

SÍNTESIS DE 7-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)JULOLIDIN-1-ONAS, COMPUESTOS CON
POTENCIALES APLICACIONES FOTOLUMINISCENTES

Autor:

JUAN SEBASTIÁN RUBIANO TOVAR

Plan de grado para optar al título de químico

Director:

Profesor Arnold Rafael Bohórquez Romero, Qco. Dr. Qca

Codirector:

Wilmar Alberto Capacho González, Qco. Msc.

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Grupo de Investigación en compuestos orgánicos de interés medicinal

Bucaramanga

2024

Dedicatoria

A Dios que me permitió seguir este camino y a mi familia por el apoyo incondicional que me han dado durante todo este proceso

Agradecimientos

A Dios todopoderoso por permitirme lograr este objetivo, a mi familia que ha sido incondicional para poder superar los obstáculos presentados en esta etapa, al grupo de investigación CODEIM entre ellos a mi director Arnold Romero Bohórquez, mi codirector Wilmar Capacho y a mis compañeros “los chicos geniales”, por último, a la Universidad Industrial de Santander por permitirme estudiar con las aulas, equipos y profesores de la talla profesional.

Tabla de Contenido

	Pág.
Introducción	20
1. Objetivos	22
1.1 Objetivo General	22
1.2 Objetivos Específicos.....	22
2. Marco Teórico.....	23
2.1 Fluorescencia molecular:	23
2.2 Julolidinas, generalidades y propiedades:.....	24
2.3 Sondas fluorescentes:.....	28
2.4 Celdas sensibilizadas por colorante (DSSC):	28
3. Antecedentes	30
3.1 Síntesis de Julolidinas y Julolidonas:.....	31
3.1.1 Síntesis de julolidinas vía reacción multicomponente	36
3.2 Síntesis de derivados Julolidónicos	37
4. Planteamiento del problema.....	40
5. Hipótesis	41
6. Justificación	42
7. Parte experimental	43
7.1 Materiales y reactivos	43
7.2 Equipos empleados	43
7.3 Metodología general	44
7.3.1 Preparación de los aductos derivados del ácido 3-(fenilamino)propanoico 40'a-g:..	44

7.3.2	Preparación de los derivados del ácido 3-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'a-g:.....	51
7.3.3	Preparación de los derivados de la 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42a-g:	61
8.	Discusión y análisis de resultados.....	69
8.1	Síntesis de los ácidos 3-(fenilamino)propanoico 40'a-g:.....	69
8.2	Síntesis de derivados ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'a-g:	74
8.3	Síntesis de las 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]-1-onas 42a-g:	85
8.4	Espectros de absorción UV-Vis y emisión de fluorescencia de los compuestos 42a-g:.....	99
9.	Conclusiones.....	103
10.	Divulgación de resultados.....	105
	Referencias Bibliográficas	106
	Anexos	114

Lista de Tablas

	Pag
Tabla 1 <i>Estados físicos y rendimiento de los derivados de ácido 3-(fenilamino)propanoico 40'a-g</i>	71
Tabla 2 <i>Estados físicos, rendimiento y tiempos de reacción de los derivados de ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'a-g:</i>	75
Tabla 3 <i>Estados físicos, rendimiento y tiempos de reacción de los derivados de la 7-(oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]-1-onas 42a-g.....</i>	87
Tabla 4. <i>Concentraciones, longitudes de onda de absorción UV-Vis y emisión de fluorescencia de los compuestos 42a-g.....</i>	100

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1 <i>Diagrama de Jablonski</i> (Valeur, 2003).....	24
Figura 2 Estructuras de las julolidinas DCVJ y CCVJ	25
Figura 3 <i>Estructuras de derivados de julolidina con distintas aplicaciones.</i>	27
Figura 4 <i>Julolidin-10-ona (9) y julolidin-10,11,12-ona (10)</i>	27
Figura 5 <i>Celda solar sensibilizada por colorante (DSSC)</i>	29
Figura 6 <i>Espectro infrarrojo del ácido 3-[(4-etilfenil) amino]propanoico 40'c.</i>	73
Figura 7 <i>Espectro de masas ESI-MS del ácido 3-[(4-etilfenil) amino]propanoico 40'c.</i>	74
Figura 8 <i>Espectro infrarrojo del ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'c.</i>	77
Figura 9 <i>Espectro de masas del ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'c.</i>	78
Figura 10 <i>Asignación de las señales del espectro RMN-¹H del ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'c.</i>	79
Figura 11 <i>Asignación de señales del espectro RMN-¹³C del ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'c.</i>	81
Figura 12 <i>Espectro DEPT-135 con las respectivas señales del ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'c.</i>	82
Figura 13 <i>Espectro COSY-¹H, ¹H del ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'c.</i>	83
Figura 14 <i>Espectro HSQC-¹H, ¹³C del ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'c.</i>	84

Figura 15 Espectro HMBC- ¹ H, ¹³ C del ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'c.	85
Figura 16 Espectro de infrarrojo del compuesto 42c.	89
Figura 17 Espectro de masas de la 9-metil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42b.	90
Figura 18 Asignación de las señales del espectro RMN- ¹ H de la 9-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42c.	91
Figura 19 Asignación de señales del espectro RMN- ¹³ C de la 9-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42c.	93
Figura 20 Espectro DEPT-135 con las respectivas señales de la 9-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42c.	94
Figura 21 Espectro COSY- ¹ H, ¹ H de la 9-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42c.	95
Figura 22 Espectro HSQC- ¹ H, ¹³ C de la 9-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42c.	96
Figura 23 Espectro HMBC- ¹ H, ¹³ C de la 9-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42c.	97
Figura 24. Comparación de los espectros RMN- ¹ H del ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico y la 9-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42c.	98
Figura 25. Comparación de los espectros RMN- ¹³ C del ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico y la 9-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42c.	99

Figura 26. Espectros UV-Vis de los compuestos 42a-f.	101
Figura 27. Ampliación del espectro UV-Vis en la región de absorción a mayor longitud de onda.	102
Figura 28. Espectro de fluorescencia de los derivados 42a-g.....	103

Lista de Esquemas

	Pág.
Esquema 1 Síntesis de la Julolidina 1 por medio de N-acilación, ciclación y reducción	31
Esquema 2 Síntesis de 8,10-dihidroxijulolidina por el método clásico.....	32
Esquema 3 Síntesis de productos organometálicos con la 8-bromojulolidina como intermedio.	33
Esquema 4 Síntesis de espirojulolidinas por N-acilación seguida de ciclación catalizada por ácido.....	33
Esquema 5 Síntesis de las espirojulolidinas por N-acilación, ciclación y reducción.	34
Esquema 6 Síntesis de pyranojulolidin-2-onas.	35
Esquema 7 Ruta sintética diseñada para la síntesis de las 1,7-diariljulolidinas simétricas y asimétricas	36
Esquema 8 Síntesis de derivados de benzofenona.	37
Esquema 9 Ruta diseñada para obtener los derivados tricíclicos julolidin-1-ona.	39
Esquema 10 Síntesis de julolidin-1-onas.	40
Esquema 11 Preparación de los derivados del ácido 3-(fenilamino)propanoico 40'a-g.	46
Esquema 12 Preparación de los derivados del ácido 3-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'a-g.....	52

Esquema 13 <i>Preparación de los derivados de la 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42a-g</i>	62
Esquema 14 <i>Rutas de preparación de los derivados del ácido 3-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'a-g</i>	70

Lista de Anexos

	Pág.
Anexo 1 <i>Espectro infrarrojo del ácido 3-(fenilamino)propanoico 40'a</i>	114
Anexo 2 <i>Espectro de masas obtenido del ácido 3-(fenilamino)propanoico 40'a</i>	114
Anexo 3 <i>Espectro infrarrojo del ácido 3-[(4-metilfenil)amino]propanoico 40'b</i>	115
Anexo 4 <i>Espectro de masas obtenido del ácido 3-[(4-metilfenil)amino]propanoico 40'b</i>	115
Anexo 5 <i>Espectro infrarrojo del ácido 3-[(4-metoxifenil) amino]propanoico 40'd</i>	116
Anexo 6 <i>Espectro de masas obtenido del ácido 3-[(4-metoxifenil) amino]propanoico 40'd</i> ...	116
Anexo 7 <i>Espectro infrarrojo del ácido 3-[(4-fluorofenil) amino]propanoico 40'e</i>	117
Anexo 8 <i>Espectro de masas obtenido del 3-[(4-fluorofenil) amino]propanoico 40'e</i>	117
Anexo 9 <i>Espectro infrarrojo del ácido 3-[(4-clorofenil) amino]propanoico 40'f</i>	118
Anexo 10 <i>Espectro de masas obtenido del ácido 3-[(4-clorofenil) amino]propanoico 40'f</i>	118
Anexo 11 <i>Espectro infrarrojo del ácido 3-[(4-bromofenil) amino]propanoico 40'g</i>	119
Anexo 12 <i>Espectro de masas obtenido del ácido 3-[(4-bromofenil) amino]propanoico 40'g</i> .	119
Anexo 13 <i>Espectro de infrarrojo del ácido 3-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'a</i> :	120
Anexo 14 <i>Espectro de masas del ácido 3-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'a</i> : Este espectro no se logró obtener debido a que en las fechas que se decidió	

tomar este espectro el equipo donde se tomaron las otras muestras no estaba en funcionamiento.

.....	120
Anexo 15 Espectro de RMN- ¹ H del ácido 3-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'a:	121
Anexo 16 Espectro de RMN- ¹³ C del ácido 3-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'a:	122
Anexo 17 Espectro de infrarrojo del ácido 3-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 3b:	122
Anexo 18 Espectro de masas del ácido 3-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'b:	123
Anexo 19 Espectro de RMN- ¹ H del ácido 3-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'b: Este espectro presenta contaminación en 2,35 y 3,45 ppm.	124
Anexo 20 Espectro de RMN- ¹³ C del ácido 3-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'b:	125
Anexo 21 Espectro de infrarrojo del ácido 3-(6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il) propanoico 41'd:.....	125
Anexo 22 Espectro de masas del ácido 3-(6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il) propanoico 41'd:	126
Anexo 23 Espectro de RMN- ¹ H del ácido 3-(6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il) propanoico 41'd:.....	126
Anexo 24 Espectro de RMN- ¹³ C del ácido 3-(6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il) propanoico 41'd:.....	127

Anexo 25 Espectro de infrarrojo del ácido 3-(6-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'e:	127
Anexo 26 Espectro de masas del ácido 3-(6-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'e:	128
Anexo 27 Espectro de RMN- ¹ H del ácido 3-(6-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'e:	128
Anexo 28 Espectro de RMN- ¹³ C del ácido 3-(6-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'e:	129
Anexo 29 Espectro de infrarrojo del ácido 3-(6-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'f:	129
Anexo 30 Espectro de masas del ácido 3-(6-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'f:	130
Anexo 31 Espectro de RMN- ¹ H del ácido 3-(6-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'f: Este espectro presenta contaminaciones a 5,7 ppm, 4,8 ppm y también alrededor de la señal de 2,1 ppm	130
Anexo 32 Espectro de RMN- ¹³ C del ácido 3-(6-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'f: Se observan señales de contaminación a 43, 30 y 21 ppm	131
Anexo 33 Espectro de infrarrojo del ácido 3-(6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'g:	131
Anexo 34 Espectro de masas del ácido 3-(6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'g:	132

Anexo 35	<i>Espectro de RMN-¹H del ácido 3-(6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'g: Se observan señales de contaminación a 2,4, 3, 4,8, y 5,7 ppm.....</i>	132
Anexo 36	<i>Espectro de RMN-¹³C del ácido 3-(6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'g:.....</i>	133
Anexo 37	<i>Espectro de infrarrojo de la 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42a:.....</i>	133
Anexo 38	<i>Espectro de masas de la 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42a: El espectro de masas de este producto no se logró obtener debido a que el equipo que podía obtener debido a que el equipo no estuvo en funcionamiento cuando se obtuvo esta molécula.....</i>	134
Anexo 39	<i>Espectro de RMN-¹H de la 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42a: Se observan señales de contaminación a 4,2 y 3 ppm.</i>	134
Anexo 40	<i>Espectro de RMN-¹³C de la 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42a: Se encuentran varias señales en el rango de 10 a 50 ppm debido a impurezas.</i>	135
Anexo 41	<i>Espectro de infrarrojo de la 9-metil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42b:.....</i>	135
Anexo 42	<i>Espectro de masas de la 9-metil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42b:.....</i>	136
Anexo 43	<i>Espectro de RMN-¹H de la 9-metil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42b:.....</i>	136

Anexo 44 Espectro de RMN- ¹³ C de la 9-metil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42b:.....	137
Anexo 45 Espectro de infrarrojo de la 9-metoxi-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42d:.....	137
Anexo 46 Espectro de masas de la 9-metoxi-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42d:.....	138
Anexo 47 Espectro de RMN- ¹ H de la 9-metoxi-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42d:.....	138
Anexo 48 Espectro de RMN- ¹³ C de la 9-metoxi-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42d:.....	139
Anexo 49 Espectro de infrarrojo de la 9-fluoro-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42e:.....	139
Anexo 50 Espectro de masas de la 9-fluoro-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42e: Al igual que los espectro de masas del ácido THQ del protón, la julolidona de protón y etilo no se pudieron tomar debido a que el equipo donde se tomaron las otras muestras no estaba en funcionamiento.....	140
Anexo 51 Espectro de RMN- ¹ H de la 9-fluoro-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42e:.....	140
Anexo 52 Espectro de RMN- ¹³ C de la 9-fluoro-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42e:.....	141
Anexo 53 Espectro de infrarrojo de la 9-cloro-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42f:.....	141

Anexo 54 Espectro de masas de la 9-cloro-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42f:.....	142
Anexo 55 Espectro de RMN- ¹ H de la 9-cloro-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42f:.....	142
Anexo 56 Espectro de RMN- ¹³ C de la 9-cloro-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42f:.....	143
Anexo 57 Espectro de infrarrojo de la 9-bromo-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42g:.....	143
Anexo 58 Espectro de masas de la 9-bromo-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42g:.....	144
Anexo 59 Espectro de RMN- ¹ H de la 9-bromo-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42g:.....	144
Anexo 60 Espectro de RMN- ¹³ C de la 9-bromo-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42g:.....	145

Abreviaturas y acrónimos

AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Amilo aromático
ATR	Reflectancia total atenuada
CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
COSY	Espectroscopia de correlación (¹ H- ¹ H correlation spectroscopy)
d	Doblete
DSSC	Celdas solares sensibilizadas por colorante
Et	Etilo
eV	Electrón-voltio
FT-IR	Espectroscopia de infrarrojo con transformada de Fourier
g	Gramos
g/mol	Gramos por mol
h	Horas
HMBC	Correlación heteronuclear a múltiples enlaces
HSQC	Coherencia monocuántica heteronuclear
Hz	Hertzios
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
M ⁺	Ion molecular
m	Multiplete

mL	Mililitros
<i>m/z</i>	Relación masa-carga
Me	Metilo
min	minutos
NVP	<i>N</i> -vinil-pirrolidona
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
<i>R_f</i>	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singulete
t	Triplete
UV	Ultravioleta

Resumen

Título: SÍNTESIS DE 7-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)JULOLIDIN-1-ONAS, COMPUESTOS CON POTENCIALES APLICACIONES FOTOLUMINISCENTES*

Autor: Juan Sebastián Rubiano Tovar**

Palabras Clave: Julolidonas, fluorescencia, reacción de Povarov.

Descripción: Los compuestos fluorescentes han sido objeto de estudio debido a las propiedades fotolumínicas que presentan, en donde pueden presentar aplicaciones como sondas fluorescentes y como tintes fluorescentes de celdas solares, entre otras. Entre estos compuestos se encuentran las julolidonas, que poseen tres anillos fusionados de seis miembros, los cuales presentan pocos artículos en la literatura debido a la dificultad de poder obtenerlos. Por tal motivo, en 2019 el grupo CODEIM de la Universidad Industrial de Santander hizo un trabajo tratando de obtener este tipo de moléculas para hacerles estudios biológicos pero la ruta sintética establecida no permitió obtener rendimientos mayores al 25%. En consecuencia, de lo anterior, este trabajo presenta modificaciones en las condiciones de reacción para obtener mejores rendimientos de estos compuestos a partir de nuevos intermediarios ácidos, haciendo uso de la adición de Michael, la reacción catiónica de Povarov y la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts. Con lo antes mencionado, los compuestos de interés lograron ser sintetizados con rendimientos entre 23% y el 85%, donde se tomaron sus respectivos espectros de UV-vis y fluorescencia. Además de que se preparó muestras para futuros estudios sobre su citotoxicidad, capacidad antioxidante y capacidad anticancerígena *in vitro*.

* Trabajo de Grado

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Química. Director: Arnold Rafael Romero Bohorquez. PhD. Codirector: Wilmar Alberto Capacho Gonzalez Magister en Química.

Abstract

Title: SYNTHESIS OF 7-(2-OXOPYRROLIDIN-1-IL)JULOLIDIN-1-ONES, COMPOUNDS WITH POTENTIAL PHOTOLUMINESCENT APPLICATIONS *

Author(s): Juan Sebastián Rubiano Tovar**

Key Words: Julolidones, fluorescence, Povarov reaction.

Description: Fluorescent compounds have been the subject of study due to the photoluminic properties they present, where they can have applications as fluorescent probes and as fluorescent dyes for solar cells, among others. Among these compounds are julolidones, which have three fused six-member rings, which have few articles in the literature due to the difficulty of obtaining them. For this reason, in 2019 the CODEIM group at the Industrial University of Santander did work trying to obtain this type of molecules for biological studies, but the established synthetic route did not allow yields greater than 25% to be obtained. Consequently, from the above, this work presents modifications in the reaction conditions to obtain better yields of these compounds from new acidic intermediates, making use of the Michael addition, the cationic Povarov reaction and the intramolecular Friedel-Crafts cyclization. With the aforementioned, the compounds of interest were able to be synthesized with yields between 23% and 85%, where their respective UV-vis and fluorescence spectra were taken. In addition, samples were prepared for future studies on their cytotoxicity, antioxidant capacity and anticancer capacity in vitro.

* Degree Work

** Faculty of Sciences. Chemistry School. Chemistry. Director: Arnold Rafael Romero Bohorquez. Ph.D. Co-director: Wilmar Alberto Capacho Gonzalez Master in Chemistry.

Introducción

Los compuestos fluorescentes son sustancias que absorben energía en forma de radiación electromagnética y emiten parte de esa energía en forma de radiación con una longitud de onda diferente, de modo que, dichas propiedades han sido objeto de estudio debido a sus posibles aplicaciones (Lichtman y Conchello, 2005). Entre estos compuestos se encuentran las julolidonas y las julolidinas, las cuales son moléculas N-heterocíclicas, son derivados estructurales de la anilina, formando un sistema de tres anillos fusionados de seis miembros.

El crecimiento tecnológico en el mundo se mantiene en la búsqueda de nuevas formas de obtener energía menos contaminante, debido a los sucesos que se han desatado a casusa del calentamiento global y el efecto invernadero (Niranjan, 2020). Una de las nuevas tecnologías que se ha investigado y que hace parte de las energías verdes, ha sido la enfocada en celdas o paneles solares, que se caracterizan por tomar la energía radiante del sol y transformarla en energía eléctrica. De estos se encuentran dos tipos; paneles convencionales y celdas solares sensibilizadas por colorante (DSSC).

A finales de la década de los 60s se descubrió que los tintes orgánicos iluminados pueden generar electricidad en los electrodos de las celdas electroquímicas, tiempo después en 1972 se inició la investigación de las DSSC gracias a experimentos en la Universidad de California en Berkeley con clorofila extraída de espinacas, cuya idea principal fue comprender y simular los procesos primarios de la fotosíntesis, lo que permitió un amplio avance durante las siguientes décadas de este tipo de celdas. (Tributsch y Calvino, 1971). Por otra parte, las celdas solares de tinte orgánico respecto a sus competidores, presentan un costo menor. Adicionalmente, estos pueden presentar otras características de mayor flexibilidad, transparencia y posibilidad de encontrar diferentes

compuestos con capacidad de donar y aceptar H^+ del medio, lo cual indica un amplio enfoque en investigación y desarrollo industrial. (Tributsch, 2004).

Las celdas solares sensibilizadas por colorante (DSSC) se han visto como candidatas prometedoras para fuentes de energía limpia, en virtud de su relativo bajo costo de fabricación y eficiencia. Adicionalmente, los sensibilizadores de tinte han sido reconocidos como uno de los componentes más importantes para que las DSSC logre un alto rendimiento. (Hyunbong et al. 2007) (Guohua et al, 2013), en este orden de ideas, los compuestos con anillos julolidínicos han sido altamente estudiados para trabajar como tintes de las celdas solares (Avhad et al, 2019). Lo anterior, ha atraído interés debido a la cantidad de aplicaciones que podrían tener sus derivados gracias a su propiedad fluorescente. (Avhad et al, 2019) En este sentido, atributos especiales de moléculas que poseen el núcleo de la julolidina en su estructura, han experimentado un crecimiento sustancial para ser usadas como sondas fluorescentes/colorimétricas en la detección de agentes de importancia ambiental y biológica. (Avhad et al, 2019)

En 2019, el grupo de investigación en compuestos orgánicos de interés medicinal CODEIM, desarrolló una ruta sintética basada en la reacción de Povarov catiónica, que permitió acceder a nuevos derivados de la 7-(2-oxopirrolidin-1-il)julolidin-1-ona, compuestos que de acuerdo a los resultados preliminares obtenidos presentan propiedades fotoluminiscentes. Sin embargo, los rendimientos de reacción para acceder a dichos compuestos fueron muy bajos (5-25%), pese a que implementar condiciones de reacción que implicara aumentar la temperatura conllevaba inevitablemente a la obtención de sub-productos o productos de la descomposición de los materiales de partida (Capacho, 2019). Con el fin de acceder a dichos compuestos julolidínicos fotoluminiscentes en el presente trabajo de grado se pretendió realizar un estudio que permita mejorar la ruta sintética originalmente planteada vía la reacción de Povarov catiónica, de modo

que se pueda acceder a los compuestos deseados bajo condiciones más suaves y eficientes de reacción, además de continuar con la evaluación de sus propiedades fotoluminiscentes.

1. Objetivos

1.1 Objetivo General

Establecer modificaciones en la ruta sintética basada en la reacción de Povarov catiónica y previamente reportada, para acceder bajo condiciones más suaves y eficientes de reacción a los derivados 7-(2-oxopirrolidin-1-il)julolidin-1-onas, compuestos fotoluminiscentes de interés medicinal.

1.2 Objetivos Específicos

- Acceder mediante una reacción de adición de Michael a derivados 3-arilaminopropanoato de etilo y/o derivados del ácido 3-arilaminopropanoico.
- Obtener derivados tetrahidroquinolínicos *N*-sustituido, empleando como precursores tanto los derivados 3-arilaminopropanoato de etilo como los derivados del ácido 3-arilaminopropanoico, a través de la reacción de Povarov catiónica.
- Determinar las condiciones de reacción más adecuadas que permitan acceder a la formación de sistemas tricíclicos, involucrando una reacción de ciclación intramolecular de Friedel-Crafts, empleando como precursores las tetrahidroquinolinas previamente sintetizadas.
- Preparar muestras representativas de las julolidonas de interés para posteriormente evaluar sus propiedades biológicas y tomar espectros de fluorescencia.

2. Marco Teórico

2.1 Fluorescencia molecular:

Un compuesto puede absorber fotones al ser irradiado con luz ultravioleta, visible o incluso infrarroja. Para llevar a cabo la transición electrónica, la energía suministrada debe ser una cantidad discreta correspondiente a la diferencia de energía entre el nivel electrónico excitado y el estado basal. Por lo tanto, al incidir la longitud de onda correspondiente, la molécula pasa del estado basal (S_0) a un estado electrónico de mayor energía (S_1) (Lichtman y Conchello, 2005). Sin embargo, en los sistemas ocurren fenómenos no radiativos como relajación vibracional, donde se disipa la energía y cae al estado vibracional de menor energía del nivel excitado S_1 . Posteriormente, la emisión radiante sucede al regresar a su estado basal S_0 desde el estado excitado. La cual sucede mediante la emisión de luz, como fluorescencia (a partir del estado S_1) o fosforescencia (a partir del estado excitado T_1).

Ahora bien, la fluorescencia ocurre en tiempos cortos ($10^{-10} - 10^{-7}$ s). Generalmente, las moléculas que presentan este fenómeno óptico reciben el nombre de fluoróforos. La emisión de luz también puede ocurrir por un proceso mucho más lento ($10^{-10} - 10^{-8}$ s) por entrecruce de sistemas, en el cual la molécula pasa del estado S_1 al estado excitado triplete T_1 , el cual emite energía a partir de este estado excitado al estado basal S_0 que se conoce como fosforescencia (10^{-6} , -1 s). La denominación de estados singulete S_1 y triplete T_1 se da de acuerdo con la ecuación de multiplicidad $S=2s+1$, donde S es la suma del valor de espín. Es decir, en fluorescencia el espín está apareado (+1/2, -1/2), por tanto, $S=0$ y la multiplicidad es 1 (singulete, S), mientras que, en la fosforescencia el espín está desapareado (+1/2, +1/2), por tanto, $S=1$ y la multiplicidad es 3

(tripleto, T) (Valeur, 2003). Es así, un diagrama muy usado para dar explicación de estos fenómenos es el diagrama de Jablonski el cual se puede apreciar en la figura 1.

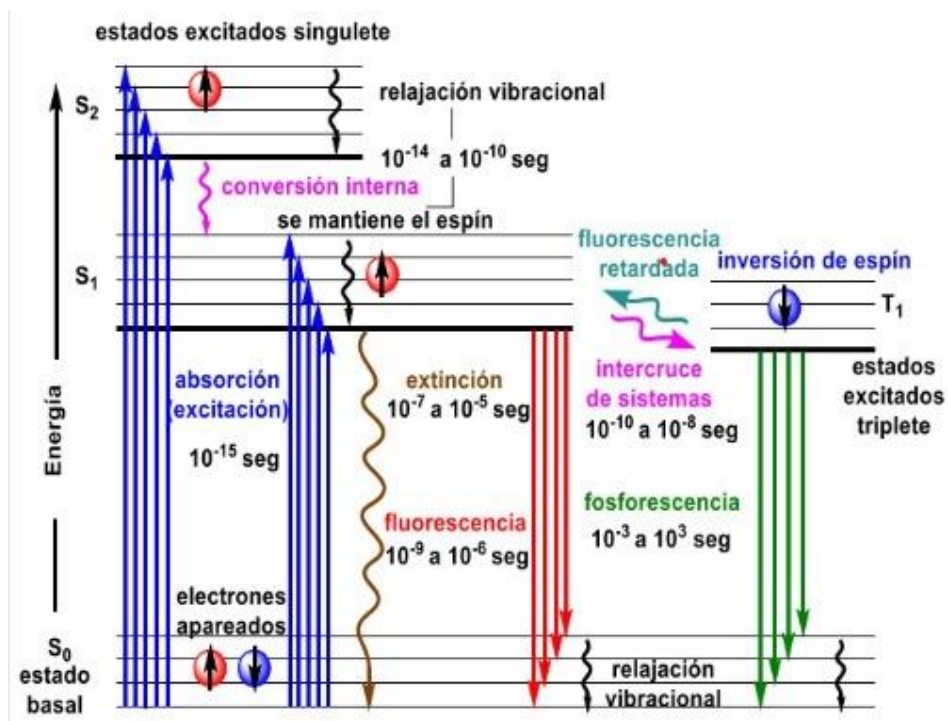


Figura 1 Diagrama de Jablonski (Valeur, 2003)

2.2 Julolidinas, generalidades y propiedades:

Las julolidinas son un tipo de compuestos N-heterocíclicos aromáticos, los cuales han sido objeto de diversos estudios, debido a su particular estructura constituida de 3 anillos de los cuales dos comparten un átomo de nitrógeno. Esta clase de compuestos N-heterocíclicos, han atraído el interés de algunos grupos de investigación, que incluyen, por ejemplo, reportes sobre estudios de la 9-(2 carboxi-2-cianovinil)-julolidina (DCVJ; 1) y la 9-(dicianovinil) julolidina (CCVJ; 2), ambas comercialmente disponibles. (figura 2) (Lee et al, 2018)

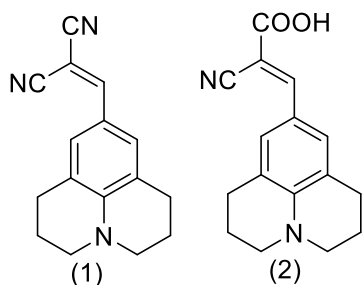


Figura 2 Estructuras de las julolidinas DCVJ y CCVJ

Estos compuestos julolidínicos se comportan como rotores moleculares, una clase especial e interesante de fluoróforos, los cuales están constituidos por un donador de electrones y un grupo aceptor de electrones unidos entre sí por un sistema conjugado π . Estas características estructurales, permiten la formación de un estado de transferencia de carga intramolecular tras pasar a un estado excitado, cuyos rendimientos cuánticos son sensibles a la viscosidad del entorno. (Lee et al, 2018), (Law, 1980), (Loutfy, 1986), (Hawe et al, 2010), (Jbilou et al, 2016). Por ende, la intensidad de emisión de estos fluoróforos depende de la viscosidad del medio, por lo tanto, hay una relación inversamente proporcional entre el factor de viscosidad y la velocidad de rotación intramolecular, y a su vez tiene una relación directamente proporcional con el rendimiento cuántico. (Lee et al, 2018)

Por otra parte, debido a las propiedades fluorescentes de las julolidinas, se han investigado su potencial como sondas fluorescentes para una amplia gama de aplicaciones, entre las cuales se destacan sus usos para: sondas fluorescentes para el control de la polimerización en estado sólido (Hawe et al, 2010) [13], detección de compuestos orgánicos volátiles (COV) (Martini et al, 2015) y detección de iones (Zn^{2+} , Al^{3+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Hg^{2+} , F^- , CH_3COO^-) en solución acuosa, (**figura 3: julolidinas 3, 4, 5**) (Choi et al, 2016), (Jo et al, 2015), (Kim et al, 2015), (Singhal et al, 2016)

(Jeong et al, 2017) solución no acuosa, (**figura 3: julolidina 6**) (Noh et al, 2013) y en ambientes biológicos. (Maity et al, 2011) Además, debido a su alta eficiencia para la conversión de energía, estos compuestos pueden usarse como sensores fluorescentes para estabilizar la agregación de proteínas en formulaciones farmacéuticas. (**figura 3: julolidina 7**) (Ablinger et al, 2013) Por otra parte, una serie de julolidinas modificadas estructuralmente han mostrado aplicaciones biomédicas prometedoras, algunos ejemplos incluyen el uso de julolidinas como sondas para medir la viscosidad de la sangre, (Akers et al, 2005) liberación fotoinducida de aminoácidos de neurotransmisores, (Piloto et al, 2013) y sensores de bioimagen (por ejemplo, imágenes de ADN, ARN, lisosomas y mitocondrias), (Haidekker et al, 2001) , (Bai et al, 2014), (Li et al, 2016), (Kalel et al, 2016) (Fares et al, 2018), (Lei et al, 2017). Otra aplicación estudiada se relaciona con la medición de la viscosidad de la membrana celular en análisis médicos, lo que lleva a ser útil para evaluar trastornos fisiológicos asociados con algunas enfermedades importantes como el Alzheimer, la diabetes y la aterosclerosis. (Davis et al, 2009) Finalmente, los estudios han demostrado que algunos derivados de la julolidina presentan actividades antifúngicas. (Chen et al, 2020) (figura 3).

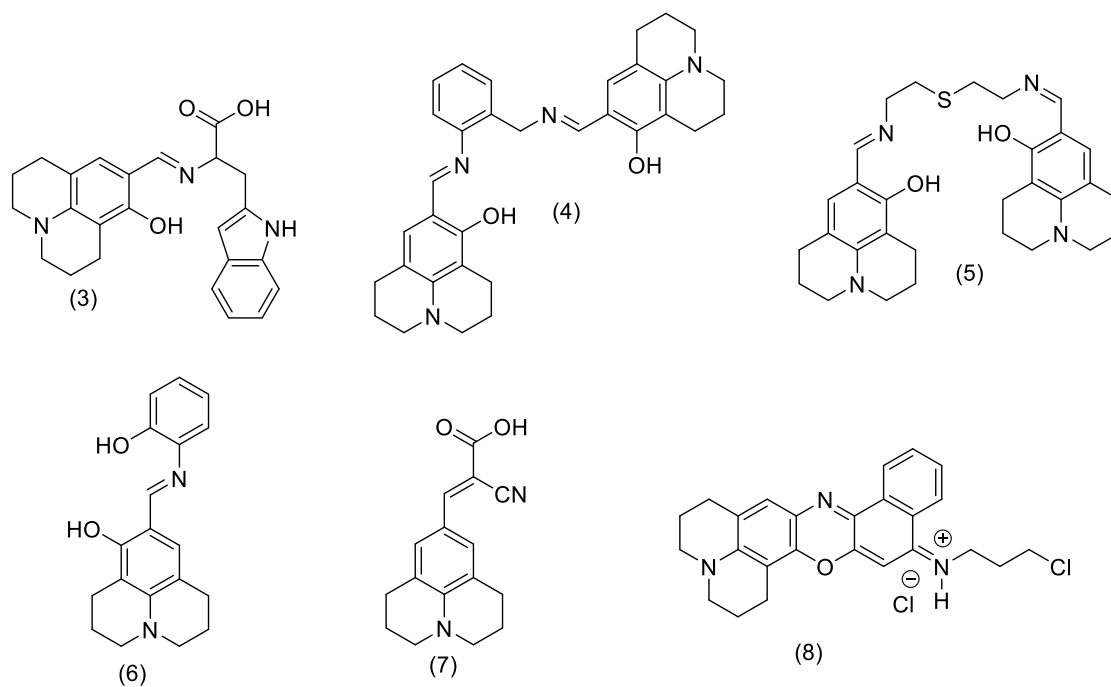


Figura 3 Estructuras de derivados de julolidina con distintas aplicaciones.

Entre los derivados de la julolidina se encuentran las julolidonas que comparten el mismo esqueleto, pero estas últimas poseen un grupo oxo en uno de los anillos que está unido al nitrógeno, estos también presentan propiedades fluorescentes y comparten aplicaciones debido a estas características, sin embargo, han sido menores los reportes de estas moléculas debido a la dificultad que presentan para obtenerlas.

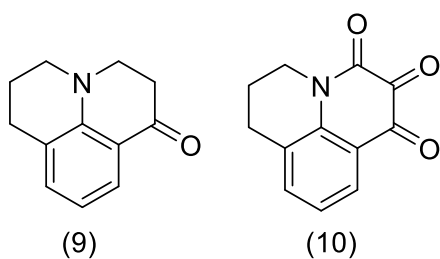


Figura 4 Julolidin-10-ona (9) y julolidin-10,11,12-ona (10)

2.3 Sondas fluorescentes:

Las sondas fluorescentes son moléculas que absorben luz con longitud de onda específica y posteriormente emiten luz con una longitud de onda generalmente más larga, es decir, la luz incidente y la luz emitida son de diferente color. Estas son utilizadas para estudiar muestras biológicas, por ejemplo, estos cromóforos pueden unirse a una molécula objetivo y actuar como marcadores para el estudio por microscopía de fluorescencia. Por ende, variaciones de color y cantidad de luz son parámetros de los sensores para indicar la presencia o variación de uno o varios analitos químicos (pH, algún ión metálico, anión), parámetros fisicoquímicos (temperatura, campo eléctrico, tensión) y/o membranas de un organelo celular. (Tyson et al, 2016)

2.4 Celdas sensibilizadas por colorante (DSSC):

DSSC es un dispositivo único para la conversión de luz visible en electricidad basado en la sensibilización de semiconductores de banda prohibida ancha, y pertenece a un grupo de celdas de película delgada. (Lagref et al, 2008) En este sentido, en la figura 5 se muestra una representación de la estructura y funcionamiento de las DSSC, por otra parte, a diferencia de los dispositivos fotovoltaicos de primera y segunda generación basados en materiales semiconductores de estado sólido, la disposición DSSC típica combina fases líquidas y sólidas. Adicionalmente, las DSSC están compuestas por un electrodo de vidrio conductor transparente (ánodo) que permite que la luz pase a través de la celda. (Bauer et al, 2002)

Este tipo de celdas está compuesto por; un óxido de estaño dopado con flúor ($\text{SnO}_2: \text{F}$, FTO) (figura 5), un vidrio cubierto como ánodo, una película mesoporosa semiconductor delgada de óxido de banda prohibida (TiO_2), una monocapa de tinte que se deposita en la superficie de la

capa de TiO_2 desde la solución y un electrolito o material de transporte de huecos que cubre completamente la superficie de TiO_2 /tinte y un contraelectrodo (como platino, plata u oro). La monocapa de tinte sirve para recolectar energía solar. Bajo irradiación de luz, se inyecta un electrón de un tinte excitado en la banda de conducción (CB) del TiO_2 . Los electrones migran a través de la red de nanopartículas semiconductoras inorgánicas hasta el colector de corriente (FTO). Después de atravesar la carga eléctrica, los electrones pasan al contraelectrodo (electrodo metálico). El electrolito o el conductor hueco orgánico sirve para regenerar el sensibilizador y transportar las cargas positivas al contraelectrodo, donde se recombinan con los electrones. (Li et al, 2010)

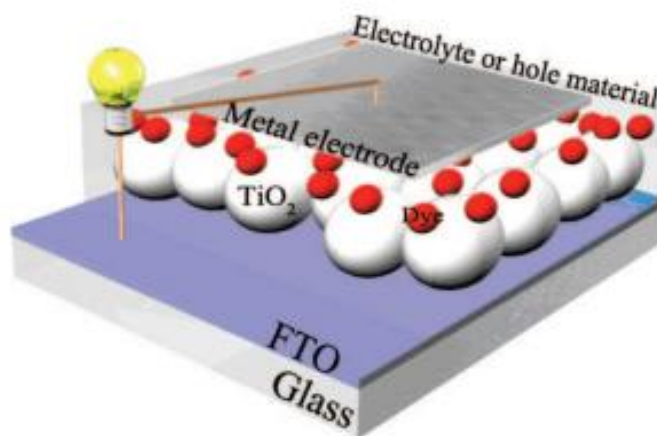


Figura 5 Celda solar sensibilizada por colorante (DSSC)

Nota: tomado de (Li et al, 2010)

Cabe mencionar, que el rendimiento de DSSC dependerá principalmente del sensibilizador de tinte, es decir, el espectro de absorción del tinte y el anclaje efectivo a la superficie del

semiconductor, son los principales parámetros para determinar la composición de las DSSC (Wongcharee et al, 2007)

Por otro lado, un fotosensibilizador eficiente tiene varios requisitos de fabricación básicos que incluyen; (i) fuertes partículas de adsorción de tinte en la superficie del semiconductor; (ii) gran capacidad de captación de luz visible; (iii) capacidad de inyectar el electrón en la banda de conducción de los semiconductores; y (iv) finalmente, grupos =O o -H capaces de anclarse en la superficie del semiconductor para asegurar altas tasas de transferencia de electrones. (Li et al, 2010)

3. Antecedentes

En 1853, George Stokes elaboró lo que hoy se conoce como Ley de Stokes, que establece que la luz fluorescente es siempre de una longitud de onda más larga que la luz excitante (Kasten, 1989), lo cual dio paso para el estudio de compuestos que poseen estas propiedades fotoluminiscentes. Por lo tanto, el inicio de la industria de tintes sintéticos por el químico inglés William Perkin en 1856 condujo más adelante a la síntesis y desarrollo de tintes fluorescentes. (Renz, 2013). Así mismo, a principios de la década de 1940, se desarrolló el marcaje de anticuerpos fluorescentes y desde principios de la década de 1990 se realizó la clonación de la proteína verde fluorescente (GFP).

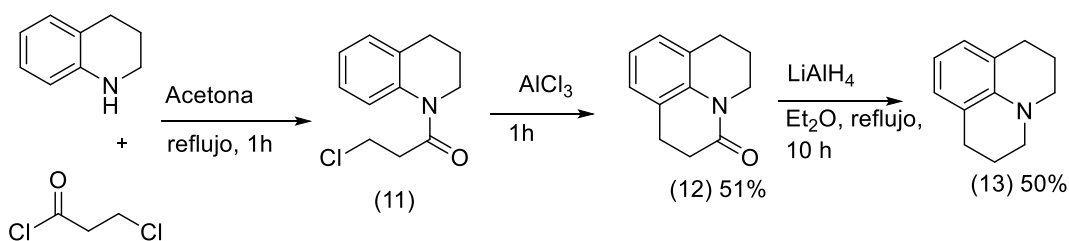
Ahora bien, en el diseño y síntesis de moléculas utilizadas como sondas fluorescentes, es necesario considerar una alta eficiencia en el método de preparación, además, la estructura química del tinte debe contar con grupos donadores y aceptores de electrones, en un sistema electrónico conjugado y rígido. Existen núcleos estructurales básicos que han sido utilizados por décadas en

los compuestos fluorescentes como la cumarina, fluoresceína, rodol, rodamina, rosamina, etc. (Vendrell et al, 2012)

3.1 Síntesis de Julolidinas y Julolidonas:

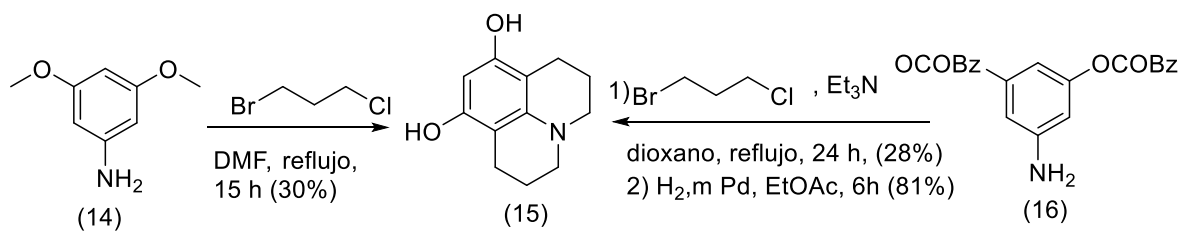
En la síntesis de julolidinas y julolidonas se han evidenciado reportes que han diferido en extensos periodos, algunos datan de los 40s hasta los 60s y otros se vuelven a presentar en los 90s, esto se debe a dificultades que se presentan en la obtención de estas estructuras tricíclicas. Por tal razón, en este apartado se mencionarán reportes encontrados en la literatura que involucran este tipo de estructuras en un lapso aproximado de 20 años hasta la fecha.

No obstante, es necesario mencionar uno de los primeros enfoques sintéticos para obtener el sistema julolidínico. Por ende, un reporte relevante a considerar es la N-acilación de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, seguida de ciclación y reducción realizado por Smith y Yu (1952). Con esto, propusieron construir un sistema julolidínico al hacer reaccionar 1,2,3,4-tetrahydroquinolina con cloruro de 3-cloropropanoilo, permitiendo la formación del producto N-acilado (**11**), el cual, al ser catalizado con un ácido de Lewis como el AlCl_3 , condujo a la formación de la lactama 3-oxojulolidina (**12**) con un rendimiento del 51 % (2do paso). Posteriormente promovieron la reducción de (**12**) con LiAlH_4 , accediendo al sistema julolidínico (**13**) con un rendimiento global del 50 % (3er paso). (Esquema 1) (Smith y Yu, 1952)



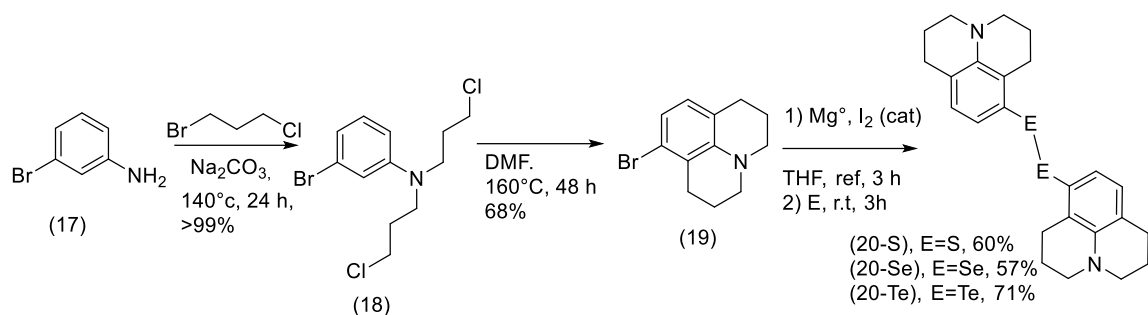
Esquema 1 Síntesis de la Julolidina 1 por medio de N-acilación, ciclación y reducción

En 2002, Chen y colaboradores reportaron la síntesis de la 8,10-dihidroxijulolidina (**15**), mostrando 2 variaciones de la metodología implementada; la primera se basó en reaccionar 3,5-dimetoxianilina (**14**) con 1-bromo-3-cloropropano en DMF bajo condiciones de reflujo, obteniendo resultados con rendimientos del 30%. En la segunda, se hizo reaccionar 3,5-(benzoiloxi) anilina (**16**) con 1-bromo-3-cloropropano y trietilamina en dioxano bajo reflujo, posteriormente se sometió a reducción catalizada por Pd/H₂ para obtener como resultado rendimientos de 22,7%. (Esquema 2) (Chen et al, 2002)



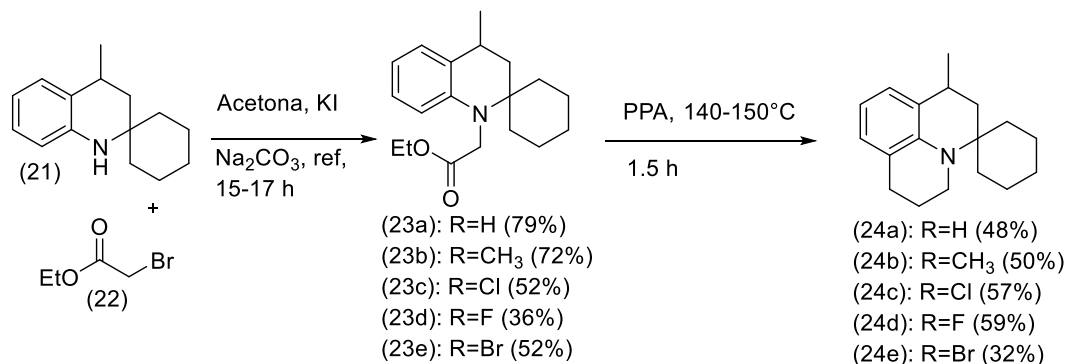
Esquema 2 Síntesis de 8,10-dihidroxijulolidina por el método clásico.

En 2014, Kryman y colaboradores sintetizaron 8-bromojulolidina (**19**) con un rendimiento del 68% a partir de la 3-bromoanilina (**17**) con 1-bromo-3-cloropropano (**18**) y DMF en presencia de Na₂CO₃, con el fin de posteriormente obtener productos organometálicos para el estudio de sus propiedades fluorescentes. (Esquema 3) (Kryman et al, 2014)



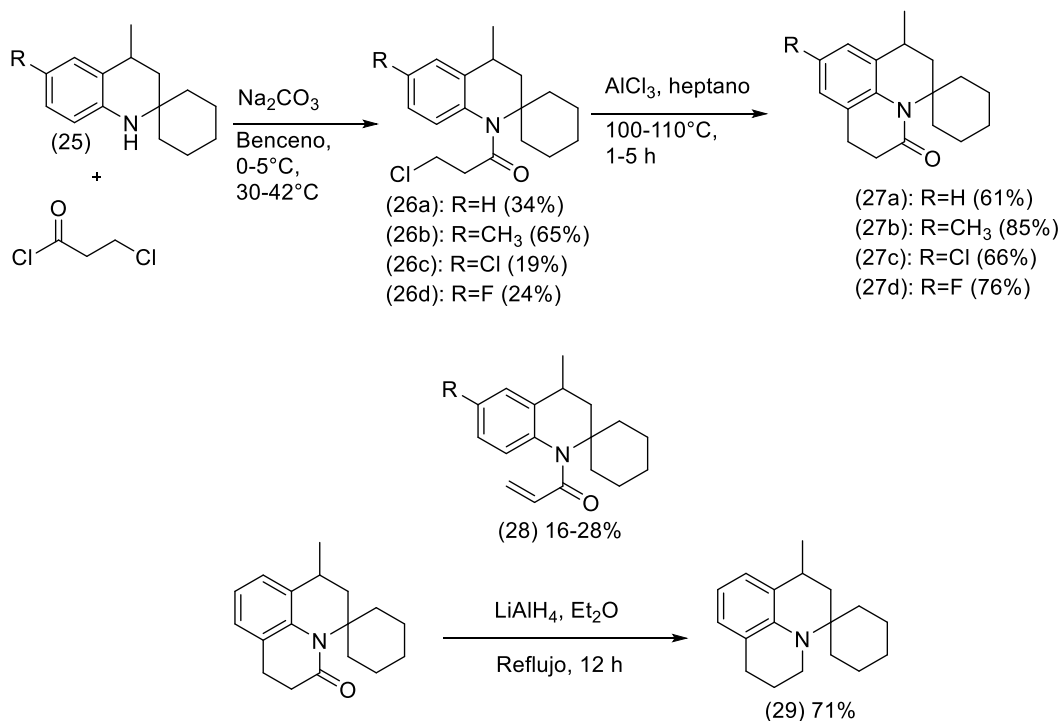
Esquema 3 Síntesis de productos organometálicos con la 8-bromojulolidina como intermedio.

En 2001, Palma y colaboradores reportaron una reacción de ciclación inusual (diferente de la reacción electrófila aromática) para producir julolidinas disustituidas en las posiciones 7 y 9. Esto, mediante la ciclación de N-carboximetilespirotetrahydroquinolinas **23a–e**, en presencia de ácido polifosfórico (PPA), que condujo a la formación de las nuevas espirojulolidinas 7,9-disustituidas **24a–e** con 32–59 % de rendimiento. Los compuestos **23a–e** se obtuvieron con un rendimiento del 36–79 % a partir de las correspondientes espirotetrahydroquinolinas con estructura general **21**. (esquema 4) (Palma et al, 2001)



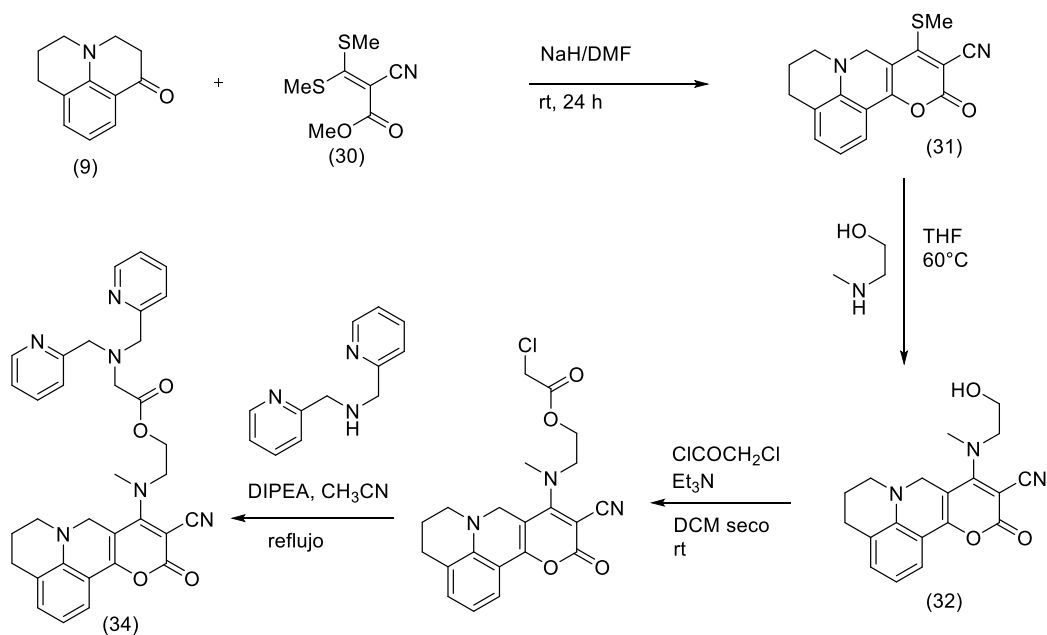
Esquema 4 Síntesis de espirojulolidinas por N-acilación seguida de ciclación catalizada por ácido.

Posteriormente, mediante una estrategia de síntesis similar a la utilizada por Smith y Yu (1952), Palma y colaboradores en 2002 sintetizaron una serie de 5-espirojulolidinas 7,9-disustituidas. En este trabajo (Esquema 5), las lactamas (**27a-d**) se obtuvieron por N-acilación de (**25**) con cloruro de 3 cloropropanoilo (rendimientos de 19 a 65 %, compuestos **26a-d**) seguido de una ciclación catalizada por un ácido de Lewis (rendimientos de 61 a 85 %). Por otra parte, el paso de la N-acilación también produjo los subproductos con estructuras generales (**28**) (rendimientos 16–28 %). Además, se llevaron a cabo intentos de ciclar los compuestos (**28**) en diferentes condiciones, pero no se logró. La reducción de **27a** con LiAlH_4 condujo a la formación de espirojulolidina (**29**) con un rendimiento del 71 %. (Esquema 5) (Palma et al, 2002).



Esquema 5 Síntesis de las espirojulolidinas por N-acilación, ciclación y reducción.

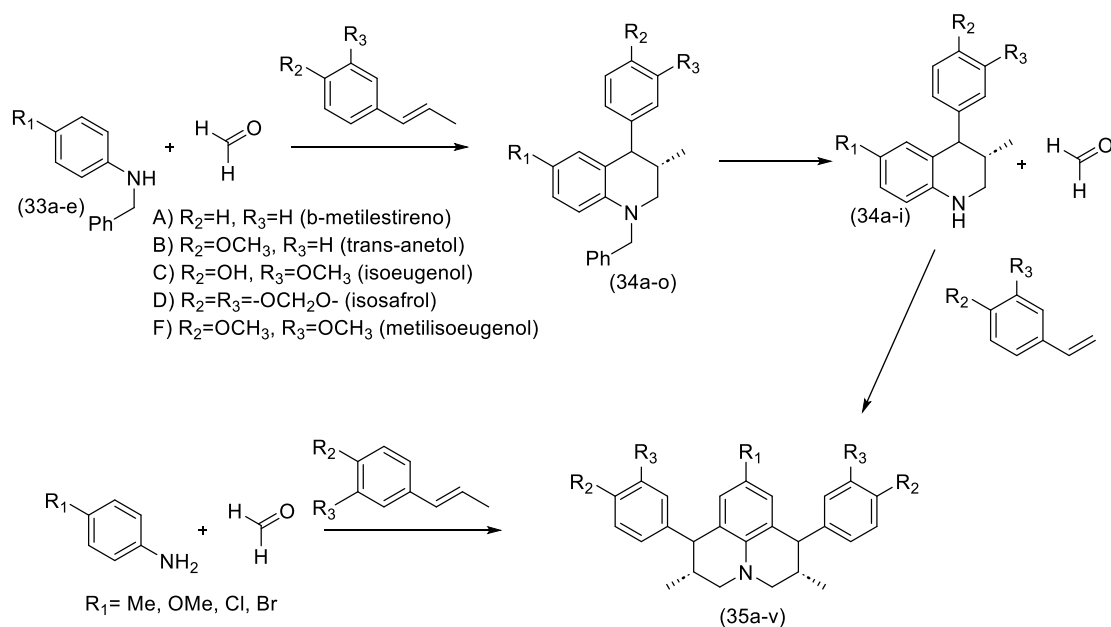
En 2016, Jha, Ajay Kumar; y colaboradores sintetizaron derivados de pirano[3,2-c]julolidin-2-onas con aplicación como sondas fluorescentes para la detección radiométrica de Hg^{2+} en células cancerosas vivas. En conclusión, diseñaron y desarrollaron racionalmente un rotor molecular fluorescente radiométrico basado en un andamio de pirano[3,2-c]julolidin-2-ona que sirve para la detección selectiva de iones Hg^{2+} y la obtención de imágenes radiométricas de Hg^{2+} intracelular en células vivas de cáncer de mama MCF-7. Por otra parte, exhibió una sensibilidad impresionante (1,14 ppb) hacia estos iones. Lo cual se puede utilizar para la detección de iones Hg^{2+} tóxicos en agua contaminada. (Esquema 6) (Jha et al, 2016)



Esquema 6 Síntesis de piranojulolidin-2-onas.

3.1.1 Síntesis de julolidinas vía reacción multicomponente

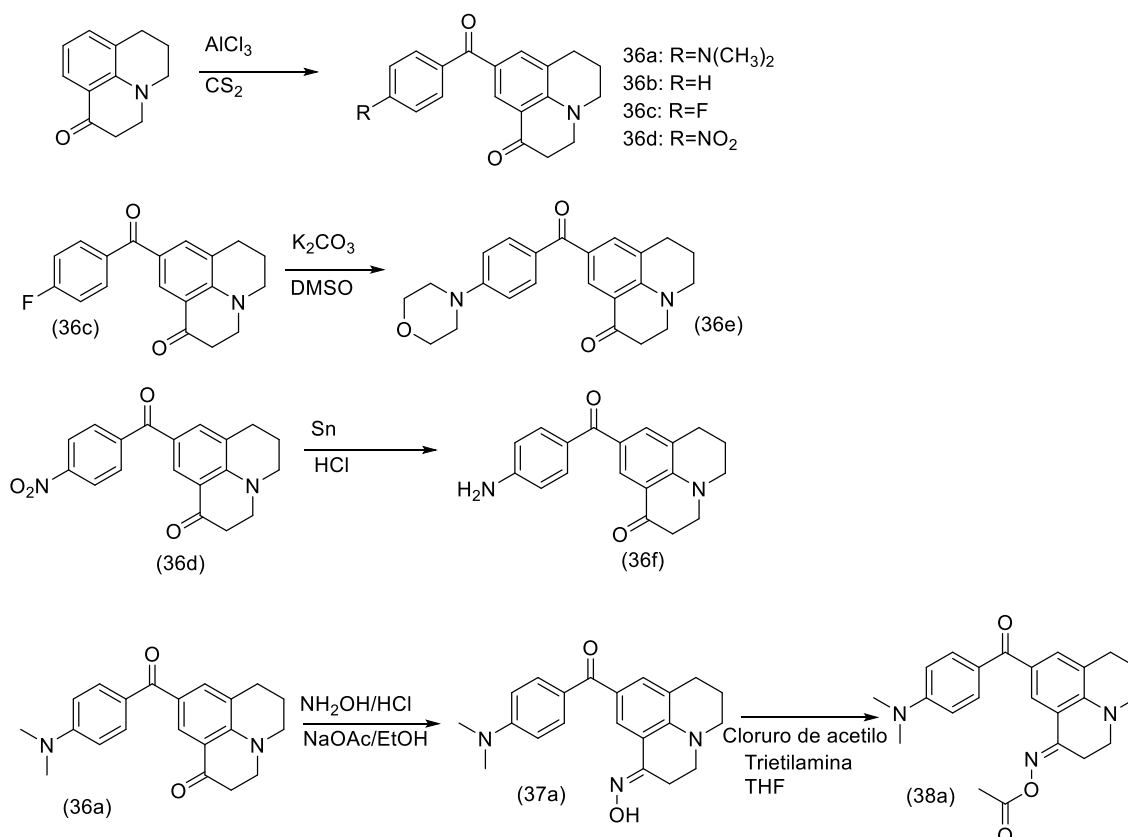
En 2019, en un trabajo de investigación del CODEIM, se reportó la síntesis de derivados de la julolidina por medio de 2 rutas, con el fin de hacer estudios sobre sus aplicaciones medicinales u opto eléctricas; la primera consistió en la reacción catiónica de Povarov de los compuestos **33a-e** donde obtuvo derivados los tetrahydroquinolónicos **34a-o**. Posteriormente, hizo una desbencilación que generó los compuestos **34a-i**, el cual uso como precursor en una segunda reacción de Povarov catiónica, dando como resultado las julolidinas simétricas **35a-v**, con rendimientos entre 22 y el 70%. La segunda ruta se logró a través de un proceso “one pot” a través de la reacción de Povarov a partir de anilinas parasustituidas donde obtuvo rendimientos entre el 10 y el 86%. (Esquema 7) (Cala, 2019)



Esquema 7 Ruta sintética diseñada para la síntesis de las 1,7-diariljulolidinas simétricas y asimétricas

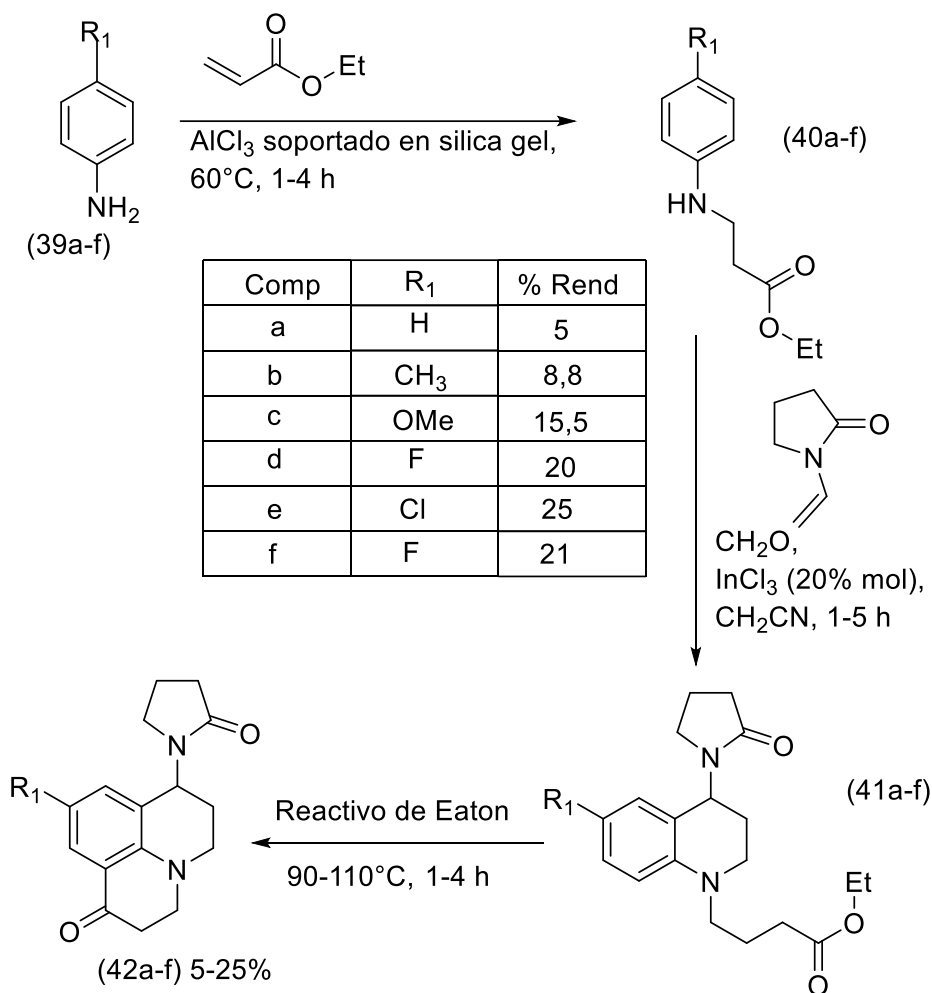
3.2 Síntesis de derivados Julolidónicos

En 2009, Nagao Yukinori y colaboradores sintetizaron derivados de benzofenona, con el fin de usarlos como colorantes sensibilizantes, para aplicaciones con un diodo láser azul. En este estudio, se sintetizaron derivados de *p*-terfenilo, derivados de benzofenona y se prepararon muestras de fotopolímero utilizando tintes sintetizados. Se investigó la sensibilidad para el diodo azul a partir de los espectros de sensibilidad de estas muestras. Los derivados de *p*-terfenilo no mostraron absorción a 400 nm y tienen poca sensibilidad a esta longitud de onda. Todos los derivados de benzofenona mostraron absorción en el rango de 260 a 440 nm y tienen sensibilidades a esta longitud de onda. (Esquema 8) (Yukinori et al, 2009)



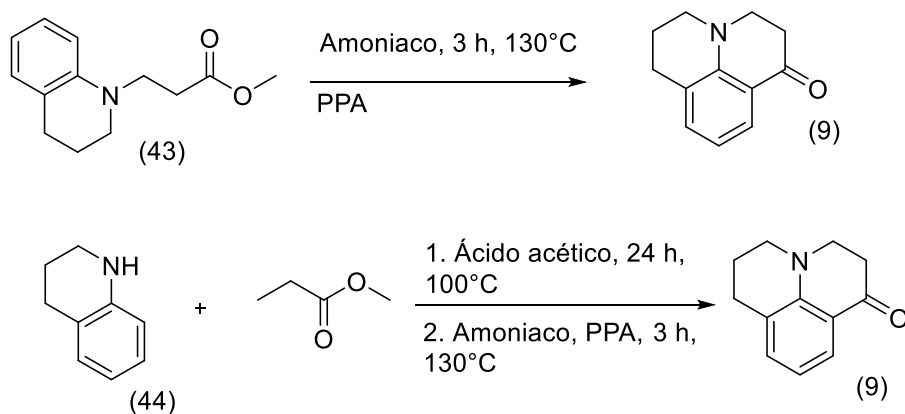
Esquema 8 Síntesis de derivados de benzofenona.

En 2019, Nuevamente el CODEIM, W. Capacho, propuso una ruta sintética a partir de anilinas sustituidas en la posición cuatro, con la finalidad de obtener derivados de la 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona por medio de tres pasos; el primero se basó en una adición de Michael, obteniendo los respectivos aductos de Michael **40a-f**, seguidamente realizó la reacción Povarov catiónica para obtener las tetrahydroquinolinas **41a-f**. Por último, implementó una ciclación intramolecular de Friedel-Crafts usando como mediador catalítico ácido el reactivo de Eaton, donde obtuvo las Julolidonas **42a-f** con rendimientos entre el 5 y el 25%. Dicho trabajo tuvo como finalidad estudiar la citotoxicidad de los compuestos sintetizados, sin embargo, debido a las dificultades de síntesis y los rendimientos bajos estos estudios fueron postergados hasta encontrar mejores condiciones sintéticas. (Esquema 9) (Capacho, 2019)



Esquema 9 Ruta diseñada para obtener los derivados tricíclicos julolidin-1-ona.

Finalmente, en 2020 Hu Bin y sus colaboradores prepararon derivados tricíclicos de oxaspirodecano para el tratamiento de enfermedades mediadas por agonistas del receptor M O R, donde realizaron la síntesis de julolidonas haciendo reaccionar las tetrahydroquinolinas precursoras con ácido polifosfórico obteniendo rendimientos entre 40% y 50%. (Esquema 10) (Bin et al, 2020)



Esquema 10 Síntesis de julolidin-1-onas.

4. Planteamiento del problema

Con base a los reportes expuestos anteriormente, la actividad fluorescente de las estructuras tricíclicas propuestas, permiten suponer posibles aplicaciones a futuro, como sondas sensibilizadoras o tintes para celdas de colorante. En su defecto, estos sistemas julolidónicos, podrían ser usados como precursores en la construcción de sistemas más complejos, cuyas aplicaciones estarían involucradas en la implementación de nuevos materiales fluorescentes o compuestos con actividad biológica basada en fluorescencia.

En 2019 el grupo de investigación CODEIM, reporto en un proyecto de grado la síntesis de una pequeña serie de nuevos compuestos julolidónicos. La metodología implementada se basó en una ruta de tres pasos sintéticos, con los que se pretendía construir tetrahydroquinolinas *N* sustituidas con un grupo éster, el cual serviría para una posterior ciclación intramolecular, permitiendo la obtención del triciclo sustituido en la posición 7. Sin embargo, pese a los esfuerzos por obtener de forma eficiente los compuestos deseados, la síntesis develó rendimientos que

oscilaron entre el 5% y el 25%. No obstante, los compuestos formados exhibieron interesantes propiedades organolépticas basados en fenómenos de fluorescencia, lo cual despierta el interés por mejorar las condiciones de reacción, con el fin de optimizar la eficiencia de las reacciones que se vieron desfavorecidas en la ruta sintética implementada.

La ruta sintética implementada en 2019 (Capacho, 2019), presentó un decaimiento considerable de los rendimientos en el tercer paso, el cual consiste en una ciclación intramolecular de Friedel-Crafts, la cual se consigue a partir del grupo éster unido a la tetrahydroquinolina en un ambiente fuertemente ácido. Por tal razón, las modificaciones a realizar en este proyecto, se basa en encontrar condiciones idóneas que permitan mejorar los rendimientos de reacción y la economía atómica del último paso en la ruta sintética. Esto conlleva a realizar cambios de catalizador o modificaciones principalmente al grupo éster que permitan obtener un grupo más activado que posibilite una ciclación más efectiva y por ende rendimientos más apropiados para la formación de los sistemas julolidónicos esperados.

Sobre la base de lo anteriormente expuesto se planteó la siguiente pregunta de investigación ¿Cuáles podrían ser las modificaciones en la ruta sintética propuesta a tres pasos, que involucre la reacción de Povarov catiónica y la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts, que permitan mejorar los rendimientos de reacción y economía atómica en la construcción de los sistemas julolidónicos propuestos?

5. Hipótesis

Es posible optimizar la síntesis de los anillos julolidónicos, por medio de una metodología que involucre la reacción de Povarov catiónica y la acilación intramolecular de Friedel-Crafts,

modificando condiciones catalíticas de reacción y modificaciones al grupo éster presente en los derivados tetrahydroquinolínicos *N* sustituidos.

6. Justificación

En la literatura recientemente se ha observado el auge de investigaciones relacionadas con la obtención de compuestos con propiedades fotoluminiscentes, con la intención de aprovecharlos en las aplicaciones que se han mencionado a lo largo de este manuscrito, ya sea como fotosensibilizadores, sondas fluorescentes o tintes para celdas solares entre otras. En este sentido, se pretendió plantear modificaciones a la ruta sintética en la construcción de sistemas tricíclicos como las julolidonas, la cual, fue descrita en un trabajo previo del Grupo de Investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal CODEIM, ya que estos compuestos revelaron poseer interesantes propiedades fluorescentes. Por otra parte, en la literatura se encuentran pocos reportes, debido a las complicaciones que presenta su síntesis. No obstante, en reportes recientes de los últimos tres años, se ha encontrado nuevamente interés en aprovechar las características fluorescentes que presentan, en especial sistemas oxidados de la julolídina como lo son las julolidonas.

En este orden de ideas, se planteó mejorar el rendimiento principalmente en la obtención del sistema tricíclico (julolidona), al modificar el éster acoplado al sistema tetrahydroquinolínico, llevándolo a su homólogo más activado, ya sea como ácido carboxílico y en otro caso como cloruro de acilo, teniendo en cuenta condiciones fuertemente ácidas en el medio presentadas por reactivos como PPA o el reactivo de Eaton, las cuales son necesarias para realizar la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts. Por lo anterior, se espera mejorar la eficiencia en la obtención de las julolidinas

de interés, con el fin de posibilitar posteriormente, la búsqueda de sus aplicaciones en el campo de la bioquímica o como colorantes en paneles solares entre otras. Adicionalmente, la mejoría en la ruta de síntesis permitiría explorar bajo este mismo camino variaciones que involucren otros precursores, posibilitando encontrar nuevos compuestos julolidónicos y estudiar sus propiedades espectroscópicas y fisicoquímicas.

7. Parte experimental

7.1 Materiales y reactivos

Se monitoreó cada reacción con placas cromatográficas de sílica gel PF254 en hojas de aluminio marca MERCK, por medio del uso de una cámara UV-VIS de marca Spectroline Model CM-10 a longitudes de onda de 254 nm y 366 nm. Los reactivos y solventes fueron marca Merck y Aldrich, los solventes fueron destilados antes de cada purificación por cromatografía por columna, donde se usó gel de sílice de 60-120 mesh como fase estacionaria, éter de petróleo y acetato de etilo.

7.2 Equipos empleados

Para poder tener la idea de la estructura molecular de cada uno de los productos obtenidos se tomó espectros en 5 equipos diferentes. El espectro de IR se midió en un espectrofotómetro BRUKER platinum ATR, con un rango de registro de $3500-600\text{ cm}^{-1}$, cada espectro fue visualizado en el software OPUS y extraído para ser analizados mediante el programa Originpro 8. Los espectros de masas fueron medidos en un espectrómetro de masas amaZon™ X Bruker Daltonis, con nebulización por electrospray (ESI) equipado con un analizador de trampa iónica.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) monodimensionales y bidimensionales se registraron en un espectrómetro BRUKER avance III-400, usando como cloroformo deuterado (CDCl_3) y dimetilsulfoxido (DMSO) como disolventes.

Los espectros de UV-Vis se midieron en un equipo UV-Vis Thermo-Genesys 50 entre 200 y 800 nm y los espectros de fluorescencia se tomaron en el rango de 400 a 600 nm con un espectrofluorímetro PTI QM-40, con un ancho de rendija de excitación (2nm), rendija de emisión (1nm), tiempo de integración (1 s).

7.3 Metodología general

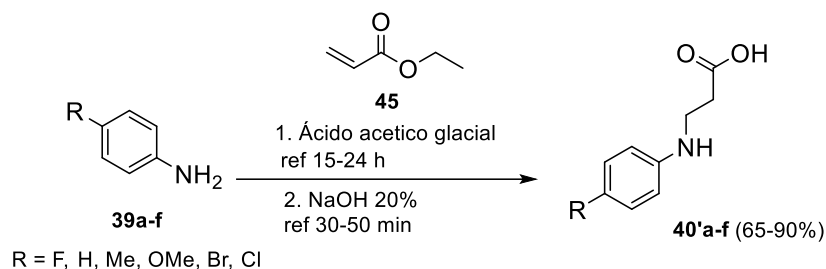
7.3.1 Preparación de los aductos derivados del ácido 3-(fenilamino)propanoico 40'a-g:

La síntesis de los aductos de Michael se realizó a partir de tres métodos; con el primero se reportaron los datos de las moléculas debido a que fue el primer método que se utilizó de acuerdo a la patente (Wang et al, 2010). En este se mezclaron las anilinas sustituidas en la posición 4 con etil acrilato y ácido acético glacial, manteniendo un reflujo durante 15 a 18 horas en agitación constante. Cuando se consumió el precursor, se retiró todo el etil acrilato restante por medio de presión reducida. Seguidamente, se adicionó una cantidad de solución de NaOH al 20% dependiendo de la anilina sustituida, manteniendo con agitación constante y reflujo entre 30 y 50 minutos. Una vez completada la reacción se lavó con agua (40 mL) y se llevó a pH 5 con una solución de HCl 1M, después, se extrajo el producto lavándolo con acetato de etilo (40mL x 3), colocándolo en un Erlenmeyer de 250 mL que contenía sulfato de sodio anhidro. Finalmente se

destiló el solvente y se purificó el producto por medio de columna cromatográfica sobre sílica gel, usando mezclas de éter de petróleo y acetato de etilo (10:1 luego 5:1).

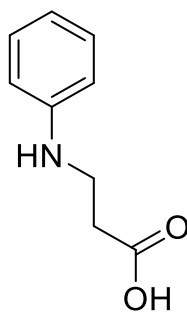
Ahora bien, a continuación, se mencionarán los otros dos métodos implementados para la obtención de los aductos ácidos de Michael. Esto con la finalidad de acortar los tiempos de reacción o aumentar la eficiencia para la obtención de los productos de interés. De este modo, en el segundo método se sustituyó el etil acrilato por ácido acrílico manteniendo la misma proporción y el mismo tiempo de reacción. Cabe mencionar que no es necesario agregarle la solución NaOH. Los rendimientos se ven disminuidos en un 10% pero los tiempos de reacción se redujeron un 80% debido a que la molécula ya se encontraba de forma ácida. Sin embargo, los rendimientos obtenidos daban menor rendimiento en comparación con el primero.

El tercer método consistió en mezclar la anilina parasustituida con etil acrilato usando como catalizador aluminio soportado en sílica gel a 60°C con agitación constante durante 3 ó 4 horas dependiendo de la anilina, una vez se ve que se consumió el precursor por medio de cromatografía de capa fina, se eliminó el etil acrilato restante con presión reducida por medio de una bomba. Posteriormente se añadió una solución de NaOH al 20% y se agito a reflujo durante 30 a 50 minutos, seguidamente se lavó con agua (40 mL) y se extrajo el producto con acetato de etilo (20 mL x 3), donde la fase orgánica se llevó a un erlenmeyer de 100 mL con sulfato de sodio anhidro y se destilo el solvente, para así, purificar el producto por medio de cromatografía en columna sobre sílica gel, con mezclas 10:1 éter, AcOEt y 5:1 éter, AcOEt.



Esquema 11 Preparación de los derivados del ácido 3-(fenilamino)propanoico 40'a-g.

7.3.1.1 Ácido 3-(fenilamino)propanoico 40'a:



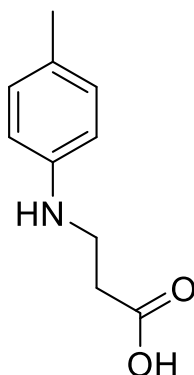
Masa molecular: 165.19 g/mol

Formula química: C₉H₁₁NO₂

Se preparó a partir de 1g de anilina (0,01 mol) con 0,83 mL de etil acrilato y (0,2 mL) de ácido acético glacial a reflujo, pasadas 17 horas se sacó el etil acrilato y se añadió 6,5 mL de solución NaOH al 20% nuevamente a reflujo, la reacción termino a los 50 minutos. Se hizo la respectiva extracción, seguido de la purificación por columna con una mezcla 10:1 (éter: AcOEt) para obtener 1,2 g de un sólido amarillo con un rendimiento del 69% (T fusión: 58-60°C) Rf: 0,5 (1:2 éter de petróleo: acetato de etilo).

IR (ATR)(cm⁻¹): 3385(v-NH), 1708(v-C-O), 1497(v-C=C_{Ar}), 1178(v-C-O)

ESI-MS (m/z, %): 165.318 (100), 83.523 (42.06), 120.420 (39.94), 101.494 (31.10).

7.3.1.2 Ácido 3-[(4-metilfenil)amino]propanoico 40'b:

Masa molecular: 179.22 g/mol

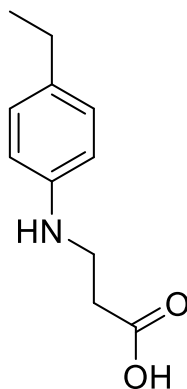
Formula química: C₁₀H₁₃NO₂

Se preparó a partir de 1g de 4-metilánilina (0,01 mol), 1,1 mL de etil acrilato (0,01 mol) y 0,1 mL de ácido acético glacial, pasadas 15 horas a reflujo, se sacó el etil acrilato restante y se colocó otros 30 minutos a reflujo con 4,7 mL de solución de NaOH al 20%. Se hizo su respectiva extracción y purificación con una mezcla 10:1 (éter: AcOEt), dando 1,5 g de un sólido amarillo (T fusión: 80-82°C) con rendimiento del 90%, Rf: 0,5 (1:2 éter de petróleo: acetato de etilo).

IR (ATR)(cm⁻¹): 3361(v-NH), 1681(v-C-O), 1518(v-C=C_{Ar}), 1180(v-C-O)

ESI-MS (m/z, %): 179.316 (100), 165.301 (6.79).

7.3.1.3 Ácido 3-[(4-etilfenil) amino]propanoico 40'c:



Masa molecular: 193.25 g/mol

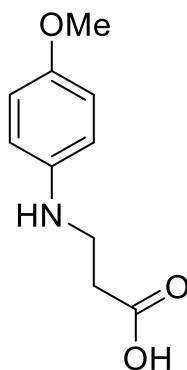
Formula química: C₁₁H₁₅NO₂

Se obtuvo a partir de 1g de 4-etilanilina (0,01 mol), 0,96 mL de etil acrilato (0,009 mol) y 1 mL de ácido acético glacial en reflujo durante 15 horas, después se sacó el etil acrilato restante y se añadió 5 mL de solución NaOH al 20% también a reflujo durante 30 minutos. Se extrajo con acetato de etilo y se purificó con una mezcla 10:1 (éter: AcOEt) dando 1,4 g de un sólido blanco (T fusión 105-108 °C) con un rendimiento del 88%, Rf: 0,5 (1:2 éter de petróleo: acetato de etilo).

IR (ATR)(cm⁻¹): 3365(v-NH), 1700(v-C-O), 1518(v-C=C_{Ar}), 1262(v-C-O)

ESI-MS (m/z, %): 193.319 (100), 165.281 (2.5)

7.3.1.4 Ácido 3-[(4-metoxifenil) amino]propanoico 40'd:



Masa molecular: 195.22 g/mol

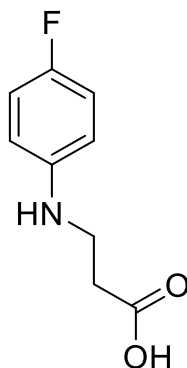
Formula química: C₁₀H₁₃NO₃

Se mezcló de 1g de 4-metoxianilina (0,008 mol), 0,96 mL etil acrilato (0,009 mol) y 1 mL de ácido acético glacial a reflujo durante 15 horas, se eliminó el etil acrilato restante y posteriormente se agitó a reflujo de 30 minutos con 5 mL solución de NaOH al 20%. Se extrajo con acetato de etilo y se purificó con una mezcla 10:1 (éter: AcOEt) dando un sólido gris con un rendimiento del 65% y temperatura de fusión de 75-77°C. Rf: 0,5 (1:2 éter de petróleo: acetato de etilo).

IR (ATR)(cm⁻¹): 3380(v-NH), 1701(v-C-O), 1610(v-C=CAr), 1190(v-C-O)

ESI-MS (m/z, %): 195.307 (100), 165.295 (19.07).

7.3.1.5 Ácido 3-[(4-fluorofenil) amino]propanoico 40'e:



Masa molecular: 183.18 g/mol

Formula química: C₉H₁₀FNO₂

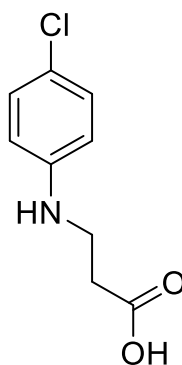
Se añadió 1g de fluoroanilina (0,009 mol) con 1,07 mL de etil acrilato (0,01 mol) y 1 mL de ácido acético glacial en un balón de 100 mL, se agito a reflujo durante 15 horas, se quitó el etil acrilato restante y se añadió 5 mL de solución de NaOH al 20% en reflujo con agitación constante

durante 30 minutos. Se extrajo el producto con acetato de etilo y se purificó con una mezcla 10:1 (éter: AcOEt) dando un sólido amarillo con un rendimiento del 81%, punto de fusión 85-87 °C, Rf: 0,5 (1:2 éter de petróleo: acetato de etilo)

IR (ATR)(cm⁻¹): 3300(v-NH), 1714(v-C-O), 1504(v-C=CAr), 1209(v-C-O)

ESI-MS (m/z, %): 183.294 (100), 165.302), 145.346 (21.21).

7.3.1.6 Ácido 3-[(4-clorofenil) amino]propanoico 40'f:



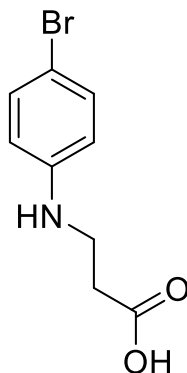
Masa molecular: 199.63 g/mol

Formula química: C₉H₁₀ClNO₂

Se echó 1g de Cloroanilina (0,008 mol) con 0,96 mL de etil acrilato (0,009 mol) y 1 mL de ácido acético glacial en un balón de 100 mL, se colocó a reflujo durante 24 horas. Posteriormente se eliminó el etil acrilato restante y se añadió 5,3 mL de solución de NaOH al 20%, agitando a reflujo durante 30 minutos, luego se extrajo con acetato de etilo y se purificó con una mezcla 10:1 (éter: AcOEt) dando un sólido café con un rendimiento del 83% y temperatura de fusión de 120-122°C, Rf: 0,5 (1:2 éter de petróleo: acetato de etilo).

IR (ATR)(cm⁻¹): 3423(v-NH), 1702(v-C-O), 1505(v-C=CAr), 1215(v-C-O)

ESI-MS (m/z, %): 199.251 (100), 165.281 (18.10).

7.3.1.7 Ácido 3-[(4-bromofenil) amino]propanoico 40'g:

Masa molecular: 244.09 g/mol

Formula química: C₉H₁₀BrNO₂

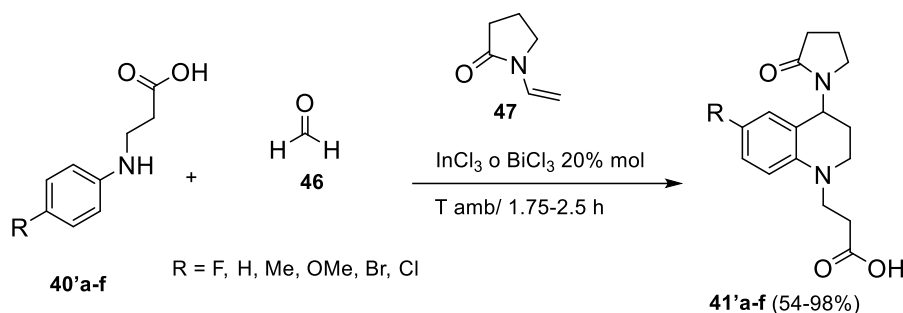
Se preparó con 1g de Bromoanilina (0,006 mol), 0,7 mL de etil acrilato (0,007 mol) y 1 mL de ácido acético glacial con agitación constante a reflujo durante 20 horas. Cuando se consumió el precursor se bajó la reacción y se sacó el etil acrilato restante, en seguida, se añadió 6 mL de solución de NaOH al 20% y se colocó a reflujo durante 50 minutos. Se extrajo y se purificó con una mezcla 10:1 (éter: AcOEt) obteniendo un sólido café con un rendimiento del 80% y un punto de fusión de 101-103 °C, Rf: 0,5 (1:2 éter de petróleo; acetato de etilo).

IR (ATR)(cm⁻¹): 3418(v-NH), 1702(v-C-O), 1503(v-C=CAr), 1213(v-C-O)

ESI-MS (m/z, %): 243.257 (100), 165.290 (17.02).

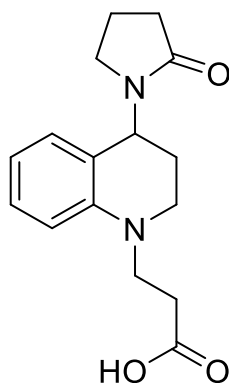
7.3.2 Preparación de los derivados del ácido 3-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'a-g:

En este paso se colocaron los ácidos obtenidos en el paso anterior con acetonitrilo hasta disolver y se mezcló formaldehído y 1-vinil-2-pirrolidona, usando como catalizadores InCl_3 (20% mol), en agitación constante a temperatura ambiente entre 1 a 2 horas. Una vez consumido el precursor se procedió a lavar con agua 40 (mL) y se hizo extracción con diclorometano (40 mL x 3) sin variar el pH. La fase orgánica se recuperó en sulfato de sodio anhidro y se retiró el solvente a presión reducida. Se purificó por medio de columna cromatográfica sobre sílica gel aumentando el nivel de polaridad de las mezclas, primero 5:1 éter: AcOEt y luego 2:1 éter: AcOEt.



Esquema 12 Preparación de los derivados del ácido 3-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'a-g.

7.3.2.1 Ácido 3-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'a:



Formula química: C₁₆H₂₀N₂O₃

Masa molecular: 288.35 g/mol

Se añadió 1g del ácido 3-(fenilamino) propanoico con 0,7 mL de formaldehído (0,02 mol), 0,75 mL de 1-vinil-2-pirrolidona (0,007 mol) y 0,4 g de InCl₃ (20% mol). Se agitó durante 2 horas, luego, se extrajo con diclorometano y se purificó con una mezcla 10:1 (AcOEt: metanol) dando un aceite espeso color rojo carmesí con un rendimiento del 54%, Rf: 0,5 (acetato de etilo: metanol).

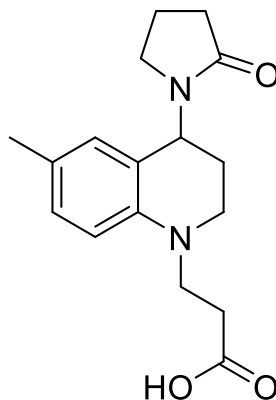
IR (ATR)(cm⁻¹): 1720(v-C=O), 1650(v-C=O)VNP, 1506(v-C=CAr), 1422(v-C-N)VNP, 1189(v-C-O).

ESI-MS (m/z, %):

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.9 (m, 1H, **7H**), 6.73 – 6.40 (m, 1H, **5H**), 5.49 – 5.17 (m, 1H, **8H**), 3.80 – 3.47 (m, 2H, **4H**, **9H₁**), 3.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, **9H₂**, **2H₁**), 3.26 – 3.14 (m, 3H, **2H₂**, **5'H**), 2.73 – 2.27 (m, 3H, **10H**, **3'H₁**), 1.96 (s, 6H, **3'H₂**, **6H**, **3H**, **4'H**).

RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 176.03 (**2'C**), 175.85 (**11C**), 143.50 (**8aC**), 130.01 (**4aC**), 129.09 (**7C**), 128.02 (**5C**), 119.54 (**6C**), 111.88 (**8C**), 48.20 (**4C**), 47.33 (**9C**), 43.96 (**5'C**), 42.43 (**2C**), 31.44 (**3'C**), 29.96 (**10C**), 20.68 (**3C**), 18.32 (**4'C**).

7.3.2.2 Ácido 3-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'b:



Formula química: C₁₇H₂₂N₂O₃

Masa molecular: 302.37 g/mol

Se mezcló 1g del ácido 3-[(4-metilfenil) amino]propanoico con 0,71 mL de formaldehído (0,02 mol), 0,77 mL de 1-vinil-2-pirrolidona (0,007 mol) y 0,27 g de InCl₃ (20% mol). Se agitó durante 2 horas 30 minutos, posteriormente se extrajo con diclorometano y se purificó con una mezcla 2:1 (éter: AcOEt) dando cristales transparentes con un rendimiento del 59%, punto de fusión 138-140°C, Rf: 0,5 (1:4 éter de petróleo: acetato de etilo).

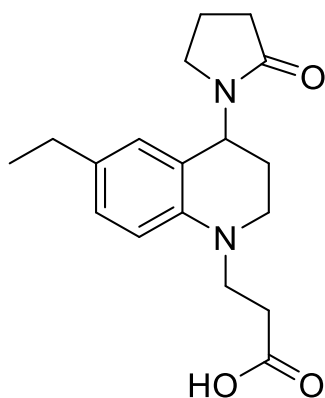
IR (ATR)(cm⁻¹): 1725(v-C=O), 1627(v-C=O)VNP, 1505(v-C=CAr), 1450(v-C-N)VNP, 1193(v-C-O).

ESI-MS (m/z, %): 302.566 (100), 217.360 (5.37).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H, **7H**), 6.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **5H**), 6.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, **8H**), 5.33 (dd, *J* = 8.8, 5.7 Hz, 1H, **4H**), 3.70 – 3.50 (m, 2H, **9H**), 3.35 (m, 1H, **2H₁**), 3.29 – 3.18 (m, 2H, **2H₂**, **5'H₁**), 3.12 (m, 1H, **5'H₂**), 2.67 – 2.45 (m, 4H, **10H**, **3'H**), 2.19 (s, 3H, **CH₃**), 2.16 – 2.04 (m, 1H, **3H₁**), 2.03 – 1.92 (m, 3H, **3H₂**, **4'H**).

RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 176.74 (**2'C**), 176.44 (**11C**), 143.44 (**8aC**), 129.79 (**4aC**), 128.98 (**7C**), 126.52 (**5C**), 120.07 (**6C**), 112.25 (**8C**), 48.60 (**4C**), 47.74 (**9C**), 47.72 (**5'C**), 44.50 (**2C**), 31.92 (**3'C**), 31.42 (10C), 27.19 (**13C**), 20.74 (**3C**), 18.71 (**4'C**).

7.3.2.3 **Ácido** **3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'c:**



Formula química: C₁₈H₂₄N₂O₃

Masa molecular: 316.40 g/mol

Se mezcló 1g del ácido 3-[(4-etilfenil) amino]propanoico con 0,61 mL de formaldehído (0,017 mol), 0,65 mL de 1-vinil-2-pirrolidona (0,006 mol) y 0,22 g de InCl₃ (20% mol). Se agitó durante 1 hora 50 minutos, posteriormente se extrajo con diclorometano y se purificó con una mezcla 2:1 (éter: AcOEt) dando cristales transparentes con un rendimiento del 88%, punto de fusión 134-137°C, Rf: 0,5 (1:4 éter de petróleo: acetato de etilo).

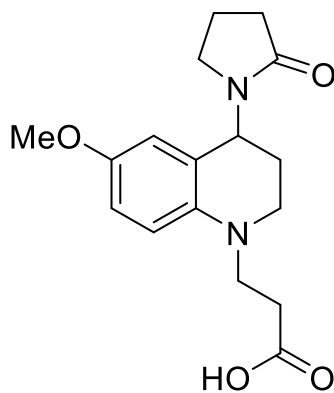
IR (ATR)(cm⁻¹): 1721(v-C=O), 1615(v-C=O)VNP, 1507(v-C=CAr), 1449(v-C-N)VNP, 1182(v-C-O).

ESI-MS (m/z, %): 316.654 (100), 231.399 (6.24)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.73 (dd, *J* = 8.1, 2.6 Hz, 1H, **7H**), 6.69 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, **5H**), 6.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, **8H**), 5.34 (dd, *J* = 9.0, 5.7 Hz, 1H, **4H**), 3.70 – 3.50 (m, 2H, **9H**), 3.46 – 3.25 (m, 2H, **2H**), 3.25 – 3.07 (m, 2H, **5'H**), 2.60 (ddd, *J* = 7.7, 6.5, 2.8 Hz, 2H, **10H**), 2.54 – 2.50 (m, 2H, **3'H**), 2.49 – 2.45 (m, 1H, **13H**), 2.19 – 2.01 (m, 2H, **3H**), 2.00 – 1.87 (m, 2H, **4'H**), 1.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, **14H**).

RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 176.19 (**2'C**), 176.07 (**11C**), 143.33 (**8aC**), 132.82 (**4aC**), 128.22 (**7C**), 127.53 (**5C**), 119.70 (**6C**), 111.88 (**8C**), 48.35 (**4C**), 47.42 (**9C**), 44.20 (**5'C**), 42.09 (**2C**), 31.64 (**3'C**), 31.17 (**10C**), 27.89 (**13C**), 26.86 (**3C**), 18.46 (**4'C**), 16.08 (**14C**).

7.3.2.4 Ácido 3-(6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'd:



Formula química: C₁₇H₂₂N₂O₄

Masa molecular: 318.37 g/mol

Se mezcló 1g del ácido 3-[(4-metoxifenil) amino]propanoico con 0,66 mL de formaldehído (0,017 mol), 0,71 mL de 1-vinil-2-pirrolidona (0,007 mol) y 0,24 g de InCl₃ (20% mol). Se agitó durante 2 horas 20 minutos, posteriormente se extrajo con diclorometano y se

purificó con una mezcla 2:1 (éter: AcOEt) dando un aceite morado con un rendimiento del 80%, Rf: 0,5 (1:4 éter de petróleo: acetato de etilo).

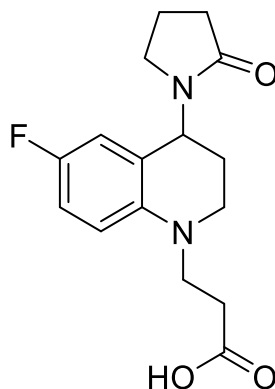
IR (ATR)(cm⁻¹): 1719(v-C=O), 1636(v-C=O)VNP, 1503(v-C=CAr), 1422(v-C-N)VNP, 1187(v-C-O).

ESI-MS (m/z, %): 318.649 (100), 278.510 (43.72)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.73 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H, **7H**), 6.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, **5H**), 6.47 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, **8H**), 5.35 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H, **4H**), 5.29(s, 1H, **OCH₃**), 3.70 (s, 2H, **OCH₃**), 3.66 – 3.48 (m, 2H, **9H**), 3.35 – 3.19 (m, 3H, **2H**, **5'H₁**), 3.13 (ddd, *J* = 9.7, 8.1, 5.2 Hz, 1H, **5'H₂**), 2.58 (ddd, *J* = 7.6, 6.6, 2.4 Hz, 2H, **10H**), 2.53 – 2.46 (m, 2H, **3'H**), 2.19 – 1.88 (m, 4H, **3H**, **4'H**).

RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 175.80 (**2'C**), 175.75 (**11C**), 151.42 (**8aC**), 139.56 (**4aC**), 121.16 (**7C**), 114.16 (**5C**), 113.54 (**6C**), 113.03 (**8C**), 55.64 (**OCH₃**), 48.09 (**4C**), 47.53 (**9C**), 47.19 (**5'C**), 43.59 (**2C**), 31.21 (**3'C**), 30.73 (**10C**), 26.43 (**3C**), 18.07 (**4'C**).

7.3.2.5 Ácido 3-(6-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'e:



Formula química: C₁₆H₁₉FN₂O₃

Masa molecular: 306.34 g/mol

Se mezcló 1g del ácido 3-[(4-flourofenil) amino]propanoico con 0,64 mL de formaldehído (0,017 mol), 0,7 mL de 1-vinil-2-pirrolidona (0,007 mol) y 0,24 g de InCl₃ (20% mol). Se agitó durante 2 horas 30 minutos, posteriormente se extrajo con diclorometano y se purificó con una mezcla 2:1 (éter: AcOEt) dando un polvo blanco con un rendimiento del 75%, punto de fusión 180-183°C, Rf: 0,5 (1:4 éter de petróleo: acetato de etilo).

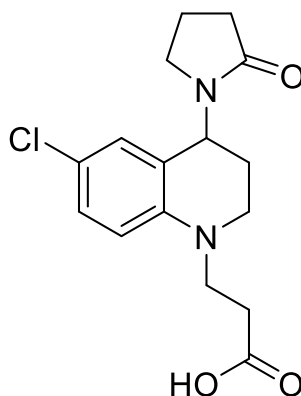
IR (ATR)(cm⁻¹): 1715(v-C=O), 1634(v-C=O) VNP, 1503(v-C=CAr), 1445(v-C-N)VNP, 1179(v-C-O).

ESI-MS (m/z, %): 306.558 (100), 302.585 (13.23), 221.340 (4.80).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ 6.90 (ddd, *J* = 8.67, 8.44, 3.16 Hz, 1H, **7H**), 6.64 (dd, *J* = 9.17, 4.78 Hz, 1H, **5H**), 6.55 (dd, *J* = 9.4, 3.12 Hz, 1H, **8H**), 5.11 (dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz, 1H, **4H**), 3.58 – 3.40 (m, 2H, **9H**), 3.34 (ddd, *J* = 13.1, 10.2, 3.3 Hz, 1H, **2H₁**), 3.28 – 3.17 (m, 2H, **2H₂**, **5'H₁**), 2.97 (dt, *J* = 9.4, 6.7 Hz, 1H, **5'H₂**), 2.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, **10H**), 2.41 – 2.25 (m, 2H, **3'H**), 2.10 – 1.80 (m, 3H, **3H₁**, **3H₂**, **4'H**).

RMN-¹³C (101 MHz, DMSO) δ 174.51 (**2'C**), 173.38 (**11C**), 154.19 (d, *J* = 232,92 Hz, **6C**), 141.96 (**8aC**), 121.56 (**4aC**), 114.66 (d, *J* = 22,01 Hz, **7C**), 113.10 (d, *J* = 22,38 Hz, **8C**), 112.52 (d, *J* = 7,34 Hz, **5C**), 47.38 (**4C**), 47.00 (**9C**), 46.80 (**2C**), 42.68 (**5'C**), 30.65 (**3'C**), 30.52 (**10C**), 25.75 (**3C**), 17.76 (**4'C**).

7.3.2.6 Ácido ácido 3-(6-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'f:



Formula química: C₁₆H₁₉ClN₂O₃

Masa molecular: 322.79 g/mol

Se mezcló 1g del ácido 3-[(4-clorofenil) amino]propanoico con 0,60 mL de formaldehído (0,017 mol), 0,64 mL de 1-vinil-2-pirrolidona (0,006 mol) y 0,23 g de InCl₃ (20% mol). Se agitó durante 1 hora 45 minutos, posteriormente se extrajo con diclorometano y se purificó con una mezcla 2:1 (éter: AcOEt) dando un sólido gris con un rendimiento del 62%, punto de fusión 134-136°C, Rf: 0,5 (1:5 éter de petróleo: acetato de etilo).

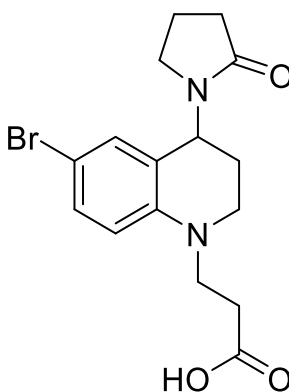
IR (ATR)(cm⁻¹): 1724(v-C=O), 1635(v-C=O)VNP, 1495(v-C=C_{Ar}), 1446(v-C-N)VNP, 1191(v-C-O).

ESI-MS (m/z, %): 322.906 (100), 278.519 (12.99), 237.466 (11.50).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H, **7H**), 6.79 (d, *J* = 2.6, Hz, 1H, **5H**), 6.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, **8H**), 5.31 (dd, *J* = 9.4, 5.5 Hz, 1H, **4H**), 3.70 – 3.48 (m, 2H, **9H**), 3.40 (ddd, *J* = 12.6, 9.0, 3.1 Hz, 1H, **2H₁**), 3.33 – 3.08 (m, 3H, **2H₂**, **5'H**), 2.58 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, **10H**), 2.54 – 2.45 (m, 2H, **3'H**), 2.14 – 2.04 (m, 1H, **3H₁**), 2.04 – 1.92 (m, 3H, **3H₂**, **4'H**).

RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 175.91 (**2'C**), 175.44 (**11C**), 143.58 (**8aC**), 128.36 (**4aC**), 127.10 (**7C**), 121.26 (**5C**), 121.01 (**6C**), 112.49 (**8C**), 47.81 (**4C**), 47.15 (**9C**), 46.97 (**5'C**), 43.57 (**2C**), 31.11 (**3'C**), 30.82 (**10C**), 26.05 (**3C**), 18.03 (**4'C**).

7.3.2.7 Ácido ácido 3-(6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'g:



Formula química: C₁₆H₁₉BrN₂O₃

Masa molecular: 367.24 g/mol

Se mezcló 1g del ácido 3-[(4-metilfenil) amino]propanoico con 0,48 mL de formaldehído (0,014), 0,52 mL de 1-vinil-2-pirrolidona (0,005 mol) y 0,18 g de InCl₃ (20% mol). Se agitó durante 1 hora 50 minutos, posteriormente se extrajo con diclorometano y se purificó con una mezcla 2:1 (éter: AcOEt) dando un sólido café con un rendimiento del 97%, punto de fusión 162-165°C, Rf: 0,5 (1:5 éter de petróleo: acetato de etilo).

IR (ATR)(cm⁻¹): 1727(v-C=O), 1620(v-C=O)VNP, 1496(v-C=CAr), 1462(v-C-N)VNP, 1182(v-C-O).

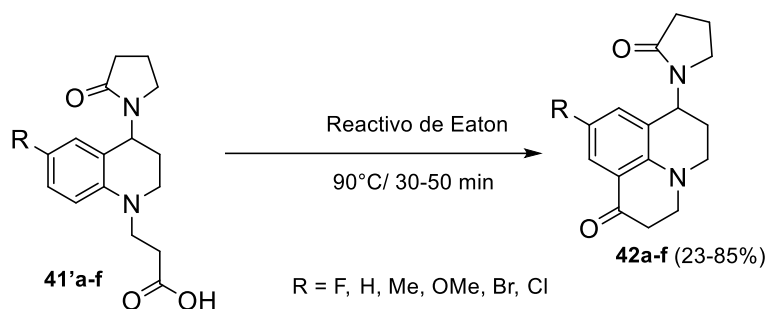
ESI-MS (m/z, %): 366.586 (100), 278.509 (12.39), 2239.229 (8.44).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H, **7H**), 6.79 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, **5H**), 6.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, **8H**), 5.31 (dd, *J* = 9.4, 5.5 Hz, 1H, **4H**), 3.70 – 3.48 (m, 2H, **9H**), 3.40 (ddd, *J* = 12.6, 9.0, 3.1 Hz, 1H, **2H**), 3.33 – 3.08 (m, 3H, **2H₁**, **5'H**), 2.58 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, **10H**), 2.54 – 2.45 (m, 2H, **3'H**), 2.06 – 1.92 (m, 4H, **3H₂**, **4'H₂**).

RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 175.91 (**2'C**), 175.44 (**11C**), 143.59 (**8aC**), 128.36 (**4aC**), 127.10 (**7C**), 121.26 (**5C**), 121.01 (**6C**), 112.49 (**8C**), 47.81 (**4C**), 47.15 (**9C**), 46.97 (**5'C**), 43.57 (**2C**), 31.11 (**3'C**), 30.82 (**10C**), 26.05 (**3C**), 18.03 (**4'C**).

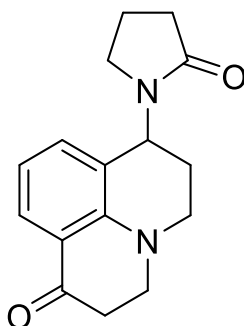
7.3.3 Preparación de los derivados de la 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42a-g:

Para el último paso se tomó el ácido carboxílico de la tetrahydroquinolina respectiva y se mezcló con el reactivo de Eaton (4 mL por gramo de THQ), la reacción se llevó a 90°C con agitación constante en atmósfera de argón entre 35 minutos a 1 hora. Terminada la reacción, el crudo se lavó con 40 mL de agua fría y se llevó a pH 7 con solución NaOH 1 M. Posteriormente, se realiza una extracción líquido-líquido con diclorometano (40 mL x 3) con precolumna hasta que dejara de salir el producto, se destilo el disolvente y se purificó por medio de columna cromatográfica usando mezclas de 1:1 éter; Acetato de etilo, 1:5 éter; Acetato de etilo y acetato de etilo.



Esquema 13 Preparación de los derivados de la 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42a-g.

7.3.3.1 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42a:



Formula química: C₁₆H₁₈N₂O₂

Masa molar: 270.33 g/mol

Se mezcló 1g de la tetrahidroquinolina precursora con 4 mL de reactivo de Eaton en agitación constante a 90°C con atmósfera de argón durante 30 min, posteriormente se extrajo el producto con diclorometano y se purificó con acetato de etilo dando un aceite espeso color naranja con un rendimiento del 23%, Rf: 0,2 (acetato de etilo).

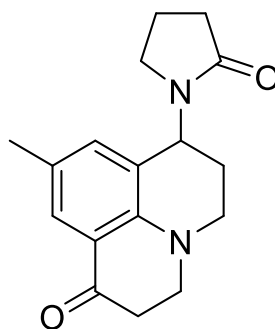
IR (ATR)(cm⁻¹): 2932(v-C-H), 1659(v-C=OVNP, C=O), 1500(v-C=CAr),).

ESI-MS (m/z, %):

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (ddd, J = 7.9, 1.7, 0.8 Hz, 1H, **10-H**), 7.03 (dt, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H, **8-H**), 6.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 9.1, 5.7 Hz, 1H, **7-H**), 3.41-3.34 (m, 2H, **3-H**), 3.32-3.28 (m, 1H, **5-H1**), 3.28-3.21 (m, 2H, **5-H2**, **5'-H1**), 3.15-3.09 (m, 1H, **5'-H2**), 2.78-2.64 (m, 2H, **2-H**), 2.52-2.47 (m, 2H, **3'-H**), 2.23-2.16 (m, 1H, **6-H1**), 2.15-2.09 (m, 1H, **6-H2**), 2.06-1.99 (m, 2H, **4'-H**).

RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 193.74 (**1C**), 176.16 (**2'C**), 149.32 (**4aC**), 134.61 (**8C**), 127.68 (**10C**), 122.29 (**9C**), 122.21 (**7aC**), 120.41 (**10aC**), 50.68 (**3C**), 49.07 (**5C**), 47.38 (**7C**), 43.70 (**5'C**), 38.32 (**2C**), 31.73 (**3'C**), 26.31 (**6C**), 18.67 (**4'C**).

7.3.3.2 9-metil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42b:



Formula química: C₁₇H₂₀N₂O₂

Masa molar: 284.36 g/mol

Se mezcló 1g de la tetrahidroquinolina precursora con 4 mL de reactivo de Eaton en agitación constante a 90°C con atmósfera de argón durante 1 hora, posteriormente se extrajo el producto con diclorometano y se purificó con una mezcla 1:2 (éter: AcOEt) dando cristales verdes con un rendimiento del 85%, punto de fusión de 176-178°C, Rf: 0,5 (1:5 éter de petróleo: acetato de etilo)

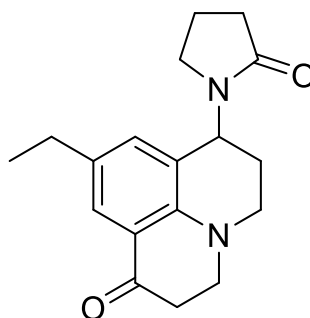
IR (ATR)(cm⁻¹): 2902(v-C-H), 1652(v-C=OVNP, C=O), 1506(v-C=CAr),).

ESI-MS (m/z, %): 284.526 (100), 129.465 (20.72), 199.349 (16.63)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (s, 1H, **10H**), 6.86 (s, 1H, **8H**), 5.40 (dd, *J* = 9.7, 6.2 Hz, 1H, **7H**), 3.38 – 3.17 (m, 6H, **3H, 5H, 5'H**), 3.13 (m, 1H, **2H₁**), 2.79 – 2.62 (m, 3H, **2H₂, 3'H₁**), 2.56 – 2.43 (m, 3H, **3'H₂, 11H₁**), 2.20 (m, 3H, **11H₂, 6H**), 2.06 – 1.96 (m, 2H, **4'H**).

RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 194.01 (**1C**), 176.07 (**2'C**), 148.93 (**4aC**), 134.98 (**8C**), 127.82 (**10C**), 127.31 (**9C**), 122.01 (**7aC**), 120.46 (**10aC**), 50.88 (**3C**), 49.20 (**5C**), 47.32 (**7C**), 43.67 (**5'C**), 38.46 (**2C**), 31.78 (**3'C**), 26.49 (**11C**), 20.73 (**6C**), 18.73 (**4'C**).

7.3.3.3 9-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42c:



Formula química: C₁₈H₂₂N₂O₂

Masa molar: 298.39 g/mol

Se mezcló 1g de la tetrahydroquinolina precursora con 4 mL de reactivo de Eaton en agitación constante a 90°C con atmósfera de argón durante 40 minutos, posteriormente se extrajo el producto con diclorometano y se purificó con una mezcla 1:2 (éter: AcOEt) dando cristales verdes con un rendimiento del 81%, punto de fusión de 164-165°C, Rf: 0,5 (1:5 éter de petróleo: acetato de etilo)

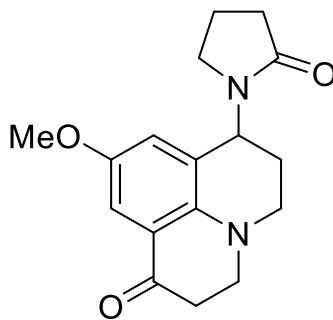
IR (ATR)(cm⁻¹): 2926(v-C-H), 1615(v-C=OVNP, C=O), 1505(v-C=CAr),).

ESI-MS (m/z, %):

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (s, 0.8 Hz, 1H, **10H**), 6.88 (s, 1.2, 0.6 Hz, 1H, **8H**), 5.41 (dd, *J* = 9.8, 6.2 Hz, 1H, **7H**), 3.41 – 3.16 (m, 5H, **3H, 5H, 5'H₁**), 3.11 (m, 1H, **5'H₂**), 2.81 – 2.60 (m, 2H, **2H**), 2.53 – 2.47 (m, 4H, **3'H, 11H**), 2.24 – 2.08 (m, 2H, **6H**), 2.07 – 1.92 (m, 2H, **4'H**), 1.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, **12H**).

RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 194.03 (**1C**), 176.07 (**2'C**), 149.10 (**4aC**), 134.00 (**8C**), 133.80 (**9C**), 126.57 (**10C**), 122.00 (**7aC**), 120.46 (**10aC**), 50.82 (**3C**), 49.15 (**5C**), 47.38 (**7C**), 43.67 (**5'C**), 38.44 (**2C**), 31.80 (**3'C**), 28.19 (**11C**), 26.45 (**6C**), 18.79 (**4'C**), 16.09 (**12C**).

7.3.3.4 9-metoxi-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42d:



Formula química: C₁₇H₂₀N₂O₃

Masa molar: 300.36 g/mol

Se mezcló 1g de la tetrahidroquinolina precursora con 4 mL de reactivo de Eaton en agitación constante a 90°C con atmósfera de argón durante 40 minutos, posteriormente se extrajo el producto con diclorometano y se purificó con una mezcla (1:2 éter: AcOEt) dando cristales

amarillos con un rendimiento del 73%, punto de fusión de 165-166°C, Rf: 0,5 (1:5 éter de petróleo: acetato de etilo)

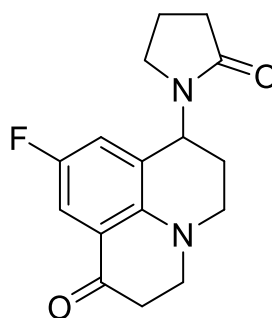
IR (ATR)(cm⁻¹): 2887(v-C-H), 1656(v-C=OVNP, C=O), 1502(v-C=CAr),).

ESI-MS (m/z, %): 300.565 (100), 215.334 (6.88).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, **10H**), 6.70 (d, *J* = 3.1, 1H, **8H**), 5.41 (dd, *J* = 10.2, 6.3 Hz, 1H, **7H**), 3.74 (s, 3H, **OCH₃**), 3.32 – 3.25 (m, 3H, **3H, 5H₁**), 3.24 – 3.19 (m, 2H, **5H₂, 5'H₁**), 3.15 (m, 1H, **5'H₂**), 2.80 – 2.61 (m, 2H, **2H**), 2.52 – 2.44 (m, 2H, **3'H**), 2.24 – 2.17 (m, 1H, **6H₁**), 2.17 – 2.09 (m, 1H, **6H₂**), 2.09 – 1.94 (m, 2H, **4'H**).

RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 193.02 (**1C**), 175.39 (**2'C**), 151.50 (**4aC**), 145.53 (**8C**), 123.65 (**9C**), 122.60 (**10C**), 120.19 (**7aC**), 108.19 (**10aC**), 55.46 (**OCH₃**), 50.47 (**3C**), 48.80 (**5C**), 46.82 (**7C**), 42.75 (**5'C**), 37.84 (**2C**), 30.99 (**3'C**), 25.72 (**6C**), 17.98 (**4'C**).

7.3.3.5 9-fluoro-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42e:



Formula química: C₁₆H₁₇FN₂O₂

Masa molar: 288.32 g/mol

Se mezcló 1g de la tetrahidroquinolina precursora con 4 mL de reactivo de Eaton en agitación constante a 90°C con atmósfera de argón durante 50 minutos, posteriormente se extrajo el producto con diclorometano y se purificó con una mezcla (1:2 éter: AcOEt) dando cristales

naranjas con un rendimiento del 74%, punto de fusión de 159-161°C, Rf: 0,5 (1:5 éter de petróleo: acetato de etilo)

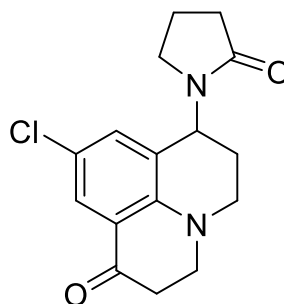
IR (ATR)(cm⁻¹): 2973(v-C-H), 1666(v-C=OVNP, C=O), 1504(v-C=CAr),).

ESI-MS (m/z, %):

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (dd, J=8.5, 3.2 Hz 1H, **10H**), 6.79 (dd, J= 8.5, 3.1 Hz, 1H, **8H**), 5.41 (dd, J = 10.4, 6.2 Hz, 1H, **7H**), 3.42 – 3.19 (m, 5H, **3H**, **5H**, **5'H₁**), 3.14 (m, 1H, **5'H₂**), 2.81 – 2.62 (m, 2H, **2H**), 2.61 – 2.42 (m, 2H, **3'H**), 2.20 (m, 1H, **6H₁**), 2.13 – 1.98 (m, 3H, **6H₂**, **4'H**).

RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 192.61 (**1C**), 175.75 (d, J = 11.8 Hz) (**2'C**), 156.61 (**4aC**), 147.23 (**8C**), 124.30 (d, J = 5.5 Hz) (**9C**), 120.88 (d, J = 14.1 Hz) (**10C**), 120.73 (d, J = 4.4 Hz) (**7aC**), 112.68 (d, J = 22.3 Hz) (**10aC**), 50.48 (**3C**), 48.98 (**5C**), 47.06 (**7C**), 43.03 (**5'C**), 37.94 (**2C**), 31.23 (**3'C**), 25.73 (**6C**), 18.31 (**4'C**).

7.3.3.6 9-cloro-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42f:



Formula química: C₁₆H₁₇ClN₂O₂

Masa molar: 304.77 g/mol

Se mezcló 1g de la tetrahidroquinolina precursora con 4 mL de reactivo de Eaton en agitación constante a 90°C con atmósfera de argón durante 50 minutos, posteriormente se extrajo

el producto con diclorometano y se purificó con una mezcla (1:2 éter: AcOEt) dando cristales verdes con un rendimiento del 80%, punto de fusión de 160-162°C, Rf: 0,5 (1:5 éter de petróleo: acetato de etilo)

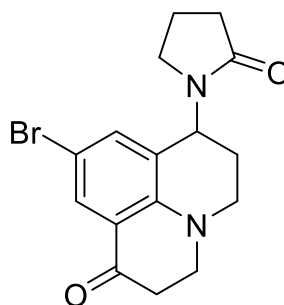
IR (ATR)(cm⁻¹): 2945(v-C-H), 1668(v-C=OVNP, C=O), 1503(v-C=CAr),).

ESI-MS (m/z, %): 304.533 (100), 129.471 (36.42), 241.602 (17.67).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 2.6, 1H, **10H**), 6.95 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, **8H**), 5.43 – 5.34 (dd, *J* = 9.6, 6.0 Hz 1H, **7H**), 3.44 – 3.34 (m, 2H, **3H**), 3.34 – 3.30 (m, 1H, **5H₁**), 3.30 – 3.25 (m, 2H, **5H₂**, **5'H₁**), 3.15 (m, 1H, **5'H₂**), 2.80 – 2.64 (m, 2H, **2H**), 2.58 – 2.46 (m, 2H, **3'H**), 2.20 (m, 1H, **6H₁**), 2.13 – 1.98 (m, 3H, **6H₂**, **4'H**).

RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 192.51 (**1C**), 176.12 (**2'C**), 149.06 (**4aC**), 133.14 (**8C**), 127.29 (**9C**), 124.25 (**10C**), 123.47 (**7aC**), 121.20 (**10aC**), 50.46 (**3C**), 49.06 (**5C**), 47.20 (**7C**), 43.43 (**5'C**), 38.02 (**2C**), 31.56 (**3'C**), 25.95 (**6C**) 18.66 (**4'C**).

7.3.3.7 9-bromo-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42g:



Formula química: C₁₆H₁₇BrN₂O₂

Masa molar: 349.23 g/mol

Se mezcló 1g de la tetrahydroquinolina precursora con 4 mL de reactivo de Eaton en agitación constante a 90°C con atmósfera de argón durante 50 minutos, posteriormente se extrajo el producto con diclorometano y se purificó con una mezcla (1:2 éter: AcOEt) dando cristales verdes con un rendimiento del 74%, punto de fusión de 140-142°C, Rf: 0,5 (1:5 éter de petróleo: acetato de etilo)

IR (ATR)(cm⁻¹): 2932(v-C-H), 1660(v-C=OVNP, C=O), 1504(v-C=CAr),).

ESI-MS (m/z, %): 350.557 (100), 129.424 (8.4), 263.304 (8.04).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, **10H**), 7.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, **8H**), 5.43 – 5.34 (dd, *J* = 9.6, 5.5 Hz, 1H, **7H**), 3.45 – 3.33 (m, 2H, **3H**), 3.28 (m, 3H, **5H**, **5'H₁**), 3.15 (m, 1H, **5'H₂**), 2.80 – 2.62 (m, 2H, **2H**), 2.58 – 2.42 (m, 3H, **3'H**, **6H₁**), 2.19 (m, 1H, **6H₂**), 2.09 – 2.03 (m, 2H, **4'H**).

RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 192.35 (**1C**), 176.11 (**2'C**), 149.37 (**4aC**), 135.83 (**8C**), 130.39 (**9C**), 124.49 (**10C**), 121.60 (**7aC**), 110.42 (**10aC**), 50.39 (**3C**), 49.00 (**5C**), 47.14 (**7C**), 43.47 (**5'C**), 37.94 (**2C**), 31.57 (**3'C**), 25.95 (**6C**), 18.69 (**4'C**).

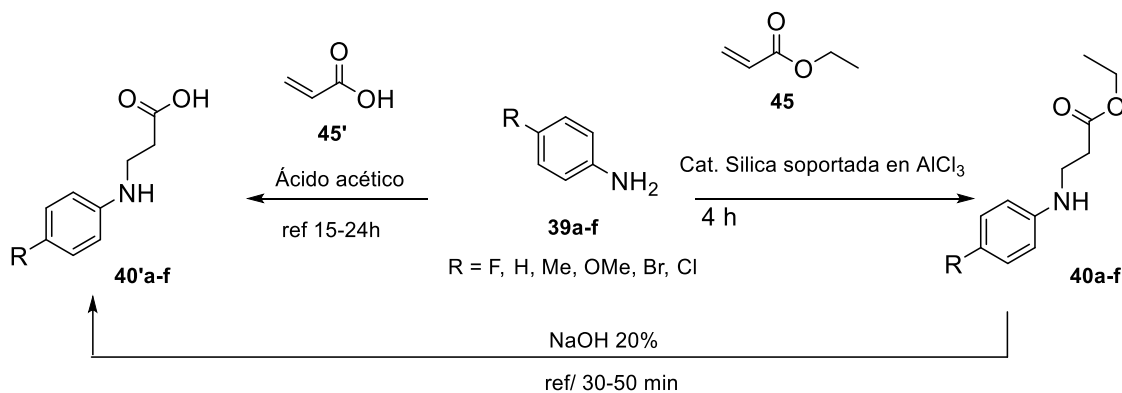
8. Discusión y análisis de resultados

8.1 Síntesis de los ácidos 3-(fenilamino)propanoico 40'a-g:

Para este paso primero se hizo la síntesis reportada por Capacho W en 2019, donde se obtenían derivados de 3-fenilaminopropanoato de etilo. A partir de estos, se añadió de 4,7 a 6,3 mL de una solución de NaOH 1 M y se dejó a reflujo durante 1 semana sin embargo no mostró avances la reacción por lo cual se descartó en primera instancia. Posteriormente, en la literatura se

encontró la obtención de estos ácidos con los mismos precursores en una reacción de 2 pasos (Wang et al, 2010), donde la primera parte se basó en obtener los aductos de Michael con el grupo éster y después se añadía una solución NaOH al 20% para transformarlos en ácidos, con rendimientos entre el 60 y el 84%. Sin embargo, se quiso recuperar parte de la primera idea de este paso usando la síntesis catalizada por cloruro de aluminio soportada en sílica (Capacho, 2019), para obtener los 3-fenilaminopropanoatos de etilo y a partir de ahí colocarlos a reflujo con la solución de NaOH al 20%. Esto se hizo con tres compuestos (1a, 1b, y el 1c), lo que permitió obtener los respectivos ácidos 2a, 2b y 2c con rendimientos del 60, 80 y 84% respectivamente. Cabe mencionar, los tiempos de reacción se vieron drásticamente reducidos entre un 85% y 90%.

Por otro lado, se probó la reacción de la anilina con el ácido acrílico con el mismo procedimiento presentado por Wang, donde se obtuvieron los respectivos aductos ácidos, no obstante, los rendimientos disminuían en un 10%, a comparación de los obtenidos con el etil acrilato. En este caso, se probó obtener los compuestos 2b, 2c, 2d dando rendimientos del 80%, 77% y 53% respectivamente.



Esquema 14 *Rutas de preparación de los derivados del ácido 3-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'a-g.*

Tabla 1 Estados físicos y rendimiento de los derivados de ácido 3-(fenilamino)propanoico 40'a-g

Ent	Compuesto	R	Método	Tiempo de reacción (horas)	% Rendimiento
1	a	H	1	18	69
	b	CH ₃	1	16	90
2	c	Et	1	16	88
	d	OMe	1	16	65
3	e	F	1	16	81
	f	Cl	1	21	83
4	g	Br	1	25	80
	a	H	2	5	60

9	b	CH ₃	2	5	80
	c	Et	2	5	84
10					
11	a	H	3	17	80
	b	CH ₃	3	15	77
12					
13	c	Et	3	15	53

El análisis estructural se realizó únicamente con técnicas instrumentales de espectroscopia de infrarrojo y espectrometría de masas con ionización por electrospray, debido a que estos compuestos ya se encuentran reportados en la literatura (Wang et al, 2010), por lo que, no amerita un análisis de resonancia magnética nuclear.

En este sentido, se exhiben las bandas más representativas de los grupos funcionales asociados a la estructura de estos aductos de Michael. Por ende, a manera de ejemplo se puede observar el espectro de infrarrojo del aducto ácido 3-[(4-etilfenil) amino]propanoico, donde se observa una banda entre 3400 y 3300 cm⁻¹ correspondiente a la vibración de tensión (ν) del enlace N-H de aminas secundarias, también, se encuentra la señal de las vibraciones de tensión del enlace C=O en 1730-1700 cm⁻¹. Además, la señal correspondiente a la tensión de vibración (ν) del enlace C-N entre 1400-1330 cm⁻¹. De el mismo modo, se aprecia la banda en 1518 cm⁻¹ que corresponde a la tensión del enlace C=C del anillo aromático (figura 6).

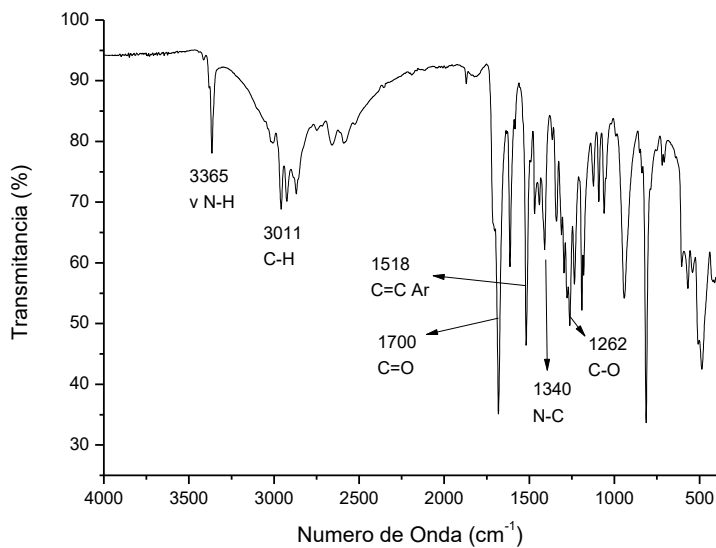


Figura 6 Espectro infrarrojo del ácido 3-[(4-etilfenil) amino]propanoico 40 °c.

Por otra parte, para confirmar la obtención de los aductos formados se obtuvo por espectrometría de masas ESI las respectivas masas nominales espectros de masas. Con lo anterior, se presenta a manera de ejemplo el espectro de masas del ácido 3-[(4-etilfenil) amino]propanoico (figura 6). En el espectro no se ve una fragmentación relevante y solo se alcanza a apreciar la masa nominal del aducto y su masa más protón.

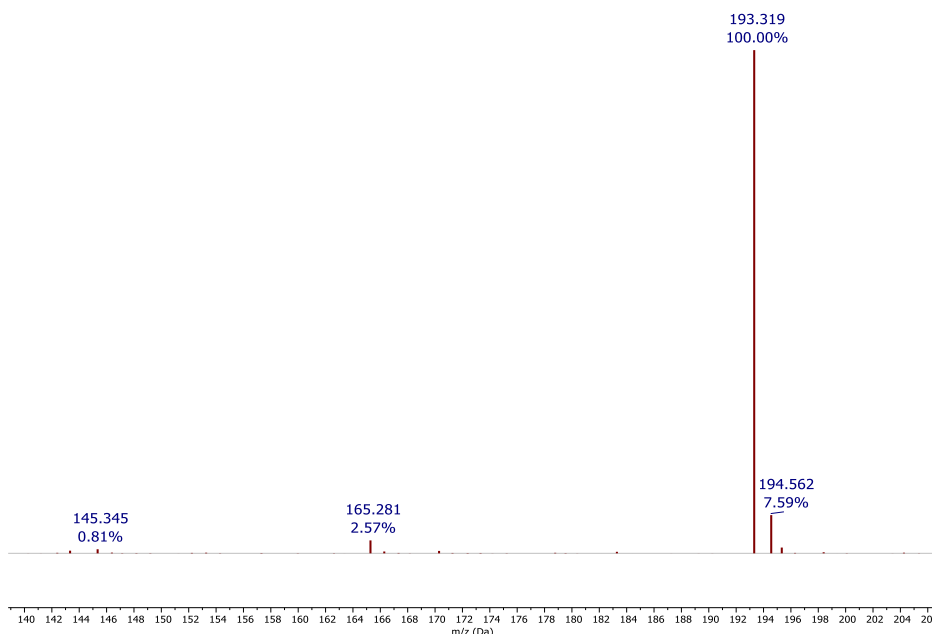


Figura 7 Espectro de masas ESI-MS del ácido 3-[(4-etilfenil) amino]propanoico 40'c.

8.2 Síntesis de derivados ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'a-g:

En otra instancia, la reacción de Povarov catiónica mostró ser clave para obtener los nuevos ácidos tetrahydroquinolínicos, compuestos que resultaron idóneos para la formación de los anillos julolidónicos de interés. Para tal fin, inicialmente se optó por transformar los derivados tetrahydroquinolínicos sintetizados por el grupo de investigación CODEIM (Wilmar, 2019). Para ello, las tetrahydroquinolinas con el grupo éster se mezclaron con una solución de NaOH a reflujo, con la intención de obtener el respectivo ácido. Sin embargo, pese a diversos intentos, la reacción no progresó. Por tal razón, se optó por utilizar los ácidos 3-(fenilamino)propanoico 40a-g, en las condiciones descritas en la parte experimental, se logró obtener los derivados tetrahydroquinolínicos de interés.

Ahora bien, se propone el posible mecanismo de reacción, el cual se inicia con una reacción tipo Mannich con el grupo amino de los ácidos 40'a-g y el aldehído que forma un carbono electro deficiente, el cual recibe un ataque nucleofílico por parte de la 1-vinil-2-pirrolidona y que a su vez forma una especie cargada positivamente (intermediario catiónico), este último hace posible una ciclación intramolecular de Friedel-Crafts dando como resultado los nuevos ácidos tetrahydroquinolínicos 41'a-g, mostrando rendimientos entre el 54 al 98%.

Tabla 2 Estados físicos, rendimiento y tiempos de reacción de los derivados de ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'a-g:

Compuesto	R	Masa Molar (g/mol)	Tiempo de reacción (h)	Estado	% Rendimiento
a	H	288.35	2	Aceite rojo	54
b	CH ₃	302.37	2.5	Cristales amarillo pálido	59
c	Et	316.40	1.83	Cristales amarillos	88
d	OMe	318.37	2.3	Aceite morado	80
e	F	306.34	2.5	Polvo blanco	75
f	Cl	322.79	1.75	Solido gris	62
g	Br	367.24	1.83	Solido café	98

Por otro lado, la elucidación de los ácidos THQicos se hizo por medio de técnicas instrumentales como espectroscopia de infrarrojo, seguida de análisis de espectrometría de masas ESI y resonancia magnética nuclear (RMN) monodimensional (^1H , ^{13}C , DEPT-135). Adicionalmente, para corroborar las estructuras moleculares se hizo uso de experimentos bidimensionales (^1H COSY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC).

En este sentido, las señales obtenidas en el espectro infrarrojo de los derivados 41'a-g, mostraron la ausencia de la señal correspondiente a la vibración de tensión N-H de las aminas secundarias entre 3400 y 3350 cm^{-1} , dando indicio de la formación del anillo tetrahydroquinolínico. Además, se observan las señales correspondientes a vibraciones de tensión y flexión de enlaces CH alifáticos, CH aromáticos (3100 - 2750 cm^{-1}), las vibraciones de tensión C=C del anillo aromático (1590 - 1500 cm^{-1}), la banda de tensión de la N-vinil-2-pirrolidona (1450 - 1300 cm^{-1}) y la banda de vibraciones de tensión del enlace C=O del ácido (1730 - 1700 cm^{-1}). Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, a manera de ejemplo se mostrara el espectro del ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico (figura 7).

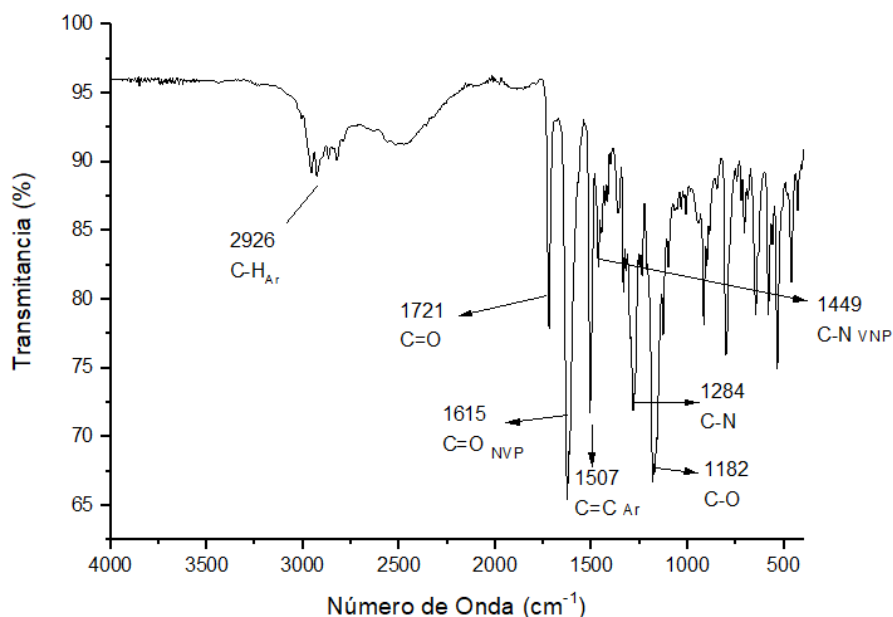


Figura 8 Espectro infrarrojo del ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'c.

Seguidamente, se analizó el espectro (full scan) del derivado 41'c de la técnica ESI-MS, se puede observar que la espectrometría muestra una señal de m/z de 316,654 umas correspondiente a la masa del ion molecular y la masa del ion molecular más protón con señal en 317,649 umas con porcentajes relativos de 100% y 22% respectivamente. Así mismo, se ve la señal correspondiente a la fragmentación de la molécula sin la pirrolidona cuya señal da m/z 231,393, esta señal se ve en todos los espectros de masas de los ácidos tetrahydroquinolínicos. (figura 8)

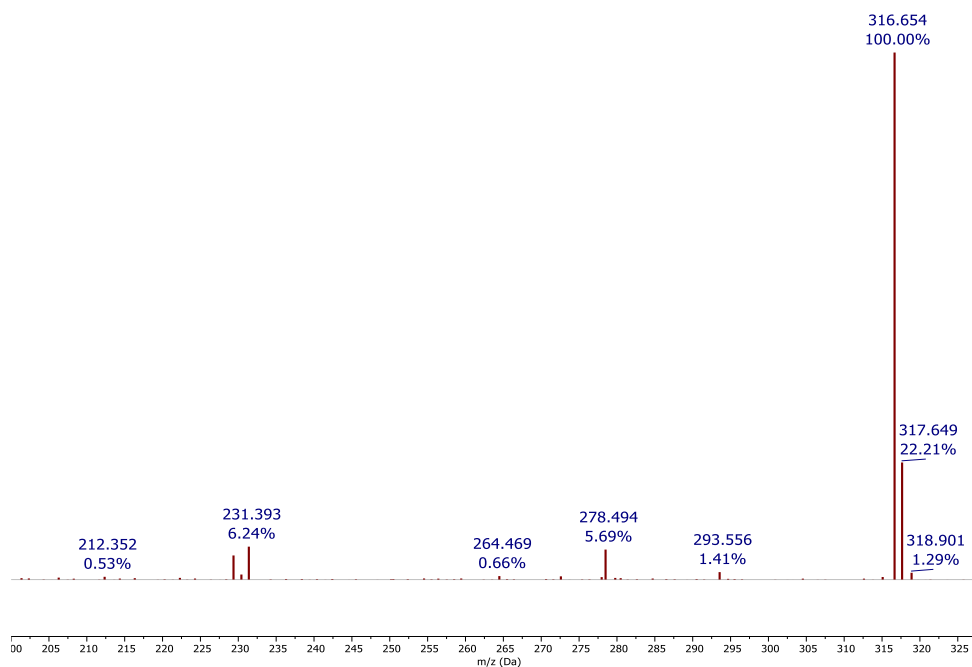


Figura 9 Espectro de masas del ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'c.

Finalmente, para corroborar la estructura de los derivados 41'a-g, se usó la técnica de espectroscopia de resonancia magnética nuclear unidimensional (^1H , ^{13}C , DEPT-135) y bidimensional (COSY- ^1H , ^1H , HMBC- ^1H - ^{13}C , HSQC- ^1H - ^{13}C). Por ende, a modo de ejemplo se utilizará el derivado 41'c para el análisis estructural.

En relación con lo anterior, en el espectro RMN- ^1H del derivado 41'c se observan todas las señales correspondientes al número de protones presentes en la estructura del compuesto. En campos altos se encuentra un triplete (t) a 1.15 ppm correspondiente a los protones metílicos del grupo etilo 14H. Por otra parte, el protón del ácido no se observa en el espectro, debido a que esta molécula puede formar puentes de hidrogeno con ella misma (Ramanna et al, 2022). Así mismo, en el rango de 1.90 ppm y 2.17 ppm se encuentran las señales multiplete (m) de los protones 4'H

(pirrolidona) y 3H (THQ), luego en el rango de 2.43 ppm a 2.64 ppm se hallan el multiplete (m) de los protones 13H del fragmento etilo, los protones 3'H (pirrolidona) y los protones 10H (fragmento ácido propanoico), seguido del rango de 3.07 ppm a 3.45 ppm donde se presentan los protones 5'H (pirrolidona) y 2H, también se observan a 3.6 ppm el multiplete correspondiente a los protones 9H respectivamente. Después, a 5.31 ppm se ve el doblete de dobletes (dd) que pertenece a los protones 4H (THQ) y las señales posteriores a campos bajos 6.59, 6.69 y 6.96 corresponden a los protones aromáticos 8H (d), 5H (d) y 7H (dd) respectivamente. Sin embargo, a 5.7 ppm se observa una señal correspondiente a contaminación.

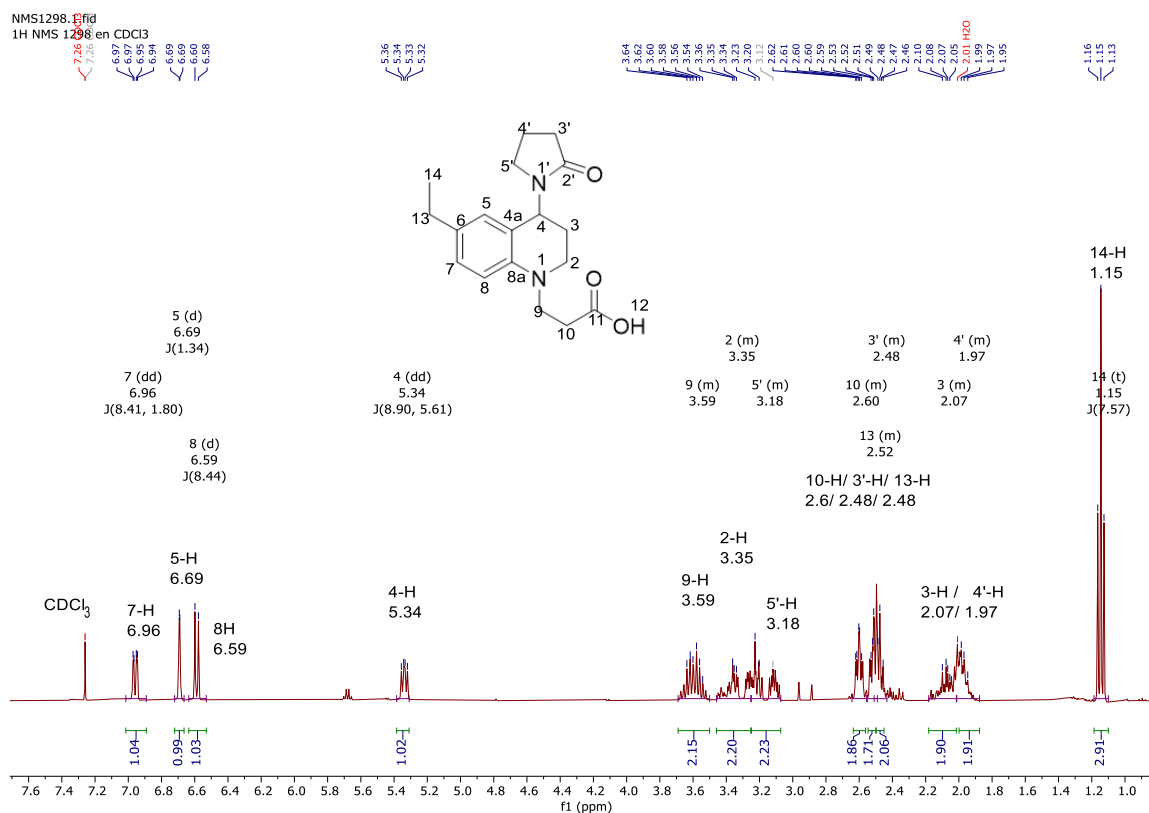


Figura 10 Asignación de las señales del espectro RMN-¹H del ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'c.

En el mismo orden de ideas, haciendo uso de los espectros RMN-¹³C y DEPT-135 del derivado 41'c se pudo relacionar el número de carbonos presentes en el compuesto correspondientes a 18 carbonos, donde en campos bajos se encuentran las señales correspondientes a carbonos aromáticos, como las señales en 176.19 ppm y 176.07 ppm que corresponden a los carbonos 2'C y 11C, las señales 143.33, 132.82 y 119.70 ppm corresponden a los carbonos aromáticos 8aC, 4aC y 6C respectivamente, donde sus señales desaparecen al ser carbonos cuaternarios. Por otra parte, las señales pertenecientes a los protones aromáticos 7C, 5C y 8C corresponden a 128.22, 127.53 y 111.88 ppm respectivamente. Ahora bien, a campos altos se observan 10 señales, las cuales pertenecen a los carbonos alifáticos de la estructura del compuesto 41C, de estas, la señal 15.97 que corresponde al carbono primario del fragmento etilo 14C, seguida de las señales 18.46, 26.86, 27.89, 31.17, 31.64, 42.09, 44.20, 47.42 y 48.35 de los carbonos 4'C, 3C, 13C, 10C, 3'C, 2C, 5'C, 9C y 4C respectivamente. Todo lo mencionado anteriormente, fue confirmado mediante el espectro DEPT-135, en el cual aparecen 8 señales en fase negativa que corresponden a los carbonos secundarios 2C, 3C de la tetrahydroquinolina, 9C, 10C del fragmento ácido propanoico, 13C del fragmento etilo, los carbonos de la pirrolidona 3'C, 4'C y 5'C y las dos señales en fase positiva corresponderán a los carbonos 4C y 14C.

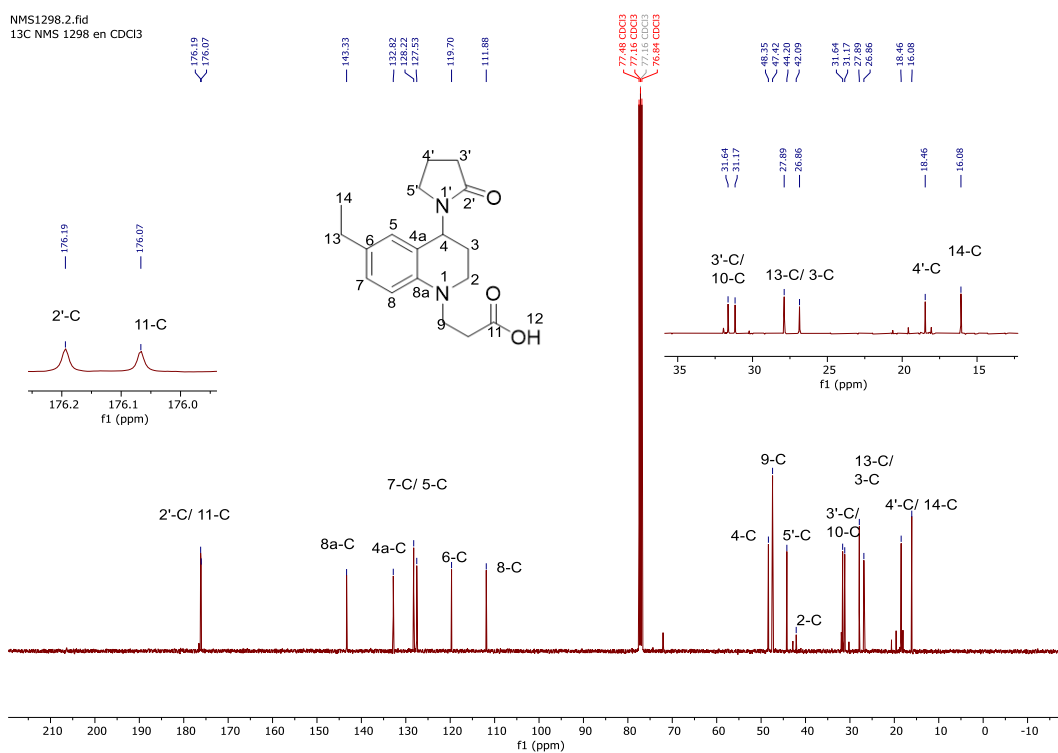


Figura 11 Asignación de señales del espectro RMN-¹³C del ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'c.

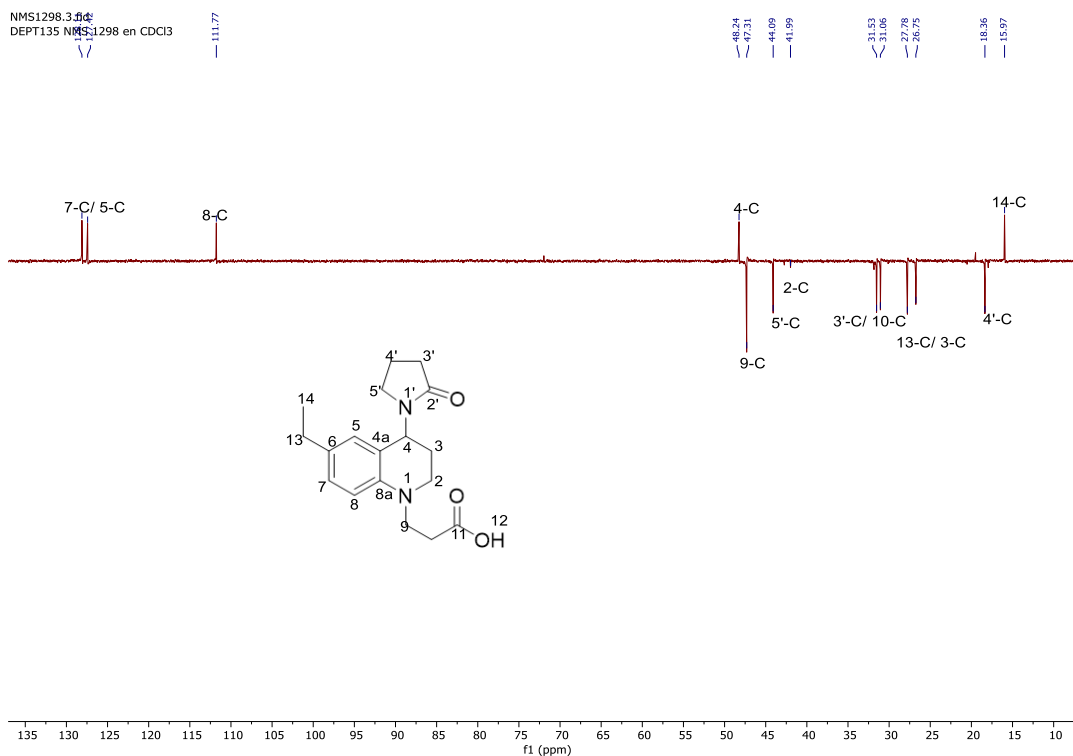


Figura 12 Espectro DEPT-135 con las respectivas señales del ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'c.

Por otra parte, para poder confirmar las señales de los protones se hizo uso del espectro COSY- ^1H , ^1H del compuesto 41'c donde se pueden apreciar los acoplamiento de los protones 7 y 8 los cuales tienen valores de J de 8.41 y 8.44, además, se ven los acoplos de los protones 14H con 13H, 3H con 2H y 4H, 10H con 9H y 3'H con 4'H.

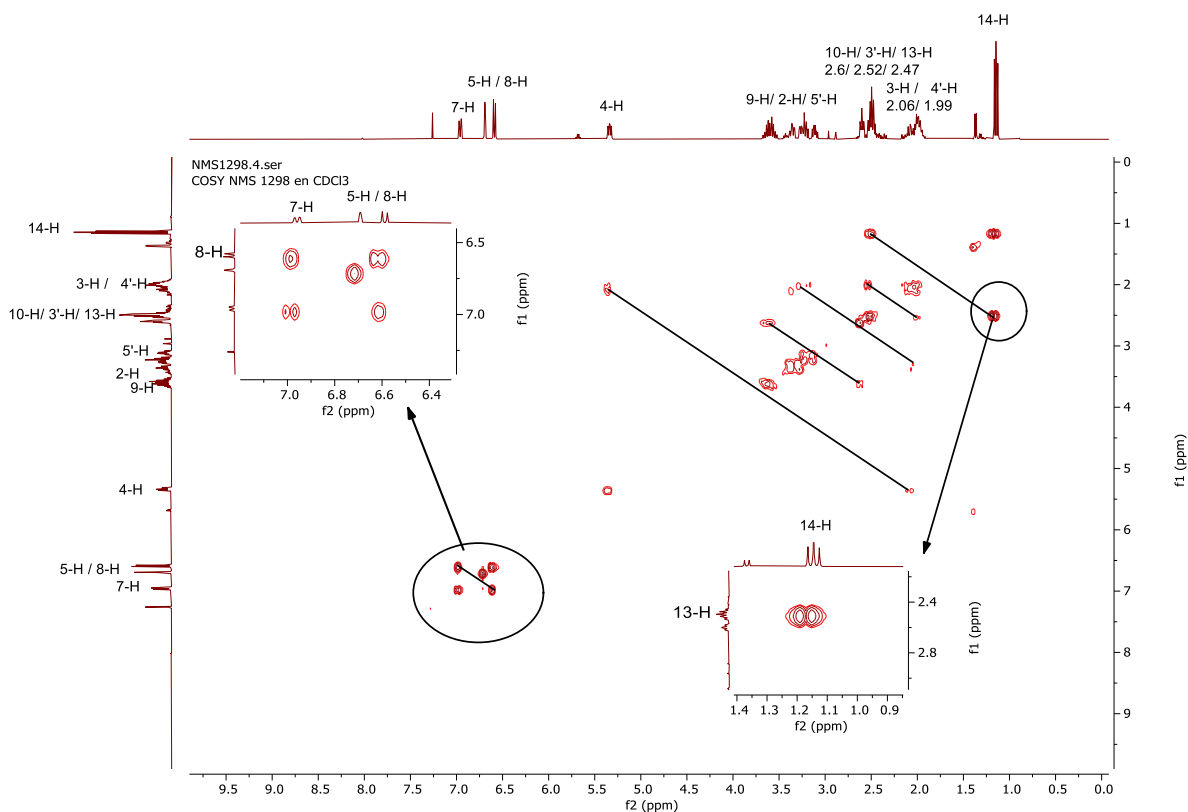


Figura 13 Espectro $\text{COSY-}^1\text{H}$, ^1H del ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'c.

En el espectro de $\text{HSQC-}^1\text{H}$, ^{13}C facilitó la asignación de señales de los protones con su respectivo carbono, en donde se puede observar dos ampliaciones donde en la primera están los acoplamientos de los carbonos 9, 2 y 5' con sus respectivos protones y en la segunda se presentan los acoplos de los carbonos 3, 10, 13, 3' y 4' con sus respectivos carbonos.

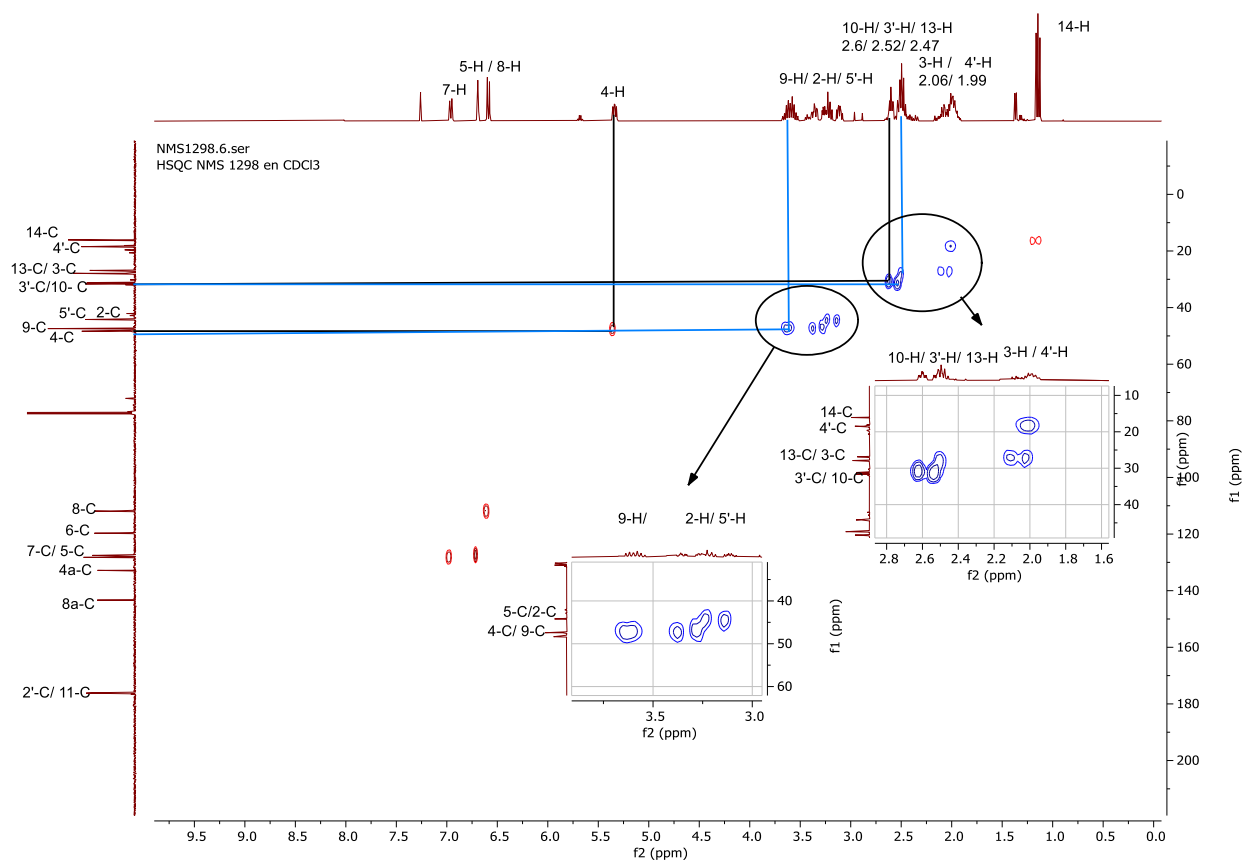


Figura 14 Espectro $HSQC-^1H$, ^{13}C del ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'c.

Finalmente, con el uso del espectro de HMBC- 1H , ^{13}C , se logró ver los acoplamientos de los carbonos carbonilos 11 y 2', donde 11 acopla con los protones 10 y 9, y el carbono 2' acopla con los protones 3' y 4' afirmando la idea que se llevaba acerca de las señales de cada uno de los protones y carbonos que presenta la molécula.

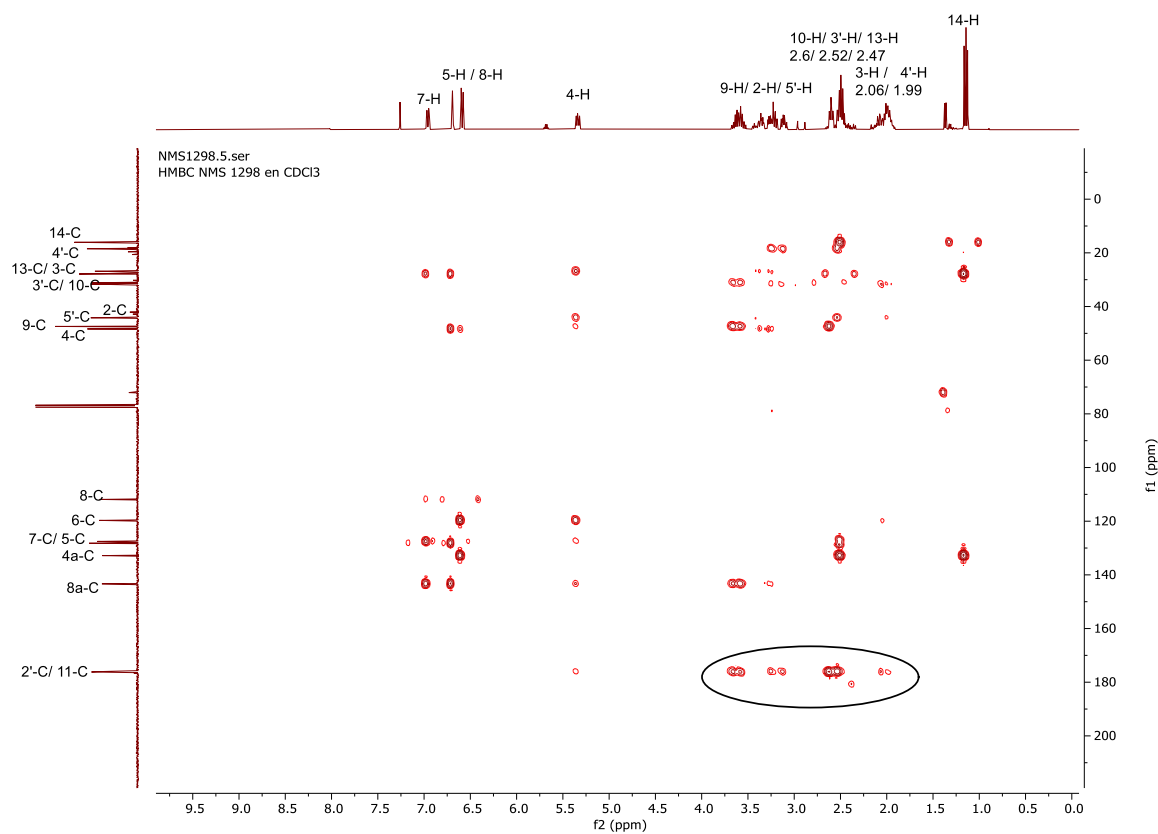


Figura 15 Espectro $HMBC-^1H, ^{13}C$ del ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'c.

8.3 Síntesis de las 7-(oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]-1-onas 42a-g:

En el trabajo reportado en la tesis realizada en el grupo de investigación CODEIM (Capacho 2019), se utilizó el reactivo de Eaton como activador del grupo éster para posteriormente permitir una ciclación intramolecular de Friedel-Crafts. Sin embargo, se obtuvieron rendimientos inferiores al 25% en este paso. Por tal razón, en este trabajo de grado se buscó obtener las julolidonas a partir de tetrahidroquinolinas más activadas, que permitieran una ciclación más

efectiva. Para esto, como primera idea se usó una solución básica de NaOH 1M a reflujo, para formar los ácidos THQs a partir de sus análogos tetrahydroquinolínicos con el grupo éster, posteriormente transformar estos ácidos en cloruros de acilo con una reacción clásica mediada con cloruro de tionilo, esto con la idea de facilitar la ciclación con el reactivo de Eaton. Para tal fin, se colocó a reflujo el derivado éster tetrahydroquinolínico en la solución básica con una mezcla THF, metanol y agua durante 8 horas, de la extracción de este se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 82%, el cual presentaba muy baja solubilidad. El compuesto obtenido fue confirmado por espectrometría de masas y espectroscopia de RMM. Posteriormente, el sólido se colocó a reflujo en una reacción clásica con el SOCl_2 durante 2 horas, este no fue aislado debido a la facilidad del cloruro de acilo de hidrolizarse con la humedad del ambiente. Finalmente se evaporó el disolvente e inmediatamente se añadió el reactivo de Eaton (4 mL por gramo) y se dejó hasta que se consumiera el producto (2 horas). De lo anterior, se obtuvo una mejora en la formación de la julolidona de flúor, pasando del 20% a 56% de rendimiento. Sin embargo, este resultado solo se dio con el derivado de flúor, al probar con otros grupos en la posición 6 de la tetrahydroquinolina, esto último debido a que no se precipitaban los ácidos, probablemente esto se debió a que la THQ de flúor como se observó posteriormente poseía muy baja solubilidad. Por tal razón, se optó por buscar una reacción que permitiera obtener los derivados ácidos de las THQs, para lo cual, se usó la metodología descrita en la formación de los derivados ácidos de los aductos de Michael anteriormente mencionado. Sin embargo, pese a obtener los derivados ácidos de las tetrahydroquinolinas, estas al reaccionar con cloruro de tionilo para formar los análogos de cloruro de acilo y posteriormente realizar la ciclación con el reactivo de Eaton, mostraba rendimientos no muy distintos a los reportados. Tal hecho, puede deberse a que el crudo de reacción con cloruro de tionilo no quedara seco o quedara con varias impurezas de la reacción, ya que el reactivo de Eaton

debe reaccionar sin disolvente, puesto que la presencia de disolvente afecta negativamente el rendimiento con este ácido. Posteriormente, se decidió hacer reaccionar directamente los derivados ácidos de las THQs con el reactivo de Eaton, esto condujo a un aumento drástico de los rendimientos pasando de un rendimiento de la julolidona de flúor de un 20% a un 74%, lo que permite concluir que este es el mejor camino para la obtención de estos compuestos fluorescentes. A continuación, se puede apreciar los rendimientos obtenidos de las julolidonas a partir de los derivados ácidos de las tetrahydroquinolinas anteriormente mencionadas.

Tabla 3 Estados físicos, rendimiento y tiempos de reacción de los derivados de la 7-(oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]-1-onas 42a-g

Compuesto	R	Masa Molar (g/mol)	t reacción (min)	Estado	% Rendimiento
a	H	270.33	30	Solido naranja amorfo	23
b	CH ₃	284.36	60	Cristales verdes	85
c	Et	300.36	40	Cristales verdes	81
d	OMe	298.39	40	Cristales amarillos	73

e	F	288.32	50	Cristales naranjas	74
f	Cl	304.77	50	Cristales amarillos	80
g	Br	349.23	50	Cristales amarillos	74

En la misma línea de ideas, para elucidar estos compuestos tricíclicos, se usaron las técnicas instrumentales de espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de gases acoplada a masas y espectroscopia de resonancia magnética nuclear, donde se tomó los espectros monodimensionales para todas las julolidonas y los espectros bidimensionales para el compuesto 42C usado como ejemplo.

En este sentido, en el espectro de infrarrojo de los derivados 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]-1-ona 42a-g, desaparecen las bandas características del grupo ácido carboxílico ($1100-1300\text{ cm}^{-1}$), dando un indicio de que se pudo ciclar, de la misma manera aparece el solapamiento de las bandas C-O de los grupos carbonilos presentes en el fragmento pirrolidínico y de la julolidin-1-ona ($1600-1660\text{ cm}^{-1}$). En el espectro de IR del compuesto 42a, se presentó una banda ancha alrededor de los 3400 cm^{-1} .

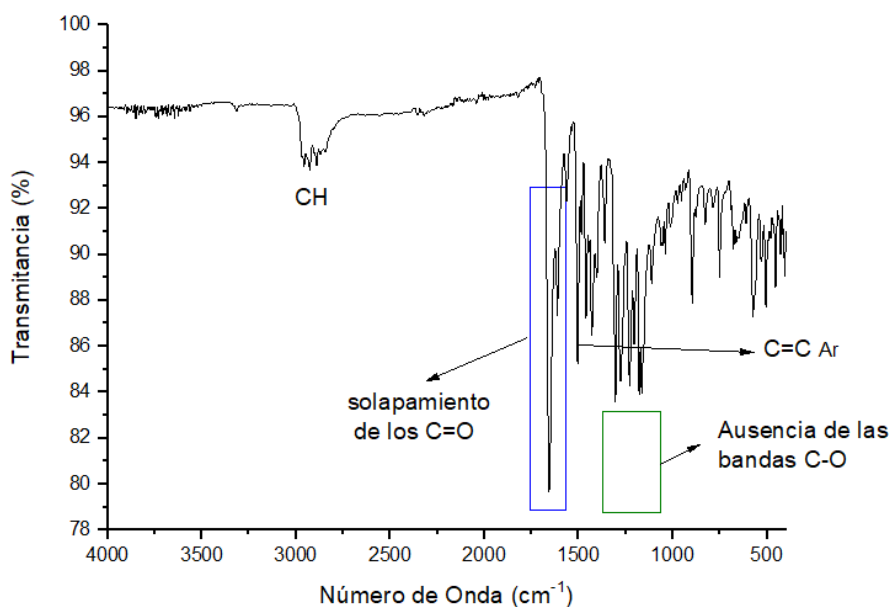


Figura 16 Espectro de infrarrojo del compuesto 42c.

Después de analizar el espectro de IR se procedió a inspeccionar el espectro de masas del derivado 42b para poder tener otra pista acerca de la formación de la julolidona, donde dicho espectro muestra la señal de 284.52 umas correspondiente a la masa del ion molecular, entre las señales más representativas aparece la de 199.34 umas la cual muestra la pérdida del anillo de la pirrolidona. (figura 17)

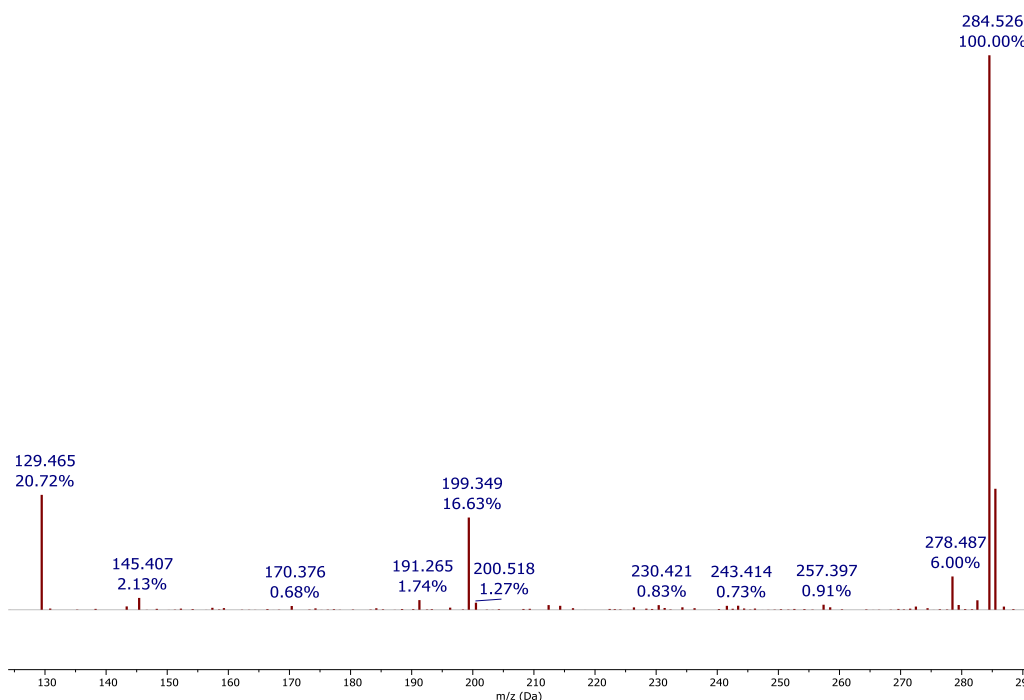


Figura 17 Espectro de masas de la 9-metil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42b.

Al terminar de revisar el espectro de masas se procedió a analizar los espectros de resonancia magnética nuclear monodimensional y bidimensional lo cual nos confirmaría la elucidación estructural de las moléculas obtenidas.

Por consiguiente, en el espectro de RMN-¹H de la 9-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4c se aprecian las señales de 22 protones que esta presenta. En este sentido, a campos altos se pueden observar las señales correspondientes a los protones alifáticos, como la señal triplete (t) a 1.14 ppm correspondiente a los protones metílicos del grupo etilo en la posición 9 del sistema tricíclico, seguida de las señales a 2.01 y 2.16 ppm correspondientes a los protones 4'-H (pirrolidona) y 6-H (julolidona). Así mismo, a campos más bajos se encuentra la señal de 2.50 ppm que contiene 4 protones correspondientes a los protones

11-H y 3'-H. Luego a 2.72 ppm se encuentra la señal de los protones 2-H, sucesivamente se encuentra la señal de 3.11 ppm correspondiente al protón 5'-H₁, seguida de la señal 3.28 ppm la cual tiene 5 protones que son 5'-H₂, 3-H y 5-H. Por otro lado, hacia campos altos se encuentran las señales 5.43, 6.88, y 7.63 ppm correspondientes a los protones 7-H, 8-H y 10-H respectivamente. En 5.30 ppm se puede observar una ligera señal cuya integral no representa ningún protón, esta correspondería a trazas de diclorometano. (Fulmer et al. 2010), sin embargo, a 1,90 ppm se encuentra una señal correspondiente a trazas de agua, además de impurezas en 1,5 ppm.

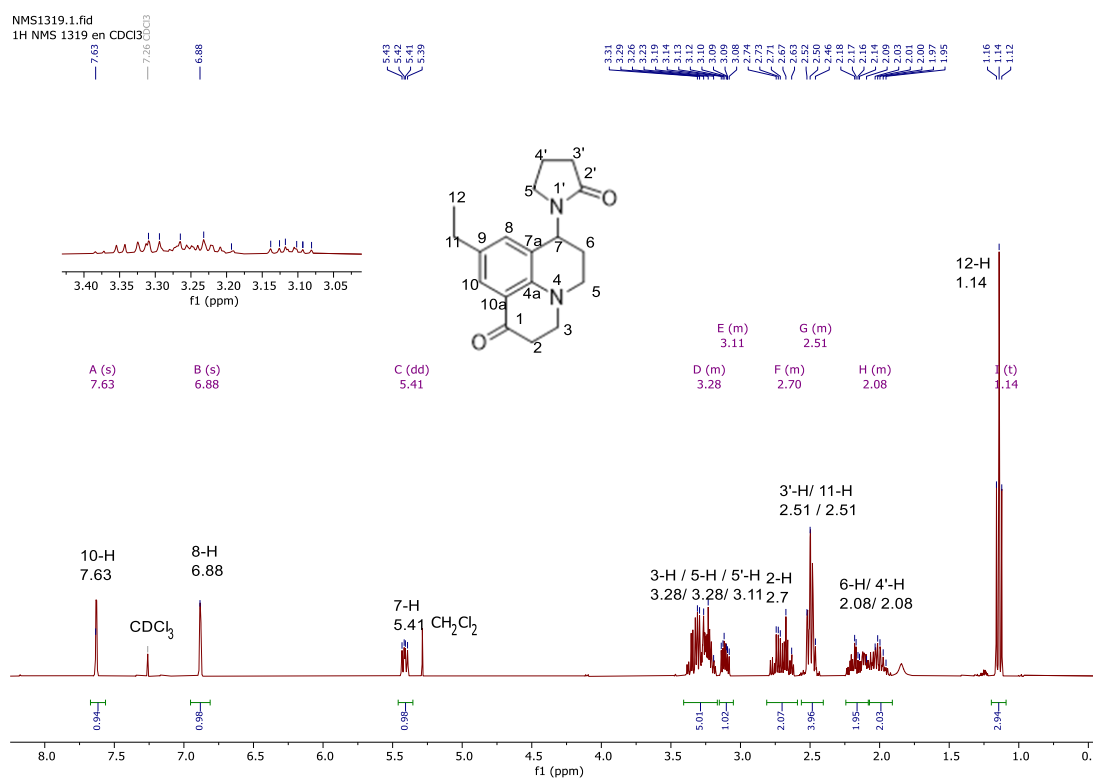


Figura 18 Asignación de las señales del espectro RMN-¹H de la 9-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42c.

Por otra parte, el análisis de los espectros RMN-¹³C, DEPT-135 del derivado 4c permitió relacionar el número de carbonos de la molécula con el número de señales, donde a campos bajos se encuentran ocho señales correspondientes a los carbonos sp² y 10 señales a campos altos correspondientes a carbonos sp³. En este sentido, las señales a 194.03, 176.07 y 149.10 corresponden a los carbonos 1-C, 2'-C y 4a-C, seguida de las señales 134.00, 133.80, 126.57, 122.00 y 120.46 ppm correspondientes a los carbonos 8-C, 9-C, 10-C, 7aC y 10aC, para un total de 18 señales, esto en concordancia con la estructura molecular del compuesto tricíclico mencionado. Por otra parte, en el espectro DEPT-135 desaparecen 6 señales correspondientes a los carbonos cuaternarios (1-C, 9-C, 4a-C, 7a-C, 10a-C y 2'-C). Adicionalmente, hacia campos altos se encuentran 8 señales en fase negativa a 50.82, 49.15, , 43.67, 38.44, 31.80, 28.19 26.45 y 18.79 ppm correspondientes a los carbonos 3-C, 5-C, 5'-C, 2-C, 3'-C, 11C, 6C y 4'-C respectivamente, por último, se encuentran las señales a y 47.38 y 16.09 ppm en fase positiva que corresponden a los carbonos 7C y 12-C (ver figura 20).

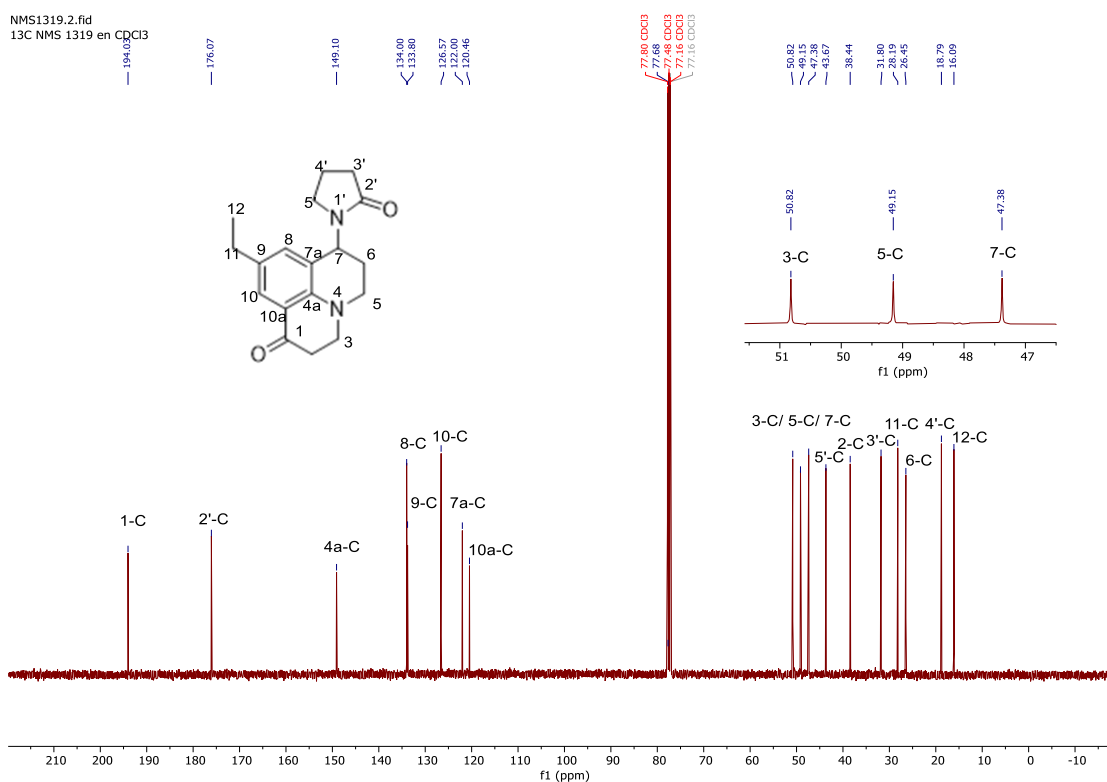


Figura 19 Asignación de señales del espectro RMN-¹³C de la 9-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42c.

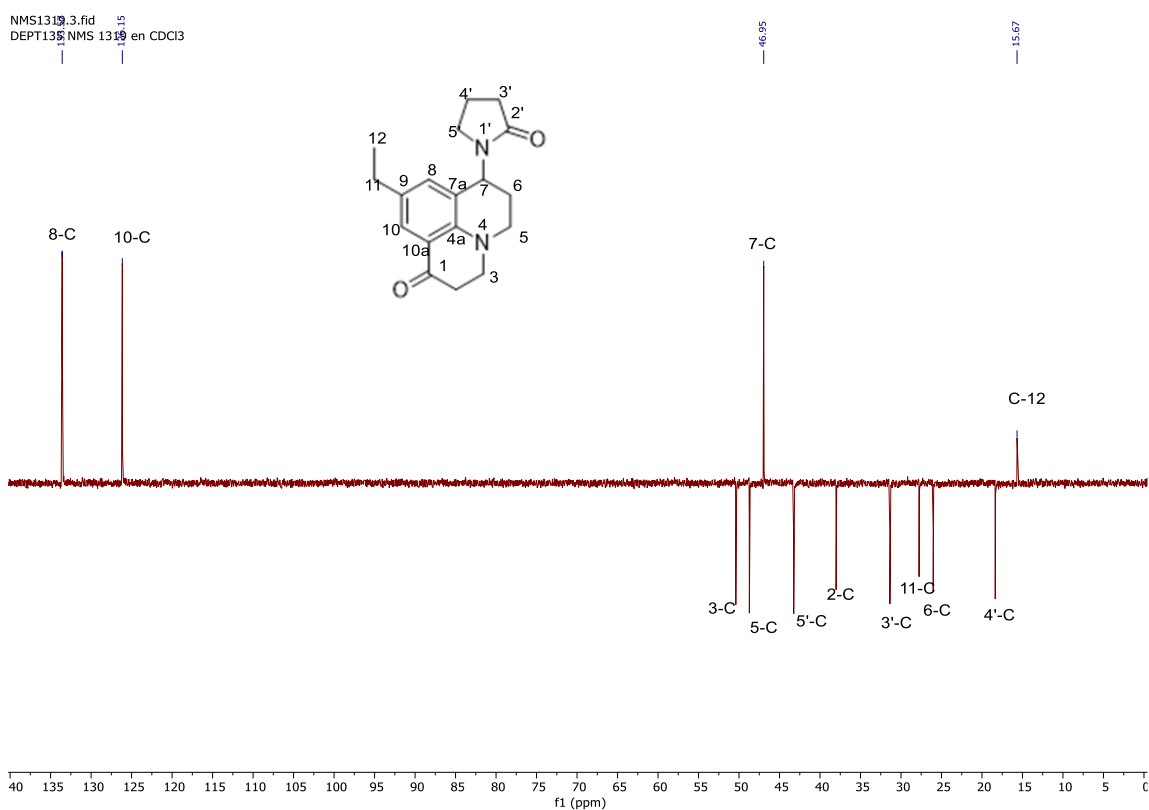


Figura 20 Espectro DEPT-135 con las respectivas señales de la 9-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42c.

En el mismo marco de ideas, con los espectros bidimensionales se puede detallar y corroborar el acoplamiento y asignación de cada protón correlacionado con su respectivo carbono. Por ende, en el espectro de COSY- ^1H , ^1H del derivado 4c se logran observar los acoplamientos de los protones 6-H con los protones 5-H y 7-H, también aparecen los acoplamientos de los protones 4'-H con 3'-H y 5'-H, además del acople de los protones 12-H con los protones 11-H.

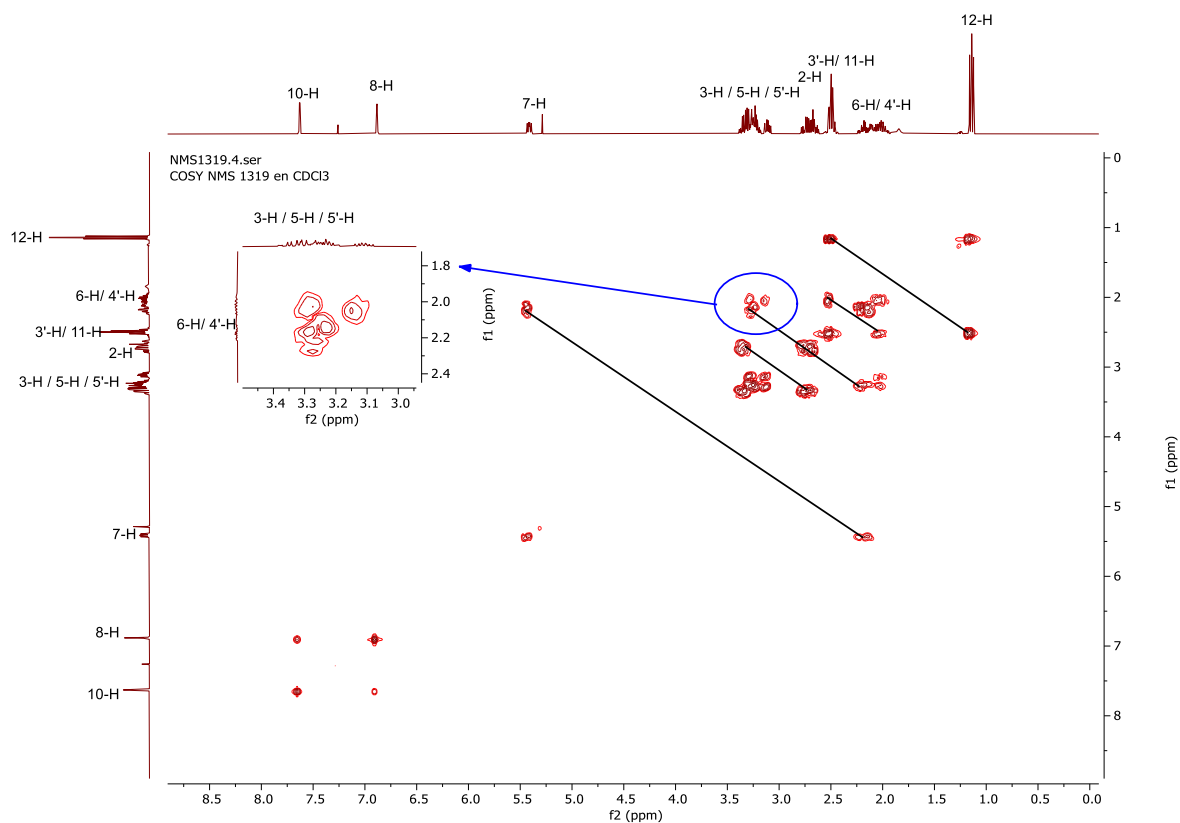


Figura 21 Espectro COSY- ^1H , ^1H de la 9-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42c.

Ahora bien, en el espectro HSQC- ^1H , ^{13}C se confirmó la relación que tiene cada protón con su carbono mostrando acoplos de los protones 2-H, 3-H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H, 10-H, 11-H, 12-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H con cada uno de sus carbonos, que a su vez se ven reflejados en la ampliación donde se ve el acople de los carbonos 3, 5 y 5' con cada uno de sus protones.

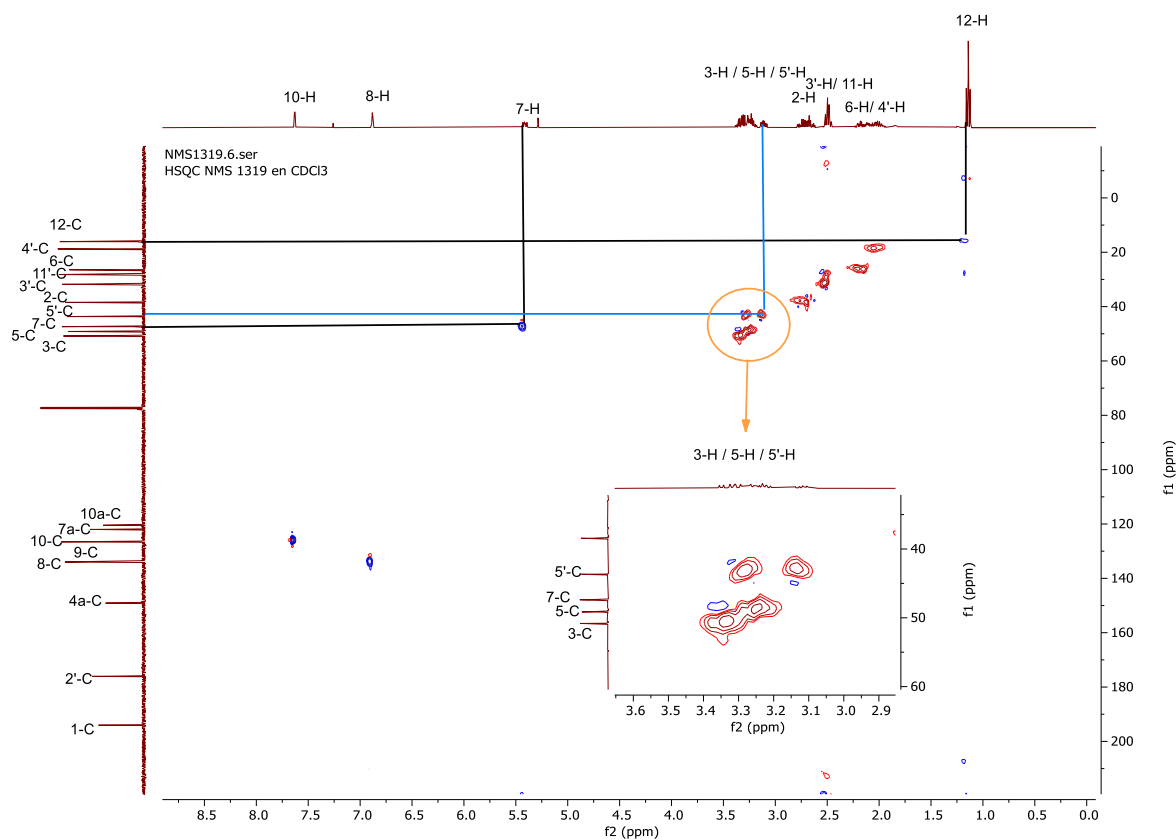


Figura 22 Espectro HSQC- ^1H , ^{13}C de la 9-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42c.

Finalmente, con el espectro HMBC- ^1H , ^{13}C se logran percibir las señales de los acoplos de los carbonos carbonilos, donde, el carbono 1 acopla con los protones 2, 3 y 10 y el carbono 2' acopla con los protones 3' y 4' dando más fuerza a la concepción que se tenía acerca de la posición de cada uno de los protones y carbonos presentes en el derivado 4c.

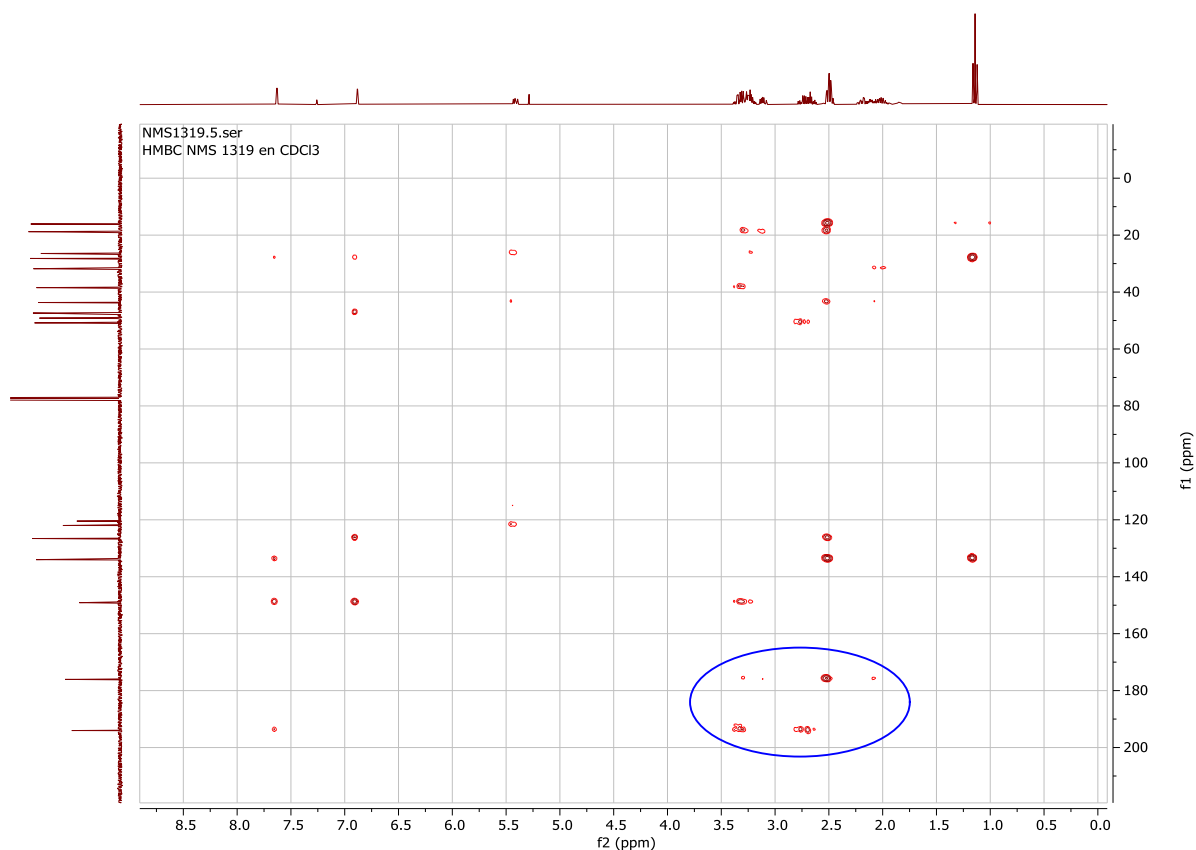


Figura 23 Espectro HMBC- ^1H , ^{13}C de la 9-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42c.

Por último, se mostrará una figura comparativa entre los espectros RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de los compuestos ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico y 9-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona, donde se puede apreciar la pérdida de la señal de protón correspondiente al carbono 8 en 6.59 ppm de la THQ. Dando un indicio clave de la ciclación del sistema tetrahydroquinolínico que da paso a la formación del sistema tricíclico conforma la respectiva julolidona. Cabe aclarar, que la numeración de carbonos en las tetrahydroquinolinas y las julolidonas es diferente, por lo tanto,

cuando se hace mención del carbono 8 es exclusivamente de la THQ ya que, este carbono está situado en la posición 10a del sistema julolidínico.

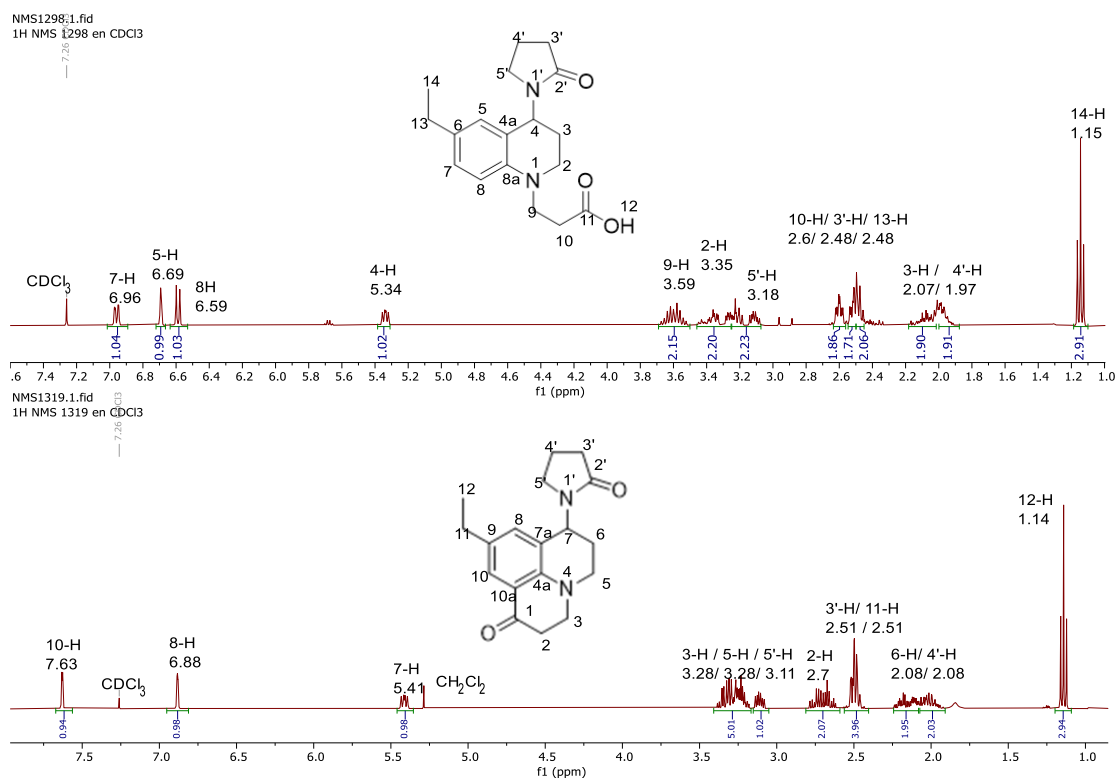


Figura 24. Comparación de los espectros RMN-¹H del ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico y la 9-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42c.

Cabe destacar que en la comparación de los espectros de RMN-¹³C de ambos compuestos no se encuentra un gran cambio en los desplazamientos químicos de la mayoría de señales, tanto en el espectro de protones como el espectro de carbono 13. A su vez, se puede observar con claridad el cambio de posición del carbono 8 de la THQ al carbono 10a de la julolidona, como el

desplazamiento de las señales correspondientes a los carbonilos, debido al efecto desprotector que el anillo genera al carbonilo 1C.

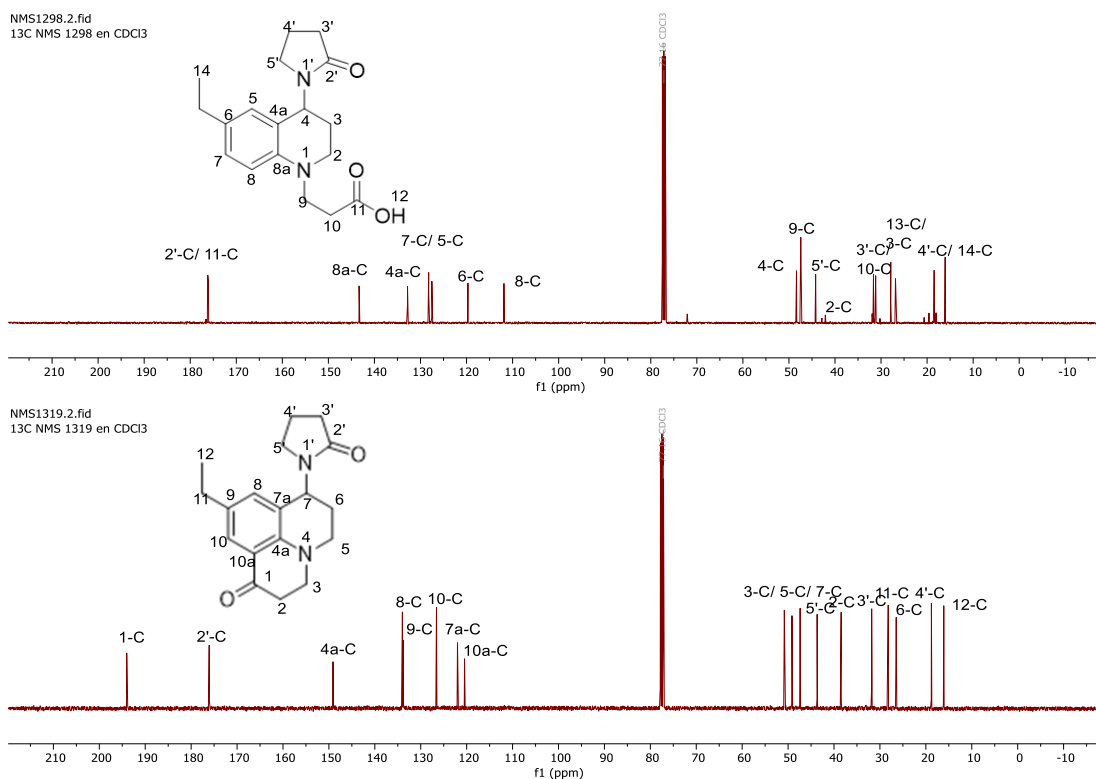


Figura 25. Comparación de los espectros RMN-¹³C del ácido 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico y la 9-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidropirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42c.

8.4 Espectros de absorción UV-Vis y emisión de fluorescencia de los compuestos 42a-g:

Para tomar los espectros de absorción UV-Vis y emisión de fluorescencia se prepararon los derivados con las siguientes concentraciones y sus respectivas longitudes de onda de absorción y emisión:

Tabla 4. Concentraciones, longitudes de onda de absorción UV-Vis y emisión de fluorescencia de los compuestos 42a-g

Compuesto	R	Concentración (M)	Long. Onda absorción (nm)	Long. Onda emisión (nm)	Corrimiento Stokes (nm)
a	H	1×10^{-5}	388	479	91
b	CH ₃	1×10^{-5}	384	466	82
c	Et	1×10^{-5}	386	462	76
d	OMe	1×10^{-5}	402	480	78
e	F	1×10^{-5}	392	467	75
f	Cl	1×10^{-5}	394	471	77
g	Br	1×10^{-5}	395	470	75

Los espectros UV-Vis de los compuestos **42a-g** se tomaron en un rango de 200 a 800 nm (**figura 24**), posteriormente, se tomó la banda a mayor longitud de onda, con la cual se irradió cada uno de los compuestos para obtener su espectro de emisión de fluorescencia (**figura 25**)

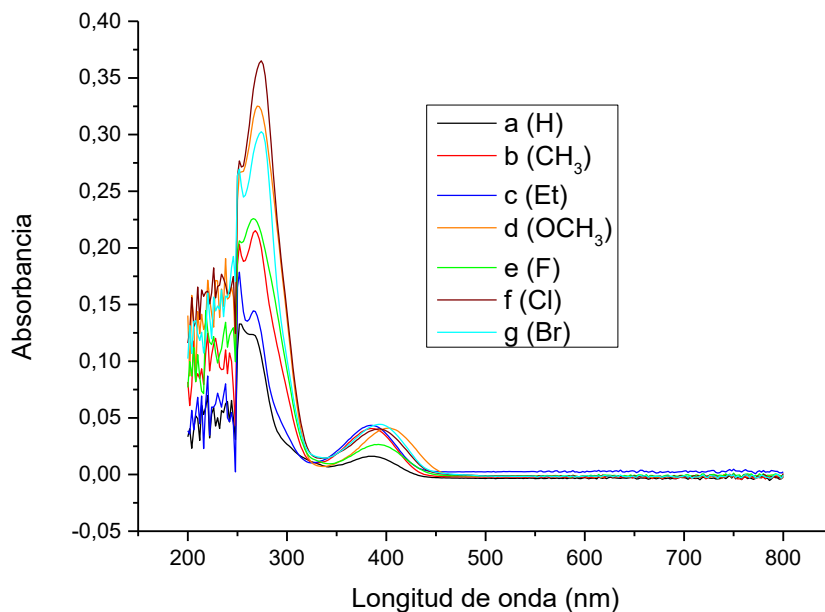


Figura 26. Espectros UV-Vis de los compuestos 42a-f.

Ampliando el espectro en la zona de longitud de onda más larga donde absorben los compuestos julolidónicos se observa que el derivado **42f** (Cl) presenta mayor absorbancia y el derivado **42a** (H) presenta la menor absorbancia. También se logra ver que los compuestos con los halógenos F, Cl y Br además del grupo OMe presentan una mayor longitud de onda, sin embargo, los que tienen los grupos metilo y etilo presentan una menor longitud de onda en su máximo de absorción. Por otra parte, se logran observar las bandas correspondientes a las transiciones electrónicas $n \rightarrow \sigma^*$ del nitrógeno y los halógenos, además de las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ del anillo aromático y las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ de los carbonilos. (Yadav, 2005)

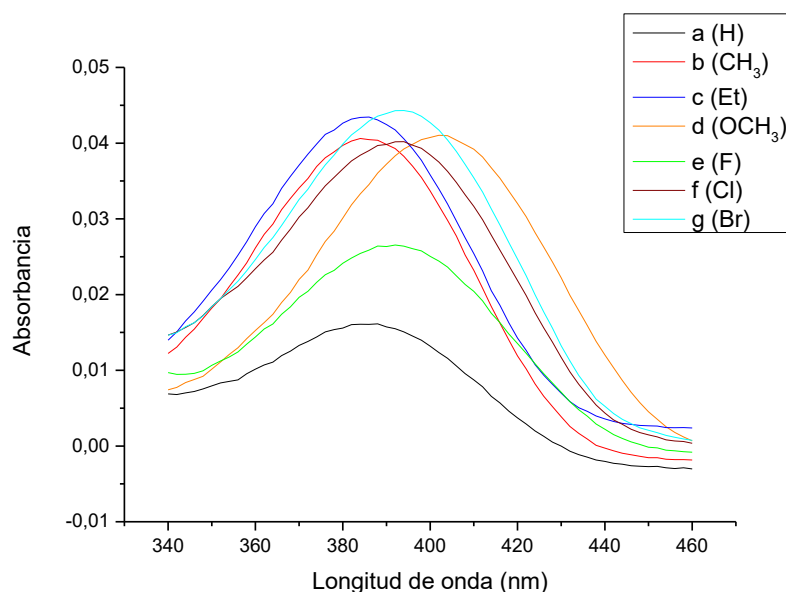


Figura 27. Ampliación del espectro UV-Vis en la región de absorción a mayor longitud de onda.

En el espectro de fluorescencia (**figura 28**) se puede apreciar que el derivado que tiene mayor emisión con concentración de 1×10^{-5} M disuelto en acetato de etilo es el **42c** (Et) y el que menor emisión tiene es el **42e** (F), haciendo que sea un mal fluoróforo en comparación con las demás julolidonas.

Cabe resaltar que, con respecto a las posibles aplicaciones que pueden presentar estas moléculas, se debe tener en cuenta los datos obtenidos de la absorción y emisión, los cuales son dicentes de la posibilidad de postular los compuestos, como candidatos para ser utilizados como sondas fluorescentes, debido a que para este tipo de aplicación se busca primero moléculas rígidas que restrinjan los movimientos y las vibraciones moleculares, para así poder tener una menor pérdida de energía de excitación. Para esto, es necesario que la estructura molecular tenga un desplazamiento de Stokes suficiente para que las bandas de absorción y emisión no se solapen evitando así una posible auto-absorción. Sin embargo, es necesario hacer el respectivo estudio para

poder obtener el rendimiento cuántico de estos compuestos, ya que, es un factor indispensable para que puedan ser opcionados como sondas fluorescentes en un futuro. (De la Iglesia, 2017)

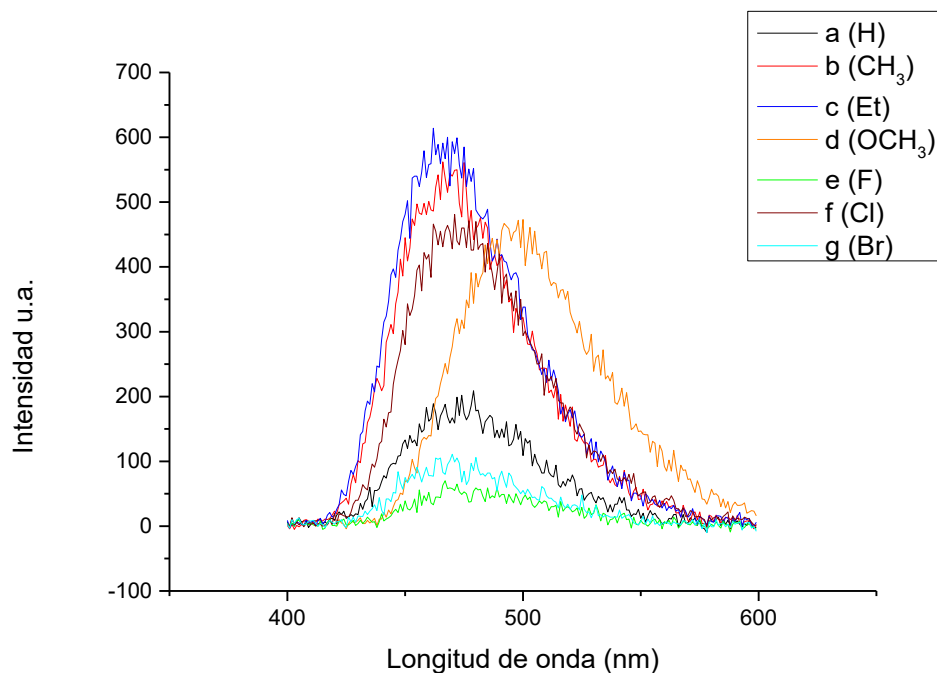


Figura 28. *Espectro de fluorescencia de los derivados 42a-g*

9. Conclusiones

Se logró obtener los aductos de Michael ácidos a partir de etil acrilato, mediante una metodología clásica que disponía de tiempos largos de reacción, de esta, se hizo un paralelo empleando cloruro de aluminio soportado en sílica, la cual disminuía drásticamente los tiempos de reacción afectando mínimamente los rendimientos de forma negativa. Adicionalmente, también se trabajó con ácido acrílico como precursor principal, lo cual exhibió rendimientos semejantes.

Además, el precursor ácido mostraba una clara ventaja en formar el aducto ya que este se obtiene con un solo paso sintético y los tiempos de reacción en comparación con el uso del éster diferían en 1 hora adicional de reacción para obtener los aductos finales. Estos compuestos fueron idóneos como precursores para obtener los derivados de 3-(6-etil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico.

La reacción catiónica de Povarov mostró ser útil para la obtención de las respectivas THQ, donde se usaron como precursores los aductos de Michael formados a partir de etil acrilato sin embargo las tetrahydroquinolinas obtenidas no eran viables para obtener las respectivas julolidonas. Por tal razón, se intentó transformar el grupo éster en su análogo ácido carboxílico o cloruro de acilo, buscando que fuera una especie más activada para la formación del anillo julolidónico. En consecuencia, se observó deficiencia para pasar del éster al ácido en las tetrahydroquinolinas formadas. Por tal razón, la formación de las tetrahydroquinolinas a partir de los aductos de Michael ácidos, mostraron una alternativa clave para la formación de los sistemas julolidónicos.

La ciclación de Friedel-crafts de las THQ para obtener las respectivas julolidonas dio mejorías en los rendimientos cuando se partía de las tetrahydroquinolinas ácidas en comparación con aquellas que tenían el grupo éster y el cloruro de acilo, además de disminuir los tiempos de reacción y de hacer que la reacción fuera más limpia ya que presentaba menos subproductos, esto debido a que el éster no es mejor grupo saliente que el ácido.

Se logró comprobar la formación de las julolidonas a partir de las diferentes técnicas espectroscópicas disponibles, tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear, espectroscopia de IR y espectrometría de masas. Adicionalmente las mismas técnicas antes

mencionadas fueron implementadas para elucidar los derivados ácidos de las tetrahydroquinolinas sintetizadas de interés.

Fue posible tener los espectros de absorción UV-Vis y emisión de fluorescencia de los compuestos sintetizados donde se observan aquellas muestras que obtuvieron mayor absorbancia y emisión, sin embargo, se prepararon muestras representativas para posteriormente realizar mediciones con respecto a su fluorescencia como son el rendimiento cuántico, quenching, fotoblanqueo, así como también estudios de actividad biológica para medir su citotoxicidad, capacidad antioxidante y capacidad anticancerígena *in vitro*.

10. Divulgación de resultados

Los resultados de esta investigación serán presentados en forma de artículo científico y el libro para la biblioteca de la Universidad Industrial de Santander.

Referencias Bibliográficas

- Ablinger, E., Leitgeb, S., Zimmer, A. (2013) Differential scanning fluorescence approach using a fluorescent molecular rotor to detect thermostability of proteins in surfactant-containing formulations, *International Journal of Pharmaceutics*, 441, 255-260, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.11.035>.
- Akers, W. J., Cupps, J. M., Haidekker, M. A. (2005) 'Interaction of Fluorescent Molecular Rotors with Blood Plasma Proteins'. *Haidekker, Biorheology*. 42(5) 335 – 344. PMID: 16308465.
- Avhad, K., Jadhav, M., Patil, D., Chowdhury, T.H., Islam, A., Bedja, I., Sekar, N. (2019) Rhodanine-3-acetic acid containing D- π -A push-pull chromophores: effect of methoxy group on the performance of dye-sensitized solar cells. *Org Electron*, 65 386-393
- Bai, D., Benniston, A. C., Clift, S., Baisch, U., Steyn, J., Everitt, N., Andras, P. (2014) Low molecular weight Neutral Boron Dipyrromethene (Bodipy) dyads for fluorescence-based neural imaging, *Journal of Molecular Structure*, 1065–1066, 10-15, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.02.026>.
- Bauer, C., Boschloo, G., Mukhtar, E., & Hagfeldt, A. (2002). Interfacial electron-transfer dynamics in Ru (tcterpy)(NCS) 3-sensitized TiO₂ nanocrystalline solar cells. *The Journal of Physical Chemistry B*, 106(49), 12693-12704. <https://doi.org/10.1021/jp0200268>
- Bin, H., Lifeng, L. (2020) Preparation of tricyclic substituted oxaspirodecane derivatives useful for the treatment of MOR receptor agonist mediated diseases. *World Intellectual Property Organization*. Patent number: WO2020147848
- Cala, L. J. (2019) Síntesis de nuevos derivados 1,7-diaril julolidínicos polisustituidos vía la reacción de Povarov catiónica. compuestos con potenciales aplicaciones medicinales u

- optoelectrónicas. [Tesis de maestría] Universidad Industrial de Santander. Repositorio de la Universidad Industrial de Santander. <https://noesis.uis.edu.co/handle/20.500.14071/14089>
- Capacho, W. (2019) Síntesis de nuevos derivados de la 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona vía la reacción de Povarov catiónica, compuestos con potencial citotóxico. Universidad Industrial de Santander. Repositorio de la Universidad Industrial de Santander. <https://noesis.uis.edu.co/handle/20.500.14071/14157>
- Chen, C.-T., Tang, S.-T., Lu, L., Fang, J.-M. (TW), (2002) Method for making 8-hydroxyjulolidine compound patent: US6433176B1.
- Chen, W., Xian, M. (2020). Washington Red (WR) dyes and their imaging applications. *Methods in Enzymology*, 640, 149-163. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2020.04.027>
- Choi, Y. W., Lee, J. J., Nam, E., Lim, M. H., Kim, C. (2016) A fluorescent chemosensor for Al³⁺ based on julolidine and tryptophan moieties, *Tetrahedron*, 72(16), 1998-2005, <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.02.066>.
- Choi, Y. W., You, G. R., Lee, J. J., Kim, C. (2016) Turn-on fluorescent chemosensor for selective detection of Zn²⁺ in an aqueous solution: Experimental and theoretical studies, *Inorganic Chemistry Communications*, 63, 35-38, <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2015.11.012>.
- Davis, T. J., Soto-Ortega, D. D., Kotarek, J. A., Gonzalez-Velazquez F. J., Sivakumar, K., Wu, L., Wang, Q. (2009). Comparative study of inhibition at multiple stages of amyloid- β self-assembly provides mechanistic insight. *Molecular pharmacology*, 76(2), 405-413. DOI: 10.1124/mol.109.055301
- De la Iglesia, A (2017) Sensores moleculares presents [tesis de maestria, Instituto Universitario de Bio-Orgánica Antonio Gonzalez].

- <https://riull.ull.es/xmLui/bitstream/handle/915/7404/Sensores%20Moleculares%20Fluorescentes.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Fares, M., Li, Y., Liu, Y., Miao, K., Gao, Z., Zhai, Y., Zhang, X. (2018) A Molecular Rotor-Based Halo-Tag Ligand Enables a Fluorogenic Proteome Stress Sensor to Detect Protein Misfolding in Mildly Stressed Proteome. *Bioconjugate Chemistry*, 29(1) 215-224 <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00763>
- Guohua, W., Fantai, K., Jingzhe, L., Wangchao, C., Xiaqin, F., Changneng, Z., Qianqian, C., Xianxi, Z., Songyuan, D. (2013) Influence of different acceptor groups in julolidine-based organic dye-sensitized solar cells, *Dyes and Pigments*, 99(3) 653-660, <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2013.06.023>.
- Haidekker, M. A., Ling, T., Anglo, M., Stevens, H. Y., Frangos, J. A., Theodorakis, E. A. (2001) New fluorescent probes for the measurement of cell membrane viscosity. *Chemistry & Biology* 8(2) 123-131. [https://doi.org/10.1016/S1074-5521\(00\)90061-9](https://doi.org/10.1016/S1074-5521(00)90061-9)
- Hawe, A., Filipe, V., Jiskoot, W. (2010) Fluorescent molecular rotors as dyes to characterize polysorbate-containing IgG formulations. *Pharm Res.* 27(2):314-26. doi: 10.1007/s11095-009-0020-2.
- Hyunbong, C., Jae. K. L., Kyu, H. S., Kihyung, S., Sang, O. K., Jaejung, K. (2007) Synthesis of new julolidine dyes having bithiophene derivatives for solar cell, *Tetrahedron*, 63(7) 1553-1559. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.12.013>.
- Jbilou, F., Georgousopoulou, I. N., Marinkovic, S., Vouyiouka, S., Papaspyrides, C. D., Estrine, B., Dole, P., Cottaz, A., Joly, C. (2016) Joly, Intelligent monitoring of solid state polymerization via molecular rotors: The case of poly(butylene succinate), *European Polymer Journal*, 78, 61-71, <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2016.03.005>.

- Jeong, H. Y., Lee, S. Y., Kim, C. (2017) Furan and Julolidine-Based “Turn-on” Fluorescence Chemosensor for Detection of F⁻ in a Near-Perfect Aqueous Solution. *J Fluoresc*, 27, 1457–1466. <https://doi.org/10.1007/s10895-017-2085-3>
- Jha, K. A., Shahida, U., Rakesh, K. A., Dipak, D., Atul, G. (2016) Pyrano[3,2-c]julolidin-2-ones: a novel class of fluorescent probes for ratiometric detection and imaging of Hg²⁺ in live cancer cells. *J. Mater. Chem. B* 4(28) 4934-4940 DOI: 10.1039/c6tb01413e.
- Jo, T. G., Na, Y. J., Lee, J. J., Lee, M. M., Lee, S. Y., Chim, C. (2015) diaminomaleonitrile based selective colorimetric chemosensor for copper(ii) and fluoride ions, *New Journal of Chemistry*. 39, 2580-2587, <http://dx.doi.org/10.1039/C5NJ00125K>
- Kalel, R., Mora, A. K., Ghosh, R., Dhavale, D. D., Palit, D. K., Nath, S. (2016) Interaction of a Julolidine-Based Neutral Ultrafast Molecular Rotor with Natural DNA: Spectroscopic and Molecular Docking Studies. *The Journal of Physical Chemistry B*, 120(37) 9843-9853 <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.6b04811>
- Kasten, F. H. (1989). The origins of modern fluorescence microscopy and fluorescent probes. In *Cell structure and function by microspectrofluorometry*. Academic Press. 3-50. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-417760-4.50008-2>
- Kim, Y. S., Park, G. J., Lee, J. J., Lee, S. Y., Lee, S. Y., Kim, C. (2015) Multiple target chemosensor: a fluorescent sensor for Zn(II) and Al(III) and a chromogenic sensor for Fe(II) and Fe(III), *RSC Adv.* 5, 11229-11239, <http://dx.doi.org/10.1039/C4RA13291B>.
- Kryman, M. W., Schamerhorn, G. A., Hill, J. E., Calitree, B. D., Davies, K. S., Linder, M. K., Ohulchanskyy, T. Y., Detty, M. R. (2014) Synthesis and Properties of Heavy Chalcogen Analogues of the Texas Reds and Related Rhodamines. *Organometallics*. 33(10) 2628-2640, doi=10.1021/om500346j.

- Lagref, J. J., Nazeeruddin, M. K., & Grätzel, M. (2008). Artificial photosynthesis based on dye-sensitized nanocrystalline TiO₂ solar cells. *Inorganica Chimica Acta*, 361(3), 735-745. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2007.05.061>
- Law, K.Y. (1980) Fluorescence probe for microenvironments: anomalous viscosity dependence of the fluorescence quantum yield of p-N, N-dialkylaminobenzylidenemalononitrile in 1-alkanols, *Chemical Physics Letters*, 75, 545-549, [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(80\)80574-4](https://doi.org/10.1016/0009-2614(80)80574-4).
- Lee, S. C., Heo, J., Woo, H. C., Lee, J. A., Seo, Y. H., Lee, C. L., Kim, S., & Kwon, O. P. (2018). Fluorescent Molecular Rotors for Viscosity Sensors. *Chemistry A European Journal*, 24(52), 13692-13692. <https://doi.org/10.1002/chem.201803969>
- Lei, Z., Li, X., Luo, X., He, H., Zheng, J., Qian, X., Yang, Y. (2017) Bright, Stable, and Biocompatible Organic Fluorophores Absorbing/Emitting in the Deep Near-Infrared Spectral Region. *Angew. Chem. Int.* 56(1) 2979-2983 <https://doi.org/10.1002/anie.201612301>
- Li, C., Liu, M., Pschirer, N. G., Baumgarten, M., & Mullen, K. (2010). Polyphenylene-based materials for organic photovoltaics. *Chemical reviews*, 110(11), 6817-6855. <https://doi.org/10.1021/cr100052z>
- Li, Q., Liu, W., Wu, J., Zhou, B., Niu, G., Zhang, H., Ge J., Wang, P. (2016) Deep-red to near-infrared fluorescent dyes: Synthesis, photophysical properties, and application in cell imaging, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 164, 8-14, <https://doi.org/10.1016/j.saa.2016.03.042>.
- Lichtman, J. W., Conchello, J. A. (2005). Fluorescence microscopy. *Nature methods*, 2(12), 910-919. <https://doi.org/10.1038/nmeth817>

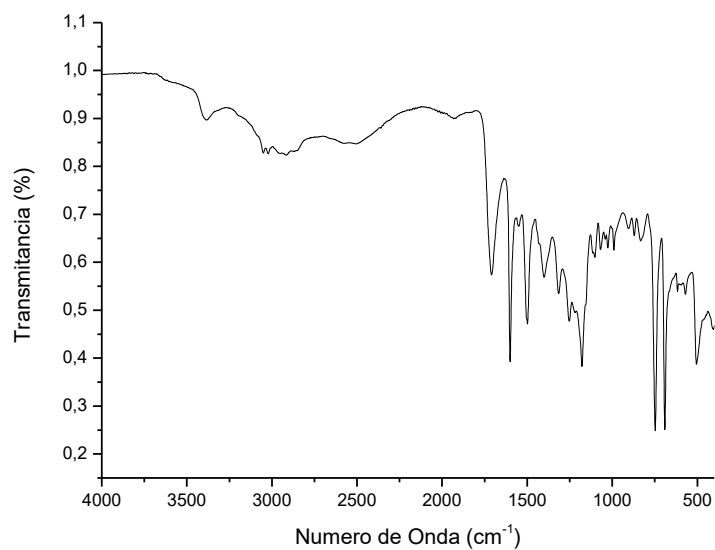
- Loutfy, R. (1986). Fluorescence probes for polymer free-volume. *Pure and Applied Chemistry*, 58(9), 1239-1248. <https://doi.org/10.1351/pac198658091239>
- Maity, D., Manna, A. K., Karthigeyan, D., Kundu, T. K., Pati, S. K., Govindaraju, T. (2011) Visible–Near-Infrared and Fluorescent Copper Sensors Based on Julolidine Conjugates: Selective Detection and Fluorescence Imaging in Living Cells, *Chem. Eur. J.* 17, 11152-11161. <https://doi.org/10.1002/chem.201101906>
- Martini, G., Martinelli, A., Ruggeri, G., Galli, G., Pucci, A. (2015) Julolidine fluorescent molecular rotors as vapour sensing probes in polystyrene films, *Dyes and Pigments*, 113, 47-54, <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2014.07.025>
- Niranjan, A. (2020) Tecnologías para frenar el cambio climático. DW. <https://www.dw.com/es/soluciones-clim%C3%A1ticas-tecnolog%C3%ADas-para-frenar-el-calentamiento-global/a-51853756>
- Noh, J. Y., Kim, S., Hwang, I. H., Lee, G. Y., Kang, J., Kim, S. H., Min, J., Park, S., Kim, C., Kim, J. (2013) Solvent-dependent selective fluorescence assay of aluminum and gallium ions using julolidine-based probe, *Dyes and Pigments*, 99, 1016-1021, <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2013.07.035>.
- Palma, A., Agredo, J. S., Carrillo, C., Kouznetsov, V., Stashenko, E., Bahsas, A., Amaro-Luis, J. (2002) Studies directed to the synthesis of new C-5 spiroannulated julolidines, *Tetrahedron*, 58(43) 8719-8727, [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)01095-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)01095-5).
- Palma, A., Carrillo, C., Stashenko, E., Kouznetsov, V., Bahsas, A., Amaro-Luis, J. (2001) Unexpected and novel synthesis of spirojulolidines via intramolecular cyclization of N-carbethoxymethyl spirotetrahydroquinolines catalyzed by PPA, *Tetrahedron Letters*, 42(36) 6247-6249, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)01177-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)01177-7).

- Piloto, A. M., Hungerford, G., Costa, S. P. G., Sameiro, M., Gonçalves, S. T. (2013) Photoinduced Release of Neurotransmitter Amino Acids from Coumarin-Fused Julolidine Ester Cages *Eur. J. Org. Chem.* 2013(34) 7715-7723. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201300730>
- Ramanna, P., Jayashree T., Jyoti B., Tonannavar, J. (2022) Study of OH \cdots O bonded-cyclic dimer for 2,5-Dihydroxyterephthalic acid as aided by MD, DFT calculations and IR, Raman, NMR spectroscopy, *Journal of Molecular Structure*, 1264, 133174, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133174>.
- Renz, M. (2013). Fluorescence microscopy-A historical and technical perspective. *Cytometry Part A*, 83(9), 767-779. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22295>
- Singhal, D., Gupta, N., Singh, A. K. (2016) Fluorescent sensor for Al³⁺ ion in partially aqueous media using julolidine based probe, *New Journal of Chemistry*, 40, 7536-7542. <http://dx.doi.org/10.1039/C6NJ00348F>
- Smith, P. A., & Yu, T. Y. (1952). Some Syntheses of Compounds Related to Julolidine. *Journal of the American Chemical Society*, 74(4), 1096-1098. <https://doi.org/10.1021/ja01124a524>
- Tributsch, H, Calvino, M. (1971). "Electroquímica de moléculas excitadas: reacciones fotoelectroquímicas de clorofilas". *Fotoquímica y Fotobiología*. 14 (2): 95-112. doi: 10.1111/j.1751-1097.1971.tb06156.x
- Tributsch, H. (2004). "Células solares de sensibilización por tinte: una evaluación crítica de la curva de aprendizaje". *Revisiones de Química de Coordinación*. 248 (13-14): 1511-30. doi: 10.1016/j.ccr.2004.05.030
- Tyson, J. A., Calatayud, D. G., Mirabello, V., Mao, B., Pascu, S. I. (2016). Labeling of graphene, graphene oxides, and of their congeners: imaging and biosensing applications of relevance

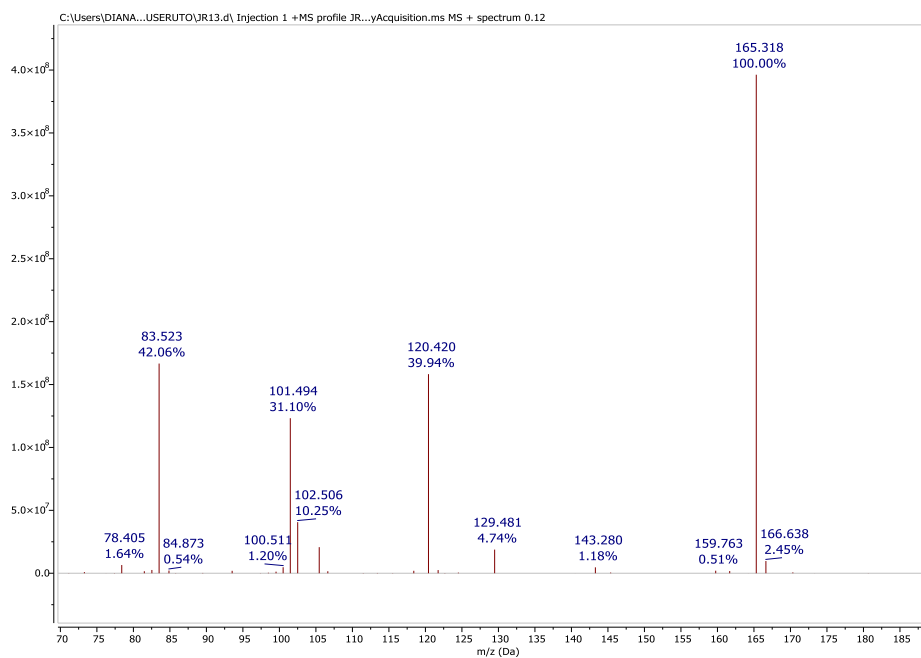
- to cancer theranostics. *Advances in Inorganic Chemistry*, 68, 397-440.
<https://doi.org/10.1016/bs.adioch.2015.09.007>
- Valeur, B. (2003). Molecular fluorescence. *Digital Encyclopedia of Applied Physics*, 477-531.
<https://doi.org/10.1002/3527600434.eap684>
- Vendrell, M., Zhai, D., Er, J. C., Chang, Y. T. (2012). Combinatorial strategies in fluorescent probe development. *Chemical reviews*, 112(8), 4391-4420. <https://doi.org/10.1021/cr200355j>
- Wang, S., Yan, J., Li H. (2010) N-benzyl quinoline carboxylic acid compound, combination and preparation method thereof, CN101654435A, Chengdu Diao Pharmaceutical gr.
<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/041708920/publication/CN101654435A?q=CN101654435A>
- Wongcharee, K., Meeyoo, V., & Chavadej, S. (2007). Dye-sensitized solar cell using natural dyes extracted from rosella and blue pea flowers. *Solar Energy Materials and Solar Cells*, 91(7), 566-571. <https://doi.org/10.1016/j.solmat.2006.11.005>
- Yadav L. (2005) *Organic Spectroscopy. Springer Dordrecht*. 11-12. DOI 11.1007/978-1-4020-2575-4
- Yukinori, N., Mihoko, K., Arimitsu, K. (2009) Synthesis of p-terphenyl and benzophenone derivatives, and their properties as sensitizing dyes for application using laser diode. *Shikizai Kyokaiishi*, 82(8) 338-344 DOI: 10.4011/shikizai.82.338

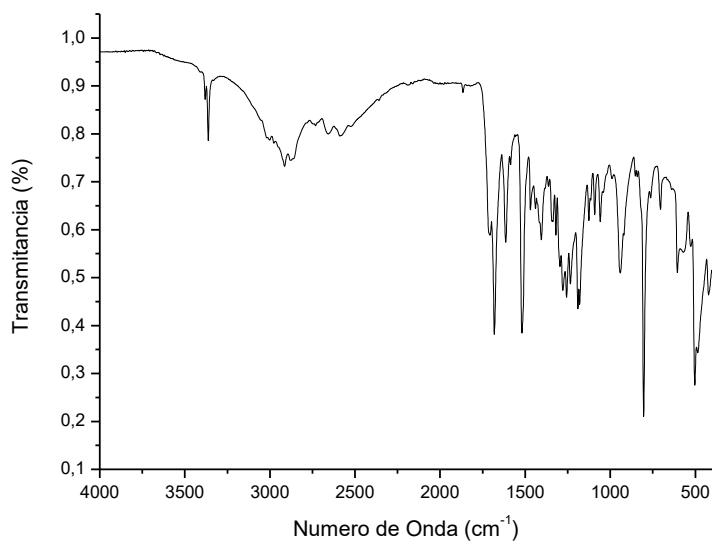
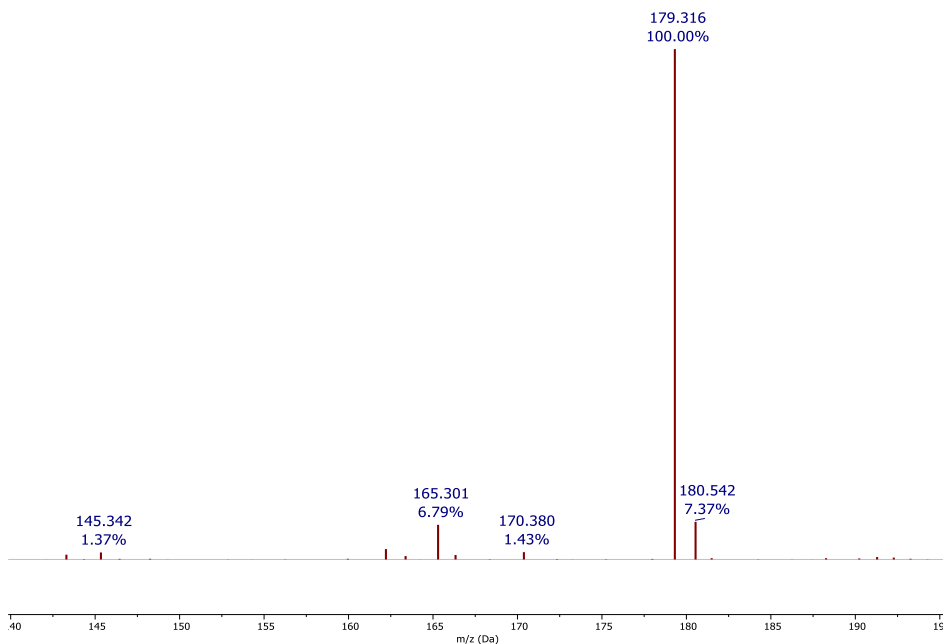
Anexos

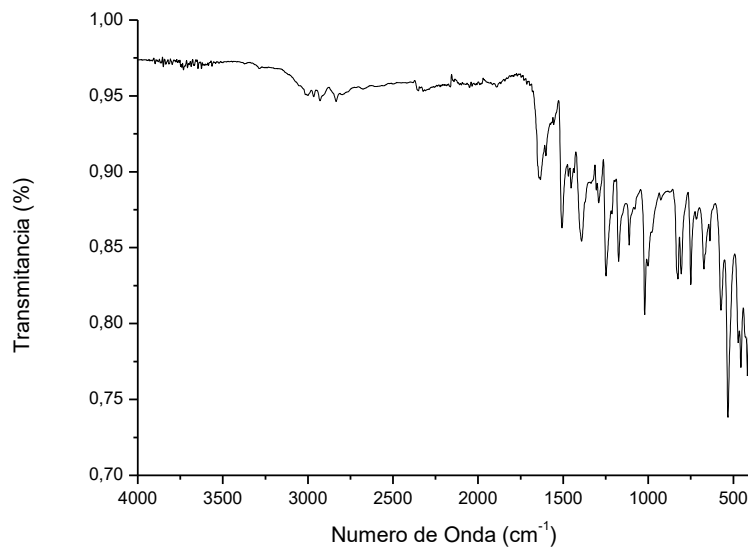
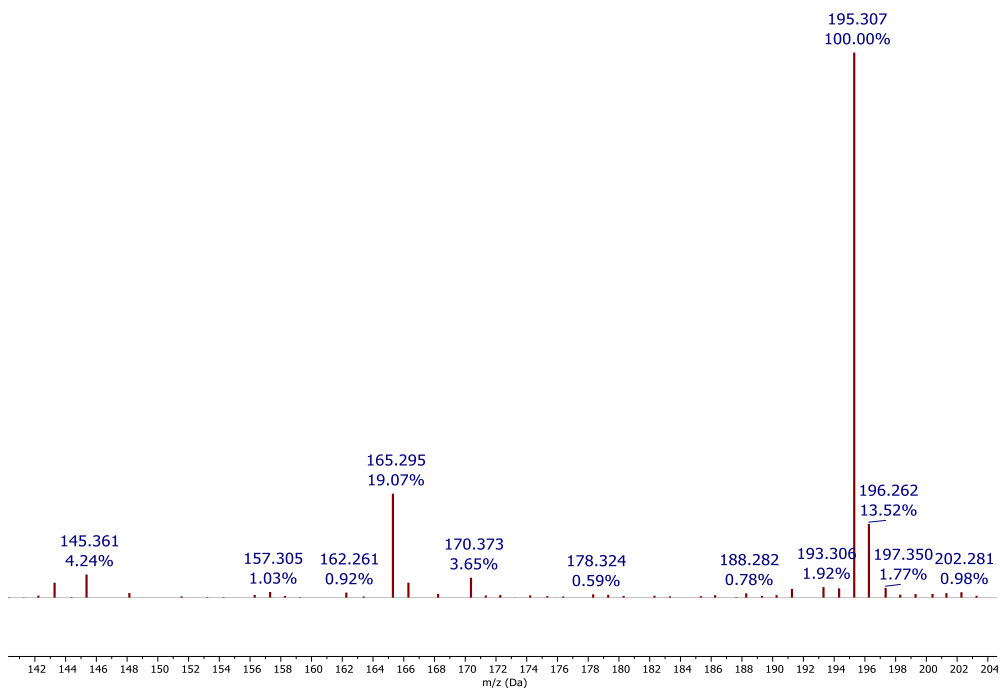
Anexo 1 Espectro infrarrojo del ácido 3-(fenilamino)propanoico 40'a.

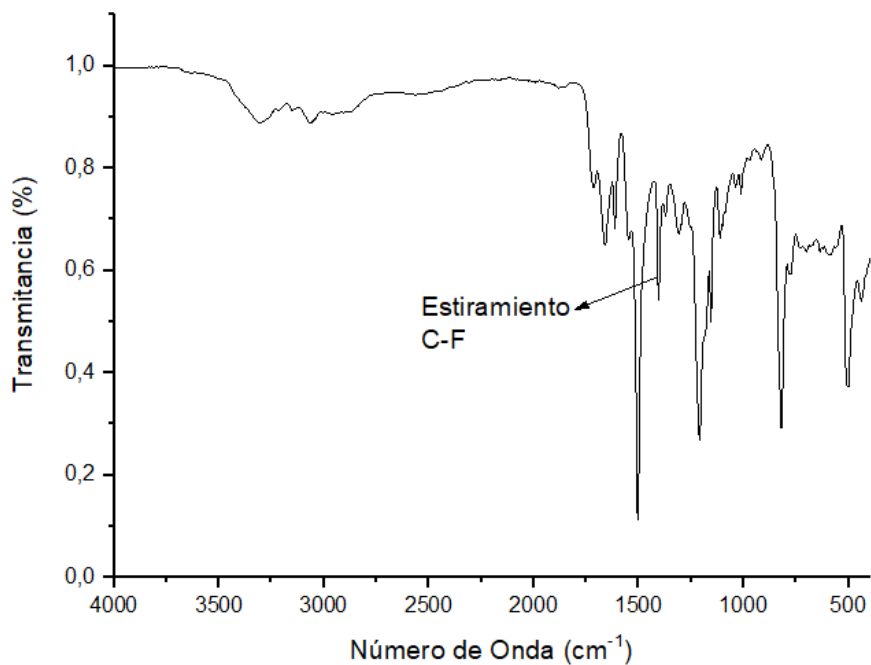
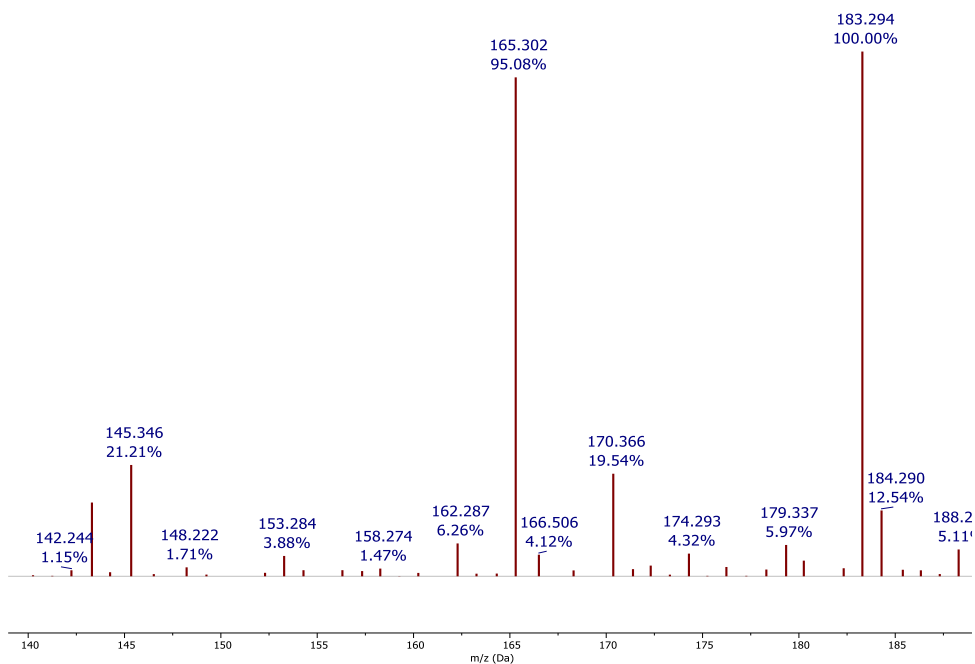


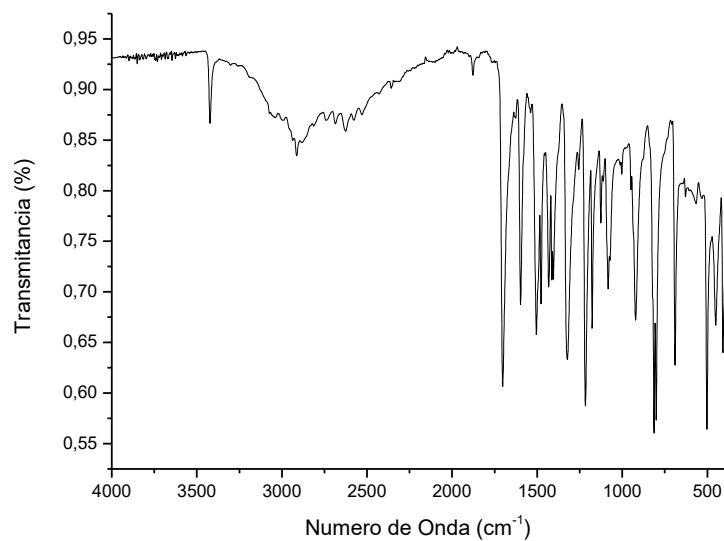
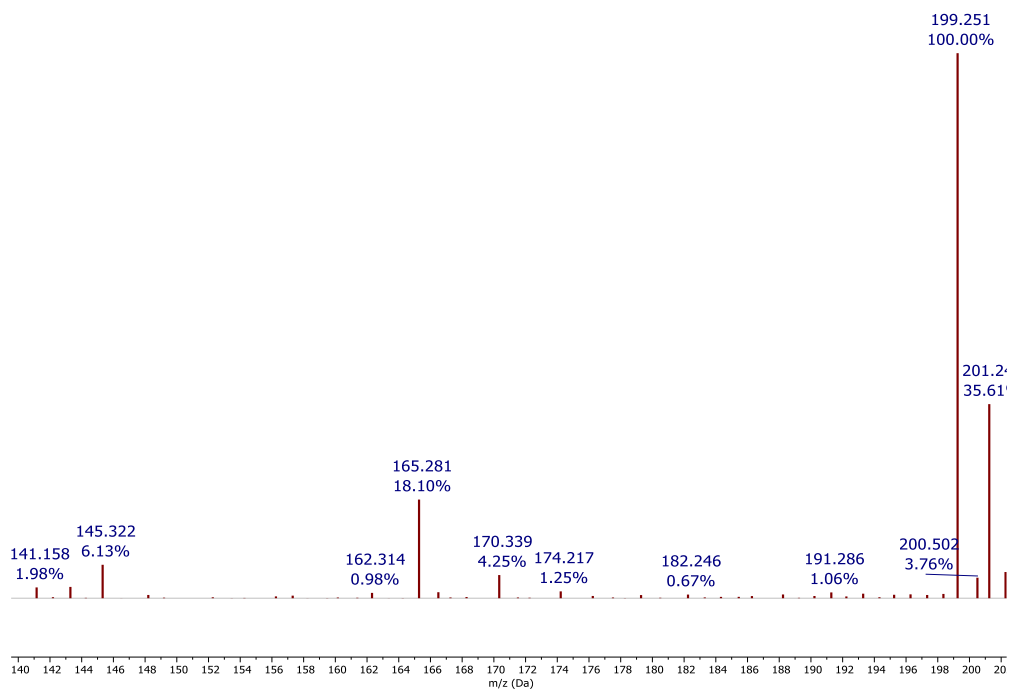
Anexo 2 Espectro de masas obtenido del ácido 3-(fenilamino)propanoico 40'a.

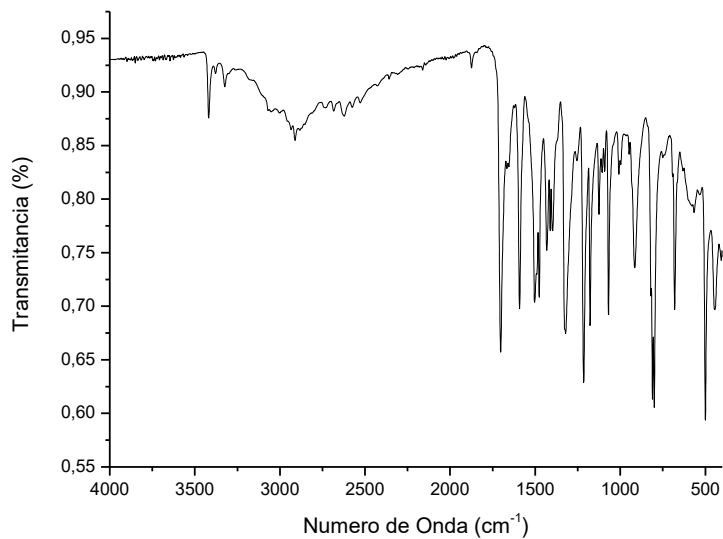
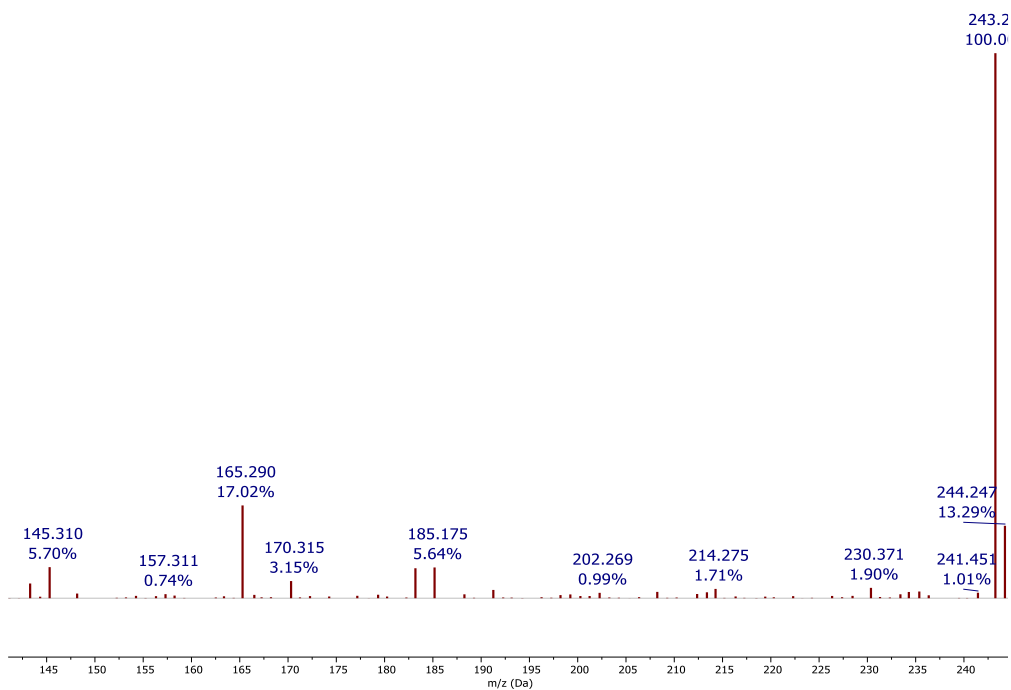


Anexo 3 *Espectro infrarrojo del ácido 3-[(4-metilfenil)amino]propanoico 40'b.***Anexo 4** *Espectro de masas obtenido del ácido 3-[(4-metilfenil)amino]propanoico 40'b.*

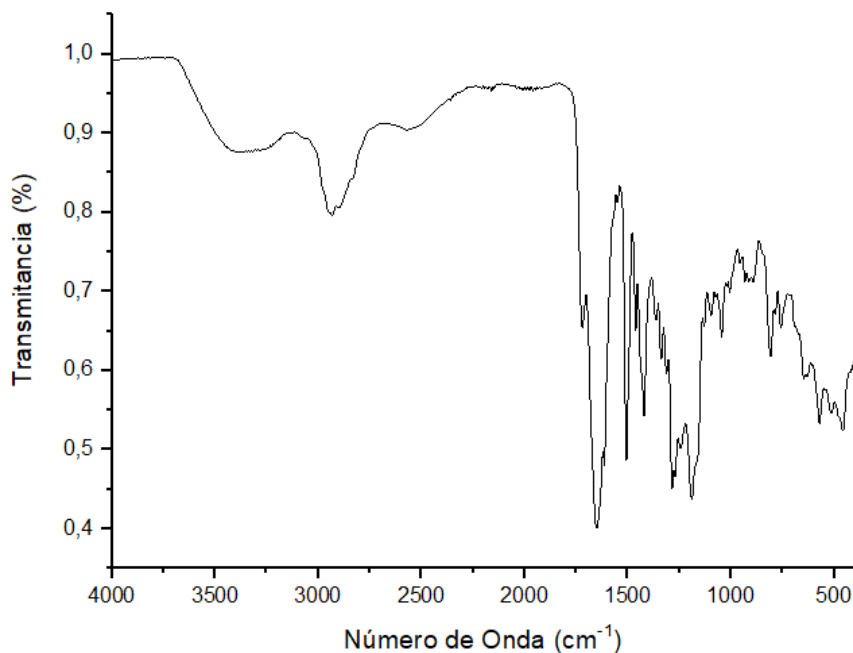
Anexo 5 Espectro infrarrojo del ácido 3-[(4-metoxifenil) amino]propanoico 40'd.**Anexo 6** Espectro de masas obtenido del ácido 3-[(4-metoxifenil) amino]propanoico 40'd.

Anexo 7 Espectro infrarrojo del ácido 3-[(4-fluorofenil) amino]propanoico 40'e.**Anexo 8** Espectro de masas obtenido del 3-[(4-fluorofenil) amino]propanoico 40'e.

Anexo 9 Espectro infrarrojo del ácido 3-[(4-clorofenil) amino]propanoico 40'f.**Anexo 10** Espectro de masas obtenido del ácido 3-[(4-clorofenil) amino]propanoico 40'f.

Anexo 11 *Espectro infrarrojo del ácido 3-[(4-bromofenil) amino]propanoico 40'g.***Anexo 12** *Espectro de masas obtenido del ácido 3-[(4-bromofenil) amino]propanoico 40'g.*

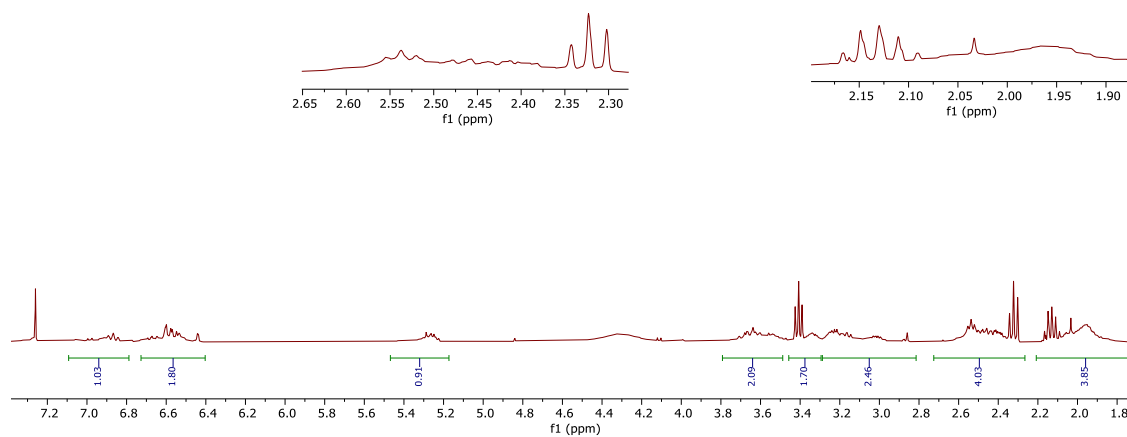
Anexo 13 Espectro de infrarrojo del ácido 3-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 4l'a:



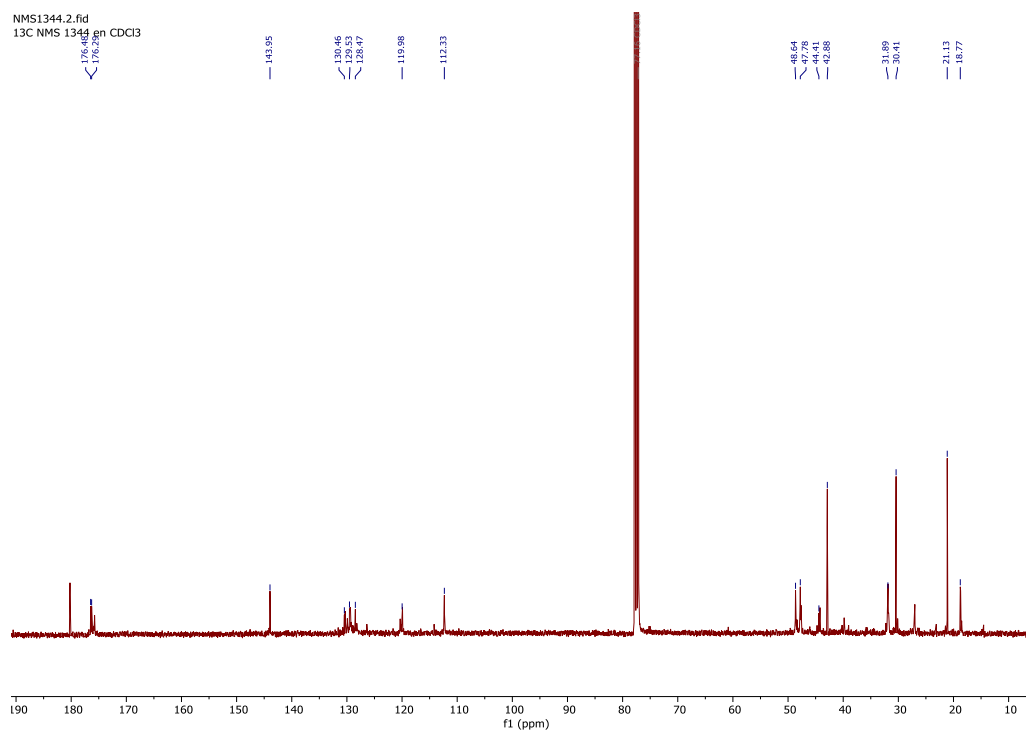
Anexo 14 Espectro de masas del ácido 3-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 4l'a: Este espectro no se logró obtener debido a que en las fechas que se decidió tomar este espectro el equipo donde se tomaron las otras muestras no estaba en funcionamiento.

Anexo 15 Espectro de RMN-¹H del ácido 3-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 4l'a:

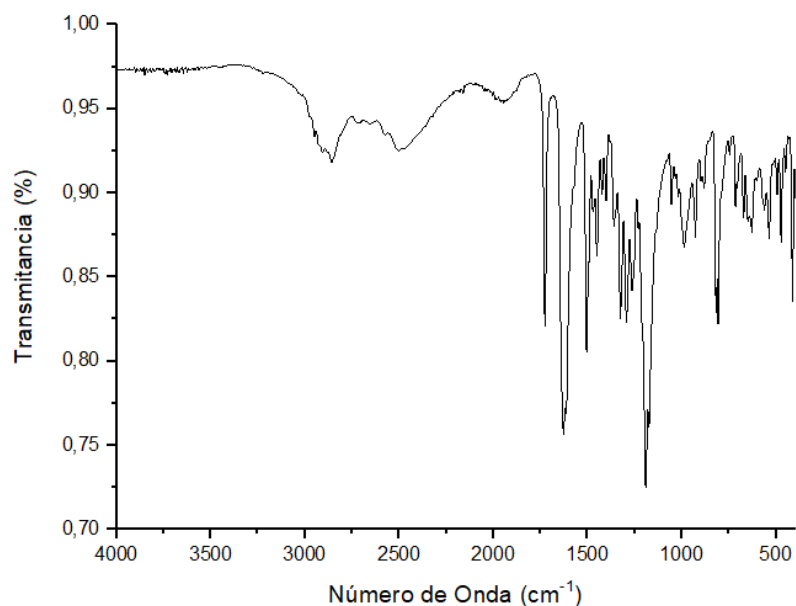
NMS1344.1.fid
1H NMS 1344 en CDCl₃



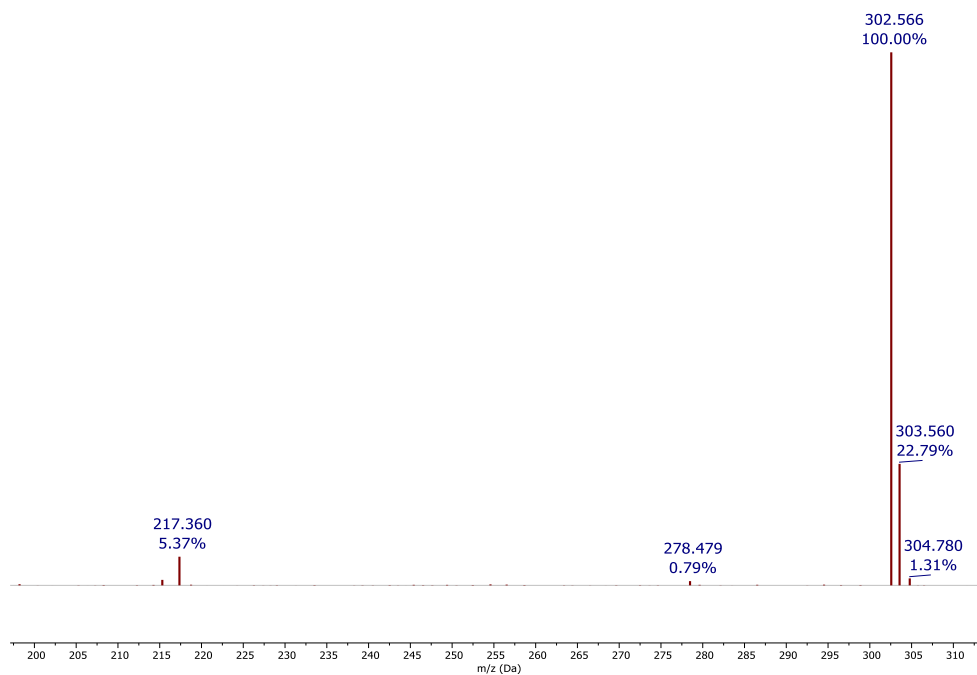
Anexo 16 Espectro de RMN-¹³C del ácido 3-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 4l'a:



Anexo 17 Espectro de infrarrojo del ácido 3-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 3b:

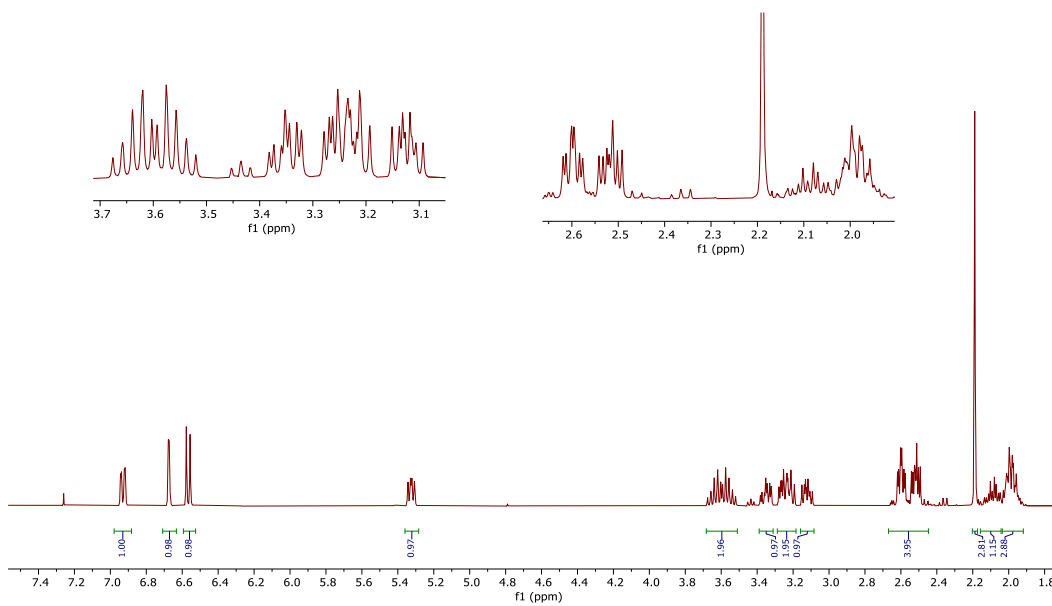


Anexo 18 Espectro de masas del ácido 3-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'b:

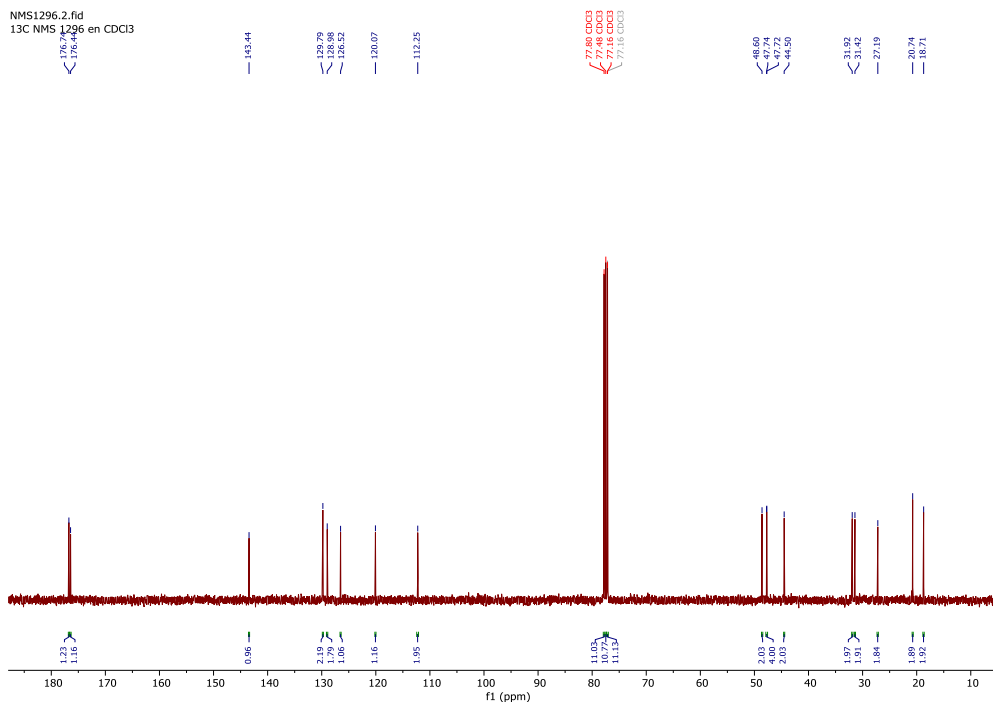


Anexo 19 Espectro de RMN-¹H del ácido 3-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'b: Este espectro presenta contaminación en 2,35 y 3,45 ppm.

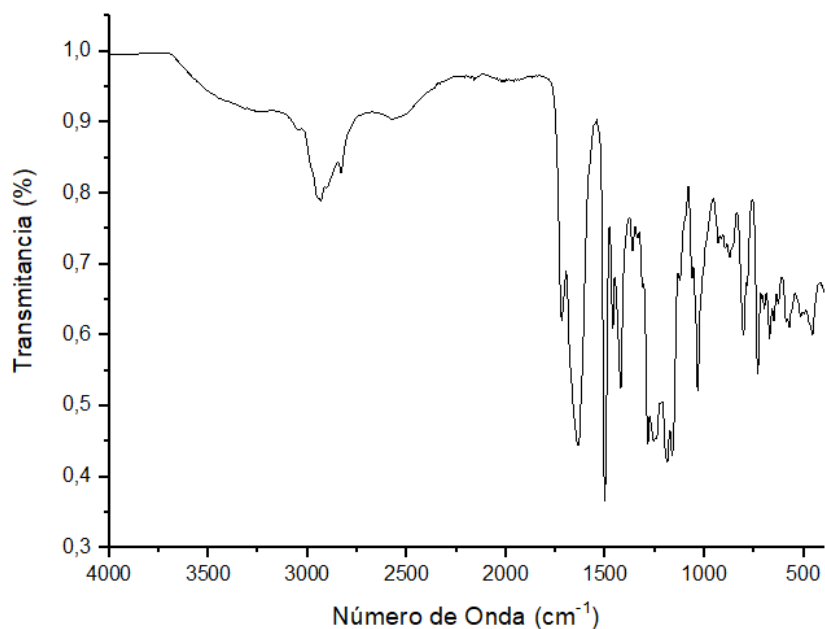
NMS1296.1.fid
1H NMS 1296 en CDCl₃



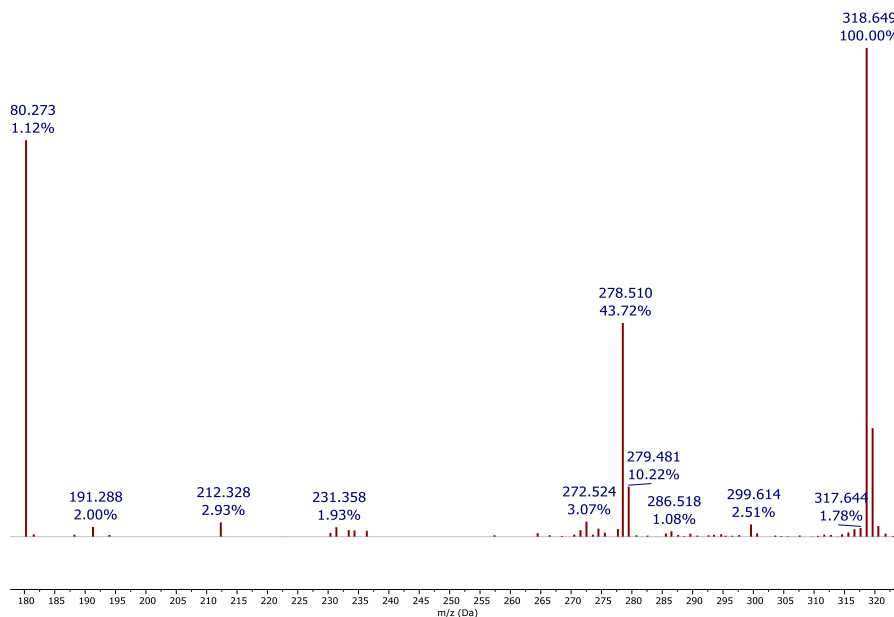
Anexo 20 Espectro de RMN-¹³C del ácido 3-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'b:



Anexo 21 Espectro de infrarrojo del ácido 3-(6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il) propanoico 41'd:

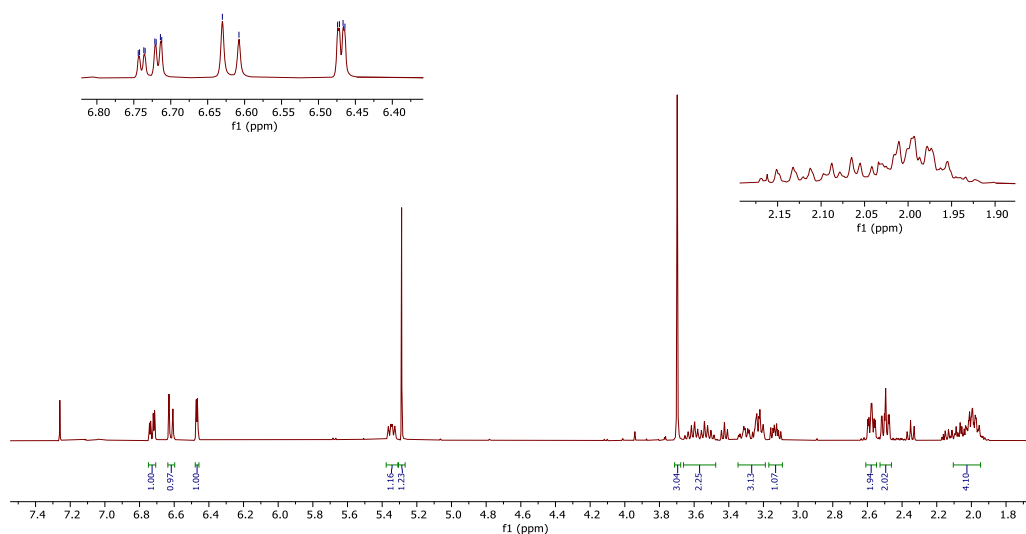


Anexo 22 Espectro de masas del ácido 3-(6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il) propanoico 41 'd:

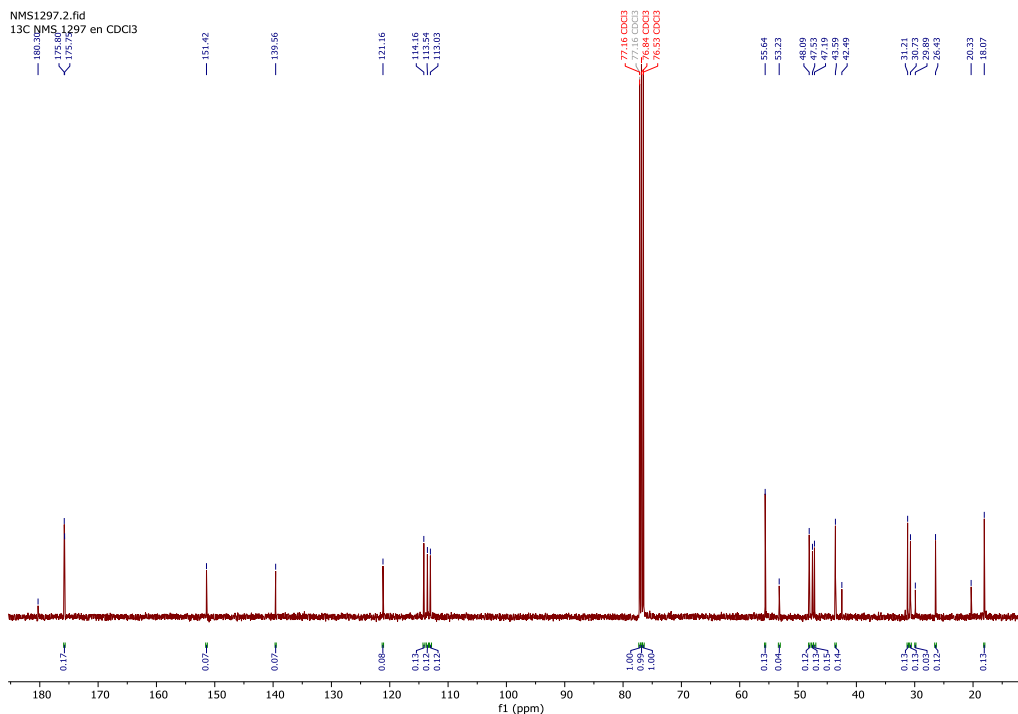


Anexo 23 Espectro de RMN-¹H del ácido 3-(6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il) propanoico 41 'd:

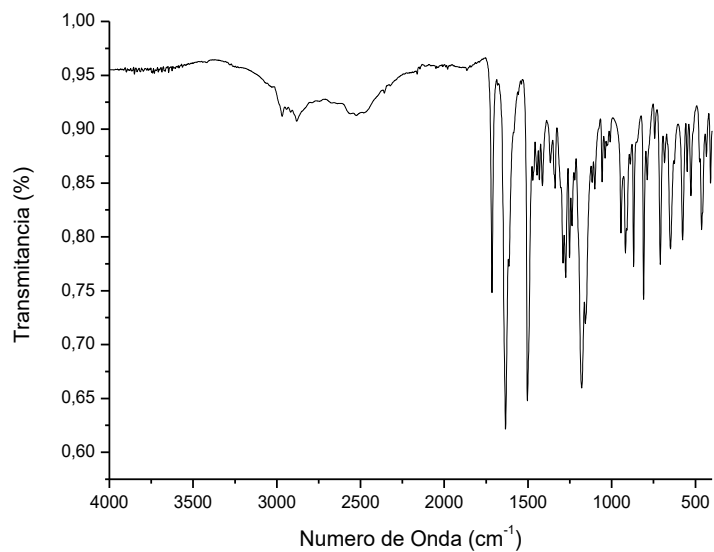
NMS1297.1.fid
1H NMS 1297 en CDCl₃



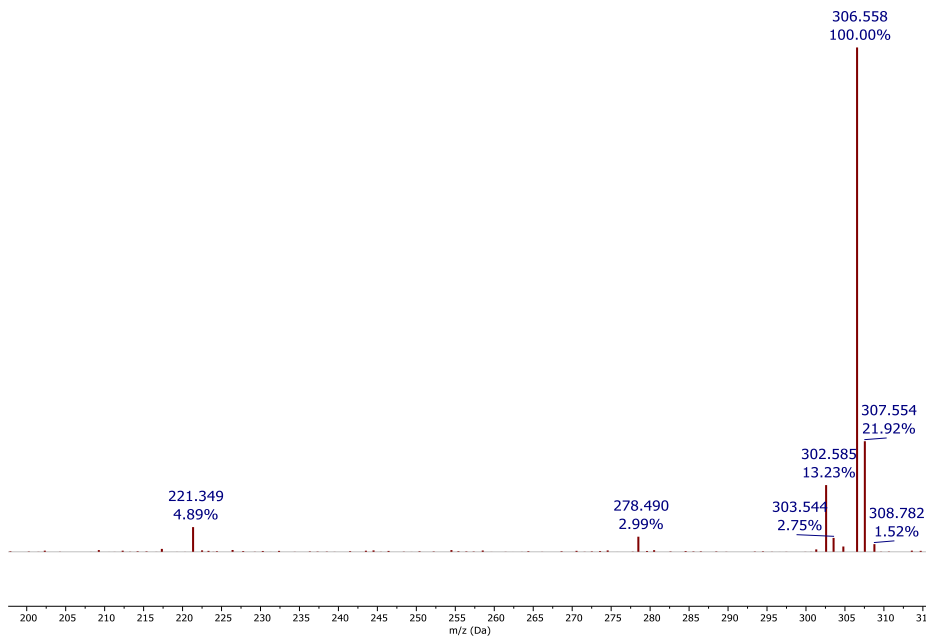
Anexo 24 Espectro de RMN-¹³C del ácido 3-(6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il) propanoico 41'd:



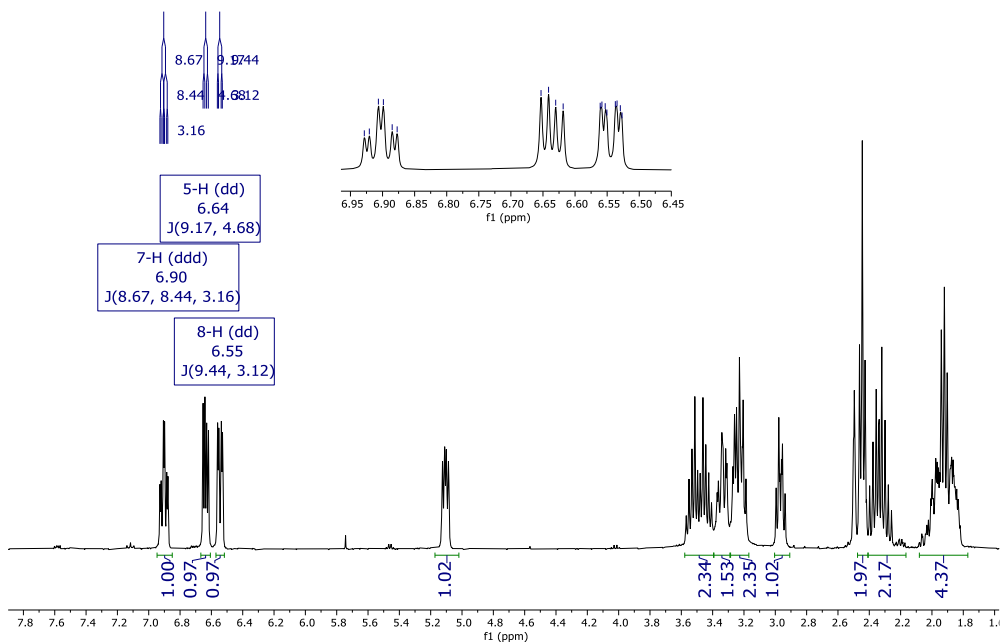
Anexo 25 Espectro de infrarrojo del ácido 3-(6-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'e:



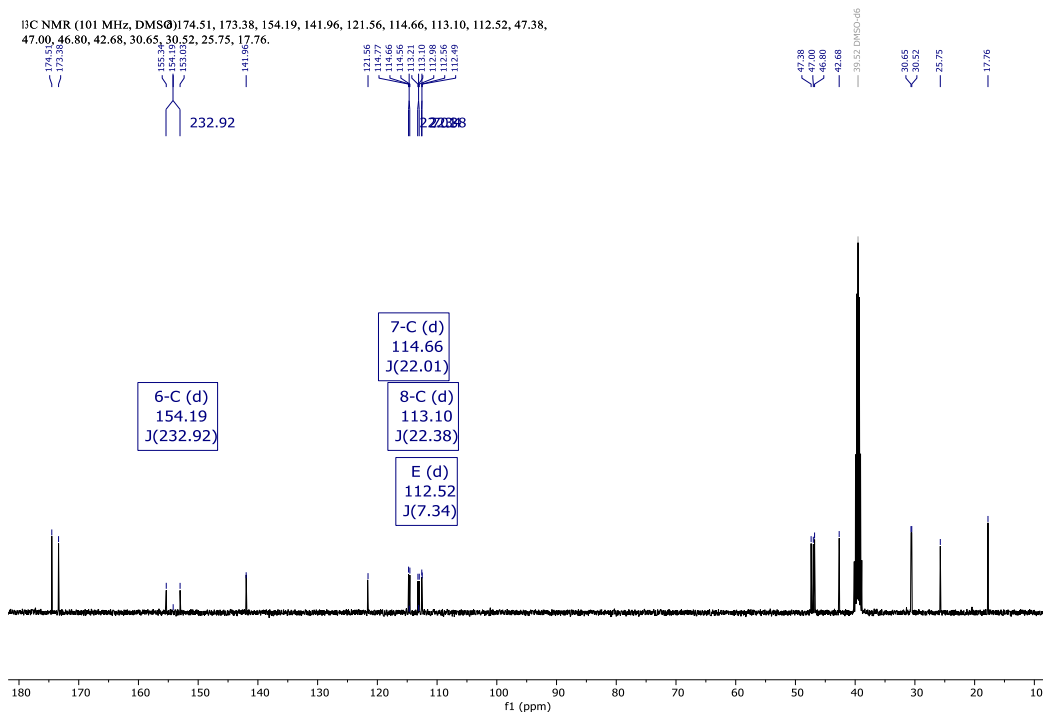
Anexo 26 Espectro de masas del ácido 3-(6-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'e:



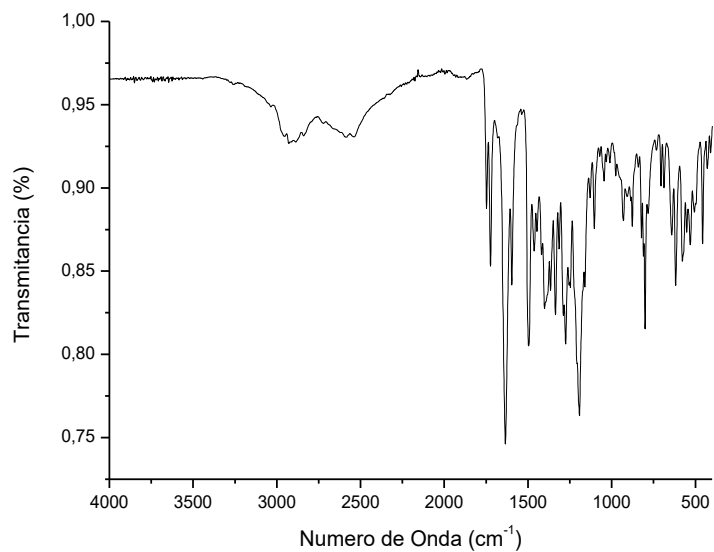
Anexo 27 Espectro de RMN-¹H del ácido 3-(6-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'e:



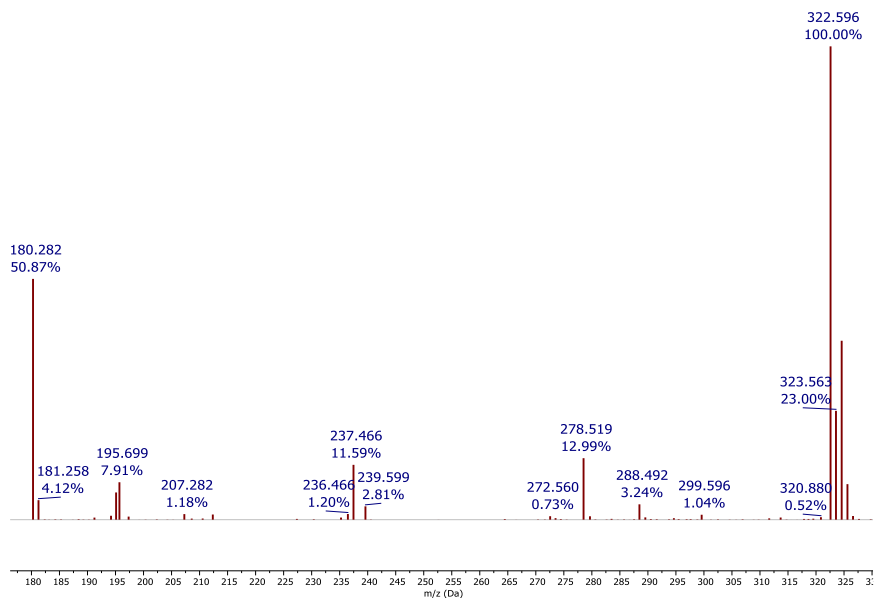
Anexo 28 Espectro de RMN-¹³C del ácido 3-(6-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'e:



Anexo 29 Espectro de infrarrojo del ácido 3-(6-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'f:

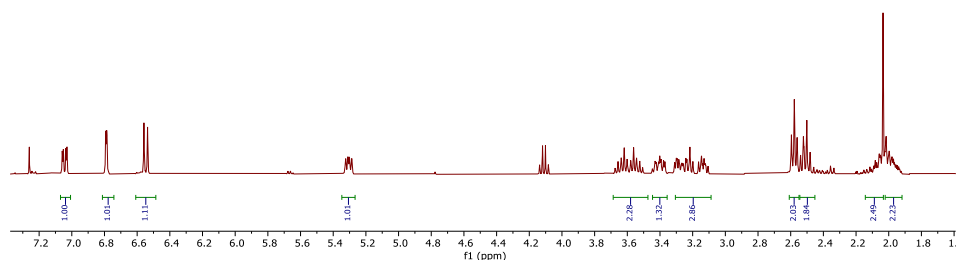


Anexo 30 Espectro de masas del ácido 3-(6-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'f:

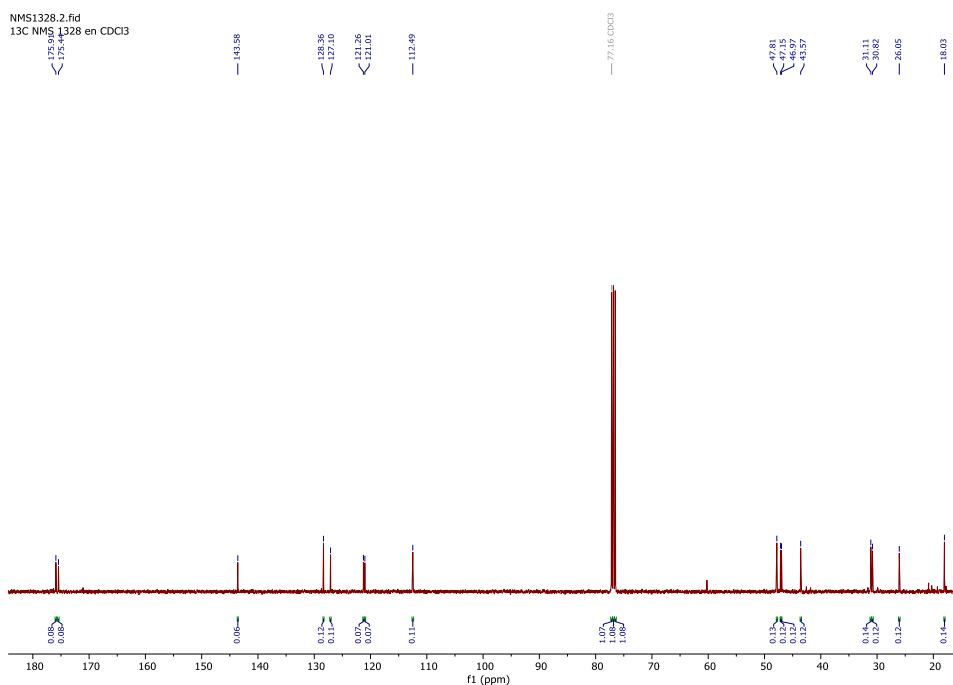


Anexo 31 Espectro de RMN-¹H del ácido 3-(6-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'f: Este espectro presenta contaminaciones a 5,7 ppm, 4,8 ppm y también alrededor de la señal de 2,1 ppm

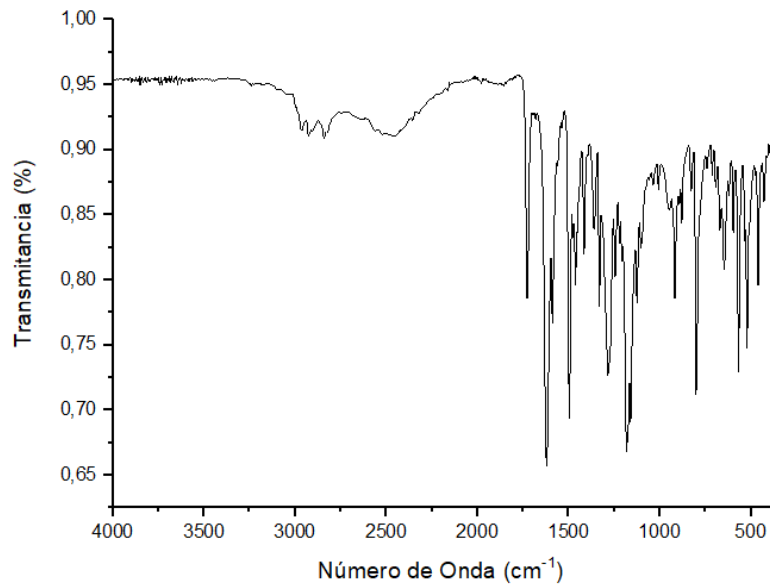
NMS1328.1.fid
1H NMS 1328 en CDCl3



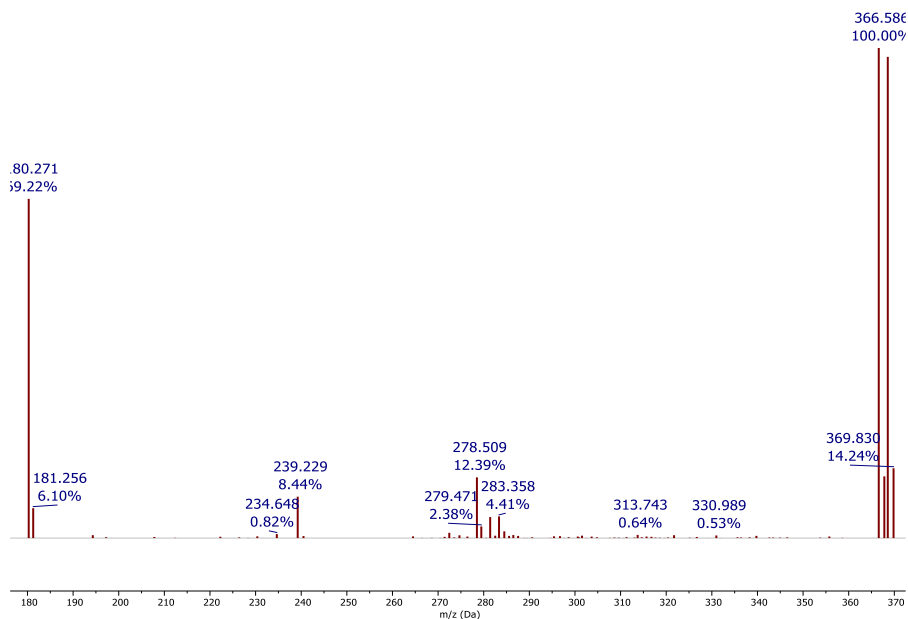
Anexo 32 Espectro de RMN-¹³C del ácido 3-(6-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'f: Se observan señales de contaminación a 43, 30 y 21 ppm.



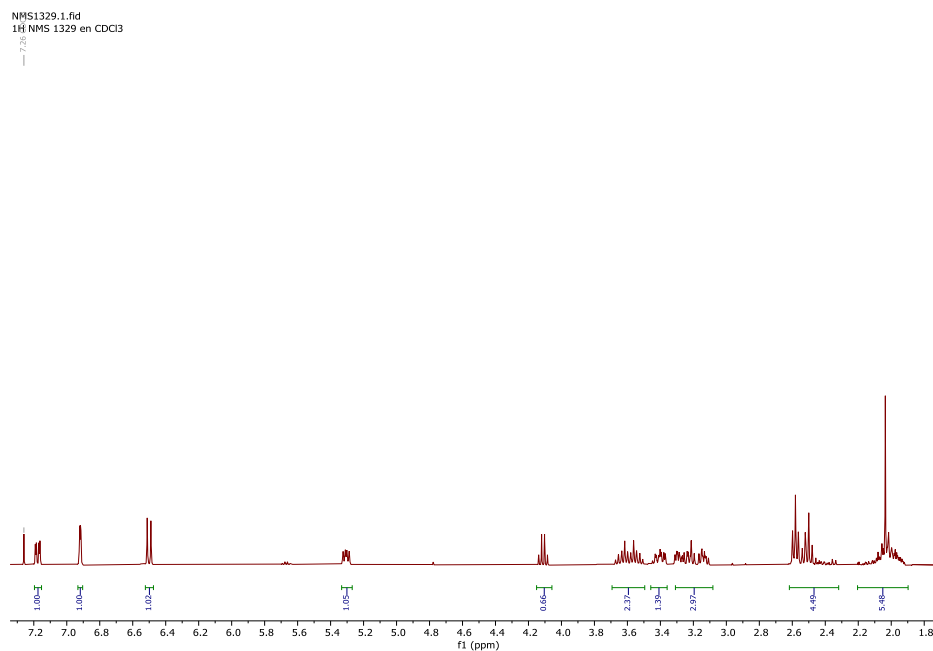
Anexo 33 Espectro de infrarrojo del ácido 3-(6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'g:



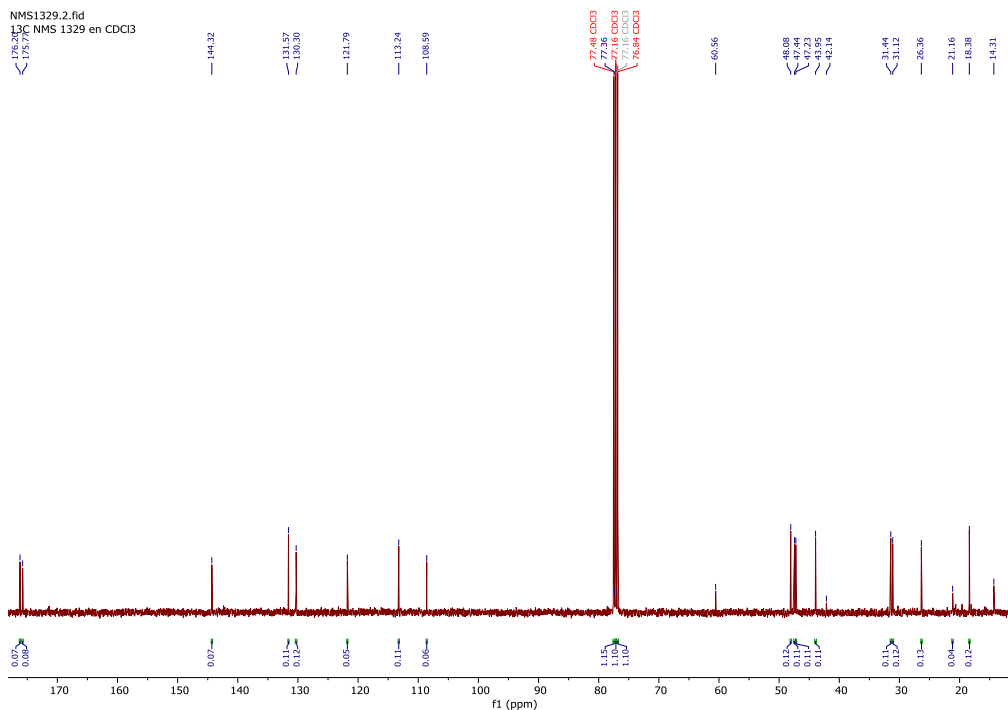
Anexo 34 Espectro de masas del ácido 3-(6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41 'g:



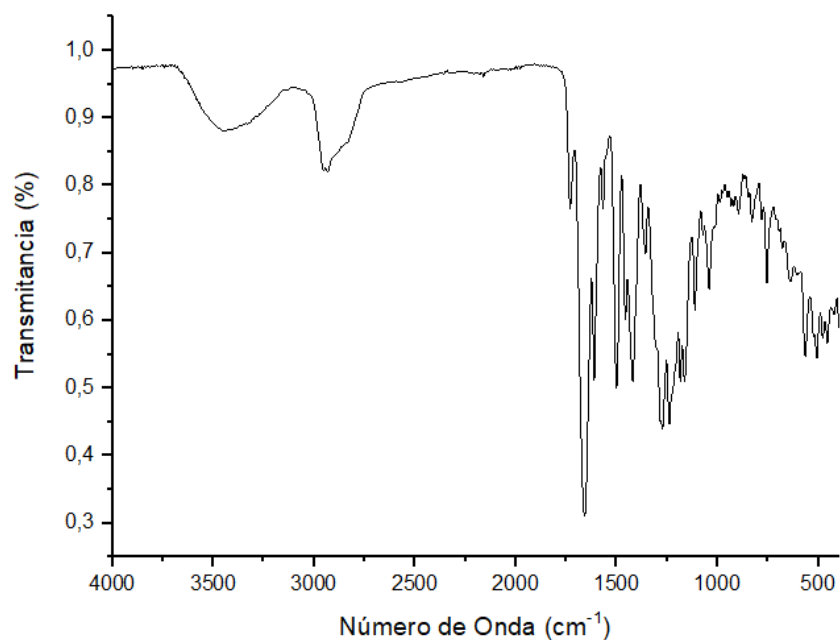
Anexo 35 Espectro de RMN-¹H del ácido 3-(6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41 'g: Se observan señales de contaminación a 2,4, 3, 4,8, y 5,7 ppm.



Anexo 36 Espectro de RMN-¹³C del ácido 3-(6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoico 41'g:

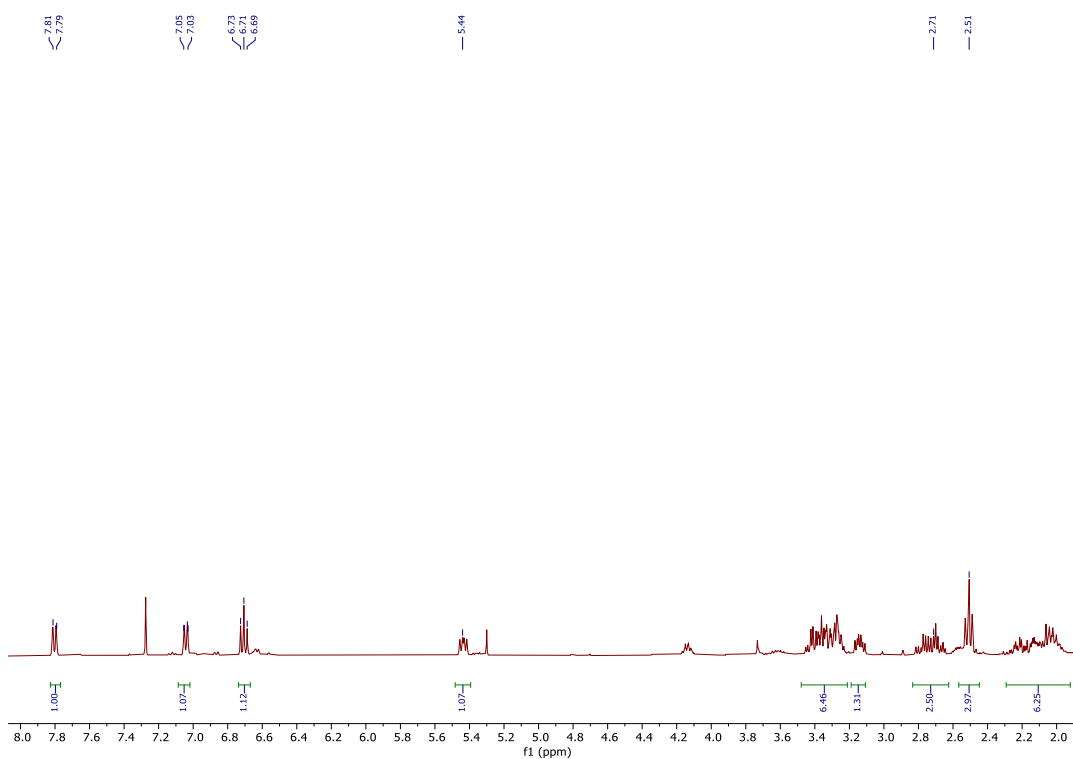


Anexo 37 Espectro de infrarrojo de la 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42a:

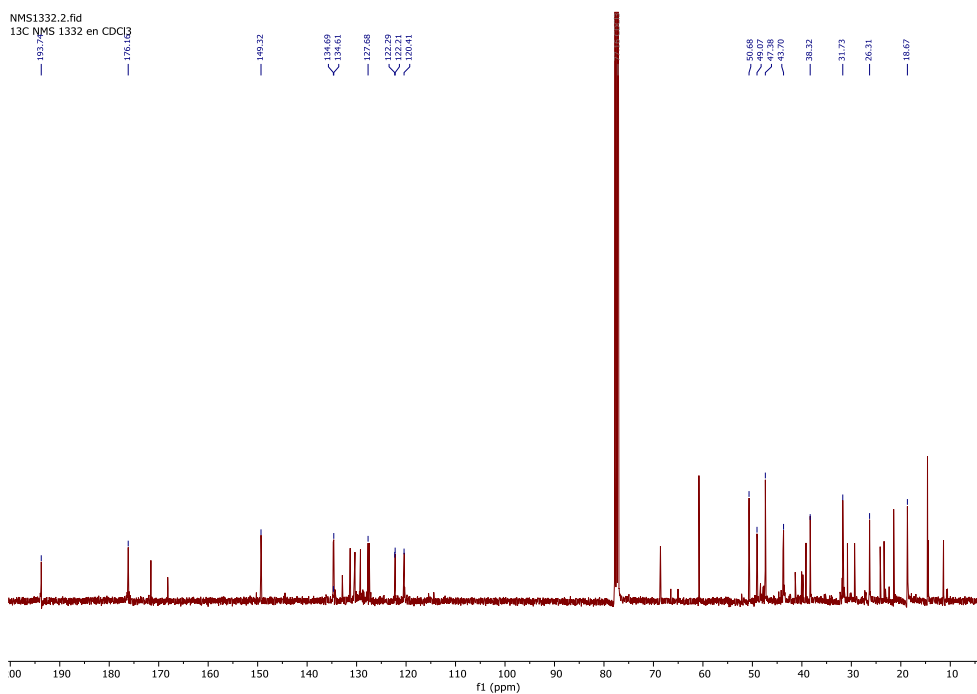


Anexo 38 Espectro de masas de la 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42a: El espectro de masas de este producto no se logró obtener debido a que el equipo que podía obtener debido a que el equipo no estuvo en funcionamiento cuando se obtuvo esta molécula.

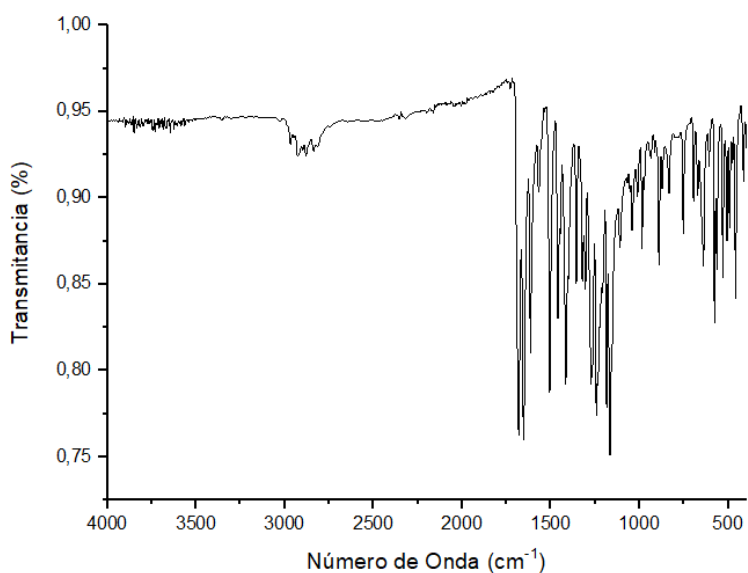
Anexo 39 Espectro de RMN-¹H de la 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42a: Se observan señales de contaminación a 4,2 y 3 ppm.



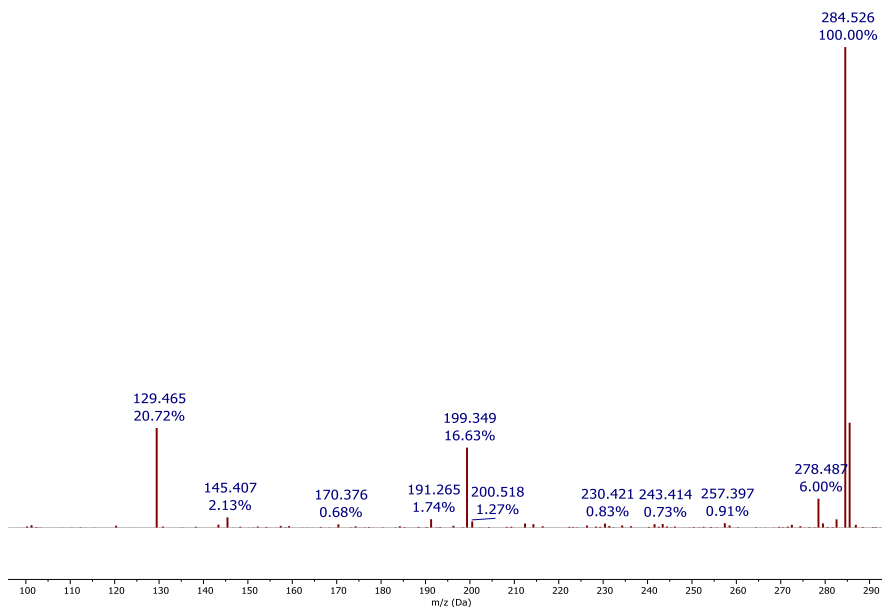
Anexo 40 Espectro de RMN-¹³C de la 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42a: Se encuentran varias señales en el rango de 10 a 50 ppm debido a impurezas.



Anexo 41 Espectro de infrarrojo de la 9-metil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42b:

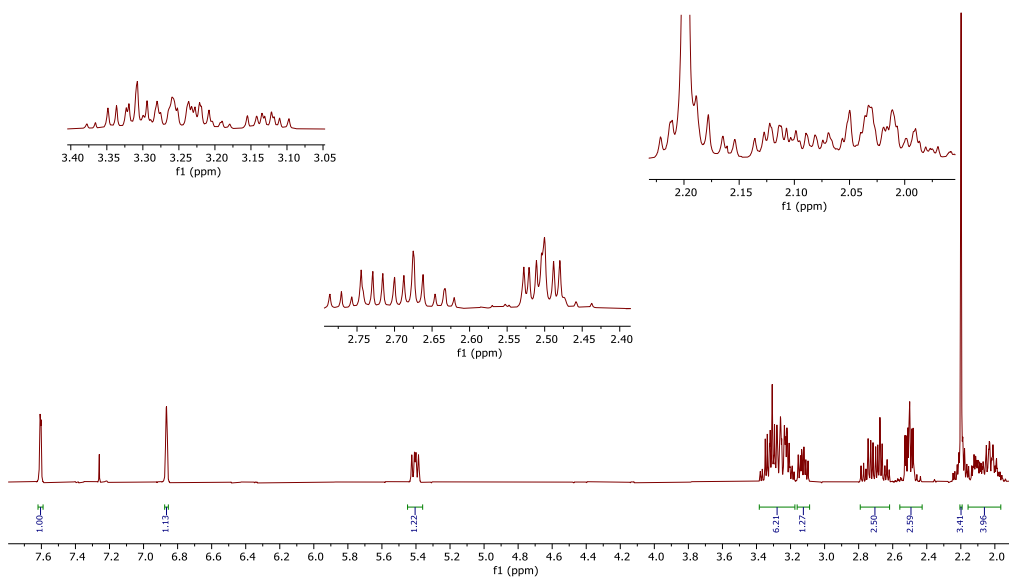


Anexo 42 Espectro de masas de la 9-metil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42b:

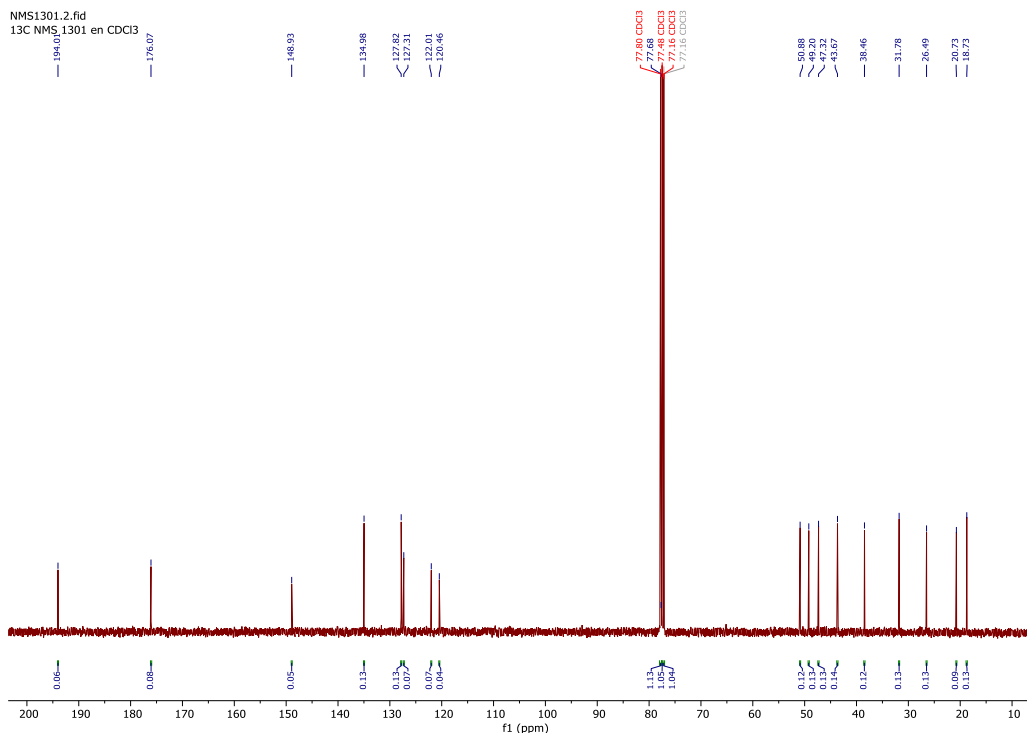


Anexo 43 Espectro de RMN-¹H de la 9-metil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42b:

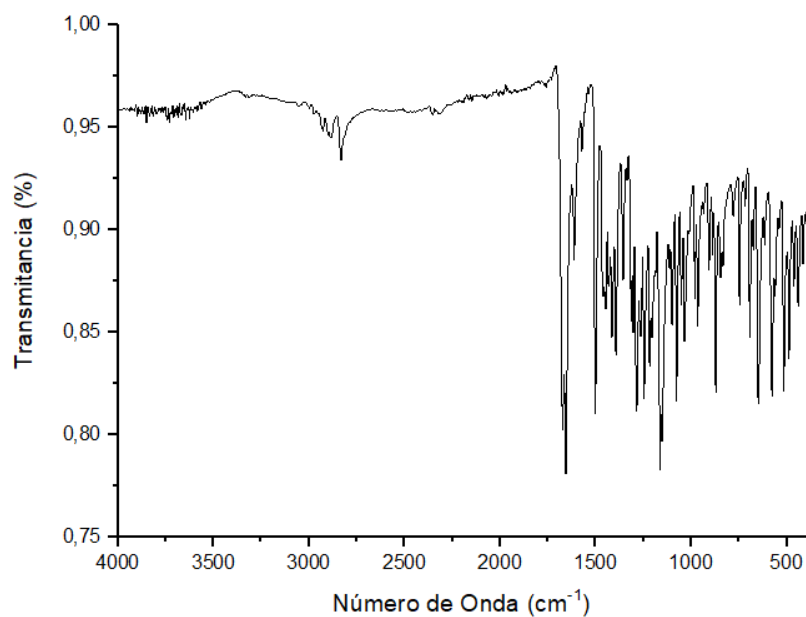
NMS1301.1.fid
1H NMS 1301 en CDCl₃



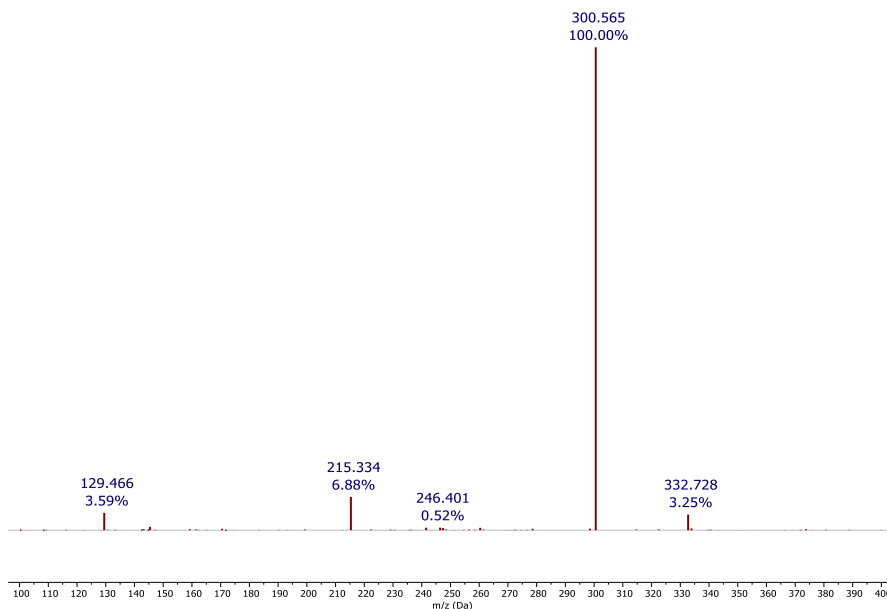
Anexo 44 Espectro de RMN-¹³C de la 9-metil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42b:



Anexo 45 Espectro de infrarrojo de la 9-metoxi-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42d:

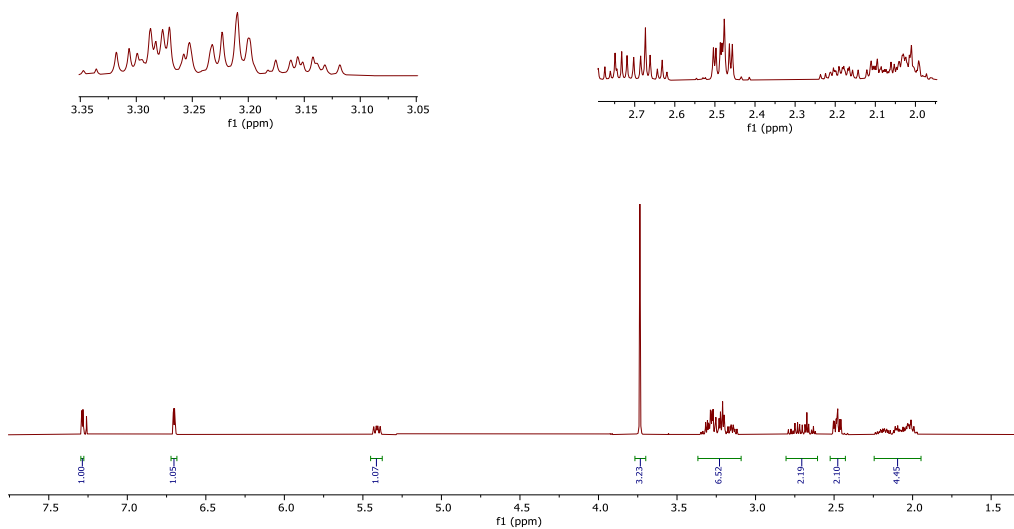


Anexo 46 Espectro de masas de la 9-metoxi-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42d:

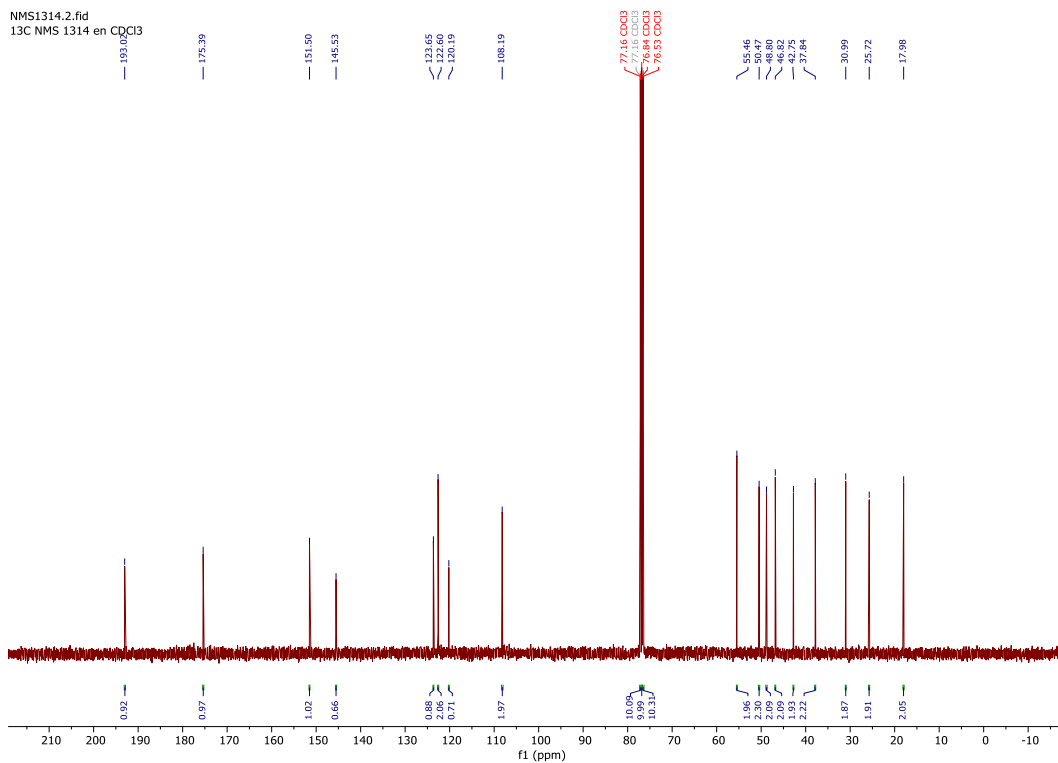


Anexo 47 Espectro de RMN-¹H de la 9-metoxi-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42d:

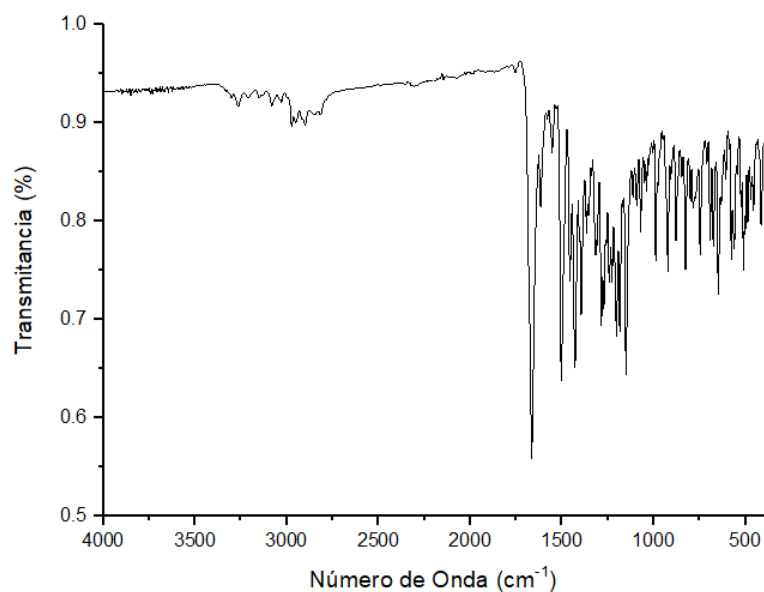
NMS1314.1.fid
1H NMS 1314 en CDCl₃



Anexo 48 Espectro de RMN-¹³C de la 9-metoxi-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42d:



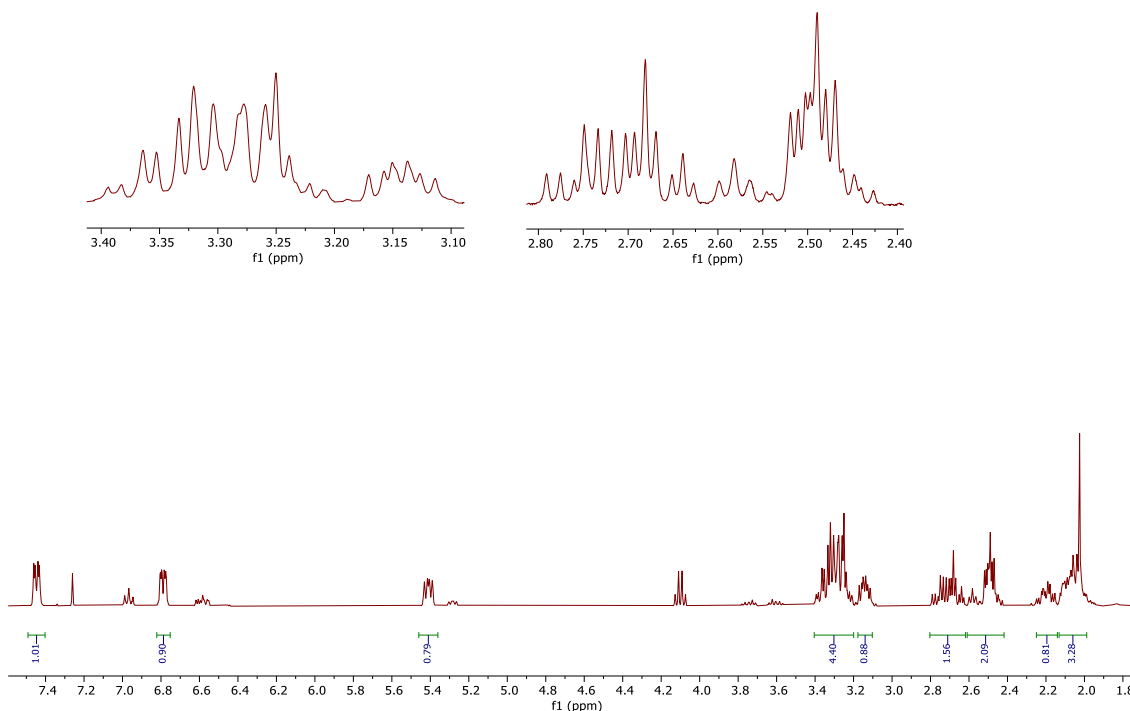
Anexo 49 Espectro de infrarrojo de la 9-fluoro-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42e:



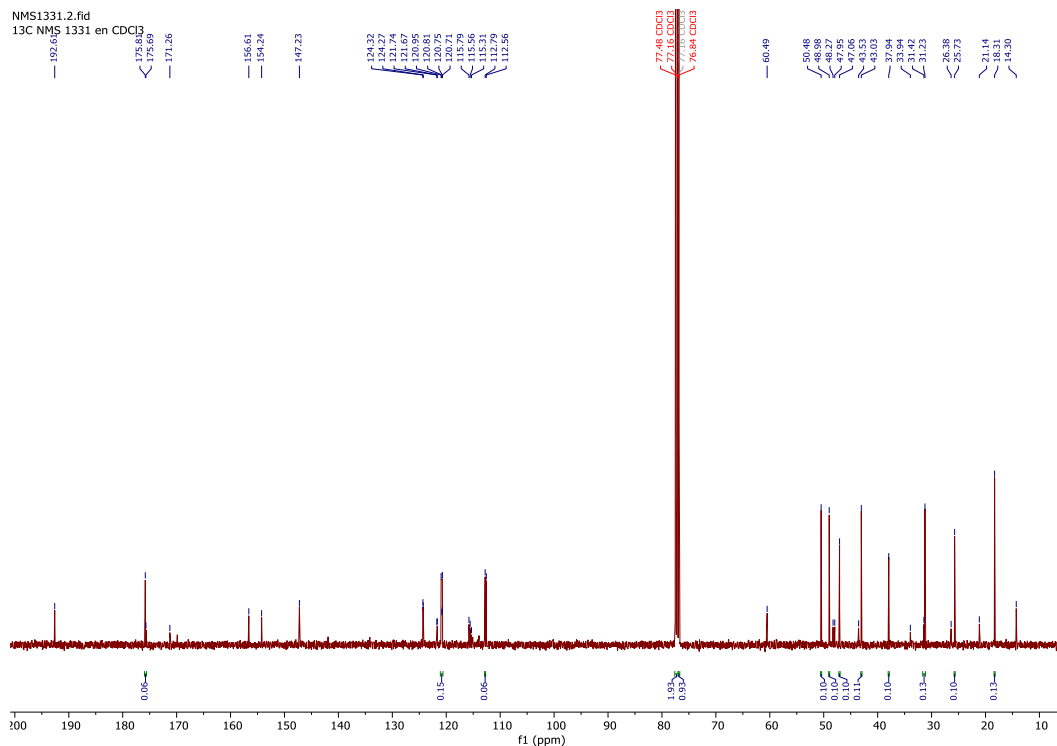
Anexo 50 Espectro de masas de la 9-fluoro-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42e: Al igual que los espectro de masas del ácido THQ del protón, la julolidona de protón y etilo no se pudieron tomar debido a que el equipo donde se tomaron las otras muestras no estaba en funcionamiento.

Anexo 51 Espectro de RMN-¹H de la 9-fluoro-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42e:

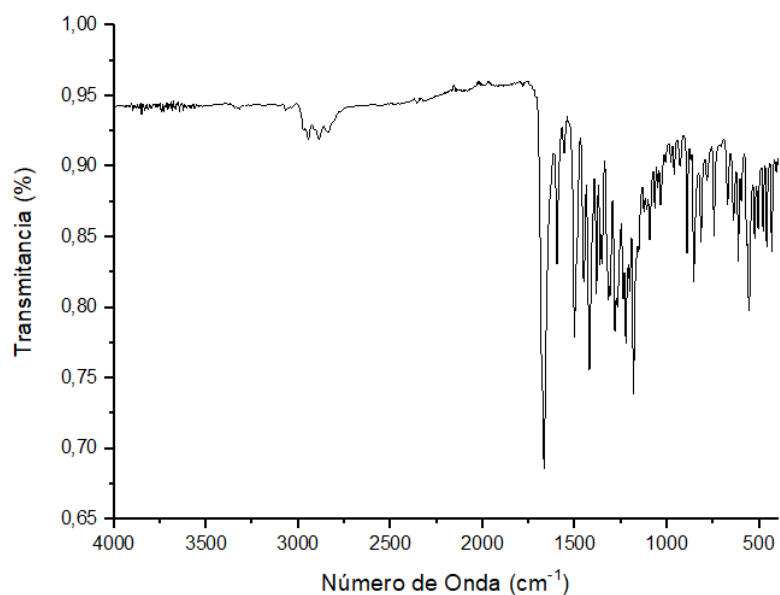
NMS1331.1.fid
1H NMS 1331 en CDCl₃



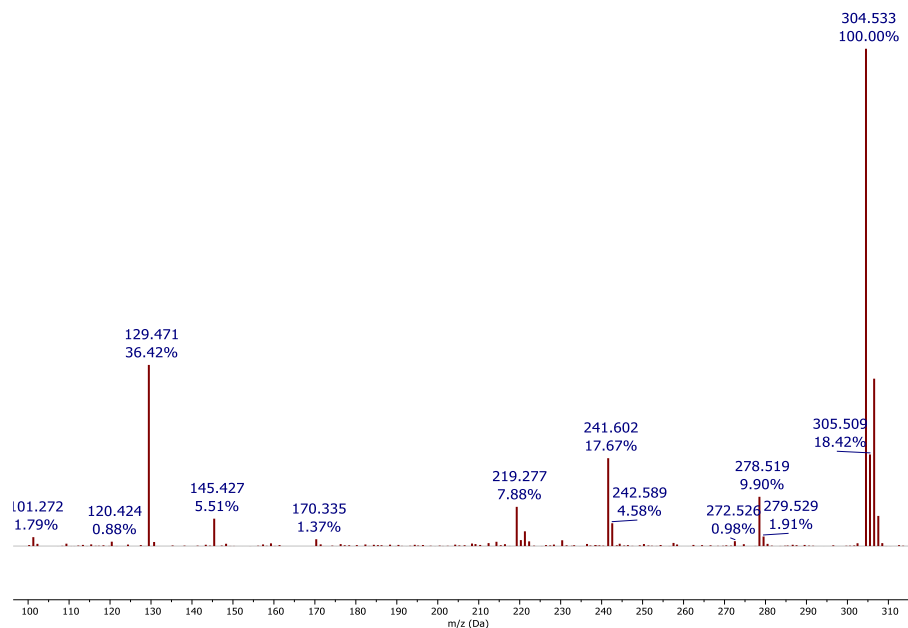
Anexo 52 Espectro de RMN-¹³C de la 9-fluoro-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42e:



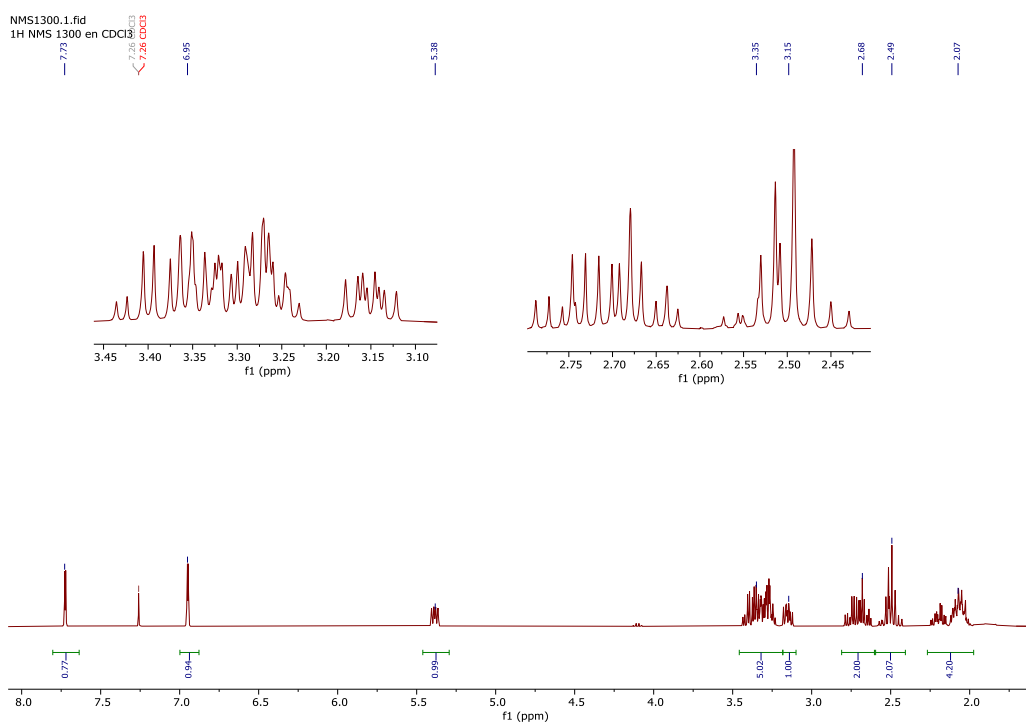
Anexo 53 Espectro de infrarrojo de la 9-cloro-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42f:



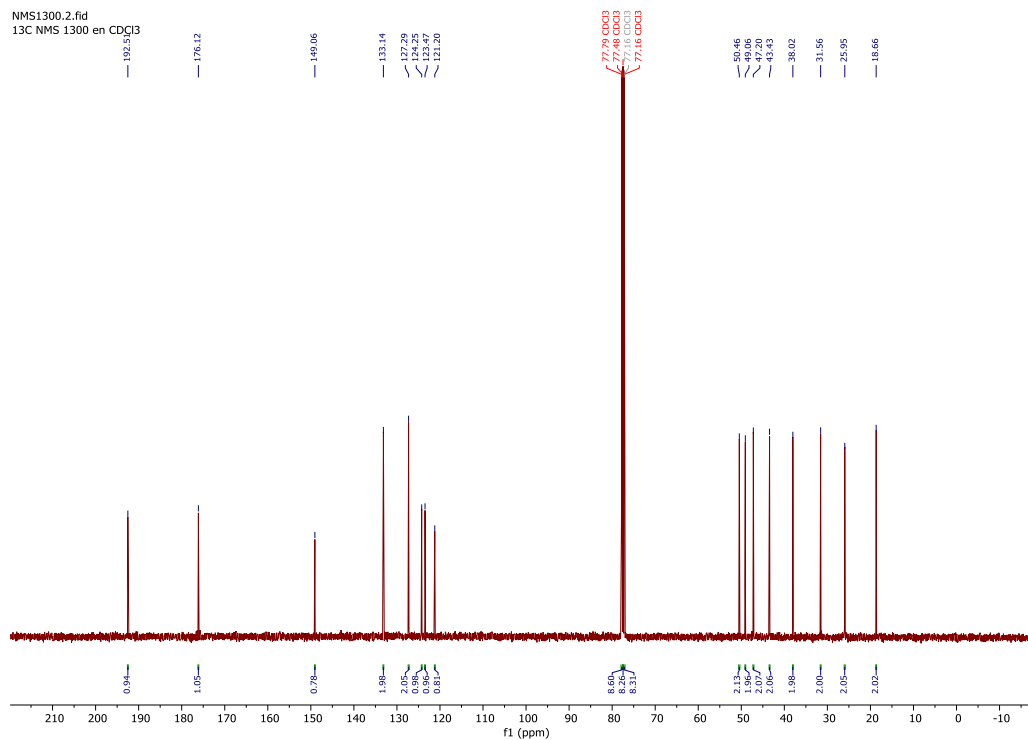
Anexo 54 Espectro de masas de la 9-cloro-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42f:



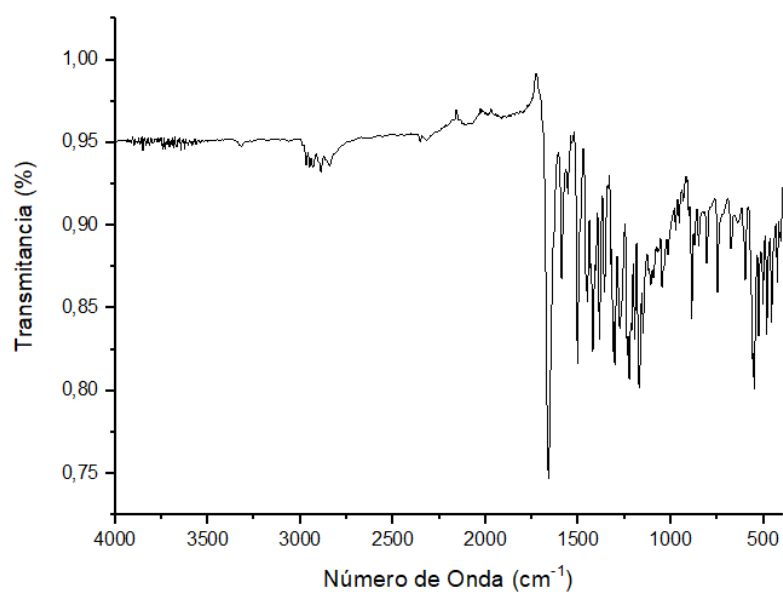
Anexo 55 Espectro de RMN-¹H de la 9-cloro-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42f:



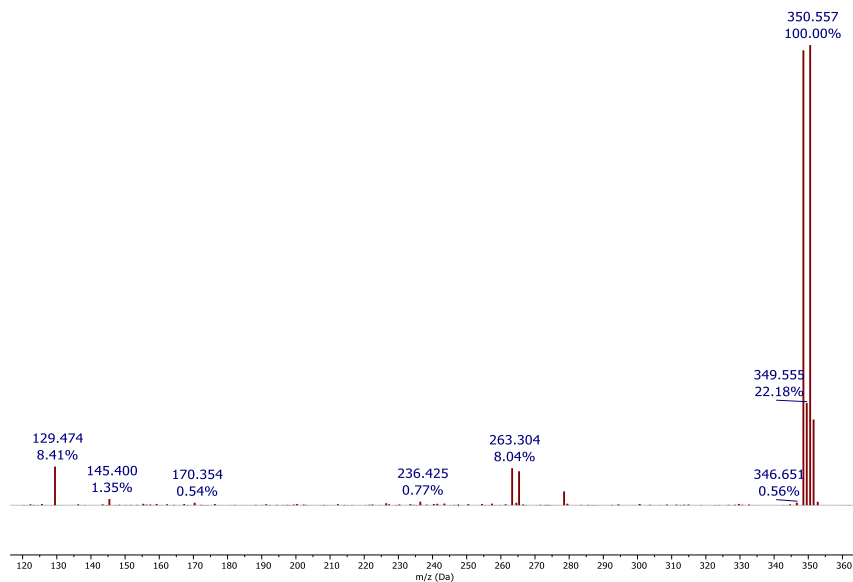
Anexo 56 Espectro de RMN-¹³C de la 9-cloro-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42f:



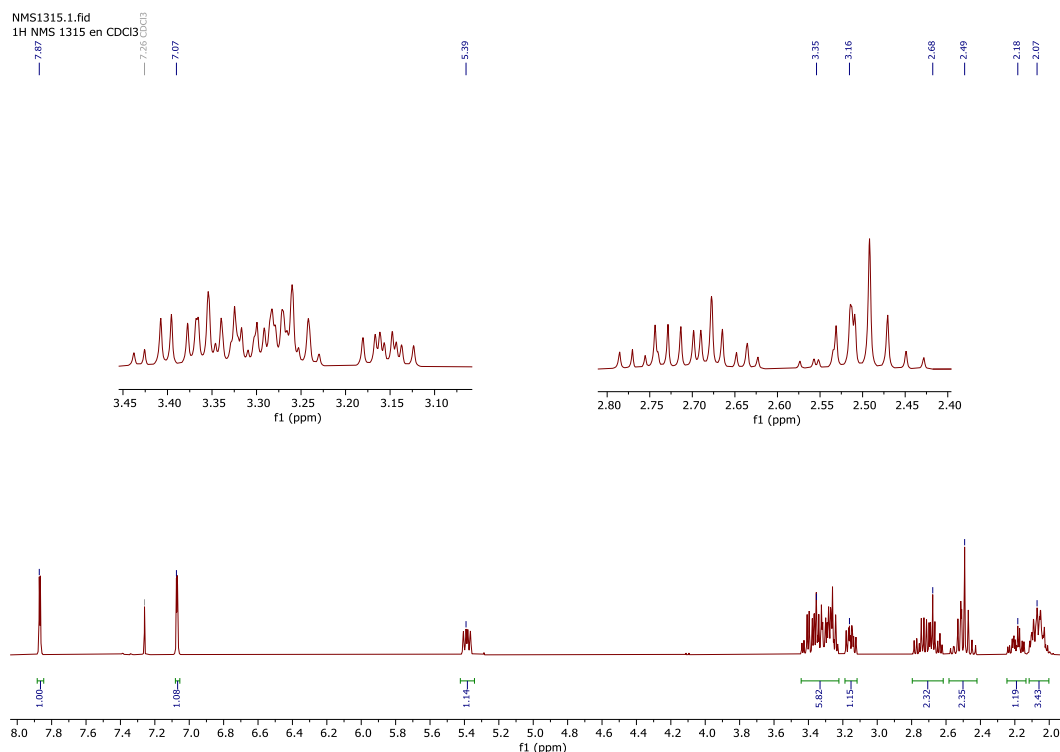
Anexo 57 Espectro de infrarrojo de la 9-bromo-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42g:



Anexo 58 Espectro de masas de la 9-bromo-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42g:



Anexo 59 Espectro de RMN-¹H de la 9-bromo-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42g:



Anexo 60 Espectro de RMN-¹³C de la 9-bromo-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-1-ona 42g:

