

Síntesis de nuevos derivados de la 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona vía la reacción de Povarov catiónica, compuestos con potencial citotóxico

Autor:

Wilmar Alberto Capacho González

Trabajo de Grado para optar al título de Químico

Director:

Arnold Rafael Romero Bohórquez

Químico, Doctor en Química

Codirector:

Cristian Camilo Bernal Carreño

Químico, Magíster en Química

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2019

Dedicatoría

A mi madre y mi querida hermana, pilares fundamentales en mi proceso y apoyo incondicional a cada uno de los pasos dados a lo largo de mi vida, siendo ellas las personas que contribuyeron de forma inmensurable y desinteresada a éste gran logro.

Agradecimientos

Primeramente a Dios por darme la fortaleza e inspiración, a mi madre María, a mi hermana Heidi Capacho, a mis hermanos, por su apoyo y comprensión. A mis grandes amigos Jose Beltran, Jennifer Cáceres, por su apoyo incondicional e inquebrantable amistad, a mis amigos incondicionales Ingrid Rincón, Jhon Sarmiento, Andrés Villamizar, Jesús Oñate, Linda, blanco, Laura Emilia, Daniel Quintero, Lorena Lozada por su apoyo en los momentos difíciles. A mis compañeros de laboratorio, mi codirector Camilo Bernal y director Arnold Romero. A la universidad industrial de Santander por el apoyo a este proyecto.

Abreviaturas y Acrónimos

AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Anillo aromático
ATR	Reflectancia total atenuada (Attenuated Total Reflectance)
CC	Cromatografía de columna
CCF	Cromatografía de capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CG- EM	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
COSY	Espectroscopía de correlación homonuclear (¹ H- ¹ H Correlated Spectroscopy)
d	Doblete
Et	Etilo
eV	Electrón-voltio
FT-IR	Espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier
g	gramos
g/mol	Gramos por mol
HMBC	Correlación heteronuclear a múltiples enlaces (Heteronuclear Multiple Bond Correlation)
HSQC	Coherencia cuántica heteronuclear sencilla (Heteronuclear Single Quantum Coherence)
Hz	Hertzios
IE	Impacto de electrones
<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
R _f	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singulete
t	Triplete
t _R	Tiempo de retención
UV	Ultravioleta

CONTENIDO

Introducción	27
1. Objetivos	30
1.1 Objetivo general	30
1.2 Objetivos específicos	30
2. Marco Teórico	31
2.1 Aspectos generales y biológicos de las (tetrahidro)quinolinas.	31
2.2 Síntesis multicomponente vía la reacción de Povarov	37
2.3 Quinolonas como agentes antibacterianos y anticancerígenos	38
2.4 La Julolidin-1-ona, generalidades y propiedades biológicas	40
3. Antecedentes	44
3.1 Construcción de tetrahidroquinolinas funcionalizadas mediante la reacción de Povarov catiónica	44
3.2 Construcción del anillo julolidínico como sistema tricíclico con destacado potencial bioactivo	50
3.3 Aproximación sintética a derivados de la julolidin-1-ona	54
4. Planteamiento del Problema	58
5. Hipótesis	60
6. Justificación	60

7. Parte Experimental	62
7.1 Preparación de los 3-fenilaminopropanoato de etilo a través de una reacción de adición de Michael	64
7.2 Preparación de tetrahydroquinolinas, implementando la reacción de Povarov catiónica multicomponente	70
7.3 Preparación de los derivados de la julolidin-1-ona 4a-f a partir de las tetrahydroquinolinas correspondientes vía ciclación intramolecular de Friedel-Crafts ..	80
8. Discusión y análisis de resultados	91
8.1 Obtención de los 3-fenilaminopropanoato de etilo 2a-f.	92
8.2 Síntesis de los nuevos 3-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2<i>H</i>)-il)propanoatos de etilo 3a-f.	96
8.3 Síntesis de las nuevas 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1<i>H</i>,5<i>H</i>-pirido[3,2,1-<i>ij</i>]quinolin-1-onas 4a-f.	116
8.4 Obtención de espectros de absorción UV-Vis y emisión de fluorescencia	134
9. Conclusiones	137
10. Divulgación de Resultados	139
11. Referencias Bibliográficas	140

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Rendimientos y principales bandas de absorción en los espectros IR de los 3-fenilaminopropanoato de etilo 2a-f	93
Tabla 2. Estado físico y rendimientos obtenidos para los 3-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3a-f usando InCl ₃ como catalizador.	100
Tabla 3. Bandas de absorción características en el IR de los derivados 3a-f	102
Tabla 4. Señales correspondientes a la relación m/z en el espectrómetro de masas de los derivados 3-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3a-f..	105
Tabla 5. Estado físico y rendimientos de las 7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-onas 4a-f implementando el reactivo de Eaton.	118
Tabla 6. Señales correspondientes a la relación m/z en el espectro de masas de los derivados 7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4a-f	123
Tabla 7. Longitudes de onda de absorción y emisión en los triciclos 4a-f, a concentraciones determinadas.	137

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Derivados quinolínicos con importancia farmacológica.	32
Figura 2. Derivados tetrahydroquinolínicos con potencial terapéutico.	33
Figura 3. Derivados de la 4-fluoroquinolona, compuestos antibacterianos.	39
Figura 4. Derivados triclicínicos antibióticos, análogos de la flumequina.	41
<i>Figura 5. Analogía estructural de la flumequina (17) y los derivados julolidónicos (21).</i>	<i>41</i>
Figura 6. Aducto 2a.	65
Figura 7. Aducto 2b.	66
Figura 8. Aducto 2c.	67
Figura 9. Dervado 2d.	68
Figura 10. Aducto 2e.	68
Figura 11. Aducto 2f.	69
Figura 12. Tetrahydroquinolina 3a.	71
Figura 13. Tetrahydroquinolina 3b.	73
Figura 14. Tetrahydroquinolina 3c.	74
Figura 15. Tetrahydroquinolina 3d.	76
Figura 16. Tetrahydroquinolina 3e.	77
Figura 17. Tetrahydroquinolina 3f.	79
Figura 18. Triciclo 4a.	82
Figura 19. Triciclo 4b.	84
Figura 20. Triciclo 4c.	85
Figura 21. Triciclo 4d.	87

Figura 22. Triciclo 4e.....	88
Figura 23. Triciclo 4f.....	90
Figura 24. Espectro infrarrojo del etil- 3-(4-fluorofenilamino)propanoato 3d.	95
Figura 25. Espectro infrarrojo del 3-(6-flúor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3d	102
Figura 26. Perfil cromatográfico y espectro de masas (IE 70eV) del 3-(6-flúor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3d (25 min, full scan). ...	104
Figura 27. Espectro de ¹ H-RMN de 3-(6-fluor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3d	107
Figura 28. Ampliación de señales del espectro de ¹ H-RMN de 3-(6-flúor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3d.....	108
Figura 29. Asignación de las señales en el espectro de ¹³ C-RMN del 3-(6-flúor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3d	110
Figura 30. Experimento DEPT-135 y asignación de señales del 3-(6-flúor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3d.....	111
Figura 31. Espectro ¹ H, ¹ HCOSY del 3-(6-flúor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3d	113
Figura 32. Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 3-(6-fluor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3d.....	114
Figura 33. Espectro de correlación heteronuclear ¹ H, ¹³ C HMBC del 3-(6-fluor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3d	115
Figura 34. Espectro IR del derivado 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4d	120

Figura 35. Perfil cromatográfico y espectro de masas (IE 70 eV) de la 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4d (20 min, full scan).....	121
Figura 36. Espectro de ¹ H-RMN del triciclo 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4d	125
Figura 37. Ampliación de señales del espectro de 1H-RMN del triciclo 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4d	126
Figura 38. Asignación de las señales en el espectro de ¹³ C-RMN del triciclo 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4d	128
Figura 39. Experimento DEPT-135 y asignación de señales del triciclo 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4d	129
Figura 40. Espectro ¹ H, ¹ HCOSY del triciclo 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4d	131
Figura 41. Espectro de correlación heteronuclear ¹ H, ¹³ C HSQC del triciclo 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4d	132
Figura 42. Espectro de correlación heteronuclear ¹ H, ¹³ C HMBC del triciclo 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4d	133
Figura 43. Espectros UV-Vis de los triciclos 4a-f	134
Figura 44. Ampliación del espectro UV-Vis en la región de absorción a mayor longitud de onda.	135
Figura 45. Espectro de emisión de fluorescencia de los derivados tricíclicos 4a-f.	136

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Algunos métodos clásicos de síntesis para acceder a quinolinas.	34
Esquema 2. Síntesis de sistemas tetrahydroquinolínicos.	35
Esquema 3. Mecanismos propuestos para la reacción de Povarov.	38
Esquema 4. Síntesis de la julolidin-1-ona a partir de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina.	43
Esquema 5. Síntesis de tetrahydroquinolinas mediada por benzotriazol.	45
Esquema 6. Síntesis vía la reacción de Povarov catiónica de derivados octahidroacridínicos.	46
Esquema 7. Síntesis de tetrahydroquinolinas vía la reacción de Povarov catiónica, catalizada por ácido trifluoracético.	47
Esquema 8. Síntesis de N-bencil tetrahydroquinolinas por medio de una reacción de Povarov catiónica.	48
Esquema 9. Síntesis de N-bencil 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas catalizada por ácido clorhídrico (HCl).	48
Esquema 10. Síntesis de derivados N-propargil o N-alil tetrahydroquinolínicos, mediante una reacción de Povarov catiónica catalizada por p-TsOH o InCl ₃	49
Esquema 11. Reacción de Povarov catiónica utilizando anilinas secundarias, poliformaldehído y N-vinil-pirrolidona.	50
Esquema 12. Síntesis de tetrametil-julolidina a partir de N,N-bis(3-metilbut-2-en-1-il)-anilina catalizada por ácido.	51
Esquema 13. Síntesis de 8-julolidinol, precursor para la formación de cumarinas.	51
Esquema 14. Síntesis de julolidinas mediante una reacción de Povarov.	52
Esquema 15. Reacción de Povarov para obtener julolidinas mediante derivados benzotriazólicos.	53

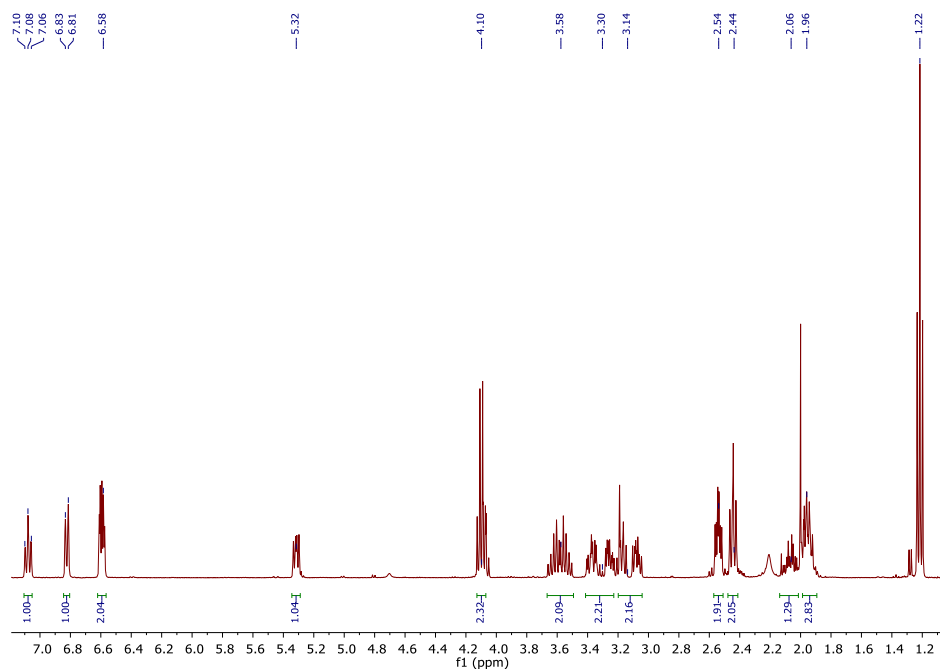
Esquema 16. Síntesis de julolidinas trisustituidas a partir de anilina, aldehídos y vinil éteres catalizada por ácido trifluoroacético.....	53
Esquema 17. Síntesis de la julolidin-1-ona a partir de tetrahydroquinolina.....	54
Esquema 18. Obtención de julolidin-3-ona a partir de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina.	55
Esquema 19. Síntesis del ácido 6,7-dihidro-5,8-dimetil-9-fluorlo-1-oxo-1H,5H-benzo[<i>ij</i>]quinolizina-2-carboxílico.	56
Esquema 20. Síntesis de espiro julolidin-3-onas a partir de derivados espiroquinolínicos.	56
Esquema 21. Obtención de diceto julolidinas en cuatro pasos partiendo de anilinas disustituidas.	57
Esquema 22. Obtención de derivado julolidin-1,7-diona.	58
Esquema 23. Síntesis de los etil-3-fenilamino propanoico (2a-f).....	65
Esquema 24. Síntesis de los derivados tetrahydroquinolínicos 3a-f.....	71
Esquema 25. Síntesis de las 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-1-ona de interés (4a-f), vía la reacción de Friedel- Crafts intramolecular.....	82
Esquema 26. Ruta diseñada para acceder a los derivados tricíclicos julolidin-1-ona.	92
Esquema 27. Síntesis de los aductos de Michael 2a-f	93
Esquema 28. Análisis retrosintético para acceder a los 3-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoatos de etilo 3a-f	97
Esquema 29. Posible mecanismo para acceder a los 3-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3a-f	98
Esquema 30. Reacción de Povarov interrumpida por la intervención de una especie nucleofílica como cuarto componente.	99

Esquema 31. Ruta de fragmentación propuesta para el 3-(6-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3d	105
Esquema 32. Ruta mecanística propuesta para la ciclación intramolecular análoga al PPA.....	117
Esquema 33. Ruta de fragmentación propuesta para los derivados tricíclicos 4a-f, tomando a manera de ejemplo el derivado 4d	122

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. Espectro infrarrojo del 3-fenilamino-propanoato de etilo 2a	151
ANEXO 2. Perfil cromatográfico d y espectro de masas obtenido del 3-fenilamino-propanoato de etilo 2a	152
ANEXO 3. Espectro infrarrojo del 3-(4-metil-fenilamino)-propanoato de etilo 2b	152
ANEXO 4. Perfil cromatográfico y espectro de masas obtenido del 3-(4-metil-fenilamino)-propanoato de etilo 2b	152
ANEXO 5. Espectro infrarrojo del 3-(4-metoxi-fenilamino)-propanoato de etilo 2c	153
ANEXO 6. Perfil cromatográfico d y espectro de masas obtenido del 3-(4-metoxi-fenilamino)-propanoato de etilo 2b	154
ANEXO 7. Espectro infrarrojo del 3-(4-cloro-fenilamino)-propanoato de etilo 2e	154
ANEXO 8. Perfil cromatográfico y espectro de masas obtenido del 3-(4-cloro-fenilamino)-propanoato de etilo 2e	155
ANEXO 9. Espectro infrarrojo del 3-(4-bromo-fenilamino)-propanoato de etilo 2f	155
ANEXO 10. Perfil cromatográfico d y espectro de masas obtenido del 3-(4-bromo-fenilamino)-propanoato de etilo 2f	156
ANEXO 11. Espectro infrarrojo del 3-(4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3a	156
ANEXO 12. Perfil cromatográfico y espectro de masas del 3-(4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3a	157

ANEXO 13. Espectro de ^1H -RMN del 3-(4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo **3a**.



..... 158

ANEXO 14. Espectro de ^{13}C -RMN del 3-(4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo **3a** 158

ANEXO 15. Espectro infrarrojo del 3-(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo **3b** 159

ANEXO 16. Perfil cromatográfico y espectro de masas del 3-(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo **3b** 159

ANEXO 17. Espectro de ^1H -RMN del 3-(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo **3b** 160

ANEXO 18. Espectro de ^{13}C -RMN del 3-(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo **3b** 160

ANEXO 19. Espectro infrarrojo del 3-(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo **3c** 161

ANEXO 20. Perfil cromatográfico y espectro de masas del 3-(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3c	161
ANEXO 21. Espectro de ¹ H-RMN del 3-(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3c	162
ANEXO 22. Espectro de ¹³ C-RMN del 3-(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3c	162
ANEXO 23. Espectro infrarrojo del 3-(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3e	163
ANEXO 24. Perfil cromatográfico y espectro de masas del 3-(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3e	163
ANEXO 25. Espectro de ¹ H-RMN del 3-(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3e	164
ANEXO 26. Espectro de ¹³ C-RMN del 3-(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3e	164
ANEXO 27. Espectro infrarrojo del 3-(6-bromo-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3e	165
ANEXO 28. Perfil cromatográfico y espectro de masas del 3-(6-bromo-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3f	165
ANEXO 29. Espectro de ¹ H-RMN del 3-(6-bromo-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3f	166
ANEXO 30. Espectro de ¹³ C-RMN del 3-(6-bromo-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3f	166

ANEXO 31. Espectro infrarrojo del 7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4a	167
ANEXO 32. Perfil cromatográfico y espectro de masas del 7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4a	167
ANEXO 33. Espectro de ¹ H-RMN del 7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4a	168
ANEXO 34. Espectro de ¹³ C-RMN del 7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4a	168
ANEXO 35. Espectro UV-Vis del 7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4a	169
ANEXO 36. Espectro de emisión de fluorescencia del 7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4a	169
ANEXO 37. Espectro infrarrojo del 9-metil-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4b	170
ANEXO 38. Perfil cromatográfico y espectro de masas del 9-metil-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4b	170
ANEXO 39. Espectro de ¹ H-RMN del 9-metil-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4b	171
ANEXO 40. Espectro de ¹³ C-RMN del 9-metil-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4b	171
ANEXO 41. Espectro UV-Vis del 9-metil-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4b	172

ANEXO 42. Espectro de emisión de fluorescencia del 9-metil-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4b	172
ANEXO 43. Espectro infrarrojo 9-metoxi-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4c	173
ANEXO 44. Perfil cromatográfico y espectro de masas 9-metoxi-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4c	173
ANEXO 45. Espectro de ¹ H-RMN del 9-metoxi-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4c	174
ANEXO 46. Espectro de ¹³ C-RMN del 9-metoxi-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4c	174
ANEXO 47. Espectro UV-Vis 9-metoxi-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4c	175
ANEXO 48. Espectro de emisión de fluorescencia del 9-metoxi-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4c	175
ANEXO 49. Espectro infrarrojo 9-cloro-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4e	176
ANEXO 50. Perfil cromatográfico y espectro de masas 9-cloro-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4e	176
ANEXO 51. Espectro de ¹ H-RMN del 9-cloro-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4e	177
ANEXO 52. Espectro de ¹³ C-RMN del 9-cloro-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4e	177

ANEXO 53. Espectro UV-Vis de la 9-cloro-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4e	178
ANEXO 54. Espectro de emisión de fluorescencia del 9-cloro-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4e	178
ANEXO 55. Espectro infrarrojo del 9-bromo-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4a	179
ANEXO 56. Perfil cromatográfico y espectro de masas del 9-bromo-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4f	179
ANEXO 57. Espectro de ¹ H-RMN del 9-bromo-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4f	180
ANEXO 58. Espectro de ¹³ C-RMN del 9-bromo-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4f	180
ANEXO 59. Espectro UV-Vis del 9-bromo-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4f	181
ANEXO 60. Espectro de emisión de fluorescencia del 9-bromo-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona 4f	181

Resumen

Título: Síntesis de nuevos derivados de la 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona vía la reacción de povarov catiónica, compuestos con potencial citotóxico*

Autor: Wilmar Alberto Capacho Gonzales**

Palabras Clave: Tetrahydroquinolina, Julolidina, Povarov, ciclación intramolecular.

Descripción: Los heterocíclicos son compuestos con muchos representantes en la farmacopea actual, por lo que obtener a nuevos derivados, ha sido objeto constante de investigación de químicos orgánicos. Acceder a derivados de quinolinas y julolidinas ha permitido descubrir nuevos compuestos con marcado potencial como agentes terapéuticos, además de incentivar la búsqueda de nuevas metodologías que permitan acceder fácilmente a dichos farmacóforos. Una metodología para acceder a THQs es la reacción de Povarov catiónica, la cual permite sintetizar efectiva y econo-atómicamente derivados policíclicos con una alta diversidad estructural. Además, a partir de tetrahydroquinolinas es posible acceder a derivados de julolidinas, mediante reacciones de cierre de anillo tipo Friedel-Crafts.

Para la obtención del núcleo tetrahydroquinolínico, en éste trabajo fueron obtenidos los precursores adecuados, mediante una reacción de adición Aza-Michael en fase sólida, usando como catalizador AlCl₃-SílicaGel. Una vez obtenidos dichos precursores, se procedió a preparar los respectivos

derivados THQs, mediante la reacción de Povarov catiónica. La reacción transcurre suave y efectivamente empleando diferentes ácidos como catalizador, entre los derivados del ácido fenilamino-3-propanoico previamente obtenidos, la *N*-vinilpirrolidona y formaldehído. Finalmente, se accedió al anillo tricíclico de la julolidinona mediante una reacción Friedel-Crafts que involucra un cierre de anillo intramolecular, mediada por el reactivo de Eaton.

*Trabajo de Grado

**Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Director: Arnold Rafael Romero Bohórquez Dr.

Abstract

Title: Synthesis of new derivatives of the 7- (2-oxopirrolidin-1-il) -2,3,6,7-1*H*, 5*H*-pirido [3,2,1-*ij*] quinolin-1-ona via the povarov reaction catiónica, compounds with cytotoxic potential *

Author: Wilmar Alberto Capacho Gonzales**

Keywords: Tetrahydroquinoline, Julolidine, Povarov, intramolecular cyclization.

Description: Heterocyclics are compounds with many representatives in the current pharmacopoeia, so obtaining new derivatives has been the subject of constant research on organic chemicals. Access to quinolines and julolidines derivatives has allowed us to discover new compounds with marked potential as therapeutic agents, in addition to encouraging the search for new methodologies that allow easy access to these pharmacophore. One methodology for accessing THQs is the cationic Povarov reaction, which allows polycyclic derivatives to be effectively and economically synthesized with high structural diversity. In addition, from tetrahydroquinolines it is possible to access julolidine derivatives, by means of Friedel-Crafts ring closure reactions.

To obtain the tetrahydroquinolinic nucleus, in this work the appropriate precursors were obtained, by means of a solid phase Aza-Michael addition reaction, using AlCl₃-SilicaGel as catalyst. Once these precursors were obtained, the respective THQs derivatives were prepared by means of the

cationic Povarov reaction. The reaction proceeds smoothly and effectively using different acids as a catalyst, among the previously obtained phenylamino-3-propanoic acid derivatives, N-vinyl pyrrolidone and formaldehyde. Finally, the tricyclic ring of julolidinone was accessed by a Friedel-Crafts reaction involving an intramolecular ring closure, mediated by the Eaton reagent.

*Trabajo de Grado

**Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Director: Arnold Rafael Romero Bohórquez Dr.

Introducción

Teniendo en cuenta que con el tiempo un diverso número de enfermedades que afectan a los seres humanos ha venido desarrollando algún tipo de resistencia a varios tratamientos empleados, se ha venido incrementado significativamente el interés por el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas que permitan el acceso a compuestos bioactivos con mejor selectividad y eficacia, frente a los diferentes blancos terapéuticos, esto con el objetivo final de suplir la urgente necesidad de ampliar y reforzar la actual quimioteca de fármacos.

Lo anterior, es una de las principales razones que a diario motivan un sin número de investigaciones dirigidas a la síntesis de nuevos compuestos heterocíclicos. Por lo general, la fuente primaria para la obtención o diseño de dichos derivados heterocíclicos es la naturaleza, puesto que se puede encontrar un gran número de casos donde el núcleo heterociclo hace parte de complejas moléculas, ya sean alcaloides, hormonas, vitaminas o proteínas; todas sustancias de origen natural con elevadas propiedades terapéuticas. Con base en lo anterior, se ha logrado acceder sintéticamente a una amplia gama de sustancias con el anhelado efecto farmacológico, a tal punto que se han podido identificar determinados heterociclos como la unidad farmacofórica (Heravi et al. 2015), la cual es conocida como la mínima unidad estructural asociada con la bioactividad.

Por otro lado, se ha reportado gran cantidad de investigaciones que pretenden la obtención de compuestos orgánicos con potencial bioactivo, en las cuales la síntesis ocurre a través de múltiples

pasos y donde dichos compuestos son obtenidos con rendimientos de reacción globales muy poco significativos, con la participación, además, de subproductos que no son de interés. Sin embargo, en el creciente afán para encontrar nuevas metodologías sintéticas, han aparecido las reacciones multicomponentes, las reacciones en cascada o dominó, entre otras, cuyos estudios han venido tomando mucho auge en síntesis orgánica, toda vez que permiten acceder a derivados policíclicos con un alto grado de diversidad estructural, con economía química y atómica representativa, usando como precursores compuestos estructuralmente sencillos y de fácil adquisición. Éste tipo de reacciones hace posible la síntesis de forma mucho más sencilla y económica de especies heterocíclicas con propiedades biológicas promisorias, incluidos algunos fármacos ya existentes o en su defecto la diversificación estructural de los mismos, lo que permite, en algunos casos, potenciar sus propiedades terapéuticas (Reichert 2003; Ulaczyk-Lesanko y Hall 2005).

Dentro de los compuestos heterocíclicos que han despertado un alto interés en el desarrollo de fármacos, se encuentran algunos compuestos tricíclicos con remarcable actividad antibiótica, conocidos como fluoroquinolonas. Un ejemplo en particular de éste tipo de heterocíclicos es la flumequina, un fármaco cuyo núcleo heterocíclico es una Julolidin-1-ona, el cual ha demostrado marcadas propiedades farmacológicas, destacándose su alta capacidad antimicrobiana. Sin embargo, aunque éste potencial disminuye al ampliar y diversificar estructuralmente éste núcleo policíclico, los compuestos pueden ser modificados de tal manera que se creen agentes bioactivos con “doble propósito”, mediante la formación de ésteres derivados del grupo carboxílico del compuesto cetojulolidínico (julolidin-1-ona), incluyendo entre otras propiedades biológicas, actividad antiviral, antialérgica y antitumoral (Ukrainets et al. 2006). Adicionalmente, las propiedades fluorescentes inherentes en muchos derivados julolidínicos y su sensibilidad de

detectar cationes (Maity et al. 2011), permite la obtención de bioimágenes fluorescentes, propiedad que hace posible que éstos sean compuestos prometedores en campos de acción como la quimioterapia, ya que se postulan como medicamentos fotosensibilizadores, eficientes en la terapia fotodinámica para el tratamiento de células cancerígenas, debido a que permite la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Holt et al. 2007; Kryman et al. 2014; Kuimova 2012).

Por todo lo anteriormente mencionado, el propósito del presente Trabajo de Grado es acceder a nuevos derivados policíclicos de tipo julolidínico, mediante una ruta de dos pasos que involucra la reacción de Povarov catiónica de tres componentes y la reacción de ciclación intramolecular de Friedel-Crafts, como reacciones claves para la formación del núcleo heterocíclico de interés, obteniendo así derivados de la 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona (derivados de la julolidin-1-ona), los cuales, una vez purificados, serán debidamente caracterizados por las técnicas espectrométricas y espectroscópicas de rutina, y se promoverá el respectivo estudio de posibles propiedades bioactivas, en particular, sus propiedades como agentes anticancerígenos.

1. Objetivos

1.1 Objetivo general

Sintetizar y caracterizar nuevos compuestos heterocíclicos de tipo 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-*1H,5H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona, compuestos con posibles propiedades citotóxicas.

1.2 Objetivos específicos

Sintetizar derivados del ácido 3-arilaminopropanoico, a partir de anilinas 4-sustituidas y acrilato de etilo vía la reacción aza-Michael.

Obtener núcleos tetrahydroquinolínicos usando la reacción de Povarov catiónica, a partir de los derivados del ácido 3-arilaminopropanoico y utilizando como catalizadores ácidos de Lewis o Bronsted.

Llevar a cabo la reacción de ciclación de Friedel-Crafts intramolecular mediada por ácido a partir de los derivados tetrahydroquinolínicos previamente sintetizados, obteniendo de esta manera las 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-*1H,5H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona de interés.

Caracterizar estructuralmente todos los compuestos sintetizados mediante diferentes métodos instrumentales disponibles como espectroscopía Infrarrojo (IR), Resonancia magnética nuclear (RMN) y cromatografía de gases-masas (GC-MS).

Preparar muestras significativas de los productos sintetizados, las cuales serán enviadas a laboratorios especializados para la evaluación de sus propiedades citotóxicas.

2. Marco Teórico

2.1 Aspectos generales y biológicos de las (tetrahidro)quinolinas.

Las tetrahidroquinolinas son derivados parcialmente reducidos de la quinolina, con un amplio grado de diversidad química. Estos compuestos heterocíclicos pueden encontrarse de forma natural u obtenerse por medio de diferentes metodologías sintéticas. Además, son catalogadas como especies químicas que exhiben un alto potencial bioactivo, siendo esto una de las principales razones por lo que han despertado gran interés para la investigación en química orgánica y medicinal. Su amplio espectro de actividad biológica incluye aplicaciones como agentes antimicrobianos, antipiréticos, antimaláricos y antitumorales, entre otros.(Reitsema 1948)

La síntesis de compuestos quinolínicos fue inicialmente inspirada en la búsqueda de análogos sintéticos de la quinina, un producto natural aislado de la corteza del árbol *Cinchona Officinalis*. Lo anterior, hizo posible acceder y desarrollar nuevos fármacos antimaláricos y antibacterianos, como son los casos de la 7-cloroquina (1) y la mefloquina (2), compuestos análogos de la quinina con destacado potencial bioactivo.(Skinner-Adams et al. 2007) Otros alcaloides quinolínicos con un gran potencial bioactivo, son la graveolinina (3), la 4-metoxi-2-fenil-quinolina (4) y la kokusagina (5), extraídas de la planta tropical *Lunasia amara*, los cuales exhibieron una alta actividad antitubercular (**Figura 1**) (Yang y Zhou 2004).

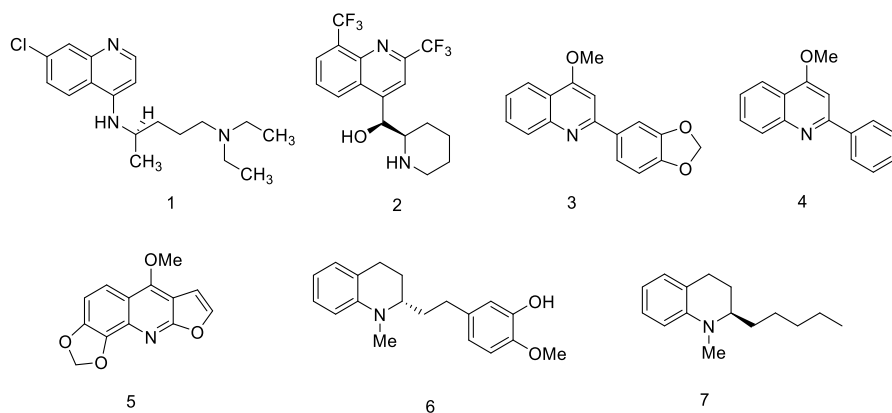


Figura 1. Derivados quinolínicos con importancia farmacológica.

El núcleo tetrahidroquinolínicos también ha resultado ser un farmacóforo promisorio. De hecho, sus propiedades biológicas pueden variar o asociarse a la naturaleza de los grupos funcionales presentes en su estructura. Ejemplos de estos compuestos tetrahidroquinolínicos son la galipeina (6) y la angustureina (7), alcaloides presentes en los extractos de la corteza del árbol de origen venezolano *Galipea officinalis*, y que han sido útiles para tratar afecciones como la diarrea y la fiebre, además de su destacada actividad anti-protozoaria (**Figura 1**) (Kishore et al. 2009; Kumar et al. 2011).

Dentro del amplio espectro de bioactividad que exhiben los compuestos tetrahidroquinolínicos, resalta su actividad retroviral como agentes quimioterapéuticos, por tal razón, mediante metodologías de síntesis, se puede acceder a ellos y modificarlos de tal manera que su actividad biológica mejore o se vuelva más específica. Se pueden mencionar derivados heterociclos efectivos para el tratamiento del VIH, los cuales actúan como inhibidores alostéricos de la transcriptasa inversa (8). También se puede encontrar agentes antibacterianos que inhiben la DNA

girasa (9a-b,10), y que actúan directamente sobre la metionil tRNA sintetasa, específicamente en bacterias gram-positivas (11)(Sridharan, Suryavanshi, y Menéndez 2011) (**Figura 2**).

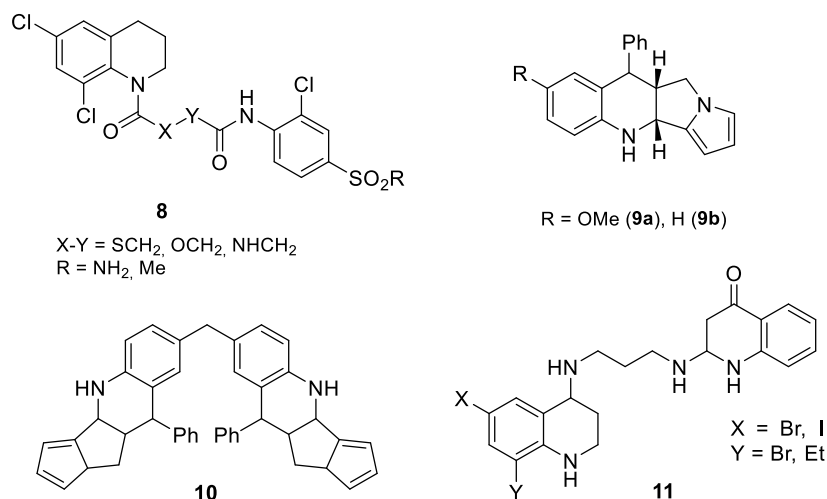
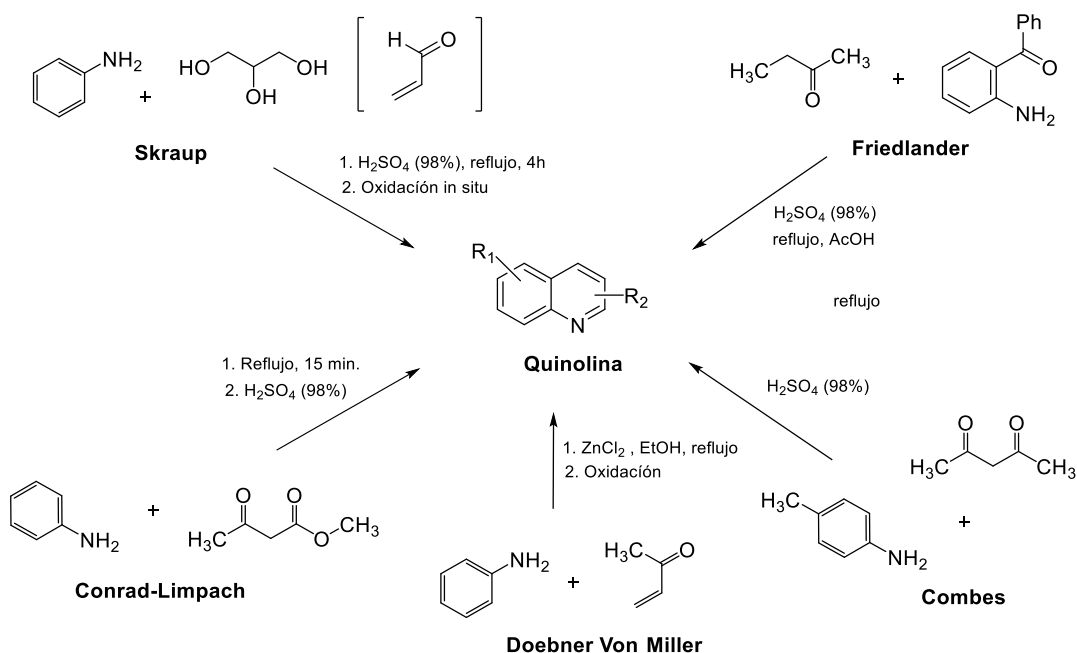


Figura 2. Derivados tetrahydroquinolínicos con potencial terapéutico.

A medida que el interés por los compuestos quinolínicos ha venido creciendo, la necesidad por crear nuevas metodologías de síntesis para acceder a éstos también ha ganado gran relevancia. De éste modo fueron reportados los primeros protocolos eficaces para la síntesis en laboratorio de núcleos quinolínicos funcionalizados. En su gran mayoría, los compuestos quinolínicos son obtenidos a partir de especies sencillas y fácilmente asequibles, como anilinas y compuestos carbonílicos, mediante diferentes reacciones, donde sobresalen las reacciones de ciclocondensación y la reacción de sustitución electrofílica aromática, tal como se puede apreciar en el siguiente esquema, donde se resumen los métodos clásicos para la síntesis de quinolinas (**Esquema 1**).(Paquette y Aguilar Ortega 1987)

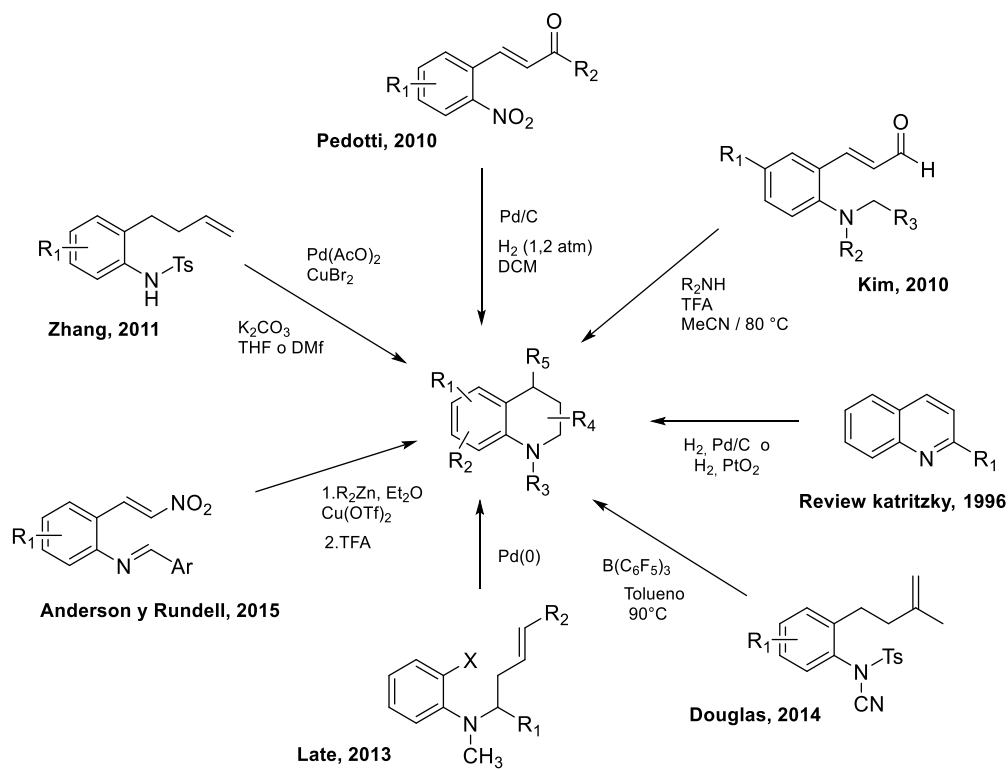


Esquema 1. Algunos métodos clásicos de síntesis para acceder a quinolinas.

Dentro de las metodologías clásicas empleadas para acceder a las quinolinas, sobresalen: 1) La síntesis de Skraup, caracterizada por ser una metodología basada en el uso de anilinas y un compuesto carbonílico de tipo α,β -insaturado, que a su vez es obtenido *in situ* por deshidratación de glicerol por efecto del ácido sulfúrico concentrado. 2) La síntesis de Friedlander, que consiste en la reacción de 2-aminobenzaldehídos o 2-aminoacetofenona con cetonas, permitiendo la obtención de derivados de la quinolina. Esta reacción puede ser catalizada por una base o un ácido, facilitando el acceso a productos de naturaleza diferente, de acuerdo con el precursor utilizado y el catalizador que se emplee. 3) La síntesis de Combe, la cual consta de una condensación de anilinas sustituidas con compuestos β -dicarbonílicos. Dicha reacción es catalizada por ácidos de Bronsted. 4) La síntesis de Doebner Von Miller, que transcurre vía una reacción de adición de Michael de anilinas sobre una cetona α,β -insaturada, con posterior cierre intramolecular del anillo.

Esta reacción por lo general es catalizada por ácidos de Lewis y utilizando disolventes próticos como etanol o agua. 5) La síntesis de Conrad-Limpach, la cual permite acceder a derivados ceto-quinolínicos mediante la condensación de anilinas sustituidas con β -cetoésteres, donde la orientación en que estos se condensen y posteriormente se ciclen dependerá de las condiciones de reacción empleadas. (Paquette y Aguilar Ortega 1987)

Así mismo, se creó la necesidad de desarrollar metodologías nuevas que permiten la obtención de los derivados reducidos de quinolinas, como lo son las tetrahydroquinolinas, debido a su versatilidad a nivel bioactivo (Heravi et al. 2015). (**Esquema 2**)



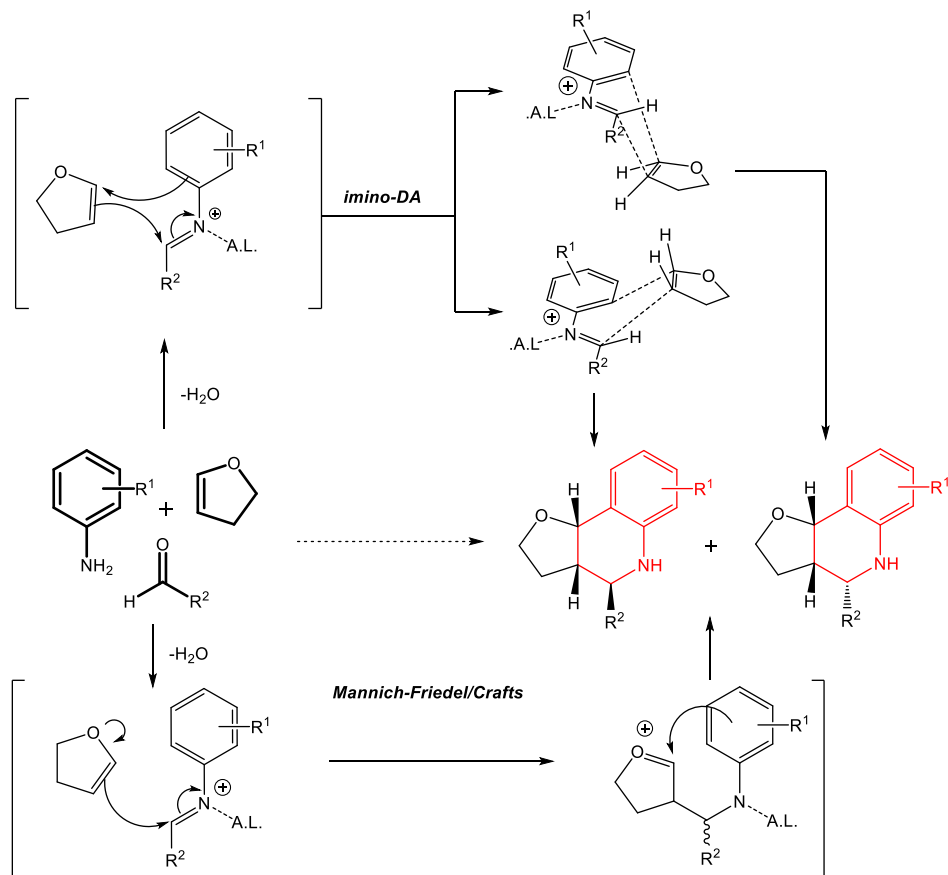
Esquema 2. Síntesis de sistemas tetrahydroquinolínicos.

Dentro de las metodologías sintéticas disponibles se destaca la obtención de THQs a partir de quinolinas, reduciéndolas mediante el uso de catalizadores como Pd/C o PtO₂ y una atmósfera de hidrógeno.(Katritzky, Rachwal, y Rachwal 1996) Más recientemente se pueden mencionar metodologías desarrolladas en la última década, donde se aprecia el uso de compuestos de partida, económicos y de estructura simple; entre estas metodologías reportadas se tiene la de Pedotti y colaboradores en 2010 los cuales muestran el uso de 2-nitrochalconas para acceder a estructuras tetrahydroquinolinicas mediante una ciclación intramolecular reductiva en una atmósfera de hidrógeno.(Patti y Pedotti 2010) En el mismo año Kim y colaboradores reportan la obtención de THQs a partir de 3-(2-aminoaril)-propenaldehído, a través de un efecto termoamino catalizado por una amina secundaria.(Kang, Kim, y Kim 2010) Adicionalmente, Zhang y colaboradores en 2011 desarrollaron una ruta sintética que permite el acceso a THQs 2-sustituidas mediante una reacción de ciclación oxidativa catalizada con Pd(OAc)₂.(Jiang, Wu, y Zhang 2011) Late y colaboradores en 2013 reportaron la síntesis de tetrahydroquinolinas partiendo de *N*-alquenil-2-halogenoanilinas, reacción catalizada por Pd(0) vía reacción de Heck.(Martínez-Estíbalez et al. 2013) Más tarde en 2014, Douglas y colaboradores reportan una eficiente síntesis de tetrahydroquinolinas 2,2-disustituidas mediante una aminocianación intramolecular de alquenos promovida por un ácido de Lewis.(Pan et al. 2014) En el siguiente año Anderson y Rundell reportaron la síntesis de tetrahydroquinolinas *cis,cis*-1,2,3,4-trisustituidas involucrando una secuencia de reacciones, partiendo de la adición conjugada de dialquilzinc en presencia de Cu(OTf)₂, para luego realizar una ciclación intramolecular de tipo nitro-manich. (Anderson y Rundell 2015)

2.2 Síntesis multicomponente vía la reacción de Povarov

Para acceder al sistema tetrahydroquinolínico han sido desarrolladas diferentes metodologías sintéticas, la mayoría de las cuales implican reacciones de ciclación intramolecular. Sin embargo, desde su descubrimiento en los años 60s, la reacción de Povarov se ha convertido en uno de los métodos más poderosos para la síntesis de nuevos derivados tetrahydroquinolínicos con alto grado de funcionalización, de una forma sencilla, química y atómicamente económica. El mecanismo de reacción por medio del cual se efectúa éste proceso se ha venido discutiendo y, en general, se plantean dos alternativas.

La primera plantea que el mecanismo de la reacción de Povarov involucra un proceso concertado vía una reacción de cicloadición $[4\pi+2\pi]$ asíncrona, por lo cual, inicialmente a esta reacción se le denominó imino Diels- Alder.(C. D. Smith et al. 2010) La segunda, que en la actualidad es la más aceptada, plantea que la reacción de Povarov es una reacción que ocurre por pasos, cuando el proceso tiene lugar con olefinas activadas con un carácter polar. Así, entre más activada esté la olefina con que se realizará la reacción, más probabilidad tendrá la reacción de realizarse a través de la formación de un intermediario catiónico. En éste mecanismo primero transcurre una reacción de adición tipo Mannich entre la olefina y la imina preformada, y luego ocurre una ciclación intramolecular de tipo Friedel-Crafts (**Esquema 3**).(Dagousset, Zhu, y Masson 2011; Jiménez, de la Rosa, y Lavilla 2005)



Esquema 3. Mecanismos propuestos para la reacción de Povarov.

2.3 Quinolonas como agentes antibacterianos y anticancerígenos

Algunos de los derivados de las quinolinas de especial interés para la química medicinal, son aquellos que en su estructura molecular tienen grupos carbonílicos. El grupo funcional cetona (oxo), es de vital importancia porque potencia algunas propiedades biológicas de las quinolinas tradicionales, demostrando gran afinidad hacia diferentes enzimas, como el ADN girasa y el topoisomerasa IV. (Drlica y Zhao 1997) Lo anterior, proporciona una alta inhibición en la replicación del ADN bacteriano, además de haberse encontrado resultados favorables en la

inhibición en el crecimiento de células tumorales (Drlica y Zhao 1997). Dichos derivados quinolónicos ha demostrado una fuerte afinidad por el ADN bacteriano, por tal razón, los compuestos están siendo utilizados para tratar o inhibir el crecimiento de algunas células carcinogénicas. El mecanismo de acción de estos compuestos involucra la interrupción de la síntesis de ADN, lo que induce una muerte celular inminente.(Álvarez-Hernández, Garza-Mayén, y Vázquez-López 2015) Por otra parte, se ha evidenciado el potencial que poseen derivados quinolónicos donde existe una posición en la estructura ocupada por un átomo de flúor. Ejemplos de derivados 4-fluoroquinolónicos que pueden destacarse como potentes antimicrobianos son: la norfloxacin (12), la pefloxacin (13), la fleroxacin (14), la lomefloxacin (15) y la ciprofloxacina (16) (**Figura 3**) (Mella M. et al. 2000).

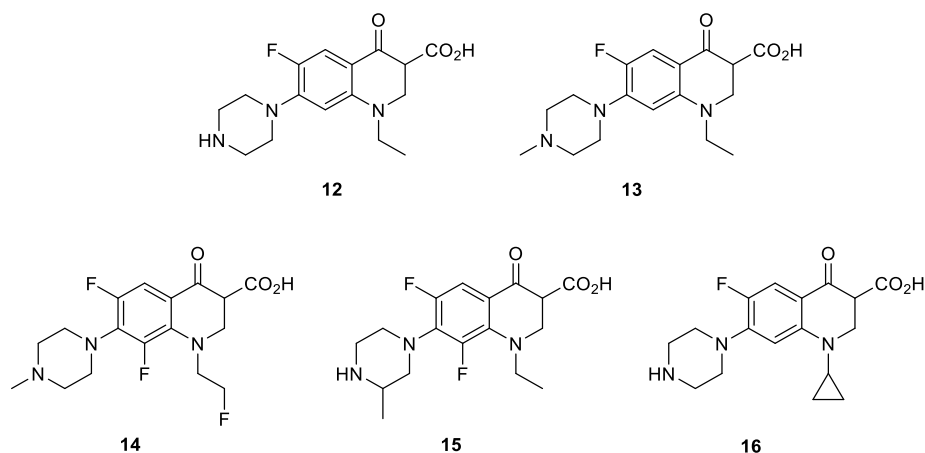


Figura 3. Derivados de la 4-fluoroquinolona, compuestos antibacterianos.

2.4 La Julolidin-1-ona, generalidades y propiedades biológicas

Visto que el sistema quinolínico es un farmacóforo con alto potencial bioactivo, de hecho, suele suceder que heterociclos que incluyan en su estructura su andamiaje molecular, se convierten en seguros candidatos a presentar algún tipo de propiedad biológica. Por otro lado, heterociclos poli-fusionados como la julolidina, las cuales conservan en su estructura el núcleo quinolínico, se les ha asociado, entre otras, destacadas propiedades citotóxicas. (Ashby, Styles, y Paton 1978) Por tal razón, no resulta descabellado pensar que compuestos de tipo oxo-julolidina posean propiedades bioactivas frente a diferentes dianas farmacológicas.

El aumento de características bioactivas se logra apreciar en heterociclos poli-fusionados como la flumequina (17), la cual presenta una selectiva y muy fuerte actividad antibacteriana frente a bacterias *gram*-positivas, además de actividad antimicrobiana frente a otros microorganismos, como la *Escherichia coli*, *Xanthomonas campestris*, *Staphylococcus aureus* o *Bacillus subtilis*. Algunos complejos organometálicos obtenidos entre dichos heterociclos y metales de transición como manganeso, zinc o níquel también han mostrado que conservan el potencial bioactivo. (Barmpa et al. 2018) Por otro lado, se ha accedido a nuevos derivados con potente actividad antibiótica como la ibafloxacin (18), la nadifloxacin (19) y la vebufloxacin (20) (Andriole s. f.; Forouzesh et al. 2018) (**Figura 4**).

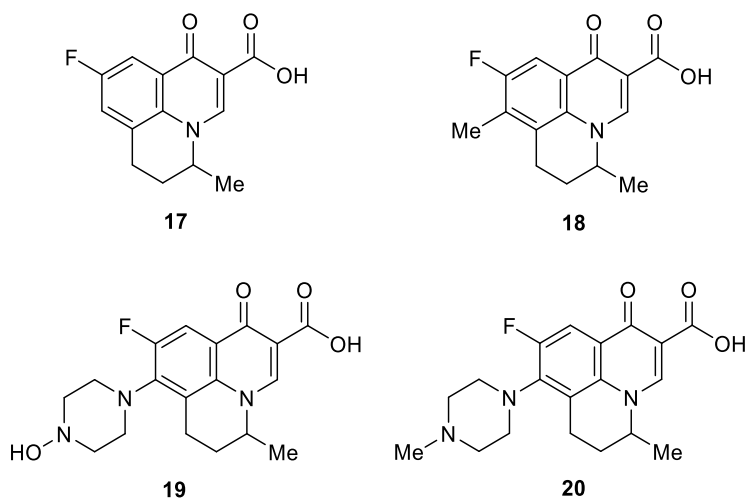


Figura 4. Derivados tricíclicos antibióticos, análogos de la flumequina.

Cabe resaltar que el núcleo estructural del antibiótico flumequina (17) resulta ser el núcleo de la julolidin-1-ona, el cual es de relevante importancia en el desarrollo de éste Trabajo de Grado. La marcada analogía estructural entre ambos derivados heterociclos es el primer indicio del promisorio potencial bioactivo de los sistemas julolidin-1-onas de interés (**Figura 5**).

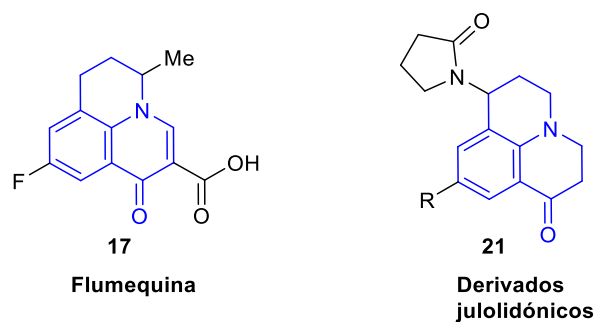


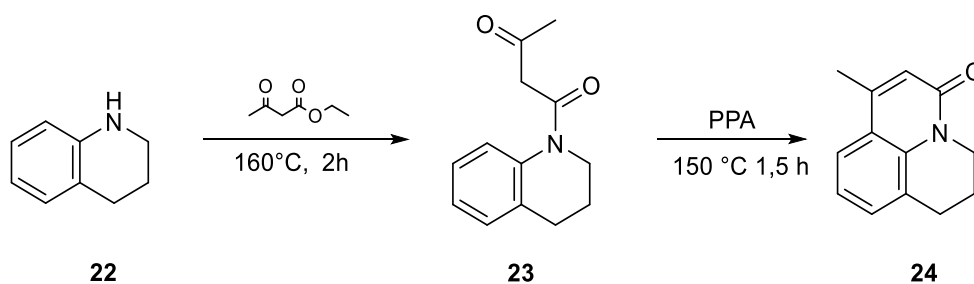
Figura 5. Analogía estructural de la flumequina (17) y los derivados julolidónicos (21).

Adicionalmente, cabe destacar las propiedades fotoluminiscentes de ciertos derivados julolidínicos, las cuales han mostrado gran potencial en el área de la ciencia y la tecnología, entre los que se pueden mencionar la construcción de celdas solares, materiales fotoconductores, sensores fluorescentes y detectores de iones como Zn^{2+} , Al^{3+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Hg^{2+} , F^- , CH_3COO^- . Es de vital importancia que, en el ámbito como sensores basados en fluorescencia, pueden ser usados para acceder a la estabilidad de la agregación de proteínas en formulaciones farmacéuticas, obtención de bioimágenes de ADN, RNA o sensores de imágenes mitocondriales y liberación fotoinducida de aminoácidos neurotransmisores. (Varejão, Varejão, y Fernandes 2019)

Como se mencionó anteriormente, la capacidad de las julolidinas de detectar iones tales como Hg^{2+} , despierta el interés de los investigadores para encontrar compuestos capaces de tal función con alta selectividad y sensibilidad. Tal fue el caso de Ajay Kumar Jha y colaboradores, quienes en 2016 reportaron el diseño de una ruta sintética para acceder a la pirano[3,2-*c*]julolidin-2-ona, la cual resultó ser un fluoróforo con detección selectiva de iones Hg^{2+} intracelular e imágenes radiométricas en células vivas de cáncer de mama. (Jha et al. s. f.)

Las primeras metodologías sintéticas para acceder a derivados de las julolidinas aparecieron luego de que Pinkus y colaboradores, (Pinkus 1892) en el año 1892, hicieran el primer reporte en la literatura al respecto. Sin embargo, el interés sintético por dichos compuestos no fue considerable debido a los bajos rendimientos de reacción. Lo que sí sucedió fue que se dio paso a la búsqueda de nuevas metodologías para preparar nuevos derivados con base a dicho heterociclo poli-fusionado. Al cabo de unos años, se observó que la síntesis de sistemas julolidínicos se hacía

más accesible mediante compuestos dicarbonílicos o dihalogenados, los cuales poseen carbonos electrodeficientes altamente activados. La reacción transcurre luego de un ataque nucleofílico de un nitrógeno quinolínico a uno de estos centros de carencia electrónica, para luego proseguir con una ciclación de Friedel-Crafts intramolecular (Bhupatrai s. f.) (**Esquema 4**).



Esquema 4. Síntesis de la julolidin-1-ona a partir de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

Pese a los pocos reportes de síntesis de éste tipo de heterociclos, se ha encontrado que algunos derivados julolidínicos pueden afectar algunos procesos celulares, donde, por ejemplo, actúan como inhibidores de procesos de síntesis de proteínas especializadas en el crecimiento celular. Adicional a esto, algunas julolidinas permiten el monitoreo del proceso respiratorio mitocondrial, controlando su morfología e impidiendo mediante un conjunto de proteínas, mutaciones generadoras de determinados tipos de enfermedades como el Parkinson o el Alzheimer. (Zhang et al. 2015)

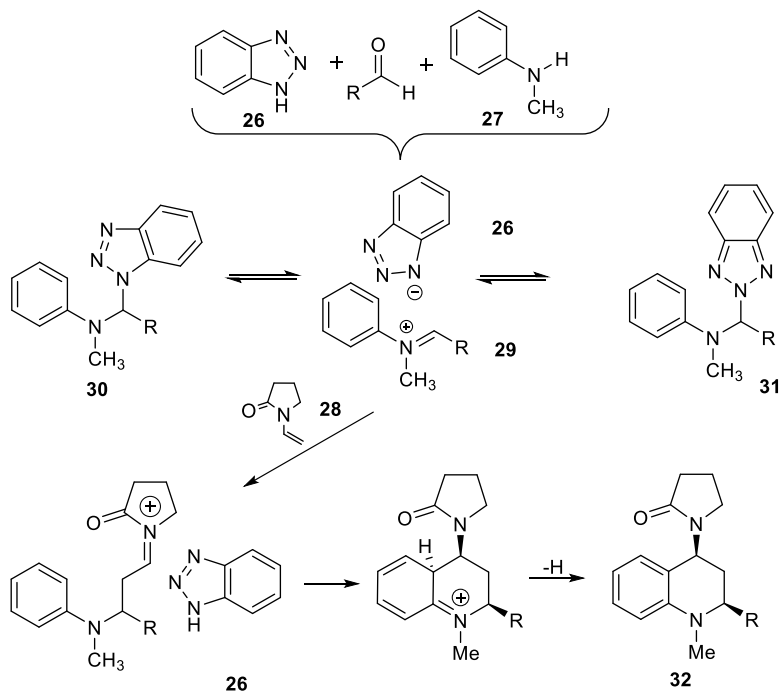
3. Antecedentes

3.1 Construcción de tetrahydroquinolinas funcionalizadas mediante la reacción de Povarov catiónica

Con el objeto de introducir diversidad estructural y establecer condiciones muy suaves de reacción para acceder a los derivados tetrahydroquinolínicos, en los últimos años se han venido introduciendo modificaciones a la reacción de Povarov convencional (Povarov 1967). Producto de dichas modificaciones se ha podido establecer un caso especial de reacción de Povarov, que permite acceder a derivados tetrahydroquinolínicos con sustituciones en posiciones C-3 y/o C-4 del anillo tetrahydroquinolínico, los cuales son muy poco conocidos o estudiados. Los elementos diferenciadores que fueron introducidos incluyen el uso de anilinas secundarias, las cuales una vez se condensan con formaldehído, permiten la formación de un intermediario catiónico estabilizado por el par electrónico del nitrógeno de la anilina. Dicho carbono electrodeficiente luego es atacado por el nucleófilo (alqueno activado), dando lugar a la formación de un carbocatión estabilizado que resulta ser el electrófilo adecuado para que se lleve a cabo la reacción de ciclación intramolecular vía una sustitución electrofílica aromática. El posible mecanismo descrito anteriormente, se le ha denominado reacción de Povarov catiónica o reacción domino Mannich/Friedel-Crafts.

Uno de los ejemplos más interesantes que involucra la reacción de Povarov catiónica fue reportado por Katritzky y colaboradores, quienes propusieron un protocolo de síntesis para acceder

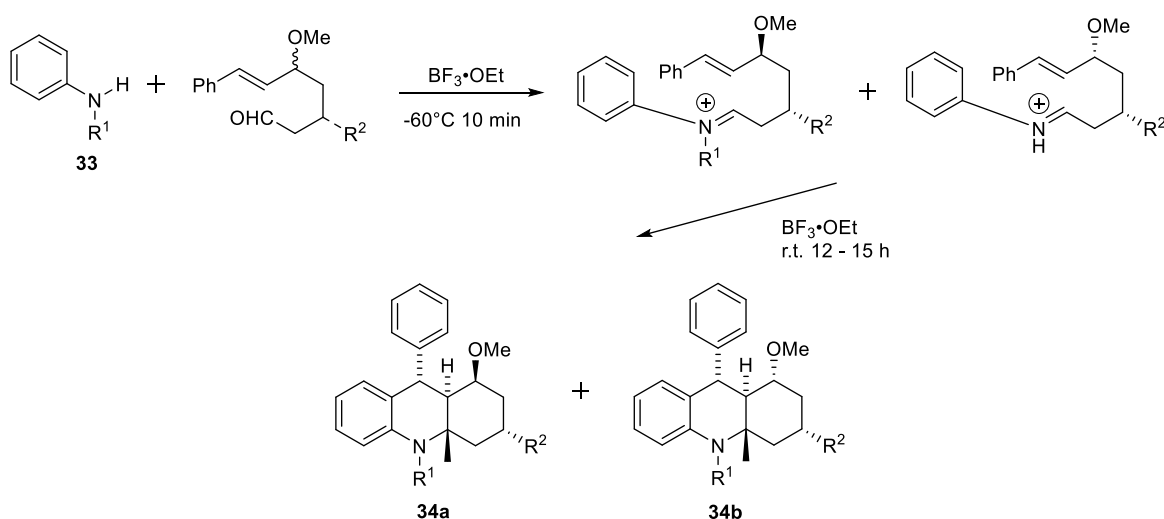
a compuestos tetrahydroquinolínicos 2,4-disustituidos (32). Dichos derivados fueron obtenidos mediante condiciones suaves de reacción (incluida catálisis ácida), donde el benzotriazol (26) y la *N*-metilanilina (27) sufren una condensación con aldehídos aromáticos y alifáticos no enolizables. El producto formado entre estas especies se encuentra en un equilibrio que permite la estabilización del catión iminio intermediario, el cual reacciona con vinil pirrolidona (28), para dar como resultado derivados tetrahydroquinolínicos (**Esquema 5**). (Katritzky, Rachwal, y Rachwal 1995)



Esquema 5. Síntesis de tetrahydroquinolinas mediada por benzotriazol.

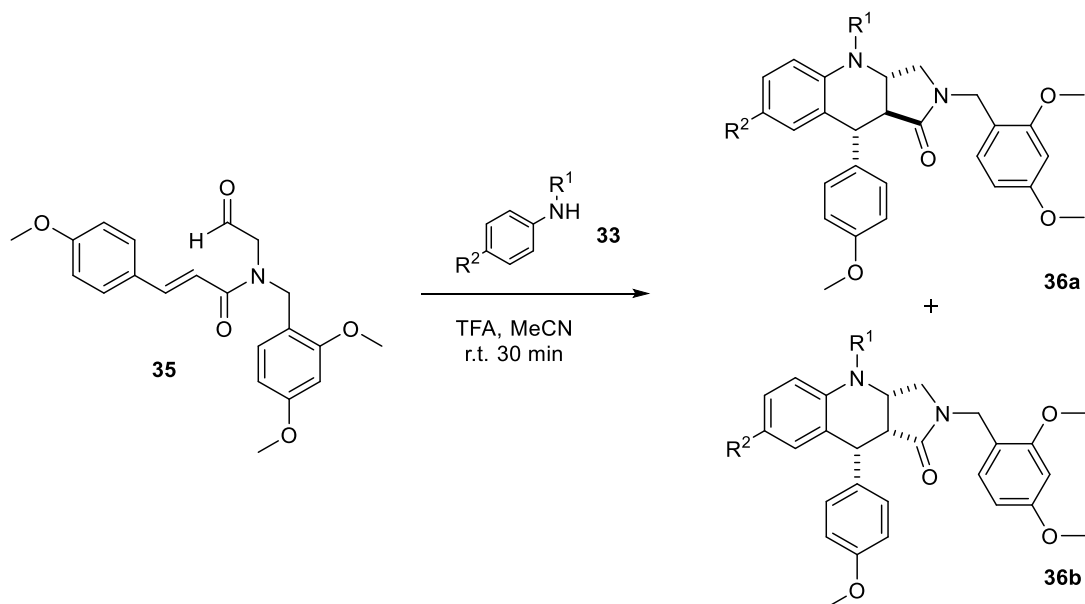
Beifuss y colaboradores (1996), reportaron una metodología que permitió sintetizar derivados octahidroacridínicos mediante una reacción de Povarov catiónica intramolecular. Dicha reacción fue catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y presentó buenos rendimientos de reacción y alta

diastereoselectividad. En dicho trabajo fue empleada *N*-alquil anilina (33) y un *w*-aldehído insaturado, y la reacción transcurrió en diclorometano como disolvente a temperatura ambiente. El proceso descrito permitió la formación del núcleo tetrahydroquinolínico mediante un intermediario catiónico, y facilita el acceso a derivados de la 1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroacridina (34) (**Esquema 6**). (Beifuss, Herde, y Ledderhose 1996)



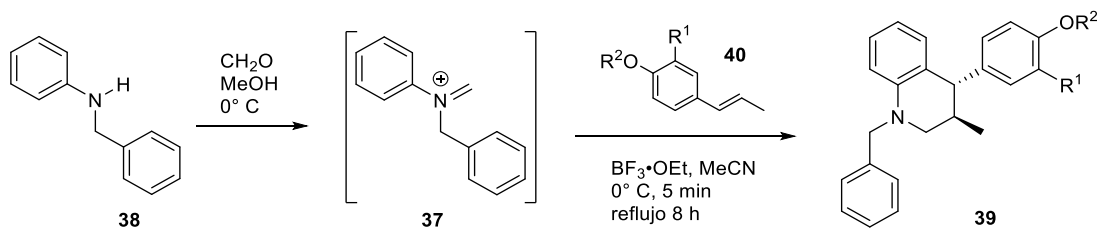
Esquema 6. Síntesis vía la reacción de Povarov catiónica de derivados octahidroacridínicos.

En la búsqueda de nuevas metodologías que faciliten y permitan el acceso a nuevos derivados tetrahydroquinolínicos, Muhuhi y Spaller reportaron la obtención de los derivados de la 1*H*-pirrolo[3,4-*b*]quinolin-1-ona (36) empleando la reacción intramolecular de Povarov catiónica, catalizada por ácidos de Bronsted, como el ácido trifluoroacético (TFA). La reacción transcurre entre *N*-alquil anilinas y la (*E*)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-3-(4-metoxifenil)-*N*-(2-oxoetil) acrilamida (35) (**Esquema 7**). (Muhuhi y Spaller 2006)



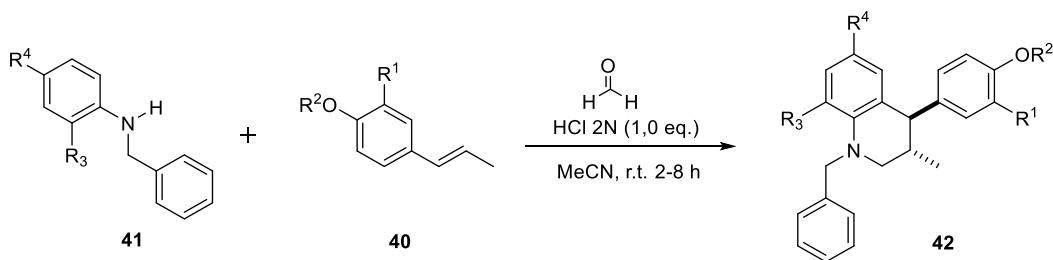
Esquema 7. Síntesis de tetrahydroquinolinas vía la reacción de Povarov catiónica, catalizada por ácido trifluoracético.

Kouznetsov y colaboradores (2010), implementaron una reacción de Povarov catiónica para acceder de forma eficiente a las respectivas 4-aril-3-metil-tetrahydroquinolinas (39). La reacción involucró la formación *in situ* de catión iminio obtenido entre la *N*-bencilanilina (38) y formaldehído. Dicho intermediario, luego interactúa con fenilpropenoides para permitir la obtención del núcleo tetrahydroquinolínico. La reacción transcurre en acetonitrilo como disolvente y fue catalizada por dieterato-trifluoruro de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) (**Esquema 8**) (A. Bohórquez y Kouznetsov 2010).



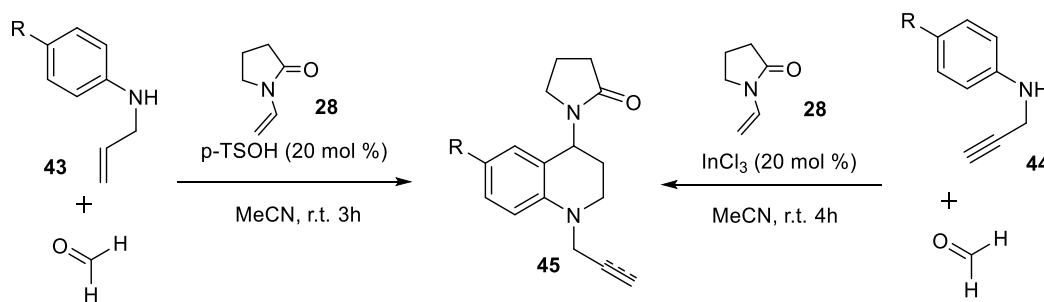
Esquema 8. Síntesis de N-bencil tetrahydroquinolinas por medio de una reacción de Povarov catiónica.

Años más tarde, Romero y colaboradores (2016) reportaron el mismo método de síntesis previamente descrito, pero catalizada mediante ácidos de Bronsted como ácido clorhídrico. Los precursores empleados también fueron las *N*-bencilanilinas sustituidas (41), formaldehído y arilpropenos (40), para acceder a las respectivas *N*-bencil 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (42) (**Esquema 9**). (A. R. R. Bohórquez, Romero-Daza, y Acelas 2016)



Esquema 9. Síntesis de N-bencil 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas catalizada por ácido clorhídrico (HCl).

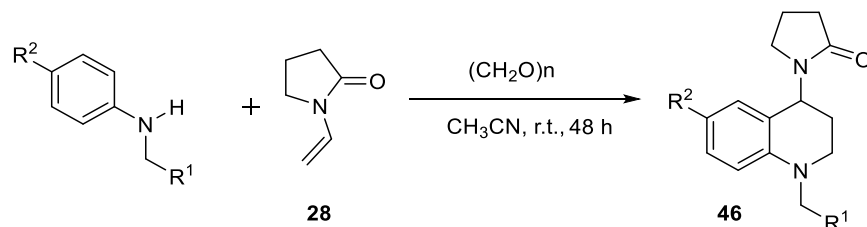
Ese mismo año, Rodríguez y colaboradores reportaron la síntesis por medio de la reacción de Povarov catiónica, de nuevos derivados *N*-alil/propargil tetrahydroquinolínicos con posible potencial como inhibidores de colinesterasas. Para tal objetivo, las reacciones se llevaron a cabo en acetonitrilo como disolvente y fueron catalizadas por ácido de Bronsted y/o Lewis (*p*-TsOH, InCl₃). Los precursores empleados fueron la *N*-vinil pirrolidona (28), *N*-alil (43) y *N*-propargilanilinas sustituidas (44) y formaldehído, lo cual permitió acceder a la serie de derivados *N*-alil/propargil tetrahydroquinolina (45) (**Esquema 10**). (Rodríguez et al. 2016)



Esquema 10. Síntesis de derivados *N*-propargil o *N*-alil tetrahydroquinolínicos, mediante una reacción de Povarov catiónica catalizada por *p*-TsOH o InCl₃.

Más recientemente, Castillo y colaboradores (2018) reportaron el uso de la reacción de Povarov catiónica para acceder a diferentes derivados tetrahydroquinolínicos, de los cuales algunos poseen potencial anticancerígeno. Esta reacción fue llevada a cabo con diferentes anilinas secundarias, poliformaldehído y *N*-vinil-pirrolidona (28), en acetonitrilo como disolvente a temperatura ambiente. Las condiciones de reacción descritas por los autores permitieron la obtención de

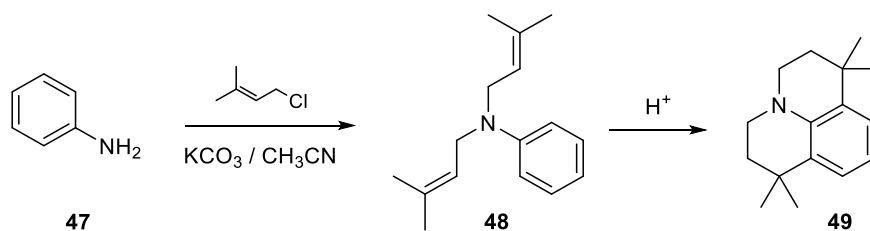
diferentes compuestos tetrahydroquinolínicos (46) funcionalizados (**Esquema 11**). (Castillo et al. 2018)



Esquema 11. Reacción de Povarov catiónica utilizando anilinas secundarias, poliformaldehído y N-vinil-pirrolidona.

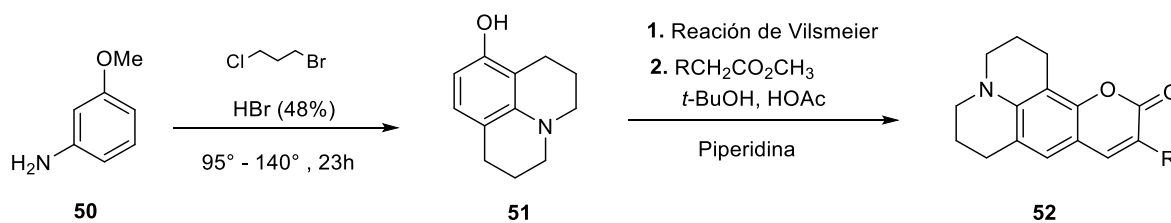
3.2 Construcción del anillo julolidínico como sistema tricíclico con destacado potencial bioactivo

Acceder al sistema tricíclico de la julolidina por lo general, involucra un cierre intramolecular de anillo, tal como se obtienen los diversos sistemas tetrahydroquinolínicos por la mayoría de los métodos clásicos descritos. Un ejemplo que ilustra la idea anterior es el reporte de Banumathy y colaboradores (2002), quienes reportaron un método sintético apropiado para acceder a derivados julolidínicos a partir de la anilina (47) y 4-cloro-2-metil-2-buteno. La reacción inicial que permite acceder a la especie precursora intermediaria, la *N,N*-bis(3-metilbut-2-en-1-il)-anilina (48), es mediada por carbonato de potasio y acetonitrilo como disolvente. Finalmente, la butenilanilina (48) obtenida reacciona para formar la tetrametil-julolidina (49) en una mezcla equimolar de ácido sulfúrico y ácido metanosulfónico (**Esquema 12**) (Balaganesan, Wen, y Chen 2003).



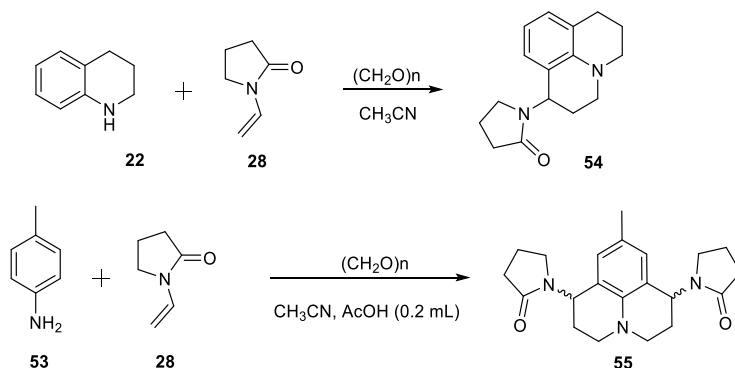
Esquema 12. Síntesis de tetrametil-julolidina a partir de N,N-bis(3-metilbut-2-en-1-il)-anilina catalizada por ácido.

Son muy pocos los ejemplos reportados en la literatura que muestran la diversificación estructural de las julolidinas. Uno de los ejemplos más interesantes fue el trabajo reportado por Kauffman y colaboradores (2001), quienes sintetizaron el derivado 8-julolidinol a partir de la *m*-anisidina (50) y el 1-bromo-3-cloropropano en ácido bromhídrico. Una vez obtenido el núcleo julolidínico (51), éste sirvió de precursor para la formación de las cumarinas (52) a través de una reacción de formilación tipo Vilsmeier seguida de una ciclocondensación con ésteres enolizables (Esquema 13) (Kauffman, Imbesi, y Aziz 2001).



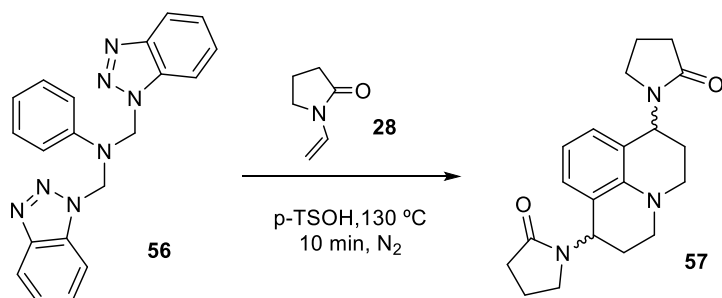
Esquema 13. Síntesis de 8-julolidinol, precursor para la formación de cumarinas

Por otro lado, uno de los ejemplos más recientes encontrados en la literatura para acceder a derivados Julolidínicos mediante una reacción de Povarov fue también reportado por Castillo y colaboradores. El reporte de la síntesis de núcleos julolidínicos se lleva a cabo usando como precursores la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina (22) o anilinas (53), poliformaldehído y la *N*-vinil-2-pirrolidona (28). La reacción transcurre en condiciones libre de catalizador y acetonitrilo como disolvente. (**Esquema 14**) (Castillo et al. 2018).



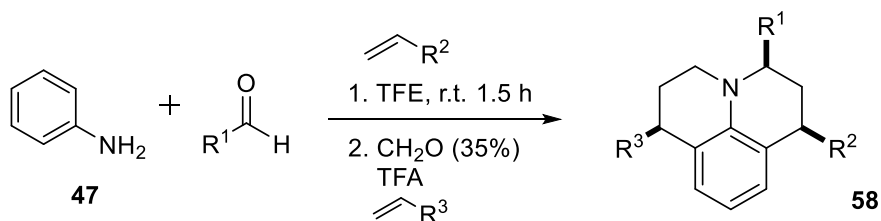
Esquema 14. Síntesis de julolidinas mediante una reacción de Povarov.

Previamente, Katritzky y colaboradores habían reportado el uso de derivados benzotriazólicos (56) como especies precursoras de los 2-azadienos, facilitando la obtención de la 1,7-dipirrolidinil julolidina (57). Cabe resaltar que el proceso transcurre usando ácido *p*-toluenosulfónico como catalizador, vía la reacción de Povarov gracias a la doble cicloadición de la *N*-vinilpirrolidina, (**Esquema 15**). (Katritzky et al. 1996)



Esquema 15. Reacción de Povarov para obtener julolidinas mediante derivados benzotriazólicos.

Finalmente, Legros y colaboradores reportaron una metodología basada en la reacción de Povarov multicomponente, que permitió la obtención de los derivados julolidínicos trisustituídos (68). Dichos derivados julolidínicos fueron obtenidos por medio de una condensación, catalizada por trifluoroetanol, de la anilina (55), un aldehído y diferentes vinil-éteres. La tetrahydroquinolina obtenida en éste primer paso fue empleada como precursor del respectivo derivado julolidínico cuando se hizo reaccionar con exceso de formaldehído y un vinil éter de naturaleza diferente, empleando ácido trifluoroacético como catalizador (**Esquema 16**) (Legros et al. 2006).

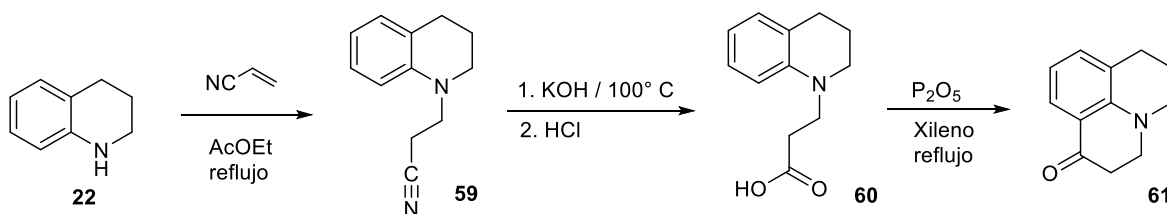


Esquema 16. Síntesis de julolidinas trisustituídas a partir de anilina, aldehídos y vinil éteres catalizada por ácido trifluoroacético.

3.3 Aproximación sintética a derivados de la julolidin-1-ona

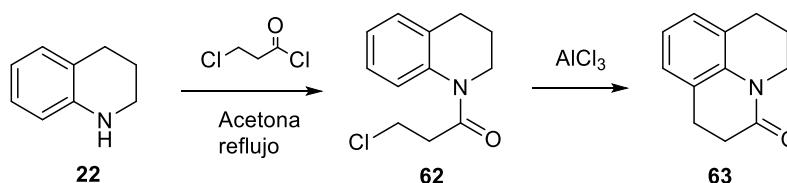
Acceder al sistema de las julolidin-1-onas involucra el uso de tetrahydroquinolinas como precursores, las cuales tienen en su andamiaje molecular una cadena alquílica con un grupo funcional adecuado, tipo halogenuro de alquilo o ácido carboxílico, el cual participará del cierre de anillo, permitiendo de esta forma la obtención del heterociclo de interés. Esta reacción de ciclación intramolecular por lo general se lleva a cabo bajo condiciones fuertes de reacción, que involucran catálisis con ácidos fuertes y temperaturas altas.

Los primeros reportes que muestran la obtención de derivados de la julolidin-1-ona datan del año 1951. Mann y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de la 1-cetjulolidina (61) a partir de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina (22), la cual se hizo reaccionar con cianoeteno en acetato de etilo a reflujo. El grupo nitrilo del producto de la adición de Michael fue transformado en el correspondiente ácido carboxílico (60), que a su vez, resulta ser el precursor adecuado para la obtención de la especie julolidin-1-ona luego de una ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts (**Esquema 17**). (Mann y Smith 1951)



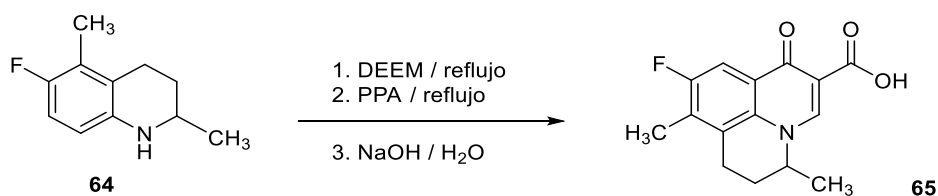
Esquema 17. Síntesis de la julolidin-1-ona a partir de tetrahydroquinolina.

Más tarde, Smith y Yu (1952) llevaron a cabo la síntesis de la julolidin-3-ona (62), empleando una estrategia sintética similar a la reportada por Mann, (P. A. S. Smith y Yu 1952) con la diferencia que en esta oportunidad se empleó cloruro de 3-cloropropanoilo en lugar del cianoeteno, y la reacción de cierre de anillo ocurrió vía una reacción de alquilación de Friedel-Crafts. En esta reacción, la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina (22), inicialmente se sometió a una reacción de *N*-acilación para la obtención de los derivados tetrahydroquinolínico, que luego fue sujeto del correspondiente cierre de anillo de forma intramolecular, para obtener la julolidin-3-ona (63) (**Esquema 18**).³⁷



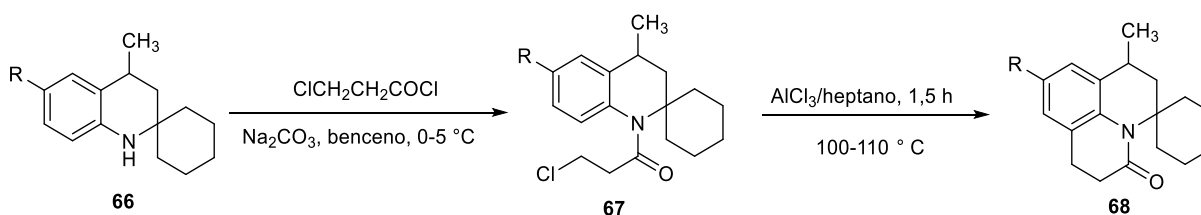
Esquema 18. Obtención de julolidin-3-ona a partir de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

Un trabajo de la literatura que describe la síntesis de análogos de la flumequina y que contienen el núcleo de la julolidin-1-ona. Gerster y colaboradores (1987), quienes reportaron la síntesis y evaluación de la actividad antibacterial del ácido 6,7-dihidro-5,8-dimetil-9-fluorlo-1-oxo-1*H*,5*H*-benzo[*ij*]quinolizina-2-carboxílico (65). Éste compuesto fue obtenido a partir de la 6-fluoro-2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (64), la cual luego de tres pasos sintéticos y el empleo del dietil(etoximetileno)malonato (DEEM) y ácido polifosfórico (PPA), fue transformada en el derivado julolidin-1-ona (**Esquema 19**). (Gerster et al. 1987)



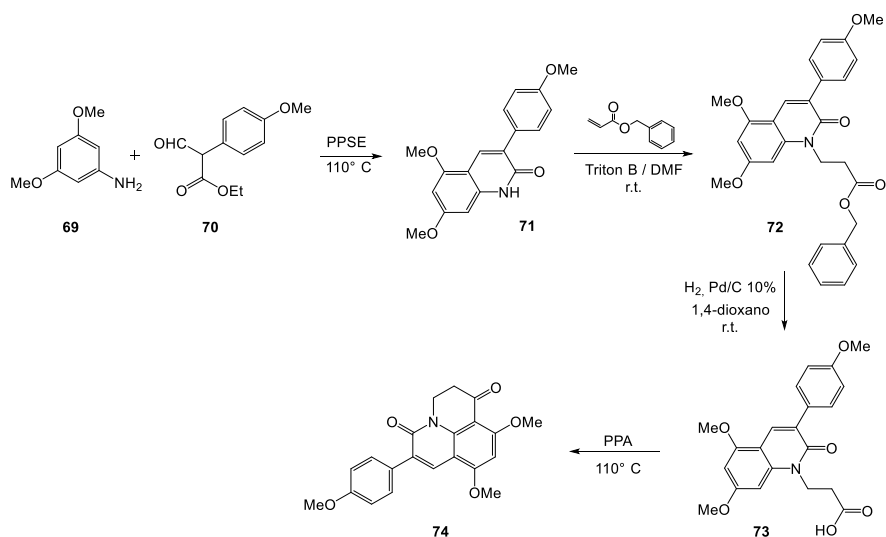
Esquema 19. Síntesis del ácido 6,7-dihidro-5,8-dimetil-9-fluorlo-1-oxo-1*H*,5*H*-benzo[*ij*]quinolizina-2-carboxílico.

La búsqueda de nuevas especies químicas con potencial bioactivo ha hecho posible el reconocimiento de compuestos con propiedades antidepresivas, tranquilizantes o como intercaladores bifuncionales de ADN. Palma y colaboradores (2002), reportaron la síntesis de derivados espirojulolidínicos 7,9 disustituídos, los cuales poseen en su andamiaje el núcleo espiroquinolínico. Como resultado, partiendo de derivados espiroquinolínicos (66), en benceno seco como disolvente, con cloruro de 3-cloropropanoilo, carbonato de sodio a temperatura entre 0 y 5 °C, se puede acceder a los *N*-3-cloropropanoil espiroquinolínicos (67) como especies precursoras, los cuales, a su vez, sufren una ciclación intramolecular de tipo Friedel-Crafts al reaccionar con AlCl_3 en heptano entre 100 y 110 °C durante 90 minutos, permitiendo la obtención del derivado 3-oxoespirojulolidínico (68) (**Esquema 20**). (Palma et al. 2003)



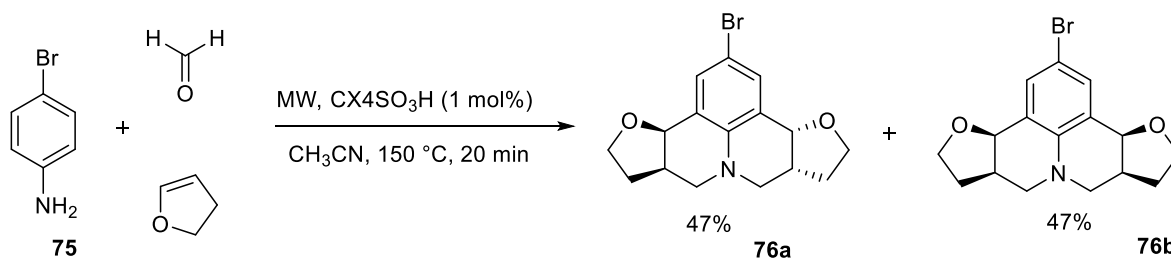
Esquema 20. Síntesis de espiro julolidin-3-onas a partir de derivados espiroquinolínicos.

En un reporte sobre investigación de nuevos derivados quinolónicos con propiedades terapéuticas en tratamientos antitumorales, Benoît y colaboradores (2002) describieron una metodología de síntesis por medio de una condensación entre 3,5-dimetoxianilina (69) y 2-(4-metoxifenil)-2-formil acetato de etilo (70) en éster trimetilsílico del ácido polifosfórico (PPSE). Posteriormente, la quinolinona (71) se alquiló con acrilato de bencilo, reacción catalizada por Triton B en DMF como disolvente. El producto obtenido se convierte a través de hidrogenólisis catalítica en la 5,7-dimetoxi-3-(4-metoxifenil)-2-quinolona-*N*-propanoil (73), que resulta ser el precursor idóneo para una reacción de cierre de anillo promovida por ácido polifosfórico (PPA) y exceso de P₂O₅, permitiendo la obtención del derivado di-ceto julolidínico (74) (**Esquema 21**) (Joseph et al. 2002).



Esquema 21. Obtención de diceto julolidinas en cuatro pasos partiendo de anilinas disustituidas.

Por último y más reciente, el trabajo de Paula Da Silva y colaboradores en 2018, reportan una metodología vía reacción de Povarov catiónica, mediada con calix[4]areno (CX4SO₃H) como catalizador y asistido por microondas (MW). La reacción se lleva cabo utilizando formaldehído, *p*-bromoanilina (75) y 2,3-dihidrofurano en acetonitrilo durante 20 min y a una temperatura de 150 °C, obteniendo una mezcla racémica 50:50 del derivado julolidin-1,7-diona (76) con un rendimiento del 94% (**Esquema 22**) (Abranches et al. 2018).



Esquema 22. Obtención de derivado julolidin-1,7-diona.

4. Planteamiento del Problema

De acuerdo con el Ministerio de Salud y Protección Social, cada año se presentan 11 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo, cifra de la cual el 80% corresponde a países en vía de desarrollo. Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer es uno de los principales causantes de muertes en el mundo, donde diferentes tipos de cáncer son asociados frecuentemente a hábitos alimenticios y rutinarios. (Colombia et al. 2017)

En el período comprendido entre 2007-2011 se registraron en Colombia 29,724 casos de incidencia de cáncer en hombres y 33,084 casos en mujeres, mientras que la mortalidad registrada

en el mismo período fue de 16,081 muertes por año en hombres y 16,572 en mujeres. Dichas cifras no han dejado de crecer de manera significativa en los siguientes años. Por ejemplo, para el año 2015 fueron registrados 71,442 nuevos casos de incidencia de cáncer en Colombia. (Colombia et al. 2017; Pardo Ramos y Cendales Duarte 2015) Los altos índices de incidencia y mortalidad a causa de los diferentes tipos de cáncer, sugiere un tratamiento erróneo, ya sea por estados muy avanzados de la enfermedad o por una detección no oportuna de la misma. En el contexto regional, y de acuerdo con datos reportados por el SICC y el DANE, en Bucaramanga entre 2009-2013 se registraron por año 1,876 casos de incidencia de cáncer, de los cuales 811 correspondieron a casos en hombres y 1,065 en mujeres; con cifras de mortalidad en Santander de 1,556 casos por año en el mismo período, donde 776 defunciones se dieron en hombre y 780 en mujeres. (Pardo Ramos y Cendales Duarte 2015)

A pesar de la existencia de métodos clínicos, que incluyen avances significativos en la cirugía, radio y quimioterapia para combatir y, en muchos casos, curar el cáncer, dichos métodos resultan aún insuficientes para llevar a cabo este propósito de forma efectiva y sin efectos secundarios de consideración. En la mayoría de los casos, esto se debe a la no temprana detección y, por ende, caracterización del cáncer en el paciente, ya que, una vez el carcinoma lleva una etapa avanzada, los métodos físicos de remoción de las células malignas como la cirugía o la radioterapia resultan sin efectividad relevante. Lo anterior conlleva a hacer uso de la quimioterapia que, además de degradar células cancerígenas, promueve la destrucción de células funcionales del paciente, por lo cual, el tratamiento debe ser pausado, permitiendo la renovación de tejidos, lo que inevitablemente contribuye a la generación de tolerancia por parte de las células cancerosas al tratamiento, haciendo

ineficientes los fármacos actuales para eliminar células cancerosas y reducirlas a cero o un cero virtual.(Ferreiro et al. 2003)

Con base en lo anterior, en la siguiente propuesta de investigación se espera hacer un aporte modesto en la búsqueda de nuevos agentes con promisoría actividad anticancerígena, para lo cual, se plantea la siguiente pregunta de investigación ¿Será posible diseñar una ruta sintética, económica y eficiente que permita acceder de forma fácil y expedita a nuevos sistemas julolidínicos, empleando la reacción de Povarov catiónica como herramienta sintética determinante?

5. Hipótesis

Es posible acceder, empleando una metodología de síntesis simple que incluya la reacción de Povarov catiónica y la acilación intramolecular de Friedel-Crafts, a nuevos derivados de la julolidin-1-ona, compuestos con posible potencial anticáncer.

6. Justificación

Con el auge y desarrollo de opciones en cuanto al tratamiento del cáncer se refiere, se han venido observado complicaciones y efectos secundarios en los pacientes, los cuales en su gran mayoría son causados por el uso de sustancias químicas citotóxicas en las correspondientes quimioterapias. Dichos compuestos no solo actúan contra las células cancerígenas, sino que también destruyen células sanas, trayendo consigo efectos adversos adicionales que diezman

considerablemente la salud de la persona afectada con algún tipo de cáncer. De acuerdo con la literatura, el factor de mayor relevancia en la administración de dichas sustancias está relacionado con la afección de la médula osea.(Ferreiro et al. 2003) Por tal razón, la comunidad científica trabaja arduamente en la búsqueda de nuevas agentes y metodologías, que permitan acceder a compuestos con propiedades bioactivas que no provoquen muerte celular en células sanas (alto grado de selectividad) y considerable potencia frente a las células malignas.

De acuerdo con la anterior, la búsqueda de métodos alternos se hace cada vez más riguroso, con el fin de encontrar estructuras moleculares con un mayor potencial bioactivo y, además, que sean más seguras para los pacientes con cáncer. La gran mayoría de las metodologías desarrolladas le apuntan o involucran la síntesis de compuestos heterocíclicos, compuestos de interés sintético y bilógico, los cuales se pueden encontrar ampliamente distribuidos en la naturaleza y que han demostrado, a través de los años, un amplio espectro de bioactividad.(Joseph et al. 2002) Entre estos se puede hacer énfasis en los derivados tetrahydroquinolínicos, compuestos que se encuentran en la naturaleza o pueden ser creados en el laboratorio, y de los que se puede partir para la construcción de otras especies químicas con prominente actividad biológica, como lo son las denominadas Julolidin-1-onas.(Meléndez-Gómez y Kouznetsov 2005) El potencial biológico de estos compuestos despierta el interés en la investigación medicinal debido a la capacidad citotóxica de inhibir la enzima S1P (Esfingosina-1-fosfato), el cual hace parte del ciclo celular, mostrando una alta capacidad para detener la metástasis (Schilsky et al. s. f.).

Con base en lo anterior, esta investigación se direcciona hacia la síntesis de derivados tetrahydroquinolínicos debidamente *N*-funcionalizados, vía la reacción de Povarov catiónica. Posteriormente, las correspondientes tetrahydroquinolinas serán usados como precursores claves para acceder a las respectivas 7-(2-oxopirrolidin-1-*il*)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-onas de interés, luego de llevar a cabo una reacción de acilación intramolecular de Friedel-Crafts mediada por ácido.

7. Parte Experimental

Materiales y reactivos

El seguimiento de cada reacción fue monitoreado por cromatografía en capa delgada (CCD) con placas cromatográficas de sílica gel PF254 en hojas de aluminio marca MERCK. Cada placa fue revelada mediante el uso de una cámara UV-VIS marca Spectroline Model CM-10 a 366 nm ó 254 nm. Los reactivos empleados para la síntesis de cada uno de los compuestos propuestos fueron obtenidos a través de las compañías Merck y Aldrich y fueron utilizados sin purificaciones adicionales. Los disolventes usados en las reacciones y durante la purificación de los respectivos productos fueron destilados y secados previamente a su uso.

La purificación de cada compuesto se realizó por medio de cromatografía en columna (CC) utilizando como fase estacionaria gel de sílice de (60-120 mesh) y como eluyentes se emplearon mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo en proporciones necesarias.

Equipos empleados

La elucidación estructural de las estructuras moleculares se realizó mediante distintos métodos instrumentales. Los espectros infrarrojo (IR) fueron obtenidos mediante un espectrofotómetro BRUKER tensor 27 con celda BRUKER platinum ATR. Las observaciones se registraron en la escala de número de onda cm^{-1} . Los perfiles cromatográficos y espectros de masas se obtuvieron en un cromatógrafo de gases agilent 7890B (columna HP-5MS ultra inerte, 30 m x 250 μm x 0,25 μm) acoplado a un detector selectivo de masas Agilent 5977 (analizador triple cuádrupolo operado en *full scan*, rango de adquisición de datos m/z 50-550 *umas*) con ionización por impacto de electrones (70 eV, modo positivo), la interface CG/EM a 280 °C. Inyector tipo *Split*, modo de inyección automático siendo el volumen de inyección de 0,5 μL . Los espectros UV-Vis se obtuvieron en un espectrofotómetro Shimadzu UV-24001PC con lámpara de Wolfrangio-Deuterio, y los espectros de emisión de fluorescencia se obtuvieron en un espectrofotómetro de lámpara de Xenón.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ^1H , ^{13}C y espectros bidimensionales (COSY, HSQC y HMBC) fueron registrados en un espectrómetro BRUKER Avance III-400, utilizando como patrón interno trimetilsilano en algunos casos y en otros casos la escala se ajustó mediante cloroformo residual presente en el cloroformo deuterado (CDCl_3) usado como disolvente.

Una vez, plenamente caracterizados los compuestos obtenidos, se separarán muestras significativas de cada compuesto para posteriores estudios de su actividad biológica sobre células

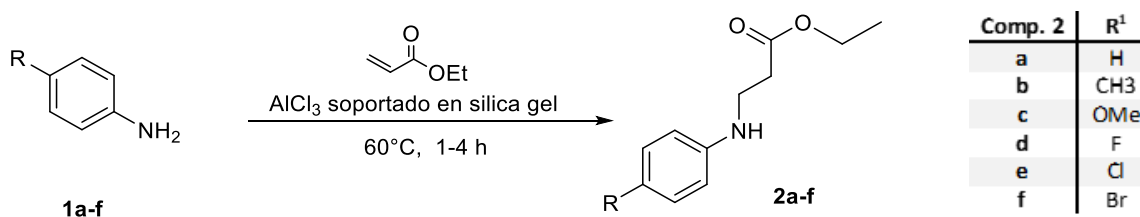
cancerígenas, dichas pruebas se llevarán a cabo por el Grupo de Investigación de Bioquímica y Microbiología (GIBIM), a cargo de la profesora Stelia Carolina Méndez Sánchez en la Universidad Industrial de Santander.

7.1 Preparación de los 3-fenilaminopropanoato de etilo a través de una reacción de adición de Michael

Metodología general

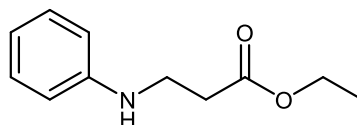
La preparación de los 3-fenilaminopropanoato de etilo **2a-f** se realizó partiendo de anilinas sustituidas en la posición cuatro **1a-f**, implementando una reacción de adición de Michael y usando acrilato de etilo como aceptor de Michael y un catalizador de cloruro de aluminio soportado en sílica gel preparado previamente en el laboratorio siguiendo el protocolo reportado por Zheng Li y colaboradores. (Li et al. 2007) Se sintetizó una serie de seis moléculas, mediante la combinación de la correspondiente anilina **1a-f** con el catalizador de cloruro de aluminio soportado en sílica gel (0,2 g de catalizador por cada mmol de anilina) en agitación constante y libre de solvente, posteriormente se agregó acrilato de etilo (1,5 mol de acrilato de etilo por cada mol de anilina) a una temperatura de 60 °C por un lapso de 1 a 4 horas, según correspondiera. El monitoreo por medio de cromatografía en capa fina (CCF) señaló el fin de la reacción. Para la remoción del catalizador solo se hizo un filtrado con acetato de etilo como disolvente (100 mL) por medio de una precolumna con una cantidad mínima de sílica gel y posteriormente el disolvente fue retirado a presión reducida. El crudo de extracción fue purificado por medio de Cromatografía en Columna (CC), utilizando como eluyente mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo (10:1, 7:1, 5:1) para

asegurar un aumento gradual de la polaridad. Los respectivos derivados **2a-c** se presentaron como líquidos viscosos de tonalidades amarillentas o rojizas, a diferencia de **2d-f**, que fueron obtenidos en forma de cristales, sin embargo, su recristalización desde el crudo no fue posible por la presencia de acrilato de etilo residual. Adicionalmente, para todos los aductos de Michael obtenidos fue necesario preservarlos bajo refrigeración y evitando contacto con la luz, ya que presentan fotosensibilidad, lo cual fue evidenciado en posteriores análisis por CCF y cambios de tonalidades desde rojizas a tonos mucho más oscuros, debido a procesos de oxidación. El análisis de RMN y puntos de fusión en el caso de los últimos dos compuestos fue obviado debido a que la síntesis de estos derivados por medio de esta metodología ya fue previamente reportada por Mohammad y colaboradores (Saidi, Pourshojaei, y Aryanasab 2009) (**Esquema 23**).



Esquema 23. Síntesis de los etil-3-fenilamino propanoico (2a-f).

7.1.1 3-fenilaminopropanoato de etilo 2a



Fórmula química: C₁₁H₁₅NO₂
Masa molecular: 193,25 g/mol

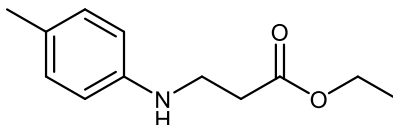
Figura 6. Aducto 2a

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 1,00 g (10,74 mmol) de anilina **1a**. Pasadas cuatro horas a 60 °C, la reacción se dio por terminada y se procedió a realizar el respectivo filtrado, terminando como un líquido viscoso de color rojizo oscuro, el cual fue posteriormente purificado, obteniéndose un líquido viscoso de tonalidad naranja. Se obtuvo 2,05 g de **2b** (10,61 mmol, rendimiento 99%). *Rf*: 0,6 (éter de petróleo: acetato de etilo. 6:1).

IR (ATR)(cm⁻¹): 3400_(ν-N-H), 1722_(ν-C=O), 1373_(ν-N-C), 1249-1176_(ν-C-O), 1505_(νC=C_{Ar}).

CG-EM (EI-70 eV) (*t_R* = 3.619 min), *m/z*: 193.0 (*M*⁺, 100 %), 164.0 (*ψ*₁, 20 %).

7.1.2 3-((4-metilfenil)amino)propanoato de etilo **2b**



Fórmula química: C₁₂H₁₇NO₂
Masa molecular: 207,27 g/mol

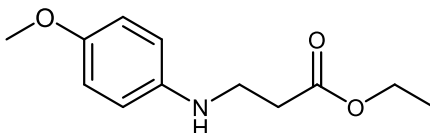
Figura 7. Aducto 2b

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 1,00 g (9,33 mmol) de toluidina **1b**. Pasadas dos horas a 60 °C, la reacción se dio por terminada y se procedió a realizar el respectivo filtrado, obteniéndose un líquido viscoso de color rojizo oscuro, el cual fue posteriormente purificado, terminando como un líquido viscoso de tonalidad amarillenta. Se obtuvo 1,90 g de **2b** (9,17 mmol, rendimiento 98%). *Rf*: 0,5 (éter de petróleo: acetato de etilo. 6:1).

IR (ATR)(cm⁻¹): 3395_(ν-N-H), 1724_(ν-C=O), 1373_(ν-N-C), 12471176_(ν-C-O), 1518_(νC=CAr).

CG-EM (EI-70 eV) (t_R = 3.634 min), m/z: 207.0 (M⁺, 100 %[·]), 178.0 (ψ₁[·], 5 %[·]), 162.0 (ψ₂[·], 5 %[·]).

7.1.3 3-((4-metoxifenil)amino)propanoato de etilo 2c



Fórmula química: C₁₂H₁₇NO₃
Masa molecular: 223,27 g/mol

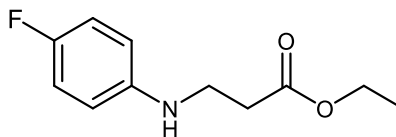
Figura 8. Aducto 2c

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 1,00 g (8,12 mmol) de *p*-metoxianilina **1c**. Pasadas 1,5 horas a 60 °C, la reacción se dio por terminada y se procedió a realizar el respectivo filtrado obteniéndose un líquido viscoso de color rojizo oscuro, el cual fue posteriormente purificado, terminando un líquido viscoso de tonalidad rojiza. Se obtuvo 1,79 g de **2c** (8,02 mmol, rendimiento 99%). **R_f**: 0,4 (éter de petróleo: acetato de etilo. 5:1).

IR (ATR)(cm⁻¹): 3385_(ν-N-H), 1723_(ν-C=O), 1373_(ν-N-C), 1232-1175_(ν-C-O), 1510_(νC=CAr).

CG-EM (EI-70 eV) (t_R = 4.940 min), m/z: 223.0 (M⁺, 100 %[·]), 208.0 (ψ₁[·], 5 %[·]), 178.0 (ψ₂[·], 5 %[·]), 162.0 (ψ₃[·], 12 %[·]).

7.1.4 3-((4-fluorofenil)amino)propanoato de etilo **2d**



Fórmula química: $C_{11}H_{14}FNO_2$

Masa molecular: 211,24 g/mol

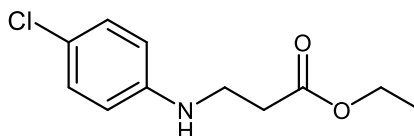
Figura 9. Dervado **2d**

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 1,00 g (8,99 mmol) de *p*-fluoroanilina **1d**. Pasadas tres horas a 60 °C, la reacción se dio por terminada y se procedió a realizar el respectivo filtrado obteniéndose un líquido de color rojizo, el cual fue posteriormente purificado, terminando como un sólido de color naranja. Se obtuvo 1,89 g de **2d** (8,95 mmol, rendimiento 99%). *R_f*: 0,4 (éter de petróleo: acetato de etilo. 5:1).

IR (ATR)(cm^{-1}): 3395_(ν-N-H), 1723_(ν-C=O), 1374_(ν-N-C), 1213-1178_(ν-C-O), 1509_(νC=C_{Ar}).

CG-EM (EI-70 eV) (*t_R* = 5.778 min), *m/z*: 211.0 (*M*⁺, 100 %), 181.8 (*ψ*₁, 5 %), 164.0 (*ψ*₂, 5 %).

7.1.5 3-((4-clorofenil)amino)propanoato de etilo **2e**



Fórmula química: $C_{11}H_{14}ClNO_2$

Masa molecular: 227,69 g/mol

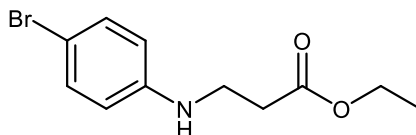
Figura 10. Aducto **2e**

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 1,00 g (7,84 mmol) de *p*-cloroanilina **1e**. Pasadas cuatro horas a 60 °C, la reacción se dio por terminada y se procedió a realizar el respectivo filtrado obteniéndose un líquido de color naranja oscuro, el cual fue posteriormente purificado, terminando como un sólido de color salmón pálido. Se obtuvo 1,71 g de **2e** (7,51 mmol, rendimiento 95%). *Rf*: 0,35 (éter de petróleo: acetato de etilo. 5:1).

IR (ATR)(cm⁻¹): 3363_(ν-N-H), 1714_(ν-C=O), 1380_(ν-N-C), 1264-1179_(ν-C-O), 1599_(νC=C_{Ar}).

CG-EM (EI-70 eV) (*t_R* = 4.775 min), *m/z*: 227.0 (*M*⁺, 100 %), 198.0 (*ψ*₁, 5 %), 181.0 (*ψ*₂, 10 %), 151.0 (*ψ*₃, 15 %).

7.1.6 3-((4-bromofenil)amino)propanoato de etilo **2f**



Fórmula química: C₁₁H₁₄BrNO₂

Masa molecular: 272,14 g/mol

Figura 11. Aducto **2f**

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 1,00 g (5,81 mmol) de *p*-bromoanilina **1f**. Pasadas cuatro horas a 60 °C, la reacción se dio por terminada y se procedió a realizar el respectivo filtrado obteniéndose un líquido de color marrón oscuro, el cual fue posteriormente purificado, terminando como un sólido de color marrón pálido. Se obtuvo 1,43 g de **2f** (5,25 mmol, rendimiento 90%). *Rf*: 0,4 (éter de petróleo: acetato de etilo. 5:1).

IR (ATR)(cm⁻¹): 3364_(ν-N-H), 1713_(ν-C=O), 1378_(ν-N-C), 1251-1176_(ν-C-O), 1595_(νC=CAr).

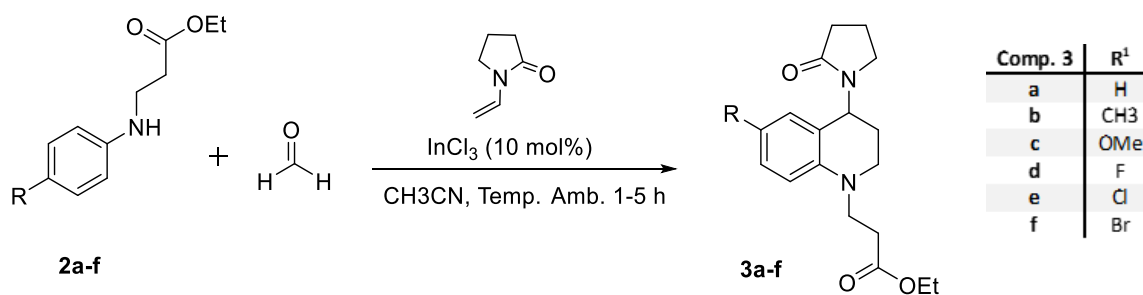
CG-EM (EI-70 eV) (*t_R* = 5.601 min), *m/z*: 272.0 (*M*⁺, 25 %), 22.0 (*ψ*₁, 5 %), 198.0 (*ψ*₂, 5 %), 183.0 (*ψ*₃, 100 %).

7.2 Preparación de tetrahydroquinolinas, implementando la reacción de Povarov catiónica multicomponente

Metodología general

La preparación de los 3-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3a-f**, se llevó a cabo a partir de los compuestos **2a-f** correspondiente, probando distintos catalizadores ácidos. Para tal proceso, se disolvió cada precursor en 10 mL de acetonitrilo anhidro (CH₃CN), posteriormente se agregó formaldehído (CH₂O) al 37% en metanol (1,5 mol de formaldehído por cada mol de **2a-f**, respectivamente), la masa de reacción se dejó homogenizar durante 15 min con agitación constante. Luego se agregó InCl₃ (10 mol% de ácido por cada mol de precursor) como catalizador durante 15 min. Pasado dicho tiempo, se agregó la *N*-vinil-2-pirrolidona (1.5 mol por cada mol de precursor). La mezcla resultante se dejó a temperatura ambiente y agitación constante en un lapso de 1 a 5 minutos. Según el control hecho por cromatografía de capa fina (CCF) se da por terminada la reacción, se procede a llevar a cabo una extracción líquido-líquido, se agregó 100 mL de agua previamente saturada con NaCl y basificada con NaHCO₃ a la mezcla de reacción, y se extrae la solución con acetato de etilo (3x40 mL). La fase orgánica fue recogida sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄) y el disolvente retirado mediante rotoevaporación. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en

columna (CC), usando como eluyente mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo (2:1, 1:2, 1:5), obteniendo finalmente los derivados tetrahydroquinolínicos **3a-f**. Al igual que los precursores, estos compuestos son muy sensibles a la luz y la temperatura, exhibiendo cambios de color, y mediante CCF se pudo observar con el paso del tiempo la formación de productos de oxidación, por tal razón, fue necesario almacenarlos bajo refrigeración y protegidos de la luz (**Esquema 24**). (Rodríguez et al. 2016)



Esquema 24. Síntesis de los derivados tetrahydroquinolínicos 3a-f.

7.2.1 3-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3a.

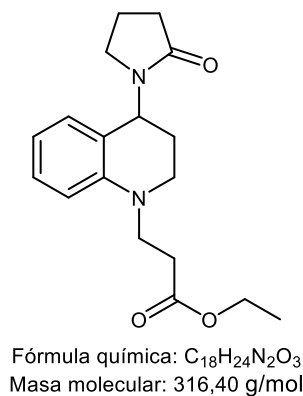


Figura 12. Tetrahydroquinolina 3a

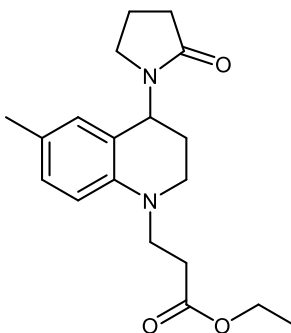
Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 1,00 g (5,17 mmol) de 3-fenilaminopropanoato de etilo **2a**, empleando InCl_3 (10 mol%) en 10 mL de CH_3CN anhidro a temperatura ambiente. Pasada 1 h se dio por terminada la reacción, se procedió a realizar la respectiva extracción, obteniendo un líquido viscoso de tono oscuro. Posteriormente, se purificó mediante cromatografía en columna, recuperando un aceite de color amarillo pálido. Se obtuvo 0,82 g (2,59 mmol, rendimiento 50%). **Rf**: 0,33 (éter de petróleo: acetato de etilo. 1:1).

IR (ATR)(cm^{-1}): 1729(v C=O), 1677(v C=O)_{NVP}, 1372(v N-C), 1429(vN-C)_{NVP} 1240-1180(v C-O,) 1573(v C=C_{Ar}).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.15 – 6.99 (m, 1H, **7-H**), 6.89 – 6.77 (m, 1H, **8-H**), 6.59 (ddt, $J = 6.5, 3.6, 1.7$ Hz, 2H, **5-H**), 5.32 (dd, $J = 9.1, 5.6$ Hz, 1H, **4-H**), 4.10 (q, $J = 7.2$, Hz, 2H, **13-H**), 3.58 (dt, $J = 14.9, 7.0$ Hz, 1H, **9-H₁**), 3.48 (dd, $J = 14.9, 7.1$ Hz, 1H, **9-H₂**), 3.40-3.33 (m, 1H, **2-H₁**), 3.28-3.23(m, 1H, **2-H₂**), 3.21-3.15 (m, 1H, **5'-H₁**), 3.11-3.04 (m, 1H, **5'-H₂**), 2.56-2.52 (m, 2H, **10-H**), 2.47-2.42 (m, 2H, **3'-H**), 2.08-1.94 (m, 4H, **3-H, 4'-H**), 1.22 (t, $J = 7.2$, Hz, 3H, **14-H**). **^{13}C NMR** (100 MHz CDCl_3), δ (ppm): 175.43 (**2'-C**), 172.21 (**11-C**), 145.18 (**8a-C**), 128.63 (**7-C**), 127.91 (**4a-C**), 119.62 (**6-C**), 116.56 (**5-C**), 111.32 (**8-C**), 60.62 (**13-C**), 48.01 (**4-C**), 47.35 (**9-C**), 47.13 (**2-C**), 43.74 (**5'-C**), 31.44 (**10-C**), 31.32 (**3'-C**), 26.53 (**3-C**), 18.26 (**4'-C**), 14.17 (**14-C**).

CG-EM (EI-70 eV) ($t_R = 9.654$ min), m/z : 316.1 (M^+ , 87 %), 230.1 (ψ_1 , 100 %), 215.1 (ψ_2 , 25 %).

7.2.2 3-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3b



Fórmula química: $C_{19}H_{26}N_2O_3$
Masa molecular: 330,43 g/mol

Figura 13. Tetrahydroquinolina 3b

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 1,00 g (4,82 mmol) de 3-((4-metilfenil)amino)propanoato de etilo **2b**, empleando $InCl_3$ (10 mol%) en 10 mL de CH_3CN anhidro a temperatura ambiente. Pasadas 5 horas se dio por terminada la reacción, se procedió a realizar la respectiva extracción, obteniendo un líquido viscoso de tono oscuro. Posteriormente, se purificó mediante cromatografía en columna, recuperando un aceite de color amarillo. Se obtuvo 1,47 g (4,45 mmol, rendimiento 86%). *Rf*: 0,33 (éter de petróleo: acetato de etilo. 1:1).

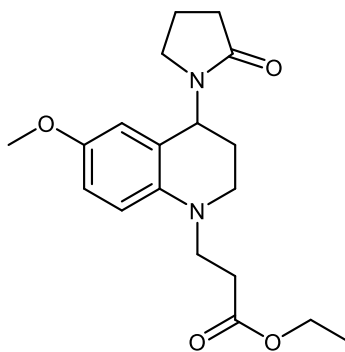
IR (ATR)(cm^{-1}): 1723(v C=O), 1678(v C=O)_{NVP}, 1371(v N-C), 1418(vN-C)_{NVP} 1230-1179(v C-O,) 1507(v C=C_{Ar}).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 6.92 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H, **7-H**), 6.66 (d, $J = 2.2$, Hz, 1H, **5H**), 6.54 (d, $J = 8.4$, Hz, 1H, **8-H**), 5.31 (dd, $J = 9.0, 5.6$ Hz, 1H, **4-H**), 4.12 (q, $J = 7.1$, Hz,

2H, **13-H**), 3.61 (ddd, $J = 14.8, 7.8, 6.6$ Hz, 1H, **9-H₁**), 3.54 (ddd, $J = 14.8, 7.7, 6.5$ Hz, 1H, **9-H₂**), 3.37-3.31 (m, 1H, **2-H₁**), 3.26-3.17 (m, 2H, **2-H₂**, **5'-H₁**), 3.13-3.07 (m, 1H, **5'-H₂**), 2.57-2.52 (m, 2H, **10-H**), 2.50-2.45 (m, 2H, **3'-H**), 2.18 (s, 3H, **-CH₃**), 2.04-1.96 (m, 4H, **3-H**, **4'-H**), 1.24 (t, $J = 7.1$, Hz, 3H, **14-H**). ¹³C NMR (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 175.51 (**2'-C**), 172.43 (**11-C**), 143.11 (**8a-C**), 129.29 (**7-C**), 128.56 (**5-C**), 125.92 (**4a-C**), 119.79 (**6-C**), 111.70 (**8-C**), 60.70 (**13-C**), 48.04 (**4-C**), 47.43 (**9-C**), 47.36 (**2-C**), 43.90 (**5'-C**), 31.58 (**10-C**), 31.27 (**3'-C**), 26.86 (**3-C**), 20.37 (**-CH₃**), 18.39 (**4'-C**), 14.27 (**14-C**).

CG-EM (EI-70 eV) ($t_R = 10.335$ min), m/z : 330.1 (M^+ , 80 %), 244.1 (ψ_1 , 75 %), 216.1 (ψ_2 , 80 %).

7.2.3 3-(6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo **3c**



Fórmula química: C₁₉H₂₆N₂O₄
Masa molecular: 346,43 g/mol

Figura 14. Tetrahydroquinolina **3c**

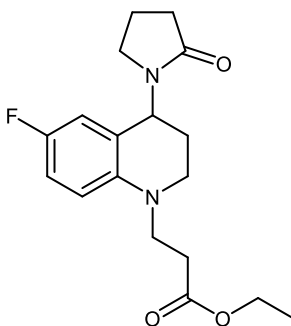
Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 1,00 g (4,48 mmol) de 3-((4-metoxifenil)amino)propanoato de etilo **2c**, empleando InCl₃ (10 mol%) en 10 mL de

CH₃CN anhidro a temperatura ambiente. Pasadas 3,5 horas se dio por terminada la reacción, se procedió a realizar la respectiva extracción, obteniendo un líquido viscoso de tono rojizo oscuro. Posteriormente, se purificó mediante cromatografía en columna, recuperando un aceite de color rojizo. Se obtuvo 1,45 g (4,19 mmol, rendimiento 94%). *R_f*: 0,25 (éter de petróleo: acetato de etilo. 1:1).

IR (ATR): IR (ATR)(cm⁻¹): 1723(v C=O), 1671(v C=O)_{NVP}, 1371(v N-C), 1420(vN-C)_{NVP} 1241-1174(v C-O,) 1502(v C=C _{Ar}).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6.69 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H, **7-H**), 6.56 (d, *J* = 8.9, Hz, 1H, **8H**), 6.44 (d, *J* = 3.0, Hz, 1H, **5-H**), 5.31 (dd, *J* = 9.3, 5.9 Hz, 1H, **4-H**), 4.08 (q, *J* = 7.2, Hz, 2H, **13-H**), 3.66 (s, 3H, **OCH₃**), 3.58 (dt, *J* = 14.8, 7.2 Hz, 1H, **9-H₁**), 3.48 (dt, *J* = 14.8, 7.2 Hz, 1H, **9-H₂**), 3.30-3.24 (m, 1H, **2-H₁**), 3.21-3.15 (m, 2H, **2-H₂**, **5'-H₁**), 3.11-3.05 (m, 1H, **5'-H₂**), 2.53-2.48 (m, 2H, **10-H**), 2.45-2.41 (m, 2H, **3'-H**), 2.05-1.91 (m, 4H, **3-H**, **4'-H**), 1.21 (t, *J* = 7.2, Hz, 3H, **14-H**). **¹³C NMR** (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 175.42 (**2'-C**), 172.33 (**11-C**), 151.44 (**6-C**), 139.80 (**8a-C**), 121.29 (**4a-C**), 114.24 (**7-C**), 113.68 (**5-C**), 112.90 (**8-C**), 60.57 (**13-C**), 55.78 (**-OCH₃**), 48.13 (**4-C**), 47.63 (**9-C**), 47.42 (**2-C**), 43.58 (**5'-C**), 31.40 (**10-C**), 31.15 (**3'-C**), 26.71 (**3-C**), 18.29 (**4'-C**), 14.18 (**14-C**). **CG-EM CG-EM (EI-70 eV)** (t_R = 24.582 min), *m/z*: 330.1 (*M*⁺, 45 %), 260.1 (ψ₁, 45 %), 245.1 (ψ₂, 10 %).

7.2.4 3-(6-fluor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3d



Fórmula química: C₁₈H₂₃FN₂O₃
Masa molecular: 334,39 g/mol

Figura 15. Tetrahidroquinolina 3d

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 1,00 g (4,73 mmol) de 3-((4-fluorofenil)amino)propanoato de etilo **2d**, empleando InCl₃ (10 mol%) en 10 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente. Pasadas 3 horas se dio por terminada la reacción, se procedió a realizar la respectiva extracción, obteniendo un líquido viscoso de tono naranja oscuro. Posteriormente, se purificó mediante cromatografía en columna, recuperando un aceite de color amarillo pálido. Se obtuvo 1,36 g (4,07 mmol, rendimiento 86%). **R_f**: 0,3 (éter de petróleo: acetato de etilo. 1:1).

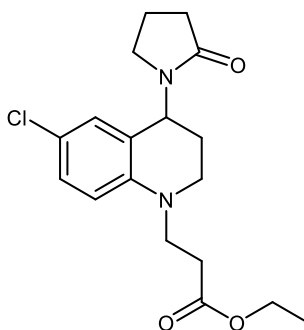
IR (ATR)(cm⁻¹): 1779(v C=O), 1680(v C=O)_{NVP}, 1372(v N-C), 1419(vN-C)_{NVP} 1239-1180(v C-O,) 1502(v C=C_{Ar}).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6.78 (ddd, $J = 8.8, 8.3, 2.9$ Hz, 1H, **7-H**), 6.54 (dd, $J = 9.1, 2.9$ Hz, 1H, **5H**), 6.52 (dd, $J = 8.3, 4.5$ Hz, 1H, **8-H**), 5.30 (dd, $J = 9.7, 5.8$ Hz, 1H, **4-H**), 4.09 (q, $J = 7.2$, Hz, 2H, **13-H**), 3.59 (dt, $J = 14.1, 7.2$ Hz, 1H, **9-H₁**), 3.49 (dt, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 1H, **9-H₂**), 3.36-3.30 (m, 1H, **2-H₁**), 3.25-3.18 (m, 2H, **2-H₁**, **5'-H₁**), 3.11-3.05 (m, 1H, **5'-H₂**), 2.53-2.48 (m, 2H, **10-H**), 2.47-2.42 (m, 2H, **3'-H**), 2.05-1.94 (m, 4H, **3-H**, **4'-H**), 1.21 (t, $J = 7.2$, Hz, 3H, **14-H**).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz CDCl_3), δ (ppm): 175.50 (**2'-C**), 172.14 (**11-C**), 155.17 (d, $J = 235.8$ Hz, **6-C**), 141.75 (d, $J = 1.8$ Hz, **8a-C**), 121.42 (d, $J = 5.9$ Hz, **4a-C**), 115.01 (d, $J = 22.1$ Hz, **7-C**), 113.96 (d, $J = 22.5$ Hz, **8-C**), 112.46 (d, $J = 7.2$ Hz, **5-C**), 60.65 (**13-C**), 47.96 (**4-C**), 47.55 (**9-C**), 47.51 (**2-C**), 43.33 (**5'-C**), 31.26 (**3'-C**), 31.18 (**10-C**), 26.32 (**3-C**), 18.21 (**4'-C**), 14.16 (**14-C**).

CG-EM (EI-70 eV) ($t_R = 20.419$ min), m/z : 334.1 (M^+ , 75 %), 248.1 (ψ_1 , 60 %), 233.1 (ψ_2 , 25 %).

7.2.5 3-(6-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo **3e**.



Fórmula química: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$
Masa molecular: 350,84 g/mol

Figura 16. Tetrahydroquinolina **3e**

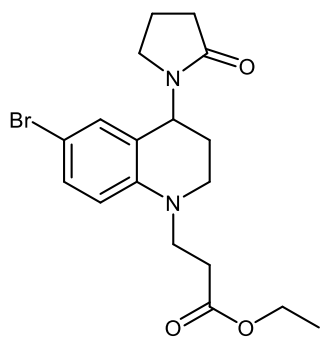
Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 1,00 g (4,39 mmol) de 3-((4-clorofenil)amino)propanoato de etilo **2e**, empleando InCl_3 (10 mol%) en 10 mL de CH_3CN anhidro a temperatura ambiente. Pasadas 3 horas se dio por terminada la reacción, se procedió a realizar la respectiva extracción, obteniendo un líquido viscoso de tono naranja oscuro. Posteriormente, se purificó mediante cromatografía en columna, recuperando un aceite de color naranja pálido. Se obtuvo 1,35 g (3,85 mmol, rendimiento 88%). **Rf**: 0.25 (éter de petróleo: acetato de etilo. 1:1).

IR (ATR) (cm^{-1}): 1714(v C=O), 1680(v C=O)_{NVP}, 1372(v N-C), 1418(vN-C)_{NVP} 1240-1180(v C-O,) 1597(v C=C_{Ar})

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6.97 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H, **7-H**), 6.73 (d, $J = 2.6$, Hz, 1H, **5H**), 6.48 (d, $J = 8.9$, Hz, 1H, **8-H**), 5.24 (dd, $J = 9.4, 5.6$ Hz, 1H, **4-H**), 4.06 (q, $J = 7.1$, Hz, 2H, **13-H**), 3.56 (dt, $J = 14.4, 7.1$ Hz, 1H, **9-H₁**), 3.49 (dd, $J = 14.4, 7.1$ Hz, 1H, **9-H₂**), 3.37-3.30 (m, 1H, **2-H₁**), 3.25-3.20 (m, 1H, **2-H₂**), 3.18-3.12 (m, 1H, **5'-H₁**), 3.09-3.03 (m, 1H, **5'-H₂**), 2.51-2.46 (m, 2H, **10-H**), 2.45-2.39 (m, 2H, **3'-H**), 2.02-1.93 (m, 4H, **3-H, 4'-H**), 1.18 (t, $J = 7.2$, Hz, 3H, **14-H**). **¹³C NMR** (100 MHz CDCl_3), δ (ppm): 175.39 (**2'-C**), 171.91 (**11-C**), 143.73 (**8a-C**), 128.31 (**7-C**), 127.13 (**5-C**), 121.32 (**4a-C**), 121.20 (**6-C**), 112.50 (**8-C**), 60.61 (**13-C**), 47.70 (**4-C**), 47.29 (**9-C**), 47.11 (**2-C**), 43.41 (**5'-C**), 31.20 (**10-C**), 31.14 (**3'-C**), 26.16 (**3-C**), 18.18 (**4'-C**), 14.10 (**14-C**).

CG-EM (EI-70 eV) ($t_R = 11.875$ min), m/z : 350.0 (M^+ , 25 %), 264.1 (ψ_1 , 25 %), 249.1 (ψ_2 20 %).

7.2.6 3-(6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo.



Fórmula química: $C_{18}H_{23}BrN_2O_3$
Masa molecular: 395,30 g/mol

Figura 17. Tetrahydroquinolina 3f

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 1,00 g (3,67 mmol) de 3-((4-bromofenil)amino)propanoato de etilo **2f**, empleando $InCl_3$ (10% mol) en 10 mL de CH_3CN anhidro a temperatura ambiente. Pasadas 3 horas se dio por terminada la reacción, se procedió a realizar la respectiva extracción, obteniendo un líquido viscoso de tono marrón oscuro. Posteriormente, se purificó mediante cromatografía en columna, recuperando un aceite traslúcido con alta viscosidad. Se obtuvo 1,16 g (2,94 mmol, rendimiento 80%). **Rf**: 0.26 (éter de petróleo: acetato de etilo. 1:1).

IR (ATR)(cm^{-1}): 1714(ν C=O), 1680(ν C=O)_{NVP}, 1372(ν N-C), 1418(ν N-C)_{NVP} 1240-1180(ν C-O,) 1592(ν C=C_{Ar}).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.16 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H, **7-H**), 6.91 (d, $J = 2.4$, Hz, 1H, **5H**), 6.48 (d, $J = 8.8$, Hz, 1H, **8-H**), 5.29 (dd, $J = 9.4, 5.6$ Hz, 1H, **4-H**), 4.11 (q, $J = 7.2$, Hz, 2H, **13-H**), 3.58 (dt, $J = 14.3, 7.1$ Hz, 1H, **9-H₁**), 3.48 (dt, $J = 14.3, 7.1$ Hz, 1H, **9-H₂**), 3.41-3.35 (m, 1H, **2-H₁**), 3.30-3.24 (m, 1H, **2-H₂**), 3.21-3.17 (m, 1H, **5'-H₁**), 3.14-3.08 (m, 1H, **5'-H₂**), 2.55-2.51 (m, 2H, **10-H**), 2.48-2.43 (m, 2H, **3'-H**), 2.04-1.96 (m, 4H, **3-H, 4'-H**), 1.23 (t, $J = 7.2$, Hz, 3H, **14-H**). **¹³C NMR** (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 175.52 (**2'-C**), 172.02 (**11-C**), 144.23 (**8a-C**), 131.33 (**7-C**), 130.12 (**5-C**), 121.85 (**4a-C**), 113.04 (**8-C**), 108.36 (**6-C**), 60.76 (**13-C**), 47.77 (**4-C**), 47.36 (**9-C**), 47.16 (**2-C**), 43.57 (**5'-C**), 31.31 (**10-C**), 31.22 (**3'-C**), 26.24 (**3-C**), 18.30 (**4'-C**), 14.20 (**13-C**).

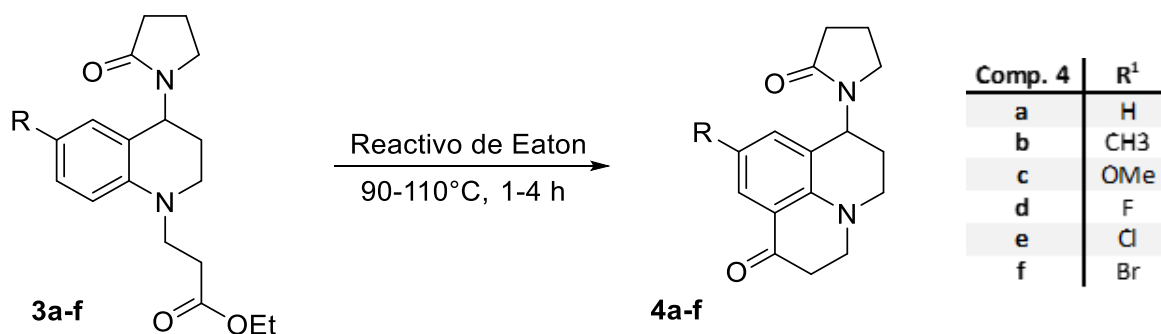
CG-EM (EI-70 eV) ($t_R = 11.875$ min), m/z : 394.0 (M^+ , 25 %), 310.0 (ψ_1 , 25 %), 293.1 (ψ_2 , 20 %).

7.3 Preparación de los derivados de la julolidin-1-ona 4a-f a partir de las tetrahydroquinolinas correspondientes vía ciclación intramolecular de Friedel-Crafts

Metodología general

La preparación de los derivados 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4a-f** se realizó haciendo uso de los derivados tetrahydroquinolinícos **3a-f** como compuestos de partida, implementando una reacción de ciclación intramolecular de Friedel-Crafts mediada por reactivo de Eaton (pentóxido de fósforo en ácido metanosulfónico;

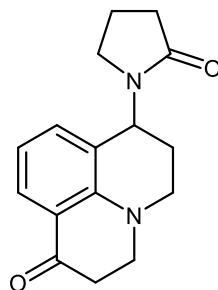
7,7% p/p).(Zewge et al. 2007) Se sintetizó la serie de moléculas **4a-f**, usando 6 mL de reactivo de Eaton por cada gramo utilizado de la tetrahydroquinolina **3a-f** correspondiente, dicha reacción fue llevada a calentamiento entre 90 y 110 °C según fuera necesario, en un lapso entre 1 a 4 horas en atmósfera inerte con gas argón. El monitoreo de la reacción fue realizado mediante cromatografía de capa fina (CCF). Posteriormente se adicionó 50 mL de agua fría interrumpiendo la reacción y se hicieron lavados con 50 mL de agua adicionales, la extracción se llevó a cabo con cloruro de metileno (3x40 mL), luego se hizo un lavado con 50 mL de solución de NaOH 1M.(Rylander 2012) La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄) y más adelante el disolvente fue evaporado a presión reducida. El crudo obtenido de la extracción fue purificado mediante cromatografía en columna (CC), implementando como eluyente mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo (2:1, 1:2, 1:5). Se obtuvo finalmente los derivados de la julolidin-1-ona **4a-f** como sólidos de color verdes amarillentos, los cuales en solución con disolventes orgánicos presentan fluorescencia, en tonalidades verdosas. Los compuestos finales no pudieron ser recristalizados desde el crudo debido a los bajos rendimientos de la reacción, sin embargo, después de la purificación en columna se decidió realizar una recristalización en una mezcla de heptano/acetona en proporciones 3:1. Al igual que los precursores, los compuestos finales exhibieron una marcada fotosensibilidad, así mismo, sensibilidad al permanecer a temperatura ambiente. Por tal razón, fue necesario almacenarlos bajo refrigeración y aislados de la luz. (Esquema 25).



Esquema 25. Síntesis de las 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona de interés (**4a-f**), vía la reacción de Friedel-Crafts intramolecular.

7.3.1 7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona

4a



Fórmula química: C₁₆H₁₈N₂O₂
Masa molecular: 270,33 g/mol

Figura 18. Triciclo 4a

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 1,00 g (3,16 mmol) de 3-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3a**, empleando 6 mL de reactivo de Eaton, a una temperatura de 90 °C durante 2,5 horas en una atmósfera de gas argón. La finalización de la reacción fue determinada por medio de cromatografía de capa fina (CCF), tomando como criterio la formación de subproductos que interfirieran en la purificación

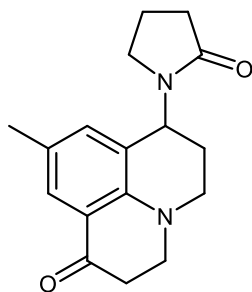
del compuesto de interés. En la respectiva extracción se obtuvo una solución amarilla verdosa, fluorescente a la luz del ambiente (verde), posteriormente el compuesto fue purificado mediante cromatografía en columna, recuperando pequeños sólidos suspendidos en una fase orgánica fluorescente, característica del producto sintetizado. Finalmente se hizo recrystalizar en una mezcla heptano/ acetato de etilo 3:1. Se obtuvo 43 mg (0,16 mmol, rendimiento 5%) como un sólido amorfo verde. **Rf**: 0.22 (acetato de etilo).

IR (ATR)(cm^{-1}): 2990(v C-H), 1726(v C=O_{NVP}-C=O), 1496(v C=C_{Ar}).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 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**). **¹³C NMR** (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 193.40 (**1-C**), 175.78 (**2'-C**), 150.36 (**4a-C**), 133.54 (**8-C**), 127.74 (**10-C**), 121.53 (**7a-C**), 120.09 (**10a-C**), 117.50 (**9-C**), 50.32 (**7-C**), 48.78 (**3-C**), 47.06 (**5-C**), 43.29 (**5'-C**), 37.93 (**2-C**), 31.41 (**3'-C**), 25.92 (**6-C**), 18.36 (**4'-C**).

CG-EM (EI-70 eV) ($t_R = 9.861$ min), m/z : 270.1 (M^+ , 25 %), 184.0 (ψ_1 , 100 %).

7.3.2 9-metil-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona 4b



Fórmula química: $C_{17}H_{20}N_2O_2$
Masa molecular: 284,36 g/mol

Figura 19. Triciclo 4b

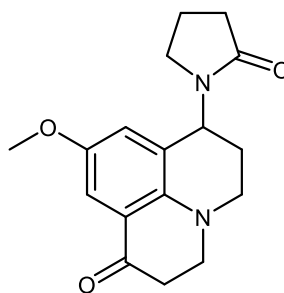
Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 1,00 g (3,03 mmol) de 3-(6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo **3b**, empleando 6 mL de reactivo de Eaton, a una temperatura de 90 °C durante 2,5 horas en una atmósfera de gas argón. La finalización de la reacción fue determinada por medio de cromatografía de capa fina (CCF), tomando como criterio la formación de subproductos que interfirieran en la purificación del compuesto de interés. En la respectiva extracción se obtuvo una solución amarilla verdosa, fluorescente a la luz del ambiente (verde), posteriormente el compuesto fue purificado mediante cromatografía en columna, recuperando pequeños sólidos suspendidos en una fase orgánica fluorescente, característica del producto sintetizado. Finalmente se hizo recrystalizar en una mezcla heptano/ acetato de etilo 3:1. Se obtuvo 75,73 mg (0,27 mmol, rendimiento 8,8%) como agujas verdes. *Rf*: 0.2 (acetato de etilo).

IR (ATR)(cm^{-1}): 2949(v C-H), 1676 (v C=O_{NVP}-C=O), 1505(v C=C_{Ar}).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.60 (s, 1H, **10-H**), 6.87 (s, 1H, **8H**), 5.42 (dd, $J = 9.4, 6.5$ Hz, 1H, **7-H**), 3.39-3.30(m, 2H, **3-H**), 3.30-3.27 (m, 1H, **5-H₁**), 3.26-3.18 (m, 2H, **5-H₂**, **5'-H₁**), 3.16-3.10 (m, 1H, **5'-H₂**), 2.76-2.62 (m, 2H, **2-H**), 2.54-2.46 (m, 2H, **3'-H**), 2.20 (s, 3H, **-CH₃**), 2.17-2.10 (m, 1H, **6-H₁**), 2.09-2.05(m, 1H, **6-H₂**), 2.04-1.94 (m, 2H, **4'-H**). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz CDCl_3), δ (ppm): 193.59 (**1-C**), 175.66 (**2'-C**), 148.54 (**4a-C**), 134.57 (**8-C**), 127.40 (**10-C**), 126.87 (**9-C**), 121.63 (**7a-C**), 120.05 (**10a-C**), 50.47 (**7-C**), 48.80 (**3-C**), 46.92 (**5-C**), 43.27 (**5'-C**), 38.06 (**3'-C**), 31.39 (**6-C**), 26.09 (**6-C**), 20.35 (**-CH₃**), 18.34 (**4'-C**).

CG-EM (EI-70 eV) ($t_{\text{R}} = 10.530$ min), m/z : 284.1 (M^{+} , 25 %), 198.1 (ψ_1 , 100 %).

7.3.3 9-metoxi-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona 4c



Fórmula química: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$
Masa molecular: 300,36 g/mol

Figura 20. Triciclo 4c

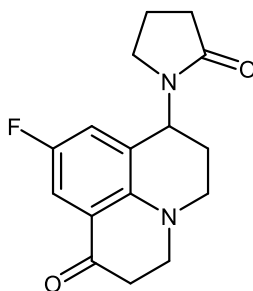
Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 1,00 g (2,90 mmol) de 3-(6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3c**, empleando 6 mL de reactivo de Eaton, a una temperatura de 100 °C durante tres horas en una atmósfera de gas argón. La finalización de la reacción fue determinada por medio de cromatografía de capa fina (CCF), tomando como criterio la formación de subproductos que interfirieran en la purificación del compuesto de interés. En la respectiva extracción se obtuvo una solución amarilla verdosa, fluorescente a la luz del ambiente (verde), posteriormente el compuesto fue purificado mediante cromatografía en columna, recuperando pequeños sólidos suspendidos en una fase orgánica fluorescente, característica del producto sintetizado. Finalmente se hizo recristalizar en una mezcla heptano/ acetato de etilo 3:1. Se obtuvo 135 mg (0,45 mmol, rendimiento 15,5%) como un sólido amorfo de color amarillo. *Rf*: 0.13 (acetato de etilo).

IR (ATR)(cm⁻¹): 2930(v C-H), 1665(v C=O_{NVP}-C=O), 1497(v C=C_{Ar}).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.29 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, **10-H**), 6.71 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, **8H**), 5.42 (dd, *J* = 9.4, 6.2 Hz, 1H, **7-H**), 3.75 (s, 3H, **OCH₃**), 3.30-3.25 (m, 2H, **3-H**), 3.24-3.22 (m, 1H, **5-H₁**), 3.21-3.17 (m, 2H, **5-H₂**, **5'-H₁**), 3.16-3.12 (m, 1H, **5'-H₂**), 2.76-2.65 (m, 2H, **2-H**), 2.51-2.47 (m, 2H, **3'-H**), 2.22-2.16 (m, 1H, **6-H₁**), 2.13-2.08 (m, 1H, **6-H₂**), 2.06-2.01 (m, 2H, **4'-H**). **¹³C NMR** (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 193.37 (**1-C**), 175.75 (**2'-C**), 151.84 (**9-C**), 145.88 (**4a-C**), 123.98 (**7a-C**), 122.95 (**8-C**), 120.53 (**10a-C**), 108.54 (**10-C**), 55.80 (**-OCH₃**), 50.80 (**7-C**), 49.13 (**3-C**), 47.17 (**5-C**), 43.09 (**5'-C**), 38.18 (**2-C**), 31.33 (**3'-C**), 26.06 (**6-C**), 18.32 (**4'-C**).

CG-EM (EI-70 eV) (t_R = 11.845 min), *m/z*: 300.1 (*M*⁺, 25 %), 214.1 (ψ₁, 100 %).

7.3.4 9-fluor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona 4d



Fórmula química: C₁₆H₁₇FN₂O₂
Masa molecular: 288,32 g/mol

Figura 21. Triciclo 4d

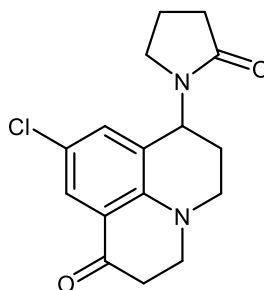
Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 1,00 g (2,99 mmol) de 3-(6-fluor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3d**, empleando 6 mL de reactivo de Eaton, a una temperatura de 100 °C durante dos horas en una atmósfera de gas argón. La finalización de la reacción fue determinada por medio de cromatografía de capa fina (CCF), tomando como criterio la formación de subproductos que interfirieran en la purificación del compuesto de interés. En la respectiva extracción se obtuvo una solución amarilla verdosa, fluorescente a la luz del ambiente (verde), posteriormente el compuesto fue purificado mediante cromatografía en columna, recuperando pequeños sólidos suspendidos en una fase orgánica fluorescente, característica del producto sintetizado. Finalmente se hizo recrystalizar en una mezcla heptano/ acetato de etilo 3:1. Se obtuvo 172 mg (0,6 mmol, rendimiento 20%) como sólidos rectangulares dispersos de color amarillo pálido. *R_f*: 0.2 (acetato de etilo).

IR (ATR)(cm^{-1}): 2923(ν C-H), 1681(ν C=O_{NVP}-C=O), 1505(ν C=C_{Ar}).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.45 (dd, $J = 8.4, 3.2$ Hz, 1H, **10-H**), 6.79 (dd, $J = 8.7, 3.2$ Hz, 1H, **8H**), 5.42 (dd, $J = 9.6, 5.6$ Hz, 1H, **7-H**), 3.37-3.30 (m, 2H, **3-H**), 3.31-3.29 (m, 1H, **5-H₁**), 3.28-3.22 (m, 2H, **5-H₂**, **5'-H₁**), 3.17-3.12 (m, 1H, **5'-H₂**), 2.75-2.67 (m, 2H, **2-H**), 2.52-2.47 (m, 2H, **3'-H**), 2.23-2.16 (m, 1H, **6-H₁**), 2.15-2.10 (m, 1H, **6-H₂**), 2.09-2.00 (m, 2H, **4'-H**). **¹³C NMR** (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 192.59 (d, $J = 2.08$ Hz, **1-C**), 175.80 (**2'-C**), 155.42 (d, $J = 238.89$ Hz, **9-C**), 147.22 (d, $J = 1.32$ Hz, **4a-C**), 124.30 (d, $J = 5.36$ Hz, **7a-C**), 120.83 (d, $J = 24.38$ Hz, **8-C**), 120.78 (d, $J = 5.67$ Hz, **10a-C**), 112.67 (d, $J = 22.33$ Hz, **10-C**), 50.49 (**7-C**), 48.99 (**3-C**), 47.05 (**5-C**), 43.02 (**5'-C**), 37.95 (**2-C**), 31.23 (**3'-C**), 25.72 (**6-C**), 18.32 (**4'-C**).

CG-EM (EI-70 eV) ($t_R = 9.511$ min), m/z : 288.1 (M^+ , 25 %), 202.0 (ψ_1 , 100 %).

7.3.5 9-cloro-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona 4e



Fórmula química: C₁₆H₁₇ClN₂O₂
Masa molecular: 304,77 g/mol

Figura 22. Triciclo 4e

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 1,00 g (2,85 mmol) de 3-(6-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3e**,

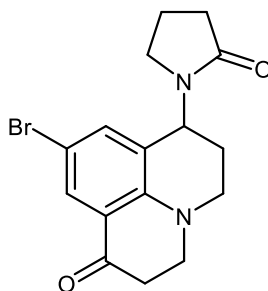
empleando 6 mL de reactivo de Eaton, a una temperatura de 100 °C durante 1,5 horas en una atmósfera de gas argón. La finalización de la reacción fue determinada por medio de cromatografía de capa fina (CCF), tomando como criterio la formación de subproductos que interfirieran en la purificación del compuesto de interés. En la respectiva extracción se obtuvo una solución amarilla verdosa, fluorescente a la luz del ambiente (verde), posteriormente el compuesto fue purificado mediante cromatografía en columna, recuperando pequeños sólidos suspendidos en una fase orgánica fluorescente, característica del producto sintetizado. Finalmente se hizo recrystalizar en una mezcla heptano/ acetato de etilo 3:1. Se obtuvo 217 mg (0,71 mmol, rendimiento 25%) como sólidos cúbicos dispersos de color amarillo. **Rf**: 0.13 (acetato de etilo).

IR (ATR)(cm^{-1}): 2956(v C-H), 1676(v C=O_{NVP}-C=O), 1499(v C=C_{Ar})

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.73 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, **10-H**), 6.96 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, **8H**), 5.39 (dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz, 1H, **7-H**), 3.44-3.35 (m, 2H, **3-H**), 3.34-3.30 (m, 1H, **5-H₁**), 3.29-3.22 (m, 2H, **5-H₂**, **5'-H₁**), 3.18-3.11 (m, 1H, **5'-H₂**), 2.79-2.63 (m, 2H, **2-H**), 2.55-2.46 (m, 2H, **3'-H**), 2.25-2.16 (m, 1H, **6-H₁**), 2.14-2.09(m, 1H, **6-H₂**), 2.08-2.00 (m, 2H, **4'-H**). **¹³C NMR** (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 192.20 (**1-C**), 175.82 (**2'-C**), 148.75 (**4a-C**), 132.85 (**8-C**), 127.01 (**10-C**), 123.93 (**9-C**), 123.19 (**7a-C**), 120.91 (**10a-C**), 50.16 (**7-C**), 48.76 (**3-C**), 46.90 (**5-C**), 43.13 (**5'-C**), 37.72 (**2-C**), 31.26 (**3'-C**), 25.66 (**6-C**), 18.36 (**4'-C**).

CG-EM (EI-70 eV) ($t_R = 11.958$ min), m/z : 304.1 (M^+ , 25 %), 218.0 (ψ_1 , 100 %).

7.3.6 9-bromo-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona 4f



Fórmula química: C₁₆H₁₇BrN₂O₂
Masa molecular: 349,23 g/mol

Figura 23. Triciclo 4f

Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general, a partir de 1,00 g (2,53 mmol) de 3-(6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3f**, empleando 6 mL de reactivo de Eaton, a una temperatura de 100 °C durante 1,5 horas en una atmósfera de gas argón. La finalización de la reacción fue determinada por medio de cromatografía de capa fina (CCF), tomando como criterio la formación de subproductos que interfirieran en la purificación del compuesto de interés. En la respectiva extracción se obtuvo una solución amarilla verdosa, fluorescente a la luz del ambiente (verde), posteriormente el compuesto fue purificado mediante cromatografía en columna, recuperando pequeños sólidos suspendidos en una fase orgánica fluorescente, característica del producto sintetizado. Finalmente se hizo recrystalizar en una mezcla heptano/ acetato de etilo 3:1. Se obtuvo 185 mg (0,53 mmol, rendimiento 21%) como sólidos cúbicos dispersos de color verde. *R_f*: 0.16 (acetato de etilo).

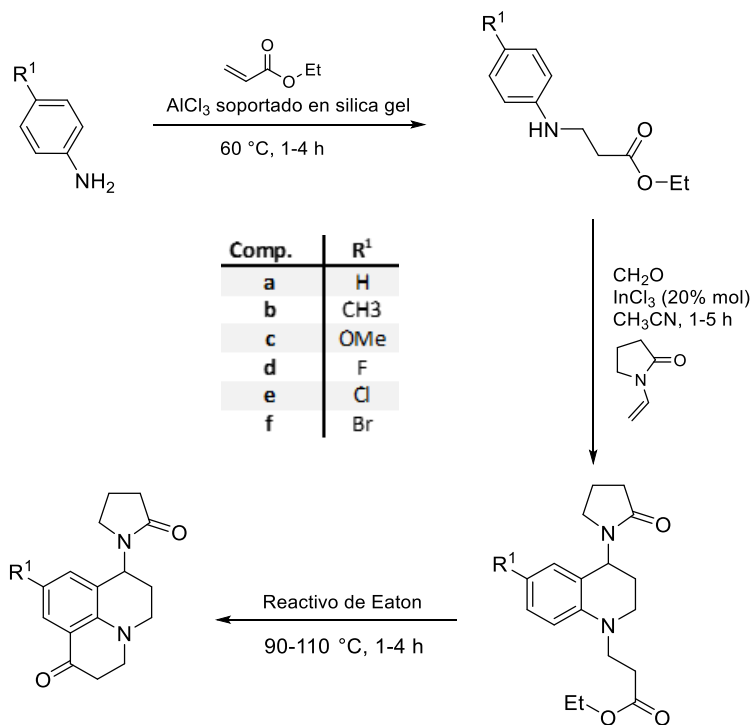
IR (ATR)(cm^{-1}): 2950(ν C-H), 1727(ν C=O_{NVP}-C=O), 1498(ν C=C_{Ar}).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.83 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, **10-H**), 7.04 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, **8H**), 5.36 (dd, $J = 9.2, 5.9$ Hz, 1H, **7-H**), 3.33-3.42 (m, 2H, **3-H**), 3.31-3.28 (m, 1H, **5-H₁**), 3.27-3.21 (m, 2H, **5-H₂**, **5'-H₁**), 3.17-3.10 (m, 1H, **5'-H₂**), 2.74-2.61 (m, 2H, **2-H**), 2.51-2.40 (m, 2H, **3'-H**), 2.21-2.13 (m, 1H, **6-H**), 2.11-2.08 (m, 1H, **6-H**), 2.07-2.00 (m, 2H, **4'-H**). **¹³C NMR** (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 191.98 (**1-C**), 175.74 (**2'-C**), 148.98 (**4a-C**), 135.39 (**8-C**), 129.94 (**10-C**), 124.13 (**7a-C**), 121.16 (**10a-C**), 109.95 (**9-C**), 49.97 (**7-C**), 48.60 (**3-C**), 46.74 (**5-C**), 43.09 (**5'-C**), 37.52 (**2-C**), 31.18 (**3'-C**), 25.53 (**6-C**), 18.30 (**4'-C**).

CG-EM (EI-70 eV) ($t_R = 12.897$ min), m/z : 349.0 (M^+ , 25 %), 263.9 (ψ_1 , 100 %).

8. Discusión y análisis de resultados

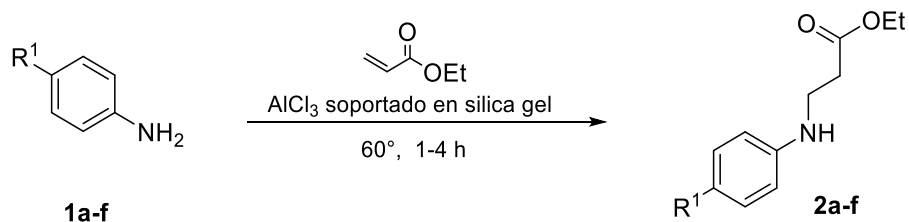
Antes de iniciar la discusión sobre la ruta sintética llevada a cabo en el presente Trabajo de Grado, es conveniente presentar un esquema, que resume el trabajo realizado por medio de tres etapas, en las cuales, la primera involucra una reacción tipo adición de Michael, seguida de una reacción de Povarov catiónica y finalmente una reacción de ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts. Con estos tres pasos sintéticos, se logró acceder a los derivados tricíclicos julolidin-1-ona propuestos, de los cuales, se espera posean propiedades citotóxicas, y adicionalmente poder aprovechar sus características fotoluminiscentes.



Esquema 26. Ruta diseñada para acceder a los derivados tricíclicos julolidin-1-ona.

8.1 Obtención de los 3-fenilaminopropanoato de etilo 2a-f.

Los 3-fenilaminopropanoato de etilo **2a-f** fueron obtenidos por medio de una adición de Michael entre anilinas 4-sustituidas **1a-f** y acrilato de etilo, éste último funcionando como un buen aceptor de Michael capaz de captar el par de electrones libres disponibles del grupo amino de la anilina. El catalizador empleado permite que el aceptor de Michel deslocalice con mayor facilidad los electrones π del compuesto α,β -insaturado, permitiendo la formación del enlace C-N. (Krause y Hoffmann-Röder 2001)



Esquema 27. Síntesis de los aductos de Michael **2a-f**

Es de resaltar que la relación estequiométrica del acrilato de etilo no debe superar los 1,5 equivalentes, debido a la posibilidad de una doble adición, donde se obtiene el bis-aducto⁴⁸, por lo cual fue necesario una especial atención a la aparición del mismo, en el monitoreo por CCF, toda vez que éste sub-producto, siendo de polaridad levemente menor, coeluye con el mono-aducto, producto mayoritario y de interés para la ruta sintética propuesta, por tal motivo, no se prestó importancia a su obtención ni caracterización, además de que la cantidad formada bajo estas condiciones era mínima. Respecto a los rendimientos obtenidos de cada uno de los aductos, se puede apreciar excelentes resultados en la obtención (entre 90% y 99%), **Tabla 1**.

Tabla 1. Rendimientos y principales bandas de absorción en los espectros IR de los 3-fenilaminopropanoato de etilo **2a-f**.

Comp.	R^1	Rend. ^a (%)	Bandas de absorción en el espectro IR (cm^{-1})					
			Tensión (ν)					
			N-H	C=O	N-C	C-O	C=C _{Ar}	
a	H	99 %	3400	1722	1373	1249	1176	1505

b	Me	98 %	3395	1724	1373	1247	1176	1518
c	OMe	99 %	3385	1723	1373	1232	1175	1510
d	F	99 %	3395	1723	1374	1213	1178	1509
e	Cl	95 %	3363	1714	1380	1264	1179	1599
f	Br	90 %	3364	1713	1378	1251	1176	1595

^aRendimiento después de purificación por CC.

Para la caracterización por medio de espectroscopía infrarroja, se determinaron las bandas más representativas de los grupos funcionales asociados a la estructura de los compuestos obtenidos. En la región entre 3400 y 3300 cm^{-1} , se puede apreciar una banda relativamente ancha, pero de baja intensidad correspondiente a la absorción de la vibración de tensión (ν) del enlace N-H, esta es característica de aminas secundarias, lo cual es el primer indicio de la unión del acrilato con la anilina, puesto que en las aminas primarias esta banda es de mayor intensidad y presenta dos o más picos en dicha región. Algunas señales características del grupo éster ayudaron a corroborar la unión del acrilato de etilo a la anilina, con bandas de absorción correspondientes a vibraciones de tensión (ν) del enlace C=O, señal característica de ésteres ubicada en la región de 1750-1700 cm^{-1} . De la misma manera, se evidencia una absorción de vibración asimétrica y simétrica (1250 y 1070 cm^{-1}) del enlace C-O del grupo acetato, la tensión de vibración de tensión (ν) del enlace C=C aromático (1550 y 1510 cm^{-1}) y la tensión de vibración (ν) del enlace C-N (1400-1300 cm^{-1}). En la **tabla 1** se pueden apreciar las bandas características de absorción en el espectro infrarrojo de los 3-fenilaminopropanoato de etilo **2a-f** obtenidos.

Como ejemplo, se puede apreciar en el espectro del 3-(4-fluorofenilamino)propanoato de etilo (**Figura 6**) bandas características de la tensión de vibración del enlace N-H en 3395 cm^{-1} , la banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión C=O característica de ésteres en 1723 cm^{-1} , las bandas de estiramiento simétrico y asimétrico del enlace C-O del grupo éster en 1178 cm^{-1} , así mismo se puede apreciar una banda intensa en 1509 cm^{-1} , que corresponde a la tensión del enlace C=C del anillo aromático.

Los derivados **2a-f** no fueron caracterizados por técnicas como RMN después de ser purificados por CC, esto debido a que ya han sido previamente reportados. (Balaganesan, Wen, y Chen 2003)

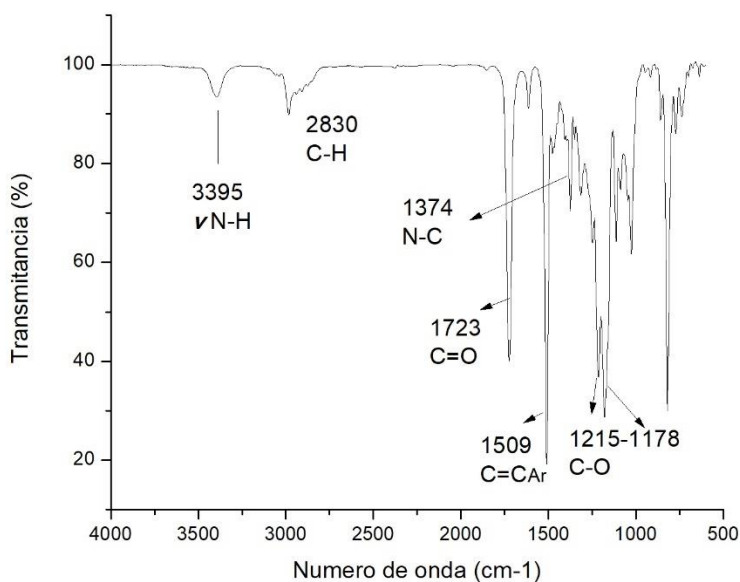


Figura 24. Espectro infrarrojo del etil- 3-(4-fluorofenilamino)propanoato 3d.

Posterior al análisis de espectroscopia infrarroja se realizó el respectivo análisis de espectrometría de masas acoplado a cromatografía de gases, las cuales no presentaron una fragmentación relevante, pero si exhibieron las masas correspondientes de cada aducto de Michael esperado, dichos espectros se pueden apreciar en la sección de Anexos.

8.2 Síntesis de los nuevos 3-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoatos de etilo 3a-f.

Según los hallazgos y reportes en los últimos años de la reacción de Povarov catiónica, esta demuestra ser una alternativa viable y eficiente para acceder a sistemas tetrahydroquinolínicos, entre los que se incluyen los 3-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo **3a-f**, sistemas de interés en éste Trabajo de Grado. La ruta sintética permite la obtención de los compuestos mencionados mediante un proceso de reacción en cascada o efecto dominó, brindando economía atómica, además de reducir el gasto de recursos en procesos de aislamiento y purificación de los compuestos de interés, siendo consecuentes con la necesidad de encontrar procesos sintéticos más limpios y favorables hacia el medio ambiente. (Muthukrishnan, Sridharan, y Menéndez 2019)

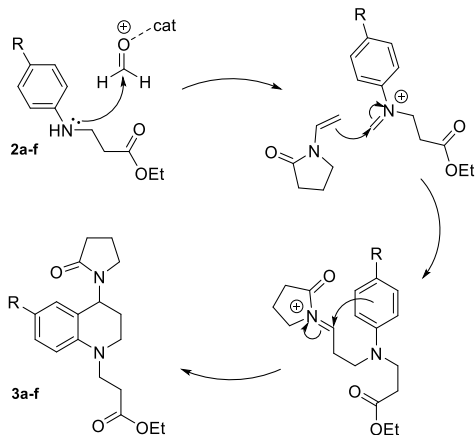
Con relación a lo antes mencionado y teniendo en mente reportes hechos por el grupo de investigación CODEIM, (Muthukrishnan, Sridharan, y Menéndez 2019; Rodríguez et al. 2016) se propuso el uso de la reacción Povarov en su versión catiónica como un método idóneo en la síntesis de 3-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo **3a-f**, utilizando los

3-fenilaminopropanoatos de etilo **2a-f**, formaldehído y *N*-vinil-2-pirrolidona como la especie dienófila. La ruta sintética propuesta se fundamenta según su respectivo análisis retrosintético (**Esquema 27**). (Muthukrishnan, Sridharan, y Menéndez 2019)



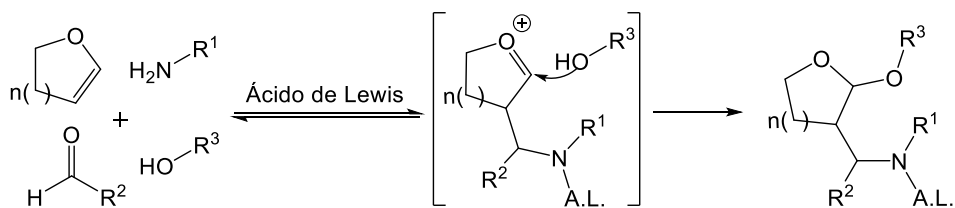
Esquema 28. Análisis retrosintético para acceder a los 3-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoatos de etilo **3a-f**

Un posible mecanismo para acceder a estas estructuras moleculares, inicia con una reacción de tipo Mannich entre el grupo amino presente en los aductos de Michael sintetizados (**2a-f**) y el formaldehído, dando lugar a la formación *in situ* del correspondiente ión iminio, el cual deja a disposición un carbono deficiente de electrones (carbono α), convirtiéndolo en un candidato adecuado para un ataque nucleofílico tipo π por parte del compuesto α,β -insaturado, la *N*-vinil-2-pirrolidona. Para tal fin, el par de electrones libres del nitrógeno pirrolidónico estabiliza el carbono $C\alpha$ que queda desprovisto de electrones en la formación del respectivo enlace con el carbono del ión iminio, dando lugar a un intermediario catiónico, dicho intermediario hace posible un cierre de anillo vía ciclación intramolecular de tipo Friedel-Crafts, facilitando de esta manera el acceso al núcleo tetrahydroquinolínico de interés **3a-f** (**Esquema 28**).



Esquema 29. Posible mecanismo para acceder a los 3-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo **3a-f**.

La existencia del intermediario catiónico en el proceso de la reacción ha sido estudiado y demostrado mediante la interacción con un cuarto componente, este proceso recibe el nombre de reacción de Povarov interrumpida. Un estudio reportado por Bello y colaboradores en 2010, planteó la adición de un cuarto componente con características nucleofílicas como metanol o etanol, éste sin intervenir en la formación de la imina, la cual conduce al intermediario catiónico, que posteriormente es susceptible al ataque nucleofílico tipo π de la *N*-vinil-2-pirrolidona, impidiendo su ciclación y, por ende, evitando la formación del núcleo tetrahydroquinolínico (Bello, Ramon, y Lavilla 2010) (**Esquema 29**).



Esquema 30. Reacción de Povarov interrumpida por la intervención de una especie nucleofílica como cuarto componente.

Teniendo en cuenta que el catalizador de cloruro de aluminio soportado en sílica fue eficientemente para la síntesis de los aductos de Michael **2a-f**, y que algunos reportes indican su uso en la catálisis de diferentes reacciones tipo Mannich y ser utilizado en reacciones multicomponentes de tipo “*one-pot*”, se decidió probarlo en la ruta sintética propuesta para la obtención de derivados tetrahydroquinolínicos **3a-f**. El Compuesto utilizado para la prueba fue 3-(6-fluor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo (**3d**) y la equivalencia usada fue 0,2 gramos de catalizador por cada milimol de THQ. Sin embargo, aunque el monitoreo por CCF mostró que efectivamente se dió la formación de la THQ de interés, también da lugar a formación de subproductos de polaridad más baja que interfieren con la purificación del producto principal y adicionalmente, se produce de forma notoria un subproducto más polar que la THQ esperada, que resulta considerablemente difícil de separar por cromatografía en columna. Los rendimientos obtenidos de la THQ de interés y el subproducto mayoritario fue de 61% y 22%, respectivamente. Por consiguiente, Aunque la obtención de la THQ **3d** fue posible, no es conveniente emplear el catalizar acido soportado en sílica, toda vez que los subproductos formados interfieren en su purificación y eventualmente en su posterior caracterización estructural.

En base a lo anterior, se procedió a la utilización de otro ácido de Lewis como catalizador de la reacción de Povarov catiónica, para lo cual fue seleccionado el tricloruro de indio (InCl_3) teniendo en cuenta que de acuerdo con los antecedentes dicho catalizador ha resultado ser muy eficiente en

la síntesis de compuestos tetrahydroquinolínicos N-sustituidos. En esta oportunidad, se procedió de manera similar al experimento descrito anteriormente y la cantidad de InCl_3 empleada fue de 10 mol%. Tal como se preveía, dicho catalizador catalizó eficientemente la reacción, permitiendo la obtención de la THQ respectiva con perfiles de reacción notoriamente más limpios y muy buenos rendimientos de reacción (50-94%). Vale la pena notar que las reacciones para la formación de los derivados 3-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo resultaron ser considerablemente exotérmicas debido al desprendimiento significativo de calor que se produce al adicionar al recipiente de reacción la *N*-vinil-2-pirrolidona. Esto fue más notorio en la prueba con el catalizador soportado en sílica y condiciones libres de disolvente, donde la temperatura alcanzó cerca de los 70 °C, razón por la cual, para todas las demás pruebas se usó un baño de hielo durante la adición de todos los reactivos. Los rendimientos y propiedades físicas de las THQs sintetizadas con base en la metodología general se registraron en la **Tabla 2**.

Tabla 2. *Estado físico y rendimientos obtenidos para los 3-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3a-f usando InCl_3 como catalizador.*

Comp.	R	Mm (g/mol)	Estado	Rend. (%) ^a
a	H	316,40	Aceite amarillo	50
B	CH ₃	330,43	Aceite amarillo	86
c	OMe	346,43	Aceite rojizo	94
d	F	334,39	Aceite amarillo	86
e	Cl	350,84	Aceite naranja	88
f	Br	395,30	Aceite traslucido	80

^aRendimientos despues de puricado por CC

La caracterización estructural de todas las THQs obtenidas se llevó a cabo mediante el uso de técnicas instrumentales como espectroscopia de infrarrojo, seguida de análisis de cromatografía de gases con acoplamiento a espectrómetro de masas (CG-EM), sirviendo de pruebas corroborativas para la formación del compuesto. La confirmación estructural de los compuestos se realizó por medio de experimentos de RMN monodimensionales (^1H , ^{13}C , DEPT-135) y bidimensionales (^1H - ^{13}C HMQC, ^1H - ^{13}C HSQC).

Los datos obtenidos por medio de espectroscopia infrarroja (IR) de los derivados **3a-f**, muestran la ausencia de la banda de absorción entre $3455\text{-}3347\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a la vibración de tensión N-H, la cual era una banda representativa de aminas secundarias como es el caso de los 3-fenilaminopropanoato de etilo **2a-f**, siendo esta una evidencia preliminar de la condensación entre la amina secundaria y el aldehído para la posterior formación del anillo tetrahydroquinolínico. De forma general, en todos los espectros se observan bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión y flexión correspondientes a los enlaces C-H alifáticos, C-H aromáticos ($3100\text{-}2750\text{ cm}^{-1}$), bandas de tensión de los enlaces carbonilo del grupo éster y la *N*-vinil-2-pirrolidona (NVP) unidos al núcleo tetrahydroquinolínico, bandas de absorción correspondientes a las vibraciones de tensión C=C del anillo aromático ($1593\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$) y vibraciones simétrica y asimétrica del enlace C-O del grupo éster ($1290\text{-}1010\text{ cm}^{-1}$). A continuación se muestra en la **Tabla 3** las bandas de absorción características de **3a-d**, y más adelante, a manera de ejemplo, se ilustra la asignación de bandas características más relevantes del espectro IR del 3-(6-flúor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3d**. (**Figura 7**)

Tabla 3. Bandas de absorción características en el IR de los derivados **3a-f**.

Comp.	R ¹	Bandas de absorción en el espectro IR (cm ⁻¹)						
		Tensión (ν)						
		C=O _{NVP}	C=O	N-C	N-C _{NVP}	C-O	C=C _{Ar}	
a	H	1677	1729	1372	1419	1240	1180	1573
b	Me	1678	1729	1371	1418	1230	1179	1507
c	OMe	1678	1723	1371	1420	1241	1174	1502
d	F	1679	1729	1372	1419	1238	1180	1502
e	Cl	1680	1714	1372	1418	1239	1181	1597
f	Br	1680	1713	1372	1417	1239	1181	1592

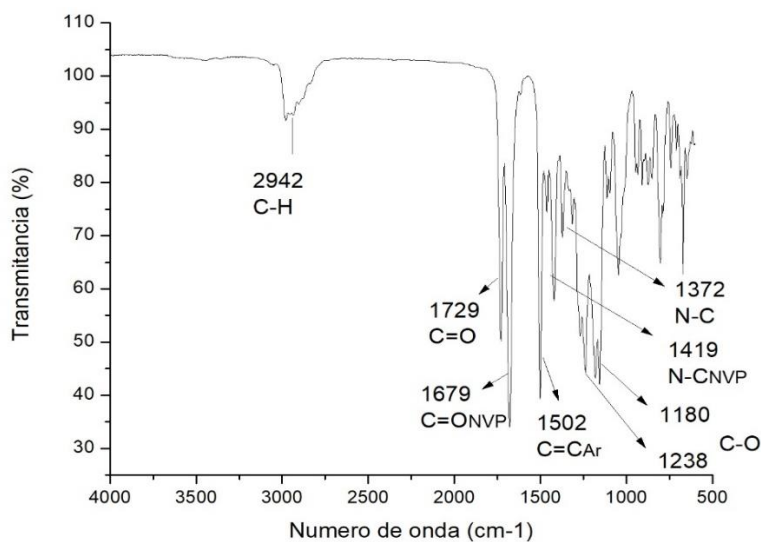


Figura 25. Espectro infrarrojo del 3-(6-flúor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo **3d**

Teniendo el indicio de la formación de las respectivas THQs (**3a-f**) mediante las bandas de absorción en el infrarrojo, se empleó la técnica de espectrometría de masas por impacto de electrones (70 eV) acoplado a un cromatógrafo de gases (CG-EM). El primero con la intención de conocer las masas nominales de dichos compuestos y el segundo para determinar la pureza de éste en el momento del análisis, confirmando que efectivamente es el compuesto de interés.

Al inspeccionar el espectro (*full scan*) del derivado **3d** (**Figura 8**), se puede apreciar el espectro de masas de la correspondiente señal del cromatograma, dicha espectrometría muestra una señal m/z de 334 umas correspondiente a la masa del ión molecular (M^{++}) del compuesto analizado (**3d**), su respectivo isómero isotópico en la señal m/z 335 umas con porcentajes relativos de 75% y 20%, respectivamente. Adicionalmente, se puede apreciar una fragmentación del compuesto al perder el fragmento pirrolidónico en la señal m/z 249 $\psi_1[M^{++}-85\text{ umas}]^+$, éste a su vez sufre una aromatización con la pérdida de un protón exhibiendo una relación m/z de 248 $\psi_3[\psi_1-1\text{ uma}]^+$. Por otra parte, es posible que el ión molecular sufra la pérdida del fragmento propanoato de etilo, resultando con una relación m/z de 233 $\psi_2[M^{++}-101\text{ umas}]^+$. En otra perspectiva, se puede apreciar en ψ_1 la pérdida del fragmento radical de etoxilo de 45 umas $\psi_4[\psi_1-45\text{ umas}]^+$ mostrando una relación m/z 204 umas, una pérdida de 73 umas exhibiendo una relación m/z de 176 umas $\psi_5[\psi_1-73\text{ umas}]^+$, una pérdida de 87 umas mostrando una relación m/z de 162 $\psi_6[\psi_1-87]^+$. ψ_1 al perder el grupo pirrolidónico y el grupo éster por completo y sufrir posterior aromatización, produce la correspondiente quinolina, mostrando la señal del espectro asociada al ion pico de base con una relación m/z de 147 umas $\psi_7[\psi_1-102\text{ umas}]^+$. Lo anterior confirma de manera cercana que se obtuvo

el compuesto de interés, y el esquema de fragmentación propuesto se describe más adelante con mayor detalle (**Esquema 30**).

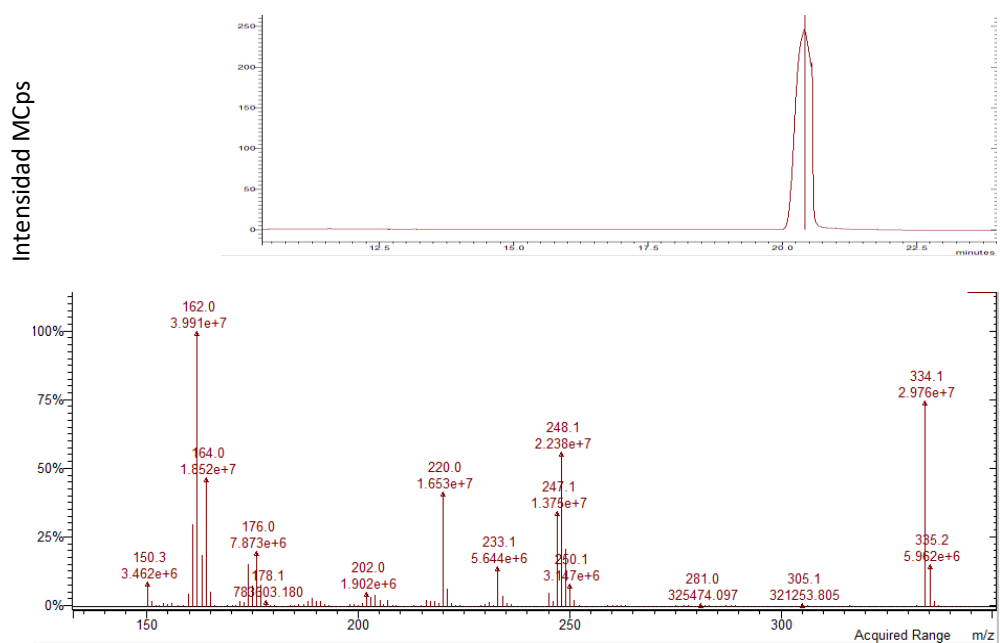
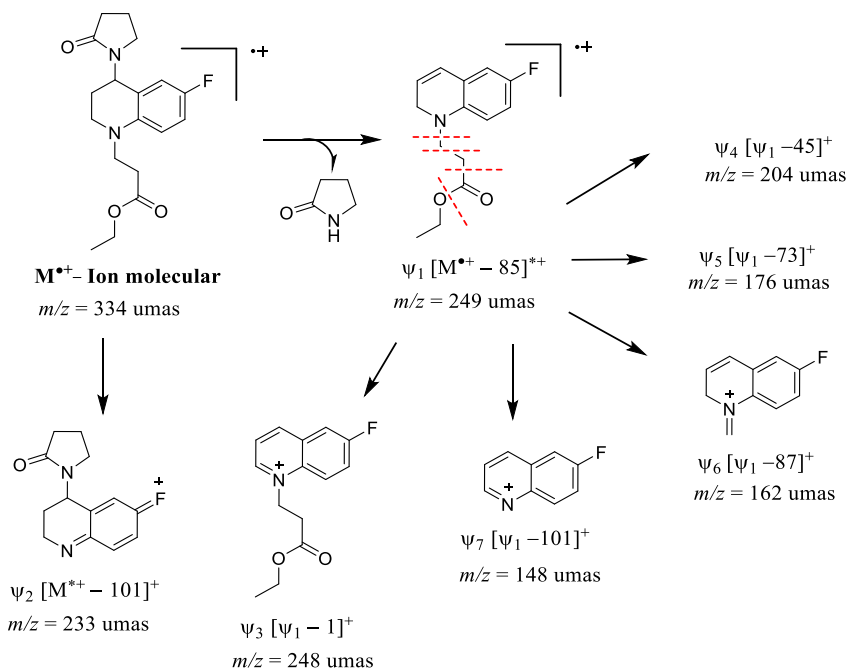


Figura 26. Perfil cromatográfico y espectro de masas (IE 70eV) del 3-(6-flúor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3d** (25 min, full scan).



Esquema 31. Ruta de fragmentación propuesta para el 3-(6-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo **3d**.

La ruta de fragmentación propuesta anteriormente se observa para todos los derivados tetrahydroquinolínicos **3b-f** sintetizados (ver **Anexos**). A continuación, en la **Tabla 4** se pueden apreciar las relaciones m/z de los fragmentos obtenidos en el espectro de masas de los derivados **3a-f**.

Tabla 4. Señales correspondientes a la relación m/z en el espectrómetro de masas de los derivados 3-(-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo **3a-f**.

Comp.	R	Ión molecular $[M^{*+}](m/z)$	m/z sin Fragmento				
			$[M^{*+}]$	$\psi_1[M^{*+} - 85 \text{ umas}]^+$			
NVP ^a	Éster	C ₂ H ₅ O [•]	C ₃ H ₅ O ₂ [•]	C ₄ H ₇ O ₂ [•]	Éster		

a	H	316	231	215	186	158	---	---
b	CH ₃	330	245	229	200	172	158	---
c	OMe	346	261	245	216	188	174	160
d	F	334	249	233	204	176	162	148
e	Cl	350	265	249	220	192	178	164
f	Br	394	309	293	264	236	222	208

^aÉste a su vez luego sufre la pérdida de 1 uma.

Finalmente, como criterio para confirmar la estructura de los derivados **3a-f**, se hizo uso de técnicas de espectroscopía de resonancia magnética nuclear unidimensional (¹H, ¹³C, DEPT-135) y en el caso de la molécula ejemplo espectros bidimensionales (¹H,¹H-COSY, ¹H,¹³C-HSQC, ¹H,¹³C-HMBC).

En el espectro ¹H-RMN del derivado **3d** se observan todas las señales correspondientes a los protones presentes en su estructura. Comenzando desde campos altos, se aprecia una señal a 1.21 ppm correspondiente a los protones metílicos del fragmento etilo del grupo éster. Una señal multiplete entre 1.90-2.09 ppm, correspondiente a los protones metilénicos 4'-H (pirrolidona) y 3-H (THQ), seguida de una señal multiplete, entre 2.57-2.37 ppm, correspondiente a los protones metilénicos 10-H (fragmento éster) y 3'-H (pirrolidona). También se observa una señal ancha compuesta por dos multipletes a 3.05-3.21 y 3.21-3.37 ppm, asociadas a los protones metilénicos 5'-H (pirrolidona) y 2-H (THQ), respectivamente. Además, de un multiplete simétrico a 3.44-3.64 ppm, correspondiente al par de protones metilénicos 9-H (fragmento propanoilo). A desplazamientos químicos entre 4.03 y 4.13 ppm se observa una señal cuartete correspondiente a los protones metilénicos 13-H del fragmento etilo del grupo éster, mientras que a 5.30 ppm aparece

la señal típica del protón metínico de la posición C-4 del sistema tetrahydroquinolínico, lo cual es una evidencia contundente de que efectivamente ocurrió la reacción de ciclación respectiva. Las posteriores señales a campos bajos 6.78, 6.55 y 6.51 ppm corresponden a las señales de los tres protones aromáticos.

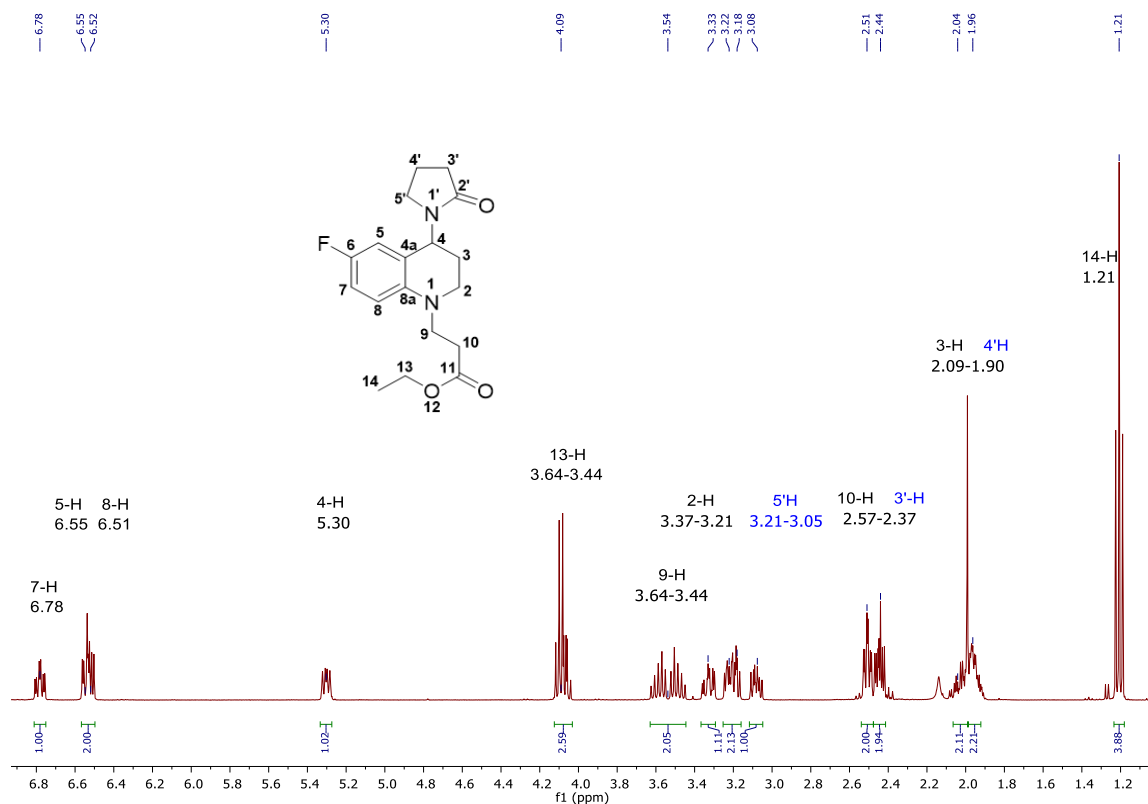


Figura 27. Espectro de ¹H-RMN de 3-(6-fluor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo **3d**

Luego de una ampliación general del espectro ¹H-RMN, fue posible apreciar de forma más detallada las señales y se logró determinar las constantes de acoplamiento de aquellas que evidencian multipletes conocidos, lo que, a su vez, permitió correlacionar las señales observadas con los respectivos protones vecinos (**Figura 10**). A modo de ejemplo, para la THQ **3d** se observan

a campos bajos tres señales asociadas a los respectivos protones aromáticos. La primera señal a 6.78 ppm (ddd) corresponde al protón 7-H, toda vez que las constantes de acoplamiento observadas para dicha señal ($J = 8.8, 8.3$ y 2.9 Hz) se encuentran complementadas en la señal asociada al protón 5-H (6.55 ppm, $J = 9.1$ y 2.9 Hz) y a la señal del protón 8-H (6.51 ppm, $J = 8.3$ y 4.5 Hz). Por otra parte, la constante de acoplamiento de $J = 8.8$ Hz se asocia a la interacción del protón 7-H con el átomo de flúor, el cual se comporta como un protón debido a su valor de spin ($1/2$) (Laurella s. f.). Para completar la respectiva asignación de cada una las señales, fue necesario emplear espectros bidimensionales de RMN.

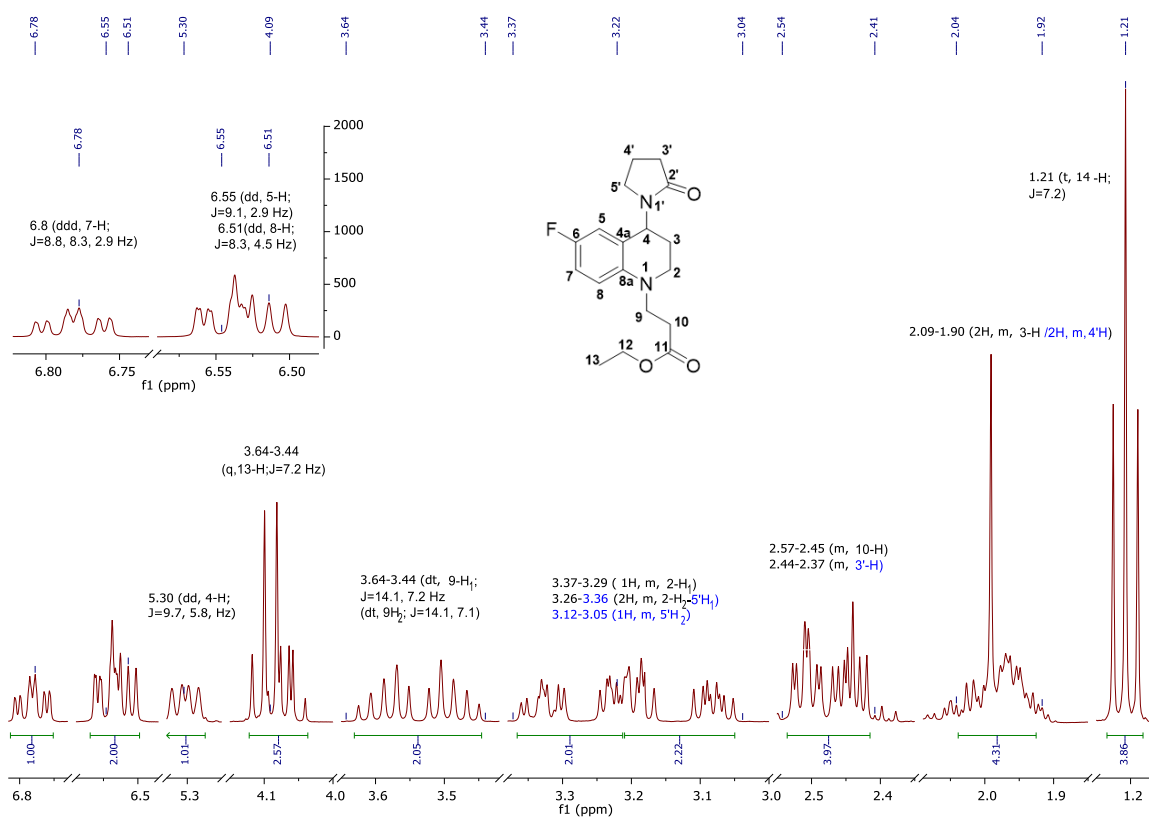


Figura 28. Ampliación de señales del espectro de $^1\text{H-RMN}$ de 3-(6-flúor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3d.

Empleando el espectro ^{13}C -RMN del derivado **3d** fue posible relacionar el número de señales en el espectro con el número de carbonos presentes en la estructura del mismo, corroborando aún más la estructura.

Hacia campos bajos del espectro, se encuentran dos señales con desplazamientos químicos de 172.14 ppm y 175.50 ppm, siendo estas asociadas a los correspondientes carbonos carbonílicos, uno que correspondería al grupo éster unido al núcleo tetrahydroquinolínico (C-11) y el otro del anillo de pirrolidona (C-2'). Otras señales que fueron de vital relevancia para la elucidación del espectro del compuesto fueron las señales del anillo aromático, ya que el átomo de flúor acopla con los carbonos vecinos, permitiendo que haya desdoblamiento con constantes de acoplamiento que se hacen pequeñas a medida que el carbono está más alejado. Por tal razón, fue fácil asignar la señal correspondiente al carbono donde está directamente unido el átomo de flúor (C-6, $J = 235.8$ Hz)(Laurella s. f.), a la vez que se pudieron asignar las señales correspondientes a los carbonos C-5 y C-7 ($J = 25.44$ Hz) y a los carbonos C-4a y C-8 ($J = 7.59$ Hz), dado que entre ellos comparten el mismo valor de constante de acoplamiento. La asignación del carbono más alejado al átomo flúor (C-8a) fue fácilmente realizada, gracias a que presentó la constante de acoplamiento más pequeña debida al flúor ($J = 2.00$ Hz). Al observar el espectro a campos altos, se puede observar que se presentan diez señales asociadas a los carbonos alifáticos C-2, C-3, C-4 del núcleo tetrahydroquinolínico, y a los carbonos C-9, C-10, C-13, C-14 del grupo éster unido a la THQ y, por último los átomos de carbono C-3', C-4' y C-5' del anillo pirrolidónico.

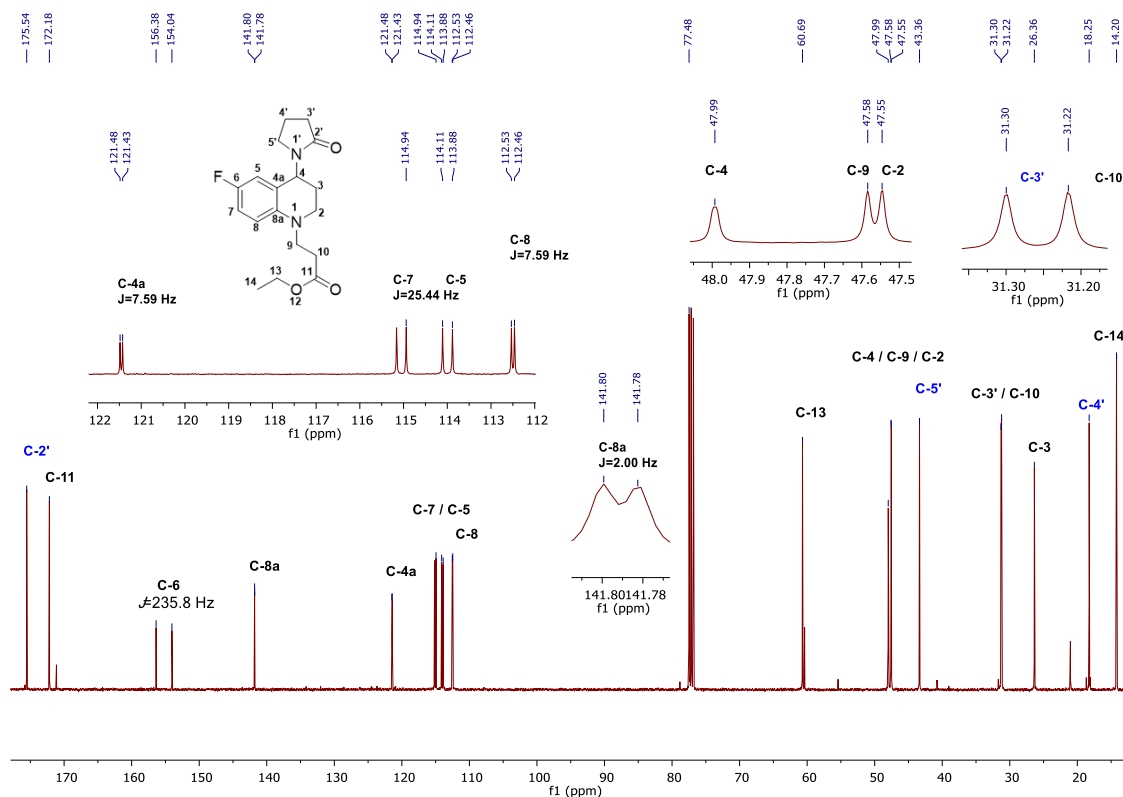


Figura 29. Asignación de las señales en el espectro de ¹³C-RMN del 3-(6-flúor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo **3d**.

Como último experimento monodimensional se obtuvo el espectro de DEPT-135 (Figura 12). Éste experimento permitió asignar y corroborar algunos carbonos aprovechando la diferencia de fase que se presenta de los carbonos secundarios con los primarios y terciarios, adicionalmente se puede identificar inequívocamente los carbonos cuaternarios, ya que en éste experimento no aparecen. Por consiguiente, el espectro permitió ver en fase negativa ocho (8) señales correspondientes a todos los carbonos metilénicos presentes en el derivado **3d**, distribuidos así: dos (2) carbonos metilénicos del anillo de la THQ, tres (3) carbonos del fragmento éster y, por ultimo, tres (3) carbonos del anillo de pirrolidona. Por otro lado, en fase positiva se pueden ver dos

(2) señales, una correspondiente al carbono metínico (C-4) de la THQ y la otra perteneciente al carbono metílico (C-13) del grupo éster. Finalmente, las señales asociadas a los carbonos aromáticos C-5, C-7 y C-8 del anillo THQ se pueden observar inequívocamente como dobletes a campos bajos del espectro.

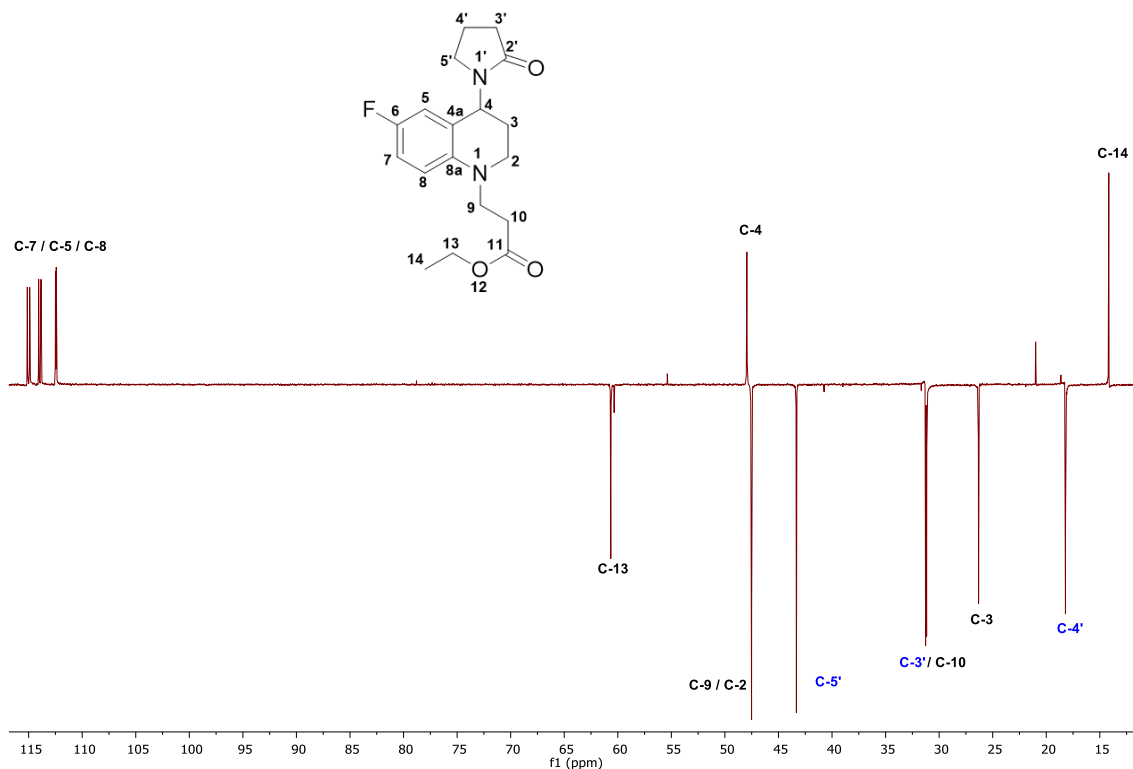


Figura 30. Experimento DEPT-135 y asignación de señales del 3-(6-flúor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3d.

A manera de complemento de la información obtenida hasta ahora por parte de los experimentos monodimensionales de RMN, a continuación, se muestra el análisis de espectros bidimensionales, los cuales se tomaron con el objetivo de elucidar de forma inequívoca la estructura molecular de las THQs sintetizadas.

Debido a que en el espectro ^1H -RMN no se pudieron identificar algunos protones por medio de sus constantes de acoplamiento, fue necesario realizar un experimento $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del 3-(6-flúor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3d**, donde se observan las correlaciones entre protones que confirman el acoplamiento entre los protones aromáticos 7-H y 8H, al igual que el acoplamiento de los protones 7-H y 5-H, detectados por medio de las constantes de acoplamiento en el experimento monodimensional de protones (**Figura 9**). Así mismo, en el espectro se observa acoplamientos entre la señal del protón metínico 4-H y los protones metilénicos 3-H del núcleo tetrahydroquinolínico, y un acoplamiento efectivo entre los protones metilénicos 9-H y 10-H del fragmento éster unido a la THQ. Otros acoplamientos que se aprecian en el espectro incluyen los acoplamientos asociados a los protones 2-H (THQ) y 5'-H (pirrolidona) con los correspondientes protones 3-H (THQ) y 4'-H (pirrolidona), el acoplamiento entre las señales asignadas para los protones 5'-H y 4'H pertenecientes al anillo pirrolidónico, los acoplamientos entre los protones metilénicos 2-H y 3-H de la tetrahydroquinolina, el acoplamiento entre los protones 13-H y 14-H del grupo etilo del fragmento éster, y, por último, la correlación entre los protones metilénicos 3'-H y 4'-H del anillo de pirrolidona.

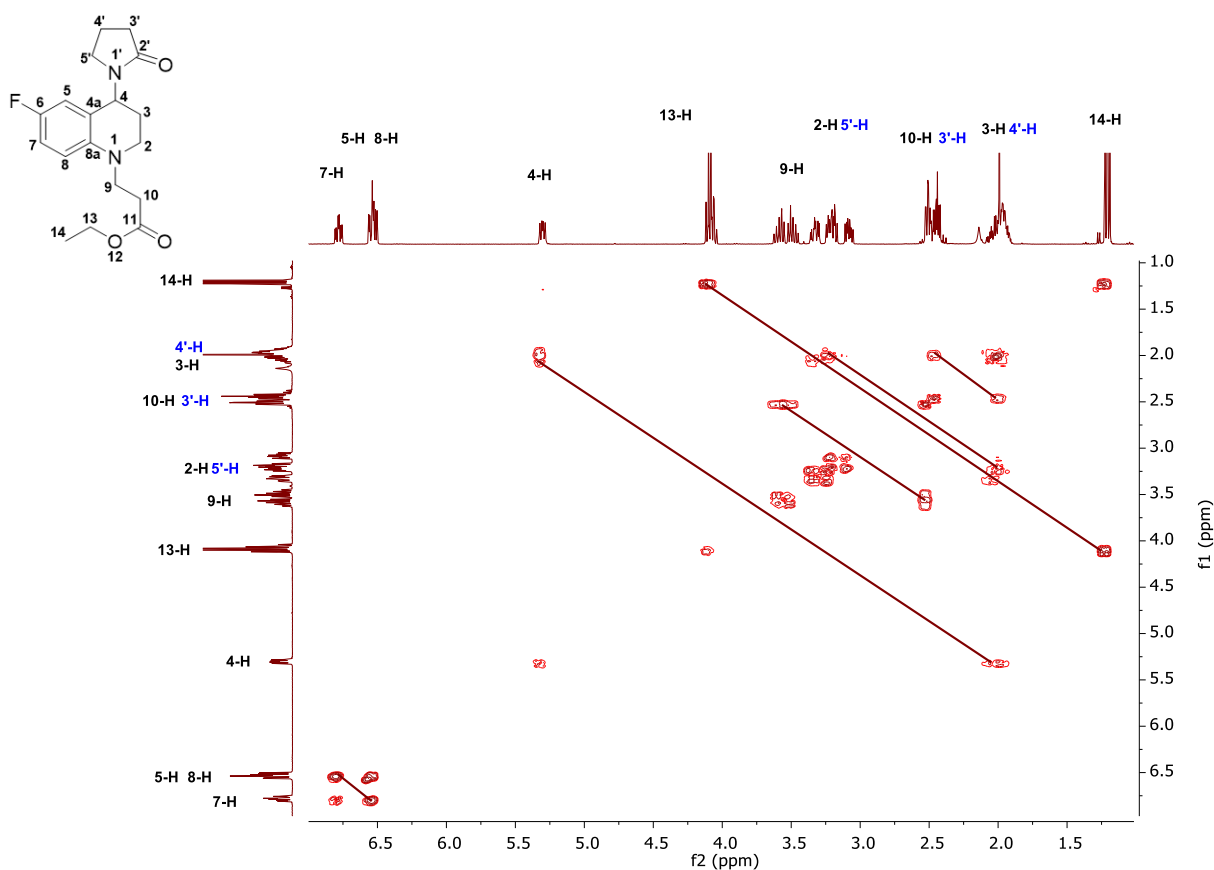


Figura 31. Espectro ^1H , $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HSQC del 3-(6-flúor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo **3d**.

Como herramienta para detectar protones diasterotópicos y protones geminales que acoplan entre sí, se implementó la técnica de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HSQC. Mediante éste experimento fue posible confirmar la asignación de señales observadas en el espectro ^1H -RMN con los respectivos átomos de carbono presentes en el espectro de ^{13}C -RMN. Adicionalmente, fue de gran importancia para diferenciar las zonas donde se presentaban solapamientos de multipletes entre protones del núcleo tetrahydroquinolínico o protones del grupo éster con los protones del anillo pirrolidónico (**Figura 14**). En éste orden de ideas, el espectro $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HSQC permitió deducir las regiones donde se

encontraban los pares de protones diasterotópicos y permitió asignar su correspondiente carbono, como fue el caso de los protones metilénicos 2-H (THQ) y 5'-H (Pirrolidona) que se encuentran como dos señales de multipletes solapados, los protones metilénicos 10-H (fragmento éster) y 3'-H (Pirrolidona), además de los protones 4'-H (Pirrolidona) y 3-H (THQ). Finalmente, se pudieron evidenciar las señales para los protones diasterotópicos del protón metilénico 9-H (fragmento éster)

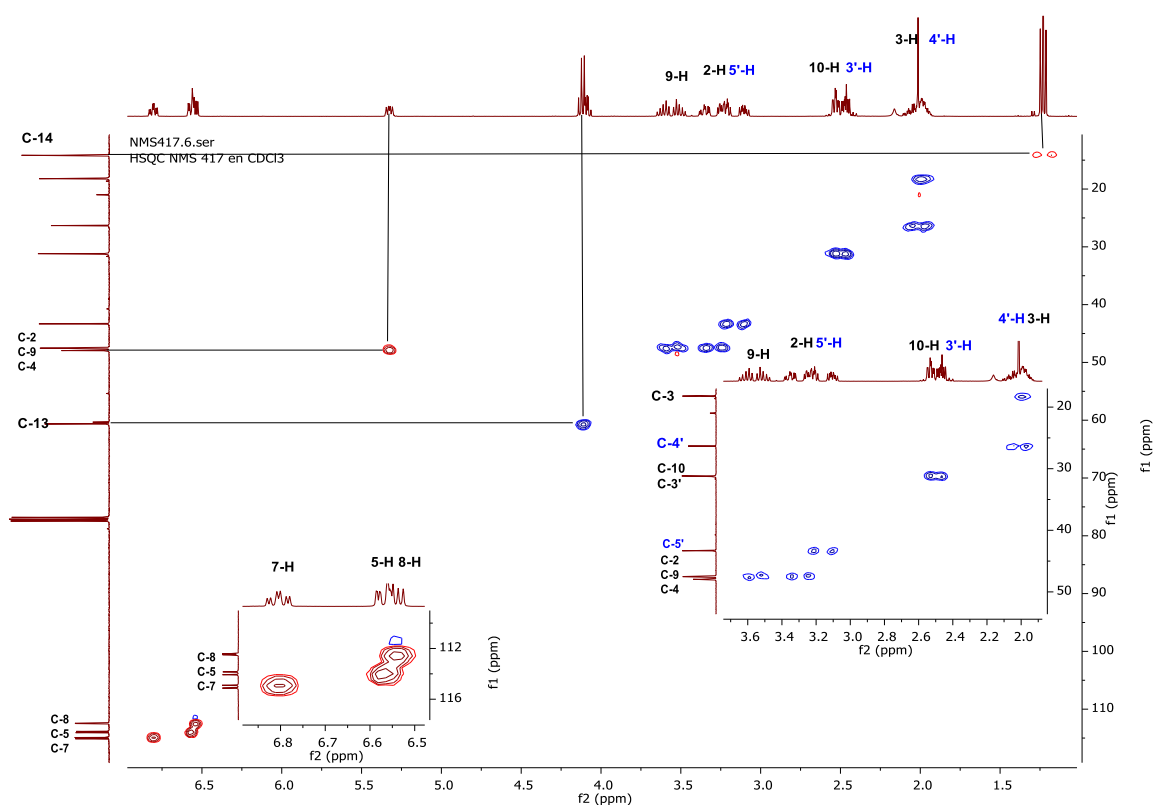


Figura 32. Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 3-(6-fluor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo 3d.

Por último, e igualmente importante, se implementó el experimento ^1H , ^{13}C -HMBC que permite ver señales de acoplamientos a tres (3) y cuatro (4) enlaces, con el cual se pudo confirmar cada una de las deducciones planteadas en los experimentos anteriores y elucidar de manera inequívoca las señales tanto para los átomos de hidrógeno, como para los átomos de carbono presentes en la estructura. Además, permitió asignar las señales de carbono correspondiente al carbono carbonílico del grupo éster y al carbono carbonílico del anillo de pirrolidona y los respectivos acoplamientos de estos con los protones 9-H, 10-H, 13-H (fragmento éster) y los protones 3'-H, 4'-H, 5'-H (pirrolidona), respectivamente.

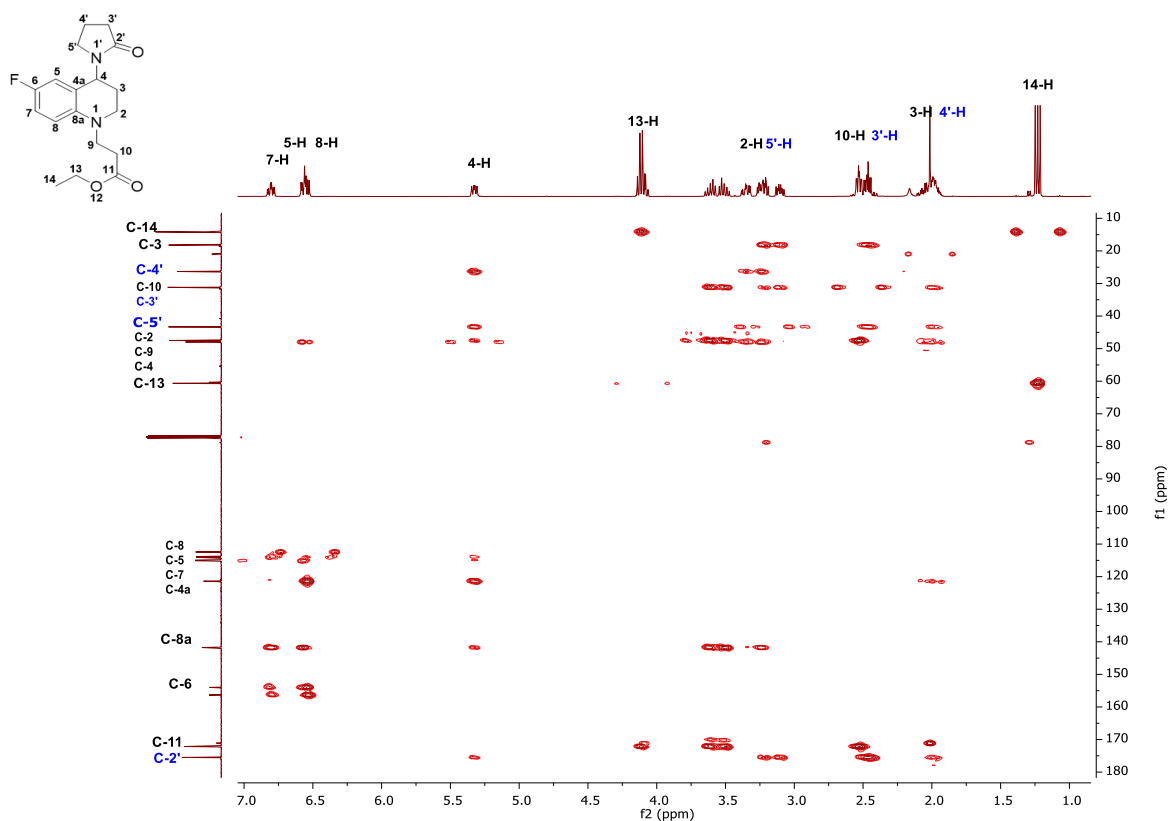
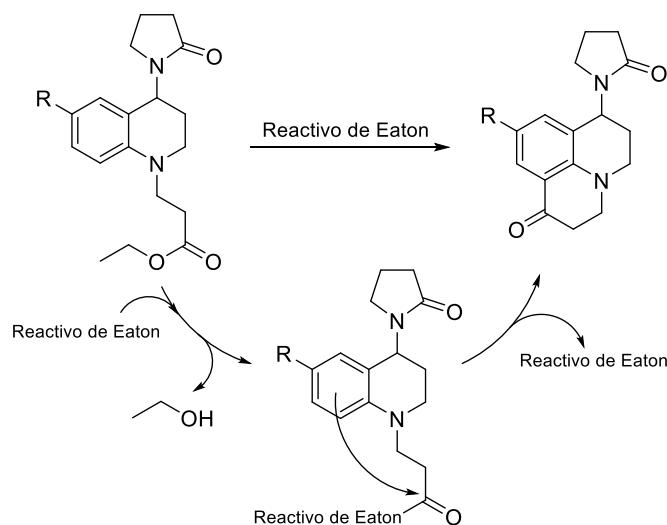


Figura 33. Espectro de correlación heteronuclear ^1H , ^{13}C HMBC del 3-(6-fluor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propanoato de etilo **3d**.

8.3 Síntesis de las nuevas 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-onas 4a-f.

El ácido polifosfórico (PPA) es un catalizador altamente usado en la ciclación de compuestos con anillos aromáticos de forma intermolecular e intramolecular. Sin embargo, este ácido necesita de condiciones y temperaturas elevadas para llevar a cabo su función. Una alternativa para la ciclación de compuestos con el fin de facilitar la obtención de núcleos tetrahydroquinolínicos, es la implementación del reactivo de Eaton ($P_2O_5/MeHSO_3$ 7% p/p), solución que permite condiciones térmicas más suaves en comparación con el PPA, facilitando su uso y obteniendo productos de reacción más limpios (Ulysse et al. 2010). Por tal razón, se implementó el reactivo de Eaton como mediador de la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts, (Zewge et al. 2007) y de este modo garantizar el éxito de la síntesis de los derivados tricíclicos de interés para este proyecto.

En cuanto a la ruta mecanística propuesta para la ciclación intramolecular de Friedel-Craft, se ha reportado en la literatura que el proceso de acilación transcurre de forma similar al llevado a cabo por PPA (So y Heeschen 1997), donde el reactivo de Eaton realiza la activación del grupo éster disponible, formando el respectivo anhídrido intermedio luego de la salida de etanol, produciendo una disminución en la densidad electrónica del carbono carbonílico sp^2 que hacía parte del grupo éster y promoviendo la sustitución electrofílica (S_EAr) por parte del anillo aromático de la tetrahydroquinolina.



Esquema 32. Ruta mecanística propuesta para la ciclación intramolecular análoga al PPA.

Una vez los derivados tetrahidroquinolínicos **3a-f** fueron debidamente purificados y completamente caracterizados, se emplearon como precursores de las respectivas 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4a-f**, obtenidas vía una reacción de ciclación intramolecular de Friedel-Craft, la cual fue mediada por el reactivo de Eaton y transcurre libre de disolvente y a temperaturas de 90-102°C. De acuerdo con el monitoreo con CCF, fue necesario interrumpir el progreso de las reacciones debido a que se detectaba la formación de un subproducto. Dejar transcurrir mayor tiempo de reacción o incrementar la temperatura por encima de los 102°C tiene como consecuencia la formación de subproductos que interferirían en la purificación por cromatografía en columna del compuesto de interés. A continuación, se presentan propiedades, las condiciones y los rendimientos obtenidos implementando el reactivo de Eaton en tiempos y temperaturas de reacción específicos (**Tabla 5**).

Tabla 5. Estado físico y rendimientos de las 7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-onas **4a-f** implementando el reactivo de Eaton.

Comp.	R	Pm (g/mol)	Estado	Tiempo de reacción (h)	Temperatura (°C)	Rend. (%) ^a
a	H	270,33	Sólido amorfo verde	2,5	90	5
B	CH ₃	284,36	Agujas verdes	2,5	90	8,8
c	OMe	300,36	Sólido amorfo amarillo	3	100	15,5
d	F	288,32	sólido rectangular amarillo	2	100	20
e	Cl	350,84	Sólido cubico amarillo	1,5	110	25
f	Br	395,30	Sólido cubico verde	1,5	110	21

^aRendimiento después de separado por CC.

La caracterización estructural de las respectivas julolidin-1-onas **4a-f** se llevó a cabo mediante el uso de técnicas instrumentales como espectroscopía de infrarrojo, seguida del análisis por cromatografía de gases con acoplamiento a espectrómetro de masas (CG-EM), como de pruebas corroborativas en la formación de los derivados tricíclicos. La confirmación estructural de los derivados tricíclicos se realizó se realizó por medio de experimentos de RMN monodimensionales (¹H, ¹³C, DEPT-135) y bidimensionales (¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HMBC, ¹H-¹³C HSQC).

Los espectros de infrarrojo (IR) obtenidos de los derivados 7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-*IH,5H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4a-f**, no destaca en gran medida la información obtenida, debido al tamaño estructural de los triciclos. Sin embargo, cabe destacar la ausencia de bandas características del grupo éster, como el desplazamiento del grupo carbonilo a números de onda por debajo de 1700 cm^{-1} en comparación con la señal de dicha banda en los espectros de los precursores, adicionalmente, se puede apreciar la pérdida de señales de mediana intensidad correspondientes a las vibraciones asimétricas y simétricas del enlace C-O del grupo éster, permitiendo tener un indicio de la efectiva ciclación y pérdida del correspondiente fragmento. Así mismo, vale la pena anotar el solapamiento de las bandas correspondientes al grupo carbonilo de la pirrolidona y el grupo carbonilo del carbono C-1 de los derivados julolidin-1-onas. En algunos espectros se presentó una banda ancha por encima de los 3400 cm^{-1} debido a la presencia de acetato de etilo residual (**4a**, **4c**, **4d**, **4f**). A manera de ejemplo se presenta en la **Figura 16** el espectro IR del derivado 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-*IH,5H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4d**, resaltando las pérdidas de bandas antes mencionadas y el solapamiento de los dos grupos carbonilos presentes en la estructura del tricíclico.

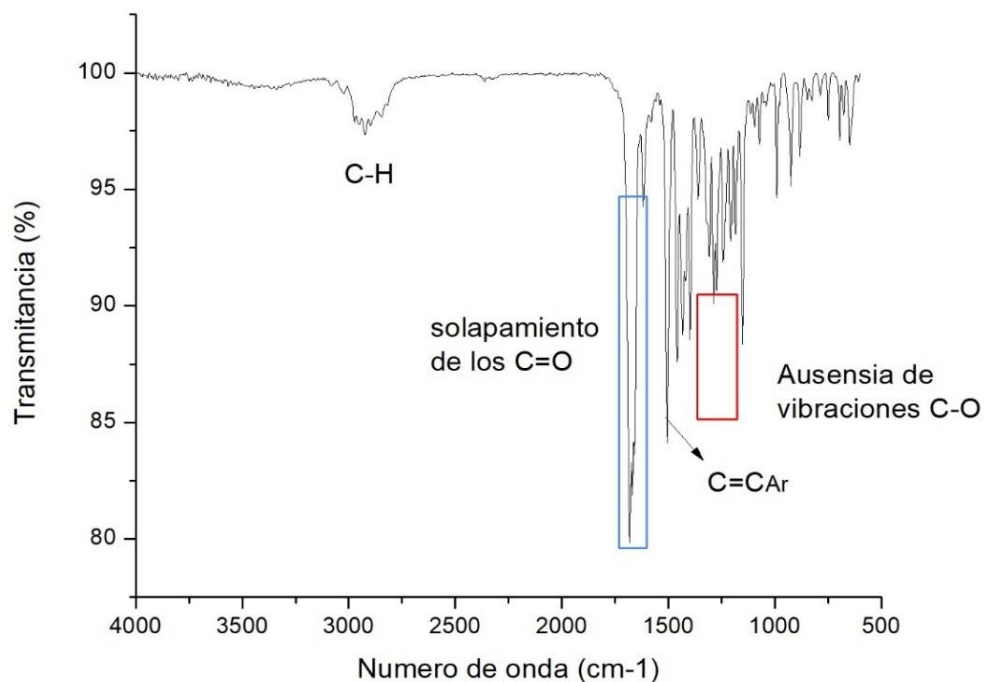


Figura 34. Espectro IR del derivado 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona **4d**

Posteriormente a los espectros IR obtenidos de los derivados tricíclicos, se procedió a analizar los compuestos mediante la técnica de espectrometría de masas por impacto de electrones (70 eV) acoplado a un cromatógrafo de gases (CG-EM). Obteniendo una certeza de la pureza del compuesto para realizar los experimentos de espectroscopía de RMN, además de conocer las masas nominales de los derivados de interés **4a-f** y sus posibles fragmentaciones.

Al inspeccionar el espectro (*full scan*) de la 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4d** (Figura 17). Se puede observar el espectro de masas de la señal obtenida en el cromatograma, éste espectro muestra una señal m/z de 288,1 umas correspondiente a la masa del ion molecular (M^+) del compuesto analizado. Entre las señales más representativas, se tiene la correspondiente a la pérdida típica del anillo de pirrolidona en sistemas tetrahydroquinolínicos, exhibiendo una señal m/z de 203 ($\psi_1[M^+-85$ umas]) y la segunda señal corresponde a la respectiva aromatización debida a la pérdida de un protón, obteniéndose de esta manera el catión complementario que muestra una señal m/z de 202 ($\psi_2[\psi_1-1$ uma]). A continuación, se presenta la ruta de fragmentación propuesta de acuerdo con las pérdidas en cada fragmento (Esquema 32).

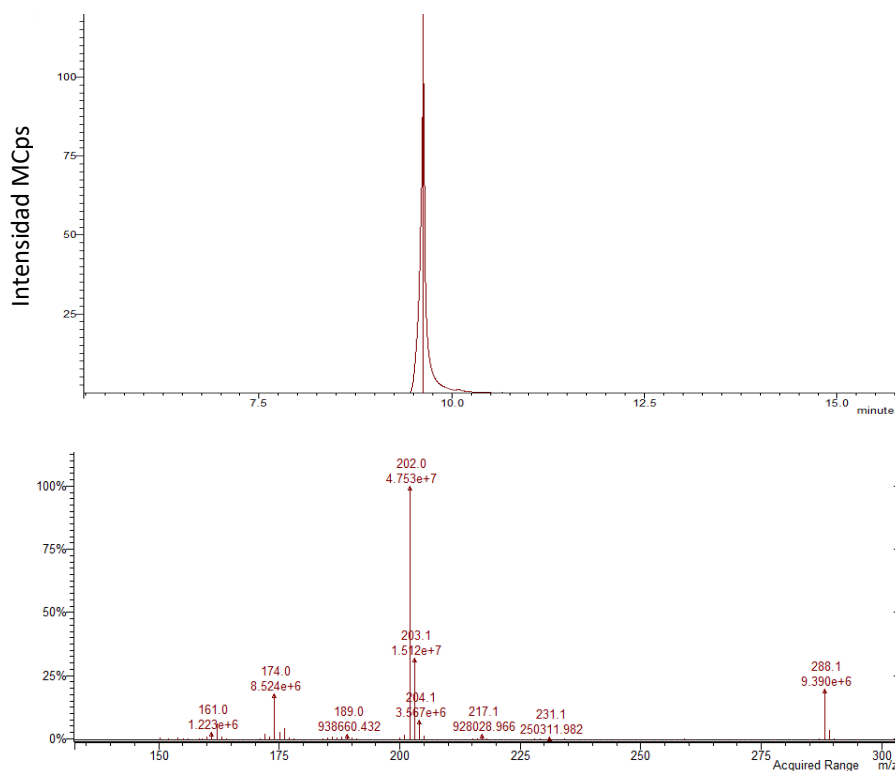
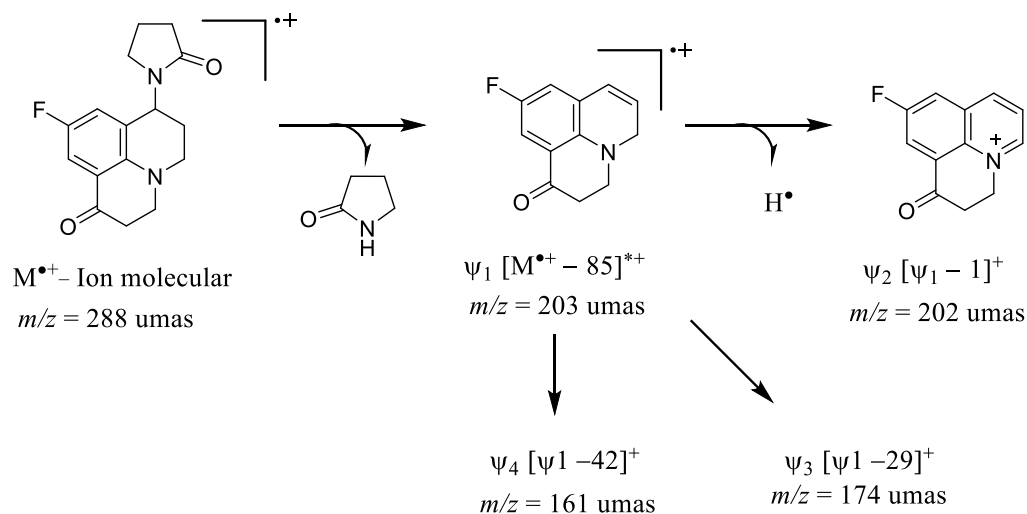


Figura 35. Perfil cromatográfico y espectro de masas (IE 70 eV) de la 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4d** (20 min, full scan).



Esquema 33. Ruta de fragmentación propuesta para los derivados tricíclicos 4a-f, tomando a manera de ejemplo el derivado **4d**.

La ruta de fragmentación propuesta anteriormente se observa para todos los derivados tricíclicos **4b-f** (ver **Anexos**). Los iones fragmentos más representativos que se observan en el espectro de masas se resumen en la **Tabla 6**, donde se muestran las relaciones m/z resultantes para cada experimento.

Tabla 6. Señales correspondientes a la relación m/z en el espectro de masas de los derivados 7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4a-f**.

Comp.	R	Ión molecular $[M^{*+}](m/z)$	m/z sin Fragmento		
			$[M^{*+}]$	$\psi_1[M^{*+} - 85 \text{ umas}]^+$	
			NVP ^a	29 umas	45 umas
a	H	270	185	156	---
b	CH ₃	284	199	170	157
c	OMe	300	215	186	173
d	F	288	203	174	161
e	Cl	304	219	190	177
f	Br	350	265	236	223

^aEste fragmento a su vez sufre la pérdida de 1 uma.

Finalmente, como criterio para la confirmación inequívoca de la estructura de los derivados tricíclicos 7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4a-f**, se hizo uso de técnicas de espectroscopía de resonancia magnética nuclear unidimensional (¹H, ¹³C, DEPT-135) y en el caso de la molécula ejemplo espectros bidimensionales (¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC).

En el espectro ¹H-RMN de la 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4d** se observan todas las señales correspondientes a los protones presentes en su estructura. Vale la pena anotar que en el espectro se observa la ausencia de la señal

tripleto, a 1.21 ppm, y del cuartete, a 3.54 ppm, señales que corresponden a los protones metílicos y metilénicos del grupo éster que estaba presente en el precursor tetrahydroquinolínico, dando una evidencia clara de que la reacción de ciclación fue llevada a cabo exitosamente. Volviendo al espectro, a campos altos se puede observar una señal, entre 1.98-2.28 ppm (multiplete), que corresponde a los protones metilénicos 6-H (Julolidin-1-ona) y 4'-H (pirrolidona), seguida de dos señales que se observan como un multiplete, una alrededor de 2.52 ppm asociada a los protones metilénicos 3'-H del fragmento pirrolidónico, y la otra alrededor de 2.62-2.81 ppm asociada a los protones metilénicos 2-H del anillo de la julolidinona. Avanzando en el espectro hacia campos bajos se aprecia una señal muy ancha comprendida por tres multipletes solapados (3.20-3.43 ppm), que corresponden a los protones metilénicos 3-H y 5-H del anillo de la julolidin-2-ona y al protón metilénico 5'-H del fragmento de la pirrolidona. A un desplazamiento químico 3.11-3.19 ppm se identifica un multiplete que corresponde al otro protón diastereotópico 5'-H de la pirrolidona. La señal típica del protón metínico en la posición C-7 del núcleo tricíclico de la julolidin-1-ona se observa a como un doble doblete (dd), a 5.43 ppm. Las posteriores señales a campos más bajos (7.47 ppm y 6.81 ppm) son las señales propias de los dos protones aromáticos de la julolidin-1-ona (10-H y 8-H). A modo de aclaración, vale la pena señalar que la señal que se observa a 5.30 ppm corresponde a disolvente residual y en éste caso en particular, a trazas de diclorometano. (Fulmer et al. 2010)

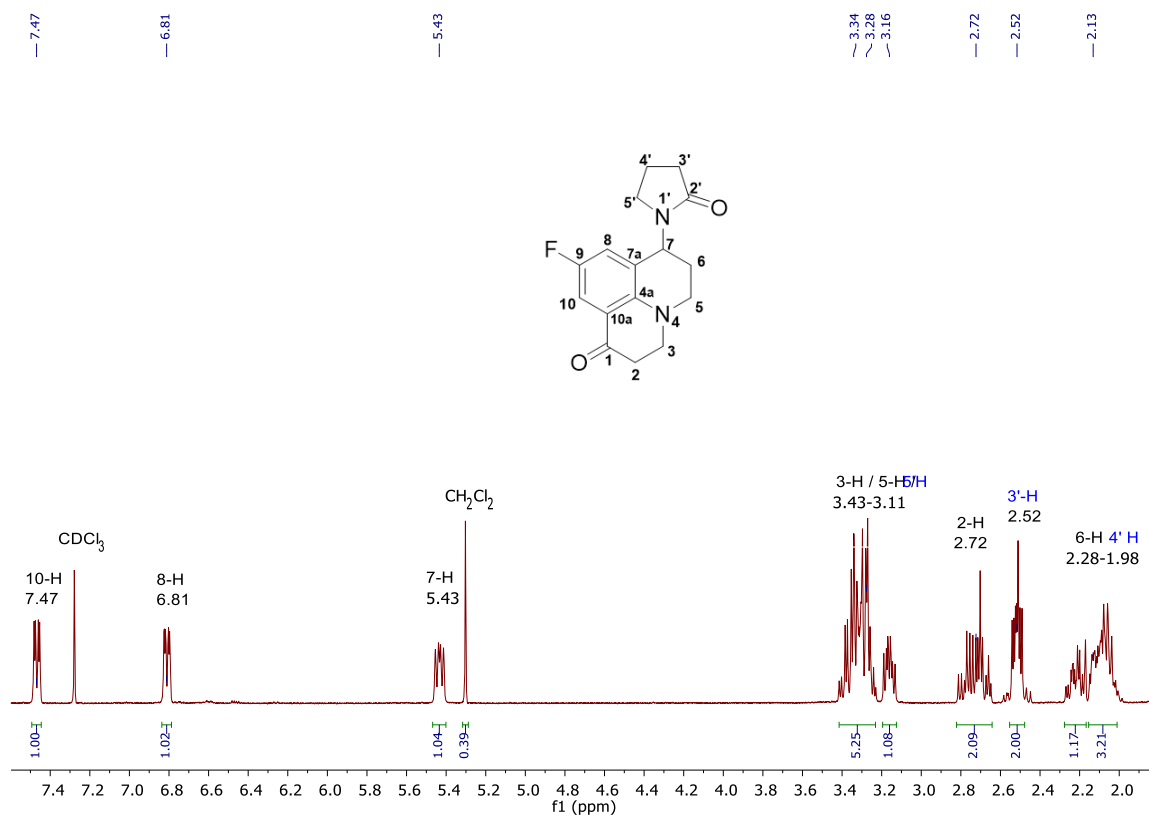


Figura 36. Espectro de ¹H-RMN del triciclo 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4d**.

La ampliación del espectro ¹H-RMN permitió apreciar de forma más detallada las señales y sus desdoblamientos característicos. Las constantes de acoplamiento de aquellas señales con desdoblamientos característicos permitieron correlacionar la mayoría de los protones vecinales del sistema julolidónico (**Figura 19**). A modo de ejemplo, para la Jolulidin-1-ona **4d** se observan a campos bajos las dos señales de los protones aromáticos, la primera a 7.47 ppm (doble de doblete de dobletes, ddd) que correspondería al protón 10-H, toda vez que sus constantes de acoplamiento ($J = 8.6, 3.1, 0.9$ Hz) se encuentran complementadas en la señal asociada al protón 8-H (6.81 ppm, $J = 8.5, 3.1$ y 1.2 Hz), de hecho la constante de acoplamiento $J = 8.5$ Hz se debe al acoplamiento

de los protones 8-H y 10-H con el átomo de flúor, el cual logra comportarse como un protón, gracias a su valor de espín. (Laurella s. f.) Finalmente, señales no mencionadas se encuentran a campos más altos y corresponden a multipletes que serán discutidos más adelante con ayuda de experimentos bidimensionales de RMN.

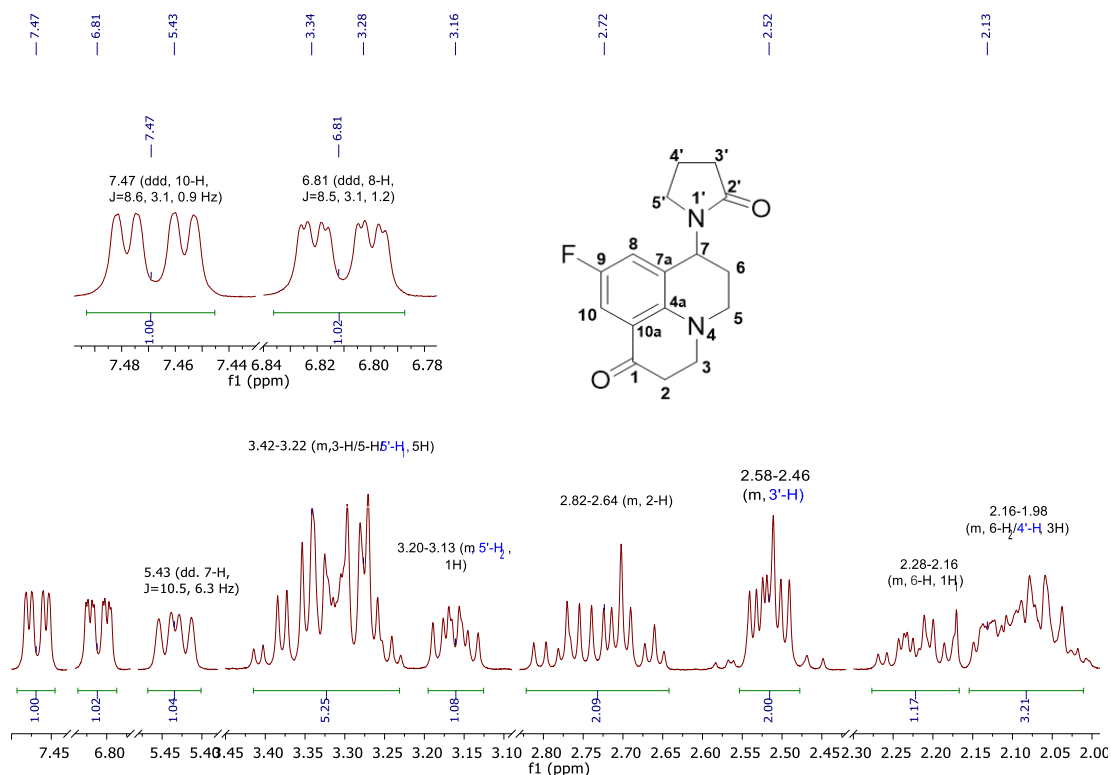


Figura 37. Ampliación de señales del espectro de ^1H -RMN del triciclo 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4d**.

Por otro lado, el análisis del espectro de ^{13}C -RMN para el derivado tricíclico 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4d**, permitió

correlacionar el número de señales en el espectro con el número de carbonos presentes en la estructura, corroborando de éste modo la estructura del derivado tricíclico.

Hacia campos bajos del espectro se pueden apreciar las señales propias de los carbonos carbonílicos, la señal del carbono carbonílico unido al anillo aromático (C-1, 192.5 ppm), seguida de la señal correspondiente al carbono carbonílico presente en el anillo de la pirrolidona (C-2', 175.7 ppm). Vale anotar que a diferencia del precursor tetrahydroquinolínico, en el espectro de ^{13}C -RMN del derivado tricíclico ocurre una inversión en el desplazamiento de los carbonos carbonílicos, adicional a esto, la señal asociada al carbono carbonílico unido al anillo aromático acopla ($J = 2.1$ Hz) con el átomo de flúor, demostrando de forma inequívoca el éxito de la ciclación en la formación del sistema tricíclico y la presencia del sustituyente flúor en la estructura. Señales de total relevancia en la elucidación del espectro fueron las correspondientes al anillo aromático, empezando por la señal que exhibe un doblete a 155 ppm con constante de acoplamiento de $J = 238.9$ Hz, señal característica del carbono aromático C-9 unido directamente al átomo de flúor. (Laurella s. f.) Así mismo, se pudieron asignar las señales correspondientes a los carbonos C-10 y C-8 debido a que poseen constantes de acoplamiento muy cercanas a $J = 23.5$ Hz, al igual que los carbonos C-10a y C-7a con constantes de acoplamiento cercanas a $J = 5.5$ Hz. En éste mismo orden de ideas, la asignación del carbono más alejado al átomo flúor (C-4a) fue fácilmente realizada, gracias a que presentó la constante de acoplamiento más pequeña debida al flúor ($J = 1.06$ Hz). Por último, al observar a campos altos del espectro se puede apreciar la ausencia de las señales correspondientes a los carbonos del fragmento etilo unido al éster de su precursor, pero sí la presencia de 8 señales correspondientes a los carbonos alifáticos, cinco del sistema tricíclico (C-2, C-3, C-5, C-6, C-7) y tres del anillo de pirrolidona (C-3', C-4', C-5').

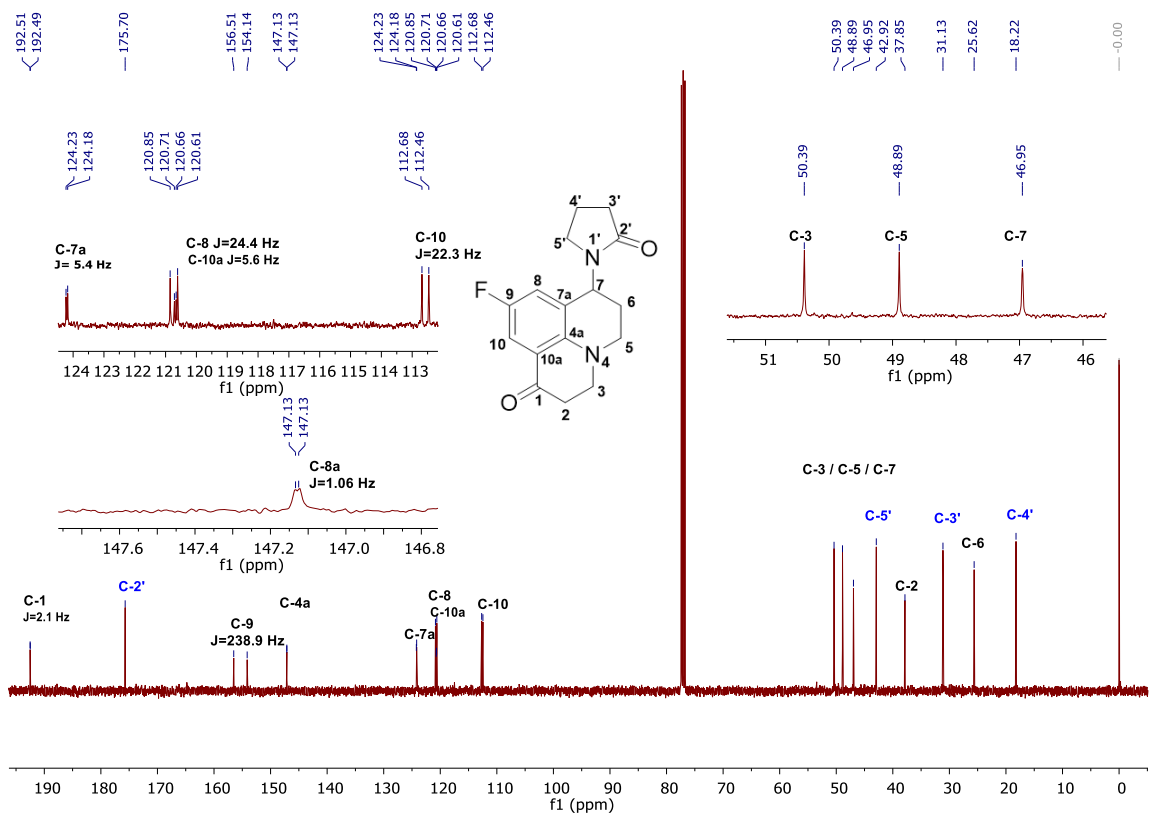


Figura 38. Asignación de las señales en el espectro de ^{13}C -RMN del triciclo 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4d**.

Como complemento de la información obtenida a partir del espectro ^{13}C -RMN, se realizó el experimento de DEPT-135 (Figura 21). Con éste experimento se pudo asignar y corroborar algunos carbonos aprovechando la diferencia de fase que se presenta de los carbonos secundarios con los primarios y terciarios, adicionalmente se pueden identificar inequívocamente los carbonos cuaternarios, ya que en éste experimento las señales de estos no aparecen. En consecuencia, el espectro permitió ver en fase negativa siete (7) señales correspondientes a los carbonos metilénicos presentes en el derivado julolidónico **4d**, distribuidos así: cuatro (4) carbonos que pertenecen al

sistema tricíclico julolidónico y tres (3) carbonos del anillo de pirrolidona. Por otro lado, en fase positiva se observa la señal del carbono metínico (C-7) del núcleo tetrahydroquinolínico. En cuanto a las señales en campos bajos, solo se observan los dos dobletes correspondientes a los carbonos aromáticos C-10 y C-8 del anillo de la julolidin-1-ona.

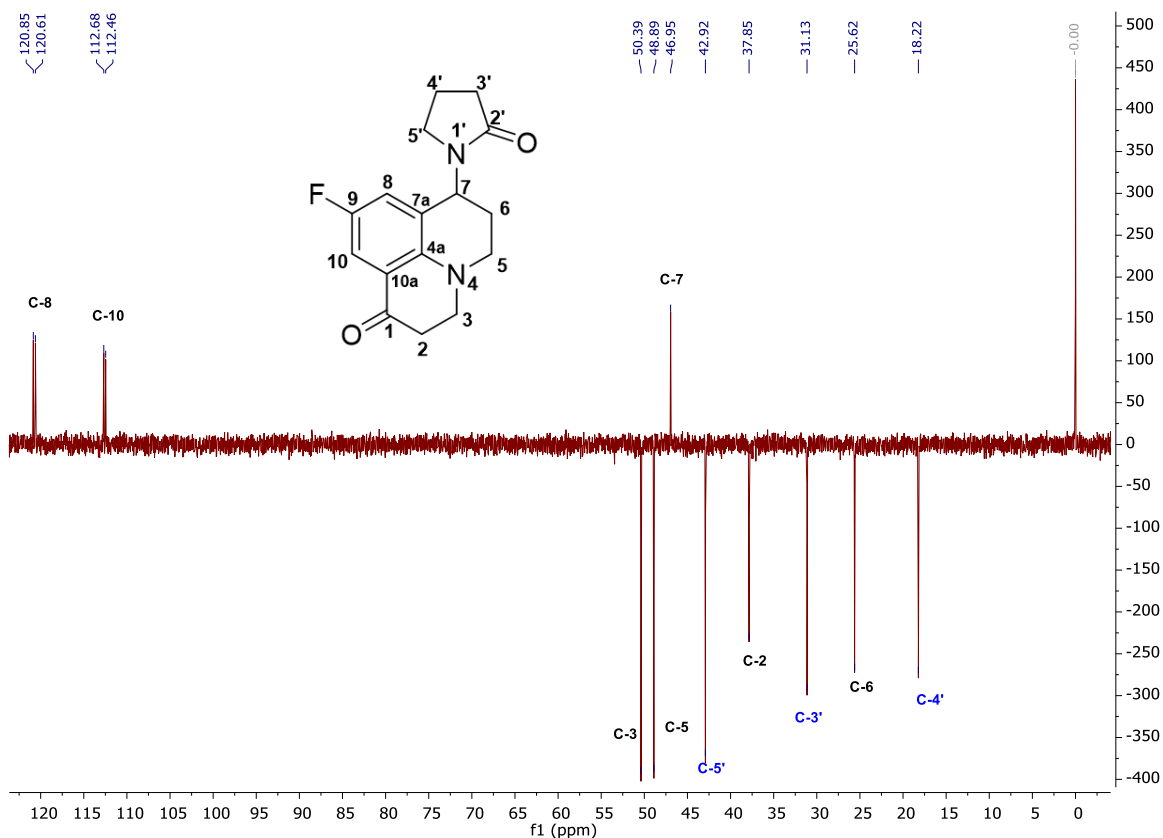


Figura 39. Experimento DEPT-135 y asignación de señales del triciclo 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-1-ona **4d**.

A continuación, se puede apreciar el análisis de espectros bidimensionales, los cuales se tomaron con el objetivo de elucidar y corroborar de manera inequívoca el número total de señales

para los experimentos presentados anteriormente, consiguiendo así ratificar la estructura del sistema tricíclico julolidónico.

Debido a la falta de pericia para analizar el espectro ^1H -RMN para poder asignar inequívocamente algunas de las señales, y al desconocimiento de algunas de las constantes de acoplamiento, fue necesario realizar un experimento de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY del 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4d**, donde se puede observar el acoplamiento entre la señal del protón metilénico 4'-H con las señales asociadas a los protones metilénicos 3'-H y 5'H del fragmento pirrolidónico. Así mismo, en el espectro se observa el acoplamiento entre la señal asociada al protón 6-H con las señales correspondientes a los protones 7-H y 5-H, confirmando que efectivamente son protones vecinales y de paso, la correcta asignación en el espectro de ^1H -RMN. Otros acoplamientos que se pueden apreciar corresponden a las señales asociadas a los protones metilénicos 2-H y 3-H, y a campos bajos se logra ver la correlación entre las señales correspondientes a los protones aromáticos 10-H y 8-H.

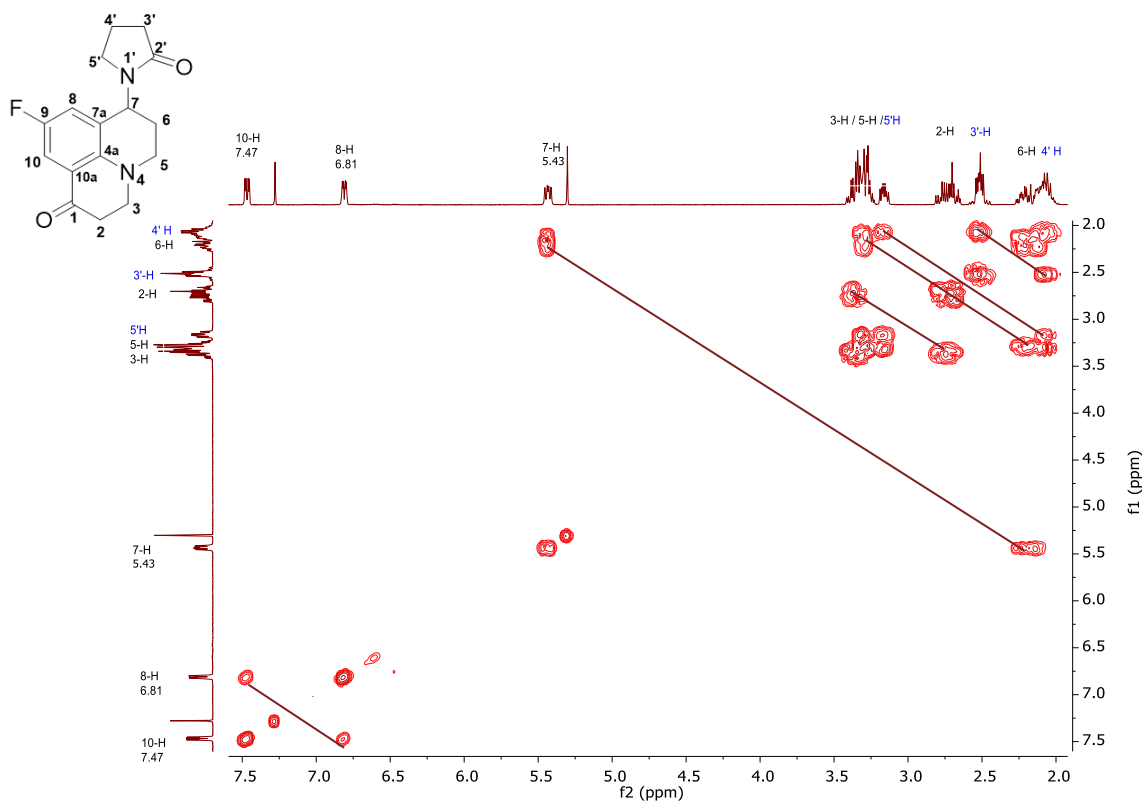


Figura 40. Espectro ^1H , $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HSQC del triciclo 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4d**.

Para la detección de protones diastereotópicos y protones geminales que acoplan entre sí, se realizó un experimento de correlación heteronuclear ^1H , ^{13}C -HSQC, mediante el cual fue posible confirmar la asignación de señales planteadas en el espectro de ^1H -RMN con las respectivas señales obtenidas del espectro de ^{13}C -RMN. Adicionalmente, fue de crucial importancia para diferenciar las zonas donde se presentaban solapamientos de señales (multipletes), entre las del sistema tricíclico y las del anillo pirrolidónico (**Figura 23**). Siguiendo esta idea, el experimento ^1H , ^{13}C -HSQC facilitó la asignación de señales en las regiones donde se encontraban pares de protones diastereotópicos y permitió correlacionar dichas señales con el respectivo carbono al que

pertenecía. Entre dichas regiones se encuentra la mezcla de tres (3) multipletes, a 3.41-3.11 ppm, los cuales corresponden a las señales solapadas de los protones metilénicos 3-H y 5-H (Julolidin-1-ona), así como a la señal asociada al protón 5'-H (pirrolidona). Además, se exhibe de forma clara la señal correspondiente al protón diastereotópico 5'-H y fue posible asignar las correspondientes señales de los protones 4'-H (pirrolidona) y 6-H (Julolidin-1-ona).

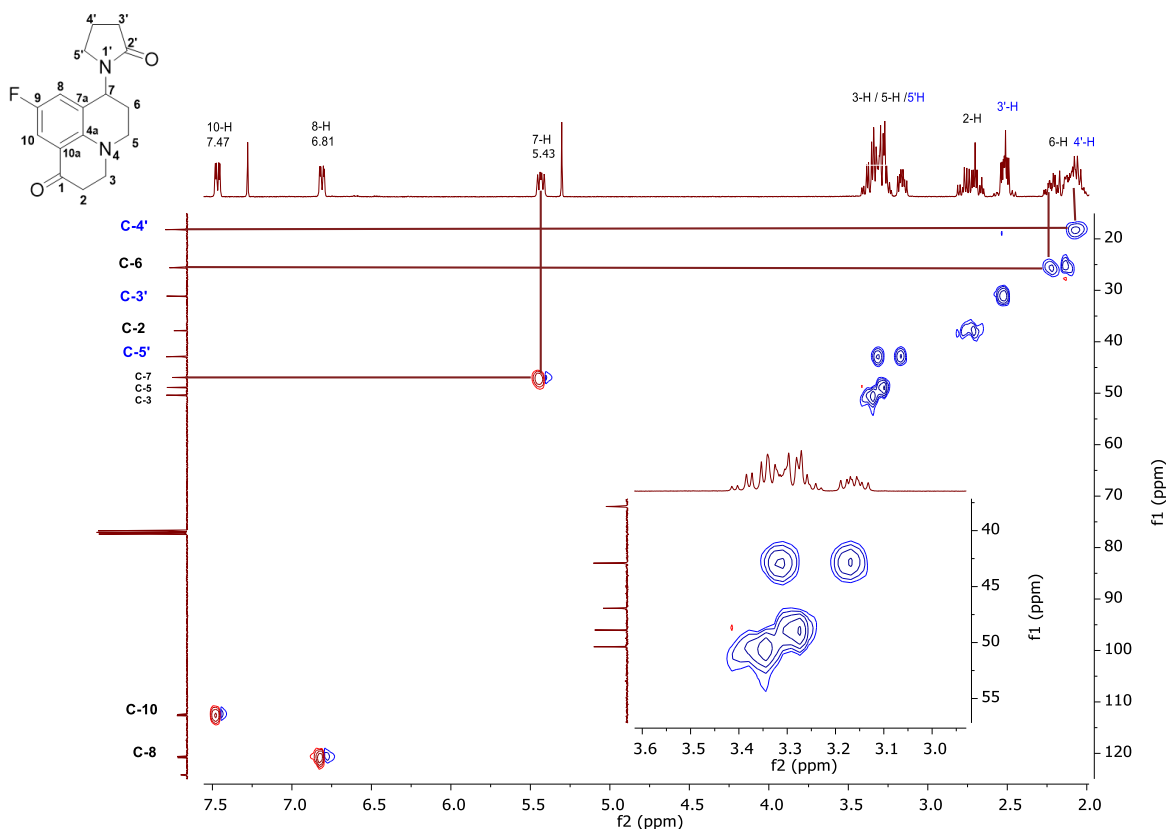


Figura 41. Espectro de correlación heteronuclear ^1H , ^{13}C HSQC del triciclo 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4d**.

Por último, pero necesario e igualmente importante, se realizó el experimento ^1H , ^{13}C -HMBC, el cual permite ver señales de acoplamiento a tres (3) y cuatro (4) enlaces, con el cual fue posible

confirmar de manera inequívoca cada una de las deducciones planteadas en los experimentos anteriores. Adicionalmente, permitió asignar las señales de carbonos cuaternarios y de manera precisa las señales asociadas a los carbonos carbonilos, tanto del sistema tricíclico julolidónico, como el carbono carbonílico del anillo pirrolidónico, facilitando la apreciación de las correlaciones existentes entre las señales de los protones 3-H y 2-H (Julolidin-1-ona) y las señales correspondientes a los protones 3'-H, 4'-H, 5'-H del fragmento pirrolidónico, respectivamente.

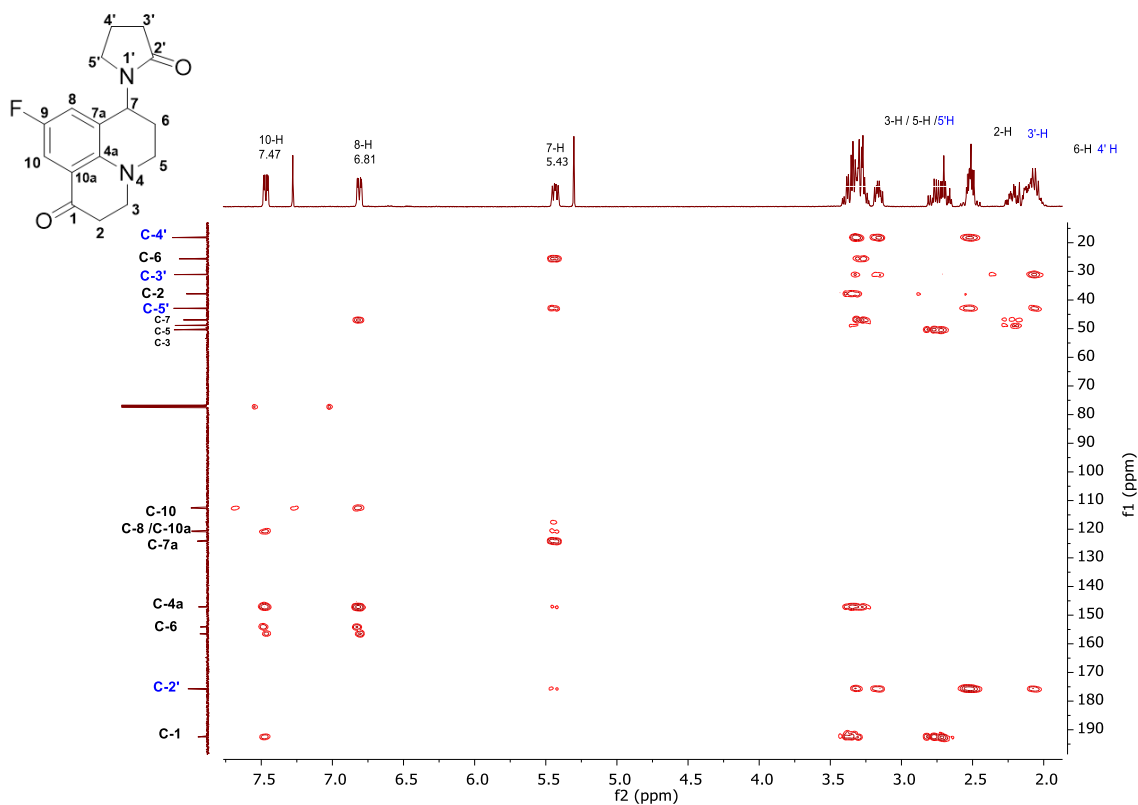


Figura 42. Espectro de correlación heteronuclear ^1H , ^{13}C HMBC del triciclo 9-flúor-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4d**.

8.4 Obtención de espectros de absorción UV-Vis y emisión de fluorescencia

Aprovechando la capacidad de emitir fluorescencia de los sistemas tricíclicos sintetizados **4a-f**, se decidió medir los espectros de UV-Vis con un barrido de 200 nm a 900 nm, para observar las transiciones que estos presentaban. Se puede observar que los derivados **4b** y **d-f** presentaban bandas a longitudes de onda muy similares, siendo de especial interés la banda de absorción a longitudes de onda cercanas a los 400nm (visible), postulándolos como posibles candidatos para pruebas en sistemas biológicos, como lo es la fototerapia dinámica.(Espitia-Almeida et al. 2019) Por tal razón, se escogió la banda presente a mayor longitud de onda para medir el respectivo espectro de fluorescencia. A continuación, se presenta un gráfico comparativo de las bandas de absorción de los derivados **4a-f** (**Figura 25**), así mismo, más adelante se presenta un gráfico comparativo de los espectros de emisión de estos (**Figura 27**). Adicionalmente, se presenta en la **Tabla 7** las longitudes de onda de absorción y emisión de los compuestos con las respectivas concentraciones a las que fueron medidos.

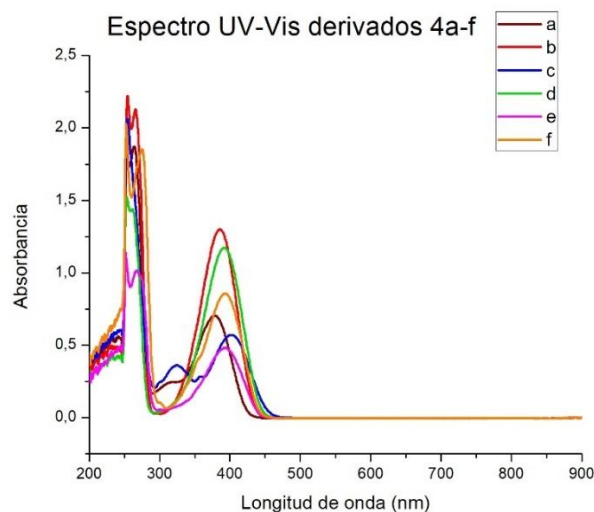


Figura 43. Espectros UV-Vis de los triciclos 4a-f

Una ampliación de las bandas de absorción de mayor longitud de onda de los derivados sintetizados, permite observar con más detalle que el derivado Julolidónico que presenta mayor absorbancia es el derivado con sustituyente metilo (CH_3), y que el derivado con menos absorbancia fue el derivado con sustituyente cloro (Cl).

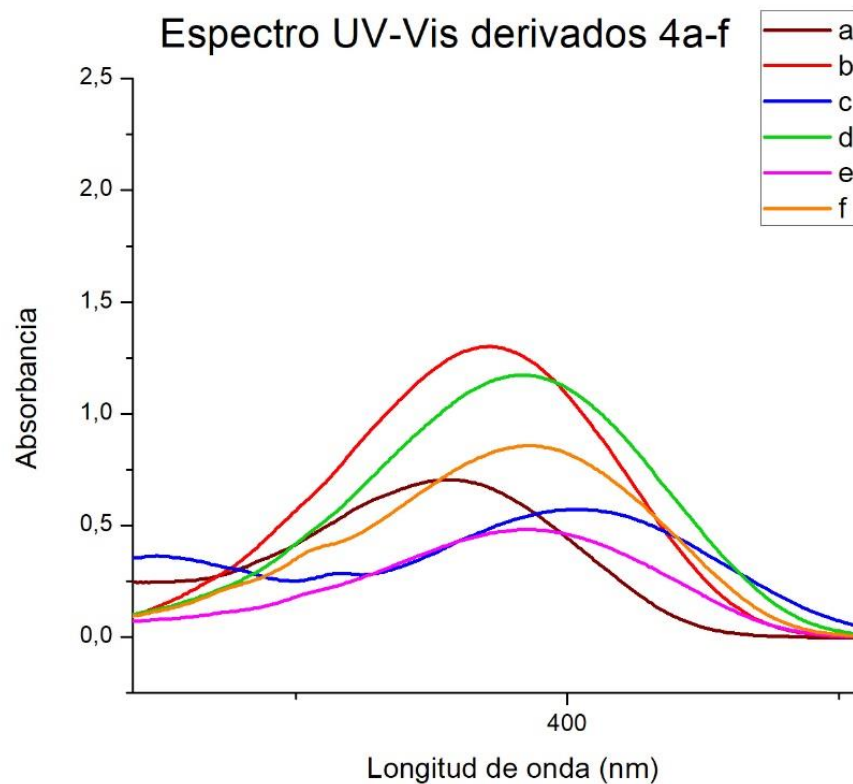


Figura 44. Ampliación del espectro UV-Vis en la región de absorción a mayor longitud de onda.

Así mismo, se puede apreciar que no hay una correlación estricta de la emisión de los compuestos con su absorbancia, ya que, en éste caso, la mayor emisión la produce el derivado con sustituyente flúor (F), y la menor emisión correspondió al derivado que tiene por sustituyente el bromo (Br).

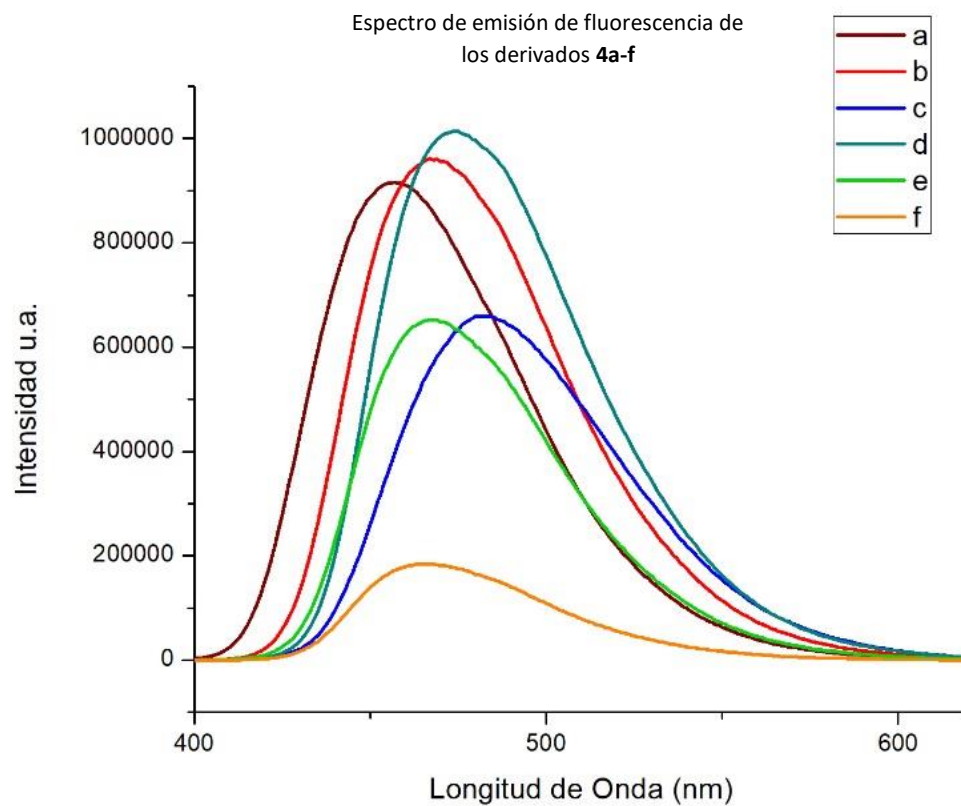


Figura 45. Espectro de emisión de fluorescencia de los derivados tricíclicos 4a-f.

Por último, se presenta en la **Tabla 7** las concentraciones de los compuestos medidos con las correspondientes longitudes de onda de absorción y emisión de cada derivado.

Tabla 7. Longitudes de onda de absorción y emisión en los triciclos 4a-f, a concentraciones determinadas.

Comp. 4	R	Conc. (mM)	Long. Onda absorción	Long. Onda emisión nm
a	H	0,274	379 nm	457 nm
b	CH ₃	0,331	385 nm	467 nm
c	OMe	0,525	402 nm	494 nm
d	F	0.552	391 nm	475 nm
e	Cl	0,501	393 nm	467 nm
f	Br	0,331	394 nm	464 nm

9. Conclusiones

Se obtuvieron de forma exitosa y con excelentes rendimientos los aductos de Michael, mediante una metodología de catálisis heterogénea, empleando cloruro de aluminio soportado en sílica gel como catalizador. Dicho catalizador pudo implementarse en la síntesis de THQ vía reacción de Povarov catiónica como una alternativa más amable con el medio ambiente. A pesar de la formación de subproductos que interfieren con la separación de la THQ, no se descarta la idea de poder implementar dicho catalizador en una reacción en secuencia o tipo domino, donde se puede dar paso a la reacción de Povarov inmediatamente ocurra la formación del aducto de Michael.

Los resultados obtenidos para la síntesis de los nuevos derivados 3-(4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoatos de etilo **3a-f**, vía reacción de Povarov catiónica mediada por InCl_3 como ácido de Lewis demuestra la validez e idoneidad de la metodología sintética propuesta, exhibiendo rendimientos de reacción entre buenos y altos. Dichos derivados tetrahydroquinolínicos resultaron ser precursores adecuados para la formación de los nuevos sistemas tricíclicos julolidónicos, los cuales, pese a ser obtenidos con bajos rendimientos de reacción, son más aceptables en comparación con otras metodologías que implican el cierre de anillo de manera intramolecular u otras de moderado acceso.

Fue posible acceder y caracterizar espectroscópicamente un set de seis (6) nuevos derivados tricíclicos 7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4a-f**, mediante una metodología sintética que involucro tres pasos sintéticos, partiendo de sustratos con estructura relativamente simple y de fácil accesibilidad. Dichos derivados julolidónicos presentan propiedades fotoluminiscentes, convirtiéndolos en candidatos de interés en enfoques biológicos o hacia nuevos materiales.

Fue posible preparar muestras significativas de los compuestos julolidónicos finales para posteriores estudios de actividad biológica por parte del Grupo de Investigación Bioquímica y Microbiología GIBIM, a cargo de la Doctora Stelia Carolina Méndez Sánchez.

10. Divulgación de Resultados

Los resultados preliminares obtenidos de éste proyecto de investigación serán presentados en forma de ponencia en la modalidad de Póster en el “XVIII Congreso Colombiano de Química”, que se llevará a cabo en la ciudad de Popayán entre los días 6 y 8 de noviembre de 2019. Y una vez estén debidamente consolidados, se someterán como un artículo original a una revista internacional especializada. Además, se hará la respectiva entrega del manuscrito final a la biblioteca de la Universidad Industrial de Santander.

11. Referencias Bibliográficas

- Abranches, Paula Aline da Silva et al. 2018. «Calix[n]Arene-Catalyzed Three-Component Povarov Reaction: Microwave-Assisted Synthesis of Julolidines and Mechanistic Insights». *The Journal of Organic Chemistry* 83(4): 1761-71.
- Álvarez-Hernández, Diego Abelardo, Gilda Sofía Garza-Mayén, y Rosalno Vázquez-López. 2015. «Quinolonas: Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia». *Revista chilena de infectología* 32(5): 499-504.
- Anderson, James, y Christopher Rundell. 2015. «Stereoselective Synthesis of Densely Substituted Tetrahydroquinolines by a Conjugate Addition Nitro-Mannich Reaction with Carbon Nucleophiles». *Synlett* 27(01): 41-44.
- Andriole, Vincent T. «The Future of the Quinolones». : 5.
- Ashby, J, J A Styles, y D Paton. 1978. «In Vitro Evaluation of Some Derivatives of the Carcinogen Butter Yellow: Implications for Environmental Screening». *British Journal of Cancer* 38(1): 34-50.
- Balaganesan, Banumathy, Shih-Wen Wen, y Chin H Chen. 2003. «Synthetic Study of Tetramethyljulolidine—a Key Intermediate toward the Synthesis of the Red Dopant DCJTB for OLED Applications». *Tetrahedron Letters*: 3.
- Barmpa, Amalia et al. 2018. «Manganese(II) Complexes of the Quinolone Family Member Flumequine: Structure, Antimicrobial Activity and Affinity for Albumins and Calf-Thymus DNA». *Polyhedron* 145: 166-75.

Beifuss, Uwe, Andreas Herde, y Sabine Ledderhose. 1996. «Highly Diastereoselective Synthesis of Octahydroacridines by Domino Imine Condensation–Intramolecular Polar $[4\pi + 2\pi]$ -Cycloaddition of Anilines and ω -Unsaturated Aldehydes». *Chem. Commun.* (10): 1213-14.

Bello, Davide, Rosario Ramon, y Rodolfo Lavilla. 2010. «Mechanistic Variations of the Povarov Multicomponent Reaction and Related Processes». *Current Organic Chemistry* 14(4): 332-56.

Bhupatrai, Rakesh. «THE SYNTHESIS OF POTENTIAL ANTI-PARASITIC COMPOUNDS». : 242.

Bohórquez, Arnold, y Vladimir Kouznetsov. 2010. «An Efficient and Short Synthesis of 4-Aryl-3-Methyltetrahydroquinolines from *N*-Benzylanilines and Propenylbenzenes through Cationic Imino Diels-Alder Reactions». *Synlett* 2010(06): 970-72.

Bohórquez, Arnold R. Romero, Jorge Romero-Daza, y Mauricio Acelas. 2016. «Versatile and Mild HCl-Catalyzed Cationic Imino Diels-Alder Reaction for the Synthesis of New Tetrahydroquinoline Derivatives». *Synthetic Communications* 46(4): 338-47.

Castillo, Juan-Carlos et al. 2018. «Application of a Catalyst-Free Domino Mannich/Friedel-Crafts Alkylation Reaction for the Synthesis of Novel Tetrahydroquinolines of Potential Antitumor Activity». *Tetrahedron* 74(9): 932-47.

Colombia et al. 2017. *Análisis de situación del cáncer en Colombia: 2017*.

- Dagousset, Guillaume, Jieping Zhu, y Géraldine Masson. 2011. «Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Enantioselective Three-Component Povarov Reaction Using Enecarbamates as Dienophiles: Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Substituted 4-Aminotetrahydroquinolines». *Journal of the American Chemical Society* 133(37): 14804-13.
- Drlica, Karl, y Xilin Zhao. 1997. «DNA Gyrase, Topoisomerase IV, and the 4-Quinolones». *MICROBIOL. MOL. BIOL. REV.* 61: 16.
- Espitia-Almeida, Fabian et al. 2019. «Synthesis and Characterization of 5,10,15,20-Tetrakis(4-ethylphenyl)Porphyrin and (Zn²⁺, Mn²⁺, Sn²⁺, Ni²⁺, Al³⁺, V³⁺)-Derivatives: Photophysical and DFT Study». *ChemistrySelect* 4(20): 6290-94.
- Ferreiro, J., J.L. García, R. Barceló, y I. Rubio. 2003. «Quimioterapia: efectos secundarios». *Gaceta Médica de Bilbao* 100(2): 69-74.
- Forouzesh, Abed, Sadegh Samadi Foroushani, Fatemeh Forouzesh, y Eskandar Zand. 2018. *Primary Target Prediction of Bioactive Molecules from Chemical Structure*. Pharmacology and Toxicology. preprint. <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/413237> (20 de octubre de 2019).
- Fulmer, Gregory R. et al. 2010. «NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist». *Organometallics* 29(9): 2176-79.

- Gerster, John F. et al. 1987. «Synthesis, Absolute Configuration, and Antibacterial Activity of 6,7-Dihydro-5,8-Dimethyl-9-Fluoro-1-Oxo-1*H*,5*H*-Benzo[*Ij*]Quinolizine-2-Carboxylic Acid». *Journal of Medicinal Chemistry* 30(5): 839-43.
- Heravi, Majid M. et al. 2015. «Recent Applications of the Hetero Diels–Alder Reaction in the Total Synthesis of Natural Products». *RSC Advances* 5(123): 101999-75.
- Holt, Jason J. et al. 2007. «A Microwave-Assisted Synthesis of Julolidine-9-Carboxamide Derivatives and Their Conversion to Chalcogenoxanthenes via Directed Metalation». *The Journal of Organic Chemistry* 72(7): 2690-93.
- Jha, Ajay Kumar et al. «Pyrano[3,2-*c*]Julolidin-2-One: A Novel Class of Fluorescent Probe for Ratiometric Detection and Imaging of Hg²⁺ in Live Cancer Cells». : 9.
- Jiang, Feng, Zhengxing Wu, y Wanbin Zhang. 2011. «Pd(II)-Catalyzed Oxidative Cyclization Reaction for the Preparation of 2-Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines with Halide Functionality». *Tetrahedron* 67(7): 1501-5.
- Jiménez, Oscar, Guillermo de la Rosa, y Rodolfo Lavilla. 2005. «Straightforward Access to a Structurally Diverse Set of Oxacyclic Scaffolds through a Four-Component Reaction». *Angewandte Chemie International Edition* 44(40): 6521-25.
- Joseph, Benoît et al. 2002. «3-Aryl-2-Quinolone Derivatives: Synthesis and Characterization of In Vitro and In Vivo Antitumor Effects with Emphasis on a New Therapeutical Target Connected with Cell Migration». *Journal of Medicinal Chemistry* 45(12): 2543-55.

- Kang, Young Ku, Sun Mi Kim, y Dae Young Kim. 2010. «Enantioselective Organocatalytic C–H Bond Functionalization via Tandem 1,5-Hydride Transfer/Ring Closure: Asymmetric Synthesis of Tetrahydroquinolines». *Journal of the American Chemical Society* 132(34): 11847-49.
- Katritzky, Alan R., Bogumila Rachwal, y Stanislaw Rachwal. 1995. «Reactions of N-Alkyl-N-Phenyl-1H-Benzotriazole-1-Methanamines with N-Vinylamides and N-Vinylcarbazole. A Convenient Synthesis of 4-(Dialkylamino)Tetrahydroquinolines». *The Journal of Organic Chemistry* 60(13): 3993-4001.
- Katritzky, Alan R., Bogumila Rachwal, Stanislaw Rachwal, y Khalil A. Abboud. 1996. «Convenient Synthesis of Julolidines Using Benzotriazole Methodology». *The Journal of Organic Chemistry* 61(9): 3117-26.
- Katritzky, Alan R., Stanislaw Rachwal, y Bogumila Rachwal. 1996. «Recent Progress in the Synthesis of 1,2,3,4,-Tetrahydroquinolines». *Tetrahedron* 52(48): 15031-70.
- Kauffman, Joel M., Steven J. Imbesi, y Mohammed Abdul Aziz. 2001. «SYNTHESIS OF JULOLIDINE DERIVATIVES». *Organic Preparations and Procedures International* 33(6): 603-13.
- Kishore, Navneet, Bhuwan B. Mishra, Vyasji Tripathi, y Vinod K. Tiwari. 2009. «Alkaloids as Potential Anti-Tubercular Agents». *Fitoterapia* 80(3): 149-63.
- Krause, Norbert, y Anja Hoffmann-Röder. 2001. «Recent Advances in Catalytic Enantioselective Michael Additions». *Synthesis* 2001(02): 0171-96.

- Kryman, Mark W. et al. 2014. «Synthesis and Properties of Heavy Chalcogen Analogues of the Texas Reds and Related Rhodamines». *Organometallics* 33(10): 2628-40.
- Kuimova, Marina K. 2012. «Molecular Rotors Image Intracellular Viscosity». *CHIMIA International Journal for Chemistry* 66(4): 159-65.
- Kumar, Atul et al. 2011. «Natural Product Inspired Diversity Oriented Synthesis of Tetrahydroquinoline Scaffolds as Antitubercular Agent». *ACS Combinatorial Science* 13(1): 65-71.
- Laurella, Sergio Luis. «RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR». : 179.
- Legros, JSynthesiuofTetrahydrloquinoilinesanedJuloidnnes, Benoit Crousse, Michèle Ourévitch, y Danièle Bonnet-Delpon. 2006. «Facile Synthesis of Tetrahydroquinolines and Julolidines through Multicomponent Reaction». *New York* (12): 4.
- Li, Zheng et al. 2007. «Silica-Supported Aluminum Chloride: A Recyclable and Reusable Catalyst for One-Pot Three-Component Mannich-Type Reactions». *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 272(1-2): 132-35.
- Maity, Debabrata et al. 2011. «Visible-Near-Infrared and Fluorescent Copper Sensors Based on Julolidine Conjugates: Selective Detection and Fluorescence Imaging in Living Cells». *Chemistry - A European Journal* 17(40): 11152-61.
- Mann, Frederick G., y Bryan B. Smith. 1951. «420. The Structure and Properties of Certain Polycyclic Indolo- and Quinolino-Derivatives. Part II. Derivatives of 1-Ketojulolidine». *Journal of the Chemical Society (Resumed)*: 1898.

- Martínez-Estíbalez, Unai et al. 2013. «Intramolecular Mizoroki-Heck Reaction in the Regioselective Synthesis of 4-Alkylidene-Tetrahydroquinolines: Regioselective Synthesis of 4-Alkylidene-Tetrahydroquinolines». *European Journal of Organic Chemistry* 2013(15): 3013-22.
- Meléndez-Gómez, C, y V Kouznetsov. 2005. «ALCALOIDES QUINOLÍNICOS: IMPORTANCIA BIOLÓGICA Y ESFUERZOS SINTÉTICOS». 10: 14.
- Mella M., Sergio et al. 2000. «Quinolonas: Aspectos generales sobre su estructura y clasificación». *Revista chilena de infectología* 17(1).
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182000000100008&Ing=en&nrm=iso&tlng=en (20 de octubre de 2019).
- Muhuhi, Joseck, y Mark R. Spaller. 2006. «Expanding the Synthetic Method and Structural Diversity Potential for the Intramolecular Aza Diels–Alder Cyclization». *The Journal of Organic Chemistry* 71(15): 5515-26.
- Muthukrishnan, Isravel, Vellaisamy Sridharan, y J. Carlos Menéndez. 2019. «Progress in the Chemistry of Tetrahydroquinolines». *Chemical Reviews* 119(8): 5057-5191.
- Palma, Alirio et al. 2003. «Studies Directed to the Synthesis of New C-5 Spiroannulated Julolidines.» *ChemInform* 34(7). <http://doi.wiley.com/10.1002/chin.200307162> (20 de octubre de 2019).
- Pan, Zhongda, Sarah M. Pound, Naveen R. Rondla, y Christopher J. Douglas. 2014. «Intramolecular Aminocyanation of Alkenes by N≡CN Bond Cleavage». *Angewandte Chemie International Edition*: 1570-1574

- Paquette, Leo A., y M. T. Aguilar Ortega. 1987. *Principles of modern heterocyclic chemistry*.
Limusa.
- Pardo Ramos, Constanza, y Ricardo Cendales Duarte. 2015. *Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011*. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social : Instituto Nacional de Cancerología.
- Patti, Angela, y Sonia Pedotti. 2010. «Hydrogenation of Ortho-Nitrochalcones over Pd/C as a Simple Access to 2-Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines». *Tetrahedron* 66(30): 5607-11.
- Pinkus, G. 1892. «Ueber die Einwirkung von Trimethylenchlorbromid auf einige aromatische Amine und Amide». *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 25(2): 2798-2806.
- Povarov, L. S. 1967. « α,β -Unsaturated ethers and their analogues in reactions of diene synthesis». 36: 656.
- Reichert, Janice M. 2003. «Trends in Development and Approval Times for New Therapeutics in the United States». *Nature Reviews Drug Discovery* 2(9): 695-702.
- Reitsema, Robert H. 1948. «The Chemistry of 4-Hydroxyquinolines.» *Chemical Reviews* 43(1): 43-68.
- Rodríguez, Yeray A. et al. 2016. «Novel *N*-Allyl/Propargyl Tetrahydroquinolines: Synthesis via Three-Component Cationic Imino Diels-Alder Reaction, Binding Prediction, and Evaluation as Cholinesterase Inhibitors». *Chemical Biology & Drug Design* 88(4): 498-510.

Rylander, Paul N. 2012. 28 *Organic syntheses with noble metal catalysts*. Elsevier.

Saidi, Mohammad R., Yaghoub Pourshojaei, y Fezzeh Aryanasab. 2009. «Highly Efficient Michael Addition Reaction of Amines Catalyzed by Silica-Supported Aluminum Chloride». *Synthetic Communications* 39(6): 1109-19.

Schilsky, Richard L et al. «Phase I Clinical and Pharmacological Study of Lododeoxyuridine and Bleomycin in Patients with Advanced Cancer». : 5.

Skinner-Adams, T. S. et al. 2007. «Synergistic Interactions of the Antiretroviral Protease Inhibitors Saquinavir and Ritonavir with Chloroquine and Mefloquine against Plasmodium Falciparum In Vitro». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 51(2): 759-62.

Smith, Chris D., Julia I. Gavriluk, Alan J. Lough, y Robert A. Batey. 2010. «Lewis Acid Catalyzed Three-Component Hetero-Diels–Alder (Povarov) Reaction of *N*-Arylimines with Strained Norbornene-Derived Dienophiles». *The Journal of Organic Chemistry* 75(3): 702-15.

Smith, Peter A. S., y Tung-Yin Yu. 1952. «Some Syntheses of Compounds Related to Julolidine¹». *Journal of the American Chemical Society* 74(4): 1096-98.

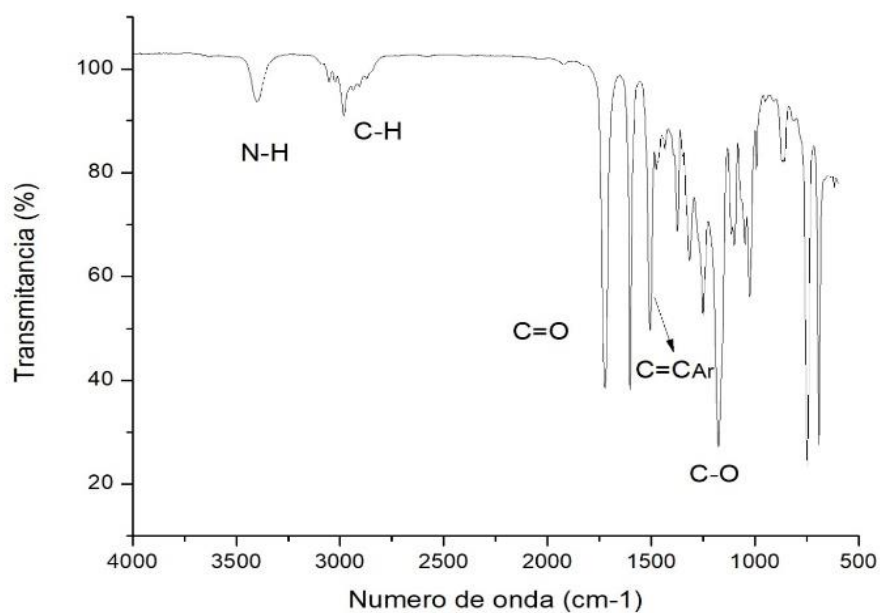
So, Ying-Hung, y Jerry P. Heeschen. 1997. «Mechanism of Polyphosphoric Acid and Phosphorus Pentoxide–Methanesulfonic Acid as Synthetic Reagents for Benzoxazole Formation». *The Journal of Organic Chemistry* 62(11): 3552-61.

- Sridharan, Vellaisamy, Padmakar A. Suryavanshi, y J. Carlos Menéndez. 2011. «Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines». *Chemical Reviews* 111(11): 7157-7259.
- Ukrainets, I. V. et al. 2006. «4-Hydroxy-2-Quinolones. 108. N-R-Amides of 9-Fluoro-1-Hydroxy-5-Methyl-3-Oxo-6,7-Dihydro-3*H*,5*H*-Pyrido[3,2,1-*Ij*]Quinoline-2-Carboxylic Acid and Their Antitubercular Activity». *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 42(9): 1208-22.
- Ulaczyk-Lesanko, Agnieszka, y Dennis G Hall. 2005. «Wanted: New Multicomponent Reactions for Generating Libraries of Polycyclic Natural Products». *Current Opinion in Chemical Biology* 9(3): 266-76.
- Ulysse, Luckner G. et al. 2010. «Process Development and Pilot-Scale Synthesis of New Cyclization Conditions of Substituted Phenylacetamides to Tetrahydroisoquinoline-2-Ones Using Eaton's Reagent». *Organic Process Research & Development* 14(1): 225-28.
- Varejão, Jodieh Oliveira Santana, Eduardo Vinícius Vieira Varejão, y Sergio Antonio Fernandes. 2019. «Synthesis and Derivatization of Julolidine: A Powerful Heterocyclic Structure: Synthesis and Derivatization of Julolidine: A Powerful Heterocyclic Structure». *European Journal of Organic Chemistry* 2019(27): 4273-4310.
- Yang, Peng-Yu, y Yong-Gui Zhou. 2004. «The Enantioselective Total Synthesis of Alkaloid (-)-Galipeine». *Tetrahedron: Asymmetry* 15(7): 1145-49.
- Zewge, Daniel et al. 2007. «A Mild and Efficient Synthesis of 4-Quinolones and Quinolone Heterocycles». *The Journal of Organic Chemistry* 72(11): 4276-79.

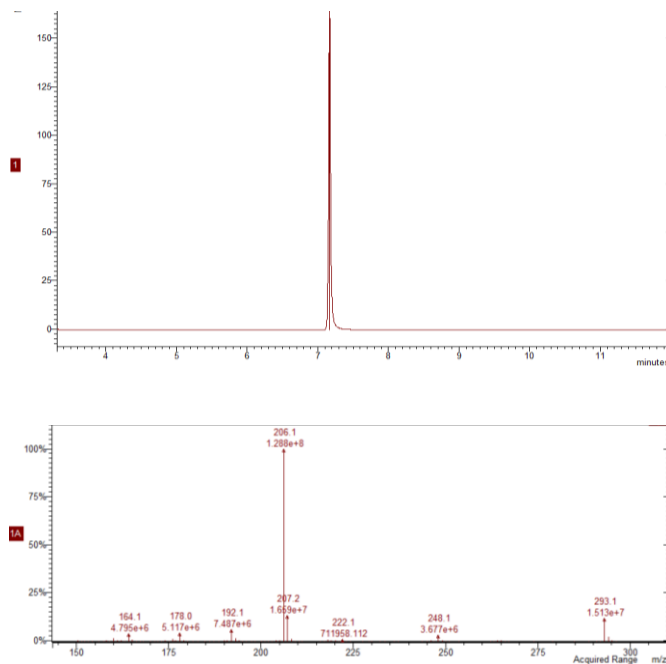
Zhang, Ge et al. 2015. «Red-Emitting Mitochondrial Probe with Ultrahigh Signal-to-Noise Ratio Enables High-Fidelity Fluorescent Images in Two-Photon Microscopy». *Analytical Chemistry* 87(24): 12088-95.

A continuación, a manera de anexos se presentarán los experimentos realizados para la familia de compuestos en los diferentes pasos sintéticos, como espectroscopía de infrarrojo, cromatografía de gases acoplado a espectrómetro de masas, espectroscopia uv-vis, espectroscopia de emisión de fluorescencia, experimentos de rmn de ^1H , ^{13}C , ^1H -COSY, ^1H , ^{13}C -HSQC Y ^1H , ^{13}C -HMBC.

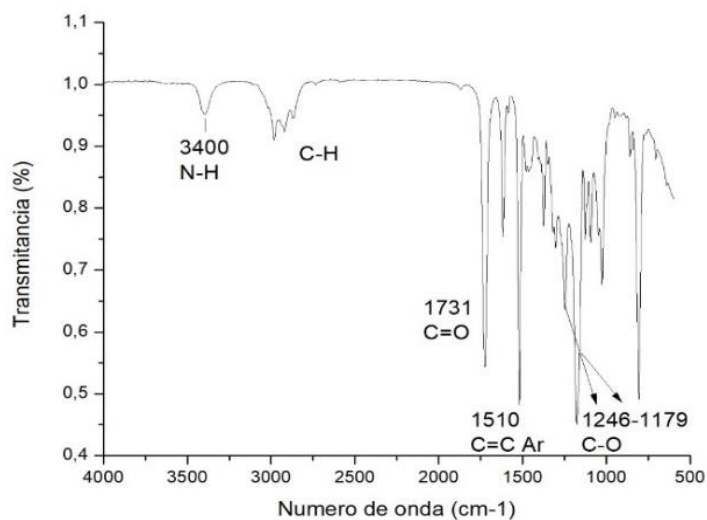
ANEXO 1. Espectro infrarrojo del 3-fenilamino-propanoato de etilo **2a**.



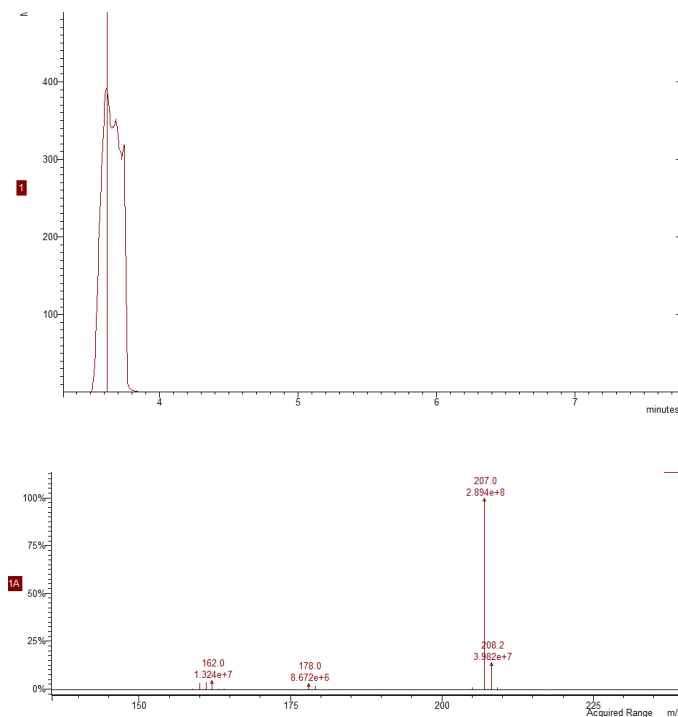
ANEXO 2. Perfil cromatográfico y espectro de masas obtenido del 3-fenilamino-propanoato de etilo **2a**.



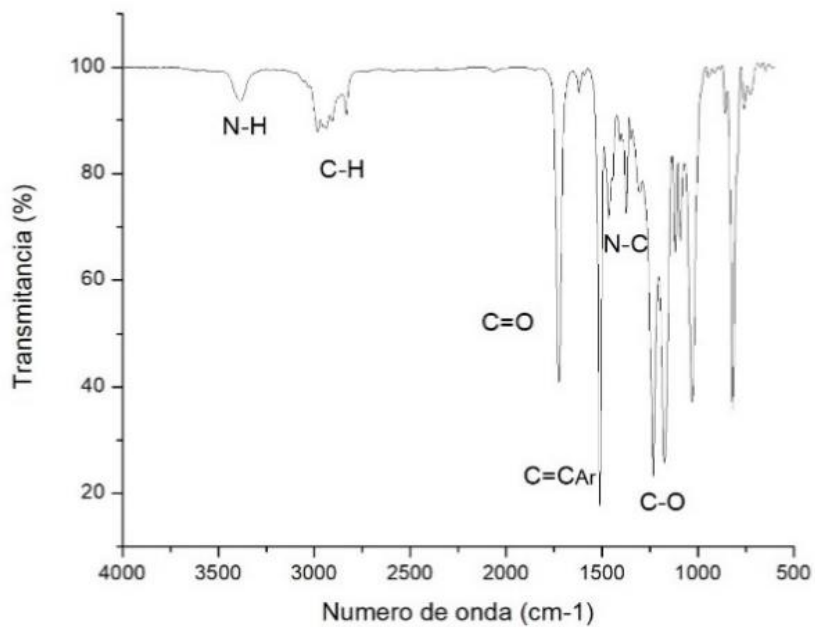
ANEXO 3. Espectro infrarrojo del 3-(4-metil-fenilamino)-propanoato de etilo **2b**.



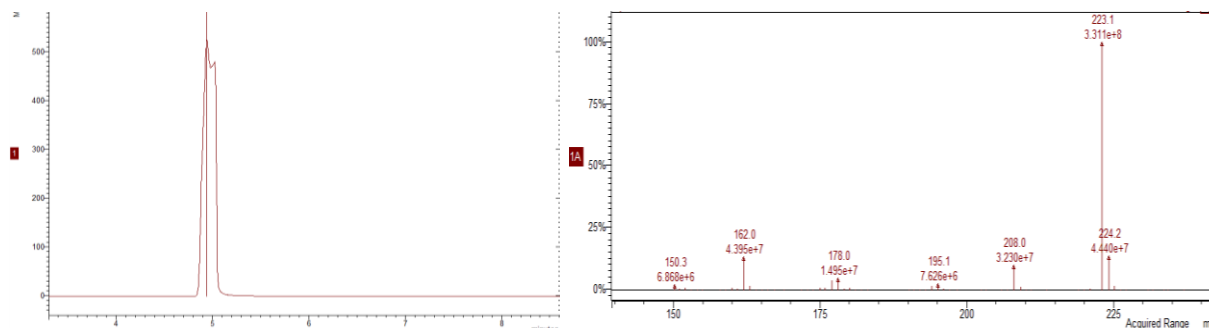
ANEXO 4. Perfil cromatográfico y espectro de masas obtenido del 3-(4-metil-fenilamino)-propanoato de etilo **2b**.



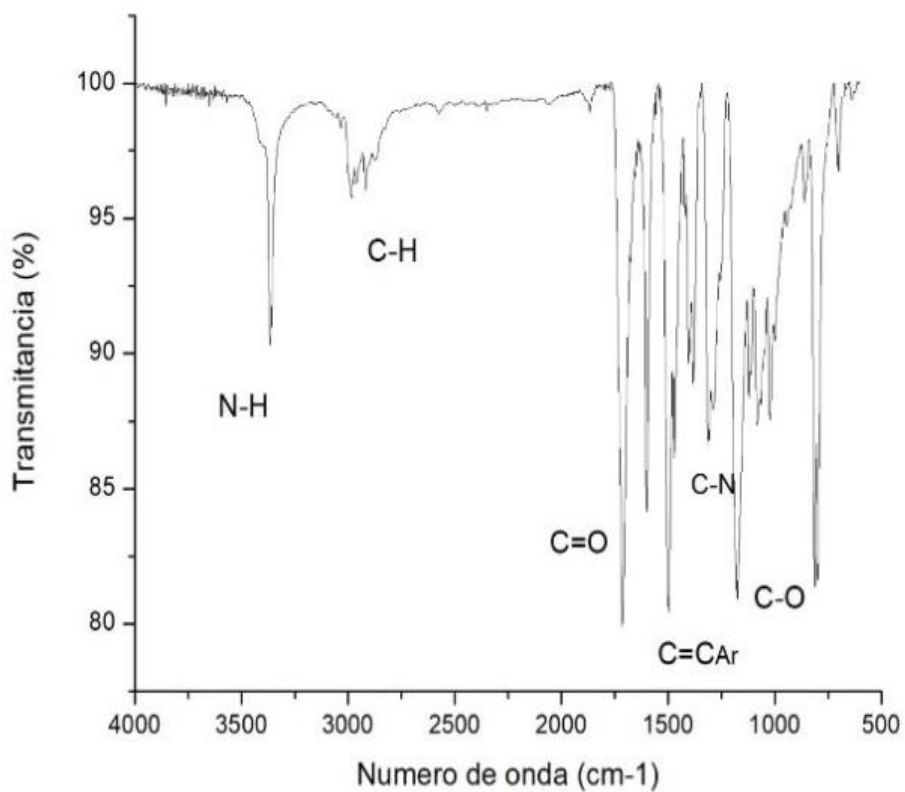
ANEXO 5. Espectro infrarrojo del 3-(4-metoxi-fenilamino)-propanoato de etilo **2c**.



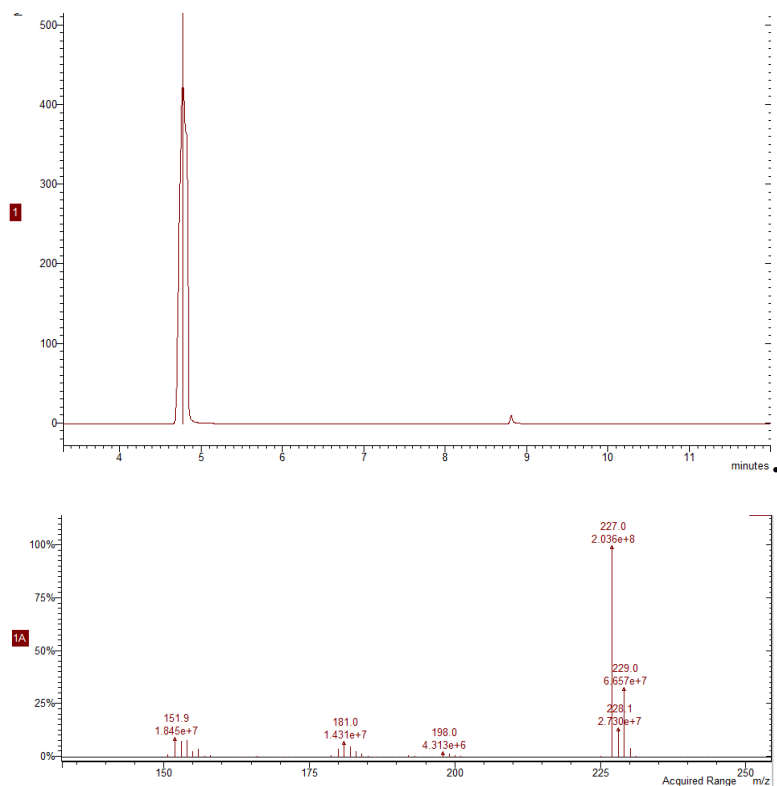
ANEXO 6. Perfil cromatográfico y espectro de masas obtenido del 3-(4-metoxi-fenilamino)-propanoato de etilo **2b**.



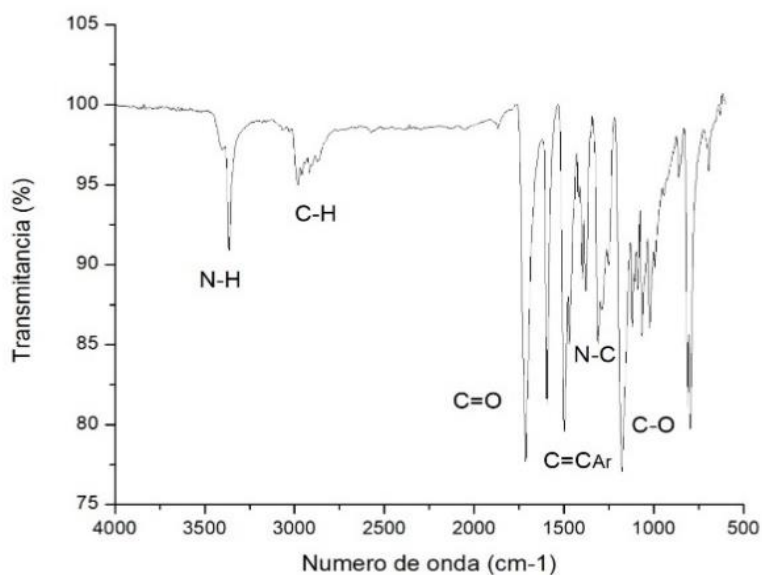
ANEXO 7. Espectro infrarrojo del 3-(4-cloro-fenilamino)-propanoato de etilo **2e**.



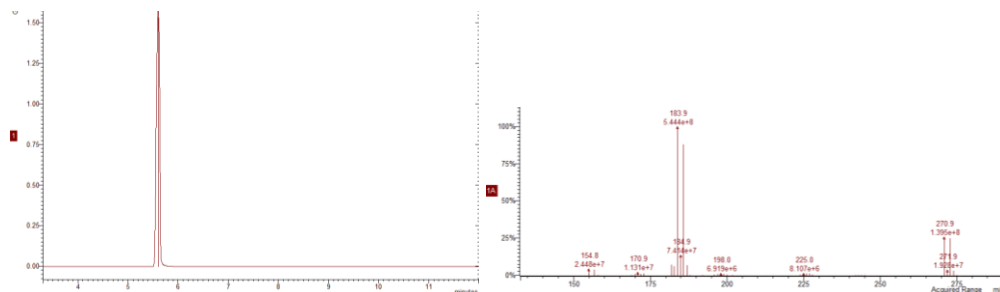
ANEXO 8. Perfil cromatográfico y espectro de masas obtenido del 3-(4-cloro-fenilamino)-propanoato de etilo **2e**



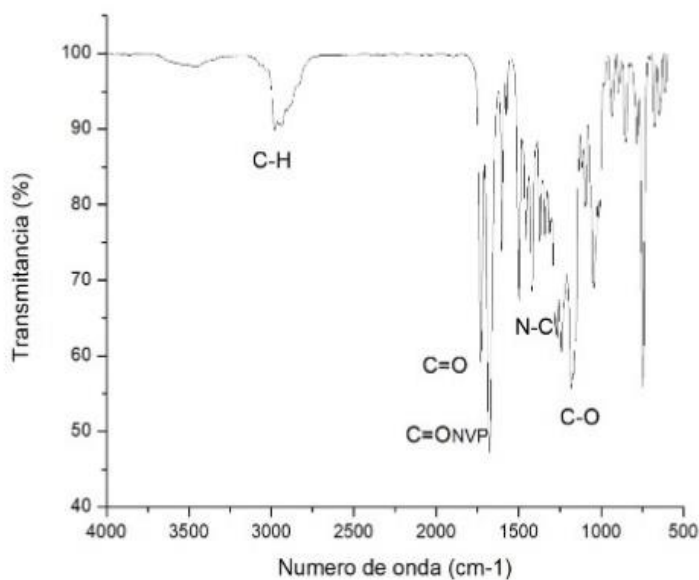
ANEXO 9. Espectro infrarrojo del 3-(4-bromo-fenilamino)-propanoato de etilo **2f**.



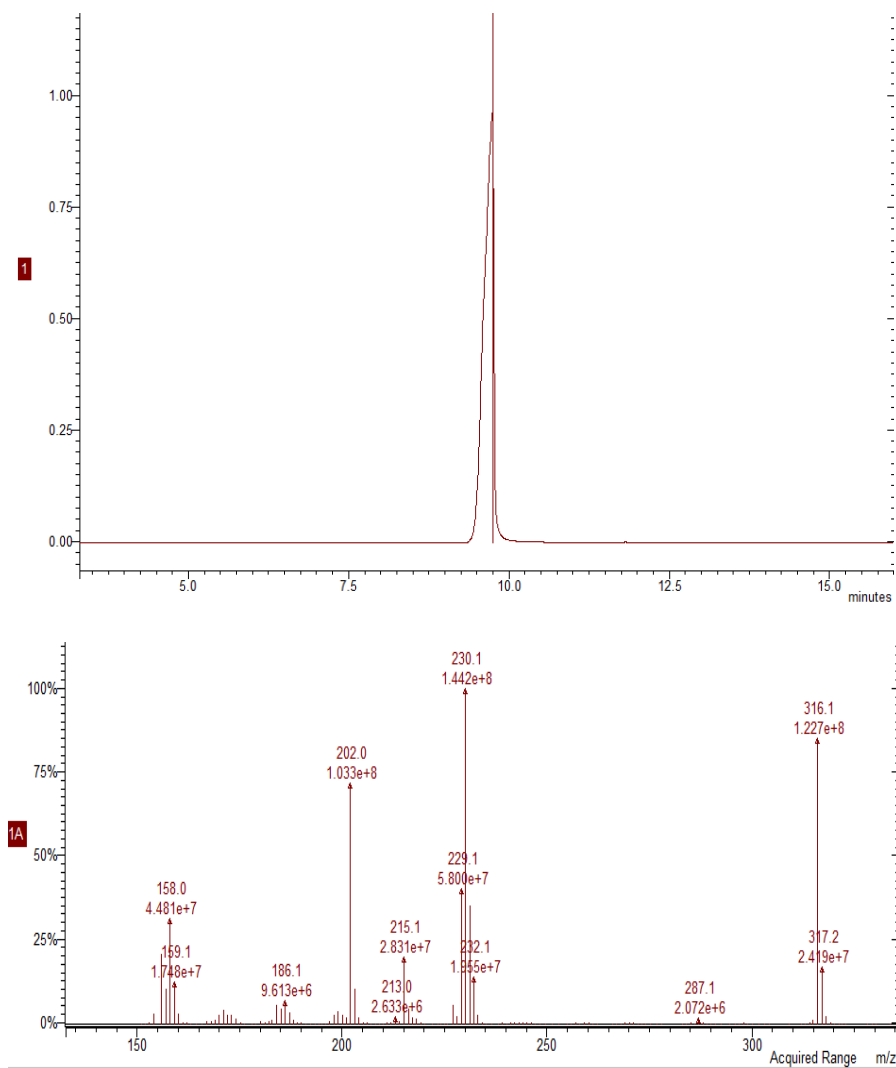
ANEXO 10. Perfil cromatográfico y espectro de masas obtenido del 3-(4-bromo-fenilamino)-propanoato de etilo **2f**.



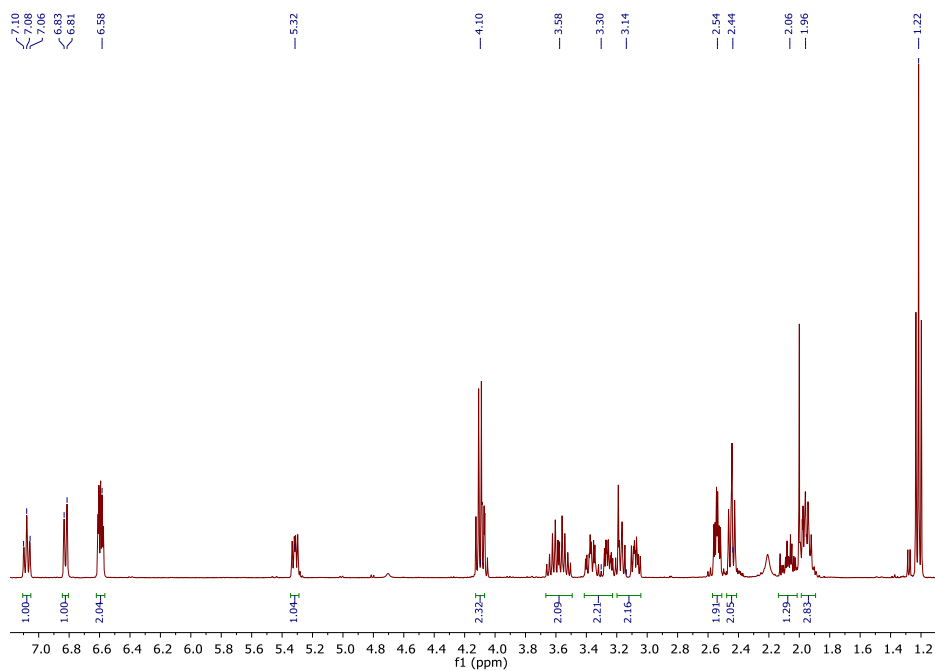
ANEXO 11. Espectro infrarrojo del 3-(4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3a**.



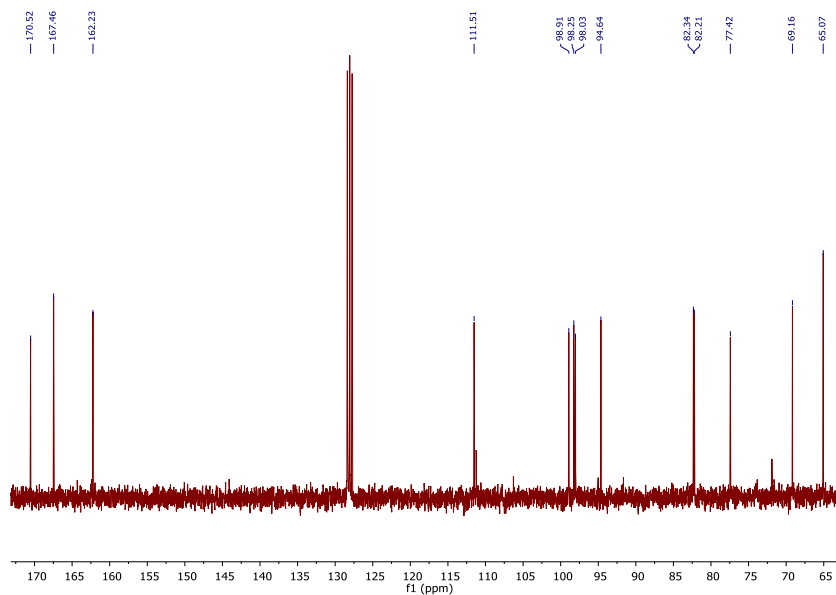
ANEXO 12. Perfil cromatográfico y espectro de masas del 3-(4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3a**.



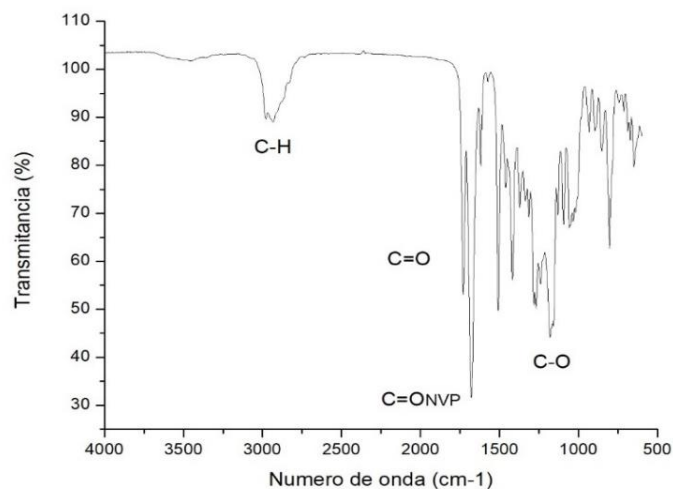
ANEXO 13. Espectro de ^1H -RMN del 3-(4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3a**.



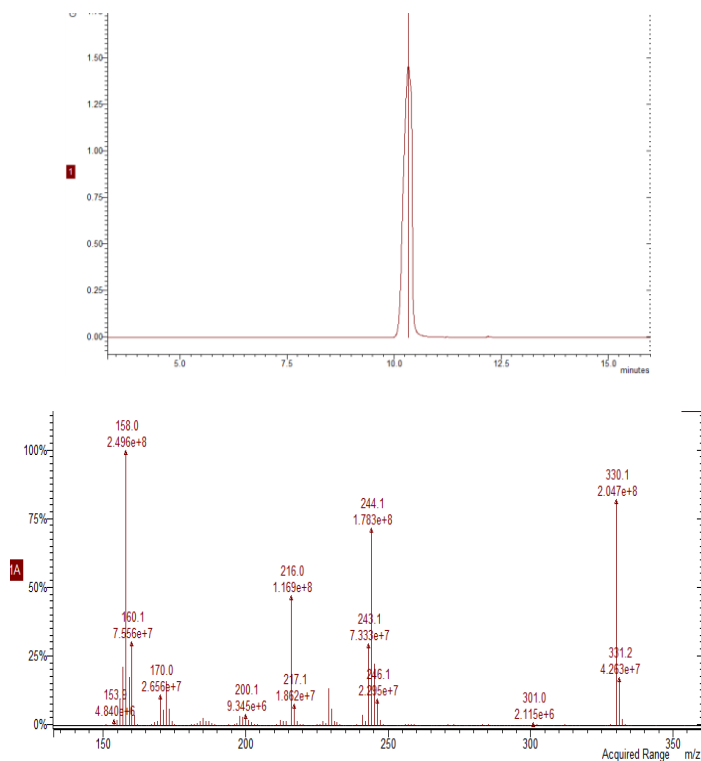
ANEXO 14. Espectro de ^{13}C -RMN del 3-(4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3a**.



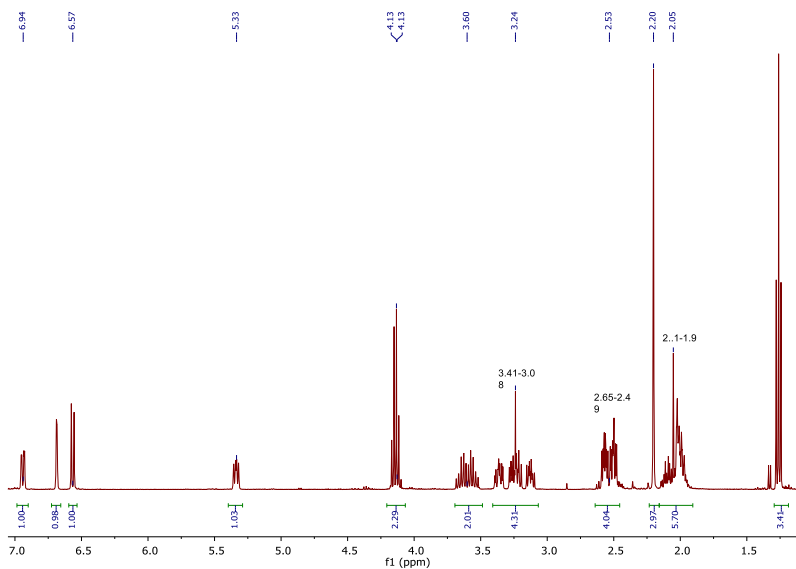
ANEXO 15. Espectro infrarrojo del 3-(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3b**.



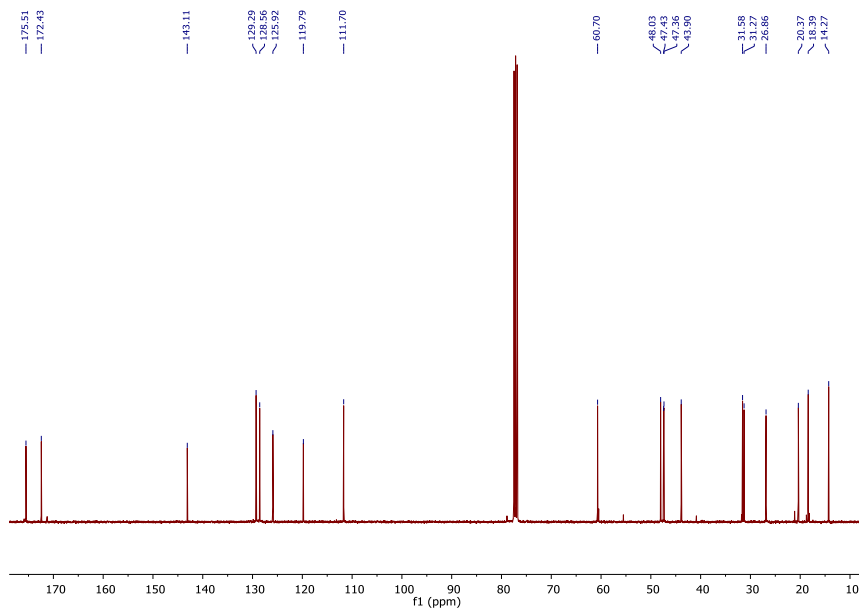
ANEXO 16. Perfil cromatográfico y espectro de masas del 3-(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3b**.



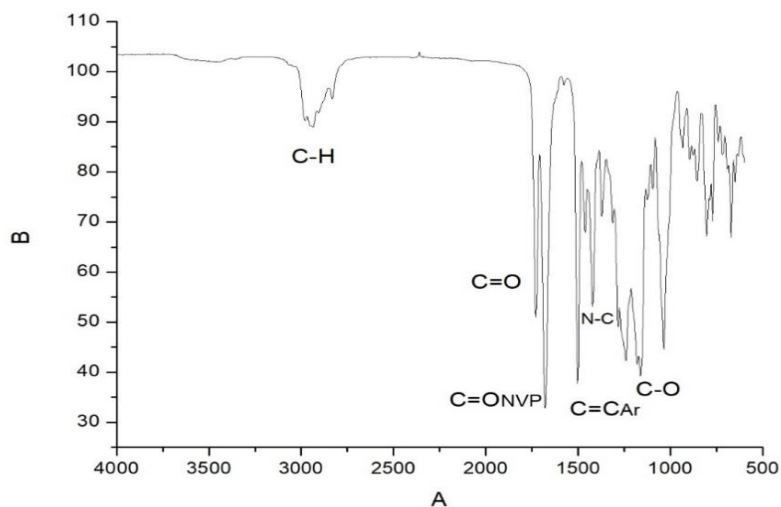
ANEXO 17. Espectro de ^1H -RMN del 3-(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3b**.



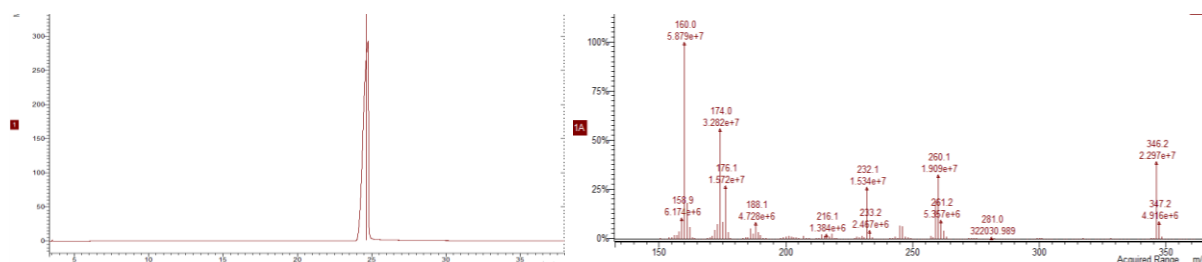
ANEXO 18. Espectro de ^{13}C -RMN del 3-(6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3b**.



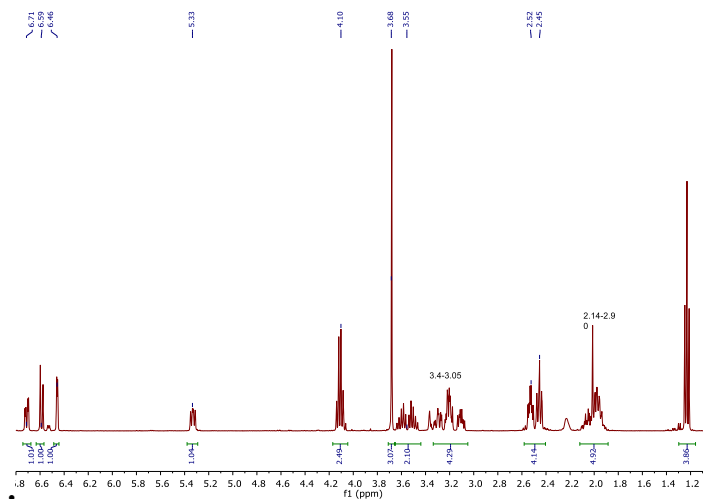
ANEXO 19. Espectro infrarrojo del 3-(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3c**.



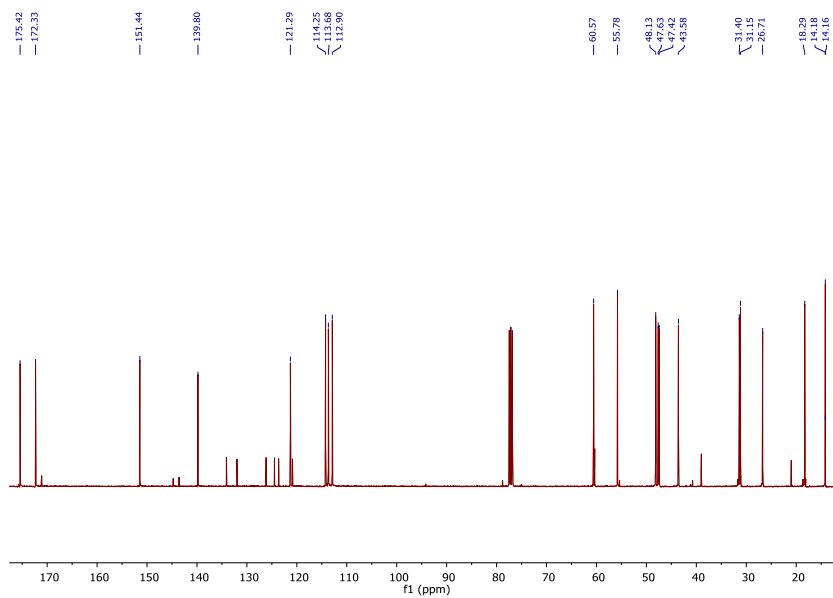
ANEXO 20. Perfil cromatográfico y espectro de masas del 3-(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3c**.



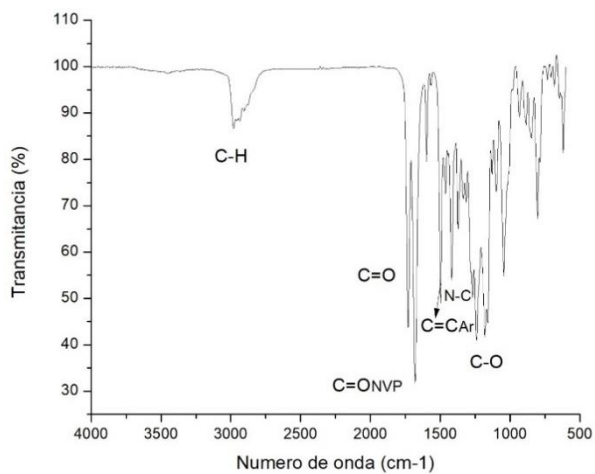
ANEXO 21. Espectro de ^1H -RMN del 3-(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3c**



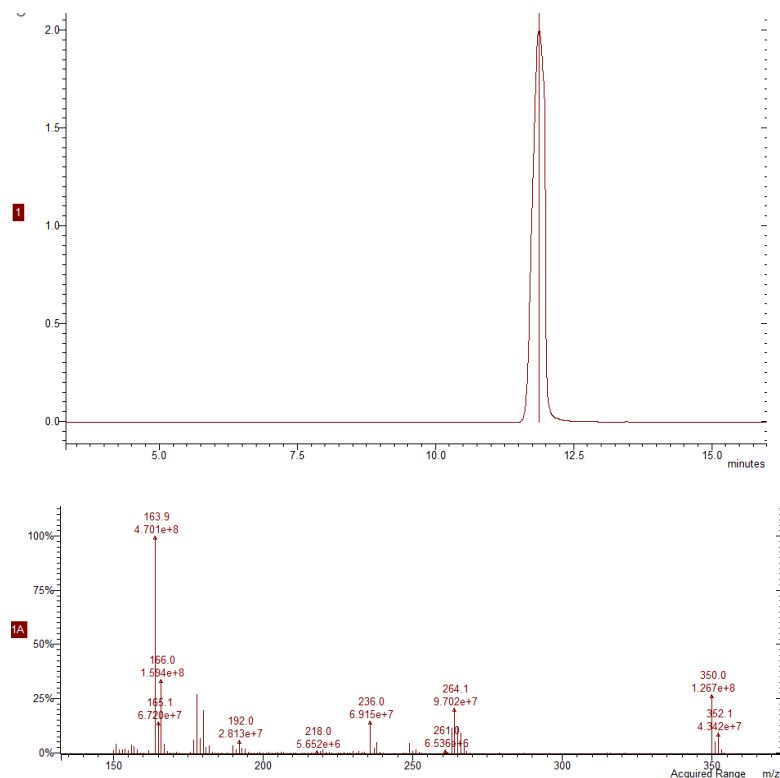
ANEXO 22. Espectro de ^{13}C -RMN del 3-(6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3c**.



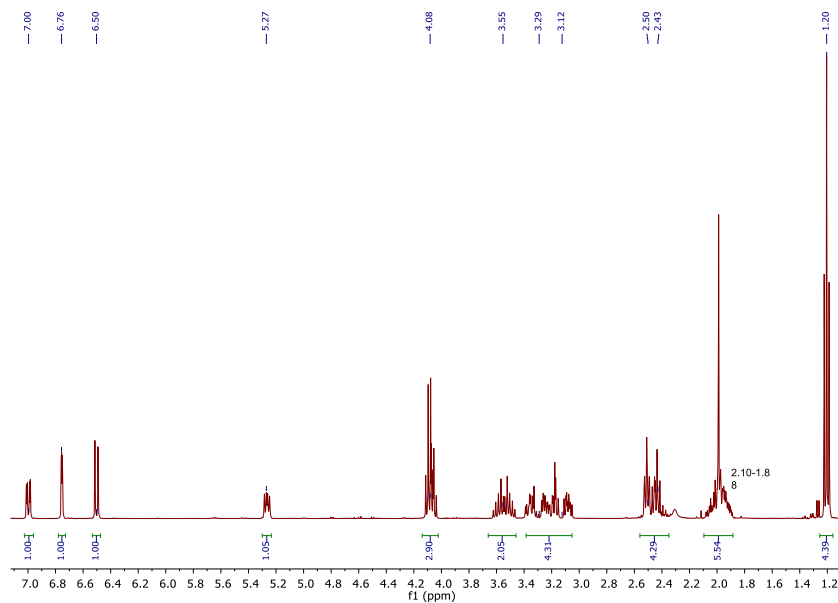
ANEXO 23. Espectro infrarrojo del 3-(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3e**.



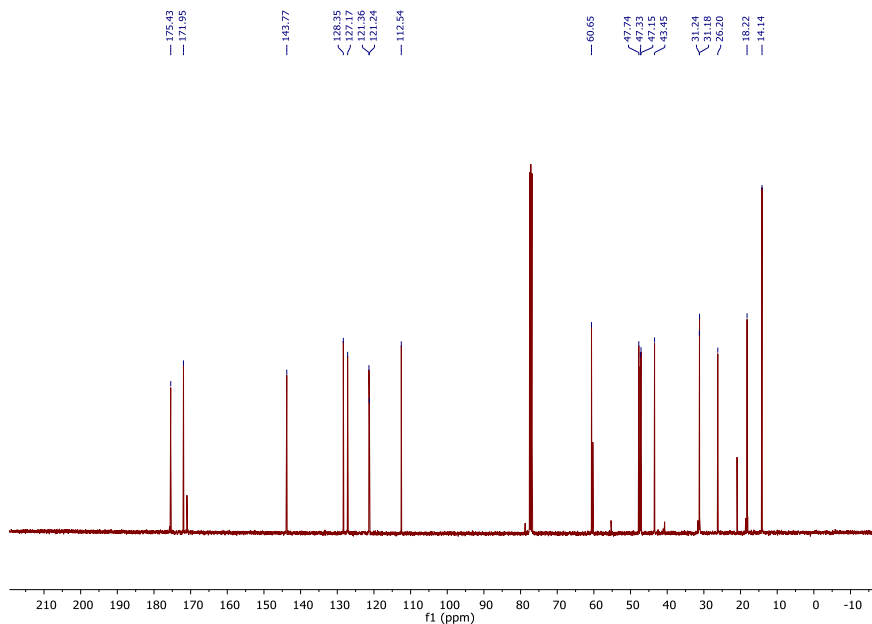
ANEXO 24. Perfil cromatográfico y espectro de masas del 3-(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3e**.



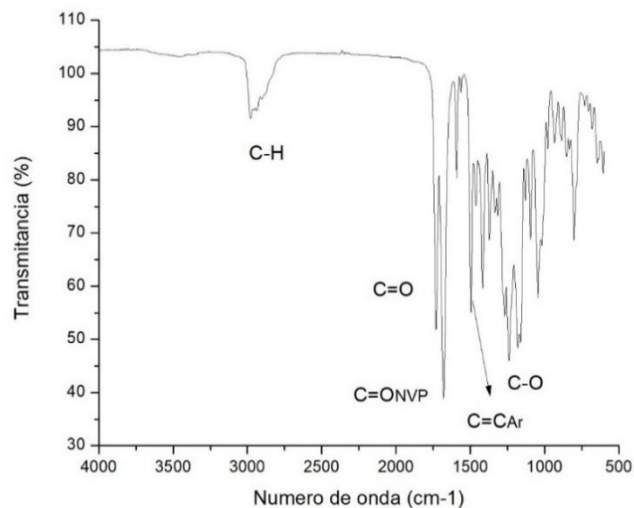
ANEXO 25. Espectro de ^1H -RMN del 3-(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3e**.



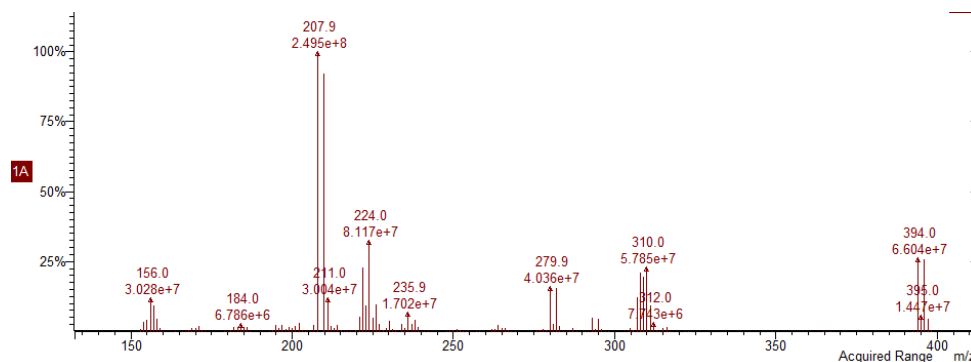
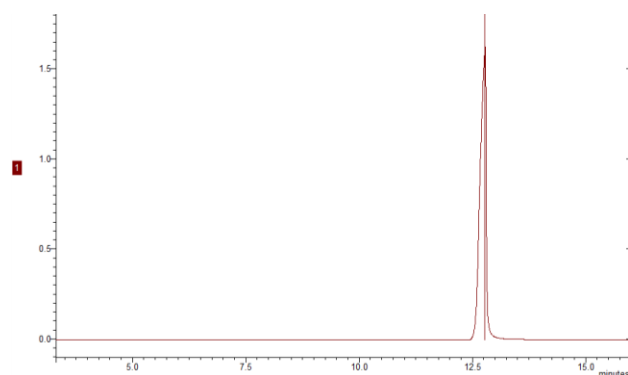
ANEXO 26. Espectro de ^{13}C -RMN del 3-(6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3e**.



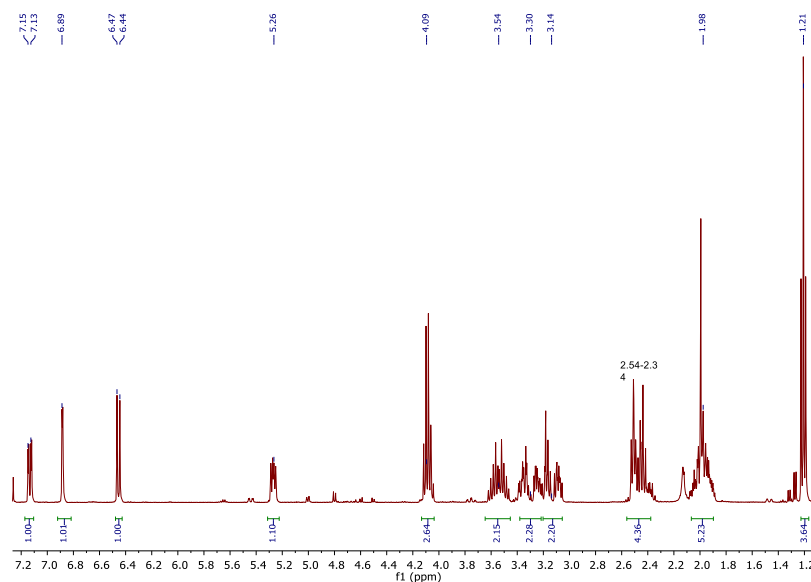
ANEXO 27. Espectro infrarrojo del 3-(6-bromo-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3e**.



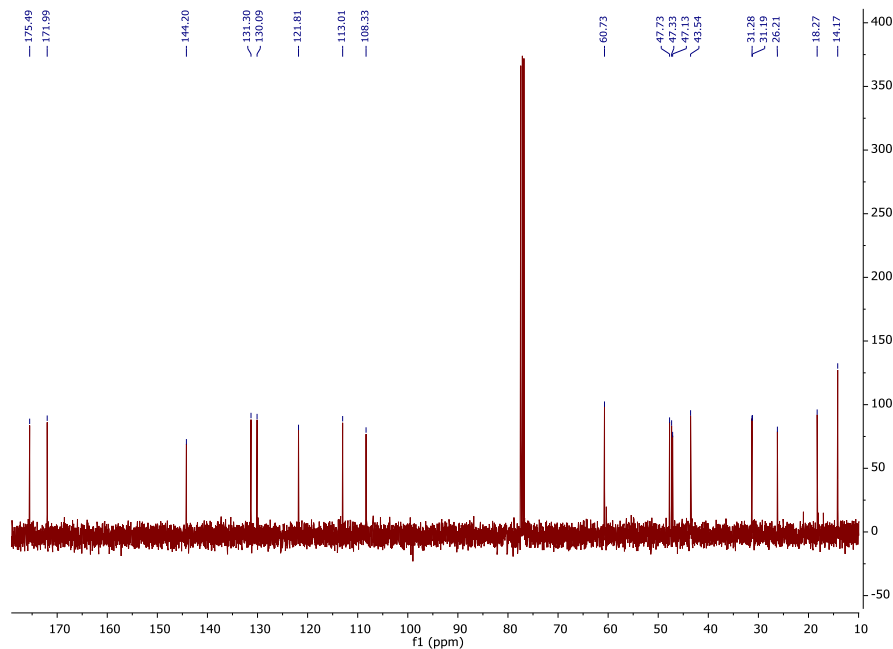
ANEXO 28. Perfil cromatográfico y espectro de masas del 3-(6-bromo-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3f**.



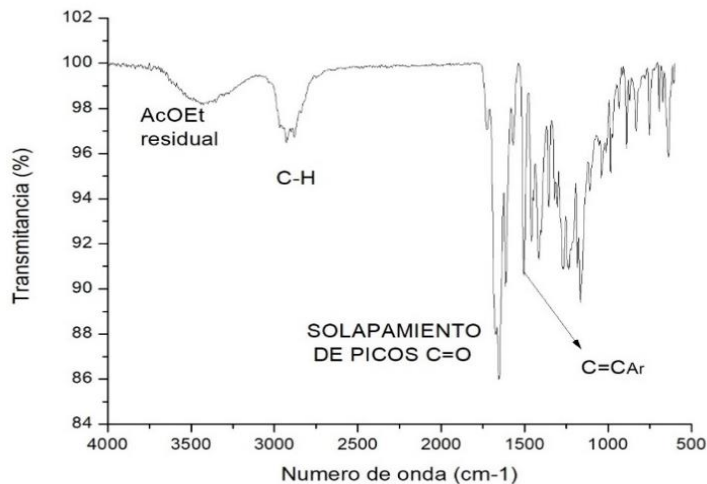
ANEXO 29. Espectro de ^1H -RMN del 3-(6-bromo-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3f**.



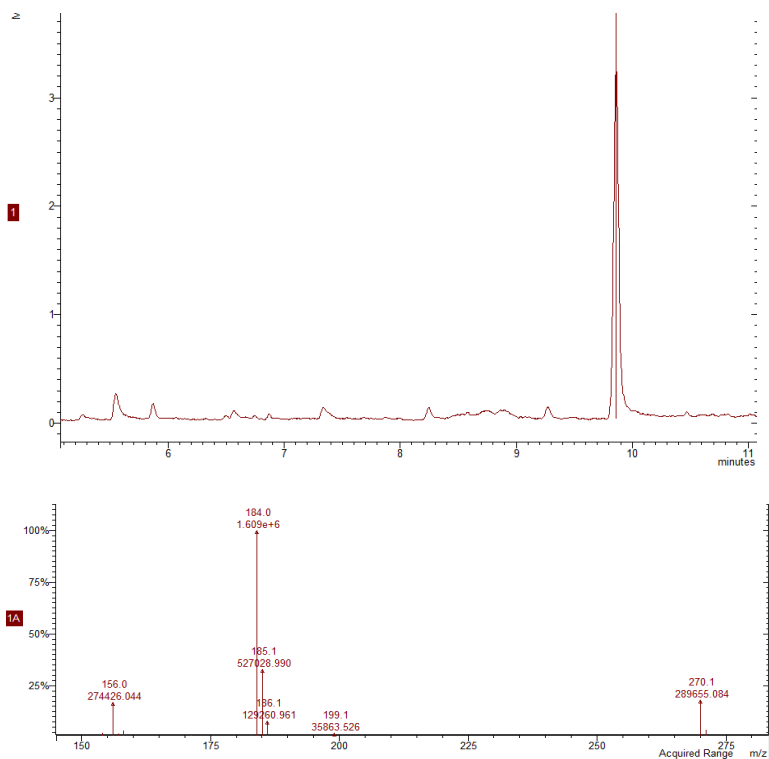
ANEXO 30. Espectro de ^{13}C -RMN del 3-(6-bromo-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo **3f**.



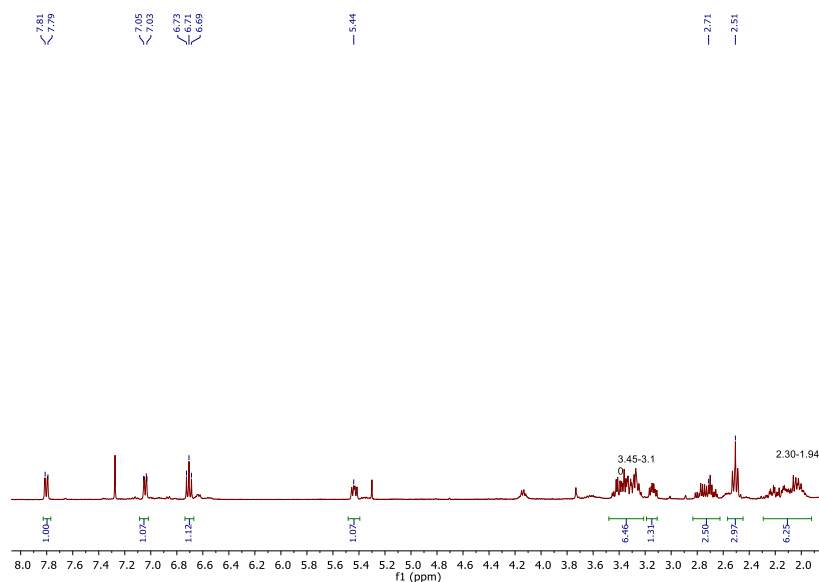
ANEXO 31. Espectro infrarrojo del 7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4a**.



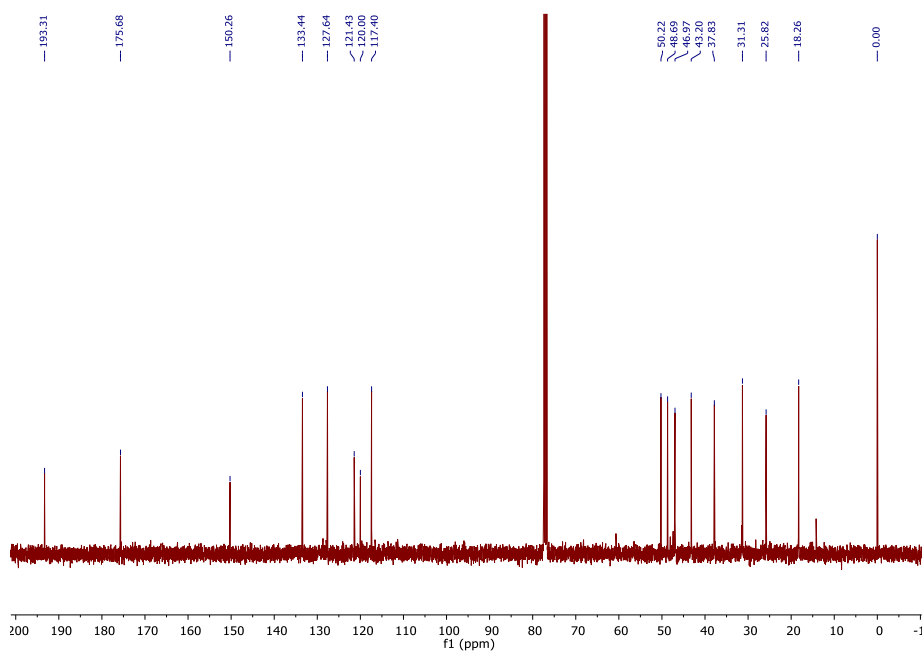
ANEXO 32. Perfil cromatográfico y espectro de masas del 7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4a**.



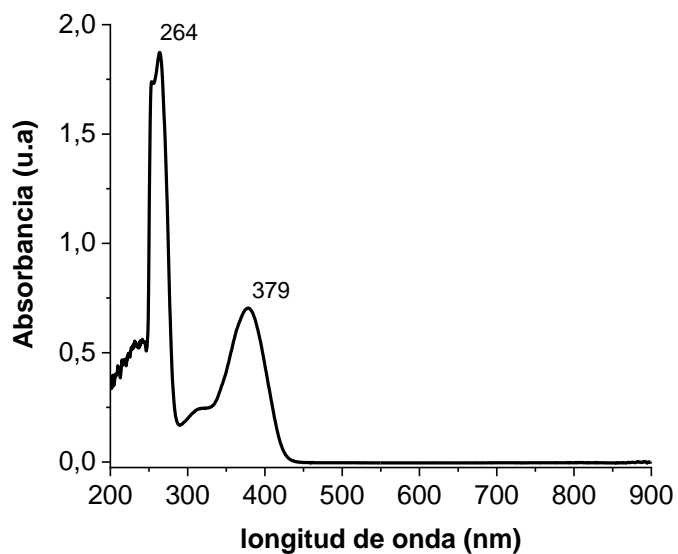
ANEXO 33. Espectro de ^1H -RMN del 7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7- tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4a**.



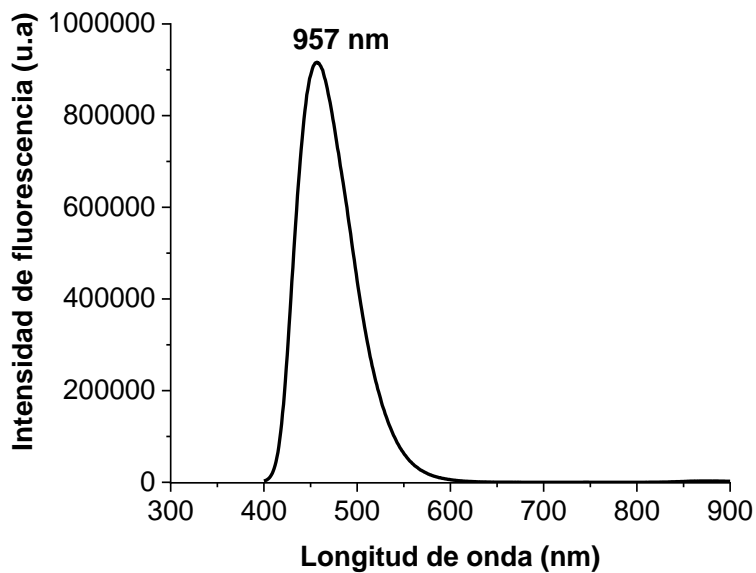
ANEXO 34. Espectro de ^{13}C -RMN del 7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7- tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4a**.



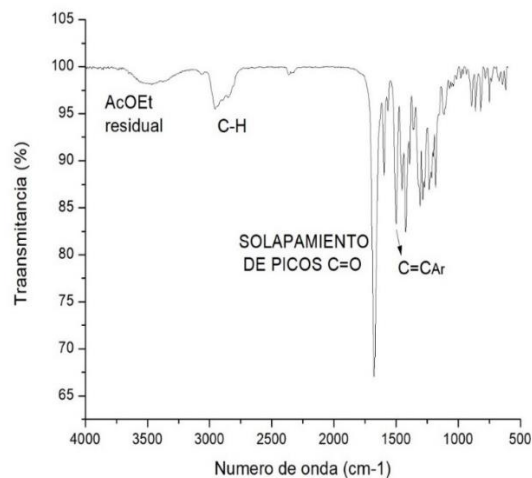
ANEXO 35. Espectro UV-Vis del 7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4a**.



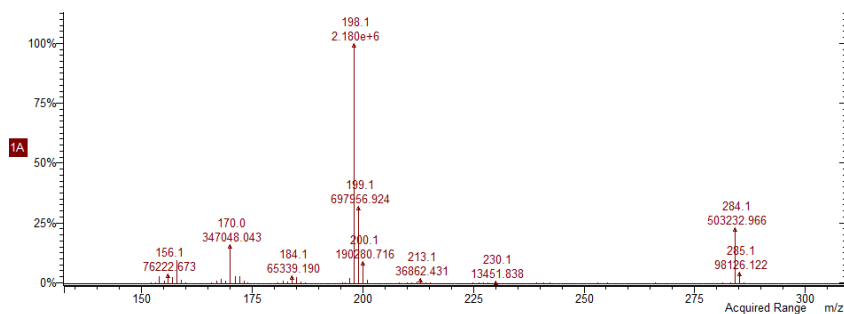
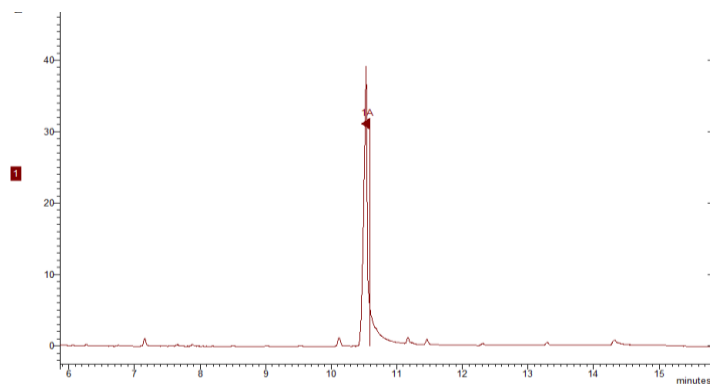
ANEXO 36. Espectro de emisión de fluorescencia del 7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4a**.



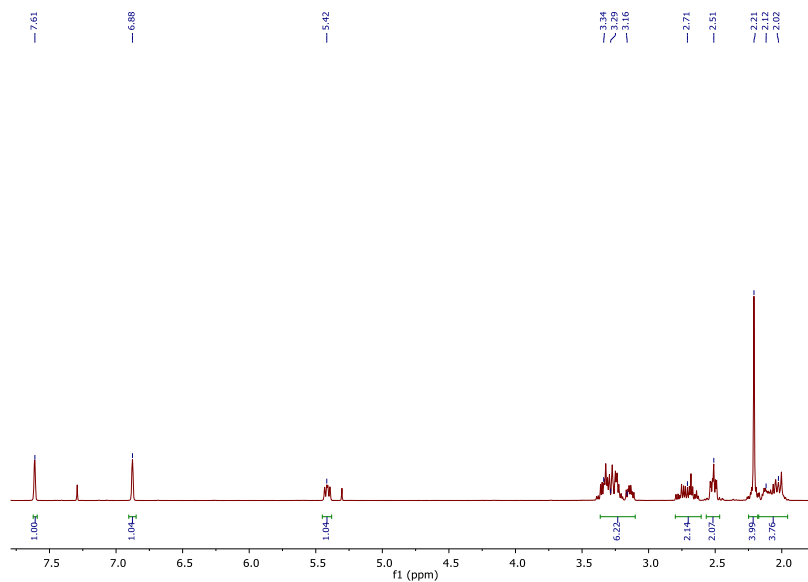
ANEXO 37. Espectro infrarrojo del 9-metil-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4b**.



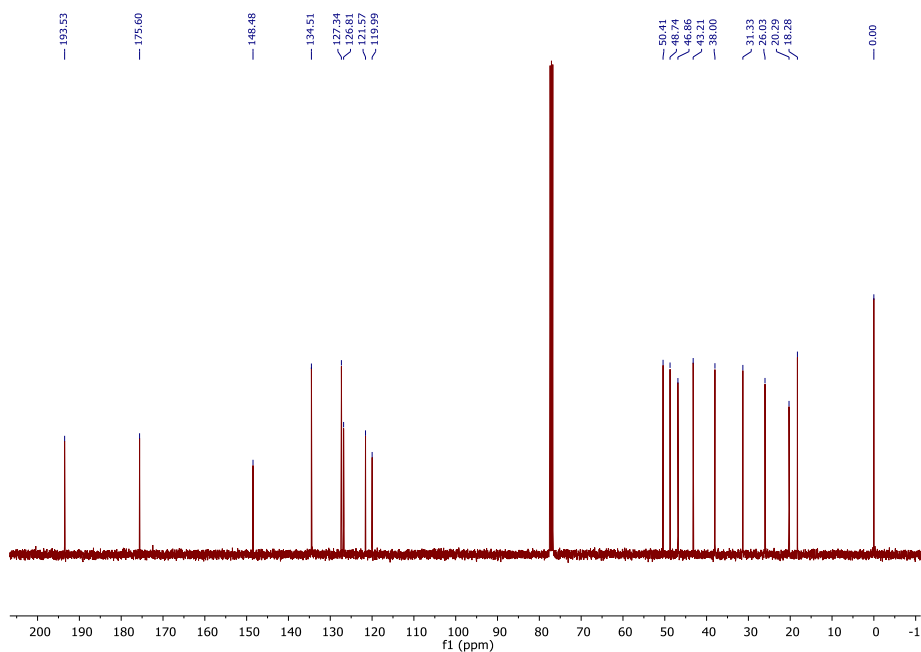
ANEXO 38. Perfil cromatográfico y espectro de masas del 9-metil-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4b**.



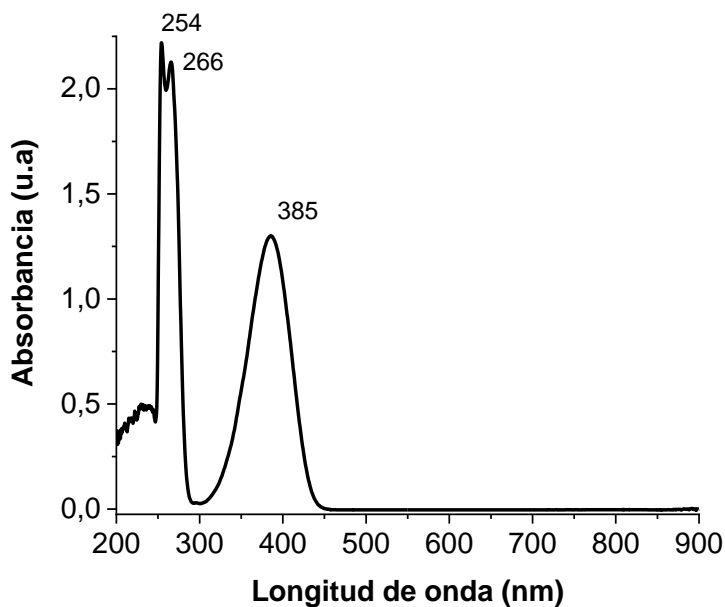
ANEXO 39. Espectro de ^1H -RMN del 9-metil-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4b**.



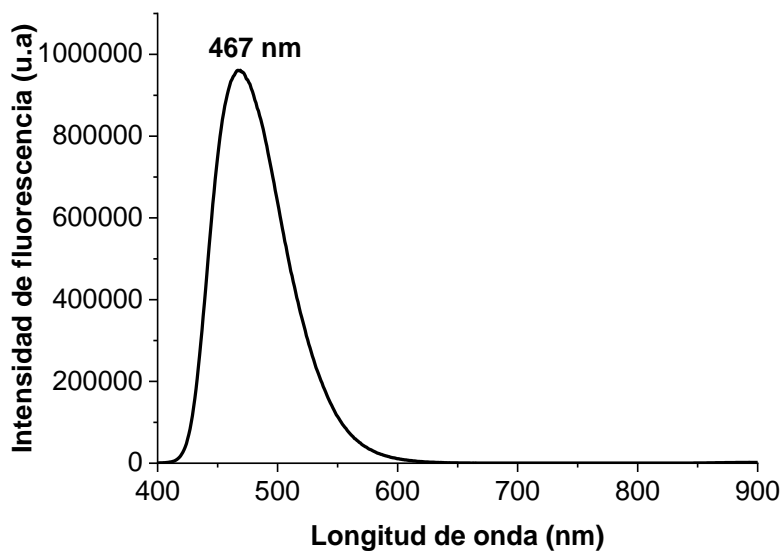
ANEXO 40. Espectro de ^{13}C -RMN del 9-metil-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4b**.



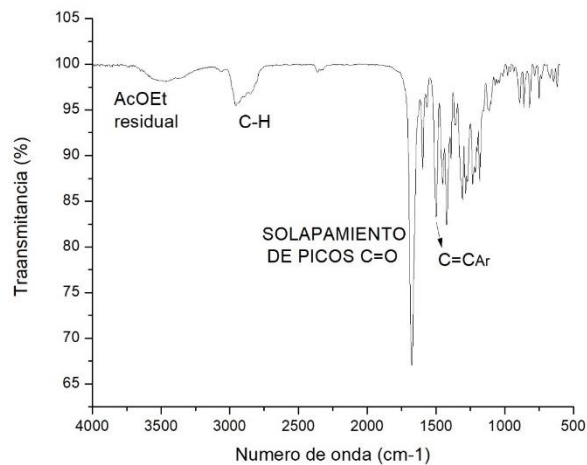
ANEXO 41. Espectro UV-Vis del 9-metil-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4b**.



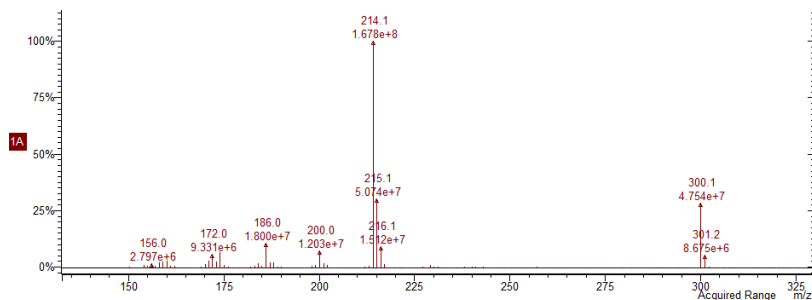
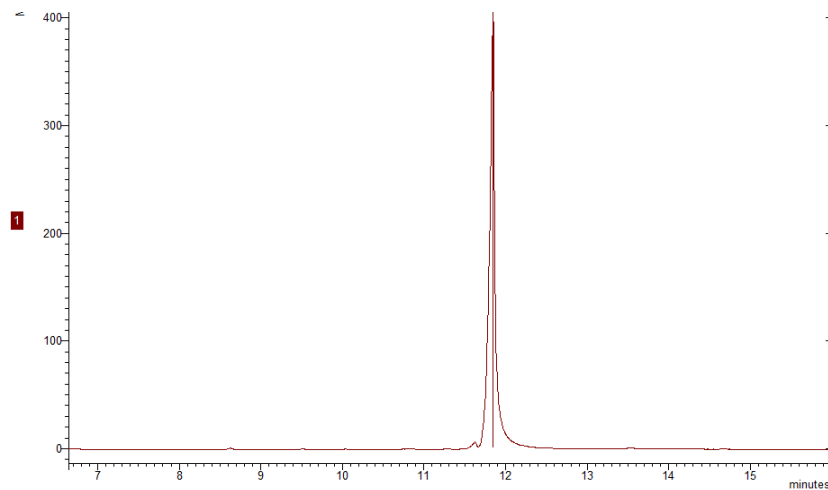
ANEXO 42. Espectro de emisión de fluorescencia del 9-metil-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4b**.



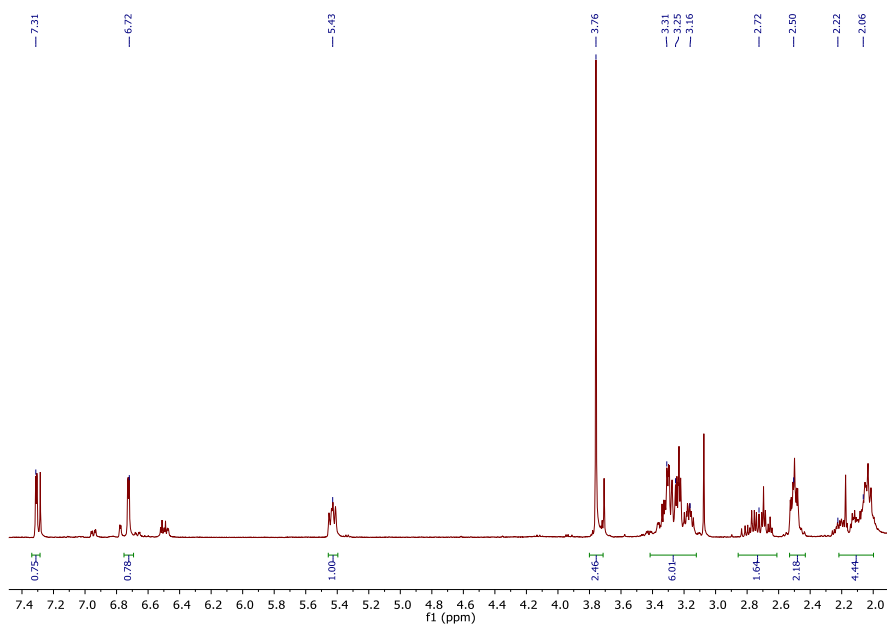
ANEXO 43. Espectro infrarrojo 9-metoxi-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4c**.



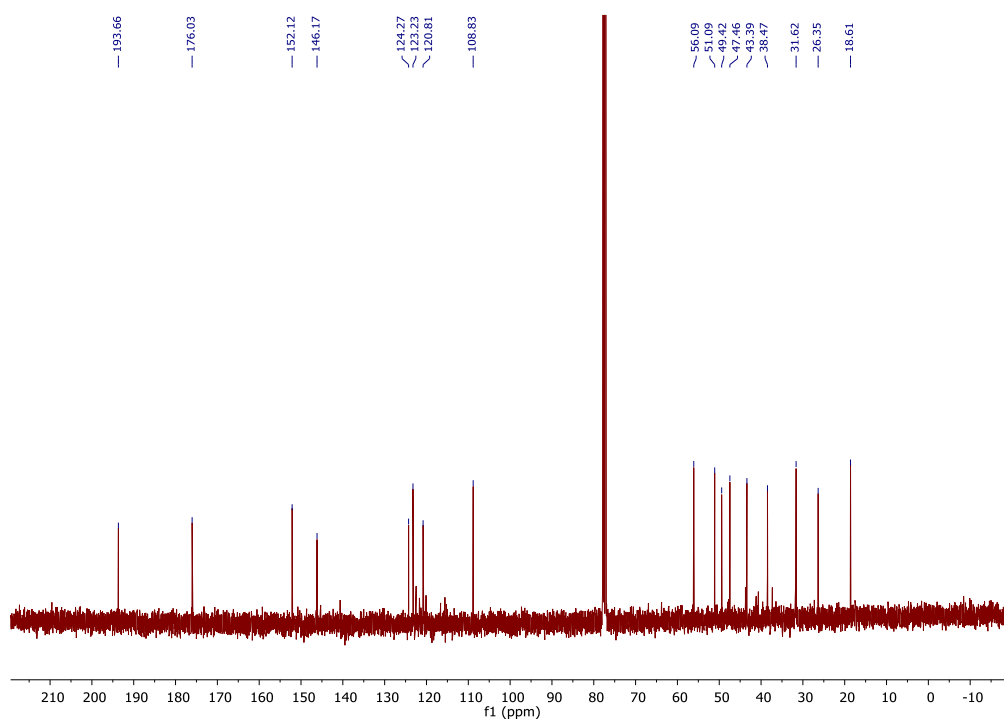
ANEXO 44. Perfil cromatográfico y espectro de masas 9-metoxi-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4c**.



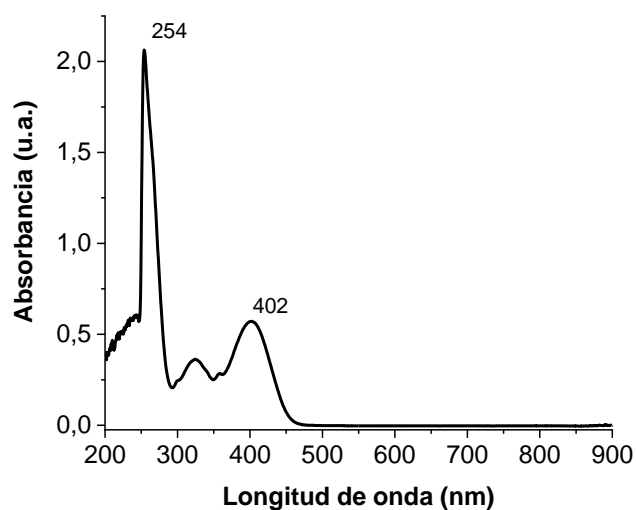
ANEXO 45. Espectro de ^1H -RMN del 9-metoxi-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4c**.



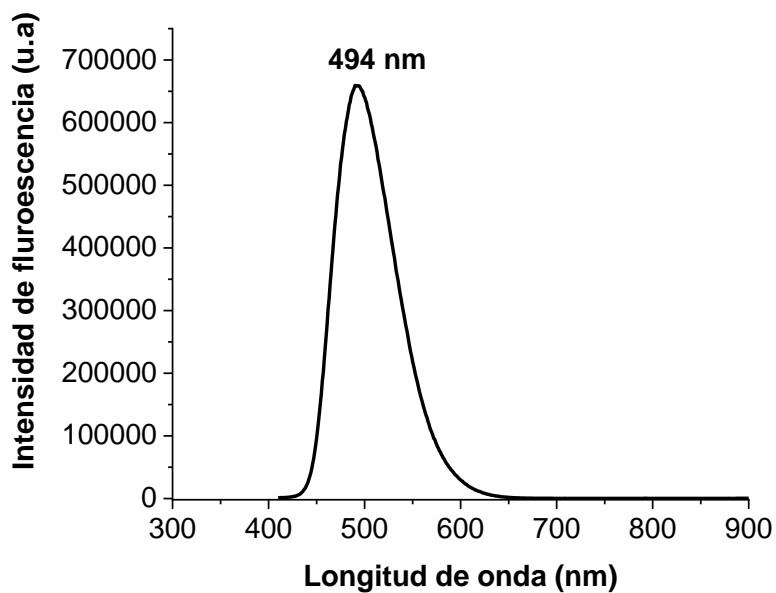
ANEXO 46. Espectro de ^{13}C -RMN del 9-metoxi-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4c**.



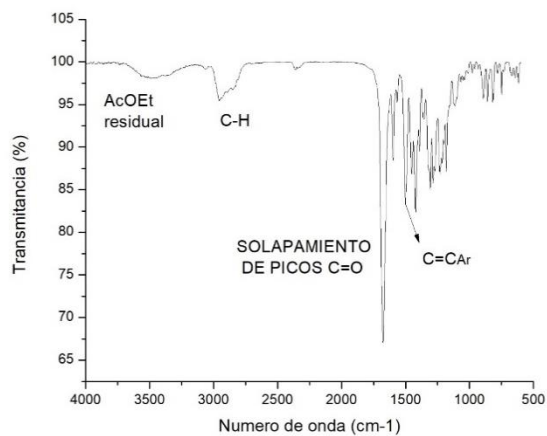
ANEXO 47. Espectro UV-Vis 9-metoxi-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4c**.



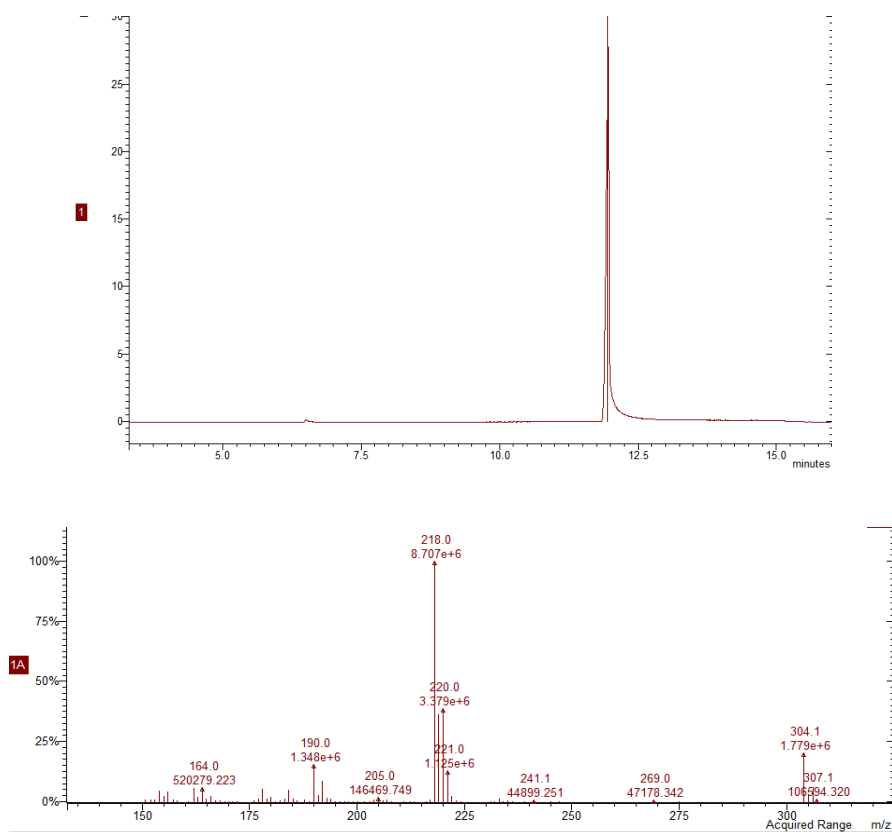
ANEXO 48. Espectro de emisión de fluorescencia del 9-metoxi-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4c**.



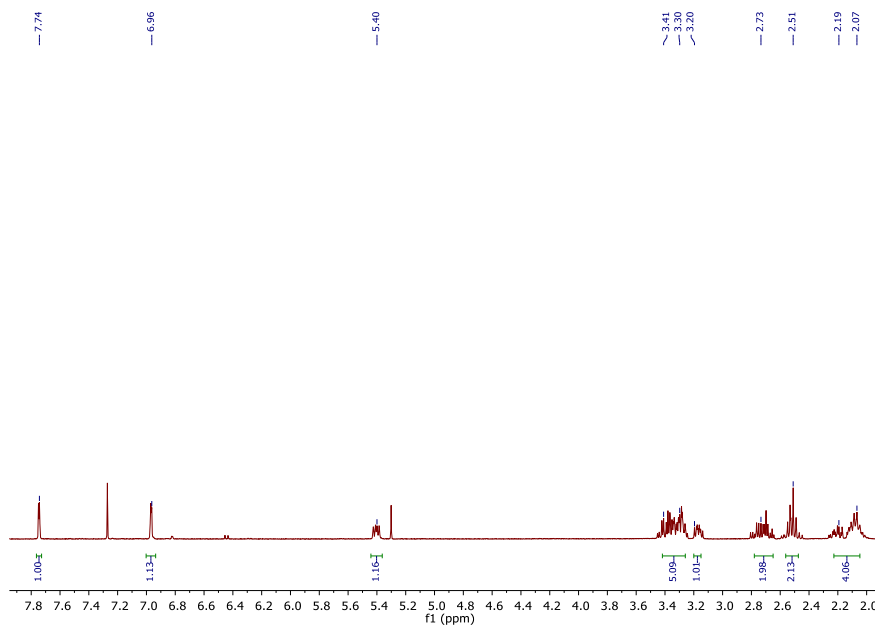
ANEXO 49. Espectro infrarrojo 9-cloro-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4e**.



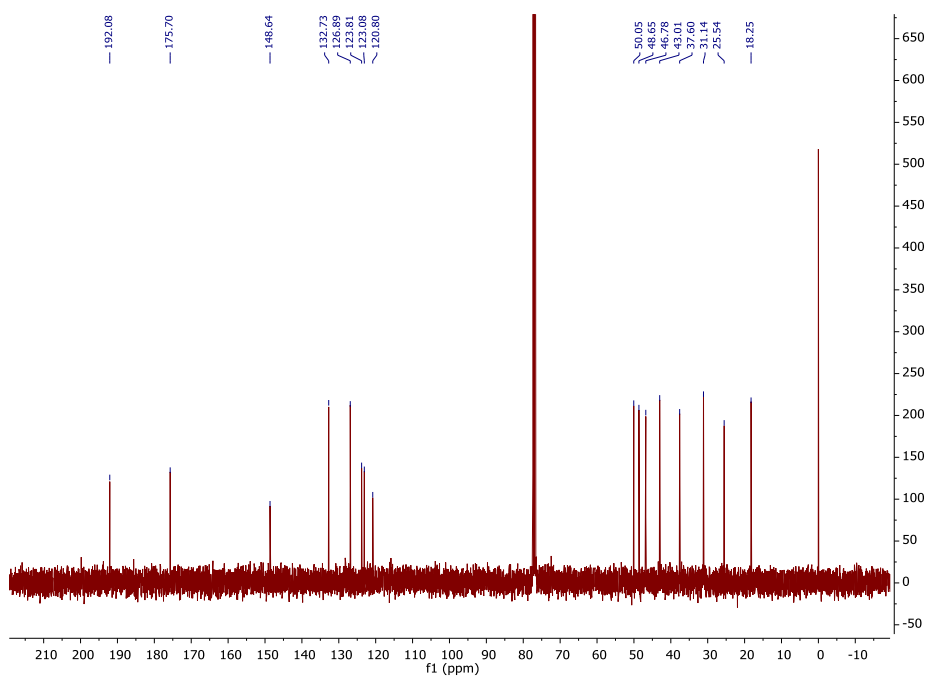
ANEXO 50. Perfil cromatográfico y espectro de masas 9-cloro-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4e**.



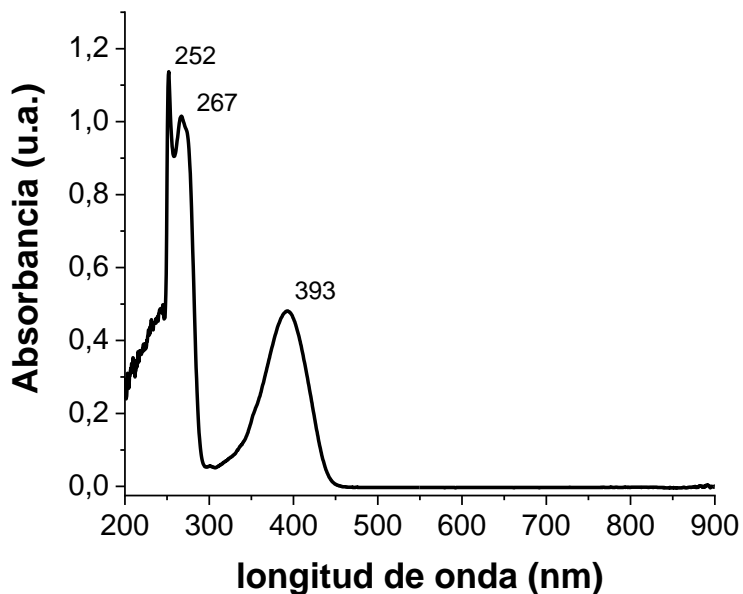
ANEXO 51. Espectro de ^1H -RMN del 9-cloro-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4e**.



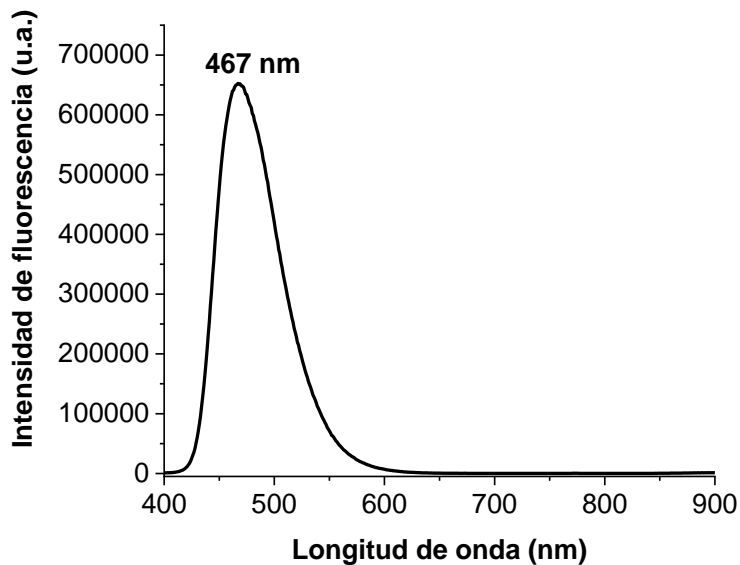
ANEXO 52. Espectro de ^{13}C -RMN del 9-cloro-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4e**.



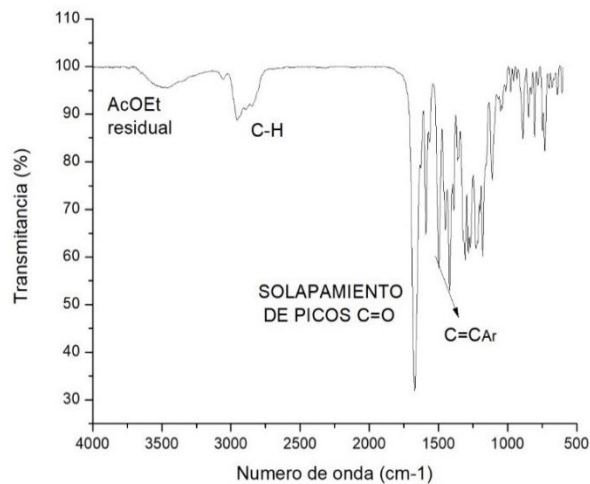
ANEXO 53. Espectro UV-Vis de la 9-cloro-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4e**.



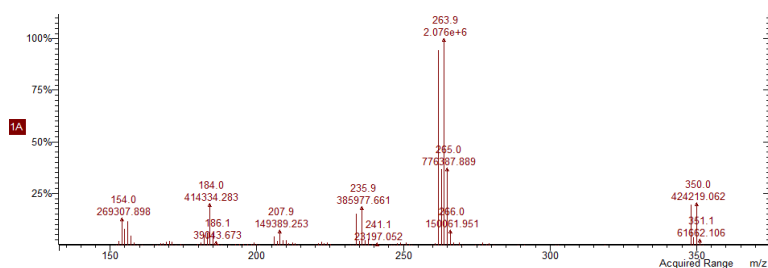
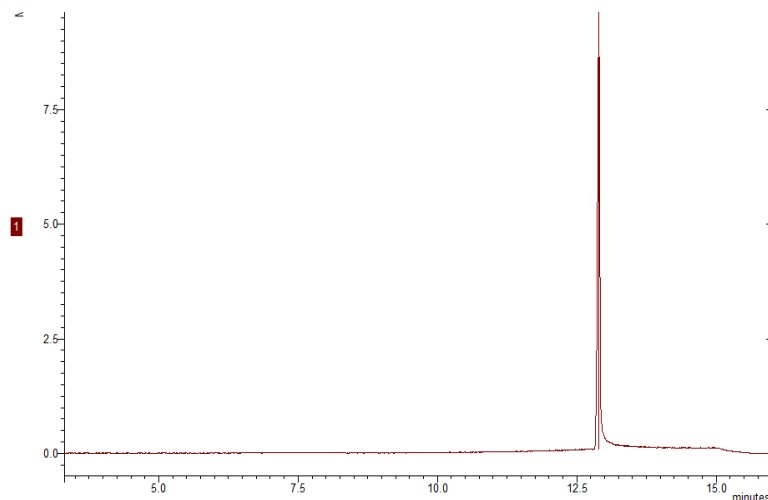
ANEXO 54. Espectro de emisión de fluorescencia del 9-cloro-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4e**.



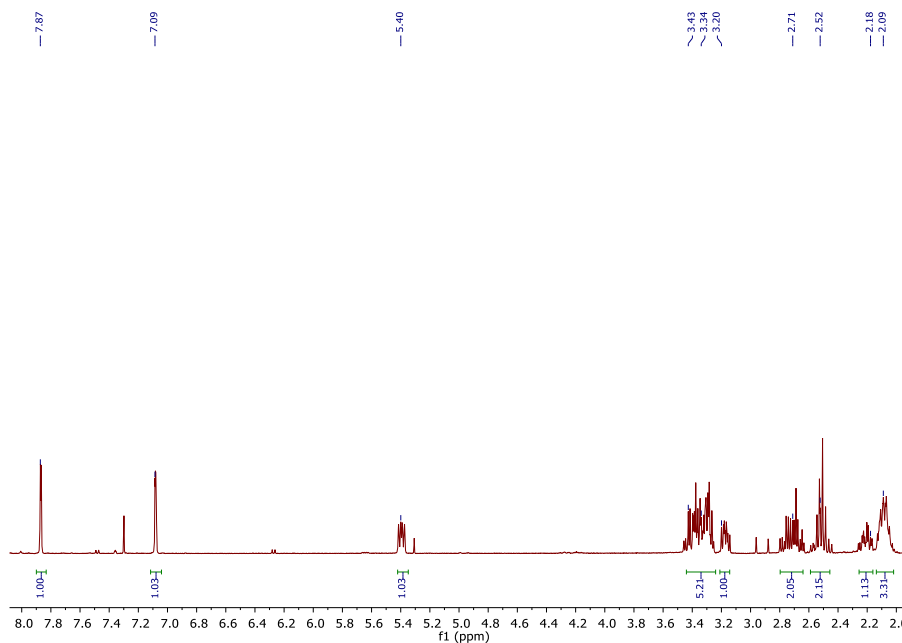
ANEXO 55. Espectro infrarrojo del 9-bromo-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4a**.



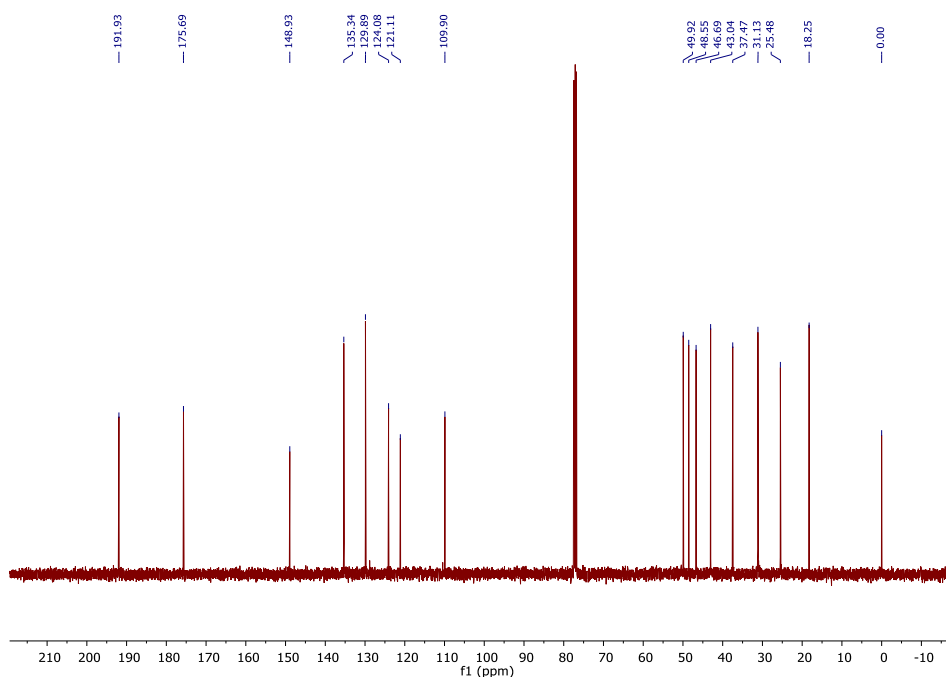
ANEXO 56. Perfil cromatográfico y espectro de masas del 9-bromo-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4f**.



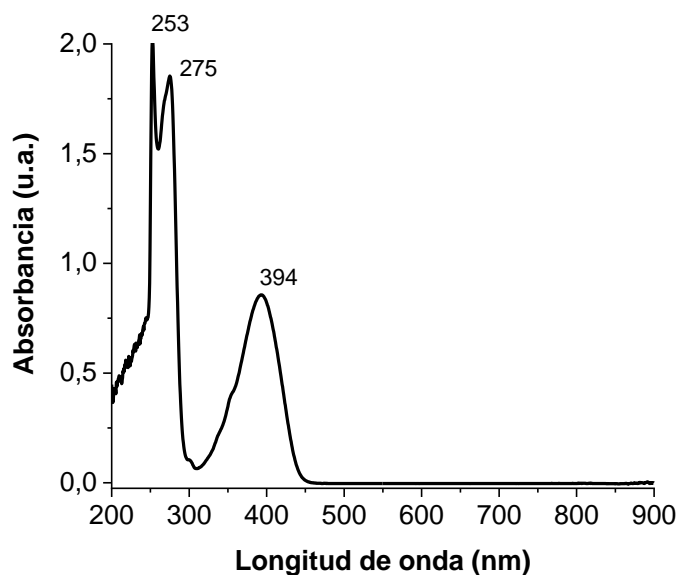
ANEXO 57. Espectro de ^1H -RMN del 9-bromo-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4f**.



ANEXO 58. Espectro de ^{13}C -RMN del 9-bromo-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4f**.



ANEXO 59. Espectro UV-Vis del 9-bromo-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4f**.



ANEXO 60. Espectro de emisión de fluorescencia del 9-bromo-7-(2'-oxopirrolidin-1-il)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolin-1-ona **4f**.

