

Uso Racional de (*E*)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxilatos de Etilo en la Construcción Efectiva de Nuevos Híbridos Fusionados 10-(estiril)piridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-onas:

Síntesis y Caracterización

Diego Felipe Pradilla González

Trabajo de Grado para Optar el Título de Químico

Director:

Alirio Palma Rodríguez

Químico, *Ph.D.*

Co-Directora:

Diana Marcela Ardila Rodríguez

Química, *M.Sc.* en Química

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2025

Dedicatoria

A mis padres, Yonh Luwing Pradilla Manrique y Yamile González Silva, por apoyarme en cada paso que he dado en mi vida. Por estar ahí incondicionalmente, y ser el motor y una de las motivaciones para concluir con éxito este trabajo.

A mi hermana, Isabella, por creer en mí y acompañarme en el transcurso de mi carrera y en cada una de las etapas de mi vida.

A cada uno de los miembros de mi familia y amigos los cuales estuvieron ahí para mí cuando lo necesité, brindándome una mano en los momentos difíciles.

Agradecimientos

El autor expresa sus agradecimientos a:

El director de la presente investigación, el profesor Alirio Palma Rodríguez, por brindarme la oportunidad de pertenecer a su selecto grupo de investigación. Por su paciencia, dedicación, y conocimiento transmitido a lo largo del tiempo de realización de este proyecto.

A Diana Marcela Ardila Rodríguez, co-directora del presente proyecto de investigación, por su paciencia y dedicación en la transmisión del conocimiento del laboratorio y de la química orgánica, por su apoyo constante y su motivación transmitida a lo largo de este proyecto.

A los profesores Julio Pinzón y Juan Manuel Urbina, por su colaboración como evaluadores del presente trabajo.

Al profesor Mario Macías y a la Universidad de los Andes por la toma de los espectros de DRX y HR-MS.

Al profesor Daniel Molina y Mary Helena Torres del Laboratorio de RMN de la UIS, por la toma de los espectros de RMN.

A la Escuela de Química de la Universidad Industrial de Santander por la financiación de esta investigación, por las instalaciones y equipos brindados para la toma de espectros IR y la síntesis por microondas en el equipo Monowave-400.

A mis compañeros del LSO: Diana A., Diana V., Geraldine, Elizabeth y Duban, por su compañía durante este largo proceso, sus enseñanzas de laboratorio y el buen acogimiento que me han brindado desde que ingresé al grupo de investigación.

Tabla de Contenidos

	Pág.
Introducción	14
1. Estado del Arte.....	16
1.1. Aspectos biológicos y sintéticos de las quinolinas.....	16
1.2. Aspectos Biológicos y Sintéticos de las 4-estirilquinolinas.....	21
1.3. Aspectos Biológicos y Sintéticos de las Piridazinonas	29
1.4. Aspectos Biológicos y Sintéticos de los Híbridos Quinolina-Piridazinona	33
2. Planteamiento del Problema e Hipótesis	37
3. Objetivos	39
3.1. Objetivo General	39
3.2. Objetivos Específicos	39
4. Parte Experimental	40
4.1. Procedimiento General para la Síntesis de los (<i>E</i>)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilato de etilo 2a-i y 2j.....	41
4.2. Procedimiento General para la Síntesis de los (<i>E</i>)-2-formil-4-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo 3a-i y 3j.	47
4.3. Síntesis de los Híbridos Fusionados (<i>E</i>)-2-fenil-10-estirilpiridazino[4,5- <i>b</i>]quinolin-1(2 <i>H</i>)-onas 4a-j.	52
5. Resultados y Análisis	60

5.1. Síntesis de los Precursores Estratégicos, los (<i>E</i>)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo 2.	61
5.2. Síntesis de las (<i>E</i>)-2-formil-4-estirilquinolina-3-carboxilato de etilo 3a-j.....	73
5.3. Síntesis de los Nuevos Híbridos Fusionados (<i>E</i>)-2-fenil-10-estirilpiridazino[4,5- <i>b</i>]quinolin-1(2 <i>H</i>)-onas 4a-j.	81
6. Conclusiones y Recomendaciones	99
7. Referencias Bibliográficas	101
Anexos.....	116

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1. Masas exactas y experimentales encontradas para cada una de las combinaciones isotópicas.	89

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. Fármacos que incorporan en su estructura el núcleo de la quinolina.	17
Figura 2. Fármacos derivados de la quinolina con actividad anticancerígena.	17
Figura 3. Principales aproximaciones sintéticas para la síntesis de quinolinas.	19
Figura 4. Síntesis de derivados quinolínicos (28) y (31) mediante la reacción de Friedländer en diferentes condiciones de reacción.	20
Figura 5. Ejemplos de 2(4)-estirilquinolinas con actividad biológica.	22
Figura 6. Principales rutas sintéticas para la síntesis de estirilquinolinas.	23
Figura 7. Síntesis “one pot” desarrollada en el LSO para obtener las 4-estirilquinolinas de tipo (48)	25
Figura 8. Síntesis de bis-estirilquinolinas (49) recientemente desarrollada en el LSO.	25
Figura 9. Síntesis de las 2,4-bis-estirilquinolinas (49) reportada por Ilangovan y colaboradores.	26
Figura 10. Síntesis de la 4-estirilquinolina (53) reportada por Baidya y colaboradores.	27
Figura 11. Síntesis de los 2,4-bis((E)-estiril)quinolina-3-carboxilatos de etilo (49) reportada por Gao y colaboradores.	27

Figura 12. Síntesis de las 2-estirilquinolinas (57) reportada por Chakraborti y colaboradores. ...	28
Figura 13. Síntesis de las 2-estirilquinolinas (46).....	29
Figura 14. Síntesis de las 2-estirilquinolinas (46).....	29
Figura 15. Fármacos desarrollados a partir del anillo de la piridazinona.	30
Figura 16. Algunas rutas sintéticas para la síntesis de piridazinonas.	31
Figura 17. Síntesis de las piridazinonas (74) y las piridazinas (77) reportada por Mecadon y colaboradores.	32
Figura 18. Síntesis de las piridazinonas (80).	32
Figura 19. Síntesis de los derivados de las dihidropiridazinonas (81).....	33
Figura 20. Híbridos fusionados piridazino-quinolina con actividad biológica.....	34
Figura 21. Síntesis de la 2-(4-metoxifenil)piridazino[4,5-b]quinolin-1(2H)-ona (87) reportada por Bello y colaboradores.	35
Figura 22. Síntesis de las piridazino[4,5,b]quinolinas (89) reportada por Zhao y colaboradores.	36
Figura 23. Síntesis tricomponente de las quinolina-piridazindionas (91) reportada por Yaragorla y colaboradores.	36
Figura 24. Síntesis de la 10-(3,4-dimetoxifenil)-7,8-dimetoxi-2-piridazino[4,5-b]quinolin-1-ona (93) reportada por Mizuno y colaboradores.	37
Figura 25. Retro síntesis de los nuevos híbridos (E)-2-fenil-10-estirilpiridazino[4,5-b]quinolin-1(2H)-ona 4	39
.....	
Figura 26. Estructuras generales de los (E)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo 2a-i y 2j	41
Figura 27. Estructura general de los (E)-2-formil-4-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo 3a-i y 3j	47

Figura 28. Estructura general de los híbridos (E)-2-fenil-10-estirilpiridazino[4,5-b]quinolin-1(2H)-onas 4a-j	52
Figura 29. Estructuras químicas de los compuestos objeto de estudio en el presente Trabajo de Grado.....	61
Figura 30. Síntesis one-pot de las (E)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo 2a-j	63
Figura 31. Espectro de ¹ H-RMN y expansión de la zona aromática de la (E)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilato de etilo 2b (CDCl ₃ , 400 MHz).....	68
Figura 32. Espectro de ¹³ C-RMN y expansión de la zona aromática de la (E)- 2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilato de etilo 2b (CDCl ₃ , 100 MHz).....	71
Figura 33. Expansión de la zona aromática del espectro de correlación heteronuclear HMBC del derivado 2b	72
Figura 34. Síntesis de los (E)-2-formil-4-estirilquinolin-3-carboxilato de etilo 3a-j	74
Figura 35. Espectro de ¹ H-RMN y expansión de la zona aromática del (E)-2-formil-4-estirilquinolina-3-carboxilato de etilo 3b (CDCl ₃ , 400 MHz).....	78
Figura 36. Espectro de ¹³ C-RMN y expansión de la zona aromática del (E)-2-formil-4-estirilquinolina-3-carboxilato de etilo 3b (CDCl ₃ , 100 MHz).....	79
Figura 37. Expansión de las zonas de campo bajo y aromática del espectro de correlación heteronuclear HMBC del derivado 3b	80
Figura 38. Primer intento de síntesis de la 2-fenil-10-estirilpiridazino[4,5-b]quinolin-1(2H)-ona 4a en calentamiento convencional.	83
Figura 39. Síntesis one-pot de la nueva serie de derivados del sistema tricíclico fusionado estirilquinolina-piridazinona 4a-j	85
Figura 40. Mecanismo simplificado de reacción propuesto de la condensación y posterior ciclación intramolecular de 3a-j para la formación de los híbridos moleculares 4a-j	87

Figura 41. Espectro de RMN ^1H y expansión de la región aromática del compuesto 4b	94
Figura 42. Expansión de la zona aromática del espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY del derivado 4b	95
Figura 43. Espectro de ^{13}C -RMN del derivado 4b	97
Figura 44. Expansión de la zona aromática del espectro de correlación heteronuclear HMBC del híbrido 4b	98
Figura 45. Diagrama ORTEP y características estructurales básicas del derivado 4i determinadas por DRX de monocristal.	99

Lista de Anexos

	Pág.
Anexo A. Espectro IR de 2b	116
Anexo B. Espectro HPLC-ESI ⁺ -MS de 2b	116
Anexo C. Espectro IR de 3b	117
Anexo D. Espectro HPLC-ESI ⁺ -MS de 3b	117
Anexo E. Espectro IR de 4b	118
Anexo F. Espectro HPLC-ESI ⁺ -MS de 4b	118

Glosario

AcOH: ácido acético

°C: grados Celsius

CCF: cromatografía en capa fina

CDCl₃: cloroformo deuterado

COSY: correlation spectroscopy

DEPT: distortionless enhancement by polarization transfer

DRX: difracción de rayos X

ESI: electrospray ionization

EtOH: etanol

g: gramos

g/mol: gramos por mol

HMBC: heteronuclear multiple-bond correlation

HSQC: heteronuclear single quantum correlation

Hz: hertzios

IR: espectroscopía del Infrarrojo

J: constante de Acoplamiento

LSO: laboratorio de Síntesis Orgánica UIS

M⁺: ion molecular

MHz: megahertzios

mL: mililitro

mmol: milimol

MW: radiación microondas

m/z: relación masa sobre carga

NaOH: hidróxido de sodio

p.f.: punto de fusión

R_f: factor de retención

RMN: resonancia magnética nuclear

RMN-¹³C: resonancia magnética nuclear de carbono 13

RMN-¹H: resonancia magnética nuclear de protones

Resumen

Título: Uso Racional de (*E*)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxilatos de Etilo en la Construcción Efectiva de Nuevos Híbridos Fusionados 10-(estiril)piridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-onas: Síntesis y Caracterización.*

Autor: Diego Felipe Pradilla González.**

Palabras Clave: Quinolinas, estirilquinolinas, piridazinona, híbridos fusionados, piridazino-quinolinas, reacción de Friedländer, condensación-ciclocondensación intramolecular.

En las últimas décadas, el diseño y desarrollo de nuevas entidades moleculares ha concentrado gran parte de los esfuerzos en síntesis orgánica y química farmacéutica, prestando especial atención a los sistemas heterocíclicos considerados andamios privilegiados. Dentro de estos, los heterociclos nitrogenados han sido recurrentes como bloques de construcción en el descubrimiento de fármacos. En particular, los derivados quinolínicos han mostrado un amplio espectro de actividades biológicas, incluyendo propiedades anticancerígenas, antibacterianas, antiinflamatorias y antimaláricas. De igual manera, los sistemas dinitrogenados como la piridazin-3(2*H*)-ona han adquirido relevancia reciente por sus efectos cardiovasculares, antiinflamatorios, analgésicos, anticancerígenos, antivirales, antituberculosos y antidiabéticos. En este marco, en el LSO se implementó la síntesis dirigida de nuevos híbridos moleculares que integran los núcleos de la quinolina y la piridazinona, con énfasis en la obtención de compuestos del tipo (*E*)-2-fenil-10-estirilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona, constituyendo el objetivo central del presente trabajo. Para ello se emplearon (*E*)-2-metil-4-estiril-quinolina-3-carboxilatos de etilo como bloques constructivos primarios, los cuales pasaron por procesos de oxidación y posterior condensación-ciclocondensación intramolecular, accediendo a los productos de interés, los cuales, se presenta por primera vez su síntesis y caracterización molecular.

Las estructuras de todas las sustancias sintetizadas fueron elucidadas por espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas de alta resolución y resonancia magnética nuclear ^1H y ^{13}C , así como el análisis bidimensional COSY, HMBC y HSQC. Se presenta, además, la elucidación estructural de un derivado final con buen hábito cristalino, usando la técnica de difracción de rayos X.

* Trabajo de Grado

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Pregrado en Química. Director: Alirio Palma Rodríguez. PhD en Química. Codirector: Diana Marcela Ardila Rodríguez. Magíster en Química.

Abstract

Title: Rational Use of Ethyl (*E*)-2-Methyl-4-Styrylquinoline-3-carboxylates in the Effective Construction of New Fused 10-(Styryl)pyridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ones: Synthesis and Characterization.*

Author: Diego Felipe Pradilla González.**

Keywords: Quinolines, styrylquinolines, pyridazinone, fused hybrids, pyridazino-quinolines, Friedländer reaction, intramolecular condensation–cyclocondensation.

Over recent decades, the design and development of new molecular entities has concentrated much of the effort in organic synthesis and pharmaceutical chemistry, with particular emphasis on heterocyclic systems regarded as privileged scaffolds. Among these, nitrogen-containing heterocycles have recurrently served as key building blocks in drug discovery. In particular, quinoline derivatives have exhibited a broad spectrum of biological activities, including antineoplastic, antibacterial, anti-inflammatory and antimalarial properties. Similarly, dinitrogenated systems such as pyridazin-3(2*H*)-one have recently risen in prominence due to reported cardiovascular, anti-inflammatory, analgesic, anticancer, antiviral, antitubercular and antidiabetic effects. Within this framework, the LSO implemented a targeted synthetic strategy to obtain new molecular hybrids that integrate quinoline and pyridazinone cores, with emphasis on the preparation of compounds of the type (*E*)-2-phenyl-10-styrylpyridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-one, which constitutes the principal objective of the present work. Ethyl (*E*)-2-methyl-4-styrylquinoline-3-carboxylates were employed as the primary construction blocks; these intermediates underwent oxidation followed by intramolecular condensation–cyclocondensation sequences to access the target products, whose synthesis and molecular characterization are reported here for the first time.

The structures of all synthesized substances were elucidated by infrared spectroscopy, high-resolution mass spectrometry and ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance, complemented by two-dimensional COSY, HMBC and HSQC experiments. In addition, the structural elucidation of a final derivative exhibiting suitable crystal habit was accomplished by single-crystal X-ray diffraction.

* Bachelor Thesis

** Science Faculty. Chemistry School. Undergraduate Program in Chemistry. Director: Alirio Palma Rodríguez. PhD en Química. Codirector: Diana Marcela Ardila Rodríguez. Chemistry Master.

Introducción

En las últimas décadas, uno de los principales objetivos en el campo de la síntesis orgánica y la química farmacéutica ha sido el diseño y desarrollo de nuevas entidades moleculares, especialmente aquellas basadas en sistemas heterocíclicos considerados como sistemas privilegiados. Estos compuestos son fundamentales en la búsqueda sistemática y dirigida de fármacos más selectivos y eficaces para combatir diversas enfermedades que afectan a la sociedad moderna. Los compuestos heterocíclicos, tanto naturales como sintéticos, son extensamente estudiados debido a su amplio rango de aplicaciones en áreas como la farmacéutica, la agroquímica, la veterinarios e industrias relacionadas (Arora et al., 2012). Dentro de esta familia, destacan los heterociclos nitrogenados por su prevalencia en la naturaleza (por ejemplo, alcaloides) y por su papel en procesos biológicos esenciales (como las estructuras del ADN y ARN). Por ello, estos compuestos se emplean frecuentemente como bloques de construcción en el diseño de nuevos medicamentos o estructuras químicas con interés biológico e industrial (Kumar et al., 2023; Nirwan et al., 2015).

Entre los sistemas heterocíclicos nitrogenados, los derivados quinolínicos ocupan un lugar destacado. La quinolina es un compuesto bicíclico ampliamente estudiado, ya que muchos de sus derivados han revelado actividades biológicas promisorias, incluyendo propiedades anticancerígenas, antibacterianas, antiinflamatorias, y antimaláricas (Chanquia et al., 2019; Upadhyay et al., 2018; El Shehry et al., 2018; Kumar et al., 2012; Zhang et al., 2024; Pinz et al., 2017; Orozco et al., 2020). A partir de este núcleo se han desarrollado fármacos actualmente utilizados en tratamientos clínicos para diversas enfermedades (Mishra et al., 2017; Gonzáles et al., 2011). Otro sistema heterocíclico relevante para este trabajo es el dinitrogenado piridazin-3(2*H*)-ona. Sus métodos de síntesis y propiedades biológicas han ganado importancia en los

últimos años debido a sus efectos cardiovasculares, antiinflamatorios, analgésicos, anticancerígenos, antivirales, antituberculosos y antidiabéticos (Akhtar et al., 2016; Abouzid et al., 2010; Bansal et al., 2009).

La literatura especializada también reporta estudios dedicados a la síntesis de compuestos donde el núcleo de la quinolina está fusionado o conjugado con el de la piridazinona. Algunos ejemplos destacan por sus propiedades terapéuticas en el tratamiento y control del cáncer, la hipertensión y otras afecciones (Liu et al., 2018; Abdelbaset et al., 2018; Zhou et al., 2014; Abouzid et al., 2008); además, muestran prometedoras actividades antibacterianas, insecticidas, antifúngicas y antioxidantes (Ramadan et al., 2023; Selvi et al., 2014).

En este contexto, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander (UIS), se abordó la síntesis eficiente de una serie representativa de nuevos híbridos moleculares fusionados estirilquinolina-piridazinona del tipo (*E*)-2-fenil-10-estirilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona (objetivo principal del presente trabajo). Para ello se emplearon los (*E*)-2-metil-4-estiril-quinolina-3-carboxilatos de etilo como bloques de construcción primarios. Esta investigación constituye una continuación lógica de otros estudios realizados en el LSO relacionados con los objetivos planteados aquí. Es importante destacar que no se encontró información previa en la literatura especializada sobre los compuestos sintetizados en este trabajo. Esto confiere mayor relevancia a su obtención y caracterización estructural. La información generada será valiosa para la comunidad científica—especialmente para los químicos orgánicos y medicinales— y servirá como base para comenzar a llenar ese vacío existente en el conocimiento sobre estos híbridos moleculares.

1. Estado del Arte

1.1. Aspectos biológicos y sintéticos de las quinolinas

La quinolina es un compuesto heterocíclico conformado por un anillo de benceno fusionado a la cara *b* del núcleo de la piridina. Es uno de los sistemas heterocíclicos privilegiados, tanto por su importancia en síntesis como por las diversas aplicaciones medicinales de sus múltiples derivados, tanto de origen natural como sintético. Debido a esto, ha sido uno de los sistemas heterocíclicos más estudiados en la historia moderna de la química orgánica (Solomon et al., 2011; Kumar et al., 2009). No resulta sorprendente que la comunidad científica mantenga un esfuerzo constante en modificar y funcionalizar esta estructural sencilla, con el objetivo de construir nuevas librerías químicas de compuestos quinolínicos estructuralmente diversos, que potencialmente puedan dar lugar a moléculas promisorias con propiedades farmacológicas relevantes (Jain et al., 2019; Afzal et al., 2015).

Con el tiempo, mediante modificaciones estructurales específicas en el anillo de la quinolina, se han desarrollado numerosos fármacos que actualmente se emplean en la práctica clínica. Entre estos destacan, entre otros, los antimaláricos mefloquina (**1**), pironaridina (**2**), cloroquina (**3**), amodiaquina (**4**), primaquina (**5**), quinina (**6**), y cinchonina (**7**); el antifúngico clioquinol (**8**); los antivirales simeprevir (**9**) y saquinavir (**10**); el antiasmático montelukast (**11**); el antiséptico oxiquinolina (**12**); y el antibiótico nitroxalina (**13**) (**Figura 1**) (Kaur et al., 2010; Kaur et al., 2021; Kumar et al., 2009). De las múltiples actividades biológicas que exhiben los compuestos quinolínicos, la actividad anticancerígena es quizás la más relevante y prometedora. En este contexto, destacan medicamentos como el levatinib (**14**), el tipifarnib (**15**), el exatecán (**16**), el topotecán (**17**), la irinotecán (**18**) y el belotecán (**19**), utilizados principalmente en el tratamiento

de cánceres de tiroides, leucemia, mama, ovario, colon y pulmón, respectivamente (**Figura 2**) (Jain et al., 2019; Afzal et al., 2015).

Figura 1

Fármacos que incorporan en su estructura el núcleo de la quinolina.

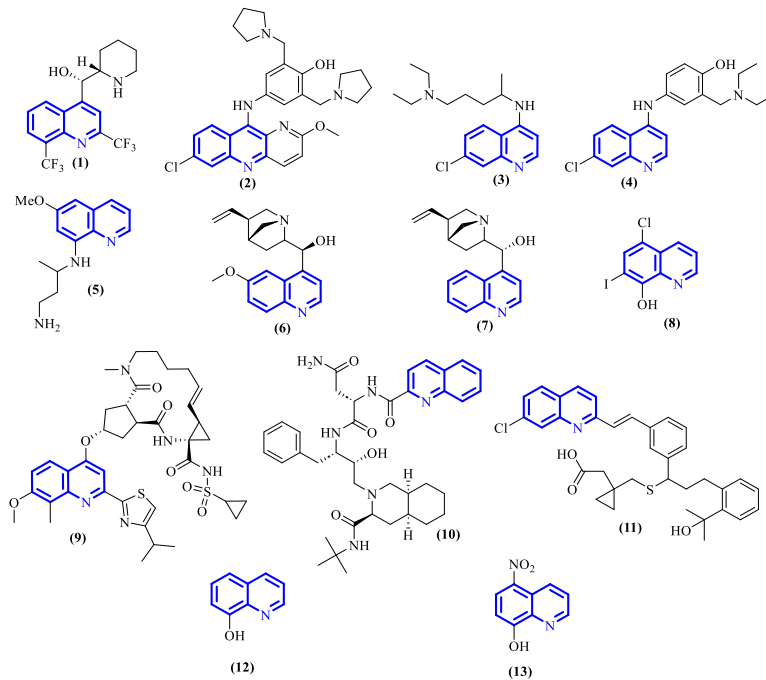
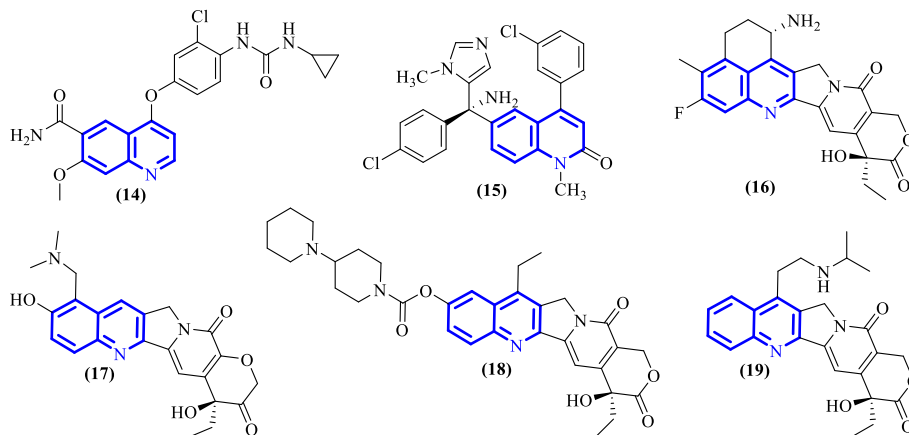


Figura 2

Fármacos derivados de la quinolina con actividad anticancerígena.



De los ejemplos presentados en las Figuras 1 y 2, se puede apreciar por qué el núcleo de la quinolina se emplea continuamente como andamio primario para el desarrollo de nuevos compuestos con potencial farmacológico.

En cuanto a la construcción del anillo de la quinolina, a lo largo de la historia se han desarrollado diversas metodologías. Sin embargo, en este apartado sólo se mencionarán algunas de las metodologías clásicas y sus extensiones modernas, específicamente: la síntesis de Doebner-von Miller, la reacción de Camps, la reacción de Pfitzinger, la síntesis de Conrad-Limpach-Knorr, la reacción de Combes, la reacción de Skraup, y, con especial énfasis, la anulación de Friedländer (Weyesa et al., 2020).

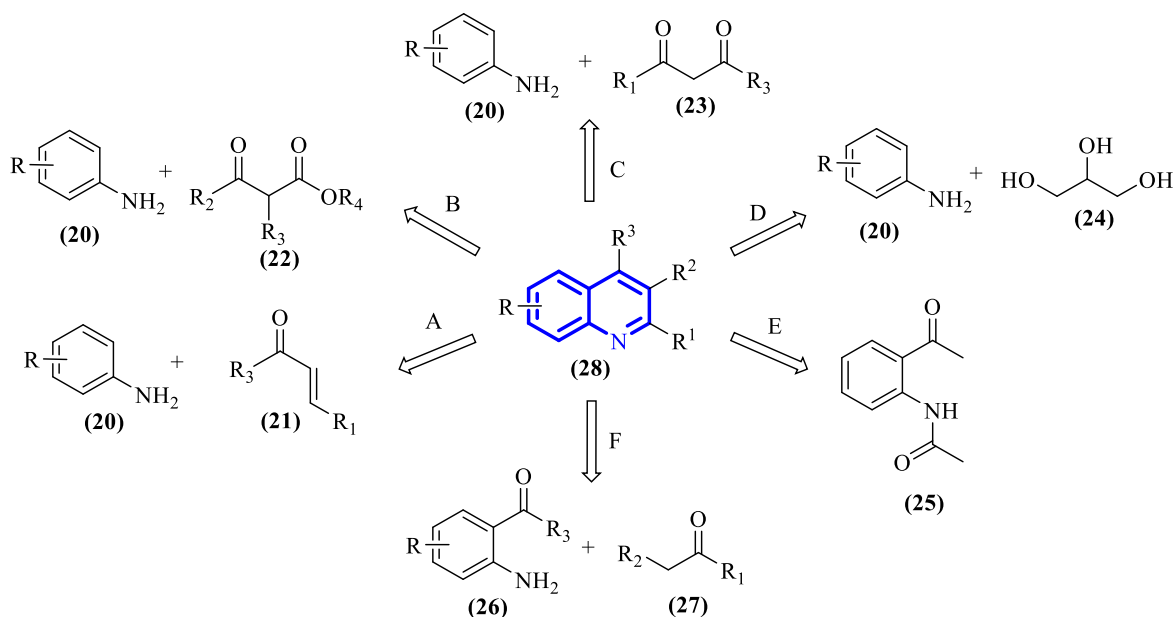
La retrosíntesis simplificada que se presenta en el Esquema 1 indica que la construcción del núcleo de la quinolina (**28**) puede lograrse mediante dos enfoques sintéticos principales. La primera estrategia se basa en el uso de anilinas mono-sustituidas (**20**) junto con compuestos carbonílicos α,β -insaturados (**21** y glicerol **24**), o bien 1,3-dicarbonílicos (**22**) o (**23**) como materiales de partida. Ejemplos representativos incluyen las síntesis de Doebner-von Miller (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., ruta A**), Conrad-Limpach-Knorr (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., ruta B**), la reacción de Combes (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., ruta C**) y la reacción de Skraup (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., ruta D**) (Bergstrom et al., 1944; Denmark et al., 2006; Yamashkin et al., 2006)

La segunda estrategia se fundamenta en el uso de *N*-acetilanilinas *o*-acilsustituidas; un ejemplo es la reacción de Camps, que consiste en una ciclocondensación intramolecular de 2'-acetilaminoacetofenonas (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., ruta E**) (Por otro lado, reacción de Friedländer, implica una condensación entre *o*-aminoarilcetonas/aldehídos (**26**) con compuestos carbonílicos enolizables (**27**), seguida por un proceso de ciclodeshidratación

intramolecular (**Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, ruta F) (Weyesa et al., 2020; Bergstrom et al., 1944; Denmark et al., 2006; Yamashkin et al., 2006; Li et al., 2014; Fisyuk et al., 2020; Marco et al., 2009). Esta reacción puede ser catalizada por bases o ácidos—ya sean de Brønsted o de Lewis— además, del empleo de líquidos iónicos, irradiación por microondas y sonicación para mejorar su eficiencia (Varala et al., 2006; Wu et al., 2005; Das et al., 2007).

Figura 3

Principales aproximaciones sintéticas para la síntesis de quinolinas.



Teniendo en cuenta que la preparación de los precursores estratégicos utilizados en el presente Trabajo de Grado se abordará mediante la metodología de síntesis desarrollada en el LSO (Vera, D, 2020; Lipez, K, 2020; Ardila, D., 2020), la cual involucra la reacción de Friedländer como paso clave, a continuación, se exponen los alcances y variaciones sintéticas de esta reacción.

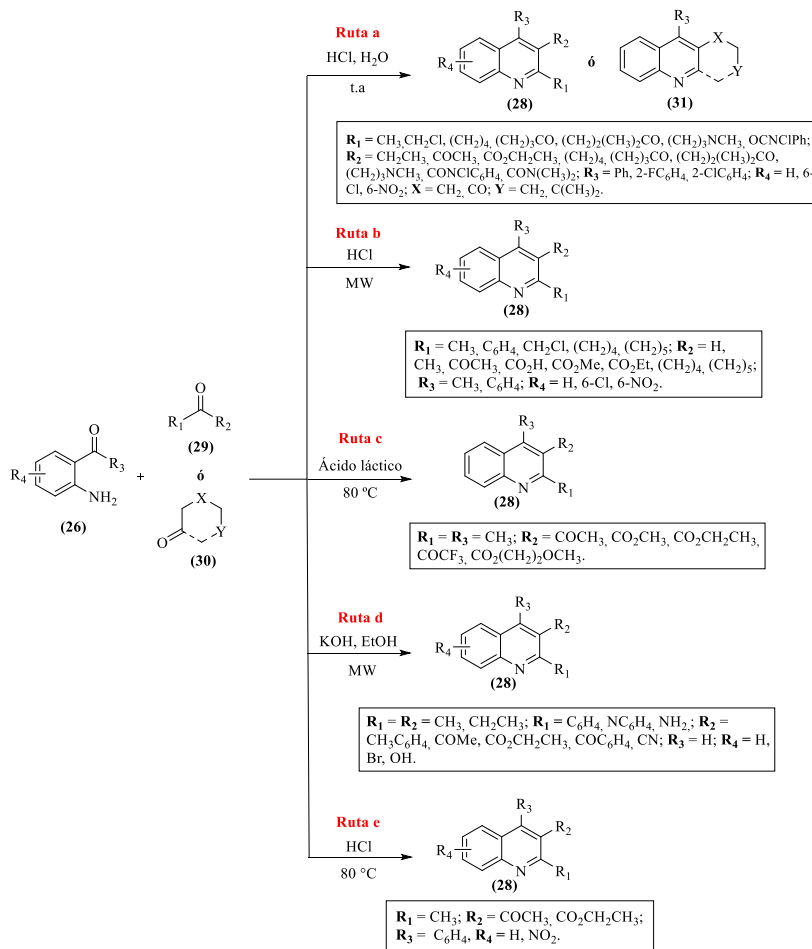
El trabajo reportado por Gopi y Sarveswari (2017) se centra en la síntesis de las quinolinas polisustituidas (28) a partir de las 2-aminobenzofenonas (26) y los compuestos carbonílicos (29), mediante la reacción de Friedländer catalizada con ácido clorhídrico en agua (**Esquema 2, Ruta**

a). Bajo estas condiciones, los productos (28) y (31) se obtuvieron con rendimientos que oscilan entre el 63 y el 90%.

Muscia et al. (2006) también reportaron la síntesis de las mismas quinolinas (28), pero empleando radiación de microondas (MW) para catalizar la reacción de Friedländer con ácido clorhídrico (Esquema 2, Ruta b). En estas condiciones, los productos deseados fueron aislados con rendimientos que varían del 45 al 89%.

Figura 4

Síntesis de derivados quinolínicos (28) y (31) mediante la reacción de Friedländer en diferentes condiciones de reacción.



Gu et al. (2012) lograron obtener los compuestos (**28**) con excelentes rendimientos del 85 al 94%, utilizando ácido láctico como catalizador y disolvente (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., **Ruta c**). Esta estrategia representa una aproximación sintética mucho más respetuosa con el medio ambiente.

Por otro lado, Garrison et al. (2017) desarrollaron satisfactoriamente una metodología para sintetizar diversas 8-hidroxiquinolinas vía la reacción de Friedländer promovida por irradiación de microondas en medio básico (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., **Ruta d**). Las quinolinas (**28**) fueron aisladas con rendimientos superiores al 38%, alcanzando hasta el 95%, superando así los resultados obtenidos por métodos tradicionales calentamiento.

Recientemente, Chavan et al. (2024) describieron la síntesis de derivados quinolínicos mediante condensación-ciclación de la 2-amino-5-nitrobenzofenona con acetoacetato de etilo, catalizando la reacción con ácido clorhídrico concentrado en solución etanólica (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., **ruta e**). Estos derivados fueron aislados con rendimientos del 76% y del 86%.

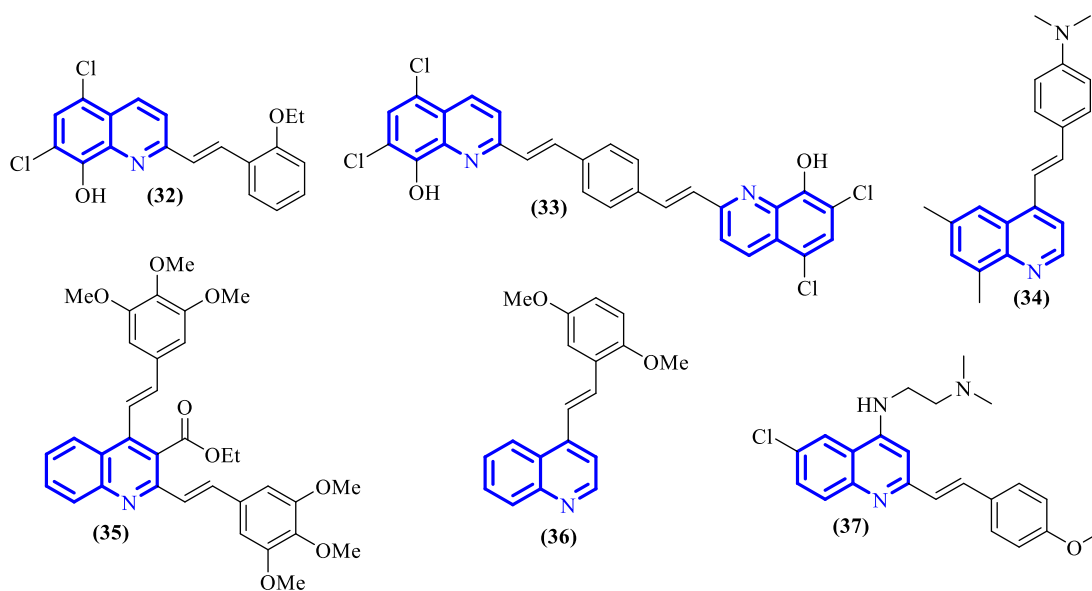
1.2. Aspectos Biológicos y Sintéticos de las 4-estirilquinolinas

Según la literatura especializada, las estirilquinolinas, en particular las 2-estirilquinolinas, exhiben un amplio espectro de actividades biológicas, incluyendo efectos anti-VIH, anti-Alzheimer, anticancerígenos, antimaláricos y antimicrobianos (Bonnenfant et al., 2004; Mousnier et al., 2004; Deprez et al., 2004; Cieslik et al., 2020). En cambio, las 4-estiril-quinolinas han sido menos investigadas, principalmente debido a la ausencia de métodos sintéticos generales que faciliten su obtención, lo que ha generado un vacío en su estudio.

Entre los ejemplos representativos de estilrilquinolinas con actividad biológica relevante se encuentran la 2-estirilquinolina (**32**), que muestra potencial como inhibidora de la integrasa del VIH-1 y también actúa como promisorio agente antibacteriano (Mousnier et al., 2004; Leonard et al., 2008; Kamal et al., 2015), la antifúngica (**33**) (Cieslik et al., 2012), y la 4-estirilquinolina (**34**), que evidenció una buena actividad antiproliferativa contra líneas celulares de cáncer de pulmón (H-460), colon (HT-29), hígado (HepG2) y estómago (SGC-7901) (Jiang et al., 2012). Además, la bis-estirilquinolina (**35**) se caracteriza por su acción como agente antiproliferativo contra el cáncer de cuello uterino (Musiol, R., 2020). Por otro lado, las 4-estiril- y 2-estirilquinolinas (**36**) y (**37**) demostraron actividad proapoptótica sobre la línea celular de cáncer de mama MCF-7,⁵⁸ así como actividad antitumoral frente a las líneas celulares de adenocarcinoma pulmonar A549, adenocarcinoma de colon HT29 y carcinoma de vejiga T24 (Gao et al., 2018).

Figura 5

Ejemplos de 2(4)-estirilquinolinas con actividad biológica.

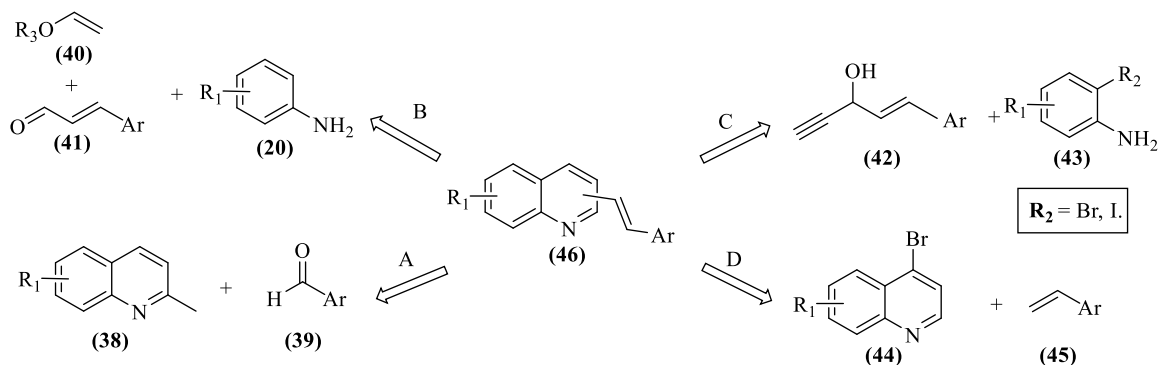


Motivados por las prometedoras actividades biológicas de las estirilquinolinas, se han desarrollado diversas metodologías sintéticas para acceder a esta clase de derivados quinolínicos (Vera et al., 2023; Vera et al., 2022). Para tal propósito, en términos generales, se pueden distinguir cuatro enfoques principales:

1. La condensación tipo Knoevenagel entre 2-metilquinolinas preformadas (**38**) y diferentes aldehídos aromáticos (**39**) (Li et al., 2017). (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., **ruta A**)
2. La reacción tricomponente de tipo Povarov, que involucra anilinas (**20**), cinamaldehídos (**41**) y éteres vinílicos (**40**), seguida de la aromatización del derivado tetrahydroquinolínicamente inicialmente formado (Bianchini et al., 2016). (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., **ruta B**)
3. La reacción de acoplamiento-isomerización entre 2-bromo/iodo anilinas (**43**) y alcoholes propargílicos sustituidos (**42**), catalizada por metales de transición (Cinar et al., 2013). (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., **ruta C**)
4. Finalmente, la reacción de acoplamiento tipo Heck entre haloquinolinas (**44**) y diferentes estirenos (**45**), empleando sistemas catalíticos basados en paladio (Mane et al., 2017; Jamal et al., 2015; Nun et al., 2017). (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., **ruta D**)

Figura 6

Principales rutas sintéticas para la síntesis de estililquinolinas.



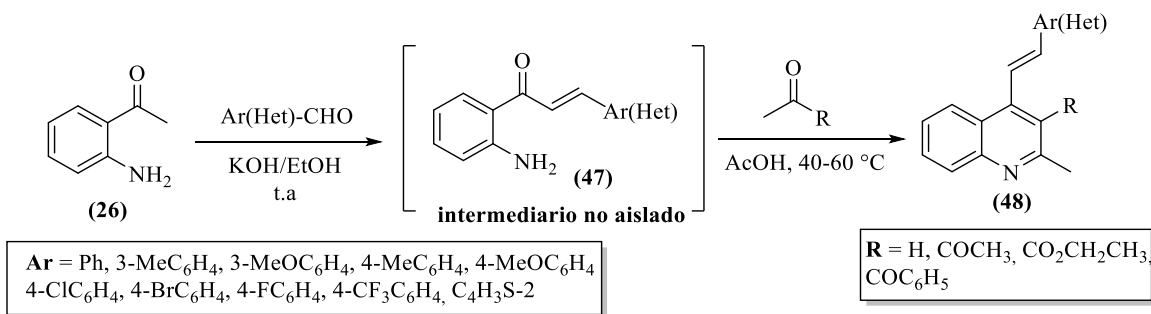
Como se ilustra en la [Figura 6](#), los métodos tradicionales para la síntesis de estililquinolinas generalmente implican, en primer lugar, la construcción del núcleo de la quinolina, seguido en un segundo paso por el acoplamiento del fragmento estililo. En algunos casos, estos procedimientos requieren el uso de catalizadores costosos basados en metales de transición (Liu et al., 2024; Su et al., 2022; Jamal et al., 2016; Cui et al., 2024). Como alternativa versátil a estos enfoques convencionales, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la UIS se desarrolló e implementó con éxito un protocolo sencillo y eficiente que consiste en una síntesis “one-pot” de dos pasos secuenciales. Este método combina la reacción de condensación de Claisen-Schmidt y la anulación de Friedländer para obtener directamente las 4-estirilquinolinas 2,3-disustituidas de tipo (48), partiendo desde la 2'-aminoacetofenona (26) (Vera, 2020; Lipez, 2020; Ardila, 2020). En este enfoque, el primer paso consiste en formar las 2'-aminochalconas (47) mediante la condensación de Claisen-Schmidt entre la 2'-aminoacetofenona y diferentes aldehídos aromáticos en condiciones básicas a temperatura ambiente.

Tras confirmarse la formación de los intermediarios (47) por control mediante capa fina (CCF), sin necesidad de aislar los compuestos, se ajusta el pH a ácido mediante adición de ácido acético. En el segundo paso, estos intermediarios reaccionan con compuestos carbonílicos enolizables seleccionados— como acetona, 2,4-pentanodiona, acetoacetato de etilo y benzoilcetona—, formando los productos de Friedländer, las 4-estirilquinolinas deseadas (48). Cuando se emplea acetona, ésta reacciona directamente con las 2'-aminochalconas (47) aisladas y purificadas.

La metodología “one-pot” desarrollada en el LSO representa una alternativa más eficiente y económica respecto a procedimientos previos reportados por Palma y colaboradores, donde las 2'-aminochalconas (47) debían ser aisladas y purificadas (Meléndez et al., 2020). Con esta estrategia, se logra obtener directamente las 4-estirilquinolinas en un único paso sintético con excelentes rendimientos globales.

Figura 7

Síntesis “one pot” desarrollada en el LSO para obtener las 4-estirilquinolinas de tipo (48).

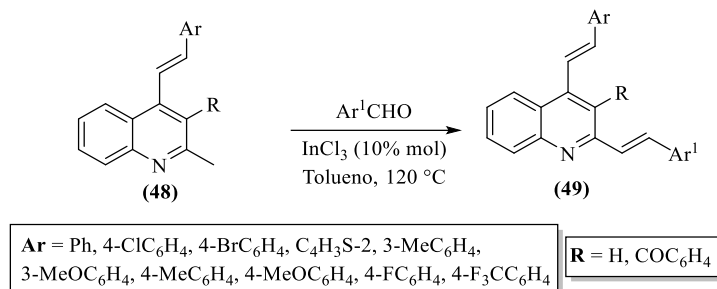


Con el fin de ampliar las aplicaciones sintéticas de la metodología desarrollada en el LSO, se logró sintetizar con éxito una serie de *bis*-estirilquinolinas del tipo (49). Este proceso consistió en la reacción de alquenilación de las 4-estiril-2-metilquinolinas (48) con aldehídos aromáticos, mediante una condensación tipo Knoevenagel catalizada por tricloruro de indio (III) en tolueno.

Los compuestos (49) se aislaron en forma de sólidos, alcanzando rendimientos que variaron entre el 56 y el 92% (Vera, 2022).

Figura 8

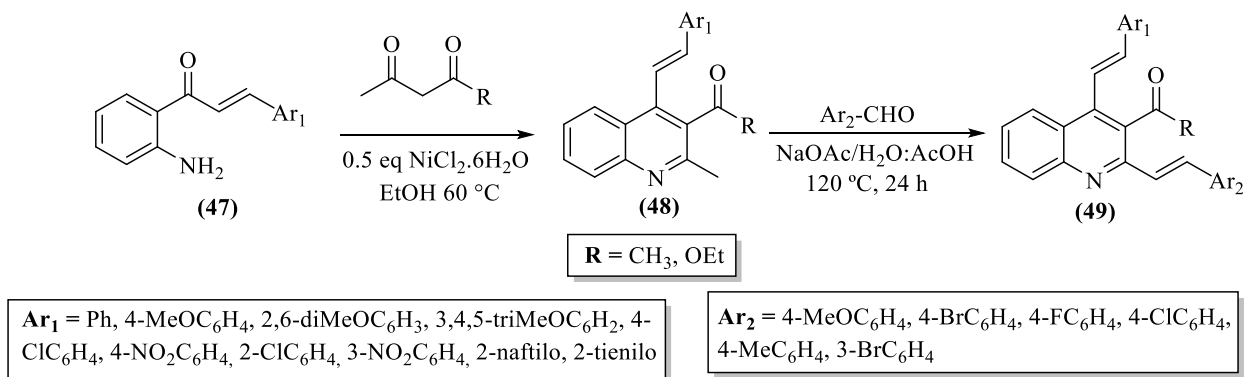
Síntesis de bis-estirilquinolinas (49) recientemente desarrollada en el LSO.



Ilangovan et al. (2015) también propusieron una metodología para la síntesis de las 4-estirilquinolinas (49) a partir de las 2'-aminochalconas (47), empleando cloruro de níquel hexahidratado como catalizador en la reacción de Friedländer. Los autores llevaron a cabo la síntesis de 2,4-bis-estirilquinolinas, análogas a (47), mediante la reacción de las estirilquinolinas (48) con diversos aldehídos aromáticos en presencia de acetato de sodio y una mezcla de ácido acético y agua como medio de reacción.

Figura 9

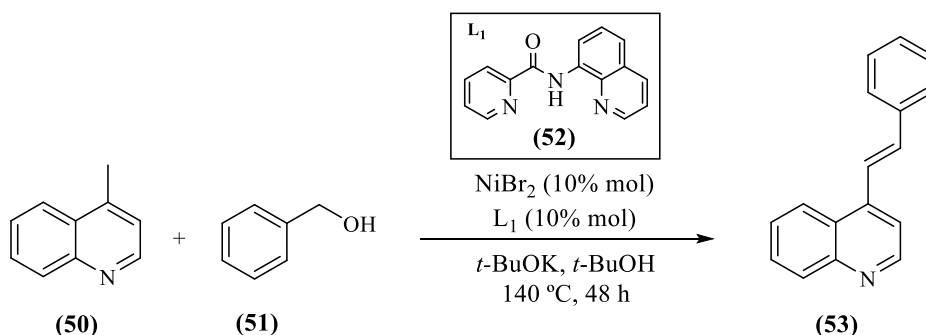
Síntesis de las 2,4-bis-estirilquinolinas (49) reportada por Ilangovan y colaboradores.



Baidya et al. (2015) reportaron la síntesis estereoselectiva de la (*E*)-4-estirilquinolina (**53**) a partir de la 4-metilquinolina (**50**) y el alcohol bencílico (**51**). Utilizaron bromuro de níquel como catalizador en presencia del ligando *N*-(quinolin-8-il)picolinamida (**52**), los cuales reaccionan *in situ* para formar el complejo L_1 -NiBr₂. Este complejo, en presencia de *tert*-butóxido de potasio, facilita la oxidación del alcohol bencílico a benzaldehído (intermediario que no se muestra en el esquema). Posteriormente, el benzaldehído generado *in situ* reacciona con la 4-metilquinolina (**50**) mediante una condensación tipo *Knoevenagel* en medio básico, dando lugar al producto de alquencilación deseado (**53**) con un rendimiento del 74%.

Figura 10

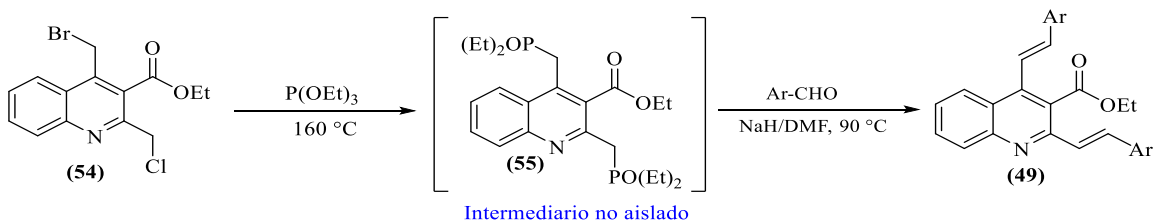
Síntesis de la 4-estirilquinolina (53) reportada por Baidya y colaboradores.



Gao et al. (2018) desarrollaron una metodología one-pot que combina la reacción de *Arbuzov* con la olefinación de *Horner-Wadsworth-Emmons* (*HWE*) para sintetizar 2,4-bis(*E*-estiril)quinolina-3-carboxilatos de etilo (**49**), logrando rendimientos entre el 71 y 85%. Para ello, inicialmente prepararon el intermediario quinolínico (**55**) mediante la reacción de *Arbuzov* entre el 4-(bromometil)-2-(clorometil)quinolina-3-carboxilato de etilo (**54**) y trietilfosfito. Una vez obtenido el fosfonato intermediario (**55**), llevaron a cabo la reacción de olefinación *HWE* con diferentes aldehídos aromáticos en presencia de hidruro de sodio como base en dimetilformamida.

Figura 11

Síntesis de los 2,4-bis((E)-estiril)quinolina-3-carboxilatos de etilo (**49**) reportada por Gao y colaboradores.

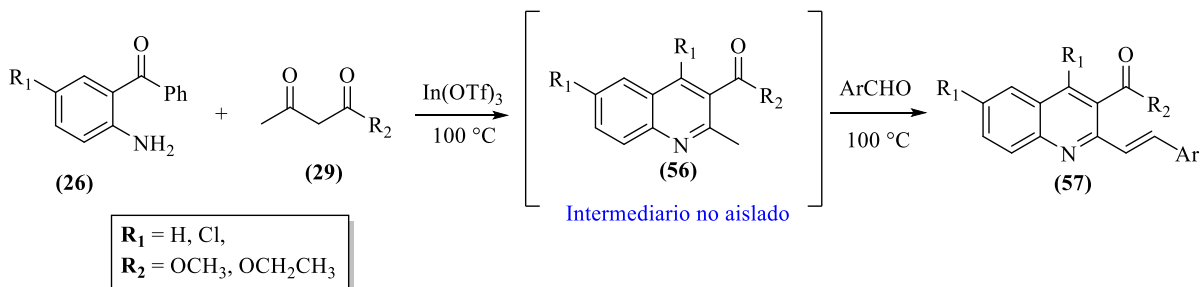


$\text{Ar} = \text{Ph}, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-OMeC}_6\text{H}_4, 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4, 4\text{-OEtC}_6\text{H}_4, 2,4\text{-diMeC}_6\text{H}_3, 3,4\text{-diOMeC}_6\text{H}_3, 2,5\text{-diOMeC}_6\text{H}_3, 3,4,5\text{-triOMeC}_6\text{H}_2, 2,4,5\text{-triOMeC}_6\text{H}_2, 3,4,5\text{-triOMeC}_6\text{H}_2, 2,6\text{-diClC}_6\text{H}_3, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 1\text{-naftilo}, 2\text{-naftilo}, 2\text{-furilo}, 2\text{-tienilo}, 2\text{-piridilo}.$

Por otro lado, Kumar et al. (2015) reportaron una síntesis “one-pot” en modo dominó de las 2-estirilquinolinas (**57**), con rendimientos del 70 al 84%. Este proceso combinó la reacción de Friedländer con la condensación tipo *Knoevenagel*, utilizando trifluorometanosulfonato (triflato) de indio (III) como catalizador. Inicialmente realizaron la reacción de Friedländer entre las 2-aminobenzofenonas (**26**) y los β -cetoésteres (**29**), obteniendo las 2-metilquinolinas (**56**). Sin necesidad de aislar estos compuestos, los transformaron posteriormente en las 2-estirilquinolinas (**57**) mediante la condensación tipo *Knoevenagel* con diversos aldehídos aromáticos.

Figura 12

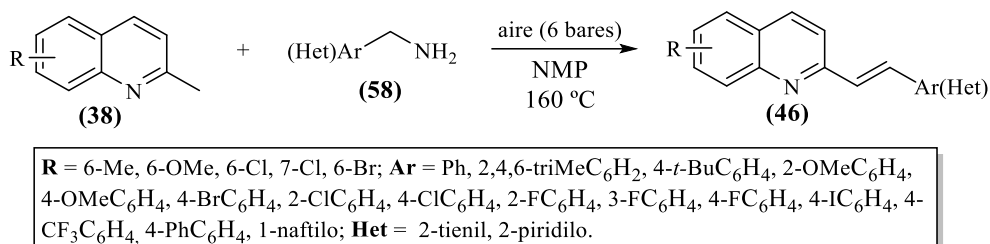
Síntesis de las 2-estirilquinolinas (**57**) reportada por Chakraborti y colaboradores.



Más recientemente, Cui et al. (2024) propusieron un método para sintetizar 2-estirilquinolinas (**46**) a partir de una reacción secuencial de olefinación oxidativa entre las 2-metilquinolinas (**38**) y bencilaminas sustituidas (**58**). Este proceso emplea aire como agente oxidante en presencia de *N*-metil-2-pirrolidona (NMP), sin necesidad de metales ni aditivos promotores. Los productos de interés (**46**) se obtuvieron con rendimientos que variaron del 31 al 91%,

Figura 13

Síntesis de las 2-estirilquinolinas (46).

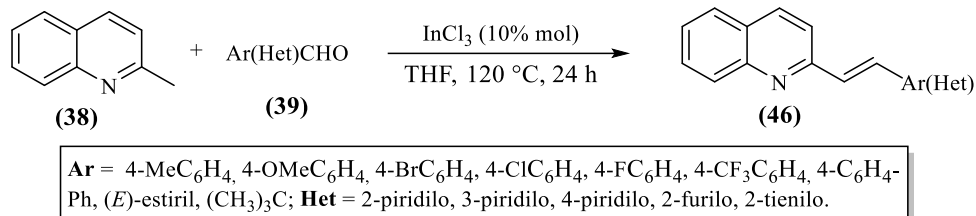


Nota. Tomado de Cui et al. (2024).

De manera similar, Jamal et al. (2016) también reportaron la síntesis de estas 2-estirilquinolinas (**46**), con rendimientos del 20 al 85%. En este método, los compuestos se prepararon mediante la condensación tipo Knoevenagel entre la 2-metilquinolina (**38**) y distintos aldehídos aromáticos (**39**), usando cloruro de indio (III) (InCl₃) como catalizador ácido en THF anhidro, a 120 °C, en condiciones selladas.

Figura 14

Síntesis de las 2-estirilquinolinas (46).



Nota. Tomado de Jamal et al. (2016)

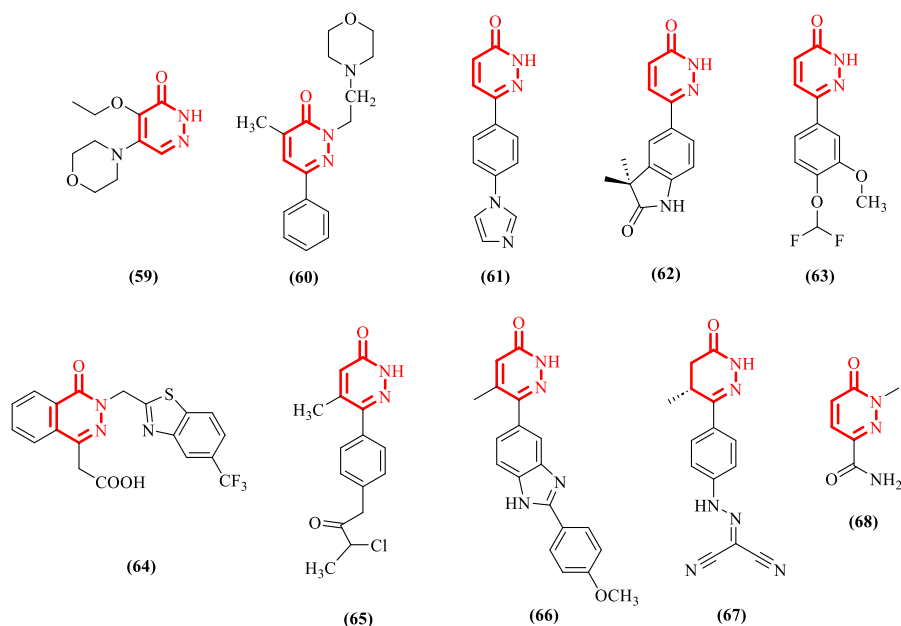
1.3. Aspectos Biológicos y Sintéticos de las Piridazinonas

Otro sistema heterocíclico importante para este trabajo es la piridazin-3(2H)-ona. Muchos de sus derivados destacan por sus prometedoras propiedades farmacológicas: actividad antihipertensiva, inhibición de la agregación plaquetaria, efectos cardiotónicos, analgésicos, anticancerígenos, antiinflamatorios y antinociceptivos, además de actividad antiulcerosa (Cui et al., 2024; Vera, 2022; Satish, 2019). La facilidad para funcionalizar diferentes posiciones del anillo hace que este núcleo sea muy atractivo para el diseño y síntesis de nuevas moléculas con potencial biológico.

La importancia medicinal de este sistema heterocíclico se refleja en varios fármacos desarrollados a partir de su estructura. Algunos ejemplos son: los analgésicos emorfazona (59) y Ag 246 (60); los cardiotónicos imazodan (61), indolidan (62) y zardaverina (63); el antidiabético zopolrestat (64); el antitrombótico amipizona (65); el inotrópico positivo y vasodilatador pimobendán (66); el sensibilizador de calcio levosimendán (67); y el antitusivo medazomida (68) (Akhtar, 2016; Goldberg et al., 1991; Kauffman et al., 1990; Inskeep et al., 1991; Baillet et al., 1996; Asif, 2015; Imranm 2020; Alagoz et al., 2020).

Figura 15

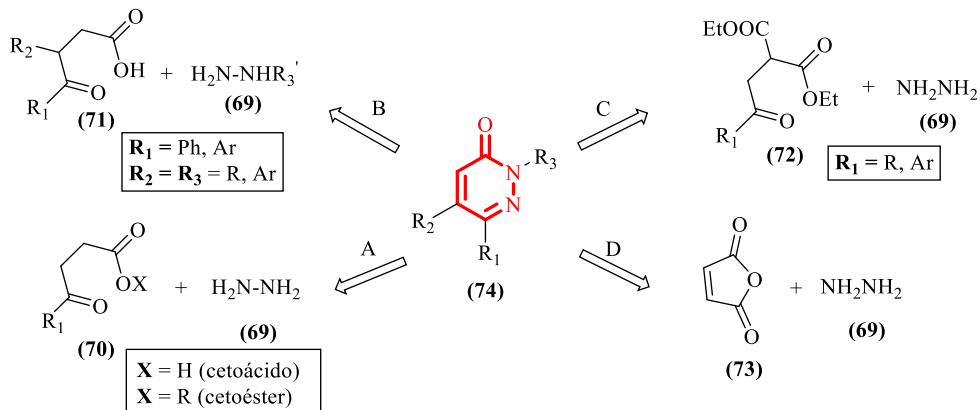
Fármacos desarrollados a partir del anillo de la piridazinona.



La construcción del anillo de la piridazinona generalmente se realiza mediante la reacción de compuestos 1,4-dicarbonílicos (como γ -cetoácidos o sus derivados) con diferentes derivados de la hidrazina (Costas, 2017). Este método de síntesis se describe como un proceso en dos etapas secuenciales: en el primer paso, ocurre una reacción de condensación intermolecular entre los derivados carbonílicos, usualmente γ -cetoácidos o γ -cetoésteres (70)-(72), y la hidrazina o uno de sus derivados (69). Esta conduce a la formación de hidrazonas intermediarias, que en un segundo paso sufren ciclación intramolecular para formar el núcleo funcionalizado de la piridazin-3(2H)-ona (74) (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., **rut**as A-C). También es posible construir el núcleo de la piridazinona utilizando el anhídrido maleico (73) como componente dicarbonílico (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., **ruta D**).

Figura 16

Algunas rutas sintéticas para la síntesis de piridazinonas.

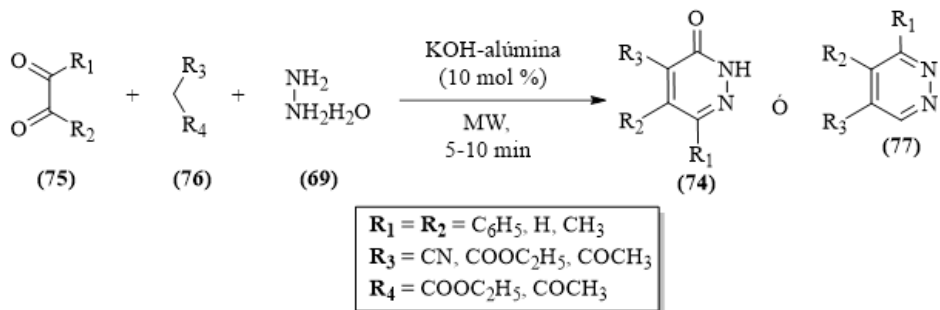


Nota. Tomado de Dawood et al. (2001)

A continuación, se describen diferentes trabajos reportados en la literatura que emplean estas rutas de síntesis y otras variantes. Por ejemplo, Mecadon et al. (2011) desarrollaron una síntesis multicomponente “one-pot”, sin disolventes, para obtener las piridazinonas (74) y piridazinas (77). En este método, reaccionaron los derivados 1,2-dicarbonílicos (75) con la hidrazina monohidratada (69) y compuestos enolizables tipo (76), promovido por KOH-alúmina e irradiación por microondas.

Figura 17

Síntesis de las piridazinonas (74) y las piridazinas (77) reportada por Mecadon y colaboradores.

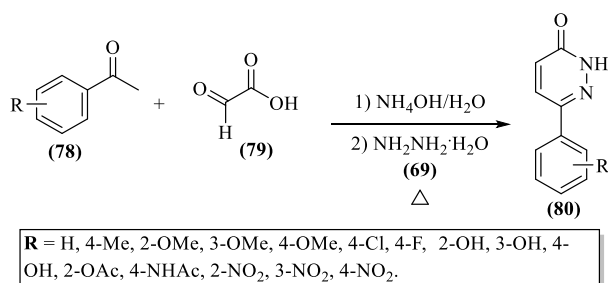


Nota. Tomado de Mecadon et al., 2011.

Coates et al. (1993) reportaron la síntesis de las 6-aryl-3(2*H*)-piridazinonas (**80**), partiendo de las acetofenonas (**78**) y el ácido glioxílico (**79**) en una solución saturada de hidróxido de amonio. En estas condiciones, ocurre una condensación aldólica cruzada entre estos compuestos que genera un intermediario tipo γ -cetoácido insaturado (no mostrado). Posteriormente, este intermediario reacciona con la hidrazina monohidratada (**69**), produciendo los compuestos deseados (**80**) con rendimientos del 33 al 78%.

Figura 18

Síntesis de las piridazinonas (80).

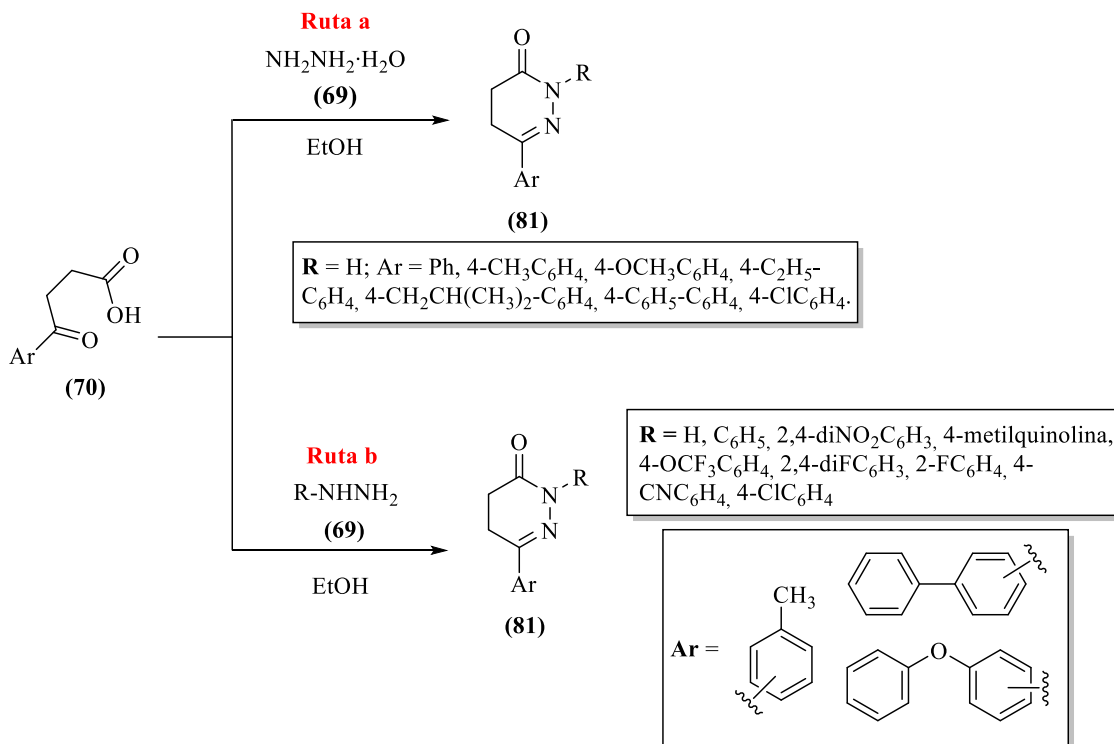


Nota. Tomado de Coates et al., 1993.

En otro trabajo, Siddiqui, Mishra y Shaharyar (2010) sintetizaron las 6-aryl-4,5-dihidropiridazin-3(2*H*)-onas (**81**) mediante reacción de los ácidos β -aroilpropiónicos (**70**) con la hidracina monohidratada (**69**) en etanol como disolvente (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., Ruta a**). De manera similar, Khokra et al. (2014) también lograron esta síntesis con rendimientos moderados del 20 al 45%, además de usar otros derivados de la fenilhidrazina como componentes binucleofílicos (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., Ruta b**).

Figura 19

Síntesis de los derivados de las dihidropiridazinonas (81).



1.4. Aspectos Biológicos y Sintéticos de los Híbridos Quinolona-Piridazinona

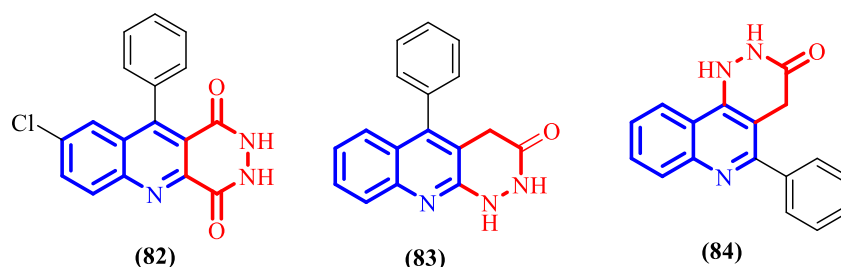
La literatura destaca las múltiples aplicaciones farmacológicas tanto de los derivados de la quinolina como de la piridazinona. Se puede inferir entonces que la conjugación de estas dos unidades estructurales en una sola entidad molecular podría potenciar su actividad biológica. Sin embargo, son escasos los estudios que han abordado su síntesis y evaluación biológica. Entre los pocos híbridos con estas características estructurales reportados se encuentran:

- La 8-cloro-10-fenil-2,3-dihidropiridazino[4,5-*b*]quinolina-1,4-diona (82), que mostró actividad antibacteriana significativa contra *S. aureus* (Sambavekar et al., 2013).

- Los híbridos 5-fenil-1,2-dihidropiridazino[3,4-*b*]quinolin-3(4*H*)-ona (**83**) y 5-fenil-1,2-dihidropiridazino[4,3-*c*]quinolin-3(4*H*)-ona (**84**), que demostraron actividad antimicrobiana, antibacteriana, antiinflamatoria y antinociceptiva (Radhakrishnan et al., 2021).

Figura 20

Híbridos fusionados piridazino-quinolina con actividad biológica.

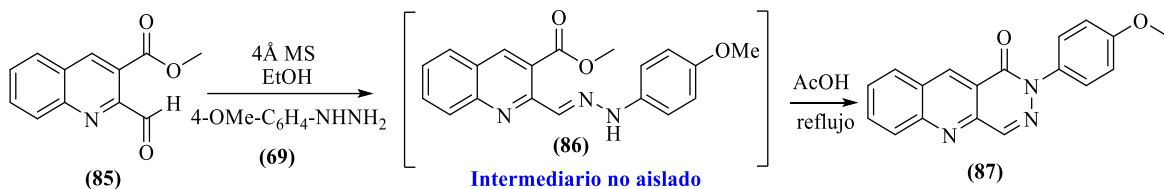


Nota. Tomado de Radhakrishnan et al. 2021.

De los pocos informes sobre híbridos fusionados piridazino[4,5-*b*]quinolina relacionados con los objetivos de este Trabajo de Grado, se destaca el realizado por Bello et al. (2010). Ellos describieron una metodología en dos pasos secuenciales basada en reacciones de condensación y ciclación intramolecular: inicialmente reaccionaron el 2-formilquinolina-3-carboxilato de metilo (**85**) con la 4-metoxifenilhidrazina (**69**) en etanol anhidro bajo atmósfera de argón usando tamiz molecular. La hidrazona formada (**86**) no se aisló; tras confirmar su formación mediante control por cromatografía en capa fina (CCF), se añadió ácido acético glacial y se calentó para promover su ciclación intramolecular, formando así la 2-(4-metoxifenil)piridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona deseada (**87**).

Figura 21

Síntesis de la 2-(4-metoxifenil)piridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona (**87**) reportada por Bello y colaboradores.

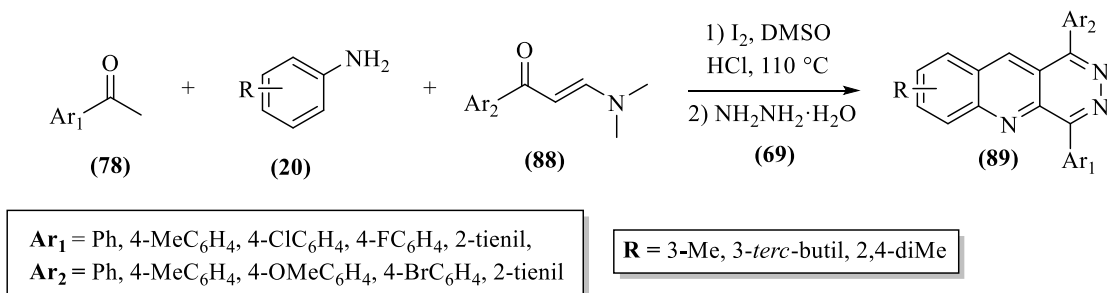


Nota. Tomado de Bello et al., 2010.

Zhao et al. (2019) propusieron una estrategia “one-pot” en dos pasos para acceder directamente a las piridazino[4,5-*b*]quinolinas (**89**). Primero realizaron una reacción multicomponente tipo *Povarov* entre las acetofenonas (**78**), las anilinas (**20**) y las enamionas sustituidas (**88**), promovida por yodo molecular en dimetilsulfóxido en medio ácido. Las 2-aroilquinolinas obtenidas (intermediarios no mostrados) contenían grupos carbonílicos reactivos (grupos formilo y éster) que permitieron luego una ciclocondensación con la hidrazina monohidratada (**69**) para formar las piridazinas correspondiente (**89**) con rendimientos del 40 al 65%.

Figura 22

Síntesis de las piridazino[4,5-*b*]quinolinas (**89**) reportada por Zhao y colaboradores.

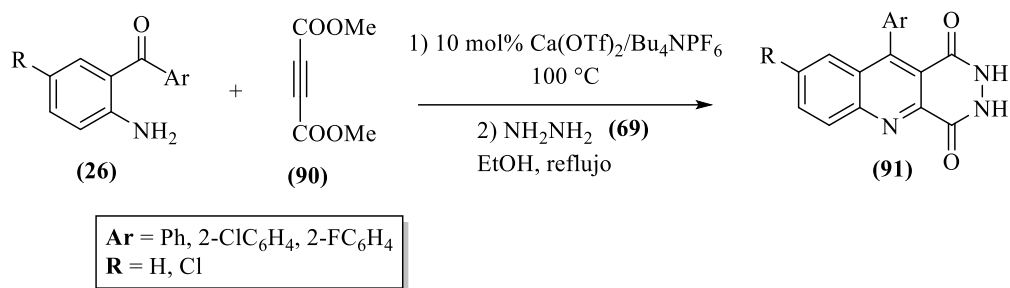


Nota. Tomado de Zhao et al., 2019.

Yaragorla y Pareek (2008) desarrollaron una síntesis “one-pot” tricomponente en cascada para las quinolina-piridazindionas (**91**), mediante adición nucleofílica aza-Michael seguida por la ciclación intramolecular entre las 2-aminoarilcetonas (**26**) y los acetilendicarboxilatos de dimetilo (**90**) catalizados por trifluorometasulfonato de calcio. Los productos intermedios, los 2,3-diésteres quinolínicos (no se muestran), reaccionaron *in situ* con la hidrazina (**69**) formando los derivados deseados (**91**) con rendimientos del 63 al 76%.

Figura 23

Síntesis tricomponente de las quinolina-piridazindionas (91) reportada por Yaragorla y colaboradores.



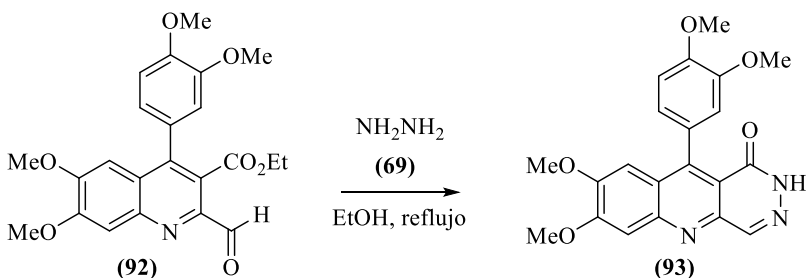
Nota. Tomado de Yaragorla & Pareek, 2018.

Finalmente, Mizuno et al. (2006) lograron sintetizar la 10-(3,4-dimetoxifenil)-7,8-dimetoxi-2-piridazino[4,5-*b*]quinolin-1-ona (**93**) a partir de la reacción entre la 2-formil-quinolina (**92**) e hidrazina (**69**) en etanol bajo reflujo activo.

Figura 24

Síntesis de la 10-(3,4-dimetoxifenil)-7,8-dimetoxi-2-piridazino[4,5-b]quinolin-1-ona (93)

reportada por Mizuno y colaboradores.



Nota. Tomado de Mizuno et al., 2006.

2. Planteamiento del Problema e Hipótesis

De lo expuesto en el estado del arte, se evidencia la relevancia biológica y sintética de los derivados de los sistemas heterocíclicos quinolina y piridazinona, así como la importancia de los híbridos moleculares que contienen en sus estructuras estas dos unidades farmacofóricas. Estos antecedentes ilustrativos justifican plenamente el interés de los químicos orgánicos en diseñar y desarrollar nuevas metodologías o enfoques alternativos para la síntesis, caracterización y evaluación de la actividad biológica potencial de nuevas moléculas híbridas formadas por estos núcleos. Esta justificación también sustenta la realización del presente Trabajo de Grado.

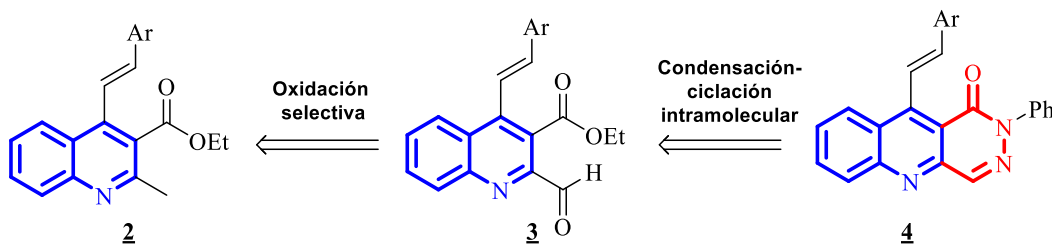
En este contexto, en el presente Trabajo de Grado se planteó como objetivo principal ampliar los alcances sintéticos de la metodología recientemente desarrollada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander (UIS). Como ya se mencionó, dicha metodología permite la síntesis eficiente de 4-estirilquinolinas polifuncionalizadas. En esta ocasión, se emplearon las 2-metil-4-estirilquinolinas como precursores adecuados para construir nuevos compuestos híbridos del tipo (*E*)-2-fenil-10-estirilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona. La

estrategia consistió en aprovechar intermediarios derivados de la oxidación del grupo metilo en C2 —es decir, los correspondientes 4-estiril-2-formilquinolina-3-carboxilatos de etilo— para lograr la formación del sistema tricíclico piridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona deseado. Como se mencionó en la introducción, aunque el sistema tricíclico piridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona es conocido en la literatura, los compuestos específicos, objetos de estudio en esta investigación, no han sido reportados previamente. Por ello, su síntesis, caracterización y futura evaluación biológica serán sin duda de gran interés para los campos de la química heterocíclica y la química medicinal.

Con esta idea en la mente, se formuló la siguiente pregunta de investigación: ¿es viable sintetizar los nuevos híbridos fusionados (*E*)-2-fenil-10-(estiril)piridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona mediante transformaciones dirigidas —como oxidación y ciclocondensación— a partir de (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo? La hipótesis del presente Trabajo de Grado puede ilustrarse claramente mediante el esquema retrosintético 20, en el cual se observa que los (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo **2** —precursores estratégicos— contienen los fragmentos estructurales necesarios para construir el sistema tricíclico que conforman los nuevos híbridos fusionados (*E*)-2-fenil-10-estirilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona **4**.

Figura 25

*Retro síntesis de los nuevos híbridos (*E*)-2-fenil-10-estirilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona **4**.*



Es importante señalar que este Trabajo de Grado se enmarca dentro de los objetivos generales de la Tesis Doctoral de la estudiante de Doctorado en Química Diana Marcela Ardila Rodríguez.

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

Ampliar los alcances de la ruta sintética desarrollada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) mediante la construcción eficiente de nuevos compuestos híbridos fusionados, centrados en los núcleos farmacofóricos de la quinolina y la piridazin-3-ona, a partir de los (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo 2.

3.2. Objetivos Específicos

- ✓ Sintetizar en una sola operación (one-pot) los precursores estratégicos: los (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo 2.
- ✓ Convertir estos precursores en sus correspondientes (*E*)-2-formil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo 3.
- ✓ Optimizar las condiciones de reacción para transformar éstos últimos en los híbridos fusionados: (*E*)-2-fenil-10-estirilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona 4.
- ✓ Realizar la caracterización molecular completa de todos los compuestos, intermediarios 3 y finales 4, mediante técnicas instrumentales convencionales para la elucidación en química orgánica.

4. Parte Experimental

Los reactivos y disolventes utilizados en las síntesis fueron adquiridos con grado de pureza para síntesis, provenientes de las marcas Merck, Sigma-Aldrich, J. T. Baker y Alfa Aesar. En particular, el etanol fue secado y destilado previamente para eliminar moléculas de agua residual. El progreso de las reacciones se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (CCF), empleando placas Merck AL TLC con gel de sílice 60 F254, reveladas en una cámara UV-VIS SPECTROLINE Model CM-10 ($\lambda = 366$ y 254 nm) o con solución etanólica de ácido fosfomolibdico-sulfúrico. Todos los compuestos intermedios y finales se purificaron por cromatografía en columna usando gel de sílice (70-230 y 230-400 Mesh) como fase estacionaria, y mezclas de hexano-acetato de etilo como fase móvil. Las fracciones que contenían los productos aislados se concentraron en un rotavapor Büchi R-200 acoplado a un sistema de vacío Büchi V-700.

Los productos sólidos se recrystalizaron con cloroformo-hexano y cloroformo-acetato de etilo, y sus puntos de fusión (no corregidos) se determinaron en un fusiómetro Mel-Temp 1201D; el valor reportado corresponde al promedio de tres mediciones consecutivas.

Los compuestos finales se sintetizaron en un reactor de microondas Anton Paar Monowave 400, disponible en el Laboratorio Instrumental de Análisis Químico (LIAQ) de la Escuela de Química de la UIS.

Los espectros IR se obtuvieron con un espectrómetro Jasco modelo 4X equipado con un módulo ATR, abarcando un rango entre 400 a 3500 cm^{-1} , disponible en el LIAQ. Los espectros HRMS se adquirieron en un espectrómetro Q-TOF G6520B acoplado a un sistema HPLC bajo las siguientes condiciones: flujo móvil 300 $\mu\text{L}/\text{min}$, fases A (agua + 0.2% ácido fórmico) y B (acetonitrilo + 0.2% ácido fórmico); ionización por ESI positiva con parámetros: Voltaje del capilar 3500 V,

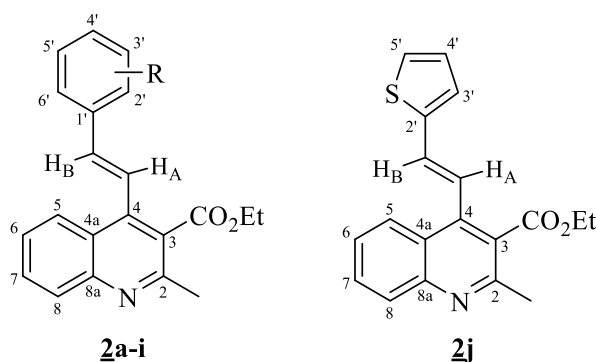
fragmentor 175 V, skimmer 65 V, gas seco a 5 L/min a 300 °C. Estas mediciones se realizaron en las instalaciones de la Universidad de los Andes (Bogotá, Colombia).

Los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensionales RMN ^1H y ^{13}C , así como los bidimensionales de correlación homonuclear COSY y heteronuclear HMBC y HSQC, se registraron en un espectrómetro BRUKER AVANCE III-400 usando CDCl_3 como disolvente y estándar interno. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en ppm; las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Las multiplicidades se indican como: s = singulete; d = doblete; t = triplete; q = cuartete; m = multiplete. El equipo de RMN pertenece al Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la UIS.

4.1. Procedimiento General para la Síntesis de los (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilato de etilo **2a-i** y **2j**.

Figura 26

Estructuras generales de los (*E*)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo **2a-i** y **2j**.



- **Metodología general.**

La síntesis de las 4-estirilquinolinas **2a-j** se llevó a cabo mediante una metodología one-pot que combina dos pasos secuenciales: la reacción de condensación de Claisen-Schmidt y la reacción de Friedländer. En balones de fondo redondo de 25 mL de capacidad, se disolvió la cantidad

necesaria de hidróxido de sodio (3.0 mmol) en etanol, siguiendo una relación 2.5 mL de EtOH por cada 1 mmol de la 2'-aminoacetofenona. A esta suspensión se le añadió 1.0 mmol de la 2'-aminoacetofenona y 1.2 mmol del aldehído aromático correspondiente. Las mezclas se mantuvieron en agitación constante a temperatura ambiente durante un período de 2 a 4 horas. Tras verificar la formación de las 2'-amino-chalconas mediante control por cromatografía en capa fina (CCF), utilizando patrones previamente sintetizados en el LSO, se añadió ácido acético glacial (en una proporción de 2.5 mL por cada 1 mmol de 2'-aminoacetofenona) hasta alcanzar un pH entre 4.0 y 3.5. Posteriormente, se incorporó el acetoacetato de etilo (1.2 mmol). Las mezclas se calentaron a 60 °C durante 12 a 18 horas, controlando el avance de la reacción mediante CCF.

Al finalizar este tiempo, las masas de reacción se enfriaron a temperatura ambiente, se lavaron con agua destilada y se trataron con bicarbonato de sodio (NaHCO_3) hasta alcanzar un pH cercano a 7. Los productos crudos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 50 mL), posteriormente lavados con suficiente agua y depositados en un Erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro para eliminar las moléculas de agua residual. El disolvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida y los residuos orgánicos fueron purificados por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando mezclas gradualmente más polares de hexano-acetato de etilo (de 5:1 a 2:1, v/v).

Es importante señalar que la síntesis y caracterización previa de los compuestos **2a**, **2d**, **2f**, **2g** y **2i** ya fue reportada en trabajos anteriores realizados en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la UIS (Ardila et al., 2022); por ello, en este manuscrito no se incluyen sus propiedades fisicoquímicas ni espectroscópicas. Solo se presenta la información correspondiente a los nuevos compuestos **2b**, **2c**, **2e**, **2h** y **2j**.

- **(E)-2-metil-4-(2-metilestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo 2b.**

De 0.200 g (1.479 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.21 mL de 2-metilbenzaldehído (1.774 mmol), 0.177 g (4.437 mmol) de hidróxido de sodio y 3.7 mL de etanol, y después adicionando 3.7 mL de ácido acético a la mezcla de reacción, la chalcona generada se hizo reaccionar con 0.22 mL (1.774 mmol) de acetoacetato de etilo. Tras 14 horas adicionales de reacción, se obtuvieron 0.312 g (0.941 mmol, 64%) de **2b**, C₂₂H₂₁NO₂ (331.42 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 71-72 °C; R_f= 0.6 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 1710 (C=O_{éster}), 1565 (C=N), 1493 (C=C_{arom}), 1457 (C=C_{arom}), 972 (=C-H_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.10 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, H5), 8.05 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, H8), 7.74 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.70-7.67 (m, 1H, H6'), 7.53 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H6), 7.41 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H_AC=), 7.30-7.26 (m, 2H, H4', H5'), 7.25-7.21 (m, 1H, H3'), 7.21 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, =CH_B), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, -OCH₂-), 2.76 (s, 3H, 2-CH₃), 2.39 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, -CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 169.1 (3-C-C=O), 154.8 (C2), 147.6 (C8a), 142.4 (C4), 136.3 (C2'), 135.8 (=CH_B), 135.5 (C1'), 130.6 (C3'), 130.3 (C7), 129.2 (C8), 128.7 (C4'), 126.5 (C6), 126.4 (C5'), 126.3 (C3), 125.7 (C6'), 125.2 (C5), 124.7 (C4a), 123.5 (CH_A=), 61.7 (-OCH₂-), 23.8 (2-CH₃), 19.8 (2'-CH₃), 14.2 (-CH₃). **HPLC-ESI⁺-MS:** *m/z* [M + H]⁺ calculada: 332.15723; experimental: 332.16416.

- **(E)-2-metil-4-(3-metilestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo 2c.**

De 0.300 g (2.219 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.31 mL de 3-metilbenzaldehído (2.663 mmol), 0.266 g (6.658 mmol) de hidróxido de sodio y 5.5 mL de etanol, y después adicionando 5.5 mL de ácido acético a la mezcla de reacción, la chalcona generada se hizo reaccionar con 0.34 mL (2.663 mmol) de acetoacetato de etilo. Tras 14 horas adicionales de reacción, se obtuvieron 0.600 g (1.810 mmol, 81%) de **2c**, C₂₂H₂₁NO₂ (331.42 g/mol), como un

sólido anaranjado, p.f. 89-90 °C; $R_f = 0.4$ (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 1714 (C=O_{éster}), 1640 (C=N), 1600 (C=C_{vinil}), 1573 (C=C_{arom}), 1491 (C=C_{arom}), 952 (=C-H_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.09 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, H5), 8.05 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H, H8), 7.73 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, H7), 7.54-7.50 (m, 1H, H6), 7.50 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_{AC=}), 7.37-7.34 (m, 2H, H2', H6'), 7.30 (dd, $J = 8.1, 7.4$ Hz, 1H, H5'), 7.17 (da, $J = 7.4$ Hz, 1H, H4'), 6.94 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, =CH_B), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, -OCH₂-), 2.76 (s, 3H, 2-CH₃), 2.40 (s, 3H, 3'-CH₃), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 169.0 (C=O), 154.7 (C2), 147.6 (C8a), 142.2 (C4), 138.5 (C3'), 137.9 (=CH_B), 136.3 (C1'), 130.3 (C7), 129.6 (C4'), 129.2 (C8), 128.8 (C5'), 127.6 (C2'), 126.4 (C6), 126.3 (C3), 125.2 (C5), 124.7 (C4a), 124.1 (C6'), 122.0 (H_{AC=}), 61.7 (-OCH₂-), 23.8 (2-CH₃), 21.4 (3'-CH₃), 14.3 (-CH₃). **HPLC-ESI⁺-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 332.16451; experimental: 332.12854.

- **(E)-4-(3-metoxiestiril)-2-metilquinolina-3-carboxilato de etilo 2e**

De 0.250 g (1.849 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.26 mL de 3-metoxibenzaldehído (2.219 mmol), 0.221 g (5.554 mmol) de hidróxido de sodio y 4.6 mL de etanol, y después adicionando 4.6 mL de ácido acético a la mezcla de reacción, la chalcona generada se hizo reaccionar con 0.28 mL (2.219 mmol) de acetoacetato de etilo. Tras 14 horas adicionales de reacción, se obtuvieron 0.246 g (0.709 mmol, 71%) de 2e, C₂₂H₂₁NO₃ (347.41 g/mol), como un sólido traslúcido, p.f. 91-92 °C; $R_f = 0.28$ (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 1720 (C=O_{éster}), 1640 (C=N), 1598 (C=C_{vinil}), 1575 (C=C_{arom}), 1493 (C=C_{arom}), 964 (=C-H_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.09 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H, H5), 8.04 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H, H8), 7.73 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.2$ Hz, 1H, H7), 7.54-7.50 (m, 1H, H6), 7.50 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_{AC=}), 7.33 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H5'), 7.14 (da, $J = 7.8$ Hz, 1H, H6'), 7.07 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H2'), 6.93 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, =CH_B), 6.92-6.88 (m, 1H, H4'), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, -OCH₂-), 3.86

(s, 3H, 3'-OCH₃), 2.75 (s, 3H, 2-CH₃), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 169.0 (C=O), 160.0 (C3'), 154.8 (C2), 147.6 (C8a), 142.0 (C4), 137.7 (C1'), 137.6 (=CH_B), 130.3 (C7), 129.9 (C5'), 129.2 (C8), 126.5 (C6), 126.3 (C3), 125.2 (C5), 124.6 (C4a), 122.6 (H_AC=), 119.5 (C6'), 114.3 (C4'), 112.3 (C2'), 61.7 (-OCH₂-), 55.3 (3'-OCH₃), 23.8 (2 CH₃), 14.3 (-CH₃). **HPLC-ESI⁺-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 348.1594; experimental: 348.1593.

- **(E)-4-(4-fluorostiril)-2-metilquinolina-3-carboxilato de etilo 2h**

De 0.250 g (1.849 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.24 mL de 4-fluorobenzaldehído (2.219 mmol), 0.221 g (5.554 mmol) de hidróxido de sodio y 4.6 mL de etanol, y después adicionando 4.6 mL de ácido acético a la mezcla de reacción, la chalcona generada se hizo reaccionar con 0.28 mL (2.219 mmol) de acetoacetato de etilo. Tras 14 horas adicionales de reacción, se obtuvieron 0.270 g (0.843 mmol, 76%) de 2h, C₂₁H₁₈FNO₂ (335.37 g/mol), como un sólido amarillo pálido, p.f. 55-56 °C; $R_f = 0.34$ (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 1712 (C=O_{éster}), 1638 (C=N), 1602 (C=C_{vinil}), 1573 (C=C_{arom}), 1492 (C=C_{arom}), 951 (=C-H_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.07 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, H5), 8.05 (dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz, 1H, H8), 7.73 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H7), 7.55-7.50 (m, 3H, H6, H2', H6'), 7.43 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_AC=), 7.13-7.08 (m, 2H, H3', H5'), 6.93 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, =CH_B), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, -OCH₂-), 2.75 (s, 3H, 2-CH₃), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 169.0 (C=O), 163.0 (d, $J = 248.2$ Hz, C4'), 154.8 (C2), 147.6 (C8a), 141.9 (C4), 136.5 (=CH_B), 132.5 (d, $J = 3.5$ Hz, C1'), 130.3 (C7), 129.2 (C8), 128.5 (d, $J = 8.1$ Hz, C2', C6'), 126.5 (C6), 126.3 (C3), 125.1 (C5), 124.6 (C4a), 122.0 (H_AC=), 115.9 (d, $J = 21.9$ Hz, C3', C5'), 61.7 (-OCH₂-), 23.8 (2-CH₃), 14.3 (-CH₃). **HPLC-ESI⁺-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 336.1394; experimental: 336.1394.

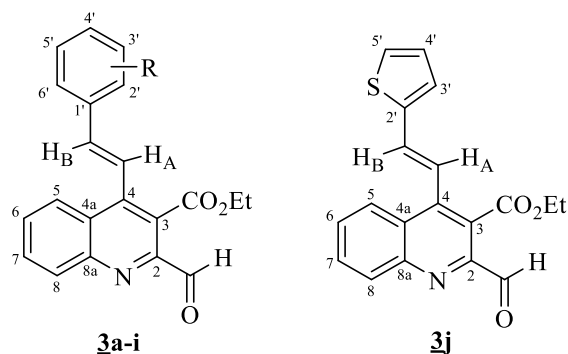
- **(E)-2-metil-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)quinolina-3-carboxilato de etilo 2j**

De 0.250 g (1.849 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.20 mL de tiofeno-3-carboxaldehído (2.219 mmol), 0.221 g (5.554 mmol) de hidróxido de sodio y 4.6 mL de etanol, y después adicionando 4.6 mL de ácido acético a la mezcla de reacción, la chalcona generada se hizo reaccionar con 0.28 mL (2.219 mmol) de acetoacetato de etilo. Tras 14 horas adicionales de reacción, se obtuvieron 0.335 g (1.037 mmol, 95%) de 2j, C₁₉H₁₇NO₂S (323.41 g/mol), como un sólido beige, p.f. 55-56 °C; R_f = 0.37 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 1712 (C=O_{éster}), 1624 (C=N), 1601 (C=C_{vinil}), 1567 (C=C_{arom}), 1493 (C=C_{arom}), 959 (=C-H_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.09 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H, H5), 8.04 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H, H8), 7.73 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.54 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.2 Hz, 1H, H6), 7.33 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.32-7.30 (m, 1H, H3'), 7.13 (dd, *J* = 3.5, 1.1 Hz, 1H, H5'), 7.10 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.05 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H, H4'), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, -OCH₂-), 2.74 (s, 3H, 2-CH₃), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, -CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 169.0 (C=O), 154.8 (C2), 147.6 (C8a), 141.5 (C4), 141.4 (C2'), 136.7 (=CH_B), 130.3 (C7), 129.2 (C8), 127.8 (C4'), 127.7 (C5'), 126.5 (C6), 126.1 (C3), 126.0 (C3'), 125.1 (C5), 124.5 (C4a), 121.3 (H_AC=), 61.8 (-OCH₂-), 23.8 (2-CH₃), 14.3 (-CH₃). **HPLC-ESI⁺-MS:** *m/z* [M + H]⁺ calculada: 324.1053; experimental: 324.1052.

4.2. Procedimiento General para la Síntesis de los (*E*)-2-formil-4-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo **3a-i** y **3j**.

Figura 27

Estructura general de los (*E*)-2-formil-4-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo **3a-i** y **3j**.



- **Metodología general**

La síntesis de derivados formilados **3** se realizó mediante la oxidación del grupo metilo en la posición C-2 de las (*E*)-2-metil-4-estirilquinolinas **2a-j**. Este proceso se llevó a cabo en balones de fondo redondo de 25 mL de capacidad, en los que, en 1,4-dioxano (2.0 mL), se adicionaron las quinolinas **2a-j** (1.0 mmol) y dióxido de selenio (SeO₂) (2.0 mmol). Las mezclas de reacción, en agitación constante, se calentaron a 100 °C durante 2 horas. Una vez verificado el consumo total de las quinolinas **2** mediante control por cromatografía en capa fina (CCF), los crudos de reacción se enfriaron hasta temperatura ambiente, se filtraron a través de papel filtro con franja negra para retener el exceso de SeO₂ y se lavaron con diclorometano.

El disolvente se eliminó mediante destilación a presión atmosférica y reducida. Los residuos orgánicos fueron purificados por cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezclas gradualmente polares de hexano-acetato de etilo (de 5:1 a 1:1, v/v) como eluyente, obteniendo así los derivados formilados **3a-j**.

Cabe destacar que, al igual que la mayoría de los precursores **2**, la síntesis y caracterización previa de los compuestos **3a**, **3d**, **3f**, **3g** y **3i** ya fue reportada trabajos anteriores realizados en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la UIS;⁴⁰ por ello, en este manuscrito no se incluyen sus propiedades fisicoquímicas ni espectroscópicas. Solo se presenta la información correspondiente a los nuevos derivados **3b**, **3c**, **3e**, **3h**, y **3j**.

- **(E)-2-formil-4-(2-metilestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo 3b.**

De 0.300 g (0.905 mmol) de la estirilquinolina **2b** y 0.200 g (1.810 mmol) de dióxido de selenio en 5 mL de 1,4-dioxano, y después de 2 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.290 g (0.839 mmol, 93%) de **3b**, C₂₂H₁₉NO₃ (345,40 g/mol), como un sólido cristalino blanco, pf. 101-102 °C; R_f=0.30 (12.5% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 2845 (C-H_{aldehído}), 1724 (C=O_{aldehído}), 1705 (C=O_{éster}), 1562 (C=N), 1521 (C=C_{vinil}), 1491 (C=C_{arom}), 1454 (C=C_{arom}), 974 (=C-H_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 10.20 (s, 1H, 2-CHO), 8.29 (ddd, *J*=8.5, 1.3, 0.7 Hz, 1H, H₈), 8.25 (ddd, *J*=8.5, 1.4, 0.7 Hz, 1H, H₅), 7.87 (ddd, *J*=8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H₇), 7.74 (ddd, *J*=8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H₆), 7.70-7.66 (m, 1H, H_{6'}), 7.39 (d, *J*=16.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.33 (d, *J*=16.5 Hz, 1H, =CH_B), 7.30-7.26 (m, 2H, H_{4'}, H_{5'}), 7.25-7.22 (m, 1H, H_{3'}), 4.48 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, -OCH₂-), 2.43 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.37 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, -CH₃). **¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 192.5 (2-COH), 167.5 (3-C-C=O), 148.7 (C₂), 147.5 (C_{8a}), 143.8 (C₄), 137.4 (=CH_B), 136.5 (C_{1'}), 135.3 (C_{2'}), 131.1 (C_{3'}), 131.0 (C₇), 130.7 (C₈), 129.9 (C₆), 129.0 (C_{4'}), 127.7 (C_{4a}), 126.4 (C_{5'}), 125.8 (C_{6'}), 125.5 (C₅), 124.2 (C₃), 121.9 (CH_A=), 62.2 (-OCH₂-), 19.8 (2'-CH₃), 14.0 (-CH₃). **HPLC-ESI⁺-MS:** *m/z* [M + H]⁺ calculada: 346.14432; experimental: 346.14352.

- **(E)-2-formil-4-(3-metilestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo 3c.**

De 0.250 g (0.754 mmol) de la estililquinolina **2c** y 0.167 g (1.508 mmol) de dióxido de selenio en 5 mL de 1,4-dioxano, y después de 2 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.260 g (0.752 mmol, 99%) de **3c**, C₂₂H₁₉NO₃ (345,39 g/mol), como un sólido blanco, pf. 65-66 °C; R_f= 0.26 (12.5% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 2832 (C-H_{aldehído}), 1731 (C=O_{aldehído}), 1703 (C=O_{éster}), 1602 (C=N), 1562 (C=C_{vinil}), 1495 (C=C_{arom}), 1455 (C=C_{arom}), 967 (=C-H_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 10.19 (s, 1H, 2-COH), 8.28 (ddd, *J* = 8.5, 1.3, 0.7 Hz, 1H, H8), 8.23 (ddd, *J* = 8.5, 1.4, 0.7 Hz, 1H, H5), 7.87 (ddd, *J* = 8.4, 4.6, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.73 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H6), 7.47 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_{AC=}), 7.38 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H, H2'), 7.37 (da, *J* = 8.0 Hz, 1H, H6'), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H5'), 7.19 (da, *J* = 7.1 Hz, 1H, H4'), 7.06 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, =CH_B), 4.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, -OCH₂-), 2.41 (s, 3H, 3'-CH₃), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH₃). **¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 192.5 (2-COH), 167.5 (3-C-C=O), 148.6 (C2), 147.5 (C8a), 143.6 (C4), 139.5 (=CH_B), 138.6 (C3'), 136.0 (C1'), 131.0 (C7), 130.9 (C8), 129.9 (C4'), 129.8 (C6), 128.8 (C5'), 127.7 (C4a/C2'), 125.6 (C5), 124.3 (C6'), 124.2 (C3), 120.4 (H_{AC=}), 62.1 (-OCH₂), 21.4 (3'-CH₃), 14.1 (-CH₃). **HPLC-ESI⁺-MS:** *m/z* [M + H]⁺ calculada: 346.14377; experimental: 346.14427.

- **(E)-2-formil-4-(3-metoxiestiril)quinolina-3-carboxilato de etilo 3e.**

De 0.250 g (0.719 mmol) de la estililquinolina **2e** y 0.160 g (1.439 mmol) de dióxido de selenio en 5 mL de 1,4-dioxano, y después de 2 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.217 g (0.600 mmol, 83%) de **3e**, C₂₂H₁₉NO₄ (361,39 g/mol), como un sólido blanco, pf. 119-120 °C; R_f = 0.23 (12.5% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 2839 (C-H_{aldehído}), 1722 (C=O_{aldehído}), 1704 (C=O_{éster}), 1596 (C=N), 1562 (C=C_{vinil}), 1491 (C=C_{arom}), 1454 (C=C_{arom}), 967 (=C-H_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 10.19 (s, 1H, 2-CHO), 8.28 (ddd, *J* = 8.5, 1.3, 0.7 Hz, 1H, H8), 8.22 (ddd, *J* = 8.4, 1.4, 0.7 Hz, 1H, H5), 7.87 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.73

(ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, H6), 7.47 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_{AC}=), 7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H5'), 7.16 (da, $J = 8.0$ Hz, 1H, H6'), 7.08 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H, H2'), 7.05 (t, $J = 16.5$ Hz, 1H, =CH_B), 6.93 (ddd, $J = 8.3, 2.6, 0.9$ Hz, 1H, H4'), 4.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, -OCH₂-), 3.87 (s, 3H, 3'-OCH₃), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, -CH₃). **¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 192.5 (2-COH), 167.5 (3-C-C=O), 160.0 (C3'), 148.6 (C2), 147.5 (C8a), 143.4 (C4), 139.2 (=CH_B), 137.4 (C1'), 131.1 (C8), 131.0 (C7), 129.9 (C6/C5'), 127.6 (C4a), 125.6 (C5), 124.2 (C3), 121.0 (H_{AC}=), 119.7 (C6'), 114.7 (C4'), 112.4 (C2'), 62.2 (-OCH₂-), 55.4 (3'-OCH₃), 14.1 (-CH₃). **HPLC-ESI⁺-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 362.13868; experimental: 362.13974.

- **(E)-4-(4-fluorostiril)-2-formilquinolina-3-carboxilato de etilo 3h.**

De 0.250 g (0.780 mmol) de la estirilquinolina **2h** y 0.173 g (1.560 mmol) de dióxido de selenio en 5 mL de 1,4-dioxano, y después de 2 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.234 g (0.700 mmol, 90%) de **3h**, C₂₁H₁₆FNO₃ (349,36 g/mol), como un sólido blanco, pf. 94-95 °C; $R_f = 0.28$ (12.5% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 2868 (C-H_{aldehído}), 1727 (C=O_{aldehído}), 1707 (C=O_{éster}), 1598 (C=N), 1561 (C=C_{vinil}), 1506 (C=C_{arom}), 1440 (C=C_{arom}), 974 (=C-H_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 10.19$ (s, 1H, 2-CHO), 8.28 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H, H8), 8.21 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, H5), 7.87 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H7), 7.74 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, H6), 7.56-7.51 (m, 2H, H2'/H6'), 7.40 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, H_{AC}=), 7.14-7.08 (m, 2H, H3'/H5'), 7.04 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, =CH_B), 4.45 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, -OCH₂-), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, -CH₃). **¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 192.5 (2-COH), 167.5 (3-C-C=O), 163.2 (d, $J = 249.4$ Hz, C4'), 148.6 (C2), 147.5 (C8a), 143.2 (C4), 138.0 (=CH_B), 132.2 (d, $J = 3.0$ Hz, C1'), 131.1 (C8), 131.0 (C7), 129.9 (C6), 128.7 (d, $J = 8.3$ Hz, C2'/C6'), 127.6 (C4a), 125.5 (C5), 124.2 (C3), 120.4 (H_{AC}=), 116.0 (d, $J = 22.0$ Hz, C3'/C5'), 62.2 (-OCH₂-), 14.1 (-CH₃). **HPLC-ESI⁺-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 350.11870; experimental: 350.11856.

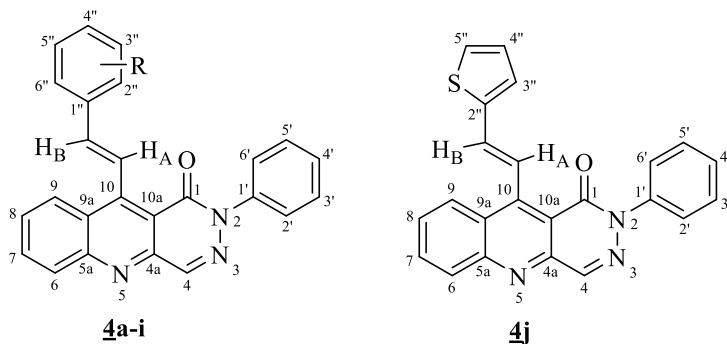
- **(E)-2-formil-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)quinolina-3-carboxilato de etilo 3j.**

De 0.250 g (0.773 mmol) de la estilquinolina **2j** y 0.171 g (1.546 mmol) de dióxido de selenio en 5 mL de 1,4-dioxano, y después de 2 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.232 g (0.690 mmol, 89%) de **3j**, C₁₉H₁₅NO₃S (337,39 g/mol), como un sólido blanco, pf. 96-97 °C; R_f= 0.28 (12.5% acetato de etilo-hexano). **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 2836 (C-H_{aldehído}), 1725 (C=O_{aldehído}), 1705 (C=O_{éster}), 1561 (C=N), 1494 (C=C_{vinil}), 1455 (C=C_{arom}), 1455 (C=C_{arom}), 957 (=C-H_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 10.18 (s, 1H, 2-CHO), 8.27 (ddd, *J* = 8.4, 1.3, 0.6 Hz, 1H, H8), 8.23 (ddd, *J* = 8.4, 1.4, 0.6 Hz, 1H, H5), 7.87 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.74 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H6), 7.34 (dt, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H, H4'), 7.30 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H_{AC}=), 7.23 (dt, *J* = 16.3, 0.6 Hz, 1H, =CH_B), 7.17 (dd, *J* = 3.6, 1.1 Hz, 2H, H2'), 7.06 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 2H, H3'), 4.48 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, -OCH₂-), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH₃). **¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 192.5 (2-COH), 167.5 (3-C-C=O), 148.6 (C2), 147.5 (C8a), 142.7 (C4), 141.2 (C1'), 132.2 (=CH_B), 131.1 (C7), 131.0 (C8), 129.9 (C6), 128.4 (C2'), 127.9 (C3'), 127.5 (C4a), 126.5 (C4'), 125.4 (C5), 124.0 (C3), 119.7 (H_{AC}=), 62.2 (-OCH₂-), 14.1 (-CH₃). **HPLC-ESI⁺-MS:** *m/z* [M + H]⁺ calculada: 338.08454; experimental: 338.08540.

4.3. Síntesis de los Híbridos Fusionados (*E*)-2-fenil-10-estirilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-onas **4a-j**.

Figura 28

Estructura general de los híbridos (*E*)-2-fenil-10-estirilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-onas **4a-j**.



- **Metodología general**

La síntesis de los nuevos híbridos moleculares estirilquinolina-piridazina **4** se realizó adaptando las condiciones de reacción reportadas en la literatura para ampliar su aplicación a la ciclocondensación entre los derivados formilados **3** y la fenilhidrazina. El procedimiento se llevó a cabo en viales de reacción de tamaño G10, utilizando el reactor de microondas Monowave 400. En cada vial, con su respectivo agitador magnético, se adicionaron los derivados formilados **3** (1.0 mmol), 1 mL de etanol anhidro y dos perlas de tamiz molecular; posteriormente, se agregó la fenilhidrazina (1.25 mmol). Las mezclas resultantes, en agitación constante y selladas, se calentaron a 40 °C durante 20 minutos mediante irradiación por microondas.

Transcurrido este tiempo, y tras verificar mediante control por cromatografía en capa fina (CCF) el consumo total de los productos de partida **3** y la formación de la hidrazona intermediaria, se añadió 1 mL (0.017 mol) de ácido acético glacial hasta alcanzar un pH cercano a 4.0. Las mezclas selladas se sometieron a un nuevo ciclo de calentamiento en el equipo Monowave 400 a 140 °C

durante 40 minutos. Una vez confirmado mediante CCF el consumo completo de la hidrazona y la formación del producto ciclado, los precipitados se lavaron con agua destilada caliente (20 mL), se filtraron mediante un embudo con capa filtrante y se secaron al vacío en un horno Büchi a 60 °C. Los productos sólidos **4a-i** y **4j** fueron aislados tras recristalización empleando una mezcla de cloroformo y acetato de etilo en proporción 10:1 (v/v).

- **(E)-2-fenil-10-estirilpiridazino[4,5-b]quinolin-1(2H)-ona 4a.**

De 0.100 g (0.302 mmol) del formil derivado **3a**, 0.037 mL (0.379 mmol) de la fenilhidrazina, 1 mL (0.017 mol) de etanol anhidro, seguido de la ciclación intramolecular de la hidrazona generada en 1 mL (0.017 mol) de ácido acético a 140 °C, y después de 1 hora (20+40 minutos) de reacción, se obtuvieron 0.114 g (0.304 mmol, 99%) de **4a**, C₂₅H₁₇N₃O (375,14 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 265-266 °C; R_f = 0.58 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 3027 (C-H), 1651 (C=O), 1578 (C=N), 1537 (C=C_{vinil}), 1490 (C=C_{arom}), 1449 (C=C_{arom}), 1364 (C-N), 958 (=C-H_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.59 (s, 1H, H4), 8.59-8.56 (m, 1H, H9), 8.44 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_AC=), 8.22 (ddd, *J* = 8.5, 1.3, 0.7 Hz, 1H, H6), 7.96 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.70 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.3 Hz, 1H, H8), 7.70-7.66 (m, 2H, H2''/H6''), 7.64-7.61 (m, 2H, H2'/H6'), 7.53-7.48 (m, 2H, H3'/H5'), 7.42-7.38 (m, 3H, H4', H3''/H5''), 7.36-7.32 (m, 1H, H4''), 6.84 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, =CH_B). **¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 159.9 (C1), 151.3 (C5a), 150.7 (C10), 145.7 (C4a), 141.9 (C1'), 140.9 (C4), 138.7 (=CH_B), 136.5 (C1''), 132.7 (C7), 130.2 (C6), 129.0 (C3'/C5'), 128.9 (C4''), 128.8 (C3''/C5''), 128.1 (C4'), 128.0 (C8, C9), 127.5 (C9a), 127.4 (C2''/C6''), 126.2 (C2'/C6'), 124.9 (CH_A=), 118.2 (C10a). **HPLC-ESI⁺-MS:** *m/z* [M + H]⁺ calculada: 376.14444; experimental: 376.14474.

- **(E)-10-(2-metilestiril)-2-fenilpiridazino[4,5-b]quinolin-1(2H)-ona 4b.**

De 0.100 g (0.289 mmol) del formil derivado **3b**, 0.036 mL (0.362 mmol) de la fenilhidrazina, 1 mL (0.017 mol) de etanol anhidro, seguido de la ciclación intramolecular de la hidrazona generada en 1 mL (0.017 mol) de ácido acético a 140 °C, y después de 1 hora (20+40 minutos) de reacción, se obtuvieron 0.110 g (0.256 mmol, 97%) de **4b**, C₂₆H₁₉N₃O (389,46 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 217-218 °C; R_f = 0.61 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 1655 (C=O), 1582 (C=N), 1536 (C=C_{vinil}), 1491 (C=C_{arom}), 1453 (C=C_{arom}), 1363 (C-N), 954 (=C-H_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.62 (da, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₉), 8.59 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H₄), 8.31 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H_AC=), 8.29 (da, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₆), 7.98-7.95 (m, 1H, H₇), 7.94 (da, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{6''}), 7.70 (ta, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₈), 7.65-7.62 (m, 2H, H_{2'/H6'}), 7.53-7.49 (m, 2H, H_{3'/H5'}), 7.42-7.38 (m, 1H, H_{4'}), 7.29-7.19 (m, 3H, H_{3''}, H_{4''}, H_{5''}), 7.08 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, =CH_B), 2.41 (s, 3H, 2''-CH₃). **¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 159.8 (C₁), 151.5 (C_{5a}), 151.1 (C₁₀), 145.7 (C_{4a}), 141.9 (C_{1'}), 140.9 (C₄), 136.6 (=CH_B), 136.2 (C_{2''}), 135.6 (C_{1''}), 132.7 (C₇), 130.5 (C_{3''}), 130.2 (C₆), 129.0 (C_{3'/C5'}), 128.7 (C_{4''}), 128.1 (C_{4'}), 128.0 (C₈), 127.9 (C₉), 127.6 (C_{9a}), 126.6 (C_{5''}), 126.5 (C_{6''}), 126.2 (C_{2'/C6'}), 125.9 (CH_A=), 118.2 (C_{10a}), 19.9 (2''-CH₃). **HPLC-ESI⁺-MS:** *m/z* [M + H]⁺ calculada: 390.16009; experimental: 390.16022.

- **(E)-10-(3-metilestiril)-2-fenilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2H)-ona **4c**.**

De 0.100 g (0.289 mmol) del formil derivado **3c**, 0.036 mL (0.362 mmol) de la fenilhidrazina en 1 mL (0.017 mol) de etanol anhidro, seguido de la ciclación intramolecular de la hidrazona generada en 1 mL (0.017 mol) de ácido acético a 140 °C, y después de 1 hora (20+40 minutos) de reacción, se obtuvieron 0.112 g (0.287 mmol, 99%) de **4c**, C₂₆H₁₉N₃O (389,46 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 231-232 °C; R_f = 0.66 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 3027 (C-H), 1649 (C=O), 1581 (C=N), 1536 (C=C_{vinil}), 1491 (C=C_{arom}), 1453 (C=C_{arom}), 1364 (C-N), 966 (=C-H_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.59 (s, 1H, H₄), 8.57 (da,

$J = 8.4$ Hz, 1H, H9), 8.43 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_AC=), 8.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H6), 7.96 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H7), 7.69 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H8), 7.63 (da, $J = 7.8$ Hz, 2H, H2'/H6'), 7.53-7.49 (m, 2H, H3'/H5'), 7.51 (s, 1H, H2''), 7.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H6''), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H4'), 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H5''), 7.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H4''), 6.81 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, =CH_B), 2.39 (s, 3H, 3''-CH₃). **¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 159.9 (C1), 151.5 (C5a), 150.9 (C10), 145.6 (C4a), 141.9 (C1'), 140.9 (C4), 139.1 (=CH_B), 138.4 (C3''), 136.3 (C1''), 132.7 (C7), 130.1 (C6), 129.0 (C3'/C5'), 128.9 (C4''), 128.7 (C5''), 128.1 (C4'), 128.0 (C8, C9), 127.8 (C2''), 127.6 (C9a), 126.2 (C2'/C6'), 124.8 (C6''), 124.6 (CH_A=), 118.1 (C10a), 21.4 (3''-CH₃). **HPLC-ESI⁺-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 390.16009; experimental: 390.15984.

- **(E)-10-(4-metilestiril)-2-fenilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2H)-ona 4d.**

De 0.100 g (0.289 mmol) del formil derivado 3d, 0.036 mL (0.362 mmol) de la fenilhidrazina en 1 mL (0.017 mol) de etanol anhidro, seguido de la ciclación intramolecular de la hidrazona generada en 1 mL (0.017 mol) de ácido acético a 140 °C, y después de 1 hora (20+40 minutos) de reacción, se obtuvieron 0.092 g (0.236 mmol, 81%) de 4d, C₂₆H₁₉N₃O (389,46 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 199-200 °C; $R_f = 0.6$ (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 1658 (C=O), 1584 (C=N), 1531 (C=C_{vinil}), 1489 (C=C_{arom}), 1454 (C=C_{arom}), 1358 (C-N), 958 (=C-H_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.58 (s, 1H, H4), 8.58-8.56 (m, 1H, H9), 8.42 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_AC=), 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H6), 7.95 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, H7), 7.69 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, H8), 7.64-7.61 (m, 2H, H2'/H6'), 7.57 (da, $J = 7.9$ Hz, 2H, H2''/H6''), 7.53-7.49 (m, 2H, H3'/H5'), 7.42-7.38 (m, 1H, H4'), 7.21 (da, $J = 7.9$ Hz, 2H, H3''/H5''), 6.85 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, =CH_B), 2.39 (s, 3H, 4''-CH₃). **¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 159.9 (C1), 151.5 (C5a), 151.0 (C10), 145.7 (C4a), 141.9 (C1'), 140.9 (C4), 139.0 (=CH_B, C4''), 133.7 (C1''), 132.7 (C7), 130.1 (C6), 129.5 (C3''/C5''), 129.0 (C3'/C5'), 128.1 (C4'), 128.0 (C8,

C9), 127.5 (C9a), 127.3 (C2''/C6''), 126.2 (C2'/C6'), 123.9 (CH_A=), 118.1 (C10a), 21.4 (4''-CH₃).

HPLC-ESI⁺-MS: *m/z* [M + H]⁺ calculada: 390.16009; experimental: 390.15999.

- **(E)-10-(3-metoxiestiril)-2-fenilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona 4e.**

De 0.100 g (0.277 mmol) del formil derivado 3e, 0.034 mL (0.346 mmol) de la fenilhidrazina, 1 mL (0.017 mol) de etanol anhidro, seguido de la ciclación intramolecular de la hidrazona generada en 1 mL (0.017 mol) de ácido acético a 140 °C, y después de 1 hora (20+40 minutos) de reacción, se obtuvieron 0.108 g (0.266 mmol, 96%) de 4e, C₂₆H₁₉N₃O₂ (405,46 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 177-178 °C; R_f = 0.55 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{max} (cm⁻¹) 1656 (C=O), 1604 (C=N), 1581 (C=C_{arom}), 1533 (C=C_{vinil}), 1489 (C=C_{arom}), 1434 (C=C_{arom}), 1360 (C-N), 1271 (C-O), 962 (=C-H_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.59 (s, 1H, H4), 8.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H9), 8.41 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_AC=), 8.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H6), 7.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H7), 7.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H8), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H2'/H6'), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H3'/H5'), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H4'), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H5''), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H6''), 7.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H2''), 6.89 (da, *J* = 7.6 Hz, 1H, H4''), 6.79 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, =CH_B), 3.85 (s, 3H, 3''-OCH₃). **¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 160.0 (C3''), 159.8 (C1), 151.5 (C5a), 150.6 (C10), 145.6 (C4a), 141.8 (C1'), 140.8 (C4), 138.6 (=CH_B), 137.8 (C1''), 132.7 (C7), 130.1 (C6), 129.8 (C5''), 129.0 (C3'/C5'), 128.1 (C4'), 128.0 (C8, C9), 127.5 (C9a), 126.2 (C2'/C6'), 125.2 (CH_A=), 120.0 (C6''), 118.2 (C10a), 114.6 (C4''), 112.6 (C2''), 55.4 (3''-OCH₃). **HPLC-ESI⁺-MS:** *m/z* [M + H]⁺ calculada: 406.15500; experimental: 406.15498.

- **(E)-10-(4-bromoestiril)-2-fenilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona 4f.**

De 0.100 g (0.244 mmol) del formil derivado 3f, 0.030 mL (0.305 mmol) de la fenilhidrazina en 1 mL (0.017 mol) de etanol anhidro, seguido de la ciclación intramolecular de la

hidrazona generada en 1 mL (0.017 mol) de ácido acético a 140 °C, y después de 1 hora (20+40 minutos) de reacción, se obtuvieron 0.108 g (0.238 mmol, 98%) de **4f**, C₂₅H₁₆BrN₃O (454,33 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 216-217 °C; R_f = 0.56 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 3037 (C-H), 1659 (C=O), 1585 (C=N), 1536 (C=C_{viniil}), 1487 (C=C_{arom}), 1454 (C=C_{arom}), 1362 (C-N), 952 (=C-H_{trans}), 638 (C_{sp2}-Br). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.60 (s, 1H, H4), 8.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H9), 8.41 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_AC=), 8.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H6), 7.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H7), 7.71 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H8), 7.62 (da, *J* = 7.8 Hz, 2H, H2'/H6'), 7.53-7.49 (m, 6H, H3'/H5', H2''/H6'', H3''/H5''), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H4'), 6.76 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, =CH_B). **¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 159.9 (C1), 151.5 (C5a), 150.3 (C10), 145.6 (C4a), 141.8 (C1'), 140.8 (C4), 137.1 (=CH_B), 135.4 (C1''), 132.8 (C7), 132.0 (C3''/C5''), 130.2 (C6), 129.0 (C3'/C5'), 128.8 (C2''/C6''), 128.3 (C8), 128.1 (C4'), 127.8 (C9), 127.4 (C9a), 126.1 (C2'/C6'), 125.7 (CH_A=), 122.9 (C4''), 118.1 (C10a). **HPLC-ESI⁺-MS:** *m/z* [M + H]⁺ [C₂₅H₁₇BrN₃O] calculada: 454.05496; experimental: 454.05473; [C₂₄¹³CH₁₇BrN₃O] calculada: 455.05831; experimental: 455.05660; [C₂₅H₁₇⁸¹BrN₃O] calculada: 456.05290; experimental: 456.05267; [C₂₄¹³CH₁₇⁸¹BrN₃O] calculada: 457.05626; experimental: 457.05628.

- **(E)-10-(4-cloroestiril)-2-fenilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2H)-ona **4g**.**

De 0.100 g (0.273 mmol) del formil derivado **3g**, 0.034 mL (0.342 mmol) de la fenilhidrazina en 1 mL (0.017 mol) de etanol anhidro, seguido de la ciclación intramolecular de la hidrazona generada en 1 mL (0.017 mol) de ácido acético a 140 °C, y después de 1 hora (20+40 minutos) de reacción, se obtuvieron 0.105 g (0.256 mmol, 94%) de **4g**, C₂₅H₁₆ClN₃O (409,87 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 202-203 °C; R_f = 0.58 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 3060 (C-H), 1665 (C=O), 1584 (C=N), 1535 (C=C_{viniil}), 1487 (C=C_{arom}), 1454 (C=C_{arom}), 1360 (C-N), 956 (=C-H_{trans}), 644 (C-Cl). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.59 (s, 1H,

H4), 8.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H9), 8.39 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, H_A), 8.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H6), 7.97 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H7), 7.71 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H8), 7.63-7.60 (m, 2H, H2'/H6'), 7.61-7.58 (m, 2H, H2''/H6''), 7.53-7.49 (m, 2H, H3'/H5'), 7.43-7.38 (m, 1H, H4'), 7.38-7.35 (m, 2H, H3''/H5''), 6.78 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, =CH_B). ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 159.9 (C1), 151.5 (C5a), 150.3 (C10), 145.6 (C4a), 141.8 (C1'), 140.8 (C4), 137.1 (=CH_B), 135.0 (C1''), 134.6 (C4''), 132.8 (C7), 130.2 (C6), 129.0 (C3'/C5', C3''/C5''), 128.5 (C2''/C6''), 128.2 (C8), 128.1 (C4'), 127.8 (C9), 127.4 (C9a), 126.1 (C2'/C6'), 125.6 (CH_A=), 118.1 (C10a). **HPLC-ESI⁺-MS:** m/z [M + H]⁺ [C₂₅H₁₇ClN₃O] calculada: 410.10546; experimental: 410.10531; [C₂₄¹³CH₁₇ClN₃O] calculada: 411.10882; experimental: 411.10852; [C₂₅H₁₇³⁷ClN₃O] calculada: 412.10251; experimental: 412.10307; [C₂₄¹³CH₁₇³⁷ClN₃O] calculada: 413.10587; experimental: 413.10439.

- **(E)-10-(4-fluoroestiril)-2-fenilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2H)-ona 4h.**

De 0.100 g (0.299 mmol) del formil derivado 3h, 0.037 mL (0.374 mmol) de la fenilhidrazina en 1 mL (0.017 mol) de etanol anhidro, seguido de la ciclación intramolecular de la hidrazona generada en 1 mL (0.017 mol) de ácido acético a 140 °C, y después de 1 hora (20+40 minutos) de reacción, se obtuvieron 0.115 g (0.292 mmol, 98%) de 4h, C₂₅H₁₆FN₃O (393,42 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 238-239 °C; R_f = 0.55 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 3058 (C-H), 1656 (C=O), 1597 (C=N), 1536 (C=C_{vinil}), 1492 (C=C_{arom}), 1454 (C=C_{arom}), 1362 (C-N), 1228 (C_{sp2}-F), 972 (=C-H_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.59 (s, 1H, H4), 8.54 (dt, $J = 8.7, 0.9$ Hz, 1H, H9), 8.35 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, H_{AC}=), 8.28 (dt, $J = 8.6, 1.0$ Hz, 1H, H6), 7.96 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H7), 7.70 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, H8), 7.67-7.63 (m, 2H, H2''/H6''), 7.63-7.60 (m, 2H, H2'/H6'), 7.54-7.49 (m, 2H, H3'/H5'), 7.43-7.38 (m, 1H, H4'), 7.12-7.06 (m, 2H, H3''/H5''), 6.79 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, =CH_B). ¹³C (100 MHz,

CDCl₃: δ 163.1 (d, J = 249.3 Hz, C4''), 159.9 (C1), 151.5 (C5a), 150.4 (C10), 145.7 (C4a), 141.8 (C1'), 140.9 (C4), 137.3 (=CH_B), 132.7 (d, J = 3.0 Hz, C1''), 132.7 (C7), 130.2 (C6), 129.0 (d, J = 8.5 Hz, C2''/C6''), 129.0 (C3'/C5'), 128.2 (C8), 128.1 (C4'), 127.8 (C9), 127.4 (C9a), 126.2 (C2'/C6'), 124.7 (d, J = 2.7 Hz, CH_A=), 118.1 (C10a), 115.8 (d, J = 21.9 Hz, C3''/C5''). **HPLC-ESI⁺-MS**: m/z [M + H]⁺ calculada: 394.13502; experimental: 394.13497.

• **(E)-2-fenil-10-(4-(trifluorometil)estiril)piridazino[4,5-b]quinolin-1(2H)-ona 4i.**

De 0.100 g (0.250 mmol) del formil derivado **3i**, 0.030 mL (0.313 mmol) de la fenilhidrazina en 1 mL (0.017 mol) de etanol anhidro, seguido de la ciclación intramolecular de la hidrazona generada en 1 mL (0.017 mol) de ácido acético a 140 °C, y después de 1 hora (20+40 minutos) de reacción, se obtuvieron 0.110 g (0.248 mmol, 99%) de **4i**, C₂₆H₁₆F₃N₃O (443,43 g/mol), como un sólido cristalino café, p.f. 194-195 °C; R_f = 0.56 (25% acetato de etilo-heptano).

IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) 3048 (C-H), 1665 (C=O), 1611 (C=N), 1539 (C=C_{vinil}) 1492 (C=C_{arom}), 1454 (C=C_{arom}), 1363 (C-N), 1156 (C-F), 957 (=C-H_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 8.62 (s, 1H, H4), 8.53 (dt, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H, H9), 8.47 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H_AC=), 8.31 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H, H6), 7.99 (ddd, J = 8.5, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.77 (da, J = 8.2 Hz, 2H, H2''/H6''), 7.73 (ddd, J = 8.6, 6.8, 1.3 Hz, 1H, H8), 7.65 (da, J = 8.2 Hz, 2H, H3''/H5''), 7.64-7.60 (m, 2H, H2'/H6'), 7.54-7.49 (m, 2H, H3'/H5'), 7.43-7.39 (m, 1H, H4'), 6.83 (d, J = 16.6 Hz, 1H, =CH_B). **¹³C (100 MHz, CDCl₃)**: δ 159.8 (C1), 151.4 (C5a), 149.9 (C10), 145.5 (C4a), 141.7 (C1'), 140.8 (C4), 139.8 (C1''), 136.3 (=CH_B), 132.9 (C7), 130.3 (d, J = 65.3 Hz, C4''), 130.3 (C6), 129.0 (C3'/C5'), 128.5 (C8), 128.1 (C4'), 127.6 (C9, CH_A=), 127.5 (C2''/C6''), 127.3 (C9a), 126.1 (C2'/C6'), 125.8 (q, J = 3.8 Hz, C3''/C5''), 124.1 (d, J = 272.2 Hz, 4''-CF₃), 118.3 (C10a). **HPLC-ESI⁺-MS**: m/z [M + H]⁺ calculada: 444.13182; experimental: 444.13184.

- **(E)-2-fenil-10-(2-(tiofen-2-il)vinil)piridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona **4j**.**

De 0.100 g (0.296 mmol) del formil derivado **3j**, 0.036 mL (0.370 mmol) de la fenilhidrazina en 1 mL (0.017 mol) de etanol anhidro, seguido de la ciclación intramolecular de la hidrazona generada en 1 mL (0.017 mol) de ácido acético a 140 °C, y después de 1 hora de reacción, se obtuvieron 0.090 g (0.236 mmol, 80%) de **4j**, C₂₃H₁₅N₃OS (381,45 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 250-251 °C; R_f = 0.55 (25% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 3029 (C-H), 1658 (C=O), 1537 (C=N), 1491 (C=C_{arom}), 1453 (C=C_{arom}), 1365 (C-N), 964 (=C-H_{trans}). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.57 (s, 1H, H4), 8.57-8.54 (m, 1H, H9), 8.29 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H_AC=), 8.27-8.25 (m, 1H, H6), 7.95 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.70 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H, H8), 7.64-7.61 (m, 2H, H2'/H6'), 7.55-7.48 (m, 2H, H3'/H5'), 7.42-7.38 (m, 1H, H4'), 7.34 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H5''), 7.22 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H3''), 7.05 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H, H4''), 6.98 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, =CH_B). **¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 159.8 (C1), 151.5 (C5a), 149.9 (C10), 145.7 (C4a), 141.9 (C1'), 141.8 (C2''), 140.8 (C4), 132.7 (C7), 131.9 (=CH_B), 130.2 (C6), 129.0 (C3'/C5'), 128.8 (C8), 128.1 (C4'), 128.0 (C4''), 127.8 (C9), 127.4 (C9a), 126.6 (C5''), 126.2 (C2'/C6'), 124.0 (CH_A=, C3''), 118.0 (C10a). **HPLC-ESI⁺-MS:** *m/z* [M + H]⁺ calculada: 382.10086; experimental: 382.10102.

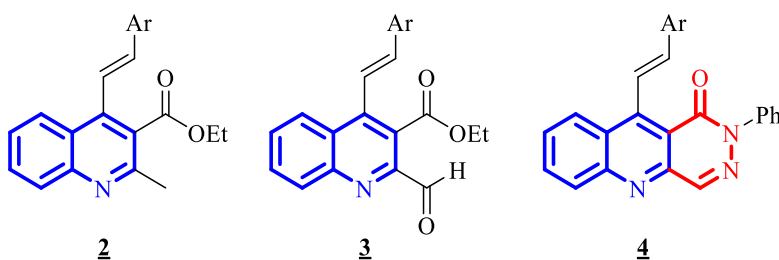
5. Resultados y Análisis

A continuación, se presenta la discusión de los resultados obtenidos durante la ejecución de este Trabajo de Grado, los cuales complementan los datos previamente obtenidos en otro proyecto de investigación (Tesis Doctoral) actualmente en desarrollo en el LSO de la UIS. El objetivo principal de dicho trabajo es la funcionalización dirigida de los (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo **2**, con miras a la construcción de nuevos sistemas híbridos fusionados de la estirilquinolina con anillos heterocíclicos nitrogenados y/o oxigenados.

En este contexto, en el presente apartado se describe la síntesis y caracterización estructural de los precursores estratégicos, específicamente los (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo **2**; los intermediarios clave, los (*E*)-2-formil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo **3**; y una nueva serie de derivados del sistema tricíclico fusionado (*E*)-2-fenil-10-estirilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona **4**. Las estructuras químicas de estos compuestos se ilustran en la Figura 9.

Figura 29

Estructuras químicas de los compuestos objeto de estudio en el presente Trabajo de Grado.



5.1. Síntesis de los Precursores Estratégicos, los (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo **2**.

Como quedó consignado en el planteamiento del problema, el objetivo principal del presente Trabajo de Grado consistía en emplear los (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo **2** como precursores estratégicos en la síntesis de una serie representativa de (*E*)-2-aril-10-(estiril)piridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-onas **3**. Para dar cumplimiento a los objetivos establecidos, en primer lugar, se abordó la preparación de los derivados precursores **2a-j**, empleando para ello la metodología de síntesis de estirilquinolinas 2,3-disustituidas desarrollada recientemente en el Laboratorio de Síntesis Orgánica,⁴¹ la cual consiste en un proceso one-pot dos pasos secuenciales que involucra la reacción de condensación de *Claisen-Schmidt* y la anulación de *Friedländer* (Esquema 21). Según este enfoque de síntesis, la primera etapa es la preparación de las 2'-aminochalconas **1** vía la reacción de condensación de *Claisen-Schmidt* entre la 2'-

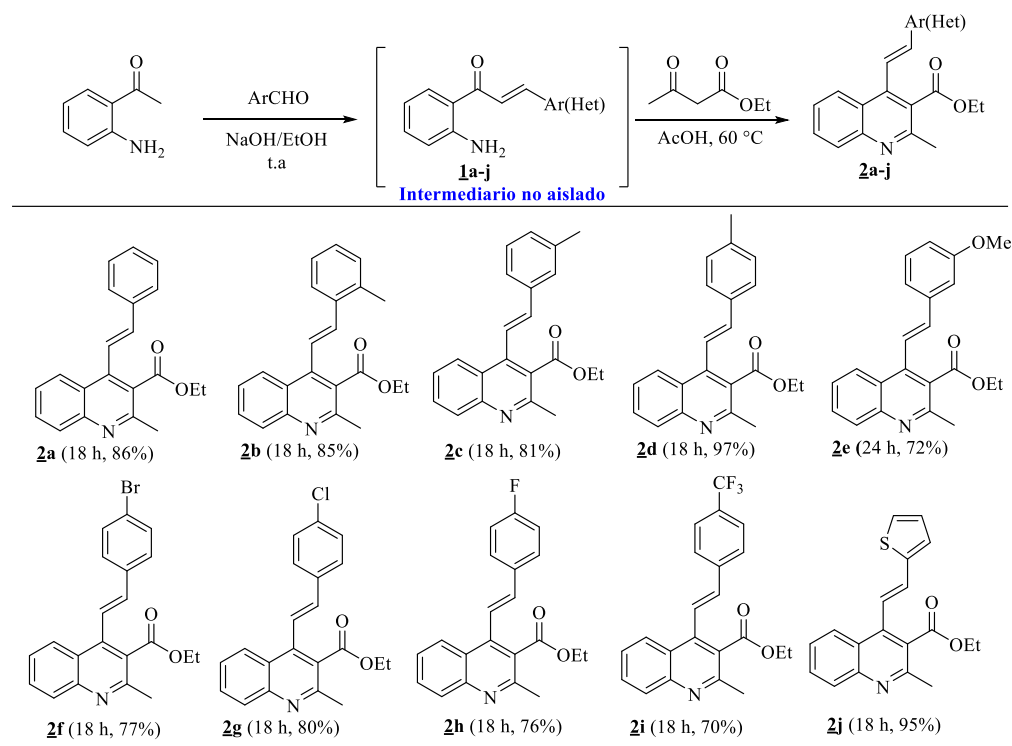
aminoacetofenona y los aldehídos aromáticos seleccionados promovida por el hidróxido de sodio en etanol a la temperatura ambiente. Los controles del avance de las reacciones por cromatografía en capa fina (CCF), confirmaron que después de 2-4 horas de reacción los reactivos de partida se habían consumido en su totalidad, y que, en cada caso, se había formado un único producto, la correspondiente 2'-aminochalcona **1**. Una vez que fue confirmada la formación de **1**, se procedió a neutralizar con ácido acético la cantidad de NaOH presente en el medio de reacción, después de lo cual, otro volumen adicional de ácido acético (guardando la relación 3 mL de ácido por 1 mmol de 2'-aminoacetofenona) fue suministrada hasta llevar la mezcla de reacción a pH = 4. Seguidamente, se adicionó el acetoacetato de etilo (1.2 mmol). Las mezclas resultantes de reacción se dejaron en agitación constante a 60 °C para promover la reacción de *Friedländer*. Los controles del avance de las reacciones (CCF) indicaron que, al cabo de 12-18 horas de calentamiento, las 2'-aminochalconas **1** se habían consumido, y que se habían formado los productos de *Friedländer* esperados; esto es, las (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo **2a-j**. Los productos **2a-j**, en todos los casos, fueron purificados por cromatografía en columna y aislados como sustancias sólidas con rendimientos globales del 70-97% (ver Esquema 21).

La síntesis de los precursores **2** en su versión one-pot de dos pasos secuenciales presenta ventajas sustanciales con respecto a la de la síntesis de dos pasos independientes. En primer lugar, este enfoque permite la integración de las etapas de condensación de *Claisen-Schmidt* y anulación de *Friedländer* en un único recipiente, evitando el aislamiento y purificación de las 2'-aminochalconas **1a-j**, lo cual optimiza el uso de recursos y reduce los tiempos de síntesis. La simplificación del proceso, en una síntesis one-pot, reduce el manejo de sustancias, disminuyendo riesgos asociados a la manipulación repetida y los costos derivados del uso de disolventes y adsorbentes en cromatografías intermedias. Desde una perspectiva ambiental, la estrategia one-

pot contribuye a la sostenibilidad del proceso, al generar menores volúmenes de residuos orgánicos y acuosos, alineándose así con los requerimientos de la química verde. Se estableció que esta metodología es altamente eficiente y completamente reproducible, facilitando el escalamiento del proceso sin comprometer la selectividad hacia los (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo **2a-j**.

Figura 30

*Síntesis one-pot de las (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo **2a-j**.*



La caracterización molecular de los (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo **2** se realizó mediante el uso de técnicas analíticas empleadas habitualmente para elucidación, como la espectroscopía infrarroja (IR), la espectrometría de masas de alta resolución (HRMS), y la resonancia magnética nuclear (RMN) en sus modalidades unidimensional (^1H -RMN y ^{13}C -RMN) y bidimensional (HMBC, DEPT y HSQC). Tal como se consignó en la Parte Experimental (sección

5.1), las propiedades físico-químicas y espectrales de las (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo **2a**, **2d**, **2f**, **2g** y **2i** ya fueron reportadas en trabajos previos desarrollados en el LSO,^{40,97} razón por la cual, en este trabajo, únicamente se discutirá la caracterización estructural de los nuevos derivados **2b**, **2c**, **2e**, **2h** y **2j**.

La identidad estructural de las quinolinas **2b**, **2c**, **2e**, **2h** y **2j** se confirmó inicialmente mediante el análisis de sus espectros infrarrojo (IR). La primera evidencia que confirma la formación de los productos **2** es la desaparición de la banda de absorción generada por el enlace N-H del grupo amino primario, característica en los espectros de IR de los intermediarios **1**. Otro indicativo de que la reacción de *Friedländer* se llevó a cabo satisfactoriamente es la aparición de una banda de absorción de alta intensidad asociada a las vibraciones de estiramiento del enlace C=O, que se observa entre 1710-1720 cm^{-1} . Desplazadas hacia números de onda más bajos, entre 1565-1640 cm^{-1} y 1598-1602 cm^{-1} , se registran las bandas de estiramiento de intensidad media asociadas al enlace C=N endocíclico (característica del anillo de piridina presente en el nuevo sistema quinolínico), y al enlace C=C exocíclico del fragmento estirilo, respectivamente. En los espectros también se registran las bandas de absorción correspondientes a las vibraciones de los enlaces C=C aromáticos del núcleo de quinolina y del anillo aromático presente en el nuevo fragmento estirilo, entre 1493-1573 cm^{-1} y 1457-1493 cm^{-1} . Finalmente, la configuración *E* del enlace vinílico del fragmento estirilo se identificó por la banda de flexión fuera del plano que se registra en 951-972 cm^{-1} , la cual es característica de un alqueno disustituido (CHR=CHR') en configuración *trans*. Las bandas principales registradas en los espectros IR de **2b**, **2c**, **2e**, **2h** y **2j** se presentan de forma detallada en la sección experimental.

Las masas exactas de las estirilquinolinas **2b**, **2c**, **2e**, **2h** y **2j**, expresadas como la relación masa/carga (*m/z*), fueron determinadas mediante el análisis de sus espectros de masas de alta

resolución, usando la técnica HPLC-ESI⁺-MS, y éstas quedaron también consignadas en la Parte Experimental (sección 5.1).

Mediante el análisis detallado y combinado de los espectros de RMN monodimensionales (RMN ¹H y ¹³C) y bidimensionales (COSY ¹H-¹H, HMBC y HSQC), se realizaron las asignaciones de todos los hidrógenos y carbonos que conforman los esqueletos carbonados de cada uno de los representantes de la serie de **2**, confirmando de forma inequívoca su identidad estructural. La primera evidencia de la formación de los compuestos **2b**, **2c**, **2e**, **2h** y **2j**, es la desaparición de las señales generadas por los hidrógenos del grupo amino primario (-NH₂) que estaban presentes en los espectros de ¹H-RMN de sus precursores, las 2'-aminochalconas **1**, y, en su lugar, la aparición de tres nuevas señales en la región de campo alto, las señales asociadas a los hidrógenos del grupo metilo en la posición C-2 del núcleo de la quinolina (2-CH₃), que se registran como un singlete (s) entre 2.74-2.76 ppm, y las señales originadas por los hidrógenos del nuevo fragmento éster (-CO₂CH₂CH₃): la señal de los hidrógenos metilénicos (-CH₂-) que se observa como un cuartete (q) entre 4.37-4.40 ppm, y la señal correspondiente a los hidrógenos del metilo que se registra en 1.30-1.34 ppm como un triplete (t), ambos con una constante de acoplamiento de $J = 7.1$ Hz; estas dos señales en conjunto integran para cinco protones y sólo pueden pertenecer a los protones del fragmento etoxilo de la función éster. Las anteriores tres señales definen los fragmentos estructurales que quedaron del extinto acetoacetato de etilo, ahora incorporados al nuevo anillo de piridina formado durante el proceso de la anulación de *Friedländer*.

En la región aromática del espectro de ¹H-RMN se registraron todas las señales generadas por los hidrógenos que conforman el núcleo de la quinolina y su fragmento 4-estirilo, los cuales se asignaron correlacionando las multiplicidades y los valores de las constantes de acoplamientos entre las señales que cada uno de ellos origina. Así, inicialmente, se detallarán las señales asociadas

a los cuatro hidrógenos presentes en el anillo quinolínico, las cuales fueron asignadas de la siguiente manera: la señal del hidrógeno H5, en los espectros de los derivados **2b**, **2c**, **2e**, **2h** y **2j** se registra como un doblete de dobletes (dd) en la región comprendida entre 8.07-8.10 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.4-8.5 y 1.4 Hz, valores atribuibles a los acoplamientos a tres enlaces (3J) con H6 y a cuatro enlaces (4J) con H7, respectivamente. La señal correspondiente al hidrógeno H6, en los espectros de los derivados **2b** y **2j**, se registra en 7.53-7.43 ppm como un doblete de doblete de dobletes (ddd), con constantes de acoplamiento de 8.4-8.5, 6.8-6.9 y 1.2-1.4 Hz, derivadas de las interacciones a tres enlaces con sus hidrógenos vecinos H5, H7, y al acoplamiento a cuatro enlaces con el hidrógeno H8, mientras que en los espectros de los derivados **2c**, **2e** y **2h** se registró como un multiplete (m) en 7.54-7.50 ppm. En todos los espectros, la señal del hidrógeno H7 aparece como un doblete de doblete de dobletes (ddd) centrado en 7.73-7.74 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.3-8.4, 6.8-6.9 y 1.2-1.4 Hz correspondientes a las interacciones a tres enlaces con los hidrógenos H6 y H8, y a cuatro enlaces con el hidrógeno H5. Finalmente, el hidrógeno H8 se observa en 8.04-8.05 ppm como un doblete de dobletes (dd), con constantes de acoplamiento de 8.3-8.6 y 1.2-1.4 Hz, que resultan del acoplamiento con los hidrógenos H7 y H6.

Los hidrógenos vinílicos del fragmento estirilo, designados como H_A y H_B, se registraron como dobletes (d) en la región de 7.33-7.50 ppm y 6.93-7.21 ppm, respectivamente, con constantes de acoplamiento de 16.3-16.5 Hz, un valor que es característico de hidrógenos olefínicos en disposición *trans*, y que, además, define la estereoquímica *E* del fragmento 4-estirilo presente en las moléculas **2b**, **2c**, **2e**, **2h** y **2j**.

Las señales de los hidrógenos aromáticos del fenilo (tienilo) del fragmento estirilo (vinilo) se asignaron así: los hidrógenos H2'/H6', en los espectros de los derivados **2c** y **2h**, se registraron

como un multiplete (m) en la región de 7.55-7.34 ppm, mientras que en el espectro del compuesto **2b**, que contiene un grupo CH₃ en la posición C2', se observa un único multiplete generado por el hidrógeno H6' en el rango de 7.70-7.67 ppm; en el espectro del compuesto **2e**, los hidrógenos H2' y H6' resuenan como un triplete (t) en 7.07 ppm con una constante de acoplamiento $J = 2.0$ Hz, y como un doblete ancho (da) en 7.14 ppm con una constante de acoplamiento $J = 7.8$ Hz. El hidrógeno H3', exceptuando los derivados donde la posición C3' está ocupada con un sustituyente como en **2c** y **2e**, resuena como un multiplete (m) en la región entre 7.32-7.21 ppm en los espectros de **2b** y **2j**, y en el caso de **2h**, su señal se solapa con la señal de H5', generando un único multiplete (m) en la región de 7.13-7.08 ppm. Los hidrógenos H4' y H5' resuenan en conjunto como un multiplete (m) en la región de 7.30-7.26 ppm en el espectro de **2b**, pero en el espectro de **2c**, H4' resuena como un doblete ancho (da) en 7.17 ppm con una constante de acoplamiento $J = 7.4$ Hz asociada a la interacción con el hidrógeno H5', y como un doblete de dobletes (dd) en 7.05 ppm con valores de $J = 5.1$ y 3.5 Hz en el espectro de **2j**; en los espectros de los derivados **2c** y **2j**, H5' resuena como un doblete de dobletes (dd) entre 7.30-7.13 ppm, con valores de $J = 8.1-3.5$, $7.4-1.1$ Hz, resultantes de los acoplamientos con H4' y H6' y con H3' y H4', respectivamente. En el caso del derivado **2e**, el hidrógeno H4' se registra como un multiplete (m) en la región de 6.92-6.88 ppm, mientras que H5' resuena como un triplete (t) centrado en 7.33 ppm con una constante de acoplamiento de 7.9 Hz.

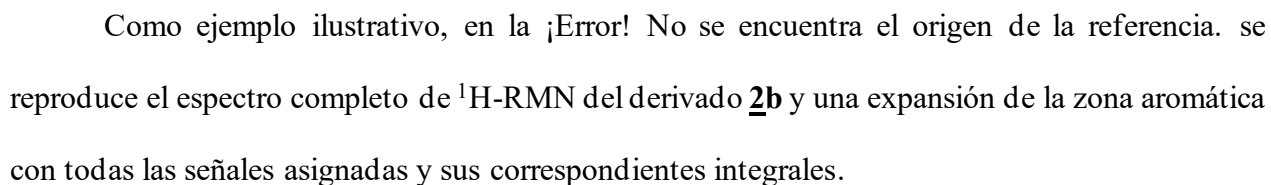
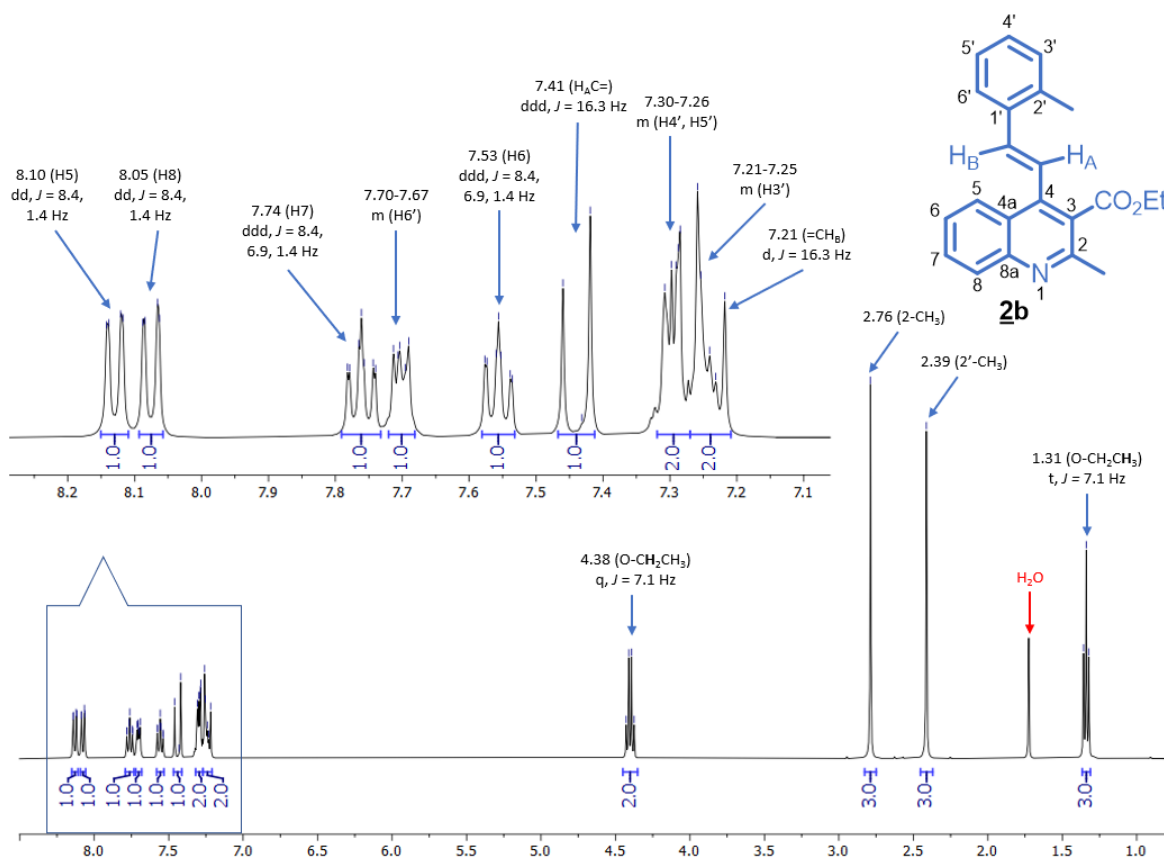
Como ejemplo ilustrativo, en la  se reproduce el espectro completo de ¹H-RMN del derivado **2b** y una expansión de la zona aromática con todas las señales asignadas y sus correspondientes integrales.

Figura 31

Espectro de ^1H -RMN y expansión de la zona aromática de la (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilato de etilo **2b** (CDCl_3 , 400 MHz).



En los espectros de ^{13}C -RMN de **2b**, **2c**, **2e**, **2h** y **2j**, se identificaron las señales correspondientes a los carbonos que constituyen su esqueleto carbonado. De estas señales, en la región alifática del espectro se identificaron tres atribuidas a: dos carbonos de los grupos $-\text{CH}_2-$ (61.7-61.8 ppm) y $-\text{CH}_3$ (14.2-14.3 ppm) presentes en el etoxilo del nuevo fragmento éster; y al carbono del grupo metilo ($-\text{CH}_3$) en la posición C-2 del anillo de la quinolina (23.8 ppm). Adicionalmente, en la zona aromática del espectro se registran nueve señales asociadas a los carbonos del nuevo anillo de quinolina, cuatro de ellas corresponden a los carbonos metínicos: C5 (125.1-125.2 ppm), C6 (126.4-126.5 ppm), C7 (130.3 ppm) y C8 (129.2 ppm), mientras que las

otras cinco están asociadas a los carbonos cuaternarios: C2 (154.7-154.8 ppm), C3 (126.3 ppm), C4 (141.5-142.4 ppm), C4a (124.5-124.7 ppm) y C8a (147.6 ppm). En esta misma región, pero desplazada hacia campo más bajo, se registra la señal correspondiente al carbono carbonílico (C=O) de la función éster unida a la posición C3 del anillo de la quinolina, la cual se registra en 169.0-169.1 ppm. La identificación de la señal del carbono metílico 2-CH₃ y los carbonos del grupo éster, constituyen una evidencia directa e irrefutable de la participación que tuvo la molécula de acetoacetato de etilo en la formación del anillo de quinolina durante la anulación de *Friedländer*.

Dado que el anillo de quinolina es considerado un heterociclo aromático π -electrodeficiente debido a la presencia del nitrógeno de tipo piridínico, y teniendo en cuenta que los desplazamientos químicos de los carbonos reflejan la influencia de sus entornos electrónicos (distribución de densidad electrónica), es posible deducir que los carbonos cuaternarios C2, C8a y C4 son los más electrodeficientes, lo que explica que sus correspondientes señales estén localizadas en la región de campo más bajo del espectro.

En relación con los dos carbonos vinílicos H_AC= y =CH_B, sus señales se localizaron en 121.3-123.5 ppm y 135.8-137.9 ppm, respectivamente. La señal del carbono vinílico =CH_B aparece desplazada hacia campo más bajo en comparación con la señal de H_AC=, comportamiento que se explica por el efecto mesomérico (resonancia), a través del cual este carbono dona densidad electrónica al núcleo de quinolina, haciéndolo más electrodeficiente.

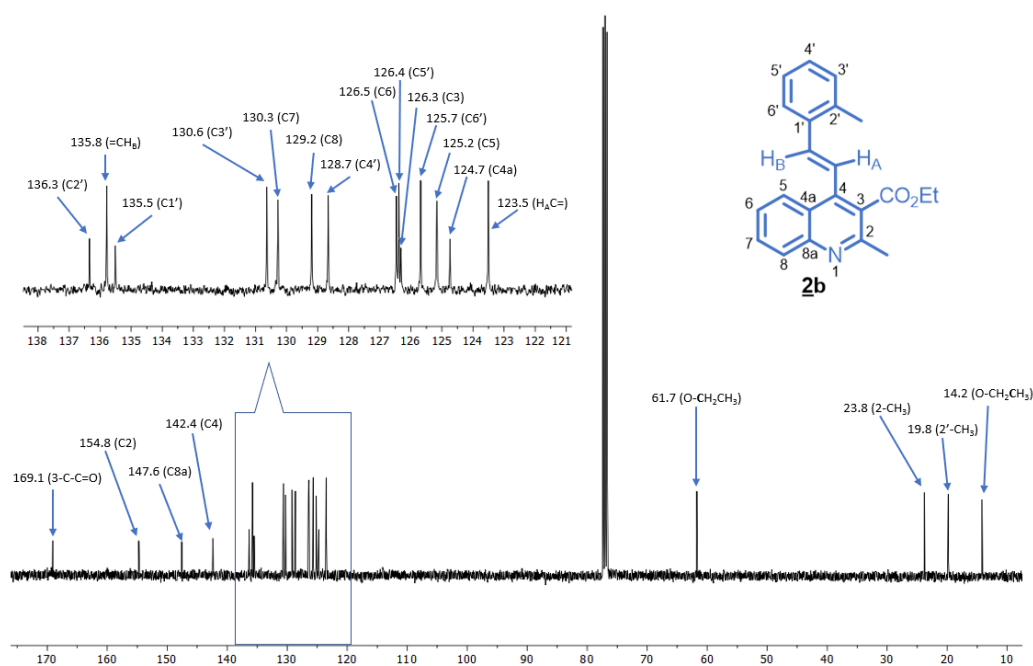
Finalmente, las seis señales restantes se atribuyen a los carbonos aromáticos del grupo arilo del fragmento estirilo, los cuales en los espectros de **2b**, **2c** y **2e** resuenan así: C1' (137.7-135.5 ppm), C2' (136.3-112.3 ppm), C3' (160.0-130.6 ppm), C4' (129.6-114.3 ppm), C5' (129.9-126.4 ppm) y C6' (125.7-119.5 ppm). Para el derivado **2j**, se detectaron dos señales menos, identificadas como C2' (141.4 ppm), C3' (126.0 ppm), C4' (127.8 ppm) y C5' (127.7 ppm), carbonos

pertenecientes al sustituyente 2-tiofenil. En el espectro del fluoro-derivado **2h**, la señal del carbono cuaternario C1' se registra como un doblete (d) en 132.5 ppm con una constante de acoplamiento de $J = 3.5$ Hz; las señales de los carbonos magnéticamente equivalentes C2'/C6' y C3'/C5' aparecen como dobletes (d) localizados en 128.5 y 115.9 ppm con constantes de acoplamiento $J = 8.1$ y $J = 21.9$ Hz, respectivamente, y también como un doblete se registra la señal del carbono cuaternario C4' pero a campo mucho más bajo, a 163.0 ppm y con una constante de acoplamiento $J = 248.2$ Hz.

Como ejemplo ilustrativo, en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se reproduce el espectro completo de RMN- ^{13}C del derivado **2b** y una expansión de la zona aromática con todas las señales asignadas.

Figura 32

Espectro de ^{13}C -RMN y expansión de la zona aromática de la (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilato de etilo **2b** (CDCl_3 , 100 MHz).

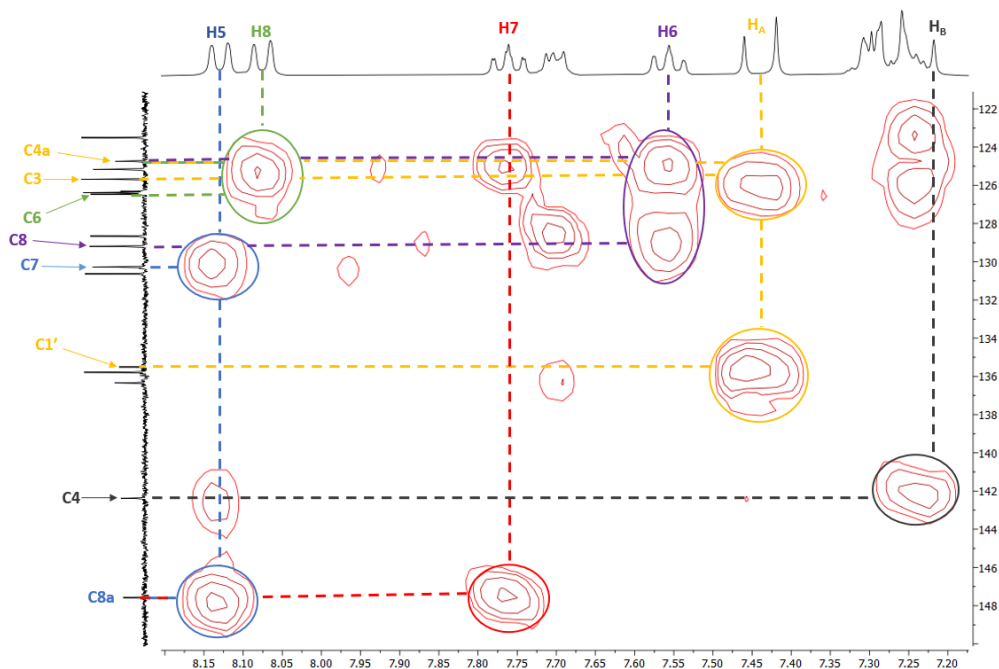


Las asignaciones inequívocas de todos los átomos de hidrógeno y de carbono que constituyen las moléculas de los derivados **2b**, **2c**, **2e**, **2h** y **2j** se llevaron a cabo mediante el análisis detallado de sus espectros bidimensionales de correlación heteronuclear HMBC. En la Figura 12 se muestra una expansión de la región aromática del espectro de HMBC del derivado **2b**, en donde se resaltan, mediante líneas punteadas de diferentes colores, las correlaciones observadas (picos cruzados) que confirman la formación del núcleo heterocíclico central (piridina) de la quinolina, así como su conectividad con el fragmento estirilo. De esta manera, con línea azul se representan las correlaciones a tres enlaces entre la señal del hidrógeno H5 con las señales de los carbonos C7 (130.3 ppm) y C8a (147.6 ppm). Con línea color verde se indica la correlación a tres enlaces entre la señal del hidrógeno H8 con las señales generadas por los carbonos C4a (124.7 ppm) y C6 (126.5 ppm); la línea roja indica la correlación a tres enlaces entre la señal del hidrógeno H7 y la señal del carbono C8a (147.6 ppm); y la línea morada resalta la correlación a tres enlaces entre la señal del hidrógeno H6 con las señales de los carbonos C8 (129.2 ppm) y C4a (124.7 ppm). Asimismo, se identifican las correlaciones que validan la conexión entre el núcleo quinolínico con el fragmento estirilo. Entre éstas destacan las correlaciones a tres enlaces entre el doblete correspondiente al hidrógeno vinílico H_A con las señales de los carbonos quinolínicos C4a (124.7 ppm) y C3 (126.3 ppm), las cuales resultan particularmente significativas. Se evidencia, adicionalmente, la correlación entre dicho doblete y la señal del carbono C1' (135.5 ppm); estas correlaciones se indican mediante una línea punteada de color naranja. Por último, y para completar la evidencia de la unión del fragmento estirilo al anillo de quinolina, se registra la correlación entre el hidrógeno vinílico H_B con la señal del carbono C4 (142.4 ppm), indicada mediante una línea de color gris.

Figura 33

Expansión de la zona aromática del espectro de correlación heteronuclear HMBC del derivado

2b.



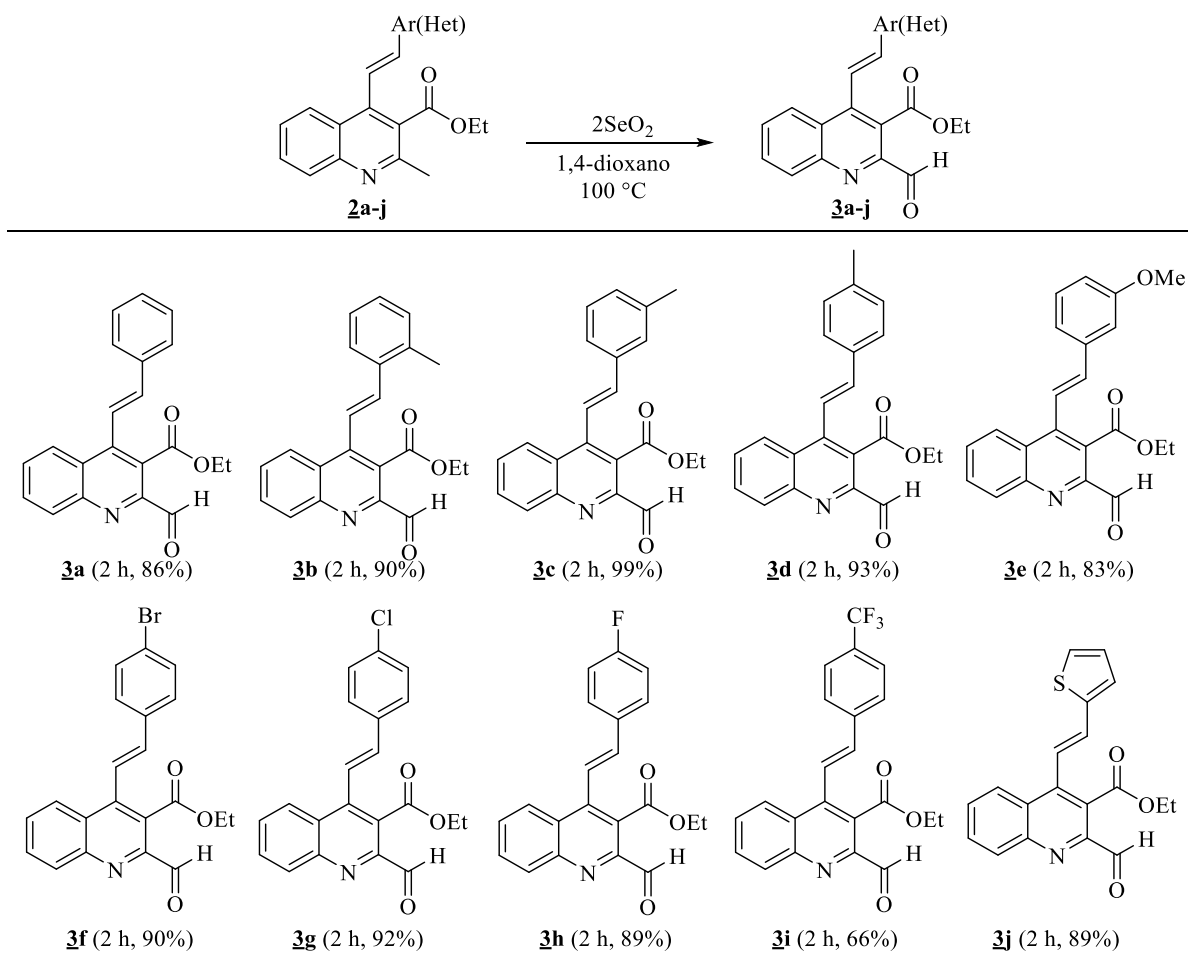
5.2. Síntesis de las (*E*)-2-formil-4-estirilquinolina-3-carboxilato de etilo 3a-j.

Siguiendo con los objetivos propuestos en el presente Trabajo de Grado, se llevó a cabo la transformación de los (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo 2a-j en los correspondientes (*E*)-2-formil-4-estirilquinolin-3-carboxilato de etilo 3 a través de la oxidación del grupo 2-CH₃ en un nuevo grupo formilo (2-CHO), usando dióxido de selenio (SeO₂) como agente oxidante en 1,4-dioxano a la temperatura de reflujo (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Las condiciones de reacción usadas en esta transformación fueron adaptadas de la metodología reportada por Wang y colaboradores.⁹⁸ Empleando estas condiciones, se observó, por control por cromatografía en capa fina (CCF), que, después de 2 horas de reacción, la oxidación del grupo metilo había transcurrido completamente, y que los productos esperados se habían

formado. Estos nuevos formil derivados **3a-j** fueron aislados de los crudos de reacción por cromatografía en columna como sustancias sólidas cristalinas con rendimientos de reacción entre buenos a excelentes (66-99%).

Figura 34

*Síntesis de los (E)-2-formil-4-estirilquinolin-3-carboxilato de etilo **3a-j**.*



Como se indicó en la Sección Experimental, la caracterización molecular y estructural de los formil derivados **3a**, **3d**, **3f**, **3g** y **3i** fue previamente descrita en estudios realizados en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander (Ardila et al.,

2022; Lipez, 2020) razón por la cual no se reportaron sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas.

Siguiendo el formato empleado para la descripción estructural de los derivados **2b**, **2c**, **2e**, **2h** y **2j**, a continuación, se presenta la discusión de la elucidación estructural exclusivamente para los formilderivados **3b**, **3c**, **3e**, **3h**, y **3j**, empleando para ello la información obtenida a partir de los análisis de sus espectros de infrarrojo (IR), espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) y resonancia magnética nuclear (RMN).

Así, la transformación de los productos **2** en los correspondientes formil derivados **3** se confirmó, inicialmente, mediante el análisis de sus espectros infrarrojo (IR), en los cuales se destaca la aparición de una nueva banda de absorción de baja intensidad en el rango comprendido entre 2832-2868 cm^{-1} , asociada a la vibración de tensión de estiramiento del enlace $C_{sp^2}-H$ del grupo formilo recién formado. Asimismo, se identificó una banda de absorción de alta intensidad en el rango de 1705-1731 cm^{-1} , característica de las vibraciones de tensión del enlace C=O correspondiente al nuevo grupo formilo. Estas bandas de absorción son la primer evidencia espectroscópica de la formación de los derivados **3**. Adicionalmente, en los espectros IR de los derivados **3**, las bandas de absorción asociadas a los enlaces o sustituyentes específicos presentes en el núcleo de quinolina y el fragmento estirilo, son muy similares a las registradas en los espectros de sus precursores **2**. Igualmente, se observa la banda de absorción de alta intensidad asociada al enlace (C=O) del fragmento éster ubicado en la posición C-3 del núcleo de la quinolina, la cual aparece hacia menor número de onda que la del enlace (C=O) del grupo aldehído, en la región entre 1703-1707 cm^{-1} . En los espectros también se registran las bandas de absorción asociadas a los enlaces C=N endocíclico (1561-1602 cm^{-1}), C=C vinílico (1494-1562 cm^{-1}), C=C aromático (1440-1506 cm^{-1}), así como la asociada a la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-

H *trans*, en el rango de $957\text{-}974\text{ cm}^{-1}$, característica de un alqueno disustituido en configuración *trans*.

Las masas exactas de los compuestos **3b**, **3c**, **3e**, **3h**, y **3j**, expresadas como la relación masa/carga (m/z), fue determinada por espectrometría de masas de alta resolución, usando la técnica HPLC-ESI⁺-MS (ver Parte Experimental).

La asignación inequívoca del conjunto de átomos de hidrógeno y de carbono que permitió confirmar la identidad estructural de los compuestos **3b**, **3c**, **3e**, **3h**, y **3j** se realizó mediante un análisis detallado y combinado de los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensionales (¹H-RMN y ¹³C-RMN) y bidimensional (HMBC y HSQC), y por comparación con los espectros correspondientes de sus precursores **2**. Al comparar cuidadosamente los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los formil derivados **3** con los de sus precursores **2**, se observaron tanto similitudes como diferencias en los desplazamientos químicos y las multiplicidades de los hidrógenos y carbonos que componen el anillo de la quinolina y el fragmento estirilo. Las similitudes se encuentran predominantemente en los desplazamientos químicos y multiplicidades de los hidrógenos y carbonos pertenecientes al sustituyente arilo del fragmento estirilo (vinilo). Por otro lado, se observan ligeras diferencias en los desplazamientos químicos de los hidrógenos y carbonos que conforman el anillo de quinolina y el fragmento vinílico acoplado a la quinolina en los compuestos **3**, los cuales (hidrógenos) aunque presentan multiplicidades similares, están levemente desplazados hacia campo más bajo debido, probablemente, a la influencia del nuevo grupo formilo (2-CHO), el cual, por su naturaleza electroattractora, influye en el entorno electrónico, generando un efecto de desapantallamiento.

Sin embargo, la evidencia más sólida acerca de la transformación de **2** en los formil derivados **3**, es la desaparición de la señal correspondiente al grupo metilo 2-CH₃, la cual se

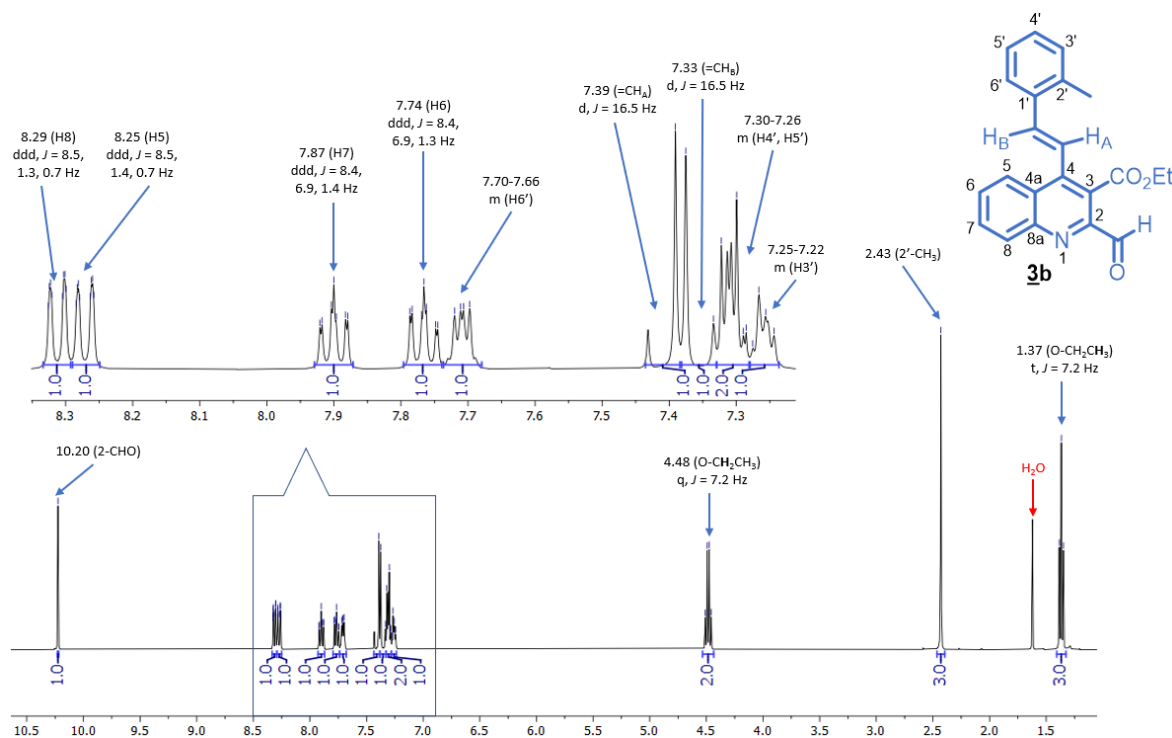
observaba en la región de campo alto en los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de sus precursores **2**, y la aparición de nuevas señales asociadas al nuevo grupo formilo (2-CHO).

Teniendo en cuenta que en el apartado anterior se realizó una discusión minuciosa acerca de la elucidación de los precursores **2**, a continuación, se presenta únicamente una descripción detallada sobre el análisis de las señales que confirman la formación de la nueva función formilo. La señal del grupo metilo (2- CH_3) que se registraba en 2.74-2.76 ppm, en los espectros de los precursores **2**, como un singulete (s) integrando para tres hidrógenos, fue reemplazada por un singulete (s), que ahora integra para un hidrógeno, registrado en el extremo opuesto del espectro, entre 10.18-10.20 ppm. Este singulete, sin lugar a duda, pudo ser generado sólo por el hidrógeno del nuevo grupo formilo (2-CHO), cuya naturaleza carbonílica fue confirmada adicionalmente por la señal que se registró a 192.5 ppm en todos los espectros de ^{13}C -RMN de los derivados **3b**, **3c**, **3e**, **3h**, y **3j**.

Como ejemplo ilustrativo, en la Figura 13 se reproduce el espectro de ^1H -RMN del formil derivado **3b** y una expansión de la zona aromática del mismo con todas las señales asignadas (incluidas las multiplicidades), las cuales confirman la presencia de un nuevo grupo formilo (-CHO) en la posición C-2 del núcleo de la quinolina, y, además, que las señales asociadas a los hidrógenos del fragmento 4-estirilquinolina son muy similares a las de sus congéneres en los precursores **2**.

Figura 35

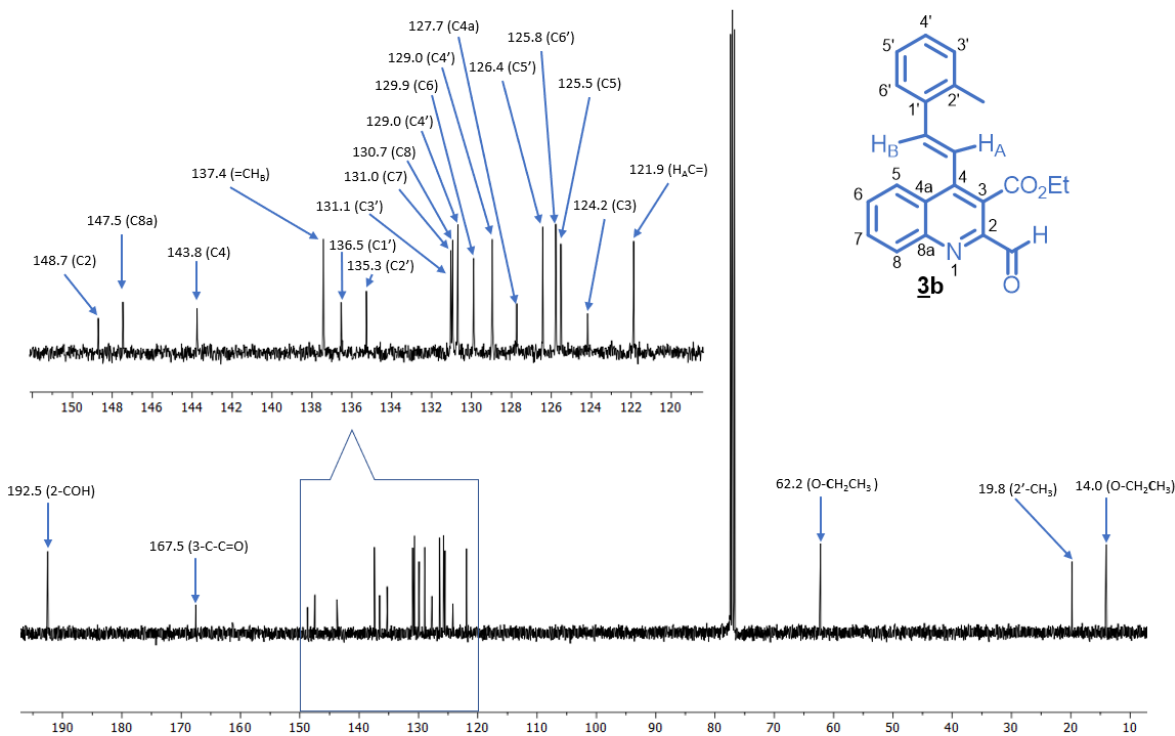
Espectro de ^1H -RMN y expansión de la zona aromática del (*E*)-2-formil-4-estirilquinolina-3-carboxilato de etilo **3b** (CDCl_3 , 400 MHz).



La comparación detallada de los espectros de ^{13}C -RMN de los precursores **2** con los espectros de los derivados **3** evidenció claramente que, además de la desaparición de la señal correspondiente al carbono metílico (2-CH₃) que se observaba en 23.8 ppm en los espectros de sus precursores y la aparición de la nueva señal asociada al carbono del nuevo grupo formilo (2-CHO) en 192.5 ppm, los desplazamientos químicos de los demás carbonos que constituyen el esqueleto carbonado de ambas moléculas son notablemente similares. A manera de ejemplo, en la Figura 14 se presenta el espectro de ^{13}C -RMN del derivado **3b**, en el cual se observan cada una de las señales generadas por los carbonos.

Figura 36

Espectro de ^{13}C -RMN y expansión de la zona aromática del (*E*)-2-formil-4-estirilquinolina-3-carboxilato de etilo **3b** (CDCl_3 , 100 MHz).



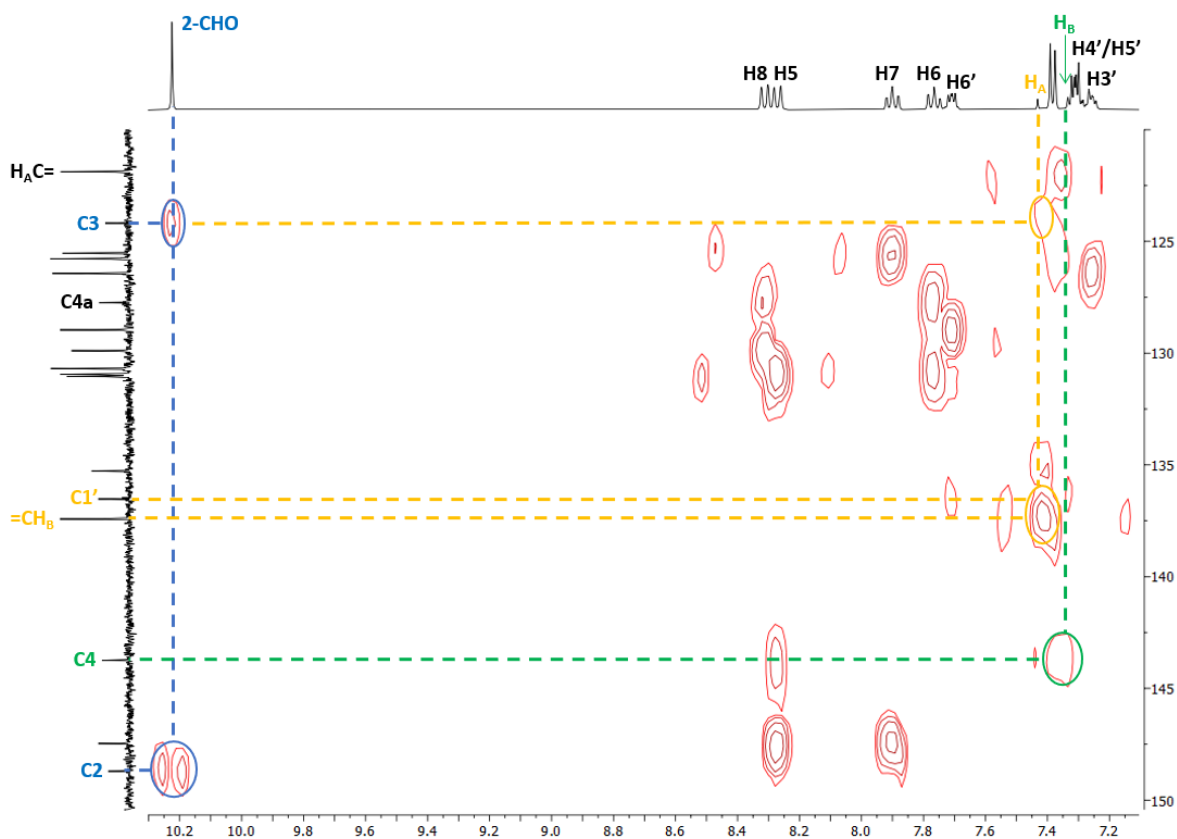
Como se ha mencionado previamente, la asignación de todos los átomos de hidrógeno y de carbono se confirmó mediante el análisis del espectro de correlación heteronuclear HMBC (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.), lo que permitió resolver la identidad estructural de todos los formil-derivados, y en particular la estructura del derivado **3b** que se seleccionó como molécula modelo para el análisis (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

Para mayor claridad, en el espectro de HMBC de **3b**, con líneas de color azul se etiquetaron los picos cruzados que resultaron de la interacción a dos enlaces entre la señal del hidrógeno del nuevo grupo formilo 2-CHO y el carbono C2 (148.7 ppm) del núcleo de la quinolina, y la interacción a tres enlaces entre este mismo hidrógeno y el carbono C3 (124.2 ppm). La integridad

del fragmento estirilo y su conectividad con el anillo de la quinolina quedó evidenciada por los picos cruzados originados por la interacción a dos enlaces entre el doblete del hidrógeno H_A y la señal del carbono $=CH_B$ (137.4 ppm), y por las interacciones a tres enlaces con los carbonos cuaternarios $C1'$ (136.5 ppm) y $C3$ (124.2 ppm), respectivamente, resaltadas con una línea de color naranja, y, adicionalmente, por la interacción a tres enlaces entre el doblete del hidrógeno H_B y la señal del carbono cuaternario $C4$ (143.8 ppm) del núcleo de la quinolina.

Figura 37

*Expansión de las zonas de campo bajo y aromática del espectro de correlación heteronuclear HMBC del derivado **3b**.*



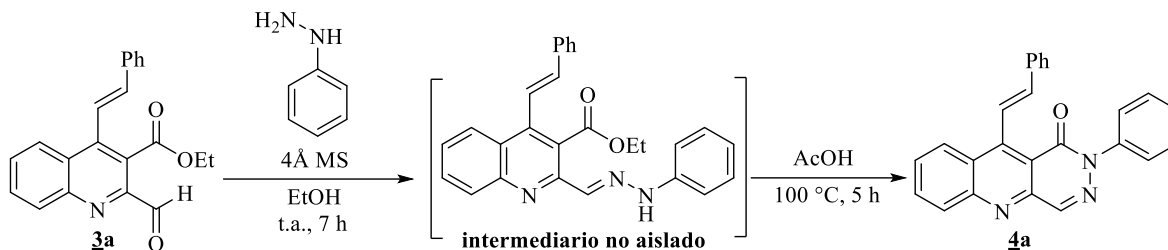
5.3. Síntesis de los Nuevos Híbridos Fusionados (*E*)-2-fenil-10-estirilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-onas **4a-j**.

Con los (*E*)-2-formil-4-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo **3a-j** en las manos y completamente caracterizados, se abordó el objetivo principal del presente Trabajo de Grado, que consistió en llevar a cabo la transformación de **3** en la nueva serie de derivados del sistema tricíclico 4-estirilquinolina-piridazinona **4**. La alta viabilidad de esta transformación química se puede inferir analizando las características estructurales de los 2-formil derivados **3**, en los que, además del grupo formilo altamente electrodeficiente, se encuentra otro grupo electrofílico susceptible a sustituciones nucleofílicas sobre el acilo, esto es, la función éster que enlaza al carbono C3 del núcleo de la quinolina; estas dos funciones electrofílicas forman un fragmento 1,4-dicarbonílico a través de las posiciones C2 y C3 del anillo de la quinolina que está habilitado para reaccionar con binucleófilos como la fenilhidrazina, siendo esta acción transformadora la que justamente se realizó para acceder a los productos de interés **4**, adaptando las condiciones de reacción reportadas en la literatura por Bello y colaboradores.⁹³ Según los autores, la ciclocondensación de esta clase de 1,4-dicarbonílicos con derivados de la fenilhidrazina involucra, inicialmente, la formación de la correspondiente hidrazona intermediaria derivada de la condensación del formilo con el grupo primario de la fenilhidrazina, que, en un segundo paso, se cicla intramolecularmente dando el producto de sustitución nucleofílica sobre el acilo, que es el producto que contiene el nuevo anillo de la piridazinona fusionado a la cara *b* del anillo de la quinolina. En esta metodología, el proceso de condensación fue realizado en etanol en la presencia de tamiz molecular y bajo atmósfera de argón, mientras que la ciclocondensación intramolecular fue catalizada con ácido acético glacial al reflujó del etanol (ver Esquema 16).

Con el propósito de determinar si las condiciones de reacción descritas por Bello⁹³ eran también válidas para nuestros precursores **3**, inicialmente, se seleccionó al (*E*)-2-formil-4-estirilquinolina-3-carboxilato de etilo **3a** (1.00 mmol) como sustrato modelo en la reacción con un exceso de fenilhidrazina (1.2 mmol) en etanol anhidro a temperatura ambiente y en la presencia de tamiz molecular 4Å. El monitoreo de la reacción mediante cromatografía en capa fina (CCF) indicó que, transcurridas 7 horas de reacción, el formilderivado **3a** no se había consumido en su totalidad y que un nuevo producto también se estaba formado, el cual, muy seguramente correspondía a la hidrazona intermediaria. Con esta evidencia cromatográfica, aunque no totalmente inequívoca, se intentó promover la ciclocondensación intramolecular del nuevo producto observado adicionando a la mezcla de reacción 0.090 mL (5.0 mmol) de ácido acético como catalizador y elevando la temperatura hasta los 100 °C. Bajo estas condiciones de reacción, y después de 4 horas de calentamiento, los controles por CCF indicaron que la mezcla de reacción permanecía intacta. A la luz de este resultado, se decidió aumentar la cantidad del ácido acético en la mezcla de reacción a 1 mL (siguiendo la relación 1.00 mmol de etanol anhidro por 1.00 mmol de ácido acético). Con este cambio en la relación molar del AcOH, y después de otras 5 horas de calentamiento, se constató por CCF que la mayoría del precursor **3a** se había consumido y que un nuevo producto, diferente del observado antes, se había formado (Esquema 23). Después del correspondiente tratamiento de la mezcla de reacción y de la purificación por cromatografía en columna del residuo orgánico, se obtuvo una sustancia sólida, cuyo análisis por RMN indicó que, efectivamente, se trataba de la (*E*)-2-fenil-10-estirilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona **4a** esperada; este nuevo producto se aisló con un rendimiento del 62%.

Figura 38

Primer intento de síntesis de la 2-fenil-10-estirilpiridazino[4,5-b]quinolin-1(2H)-ona **4a** en calentamiento convencional.



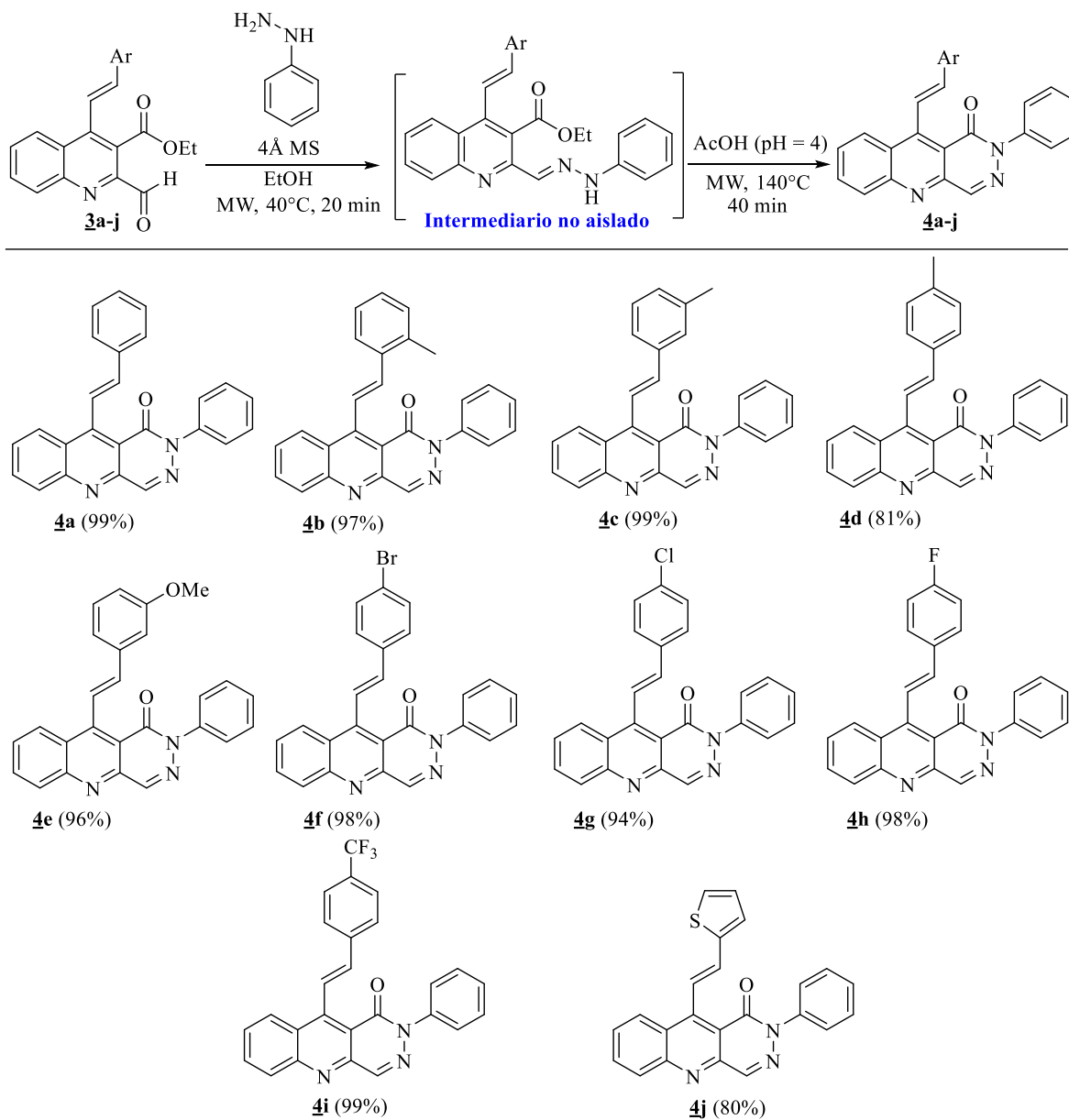
Con el propósito de mejorar el rendimiento de **4a**, se optó por promover todo el proceso de condensación y ciclocondensación de **3a** con la fenilhidrazina usando calentamiento por irradiación de microondas y las mismas condiciones de reacción mejoradas del experimento anterior. Con esta intención, inicialmente, se promovió la reacción de condensación conducente a la correspondiente hidrazona a 40 °C bajo irradiación por microondas (850 W); el control por CCF indicó que, luego de 20 minutos de reacción, aunque se observaba la formación de la hidrazona intermedia, aun había una presencia pequeña del formil-derivado de partida. Entonces, para agilizar el consumo de ese formil-derivado residual, se aumentó la cantidad de la fenilhidrazina de 1.2 a 1.25 mmol, cambio que resultó totalmente favorable, ya que al hacer el respectivo control por capa fina (CCF), se constató el consumo total del material de partida y la formación de un único producto (la fenilhidrazona esperada). Por analogía a lo realizado en el experimento anterior con calentamiento convencional, a la mezcla de reacción se adicionó 1 mL de ácido acético para promover la ciclocondensación intramolecular de la hidrazona formada, pero, en este caso, elevando la temperatura a 140 °C durante 40 minutos en el monowave (MW). Estas nuevas condiciones de reacción resultaron ser mucho más efectivas, pues se constató por CCF la formación de un único producto de reacción en tan solo 1 hora de reacción (en total). En este caso, el producto formado

se aisló del crudo de la reacción por filtración y posterior recristalización (Esquema 24). El análisis por RMN indicó que se trataba del mismo producto aislado en el experimento anterior, esto es, la (*E*)-2-fenil-10-estirilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-ona **4a**, obtenido, en este caso, con un rendimiento cuantitativo de reacción del 99%, en menor tiempo de reacción y con una pureza mayor. Estas mismas condiciones de reacción [**3** (1.0 mmol), PhNHNH₂ (1.25 mmol), AcOH (1.0 mmol), EtOH (1.0 mmol), 40 °C (20 min), 140 °C (40 min)] se hicieron extensivas a la condensación-ciclocondensación del resto de formil derivados **3b-j** con la fenilhidrazina, obteniéndose, en el mismo tiempo de reacción total (1 hora), las correspondientes (*E*)-2-fenil-10-estirilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-onas **4a-j**; estos compuestos fueron aislados como sustancias sólidas, mayoritariamente de color amarillo, con rendimientos del 80-99%.

Sobre la base de los resultados obtenidos, se concluye que, como se había previsto, la síntesis de los híbridos fusionados **4** se puede realizar eficientemente haciendo uso de una metodología one-pot de dos pasos secuenciales tal como recién la describimos, pero, contrario a lo realizado por Bello et al. (2010) promoviendo todo el proceso con irradiación microondas.

Figura 39

Síntesis one-pot de la nueva serie de derivados del sistema tricíclico fusionado estilrilquinolina-piridazinona **4a-j**.



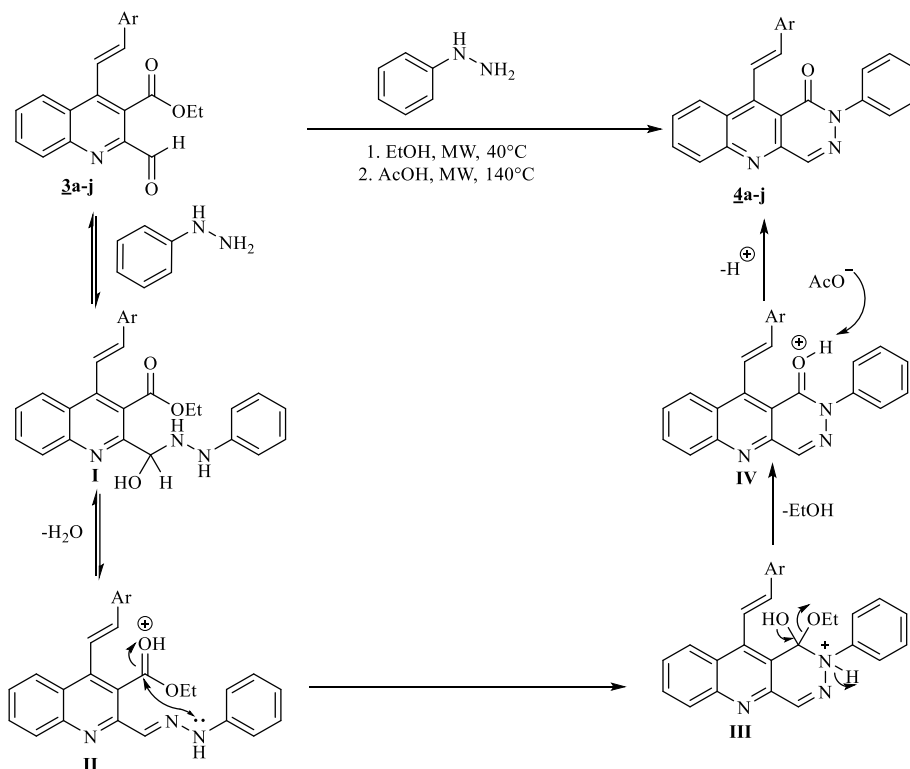
Los rendimientos obtenidos para los productos indican que las condiciones de reacción empleadas para promover la ciclocondensación de los formil derivados **3** son altamente eficientes, independientemente de la posición y de la naturaleza de los grupos sustituyentes presentes en el

anillo bencénico del fragmento estirilo. No obstante, se aprecia también que cuando se cambia un fenilo por un anillo de tiofeno en el fragmento vinilo, el rendimiento decae considerablemente (**4a** vs **4j**).

Para detallar los eventos que ocurren durante la transformación de los formil-derivados **3** a los productos de interés **4**, en el Esquema 25 se presenta el mecanismo de reacción, el cual fue adaptado de trabajos descritos en la literatura (Kolmel, 2017; Leyrand et al., 2007; Ly et al., 2021). Inicialmente, ocurre la adición nucleofílica del grupo amino terminal de la fenilhidrazina al carbonilo altamente electrofílico de los formil derivados **3**, lo que resulta en la formación transitoria del hemiaminal **I**, el cual, en las condiciones de reacción rápidamente se deshidrata transformándose en la hidrazona intermediaria **II**. Todo indica que la incorporación del ácido acético al medio de reacción y el aumento de la temperatura (40 °C → 140 °C) favorecen la ciclación intramolecular de la hidrazona recién generada, siendo, por lo tanto, el paso clave en la síntesis de los híbridos moleculares **4**, pues es en esta etapa que tiene lugar la formación del nuevo anillo de piridazinona fusionado al sistema de quinolina. De esta manera, el ácido acético, por transferencia de un protón, activa la electrofilia del carbonilo de la función éster, haciéndolo más susceptible a la adición nucleofílica del grupo amino secundario terminal de la hidrazona, de la que resulta el intermediario tetraédrico **III**. Sobre el intermediario **III**, seguidamente, tiene lugar el restablecimiento del grupo C=O y la concomitante pérdida de una molécula de etanol (etanólisis), originando el producto final de la adición-eliminación sobre un acilo, en este caso, el producto protonado **IV**, que inmediatamente es desprotonado por el anión acetato presente en el medio de reacción para regenerar el AcOH y dar los productos finales esperados **4**.

Figura 40

Mecanismo simplificado de reacción propuesto de la condensación y posterior ciclación intramolecular de **3a-j** para la formación de los híbridos moleculares **4a-j**.



La caracterización molecular de **4a-j** se realizó, como en los casos anteriores, empleando las técnicas analíticas convencionales de elucidación, espectroscopia infrarroja (IR), espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) y resonancia magnética nuclear unidimensional (1H -RMN y ^{13}C -RMN) y bidimensional homonuclear (COSY) y heteronuclear (HMBC) y (HSQC).

En los espectros de infrarrojo de **4a-j** se identificaron las bandas de absorción correspondientes a las vibraciones características de los diferentes componentes estructurales presentes en su arquitectura molecular. En primer lugar, las señales asociadas al núcleo de la quinolina incluyen: una banda de intensidad media en el rango de $1537-1611\text{ cm}^{-1}$, atribuida a la

vibración de flexión del enlace C=N endocíclico, así como dos bandas de intensidad media entre 1434-1492 cm^{-1} , relacionadas con las vibraciones de tensión y flexión del enlace C=C del anillo aromático. Por otro lado, el fragmento estirilo y su estereoquímica *E* se caracterizan por dos bandas distintivas en el espectro IR: una banda de intensidad media ubicada entre 1531-1539 cm^{-1} , correspondiente a la tensión del enlace C=C vinílico, y una banda intensa en el rango de 952-972 cm^{-1} , asociada a la vibración de flexión fuera del plano, típica de alquenos disustituídos con estereoquímica *trans* (*E*). Adicionalmente, entre 1649-1665 cm^{-1} se observó una banda de absorción de alta intensidad asociada a la vibración de tensión del enlace C=O lactámico del nuevo núcleo de la piridazinona.

En los espectros de IR también se identificaron bandas de absorción atribuibles a los sustituyentes halógenos presentes en el anillo de fenilo del fragmento estirilo. Estas bandas aparecen en el rango de 593-644 cm^{-1} para enlaces Csp²-Cl, a 638 cm^{-1} para Csp²-Br, a 1228 cm^{-1} para Csp²-F, y a 1156 cm^{-1} para enlaces Csp³-F en el -CF₃.

Para el análisis de estos compuestos mediante espectrometría de masas, se empleó la técnica de espectrometría de masas por ionización mediante electrospray en modo positivo (HRMS-ESI⁺). Las masas exactas en sus formas protonadas de los compuestos **4**, correspondientes a los iones [M+H]⁺, se presentan en la Tabla 1, en donde se relacionan las correspondientes fórmulas moleculares con sus respectivas masas exactas calculadas y encontradas de forma experimental.

Tabla 1

Masas exactas y experimentales encontradas para cada una de las combinaciones isotópicas.

Compuesto	Fórmula [M+H] ⁺	Calculada	Experimental
4a	C ₂₅ H ₁₈ N ₃ O	376.14444	376.14474
4b	C ₂₆ H ₂₀ N ₃ O	390.16009	390.16022
4c	C ₂₆ H ₂₀ N ₃ O	390.16009	390.15984
4d	C ₂₆ H ₂₀ N ₃ O	390.16009	390.15999
4e	C ₂₆ H ₂₀ N ₃ O ₂	406.15500	406.15498
4f	C ₂₅ H ₁₇ BrN ₃ O	454.05495	454.05473
	C ₂₄ ¹³ CH ₁₇ BrN ₃ O	455.05831	455.05660
	C ₂₅ H ₁₇ ⁸¹ BrN ₃ O	456.05290	456.05267
	C ₂₄ ¹³ CH ₁₇ ⁸¹ BrN ₃ O	457.05626	457.05628
4g	C ₂₅ H ₁₇ ClN ₃ O	410.10546	410.10531
	C ₂₄ ¹³ CH ₁₇ ClN ₃ O	411.10882	411.10852
	C ₂₅ H ₁₇ ³⁷ ClN ₃ O	412.10251	412.10307
	C ₂₄ ¹³ CH ₁₇ ³⁷ ClN ₃ O	413.10587	413.10439
4h	C ₂₅ H ₁₇ FN ₃ O	394.13502	394.13497
4i	C ₂₆ H ₁₇ F ₃ N ₃ O	444.13182	444.13184
4j	C ₂₃ H ₁₆ N ₃ OS	382.10086	382.10102

El análisis combinado y riguroso de los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) unidimensionales (¹H-RMN y ¹³C-RMN) y bidimensionales (COSY, HMBC y HSQC) facilitó las asignaciones inequívocas de todos los átomos de hidrógeno y de carbono, y, en consecuencia, la determinación de la identidad estructural de todos los miembros de la serie de híbridos fusionados **4**.

En primer lugar, cabe destacar que en todos los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los híbridos **4** se observaron las señales esperadas correspondientes a los hidrógenos y carbonos

presentes en cada compuesto. La desaparición de la señal característica del hidrógeno del grupo formilo (2-CHO), registrada en 10.18-10.20 ppm en los espectros de sus precursores **3a-j**, y la aparición de seis nuevas señales en la región aromática del espectro, correspondientes a los 5 hidrógenos del fenilo ubicado en N2 del nuevo núcleo de la piridazinona y al hidrógeno metínico (=CH) en C4, constituyen la primera evidencia incontrovertible de que la reacción de ciclocondensación entre los formilderivados **3** y la fenilhidrazina ocurrió con total éxito, produciendo los híbridos esperados **4**. Cada una de estas señales serán desglosadas a continuación.

Así, la señal del hidrógeno metínico designado como H4, en todos los espectros de los compuestos **4**, aparece dentro del intervalo de 8.57-8.62 ppm, registrándose como un singulete (s) en los espectros de **4a**, **4c-j** y como un doblete (d) en el espectro de **4b**, con una constante de acoplamiento de $J = 1.2$ Hz asociada a la interacción a cuatro enlaces con los hidrógenos magnéticamente equivalentes H2'/H6'. Las señales asociadas a los cinco hidrógenos aromáticos presentes en el nuevo anillo bencénico unido al N2 del núcleo de la piridazin-3-ona fueron asignadas de la siguiente forma: los hidrógenos equivalentes H2'/H6' se registran como un multiplete (m) en los compuestos **4a**, **4b**, **4d**, y **4g-j** con desplazamientos químicos localizados en 7.60-7.65 ppm, mientras que en los espectros de **4c**, **4e** y **4f** resuenan como un doblete. En el intervalo de 7.48-7.54 ppm se encuentra la señal correspondiente a los hidrógenos H3'/H5', que se registra como un multiplete (m) en los espectros de **4a**, **4b**, **4c**, **4d**, **4f-j**, y como un triplete (t) con una constante de acoplamiento de 7.7 Hz, en el espectro de **4e**. Por último, la señal del hidrógeno H4' aparece desplazada ligeramente hacia campos más altos, en aproximadamente 0.10 ppm, situándose entre 7.38-7.43 ppm. En la mayoría de los casos, esta señal se presenta como un multiplete (m), pero también se registra como un triplete (t) con constantes de acoplamiento de 7.4-7.5 Hz debido al acoplamiento vecinal con H3'/H5', en los espectros de **4c**, **4e**, y **4f**.

Del análisis de las señales de los hidrógenos del anillo de quinolina y del fragmento estirilo (vinilo) se estableció que: los hidrógenos H6, H7 y H8 presentan, en general, diferencias leves en sus desplazamientos químicos dentro de los mismos intervalos de campo que sus congéneres en los espectros de los compuestos precursores **3**. Esto sugiere que la fusión del anillo de la piridazinona a la cara *b* del núcleo de la quinolina no tuvo un impacto significativo sus desplazamientos químicos. Impacto que sí ocurrió sobre los desplazamientos químicos del hidrógeno H9, cuya señal aparece desplazada hacia campo más bajo, aproximadamente en 0.37 ppm, respecto de su congénere en los espectros de los compuestos precursores **3**. Entrando en detalle, la señal del hidrógeno H9, en los espectros de **4e**, **4f** y **4g**, se registra en el intervalo de 8.53-8.62 ppm como un doblete (d), con constantes de acoplamiento de 8.4-8.7 Hz, o como un multiplete (m) en la región de 8.54-8.59 ppm, en los espectros de **4a**, **4d** y **4j**, o como un doblete de tripletes (dt) con constantes de acoplamiento de 8.5-8.7 y 0.9-1.2 Hz, en la región de 8.53-8.54 ppm de los espectros de **4h** y **4i**. El hidrógeno H6 resuena en el intervalo de 8.25-8.31 ppm, registrándose como un doblete (d) con constante de acoplamiento de 8.4-8.6 Hz, en los espectros de **4c**, **4d**, **4e**, **4f**, y **4g**, como un doblete ancho (da) con una constante de acoplamiento $J = 8.0$ Hz, en el espectro de **4b**, como un doblete de dobletes (dd) con constantes de acoplamiento $J = 8.5, 1.2$ Hz, en el espectro de **4i**, como un doblete de tripletes (dt) con constantes de acoplamiento de 8.6 y 1.0 Hz, en el espectro de **4h**, como un doblete de doblete de dobletes (ddd) con constantes de acoplamiento $J = 8.5, 1.3$ y 0.7 Hz debido a los acoplamientos con los hidrógenos H7, H8 y H9, en el espectro de **4a**, y como un multiplete (m), en el espectro de **4j**. En cuanto al hidrógeno H7, en el espectro de **4b**, éste aparece como un multiplete (m) en la región de 7.98-7.95 ppm, como un triplete (t) con $J = 7.6-7.7$ Hz, en el intervalo de 7.96-7.97 ppm de los espectros **4c**, **4e** y **4f**, o como un doblete de doblete de dobletes (ddd) con $J = 8.3-8.5, 6.8-6.9,$ y 1.4 Hz, en la región de 7.95-7.99 ppm de los espectros de **4a**, **4d**, **4g**, **4h**, **4i** y **4j**. De los cuatro hidrógenos del anillo de quinolina,

H8 es el que resuena a campo más alto, registrándose en el intervalo de 7.69-7.73 ppm. Su patrón de acoplamiento varía según el compuesto: en los espectros de **4a**, **4d**, **4g**, **4h**, **4i**, y **4j**, se observa como un doblete de doblete de dobletes (ddd) con constantes de acoplamiento de 8.3-8.6, 6.8-6.9 y 1.3-1.4 Hz debidas a los desdoblamientos con los hidrógenos H9, H7 y H6, respectivamente, como un triplete (t) con una constante de acoplamiento $J = 7.7$ Hz, en los espectros de **4c**, **4e**, y **4f**, o como un triplete ancho (ta) con una constante de acoplamiento $J = 7.8$ Hz, en el espectro de **4b**.

Los protones vinílicos del fragmento estirilo, identificados como H_A y H_B, resuenan en los intervalos de 8.29-8.44 ppm y 6.76-7.08 ppm, siendo el hidrógeno H_A el que, en todos los casos, resuena a campo mucho más bajo, como resultado del efecto de desprotección que ejerce el carbonilo lactámico sobre él, por encontrarse en el cono de desprotección de dicha función. Las señales de estos dos protones, sin excepción alguna, corresponden a dobletes (d) con constantes de acoplamiento de 16.5-16.6 Hz, valores que confirman de manera inequívoca su disposición espacial *trans*, y que dicha configuración permaneció intacta a lo largo de las transformaciones desde las 2'-aminochalconas **1** hasta los productos finales **4**.

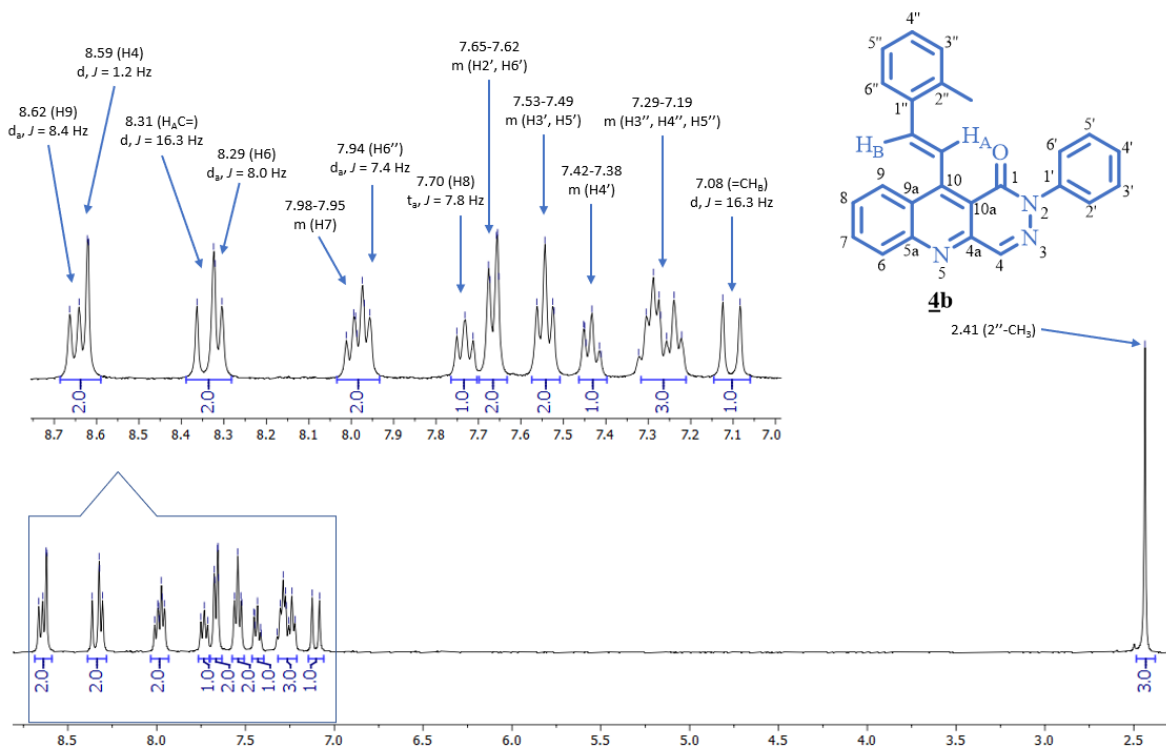
Durante el análisis de los hidrógenos aromáticos del anillo del fenilo (o tiofenilo) del fragmento estirilo (vinilo), se identificaron características específicas en los espectros de **4a-j**. Los hidrógenos equivalentes H2''/H6'', en los espectros de **4a**, **4f**, **4g**, y **4h**, se registraron como multipletes (m) en el rango de 7.49-7.70 ppm. En contraste, en los espectros de **4d** y **4i**, estas señales se registraron como dobletes anchos (da) centrados en 7.57 y 7.77 ppm, con constantes de acoplamiento de 7.9 y 8.2 Hz, respectivamente. Asimismo, en los espectros de **4c** y **4e**, la señal del hidrógeno H6'' aparece como un doblete (d) ubicado en 7.45 ppm y 7.27 ppm, con constantes de acoplamiento de 7.7 Hz y 7.6 Hz, respectivamente; mientras que en el espectro de **4b** se registra como un doblete ancho (da) en 7.94 ppm, con una constante de acoplamiento $J = 7.4$ Hz. Los

hidrógenos H3''/H5'', en los espectros de **4d** y **4i**, se registraron como dobletes anchos (da) centrados en 7.21 y 7.65 ppm, con constantes de acoplamiento de 7.9 y 8.2 Hz (debido a la interacción a tres enlaces con los hidrógenos H2''/H6''), y como multipletes (m) en el rango de 7.06-7.53 ppm, en los espectros de **4a**, **4b**, **4f**, **4g** y **4h**. El hidrógeno H5'', en los espectros de **4c** y **4e** resuena a 7.32 y 7.29 ppm, generando triplete (t) con constantes de acoplamiento de 7.7 Hz y 7.6 Hz, respectivamente. Finalmente, la señal del hidrógeno H4'', en el espectro de **4c**, se registra como un doblete (d) centrado en 7.16 ppm con una constante de acoplamiento $J = 7.5$ Hz, o como un doblete ancho (da) centrado en 6.89 ppm con una constante de acoplamiento $J = 7.6$ Hz, en el espectro de **4e**, y como un multiplete (m) en el rango de 7.19-7.36 ppm, en los espectros de **4a** y **4b**.

Como constatación de la correcta asignación de las señales recién descritas, en la Figura 16 se reproduce el espectro completo de resonancia magnética nuclear de protones (^1H -RMN) y una expansión de la región aromática del híbrido **4b**, seleccionado como molécula modelo para el análisis. Cabe destacar que todas las señales, tanto individuales como solapadas, junto con sus respectivas constantes de acoplamiento (cuando corresponda), fueron asignadas a los hidrógenos correspondientes sin excepción alguna.

Figura 41

Espectro de RMN ^1H y expansión de la región aromática del compuesto **4b**.

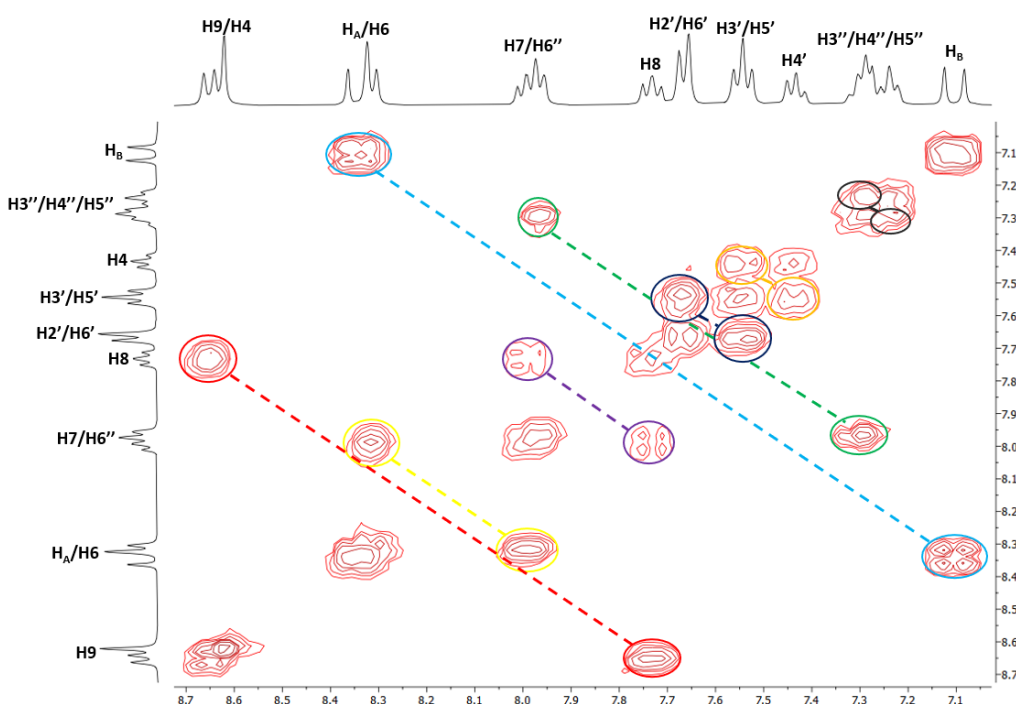


La asignación de las señales correspondientes a los hidrógenos específicos se corroboró mediante el análisis de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY. Como ejemplo representativo, en la Figura 17 se presenta una expansión de la región aromática del espectro correspondiente al híbrido **4b**, el cual fue seleccionado para ilustrar los acoplamientos a través de tres enlaces, que se observan entre los distintos hidrógenos. En dicha expansión, se identificaron de manera inequívoca las correlaciones entre los hidrógenos adyacentes del anillo del fenilo ubicado en N2, específicamente entre los pares de hidrógenos magnéticamente equivalentes H2'/H6' y H3'/H5', marcadas con una línea azul, así como la interacción entre el par H3'/H5' con sus vecinos H4', marcada con una línea naranja. Se observan también las correlaciones mutuas entre los hidrógenos del anillo quinolínico, correspondientes a los pares H7-H6 (indicadas con una línea amarilla), H7-H8 (línea morada) y H8-H9 (línea roja), así como la correlación entre los

hidrógenos vinílicos H_A y H_B (representada con una línea aguamarina); y, finalmente, las correlaciones entre los hidrógenos aromáticos $H6''/H5''$ (indicada con una línea verde), y las interacciones entre los hidrógenos $H3''/H4''$ y $H4''/H5''$ (representadas con una única línea gris).

Figura 42

Expansión de la zona aromática del espectro de correlación homonuclear 1H - 1H COSY del derivado **4b**.



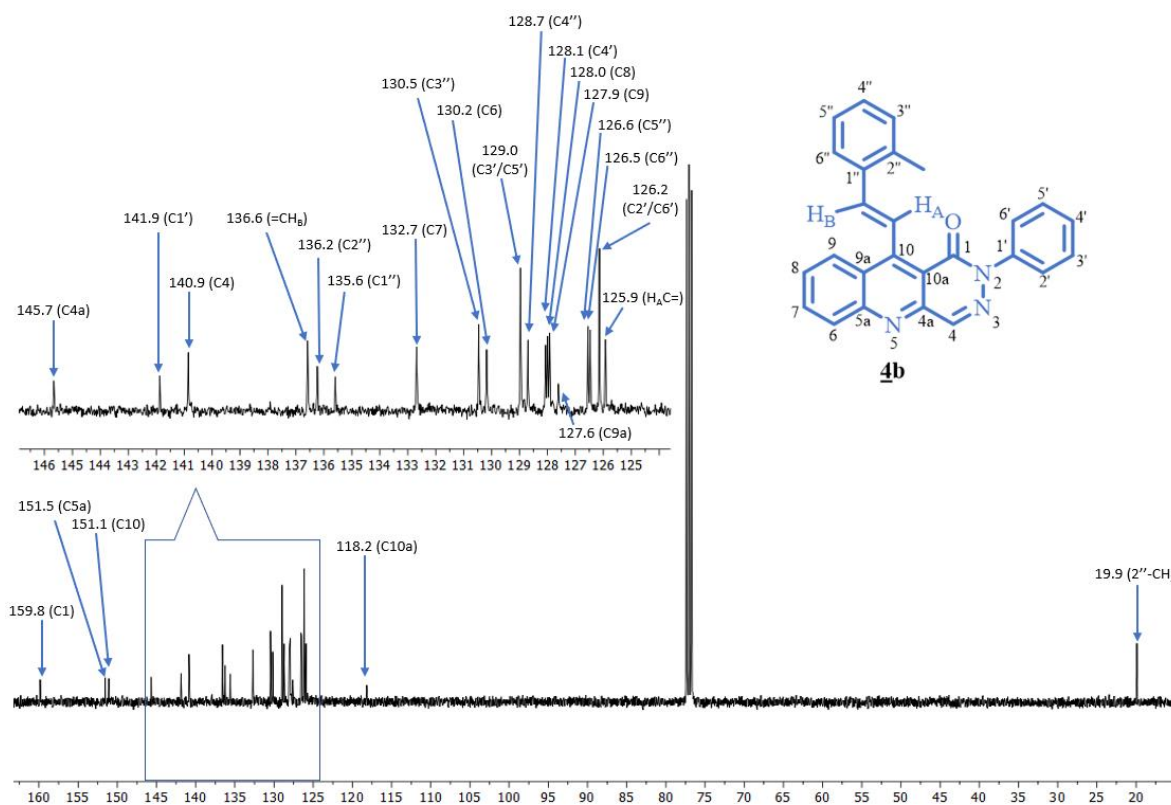
Los espectros de carbono-13 (^{13}C -RMN) también confirman las estructuras de los compuestos **4a-j**. En primer lugar, destaca la ausencia de la señal asociada al carbono carbonílico del grupo formilo presente en los precursores **3**, que aparecía en 192.5 ppm en cada uno de los espectros. Esta señal fue reemplazada por la correspondiente al carbono metínico designado como C4, el cual se registra en la región de campo bajo, en el intervalo de 140.8-140.9 ppm. Adicionalmente, se observó la desaparición de las dos señales generadas por los carbonos del grupo éster ($-OCH_2CH_3$), las cuales también eran características en todos los espectros de sus precursores

3, y se confirmó la presencia de un único carbono carbonílico, designado como C1, el cual es parte del núcleo de la piridazinona, cuya señal aparece desplazada hacia a campo más alto, en el intervalo de 159.8-159.9 ppm, en comparación con la del carbono carbonílico de la extinta función éster. Además, se observan seis señales adicionales, que corresponden a los nuevos seis carbonos aromáticos del fenilo unido al nitrógeno en la posición N2 del núcleo de la piridazinona, registrados así: la señal del carbono cuaternario C1' aparece en el intervalo de 141.7-141.9 ppm, la de los carbonos *orto* C2'/C6' entre 126.1-126.2 ppm, la de los carbonos *meta* C3'/C5' en 129.0 ppm, y en 128.1 ppm, la del carbono *para* C4'. Estas señales anteriormente descritas, en conjunto, constituyen una evidencia concluyente de la presencia del núcleo de la piridazinona como un elemento estructural nuevo en el andamiaje molecular de los híbridos 4. Las otras señales adicionales que se observan en los espectros, asociadas a los desplazamientos químicos de los carbonos del fragmento 4-estirilquinolina, son, en general, bastante similares a las de los átomos congéneres en los espectros de los precursores 3, y por ello no representan un interés especial para la presente discusión. Sus asignaciones detalladas se encuentran registradas en la Parte Experimental.

Como constatación de lo recién expuesto, en la Figura 43 se reproduce el espectro del compuesto modelo 4b, en el que se pueden observar las asignaciones de todos los carbonos que constituyen el esqueleto carbono de la molécula en cuestión.

Figura 43

Espectro de ^{13}C -RMN del derivado **4b**.



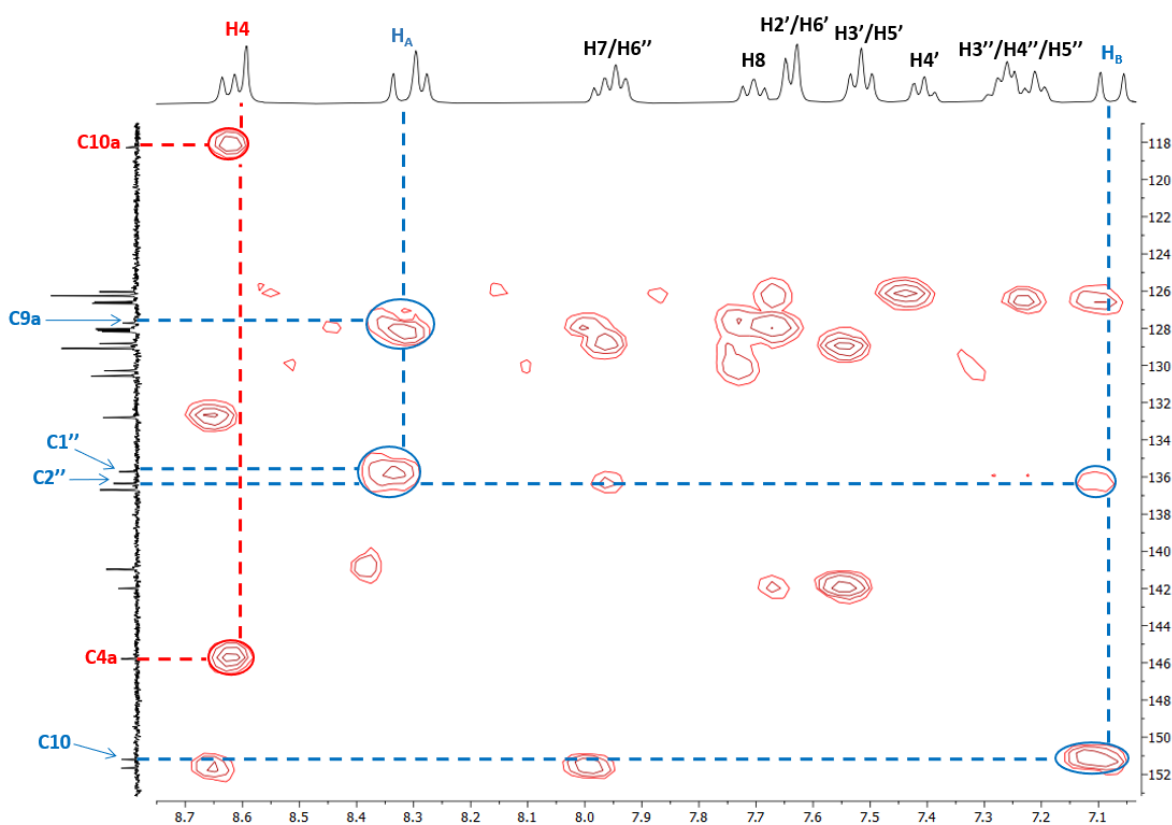
La confirmación definitiva de las asignaciones de los hidrógenos y de los carbonos en los híbridos **4a-j** se llevó a cabo mediante el análisis de los espectros de correlación heteronuclear HMBC. Como evidencia de este análisis, en la **Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se reproduce una expansión de la región aromática del espectro HMBC del híbrido **4b**, donde se resaltan con líneas azules los picos cruzados que resultan de las correlaciones a tres enlaces más significativas. Estas correlaciones definen la conectividad estructural entre el anillo de quinolina y el fragmento estirilo (ya existente), representada por la interacción a tres enlaces entre la señal de H_A y las señales de los carbonos cuaternarios C9a (127.6 ppm) y C1'' (135.6 ppm), y entre la señal de H_B y las señales generadas por los carbonos cuaternarios C10 (151.1 ppm) y C2'' (136.2 ppm).

Por otro lado, con líneas rojas se identifican los picos cruzados que corresponden a las interacciones a cuatro enlaces entre el hidrógeno metínico H4 y los carbonos cuaternarios cabeza de puente C4a (145.7 ppm) y C10a (118.2 ppm).

Figura 44

Expansión de la zona aromática del espectro de correlación heteronuclear HMBC del híbrido

4b.

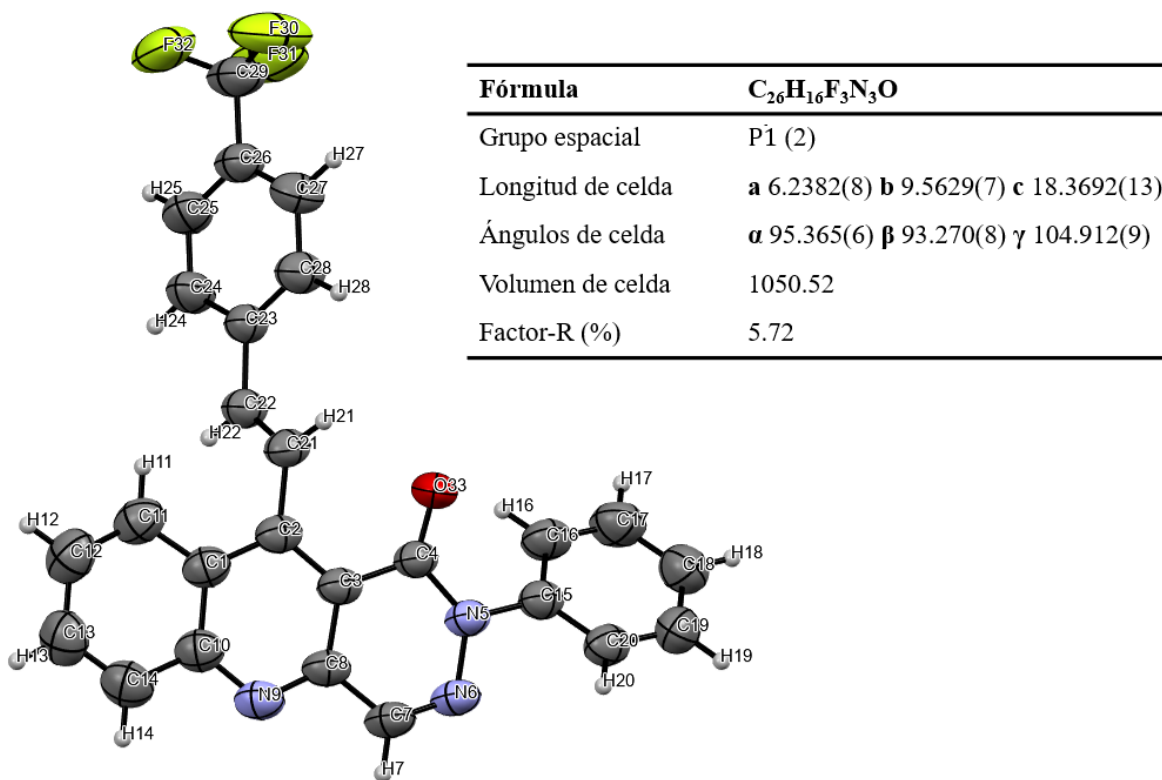


Como un complemento valioso al análisis estructural, en la Figura 20 se reproduce el diagrama ORTEP generado mediante difracción de rayos X de monocristal, correspondiente al derivado **4i**. Esta representación cristalográfica proporciona la evidencia más concluyente que corrobora la formación de los híbridos fusionados (*E*)-2-fenil-10-estirilpiridazino[4,5-*b*]quinolin-1(2*H*)-onas **4a-j**. Asimismo, este resultado valida de manera incuestionable los análisis de

elucidación molecular realizados previamente mediante resonancia magnética nuclear (RMN) (ver Parte Experimental) y espectrometría de masas de alta resolución (ver Tabla 1), mediciones realizadas en las instalaciones de la Universidad Industrial de Santander (Bucaramanga, Colombia) y la Universidad de los Andes (Bogotá, Colombia), respectivamente.

Figura 45

Diagrama ORTEP y características estructurales básicas del derivado **4i** determinadas por DRX de monocristal.



6. Conclusiones y Recomendaciones

Mediante la implementación de un protocolo de síntesis one-pot de dos pasos secuenciales, que involucró inicialmente la formación de las 2'-aminochalconas **1** a través de una reacción de condensación de Claisen-Schmidt, y posteriormente la ciclocondensación de Friedländer entre

estos compuestos y el acetoacetato de etilo, se logró obtener con éxito los (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo **2**. Es importante destacar que, para los compuestos **2b**, **2c**, **2e**, **2h** y **2j**, se reportan por primera vez sus propiedades físicas y sus características espectroscópicas.

La conversión de los (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo **2a-j** a sus correspondientes (*E*)-2-formil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo **3a-j** se realizó con éxito empleando un exceso de dióxido de selenio como agente oxidante. De este trabajo sintético, cabe resaltar que también se describen por primera vez las propiedades físicas y espectroscópicas de los derivados **3b**, **3c**, **3e**, **3h** y **3j**.

Se establecieron condiciones de reacción que permitieron, mediante irradiación con microondas, la síntesis eficiente de los nuevos híbridos fusionados tipo estirilquinolina-piridazinona **4a-j**, con rendimientos que oscilaron entre el 80 y 99%. Además, en este trabajo se presenta por primera vez un análisis detallado de las propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas de estos compuestos.

Se recomienda promover estudios sobre las propiedades fotofísicas de los híbridos sintetizados **4a-j**, dado su extenso sistema conjugado π que podría favorecer fenómenos como la transferencia intramolecular de carga y la emisión fluorescente. Para modular y optimizar estas propiedades, se sugiere sintetizar otros derivados empleando fenilhidrazinas sustituidas con grupos electroattractores (por ejemplo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$), ya que estos podrían alterar la densidad electrónica del sistema aromático. Esto afectaría la brecha HOMO-LUMO y podría mejorar características como la eficiencia cuántica de fluorescencia o la estabilidad fotoquímica. Además, permitiría establecer correlaciones entre la estructura electrónica de los compuestos y su comportamiento fotofísico, abriendo posibilidades para aplicaciones en optoelectrónica, sensores moleculares o biomarcadores.

7. Referencias Bibliográficas

- Abdelbaset, M. S., Abuo-Rahma, G. E. D. A., Abdelrahman, M. H., Ramadan, M., Youssif, B. G. M., Bukhari, S. N. A., Mohamed, M. F. A., & Abdel-Aziz, M. (2018). Novel pyrrol-2(3H)-ones and pyridazin-3(2H)-ones carrying quinoline scaffold as anti-proliferative tubulin polymerization inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 80, 151–163. doi: 10.1016/j.bioorg.2018.06.003
- Abouzid, K. A. M., Khalil, N. A., Ahmed, E. M., El-Latif, H. A. A., & El-Araby, M. E. (2010). Structure-based molecular design, synthesis, and in vivo anti-inflammatory activity of pyridazinone derivatives as nonclassic COX-2 inhibitors. *Medicinal Chemistry Research*, 19(7), 629–642. doi: 10.1007/s00044-009-9218-4
- Abouzid, K., Abdel Hakeem, M., Khalil, O., & Maklad, Y. (2008). Pyridazinone derivatives: Design, synthesis, and in vitro vasorelaxant activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16(1), 382–389. doi: 10.1016/j.bmc.2007.09.031
- Afzal, O., Kumar, S., Haider, M. R., Ali, M. R., Kumar, R., Jaggi, M., & Bawa, S. (2015). A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. In *European Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 97, Issue 1, pp. 871–910). Elsevier Masson SAS. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.07.044
- Akhtar, W., Shaquiquzzaman, M., Akhter, M., Verma, G., Khan, M. F., & Alam, M. M. (2016). The therapeutic journey of pyridazinone. In *European Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 123, pp. 256–281). Elsevier Masson SAS. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.07.061

- Alagoz, M., Ozdemir, Z., Zenni, Y., Yilmaz, T., & Onkol, T. (2020). QSAR and pharmacophore analysis on pyridazinone derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. *Annals of Medical Research*, 27(1), 266. doi: 10.5455/annalsmedres.2019.09.510
- Ardila, D. Diseño, síntesis y evaluación de la actividad anticancerígena de nuevos híbridos moleculares conjugados y fusionados de la quinolina y las unidades farmacofóricas estirilo-chalcona y piran-2-ona, Universidad Industrial de Santander, 2020. Trabajo de grado de Maestría en Química.
- Ardila, D. M., Rodríguez, D. F., Palma, A., Díaz Costa, I., Cobo, J., & Glidewell, C. (2022). Synthesis, and spectroscopic and structural characterization of three new styrylquinoline–benzimidazole hybrids. *Acta Crystallographica Section C Structural Chemistry*, 78(11), 671–680. doi: 10.1107/S2053229622010063
- Arora, P., Arora, V., Lamba, H. S., & Wadhwa, D. (2012). IMPORTANCE OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY: A REVIEW. *IJPSR*, 3(9), 2947–2954. Retrieved from www.ijpsr.com
- Asif, M. (2015). *Annals of Medicinal Chemistry and Research Overview on Emorfazone and Other Related 3(2H) Pyridazinone Analogues Displaying Analgesic and Anti-Inflammatory Activity*. doi: <https://doi.org/10.47739/2378-9336/1004>
- Baillet, J., & Laborit, H. (1966). [A moderator of the paleo-encephalon, the analgesic Ag 246]. *Concours Medical*, 88(3), 351–361.
- Bansal, R., Kumar, D., Carron, R., & de la Calle, C. (2009). Synthesis and vasodilatory activity of some amide derivatives of 6-(4-carboxymethoxyphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(11), 4441–4447. doi: 10.1016/j.ejmech.2009.06.006

- Bello, D., Ruiz-Rodríguez, J., Albericio, F., Ramón, R., & Lavilla, R. (2010). Streamlined Access to Functionalized Chromenes and Quinolines using Domino Reactions of Salicylic Aldehydes and Methyl 4-Chloro-2-butynoate. *European Journal of Organic Chemistry*, 2010(28), 5373–5379. doi: 10.1002/ejoc.201000559
- Bergstrom, F. W. (1944). Heterocyclic Nitrogen Compounds. Part IIA. Hexacyclic Compounds: Pyridine, Quinoline, and Isoquinoline. *Chemical Reviews*, 35(2), 77–277. doi: 10.1021/cr60111a001
- Bianchini, G., Ribelles, P., Becerra, D., Ramos, M. T., & Menéndez, J. C. (2016). Efficient synthesis of 2-acylquinolines based on an aza-vinylogous Povarov reaction. *Organic Chemistry Frontiers*, 3(4), 412–422. doi: 10.1039/c6qo00037a
- Bonnenfant, S., Thomas, C. M., Vita, C., Subra, F., Deprez, E., Zouhiri, F., Desmaële, D., d'Angelo, J., Mouscadet, J. F., & Leh, H. (2004). Styrylquinolines, Integrase Inhibitors Acting Prior to Integration: a New Mechanism of Action for Anti-Integrase Agents. *Journal of Virology*, 78(11), 5728–5736. doi: 10.1128/jvi.78.11.5728-5736.2004
- Chanquia, S. N., Larregui, F., Puente, V., Labriola, C., Lombardo, E., & García Liñares, G. (2019). Synthesis and biological evaluation of new quinoline derivatives as antileishmanial and antitrypanosomal agents. *Bioorganic Chemistry*, 83, 526–534. doi: 10.1016/j.bioorg.2018.10.053
- Chavan, N. D., & Vijayakumar, V. (2024). Synthesis, DFT studies on a series of tunable quinoline derivatives. *RSC Advances*, 14(29), 21089–21101. doi: 10.1039/D4RA03961K
- Cieslik, W., Musiol, R., Nycz, J. E., Jampilek, J., Vejsova, M., Wolff, M., MacHura, B., & Polanski, J. (2012). Contribution to investigation of antimicrobial activity of styrylquinolines. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 20(24), 6960–6968. doi: 10.1016/j.bmc.2012.10.027

- Cieslik, W., Szczepaniak, J., Krasowska, A., & Musiol, R. (2020). Antifungal styryloquinolines as candida albicans efflux pump inhibitors: Styryloquinolines are ABC transporter inhibitors. *Molecules*, 25(2). doi: 10.3390/molecules25020345
- Cinar, R., Nordmann, J., Dirksen, E., & Müller, T. J. J. (2013). Domino synthesis of protochromic “ON–OFF–ON” luminescent 2-styryl quinolines. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 11(16), 2597. doi: 10.1039/c3ob27270b
- Coates, W. J., & Mckillop, A. (1993). One-Pot Preparation of 6-Substituted 3(2H)-Pyridazinones from Ketones. *Synthesis*, 1993(03), 334–342. doi: 10.1055/s-1993-25861
- Costas M. Pyridazine hybrids with potential application in aging disorders. Universidad de Vigo, 2017. (n.d.).
- Cui, H., Zhang, C., Ji, Y., & Zhang, G. (2024). A sustainable metal-free and additive-free olefination route to N-heteroazaarenes from methyl-substituted heterocycles and amines. *RSC Advances*, 14(7), 4339–4344. doi: 10.1039/D4RA00189C
- D. Ardila. Diseño, síntesis y evaluación de la actividad anticancerígena de nuevos híbridos moleculares conjugados y fusionados de la quinolina y las unidades farmacofóricas estirilo-chalcona y piran-2-ona, Universidad Industrial de Santander, 2020. (n.d.).
- Das, B., Damodar, K., Chowdhury, N., & Kumar, R. A. (2007). Application of heterogeneous solid acid catalysts for Friedlander synthesis of quinolines. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 274(1–2), 148–152. doi: 10.1016/j.molcata.2007.04.034
- Dawood, N.T.A. & Abdel-Gawad, S & Soliman, F.M.A.. (2001). Synthesis of some pyridone derivatives. *Bollettino chimico farmaceutico*. 140. 149-54. . (n.d.).
- Denmark, S. E., & Venkatraman, S. (2006). On the mechanism of the Skraup-Doebner-Von Miller quinoline synthesis. *Journal of Organic Chemistry*, 71(4), 1668–1676. doi: 10.1021/jo052410h

- Deprez, E., Barbe, S., Kolaski, M., Hervé, H., Leh, H., Zouhiri, F., Auclair, C., Brochon, J.-C., Le Bret, M., & Mouscadet, J.-F. O. (2004). Mechanism of HIV-1 Integrase Inhibition by Styrylquinoline Derivatives in Vitro. In *MOLECULAR PHARMACOLOGY* (Vol. 65, Issue 1). Retrieved from <http://molpharm.aspetjournals.org>
- El Shehry, M. F., Ghorab, M. M., Abbas, S. Y., Fayed, E. A., Shedid, S. A., & Ammar, Y. A. (2018). Quinoline derivatives bearing pyrazole moiety: Synthesis and biological evaluation as possible antibacterial and antifungal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 1463–1473. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.10.046
- Fisyuk, A. S., Kostyuchenko, A. S., & Goncharov, D. S. (2020). Camps Reaction and Related Cyclizations. In *Russian Journal of Organic Chemistry* (Vol. 56, Issue 11, pp. 1863–1892). Pleiades journals. doi: 10.1134/S1070428020110019
- Gao, W., Li, Z., Xu, Q., & Li, Y. (2018). First synthesis of novel 2,4-bis((E)-styryl)quinoline-3-carboxylate derivatives and their antitumor activity. *RSC Advances*, 8(68), 38844–38849. doi: 10.1039/c8ra08023b
- Garrison, A. T., Abouelhassan, Y., Yang, H., Yousaf, H. H., Nguyen, T. J., & Huigens III, R. W. (2017). Microwave-enhanced Friedländer synthesis for the rapid assembly of halogenated quinolines with antibacterial and biofilm eradication activities against drug resistant and tolerant bacteria. *MedChemComm*, 8(4), 720–724. doi: 10.1039/C6MD00381H
- Goldberg, A. D., Nicklas, J., & Goldstein, S. (1991). Effectiveness of imazodan for treatment of chronic congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology*, 68(6), 631–636. doi: 10.1016/0002-9149(91)90356-P
- González-Sánchez, I., Solano, J. D., Loza-Mejía, M. A., Olvera-Vázquez, S., Rodríguez-Sotres, R., Morán, J., Lira-Rocha, A., & Cerbón, M. A. (2011). Antineoplastic activity of the thiazolo[5,4-b]quinoline derivative D3CLP in K-562 cells is mediated through effector

- caspases activation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(6), 2102–2108. doi: 10.1016/j.ejmech.2011.02.063
- Gopi, P., & Sarveswari, S. (2017). Effective water mediated green synthesis of polysubstituted quinolines without energy expenditure. *Monatshefte Fur Chemie*, 148(6), 1043–1049. doi: 10.1007/s00706-016-1826-3
- HORNING, R. H., & AMSTUTZ, E. D. (1955). THE PREPARATION OF SOME DIALKYL PYRIDAZINES. *The Journal of Organic Chemistry*, 20(6), 707–713. doi: 10.1021/jo01124a003
- Inskeep, P. B., Reed, A. E., & Ronfeld, R. A. (1991). Pharmacokinetics of Zopolrestat, a Carboxylic Acid Aldose Reductase Inhibitor, in Normal and Diabetic Rats. *Pharmaceutical Research*, 08(12), 1511–1515. doi: 10.1023/A:1015894300247
- Jain, S., Chandra, V., Kumar Jain, P., Pathak, K., Pathak, D., & Vaidya, A. (2019). Comprehensive review on current developments of quinoline-based anticancer agents. In *Arabian Journal of Chemistry* (Vol. 12, Issue 8, pp. 4920–4946). Elsevier B.V. doi: 10.1016/j.arabjc.2016.10.009
- Jamal, Z., & Teo, Y. (2015). ChemInform Abstract: Cobalt-Catalyzed Direct Alkenylation of 2-Methylquinolines with Aldehydes via C(sp³)—H Functionalization in Water. *ChemInform*, 46(10). doi: 10.1002/chin.201510198
- Jamal, Z., Teo, Y.-C., & Lim, G. S. (2016). Direct alkenylation of alkylazaarenes with aldehydes through C(sp³)—H functionalization under catalytic InCl₃ activation. *Tetrahedron*, 72(17), 2132–2138. doi: 10.1016/j.tet.2016.03.004
- Jiang, N., Zhai, X., Li, T., Liu, D., Zhang, T., Wang, B., & Gong, P. (2012). Design, synthesis and antiproliferative activity of novel 2-substituted-4-amino-6-halogenquinolines. *Molecules*, 17(5), 5870–5881. doi: 10.3390/molecules17055870

- Kamal, A., Rahim, A., Riyaz, S., Poornachandra, Y., Balakrishna, M., Kumar, C. G., Hussaini, S. M. A., Sridhar, B., & Machiraju, P. K. (2015). Regioselective synthesis, antimicrobial evaluation and theoretical studies of 2-styryl quinolines. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13(5), 1347–1357. doi: 10.1039/C4OB02277G
- Kauffman, R. F., Robertson, D. W., Franklin, R. B., Sandusky, G. E., Dies, F., McNay, J. L., & Hayes, J. S. (1990). Indolidan: A Potent, Long-Acting Cardiotonic and Inhibitor of Type IV Cyclic AMP Phosphodiesterase. *Cardiovascular Drug Reviews*, 8(4), 303–322. doi: 10.1111/j.1527-3466.1990.tb00398.x
- Kaur, K., Jain, M., Reddy, R. P., & Jain, R. (2010). Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. In *European Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 45, Issue 8, pp. 3245–3264). Elsevier Masson SAS. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.04.011
- Kaur, R., & Kumar, K. (2021). Synthetic and medicinal perspective of quinolines as antiviral agents. In *European Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 215). Elsevier Masson s.r.l. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113220
- Kölmel, D. K., & Kool, E. T. (2017). Oximes and Hydrazones in Bioconjugation: Mechanism and Catalysis. *Chemical Reviews*, 117(15), 10358–10376. doi: 10.1021/acs.chemrev.7b00090
- Kumar, A., Singh, A. K., Singh, H., Vijayan, V., Kumar, D., Naik, J., Thareja, S., Yadav, J. P., Pathak, P., Grishina, M., Verma, A., Khalilullah, H., Jaremko, M., Emwas, A. H., & Kumar, P. (2023). Nitrogen Containing Heterocycles as Anticancer Agents: A Medicinal Chemistry Perspective. In *Pharmaceuticals* (Vol. 16, Issue 2). MDPI. doi: 10.3390/ph16020299
- Kumar, D., Kumar, A., Qadri, M. M., Ansari, M. I., Gautam, A., & Chakraborti, A. K. (2015). In(OTf)₃-catalyzed synthesis of 2-styryl quinolines: Scope and limitations of metal Lewis

- acids for tandem Friedländer annulation-Knoevenagel condensation. *RSC Advances*, 5(4), 2920–2927. doi: 10.1039/c4ra10613j
- Kumar, S., Bawa, S., & Gupta, H. (2009a). Biological Activities of Quinoline Derivatives. In *Reviews in Medicinal Chemistry* (Vol. 9).
- Kumar, S., Bawa, S., & Gupta, H. (2009b). Biological Activities of Quinoline Derivatives. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 9(14), 1648–1654. doi: 10.2174/138955709791012247
- Kumar, S., Kaushik, D., Bawa, S., & Khan, S. A. (2012). Design, synthesis and screening of quinoline-incorporated thiadiazole as a potential anticonvulsant. *Chemical Biology and Drug Design*, 79(1), 104–111. doi: 10.1111/j.1747-0285.2011.01255.x
- Lal Khokra, S., Seth, S., & Saharan, B. (2014). DESIGNING, SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF NOVEL PYRIDAZINONE DERIVATIVES. *Pharmacophore*, 5(4), 517. Retrieved from <http://www.pharmacophorejournal.com/>
- Leonard, J. T., & Roy, K. (2008). Exploring molecular shape analysis of styrylquinoline derivatives as HIV-1 integrase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(1), 81–92. doi: 10.1016/j.ejmech.2007.02.021
- Levrard, B., Fieber, W., Lehn, J., & Herrmann, A. (2007). Controlled Release of Volatile Aldehydes and Ketones from Dynamic Mixtures Generated by Reversible Hydrazone Formation. *Helvetica Chimica Acta*, 90(12), 2281–2314. doi: 10.1002/hlca.200790237
- Li, J. J. (2014). Conrad–Limpach reaction. In *Name Reactions* (pp. 157–158). Cham: Springer International Publishing. doi: 10.1007/978-3-319-03979-4_66
- Li, Y., Wang, Y., & Zou, H. (2017). A general three-step one-pot synthesis of novel (E)-6-chloro-2-(aryl/hetarylvinyl)quinoline-3-carboxylic acids. *Molecular Diversity*, 21(2), 463–473. doi: 10.1007/s11030-017-9730-2

- Lipez, K. Síntesis y caracterización de una nueva serie de quinolinas híbridas fusionadas del tipo (E)-3-(piperidin-1-il)-9-estirilfuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona., Universidad Industrial de Santander, 2020. (n.d.).
- Liu, Xiaobo, Kou, J., Xiao, Z., Tian, F., Hu, J., Zheng, P., & Zhu, W. (2018). Design, synthesis and biological evaluation of 6,7-disubstituted-4-phenoxyquinoline derivatives bearing pyridazinone moiety as c-Met Inhibitors. *Molecules*, 23(7). doi: 10.3390/molecules23071543
- Liu, Xiaoping, Wang, D., Garo, J., Sotiropoulos, J.-M., & Taillefer, M. (2024). Transition metal free C(sp³)-C(sp³) coupling between alcohols and N-heteroarenes via a dehydrogenative SET/HAT process. *Organic Chemistry Frontiers*, 11(3), 775–780. doi: 10.1039/D3QO01875J
- Lv, Y., Meng, J., Li, C., Wang, X., Ye, Y., & Sun, K. (2021). Update on the Synthesis of N-Heterocycles via Cyclization of Hydrazones (2017–2021). *Advanced Synthesis & Catalysis*, 363(23), 5235–5265. doi: 10.1002/adsc.202101184
- Mane, P. A., Dey, S., & Vivekananda, K. V. (2017). Macrocyclic Pd(II) dithiolate complexes as catalysts in Heck reactions. *Tetrahedron Letters*, 58(1), 25–29. doi: 10.1016/j.tetlet.2016.11.085
- Marco-Contelles, J., Pérez-Mayoral, E., Abdelouahid Samadi, Carreiras, M. D. C., & Soriano, E. (2009). Recent advances in the friedländerreaction. *Chemical Reviews*, 109(6), 2652–2671. doi: 10.1021/cr800482c
- Martirosyan, A. R., Rahim-Bata, R., Freeman, A. B., Clarke, C. D., Howard, R. L., & Strobl, J. S. (2004). Differentiation-inducing quinolines as experimental breast cancer agents in the MCF-7 human breast cancer cell model. *Biochemical Pharmacology*, 68(9), 1729–1738. doi: 10.1016/j.bcp.2004.05.003

- Mecadon, H., & Myrboh, B. (2011). Potassium Hydroxide Impregnated Alumina (KOH-Alumina) as a Recyclable Catalyst for the Solvent-Free Multicomponent Synthesis of Highly Functionalized Substituted Pyridazines and/or Substituted Pyridazin-3(2 H)-ones under Microwave Irradiation. *ISRN Organic Chemistry*, 2011, 1–7. doi: 10.5402/2011/406427
- Meléndez, A., Plata, E., Rodríguez, D., Ardila, D., Guerrero, S. A., Acosta, L. M., Cobo, J., Noguerras, M., & Palma, A. (2020). Straightforward Synthesis of Novel 4-Styrylquinolines/4-Styrylquinolin-2-ones and 9-Styryldihydroacridin-1(2 H)-ones from Substituted 2'-Aminochalcones. *Synthesis (Germany)*, 52(12), 1804–1822. doi: 10.1055/s-0039-1707985
- Mishra, M., Mishra, V. K., Kashaw, V., Iyer, A. K., & Kashaw, S. K. (2017). Comprehensive review on various strategies for antimalarial drug discovery. In *European Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 125, pp. 1300–1320). Elsevier Masson SAS. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.11.025
- Mizuno, M., Yamashita, M., Sawai, Y., Nakamoto, K., & Goto, M. (2006). Syntheses of metabolites of ethyl 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)quinoline-3-carboxylate (TAK-603). *Tetrahedron*, 62(37), 8707–8714. doi: 10.1016/j.tet.2006.06.110
- Mohd Imran, & Mohammad Asif. (2020). Biologically Active Pyridazines and Pyridazinone Derivatives: A Scaffold for the Highly Functionalized Compounds. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 46(5), 726–744. doi: 10.1134/S1068162020050155
- Mouscadet, J. F., & Desmaële, D. (2010). Chemistry and structure-activity relationship of the styrylquinoline-type HIV integrase inhibitors. In *Molecules* (Vol. 15, Issue 5, pp. 3048–3078). Molecular Diversity Preservation International. doi: 10.3390/molecules15053048

- Mousnier, A., Leh, H., Mouscadet, J. F., & Dargemont, C. (2004). Nuclear import of HIV-1 integrase is inhibited in vitro by styrylquinoline derivatives. *Molecular Pharmacology*, 66(4), 783–788. doi: 10.1124/mol.104.001735
- Muscia, G. C., Bollini, M., Carnevale, J. P., Bruno, A. M., & Asís, S. E. (2006). Microwave-assisted Friedländer synthesis of quinolines derivatives as potential antiparasitic agents. *Tetrahedron Letters*, 47(50), 8811–8815. doi: 10.1016/j.tetlet.2006.10.073
- Musiol, R. (2020). Styrylquinoline – A Versatile Scaffold in Medicinal Chemistry. *Medicinal Chemistry*, 16(2), 141–154. doi: 10.2174/1573406415666190603103012
- Nirwan, N., Pareek, C., & Chohadia, A. (2015). Role of Nitrogen-Containing Natural Heterocyclic Compounds in Medical Science: A Mini Review. *IJSRST*, 2. Retrieved from www.ijsrst.com
- Orozco, D., Kouznetsov, V. V., Bermúdez, A., Vargas Méndez, L. Y., Mendoza Salgado, A. R., & Meléndez Gómez, C. M. (2020). Recent synthetic efforts in the preparation of 2-(3,4)-alkenyl (aryl) quinoline molecules towards anti-kinetoplastid agents. *RSC Advances*, 10(9), 4876–4898. doi: 10.1039/C9RA09905K
- Pinz, M. P., Reis, A. S., de Oliveira, R. L., Voss, G. T., Vogt, A. G., Sacramento, M. do, Roehrs, J. A., Alves, D., Luchese, C., & Wilhelm, E. A. (2017). 7-Chloro-4-phenylsulfonyl quinoline, a new antinociceptive and anti-inflammatory molecule: Structural improvement of a quinoline derivate with pharmacological activity. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 90, 72–77. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.08.014
- Radhakrishnan, N., & Gopal, S. (2021). Synthesis Bioactivities and Non-linear Optical Behavior of Angularly and Linearly Fused Pyridazino Quinoline Derivatives. *Asian Journal of Biological and Life Sciences*, 10(1), 172–182. doi: 10.5530/ajbls.2021.10.25

- Ramadan, S. K., Abd-Rabboh, H. S. M., Gad, N. M., Abou-Elmagd, W. S. I., & Haneen, D. S. A. (2023). Synthesis and Characterization of Some Chitosan-Quinoline Nanocomposites as Potential Insecticidal Agents. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 43(8), 7013–7026. doi: 10.1080/10406638.2022.2128831
- Ramalingam, B. M., Ramakrishna, I., & Baidya, M. (2019). Nickel-Catalyzed Direct Alkenylation of Methyl Heteroarenes with Primary Alcohols. *Journal of Organic Chemistry*, 84(15), 9819–9825. doi: 10.1021/acs.joc.9b01517
- Sambavekar, P. P., Aitawade, M., Patil, R., Kolekar, G. B., Deshmukh, B., & Anbhule, P. V. (2013). In-silico, in-vitro antibacterial activity and toxicity profile of new quinoline derivatives. In *Indian Journal of Chemistry* (Vol. 52).
- Satish, G., Ashok, P., Kota, L., & Ilangovan, A. (2019). Nickel-Catalyzed Annulation of 2'-Aminochalcones: A Simplistic Access to 4-Styryl and 2,4-Distyrylquinolines. *ChemistrySelect*, 4(4), 1346–1349. doi: 10.1002/slct.201803199
- Selvi, G., Priyadarshini, G. S., & Namitha, R. (n.d.). Chemical Science Review and Letters Synthesis Characterization and Pharmacological Studies on Novel Pyridazino Quinolines *Correspondence. *Chem Sci Rev Lett*, 2014(10).
- Siddiqui, A. A., Mishra, R., & Shaharyar, M. (2010). Synthesis, characterization and antihypertensive activity of pyridazinone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(6), 2283–2290. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.02.003
- Solomon, V. R., & Lee, H. (2011). Quinoline as a Privileged Scaffold in Cancer Drug Discovery. In *Current Medicinal Chemistry* (Vol. 18).
- Su, F., Lai, M., Zhao, M., Song, M., Hu, X., & Zhang, J. (2022). t-BuOK-Mediated Transition-Metal-Free Direct Olefination and Alkylation of Methyl N-Heteroarenes with Primary

- Alcohols under Control of Temperature. *ChemistrySelect*, 7(6). doi: 10.1002/slct.202104454
- Sun, N., Chen, M., Jin, L., Zhao, W., Hu, B., Shen, Z., & Hu, X. (2017). An efficient Pd–NHC catalyst system in situ generated from Na_2PdCl_4 and PEG-functionalized imidazolium salts for Mizoroki–Heck reactions in water. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 13, 1735–1744. doi: 10.3762/bjoc.13.168
- Szczepaniak, J., Cieřlik, W., Romanowicz, A., Musioł, R., & Krasowska, A. (2017). Blocking and dislocation of *Candida albicans* Cdr1p transporter by styrylquinolines. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 50(2), 171–176. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.01.044
- Upadhyay, K. D., Dodia, N. M., Khunt, R. C., Chaniara, R. S., & Shah, A. K. (2018). Synthesis and Biological Screening of Pyrano[3,2- c] quinoline Analogues as Anti-inflammatory and Anticancer Agents. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 9(3), 283–288. doi: 10.1021/acsmchemlett.7b00545
- Varala, R., Enugala, R., & Adapa, S. R. (2006). Efficient and rapid Friedlander synthesis of functionalized quinolines catalyzed by neodymium(III) nitrate hexahydrate. *Synthesis*, 22, 3825–3830. doi: 10.1055/s-2006-950296
- Vera D. Desarrollo e implementación de una ruta de síntesis basada en la reacción de Friedländer para acceder a nuevas series de quinolinas híbridas de los tipos 2,4-bis-(2-feniletetil)quinolin-3-il)fenilmetanona y 10-(2-feniletetil)-1-fenilpiridazino[4,5-b]quin., Universidad Industrial de Santander, 2020. (n.d.).
- Vera D. Síntesis de 4-estiril-2-metilquinolinas y exploración de sus transformaciones estructurales probables en reacciones de condensación tipo Knoevenagel y oxidación-condensación-cicloaddición tipo Michael. Universidad Industrial de Santander, 2022. (n.d.).

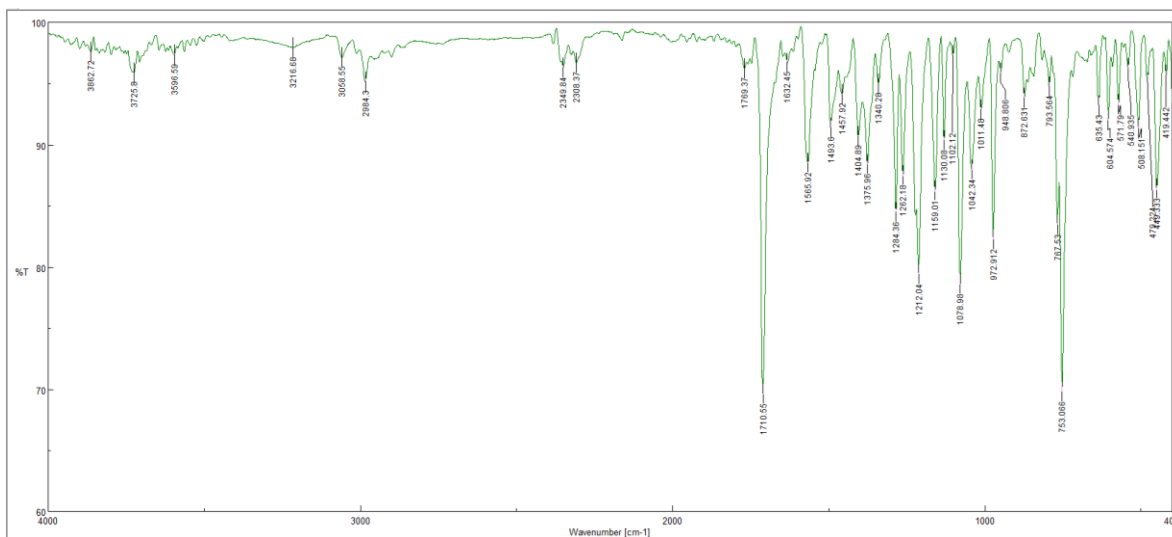
- Vera, Diana R., Ardila, D. M., Palma, A., Cobo, J., & Glidewell, C. (2023). Conversion of 2-methyl-4-styrylquinolines into 2,4-distyrylquinolines: synthesis, and spectroscopic and structural characterization of five examples. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, 79(Pt 3), 94–103. doi: 10.1107/S2053229623001432
- Vera, Diana Rocío, Mantilla, J. P., Palma, A., Cobo, J., & Glidewell, C. (2022). Synthesis and spectroscopic and structural characterization of three new 2-methyl-4-styrylquinolines formed using Friedländer reactions between (2-aminophenyl)chalcones and acetone. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, 78(10), 524–530. doi: 10.1107/S2053229622008634
- Wang, L., Hou, X., Fu, H., Pan, X., Xu, W., Tang, W., & Fang, H. (2015). Design, synthesis and preliminary bioactivity evaluations of substituted quinoline hydroxamic acid derivatives as novel histone deacetylase (HDAC) inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(15), 4364–4374. doi: 10.1016/j.bmc.2015.06.024
- Weyesa, A., & Mulugeta, E. (2020). Recent advances in the synthesis of biologically and pharmaceutically active quinoline and its analogues: a review. In *RSC Advances* (Vol. 10, Issue 35, pp. 20784–20793). Royal Society of Chemistry. doi: 10.1039/d0ra03763j
- Wu, J., Zhang, L., & Diao, T. N. (2005). An expeditious approach to quinolines via Friedländer synthesis catalyzed by FeCl₃ or Mg(ClO₄)₂. *Synlett*, 17, 2653–2657. doi: 10.1055/s-2005-917111
- Yamashkin, S. A., & Oreshkina, E. A. (2006). Traditional and modern approaches to the synthesis of quinoline systems by the Skraup and Doebner-Miller methods. (Review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 42(6), 701–718. doi: 10.1007/s10593-006-0150-y
- Yang, J., Tan, J. N., & Gu, Y. (2012). Lactic acid as an invaluable bio-based solvent for organic reactions. *Green Chemistry*, 14(12), 3304–3317. doi: 10.1039/c2gc36083g

- Yaragorla, S., & Pareek, A. (2018). Regioselective intramolecular annulations of ambident β -enamino esters: A diversity-oriented synthesis of nitrogen-containing privileged molecules. *Tetrahedron Letters*, 59(10), 909–913. doi: 10.1016/j.tetlet.2018.01.064
- Zhang, W., Sun, J., Zhang, P., Yue, R., Zhang, Y., Niu, F., Zhu, H., Ma, C., & Deng, S. (2024). Design, Synthesis and Antitumor Activity of Quercetin Derivatives Containing a Quinoline Moiety. *Molecules*, 29(1). doi: 10.3390/molecules29010240
- Zhao, P., Wu, X., Zhou, Y., Geng, X., Wang, C., Wu, Y. D., & Wu, A. X. (2019). Direct Synthesis of 2,3-Diaroyl Quinolines and Pyridazino[4,5- b]quinolines via an I₂-Promoted One-Pot Multicomponent Reaction. *Organic Letters*, 21(8), 2708–2711. doi: 10.1021/acs.orglett.9b00685
- Zhou, S., Liao, H., He, C., Dou, Y., Jiang, M., Ren, L., Zhao, Y., & Gong, P. (2014). Design, synthesis and structure-activity relationships of novel 4-phenoxyquinoline derivatives containing pyridazinone moiety as potential antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 83, 581–593. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.06.068

Anexos

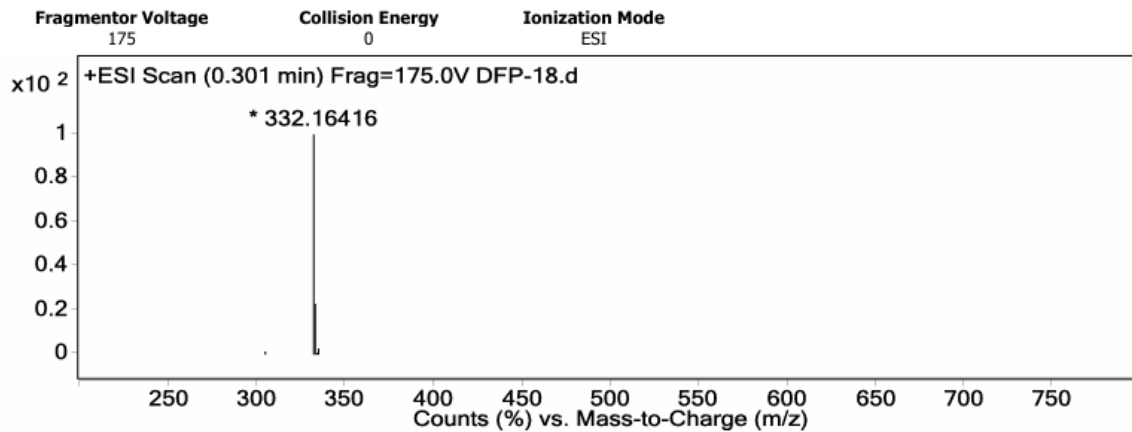
Anexo A

Espectro IR de 2b.



Anexo B

Espectro HPLC-ESI⁺-MS de 2b.

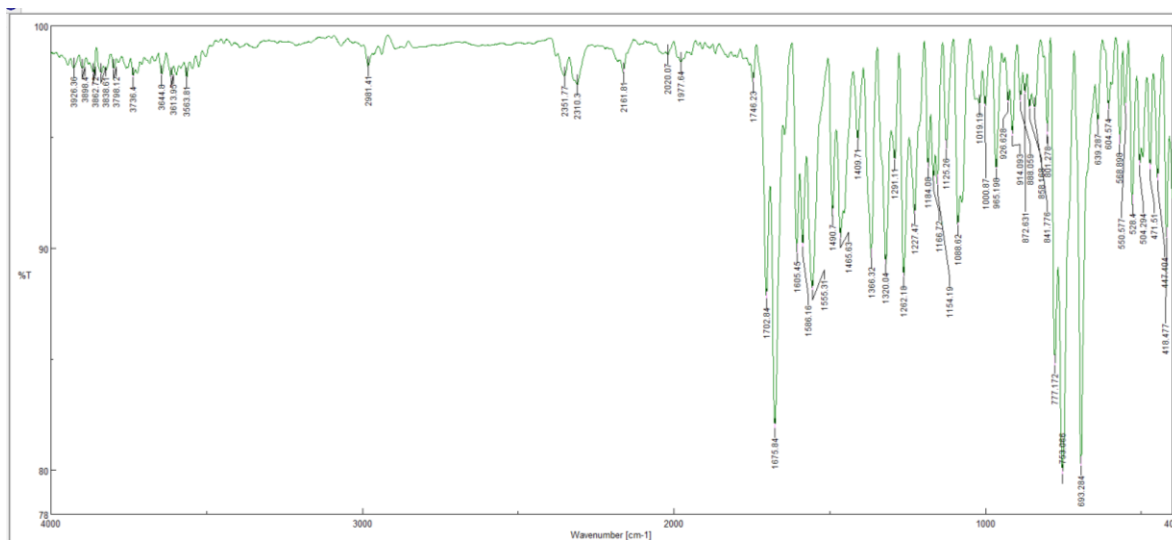


Peak List

m/z	z	Abund	Abund %
332.16416	1	1877327.9	100
332.20685		191900.6	10.22
332.25121		104618.2	5.57
333.16755	1	433956.2	23.12

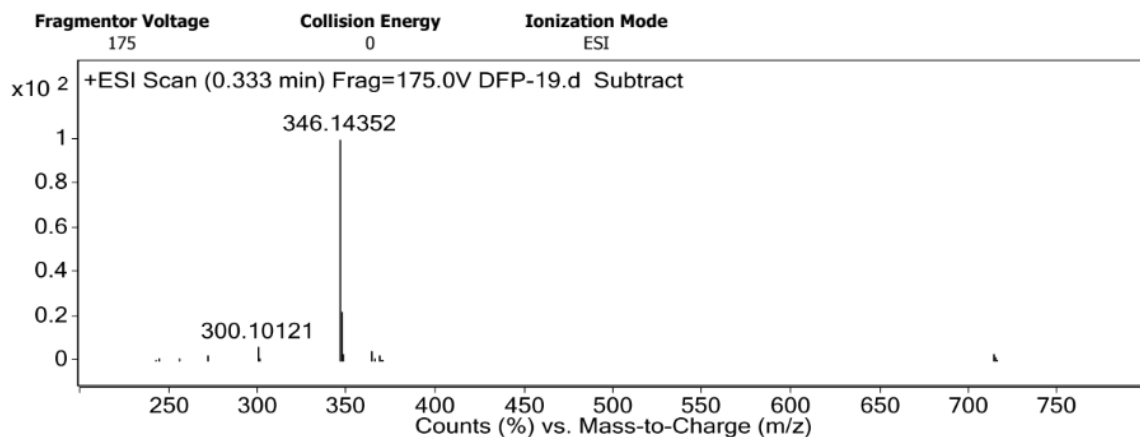
Anexo C

Espectro IR de **3b**.



Anexo D

Espectro HPLC-ESI⁺-MS de **3b**.

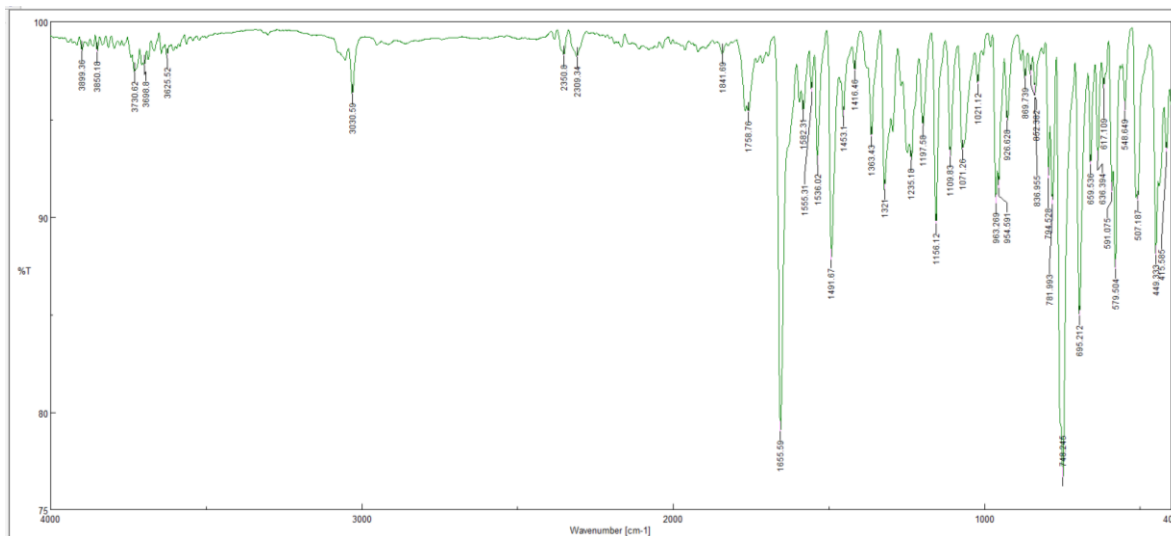


Peak List

m/z	z	Abund	Abund %
300.10121		19609.1	6.46
346.14352	1	303662.1	100
347.14667	1	68866.2	22.68

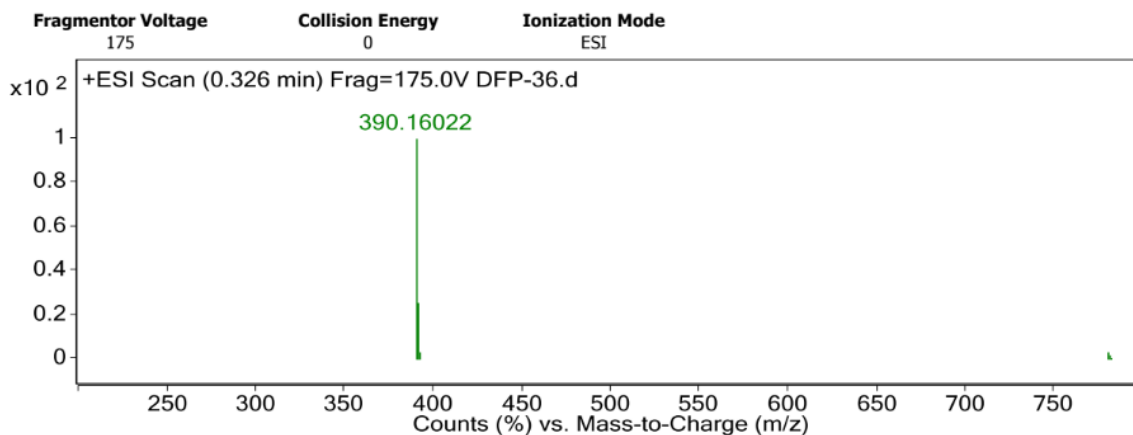
Anexo E

Espectro IR de **4b**.



Anexo F

Espectro HPLC-ESI⁺-MS de **4b**.



Peak List

m/z	z	Abund	Abund %
390.16022	1	833742.3	100
390.25176		50861.1	6.1
391.16292	1	215169.7	25.81