

Diseño, síntesis y evaluación de la actividad anticancerígena de nuevos híbridos moleculares conjugados y fusionados de la quinolina y las unidades farmacofóricas estilil-chalcona y piran-2-ona.

Diana Marcela Ardila Rodríguez

Química

Trabajo de Grado para Optar el título de Magíster en Química

Director

Alirio Palma Rodríguez

Química, *Ph. D*

Codirector

Lina María Acosta Quintero

Química, M.Sc., Doctora en Química

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias Básicas

Escuela de Química

Maestría en Química

Bucaramanga

2020

Dedicatoria

A Dios, primeramente, por permitirme llegar a este y por darme la fortaleza para concluir con éxito.

A mis padres Carmen Rodríguez y Pedro Ardila, por su acompañamiento en todas las etapas de mi vida.

A mi compañero de vida Christian Balaguera y a mi hija hermosa Anahí, ella mi motivación, soporte e inspiración.

A todos ellos los amo intensamente.

Agradecimientos

La autora expresa sus agradecimientos a:

El profesor Alirio Palma Rodríguez, director del presente proyecto de investigación, por permitirme hacer parte de su grupo de investigación, por su paciencia y dedicación, por sus enseñanzas y, por todos los conocimientos transmitidos sobre la química orgánica, sin su apoyo incondicional no hubiera sido posible la realización exitosa de este proyecto.

A Lina María Acosta Quintero, co-directora del presente proyecto de investigación, por todos sus aportes como profesional, por su apoyo y paciencia, por ser una gran compañera del laboratorio de quien he aprendido mucho.

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

A la profesora Elena Stashenko del Laboratorio de Cromatografía de la UIS por la toma de los espectros de CG-MS.

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

A mis compañeros del LSO Diego, Manuel, Esteban, Nicolas, Kelly y Diana V, Yeyito y Angie, pues su compañía se ha convertido en una gran amistad.

Tabla de contenido

Introducción.....	18
1. Objetivos	20
1.1. Objetivo general.....	20
1.2. Objetivos específicos	20
2. Estado del arte	21
2.1. Hibridación molecular	21
2.2. Aspectos biológicos de las quinolinas y los híbridos quinolina-chalcona.	26
2.3. Métodos de síntesis de quinolinas	33
2.4. Aspectos biológicos y sintéticos del pirano y de sistemas fusionados quinolina-pirano.	41
3. Planteamiento del problema.....	48
4. Hipótesis de trabajo.....	49
5. Parte experimental.....	50
6.1. Síntesis de las (E)-1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)etan-1-onas 4 , los (E)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo 5 y las (E)-9-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2H)-onas 6 ; Procedimientos generales.....	52
6.2. Síntesis de las (E)-1-(2-metil-4-((E)-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(heteroaril)prop-2-en-1-onas 7 y 2-((E)-benciliden)-9-((E)-estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-onas 8 ; Procedimiento general	62
6.3. Síntesis de los ácidos (E)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxílicos 9 ; Procedimiento general.	92
6.4. Síntesis de la 5-metil-2-fenil-4H-pirano[3,4-c]quinolin-4-ona 11a ; Procedimiento general.	94
7. Discusión de resultados.....	96
7.1. Síntesis de las (E)-1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)etan-1-onas 4 , los (E)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo 5 y las (E)-9-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2H)-onas 6	97
7.2. Síntesis de las (E)-1-(2-metil-4-((E)-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(heteroaril)prop-2-en-1-onas 7 y 2-((E)-benciliden)-9-((E)-estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-onas 8	112
7.3. Síntesis de las 5-metil-2-fenil-4H-pirano[3,4-c]quinolin-4-onas 11	130
8. Actividad anticancerígena de los nuevos híbridos moleculares estirilquinolina-chalcona 7 y estirilacridina-chalcona 8	142

8.1. Generalidades.....	142
8.2. Protocolo y parámetros empleados para la evaluación de la actividad anticancerígena.	146
8.3. Resultados del ensayo a una dosis (10 μ M) de los compuestos seleccionados. ..	149
8.4. Resultados del ensayo a cinco dosis (100, 10, 1, 0.1 y 0.01 μ M) de los doce compuestos seleccionados.	168
9. Conclusiones	200
Referencias bibliográficas	202

Lista de tablas

Tabla 1. Con el propósito de optimizar las condiciones del proceso de ciclación de los ácidos (E)-2-metil-4-estiril-sustituido-quinolin-3-carboxílicos 9 , se recomienda emplear disolventes polares como, por ejemplo, el metanol, etanol, isopropanol o mezclas de éstos con agua.	152
Tabla 2. Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI %) de los compuestos 7bb-bh ^a evaluados in vitro a 10 µM sobre un panel de 60 líneas celulares de cáncer humano.	156
Tabla 3. Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI %) de los compuestos 7ca-cd ^a y 7da-dd ^a evaluados in vitro a 10 µM sobre un panel de 60 líneas celulares de cáncer humano.	160
Tabla 4. Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI %) de los compuestos 8a,e,g,h ^a evaluados in vitro a 10 µM sobre un panel de 60 líneas celulares de cáncer humano.	164
Tabla 5. Concentración de la inhibición del crecimiento (GI ₅₀ , µM) y concentración de la inhibición total del crecimiento (TGI, µM) de los compuestos 7ab,af-ah evaluados a cinco concentraciones diferentes sobre todas las líneas celulares cancerígenas.	180
Tabla 6. Concentración de la inhibición del crecimiento (GI ₅₀ , µM) y concentración de la inhibición total del crecimiento (TGI, µM) de los compuestos 7be-bg y 7ca evaluados a cinco concentraciones diferentes sobre todas las líneas celulares cancerígenas.	184
Tabla 7. Concentración de la inhibición del crecimiento (GI ₅₀ , µM) y concentración de la inhibición total del crecimiento (TGI, µM) de los compuestos 7cc y 7da-dc evaluados a cinco concentraciones diferentes sobre todas las líneas celulares cancerígenas.	188
Tabla 8. Concentración letal (LC ₅₀) de los compuestos 7ab, 7af-ah, 7be-bg, 7ca, 7cc y 7da-dc evaluados in vitro a cinco dosis diferentes sobre el panel completo de 60 líneas celulares de cáncer humano del NCI.	192
Tabla 9. Valores promedio de las concentraciones de inhibición del crecimiento GI ₅₀ (µM), selectividad para los sub-paneles I-IX y valores medios (MG-MID) para el panel completo de los compuestos evaluados 7ab, 7af-ah, 7be-bg, 7ca, 7cc y 7da-dc	196

Tabla 10. Valores promedio de las concentraciones de inhibición total de crecimiento (TGI, μM) para los subpaneles I–IX y los valores medios (MG–MID) para el panel completo de los compuestos evaluados 7ab , 7af-ah , 7be-bg , 7ca , 7cc y 7da-dc	197
Tabla 11. Valores promedio de la concentración letal (LC_{50} , μM) para los subpaneles I–IX y los valores medios (MG–MID) para el panel completo de los compuestos evaluados 7ab , 7af-ah , 7be-bg , 7ca , 7cc y 7da-dc	198

Lista de figuras

Figura 1. Hibridación molecular como estrategia para obtener moléculas capaces de modular dianas diferentes de forma simultánea. (Tomado de: dos Santos, J. L.; Dutra, L. A.; de Melo, T. R. and Chin, C. M. In Understanding Tuberculosis-New Approaches to Fighting Against Drug Resistance. InTech., 2012). ¹⁵	22
Figura 2. Concepto de evolución química por combinación de diferentes subunidades estructurales de moléculas parentales. (Tomado de Viegas–Junior, C.; Danuello, A.; Silva, V.; Barreiro, E. and Manssour, C. Curr. Med. Chem., 2007, 14, 1829–1852). ¹ 23	
Figura 3. Serie de híbridos moleculares derivados de la combinación del ácido acetilsalicílico (AAS) (2) y la cresotamida (3).	24
Figura 4. Tipos de híbridos moleculares según el modo de asociación (Tomado de Pawelczyk, A.; Sowa–Kasprzak, K.; Olender, D. and Zapruto, L. Int. J. Mol. Sci., 2018, 19, 1104–1122). ³	25
Figura 5. Ejemplos de diferentes tipos de híbridos.	26
Figura 6. Ejemplos de fármacos que incorporan en sus estructuras al núcleo de la quinolina.	27
Figura 7. 3-Estirilquinolinas con actividad anticancerígena.	29
Figura 8. Híbridos moleculares quinolina–estirilo–pirano con actividad antitumoral.	30
Figura 9. 2–Estirilquinolina con actividad antiproliferativa.	31
Figura 10. 4–Estirilquinolina con actividad antiproliferativa.	31
Figura 11. Híbridos quinolina–chalcona con actividad anticancerígena y antiinflamatoria.	32
Figura 12. Híbridos quinolina–chalcona con actividad antibacteriana, antifúngica y antituberculosa.	33
Figura 13. Ejemplos de 4 <i>H</i> –cromen–4–onas utilizadas como agentes terapéuticos.	42
Figura 14. Alcaloides bioactivos que presentan en su estructura el núcleo del 2 <i>H</i> –pirano fusionado a la cara c de la quinolin–2–ona.	43
Figura 15. 4 <i>H</i> –Pirano[3,2– <i>h</i>]quinolinas con actividad anticancerígena.	44
Figura 16. Estructuras generales de las estirilquinolinas 4a–d y 5a–e , y estirilacridinonas 6a–j	52
Figura 17. Estructura general de los nuevos híbridos moleculares 7 y 8	62

Figura 18. Estructura general de los ácidos quinolin-3-carboxílicos del tipo 9	92
Figura 19. Estructura general de los híbridos moleculares dihidropiranona-quinolina 10a y piranona-quinolina 11a	94
Figura 20. Estructuras generales de los compuestos sintetizados en el presente Trabajo de Investigación.....	97
Figura 21. Espectro de RMN ^1H y expansión de la región aromática de la (E)-9-(3- metoxiestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 6c (CDCl_3 , 400 MHz).	106
Figura 22. Expansión de la zona aromática del espectro de COSY de la (E)-9-(3- metoxiestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 6c	108
Figura 23. Expansión de la zona alifática del espectro de COSY de la (E)-9-(3- metoxiestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 6c	109
Figura 24. Expansión de la zona aromática del espectro HMBC de la (E)-9-(3- metoxiestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 6c	110
Figura 25. Expansión de la zona aromática del espectro de HSQC de la (E)-9-(3- metoxiestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 6c	111
Figura 26. Expansión de la zona alifática del espectro de HSQC de la (E)-9-(3- metoxiestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 6c	112
Figura 27. Estructura general de los híbridos moleculares 7 y 8	114
Figura 28. Espectro de RMN ^1H y expansión de la región aromática de la (E)-3-(4- fluorofenil)-1-(4-((E)-4-metoxiestiril)-2-metilquinolin-3-il)prop-2-en-1-ona 7cb (CDCl_3 , 400 MHz).....	121
Figura 29. Expansión de la zona aromática del espectro de HMBC de la (E)-3-(4- fluorofenil)-1-(4-((E)-4-metoxiestiril)-2-metilquinolin-3-il)prop-2-en-1-ona 7cb	123
Figura 30. Espectro de RMN ^1H y expansión de la región aromática de la 2-((E)-benciliden)- 9-((E)-3-metilestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 8b (CDCl_3 , 400 MHz).	125
Figura 31. Expansión de la zona aromática del espectro de COSY de la 2-((E)-benciliden)- 9-((E)-3-metilestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 8b	127
Figura 32. Expansión de la zona alifática del espectro de COSY de la 2-((E)-benciliden)-9- ((E)-3-metilestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 8b	128

- Figura 33. Expansión de la zona aromática del espectro de HSQC de la 2-((E)-benciliden)-9-((E)-3-metilestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona **8b** (CDCl₃, 400 MHz). 129
- Figura 34. Espectro de NOESY de la 2-((E)-benciliden)-9-((E)-4-bromoestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona **8f** (CDCl₃, 400 MHz). 130
- Figura 35. Espectro de RMN ¹H y expansión de la región aromática de la mezcla del ácido **9a** y del producto **10a**. 133
- Figura 36. Espectro de RMN ¹H y expansión de la región aromática de la 5-metil-2-fenil-1,2-dihidro-4H-pirano[3,4-c]quinolin-4-ona pura **10a**. 137
- Figura 37. Expansión de la zona alifática del espectro de HMBC de la 5-metil-2-fenil-1,2-dihidro-4H-pirano[3,4-c]quinolin-4-ona **10a**. 138
- Figura 38. Expansión de la zona aromática del espectro de HMBC de la 5-metil-2-fenil-1,2-dihidro-4H-pirano[3,4-c]quinolin-4-ona **10a**. 139
- Figura 39. Espectro de RMN ¹H y expansión de la región aromática de la 5-metil-2-fenil-4H-pirano[3,4-c]quinolin-4-ona **11a**. 140
- Figura 40. Expansión de la zona aromática del espectro de HMBC de la 5-metil-2-fenil-4H-pirano[3,4-c]quinolin-4-ona **11a**. 141
- Figura 41. Diagrama de flujo del programa de los ensayos de actividad anticancerígena realizados por el NCI. (Tomado de https://ntp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/docs/ScreeningSubFlowChart.pdf).⁷⁶ 145
- Figura 42. Gráfica de los valores promedio de la concentración de inhibición del crecimiento (GI₅₀, μM) para los subpaneles I-IX y los valores medios (MG-MID) para los híbridos **7ah**, **7bg** y **7da-dc**. ^a I, Leucemia; II, Cáncer de pulmón de células no pequeñas; III, Cáncer de colon; IV, Cáncer del SNC; V, Melanoma; VI, Cáncer de ovario; VII, Cáncer de riñón; VIII, Cáncer de próstata; IX, Cáncer de mama. 171
- Figura 43. Gráfica de los valores promedio de la concentración de inhibición total (TGI, μM) para los subpaneles I-IX y los valores medios (MG-MID) para los híbridos **7ah**, **7bg** y **7da-dc**. ^a I, Leucemia; II, Cáncer de pulmón de células no pequeñas; III, Cáncer de colon; IV, Cáncer del SNC; V, Melanoma; VI, Cáncer de ovario; VII, Cáncer de riñón; VIII, Cáncer de próstata; IX, Cáncer de mama. 172
- Figura 44. Gráfica de los valores promedio de la concentración letal (LC₅₀, μM) para los subpaneles I-IX y los valores medios (MG-MID) para los híbridos **7ah**, **7bg** y **7da-dc**.

	^a I, Leucemia; II, Cáncer de pulmón de células no pequeñas; III, Cáncer de colon, IV, Cáncer del SNC; V, Melanoma; VI, Cáncer de ovario; VII, Cáncer de riñón; VIII, Cáncer de próstata, IX, Cáncer de mama.	174
Figura	45. (E)-1-(2-metil-4-((E)-(2-fenil(aril)-etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(heteroaril)prop-2-en-1-onas evaluadas en el ensayo multidosis y valores medios (MG-MID) determinados para los parámetros GI ₅₀ , TGI y LC ₅₀	179

Lista de apéndices

Apéndice A. Espectro de IR de 6f	211
Apéndice B. Espectro de RMN ^{13}C de 6c	212
Apéndice C. Espectro de RMN DEPT-135 de 6c	212
Apéndice D. Espectro de IR de 8f	213
Apéndice E. Espectro de IR de 7cb	213
Apéndice F. Espectro de RMN ^{13}C de 7cb	214
Apéndice G. Espectro de RMN ^{13}C de 8b	215
Apéndice H. Espectro de RMN ^{13}C de 10a	216
Apéndice I. Espectro de RMN ^{13}C de 11a	216

Abreviaturas y acrónimos

AAS	Ácido acetilsalicílico
AcOH	Ácido acético
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AG	Algoritmos genéticos
AlCl ₃	Cloruro de aluminio
ATR	Reflectancia Total Atenuada
CCF	Cromatografía de capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
COSY	Correlation Spectroscopy
CROM-MASS	Centro de Cromatografía y Espectrometría de Masas
CuSO ₄	Sulfato de cobre
DDQ	Diclorodicianobenzoquinona
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DSCG	Cromoglicato disódico
ESI	Electrospray ionization
EtOH	Etanol
FeCl ₃	Cloruro de hierro III
g/mol	Gramos por mol
GI ₅₀	Concentración para la inhibición del 50% del crecimiento (growth inhibition 50)

H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
HCl	Ácido clorhídrico
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
HWE	Horner–Wadsworth–Emmons
Hz	Hertzios
IC ₅₀	Concentración de inhibición del crecimiento en un 50%
IR	Espectroscopía del Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de Acoplamiento
LC ₅₀	Concentración letal 50 (lethal concentration 50)
LSO	Laboratorio de Síntesis Orgánica UIS
M ⁺	Ion molecular
m/z	Relación masa sobre carga
MeOH	Metanol
Mg(ClO ₄) ₂	Perclorato de magnesio
MHz	Megahertzios
mL	Mililitro
mmol	Milimol
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
NBS	Bromosuccinimida
NCI	National Cancer Institute

NH ₂ SO ₃ H	Ácido sulfámico
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
°C	Grados Celsius
p.f.	Punto de fusión
PC	Porcentaje de crecimiento
PEG	Polietilenglicol
<i>p</i> -TSA	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
R _f	Factor de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protones
SNC	Sistema Nervioso Central
SO ₃ H	Ácido sulfónico
TFA	Ácido trifluoroacético
TGI	Inhibición total del crecimiento (total growth inhibition)
THF	Tetrahidrofurano
T _i	Tiempo i
TMSCl	Clorotrimetilsilano
T _z	Tiempo cero
UHPLC	Ultra High Performance Liquid Chromatography
UV-Vis	Espectroscopía del Ultravioleta Visible
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

Resumen

Título: 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.

Autor: Diana Marcela Ardila Rodríguez.

Palabras clave: Hibridación, híbridos moleculares, quinolinas, chalconas.

Descripción: El diseño y desarrollo de nuevos candidatos a medicamentos es uno de los objetivos principales de estudio de la química medicinal. Una de las estrategias de diseño racional empleada con frecuencia por los químicos orgánicos para la síntesis de esta clase de compuestos es la hibridación molecular, que se basa en la conjunción de dos o más fragmentos farmacofóricos de diferentes sustancias bioactivas en una única entidad estructural más compleja, de lo cual resulta un nuevo sistema híbrido molecular que puede presentar propiedades biológicas similares o mejoradas a las de sus fragmentos progenitores. Uno de los núcleos empleados con frecuencia como plantilla molecular para la síntesis de nuevos híbridos moleculares con potencial biológico es el de la quinolina. El núcleo de la quinolina es una estructura heterocíclica importante que se encuentra en diversos productos tanto naturales como sintéticos, considerado como uno de los andamios moleculares empleados con mayor frecuencia en el descubrimiento de nuevos fármacos. Se ha demostrado que la conjugación del núcleo de la quinolina con otros fragmentos farmacofóricos como el estirilo y chalcona, o una fusión con el pirano, ejercen un efecto sinérgico positivo sobre la actividad biológica, lo cual motiva al diseño de metodologías sintéticas que permitan el acceso a compuestos con estos motivos estructurales. En el LSO se diseñó e implementó con éxito una ruta de síntesis propia para preparar nuevos híbridos moleculares de los tipos chalcona-estirilquinolina, chalcona-estirildihidroacridinona y pirano-quinolina.

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, HSQC Y NOESY.

*Trabajo de Investigación

**Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Alirio Palma Rodríguez. Químico. Ph, D. Codirector: Lina María Acosta Quintero. Química. Doctora en Química.

Abstract

Title: DESIGN, SYNTHESIS AND ANTI-CANCER ACTIVITY EVALUATION OF NOVEL CONJUGATED AND FUSED MOLECULAR HYBRIDS OF QUINOLINE AND PHARMACOPHORIC FRAGMENTS STYRYL-CHALCONE AND PYRAN-2-ONE

Author: Diana Marcela Ardila Rodríguez.

Key Words: Hybridization, molecular hybrids, quinolines, chalcones.

Description: The design and development of new drug candidates is one of the main study objectives of medicinal chemistry. One of the rational design strategies frequently employed by organic chemists for the synthesis of these class of compounds is molecular hybridization, which is based on the conjunction of two or more pharmacophoric fragments of different bioactive substances into a single, more complex structural entity, resulting in a new molecular hybrid system that can exhibit biological properties similar to or enhanced by their parent fragments. One of the nuclei often used as a molecular template for the synthesis of new molecular hybrids with biological potential is quinoline. The quinoline nucleus is an important heterocyclic structure found in various products, both natural and synthetic, and is one of the most frequently used molecular scaffolds in the discovery of new drugs. It has been shown that the conjugation of the quinoline nucleus with other pharmacophoric fragments such as styrene and chalcone, or a fusion with pyran, exerts a positive synergic effect on biological activity, which motivates the design of synthetic methodologies that allow access to compounds with these structural motifs. At the LSO, a proprietary synthesis route was designed and successfully implemented to prepare new molecular hybrids of the chalcone-styrylquinoline, chalcone-styryldihydroacrydinone- and pyran-quinoline types.

The structures of all synthesized compounds were elucidated by infrared spectroscopy, gas chromatography coupled to mass spectrometry and nuclear magnetic resonance ^1H y ^{13}C , as well as the two-dimensional COSY, HMBC, HSQC Y NOESY.

*Trabajo de Investigación

**Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Alirio Palma Rodríguez. Químico. Ph, D. Codirector: Lina María Acosta Quintero. Química. Doctora en Química.

Introducción

La hibridación molecular es una de las estrategias que usan los químicos orgánicos para diseñar y desarrollar nuevos candidatos a medicamentos. Esta herramienta de diseño racional está basada en la conjunción de fragmentos farmacofóricos de diferentes sustancias bioactivas en una nueva entidad molecular, conocida como híbrido molecular, con propiedades biológicas mejoradas. Esta estrategia puede resultar en la creación de compuestos con perfiles de selectividad modificados, modos de acción diferentes y/o duales, y con efectos secundarios no deseados reducidos.(Claudio Viegas-Junior, Eliezer J. Barreiro, & Carlos Alberto Manssour Fraga, 2007; Lazar, Kluczyk, Kiyota, & Konishi, 2004; Pawełczyk, Sowa-Kasprzak, Olender, & Zaprutko, 2018).

Uno de los sistemas heterocíclicos comúnmente empleados como plantilla molecular para crear nuevos híbridos moleculares con potencial biológico, es la quinolina. Los derivados de la quinolina constituyen una clase de compuestos heterocíclicos nitrogenados de procedencia natural y sintética, que son de gran importancia para la química medicinal debido a que un número considerable de ellos han resultado ser efectivos agentes anticancerígenos, antifúngicos, antivirales, antibacterianos y antimaláricos, entre otros.(Prajapati, Patel, Vekariya, Panchal, & Patel, 2014). En la actualidad, fármacos que poseen el anillo de la quinolina en sus estructuras son empleados en la quimioterapia del cáncer, la malaria, el asma y algunas infecciones bacterianas, entre otras (Jain et al., 2019; Prajapati et al., 2014). Se ha establecido también que la conjugación de este núcleo con otros fragmentos farmacofóricos como, por ejemplo, las chalconas, los estilbenos y el pirano, entre otros, ha dado origen a nuevas entidades moleculares con propiedades biológicas similares o mejores que las de sus moléculas progenitoras (El-Agrody, Abd-Rabboh, & Al-Ghamdi,

2013; El-Sayed et al., 2018; Firley et al., 2006; Guantai et al., 2011; Kotra, Ganapaty, & Adapa, 2010; Rao et al., 2017).

Por lo anterior, no es casual, entonces, que se continúe dedicando grandes esfuerzos al desarrollo de nuevas moléculas centradas en este sistema heterocíclico. Enmarcado dentro del contexto de las quinolinas y de los principios básicos de la hibridación molecular, en el presente Trabajo de Investigación se exploraron varias aproximaciones sintéticas con el propósito de crear colecciones representativas de nuevos híbridos moleculares centrados en el anillo de la quinolina de los tipos quinolina–estirilo–chalcona y quinolina–pirano. Para lograr este objetivo se emplearon, como bloques de construcción estratégicos, derivados apropiados de la 4–estirilquinolina, previamente sintetizados usando una metodología recientemente desarrollada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander, la cual se basa en las reacciones clásicas de Claisen-Schmidt y Friedländer.¹³

1. Objetivos

1.1. Objetivo general

Ampliar los alcances sintéticos de las reacciones clásicas de Claisen–Schmidt y de Friedländer mediante la creación de colecciones representativas de nuevos híbridos moleculares conjugados y fusionados de la quinolina y las unidades farmacofóricas estililo, chalcona y piran–2–ona.

1.2. Objetivos específicos

1. Encontrar condiciones de reacción óptimas para realizar la síntesis one-pot de las (*E*)-1-(2-metil-4-estiril-sustituido-quinolin-3-il)etan-1-onas **4**, los (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo **5** y las (*E*)-9-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas **6**.
2. Preparar los nuevos híbridos 4-estirilquinolina-chalcona del tipo 1-(2-metil-4-((*E*)-estirilsustituido)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-ona **7** y 2-ariliden-sustituido-9-((*E*)-estiril-sustituido)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-ona **8**.
3. Realizar la transformación de **5** en los ácidos (*E*)-2-metil-4-estiril-sustituido-quinolin-3-carboxílicos **9**.
4. Encontrar condiciones de reacción óptimas para transformar los ácidos **9** en las correspondientes 5-metil-2-(fenil)aril-4*H*-pirano[3,4-*c*]quinolin-4-onas **11**.
5. Realizar la caracterización estructural de todos los compuestos intermediarios y finales contemplados en el presente Trabajo de Investigación, con ayuda de los métodos instrumentales de elucidación estructural de compuestos orgánicos (IR, MS, RMN y, eventualmente, difracción de rayos x de monocristal).

6. Propiciar el estudio de la actividad antiproliferativa de los compuestos sintetizados de las series **7-11** en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos.

2. Estado del arte

2.1. Hibridación molecular

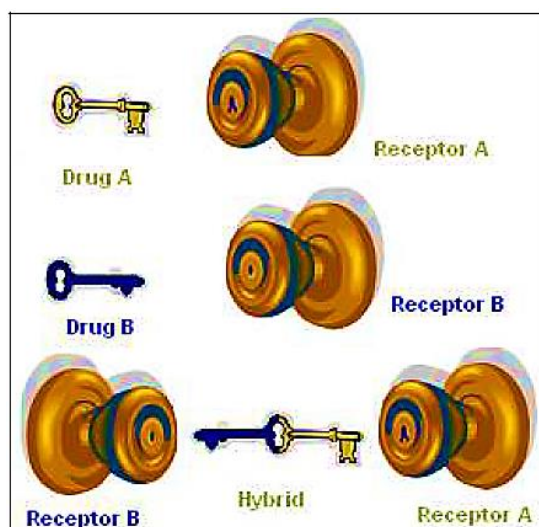
Muchos de los medicamentos que se prescriben actualmente para el tratamiento de enfermedades de diversa índole, se han diseñado utilizando el enfoque “*one-target-one-drug*”, es decir, un medicamento para una sola diana, una sola enfermedad. Sin embargo, se ha establecido que es posible que un solo compuesto pueda modular múltiples objetivos simultáneamente, siendo esta propiedad beneficiosa para el tratamiento de diversas enfermedades, en especial, las llamadas enfermedades complejas. Una de las herramientas empleadas para la síntesis de esta clase de moléculas, es la hibridación molecular, que, si bien implica el desafío de diseñar un compuesto que actúe sobre múltiples dianas, también permite acceder a una nueva generación de compuestos con propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas mejoradas capaces de modular múltiples objetivos (Morphy & Rankovic, 2007).

La Figura 1 muestra esquemáticamente el fundamento de la hibridación molecular. Así, mientras el fármaco A interactúa sólo con el receptor A y el fármaco B, únicamente con el receptor B, un híbrido molecular que resulte de la combinación de los compuestos A y B es capaz de interactuar con ambos receptores de forma sinérgica para lograr el efecto terapéutico deseado (dos Santos, Antonio, de Melo, & Man, 2012). De esta manera, la hibridación molecular se constituye en una de las estrategias de diseño racional empleada por los químicos con el fin de crear nuevas moléculas y fármacos con un efecto biológico potente.

De la Figura 1 se infiere que la hibridación molecular está basada en la conjunción de varios sistemas farmacofóricos en una única entidad estructural más compleja, lo que resulta en un nuevo sistema híbrido con posibles propiedades biológicas mejoradas (Claudio Viegas-Junior et al., 2007; Lazar et al., 2004). En otras palabras, la hibridación molecular es una estrategia de modificación estructural útil en el diseño de nuevos prototipos optimizados con nuevas arquitecturas moleculares compuestas de dos o más sistemas orgánicos bioactivos reconocidos a través de la fusión adecuada de estas subunidades, lo que conduce al surgimiento de híbridos que conservan las características preseleccionadas de sus núcleos o fragmentos progenitores.

Figura 1.

*Hibridación molecular estrategia para obtener moléculas capaces de modular dianas de forma simultánea. (Tomado de: dos Santos, J. L.; Dutra, L. A.; de Melo, T. R. and Chin, C. M. In *Understanding Tuberculosis-New Approaches to Fighting Against Drug Resistance*. InTech., 2012).*¹⁵

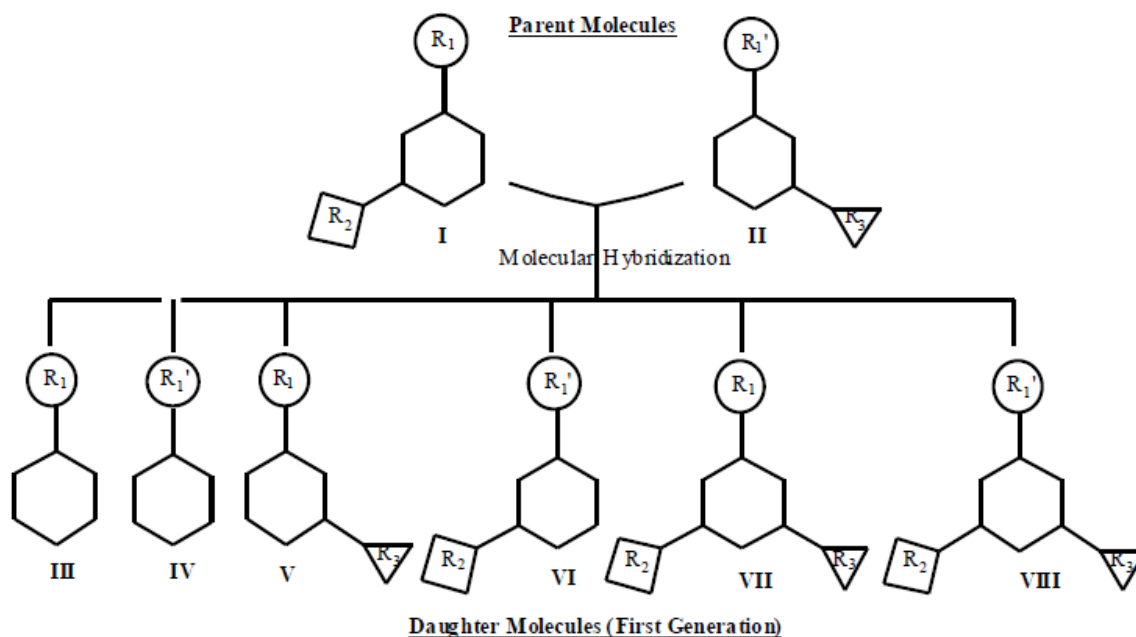


El término hibridación molecular está basado en los conceptos de evolución biológica para explicar la evolución química empleando algoritmos genéticos (AG), que son en sí,

búsquedas evolutivas y estrategias de optimización basadas en el modelo darwiniano de selección natural y evolutiva. Según este modelo, una población de moléculas primarias evoluciona dinámicamente por cruce genético y optimización para producir generaciones nuevas de moléculas híbridas por recombinación de subunidades estructurales. En la Figura 2 se ilustra este concepto, en el que a partir de las moléculas progenitoras de tipo I (sustituida en las posiciones 1 y 3 con R_1 y R_2) y de tipo II (sustituida con R_1' y R_2' en las posiciones 1 y 3, respectivamente), se generan seis nuevas moléculas híbridas de tipo III–VIII, como resultado de la combinación de los diferentes sustituyentes de las moléculas progenitoras.^{1,2}

Figura 2.

Concepto de evolución química por combinación de diferentes subunidades estructurales de moléculas parentales.

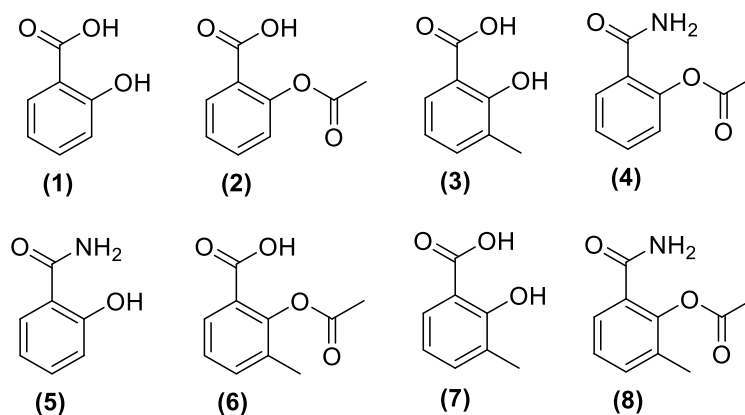


(Tomado de Viegas–Junior, C.; Danuello, A.; Silva, V.; Barreiro, E. and Manssour, C. Curr. Med. Chem., **2007**, 14, 1829–1852).

Esta estrategia permite crear librerías de compuestos nuevos con alta diversidad molecular derivada de sus núcleos parentales. Como ejemplo representativo de la hibridación molecular, en la Figura 3, se presenta la familia de ocho compuestos híbridos que fueron desarrollados por Lazar y colaboradores (Lazar et al., 2004), empleando como moléculas parentales dos derivados del ácido salicílico **(1)**: el ácido acetilsalicílico (AAS) **(2)**, un analgésico y antipirético, y la cresotamida **(3)**, un analgésico, relajante muscular y antipirético. La combinación y modificación química dirigida de estas dos moléculas generó otras con propiedades farmacológicas similares a las de sus compuestos progenitores (Claudio Viegas-Junior et al., 2007; Lazar et al., 2004). Este ejemplo pone de manifiesto la gran versatilidad de la estrategia de la hibridación molecular basada en medicamentos o moléculas con potencial biológico, evidenciando, al mismo tiempo, su singular eficacia en la creación de nuevas sustancias bioactivas.

Figura 3.

*Serie de híbridos moleculares derivados de la combinación del ácido acetilsalicílico (AAS) **(2)** y la cresotamida **(3)**.*

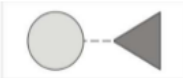
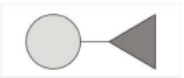
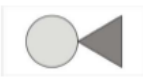


Según sea el tipo de unión entre los distintos fragmentos farmacofóricos que constituyen la estructura global, los híbridos moleculares se clasifican en conjugados,

fusionados e incorporados. En los híbridos de tipo conjugado, las dos entidades moleculares farmacofóricas están unidas mediante un espaciador (linker) que puede ser hidrolizable o no hidrolizable. Un espaciador hidrolizable es aquel que se metaboliza y libera los ligandos para que actúen de manera independiente en los blancos biológicos. Los híbridos de tipo fusionado implican la unión directa de los dos farmacóforos a través de un enlace covalente; y, finalmente, en los híbridos incorporados o superpuestos, los dos farmacóforos comparten parte de la estructura global, generando una nueva entidad molecular más sencilla (Figura 4) (Claudio Viegas-Junior et al., 2007; Lazar et al., 2004; Pawełczyk et al., 2018).

Figura 4.

Tipos de híbridos moleculares según el modo de asociación.

ASSOCIATION MODE			
			
intermediate		direct	
linker mode		no-linker mode	overlap mode
cleavage linked	stable linked	fused	merged
			
conjugate cleavage	conjugate	fused hybrid/codrugs	merged hybrid (chimera)

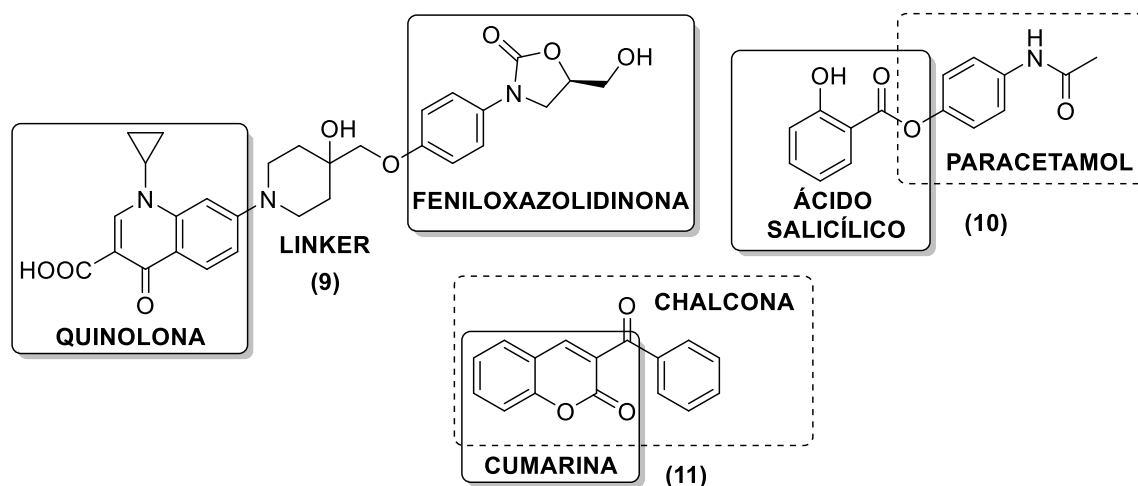
(Tomado de (Pawełczyk et al., 2018)).

Para comprender mejor cómo se clasifican los híbridos moleculares de acuerdo con el tipo de conexión entre ellos, en la Figura 5, se muestran tres ejemplos de compuestos que fueron sintetizados empleando el concepto de hibridación molecular, los cuales se destacan por sus propiedades farmacológicas. Así, el compuesto **(9)** corresponde a un híbrido conectado por medio de un “linker”; en este caso, el sistema de la 4-quinolona se conecta con el de la feniloxazolidinona a través del anillo de la piperidina; este híbrido es conocido

como Cadazolid (Kali, Charles, & Srirangaraj, 2015), un fármaco prometedor para el tratamiento de infecciones de origen bacteriano, en especial la tuberculosis. Como ejemplo de híbridos fusionados se presenta el compuesto **(10)**, un analgésico conocido como acetaminosalol, el cual está constituido por las unidades farmacofóricas del ácido salicílico y el paracetamol. Finalmente, como ejemplo de híbrido superpuesto se presenta el compuesto **(11)**, que contiene las unidades estructurales de la cumarina y la chalcona (Pawelczyk et al., 2018).

Figura 5.

Ejemplos de diferentes tipos de híbridos moleculares.



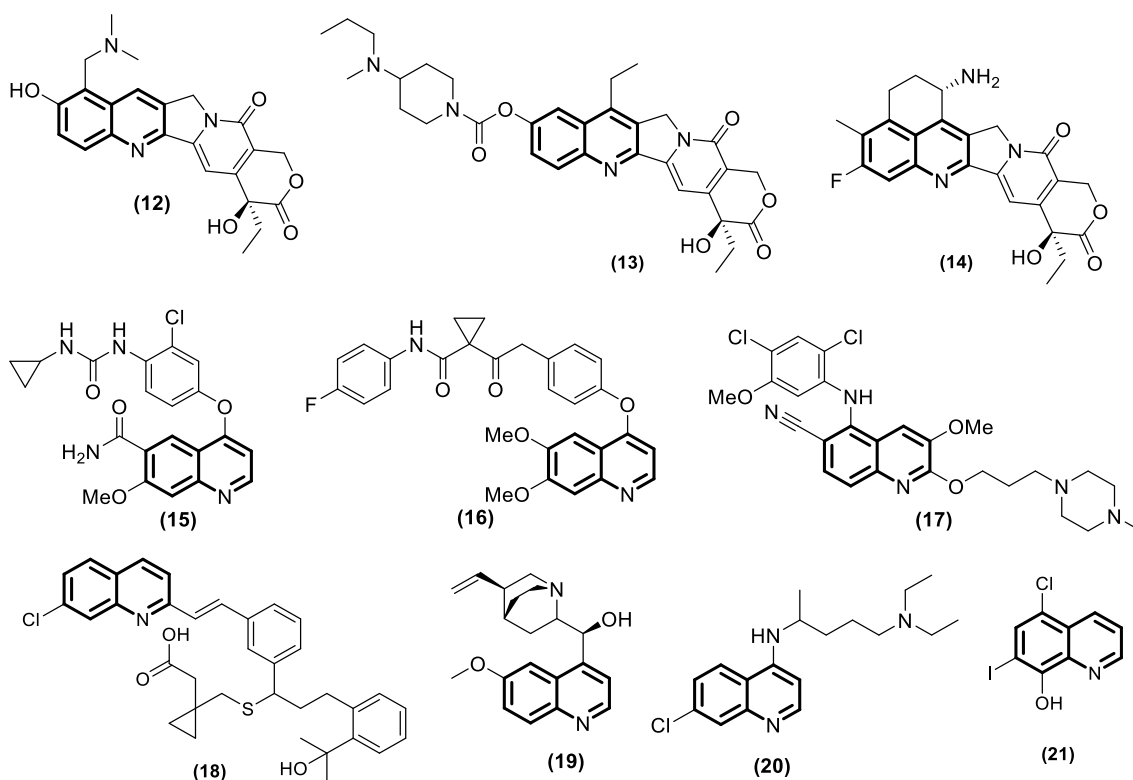
2.2. Aspectos biológicos de las quinolinas y los híbridos quinolina–chalcona.

Desde los puntos de vista sintético y biológico, el núcleo de la quinolina representa uno de los sistemas de mayor importancia dentro de los heterociclos nitrogenados debido, principalmente, a que es parte constitutiva de la estructura general de una gran variedad de compuestos de procedencia natural, como los alcaloides, y porque se ha sintetizado una miríada de derivados quinolínicos de importancia farmacológica. Como ejemplo de fármacos

que poseen este núcleo en sus estructuras y que se prescriben actualmente en tratamientos clínicos, se pueden citar el topotecán (12), el irinotecán (13), el exatecán (14), el lenvatinib (15), el cabozatinib (16) y el bosutinib (17), todos utilizados en el tratamiento contra el cáncer; el montelukast (18) se usa en el tratamiento del asma; la quinina (19) y la cloroquina (20) son reconocidos agentes antimaláricos; y el clioquinol (21) se receta como antifúngico (Figura 6) (Afzal et al., 2015; Jain et al., 2019; Keri, Budagumpi, Pai, & Balakrishna, 2014; Kouznetsov, Vladimir.; Vargas Méndez, Leonor. and Meléndez Gómez, 2005; S. Kumar, Bawa, & Gupta, 2010; Nayak, 2004).

Figura 6.

Ejemplos de fármacos que incorporan en sus estructuras al núcleo de la quinolina.



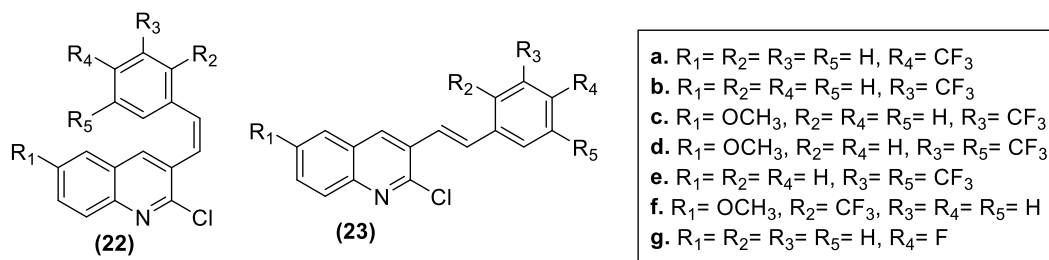
El núcleo de la quinolina es uno de los sistemas heterocíclicos privilegiados que se usa con mayor frecuencia en el diseño y desarrollo de nuevos compuestos líderes con diversas propiedades farmacológicas, hecho que se ve reflejado en la literatura especializada, en donde es posible encontrar un inmenso volumen de trabajos dedicados a la síntesis y al estudio de la actividad biológica de gran variedad de compuestos fusionados y/o híbridos moleculares que conjugan el núcleo de la quinolina con otros sistemas farmacofóricos. Por tener más afinidad con los objetivos del presente Trabajo de Investigación, a continuación, se presentan algunos ejemplos representativos de híbridos moleculares centrados en el anillo de la quinolina, en cuyas estructuras están presentes, como apéndices farmacofóricos, el fragmento estirilo, el fragmento chalcona o el anillo de pirano, los cuales se caracterizan por sus propiedades biológicas reconocidas.

Así, en el año 2015, Srivastava y colaboradores (Srivastava & Lee, 2015), reportaron la síntesis de los híbridos quinolina–estirilo (**22a–f**) y (**23a–g**), (Figura 7), y, además, evaluaron su potencial uso como agentes anticancerígenos. Los autores encontraron que las 3–estirilquinolinas con configuración *cis* (**22b,c**) y (**22f**) exhiben actividad antiproliferativa notable contra las líneas celulares de cáncer de mama MDA–MB231, MCF7 y MDA–MB468, y contra la línea de cáncer cervical HeLa ($IC_{50} < 4 \mu M$), mientras que la actividad de los derivados (**22a**) y (**22d,e**), contra las mismas líneas celulares, resultó ser más moderada ($IC_{50} = 4–10 \mu M$). De las dos series de compuestos evaluados, el derivado (**22b**) fue el más activo frente a las cuatro líneas celulares de cáncer examinadas, causando una detención prolongada del ciclo celular en la fase de mitosis y, finalmente, la muerte por apoptosis. Aunque los derivados *trans* (**23a–g**) fueron, en general, menos activos, uno de ellos, el (**23g**), mostró una notable actividad contra la línea celular de cáncer de mama MDA–MB468 (IC_{50}

= 0.12 μ M), generando daños sustanciales en el ADN, lo que resultó en la detención del ciclo celular en la fase S y la muerte celular por apoptosis.

Figura 7.

3-Estirilquinolinas con actividad anticancerígena.

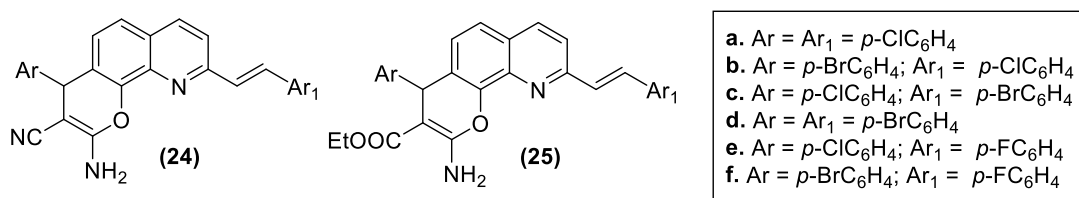


En el año 2012, Ahmed y colaboradores (El-Agrody, Khattab, Fouda, & Al-Ghamdi, 2012), reportaron la síntesis de las series de 2-amino-9-(4-haloestiril)-4H-pirano[3,2-h]quinolinas (**24a-f**) y (**25a-f**), (Figura 8), compuestos híbridos que conjugan en una sola unidad estructural los anillos 4H-pirano y quinolina, además del fragmento estirilo, y también valoraron su actividad antitumoral frente a tres líneas celulares de cáncer humano: la MCF-7 de adenocarcinoma de mama, la HCT de carcinoma de pulmón, y la HepG-2 de carcinoma hepatocelular. Los derivados (**24a**) y (**25c**) exhibieron una considerable actividad frente a las líneas celulares MCF-7 y HCT con valores de IC_{50} de 2.4, 5.6, 4.8 y 6.1 μ g/mL, respectivamente. La actividad de estos dos compuestos sobre la línea MCF-7 resultó ser mejor que la de la droga de referencia vinblastina ($IC_{50} = 6.1 \mu$ g/mL), un medicamento empleado en el tratamiento de distintos tipos de cáncer, incluidos el linfoma de Hodgkin, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama y el cáncer testicular. Se ha establecido que el mecanismo de acción de la vinblastina se basa en la inhibición de la formación de microtúbulos en el huso mitótico, lo que da como resultado la interrupción de la división

celular en la metafase (Wilson, Creswell, & Chin, 1975). De los híbridos de la serie (25), el (25c) fue el más activo frente a la línea celular HepG-2 ($IC_{50} = 3.1 \mu\text{g/mL}$), cuyo efecto anticancerígeno fue más notorio que el del fármaco de control vinblastina ($IC_{50} = 4.6 \mu\text{g/mL}$).

Figura 8.

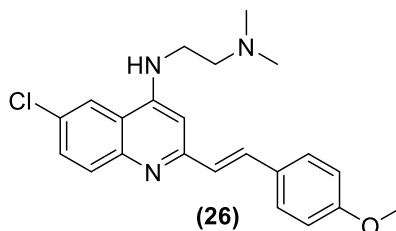
Híbridos moleculares quinolina–estirilo–pirano con actividad antitumoral.



Las 2–estirilquinolinas también han sido reportados como promisorios agentes antitumorales (Chang, Chen, Wang, Tzeng, & Chen, 2010; Jiang et al., 2012; Mrozek-Wilczkiewicz et al., 2015; Musiol et al., 2008). Así, por ejemplo, en el año 2012, Jiang y su grupo de investigación (Jiang et al., 2012), prepararon una serie de 2–estirilquinolinas y evaluaron su actividad antiproliferativa *in vitro* frente a las líneas celulares H–460 de cáncer de pulmón, HT–29 de cáncer de colon, HepG2 de cáncer de hígado, y SGC–7901 de cáncer de estómago. De la serie de compuestos sintetizados, el derivado (26), (Figura 9), fue el que presentó el mejor efecto antiproliferativo contra estas líneas de cáncer (valores de $IC_{50} = 0.03$, 0.55, 0.33 y 1.24 μM , respectivamente), valores de inhibición que fueron comparables con el valor de IC_{50} revelado por la droga de referencia gefitinib (N. Kumar et al., 2014).

Figura 9.

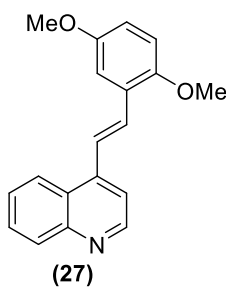
2-Estirilquinolina con actividad antiproliferativa.



Por otro lado, estudios realizados por Martirosyan y colaboradores (Martirosyan et al., 2004),²⁹ permitieron determinar la notoria actividad pro-apoptótica de la (*E*)-4-(2,5-dimetoxiestiril)quinolina (**27**), (Figura 10), sobre la línea celular de cáncer de mamá MCF-7.

Figura 10.

4-Estirilquinolina con actividad antiproliferativa.



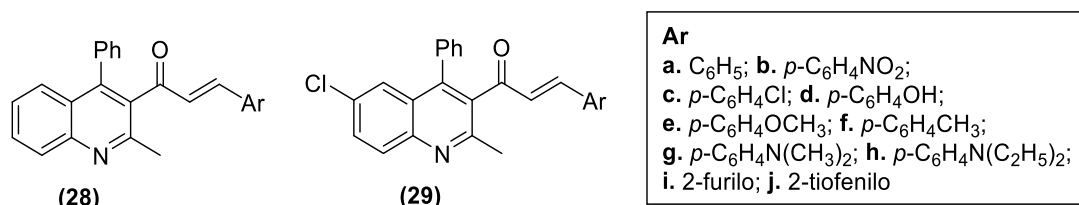
Al igual que el núcleo de la quinolina, las chalconas representan también otra clase de compuestos orgánicos de gran relevancia, destacándose por sus promisorias actividades antitumoral, antibacteriana, antimalárica y antiinflamatoria, entre otras tantas (Bandgar, Gawande, Bodade, Totre, & Khobragade, 2010; Hu et al., 2017). Un número considerable de estudios realizados demuestra que los compuestos que conjugan en sus estructuras químicas el núcleo de la quinolina y un fragmento de chalcona son portadores de un potencial

terapéutico intrínseco y sobresaliente, razón por la cual, no es casual encontrar en la literatura especializada muchos trabajos dedicados a describir la síntesis y la evaluación de la actividad biológica de diversos híbridos de tipo quinolina–chalcona (Guantai et al., 2011; Hu et al., 2017).

Como constatación de lo anterior, se cita el trabajo de Kotra y colaboradores publicado en el año 2010 (Kotra et al., 2010), en el que reportan la síntesis de los híbridos quinolina–chalcona **(28a–j)** y **(29a–j)**, (Figura 11), y además informan sobre los resultados obtenidos de la evaluación de su actividad antiproliferativa sobre las células RAW. Los autores encontraron que el híbrido **(28c)** inhibió por completo el crecimiento de este tipo de células, siendo, por tanto, el más prometedor de la serie de compuestos sintetizados; en estudios adicionales, los híbridos **(28i)**, **(28j)**, **(29i)** y **(29j)** también exhibieron un efecto antiinflamatorio significativo (reduciendo considerablemente el edema de la pata de rata).

Figura 11.

Híbridos quinolina–chalcona con actividad anticancerígena y antiinflamatoria.

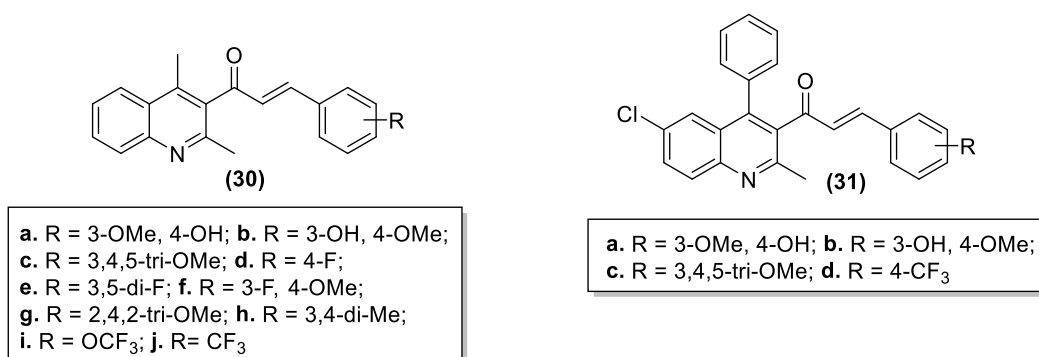


Otros híbridos moleculares quinolina–chalcona se destacan también como promisorios agentes antibacterianos, antifúngicos y antituberculosos. Por ejemplo, Rao y su grupo de investigación (Rao et al., 2017), evaluaron la actividad antibacteriana de los híbridos **(30a–j)** y **(31a–d)**, (Figura 12), frente a siete cepas de bacterias Gram positivas y Gram negativas, así como su actividad antifúngica contra cepas del hongo *Candida albicans*,

y su actividad antituberculosa frente a las cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇RV y Rif-Resistant. De los compuestos evaluados, los híbridos **(30e)**, **(30f)**, **(30i)**, **(30j)** y **(31a)** fueron los que exhibieron las mejores actividades antibacteriana y antifúngica, en tanto que el híbrido **(30j)** fue el que reveló la actividad antituberculosa más notoria.

Figura 12.

Híbridos quinolina–chalcona con actividad antibacteriana, antifúngica y antituberculosa.

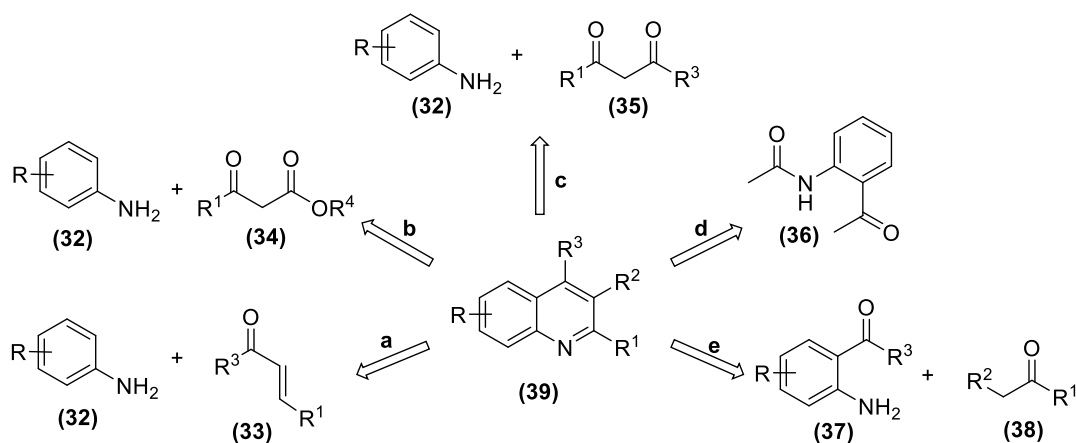


Asimismo, se ha demostrado que la hibridación de los derivados de la acridina con las chalconas, ha permitido acceder a nuevos sistemas moleculares con propiedades biológicas interesantes, tales como, la antiproliferativa, la larvicida, la antibacteriana, la antiepiléptica, entre otras (Palaniraja, Kumar, Ramki, Arunachalam, & Roopan, 2017; Subashini et al., 2012).

2.3. Métodos de síntesis de quinolinas

Motivados por el gran potencial farmacológico que poseen los derivados quinolínicos y las chalconas, los químicos continuamente desarrollan protocolos sintéticos para acceder a nuevas moléculas centradas en estos dos motivos estructurales, o a híbridos moleculares contruidos con ellos. En esta sección se expondrán algunos métodos de síntesis clásicos empleados para preparar quinolinas e híbridos del tipo quinolina–chalcona.

Dentro del variado arsenal de métodos sintéticos desarrollados para llevar a cabo la construcción del anillo de la quinolina están los que se basan en reacciones clásicas bien estudiadas. La retro síntesis para el anillo de quinolina sugiere que éste se puede construir a través de dos aproximaciones sintéticas generales. La primera aproximación explota la reactividad de las anilinas frente a diferentes compuestos carbonílicos (carbonílicos α,β -insaturados y dicarbonílicos-1,3), ejemplificada con las síntesis de Skraup y Doebner Von Miller (Esquema 1, ruta a), la síntesis de Conrad-Limpach-Knorr (Esquema 1, ruta b), y la síntesis de Combes (Esquema 1, ruta c). La segunda aproximación se basa en la ciclación de *o*-acilaminoacetofenonas en condiciones fuertemente básicas, ejemplificada con la síntesis de Camps (Esquema 1, ruta d), o en la ciclocondensación de *o*-aminoarilcetonas (aldehídos) con variedad de compuestos carbonílicos con hidrógenos enolizables, ejemplificada con la síntesis de Friedländer (Esquema 1, ruta e) (Kouznetsov, Vladimir.; Vargas Méndez, Leonor. and Meléndez Gómez, 2005; Sashidhara et al., 2015; Soriano, Samadi, Carreiras, & Marco-Contelles, 2009).

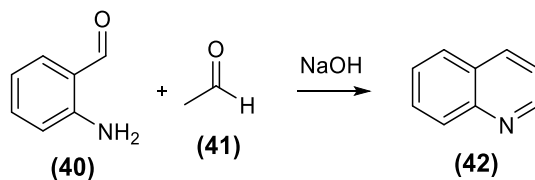


Esquema 1. Aproximaciones sintéticas generales para la síntesis de quinolinas.

En el presente apartado se hará énfasis únicamente en la reacción de Friedländer y sus distintas variaciones, ya que es la metodología de síntesis seleccionada para acceder a los

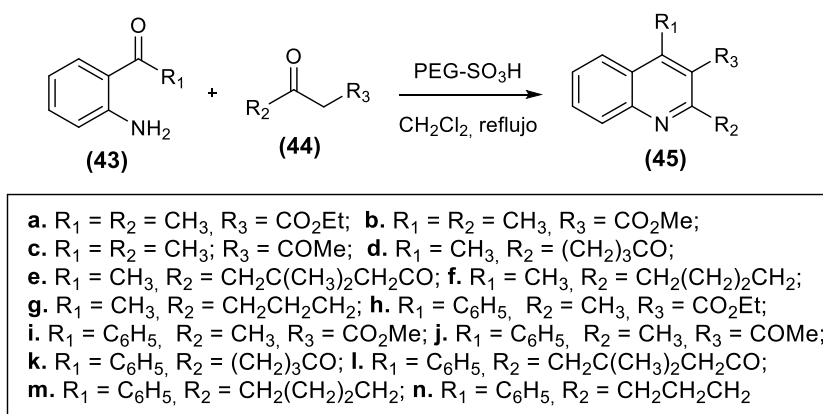
precursores estratégicos diseñados en el presente Trabajo de Investigación. La reacción de Friedländer fue descrita por primera vez por el químico alemán Paul Friedländer (Friedlaender, 1882), quien en 1882 preparó la quinolina (42) por condensación entre el *o*-aminobenzaldehído (40) y el acetaldehído (41) en la presencia de NaOH como catalizador (Esquema 2). Desde entonces, esta reacción ha sido objeto de intensos estudios con el propósito de establecer su mecanismo y ampliar sus alcances sintéticos.

En términos generales, esta reacción comprende la condensación inicial de *o*-aminoarilcetonas/aldehídos (37) con compuestos carbonílicos que posean hidrógenos enolizables en la posición α (38), seguida de una ciclodeshidratación del intermediario formado que conduce al producto aromatizado final (quinolina). La reacción de Friedländer puede ser promovida tanto por ácidos como por bases. No obstante, es más común emplear ácidos, ya sean de naturaleza Brønsted como el ácido sulfámico ($\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$), el ácido acético (AcOH), el ácido clorhídrico (HCl), el ácido sulfúrico (H_2SO_4), el ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TSA) y el ácido trifluoroacético (TFA), o de naturaleza Lewis como el cloruro de hierro (III) (FeCl_3), el perclorato de magnesio ($\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$) y el cloruro de aluminio (AlCl_3).^{38,39} También se han empleado algunos líquidos iónicos y la irradiación de microondas como promotores de esta reacción (Strekowski, Czarny, & Lee, 2000; J. Wang, Fan, Zhang, & Han, 2004).



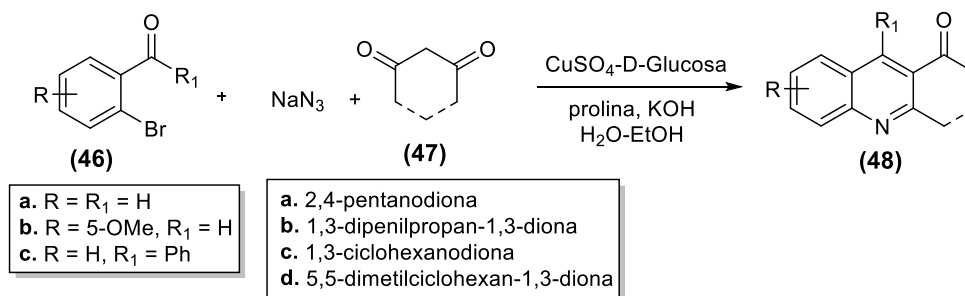
Esquema 2. Síntesis de la quinolina desarrollada por Paul Friedländer en 1882.

Buscando condiciones de reacción más amigables con el medio ambiente, Zhang y colaboradores (Zhang, X, Wang, Q, Sheng, S, Wang, Q and Liu, 2009), introdujeron el ácido sulfónico soportado sobre polietilenglicol (PEG-SO₃H) para promover la reacción de Friedländer; así lograron crear la serie de quinolinas polisustituidas (**45a–n**), en condiciones de reacción muy suaves y con rendimientos del 90–96% (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de las quinolinas polisustituidas (**45a–n**).

Anand y colaboradores (Anand, N, Chanda, T, Koley, S, Chowdhury, S and Singh, 2015), desarrollaron una versión multicomponente de la reacción de Friedländer altamente eficiente del tipo domino “one-pot”, con ayuda de la cual realizaron la síntesis de las quinolinas (indeno[1,2-*b*]quinolinonas; dihidroacridinonas) (**48**), por reacción en cascada de las 2-bromoarilcetonas (aldehídos) (**46a–c**) con la azida de sodio y la subsiguiente reacción del producto de S_NAr (no aislado) con las 1,3–dicetonas (**47a–d**), usando el sistema CuSO₄-D–glucosa/prolina como catalizador (Esquema 4). Los productos finales, obtenidos con rendimientos del 86-95%, fueron el resultado de varios eventos consecutivos: inicialmente una sustitución nucleofílica aromática, y luego la anulación de Friedländer en la que primero ocurre la evolución de monóxido de nitrógeno (I) y después el proceso de deshidratación que conduce a los productos (**48**).

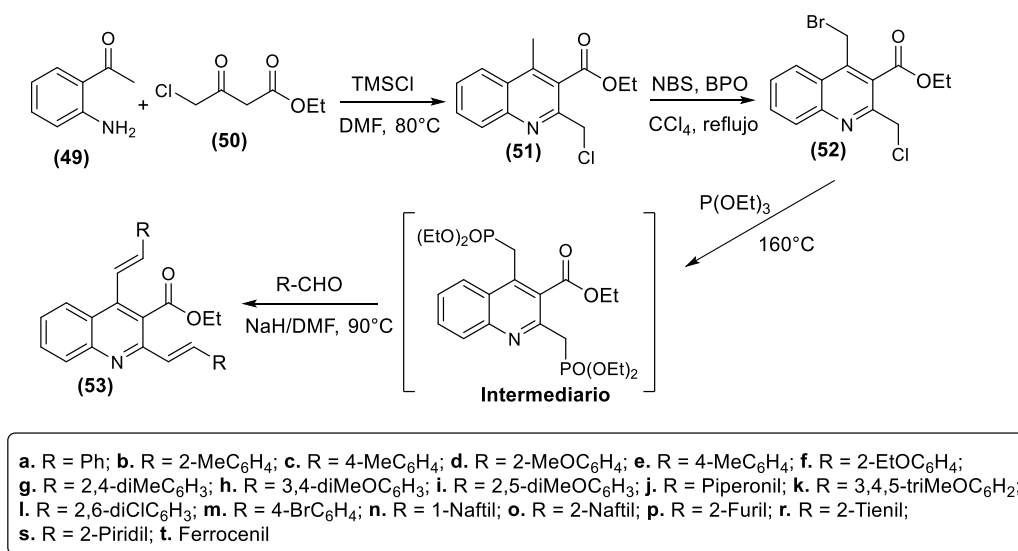


Esquema 4. Síntesis multicomponente “one-pot” de las quinolinas (48).

En cuanto a los híbridos moleculares de tipo estilquinolina, éstos se preparan, en la mayoría de los casos, a partir de 2(4)-metilquinolinas y aldehídos aromáticos a través de reacciones de condensación-deshidratación de tipo Knoevenagel promovidas por anhídrido acético, catalizadores de metales con características de ácidos de Lewis (cloruro(triflato) de indio, cloruro de cinc), y líquidos iónicos (Dabiri, Salehi, Baghbanzadeh, & Nikcheh, 2008; Jamal, Teo, & Lim, 2016; Mrozek-Wilczkiewicz et al., 2015; Zouhiri et al., 2000).

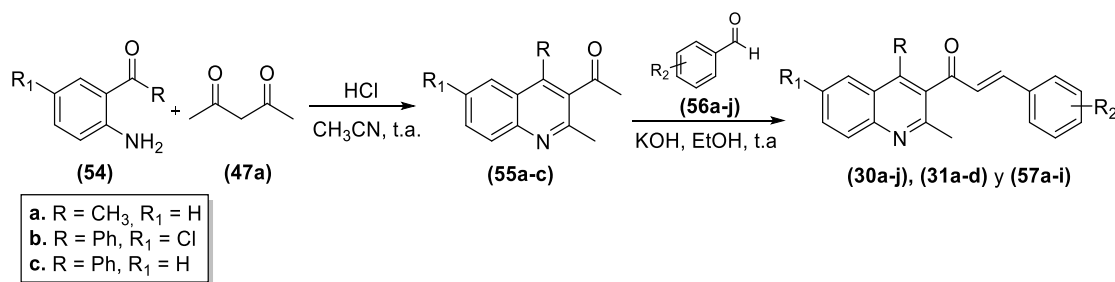
Con un enfoque diferente, en el año 2018, Gao y su grupo de investigación (Gao, Li, Xu, & Li, 2018), describieron una metodología one-pot eficiente para acceder a los híbridos moleculares 2,4-bis(*E*)-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo (**53a-t**), implementando para ello una combinación original de las reacciones de Arbuzov/Horner-Wadsworth-Emmons (HWE). Inicialmente prepararon los 4-(bromometil)-2-(clorometil)quinolin-3-carboxilatos de etilo (**52**) vía la reacción de Friedländer entre la *o*-aminoacetofenona (**49**) y el 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (**50**) promovida por el clorotrimetilsilano (TMSCl), seguido de la bromación radicalaria del grupo 4-metilo de los compuestos (**51**) con bromosuccinimida (NBS); luego realizaron la sustitución nucleofílica de los halógenos presentes en (**52**) con trietilfosfito vía la reacción de Arbuzov, y, finalmente, la olefinación de tipo Horner-

Wadsworth–Emmons del fosfonato intermediario con aldehídos aromáticos catalizada con hidruro de sodio en dimetilformamida (Esquema 5).



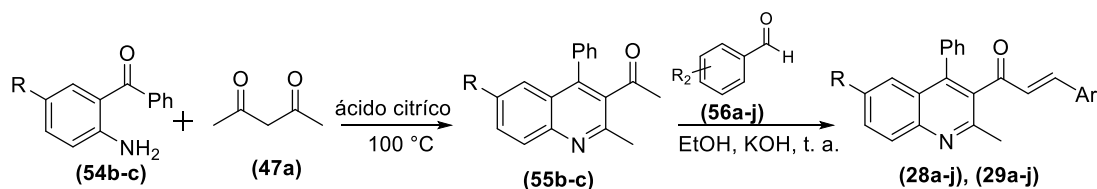
Esquema 5. Síntesis one-pot de los híbridos moleculares del tipo 2,4-bis(E)-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo (53a-t).

La reacción de Friedländer en combinación con la condensación de Claisen–Schmidt es, de hecho, una de los enfoques de síntesis que se utiliza para construir moléculas híbridas de tipo quinolina–chalcona, siendo el trabajo de Rao y colaboradores, plasmado en la ruta de síntesis que se muestra en el Esquema 6, un claro ejemplo de ese enfoque (Rao et al., 2017). En primera instancia, en un medio fuertemente ácido llevaron a cabo la reacción de Friedländer entre la 2-aminoacetofenona (54a) o las benzofenonas (54b,c) y la 2,4-pentanodiona (47a) para producir las correspondientes quinolinas (55a–c), las cuales, a continuación, en las condiciones de la condensación de Claisen–Schmidt, fueron transformadas en las respectivas quinolil–chalconas (30a–j), (31a–d) y (57a–i), por reacción con los aldehídos aromáticos (56a–j).



Esquema 6. Metodología de síntesis para acceder a híbridos de tipo quinolil–chalcona (**30a–j**), (**31a–j**) y (**57a–i**).

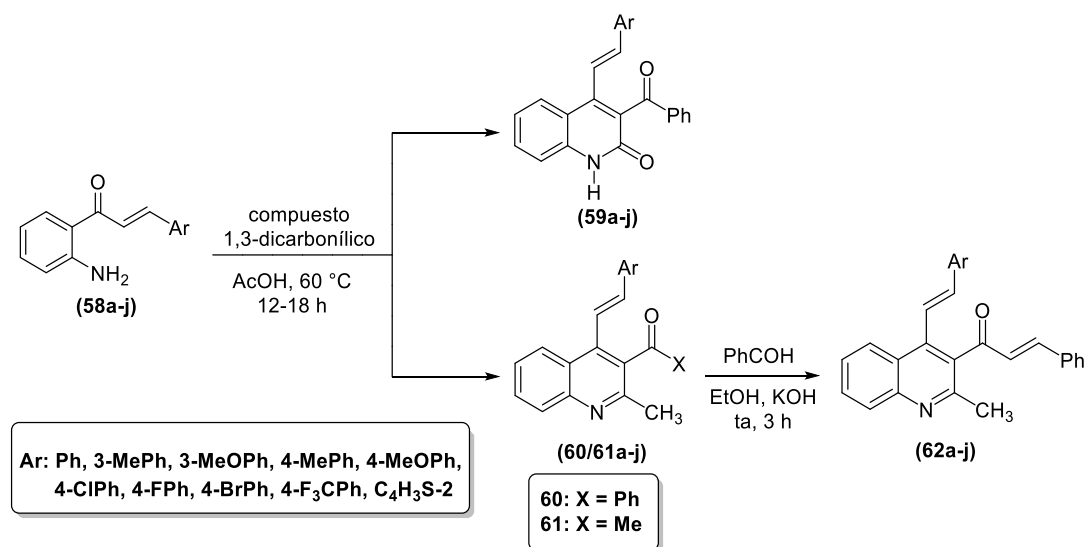
Este mismo enfoque de síntesis fue el que utilizó Kotra y colaboradores cuando desarrolló las series de híbridos quinolil–chalcona (**28a–j**) y (**29a–j**), que fueron evaluados como potenciales agentes antiproliferativos (ver Figura 11); en este caso, la reacción de Friedländer la realizaron en condiciones más drásticas, a 100 °C y en la presencia de ácido cítrico como catalizador (Esquema 7) (Kotra et al., 2010).



Esquema 7. Ruta sintética empleada por Kotra y colaboradores para acceder a los híbridos quinolil–chalcona (**28a–j**) y (**29a–j**).

Recientemente, Palma y colaboradores (Palma, A. Meléndez et al., 2020) desarrollaron e implementaron con éxito una metodología alterna para acceder a las series de 4–estirilquinolonas (**59**) y 4–estirilquinolinas (**60/61**), empleando las 2–aminochalconas (**58**) (previamente preparadas por condensación de Claisen–Schmidt entre la *o*–aminoacetofenona y diferentes aldehídos aromáticos) como precursores estratégicos, y el benzoilacetato de etilo, la benzoilacetona y la 2,4–pentanodiona como componentes 1,3–dicarbonílicos, en

ácido acético como medio de reacción y catalizador. Vale la pena destacar que estos trabajos fueron los pioneros en introducir el uso de 2'-aminochalconas (reconocidos aceptores de Michael) como precursores versátiles de quinolinas 2,3-disustituidas incorporando, como apéndice farmacofórico, un fragmento estililo en la posición C-4, en las condiciones típicas de la reacción de Friedländer con componentes 1,3-dicarbonílicos. El alcance sintético de esta metodología se pudo valorar mediante la transformación de las 3-acetil-4-estirilquinolinas (**61**) en los nuevos híbridos moleculares estililquinolina-chalcona (**62**), por reacción con benzaldehído en las condiciones típicas de la condensación de Claisen-Schmidt (Esquema 8).



Esquema 8. Metodología de síntesis desarrollada por Palma y colaboradores para acceder a las 4-estirilquinolonas (**59**), 4-estirilquinolinas (**60**)/(**61**) y a los híbridos estililquinolina-chalcona (**62**) a partir de las 2'-aminochalconas (**58**).

La actividad anticancerígena de los híbridos estililquinolina (**59a-h**), (**60a-j**), (**61a-j**), y de los híbridos estililquinolina-chalcona (**62a-j**) fue evaluada en los marcos del programa de tamizaje sobre líneas celulares tumorales humanas del Instituto Nacional de

Cáncer de los Estados Unidos (NCI-60), encontrándose que los derivados **(59a–h)**, **(60a–j)** y **(61a–j)**, a una concentración de 10 μM , mostraron un porcentaje promedio de inhibición del crecimiento (GI) por debajo del 68%, lo que se traduce en una pobre actividad antiproliferativa sobre las líneas de células cancerosas evaluadas. En contraste, a esta misma concentración, las estililquinolina–chalconas **(62a–j)** revelaron una notable actividad antiproliferativa sobre el panel celular con valores promedio de GI cercanos al 100%, e incluso, en algunos casos, con efecto letal notable, razón por la cual fueron seleccionados para la segunda fase de evaluación a cinco diferentes concentraciones (100, 10, 0.1, 0.01 y 0.001 μM).

Con un enfoque sintético conceptualmente similar al recién expuesto, Ilangovan y colaboradores, en el 2019, reportaron la síntesis de análogos de **(61)**, pero usando cloruro de níquel (II) como catalizador de la reacción de Friedländer (Satish, Ashok, Kota, & Ilangovan, 2019).

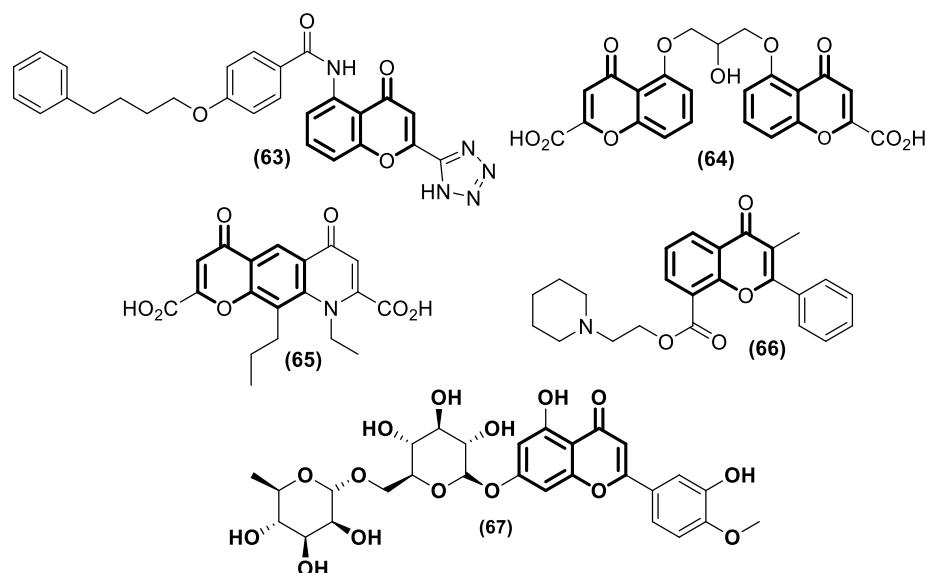
2.4. Aspectos biológicos y sintéticos del pirano y de sistemas fusionados quinolina–pirano.

El núcleo de la 4*H*–piran–4–ona se encuentra en las estructuras de muchas moléculas de origen natural y sintético con propiedades biológicas y farmacológicas importantes, siendo las actividades antimicrobiana, antiviral, antiproliferativa, antidepresiva, antihistamínica, antiagregante plaquetaria, anestésica local y antitumoral las más sobresalientes (Bedair, El-Hady, Abd El-Latif, Fakery, & El-Agrody, 2000; Shehab & Ghoneim, 2016). Su sistema benzofusionado, conocido como 4*H*–cromen–4–ona, también se destaca por su presencia en productos de procedencia natural y por las reconocidas y promisorias actividades biológicas de muchos de sus derivados, algunos de los cuales son empleados en tratamientos clínicos de

diversas enfermedades (Keri et al., 2014). A continuación, en la Figura 13, se presentan las estructuras de 4*H*-cromen-4-onas que se utilizan con fines medicinales. Así, por ejemplo, el pranlukast (**63**), el cromoglicato disódico (DSCG) (**64**), y el nedocromilo (**65**) se prescriben para tratamientos del asma y la rinitis alérgica; el flavoxato (**66**) es utilizado para tratar espasmos de la vejiga urinaria; y la diosmina (**67**) se prescribe para el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica y la enfermedad hemorroidal (Gaspar, Matos, Garrido, Uriarte, & Borges, 2014; Reis, Gaspar, Milhazes, & Borges, 2017).

Figura 13.

Ejemplos de 4H-cromen-4-onas utilizadas como agentes terapéuticos.

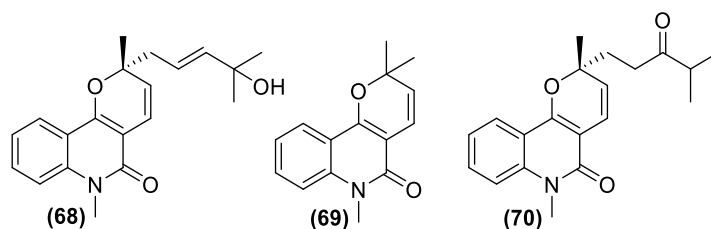


Adicionalmente, cuando el núcleo del 2*H*-pirano o 4*H*-pirano se fusiona a un anillo de quinolina surgen dos nuevos sistemas tricíclicos fusionados de la quinolina, los llamados híbridos pirano-quinolina que se caracterizan por sus promisorias y variadas actividades biológicas, de las cuales, la psicotrópica, la estrogénica, la antimalárica, la antifúngica, la antileishmanicida, la anticancerígena, la antibacteriana y la anti-VIH han sido las más estudiadas (Asghari, D. and Ramezani, 2014; Romdhane & Ben Jannet, 2017). El sistema

tricíclico pirano–quinolina es el almacén central de ciertos productos naturales como los alcaloides: simulenolina (**68**), un reconocido anticoagulante, flindersina (**69**), un agente antibacteriano, y huajiaosimulina (**70**), un agente anticoagulante y citotóxico (Figura 14) (Chen et al., 1997; X. S. Wang, Li, Wu, Yao, & Tua, 2009).

Figura 14.

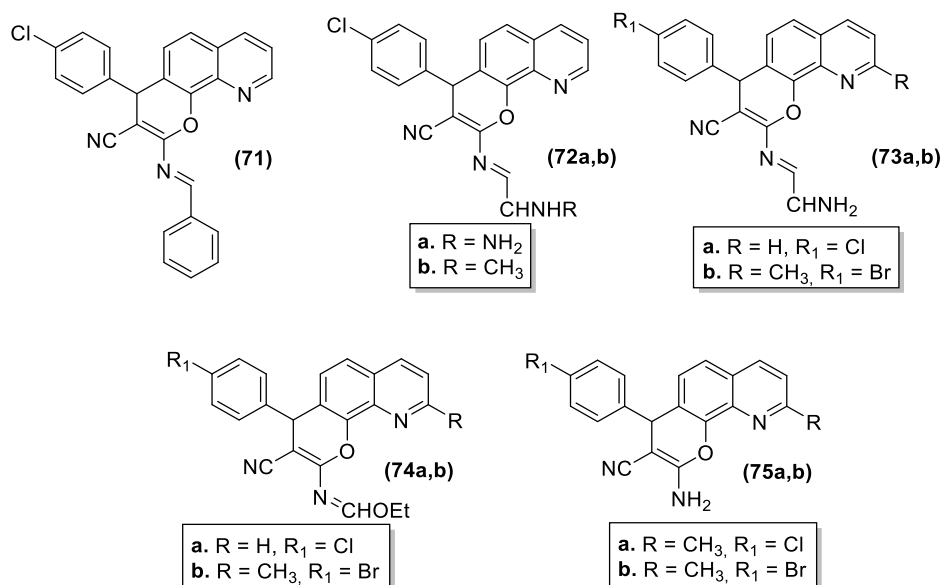
Alcaloides bioactivos que presentan en su estructura el núcleo del 2H–pirano fusionado a la cara c de la quinolin–2–ona.



Entre las pirano–quinolinas que destacan por su actividad antitumoral se encuentran las 4H–pirano[3,2–h]quinolinas (**71**)–(**75**), (Figura 15), sintetizadas por El–Agrody y su grupo de trabajo (El-Agrody et al., 2013). De los miembros de estas series de compuestos sobresale el derivado (**79**), el cual exhibió actividad potente sobre las tres líneas celulares evaluadas (MCF–7 de cáncer de mama, HCT de cáncer de pulmón y HepG-2 de carcinoma hepatocelular). Por su parte, los derivados (**72a,b**) y (**73a,b**) mostraron actividad potente frente a las líneas MCF–7 y HepG-2. Finalmente, mientras los derivados (**74a,b**) exhibieron marcada actividad antiproliferativa frente a la línea celular HCT, los derivados (**75a,b**) presentaron la mayor actividad contra la línea celular HepG-2.

Figura 15.

*4H-Pirano[3,2-*h*]quinolinas con actividad anticancerígena.*



Otras 4H-pirano[3,2-*h*]quinolinas con actividad antitumoral potente son los híbridos moleculares (24a) y (25c), cuyas estructuras quedaron registradas en la Figura 8 (El-Agrody et al., 2012).

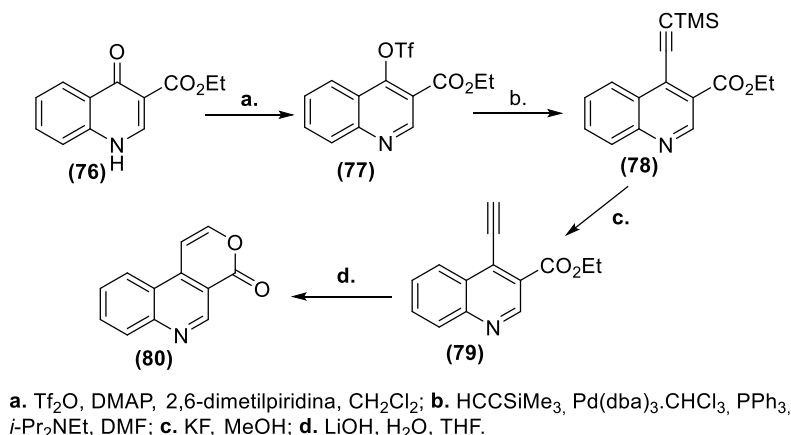
Teniendo en cuenta la importancia biológica de los derivados del pirano y de los híbridos moleculares pirano-quinolina, se han desarrollado diferentes métodos para la síntesis de estos sistemas. A continuación, se detallarán solamente algunas metodologías que fueron consideradas como relevantes para el presente Trabajo de Investigación, porque con éstas se accede a análogos estructurales de los compuestos de interés diseñados, o porque emplean reactivos y/o condiciones similares a las utilizadas en la metodología sintética que se implementó en la presente investigación.

En 1998, Ajana y colaboradores (Ajana, Feliu, Alvarez, & Joule, 1998), sintetizaron la 4H-pirano[3,4-*c*]quinolin-4-ona (80) a partir del 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-

carboxilato de etilo (**76**) vía la secuencia de transformaciones químicas que se ilustran en el Esquema 9. Según esta secuencia de reacciones, la 4-quinolona (**76**), por reacción con el anhídrido triflico, fue transformada en el correspondiente triflato (**77**), el cual, a su vez, por tratamiento con etiniltrimetilsilano en la presencia de cantidades catalíticas de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), fue transformado en el derivado acetilénico (**78**). La subsiguiente eliminación del grupo protector TMS condujo al 4-etinilquinolin-3-carboxilato de etilo (**79**) que, por último, en el mismo recipiente, fue sometido a un proceso de hidrólisis-ciclación con hidróxido de litio, que condujo a la 4*H*-pirano[3,4-*c*]quinolin-4-ona (**80**).

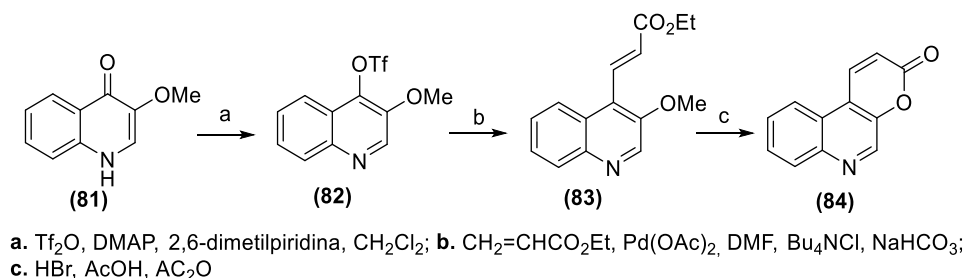
Esquema 9.

*Síntesis de la 4*H*-pirano[3,4-*c*]quinolin-4-ona (**80**).*



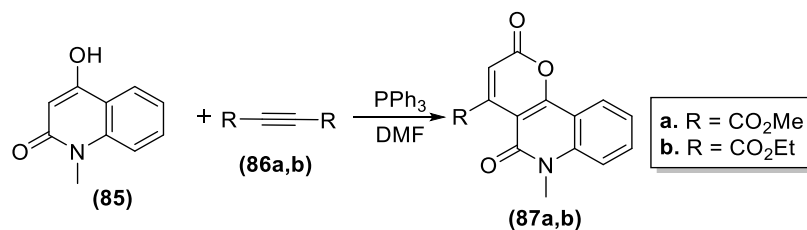
Con un enfoque de síntesis diferente, el mismo grupo de investigación de Ajana (Ajana et al., 1998), realizó la preparación de la 3*H*-pirano[2,3-*c*]quinolin-3-ona (**84**), partiendo esta vez de la 3-metoxiquinolin-4(1*H*)-ona (**81**), la cual fue transformada en el 3-metoxiquinolin-4-iltrifluorometanosulfonato (**82**), y éste, por reacción con el acrilato de etilo, en las condiciones de la reacción de Heck, transformado en el correspondiente 3-(quinolin-4-il)acrilato de etilo (**83**), compuesto del que finalmente, mediante un proceso en

cascada de desmetilación del grupo metoxilo, hidrólisis de la función éster y esterificación intramolecular (lactonización), se obtuvo la pirano–quinolina **(84)**, (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis de la 3H–pirano[2,3–c]quinolin–3–ona **(84)**.

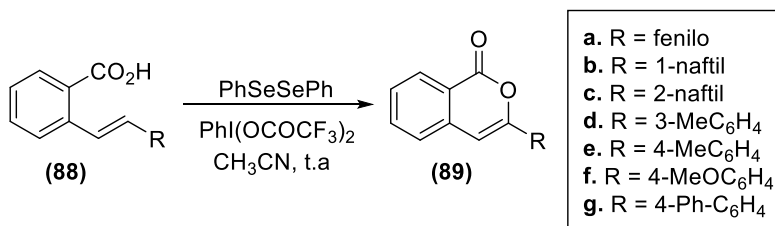
En el año 2013, Asghari y Ramezani (Asghari, D. and Ramezani, 2014), a partir de la 4–hidroxi–1–metil–2(1H)–quinolona **(85)** y los dialquil acetilendicarboxilatos **(86a,b)** en la presencia de trifenilfosfina, sintetizaron las pirano[3,2–c]quinolinas **(87a,b)** con rendimientos del 50 y 60%, respectivamente (Esquema 11).



Esquema 11. Síntesis de las pirano[3,2–c]quinolinas **(87a,b)**.

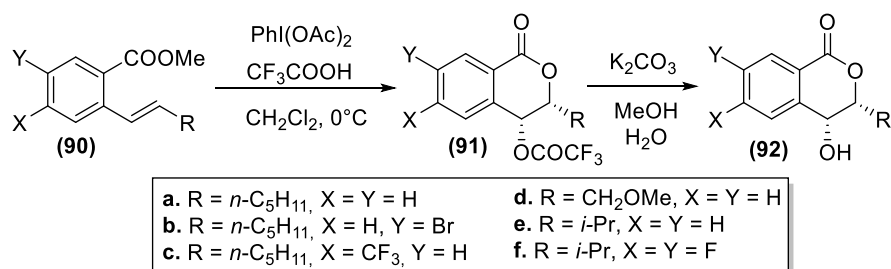
En el año 2010, Shahzad y colaboradores (Shahzad, Venin, & Wirth, 2010), describieron la síntesis de la serie de isocumarinas **(89a–g)** a través de la transformación química que se muestra en el Esquema 12, la cual, en esencia, consiste en un proceso de ciclación intramolecular que sufren los ácidos 2–estirilbencenocarboxílicos **(88a–g)** cuando son calentados en acetonitrilo en la presencia del reactivo de yodo hipervalente bis–(trifluoroacetoxi)yodobenceno y cantidades catalíticas de difenil diselenio; el yodo hipervalente juega un doble papel: como activante del doble enlace, y como agente de

oxidación del producto intermediario (no se muestra en el esquema) del cual deriva la correspondiente isocumarina. En estas condiciones de reacción, **(89a–g)** se obtuvieron con rendimientos del 81–99%.



Esquema 12. Metodología implementada por Shahzad y colaboradores para acceder a la serie de isocumarinas **(89)**.

Finalmente, usando una aproximación sintética similar, Shimogaki y su grupo de investigación (Shimogaki, Fujita, & Sugimura, 2013), describieron la síntesis diastereoselectiva de las 4-hidroxiisocroman-1-onas **(92a–f)** a partir de los *orto*-alquenilbenzoatos de metilo **(90a–f)**. En las condiciones de reacción utilizadas, el ácido trifluoroacético y el reactivo de yodo hipervalente bis-acetoxiyodobenceno promueven la hidrólisis de la función éster de **(90)** y la lactonización intramolecular del ácido que se forma, la cual va acompañada de la inserción del grupo trifluoroacetato (como resultado de la sustitución nucleofílica del átomo de yodo), produciéndose así las isocroman-1-onas intermediarias **(91a–f)**, las cuales, por una posterior hidrólisis básica, se transforman en los productos finales **(92)**, (Esquema 13).



Esquema 13. Síntesis diastereoselectiva de las 4-hidroxiisocroman-1-onas (**92a-f**).

3. Planteamiento del problema

De la información recopilada en el estado del arte se evidencia claramente el potencial fármaco-biológico de las quinolinas, las chalconas y los derivados del pirano. Asimismo, de los ejemplos concretos que se presentaron, también se evidencia el efecto sinérgico positivo que ejerce sobre la actividad biológica de las quinolinas su conjugación, por hibridación molecular, con los fragmentos farmacofóricos estililo y chalcona, así como su fusión con el anillo de pirano. Esta estrategia ha sido ampliamente explotada en la química medicinal y en la industria farmacéutica, siendo, por lo tanto, una de las principales motivaciones que ha impulsado a los químicos orgánicos a diseñar métodos nuevos o alternos para acceder a nuevas entidades moleculares con estos motivos estructurales.

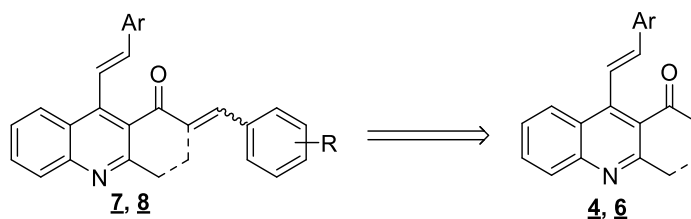
Enmarcado dentro del concepto de hibridación molecular, el presente Trabajo de Investigación definió como problema central de estudio la viabilidad de un protocolo de síntesis one-pot para preparar las series de 4-estirilquinolinas **4**, **5** y las 9-estirildihidroacridinonas **6** mediante la combinación de la condensación de Claisen-Schmidt y la reacción de Friedländer. También se visualizó la evaluación del potencial sintético de los compuestos **4**, **5** y **6**, pues éstos, por sus características estructurales, podrían ser utilizados

como sintones estratégicos de nuevos híbridos moleculares centrados en el núcleo de la quinolina (dihidroacridinona) incorporando un fragmento chalcona (compuestos de las series **7**, **8**), y un anillo de piran-2-ona fusionado a la cara *c* (compuestos de la serie **10**). Adicionalmente, al comprobarse que, de esta clase de compuestos híbridos, hasta la fecha, la información que se encuentra reportada en la literatura especializada es muy escasa o nula, se determinó que su síntesis, caracterización y estudio de su potencial biológico serían los objetivos específicos de la investigación, con lo cual se allanaría en parte ese vacío de información existente.

En correspondencia con lo recién expuesto, la pregunta de investigación que se formuló al inicio de la investigación era la siguiente ¿será viable la creación de los nuevos híbridos conjugados y fusionados de la quinolina (dihidroacridinona) con las unidades estructurales farmacofóricas chalcona (**7** y **8**) y pirano (**10**) empleando derivados apropiados de la 4-estirilquinolina y de la 9-estirildihidroacridinona como sintones estratégicos?

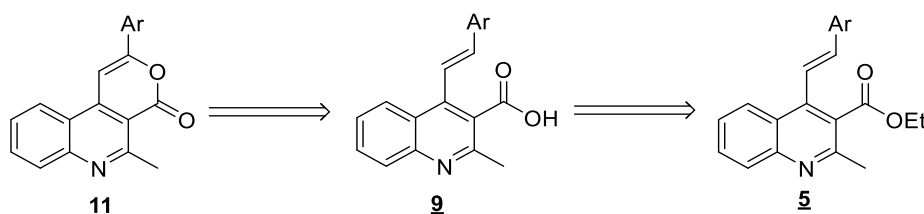
4. Hipótesis de trabajo

Las secuencias de desconexiones que se muestran en los esquemas retro sintéticos 14 y 15 describe la principal hipótesis de este Trabajo de Investigación, la cual consistía en demostrar la validez de la suposición que las 4-estirilquinolinas (9-estirildihidroacridinonas) **4**, **5** y **6** son sintones apropiados de los híbridos moleculares diseñados 1-(2-metil-4-((*E*)-estirilsustituido)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-ona **7**, 2-bencilidensustituido-9-((*E*)-estirilsustituido)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-ona **8**, y 5-metil-2-fenil(aril)-4*H*-pirano[3,4-*c*]quinolin-4-ona **11**.



Esquema 14. Retrosíntesis para los nuevos híbridos quinolina(dihidroacridina)–estirilo–chalcona

7 y 8.



Esquema 15. Retrosíntesis para los nuevos híbridos quinolina–piranona 11.

5. Parte experimental

Los reactivos y disolventes empleados en las síntesis de los compuestos intermedios y finales fueron de grado de pureza para síntesis, de las marcas Merck, Sigma-Aldrich, J. T. Baker y Alfa Aesar.

El avance de las reacciones fue monitoreado por cromatografía de capa fina (CCF), empleando cromatofolios Merck AL TLC de sílica gel 60 F₂₅₄, los cuales fueron revelados en una cámara UV–VIS SPECTROLINE Model CM–10 ($\lambda = 366$ y 254 nm), o en una solución etanólica de los ácidos fosfomolibdico–sulfúrico. Todos los compuestos intermediarios y finales se purificaron por cromatografía en columna, empleando gel de sílice (70–230 y 230–400 Mesh) como fase estacionaria, y mezclas de heptano–acetato de etilo, como fase móvil. Las fracciones de los productos aislados se concentraron en un roto evaporador Büchi R–200 acoplado a un sistema de vacío Büchi V–700.

Los compuestos aislados como productos sólidos fueron recrystalizados de heptano–acetato de etilo, y sus puntos de fusión (no corregidos) determinadas en un fusiómetro Mel–Temp 1201D; el valor reportado corresponde al promedio de tres determinaciones consecutivas.

Los espectros IR fueron obtenidos en un espectrofotómetro BRUKER TENSOR 27 en un módulo de platino ATR.

Los espectros de masas de alta resolución se tomaron en un cromatógrafo líquido de ultra alta eficiencia (UHPLC) Dionex UltiMate 3000 acoplado a un espectrómetro de masas Orbitrap Exactive Plus, equipado con una columna Hypersil GOLD aQ C18 (2.1 mm x 100 mm x 1.9 μ m) CN 25302–102130, usando las siguientes condiciones de UHPLC: flujo 300 μ L/min, elución en gradiente 0–8 min desde agua 100% (0.2% ácido fórmico) a acetonitrilo 100% (0.2% ácido fórmico), más 4 min adicionales a esta concentración, luego se regresó a agua 100% en 1 min y se mantuvo en equilibrio durante 3 min adicionales. El método de ionización es ESI positivo, software de adquisición: Thermo Xcalibur versión: 3.1; los espectros fueron tomados en el Centro de Cromatografía y Espectrometría de Masas (CROM–MASS) de la UIS.

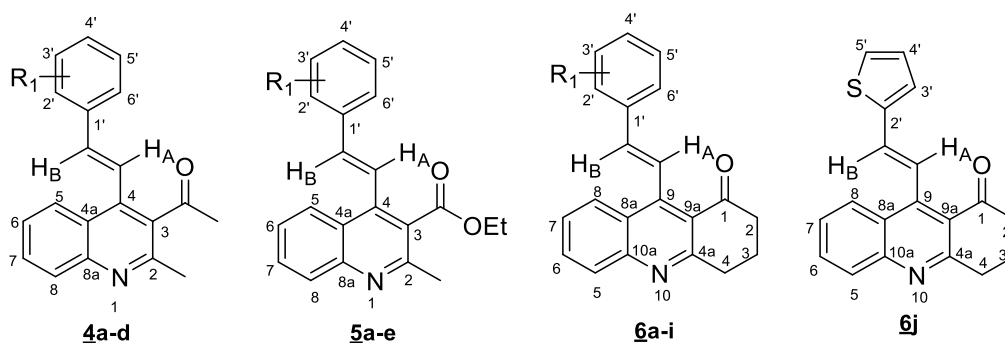
Los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensionales RMN ^1H y ^{13}C , así como los bidimensionales de correlación homonuclear COSY y heteronuclear HMBC y HSQC fueron registrados en un espectrómetro BRUKER AVANCE III–400, empleando cloroformo (CDCl_3) y/o dimetilsulfóxido ($\text{DMSO}-d_6$) deuterados como disolventes y estándares internos. Los desplazamientos químicos (δ) de los hidrógenos y carbonos se reportan en partes por millón (ppm), y en hertzios (Hz), las constantes de acoplamientos (J). Las multiplicidades de los hidrógenos y carbonos se reportan de la siguiente manera: q =

cuartete, t = triplete, d = doblete, s = singulete, a = ancho, y m = multiplete. El equipo de resonancia magnética nuclear es de propiedad del Laboratorio de RMN de la UIS.

6.1. Síntesis de las (E)-1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)etan-1-onas 4, los (E)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo 5 y las (E)-9-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2H)-onas 6; Procedimientos generales

Figura 16.

Estructuras generales de las estirilquinolinas 4a-d y 5a-e, y estirilacridinonas 6a-j.



Metodología one-pot. La síntesis de las quinolinas 4a-d y 5a-e se llevó a cabo a través de una metodología one-pot vía la condensación de Claisen–Schmidt en combinación con la reacción de Friedländer. Para tal fin, en balones de fondo redondo de 25 mL de capacidad, inicialmente, se disolvió la cantidad requerida de hidróxido de potasio (3.0 mmol) en 2.5 mL de etanol, y, posteriormente, a la suspensión formada, se adicionaron la 2-aminoacetofenona 1 (1.0 mmol) y los diferentes aldehídos aromáticos 2 (1.2 mmol). Cada mezcla de reacción se dejó en agitación constante a la temperatura del ambiente durante 2–3 horas. Comprobada la formación de las correspondientes 2'-aminochalconas 3 (control por CCF usando muestras genuinas de 3 preparadas en trabajos previos), las mezclas de reacción

se neutralizaron con ácido acético y cuando el pH llegó a 7, otros 3 mL (según la relación 3 mL de AcOH por 1 mmol de la 2-aminoacetofenona) fueron suministrados hasta llevar la mezcla de reacción a $\text{pH} = 4.0\text{--}3.5$, y, seguidamente, se adicionó el componente 1,3-dicarbonílico (1.2 mmol; la 2,4-pentanodiona y el acetoacetato de etilo); las mezclas de reacción resultantes se calentaron a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 12 horas (control por CCF). Transcurrido ese tiempo, las masas de reacción se dejaron enfriar hasta la temperatura del ambiente, se lavaron con agua destilada (50 mL) y se trataron con bicarbonato de sodio (NaHCO_3) hasta llevarlas a un $\text{pH} = 7$. Los crudos de reacción fueron extraídos con acetato de etilo (3×50 mL), lavados con suficiente agua y luego se depositaron en un erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro. Finalmente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y los residuos orgánicos que quedaron fueron purificados por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando mezclas de heptano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (10:1 a 4:1) como eluente.

Teniendo en consideración que las 3-acetil-4-estirilquinolinas **4a-d** ya habían sido sintetizadas y caracterizadas en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (Palma, A. Meléndez et al., 2020), y que la síntesis y caracterización de los 4-estirilquinolina-3-carboxilatos de etilo **5a-e** estaban contemplados dentro de los objetivos de un Trabajo de Grado que se realizó en paralelo con el presente Trabajo de Investigación, se decidió no incluir en este apartado los datos de las propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas de estas dos series de compuestos. La sustentación del mencionado Trabajo de Grado tuvo lugar el 1 de mayo del presente año (Lipez, 2020).

Metodología de dos pasos independientes. La síntesis de las 9-estiril-dihidroacridinonas **6a-j** se abordó a través de un protocolo de dos pasos independientes que

involucró la obtención de las 2-aminochalconas **3a-j** por condensación de Claisen-Schmidt, y la subsiguiente reacción de Friedländer entre **3** y la 1,3-ciclohexanodiona.

La síntesis de esta clase de compuestos se intentó realizar inicialmente mediante la metodología one-pot recién descrita para la preparación de las estililquinolinas **4** y **5**, y aunque se logró obtenerlos, sus rendimientos globales eran muy pobres. Por esta razón, se optó por la metodología de los dos pasos independientes que a continuación se describe.

En balones de fondo redondo de 10 mL de capacidad se disolvió la cantidad requerida de hidróxido de potasio (3.0 mmol) en 2.5 mL de etanol, y seguidamente se adicionaron la 2-aminoacetofenona **1** (1.0 mmol) y los diferentes aldehídos aromáticos **2a-j** (1.2 mmol). Las masas de reacción resultantes se agitaron a la temperatura del ambiente durante 2–3 horas. Una vez concluida la reacción (control por CCF), los sólidos que se formaron (las 2'-aminochalconas **3a**, **3d**, **3f**, **3g**, **3h**, **3i** y **3j**) se filtraron en un embudo con capa filtrante, se lavaron con una mezcla de etanol-agua 20:80 (2 x 20 mL) y, finalmente, se secaron al vacío en un horno Büchi a 40 °C. En el caso de las 2'-aminochalconas **3b**, **3c**, y **3e** que no precipitaron de las masas de reacción, a sus crudos de reacción se les adicionó agua destilada (70 mL) y luego se neutralizaron con solución 1 M de HCl; los productos de Claisen-Schmidt se extrajeron con acetato de etilo (3 x 50 mL), los extractos orgánicos se lavaron con agua destilada y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro en un Erlenmeyer. Finalmente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y los residuos orgánicos que quedaron fueron purificados por cromatografía en columna sobre sílica gel, usando una mezcla isocrática de heptano-acetato de etilo (8:1, v/v) como eluente.

Con las 2'-aminochalconas **3a-j** precursoras preparadas, se realizó, a continuación, su transformación a las estililacridinonas **6a-j**. Para lograr este cometido, a sendos balones de fondo redondo de 25 mL de capacidad conteniendo 3 mL de ácido acético glacial se

adicionaron las correspondientes 2'-aminochalconas **3** (1.0 mmol) y la 1,3-ciclohexanodiona (1.2 mmol). Las mezclas de reacción resultantes, en agitación permanente, se calentaron a 40 °C durante 12 horas. Consumidos los productos de partida (control por CCF), los crudos de las reacciones se vertieron sobre agua destilada (70 mL) y se neutralizaron con bicarbonato de sodio, después de lo cual los productos crudos de Friedländer se extrajeron con acetato de etilo (3 x 50 mL), los extractos orgánicos se lavaron con agua destilada y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro en un Erlenmeyer. Finalmente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y los residuos orgánicos que quedaron fueron purificados por cromatografía de columna sobre sílica gel, usando mezclas de heptano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (10:1 a 4:1, v/v) como eluyente. Los productos **6a-j** fueron aislados como sustancias sólidas.

Nota: Las 2-aminochalconas **3a-j** ya habían sido sintetizadas y caracterizadas en trabajos realizados previamente en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la UIS (Palma, A. Meléndez et al., 2020), razón por la cual, los datos de sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas no se reportan en el presente manuscrito.

(E)-9-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 6a. De 0.250 g (1.12 mmol) de la 2'-aminochalcona **1a**, 0.150 g (1.34 mmol) de la 1,3-ciclohexanodiona y 3.36 mL (58.75 mmol) de ácido acético glacial, se obtuvieron 0.250 g (0.835 mmol, 74%) de **6a**, C₂₁H₁₇NO (299.37 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 161–163 °C. R_f = 0.20 (50% acetato de etilo-heptano).

IR (ATR): $\bar{\nu}_{max}$ 1676 (C=O), 1625 (C=N), 1606 (C=C_{vinílico}), 1540 (C=C_{arom}), 1486 (C=C_{arom}), 956 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.37 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H, 8-H), 8.05 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H, 5-H), 7.96 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H_AC=), 7.80 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, 6-H), 7.70–7.61 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.52 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H, 7-H), 7.46–7.38 (m, 2H, 3'-H/5'-H), 7.36–7.30 (m, 1H, 4'-H), 6.68 (d, *J*

= 16.6 Hz, 1H, =CH_B), 3.33 (dd, J = 6.9, 5.7 Hz, 2H, 4-H_AH_B), 2.80 (dd, J = 7.2, 5.9 Hz, 2H, 2-H_AH_B), 2.27–2.21 (m, 2H, 3-H_AH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 199.6 (C=O), 162.1 (4a-C), 149.4 (9-C), 149.3 (10a-C), 136.8 (1'-C), 136.4 (=CH_B), 131.9 (6-C), 128.9 (5-C, 4'-C), 128.4 (3'-C/5'-C), 128.2 (8-C), 127.0 (2'-C/6'-C), 126.4 (7-C), 126.1 (8a-C), 125.8 (H_AC=), 123.1 (9a-C), 40.9 (2-C), 34.7 (4-C), 21.4 (3-C). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 300.13829; experimental: 300.13785.

(E)-9-(3-metilestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 6b. De 0.200 g (0.843 mmol) de la 2'-aminochalcona 1g, 0.113 g (1.01 mmol) de la 1,3-ciclohexanodiona y 2.5 mL (43.71 mmol) de ácido acético glacial, se obtuvieron 0.214 g (0.682 mmol, 80%) de 6g, C₂₂H₁₉NO (313.40 g/mol), como un sólido amarillo, R_f = 0.25 (50% acetato de etilo-heptano). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 8-H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 7.95 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H_AC=), 7.80 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 6-H), 7.53–7.49 (m, 1H, 7-H), 7.49 (sa, 1H, 2'-H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 6'-H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H, 5'-H), 7.16 (da, J = 7.6 Hz, 1H, 4'-H), 6.66 (d, J = 16.6 Hz, 1H, =CH_B), 3.33 (ta, J = 6.2 Hz, 2H, 4-H_AH_B), 2.80 (ta, J = 6.6 Hz, 2H, 2-H_AH_B), 2.42 (s, 3H, 3'-CH₃), 2.24 (p, J = 6.6 Hz, 2H, 3-H_AH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 199.6 (C=O), 162.1 (4a-C), 149.5 (10a-C), 149.4 (9-C), 138.4 (3'-C), 136.8 (1'-C), 136.6 (=CH_B), 131.9 (6-C), 129.3 (4'-C), 128.9 (5-C), 128.7 (5'-C), 128.2 (8-C), 127.5 (2'-C), 126.6 (H_AC=), 126.3 (7-C), 126.2 (8a-C), 124.3 (6'-C), 123.1 (9a-C), 40.9 (2-C), 34.7 (4-C), 21.5 (3'-CH₃), 21.4 (3-C).

(E)-9-(3-metoxiestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 6c. De 0.150 g (0.592 mmol) de la 2'-aminochalcona 1c, 0.079 g (0.711 mmol) de la 1,3-ciclohexanodiona y 1.8 mL (31.47 mmol) de ácido acético glacial, se obtuvieron 0.144 g (0.437 mmol, 75%) de 6d, C₂₂H₁₉NO₂ (329.40 g/mol), como un sólido amarillo, R_f = 0.25 (50% acetato de etilo-heptano). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.35 (ddd, J = 8.6, 1.5, 0.6 Hz, 1H, 8-H), 8.04 (ddd, J = 8.4, 1.3, 0.6

Hz, 1H, 5-H), 7.95 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, $H_{AC}=\$), 7.80 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.52 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, 7-H), 7.33 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5'-H), 7.25 (dt, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H, 6'-H), 7.18 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, 2'-H), 6.90 (ddd, $J = 8.1, 2.6, 1.0$ Hz, 1H, 4'-H), 6.65 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, $=CH_B$), 3.88 (s, 3H, 3'-OCH₃), 3.33 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, 4-H_{AH_B}), 2.80 (dd, $J = 7.2, 5.9$ Hz, 2H, 2-H_{AH_B}), 2.27–2.20 (m, 2H, 3-H_{AH_B}). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 199.5 (C=O), 162.1 (4a-C), 160.0 (3'-C), 149.4 (10a-C), 149.2 (9-C), 138.3 (1'-C), 136.2 ($=CH_B$), 131.9 (6-C), 129.8 (5'-C), 128.9 (5-C), 128.2 (8-C), 126.4 (7-C), 126.1 (8a-C), 126.0 ($H_{AC}=\$), 123.1 (9a-C), 119.7 (6'-C), 114.3 (4'-C), 112.1 (2'-C), 55.4 (3'-OCH₃), 40.9 (2-C), 34.7 (4-C), 21.4 (3-C).

(E)-9-(4-metilestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 6d. De 0.250 g (1.05 mmol) de la 2'-aminochalcona **1b**, 0.141 g (1.26 mmol) de la 1,3-ciclohexanodiona y 3.15 mL (55.07 mmol) de ácido acético glacial, se obtuvieron 0.276 g (0.807 mmol, 84%) de **6d**, C₂₂H₁₉NO (313.40 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 129–131 °C. $R_f = 0.15$ (50% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1678 (C=O), 1627 (C=N), 1607 (C=C_{vinílico}), 1548 (C=C_{arom}), 1490 (C=C_{arom}), 958 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.37 (dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1H, 8-H), 8.04 (dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 1H, 5-H), 7.93 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, $H_{AC}=\$), 7.79 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, 2'-H/6'-H), 7.51 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, 7-H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, 3'-H/5'-H), 6.67 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, $=CH_B$), 3.32 (dd, $J = 6.9, 5.6$ Hz, 2H, 4-H_{AH_B}), 2.80 (dd, $J = 7.2, 5.9$ Hz, 2H, 2-H_{AH_B}), 2.40 (s, 3H, 4'-CH₃), 2.27–2.20 (m, 2H, 3-H_{AH_B}). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 199.6 (C=O), 162.1 (4a-C), 149.6 (9-C), 149.4 (10a-C), 138.5 (4'-C), 136.6 ($=CH_B$), 134.1 (1'-C), 131.8 (6-C), 129.5 (3'-C/5'-C), 128.9 (5-C), 128.3 (8-C), 127.0 (2'-C/6'-C), 126.3 (7-C), 126.2 (8a-C), 124.8 ($H_{AC}=\$), 123.0 (9a-C), 40.9 (2-C), 34.7 (4-C), 21.4 (3-C, 4'-

CH₃). **UHPLC–ESI–Orbitrap–MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 314.15394; experimental: 314.15399.

(E)–9–(4–metoxiestiril)–3,4–dihidroacridin–1(2H)–ona 6e. De 0.500 g (1.97 mmol) de la 2'–aminochalcona **1c**, 0.265 g (2.36 mmol) de la 1,3–ciclohexanodiona y 5.91 mL (103.34 mmol) de ácido acético glacial, se obtuvieron 0.551 g (1.67 mmol, 85%) de **6e**, C₂₂H₁₉NO₂ (329.40 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 160–162 °C; R_f = 0.15 (50% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1670 (C=O), 1625 (C=N), 1602 (C=C_{vinílico}), 1561 (C=C_{arom}), 1509 (C=C_{arom}), 979 cm^{–1} (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 8–H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 5–H), 7.88 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.79 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.4 Hz, 1H, 6–H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2'–H/6'–H), 7.51 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.4 Hz, 1H, 7–H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 3'–H/5'–H), 6.66 (d, J = 16.5 Hz, 1H, =CH_B), 3.86 (s, 3H, 4'–OCH₃), 3.32 (t, J = 6.3 Hz, 2H, 4–H_AH_B), 2.79 (t, J = 6.5 Hz, 2H, 2–H_AH_B), 2.23 (p, J = 6.5 Hz, 2H, 3–H_AH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 199.6 (C=O), 162.1 (4a–C), 160.0 (4'–C), 149.7 (9–C), 149.4 (10a–C), 136.5 (=CH_B), 131.8 (6–C), 129.7 (1'–C), 128.9 (5–C), 128.4 (2'–C/6'–C), 128.3 (8–C), 126.2 (7–C, 8a–C), 123.6 (H_AC=), 122.9 (9a–C), 114.3 (3'–C/5'–C), 55.4 (4'–OCH₃), 41.0 (2–C), 34.7 (4–C), 21.4 (3–C). **UHPLC–ESI–Orbitrap–MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 330.14885; experimental: 330.14868.

(E)–9–(4–bromoestiril)–3,4–dihidroacridin–1(2H)–ona 6f. De 0.392 g (1.30 mmol) de la 2'–aminochalcona **1d**, 0.174 g (1.56 mmol) de la 1,3–ciclohexanodiona y 3.90 mL (68.19 mmol) de ácido acético glacial, se obtuvieron 0.368 g (0.973 mmol, 75%) de **6f**, C₂₁H₁₆BrNO (378.27 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 164–166 °C; R_f = 0.20 (50% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1667 (C=O), 1633 (C=N), 1610 (C=C_{vinílico}), 1541 (C=C_{arom}), 1485 (C=C_{arom}), 953 cm^{–1} (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.31 (dd, J = 8.7, 1.4 Hz, 1H, 8–H), 8.05 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H, 5–H), 7.92 (d, J = 16.6 Hz, 1H,

H_AC=), 7.80 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.55–7.50 (m, 5H, 7-H, 2'-H/6'-H, 3'-H/5'-H), 6.60 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, =CH_B), 3.33 (dd, $J = 6.9, 5.6$ Hz, 2H, 4-H_AH_B), 2.80 (dd, $J = 7.3, 5.9$ Hz, 2H, 2-H_AH_B), 2.27–2.20 (m, 2H, 3-H_AH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 199.6 (C=O), 162.1 (4a-C), 149.4 (10a-C), 148.9 (9-C), 135.8 (1'-C), 134.8 (=CH_B), 132.0 (6-C), 131.9 (3'-C/5'-C), 129.0 (5-C), 128.5 (2'-C/6'-C), 128.0 (8-C), 126.7 (H_AC=), 126.5 (7-C), 125.9 (8a-C), 123.0 (9a-C), 122.3 (4'-C), 40.9 (2-C), 34.6 (4-C), 21.4 (3-C). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 378.04880; experimental: 378.04840.

(E)-9-(4-fluoroestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 6g. De 0.317 g (1.31 mmol) de la 2'-aminochalcona 1e, 0.176 g (1.57 mmol) de la 1,3-ciclohexanodiona y 3.93 mL (68.72 mmol) de ácido acético glacial, se obtuvieron 0.291 g (0.917 mmol, 70%) de 6g, C₂₁H₁₆FNO (317.36 g/mol), como un sólido naranja claro, p.f. 155–157 °C; R_f = 0.17 (50% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1681 (C=O), 1627 (C=N), 1597 (C=C_{vinílico}), 1543 (C=C_{arom}), 1505 (C=C_{arom}), 982 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.34 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, 8-H), 8.05 (dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1H, 5-H), 7.87 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_AC=), 7.80 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.64–7.60 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.53 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.14–7.09 (m, 2 H, 3'-H/5'-H), 6.64 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, =CH_B), 3.33 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, 4-H_AH_B), 2.80 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 2-H_AH_B), 2.27–2.21 (m, 2H, 3-H_AH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 199.6 (C=O), 162.9 (d, $J = 248.2$ Hz, 4'-C), 162.1 (4a-C), 149.4 (10a-C), 149.1 (9-C), 135.0 (=CH_B), 133.1 (d, $J = 3.6$ Hz, 1'-C), 131.9 (6-C), 129.0 (5-C), 128.6 (d, $J = 8.1$ Hz, 2'-C/6'-C), 128.1 (8-C), 126.4 (7-C), 126.0 (8a-C), 125.7 (d, $J = 2.1$ Hz, H_AC=), 123.1 (9a-C), 115.8 (d, $J = 22.0$ Hz, 3'-C/5'-C), 40.9 (2-C), 34.6 (4-C), 21.4 (3-C). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 318.12886; experimental: 318.12891.

(E)-9-(4-cloroestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 6h. De 0.250 g (0.97 mmol) de la 2'-aminochalcona 1f, 0.130 g (1.16 mmol) de la 1,3-ciclohexanodiona y 2.91 mL (50.88 mmol) de ácido acético glacial, se obtuvieron 0.226 g (0.592 mmol, 70%) de 6h, $C_{21}H_{16}ClNO$ (333.82 g/mol), como un sólido naranja claro, p.f. 156–157 °C; R_f = 0.25 (50% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1667 (C=O, C=N), 1541 (C=C_{vinílico}, C=C_{arom}), 1486 (C=C_{arom}), 953 cm^{-1} (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.32 (ddd, J = 8.5, 1.4, 0.6 Hz, 1H, 8–H), 8.05 (ddd, J = 8.4, 1.3, 0.6 Hz, 1H, 5–H), 7.91 (d, J = 16.6 Hz, 1H, $H_{AC=}$), 7.81 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, 6–H), 7.59–7.56 (m, 2H, 2'–H/6'–H), 7.53 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H, 7–H), 7.40–7.37 (m, 2H, 3'–H/5'–H), 6.62 (d, J = 16.6 Hz, 1H, =CH_B), 3.33 (t, J = 6.3 Hz, 2H, 4–H_{AH_B}), 2.80 (dd, J = 7.2, 5.9 Hz, 2H, 2–H_{AH_B}), 2.25 (dt, J = 8.0, 6.0 Hz, 2H, 3–H_{AH_B}). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 199.6 (C=O), 162.1 (4a–C), 149.4 (10a–C), 148.9 (9–C), 135.4 (1'–C), 134.8 (=CH_B), 134.1 (4'–C), 132.0 (6–C), 129.0 (5–C, 3'–C/5'–C), 128.2 (2'–C/6'–C), 128.0 (8–C), 126.6 (7–C), 126.5 ($H_{AC=}$), 126.0 (8a–C), 123.1 (9a–C), 40.9 (2–C), 34.6 (4–C), 21.4 (3–C). **UHPLC–ESI–Orbitrap–MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 334.09932; experimental: 334.09991.

(E)-9-(4-(trifluorometil)estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 6i. De 0.200 g (0.686 mmol) de la 2'-aminochalcona 1g, 0.092 g (0.823 mmol) de la 1,3-ciclohexanodiona y 2.1 mL (36.71 mmol) de ácido acético glacial, se obtuvieron 0.201 g (0.489 mmol, 80%) de 6g, $C_{22}H_{16}F_3NO$ (367.37 g/mol), como un sólido blanco, °C; R_f = 0.20 (60% acetato de etilo–heptano). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 8–H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 5–H), 8.00 (d, J = 16.6 Hz, 1H, $H_{AC=}$), 7.82 (t, J = 7.7 Hz, 1H, 6–H), 7.75 (da, J = 8.1 Hz, 2H, 2'–H/6'–H), 7.67 (da, J = 8.1 Hz, 2H, 3'–H/5'–H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 1H, 7–H), 6.67 (d, J = 16.6 Hz, 1H, =CH_B), 3.34 (t, J = 6.3 Hz, 2H, 4–H_{AH_B}), 2.81 (t, J = 6.6 Hz, 2H, 2–H_{AH_B}), 2.25 (p, J = 6.5 Hz, 2H, 3–H_{AH_B}). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 199.6

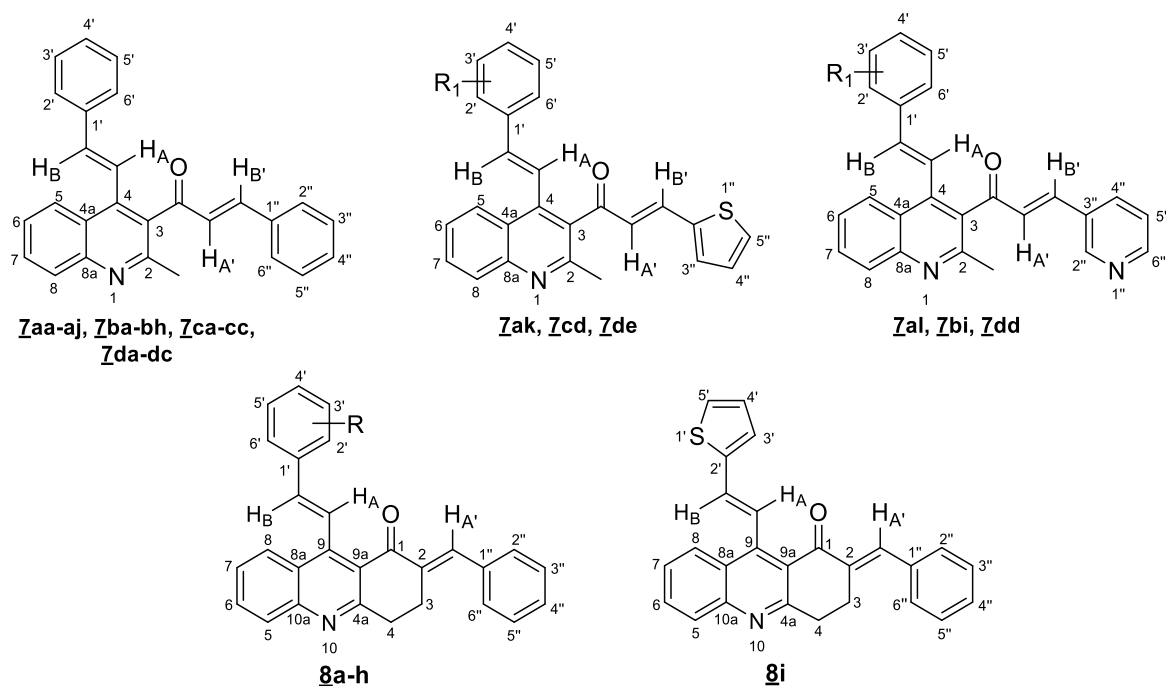
(C=O), 162.1 (4a-C), 149.4 (10a-C), 148.5 (9-C), 140.3 (1'-C), 134.1 (=CH_B), 132.0 (6-C), 130.2 (4'-C), 129.1 (5-C), 128.7 (H_AC=), 127.8 (8-C), 127.1 (2'-C/6'-C), 126.6 (7-C), 125.8 (3'-C/5'-C), 125.8 (q, $J = 3.6$ Hz, 4'-CF₃) 125.5 (8a-C), 123.1 (9a-C), 40.8 (2-C), 34.6 (4-C), 21.4 (3-C).

(E)-9-(2-(tiofen-2-il)vinil)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 6j. De 0.200 g (0.873 mmol) de la 2'-aminochalcona **1g**, 0.117 g (1.047 mmol) de la 1,3-ciclohexanodiona y 2.6 mL (45.46 mmol) de ácido acético glacial, se obtuvieron 0.190 g (0.622 mmol, 70%) de **6g**, C₁₉H₁₅NOS (305.40 g/mol), como un sólido amarillo claro, °C; $R_f = 0.25$ (50% acetato de etilo-heptano). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 8-H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 5-H), 7.81 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H_AC=), 7.79 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, 6-H), 7.53 (ta, $J = 7.8$ Hz, 1H, 7-H), 7.32 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, 3'-H), 7.16 (dd, $J = 5.0, 3.5$ Hz, 1H, 5'-H), 7.05 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, 4'-H), 6.84 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, =CH_B), 3.32 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, 4-H_AH_B), 2.80 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 2-H_AH_B), 2.20 (p, $J = 6.5$ Hz, 2H, 3-H_AH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 199.5 (C=O), 162.2 (4a-C), 149.4 (10a-C), 148.5 (9-C), 142.2 (2'-C), 131.9 (6-C), 129.8 (=CH_B), 128.9 (5-C), 128.0 (8-C), 127.7 (4'-C), 127.1 (3'-C), 125.9 (5'-C), 126.4 (7-C), 125.9 (8a-C), 125.1 (H_AC=), 123.0 (9a-C), 40.9 (2-C), 34.7 (4-C), 21.4 (3-C).

6.2. Síntesis de las (E)-1-(2-metil-4-((E)-(2-fenil(aril)-etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(heteroaril)prop-2-en-1-onas 7 y 2-((E)-benciliden)-9-((E)-estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-onas 8; Procedimiento general

Figura 17.

Estructura general de los nuevos híbridos moleculares 7 y 8.



En balones de fondo redondo de 25 mL de capacidad se disolvió el hidróxido de potasio (1.2 mmol) en 4.0 mL de etanol, posteriormente, se depositaron cada una de las estirilquinolinas 4a-d (1.0 mmol) y estirilacridinonas 6a-j (1.0 mmol), y seguidamente se adicionaron los aldehídos aromáticos seleccionados (1.1 mmol). Las mezclas de reacción resultantes se agitaron a la temperatura del ambiente durante 2.0 horas. Cuando se comprobó que los productos de partida se habían consumido en su totalidad (control por CCF), los precipitados que se formaron (chalconas 7) se filtraron a través de un embudo capa filtrante, se lavaron con una mezcla de agua-etanol 80:20 (2 x 20 mL), y se secaron al vacío en un

horno Büchi a 40 °C. En el caso de las chalconas **8**, que no precipitaron de las masas de reacción, a sus crudos de reacción se les adicionó agua destilada (70 mL), y luego se neutralizaron con solución 1 M de HCl; los productos de la condensación de Claisen–Schmidt se extrajeron con acetato de etilo (3 x 70 mL), los extractos orgánicos se lavaron con agua destilada y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro en un Erlenmeyer. Por último, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y los residuos orgánicos que quedaron se purificaron por cromatografía en columna sobre sílica gel, usando mezclas de heptano–acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (10:1 a 6:1, v/v) como eluente. Las chalconas **8a-j** también se aislaron como sustancias sólidas.

(E)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-((E)-estiril)quinolin-3-il)prop-2-en-1-ona Zaa.

De 0.150 g (0.522 mmol) de la estirilquinolina **4a**, 0.078 g (0.574 mmol) del 4-metoxibenzaldehído y 0.034 g (0.626 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.193 g (0.475 mmol, 91%) de **Zaa**, C₂₈H₂₃NO₂ (405.5 g/mol), como un sólido blanco, p.f. 166–168 °C; R_f = 0.23 (40% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ (C=O), 1599 (C=N), 1567 (C=C_{vinílico}), 1509 (C=C_{arom.}), 970 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.16 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H, 5–H), 8.10 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H, 8–H), 7.77 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, 7–H), 7.56 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, 6–H), 7.48–7.45 (m, 2H, 2'–H/6'–H), 7.41–7.39 (m, 2H, 2''–H/6''–H), 7.40 (d, J = 16.4 Hz, 1H, CH_A=), 7.36–7.32 (m, 2H, 3'–H/5'–H), 7.31–7.27 (m, 1H, 4'–H), 7.15 (d, J = 16.2 Hz, 1H, =CH_B'), 6.97 (d, J = 16.5 Hz, 1H, =CH_B), 6.87–6.84 (m, 2H, 3''–H/5''–H), 6.84 (d, J = 16.2 Hz, 1H, CH_A'=), 3.81 (s, 3H, 4''–OCH₃), 2.68 (s, 3H, 2–CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.4 (C=O), 162.1 (4''–C), 155.1 (2–C), 147.7 (8a–C), 146.9 (=CH_B'), 141.2 (4–C), 139.3 (=CH_B), 136.4 (1'–C), 131.8 (3–C), 130.3 (2''–C/6''–C), 130.1 (7–C), 129.3

(8-C), 128.8 (3'-C/5'-C, 4'-C), 127.2 (2'-C/6'-C), 126.8 (1''-C), 126.5 (6-C), 126.1 (H_AC=), 125.0 (5-C), 124.8 (4a-C), 121.8 (H_AC=), 114.5 (3''-C/5''-C), 55.5 (4''-OCH₃), 23.9 (2-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 406.18015; experimental: 300.13785.

(E)-3-(2,3-dimetoxifenil)-1-(2-metil-4-((E)-estiril)quinolin-3-il)prop-2-en-1-ona

7ab. De 0.150 g (0.522 mmol) de la estirilquinolina **4a**, 0.095 g (0.574 mmol) del 2,3-dimetoxibenzaldehído y 0.034 g (0.626 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.180 g (0.413 mmol, 84%) de **7ab**, C₂₉H₂₅NO₃ (435.5 g/mol), como un sólido blanco, p.f. 144–146 °C; R_f = 0.25 (40% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1624 (C=O), 1570 (C=N), 1482 (C=C_{vinílico}), 1461 (C=C_{arom}), 1426 (C=C_{arom}), 987 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 8-H), 7.78–7.74 (m, 1H, 7-H), 7.58 (J = 16.5 Hz, 1H, =CH_B'), 7.58–7.54 (m, 1H, 6-H), 7.46 (da, J = 7.3 Hz, 2H, 2'-H/6'-H), 7.42 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.35–7.27 (m, 3H, 3'-H/5'-H, 4'-H), 7.09 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H, 6''-H), 7.02 (t, J = 7.8 Hz, 1H, 5''-H), 7.02 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_AC=), 6.99 (d, J = 16.4 Hz, 1H, =CH_B), 6.92 (da, 1H, 4''-H), 3.83 (s, 3H, 3''-OCH₃), 3.64 (s, 3H, 2''-OCH₃), 2.69 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.7 (C=O), 155.0 (2-C), 153.3 (3''-C), 148.8 (2''-C), 147.7 (8a-C), 141.7 (=CH_B'), 141.3 (4-C), 139.4 (=CH_B), 136.3 (1'-C), 131.9 (3-C), 130.1 (7-C), 129.6 (4'-C), 129.3 (8-C), 128.8 (3'-C/5'-C, 5''-C), 128.4 (1''-C), 127.0 (2'-C/6'-C), 126.5 (6-C), 124.9 (5-C), 124.8 (4a-C), 124.3 (H_AC=), 121.9 (H_AC=), 119.6 (6''-C), 114.7 (4''-C), 61.3 (3''-OCH₃), 55.9 (2''-OCH₃), 23.9 (2-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 436.19072; experimental: 436.19135.

(E)-3-(2,4-dimetoxifenil)-1-(2-metil-4-((E)-estiril)quinolin-3-il)prop-2-en-1-ona

7ac. De 0.150 g (0.522 mmol) de la estirilquinolina **4a**, 0.095 g (0.574 mmol) del 2,4-dimetoxibenzaldehído y 0.034 g (0.626 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.160 g (0.367 mmol, 70%) de **7ac**, C₂₉H₂₅NO₃ (435.5 g/mol), como un sólido blanco, p.f. 118–120 °C; R_f = 0,28 (40% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1689 (C=O), 1609 (C=N), 1562 (C=C_{vinílico}), 1502 (C=C_{arom.}), 1416 (C=C_{arom.}), 833 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.16 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H, 5–H), 8.10 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H, 8–H), 7.77 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, 7–H), 7.56 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, 6–H), 7.48–7.46 (m, 2H, 2'–H/6'–H), 7.47 (d, J = 16.4 Hz, 1H, =CH_B'), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 6''–H), 7.37 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.36–7.32 (m, 2H, 3'–H/5'–H), 7.31–7.27 (m, 1H, 4'–H), 6.98 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H_AC=), 6.96 (d, J = 16.5 Hz, 1H, =CH_B), 6.46 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H, 5''–H), 6.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H, 3''–H), 3.81 (s, 3H, 4''–OCH₃), 3.74 (s, 3H, 2''–OCH₃), 2.68 (s, 3H, 2–CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.9 (C=O), 163.6 (4''–C), 160.3 (2''–C), 155.3 (2–C), 147.6 (8a–C), 142.9 (=CH_B'), 141.2 (4–C), 139.0 (=CH_B), 136.5 (1'–C), 132.2 (3–C), 131.0 (6''–C), 129.9 (7–C), 129.2 (8–C), 128.7 (3'–C/5'–C), 128.6 (4'–C), 127.0 (2'–C/6'–C), 126.6 (H_AC=), 126.3 (6–C), 125.2 (5–C), 124.9 (4a–C), 122.1 (H_AC=), 116.3 (1''–C), 105.5 (5''–C), 98.4 (3''–C), 55.5 (4''–OCH₃), 55.4 (2''–OCH₃), 24.0 (2–CH₃). **UHPLC–ESI–Orbitrap–MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 436.19072; experimental: 436.19162.

(E)-3-(2,5-dimetoxifenil)-1-(2-metil-4-((E)-estiril)quinolin-3-il)prop-2-en-1-ona

7ad. De 0.169 g (0.588 mmol) de la estirilquinolina **4a**, 0.107 g (0.647 mmol) del 2,5-dimetoxibenzaldehído y 0.036 g (0.706 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.190 g (0.436 mmol, 75%) de **7ad**, C₂₉H₂₅NO₃ (435.5 g/mol), como un

sólido amarillo, p.f. 118–120 °C; R_f = 0.30 (40% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1647 (C=O), 1614 (C=N), 1568 (C=C_{vinílico}), 1492 (C=C_{arom}), 1427 (C=C_{arom}), 965 cm⁻¹ (CHR=CHR *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 8-H), 7.78–7.74 (m, 1H, 7-H), 7.58–7.54 (m, 1H, 6-H), 7.54 (d, J = 16.5 Hz, 1H, =CH_{B'}), 7.47 (da, J = 7.4 Hz, 2H, 2'-H/6'-H), 7.40 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.38–7.26 (m, 3H, 3'-H/5'-H, 4'-H), 7.01 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H_AC=), 6.97 (d, J = 2.9 Hz, 1H, 6''-H), 6.95 (d, J = 16.5 Hz, 1H, =CH_B), 6.91 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H, 4''-H), 6.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 3''-H), 3.70 (s, 3H, 5''-OCH₃), 3.70 (s, 3H, 2''-OCH₃), 2.69 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 199.8 (C=O), 155.2 (2-C), 153.5 (2''-C), 153.2 (5''-C), 147.7 (8a-C), 142.2 (=CH_{B'}), 141.4 (4-C), 139.2 (=CH_B), 136.4 (1'-C), 132.0 (3-C), 130.0 (7-C), 129.3 (8-C), 129.0 (H_AC=), 128.8 (3'-C/5'-C), 128.7 (4'-C), 127.0 (2'-C/6'-C), 126.4 (6-C), 125.1 (5-C), 124.9 (4a-C), 123.6 (1''-C), 122.1 (H_AC=), 118.4 (4''-C), 113.1 (6''-C), 112.5 (3''-C), 56.0 (5''-OCH₃), 55.8 (2''-OCH₃), 24.0 (2-CH₃). **UHPLC–ESI–Orbitrap–MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 436.19072; experimental: 436.19110.

(E)–3–(3,4–dimetoxifenil)–1–(2–metil–4–((E)–estiril)quinolin–3–il)prop–2–en–1–ona **7ae**. De 0.165 g (0.574 mmol) de la estirilquinolina **4a**, 0.105 g (0.631 mmol) del 3,4–dimetoxibenzaldehído y 0.035 g (0.688 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.216 g (0.495 mmol, 86%) de **7ae**, C₂₉H₂₅NO₃ (435.5 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 156–158 °C; R_f = 0.30 (40% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1632 (C=O), 1615 (C=N), 1590 (C=C_{vinílico}), 1575 (C=C_{arom}), 1509 (C=C_{arom}), 998 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.16 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H, 5-H), 8.11 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H, 8-H), 7.77 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 7.67 (ddd, J =

8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, 6-H), 7.48–7.45 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.40 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, $H_A C=$), 7.37–7.33 (m, 2H, 3'-H/5'-H), 7.32–7.28 (m, 1H, 4'-H), 7.11 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, $=CH_B$), 7.01 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H, 6''-H), 6.97 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, $=CH_B$), 6.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, 2''-H), 6.84 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, $H_A C=$), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 5''-H), 3.89 (s, 3H, 3''-OCH₃), 3.85 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.74 (s, 3H, 2''-OCH₃), 2.69 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.3 (C=O), 155.1 (2-C), 151.9 (4''-C), 149.3 (3''-C), 147.7 (8a-C), 147.2 ($=CH_B$), 141.3 (4-C), 139.3 ($=CH_B$), 136.3 (1'-C), 131.8 (3-C), 130.1 (7-C), 129.3 (8-C), 128.8 (3'-C/5'-C, 4'-C), 127.0 (2'-C/6'-C), 127.0 (1''-C), 126.5 ($H_A C=$), 126.3 (6-C), 125.0 (5-C), 124.8 (4a-C), 123.5 (6''-C), 121.8 ($H_A C=$), 111.0 (5''-C), 110.0 (2''-C), 55.9 (4''-OCH₃), 56.0 (3''-OCH₃), 23.9 (2-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 436.19072; experimental: 436.19128.

(E)-1-(2-metil-4-((E)-estiril)quinolin-3-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona 7af. De 0.150 g (0.522 mmol) de la estirilquinolina **4a**, 0.112 g (0.574 mmol) del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído y 0.034 g (0.626 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.213 g (0.457 mmol, 88%) de **7af**, C₃₀H₂₇NO₄ (465.5 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 162–164 °C; $R_f = 0.28$ (40% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1666 (C=O), 1638 (C=N), 1601 (C=C_{vinílico}), 1576 (C=C_{arom}), 1499 (C=C_{arom}), 987 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.17 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H, 5-H), 8.11 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H, 8-H), 7.78 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.58 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.49–7.46 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.41 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, $H_A C=$), 7.38–7.34 (m, 3H, 3'-H/5'-H, 4'-H), 7.09 ($J = 16.5$ Hz, 1H, $=CH_B$), 6.97 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, $=CH_B$), 6.86 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, $H_A C=$), 6.66 (s, 2H, 2''-H/6''-H), 3.86 (s, 6H,

4''-OCH₃/5''-OCH₃), 3.82 (s, 3H, 3''-OCH₃), 2.69 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.3 (C=O), 155.1 (2-C), 153.5 (4''-C), 147.7 (8a-C), 147.0 (1''-C), 141.3 (4-C), 140.9 (3''-C/5''-C), 139.4 (=CH_B), 136.3 (1'-C), 131.6 (3-C), 130.2 (7-C), 129.5 (=CH_{B'}), 129.3 (8-C), 128.9 (4'-C), 128.8 (3'-C/5'-C), 127.7 (H_AC=), 127.0 (2'-C/6'-C), 126.0 (6-C), 125.0 (5-C), 124.8 (4a-C), 121.8 (H_AC=), 105.7 (2''-C/6''-C), 61.0 (4''-OCH₃), 56.2 (3''-OCH₃/5''-OCH₃), 23.9 (2-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 466.20128; experimental: 466.19989.

(E)-3-(4-clorofenil)-1-(2-metil-4-((E)-estiril)quinolin-3-il)prop-2-en-1-ona Zag.

De 0.125 g (0.439 mmol) de la estirilquinolina **4a**, 0.067 g (0.478 mmol) del 4-clorobenzaldehído y 0.027 g (0.527 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.127 g (0.309 mmol, 88%) de **Zag**, C₂₇H₂₀ClNO (409.91 g/mol), como un sólido blanco, p.f. 121–123 °C; R_f = 0.35 (40% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1649 (C=O), 1599 (C=N), 1619 (C=C_{vinílico}), 1557 (C=C_{arom}), 1399 (C=C_{arom}), 1198 (C–Cl), 986 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 8-H), 7.78 (t, J = 7.7 Hz, 1H, 7-H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H, 6-H), 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 2H, 2'-H/6'-H), 7.41 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H_AC=), 7.37–7.30 (m, 7H, 3'-H/5'-H, 4'-H, 2''-H/6''-H, 3''-H/5''-H), 7.16 (d, J = 16.3 Hz, 1H, =CH_{B'}), 6.94 (d, J = 16.4 Hz, 1H, =CH_B), 6.90 (d, J = 16.3 Hz, 1H, H_AC=), 2.68 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.1 (C=O), 155.0 (2-C), 147.7 (8a-C), 144.9 (=CH_{B'}), 141.4 (4-C), 139.7 (=CH_B), 139.6 (1''-C), 137.1 (4''-C), 136.2 (1'-C), 131.5 (3-C), 130.3 (7-C), 129.7 (2''-C/6''-C), 129.3 (8-C, 3''-C/5''-C), 128.9 (4'-C), 128.8 (3'-C/5'-C), 128.7 (H_AC=), 127.0 (2'-C/6'-C), 126.6 (6-C), 124.9 (5-C), 124.8 (4a-C), 121.8 (H_AC=), 23.9

(2-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 410.13061; experimental: 410.13120.

(E)-1-(2-metil-4-((E)-estiril)quinolin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona 7ah. De 0.150 g (0.522 mmol) de la estirilquinolina **4a**, 0.099 g (0.574 mmol) del 4-(trifluorometil)benzaldehído y 0.034 g (0.626 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.208 g (0.309 mmol, 90%) de **7ah**, C₂₈H₂₀F₃NO (443.47g/mol), como un sólido blanco, p.f. 154–156 °C; R_f = 0.35 (40% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1648 (C=O), 1564 (C=N), 1493 (C=C_{vinílico}), 1395 (C=C_{arom}), 1395 (C=C_{arom}), 1151 (C-F), 995 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.15 (da, J = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 8.11 (da, J = 8.3 Hz, 1H, 8-H), 7.78 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 7.60–7.56 (m, 1H, 6-H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 3''-H/5''-H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 2''-H/6''-H), 7.47–7.45 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.43 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.37–7.29 (m, 3H, 3'-H/5'-H, 4'-H), 7.24 (d, J = 16.4 Hz, 1H, =CH_B'), 6.98 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H_AC=), 6.94 (d, J = 16.5 Hz, 1H, =CH_B), 2.69 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 197.9 (C=O), 154.9 (2-C), 147.7 (8a-C), 144.0 (=CH_B'), 141.5 (4-C), 139.9 (=CH_B), 137.5 (1''-C), 136.2 (1'-C), 132.3 (4''-C), 131.3 (3-C), 130.4 (H_AC=), 130.3 (7-C), 129.3 (8-C), 129.0 (4'-C), 128.9 (3'-C/5'-C, 3''-C/5''-C), 128.6 (2''-C/6''-C), 127.0 (2'-C/6'-C), 126.7 (6-C), 125.9 (q, J = 3.7 Hz), 124.9 (5-C), 124.8 (4a-C), 121.7 (H_AC=), 24.0 (2-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 444.15697; experimental: 444.15707.

(E)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-((E)-estiril)quinolin-3-il)prop-2-en-1-ona 7ai. De 0.150 g (0.522 mmol) de la estirilquinolina **4a**, 0.087 g (0.574 mmol) del 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído y 0.034 g (0.626 mmol) de hidróxido de potasio en etanol

(4.0 mL), se obtuvieron 0.173 g (0.410 mmol, 78%) de **7ai**, $C_{28}H_{23}NO_3$ (421.5 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 206–208 °C; R_f = 0.28 (50% heptano–acetato de etilo). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 3012 (O–H), 1659 (C=O), 1588 (C=N), 1562 (C=C_{vinílico}), 1508 (C=C_{arom}), 1439 (C=C_{arom}), 986 cm^{-1} (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 5–H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 8–H), 7.76 (t, J = 7.7 Hz, 1H, 7–H), 7.56 (t, J = 7.7 Hz, 1H, 6–H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 2H, 2'–H/6'–H), 7.38 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H_A C=), 7.34–7.27 (m, 3H, 3'–H/5'–H, 4'–H), 7.11 (J = 16.1 Hz, 1H, =CH_B'), 7.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H, 2''–H), 6.95 (d, J = 16.6 Hz, 1H, =CH_B), 6.95–6.91 (m, 1H, 6''–H), 6.80 (d, J = 16.1 Hz, 1H, H_A 'C=), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5''–H), 6.14 (s, 1H, 3''–OH), 3.89 (s, 3H, 4''–OCH₃), 2.67 (s, 3H, 2–CH₃). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 198.2 (C=O), 155.1 (2–C, 2''–C), 149.4 (4''–C), 147.5 (8a–C), 147.0 (=CH_B'), 146.1 (3''–C), 141.3 (4–C), 139.4 (=CH_B), 136.3 (1'–C), 131.9 (3–C), 130.1 (7–C), 129.2 (8–C), 128.8 (3'–C/5'–C, 4'–C), 127.7 (1''–C), 127.0 (2'–C/6'–C), 126.5 (6–C, H_A 'C=), 125.0 (5–C), 124.9 (4a–C), 122.7 (6''–C), 121.8 (H_A C=), 113.4 (2''–C), 110.6 (5''–C), 56.0 (4''–OCH₃), 23.8 (2–CH₃). **UHPLC–ESI–Orbitrap–MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 422.17507; experimental: 422.17508.

(E)–3–(benzo[d][1,3]dioxol–5–il)–1–(2–metil–4–((E)–estiril)quinolin–3–il)prop–2–en–1–ona 7aj. De 0.112 g (0.389 mmol) de la estirilquinolina **4a**, 0.064 g (0.428 mmol) del 1,3–benzodioxol–5–carbaldehído y 0.024 g (0.467 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.130 g (0.309 mmol, 79%) de **7aj**, $C_{28}H_{21}NO_3$ (419.48g/mol), como un sólido blanco, p.f. 180–182 °C; R_f = 0.20 (40% acetato de etilo– heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1644 (C=O), 1597 (C=N), 1571 (C=C_{vinílico}), 1503 (C=C_{arom}), 1486 (C=C_{arom}), 997 cm^{-1} (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 5–H),

8.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 8-H), 7.76 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, 7-H), 7.56 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, 6-H), 7.47–7.45 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.39 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, $H_{AC=}$), 7.35–7.28 (m, 3H, 3'-H/5'-H, 4'-H), 7.11 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $=CH_B$), 6.98 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, 2''-H), 6.95 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, $=CH_B$), 6.88 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H, 6''-H), 6.78 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, $H_{AC=}$), 6.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 5''-H), 5.98 (s, 2H, $-OCH_2O-$), 2.68 (s, 3H, 2- CH_3). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 198.2 (C=O), 155.1 (2-C), 150.4 (4''-C), 148.5 (3''-C), 147.7 (8a-C), 146.7 ($=CH_B$), 141.2 (4-C), 139.4 ($=CH_B$), 136.3 (1'-C), 131.8 (3-C), 130.1 (7-C), 129.3 (8-C), 128.8 (3'-C/5'-C, 4'-C), 128.6 (1'-C), 127.0 (2'-C/6'-C), 126.5 (6-C), 126.4 ($H_{AC=}$), 125.3 (6''-C), 125.0 (5-C), 124.8 (4a-C), 121.8 ($H_{AC=}$), 108.7 (5''-C), 106.7 (2''-C), 101.7 ($-OCH_2O-$), 23.9 (2- CH_3). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z $[M + H]^+$ calculada: 420.15942; experimental: 420.15973.

(E)-1-(2-metil-4-((E)-estiril)quinolin-3-il)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona 7ak. De 0.150 g (0.522 mmol) de la estirilquinolina **4a**, 0.065 g (0.574 mmol) del 2-tiofenocarboxaldehído y 0.034 g (0.626 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.170 g (0.446 mmol, 86%) de **7ak**, $C_{25}H_{19}NOS$ (381.49 g/mol), como un sólido blanco, p.f. 141–142 °C; $R_f = 0.25$ (40% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1644 (C=O), 1606 (C=N), 1556 (C=C_{vinílico}), 1489 (C=C_{arom}), 1447 (C=C_{arom}), 975 cm^{-1} (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.15 (da, $J = 8.4$ Hz, 1H, 5-H), 8.10 (da, $J = 8.4$ Hz, 1H, 8-H), 7.77 (ddd, $J = 8.4, 6.7, 1.2$ Hz, 1H, 7-H), 7.57 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.2$ Hz, 1H, 6-H), 7.48 (da, $J = 7.0$ Hz, 2H, 2'-H/6'-H), 7.42 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, 5''-H), 7.41 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, $H_{AC=}$), 7.37–7.29 (m, 3H, 3'-H/5'-H, 4'-H), 7.32 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, $=CH_B$), 7.18 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, 3''-H), 7.03 (dd, $J = 5.1, 3.7$ Hz, 1H, 4''-H), 6.96

(d, $J = 16.4$ Hz, 1H, =CH_B), 6.74 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H_A·C=), 2.69 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 197.8 (C=O), 155.1 (2-C), 147.7 (8a-C), 141.4 (4-C), 139.6 (=CH_B), 139.5 (2''-C), 139.0 (=CH_B'), 136.3 (1'-C), 132.5 (3''-C), 131.5 (3-C), 130.2 (5''-C), 130.1 (7-C), 129.3 (8-C), 128.9 (4'-C), 128.8 (3'-C/5'-C), 128.5 (4''-C), 127.1 (2'-C/6'-C), 127.0 (H_A·C=), 126.6 (6-C), 125.0 (5-C), 124.8 (4a-C), 121.7 (H_AC=), 23.9 (2-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 382.12601; experimental: 382.12552.

(E)-1-(2-metil-4-((E)-estiril)quinolin-3-il)-3-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona 7al. De 0.150 g (0.522 mmol) de la estirilquinolina **4a**, 0.060 g (0.574 mmol) del 2-piridincarboxaldehído y 0.034 g (0.626 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.140 g (0.371 mmol, 71%) de **7al**, C₂₆H₂₀N₂O (376.55 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 195–196 °C; $R_f = 0.28$ (50% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1645 (C=O), 1620 (C=N), 1558 (C=C_{vinílico}), 1488 (C=C_{arom}), 1432 (C=C_{arom}), 979 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.62 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 2''-H), 8.57 (dd, $J = 5.0, 1.6$ Hz, 1H, 6''-H), 8.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 8-H), 8.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 5-H), 7.80–7.76 (m, 1H, 7-H), 7.77–7.74 (m, 1H, 4''-H), 7.57 (ta, $J = 7.6$ Hz, 1H, 6-H), 7.47–7.45 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.43 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, H_AC=), 7.36–7.32 (m, 3H, 3'-H/5'-H, 4'-H), 7.28 (dd, $J = 8.0, 3.5$ Hz, 1H, 5''-H), 7.24 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, =CH_B'), 6.98 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H_A·C=), 6.94 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, =CH_B), 2.69 (s, 3H, 2-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 377.16484; experimental: 377.16489.

(E)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-((E)-4-metilestiril)quinolin-3-il)prop-2-en-1-ona 7ba. De 0.150 g (0.497 mmol) de la estirilquinolina **4b**, 0.060 g (0.548 mmol) del 4-metoxibenzaldehído y 0.033 g (0.594 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL),

se obtuvieron 0.190 g (0.452 mmol, 91%) de **7ba**, C₂₉H₂₅NO₂ (419.50 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 141–142 °C; R_f = 0.20 (40% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1688 (C=O), 1627 (C=N), 1596 (C=C_{vinílico}), 1561 (C=C_{arom}), 1510 (C=C_{arom}), 970 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.16 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H, 5–H), 8.10 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H, 8–H), 7.76 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 7–H), 7.55 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H, 6–H), 7.41–7.37 (m, 2H, 2''–H/6''–H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H, 2'–H/6'–H), 7.35 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.16 (J = 16.2 Hz, 1H, =CH_B'), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H, 3'–H/5'–H), 6.95 (d, J = 16.5 Hz, 1H, =CH_B), 6.84–6.88 (m, 2H, 3''–H/5''–H), 6.83 (d, J = 16.1 Hz, 1H, H_A'C=), 3.81 (s, 3H, 4''–OCH₃), 2.68 (s, 3H, 2–CH₃), 2.34 (s, 3H, 4'–CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.4 (C=O), 162.1 (4''–C), 155.1 (2–C), 147.7 (8a–C), 146.7 (=CH_B'), 141.4 (4–C), 139.3 (=CH_B), 138.9 (4'–C), 133.7 (1'–C), 131.8 (3–C), 130.4 (2''–C/6''–C), 130.0 (7–C), 129.5 (3'–C/5'–C), 129.3 (8–C), 126.9 (2'–C/6'–C), 126.8 (1''–C), 126.4 (6–C), 126.1 (H_A'C=), 125.0 (5–C), 124.9 (4a–C), 120.8 (H_AC=), 114.5 (3''–C/5''–C), 55.4 (4''–OCH₃), 23.9 (2–CH₃), 21.3 (4–CH₃). **UHPLC–ESI–Orbitrap–MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 420.19580; experimental: 420.19592.

(E)–3–(2,3–dimetoxifenil)–1–(2–metil–4–((E)–4–metilestiril)quinolin–3–il)prop–2–en–1–ona 7bb. De 0.150 g (0.497 mmol) de la estilquinolina **4b**, 0.091 g (0.548 mmol) del 2,3–dimetoxibenzaldehído y 0.033 g (0.594 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.169 g (0.375 mmol, 75%) de **7bb**, C₃₀H₂₇NO₃ (449.55 g/mol), como un sólido blanco, p.f. 134–135 °C; R_f = 0.28 (40% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1651 (C=O), 1624 (C=N), 1570 (C=C_{vinílico}), 1511 (C=C_{arom}), 1481 (C=C_{arom}), 997 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.15 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H, 5–H), 8.9 (da, J = 8.4 Hz, 1H, 8–H), 7.76 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, 7–H), 7.58 (d, J =

16.4 Hz, 1H, =CH_{B'}), 7.57–7.53 (m, 1H, 6–H), 7.37 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H_AC=), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, 2'–H/6'–H), 7.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, 3'–H/5'–H), 7.09 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, 6''–H), 7.01 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, 5''–H), 6.98 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H_A'C=), 6.93 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, =CH_B), 6.92 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H, 4''–H), 3.83 (s, 3H, 3''–OCH₃), 3.64 (s, 3H, 2''–OCH₃), 2.69 (s, 3H, 2–CH₃), 2.34 (s, 3H, 4'–CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.8 (C=O), 155.0 (2–C), 153.1 (3''–C), 148.8 (2''–C), 147.7 (8a–C), 141.5 (=CH_{B'}), 141.4 (4–C), 139.4 (=CH_B), 138.9 (4'–C), 133.6 (1'–C), 131.8 (3–C), 130.1 (7–C), 129.6 (H_A'C=), 129.5 (3'–C/5'–C), 129.3 (8–C), 128.5 (1''–C), 126.9 (2'–C/6'–C), 126.4 (6–C), 125.0 (5–C), 124.9 (4a–C), 124.3 (5''–C), 120.8 (H_AC=), 114.7 (4''–C, 6''–C), 61.3 (2''–OCH₃), 55.9 (3''–OCH₃), 23.9 (2–CH₃), 21.3 (4–CH₃). **UHPLC–ESI–Orbitrap–MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 450.20637; experimental: 450.20633.

(E)–3–(2,5–dimetoxifenil)–1–(2–metil–4–((E)–4–metilestiril)quinolin–3–il)prop–2–en–1–ona 7bc. De 0.150 g (0.497 mmol) de la estililquinolina 4b, 0.082 g (0.548 mmol) del 2,5–dimetoxibenzaldehído y 0.033 g (0.594 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.208 g (0.462 mmol, 93%) de 7bc, C₃₀H₂₇NO₃ (449.55 g/mol), como un sólido blanco, p.f. 152–154 °C; $R_f = 0.23$ (40% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1644 (C=O), 1615 (C=N), 1568 (C=C_{vinílico}), 1488 (C=C_{arom}), 1452 (C=C_{arom}), 966 cm^{–1} (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.16 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, 5–H), 8.10 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H, 8–H), 7.76 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 7–H), 7.55 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, 6–H), 7.54 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, =CH_{B'}), 7.37 (da, $J = 7.9$ Hz, 2H, 2'–H/6'–H), 7.35 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_AC=), 7.14 (da, $J = 7.9$ Hz, 2H, 3'–H/5'–H), 7.00 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H_A'C=), 6.98 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H, 4''–H), 6.96 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, 6''–H), 6.92 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, =CH_B), 6.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 3''–H), 3.73 (s, 3H,

2''-OCH₃), 3.70 (s, 3H, 5''-OCH₃), 2.69 (s, 3H, 2-CH₃), 2.35 (s, 3H, 4'-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.9 (C=O), 155.2 (2-C), 153.5 (5''-C), 153.2 (2''-C), 147.7 (8a-C), 142.1 (=CH_B'), 141.6 (4-C), 139.2 (=CH_B), 138.9 (4'-C), 133.7 (1'-C), 131.9 (3-C), 130.0 (7-C), 129.5 (3'-C/5'-C), 129.2 (8-C), 129.0 (H_AC=), 126.9 (2'-C/6'-C), 126.3 (6-C), 125.1 (5-C), 125.0 (4a-C), 123.6 (1''-C), 121.0 (H_AC=), 118.4 (4''-C), 113.1 (6''-C), 112.5 (3''-C), 56.0 (2''-OCH₃), 55.8 (5''-OCH₃), 24.0 (2-CH₃), 21.3 (4-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 450.20637; experimental: 450.20633.

(E)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-(2-metil-4-((E)-4-metilestiril)quinolin-3-il)prop-2-en-1-ona 7bd. De 0.150 g (0.497 mmol) de la estililquinolina 4b, 0.091 g (0.548 mmol) del 3,4-dimetoxibenzaldehído y 0.033 g (0.594 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0mL), se obtuvieron 0.160 g (0.435 mmol, 71%) de 7bd, C₃₀H₂₇NO₃ (449.55 g/mol), como un sólido blanco, p.f. 155–157 °C; R_f = 0.20 (40% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1688 (C=O), 1625 (C=N), 1565 (C=C_{vinílico}), 1512 (C=C_{arom}), 1446 (C=C_{arom}), 964 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.16 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H, 5-H), 8.10 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H, 8-H), 7.76 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H, 7-H), 7.56 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H, 6-H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 2H, 2'-H/ 6'-H), 7.35 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 2H, 3'-H/5'-H), 7.11 (d, J = 16.4 Hz, 1H, =CH_B'), 7.01 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H, 6''-H), 6.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H, 2''-H), 6.94 (d, J = 16.5 Hz, 1H, =CH_B), 6.83 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H_AC=), 6.81 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H, 5''-H), 3.89 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.84 (s, 3H, 3''-OCH₃), 2.68 (s, 3H, 2-CH₃), 2.35 (s, 3H, 4'-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.4 (C=O), 155.2 (2-C), 155.1 (4''-C), 149.3 (3''-C), 147.7 (8a-C), 147.0 (=CH_B'), 141.4 (4-C), 139.3 (=CH_B), 139.0 (4'-C), 133.6 (1'-C), 131.7 (3-C), 130.1 (7-C), 129.5 (3'-C/5'-C), 129.3 (8-C), 127.1 (1''-C), 127.0 (2'-C/6'-C), 126.5

(H_AC=), 126.4 (6-C), 125.1 (5-C), 124.9 (4a-C), 123.5 (6''-C), 120.8 (H_AC=), 111.1 (5''-C), 110.0 (2''-C), 56.1 (3''-OCH₃), 55.9 (4''-OCH₃), 23.9 (2-CH₃), 21.3 (4-CH₃).

UHPLC-ESI-Orbitrap-MS: m/z [M + H]⁺ calculada: 450.20637; experimental: 450.20694.

(E)-1-(2-metil-4-((E)-4-metilestiril)quinolin-3-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona 7be. De 0.150 g (0.497 mmol) de la estilquinolina **4b**, 0.107 g (0.548 mmol) del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído y 0.033 g (0.594 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.182 g (0.379 mmol, 76%) de **7be**, C₃₁H₂₉NO₄ (479.58 g/mol), como un sólido blanco, p.f. 147–148 °C; R_f = 0.20 (40% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1636 (C=O), 1597 (C=N), 1575 (C=C_{vinílico}), 1502 (C=C_{arom}), 1451 (C=C_{arom}), 982 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 8-H), 7.77 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 7.57 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H, 6-H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 2H, 2'-H/6'-H), 7.36 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H_AC=), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 2H, 3'-H/5'-H), 7.07 (d, J = 16.2 Hz, 1H, =CH_B'), 6.94 (d, J = 16.4 Hz, 1H, =CH_B), 6.85 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H_AC=), 6.65 (s, 2H, 2''-H/6''-H), 3.86 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.81 (s, 6H, 3''-OCH₃/5''-OCH₃), 2.68 (s, 3H, 2-CH₃), 2.35 (s, 3H, 4'-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.4 (C=O), 155.1 (2-C), 153.5 (3''-C), 147.7 (8a-C), 146.9 (=CH_B'), 141.5 (4-C), 140.8 (4''-C), 139.4 (=CH_B), 139.1 (4'-C), 133.6 (1'-C), 131.5 (3-C), 130.2 (7-C), 129.6 (3'-C/5'-C), 129.5 (1''-C), 129.3 (8-C), 127.7 (H_AC=), 127.0 (2'-C/6'-C), 126.5 (6-C), 125.1 (5-C), 124.9 (4a-C), 120.7 (H_AC=), 105.7 (2''-C/6''-C), 61.0 (4''-OCH₃), 56.2 (3''-OCH₃/5''-OCH₃), 23.9 (2-CH₃), 21.3 (4-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 480.21693; experimental: 480.21704.

(E)-3-(4-clorofenil)-1-(2-metil-4-((E)-4-metilestiril)quinolin-3-il)prop-2-en-1-ona 7bf. De 0.150 g (0.497 mmol) de la estirilquinolina **4b**, 0.076 g (0.548 mmol) del 4-clorobenzaldehído y 0.033 g (0.594 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.200 g (0.473 mmol, 95%) de **7bf**, $C_{28}H_{22}ClNO$ (423.94 g/mol), como un sólido blanco, p.f. 148–149 °C; R_f = 0.38 (60% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1648 (C=O), 1620 (C=N), 1559 (C=C_{vinílico}), 1512 (C=C_{arom}), 1488 (C=C_{arom}), 1026 (C–Cl), 986 cm^{-1} (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.15 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H, 5–H), 8.10 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H, 8–H), 7.77 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 7–H), 7.56 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, 6–H), 7.37–7.34 (m, 4H, 2'–H/6'–H, 2''–H/6''–H), 7.36 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.32–7.29 (m, 2H, 3''–H/5''–H), 7.17 (da, J = 8.0 Hz, 2H, 3'–H/5'–H), 7.16 (d, J = 16.2 Hz, 1H, =CH_{B'}), 6.91 (d, J = 16.4 Hz, 1H, =CH_B), 6.89 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H_AC=), 2.68 (s, 3H, 2–CH₃), 2.35 (s, 3H, 4'–CH₃). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 198.1 (C=O), 155.0 (2–C), 147.7 (8a–C), 144.8 (=CH_{B'}), 141.6 (4–C), 139.7 (=CH_B), 139.1 (4'–C), 137.0 (4''–C), 133.5 (1'–C), 132.7 (1''–C), 131.4 (3–C), 130.2 (7–C), 129.7 (2''–C/6''–C), 129.5 (3''–C/5''–C), 129.3 (8–C, 3'–C/5'–C), 128.7 (H_AC=), 126.9 (2'–C/6'–C), 126.5 (6–C), 125.0 (5–C), 124.8 (4a–C), 120.7 (H_AC=), 23.9 (2–CH₃), 21.3 (4–CH₃). **UHPLC–ESI–Orbitrap–MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 424.14627; experimental: 424.14670.

(E)-1-(2-metil-4-((E)-4-metilestiril)quinolin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona 7bg. De 0.150 g (0.497 mmol) de la estirilquinolina **4b**, 0.095 g (0.548 mmol) del 4-(trifluorometil)benzalaldehído y 0.033 g (0.594 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.214 g (0.467 mmol, 94%) de **7bg**, $C_{29}H_{22}F_3NO$ (457.50 g/mol), como un sólido blanco, p.f. 124–125 °C; R_f = 0.38 (60% acetato de etilo–heptano). **IR**

(ATR): $\bar{\nu}_{max}$ 1671 (C=O), 1606 (C=N), 1563 (C=C_{vinílico}), 1488 (C=C_{arom}), 1406 (C=C_{arom}), 1111 (C-F), 986 (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 753 cm⁻¹ (C-F₃, δ). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.15 (da, J = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 8.10 (da, J = 8.4 Hz, 1H, 8-H), 7.78 (ta, J = 7.8 Hz, 1H, 7-H), 7.60–7.51 (m, 1H, 6-H), 7.59 (da, J = 7.8 Hz, 2H, 3''-H/5''-H), 7.52 (da, J = 7.8 Hz, 2H, 2''-H/6''-H), 7.39 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.36 (da, J = 7.7 Hz, 2H, 2'-H/6'-H), 7.24 (d, J = 16.2 Hz, 1H, =CH_B'), 7.15 (da, J = 7.7 Hz, 2H, 3'-H/5'-H), 6.97 (d, J = 16.4 Hz, 1H, =CH_B), 6.91 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H_AC=), 2.69 (s, 3H, 2-CH₃), 2.35 (s, 3H, 4'-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 197.9 (C=O), 155.0 (2-C), 147.7 (8a-C), 143.8 (=CH_B'), 141.7 (4-C), 139.9 (=CH_B), 139.2 (4'-C), 137.6 (1''-C), 133.4 (1'-C), 132.3 (d, J = 32.3 Hz, 4''-C), 131.2 (3-C), 130.4 (7-C), 130.3 (8-C), 129.6 (3'-C/5'-C), 129.3 (H_AC=), 128.6 (2''-C/6''-C, 3''-C/5''-C), 126.9 (2'-C/6'-C), 126.6 (6-C), 125.9 (q, J = 3.7 Hz, 4''-CF₃), 124.9 (5-C), 124.8 (4a-C), 120.6 (H_AC=), 24.0 (2-CH₃), 21.3 (4-CH₃).

(E)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-((E)-4-metilestiril)quinolin-3-il)prop-2-en-1-ona 7bh. De 0.150 g (0.497 mmol) de la estilquinolina 4b, 0.087 g (0.548 mmol) del 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído y 0.033 g (0.594 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.163 g (0.374 mmol, 75%) de 7bh, C₂₉H₂₅NO₃ (435.52 g/mol), como un sólido blanco, p.f. 222–224 °C; R_f = 0.23 (60% acetato de etilo-heptano).

IR (ATR): $\bar{\nu}_{max}$ 3026 (O-H), 1624 (C=O), 1600 (C=N), 1561 (C=C_{vinílico}), 1504 (C=C_{arom}), 1437 (C=C_{arom}), 970 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.15 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H, 5-H), 8.09 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H, 8-H), 7.75 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 7.55 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, 6-H), 7.35 (da, J = 8.0 Hz, 2H, 2'-H/6'-H), 7.33 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H_AC=), 7.14 (da, J = 8.0 Hz, 2H, 3'-H/5'-H), 7.10 (d, J = 16.2 Hz, 1H, =CH_B'), 7.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H, 2''-H), 6.93 (d, J = 16.4 Hz, 1H, =CH_B), 6.92

(dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H, 6''-H), 6.80 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, $H_A\cdot C=$), 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 5''-H), 6.08 (s, 1H, 3''-OH), 3.89 (s, 3H, 4''-OCH₃), 2.67 (s, 3H, 2-CH₃), 2.34 (s, 3H, 4'-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.3 (C=O), 155.1 (2-C), 149.2 (4''-C), 147.6 (8a-C), 146.8 (=CH_B'), 146.1 (3''-C), 141.5 (4-C), 139.4 (=CH_B), 138.9 (4'-C), 133.6 (1'-C), 131.8 (3-C), 130.1 (7-C), 129.4 (3'-C/5'-C), 129.1 (8-C), 127.7 (1''-C), 127.0 (2'-C/6'-C), 126.5 (6-C), 126.4 ($H_A\cdot C=$), 125.1 (5-C), 124.9 (4a-C), 122.7 (6''-C), 120.7 ($H_A\cdot C=$), 113.4 (2''-C), 110.6 (5''-C), 56.0 (4''-OCH₃), 23.8 (2-CH₃), 21.3 (4-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 436.19072; experimental: 436.19.138.

(E)-1-(2-metil-4-((E)-4-metilestiril)quinolin-3-il)-3-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona 7bi. De 0.150 g (0.497 mmol) de la estilrilquinolina **4b**, 0.73 g (0.548 mmol) del 3-piridinacarboxaldehído y 0.033 g (0.594 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), obtuvieron 0.179 g (0.458 mmol, 92%) de **7bi**, C₂₇H₂₂N₂O (390.49 g/mol), como un sólido blanco, p.f. 125–126 °C; $R_f = 0.15$ (50% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1646 (C=O), 1623 (C=N), 1560 (C=C_{vinílico}), 1512 (C=C_{arom}), 1488 (C=C_{arom}), 980 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO):** δ 8.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 2''-H), 8.55 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H, 6''-H), 8.12 (dt, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H, 4''-H), 8.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 8-H, 5-H), 7.84–7.80 (m, 1H, 7-H), 7.66–7.62 (m, 1H, 6-H), 7.62 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, $H_A\cdot C=$), 7.45 (da, $J = 7.8$ Hz, 2H, 2'-H/6'-H), 7.43 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, =CH_B'), 7.40 (dd, $J = 8.1, 4.8$ Hz, 1H, 5''-H), 7.26 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, $H_A\cdot C=$), 7.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, 3'-H/5'-H), 6.82 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, =CH_B), 2.68 (s, 3H, 2-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 391.18049; experimental: 391.18222.

(E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((E)-4-metoxiestiril)-2-metilquinolin-3-il)prop-2-en-1-ona 7ca. De 0.150 g (0.473 mmol) de la estilquinolina **4c**, 0.106 g (0.519 mmol) del 4-clorobenzaldehído y 0.032 g (0.567 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.189 g (0.429 mmol, 90%) de la chalcona **7ca**, $C_{28}H_{22}ClNO_2$ (439.94 g/mol), como un sólido blanco, p.f. 159–160 °C; R_f = 0.30 (60% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1688 (C=O), 1644 (C=N), 1606 (C=C_{vinílico}), 1563 (C=C_{arom}), 1507 (C=C_{arom}), 1031 (C–Cl), 979 cm^{-1} (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.15 (ddd, J = 8.4, 1.4, 0.6 Hz, 1H, 5–H), 8.09 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H, 8–H), 7.76 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 7–H), 7.56 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H, 6–H), 7.41–7.38 (m, 2H, 2'–H/6'–H), 7.37–7.34 (m, 2H, 2''–H/6''–H), 7.32–7.29 (m, 2H, 5''–H/3''–H), 7.28 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H_AC=), 7.17 (d, J = 16.4 Hz, 1H, =CH_B'), 6.89 (d, J = 16.4 Hz, 2H, =CH_B, H_A'C=), 6.89–6.85 (m, 2H, 3'–H/5'–H), 3.81 (s, 3H, 4'–OCH₃), 2.67 (s, 3H, 2–CH₃). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 198.2 (C=O), 160.3 (4'–C), 155.0 (2–C), 147.7 (8a–C), 144.6 (=CH_B'), 141.7 (4–C), 139.3 (=CH_B), 137.0 (4''–C), 132.7 (1''–C), 131.3 (3–C), 130.0 (7–C), 129.6 (2''–C/6''–C), 129.3 (8–C, 3''–C/5''–C), 129.1 (1'–C), 128.7 (H_A'C=), 128.4 (2'–C/6'–C), 126.5 (6–C), 125.0 (5–C), 124.9 (4a–C), 114.2 (3'–C/5'–C), 119.4 (H_AC=), 55.4 (4'–OCH₃), 23.8 (2–CH₃). **UHPLC–ESI–Orbitrap–MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 440.14118; experimental: 440.14160.

(E)-3-(4-fluorofenil)-1-(4-((E)-4-metoxisetiril)-2-metilquinolin-3-il)prop-2-en-1-ona 7cb. De 0.150 g (0.473 mmol) de la estilquinolina **4c**, 0.065 g (0.519 mmol) del 4-fluorobenzaldehído y 0.032 g (0.567 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.160 g (0.377 mmol, 80%) de **7cb**, $C_{28}H_{22}FNO_2$ (423.49 g/mol), como un sólido blanco, p.f. 129–130 °C; R_f = 0.30 (60% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):**

$\bar{\nu}_{max}$ 1642 (C=O), 1598 (C=N), 1563 (C=C_{vinílico}), 1503 (C=C_{arom}), 1456 (C=C_{arom}), 1025 (C-F), 964 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.16 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H, 5-H), 8.09 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H, 8-H), 7.76 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 7.56 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 6-H), 7.44–7.39 (m, 4H, 2'-H/6'-H, 2''-H/6''-H), 7.28 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H_AC=), 7.17 (d, J = 16.2 Hz, 1H, =CH_B'), 7.06–7.00 (m, 2H, 5''-H/3''-H), 6.90 (d, J = 16.4 Hz, 1H, =CH_B), 6.89–6.85 (m, 2H, 3'-H/5'-H), 6.85 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H_AC=), 3.81 (s, 3H, 4'-OCH₃), 2.67 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.3 (C=O), 164.3 (d, J = 253.0 Hz, 4''-C), 160.3 (4'-C), 155.0 (2-C), 147.7 (8a-C), 145.0 (=CH_B'), 141.6 (4-C), 139.2 (=CH_B), 131.4 (3-C), 130.5 (d, J = 8.8 Hz, 2''-C/6''-C), 130.4 (1'-C), 130.1 (7-C), 129.3 (8-C), 129.1 (H_AC=), 128.4 (2'-C/6'-C), 128.0 (1''-C), 126.5 (6-C), 125.0 (5-C), 124.9 (4a-C), 119.4 (H_AC=), 116.2 (d, J = 22.0 Hz, 3''-C/5''-C), 114.2 (3'-C/5'-C), 55.4 (4'-OCH₃), 23.9 (2-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 424.17073; experimental: 424.17056.

(E)-1-(4-((E)-4-metoxiestiril)-2-metilquinolin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona 7cc. De 0.150 g (0.473 mmol) de la estirilquinolina **4c**, 0.090 g (0.519 mmol) del 4-(trifluorometil)benzaldehído y 0.032 g (0.567 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.198 g (0.418 mmol, 90%) de **7cc**, C₂₉H₂₂F₃NO₂ (473.50 g/mol), como un sólido blanco, p.f. 153–155 °C; R_f = 0.30 (60% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1647 (C=O), 1605 (C=N), 1565 (C=C_{vinílico}), 1508 (C=C_{arom}), 1508 (C=C_{arom}), 1105 (C-F), 968 (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 757 cm⁻¹ (C-F₃, δ). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 8-H), 7.78 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, 7-H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H, 5''-H/3''-H), 7.59–7.57 (m, 1H, 6-H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H, 2''-H/6''-H), 7.40 (da, J = 8.5 Hz, 2H, 2'-H/6'-H), 7.30 (d, J = 16.4 Hz, 1H,

H_AC=), 7.24 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, =CH_{B'}), 6.96 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H_AC=), 6.88 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, =CH_B), 6.87 (da, $J = 8.5$ Hz, 2H, 3'-H/5'-H), 3.81 (s, 3H, 4'-OCH₃), 2.67 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.0 (C=O), 160.3 (4'-C), 155.0 (2-C), 147.7 (8a-C), 143.7 (=CH_{B'}), 141.9 (4-C), 139.6 (=CH_B), 137.6 (1''-C), 131.2 (3-C), 130.3 (7-C, H_AC=), 129.3 (8-C), 129.0 (1'-C), 128.6 (2''-C/6''-C), 128.4 (2'-C/6'-C), 126.6 (6-C), 125.9 (3''-C/5''-C, 4''-C), 125.8 (q, $J = 3.6$ Hz, 4''-CF₃), 124.9 (4a-C, 5-C), 119.3 (H_AC=), 114.3 (3'-C/5'-C), 55.4 (4'-OCH₃), 24.0 (2-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 474.16754; experimental: 474.16754.

(E)-1-(4-((E)-4-metoxiestiril)-2-metilquinolin-3-il)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-

ona 7cd. De 0.150 g (0.473 mmol) de la estirilquinolina **4c**, 0.151 g (0.519 mmol) del 2-tiofenocarboxaldehído y 0.032 g (0.567 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.157 g (0.381 mmol, 81%) de **7cd**, C₂₆H₂₁NO₂S (411.52 g/mol), como un sólido blanco, p.f. 175–176 °C; $R_f = 0.23$ (60% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1626 (C=O), 1603 (C=N), 1564 (C=C_{vinílico}), 1506 (C=C_{arom}), 1456 (C=C_{arom}), 978 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 5-H), 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 8-H), 7.78–7.74 (m, 1H, 7-H), 7.56 (ta, $J = 7.7$ Hz, 1H, 6-H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 2'-H/6'-H), 7.41 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, 5''-H), 7.32 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, =CH_{B'}), 7.28 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_AC=), 7.17 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, 3''-H), 7.02 (dd, $J = 5.0$, 3.6 Hz, 1H, 4''-H), 6.91 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, =CH_B), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 3'-H/5'-H), 6.73 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H_AC=), 3.82 (s, 3H, 4'-OCH₃), 2.68 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 197.9 (C=O), 160.3 (4'-C), 155.1 (2-C), 147.7 (8a-C), 141.7 (4-C), 139.5 (2''-C), 139.2 (=CH_B), 138.7 (=CH_{B'}), 132.3 (3''-C), 131.4 (3-C), 130.1 (7-C), 130.0

(5''-C), 129.2 (8-C), 129.2 (1'-C), 128.5 (4''-C), 128.4 (3'-C/5'-C), 127.0 (H_A-C=), 126.4 (6-C), 125.0 (5-C), 124.9 (4a-C), 119.4 (H_AC=), 114.2 (2'-C/6'-C), 23.9 (2-CH₃).

UHPLC-ESI-Orbitrap-MS: m/z [M + H]⁺ calculada: 412.13658; experimental: 412.13757.

(E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((E)-4-cloroestiril)-2-metilquinolin-3-il)prop-2-en-1-ona

7da. De 0.150 g (0.466 mmol) de la estilquinolina **4d**, 0.072 g (0.513 mmol) del 4-clorobenzaldehído y 0.031 g (0.559 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.173 g (0.389 mmol, 84%) de **7da**, C₂₇H₁₉Cl₂NO (444.36 g/mol), como un sólido blanco, p.f. 183–184 °C; R_f = 0.33 (60% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1646 (C=O), 1618 (C=N), 1592 (C=C_{vinílico}), 1557 (C=C_{arom}), 1487 (C=C_{arom}), 1028 (C-Cl), 983 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.12–8.09 (m, 2H, 5-H, 8-H), 7.78 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 7.57 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.2 Hz, 1H, 6-H), 7.39–7.35 (m, 8H, 2'-H/6'-H, 3'-H/5'-H, 2''-H/6''-H, 3''-H/5''-H), 7.38 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.17 (d, J = 16.3 Hz, 1H, =CH_B'), 6.89 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H_A-C=), 6.88 (d, J = 16.5 Hz, 1H, =CH_B), 2.68 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.0 (C=O), 155.0 (2-C), 147.7 (8a-C), 145.1 (=CH_B'), 141.0 (4-C), 138.3 (=CH_B), 137.2 (4''-C), 134.7 (4'-C), 134.6 (1'-C), 132.5 (1''-C), 131.5 (3-C), 130.3 (7-C), 129.7 (2''-C/6''-C), 129.4 (8-C, 3''-C/5''-C), 129.1 (3'-C/5'-C), 128.5 (H_A-C=), 128.1 (2'-C/6'-C), 126.7 (6-C), 124.8 (5-C), 124.6 (4a-C), 122.3 (H_AC=), 23.9 (2-CH₃).

(E)-1-(4-((E)-4-cloroestiril)-2-metilquinolin-3-il)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona

7db. De 0.150 g (0.466 mmol) de la estilquinolina **4d**, 0.064 g (0.512 mmol) del 4-fluorobenzaldehído y 0.031 g (0.559 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.165 g (0.386 mmol, 83%) de **7db**, C₂₇H₁₉ClFNO (427.90 g/mol), como un

sólido blanco, p.f. 170–171 °C; R_f = 0.30 (60% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1646 (C=O), 1599 (C=N), 1559 (C=C_{vinílico}), 1508 (C=C_{arom}), 1489 (C=C_{arom}), 1026 (C–F), 983 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.11 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H, 5–H), 8.10 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H, 8–H), 7.78 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H, 7–H), 7.57 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H, 6–H), 7.45–7.41 (m, 2H, 2''–H/6''–H), 7.40–7.37 (m, 2H, 2'–H/6'–H), 7.37 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.32–7.30 (m, 2H, 3'–H/5'–H), 7.16 (d, J = 16.2 Hz, 1H, =CH_{B'}), 7.07–7.01 (m, 2H, 3''–H/5''–H), 6.89 (d, J = 16.5 Hz, 1H, =CH_B), 6.85 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H_AC=), 2.68 (s, 3H, 2–CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 198.1 (C=O), 164.4 (d, J = 253.1 Hz, 4''–C), 155.0 (2–C), 147.7 (8a–C), 145.4 (=CH_{B'}), 140.9 (4–C), 138.2 (=CH_B), 134.7 (1'–C, 4'–C), 131.6 (3–C), 130.5 (d, J = 8.8 Hz, 2''–C/6''–C), 130.3 (7–C, H_AC=), 129.4 (8–C), 129.0 (3'–C/5'–C), 128.2 (2'–C/6'–C), 127.9 (d, J = 2.0 Hz, 1''–C), 126.7 (6–C), 124.8 (5–C), 124.6 (4a–C), 122.4 (H_AC=), 116.3 (d, J = 22.0 Hz, 3''–C/5''–C), 23.9 (2–CH₃). **UHPLC–ESI–Orbitrap–MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 428.12119; experimental: 428.12152.

(E)–1–(4–((E)–4–cloroestiril)–2–metilquinolin–3–il)–3–(4–(trifluorometil)fenil)prop–2–en–1–ona 7dc. De 0.150 g (0.466 mmol) de la estirilquinolina **4d**, 0.089 g (0.512 mmol) del 4–(trifluorometil)benzaldehído y 0.031 g (0.559 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL) se obtuvieron 0.193 g (0.404 mmol, 87%) de **7dc**, C₂₈H₁₉ClF₃NO (477.91 g/mol), como un sólido blanco, p.f. 160–161 °C; R_f = 0.30 (60% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1646 (C=O), 1620 (C=N), 1564 (C=C_{vinílico}), 1489 (C=C_{arom}), 1104 (C–F), 967 (CHR=CHR' *trans*-alqueno), 760 cm⁻¹ (C–F₃). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.11 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 2H, 5–H, 8–H), 7.79 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 7–H), 7.61–7.56 (m, 1H, 6–H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 3''–H/5''–H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H, 2''–H/6''–H), 7.40 (d, J =

16.4 Hz, 1H, H_AC=), 7.40–7.37 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.32–7.30 (m, 2H, 3'-H/5'-H), 7.23 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, =CH_B'), 6.97 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H_AC=), 6.88 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, =CH_B), 2.69 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 197.8 (C=O), 154.9 (2-C), 147.7 (8a-C), 144.2 (=CH_B'), 141.4 (4-C), 138.5 (=CH_B), 137.4 (1''-C), 134.8 (4'-C), 134.6 (1'-C), 131.3 (3-C), 130.5 (7-C), 130.2 (H_AC=), 129.4 (8-C), 129.1 (3'-C/5'-C), 128.6 (2''-C/6''-C), 128.1 (2'-C/6'-C), 126.8 (6-C), 126.0 (3''-C/5''-C, 4''-C), 126.0 (q, $J = 3.6$ Hz, 4''-CF₃), 124.8 (5-C), 124.6 (4a-C), 122.3 (H_AC=), 23.9 (2-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 478.11800; experimental: 478.11789.

(E)-1-(4-((E)-4-cloroestiril)-2-metilquinolin-3-il)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona 7dd. De 0.150 g (0.466 mmol) de la estirilquinolina 4d, 0.060 g (0.512 mmol) del 2-tiofenocarboxaldehído y 0.031 g (0.559 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.167 g (0.401 mmol, 86%) de 7dd, C₂₅H₁₈ClNOS (415.94 g/mol), como un sólido blanco, p.f. 181–182 °C; $R_f = 0.23$ (60% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1643 (C=O), 1606 (C=N), 1555 (C=C_{vinílico}), 1490 (C=C_{arom}), 1425 (C=C_{arom}), 973 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.13–8.11 (m, 1H, 5-H), 8.11–8.09 (m, 1H, 8-H), 7.77 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.3$ Hz, 1H, 7-H), 7.57 (ddd, $J = 8.3, 7.0, 1.2$ Hz, 1H, 6-H), 7.43 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, 5''-H), 7.41–7.38 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.38 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H_AC=), 7.32–7.30 (m, 2H, 3'-H/5'-H), 7.31 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, =CH_B'), 7.18 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, 3''-H), 7.03 (dd, $J = 5.0, 3.7$ Hz, 1H, 4''-H), 6.90 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, =CH_B), 6.73 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H_AC=), 2.68 (s, 3H, 2-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 197.6 (C=O), 155.1 (2-C), 147.7 (8a-C), 141.0 (4-C), 139.4 (2''-C), 139.0 (=CH_B), 138.2 (=CH_B'), 134.8 (4'-C), 134.6 (1'-C), 132.5 (5''-C), 131.6 (3-C), 130.3 (7-C), 130.2 (3''-C), 129.4 (8-C), 129.0 (3'-C/5'-C), 128.5 (4''-C), 128.2 (2'-C/6'-C), 126.9

(H_AC=), 126.6 (6-C), 124.9 (5-C), 124.7 (4a-C), 122.4 (H_AC=), 23.9 (2-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 416.08704; experimental: 416.08731.

(E)-1-(4-((E)-4-cloroestiril)-2-metilquinolin-3-il)-3-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona 7de. De 0.123 g (0.473 mmol) de la estirilquinolina **4d**, 0.049 g (0.519 mmol) del 3-piridinacarboxaldehído y 0.032 g (0.568 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL) se obtuvieron 0.128 g (0.311 mmol, 82%) de **7de**, C₂₆H₁₉ClN₂O (410.90 g/mol), como un sólido blanco, p.f. 197–198 °C; R_f = 0.18 (50% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹) 1638 (C=O), 1599 (C=N), 1567 (C=C_{vinílico}), 1509 (C=C_{arom}), 1509 (C=C_{arom}), 970 (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H, 2''-H), 8.59 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H, 6''-H), 8.11 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 2H, 5-H, 8-H), 7.78 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.3 Hz, 1H, 7-H), 7.76 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H, 4''-H), 7.58 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H, 6-H), 7.40 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.39 (da, J = 8.5 Hz, 2H, 2'-H/6'-H), 7.32–7.30 (m, 2H, 3'-H/5'-H), 7.29 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H, 5''-H), 7.22 (d, J = 16.3 Hz, 1H, =CH_B'), 6.97 (d, J = 16.3 Hz, 1H, H_AC=), 6.88 (d, J = 16.5 Hz, 1H, =CH_B), 2.68 (s, 3H, 2-CH₃).

2-((E)-benciliden)-9-((E)-estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 8a. De 0.200 g (0.668 mmol) de la acridinona **3a**, 0.088 mL (0.871 mmol) de benzaldehído y 0.045 g (0.801 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.194 g (0.501 mmol, 75%) de **8a**, C₂₈H₂₁NO (387.48 g/mol), como un sólido amarillo claro, p.f. 218–220 °C; R_f = 0.25 (80% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1659 (C=O), 1633 (C=N), 1609 (C=C_{vinílico}), 1563 (C=C_{arom}), 1491 (C=C_{arom}), 985 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 8-H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 8.04 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H_AC=), 7.93 (s, 1H, H_AC=), 7.81 (ddd, J = 8.4, 6.7, 1.5 Hz, 1H, 6-H), 7.68 (da, J =

7.2 Hz, 2H, 2'-H/6'-H), 7.55 (ddd, $J = 8.3, 6.7, 1.3$ Hz, 1H, 7-H), 7.49–7.42 (m, 6H, 2''-H/6''-H, 3''-H/5''-H, 3'-H/5'-H), 7.39–7.33 (m, 2H, 4'-H, 4''-H), 6.78 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, =CH_B), 3.32–3.38 (m, 2H, 4-H_AH_B), 3.25–3.21 (m, 2H, 3-H_AH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 188.7 (C=O), 160.9 (4a-C), 149.4 (10a-C), 149.3 (9-C), 137.6 (H_AC=), 136.9 (=CH_B), 136.8 (1'-C), 135.9 (1''-C), 135.7 (2-C), 131.8 (6-C), 130.0 (2''-C/6''-C), 129.0 (3''-C/5''-C), 128.9 (5-C), 128.8 (4''-C), 128.6 (3'-C/5'-C), 128.5 (4'-C), 128.1 (8-C), 127.1 (2'-C/6'-C), 126.5 (8a-C), 126.4 (7-C), 125.5 (H_AC=), 124.0 (9a-C), 33.7 (4-C), 25.9 (3-C). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 388.16959; experimental: 388.16959.

2-((E)-benciliden)-9-((E)-3-metilestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 8b. De 0.100 g (0.391 mmol) de la acridinona **3b**, 0.043 mL (0.430 mmol) de benzaldehído y 0.024 g (0.469 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.059 g (0.147 mmol, 70%) de **8b**, C₂₉H₂₃NO (401.51 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. > 186 °C_(descomposición); R_f = 0.30 (80% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1658 (C=O), 1625 (C=N, C=C_{vinílico}), 1562 (C=C_{arom}), 1486 (C=C_{arom}), 989 cm⁻¹ (CHR=CHR'_{trans}-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.40 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 1H, 8-H), 8.07 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H, 5-H), 8.03 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, H_AC=), 7.94 (s, 1H, H_AC=), 7.81 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.54 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, 7-H), 7.51 (sa, 1H, 2'-H), 7.49–7.43 (m, 4H, 2''-H/6''-H, 3''-H/5''-H), 7.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 6'-H), 7.35–7.39 (m, 1H, 4''-H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 5'-H), 7.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 4'-H), 6.75 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, =CH_B), 3.32–3.28 (m, 2H, 4-H_AH_B), 3.24–3.21 (m, 2H, 3-H_AH_B), 2.43 (s, 3H, 3'-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 188.7 (C=O), 160.9 (4a-C), 149.5 (9-C), 149.3 (10a-C), 138.4 (3'-C), 137.5 (H_AC=), 137.2 (=CH_B), 136.7 (1'-C), 135.9 (2-C), 135.7 (1''-C), 131.8 (6-C), 130.0 (2''-C/6''-C), 129.3 (4'-C), 129.0 (5-C), 128.9 (4''-C), 128.8 (5'-C), 128.6 (3''-

C/5''-C), 128.2 (8-C), 127.6 (2'-C), 126.5 (8a-C), 126.4 (7-C), 125.2 (H_AC=), 124.4 (6'-C), 124.0 (9a-C), 33.7 (4-C), 25.9 (3-C), 21.5 (3'-CH₃).

2-((E)-benciliden)-9-((E)-3-metoxiestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 8c. De 0.100 g (0.304 mmol) de la acridinona 3c, 0.034 mL (0.334 mmol) de benzaldehído y 0.020 g (0.648 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.080 g (0.191 mmol, 64%) de 8c, C₂₉H₂₃NO₂ (417.51 g/mol), como un sólido amarillo, R_f = 0.30 (80% acetato de etilo-heptano).

2-((E)-benciliden)-9-((E)-4-metilestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 8d. De 0.150 g (0.478 mmol) de la acridinona 3d, 0.053 mL (0.526 mmol) de benzaldehído y 0.029 g (0.573 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.151 g (0.377 mmol, 79%) de 8d, C₂₉H₂₃NO (401.51 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. > 186 °C_(descomposición); R_f = 0.30 (80% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1658 (C=O), 1625 (C=N, C=C_{vinílico}), 1562 (C=C_{arom}), 1486 (C=C_{arom}), 989 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 8-H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 8.01 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H_AC=), 7.93 (s, 1H, H_AC=), 7.80 (ddd, *J* = 8.3, 6.7, 1.4 Hz, 1H, 6-H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2'-H/6'-H), 7.54 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H, 7-H), 7.49–7.42 (m, 4H, 2''-H/6''-H, 3''-H/5''-H), 7.39–7.35 (m, 1H, 4''-H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 3'-H/5'-H), 6.76 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, =CH_B), 3.31–3.27 (m, 2H, 4-H_AH_B), 3.24–3.20 (m, 2H, 3-H_AH_B), 2.40 (s, 3H, 4'-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 188.7 (C=O), 160.9 (4a-C), 149.6 (9-C), 149.3 (10a-C), 138.5 (4'-C), 137.5 (=CH_A'), 137.2 (=CH_B), 136.0 (2-C), 135.7 (1''-C), 134.1 (1'-C), 131.7 (6-C), 130.0 (2''-C/6''-C), 129.6 (3'-C/5'-C), 129.0 (3''-C/5''-C), 128.9 (5-C), 128.6 (4''-C), 128.2 (8-C), 127 (2'-C/6'-C), 126.5 (8a-C), 126.3 (7-C), 124.4 (H_AC=), 124.0 (9a-C), 33.7 (4-C), 25.9 (3-C), 21.4 (4'-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** *m/z* [M + H]⁺ calculada: 402.18524; experimental: 402.18588.

2-((E)-benciliden)-9-((E)-4-metoxiestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 8e. De 0.198 g (0.601 mmol) de la acridinona 3e, 0.067 mL (0.661 mmol) de benzaldehído y 0.040 g (0.721 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.188 g (0.451 mmol, 75%) de 8e, C₂₉H₂₃NO (417.51 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 190–192°C; R_f = 0.21 (80% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1662 (C=O, C=N), 1602 (C=C_{vinílico}), 1562 (C=C_{arom}), 1488 (C=C_{arom}), 974 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 8-H), 8.06 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H, 5-H), 7.95 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H_AC=), 7.93 (s, 1H, H_AC=), 7.80 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H, 6-H), 7.63–7.60 (m, 2'-H/6'-H), 7.53 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H, 7-H), 7.49–7.41 (m, 4H, 2''-H/6''-H, 3''-H/5''-H), 7.39–7.35 (m, 1H, 4''-H), 6.97–6.95 (m, 2H, 3'-H/5'-H), 6.75 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, =CH_B), 3.86 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.30–3.27 (m, 2H, 4-H_AH_B), 3.23–3.20 (m, 2H, 3-H_AH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 188.8 (C=O), 160.9 (4a-C), 160.0 (4'-C), 149.7 (10a-C), 149.3 (9-C), 137.5 (H_AC=), 137.1 (=CH_B), 136.0 (2-C), 135.7 (1''-C), 131.7 (6-C), 130.1 (2''-C/6''-C), 129.7 (1'-C), 128.9 (3''-C/5''-C), 128.6 (4''-C), 128.4 (2'-C/6'-C), 128.3 (8-C), 126.5 (8a-C), 126.3 (7-C), 123.9 (9a-C), 123.1 (H_AC=), 114.3 (3'-C/5'-C), 55.4 (4'-OCH₃), 33.7 (4-C), 25.9 (3-C). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** *m/z* [M + H]⁺ calculada: 418.18015; experimental: 418.18021.

2-((E)-benciliden)-9-((E)-4-bromoestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 8f. De 0.150 g (0.397 mmol) de la acridinona 3f, 0.044 mL (0.436 mmol) de benzaldehído y 0.024 g (0.476 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.129 g (0.278 mmol, 70%) de 8f, C₂₈H₂₀BrNO (466.38 g/mol), como un sólido verde claro, p.f. 175–177°C; R_f = 0.30 (80% acetato de etilo–heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1657 (C=O), 1627 (C=N, C=C_{vinílico}), 1564 (C=C_{arom}), 1485 (C=C_{arom}), 989 cm⁻¹ (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.35 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H, 8-H), 8.07 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H, 5-H), 8.00 (d, *J* = 16.6

Hz, 1H, H_AC=), 7.93 (s, 1H, H_AC=), 7.82 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.57–7.52 (m, 5H, 7-H, 2'-H/6'-H, 3'-H/5'-H), 7.49–7.42 (m, 4H, 2''-H/6''-H, 3''-H/5''-H), 7.40–7.35 (m, 1H, 4''-H), 6.69 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, =CH_B), 3.31–3.28 (m, 2H, 4-H_AH_B), 3.24–3.21 (m, 2H, 3-H_AH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 188.7 (C=O), 160.9 (4a-C), 149.3 (10a-C), 148.9 (9-C), 137.7 (H_AC=), 135.8 (2-C, 1''-C), 135.6 (1'-C), 135.3 (=CH_B), 132.0 (3'-C/5'-C), 131.9 (6-C), 130.1 (2''-C/6''-C), 129.1 (3''-C/5''-C), 129.0 (5-C), 128.6 (2'-C/6'-C), 128.5 (4''-C), 127.9 (8-C), 126.5 (7-C), 126.4 (H_AC=), 126.3 (8a-C), 124.0 (9a-C), 122.4 (4'-C), 33.6 (4-C), 25.9 (3-C). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 466.08010; experimental: 466.08096.

2-((E)-benciliden)-9-((E)-4-fluoroestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 8g. De 0.150 g (0.473 mmol) de la acridinona **3g**, 0.053 mL (0.519 mmol) de benzaldehído y 0.029 g (0.567 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.153 g (0.378 mmol, 80%) de **8g**, C₂₈H₂₀FNO (405.47 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. 185–187°C; R_f = 0.20 (80% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1663 (C=O), 1629 (C=N), 1609 (C=C_{vinílico}), 1561 (C=C_{arom}), 1489 (C=C_{arom}), 969 cm⁻¹ (CHR=CHR'_{trans}-alqueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.38 (dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1H, 8-H), 8.07 (dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 1H, 5-H), 7.95 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, H_AC=), 7.93 (s, 1H, H_AC=), 7.81 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.67–7.62 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.55 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, 7-H), 7.49–7.45 (m, 2H, 2''-H/6''-H), 7.47–7.42 (m, 2H, 3''-H/5''-H), 7.39–7.35 (m, 1H, 4''-H), 7.14–7.09 (m, 2H, 3'-H/5'-H), 6.73 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, =CH_B), 3.31–3.28 (m, 2H, 4-H_AH_B), 3.24–3.20 (m, 2H, 3-H_AH_B). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 188.7 (C=O), 162.9 (d, $J = 255.0$ Hz, 4'-C), 160.9 (4a-C), 149.3 (10a-C), 149.1 (9-C), 137.6 (H_AC=), 135.9 (1''-C), 135.6 (2-C), 135.5 (=CH_B), 133.1 (d, $J = 3.5$ Hz, 1'-C), 131.8 (6-C), 130.0 (2''-C/6''-C), 129.1 (5-C), 129.0 (3''-C/5''-C), 128.6 (d, $J = 9.2$ Hz, 2'-C/6'-C, 4''-C), 128.0

(8-C), 126.4 (7-C, 8a-C), 125.3 (d, $J = 2.2$ Hz, $H_A C=$), 124.0 (9a-C), 115.8 (d, $J = 21.9$ Hz, 2H, 3'-C/5'-C), 33.7 (4-C), 25.9 (3-C). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z $[M + H]^+$ calculada: 406.16016; experimental: 406.16019.

2-((E)-benciliden)-9-((E)-4-cloroestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 8h. De 0.150 g (0.449 mmol) de la acridinona 3h, 0.050 mL (0.494 mmol) de benzaldehído y 0.030 g (0.538 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.150 g (0.248 mmol, 79%) de 8h, $C_{28}H_{20}ClNO$ (421.92 g/mol), como un sólido rojo, p.f. 172–174°C; $R_f = 0.25$ (80% acetato de etilo-heptano). **IR (ATR):** $\bar{\nu}_{max}$ 1657 (C=O), 1626 (C=N, C=C_{vinílico}), 1563 (C=C_{arom}), 1486 (C=C_{arom}), 963 cm^{-1} (CHR=CHR' *trans*-alqueno). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 8-H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 5-H), 7.99 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, $H_A C=$), 7.93 (s, 1H, $H_A C=$), 7.82 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.2$ Hz, 1H, 6-H), 7.60 (da, $J = 8.4$ Hz, 2H, 2'-H/6'-H), 7.55 (ta, $J = 7.7$ Hz, 1H, 7-H), 7.49–7.42 (m, 4H, 2''-H/6''-H, 3''-H/5''-H), 7.40 (da, $J = 8.4$ Hz, 2H, 3'-H/5'-H), 7.40–7.36 (m, 1H, 4''-H), 6.71 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, =CH_B), 3.31–3.28 (m, 2H, 4-H_AH_B), 3.24–3.21 (m, 2H, 3-H_AH_B). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 188.7 (C=O), 160.9 (4a-C), 149.3 (10a-C), 149.0 (9-C), 137.7 ($H_A C=$), 135.8 (2-C), 135.6 (1''-C), 135.4 (1'-C), 135.3 (=CH_B), 134.2 (4'-C), 131.9 (6-C), 130.1 (2''-C/6''-C), 129.1 (3''-C/5''-C), 129.0 (5-C, 3'-C/5'-C), 128.6 (4''-C), 128.2 (2'-C/6'-C), 127.9 (8-C), 126.5 (7-C), 126.3 (8a-C), 126.2 ($H_A C=$), 124.0 (9a-C), 33.7 (4-C), 25.9 (3-C). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z $[M + H]^+$ calculada: 422.13062; experimental: 422.12939.

2-((E)-benciliden)-9-((E)-2-(tiofen-2-il)vinil)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 8i. De 0.100 g (0.327 mmol) de la acridinona 3j, 0.038 mL (0.344 mmol) de benzaldehído y 0.022 g (0.392 mmol) de hidróxido de potasio en etanol (4.0 mL), se obtuvieron 0.085 g (0.216 mmol, 66%) de 8i, $C_{26}H_{19}NOS$ (393.50 g/mol), como un sólido blanco, $R_f = 0.25$ (80%

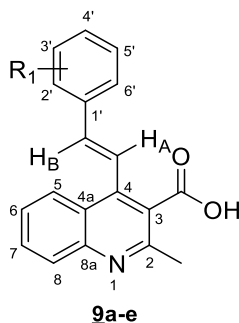
acetato de etilo–heptano). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 8.40 (da, $J = 8.3$ Hz, 1H, 8–H), 8.06 (da, $J = 8.4$ Hz, 1H, 5–H), 7.95 (s, 1H, $\text{H}_\text{A}\text{C}=\text{}$), 7.88 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, $\text{H}_\text{A}\text{C}=\text{}$), 7.81 (ddt, $J = 8.3, 6.7, 1.4$ Hz, 1H, 6–H), 7.55 (ddt, $J = 8.3, 6.7, 1.4$ Hz, 1H, 7–H), 7.43–7.41 (m, 4H, 2''–H/6''–H, 3''–H/5''–H), 7.39–7.35 (m, 1H, 4''–H), 7.33 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, 5'–H), 7.19 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, 3'–H), 7.07 (ddd, $J = 4.9, 3.4, 1.3$ Hz, 1H, 4'–H), 6.94 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, $=\text{CH}_\text{B}$), 3.30–3.27 (m, 2H, 4– $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.23–3.20 (m, 2H, 3– $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 188.6 (C=O), 160.9 (4a–C), 149.3 (10a–C), 148.5 (9–C), 142.2 (2'–C), 137.6 ($\text{H}_\text{A}\text{C}=\text{}$), 135.9 (2–C), 135.7 (1''–C), 130.3 ($=\text{CH}_\text{B}$), 131.8 (6–C), 130.0 (2''–C/6''–C), 129.0 (5–C), 128.9 (4''–C), 128.6 (3''–C/5''–C), 127.9 (8–C), 127.8 (4'–C), 127.2 (5'–C), 126.4 (7–C), 126.3 (8a–C), 125.9 (3'–C), 124.8 ($\text{H}_\text{A}\text{C}=\text{}$), 123.9 (9a–C), 33.7 (4–C), 25.9 (3–C).

6.3. Síntesis de los ácidos (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxílicos 9;

Procedimiento general.

Figura 18.

Estructura general de los ácidos quinolin-3-carboxílicos del tipo 9.



La preparación de estos compuestos se realizó usando las condiciones de reacción reportadas por Shahzad y colaboradores.⁶⁴ En sendos balones de fondo redondo de 10 mL de capacidad se disolvieron cada una de las estirilquinolinas 5 (1.0 mmol) y el hidróxido de

potasio (11 mmol) en 8 mL de una mezcla de THF/MeOH/H₂O (4:1:1). La mezcla de reacción resultante en agitación permanente se calentó a 80 °C durante 12 horas. Comprobada la formación del producto de la hidrólisis **9** (control por CCF), la mezcla de reacción se dejó enfriar a la temperatura del ambiente, luego se le adicionó agua destilada (20 mL) y se trató con una solución 1M de HCl hasta pH = 6. El precipitado que se formó se filtró en un embudo con capa filtrante, se lavó con agua destilada (3 x 10 mL) y, finalmente, se secó al vacío en un horno Büchi a 80 °C. En este Trabajo de Investigación, las anteriores condiciones de reacción se alcanzaron a implementar sólo para la preparación del ácido **9a**.

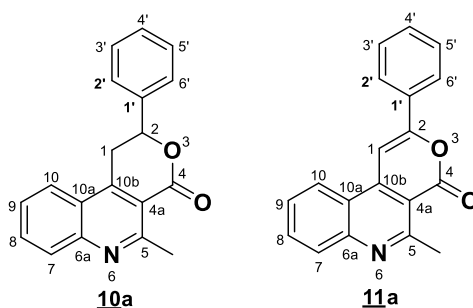
Ácido (E)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxílico 9a. De 0.200 g (0.659 mmol) de la quinolina **5a** y 0.022 g (7.252 mmol) de hidróxido de potasio, se obtuvieron 0.183 g (0.632 mmol, 95%) de **9a**, C₁₉H₁₅NO₂ (289.33 g/mol), como un sólido blanco; p.f. >200 °C_(descomposición). R_f = 0.25 (80% cloroformo-acetato de etilo/0,05 ácido acético glacial). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO):** δ 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 8.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 8-H), 7.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, 7-H), 7.85 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H_{AC}=), 7.80–7.77 (m, 1H, 6-H), 7.73 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, 2''-H/6''-H), 7.51–7.39 (m, 3H, 3''-H/5''-H, 4''-H), 7.16 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, =CH_B), 2.82 (s, 1H, 2-CH₃); la señal del hidroxilo no se registró en el espectro. **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO):** δ 168.6 (C=O), 154.3 (2-C), 142.6 (8a-C), 139.5 (=CH_B), 136.2 (1'-C), 132.8 (7-C), 129.8 (4'-C), 129.4 (3'-C/5'-C), 128.5 (6-C), 128.0 (3-C), 127.9 (2'-C/6'-C), 126.6 (5-C), 125.5 (8-C), 125.0 (4a-C), 122.3 (H_{AC}=), 21.9 (2-CH₃).

6.4. Síntesis de la 5-metil-2-fenil-4*H*-pirano[3,4-*c*]quinolin-4-ona **11a**;

Procedimiento general.

Figura 19.

Estructura general de los híbridos moleculares dihidropiranona-quinolina **10a** y piranona-quinolina **11a**.



El compuesto **11a** fue sintetizado a través de la ciclación intramolecular del ácido (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxílico **9a** promovida por calentamiento convencional, seguido de la oxidación del cicloaducto intermedio formado **10a**. Para ello, en un balón de 10 mL de capacidad se disolvió el correspondiente ácido **9a** (1.0 mmol) en 5 mL de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación permanente durante 4 horas. Comprobada la formación del producto de la ciclación **10a** (control por CCF), el sólido incoloro formado se separó por filtración en un embudo con capa filtrante, se lavó con otra porción de acetonitrilo y luego se secó al vacío. A continuación, el híbrido **10a** (1.0 mmol) se disolvió en 4 mL de diclorometano, y a la solución resultante se adicionó, en pequeñas porciones, el agente oxidante dicianodichloroquinona (DDQ, 2.0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura del ambiente durante 2 horas. Después de haberse comprobado el consumo total de la dihidropiranona **10a** (control por CCF), la mezcla de reacción se trató con una solución 10% (*p/v*) de NaOH (15 mL), y se extrajo con

diclorometano (3 x 50 mL); los extractos orgánicos se lavaron con agua destilada (2 X 50 mL) y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro en un Erlenmeyer. Finalmente, el disolvente se eliminó por destilación a presión atmosférica y, una vez eliminado el diclorometano residual, el residuo orgánico que quedó se secó a presión reducida, después de lo cual se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel, usando mezclas de heptano–acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (20:1 a 10:1, v/v) como eluente. El híbrido **11a** se aisló como un sólido de color blanco. La oxidación de **10a** se intentó en acetonitrilo, pero los rendimientos de **11a** fueron muy pobres, y el proceso de purificación fue más engorroso debido a la formación de otros productos colaterales.

5-metil-2-fenil-1,2-dihidro-4H-pirano[3,4-c]quinolin-4-ona 10a. De 0.100 g (0.346 mmol) del ácido **9a** en acetonitrilo a reflujo, se obtuvieron 0.055 g (0.190 mmol, 55%) de **10a**, C₁₉H₁₅NO₂ (289.33 g/mol), como un sólido blanco; R_f = 0.30 (40% acetato de etilo–heptano). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.08 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H, 7–H), 7.94 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H, 10–H), 7.84 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 8–H), 7.60 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, 9–H), 7.55–7.52 (m, 2'–H/6'–H), 7.49–7.40 (m, 3H, 3'–H/5'–H, 4'–H), 5.58 (dd, J = 12.1, 3.1 Hz, 1H, 2–H), 3.73 (dd, J = 17.2, 3.1 Hz, 1H, H_A), 3.47 (dd, J = 17.2, 12.1 Hz, 1H, H_B), 3.08 (s, 1H, 5–CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 163.8 (C=O), 159.8 (5–C), 148.4 (7a–C), 148.1 (10b–C), 138.0 (1'–C), 132.3 (8–C), 129.7 (7–C), 129.1 (4'–C), 128.9 (3'–C/5'–C), 127.1 (9–C), 126.3 (2'–C/6'–C), 123.9 (10–C), 123.5 (10a–C), 117.7 (4a–C), 78.5 (2–C), 32.7 (1–C), 26.3 (2–CH₃).

5-metil-2-fenil-4H-pirano[3,4-c]quinolin-4-ona 11a. De 0.100 g (0.346 mmol) de la dihidropirano-quinolina **10a** y 0.156 g (0.691 mmol) de DDQ en diclorometano (4.0 mL), se obtuvieron 0.050 g (0.174 mmol, 50%) de **11a**, C₁₉H₁₃NO₂ (287.32 g/mol), como un sólido blanco; R_f = 0.20 (40% acetato de etilo–heptano). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.27 (d, J

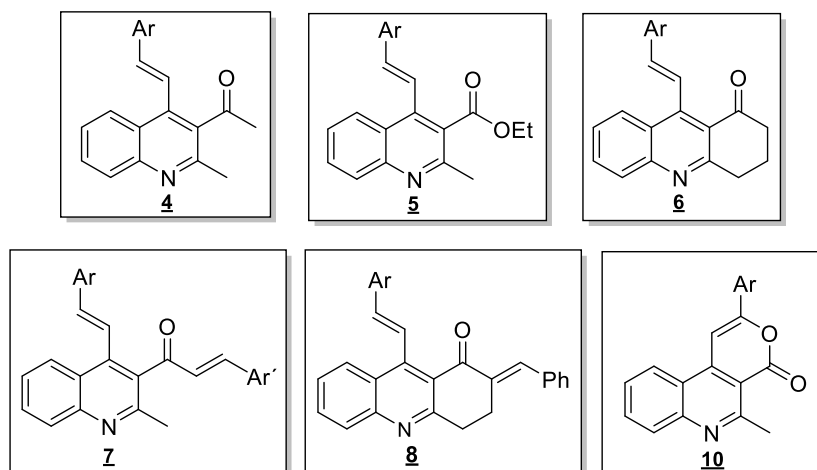
= 8.4 Hz, 1H, 10-H), 8.07 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H, 7-H), 8.02–7.98 (m, 2'-H/6'-H), 7.86 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 8-H), 7.64 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, 9-H), 7.61 (sa, 1H, 1-H), 7.54–7.51 (m, 3H, 3'-H/5'-H, 4'-H), 3.15 (s, 1H, 5-CH₃). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 160.6 (5-C), 160.0 (C=O), 159.2 (2-C), 148.5 (7a-C), 145.0 (10b-C), 132.6 (8-C), 131.3 (7-C, 4'-C), 129.7 (1'-C), 129.1 (3'-C/5'-C), 126.8 (9-C), 126.0 (2'-C/6'-C), 123.5 (10-C), 121.0 (10a-C), 96.2 (1-C), 27.3 (2-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 288.10190; experimental: 288.10196.

7. Discusión de resultados

A continuación, en este apartado, se presenta la discusión de los resultados obtenidos durante el período de ejecución de esta investigación, que comprende la síntesis y caracterización estructural de las estililquinolinas (estirilhidroacridinonas) intermedias **4**, **5** y **6**, y de los productos finales **7**, **8** y **10**, cuyas estructuras generales se muestran en la Figura 20 La discusión finaliza con el análisis de la actividad anticancerígena de los compuestos que fueron seleccionados y evaluados por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos.

Figura 20.

Estructuras generales de los compuestos sintetizados en el presente Trabajo de Investigación.



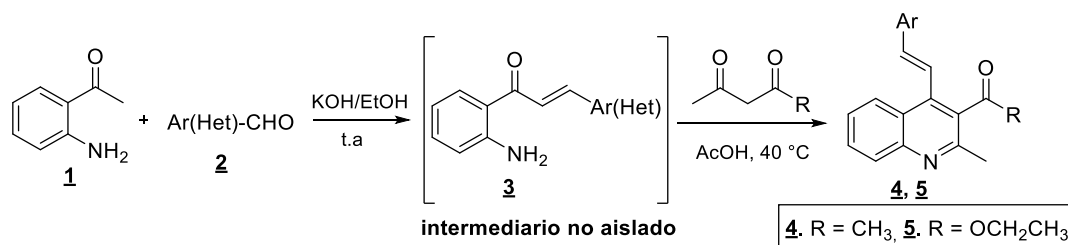
7.1. Síntesis de las (*E*)-1-(2-metil-4-(2-fenil(aryl)etenil)quinolin-3-il)etan-1-onas 4, los (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo 5 y las (*E*)-9-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas 6.

Como quedó consignado en el planteamiento del problema, uno de los objetivos principales de la presente investigación consistía en evaluar la viabilidad de una metodología one-pot para acceder a los precursores 4, 5 y 6, a través de la reacción de condensación de Claisen-Schmidt en combinación con la reacción de Friedländer, como una condición indispensable para abordar la subsiguiente síntesis de los híbridos moleculares diseñados de los tipos estirilquinolina(estirilacridinona)-chalcona 7/8 y pirano-quinolina 10; es decir, se deseaba comprobar que los compuestos 4-6, por su características estructurales, son verdaderos síntones de los productos finales 7, 8 y 10.

Antes de entrar a detallar la manera como se prepararon las 4-estirilquinolinas 4a-d, es conveniente recordar lo que quedó consignado en la Parte Experimental, esto es, que

dichos compuestos ya habían sido sintetizados en un trabajo previo realizado el LSO, pero a través de una metodología sintética de dos pasos independientes, según la cual, el primer paso consistió en la preparación de las correspondientes 2'-aminochalconas **3** por condensación de Claisen-Schmidt de la 2-aminoacetofenona **1** con diferentes aldehídos aromáticos **2** (los derivados **3** fueron aislados por filtración o en algunos casos por cromatografía en columna y, posteriormente, caracterizados), y en el segundo paso se llevó a cabo la transformación de **3** en las 4-estirilquinolinas **4** por reacción con la 2,4-pentanonodiona vía la reacción de Friedländer promovida por ácido acético glacial a 60 °C.⁵²

Con el propósito de hacer más eficiente y económico el proceso de síntesis de los productos deseados, en la presente investigación se decidió realizar la preparación de las 4-estirilquinolinas **4a-d** y, adicionalmente, sus análogas **5a-e** a través de una metodología one-pot de dos pasos, pero omitiendo el aislamiento y purificación del correspondiente producto de la condensación de Claisen-Schmidt, tal como se ilustra en el Esquema 16.



Esquema 16. Síntesis “one-pot” de las estirilquinolinas **4** y **5**.

Según este enfoque alterno, en la primera etapa, sin alterar las condiciones de reacción utilizadas previamente en varios Trabajos de Grado,⁵⁰⁻⁵² se hicieron reaccionar la 2-aminoacetofenona **1** con los aldehídos aromáticos seleccionados **2**. Los controles del avance de las reacciones por cromatografía de capa fina (CCF, usando muestras genuinas de 2'-aminochalconas como referencia), indicaron que al cabo de 2-3 horas los reactivos de partida

se habían consumido en su totalidad, y que los productos de la condensación de Claisen–Schmidt, esto es, las 2'-aminochalconas **3**, se habían formado como un único producto. Corroborada la formación de **3**, a continuación, se procedió a neutralizar con ácido acético la cantidad de KOH 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 a pH = 4 la masa de reacción, junto con la cantidad calculada del componente 1,3-dicarbonílico (1.2 mmol de la 2,4-pentanodiona y el acetoacetato de etilo). El cambio de pH del medio de reacción (de fuertemente básico a ácido) tenía como finalidad recrear las condiciones de reacción establecidas previamente en el LSO para la síntesis de 4-estirilquinolinas del tipo **4**, 4-estirilquinolinas sustituidas en la posición 3 con un grupo benzoilo, así como 4-estiril-2-quinolonas, preparadas vía la reacción de Friedländer entre las 2'-aminochalconas **3** con diferentes compuestos 1,3-dicarbonílicos.⁵⁰⁻

⁵² Acto seguido, las mezclas de reacción resultantes, en agitación permanente, se calentaron a 40 °C para promover la reacción de Friedländer, siendo ésta la segunda etapa del enfoque de síntesis alterno, en la que se introdujo una modificación a la variable de la temperatura: de 60 °C (en trabajos previos) a 40 °C. Los controles del avance de cada una de las reacciones (CCF) indicaron que, al cabo de 12 horas de calentamiento, las 2'-aminochalconas **3** se habían consumido, y que se habían formado los productos de Friedländer esperados; en el caso de las estirilquinolinas **4**, su formación fue fácilmente corroborada mediante comparación de sus R_f usando muestras genuinas previamente preparadas como referencia. En todos los casos, los crudos de reacción fueron purificados por cromatografía en columna, aislándose los productos de interés **4a-d** y **5a-e** como sustancias sólidas de color blanco o amarillo. Los compuestos **4a-d**, en su orden, se obtuvieron con los siguientes rendimientos globales: **4a** (70%), **4b** (80%), **4c** (80%) y **4d** (85%). Al comparar estos rendimientos de

reacción con los reportados en el Trabajo de Grado de Diego Rodríguez⁵² (**4a** (73%), **4b** (84%), **4c** (89%) y **4d** (81%)) se constata las ventajas del enfoque de síntesis alternativo que se implementó. Por su parte, los compuestos del tipo **5** se aislaron con los siguientes rendimientos globales: **5a** (82%), **5b** (76%), **5c** (75%), **5d** (86%) y **5e** (82%), rendimientos que demuestran, una vez más, la validez del enfoque de síntesis desarrollado.

Para confirmar que los productos aislados en realidad correspondían a los esperados, cada uno de ellos fue analizado por RMN de hidrógeno y carbono, corroborándose su identidad inequívoca; este análisis también permitió comprobar la estereoquímica *E* del fragmento estirilo, lo cual significa que, en las nuevas condiciones de reacción, la condensación Claisen–Schmidt transcurrió con completa estereoselectividad, favoreciendo la formación exclusiva de las *E*-2'-aminochalconas, estereoquímica que se conservó sin alteración alguna durante la reacción de Friedländer. Complementariamente, la determinación de la identidad de estos compuestos permitió descartar la formación del producto aza–Michael, esto es, la 2-arildihidroquinolin-4-ona que pudo eventualmente formarse en las condiciones ácidas de la reacción de Friedländer empleadas, pues es bien sabido que las 2'-aminochalconas, por ser buenos aceptores de Michael (al contener un fragmento 3-arilpropen-1-ona) y al mismo tiempo poseer un grupo con características nucleofílicas como lo es el grupo *orto*-amino, son susceptibles a procesos de adición–ciclación intramolecular que conducen al correspondiente cicloaducto de Michael, la dihidroquinolin-4-ona.

En términos generales, cuando se compara la metodología por etapas independientes descrita en Trabajos de Grado previos⁵⁰⁻⁵² con la implementada en este Trabajo de Investigación, se evidencian las ventajas claras de la última no solo en cuanto a los rendimientos globales y tiempos promedio de reacción registrados para acceder a los

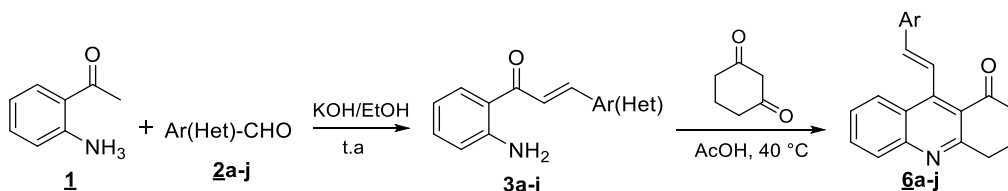
productos de Friedländer de interés, en este caso a **4** y **5**, sino también en cuanto al ahorro de adsorbentes y disolventes que se requieren para el proceso de la purificación de las 2'-aminochalconas intermedias; estos aspectos importantes hacen que esta última metodología sea mucho más atractiva por ser más eficiente y más económica, lo que, a su vez, demuestra la validez de la hipótesis de trabajo que fue formulada al inicio de la investigación.

Como quedó anotado en la Parte Experimental, la discusión de la caracterización estructural de las estililquinolinas **4** no se presenta en este manuscrito, puesto que dicho ejercicio ya se encuentra recopilado en el Trabajo de Grado de Diego Rodríguez.⁵² Basta con dejar constancia, eso sí, que todos los datos fisicoquímicos y espectroscópicos determinados en este Trabajo de Investigación coinciden en su totalidad con los reportados en el Trabajo de Grado mencionado. Igual decisión se tomó con respecto a la discusión de la identidad estructural de las estililquinolinas **5**, permitiendo que ésta fuera expuesta con toda la rigurosidad del caso en el de Trabajo de Grado de Kelly Lipez,⁶⁶ que, como también quedó anotado en la Parte Experimental, se realizó en paralelo con el presente Trabajo de Investigación.

Así las cosas, la discusión estará centrada en la síntesis y caracterización de las 9-estirildihidroacridinonas **6a-j**. Como se mencionó en el apartado 6.1, la síntesis de esta clase de compuestos también se intentó a través de la metodología one-pot recién descrita para la preparación de **4** y **5**, pero debido a los rendimientos globales pobres que se obtenían (< 15%), se optó por la metodología de los dos pasos independientes ya evaluada, usando las 2'-aminochalconas **3a-j**, previamente preparadas y caracterizadas, como los productos de partida.⁵⁰⁻⁵²

Teniendo en cuenta las condiciones de reacción establecidas en las metodologías original y en alterna, las 2'-aminochalconas se hicieron reaccionar con la 1,3-

ciclohexanodiona en ácido acético glacial a 60 °C y 40 °C, encontrándose que a 40 °C la reacción transcurría con mayor limpieza, mientras que a 60 °C se observaba la formación de otros productos colaterales, entre ellos el producto aza-Michael. A la luz de estas observaciones, se decidió promover la reacción de Friedländer a 40 °C, conservando la misma relación molar de los reactantes (1:1.2) y de ácido acético:2'-aminochalcona (3 mL por mmol de 2'-aminochalcona), (Esquema 17). En estas condiciones de reacción, los controles del avance de las reacciones por cromatografía en capa fina (CCF), indicaron que, al cabo de 12 horas, las aminochalconas de partida se habían consumido en su totalidad, y que los productos de Friedländer esperados se habían formado. Las estilirdihidroacridinonas **6a-j** fueron purificadas por cromatografía en columna y aisladas como sustancias sólidas con rendimientos de 70–85%.



Esquema 17. Síntesis de las estilirdihidroacridinonas **6**.

La caracterización estructural de **6a-j** se realizó empleando las técnicas analíticas de elucidación estructural como espectroscopía de infrarrojo, espectrometría de masas de alta resolución y resonancia magnética nuclear.

En sus espectros de infrarrojo (ver apéndice A) se registran las diferentes bandas de absorción asociadas a los grupos funcionales presentes en **6**. 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 precursores **3a-j**, es el primer indicativo de que la reacción de Friedländer se llevó a cabo satisfactoriamente; la formación del anillo fusionado de la

ciclohexenona se corroboró por la banda de absorción de alta intensidad asociada a las vibraciones de estiramiento del enlace C=O, que se observa en la región comprendida entre 1667–1681 cm^{-1} ; desplazadas hacia números de onda más pequeños, entre 1625–1667 cm^{-1} y 1541–1610 cm^{-1} , se registran las bandas de estiramiento de intensidad media asociadas al enlace C=N endocíclico y al enlace C=C exocíclico del fragmento estirilo, respectivamente. En la región comprendida entre 1540–1561 cm^{-1} y 1485–1509 cm^{-1} , aparecen dos bandas de absorción que corresponden a las vibraciones de tensión y de flexión de los enlaces C=C aromáticos. Finalmente, la configuración *E* del enlace vinílico del fragmento estirilo se identificó por la banda de flexión fuera del plano que se registra en 953–982 cm^{-1} , la cual es característica para un *trans*-alqueno disustituido (CHR=CHR').

Las fórmulas condensadas de **6a-j** y sus correspondientes masas exactas, expresadas como la relación masa/carga (m/z), fueron determinadas con los espectros de masas de alta resolución, usando la técnica Q-TOF-ESI (ver Parte Experimental, apartado 6.1).

Mediante el análisis detallado y combinado de los espectros de RMN monodimensionales (RMN ^1H , ^{13}C y DEPT-135) y bidimensionales (COSY ^1H - ^1H , HMBC y HSQC), se realizaron las asignaciones de todos los hidrógenos y carbonos que condujeron a la identificación de las estructuras de cada uno de los representantes de la serie de estirildihidroacridinonas. La primera evidencia de la formación de **6** es la desaparición de las señales generadas por los hidrógenos del grupo amino primario, que eran señales características en los espectros de RMN ^1H de las 2'-aminochalconas **3a-j** precursoras. Lo más significativo en los espectros de **6** son las tres señales que se observan en la región alifática, cada una de las cuales integra para dos hidrógenos y en conjunto definen el componente alifático del anillo fusionado de la ciclohexanona; éstos fueron designados como 2- $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, 3- $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ y 4- $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$. La señal de los hidrógenos 2- $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, en los espectros de **6a**,

6c, **6d**, **6f** y **6h**, aparece como un doblete de dobletes (dd) en el rango de 2.79–2.80 ppm, y como un triplete (t) centrado en 2.80–2.81 ppm, en los espectros de **6b**, **6e**, **6g**, **6i** y **6j**. Las señales de los hidrógenos 3- H_AH_B se registran como multipletes (m) en el rango de 2.20–2.27 ppm, en los espectros de **6a**, **6c**, **6d**, **6f** y **6g**, como un pentete aparente (p) centrado en 2.20–2.25 ppm, en los espectros de **6b**, **6e**, **6i** y **6j**, y como un doblete de tripletes (dt) localizado en 2,25 ppm, en el espectro de **6h**. Las señales generadas por los hidrógenos 4- H_AH_B se registran como doblete de dobletes (dd) en el rango de 3.32–3.33 ppm, en los espectros de **6a**, **6d** y **6f**, mientras que en los espectros de **6b**, **6c**, **6e**, **6g**, **6h**, **6i** y **6j**, aparecen como tripletes (t) centrados en 3.32–3.34 ppm.

En la región aromática de los espectros se registran las señales de los hidrógenos provenientes de los precursores **3a-j**, las cuales prácticamente no sufrieron modificaciones en sus desplazamientos químicos, y que ahora son parte inseparable y determinante de las estructuras químicas de cada una las nuevas estirildihidroacridinonas **6a-j**. Primero se hará referencia a las señales generadas por los hidrógenos del fragmento 9–estirilo, las cuales fueron asignadas de la siguientes manera: los hidrógenos vinílicos, designados como H_A y H_B , se registraron como dobletes (d) en la región de 8.00–7.87 y 6.84–6.60 ppm, respectivamente, con constantes de acoplamiento de 16.3–16.6 Hz, un valor que es característico de hidrógenos olefínicos en disposición *trans*, y que, además, define la estereoquímica *E* del fragmento 9–estirilo presente en las moléculas **6a-j**. Las señales de los hidrógenos aromáticos del benceno (tiofeno) del fragmento estirilo (vinilo) se asignaron así: en los espectros de **6a**, **6g** y **6h**, las señales de los hidrógenos equivalentes 2'- $H/6'$ - H y 3'- $H/5'$ - H se registraron como multipletes (m) en la región comprendida entre 7.56–7.70 ppm y 7.09–7.46 ppm, respectivamente, y como dobletes (d) localizados en 7.55–7.75 ppm y 6.95–7.67 ppm, respectivamente, en los espectros de **6d**, **6e** y **6i**; en los espectros de **6b** y **6c**,

cada uno de los cuatro hidrógenos presentes en esos anillos de benceno genera su correspondiente señal, así: en el espectro de **6b**, la señal de 2'-H aparece como un singulete (s) en 7.49 ppm, como dobletes anchos (da) centrados en 7.16 ppm y 7.49 ppm se registran las señales de 4'-H y 6'-H, respectivamente, y la señal de 5'-H se observa como un triplete (t) centrado en 7.31 ppm; en el espectro de **6c**, las señales de 2'-H y 5'-H se registran como tripletes (t) localizados en 7.18 ppm y 7.33 ppm, respectivamente, la de 6'-H aparece como un doblete de tripletes (dt) centrado en 7.25 ppm, y la de 4'-H como un doblete de dobletes de dobletes (ddd) localizado en 6.90 ppm; las señales de los hidrógenos 2'-H/6'-H y 3'-H/5'-H, en el caso del derivado **6f**, se solapan generando un único multiplete (m) que se observa en 7.50–7.55 ppm; en el caso del derivado **6a**, la señal de 4'-H se registra como un multiplete (m) en la región comprendida en 7.30–7.36 ppm. Finalmente, en el espectro de **6j**, las señales correspondientes a los hidrógenos 3'-H, 4'-H y 5'-H del anillo de tiofeno se registran como dobletes (d) (para 3'-H y 4'-H), y como doblete de dobletes (dd) (para 5'-H) centrados en 7.32, 7.50 y 7.16 ppm, respectivamente.

Las señales de los cuatro hidrógenos del núcleo de la quinolina fueron asignadas de la siguiente manera: en los espectros de **6a**, **6d**, **6f** y **6g**, las señales de 5-H y 8-H aparecen como doblete de dobletes (dd) en la región comprendida entre 8.04–8.05 ppm y 8.31–8.37 ppm, respectivamente, como dobletes (d) localizados en 8.03–8.06 ppm y 8.31–8.37 ppm, en los espectros de **6b**, **6e**, **6i** y **6j**, y como doblete de doblete de dobletes (ddd) en la región de 8.04–8.05 ppm y 8.32–8.35 ppm, en los espectros de **6c** y **6h**; en los espectros de **6a–h**, la señal del protón 6-H se presenta como un doblete de doblete de dobletes (ddd) localizado en 7.79–7.81 ppm, mientras que en los espectros de **6i** y **6j** se registra como aparentes tripletes (t) centrados en 7.79 ppm y 7.82 ppm, respectivamente; finalmente, la señal de 7-H se registra como un doblete de doblete de dobletes (ddd) en la región de 7.51–7.53 ppm, en los

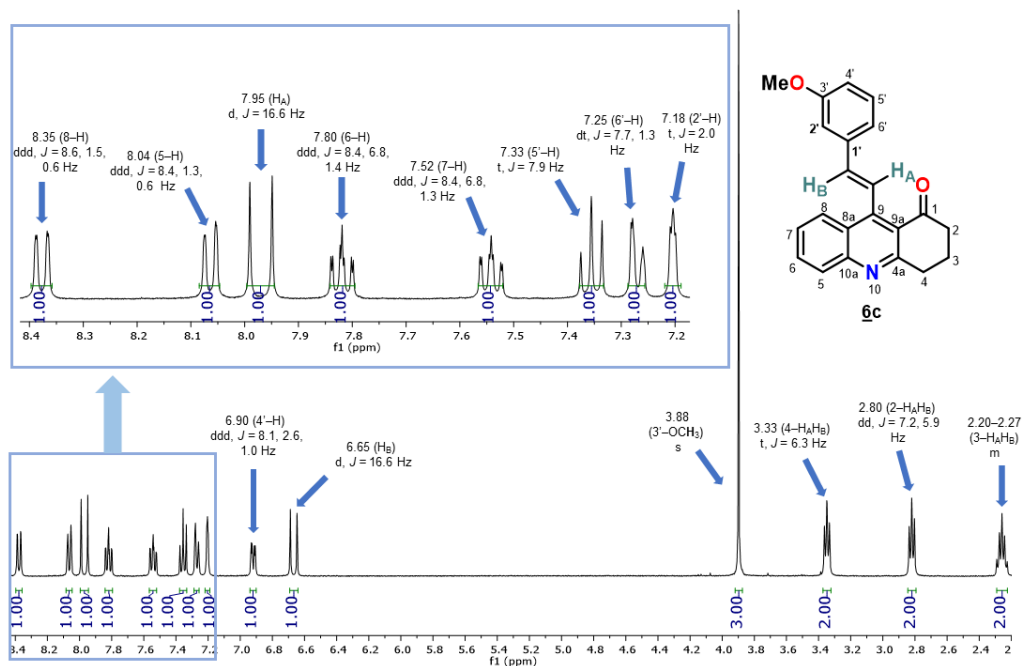
espectros de **6a**, **6c**, **6d**, **6e**, **6g** y **6h**, como multipletes (m) localizados en 7.49–7.53 y 7.50–7.55 ppm, en los espectros de **6b** y **6f**, respectivamente, y como aparentes triplete (t) localizados en 7.54 y 7.53 ppm, en los espectros de **6i** y **6j**, respectivamente.

Como ejemplo representativo, en la Figura 21, se reproduce el espectro de RMN ^1H del derivado **6c** y una expansión de la zona aromática con todas las señales asignadas y sus correspondientes integrales.

Un análisis más detallado de las asignaciones anteriormente descritas quedó consignado en el Trabajo de Grado del estudiante Hernán Darío Rueda (Rueda, 2020), en el cual se fijó como uno de los objetivos principales la síntesis de las dihidroacridinonas **6a** y **6d–h**, que fueron incluidos también en el presente Trabajo de Investigación.

Figura 21.

*Espectro de RMN ^1H y expansión de la región aromática de la (E)–9–(3–metoxiestiril)–3,4–dihidroacridin–1(2H)–ona **6c** (CDCl_3 , 400 MHz).*



En los espectros de RMN ^{13}C de **6a-j** (ver Anexo B), se evidencia la aparición de las nuevas señales asociadas al carbono carbonílico $1-\text{C}=\text{O}$ y a los carbonos metilénicos $2-\text{C}$, $3-\text{C}$ y $4-\text{C}$ del anillo fusionado de la ciclohexenona, señales que se registran en 199.5–199.6, 40.8–41.0, 21.4–21.5 y 34.6–34.7 ppm, respectivamente. Adicionalmente, en 162.1–162.2 y 122.9–123.1 ppm, se registran las señales que fueron asignadas a los carbonos cuaternarios $4a-\text{C}$ y $9a-\text{C}$, siendo éstas las que corroboran la fusión de la ciclohexenona por la cara *b* del núcleo de la quinolina; las señales asignadas a los carbonos vinílicos, designados como $\text{H}_\text{A}\text{C}=\text{}$ y $=\text{CH}_\text{B}$, se registran en 123.6–128.7 y 129.8–136.6 ppm, respectivamente. Finalmente, en la zona aromática y a campo más bajo se registraron las señales correspondientes a los carbonos aromáticos, incluidos los cuaternarios, del benceno del fragmento estirilo y del núcleo de la quinolina. La asignación de todos carbonos aromáticos, vinílicos y alifáticos fue soportada con el análisis de los espectros de DEPT-135 (ver Anexo C), en los cuales, con fase negativa, se observan claramente las tres señales de los carbonos metilénicos $2-\text{C}$, $3-\text{C}$ y $4-\text{C}$, y con fase positiva, las señales de los carbonos aromáticos $2'-\text{C}/6'-\text{C}$, $3'-\text{C}/5'-\text{C}$ y $4'-\text{C}$ ($2'-\text{C}$, $4'-\text{C}$, $5'-\text{C}$ y $6'-\text{C}$, para los derivados **6b** y **6c**, y $3'-\text{C}$, $4'-\text{C}$ y $5'-\text{C}$, para el derivado **6j**), las señales de los carbonos de la quinolina $5-\text{C}$, $6-\text{C}$, $7-\text{C}$ y $8-\text{C}$, y las señales de los carbonos vinílicos $\text{H}_\text{A}\text{C}=\text{}$ y $=\text{CH}_\text{B}$.

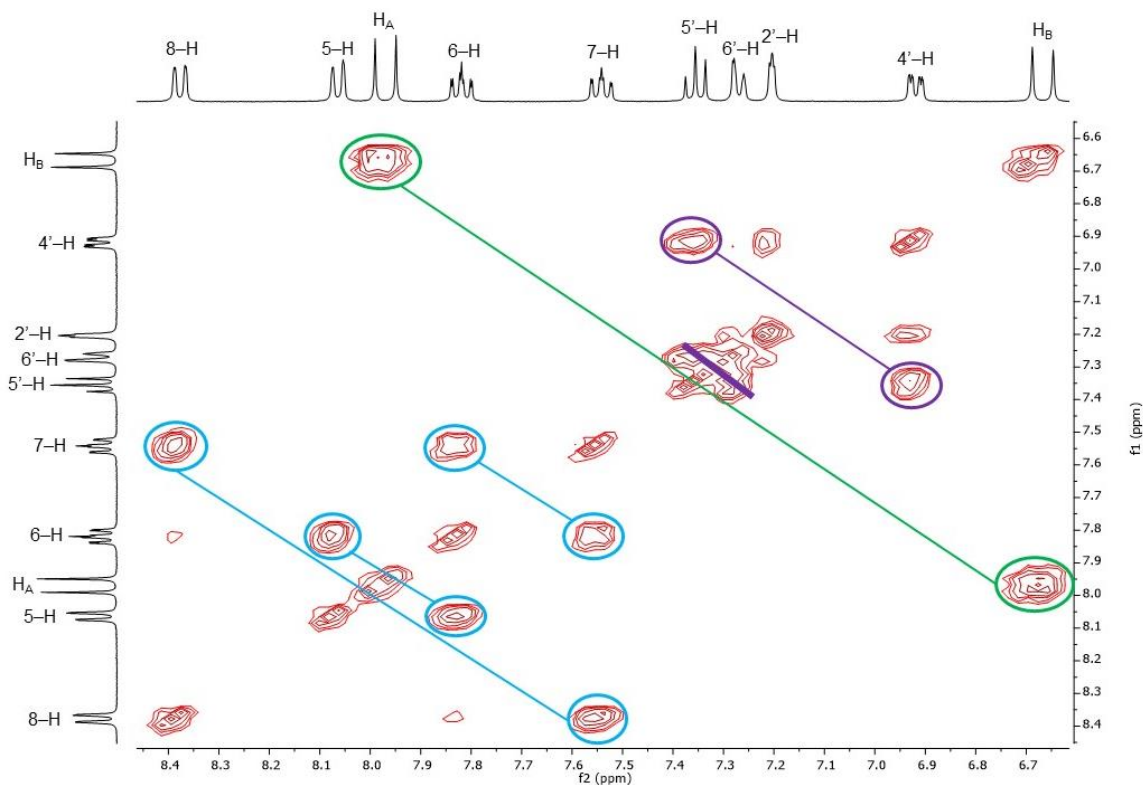
Fue con el análisis de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY y de correlación heteronuclear HSQC y HMBC que se logró corroborar de manera inequívoca cada una de las asignaciones anteriormente mencionadas y, en consecuencia, la identidad estructural de las (*E*)-9-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas **6a-j**.

En la Figura 22 se presenta una expansión de la zona aromática del espectro de $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY del derivado **6c**, que fue tomado como ejemplo representativo para mostrar los acoplamientos que se dan entre los distintos hidrógenos de las dihidroacridinonas **6a-j**. En él se observan

las correlaciones a tres enlaces entre los hidrógenos del núcleo de la quinolina (8-H y 7-H), (7-H y 6-H), y (6-H y 5-H), resaltadas con las líneas azul claro, así como las correlaciones de los hidrógenos del benceno del fragmento estirilo (4'-H y 5'-H) y (5'-H y 6'-H), y de los protones olefínicos ($H_{A'}$ y $H_{B'}$), que están resaltadas con las líneas morado y verde, respectivamente.

Figura 22.

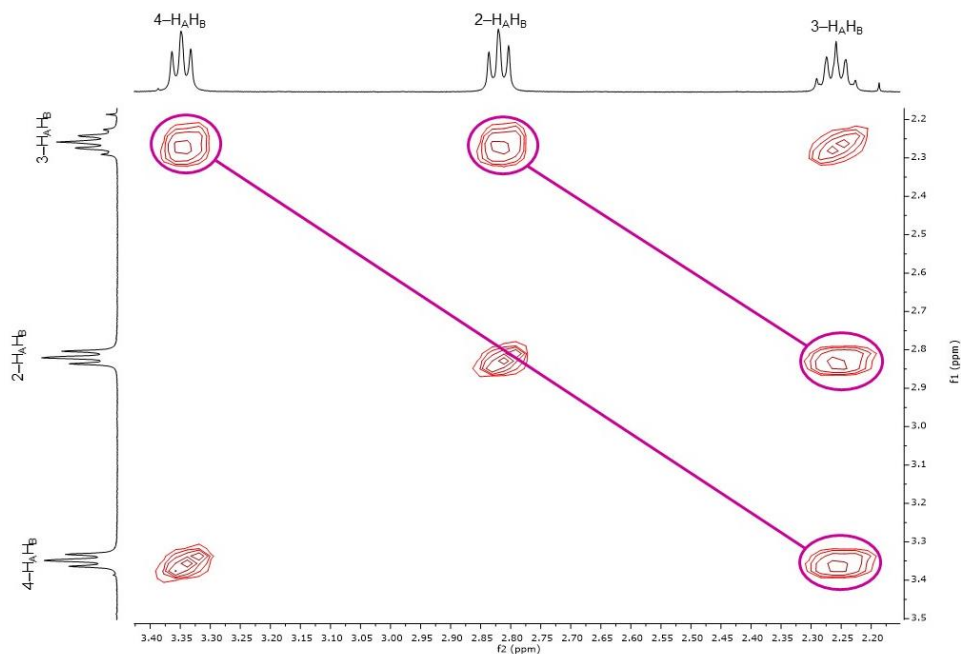
*Expansión de la zona aromática del espectro de COSY de la (E)-9-(3-metoxiestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona **6c**.*



Complementariamente, en la expansión de la zona alifática que se reproduce en Figura 23, con líneas moradas se indican las correlaciones a tres enlaces de los hidrógenos metilénicos 2- H_AH_B con 3- H_AH_B , y 3- H_AH_B con 4- H_AH_B .

Figura 23.

*Expansión de la zona alifática del espectro de COSY de la (E)-9-(3-metoxiestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona **6c**.*

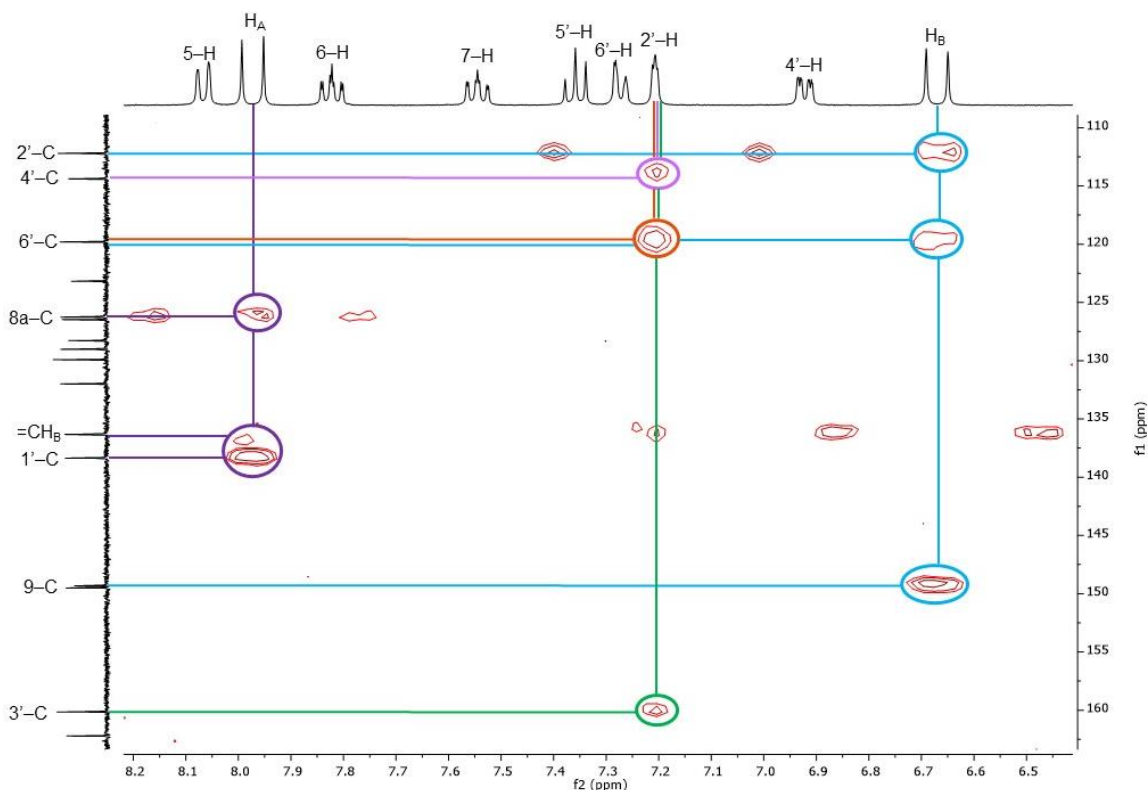


La asignación inequívoca de todos los hidrógenos y carbonos se llevó a cabo paralelamente con la interpretación de los espectros bidimensionales de correlación heteronuclear HMBC y HSQC. Como ejemplo representativo, en la Figura 24, se presenta una expansión de la zona aromática del espectro de HMBC de la dihidroacridinona **6c**, en donde se han resaltado únicamente los picos cruzados que surgieron de las correlaciones C/H que demuestran la conectividad del fragmento estirilo con el anillo piridínico de la quinolina. Estas correlaciones son: los picos cruzados correspondientes a la correlación a dos y tres enlaces entre la señal del protón H_A con las señales de los carbonos $8a-C$, $=CH_B$ y $1'-C$, los picos cruzados correspondientes a las correlaciones a tres enlaces entre la señal del protón H_B con las señales de los carbonos $9-C$ y $2'-C/6'-C$ y, por último, los picos cruzados de las

correlaciones a dos y tres enlaces entre la señal del protón 2'-H con la señal del carbono 3'-C y con las señales de los carbonos 4'-C y 6'-C, respectivamente.

Figura 24.

*Expansión de la zona aromática del espectro HMBC de la (E)-9-(3-metoxiestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona **6c**.*

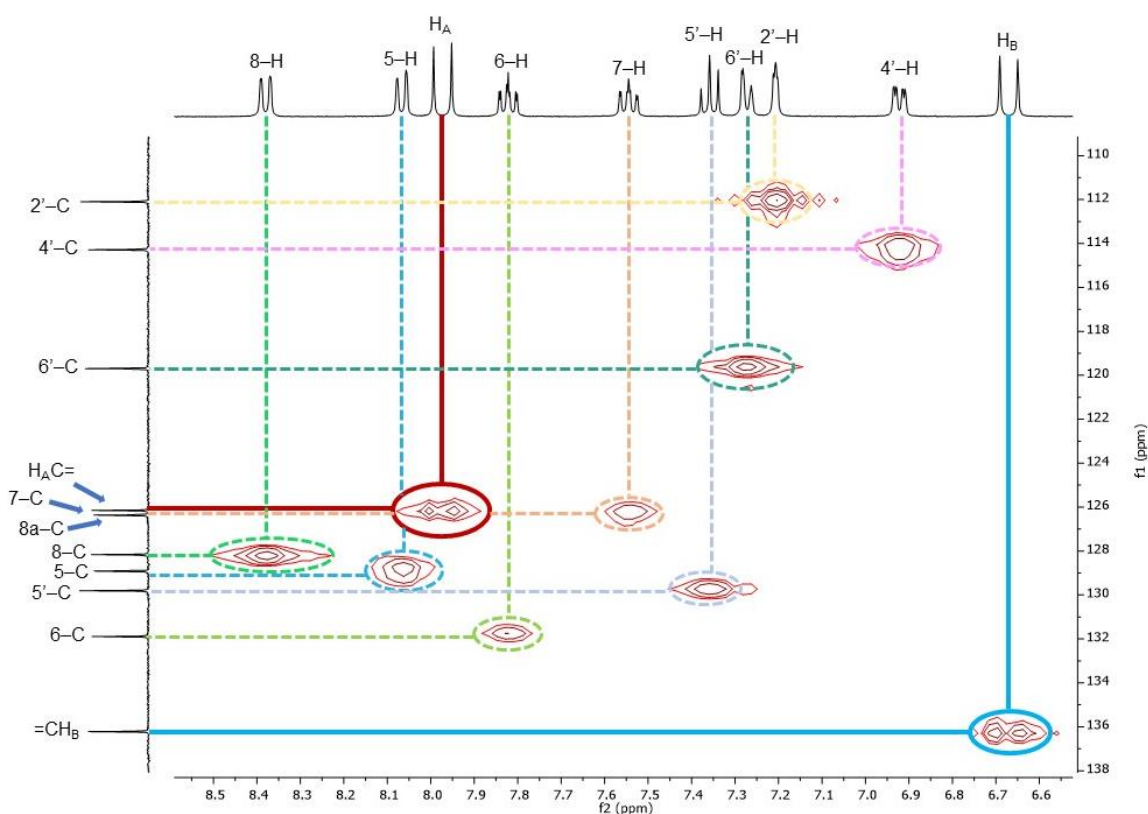


Para complementar el análisis de las asignaciones de los hidrógenos y carbonos, a manera de ejemplo, en la Figura 25, se reproduce una expansión de la zona aromática del espectro de HSQC de **6c**, en el cual se registran las correlaciones directas carbono-hidrógeno, resaltando, principalmente, las correlaciones asociadas al fragmento estirilo de la dihidroacridinona: la línea roja corresponde al pico cruzado entre el doblete de H_A con la señal del carbono designado como H_AC=, y con la línea azul claro, el pico cruzado entre el doblete de H_B con la señal del carbono designado como =CH_B. Asimismo, se observan

claramente los picos cruzados correspondientes a las correlaciones entre los hidrógenos aromáticos 2'-H/6'-H, 4'-H y 5'-H del fragmento estirilo, y 5-H, 6-H, 7-H y 8-H del núcleo de la quinolina con sus respectivos carbonos (marcadas con líneas punteadas de diferentes colores).

Figura 25.

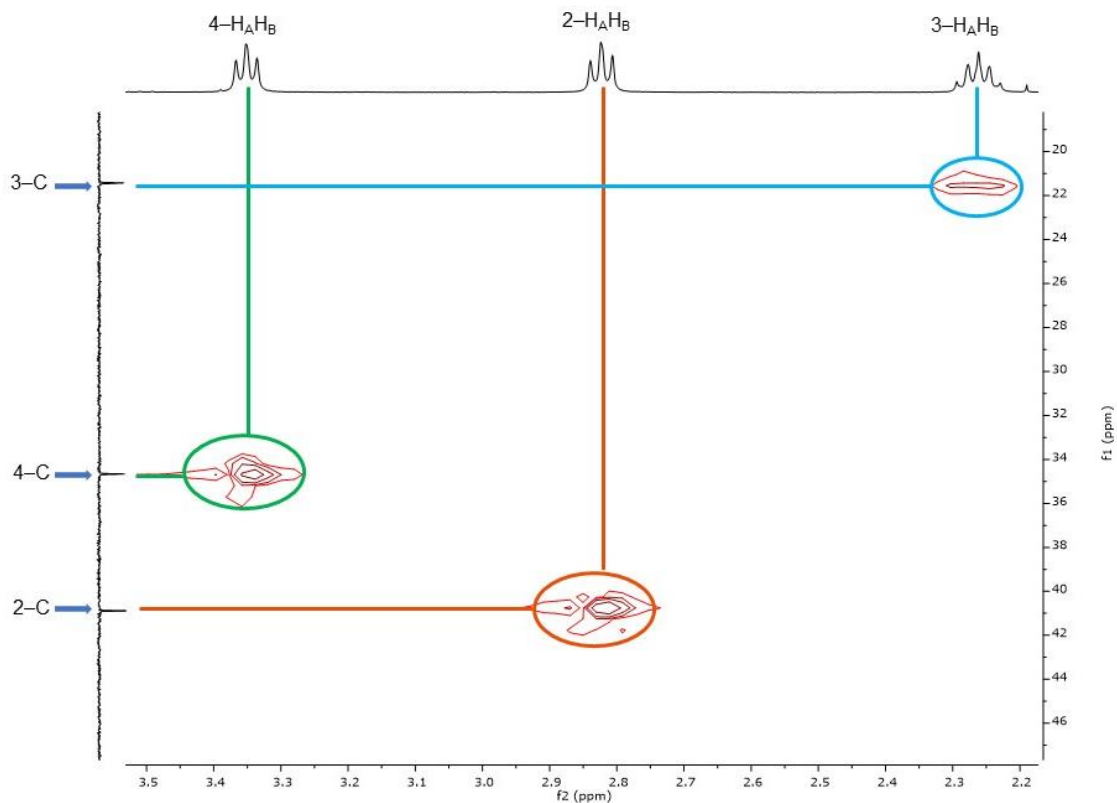
Expansión de la zona aromática del espectro de HSQC de la (E)-9-(3-metoxiestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona 6c.



Finalmente, una expansión de la zona alifática del espectro de HSQC de **6c** (Figura 26), ratifica las asignaciones de los hidrógenos metilénicos 2- H_AH_B , 3- H_AH_B y 4- H_AH_B , mediante los tres picos cruzados que surgen de las interacciones de cada uno de ellos con sus respectivos carbonos.

Figura 26.

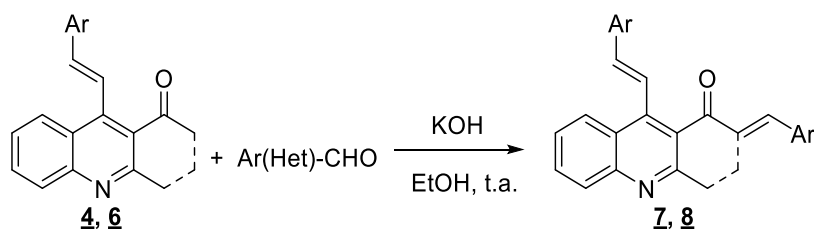
Expansión de la zona alifática del espectro de HSQC de la (*E*)-9-(3-metoxiestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-ona **6c**.



7.2. Síntesis de las (*E*)-1-(2-metil-4-((*E*)-(2-fenil(aril)-etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(heteroaril)prop-2-en-1-onas **7** y 2-((*E*)-benciliden)-9-((*E*)-estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas **8**.

Una vez realizada la síntesis de las *E*-4-estirilquinolinas **4a-d** y *E*-9-estirilacridinonas **6a-j** precursoras, se abordó el segundo objetivo de esta investigación, que consistió en realizar la transformación de **4a-d** y **6a-j** en los nuevos híbridos moleculares **7** y **8**. Para lo cual, aprovechando las características estructurales que presentan **4a-d** y **6a-j**, en particular, la presencia de un grupo carbonilo adyacente a un metilo (metileno) con hidrógenos α -enolizables, éstos se hicieron reaccionar con diferentes aldehídos aromáticos

en una solución etanólica de hidróxido de potasio a la temperatura del ambiente, es decir, en las condiciones clásicas de la condensación de Claisen-Schmidt (Esquema 18). Los controles de las reacciones por cromatografía de capa fina (CCF), indicaron que, después de 2.0 horas, las quinolinas precursoras **4a-d** y **6a-j** se habían consumido en su totalidad y que, en cada caso, las correspondientes chalconas **7aa-al**, **7ba-bi**, **7ca-cd**, **7da-de** y **8a-i**, se habían formado como un único producto. En el caso de las quinolil-chalconas del tipo **7**, los sólidos precipitaron del medio de reacción y fueron aislados mediante filtración con rendimientos entre buenos y excelentes (70–95%), en tanto que las dihidroacridinil-chalconas del tipo **8** se aislaron por cromatografía en columna con rendimientos del 64–80%



Esquema 18. Síntesis de los nuevos híbridos moleculares **7** y **8**.

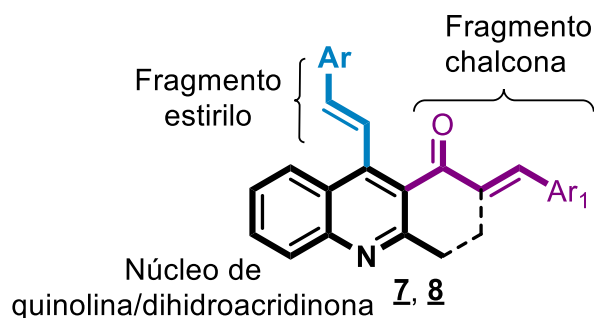
Antes de abordar el análisis de la caracterización de estos compuestos, vale la pena recordar que uno de los objetivos principales planteados en el presente Trabajo de Investigación fue la creación de librerías representativas de sistemas híbridos moleculares centrados en el anillo de la quinolina (dihidroacridina) de los tipos estililquinolina-chalcona **7** y estililacridina-chalcona **8**, usando como guía el concepto de hibridación molecular, que como se explicó en el estado del arte, se refiere a la conjunción de dos o más sistemas farmacofóricos reconocidos en una sola entidad molecular que probablemente revele propiedades biológicas similares o mejoradas a las de sus moléculas parentales. Los nuevos híbridos moleculares **7** y **8** están compuestos por las unidades farmacofóricas

quinolina/acridinona, estililo y chalcona, cuya importancia biológica también quedó consignada en el estado del arte.

Según la estructura que se muestra en la Figura 27, esta clase de moléculas entrarían en la clasificación de híbridos superpuestos o incorporados, pues los fragmentos estililo y chalcona comparten con el núcleo de la quinolina (o de la dihidroacridinona, en el caso de **8**) parte de la estructura global.

Figura 27.

*Estructura general de los híbridos moleculares **7** y **8**.*



La síntesis de los híbridos moleculares **7** se describió por primera vez en el Trabajo de Grado de Rodríguez.⁵² En dicho trabajo, las 3-acetilquinolinas precursoras **4** se hicieron reaccionar solo con el benzaldehído, empleando las mismas condiciones de reacción mencionadas anteriormente, reportando así la síntesis de 10 nuevos híbridos sustituidos en el benceno del fragmento vinilo con los siguientes sustituyentes: H, 3-CH₃, 3-OCH₃, 4-CH₃, 4-OCH₃, 4-Cl, 4-F, 4-Br, 4-CF₃, y uno de ellos sustituido con un grupo 2-tiofenil en el fragmento vinílico. Estos compuestos fueron propuestos al Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, donde fueron sometidos al proceso de preselección y, posteriormente, seleccionados para su evaluación *in vitro* de la actividad anticancerígena frente a un panel de

60 líneas celulares de diferentes tipos de cáncer. Como todos los compuestos revelaron una notable actividad antiproliferativa (>68%), fueron seleccionados para la segunda fase de evaluación a cinco diferentes concentraciones (100, 10, 0.1, 0.01 y 0.001 μM); en esta fase, los híbridos sustituidos con 3- CH_3 , 4- CH_3 , 4- Cl , 4- F , 4- Br y 4- CF_3 se destacaron por exhibir el mayor efecto citostático contra las líneas celulares evaluadas. Motivados por estos interesantes resultados y con la esperanza de descubrir nuevos análogos estructurales con actividad anticancerígena mejorada, en la presente investigación se realizó la condensación de Claisen-Schmidt de las 3-acetilquinolinas **4a-d** (las que originaron los híbridos quinolinil-chalcona más activos en el Trabajo de Grado citado) con benzaldehídos sustituidos en diferentes posiciones (mono-, di- y tri-sustituidos), en su mayoría con grupos metoxilo y con halógenos, y para crear mayor diversidad estructural, con el 2-tiofenocarboxaldehído y con el 3-piridincarboxaldehído. La escogencia de los sustituyentes se hizo, principalmente, tomando como marco de referencia la información consignada en el estado del arte.

De esta manera, a partir de **7a** se creó la serie grande de híbridos **7aa-al**, y a partir de **7b**, **7c** y **7d**, las series más pequeñas de híbridos **7ba-bi**, **7ca-cd**, y **7da-de**.

Aunque parezca redundante, es, de todas maneras, oportuno dejar claro que estas series de híbridos moleculares se diseñaron con el fin de encontrar la mejor combinación de fragmentos farmacofóricos que confiera la mayor expresión de actividad anticancerígena frente a las líneas celulares evaluadas en el NCI (en el apartado 7.4 se presentan los resultados de la actividad anticancerígena de los híbridos **7**).

Estas mismas razones fueron las que motivaron la síntesis de los híbridos moleculares **8a-i**, que contienen rasgos estructurales similares a los de **7**, por lo que para ellos se infería también un comportamiento biológico similar.

También es pertinente dejar constancia que la preparación de los híbridos moleculares **8a** y **8d-h** constituyó uno de los objetivos principales del Trabajo de Grado del estudiante Hernán Darío Rueda (Rueda, 2020), pero dentro del marco general de los objetivos sintéticos que se habían definido en el presente Trabajo de Investigación.

Como en el caso de los precursores **4** y **6**, la caracterización estructural de **7aa-al**, **7ba-bi**, **7ca-cd**, **7da-de** y **8a-i** se realizó empleando las mismas técnicas analíticas de elucidación estructural.

La primera prueba sobre la identidad de **7** y **8** se extrajo del análisis de sus espectros de IR (ver apéndices D y E), en los que se observó, en primer lugar, un desplazamiento hacia valores de número de onda más pequeños en la frecuencia de vibración asociada al grupo carbonilo, registrándose en 1624–1689 (para **7**) y 1657–1663 cm^{-1} (para **8**), en comparación con los registrados en los espectros de sus precursores **4** y **6** (1690–1692 y 1667–1681 cm^{-1} , respectivamente), este valor es característico para una banda de absorción de alta intensidad que está asociada a las vibraciones de estiramiento del grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) de una cetona α,β -insaturada, como la que está presente en los compuestos que se están analizando. Por otro lado, las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión del enlace imínico $\text{C}=\text{N}$ y del enlace $\text{C}=\text{C}$ del fragmento vinilo, así como las vibraciones de tensión y flexión de los enlaces $\text{C}=\text{C}$ endocíclicos del anillo de la quinolina, tanto para **7** como para **8**, no sufrieron modificaciones, éstas se registraron en las regiones de 1558–1569, 1482–1619, 1395–1576 y 1395–1510 cm^{-1} , y 1625–1662, 1609–1662, 1561–1565 y 1485–1491 cm^{-1} , respectivamente.

Por último, en la región comprendida entre 833–998 y 963–989 cm^{-1} , para **7** y **8**, respectivamente, se registra la banda de flexión fuera del plano característica para un *trans*–alqueno disustituido ($\text{CHR}=\text{CHR}'$).

Las fórmulas condensadas de **7aa–al**, **7ba–bi**, **7ca–cd**, **7da–de** y **8a–i**, y sus correspondientes masas exactas, expresadas como la relación masa/carga (m/z), fueron determinadas con los espectros de masas de alta resolución, usando la técnica Q–TOF–ESI (ver Parte Experimental, apartado 6.2).

Fue mediante el análisis detallado y combinado de los espectros monodimensionales de RMN (^1H , ^{13}C y DEPT–135) y bidimensionales (COSY ^1H – ^1H , HMBC y HSQC), que quedaron confirmadas las estructuras de todos los miembros de las series. Antes de entrar en detalle, es preciso precisar que se presenta únicamente el análisis de las asignaciones de los hidrógenos y carbonos que constituyen el nuevo fragmento fenilénico (chalcona), pues son estas señales las que confirman la ocurrencia de la reacción de condensación de Claisen–Schmidt, y, por lo tanto, la formación de las chalconas híbridas diseñadas. En el caso de las moléculas híbridas de la serie **8**, también se consideraron las señales asignadas a los hidrógenos y carbonos metilénicos 3– CH_2 /4– CH_2 . En cuanto a las señales correspondientes a los hidrógenos y carbonos que conforman el núcleo de la quinolina y el fragmento fenil(aril)vinilo en 4–C y 9–C, para los derivados **7** y **8**, respectivamente, así como las señales de los hidrógenos y carbonos del metilo en 2–C en **7**, no se observaron cambios significativos en los desplazamientos químicos y se registraron prácticamente con las mismas multiplicidades que las observadas en los espectros de sus precursores **4** y **6**. Por ejemplo, mientras que en los espectros de **4** y **6**, las señales de los hidrógenos vinílicos H_A y H_B se registran como dobletes centrados en 7.41–7.55 y 6.86–6.92 ppm, y 7.81–7.96 y 6.60–6.84 ppm, respectivamente, en los espectros de **7** y **8** se registran en las regiones de 7.28–7.43 y

6.88–6.99 ppm, y 7.88–8.04 y 6.69–6.94 ppm. Por su parte, los correspondientes carbonos vinílicos $H_A C=$ y $=CH_B$, en los espectros de **4** y **6**, se registran en los intervalos de 119.2–121.6 y 138.2–139.6 ppm, y 123.6–126.7 y 129.8–136.6 ppm, respectivamente, mientras que en los espectros de **7** y **8**, aparecen en las regiones comprendidas entre 119.3–122.4 y 138.2–139.9 ppm, y 123.1–126.4 y 135.3–137.2 ppm.

A continuación, se presenta, por separado, la discusión de las señales consideradas como las más importantes para los fines de identificación de las dos clases de compuestos híbridos que se están analizando.

En los espectros de RMN 1H se aprecia claramente la desaparición, en la zona de campo alto, del singlete asociado al metilo del grupo acetilo en 3-C presente en los espectros de sus precursores **4a-d**, constituyéndose como la principal evidencia que indica que la condensación de Claisen–Schmidt transcurrió con éxito. Otro indicativo, aún más importante, que confirma que la reacción se llevó a cabo satisfactoriamente es la aparición hacia campo bajo de los espectros de nuevas señales generadas por los hidrógenos vinílicos H_A y H_B y por los hidrógenos aromáticos del grupo arilo(fenilo, tiofenilo ó piridinilo) del nuevo fragmento fenil(aril)enónico. Esta señales fueron asignadas de la siguiente manera: las señales de los hidrógenos H_A y H_B se registraron como dobletes (d) en la región comprendida entre 6.74–7.26 y 7.07–7.58 ppm, respectivamente, con constantes de acoplamiento de 15.9–16.5 Hz; este valor indica que estos dos hidrógenos olefínicos, al igual que H_A y H_B , se encuentran en disposición *trans*, y confirman que la reacción de condensación de **4a-d** con los diferentes aldehídos aromáticos empleados transcurrió con completa estereoselectividad. En todos los casos, los desplazamientos químicos de los hidrógenos H_B se encuentran hacia campo más bajo que los de su vecino H_A ; este

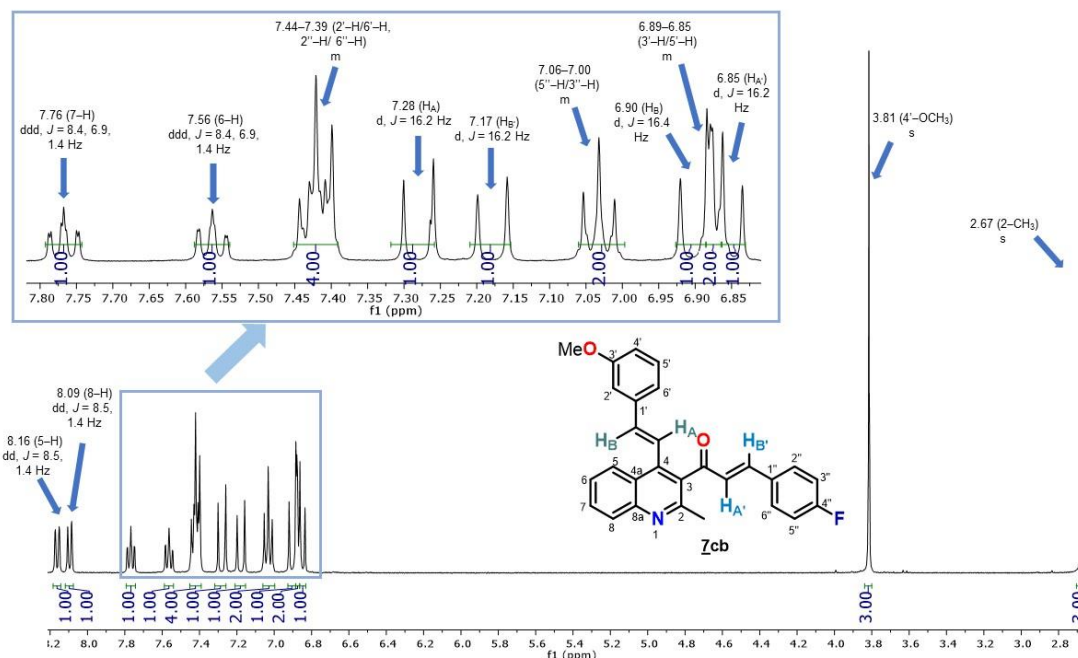
comportamiento se debe, muy probablemente, a que dichos hidrógenos caen en el cono de desprotección de la nube π del anillo de benceno del fragmento fenilenónico, o porque es el hidrógeno con menor densidad electrónica, al estar conectado al carbono β respecto del carbonilo. Finalmente, la presencia de las nuevas señales asociadas a los hidrógenos aromáticos que provienen del benceno (tiofeno o piridina), cuyas multiplicidades están determinadas por la naturaleza de los sustituyentes y por el grado de sustitución del aldehído, constituyen otra prueba irrefutable de la identidad de los compuestos de la serie **7**. Estas señales fueron asignadas así: en los espectros de los derivados **7aa**, **7ba**, **7bf**, **7ca**, **7cb** y **7db**, las señales de los protones equivalentes $2''\text{-H}/6''\text{-H}$ y $3''\text{-H}/5''\text{-H}$ se registraron como multipletes (m) en la región comprendida entre 7.41–7.45 y 6.88–7.32 ppm, respectivamente, y como dobletes (d) localizados en 7.52–7.53 y 7.59–7.60 ppm, respectivamente, en los espectros de **7ah**, **7cc** y **7dc**, y como dobletes anchos (da) centrados en 7.52 y 7.59 ppm, respectivamente, en el caso del derivado **7bg**; en los espectros de los derivados **7ag** y **7da**, las señales de estos protones se solapan generando un único multiplete (m) que se observa en 7.30–7.39 ppm; en los espectros de **7af** y **7be** (3,4,5-trisustituidos), las señales de $2''\text{-H}/6''\text{-H}$ se registran como un singulete (s) en 6.65–6.66 ppm; en los espectros de **7ae**, **7ai**, **7aj**, **7bd** y **7bh** (3,4-disustituidos) y **7al**, **7bi** y **7de** (que poseen un fragmento piridin-3-ilpropenona), la señal de $2''\text{-H}$ aparece como un doblete (d) localizados en 6.96–8.80 ppm, y como doblete de dobletes (dd) en la región comprendida en 6.88–7.01 ppm aparece la señal de $6''\text{-H}$, excepto para **7ai** que se registra como un multiplete en 6.91–6.95 ppm; en los espectros de **7ae**, **7ai**, **7aj** y **7bh**, la señal de $5''\text{-H}$ se registra como un doblete (d) en 6.76–6.82 ppm, como doblete de dobletes (dd) centrado en 6.81–7.40 ppm, en los espectros **7al**, **7bd**, **7bi** y **7de**, en tanto que la señal del protón $4''\text{-H}$, presente en los derivados **7al**, **7bi** y **7de**, se registra como multiplete (m) localizado en 7.74–7.77 ppm, como un doblete de tripletes (dt)

centrado en 8.12 ppm y como un doblete de dobletes (dd) en la región de 7.76 ppm, respectivamente. Por su parte, las señales generadas por los hidrógenos 4''-H, 5''-H y 6''-H de los derivados **7ab** y **7bb** (2,3-disustituídos) se registraron así: la señal de 4''-H aparece como un doblete ancho (da) en el espectro de **7ab**, y como un doblete de dobletes (dd) en el espectro de **7bb**, ambas localizadas en 6.92 ppm; las señales de 5''-H y 6''-H se registran como tripletes (t) en 7.01–7.02 ppm y como doblete de dobletes (dd) centrados en 7.09 ppm, respectivamente; en el caso de los derivados **7ad** y **7bc** (2,5-disustituídos), las señales de 3''-H y 6''-H aparecen como dobletes (d) en la región comprendida entre 6.78–6.79 y 6.96–6.97 ppm, respectivamente; finalmente, en los espectros de **7ak**, **7cd** y **7dd**, las señales asignadas a los hidrógenos 3''-H, 4''-H y 5''-H del anillo de tiofeno se registran como dobletes (d) centrados en 7.17–7.18 y 7.41–7.43 ppm (para 3''-H y 5''-H), y como doblete de dobletes (dd) centrados en 7.02–7.03 ppm (para 4''-H).

Como ejemplo representativo, en la Figura 28, se reproduce el espectro de RMN ^1H del híbrido **7cb** y una expansión de la zona aromática con todas las señales asignadas y sus correspondientes integrales.

Figura 28.

Espectro de RMN ^1H y expansión de la región aromática de la (*E*)-3-(4-fluorofenil)-1-(4-((*E*)-4-metoxisetiril)-2-metilquinolin-3-il)prop-2-en-1-ona **7cb** (CDCl_3 , 400 MHz).



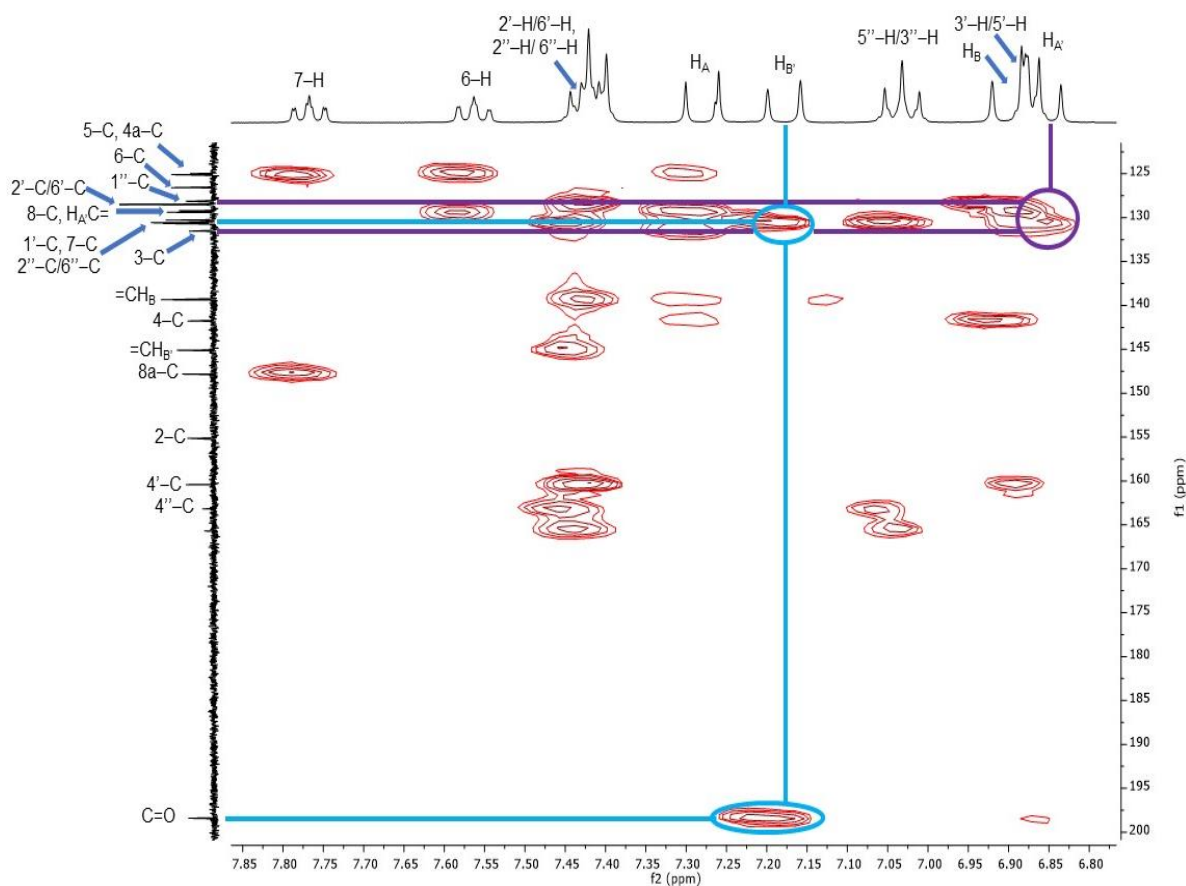
La discusión sobre la asignación de los carbonos se centrará, también, en los carbonos del nuevo fragmento chalcona. El análisis de los espectros de RMN ^{13}C (ver Apéndice F) confirmó la desaparición de la señal del carbono metílico del fragmento acetilo en 3-C presente en los precursores **4a-d** (en 32.3–32.4 ppm). Las señales asignadas a los nuevos carbonos enónicos $\text{H}_\text{A}\cdot\text{C}=\text{}$ y $=\text{CH}_\text{B}\cdot$ se registran en 124.3–130.3 y 138.7–147.1 ppm, respectivamente; el desplazamiento hacia campo más bajo del carbono $=\text{CH}_\text{B}\cdot$ se debe a que es el más deficiente en densidad electrónica. Adicionalmente, en los espectros, a 197.8–199.8 ppm, se registra la señal correspondiente al carbono carbonílico tipo enona $\text{C}=\text{O}$. Al comparar estos valores con los registrados para el carbonilo cetónico $\text{C}=\text{O}$ (206.2–206.5 ppm) de sus precursores **4a-d**, se observa que están desplazados hacia campo más alto debido a que en

los carbonilos α, β -insaturados se presenta el efecto mesomérico negativo, a través del cual el grupo carbonilo atrae hacia sí electrones del fragmento vinilo adyacente y, en consecuencia, se hace más rico en densidad electrónica que el carbonilo cetónico presente en los compuestos **4**. Finalmente, la presencia de las nuevas señales asociadas a los carbonos aromáticos $1''\text{-C}$, $2''\text{-C}/6''\text{-C}$, $3''\text{-C}/5''\text{-C}$ y $4''\text{-C}$, cuyos valores de desplazamiento químico dependen de la naturaleza de los sustituyentes y del grado de sustitución del aldehído, constituyen otra prueba irrefutable de la identidad de los híbridos de la serie **7**.

La asignación de los diferentes hidrógenos y carbonos se realizó paralelamente con la interpretación de los espectros bidimensionales de correlación heteronuclear HMBC. En la Figura 29 se presenta una expansión del espectro de HMBC del híbrido **7cb**, en el que se registran las correspondientes interacciones entre los diferentes carbonos e hidrógenos de la estructura, indicando con círculos de colores diferentes únicamente las correlaciones que demuestran la conectividad del nuevo fragmento chalcona al anillo de la quinolina. Estas correlaciones son: los picos cruzados correspondientes a la correlación a tres enlaces entre la señal del protón $H_{A'}$ con las señales de los carbonos 3-C y $1''\text{-C}$, y los picos cruzados de las correlaciones a tres enlaces entre el protón $H_{B'}$ con las señales de los carbonos C=O y $2''\text{-C}/6''\text{-C}$.

Figura 29.

Expansión de la zona aromática del espectro de HMBC de la (E)-3-(4-fluorofenil)-1-(4-((E)-4-metoxisetiril)-2-metilquinolin-3-il)prop-2-en-1-ona **7cb**.



Un análisis análogo de los espectros de RMN ¹H de los híbridos **8a-i** se presenta a continuación. La aparición hacia campo bajo de una nueva señal asignada al hidrógeno metínico (=CH_A) del fragmento arilideno, es la principal evidencia que indica que la condensación de Claisen-Schmidt transcurrió de manera satisfactoria. La señal de este protón se registra, en todos los espectros, como un singulete (s) localizado en la región de 7.93–7.95 ppm. Por otra parte, la desaparición de la señal de los hidrógenos metilénicos 2-H_AH_B, presente en los espectros de sus precursores **6a-j**, así como la presencia de las nuevas señales

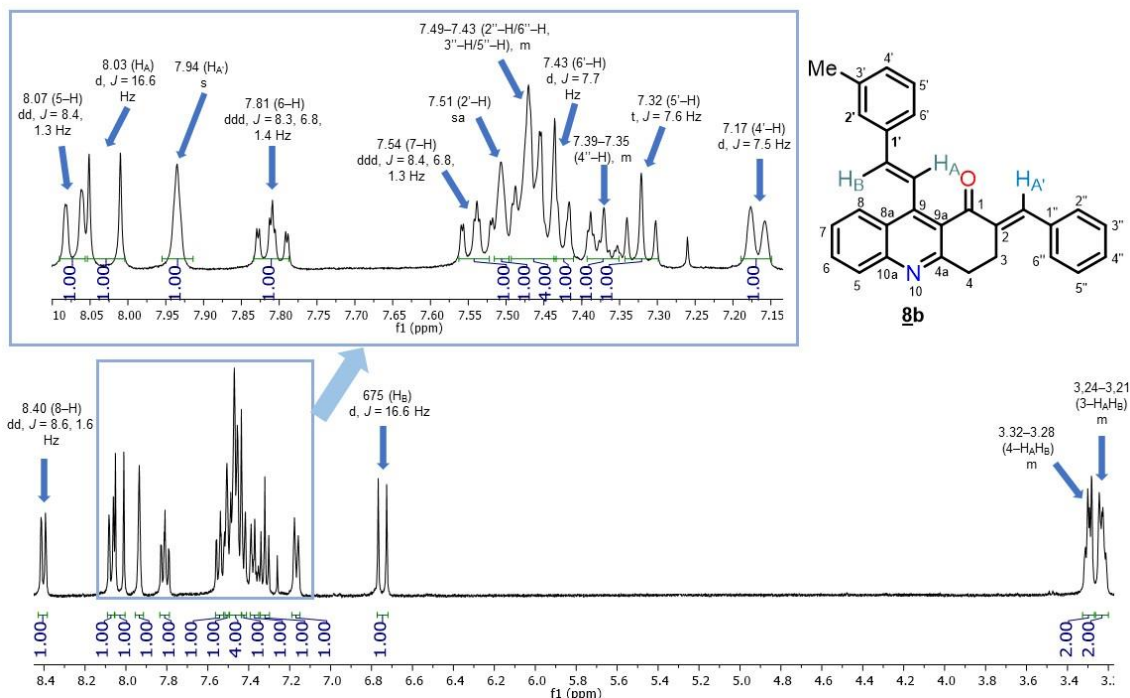
asociadas a los hidrógenos aromáticos del bencilideno, constituyen otra prueba contundente de que la reacción transcurrió con éxito. Las señales de los hidrógenos aromáticos 2''-H/6''-H y 3''-H/5''-H del fragmento bencilideno se solapan generando un único multiplete (m), que integra para cuatro protones, en la región comprendida entre 7.41–7.49 ppm; así mismo, la señal asignada al hidrógeno protón 4''-H aparece como un multiplete (m) en 7.33–7.39 ppm.

Finalmente, al comparar los desplazamientos químicos correspondientes a los hidrógenos metilénicos 3-H_AH_B presentes en **6a-j** y en **8a-i** (2.20–2.27 vs 3.20–3.25 ppm), se evidencia que las señales de los últimos se registran como multipletes (m) desplazados hacia campo más bajo, esto debido, muy posiblemente, al efecto de desapantallamiento que ejerce el doble enlace del fragmento bencilideno sobre estos hidrógenos. En cuanto a las señales de los hidrógenos 4-H_AH_B, no se observó cambio en sus desplazamientos químicos (respecto de sus homólogos en **6a-j**), registrándose como multipletes (m) en 3.27–3.32 ppm.

A modo de ejemplo, en la Figura 30, se reproduce el espectro de RMN ¹H del híbrido **8b**, en el que se aprecian las integrales y las respectivas asignaciones para cada una de las señales registradas.

Figura 30.

Espectro de RMN ^1H y expansión de la región aromática de la 2-((*E*)-benciliden)-9-((*E*)-3-metilestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-ona **8b** (CDCl_3 , 400 MHz).



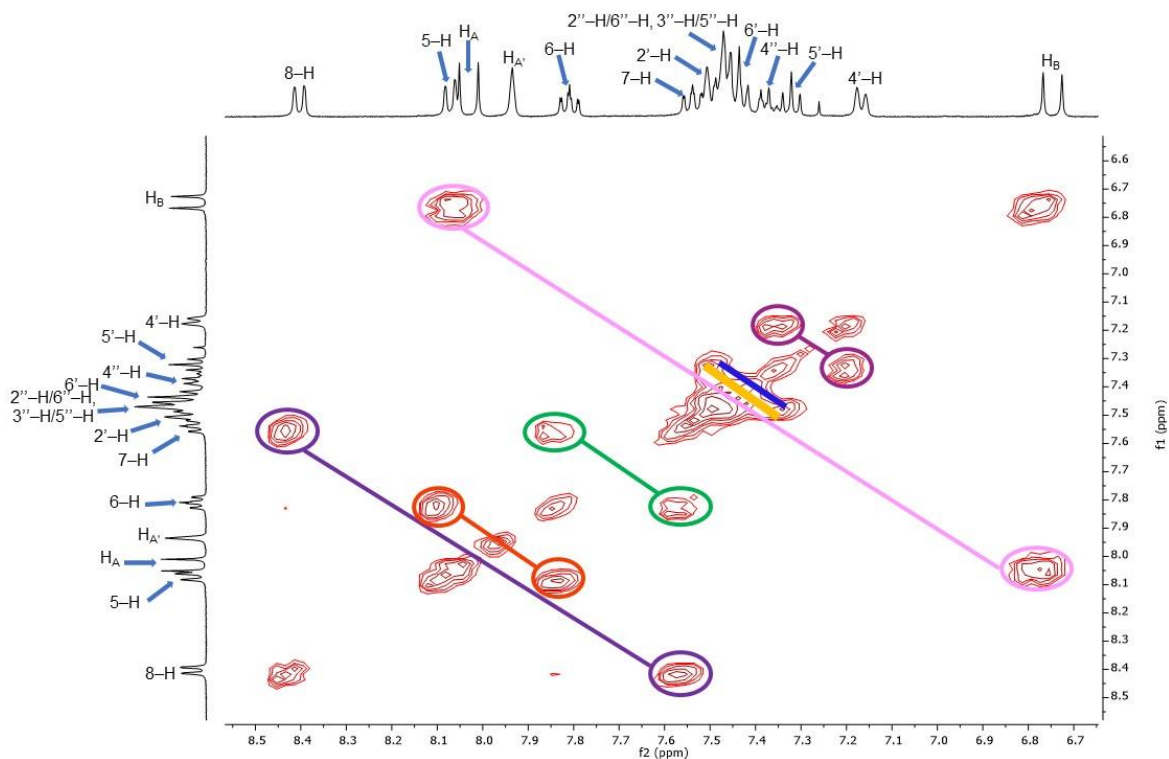
El análisis de los espectros de RMN ^{13}C (Apéndice G) confirmó la desaparición de la señal del carbono metilénico 2-C, pero también registraron un nuevo carbono cuaternario en 135.6–135.9 ppm, que fue asignado como 2-C, así como las nuevas señales generadas por los carbonos del fragmento bencilideno: la señal asignada al carbono metínico $=\text{CH}_\text{A}$ se registra en 137.5–137.7 ppm; en la región comprendida entre 135.6–135.9 ppm se observa la señal asignada al carbono ipso 1''-C; las señales de los pares de carbonos equivalentes 2''-C/6''-C y 3''-C/5''-C aparecen en 130.0–130.1 y 128.6–129.1 ppm, respectivamente; mientras que la señal asociada al carbono 4''-C se registra en 128.5–128.9 ppm. Finalmente, en la región de campo bajo, entre 188.6–188.8 ppm, se observa la señal asignada al carbono carbonílico α,β -insaturado (1-C=O), la señal de este carbonilo, comparada con la del

carbonilo del acetilo en los espectros de la serie **6**, está desplazada significativamente hacia campo más alto debido a que su conjugación con el doble enlace adyacente lo hace menos electrodeficiente que el carbonilo del grupo acetilo.

Con el análisis de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY y de correlación heteronuclear HSQC se corroboraron inequívocamente todas las asignaciones de hidrógenos y carbonos realizadas previamente, culminando así la identidad estructural de las 2-((*E*)-benciliden)-9-((*E*)-estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas **8a-i**. Como ejemplo representativo, en la Figura 31, se presenta una expansión de la zona aromática del espectro de ^1H - ^1H COSY del híbrido **8b**, en donde se observan los acoplamientos registrados entre los distintos protones que conforman la estructura de dicha chalcona y, en general, de todas las chalconas **8a-i**. Se aprecian las correlaciones a tres enlaces entre los protones vecinos del núcleo de la quinolina (8-H y 7-H), (7-H y 6-H) y (6-H y 5-H), resaltadas con las líneas morado, verde y naranja, respectivamente; las líneas púrpura y azul indican las correlaciones de los hidrógenos aromáticos del benceno del fragmento estirilo (4'-H y 5'-H), y (5'-H y 6'-H), respectivamente; el acoplamiento entre los protones vinílicos H_A y H_B se resalta con la línea rosada. El acoplamiento entre los nuevos hidrógenos aromáticos 3''-H/5''-H y 4''-H se encuentra marcado con la amarilla. En cuanto a la correlación entre 2''-H/6''-H y 3''-H/5''-H, no se observa con claridad debido a que las señales de esos hidrógenos se solapan y se registran como un único multiplete.

Figura 31.

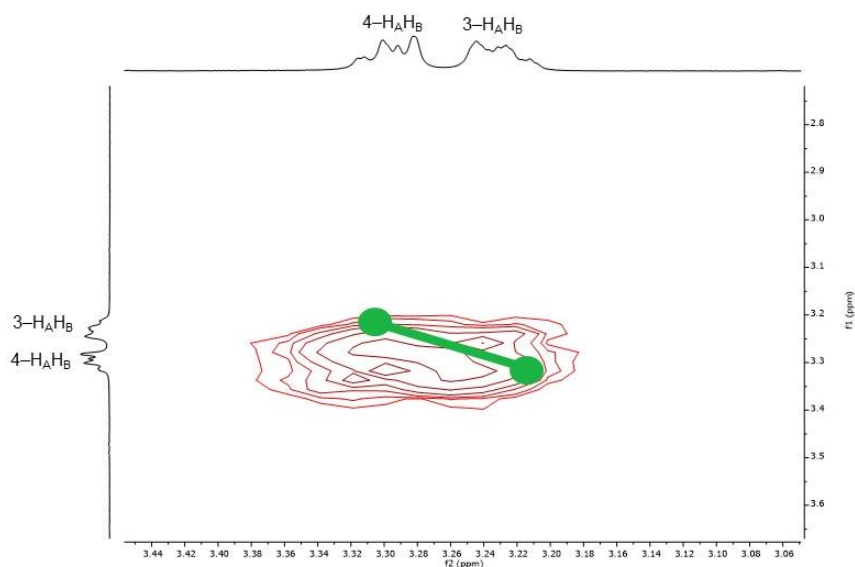
Expansión de la zona aromática del espectro de COSY de la 2-((E)-benciliden)-9-((E)-3-metilestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona **8b**.



Adicionalmente, una expansión en la zona alifática del espectro de COSY de **8b** (Figura 32), revela la correlación entre los hidrógenos metilénicos 3-H_AH_B y 4-H_AH_B.

Figura 32.

*Expansión de la zona alifática del espectro de COSY de la 2-((E)-benciliden)-9-((E)-3-metilestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona **8b**.*

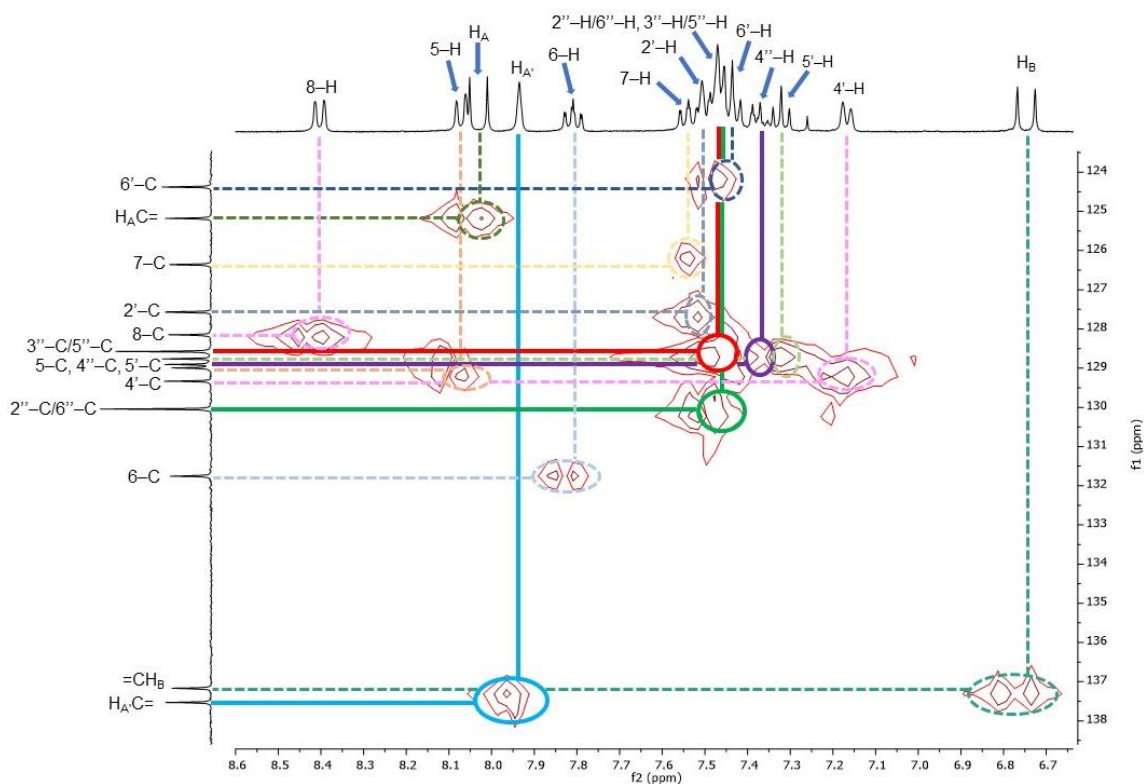


Para concluir el análisis de las asignaciones tanto de los hidrógenos como de los carbonos, y corroborar lo descrito anteriormente, se analizaron los espectros de HSQC de los híbridos de la serie **8**. Como ejemplo, en la Figura 33, se presenta una expansión en la zona aromática del espectro de HSQC del híbrido **8b**, en donde se han resaltado con líneas continuas las correlaciones asociadas al nuevo fragmento bencilideno: la línea azul claro corresponde al pico cruzado entre el singulete de H_A con la señal del carbono designado como $H_A \cdot C=$; con línea verde, el pico cruzado entre los hidrógenos $2''-H/6''-H$ con la señal de los carbonos designados como $2''-C/6''-C$; el pico cruzado entre $3''-H/5''-H$ con la señal de sus respectivos carbonos $3''-C/5''-C$ se resalta con la línea roja, y, con línea morada, el pico cruzado entre la señal de $4''-H$ con la señal del carbono asignado como $4''-C$. Por último, con líneas punteadas de diferentes colores se muestran las correlaciones entre los hidrógenos vinílicos H_A y H_B , los hidrógenos aromáticos del anillo de benceno del

fragmento estirilo 2'-H/6'-H, 4'-H y 5'-H, y del núcleo de la quinolina 5-H, 6-H, 7-H y 8-H con sus respectivos carbonos parentales.

Figura 33.

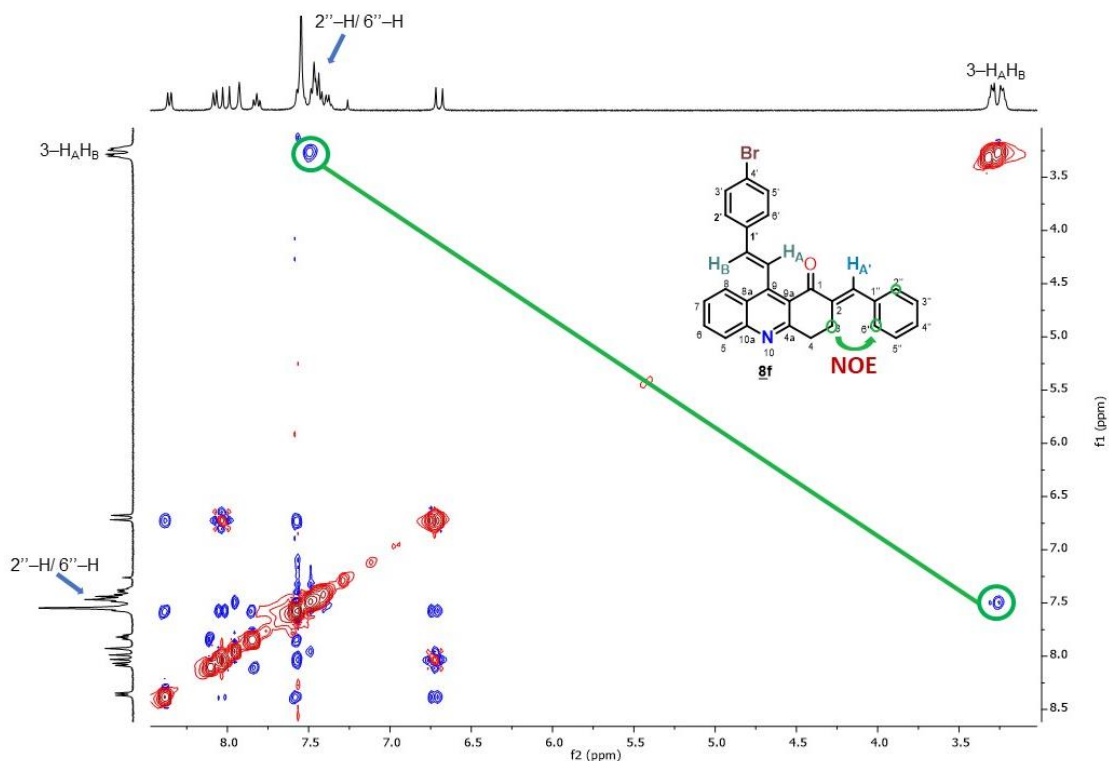
*Expansión de la zona aromática del espectro de HSQC de la 2-((E)-benciliden)-9-((E)-3-metilestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2H)-ona **8b** (CDCl₃, 400 MHz).*



Finalmente, con el propósito de determinar la estereoquímica del nuevo fragmento bencilideno en las dihidroacridinil-chalconas **8**, se analizó el espectro NOESY del derivado **8f** (Figura 34), en el que se puede observar la interacción espacial fuerte entre la señal del multiplete asignado a los hidrógenos metilénicos 3-H_AH_B y la señal de los hidrógenos aromáticos 2''-H/6''-H, interacción espacial a partir de la cual se infiere que la configuración del fragmento bencilideno es *E* y no *Z*.

Figura 34.

Espectro de NOESY de la 2-((*E*)-benciliden)-9-((*E*)-4-bromoestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-ona **8f** (CDCl₃, 400 MHz).

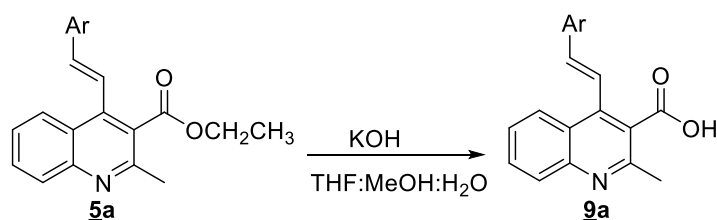


7.3. Síntesis de las 5-metil-2-fenil-4*H*-pirano[3,4-*c*]quinolin-4-onas **11**.

Realizada con éxito la síntesis one-pot de las *E*-4-estirilquinolinas **5a-e**, se inició la búsqueda de condiciones de reacción óptimas para acceder a los nuevos híbridos fusionados del tipo piranona-quinolina **11**, con el fin de dar cumplimiento al tercer objetivo propuesto en la presente investigación.

Para ese estudio se tomó como sustancia modelo la estirilquinolina-3-carboxilato de etilo **5a**, la cual, inicialmente, se sometió a una hidrólisis básica de su función éster con KOH en una mezcla de tetrahidrofurano/metanol/agua (THF:MeOH:H₂O) en relación 4:1:1

(Esquema 19). Los controles de la reacción por cromatografía de capa fina (CCF), revelaron que, transcurridas 12 horas de reacción, la quinolina precursora **5a** se había consumido en su totalidad y que, en su lugar, se había formado un único producto, el cual, después de la acidificación de la mezcla de reacción y filtración del sólido formado, resultó ser, como se esperaba, el producto de la hidrólisis **9a**.



Esquema 19. Síntesis del ácido (*E*)-2-metil-4-estirilquinolina-3-carboxílico **9a**.

Con el propósito de contar con un producto mucho más puro, el sólido obtenido por filtración fue sometido a recristalización de acetato de etilo; cuando se realizó el control de su pureza (en la solución de acetato de etilo) por cromatografía de capa fina (CCF), se observó en la placa, además de la mancha del ácido **9a**, la formación de una nueva mancha con un R_f significativamente mayor que el de **9a**. A la luz de esta observación, se decidió eliminar el acetato de etilo y analizar por RMN el residuo sólido que quedó.

El análisis de los espectros de RMN de dicho sólido confirmó que se trataba de una mezcla constituida por el ácido (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxílico **9a** y el producto de la ciclación intramolecular de **9a** (“lactonización intramolecular”), es decir, la 5-metil-2-fenil-1,2-dihidro-4*H*-pirano[3,4-*c*]quinolin-4-ona **10a**, presentes en una relación 1:0.6, tal como se aprecia en el espectro de RMN ¹H que se reproduce en la Figura 35, en el cual las señales generadas por los hidrógenos del ácido **9a** se han indicado con flechas de color verde y con flechas de color azul, las señales correspondientes a los

hidrógenos de la dihidropiranona–quinolina **10a**. En la región de campo alto del espectro, a 3.05 y 2.82 ppm, como singuletes, se observan las señales correspondientes a los hidrógenos de los grupos metilo 2–CH₃ y 5–CH₃, presentes en las estructuras de ambos compuestos (**9a** y **10a**). En esta misma región se observan tres señales que fueron asignadas a los hidrógenos alifáticos 1–H_A, 1–H_B y 2–H, del recién formado anillo de la dihidropiranona–quinolina **10a**, los cuales se registran como dobletes de dobletes (dd) centrados en 4.01, 3.71 y 5.79 ppm, respectivamente. Es pertinente acotar que, para los hidrógenos diastereotópicos 1–H_A y 1–H_B, los valores registrados son un aporte de dos señales, ya que son indistinguibles estando en constante intercambio. De los valores de las constantes de acoplamiento del hidrógeno 2–H (12.1 y 3.1 Hz) se infiere que éste está orientado de manera pseudoaxial, y, en consecuencia, el fenilo está dispuesto pseudoecuatorialmente en el anillo de la dihidropiranona.

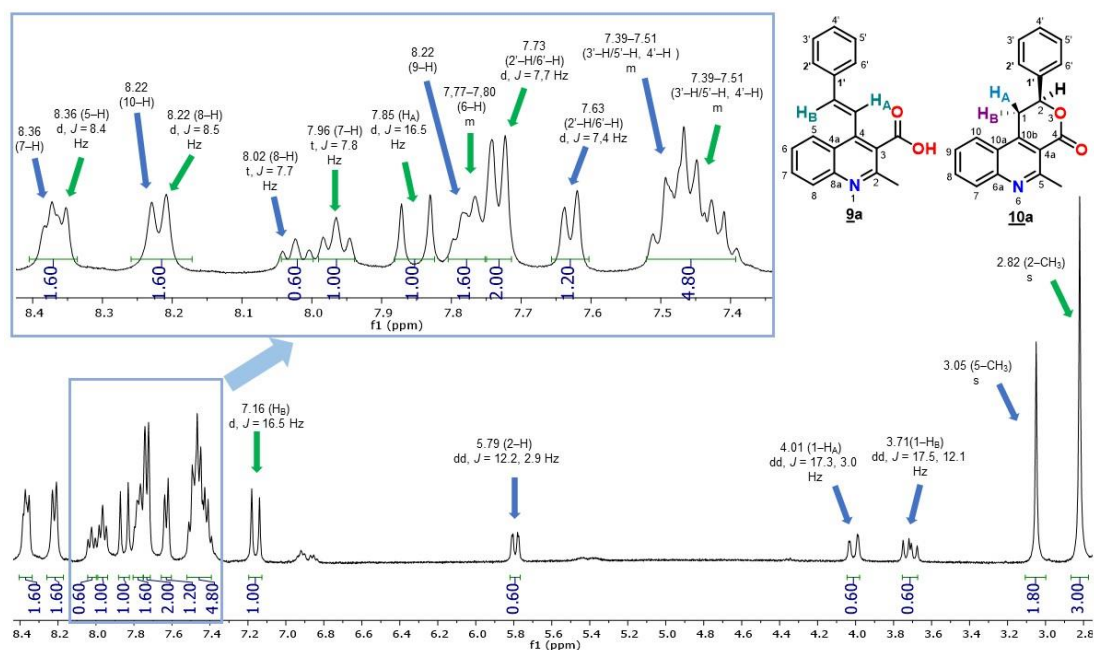
Por otra parte, en la región aromática del espectro, las señales de los hidrógenos vinílicos H_A y H_B del ácido **9a** se registraron como dobletes (d) centrados en 7.16 y 7.85 ppm, respectivamente, con constantes de acoplamiento similares a las que presentaban en el espectro del éster precursor **5a** (16.5 Hz) (Lipez, 2020). Las señales asociadas a los hidrógenos aromáticos del anillo de la quinolina (5–H, 6–H, 7–H y 8–H (para **9a**)) y (7–H, 8–H, 9–H y 10–H (para **10a**)), se asignaron como se describe a continuación: para **9a**, 5–H y 8–H resuenan como dobletes (d) con constantes de acoplamiento de 8.4 y 8.5 Hz, respectivamente, el hidrógeno 7–H se presenta como un triplete (t) localizado en 7.96 ppm con una constante de acoplamiento de 7.8 Hz, y 6–H se registra como un multiplete (m) en 7.77–7.80 ppm; las señales correspondientes a los hidrógenos 7–H, 10–H y 9–H de **10a** se encuentran solapadas (según los valores de las integrales) con las señales de 5–H, 8–H y 6–

H de **9a**, mientras que la señal de 8-H se registra como un triplete (t) en 8.02 ppm con una constante de acoplamiento de 7.7 Hz. Finalmente, las señales generadas por los hidrógenos aromáticos del benceno 2'-H/6'-H, tanto para **9a** como para **10a**, se registran como dobletes (d) centrados en 7.73 y 7.63 ppm, con constantes de acoplamiento de 7.7 y 7.4 Hz, respectivamente, mientras que las señales generadas por 3'-H/5'-H y 4'-H se solapan generando un multiplete (m) localizado en 7.39–7.51 ppm.

Un análisis más detallado de los espectros de RMN para el derivado **10a** se presentará más adelante.

Figura 35.

*Espectro de RMN ^1H y expansión de la región aromática de la mezcla del ácido **9a** y del producto **10a**.*

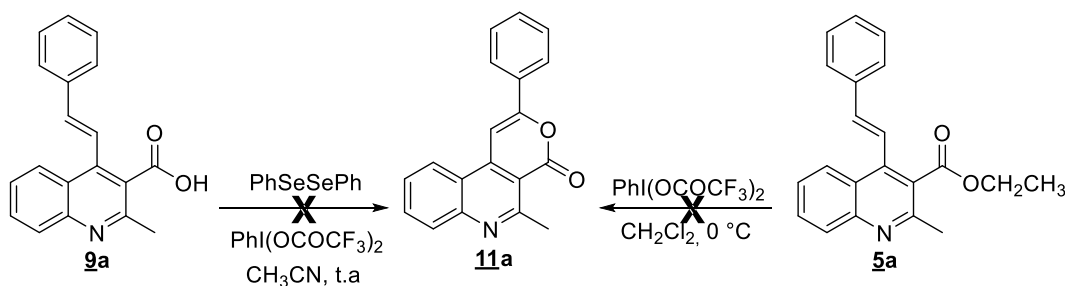


Una vez que se comprobó que el compuesto que se había formado durante la recrystalización del ácido **9a**, correspondía al producto de la ciclación intramolecular de éste,

se decidió separar la mezcla por cromatografía en columna, obteniéndose así los compuestos individuales **9a** y **10a** con rendimientos del 70% y 20%, respectivamente.

Como parte de los experimentos que se realizaron para intentar acceder de una manera más eficiente a los nuevos híbridos fusionados del tipo **11**, se probó la ciclación intramolecular del ácido (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxílico **9a** usando las condiciones de reacción reportadas por Shahzad y colaboradores (ver Esquema 12),⁶⁴ esto es, promoviendo la ciclación en acetonitrilo caliente en la presencia de cantidades equimolares del reactivo de yodo hipervalente bis-(trifluoroacetoxi)yodobenceno y cantidades catalíticas de difenil diselenio (Esquema 20). Sin embargo, después de 10 horas de reacción, aunque por CCF se constató el consumo total del ácido de partida, también se constató la formación de una mezcla compleja de productos que no ameritaba su purificación por cromatografía en columna.

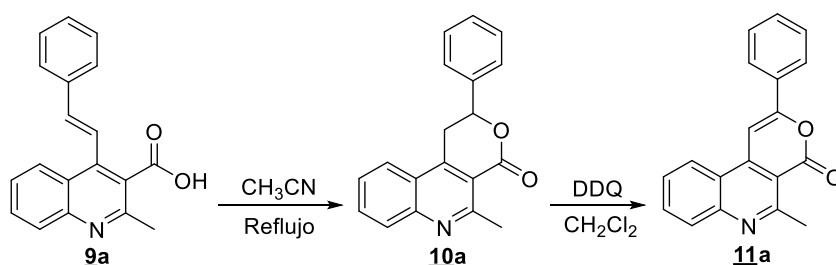
Como una alternativa, se intentó, entonces, acceder directamente a **11a** desde el éster **5a** sin recurrir al aislamiento de **9a** y **10a**, implementando las condiciones de reacción reportadas por Shimogaki y colaboradores, que no involucran el uso del difenil diselenio y la reacción se realiza a 0° en diclorometano.⁶⁵ Sin embargo, en las condiciones descritas, después de 12 horas de reacción (control por CCF), el producto de partida no se consumió y se recuperó intacto en su totalidad (Esquema 20).



Esquema 20. Ensayos fallidos de síntesis para acceder a la nueva piranona–quinolina **11a**.

Considerando que ninguno de estos dos ensayos arrojó los resultados esperados, se optó por optimizar las condiciones de ciclación intramolecular del ácido **9a** promovida por calentamiento (como se había observado en el proceso de recristalización de éste en acetato de etilo). Para ello, además del acetato de etilo, se evaluaron diferentes disolventes como el diclorometano, el cloroformo y el acetonitrilo, encontrando que el acetonitrilo es el disolvente más efectivo para promover dicho proceso, en cual se realiza en 4.0 horas de calentamiento a reflujo. Al cabo de ese tiempo, el híbrido **10a** se aisló por filtración como un sólido de color blanco con un rendimiento del 55%.

Una vez que **10a** fue aislado y caracterizado por RMN, se realizó la transformación de éste en **11a** por oxidación con el agente oxidante 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), en diclorometano y a la temperatura del ambiente (Esquema 21). El control de la reacción por CCF indicó que, después de 2.0 horas, el producto de la oxidación, la 5-metil-2-fenil-4H-pirano[3,4-c]quinolin-4-ona **11a**, se había formado; su aislamiento de la masa de reacción se realizó por cromatografía en columna, obteniéndose como un sólido incoloro con un rendimiento del 50%.



Esquema 21. Metodología sintética empleada para acceder a los nuevos híbridos fusionados **11**.

Como ya quedó consignado, la caracterización estructural de los híbridos **10a** y **11a** se realizó empleando la resonancia magnética nuclear monodimensional (^1H y ^{13}C) y bidimensional (HMBC) y, adicionalmente, espectrometría de masas de alta resolución, para

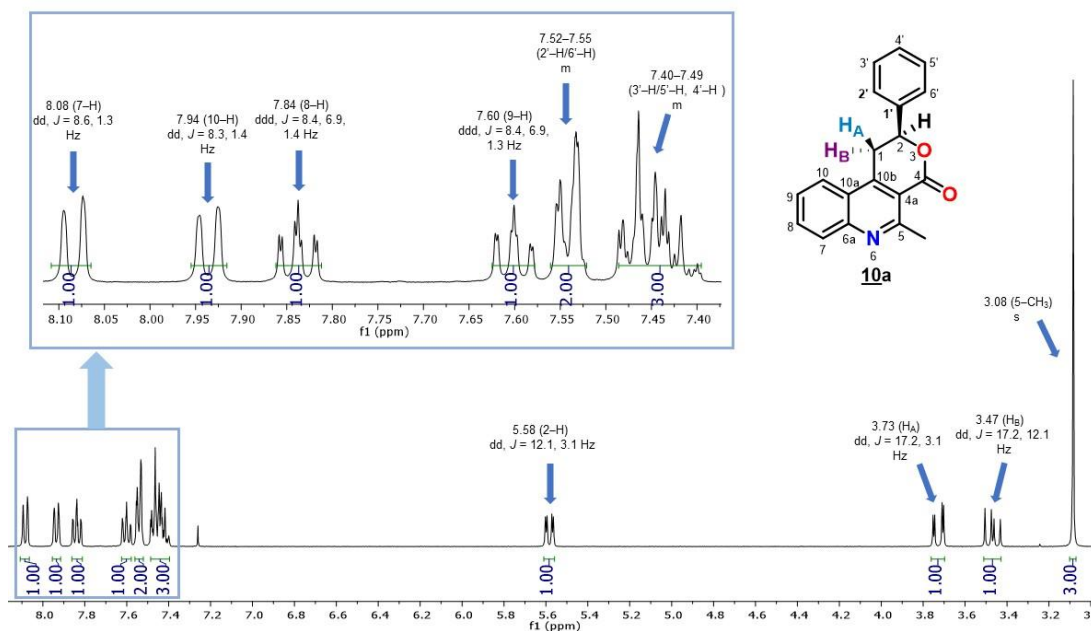
el caso del híbrido **11a**, cuya fórmula condensada y su correspondiente masa exacta, expresada como la relación masa/carga (m/z), fue determinada con el espectro de masas de alta resolución, usando la técnica Q-TOF-ESI (ver Parte Experimental, apartado 6.4).

La estructura de **10a** quedó confirmada mediante el análisis detallado de los espectros de RMN ^1H (ya discutidos) y ^{13}C (Apéndices H e I) y de correlación heteronuclear HMBC. Como primera evidencia de que la reacción de ciclación intramolecular se llevó a cabo satisfactoriamente, en los espectros de RMN ^1H se aprecia claramente la desaparición de las señales provenientes de los hidrógenos olefínicos H_A y H_B del fragmento estirilo presente en el espectro del ácido precursor **9a**. Otro indicativo, más importante aún, que confirma que la reacción de ciclación tuvo lugar, es la aparición hacia campo alto de tres nuevas señales correspondientes a los hidrógenos diastereotópicos 1-H_A y 1-H_B y al hidrógeno enantiotópico 2-H del anillo de la dihidropiranona, cuyas asignaciones y posible orientación espacial (estereoquímica) ya quedaron consignados en este documento; lo mismo se aplica para el resto de las señales de los hidrógenos (metílicos y aromáticos) registradas en los espectros de estos dos híbridos.

En la Figura 36 se reproduce el espectro de RMN ^1H del híbrido puro **10a** y una expansión de la zona aromática con todas las señales asignadas y sus correspondientes integrales.

Figura 36.

*Espectro de RMN ^1H y expansión de la región aromática de la 5-metil-2-fenil-1,2-dihidro-4H-pirano[3,4-c]quinolin-4-ona pura **10a**.*



El análisis del espectro de RMN ^{13}C (Apéndice H) confirmó la desaparición de las señales de los carbonos vinílicos $\text{H}_\text{A}\text{C}=\text{}$ y $=\text{CH}_\text{B}$ del fragmento estirilo presente en **9a**. Los espectros también registran en la región alifática, a 32.7 ppm y 78.5 ppm, la aparición de dos nuevas señales que fueron asignadas a los carbonos 1-C y 2-C, respectivamente. La formación del anillo lactónico quedó demostrada con las señales que se registraron a 163.8 y 117.7 ppm, siendo la primera asignada al carbonilo y la última al carbono cuaternario, 4a-C. La asignación de los diferentes hidrógenos y carbonos se realizó paralelamente con el análisis del espectro de correlación heteronuclear HMBC. En la Figura 37 se presenta una expansión de la zona alifática del espectro de HMBC de **10a** en la que se resaltan con círculos de colores diferentes las interacciones a dos, tres o cuatro enlaces entre los diferentes hidrógenos y

carbonos que determinan la fusión del anillo de la quinolina con el de la dihidrapiranon y su sustituyente fenilo. Estas correlaciones son: los picos cruzados correspondientes a la correlación entre la señal del hidrógeno 2-H con la señal de los carbonos 2'-C/6'-C, los picos cruzados de las correlaciones entre el hidrógeno diastereotópico designado como H_A con las señales de los carbonos 4a-C, 10a-C y 10b-C, y los picos cruzados correspondientes a las correlaciones entre el otro hidrógeno diastereotópico designado como H_B con los carbonos 2-C y 10b-C. Finalmente, en la Figura 38 se presenta una expansión de la zona aromática del espectro de HMBC, en donde con líneas punteadas se muestran las correlaciones entre los diferentes hidrógenos y carbonos aromáticos presentes en la estructura química de **10a**; el análisis de estas interacciones permitió asignar inequívocamente todos los carbonos que constituyen el esqueleto carbonado de **10a**.

Figura 37.

*Expansión de la zona alifática del espectro de HMBC de la 5-metil-2-fenil-1,2-dihidro-4H-pirano[3,4-c]quinolin-4-ona **10a**.*

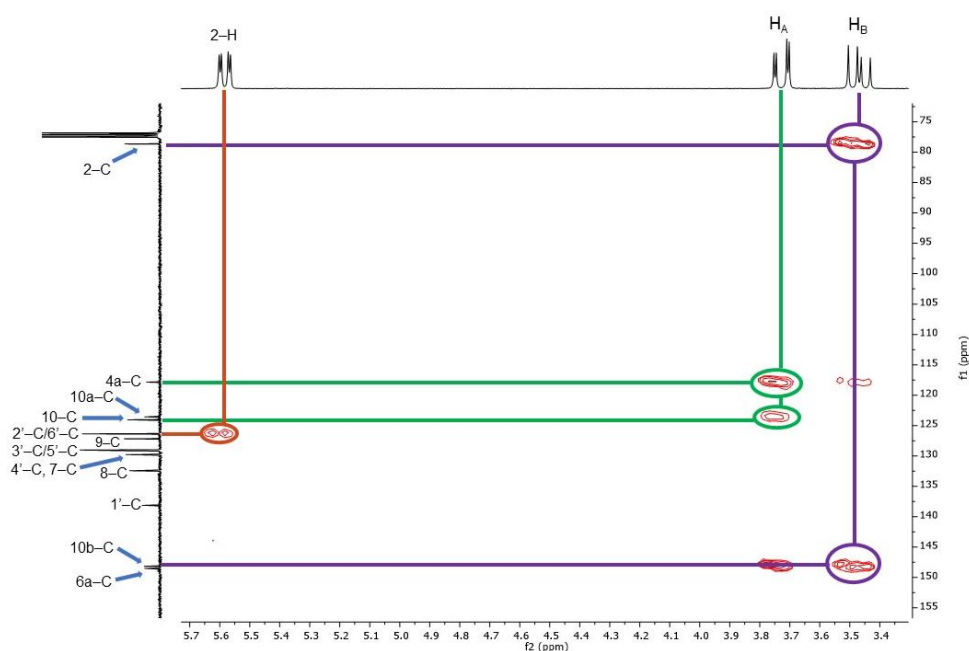
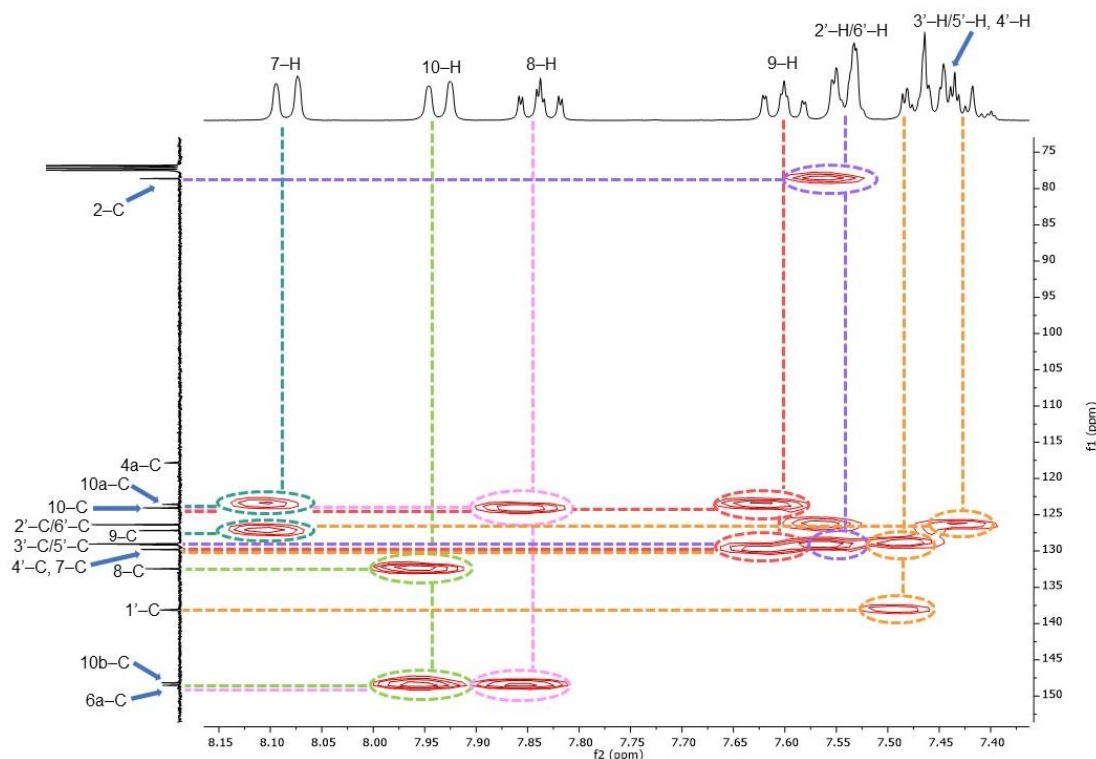


Figura 38.

*Expansión de la zona aromática del espectro de HMBC de la 5-metil-2-fenil-1,2-dihidro-4H-pirano[3,4-c]quinolin-4-ona **10a***



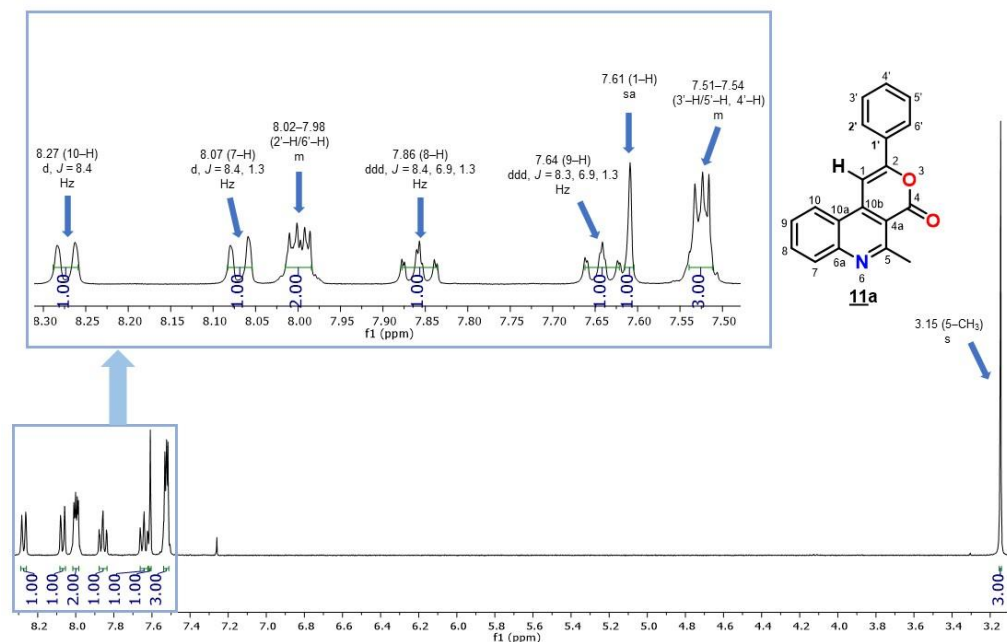
Un análisis del espectro de RMN ^1H del híbrido **11a**, similar al recién descrito para **10a**, se presenta a continuación. La desaparición de las señales de los hidrógenos 1- H_A , 1- H_B y 2-H del anillo de la dihidropirano, y, en su lugar, la aparición a campo bajo, a 7.61 ppm, de un nuevo singulete ancho (sa), asignado al hidrógeno 1-H del núcleo de la piranona, son las principales evidencias de que la reacción de oxidación (aromatización) de **9a** transcurrió satisfactoriamente. Como se esperaba, la señal de los hidrógenos metílicos 5- CH_3 se observa en 3.15 ppm. La asignación y discusión de las señales de los hidrógenos aromáticos presentes en **11a** ya quedó registrada en este documento; solo resta mencionar que la aromatización del anillo de la dihidropirano ocasionó un efecto de

desapantallamiento que hizo que el hidrógeno 10-H, pero especialmente los hidrógenos equivalentes 2'-H/6'-H del sustituyente fenilo, resonaran a campo más bajo que sus hidrógenos homólogos en **9a**, en 0.34 y aproximadamente 0.5 ppm, respectivamente.

En la Figura 39 se presenta el espectro de RMN ^1H del híbrido puro **11a**, en el que se registran las integrales para cada una de las señales y sus respectivas asignaciones.

Figura 39.

*Espectro de RMN ^1H y expansión de la región aromática de la 5-metil-2-fenil-4H-pirano[3,4-c]quinolin-4-ona **11a**.*



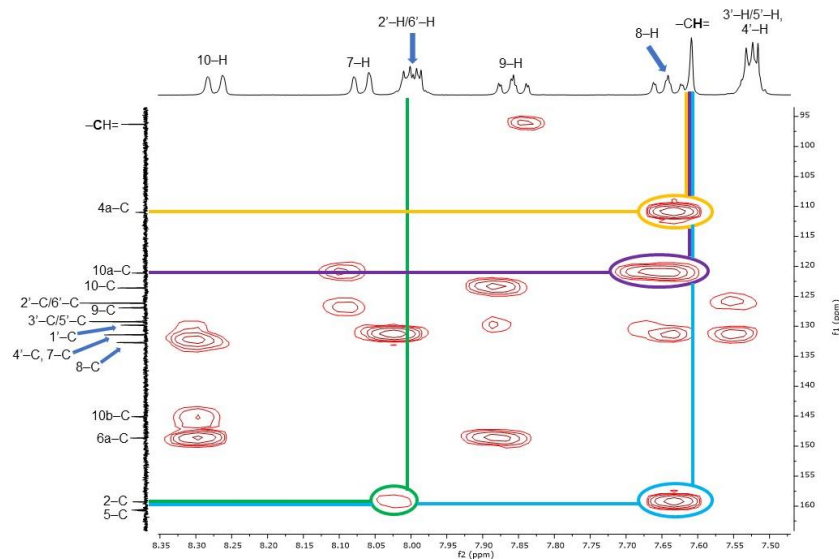
Mediante el análisis del espectro de RMN ^{13}C (Apéndice I) se confirmó la aparición de las señales correspondiente a los nuevos carbonos aromáticos designados como 1-C (96.2 ppm) y 2-C (159.2 ppm) que forman parte del núcleo de la piranona. También se registraron las cuatro señales correspondientes a los carbonos aromáticos del benceno, así como las

nueve señales de los carbonos del anillo de la quinolina, incluidos los carbonos cuaternarios, dos de los cuales (4a-C y 10b-C) compartidos con el anillo de la piranona.

Para dar por concluido el análisis de todas las señales de los hidrógenos y carbonos y confirmar inequívocamente todas sus asignaciones, se analizó el espectro de correlación heteronuclear HMBC de **11a**. En la Figura 40 se presenta una expansión de la zona aromática del espectro de HMBC, en el que se resaltan con círculos de colores diferentes las correlaciones entre los diferentes hidrógenos y carbonos que determinan la fusión (conectividad) del anillo de la quinolina con el de la piranona y su sustituyente fenilo. Estas correlaciones son: el pico cruzado entre la señal del protón 1-H y las señales de los carbonos 2-C, 4a-C y 10a-C, y el pico cruzado entre la señal de los hidrógenos equivalentes 2'-H/6'-H y la señales del carbono 2-C.

Figura 40.

*Expansión de la zona aromática del espectro de HMBC de la 5-metil-2-fenil-4H-pirano[3,4-c]quinolin-4-ona **11a**.*



8. Actividad anticancerígena de los nuevos híbridos moleculares estirilquinolina–chalcona 7 y estirilacridina–chalcona 8.

8.1. Generalidades

El término cáncer fue definido por La Sociedad Americana Contra el Cáncer como un conjunto de enfermedades relacionadas entre sí, caracterizadas por la presencia de un grupo de células anormales que se multiplican sin control de manera autónoma, sobrepasando en número a las células normales, invadiendo localmente y a distancia otros tejidos, y dificultando el funcionamiento normal del cuerpo. El cáncer es considerado como una enfermedad genética, es decir, su principal causa se debe a cambios (mutaciones) en los genes que controlan el funcionamiento de las células, principalmente, el crecimiento y la forma como se dividen; en consecuencia, las células pueden dividirse sin interrupción y formar masas celulares denominadas tumores, los cuales afectan la función de las células normales y los órganos, y, en casos graves, se diseminan a otras partes del cuerpo a través del proceso conocido como metástasis (I. N. de Cáncer., n.d.; Hassanpour & Dehghani, 2017; Society., n.d.-a).

Se conocen alrededor de 100 tipos de cáncer, los cuales, en su mayoría, reciben el nombre del órgano, de los tejidos o las células en donde empieza (en donde se origina). Los tipos de cáncer pueden agruparse en las siguientes categorías: carcinomas, melanomas, sarcomas, leucemia, linfoma y mieloma, y cánceres del sistema nervioso central. Los carcinomas se originan en las células epiteliales que cubren los tejidos, se pueden encontrar en la piel, así como en el cuello uterino, o, por el contrario, pueden tapizar las glándulas (adenocarcinomas), como es observado en el colon, próstata y el estómago. El melanoma constituye el tipo más grave de cáncer de piel y se origina en los melanocitos, que son las

células encargadas de la producción de melanina. Los sarcomas se originan en el tejido óseo y los tejidos blandos (incluyendo el tejido adiposo, los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y los tejidos fibrosos). La leucemia, denominada como enfermedad oncohematológica, es el cáncer que afecta a algunas células de la sangre, incluida la médula ósea. Los linfomas y los mielomas son la proliferación anormal de células del sistema inmunológico: linfocitos B o T, en el caso de los linfomas y plasmocitos, en el caso de los mielomas. Por último, los cánceres del sistema nervioso central son aquellos que empiezan en los tejidos del cerebro y la médula espinal (M. de S. O. N. de Cáncer., n.d.; Society., n.d.-b).

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo. En el año 2018 ocasionó 1.4 millones de muertes y 3.8 millones de casos fueron diagnosticados en las américas.⁷³ De esos reveladores y alarmantes datos, aproximadamente el 57% de los casos y el 47% de las muertes ocurrieron en personas de 69 años o menos. En Colombia, en ese mismo año, según el Instituto Nacional del Cáncer y la Organización Mundial de la Salud (OMS), se presentaron 101.893 casos nuevos, de los cuales 47.876 correspondieron a hombres y 54.017 a mujeres. En el país los cánceres que se presentan con mayor frecuencia son el de mama y el de próstata, siendo el de mama el de mayor incidencia en mujeres, seguido por el de colon y el de tiroides, mientras que el de próstata, de estómago y de colon son los más frecuentes en los hombres (ConsultorSalud., n.d.; Salud., n.d.; Semana, n.d.).

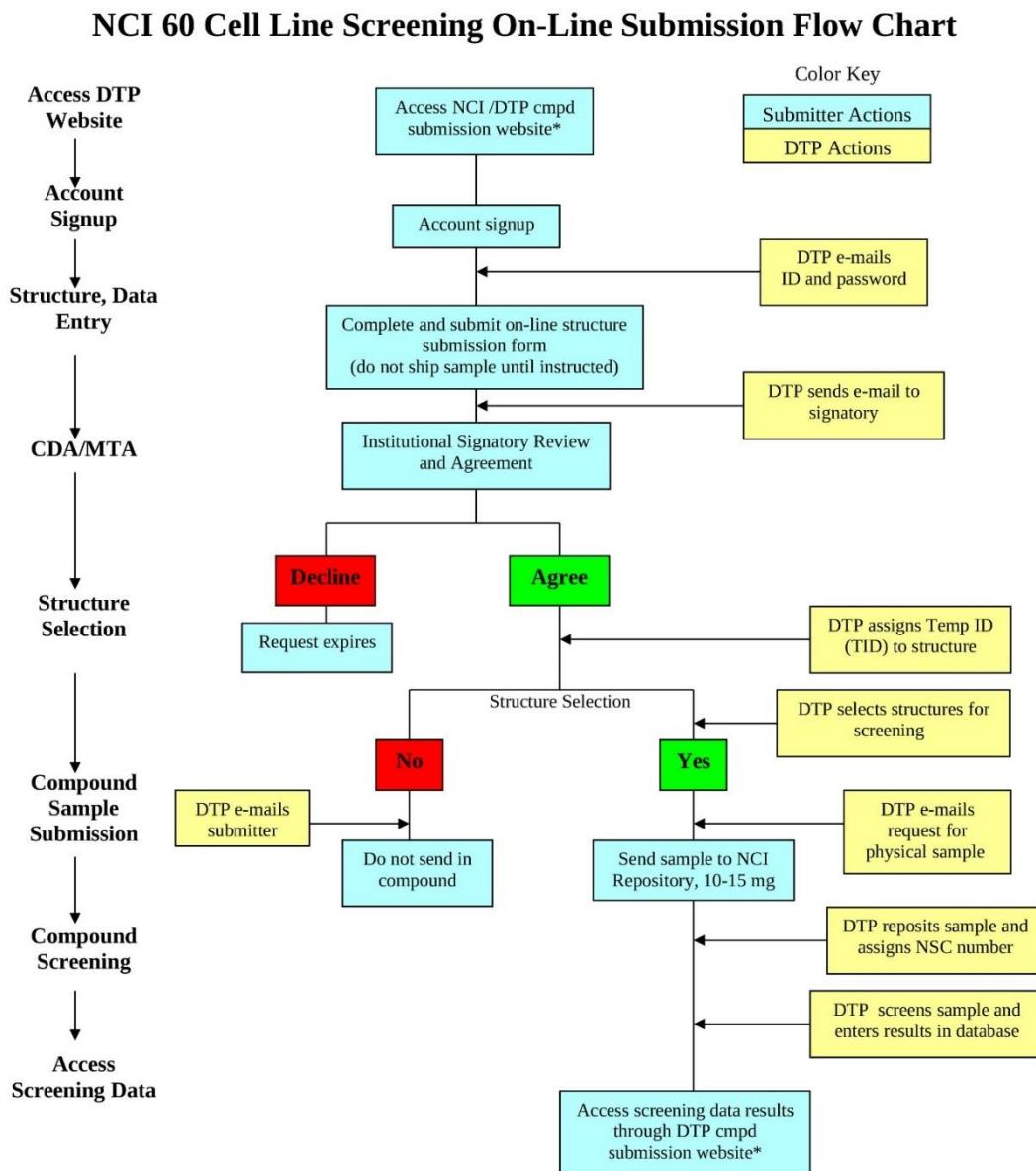
Con el propósito de solucionar esta problemática de salud pública a nivel mundial, se han creado múltiples organizaciones gubernamentales y privadas. Una de esas entidades es el Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de los Estados Unidos, el cual, desde su creación en el año 1937, actúa como la agencia principal del gobierno federal para abordar las necesidades de investigación y capacitación sobre la causa, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer, y a

través de diversos programas ha promovido el descubrimiento y desarrollo de nuevos agentes terapéuticos anticancerígenos. Uno de los programas diseñados e implementados por el NCI es el cribado sobre 60 líneas celulares de tumores humanos, programa que ha hecho posible la identificación de nuevos compuestos con actividad anticancerígena a través de la evaluación de éstos frente a un panel constituido por nueve subpaneles de cáncer que incluyen células de leucemia, melanoma, pulmón, colón, ovario, próstata, mama, sistema nervioso central y riñón, y que suman un total de 60 diferentes líneas celulares tumorales de origen humano.

Las etapas de los estudios de actividad anticancerígena que se realizan en dicho programa se resumen en el diagrama de flujo que se ilustra en la Figura 41 (Institute., n.d.).

Figura 41.

Diagrama de flujo del programa de los ensayos de actividad anticancerígena realizados por el NCI. (Tomado de https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/docs/ScreeningSubFlowChart.pdf).



Según este diagrama de flujo, para que un compuesto sea analizado por el NCI es necesario como paso preliminar, proponer su estructura ante el portal web de dicha entidad.

Al ser seleccionado, el compuesto en cuestión puede ser enviado físicamente a las instalaciones del instituto en los EE. UU. para su evaluación biológica correspondiente. Siguiendo estos lineamientos, en nuestro caso, todas las estructuras (31 moléculas) de los híbridos moleculares de los tipos (*E*)-1-(2-metil-4-((*E*)-(2-fenil(aril)-etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(heteroaril)prop-2-en-1-onas **7aa-ak**, **7ba-bh**, **7ca-cd**, **7da-dd** y 2-((*E*-benciliden)-9-((*E*)-estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas **8a,e,g,h** fueron sometidas al proceso de pre-selección, y posteriormente aceptadas por dicha institución. Con los compuestos a su disposición, el instituto lleva a cabo la evaluación de la actividad anticancerígena *in vitro* en dos fases, siendo la primera fase un ensayo a una única dosis (10 μ M) sobre el panel completo de las 60 líneas celulares. De acuerdo con los criterios establecidos por el NCI, aquellas moléculas que hayan presentado un porcentaje de inhibición promedio del crecimiento de todos los subpaneles mayor al 68% pasarán a una segunda fase en la que se evaluarán sobre el mismo panel de 60 líneas celulares, pero a cinco diferentes concentraciones: 0.01, 0.1, 1.0, 10.0, y 100.0 μ M.

8.2. Protocolo y parámetros empleados para la evaluación de la actividad anticancerígena.

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

medio RPMI 1640 que contiene 5% de suero fetal bovino y 2 mM de *L*-glutamina. Las células se inoculan en pozos durante 24 horas a 37 °C, 5% de CO₂, 95% de aire y 100% de humedad relativa, antes de adicionar los compuestos a evaluar. Después de las 24 horas reglamentarias de incubación, dos pozos de cada línea celular son fijados con el ácido tricloroacético (TCA) con el fin de medir la población celular antes de la adición del fármaco (tiempo cero, T_z). Posteriormente, alícuotas de 100 µL del doble de la concentración deseada de las soluciones de los nuevos compuestos se adicionan a cada uno de los pozos que ya contienen 100 µL del medio de cultivo. La solución del compuesto a evaluar contiene gentamicina (un antibiótico) a una concentración de 50 µg/mL. Inmediatamente después de que se ha efectuado la adición del fármaco, las células se incuban durante 48 horas a 37 °C, 5% de CO₂, 95% de aire y 100% de humedad relativa. Pasado este tiempo, se fijan las células nuevamente con TCA y, a continuación, se adiciona una solución de sulforodamina B en 1% de ácido acético, y se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después del proceso de tinción, se lee la absorbancia en un lector de placas a la longitud de onda de 515 nm. Con estos valores de absorbancia se determina el porcentaje de crecimiento celular (PC), teniendo en cuenta el tiempo cero (T_z), el control de crecimiento (C), y el crecimiento en presencia de los nuevos compuestos evaluados (T_i), usando las siguientes expresiones matemáticas:

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

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

Adicionalmente, para los compuestos evaluados que pasan a la segunda fase de los ensayos (5 dosis), se calculan tres parámetros a partir de las curvas de dosis-respuesta. El

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

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

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

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

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

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

8.3. Resultados del ensayo a una dosis (10 μ M) de los compuestos seleccionados.

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

En las Tablas 1–4 se reportan los datos de porcentaje de inhibición de crecimiento o de letalidad sobre las 60 líneas celulares tumorales, calculados a partir de los datos de porcentaje de crecimiento suministrados por el NCI para los compuestos 7aa-ak, 7ba-bh, 7ca, 7cc, 7cd, 7da-dd y 8a,e,g,h.

De los 27 compuestos de la serie 7 evaluados, 12 presentaron valores de porcentaje de inhibición superiores a los valores establecidos por el NCI como criterios promisorios de actividad (ver Figura 37) y, por eso, pasaron a la segunda fase de ensayos *in vitro*. Los 15 compuestos restantes fueron catalogados como inactivos porque sus porcentajes de inhibición media fueron inferiores al 68%, aunque, como se puede ver en las Tabla 1–4, ciertas líneas celular fueron altamente sensibles a la acción de esos compuestos descartados, dos de los cuales (7ab y 7cb) incluso con valores significativos de letalidad.

Un análisis general de la relación entre la actividad y el patrón de sustitución de esta serie de (E) -1-(2-metil-4-((E)-(2-fenil(aril)-etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(heteroaril)prop-2-en-1-onas revela que la mayoría de los compuestos activos corresponde a los que: a) contienen el fragmento estirilo no sustituido pero están sustituidos en la posición *para* del benceno del fragmento chalcona con un átomo de cloro, o con un grupo trifluorometilo, y con dos o tres grupos metoxilo, como los derivados **7ag**, **7ah**, **7ab** y **7af**, respectivamente; b) los que contienen un fragmento estirilo *para*-metilo sustituido y un fragmento chalcona con un átomo de cloro, o con un grupo trifluorometil, y con tres grupos metoxilo en la posición *para* de su benceno, como los híbridos **7bf**, **7bg** y **7be**, respectivamente; c) los que contienen un fragmento estirilo *para*-metoxi sustituido y un fragmento chalcona con un átomo de cloro o con un grupo trifluorometil en la posición *para* de su benceno, como los híbridos **7ca** y **7cc**, respectivamente; y d) los que contienen un fragmento estirilo *para*-cloro sustituido y un fragmento chalcona con un átomo de cloro, o con un átomo de flúor, y con un grupo trifluorometil en la posición *para* de su benceno, como los híbridos **7da**, **7db** y **7dc**, respectivamente.

Los datos reportados en las Tablas 1–4 indican que la presencia del átomo de cloro en la posición *para* del benceno del fragmento estirilo o del benceno del fragmento chalcona es crucial para la actividad anticancerígena del híbrido molecular, pues de los 12 híbridos que resultaron activos, en 6 de ellos está presente este sustituyente. De los derivados activos que fueron seleccionados para la segunda fase, los que revelaron la mayor actividad inhibitoria fueron los híbridos **7ah**, **7bf**, **7bg**, **7cc**, **7da**, **7db**, y **7dc**, los cuales no sólo inhibieron por completo el crecimiento de las células (efecto citostático), sino que además ejercieron un efecto letal neto (efecto citotóxico), es decir, mataron un porcentaje

significativo de la población inicial de todas las líneas celulares. Las demás combinaciones de sustituyentes tanto en el benceno del fragmento estirilo como en el benceno del fragmento chalcona, no resultaron beneficiosos para la actividad de los correspondientes híbridos moleculares.

De otro lado, la conjunción de las *E*-9-estirilacridinonas con un fragmento chalcona, contrario a lo que se tenía previsto, no tuvo ningún efecto positivo sobre la actividad antiproliferativa de las estirilacridinonas precursoras, y generó los híbridos moleculares de la serie **8**, los cuales, en general, resultaron ser totalmente inactivos o, en el mejor de los casos, con actividad inhibitoria muy limitada, lo que llevó a que fueran descartados para los ensayos a cinco diferentes dosis, concluyendo así el estudio de su actividad antiproliferativa.

Tabla 1.

Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI %) de los compuestos 7aa-ak^a evaluados in vitro a 10 μ M sobre un panel de 60 líneas celulares de cáncer humano.

Panel de Líneas celulares cancerígenas	% de inhibición del crecimiento (GI %) de los compuestos evaluados										
	7aa	7ab	7ac	7ad	7ae	7af	7ag	7ah	7ai	7aj	7ak
<i>Leucemia</i>											
CCRF-CEM	41.22	87.04	23.49	90.42	82.65	95.24	96.49	90.86	67.77	66.58	44.79
HL-60(TB)	37.62	86.35	33.34	53.05	57.54	-6.87	98.37	-26.87	50.86	56.36	39.12
K-562	48.84	90.87	30.42	83.04	80.55	93.98	94.81	98.18	79.07	74.58	51.6
MOLT-4	49.69	95.22	51.44	89.77	83.13	-0.74	94.38	95.31	70.09	71.02	42.12
RPMI-8226	43.14	93.89	33.85	80.53	75.34	-27.26	-36.51	-29.07	74.44	56.26	38.37
<i>Cáncer de pulmón células no pequeñas</i>											
A549/ATCC	23.01	69.11	21.5	44.17	62.49	91.29	74.75	24.7	60.54	40.44	18.74
EKVX	20.01	49.21	23.1	20.62	50.11	73.13	60.11	-28.82	9.69	31.21	31.22
HOP-62	+ ^b	44.75	+	9.29	15.47	77.77	88.26	-21.89	11.44	1.23	12.39
HOP-92	28.13	39.27	33.22	51.48	44.06	85.38	53.13	-64.75	34.40	34.20	66.44
NCI-H226	- ^c	-	-	-	-	-	-	-42.22	-	-	21.01
NCI-H23	32.09	68.81	26.64	41.16	50.84	89.1	65.15	133.57	49.38	39.89	32.95

NCI-H322M	18.22	54.72	10.71	21.54	47.53	79.01	49.96	97.21	57.65	22.27	26.46
NCI-H460	37.52	97.22	19.71	71.4	76.3	-33.25	-37.62	-71.56	77.19	59.67	30.68
NCI-H522	43.12	96.12	29.48	76.31	83.8	-20.98	-18.88	-1.91	85.07	69.12	41.89
<i>Cáncer de colon</i>											
COLO 205	12.25	43.68	5.33	13.6	49.55	95.22	68.66	125.67	+	15.13	10.42
HCC-2998	+	58.9	7.91	6.43	21.37	93.48	87.62	170.52	17.62	24.71	13.85
HCT-116	55.34	95.92	48.52	65.91	86.8	-81.82	-5.14	-64.48	88.04	66.76	65.38
HCT-15	46.13	94.19	27.81	62.43	71.23	-6.23	-13.15	-19.87	60.9	56.41	48.12
HT29	41.13	97.36	37.13	62.76	66.32	-1.3	-8.66	94.24	28.43	55.22	38.52
KM12	24.45	73.42	12.60	30.62	60.00	-5.07	78.58	-58.87	64.44	41.43	13.16
SW-620	33.68	86.85	19.47	63.54	76.12	99.77	96.01	-32.92	80.57	57.72	21.82
<i>Cáncer SNC</i>											
SF-268	16	61.23	19.33	26.34	39.6	74.05	55.4	-6.77	42.3	29.09	27.16
SF-295	13.26	53.48	9.07	23.96	38.57	70.21	70.98	-74.23	9.20	29.29	29.96
SF-539	+	41.25	+	0.38	17.32	98.65	73.38	-84.92	18.27	7.01	2.86
SNB-19	12.92	63.67	7.13	19.12	31.11	98.88	86.39	-64.92	32.75	21.04	23.84
SNB-75	24.06	90.81	18.54	40.75	51.57	85.82	42.19	-05.13	75.05	38.35	49.29
U251	18.26	75.96	9.98	45.90	53.79	-14.08	-33.2	-62.08	50.98	39.29	34.51
<i>Melanoma</i>											
LOX IMV	30.07	-59.39	16.23	57.24	68.88	-86.7	-90.26	-87.36	67.05	47.02	36.25
MALME-3M	1.70	30.94	+	+	2.63	63.74	59.18	-61.35	13.68	6.85	+

M14	16.56	63.65	2.69	18.47	69.79	-6.24	82.89	-31.34	84.07	24.55	12.55
MDA-MB-435	25.26	84.92	11.11	53.6	82.42	96.22	109.81	-82.62	98.15	59.09	8.29
SK-MEL-2	14.66	67.72	4.11	27.76	23.83	-6.78	85.3	-22.46	33.2	21.87	16.5
SK-MEL-28	+	55.16	+	4.87	22.64	98.73	80.76	-67.04	24.83	0.57	10.86
SK-MEL-5	21.45	67.74	14.34	17.14	40.37	91.92	67.65	-78.94	40.69	39.37	17.52
UACC-257	3.39	53.86	+	27.99	24.39	57.88	70.11	-21.95	31.32	27.49	27.97
UACC-62	39.23	71.52	37.85	49.94	51.84	89.51	65.13	-51.63	51.35	48.90	34.35
<i>Cáncer de ovario</i>											
IGROV1	40.57	79.1	52.47	47.37	69.5	97.13	85.12	-72.36	65.3	52.71	53.31
OVCAR-3	19.69	97.32	15.17	62.61	75.62	-35.94	-40.54	-86.5	86.39	56.74	15.14
OVCAR-4	29.37	53.69	33.46	40.72	44.10	59.20	73.54	-42.76	38.05	45.63	34.68
OVCAR-5	9.45	63.57	11.8	19.96	85.59	92.45	85.75	134.6	82.80	18.54	11.54
OVCAR-8	32.4	78.44	23.89	59.5	62.65	88.39	79.11	89.68	69.15	40.3	29.87
NCI/ADR-RES	17.95	89.97	14.07	41.11	69.77	91.91	90.39	-1.24	82.31	32.32	19.80
SK-OV-3	0.49	10.24	5.69	9.02	17.51	40.73	15.67	92.31	28.33	9.30	32.01
<i>Cáncer renal</i>											
786-0	9.74	57.62	5.91	10.78	20.62	81.78	97.48	-76.36	0.59	15.58	11.29
A498	+	41.87	2.69	16.79	17.04	59.43	63.31	-59.42	+	14.29	67.68
ACHN	20.31	68.57	20.45	25.36	40.47	-27.39	85.71	-98.36	37.82	28.98	26.29
CAKI-1	39.88	60.82	44.08	45.6	46.16	69.24	87.44	-76.6	47.38	44.69	50.48
RXF 393	21.34	84.59	10.37	30.4	48.75	-17.22	-28.22	-81.67	35.85	27.37	14.99

SN12C	23.32	68.9	15.71	41.88	42.69	88.93	80.27	-61.48	37.81	32.51	36.59
TK-10	+	38.41	+	+	5.53	89.85	78.1	-51.24	+	+	+
UO-31	37.22	51.18	38.59	39.68	49.58	72.6	88.88	-96.92	46.67	43.25	41.65
<i>Cáncer de próstata</i>											
PC-3	22.84	56.73	24.12	40.57	41.51	79.55	66.13	-27.97	41.62	34.2	38.88
DU-145	23.34	95.76	9.63	45.78	59.77	-0.6	95.28	-88.67	54.28	44.02	19.43
<i>Cáncer de mama</i>											
MCF7	52.04	86.05	37.42	80.18	84.67	86.35	85.83	-9.44	81.76	80.93	56.84
MDA-MB-231/ATCC	26.63	79.11	31.1	48.08	41.44	100.43	91.72	-43.68	47.34	37.39	39.31
HS 578T	17.78	62.51	17.73	32.03	41.45	75.34	72.11	-10.86	62.46	31.27	15.00
BT-549	24.33	70.62	10.84	40.97	52.56	93.2	-	-25.56	-	31.17	17.37
T-47D	55.65	88.79	44.98	69.4	69.54	86.67	86.63	-14.62	60.42	70.47	49.03
MDA-MB-468	26.54	56.73	12.95	39.55	49.32	92.3	80.63	-67.83	59.86	35.9	35.16
GIm (%)	23.58	70.77	18.63	40.06	51.65	95.22	86.96	-40.79	48.53	37.84	29.33

^a NSC códigos: **Zaa** (D-816482); **Zab** (D-816486); **Zac** (D-816483); **Zad** (D-816487); **Zae** (D-816484); **Zaf** (D-816485); **Zag** (D-816489); **Zah** (D-822060); **Zai** (D-816488); **Zaj** (D-816490); **Zak** (D-822077). ^b +: porcentaje de crecimiento > 100. ^c -: indica que el compuesto no fue evaluado sobre esa línea celular. Los valores negativos (en color rojo y en negrita) indican efecto letal.

Tabla 2.

*Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI %) de los compuestos **7bb-bh**^a evaluados in vitro a 10 μ M sobre un panel de 60 líneas celulares de cáncer humano.*

Panel de Líneas celulares		% de inhibición del crecimiento (GI %) de los compuestos evaluados						
cancerígenas	7ba	7bb	7bc	7bd	7be	7bf	7bg	7bh
<i>Leucemia</i>								
CCRF-CEM	35.42	83.37	64.1	50.68	94.69	95.47	90.99	45.16
HL-60(TB)	37.05	63.96	28.37	30.07	87.47	-8.89	-41.3	26.48
K-562	46.89	82.66	62.19	59.70	88.03	94.69	-16.58	53.54
MOLT-4	37.19	88.71	65.9	59.66	95.64	99.07	-4.49	40.25
RPMI-8226	42.97	91.45	76.1	63.58	-13.42	-31.66	-26.84	53.92
<i>Cáncer de pulmón células no pequeñas</i>								
A549/ATCC	0.32	5.69	7.05	4.29	26.90	21.17	22.83	3.89
EKVX	10.2	19.21	22.1	12.37	65.32	82.44	-31.65	4.82
HOP-62	+^b	29.99	+	+	71.35	96.11	-37.18	+
HOP-92	26.21	23.56	32.13	32.13	30.25	99.33	-76.00	20.37
NCI-H226	8.48	37.22	17.14	16.22	71.07	-30.44	-46.07	6.99
NCI-H23	27.35	50.29	35.77	34.20	75.55	97.21	-31.33	20.97

NCI-H322M	1.77	17.88	6.58	10.57	42.48	48.28	-1.68	5.04
NCI-H460	25.99	73.87	41.75	38.98	-22.09	-73.95	-69.57	36.51
NCI-H522	36.58	49.49	35.08	34.55	75.90	94.84	-10.52	24.8
<i>Cáncer de colon</i>								
COLO 205	8.87	19.36	4.99	6.02	53.77	93.01	-24.27	+
HCC-2998	12.61	63.59	12.88	21.89	-21.25	-82.12	-74.29	15.17
HCT-116	61.11	91.62	^{-c}	67.75	-70.32	-59.61	-56.83	57.66
HCT-15	41.43	80.98	49.82	53.42	-19.44	-39.89	-29.62	42.09
HT29	40.88	70.3	47.07	38.92	86.04	91.49	94.64	6.81
KM12	11.34	34.37	10.3	20.76	86.78	-24.95	-69.99	13.2
SW-620	21.36	68.97	26.17	20.88	96.78	-33.12	-43.15	22.28
<i>Cáncer SNC</i>								
SF-268	14.02	29.74	11.07	14.29	55.28	61.95	105	11.58
SF-295	4.35	34.27	18.05	14.91	61.18	-29.28	-75.78	2.19
SF-539	0.58	27.19	+	1.32	80.47	-85.48	-83.42	+
SNB-19	4.85	29.83	9.02	5.51	59.91	-21.38	-62.88	2.52
SNB-75	19.51	57.59	20.79	17.07	77.25	31.23	-42.49	29.3
U251	17.04	44.71	19.39	15.92	79.10	-36.92	-70.71	17.23
<i>Melanoma</i>								
LOX IMV	20.4	61.05	23.89	32.61	-22.83	-91.05	-87.33	20.97
MALME-3M	+	20.89	+	+	60.54	-31.17	-65.38	9.15

M14	13.62	26.34	-	17.54	76.05	-0.21	-35.79	18.18
MDA-MB-435	9.24	44.51	3.39	10.99	88.90	-47.46	-87.87	16.79
SK-MEL-2	7.99	22.77	10.94	3.91	60.34	91.06	-20.02	7.57
SK-MEL-28	3.6	59.07	2.04	3.82	79.75	-54.97	-63.18	8.98
SK-MEL-5	9.11	34.01	19.12	19.19	73.98	-40.57	-86.45	19.08
UACC-257	10.59	32.48	11.63	8.13	56.22	91.01	17.73	12.81
UACC-62	29.6	56.42	43.06	35.95	74.44	-32.82	-45.8	36.28
<i>Cáncer de ovario</i>								
IGROV1	45.25	63.61	49.63	45.27	79.03	98.61	-80.14	30.98
OVCAR-3	11.21	47.63	18.04	8.61	84.37	-46.16	-86.26	17.36
OVCAR-4	28.71	43.43	32.12	24.41	60.54	93.36	-74.11	24.43
OVCAR-5	0.99	32.47	0.46	+	82.31	-33.36	-39.56	+
OVCAR-8	21.31	50.36	39.55	33.50	82.99	86.98	95.82	39.93
NCI/ADR-RES	12.53	59.39	31.71	28.72	90.31	-21.58	-0.26	27.13
SK-OV-3	9.65	15.24	14.79	17.74	41.45	44.87	-47.53	7.25
<i>Cáncer renal</i>								
786-0	5.95	25.52	-	4.98	71.60	-17.47	-74.92	+
A498	3.26	26.19	59.14	41.11	67.36	-16.06	-80.78	+
ACHN	12.98	47.13	22.37	23.83	86.25	-64.61	-100	19.09
CAKI-1	36.48	42.98	32.55	39.05	71.37	-4.17	-91.06	18.7
RXF 393	16.36	46.17	22.56	19.83	96.04	-66.38	-87.84	10.59

SN12C	18.97	47.91	28.97	30.53	84.81	-49.24	-61.66	22.44
TK-10	+	+	+	+	45.73	73.45	-71.13	+
UO-31	38.98	45.69	40.85	33.53	66.52	-74.72	-97.96	39.32
<i>Cáncer de próstata</i>								
PC-3	34.61	56.65	66.25	43.81	74.22	88.41	-43.76	42.12
DU-145	15.72	47.68	25.21	19.09	85.30	-38.82	-78.35	23.45
<i>Cáncer de mama</i>								
MCF7	55.68	86.16	56.07	66.60	82.86	87.21	-14.41	66.48
MDA-MB-231/ATCC	15.32	36.21	20.23	22.27	83.41	-24.18	-40.53	7.86
HS 578T	13.04	31.72	15.41	11.98	53.26	-5.28	-13.21	6.53
BT-549	+	30.93	-	4.00	64.36	-10.42	-30.55	4.29
T-47D	47.96	70.95	56.07	49.55	80.97	98.11	-13.13	40.18
MDA-MB-468	13.17	41.7	20.23	20.66	81.10	-23.31	-57.45	16.78
GIm (%)	18.76	45.84	26.09	24.05	78.25	-15.44	-46.27	18.82

^a NSC códigos: **7ba** (D-822059); **7bb** (D-822056); **7bc** (D-822055); **7bd** (D-822058); **7be** (D-822057); **7bf** (D-822054); **7bg** (D-822066); **7bh** (D-822061). ^b +:

porcentaje de crecimiento > 100. ^c -: indica que el compuesto no fue evaluado sobre esa línea celular. Los valores negativos (en color rojo y en negrita) indican efecto letal.

Tabla 3.

*Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI %) de los compuestos **Zca-cd**^a y **Zda-dd**^a evaluados in vitro a 10 μ M sobre un panel de 60 líneas celulares de cáncer humano.*

Panel de Líneas	% de inhibición del crecimiento (GI %) de los compuestos evaluados							
celulares cancerígenas	Zca	Zcb	Zcc	Zcd	Zda	Zdb	Zdc	Zdd
<i>Leucemia</i>								
CCRF-CEM	94.71	90.82	92.36	35.52	92.60	93.10	91.40	40.41
HL-60(TB)	89.97	75.75	-21.71	30.43	-34.61	-7.94	-36.96	40.48
K-562	90.73	89.69	91.85	56.85	98.01	94.55	-7.8	55.26
MOLT-4	95.99	94.02	93.79	39.89	94.94	96.00	99.92	45.27
RPMI-8226	-28.65	-8.58	-25.73	43.36	-17.36	-25.15	-30.66	46.62
<i>Cáncer de pulmón</i>								
<i>células no pequeñas</i>								
A549/ATCC	15.91	8.36	34.55	7.46	43.08	25.45	89.5	11.92
EKVX	52.06	36.91	-18.69	15.19	-11.93	70.14	-60.1	19.1
HOP-62	77.26	42.52	-1.82	6.77	-7.32	96.26	-62.79	5.05
HOP-92	29.76	26.49	-64.29	57.3	-59.94	33.74	-82.15	35.89
NCI-H226	87.64	32.68	-38.27	24.02	-40.63	-8.4	-54.7	18.83
NCI-H23	64.17	52.16	-22.99	32.73	-19.66	82.66	-33.41	32.23

NCI-H322M	31.4	17.28	93.81	10.25	94.73	48.21	-43.26	12.62
NCI-H460	99.74	84.15	-58.91	16.43	-76.26	-66.86	-75.3	33.35
NCI-H522	76.4	56.12	-0.88	37.4	-14.57	98.83	-14.35	42.65
<i>Cáncer de colon</i>								
COLO 205	41.62	20.25	-28.4	21.63	-24.47	86.11	-44.17	17.97
HCC-2998	-48.58	65.4	-77.04	14.43	-74.72	-67.27	-81.27	26.46
HCT-116	-64.6	96.82	-67.78	52.51	- ^c	-70.48	-53.58	66.09
HCT-15	-0.54	89.15	-20.24	40.45	-31.3	-15.42	-31.58	47.93
HT29	86.41	76.36	92.62	22.34	96.25	94.18	96.48	47.19
KM12	69.77	41.7	-67.64	21.07	-38.42	78.84	-74.07	18.53
SW-620	-16.96	84.32	-42.26	17.5	-37.43	-19.64	-57.53	27.61
<i>Cáncer SNC</i>								
SF-268	41.29	30.74	85.35	14.69	74.19	51.42	-53.5	21.18
SF-295	57.81	37.55	-49.28	13.66	-65.63	87.69	-88.16	18.05
SF-539	85.63	18.52	-76.2	4.12	-88.43	-61.21	-90.46	0.45
SNB-19	74.98	39.07	-43.08	14.92	-48.19	-26.01	-80.4	13.26
SNB-75	49.45	47.93	74.43	28.01	18.52	48.32	-79.64	43.28
U251	80.63	50.38	-68.97	14.35	-71.59	-76.78	-84.49	22.49
<i>Melanoma</i>								
LOX IMV	-62.21	80.25	-91.21	15.45	-93.78	-90.3	-88.99	20.39
MALME-3M	71.98	16.41	-46.73	+ ^b	-54.06	-6.32	-74.08	+

M14	85.34	35.00	-15.04	10.69	-	94.19	-38.56	17.99
MDA-MB-435	97.98	59.02	-56.52	31.46	-51.4	-21.28	-95.4	10.72
SK-MEL-2	54.3	18.67	-12.1	10.35	-13.55	96.12	-31.95	9.09
SK-MEL-28	76.24	44.66	-50.72	7.56	-66.64	-27.74	-69.71	4.30
SK-MEL-5	60.76	36.62	-79.9	29.72	-71.69	91.89	-94.59	23.44
UACC-257	61.21	33.44	-38.03	16.19	-17.22	84.96	-36.99	20.14
UACC-62	66.32	53.19	-29.05	40.9	-42.89	99.32	-59.34	31.64
<i>Cáncer de ovario</i>								
IGROV1	86.35	61.18	-57.21	54.02	-51.83	-5.53	-85.53	53.37
OVCAR-3	-4.96	62.54	-71.04	16.4	-70.61	-19.16	-85.84	17.85
OVCAR-4	59.37	44.02	-6.41	31.29	99.02	74.24	-90.98	39.35
OVCAR-5	83.1	49.14	-33.64	3.04	-45.65	-19.72	-41.6	7.45
OVCAR-8	79.13	58.68	90.32	23	94.6	87.2	97.21	25.12
NCI/ADR-RES	87.61	66.91	97.99	25.94	-15.41	-0.87	-5.17	19.35
SK-OV-3	35.49	24.08	72.74	20.26	71.61	38.14	-79.95	21.49
<i>Cáncer renal</i>								
786-0	85.69	34.6	-72.5	9.42	-75.51	-24.66	-84.96	12.62
A498	60.41	22.82	-66.25	46.68	-	-4.11	-89.53	59.1
ACHN	86.47	50.77	-94.34	17.8	-90.29	96.13	-100	21.7
CAKI-1	70.48	45.39	-38.02	42.77	-33.76	-10.09	-95.42	53.82
RXF 393	-18.59	44.5	-83.89	22.61	-72.41	-48.9	-85.92	16.27

SN12C	82.81	54.82	-42.94	20.86	-61.61	-10.22	-70.71	27.97
TK-10	43.76	+	-13.96	+	-6.59	56.69	-82.79	+
UO-31	-21.32	54.41	-87.66	43.59	-86.23	-79.41	-100	45.68
<i>Cáncer de próstata</i>								
PC-3	70.83	58.27	-23.37	37.03	-17.96	79.59	-52.3	45.99
DU-145	86.24	64.17	-80.98	17.29	-70.51	-8.13	-83.68	20.97
<i>Cáncer de mama</i>								
MCF7	73.81	82.97	98.59	46.15	96.14	82.37	-29.62	58.06
MDA-MB-231/ATCC	65.91	45.24	-20.18	21.84	-34.06	98.33	-50.46	24.24
HS 578T	65.55	29.54	98.1	15.95	-4.76	91.54	-17.28	13.26
BT-549	45.52	32.49	-14.25	5.72	-	86.1	-51.74	9.15
T-47D	76.77	69.41	-13.35	52.16	-15.29	82.3	-18.25	49.91
MDA-MB-468	65.3	48.53	-54.48	33.09	-50.86	-16.46	-65.76	20.26
GIm (%)	78.72	50.61	-32.28	24.4	-31.83	-2.76	-56.81	26.75

^a NSC códigos: **Zca** (D-822067); **Zcb** (D-822068); **Zcc** (D-822069); **Zcd** (D-822070); **Zda** (D-822071); **Zdb** (D-822073); **Zdc** (D-822074); **Zdd** (D-822075). ^b +:

porcentaje de crecimiento > 100. ^c -: indica que el compuesto no fue evaluado sobre esa línea celular. Los valores negativos (en color rojo y en negrita) indican efecto letal.

Tabla 4.

*Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI %) de los compuestos **8a,e,g,h**^a evaluados in vitro a 10 μ M sobre un panel de 60 líneas celulares de cáncer humano.*

Panel de Líneas celulares cancerígenas	Compuesto			
	8a	8e	8g	8h
<i>Leucemia</i>				
CCRF-CEM	0.54	36.38	19.25	15.89
HL-60(TB)	17.82	45.07	41.76	16.75
K-562	+ ^b	41.24	10.55	17.98
MOLT-4	6.74	31.10	25.84	19.74
RPMI-8226	6.39	47.82	21.80	24.12
<i>Cáncer de pulmón</i>				
<i>células no pequeñas</i>				
A549/ATCC	3.56	12.54	20.53	6.52
EKVX	1.34	1.16	8.29	21.02
HOP-62	+	+	+	+
HOP-92	-2.53	22.46	0.35	20.24
NCI-H226	-	12.03	-	7.70
NCI-H23	+	9.79	8.01	14.54

NCI-H322M	+	2.54	+	5.37
NCI-H460	+	17.77	7.62	6.64
NCI-H522	24.12	30.57	25.79	28.89
<i>Cáncer de colon</i>				
COLO 205	+	4.02	+	+
HCC-2998	+	9.19	+	6.49
HCT-116	7.45	40.26	32.32	42.35
HCT-15	9.86	37.40	19.00	30.64
HT29	1.01	23.23	9.80	18.69
KM12	4.83	19.78	5.06	8.65
SW-620	+	10.35	3.89	+
<i>Cáncer SNC</i>				
SF-268	5.99	14.12	7.33	12.49
SF-295	+	2.08	+	3.67
SF-539	+	+	+	0.75
SNB-19	+	8.62	+	3.73
SNB-75	18.81	34.09	17.10	23.47
U251	+	7.64	5.05	6.83
<i>Melanoma</i>				
LOX IMV	7.66	16.33	15.35	15.31
MALME-3M	+	+	+	+

M14	1.66	8.55	14.59	13.44
MDA-MB-435	+	10.20	13.07	4.41
SK-MEL-2	+	12.06	10.19	6.27
SK-MEL-28	+	12.97	+	8.17
SK-MEL-5	8.33	10.51	7.52	10.21
UACC-257	0.00	26.72	14.52	17.23
UACC-62	17.16	28.13	20.30	27.05
<i>Cáncer de ovario</i>				
IGROV1	7.68	1.94	+	27.71
OVCAR-3	+	20.41	+	9.90
OVCAR-4	12.03	20.47	12.56	19.53
OVCAR-5	-1.21	+	+	+
OVCAR-8	3.33	21.70	12.70	12.27
NCI/ADR-RES	+	12.38	4.65	10.55
SK-OV-3	+	8.10	+	18.16
<i>Cáncer renal</i>				
786-0	+	1.92	8.62	0.16
A498	+	10.20	+	7.89
ACHN	+	12.58	4.27	2.68
CAKI-1	7.63	24.81	15.76	16.32
RXF 393	+	14.84	+	3.71

SN12C	+	23.20	5.05	16.54
TK-10	+	+	+	+
UO-31	18.62	34.96	26.03	30.94
<i>Cáncer de próstata</i>				
PC-3	+	45.53	2.66	20.35
DU-145	+	11.15	5.96	1.90
<i>Cáncer de mama</i>				
MCF7	53.88	47.58	45.03	48.23
MDA-MB-231/ATCC	1.07	6.61	4.71	13.39
HS 578T	+	+	+	+
BT-549	-	2.44	-	+
T-47D	35.32	43.48	36.18	45.98
MDA-MB-468	-0.23	32.70	0.91	16.53
GIm (%)	1.29	17.16	7.29	11.97

^a NSC códigos: **8a** (D-816497); **8e** (D-822078); **8g** (D-816496); **8h** (D-822090). ^b +: porcentaje de crecimiento > 100. ^c -: indica que el compuesto no fue evaluado sobre esa línea celular. Los valores negativos (en color rojo y en negrita) indican efecto letal.

8.4. Resultados del ensayo a cinco dosis (100, 10, 1, 0.1 y 0.01 μM) de los doce compuestos seleccionados.

En la segunda fase del estudio biológico, que corresponde al ensayo multidosis, se determinó el efecto que ejercen los compuestos híbridos **7ab,af-ah**, **7be-bg**, **7ca,cc** y **7da-dc** sobre la inhibición del crecimiento de cada una de las líneas celulares tumorales del panel completo a cinco dosis diferentes (100, 10, 1, 0.1, y 0.01 μM). Con los valores de porcentaje de crecimiento obtenidos y empleando el software COMPARE, se construyeron las curvas de dosis-respuesta (log de la concentración vs GI%), y a partir de esta interpolación, se obtuvieron los valores de los tres parámetros GI_{50} , TGI (parámetros de citostaticidad) y LC_{50} (parámetro de citotoxicidad) para cada una de las 60 líneas celulares. Adicionalmente, para cada uno de los tres parámetros se calcularon los valores promedio (MG–MID) para todas las líneas celulares y para los sub–paneles. En el cálculo de los valores promedio, para las líneas insensibles se tomó la mayor concentración evaluada (100 μM). En las Tablas 5 a 8 se reportan los valores encontrados de GI_{50} , TGI y LC_{50} para cada una de las líneas celulares evaluadas, mientras que en las Tablas 9 a 11 se reportan los valores promedio determinados de GI_{50} , TGI y LC_{50} para los nueve sub–paneles, y los valores de MG–MID para el panel completo.

Los resultados obtenidos en este ensayo multidosis indicaron que los doce compuestos evaluados presentaron actividad antitumoral entre moderada y alta contra las líneas celulares de los nueve subpaneles (ver Tablas 5–8). Los híbridos (*E*)–1–(2–metil–4–((*E*)–(2–fenil(aril)–etenil)quinolin–3–il)–3–fenil(heteroaril)prop–2–en–1–onas **7ab,af-ah**, **7be-bg**, **7ca,cc** y **7da-dc** evaluados exhibieron una actividad citostática sobresaliente sobre la mayoría de las líneas celulares del panel completo, evidenciado con los valores

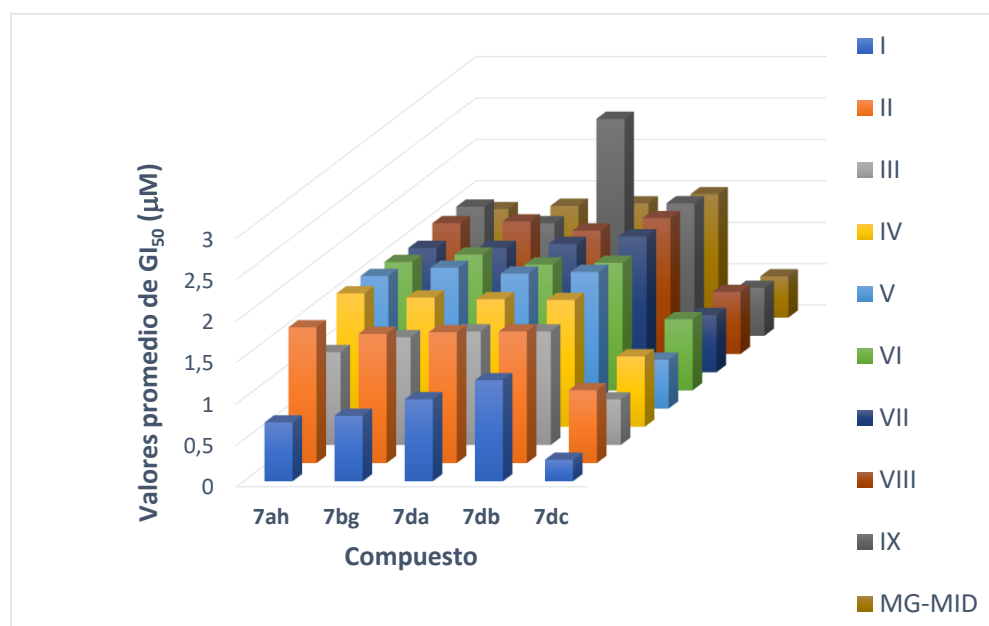
encontrados para el parámetro GI_{50} (ver Tablas 5, 6 y 7), que se encuentran en el rango de 0.15–7.99 μM ; la excepción la constituyen los híbridos **7ab** y **7be** que presentaron un valor moderado de GI_{50} de 54.1 y 11.0 μM contra la línea celular SK-OV-3 de cáncer de ovario, respectivamente. El efecto citostático de cada uno de estos compuestos sobre todas las líneas celulares del panel completo quedó corroborado con los valores medios (MG–MID) calculados para el parámetro GI_{50} (ver Tabla 9), que en su orden fueron de 2.23, 1.69, 1.58, 1.31, 2.18, 1.81, 1.35, 1.78, 1.55, 1.38, 1.49 y 0.50 μM , respectivamente, siendo el último valor para el híbrido **7dc**, y con los valores medios (MG–MID) determinados para el otro parámetro de actividad citostática, el TGI, que fueron de 44.6, 18.20, 4.68, 4.37, 8.12, 4.90, 3.98, 5.12, 5.24, 5.01, 3.98 y 1.74 μM , respectivamente, siendo nuevamente el híbrido **7dc** el portador del valor más relevante de TGI, es decir, el más activo de todos (ver Tabla 10). Por otra parte, el efecto citotóxico de estos compuestos, en general, fue muy acentuado, siendo la excepción los híbridos **7ab** y **7af** que resultaron ser no tóxico y moderadamente tóxico, según sus valores medio de $LC_{50} > 100$ y 83.2 μM , respectivamente. Los valores de la Tabla 11 indican que el híbrido **7dc**, que fue el que exhibió los mejores valores de GI y TGI, resultó ser, sin embargo, el más citotóxico de todos los híbridos evaluados, con un valor medio de LC_{50} de 6.17 μM ; le siguen, en su orden de citotoxicidad, el híbrido **7bg** ($LC_{50} = 12.88$), el híbrido **7db** ($LC_{50} = 13.82$), el híbrido **7ah** ($LC_{50} = 15.80$), el híbrido **7bf** ($LC_{50} = 17.80$), el híbrido **7ca** ($LC_{50} = 19.95$), el híbrido **7cc** ($LC_{50} = 20.89$), el híbrido **7da** ($LC_{50} = 26.92$), el híbrido **7be** ($LC_{50} = 31.60$), y el híbrido **7ag** ($LC_{50} = 41.70$), respectivamente.

De estos doce compuestos, los derivados **7ah**, **7bg** y **7da-dc** mostraron el mayor efecto citostático contra las líneas celulares del panel examinado, cuyos valores de GI_{50} oscilaron entre 0.23–2.35, 0.41–7.99, 0.49–2.65, 0.53–2.23 y 0.15–1.82 μM ,

respectivamente (Tablas 5-7). También, es meritorio destacar que estos cinco compuestos presentaron valores de $GI_{50} < 1.00 \mu M$ sobre un número considerable de las líneas celulares evaluadas (10 para el caso de **7ah** y **7bg**, 7 para **7da**, 3 para **7db** y 42 para **7dc**), las cuales se relacionan a continuación: para el compuesto **7ah**, la CCRF-CEM, la K-562, la MOLT-4, la RPMI-8226 y la SR de leucemia, la HCT-116, la HCT-15 y la HT29 de cáncer de colon, la IGRV1 de cáncer de ovario, y la MCF7 de cáncer de mama; para el compuesto **7bg**, las líneas susceptibles fueron la CCRF-CEM, la MOLT-4, la RPMI-8226 y la SR de leucemia, la HCT-116, la HCT-15 y la HT29 de cáncer de colon, la IGRV1 de cáncer de ovario, y la MCF7 y la 7-47D de cáncer de mama; para el derivado **7da** las líneas celulares susceptibles fueron la CCRF-CEM, la MOLT-4 y la SR de leucemia, la HCT-116, la HCT-15 y la HT29 de cáncer de colon, y la línea MCF7 de cáncer de mama; en cuanto al derivado **7db**, las líneas celulares susceptibles fueron la SR, la HCT-116 y la MCF7 de leucemia, cáncer de colon y cáncer de mama, respectivamente; con respecto al híbrido **7dc**, de entre las 42 líneas que fueron susceptibles a la acción de este híbrido, se destacan la SR de leucemia, la NCI-H522 de cáncer de pulmón de células pequeñas, la HCT-116 de cáncer de colon, la SF-539 de cáncer del sistema nervioso central, la LOX IMV de melanoma, la OVCAR-5 de cáncer de ovario, y la ACHN de cáncer renal. Para mayor claridad y comprensión, en la Figura 42 se representa con un gráfico de barras los valores promedio de las concentraciones de inhibición del crecimiento GI_{50} correspondientes a los derivados **7ah**, **7bg** y **7da-dc**, calculados para los nueve subpaneles evaluados y los valores medios MG-MID para el panel completo.

Figura 42.

Gráfica de los valores promedio de la concentración de inhibición del crecimiento (GI_{50} , μM) para los subpaneles I–IX y los valores medios (MG–MID) para los híbridos 7ah, 7bg y 7da-dc. ^a **I**, Leucemia; **II**, Cáncer de pulmón de células no pequeñas; **III**, Cáncer de colon, **IV**, Cáncer del SNC; **V**, Melanoma; **VI**, Cáncer de ovario; **VII**, Cáncer de riñón; **VIII**, Cáncer de próstata, **IX**, Cáncer de mama.



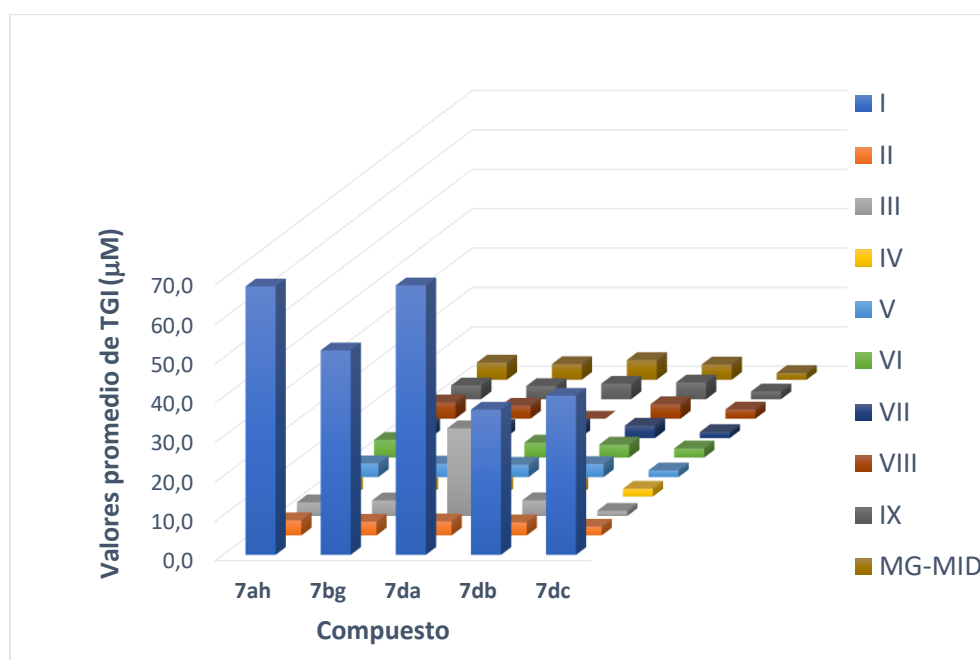
Adicionalmente, la mayoría de los valores de la concentración TGI de los híbridos 7ah, 7bg y 7da-dc para todo el panel están en el rango de 0.32–7.54 μM , con valores concretos de MG–MID de 4.37 (para 7ah), 3.98 (para 7bg), 5.01 (para 7da), 3.98 (para 7db) y 1.74 μM (para 7dc) (ver Tabla 10 y Figura 43). La excepción la constituye los valores determinados para las líneas celulares de leucemia CCRF-CEM y SR (en el caso del híbrido 7ah), K-562 (en el caso de los híbridos 7da-dc), y MOLT-4 y SR (en el caso del híbrido 7da), que tienen valores de TGI mayores de 100 μM , en consecuencia, los valores promedio

para el subpanel de leucemia de **7ah**, **7bg** y **7da-dc**, son los más altos, indicando que estos híbridos exhiben una actividad citostática sobresaliente frente al subpanel de leucemia.

Figura 43.

*Gráfica de los valores promedio de la concentración de inhibición total (TGI, μM) para los subpaneles I–IX y los valores medios (MG–MID) para los híbridos **7ah**, **7bg** y **7da-dc**.^a*

I, Leucemia; II, Cáncer de pulmón de células no pequeñas; III, Cáncer de colon, IV, Cáncer del SNC; V, Melanoma; VI, Cáncer de ovario; VII, Cáncer de riñón; VIII, Cáncer de próstata, IX, Cáncer de mama.



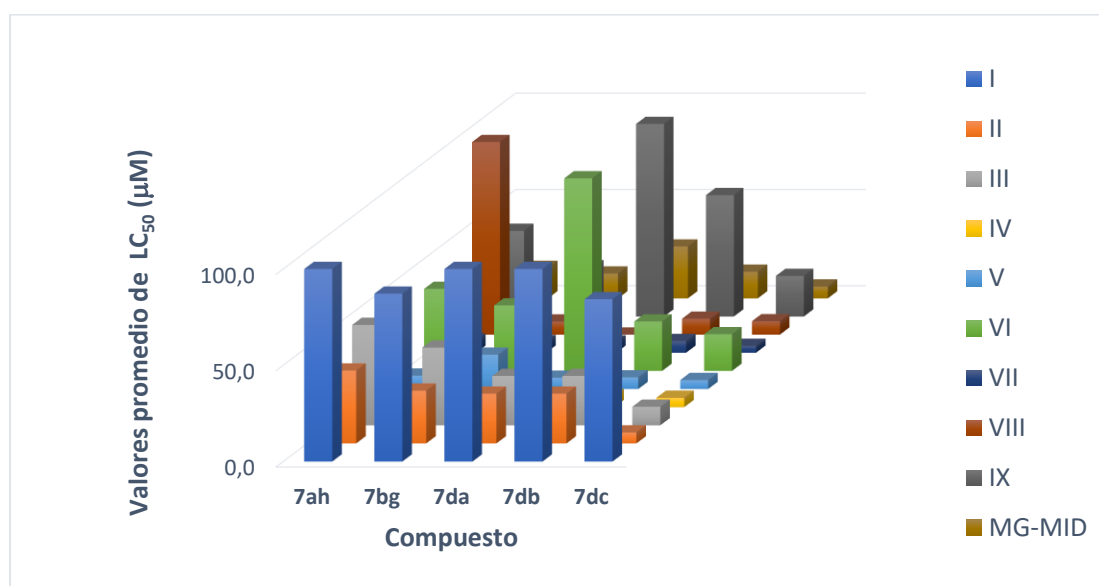
El cálculo de los valores promedio de GI_{50} para los diferentes subpaneles indica claramente que el efecto citostático de estos cinco compuestos es muy significativo, especialmente el del híbrido **7dc**, ya que para este híbrido no se observaron diferencias significativas entre los subpaneles, siendo la mayoría de los valores promedio determinados menores que $1.00 \mu\text{M}$ (ver Tabla 9). Por su parte, los híbridos **7ah**, **7bg** y **7da** presentaron

valores promedio de GI_{50} menores que $1.00 \mu M$ para el sub-panel de leucemia, y para los restantes subpaneles los valores promedio determinados están en el rango de $1.00 > 2.00 \mu M$; este mismo rango de actividad fue el que exhibió el híbrido **Zdb** para todos los sub-paneles.

De los anteriores valores de GI_{50} y los valores determinados para el parámetro TGI, se infiere que los cinco híbridos poseen un marcado efecto citostático sobre todo el panel de líneas celulares, lo cual se puede interpretar como que los cinco presentan un amplio espectro de actividad antitumoral; también se infiere que ninguna de las líneas celulares presenta sensibilidad notablemente mayor hacia estos compuestos; en otras palabras, se trata de compuestos con muy poca selectividad. De los valores reportados en la Tabla 11, se concluye que estos cinco compuestos también ejercen un efecto citotóxico muy marcado, que se deduce de los valores medio de LC_{50} (MG-MID): 15.80, 12.88, 26.92, 13.82 y $6.17 \mu M$, para **Zah**, **Zbg** y **Zda-dc**, respectivamente, valores representados en la gráfica de barras de la Figura 44, junto con los valores promedio calculados para los subpaneles evaluados.

Figura 44.

Gráfica de los valores promedio de la concentración letal (LC_{50} , μM) para los subpaneles I–IX y los valores medios (MG–MID) para los híbridos 7ah, 7bg y 7da-dc. ^a **I**, Leucemia; **II**, Cáncer de pulmón de células no pequeñas; **III**, Cáncer de colon, **IV**, Cáncer del SNC; **V**, Melanoma; **VI**, Cáncer de ovario; **VII**, Cáncer de riñón; **VIII**, Cáncer de próstata, **IX**, Cáncer de mama.



La comparación detallada de los valores de los tres parámetros determinados (GI_{50} , TGI y LC_{50}) para los doce híbridos moleculares 7ab,af-ah, 7be-bg, 7ca,cc y 7da-dc, permitió identificar que el híbrido 7dc, que contiene un fragmento estirilo *para* cloro sustituido y un fragmento chalcona con un átomo de flúor en la posición *para* del anillo de benceno, es el más activo de todos (resaltado en un recuadro verde en la Figura 45). Con relación al parámetro GI_{50} , este compuesto es el que presenta el menor valor medio (MG-MID) (0.50 μM) (ver Figura 42), y valores comprendidos entre 0.15–0.9 μM sobre 42 de las 60 líneas celulares evaluadas, el valor mínimo calculado fue para la línea celular HCT-116 de cáncer

de colon, en tanto que para 18 de las 60 líneas celulares evaluadas el valor de GI_{50} es mayor que $1.00\ \mu\text{M}$ y menor que $2.00\ \mu\text{M}$, más exactamente en el rango de $1.00\text{--}1.82\ \mu\text{M}$, siendo el valor máximo para línea celular TK-10 de cáncer renal. En cuanto al parámetro TGI (ver Figura 43), para este híbrido se encontraron valores que van desde 0.32 hasta $3.40\ \mu\text{M}$ (exceptuando el valor para la línea K-562 de leucemia ($>100\ \mu\text{M}$), registrado en la página anterior), siendo $0.32\ \mu\text{M}$ el valor determinado para la línea celular LOX IMV de melanoma. También fueron muy notables los valores de TGI (menores que $1\ \mu\text{M}$) determinados para las líneas celulares HL-60 (TB), RPMI-8226 y SR de leucemia, NCI-H522 de cáncer de pulmón de células no pequeñas, HCT-116, HCT-15, HCT29 y SW-620 de cáncer de colon, SF-539 de cáncer del sistema nervioso central, LOX IMV y MDA-MB-435 de melanoma, OVCAR-3 de ovario, ACHN, RXF 393 y UO-31 de cáncer renal, y MDA-MB-231/ATCC de cáncer de mama. Infortunadamente, este compuesto resultó ser el más citotóxico de todos, manifestando su poder citotóxico especialmente sobre las siguientes líneas celulares: la HCT-116 ($LC_{50} = 0.84\ \mu\text{M}$) de cáncer de colon, la LOX IMV ($LC_{50} = 0.60\ \mu\text{M}$) y la MDA-MB-435 ($LC_{50} = 0.86\ \mu\text{M}$) de melanoma, la OVCAR-3 ($LC_{50} = 0.91\ \mu\text{M}$) de cáncer de ovario, y la ACHN ($LC_{50} = 0.62\ \mu\text{M}$) de cáncer renal (ver Figura 44).

De los doce híbridos moleculares estudiados, los que menor actividad exhibieron, aunque no por mucha diferencia con relación a la exhibida por los híbridos más activos **7ah**, **7bg** y **7da-dc**, fueron los híbridos **7ab**, **7af** y **7ag**, que contienen el fragmento estirilo no sustituido pero están sustituidos en el benceno del fragmento chalcona con 2,3-diOMe, 3,4,5-triOMe y 4-Cl, respectivamente, los híbridos **7be** y **7bf**, que contienen un fragmento estirilo *para* metilo sustituido y un fragmento chalcona en el que su benceno está sustituido con 3,4,5-triOMe y 4-Cl, respectivamente, y los híbridos **7ca** y **7cb**, que contienen un

fragmento estirilo *para* metoxi sustituido y un fragmento chalcona en el que su benceno está sustituido con un átomo cloro o con un grupo trifluorometilo. Estos compuestos exhibieron valores medios (MG-MID) de GI₅₀ de 2.23, 1.69, 1.58, 2.18, 1.81, 1.78 y 1.55 μM , valores medios de TGI de 44.6, 18.20, 4.68, 8.12, 4.90, 5.12 y 5.24 μM , y valores medios de LC₅₀ de >100, 83.20, 41.70, 31.60, 17.80, 19.95 y 20.89 μM , respectivamente. Para el híbrido **7ab**, los valores del parámetro GI₅₀ se encuentran en el rango de 1.29 (para la línea celular HOP-92 de cáncer de pulmón de células no pequeñas) a 54.1 μM (para la línea celular de SK-OV-3 de cáncer de ovario); para **7af**, los valores de este parámetro están en el rango de 0.51 (para la línea HCT-116 de cáncer de colon) a 4.2 μM (para la línea celular HS 578T de cáncer de mama); para **7ag** están en el rango de 0.48 (para la línea celular CCRF-CEM de leucemia) a >100 μM (para la línea de cáncer de ovario SK-OV-3); para **7be** están entre 1.36 (para la línea HCT-116 de cáncer de colon) a 11.00 μM (para la línea celular SK-OV-3 de cáncer de ovario); para **7bf** se encuentran en el rango de 0.53 (en el caso de la línea de cáncer de colon HCT-116) a 3.97 μM (para la línea OVCAR-4 de cáncer de ovario); para **7ca**, los valores de GI₅₀ están entre 0.66 (para la línea celular IGROV1 de cáncer de ovario) a 2.94 (para la línea celular de cáncer de mama HS 578T); y para el compuesto **7cc** están entre 0.41 (para la línea HCT-116 de cáncer de colon) a 2.87 (en el caso de la línea celular HS 578T de cáncer de mama). Por otra parte, los valores mínimos calculados del parámetro TGI fueron de 2.86 (para la línea SNB-75 de cáncer del sistema nervioso central), para el híbrido **7ab**; de 1.91 (para la línea HCT-116 de cáncer de colon), en el caso del híbrido **7af**; de 1.81 (para la línea HCT-116 de cáncer de colon), para el híbrido **7ag**; de 1.4 (para la línea HT29 de cáncer de colon), para el híbrido **7be**; de 2.02 (para la línea HCT-116 de cáncer de colon), para el híbrido **7ca**; de 1.97 (para la línea celular de cáncer de colon HCT-116), para el

híbrido **Zcc**. En tanto que, los valores máximos encontrados para este parámetro, para los híbridos **Zab**, **Zab**, **Zaf**, **Zag**, **Zbe**, **Zca** y **Zcc**, corresponden a concentraciones mayores a 100 μ M, para algunas líneas celulares del panel examinado.

En cuanto al parámetro de citotoxicidad, exceptuando los híbridos **Zbg** y **Zdc**, para los restantes 10 híbridos los valores encontrados para todas las líneas celulares de leucemia fueron superiores a 100 μ M, lo cual indica que estos híbridos no ejercen ningún efecto citotóxico (no son tóxicos) sobre dichas líneas celulares del subpanel de leucemia. Sin embargo, de los valores reportados en las Tablas 5-7 y 11, se concluye que esta clase de compuestos son, en términos generales, moderadamente tóxicos sobre el resto de las líneas celulares del panel completo.

Por otra parte, con la finalidad de identificar si alguno de los nuevos híbridos moleculares (**Zab,af-ah**, **Zbe-bg**, **Zca,cc** y **Zda-dc**) presentó selectividad sobre algún sub-panel celular en particular, se efectuó el cálculo del parámetro de selectividad, el cual, según el NCI, se obtiene al dividir el valor medio (MG-MID) del parámetro GI_{50} del panel completo entre los valores medios de cada uno de los sub-paneles. Los valores de esta relación que resulten ser inferiores a 3 unidades, se pueden traducir como que el compuesto en cuestión no es selectivo hacia ese sub-panel en particular; valores entre 3 y 6 unidades indican una moderada selectividad, mientras que valores superiores a 6 unidades indican alta selectividad hacia el sub-panel específico. En este estudio, los valores obtenidos de estas relaciones indican que ninguno de los híbridos moleculares estudiados es selectivo hacia ninguno de los nueve sub-paneles celulares debido a que dichos valores se encuentran entre 0.099 y 2.16 (ver Tabla 9).

Análogamente, la selectividad de los compuestos evaluados hacia alguna línea celular específica se calcula dividiendo el valor de GI_{50} promedio MG–MID del panel completo entre el valor de GI_{50} obtenido para dicha línea celular. Según este parámetro, los híbridos **7ag**, **7ah**, **7bg** y **7cc** exhibieron moderada selectividad frente a la línea celular CCRF-CEM de leucemia, con relaciones de selectividad de 3.29, 3.45, 3.29 y 3.60, respectivamente; los derivados **7ah** y **7bg** también mostraron selectividad moderada frente a la línea celular SR de leucemia, con relaciones de selectividad de 3.45 y 3.00, respectivamente; selectividad moderada sobre la línea celular OGROV1 exhibieron también los híbridos **7ah** y **7cc**, con valores de selectividad de 3.20 y 3.30, respectivamente; el híbrido **7ah** también mostró selectividad moderada frente a la línea celular RPMI-8226 de leucemia, con una relación de selectividad de 3.36.

Teniendo en consideración lo recién expuesto, se concluye que los doce híbridos moleculares evaluados **7ab,af-ah**, **7be-bg**, **7ca,cc** y **7da-dc** poseen significativa actividad citostática, que se evidencia a través de los valores determinados para sus parámetros de citostaticidad (GI_{50} y TGI), y entre moderada y alta citotoxicidad (LC_{50}). Estos compuestos no presentan selectividad significativa hacia la mayoría de las líneas celulares de los nueve sub-paneles, es decir, son compuestos con un amplio espectro de actividad anticancerígena. Por su actividad citostática, el híbrido (*E*)-1-(2-metil-4-((*E*)-(2-fenil(aril)-etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(heteroaril)prop-2-en-1-ona **7dc** es el más activo, pero, al mismo tiempo, es el más tóxico.

De los doce compuestos que fueron evaluados a cinco dosis, once fueron excluidos para posteriores estudios, quizás por los valores de selectividad que presentaron; sin embargo, el híbrido **7dc** continúa en la fase de estudio por parte del NCI.

Figura 45.

Chalcona-estirilquinolinas evaluadas en el ensayo multidosis y valores medios (MG-MID)

determinados para los parámetros GI_{50} , TGI y LC_{50} .

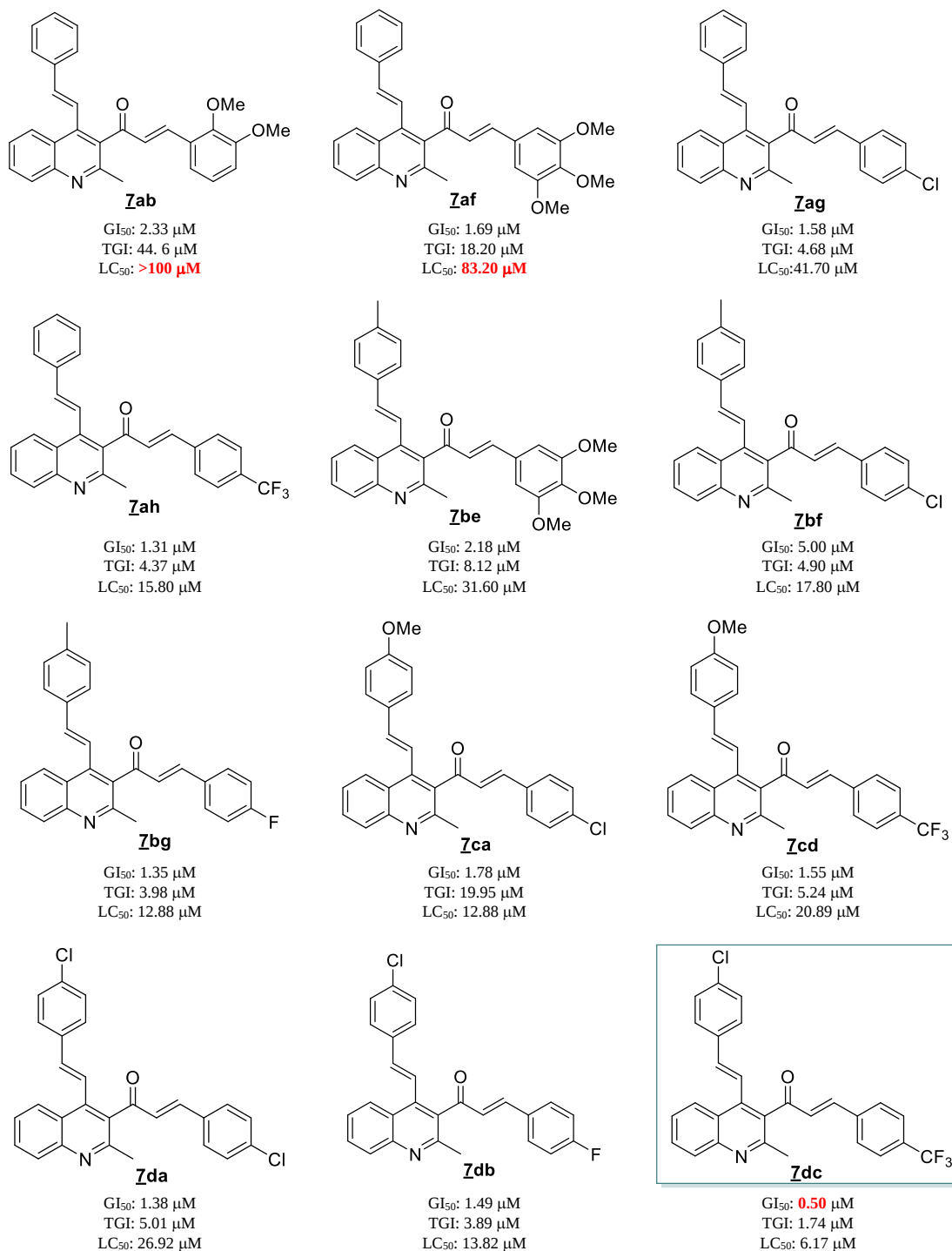


Tabla 5.

Concentración de la inhibición del crecimiento (GI_{50} , μM) y concentración de la inhibición total del crecimiento (TGI, μM) de los compuestos **Zab,af-ah** evaluados a cinco concentraciones diferentes sobre todas las líneas celulares cancerígenas.

Panel de Líneas celulares cancerígenas	Compuesto							
	Zab		Zaf		Zag		Zah	
	GI_{50} (μM) ^a	TGI (μM) ^a	GI_{50} (μM) ^a	TGI (μM) ^a	GI_{50} (μM) ^a	TGI (μM) ^a	GI_{50} (μM) ^a	TGI (μM) ^a
<i>Leucemia</i>								
CCRF-CEM	-	>100	2.09	>100	0.48	5.24	0.38	>100
HL-60(TB)	-	-	1.63	6	0.87	3.12	1.7	5.28
K-562	-	>100	0.83	>100	0.86	4.87	0.78	>100
MOLT-4	-	-	2.21	8.61	1.09	6.49	0.62	>100
RPMI-8226	-	>100	2.21	>100	0.78	3.58	0.39	3.85
SR	-	-	1.14	6.54	0.54	3.76	0.38	>100
<i>Cáncer de pulmón células no pequeñas</i>								
A549/ATCC	-	-	2.35	-	2.69	-	2.00	4.84
EKVX	-	-	2.33	-	2.25	-	1.56	3.11
HOP-62	2.14	-	2.08	-	2.2	4.59	1.91	3.83
HOP-92	1.29	3.22	1.22	-	1.17	2.62	1.46	3.24

NCI-H226	-	-	-	-	1.98	4.37	1.73	3.67
NCI-H23	-	-	1.46	-	1.31	2.91	1.25	3.11
NCI-H322M	-	-	1.68	-	2	-	1.5	2.86
NCI-H460	-	-	1.86	4.96	1.51	3.29	1.78	3.7
NCI-H522	1.82	-	1.69	-	1.58	3.91	1.6	6.32
Cáncer de colon								
COLO 205	-	-	-	-	-	-	2.13	5.4
HCC-2998	-	-	1.83	-	1.81	3.35	1.4	2.9
HCT-116	1.03	-	0.51	1.91	0.48	1.81	0.23	1.16
HCT-15	-	-	1.43	-	1.09	3.21	0.72	3.28
HT29	-	>100	1.87	>100	0.9	6.36	0.63	4.46
KM12	-	-	1.69	-	1.86	4.78	1.72	3.28
SW-620	-	-	2.07	-	1.71	5.72	1.02	3.94
Cáncer SNC								
SF-268	2.36	-	2.53	-	3.15	>100	1.69	3.43
SF-295	-	-	2.47	-	1.79	3.28	1.67	3.1
SF-539	-	-	1.76	-	1.81	3.26	1.82	3.27
SNB-19	1.81	-	1.72	-	1.6	3.28	1.65	3.06
SNB-75	1.29	2.86	1.31	2.68	1.64	-	1.44	2.82
U251	1.71	-	1.59	-	1.51	2.88	1.4	2.95
Melanoma								

LOX IMV	-	-	1.42	2.78	1.23	2.49	1.09	2.34
MALME-3M	-	-	1.83	-	1.88	3.58	1.71	3.18
M14	-	-	2.46	-	-	>100	1.6	3.94
MDA-MB-435	-	-	1.74	-	1.89	4.06	1.86	3.55
SK-MEL-2	2.27	-	2.12	-	2.24	-	1.87	3.95
SK-MEL-28	-	-	1.69	3.18	1.76	3.44	1.74	3.27
SK-MEL-5	-	-	1.63	-	1.62	3.04	1.73	3.13
UACC-257	-	>100	-	-	-	-	1.96	4.25
UACC-62	-	-	1.72	4.06	1.5	3.25	1.48	3.81
<i>Cáncer de ovario</i>								
IGROV1	-	-	1.63	-	1.24	3.32	0.41	2.02
OVCAR-3	-	-	1.44	-	1.48	2.91	1.32	2.87
OVCAR-4	-	-	1.5	-	2.35	>100	1.65	3.2
OVCAR-5	-	-	2.33	-	2.02	4.43	1.93	4.45
OVCAR-8	-	>100	1.78	>100	1.97	-	1.78	7.98
NCI/ADR-RES	-	>100	1.55	-	1.81	4.88	2.19	7.19
SK-OV-3	54.1	>100	-	>100	>100	>100	1.89	3.81
<i>Cáncer renal</i>								
786-0	1.73	-	1.68	-	1.58	2.99	1.22	2.71
A498	1.71	-	1.62	-	1.81	-	1.75	3.18
ACHN	-	-	1.66	-	1.44	2.81	1.44	2.75

CAKI-1	-	-	-	-	1.06	-	1.14	2.44
RXF 393	1.54	3.00	1.22	-	1.28	2.64	1.41	3.1
SN12C	-	-	1.86	-	1.71	4.39	1.73	4.16
TK-10	-	-	3.27	-	2.23	4.2	2.35	4.04
UO-31	-	-	1.33	-	1.28	2.55	1.07	2.26
<i>Cáncer de próstata</i>								
PC-3	-	-	1.4	-	0.97	2.53	1.55	5.02
DU-145	-	-	1.51	-	1.58	3.11	1.6	3.28
<i>Cáncer de mama</i>								
MCF7	-	-	1.24	-	0.72	-	0.63	2.66
MDA-MB-231/ATCC	-	>100	2.15	>100	1.46	4	1.65	3.38
HS 578T	3.59	>100	4.2	>100	2.59	-	2.33	-
BT-549	-	-	1.76	-	1.97	-	1.25	2.89
T-47D	-	-	0.93	-	0.82	2.87	1.18	3.88
MDA-MB-468	1.69	-	1.84	-	1.56	3.15	2.3	4.73

Los valores en negrita y de color rojo corresponden a las concentraciones inhibitorias de GI50 y TGI $<1\mu\text{M}$.

Tabla 6.

Concentración de la inhibición del crecimiento (GI_{50} , μM) y concentración de la inhibición total del crecimiento (TGI, μM) de los compuestos **7be–bg** y **7ca** evaluados a cinco concentraciones diferentes sobre todas las líneas celulares cancerígenas.

Panel de Líneas celulares cancerígenas	Compuesto							
	7be		7bf		7bg		7ca	
	GI_{50} (μM) ^a	TGI (μM) ^a	GI_{50} (μM) ^a	TGI (μM) ^a	GI_{50} (μM) ^a	TGI (μM) ^a	GI_{50} (μM) ^a	TGI (μM) ^a
<i>Leucemia</i>								
CCRF-CEM	2.83	>100	2.61	-	0.41	>100	2.03	>100
HL-60(TB)	2.22	6.29	2.12	5.76	1.25	3.66	2.15	5.62
K-562	2.75	>100	2.63	>100	1.55	>100	2.19	>100
MOLT-4	2.56	>100	2.18	>100	0.63	>100	2.00	>100
RPMI-8226	2.56	7.87	2.13	5.95	0.46	2.92	1.91	6.77
SR	2.00	9.11	1.92	>100	0.45	4.97	1.37	>100
<i>Cáncer de pulmón células no pequeñas</i>								
A549/ATCC	2.94	>100	2.45	6.85	2.03	4.76	2.69	9.60
EKVX	2.32	6.32	1.86	4.53	1.53	3.36	1.55	3.49
HOP-62	3.10	9.94	2.15	4.68	1.88	3.73	2.12	4.83
HOP-92	1.61	3.90	1.62	3.53	1.43	2.98	1.52	4.82

NCI-H226	2.18	6.11	1.92	3.92	1.50	3.03	1.80	3.72
NCI-H23	1.72	3.80	1.38	3.22	1.29	3.13	1.39	3.35
NCI-H322M	2.24	6.62	1.49	2.86	1.48	2.81	1.55	3.06
NCI-H460	2.02	5.09	1.73	3.49	1.53	3.22	2.13	5.60
NCI-H522	1.83	5.56	1.86	5.94	1.33	4.35	1.59	4.62
Cáncer de colon								
COLO 205	2.53	6.09	2.17	5.46	2.21	5.29	2.13	5.29
HCC-2998	1.73	3.26	1.49	2.96	1.48	2.81	1.57	3.06
HCT-116	1.36	2.82	0.53	2.02	0.50	2.09	0.8	2.19
HCT-15	1.53	3.62	1.45	3.97	0.89	3.49	1.29	4.13
HT29	2.81	1.40	2.05	14.9	0.67	4.57	1.6	6.04
KM12	1.87	3.6	1.87	3.77	2.06	5.03	1.73	3.56
SW-620	3.09	>100	1.90	5.11	1.29	4.38	1.85	6.02
Cáncer SNC								
SF-268	2.21	6.41	2.15	5.85	1.57	3.09	1.98	4.56
SF-295	2.19	5.40	1.74	3.23	1.74	3.14	1.72	3.61
SF-539	1.92	3.69	1.81	3.30	1.79	3.26	1.78	3.27
SNB-19	1.69	3.14	1.75	3.28	1.55	2.88	1.74	3.29
SNB-75	1.47	4.82	1.50	3.24	1.23	2.48	1.50	3.14
U251	1.73	3.57	1.70	3.38	1.47	3.13	1.75	3.55
Melanoma								

LOX IMV	1.45	2.76	1.53	2.87	1.12	2.33	1.51	2.9
MALME-3M	1.85	3.52	1.74	3.17	1.70	3.08	1.69	3.21
M14	2.18	5.03	1.64	3.4	1.95	4.12	1.83	4.15
MDA-MB-435	1.99	4.55	2.05	4.22	1.49	2.89	2.12	4.67
SK-MEL-2	2.11	5.05	2.01	4.96	1.83	3.92	1.83	4.06
SK-MEL-28	2.02	3.91	1.84	3.41	1.93	3.63	1.81	3.42
SK-MEL-5	1.75	3.24	1.62	3.00	1.54	2.87	1.72	3.11
UACC-257	2.71	7.32	2.15	4.8	2.15	4.95	2.09	4.55
UACC-62	1.60	3.08	1.75	3.72	1.55	3.02	1.59	3.28
<i>Cáncer de ovario</i>								
IGROV1	1.72	3.72	1.03	2.38	0.60	2.02	0.66	2.54
OVCAR-3	1.76	3.23	1.84	3.51	1.55	3.82	1.62	3.19
OVCAR-4	5.62	5.29	3.97	17.9	1.61	3.37	1.75	3.97
OVCAR-5	2.18	5.38	2.16	5.86	1.84	4.25	2.08	4.98
OVCAR-8	3.25	>100	2.17	6.46	1.88	6.43	2.43	9.14
NCI/ADR-RES	2.48	7.78	1.99	4.45	2.22	5.92	2.11	5.61
SK-OV-3	11.0	>100	3.74	15.7	1.80	3.60	2.82	1.14
<i>Cáncer renal</i>								
786-0	1.95	3.81	1.60	3.20	1.70	3.18	1.82	3.4
A498	2.00	4.87	1.77	3.28	1.77	3.24	1.89	3.39
ACHN	1.99	4.60	1.54	2.88	1.40	2.70	1.55	2.97

CAKI-1	1.40	3.01	1.27	2.74	1.11	2.32	1.14	2.62
RXF 393	1.63	3.13	1.79	3.45	1.12	2.41	1.78	3.34
SN12C	1.85	4.31	1.89	4.33	1.51	2.97	2.41	6.97
TK-10	5.37	6.70	2.53	4.84	2.36	3.90	2.87	4.95
UO-31	1.37	2.67	1.16	2.38	1.01	2.17	1.21	2.47
<i>Cáncer de próstata</i>								
PC-3	2.59	8.76	2.2	6.42	1.64	3.68	1.96	5.89
DU-145	1.86	3.66	1.74	3.27	1.56	2.9	1.69	3.25
<i>Cáncer de mama</i>								
MCF7	1.39	3.51	1.58	4.95	0.56	2.30	1.29	4.11
MDA-MB-231/ATCC	2.14	5.23	1.77	3.68	1.65	3.43	2.38	7.82
HS 578T	3.26	>100	2.75	8.66	1.66	4.63	2.94	-
BT-549	2.06	4.57	1.40	2.94	1.58	3.34	1.83	3.80
T-47D	2.49	>100	1.48	3.75	0.87	2.87	1.70	5.72
MDA-MB-468	1.88	4.26	2.01	3.82	1.84	3.53	1.79	3.54

Los valores en negrita y de color rojo corresponden a las concentraciones inhibitorias de GI50 y TGI <1 μ M.

Tabla 7.

Concentración de la inhibición del crecimiento (GI_{50} , μM) y concentración de la inhibición total del crecimiento (TGI , μM) de los compuestos **7cc** y **7da-dc** evaluados a cinco concentraciones diferentes sobre todas las líneas celulares cancerígenas.

Panel de Líneas celulares cancerígenas	Compuesto							
	7cc		7da		7db		7dc	
	GI_{50} (μM) ^a	TGI (μM) ^a	GI_{50} (μM) ^a	TGI (μM) ^a	GI_{50} (μM) ^a	TGI (μM) ^a	GI_{50} (μM) ^a	TGI (μM) ^a
<i>Leucemia</i>								
CCRF-CEM	0.43	>100	0.61	>100	1.26	>100	0.29	>100
HL-60(TB)	1.92	5.67	1.46	4.37	1.57	4.13	0.23	0.67
K-562	2.05	>100	1.28	>100	1.20	>100	0.31	>100
MOLT-4	1.04	>100	0.79	>100	1.19	7.2	0.27	-
RPMI-8226	0.81	7.65	1.20	6.34	1.37	4.48	0.27	0.7
SR	0.6	>100	0.61	>100	0.7	5.47	0.21	0.78
<i>Cáncer de pulmón células no pequeñas</i>								
A549/ATCC	2.71	8.57	2.26	-	2.23	-	1.36	3.61
EKVX	1.72	4.49	1.53	-	1.50	3.15	0.69	2.18
HOP-62	2.01	4.12	1.85	-	1.89	3.7	1.60	2.99
HOP-92	1.62	3.59	1.44	3.12	1.19	2.89	1.09	2.61

NCI-H226	1.85	4.01	1.59	3.29	1.68	3.57	0.38	1.38
NCI-H23	1.37	3.66	1.46	-	1.48	3.57	0.86	2.72
NCI-H322M	1.54	2.92	1.43	-	1.47	2.82	1.36	2.65
NCI-H460	1.87	4.22	1.41	3.15	1.39	2.85	0.41	1.47
NCI-H522	1.67	5.69	1.25	4.77	1.44	4.04	0.18	0.51
Cáncer de colon								
COLO 205	2.10	4.67	2.00	-	2.08	4.91	1.32	3.25
HCC-2998	1.51	3.07	1.53	3.00	1.53	3.01	0.55	1.87
HCT-116	0.41	1.97	0.56	2.15	0.53	2.14	0.15	0.36
HCT-15	1.14	4.59	0.79	3.13	1.06	2.91	0.19	0.53
HT29	1.13	6.6	0.74	>100	1.21	7.54	0.17	0.56
KM12	2.12	5.09	2.65	-	1.78	4.05	1.19	1.83
SW-620	1.48	4.7	1.33	3.07	1.42	3.43	0.27	0.87
Cáncer SNC								
SF-268	1.80	3.67	1.59	-	1.52	3.04	0.61	2.45
SF-295	1.71	3.28	1.73	3.16	1.75	3.22	1.57	2.91
SF-539	1.85	3.34	1.71	3.14	1.76	3.25	0.24	0.63
SNB-19	1.62	3.05	1.57	2.94	1.54	2.89	1.19	2.42
SNB-75	1.43	2.85	1.24	-	1.16	2.37	1.17	2.4
U251	1.53	3.28	1.39	3.03	1.44	2.92	0.29	1.01
Melanoma								

LOX IMV	1.37	2.74	1.22	2.55	1.32	2.61	0.17	0.32
MALME-3M	1.71	3.19	1.74	3.18	1.64	3.01	0.43	1.57
M14	1.91	4.3	1.76	-	1.74	3.9	0.45	2.14
MDA-MB-435	1.89	3.72	1.48	3	1.55	3.21	0.19	0.41
SK-MEL-2	2.05	4.64	1.78	3.9	1.87	3.79	0.46	1.76
SK-MEL-28	1.82	3.47	1.67	3.12	1.81	3.35	0.36	1.16
SK-MEL-5	1.68	3.09	1.62	3	1.62	2.97	1.09	2.29
UACC-257	2.09	4.52	1.77	-	1.90	4.21	1.37	3.41
UACC-62	1.60	3.42	1.59	3.27	1.40	2.91	0.8	2.18
<i>Cáncer de ovario</i>								
IGROV1	0.47	2.39	1.04	2.47	1.15	2.69	0.29	1.47
OVCAR-3	1.64	3.48	1.33	3.01	1.46	2.80	0.21	0.43
OVCAR-4	1.81	3.67	1.59	-	1.34	2.67	1.21	2.46
OVCAR-5	2.13	5.54	1.62	3.7	1.63	3.49	1.53	3.83
OVCAR-8	2.22	>100	1.44	-	1.62	4.16	0.46	1.99
NCI/ADR-RES	2.36	7.46	2.12	6.15	1.85	4.11	0.61	3.03
SK-OV-3	2.24	5.82	-	-	1.74	-	1.68	3.08
<i>Cáncer renal</i>								
786-0	1.61	3.02	1.84	3.55	1.78	3.48	0.39	1.48
A498	1.77	3.24	1.71	3.21	1.79	3.22	1.40	2.70
ACHN	1.50	2.84	1.40	2.69	1.51	2.83	0.19	0.34

CAKI-1	1.13	2.56	1.11	2.35	1.11	2.31	0.28	1.23
RXF 393	1.74	3.52	1.52	3.00	1.66	3.16	0.23	0.53
SN12C	2.02	5.66	1.69	4.10	1.81	4.07	1.00	2.47
TK-10	2.56	4.38	2.05	-	2.32	4.05	1.82	3.23
UO-31	1.11	2.33	1.06	2.25	1.15	2.36	0.18	0.44
<i>Cáncer de próstata</i>								
PC-3	1.83	5.59	1.45	-	1.60	3.71	0.60	2.43
DU-145	1.76	3.71	1.53	-	1.68	3.65	0.90	2.27
<i>Cáncer de mama</i>								
MCF7	1.00	3.40	0.49	-	0.78	4.32	0.29	1.5
MDA-MB-231/ATCC	1.69	3.92	1.74	3.83	1.92	4.77	0.31	0.9
HS 578T	2.87	8.29	2.06	5.97	2.17	5.94	0.50	2.93
BT-549	1.80	4.00	1.79	3.82	1.84	3.89	0.82	2.36
T-47D	1.31	3.78	7.99	2.62	1.10	2.86	0.27	1.24
MDA-MB-468	2.19	4.65	1.67	3.49	1.80	3.73	1.3	2.98

Los valores en negrita y de color rojo corresponden a las concentraciones inhibitorias de GI50 y TGI $<1\mu\text{M}$.

Tabla 8.

Concentración letal (LC₅₀) de los compuestos zab, zaf-ah, zbe-bg, zca, zcc y zda-dc evaluados in vitro a cinco dosis diferentes sobre el panel completo de 60 líneas celulares de cáncer humano del NCI.

Panel de Líneas celulares cancerígenas	LC ₅₀ (μM) de los compuestos evaluados											
	<u>z</u> ab	<u>z</u> af	<u>z</u> ag	<u>z</u> ah	<u>z</u> be	<u>z</u> bf	<u>z</u> bg	<u>z</u> ca	<u>z</u> cc	<u>z</u> da	<u>z</u> db	<u>z</u> dc
<i>Leucemia</i>												
CCRF-CEM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HL-60(TB)	>100	>100	>100	>100	>100	>100	23.0	>100	>100	>100	>100	5.9
K-562	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
MOLT-4	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
RPMI-8226	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
SR	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Cáncer de pulmón</i>												
<i>células no pequeñas</i>												
A549/ATCC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	9.64
EKVX	>100	>100	>100	6.19	>100	16.6	7.37	7.84	77.3	-	-	5.59
HOP-62	-	-	-	-	>100	12.4	7.38	54.6	-	7.27	7.27	5.59
HOP-92	-	>100	-	-	9.48	7.67	6.19	-	7.96	7.00	7.00	6.24

NCI-H226	>100	>100	-	7.79	>100	7.98	6.13	7.69	8.69	7.59	7.59	4.12
NCI-H23	-	-	-	7.73	8.38	7.53	7.62	8.06	-	-	-	7.85
NCI-H322M	-	-	>100	5.44	32.8	5.47	5.33	6.03	5.54	5.38	5.38	5.14
NCI-H460	>100	-	7.18	-	>100	7.03	6.76	>100	9.54	5.86	5.86	4.24
NCI-H522	>100	-	-	>100	>100	>100	>100	42.1	>100	47.6	47.6	2.73
Cáncer de colon												
COLO 205	>100	-	>100	>100	>100	>100	>100	79.2	>100	26.0	26.0	8.00
HCC-2998	-	-	6.19	6.01	6.13	5.88	5.34	5.96	6.25	5.94	5.94	4.62
HCT-116	-	4.95	4.56	4.07	5.84	4.89	5.53	5.08	5.58	5.58	5.58	0.84
HCT-15	-	>100	-	2.75	8.56	28.7	34.1	35.0	>100	8.01	8.01	2.33
HT29	>100	>100	>100	>100	>100	>100	59.6	>100	>100	>100	>100	3.18
KM12	-	-	>100	-	6.92	7.59	47.7	7.34	38.2	-	-	43.0
SW-620	>100	-	>100	>100	>100	33.7	30.3	>100	>100	8.27	8.27	5.42
Cáncer SNC												
SF-268	>100	>100	>100	-	>100	27.9	6.06	>100	7.48	-	6.08	7.82
SF-295	>100	>100	-	5.78	>100	6.01	5.67	7.58	6.29	-	5.93	5.40
SF-539	-	-	-	5.86	7.08	6.00	5.96	5.98	6.01	5.76	6.01	2.28
SNB-19	-	-	-	5.67	5.85	6.17	5.37	6.22	5.74	5.48	5.41	4.92
SNB-75	-	-	>100	5.52	22.0	6.96	5.01	6.61	5.69	-	4.87	4.90
U251	-	-	5.47	6.22	7.40	6.70	6.69	7.21	7.05	6.61	5.93	3.74
Melanoma												

LOX IMV	-	5.47	5.06	5.02	5.28	5.38	4.83	5.57	5.50	5.32	5.17	0.6
MALME-3M	-	-	-	5.92	6.68	5.77	5.59	6.11	5.95	-	5.51	4.01
M14	>100	>100	>100	9.73	>100	7.04	-	9.42	-	-	-	9.5
MDA-MB-435	-	-	-	6.77	12.9	8.68	5.62	18.5	7.3	-	6.66	0.86
SK-MEL-2	>100	-	>100	8.35	>100	>100	8.4	9.00	31.6	-	7.66	4.69
SK-MEL-28	-	-	-	6.14	7.57	6.31	6.84	6.44	6.63	5.85	6.20	3.78
SK-MEL-5	-	-	5.71	5.65	6.02	5.53	5.36	5.61	5.70	5.55	5.45	4.78
UACC-257	>100	>100	>100	9.19	>100	>100	>100	9.93	9.79	-	-	8.45
UACC-62	-	-	7.04	5.81	5.95	7.88	5.89	6.75	7.31	6.73	5.70	5.17
<i>Cáncer de ovario</i>												
IGROV1	>100	>100	-	5.15	8.05	5.49	4.59	7.30	6.94	-	6.29	4.15
OVCAR-3	-	-	5.74	-	5.95	6.69	9.45	6.30	7.39	-	5.37	0.91
OVCAR-4	>100	-	>100	6.19	>100	66.6	7.07	9.04	7.45	-	-	5.01
OVCAR-5	>100	>100	-	1.74	>100	>100	9.82	>100	>100	-	7.49	9.60
OVCAR-8	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	-	>100	8.07
NCI/ADR-RES	>100	>100	>100	>100	>100	9.94	>100	>100	>100	>100	9.13	>100
SK-OV-3	>100	>100	>100	-	>100	74.1	7.20	>100	>100	-	-	5.66
<i>Cáncer renal</i>												
786-0	-	-	5.64	6.01	7.42	6.39	5.93	6.34	5.66	-	6.78	4.57
A498	-	-	-	5.79	55.1	6.08	5.92	6.05	5.91	-	5.80	5.20
ACHN	-	>100	-	5.24	>100	5.36	5.20	5.70	5.40	-	5.32	0.62

CAKI-1	-	-	-	5.21	6.48	5.91	4.87	5.99	5.82	-	4.81	3.51
RXF 393	-	-	5.44	6.82	6.00	6.62	5.17	6.30	7.11	5.92	6.02	1.72
SN12C	>100	>100	>100	9.97	1.04	-	5.86	>100	>100	-	9.16	6.09
TK-10	>100	>100	-	6.96	>100	9.27	6.42	8.53	7.46	-	-	5.74
UO-31	-	-	5.07	4.77	5.20	4.88	4.66	5.04	4.9	4.74	4.86	1.22
<i>Cáncer de próstata</i>												
PC-3	>100	>100	-	>100	>100	>100	8.23	>100	>100	-	8.60	8.51
DU-145	-	-	-	-	7.2	6.13	5.38	6.26	7.82	-	7.93	5.40
<i>Cáncer de mama</i>												
MCF7	>100	-	>100	8.74	8.90	>100	6.89	17.5	>100	>100	>100	4.82
MDA-MB-231/ATCC	>100	>100	>100	6.91	>100	7.67	7.13	>100	-	-	>100	4.81
HS 578T	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
BT-549	-	-	>100	6.69	>100	6.17	7.09	7.58	8.87	-	-	6.03
T-47D	>100	>100	-	>100	>100	-	-	>100	>100	-	7.47	4.11
MDA-MB-468	-	-	6.36	-	9.65	7.26	6.77	7.01	-	-	7.74	6.80

Tabla 9.

Valores promedio de las concentraciones de inhibición del crecimiento GI_{50} (μM), selectividad para los sub-paneles I–IX y valores medios (MG–MID) para el panel completo de los compuestos evaluados 7ab, 7af-ah, 7be-bg, 7ca, 7cc y 7da-dc.

Comp.	Subpaneles de líneas celulares de cáncer humano ^a (valor promedio/selectividad) ^a									
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	MG-MID ^b
<u>7ab</u>	-	1.75/1.27	1.03/2.16	1.79/1.24	2.27/0.98	54.1/0.041	1.66/1.34	-	2.64/0.84	2.23
<u>7af</u>	1.69/1.00	2.02/0.83	1.57/1.07	1.9/0.89	1.83/0.92	1.71/0.99	1.81/0.93	1.46/1.16	2.02/0.84	1.69
<u>7ag</u>	0.77 /2.05	1.85/0.85	1.31/1.21	1.92/0.82	1.73/0.91	15.84/0.099	1.55/1.01	1.28/1.2	1.52/1.04	1.58
<u>7ah</u>	0.71 /1.85	1.64/0.80	1.12/1.17	1.61/0.81	1.6/0.78	1.55/0.85	1.5/0.87	1.58/0.83	1.56/0.84	1.31
<u>7be</u>	2.49/0.88	2.22/0.98	2.13/1.02	1.87/1.17	1.96/1.11	4.00/0.55	2.20/0.99	2.23/0.98	2.20/0.99	2.18
<u>7bf</u>	2.27/0.79	1.83/0.99	1.64/1.10	1.78/1.02	1.81/1.0	2.4/0.75	1.69/1.07	1.97/0.92	1.83/0.99	1.81
<u>7bg</u>	0.79 /1.7	1.56/0.87	1.30/1.03	1.56/0.87	1.70/0.79	1.64/0.82	1.50/0.90	1.60/0.84	1.36/0.99	1.35
<u>7ca</u>	1.94/0.92	1.82/0.98	1.57/1.13	1.75/1.02	1.80/0.99	1.92/0.93	1.83/0.97	1.83/0.97	1.98/0.90	1.78
<u>7cc</u>	1.14/1.36	1.82/0.85	1.41/1.10	1.66/0.93	1.79/0.87	1.84/0.84	1.68/0.92	1.80/0.86	1.81/0.86	1.55
<u>7da</u>	0.99 /1.39	1.58/0.87	1.37/1.00	1.54/0.89	1.63/0.85	1.52/0.91	1.55/0.89	1.49/0.92	2.62/0.52	1.38
<u>7db</u>	1.22/1.22	1.59/0.94	1.37/1.09	1.53/0.97	1.65/0.90	1.54/0.97	1.64/0.91	1.64/0.91	1.60/0.93	1.49
<u>7dc</u>	0.26 /1.9	0.88 /0.57	0.55 /0.91	0.85 /0.59	0.59 /0.85	0.86 /0.58	0.69 /0.72	0.75 /0.67	0.58 /0.86	0.50

Los valores en negrita y de color rojo corresponden a las concentraciones inhibitorias de GI_{50} y TGI $<1\mu M$. ^a I, Leucemia; II, Cáncer de pulmón de células no pequeñas; III, Cáncer de colon; IV, Cáncer del SNC; V, Melanoma; VI, Cáncer de ovario; VII, Cáncer de riñón; VIII, Cáncer de próstata; IX, Cáncer de mama. ^b

El MG–MID del GI₅₀ (μM) para el panel completo significa el punto medio de la gráfica de la media (mean-graph) = sensibilidad media de todas las líneas celulares hacia el compuesto evaluado.

Tabla 10.

Valores promedio de las concentraciones de inhibición total de crecimiento (TGI, μM) para los subpaneles I–IX y los valores medios (MG–MID) para el panel completo de los compuestos evaluados 7ab, 7af-ah, 7be-bg, 7ca, 7cc y 7da-dc.

Comp.	Subpaneles de líneas celulares de cáncer humano ^a									MG-MID ^b
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	
<u>7ab</u>	>100	3.22	>100	2.86	>100	>100	3.00	-	>100	44.6
<u>7af</u>	53.525	4.96	50.96	2.68	3.34	>100	-	-	>100	18.20
<u>7ag</u>	4.51	3.62	4.21	22.54	17.12	35.92	3.26	2.82	3.34	4.68
<u>7ah</u>	68.19	3.85	3.49	3.11	3.49	4.50	3.08	4.15	3.51	4.37
<u>7be</u>	53.88	16.37	17.26	4.51	4.27	32.20	4.14	6.21	36.26	8.12
<u>7bf</u>	62.34	4.34	5.46	3.71	3.73	8.04	3.39	4.85	4.63	4.90
<u>7bg</u>	51.925	3.49	3.95	3.00	3.42	4.20	2.86	3.29	3.35	3.98
<u>7ca</u>	68.73	4.79	4.33	3.57	3.71	4.37	3.76	4.57	5.00	5.12
<u>7cc</u>	68.89	4.59	4.38	3.25	3.68	18.34	3.44	4.65	4.67	5.24
<u>7da</u>	68.45	3.58	22.27	3.07	3.15	3.83	3.02	-	3.95	5.01
<u>7db</u>	36.88	3.32	4.00	2.95	3.33	3.32	3.19	3.68	4.25	3.89

<u>7dc</u>	40.43	2.24	1.32	1.97	1.69	2.33	1.55	2.35	1.99	1.74
------------	-------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

^a **I**, Leucemia; **II**, Cáncer de pulmón de células no pequeñas; **III**, Cáncer de colon, **IV**, Cáncer del SNC; **V**, Melanoma; **VI**, Cáncer de ovario; **VII**, Cáncer de riñón; **VIII**, Cáncer de próstata, **IX**, Cáncer de mama. ^b El MG–MID del TGI (μM) para el panel completo significa el punto medio de la gráfica de la media (mean-graph) = sensibilidad media de todas las líneas celulares hacia el compuesto evaluado.

Tabla 11.

Valores promedio de la concentración letal (LC_{50} , μM) para los subpaneles I–IX y los valores medios (MG–MID) para el panel completo de los compuestos evaluados 7ab, 7af-ah, 7be-bg, 7ca, 7cc y 7da-dc.

Comp.	Subpaneles de líneas celulares de cáncer humano ^a									
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	MG-MID ^b
<u>7ab</u>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<u>7af</u>	>100	>100	68.32	>100	68.49	>100	>100	>100	>100	83.20
<u>7ag</u>	>100	76.80	68.46	68.49	52.97	81.15	29.04	-	81.27	41.70
<u>7ah</u>	>100	37.86	52.14	5.81	6.95	42.62	6.35	>100	44.47	15.80
<u>7be</u>	>100	72.30	46.78	40.39	38.27	73.43	35.16	53.60	69.76	31.60
<u>7bf</u>	>100	29.41	40.11	9.96	27.40	51.83	6.36	53.07	44.22	17.80
<u>7bg</u>	87.17	27.42	40.37	5.79	17.82	34.02	5.50	6.81	25.58	12.88
<u>7ca</u>	>100	40.79	47.51	22.27	8.59	60.38	17.99	53.13	55.35	19.95
<u>7cc</u>	>100	44.15	64.29	6.38	9.97	60.25	17.78	53.91	77.22	20.89

<u>7da</u>	>100	25.81	25.63	5.95	5.86	>100.00	5.33	-	>100	26.92
<u>7db</u>	>100	25.81	25.63	5.71	6.05	25.66	6.11	8.27	63.04	13.82
<u>7dc</u>	84.32	5.68	9.63	4.84	4.65	19.06	3.58	6.96	21.10	6.17

^a**I**, Leucemia; **II**, Cáncer de pulmón de células no pequeñas; **III**, Cáncer de colon, **IV**, Cáncer del SNC; **V**, Melanoma; **VI**, Cáncer de ovario; **VII**, Cáncer de riñón;

VIII, Cáncer de próstata, **IX**, Cáncer de mama. ^b El MG–MID del LC₅₀ (μM) para el panel completo significa el punto medio de la gráfica de la media (mean-graph) = sensibilidad media de todas las líneas celulares hacia el compuesto evaluado.

9. Conclusiones

Se implementó con éxito la síntesis one-pot de las (*E*)-1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)etan-1-onas **4a-d** y los (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilatos de etilo **5a-e**, a partir de la 2-aminoacetofenona mediante la combinación secuencial de la condensación de Claisen-Schmidt y la reacción de Friedländer; metodología que resultó ser más atractiva en cuanto a los tiempos de reacción y los rendimientos globales de los productos de interés.

Con modificaciones sencillas a la ruta de síntesis originalmente diseñada en el LSO, se realizó la síntesis de los precursores las (*E*)-9-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas **6a-j**, a través de una metodología de dos pasos independientes que involucró la obtención de las 2-aminochalconas **3a-j** por condensación de Claisen-Schmidt, y la subsiguiente reacción de Friedländer entre **3** y la 1,3-ciclohexanodiona.

A través de la condensación Claisen-Schmidt entre las (*E*)-1-(2-metil-4-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)etan-1-onas **4** y (*E*)-9-estiril-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas **6**, con diferentes aldehídos aromáticos, se realizó la preparación exitosa de los nuevos híbridos moleculares de los tipos (*E*)-1-(2-metil-4-((*E*)-(2-fenil(aril)etenil)quinolin-3-il)-3-fenil(heteroaril)prop-2-en-1-onas **7** y 2-((*E*)-benciliden)-9-((*E*)-estiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-onas **8**, respectivamente.

Usando como guía el concepto de hibridación molecular se prepararon 30 nuevos híbridos del tipo estirilquinolina-chalcona **7aa-al**, **7ba-bi**, **7ca-cd**, **7da-de** y 9 nuevos híbridos del tipo estirilacridina-chalcona **8a-i**, para los cuales son reportadas, por primera vez, sus propiedades físicas y espectroscópicas.

Se realizó con éxito la hidrólisis básica de (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxilato de etilo **5a** en el correspondiente ácido (*E*)-2-metil-4-estirilquinolin-3-carboxílico **9a**. A su vez, se demostró que **9a** es un síntón apropiado para la construcción del sistema híbrido de tipo fusionado 5-metil-2-fenil-4*H*-pirano[3,4-*c*]quinolin-4-ona **11a**. Accediendo a **11a** mediante la ciclación intramolecular de **9a**, seguido de la oxidación en DDQ del cicloaducto intermedio formado 5-metil-2-fenil-1,2-dihidro-4*H*-pirano[3,4-*c*]quinolin-4-ona **10a**.

De los 31 compuestos (**7aa-ak**, **7ba-bh**, **7ca**, **7cc**, **7cd**, **7da-dd** y **8a,e,g,h**) que fueron enviados al Instituto Nacional del Cáncer (NCI) para determinar su actividad anticancerígena, los doce derivados **7ab,af-ah**, **7be-bg**, **7ca,cc** y **7da-dc** revelaron una notable actividad antiproliferativa (>68%) y en algunos de los casos exhibieron efecto letal, por lo tanto, fueron seleccionados para la segunda fase de evaluación a cinco diferentes concentraciones.

De los doce compuestos que pasaron al ensayo a cinco dosis se destaca la excelente actividad tanto citostática como citotóxica del híbrido (*E*)-1-(4-((*E*)-4-cloroestiril)-2-metilquinolin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona **7dc**.

Con el propósito de optimizar las condiciones del proceso de ciclación de los ácidos (*E*)-2-metil-4-estiril-sustituido-quinolin-3-carboxílicos **9**, se recomienda emplear disolventes polares como, por ejemplo, el metanol, etanol, isopropanol o mezclas de éstos con agua.

Referencias bibliográficas

- Afzal, O., Kumar, S., Haider, M. R., Ali, M. R., Kumar, R., Jaggi, M., & Bawa, S. (2015). A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97(1), 871–910. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.044>
- Ajana, W., Feliu, L., Alvarez, M., & Joule, J. A. (1998). Synthesis of Two Pyranoquinolinones. What is the structure of cherimoline? *Tetrahedron*, 54(17), 4405–4412.
- Anand, N, Chanda, T, Koley, S, Chowdhury, S and Singh, M. (2015). CuSO₄-D-glucose an inexpensive and eco-efficient catalytic system: direct access to diverse quinolines through modified Friedländer approach involving S_NAr/reduction/annulation cascade in one-pot. *RSC Adv.*, 5(10), 7654–7660.
- Asghari, D. and Ramezani, S. (2014). An Efficient Three-Component Synthesis of Pyranoquinoline Derivatives. *J. Heterocyclic Chem.*, 51, 233–236.
- Bandgar, B. P., Gawande, S. S., Bodade, R. G., Totre, J. V., & Khobragade, C. N. (2010). Synthesis and biological evaluation of simple methoxylated chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18(3), 1364–1370. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.11.066>
- Bedair, A. H., El-Hady, N. A., Abd El-Latif, M. S., Fakery, A. H., & El-Agrody, A. M. (2000). 4-Hydroxycoumarin in heterocyclic synthesisPart III. Synthesis of some new pyrano[2,3-d]pyrimidine, 2-substituted[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine and pyrimido[1,6-b][1,2,4]triazine derivatives. *Farmaco*, 55(11–12), 708–714. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(00\)00097-5](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(00)00097-5)
- Cáncer., I. N. de. (n.d.). ¿Qué es el cáncer?

Cáncer., M. de S. O. N. de. (n.d.). Guía Metodológica.

Chang, F. S., Chen, W., Wang, C., Tzeng, C. C., & Chen, Y. L. (2010). Synthesis and antiproliferative evaluations of certain 2-phenylvinylquinoline (2-styrylquinoline) and 2-furanylvinylnquinoline derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18(1), 124–133. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.11.012>

Chen, I. S., Tsai, I. W., Teng, C. M., Chen, J. J., Chang, Y. L., Ko, F. N., ... Pezzuto, J. M. (1997). Pyranoquinoline alkaloids from *Zanthoxylum simulans*. *Phytochemistry*, 46(3), 525–529. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(97\)00280-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(97)00280-X)

Claudio Viegas-Junior, Eliezer J. Barreiro, & Carlos Alberto Manssour Fraga. (2007). Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. *Current Medicinal Chemistry*, 14(17), 1829–1852. <https://doi.org/10.2174/0929867077781058805>

ConsultorSalud. (n.d.). Casos de cáncer en Colombia.

Dabiri, M., Salehi, P., Baghbanzadeh, M., & Nikcheg, M. S. (2008). A new and efficient one-pot procedure for the synthesis of 2-styrylquinolines. *Tetrahedron Letters*, 49(37), 5366–5368. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.06.054>

dos Santos, J. L., Antonio, L., de Melo, T. R. F., & Man, C. (2012). New Antitubercular Drugs Designed by Molecular Modification. *Understanding Tuberculosis - New Approaches to Fighting Against Drug Resistance*. <https://doi.org/10.5772/33169>

El-Agrody, A. M., Abd-Rabboh, H. S. M., & Al-Ghamdi, A. M. (2013). Synthesis, antitumor activity, and structure-activity relationship of some 4H-pyrano[3,2-h]quinoline and 7H-pyrimido[4',5':6,5]pyrano[3,2-h] quinoline derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 22(3), 1339–1355. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0142-7>

El-Agrody, A. M., Khattab, E. S. A. E. H., Fouda, A. M., & Al-Ghamdi, A. M. (2012).

- Synthesis and antitumor activities of certain novel 2-amino-9-(4-halostyryl)-4H-pyrano[3,2-h]quinoline derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 21(12), 4200–4213. <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9965-x>
- El-Sayed, M. A. A., El-Husseiny, W. M., Abdel-Aziz, N. I., El-Azab, A. S., Abuelizz, H. A., & Abdel-Aziz, A. A. M. (2018). Synthesis and biological evaluation of 2-styrylquinolines as antitumour agents and EGFR kinase inhibitors: molecular docking study. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 33(1), 199–209. <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1407926>
- Firley, D., Courcot, B., Gillet, J. M., Fraisse, B., Zouhiri, F., Desmaële, D., ... Ghermani, N. E. (2006). Experimental/theoretical electrostatic properties of a styrylquinoline-type HIV-1 integrase inhibitor and its progenitors. *Journal of Physical Chemistry B*, 110(1), 537–547. <https://doi.org/10.1021/jp0582179>
- Friedlaender, P. (1882). Paul Friedlaender: Ueber o-Amidobemaldehyd. *Chem. Ber.*, 15, 2572–2575.
- 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. <https://doi.org/10.1039/c8ra08023b>
- Gaspar, A., Matos, M. J., Garrido, J., Uriarte, E., & Borges, F. (2014). Chromone: A valid scaffold in medicinal chemistry. *Chemical Reviews*, 114(9), 4960–4992. <https://doi.org/10.1021/cr400265z>
- Guantai, E. M., Ncokazi, K., Egan, T. J., Gut, J., Rosenthal, P. J., Bhampidipati, R., ... Chibale, K. (2011). Enone À and Chalcone À Chloroquinoline Hybrid Analogues : In Silico Guided Design , Synthesis , Antiplasmodial Activity , in Vitro Metabolism , and Mechanistic Studies, 3637–3649.

- Hassanpour, S. H., & Dehghani, M. (2017). Review of cancer from perspective of molecular. *Journal of Cancer Research and Practice*, 4(4), 127–129. <https://doi.org/10.1016/j.jcrpr.2017.07.001>
- Hu, Y. Q., Gao, C., Zhang, S., Xu, L., Xu, Z., Feng, L. S., ... Zhao, F. (2017). Quinoline hybrids and their antiparasmodial and antimalarial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 139, 22–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.061>
- Institute., N. C. (n.d.). Criterios de selección.
- Jain, S., Chandra, V., Kumar Jain, P., Pathak, K., Pathak, D., & Vaidya, A. (2019). Comprehensive review on current developments of quinoline-based anticancer agents. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(8), 4920–4946. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.10.009>
- 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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.3390/molecules17055870>
- Kali, A., Charles, M. V. P., & Srirangaraj, S. (2015). Cadazolid: A new hope in the treatment of Clostridium difficile infection. *Australasian Medical Journal*, 8(8), 253–262. <https://doi.org/10.4066/AMJ.2015.2441>
- Keri, R. S., Budagumpi, S., Pai, R. K., & Balakrishna, R. G. (2014). Chromones as a privileged scaffold in drug discovery: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 78, 340–374. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.047>
- Kotra, V., Ganapaty, S., & Adapa, S. R. (2010). Synthesis of a new series of quinolinyl

- chalcones as anticancer and antiinflammatory agents. *Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry*, 49(8), 1109–1116.
<https://doi.org/10.1002/chin.201051138>
- Kouznetsov, Vladimir.; Vargas Méndez, Leonor. and Meléndez Gómez, C. (2005). Recent Progress in the Synthesis of Quinolines. *Current Organic Chemistry*, 9, 141–161.
- Kumar, N., Chowdhary, A., Gudaparthi, O., Patel, N. G., Soni, S. K., & Sharma, P. (2014). A simple and highly efficient process for synthesis of Gefitinib and its intermediate. *Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry*, 53B(10), 1269–1274.
- Kumar, S., Bawa, S., & Gupta, H. (2010). Biological Activities of Quinoline Derivatives. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 9(14), 1648–1654.
<https://doi.org/10.2174/138955709791012247>
- Lazar, C., Kluczyk, A., Kiyota, T., & Konishi, Y. (2004). Drug evolution concept in drug design: 1. Hybridization method. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(27), 6973–6982.
<https://doi.org/10.1021/jm049637+>
- Lipez, K. (2020). *Síntesis y caracterización de una nueva serie de quinolinas híbridas fusionadas del tipo (E)-3-(piperidin-1-il)-9-estirilfuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona.*
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.05.003>
- Morphy, R., & Rankovic, Z. (2007). Fragments, network biology and designing multiple ligands. *Drug Discovery Today*, 12(3–4), 156–160.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2006.12.006>

- Mrozek-Wilczkiewicz, A., Spaczynska, E., Malarz, K., Cieslik, W., Rams-Baron, M., Kryštof, V., & Musiol, R. (2015). Design, synthesis and in Vitro activity of anticancer styrylquinolines. The p53 independent mechanism of action. *PLoS ONE*, 10(11), 10–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142678>
- Musiol, R., Tabak, D., Niedbala, H., Podeszwa, B., Jampilek, J., Kralova, K., ... Polanski, J. (2008). Investigating biological activity spectrum for novel quinoline analogues 2: Hydroxyquinolinecarboxamides with photosynthesis-inhibiting activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16(8), 4490–4499. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.02.065>
- Nayak, A. (2004). A review of montelukast in the treatment of asthma and allergic rhinitis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 5(3), 679–686. <https://doi.org/10.1517/14656566.5.3.679>
- Palaniraja, J., Kumar, S. S., Ramki, S., Arunachalam, P., & Roopan, S. M. (2017). Conventional spectroscopic identification of biologically active imidazo-pyrimido fused acridines: In vitro anti-bacterial and anti-feedant activity. *Journal of Molecular Liquids*, 230, 634–640. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.01.010>
- Palma, A. Meléndez, A., Plata, E., Rodríguez, D., Ardila, D., Guerrero, S. A., Acosta, L. M., ... Noguerras, M. (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). <https://doi.org/10.1055/s-0039-1707985>
- Pawelczyk, A., Sowa-Kasprzak, K., Olender, D., & Zaprutko, L. (2018). Molecular consortia-various structural and synthetic concepts for more effective therapeutics synthesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4), 1–19.

<https://doi.org/10.3390/ijms19041104>

Prajapati, S. M., Patel, K. D., Vekariya, R. H., Panchal, S. N., & Patel, H. D. (2014). Recent advances in the synthesis of quinolines: A review. *RSC Advances*, 4(47), 24463–24476.

<https://doi.org/10.1039/c4ra01814a>

Rao, N. S., Shaik, A. B., Routhu, S. R., Hussaini, S. M. A., Sunkari, S., Rao, A. V. S., ...

Kamal, A. (2017). New Quinoline Linked Chalcone and Pyrazoline Conjugates: Molecular Properties Prediction, Antimicrobial and Antitubercular Activities.

ChemistrySelect, 2(10), 2989–2996. <https://doi.org/10.1002/slct.201602022>

Reis, J., Gaspar, A., Milhazes, N., & Borges, F. (2017). Chromone as a Privileged Scaffold in Drug Discovery: Recent Advances. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60(19), 7941–

7957. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01720>

Romdhane, A., & Ben Jannet, H. (2017). Synthesis of new pyran and pyranoquinoline derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, S3128–S3134.

<https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.12.002>

Rueda, H. (2020). *SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA DE SERIES REPRESENTATIVAS DE NUEVAS (E)–2–METIL–4–ESTIRILQUINOLINA–3–CARBOXAMIDAS Y CHALCONAS DERIVADAS DE LA 9–(E)–ESTIRIL–3,4–DIHIDROACRIDIN–1(2H)–ONA.*

Salud., O. P. de la. (n.d.). La OMS describe los pasos para salvar 7 millones de vidas amenazadas por el cáncer.

Sashidhara, K. V., Avula, S. R., Mishra, V., Palnati, G. R., Singh, L. R., Singh, N., ... Palit,

G. (2015). Identification of quinoline-chalcone hybrids as potential antiulcer agents.

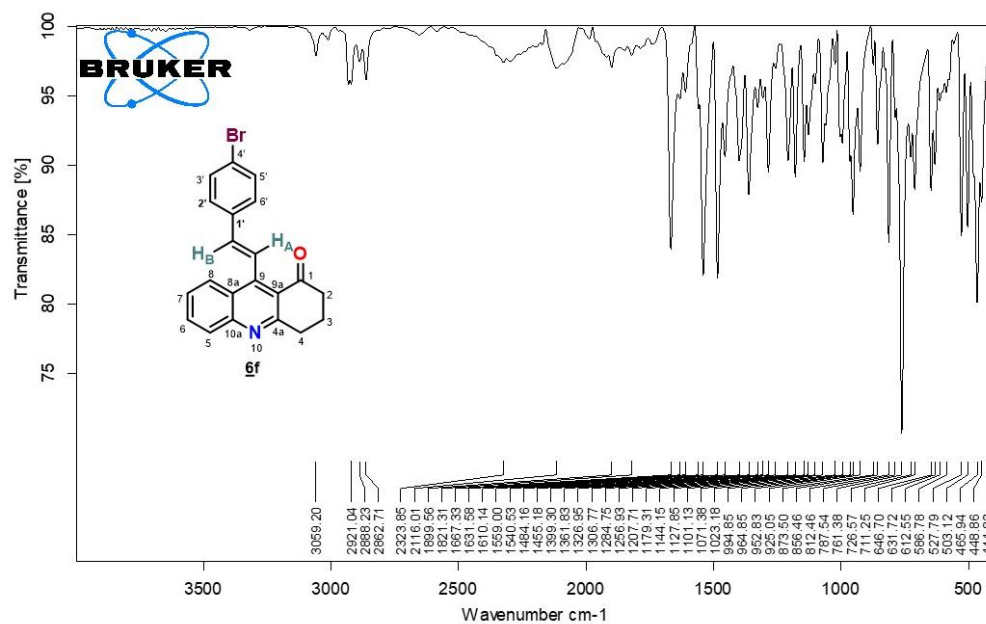
European Journal of Medicinal Chemistry, 89, 638–653.

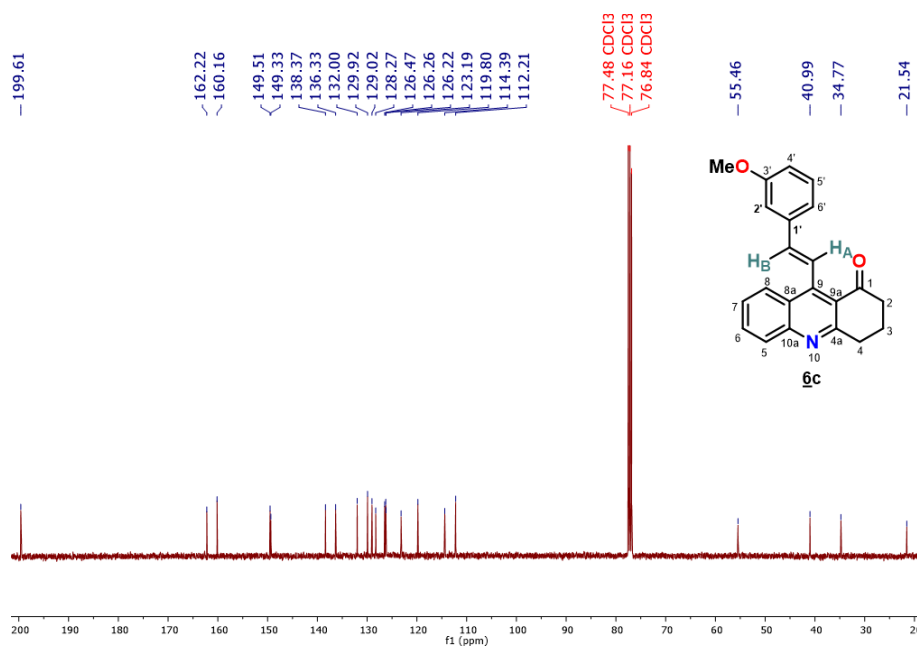
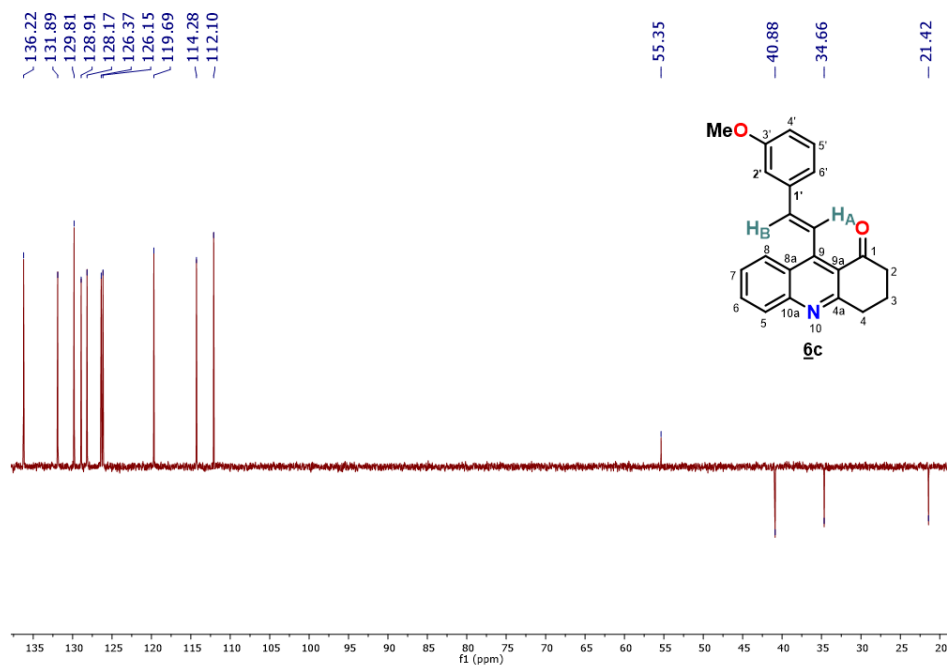
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.068>

- Satish, G., Ashok, P., Kota, L., & Ilangoan, A. (2019). Nickel-Catalyzed Annulation of 2'-Aminochalcones: A Simplistic Access to 4-Styryl and 2,4-Distyrylquinolines. *ChemistrySelect*, 4(4), 1346–1349. <https://doi.org/10.1002/slct.201803199>
- Semana. (n.d.). Cifras de cáncer en Colombia.
- Shahzad, S. A., Venin, C., & Wirth, T. (2010). Diselenide- and disulfide-mediated synthesis of isocoumarins. *European Journal of Organic Chemistry*, (18), 3465–3472. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201000308>
- Shehab, W. S., & Ghoneim, A. A. (2016). Synthesis and biological activities of some fused pyran derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, 9, S966–S970. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.10.008>
- Shimogaki, M., Fujita, M., & Sugimura, T. (2013). Enantioselective oxidation of alkenylbenzoates catalyzed by chiral hypervalent iodine(III) to yield 4-hydroxyisochroman-1-ones. *European Journal of Organic Chemistry*, (31), 7128–7138. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201300959>
- Society., A. C. (n.d.-a). ¿Qué es el cáncer?
- Society., A. C. (n.d.-b). Cancer Facts & Figures.
- Soriano, E., Samadi, A., Carreiras, M., & Marco-Contelles, J. (2009). Recent Advances in the Friedländer Reaction. *Chem. Rev.*, 109, 2652–2671.
- Srivastava, V., & Lee, H. (2015). Synthesis and bio-evaluation of novel quinolino-stilbene derivatives as potential anticancer agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 23(24), 7629–7640. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.11.007>
- Strekowski, L., Czarny, A., & Lee, H. (2000). Ènder synthesis of 4-perfluoroalkylquinolines The Friedla, 104(February), 281–284.
- Subashini, R., Bharathi, A., Roopan, S. M., Rajakumar, G., Abdul Rahuman, A., & Gullanki,

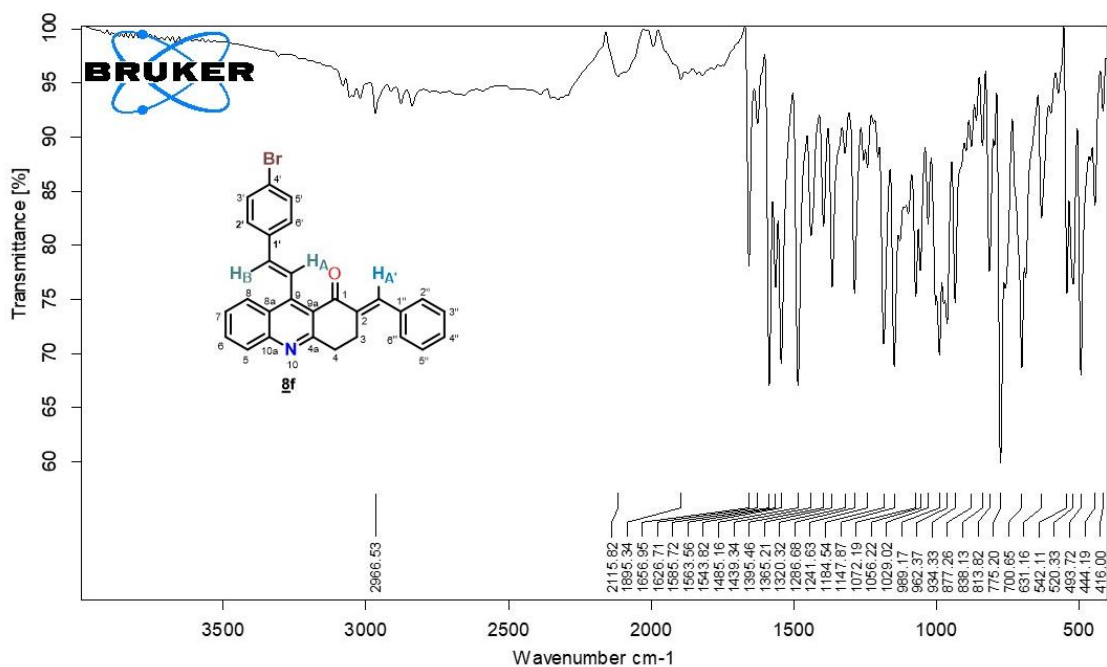
- P. K. (2012). Synthesis, spectral characterization and larvicidal activity of acridin-1(2H)-one analogues. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 95, 442–445. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.04.015>
- Wang, J., Fan, X., Zhang, X., & Han, L. (2004). Green preparation of quinoline derivatives through $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Friedlander reaction in ionic liquids. *Canadian Journal of Chemistry*, 82(7), 1192–1196. <https://doi.org/10.1139/v04-066>
- Wang, X. S., Li, Q., Wu, J. R., Yao, C. S., & Tua, S. J. (2009). A novel and efficient method for the synthesis of 5-arylnaphtho[2,1-c][2,7] naphthyridine derivatives catalyzed by iodine. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 46(6), 1229–1234. <https://doi.org/10.1002/jhet.212>
- Wilson, L., Creswell, K. M., & Chin, D. (1975). Mechanism of Action of Vinblastine. Binding of [acetyl- ^3H -Vinblastine to Embryonic Chick Brain Tubulin and Tubulin from Sea Urchin Sperm Tail Outer Doublet Microtubules. *Biochemistry*, 14(26), 5586–5592. <https://doi.org/10.1021/bi00697a008>
- Zhang, X, Wang, Q, Sheng, S, Wang, Q and Liu, X. (2009). Synthetic Communications : An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry Efficient Synthesis of 2- Ethoxycarbonyl Indoles. *Synthetic Communications*, (May 2013), 2506–2515.
- Zouhiri, F., Mouscadet, J. F., Mekouar, K., Desmaële, D., Savouré, D., Leh, H., ... D'Angelo, J. (2000). Structure-activity relationships and binding mode of styrylquinolines as potent inhibitors of HIV-1 integrase and replication of HIV-1 in cell culture. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(8), 1533–1540. <https://doi.org/10.1021/jm990467o>

Apéndices

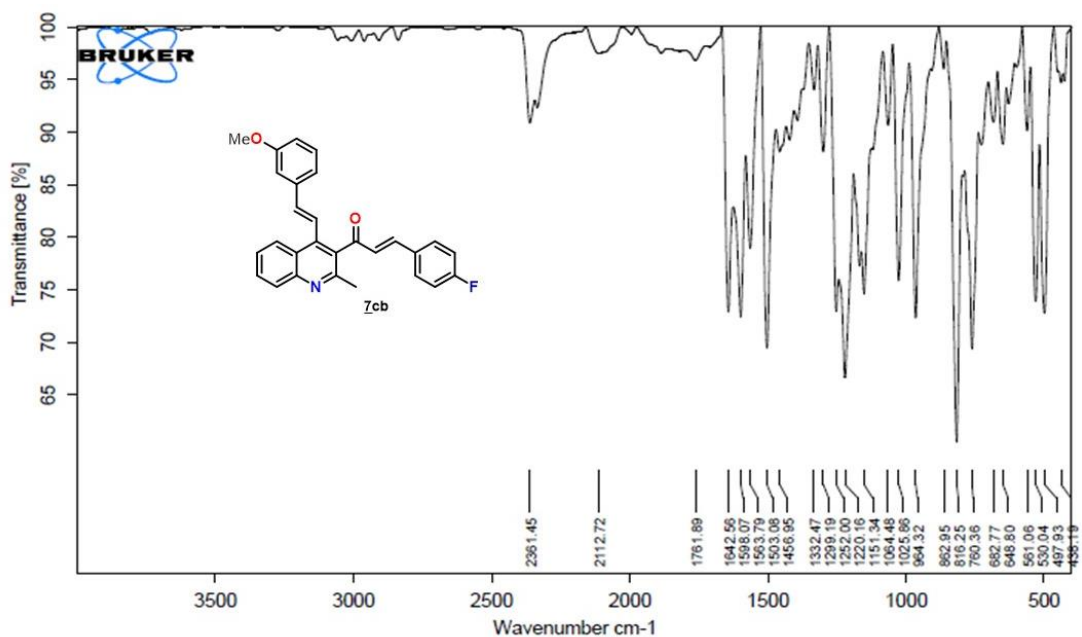
Apéndice A. Espectro de IR de la (*E*)-9-(4-bromoestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-ona **6f**.Apéndice A. Espectro de IR de **6f**.Apéndices B-C. Espectros de RMN ¹³C y DEPT-135 de la (*E*)-9-(3-metoxiestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-ona **6c**.

Apéndice B. Espectro de RMN ¹³C de **6c**.Apéndice C. Espectro de RMN DEPT-135 de **6c**.

Apéndices D-E. Espectros de IR de la 2-((*E*)-benciliden)-9-((*E*)-4-bromoestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-ona **8f** y de la (*E*)-3-(4-fluorofenil)-1-(4-((*E*)-4-metoxisetiril)-2-metilquinolin-3-il)prop-2-en-1-ona **7cb**.

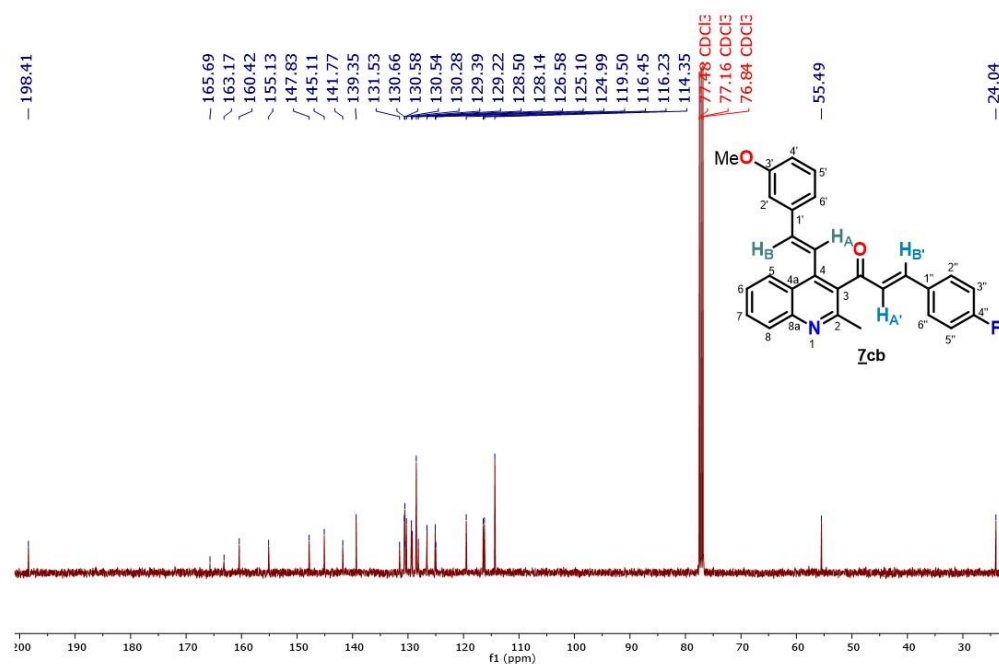


Apéndice D. Espectro de IR de **8f**.

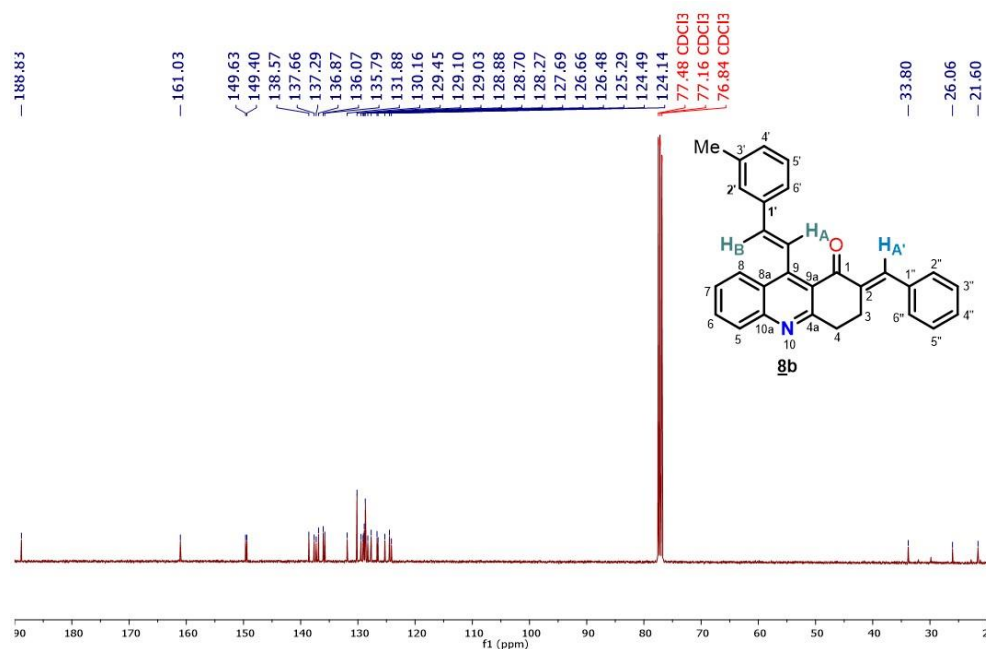


Apéndice E. Espectro de IR de **7cb**.

Apéndices F–G. Espectros de RMN ^{13}C de la 2-((*E*)-benciliden)-9-((*E*)-3-metilestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-ona 7cb y de la 2-((*E*)-benciliden)-9-((*E*)-3-metilestiril)-3,4-dihidroacridin-1(2*H*)-ona 8b.

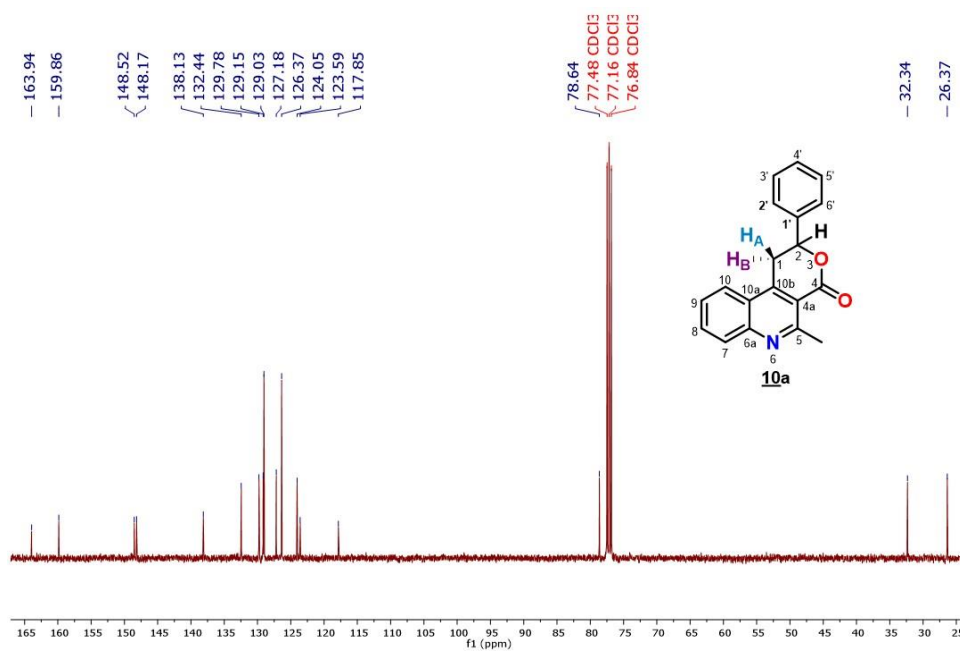
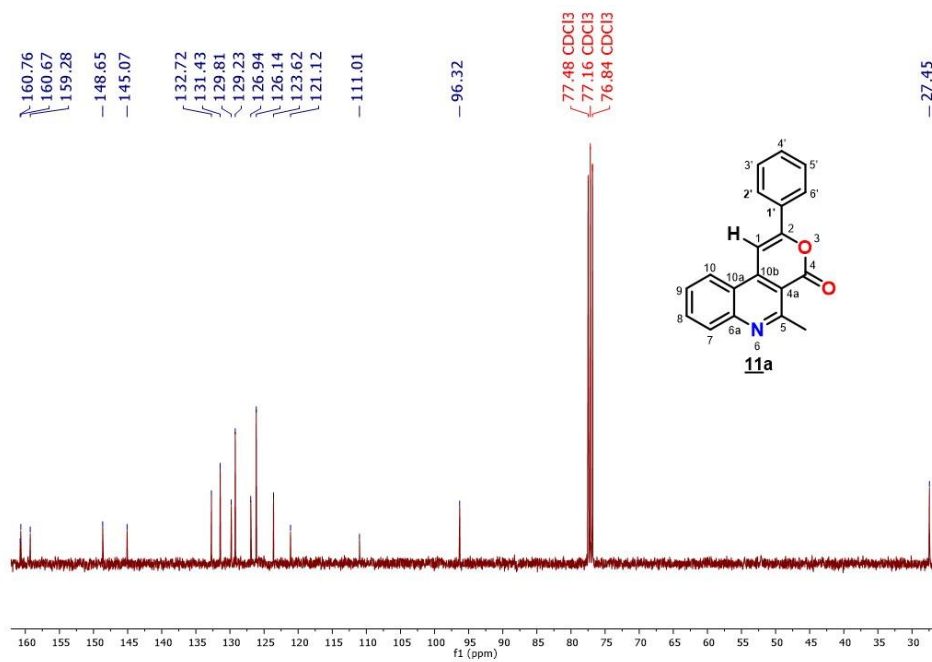


Apéndice F. Espectro de RMN ^{13}C de 7cb.



Apéndice G. Espectro de RMN ^{13}C de **8b**.

Apéndices H–I. Espectros de RMN ^{13}C de la 5-metil-2-fenil-1,2-dihidro-4H-pirano[3,4-c]quinolin-4-ona **10a** y de la 5-metil-2-fenil-4H-pirano[3,4-c]quinolin-4-ona **11a**.

Apéndice H. Espectro de RMN ¹³C de **10a**.Apéndice I. Espectro de RMN ¹³C de **11a**.