo de Grado.

Para tal fin, se tomó como modelo el (E)-4-estirilquinolina-2-carbaldehído **3a** e inicialmente se hizo reaccionar a la temperatura del ambiente con cantidades equimolares de 1-(3-metoxifenil)etan-1-ona, empleando una solución etanólica de KOH (0.410 g / 10 mL) como catalizador básico, en una relación 1:1.5 con respecto al formil derivado, en etanol como disolvente de la reacción. El control por CCF mostró que transcurridas 3 horas se había formado un único producto, el cual precipitó después de haberse adicionado agua a la masa de reacción; este precipitado se filtró por medio de un embudo con capa filtrante, y luego se lavó con una mezcla fría de etanol:agua con el propósito de eliminar la 1-(3-metoxifenil)etan-1-ona que no hubiese

reaccionado (no se visualiza en las placas reveladas de CCF) y el exceso de KOH que pudo quedar impregnado en la superficie del sólido. De esta manera, el híbrido **4b** se obtuvo en un rendimiento del 81%, después de su purificación por cromatografía en columna.

Con el propósito de mejorar el rendimiento de la reacción, se decidió emplear un ligero exceso de 1-(3-metoxifenil)etan-1-ona, el mismo que se ha empleado en la preparación de las 2'-aminofenilchalconas precursoras **1**,⁷ sin modificar la relación molar de la base ni la temperatura de la reacción. Así, se hizo reaccionar el formil derivado y la acetofenona seleccionados en la solución etanólica de KOH, pero usando la relación estequiométrica 1:1.1:1.5 en 3 mL de etanol (Esquema 17). En estas nuevas condiciones, el control por CCF indicó que al cabo de 5 horas se había consumido totalmente el formil derivado precursor y en su lugar se observaba la formación de un único producto que, por capa fina, correspondía al mismo producto obtenido en las condiciones de reacción iniciales. Después de la purificación del crudo de la reacción por cromatografía en columna, el producto de la condensación de *Claisen-Schmidt* **4b** fue aislado con un rendimiento del 84%. A la luz de estos resultados, y a pesar de que el tiempo de reacción resultó ser más prolongado, se optó por usar estas últimas condiciones en la síntesis del resto de híbridos moleculares **4a,c-i**, síntesis en la que también se involucró una segunda acetofenona, la 1-(*p*-tolil)etan-1-ona (Esquema 17). Los híbridos **4** fueron obtenidos en rendimientos del 84-92% y con tiempos de reacción de 5-7 horas; éstos representan sustancias sólidas con puntos de fusión bien definidos (ver Parte Experimental, apartado 4.3).



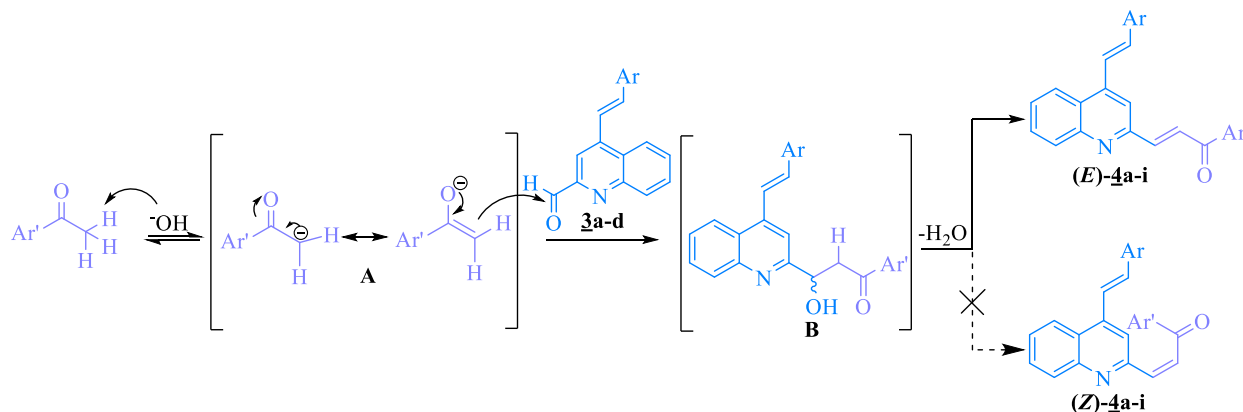
- a.** Ar = Ar' = C₆H₅, **b.** Ar = C₆H₅, Ar' = 3'-OMeC₆H₄, **c.** Ar = C₆H₅, Ar' = 4'-MeC₆H₄,
d. Ar = 2-Cl-6-FC₆H₃, Ar' = 3'-OMeC₆H₄, **e.** Ar = 2-Cl-6-FC₆H₃, Ar' = 4'-MeC₆H₄,
f. Ar = 4-ClC₆H₄, Ar' = 3'-OMeC₆H₄, **g.** Ar = 4-ClC₆H₄, Ar' = 4'-MeC₆H₄,
h. Ar = 4-FC₆H₄, Ar' = 3'-OMeC₆H₄, **i.** Ar = 4-FC₆H₄, Ar' = 4'-MeC₆H₄

Esquema 17. Síntesis de las (*E*)-1-aril-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4**.

La formación de los chalconas conjugadas **4** se puede explicar haciendo uso del mecanismo de reacción comúnmente aceptado para la condensación de *Claisen-Schmidt*. Como se muestra en la Figura 16, el primer paso de la reacción consiste en la desprotonación de la acetofenona y la concomitante formación de cantidades pequeñas del enolato **A**, estabilizado por resonancia. En este paso de equilibrio (reacción ácido-base), se hace evidente la necesidad del exceso del carbonilo enolizable, ya que, siguiendo el principio de *Le Chatelier*, este exceso impulsa el equilibrio hacia la formación del enolato, que es la especie nucleofílica que reacciona, por adición nucleofílica, con el formil derivado **3** para dar paso al aldol intermedio **B**, que, a su vez, en las condiciones de reacción, se deshidrata fácilmente y puede formar las correspondientes chalconas isómeras *E* y *Z*, o exclusivamente el isómero de mayor estabilidad. En el caso concreto de los productos aislados **4a-i**, los análisis espectroscópicos realizados, pero especialmente la información obtenida de los espectros de ¹H-RMN, permitieron concluir que la estereoquímica del recién formado fragmento arilenónico (chalcona) es *E*, de lo cual se infiere que la condensación de *Claisen-Schmidt* entre los formil derivados **3a-d** y las acetofenonas seleccionadas, al igual que la formación de las 2'-aminofenilchalconas **1**, transcurrió con completa estereoselectividad.

Figura 16

*Mecanismo de reacción simplificado de la condensación de Claisen–Schmidt para la síntesis de los híbridos moleculares **4a-i***



Como es habitual, las estructuras moleculares de los nuevos híbridos moleculares **4a-i** se corroboró con ayuda de las técnicas convencionales de elucidación estructural tradicionales (IR, RMN y espectrometría de masas). Lo más significativo que se observó en los espectros IR (Anexo G) de los híbridos **4a-i** fue el cambio considerable en la frecuencia de vibración del grupo carbonilo con respecto a la de sus progenitores **3a-d** (1708–1698 cm⁻¹), pues esta banda se desplazó hacia números de onda más pequeños y en los espectros de **4a-i** se registró en 1665–1647 cm⁻¹, lo cual es completamente consistente y característico para un carbonilo acoplado a un sistema α,β -insaturado.⁶¹ La presencia de esta banda de absorción se consideró como la primera evidencia de la formación de las chalconas esperadas. Por otra parte, los números de onda de las vibraciones de los demás grupos funcionales presentes en los híbridos **4a-i** no sufrieron modificaciones o desplazamientos significativos con respecto a las bandas homólogas registradas en los espectros de **3a-d**. Así, las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión de los enlaces C=N endocíclico y C=C del fragmento vinilo, como las vibraciones de tensión y flexión de los enlaces C=C del anillo de la quinolina, se registraron en las zonas de 1616–1608, 1615–1592, 1585–1577 y 1540–1539 cm⁻¹, respectivamente. Finalmente, la banda asociada a la vibración de flexión fuera

del plano del enlace $=C-H_{trans}$ se registró en $968-951\text{ cm}^{-1}$, y en $3055-2941\text{ cm}^{-1}$, la correspondiente a las vibraciones de tensión del enlace $C_{sp^2}-H$.

Las masas exactas de **4a-i**, expresadas como la relación masa / carga (m/z), fueron determinadas con los espectros de masas de alta resolución, usando las técnicas **UHPLC-ESI⁺-Orbitrap-HRMS** y **HRMS (Q-TOF-ESI)** (ver Parte Experimental, apartado 4.3).

Fue mediante el análisis detallado y combinado de los espectros de RMN monodimensionales (1H -RMN, ^{13}C -RMN y DEPT-35) y bidimensionales (COSY 1H - 1H , HMBC y HSQC) que quedaron definitivamente confirmadas las estructuras de todos los miembros de esta nueva serie de híbridos. Antes de entrar en detalles, es preciso anotar que se presenta exclusivamente el análisis de las asignaciones de los hidrógenos y carbonos (vinílicos y aromáticos) que constituyen el nuevo fragmento fenil(aril)enónico, ya que estas señales son las que confirman que la reacción de condensación de *Claisen-Schmidt* ocurrió satisfactoriamente. Con respecto a las señales de los hidrógenos y carbonos que conforman el anillo de la quinolina y el fragmento estirilo en C4, éstas no sufrieron cambios significativos en los desplazamientos químicos y se registraron con multiplicidades similares a las de sus homólogos en los progenitores **3**. Por ejemplo, mientras que en los espectros de **3** los protones vínlicos (identificados como H_A y H_B) se registran como dobletes en la región de $8.09-7.73$ y $7.55-7.32$ ppm, respectivamente, en los espectros de los híbridos **4** (ahora identificados $H_{A'}$ y $H_{B'}$) se registran en la región de $8.09-7.73$ y $7.49-7.32$ ppm, también como dobletes; los correspondientes carbonos vínlicos en los espectros de **3** se registran en $130.0-121.8$ y $136.5-126.0$ ppm, y en $130.6-122.5$ y $135.6-125.9$ ppm, respectivamente, en los espectros de **4**. Cabe aclarar también que, en algunos espectros, las señales de estos dos protones no se resolvieron completamente y, por consiguiente, aparecen en los espectros de 1H -RMN como multipletes o superpuestas unas sobre otras, lo que imposibilitó la

determinación de sus constantes de acoplamiento. Para un análisis más fidedigno que no dejara lugar a las dudas, la asignación de cada uno de los protones de interés se corroboró mediante el análisis minucioso de los espectros bidimensionales de RMN.

Cuando se analizan los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de las chalconas híbridas **4**, lo primero que se advierte es que en la zona de campo bajo de los espectros ya no aparece la señal que identificaba al grupo CHO, característica en los espectros de los precursores **3** (s, 10.24–10.26 ppm, y 190.0–194.2 ppm), pero ahora en la zona aromática se registran: en el caso del híbrido **4a**, 5 nuevas señales que en conjunto integran para 7 protones; en el caso de los híbridos **4b,d,f,h**, 6 nuevas señales que integran para 6 protones, y 4 nuevas señales que integran para 6 protones, en el caso de los híbridos **4c,e,g,i**. Estas señales corresponden a los protones presentes en el nuevo fragmento fenil(aril)enónico, los cuales fueron designados (cuando están presentes) como H2', H3', H4', H5' y H6' (los protones del fenilo), y H_A y H_B (los nuevos protones enónicos).

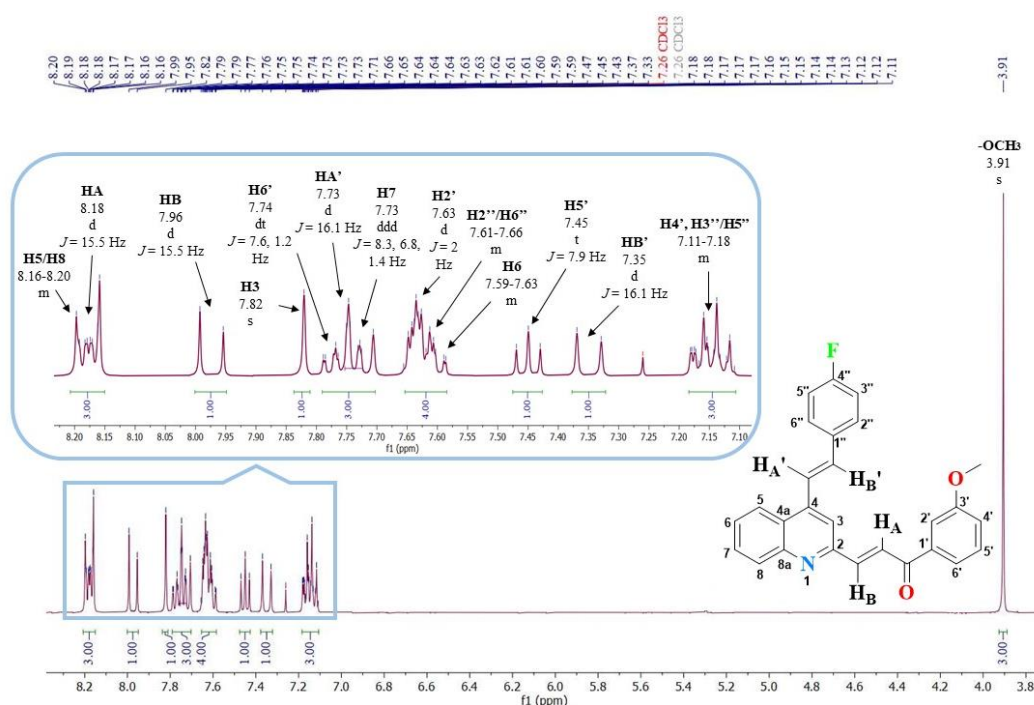
Los protones H2'/H6' se registran como multipletes (m) entre 8.15–8.04 ppm, en los espectros de **4a,c,i**, mientras que en los espectros de **4e,g** resuenan como dobletes (d), centrados en 8.06–8.04 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.0 Hz, correspondiente al acoplamiento 3J con los protones H3'/H5', los cuales, a su vez, se registran como multipletes, entre 7.57–7.32 ppm, en los espectros de **4a,c**, y como dobletes (d) centrados, en 7.34–7.33 ppm, con constantes de acoplamiento de 7.7–8.0 Hz, en los espectros de **4e,g,i**. En el espectro del híbrido **4a**, el protón H4' se registra como un multiplete (m) entre 7.63–7.59 ppm. En el caso específico de los híbridos 3'-OCH₃ sustituidos (**4b,d,f,h**), debido a que este anillo aromático no presenta simetría, cada uno de sus protones genera su propia señal, así: en los espectros de **4b,d,h**, los protones H2' se registraron como dobletes (d), en 7.67–7.63 ppm, con constantes de acoplamiento de 1.7–2.0 Hz, este valor representa el acoplamiento 4J con el protón H6', en tanto que en el espectro del derivado

4f se registró como doblete de dobletes (dd), en 7.63 ppm, con constantes de acoplamiento de 2.9 Hz y 1.6 Hz, que representan los acoplamiento 4J con los protones H4' y H6'. Los protones H4', en los espectros de **4b,d**, resuenan como doblete de dobletes (dd), centrado en 7.17 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.3–8.2 Hz y 2.6 Hz, correspondientes a los acoplamientos 3J con el protón H5' y 4J con el protón H6', mientras que en los espectros de **4h** y **4f** se registra como un multiplete (m), entre 7.15–7.18 ppm, y como un doblete de doblete de dobletes (ddd), centrado en 7.17 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.3 Hz (acoplamiento 3J con el protón H5'), 2.7 Hz (acoplamiento 4J con el protón H2') y 1.0 Hz (acoplamiento 4J con el protón H6'), respectivamente. Los protones H5', en todos los espectros, se registran como tripletes (t), centrados en 7.45 ppm, con constantes de acoplamiento de 7.9–7.8 Hz. Por último, los protones H6', en los espectros de los híbridos **4b,d,h**, se registraron como dobletes de tripletes (dt) centrados en 7.76–7.74 ppm, y como un multiplete (m), entre 7.75–7.72 ppm, en el espectro del híbrido **4f**. En la zona alifática, a excepción del espectro del híbrido **4a**, se registra un único singulete (s) en 2.46–2.45 ppm y 3.91–3.90 ppm correspondiente a los grupos 4'-CH₃ y 3'-OCH₃, respectivamente. Por último, los dos protones enónicos (designados ahora como H_A y H_B), en todos los espectros, se registran como dobletes (d) con constantes de acoplamiento de 15.5–15.4 Hz, siendo el protón H_A el que resuena a campo más bajo, en 8.22–8.20 ppm, mientras que su protón vecino H_B se encuentra desplazado hacia campo alto en aproximadamente 0.25 ppm (8.0–7.95 ppm). Los valores de la constante de acoplamiento entre estos dos protones indica claramente que, al igual que los homólogos vinílicos H_A' y H_B' del fragmento estirilo, se encuentran en una disposición *trans* entre sí, lo que, a su vez, corrobora que la condensación de *Claisen-Schmidt* entre los formil derivados precursores **3a-d** y las dos acetofenonas empleadas transcurrió con completa estereoselectividad.

Como ejemplo representativo, en la Figura 17 se reproduce el espectro de ^1H -RMN del híbrido molecular **4h** junto con una expansión de la región aromática, en donde cada señal ha sido apropiadamente asignada a su protón correspondiente.

Figura 17

Espectro de RMN 1H de la (E)-3-(4-((E)-4-fluoroestiril)quinolin-2-il)-1-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona **4h** y expansión de la zona aromática



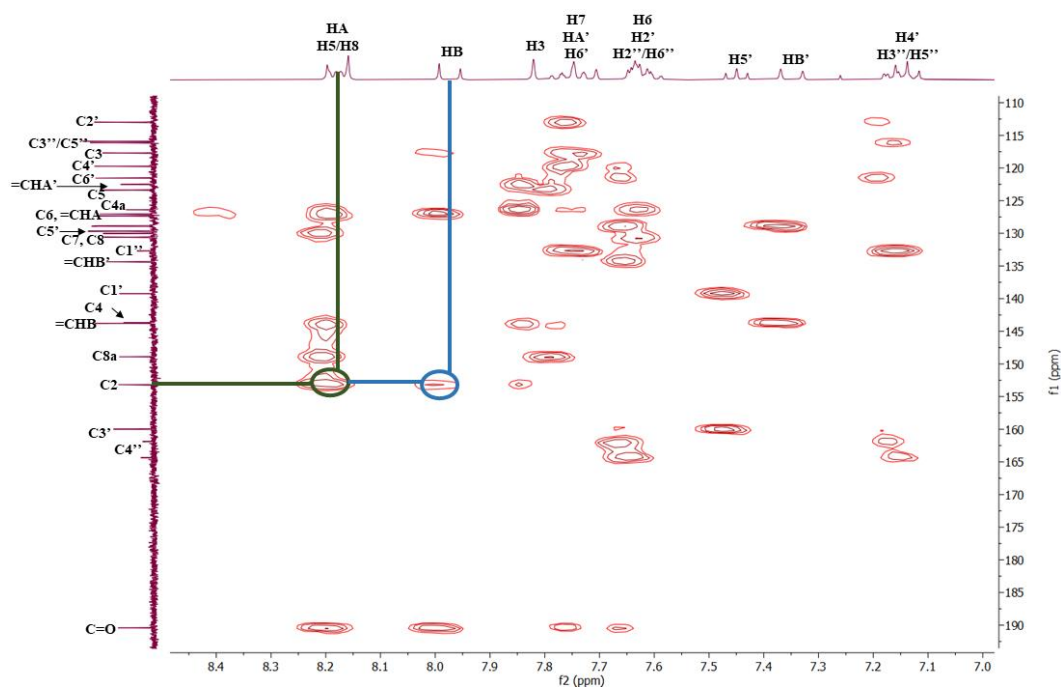
La discusión sobre la asignación inequívoca de los carbonos también se enfocará exclusivamente en los pertenecientes al nuevo fragmento chalcona. En primera instancia, los valores de desplazamiento químico de los seis carbonos del nuevo grupo fenilo (arilo) dependen de la naturaleza del sustituyente (3'-OCH₃ y 4'-CH₃); de esta manera, en los espectros de **4a,c,e,g,i**, los seis carbonos, de forma independiente, se registraron con desplazamientos químicos muy similares: en 137.9–135.3 ppm, los carbonos *ipso* C1', en 129.0–128.9 ppm, los carbonos C2'/C6', en 129.4–128.7 ppm, los carbonos C3'/C5'; en el caso particular del carbono C4', éste

se registró a 133.1 ppm, en el espectro de **4a**, y a 144.0 ppm, en los demás espectros. En los espectros de **4b,d,f,h**, los anteriores carbonos, de forma independiente, también se registraron con desplazamientos químicos muy similares (ver Parte Experimental, apartado 4.3). De los dos carbonos enónicos, el carbono $H_A C=$ se registra a 127.2–127.0 ppm, en tanto que su homólogo $=CH_B$, debido a que presenta menor densidad electrónica del sistema α,β -insaturado, resuena a campo más bajo, en 143.9–143.2 ppm. Adicionalmente, en todos los espectros se registra la señal correspondiente al carbono carbonílico de tipo enona, en 190.2–190.1 ppm, desplazamiento químico que, al compararse con el del formilo en sus precursores **3** (194.2–190.0 ppm), está ligeramente desplazado hacia campo más alto, lo cual es debido a que los carbonilos α,β -insaturados ejercen un efecto mesomérico negativo, atrayendo los electrones del fragmento vinilo adyacente, es decir, aumentando su densidad electrónica (disminuyendo su electro deficiencia). Por último, en la zona alifática se registran las señales correspondientes a los grupos 3'-OCH₃ y 4'-CH₃ en 55.6–55.5 ppm y 21.8–21.7 ppm, respectivamente.

Tal como se procedió con los compuestos de las series **2** y **3**, la asignación de los hidrógenos y carbonos se corroboró con la interpretación de los espectros bidimensionales HMBC. A modo de ejemplo, en la Figura 18 se presenta una expansión del espectro de HMBC del híbrido **4h**, en el que se resaltan únicamente las correlaciones que demuestran la conectividad del nuevo fragmento chalcona al anillo de la quinolina. Estas correlaciones (cross-peaks) corresponden básicamente a las correlaciones a tres y dos enlaces que se observan entre los dobletes de los protones H_B y H_A con la señal del carbono cuaternario C2.

Figura 18

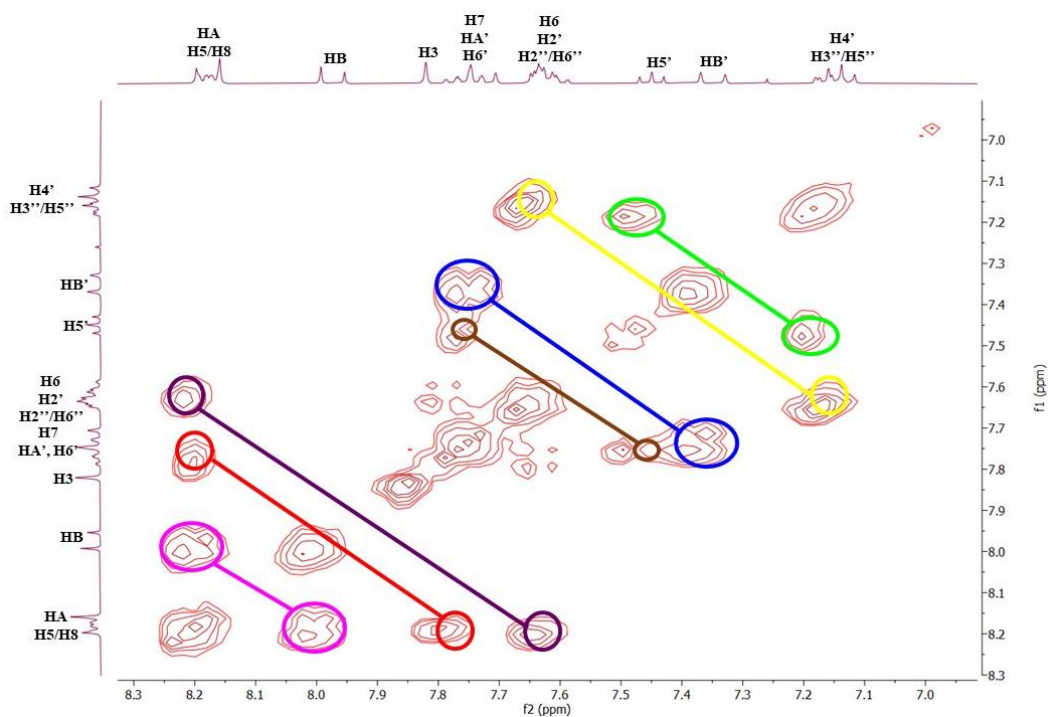
*Expansión de la zona aromática del espectro HMBC de **4h***



Para complementar el análisis corroborativo de las asignaciones de los hidrógenos y carbonos, se usaron los espectros bidimensionales de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY y de correlación heteronuclear HSQC, culminando así el proceso de identidad estructural de la nueva serie de híbridos (*E*)-1-aryl-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4a-i**. A modo de ejemplo, en la Figura 19 se presenta una expansión de la zona aromática del espectro ^1H - ^1H COSY del híbrido **4h**. A pesar de que no se aprecian con claridad la mayoría de las correlaciones de los protones aromáticos debido a que éstos se registran como multipletes y sus respectivas señales se solapan entre sí, sí se observan claramente las correlaciones de los protones vinílicos tanto del fragmento estirilo (azul) como del nuevo fragmento chalcona (fucsia). Las interacciones asociadas a los protones H4'-H5', H5'-H6' y H2''/H6''-H3''/H5'' se resaltan en verde, marrón y amarillo, respectivamente. Se resaltan también las correlaciones entre los protones del anillo de la quinolina, es decir, los acoplamientos entre: H5-H6 y H7-H8 (líneas roja y morada, respectivamente).

Figura 19

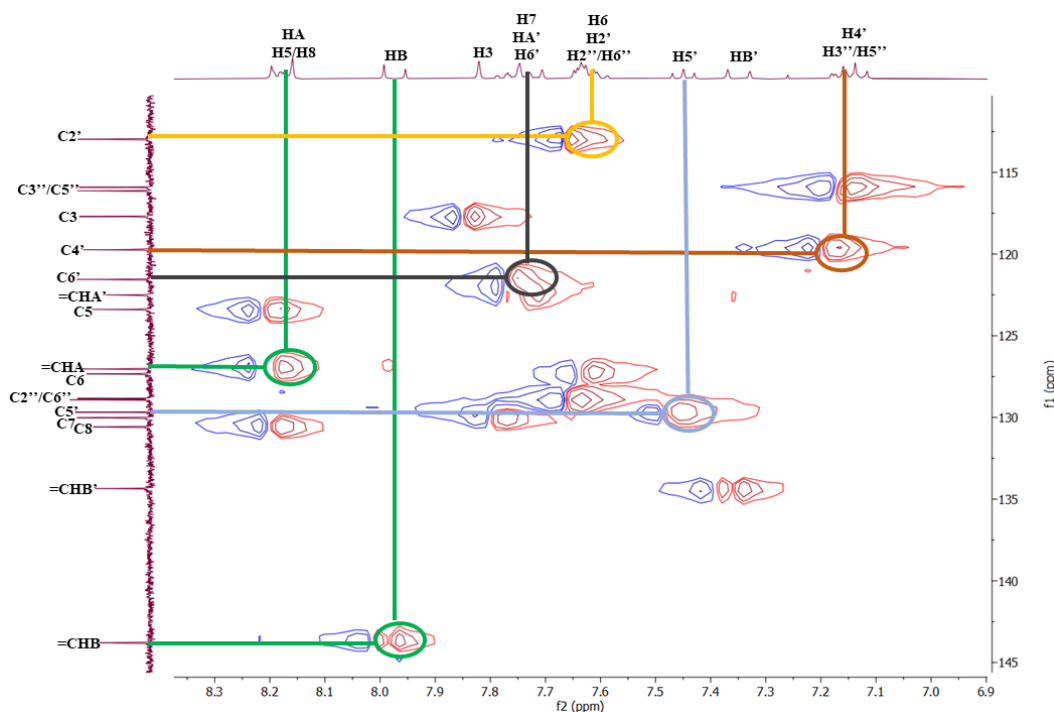
Expansión de la zona aromática del espectro ^1H - ^1H COSY de **4h**



Para concluir, en la Figura 20 se presenta una expansión de la zona aromática del espectro HSQC del híbrido **4h**, en donde se resaltan con líneas coloreadas exclusivamente las señales de los protones enónicos y aromáticos del nuevo fragmento arilenónico y su relación con los respectivos carbonos a los que están enlazados.

Figura 20

Expansión de la zona aromática del espectro HSQC de **4h**



5.4 Actividad anticancerígena de las nuevas (*E*)-1-*aril*-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas 4a-i

5.4.1 Generalidades

Los tejidos del cuerpo se componen de células, las cuales se rigen por un ciclo celular que consiste en el crecimiento y división de éstas, de manera que cuando dicha célula cumple su función o envejece, se somete a un proceso conocido como apoptosis o muerte celular. En el cáncer, mutaciones en el material genético (ADN) provocan anomalías en el proceso de reproducción celular, causando el crecimiento inapropiado e incontrolable de algunas células que invaden localmente y a distancia otros tejidos (metástasis), dificultando el funcionamiento normal del cuerpo. En consecuencia, las células pueden dividirse sin interrupción y formar masas celulares denominadas tumores.

El cáncer suele ser clasificado de acuerdo con el tipo de célula, órgano o tejido del cual proviene. Actualmente, se han identificado más de 100 tipos de cáncer, los cuales pueden clasificarse como: carcinomas, sarcomas, melanomas, linfomas, mielomas y leucemia. Los carcinomas se originan en las células epiteliales que cubren los tejidos. Los tumores en el tejido óseo y los tejidos blandos se denominan sarcomas. El melanoma es un tipo de cáncer cutáneo que se origina en los melanocitos que son las células encargadas de la producción de melanina. Por su parte, los linfomas y mielomas consisten en la proliferación anormal de células del sistema inmune: linfocitos B o T, en el caso de los linfomas, y plasmocitos, en el caso de los mielomas. Por último, la leucemia es el cáncer que afecta algunas células de la sangre, incluida la médula ósea.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo, estimando la aparición de 19.3 millones de nuevos casos y aproximadamente 10 millones de muertes en 2020, siendo el cáncer de mama, pulmón, colon-rectal, próstata y estómago, los más diagnosticados.⁶³ En Colombia en este mismo año, según el Instituto Nacional de Cancerología, se reportaron 4771 casos nuevos, de los que el 37.5% correspondieron a adultos mayores de 65 años.

Ante estas cifras alarmantes, diversas instituciones y organizaciones alrededor del mundo han sido creadas con el principal objetivo de contrarrestar esta problemática de salud pública. Una de estas entidades es el Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos, el cual, desde su fundación en 1937, ha propiciado el descubrimiento y desarrollo de nuevos agentes terapéuticos anticancerígenos. Uno de los programas ofrecidos por el NCI es el cribado sobre 60 líneas celulares de tumores humanos (en inglés, NCI-60 Human Tumor Cell Lines Screen). Este programa brinda la oportunidad a investigadores de todo el mundo de proponer

novedosas moléculas tanto de origen sintético, hemisintético como natural, para que sean evaluadas como potenciales agentes anticancerígenos sobre un panel constituido por nueve sub-paneles de células cancerosas. Los nueve sub-paneles incluyen células de leucemia, melanoma, pulmón, colon, ovario, próstata, mama, sistema nervioso central (SNC) y riñón, sumando en su totalidad 60 diferentes líneas celulares tumorales de origen humano.

Enmarcado dentro este programa, todas las (*E*)-1-aril-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **4a-i** fueron presentadas al proceso de preselección y posteriormente seleccionadas para su evaluación. Con los compuestos a su disposición, el instituto lleva a cabo la evaluación de la actividad anticancerígena *in vitro* en dos fases, siendo la primera fase un ensayo a una única dosis (10 μ M) sobre el panel completo de las 60 líneas celulares. De acuerdo con los resultados obtenidos en esta fase, aquellas moléculas que hayan presentado un porcentaje de inhibición promedio del crecimiento de todos los sub-páneles mayor al 68%, pasarán a una segunda fase en la que se evaluarán sobre el mismo panel de 60 líneas celulares, pero a cinco diferentes concentraciones: 0.01, 0.1, 1.0, 10.0, y 100.0 μ M.

5.4.2 Protocolo y parámetros empleados para la evaluación de la actividad anticancerígena

Los compuestos seleccionados son solubilizados en una mezcla de DMSO: glicerol 9:1 a una concentración de 4.0 mM, para el primer ensayo a una única dosis, y 40 mM, para el segundo ensayo a cinco dosis. En ambos casos, en el momento de realizar los ensayos, la solución madre es diluida 1:400 hasta las mayores concentraciones previstas para cada uno de los compuestos (10 o 100 μ M, respectivamente). A partir de estas soluciones se hacen re-diluciones para obtener las demás concentraciones requeridas para el ensayo a cinco dosis (0.01, 0.1, 1.0 μ M). Las 60 líneas celulares de tumores humanos del panel se cultivan en un medio RPMI 1640 que contiene 5% de

suero fetal bovino y 2 mM de *L*-glutamina. Las células se inoculan en pozos durante 24 horas a 37 °C, 5% de CO₂, 95% de aire y el 100% de humedad relativa, antes de adicionar los compuestos a evaluar. Después de las 24 horas reglamentarias de incubación, dos pozos de cada línea celular son fijados con el ácido tricloroacético (TCA) con el fin de medir la población celular antes de la adición del fármaco (tiempo cero, T_z). Posteriormente, alícuotas de 100 µL del doble de la concentración deseada de las soluciones de los nuevos compuestos se adicionan a cada uno de los pozos que ya contienen 100 µL del medio de cultivo. La solución del compuesto a evaluar contiene gentamicina (un antibiótico) a una concentración de 50 µg/mL. Inmediatamente después de que se ha efectuado la adición del fármaco, las células se incuban durante 48 horas a 37 °C, 5% de CO₂, 95% de aire y 100% de humedad relativa. Pasado este tiempo, se fijan las células nuevamente con TCA y, a continuación, se adiciona una solución de sulforodamina B en 1% de ácido acético, y se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después del proceso de tinción, se lee la absorbancia en un lector de placas a la longitud de onda de 515 nm. Con estos valores de absorbancia se determina el porcentaje de crecimiento celular (PC), teniendo en cuenta el tiempo cero (T_z), el control de crecimiento (C), y el crecimiento en presencia de los nuevos compuestos evaluados (T_i), usando las siguientes expresiones matemáticas:

$$PC = \frac{T_i - T_z}{C - T_z} \times 100 \quad (\text{si } T_i \geq T_z) \quad \text{Ecuación 1}$$

$$PC = \frac{T_i - T_z}{T_z} \times 100 \quad (\text{si } T_i < T_z) \quad \text{Ecuación 2}$$

Adicionalmente, para los compuestos evaluados que logran pasar a la segunda fase de los ensayos (5 dosis), se calculan tres parámetros a partir de las curvas de dosis-respuesta. El primero de estos parámetros es la concentración para la inhibición del 50% del crecimiento (en inglés,

growth inhibition 50, GI₅₀), el cual es la concentración del fármaco a la cual se registra una reducción del 50% del crecimiento de una línea celular dada con respecto al control. El GI₅₀ corresponde a la concentración del fármaco que cumple con la Ecuación 3.

$$GI_{50} = \frac{T_i - T_z}{C - T_z} \times 100 = 50 \quad \text{Ecuación 3}$$

El segundo parámetro es la concentración que se requiere para la inhibición total del crecimiento (total growth inhibition, TGI), que corresponde a la concentración del compuesto a la cual se inhibe por completo el crecimiento de una línea celular determinada. A esta concentración se cumple que $T_i = T_z$.

Finalmente, el tercer parámetro experimental es la concentración letal 50 (lethal concentration 50, LC₅₀), que es la concentración del fármaco que resulta en una disminución de la población celular del 50%, con respecto a la que había inicialmente en el T_z . Esta concentración corresponde a aquella para la que se cumple la Ecuación 4.

$$LC_{50} = \frac{T_i - T_z}{T_z} \times 100 = -50 \quad \text{Ecuación 4}$$

Estos tres parámetros (concentraciones) se determinan siempre que sus valores se encuentren dentro del rango de las concentraciones evaluadas. De lo contrario, el parámetro es expresado como mayor o menor que el máximo o mínimo de las concentraciones evaluadas (>100 μM o <0.01 μM).

5.4.3 Resultados del ensayo a una dosis (10 μM) de los compuestos seleccionados

Los datos obtenidos en el ensayo a una única dosis (del inglés, one-dose data) se reportan en un gráfico de la media (mean-graph), el cual indica el porcentaje de crecimiento de cada una de

las líneas celulares cancerígenas tratadas a una concentración de 10 μ M del compuesto en estudio. El valor que se reporta en este ensayo es relativo al control sin fármaco y al tiempo cero del cultivo celular. Esto permite determinar el porcentaje de crecimiento (PC) (valores entre 0 y 100), o la letalidad (valores inferiores a cero). El porcentaje de inhibición del crecimiento (GI) se calcula restando de cien el porcentaje de crecimiento encontrado. Por ejemplo, un valor de PC equivalente a 100 indica que no hay inhibición alguna del crecimiento celular; adicionalmente, un valor de 50 significa un porcentaje de inhibición del 50%, un valor de 0 significa que no hay crecimiento neto en el curso del experimento, y un valor de -100 significa que todas las células han muerto.

De los nueve híbridos de la serie **4** seleccionados para ser estudiados, hasta la fecha sólo los compuestos **4b** y **4c** fueron evaluados, encontrándose que los dos ejercieron actividad promedio superior al umbral impuesto por el NCI (> 68%), con porcentajes de inhibición del 100%, razón por la cual, fueron seleccionados para la segunda etapa de análisis a cinco concentraciones diferentes (Tabla 1). Es de destacar el hecho que los híbridos **4b** y **4c** no sólo inhibieron en su totalidad el crecimiento de las 60 líneas celulares (actividad citostática), sino que además presentaron valores de letalidad significativos (actividad citotóxica, valores negativos del porcentaje de crecimiento). Esto significa que en el tiempo de incubación (48 horas), los dos híbridos mencionados indujeron la muerte de un porcentaje considerable de la población celular, que es calculada teniendo en cuenta la población inicial, es decir, la población presente en el tiempo cero.

Tabla 1

*Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI %) de los compuestos **4b** y **4c** evaluados in vitro a 10 μ M sobre un panel de 60 líneas celulares de cáncer humano.*

Panel de Líneas celulares cancerígenas	% de inhibición del crecimiento (GI %) de los compuestos evaluados	
	<u>4b</u>	<u>4c</u>
Leucemia		
CCRF-CEM	-29.69	-3.16
HL-60(TB)	-43.17	-33.51
K-562	-36.05	-39.18
MOLT-4	-15.47	-2.03
RPMI-8226	-21.87	-32.21
SR	-	-37.97
Cáncer de pulmón de células no pequeñas		
A549/ATCC	-76.54	-91.89
EKVX	-97.92	-95.11
HOP-62	-85.93	-82.23
HOP-92	-59.16	-86.05
NCI-H226	-88.09	-91.94
NCI-H23	-84.26	-95.07
NCI-H322M	-84.18	-96.54
NCI-H460	-84.14	-82.70
NCI-H522	-87.87	-84.52
Cáncer de colon		
COLO 205	-85.03	-78.90

HCC-2998	-98.16	-98.26
HCT-116	-100.00	-48.28
HCT-15	-62.66	-80.92
HT29	-28.54	-70.21
KM12	-63.82	-59.44
SW-620	-76.96	-79.89
Cáncer SNC		
SF-268	-69.64	-48.97
SF-295	-98.17	-98.25
SF-539	-99.73	-98.84
SNB-19	-98.24	-96.74
SNB-75	-74.84	-
U251	-99.81	-100.00
Melanoma		
LOX IMVI	-99.63	-95.02
MALME-3M	-95.20	-91.00
M14	-81.76	-64.27
MDA-MB-435	-79.77	-94.35
SK-MEL-2	-92.07	-
SK-MEL-28	-88.12	-83.21
SK-MEL-5	-100.00	-100.00
UACC-257	-88.52	-83.75
UACC-62	-91.63	-91.92
Cáncer de ovario		

IGROV1	-88.12	-93.79
OVCAR-3	-93.56	-87.03
OVCAR-4	-41.46	-81.42
OVCAR-5	-86.62	-88.44
OVCAR-8	-79.89	-69.23
NCI/ADR-RES	-47.20	-59.40
SK-OV-3	-77.97	-93.89
Cáncer renal		
786-0	-99.21	-92.46
A498	-58.96	-96.76
ACHN	-99.58	-99.56
CAKI-1	-97.77	-99.78
RXF 393	-98.88	-97.57
SN 12C	-78.34	-84.39
TK-10	-95.30	-99.13
Cáncer de próstata		
PC-3	-33.33	-62.90
DU-145	-93.54	-97.99
Cáncer de mama		
MCF7	-88.53	-89.85
HS 578T	-13.71	-33.33
BT-549	-95.62	-84.42
T-47D	-71.35	-64.17
MDA-MB-468	-94.19	-90.10

GI_m (%)	-77.19	-78.25
---------------------------	---------------	---------------

De acuerdo con estos resultados, se puede inferir, entonces, que la presencia simultánea de un fragmento *trans*-estirilo en C-4 y de un fragmento chalcona (con estereoquímica también *trans*) en C-2 del núcleo de la quinolina, como es el caso de los híbridos moleculares **4**, resultó ser una combinación apropiada porque conduce a entidades moleculares con promisorio actividad antiproliferativa, la cual puede ser el resultado de un efecto sinérgico positivo entre los dos fragmentos farmacofóricos (estirilo y chalcona) presentes en el anillo de la quinolina con respecto a una diana en particular.

Finalmente, los códigos de identificación NSC (brindados por el NCI) de cada uno de los compuestos evaluados, se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2

*Códigos de registro NSC del NCI correspondiente a los dos derivados **4b** y **4c**.*

Compuesto	Código
4b	838453
4c	838913

6. Conclusiones

Con modificaciones sencillas a la ruta de síntesis originalmente diseñada en el LSO, a partir de las 2'-aminofenilchalconas **1a-d** se realizó la síntesis de las (*E*)-4-estiril-2-metilquinolinas **2a-d** mediante una ciclo-condensación clásica de *Friedländer*, manteniendo intacta la estereoquímica

del fragmento estirilo; para estos compuestos, sus propiedades físicas y espectroscópicas se reportan por primera vez.

Se realizó con éxito la transformación casi cuantitativa de las 2-metilquinolinas **2a-d** a sus correspondientes (*E*)-4-estirilquinolina-2-carbaldehídos **3a-d**, usando para ello dióxido de selenio; para estos compuestos también, por primera vez, se reportan sus propiedades físicas y espectroscópicas.

La funcionalización de los formil derivados **3a-d** con miras en la inserción de un fragmento chalcona en sus estructuras moleculares, fue abordada con éxito mediante la condensación de *Claisen-Schmidt* con dos diferentes acetofenonas. Bajo las condiciones de reacción empleadas, la formación de los nuevos híbridos quinolinil-chalcona es estereoespecífica, formándose el isómero *E* con altos rendimientos (84–92%), para los cuales sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas también son reportados por primera vez.

Con la finalidad de estudiar la potencial actividad anticancerígena de los nuevos compuestos **4a-i**, éstos fueron propuestos al Instituto Nacional del Cáncer (NCI). De estos derivados, los híbridos **4b** y **4c** fueron seleccionados por el NCI para la segunda etapa de análisis a cinco concentraciones diferentes, debido a que ejercieron promisorio actividad antiproliferativa sobre el panel de 60 líneas celulares con GI_m (%) del 100%, es decir, poseen efecto letal sobre las células.

Referencias Bibliográficas

1. Gupta, M. (2015). Heterocyclic Compounds and their Biological Significance: A Review. *Int. J. Physical, Chem. Mat. Sci.*, 4(1), 21–24.
2. Al-Mulla, A. (2017). A Review: Biological Importance of Heterocyclic Compounds. *Der Pharma Chem.*, 9(13), 141–147.
3. Kumar, S.; Bawa, S.; & Gupta, H. (2009). Biological activities of quinoline derivatives. *Mini Rev. Med. Chem.*, 9(14), 1648–1654.
4. Dorababu, Atukuri; Vijayalaxmi, S.; Sanjeevamurthy, R.; Vidya, L.; Prasannakumar, R.; Raghavendra, M.M. (2020). Identification of quinoline-chalcones and heterocyclic chalcone-appended quinolines as broad-spectrum pharmacological agents. *Bioorg. Chem.*, 105(104419).
5. Lipez, K. (2020). Síntesis y caracterización de una nueva serie de quinolinas híbridas fusionadas del tipo (E)-3-(piperidin-1-il)-9-estirilfuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (Tesis de pregrado). Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.
6. Vera, D. (2020). Desarrollo e implementación de una ruta de síntesis basada en la reacción de Friedländer para acceder a nuevas series de quinolinas híbridas de los tipos 2,4-bis-(2-feniletetil) quinolin-3-il)fenilmetanona y 10-(2-feniletetil)-1-fenilpiridazino[4,5-b]quinolina. Caracterización y evaluación biológica (Tesis de pregrado). Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.
7. Ardila, D. (2018). La 4-quinolona como potencial bloque de construcción del nuevo sistema tetracíclico de la 4-oxo-9,10-difenil-8,10-dihidro-4h-pirazolo[4,3-c]pirido[3,2,1-ij]quinolina-5-carboxilato de etilo: síntesis y caracterización (Tesis de pregrado). Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

8. Yadav, P.; & Shah, K. (2021). Quinolines, a perpetual, multipurpose scaffold in medicinal chemistry. *Bioorg. Chem.*, 109(104639).
9. Afzal, O.; Kumar, S.; Haider, M. R.; Ali, M. R.; Kumar, R.; Jaggi, M.; & Bawa, S. (2015). A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. *Eur. J. Med. Chem.*, 97, 871–910.
10. Prajapati, S.; Patel, K.; Vekariya, R.; Panchal, S.; & Patel, H. (2014). Recent advances in the synthesis of quinolines: a review. *RSC Adv.*, 4(47), 24463–24476.
11. Clemence, F.; Martret, O.L.; Delevallee, F.; Benzoni, J.; Jouanen, A.; Jouquey, S.; Mouren, M.; & Deraedt, R. (1988). 4-hidroxi-3-quinolinecarboxamides with Antiarthritic and Analgesic Activities. *J. Med. Chem.*, 31(7), 1453–1462.
12. Kaur, K.; Jain, M.; Reddy, R. P.; & Jain, R. (2010). Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. *Eur. J. Med. Chem.*, 45(8), 3245–3264.
13. Kaur, R.; & Kumar, K. (2021). Synthetic and medicinal perspective of quinolines as antiviral agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 215(113220).
14. Matada, B.; Pattanashettar, R.; & Yernale, N. (2021). A comprehensive review on the biological interest of quinoline and its derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 32(115973).
15. Ramann, G.; & Cowen, B. (2016). Recent Advances in Metal-Free Quinoline Synthesis. *Molecules*, 21(8), 986–1008.
16. Manske, R.H.F.; & Kulka, M. (2004). The Skraup Synthesis of Quinolines. *Org. React.*, 7, 59–98.
17. Brouet, J.-C.; Gu, S.; Peet, N. P.; & Williams, J. D. (2009). Survey of solvents for the Conrad–Limpach synthesis of 4-hydroxyquinolones. *Synth. Commun.*, 39(9), 5193–5196.

18. Bergstrom, F. W. (1944). Heterocyclic Nitrogen Compounds. Part IIA. Hexacyclic Compounds: Pyridine, Quinoline, and Isoquinoline. *Chem. Rev.*, 35(2), 151–157.
19. Born, J. L. (1972). The mechanism of formation of benzo[g]quinolines via the Combes reaction. *J. Org. Chem.*, 37(24), 3952–3953.
20. Camps, R. (1899). Synthese von α -und γ -Oxychinolinen. *Chem. Ber.*, 237(9), 3228-3234.
21. Madapa, S.; Tusi, Z.; & Batra, S. (2008). Advances in the syntheses of quinoline and quinoline-annulated ring systems. *Curr. Org. Chem.*, 12(13) 1116–1183.
22. Marco-Contelles, J.; Pérez-Mayoral, E.; Samadi, A.; Carreiras, M. C.; & Soriano, E. (2009). Recent advances in the Friedlander reaction. *Chem. Rev.*, 109(6), 2652–2671.
23. Kouznetsov, V.; Mendez, L.; & Gomez, C. (2005). Recent progress in the synthesis of quinolines. *Curr. Org. Chem.*, 9(2), 141– 161.
24. Gopi, P.; & Sarveswari, S. (2017). Effective water mediated green synthesis of polysubstituted quinolines without energy expenditure. *Monatsh. Chem.*, 148(6), 1043–1049.
25. Xiong, B.; Wang, Y.; Liu, Y.; Bao, Y.; Liu, Z.; Zhang, Y.; & Ling, Y. (2018). Straightforward synthesis of quinolines from enones and 2-aminobenzyl alcohols using an iridium-catalyzed transfer hydrogenative strategy. *Org. Biomol. Chem.*, 16(31), 5707–5711.
26. Singh, G.; & Yaragorla, S. (2017). Highly efficient one-pot tandem Friedlander annulation and chemo-selective C sp³–H functionalization under calcium catalysis. *RSC Adv.*, 7(31), 18874–18882.
27. Cieslik, W.; Musiol, R.; Nycz, J. E.; Jampilek, J.; Vejsova, M.; Wolff, M.; & Polanski, J. (2012). Contribution to investigation of antimicrobial activity of styrylquinolines. *Bioorg. Med. Chem.*, 20(24), 6960–6968.

28. Zouhiri, F.; Danet, M.; Bénard, C.; Normand-Bayle, M.; Mouscadet, J.-F.; Leh, H.; & Desmaële, D. (2005). HIV-1 replication inhibitors of the styrylquinoline class: Introduction of an additional carboxyl group at the C-5 position of the quinoline. *Tetrahedron Lett.*, 46(13), 2201–2205.
29. Mekouar, K.; Mouscadet, J.-F.; Desmaële, D.; Subra, F.; Leh, H.; Savouré, D.; & Angelo, J. (1998). Styrylquinoline derivatives: a new class of potent HIV-1 integrase inhibitors that block HIV-1 replication in CEM cells. *J. Med. Chem.*, 41(15), 2846–2857.
30. Staderini, M.; Aulic, S.; Bartolini, M.; Ai Tran, H. N.; González-Ruiz, V.; Péres, D. I.; Cabezas, N.; Martínez, A.; Martín, A.; Andrisano, V., Legname, G.; Menéndez, C.; & Bolognesi, M. L. (2013). A fluorescent styrylquinoline with combined therapeutic and diagnostic activities against Alzheimer's and Prion diseases. *Med. Chem. Lett.*, 4(2), 225–229.
31. Staderini, M.; Piquero, M.; Abengózar, M. Á.; Nachér-Vázquez, M.; Romanelli, G.; López-Alvarado, P.; & Menéndez, J. C. (2019). Structure-activity relationships and mechanistic studies of novel mitochondria-targeted, leishmanicidal derivatives of the 4-aminostyrylquinoline scaffold. *Eur. J. Med. Chem.*, 171, 38–53.
32. Bosc, D.; Vezenkov, L.; Bortnik, S.; An, J.; Xu, J.; Choutka, C.; & Young, R. N. (2018). A new quinoline-based chemical probe inhibits the autophagy-related cysteine protease ATG4B. *Scientific reports. Scientific Reports*, 8(1), 1–17.
33. Chang, F. S.; Chen, W.; Wang, C.; Tzeng, C. C.; & Chen, Y. L. (2010). Synthesis and antiproliferative evaluations of certain 2-phenylvinylquinoline (2-styrylquinoline) and 2-furanylvinylnquinoline derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 18(1), 124–33.

34. Jamal, Z.; Teo, Y. & Lim, G. (2016). Direct alkenylation of alkylazaarenes with aldehydes through C(sp³)-H functionalization under catalytic InCl₃ activation. *Tetrahedron*, 72(17), 2132–2138.
35. Sun, N.; Chen, M.; Jin, L.; Zhao, W.; Hu, B.; Shen, Z.; & Hu, X. (2017). Ruthenium-Catalyzed Cross-Metathesis of Allyl Acetate and Styrenes: A Practical Approach to the Synthesis of Tripolinolate A and Its Analogs. *J. Org. Chem.*, 13, 1735–1744.
36. Mane, P. A.; Dey, S.; & Vivekananda, K. V. (2017). Macrocyclic Pd (II) dithiolate complexes as catalysts in Heck reactions. *Tetrahedron Lett.*, 58(1), 25–29.
37. Omar, W. A. E.; & Hormi, O. E. O. (2009). Synthesis of 4-(2-arylvinyl)-8-hydroxyquinolines via anhydrous Heck coupling reaction and the PL properties of their Al complexes. *Tetrahedron*, 65(22), 4422–4428.
38. Meléndez, A.; Plata, E.; Rodríguez, D.; Ardila, D.; Guerrero, S. A.; Acosta, L. M.; & Palma, A. (2020). Straightforward Synthesis of Novel 4-Styrylquinolines/4-Styrylquinolin-2-ones and 9-Styryldihydroacridin-1 (2H)-ones from Substituted 2'-Aminochalcones. *Synthesis*, 52(12), 1804–1822.
39. Satish, G.; Ashok, P.; Kota, L.; & Ilangovan, A. (2019). Nickel-Catalyzed Annulation of 2'-Aminochalcones: A Simplistic Access to 4-Styryl and 2, 4-Distyrylquinolines. *ChemistrySelect*, 4(4), 1346–1349.
40. Nowakowska, Z. (2007). A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *Eur. J. Med. Chem.*, 42(2), 125-137.
41. Wu, J-H.; Wang, X-H.; Yi, Y-H.; & Lee, K-H. (2003). Anti-AIDS agents 54. A potent anti-HIV chalcone and flavonoids from genus *Desmos*. *Bioor. Med. Chem. Lett.*, 13(10), 1813-1815.

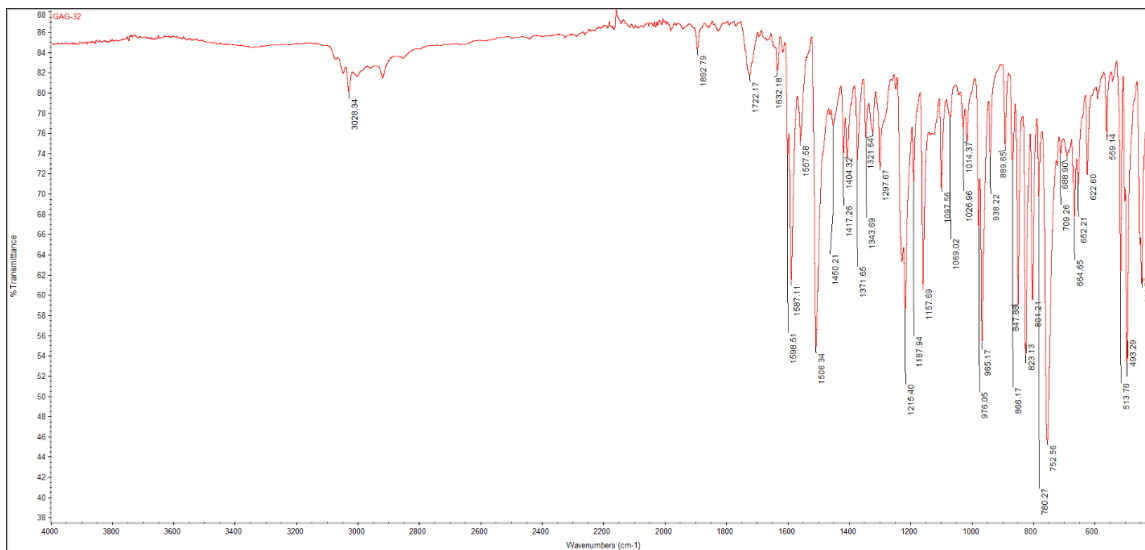
42. Mukherjee, S.; Kumar, V.; Prasad, A. K.; Raj, H. G.; Bracke, M. E.; Olsen, C. E.; Jain, S. C.; & Parmar, V. S. (2001). Synthetic and biological activity evaluation studies on novel 1, 3-diarylpropenones. *Bioorg. Med. Chem.*, 9(2), 337–345.
43. Lin, Y.; Zhou, Y.; Flavin, M. T.; Zhou, L.; Nie, W.; & Chen, F. (2002). Chalcones and flavonoids as anti-tuberculosis agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 10(8), 2795–2802.
44. Babu, A. K.; & Selvaraju, K. Mater. (2022). Synthesis, biological evaluation and docking studies of novel chalcone derivatives as antimicrobial agents. *Today: Proc.*, 48(2), 382-386.
45. Shukla, P.; Singh, A. B.; Srivastava, A. K; & Pratap, R. (2007). Chalcone based aryloxypropanolamines as potential antihyperglycemic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17(3), 799–802.
46. Eddarir, S.; Cotelle, N.; Bakkour, Y.; & Rolando, C. (2003). An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Lett.*, 44(28), 5359–5363.
47. Reichwald, C.; Shimony, O.; Sacerdoti-Sierra, N.; Jaffeb, C. L.; & Kunicka, C. (2008). A new Heck reaction modification using ketone Mannich bases as enone precursors: Parallel synthesis of anti-leishmanial chalcones. *Bioor. Med. Chem. Lett.*, 18(6), 1985–1989.
48. Liu, Y.; Han, C.; Dai, R.; & Li, B. (2022). Rational design, synthesis and activities of hydroxylated chalcones as highly potent dual functional agents against Alzheimer's disease. *Bioorg. Chem.*, 122(105662).
49. Burmaoglu, S.; Kazancioglu, E. A.; Kazancioglu, M. Z.; Saglamta, R.; Yalcin, G.; Gulcina, I.; & Algul, O. (2022). Synthesis, molecular docking and some metabolic enzyme inhibition properties of biphenyl-substituted chalcone derivatives. *J. Mol. Struct.*, 1254(132358).

50. Mirzaei, S.; Hadizadeh, F.; Eisvand, F.; Mosaffa, F.; & Ghodsi, R. (2019). Synthesis, structure-activity relationship and molecular docking studies of novel quinoline-chalcone hybrids as potential anticancer agents and tubulin inhibitors. *J. Mol. Struct.*, 1202(127310).
51. Rao, N. S.; Shaik, A. B.; Routhu, S. R.; Hussaini, S. M. A.; Sunkari, S.; Rao, A. V. S.; Reddy, A. M.; Alarifi, A.; & Kamal, A. (2017). New quinoline linked chalcone and pyrazoline conjugates: Molecular properties prediction, antimicrobial and antitubercular activities. *ChemistrySelect*, 2(10), 2989–2996.
52. Abdullah, M. I.; Mahmood, A.; Madni, M.; Masood, S.; & Kashif, M. (2014). Synthesis, characterization, theoretical, anti-bacterial and molecular docking studies of quinoline based chalcones as a DNA gyrase inhibitor. *Bioorg. Chem.*, 54, 31–37.
53. Hameed, A.; Abdullah, M. I.; Ahmed, E.; Sharif, A.; Irfan, A.; & Masood, S. (2016). Anti-HIV cytotoxicity enzyme inhibition and molecular docking studies of quinoline based chalcones as potential non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRT). *Bioorg. Chem.*, 65, 175–182.
54. Tavares, L.; Johann, S.; Almeida, T. M.; Correia, J.; Souza-Fagundes, E. M.; Silva, P.; Bortoluzzi, A. J.; Caramori, G. F.; Piccoli, R.; Braibante, H.; Braibante, M.; & Pizzolatti, M. G. (2011). Quinolinylnyl and quinolinylnyl N-oxide chalcones: synthesis, antifungal and cytotoxic activities. *Eur. J. Med. Chem.*, 46(9), 4448–4456.
55. Domínguez, J. N.; Charris, J. E.; Lobo, G.; Gamboa, N.; Moreno, M. M.; Riggione, F.; Sanchez, E.; Olson, J.; & Rosenthal, P. J. (2001). Synthesis of quinolinylnyl chalcones and evaluation of their antimalarial activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 36(6), 555–560.
56. Tseng, C-H.; Chen, Y-L.; Hsu, C-Y.; Chen, T-C.; Cheng, C-M.; Tso, H-C.; Lu, Y-J.; & Tzeng, C-C. (2013). Synthesis and antiproliferative evaluation of 3-phenylquinolinylnylchalcone

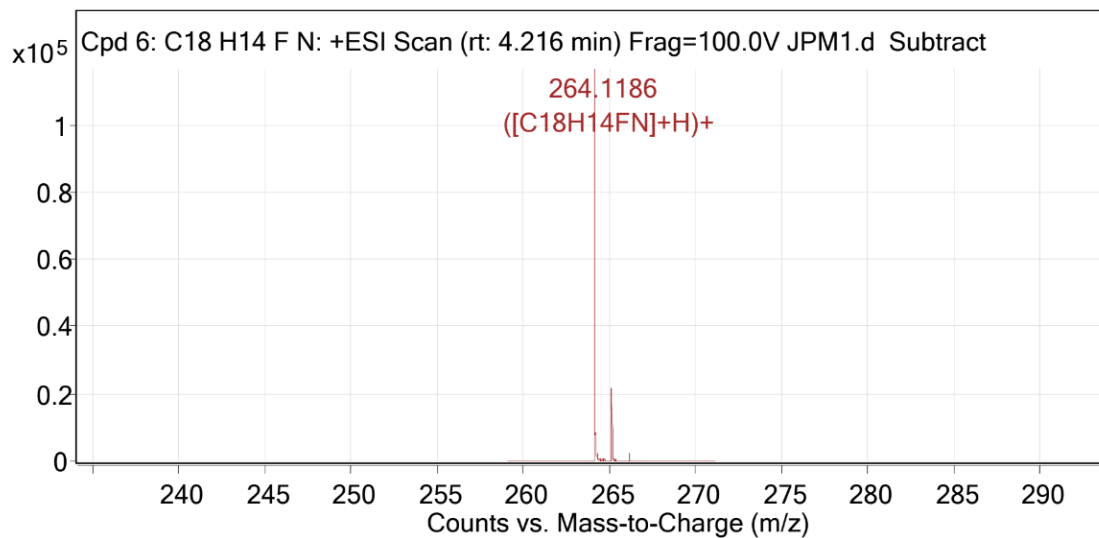
- derivatives against non-small cell lung cancers and breast cancers. *Eur. J. Med. Chem.*, 59, 274–282.
57. Ardila, D. (2020). Diseño, síntesis y evaluación de la actividad anticancerígena de nuevos híbridos moleculares conjugados y fusionados de la quinolina y las unidades farmacofóricas estirilo-chalcona y piran-2-ona (Tesis de maestría). Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.
58. Meléndez, A. (2018). Síntesis, caracterización y estudio de la potencial actividad anticancerígena de nuevas (E)-3-benzoil-4-estirilquinolin-2-onas (Tesis de pregrado). Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.
59. Doddrell, D.; Jordan, D.; & Riggs, N. V. (1972). Long-range Carbon-Fluorine Scalar Coupling in some Fluorinated Aromatic Compounds. *J.C.S. Chem. Comm.*, 20, 1158.
60. Doddrell, D.; Barfield, M.; Adcock, W.; Aurangzeb, M.; & Jordan, D. (1976). ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance Studies of Some Fluorinated and Trifluoromethylated Aromatic Compounds. Studies on ^{13}C - ^{19}F Coupling Constants. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 4, 402–412.
61. Aksöz, B. E.; & Ertan, R. (2012). Spectral properties of chalcones II. *Fabad J. Pharm. Sci.*, 37(4), 205–216.
62. National Cancer Institute. (2021) What Is Cancer?. Retrieved July 05, 2022, from <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
63. World Health Organization. (2020) Cancer. Retrieved July 05, 2022, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

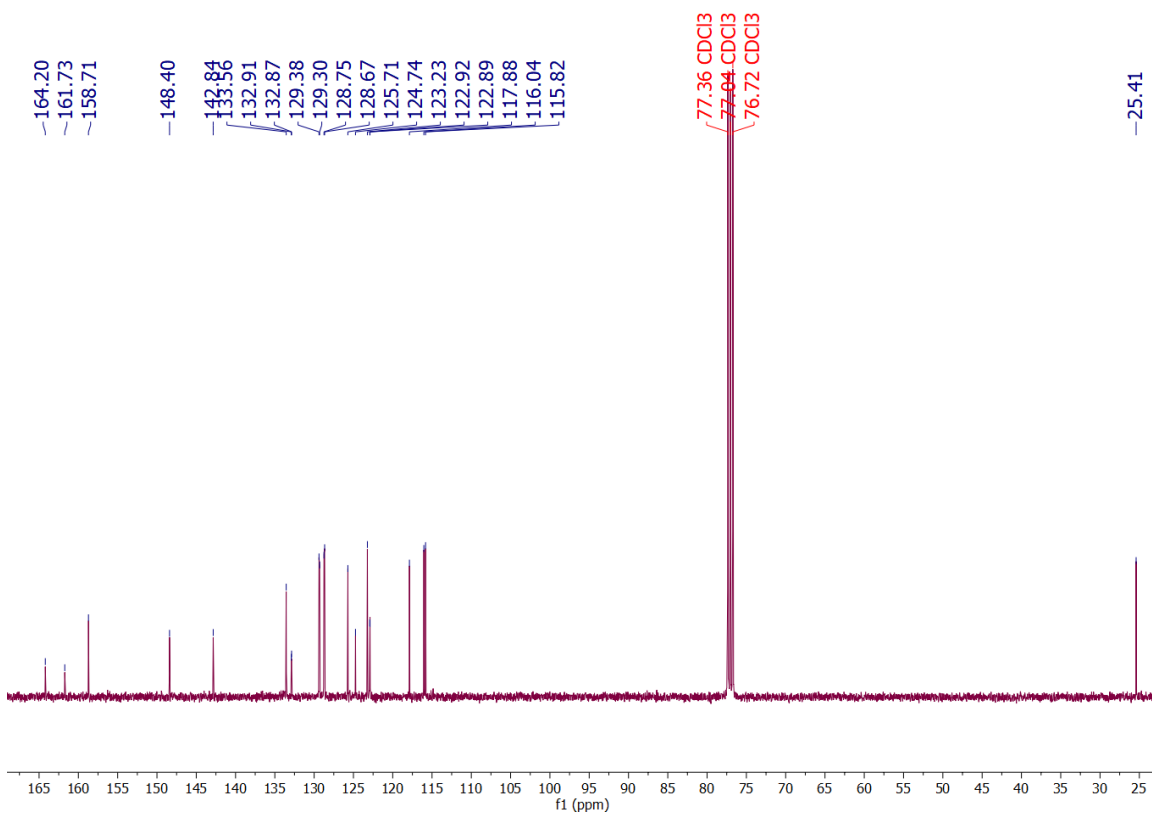
64. Instituto Nacional de Cancerología – ESE. Anuario Estadístico 2020. En línea. Disponible en https://www.cancer.gov.co/recursos_user/files/libros/archivos/Anuario_INC_2020-_19_NOV.pdf

Anexos

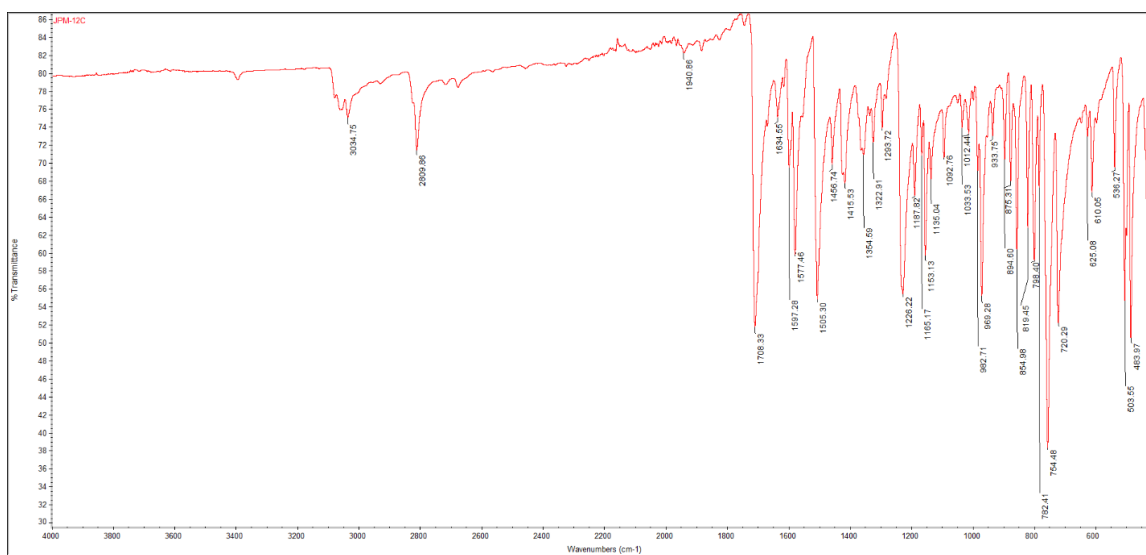
Anexo A. Espectro IR de 2d.

MS Zoomed Spectrum

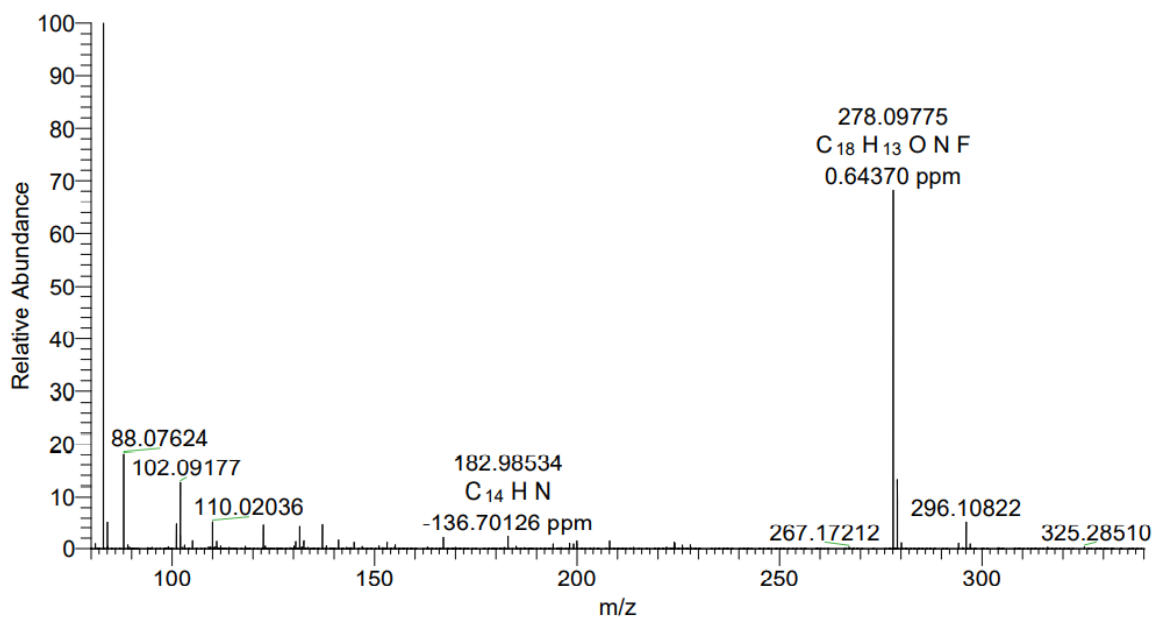
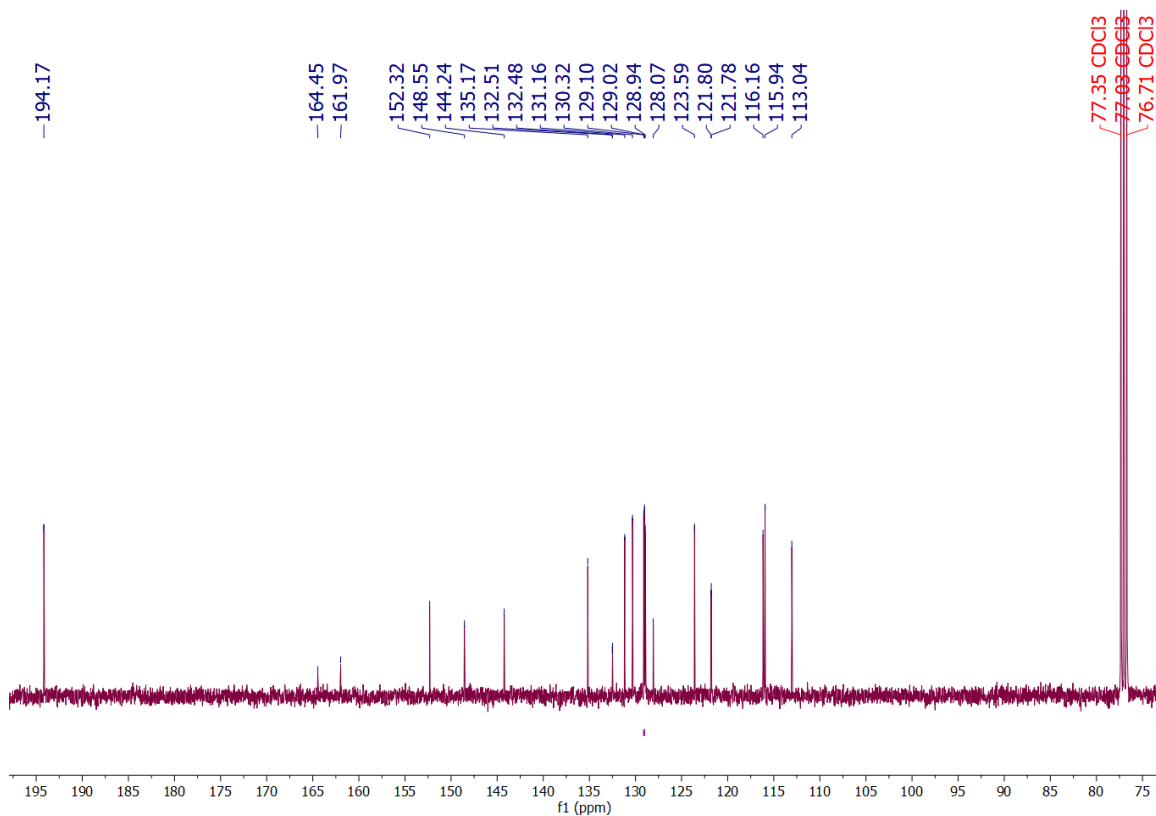
Anexo B. Espectro HMRS (Q-TOF-ESI) de 2d.

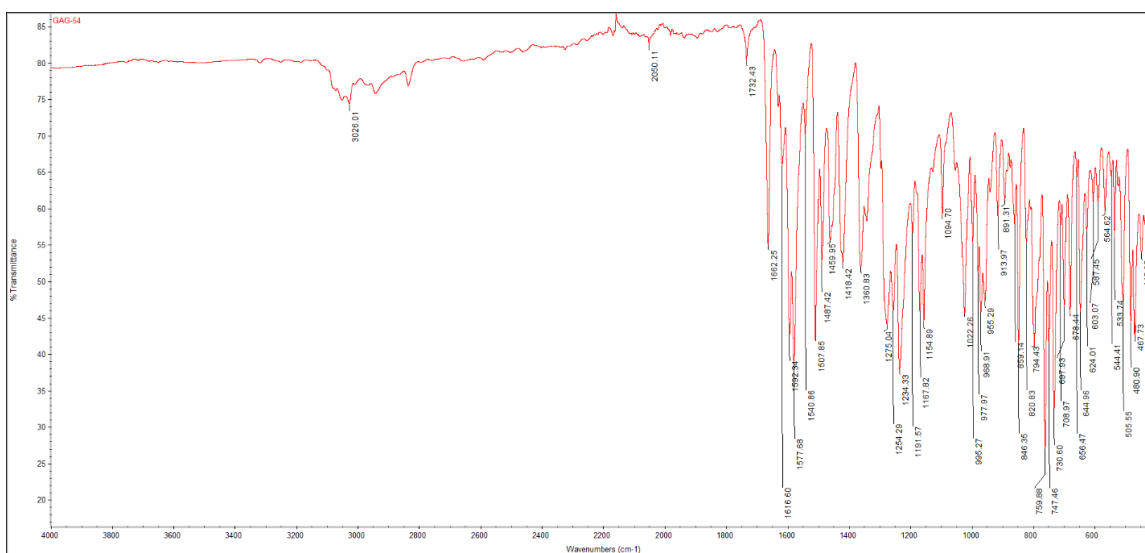


Anexo C. Espectro ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) de 2d.

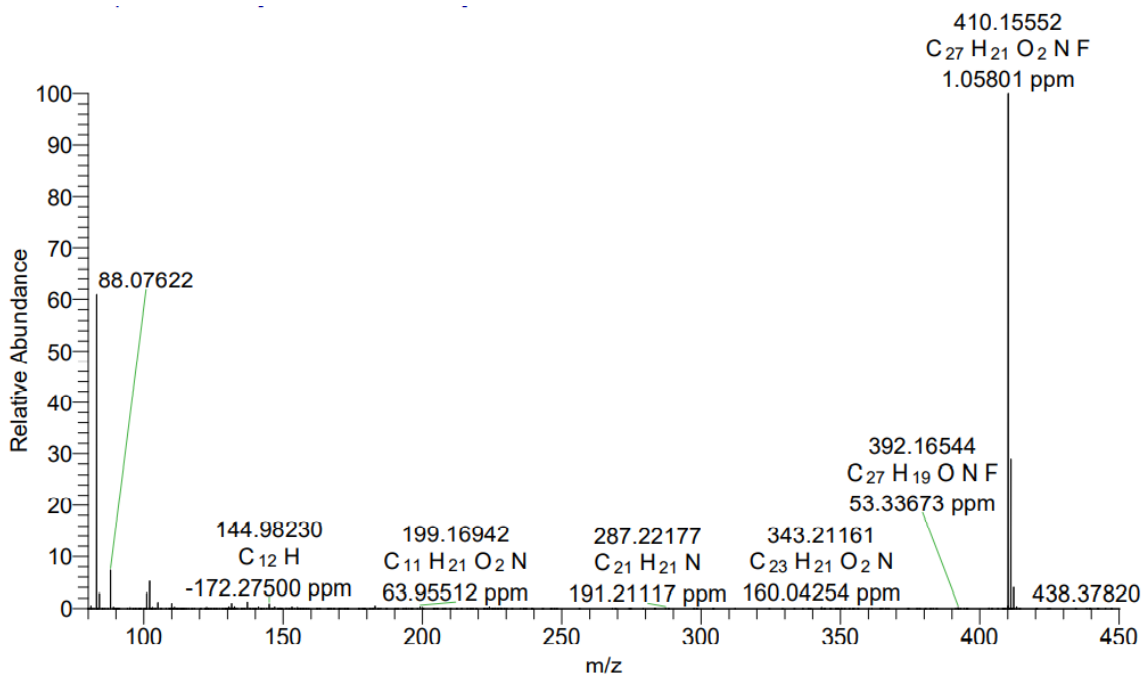


Anexo D. Espectro IR de 3d.

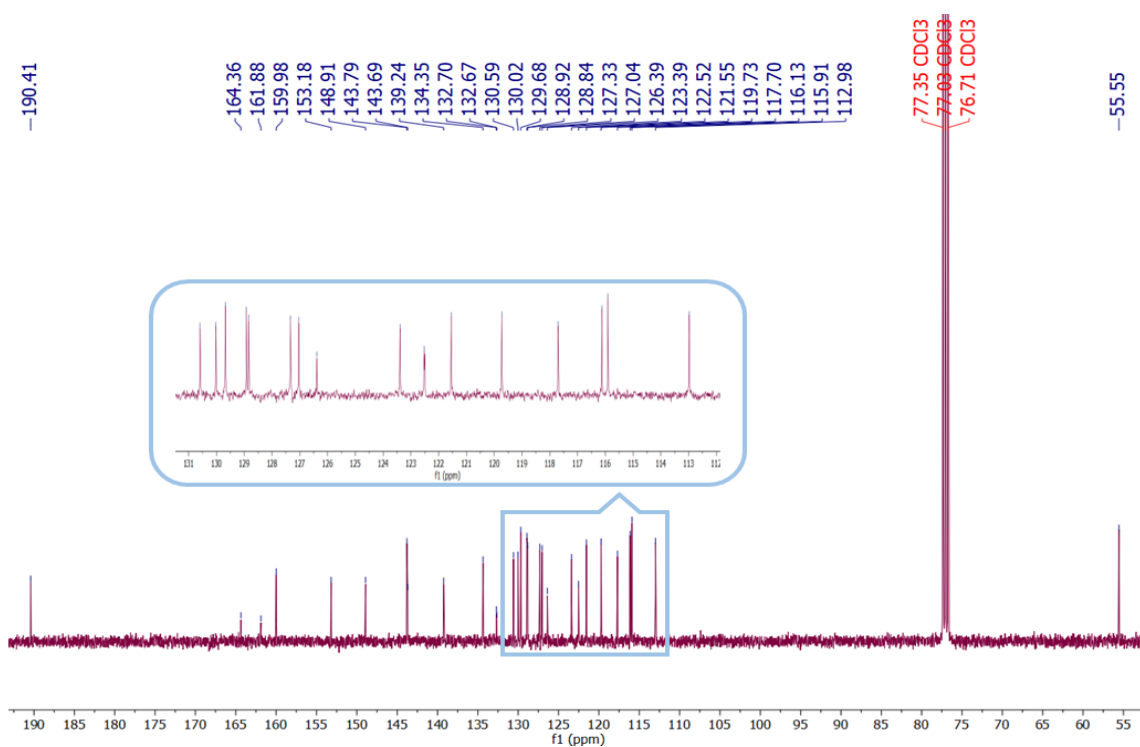
Anexo E. Espectro UHPLC-ESI+-Orbitrap-HRMS de **3d**.Anexo F. Espectro ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) de **3d**.



Anexo G. Espectro IR de **4h**.



Anexo H. Espectro UHPLC-ESI+-Orbitrap-HRMS de **4h**.

Anexo I. Espectro ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) de **4h**.

Formula	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}\text{N}$
Compound Name	
Synonym	
Space Group	$P\ 2_1/c$
Cell Lengths	a 13.5921(7) b 12.7103(6) c 7.6215(3)
Cell Angles	α 90 β 103.133(2) γ 90
Cell Volume	1282.25
Z, Z'	Z : 4 Z' : 0
R-Factor (%)	4.2

Anexo J. Datos DRX de monocristal de **4d**.