

**Síntesis de nuevos híbridos 1,2,3,4-tetrahydroquinolina/chalcona, propuestos  
como posibles agentes anticancerígenos**

Cristian Danilo Vargas Moreno

Trabajo de Grado para optar al título de Químico

Director:

Prof. Arnold Rafael Romero Bohórquez, *PhD*

Codirector:

Wilmar Alberto Capacho González, *Qco.*

Grupo de Investigación en Compuestos de Interés Medicinal CODEIM

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2023

### **Dedicatoria**

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

*A mis Papás, Duvis Moreno y Fabio Vargas, por brindarme su apoyo incondicional y, sobre todo, su amor infinito, lo cual fue fuente de inspiración para mantenerme firme ante las adversidades de este largo camino.*

*A mis hermanos, Fabio Andrés Vargas y Kelly Vargas, que creyeron ciegamente en mis capacidades, y, además, mostraron su amor puro e incondicional en momentos difíciles, los cuales me dieron ese empujoncito para seguir luchando por mis sueños.*

*A mi novia Daniela Acelas, por darme su amor puro y desinteresado, por brindarme su apoyo y por mostrarme todos los días sus ganas de seguir adelante a mi lado.*

*A mis amigos Laura Cuspoca, Sebastián Ortega, Giuseppe Albarracín, Pablo Moreno, Julián Suarez, Daniel Álvarez y Andrés Ardila, por acompañarme y hacer de esta etapa, una de las más importantes y especiales de mi vida.*

### **Agradecimientos**

Al profesor Arnold Rafael Romero, director del presente proyecto, por brindarme la oportunidad de pertenecer y trabajar en su grupo de investigación, y por encaminarme en la rama de la química orgánica.

A Wilmar Alberto Capacho, codirector del presente proyecto, por brindarme su ayuda tanto en la parte experimental como escrita y por su paciencia, compromiso y entrega en la elaboración del proyecto.

A los profesores Alirio Palma y Julio Pinzón, por su colaboración como evaluadores del presente trabajo de grado.

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

Al Dr. José Antonio Henao y el Dr. Robert Toro del laboratorio de DRX de la UIS, por la toma de los espectros de difracción de rayos X de monocristal.

A mis amigos del CODEIM, Juan Rubiano, Leidy Marín, Daniel Álvarez, Carlos Bermúdez, Tania Tabares, Pablo Moreno y Yuneidy Quintero, por sus consejos y momentos inolvidables.

## Resumen

**Título:** Síntesis de nuevos híbridos 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/chalcona, propuestos como posibles agentes anticancerígenos\*.

**Autor:** Cristian Danilo Vargas Moreno\*\*

**Palabras claves:** Tetrahidroquinolina, Chalcona, Híbridos moleculares, Reacción de Povarov, Reacción de Claisen-Schmidt.

### Descripción:

El constante surgir de enfermedades graves y las complicaciones en el correcto funcionamiento del cuerpo humano, han sido la principal causa para el crecimiento en la búsqueda de nuevos farmacóforos con propiedades biológicas promisorias que ayuden a mitigar y combatir enfermedades. El creciente interés hacia los compuestos híbridos, ha llevado al estudio y descubrimiento de nuevas moléculas biológicamente activas, tales como, híbridos moleculares que incluyen tanto los sistemas tetrahidroquinolínicos, como las chalconas. Ambos núcleos farmacóforos se caracterizan por su amplio espectro de propiedades biológicas. Por esta razón, se han buscado a lo largo de los años metodologías sintéticas que permitan acceder a dichos sistemas por separado y más recientemente a híbridos moleculares o combinaciones estructurales de ambas familias de compuestos, esto último con el objetivo de obtener nuevos compuestos con propiedades biológicas potenciadas y de este modo, con mayor alcance en el ámbito terapéutico. Con base en lo anterior, en este trabajo se propone como estrategia sintética para acceder a híbridos tetrahidroquinolina-chalconas, el empleo de la reacción de Claisen-Schmidt mediada por hidróxido de sodio, accediendo a 4-aminochalconas precursoras, las cuales se emplearon como sintones claves para el acceso a los híbridos 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/chalcona de interés, implementando la reacción de Povarov multicomponente. Dicha estrategia permitió obtener una pequeña serie de nuevos híbridos moleculares tetrahidroquinolina/chalcona con alta economía atómica y eficacia, logrando rendimientos de reacción entre el 62 y 82%.

\*Trabajo de grado

\*\*Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Director Arnold Rafael Romero Bohorquez, PhD. Codirector Wilmar Alberto Capacho Gonzales, Qco.

### Abstract

**Title:** Synthesis of novel 1,2,3,4-tetrahydroquinoline/chalcone hybrids proposed as potential anticancer agents\*\*.

**Author:** Cristian Danilo Vargas Moreno\*\*.

**Key Words:** Tetrahydroquinoline, Chalcone, Molecular hybrids, Povarov reaction, Claisen-Schmidt reaction.

### Description:

The constant emergence of serious diseases and complications in the functioning of the human body have been the main cause for the growth in the search for new pharmacophores with promising biological properties to help mitigate and combat diseases. The growing interest in hybrid compounds has led to the study and discovery of new biologically active molecules, such as molecular hybrids that include both tetrahydroquinoline systems and chalcones. Both pharmacophore nuclei are characterized by their broad spectrum of biological properties. For this reason, synthetic methodologies have been sought over the years that allow access to these systems separately and more recently to molecular hybrids or structural combinations of both families of compounds with the aim of obtaining new compounds with enhanced biological properties with greater scope in the therapeutic field. Therefore, in this work we propose as a synthetic strategy to access tetrahydroquinoline-chalcones hybrids, the use of the Claisen-Schmidt reaction mediated by sodium hydroxide accessing to 4-aminochalcone precursors which were used as key synthons to access the 1,2,3,4-tetrahydroquinoline/chalcone hybrids of interest, implementing the three-component Povarov reaction. Such strategy allowed obtaining a small series of new tetrahydroquinoline/chalcone molecular hybrids with high atomic economy and efficiency, achieving reaction yields between 62 and 82%

\* Degree Work

\*\* Faculty of Science, School of Chemistry, Director Arnold Rafael Romero Bohorquez, PhD. Co-Director Wilmar Alberto Capacho Gonzales, Qco.

**Tabla de Contenido**

	<b>Pág.</b>
Introducción .....	17
1. Planteamiento del Problema .....	19
2. Antecedentes .....	21
2.1 Síntesis de chalconas utilizando la reacción de Claisen-Schmidt.....	21
2.2 Síntesis de tetrahydroquinolinas por medio de la reacción de Povarov multicomponente.....	24
2.3 Híbridos moleculares que incluyen núcleos de tetrahydroquinolinas y chalconas como agentes anticancerígenos.....	29
3. Marco Teórico.....	32
3.1 Hibridación Molecular .....	32
3.1.1 Aspectos generales de la hibridación molecular .....	32
3.2 Tetrahydroquinolinas .....	33
3.2.1 Aspectos generales y propiedades biológicas de las tetrahydroquinolinas .....	33
3.3 Síntesis de tetrahydroquinolinas .....	34
3.2.1 Reacción de Povarov .....	34
3.4 Chalconas.....	37
3.4.1 Aspectos generales y propiedades biológicas.....	37
3.5 Síntesis de Chalconas.....	39
3.5.1 Reacción de Claisen-Schmidt .....	39
3.5.2 Otras rutas sintéticas utilizadas para la obtención de chalconas .....	40
4. Justificación .....	42
5. Hipótesis .....	43
6. Objetivos .....	44
6.1 Objetivo General.....	44
6.2 Objetivos Específicos.....	44
7. Parte Experimental.....	45
7.1 Materiales y reactivos .....	45
7.2 Equipos empleados .....	45
7.3 Obtención de las (E)-1-(4-aminofenil)-3-(fenil)-2-propen-1-onas sustituidas 3a-h ....	47
7.4 Preparación de híbridos 1,2,3,4-tetrahydroquinolina/chalcona, mediante la reacción de Povarov multicomponente .....	53

8.	Resultados y Discusión .....	62
8.1	Obtención de las aminochalconas ( <i>E</i> )-1-(4-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona 3a-h63	
8.2	Síntesis de los nuevos híbridos 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/chalcona 6a-g.....	66
9.	Conclusiones .....	84
10.	Perspectivas.....	85
	Bibliografía .....	86
	Anexos .....	95

## Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. Híbridos moleculares quinolina-chalcona inhibidores de la polimerización de tubulina. ....	30
Figura 2. Clasificación de las estrategias de hibridación molecular. ....	33
Figura 3. Núcleos tetrahidroquinolínicos como unidades farmacóforas activas. ....	34
Figura 4. Estructura química general de las chalconas. ....	37
Figura 5. Chalconas con propiedades biológicas representativas extraídas a partir de fuentes naturales. ....	38
Figura 6. Estructura del compuesto <b>3a</b> . ....	48
Figura 7. Estructura del compuesto <b>3b</b> . ....	49
Figura 8. Estructura del compuesto <b>3c</b> . ....	49
Figura 9. Estructura del compuesto <b>3d</b> . ....	50
Figura 10. Estructura del compuesto <b>3e</b> . ....	51
Figura 11. Estructura del compuesto <b>3f</b> . ....	51
Figura 12. Estructura del compuesto <b>3g</b> . ....	52
Figura 13. Estructura del compuesto <b>3h</b> . ....	52
Figura 14. Estructura del compuesto <b>6a</b> . ....	55
Figura 15. Estructura del compuesto <b>6b</b> . ....	56
Figura 16. Estructura del compuesto <b>6c</b> . ....	57
Figura 17. Estructura del compuesto <b>6d</b> . ....	58
Figura 18. Estructura del compuesto <b>6e</b> . ....	60
Figura 19. Estructura del compuesto <b>6f</b> . ....	61

Figura 20. Estructura del compuesto <b>6g</b> . .....	62
Figura 21. Espectro infrarrojo del 1-(4-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona <b>3e</b> .....	65
Figura 22. Espectro infrarrojo correspondiente al compuesto <b>6e</b> . .....	72
Figura 23. Espectro de <sup>1</sup> H-RMN correspondiente al (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-nitrofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona ( <b>6e</b> ). .....	74
Figura 24. Espectro de <sup>13</sup> C-RMN correspondiente al (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-nitrofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona ( <b>6e</b> ). .....	75
Figura 25. Espectro DEPT-135 correspondiente al (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-nitrofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona ( <b>6e</b> ). .....	76
Figura 26. Espectro <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY correspondiente al (E)-1-(2-fenil-6-(3-(4-nitrofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona ( <b>6e</b> ). .....	77
Figura 27. Espectro <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HSQC correspondiente al (E)-1-(2-fenil-6-(3-(4-nitrofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona ( <b>6e</b> ). .....	79
Figura 28. Espectro <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HMBC correspondiente al (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-nitrofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona ( <b>6e</b> ). .....	80
Figura 29. Sistema cristalino y estructura 3D del compuesto <b>6e</b> .....	81

**Lista de Esquemas**

	<b>Pág.</b>
<b>Esquema 1.</b> Esquema retrosintético para acceder a los híbridos 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/chalcona.....	20
<b>Esquema 2.</b> Síntesis de 4-aminochalconas sustituidas mediante la reacción de Claisen-Schmidt en ausencia de disolvente.....	22
<b>Esquema 3.</b> Síntesis de la nitro-aminochalcona (NAC) vía la reacción de Claisen-Schmidt.	23
<b>Esquema 4.</b> Síntesis de chalconas a partir de aldehídos heterocíclicos.....	23
<b>Esquema 5.</b> Síntesis de tetrahidroquinolinas mediante la reacción de Povarov tricomponente haciendo de un heliceno como catalizador. ....	25
<b>Esquema 6.</b> Mecanismo propuesto para la reacción de Povarov mediante el uso de heliceno como catalizador. ....	26
<b>Esquema 7.</b> Síntesis heterogénea de tetrahidroquinolinas mediante la reacción de Povarov tricomponente. ....	27
<b>Esquema 8.</b> Síntesis de tetrahidroquinolinas propargiladas mediante la reacción de Povarov, utilizando p-TsOH y InCl <sub>3</sub> como catalizador.....	28
<b>Esquema 9.</b> Síntesis de tetrahidroquinolinas 2,3,4-sustituidas por medio de la reacción de Povarov tricomponente. ....	29
<b>Esquema 10.</b> Síntesis de una serie de 2-aryl-2,3-dihidroquinolin-4-onas polifluoradas mediada por el ácido p-toluenosulfónico. ....	31
<b>Esquema 11.</b> Síntesis de híbridos tetrahidroquinolina-ibuprofeno, mediante la reacción de acilación. ....	31
<b>Esquema 12.</b> Síntesis de tetrahidroquinolinas por medio de la reacción de Povarov.....	35

<b>Esquema 13.</b> Posibles rutas sintéticas para la obtención de tetrahydroquinolinas por medio de la reacción de Povarov.....	36
<b>Esquema 14.</b> Reacción de Claisen-Schmidt.....	39
<b>Esquema 15.</b> Rutas sintéticas más relevantes para la obtención de chalconas.....	40
<b>Esquema 16.</b> preparación de las (E)-1-(4-aminofenil)-3- (fenil)-2-propen-1-onas <b>3a-h</b> ,via reaccion de Claisen-Schmidt.....	47
<b>Esquema 17.</b> Síntesis de los híbridos 1,2,3,4-tetrahydroquinolina/chalcona <b>6a-h</b> .....	54
<b>Esquema 18.</b> Esquema general de la reacción de Claisen-Schmidt para la síntesis del grupo 4-aminochalconas <b>3a-h</b> .....	63
<b>Esquema 19.</b> Esquema retrosintético perteneciente a la reacción de Povarov multicomponente. .....	66
<b>Esquema 20.</b> Mecanismo sintético propuesto para acceder a los núcleos (E)-1-(2-fenil-6-(3-fenilacriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6a-h</b> .....	67

**Lista de Tablas**

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1.</b> Rendimientos y principales bandas de absorción en los espectros IR de los (E)-1-(4-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona <b>3a-h</b> . .....	64
<b>Tabla 2.</b> Rendimientos y propiedades físicas de los compuestos híbridos sintetizados <b>6a-h</b> . 69	69
<b>Tabla 3.</b> Bandas de absorción representativas de los compuestos <b>6a-g</b> .....	71
<b>Tabla 4.</b> Parámetros cristalinos pertenecientes al compuesto <b>6e</b> . .....	81

## Lista de Anexos

	<b>Pág.</b>
<b>Anexo 1.</b> Espectro infrarrojo del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona <b>3a</b> . ...	95
<b>Anexo 2.</b> Espectro infrarrojo del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-toluil) prop-2-en-1-ona <b>3b</b> . .....	95
<b>Anexo 3.</b> Espectro infrarrojo del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-metoxifenil) prop-2-en-1-ona <b>3c</b> . ....	95
<b>Anexo 4.</b> Espectro infrarrojo del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-clorofenil) prop-2-en-1-ona <b>3d</b> . ....	96
<b>Anexo 5.</b> Espectro infrarrojo del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-nitrofenil) prop-2-en-1-ona <b>3e</b> . ....	96
<b>Anexo 6.</b> Espectro infrarrojo del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-bromofenil) prop-2-en-1-ona <b>3f</b> . ....	97
<b>Anexo 7.</b> Espectro infrarrojo del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-fluorofenil) prop-2-en-1-ona <b>3g</b> . ....	97
<b>Anexo 8.</b> Espectro infrarrojo del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-hidroxifenil) prop-2-en-1-ona <b>3h</b> . ....	98
<b>Anexo 9.</b> Espectro infrarrojo del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-fenilacriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6a</b> . ....	98
<b>Anexo 10.</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-fenilacriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6a</b> . ....	99
<b>Anexo 11.</b> Espectro de <sup>13</sup> C-RMN del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-fenilacriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6a</b> . ....	99

<b>Anexo 12.</b> Espectro infrarrojo del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-toluil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6b</b> .....	100
<b>Anexo 13.</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-toluil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6b</b> .....	100
<b>Anexo 14.</b> Espectro de <sup>13</sup> C-RMN del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-toluil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6b</b> .....	101
<b>Anexo 15.</b> Espectro infrarrojo del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-metoxifenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6c</b> .....	101
<b>Anexo 16.</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-metoxifenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6c</b> .....	102
<b>Anexo 17.</b> Espectro de <sup>13</sup> C-RMN del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-metoxifenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6c</b> .....	102
<b>Anexo 18.</b> Espectro infrarrojo del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-clorofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6d</b> .....	103
<b>Anexo 19.</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-clorofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6d</b> .....	103
<b>Anexo 20.</b> Espectro de <sup>13</sup> C-RMN del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-clorofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6d</b> .....	104
<b>Anexo 21.</b> Espectro infrarrojo del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-bromofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6f</b> .....	104
<b>Anexo 22.</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-bromofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6f</b> .....	105
<b>Anexo 23.</b> Espectro de <sup>13</sup> C-RMN del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-bromofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6f</b> .....	105

<b>Anexo 24.</b> Espectro infrarrojo del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-fluorofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6g</b> .....	106
<b>Anexo 25.</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-fluorofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6g</b> .....	106
<b>Anexo 26.</b> Espectro de <sup>13</sup> C-RMN del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-fluorofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6g</b> .....	107
<b>Anexo 27.</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN del compuesto 2-fenil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.....	107
<b>Anexo 28.</b> Espectro de <sup>13</sup> C-RMN del compuesto 2-fenil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.....	108
<b>Anexo 29.</b> Sistema, parámetros cristalinos y estructura 3D del compuesto <b>6a</b> .....	109
<b>Anexo 30.</b> Sistema, parámetros cristalinos y estructura 3D del compuesto <b>6d</b> .....	110
<b>Anexo 31.</b> Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona <b>3a</b> .....	111
<b>Anexo 32.</b> Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-toluil) prop-2-en-1-ona <b>3b</b> .....	112
<b>Anexo 33.</b> Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-metoxifenil) prop-2-en-1-ona <b>3c</b> .....	113
<b>Anexo 34.</b> Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-clorofenil) prop-2-en-1-ona <b>3d</b> .....	114
<b>Anexo 35.</b> Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-nitrofenil) prop-2-en-1-ona <b>3e</b> .....	115
<b>Anexo 36.</b> Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-bromofenil) prop-2-en-1-ona <b>3f</b> .....	116

<b>Anexo 37.</b> Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-fluorofenil) prop-2-en-1-ona <b>3g</b> .....	117
<b>Anexo 38.</b> Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-fenilacriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6a</b> .....	118
<b>Anexo 39.</b> Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-toluil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6b</b> .....	119
<b>Anexo 40.</b> Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-metoxi)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6c</b> .....	120
<b>Anexo 41.</b> Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-cloro)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6d</b> .....	121
<b>Anexo 42.</b> Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-nitro)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6e</b> .....	122
<b>Anexo 43.</b> Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-bromo)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6f</b> .....	123
<b>Anexo 44.</b> Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-fluoro)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona <b>6g</b> .....	124

## Introducción

A lo largo de la historia, la humanidad ha sido afectada por un gran número de enfermedades, por lo que se ha visto en la necesidad de investigar su entorno, en búsqueda de soluciones que conlleven al descubrimiento de nuevos fármacos y/o tratamientos con el fin de mitigar el impacto de las patologías que afectan su calidad de vida (Alvarez & Kuri-Morales, 2018). Sin embargo, la poca especificidad que presentan los fármacos actuales, y por tanto, varios efectos colaterales en las personas que los consumen, invitan al descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos (Conklin, 2000). Por esta razón, la comunidad científica, en especial los químicos orgánicos y medicinales, ha dedicado grandes esfuerzos al descubrimiento de nuevas metodologías sintéticas para acceder a compuestos que presenten actividades farmacológicas con mayor eficiencia, selectividad y baja toxicidad para el ser humano (Marella et al., 2013).

En la actualidad, existen una gran variedad de clases de compuestos orgánicos que se caracterizan por presentar múltiples propiedades bioactivas, especialmente en el tratamiento de enfermedades graves como el cáncer, VIH, malaria, entre otras (Marella et al., 2013). En particular los heterociclos han sido una fuente promisoría de agentes bioactivos con aplicación terapéutica. En este estudio, se hará énfasis en la hibridación molecular de dos núcleos heterocíclicos tanto tetrahydroquinolinas como las chalconas, ambos núcleos estructurales, de gran importancia y trascendencia en la química orgánica y medicinal. Las tetrahydroquinolinas, cuya estructura molecular se basa en la fusión de un núcleo de benceno a un anillo de piperidina, han presentado una gran variedad de bioactividades. Algunos ejemplos de estas especies químicas incluyen actividades anticancerígenas, antimaláricas, anti virales, antibacteriales, entre otros (Ghashghaei et al., 2018). Por otro lado, las chalconas, cuya estructura molecular se basa en una cetona aromática  $\alpha,\beta$ -insaturada (Sahu et al., 2012), las

cuales se consideran precursoras de flavonoides e isoflavonoides, y se han identificado en una gran cantidad de especies naturales como frutas, vegetales, especias y soya (Sahu et al., 2012; Zhuang et al., 2017). Vale anotar, que se han evidenciado que las chalconas, al igual que las tetrahydroquinolinas, exhiben, entre otras, propiedades anticancerígenas (Achantá et al., 2006; Mendes et al., 2008; Zi & Simoneau, 2005), antioxidantes (Rojas et al., 2002), antivirales (J. H. Wu et al., 2003), antibacteriales (Liu et al., 2001; Sivakumar et al., 2007), antiinflamatorias (Meng et al., 2007), etc.

Teniendo lo anterior en mente, el grupo de investigación en compuestos orgánicos de interés medicinal (CODEIM), se ha venido planteando varias metodologías sintéticas para la obtención de compuestos con propiedades farmacológicas, y por tanto en este trabajo, se hizo énfasis en la síntesis y caracterización estructural de una pequeña serie de nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina-chalcona, empleando como herramientas sintéticas las reacciones de Povarov catalizada por un ácido de Lewis y la condensación de Claisen-Schmidt. Todo esto, con el fin de evaluar las posibles propiedades farmacológicas de dichos híbridos, haciendo particular énfasis en la actividad antitumoral.

## 1. Planteamiento del Problema

El crecimiento y longevidad de la población, además de la contaminación ambiental, junto con la adopción de estilos de vida poco saludables como el consumo de tabaco y alcohol, entre otros, han aumentado la incidencia y mortalidad del cáncer a nivel mundial (Conklin, 2000). Según la agencia internacional para la investigación del cáncer, cerca de 20 millones de personas son diagnosticadas cada año con esta enfermedad y diez millones mueren a causa de la misma, convirtiéndose en la principal causa de muerte en los países desarrollados (Sung et al., 2021). Por ende, la comunidad científica se ha centrado en la creación de tratamientos farmacológicos para combatir esta enfermedad. No obstante, muchos de los fármacos actuales empleados en la quimioterapia del cáncer traen consigo un sin número de efectos secundarios, que en últimas, afectan en gran medida la calidad de vida de los pacientes tratantes (Bukowski et al., 2020).

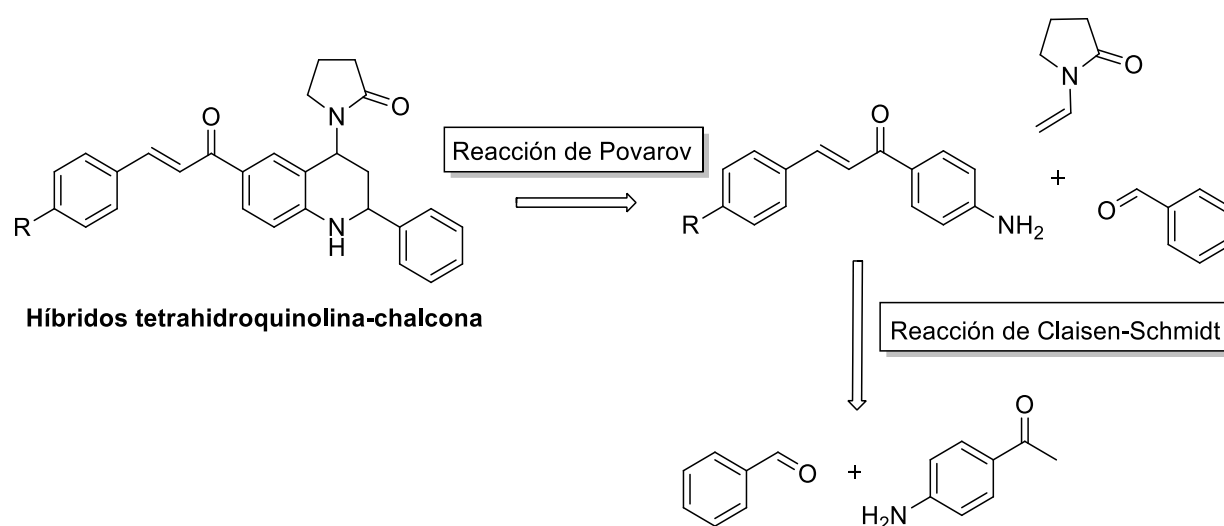
A pesar de los constantes avances en el área del tratamiento del cáncer, específicamente, en el campo de la quimioterapia, continúan surgiendo diferentes problemas relacionados con la toxicidad y la creación de mecanismos de resistencia a diversos fármacos empleados contra la enfermedad (Bukowski et al., 2020). En los últimos años, se han llevado a cabo diferentes investigaciones con el fin de crear o relanzar diferentes metodologías de síntesis que permitan acceder a familias moleculares bioactivas con un alto grado de seguridad farmacológica que puedan combatir no solo uno, si no varios tipos de cáncer, minimizando el impacto negativo asociado a los efectos secundarios en el cuerpo humano (Marella et al., 2013). Con base en lo anterior, surge la necesidad de acceder a compuestos heterocíclicos bioactivos y precisamente en los últimos años el acceso sintético a híbridos moleculares ha sido un tema de gran profundización, lo cual se debe en gran medida a que fusionar molecularmente dos familias de farmacóforos de marcada actividad biológica, pueden permitir mejorar dicha actividad, gracias

a modos de acción sinérgicos. Por lo tanto, surge como necesidad la búsqueda de diferentes modos sintéticos que permitan acceder a dichos compuestos híbridos, con el objeto de hacer prospección biológica de los mismos. Teniendo en cuenta el amplio espectro farmacológico asociado a los derivados de tetrahydroquinolina y chalcona por separado, en este trabajo de investigación se pretendió dar respuesta a la siguiente pregunta ¿Será posible formular una ruta sintética eficiente que permita acceder a híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahydroquinolina/chalcona, compuestos promisorios como posibles agentes anticancerígenos?

Con el objeto de acceder a los correspondientes híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahydroquinolina/chalcona de interés para esta investigación, se planteó el siguiente esquema retrosintético (Esquema 1).

### Esquema 1.

*Esquema retrosintético para acceder a los híbridos 1,2,3,4-tetrahydroquinolina/chalcona*



## 2. Antecedentes

### 2.1 Síntesis de chalconas utilizando la reacción de Claisen-Schmidt

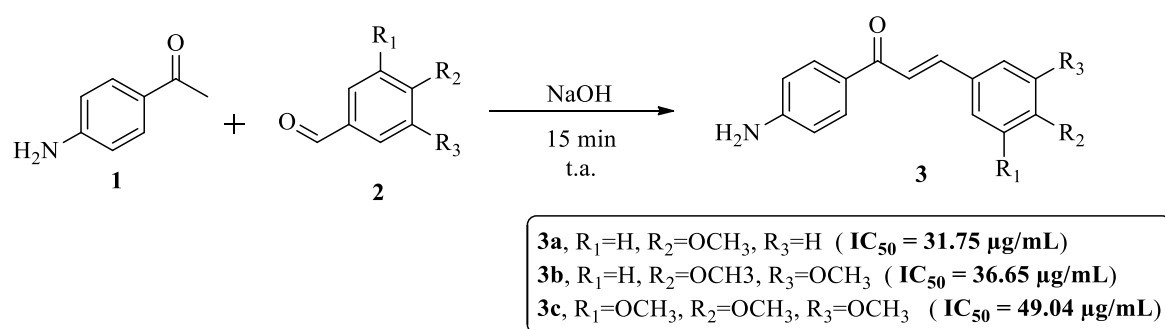
Las chalconas (trans-1,3-difenil-2-propen-1-ona) son compuestos naturales tipo cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, que contienen dos anillos aromáticos enlazados a un puente carbonílico y que se reconocen como parte de la familia de los flavonoides, en particular flavonoides de cadena abierta. Dichos compuestos se han sintetizado empleando varias estrategias sintéticas que incluyen entre otras, la reacción de acoplamiento de Heck, el acoplamiento de Suzuki–Miyaura, el acoplamiento de Sonogashira y la reacción de condensación de Claisen-Schmidt, sin embargo, es esta última reacción, debido a su simpleza y versatilidad, la que se ha convertido en la herramienta de síntesis predilecta de los químicos sintéticos para acceder a los correspondientes derivados de chalconas (Elkanzi et al., 2022).

Un ejemplo de obtención de chalconas vía reacción de Claisen-Schmidt fue el reporte de Susanti y colaboradores en 2018, los cuales, en su búsqueda de nuevos agentes anticancerígenos y antioxidantes, llevaron a cabo la síntesis de una serie de 4-aminochalconas sustituidas (Esquema 2). En este caso, hicieron reaccionar una serie de benzaldehídos trisustituidos **2** junto con 4-aminoacetofenona **1**, utilizando hidróxido de sodio como catalizador en ausencia de disolvente. Las aminochalconas de interés fueron obtenidas con un rendimiento de reacción que osciló entre un 31% y 74%. Además, encontraron que las chalconas **3a** ( $IC_{50} = 58.85$  y  $31.75 \mu\text{g/mL}$ ) y **3b** ( $IC_{50} = 64.79$  y  $36.65 \mu\text{g/mL}$ ) mostraron la mejor actividad antioxidante, y a su vez, también mostraron actividad citotóxica frente a células cancerígenas de cuello uterino tipo HeLa. Como dato a resaltar, se pudo establecer que la presencia de tres grupos sustituyentes metoxilos **3c** ( $IC_{50} = 210.27$  y  $49.04 \mu\text{g/mL}$ ) en uno de

sus dos anillos, disminuyen en gran manera la actividad anticancerígena y antioxidante de las chalconas ensayadas (Susanti Vh & Eko Setyowati, 2018).

### Esquema 2.

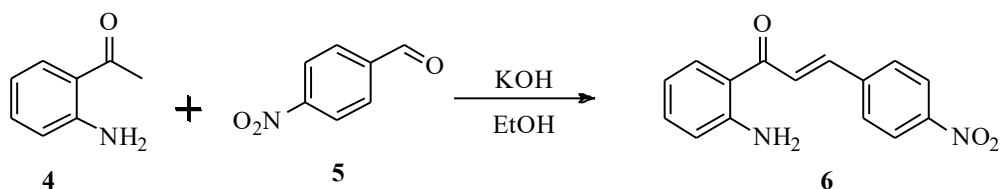
*Síntesis de 4-aminochalconas sustituidas mediante la reacción de Claisen-Schmidt en ausencia de disolvente.*



Por otro lado, Michelini y colaboradores también en 2018, sintetizaron la nitroaminochalcona **6** (NAC) por medio de la reacción de Claisen-Schmidt, utilizando 2-aminoacetofenona **4**, 4-nitrobenzaldehído **5** como precursores e hidróxido de potasio como catalizador (Esquema 3). Este estudio reveló que NAC presenta actividad citotóxica en contra de la línea celular PC-3 representativa del cáncer de próstata, mostrando un valor de IC<sub>50</sub> cercano a 33 μmol/L. De acuerdo con los autores, la actividad citotóxica reportada podría estar relacionada con su estructura planar del sistema provocada por la deslocalización de electrones π sobre el grupo carbonilo, carbonos olefínicos y ambos anillos aromáticos (Michelini et al., 2018).

**Esquema 3.**

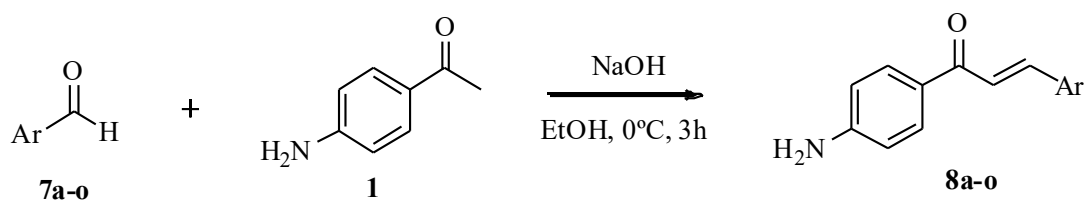
*Síntesis de la nitro-aminochalcona (NAC) vía la reacción de Claisen-Schmidt.*



En este mismo sentido, Gürdere y colaboradores en 2021 (Gürdere et al., 2021), sintetizaron una serie de chalconas poli-sustituidas (**8a-o**) con el fin de observar, mediante un estudio de acoplamiento molecular, sus propiedades biológicas hacia una serie de enzimas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, glaucoma y epilepsia. En entes estudio, se hicieron reaccionar diferentes benzaldehídos, furanos y tiofenos sustituidos junto con 4-aminoacetofenona **1**, mediante la reacción de Claisen-Schmidt en medio básico durante tres horas a una temperatura de 0°C. (Esquema 4). El estudio reveló que la chalcona sustituida con un grupo fenilo enlazado a un grupo metoxilo en posición *para* (**3f**), obtuvo la mayor inhibición de las enzimas anhidrasa carbónica I y II, junto con la acetilcolinesterasa; mostrando valores de IC<sub>50</sub> de 3.82, 4.84 y 179.71 nM, respectivamente.

**Esquema 4.**

*Síntesis de chalconas a partir de aldehídos heterocíclicos.*



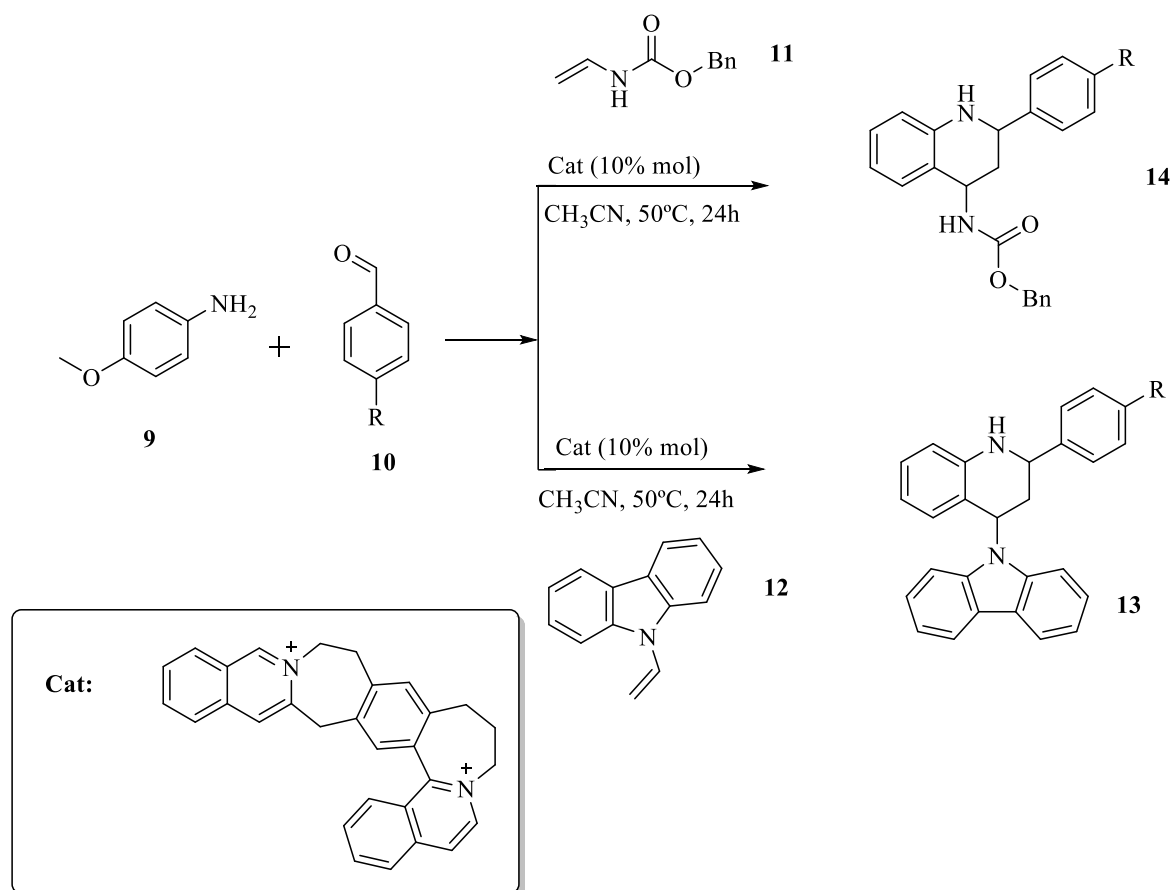
## 2.2 Síntesis de tetrahydroquinolinas por medio de la reacción de Povarov multicomponente

Las 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas, son derivados heterocíclicos parcialmente reducidos de la Quinolina, los cuales, tal y como se mencionó anteriormente, estructuralmente están conformados por un anillo de benceno fusionado como otro anillo de piperidina. Es de amplio conocimiento que las tetrahydroquinolinas son estructuras privilegiadas debido a que se pueden encontrar en la naturaleza y tienen una amplia variedad de aplicaciones como productos farmacéuticos. Su interés sintético también ha permitido plantear diferentes metodologías para acceder a dicho núcleo heterocíclico. Sin embargo, la reacción de Povarov es la herramienta sintética más poderosa hasta ahora empleada, por su fácil aplicación, alta versatilidad y estereoselectividad (Muthukrishnan et al., 2019). Así es como luego de la publicación de Povarov en 1964, se han llevado a cabo múltiples experimentos en búsqueda de mejorar u optimizar parámetros de reacción que permitan acceder con mayor rapidez, facilidad y rendimientos a los núcleos tetrahydroquinolínicos. En ese sentido, el grupo de Paul Reyes y colaboradores (2020), llevaron a cabo la síntesis de un conjunto de tetrahydroquinolinas por medio de la reacción de Povarov tricomponente, haciendo uso de helicenos como catalizadores, además de la implementación de diferentes aldehídos *para*-sustituídos **10**, *p*-metoxianilina **9**, 9-vinilcarbazol **12** y *N*-vinilcarbamato **11** como especies dienófilas (Esquema 5). Las tetrahydroquinolinas (**13** y **14**) obtenidas por dicha investigación mostraron rendimientos moderados, entrando en un rango de 13-70%. Este estudio demostró que el catalizador utilizado para llevar a cabo la reacción de Povarov actúa de manera que transfiere un electrón al dienófilo, resultando en un catión radical. Luego, dicho dienófilo reacciona con la *N*-arilimina para dar paso a la formación de un aducto catión-radical, el cual sufre una sustitución electrofílica aromática intramolecular tipo Friedel-Crafts. Por último, dicha especie formada,

transfiere un electrón al catalizador dando como resultado la obtención de la tetrahidroquinolina deseada y reestableciendo el ciclo catalítico (Esquema 6) (Reyes-Gutiérrez et al., 2020).

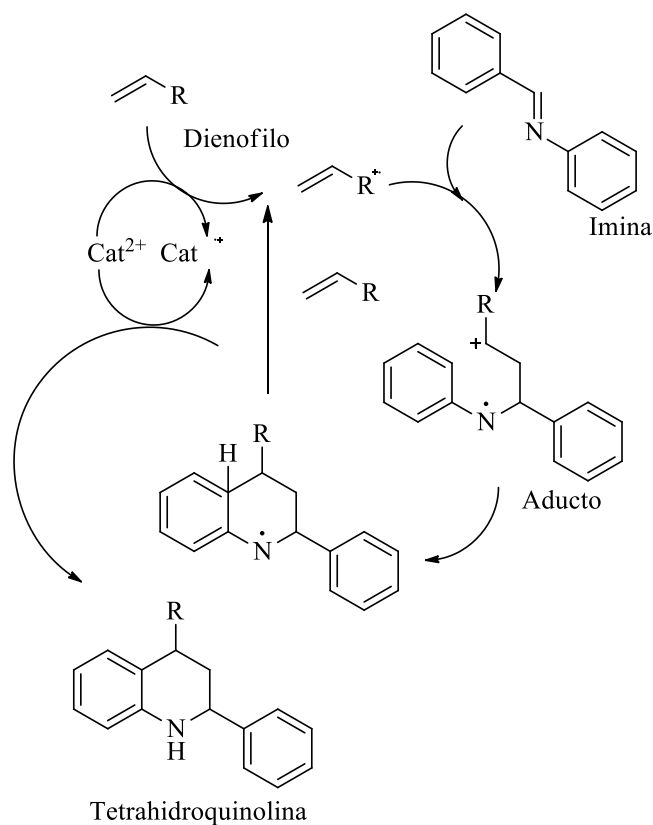
### Esquema 5.

*Síntesis de tetrahidroquinolinas mediante la reacción de Povarov tricomponente haciendo uso de un heliceno como catalizador.*



**Esquema 6.**

*Mecanismo propuesto para la reacción de Povarov mediante el uso de heliceno como catalizador.*

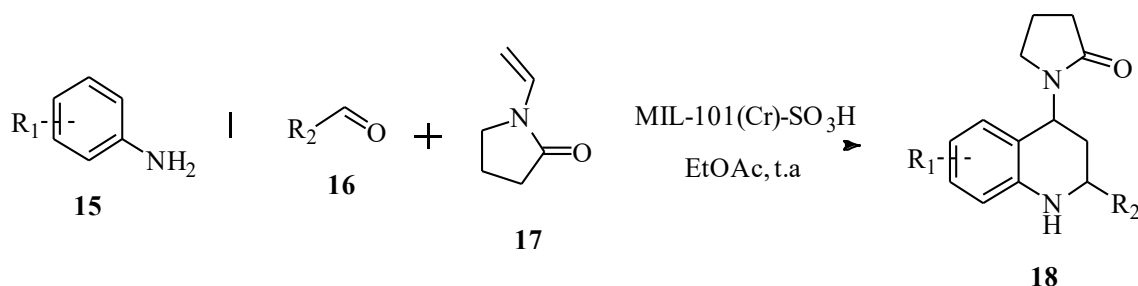


En el año 2021, Mingjie Liu y colaboradores llevaron a cabo la síntesis heterogénea de una serie de tetrahydroquinolinas mediante la reacción de Povarov catalizada por estructuras metal-orgánicas funcionalizadas con ácido sulfónico (MIL-101(Cr)SO<sub>3</sub>H). En este experimento, utilizaron un conjunto de anilinas **15** y aldehídos sustituidos **16**, junto con N-vinilpirrolidona **17**; todas las reacciones se realizaron en acetato de etilo como disolvente a temperatura ambiente (Esquema 7). Las tetrahydroquinolinas **18** sintetizadas mostraron rendimientos altos (43-94%), debido a la eficiencia catalítica perteneciente a la actividad

sinérgica mostrada por los sitios ácidos de Lewis y Brønsted dentro de los poros de la estructura del catalizador empleado (Liu et al., 2021).

### Esquema 7.

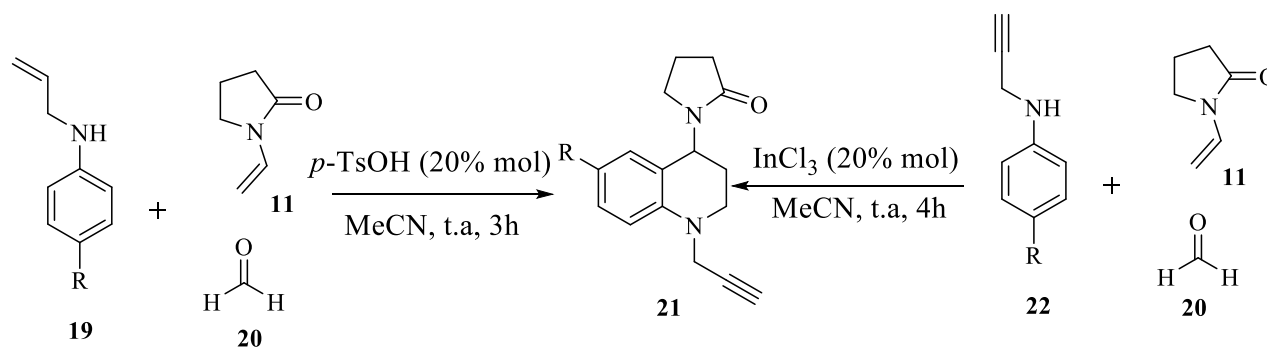
*Síntesis heterogénea de tetrahidroquinolinas mediante la reacción de Povarov tricomponente.*



Una variante de la Reacción de Povarov que vale la pena mencionar es la variante polar o catiónica, Esta variante permite acceder de manera expedita a sistemas tetrahidroquinolínicos *N*-sustituídos bajo condiciones muy suaves de reacción. En 2016, Rodríguez y colaboradores (Rodríguez et al., 2016) realizaron la síntesis de un conjunto de tetrahidroquinolinas propargiladas **21** con el fin de evaluar su potencial biológico como inhibidores de colinesterasas. Se hicieron reaccionar un conjunto de *N*-propargil/alil anilinas sustituidas (**19** y **22**), formaldehído **20** y *N*-vinilpirrolidona **11**. La reacción fue catalizada por ácidos de Lewis y Bronsted (InCl<sub>3</sub> y *p*-TsOH) en presencia de acetonitrilo como disolvente a temperatura ambiente (Esquema 8) (Rodríguez et al., 2016).

**Esquema 8.**

*Síntesis de tetrahidroquinolinas propargiladas mediante la reacción de Povarov, utilizando *p*-TsOH y InCl<sub>3</sub> como catalizador.*

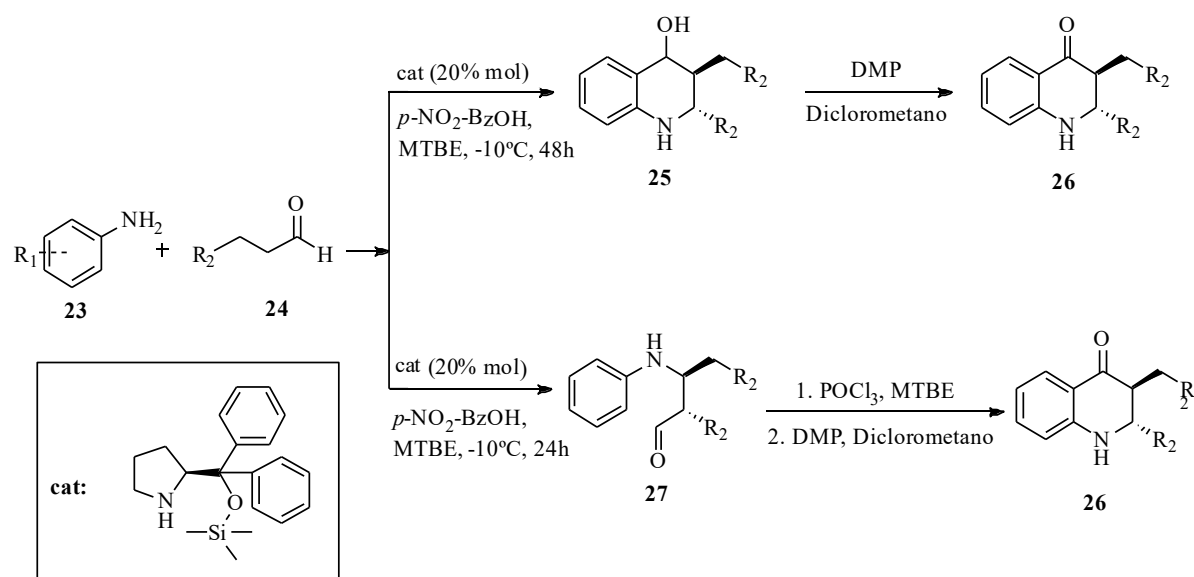


Otra variante de la reacción de Povarov que se ha reportado recientemente es la versión ABB', en la cual, uno de los precursores es transformado parcialmente e *in-situ* al tercer componente. Un ejemplo de esta variante de la reacción de fue el reporte en 2020, llevado a cabo por J. Huang y colaboradores, quienes sintetizaron una serie de tetrahidroquinolinas **25** vía la reacción de Povarov de tres componentes, seguido de una reacción de oxidación, utilizando como precursores un conjunto de aldehídos **23** y anilinas sustituidas, junto con un catalizador orgánico (Esquema 9). Cuando se emplearon anilinas con sustituyentes electrodonadores, se obtuvieron rendimientos y relaciones diastereoméricas altas. Mientras que, cuando fueron empleadas anilinas con sustituyentes electro-atractores, la reacción de Povarov se interrumpió justo después de la adición tipo Mannich, que resultó en la obtención del intermediario **27**, que posteriormente fue tratado con oxicloruro de fosforo y oxidado con DMP hasta que el compuesto **26** fue obtenido. Se obtuvieron rendimientos moderados, entre un 61-66% y relaciones diastereoméricas altas. Este comportamiento se debe a que la presencia de grupos electro-atractores sobre el grupo fenilo disminuye considerablemente la nucleofilicidad del anillo, por lo que es necesaria la presencia de un ácido de Lewis como el POCl<sub>3</sub> para

culminar la reacción de Friedel-Crafts intramolecular correspondiente al último paso de la reacción (Huang et al., 2020).

### Esquema 9.

*Síntesis de tetrahidroquinolinas 2,3,4-sustituidas por medio de la reacción de Povarov tricomponente.*



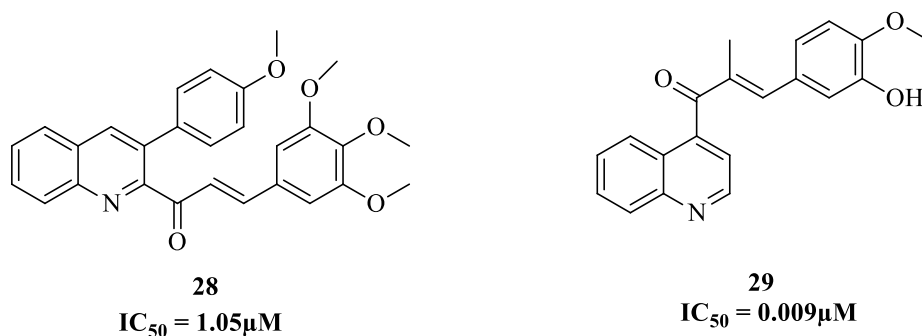
### 2.3 Híbridos moleculares que incluyen núcleos de tetrahidroquinolinas y chalconas como agentes anticancerígenos

La obtención de híbridos moleculares se lleva a cabo con el principal objetivo de aumentar la quimioteca actual de moléculas candidatas a fármacos, que permitirán en un futuro combatir una gran variedad de enfermedades crónicas graves (Singh et al., 2022). La obtención de híbridos moleculares mediante diferentes metodologías sintéticas, que incluyen núcleos heterocíclicos como las tetrahidroquinolinas y las chalconas, han permitido acceder a nuevas moléculas con propiedades biológicas promisorias, principalmente enfocadas en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el cáncer (Ghashghaei et al., 2018). En 2015, Tseng y colaboradores (Tseng et al., 2015) sintetizaron una serie de compuestos híbridos derivados de la 3-fenilquinolinil-chalconas, de los cuales se realizaron ensayos de actividad metabólica

celular (MTT) en tres diferentes líneas celulares de cáncer de seno, donde el compuesto **28** (Figura 1) exhibió actividad anticancerígena ( $IC_{50}=1.05 \mu\text{M}$ ) y baja toxicidad sobre líneas celulares normales ( $IC_{50}=10 \mu\text{M}$ ). Así mismo, en 2017, Li y colaboradores (Li et al., 2017) sintetizaron una serie de nuevos híbridos derivados de quinolina-chalcona, donde el análogo **29** de los compuestos sintetizados, mostró una notable actividad contra el crecimiento de células cancerígenas que provocan la leucemia mieloide crónica ( $IC_{50}=0.9 \mu\text{M}$ ), cuyo mecanismo se basa en la interrupción del ciclo celular, promoviendo la disminución de la polimerización de túbulina al unirse en el sitio de unión de la colchicina presente en la tubulina.

### Figura 1.

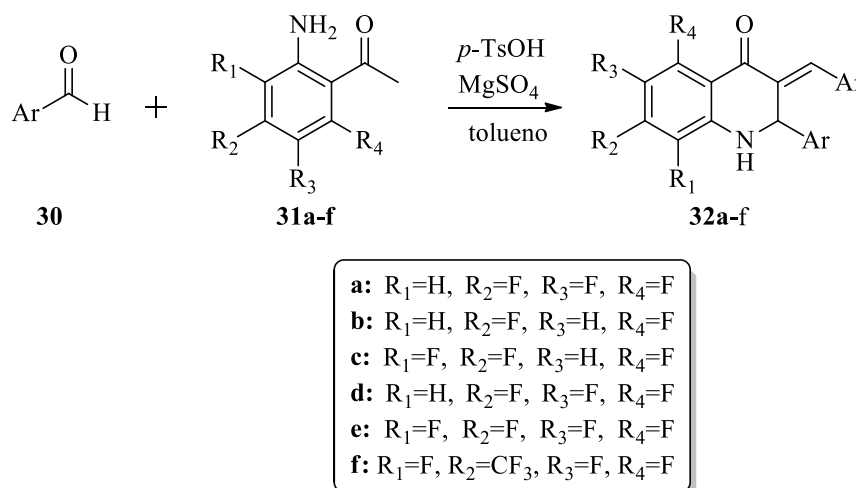
*Híbridos moleculares quinolina-chalcona inhibidores de la polimerización de tubulina.*



En 2018, Politanskaya y colaboradores sintetizaron, por medio una reacción one-pot mediada por el ácido *p*-toluenosulfónico y condiciones suaves de reacción, una serie de 2-aril-2,3-dihidroquinolin-4-onas **32a-f** polifluoradas (Esquema 10), encontrando mediante ensayos de viabilidad metabólica celular (MTT) valores de  $IC_{50}$  entre 2.5 y 7  $\mu\text{M}$  contra líneas de células tumorales de cáncer de seno, destacando sus actividades antiproliferativas para los compuestos **32a-f** (Politanskaya et al., 2018).

**Esquema 10.**

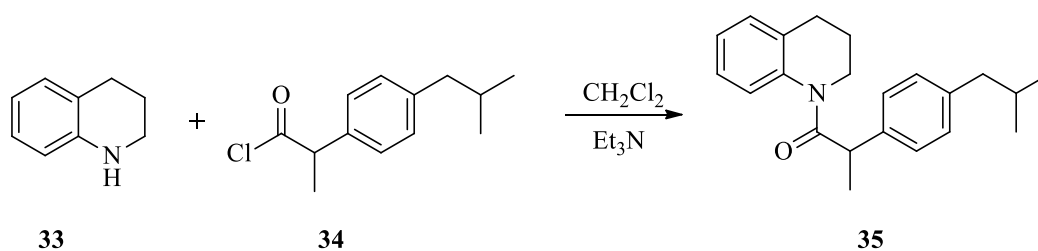
*Síntesis de una serie de 2-aril-2,3-dihidroquinolin-4-onas polifluoradas mediada por el ácido *p*-toluenosulfónico.*



Recientemente, Manolov y colaboradores sintetizaron una serie de compuestos híbridos tetrahydroquinolina-ibuprofeno, los cuales fueron obtenidos mediante una reacción de acilación en la posición N-1 del núcleo tetrahydroquinolínico (Esquema 11), encontrando que el análogo **35** presentó actividad antioxidante considerable (115 µg/ml) y alta lipofilidad, permitiendo de este modo, neutralizar radicales libres altamente dañinos en la membrana celular (Manolov et al., 2022).

**Esquema 11.**

*Síntesis de híbridos tetrahydroquinolina-ibuprofeno, mediante la reacción de acilación.*



### 3. Marco Teórico

#### 3.1 Hibridación Molecular

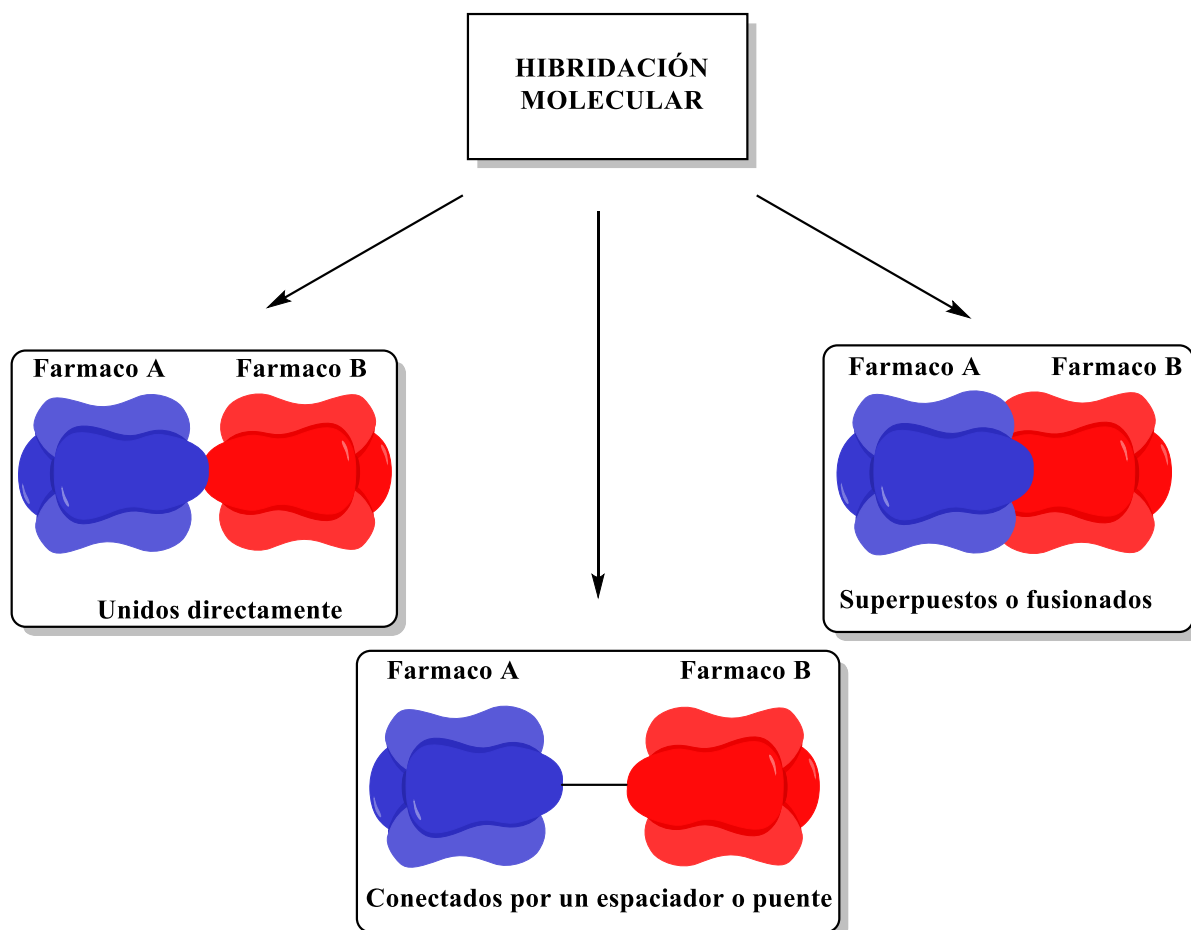
##### 3.1.1 Aspectos generales de la hibridación molecular

La hibridación molecular es una estrategia sintética que se basa principalmente en la combinación de dos o más núcleos biológicamente activos, lo cual, permite acceder a nuevas moléculas con posibles propiedades biológicas potenciadas o mecanismos diferenciados sobre un mismo o diferentes objetivos, gracias a efectos sinérgicos por parte de los núcleos involucrados (Abbot et al., 2017; Singh et al., 2022). Los híbridos moleculares son clasificados de acuerdo a la forma en la que se encuentran unidos y la naturaleza de las moléculas que los componen, por lo que existen dos grandes clases de híbridos moleculares, estos son los que se obtienen a partir de la combinación de dos o más núcleos farmacóforos y por la combinación de dos o más fármacos (Singh et al., 2022).

Los híbridos moleculares obtenidos a partir de la combinación de dos o más núcleos farmacóforos se caracterizan por la unión directa de dichos núcleos o por la unión mediante un espaciador o puente. Por último, los híbridos obtenidos a partir de la combinación de dos o más fármacos presentan tres formas biológicamente activas, estas son: por medio la unión directa, mediante un espaciador o puente y por la fusión o superposición de los fármacos de interés. En la Figura 2 se resumen las clases de estrategias de hibridación molecular.

**Figura 2.**

*Clasificación de las estrategias de hibridación molecular.*



## 3.2 Tetrahydroquinolinas

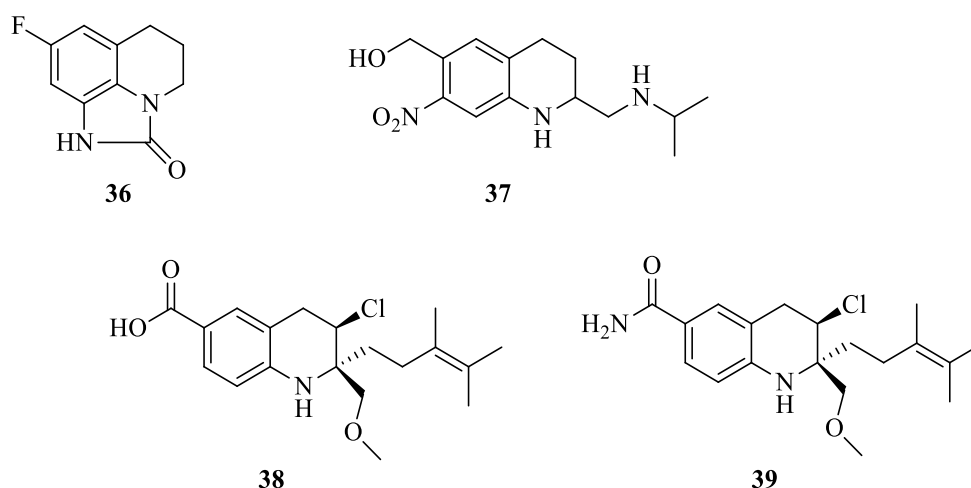
### 3.2.1 Aspectos generales y propiedades biológicas de las tetrahydroquinolinas

Las tetrahydroquinolinas son compuestos químicos heterocíclicos basados en la fusión molecular de un núcleo de benceno y un núcleo de piperidina; estos se encuentran en un gran número de productos naturales y unidades farmacóforas activas. La modificación de la estructura química de este tipo de compuestos ha representado un campo de gran interés en la química orgánica y medicinal, ya que se han diseñado una gran variedad de fármacos con un

alto potencial biológico (Ghashghaei et al., 2018). Algunos de los ejemplos más representativos se encuentran en la Figura 3.

### Figura 3.

*Núcleos tetrahidroquinolínicos como unidades farmacóforas activas.*



El sumanirol (**36**) es un agonista selectivo de los receptores de la dopamina D2, el cual fue desarrollado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La oxamniquina (**37**) es un antihelmítico oral que se ha utilizado para el tratamiento de la esquistosomiasis, una enfermedad tropical. La virantmícina (**38**) es un antibiótico, antiviral y antifúngico. Por último, se encuentran las benzastatinas (**39**), las cuales inhiben la toxicidad del glutamato y la peroxidación lipídica (Ghashghaei et al., 2018; Liu et al., 2021).

## 3.3 Síntesis de tetrahidroquinolinas

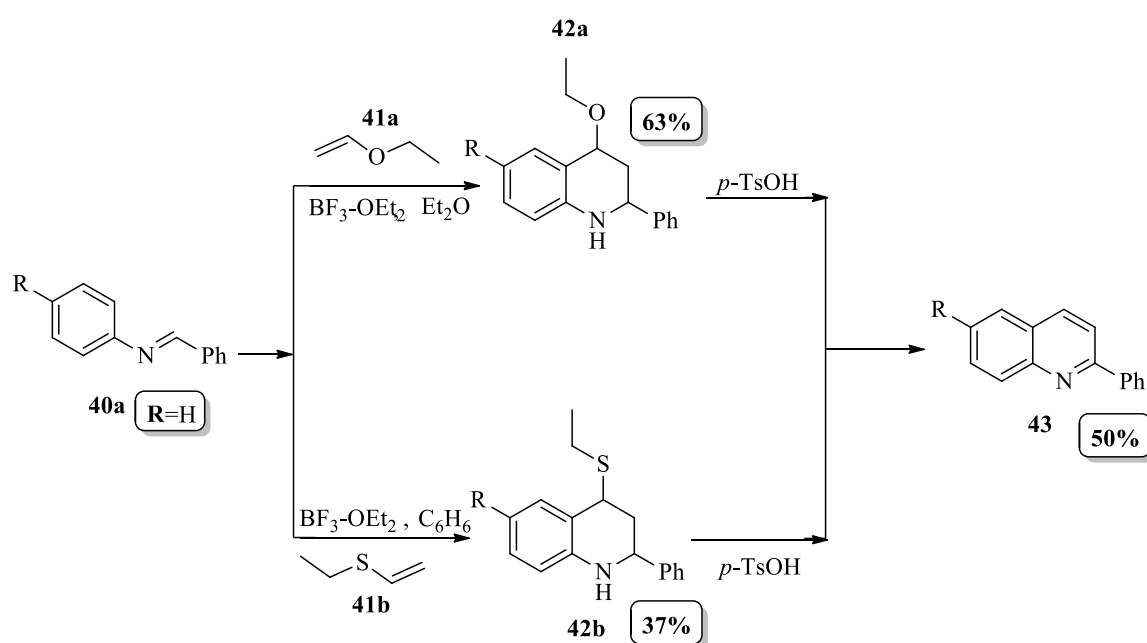
### 3.2.1 Reacción de Povarov

Gracias al creciente interés sobre la extensa variedad de propiedades biológicas que poseen los núcleos tetrahidroquinolínicos, se ha buscado a lo largo de los años el desarrollo de aproximaciones sintéticas con una alta eficiencia y economía atómica. Entre estas

metodologías, se encuentra el trabajo Pionero de Povarov y su grupo de investigación, los cuales diseñaron un método para la preparación y obtención de tetrahidroquinolinas funcionalizadas con alta eficiencia, economía atómica y versatilidad (Kouznetsov et al., 2010). En dicha oportunidad se hizo reaccionar una serie de N-arilaldiminas, y diferentes dienofilos ricos en electrones como vinil etil eter, ciclopentadienilo, indeno, entre otros; utilizando un catalizador ácido ( $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ) y condiciones suaves de reacción, obteniendo las respectivas tetrahidroquinolinas 2,4-sustituidas **40a-b**, que posteriormente fueron oxidadas utilizando *p*-TsOH (ácido *para*-toluensulfónico) y destilación al vacío para de este modo formar las respectivas quinolinas de interes **41a** (Esquema 12). Povarov y su grupo de investigadores aislaron los intermediarios **42a** y **42b**, y los denominaron cicloaductos, lo que indicó que el mecanismo de reacción era similar a una variante de la reacción de ciclo adición tipo Diels-Alder, denominada imino Diels-Alder, en donde el catalizador acido juega un rol fundamental para la formación de dichos intermediarios (Kouznetsov, 2009).

### Esquema 12.

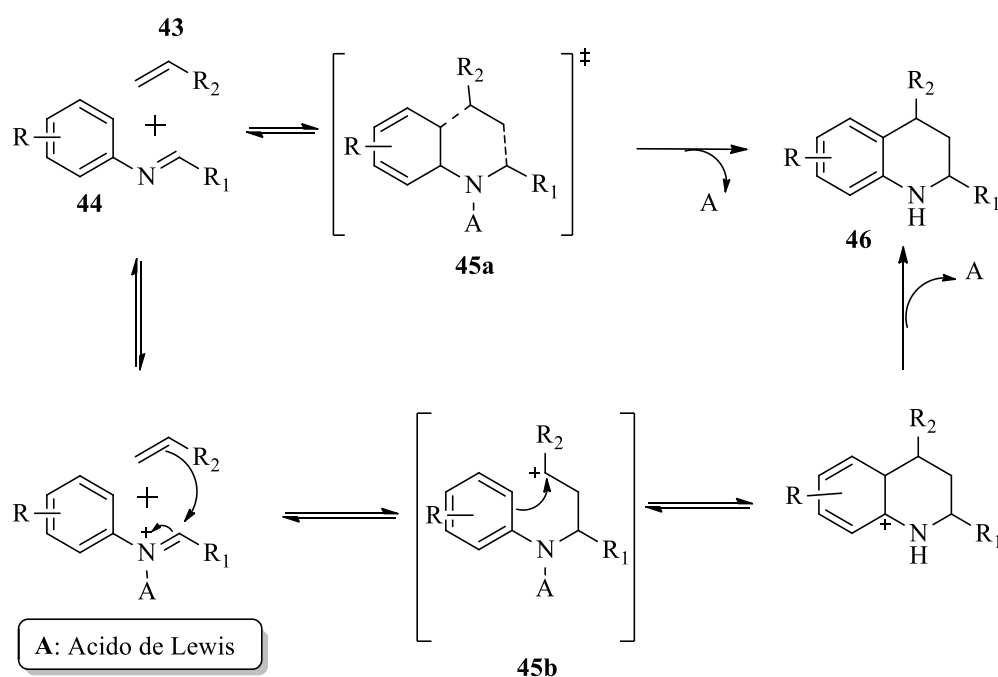
*Síntesis de tetrahidroquinolinas por medio de la reacción de Povarov.*



Tiempo después, se debatieron varios aspectos mecanísticos sobre la naturaleza de la cicloadición (Esquema 13), y se propusieron dos posibles rutas: la primera, y con mayor aceptación, consiste en un mecanismo por pasos, en el cual se forma un intermediario catiónico por medio de una adición tipo Mannich, que posteriormente sufre una reacción electrofílica aromática intramolecular tipo Friedel-Crafts **45a**; y el segundo, consiste en un mecanismo concertado dado a través de un estado de transición asíncrono ( $4\pi+2\pi$ ) tipo imino Diels-Alder **45b** (Kouznetsov, 2009).

### Esquema 13.

*Posibles rutas sintéticas para la obtención de tetrahydroquinolinas por medio de la reacción de Povarov.*



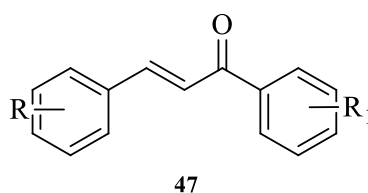
### 3.4 Chalconas

#### 3.4.1 Aspectos generales y propiedades biológicas

La palabra chalcona se deriva de la palabra griega “chalcos” que significa bronce, debido a que en su estado puro presenta un color similar al de dicho metal. Químicamente, las chalconas **47** se caracterizan por presentar dos anillos aromáticos unidos a un sistema carbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturado conformado por tres átomos de carbonos, resultando así, en una molécula aromática, y cuya estructura planar se debe al desplazamiento de electrones por la totalidad de la misma (Figura 4). Estas sustancias son consideradas precursores de compuestos como flavonoides e isoflavonoides, los cuales son encontrados en una diversas especies vegetales que componen fauna y flora, principalmente de zonas tropicales.(Sahu et al., 2012; Zhuang et al., 2017).

#### Figura 4.

*Estructura química general de las chalconas.*

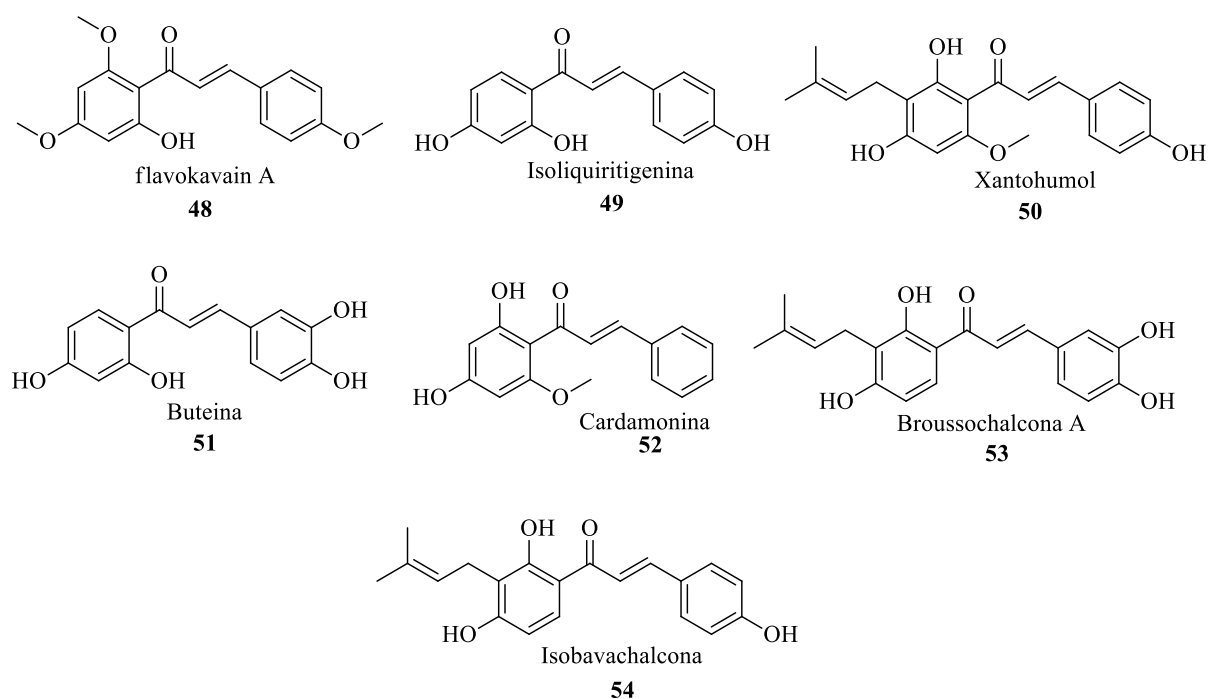


Estas sustancias son de gran importancia en la rama de la química medicinal, gracias a su gran abundancia en la naturaleza, fácil obtención por medio de vías sintéticas y su gran diversidad biológica; este último, le otorga propiedades fundamentales para el tratamiento y prevención de múltiples enfermedades como el cáncer. Uno de los ejemplos más representativos es el compuesto flavokavaina A (Figura 5) **48**, el cual cuenta con la capacidad de inducir la vía apoptótica dependiente de la proteína BAX y de la mitocondria en células cancerígenas de vejiga(Zi & Simoneau, 2005). Por otra parte, múltiples estudios han

confirmado que las chalconas abarcan un amplio rango de actividades biológicas como: propiedades antiinflamatorias, antipiréticas, antifúngicas, antibacterianas, etc (Zhuang et al., 2017).

### Figura 5.

*Chalconas con propiedades biológicas representativas extraídas a partir de fuentes naturales.*



En la Figura 5, además de la flavokavaina A, se muestran algunas chalconas con propiedades biológicas representativas extraídas a partir de fuentes naturales. La isoquiritigenina **49** al igual que la buteina **51**, presentan propiedades anticancerígenas, antioxidantes y antiinflamatorias. Además, se ha encontrado que el xanthumol **50** presenta propiedades anti-VIH, antibacteriales y anticancerígenas. La cardamonina **52** se caracteriza por sus propiedades inhibitorias hacia la ATP difosfohidrolasa, mientras que la brousochalcona **53** presenta propiedades inhibitorias hacia la proteína cinasa C, la cual juega un papel fundamental en la regulación del ciclo celular. Por último, vale la pena mencionar a

la isobavachalcona **54**, la cual se caracteriza por poseer un amplio rango de propiedades biológicas, entre las cuales se encuentran propiedades antioxidantes, inhibitorias de la alfa-glucosidasa, anticancerígenas, antibacteriales y antifúngicas; además, de la actividad quimioprotectora contra el cáncer (Zhuang et al., 2017)

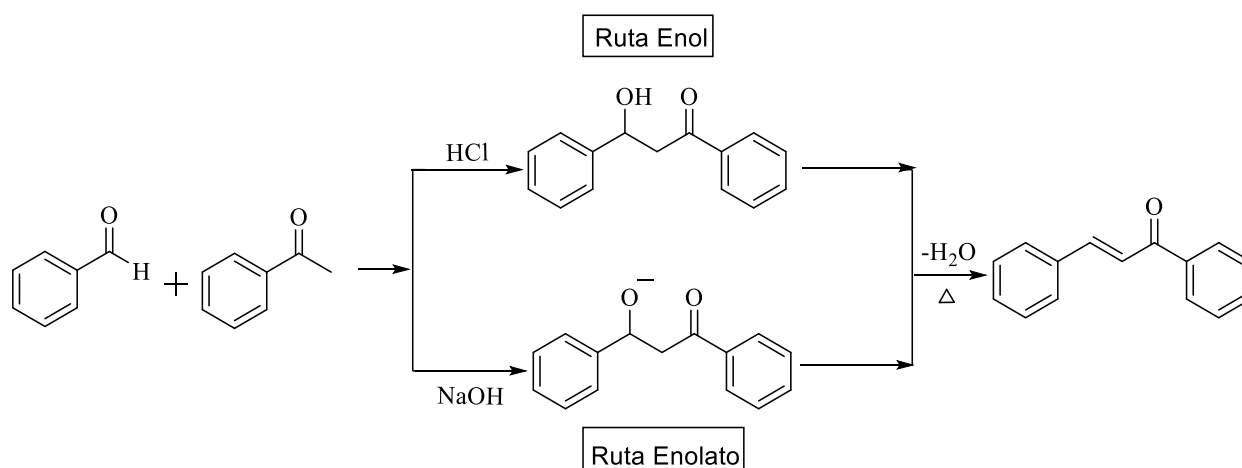
### 3.5 Síntesis de Chalconas

#### 3.5.1 Reacción de Claisen-Schmidt

La reacción de Claisen-Schmidt es una de las reacciones con mayor simplicidad experimental y alta eficiencia en la formación de enlaces carbono-carbono. Esta reacción describe la formación un sistema carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado, en presencia de un catalizador ácido o básico. En el caso de implementar un catalizador básico, la chalcona se produce a partir de la reacción aldólica, con posterior deshidratación con en un mecanismo via enolato. Mientras que, al hacer uso de un catalizador ácido, el producto se forma a partir a través de un mecanismo tipo enol (Esquema 14) (Perrin & Chang, 2016; Zhuang et al., 2017).

#### Esquema 14.

*Reacción de Claisen-Schmidt.*

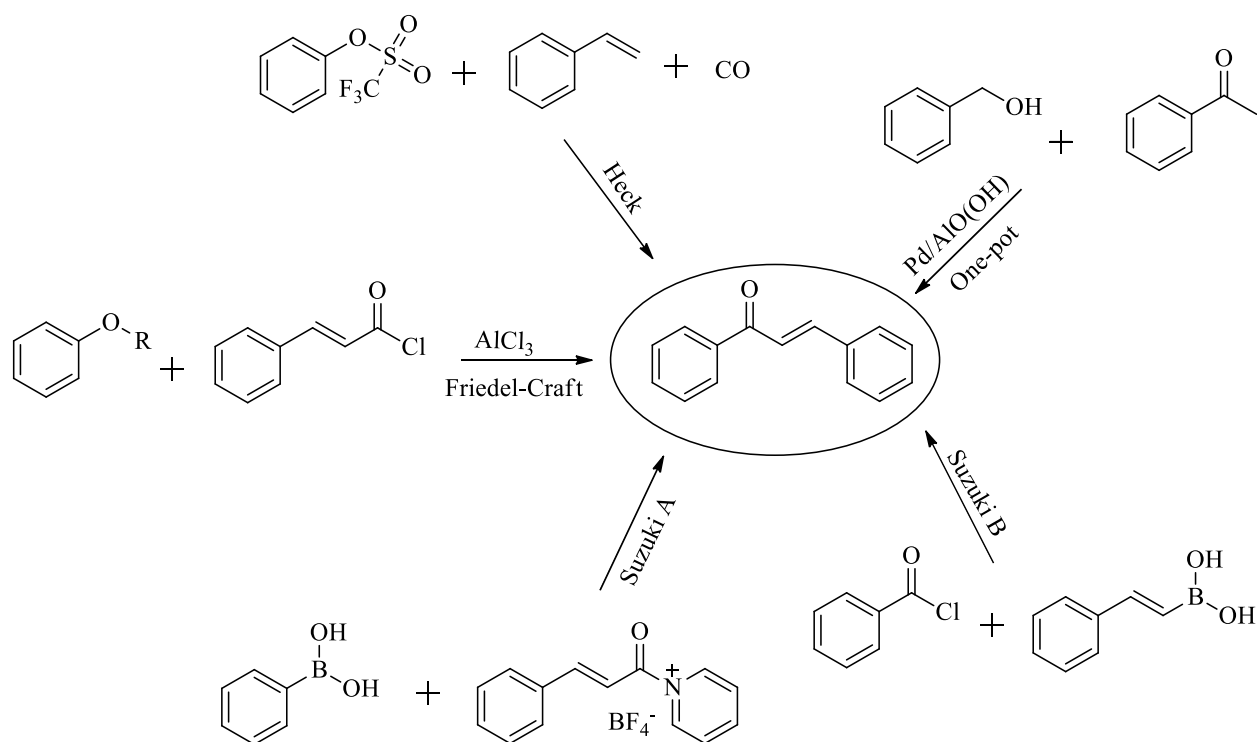


### 3.5.2 Otras rutas sintéticas utilizadas para la obtención de chalconas

Gracias al creciente interés hacia especies químicas como las chalconas, se han desarrollado diferentes metodologías para acceder a dichos compuestos, mejorando rendimientos y tiempos de reacción. Tales metodologías se basan, en su mayoría, en reacciones de acoplamiento cruzado y sustituciones electrofílicas aromáticas, tal y como se puede apreciar en el Esquema 15, en donde se resumen algunas de las rutas sintéticas más importantes para la obtención de chalconas (Zhuang et al., 2017).

#### Esquema 15.

Rutas sintéticas más relevantes para la obtención de chalconas.



La reacción de acoplamiento de Suzuki se implementó para la síntesis de chalconas, gracias a los trabajos pioneros de James McCarthy y Nikolay Bumagin (1999) en donde sintetizaron cetonas asimétricas mediante la implementación de ácidos arilborónicos y cloruros de acilo como precursores, y por complejos organicometales de paladio como catalizador. Por

otro lado, Said Eddarir y colaboradores propusieron dos rutas sintéticas para la síntesis de chalconas. La primera, consiste en el acoplamiento entre el ácido fenilborónico y el correspondiente haluro de cinamoilo (Suzuki A); y la segunda, involucra una reacción entre el haluro de benzoilo y el ácido fenilvinilborónico (Suzuki B) (Bumagin & Korolev, 1999; Haddach & McCarthy, 1999).

Otra ruta metodológica para acceder a chalconas fue la descrita por Beller y colaboradores en 2010, quienes reportaron la síntesis de un conjunto de chalconas mediante una reacción de tres componentes, denominada reacción de acoplamiento carbonilativo de Heck. En esa oportunidad, se hicieron reaccionar una serie de estirenos sustituidos con triflatos de arilo y monóxido de carbono (5 bar). La reacción transcurre en presencia (cinamil)PdCl<sub>2</sub>, y (1,3-Bis(difenilfosfina)propano como ligando (X.-F. Wu et al., 2010).

Vale la pena mencionar, como otra herramienta sintética para la obtención de chalconas la adaptación de la reacción de Friedel-Crafts. Un ejemplo de dicha estrategia fue el trabajo descrito por Shotter y colaboradores, quienes utilizaron un conjunto de alcoholes y cloruro de cinamoilo como precursores de las chalconas de interés. La reacción resultó ser eficientemente catalizada por un ácido de Lewis como el tricloruro de aluminio (Y. C. Wu et al., 2007).

Finalmente, Kwon y colaboradores (2005) reportaron una metodología de síntesis que permitió acceder a las chalconas con tiempos de reacción más cortos, y, con un grado más alto de eficiencia, toda vez que llevó a cabo un proceso one-pot, el cual evitó la separación de intermediarios y la purificación de los mismos. La serie de chalconas fueron obtenidas, a partir de un conjunto de alcoholes bencílicos y diferentes acetofenonas sustituidas, mediante una reacción de alfa-alkilación de cetonas, haciendo uso de nanopartículas de paladio atrapadas en hidróxido de aluminio en condiciones aerobias (Kwon et al., 2005).

#### 4. Justificación

El creciente interés hacia el estudio y obtención de fármacos para el tratamiento del cáncer, ha provocado el surgimiento de nuevas complicaciones que afectan la salud y calidad de vida de sus consumidores. Entre las complicaciones más graves, se encuentran la baja especificidad de ciertos fármacos terapéuticos que afectan gravemente las células sanas que hacen parte de tejidos cercanos a el foco de la enfermedad. Por lo que, una gran variedad de investigaciones a lo largo de los años se ha centrado en la búsqueda de metodologías que permitan acceder o sintetizar nuevos núcleos de moléculas con propiedades anticancerígenas promisorias; con alta cancero toxicidad y tolerancia por las células que conforman los tejidos sanos.

El enfoque hacia el estudio de metodologías que permitan acceder a núcleos de tetrahydroquinolinas y chalconas ha sido de gran ayuda para la obtención de fármacos con propiedades biológicas promisorias, incluyendo algunos agentes anticancerígenos. Dichos agentes exhiben diversos mecanismos de acción que incluyen la inhibición de factores que promueven el crecimiento celular, tales como las enzimas tirosina quinasa y topoisomerasa, polimerización de la tubulina, reparación del ADN, entre otros. Además, de la interrupción del ciclo celular, inducción de la apoptosis e inhibición del factor nuclear kappa-B (Abbas et al., 2019; Marella et al., 2013; Zhuang et al., 2017). Por esta razón, esta investigación se encaminó hacia la obtención de una serie de híbridos sintéticos 1,2,3,4-tetrahydroquinolina/chalcona, mediante la reacción de Claisent-Schmitd y la reacción de Povarov multicomponente. Todo esto, con el fin de aportar un grano de arena en el aumento de la quimioteca de compuestos con potencial actividad citotóxica, la cual se deberá evaluar en posteriores estudios farmacológicos de modo que se pueda obtener información de su prospección biológica.

## 5. Hipótesis

Es factible, mediante una metodología simple y efectiva, acceder a una serie de compuestos híbridos 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/chalcona, haciendo uso de la reacción de Claisen-Schmidt y la reacción de Povarov multicomponente.

## 6. Objetivos

### 6.1 Objetivo General

- Sintetizar y caracterizar una serie de compuestos híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/chalcona, compuestos con potencial actividad anticancerígena.  
(revisar con el profe)

### 6.2 Objetivos Específicos

- Acceder a una serie de 4-aminochalconas sustituidas haciendo uso de la reacción de Claisen-Schmidt en medio básico.
- Obtener mediante la reacción de Povarov una serie de híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/chalcona.
- Caracterizar los compuestos obtenidos por medio de técnicas como espectroscopia IR y RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, HMBC y HSQC, espectrometría de masas ESI-EM y en el caso de compuestos sólidos difracción de rayos X (DRX).

## 7. Parte Experimental

### 7.1 Materiales y reactivos

Las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF), con placas cromatográficas de sílica gel PF254 en hojas de aluminio marca MERCK. Cada placa fue revelada mediante el uso de una cámara UV-VIS marca Spectroline Model CM-10 a 366 nm y 254 nm. Para la síntesis de los compuestos híbridos y para el aislamiento y caracterización de los mismos, fueron utilizados reactivos y disolventes obtenidos de las compañías Merck y Aldrich, los reactivos se emplearon sin purificaciones adicionales. Los disolventes requeridos en las diferentes reacciones, extracciones y purificaciones fueron destilados y secados previamente a su uso.

La purificación de cada uno de los compuestos sintetizados se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (CC), utilizando como fase estacionaria gel de sílice de (60-120 mesh) y como eluyentes se emplearon mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo en proporciones necesarias.

### 7.2 Equipos empleados

La caracterización estructural de los compuestos sintetizados se realizó mediante distintos métodos instrumentales. Los espectros infrarrojos (IR) fueron obtenidos mediante un espectrofotómetro BRUKER tensor 27 con celda BRUKER platinum ATR. La toma de los cromatogramas y espectros de masas de alta resolución fue realizada en un espectrómetro de masas UHPLC-ESI-Orbitrap-HRMS. Se utilizó un UHPLC Dionex™ Ultimate™ 3000 (Thermo Scientific, Sunnyvale, CA, Estados Unidos), equipado con un desgasificador (SRD-3400), una bomba de gradiente binario (HPG3400RS), un autosamplificador (WPS 300TRS) y una unidad termostatazada para la columna (TCC 3000). Se utilizó una columna Hypersil

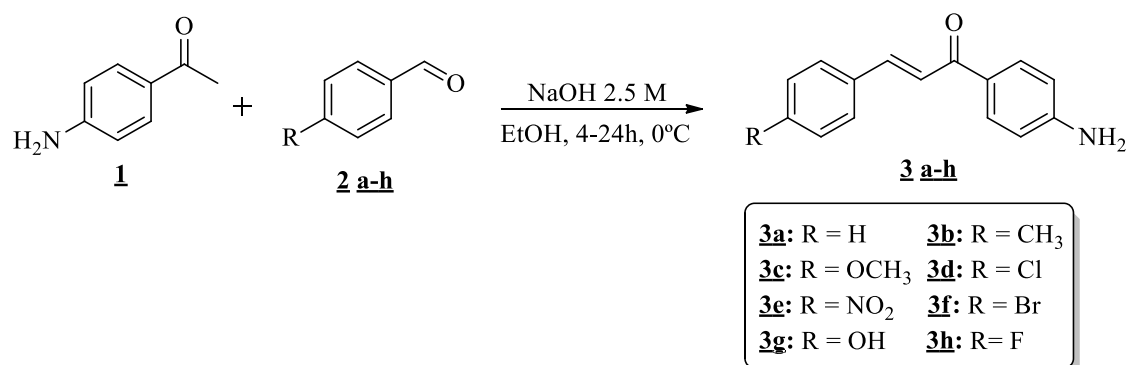
GOLD™ aQ (Thermo Scientific, Sunnyvale, CA, U.S.A; 100X 2,1 mm, tamaño de partícula de 1,9  $\mu\text{m}$ ) a una condición de operación de 30 °C. Como fase móvil se utilizó una mezcla de ácido fórmico al 0,2% en agua (A) y ácido fórmico al 0,2% en acetonitrilo (B). La UHPLC se acopló a un espectrómetro de masas de alta resolución con un sistema de detección de corriente iónica de tipo orbitrap (Exactive Plus, Thermo Scientific, Sunnyvale, CA, EE.UU.) a través de una interfaz de electrospray calentado (HESI-II), operado en modo de iones positivos a 350 °C, una tensión capilar de + 3500 V y una temperatura de 320 °C. El detector orbitrap funcionó en modo de barrido completo (Full MS Scan) con una resolución de 70000.

Por otro lado, el registro de datos de difracción de rayos X de monocristal se llevó a cabo a temperatura ambiente usando radiación de cobre (1.54184 Angstrom) en un difractómetro Rigaku XTALAB P-200-DS operando a 50 mV y 0.5 mA. La integración y reducción de datos se realizó con el programa CrysAlis Pro mientras que la resolución y el refinamiento estructural con el paquete de programas SHELX y los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN)  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y espectros bidimensionales (COSY, HSQC y HMBC) fueron registrados en un espectrómetro BRUKER Avance III-400, utilizando como patrón interno trimetilsilano y cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solvente.

### 7.3 Obtención de las (E)-1-(4-aminofenil)-3-(fenil)-2-propen-1-onas sustituidas **3a-h**

#### Esquema 16.

preparación de las (E)-1-(4-aminofenil)-3-(fenil)-2-propen-1-onas **3a-h**, via reaccion de Claisen-Schmidt.



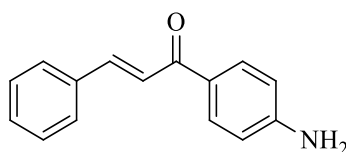
#### Metodología general

La preparación de las 4-aminochalconas sustituidas **3a-h**, se llevó a cabo partiendo de la 4-aminoacetofenona **1** y diferentes benzaldehídos *para*-sustituidos **2a-h**, implementando la reacción de Claisen-Schmidt bajo condiciones básicas. Se sintetizaron una serie de ocho moléculas, haciendo reaccionar cada uno de los benzaldehídos **2a-h** (1 mmol) junto con 4-aminoacetofenona **1** (1 mmol), utilizando etanol como disolvente; dicha solución se agitó constantemente durante 15 minutos. Posteriormente, se agregó 0.6 ml (1.5 mmol) de una solución de hidróxido de sodio (2.5M) bajo agitación constante entre 4 y 24 horas en baño de hielo. La reacción se monitoreó mediante cromatografía de capa fina (CCF). Una vez culminada la reacción, se procedió a neutralizar agregando una solución de ácido clorhídrico (1M), permitiendo la formación de un precipitado. Posteriormente, el precipitado es separado de la solución por filtración al vacío y se lavó con etanol frío y una mezcla 4:1 éter de petróleo: acetato de etilo. Por último, el compuesto se secó en un horno a 60°C durante dos horas para remover cualquier rastro de disolvente. El anterior protocolo fue adaptado de los trabajos reportados Rueda (2020) y Wu y colaboradores (2012) (Rueda, 2020; J. Wu et al., 2012).

**7.2.1. 1-(4-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (3a).** Compuesto preparado a partir de la metodología general. Se utilizaron 0.138 g (1.0 mmol) de 4-aminoacetofenona **1**, 0.105 mL de benzaldehído (1.0 mmol) **2a** y 0.6 mL de solución 2.5 M de NaOH (1.5 mmol). Una vez culminada la reacción, se neutralizo con 1.1 mL de HCl (1M) hasta pH entre 6 y 7. La chalcona **3a** se obtuvo como un polvo color amarillo (0.163g, 0.73mmol, 71.8%); **Rf**: 0.63 (éter de petróleo: acetato de etilo 1:1); **pf**. 115-120°C. **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>)**: 3454 (vN-H), 3337(vN-H), 1654(vC=O), 1565(vC=C), 1335(vCAr-N), 762(vCAr-H). **UHPLC-ESI-Orbitrap-HRMS: m/z [M + H]<sup>+</sup>** calculada para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO: 224.1070; experimental: 224.1067.

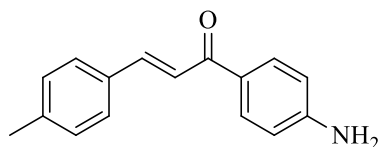
### Figura 6.

*Estructura del compuesto **3a**.*



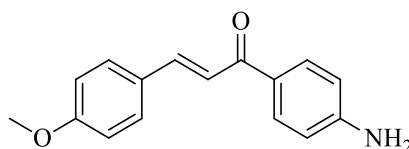
Formula Química: C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO  
Masa molar: 223.28 g/mol

**7.2.2. 1-(4-aminofenil)-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (3b).** Compuesto preparado a partir de la metodología general. Se utilizaron 0.135 g (1.0 mmol) de 4-aminoacetofenona **1**, 0.118 mL de 4-metilbenzaldehído (1.0 mmol) **2b** y 0.6 mL de solución 2.5 M de NaOH (1.5 mmol). Una vez culminada la reacción, se neutralizo con 1.2 mL de HCl (1M) hasta pH entre 6 y 7. La chalcona **3b** se obtuvo como un polvo color amarillo (0.142g, 0.6mmol, 66%); **Rf**: 0.54 (éter de petróleo: acetato de etilo 1:1); **pf**. 125°C. **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>)**: 3455 (vN-H), 3335(vN-H), 1654(vC=O), 1596(vC=C), 1334(vCAr-N), 810(vCAr-H). **UHPLC-ESI-Orbitrap-HRMS: m/z [M + H]<sup>+</sup>** calculada para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO: 238.1226; experimental: 238.1224.

**Figura 7.***Estructura del compuesto **3b**.*Formula Química: C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO

Masa molar: 237.30 g/mol

**7.2.3. 1-(4-aminofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**3c**).** Compuesto preparado a partir de la metodología general. Se utilizaron 0.137g (1.016 mmol) de 4-aminoacetofenona **1**, 0.121 mL de 4-metoxibenzaldehído (1.0 mmol) **2c** y 0.6 mL solución 2.5 M de NaOH (1.5 mmol). Una vez culminada la reacción, se neutralizo con 1.5 mL de HCl (1M) hasta que la mezcla de reacción tuvo un pH entre 6 y 7. La chalcona **3c** como un polvo color amarillo (0.170g, 0.67mmol, 67.3%); **Rf**: 0.51(éter de petróleo: acetato de etilo 1:1); **pf**. 140-145°C. **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>):** 3460 (vN-H), 3346(vN-H), 1650(vC=O), 1588(vC=C), 1249(vC<sub>Ar</sub>-N), 820(vC<sub>Ar</sub>-H). **UHPLC-ESI-Orbitrap-HRMS:** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>: 254.1176; experimental: 254.1173.

**Figura 8.***Estructura del compuesto **3c**.*Formula Química: C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>

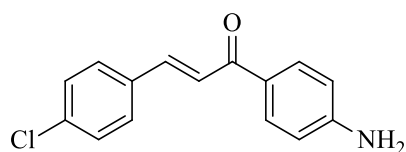
Masa molar: 253.30 g/mol

**7.2.4. 1-(4-aminofenil)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona (**3d**).** Compuesto preparado a partir de la metodología general. Se utilizaron 0.136 g (1.01 mmol) de 4-aminoacetofenona **1**, 0.143g de 4-clorobenzaldehído (1.02 mmol) **2d** y 0.6 mL solución 2.5 M de NaOH (1.5

mmol). Una vez culminada la reacción, se neutralizo con 1.1 mL de HCl (1M) hasta que la mezcla de reacción tuvo un pH entre 6 y 7. La chalcona **3d** como un polvo color amarillo (0.193g, 0.748mmol, 74.3%); **Rf**: 0.6 (éter de petróleo: acetato de etilo 1:1); **pf**. 148-155°C. **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>)**: 3456<sub>(vN-H)</sub>, 3338<sub>(vN-H)</sub>, 1652<sub>(vC=O)</sub>, 1564<sub>(vC=C)</sub>, 1330<sub>(vCAr-N)</sub>, 810<sub>(vCAr-H)</sub>. **UHPLC-ESI-Orbitrap-HRMS**: *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO: 258.0680; experimental: 258.0678.

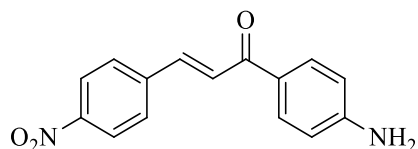
### Figura 9.

Estructura del compuesto **3d**.



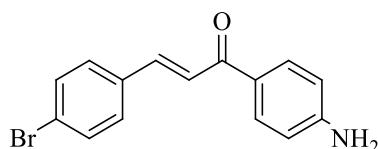
Formula Química: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO  
Masa molar: 257.72 g/mol

**7.2.5. 1-(4-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (3e)**. Compuesto preparado a partir de la metodología general. Se utilizaron 0.137 g (1.02mmol) de 4-aminoacetofenona **1**, 0.154 g de 4-nitrobenzaldehído (1.02 mmol) **2e** y 0.6 mL sln 2.5 M de NaOH (1.5 mmol). Una vez culminada la reacción, se neutralizo con 1.1 mL de HCl (1M) hasta que la mezcla de reacción tuvo un pH entre 6 y 7. La chalcona **3e** como un polvo color naranja (0.22g, 0.84mmol, 82.2%); **Rf**: 0.57 (éter de petróleo: acetato de etilo 1:1); **pf**. 215-220°C. **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>)**: 3483<sub>(vN-H)</sub>, 3383<sub>(vN-H)</sub>, 1636<sub>(vC=O)</sub>, 1589<sub>(vC=C)</sub>, 1339<sub>(vCAr-N)</sub>, 780<sub>(vCAr-H)</sub>. **UHPLC-ESI-Orbitrap-HRMS**: *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 269.0921; experimental: 269.0917.

**Figura 10.***Estructura del compuesto **3e**.*Formula Química: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Masa molar: 268.27 g/mol

**7.1.6. 1-(4-aminofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona (3f).** Compuesto preparado a partir de la metodología general. Se utilizaron 0.136g (1.01mmol) de 4-aminoacetofenona **1**, 0.188g de 4-bromobenzaldehído (1.02 mmol) **2f** y 0.6 mL de solución 2.5 M de NaOH (1.5 mmol). Una vez culminada la reacción, se neutralizo con 1.2 mL de HCl (1M) hasta que la mezcla de reacción tuvo un pH entre 6 y 7. La chalcona **3f** como un polvo color rosa pálido (0.163g, 0.55mmol, 54%); **Rf**: 0.6 (éter de petróleo: acetato de etilo 1:1); **pf**. 220-223°C. **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>):** 1653<sub>(νC=O)</sub>, 1592<sub>(νC=C)</sub>, 1328<sub>(νC<sub>Ar</sub>-N)</sub>, 819<sub>(νC<sub>Ar</sub>-H)</sub>. **UHPLC-ESI-Orbitrap-HRMS:** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrNO:302.0175; experimental: 302.0173.

**Figura 11.***Estructura del compuesto **3f**.*Formula Química: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrNO

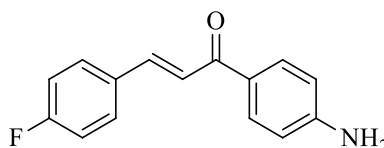
Masa molar: 302.17 g/mol

**7.1.7. 1-(4-aminofenil)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona (3g).** Compuesto preparado a partir de la metodología general. Se utilizaron 0.135 g (1.0 mmol) de 4-aminoacetofenona **1**, 0.11 mL de 4-fluorobenzaldehído (1.01 mmol) **2h** y 0.6 mL de solución 2.5 M de NaOH (1.5

mmol) Una vez culminada la reacción, se neutralizo con 1.1 mL de HCl (1M) hasta que la mezcla de reacción tuvo un pH entre 6 y 7. La chalcona **3g** como un polvo color beige (0.155g, 0.65mmol, 64.2%); **Rf**: 0.56 (éter de petróleo: acetato de etilo 1:1); **pf**. 127-135°C, **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>)**: 3483 (vN-H), 3350(vN-H), 1589(vC=C), 1336(vCAr-N), 819(vCAr-H). **UHPLC-ESI-Orbitrap-HRMS**: *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>FNO: 242.0976; experimental: 242.0973.

### Figura 12.

Estructura del compuesto **3g**.



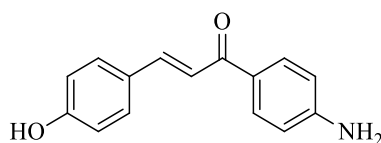
Formula Química: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>FNO

Masa molar: 241.27 g/mol

**7.1.8. 1-(4-aminofenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (3h).** Compuesto preparado a partir de la metodología general. Se utilizaron 0.138 g (1.024 mmol) de 4-aminoacetofenona **1**, 0.124 g 4-hidroxibenzaldehído (1.016 mmol) **2g** y 0.6 mL de solución 2.5 M de NaOH (1.5 mmol). Una vez culminada la reacción, se neutralizo con 1.1 mL de HCl (1M) hasta que la mezcla de reacción tuvo un pH entre 6 y 7. La chalcona **3h** como un polvo color amarillo (0.112g, 0.481mmol, 47%), **Rf**: 0.49 (éter de petróleo: acetato de etilo 1:1), **pf**. 214-220°C. **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>)**: 1673(vC=O), 1569(vC=C), 1261(vCAr-N), 827(vCAr-H).

### Figura 13.

Estructura del compuesto **3h**.



Formula Química: C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>

Masa molar: 239.27g/mol

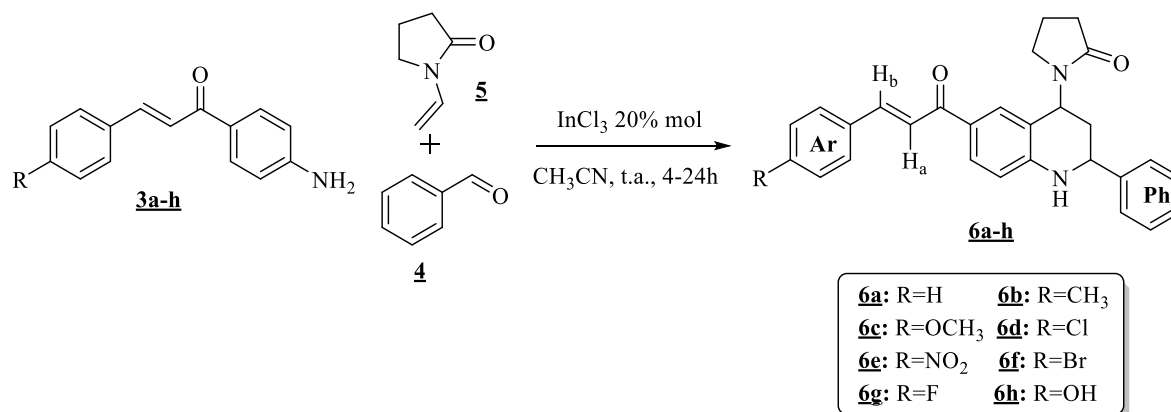
#### 7.4 Preparación de híbridos 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/chalcona, mediante la reacción de Povarov multicomponente

##### Metodología general

La preparación de los híbridos 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/chalcona, se realizó partiendo de los compuestos **3a-h**. Se disolvió cada 4-aminochalcona precursora (1 mmol) en 15 mL de acetonitrilo ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), posteriormente se añadió benzaldehído **4** (1.1 mmol) y esta mezcla de reacción se dejó en agitación constante durante 15 minutos. Luego, se agregó como catalizador tricloruro de indio ( $\text{InCl}_3$ ) (20 % mol) permaneciendo en agitación por otros 15 minutos. Por último, se adicionó *N*-1-vinil-2-pirrolidona (1.5 mmol) y la mezcla resultante se dejó a temperatura ambiente, bajo agitación constante y vigorosa entre 4 y 24 horas. La reacción fue monitoreada por cromatografía de capa fina (CCF), una vez dada por terminada la reacción se realizó una extracción líquido-líquido, donde se agregaron 100 mL de una solución de bicarbonato de sodio ( $\text{NaHCO}_3$ ) y se extrajo tres veces utilizando 50 mL de acetato de etilo. La fase orgánica fue recogida en sulfato de sodio anhidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y concentrada a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado haciendo uso de cromatografía en columna (CC), utilizando como eluyentes mezclas de éter de petróleo: acetato de etilo (2:1, 1:1), para obtener finalmente los compuestos híbridos 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/chalcona **6a-g** (Esquema 17). (Kouznetsov et al., 2006)

**Esquema 17.**

Síntesis de los híbridos 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/chalcona **6a-h**.

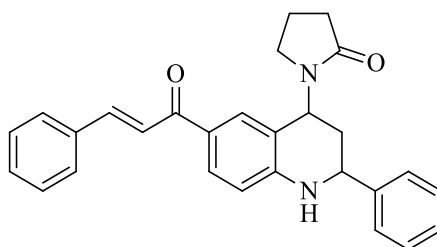


**7.2.1. (E)-1-(6-cinamoil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (6a).** Compuesto preparado a partir de la metodología general. Se utilizaron 0.12 g (0.54 mmol) de la 1-(4-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona **3a**, 0.054 mL (0.53 mmol) de benzaldehído **4**, y 0.1 mL (0.81 mmol) de *N*-1-vinil-2-pirrolidona **5**, empleando 0.024g (20% mol) de InCl<sub>3</sub>, en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. El híbrido 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-chalcona fue obtenido como un sólido amorfo de color amarillo. Finalmente, el sólido obtenido fue recristalizado en diclorometano, donde se obtuvieron cristales amarillos (0.163 g, 0.39mmol, 71.6%). **Rf:** 0.21 (éter de petróleo: acetato de etilo 1:1); **pf.** >250 °C, **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>):** 3307<sub>(vN-H)</sub>, 3055<sub>(vC<sub>Ar</sub>-H)</sub>, 2927<sub>(vC-H)</sub>, 1671<sub>(vC=O)</sub>, 1603<sub>(vC=C)</sub>, 1515<sub>(vC=C<sub>Ar</sub>)</sub>, 1426<sub>(vC-NNVP)</sub>, 1289<sub>(vC-N)</sub>. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.81 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H, **7-H**), 7.77 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, **Hb**), 7.62 (ddt, *J* = 5.1, 3.7, 1.6 Hz, 3H, **5-H**, **2-H<sub>Ar</sub>**, **6-H<sub>Ar</sub>**), 7.49 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, **Ha**), 7.42 – 7.38 (m, 3H, **3-H<sub>Ar</sub>**, **4-H<sub>Ar</sub>**, **5-H<sub>Ar</sub>**), 7.40 – 7.31 (m, 5H, **2-H<sub>Ph</sub>**, **3-H<sub>Ph</sub>**, **4-H<sub>Ph</sub>**, **5-H<sub>Ph</sub>**, **6-H<sub>Ph</sub>**), 6.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H-8**), 5.73 (dd, *J* = 11.6, 6.0 Hz, 1H, **4-H**), 4.71 (dd, *J* = 10.7, 3.5 Hz, 1H, **2-H**), 4.68 – 4.60 (m, 1H, **N-H**), 3.31 – 3.19 (m, 2H, **3'-H**), 2.63 – 2.36 (m, 2H, **5'-H**), 2.19 – 2.10 (m, 2H, **3-H**), 2.10 – 1.99 (m, 2H, **4'-H**). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 187.84 (**Ch-C**), 176.09 (**2'-C**), 149.90 (**8a-C**), 143.17 (**Hb-C**), 142.03

(1-C<sub>Ph</sub>), 135.31 (1-C<sub>Ar</sub>), 130.29 (4-C<sub>Ar</sub>), 130.13 (7-C), 129.00 (3-C<sub>Ar</sub>, 5-C<sub>Ar</sub>), 128.92 (3-C<sub>Ph</sub>, 5-C<sub>Ph</sub>), 128.38 (4-C<sub>Ph</sub>), 128.28 (2-C<sub>Ar</sub>, 6-C<sub>Ar</sub>), 128.01 (6-C), 127.96 (5-C), 126.43 (2-C<sub>Ph</sub>, 6-C<sub>Ph</sub>), 121.93 (Ha-C), 118.11 (4a-C), 113.86 (8-C), 56.18 (2-C), 48.17 (4-C), 42.34 (3'-C), 34.76 (3-C), 31.35 (5'-C), 18.39 (4'-C). UHPLC-ESI-Orbitrap-HRMS:  $m/z$   $[M + H]^+$  calculada para C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 423.2067; experimental: 423.2061.

#### Figura 14.

Estructura del compuesto **6a**.



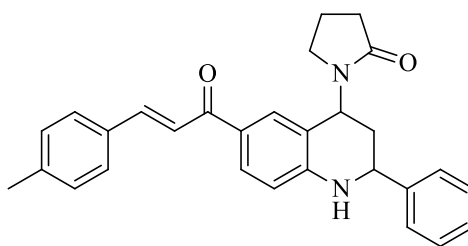
Formula Química: C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
Masa molar: 422.53 g/mol

**7.2.2. (E)-1-(2-fenil-6-(3-(4-metilfenil)acrilolil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (6b).** Compuesto preparado a partir de la metodología general. Se utilizaron 0.12g (0.51 mmol) de 1-(4-aminofenil)-3-(4-toluil) prop-2-en-1-ona **3b**, 0.051 ml (0.5 mmol) de benzaldehído **4**, y 0.081 mL (0.76mmol) de N-1-vinil-2-pirrolidona **5**, empleando 0.022g (20% mol) de InCl<sub>3</sub> durante 23 horas a temperatura ambiente. El híbrido 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-chalcona fue obtenido como un sólido amorfo de color amarillo. (0.138g, 0.32mmol, 62%). **Rf**: 0.21 (éter de petróleo: acetato de etilo 1:1); **pf**: >250°C. **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>)**: 3309<sub>(vN-H)</sub>, 3042<sub>(vC<sub>Ar</sub>-H)</sub>, 2922<sub>(vC-H)</sub>, 1672<sub>(vC=O)</sub>, 1605<sub>(vC=C)</sub>, 1513<sub>(vC=C<sub>Ar</sub>)</sub>, 1426<sub>(vC-<sub>NNVP</sub>)</sub>, 1292<sub>(vC-N)</sub>. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.80 (dt,  $J = 8.5, 2.6$  Hz, 1H, **7-H**), 7.75 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, **Ha**), 7.61 (q,  $J = 2.0$  Hz, 1H, **5-H**), 7.52 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, **2-H<sub>Ar</sub>**, **6-H<sub>Ar</sub>**), 7.45 (d,  $J = 16.3$ , 1H, **Hb**), 7.41 – 7.27 (m, 5H, **2-H<sub>Ph</sub>**, **3- H<sub>Ph</sub>**, **4- H<sub>Ph</sub>**, **5- H<sub>Ph</sub>**, **6- H<sub>Ph</sub>**), 7.21 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, **3-H<sub>Ar</sub>**, **5- H<sub>Ar</sub>**), 6.60 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, **8-H**), 5.72 (dt,  $J = 11.4, 5.7$  Hz, 1H,

**4-H**), 4.74 – 4.66 (m, 1H, **2-H**), 4.65 – 4.55 (m, 1H, **N-H**), 3.30 – 3.17 (m, 2H, **3'-H**), 2.63 – 2.41 (m, 2H, **5'-H**), 2.39 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 2.19 – 2.09 (m, 2H, **3-H**), 2.09 – 1.97 (m, 2H, **4'-H**). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 188.08 (**Ch-C**), 176.21(**2'-C**), 149.94 (**8a-C**), 143.35 (**Hb-C**), 142.17 (**1-C<sub>Ph</sub>**), 140.69 (**4-C<sub>Ar</sub>**), 132.65 (**1-C<sub>Ar</sub>**), 129.95 (**7-C**) 129.75 (**3-C<sub>Ar</sub>**, **5-C<sub>Ar</sub>**), 129.44 (**6-C**), 129.10 (**3-C<sub>Ph</sub>**, **5-C<sub>Ph</sub>**), 128.44 (**2-C<sub>Ar</sub>**, **6-C<sub>Ar</sub>**), 128.24 (**4-C<sub>Ph</sub>**), 128.01 (**5-C**), 126.53(**2-C<sub>Ph</sub>**, **6-C<sub>Ph</sub>**), 121.00 (**Ha-C**), 118.16 (**4a-C**), 113.97 (**8-C**), 56.27 (**2-C**), 48.29 (**4-C**), 42.45 (**3'-C**), 34.88 (**3-C**), 31.46 (**5'-C**), 21.62 (**CH<sub>3</sub>**), 18.49 (**4'-C**). UHPLC-ESI-Orbitrap-**HRMS**: *m/z* [*M* + *H*]<sup>+</sup> calculada para C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 437.2224; experimental: 437.2217.

### Figura 15.

Estructura del compuesto **6b**.



Formula Química: C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

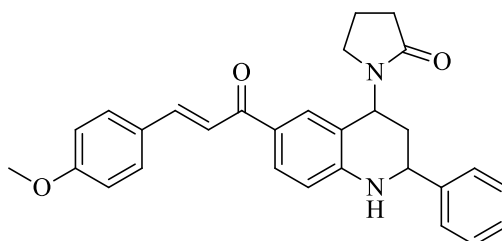
Masa molar: 436.56 g/mol

**7.2.3. (E)-1-(2-fenil-6-(3-(4-metoxifenil)acrilóil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (6c).** Compuesto preparado a partir de la metodología general. Se utilizaron 0.15g (0.59 mmol) de 1-(4-aminofenil)-3-(4-metoxifenil) prop-2-en-1-ona **3c**, 0.063 mL (0.62 mmol) de benzaldehído **4**, y 0.1 mL (0.89 mmol) de *N*-1-vinil-2-pirrolidona, empleando 0.027g (20% mol) de InCl<sub>3</sub> durante 16 horas a temperatura ambiente. El híbrido 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-chalcona fue obtenido como un sólido amorfo de color amarillo (0.22 g, 0.49mmol, 82.1%). **R<sub>f</sub>**: 0.22 (éter de petróleo: acetato de etilo 1:1); **pf.** 155-170 °C. **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>):** 3324<sub>(vN-H)</sub>, 3054<sub>(vC<sub>Ar</sub>-H)</sub>, 2924<sub>(vC-H)</sub>, 1669<sub>(vC=O)</sub>, 1600<sub>(vC=C)</sub>, 1511<sub>(vC=C<sub>Ar</sub>)</sub>, 1426<sub>(vC-NNVP)</sub>, 1291<sub>(vC-N)</sub>. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.78 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H, **7-H**), 7.71 (d,

$J = 15.5$  Hz, 1H, **Hb**), 7.61 – 7.57 (m, 1H, **5-H**), 7.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, **2-H<sub>Ar</sub>**, **6-H<sub>Ar</sub>**), 7.40 – 7.24 (m, 6H, **2-H<sub>Ph</sub>**, **3-H<sub>Ph</sub>**, **4-H<sub>Ph</sub>**, **5-H<sub>Ph</sub>**, **6-H<sub>Ph</sub>**, **Ha**), 6.90 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, **3-H<sub>Ar</sub>**, **5-H<sub>Ar</sub>**), 6.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, **8-H**), 5.68 (dd,  $J = 11.2, 6.3$  Hz, 1H, **4-H**), 4.77 (d,  $J = 23.8$  Hz, 1H, **N-H**), 4.64 (dd,  $J = 10.2, 3.9$  Hz, 1H, **2-H**), 3.82 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 3.31 – 3.12 (m, 2H, **3'-H**), 2.59 – 2.31 (m, 2H, **5'-H**), 2.14 – 2.07 (m, 2H, **3-H**), 2.08 – 1.93 (m, 1H, **4'-H**). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 187.77 (**Ch-C**), 176.02 (**2'-C**), 161.16 (**4-C<sub>Ar</sub>**), 149.52 (**8a-C**), 142.89 (**7-C**), 141.86 (**1-C<sub>Ph</sub>**), 130.24 (**Hb-C**), 129.82 (**2-C<sub>Ar</sub>**, **6-C<sub>Ar</sub>**), 129.59 (**6-C**), 128.79 (**3-C<sub>Ph</sub>**, **5-C<sub>Ph</sub>**), 128.17 (**5-C**), 127.80 (**1-C<sub>Ar</sub>**), 127.68 (**4-C<sub>Ph</sub>**), 126.23 (**2-C<sub>Ph</sub>**, **6-C<sub>Ph</sub>**), 119.33 (**Ha-C**), 117.80 (**4a-C**), 114.17 (**3-C<sub>Ar</sub>**, **5-C<sub>Ar</sub>**), 113.67 (**8-C**), 55.96 (**2-C**), 55.22 (**OCH<sub>3</sub>-C**), 48.00 (**4-C**), 42.18 (**3'-C**), 34.58 (**3-C**), 31.17 (**5'-C**), 18.18 (**4'-C**). UHPLC-ESI-Orbitrap-HRMS:  $m/z$  [ $M + H$ ]<sup>+</sup> calculada para C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 453.2173; experimental: 453.2165.

### Figura 16.

Estructura del compuesto **6c**.



Formula Química: C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

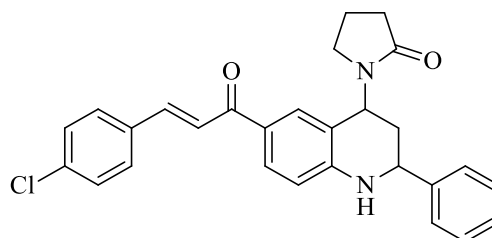
Masa molar: 452.55 g/mol

**7.2.4. (E)-1-(2-fenil-6-(3-(4-clorofenil)acrilolil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (6d).** Compuesto preparado a partir de la metodología general. Se utilizaron 0.1g (0.38 mmol) de 1-(4-aminofenil)-3-(4-clorofenil) prop-2-en-1-ona **3d**, 0.039 mL (0.38 mmol) de benzaldehído **4**, y 0.075 mL (0.58 mmol) de *N*-1-vinil-2-pirrolidona, empleando 0.021g (20% mol) de InCl<sub>3</sub> durante 22 horas a temperatura ambiente. El híbrido 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-chalcona fue obtenido como un sólido amorfo de color amarillo.

Finalmente, dicho sólido fue recristalizado en diclorometano, en donde se obtuvieron cristales cúbicos color amarillo (0.131 g, 0.29mmol, 76%). **Rf**: 0.2 (éter de petróleo: acetato de etilo 1:1); **pf**. 130°C. **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>)**: 3302<sub>(vN-H)</sub>, 3162<sub>(vC<sub>Ar</sub>-H)</sub>, 2925<sub>(vC-H)</sub>, 1731<sub>(vC=ONVP)</sub>, 1669<sub>(vC=O)</sub>, 1597<sub>(vC=C)</sub>, 1513<sub>(vC=C<sub>Ar</sub>)</sub>, 1423<sub>(vC-NNVP)</sub>, 1271<sub>(vC-N)</sub>. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.81 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H, **7-H**), 7.71 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, **Hb**), 7.62 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, **5-H**), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, **3-H<sub>Ar</sub>**, **5-H<sub>Ar</sub>**), 7.46 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, **Ha**), 7.43 – 7.31 (m, 7H, **2-H<sub>Ph</sub>**, **3-H<sub>Ph</sub>**, **4-H<sub>Ph</sub>**, **5-H<sub>Ph</sub>**, **6-H<sub>Ph</sub>**, **2-H<sub>Ar</sub>**, **6-H<sub>Ar</sub>**), 6.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **8-H**), 5.73 (dd, *J* = 11.6, 5.9 Hz, 1H, 4-H), 4.72 (dd, *J* = 10.8, 3.3 Hz, 1H, **2-H**), 3.31 – 3.18 (m, 2H, **3'-H**), 2.53 – 2.42 (m, 2H, **5'-H**), 2.21 – 2.11 (m, 2H, **3-H**), 2.11 – 1.99 (m, 2H, **4'-H**). **NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 187.51 (**Ch-C**), 176.15 (**2'-C**), 149.96 (**8a-C**), 141.95 (**1-C<sub>Ph</sub>**), 141.72 (**1-C<sub>Ar</sub>**), 135.97 (**Hb-C**), 133.79 (**4-C<sub>Ar</sub>**), 129.93 (**7-C**), 129.45 (**2-C<sub>Ar</sub>**, **6a-C<sub>Ar</sub>**), 129.19 (**3-C<sub>Ar</sub>**, **5-C<sub>Ar</sub>**), 129.04 (**3-C<sub>Ph</sub>**, **5-C<sub>Ph</sub>**), 128.43 (**6-C**), 127.97 (**5-C**), 127.86 (**4-C<sub>Ph</sub>**), 126.43 (**2-C<sub>Ph</sub>**, **6-C<sub>Ph</sub>**), 122.31 (**Ha-C**), 118.17 (**4a-C**), 113.85 (**8-C**), 56.19 (**2-C**), 48.14 (**4-C**), 42.35 (**3'-C**), 34.73 (**3-C**), 31.36 (**5'-C**), 18.40(**4'-C**). **UHPLC-ESI-Orbitrap-HRMS**: *m/z* [*M* + *H*]<sup>+</sup> calculada para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 457.1677; experimental: 457.1674.

### Figura 17.

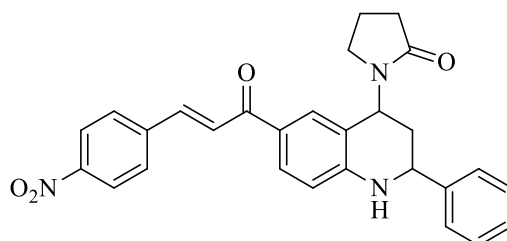
Estructura del compuesto **6d**.



Formula Química: C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Masa molar: 456.97 g/mol

**7.2.5. (E)-1-(2-fenil-6-(3-(4-nitrofenil)acrilol)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (6e).** Compuesto preparado a partir de la metodología general. Se utilizaron 0.11g (0.37 mmol) de 1-(4-aminofenil)-3-(4-nitrofenil) prop-2-en-1-ona **3e**, 0.040 ml (0.39 mmol) de benzaldehído **4**, y 0.06 mL (0.56 mmol) de *N*-1-vinil-2-pirrolidona, empleando 0.03g (20% mol) de InCl<sub>3</sub> durante 23 horas a temperatura ambiente. El híbrido 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-chalcona fue obtenido como un sólido amorfo de color naranja. Finalmente, dicho sólido se recrystalizó en diclorometano, en donde se obtuvieron cristales naranjas (0.127 g, 0.27mmol, 73.1%). **Rf**: 0.18 (éter de petróleo: acetato de etilo 1:1); **pf**: >250°C. **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>)**: 3348<sub>(vN-H)</sub>, 3034<sub>(vC<sub>Ar</sub>-H)</sub>, 2920<sub>(vC-H)</sub>, 1649<sub>(vC=O)</sub>, 1610<sub>(vC=C)</sub>, 1513<sub>(vC=C<sub>Ar</sub>)</sub>, 1432<sub>(vC-NNVP)</sub>, 1285<sub>(vC-N)</sub>. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ( δ ppm): δ 8.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, **3-H<sub>Ar</sub>**, **5-H<sub>Ar</sub>**), 7.81 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H, **7-H**), 7.79-7.73 (m, 3H, **H<sub>b</sub>**, **2-H<sub>Ar</sub>**, **6-H<sub>Ar</sub>**), 7.63 (dd, *J* = 2.0, 1.3 Hz, 1H, **5-H**), 7.59 (q, *J* = 15.7 Hz, 1H, **H<sub>a</sub>**), 7.46 – 7.30 (m, 4H, **2-H<sub>Ph</sub>**, **3-H<sub>Ph</sub>**, **4-H<sub>Ph</sub>**, **5-H<sub>Ph</sub>**, **6-H<sub>Ph</sub>**), 7.38-7.31 (m, 1H, **4-H<sub>Ph</sub>**), 6.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **8-H**), 5.72 (dt, 11.6, 6.0 Hz, 1H, **4-H**), 4.73 (dd, *J* = 10.7, 3.5 Hz, 1H, **2-H**), 3.32-3.19 (m, 2H, **3'-H**), 2.64 – 2.43 (m, 2H, **5'-H**), 2.20 – 2.11 (m, 2H, **3-H**), 2.10 – 2.00 (m, 2H, **4'-H**). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 187.21 (**Ch-C**), 176.55 (**2'-C**), 150.72 (**8a-C**), 148.76 (**4-C<sub>Ar</sub>**), 142.25 (**1-C<sub>Ph</sub>**), 142.03 (**1-C<sub>Ar</sub>**), 140.37 (**H<sub>b</sub>-C**), 130.53 (**7-C**), 129.50 (**3-C<sub>Ph</sub>**, **5-C<sub>Ph</sub>**), 129.19 (**2-C<sub>Ar</sub>**, **6-C<sub>Ar</sub>**), 128.92 (**4-C<sub>Ph</sub>**), 128.50 (**5-C**), 127.82 (**6-C**), 126.85 (**2-C<sub>Ph</sub>**, **6-C<sub>Ph</sub>**), 126.25 (**H<sub>a</sub>-C**), 124.64 (**3-C<sub>Ar</sub>**, **5-C<sub>Ar</sub>**), 118.84 (**4a-C**), 114.28 (**8-C**), 56.64 (**2-C**), 48.55 (**4-C**), 42.78 (**3'-C**), 35.09 (**3-C**), 31.77 (**5'-C**), 18.86 (**4'-C**). **UHPLC-ESI-Orbitrap-HRMS**: *m/z* [*M* + *H*]<sup>+</sup> calculada para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 468.1918; experimental: 468.1912.

**Figura 18.**Estructura del compuesto **6e**.Formula Química: C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

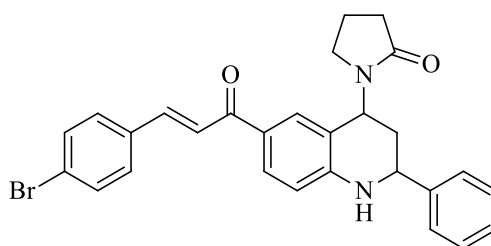
Masa molar: 467.53g/mol

**7.2.6. (E)-1-(2-fenil-6-(3-(4-bromofenil)acrilol)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (6f).** Compuesto preparado a partir de la metodología general. Se utilizaron 0.15g (0.5 mmol) de 1-(4-aminofenil)-3-(4-bromofenil) prop-2-en-1-ona **3f**, 0.06 mL (0.59 mmol) de benzaldehído **4**, y 0.08 mL (0.75 mmol) de *N*-1-vinil-2-pirrolidona, empleando 0.022g (20% mol) de InCl<sub>3</sub> durante 23 horas a temperatura ambiente. El híbrido 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-chalcona fue obtenido como un sólido amorfo de color amarillo. (0.19 g, 0.38mmol, 76%). **Rf**: 0.17 (éter de petróleo: acetato de etilo 1:1); **pf**. >250 °C. **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>)**: 3310<sub>(vN-H)</sub>, 3058<sub>(vC<sub>Ar</sub>-H)</sub>, 2925<sub>(vC-H)</sub>, 1733<sub>(vC=ONVP)</sub>, 1670<sub>(vC=O)</sub>, 1606<sub>(vC=C)</sub>, 1513<sub>(vC=C<sub>Ar</sub>)</sub>, 1426<sub>(vC-<sub>NNVP</sub>)</sub>, 1292<sub>(vC-N)</sub>. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.79 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H, **7-H**), 7.68 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, **H<sub>b</sub>**), 7.60 (dd, *J* = 2.2, 1.2 Hz, 1H, **5-H**), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, **3-H<sub>Ar</sub>**, **5-H<sub>Ar</sub>**), 7.50 – 7.44 (m, 3H, **H<sub>a</sub>**, **2-H<sub>Ar</sub>**, **6-H<sub>Ar</sub>**), 7.42 – 7.29 (m, 5H, **2-H<sub>Ph</sub>**, **3-H<sub>Ph</sub>**, **4-H<sub>Ph</sub>**, **5-H<sub>Ph</sub>**, **6-H<sub>Ph</sub>**), 6.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **8-H**), 5.71 (dt, *J* = 12.0, 5.9 Hz, 1H, **4-H**), 4.70 (dd, *J* = 10.8, 3.5 Hz, 1H, **2-H**), 4.67 – 4.59 (m, 1H, **N-H**), 3.30 – 3.18 (m, 2H, **3'-H**), 2.63 – 2.36 (m, 2H, **5'-H**), 2.19 – 2.10 (m, 2H, **3-H**), 2.10 – 2.00 (m, 2H, **4'-H**). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 187.48 (**Ch-C**), 176.15 (**2'-C**), 150.01 (**8a-C**), 141.95 (**1-C<sub>Ph</sub>**), 141.73 (**1-C<sub>Ar</sub>**), 134.23 (**Hb-C**), 132.14 (**3-C<sub>Ar</sub>**, **5-C<sub>Ar</sub>**), 131.44 (**7-C**), 129.94 (**6-C**), 129.66 (**2-C<sub>Ar</sub>**, **6-C<sub>Ar</sub>**), 129.02 (**3-C<sub>Ph</sub>**, **5-C<sub>Ph</sub>**), 128.41 (**4-C<sub>Ph</sub>**), 127.95 (**5-C**), 126.42 (**2-C<sub>Ph</sub>**, **6-C<sub>Ph</sub>**), 124.30 (**4-**

$C_{Ar}$ ), 122.44 (**Ha-C**), 118.16 (**4a-C**), 113.85 (**8-C**), 56.17 (**2-C**), 48.15 (**4-C**), 42.35 (**3'-C**), 34.72 (**3-C**), 31.35 (**5'-C**), 18.40 (**4'-C**). **UHPLC-ESI-Orbitrap-HRMS**:  $m/z$   $[M + H]^+$  calculada para  $C_{28}H_{25}BrN_2O_2$ : 501.1172; experimental: 501.1165.

### Figura 19.

Estructura del compuesto **6f**.



Formula Química:  $C_{28}H_{25}BrN_2O_2$

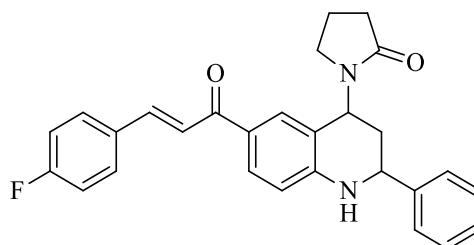
Masa molar: 501.42g/mol

**7.2.7. (E)-1-(2-fenil-6-(3-(4-fluorofenil)acrilol)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (6g).** Compuesto preparado a partir de la metodología general. Se utilizaron 0.13g (0.54 mmol) de 1-(4-aminofenil)-3-(4-fluorofenil) prop-2-en-1-ona **3g**, 0.057 mL (0.56 mmol) de benzaldehído **4**, y 0.087 mL (0.81 mmol) de *N*-1-vinil-2-pirrolidona, empleando 0.024g (20% mol) de  $InCl_3$  durante 20 horas a temperatura ambiente. El híbrido 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-chalcona fue obtenido como un sólido amorfo de color amarillo (0.159 g, 0.36mmol, 67%). **Rf**: 0.17 (éter de petróleo: acetato de etilo 1:1); **pf**.>250°C. **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>)**: 3303(<sub>vN-H</sub>), 3050(<sub>vC<sub>Ar</sub>-H</sub>), 2959(<sub>vC-H</sub>), 1732(<sub>vC=ONVP</sub>), 1671(<sub>vC=O</sub>), 1606(<sub>vC=C</sub>), 1509(<sub>vC=C<sub>Ar</sub></sub>), 1423(<sub>vC-NNVP</sub>), 1287(<sub>vC-N</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.80 (dd,  $J = 8.5$ , 2.0 Hz, 1H, **7-H**), 7.73 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H, **Hb**), 7.65 – 7.58 (m, 3H, **5-H**, **2-H<sub>Ar</sub>**, **6-H<sub>Ar</sub>**), 7.45 – 7.34 (m, 6H, **2-H<sub>Ph</sub>**, **3-H<sub>Ph</sub>**, **4-H<sub>Ph</sub>**, **5-H<sub>Ph</sub>**, **6-H<sub>Ph</sub>**, **Ha**), 7.15 – 7.05 (m, 2H, **3-H<sub>Ar</sub>**, **5-H<sub>Ar</sub>**), 6.60 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, **8-H**), 5.73 (dd,  $J = 11.7$ , 6.0 Hz, 1H, **4-H**), 4.72 (dd,  $J = 10.8$ , 3.4 Hz, 1H, **2-H**), 4.61 (s, 1H, **N-H**), 3.32 – 3.18 (m, 2H, **3'-H**), 2.65 – 2.38 (m, 2H, **5'-H**), 2.20 – 2.11 (m, 2H, **3-H**), 2.10 – 2.02 (m, 2H, **4'-H**). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 188.06 (**Ch**-

C), 176.63 (**2'**-C), 164.28 (d,  $J = 251.1$  Hz, **4**-C<sub>Ar</sub>), 150.35 (**8a**-C), 142.43 (**Hb**-C), 142.32 (**1**-C<sub>Ph</sub>), 131.99 (d,  $J = 3.4$  Hz, **1**-C<sub>Ar</sub>), 130.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, **2**-C<sub>Ar</sub>, **6**-C<sub>Ar</sub>), 130.31 (**7**-C), 129.46 (**3**-C<sub>Ph</sub>, **5**-C<sub>Ph</sub>), 128.85 (**5**-C), 128.40 (**6**-C, **4**-C<sub>Ph</sub>), 126.86 (**2**-C<sub>Ph</sub>, **6**-C<sub>Ph</sub>), 122.07 (d,  $J = 2.5$  Hz, **Ha**-C), 118.61 (**4a**-C), 116.49 (d,  $J = 22.0$  Hz, **3**-C<sub>Ar</sub>, **5**-C<sub>Ar</sub>), 114.29 (**8**-C), 56.64 (**2**-C), 48.60 (**4**-C), 42.78 (**3'**-C), 35.19 (**3**-C), 31.79 (**5'**-C), 18.84 (**4'**-C). **UHPLC-ESI-Orbitrap-HRMS**:  $m/z$  [ $M + H$ ]<sup>+</sup> calculada para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 441.1973; experimental: 441.1968.

### Figura 20.

Estructura del compuesto **6g**.



Formula Química: C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
Masa molar: 440.52g/mol

## 8. Resultados y Discusión

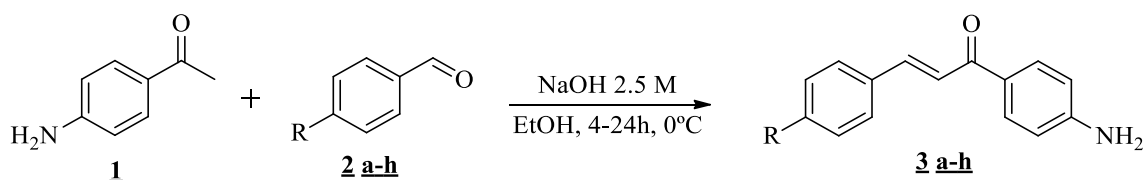
Con el objeto de dar cumplimiento al objetivo general planteado en esta investigación, con desarrollo experimental de este trabajo, se determinó la factibilidad de la ruta sintética representada en el Esquema 1. Se encontró, que dicha ruta sintética permite acceder con gran rapidez y eficiencia a los compuestos derivados de (*E*)-1-(2-fenil-6-(3-fenilacrilóil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6a-g**, permitiendo a su vez, demostrar que los compuestos (*E*)-1-(4-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona **3a-g** son intermediarios apropiados para llevar a cabo su síntesis. En los siguientes apartados, se llevará a cabo el análisis y discusión de los resultados obtenidos en la totalidad de las etapas de la síntesis de este proyecto.

### 8.1 Obtención de las aminochalconas (*E*)-1-(4-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona **3a-h**

Las 4-aminochalconas **3a-h** fueron obtenidas por medio de la reacción de Claisen-Schmidt, al implementar cantidades equimolares de la 4-aminoacetofenona **1** y una serie de benzaldehídos *p*-sustituídos **2a-h**, los cuales fueron seleccionados debido a la naturaleza electrónica del grupo sustituyente (Esquema 18) (Rueda, 2020; J. Wu et al., 2012). Las reacciones fueron mediadas hidróxido de sodio y tuvieron una duración entre 20 y 24 horas. Los rendimientos de reacción oscilaron entre 47% y el 82.2%. Vale la pena resaltar que el rendimiento de reacción se incrementa con la presencia de grupos fuertemente electroaceptores (NO<sub>2</sub>, 82%). Los compuestos fueron obtenidos como sólidos estables, con puntos de fusión que oscilaron entre 115 y 224 °C.

#### Esquema 18.

Esquema general de la reacción de Claisen-Schmidt para la síntesis del grupo 4-aminochalconas **3a-h**.



Para la caracterización estructural de los compuestos **3a-h** se utilizaron técnicas como espectroscopia infrarroja (IR) y espectrometría de masas. Es importante mencionar, que no se obtuvieron espectros de resonancia magnética nuclear (<sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN) debido a que estos compuestos ya se encuentran ampliamente reportados en la literatura (Patel et al., 2022).

El análisis de espectroscopia infrarroja (IR) se utilizó para la identificación de las bandas de absorción características de los grupos funcionales presentes en la estructura de los compuestos **3a-h**. (Tabla 1), en donde en la región entre 3400 y 3300 cm<sup>-1</sup>, se aprecian las señales pertenecientes a los estiramiento simétricos y asimétricos del enlace N-H, característico

de las aminas primarias. Una de las señales más importantes para la confirmación de la formación de dichos compuestos, fueron las bandas de absorción ubicadas en la región de 1680-1630  $\text{cm}^{-1}$ , al igual que las presentes en la región de 1600-1560  $\text{cm}^{-1}$ , características de la tensión del enlace C=O del grupo carbonilo y el estiramiento del enlace C=C, respectivamente. Por último, se pueden observar las señales correspondientes a la tensión del enlace C<sub>Ar</sub>-N y C<sub>Ar</sub>-H (característica de un benceno di sustituido en posición *para*) en la región de 1340-1260  $\text{cm}^{-1}$  y 830-760  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente.

**Tabla 1.**

*Rendimientos y principales bandas de absorción en los espectros IR de los (E)-1-(4-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona **3a-h**.*

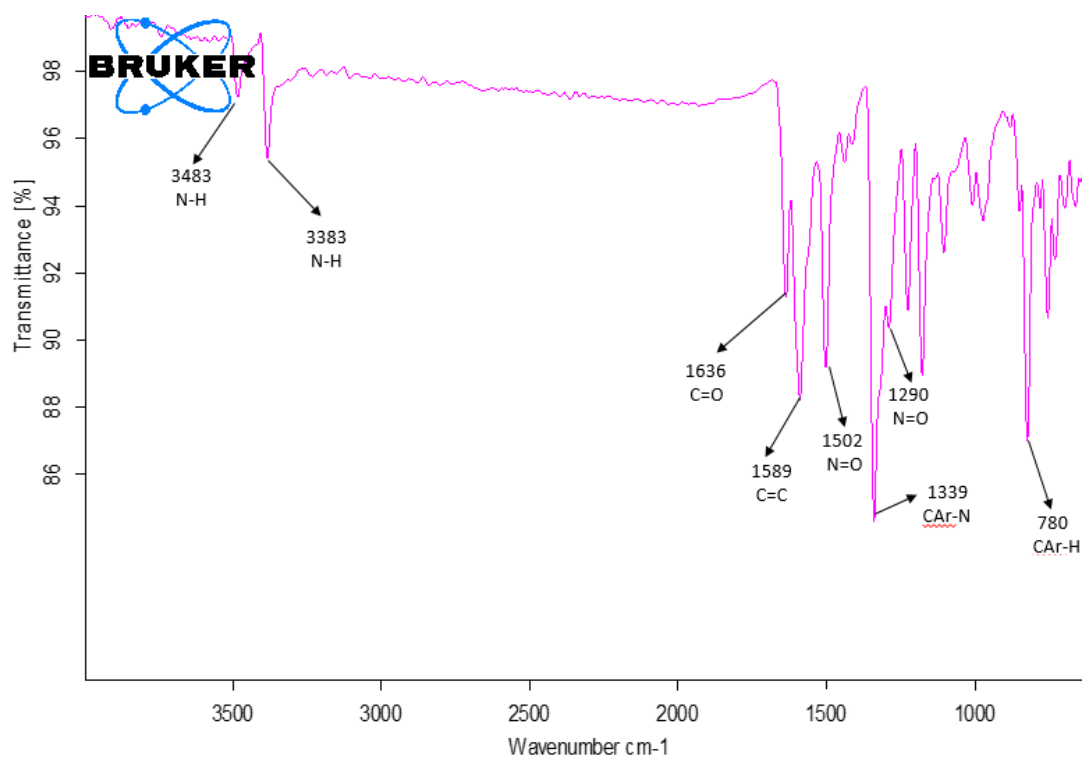
Comp	R-	p.f. (°C) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>	Bandas de absorción en el espectro IR ( $\text{cm}^{-1}$ )					
				Tensión (v)					
				N-H	C=O	C=C	C <sub>Ar</sub> -N	C <sub>Ar</sub> -H	
<b>a</b>	H	115-120	71.8	3454	3337	1654	1594	1335	762
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	125	66	3455	3335	1654	1596	1334	810
<b>c</b>	OCH <sub>3</sub>	140-145	67.3	3460	3346	1650	1588	1249	820
<b>d</b>	Cl	148-155	74.3	3456	3338	1652	1564	1330	819
<b>e</b>	NO <sub>2</sub>	215-220	82.2	3483	3383	1636	1589	1339	780
<b>f</b>	Br	220-223	54	-	-	1653	1592	1328	819
<b>g</b>	F	127-135	64.2	-	-	1673	1569	1261	827
<b>h</b>	OH	214-220	47	3483	3350	-	1589	1336	819

<sup>a</sup> Puntos de fusión no corregidos. <sup>b</sup> Rendimientos de reacción calculados después de purificación.

A manera de ejemplo, se describe el espectro IR del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-nitrofenil) prop-2-en-1-ona **3e**, cuyo espectro se muestra en la Figura 21. En este, se pueden observar las bandas de absorción del estiramiento simétrico y asimétrico del enlace N-H en 3483 y 3383  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. También se pueden observar las señales pertenecientes a la tensión del enlace C=O y C=C en 1636 y 1589  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Así mismo, se evidencia las bandas pertenecientes a la tensión del enlace C<sub>Ar</sub>-N en 1330  $\text{cm}^{-1}$  y C<sub>Ar</sub>-H (característica de un benceno di sustituido en posición *para* en 780  $\text{cm}^{-1}$ ). Por último, se pueden evidenciar dos señales adicionales correspondientes a los estiramientos simétricos y asimétricos del enlace N-O del grupo nitro, las cuales se caracterizan por ser bandas agudas de alta intensidad y, se encuentran ubicadas en 1502  $\text{cm}^{-1}$  y 1290  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente.

**Figura 21.**

*Espectro infrarrojo del 1-(4-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona **3e**.*



La fórmula molecular condensada del compuesto **3e**, junto con su masa exacta más protón expresadas como la relación masa/carga ( $m/z$ ), se determinaron por medio de espectrometría de masas de alta resolución, por medio de la técnica **UHPLC-ESI-Orbitrap-HRMS**. Se observó una relación entre las masas obtenidas experimentalmente con las masas teóricas, lo que corrobora la síntesis inequívoca de las chalconas de interés (Anexo 31-44).

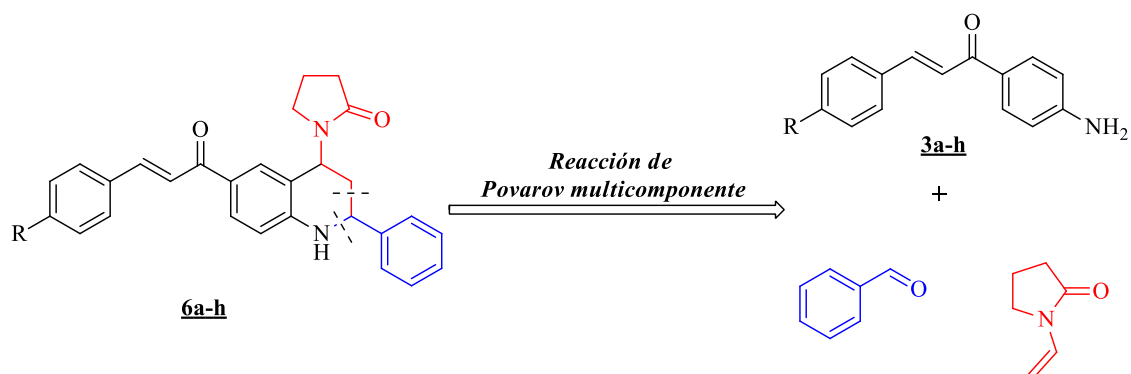
## 8.2 Síntesis de los nuevos híbridos 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/chalcona **6a-g**

En los últimos años, se han llevado a cabo múltiples investigaciones, las cuales han conducido a hallazgos importantes que han constatado la viabilidad y eficiencia de la reacción de Povarov multicomponente hacia la síntesis de núcleos tetrahidroquinolínicos (Ferreira de Paiva et al., 2022).

Por lo anteriormente mencionado, se consideró idónea la propuesta de realización de la síntesis de una serie de compuestos híbridos (*E*)-1-(2-fenil-6-(3-fenilacriloil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6a-h**, por medio de la reacción de Povarov multicomponente, utilizando los compuestos (*E*)-1-(4-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona **3a-h** como precursores. El Esquema 19 muestra el análisis retro sintético de la ruta propuesta.

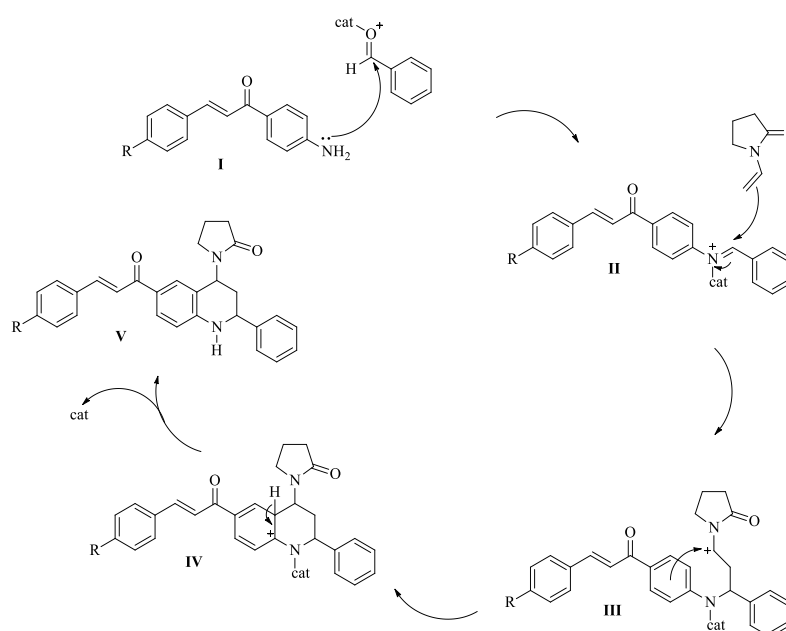
### Esquema 19.

*Esquema retrosintético perteneciente a la reacción de Povarov multicomponente.*



De acuerdo con la literatura y la experiencia acumulada en el grupo de investigación CODEIM, el mecanismo por medio del cual es posible acceder a los respectivos híbridos moleculares y en particular a la formación del núcleo tetrahidroquinolínico comienza por el ataque nucleofílico del átomo de nitrógeno presente en las 4-aminochalconas (**I**), hacia el grupo carbonílico altamente electrofílico presente en el benzaldehído, el cual a su vez fue previamente activado por el catalizador ácido, lo que conlleva a la formación del correspondiente ion iminio (**II**). Gracias a la polarización del doble enlace C=N, dicho intermedio sufre un ataque nucleofílico en el carbono imínico por la especie nucleófila *N*-1-vinil-2-pirrolidona, dando paso a la formación del carbocatión (**III**). Posteriormente, se lleva a cabo un cierre de anillo producto de una reacción sustitución electrofílica aromática intramolecular (Friedel-Crafts), permitiendo la formación del intermedio **IV**. Por último, ocurre una transferencia 1,3 de protón, y posterior liberación del catalizador, dando como resultado la formación de los respectivos híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/chalcona (**V**) (Esquema 20).

**Esquema 20.** Mecanismo sintético propuesto para acceder a los núcleos (*E*)-1-(2-fenil-6-(3-fenilacrilóil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6a-h**.



Una primera aproximación a la síntesis de los híbridos 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-chalcona (vía la reacción de Povarov) consistió en establecer un catalizador ácido que permitiera obtener dichos compuestos bajo condiciones suaves de reacción y a temperatura ambiente. Fueron evaluados tres diferentes ácidos, incluyendo dos ácidos de Brønsted (*p*-TsOH y TFA) y un ácido de Lewis (InCl<sub>3</sub>) (Rodríguez et al., 2016). De acuerdo con los resultados, el catalizador seleccionado fue el tricloruro de indio en una cantidad de 20% mol, ya que cuando se emplearon los ácidos de Brønsted en la reacción, la conversión a la respectiva tetrahidroquinolina fue muy baja. Una vez establecidas las mejores condiciones de reacción se procedió a la síntesis de todos los híbridos **6a-g**. Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, utilizando acetonitrilo como disolvente. El tiempo de reacción varió en un intervalo de 4 a 24 y los rendimientos de reacción, después de purificar los compuestos, osciló entre el 62 y el 82 %. Todos los híbridos 1,2,3,4 tetrahidroquinolina-chalcona fueron obtenidos como sólidos estables de color amarillo, con excepción del compuesto **6e**, el cual presentó color naranja intenso. Vale la pena resaltar, que estos compuestos fueron obtenidos como mezclas diastereoméricas, lo cual fue evidenciado en los espectros de <sup>1</sup>H-RMN. En la Tabla 2, se muestran los rendimientos y tiempos de reacción, propiedades físicas y relaciones diastereoméricas de los compuestos **6a-g**, sintetizados. Cabe resaltar, que los rendimientos de reacción obtenidos para los híbridos **6a-g** presentan un patrón específico relacionado con la polaridad o electronegatividad de los grupos sustituyentes. En el caso de los halógenos este comportamiento posiblemente sea debido a que dichos átomos atraen densidad electrónica vía sigma y este efecto desactiva el anillo aromático, en menor grado cuando el sustituyente es el menos electronegativo, desfavoreciendo un posible ataque nucleofílico y, por tanto, la reacción de ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts, ya que (Tejería et al., 2019). Por otra parte, el cierre de anillo vía ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts se favorece, al implementar grupos activantes como es en el caso de los grupos sustituyentes metilo y metoxilo, los cuales

gracias a su mayor aporte a la densidad electrónica del anillo aromático consecuencia del efecto donador de dichos grupos, facilitando la formación del núcleo tetrahydroquinolínico (Bernal et al., 2020). Sin embargo, al implementar el derivado que contiene el grupo nitro **3e**, se obtuvo el compuesto **6e** con rendimientos cercanos al compuesto **6d**, pese a ser el grupo nitro un desactivante fuerte.

**Tabla 2.**

*Rendimientos y propiedades físicas de los compuestos híbridos sintetizados **6a-h**.*

Comp.	R	Tiempo de reacción (h)	Estado	p. f. (°C) <sup>a</sup>	r.d <sup>b</sup>	Rend. (%) <sup>c</sup>
<b>6a</b>	H	16	Cristal cúbico amarillo	>250	83:17	72
<b>6b</b>	CH <sub>3</sub>	23	Polvo amarillo	>250	86:14	62
<b>6c</b>	OCH <sub>3</sub>	16	Polvo amarillo	155-170	91:9	82
<b>6d</b>	Cl	22	Cristal cúbico amarillo	130	93:7	76
<b>6e</b>	NO <sub>2</sub>	23	Cristal cúbico naranja	>250	100:0	73
<b>6f</b>	Br	23	Polvo amarillo	>250	71:29	76
<b>6g</b>	F	20	Polvo amarillo	>250	87:13	67
<b>6h</b>	OH <sup>d</sup>	ND	ND	ND	ND	ND

<sup>a</sup> Puntos de fusión no corregidos. <sup>b</sup> relación diastereomérica medida por medio de <sup>1</sup>H-RMN. <sup>c</sup>Rendimientos de reacción calculados después de purificación. <sup>d</sup> En este caso el híbrido no fue aislado. ND= No determinado.

En el caso del compuesto híbrido **6h**, una vez terminada la reacción se observó que el producto, luego de ser debidamente caracterizado no resultó ser el híbrido de interés. Por lo que se descartó su síntesis mediante la ruta sintética propuesta. Lo que se encontró fue que, una vez formado el núcleo tetrahydroquinolínico, dicho compuesto, al estar unido a un anillo

aromático fuertemente activado por un grupo hidroxilo OH, sufre una ruptura del sistema carbonílico  $\alpha, \beta$ -insaturado, por medio de una regresión de la reacción de Claisen-Schmidt (Juki et al., 2012; Perrin & Chang, 2016). Por lo tanto, se obtuvo el correspondiente núcleo tetrahydroquinolínico 6-acetil-2-fenil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina cuyos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN se pueden apreciar en los Anexos 28 y 29. Como una alternativa sintética a la síntesis del híbrido **6h**, se procedió a utilizar la ruta sintética donde inicialmente se obtiene la THQ precursora vía la reacción de Povarov y posterior formación de la chalcona a través de la reacción de Claisen-Schmidt. En esta oportunidad, se observó un nulo progreso de la reacción obteniendo como resultado nuevamente la tetrahydroquinolina precursora.

La caracterización estructural de los compuestos **6a-g** se llevó a cabo mediante el uso de técnicas instrumentales como espectroscopia infrarroja, espectrometría de masas, DRX de monocristal y resonancia magnética nuclear monodimensional ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT-135) y bidimensional (HCOSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$  $^{13}\text{C}$ -HSQC).

Los datos obtenidos con ayuda de la espectroscopia infrarroja, indican la presencia de una señal en la región de  $3350\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ , perteneciente al estiramiento simétrico del enlace N-H de una amina secundaria, esto indica la posible ciclación exitosa y obtención del núcleo tetrahydroquinolínico. También, se muestran las bandas de absorción asociadas a la tensión de los correspondientes C-H alifáticos y aromáticos ( $3160\text{-}2750\text{ cm}^{-1}$ ), bandas de absorción correspondientes al estiramiento del enlace C=O de los grupos carbonilos pertenecientes a la chalcona y *N*-1-vinil-2-pirrolidona, al igual que la señal asociada al estiramiento del enlace C=C, perteneciente al sistema carbonílico  $\alpha, \beta$ -insaturado de la chalcona ( $1610\text{-}1590\text{ cm}^{-1}$ ). Por último, se evidenciaron las señales correspondientes a la tensión del enlace C=C aromático ( $1500\text{-}1515\text{ cm}^{-1}$ ), así mismo las bandas de absorción asociadas al estiramiento del enlace C-N

aromático ( $1360-1250\text{ cm}^{-1}$ ) y C-N alifático perteneciente al núcleo tetrahydroquinolínico. En la Tabla 3, se consignan las bandas de absorción de los compuestos **6a-g**. En la Figura 22, donde se muestra como referencia el espectro IR del compuesto **6e**.

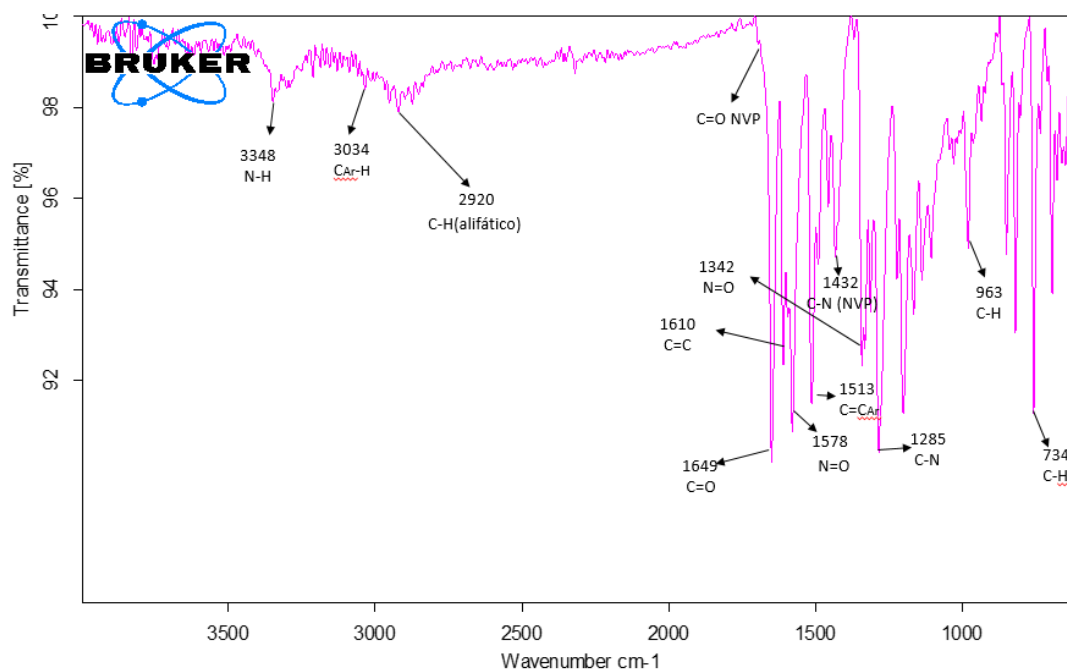
**Tabla 3.**

*Bandas de absorción representativas de los compuestos **6a-g**.*

Com	R	Bandas de absorción en el espectro IR (cm-1) / Tensión ( $\nu$ )								
		N-H	C <sub>Ar</sub> H	C-H	C=O <sub>NVP</sub>	C=O	C=C	C=C <sub>Ar</sub>	C-N <sub>NVP</sub>	C-N
.							C			
<b>a</b>	H	3307	3055	2927	-	1671	1603	1515	1426	1289
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	3309	3042	2922	-	1672	1605	1513	1426	1292
<b>c</b>	OCH <sub>3</sub>	3324	3054	2924	-	1669	1600	1511	1426	1291
<b>d</b>	Cl	3302	3162	2925	1731	1669	1597	1513	1423	1271
<b>e</b>	NO <sub>2</sub>	3348	3034	2920	-	1649	1610	1513	1432	1285
<b>f</b>	Br	3310	3058	2925	1733	1670	1606	1513	1426	1292
<b>g</b>	F	3303	3050	2959	1732	1671	1606	1509	1423	1287

**Figura 22.**

Espectro infrarrojo correspondiente al compuesto **6e**.



La fórmula condensada del compuesto **6e**, junto con su masa exacta más protón expresadas como la relación masa/carga ( $m/z$ ), se determinaron por medio de espectrometría de masas de alta resolución, por medio de la técnica **UHPLC-ESI-Orbitrap-HRMS** (Anexo 42).

Haciendo uso de la resonancia magnética nuclear en sus arreglos tanto mono como bidimensionales, se elucidó la estructura de la totalidad de los compuestos **6a-g**. Como ejemplo, se mostrará el análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear para el compuesto **6e**.

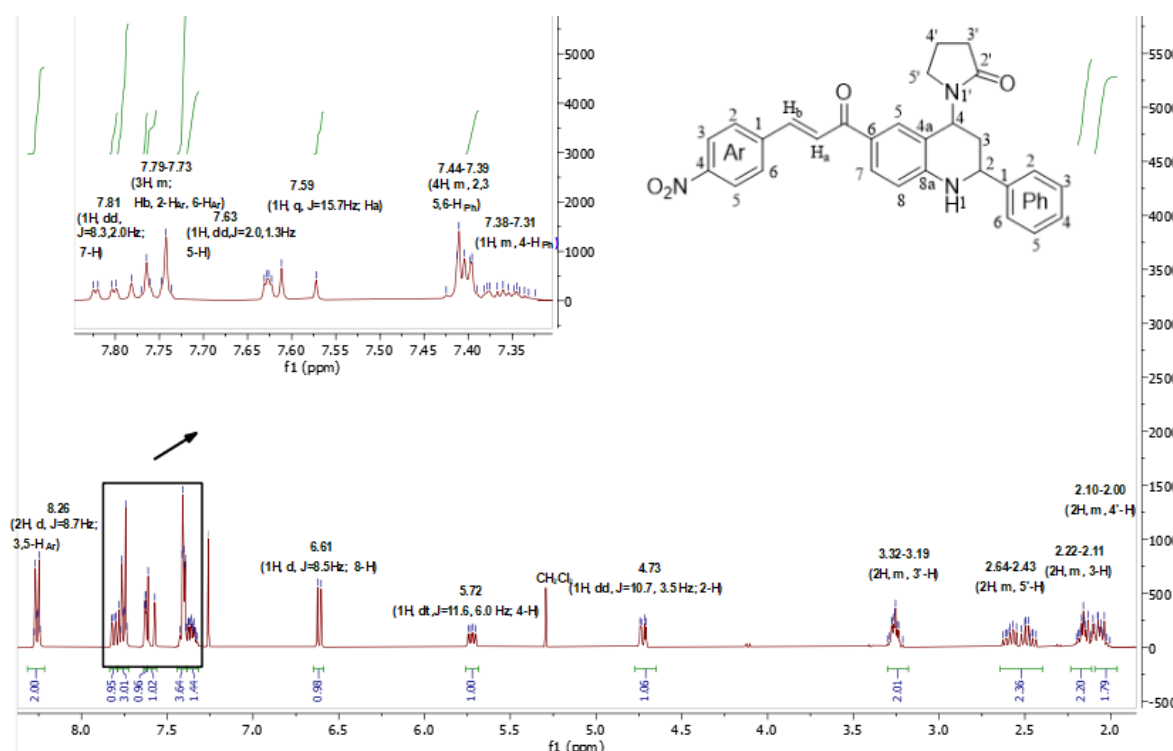
En el espectro  $^1\text{H-RMN}$  (Figura 23) del compuesto **6e** se puede apreciar la totalidad de las señales presentes en su estructura. Al analizar los protones encontrados en campos altos, se evidencian dos señales compuestas por multipletes a 2.06 ppm y 2.16 ppm, que corresponden

a los protones metilénicos 4'-H y 3-H, pertenecientes tanto a la *N*-1-vinil-2-pirrolidona como al fragmento de la tetrahydroquinolina respectivamente. Por otro lado, se encuentran dos multipletes a 2.53 ppm y 3.26 ppm, asociados a las señales de los protones metilénicos 5'-H y 3'-H, ambos pertenecientes al fragmento de la *N*-1-vinil-2-pirrolidona. También se encontró la presencia de una señal doblete de doblete a 4.73 ppm, correspondiente al protón metínico 2-H de la tetrahydroquinolina (Capacho, 2019); al igual que la señal que corresponde a un doblete de triplete en 5.72 ppm perteneciente al protón 4-H, y cuya presencia es de vital importancia en espectros de compuestos de naturaleza similar, ya que confirma la ciclación y obtención de la respectiva tetrahydroquinolina de manera exitosa.

Al observar las señales de los protones que se encuentran a campos bajos, es decir, las señales de los protones aromáticos, se puede apreciar la aparición de dos señales a 6.61 ppm ( $J = 8.5$  Hz) y 7.81 ppm ( $J = 8.3$ Hz, 2.0 Hz), las cuales se muestran como un doblete y un doblete de dobletes, respectivamente. Estas señales se asocian a los protones H-8 y H-7, pertenecientes al fragmento aromático de la tetrahydroquinolina. Otra señal de vital importancia para la elucidación del espectro fue el doblete encontrado a 8.26 ppm, el cual pertenece a los protones simétricos 3-H<sub>Ar</sub> y 5-H<sub>Ar</sub> vecinales al grupo nitro; estos presentan el corrimiento químico más bajo del espectro, debido a la desprotección electrónica provocada por dicho grupo. Para completar la asignación de señales fue necesaria la obtención de espectros bidimensionales de RMN.

**Figura 23.**

Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN correspondiente al (*E*)-1-(2-fenil-6-(3-(*p*-nitrofenil)acrilil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**6e**).



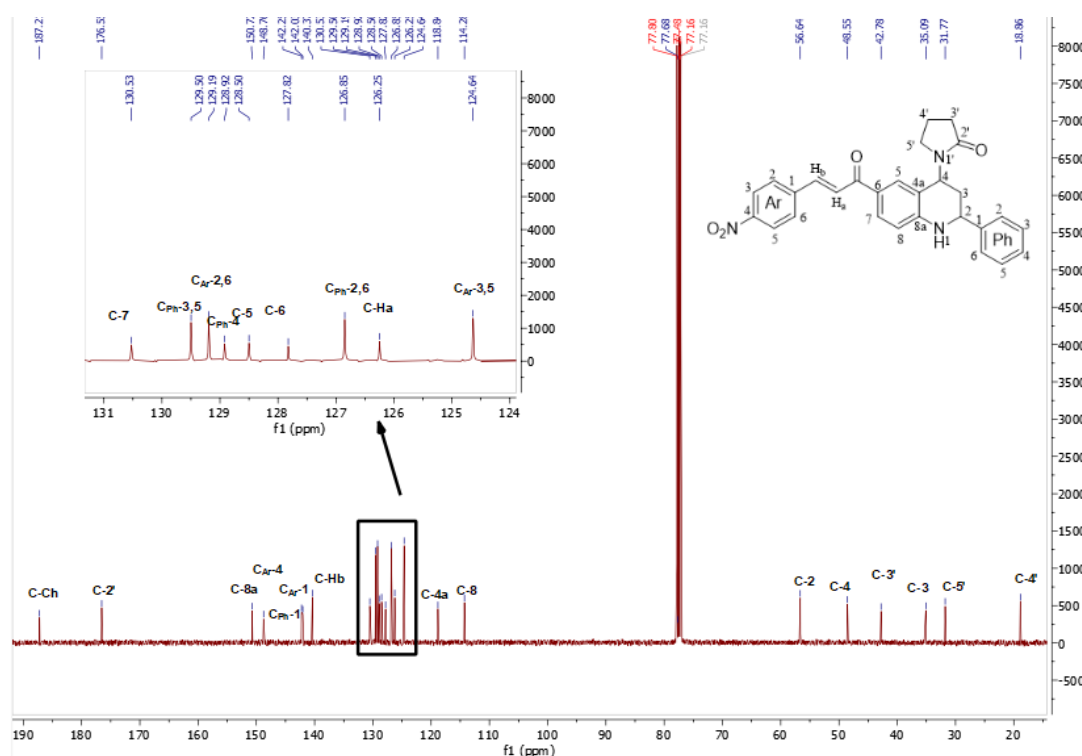
Con el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto **6e** (Figura 24) se evidenciaron la totalidad de las señales correspondientes al número de carbonos de la molécula, incluidos los carbonos carbonílicos del grupo *N*-1-vinil-2-pirrolidona (NVP) y del fragmento de la chalcona (Ch), corroborando de este modo y forma inequívoca la estructura de la misma.

Al enfocarse en campos bajos, se pueden apreciar dos señales en 176.55 ppm y 187.21 ppm, las cuales pertenecen a los carbonos carbonílicos C-2' y C-Ch (chalcona), que se encuentran tanto en el fragmento de la *N*-1-vinil-2-pirrolidona como en el fragmento de la chalcona, respectivamente. Por otro lado, al enfocarse en campos altos, se pueden evidenciar seis señales en 18.86 ppm, 31.77 ppm, 35.09 ppm, 42.78 ppm, 48.55 ppm y 56.64 ppm;

correspondientes a los carbonos alifáticos C-4', C-5', C-3, C-3', C-4 y C-2, los cuales pertenecen tanto al fragmento de la *N*-1-vinil-2-pirrolidona como al de la tetrahydroquinolina, por lo que confirma, la estructura sintetizada.

### Figura 24.

Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN correspondiente al (*E*)-1-(2-fenil-6-(3-(*p*-nitrofenil)acrilóil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**6e**).

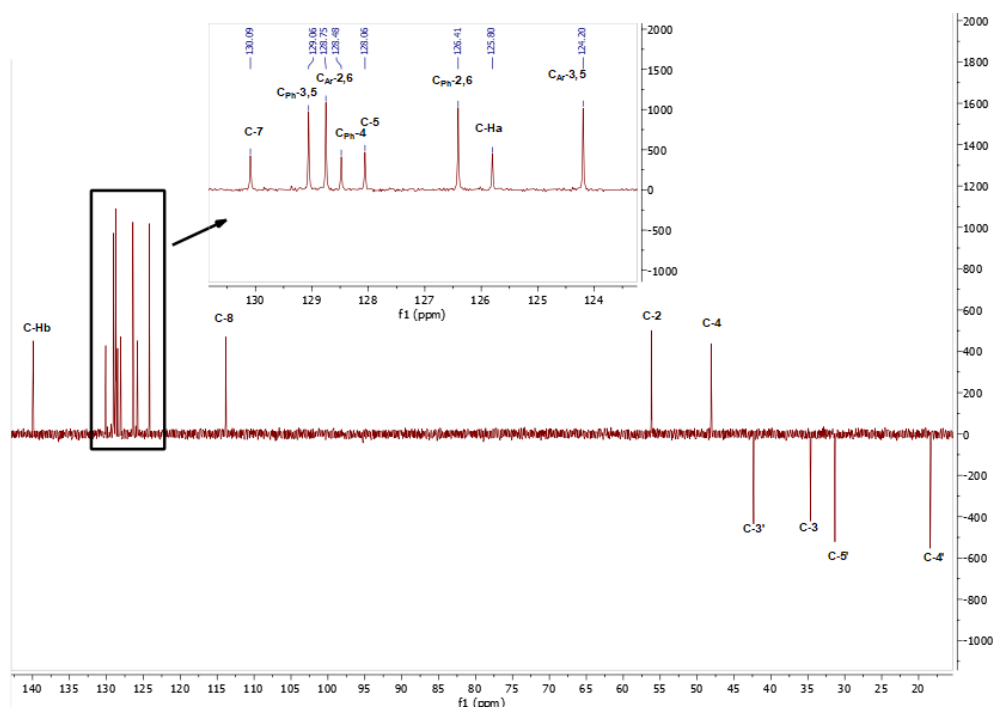


Se tomó el espectro DEPT-135 (Figura 25), el cual permite localizar las señales de los carbonos metilénicos presentes en la molécula **6e**, debido a la diferencia de fase que presentan con respecto a los carbonos tanto primarios como terciarios, donde se pudo observar la desaparición de las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios. En este, se encuentran cuatro señales en fase negativa correspondientes a los tres carbonos metilénicos C-3', C-4' y C-5', pertenecientes al fragmento de la vinilpirrolidona; y también, se encontró una señal perteneciente al carbono metilénico C-3, perteneciente a la tetrahydroquinolina. Por otro lado,

se evidenciaron dos señales de carbonos alifáticos en fase positiva, lo que corrobora la presencia de los carbonos terciarios C-4 y C-2 pertenecientes a la tetrahydroquinolina. Al analizar el número de señales de carbonos en campos bajos, se pudo corroborar la ausencia de ocho señales pertenecientes a los ocho carbonos cuaternarios presentes en la molécula **6e**.

### Figura 25.

*Espectro DEPT-135 correspondiente al (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-nitrofenil)acrilóil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (6e).*

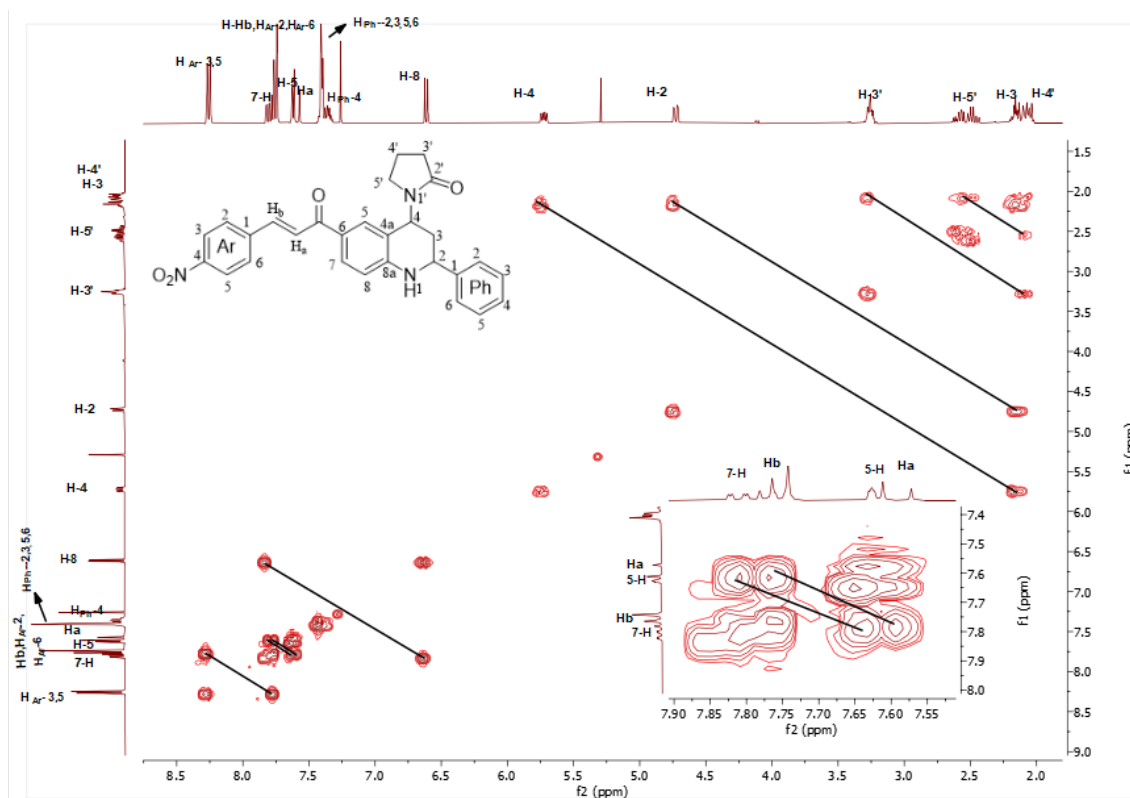


Debido al solapamiento de las señales evidenciado en el espectro  $^1\text{H}$ -RMN, el cual impidió, por medio de las constantes de acoplamiento, la correcta asignación de la totalidad de las mismas, se llevó a cabo el experimento bidimensional  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY 1-(2-fenil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-3-(4-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona **6e** (Figura 26). En este espectro se aprecia el acoplamiento entre los protones metilénicos H-3' y H-4', al igual que la interacción entre los protones metilénicos H-5' y H-4', los cuales son vecinales y

se encuentran en el fragmento de la *N*-1-vinil-2-pirrolidona, lo que confirma su correcta asignación en el espectro  $^1\text{H}$ -RMN. Por otro lado, la interacción encontrada entre las señales de los protones metilénicos H-3 con los protones metínicos H-4 y H-2, confirma una vez más, la presencia del fragmento tetrahydroquinolínico, y, por lo tanto, el éxito de la reacción de Povarov. Al enfocarse en la zona de los protones aromáticos, se encuentran interacciones a tres y cuatro enlaces entre los protones H-7 y H-8, y los protones H-5 y H-7, respectivamente; todos pertenecientes al anillo aromático de la tetrahydroquinolina. También se observaron las interacciones entre los protones simétricos  $\text{H}_{\text{Ar}}-5$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}-3$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}-2$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}-6$ , que pertenecen al anillo aromático unido al grupo nitro. Por último, se evidencia una interacción entre los protones Ha y Hb, los cuales conforman el sistema carbonilo  $\alpha, \beta$ -insaturado (Rueda, 2020).

**Figura 26.**

Espectro  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY correspondiente al (*E*)-1-(2-fenil-6-(3-(4-nitrofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**6e**).

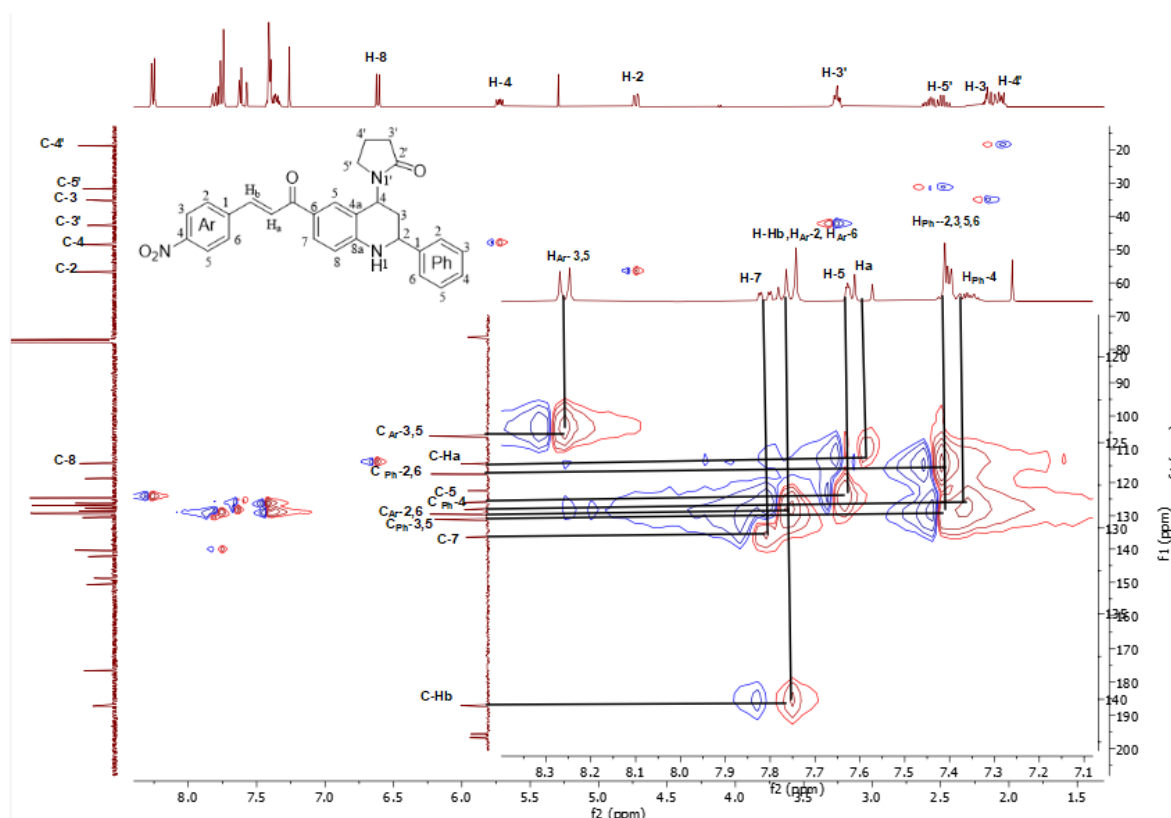


Mediante el uso del arreglo bidimensional  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ -HSQC (Figura 27), se pudieron correlacionar la totalidad de las señales de los protones con las señales de sus respectivos carbonos, en concordancia con los resultados de  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY. Además, fue de gran ayuda para diferenciar zonas de señales solapadas entre los protones del núcleo tetrahydroquinolínico, pirrolidónico y la chalcona.

Con base en lo mencionado anteriormente, el espectro  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ -HSQC permitió asignar las señales de los protones alifáticos H-3 (THQ) y H-4' (NVP) con los carbonos C-3 a 35.09 ppm y C-4' a 18.86 ppm, respectivamente. Del mismo modo, se asignaron los carbonos pertenecientes a las señales de los protones tetrahydroquinolínicos aromáticos C-5, C-7 y C-8. Así mismo, se diferenciaron las señales pertenecientes a los carbonos de los protones de la chalcona C-Ha, C-Hb,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-2}/\text{C}_{\text{Ar}}\text{-6}$  y  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-3}/\text{C}_{\text{Ar}}\text{-5}$ . Por último, se asignaron los carbonos pertenecientes a los protones del grupo fenilo  $\text{C}_{\text{Ph}}\text{-2}/\text{C}_{\text{Ph}}\text{-6}$ ,  $\text{C}_{\text{Ph}}\text{-3}/\text{C}_{\text{Ph}}\text{-5}$  y  $\text{C}_{\text{Ph}}\text{-4}$ .

Figura 27.

Espectro  $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC correspondiente al (*E*)-1-(2-fenil-6-(3-(4-nitrofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**6e**).

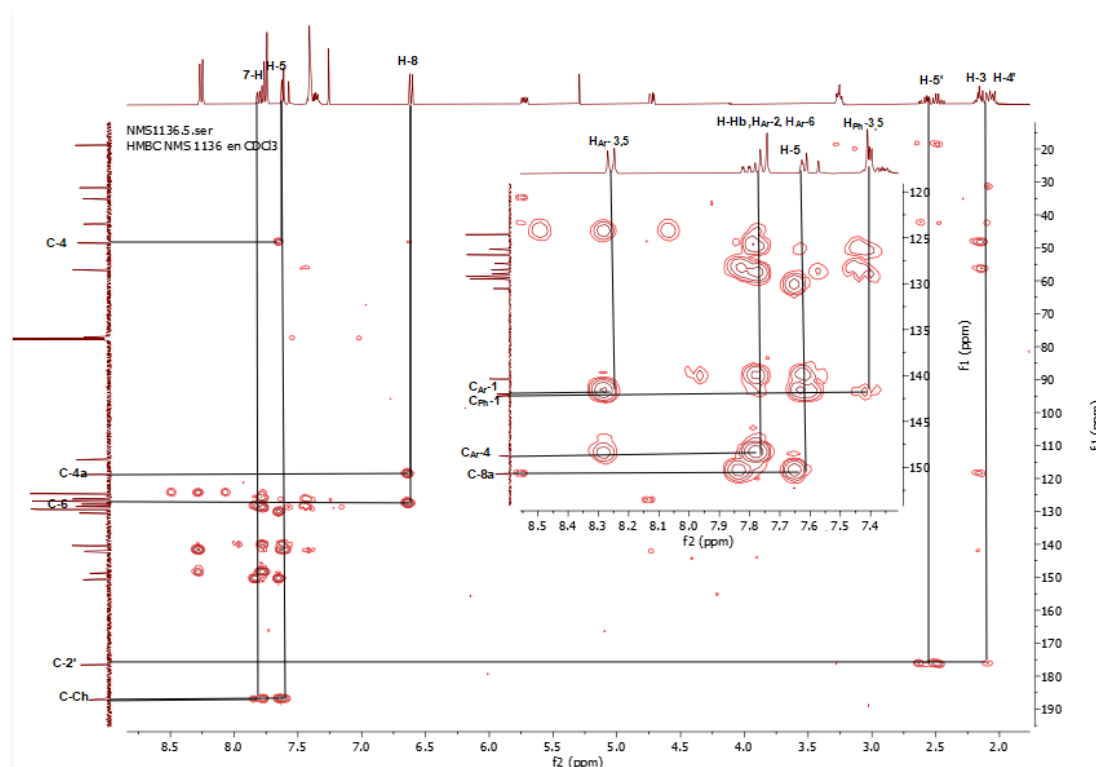


Por último, se analizó la información recopilada por el espectro bidimensional  $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC, en el cual se pueden observar las interacciones hidrógeno-carbono a tres enlaces y cuatro enlaces (Figura 28). Por lo que, haciendo uso de la información proporcionada en dicho espectro, se ratifica la correcta asignación de las señales correspondientes a los carbonos e hidrógenos de la molécula **6e**. Cabe resaltar, que este experimento bidimensional permitió la asignación de las señales pertenecientes a los carbonos conectores o cuaternarios presentes en la molécula **6e**. En este, se puede evidenciar la interacción a tres enlaces entre de los protones aromáticos  $\text{H}_{\text{Ar-3}}$  y  $\text{H}_{\text{Ar-5}}$  con el carbono cuaternario  $\text{C}_{\text{Ar-1}}$  (142.03 ppm), perteneciente al fragmento de la chalcona; de igual manera, se aprecia la interacción a tres enlaces entre los

protones aromáticos  $H_{Ar-2}$  y  $H_{Ar-6}$  con el carbono  $C_{Ar-4}$  (148.76 ppm) unido al grupo nitro, perteneciente al fragmento de la chalcona.

**Figura 28.**

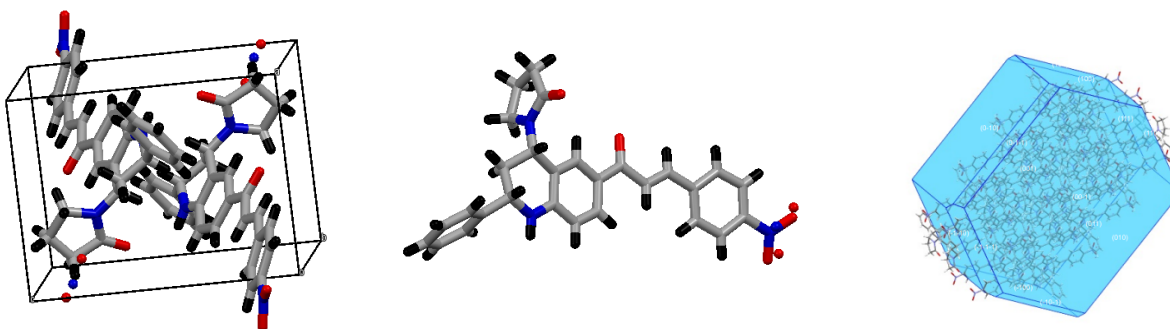
*Espectro  $^1H$ ,  $^{13}C$ -HMBC correspondiente al (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-nitrofenil)acrilóil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (6e).*



Debido a la obtención de cristales que mostraron difractar la luz del compuesto híbrido **6e**, se pudo elucidar de manera exitosa la estructura completa de dicho compuesto por medio de la difracción de rayos X de monocristal. En la Tabla 4, se muestra la información correspondiente a los parámetros cristalinos obtenidos para el compuesto híbrido 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/chalcona **6e**.

**Tabla 4.***Parámetros cristalinos pertenecientes al compuesto **6e**.*

<b>Sistema cristalino</b>		Triclínico
<b>Fórmula</b>		C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
<b>Const. celda</b>	<b>a (Å)</b>	9,3934 (3)
	<b>b (Å)</b>	11,4784 (5)
	<b>c (Å)</b>	12,1889 (5)
	<b>α (°)</b>	85,432 (4)
	<b>β (°)</b>	85,825 (3)
	<b>γ (°)</b>	65,901 (3)
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>		1134,69(9)
<b>Grupo espacial</b>		P-1
<b>Z</b>		2

**Figura 29.***Sistema cristalino y estructura 3D del compuesto **6e**.*

Una vez analizados los datos encontrados en la Tabla 4, se determinó que la molécula se encuentra en un sistema cristalino triclinico, y por lo tanto los valores para los parámetros de la celda  $a$  (9,3934 Å),  $b$  (11,4784 Å),  $c$  (12,1889 Å),  $\alpha$  (85,432°),  $\beta$  (85,825°) y  $\gamma$  (65,901°) son diferentes. El grupo espacial determinado por el equipo de DRX de monocristal es P-1, el cual parte de una celda primitiva que posee un eje de rotación de orden 1, es decir, no presenta operaciones de simetría. Por otra parte, al analizar la Figura 29, se encontró que cada celda unidad presenta dos moléculas del compuesto **6e** (z), y que dichas moléculas permanecen unidas gracias a fuerzas intermoleculares como puentes de hidrogeno, fuerzas de Van de Waals e interacciones aromáticas  $\pi$ - $\pi$ . Además, se pudo asignar la morfología del cristal como un cristal cubico (Rodriguez, 1986). Por último, se determinó la estereoquímica de los carbonos asimétricos C-2 y C-4 pertenecientes al núcleo tetrahydroquinolínico, obteniendo así, dos carbonos asimétricos con configuración *S*, con los respectivos grupos sustituyentes voluminosos ocupando las respectivas posiciones ecuatoriales, mientras que los protones ocupan las posiciones axiales.

Por último, vale la pena resaltar el aspecto estereoquímico observado en los híbridos obtenidos. Al observar los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de los híbridos **6b**, **6c**, **6f** y **6g** se evidenciaron mezclas diastereoméricas, prueba de ello es la presencia de una señal (dt) duplicada a 5.72 ppm correspondiente al protón H-4 de cierre de anillo de la tetrahydroquinolina. Al realizar la integración de las señales en el espectro de resonancia magnética de protones, es necesario tomar como referencia esta señal duplicada, con el objeto de determinar la relación diastereomérica de los compuestos. Para los compuestos **6a** y **6d**, el espectro de protones mostró una mezcla diastereomérica en proporciones 83:17 y 93:7, respectivamente. Para estos compuestos fue posible corroborar su estructura a través de DRX de monocristal. Para el caso específico del compuesto híbrido **6e** el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN mostró que la reacción fue

completamente cis-diastereoselectiva, ya que no se observa la duplicación de las señales en el espectro. Esta estructura y su estereoquímica también fue corroborada por DRX de monocristal (figura 29), indicando que la naturaleza del grupo sustituyente puede intervenir en dicha estereoselectividad. Con base en lo anterior, se puede afirmar que los compuestos híbridos de interés para este trabajo de investigación fueron debidamente sintetizados mediante una ruta sintética que involucró las reacciones de Povarov y Claisen-Schmidt, y sus estructuras moleculares debidamente elucidada empleando técnicas espectroscópicas que incluyeron resonancia magnética nuclear RMN y difracción de rayos X de monocristal.

## 9. Conclusiones

Los resultados obtenidos muestran una alta eficacia y viabilidad de la ruta sintética propuesta de dos pasos, basada en la condensación de Claisen-Schmidt y reacción de Povarov multicomponente para la síntesis de híbridos moleculares 1-(2-fenil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-3-fenil-prop-2-en-1-ona.

Fue posible acceder a 4-aminochalconas por medio de la condensación de Claisen-Schmidt donde grupos desactivantes favorecieron la formación de este tipo de estructuras, las cuales resultaron ser precursores apropiados en la reacción de Povarov multicomponente para la síntesis de los híbridos 1-(2-fenil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-3-fenil-prop-2-en-1-ona. Sin embargo, la presencia de grupos hidroxilo en la 4-aminochalcona precursora favorece la reacción de Claisen-Schmidt inversa.

A pesar que los híbridos 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/chalcona se obtienen como mezclas diastereoméricas, fue posible la completa elucidación estructural de esta familia de híbridos gracias a la integración de las técnicas de espectroscopia de RMN y técnicas de rayos X de monocristal, posibilitando además establecer la estereoquímica que presentan especialmente el anillo del fragmento tetrahidroquinolínico.

## 10. Perspectivas

Establecer transformaciones químicas en búsqueda de la obtención de los híbridos moleculares quinolina-chalcona, con el objeto de evaluar su perfil citotóxico, de modo que se pueda establecer un estudio de relación estructura-actividad.

Estudio de catalizadores e incluir condiciones de reacción afines a la química verde como el implemento de microondas y ultrasonido, en particular para la obtención de los híbridos tetrahydroquinolina-chalcona.

Evaluar la ruta sintética que involucra inicialmente la síntesis del derivado tetrahydroquinolínico, a través de la reacción de Povarov y posterior obtención de los híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahydroquinolina/chalcona mediante la reacción de Claisen-Schmidt.

Evaluar la citotoxicidad de los híbridos moleculares sintetizados.

**Bibliografía**

- Abbas, S. H., Abd El-Hafeez, A. A., Shoman, M. E., Montano, M. M., & Hassan, H. A. (2019). New quinoline/chalcone hybrids as anti-cancer agents: Design, synthesis, and evaluations of cytotoxicity and PI3K inhibitory activity. *Bioorganic Chemistry*, 82, 360–377. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.10.064>
- Abbot, V., Sharma, P., Dhiman, S., Noolvi, M. N., Patel, H. M., & Bhardwaj, V. (2017). Small hybrid heteroaromatics: Resourceful biological tools in cancer research. In *RSC Advances* (Vol. 7, Issue 45, pp. 28313–28349). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/c6ra24662a>
- Achanta, G., Modzelewska, A., Feng, L., Khan, S. R., & Huang, P. (2006). A boronic-chalcone derivative exhibits potent anticancer activity through inhibition of the proteasome. *Molecular Pharmacology*, 70(1), 426–433. <https://doi.org/10.1124/mol.105.021311>
- Alvarez, R., & Kuri-Morales, P. (2018). *Salud pública y preventiva* (J. L. Morales & V. Torres, Eds.; 5ta ed.). El Manual Moderno S.A.
- Bernal, C. C., Vesga, L. C., Mendez-Sánchez, S. C., & Romero Bohórquez, A. R. (2020). Synthesis and anticancer activity of new tetrahydroquinoline hybrid derivatives tethered to isoxazoline moiety. *Medicinal Chemistry Research*, 29(4), 675–689. <https://doi.org/10.1007/s00044-020-02513-8>
- Bmnagin, N. A., & Korolev, D. N. (1999). Synthesis of Unsymmetric Ketones v/a Ligandless Pd-Catalyzed Reaction of Acyl Chlorides with Organoboranes. In *Pergamon Tetrahedron Letters* (Vol. 40).

- Bukowski, K., Kciuk, M., & Kontek, R. (2020). Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 9). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21093233>
- Capacho, W. (2019). *Síntesis de nuevos derivados de la 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-1H, 5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona vía reacción de Povarov catiónica, compuestos con potencial citotóxico*. Universidad Industrial de Santander.
- Conklin, K. A. (2000). Dietary Antioxidants During Cancer Chemotherapy: Impact on Chemotherapeutic Effectiveness and Development of Side Effects. *Nutrition and Cancer*, 37(1), 1–18. [https://doi.org/10.1207/S15327914NC3701\\_1](https://doi.org/10.1207/S15327914NC3701_1)
- Elkanzi, N. A. A., Hrichi, H., Alolayan, R. A., Derafa, W., Zahou, F. M., & Bakr, R. B. (2022). Synthesis of Chalcones Derivatives and Their Biological Activities: A Review. In *ACS Omega* (Vol. 7, Issue 32, pp. 27769–27786). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01779>
- Ferreira de Paiva, W., de Freitas Rego, Y., de Fátima, Â., & Fernandes, S. A. (2022). The Povarov Reaction: A Versatile Method to Synthesize Tetrahydroquinolines, Quinolines and Julolidines. *Synthesis*, 54(14), 3162–3179. <https://doi.org/10.1055/a-1794-8355>
- Ghashghaei, O., Masdeu, C., Alonso, C., Palacios, F., & Lavilla, R. (2018). TECHNOLOGIES DRUG DISCOVERY Recent advances of the Povarov reaction in medicinal chemistry. *Drug Discovery Today: Technologies*. <https://doi.org/10.1016/j>
- Gürdere, M. B., Budak, Y., Kocyigit, U. M., Taslimi, P., Tüzün, B., & Ceylan, M. (2021). ADME properties, bioactivity and molecular docking studies of 4-amino-chalcone derivatives: new analogues for the treatment of Alzheimer, glaucoma and epileptic diseases. In *Silico Pharmacology*, 9(1). <https://doi.org/10.1007/s40203-021-00094-x>

- Haddach, M., & McCarthy, J. R. (1999). *A New Method for the Synthesis of Ketones: The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Acid Chlorides with Arylboronic Acids*.
- Huang, J. X., Hou, K. Q., Hu, Q. L., Chen, X. P., Li, J., Chan, A. S. C., & Xiong, X. F. (2020). Organocatalytic Asymmetric Three-Component Povarov Reactions of Anilines and Aldehydes. *Organic Letters*, 22(5), 1858–1862. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00206>
- Juki, M., Terk, D., & Asar, Z. (2012). Recent Advances in the Retro-Claisen Reaction and Its Synthetic Applications. In *Current Organic Synthesis* (Vol. 9).
- Kouznetsov, V. v. (2009). Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids. In *Tetrahedron* (Vol. 65, Issue 14, pp. 2721–2750). <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.12.059>
- Kouznetsov, V. V., Bohórquez, A. R. R., & Stashenko, E. E. (2007). Three-component imino Diels-Alder reaction with essential oil and seeds of anise: generation of new tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Letters*, 48(50), 8855–8860. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.10.063>
- Kouznetsov, V. v., Meléndez Gómez, C. M., & Bermúdez Jaimes, J. H. (2010). Transformations of 2-aryl-4-(2-oxopyrrolidinyl-1)-1,2,3,4- tetrahydroquinolines, cycloadducts of the BiCl<sub>3</sub>-catalyzed three-component Povarov reaction: Oxidation and reduction processes towards new potentially bioactive 2-arylquinoline derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 47(5), 1148–1152. <https://doi.org/10.1002/jhet.441>
- Kouznetsov, V. V., Romero Bohórquez, A. R., Saavedra, L. A., & Medina, R. F. (2006). An efficient synthesis of new C-2 aryl substituted quinolines based on three component imino

- Diels-Alder reaction. *Molecular Diversity*, 10(1), 29–37. <https://doi.org/10.1007/s11030-006-2344-8>
- Kwon, M. S., Kim, N., Seo, S. H., Park, I. S., Cheedra, R. K., & Park, J. (2005). Recyclable palladium catalyst for highly selective  $\alpha$  alkylation of ketones with alcohols. *Angewandte Chemie - International Edition*, 44(42), 6913–6915. <https://doi.org/10.1002/anie.200502422>
- Li, W., Sun, H., Xu, S., Zhu, Z., & Xu, J. (2017). Tubulin inhibitors targeting the colchicine binding site: A perspective of privileged structures. In *Future Medicinal Chemistry* (Vol. 9, Issue 15, pp. 1765–1794). Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0100>
- Liu, M., Chen, X., Zhou, K., Chen, J., Bao, Z., Yang, Q., Ren, Q., & Zhang, Z. (2021). Heterogeneous synthesis of tetrahydroquinoline derivatives via cascade Povarov reaction catalyzed by sulfonic acid functionalized metal-organic frameworks. *Nano Select*, 2(10), 1968–1973. <https://doi.org/10.1002/nano.202100033>
- Liu, M., Wilairat, P., & Go, M. L. (2001). Antimalarial alkoxyated and hydroxylated chalcones: Structure-activity relationship analysis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44(25), 4443–4452. <https://doi.org/10.1021/jm0101747>
- Manolov, S., Ivanov, I., & Bojilov, D. (2022). Synthesis of New 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Hybrid of Ibuprofen and Its Biological Evaluation. *MolBank*, 2022(1). <https://doi.org/10.3390/M1350>
- Marella, A., Tanwar, O. P., Saha, R., Ali, M. R., Srivastava, S., Akhter, M., Shaquiquzzaman, M., & Alam, M. M. (2013). Quinoline: A versatile heterocyclic. In *Saudi Pharmaceutical Journal* (Vol. 21, Issue 1, pp. 1–12). <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2012.03.002>

- Mendes, V., Monteiro, R., Pestana, D., Teixeira, D., Calhau, C., & Azevedo, I. (2008). Xanthohumol influences preadipocyte differentiation: Implication of antiproliferative and apoptotic effects. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *56*(24), 11631–11637. <https://doi.org/10.1021/jf802233q>
- Meng, C. Q., Ni, L., Worsencroft, K. J., Ye, Z., Weingarten, M. D., Simpson, J. E., Skudlarek, J. W., Marino, E. M., Suen, K. L., Kunsch, C., Souder, A., Howard, R. B., Sundell, C. L., Wasserman, M. A., & Sikorski, J. A. (2007). Carboxylated, heteroaryl-substituted chalcones as inhibitors of vascular cell adhesion molecule-1 expression for use in chronic inflammatory diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*, *50*(6), 1304–1315. <https://doi.org/10.1021/jm0614230>
- Michellini, L. J., Castro, M. R. C., Custodio, J. M. F., Naves, L. F. N., Vaz, W. F., Lobón, G. S., Martins, F. T., Perez, C. N., & Napolitano, H. B. (2018). A novel potential anticancer chalcone: Synthesis, crystal structure and cytotoxic assay. *Journal of Molecular Structure*, *1168*, 309–315. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.05.010>
- Muthukrishnan, I., Sridharan, V., & Menéndez, J. C. (2019). Progress in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. In *Chemical Reviews* (Vol. 119, Issue 8, pp. 5057–5191). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00567>
- Patel, S., Challagundla, N., Rajput, R. A., & Mishra, S. (2022). Design, synthesis, characterization and anticancer activity evaluation of deoxycholic acid-chalcone conjugates. *Bioorganic Chemistry*, *127*, 106036. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106036>

- Perrin, C. L., & Chang, K. L. (2016). The Complete Mechanism of an Aldol Condensation. *Journal of Organic Chemistry*, 81(13), 5631–5635. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00959>
- Politanskaya, L., Rybalova, T., Zakharova, O., Nevinsky, G., & Tretyakov, E. (2018). p-Toluenesulfonic acid mediated one-pot cascade synthesis and cytotoxicity evaluation of polyfluorinated 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4-ones and their derivatives. *Journal of Fluorine Chemistry*, 211, 129–140. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2018.04.005>
- Reyes-Gutiérrez, P. E., Amatov, T. T., Švec, P., Císařová, I., Šaman, D., Pohl, R., Teplý, F., & Pospíšil, L. (2020). Helquats as Promoters of the Povarov Reaction: Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Scaffolds Catalyzed by Helicene-Viologen Hybrids. *ChemPlusChem*. <https://doi.org/10.1002/cplu.202000151>
- Rodríguez, J. (1986). *Fundamentos de cristalografía física*.
- Rodríguez, Y. A., Gutiérrez, M., Ramírez, D., Alzate-Morales, J., Bernal, C. C., Güiza, F. M., & Romero Bohórquez, A. R. (2016). Novel N-allyl/propargyl tetrahydroquinolines: Synthesis via Three-component Cationic Imino Diels–Alder Reaction, Binding Prediction, and Evaluation as Cholinesterase Inhibitors. *Chemical Biology and Drug Design*, 498–510. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12773>
- Rojas, J., Domínguez, J. N., Charris, J. E., Lobo, G., Payá, M., & Ferrándiz, M. L. (2002). Synthesis and inhibitory activity of dimethylamino-chalcone derivatives on the induction of nitric oxide synthase. In *Eur. J. Med. Chem* (Vol. 37). [www.elsevier.com/locate/ejmech](http://www.elsevier.com/locate/ejmech)
- Rueda, H. (2020). *Síntesis, caracterización y evaluación de la actividad anticancerígena de series representativas de nuevas (E)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxamidas y*

*chalconas derivadas de la 9-(E)-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona*. Universidad Industrial de Santander.

- Sahu, N. K., Balbhadra, S. S., Choudhary, J., & Kohli, D. v. (2012). Exploring Pharmacological Significance of Chalcone Scaffold: A Review. In *Current Medicinal Chemistry* (Vol. 19).
- Singh, A. K., Kumar, A., Singh, H., Sonawane, P., Paliwal, H., Thareja, S., Pathak, P., Grishina, M., Jaremko, M., Emwas, A.-H., Yadav, J. P., Verma, A., Khalilullah, H., & Kumar, P. (2022). Concept of Hybrid Drugs and Recent Advancements in Anticancer Hybrids. *Pharmaceuticals*, 15(9), 1071. <https://doi.org/10.3390/ph15091071>
- Sivakumar, P. M., Seenivasan, S. P., Kumar, V., & Doble, M. (2007). Synthesis, antimycobacterial activity evaluation, and QSAR studies of chalcone derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17(6), 1695–1700. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.12.112>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Susanti Vh, E., & Eko Setyowati, W. A. (2018). A Green Synthesis of Chalcones As an Antioxidant and Anticancer. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 299(1). <https://doi.org/10.1088/1757-899X/299/1/012077>
- Tejería, A., Pérez-Pertejo, Y., Reguera, R. M., Carbajo-Andrés, R., Balaña-Fouce, R., Alonso, C., Martín-Encinas, E., Selas, A., Rubiales, G., & Palacios, F. (2019). Antileishmanial activity of new hybrid tetrahydroquinoline and quinoline derivatives with phosphorus

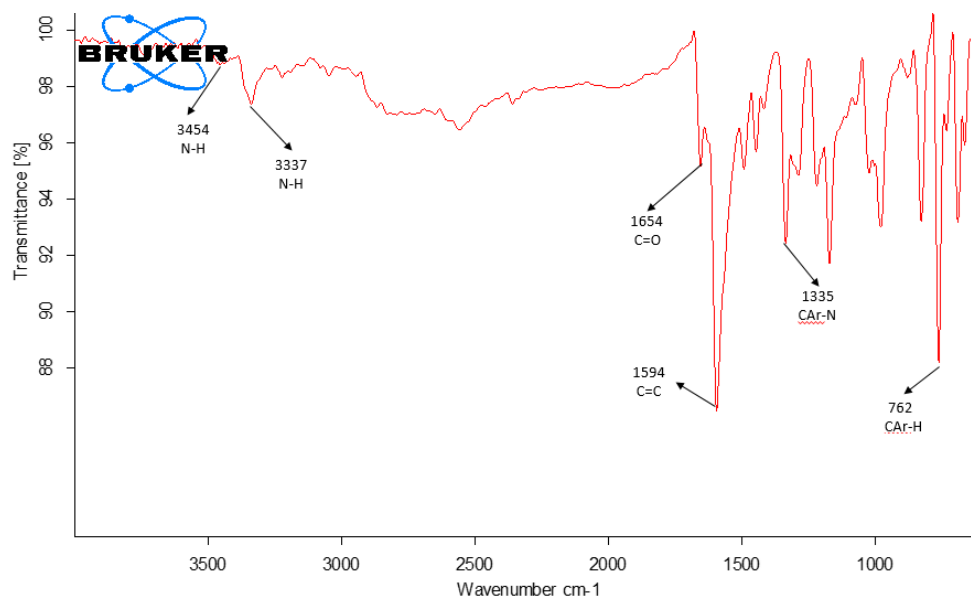
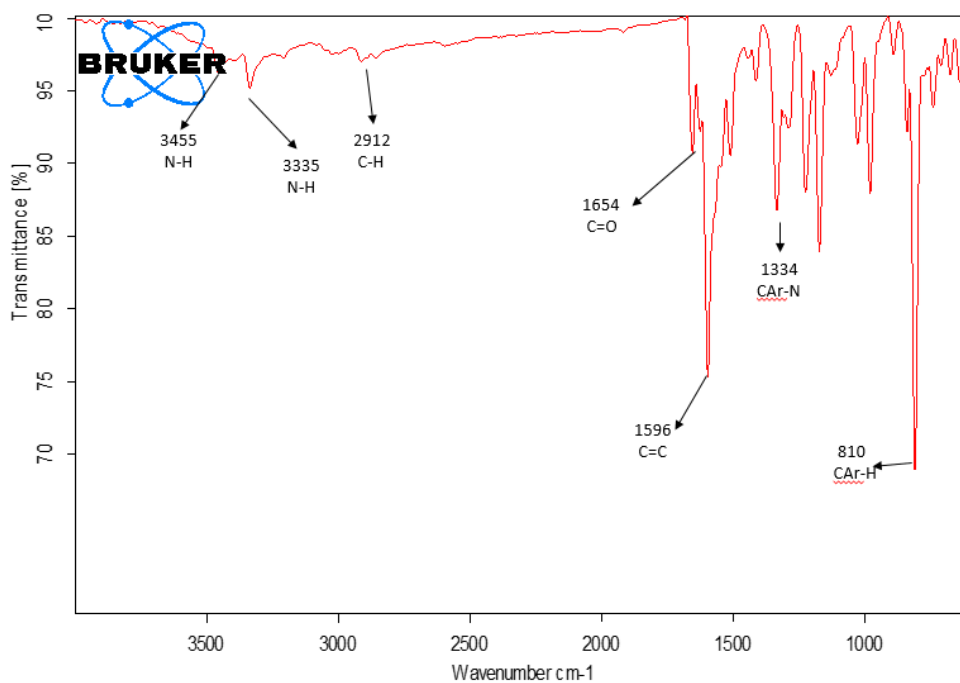
- substituents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 162, 18–31.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.10.065>
- Tseng, C. H., Tzeng, C. C., Hsu, C. Y., Cheng, C. M., Yang, C. N., & Chen, Y. L. (2015). Discovery of 3-phenylquinolinylchalcone derivatives as potent and selective anticancer agents against breast cancers. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 306–319.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.054>
- 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*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 13(10), 1813–1815. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(03\)00197-5](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(03)00197-5)
- Wu, J., Wang, C., Cai, Y., Peng, J., Liang, D., Zhao, Y., Yang, S., Li, X., Wu, X., & Liang, G. (2012). Synthesis and crystal structure of chalcones as well as on cytotoxicity and antibacterial properties. *Medicinal Chemistry Research*, 21(4), 444–452.  
<https://doi.org/10.1007/s00044-011-9549-9>
- Wu, X.-F., Neumann, H., & Beller, M. (2010). Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Carbonylative Heck Reactions To Give Chalcones. *Angewandte Chemie*, 122(31), 5412–5416. <https://doi.org/10.1002/ange.201002155>
- Wu, Y. C., Liu, L., Liu, Y. L., Wang, D., & Chen, Y. J. (2007). TFA-mediated tandem Friedel-Crafts alkylation/cyclization/hydrogen transfer process for the synthesis of flavylum compounds. *Journal of Organic Chemistry*, 72(24), 9383–9386.  
<https://doi.org/10.1021/jo7015604>
- Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C., & Miao, Z. (2017). Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. In *Chemical Reviews* (Vol. 117, Issue 12,

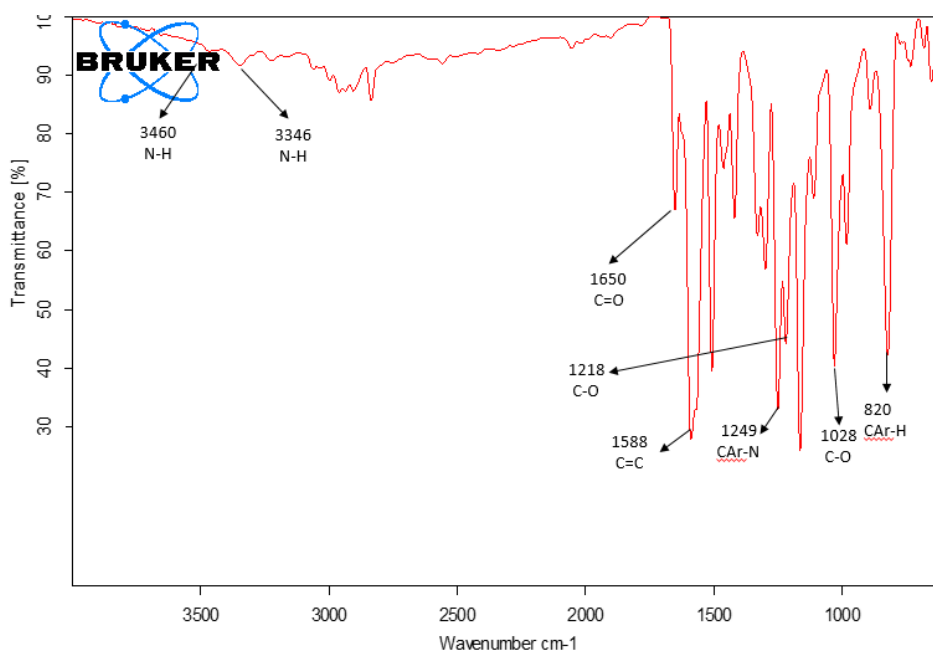
pp. 7762–7810). American Chemical Society.

<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00020>

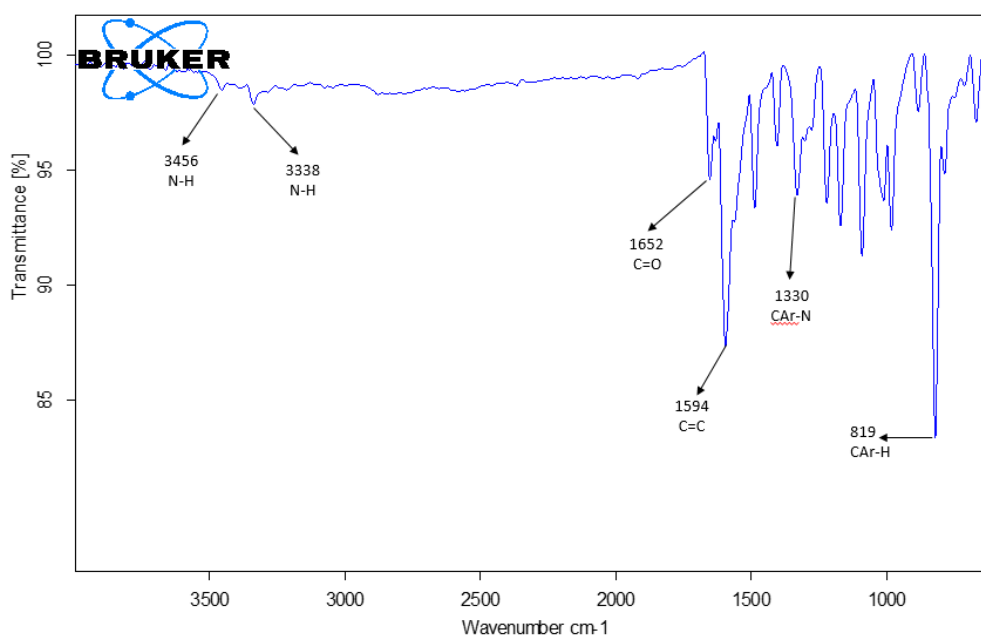
Zi, X., & Simoneau, A. R. (2005). *Pathway and Suppresses Tumor Growth in Mice Protein-Dependent and Mitochondria-Dependent Apoptotic Apoptosis in Bladder Cancer Cells by Involvement of Bax Flavokawain A, a Novel Chalcone from Kava Extract, Induces E-mail alerts.*

## Anexos

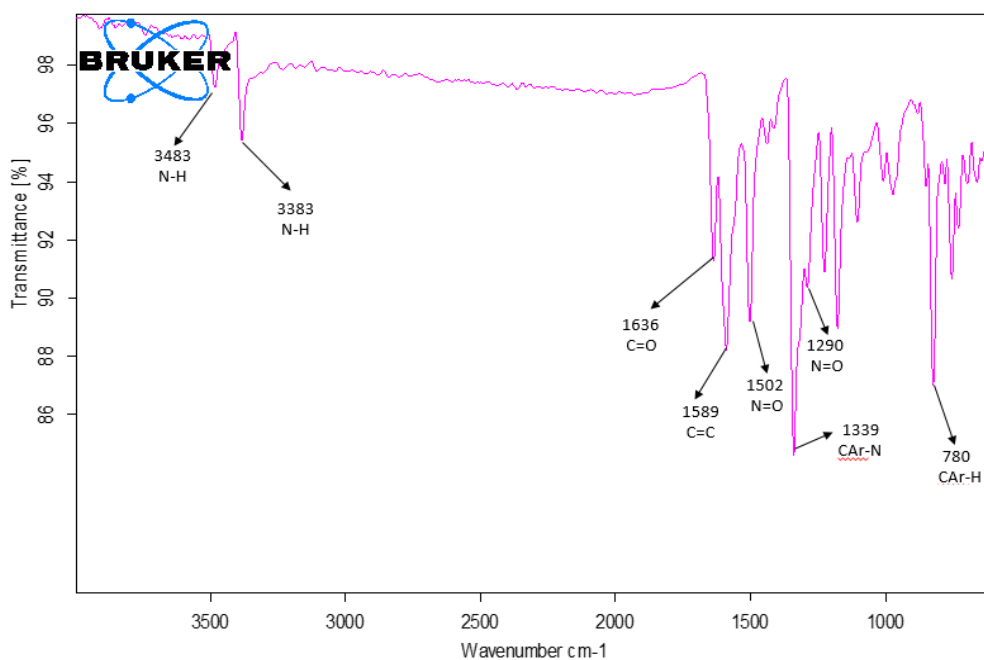
**Anexo 1.** Espectro infrarrojo del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona **3a**.**Anexo 2.** Espectro infrarrojo del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-toluil) prop-2-en-1-ona **3b**.**Anexo 3.** Espectro infrarrojo del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-metoxifenil) prop-2-en-1-ona **3c**.



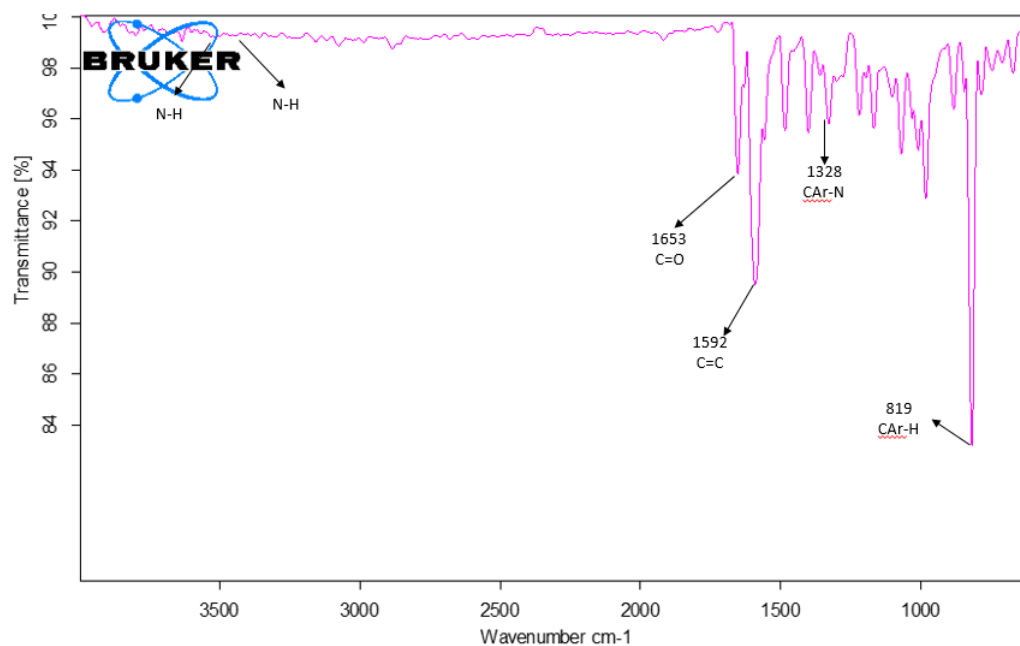
**Anexo 4.** Espectro infrarrojo del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-clorofenil) prop-2-en-1-ona 3d.



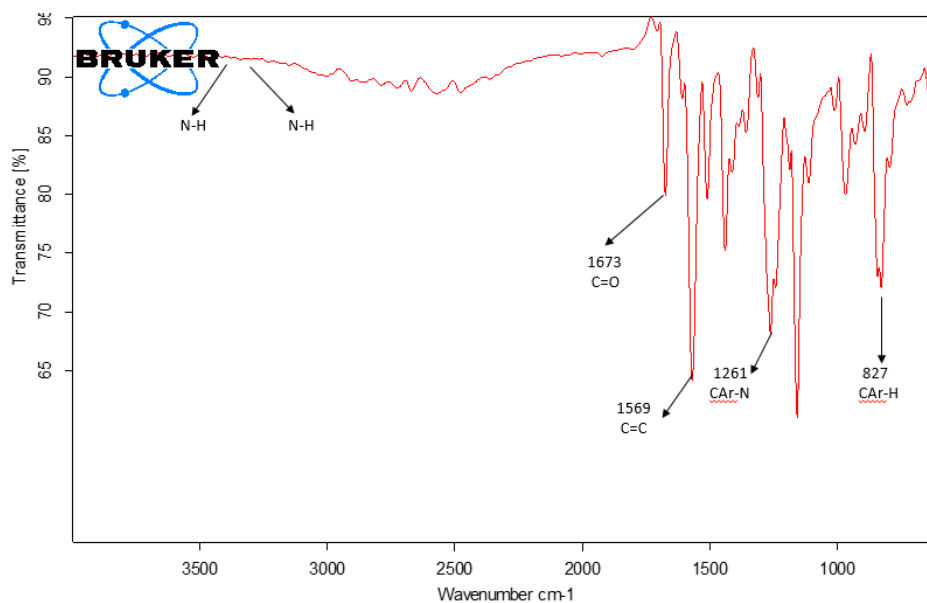
**Anexo 5.** Espectro infrarrojo del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-nitrofenil) prop-2-en-1-ona 3e.



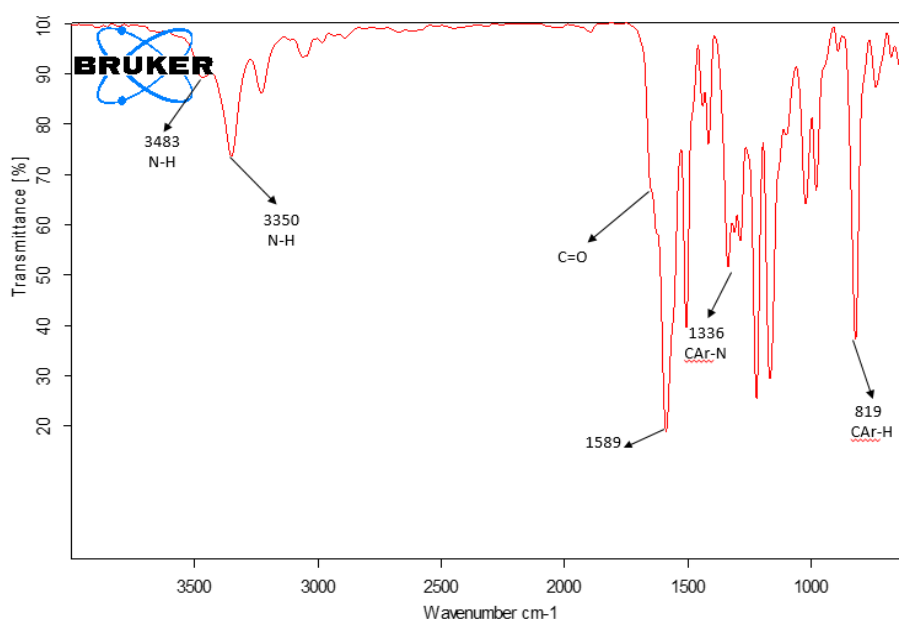
**Anexo 6.** Espectro infrarrojo del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-bromofenil) prop-2-en-1-ona **3f**.



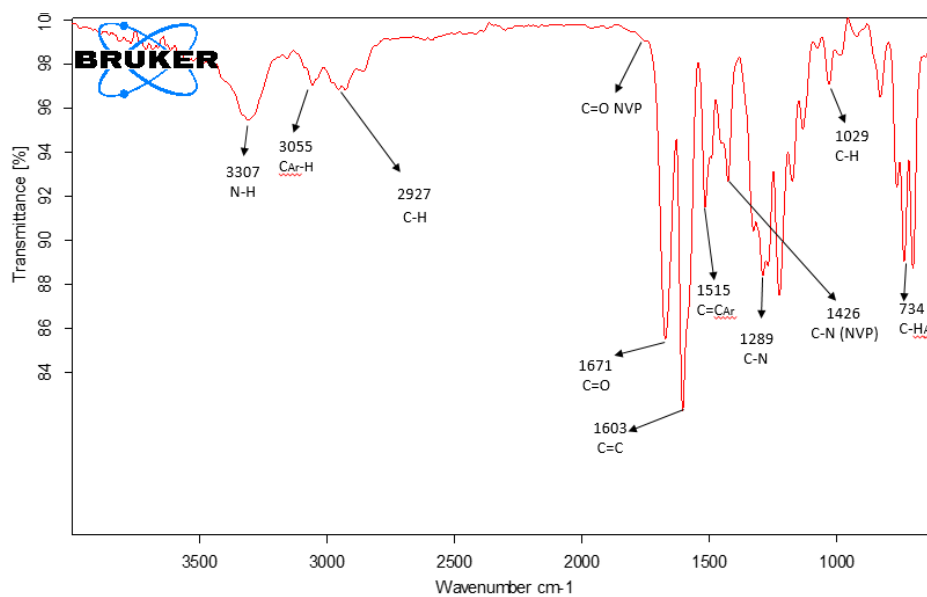
**Anexo 7.** Espectro infrarrojo del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-fluorofenil) prop-2-en-1-ona **3g**.



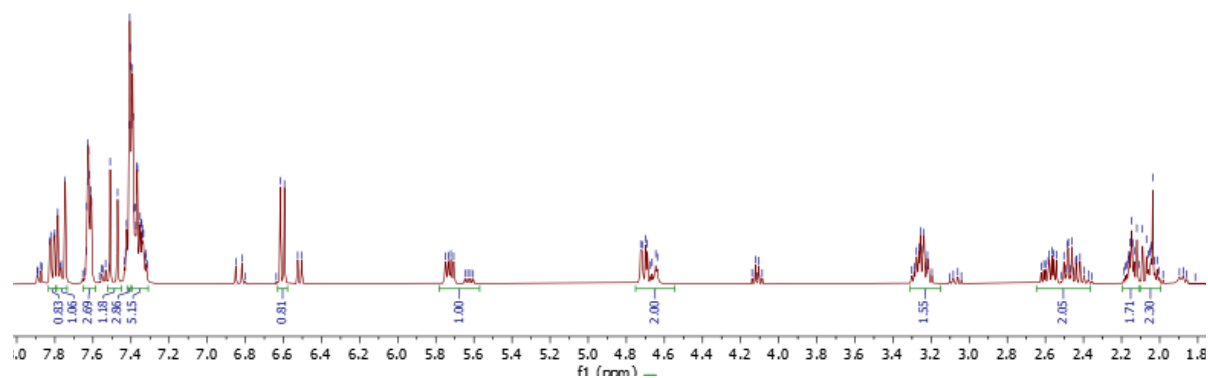
**Anexo 8.** Espectro infrarrojo del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-hidroxifenil) prop-2-en-1-ona **3h**.



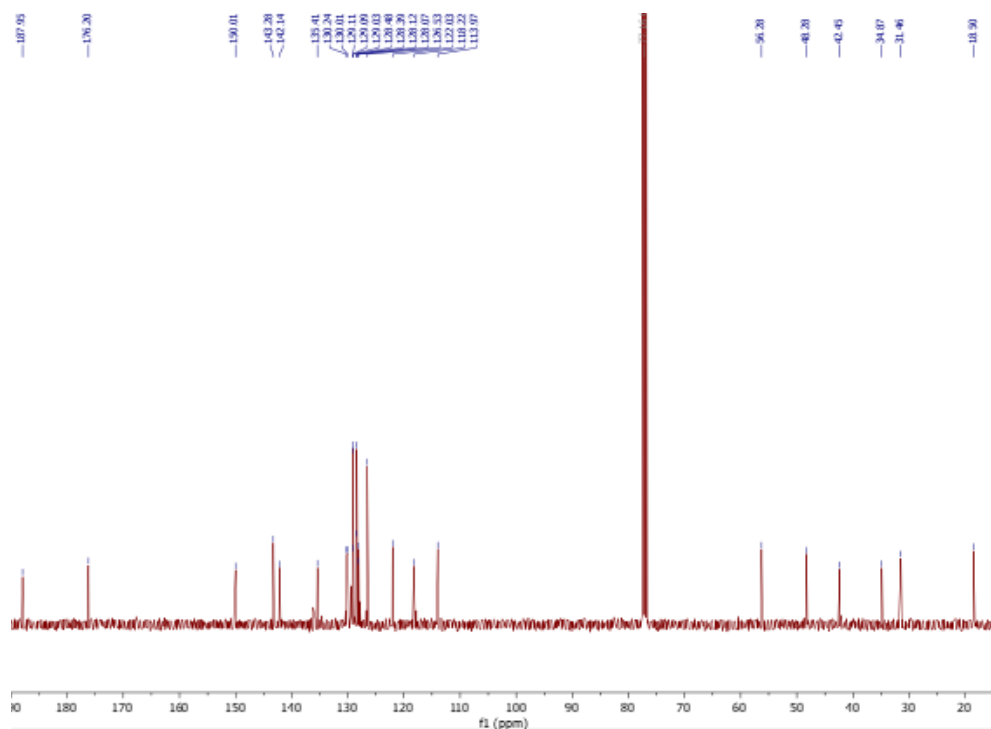
**Anexo 9.** Espectro infrarrojo del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-fenilacriloil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6a**.



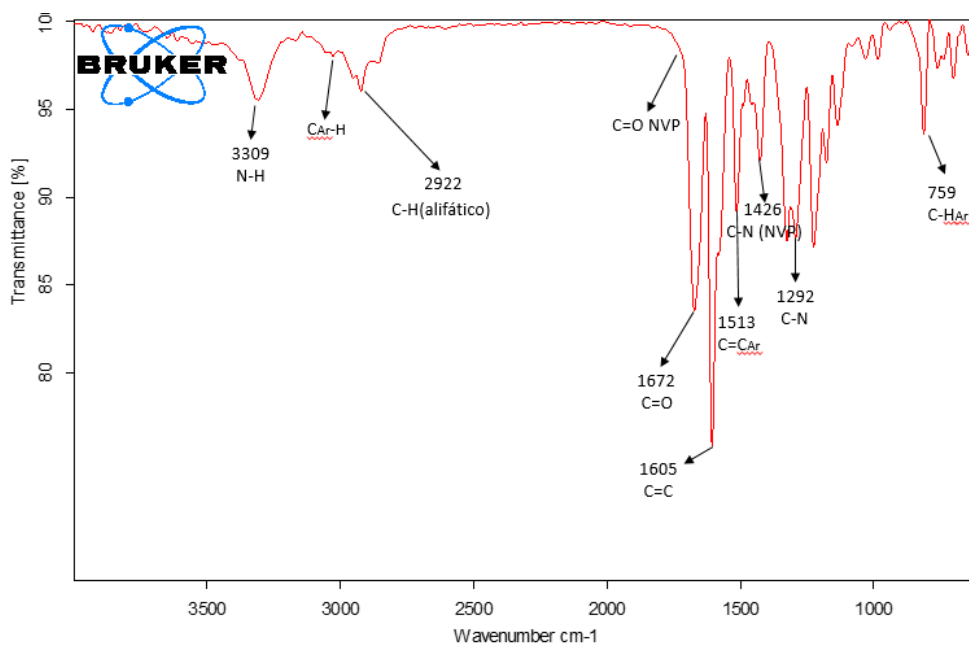
**Anexo 10.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto (*E*)-1-(2-fenil-6-(3-fenilacriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6a**.



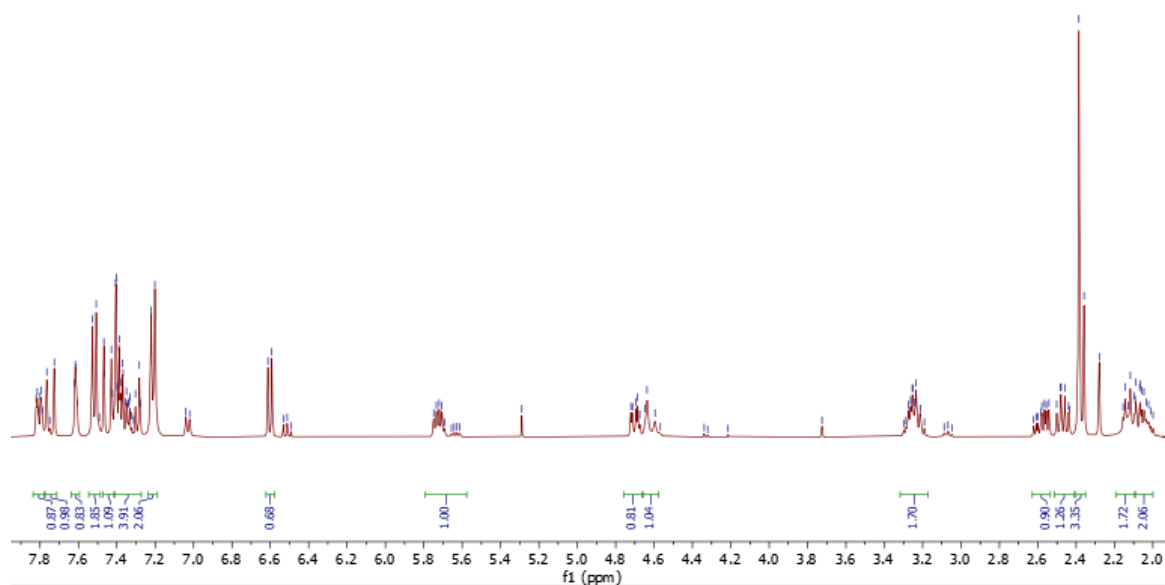
**Anexo 11.** Espectro de <sup>13</sup>C-RMN del compuesto (*E*)-1-(2-fenil-6-(3-fenilacriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6a**.



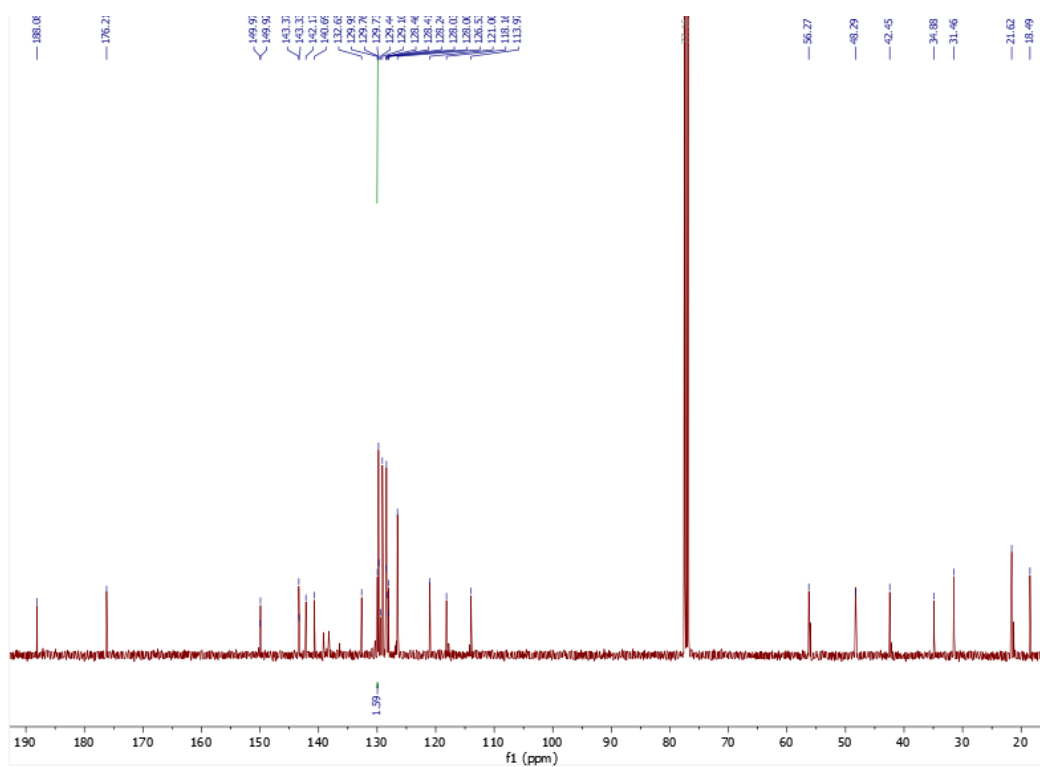
**Anexo 12.** Espectro infrarrojo del compuesto (*E*)-1-(2-fenil-6-(3-(*p*-toluil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6b**.



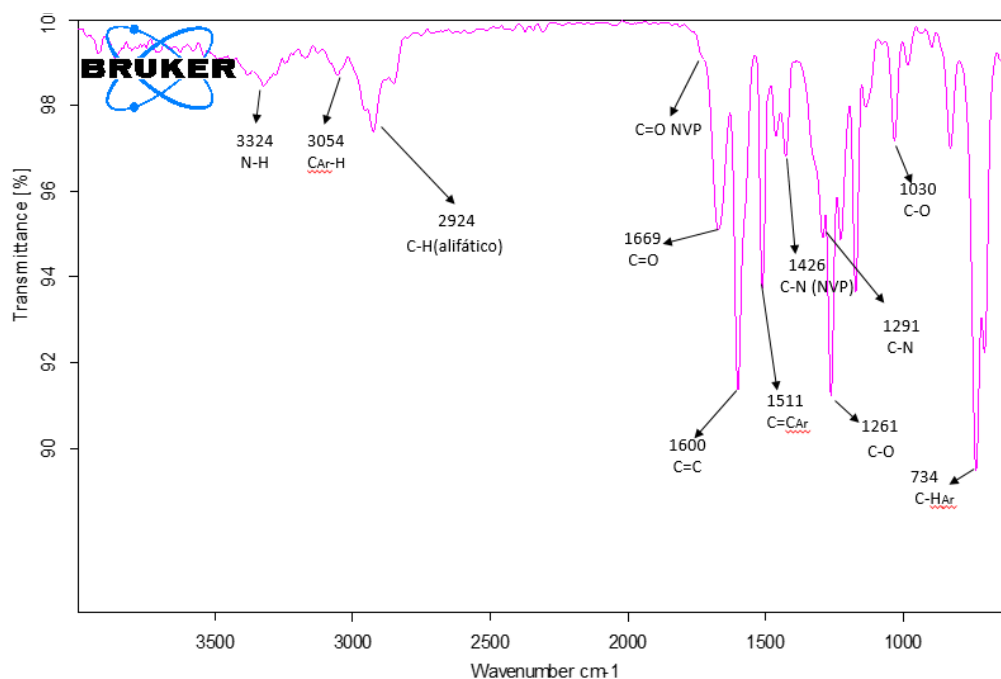
**Anexo 13.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto (*E*)-1-(2-fenil-6-(3-(*p*-toluil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6b**.



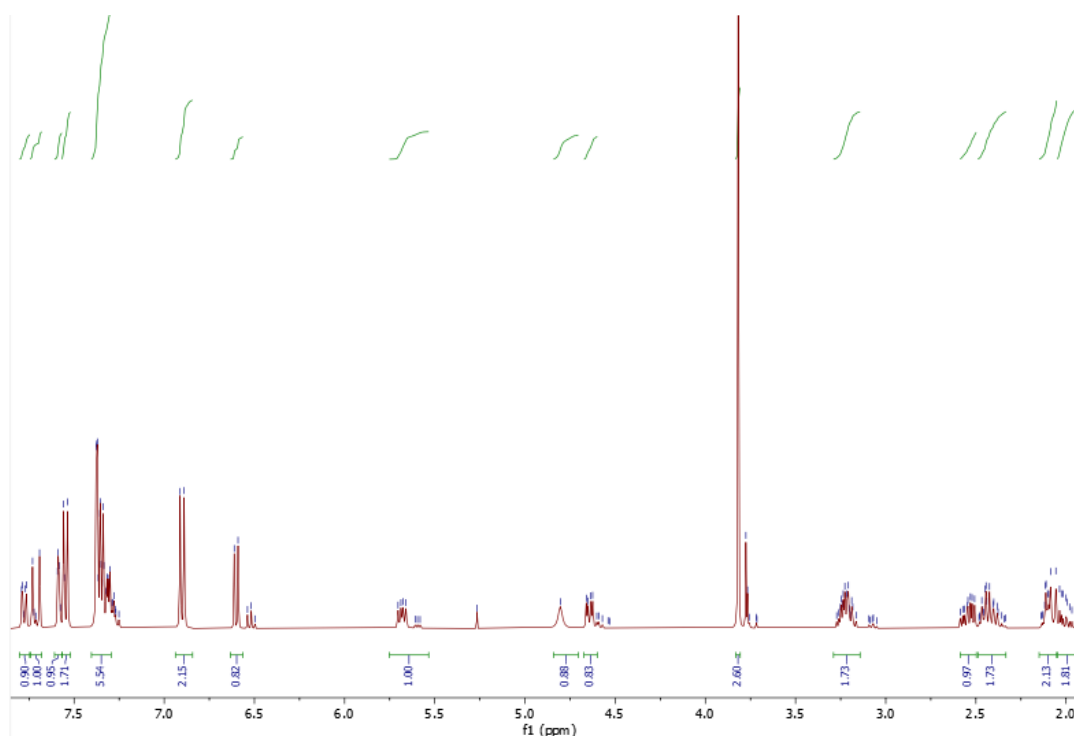
**Anexo 14.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto (*E*)-1-(2-fenil-6-(3-(*p*-toluil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6b**.



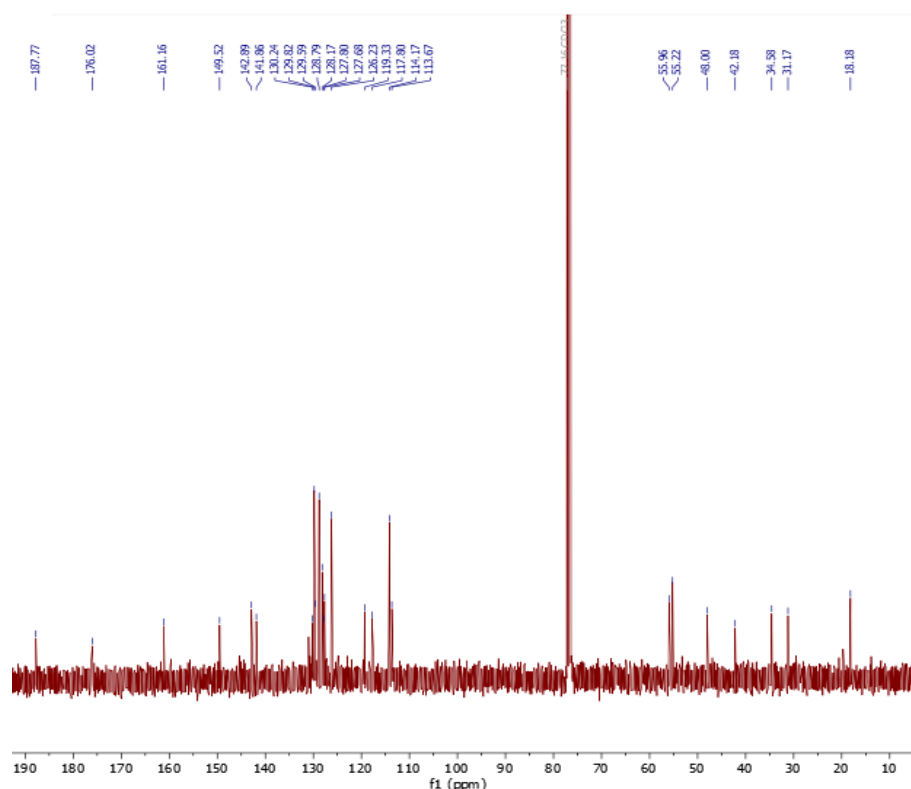
**Anexo 15.** Espectro infrarrojo del compuesto (*E*)-1-(2-fenil-6-(3-(*p*-metoxifenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6c**.



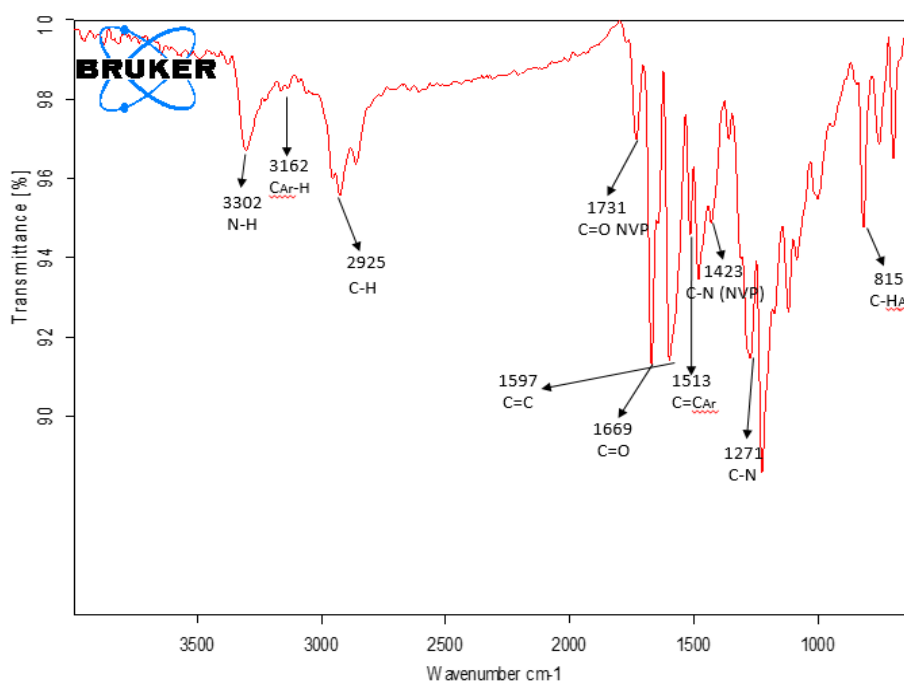
**Anexo 16.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto (*E*)-1-(2-fenil-6-(3-(*p*-metoxifenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6c**.



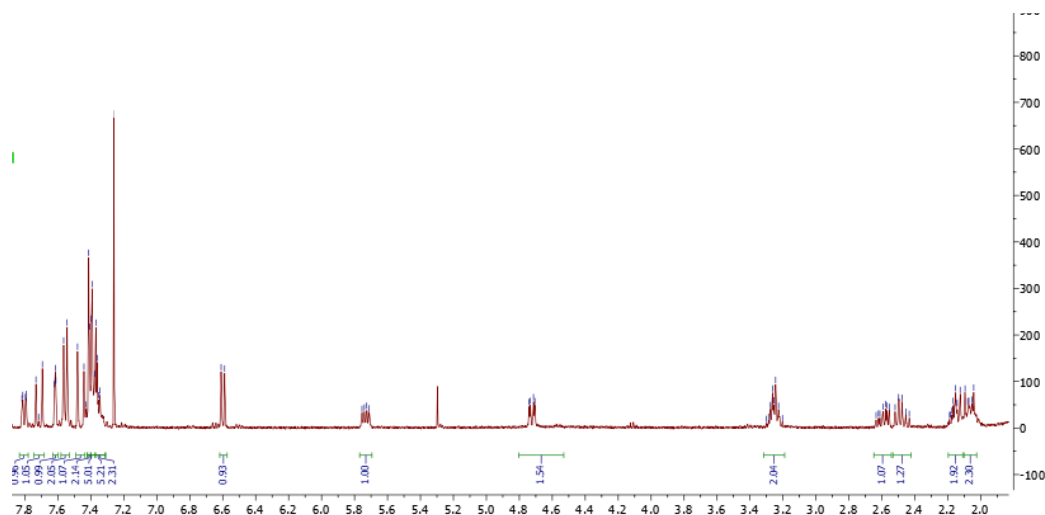
**Anexo 17.** Espectro de <sup>13</sup>C-RMN del compuesto (*E*)-1-(2-fenil-6-(3-(*p*-metoxifenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6c**.



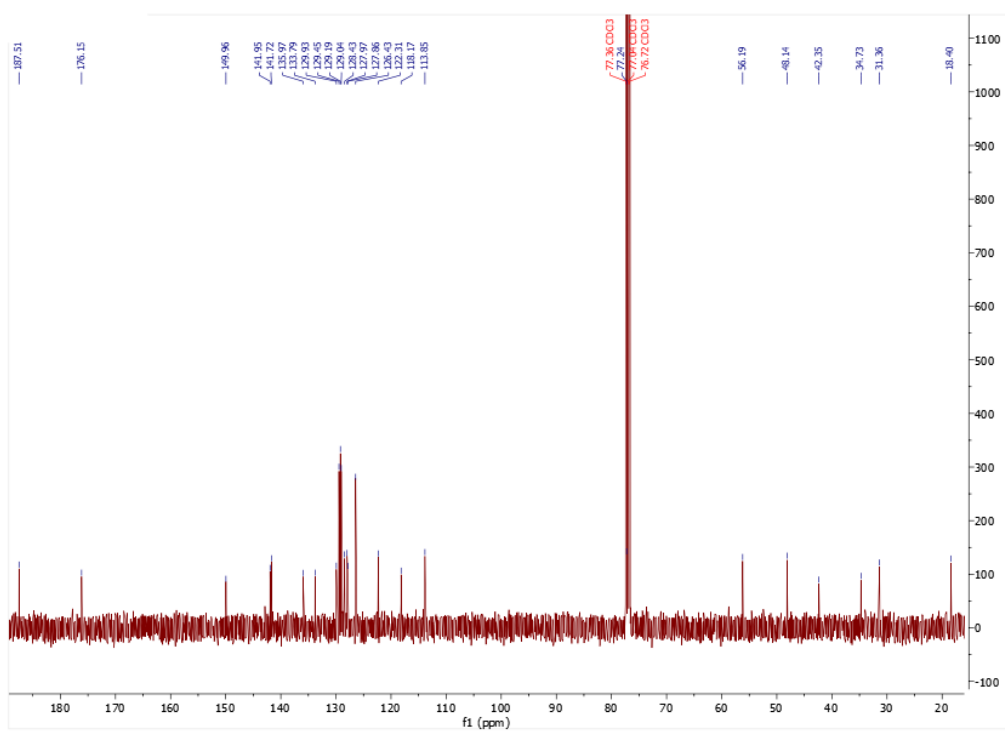
**Anexo 18.** Espectro infrarrojo del compuesto *(E)*-1-(2-fenil-6-(3-(*p*-clorofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6d**.



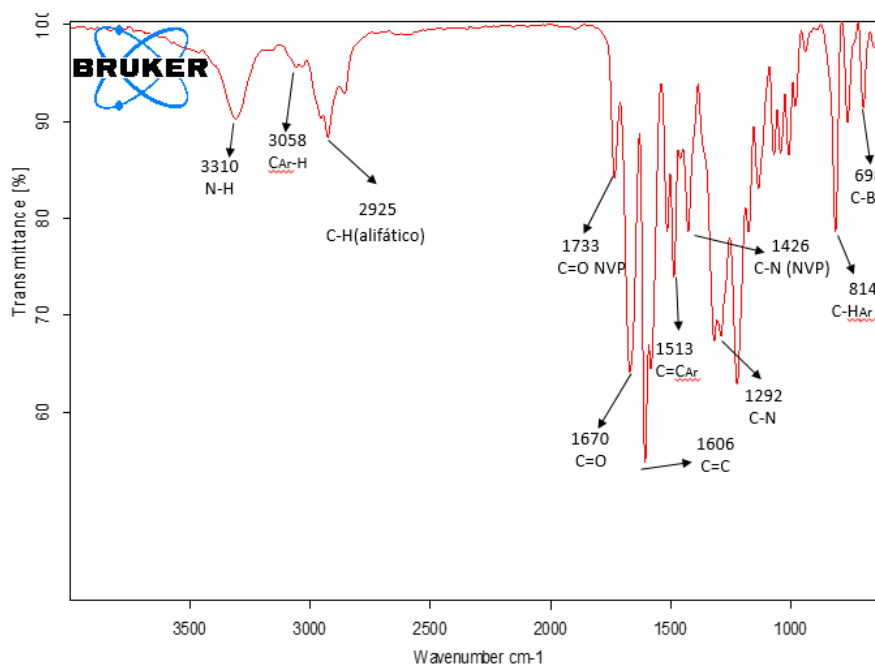
**Anexo 19.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto *(E)*-1-(2-fenil-6-(3-(*p*-clorofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6d**.



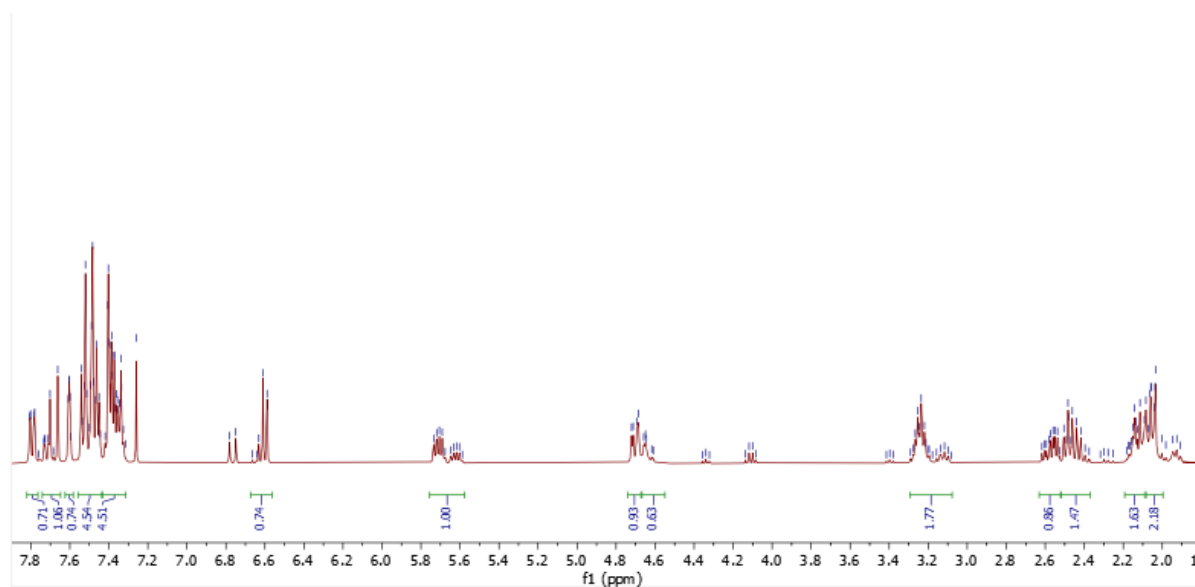
**Anexo 20.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-clorofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona 6d.



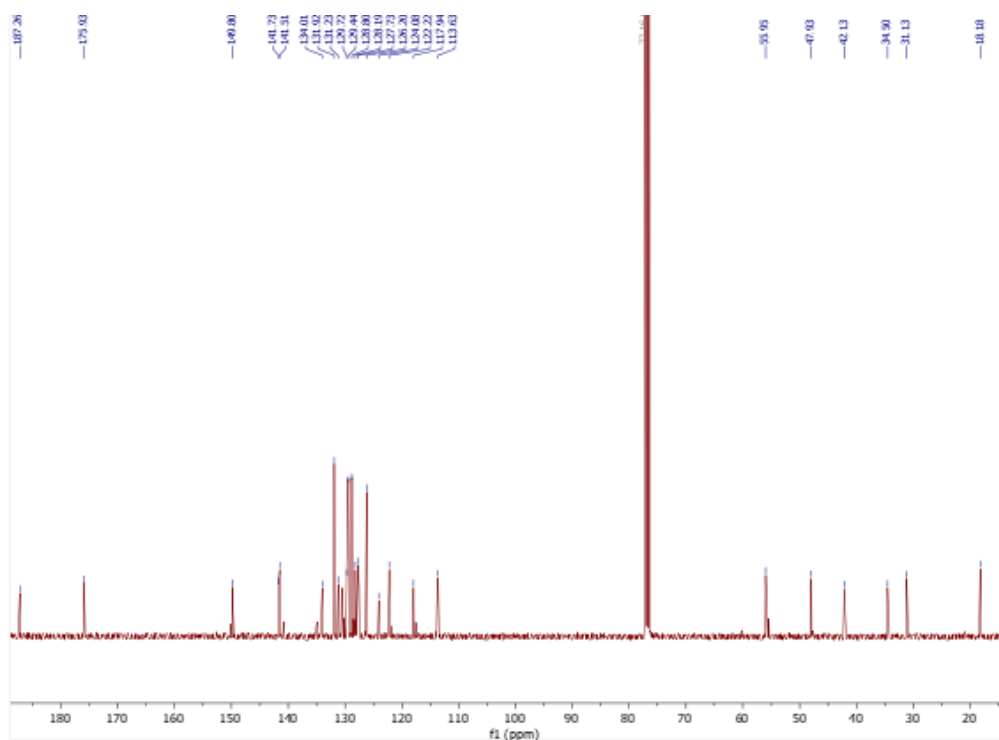
**Anexo 21.** Espectro infrarrojo del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-bromofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona 6f.



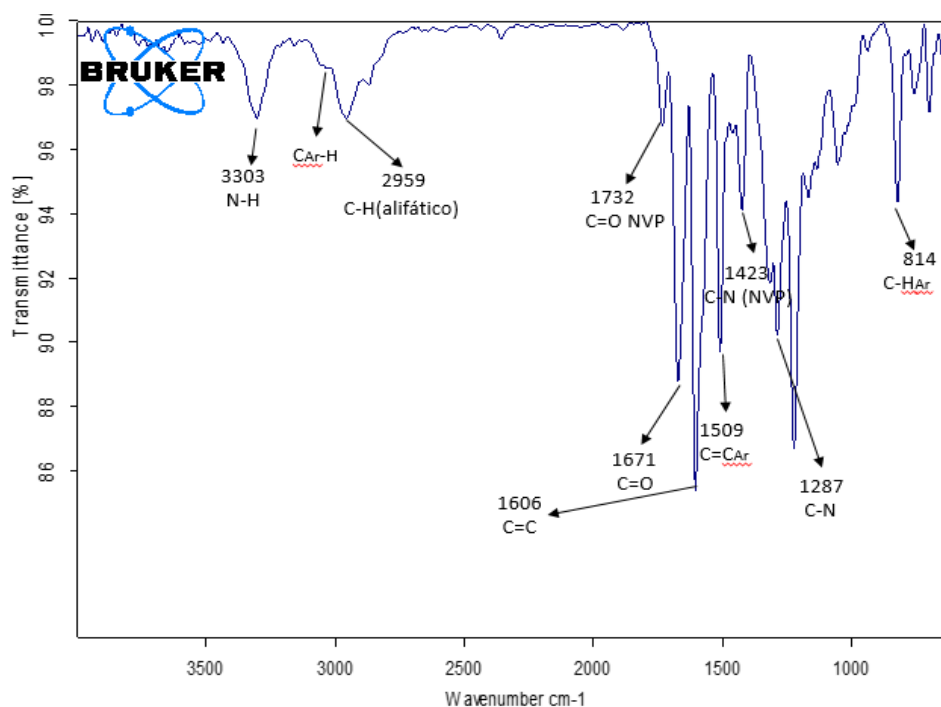
**Anexo 22.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto (*E*)-1-(2-fenil-6-(3-(*p*-bromofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6f**.



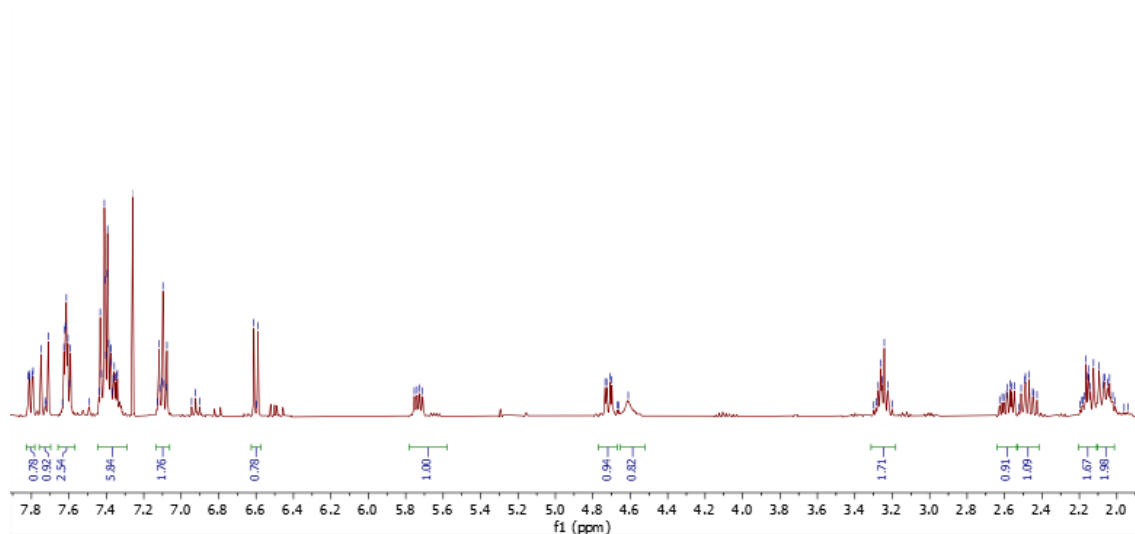
**Anexo 23.** Espectro de <sup>13</sup>C-RMN del compuesto (*E*)-1-(2-fenil-6-(3-(*p*-bromofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6f**.



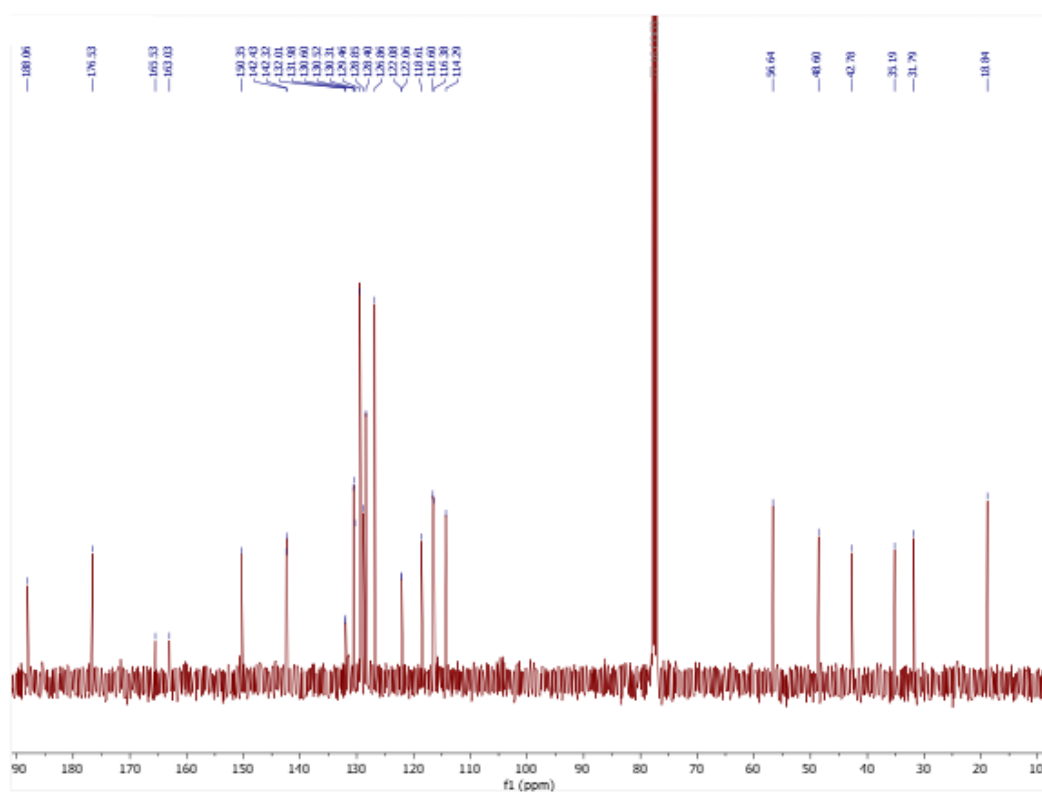
**Anexo 24.** Espectro infrarrojo del compuesto (*E*)-1-(2-fenil-6-(3-(*p*-fluorofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6g**.



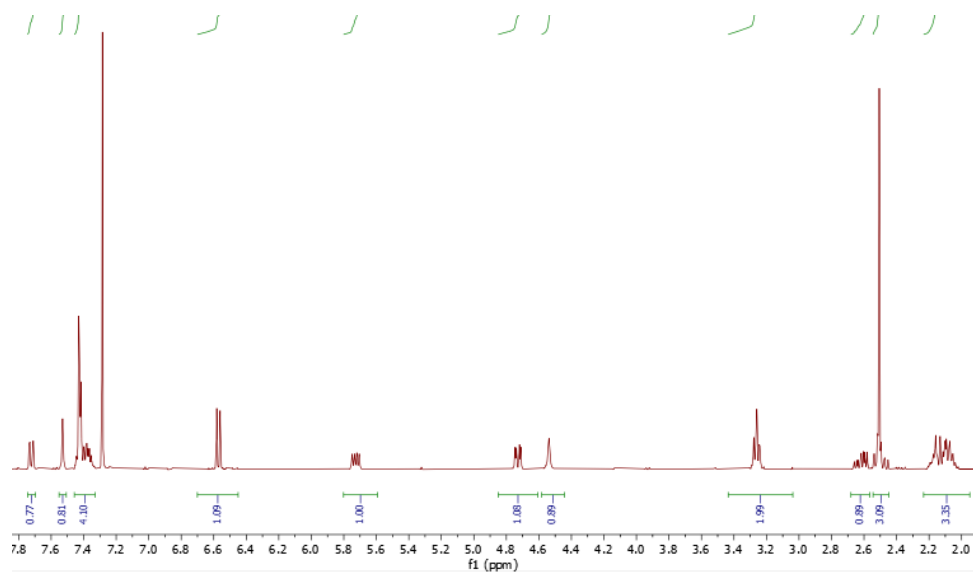
**Anexo 25.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto (*E*)-1-(2-fenil-6-(3-(*p*-fluorofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6g**.



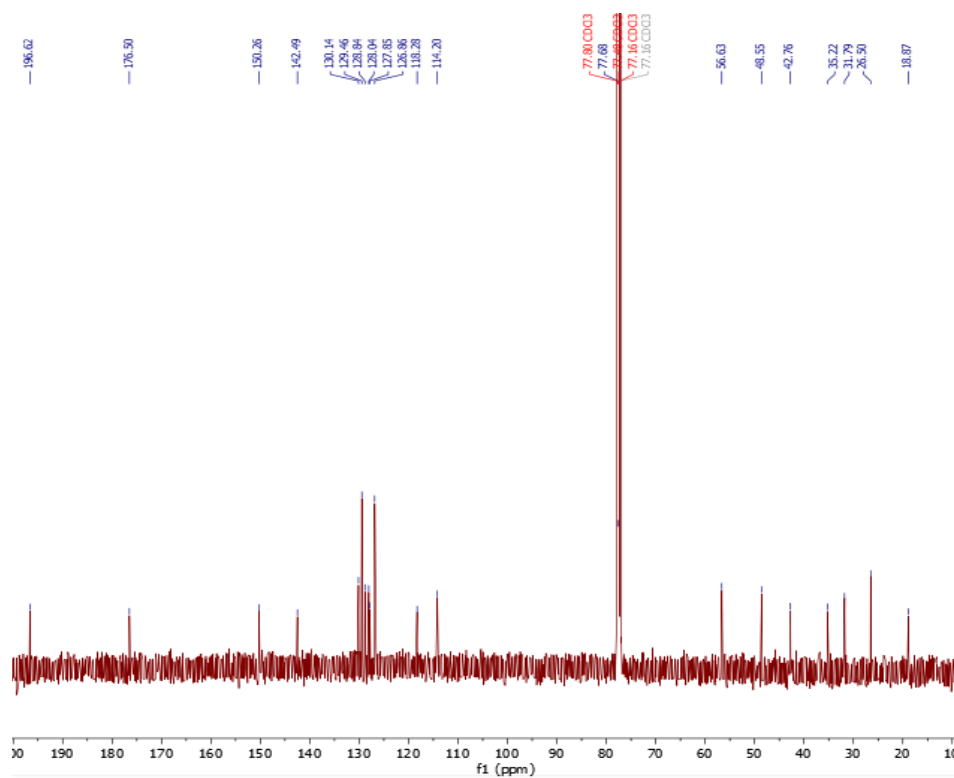
**Anexo 26.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto (*E*)-1-(2-fenil-6-(3-(*p*-fluorofenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6g**.

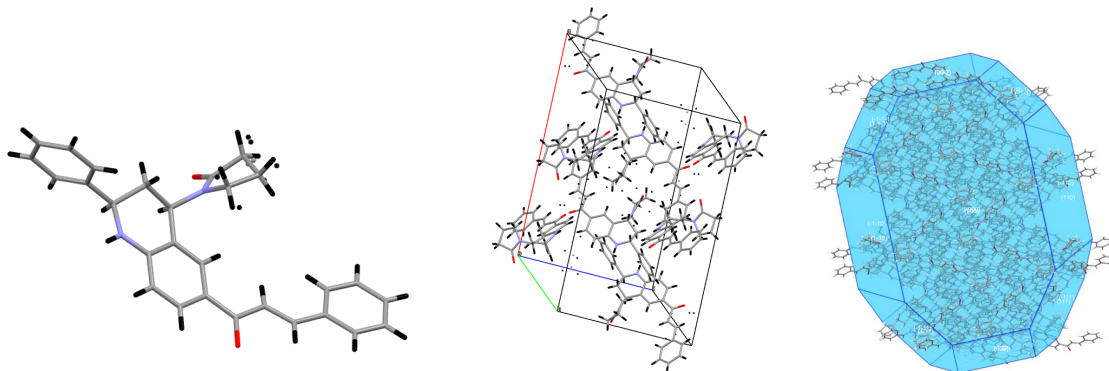


**Anexo 27.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto 2-fenil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

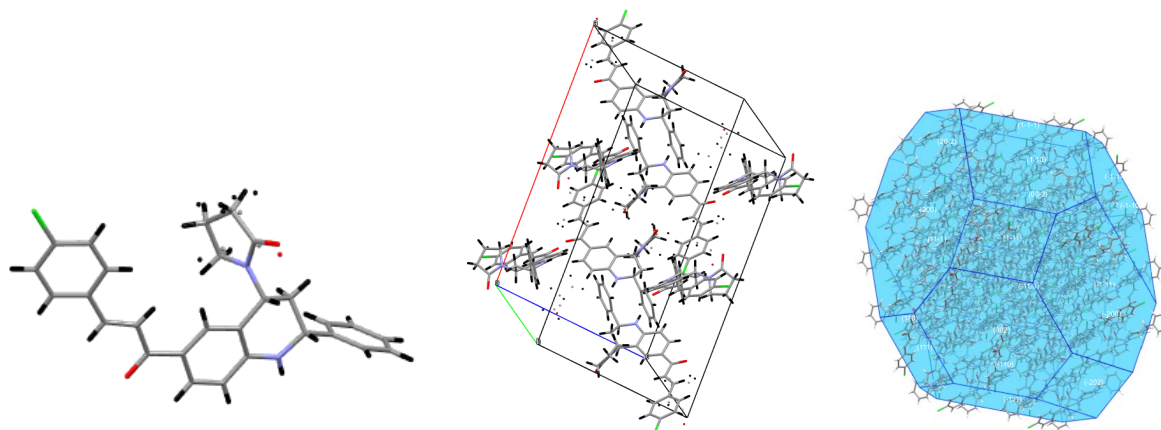


**Anexo 28.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto 2-fenil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.



**Anexo 29.** Sistema, parámetros cristalinos y estructura 3D del compuesto **6a**.

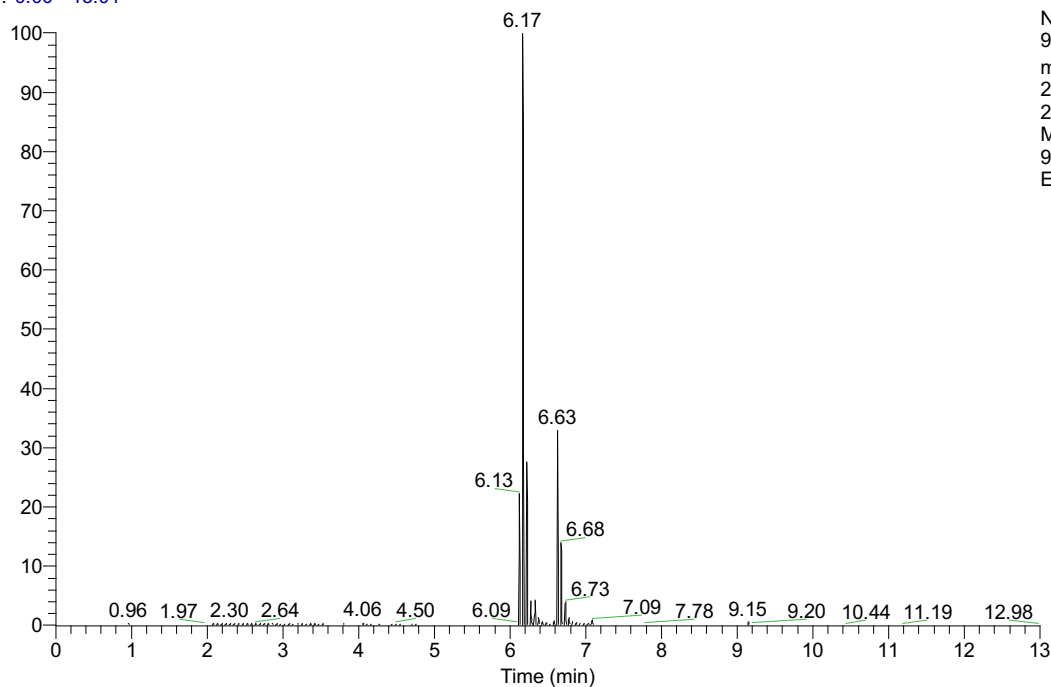
<b>Sistema cristalino</b>		Monoclínico
<b>Fórmula</b>		C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
<b>Const. celda</b>	<b>a (Å)</b>	25,5391 (15)
	<b>b (Å)</b>	11,5233 (7)
	<b>c (Å)</b>	16,0158 (11)
	<b>α (°)</b>	90
	<b>β (°)</b>	104,237 (7)
	<b>γ (°)</b>	90
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>		4568,6 (5)
<b>Grupo espacial</b>		C2/c
<b>Z</b>		8

**Anexo 30.** Sistema, parámetros cristalinos y estructura 3D del compuesto **6d**.

<b>Sistema cristalino</b>		Monoclínico
<b>Fórmula</b>		C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> Cl N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
<b>Const. celda</b>	<b>a (Å)</b>	24,962 (3)
	<b>b (Å)</b>	12,4208 (12)
	<b>c (Å)</b>	15,990 (2)
	<b>α (°)</b>	90
	<b>β (°)</b>	102,754 (11)
	<b>γ (°)</b>	90
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>		4835,4 (10)
<b>Grupo espacial</b>		C2/c
<b>Z</b>		8

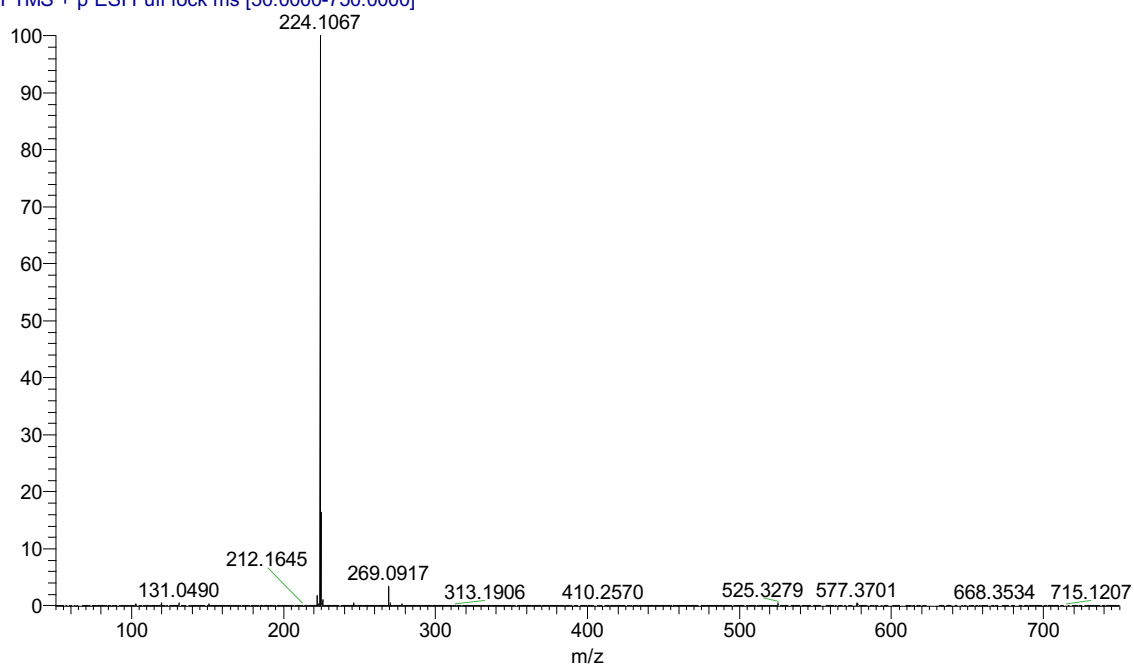
**Anexo 31.** Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona **3a**.

RT: 0.00 - 13.01



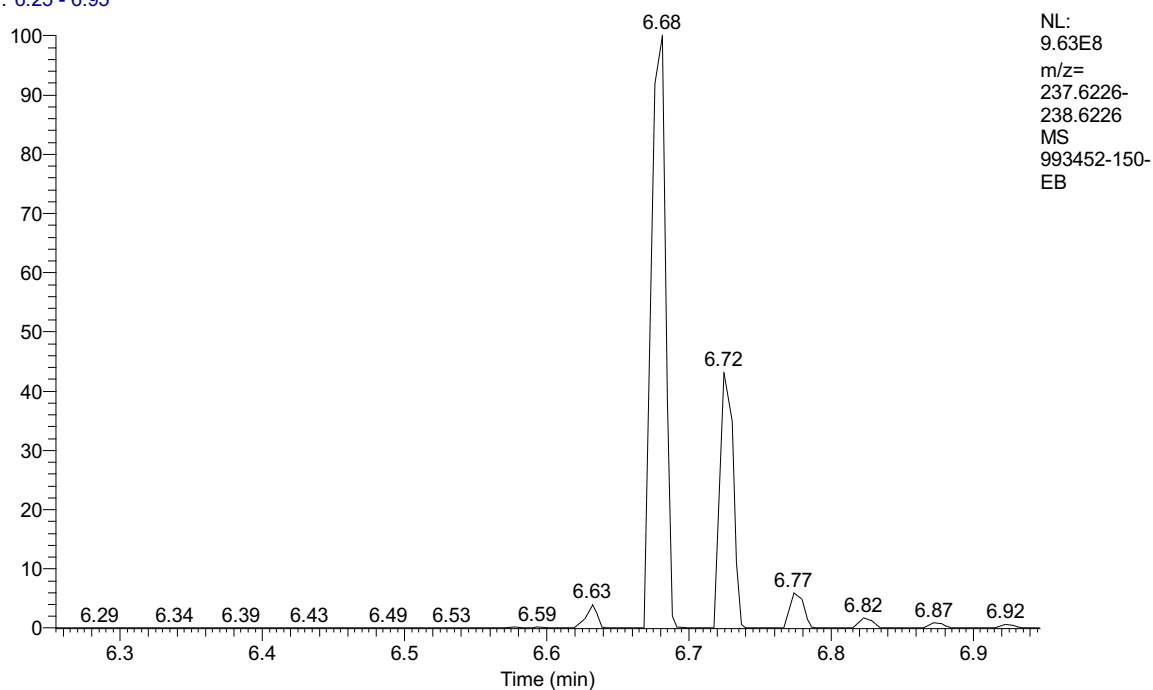
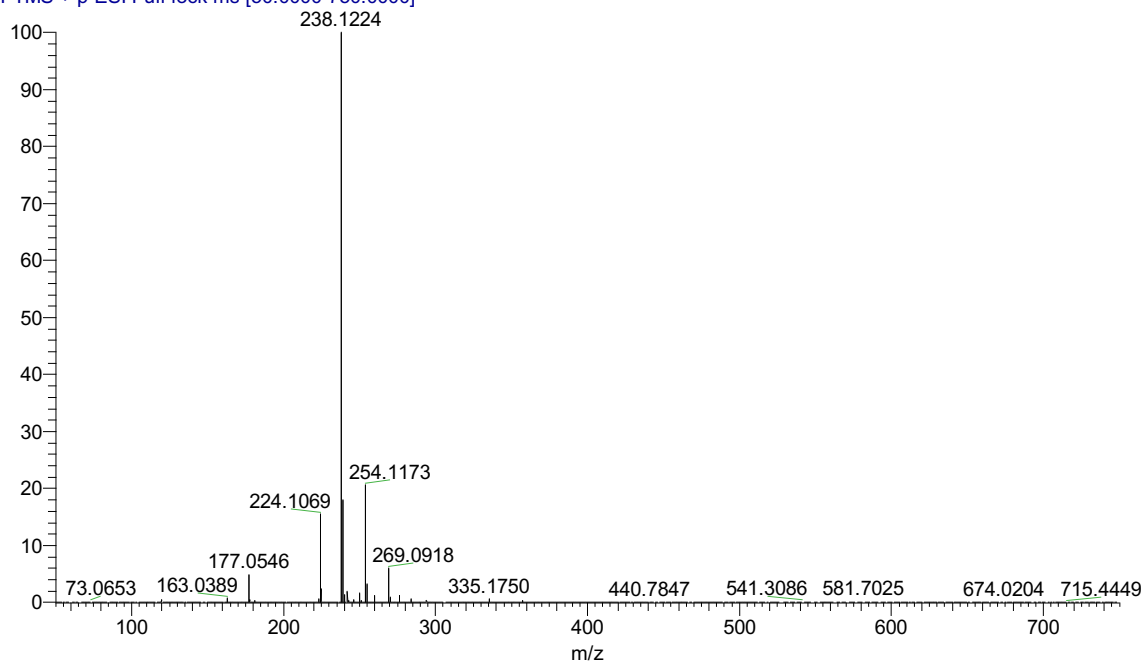
NL:  
9.36E8  
m/z=  
223.7825-  
224.7825  
MS  
993452-150-  
EB

993452-150-EB #1131 RT: 6.17 AV: 1 NL: 9.36E8  
T: FTMS + p ESI Full lock ms [50.0000-750.0000]



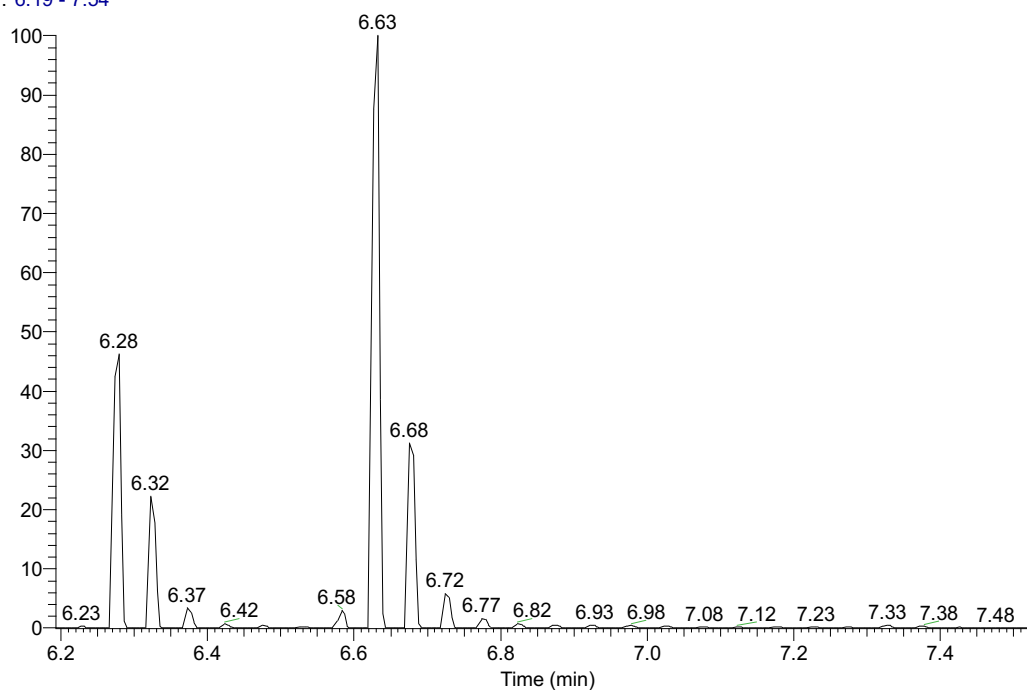
**Anexo 32.** Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-toluil) prop-2-en-1-ona **3b**.

RT: 6.25 - 6.95

993452-150-EB #1231 RT: 6.68 AV: 1 NL: 8.0000  
T: FTMS + p ESI Full lock ms [50.0000-750.0000]

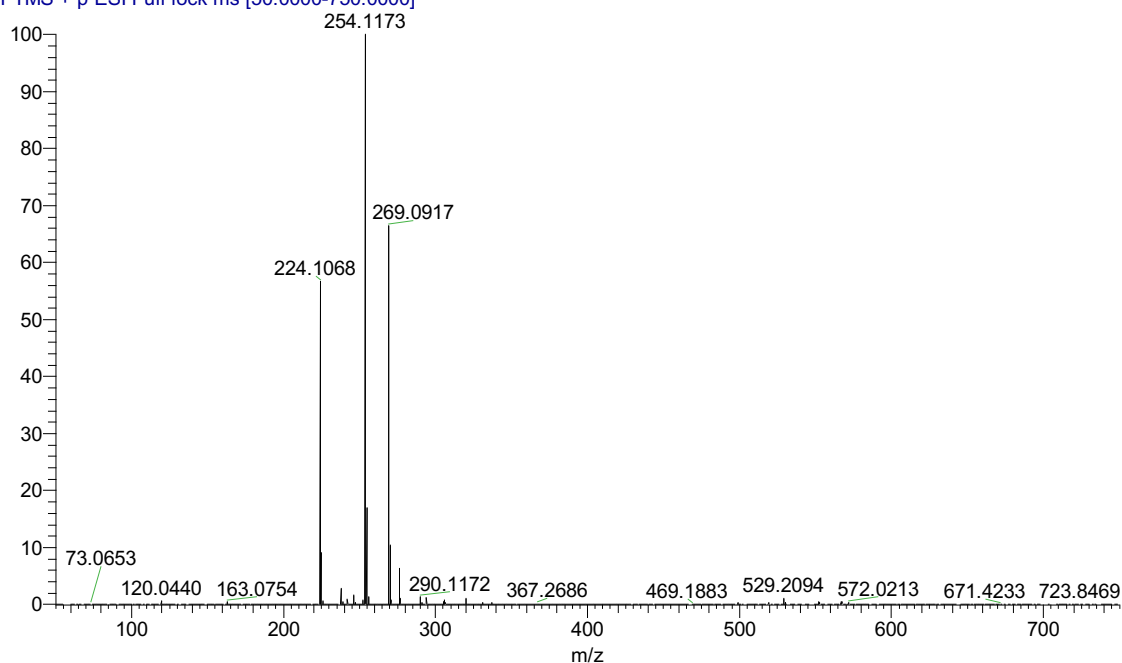
**Anexo 33.** Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-metoxifenil) prop-2-en-1-ona **3c**.

RT: 6.19 - 7.54



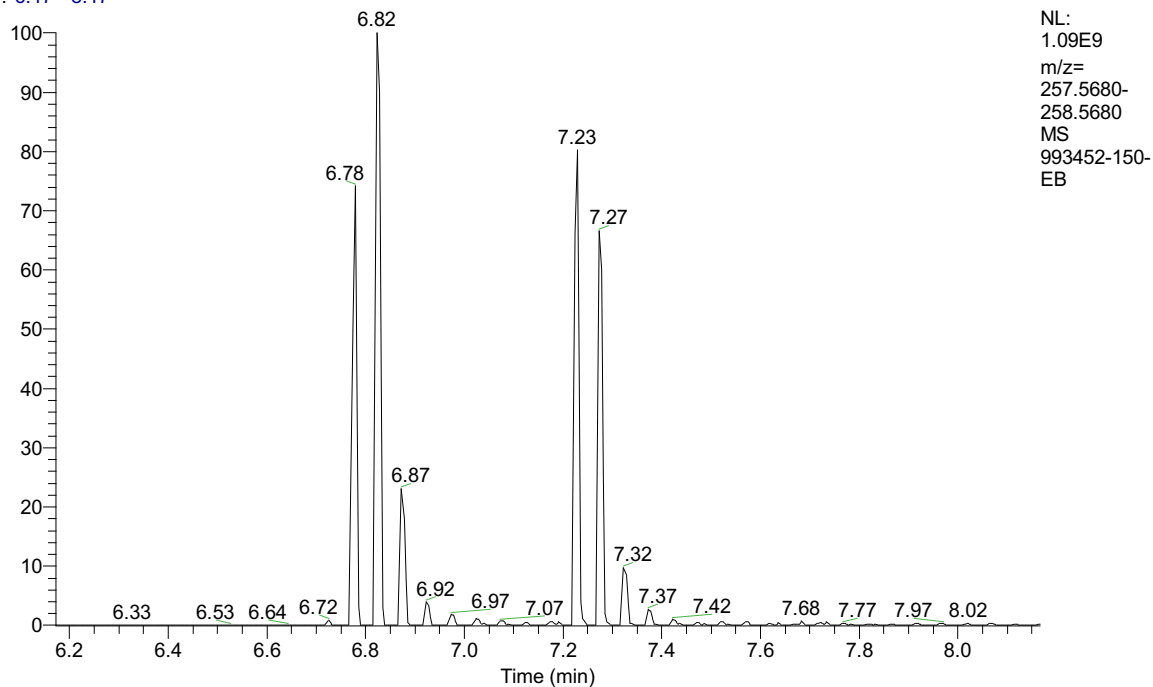
NL:  
5.53E8  
m/z=  
253.6176-  
254.6176  
MS  
993452-150-  
EB

993452-150-EB #1221 RT: 6.63 AV: 1 NL: 4.0000  
T: FTMS + p ESI Full lock ms [50.0000-750.0000]

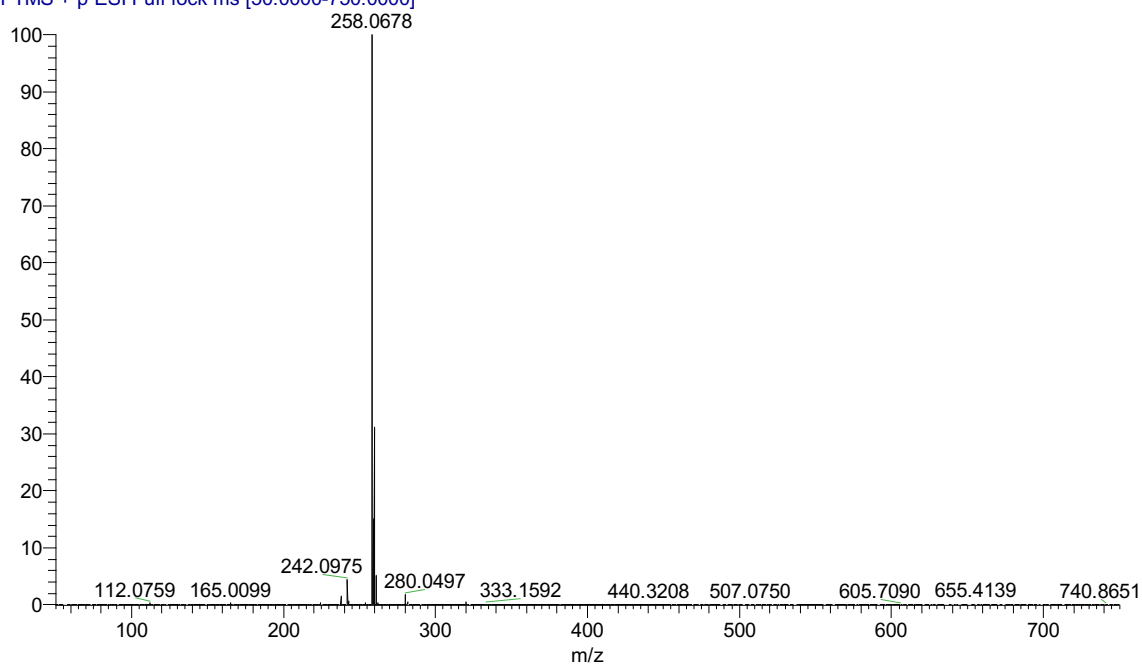


**Anexo 34.** Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-clorofenil) prop-2-en-1-ona **3d**.

RT: 6.17 - 8.17

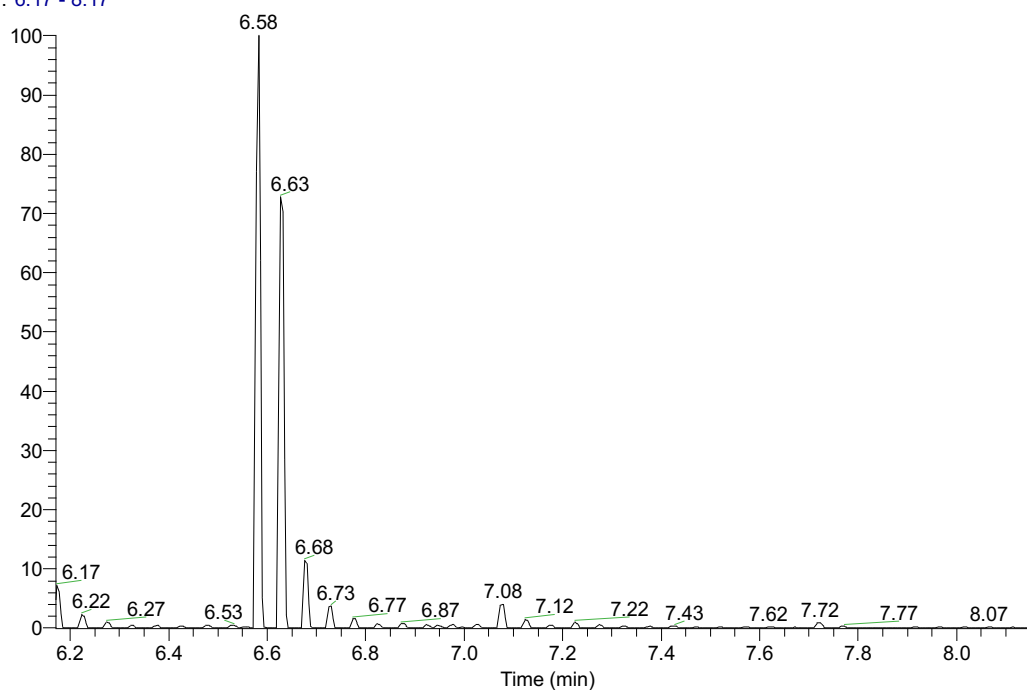


993452-150-EB #1261 RT: 6.82 AV: 1 NL: 1.09E9  
T: FTMS + p ESI Full lock ms [50.0000-750.0000]



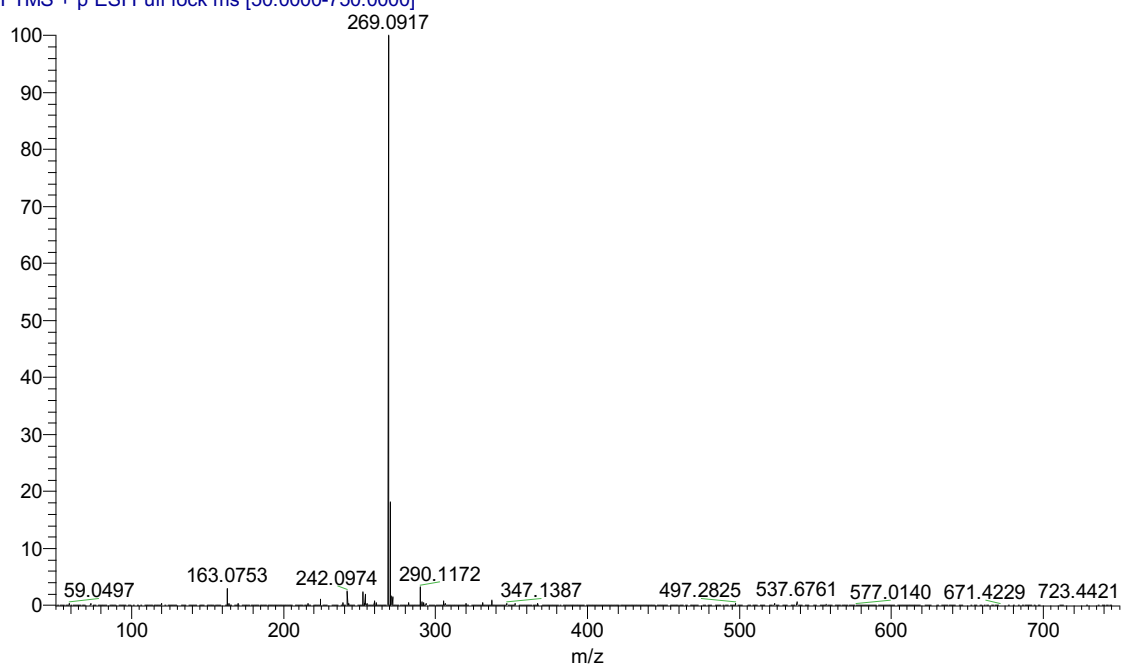
**Anexo 35.** Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-nitrofenil) prop-2-en-1-ona **3e**.

RT: 6.17 - 8.17



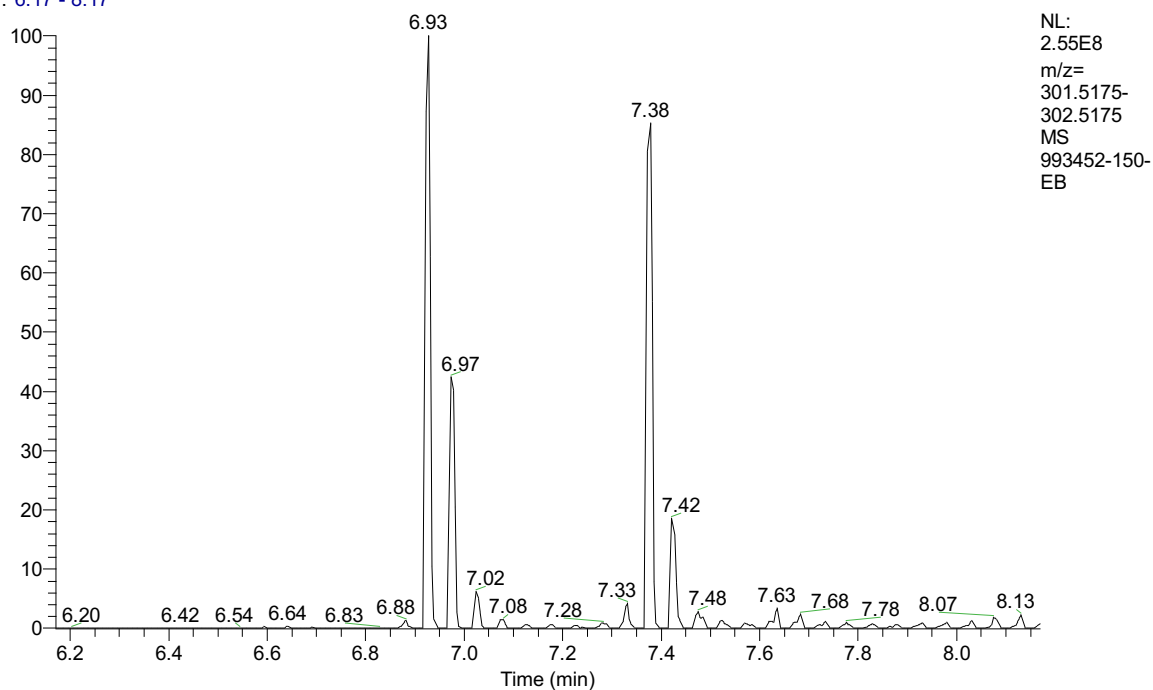
NL:  
4.46E8  
m/z=  
268.5921-  
269.5921  
MS  
993452-150-  
EB

993452-150-EB #1211 RT: 6.58 AV: 1 NL: 3.1000  
T: FTMS + p ESI Full lock ms [50.0000-750.0000]

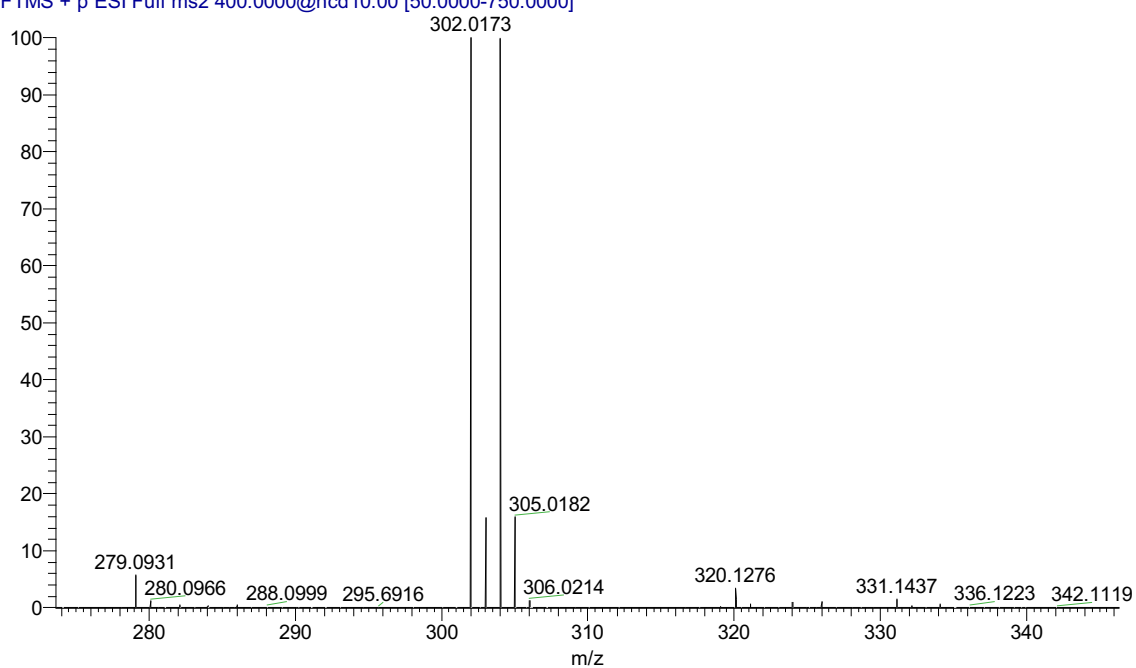


**Anexo 36.** Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-bromofenil) prop-2-en-1-ona **3f**.

RT: 6.17 - 8.17

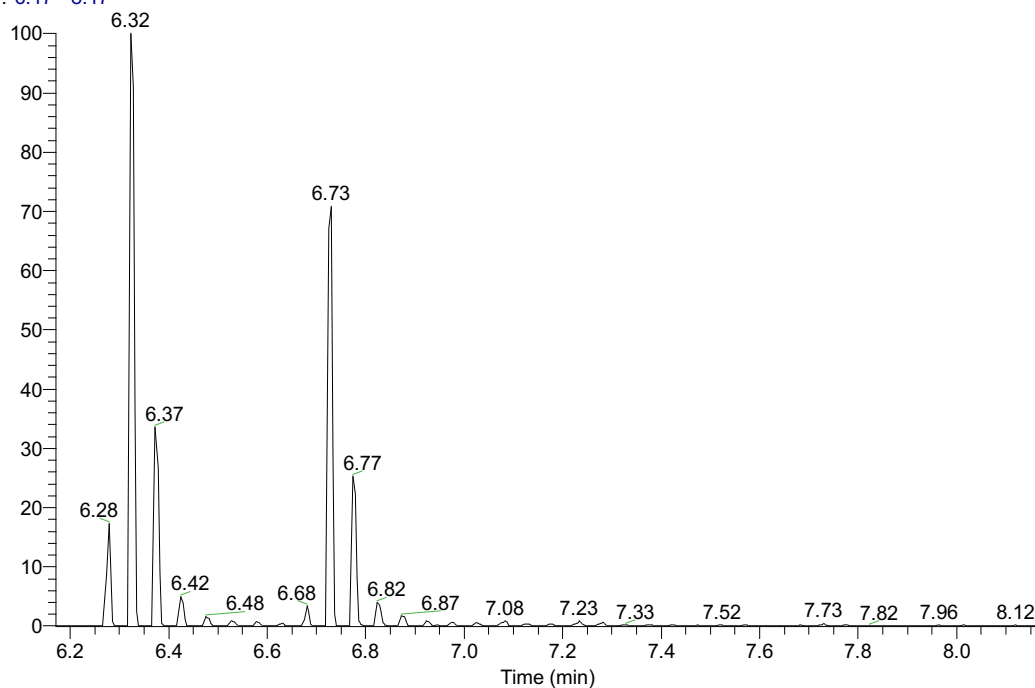


993452-150-EB #1282 RT: 6.93 AV: 1 NL: 2.55E8  
T: FTMS + p ESI Full ms2 400.0000@hcd10.00 [50.0000-750.0000]



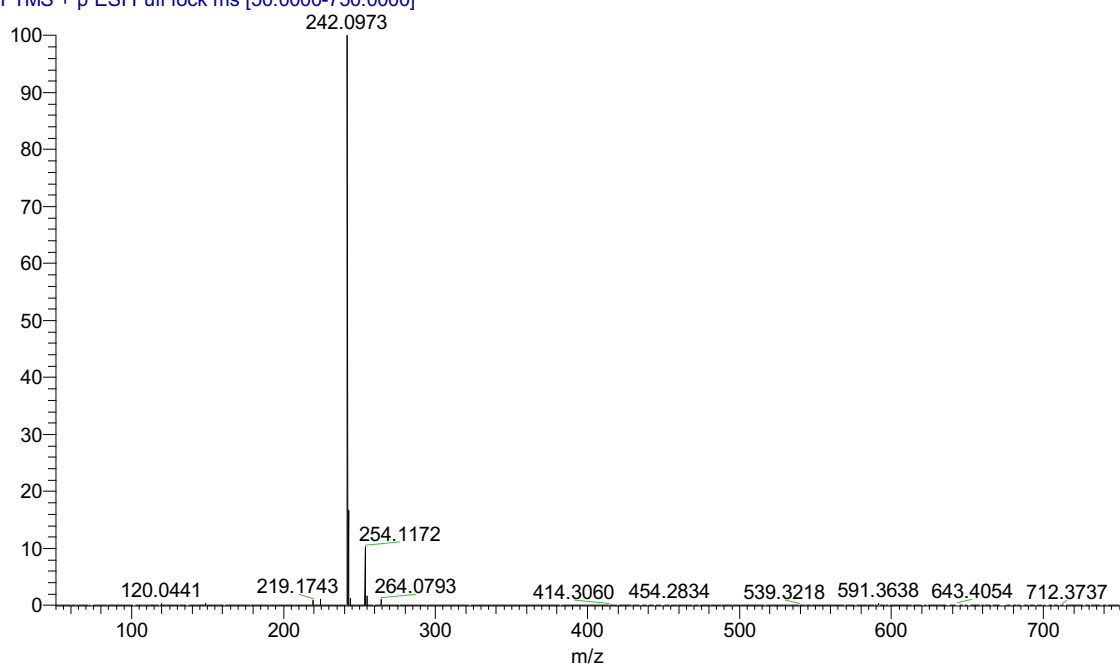
**Anexo 37.** Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto 1-(4-aminofenil)-3-(4-fluorofenil) prop-2-en-1-ona **3g**.

RT: 6.17 - 8.17



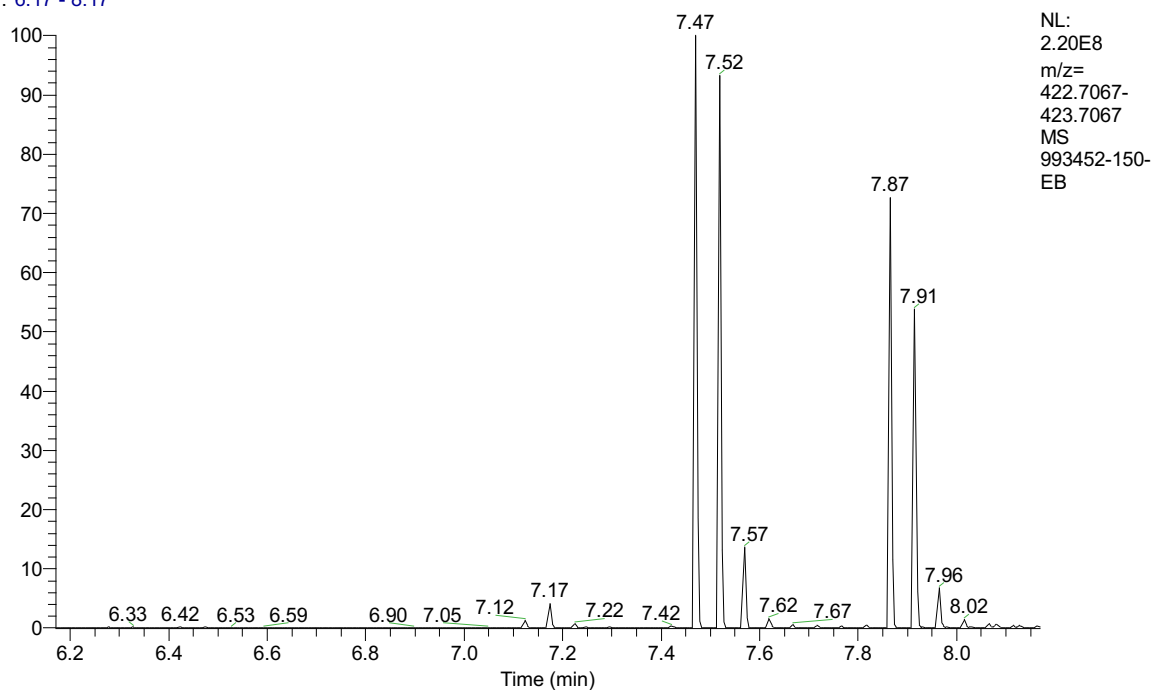
NL:  
1.25E9  
m/z=  
241.5976-  
242.5976  
MS  
993452-150-  
EB

993452-150-EB #1161 RT: 6.32 AV: 1 NL: 1.25E9  
T: FTMS + p ESI Full lock ms [50.0000-750.0000]

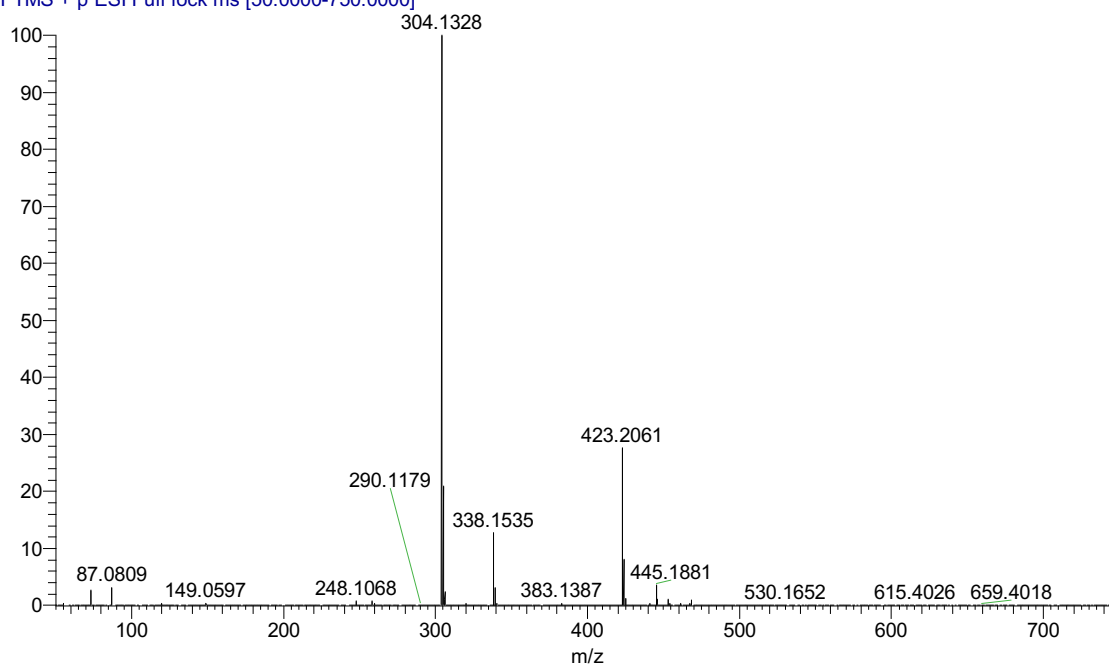


**Anexo 38.** Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-fenilacrilil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6a**.

RT: 6.17 - 8.17

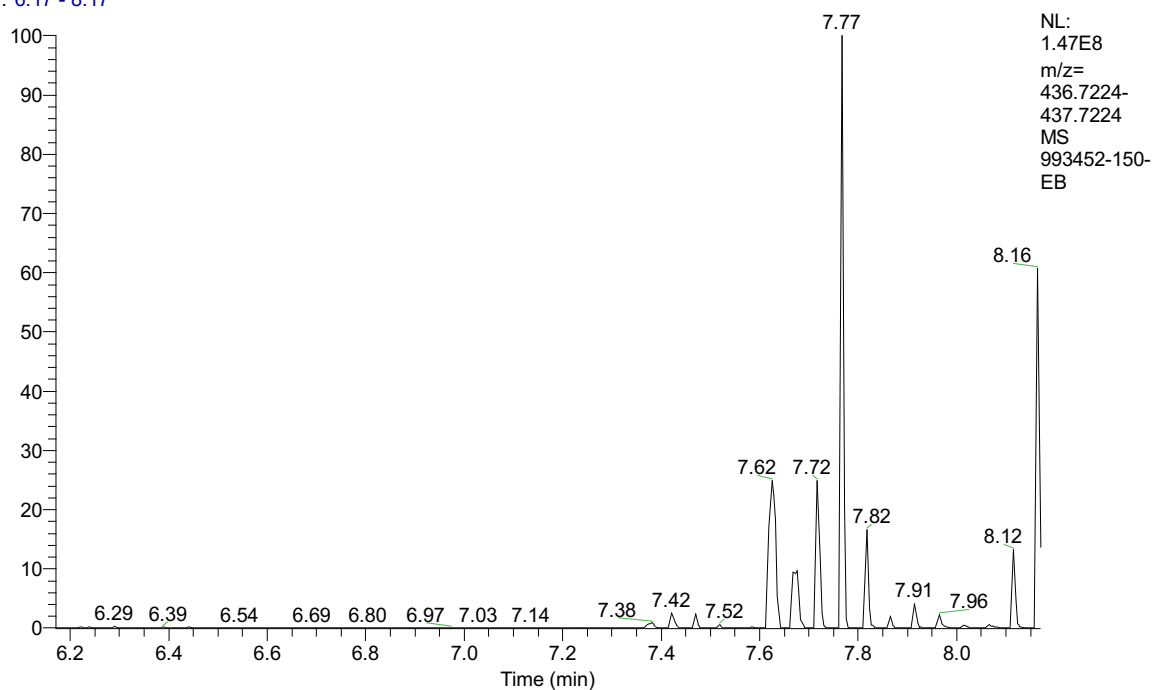


993452-150-EB #1401 RT: 7.52 AV: 1 NL: 7.0000  
T: FTMS + p ESI Full lock ms [50.0000-750.0000]

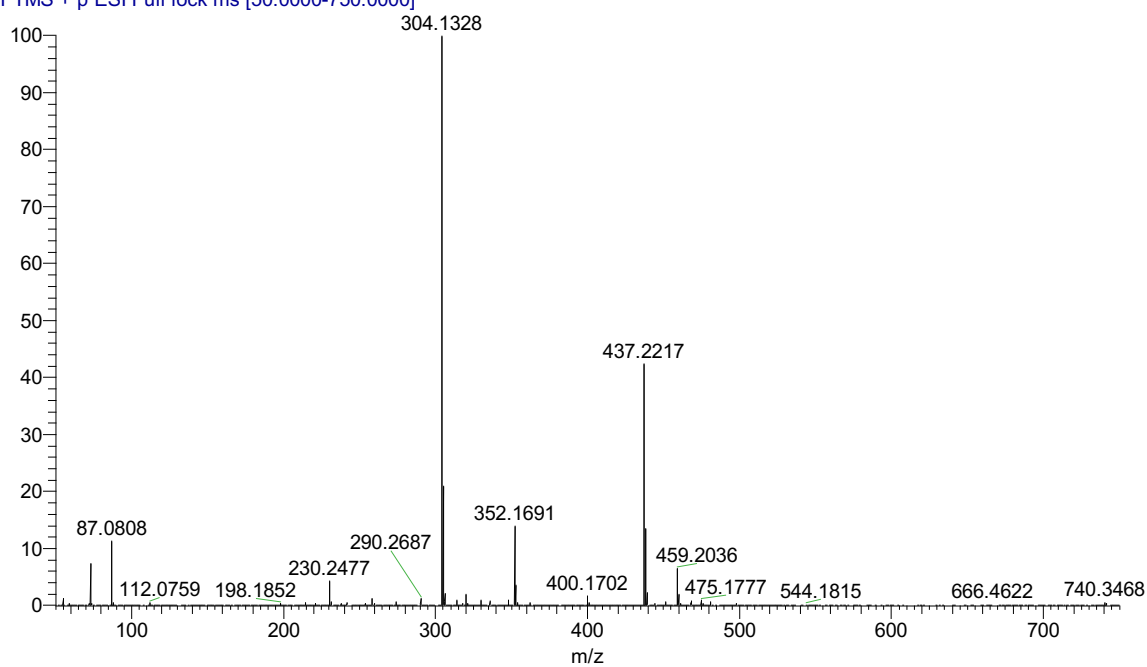


**Anexo 39.** Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-toluil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6b**

RT: 6.17 - 8.17

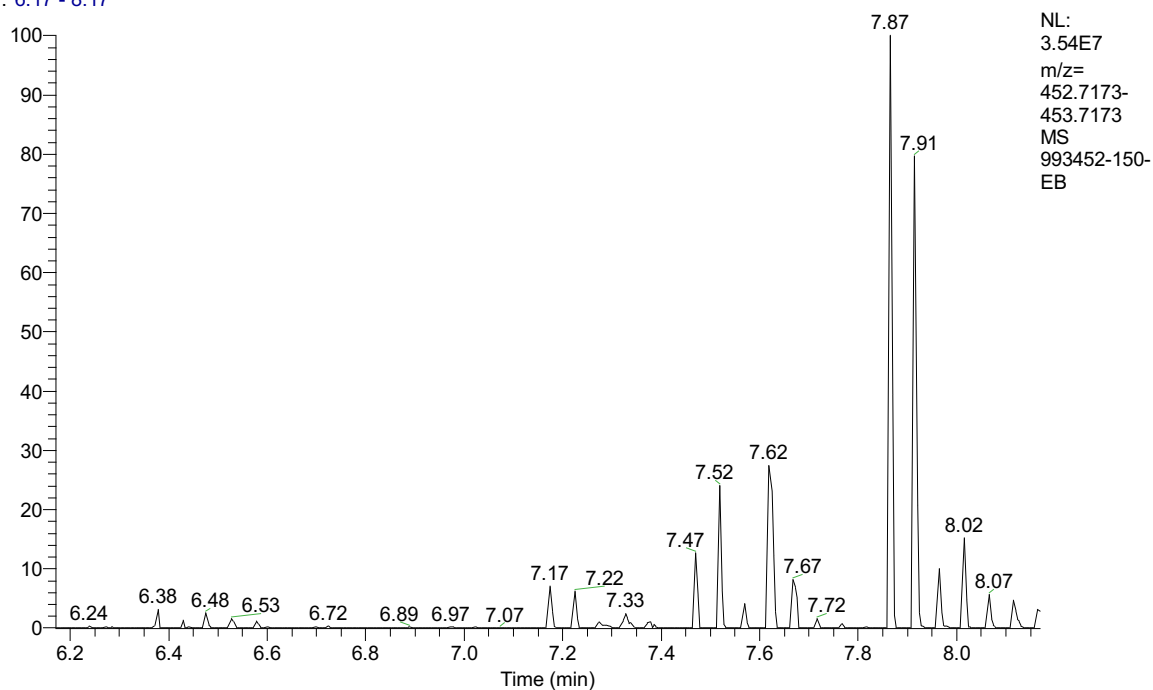


993452-150-EB #1451 RT: 7.77 AV: 1 NL: 3.1E8  
T: FTMS + p ESI Full lock ms [50.0000-750.0000]

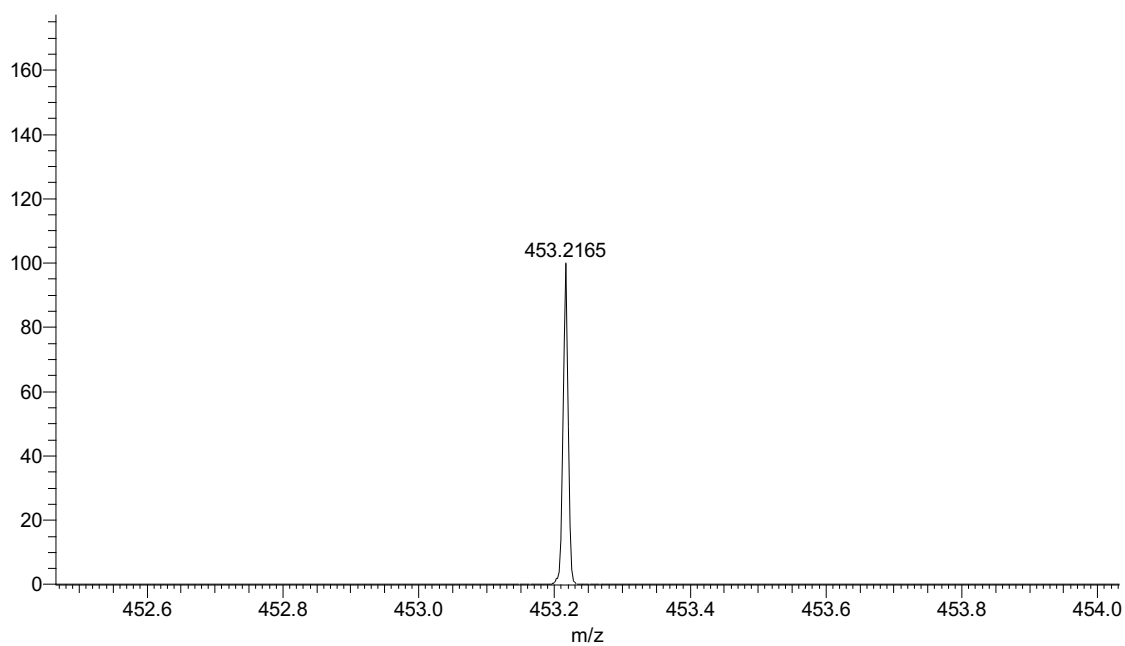


**Anexo 40.** Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-metoxi)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6c**

RT: 6.17 - 8.17

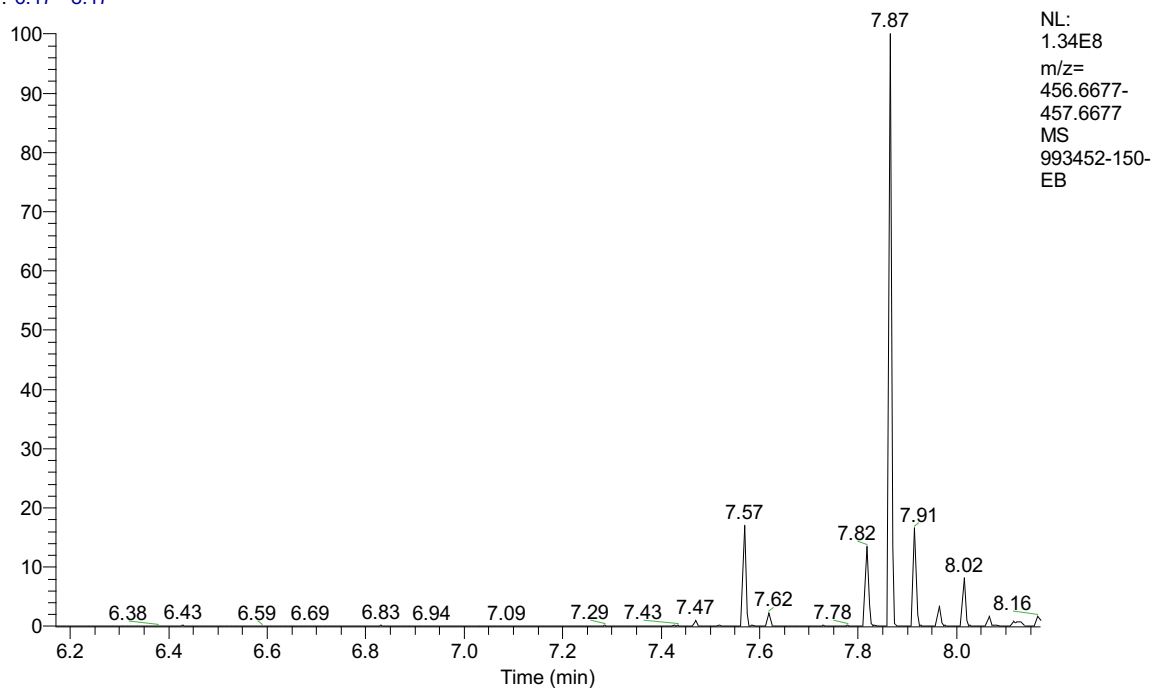


993452-150-EB #1481 RT: 7.91 AV: 1 NL: 2.3.1.1  
T: FTMS + p ESI Full lock ms [50.0000-750.0000]

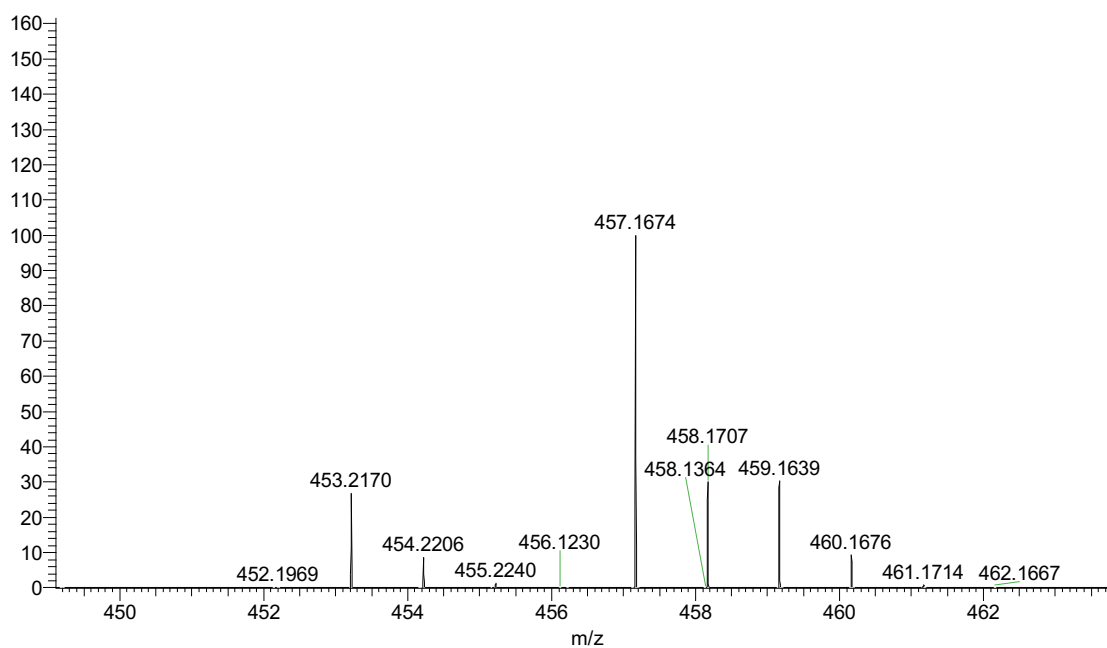


**Anexo 41.** Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-cloro)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6d**.

RT: 6.17 - 8.17

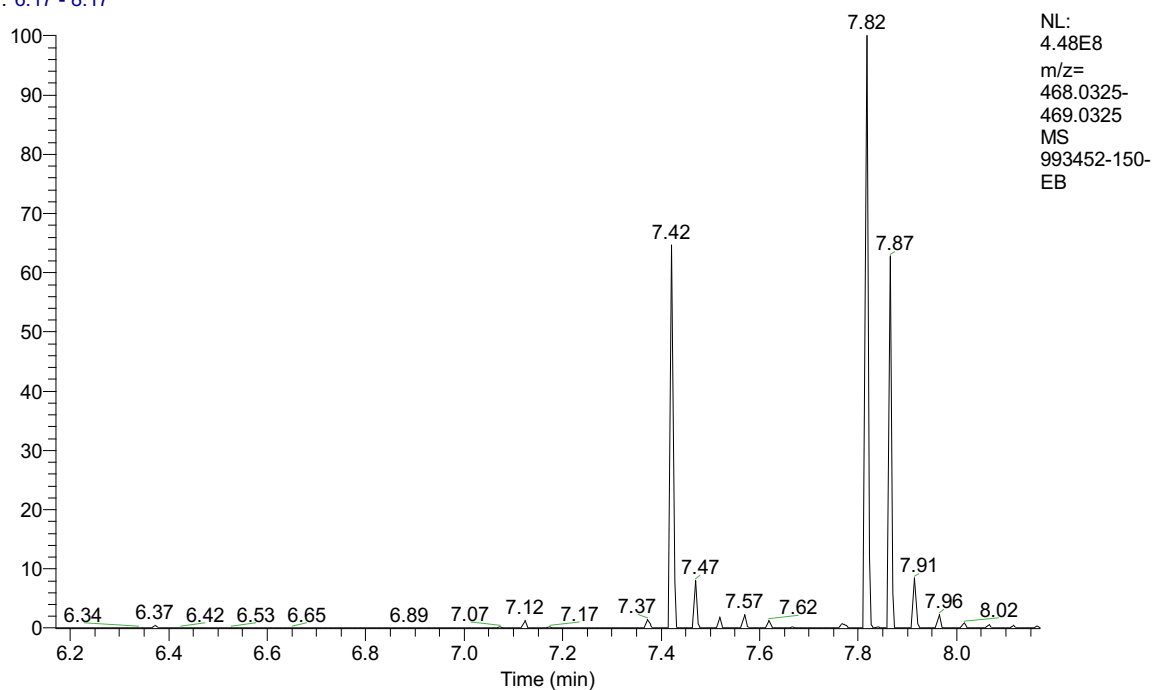


993452-150-EB #1471 RT: 7.87 AV: 1 NL: 1.34E8  
T: FTMS + p ESI Full lock ms [50.0000-750.0000]

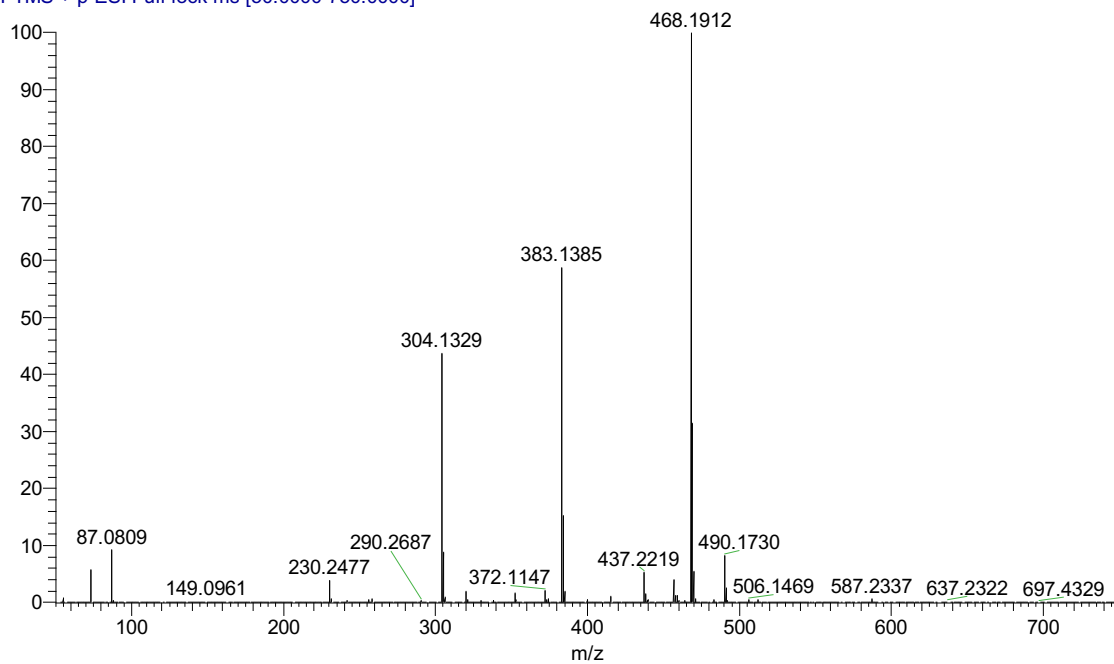


**Anexo 42.** Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-nitro)acriloil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6e**.

RT: 6.17 - 8.17

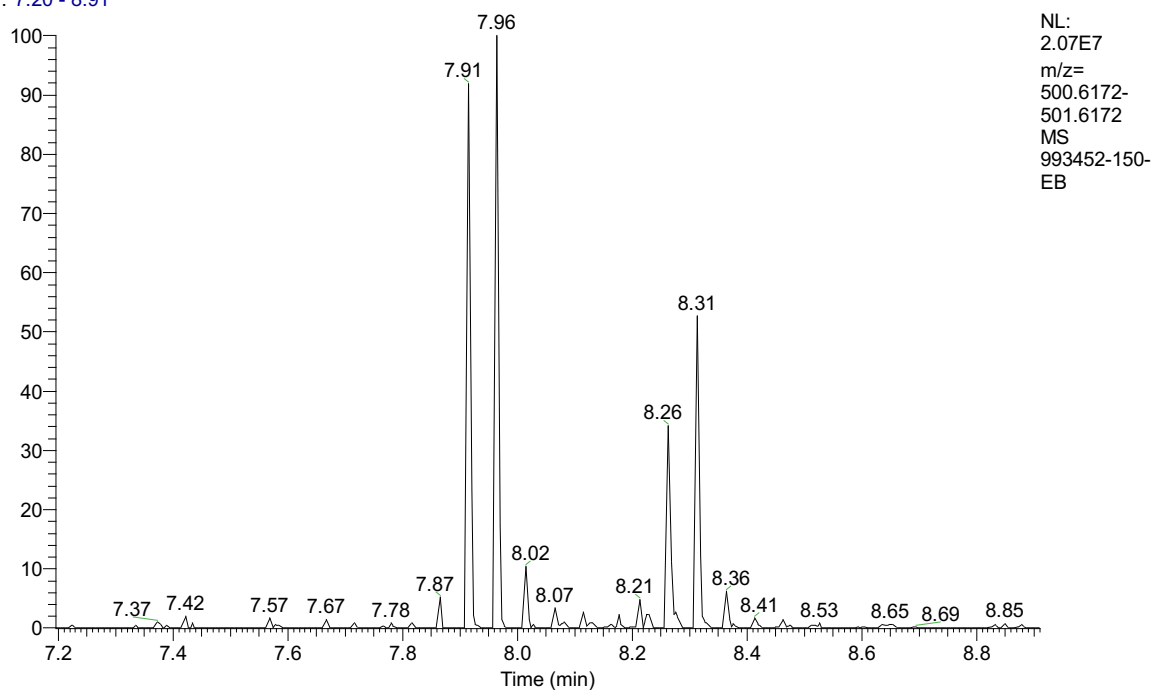


993452-150-EB #1461 RT: 7.82 AV: 1 NL: 4.48E8  
T: FTMS + p ESI Full lock ms [50.0000-750.0000]

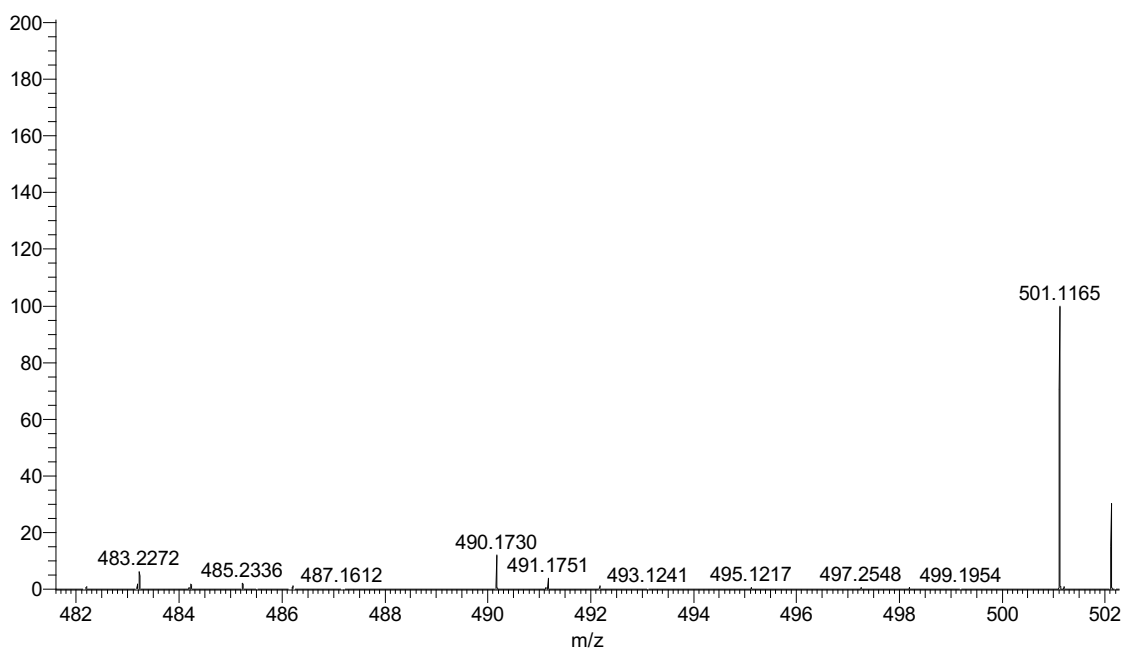


**Anexo 43.** Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-bromo)acrilóil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6f**.

RT: 7.20 - 8.91

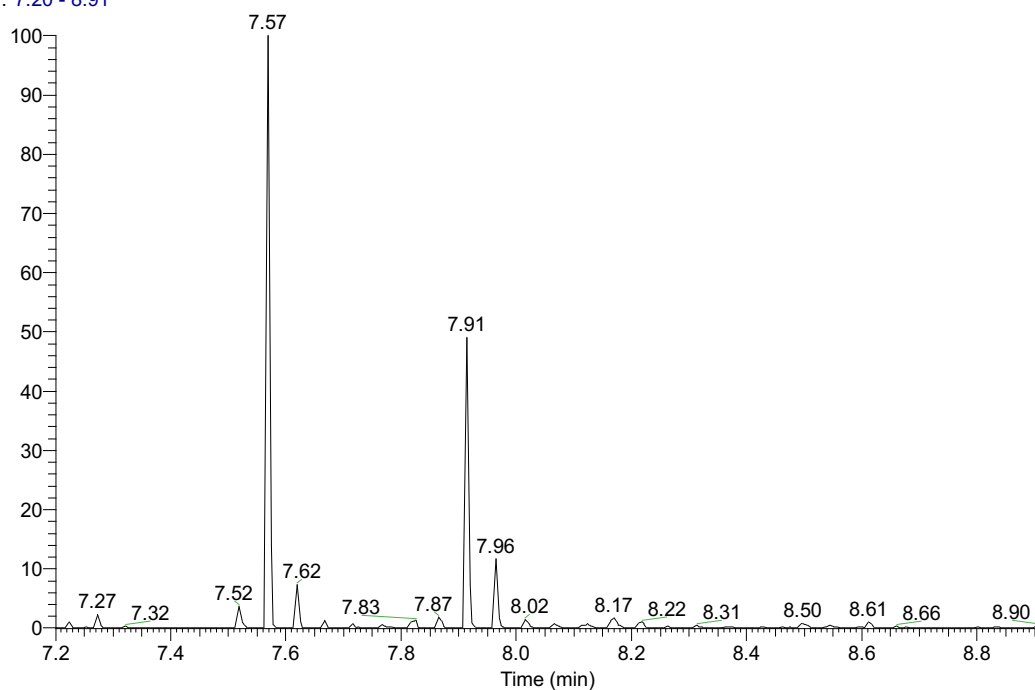


993452-150-EB #1481 RT: 7.91 AV: 1 NL: 1.0000  
T: FTMS + p ESI Full lock ms [50.0000-750.0000]



**Anexo 44.** Perfil cromatógrafo y espectro de masas del compuesto (E)-1-(2-fenil-6-(3-(p-fluoro)acriloyl)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona **6g**.

RT: 7.20 - 8.91



NL:  
8.15E7  
m/z=  
440.6973-  
441.6973  
MS  
993452-150-  
EB

993452-150-EB #1411 RT: 7.57 AV: 1 NL: 8.15E7  
T: FTMS + p ESI Full lock ms [50.0000-750.0000]

