

**PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DEL  
ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 10-ETIL-1-OXO-5,10-DIHIDRO-1H-  
BENZO[5,6]AZEPINO[3,2,1-i,j]QUINOLINA-2-CARBOXÍLICO**

**ELKIN EDUARDO SANABRIA CHANAGA**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE QUÍMICA  
BUCARAMANGA**

**2011**

**PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DEL  
ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 10-ETIL-1-OXO-5,10-DIHIDRO-1H-  
BENZO[5,6]AZEPINO[3,2,1-i,j]QUINOLINA-2-CARBOXÍLICO**

**ELKIN EDUARDO SANABRIA CHANAGA**

**Trabajo de Grado para optar por el título de Químico**

**Director**

**ALIRIO PALMA RODRÍGUEZ, Químico, *Ph.D***

**Co-Directora**

**LINA MARÍA ACOSTA QUINTERO, Química, *M.Sc***

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE QUÍMICA  
BUCARAMANGA**

**2011**

*A mis padres y mis hermanos,  
Por ser mi apoyo incondicional,  
Mi prueba tangible de amor*

*A mi familia por creer siempre en mí*

## AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

El profesor Alirio Palma Rodríguez, director de la presente investigación, por haberme brindado la oportunidad de pertenecer a su Grupo de Investigación, por compartir conmigo su amplio conocimiento en el mundo de la Química Orgánica y por su gran contribución a mi formación como profesional.

A Lina María Acosta Quintero, por su constante colaboración como Co-directora de este proyecto y por su amplia paciencia conmigo, también porque fue una agradable compañera en el LSO.

A la profesora Elena Stashenko del Laboratorio de Cromatografía de la UIS, por la toma de los espectros de masas.

Al profesor Daniel Molina del Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la UIS, por la toma de los espectros de RMN.

A mis compañeros y ex compañeros del LSO, especialmente a Felipe, Julián, Nelson, Camila y Carlos, por todos los momentos gratos que me han brindado y por la constante ayuda en mi investigación; a Sergio, que tiene que explotar su potencial

A mis amigos de la carrera, Mayita, Julio, Camilo, Diego, Mamina, y muchos 2051, con quienes compartí momentos tan gratos e hicieron de este camino, algo sencillamente fantástico.

A Marinela, que fue mi compañía incondicional, que me dedicó mucho de su tiempo, me regaló mucha de su alegría en momentos críticos de la carrera.

Y a todas las personas que aparecieron y me brindaron algo de su esencia.

## ABREVIATURAS

Å	Amstrong
°C	Grados centígrados
cm	Centímetros
COSY <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H	Correlation Spectroscopy
DMF	Dimetilformamida
eV	Electronvoltios
g	Gramos
g/mol	gramos por mol
GC-MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
h	Horas
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
Hz	Hertzios
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
<i>m/z</i>	Relación masa sobre carga
M <sup>+</sup>	Ión molecular
MHz	Megahertz
min	Minutos
mL	Mililitro
mmoles	Milimoles
p.f.	Punto de fusión
PPA	Ácido polifosfórico
ppm	partes por millón
<i>R<sub>F</sub></i>	Factor de retención
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de protones
UIS	Universidad Industrial de Santander
<i>v</i>	Longitud de onda
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
δ	Desplazamiento químico

## TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
<b>INTRODUCCIÓN</b>	21
<b>1. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES</b>	23
1.1. ASPECTOS ESTRUCTURALES Y BIOLÓGICOS DE LAS 4- QUINOLONAS	23
1.2. ASPECTOS SINTÉTICOS. CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA DE LA 4-QUINOLONA	24
1.3. ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LOS DERIVADOS DE LA DIBENZO[ <i>b,e</i> ]AZEPINA	31
1.4. ASPECTOS SINTÉTICOS. CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA DE LA DIBENZO[ <i>b,e</i> ]AZEPINA	32
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	33
<b>3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN</b>	34
<b>4. OBJETIVOS</b>	35
4.1. OBJETIVO GENERAL	35
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
<b>5. PARTE EXPERIMENTAL</b>	36
5.1. OBTENCIÓN DE LAS N-(ARIL)METILANILINAS <b>1a-e</b> POR AMINOREDUCCIÓN INDIRECTA	37
5.2. OBTENCIÓN DE LAS N-ALIL-N-(ARIL)METILANILINAS <b>2a-e</b>	39
5.3. TRANSPOSICIÓN AMINO-CLAISEN DE LAS N-ALIL-N- (ARIL)METILANILINAS <b>2a-e</b> : PREPARACIÓN DE LAS 2-ALIL-N- (ARIL)METILANILINAS <b>3a-e</b>	42
5.4. CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS DE LAS 2- ALIL-N-(ARIL)METILANILINAS <b>3a-e</b> : OBTENCIÓN DE LAS 11-ETIL- 6,11-DIHIDRO-5 <i>H</i> -DIBENZO[ <i>b,e</i> ]AZEPINAS <b>4a-e</b> Y LAS 11-METIL- 5,6,11,12-TETRAHIDRODIBENZO[ <i>b,f</i> ]AZOCINAS <b>5d,e</b>	45
5.5. OBTENCIÓN DE LOS DIETIL ((11-ETIL-6,11-DIHIDRO-5 <i>H</i> - DIBENZO[ <i>b,e</i> ]AZEPIN-5-IL)METILEN)MALONATOS <b>6a-e</b>	47

5.6. OBTENCIÓN DE LOS DERIVADOS DEL ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 10-ETIL-1-OXO-5,10-DIHIDRO-1 <i>H</i> - BENZO[5,6]AZEPINO[3,2,1- <i>i,j</i> ]QUINOLINA-2-CARBOXÍLICO <b>7a-e</b>	49
<b>6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	52
6.1. CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS DE LAS 2- ALIL- <i>N</i> -(ARIL)METILANILINAS <b>3a-e</b> : OBTENCIÓN DE LAS 11-ETIL- 6,11-DIHIDRO-5 <i>H</i> -DIBENZO[ <i>b,e</i> ]AZEPINAS <b>4a-e</b> Y LAS 11-METIL- 5,6,11,12-TETRAHIDRODIBENZO[ <i>b,f</i> ]AZOCINAS <b>5d,e</b>	53
6.2. OBTENCIÓN DE LOS DIETIL ((11-ETIL-6,11-DIHIDRO-5 <i>H</i> - DIBENZO[ <i>b,e</i> ]AZEPIN-5-IL)METILEN)MALONATOS <b>6a-e</b>	68
6.3. SÍNTESIS DE LOS DERIVADOS DEL ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 10-ETIL-1-OXO-5,10-DIHIDRO-1 <i>H</i> -BENZO[5,6]AZEPINO[3,2,1- <i>i,j</i> ]QUINOLINA-2-CARBOXÍLICO <b>7a-e</b>	77
<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	86
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	88
<b>ANEXOS</b>	95

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
<b>Figura 1.</b> Estructura básica de las 4-quinolonas	23
<b>Figura 2.</b> Antibacterianos de uso clínico derivados de la 4-quinolona	24
<b>Figura 3.</b> Agentes antitumorales derivados de la 4-quinolona	24
<b>Figura 4.</b> Mianserín, una droga para el tratamiento de la depresión	31
<b>Figura 5.</b> Aza-análogos tetracíclicos de la dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepina con actividad ansiolítica	31
<b>Figura 6.</b> Estructura de las 11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas <b>4a-e</b> y 11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[ <i>b,f</i> ]azocinas <b>5d,e</b>	45
<b>Figura 7.</b> Dietil ((11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepin-5-il)metilen)malonatos <b>6a-e</b>	47
<b>Figura 8.</b> Estructura de los ésteres etílicos del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>i,j</i> ]quinolina-2-carboxílico <b>7a-e</b>	49
<b>Figura 9.</b> Estructura del derivado <b>3d</b> , señalando la posición <i>para</i> con respecto al sustituyente metilo	54
<b>Figura 10.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la 11-etil-2-flúor-9-metil-6,11-dihidrodibenzo[ <i>b,e</i> ]azepina <b>4c</b>	59
<b>Figura 11.</b> Espectro de correlación homonuclear <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY de la 11-etil-2-flúor-9-metil-6,11-dihidrodibenzo[ <i>b,e</i> ]azepina <b>4c</b>	60
<b>Figura 12.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la 2-cloro-9,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[ <i>b,f</i> ]azocina <b>5e</b>	64
<b>Figura 13.</b> Espectro de correlación homonuclear <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY de la 2-cloro-9,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[ <i>b,f</i> ]azocina <b>5e</b>	65
<b>Figura 14.</b> Estructuras optimizadas del dietil ((11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepin-5-il)metilen)malonato <b>6b</b>	72
<b>Figura 15.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H del dietil 2-cloro-9-metil-((11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepin-5-il)metilen)malonato <b>6e</b>	73

- Figura 16.** Espectro de correlación homonuclear  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY del dietil 2-cloro-9-metil-((11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metilen)malonato **6e** 74
- Figura 17.** Estructura general de los derivados **7a-e**, señalando la posición del protón 13-H y las zonas sometidas a campos magnéticos locales fuertes 81
- Figura 18.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico **7a** 82
- Figura 19.** Espectro de correlación homonuclear  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico **7a** 82

## LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
<b>Esquema 1.</b> Resumen de las diferentes metodologías implementadas en la síntesis de 4-quinolonas 3-carboxil sustituidas	25
<b>Esquema 2.</b> Síntesis de 4-quinolonas a partir de <i>o</i> -nitroacetofenonas	25
<b>Esquema 3.</b> Síntesis de 4-quinolonas a partir de precursores de Camps	26
<b>Esquema 4.</b> Síntesis de un intermediario del Nybomicin	26
<b>Esquema 5.</b> Obtención de quinolonas utilizando sustitución nucleofílica aromática	27
<b>Esquema 6.</b> Obtención de derivados quinolónicos utilizando catalizadores de titanio	27
<b>Esquema 7.</b> Metodología <i>one-pot</i> utilizando catalizadores de Pd y una base fuerte	28
<b>Esquema 8.</b> Reacción Aza-Diels-Alder en la síntesis de 4-quinolonas	28
<b>Esquema 9.</b> Preparación de 4-quinolonas utilizando anilinas <i>o</i> -dihidroxazol sustituidas	29
<b>Esquema 10.</b> Síntesis de 2-aryl-3-metoxiquinolonas	29
<b>Esquema 11.</b> Síntesis de espiro-piridoquinolonas empleando la reacción de <i>Gould-Jacobs</i>	30
<b>Esquema 12.</b> Síntesis de 4-quinolonas utilizando el reactivo de Eaton	30
<b>Esquema 13.</b> Síntesis de dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas utilizando la reacción de Schmidt	32
<b>Esquema 14.</b> La alquilación intramolecular de Friedel-Crafts en la síntesis de 6,11-dihidro-11-etil-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas	32
<b>Esquema 15.</b> Las dihidrodibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas como precursores apropiados de dibenzo[ <i>c,f</i> ]tiazolo[3,2- <i>a</i> ]azepinas	33
<b>Esquema 16.</b> Estrategia de síntesis para construir el nuevo sistema tetracíclico del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>i,j</i> ]quinolina-2-carboxílico	34

<b>Esquema 17.</b> Preparación de las <i>N</i> -(aril)metilanilinas <b>1a-e</b>	37
<b>Esquema 18.</b> Preparación de las <i>N</i> -alil- <i>N</i> -(aril)metilanilinas <b>2a-e</b>	39
<b>Esquema 19.</b> Preparación de las 2-alil- <i>N</i> -(aril)metilanilinas <b>3a-e</b>	42
<b>Esquema 20.</b> Análisis retro-sintético de los nuevos derivados del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>i,j</i> ]quinolina-2-carboxílico	53
<b>Esquema 21.</b> Síntesis de las 11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas <b>4a-e</b> y las 11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[ <i>b,f</i> ]azocinas <b>5d,e</b>	54
<b>Esquema 22.</b> Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de <b>4c-e</b>	56
<b>Esquema 23.</b> Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[ <i>b,f</i> ]azocinas	57
<b>Esquema 24.</b> Preparación de los dietil ((11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepin-5-il)metilen)malonatos <b>6a-e</b>	68
<b>Esquema 25.</b> Estructuras de resonancia del dietil 2-(etoximetilen)malonato	68
<b>Esquema 26.</b> Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los dietil ((11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepin-5-il)metilen)malonatos <b>6a-e</b>	71
<b>Esquema 27.</b> Síntesis de los ésteres etílicos del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>i,j</i> ]quinolina-2-carboxílico <b>7a-e</b>	77
<b>Esquema 28.</b> Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los ésteres etílicos del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>i,j</i> ]quinolina-2-carboxílico <b>7a-e</b>	79

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
<b>Tabla 1.</b> Bandas de absorción características en los espectros de IR de las 11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas <b>4c-e</b> y las 11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[ <i>b,f</i> ]azocinas <b>5d,e</b>	55
<b>Tabla 2.</b> Iones característicos ( <i>m/z</i> ) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas <b>4c-e</b>	56
<b>Tabla 3.</b> Iones característicos ( <i>m/z</i> ) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[ <i>b,f</i> ]azocinas <b>5d,e</b>	57
<b>Tabla 4.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento ( <i>J</i> , Hz) de los protones en los espectros de RMN <sup>1</sup> H de las 11-etil-6,11-dihidrodibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas <b>4c-e</b>	61
<b>Tabla 5.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento ( <i>J</i> , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN <sup>13</sup> C de las 11-etil-6,11-dihidrodibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas <b>4c-e</b>	62
<b>Tabla 6.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento ( <i>J</i> , Hz) de los protones en los espectros de RMN <sup>1</sup> H de las 11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[ <i>b,f</i> ]azocinas <b>5d,e</b>	66
<b>Tabla 7.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento ( <i>J</i> , Hz) de los protones en los espectros de RMN <sup>13</sup> C de las 11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[ <i>b,f</i> ]azocinas <b>5d,e</b>	67
<b>Tabla 8.</b> Bandas de absorción características en los espectros de IR de los dietil ((11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepin-5-il)metilen)malonatos <b>6a-e</b>	69

<b>Tabla 9.</b> Iones característicos ( <i>m/z</i> ) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los dietil ((11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepin-5-il)metilen)malonatos <b>6a-e</b>	70
<b>Tabla 10.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento ( <i>J</i> , Hz) de los protones en los espectros de RMN <sup>1</sup> H de los dietil 2-((11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepin-5-il)metilen)malonatos) <b>6a-e</b>	75
<b>Tabla 11.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento ( <i>J</i> , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN <sup>13</sup> C de los dietil 2-((11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepin-5-il)metilen)malonatos <b>6a-e</b>	76
<b>Tabla 12.</b> Bandas de absorción características en los espectros de IR de los ésteres etílicos del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>i,j</i> ]quinolina-2-carboxílico <b>7a-e</b>	78
<b>Tabla 13.</b> Iones característicos ( <i>m/z</i> ) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los ésteres etílicos del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>i,j</i> ]quinolina-2-carboxílico <b>7a-e</b>	79
<b>Tabla 14.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento ( <i>J</i> , Hz) de los protones en los espectros de RMN <sup>1</sup> H de los ésteres etílicos del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>i,j</i> ]quinolina-2-carboxílico <b>7a-e</b>	84
<b>Tabla 15.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento ( <i>J</i> , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN <sup>13</sup> C de los ésteres etílicos del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>i,j</i> ]quinolina-2-carboxílico <b>7a-e</b>	85

## LISTA DE ANEXOS

	Pág.
<b>Anexo 1.1.</b> Espectro de infrarrojo de la 4-fluoro- <i>N</i> -(4-metilbencil)anilina <b><u>1c</u></b>	96
<b>Anexo 1.2.</b> Espectro de masas de la 4-fluoro- <i>N</i> -(4-metilbencil)anilina <b><u>1c</u></b>	96
<b>Anexo 2.1.</b> Espectro de IR de la <i>N</i> -alil-4-fluoro- <i>N</i> -(4-metilbencil)anilina <b><u>2c</u></b>	97
<b>Anexo 2.2.</b> Espectro de CG-EM de la <i>N</i> -alil-4-fluoro- <i>N</i> -(4-metilbencil)anilina <b><u>2c</u></b>	97
<b>Anexo 2.3.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la <i>N</i> -alil-4-fluoro- <i>N</i> -(4-metilbencil)anilina <b><u>2c</u></b>	98
<b>Anexo 2.4.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C de la <i>N</i> -alil-4-fluoro- <i>N</i> -(4-metilbencil)anilina <b><u>2c</u></b>	98
<b>Anexo 3.1.</b> Espectro de IR de la 2-alil-4-fluoro- <i>N</i> -(3-metilbencil)anilina <b><u>3d</u></b>	99
<b>Anexo 3.2.</b> Espectro de CG-EM de la 2-alil-4-fluoro- <i>N</i> -(3-metilbencil)anilina <b><u>3d</u></b>	99
<b>Anexo 3.3.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la 2-alil-4-fluoro- <i>N</i> -(3-metilbencil)anilina <b><u>3d</u></b>	100
<b>Anexo 3.4.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C de la 2-alil-4-fluoro- <i>N</i> -(3-metilbencil)anilina <b><u>3d</u></b>	100
<b>Anexo 4.1.</b> Espectro de IR de la 11-etil-2-flúor-9-metil-6,11-dihidrobenzo[ <i>b,e</i> ]azepina <b><u>4c</u></b>	101
<b>Anexo 4.2.</b> Espectro de CG-EM de la 11-etil-2-fluoro-9-metil-6,11-dihidrobenzo[ <i>b,e</i> ]azepina <b><u>4c</u></b>	101
<b>Anexo 4.3.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la 11-etil-2-fluoro-9-metil-6,11-dihidrobenzo[ <i>b,e</i> ]azepina <b><u>4c</u></b>	102
<b>Anexo 4.4.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C de la 11-etil-2-fluoro-9-metil-6,11-dihidrobenzo[ <i>b,e</i> ]azepina <b><u>4c</u></b>	102
<b>Anexo 4.5.</b> Espectro de correlación homonuclear <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY de la 11-etil-2-fluoro-9-metil-6,11-dihidrobenzo[ <i>b,e</i> ]azepina <b><u>4c</u></b>	103

<b>Anexo 4.6.</b> Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la 11-etil-2-fluoro-9-metil-6,11-dihidrodibenzo[ <i>b,e</i> ]azepina <b>4c</b>	103
<b>Anexo 4.7.</b> Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 11-etil-2-flúor-9-metil-6,11-dihidrodibenzo[ <i>b,e</i> ]azepina <b>4c</b>	104
<b>Anexo 5.1.</b> Espectro de IR de la 2-cloro-9,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[ <i>b,f</i> ]azocina <b>5e</b>	105
<b>Anexo 5.2.</b> Espectro de CG-EM de la 2-cloro-9,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[ <i>b,f</i> ]azocina <b>5e</b>	105
<b>Anexo 5.3.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la 2-cloro-9,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[ <i>b,f</i> ]azocina <b>5e</b>	106
<b>Anexo 5.4.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C de la 2-cloro-9,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[ <i>b,f</i> ]azocina <b>5e</b>	106
<b>Anexo 5.5.</b> Espectro de correlación homonuclear <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY de la 2-cloro-9,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[ <i>b,f</i> ]azocina <b>5e</b>	107
<b>Anexo 5.6.</b> Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la 2-cloro-9,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[ <i>b,f</i> ]azocina <b>5</b>	107
<b>Anexo 5.7.</b> Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-cloro-9,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[ <i>b,f</i> ]azocina <b>5e</b>	108
<b>Anexo 6.1.</b> Espectro de IR del dietil 2-cloro-9-metil-((11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepin-5-il)metilen)malonato <b>6e</b>	109
<b>Anexo 6.2.</b> Espectro de IR del dietil 2-cloro-9-metil-((11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepin-5-il)metilen)malonato <b>6e</b>	109
<b>Anexo 6.3.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H del dietil 2-cloro-9-metil-((11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepin-5-il)metilen)malonato <b>6e</b>	110
<b>Anexo 6.4.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H del dietil 2-cloro-9-metil-((11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepin-5-il)metilen)malonato <b>6e</b>	110
<b>Anexo 6.5.</b> Espectro de correlación homonuclear <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY del dietil 2-cloro-9-metil-((11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepin-5-il)metilen)malonato <b>6e</b>	111
<b>Anexo 6.6.</b> Espectro de correlación heteronuclear HMBC del dietil 2-cloro-9-metil-((11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepin-5-il)metilen)malonato <b>6</b>	91

<b>Anexo 6.7.</b> Espectro de correlación heteronuclear HSQC del dietil 2-cloro-9-metil-((11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepin-5-il)metilen)malonato <b><u>6e</u></b>	112
<b>Anexo 7.1.</b> Espectro de IR del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>i,j</i> ]quinolina-2-carboxílico <b><u>7a</u></b>	113
<b>Anexo 7.2.</b> Espectro de CG-EM del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>i,j</i> ]quinolina-2-carboxílico <b><u>7a</u></b>	113
<b>Anexo 7.3.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>i,j</i> ]quinolina-2-carboxílico <b><u>7a</u></b>	114
<b>Anexo 7.4.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>i,j</i> ]quinolina-2-carboxílico <b><u>7a</u></b>	114
<b>Anexo 7.5.</b> Espectro de correlación homonuclear <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>i,j</i> ]quinolina-2-carboxílico <b><u>7a</u></b>	115
<b>Anexo 7.6.</b> Espectro de correlación heteronuclear HMBC del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>i,j</i> ]quinolina-2-carboxílico <b><u>7a</u></b>	115
<b>Anexo 7.7.</b> Espectro de correlación heteronuclear HSQC del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>i,j</i> ]quinolina-2-carboxílico <b><u>7a</u></b>	116

**TITULO: PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DEL ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 10-ETIL-1-OXO-5,10-DIHIDRO-1*H*-BENZO[5,6]AZEPINO[3,2,1-*i,j*]QUINOLINA-2-CARBOXÍLICO\***

**Autor:** Elkin Eduardo Sanabria Chanaga \*\*

**Palabras Claves:** 1-oxobenzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolinas, dibenzo[*b,e*]azepinas, 4-quinolonas, síntesis de Gould–Jacobs, alquilación/acilación intramolecular de Friedel –Crafts.

Los derivados 4-quinolónicos y dibenzo[*b,e*]azepínicos son blancos de múltiples investigaciones que se han desarrollado en los campos de la química sintética y farmacológica, debido a la actividad biológica que presenta un número considerable de sus moléculas. Sin embargo, son escasos los reportes en la literatura científica especializada que describen la fusión de estos dos importantes núcleos; una de las razones es la ausencia de metodologías apropiadas para acceder a este tipo de compuestos. El Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad Industrial de Santander no ha sido ajeno a este vacío de información, por lo que ha diseñado y validado una ruta de síntesis propia para acceder a nuevos derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina, sistema que en este trabajo se visualizó como precursor fundamental, el cual, mediante una serie de transformaciones químicas permitió obtener nuevos derivados del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico.

En el presente trabajo de investigación, se describe la síntesis de cinco (5) nuevos derivados tetracíclicos del núcleo quinolónico, los ésteres etílicos del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico, a partir de *N*-alil-*N*-(aril)metilanilinas, utilizando las metodologías de la transposición amino-Claisen, ciclación electrofílica intramolecular de Friedel-Crafts y reacción de Gould-Jacobs modificada. Además, se reporta la obtención de dos (2) nuevas 11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas, productos colaterales de la ciclación electrofílica intramolecular de Friedel-Crafts de las 2-alil-*N*-(aril)metilanilinas, para los cuales se reportan por primera vez sus propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas.

Las estructuras de todas las sustancias sintetizadas fueron elucidadas por espectroscopía de infrarrojo, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, así como el análisis de sus experimentos bidimensionales de correlación homonuclear y heteronuclear.

\* Trabajo de Grado para optar por el título de Químico.

\*\* Director: Alirio Palma Rodríguez, Ph.D. Laboratorio de Síntesis Orgánica. Escuela de Química. Facultad de Ciencias.

**TYTLE: PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF NEW OF ETHYL 10-ETHYL-1-OXO-5,10-DIHYDRO-1*H*-BENZO[5,6]AZEPINO[3,2,1-*i,j*]QUINOLINE-2-CARBOXYLATE DERIVATES\***

**Author:** Elkin Eduardo Sanabria Chanaga \*\*

**Key Words:** 1-oxobenzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolines, dibenzo[*b,e*]azepines, 4-quinolones, Gould-Jacobs synthesis, Friedel-Crafts intramolecular alkylation/acylation.

The 4-quinolone and dibenzo[*b,e*]azepine derivatives are the principal target in a lot of synthetic and pharmacological researches because some of these molecules exhibit biological activity against different diseases. However, there are a few reports in the scientific literature about these important nuclei fused; one of the reasons is the lack appropriate methodologies to access these compounds. The Laboratory of Organic Synthesis has not been unaware to this interest, therefore it was designed and validated a self-synthesis route to access to new derivatives of dibenzo[*b,e*]azepine, this system was viewed as the key precursor, which, through a series of chemical transformations yielded new derivatives of ethyl 10-ethyl-1-oxo-5,10-dihydro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinoline-2-carboxylate.

In this work describes the synthesis of five (5) new tetracyclic of quinolone nucleus, of ethyl 10-ethyl-1-oxo-5,10-dihydro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinoline-2-carboxylate, from *N*-allyl-*N*-(arylmethylaniline using the methodologies of the amino-Claisen rearrangement, electrophilic intramolecular Friedel-Crafts cyclization and Gould-Jacobs reaction modified. Also it was reported to obtain two (2) new 11-methyl-5,6,11,12-tetrahydrodibenzo[*b,f*]azocine, side products of the electrophilic intramolecular Friedel-Crafts cyclization of the 2-allyl-*N*-(aryl)methylanilines, for which first reported their physical, spectroscopic and spectrometric properties.

The structures of the all synthesized substances were elucidated by infrared spectroscopy, gas chromatography-mass spectrometry and NMR <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C, as well as analysis of their experiments dimensional homonuclear and heteronuclear correlation.

---

\* Paperwork required to obtain Chemist title.

\*\* Director: Alirio Palma Rodriguez, Ph.D. Laboratory of Organic Synthesis. School of Chemistry - Science Faculty.

## INTRODUCCIÓN

Los sistemas heterocíclicos nitrogenados constituyen un blanco de estudio muy importante debido a que proliferan en la naturaleza como bloques estructurales fundamentales de moléculas biológicamente activas (e.g. bases nitrogenadas, diferentes clases de alcaloides, entre otras), y también como constituyentes de muchos medicamentos sintéticos que son utilizados actualmente como antibióticos, anticancerígenos y agentes ansiolíticos, entre otras aplicaciones.

El estudio sistemático de estos sistemas de importancia fármaco-biológica, y en particular de los compuestos heterocíclicos nitrogenados de seis y siete miembros, ha permitido a los químicos orgánicos orientar mejor su accionar hacia el desarrollo de nuevas y efectivas rutas de síntesis, a través de las cuales se puede acceder a diferente tipo de moléculas con actividad biológica mejorada. Como ejemplos se pueden citar a las dibenzo[*b,e*]azepinas y las 4-quinolonas, dos sistemas que se destacan por su amplio espectro de actividad biológica y que son objeto de estudio permanente por parte de los químicos orgánicos.

Aunque se han descrito suficientes metodologías de síntesis de múltiples derivados de estos dos sistemas heterocíclicos nitrogenados, fue una sorpresa constatar que prácticamente no hay reportes en la literatura especializada que describan la manera como estas dos unidades estructurales se puedan fusionar en una sola para dar origen al sistema heterocíclico de la benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina, que contiene al mismo tiempo una función carbonílica y una función éster, funciones que están presentes en los antibióticos del tipo fluoroquinolonas.

La ausencia de información sobre este nuevo sistema tetracíclico fue la motivación principal para que en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander se diseñara e implementara una ruta de síntesis sencilla, que se fundamenta en el potencial sintético de *orto*-alilanilinas

y en reacciones clásicas conocidas, para abordar la construcción de un sistema heterocíclico en el cual se fusionan las caras *i,j* de la 4-quinolona con un núcleo benzo[*c*]azepínico, obteniéndose así un farmacóforo que podría convertirse en un blanco de gran interés para la química medicinal, dada la potencial aplicación de estos compuestos como agentes antimicrobianos.

De esta manera, en el presente trabajo de grado se evaluó la validez de la nueva metodología sintética diseñada en el LSO, a través de la cual fue posible sintetizar una serie de nuevos derivados del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico, para los cuales se reporta, por primera vez, su propiedades espectroscópicas y físicas.

## 1. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

Esta revisión se centrará en los aspectos estructurales, biológicos y sintéticos que caracterizan a los sistemas de la quinolona y la dibenzo[*b,e*]azepina.

### 1.1. ASPECTOS ESTRUCTURALES Y BIOLÓGICOS DE LAS 4-QUINOLONAS

Desde el descubrimiento y comercialización del ácido nalidíxico,<sup>1</sup> las quinolonas han alcanzado un gran protagonismo en el plano farmacológico debido a su reconocida efectividad como agentes antibacterianos contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas,<sup>1,2,3,4,5</sup> y como antitumorales,<sup>6,7,8,9,10</sup> que son comparables con potentes antimitóticos naturales como la podofilotoxina (un lignano natural); además, han mostrado una importante actividad como agentes antialérgicos,<sup>11</sup> antifilariales,<sup>12</sup> antimaláricos<sup>13</sup> y como agentes anti-VIH.<sup>14</sup> Últimamente, también se han reportado estudios sobre su afinidad con los receptores GABA,<sup>15</sup> demostrando, sin duda, su amplio campo de acción en el ámbito clínico.

Estudios de relación estructura-actividad han revelado que la naturaleza de los sustituyentes en las diferentes posiciones del anillo 4-quinolónico (Figura 1), es la que determina, en gran medida, el tipo de actividad que éstas presentan.<sup>10,16,17,18</sup> Con ayuda de estos estudios, se determinó que la presencia de un grupo carboxílico en la posición C-3 y de un átomo de flúor en la posición C-6 es fundamental para que se revele su actividad antibacteriana, mientras que la presencia de un grupo arilo en la posición C-2 potencia la actividad antitumoral.<sup>16</sup>

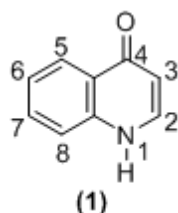
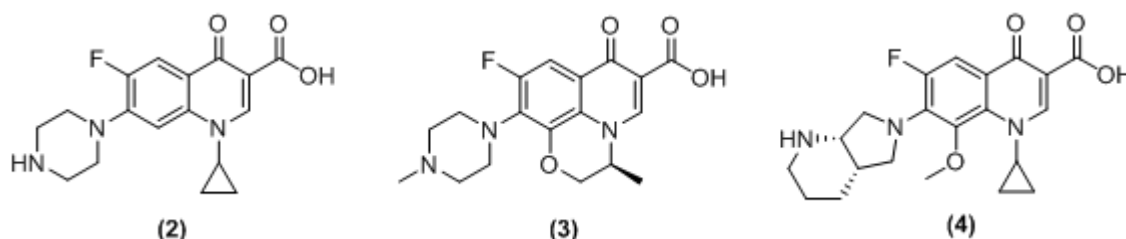


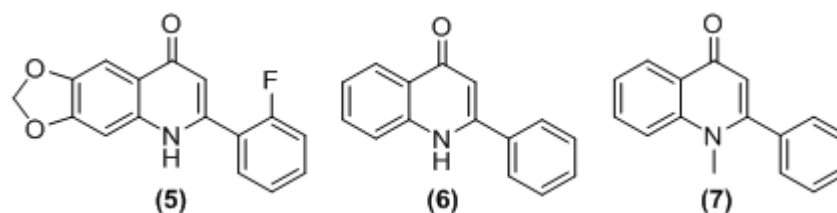
Figura 1. Estructura básica de las 4-quinolonas

Entre los derivados antibacterianos más activos de la 4-quinolona, se encuentran la ciprofloxacina **(2)**, la levofloxacina **(3)** y la moxifloxacina **(4)** (Figura 2), los cuales se emplean en la práctica clínica para el tratamiento de diferentes infecciones causadas por microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos.<sup>19</sup>



**Figura 2. Antibacterianos de uso clínico derivados de la 4-quinolona**

Como agentes antitumorales se destacan el compuesto Nsc 656158 **(5)**, y sus análogos estructurales **(6)** y **(7)** (Figura 3), los cuales son potentes inhibidores de la polimerización de la tubulina.<sup>6</sup>



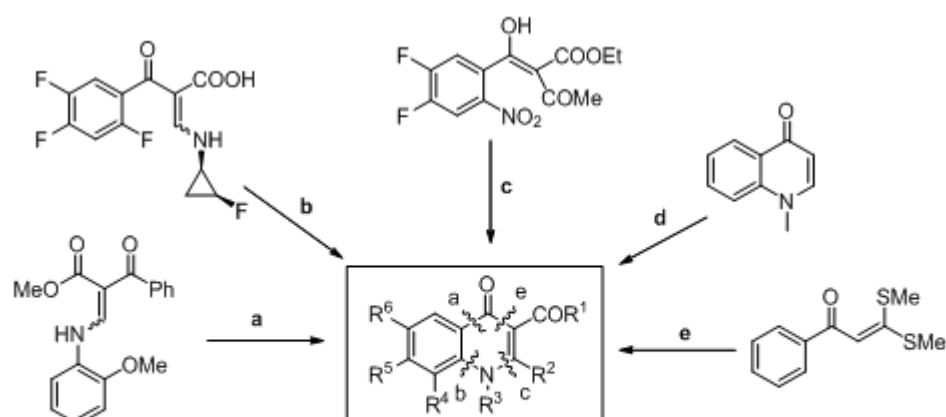
**Figura 3. Agentes antitumorales derivados de la 4-quinolona**

Los anteriores ejemplos evidencian la marcada diferencia en el tipo de actividad biológica de las 4-quinolonas, según sea la naturaleza y la disposición de los sustituyentes en el anillo quinolónico.

## 1.2. ASPECTOS SINTÉTICOS. CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA DE LA 4-QUINOLONA

Debido a su amplio rango de actividad biológica, se han desarrollado muchos métodos para acceder a diferentes derivados de este sistema heterocíclico. En el año 2004, Stern y colaboradores publican una revisión de diferentes metodologías para sintetizar una amplia gama de derivados quinolónicos, las

cuales se resumen en el esquema 1. Este trabajo es un compendio de las rutas más generales para construir este sistema.<sup>20</sup>

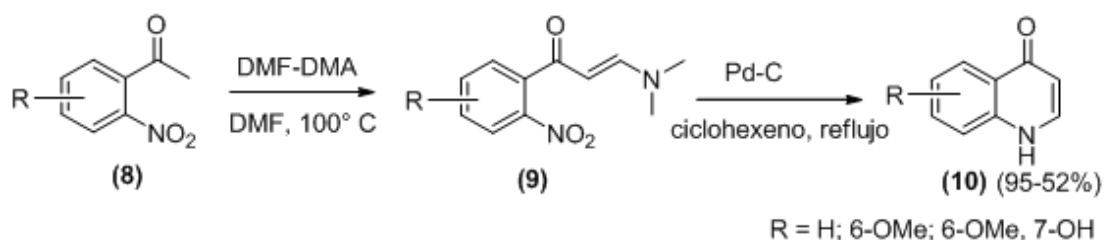


a: Ph<sub>2</sub>O, reflujo, 45 min. R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H, R<sup>4</sup> = OMe. b: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 100 °C. R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = ciclopropil, R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = F. c: (i) H<sub>2</sub>, Pd-C, EtOH, 1bar, (ii) NaOH, reflujo, 3h, 10% HCl. R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = F. d: BuLi, 1,3-ditiano, THF, HMPA, PhCOCl, -80 °C, 1h. R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me. e: antranilato de metilo, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>H, reflujo, 5 días. R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = SMe, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H

**Esquema 1. Resumen de las diferentes metodologías implementadas en la síntesis de 4-quinolonas 3-carboxil sustituidas**

A continuación se dará una descripción más detallada de los anteriores métodos de síntesis.

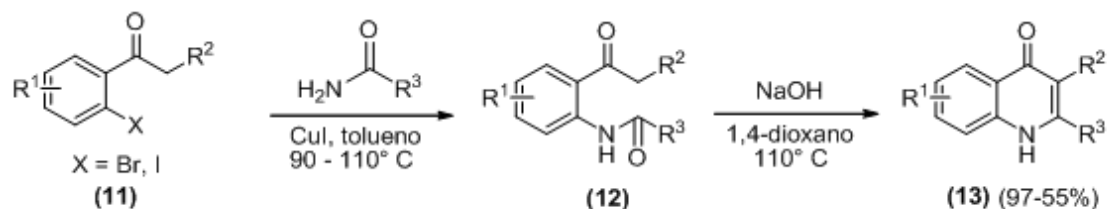
Entre los métodos más recientes implementados, se destaca el que se fundamenta en el uso de *orto*-nitroacetofenonas (**8**), las cuales son transformadas a los correspondientes aceptores de Michael (**9**), y éstos por reducción del grupo nitro, se cicloadicionan con formación de las quinolonas (**10**) (Esquema 2).<sup>21</sup>



**Esquema 2. Síntesis de 4-quinolonas a partir de o-nitroacetofenonas**

El uso de los precursores de Camps (**12**), los cuales han demostrado gran versatilidad a la hora de construir diferentes sistemas aza-heterocíclicos, pero especialmente el núcleo de la indolina, se implementó recientemente en la

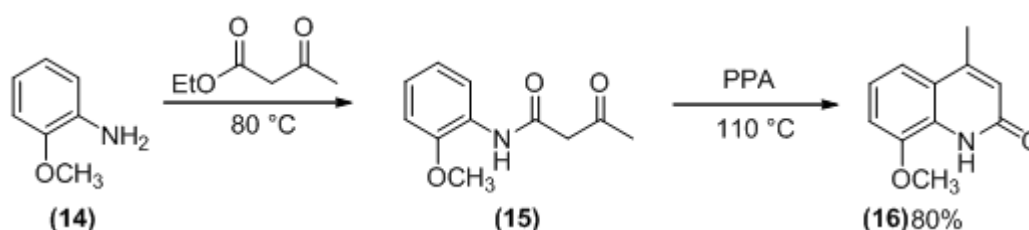
síntesis de las quinolonas (**13**), en un proceso de condensación aldólica intramolecular del tipo Claisen-Dieckmann promovido por bases fuertes (Esquema 3).<sup>22</sup>



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{F}, \text{OMe}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}; \text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5, m\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}, o\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}, 2\text{-piridil}, 3\text{-piridil}, 4\text{-piridil}, 2\text{-tienil}, 3\text{-tienil}$

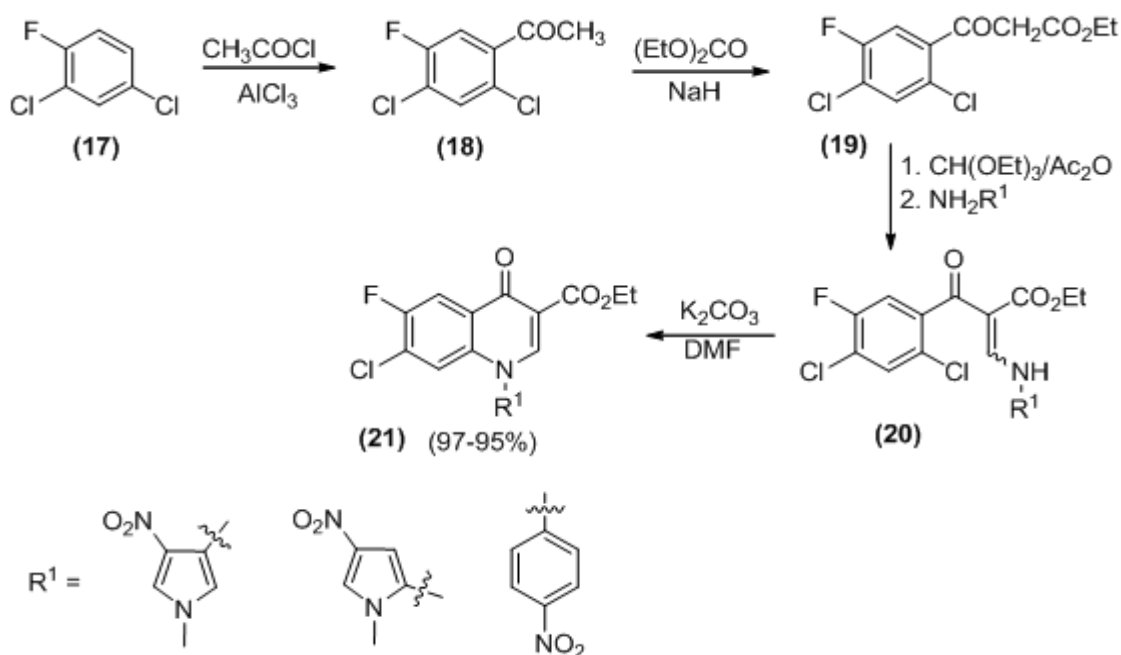
**Esquema 3. Síntesis de 4-quinolonas a partir de precursores de Camps**

Un método desarrollado para acceder a derivados del Nybomicin, un antibiótico efectivo contra bacterias Gram-positivas y algunas Gram-negativas (el cual a pesar de mostrar actividad antibacteriana *in vitro*, no se ha podido estudiar detalladamente debido a su limitada solubilidad, lo cual ha impedido realizar pruebas *in vivo*), consiste en la N-acilación de la *o*-anisidina (**14**) con acetoacetato de etilo, y posterior ciclación intramolecular de *Friedel-Crafts* utilizando PPA como catalizador, para así acceder al intermediario (**16**) del Nybomicin (Esquema 4).<sup>23</sup>



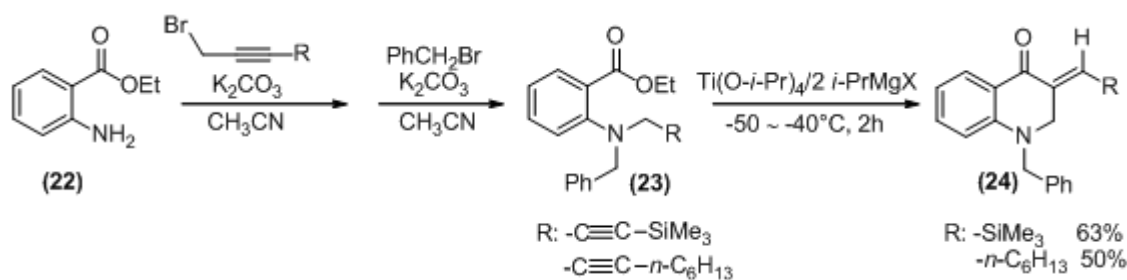
**Esquema 4. Síntesis de un intermediario del Nybomicin**

La reacción de sustitución nucleofílica aromática intramolecular también ha sido empleada en la síntesis de nuevos derivados quinolónicos con una destacada actividad antibacteriana;<sup>2</sup> en este proceso se parte de los trihaluros de arilo (**17**), para facilitar la reacción de sustitución nucleofílica intramolecular al final del proceso.<sup>2,24</sup> A continuación se muestra una de las dos rutas usadas (Esquema 5). Cabe resaltar que la diferencia de los dos trabajos reportados radica en los sustituyentes del producto final, pero las condiciones de reacción son, en principio, las mismas.



**Esquema 5. Obtención de quinolonas utilizando la reacción de sustitución nucleofílica aromática**

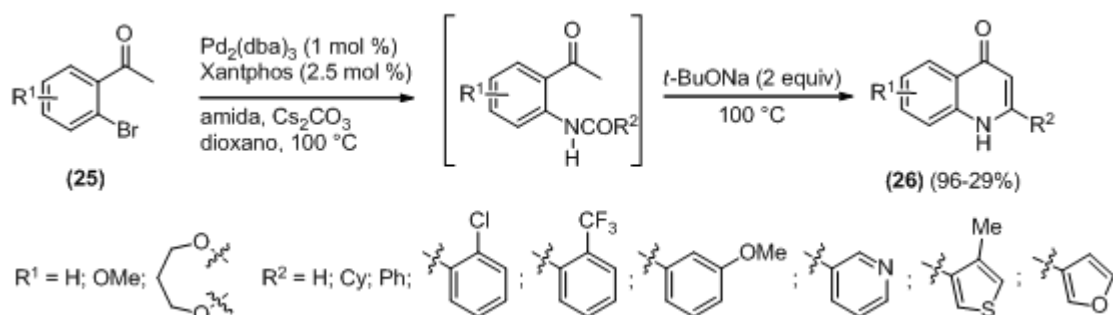
Entre las múltiples metodologías implementadas para acceder a derivados de este sistema heterocíclico, se encuentran algunas que utilizan complejos de catalizadores metálicos; por ejemplo, en el trabajo de Okamoto y colaboradores se describe el uso de catalizadores de titanio para promover una cicloadición-eliminación que conduce a los derivados quinolónicos **(24)**.<sup>25</sup>



**Esquema 6. Obtención de derivados quinolónicos utilizando catalizadores de titanio**

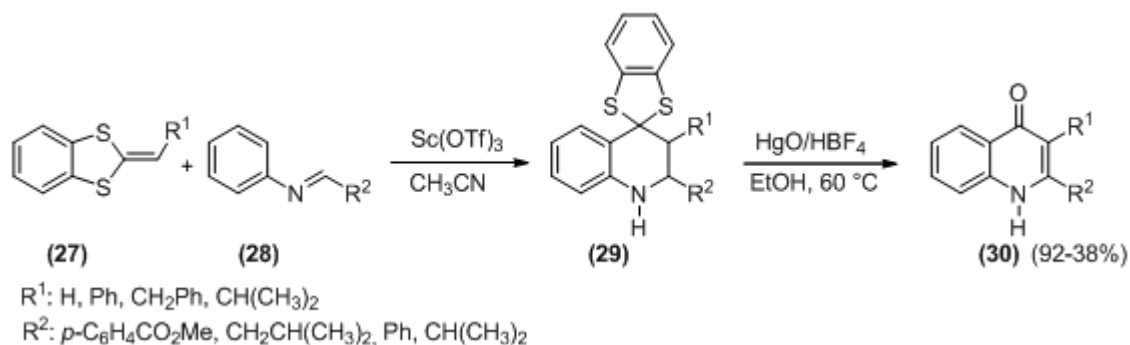
También se ha reportado el uso de catalizadores de paladio,<sup>26,27</sup> uno de estos ejemplos consiste en la implementación de una metodología *one-pot*, partiendo de *o*-bromoacetofenonas, las cuales son sometidas a un proceso de amidación

con posterior ciclocondensación promovida por una base fuerte, para acceder a los derivados quinolónicos (**26**).<sup>26</sup>



**Esquema 7. Metodología *one-pot* utilizando catalizadores de Pd y una base fuerte**

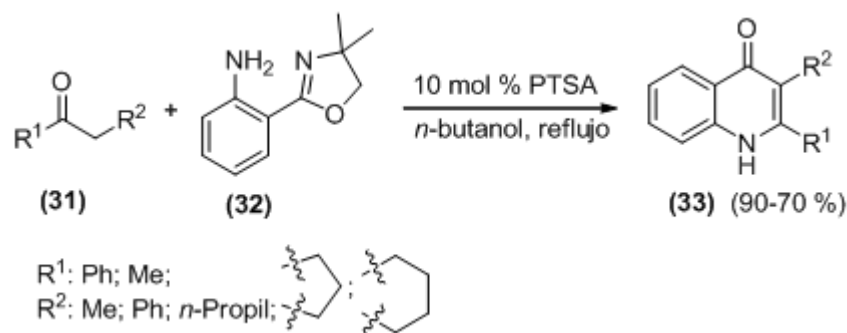
Un método poco utilizado, pero no por eso menos eficiente, en la obtención de diferentes derivados de la quinolona, es la reacción de Diels-Alder catalizada por triflatos de escandio. En esta metodología se emplean ditioacetales de cetenas como dienófilos con ariliminas. Los productos intermedios (**29**) de esta reacción son posteriormente transformados en los derivados 4-quinolónicos (**30**), al ser tratados con el sistema ácido  $\text{HgO}/\text{HBF}_4$  en etanol.<sup>28</sup>



**Esquema 8. Reacción Aza-Diels-Alder en la síntesis de 4-quinolonas**

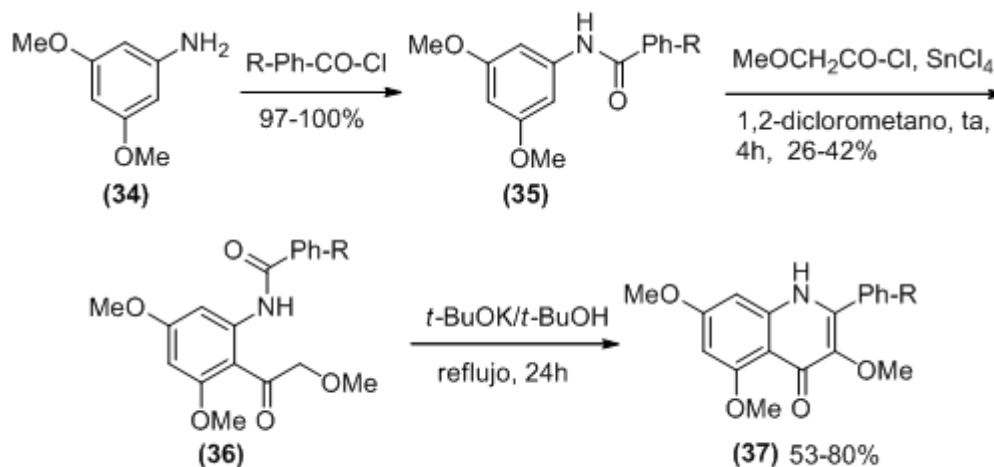
En otro trabajo reportado, se describe que la reacción entre cetonas y anilinas *o*-dihidroxazol sustituidas en presencia de un ácido, conduce a la formación de derivados quinolónicos y 4-quinolónicos, como consecuencia de la apertura del anillo oxazolidínico en el medio de reacción. Además, se encontró que el producto que se forma depende del ceto-derivado usado. Así, al tratarse las anilinas con derivados de la acetofenona, se producen quinolinas, pero al usarse derivados de la propanona (**31**), el producto formado corresponde a los

derivados 4-quinolónicos (**33**). A continuación se muestra la reacción que conduce a derivados quinolónicos.<sup>29</sup>



### Esquema 9. Preparación de 4-quinolonas utilizando anilinas *o*-dihidroxazol sustituidas

Las reacciones de N-acilación y de Friedel-Crafts también han sido utilizadas en las rutas sintéticas para preparar precursores apropiados como los (**36**), los cuales son ciclados en la presencia de una base fuerte para acceder a nuevos derivados de las 4-quinolonas (**37**).<sup>30</sup>

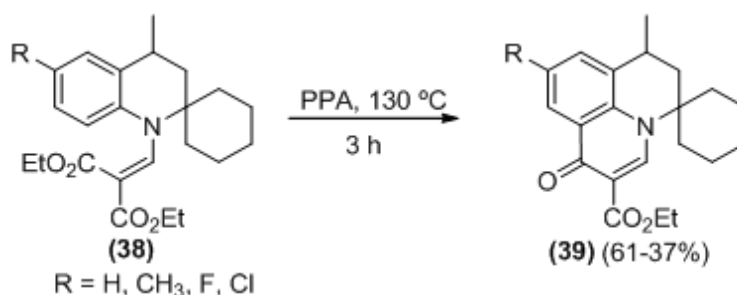


R: H; 4-F; 4-OMe, 2,4-Cl; 4-*n*-octil; 2-F; 4-I.

### Esquema 10. Síntesis de 2-aryl- 3-metoxiquinolonas

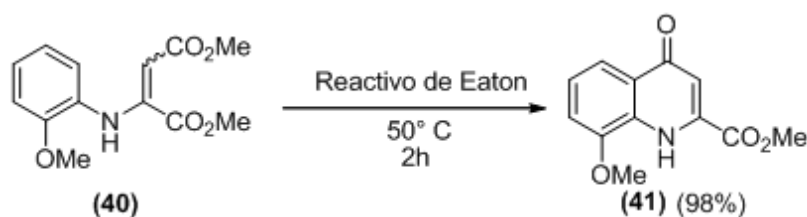
Otro método extensamente empleado en la preparación de 4-quinolonas, es el propuesto por Gould y Jacobs, el cual se fundamenta en una ciclación de derivados de la anilina N-metilenmalonato sustituida bajo condiciones drásticas de temperatura. Típicamente, las reacciones son llevadas a cabo en aceite mineral, Downtherm o difenil éter a 250 °C.<sup>31</sup> Esta metodología fue empleada

en una investigación previa desarrollada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica Fina,<sup>32</sup> en la cual se logró la síntesis de los derivados de la espiro-piridoquinolona **(39)**, partiendo de las 1'-*H*-espirodihidroquinolinas-*N*-metilenmalonato sustituidas **(38)** (Esquema 11).



**Esquema 11. Síntesis de espiro-piridoquinolonas empleando la reacción de *Gould-Jacobs***

La reacción de *Gould-Jacobs* tiene un inconveniente, y es que requiere de drástico calentamiento para promover la ciclación de los productos de partida a 4-quinolonas, lo que ocasiona que precursores termo-lábiles no resistan las condiciones de reacción y presenten descomposición, antes que la ciclación. Para suavizar las condiciones de reacción, se implementó desde 1973, el uso de una mezcla de pentóxido de fósforo y ácido metanosulfónico, conocida como reactivo de Eaton.<sup>33</sup> Recientemente, Zewge y colaboradores reportaron el empleo de esta mezcla ácida para catalizar la síntesis de la quinolona **(41)** (Esquema 12).<sup>34</sup>



**Esquema 12. Síntesis de 4-quinolonas utilizando el reactivo de Eaton**

### 1.3. ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LOS DERIVADOS DE LA DIBENZO[*b,e*]AZEPINA

El sistema heterocíclico de la dibenzo[*b,e*]azepina está presente en una serie de compuestos que poseen un amplio espectro de actividad biológica, de los cuales sobresalen moléculas con actividad ansiolítica,<sup>35,36</sup> antidepresiva,<sup>37,38</sup> antipsicótica,<sup>39</sup> antiinflamatoria,<sup>40</sup> y antioxidante,<sup>41</sup> entre otras.

Uno de los derivados más conocidos de este sistema heterocíclico es el mianserín (**42**), un medicamento utilizado en el tratamiento de la depresión asociada con la ansiedad.<sup>37, 38</sup>

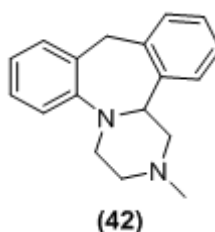


Figura 4. Mianserín, una droga para el tratamiento de la depresión

El estudio sistemático de dibenzo[*b,e*]azepinas condujo a la síntesis de los aza-análogos tetracíclicos (**43**) y (**44**), los cuales mostraron una promisoriosa actividad como agentes ansiolíticos debido a que ejercen una acción antagonista del receptor 5-HT<sub>2C</sub>.<sup>35</sup>

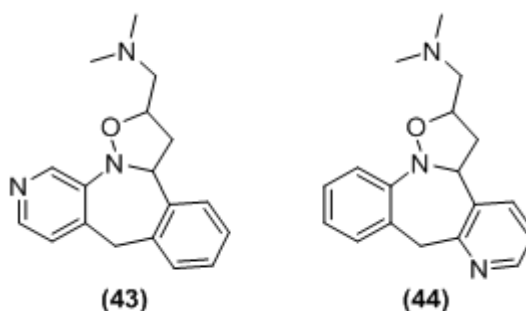
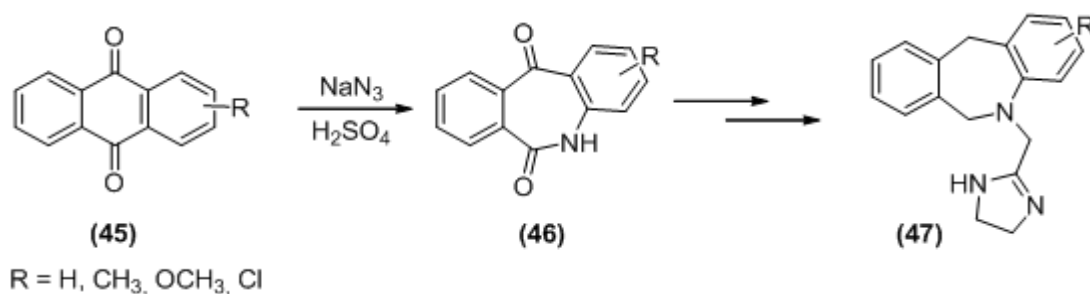


Figura 5. Aza-análogos tetracíclicos de la dibenzo[*b,e*]azepina con actividad ansiolítica

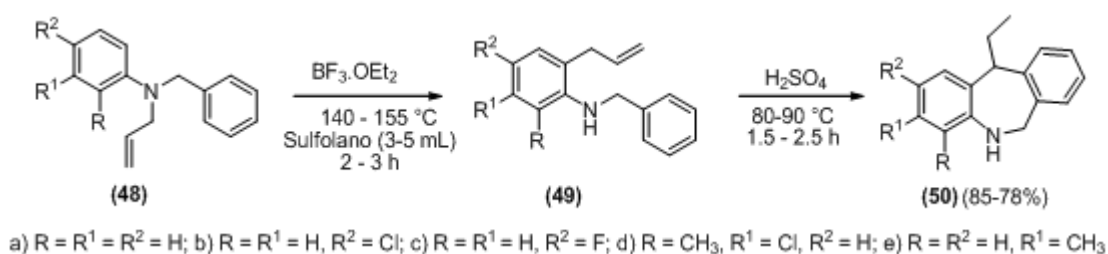
## 1.4. ASPECTOS SINTÉTICOS. CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA DE LA DIBENZO[*b,e*]AZEPINA

El núcleo de la dibenzo[*b,e*]azepina se puede construir usando diferentes metodologías como la transposición de Schmidt, que consiste en una expansión anular de oximas de la antraquinona (**45**), usando azida de sodio en presencia de ácido sulfúrico. En el esquema 13 se presenta la síntesis de las dibenzo[*b,e*]azepin-6,11-dionas (**46**), las cuales son utilizadas como precursores apropiados para acceder a derivados más complejos, como los derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina (**47**).<sup>42</sup>



**Esquema 13. Síntesis de dibenzo[*b,e*]azepinas utilizando la reacción de Schmidt**

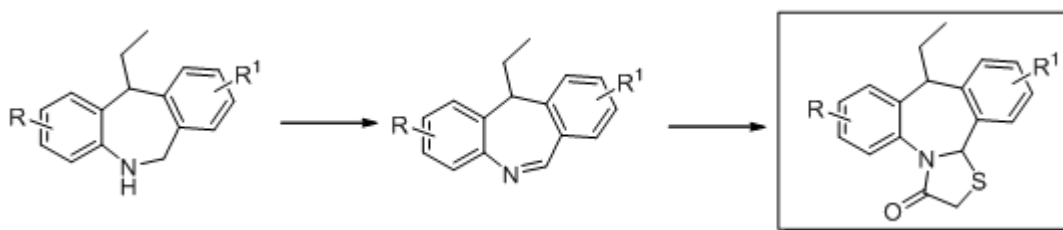
Un método extensamente utilizado, es la acilación o alquilación intramolecular de Friedel-Crafts de precursores apropiados.<sup>40,43-47</sup> Un ejemplo que ilustra la construcción de este sistema mediante el empleo de la alquilación de Friedel-Crafts en su versión intramolecular, es el reportado por Palma y colaboradores,<sup>43</sup> quienes describieron la síntesis de cinco nuevos derivados de la 6,11-dihidro-11-etil-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina (**50**) a partir de las *N*-alil-*N*-bencilanilinas (**48**) (Esquema 14).



**Esquema 14. La alquilación intramolecular de Friedel-Crafts en la síntesis de 6,11-dihidro-11-etil-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepinas**

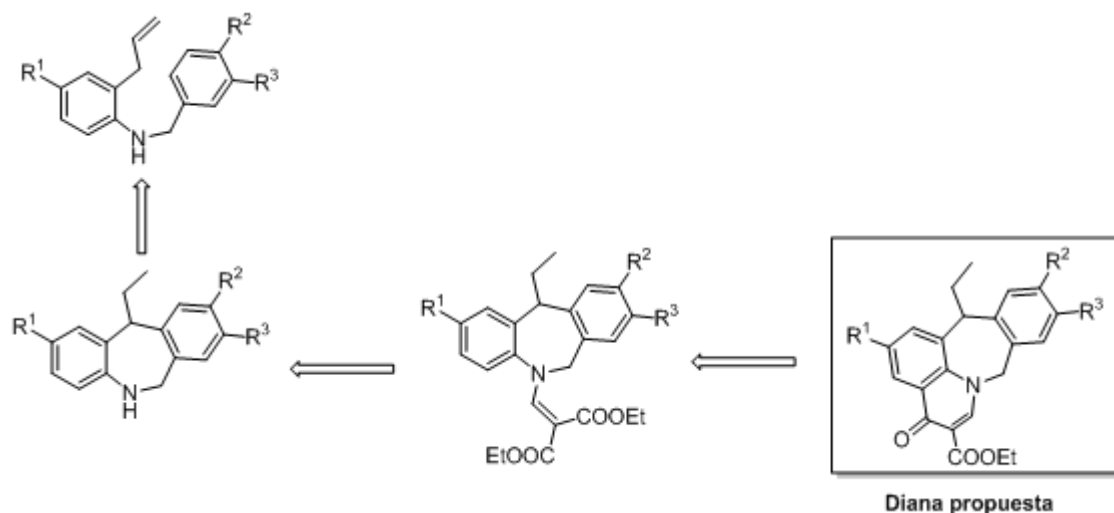
## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Teniendo como marco de referencia el hecho de que algunos sistemas tetracíclicos de reconocida actividad biológica contienen en sus estructuras un núcleo de dibenzo[*b,e*]azepina, en el LSO se planteó la posibilidad de utilizar las dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas obtenidas por la ruta del esquema 14, como hormas estructurales para construir el sistema tetracíclico de la dibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepina,<sup>44,46,47</sup> un nuevo sistema heterocíclico que fue caracterizado y reportado por primera vez en el 2010 (Esquema 15); también se comprobó que este tipo de compuestos presenta buena actividad contra parásitos de *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*.<sup>24</sup>



**Esquema 15. Las dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas como precursores apropiados de dibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepinas**

La realización del anterior trabajo permitió visualizar la construcción de otros sistemas tetracíclicos desconocidos como el que se propuso en la presente investigación, en la cual las dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas, son transformadas en los correspondientes derivados del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico, utilizando la reacción de Gould–Jacobs modificada. Así, el principal objetivo del presente trabajo consistió en demostrar que la ruta de síntesis diseñada es una estrategia válida y efectiva para la construcción del nuevo sistema tetracíclico antes nombrado, en el cual el anillo de la dibenzo[*b,e*]azepina está fusionado con el de la 4-quinolona (Esquema 16).



**Esquema 16. Estrategia de síntesis para construir el nuevo sistema tetracíclico del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico**

### 3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Del marco teórico queda claro que tanto los derivados de la 4-quinolona como de la dibenzo[*b,e*]azepina presentan un amplio espectro de actividad biológica. Es por esto que la fusión de estos dos sistemas podría constituir una excelente alternativa para la creación de un nuevo sistema heterocíclico hasta la fecha no reportado que, a nuestro juicio, debe conservar en buena medida el inherente potencial biológico que caracteriza a cada uno de los núcleos que lo constituyen, lo cual hace meritoria su síntesis y, además, justifica plenamente su estudio detallado.

La nueva información que se genere en esta investigación será de interés tanto para los químicos que trabajan en la síntesis de nuevos heterociclos, como para la química medicinal y los farmacólogos, dado que estos nuevos compuestos podrían resultar activos como agentes anticancerígenos y antibacterianos, especialmente contra el *Mycobacterium tuberculosis*, microorganismo causante de la tuberculosis, una enfermedad que ha resurgido en el mundo debido a la resistencia que el bacilo ha creado a los medicamentos disponibles en el mercado. La búsqueda de nuevos fármacos

con base en el anillo de la 4-quinolona se ha constituido en una tarea prioritaria. Esta es la razón por la cual el LSO incluyó en su accionar, el diseño y desarrollo de nuevas moléculas potencialmente bioactivas, como las que se presentan en este trabajo, para ser puestas al servicio de la comunidad científica que lucha contra este tipo de enfermedades.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. OBJETIVO GENERAL

Realizar la síntesis y caracterización de nuevos derivados del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico, para ser estudiados como potenciales agentes antibacterianos y anticancerígenos.

### 4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 4.2.1. Sintetizar las *N*-alil-*N*-bencilanilinas 2.
- 4.2.2. Realizar la transposición amino-Claisen de las *N*-alil-*N*-bencilanilinas 2.
- 4.2.3. Preparar las 11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepinas 4.
- 4.2.4. Obtener los dietil ((11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina-5-il)metilen)malonatos 6.
- 4.2.5. Preparar la nueva serie de derivados del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico 7.
- 4.2.6. Realizar la caracterización de todos los productos finales e intermediarios sintetizados.
- 4.2.7. Preparar muestras rigurosamente purificadas de la serie 7, para evaluar su actividad antibacteriana y anticancerígena.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos empleados en las diferentes reacciones fueron de grado para síntesis de las marcas Merck, Aldrich y Fluka. Los disolventes utilizados en las reacciones y como mezclas eluyentes en las purificaciones por cromatografía de columna fueron de las marcas Merck, Mallinckrodt y J.T. Baker. El metanol y el tolueno se secaron previamente a su uso. El metanol se secó calentándolo a reflujo sobre magnesio en polvo por 4 horas y luego destilándolo y recogiéndolo sobre tamiz molecular de 4 Å. Para secar el tolueno, éste se calentó a reflujo sobre lentejas de hidróxido de potasio por 6 horas y luego se destiló, recolectándose sobre láminas de sodio metálico.

El control del curso de las reacciones se realizó por cromatografía de capa fina sobre cromatofolios de sílica gel 60 F254 de MERCK, las cuales se revelaron en una cámara UV-VIS marca Spectroline Model CM-10 a las longitudes de onda de 366 y/o 254 nm o en una cámara de yodo. La separación de todos los productos sintetizados fue realizada mediante cromatografía en columna, empleando gel de sílice (60 Mesh) y eluyendo con mezclas de heptano (hexano)/acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad. Para concentrar las fracciones recolectadas de los productos aislados, se usó un rotaevaporador marca BÜCHI R-200.

Los puntos de fusión (no corregidos) de las sustancias sólidas o cristalinas obtenidas, se determinaron en un fusiómetro marca MEL TEMP. Los espectros de IR se tomaron en un espectrofotómetro NICOLET AVATAR 360 FTIR, en pastillas de bromuro de potasio para las sustancias sólidas y ventanas de bromuro de potasio para las sustancias líquidas. Los cromatogramas y los espectros de masas se registraron empleando un cromatógrafo de gases HP 5890 Serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 (70 eV). Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron obtenidos en el Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la UIS, empleando un espectrómetro Bruker ULTRASHIELD-400. Se utilizó cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como disolvente.

## 5.1. OBTENCIÓN DE LAS *N*-(ARIL)METILANILINAS **1a-e** POR AMINO-REDUCCIÓN INDIRECTA



Esquema 17. Preparación de las *N*-(aril)metilanilinas **1a-e**

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad, se disolvió la correspondiente anilina en 50 mL de etanol y luego se adicionó el correspondiente aldehído en una relación estequiométrica molar 1:1. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas y transcurrido este tiempo, se destiló el disolvente a presión reducida y el residuo que quedó, correspondiente a la base de Schiff (imina) producto de la condensación, fue analizado por espectroscopía de infrarrojo para corroborar su formación, así como para verificar el consumo total de los productos de partida (anilina y benzaldehído). A continuación y sin previa purificación, la imina fue disuelta en metanol anhidro en un balón de 250 mL de capacidad y a esta mezcla se le adicionó, en pequeñas cantidades, borohidruro de sodio hasta completar tres moles por cada mol de la imina. Finalizada la adición, la mezcla de reacción se agitó entre 2.5 y 3 horas. Luego se añadieron sobre la masa de reacción 60 mL de agua y la mezcla se calentó a reflujo por 4 horas. Transcurrido este tiempo, la masa de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura del ambiente y el producto se extrajo con cloroformo (2 x 100 mL). El extracto orgánico se lavó con agua y a continuación se depositó sobre sulfato de sodio anhidro. El cloroformo se destiló, obteniéndose los productos **1a-e**, los cuales se emplearon sin purificación adicional en la siguiente etapa de la ruta sintética.

**5.1.1. *N*-Bencilanilina **1a**.** De 2.5 mL (2.57 g, 27.6 mmoles) de anilina y 2.8 mL (2.93g, 27.6 mmoles) de benzaldehído en 50 mL de etanol, y la posterior

adición de 3.13 g (82.8 mmoles) de borohidruro de sodio en 100 mL de metanol, se obtuvieron 4.9 g (26.7 mmoles, 97%) de **1a**, C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N (183.25 g/mol), como aceite amarillo poco viscoso;  $R_f = 0.38$  (heptano:acetato de etilo; 20:1). Los datos espectroscópicos y espectrométricos coinciden con los reportados en trabajos anteriores.<sup>44,47</sup>

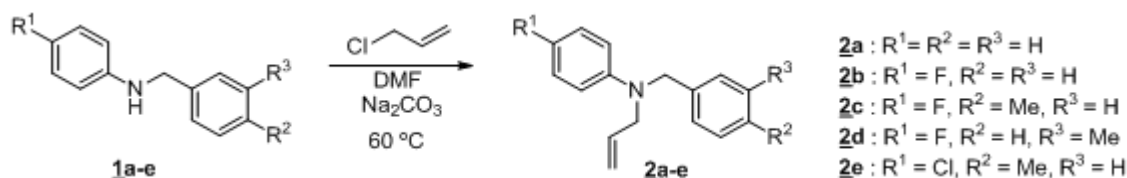
**5.1.2. N-Bencil-4-fluoroanilina 1b.** De 2.4 mL (2.8 g, 25.2 mmoles) de 4-fluoroanilina y 2.6 mL (2.7 g, 25.2 mmoles) de benzaldehído en 50 mL de etanol, y la posterior adición de 2.86 g (75.6 mmoles) de borohidruro de sodio en 100 mL de metanol, se obtuvieron 5.0 g (24.8 mmoles, 98%) de **1b**, C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>FN (201.24 g/mol), como aceite amarillo poco viscoso;  $R_f = 0.32$  (heptano:acetato de etilo; 20:1). Los datos espectroscópicos y espectrométricos coinciden con los reportados en trabajos anteriores.<sup>44,47</sup>

**5.1.3. 4-Fluoro-N-(4-metilbencil)anilina 1c.** De 2.2 mL (2.6 g, 23.4 mmoles) de 4-fluoroanilina y 2.7 mL (2.8 g, 23.4 mmoles) de 4-metilbenzaldehído en 50 mL de etanol, y la posterior adición de 2.7 g (70.2 mmoles) de borohidruro de sodio en 100 mL de metanol, se obtuvieron 4.9 g (22.8 mmoles, 97%) de **1c**, C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>FN (215.27 g/mol), como aceite poco viscoso y de color amarillo;  $R_f = 0.32$  (heptano:acetato de etilo; 20:1); IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3423 (N-H), 3024 (C-H), 1612 (N-H), 1513 (C=C), 1221 (C-N) cm<sup>-1</sup>;  $m/z$  (EI, %): 215 (M<sup>+</sup>, 19), 105 (100), 95 (14), 77 (22).

**5.1.4. 4-Fluoro-N-(3-metilbencil)anilina 1d.** De 2.2 mL (2.6 g, 23.4 mmoles) de 4-fluoroanilina y 2.7 mL (2.8 g, 23.4 mmoles) de 3-metilbenzaldehído en 50 mL de etanol, y la posterior adición de 2.7 g (70.2 mmoles) de borohidruro de sodio en 100 mL de metanol, se obtuvieron 5.0 g (23.2 mmoles, 99%) de **1d**, C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>FN (215.27 g/mol), como aceite poco viscoso y de color amarillo;  $R_f = 0.30$  (heptano:acetato de etilo; 20:1); IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3423 (N-H), 3031 (C-H), 1610 (N-H), 1511 (C=C), 1222 (C-N) cm<sup>-1</sup>;  $m/z$  (EI, %): 215 (M<sup>+</sup>, 49), 105 (100), 95 (8), 77 (11).

**5.1.5. 4-Cloro-*N*-(4-metilbencil)anilina 1e.** De 2.78 g (21.8 mmoles) de 4-cloroanilina y 2.6 mL (2.6 g, 21.8 mmoles) de 4-metilbenzaldehído en 50 mL de etanol, y la posterior adición de 2.47 g (65.4 mmoles) de borohidruro de sodio en 100 mL de metanol, se obtuvieron 4.8 g (20.7 mmoles, 95%) de 1e, C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN (231.72 g/mol), como aceite de color amarillo y poco viscoso; *R<sub>f</sub>* = 0.30 (heptano:acetato de etilo; 20:1); IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3420 (N-H), 3023 (C-H), 1600 (N-H), 1502 (C=C), 1176 (C-N) cm<sup>-1</sup>; *m/z* (EI, %): 231 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 24), 105 (100), 77 (16).

## 5.2. OBTENCIÓN DE LAS *N*-ALIL-*N*-(ARIL)METILANILINAS 2a-e



**Esquema 18. Preparación de las *N*-alil-*N*-(aril)metilanilinas 2a-e**

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad se disolvieron 20 mmoles de las aminas 1a-e en 30-40 mL de dimetilformamida (DMF), y a continuación se adicionaron entre 30 y 40 mmoles de cloruro de alilo y de 30 a 40 mmoles de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C, con agitación constante durante 10-15 horas. Finalizada la reacción, se vertió agua sobre la masa de reacción y el producto se extrajo de la fase acuosa con cloroformo (3 x 60 mL). La fase orgánica se lavó con suficiente agua (6 x 150 mL) para eliminar la DMF y luego se depositó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando como eluyente una mezcla de heptano:acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad (100:1, 80:1, 60:1, 40:1, 30:1), aislándose así los productos esperados 2a-e.

**5.2.1. *N*-Alil-*N*-bencilanilina 2a.** De 5.0 g (27.3 mmoles) de la *N*-bencilanilina 1a, 3.3 mL (3.1 g, 40.9 mmoles) de cloruro de alilo y 4.3 g (40.9 mmoles) de carbonato de sodio en 40 mL de DMF, y después de 12 horas de calentamiento, se obtuvieron 5.2 g (23.5 mmoles, 86%) del producto 2a,

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N (223.31 g/mol), como aceite amarillo y poco viscoso;  $R_f = 0.48$  (heptano:acetato de etilo; 50:1). Los datos espectroscópicos y espectrométricos coinciden con los reportados en trabajos anteriores.<sup>44,47</sup>

**5.2.2. *N*-Alil-*N*-bencil-4-fluoroanilina 2b.** De 5.0 g (24.8 mmoles) de la *N*-bencil-4-fluoroanilina 1b, 4.0 mL (3.8 g, 49.7 mmoles) de cloruro de alilo y 5.3 g (49.7 mmoles) de carbonato de sodio en 40 mL de DMF, y después de 10 horas de calentamiento, se obtuvieron 5.7 g (23.6 mmoles, 95%) del producto 2b, C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>FN (241.30 g/mol), como aceite amarillo y poco viscoso;  $R_f = 0.44$  (heptano:acetato de etilo; 50:1). Los datos espectroscópicos y espectrométricos coinciden con los reportados en trabajos anteriores.<sup>44,47</sup>

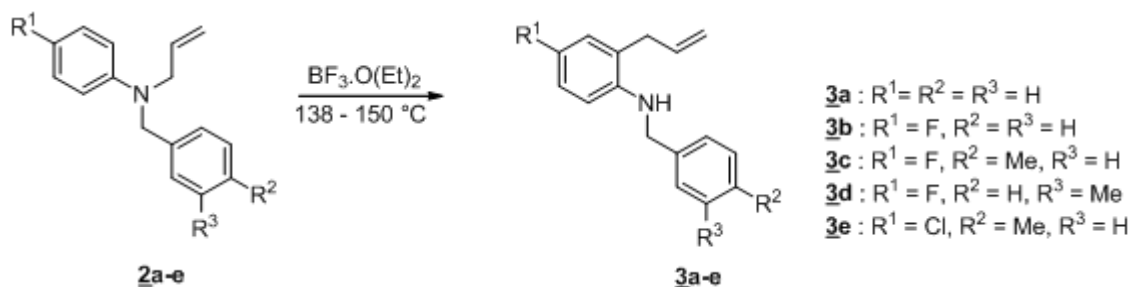
**5.2.3. *N*-Alil-4-fluoro-*N*-(4-metilbencil)anilina 2c.** De 4.5 g (20.9 mmoles) de la 4-fluoro-*N*-(4-metilbencil)anilina 1c, 3.4 mL (3.2 g, 41.8 mmoles) de cloruro de alilo y 4.43 g (41.8 mmoles) de carbonato de sodio en 40 mL de DMF, y después de 10 horas de calentamiento, se obtuvieron 5.0 g (19.6 mmoles, 94%) del producto 2c, C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN (255.33 g/mol), como un aceite naranja y poco viscoso;  $R_f = 0.44$  (heptano:acetato de etilo; 50:1); IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 2924 (C-H Ar), 1640 (C=C Al), 1514 (C=C Ar), 1228 (C-N), 918 (=C-H Al) cm<sup>-1</sup>;  $m/z$  (EI, %): 255 (M<sup>+</sup>, 24), 150 (31), 105 (100), 77 (12); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.35$  (3H, s, 4'-CH<sub>3</sub>), 3.97 (2H, d,  $J = 5.0$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 4.47 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 5.16 – 5.23 (2H, m, =CH<sub>2</sub>), 5.88 (1H, ddt,  $J = 17.7, 9.9, 5.0$  Hz, =CH-), 6.65 (2H, dd,  $J = 9.1, 4.3$  Hz, 2-H y 6-H), 6.92 – 6.85 (2H, m, 3-H y 5-H), 7.14 (4H, s, 2'-H, 3'-H, 5'-H y 6'-H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.2$  (4'-CH<sub>3</sub>), 53.8 (-CH<sub>2</sub>-), 54.1 (N-CH<sub>2</sub>-Ph), 113.8 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2-C y 6-C), 115.5 (d,  $J = 22.0$  Hz, 3-C y 5-C), 116.6 (=CH<sub>2</sub>), 126.8 (2'-C y 6'-C), 129.4 (3'-C y 5'-C), 133.9 (=CH-), 135.8 (1'-C), 136.6 (4'-C), 145.8 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1-C), 155.5 (d,  $J = 235.0$  Hz, 4-C).

**5.2.4. *N*-Alil-4-fluoro-*N*-(3-metilbencil)anilina 2d.** De 4.8 g (22.3 mmoles) de la 4-fluoro-*N*-(3-metilbencil)anilina 1d, 2.7 mL (2.6 g, 33.4 mmoles) de cloruro de alilo y 3.5 g (33.4 mmoles) de carbonato de sodio en 40 mL de DMF, y después de 12 horas de calentamiento, se obtuvieron 4.78 g (18.7 mmoles,

84%) del producto **2d**, C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN (255.33 g/mol), como un aceite naranja y poco viscoso;  $R_f = 0.46$  (heptano:acetato de etilo; 50:1); IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3055 (C-H Ar), 1642 (C=C Al), 1517 (C=C Ar), 1227 (C-N), 920 (=C-H Al) cm<sup>-1</sup>;  $m/z$  (EI, %): 255 (M<sup>+</sup>, 41), 122 (17), 105 (100), 95 (17), 77 (14); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.36$  (3H, s, 3'-CH<sub>3</sub>), 3.99 (2H, d,  $J = 5.0$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 4.49 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 5.17 – 5.24 (2H, m, =CH<sub>2</sub>), 5.89 (1H, ddt,  $J = 17.6, 9.9, 5.0$  Hz, =CH-), 6.64 – 6.69 (2H, m, 2-H y 6-H), 6.87 – 6.95 (2H, m, 3-H y 5-H), 7.05 – 7.10 (3H, m, 2'-H, 4'-H y 6'-H), 7.24 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz, 5'-H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.6$  (3'-CH<sub>3</sub>), 53.8 (-CH<sub>2</sub>-), 54.8 (N-CH<sub>2</sub>-Ph), 113.7 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2-C y 6-C), 115.5 (d,  $J = 22.1$  Hz, 3-C y 5-C), 116.6 (=CH<sub>2</sub>), 123.8 (6'-C), 127.4 (2'-C), 127.8 (4'-C), 128.6 (5'-C), 133.8 (=CH-), 138.4 (3'-C), 139.0 (1'-C), 145.8 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1-C), 155.5 (d,  $J = 235.0$  Hz, 4-C).

**5.2.5. N-Alil-4-cloro-N-(4-metilbencil)anilina 2e.** De 4.6 g (19.8 mmoles) de la 4-cloro-N-(4-metilbencil)anilina **1e**, 3.2 mL (3.0 g, 39.7 mmoles) de cloruro de alilo y 4.2 g (39.7 mmoles) de carbonato de sodio en 30 mL de DMF, y después de 15 horas de calentamiento, se obtuvieron 4.0 g (14.6 mmoles, 74%) del producto **2e**, C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClN (271.78 g/mol), como aceite amarillo y poco viscoso;  $R_f = 0.50$  (heptano:acetato de etilo; 50:1); IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3046 (C-H Ar), 1642 (C=C Al), 1500 (C=C Ar), 1233 (C-N), 921 (=C-H Al) cm<sup>-1</sup>;  $m/z$  (EI, %): 271 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 16), 111 (9), 105 (100), 77 (12); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.35$  (3H, s, 4'-CH<sub>3</sub>), 3.99 (2H, d,  $J = 4.5$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 4.50 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.98-5.28 (2H, m, =CH<sub>2</sub>), 5.73-5.94 (1H, m, =CH-), 6.63 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, 2-H y 6-H), 7.10 – 7.16 (6H, m, 3-H, 5-H, 2'-H, 3'-H, 5'-H y 6'-H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.2$  (4'-CH<sub>3</sub>), 53.4 (-CH<sub>2</sub>-), 54.1 (N-CH<sub>2</sub>-Ph), 113.6 (2-C y 6-C), 116.6 (=CH<sub>2</sub>), 121.3 (3-C y 5-C), 126.6 (2'-C y 6'-C), 129.0 (3'-C y 5'-C), 133.3 (=CH-), 135.3 (1'-C), 136.7 (4'-C), 147.6 (1-C).

### 5.3. TRANSPOSICIÓN AMINO-CLAISEN DE LAS *N*-ALIL-*N*-(ARIL)METILANILINAS **2a-e**: PREPARACIÓN DE LAS 2-ALIL-*N*-(ARIL)METILANILINAS **3a-e**



Esquema 19. Preparación de las 2-alil-*N*-(aril)metilanilinas **3a-e**

En un balón de fondo redondo de 25 mL de capacidad, provisto de un condensador y una trampa de humedad, se depositaron 5 mmoles de las anilinas **2a-e**. A continuación, se adicionó trifluoro de boro-dietil éter (BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>) (5.0-7.5 mmoles) como catalizador de la reacción, y la mezcla se calentó en un rango de temperaturas de 138–150 °C durante 4-5 horas. Transcurrido este tiempo, la masa de reacción se dejó enfriar y se trató con una solución saturada de carbonato de sodio, hasta un pH ≈ 9. El crudo de la reacción se extrajo con cloroformo (2 x 50 mL) y el extracto orgánico se lavó con suficiente agua, y luego se depositó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo que quedó se sometió a purificación por cromatografía en columna, utilizando como eluente mezclas de heptano: acetato de etilo, con incremento gradual de la polaridad (100:1, 80:1, 50:1, 30:1, 10:1), para obtener los productos deseados **3a-e**.

**5.3.1. 2-Alil-*N*-bencilanilina **3a**.** De 1.2 g (5.4 mmoles) de la *N*-alil-*N*-bencilanilina **2a** y 1.0 mL (1.14 g, 8.1 mmoles) de trifluoruro de boro dietiléter, y después de 4 horas de calentamiento a 150 °C, se obtuvieron 0.79 g (3.5 mmoles, 65%) del producto transpuesto **3a**, C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N (223.31 g/mol), como aceite amarillo y poco viscoso; *R<sub>f</sub>* = 0.46 (heptano:acetato de etilo; 20:1). Los datos espectroscópicos y espectrométricos coinciden con los reportados en trabajos anteriores.<sup>44,47</sup>

**5.3.2. 2-Alil-*N*-bencil-4-fluoroanilina 3b.** De 1.2 g (5.0 mmoles) de la *N*-alil-*N*-bencil-4-fluoroanilina 2b en 0.9 mL (1.05 g, 7.5 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, y después de 4 horas de calentamiento a 138 °C, se obtuvieron 0.76 g (3.1 mmoles, 62%) del producto transpuesto 3b, C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>FN (241.30 g/mol), como aceite amarillo y poco viscoso;  $R_f = 0.44$  (heptano:acetato de etilo; 20:1). Los datos espectroscópicos y espectrométricos coinciden con los reportados en trabajos anteriores.<sup>44,47</sup>

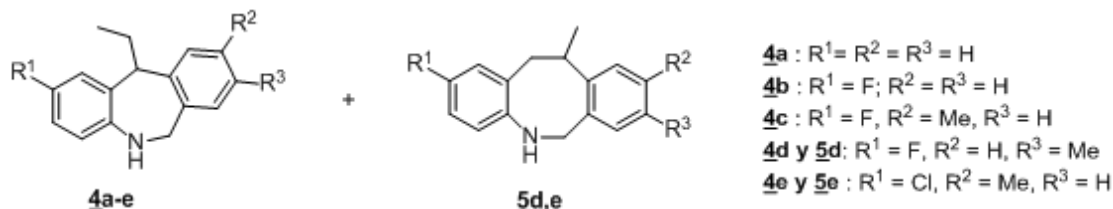
**5.3.3. 2-Alil-4-fluoro-*N*-(4-metilbencil)anilina 3c.** De 1.1 g (4.3 mmoles) de la *N*-alil-4-fluoro-*N*-(4-metilbencil)anilina 2c en 0.8 mL (0.92 g, 6.5 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, y después de 5 horas de calentamiento a 140 °C, se obtuvieron 0.62 g (2.4 mmoles, 56%) del producto transpuesto 3c, C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN (255.33 g/mol), como aceite amarillo y poco viscoso;  $R_f = 0.42$  (heptano:acetato de etilo; 20:1); IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3425 (N-H), 3048 (C-H Ar), 1637 (C=C Al), 1613 (N-H), 1511 (C=C Ar), 916 (=C-H Al) cm<sup>-1</sup>;  $m/z$  (EI, %): 255 (M<sup>+</sup>, 8), 150 (100), 135 (15), 105 (63), 77 (11); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.37$  (3H, s, 4'-CH<sub>3</sub>), 3.29 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 3.87 (1H, s.a., NH), 4.28 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 5.10 (1H, dq,  $J = 17.1, 1.7$  Hz, =CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 5.16 (1H, dq,  $J = 10.1, 1.7$  Hz, =CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 5.95 (1H, ddt,  $J = 17.1, 10.1, 6.2$  Hz, =CH-), 6.56 (1H, dd,  $J = 9.6, 4.8$  Hz, 6-H), 6.81 – 6.85 (2H, m, 3-H y 5-H), 7.17 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz, 3'-H y 5'-H), 7.25 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz, 2'-H y 6'-H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.2$  (4'-CH<sub>3</sub>), 36.3 (-CH<sub>2</sub>-), 48.6 (N-CH<sub>2</sub>-Ph), 111.6 (d,  $J = 7.6$  Hz, 6-C), 113.5 (d,  $J = 21.6$  Hz, 5-C), 116.6 (d,  $J = 22.6$  Hz, 3-C), 117.0 (=CH<sub>2</sub>), 125.5 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2-C), 127.5 (2'-C y 6'-C), 129.5 (3'-C y 5'-C), 135.2 (=CH-), 136.3 (1'-C), 137.0 (4'-C), 142.6 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1-C), 155.8 (d,  $J = 234.9$  Hz, 4-C).

**5.3.4. 2-Alil-4-fluoro-*N*-(3-metilbencil)anilina 3d.** De 1.2 g (4.7 mmoles) de la *N*-alil-4-fluoro-*N*-(3-metilbencil)anilina 2d en 0.9 mL (1.0 g, 7.0 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, y después de 4.5 horas de calentamiento a 145 °C, se obtuvieron 0.78 g (3.1 mmoles, 66%) del producto transpuesto 3d, C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN (255.33 g/mol), como aceite amarillo y poco viscoso;  $R_f = 0.44$  (heptano:acetato de etilo; 20:1); IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3428 (N-H), 3024 (C-H Ar), 1637

(C=C Al), 1608 (N-H), 1510 (C=C Ar), 917 (=C-H Al)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $m/z$  (EI, %): 255 ( $\text{M}^+$ , 47), 150 (81), 136 (22), 105 (100), 77 (19); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.38 (3H, s, 3'- $\text{CH}_3$ ), 3.30 (2H, d,  $J$  = 6.2 Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.90 (1H, s.a., NH), 4.29 (2H, s, N- $\text{CH}_2$ -Ph), 5.11 (1H, dq,  $J$  = 17.1, 1.7 Hz,  $=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 5.18 (1H, dq,  $J$  = 10.1, 1.7 Hz,  $=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 5.96 (1H, ddt,  $J$  = 17.1, 10.1, 6.2 Hz,  $=\text{CH}-$ ), 6.56 (1H, dd,  $J$  = 9.4, 4.8 Hz, 6-H), 6.82 – 6.86 (2H, m, 3-H y 5-H), 7.11 – 7.19 (3H, m, 2'-H, 4'-H y 6'-H), 7.26 (1H, t,  $J$  = 7.5 Hz, 5'-H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.6 (3'- $\text{CH}_3$ ), 36.3 ( $-\text{CH}_2-$ ), 49.9 (N- $\text{CH}_2$ -Ph), 111.5 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 6-C), 113.5 (d,  $J$  = 21.6 Hz, 5-C), 116.6 (d,  $J$  = 22.6 Hz, 3-C), 117.0 ( $=\text{CH}_2$ ), 124.6 (6'-H), 125.4 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2-C), 128.1 (2'-C), 128.3 (4'-C), 128.7 (5'-C), 135.2 ( $=\text{CH}-$ ), 138.4 (3'-C), 139.3 (1'-C), 142.6 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1-C), 155.8 (d,  $J$  = 234.9 Hz, 4-C).

**5.3.5. 2-Alil-4-cloro-*N*-(4-metilbencil)anilina 3e.** De 1.0 g (3.7mmoles) de La *N*-alil-4-cloro-*N*-(4-metilbencil)anilina 2e en 0.45 mL (0.5 g, 3.7 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, y después de 4 horas de calentamiento a 138 °C, se obtuvieron 0.52 g (1.9 mmoles, 51%) del producto transpuesto 3e,  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}$  (271.78 g/mol), como aceite amarillo y poco viscoso;  $R_f$  = 0.44 (heptano:acetato de etilo; 20:1); IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3437 (N-H), 3051 (C-H Ar), 1635 (C=C Al), 1601(N-H), 1502 (C=C Ar), 919 (=C-H Al)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $m/z$  (EI, %): 271 ( $\text{M}^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 14), 166 (99), 151 (8), 105 (100), 77 (21); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.35 (3H, s, 4'- $\text{CH}_3$ ), 3.27 (2H, d,  $J$  = 6.2 Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.06 (1H, s.a., NH), 4.28 (2H, s, N- $\text{CH}_2$ -Ph), 5.09 (1H, dq,  $J$  = 17.1, 1.7 Hz,  $=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 5.15 (1H, dq,  $J$  = 10.0, 1.7 Hz,  $=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 5.93 (1H, ddt,  $J$  = 17.1, 10.0, 6.2 Hz,  $=\text{CH}-$ ), 6.54 (1H, d,  $J$  = 8.5 Hz, 6-H), 7.03 – 7.09 (2H, m, 3-H y 5-H), 7.16 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz, 3'-H y 5'-H), 7.22 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz, 2'-H y 6'-H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.3 (4'- $\text{CH}_3$ ), 36.2 ( $-\text{CH}_2-$ ), 48.1 (N- $\text{CH}_2$ -Ph), 111.9 (6-C), 117.1 ( $=\text{CH}_2$ ), 122.0 (4-C), 125.3 (2-C), 127.4 (5-C), 127.4 (2'-C y 6'-C), 129.5 (3'-C y 5'-C), 129.6 (3-C), 135.1 ( $=\text{CH}-$ ), 136.0 (1'-C), 137.1 (4'-C), 144.8 (1-C).

**5.4. CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS DE LAS 2-ALIL-N-(ARIL)METILANILINAS 3a-e: OBTENCIÓN DE LAS 11-ETIL-6,11-DIHIDRO-5H-DIBENZO[*b,e*]AZEPINAS 4a-e Y LAS 11-METIL-5,6,11,12-TETRAHIDRODIBENZO[*b,f*]AZOCINAS 5d,e**



**Figura 6. Estructura de las 11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepinas 4a-e y 11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas 5d,e**

En un balón de fondo redondo de 25 mL se depositaron 4.0 mmoles de la correspondiente 2-alil-*N*-(aril)metilanilina 3a-e. Luego se adicionaron 2 mL de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla resultante se calentó entre 90-95 °C con agitación constante por un período de 5-7 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura del ambiente y se neutralizó con una solución de hidróxido de potasio concentrada hasta alcanzar un pH ≈ 8. A continuación, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y la fase orgánica se lavó con suficiente agua, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Finalmente, se destiló el disolvente a presión reducida y el residuo remanente se sometió a purificación por cromatografía en columna sobre sílica gel, empleando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (60:1, 40:1, 20:1, 10:1, 5:1, 3:1), obteniéndose los productos esperados 4a-e y 5d,e

**5.4.1. 11-Etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina 4a.** De 1.2 g (5.4 mmoles) de la 2-alil-*N*-bencilanilina 3a y 2.4 mL de ácido sulfúrico concentrado, con agitación constante durante 5 minutos a 90 °C, se obtuvieron 1.1 g (4.9 mmoles, 91%) de la dibenzoazepina 4a, C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N (223.31 g/mol), como aceite transparente y viscoso; *R<sub>f</sub>* = 0.60 (heptano:acetato de etilo; 10:1). Los datos

espectroscópicos y espectrométricos coinciden con los reportados en trabajos anteriores.<sup>44,47</sup>

**5.4.2. 11-Etil-2-fluoro-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina 4b.** De 1.0 g (4.1 mmoles) de la 2-alil-*N*-bencil-4-fluoroanilina 3b y 2 mL de ácido sulfúrico concentrado, con agitación constante durante 5 minutos a 90 °C, se obtuvieron 0.9 g (3.7 mmoles, 90%) de la dibenzoazepina 4b, C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>FN (241.30 g/mol), como aceite transparente y viscoso; *R<sub>f</sub>* = 0.56 (heptano:acetato de etilo; 10:1). Los datos espectroscópicos y espectrométricos coinciden con los reportados en trabajos anteriores.<sup>44,47</sup>

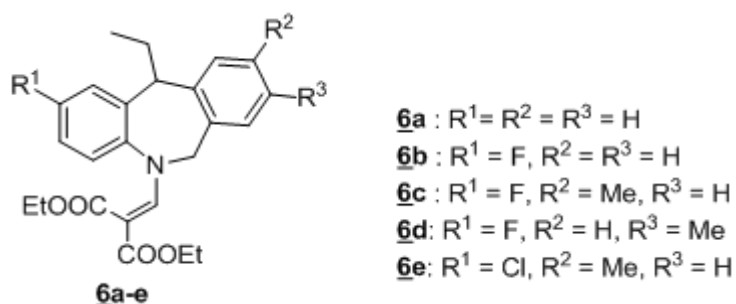
**5.4.3. 11-Etil-2-fluoro-9-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina 4c.** De 0.8 g (3.1 mmoles) de la 2-alil-4-fluoro-*N*-(4-metilbencil)anilina 3c y 1.6 mL de ácido sulfúrico concentrado, con agitación constante durante 7 minutos a 95 °C, se obtuvieron 0.6 g (2.4 mmoles, 77%) de la dibenzoazepina 4c, C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN (255.33 g/mol), como aceite transparente y viscoso; *R<sub>f</sub>* = 0.56 (heptano:acetato de etilo; 10:1).

**5.4.4. 11-Etil-2-fluoro-8-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina 4d y 2-fluoro-8,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina 5d.** De 1.0 g (3.9 mmoles) de la 2-alil-4-fluoro-*N*-(3-metilbencil)anilina 3d y 2 mL de ácido sulfúrico concentrado, con agitación constante durante 5 minutos a 90 °C, se obtuvieron 0.4 g (1.6 mmoles, 41%) de la dibenzoazepina 4d, C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN (255.33 g/mol), como un aceite transparente y viscoso; *R<sub>f</sub>* = 0.56 (heptano:acetato de etilo; 10:1), y 0.44 g (1.7 mmoles, 44%) de la dibenzoazocina 5d, C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN (255.33 g/mol), como un sólido blanco; p.f. 99-100 °C (heptano); *R<sub>f</sub>* = 0.42 (heptano:acetato de etilo; 10:1).

**5.4.5. 2-Cloro-11-etil-9-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina 4e y 2-cloro-9,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina 5e.** De 0.5 g (1.8 mmoles) de la 2-alil-4-cloro-*N*-(4-metilbencil)anilina 3e y 1 mL de ácido sulfúrico concentrado, con agitación constante durante 8 minutos a 90 °C, se obtuvieron

0.35 g (1.3 mmoles, 72%) de la dibenzoazepina **4e**, C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClN (271.78 g/mol), como aceite amarillo y viscoso; *R<sub>f</sub>* = 0.58 (heptano:acetato de etilo; 10:1) y 0.1 g (0.4 mmoles, 22%) de la dibenzoazocina **5e**, C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClN (271.78 g/mol), como un sólido blanco; p.f. 149-150 °C (heptano); *R<sub>f</sub>* = 0.40 (heptano:acetato de etilo; 10:1).

### 5.5. OBTENCIÓN DE LOS DIETIL ((11-ETIL-6,11-DIHIDRO-5H-DIBENZO[*b,e*]AZEPIN-5-IL)METILEN)MALONATOS **6a-e**



**Figura 7. Dietil ((11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metilen)malonatos **6a-e****

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad se disolvieron 1.5 mmoles de las correspondientes 6,11-dihidro-11-etil-5H-dibenzo[*b,e*]azepinas **4a-e** en 10 mL de tolueno. Luego se adicionaron 1.95 mmoles de dietil 2-(etoximetilen)malonato (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCH=C(COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 8-12 horas con agitación constante. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura del ambiente y luego se eliminó el disolvente a presión reducida. Finalmente, el crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando una mezcla de heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad, (30:1 hasta 1:1), obteniéndose los derivados **6a-e**.

**5.5.1. Dietil 2-((11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metilen)malonato **6a**.** De 1.1 g (4.9 mmoles) de 11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina **4a** y 1.3 mL (1.38 g, 6.4 mmoles) de dietil 2-(etoximetilen)malonato, y después de 10 horas de calentamiento, se obtuvieron

1.8 g (4.6 mmoles, 94%) del producto **6a**,  $C_{24}H_{27}NO_4$  (393.48 g/mol), como una sustancia vítrea incolora;  $R_f = 0.62$  (heptano:acetato de etilo; 3:1).

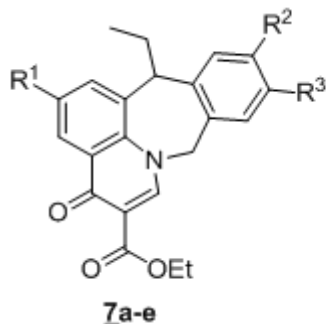
**5.5.2. Dietil 2-((11-etil-2-fluoro-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepin-5-il)metilen)malonato 6b.** De 0.8 g (3.3 mmoles) de 11-etil-2-fluoro-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepina **4b** y 0.9 mL (0.93 g, 4.3 mmoles) de dietil 2-(etoximetilen)malonato, y después de 8 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.3 g (3.2 mmoles, 97%) del producto **6b**,  $C_{24}H_{26}FNO_4$  (411.47 g/mol), como una sustancia vítrea incolora;  $R_f = 0.52$  (heptano:acetato de etilo; 3:1).

**5.5.3. Dietil 2-((11-etil-2-fluoro-9-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepin-5-il)metilen)malonato 6c.** De 0.4 g (1.6 mmoles) de 11-etil-2-fluoro-9-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepina **4c** y 0.4 mL (0.44 g, 2.0 mmoles) de dietil 2-(etoximetilen)malonato, y después de 8 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.6 g (1.4 mmoles, 88%) del producto **6c**,  $C_{25}H_{28}FNO_4$  (425.49 g/mol), como una sustancia vítrea incolora;  $R_f = 0.50$  (heptano:acetato de etilo; 3:1).

**5.5.4. Dietil 2-((11-etil-2-fluoro-8-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepin-5-il)metilen)malonato 6d.** De 0.35 g (1.4 mmoles) de 11-etil-2-fluoro-8-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepina **4d** y 0.4 mL (0.43 g, 2.0 mmoles) de dietil 2-(etoximetilen)malonato, y después de 10 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.54 g (1.3 mmoles, 93%) del producto **6d**,  $C_{25}H_{28}FNO_4$  (425.49 g/mol), como una sustancia vítrea incolora;  $R_f = 0.52$  (heptano:acetato de etilo; 3:1).

**5.5.5. Dietil 2-((11-etil-2-cloro-9-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepin-5-il)metilen)malonato 6e.** De 0.32 g (1.2 mmoles) de 2-cloro-11-etil-9-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepina **4e** y 0.3 mL (0.33 g, 1.5 mmoles) de dietil 2-(etoximetilen)malonato, y después de 12 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.45 g (1.0 mmoles, 83%) del producto **6e**,  $C_{25}H_{28}ClNO_4$  (441.9 g/mol), como una sustancia vítrea incolora;  $R_f = 0.56$  (heptano:acetato de etilo; 3:1).

5.6. OBTENCIÓN DE LOS DERIVADOS DEL ÉSTER ETÍLICO DEL  
 ÁCIDO 10-ETIL-1-OXO-5,10-DIHIDRO-1*H*-  
 BENZO[5,6]AZEPINO[3,2,1-*i,j*]-QUINOLINA-2-CARBOXÍLICO 7a-e



7a : R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H  
7b : R<sup>1</sup> = F, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H  
7c : R<sup>1</sup> = F, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = H  
7d : R<sup>1</sup> = F, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me  
7e : R<sup>1</sup> = C., R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = H

Figura 8. Estructura de los ésteres etílicos del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico 7a-e

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad se adicionaron los correspondientes acrilatos 6a-e. A continuación, se adicionó el reactivo de Eaton en una relación peso: volumen 1:4, con respecto al acrilato, el cual actúo como disolvente y catalizador de la reacción. La mezcla resultante se calentó entre 70-75 °C durante 20-45 minutos con agitación constante. Después de este tiempo, la masa de reacción se enfrió hasta la temperatura del ambiente, se neutralizó con carbonato de sodio hasta un pH ≈ 7 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con 100 mL de agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Por último, se destiló el disolvente a presión reducida y el residuo orgánico remanente se sometió a purificación por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando una mezcla de heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (20:1 hasta 1:30), con el fin de obtener los productos finales 7a-e.

5.6.1. Éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico 7a. De 0.6 g (1.5 mmoles) del dietil 2-((11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metilen)malonato 6a y 2.4 mL del reactivo de Eaton a 75 °C durante 20 minutos, se obtuvieron 0.48 g (1.4 mmoles, 93%) del producto 7a, C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>

(347.41g/mol), como sólido blanco; p.f. 155-156 °C (heptano-acetato de etilo);  $R_f = 0.50$  (heptano:acetato de etilo; 1:10).

**5.6.2. Éster etílico del ácido 10-etil-12-fluoro-1-oxo-5,10-dihidro-1H-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico 7b.** De 0.25 g (0.6 mmoles) del dietil 2-((11-etil-2-fluoro-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metilen)malonato 6b y 1 mL del reactivo de Eaton a 70 °C durante 45 minutos, se obtuvieron 0.19 g (0.52 mmoles, 87%) del producto 7b,  $C_{22}H_{20}FNO_3$  (365.40 g/mol), como sólido blanco; p.f. 182-183 °C (heptano-acetato de etilo);  $R_f = 0.58$  (heptano:acetato de etilo; 1:10).

**5.6.3. Éster etílico del ácido 10-etil-12-fluoro-8-metil-1-oxo-5,10-dihidro-1H-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico 7c.** De 0.35 g (0.82 mmoles) del dietil 2-((11-etil-2-fluoro-9-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metilen)-malonato 6c y 1.4 mL del reactivo de Eaton a 70 °C durante 30 minutos, se obtuvieron 0.3 g (0.79 mmoles, 96%) del producto 7c,  $C_{23}H_{22}FNO_3$  (379.42 g/mol), como sólido amarillo; p.f. 90-91 °C (heptano-acetato de etilo);  $R_f = 0.60$  (heptano:acetato de etilo; 1:10).

**6.6.4. Éster etílico del ácido 10-etil-12-fluoro-7-metil-1-oxo-5,10-dihidro-1H-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico 7d.** De 0.48 g (1.13 mmoles) del dietil 2-((11-etil-2-fluoro-8-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metilen)-malonato 6d y 1.9 mL del reactivo de Eaton a 70 °C durante 30 minutos, se obtuvieron 0.42 g (1.11 mmoles, 98%) del producto 7d,  $C_{23}H_{22}FNO_3$  (379.42 g/mol), como sólido blanco; p.f. 110-111 °C (heptano-acetato de etilo);  $R_f = 0.60$  (heptano:acetato de etilo; 1:10).

**6.6.5. Éster etílico del ácido 12-cloro-10-etil-8-metil-1-oxo-5,10-dihidro-1H-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico 7e.** De 0.12 g (0.27 mmoles) del dietil 2-((11-etil-2-cloro-9-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metilen)-malonato 6e y 0.5 mL del reactivo de Eaton a 70 °C durante 45 minutos, se obtuvieron 0.09 g (0.23 mmoles, 84%) del producto 7e,

$C_{23}H_{22}ClNO_3$  (395.8 g/mol), como sólido blanco; p.f. 190-191 °C (heptano-acetato de etilo);  $R_f = 0.64$  (heptano:acetato de etilo; 1:10).

## 6. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

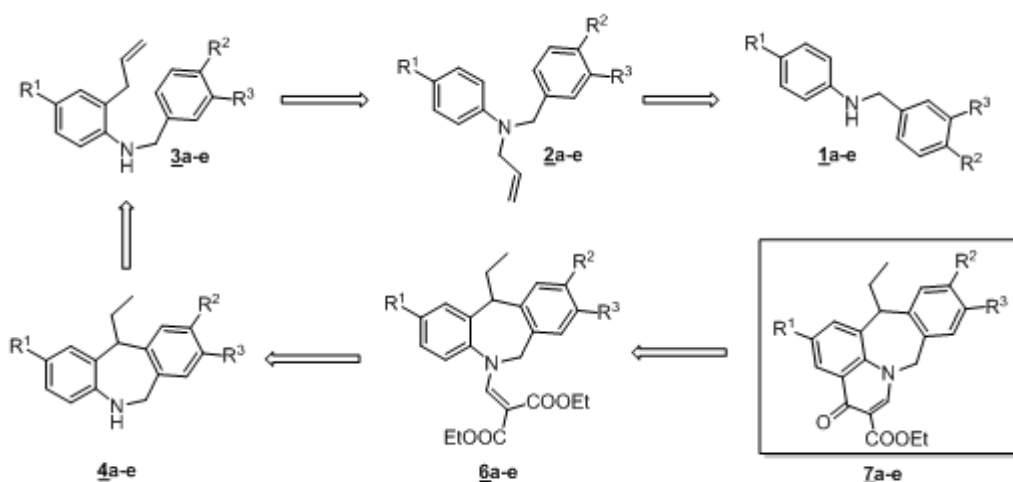
Como se resaltó en el planteamiento del problema, a pesar de la importante actividad biológica que caracteriza a los compuestos que contienen los núcleos de la dibenzo[*b,e*]azepina y la 4-quinolona, son escasos los reportes en la literatura especializada que describen la fusión de estos dos sistemas en uno solo. Sin embargo, al analizar las metodologías implementadas para acceder a cada uno de dichos sistemas, se puede notar la viabilidad de fusionarlos para así obtener un nuevo sistema heterocíclico, el cual podría reunir las propiedades biológicas inherentes de los sistemas individuales.

En conexión con lo anterior y basados en los trabajos previos realizados por Ederson Jaimes<sup>47</sup> y Nelson Galeano<sup>46</sup> en el LSO, en los cuales el núcleo de la dibenzo[*b,e*]azepina se utilizó como horma molecular de un nuevo sistema tetracíclico, en el presente trabajo se implementó una ruta de síntesis para acceder a derivados no descritos del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico, que son el principal objeto de estudio, a partir de la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina.

Antes de entrar a discutir de manera más detallada las transformaciones químicas realizadas en cada paso de este trabajo sintético y con el fin de tener una idea de la magnitud del mismo, en el esquema 20 se presenta el análisis retro-sintético de los nuevos compuestos de interés.

Cabe resaltar que en este capítulo se discutirá en detalle la síntesis y la elucidación estructural a partir de los derivados **4**, ya que el análisis de los precursores **1-3** ha sido ampliamente discutido en los trabajos de Nelson Galeano<sup>46</sup> y Ederson Jaimes.<sup>47</sup> También es pertinente mencionar que las condiciones de reacción empleadas en los trabajos de estos autores, han sido ligeramente modificadas para este trabajo ya que para los precursores **2a-e** se disminuyó la temperatura de reacción de 70°C a 60 °C debido a que se empleó cloruro de alilo, mientras que en los anteriores trabajos se había usado

bromuro de alilo como agente alquilante,<sup>46,47</sup> además, para los derivados **3a-e** en algunos casos se vio la necesidad de aumentar la temperatura por encima de la reportada (138 – 140 °C),<sup>46,47</sup> ya que para los compuestos **3a** y **3d** se necesitaron temperaturas de 150 y 145 °C, respectivamente, para que la reacción de transposición amino-Claisen tuviese lugar; otra modificación realizada fue en la obtención del derivado **3e** para el cual hubo que disminuir la relación estequiométrica de 1:1.5 a 1:1 entre el precursor y el catalizador (trifluoruro de boro dietil éter) (ver parte experimental), debido a que el exceso de catalizador favorecía la descomposición de los productos de interés.

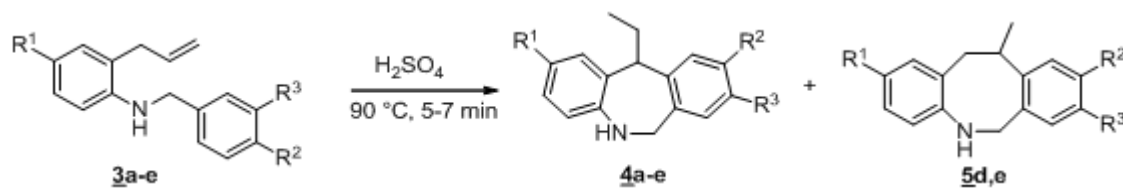


a : R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H; b : R<sup>1</sup> = F, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H; c : R<sup>1</sup> = F, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = H; d : R<sup>1</sup> = F, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me; e : R<sup>1</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = H

**Esquema 20. Análisis retrosintético de los nuevos derivados del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1H-benzo[5,6]azepino[3,2,1-i,j]quinolina-2-carboxílico**

### 6.1. CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS DE LAS 2-ALIL-N-(ARIL)METILANILINAS **3a-e**: OBTENCIÓN DE LAS 11-ETIL-6,11-DIHIDRO-5H-DIBENZO[b,e]AZEPINAS **4a-e** Y LAS 11-METIL-5,6,11,12-TETRAHIDRO-DIBENZO[b,f]AZOCINAS **5d,e**

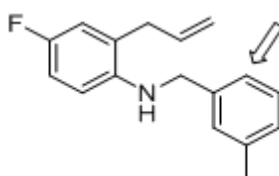
Una vez obtenidos y caracterizados los productos transpuestos **3a-e**, éstos se sometieron a un proceso de ciclación electrofílica intramolecular en condiciones de catálisis ácida. Como agente de ciclación de los precursores clave **3a-e**, se usó el ácido sulfúrico concentrado. Las reacciones se realizaron a 90 °C en un tiempo de reacción entre 5-7 minutos (Esquema 21).



**Esquema 21. Síntesis de las 11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepinas 4a-e y las 11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[b,f]azocinas 5d,e**

Los productos de la ciclación electrofílica intramolecular 4a-e fueron purificados por cromatografía en columna, de donde se aislaron como aceites viscosos y con un rendimiento del 91-41%; para los dos últimos derivados fue posible aislar los productos colaterales de ciclación *8-exo-trig* (dibenzo[b,f]azocinas) 5d,e, con rendimientos del 44 y 17%, respectivamente.

Es notable que el derivado 5d se haya obtenido con un rendimiento superior a su isómero constitucional 4d; la explicación se encuentra en la misma estructura del precursor y en las estabilidades relativas de los complejos de Wheland que se generan durante la reacción, y que conducen a sus respectivos productos de ciclación *7-exo-trig* y/o *8-exo-trig*, que son los productos de control termodinámico y cinético, respectivamente. Con este precursor en particular, la ciclación *8-exo-trig* prevalece sobre la *7-exo-trig* (Figura 9). Para este derivado en particular, era posible la obtención del regioisómero 10-CH<sub>3</sub>, el cual se detectó en una mínima proporción, por lo que se puede decir que la reacción de ciclación transcurrió con un alto grado de regioselectividad.



**Figura 9. Estructura del derivado 3d, señalando la posición *para* con respecto al sustituyente metilo**

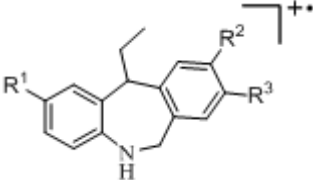
El análisis de los espectros de infrarrojo (anexos 4.1. y 5.1.) de cada uno de los compuestos aislados revela la presencia de la banda de absorción de la vibración de tensión del grupo **N-H**, característico de aminas secundarias, en la región de 3415–3411  $\text{cm}^{-1}$  para los compuestos **4c-e**, y en 3383  $\text{cm}^{-1}$  para los compuestos **5d,e** (Tabla 1). Además, se constata la desaparición de las bandas de absorción generadas por el fragmento alílico (ver parte experimental, sección 5.3.), que son características en los espectros de los compuestos precursores. Esta información espectroscópica se tomó como el primer indicio de que la ciclación electrofílica intramolecular había tenido lugar. Los espectros de los derivados **4a,b** son idénticos a los reportados previamente,<sup>46.47</sup> por eso, sus bandas de absorción no se reportan en la tabla 1.

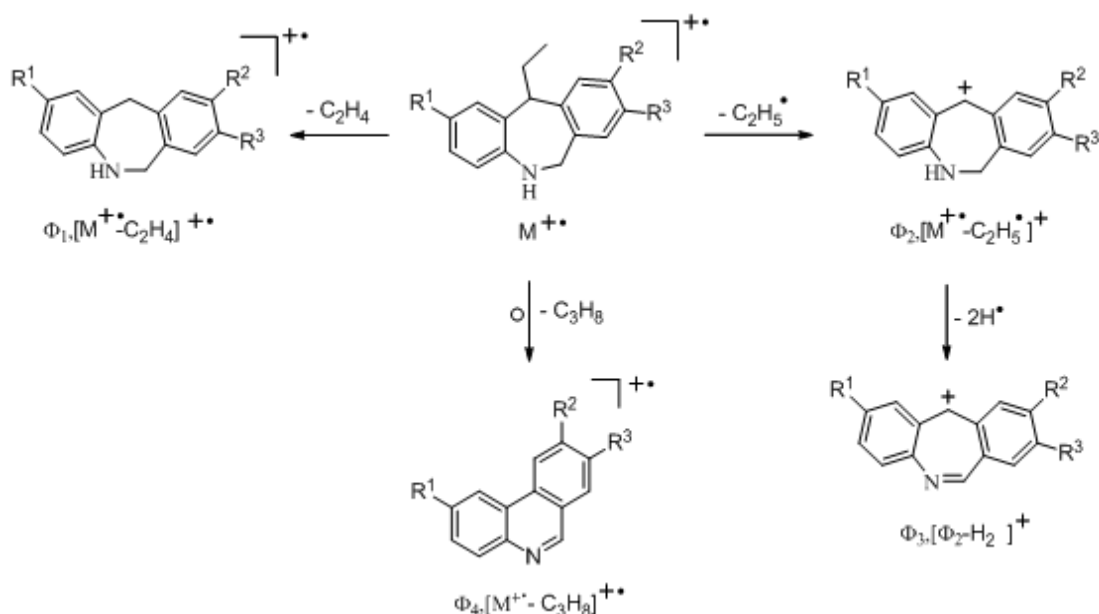
**Tabla 1. Bandas de absorción características en los espectros de IR de las 11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepinas **4c-e** y las 11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas **5d,e****

Compuesto	Bandas de absorción ( $\text{cm}^{-1}$ )			
	Vib. T.A. N-H	Vib. T. y Vib. F. C-H	Vib. T.S. N-H	C=C Aromático
<b>4c</b>	3412	2963-2870	1613	1503
<b>4d</b>	3411	2963-2870	1614	1502
<b>4e</b>	3415	2960-2849	1612	1491
<b>5d</b>	3383	2955-2925	1614	1480
<b>5e</b>	3383	2951-2918	1611	1480

El análisis de los espectros de masas de los compuestos **4c-e**, corroboró la formación de los productos ciclados, al registrar los picos de los iones moleculares que corresponden a los pesos de sus fórmulas condensadas. Además, el hecho de que el ión pico de base se genere como consecuencia de la pérdida de un fragmento etilo, confirma también la formación de las dibenzo[*b,e*]azepinas debido a que es una ruptura bencílica doblemente favorecida en esta estructura. En la tabla 2 se relacionan los iones fragmento más característicos en los espectros de masas de estos compuestos, y en el esquema 22 se propone un patrón de fragmentación de sus iones moleculares.

Tabla 2. Iones característicos ( $m/z$ ) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepinas **4c-e**

Iones (I,%)					
					
Compuesto	$M^{++}$	$\Phi_1$	$\Phi_2$	$\Phi_3$	$\Phi_4$
<b>4c</b>	255 (21)	227 (17)	226 (100)	224 (23)	211 (26)
<b>4d</b>	255 (21)	227 (17)	226 (100)	224 (11)	211 (34)
<b>4e</b>	271 (22)	243 (20)	242 (100)	240 (5)	227 (11)

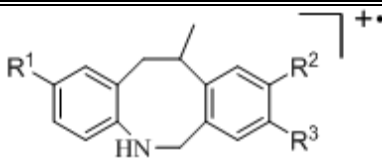


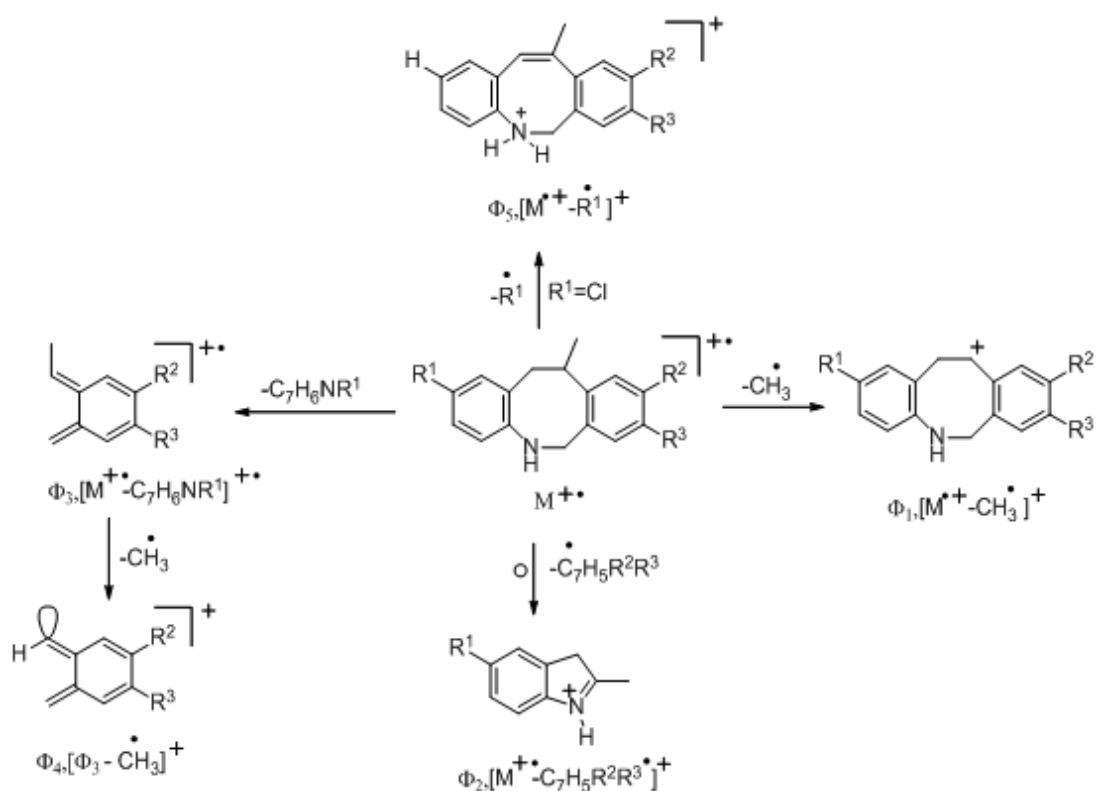
Esquema 22. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de **4c-e**

Los espectros de masas de los compuestos **5d,e** también corroboran la formación las 11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas, no sólo por registrarse los iones moleculares correspondientes a sus fórmulas condensadas, sino porque el ión pico de base se genera por la pérdida de un fragmento metilo, el cual está favorecido por una ruptura bencílica en estos derivados; En la tabla 3 se relacionan los iones fragmentos más característicos,

y en el esquema 23 se muestra un posible patrón de fragmentación de sus iones moleculares.

**Tabla 3. Iones característicos ( $m/z$ ) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas 5d,e**

Iones (I,%)						
						
Compuesto	$M^+$	$\Phi_1$	$\Phi_2$	$\Phi_3$	$\Phi_4$	$\Phi_5$
<b>5d</b>	255 (31)	240 (100)	150 (11)	132 (5)	117 (15)	---
<b>5e</b>	271 (29)	256 (100)	166 (13)	132 (8)	117 (34)	236 (8)



**Esquema 23. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas**

Las estructuras de **4c-e** quedaron plenamente confirmadas con el análisis detallado de sus espectros de RMN  $^1H$  (anexo 4.3.) y RMN  $^{13}C$  (anexo 4.4.), y

los de correlación homonuclear COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (anexo 4.5.) y heteronuclear HMBC y HSQC (anexos 4.6. y 4.7.).

La primera evidencia es la ausencia de las señales generadas por los protones del fragmento alílico, las cuales son características en los espectros de sus precursores. En su lugar, se observa un par de señales a campo alto que integran para 5 protones y que corresponden a un fragmento etilo; éstas son: un triplete centrado entre 0.92 y 0.90 ppm generado por los protones metílicos, y un multiplete en la región comprendida entre 2.26 y 1.94 ppm, el cual corresponde al desdoblamiento de los protones metilénicos del fragmento etilo con los hidrógenos del metilo y con el hidrógeno metínico. A campo más bajo, entre 3.72 y 3.69 ppm, se registra una señal con una forma aparente de singlete ancho que es generada por el protón metínico. Una característica de los espectros de estos compuestos, es la diferenciación de los desplazamientos químicos de los hidrógenos metilénicos adyacentes al nitrógeno, los cuales en los espectros de los precursores aparecían como un singlete, pero ahora, por ser magnéticamente diferentes, resuenan de manera independiente generando su respectiva señal en forma de doblete: el primero, aparece en la región de 4.17 a 4.14 ppm (**6-H<sub>B</sub>**) y su homólogo geminal, entre 4.74 y 4.69 ppm (**6-H<sub>A</sub>**). La marcada diferencia entre los desplazamientos químicos de estos dos protones se puede atribuir a la rigidez conformacional que adopta el anillo azepínico, la cual, a su vez, crea entornos electrónicos diferentes para cada protón diastereotópico.

Además, al integrar las señales de los hidrógenos aromáticos y analizar sus multiplicidades se puede notar que uno de ellos fue sustituido durante el proceso de ciclación, hecho que fue corroborado por el análisis de los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , en los que, en el intervalo de 141.5 a 138.4 ppm, aparece un nuevo carbono cuaternario el cual fue asignado al carbono **10a-C**. Con esta información se pudo corroborar que el proceso de ciclación de las 2-alil-*N*-(aril)metilanilinas **3** había tenido lugar y que los productos analizados correspondían a las 11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepinas **4**. Como

constancia de lo anterior, en la figura 10 se reproduce el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **4c** en el que se pueden observar las señales y multiplicidades de todos los protones alifáticos y aromáticos, mientras que en las tablas 4 y 5 se reportan los desplazamientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de los protones y carbonos registrados en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de las moléculas **4c-e**.

Todas las asignaciones de los protones alifáticos y aromáticos del compuesto **4c** (así como las de sus análogos) se corroboraron con ayuda de los espectros de correlación homonuclear  $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY (Figura 11), en el que claramente se pueden apreciar las interacciones entre los hidrógenos metílicos y metilénicos (línea roja), metilénicos y metínicos (línea verde), la correlación que presentan los hidrógenos geminales **6-H<sub>A</sub>** y **6-H<sub>B</sub>** (línea gris), la correlación de los protones aromáticos **8-H** y **10-H** con los protones del sustituyente **9-CH<sub>3</sub>** (línea naranja) y la correlación entre los protones **3-H** y **4-H** (línea azul).

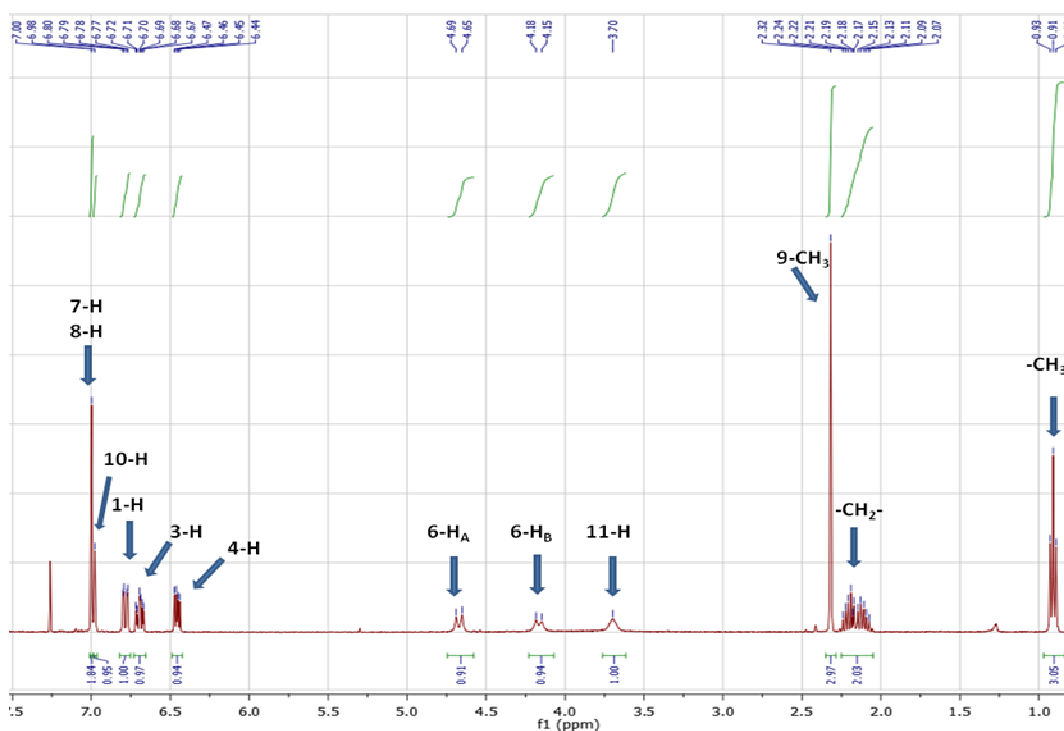


Figura 10. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 11-etil-2-flúor-9-metil-6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepina **4c**

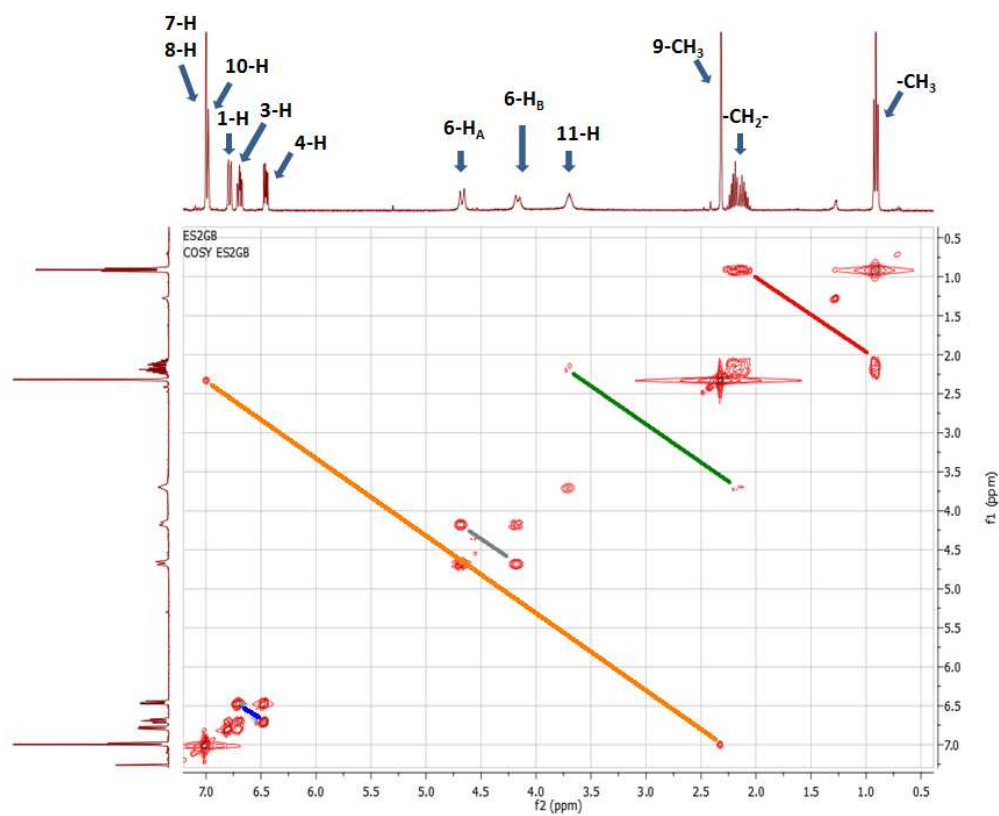


Figura 11. Espectro de correlación homonuclear  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 11-etil-2-flúor-9-metil-6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepina **4c**

Tabla 4. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento ( $J$ , Hz) de los protones en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de las 11-etil-6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas 4c-e

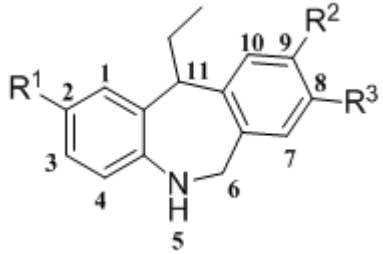
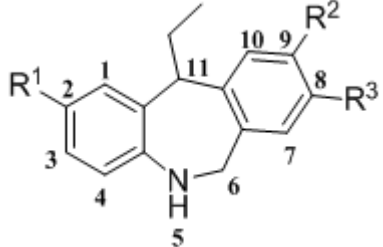
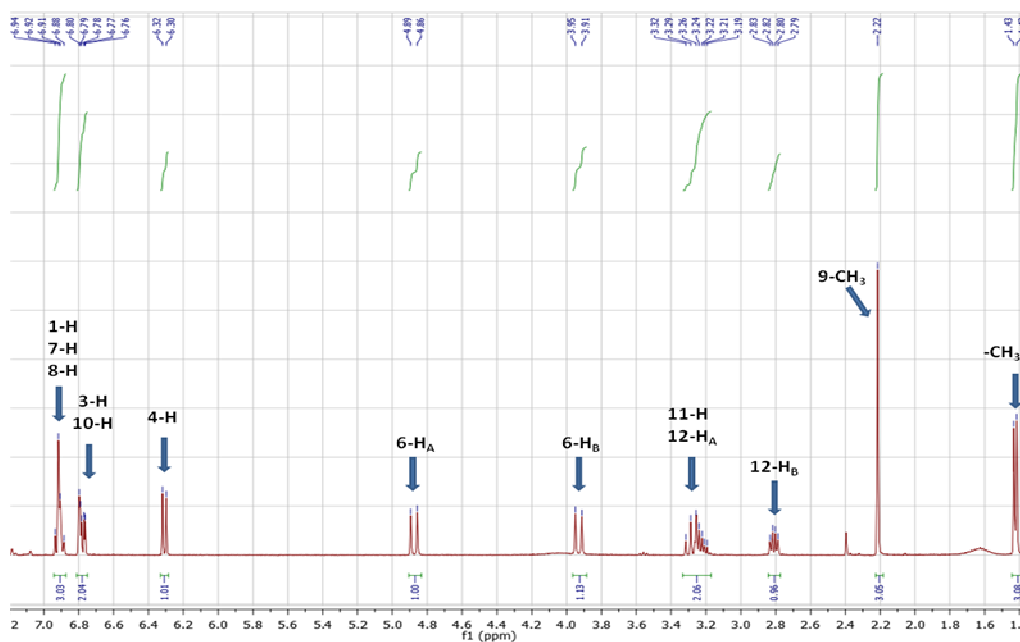
DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS PROTONES ( $\delta$ , ppm)														
														
No.	Protones Aromáticos							11-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>			6-CH <sub>2</sub>		Otros protones	
	3-H	4-H	1-H	7-H	8-H	9-H	10-H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	11-H	6-H <sub>A</sub>	6-H <sub>B</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<u>4c</u>	6.69 td 8.3, 3.0	6.46 dd 8.3, 5.0	6.78 dd 9.8, 3.0	7.00 s.a.		---	6.98 s.a.	2.26 – 2.02 m	0.91 t 7.4	3.70 s.a.	4.67 d 14.3	4.17 d 14.3	2.32 s	---
<u>4d</u>	6.70 td 8.7, 2.9	6.47 dd 8.7, 5.1	6.80 dd 9.8, 2.9	6.94 s	---	7.15 – 7.00 m		2.26 – 1.94 m	0.90 t 7.4	3.72 s.a.	4.68 d 14.4	4.15 d 14.4	---	2.32 s
<u>4e</u>	6.90 dd 8.5, 2.5	6.39 d 8.5	7.03 – 7.00 m			---	6.97 s	2.20 – 2.03 m	0.92 t 7.4	3.69 s.a.	4.74 d 13.1	4.14 d 13.1	2.32 s	---

Tabla 5. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento ( $J$ , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de las 11-etil-6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas **4c-e**

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS CARBONOS ( $\delta$ , ppm)																		
																		
No.	Carbonos aromáticos												11-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		Otros Carbonos			
	11a-C	1-C	2-C	3-C	4-C	4a-C	6a-C	7-C	8-C	9-C	10-C	10a-C	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	11-C	6-C	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>4c</b>	130.0 d 6.1	116.2 d 21.2	156.4 d 236.2	113.9 d 22.1	119.3 d 8.0	142.6 d 1.7	133.6	128.4	127.6	137.1	129.9	141.4	32.4	13.1	49.1	49.5	21.2	---
<b>4d</b>	130.3 d 6.0	116.8 d 21.9	156.5 d 236.2	113.8 d 22.1	119.3 d 7.6	142.2 d 1.9	136.4	128.1	136.5	129.2	130.1	138.4	32.6	13.1	49.0	49.8	---	21.0
<b>4e</b>	128.7	130.2	122.3	127.1	119.1	144.8	133.2	128.3	127.6	137.4	129.0	141.5	33.1	13.0	49.6	48.7	21.3	---

De manera similar, la identidad de las 11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas **5d,e** también fue corroborada con los espectros de RMN. En primer lugar, en el análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (anexo 5.3.) se reveló la aparición de una señal que se registra como un doblete entre 1.42 y 1.41 ppm que fue asignada a los protones metílicos **11-CH<sub>3</sub>**; además, en la región comprendida entre 2.98 y 2.77 ppm, se registra un multiplete, para el derivado **5d**, y un doblete de doblete, para el compuesto **5e**, y entre 3.35 y 3.12 ppm, un multiplete que fue asignado a los protones diastereotópicos metilénicos **12-H<sub>B</sub>** y **12-H<sub>A</sub>**, respectivamente; este último multiplete también fue asignado al protón metínico **11-H**, para el caso del derivado **5e**, mientras que en el espectro del derivado **5d**, este protón resuena como un multiplete entre 3.65 y 3.48 ppm, debido a su vecindad con los protones metilénicos **12-H<sub>B</sub>** y **12-H<sub>A</sub>** y los protones metílicos **11-CH<sub>3</sub>**. Por último, aparecen dos dobletes ubicados en la región comprendida entre 3.94 y 3.93 ppm y 4.88 y 4.68 ppm, los cuales fueron asignados a los protones metilénicos diastereotópicos **6-H<sub>B</sub>** y **6-H<sub>A</sub>**, respectivamente.

Tal como se registra en los espectros de las dibenzo[*b,e*]azepinas isómeras **4c-e**, la notable diferencia en los desplazamientos químicos de los protones **6-H<sub>A</sub>** y **6-H<sub>B</sub>** se puede atribuir a la rigidez conformacional que adquiere el anillo azocínico. Las anteriores señales y las de los protones aromáticos se pueden observar en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **5e** que se reproduce en la figura 12.



**Figura 12. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 2-cloro-9,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina 5e**

Los desplazamientos químicos de los protones presentes en las moléculas 5d,e (Tabla 6), fueron corroborados con ayuda de los espectros de correlación homonuclear  $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY (anexo 5.5.), tal como se puede constatar en el espectro del derivado 5e (Figura 13). En este espectro se pueden apreciar las correlaciones presentes entre los protones metílicos **11-CH<sub>3</sub>** y el protón metínico **11-H** (línea azul), las correlaciones de los protones diastereotópicos **12-H<sub>A</sub>** y **12-H<sub>B</sub>** (línea verde) y **6-H<sub>A</sub>** y **6-H<sub>B</sub>** (línea gris), y las de los protones aromáticos **3-H** y **4-H** (línea negra). De esta forma quedaron finalmente elucidadas las estructuras de 5d,e.

En la región comprendida entre 144.5 y 141.8 ppm de los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (anexo 5.4.) de estos dos compuestos, se registran las señales de un nuevo carbono cuaternario correspondiente al carbono **9a-C**, de dos carbonos metilénicos (**12-C** y **6-C**) y de un carbono metínico (**11-C**); estos últimos tres carbonos resuenan en 40.5 – 40.3, 51.4 – 50.7 y 45.0 – 44.3 ppm, respectivamente. Las señales de todos los carbonos que constituyen las

moléculas **5d,e** (Tabla 7) fueron asignadas inequívocamente con ayuda de los espectros de correlación heteronuclear HMBC y HSQC (anexos 5.6 y 5.7).

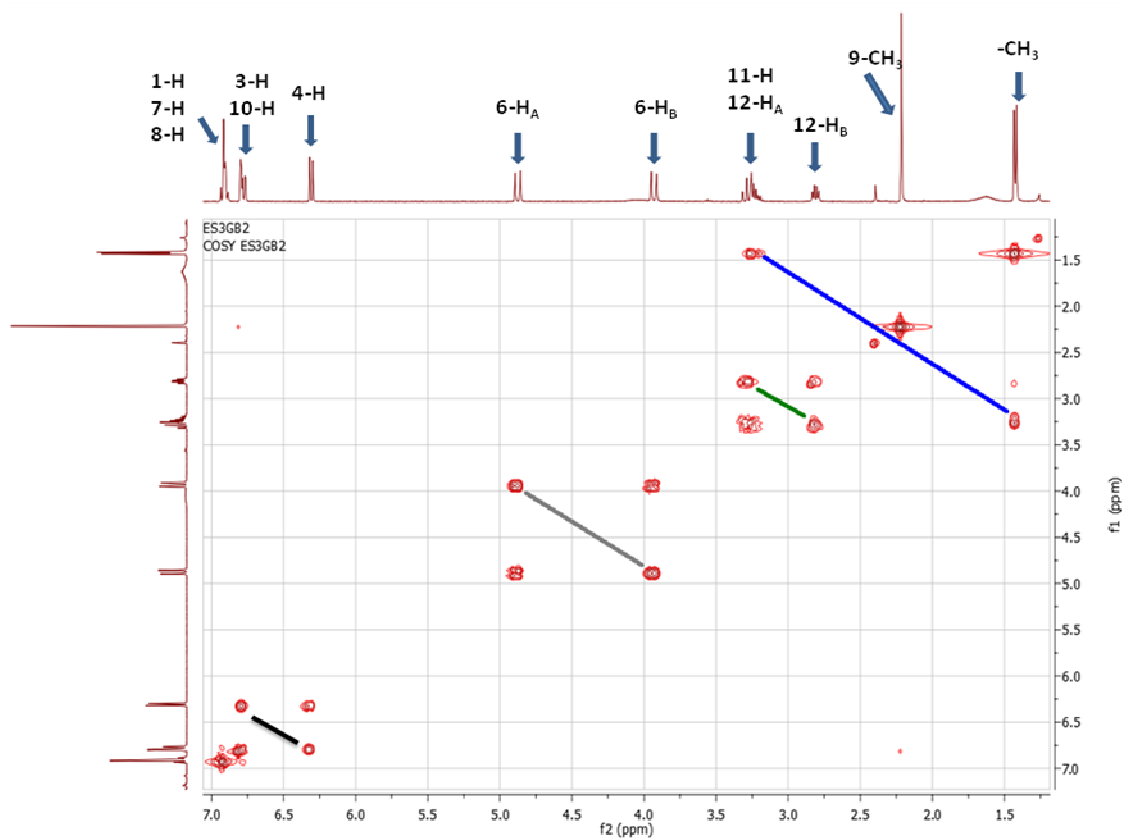


Figura 13. Espectro de correlación homonuclear  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY de la 2-cloro-9,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrobenzo[*b,f*]azocina **5e**

Tabla 6. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento ( $J$ , Hz) de los protones en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de las 11-metil-5,6,11,12-tetrahidrobenzo[*b,f*]azocinas 5d,e

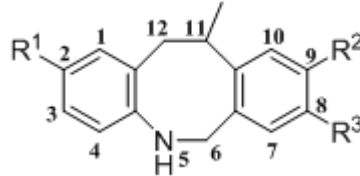
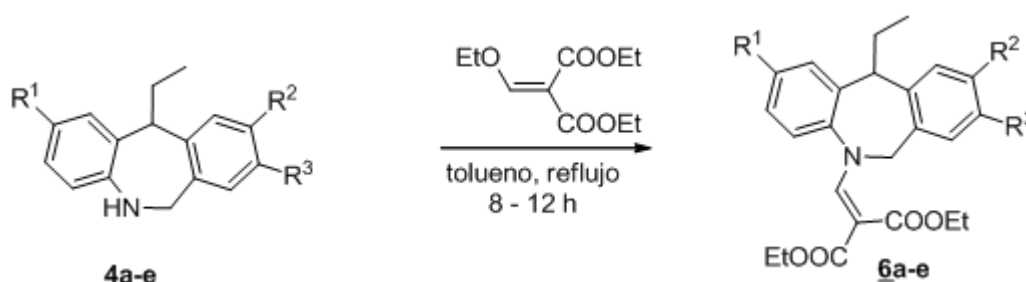
DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS PROTONES ( $\delta$ , ppm)															
															
No.	Protones Aromáticos							11-CH-CH <sub>3</sub>		12-CH <sub>2</sub>		6-CH <sub>2</sub>		Otros Protones	
	4-H	1-H	8-H	7-H	9-H	10-H	3-H	CH <sub>3</sub>	11-H	12-H <sub>A</sub>	12-H <sub>B</sub>	6-H <sub>A</sub>	6-H <sub>B</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<u>5d</u>	6.33 dd 8.5, 5.0	6.68 dd 9.3, 2.9	---	6.86 s	6.94 – 6.87 m		6.55 td 8.5, 2.9	1.41 d 7.0	3.65 – 3.48 m	3.30 – 3.26 m	2.98 – 2.77 m	4.68 d 14.6	3.94 d 14.6	---	2.24 s
<u>5e</u>	6.31 d 8.4	6.98 – 6.86 m			---	6.81 – 6.72 m		1.42 d 6.8	3.35 – 3.12 m		2.81 dd 12.3, 6.0	4.88 d 14.8	3.93 d 14.8	2.22 s	---

Tabla 7. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento ( $J$ , Hz) de los protones en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de las 11-metil-5,6,11,12-tetrahidrobenzo[*b,f*]azocinas 5d,e

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS CARBONOS ( $\delta$ , ppm)																		
No.	Carbonos aromáticos												11-CH-CH <sub>3</sub>		Otros carbonos			
	12a-C	1-C	2-C	3-C	4-C	4a-C	6a-C	7-C	8-C	9-C	10-C	10a-C	CH <sub>3</sub>	11-C	6-C	12-C	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<u>5d</u>	129.8 d 6.9	116.8 d 21.5	157.0 d 236.5	113.3 d 22.0	119.4 d 7.8	142.5 d 2.0	135.2	131.5	136.3	128.7	130.2	141.8	25.0	44.3	51.4	40.5	---	20.9
<u>5e</u>	129.8	130.7	123.8	126.7	119.7	145.3	132.3	130.5	127.7	137.5	131.3	144.5	25.2	45.0	50.7	40.3	21.2	---

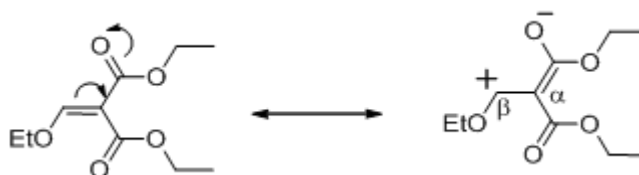
## 6.2. OBTENCIÓN DE LOS DIETIL ((11-ETIL-6,11-DIHI-DRO-5H-DIBENZO[*b,e*]AZEPIN-5-IL)METILEN)MALONATOS **6a-e**

La síntesis de los compuestos **6a-e** se llevó a cabo haciendo reaccionar las 11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepinas **4a-e** con dietil 2-(etoximetilen)malonato, usando tolueno como disolvente y calentando a reflujo la mezcla de reacción durante 8–12 horas (Esquema 24).



**Esquema 24. Preparación de los dietil ((11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metilen)malonatos **6a-e****

El dietil 2-(etoximetilen)malonato es un aducto de Michael capaz de sufrir una reacción de adición-eliminación, la cual conduce a los derivados de interés en esta etapa; el proceso general se puede considerar como una reacción de *N*-alquilación, en el cual el par de electrones del nitrógeno de los sustratos **4** realiza un ataque nucleofílico al centro electrodeficiente del aducto de Michael; este centro electrodeficiente es más acentuado en el carbono  $\beta$  con respecto al carbono carboxílico y, por tanto, es el más susceptible a un ataque por parte de un nucleófilo (Esquema 25).



**Esquema 25. Estructuras de resonancia del dietil 2-(etoximetilen)malonato**

Una vez realizado el ataque nucleofílico por parte del nitrógeno, se lleva a cabo un proceso de eliminación en la que el aducto de Michael pierde el fragmento

etoxi, mientras que simultáneamente el nitrógeno pierde el hidrógeno para generar los derivados **6a-e**.

Después de que el tolueno fue eliminado a presión reducida, los crudos de la reacción fueron purificados por cromatografía en columna, de donde se aislaron como sustancias vítreas incoloras, con rendimientos del 97–83%.

La caracterización estructural se realizó por medio de espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas y por resonancia magnética nuclear. En los espectros de infrarrojo (anexo 6.1.), además de evidenciarse la desaparición de la banda de absorción de vibración de tensión del grupo **N-H**, se registran dos bandas de absorción nuevas e intensas que corresponden a las vibraciones de tensión de los grupos **C=O**. Es de resaltar que hay una marcada diferencia entre estos dos grupos, apareciendo uno entre 1695–1687  $\text{cm}^{-1}$  y el otro, entre 1610–1598  $\text{cm}^{-1}$  (Tabla 8). Esta información espectroscópica se tomó como la primera prueba de que la reacción se llevó a cabo.

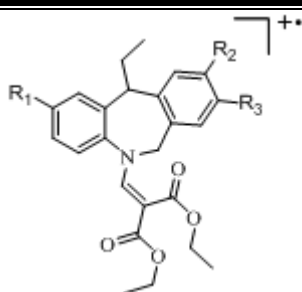
**Tabla 8. Bandas de absorción características en los espectros de IR de los dietil ((11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepin-5-il)metilen)malonatos **6a-e****

Compuesto	Bandas de absorción ( $\text{cm}^{-1}$ )			
	Vib. T. y F. C-H	Vib. T. C=O <sub>a</sub>	Vib. T. C=O <sub>b</sub>	C=C Aromático
<b>6a</b>	2975-2931	1694	1610	1495
<b>6b</b>	2975-2873	1692	1601	1500
<b>6c</b>	2975-2872	1695	1601	1503
<b>6d</b>	2964-2924	1687	1598	1503
<b>6e</b>	2977-2932	1695	1607	1491

Los espectros de masas (anexo 6.2.) ratifican la formación de los productos **6a-e**, al registrar los picos de los iones moleculares que coinciden con los pesos de sus fórmulas condensadas. Al analizar en detalle algunas de las fragmentaciones registradas en los espectros de esta serie, se puede notar una pérdida de 46 unidades que corresponde a un rearrreglo McLafferty con pérdida

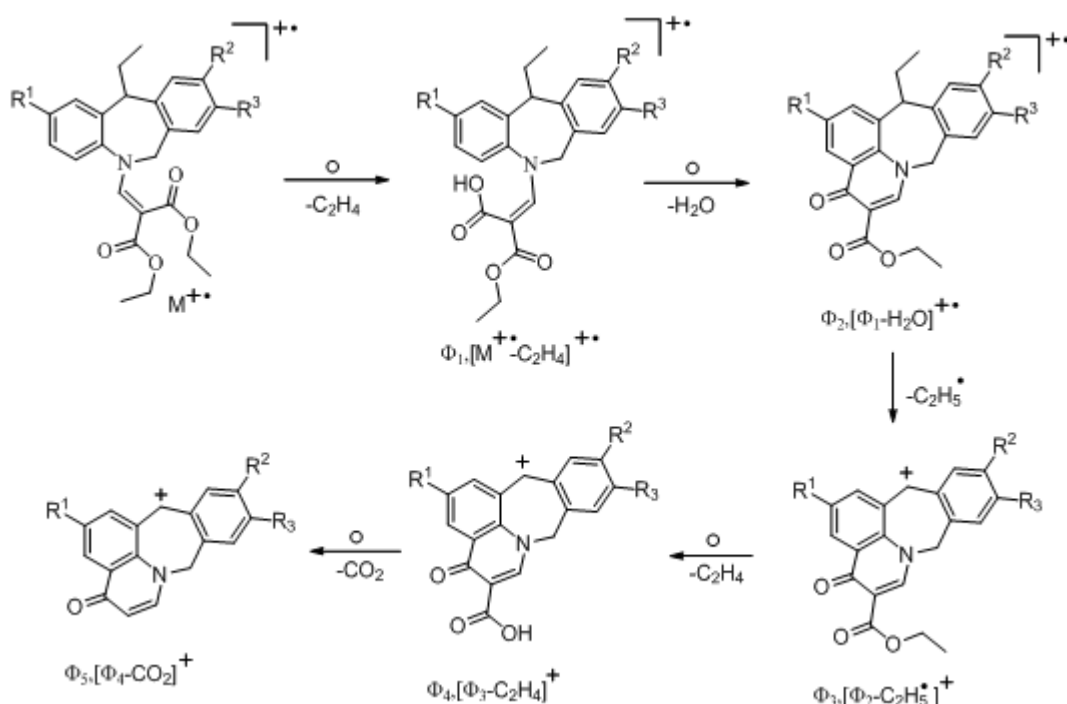
de una molécula de etileno  $\Phi_1$ , seguida de la pérdida de agua  $\Phi_2$ , que está favorecida por el efecto *-orto-*, lo cual corrobora la existencia de un éster y, además, la posición del sustituyente metilenmalónico, ya que de no estar en el nitrógeno, el efecto *-orto-* no tendría lugar. Como consecuencia de una ruptura bencílica doblemente favorecida, se da la pérdida de un fragmento etilo, que condiciona la generación del ión pico de base  $\Phi_3$  (para el derivado **6a**); a partir de este ión se da un rearrreglo de tipo McLafferty con pérdida de una molécula de etileno  $\Phi_4$  seguida de la pérdida de CO<sub>2</sub>  $\Phi_5$ , que condiciona la generación del ión pico de base para los demás derivados. Estas dos últimas fragmentaciones son una prueba sólida de la identidad de la molécula analizada, ya que corroboran la existencia de un segundo éster etílico en esta estructura. En la tabla 9 se reportan los iones anteriormente nombrados y sus intensidades relativas, y en el esquema 26 se propone un posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de **6a-e**

**Tabla 9. Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los dietil ((11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metilen)malonatos **6a-e****

Iones (I, %)						
						
Compuesto	M <sup>+</sup>	$\Phi_1$	$\Phi_2$	$\Phi_3$	$\Phi_4$	$\Phi_5$
<b>6a</b>	393 (5)	365 (1)	347 (46)	318 (100)	290 (65)	246 (69)
<b>6b</b>	411 (13)	-----	365 (62)	336 (52)	308 (66)	264 (100)
<b>6c</b>	425 (3)	-----	379 (27)	350 (24)	322 (51)	278 (100)
<b>6d</b>	425 (6)	397 (1)	379 (51)	350 (99)	322 (54)	278 (100)
<b>6e</b>	-----	-----	395 (61)	366 (61)	338 (71)	294 (100)

La formación de los nuevos dietil ((11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metilen)malonatos fue corroborada con el análisis de sus espectros de RMN unidimensionales RMN <sup>1</sup>H (anexo 6.3.) y RMN <sup>13</sup>C (anexo 6.4.), y

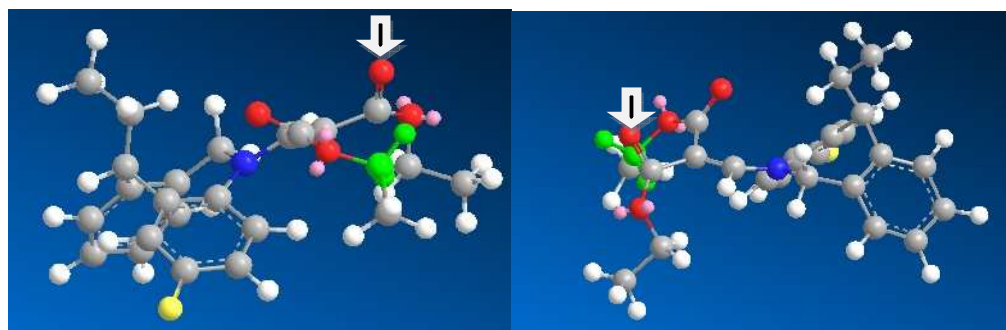
bidimensionales de correlación homonuclear  $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY (anexo 6.5.) y heteronuclear HMBC y HSQC (anexos 6.6 y 6.7.). La primera evidencia de la identidad estructural de **6a-e**, es la aparición a campo alto de tres tripletes, cuya integración arroja tres protones para cada triplete, correspondientes a los dos grupos  $-\text{CH}_3$  de los sustituyentes de tipo éster y al  $-\text{CH}_3$  del fragmento etilo en la posición C-11, los cuales se registran entre 1.26 – 1.25, 1.19 – 1.15 y 0.96 – 0.93 ppm, respectivamente. A 7.72 – 7.65 ppm se registra un singulete que integra para un protón, el cual fue asignado al protón metínico del carbono metilénmalónico.



**Esquema 26. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los dietil ((11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepin-5-il)metilen)malonatos **6a-e****

Cabe resaltar que la inserción de este nuevo apéndice (metilénmalonato) en la molécula perturba los ambientes magnéticos de los hidrógenos metilénicos adyacentes al nitrógeno, haciendo que se solapen y se registren en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  como un singulete ancho. Una particularidad de estos espectros es el hecho de que una de las señales de los protones metilénicos de uno de los fragmentos etoxi ( $\text{O}-\text{CH}_2-$ ) se resuelve bien en la mayoría de los espectros de esta serie, apareciendo en la región comprendida entre 4.23 – 4.14 ppm como

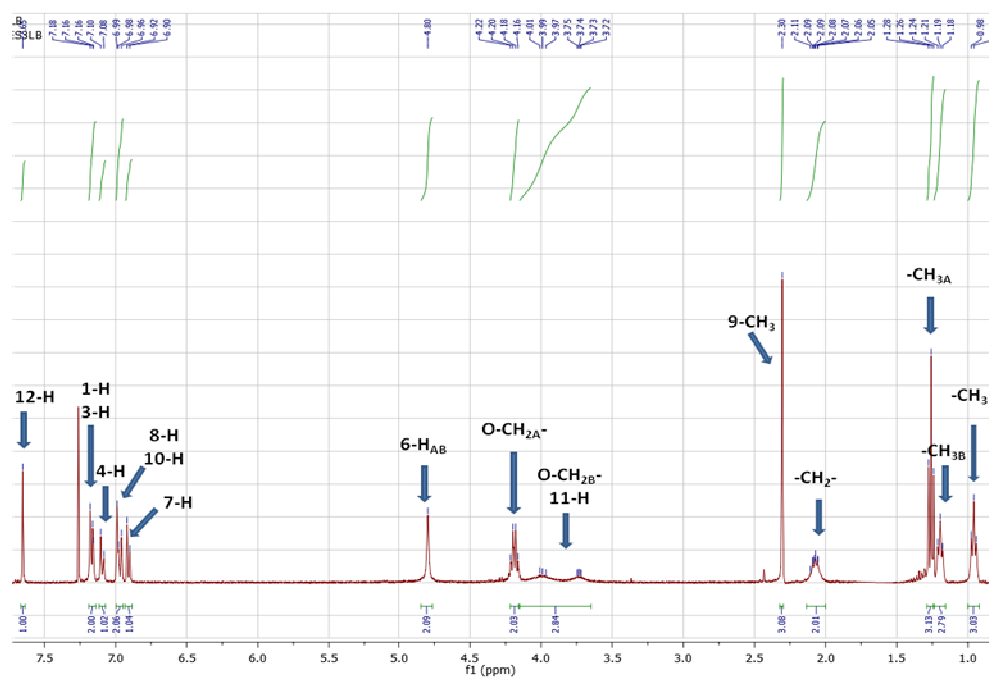
un cuádruplete para los compuestos **6b-e** y como un multiplete, para el compuesto **6a**, mientras que la señal del otro **O-CH<sub>2</sub>-** aparece como un multiplete. La causa posible de este comportamiento puede provenir de la disposición espacial más estable de este tipo de derivados, ya que al observar la estructura optimizada del derivado **6b** (Figura 14) se puede notar que uno de los carbonos metilénicos (en color verde) de los fragmentos éster está próximo a uno de los carbonos carboxílicos, lo cual puede perturbar el desdoblamiento de la señal correspondiente a estos hidrógenos y provocar que no se resuelvan como sus homólogos. En la figura 15 se muestra el espectro de RMN <sup>1</sup>H correspondiente al compuesto **6e**.



**Figura 14. Estructuras optimizadas del dietil ((11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepin-5-il)metilén)malonato **6b****

Las asignaciones de los protones en los compuestos **6a-e** se corroboraron con ayuda de los espectros de correlación homonuclear <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-COSY. En la figura 16 se reproduce el espectro del compuesto **6e**, en el que se pueden observar las interacciones entre los protones metílicos y metilénicos de los sustituyentes etilo (línea azul), y etil éster (línea naranja). También se puede ver la correlación de los protones aromáticos **8-H** y **10-H** con los protones del sustituyente **9-CH<sub>3</sub>** (línea gris), la correlación entre el protón **7-H** y el protón del carbono metilenmalónico (línea negra) y la correlación entre los hidrógenos metilénicos adyacentes al nitrógeno y el protón del carbono metilenmalónico (línea verde). En las tablas 10 y 11 se relacionan los desplazamientos químicos, las multiplicidades y constantes de acoplamiento de todos los protones y carbonos de los compuestos **6a-e**.

Los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  confirman inequívocamente la formación de los derivados **6a-e**, al registrar una nueva serie de carbonos en la región alifática, los cuales fueron asignados a los carbonos de los sustituyentes etil ésteres; también registran un carbono en la región comprendida entre 149.5 y 149.0 ppm asignado al carbono metilenmalónico, y dos nuevos carbonos cuaternarios en las regiones de 167.3 – 167.1 y 98.2 – 97.6 ppm, asignados a los carbonos carboxílicos y al carbono adyacente a éstos, respectivamente. Las asignaciones de todos los carbonos fueron corroboradas con ayuda de los espectros de correlación heteronuclear HMBC y HSQC.



**Figura 15. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del dietil 2-cloro-9-metil-((11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepin-5-il)metilen)malonato **6e****

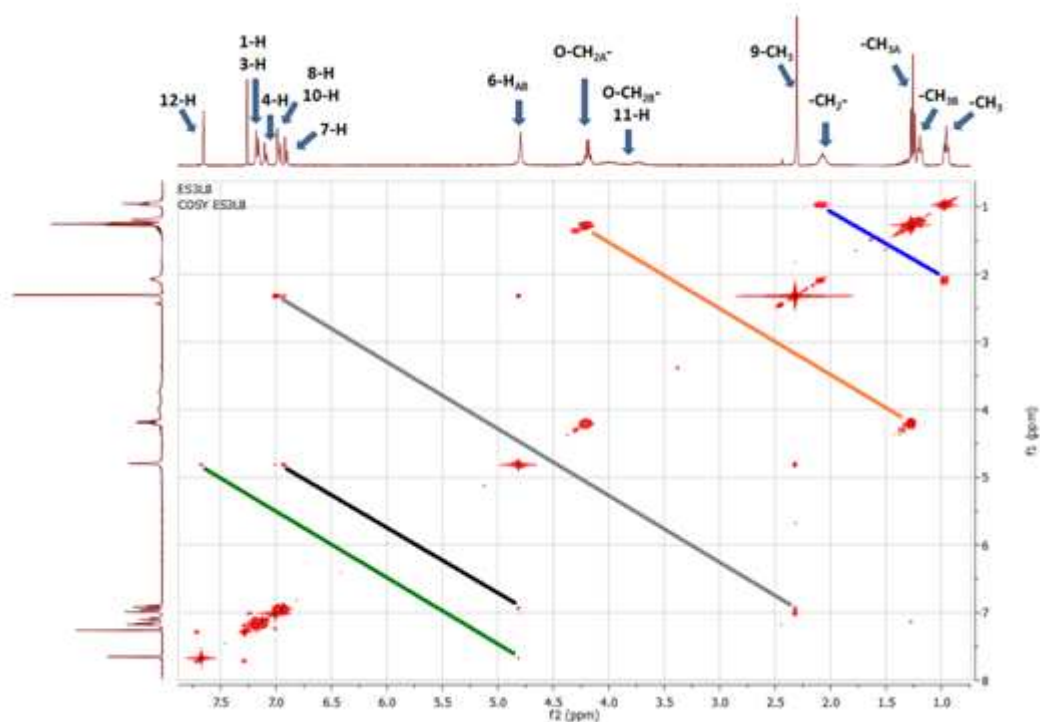


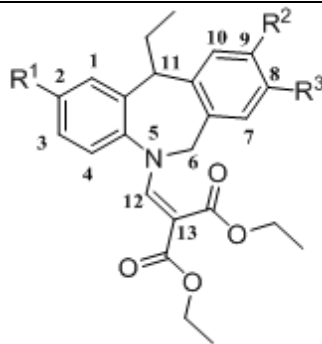
Figura 16. Espectro de correlación homonuclear  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY del dietil 2-cloro-9-metil-((11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metilen)malonato **6e**

Tabla 10. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento ( $J$ , Hz) de los protones en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los dietil 2-((11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metileno)malonatos) **6a-e**

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS PROTONES ( $\delta$ , ppm)																				
No.	Protones Aromáticos								6-CH <sub>2</sub>	12-CH	11-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>			Etil Ésteres				Otros Protones		
	1-H	2-H	3-H	4-H	7-H	8-H	9-H	10-H	6-H <sub>AB</sub>	12-H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	11-H	CH <sub>2B</sub>	CH <sub>2A</sub>	CH <sub>3B</sub>	CH <sub>3A</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
<b>6a</b>	7.29 – 7.07 m				7.02 d 7.6	7.29 – 7.07 m			4.85 s.a.	7.72 s	2.17 – 1.94 m	0.93 t 7.3	4.04 – 3.72 m	4.23 – 4.14 m	1.15 t 6.9	1.26 t 7.1	---	---		
<b>6b</b>	6.95 – 6.86 m	---	6.95 – 6.86 m	7.23 – 7.13 m	7.02 d 7.0	7.23 – 7.13 m			4.84 s.a.	7.67 s	2.26 – 1.91 m	0.96 t 6.7	4.06 – 3.51 m	4.19 q 7.1	1.17 t 6.6	1.26 t 7.1	---	---		
<b>6c</b>	6.93 – 6.83 m	---	6.93 – 6.83 m	7.14 dd 8.7, 4.9	6.93 – 6.83 m	6.97 d.a. 8.2	---	6.99 s	4.80 s.a.	7.66 s	2.19 – 1.98 m	0.96 t 7.3	4.09 – 3.60 m	4.19 q 7.1	1.19 t 6.8	1.26 t 7.1	2.30 s	---		
<b>6d</b>	6.91 dd 9.2, 2.8	---	6.88 dd 8.6, 2.8	7.15 dd 8.6, 5.2	6.83 s.a.	---	7.00 d.a. 7.6	7.07 d 7.6	4.84 s.a.	7.66 s	2.17 – 1.93 m	0.95 t 7.2	4.07 – 3.61 m	4.19 q 7.1	1.17 t 7.1	1.25 t 7.1	---	2.26 s		
<b>6e</b>	7.20 – 7.14 m	---	7.20 – 7.14 m	7.09 d 8.6	6.91 d 7.4	7.00 – 6.95 m	---	7.00 – 6.95 m	4.80 s.a.	7.65 s	2.13 – 2.00 m	0.96 t 7.3	4.09 – 3.65 m	4.19 q 7.1	1.19 t 6.8	1.26 t 7.1	2.30 s	---		

Tabla 11. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento ( $J$ , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de los dietil 2-((11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metilen)malonatos **6a-e**

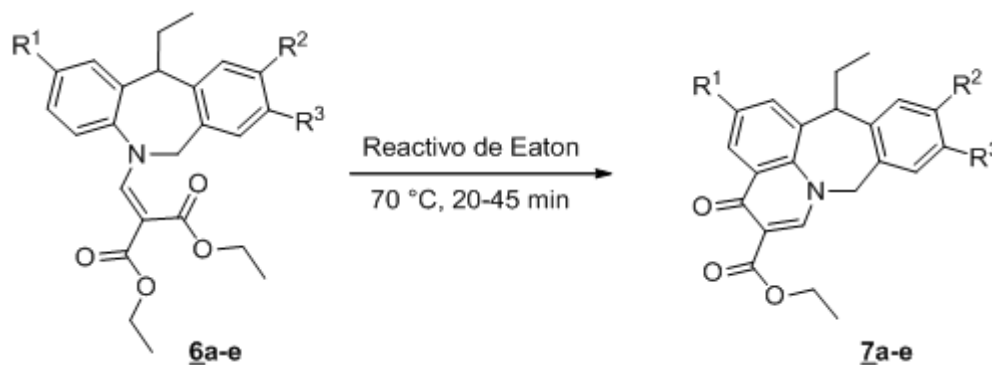
DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS CARBONOS ( $\delta$ , ppm)



No.	Carbonos aromáticos											11-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>			13-C-(COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>					Otros carbonos				
	1-C	2-C	3-C	4-C	4a-C	6a-C	7-C	8-C	9-C	10-C	10a-C	11a-C	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	11-C	(CO O) <sub>AB</sub>	CH <sub>2</sub> <sub>AB</sub>	CH <sub>3</sub> <sub>A</sub>	CH <sub>3</sub> <sub>B</sub>	13-C	12-C	6-C	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>6a</b>	128.0 – 127.3 m				133.2	133.3	128.4	126.8	127.7	128.0 – 127.3 m	133.3	140.8	32.0	13.2	49.2	167.3	60.4	14.5	14.1	97.6	149.5	61.1	---	---
<b>6b</b>	114.1 d 21.9	161.4 d 247.7	114.1 d 21.9	128.0 d 9.0	132.9	132.9	128.1	127.0	127.7	127.6	133.0	143.4	31.9	12.9	49.0	167.1	60.4	14.4	14.0	97.7	149.2	61.0	---	---
<b>6c</b>	114.2 d 19.5	161.4 d 247.0	114.2 d 19.5	128.2 d 8.5	133.2	132.0	128.2	127.7	137.4	127.8	130.0	143.7	32.0	13.1	49.2	167.3	60.5	14.5	14.1	98.1	149.4	61.1	21.2	---
<b>6d</b>	114.1 d 22.8	161.5 d 248.1	114.3 d 22.8	128.1 d 8.9	132.8	132.7	128.2	136.7	127.9	128.5	130.3	143.8	32.0	13.0	49.2	167.2	60.5	14.5	14.0	97.7	149.4	61.1	---	20.9
<b>6e</b>	127.6	133.0	127.6	127.7	132.9	129.7	129.8	127.8	137.5	127.8	129.6	142.8	29.8	13.1	49.3	167.2	60.6	14.5	14.1	98.2	149.0	61.2	21.2	---

### 6.3. SÍNTESIS DE LOS DERIVADOS DEL ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 10-ETIL-1-OXO-5,10-DIHIDRO-1*H*-BENZO[5,6]AZEPINO[3,2,1-*i,j*]-QUINOLINA-2-CARBOXÍLICO **7a-e**

En la etapa final de la ruta sintética se efectuó el proceso de ciclación intramolecular de los dietil 2-((11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metilen)malonatos **6a-e** previamente caracterizados, para acceder a los productos de interés, los ésteres etílicos del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico **7a-e**; las reacciones se realizaron a 70 °C y en la presencia del reactivo de Eaton (mezcla de pentóxido de fósforo y ácido metanosulfónico), el cual actuó como catalizador y disolvente de la reacción (Esquema 27).



**Esquema 27. Síntesis de los ésteres etílicos del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico **7a-e****

En general, la reacción de acilación electrofílica intramolecular transcurrió de forma limpia y sin generar productos colaterales. Los crudos de reacción se purificaron por cromatografía en columna, obteniéndose los productos de interés como sólidos blancos con rendimientos del 98–84% (ver parte experimental).

El análisis de los espectros de infrarrojo (anexo 7.1.), muestra una clara diferenciación entre las bandas de absorción de vibración de tensión de los carbonos carbonílico y carboxílico, los cuales aparecen en la zona de 1636-1611 cm<sup>-1</sup> y 1729–1694 cm<sup>-1</sup>, respectivamente. Estas bandas de absorción

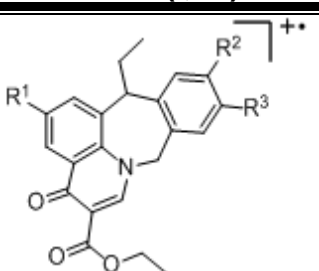
constituyen la primera evidencia espectroscópica de que la reacción transcurrió tal como se esperaba. En la tabla 12 se muestran las bandas de absorción características para los nuevos compuestos **7a-e**.

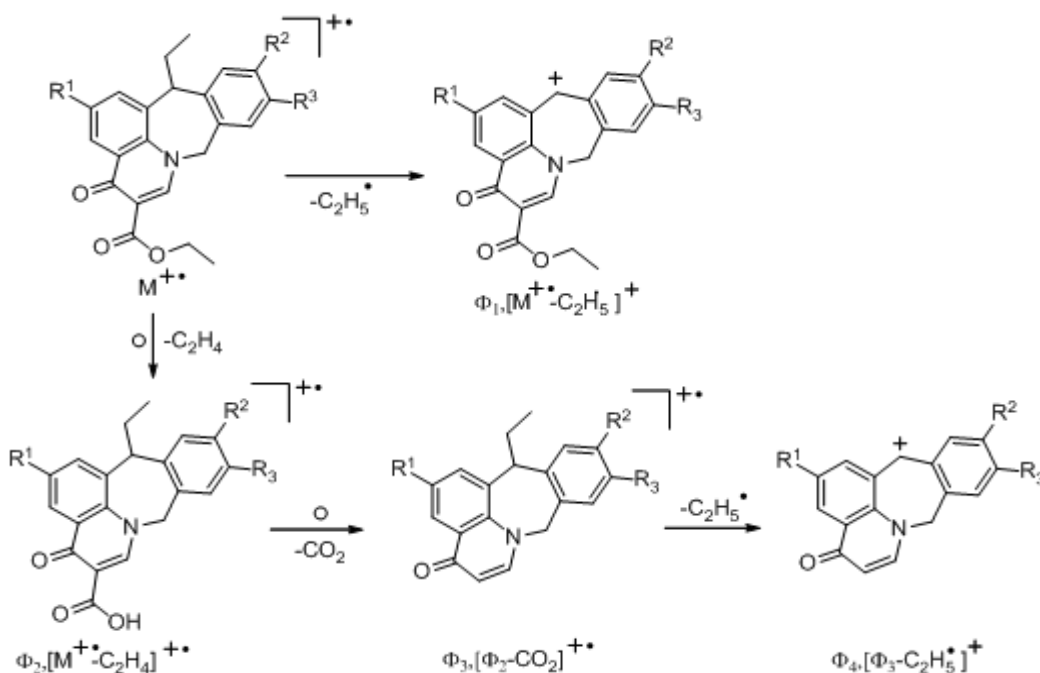
**Tabla 12. Bandas de absorción características en los espectros de IR de los ésteres etílicos del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico **7a-e****

Compuesto	Bandas de absorción (cm <sup>-1</sup> )			
	Vib. T. y F. C-H	Vib. T. C=O Éster	Vib. T. C=O Cetona	C=C Aromático
<b>7a</b>	2969-2872	1729	1621	1486
<b>7b</b>	2971-2935	1723	1613	1483
<b>7c</b>	2976-2871	1694	1635	1485
<b>7d</b>	2967-2931	1706	1611	1485
<b>7e</b>	2970-2871	1695	1636	1476

Los espectros de masas (anexo 7.2.) confirman la formación de los derivados quinolónicos **7a-e**, al registrar los picos de los iones moleculares que coinciden con los pesos de sus fórmulas condensadas. De las fragmentaciones características para los iones moleculares de estos compuestos, se destaca la pérdida de un radical etilo, por una ruptura bencílica doblemente favorecida, que condiciona la aparición del ión fragmento de alta intensidad  $\Phi_1$ ; el ión molecular también sufre la pérdida de una molécula de etileno para generar el ión  $\Phi_2$ , que puede explicarse como un rearrreglo McLafferty en el fragmento éster. El ión  $\Phi_2$ , a su vez, sufre un rearrreglo con pérdida de CO<sub>2</sub>, que da origen al ión  $\Phi_3$  que es el pico de base para toda la serie; este último también puede perder un fragmento etilo por una ruptura bencílica doblemente favorecida, y generar el ión  $\Phi_4$ . Los iones fragmentos junto con sus intensidades relativas se presentan en la tabla 13, y la posible ruta de fragmentación que experimentan los iones moleculares se propone en el esquema 28.

Tabla 13. Iones característicos ( $m/z$ ) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los ésteres etílicos del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico **7a-e**

Iones (I, %)					
					
Compuesto	$M^{++}$	$\Phi_1$	$\Phi_2$	$\Phi_3$	$\Phi_4$
<b>7a</b>	347 (13)	318 (81)	319 (21)	275 (100)	246 (38)
<b>7b</b>	365 (13)	336 (48)	337 (11)	293 (100)	264 (32)
<b>7c</b>	379 (14)	350 (61)	351 (14)	307 (100)	278 (29)
<b>7d</b>	379 (13)	350 (82)	351 (22)	307 (100)	278 (32)
<b>7e</b>	395 (11)	366 (65)	367 (24)	323 (100)	294 (33)



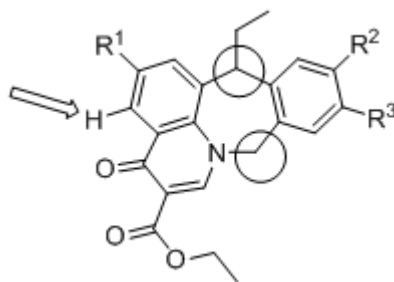
Esquema 28. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los ésteres etílicos del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico **7a-e**

Las estructuras de los compuestos **7a-e** quedaron plenamente confirmadas con el análisis detallado de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (anexo 7.3.), RMN  $^{13}\text{C}$  (anexo

7.4.), y los de correlaciones homonuclear  $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY (anexo 7.5.) y heteronuclear HMBC y HSQC (anexos 7.6. y 7.7.). En los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se aprecia claramente la desaparición de las señales provenientes de los protones metílicos y metilénicos de uno de los dos fragmentos etilo de la función éster. También se puede advertir que la señal de uno de los protones aromáticos, la cual fue asignada al protón **13-H** (ver Figura 17), se desplaza significativamente hacia campo bajo porque cae en el cono de desprotección del grupo carbonílico adyacente; el desplazamiento químico de este protón confirma que la ciclación tuvo lugar.

Lo anterior también se confirma al comparar las integrales y multiplicidades de los protones aromáticos de los nuevos compuestos con las que aparecen en los espectros de los precursores **6a-e**.

Una particularidad de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de estos derivados, es el ensanchamiento de las señales correspondientes a los protones metilénicos diastereotópicos adyacentes al nitrógeno 5- $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$  (5.86 – 5.75 y 5.00 – 4.94 ppm) y al hidrógeno metínico 10-H (4.15 – 4.07 ppm). Las causas de este comportamiento pueden estar en las mismas particularidades de la técnica y las características de la muestra; ya que la anchura (resolución) de las señales está influenciada de manera predominante por el  $T_2$ , el cual se ve afectado tanto por los campos magnéticos locales, como por la facilidad con la que los núcleos pueden llevar a cabo el proceso de relajación espín – espín. Si se observan las posiciones de los núcleos (Figura 17) se puede advertir que éstos están sometidos a campos magnéticos locales fuertes, que pueden ser una de las causas del ensanchamiento de las señales; además, la rigidez de la molécula puede hacer comportar estas zonas como un pseudo-sólido, lo cual disminuye el  $T_2$ , aumentando, en consecuencia, el ancho de estas señales.



**Figura 17. Estructura general de los derivados 7a-e, señalando la posición del protón 13-H y las zonas sometidas a campos magnéticos locales fuertes**

En la figura 18 se reproduce el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del derivado 7a, y en las tablas 14 y 15 se reportan los desplazamientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de todos los protones y carbonos de las moléculas 7a-e. Las asignaciones de todos los protones fueron corroboradas con los espectros de correlación homonuclear  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY. En la figura 19 se presenta el espectro del derivado 7a, en el cual se puede apreciar la correlación entre los protones metílicos y metilénicos del fragmento etilo en el C-10 (línea verde) y del sustituyente etoxi (línea naranja), la correlación entre el protón metínico **10-H** y los protones metilénicos del sustituyente 10-etilo (línea azul); además se pueden observar las interacciones entre los protones aromáticos vecinos **12-H** y **13-H** (línea gris) y la interacción meta entre los protones **11-H** y **13-H** (línea roja)

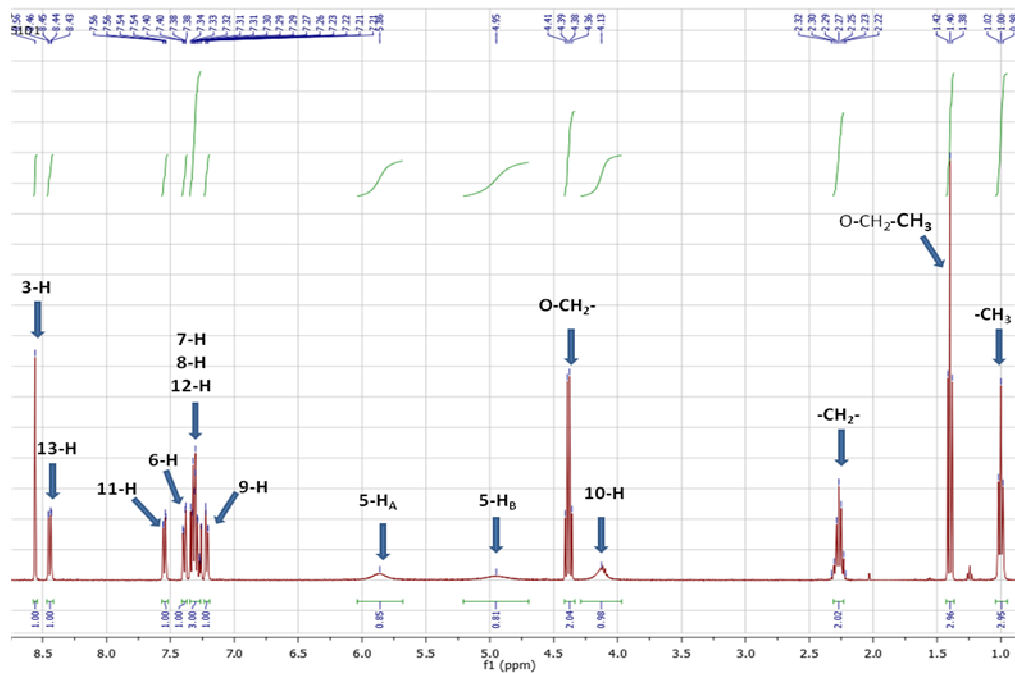


Figura 18. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico 7a

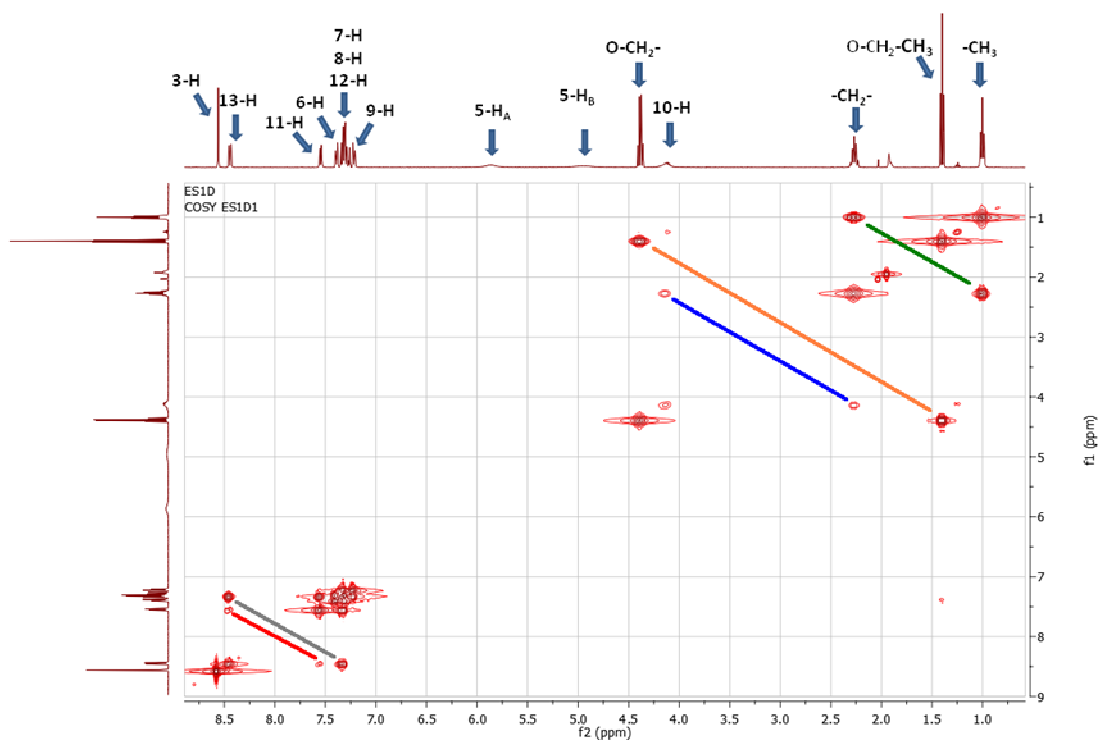


Figura 19. Espectro de correlación homonuclear  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico 7a

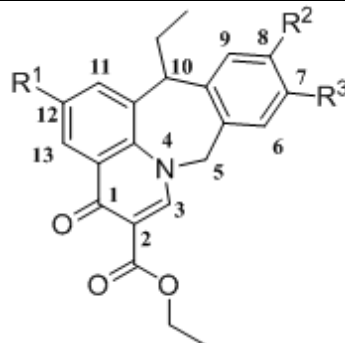
El análisis de los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , realizado con la finalidad de asignar los desplazamientos químicos de todos los carbonos presentes en los derivados **7a-e**, se llevó a cabo de forma paralela con la interpretación de los espectros bidimensionales de correlación heteronuclear HSQC y HMBC. En estos espectros se puede notar la desaparición de dos carbonos en la zona alifática correspondientes a los carbonos del fragmento etoxi, perdido durante la ciclación. Además, se registra un nuevo carbono cuaternario en la región comprendida entre 134.5 y 132.1 ppm, asignado al carbono **13a-C**.

Tabla 14. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento ( $J$ , Hz) de los protones en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los ésteres etílicos del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i*,*j*]quinolina-2-carboxílico 7a-e

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS PROTONES ( $\delta$ , ppm)																	
No.	Protones Aromáticos							3-CH	10-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>			O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		5-CH <sub>2</sub>		Otros Protones	
	6-H	7-H	8-H	9-H	11-H	12-H	13-H	3-H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	10-H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	5-H <sub>A</sub>	5-H <sub>B</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>7a</b>	7.39 dd 7.0, 1.5	7.35 – 7.25 m		7.22 dd 7.3, 1.2	7.55 dd 7.4, 1.5	7.35 – 7.25 m	8.44 dd 8.0, 1.5	8.56 s	2.33 – 2.21 m	1.00 t 7.3	4.13 s.a.	4.38 q 7.1	1.40 t 7.1	5.86 s.a.	4.95 s.a.	---	---
<b>7b</b>	7.41 dd 7.0, 1.6	7.38 – 7.28 m		7.23 dd 7.4, 1.1	7.38 – 7.28 m	---	8.09 dd 8.4, 3.1	8.56 s	2.34 – 2.25 m	1.03 t 7.2	4.15 s.a.	4.39 q 7.1	1.41 t 7.1	5.83 s.a.	5.00 s.a.	---	---
<b>7c</b>	7.31 – 7.27 m	7.11 d 7.6	---	7.04 s	7.31 – 7.27 m	---	8.07 dd 8.4, 3.1	8.53 s	2.31 – 2.21 m	1.04 t 7.1	4.10 s.a.	4.39 q 7.1	1.40 t 7.1	5.75 s.a.	4.98 s.a.	2.34 s	---
<b>7d</b>	7.22 s	---	7.15 d 7.6	7.10 d 7.6	7.29 dd 8.4, 3.1	---	8.07 dd 8.4, 3.1	8.54 s	2.32 – 2.20 m	1.02 t 7.4	4.12 s.a.	4.39 q 7.1	1.41 t 7.1	5.76 s.a.	4.98 s.a.	---	2.35 s
<b>7e</b>	7.29 d 7.6	7.11 d 7.6	---	7.03 s	7.51 d 2.5	---	8.35 d 2.5	8.57 s	2.33 – 2.20 m	1.03 t 7.1	4.07 s.a.	4.39 q 7.1	1.41 t 7.1	5.81 s.a.	4.94 s.a.	2.32 s	---

Tabla 15. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento ( $J$ , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de los ésteres etílicos del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i*,*j*]quinolina-2-carboxílico 7a-e

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS CARBONOS ( $\delta$ , ppm)



No.	Carbonos aromáticos												10-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>			2-C-(COO)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>			Otros carbonos					
	10a-C	11-C	12-C	13-C	13a-C	13b-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	10-C	(COO)	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2-C	1-C	3-C	5-C	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>7a</b>	131.9	131.2	125.1	127.3	132.1	138.8	132.1	127.9	127.3	129.7	129.1	141.3	31.8	13.2	54.5	166.1	61.0	14.6	109.9	174.1	150.1	61.2	---	---
<b>7b</b>	135.1 d 6.3	128.0 d 22.9	159.4 d 247.7	111.9 d 22.5	133.3 d 7.0	135.2 d 1.1	131.8	129.1	128.1	129.8	129.2	140.5	31.5	13.1	52.2	165.9	61.1	14.47	109.1	173.1	149.9	61.2	---	---
<b>7c</b>	135.3 d 6.4	127.5 d 21.6	159.5 d 247.6	11.9 d 22.1	133.4 d 7.0	135.4	129.0	129.2	128.6	140.0	128.6	140.5	29.8	13.2	50.0	165.9	61.1	14.6	109.1	173.2	149.9	61.1	21.4	---
<b>7d</b>	135.9 d 6.3	128.1 d 19.6	159.8 d 247.6	112.2 d 22.9	133.7 d 7.0	135.7 d 1.5	132.1	130.3	138.3	130.7	130.6	137.8	33.1	13.5	50.0	166.2	61.5	14.9	109.4	173.5	150.3	61.7	---	21.3
<b>7e</b>	137.4	128.5	131.4	126.3	134.5	137.3	128.9	129.2	128.6	140.0	128.5	140.2	33.4	13.2	51.5	165.8	61.2	14.3	109.9	172.9	150.2	61.1	21.4	---

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación ratifican una vez más, la validez y versatilidad de la ruta sintética diseñada e implementada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad Industrial de Santander, para la obtención de derivados no descritos de los sistemas tricíclicos de la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina y la tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina.

Se comprobó que el núcleo de la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina es un bloque estructural apropiado para ser utilizado en la obtención de nuevos derivados del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico.

Se estableció que en las condiciones de reacción utilizadas, los productos favorecidos de la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts dependen de la naturaleza y posición de los sustituyentes en el anillo del sustituyente arilo en las 2-alil-*N*-(aril)metilanilinas precursoras.

Se comprobó que el reactivo de Eaton es un agente de ciclación conveniente para promover la conversión de los dietil 2-((11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metilen)malonatos en los correspondientes ésteres etílicos del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico con muy buenos rendimientos.

Se concluye también que el dietil 2-(etoximetilen)malonato es un sustrato adecuado para la alquilación de las dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas y así acceder a los precursores de los productos finales, los dietil 2-((11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metilen)malonatos.

En total se sintetizaron cinco (5) nuevos derivados del sistema del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-

carboxílico y dos (2) nuevas 11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas se reportan por primera vez.

Se recomienda sintetizar un mayor número de derivados de esta serie de ésteres etílicos del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico con el fin de demostrar la validez de la secuencia de reacción propuesta, pero más aún con el fin de propiciar el estudio sistemático de sus propiedades biológicas.

Finalmente se propone someter a las 11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas a la metodología de Gould-Jacobs, para obtener derivados del éster etílico del ácido 11-metil-1-oxo-1,5,11,12-tetrahidrobenzo[6,7]azocino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico, y así crear una quimioteca más voluminosa y diversificada de derivados 4-quinolónicos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MITSCHER, Lester A. Bacterial Topoisomerase Inhibitors: Quinolone and Pyridone Antibacterial Agents. *Chem. Rev.*, **2005**, Vol. 105, p. 559-592.
2. LIU, Jian-hui; GUO, Hui-yuan. Synthesis and Antibacterial Activity of 1-(Substituted pyrrolyl)-7-(substituted amino)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic Acids. *J. Med. Chem.*, **1992**, Vol. 35, No. 19. p. 3469-3473.
3. SANCHEZ, Joseph; DOMAGALA, John; HEIFETZ, Carl; PRIEBE, Stephen; SESNIE, Josephine; TREHAM, Ashok. Quinolone Antibacterial Agents. Synthesis and Structure-Activity Relationships of a Series of Amino Acid Prodrugs of Racemic and Chiral 7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)quinolones. Highly Soluble Quinolone Prodrugs with in Vivo Pseudomonas Activity. *J. Med. Chem.*, **1992**, Vol. 35, N° 10, p. 1764-1773.
4. DOMAGALA, John; HAGEN, Susan; JOANNIDES, Themis; KIELY, John; LABORDE, Edgardo; SCHROEDER Mel; SESNIE, Josephine; SHAPIRO, Martin; SUTO, Mark; VANDERROEST, Steven. Quinolone Antibacterials Containing the New 7-[3-(1-Aminoethyl)-1-pyrrolidinyl] Side Chain: The Effects of the 1-Aminoethyl Moiety and Its Stereochemical Configurations on Potency and in Vivo Efficacy. *J. Med. Chem.*, **1993**, Vol. 36, N° 7, p. 871-882.
5. ANDERSON, Virginia E.; ZANIEWSKI, Richard P.; KACZMAREK, Frank S.; GOOTZ, Thomas D.; OSHEROFF, Neil. Action of Quinolones against *Staphylococcus aureus* Topoisomerase IV: Basis for DNA Cleavage Enhancement. *Biochemistry*, **2000**, Vol. 39, p. 2726-2732.
6. XIA, Yi; YANG, Zheng-Yu; XIA, Peng; HACKL, Torben; HAMEL, Ernest; MAUGER, Anthony; WU, Jiu-Hong; LEE, Kuo-Hsiung. Antitumor Agents. 211. Fluorinated 2-Phenyl-4-quinolone Derivatives as Antimitotic Antitumor Agents. *J. Med. Chem.*, **2001**, Vol. 44, N° 23, p. 3932-3936.

7. HADJERI, Mohamed; PEILLER, Eva-Laure; BENEY, Chantal; DEKA, Nabajyoti; LAWSON, Martin; DUMONTET, Charles; BOUMENDJEL, Ahcene. Antimitotic Activity of 5-Hydroxy-7-methoxy-2-phenyl-4-quinolones. *J. Med. Chem.*, **2004**, Vol. 47, N<sup>o</sup> 20, p. 4964-4970.
8. GOLUB, Andriy G.; YAKOVENKO, Olexander Y.; BDZHOLA, Volodymyr G.; SAPELKIN, Vladislav M.; ZIEN, Piotr; YARMOLUK, Sergiy M. Evaluation of 3-Carboxy-4(1*H*)-quinolones as Inhibitors of Human Protein Kinase CK2. *J. Med. Chem.*, **2006**, Vol. 49, No 22, p. 6443-6450.
9. SERAL, Cristina; BARCIA-MACAY, Maritza; MINGEOT-LECLERCQ, Marie-Paule; TULKENS, Paul M.; VAN BAMBEKE, Françoise. Comparative activity of quinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin and garenoxacin) against extracellular and intracellular infection by *Listeria monocytogenes* and *Staphylococcus aureus* in J774 macrophages. *J. Antimicrobial Chemotherapy*, **2005**, Vol. 55, p. 511–517.
10. JAYASHREE, B. S.; THOMAS, Seeja; NAYAK, Yogendra. Design and synthesis of 2-quinolones as antioxidants and antimicrobials: a rational approach. *Med. Chem. Res.*, **2010**, Vol. 19, p. 193–209.
11. HALL, Charles; JOHNSON, Herbert; WRIGHT, John. Quinoline Derivatives as Antiallergy Agents. *J. Med. Chem.*, 1974, Vol. 17, N<sup>o</sup> 7, p. 685-690.
12. SRIVASTAVA, Sanjay; CHAUHAN, Prem; BHADURI, Amiya; FATIMA, Nigar; CHATTERJEE, Ranjit. Quinolones: Novel Probes in Antifilarial Chemotherapy. *J. Med. Chem.*, **2000**, Vol.43, N<sup>o</sup> 11, p. 2275-2279.
13. CASEY, Adria C. 4(1*H*)-Quinolones. 2. Antimalarial Effect of Some 2-Methyl-3-(1'-alkenyl)-or 3-alkyl-4(1*H*)-quinolones. *J. Med. Chem.*, **1974**, Vol. 17, No. 2, p. 255-256.
14. TABARRANI, Oriana; MASSARI, Serena; DAELEMANS, Dirk; STEVENS, Miguel; MANFRONI, Giuseppe; SABATINI, Stefano; BALZARINI, Jan; CECCHETTI, Violetta; PANNECOUQUE, Christophe; FRAVOLINI, Arnaldo. Structure-Activity Relationship Study on Anti-HIV 6-

- Desfluoroquinolones. *J. Med. Chem.*, **2008**, Vol. 51, N° 17, p. 5454–5458.
15. GAETA, Alessandra; WOODCRAFT, John; PLANT, Stuart; GOGGI, Julian; JONES, Paul; BATTLE, Mark; TRIGG, William; LUTHRA, Sajinder K.; GLASER, Matthias. Use of 2-[<sup>18</sup>F]fluoroethylazide for the Staudinger ligation – Preparation and characterization of GABAA receptor binding 4-quinolones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, Vol. 20, p. 4649–4652.
  16. BOTEVA, Anastasia; KRASNYKH, Olga. The Methods of Synthesis, Modification, and Biological activity of 4-Quinolones. *Chem. Heterocycl. Comp.*, **2009**, Vol. 45, N° 7, p. 757-785.
  17. CIANCHETTA, Giovanni; MANNHOLD, Raimund; CRUCIANI, Gabriele; BARONI, Massimo; CECCHETTI, Violetta. Chemometric Studies on the Bactericidal Activity of Quinolones via an Extended VolSurf Approach. *J. Med. Chem.*, **2004**, Vol. 47, p. 3193-3201.
  18. HU, Jiang Y.; WANG, Wangfeng; ZHU, Zhou; CHANG, Hong; PAN, Feng; LIN, Binle. Quantitative Structure-Activity Relationship Model for Prediction of Genotoxic Potential for Quinolone Antibacterials. *Environ. Sci. Technol.*, **2007**, Vol. 41, p. 4806-4812.
  19. HU, Eric; KIM, Nick; GRAY, Jeffrey; ALMNTAAD, Ji-In; SEIBEL, William; LEDOUSSAL, Benoit. Discovery of (3S)-Amino-(4R)-ethylpiperidinyl Quinolones as Potent Antibacterial Agents with a Broad Spectrum of Activity and Activity against Resistant Pathogens. *J. Med. Chem.*, **2003**, Vol. 46, N° 17, p. 3655-3661.
  20. STERN, Eric; MILLET, Régis; DEPREUX, Patrick; HÉNICHART, Jean-Pierre. A versatile and efficient synthesis of 3-aryl-1,4-dihydroquinolin-4-ones. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, Vol. 45, p. 9257–9259.
  21. TOIS, Jan; VAHERMO, Mikko; KOSKINEN, Ari. Novel and convenient synthesis of 4(1H)quinolones. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, Vol. 46, N° 5, p. 735-737.
  22. JONES, Carrie; ANDERSON, Kevin; BUCHWALD, Stephen. Sequential Cu-Catalyzed Amidation-Base-Mediated Camps Cyclization: A Two-Step

- Synthesis of 2-Aryl-4-quinolones from *o*-Halophenones. *J. Org. Chem.*, **2007**, Vol. 72, N° 21, p. 7968-7973.
23. FORBIS, Richard M.; RINEHART, Kenneth L. Jr. Nybomycin. VII. Preparative Routes to Nybomycin and Deoxynybomycin. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, Vol. 95, p. 5003-5013.
  24. AL-QAWASMEH, Raed A.; ZAHRAA, Jalal A.; KHANFARA, Monther A.; AL-HIARIB, Yusuf M.; EL-ABADELAHA, Mustafa M. VOELTER, Wolfgang. A Convenient Synthesis of 1-Alkyl-7-chloro-6-fluoro-3-nitro-4-quinolones. *Lett. Org. Chem.*, **2009**, Vol. 6, No. 6, p. 511-514.
  25. OKAMOTO, Sentaro; IWAKUBO, Masayuki; KOBAYASHI, Katsushige; SATO, Fumie. Efficient and Practical Method for Synthesizing N-Heterocyclic Compounds Using Intramolecular Nucleophilic Acyl Substitution Reactions Mediated by  $Ti(O-i-Pr)_4/2i-PrMgX$  Reagent. Synthesis of Quinolones, Pyrroles, Indoles, and Optically Active N-Heterocycles Including Allopumiliotoxin Alkaloid 267A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, Vol. 119, p. 6984-6990.
  26. HUANG, Jinkun; CHEN, Ying; KING, Anthony O.; DILMEGHANI, Mina; LARSEN, Robert D.; FAUL, Margaret M. A Mild, One-Pot Synthesis of 4-Quinolones via Sequential Pd-Catalyzed Amidation and Base-Promoted Cyclization. *Org. Lett.*, **2008**, Vol. 10, No. 12, p. 2609-2612.
  27. ZHAO, Tiankun; XU, Bin. Palladium-Catalyzed Tandem Amination Reaction for the Synthesis of 4-Quinolones. *Org. Lett.*, **2010**, Vol. 12, No. 2, p. 212-215.
  28. CHENG, Dai; ZHOU, Jinglan; SAIAH, Eddine; BEATON, Graham. Ketene Dithioacetals in the Aza-Diels-Alder Reaction with *N*-Arylimines: A Versatile Approach to Tetrahydroquinolines, 2,3-Dihydro-4-quinolones, and 4-Quinolones. *Org. Lett.*, **2002**, Vol. 4, No. 25, p. 4411-4414.
  29. LUO, Fen-Tair; RAVI, Vija K.; XUE, Cuihua. The novel reaction of ketones with *o*-oxazoline-substituted anilines. *Tetrahedron*, **2006**, Vol. 62, p. 9365–9372.

30. BENEY, Chantal; HADJERI, Mohamed. A convenient method for the synthesis of 3,5,7-trimethoxy-2-phenyl-4-quinolones. *Tetrahedron Lett*, **2000**, Vol. 41, p. 7037-7039.
31. GOULD, R. Gordon; JACOBS, Walter A. The Synthesis of Certain Substituted Quinolines and 5,6-Benzoquinolines. *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, Vol. 61, N° 10, p. 2890-2895.
32. SILVA-AGREDO, Javier. Síntesis y elucidación estructural de nuevos espiroderivados de la julolidinona y la piridoquinolona. Tesis de Maestría en química. Bucaramanga. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. 2002, p. 43-48.
33. EATON, Philip; CARLSOK, Glenn; LEE, James. Phosphorus Pentoxide-Methanesulfonic Acid. A Convenient Alternative to Polyphosphoric Acid. *J. Org. Chem.*, **1973**, Vol. 38, N° 23, p. 4071-4073.
34. ZEWGE, Daniel; CHEN, Cheng-Yi; DEER, Curtis; DORMER, Peter; HUGHES, Dave. A Mild and Efficient Synthesis of 4-Quinolones and Quinolone Heterocycles. *J. Org. Chem.*, **2007**, Vol. 72, N° 11, p. 4276-4279.
35. ANDRÉS, J. Ignacio; ALONSO, José; FERNANDEZ, Javier; ITURRINO, Laura; MARTÍNEZ, Pedro; MEERT, Theo; SKIPIDO, Victor. 2-(Dimethylaminomethyl)-tetrahydroisoxazolopyridobenzazepine Derivatives. Synthesis of a New 5-HT<sub>2C</sub> Antagonist with Potential Anxiolytic Properties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, Vol, 12, N° 24, p. 3573–3577.
36. STEINER, Gerd; FRANKE, Albrecht; HADICKE, Erich; LENKE, Dieter; TESCHENDORF, Hans-Jurgen; HOFMANN, Hans-Peter; KREISKOTT, Horst; WORSTMANN, Wolfgang. Tricyclic Epines. Novel (*E*)- and (*Z*)-11*H*-Dibenz[*b,e*]azepines as Potential Central Nervous System Agents. Variation of the Basic Side Chain. *J. Med. Chem.*, **1986**, Vol. 29, N° 10, p. 1877-1888.
37. WIKSTRÖM, Hakan; MENSONIDES-HARSEMA, Marguerite, CREMERS, Thomas; MOLTZEN, Ejner; ARNT, Jorn. Synthesis and Pharmacological Testing of 1,2,3,4,10,14b-Hexahydro-6-methoxy-2-

- methyl-dibenzo[*c,f*]pyrazino-[1,2-*a*]azepine and Its Enantiomers in Comparison with the Two Antidepressants Mianserin and Mirtazapine. *J. Med. Chem.*, **2002**, Vol. 45, N° 15, p. 3280-3285.
38. PAWŁOWSKA, Jolanta; CZARNOCKI, Zbigniew; WOJTASIEWICZ, Krystyna; MAURIN, Jan. Stereoselective Synthesis of (*R*)-(-)-mianserin. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, Vol.14, N° 21, p. 3335–3342.
39. WARAWA, Edward; MIGLER, Bernard; OHNMACHT, Cyrus; NEEDLES, Ann; GATOS, George; MCLAREN, Frances; NELSON, Cynthia; KIRKLAND, Karen. Behavioral Approach to Nondyskinetic Dopamine Antagonists: Identification of Seroquel. *J. Med. Chem.*, **2001**, Vol.44, N° 3, p. 372-389.
40. DUNN, James; MUCHOWSKI, Joseph; NELSON, Peter. Antiinflammatory 5,6-Dihydro-11-oxodibenz[*b,e*]azepine-3-acetic Acids. *J. Med. Chem.*, **1981**, Vol. 24, N° 9, p. 1097-1099.
41. KUMAR, H. Vijay; NAIK, Nagaraja. Synthesis and antioxidant properties of some novel 5*H*-dibenz[*b,f*]azepine derivatives in different in vitro model systems. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, Vol. 45, p. 2-10.
42. WERNER, Lincoln H.; RICCA, Salvatore; MOHACSI, Ernest; ROSSI, Alberto; ARYA, Vishwa P. Derivatives of Morphanthridine. *J. Med. Chem.*, **1965**, Vol. 8, N° 1, p. 74-80.
43. PALMA, Alirio; BARAJAS, Jacqueline; KOUZNETSOV, Vladimir; STASHENKO, Elena; BAHSAS, Ali; AMARO-LUIS, Juan. New and Efficient Synthesis of 6,11-Dihydro-11-ethyl-5*H*-dibenz[*b,e*]azepine Derivatives Starting from *N*-Benzyl-anilines via Amino–Claisen and Friedel–Crafts Methodologies. *Synlett*, **2004**, N° 15, p. 2721-2724.
44. PALMA, Alirio; GALEANO, Nelson; BAHSAS, Ali. A simple and practical approach to the dibenzo[*c,f*]thiazolo[3,2-*a*]azepines: A novel fused tetracyclic azepine system. *Synthesis*, **2010**, N° 8, p. 1291-1302.
45. Leal-Pinto, Sandra M.; Palma-Rodríguez, A.; Cuberos-Jaimes, E.; Galeano, N.; Escobar-Rivero, Patricia. Actividad antiparasitaria de nuevas dihidrodibenzo[*c,f*]thiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-onas contra

*Leishmania chagasi* y *Trypanosoma cruzi*, *Salud UIS*, **2009**, Vol.41, p. 268-274.

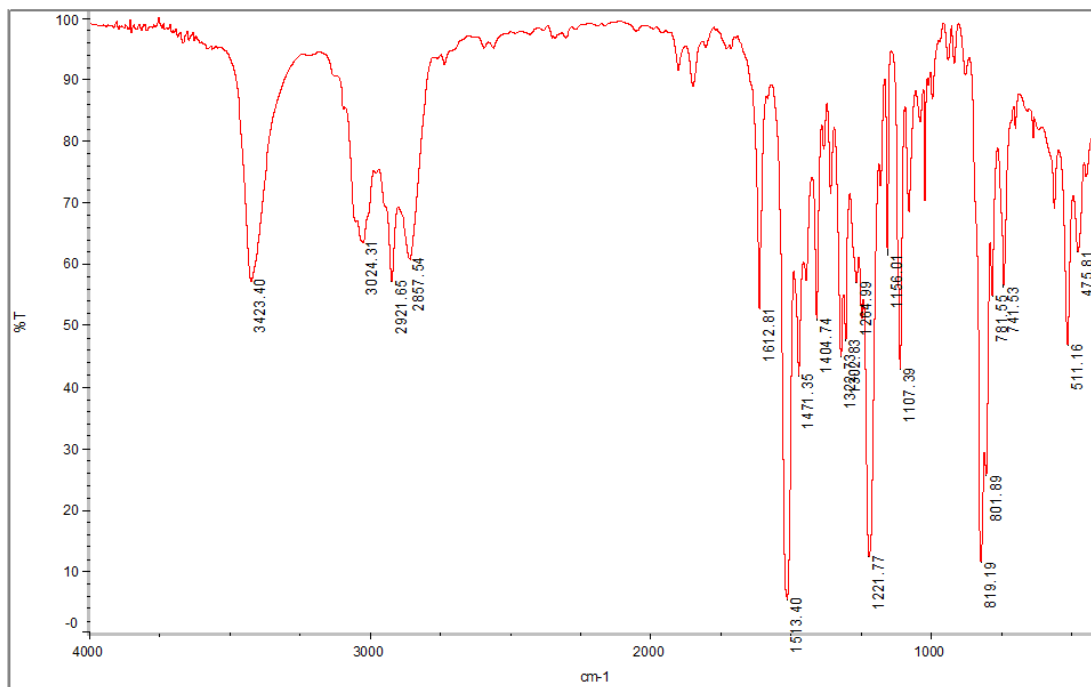
46. GALEANO, Nelson. Síntesis y elucidación estructural de nuevos derivados de la 9-etil-9,13b-dihidrodibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona a partir de 2-alil-*N*-bencilanilinas. Tesis de pregrado en química. Bucaramanga. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. 2008. 15-43p.
47. JAIMES, Ederson. Síntesis de 11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepinas y su posterior conversión en 8-etil-3-oxo-2,3,8,12b-tetrahidrodibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepinas - un nuevo sistema tetracíclico de las dibenzo[*b,e*]azepinas. Tesis de pregrado en química. Bucaramanga. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. 2007, p. 33-46.

## **ANEXOS**

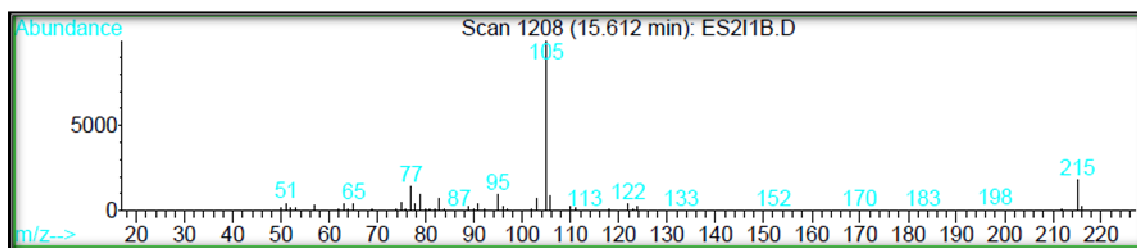
**ESPECTROS DE IR, CG-EM, RMN  $^1\text{H}$   $^{13}\text{C}$  DE ALGUNOS DE LOS  
COMPUESTOS OBTENIDOS EN EL PRESENTE TRABAJO DE  
INVESTIGACIÓN**

## ANEXOS 1. ESPECTROS DE IR Y CG-EM DE LA *N*-(ARIL)METILANILINA **1c**

### Anexo 1.1. Espectro de infrarrojo de la 4-Fluoro-*N*-(4-metilbencil)anilina **1c**

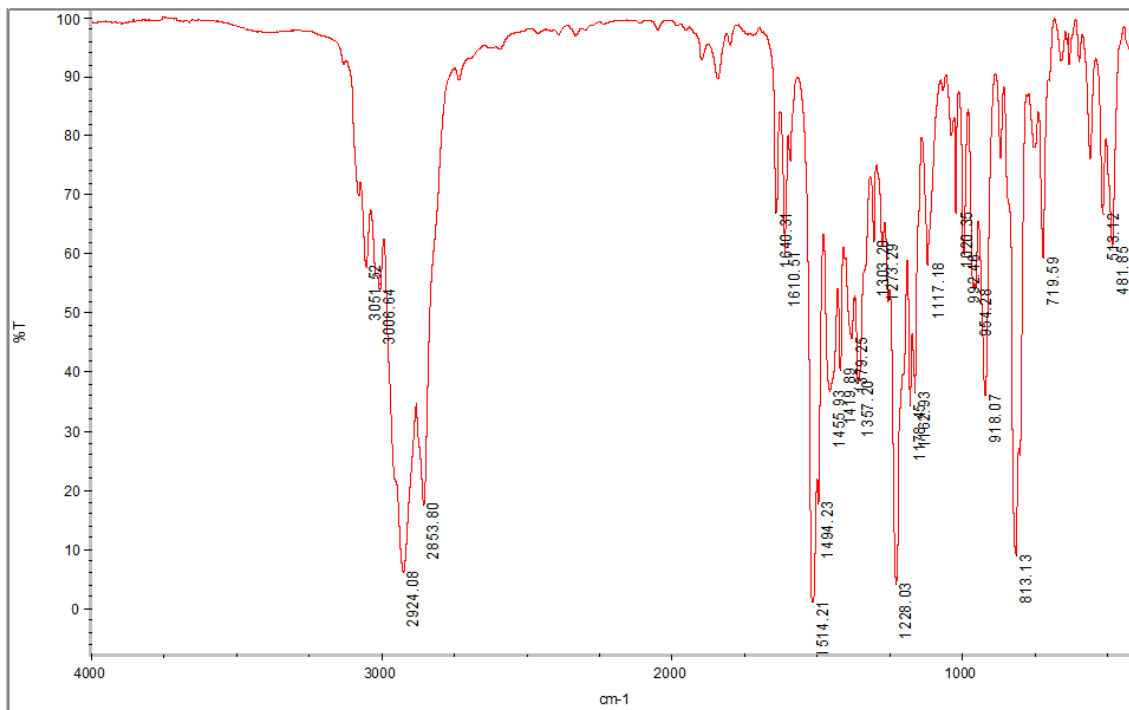


### Anexo 1.2. Espectro de masas de la 4-Fluoro-*N*-(4-metilbencil)anilina **1c**

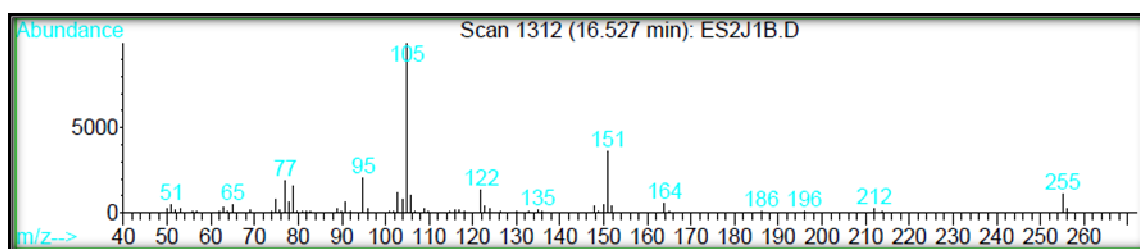


## ANEXOS 2. ESPECTROS DE IR, CG-EM, RMN 1H Y 13C DE LA *N*-ALIL-*N*-(ARIL)METILANILINA **2c**

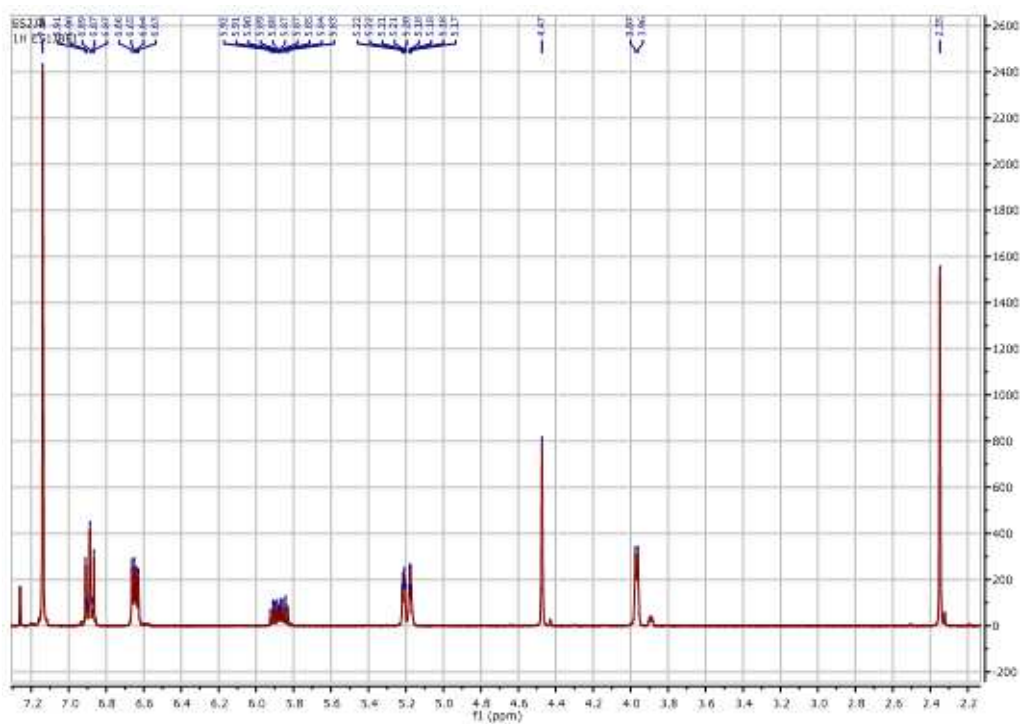
### Anexo 2.1. Espectro de IR de la *N*-Alil-4-fluoro-*N*-(4-metilbencil)anilina **2c**



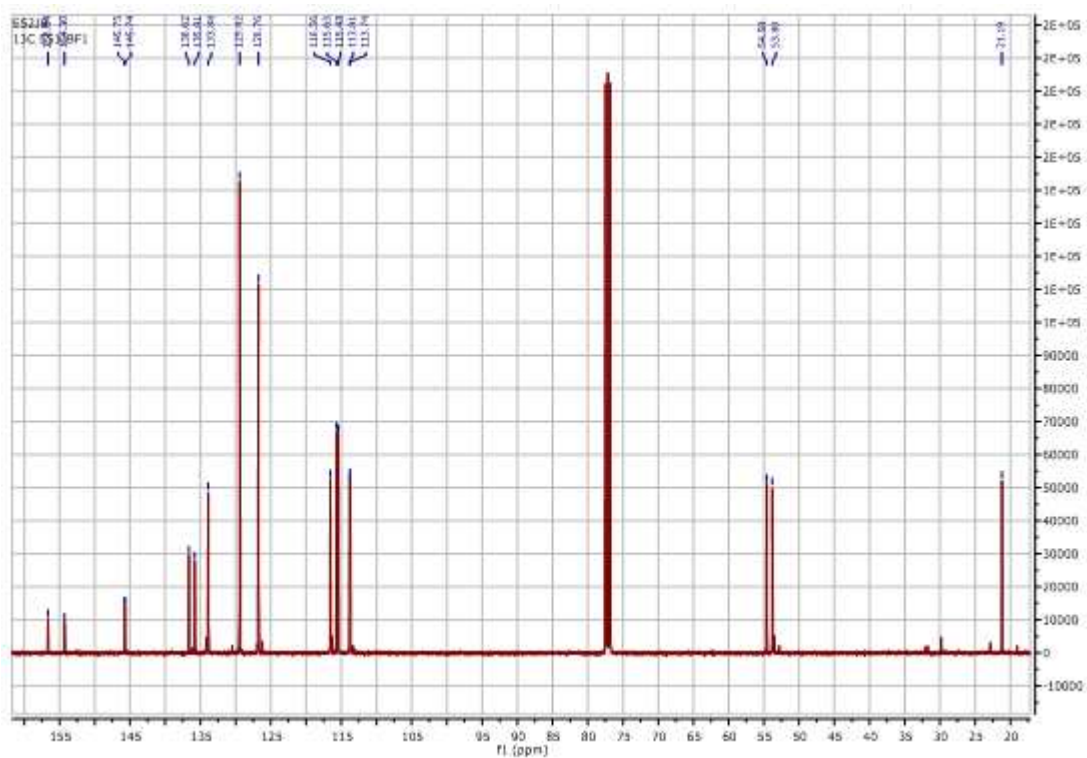
### Anexo 2.2. Espectro de CG-EM de la *N*-Alil-4-fluoro-*N*-(4-metilbencil)anilina **2c**



Anexo 2.3. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la *N*-Alil-4-fluoro-*N*-(4-metilbencil)anilina **2c**

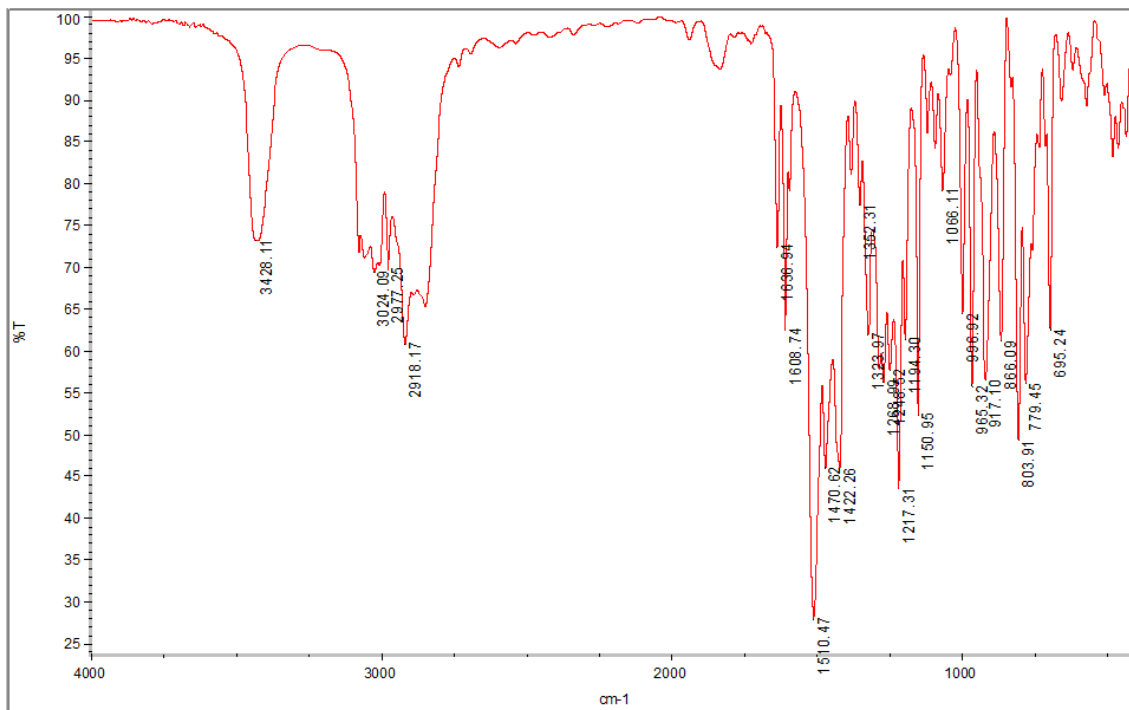


Anexo 2.4. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la *N*-Alil-4-fluoro-*N*-(4-metilbencil)anilina **2c**

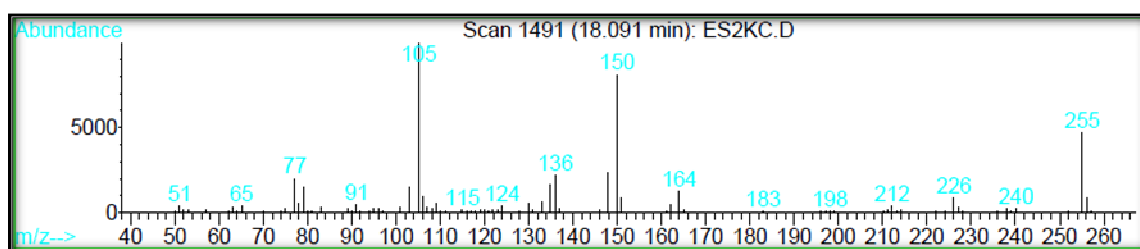


### ANEXOS 3. ESPECTROS DE IR, CG-EM, RMN 1H Y 13C DE LA 2-ALIL-*N*-(ARIL)METILANILINAS **3d**

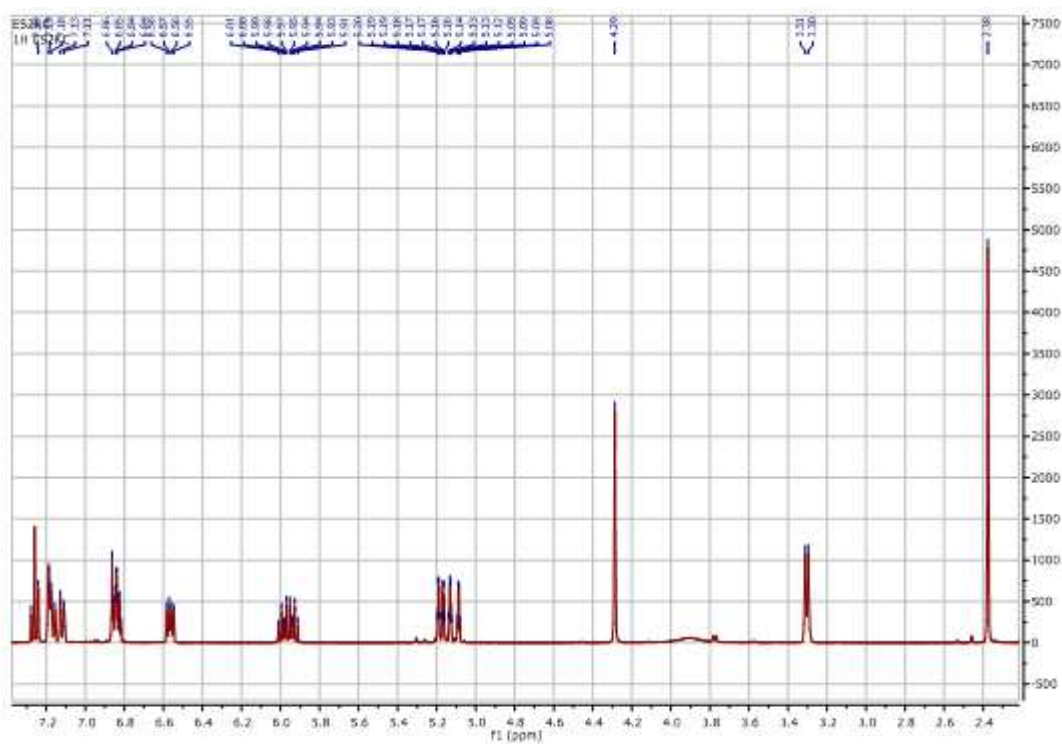
Anexo 3.1. Espectro de IR de la 2-Alil-4-fluoro-*N*-(3-metilbencil)anilina **3d**



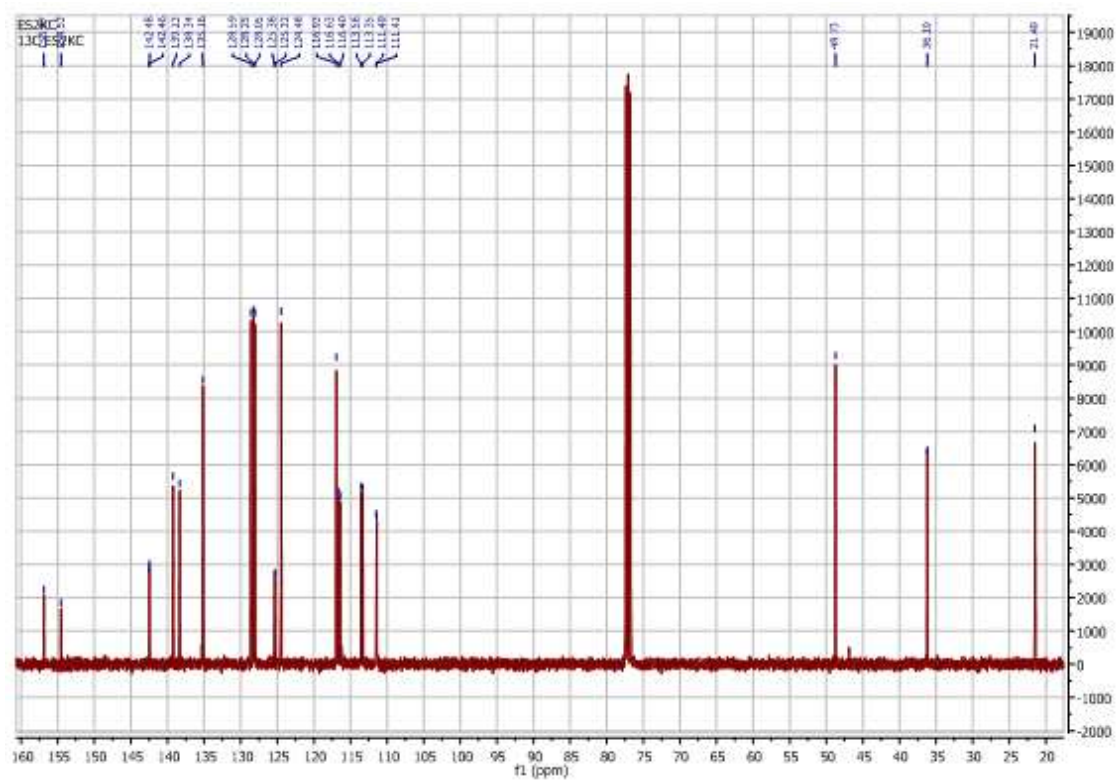
Anexo 3.2. Espectro de CG-EM de la 2-Alil-4-fluoro-*N*-(3-metilbencil)anilina **3d**



Anexo 3.3. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 2-Alil-4-fluoro-*N*-(3-metilbencil)anilina **3d**

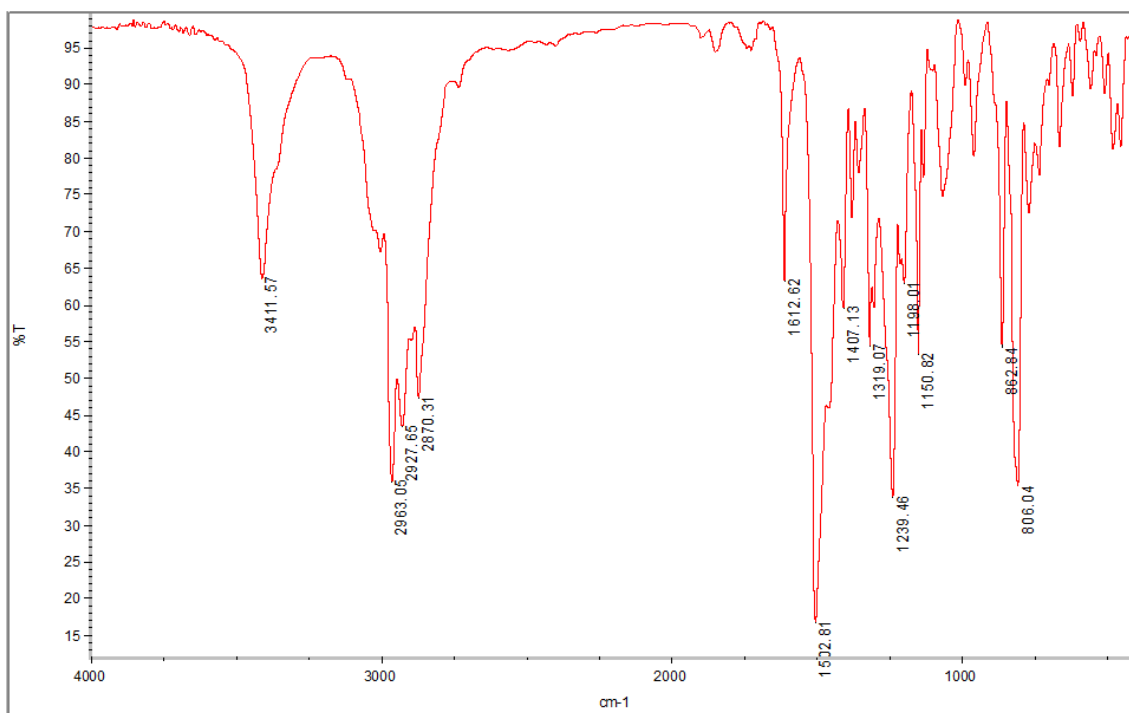


Anexo 3.4. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la 2-Alil-4-fluoro-*N*-(3-metilbencil)anilina **3d**

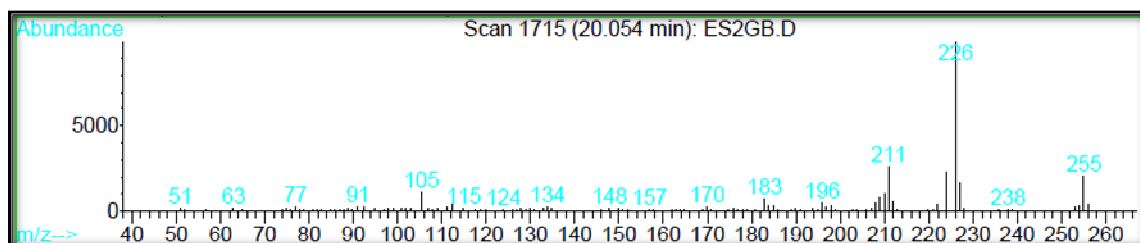


**ANEXOS 4. ESPECTROS DE IR, CG-EM, RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-COSY, HSQC Y HMBC DE LA 11-ETIL-2-FLÚOR-9-METIL-6,11-DIHIODIBENZO[b,e]AZEPINA 4c**

**Anexo 4.1.** Espectro de IR de la 11-etil-2-flúor-9-metil-6,11-dihidrodibenzo[b,e]azepina 4c

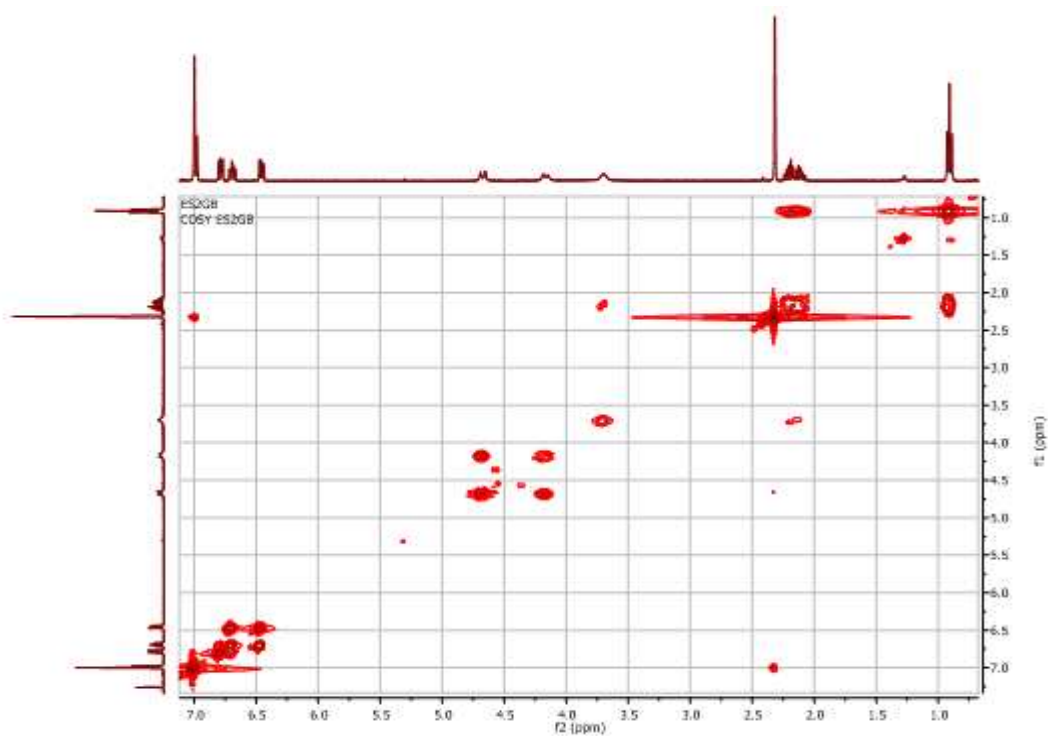


**Anexo 4.2.** Espectro de CG-EM de la 11-etil-2-flúor-9-metil-6,11-dihidrodibenzo[b,e]azepina 4c

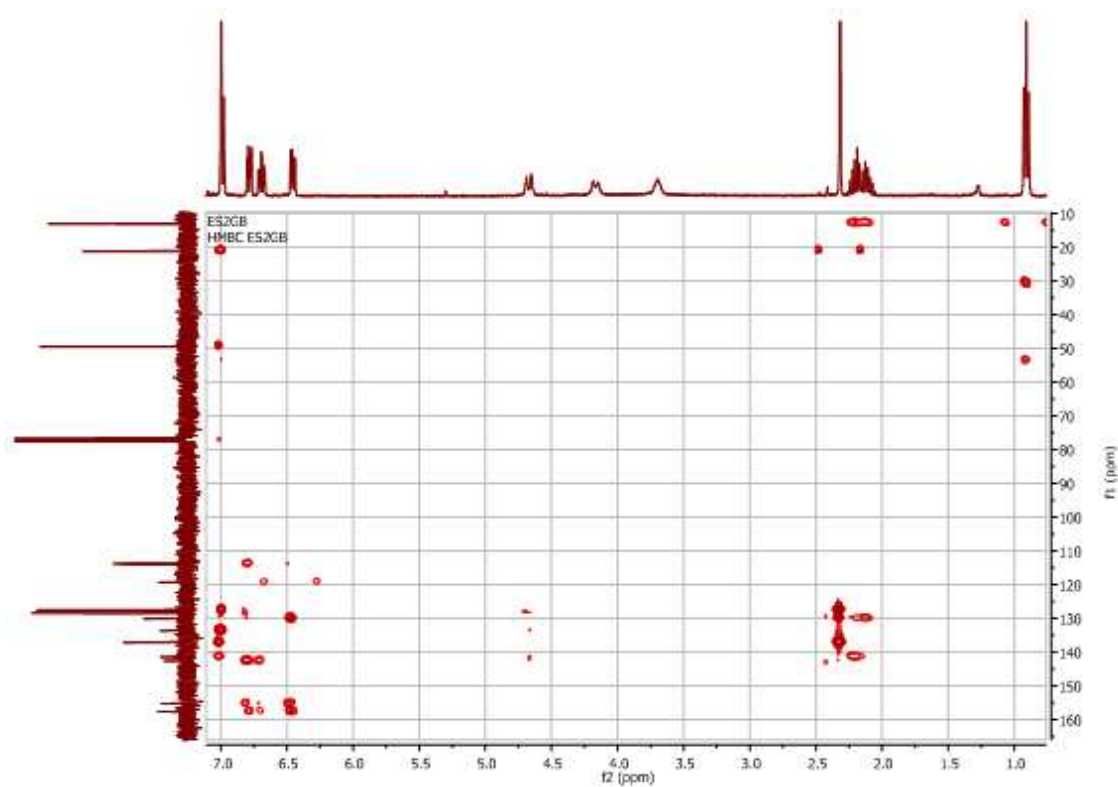




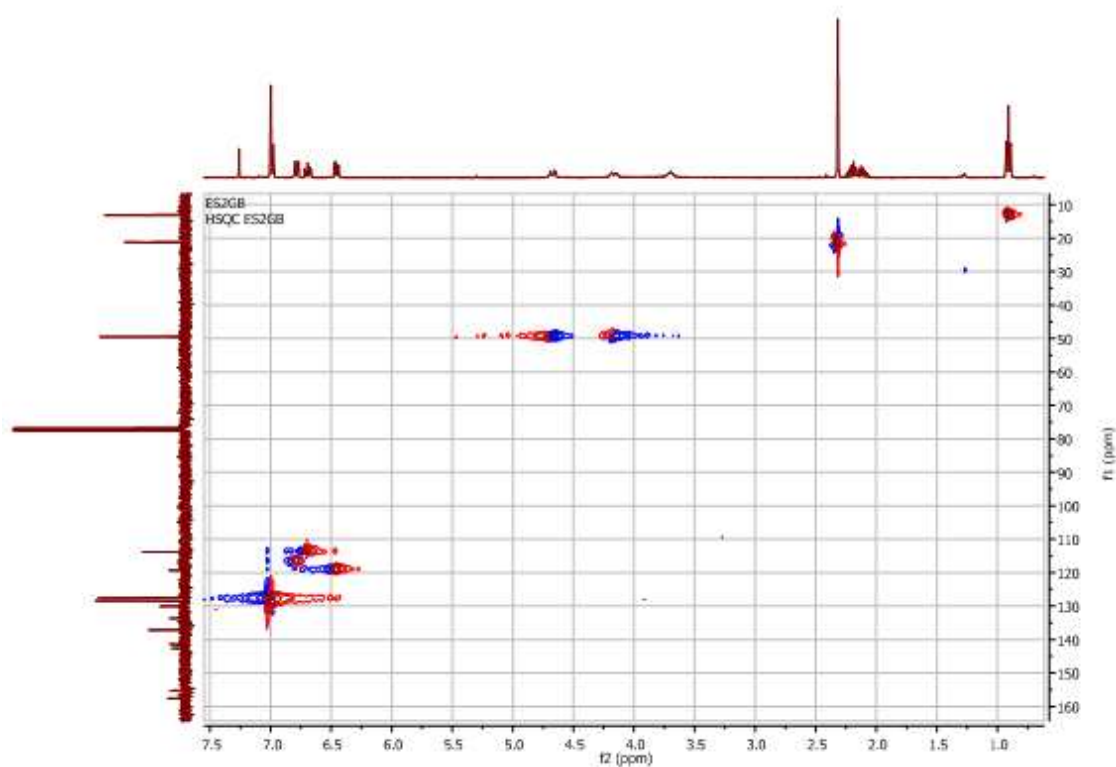
**Anexo 4.5.** Espectro de correlación homonuclear  $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY de la 11-etil-2-flúor-9-metil-6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepina **4c**



**Anexo 4.6.** Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la 11-etil-2-flúor-9-metil-6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepina **4c**

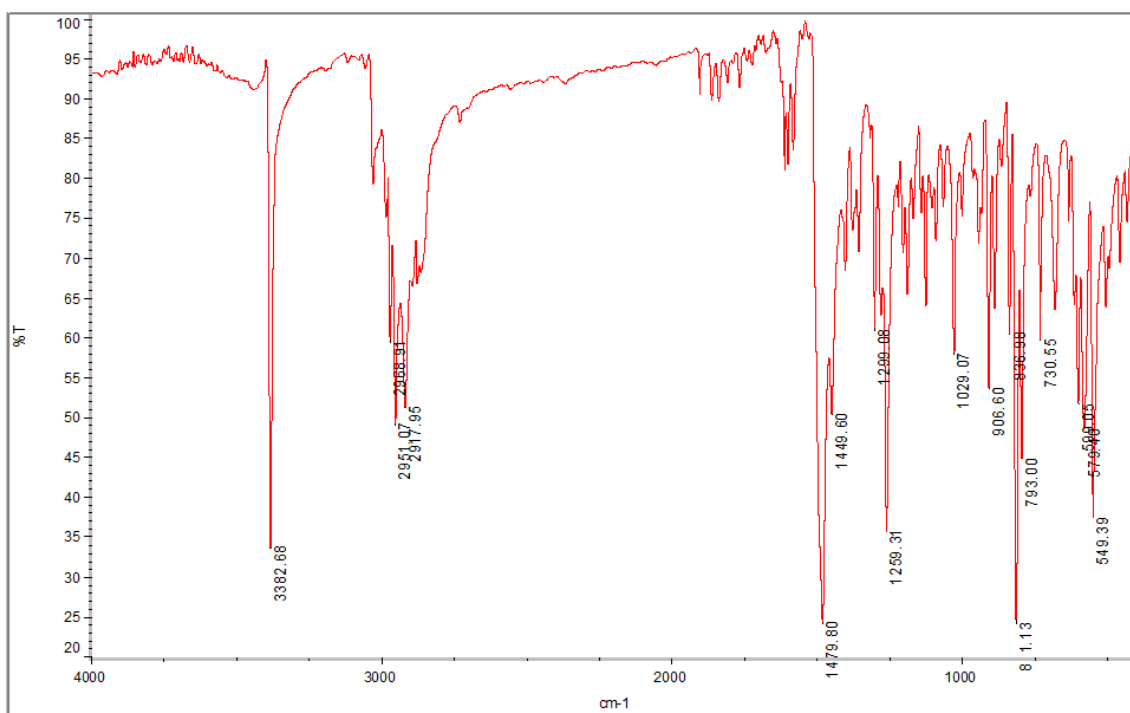


Anexo 4.7. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 11-etil-2-flúor-9-metil-6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepina **4c**

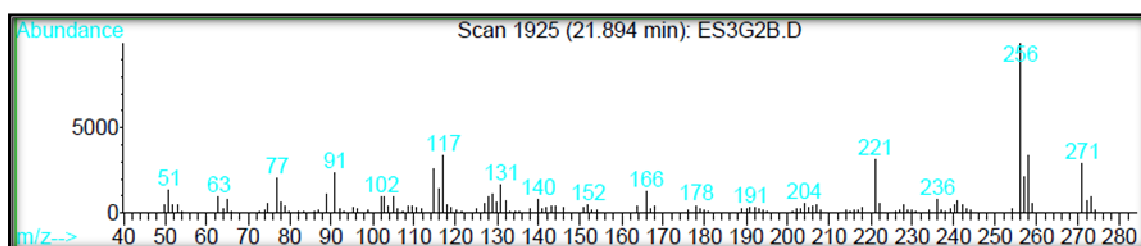


## ANEXOS 5. ESPECTROS DE IR, CG-EM, RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ , $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY, HSQC Y HMBC DE LA 11-METIL-5,6,11,12-TETRAHIDRODIBENZO[*b,f*]AZOCINA 5e

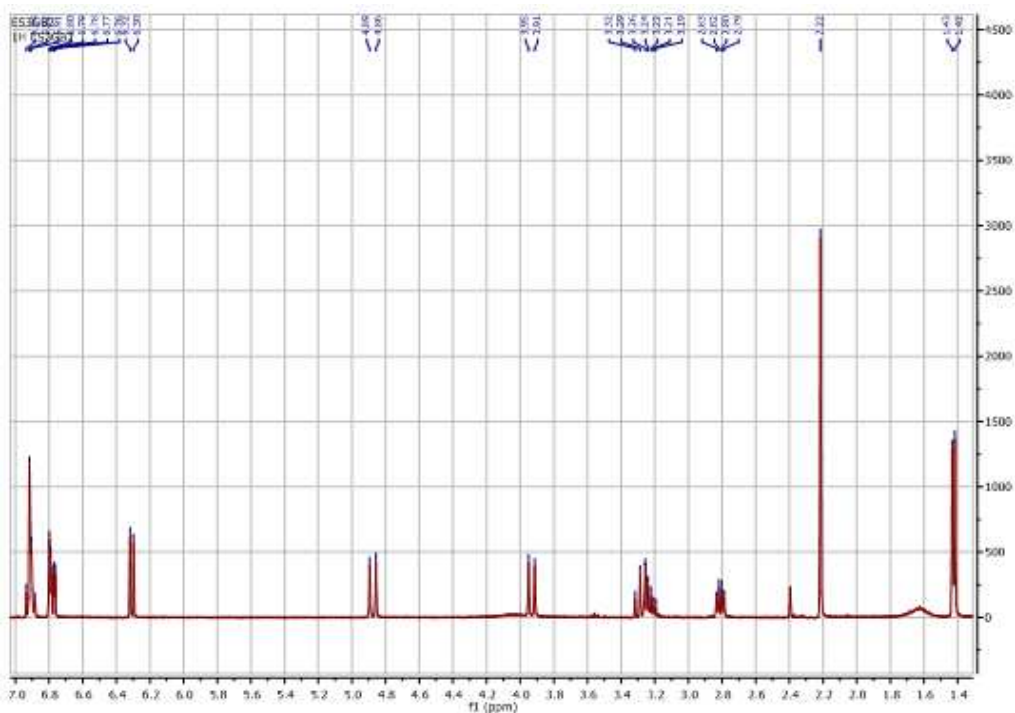
**Anexo 5.1.** Espectro de IR de la 2-cloro-9,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina 5e



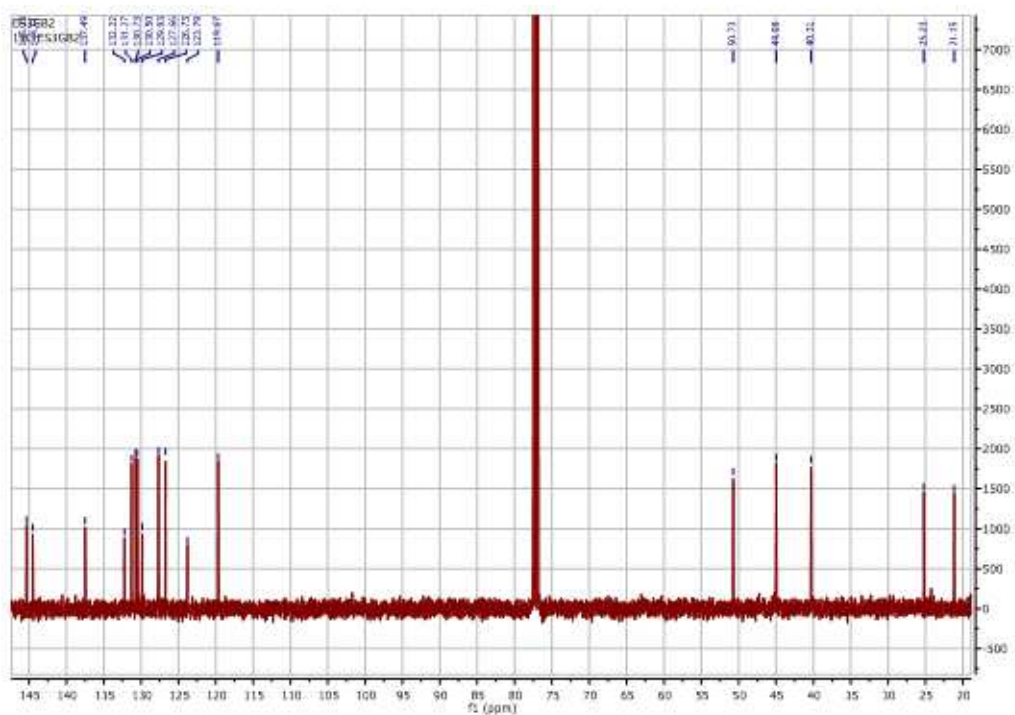
**Anexo 5.2.** Espectro de CG-EM de la 2-cloro-9,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina 5e



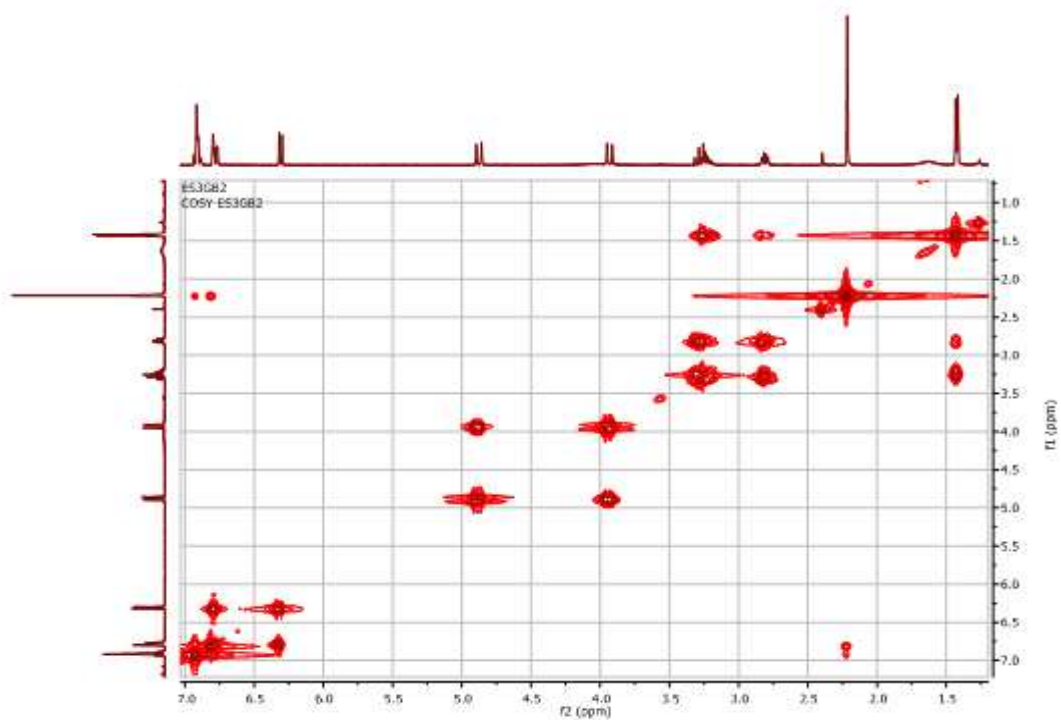
**Anexo 5.3.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 2-cloro-9,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina **5e**



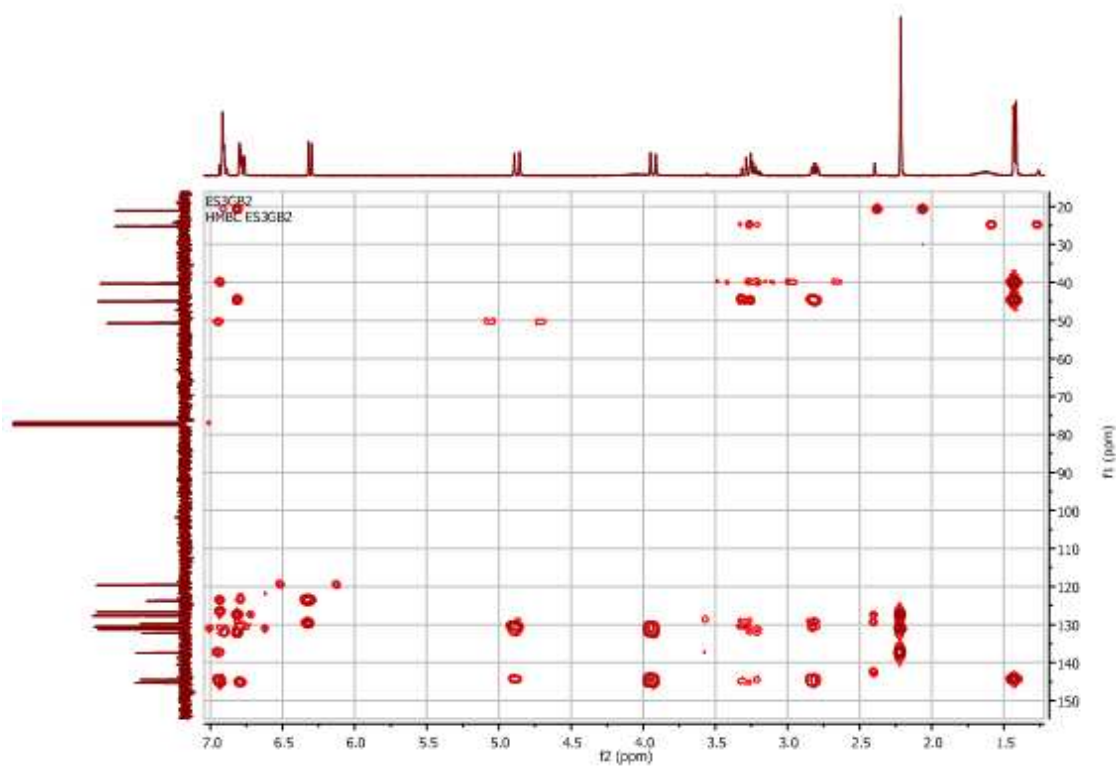
**Anexo 5.4.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la 2-cloro-9,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina **5e**



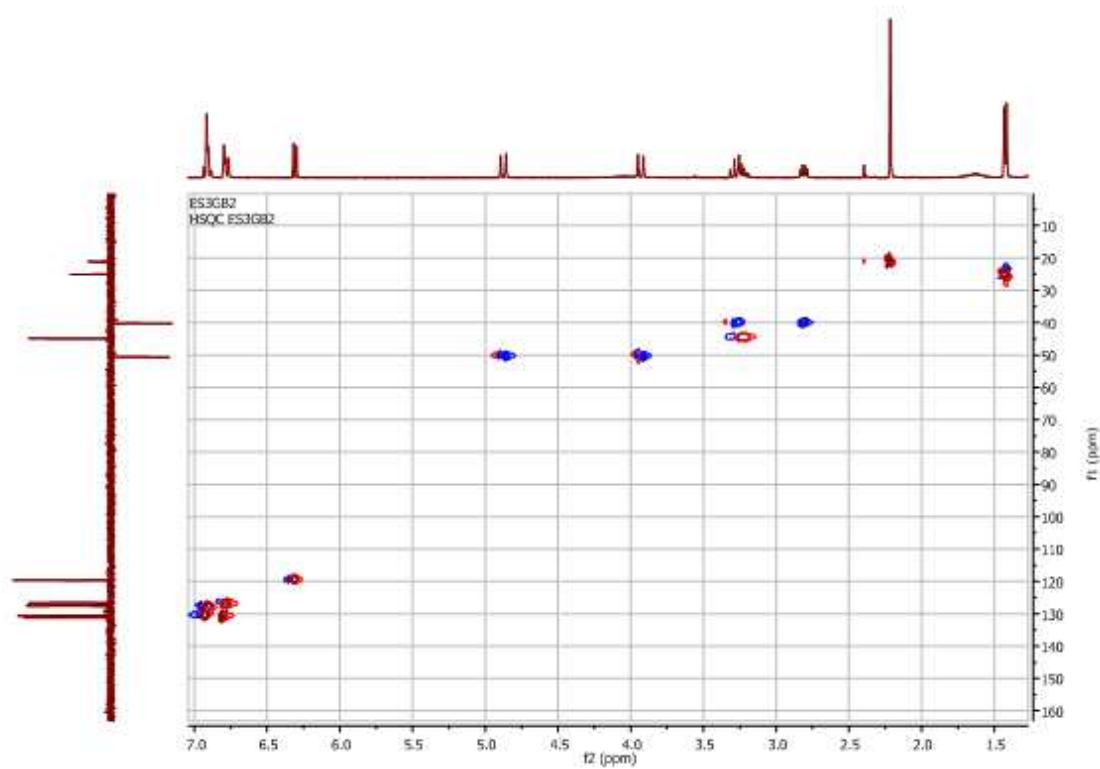
**Anexo 5.5.** Espectro de correlación homonuclear  $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY de la 2-cloro-9,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina **5e**



**Anexo 5.6.** Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la 2-cloro-9,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina **5e**

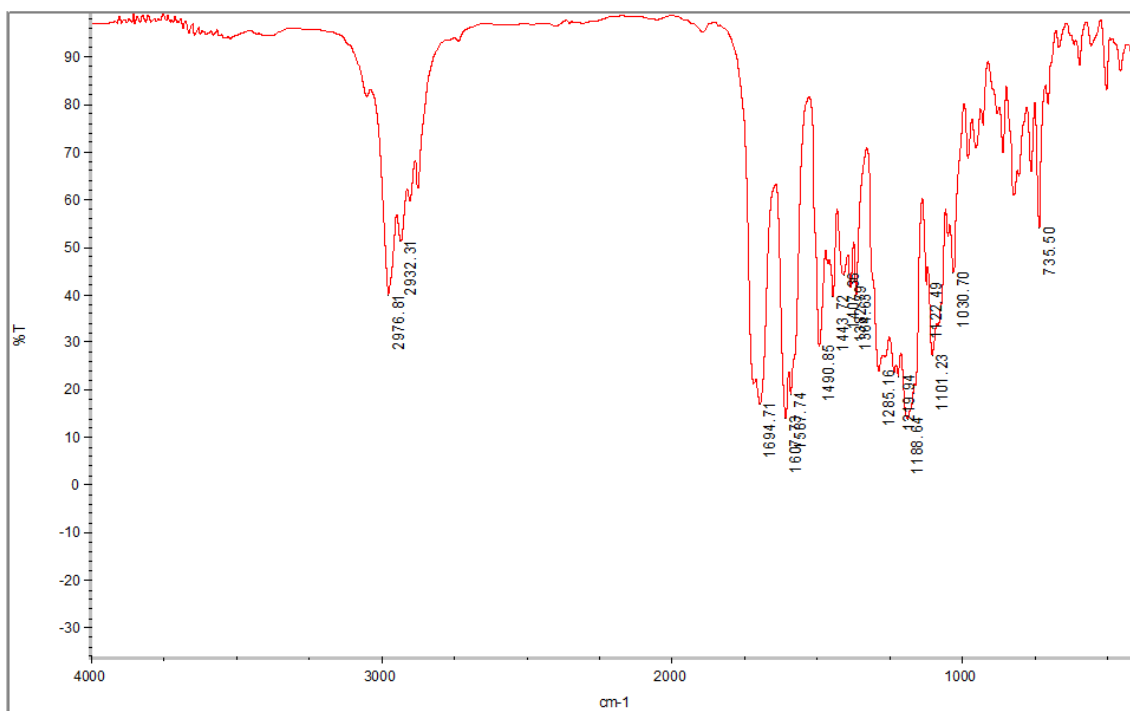


**Anexo 5.7.** Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-cloro-9,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina **5e**

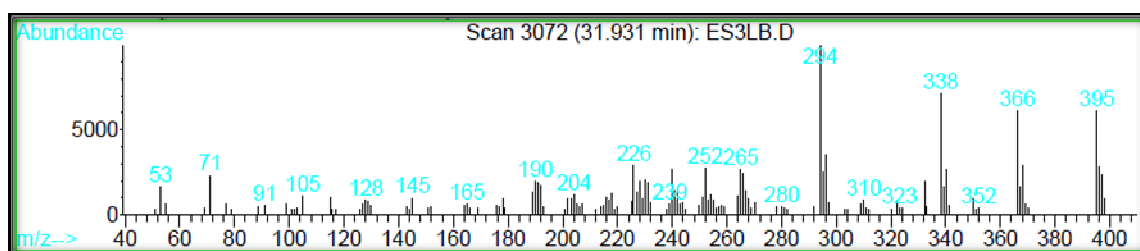


**ANEXOS 6. ESPECTROS DE IR, CG-EM, RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-COSY, HMBC Y HSQC DEL DIETIL 2-((11-ETIL-6,11-DIHIDRO-5H-DIBENZO[b,e]AZEPIN-5-IL)METILEN)MALONATO) 6e**

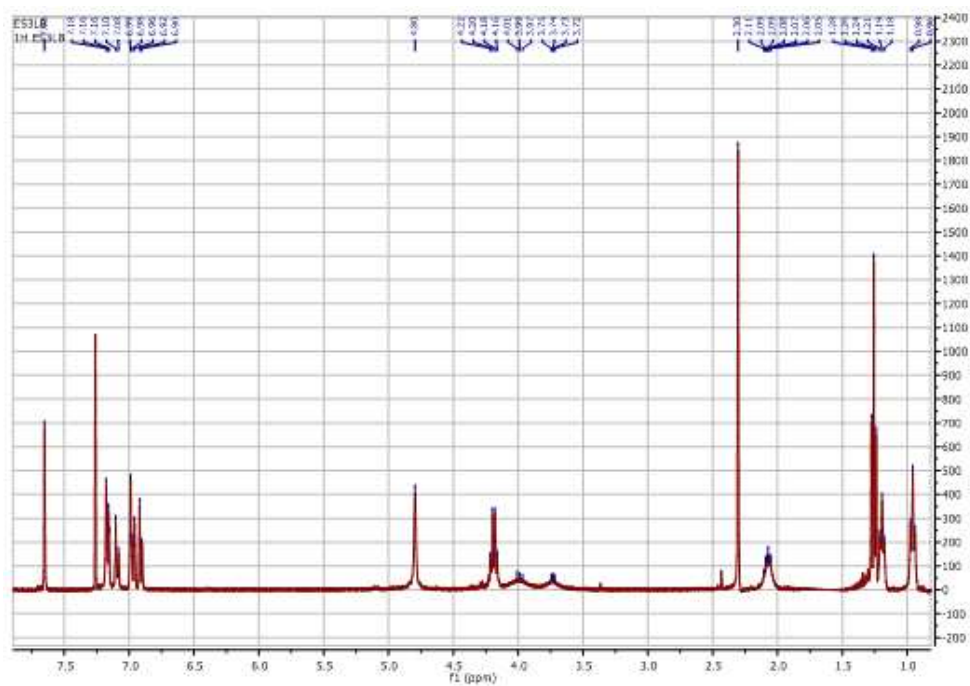
**Anexo 6.1.** Espectro de Ir del dietil 2-cloro-9-metil-((11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepin-5-il)metilen)malonato 6e



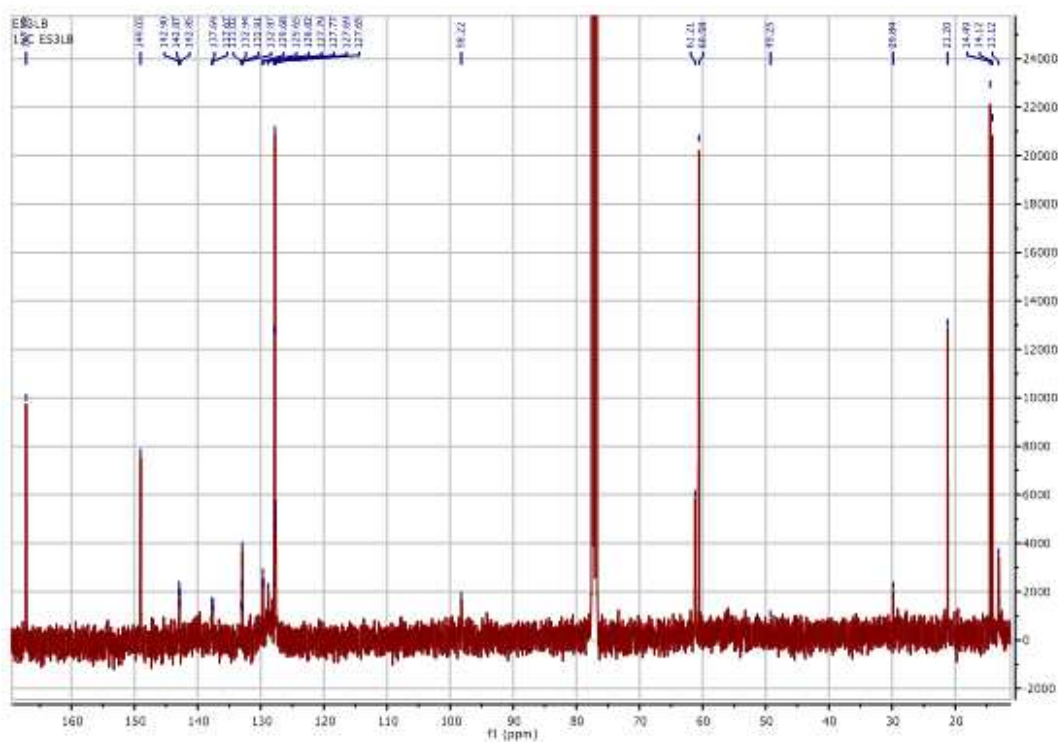
**Anexo 6.2.** Espectro de Ir del dietil 2-cloro-9-metil-((11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepin-5-il)metilen)malonato 6e



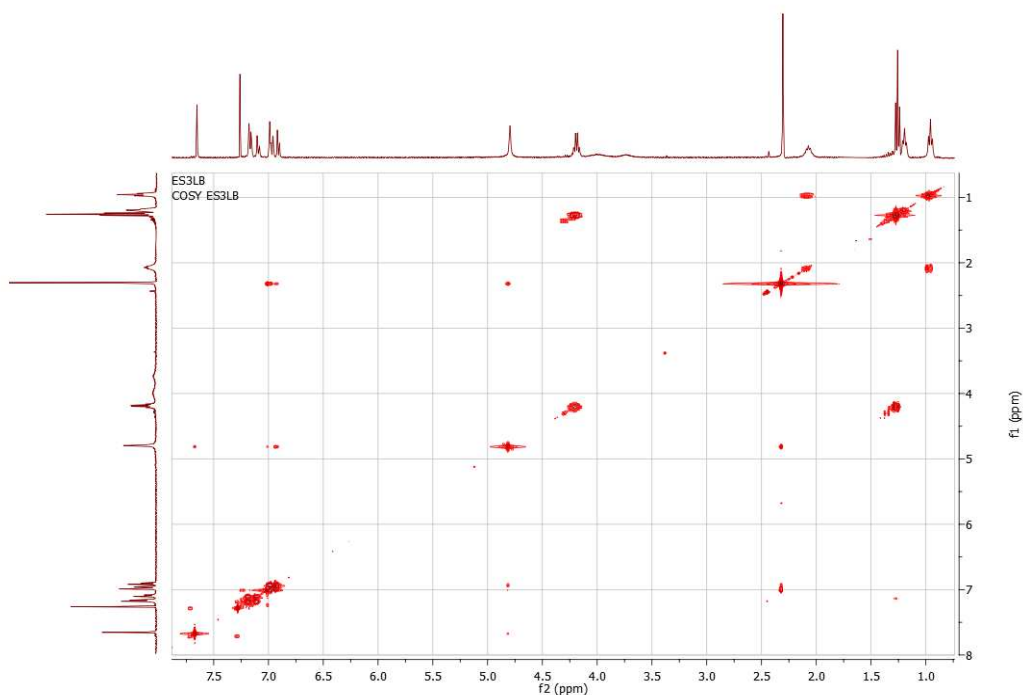
**Anexo 6.3.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del dietil 2-cloro-9-metil-((11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metilen)malonato **6e**



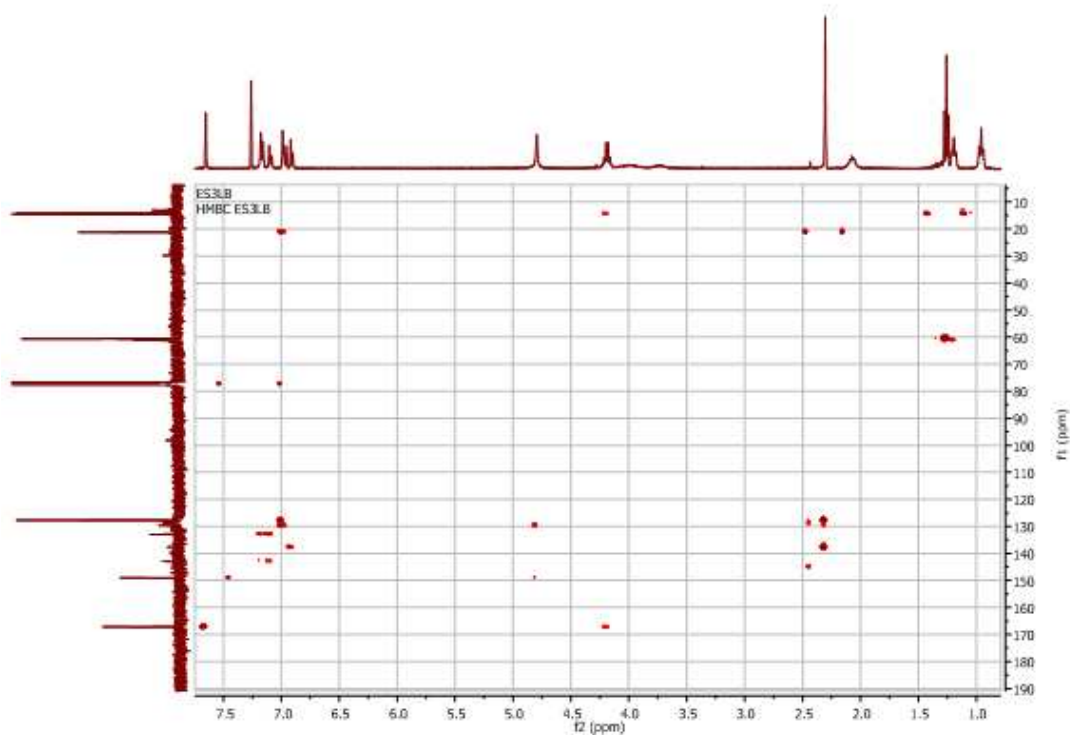
**Anexo 6.4.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del dietil 2-cloro-9-metil-((11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metilen)malonato **6e**



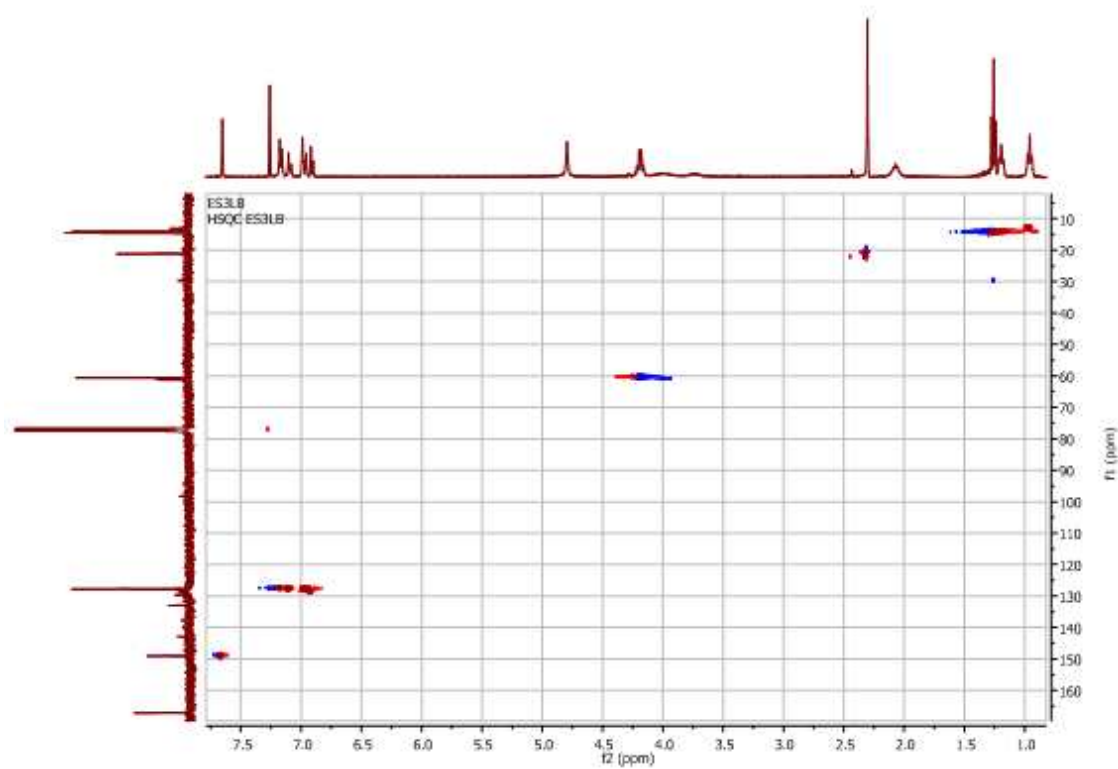
**Anexo 6.5.** Espectro de correlación homonuclear  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY del dietil 2-cloro-9-metil-((11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metilen)malonato **6e**



**Anexo 6.6.** Espectro de correlación heteronuclear HMBC del dietil 2-cloro-9-metil-((11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metilen)malonato **6e**

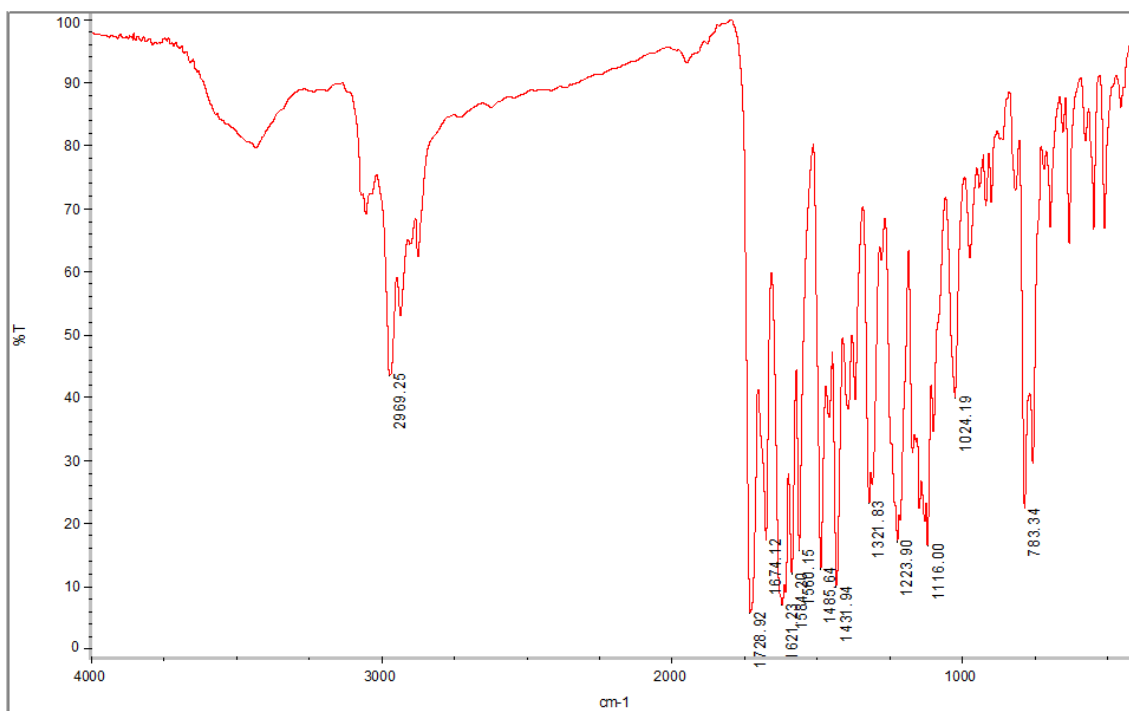


**Anexo 6.7.** Espectro de correlación heteronuclear HSQC del dietil 2-cloro-9-metil-((11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metilen)malonato **6e**

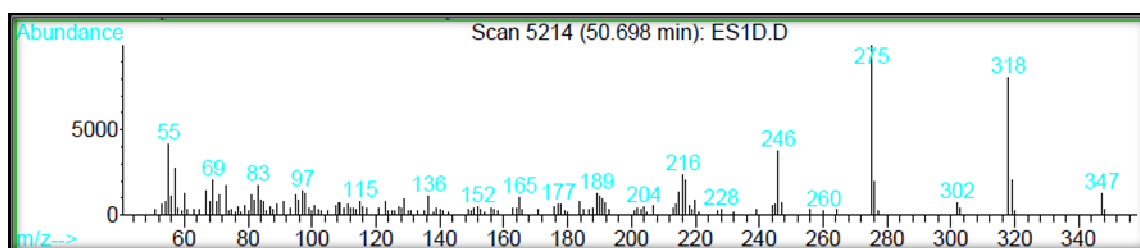


**ANEXOS 7. ESPECTROS DE IR, CG-EM, RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY, HMBC Y HSQC DEL ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 10-ETIL-1-OXO-5,10-DIHI-DRO-1H-BENZO[5,6]AZEPINO[3,2,1-i,j]QUINOLINA-2-CARBOXÍLICO 7a**

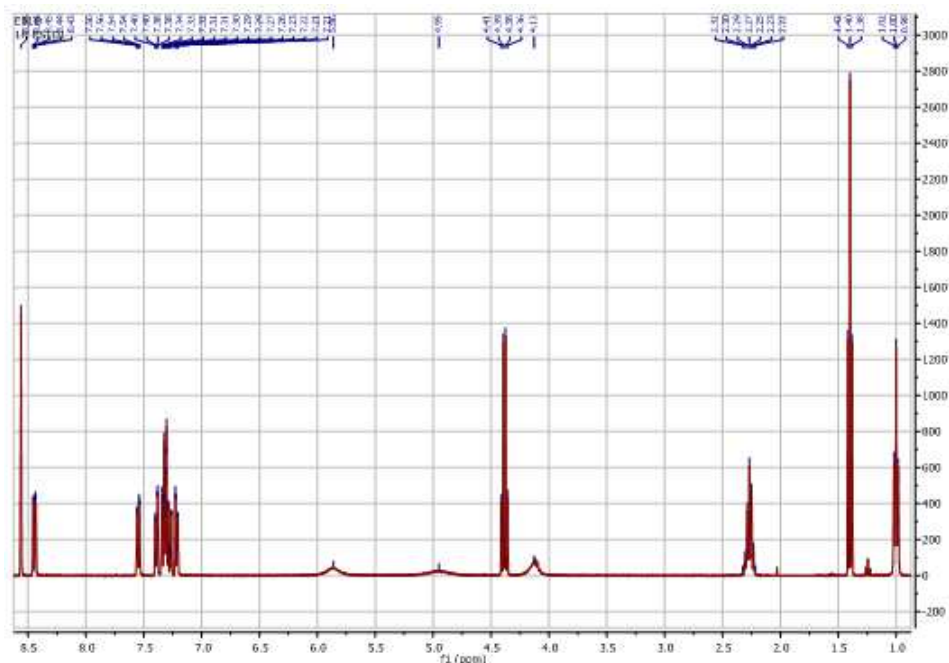
**Anexo 7.1.** Espectro de IR del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1H-benzo[5,6]azepino[3,2,1-i,j]quinolina-2-carboxílico 7a



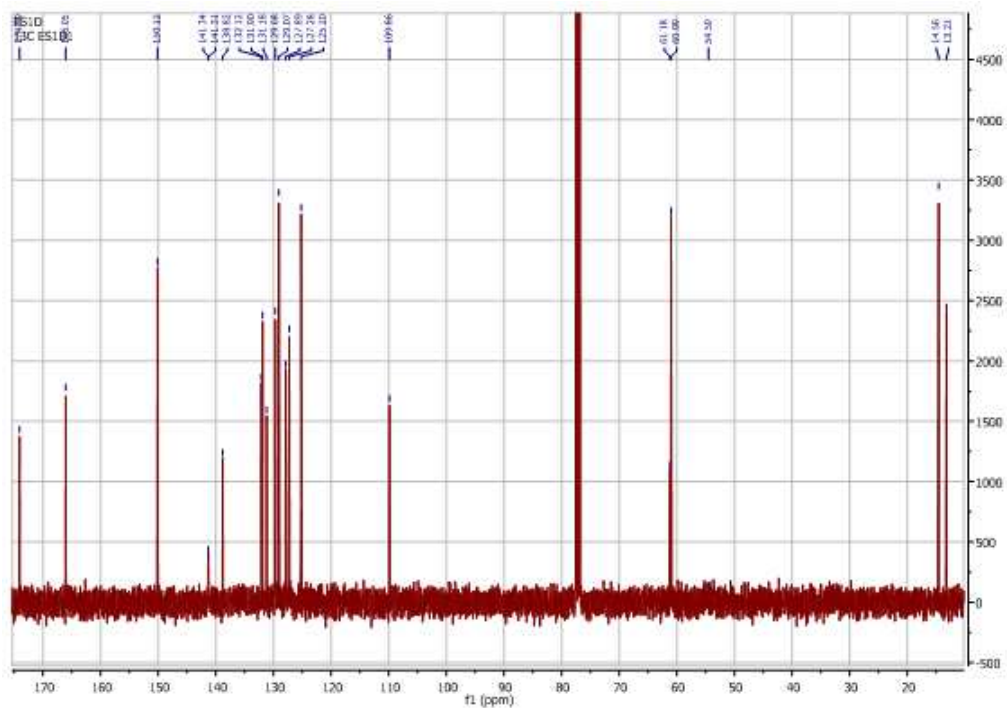
**Anexo 7.2.** Espectro de CG-EM del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1H-benzo[5,6]azepino[3,2,1-i,j]quinolina-2-carboxílico 7a



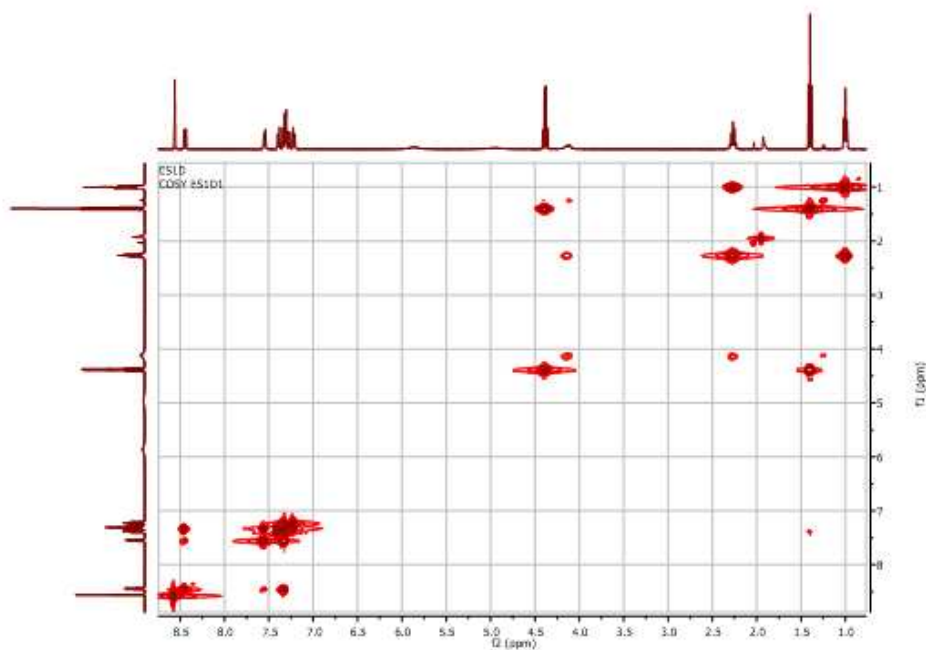
**Anexo 7.3.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico **7a**



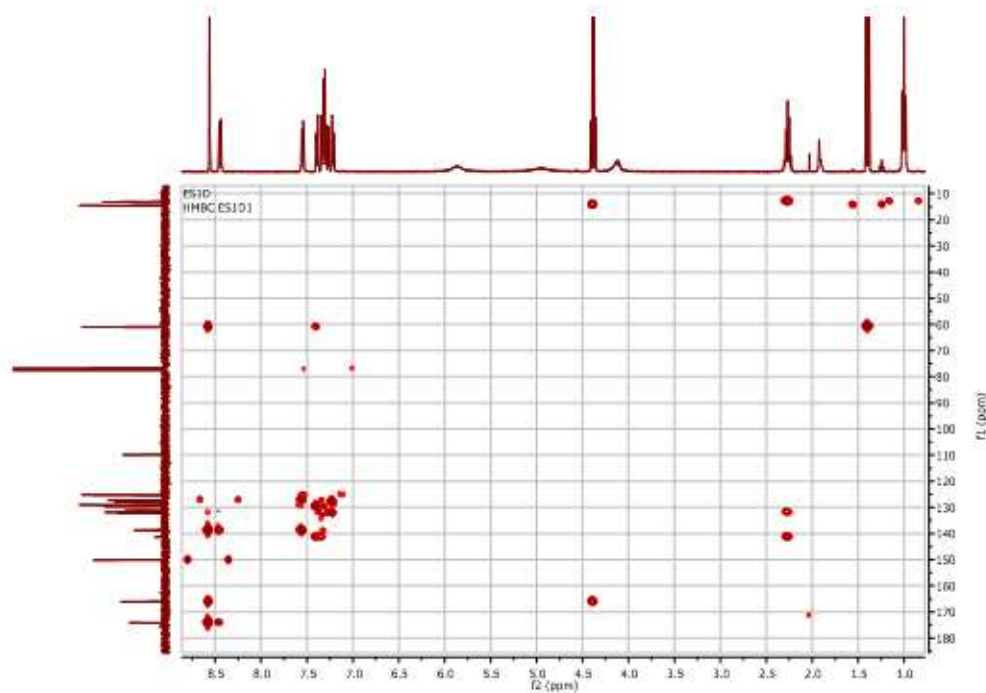
**Anexo 7.4.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico **7a**



**Anexo 7.5.** Espectro de correlación homonuclear  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico **7a**



**Anexo 7.6.** Espectro de correlación heteronuclear HMBC del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico **7a**



**Anexo 7.7.** Espectro de correlación heteronuclear HSQC del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i*,*j*]quinolina-2-carboxílico **7a**

