

**SÍNTESIS Y ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE NUEVOS DERIVADOS DEL
ÁCIDO 13-ETIL-4-OXO-8,13-DIHIDRO-4*H*-BENZO[5,6]AZEPINO[3,2,1-*ij*]
QUINOLINA-5-CARBOXÍLICO.**

JEFERSON BERNARDO MATEUS RUIZ

**LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA
ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA
2013**

**SÍNTESIS Y ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE NUEVOS DERIVADOS DEL
ÁCIDO 13-ETIL-4-OXO-8,13-DIHIDRO-4H-BENZO[5,6]AZEPINO[3,2,1-ij]
QUINOLINA-5-CARBOXÍLICO.**

JEFERSON BERNARDO MATEUS RUIZ

Trabajo de Grado como requisito para optar al título de Químico

Director

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

Co-Directora

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

**LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA
ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA
2013**

*A mi mamá Marcela, mi papá Bernardo y mis hermanos
Gilder, Merly y Sebastián,
que fueron, son y serán mi apoyo incondicional.*

A mi familia que siempre ha estado conmigo.

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos:

Al profesor Alirio Palma Rodríguez, director del presente Trabajo de Grado, por darme la oportunidad de pertenecer a su grupo de investigación, por ser el mentor del amplio conocimiento en el mundo de la Química Orgánica, y por su gran contribución en mi formación profesional.

A Lina María Acosta Quintero, por brindarme su amplio conocimiento y constante colaboración como Co-directora del presente trabajo, y por ser una excelente compañera en el LSO.

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

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

Al profesor Enrique Mejía y a Ángela María Vásquez del Laboratorio de Espectrometría de Masas de la UIS, por la toma de los espectros de ESI-MS.

A Alejandro Torres y Mónica Hernández del Laboratorio Instrumental de Análisis Químico de la UIS, por la colaboración en la toma de los espectros de IR.

Al profesor Justo Cobo Domingo de la Universidad de Jaén, España, por la toma de los espectros de masas de alta resolución.

A mis compañeros del LSO, Carlos Mario, Adriana Luque, por su amistad y colaboración en mi desarrollo profesional. A Sergio, “el gordito” y a Jorge Jurado, “el parceró”, por los momentos gratos que me han brindado, y por su colaboración en mi formación profesional y personal.

A Diana Marcela Ariza por brindarme su apoyo y su cariño en esta etapa final de la carrera.

ABREVIATURAS

°C	Grados centígrados
cm	Centímetros
COSY ¹ H, ¹ 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 ⁺	Ión molecular
MHz	Megahertzios
min	Minutos
mL	Mililitro
mmoles	Milimoles
p.f.	Punto de fusión
PPA	Ácido polifosfórico
ppm	partes por millón
<i>R_f</i>	Factor de retención
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protones
UIS	Universidad Industrial de Santander
<i>ν</i>	Número de onda
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
δ	Desplazamiento químico

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	219
1. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	23
1.1 ASPECTOS ESTRUCTURALES Y BIOLÓGICOS DE LAS 4-QUINOLONAS.	23
1.2 ASPECTOS SINTÉTICOS: CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA QUINOLÓNICO.	25
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
2. ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	36
4. OBJETIVOS	37
4.1. OBJETIVO GENERAL	37
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
5. PARTE EXPERIMENTAL	38
5.1. PREPARACIÓN DE LAS <i>N</i> -ALILANILINAS 1a-c Y LAS 2-ALILANILINAS 2a-c .	39
5.2. OBTENCIÓN DE LAS 2-ALIL- <i>N</i> -(ARIL)METILANILINAS 3a-e .	40
5.3. CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS DE LAS 2-ALIL- <i>N</i> -ARILMETILANILINAS 3a-e : OBTENCIÓN DE LAS 11-ETIL-6,11-DIHIDRO-5 <i>H</i> -DIBENZO[<i>b,e</i>]AZEPINAS 4a-e/4'a-c Y LAS 11-METIL-5,6,11,12-TETRAHIDRODIBENZO[<i>b,f</i>]AZOCINAS 5a-e/5'a-d .	44
5.4. OBTENCIÓN DE LOS 2-((11-ETIL-6,11-DIHIDRO-5 <i>H</i> -DIBENZO-[<i>b,e</i>]AZEPIN-5-IL)METILEN)MALONATOS DE DIETILO 6a-e/6'a-c .	53

5.5. OBTENCIÓN DE LOS DERIVADOS DEL ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 13-ETIL-4-OXO-8,13-DIHIDRO-4 <i>H</i> -BENZO[5,6]AZEPINO- [3,2,1- <i>i,j</i>]QUINOLINA-5-CARBOXÍLICO 7a-e .	55
5.6. OBTENCIÓN DE LOS ÁCIDOS 13-ETIL-4-OXO-8,13-DIHIDRO-4 <i>H</i> - BENZO[5,6]AZEPINO[3,2,1- <i>ij</i>]QUINOLINA-5-CARBOXÍLICOS 8a-e .	58
5.7. <i>N</i> -ACETILACIÓN DE LAS 11-METIL-5,6,11,12- TETRAHIDRODIBENZO[<i>b,f</i>]AZOCINAS 5a-e/5'a-d .	59
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	65
6.1. ANÁLISIS DE LOS PRODUCTOS DE LA CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS DE LAS 2-ALIL- <i>N</i> -ARILMETILANILINAS 3a-e .	66
6.2. OBTENCIÓN DE LOS 2-((11-ETIL-6,11-DIHIDRO-5 <i>H</i> - DIBENZO [<i>b,e</i>]AZEPIN-5-IL)METILEN)MALONATO DE DIETILO 6a-e/6'a-c .	76
6.3. OBTENCIÓN DE LOS ESTERES ETÍLICOS DEL ÁCIDO 13-ETIL- 4-OXO-8,13-DIHIDRO-4 <i>H</i> -BENZO[5,6]AZEPINO[3,2,1- <i>ij</i>] QUINOLINA-5-CARBOXÍLICO 7a-e .	80
6.4. PREPARACIÓN DE LOS ÁCIDOS 13-ETIL- 4-OXO-8,13-DIHIDRO -4 <i>H</i> -BENZO[5,6]AZEPINO[3,2,1- <i>ij</i>]QUINOLINA- 5-CARBOXÍLICOS 8a-e .	90
6.5. <i>N</i> -ACETILACIÓN DE LAS 11-METIL-5,6,11,12- TETRAHIDRODIBENZO[<i>b,f</i>]AZOCINAS 5a-e/5'a-d .	93
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	98
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100
ANEXOS	118

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura de la 4–quinolona.	23
Figura 2. Antibacterianos de uso clínico derivados de la 4–quinolona.	24
Figura 3. Agente antitumoral derivado de la 4–quinolona.	24
Figura 4. Análogos estructurales del compuesto NCS 656158.	25
Figura 5. Derivados del sistema de la dibenzo[<i>b,e</i>]azepina de importancia fármaco–biológica.	32
Figura 6. Estructura general de las <i>N</i> –alilanilinas 1a–c y las 2–alilanilinas 2a–c.	39
Figura 7. Preparación de las <i>N</i> –alil– <i>N</i> –arilmetilanilinas 3a–e.	40
Figura 8. Estructuras de las 11–etil–6,11–dihidro–5 <i>H</i> –dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas 4a–e/4'a–c y 11–metil–5,6,11,12–tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocinas 5a–e/5'a–d.	44
Figura 9. Estructura general de los 2–((11–etil–6,11–dihidro–5 <i>H</i> –dibenzo[<i>b,e</i>]azepin–5–il)metilen)malonatos de dietilo 6a–e/6'a–c.	53
Figura 10. Estructura de los ésteres etílicos del ácido 13–etil–4–oxo–8,13–dihidro–4 <i>H</i> –benzo[5,6]azepino[3,2,1– <i>i,j</i>]quinolina–5–carboxílico 7a–e.	55
Figura 11. Estructura de los ácidos 13–etil–4–oxo–8,13–dihidro–4 <i>H</i> –benzo[5,6]azepino[3,2,1– <i>ij</i>]quinolina–5–carboxílicos 8a–e.	58
Figura 12. Estructura de las <i>N</i> –acetil–5,6,11,12–tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocinas 9a–e/9'a–d.	59
Figura 13. Espectro de RMN ¹ H de la 11–etil–8–metil–6,11–dihidro–5 <i>H</i> –dibenzo[<i>b,e</i>]azepina 4d.	72
Figura 14. Espectro de correlación homonuclear ¹ H– ¹ H COSY de la 11–etil–8–metil–6,11–dihidro–5 <i>H</i> –dibenzo[<i>b,e</i>]azepina 4d.	73
Figura 15. Espectro de RMN ¹ H de las 8,11–dimetil–5,6,11,12–tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocinas 5d/5'd.	75
Figura 16. Espectro de correlación homonuclear ¹ H– ¹ H COSY de las 8,11–dimetil–5,6,11,12–tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocinas 5d/5'd.	76

- Figura 17.** Espectro de RMN ^1H del éster etílico del ácido 2-cloro-13-etil-10,11-dimetil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo [5,6]azepino [3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílico **7c**. 86
- Figura 18.** Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY del éster etílico del ácido 2-cloro-13-etil-10,11-dimetil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino-[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílico **7c**. 87
- Figura 19.** Espectro de RMN ^1H de la *N*-acetil-8,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina **9d**. 96
- Figura 20.** Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de la *N*-acetil-8,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina **9d**. 97

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Esquema general simplificado de rutas sintéticas utilizadas para la construcción del anillo de la 4–quinolona.	26
Esquema 2. Síntesis de 4–quinolonas mediante ciclación de amidas de Camps.	26
Esquema 3. Síntesis de 4–quinolonas a partir de <i>o</i> –nitroacetofenonas.	27
Esquema 4. Obtención de 4–quinolonas a partir de los ésteres de <i>N</i> –succinimida y ácido antranílico.	27
Esquema 5. Obtención de 4–quinolonas mediante ciclocondensación de <i>orto</i> -aroilaminoacetofenonas promovida por base.	28
Esquema 6. Síntesis of 3–aroil–4–quinolonas.	28
Esquema 7. Obtención de derivados quinolónicos empleando catalizadores de Ni.	29
Esquema 8. Síntesis de 4-quinolonas por aminación tándem de <i>orto</i> -haloarilalquinil cetonas promovida por catalizadores de Pd.	29
Esquema 9. Obtención de quinolonas mediante doble sustitución nucleofílica de 2-aroil-3-aminoacrilatos.	30
Esquema 10. Síntesis de espiro–piridoquinolonas empleando la reacción de <i>Gould–Jacobs</i> .	31
Esquema 11. Síntesis de 4–quinolonas mediante el uso del reactivo de Eaton	31
Esquema 12. Síntesis de dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas utilizando la reacción de Schmidt.	32
Esquema 13. Metodología desarrollada por Palma y colaboradores para la obtención de 6,11–dihidro–11–etil–5 <i>H</i> –dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas.	33
Esquema 14. Ruta de síntesis desarrollada en el LSO para la obtención de dibenzo[<i>c,f</i>]tiazolo[3,2– <i>a</i>]azepinas.	34
Esquema 15. Ruta de síntesis desarrollada en el LSO para la obtención de derivados del éster etílico del ácido ácido 13–etil–4–oxo–	

8,13-dihidro-4 <i>H</i> - benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>ij</i>]- quinolina-5-carboxílico.	35
Esquema 16. Secuencia de reacciones para acceder a los nuevos derivados del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino [3,2,1- <i>ij</i>]-quinolina-5-carboxílico.	35
Esquema 17. Análisis retro-sintético de los nuevos derivados del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina-5-carboxílico.	66
Esquema 18. Principales productos de la ciclación de los precursores 3a-e.	67
Esquema 19. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas regioisómeras 4a-e/4'a-c .	69
Esquema 20. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las dibenzo[<i>b,f</i>]azocinas regioisómeras 5a-e/5'a-d .	70
Esquema 21. Preparación de los 2-((11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepin-5-il)metilen)malonatos de dietilo 6a-e/6'a-c .	77
Esquema 22. Una de las estructuras de resonancia del 2-(etoximetilen) malonato de dietilo.	77
Esquema 23. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los compuestos 6a-e/6'a-c .	79
Esquema 24. Síntesis de los ésteres etílicos del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina-5-carboxílico 7a-e .	80
Esquema 25. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares protonados de los ésteres etílicos del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4 <i>H</i> - benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina-5-carboxílico 7a-e .	82
Esquema 26. Transposición de los regioisómeros 7'a-c menos estables a los regioisómeros 7a-c termodinámicamente más estables.	84
Esquema 27. Preparación de los ácidos 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4 <i>H</i> -benzo-[5,6]azepino[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina-5-carboxílicos 8a-e .	90

Esquema 28. Principal fragmentación de los iones moleculares protonados de los ácidos 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4 <i>H</i> -benzo[5,6]-azepino[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina-5-carboxílicos 8a-e .	92
Esquema 29. <i>N</i> -Acetilación de las dibenzo[<i>b,f</i>]azocinas 5a-e/5'a-d.	93
Esquema 30. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los compuestos 9a-e/9'a-d .	94

LISTA DE TABLAS

- Tabla 1.** Bandas de absorción características en los espectros de IR de los ésteres etílicos del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílico **7a-e**. 81
- Tabla 2.** Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los ésteres etílicos del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílico **7a-e**. 82
- Tabla 3.** Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (*J*, Hz) de los protones en los espectros de RMN ¹H de los ésteres etílicos del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílico **7a-e**. 88
- Tabla 4.** Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (*J*, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ¹³C de los ésteres etílicos del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílico **7a-e**. 89
- Tabla 5.** Bandas de absorción características en los espectros de IR de los ácidos 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílicos **8a-e**. 91
- Tabla 6.** Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los ácidos 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílicos **8a-e**. 92

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1.1. Espectro de IR de la 2-alil- <i>N</i> -(3-metilbenzil)anilina 3d .	119
Anexo 1.2. Espectro de MS de la 2-alil- <i>N</i> -(3-metilbenzil)anilina 3d .	119
Anexo 1.3. Espectro de ¹ H-RMN de la 2-alil- <i>N</i> -(3-metilbenzil)anilina 3d .	120
Anexo 1.4. Espectro de ¹³ C-RMN de la 2-alil- <i>N</i> -(3-metilbenzil)anilina 3d .	120
Anexo 1.5. Espectro de ¹ H- ¹ H COSY de la 2-alil- <i>N</i> -(3-metilbenzil)anilina 3d .	121
Anexo 2.1. Espectro de IR de la 11-etil-8-metil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo [<i>b,e</i>] azepina 4d .	122
Anexo 2.2. Espectro de MS de la 11-etil-8-metil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo [<i>b,e</i>] azepina 4d .	122
Anexo 2.3. Espectro de ¹ H-RMN de la 11-etil-8-metil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>] azepina 4d .	123
Anexo 2.4. Espectro de ¹³ C-RMN de la 11-etil-8-metil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina 4d .	123
Anexo 2.5. Espectro de ¹ H- ¹ H COSY de la 11-etil-8-metil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>] azepina 4d .	124
Anexo 2.6. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la 11-etil-8-metil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>] azepina 4d .	124
Anexo 2.7. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 11-etil-8-metil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>] azepina 4d .	125
Anexo 3.1. Espectro de IR de la 2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidro dibenzo[<i>b,f</i>]azocina 5c .	126
Anexo 3.2. Espectro de MS de la 2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidro dibenzo[<i>b,f</i>]azocina 5c .	126
Anexo 3.3. Espectro de ¹ H-RMN de la 2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocina 5c .	127
Anexo 3.4. Espectro de ¹³ C-RMN de la 2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocina 5c .	127

Anexo 3.5. Espectro de ^1H - ^1H COSY de la 2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo [<i>b,f</i>]azocina 5c .	128
Anexo 3.6. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la 2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo [<i>b,f</i>]azocina 5c .	128
Anexo 3.7. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo [<i>b,f</i>]azocina 5c .	129
Anexo 4.1. Espectro de IR del dietil 2-((11-etil-8-metil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo [<i>b,e</i>] azepin-5-il)metilen)malonato 6d .	130
Anexo 4.2. Espectro de MS del dietil 2-((11-etil-8-metil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo [<i>b,e</i>] azepin-5-il)metilen)malonato 6d .	130
Anexo 5.1. Espectro de IR del éster etílico del ácido 13-etil-10-metil-4-oxo-8,13-dihidro-4 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina-5-carboxílico 7d .	131
Anexo 5.2. Espectro de ESI-MS del éster etílico del ácido 13-etil-10-metil-4-oxo-8,13-dihidro-4 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina-5-carboxílico 7d .	132
Anexo 5.3. Espectro de ^1H -RMN del éster etílico del ácido 13-etil-10-metil-4-oxo-8,13-dihidro-4 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina-5-carboxílico 7d .	132
Anexo 5.4. Espectro de ^{13}C -RMN del éster etílico del ácido 13-etil-10-metil-4-oxo-8,13-dihidro-4 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina-5-carboxílico 7d .	133
Anexo 5.5. Espectro de ^1H - ^1H COSY del éster etílico del ácido 13-etil-10-metil-4-oxo-8,13-dihidro-4 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina-5-carboxílico 7d .	133
Anexo 5.6. Espectro de correlación heteronuclear HMBC del éster etílico del ácido 13-etil-10-metil-4-oxo-8,13-dihidro-4 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina-5-carboxílico 7d .	134
Anexo 5.7. Espectro de correlación heteronuclear HSQC del éster etílico del ácido	

	13-etil-10-metil-4-oxo-8,13-dihidro-4 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina-5-carboxílico 7d .	134
Anexo 6.1.	Espectro de IR del ácido 13-etil-10,11-dimetil-4-oxo-8,13-dihidro-4 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina-5-carboxílico 8a .	135
Anexo 6.2.	Espectro de ESI-MS del ácido 13-etil-10,11-dimetil-4-oxo-8,13-dihidro-4 <i>H</i> -benzo[5,6]azepino[3,2,1- <i>ij</i>]quinolina-5-carboxílico 8a .	136
Anexo 7.1.	Espectro de IR de la <i>N</i> -acetil-2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocina 9e .	137
Anexo 7.2.	Espectro de MS de la <i>N</i> -acetil-2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocina 9e .	137
Anexo 7.3.	Espectro de ¹ H-RMN de la <i>N</i> -acetil-2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocina 9e .	138
Anexo 7.4.	Espectro de ¹³ C-RMN de la <i>N</i> -acetil-2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocina 9e .	138
Anexo 7.5.	Espectro de ¹ H- ¹ H COSY de la <i>N</i> -acetil-2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocina 9e .	139
Anexo 7.6.	Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la <i>N</i> -acetil-2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocina 9e .	139
Anexo 7.7.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la <i>N</i> -acetil-2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocina 9e .	140

TITULO: SÍNTESIS Y ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE NUEVOS DERIVADOS DEL ÁCIDO 13-ETIL-4-OXO-8,13-DIHIDRO-4*H*-BENZO[5,6]AZEPINO[3,2,1-*ij*]QUINOLINA-5-CARBOXÍLICO*

Autor: Jeferson Bernardo Mateus Ruiz**

Palabras claves: ácido 4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolona-5-carboxílico, dibenzo[*b,e*]azepina, 4-quinolonas, alquilación/acilación intramolecular de Friedel-Crafts.

Por su importancia fármaco-biológica, los sistemas heterocíclicos de la dibenzo[*b,e*]azepina y la 4-quinolona han sido una fuente de inspiración en el desarrollo de múltiples investigaciones en el campo de la química sintética y farmacológica. Sin embargo son escasos los reportes en la literatura científica especializada que describe la fusión de estos dos grandes sistemas; siendo una de las razones más considerables la ausencia de metodologías para acceder a este tipo de compuestos. Es por esta razón que el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad Industrial de Santander diseñó y validó una ruta de síntesis propia para acceder a derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina, sistema que en el presente trabajo fue usado como horma estructural en la obtención de nuevos derivados del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolona-5-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 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolona-5-carboxílico y sus correspondientes ácidos carboxílicos, a partir de 2-alil-*N*-(aril)metilanilinas, utilizando las metodologías de la transposición amino-Claisen, la ciclación electrofílica intramolecular de Friedel-Crafts y la reacción de Gould-Jacobs modificada. Además, se reporta la obtención de nueve (9) nuevas 11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas, como productos colaterales de la ciclación electrofílica intramolecular de Friedel-Crafts de las 2-alil-*N*-(aril)metilanilinas; y la obtención de sus correspondientes productos de *N*-acetilación, para los cuales se reportan por primera vez sus propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas.

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

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica. Director: Alirio Palma Rodríguez, Químico, *Ph.D.* Co-directora: Lina María Acosta Quintero, Química, *M. Sc.*

TITLE: SYNTHESIS AND STRUCTURAL ELUCIDACIÓN OF NEW DERIVATIVES OF THE 13-ETHYL-4-OXO-8,13-DIHYDRO-4*H*-BENZO[5,6]AZEPINO[3,2,1-*ij*]QUINOLINE-5-CARBOXÍLICO ACID*.

Author: Jeferson Bernardo Mateus Ruiz**

Key Words: 4-oxo-8,13-dihydro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinoline-5-carboxylic acid and dibenzo[*b, e*]azepine, 4-quinolones, alkylation/acylation intramolecular Friedel-Crafts.

By its drug-biological importance, heterocyclic systems of dibenzo[*b,e*]azepine and 4-quinolone have been a source of inspiration in the development of multiple investigations in the field of synthetic chemistry and pharmacology. However there are few reports in the scientific literature which describes the fusion of these two systems, being one of the most significant reasons for the lack of methods to access this type of compound. It is for this reason that the Organic Synthesis Laboratory Industrial University of Santander valid design and synthesis route to access itself derived from dibenzo[*b,e*]azepine system in this paper was used as a structural form obtaining new derivatives of 13-ethyl-4-oxo-8,13-dihydro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinoline-5-carboxylic acid.

In the present investigation, we describe the synthesis of five (5) new quinolone core tetracyclic derivatives, acid ethyl esters 13-ethyl-4-oxo-8,13-dihydro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinoline-5-carboxylic acid and the corresponding carboxylic acids, starting from 2-allyl-*N*-(aryl) metilanilinas, using methodologies amino-Claisen rearrangement, cyclization intramolecular electrophilic Friedel-Crafts and Gould-Jacobs reaction changed. Also reported the production of nine (9) new 11-methyl-5,6,11,12-tetrahydrodibenzo[*b, f*]azocines, as side products electrophilic intramolecular cyclization of Friedel-Crafts of 2-allyl-*N*-(aryl)metilanilinas; optención and their corresponding *N*-acetylation products, which are reported for the first time its physical, spectroscopic and spectrometric.

* Paperwork required to obtain Chemist title.

** Faculty of Sciences. School of Chemistry. Organic Synthesis Laboratory. Directed Alirio Rodríguez Palma, Chemical, *Ph.D.* Co-director: Lina María Acosta Quintero, Chemistry, *M. Sc.*

INTRODUCCIÓN

Los compuestos heterocíclicos constituyen un gran porcentaje del total de compuestos orgánicos conocidos, lo que les confiere una indiscutible importancia dentro de la química orgánica. Asimismo, esta familia de compuestos también juega un papel trascendental en la bioquímica y la química medicinal. Los compuestos heterociclos están presentes en sistemas biológicos donde cumplen funciones fundamentales, gracias a su gran diversidad de actividades biológicas. Adicionalmente, son los farmacóforos de muchos de los medicamentos sintéticos utilizados actualmente en el tratamiento de diversas enfermedades de origen bacteriano, de algunos tipos de cáncer y de trastornos mentales, entre otros.

Por su importancia fármaco-biológica, los sistemas heterocíclicos han sido una fuente de inspiración para un inmenso número de químicos orgánicos, quienes han orientado su accionar creativo hacia el desarrollo y puesta en marcha de nuevas y efectivas estrategias de síntesis de novedosas moléculas heterocíclicas, como una etapa previa hacia el estudio integral de sus bondades químicas y biológicas. Entre los heterociclos que han despertado constantemente el interés de los químicos sintéticos, se destacan los sistemas nitrogenados benzofusionados de seis y siete miembros, los cuales presentan un amplio espectro de actividad biológica que ha sido explotado con mucho éxito en la industria farmacéutica, siendo las dibenzo[*b,e*]azepinas y las 4-quinolonas dos ejemplos muy representativo. Es por esta razón que la creación de rutas sintéticas viables para la obtención de nuevos derivados de estas dos clases de heterociclos, sigue siendo una tarea actual y permanente de los químicos sintéticos que trabajan en la búsqueda de nuevos compuestos bioactivos.

Aunque en la literatura es posible encontrar diversas metodologías que se han empleado en la síntesis de derivados de estos dos sistemas heterocíclicos, muchas de ellas presentan limitaciones porque involucran sustancias de partida de baja asequibilidad y/o alto costo. También se puede constatar que no existen

trabajos publicados en los que se describa la fusión de estos dos sistemas heterocíclicos en uno solo. Es por esto que en un trabajo previo realizado en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander, se diseñó y se implementó una ruta sintética que permitió acceder a nuevos derivados tetracíclicos de la benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolin-4-ona, un nuevo sistema heterocíclico en el que está fusionado el núcleo de la dibenzo[*b,e*]azepina y el núcleo de la 4-quinolona, los cuales hasta la fecha no se encuentran reportados en la literatura especializada.

Con el fin de darle continuidad a ese trabajo previo recién mencionado, en el presente Trabajo de Grado se logró sintetizar un mayor número de derivados de la benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolin-4-ona, ampliando, de esta manera, el alcance sintético de la ruta de síntesis diseñada. Teniendo en consideración los estudios conocidos de estructura-actividad para el núcleo de la 4-quinolona, se logró que todos los compuestos finales sintetizados contengan en sus estructuras un grupo carboxílico en la posición C-5, que es un requerimiento imprescindible para la revelación de la actividad antibacteriana de las 4-quinolonas. Sobre esta premisa, en un futuro cercano, se pretende llevar a cabo el estudio de la actividad antibacteriana sobre diferentes cepas de *Mycobacterium tuberculosis* de cada uno de los nuevos compuestos que se sintetizaron, los cuales podrían convertirse en blancos de interés para la química medicinal.

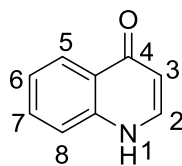
1. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

En la presente sección se expondrán de forma general, los aspectos estructurales, biológicos y sintéticos de las 4-quinolonas y las dibenzo[*b,e*]azepinas.

1.1 ASPECTOS ESTRUCTURALES Y BIOLÓGICOS DE LAS 4-QUINOLONAS.

Desde el punto de vista farmacológico, las quinolonas sobresalen por su amplio espectro de actividad biológica, encontrándose dentro de su rico arsenal de derivados, sustancias que actúan como agentes antitumorales,¹⁻⁶ como antibacteriales⁷⁻¹⁷ efectivos contra microorganismos Gram-positivos, Gram-negativos aeróbicos y anaeróbicos, como antialérgicos,¹⁸ como antifilarias,¹⁹ como anti-VIH,²⁰⁻²⁶ y también como agentes anti-maláricos.²⁷⁻²⁹

Estudios realizados de la relación estructura-actividad han relevado que la naturaleza de los diferentes sustituyentes, así como su posición en el anillo 4-quinolónico (Figura 1), tienen una marcada influencia sobre el tipo de actividad que éstas presentan.^{27,30-32} Estos estudios han permitido determinar que la presencia de un grupo carboxílico en la posición 3 y de un átomo de flúor en la posición 6 son claves en la potenciación de la actividad antibacteriana, mientras que la presencia de un grupo arilo en la posición 2 favorece la actividad antitumoral.³²



(1)

Figura 1. Estructura de la 4-quinolona.

Para evidenciar más claramente la relación estructura–actividad, se presentan algunos ejemplos de los antibacterianos más activos derivados de la 4–quinolona, los cuales poseen como rasgo estructural común, la presencia de un átomo de flúor en la posición 6 y de un fragmento carboxilo en la posición 3, y que son conocidos con el nombre genérico de fluoroquinolonas; éstos son: la ciprofloxacina **(2)**, la levofloxacina **(3)** y la moxifloxacina **(4)** (Figura 2). Los tres son antibióticos empleados en el tratamiento clínico de diferentes infecciones causadas por microorganismos Gram–negativos y Gram–positivos.¹⁴

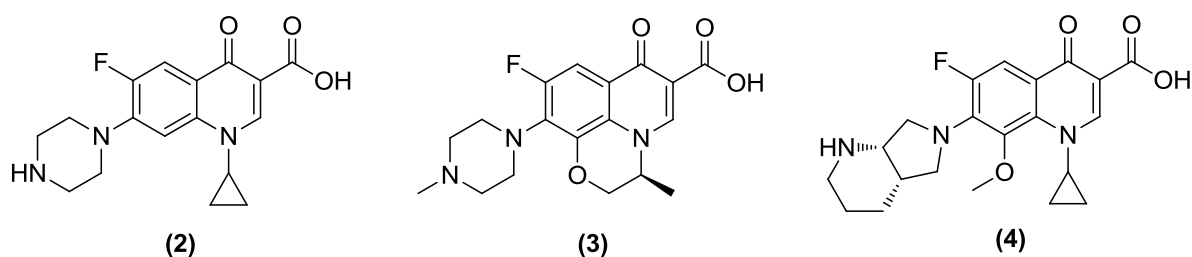


Figura 2. Antibacterianos de uso clínico derivados de la 4–quinolona.

Como agente antitumoral se destaca el compuesto NCS 656158 **(5)**, que presenta un grupo arilo en la posición 2, y que actúa como potente inhibidor de la polimerización de la tubulina (Figura 3).²

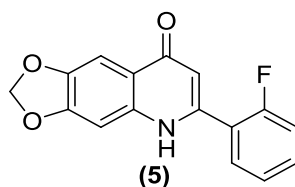


Figura 3. Agente antitumoral derivado de la 4–quinolona.

El efecto de los diferentes sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno se puede observar en los análogos estructurales del compuesto **(5)**, que se presentan en la figura 4, en los cuales la pérdida de actividad inhibitoria de la polimerización de la tubulina de la *N*–metilquinolona **(7 vs 6)**³³ y de la 2–fenilquinazolinona **(9 vs 8)**³⁴

soporta la idea de que se requiere un átomo de hidrógeno sobre el nitrógeno para que una quinolona revele la actividad antitumoral.²

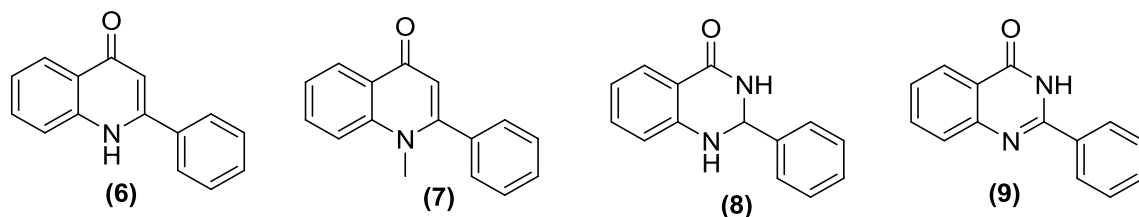
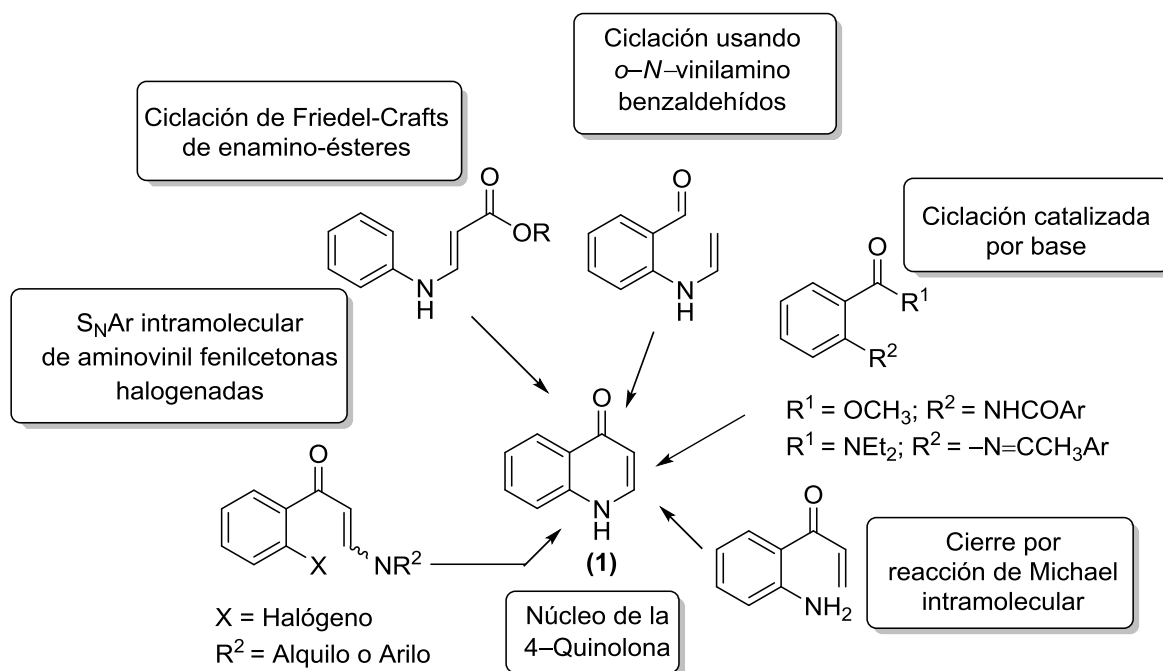


Figura 4. Análogos estructurales del compuesto NCS 656158.

Los anteriores ejemplos constituyen una pequeña muestra del rico arsenal de derivados de la quinolona biológicamente activos, y evidencian la importancia que tiene tanto la naturaleza de los sustituyentes, como su posición en el núcleo sobre el tipo de bioactividad.

1.2 ASPECTOS SINTÉTICOS: CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA QUINOLÓNICO.

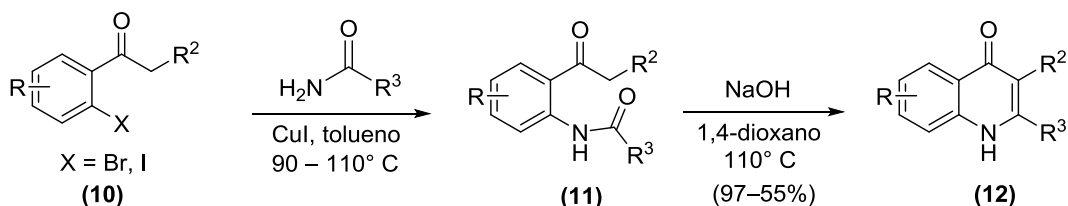
Se ha desarrollado un gran número de métodos sintéticos para acceder al núcleo de la 4-quinolona (1). Algunas de las rutas de síntesis utilizadas se resumen en el esquema 1.^{32,35,36}



Esquema 1. Esquema general simplificado de rutas sintéticas utilizadas para la construcción del anillo de la 4-quinolona.

A continuación, se describe con más detalle de los métodos usados con mayor frecuencia en la construcción del núcleo de la 4-quinolona.

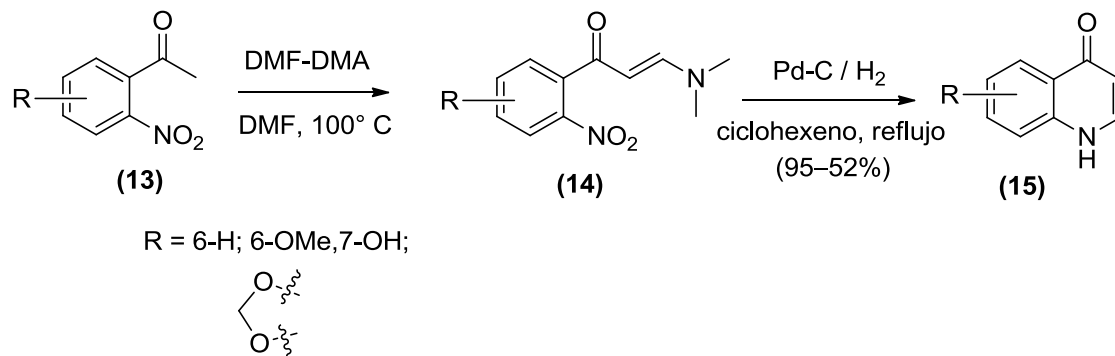
Entre los métodos usados en la construcción del sistema quinolónico, se pueden citar: la amidación catalizada por yoduro cuproso de *o*-halofenonas (10) con amidas de los ácidos benzoico y heteroaromáticos, y la posterior ciclación promovida por base de las amidas de Camps resultantes (11); mediante esta secuencia de reacciones se accede a las 4-quinolonas (12) (Esquema 2).³⁷



R = H, F, OMe; R^2 = H, Me; R^3 = C_6H_5 , *m*- C_6H_4Cl , *o*- C_6H_4Cl , 2-piridinil, 3-piridinil, 4-piridinil, 2-tiofenil, 3-tiofenil

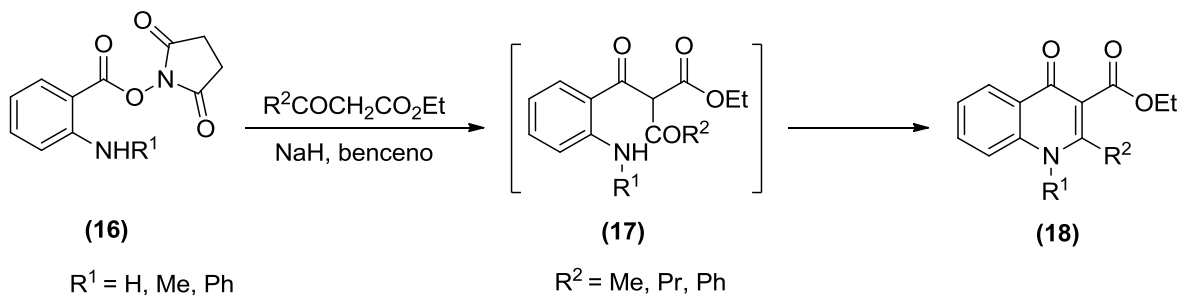
Esquema 2. Síntesis de 4-quinolonas mediante ciclación de amidas de Camps.

Algunas 4-quinolonas sustituidas en el anillo de benceno, como las quinolonas (15), se preparan a partir de las *o*-nitroacetofenonas (13), las cuales mediante una condensación con dimetilformamida son transformadas en los correspondientes aductos de Michael (14), los que, a su vez, son sometidos a una ciclación reductiva bajo condiciones de hidrogenación catalítica (Esquema 3).³⁸



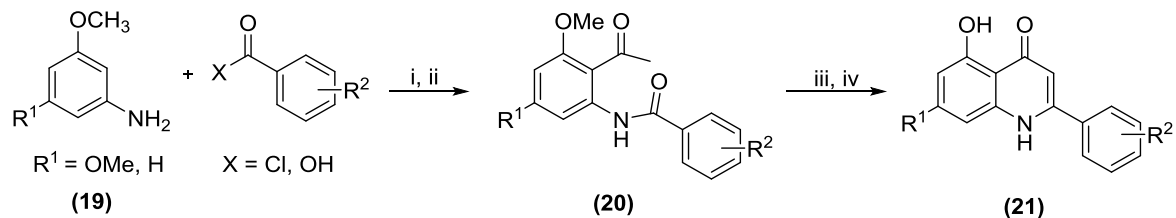
Esquema 3. Síntesis de 4-quinolonas a partir de *o*-nitroacetofenonas.

También se ha reportado la síntesis de 4-quinolonas a partir de derivados apropiados del ácido antranílico. Por esta metodología, los antranilatos (16) son tratados con β -cetoésteres en la presencia de una base fuerte para generar los productos de C-acilación (17), los cuales en las condiciones de reacción se ciclan espontáneamente para producir las 4-quinolonas (18) (Esquema 4).³⁹



Esquema 4. Obtención de 4-quinolonas a partir de los ésteres de *N*-succinimida y ácido antranílico.

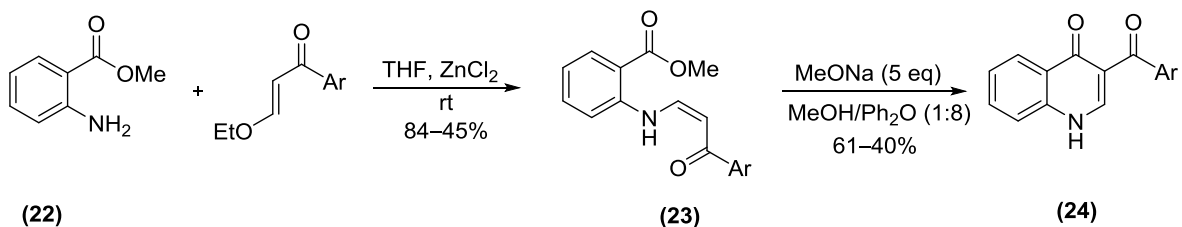
La reacción de ciclocondensación de acetofenonas *orto*-aroilamino-sustituidas catalizada por base, también ha sido muy usada en la formación del núcleo de la 4-quinolona.^{1,2,40} Por ejemplo, las anilinas comerciales (**19**), mediante una reacción de amidación y posterior acilación de Friedel–Crafts, son convertidas en los precursores (**20**), los cuales en condiciones fuertemente básicas se ciclocondensan y generan las quinolonas (**21**) (Esquema 5).¹



(i) X = Cl: Et₃N, THF. X = OH: EDC, HOBT, THF. (ii) Ac–Cl, SnCl₄, 1,2-dicloroetano. (iii) *t*-BuOK, *t*-BuOH, reflujo. (iv) BBr₃, CH₂Cl₂.

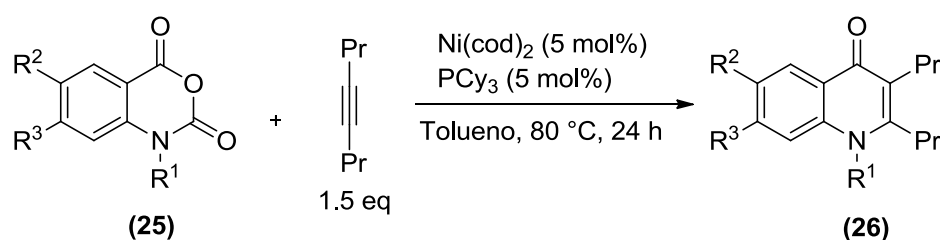
Esquema 5. Obtención de 4-quinolonas mediante ciclocondensación de *orto*-aroilaminoacetofenonas promovida por base.

Las enaminas sustituidas derivadas del antranilato de metilo también se han usado en la síntesis de 4-quinolonas.^{36,41,42} Con ayuda de esta clase de precursores, Stern y colaboradores reportaron la síntesis de las 3-aroil-4-quinolonas (**24**). Estos autores, mediante una sustitución nucleofílica transformaron el antranilato de metilo (**22**) en las enaminas (**23**), las cuales en condiciones básicas se ciclocondensan con formación de las 4-quinolonas (**24**) (Esquema 6).³⁶



Esquema 6. Síntesis de 3-aroil-4-quinolonas.

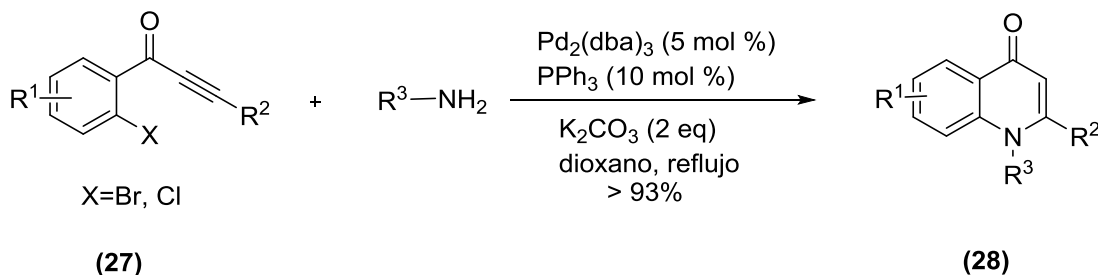
Dentro de los métodos usados para acceder al sistema heterocíclico de la quinolona, se encuentran diversos protocolos en los cuales se han empleado catalizadores de complejos metálicos; por ejemplo, catalizadores de níquel han sido usados en la formación de 4-quinolonas y 2-quinolonas.^{43,44} Yoshino y colaboradores usaron dichos catalizadores para promover la descarboxilación de las benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-dionas (**25**) y su acople a alquinos (carbo-aminación de alquinos); de esta manera prepararon los derivados quinolónicos (**26**) (Esquema 7).⁴³



R¹ = Ph, 4-MeO-C₆H₄, 4-CF₃-C₆H₄, Me, ciclopropil, Boc; R² = H, MeO; R³ = H, CF₃

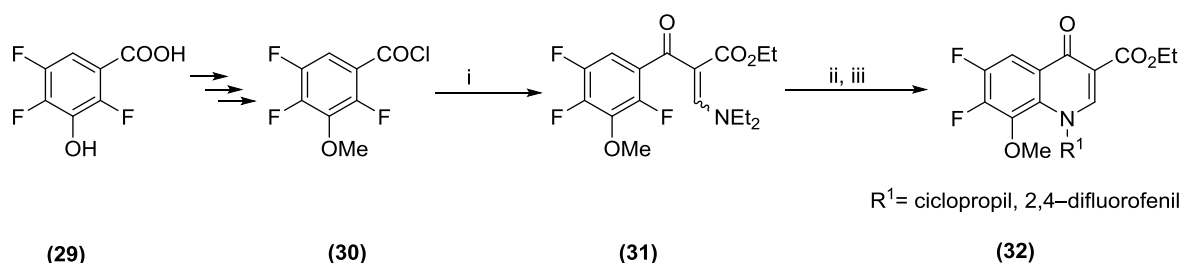
Esquema 7. Obtención de derivados quinolónicos empleando catalizadores de Ni.

Catalizadores de paladio también han sido empleados en la construcción de dicho sistema heterocíclico.⁴⁵⁻⁴⁷ Un ejemplo es el trabajo reportado por Zhao,⁴⁶ en el que se describe la síntesis de las 4-quinolonas (**28**), a través de un proceso de aminación tándem de las *o*-haloaril alquínil cetonas (**27**) con diferentes aminas primarias, promovido por catalizadores de paladio (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de 4-quinolonas por aminación tándem de *orto*-haloarilalquínil cetonas promovida por catalizadores de Pd.

La sustitución nucleofílica aromática es otra de las metodologías que se emplean en la síntesis de derivados quinolónicos.⁴⁸⁻⁵⁰ En esta metodología, los *o*-haloderivados del ácido benzoico (**29**) son inicialmente transformados en los 2-aroil-3-aminoacrilatos (**31**), y éstos, posteriormente, son sometidos a una reacción de sustitución nucleofílica aromática con aminas primarias, seguida de una sustitución nucleofílica intramolecular del grupo dietilamino, para producir los derivados quinolónicos (**32**) (Esquema 9).⁴⁸

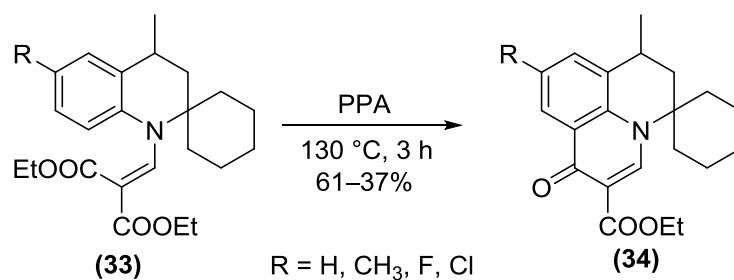


(i) Et₂NCH=CHCO₂Et, NEt₃, tolueno, 90 °C, 5 h; (ii) R¹NH₂, 1:2 EtOH/Et₂O, rt, 3 h; (iii) K₂CO₃, DMF, 100 °C, 5 h.

Esquema 9. Obtención de quinolonas mediante doble sustitución nucleofílica de 2-aroil-3-aminoacrilatos.

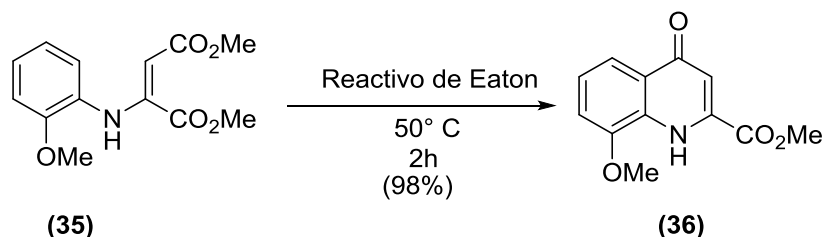
La síntesis de 4-quinolonas también se realiza por el método de *Gould-Jacobs*, el cual se basa en la ciclación intramolecular de tipo acilación de Friedel-Crafts de anilinas *N*-metilenmalonato sustituidas.⁵¹ Generalmente, la síntesis de *Gould-Jacobs* se realiza en aceite mineral, DowTherm o difenil éter, a altas temperaturas.⁵²⁻⁵⁸

Esta metodología fue empleada en una investigación previa desarrollada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica Fina, en la cual se logró la síntesis de los derivados de la espiro-piridoquinolona (**34**), partiendo de las 1'-*H*-espirodihidroquinolinas-*N*-metilenmalonato sustituidas (**33**) y utilizando PPA como promotor de la ciclación (Esquema 10).⁵⁹



Esquema 10. Síntesis de espiro-piridoquinolonas empleando la reacción de *Gould-Jacobs*.

Este método tiene la desventaja que requiere de altas temperaturas de reacción y del uso de ácidos minerales como catalizadores, lo que redundaría en una disminución en el rendimiento de las correspondientes 4-quinolonas. Con el fin de suavizar las condiciones de reacción y mejorar los rendimientos de las quinolonas de interés, Eaton y colaboradores desarrollaron en 1973 una mezcla de pentóxido de fósforo y ácido metanosulfónico, conocida como reactivo de Eaton.⁶⁰ Recientemente, Zewge y colaboradores reportaron el uso de esta mezcla ácida en la síntesis efectiva de la 4-quinolona (36) (Esquema 11).⁶¹



Esquema 11. Síntesis de 4-quinolonas mediante el uso del reactivo de Eaton

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

El sistema tricíclico de la dibenzo[*b,e*]azepina está presente en una gran gama de productos de interés fármaco-biológico, entre los que se encuentran moléculas con actividad antidepresiva,^{62,63} antipsicótica,⁶⁴ ansiolítica,⁶⁵⁻⁶⁷ antiinflamatoria,⁶⁸ y antialérgica,⁶⁹⁻⁷¹ entre otras.

De los derivados más importantes de dicho sistema heterocíclico hay que resaltar el mianserin (**37**), un medicamento frecuentemente usado en el tratamiento de enfermedades asociadas a la ansiedad y la depresión,⁶³ la epinastina (**38**), que es comúnmente usada para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica,⁶⁹⁻⁷¹ y las dibenzo[*c,f*]isoxazolo[2,3-*a*]azepinas (**39**), que mostraron gran actividad antagonista de los receptores 5-HT_{2A/2C},⁶⁵⁻⁶⁷ (Figura 5).

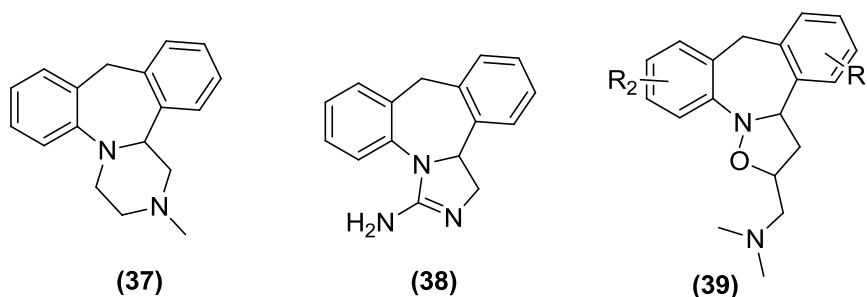
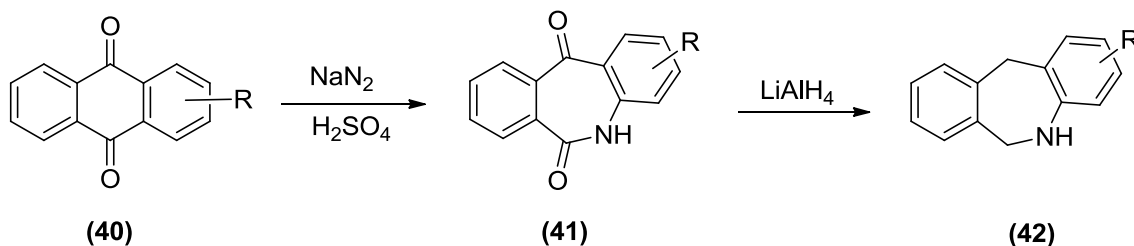


Figura 5. Derivados del sistema de la dibenzo[*b,e*]azepina de importancia fármaco-biológica.

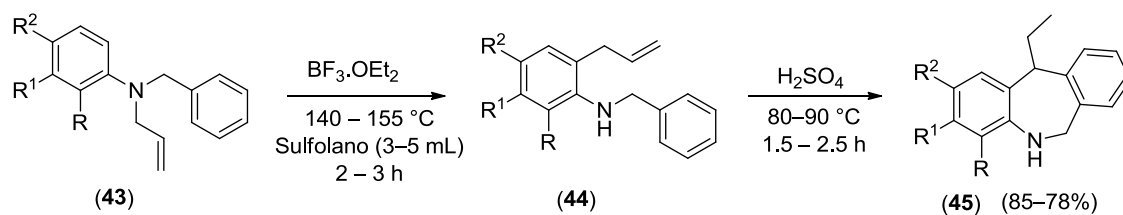
1.4 ASPECTOS SINTÉTICOS. CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA DE LA DIBENZO[*b,e*]AZEPINA.

El sistema de la dibenzo[*b,e*]azepina es posible construirlo mediante el uso de diferentes metodologías.⁶²⁻⁶⁷ Una de esas metodologías es la reacción de Schmidt,⁷² que consiste en la expansión anular de azidas de cetonas carbocíclicas promovida por ácidos. Así por ejemplo, se prepararon las 6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepinas (**42**), a partir de las antraquinonas (**40**) (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis de dibenzo[*b,e*]azepinas utilizando la reacción de Schmidt.

La acilación o alquilación intramolecular de Friedel–Crafts es otra de las metodologías implementadas en la síntesis de dibenzo[*b,e*]azepinas.^{68,73,74} Así por ejemplo, Palma y colaboradores^{73,74} realizaron la síntesis de cinco nuevos derivados de la 6,11–dihidro–11–etil–5*H*–dibenzo[*b,e*]azepina (**45**), a partir de las 2–alil–*N*–bencilanilinas (**44**) (Esquema 13).



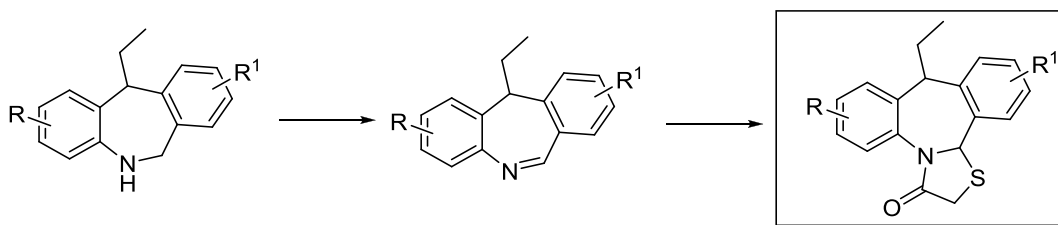
a) R = R¹ = R² = H; b) R = R¹ = H, R² = Cl; c) R = R¹ = H, R² = F; d) R = CH₃, R¹ = Cl, R² = H; e) R = R² = H, R¹ = CH₃

Esquema 13. Metodología desarrollada por Palma y colaboradores para la obtención de 6,11–dihidro–11–etil–5*H*–dibenzo[*b,e*]azepinas.

2. ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) se implementó con éxito una ruta sintética sencilla y práctica para acceder a variedad de derivados de la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina; esta ruta de síntesis involucra la transposición amino–Claisen de *N*-alil–*N*-bencilanilinas y la ciclación intramolecular de Friedel–Crafts como las reacciones claves (Esquema 13).^{73,74}

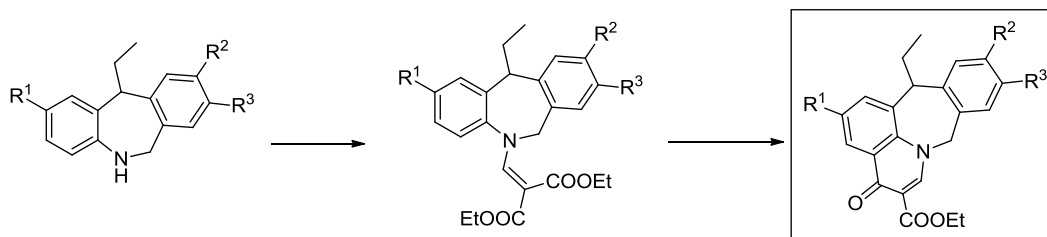
Teniendo como marco de referencia el hecho que algunos sistemas tetracíclicos de reconocida actividad biológica contienen en sus estructuras un núcleo de dibenzo[*b,e*]azepina, en el LSO se planteó la posibilidad de utilizar las dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas obtenidas por la ruta del esquema 13, como bloques de construcción del sistema tetracíclico de la dibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepina, un nuevo sistema heterocíclico que fue caracterizado y reportado por primera vez en el 2010 (Esquema 14);^{73,75} también se comprobó que este tipo de compuestos presenta buena actividad contra parásitos de *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*.⁷⁶



Esquema 14. Ruta de síntesis desarrollada en el LSO para la obtención de dibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepinas.

La realización del anterior trabajo permitió visualizar la construcción de otros sistemas tetracíclicos novedosos como el del éster etílico del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]-quinolina-5-carboxílico, en el que el anillo de la dibenzobenzo[*b,e*]azepina se encuentra fusionado con el de la 4-quinolona (Esquema 15).⁷⁷ Estos compuestos se sintetizaron con el propósito de estudiar su potencial actividad antibacteriana y

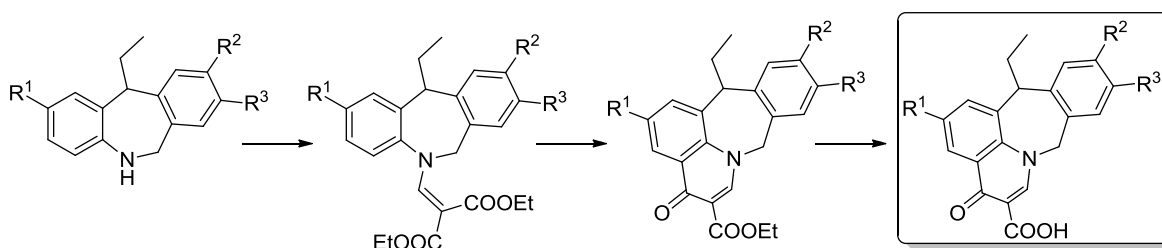
antituberculosa, la cual se presume que poseen debido a que pertenecen a la familia de las 4–quinolonas.



a : $R^1 = R^2 = R^3 = H$; b : $R^1 = F, R^2 = R^3 = H$; c : $R^1 = F, R^2 = Me, R^3 = H$; d : $R^1 = F, R^2 = H, R^3 = Me$; e : $R^1 = Cl, R^2 = Me, R^3 = H$

Esquema 15. Ruta de síntesis desarrollada en el LSO para la obtención de derivados del éster etílico del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4H-benzo[5,6]azepino[3,2,1-ij]quinolina-5-carboxílico.

Teniendo como precedente este trabajo, en la presente investigación se plantea la síntesis de nuevos derivados de este heterosistema con el fin de extender los alcances y el carácter general de la ruta de síntesis diseñada. Adicionalmente y basados en los estudios de la relación estructura-actividad que se conocen para la familia de fluoroquinolonas antibacteriales, en la última etapa de la ruta de síntesis se pretende realizar la hidrólisis de la función éster, y así introducir una función carboxílica en el anillo de la quinolona (Esquema 16), con lo cual, se presume, que se potenciará la anhelada actividad antibacteriana de los nuevos compuestos.



Esquema 16. Secuencia de reacciones para acceder a los nuevos derivados del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4H-benzo[5,6]azepino[3,2,1-ij]-quinolina-5-carboxílico.

3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

De la revisión bibliográfica realizada, es claro que tanto los derivados de la 4–quinolona, como los de la dibenzo[*b,e*]azepina representan dianas de gran interés para la química medicinal debido a sus amplios espectros de actividad biológica. Es por esta razón, que la fusión de estos dos sistemas en uno solo podría convertirse en una excelente alternativa para la construcción de un nuevo sistema heterocíclico hasta la fecha no reportado que, a nuestro criterio, debe conservar en gran medida el inherente potencial biológico que caracteriza a cada uno de los núcleos por separado, lo cual hace meritoria su síntesis y el estudio detallado de sus propiedades físico-químicas y espectroscópicas. Además, la información que se genere en la presente investigación será de interés, tanto para los químicos que trabajan en la creación de nuevos sistemas heterocíclicos, como para la química medicinal y farmacéutica, dado que estos nuevos compuestos podrían resultar activos como agentes antibacterianos, principalmente contra el *Mycobacterium tuberculosis*, microorganismo causante de la tuberculosis.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Realizar la síntesis y elucidación estructural de nuevos derivados del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílico.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 4.2.1. Sintetizar las *N*-alilanilinas **1a-c**.
- 4.2.2. Realizar la transposición amino-Claisen de las *N*-alilanilinas **1a-c**.
- 4.2.3. Sintetizar las 2-alil-*N*-bencilanilinas **3a-e**.
- 4.2.4. Obtener las 11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepinas **4a-e**.
- 4.2.5. Preparar los 2-((11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)-metilen)malonatos de dietilo **6a-e**.
- 4.2.6. Sintetizar los ésteres etílicos del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílico **7a-e**.
- 4.2.7. Sintetizar los nuevos derivados del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílico **8a-e**.
- 4.2.8. Realizar la elucidación estructural de todos los productos finales e intermedios.

5. PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos empleados en las diferentes reacciones fueron de grado para síntesis de las marcas Merck y Aldrich. Los disolventes utilizados en las diferentes reacciones y como mezclas eluentes en las purificaciones por cromatografía de columna de los productos intermediarios y finales, fueron de las marcas Merck, Mallinckrodt y J.T. Baker.

El control del curso de las reacciones se realizó por cromatografía de capa fina (CCF) sobre cromatofolios AL TLC de sílica gel 60 F₂₅₄ de MERCK, las cuales se revelaron en una cámara UV-VIS marca Spectroline Model ENF-260 C a las longitudes de onda de 366 y/o 254 nm, o en una cámara de yodo.

Cada uno de los productos obtenidos en las diferentes etapas de la síntesis fueron purificados mediante cromatografía en columna, empleando gel de sílice (70-230 y 230-400 Mesh) y mezclas de heptano (hexano)-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad. La concentración de las fracciones obtenidas en las purificaciones se realizó en un rotavaporador marca BÜCHI R-200, a presión reducida.

Los puntos de fusión (no corregidos) de las sustancias sólidas obtenidas, se determinaron en un fusiómetro marca MEL TEMP; el valor reportado corresponde al promedio de tres medidas consecutivas. Los espectros de IR para las sustancias líquidas y sólidas, se tomaron en un espectrofotómetro BRUKER TENSOR 27, equipado de un módulo Brucker Platinum ATR con celda de diamante. Los cromatogramas y los espectros de masas se registraron en un cromatógrafo de gases HP 5890 Serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 (70 eV), y en un equipo Bruker AmazonX acoplado a un detector de trampa iónica de masas selectiva de baja resolución (ESI-MS). Algunos de los productos intermedios y finales fueron analizados en el espectrómetro de alta resolución Waters Micromass AutoSpect NT (equipado con una sonda de entrada directa, operando a 70 eV), en el Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Universidad de Jaén-España.

Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron obtenidos en el Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad Industrial de Santander, en el espectrómetro Bruker Avance III-400, operando a 400 MHz y 100 MHz, respectivamente; se utilizó cloroformo deuterado (CDCl_3) como solvente y estándar interno.

5.1. PREPARACIÓN DE LAS *N*-ALILANILINAS **1a-c** Y LAS 2-ALILANILINAS **2a-c**.

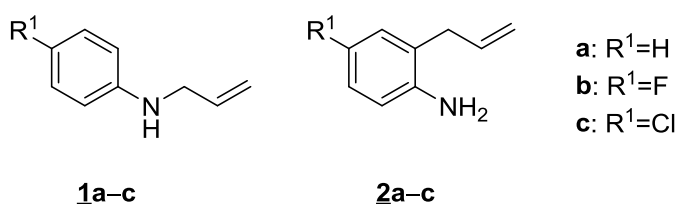


Figura 6. Estructura general de las *N*-alilanilinas **1a-c y las 2-alilanilinas **2a-c**.**

Los precursores **1a-c** y **2a-c** fueron sintetizados según las condiciones de reacción establecidas en trabajos anteriores realizados en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO), y reportados por Acosta. L,⁷⁸ y Gomez. S.⁷⁹ Los datos espectroscópicos y espectrométricos coinciden con los reportados en dichos trabajos, razón por la cual no se reportan en este manuscrito.

5.2. OBTENCIÓN DE LAS 2-ALIL-N-(ARIL)METILANILINAS 3a-e.

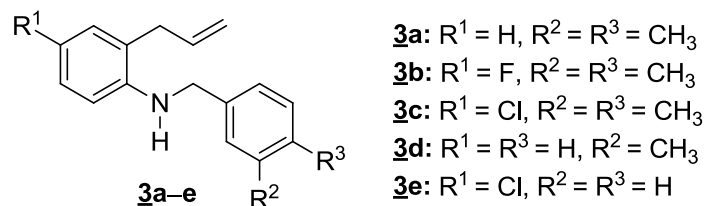


Figura 7. Preparación de las *N*-alil-*N*-arilmetilanilinas 3a-e.

Preparación de 3a-c: En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad, se disolvieron 15–19 mmoles de las 2-alilanilinas 2a-c en 15 mL de dimetilformamida (DMF); a continuación y con enfriamiento, se adicionaron entre 19 y 24 mmoles de carbonato de sodio y entre 18 y 23 mmoles de cloruro de 3,4-dimetilbencilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por un período de 34–40 h. Finalizada la reacción (control por CCF), se vertió agua sobre la masa de reacción y el producto crudo se extrajo de la fase acuosa con cloroformo (3 x 60 mL). La fase orgánica se lavó con suficiente agua (3 x 100 mL) para retirar la DMF remanente, y luego se recogió en un matraz sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, usando como eluyente hexano.

Preparación de 3d,e: En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad, se mezcló la correspondiente 2-alilanilina con el correspondiente benzaldehído, en una relación molar 1:1. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y con agitación constante por un período de 2–4 h (control por CCF). A continuación y sin previa purificación, la imina (producto de la condensación) se disolvió en 50 mL de metanol anhidro en un balón de 250 mL de capacidad, y a esta mezcla se adicionó, en pequeñas cantidades, borohidruro de sodio hasta completar cuatro moles por cada mol de imina. Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se dejó en agitación entre 3 y 4 h. Luego, sobre la misma se añadió 60 mL de agua y la mezcla se calentó a reflujo por 4 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y el producto se

extrajo con cloroformo (2 x 100 mL). El extracto orgánico se lavó con agua y luego se depositó en un matraz sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente fue retirado a presión reducida y el crudo de la reacción fue purificado por cromatografía en columna sobre sílica gel, usando como eluyente heptano–acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (100:1, 70:1).

5.2.1. 2-Alil-N-(3,4-dimetilbencil)anilina 3a. De 2.0 g (15 mmoles) de la 2-alilanilina 2a, 4.39 mL (2.78 g, 18 mmoles) de cloruro de 3,4-dimetilbencilo y 2.06 g (19.5 mmoles) de carbonato de sodio en 15 mL de DMF, y después de 36 horas, se obtuvieron 1.84 g (7.32 mmoles, 48.8%) del producto 3a, C₁₈H₂₁N (251.37 g/mol), como aceite amarillo y poco viscoso; $R_f = 0.39$ (1.4% acetato de etilo–heptano). IR ν_{\max} : 3429 (N–H), 2917 (C–H Ar), 1635 (C=C Alilo), 1603 (N–H), 1506 (C=C Ar), 912 (=C–H Alilo) cm⁻¹; m/z (EI, %): 251 (M⁺, 60), 132 (62), 119 (100), 118 (21), 91 (27), 130 (15); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.26$ (s, 3 H, 4'–CH₃), 2.34 (s, 3 H, 3'–CH₃), 3.35 (dt, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 2 H, –CH₂–), 4.09 (sa, 1 H, NH), 4.32 (s, 2 H, N–CH₂–Ph), 5.12–5.06 (m, 1 H, =CH_AH_B), 5.17 (dq, $J = 10.0, 1.6$ Hz, 1 H, =CH_AH_B), 6.06–5.94 (m, 1 H, =CH–), 6.70 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1 H, 6–H), 6.76 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1 H, 4–H), 7.11 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H, 3–H), 7.18 (s, 1 H, 2'–H), 7.21 (dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 1 H, 6'–H), 7.22 (td, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1 H, 5–H), 7.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H, 5'–H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.6$ (4'–CH₃), 20.0 (3'–CH₃), 36.5 (–CH₂–), 48.1 (N–CH₂–Ph), 110.7 (6–C), 116.4 (=CH₂), 117.3 (4–C), 123.6 (2–C), 125.0 (6'–C), 126.5 (5'–C), 127.8 (5–C), 128.9 (2'–C), 129.8 (3–C), 136.1 (=CH–), 136.9 (1'–C), 146.4 (1–C).

5.2.2. 2-Alil-N-(3,4-dimetilbencil)–4-fluoroanilina 3b. De 2.8 g (18.5 mmoles) de la 2-alil-4-fluoroanilina 2b, 5.41 mL (3.43 g, 22.2 mmoles) de cloruro de 3,4-dimetilbencilo y 2.55 g (24 mmoles) de carbonato de sodio en 15 mL de DMF, y después de 34 horas, se obtuvieron 1.5 g (5.56 mmoles, 30%) del producto 3b, C₁₈H₂₀FN (269.36 g/mol), como aceite amarillo y poco viscoso; $R_f = 0.34$ (1.4% acetato de etilo–heptano). IR ν_{\max} : 3422 (N–H), 2919 (C–H Ar), 1641 (C=C Alilo), 1611 (N–H), 1506 (C=C Ar), 915 (=C–H Alilo) cm⁻¹; m/z (EI, %): 269 (M⁺, 64), 150

(38), 119 (100), 118 (39), 91 (29), 148 (16); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.26 (s, 3 H, 4'- CH_3), 2.34 (s, 3 H, 3'- CH_3), 3.30–3.25 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-$), 3.81 (sa, 1 H, NH), 4.25 (d, J = 3.9 Hz, 2 H, N- CH_2 -Ph), 5.10 (dq, J = 17.2, 1.6 Hz, 1 H, $=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.17 (dq, J = 10.2, 1.6 Hz, 1 H, $=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.94 (ddt, J = 17.2, 10.2, 6.4 Hz, 1 H, $=\text{CH}-$), 6.54 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1 H, 6'- H), 6.84 (dd, J = 9.4, 3.0 Hz, 1 H, 3'- H), 7.14 (s, 1 H, 2'- H), 7.09 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1 H, 6'- H), 6.88 (td, J = 8.8, 3.0 Hz, 1 H, 5'- H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 5'- H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 19.5 (4'- CH_3), 19.9 (3'- CH_3), 36.1 ($-\text{CH}_2-$), 48.6 (N- CH_2 -Ph), 111.2 (d, J = 8.7 Hz, 6'- C), 113.4 (d, J = 21.7 Hz, 5'- C), 116.5 (d, J = 22.7 Hz, 3'- C), 116.9 ($=\text{CH}_2$), 124.9 (6'- C), 125.3 (d, J = 6.5 Hz, 2'- C), 126.4 (5'- C), 129.3 (2'- C), 135.1 ($=\text{CH}-$), 135.6 (1'- C), 142.5 (1'- C), 155.7 (d, J = 234.7 Hz, 4'- C).

5.2.3. 2-Alil-4-cloro-N-(3,4-dimetilbencil)anilina 3c. De 3.0 g (17.8 mmoles) de la 2-alil-4-cloroanilina **2c**, 4.8 mL (3.04 g, 19.8 mmoles) de cloruro de 3,4-dimetilbencilo y 2.46 g (23.2 mmoles) de carbonato de sodio en 15 mL de DMF, y después de 40 horas, se obtuvieron 1.73 g (6.05 mmoles, 34%) del producto **3c**, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}$ (285.82 g/mol), como aceite amarillo y poco viscoso; R_f = 0.39 (1.4% acetato de etilo-heptano). IR ν_{max} : 3428 (N-H), 2914 (C-H Ar), 1636 (C=C Alilo), 1598 (N-H), 1501 (C=C Ar), 917 ($=\text{C}-\text{H}$ Alilo) cm^{-1} ; m/z (EI, %): 287 (M^+ , ^{37}Cl , 19), 285 (M^+ , ^{35}Cl , 51), 166 (21), 119 (100), 118 (16), 91 (22), 164 (15); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.26 (s, 3 H, 4'- CH_3), 2.34 (s, 3 H, 3'- CH_3), 3.25 (da, J = 6.2 Hz, 2 H, $-\text{CH}_2-$), 3.87 (sa, 1 H, NH), 4.27 (d, J = 4.0 Hz, 2 H, N- CH_2 -Ph), 5.06 (dq, J = 17.2, 1.6 Hz, 1 H, $=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.13 (dq, J = 10.2, 1.6 Hz, 1 H, $=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.93 (ddt, J = 17.2, 10.2, 6.2 Hz, 1 H, $=\text{CH}-$), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, 6'- H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1 H, 3'- H), 7.12 (da, J = 8.4 Hz, 1 H, 5'- H), 7.16 (s, 1 H, 2'- H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, 6'- H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, 5'- H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.8 (4'- CH_3), 20.5 (3'- CH_3), 36.0 ($-\text{CH}_2-$), 47.1 (N- CH_2 -Ph), 111.5 (6'- C), 116.9 ($=\text{CH}_2$), 121.8 (4'- C), 125.2 (2'- C), 125.7 (5'- C), 126.3 (6'- C), 127.3 (2'- C), 129.4 (3'- C), 129.5 (5'- C), 135.0 ($=\text{CH}-$, 4'- C), 136.4 (1'- C), 137.3 (3'- C), 144.8 (1'- C).

5.2.4. 2-Alil-N-(3-metilbencil)anilina 3d. De 1.5 g (11.8 mmoles) de la 2-alilanilina 2a y 1.3 mL (1.4 g, 11.8 mmoles) de 3-metilbenzaldehído, y la posterior adición de 1.8 g (47.2 mmoles) de borohidruro de sodio en 50 mL de metanol, se obtuvieron 2.66 g (11.2 mmoles, 95%) del producto 3d, C₁₇H₁₉N (237.35 g/mol), como aceite poco viscoso y de color amarillo; *R_f* = 0.36 (1.4% acetato de etilo-heptano). IR ν_{max} : 3434 (N-H), 2914 (C-H Ar), 1635 (C=C Alilo), 1603 (N-H), 1508 (C=C Ar), 912 (=C-H Alilo) cm⁻¹; *m/z* (EI, %): 237 (M⁺, 71), 132 (100), 105 (68), 104 (21), 77 (26), 130 (27); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.36 (s, 3 H, 3'-CH₃), 3.33 (dt, *J* = 6.2, 1.6 Hz, 2 H, -CH₂-), 4.10 (sa, 1 H, NH), 4.32 (s, 2 H, N-CH₂-Ph), 5.10 (dq, *J* = 17.0, 1.6 Hz, 1 H, =CH_AH_B), 5.14 (dq, *J* = 10.0, 1.6 Hz, 1 H, =CH_AH_B), 5.98 (ddt, *J* = 17.0, 10.0, 6.2 Hz, 1 H, =CH-), 6.65 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1 H, 6-H), 6.73 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1 H, 4-H), 7.08 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.11 (s, 1 H, 2'-H), 7.20-7.16 (m, 2 H, 4'-H y 6'-H), 7.14 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 5'-H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.5 (3'-CH₃), 36.5 (-CH₂-), 48.2 (N-CH₂-Ph), 110.7 (6-C), 116.4 (=CH₂), 117.3 (4-C), 123.6 (2-C), 124.5 (6'-C), 127.8 (5-C), 128.0 (4'-C), 128.2 (2'-C), 128.6 (5'-C), 129.8 (3-C), 136.0 (=CH-), 138.3 (3'-C), 139.4 (1'-C), 146.4 (1-C).

5.2.5. 2-Alil-N-bencil-4-cloroanilina 3e. De 1.5 g (9.1 mmoles) de la 2-alil-4-cloroanilina 2c y 0.9 mL (0.9 g, 9.1 mmoles) de benzaldehído, y la posterior adición de 1.3 g (36.4 mmoles) de borohidruro de sodio en 50 mL de metanol, se obtuvieron 2.24 g (8.7 mmoles, 96%) del producto 3e, C₁₆H₁₆ClN (256,77g/mol), como aceite poco viscoso y de color amarillo; *R_f* = 0.31 (1.4% acetato de etilo-heptano). Los datos espectroscópicos y espectrométricos de este derivado coinciden con los reportados por palma y colaboradores.⁷³

5.3. CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL–CRAFTS DE LAS 2–ALIL–*N*–ARILMETILANILINAS 3a–e: OBTENCIÓN DE LAS 11–ETIL–6,11–DIHIDRO–5*H*–DIBENZO[*b,e*]AZEPINAS 4a–e/4'a–c Y LAS 11–METIL–5,6,11,12–TETRAHIDRODIBENZO[*b,f*]AZOCINAS 5a–e/5'a–d.

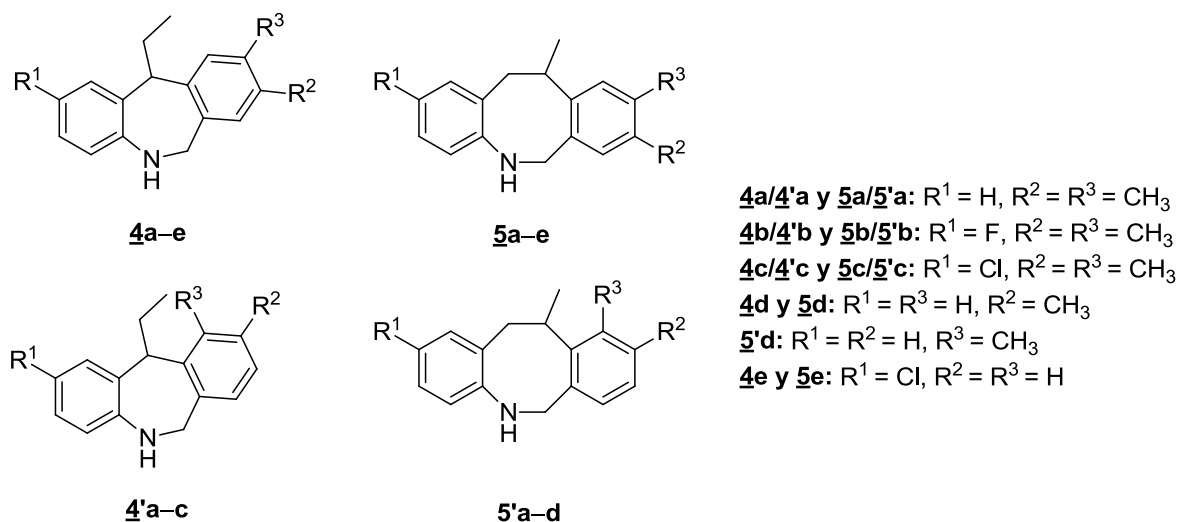


Figura 8. Estructuras de las 11–etil–6,11–dihidro–5*H*–dibenzo[*b,e*]azepinas 4a–e/4'a–c y 11–metil–5,6,11,12–tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas 5a–e/5'a–d.

En un balón de fondo redondo de 25 mL de capacidad, se depositaron 3.6–4.6 mmoles de la correspondiente 2–alil–*N*–(aril)metilanilina **3a–e**. Luego se adicionaron 1.9–2.6 mL de ácido sulfúrico concentrado, y la mezcla resultante se calentó entre 95–98 °C con agitación constante por un período de 5–8 minutos (control por CCF). La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se neutralizó con una solución concentrada de hidróxido de potasio hasta alcanzar un pH ≈ 8. A continuación, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), 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 crudo de la reacción 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 (20:1, 10:1, 5:1, 3:1).

5.3.1. 11-Etil-8,9(9,10)-dimetil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepinas 4a/4'a y 8,9,11(9,10,11)-trimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[b,f]azocinas 5a/5'a. De 1.1 g (4.3 mmoles) de la 2-alil-N-(3,4-dimetilbencil)anilina 3a y 2.2 mL de ácido sulfúrico concentrado, y después de 6 minutos de calentamiento a 95 °C, se obtuvieron 0.58 g (2.3 mmoles, 53%) de las dibenzoazepinas 4a/4'a en una relación 1:0.45, C₁₈H₂₁N (251.37 g/mol), como un aceite transparente y viscoso; *R_f* = 0.33 (6.6% acetato de etilo-heptano), y 0.16 g (0.6 mmoles, 15%) de las dibenzoazocinas 5a/5'a en una relación 1:0.5, C₁₈H₂₁N (251.37 g/mol), como un sólido blanco; p.f. 153–155 °C (mezcla de regioismeros) (heptano); *R_f* = 0.31 (12.5% acetato de etilo-heptano).

4a: IR ν_{max} : 3405 (N–H), 2959–2865 (C–H Ar), 1599 (N–H), 1490 (C=C Ar), 1309 (C–N) cm⁻¹; *m/z* (EI, %): 251 (M⁺, 33), 223 (Φ₁, 29), 222 (Φ₂, 100), 207 (Φ₃, 44), 206 (Φ₄, 16); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, 13–CH₃), 2.23–2.14 (m, 2 H, 12–CH₂–), 2.25 (s, 3 H, 9–CH₃), 2.26 (s, 3 H, 8–CH₃), 3.72 (sa, 1 H, 11–H), 4.09 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H, 6–H_B), 4.81 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H, 6–H_A), 6.51 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1 H, 4–H), 6.69 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1 H, 2–H), 6.93 (s, 1 H, 7–H), 6.98 (s, 1 H, 10–H), 7.03 (ta, *J* = 7.4 Hz, 1 H, 3–H), 7.07 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1 H, 1–H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.2 (13–CH₃), 19.2 (9–CH₃), 19.4 (8–CH₃), 31.8 (12–CH₂–), 48.8 (6–C), 118.0 (4–C), 118.2 (2–C), 127.2 (3–C), 127.6 (11a–C), 129.7 (7–C), 131.0 (1–C), 134.7 (6a–C y 8–C), 135.5 (9–C), 138.8 (10–C), 139.5 (10a–C), 146.2 (4a–C).

4'a: IR ν_{max} : 3405 (N–H), 2959–2865 (C–H Ar), 1599 (N–H), 1490 (C=C Ar), 1309 (C–N) cm⁻¹; *m/z* (EI, %): 251 (M⁺, 22), 223 (Φ₁, 21), 222 (Φ₂, 100), 207 (Φ₃, 41), 206 (Φ₄, 14); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, 13–CH₃), 2.23–2.14 (m, 2 H, 12–CH₂–), 2.30 (s, 3 H, 10–CH₃), 2.32 (s, 3 H, 9–CH₃), 2.72 (sa, 1 H, 11–H), 4.49 (d, *J* = 14.8 Hz, 1 H, 6–H_B), 4.72 (d, *J* = 14.8 Hz, 1 H, 6–H_A), 6.54 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1 H, 4–H), 6.73 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1 H, 2–H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 7–H), 7.01 (td, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 1 H, 3–H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 8–H), 7.09 (dd, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 1 H, 1–H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.3 (13–CH₃), 20.9 (10–CH₃), 21.0 (9–CH₃), 31.8 (12–CH₂–), 44.3 (6–C), 117.8 (4–C),

118.4 (2-C), 127.2 (3-C), 128.8 (8-C), 129.8 (7-C), 131.0 (1-C), 133.0 (6a-C), 135.2 (9-C), 133.9 (10-C), 140.1 (10a-C), 146.4 (4a-C).

5a: IR ν_{max} : 3364 (N-H), 2951–2867 (C-H Ar), 1600 (N-H), 1478 (C=C Ar), 1302 (C-N) cm^{-1} ; m/z (EI, %): 251 (M^+ , 21), 237 (Φ_1 , 20), 236 (Φ_2 , 100), 222 (Φ_3 , 8), 221 (Φ_4 , 22), 146 (Φ_5 , 3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, 11- CH_3), 2.10 (s, 3 H, 9- CH_3), 2.13 (s, 3 H, 8- CH_3), 2.85 (dd, J = 13.4, 6.9 Hz, 1 H, 12- H_B), 3.20–3.38 (m, 2 H, 11-H y 12- H_A), 3.91 (d, J = 14.6 Hz, 1 H, 6- H_B), 4.91 (d, J = 14.6 Hz, 1 H, 6- H_A), 6.40 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1 H, 4-H), 6.65 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.75 (s, 1 H, 10-H), 6.81 (s, 1 H, 7-H), 6.86 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1 H, 3-H), 6.96 (dd, J = 7.4, 1.0 Hz, 1 H, 1-H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 19.2 (9- CH_3), 19.4 (8- CH_3), 25.4 (11- CH_3), 40.6 (12-C), 44.7 (11-C), 50.8 (6-C), 118.4 (4-C), 119.2 (2-C), 126.8 (3-C), 127.6 (12a-C), 131.0 (1-C), 131.7 (10-C), 132.0 (7-C), 132.8 (6a-C), 134.6 (8-C), 135.7 (9-C), 142.2 (10a-C), 146.6 (4a-C).

5'a: IR ν_{max} : 3364 (N-H), 2951–2867 (C-H Ar), 1600 (N-H), 1478 (C=C Ar), 1302 (C-N) cm^{-1} ; m/z (EI, %): 251 (M^+ , 20), 237 (Φ_1 , 19), 236 (Φ_2 , 100), 222 (Φ_3 , 5), 221 (Φ_4 , 22), 146 (Φ_5 , 3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, 11- CH_3), 2.18 (s, 3 H, 10- CH_3), 2.23 (s, 3 H, 9- CH_3), 2.92–2.87 (m, 1 H, 12- H_B), 3.37–3.18 (m, 2 H, 11-H y 12- H_A), 4.27 (d, J = 15.2 Hz, 1 H, 6- H_B), 4.80 (d, J = 15.2 Hz, 1 H, 6- H_A), 6.40 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1 H, 4-H), 6.63 (td, J = 7.2, 1.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.73 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, 7-H), 6.86 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1 H, 3-H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, 8-H), 6.94 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1 H, 1-H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.9 (10- CH_3), 20.6 (9- CH_3), 25.1 (11- CH_3), 40.8 (12-C), 44.9 (11-C), 46.0 (6-C), 118.2 (4-C), 119.6 (2-C), 127.1 (3-C), 127.5 (12a-C), 128.9 (8-C), 129.3 (7-C), 130.9 (1-C), 133.5 (10-C), 134.4 (6a-C), 134.7 (9-C), 143.0 (10a-C), 146.7 (4a-C).

5.3.2. 11-Etil-2-fluor-8,9(9,10)-dimetil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]-azepinas 4b/4'b y 2-fluor-8,9,11(9,10,11)-trimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo [b,f]azocinas 5b/5'b. De 0.98 g (3.6 mmoles) de la 2-alil-N-(3,4-dimetilbencil)-4-fluoroanilina **3b** y 1.9 mL de ácido sulfúrico

concentrado, y después de 6 minutos de calentamiento a 95 °C, se obtuvieron 0.51 g (1.9 mmoles, 53%) de las dibenzoazepinas **4b/4'b** en una relación de 1:0.5, C₁₈H₂₀FN (269.36 g/mol), como un aceite transparente y viscoso; *R_f* = 0.27 (6.6% acetato de etilo–heptano), y 0.4 g (1,4 mmoles, 39%) de las dibenzoazocinas **5b/5'b** en una relación de 1:0.6, C₁₈H₂₀FN (269.36 g/mol), como un sólido blanco; p.f. 131–133 °C (mezcla de regioisómeros) (heptano); *R_f* = 0.28 (12.5% acetato de etilo–heptano).

4b: IR ν_{max} : 3407 (N–H), 2962–2869 (C–H Ar), 1599 (N–H), 1489 (C=C Ar), 1311(C–N) cm⁻¹; *m/z* (EI, %): 269 (M⁺, 33), 241 (Φ₁, 25), 240 (Φ₂, 100), 225 (Φ₃, 44), 224 (Φ₄, 15); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, 13–CH₃), 2.21–2.09 (m, 2 H, 12–CH₂–), 2.22 (s, 3 H, 9–CH₃), 2.24 (s, 3 H, 8–CH₃), 3.68 (sa, 1 H, 11–H), 4.13 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H, 6–H_B), 4.66 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H, 6–H_A), 6.47 (dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 1 H, 4–H), 6.70 (td, *J* = 8.4, 3.0 Hz, 1 H, 3–H), 6.80 (dd, *J* = 9.8, 3.0 Hz, 1 H, 1–H), 6.90 (s, 1 H, 10–H), 6.95 (s, 1 H, 7–H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.1 (13–CH₃), 19.2 (9–CH₃), 19.4 (8–CH₃), 32.7 (12–CH₂–), 49.3 (6–C), 113.7 (d, *J* = 22.1 Hz, 3–C), 116.3 (d, *J* = 22.6 Hz, 1–C), 119.3 (d, *J* = 7.6 Hz, 4–C), 129.7 (7–C y 10–C), 130.3 (d, *J* = 5.8 Hz, 11a–C), 133.7 (9–C), 134.9 (6a–C), 135.5 (8–C), 138.7 (10a–C), 142.5 (4a–C), 156.3 (d, *J* = 236.2 Hz, 2–C).

4'b: IR ν_{max} : 3407 (N–H), 2962–2869 (C–H Ar), 1599 (N–H), 1489 (C=C Ar), 1311(C–N) cm⁻¹; *m/z* (EI, %): 269 (M⁺, 24), 241 (Φ₁, 18), 240 (Φ₂, 100), 225 (Φ₃, 42), 224 (Φ₄, 15); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, 13–CH₃), 2.20–2.05 (m, 2 H, 12–CH₂–), 2.23 (s, 3 H, 10–CH₃), 2.28 (s, 3 H, 9–CH₃), 3.67 (sa, 1 H, 11–H), 4.43 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, 6–H_B), 4.59 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, 6–H_A), 6.49 (dd, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1 H, 4–H), 6.79 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1 H, 1–H), 6.70 (td, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1 H, 3–H), 6.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 7–H), 7.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 8–H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.2 (13–CH₃), 19.5 (10–CH₃), 21.0 (9–CH₃), 32.7 (12–CH₂–), 45.5 (6–C), 113.7 (d, *J* = 22.1 Hz, 3–C), 116.8 (d, *J* = 22.6 Hz, 1–C), 119.2 (d, *J* = 7.6 Hz, 4–C), 128.8 (8–C), 129.8 (7–C), 131.3 (d, *J* = 6.2 Hz, 11a–C), 133.8 (6a–C), 133.9 (10–C), 135.2 (9–C), 138.6 (10a–C), 142.5 (d, *J* = 1.9 Hz, 4a–C), 156.7 (d, *J* = 236.5 Hz, 2–C).

5b: IR ν_{max} : 3385 (N–H), 2953–2870 (C–H Ar), 1616 (N–H), 1479 (C=C Ar), 1308 (C–N) cm^{-1} ; m/z (EI, %): 269 (M^{+} , 46), 255 (Φ_1 , 40), 254 (Φ_2 , 100), 240 (Φ_3 , 12), 239 (Φ_4 , 37), 146 (Φ_5 , 8); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, 11– CH_3), 2.12 (s, 3 H, 9– CH_3), 2.13 (s, 3 H, 8– CH_3), 2.89–2.78 (m, 1 H, 12– H_B), 3.29–3.18 (m, 2 H, 11– H y 12– H_A), 3.91 (d, J = 15.2 Hz, 1 H, 6– H_B), 4.82 (d, J = 15.2 Hz, 1 H, 6– H_A), 6.34 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1 H, 4– H), 6.53 (td, J = 8.8, 3.2 Hz, 1 H, 3– H), 6.67 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1 H, 1– H), 6.75 (s, 1 H, 10– H), 6.79 (s, 1 H, 7– H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 19.2 (9– CH_3), 19.5 (8– CH_3), 25.1 (11– CH_3), 40.5 (12– C), 44.3 (11– C), 51.0 (6– C), 113.2 (d, J = 21.9 Hz, 3– C), 116.8 (d, J = 21.4 Hz, 1– C), 119.4 (d, J = 7.9 Hz, 4– C), 130.2 (d, J = 6.9 Hz, 12a– C), 131.6 (10– C), 132.1 (7– C), 132.5 (9– C), 134.8 (8– C), 136.0 (6a– C), 142.0 (10a– C), 142.4 (4a– C), 157.0 (d, J = 235 Hz, 2– C).

5'b: IR ν_{max} : 3385 (N–H), 2953–2870 (C–H Ar), 1616 (N–H), 1479 (C=C Ar), 1308 (C–N) cm^{-1} ; m/z (EI, %): 269 (M^{+} , 36), 255 (Φ_1 , 33), 254 (Φ_2 , 100), 240 (Φ_3 , 8), 239 (Φ_4 , 29), 146 (Φ_5 , 7); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.47 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, 11– CH_3), 2.18 (s, 3 H, 10– CH_3), 2.22 (s, 3 H, 9– CH_3), 2.88–2.78 (m, 1 H, 12– H_B), 3.32–3.16 (m, 2 H, 11– H y 12– H_A), 4.26 (d, J = 15.3 Hz, 1 H, 6– H_B), 4.73 (d, J = 15.3 Hz, 1 H, 6– H_A), 6.33 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1 H, 4– H), 6.52 (td, J = 8.4, 3.0 Hz, 1 H, 3– H), 6.65 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1 H, 1– H), 6.73 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, 7– H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, 8– H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.9 (10– CH_3), 20.6 (9– CH_3), 24.8 (11– CH_3), 40.5 (12– C), 44.6 (11– C), 46.1 (6– C), 113.1 (d, J = 22.0 Hz, 3– C), 116.7 (d, J = 21.7 Hz, 1– C), 118.9 (d, J = 7.8 Hz, 4– C), 127.5 (7– C), 129.4 (8– C), 130.3 (d, J = 6.8 Hz, 12a– C), 133.3 (10– C), 134.9 (9– C), 136.3 (6a– C), 142.7 (10a– C), 142.5 (d, J = 1.8 Hz, 4a– C), 157.0 (d, J = 235.0 Hz, 2– C).

5.3.3. 2-Cloro-11-etil-8,9(9,10)-dimetil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]-azepinas 4c/4'c y 2-cloro-8,9,11(9,10,11)-trimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[b,f]azocinas 5c/5'c. De 1.3 g (4.5 mmoles) de la 2-alil-4-cloro-*N*-(3,4-dimetilbencil)anilina **3c** y 2.6 mL de ácido sulfúrico concentrado, y después de 6 minutos de calentamiento a 95 °C, se obtuvieron 0.5 g (1.7 mmoles, 38%) de las dibenzoazepinas **4c/4'c** en una relación de 1:0.35,

C₁₈H₂₀CIN (285.82 g/mol), como un aceite transparente y viscoso; $R_f = 0.30$ (6.6% acetato de etilo–heptano), y 0.47 g (1.6 mmoles, 35%) de las dibenzoazocinas **5c/5'c** en una relación de 1:0.45, C₁₈H₂₀CIN (285.82 g/mol), como un sólido blanco; p.f. 152–155 °C (heptano) (mezcla de regioisómeros); $R_f = 0.31$ (12.5% acetato de etilo–heptano).

4c: IR ν_{max} : 3411 (N–H), 2961–2866 (C–H Ar), 1597 (N–H), 1489 (C=C Ar), 1305 (C–N) cm⁻¹; m/z (EI, %): 285 (M⁺, ³⁵Cl, 34), 257 (Φ_1 , 26), 256 (Φ_2 , 100), 241 (Φ_3 , 36), 240 (Φ_4 , 15), 258 (³⁷Cl, 46); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.93$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, 13–CH₃), 2.20–2.09 (m, 2 H, 12–CH₂–), 2.23 (s, 3 H, 9–CH₃), 2.24 (s, 3 H, 8–CH₃), 3.67 (sa, 1 H, 11–H), 4.10 (d, $J = 16.8$ Hz, 1 H, 6–H_B), 4.73 (d, $J = 16.8$ Hz, 1 H, 6–H_A), 6.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 4–H), 6.90 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1 H, 3–H), 6.91 (s, 1 H, 7–H), 6.94 (s, 1 H, 10–H), 7.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 1–H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.0$ (13–CH₃), 19.2 (9–CH₃), 19.5 (8–CH₃), no se registra (12–CH₂–), no se registra (11–C), 48.6 (6–C), 119.1 (4–C), 122.2 (2–C), 126.9 (3–C y 7–C), 128.9 (11a–C), 129.8 (1–C y 10–C), 133.4 (6a–C), 135.1 (8–C), 135.8 (9–C), 138.9 (10a–C), 144.8 (4a–C).

4'c: IR ν_{max} : 3411 (N–H), 2961–2866 (C–H Ar), 1597 (N–H), 1489 (C=C Ar), 1305 (C–N) cm⁻¹; m/z (EI, %): 285 (M⁺, ³⁵Cl, 34), 257 (Φ_1 , 26), 256 (Φ_2 , 100), 241 (Φ_3 , 36), 240 (Φ_4 , 15), 258 (³⁷Cl, 46); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.95$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, 13–CH₃), 2.24–2.10 (m, 2 H, 12–CH₂–), 2.26 (s, 3 H, 10–CH₃), 2.29 (s, 3 H, 9–CH₃), 3.81 (sa, 1 H, 11–H), 4.48 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H, 6–H_B), 4.65 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H, 6–H_A), 6.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 4–H), 7.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 1–H), 6.90 (td, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1 H, 3–H), 7.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 8–H), 6.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 7–H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.2$ (13–CH₃), 15.3 (10–CH₃), 21.0 (9–CH₃), no se registra (12–CH₂–), 44.0 (6–C), no se registra (11–C), 118.7 (4–C), 122.5 (2–C), 126.9 (3–C), 126.9 (7–C), 128.9 (11a–C), 129.5 (8–C), no se registra (1–C), 133.1 (10–C), 134.5 (6a–C), 135.5 (9–C), 139.4 (10a–C), 144.8 (4a–C).

5c: IR ν_{max} : 3382 (N–H), 2953–2869 (C–H Ar), 1600 (N–H), 1480 (C=C Ar), 1302 (C–N) cm⁻¹; m/z (EI, %): 285 (M⁺, ³⁵Cl, 38), 272 (³⁷Cl, 41), 271 (Φ_1 , 25), 270 (Φ_2 , 100), 256 (Φ_3 , 10), 255 (Φ_4 , 8), 146 (Φ_5 , 6), 235 (Φ_6 , 32); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.42$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 11–CH₃), 2.13 (s, 3 H, 9–CH₃), 2.14 (s, 3 H,

8-CH₃), 2.80 (dd, $J = 12.8, 6.4$ Hz, 1 H, 12-H_B), 3.31–3.16 (m, 2 H, 11-H y 12-H_A), 3.90 (d, $J = 14.8$ Hz, 1 H, 6-H_B), 4.87 (d, $J = 14.8$ Hz, 1 H, 6-H_A), 6.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 4-H), 6.79 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1 H, 3-H), 6.92 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 1-H), 6.76 (s, 1 H, 10-H), 6.79 (s, 1 H, 7-H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.2$ (8-CH₃), 19.4 (9-CH₃), 25.4 (11-CH₃), 40.3 (12-C), 44.5 (11-C), 50.6 (6-C), 44.51 (11-C), 119.6 (4-C), 123.6 (2-C), 126.5 (3-C), 129.8 (12a-C), 130.4 (1-C), 131.8 (10-C), 132.0 (7-C), 132.3 (6a-C), 134.8 (8-C), 136.0 (9-C), 141.8 (10a-C), 145.3 (4a-C).

5'c: IR ν_{max} : 3382 (N-H), 2953–2869 (C-H Ar), 1600 (N-H), 1480 (C=C Ar), 1302 (C-N) cm⁻¹; m/z (EI, %): 285 (M⁺, ³⁵Cl, 38), 272 (³⁷Cl, 41), 271 (Φ_1 , 20), 270 (Φ_2 , 100), 256 (Φ_3 , 8), 255 (Φ_4 , 5), 146 (Φ_5 , 6), 235 (Φ_6 , 32); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.46$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 11-CH₃), 2.19 (s, 3 H, 10-CH₃), 2.22 (s, 3 H, 9-CH₃), 2.90–2.82 (m, 1 H, 12-H_B), 3.31–3.22 (m, 2 H, 11-H y 12-H_A), 4.26 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H, 6-H_B), 4.76 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H, 6-H_A), 6.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 4-H), 6.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 7-H), 6.77 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1 H, 3-H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 8-H), 6.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 1-H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.9$ (10-CH₃), 20.7 (9-CH₃), 25.0 (11-CH₃), 40.5 (12-C), 44.7 (11-C), 45.8 (6-C), 119.3 (4-C), 123.9 (2-C), 126.6 (3-C), 127.7 (8-C), 129.5 (7-C), 130.0 (12a-C), 130.4 (1-C), 133.3 (6a-C), 134.4 (9-C), 134.9 (10-C), 142.6 (10a-C), 145.4 (4a-C).

5.3.4. 11-Etil-8-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepina 4d y 8,11(10,11)-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[b,f]azocinas 5d/5'd. De 1.1 g (4.6 mmoles) de la 2-alil-N-(3-metilbencil)anilina **3d** y 2.2 mL de ácido sulfúrico concentrado, y después de 5 minutos de calentamiento a 95 °C, se obtuvieron 0.66 g (2.78 mmoles, 60%) de la dibenzoazepina **4d**, C₁₇H₁₉N (237.35 g/mol), como un aceite transparente y viscoso; $R_f = 0.33$ (6.6% acetato de etilo-heptano), y 0.2 g (0.84 mmoles, 18%) de las dibenzoazocinas **5d/5'd** en una relación de 1:0.35, C₁₇H₁₉N (237.35 g/mol), como un sólido blanco; p.f. 160–162 °C (heptano) (mezcla de regioisómeros); $R_f = 0.31$ (12.5% acetato de etilo-heptano).

4d: IR ν_{max} : 3407 (N–H), 2961–2866 (C–H Ar), 1600 (N–H), 1491 (C=C Ar), 1318 (C–N) cm^{-1} ; m/z (EI, %): 237 (M^{+} , 35), 209 (Φ_1 , 29), 208 (Φ_2 , 100), 193 (Φ_3 , 48), 192 (Φ_4 , 16); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, 13– CH_3), 2.22–2.10 (m, 2 H, 12– CH_2 –), 2.33 (s, 3 H, 8– CH_3), 3.75 (sa, 1 H, 11– H), 4.09 (d, J = 14.0 Hz, 1 H, 6– H_B), 4.82 (d, J = 14.0 Hz, 1 H, 6– H_A), 6.51 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1 H, 4– H), 6.69 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1 H, 2– H), 6.97 (d, J = 1.2 Hz, 1 H, 7– H), 7.0 (td, J = 7.4, 1.4 Hz, 1 H, 3– H), 7.05 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1 H, 9– H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1 H, 10– H), 7.08 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1 H, 1– H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 13.1 (13– CH_3), 20.9 (8– CH_3), 31.4 (12– CH_2 –), 49.3 (6– C), 53.9 (11– C), 118.0 (4– C), 118.3 (2– C), 127.2 (3– C), 127.6 (10– C y 11a– C), 128.0 (9– C), 129.1 (7– C), 131.3 (1– C), 136.3 (6a– C), 136.4 (8– C), 139.1 (10a– C), 146.2 (4a– C).

5d: IR ν_{max} : 3362 (N–H), 2948–2865 (C–H Ar), 1602 (N–H), 1479 (C=C Ar), 1314 (C–N) cm^{-1} ; m/z (EI, %): 237 (M^{+} , 59), 223 (Φ_1 , 19), 222 (Φ_2 , 100), 208 (Φ_3 , 11), 207 (Φ_4 , 24), 132 (Φ_5 , 12); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, 11– CH_3), 2.24 (s, 1 H, 8– CH_3), 2.92–2.86 (m, 1 H, 12– H_B), 3.37–3.23 (m, 2 H, 11– H y 12– H_A), 3.93 (d, J = 14.8 Hz, 1 H, 6– H_B), 4.94 (d, J = 14.8 Hz, 1 H, 6– H_A), 6.41 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1 H, 4– H), 6.65 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1– H , 2– H), 6.86 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1 H, 3– H), 6.89–6.86 (m, 1 H, 9– H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1 H, 10– H), 6.89 (sa, 1 H, 7– H), 6.96 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1 H, 1– H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.8 (8– CH_3), 25.3 (11– CH_3), 40.6 (12– C), 44.7 (11– C), 51.1 (6– C), 118.5 (4– C), 119.4 (2– C), 126.8 (3– C), 128.1 (12a– C), 128.5 (9– C), 130.3 (10– C), 131.0 (1– C), 131.4 (7– C), 135.3 (6a– C), 136.0 (8– C), 142.0 (10a– C), 146.4 (4a– C).

5'd: IR ν_{max} : 3362 (N–H), 2948–2865 (C–H Ar), 1602 (N–H), 1479 (C=C Ar), 1314 (C–N) cm^{-1} ; m/z (EI, %): 237 (M^{+} , 59), 223 (Φ_1 , 15), 222 (Φ_2 , 100), 208 (Φ_3 , 8), 207 (Φ_4 , 20), 132 (Φ_5 , 10); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, 11– CH_3), 2.26 (s, 3 H, 10– CH_3), 2.92–2.86 (m, 1 H, 12– H_B), 3.40–3.25 (m, 2 H, 11– H y 12– H_A), 3.95 (d, J = 14.8 Hz, 1 H, 6– H_B), 5.01 (d, J = 14.8 Hz, 1 H, 6– H_A), 6.40 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1 H, 4– H), 6.57–6.54 (m, 1 H, 8– H), 6.63 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1 H, 2– H), 6.85 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1 H, 3– H), 6.94–6.92 (m, 1 H, 7– H), 6.96 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1 H, 1– H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1– H , 9– H); RMN ^{13}C (100 MHz,

CDCl₃): δ = 20.6 (10-CH₃), 22.8 (11-CH₃), 40.6 (12-C), 44.9 (11-C), 51.3 (6-C), 118.1 (4-C), 119.4 (2-C), 126.4 (3-C), 126.9 (8-C), 127.9 (12a-C), 129.0 (7-C), 130.1 (9-C), 130.5 (1-C), 135.9 (6a-C), 136.3 (10-C), 143.0 (10a-C), 146.5 (4a-C).

5.3.5. 2-Cloro-11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepina 4e y 2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[b,f]azocina 5e. De 1.08 g (4.18 mmoles) de la 2-alil-N-bencil-4-cloroanilina 3e y 2.16 mL de ácido sulfúrico concentrado, y después de 8 minutos de calentamiento a 98 °C, se obtuvieron 0.54 g (2.09 mmoles, 50%) de la dibenzoazepina 4e, C₁₆H₁₆ClN (257.76 g/mol), como un aceite transparente y viscoso; R_f = 0.27 (6.6% acetato de etilo-heptano), y 0.29 g (1.12 mmoles, 23%) de la dibenzoazocina 5e, C₁₆H₁₆ClN (257.76 g/mol), como un sólido blanco; p.f. 124–126 °C (heptano); R_f = 0.28 (12.5% acetato de etilo-heptano).

4e: Los datos espectroscópicos y espectrométricos de este compuesto coinciden con los reportados por Palma y colaboradores.⁷³

5e: IR ν_{max} : 3383 (N-H), 2949–2891 (C-H Ar), 1598 (N-H), 1478 (C=C Ar), 1305 (C-N) cm⁻¹; m/z (EI, %): 257 (M⁺, ³⁵Cl, 44), 244 (³⁷Cl, 35), 243 (Φ_1 , 18), 242 (Φ_2 , 100), 228 (Φ_3 , 3), 227 (Φ_4 , 5), 118 (Φ_5 , 5), 207 (Φ_6 , 41); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, 13-CH₃), 2.89–2.80 (m, 1 H, 12-H_B), 3.36–3.25 (m, 2 H, 11-H y 12-H_A), 3.98 (d, J = 14.8 Hz, 1 H, 6-H_B), 4.93 (d, J = 14.8 Hz, 1 H, 6-H_A), 6.32 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, 4-H), 6.79 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H, 3-H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1 H, 1-H), 7.02 (dd, J = 6.8, 2.2 Hz, 1 H, 10-H), 7.05 (dd, J = 6.8, 2.2 Hz, 1 H, 7-H), 7.14–7.08 (m, 2 H, 8-H y 9-H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.1 (11-CH₃), 40.2 (12-C), 44.9 (11-C), 51.0 (6-C), 119.6 (4-C), 123.8 (2-C), 126.7 (3-C), 126.9 (8-C), 127.9 (9-C), 129.7 (12a-C), 130.4 (7-C y 10-C), 130.7 (1-C), 135.2 (6a-C), 144.7 (10a-C), 145.1 (4a-C).

5.4. OBTENCIÓN DE LOS 2-((11-ETIL-6,11-DIHIDRO-5H-DIBENZO- [b,e]AZEPIN-5-IL)METILEN)MALONATOS DE DIETILO 6a-e/6'a-c.

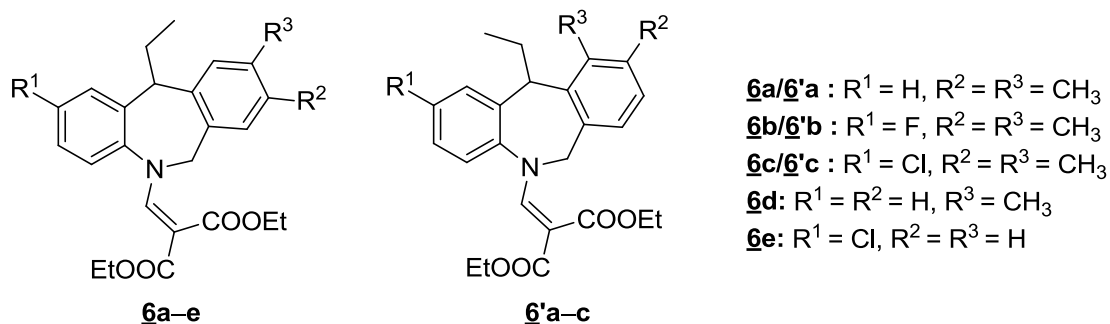


Figura 9. Estructura general de los 2-((11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepin-5-il)metilen)malonatos de dietilo 6a-e/6'a-c.

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad, se disolvieron 1.3–2.7 mmoles de las correspondientes 6,11-dihidro-11-etil-5H-dibenzo[b,e]azepinas **4a-e/4'a-c** en 10 mL de tolueno. Luego, se adicionaron 1.8–3.5 mmoles de 2-(etoximetilen)malonato de dietilo (C₂H₅OCH=C(COOC₂H₅)₂), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 10–15 horas con agitación constante (control por CCF). Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y luego se eliminó el disolvente a presión reducida. Estos crudos de reacción se hicieron reaccionar, sin previa purificación, en la siguiente etapa de la ruta de síntesis. Solo se caracterizaron por espectroscopia de infrarrojo y espectrometría de masas.

5.4.1. 2-((11-Etil-8,9(9,10)-dimetil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepin-5-il)-metilen)malonatos de dietilo 6a/6'a. De 0.58 g (2.3 mmoles) de **4a/4'a** y 0.6 mL (0.64 g, 2.9 mmoles) de 2-(etoximetilen)malonato de dietilo, y después de 12 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.94 g (2.2 mmoles, 96%) de los productos **6a/6'a** en una relación de 1:0.35 (determinada por CG), C₂₆H₃₁NO₄ (421.54 g/mol), como una sustancia vítrea incolora; R_f = 0.29 (25% acetato de etilo-heptano). IR ν_{max} : 2976–2868 (C–H Ar), 1691 y 1609 (C=O), 1494 (C=C), 1172 (C–O) cm⁻¹.

6a: $t_R = 46.627$ min.; m/z (EI, %): 421 (M^{+} , 10), 376 (Φ_1 , 17), 393 (Φ_2 , 1), 375 (Φ_3 , 38), 346 (Φ_4 , 100), 318 (Φ_5 , 35), 274 (Φ_6 , 31).

6'a: $t_R = 47.660$ min.; m/z (EI, %): 421 (M^{+} , 8), 376 (Φ_1 , 15), 393 (Φ_2 , 1), 375 (Φ_3 , 18), 346 (Φ_4 , 16), 329 (Φ_7 , 100), 318 (Φ_5 , 12), 274 (Φ_6 , 11).

5.4.2. 2-((11-Etil-2-fluor-8,9(9,10)-dimetil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]-azepin-5-il)metilen)malonatos de dietilo 6b/6'b. De 0.45 g (1.6 mmoles) de **4b/4'b** y 0.43 mL (0.47 g, 2.1 mmoles) de 2-(etoximetilen)malonato de dietilo, y después de 11 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.61 g (1.3 mmoles, 82%) de los productos **6b/6'b** en una relación de 1:0.45 (determinada por CG), $C_{26}H_{30}FNO_4$ (439.53 g/mol), como una sustancia vítrea incolora; $R_f = 0.29$ (25% acetato de etilo-heptano). IR ν_{max} : 2971–2871 (C–H Ar), 1690 y 1593 (C=O), 1500 (C=C), 1170 (C–O) cm^{-1} .

6b: $t_R = 44.939$ min.; m/z (EI, %): 439 (M^{+} , 16), 394 (Φ_1 , 38), 411 (Φ_2 , <1), 393 (Φ_3 , 68), 364 (Φ_4 , 100), 336 (Φ_5 , 61), 292 (Φ_6 , 90).

6'b: $t_R = 46.118$ min.; m/z (EI, %): 439 (M^{+} , 8), 394 (Φ_1 , 16), 411 (Φ_2 , <1), 393 (Φ_3 , 20), 364 (Φ_4 , 15), 347 (Φ_7 , 100), 336 (Φ_5 , 11), 292 (Φ_6 , 16).

5.4.3. 2-((2-Cloro-11-etil-8,9(9,10)-dimetil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]-azepin-5-il)metilen)malonatos de dietilo 6c/6'c. De 0.4 g (1.39 mmoles) de **4c/4'c** y 0.36 mL (0.39 g, 1.8 mmoles) de 2-(etoximetilen)malonato de dietilo, y después de 12 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.49 g (1.08 mmoles, 78%) de los productos **6c/6'c** en una relación de 1:0.44 (determinada por CG), $C_{26}H_{30}ClNO_4$ (455.98 g/mol), como una sustancia vítrea amarillenta; $R_f = 0.29$ (25% acetato de etilo-heptano). IR ν_{max} : 2972–2871 (C–H Ar), 1691 y 1606 (C=O), 1487 (C=C), 1169 (C–O) cm^{-1} .

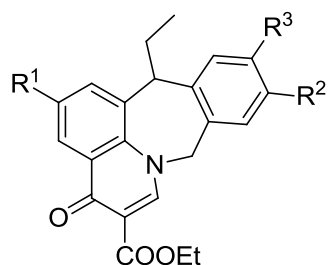
6c: $t_R = 57.145$ min.; m/z (EI, %): 455 (M^{+} , ^{35}Cl , 12), 410 (Φ_1 , 25), 427 (Φ_2 , <1), 409 (Φ_3 , 48), 382 (^{37}Cl , 43), 380 (Φ_4 , 100), 352 (Φ_5 , 44), 308 (Φ_6 , 60).

6'c: $t_R = 59.095$ min.; m/z (EI, %): 455 (M^{+} , ^{35}Cl , 7), 410 (Φ_1 , 14), 427 (Φ_2 , <1), 409 (Φ_3 , 16), 382 (^{37}Cl , 8), 380 (Φ_4 , 15), 363 (Φ_7 , 100), 352 (Φ_5 , 8), 308 (Φ_6 , 15).

5.4.4. 2-((11-Etil-8-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepin-5-il)metilen)-malonato de dietilo 6d. De 0.62 g (2.64 mmoles) de 4d y 0.68 mL (0.74 g, 3.43 mmoles) de 2-(etoximetilen)malonato de dietilo, y después de 10 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.89 g (2.18 mmoles, 83%) del producto 6d, C₂₅H₂₉NO₄ (407.51 g/mol), como una sustancia vítrea amarillenta; $R_f = 0.27$ (25% acetato de etilo-heptano). IR ν_{max} : 2972–2874 (C–H Ar), 1691 y 1609 (C=O), 1496 (C=C), 1175 (C–O) cm⁻¹; $t_R = 41.106$ min.; m/z (EI, %): 407 (M⁺, 12), 362 (Φ_1 , 19), 379 (Φ_2 , 1), 361 (Φ_3 , 34), 332 (Φ_4 , 100), 304 (Φ_5 , 25), 260 (Φ_6 , 22).

5.4.5. 2-((2-Cloro-11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepin-5-il)metilen)-malonato de dietilo 6e. De 0.48 g (1.87 mmoles) de 4e y 0.48 mL (0.52 g, 2.43 mmoles) de 2-(etoximetilen)malonato de dietilo, y después de 15 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.71 g (1.65 mmoles, 88%) del producto 6e, C₂₄H₂₆ClNO₄ (427.93 g/mol), como una sustancia vítrea amarillenta; $R_f = 0.27$ (25% acetato de etilo-heptano). IR ν_{max} : 2975–2873 (C–H Ar), 1690 y 1605 (C=O), 1489 (C=C), 1162 (C–O) cm⁻¹; $t_R = 45.514$ min.; m/z (EI, %): 427 (M⁺, ³⁵Cl, 18), 382 (Φ_1 , 46), 399 (Φ_2 , <1), 381 (Φ_3 , 100), 354 (³⁷Cl, 49), 352 (Φ_4 , 94), 324 (Φ_5 , 64), 280 (Φ_6 , 69).

5.5. OBTENCIÓN DE LOS DERIVADOS DEL ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 13-ETIL-4-OXO-8,13-DIHIDRO-4H-BENZO[5,6]AZEPINO-[3,2,1-*i,j*]QUINOLINA-5-CARBOXÍLICO 7a-e.



7a-e

- 7a : R¹ = H, R² = R³ = CH₃
7b : R¹ = F, R² = R³ = CH₃
7c : R¹ = Cl, R² = R³ = CH₃
7d : R¹ = R³ = H, R² = CH₃
7e : R¹ = Cl, R² = R³ = H

Figura 10. Estructura de los ésteres etílicos del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4H-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-5-carboxílico 7a-e

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad, se depositaron los correspondientes metilenmalonatos **6a-e/6'a-c**. A continuación, a cada uno de ellos se adicionó el reactivo de Eaton en una relación peso: volumen 1:4, con respecto al metilenmalonato. La mezcla resultante se calentó entre 70–72°C durante 30–45 minutos con agitación constante (control por CCF). Después de este tiempo, la masa de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se neutralizó con carbonato de sodio hasta un pH \approx 7 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con suficiente 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 1:1).

5.5.1. Éster etílico del ácido 13-etil-10,11-dimetil-4-oxo-8,13-dihidro-4H-benzo[5,6]azepino[3,2,1-ij]quinolina-5-carboxílico 7a. De 0.86 g (2.04 mmoles) de **6a/6'a** y 3.4 mL del reactivo de Eaton, y después de 35 minutos de calentamiento a 72 °C, se obtuvieron 0.74 g (1.97 mmoles, 96%) del producto **7a**, C₂₄H₂₅NO₃ (375.47 g/mol), como un sólido blanco; p.f. 219–221 °C (70% etanol–acetato de etilo); R_f = 0.21 (50% acetato de etilo–heptano). HRMS (EI–70eV), calculada para C₂₄H₂₅NO₃: 375.1834, encontrada: 375.1833.

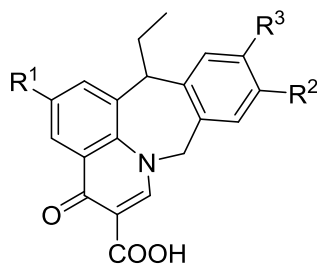
5.5.2. Éster etílico del ácido 13-etil-2-fluor-10,11-dimetil-4-oxo-8,13-dihidro-4H-benzo[5,6]azepino[3,2,1-ij]quinolina-5-carboxílico 7b. De 0.46 g (1.04 mmoles) de **6b/6'b** y 1.84 mL del reactivo de Eaton, y después de 30 minutos de calentamiento a 70 °C, se obtuvieron 0.4 g (1.02 mmoles, 98%) del producto **7b**, C₂₄H₂₄FNO₃ (393.46 g/mol), como un sólido blanco; p.f. 249–251 °C (70% etanol–acetato de etilo); R_f = 0.27 (50% acetato de etilo–heptano). HRMS (EI–70eV), calculada para C₂₄H₂₄FNO₃: 393.1740, encontrada: 393.1735.

5.5.3. Éster etílico del ácido 2-cloro-13-etil-10,11-dimetil-4-oxo-8,13-dihidro-4H-benzo[5,6]azepino[3,2,1-ij]quinolina-5-carboxílico 7c. De 0.43 g (0.94 mmoles) de 6c/6'c y 1.72 mL del reactivo de Eaton, y después de 40 minutos de calentamiento a 70 °C, se obtuvieron 0.35 g (0.85 mmoles, 90%) del producto 7c, C₂₄H₂₄ClNO₃ (409.91 g/mol), como un sólido blanco; p.f. 202–204 °C (70% etanol–acetato de etilo); R_f = 0.32 (50% acetato de etilo–heptano). HRMS (EI–70eV), calculada para C₂₄H₂₄ClNO₃: 409.1445, encontrada: 409.1441.

5.5.4. Éster etílico del ácido 13-etil-10-metil-4-oxo-8,13-dihidro-4H-benzo[5,6]azepino[3,2,1-ij]quinolina-5-carboxílico 7d. De 0.79 g (1.94 mmoles) de 6d y 3.17 mL del reactivo de Eaton, y después de 45 minutos de calentamiento a 70 °C, se obtuvieron 0.69 g (1.90 mmoles, 97%) del producto 7d, C₂₃H₂₃NO₃ (361.44 g/mol), como un sólido blanco; p.f. 196–198 °C (70% etanol–acetato de etilo); R_f = 0.16 (50% acetato de etilo–heptano).

5.5.5. Éster etílico del ácido 2-cloro-13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4H-benzo[5,6]azepino[3,2,1-ij]quinolina-5-carboxílico 7e. De 0.58 g (1.30 mmoles) de 6e y 2.3 mL del reactivo de Eaton, y después de 40 minutos de calentamiento a 70 °C, se obtuvieron 0.47 g (1.24 mmoles, 96%) del producto 7e, C₂₂H₂₀ClNO₃ (381.86 g/mol), como un sólido blanco; p.f. 193–195 °C (70% etanol–acetato de etilo); R_f = 0.27 (50 % acetato de etilo–heptano).

5.6. OBTENCIÓN DE LOS ÁCIDOS 13-ETIL-4-OXO-8,13-DIHI-DRO-4H-BENZO[5,6]AZEPINO[3,2,1-*ij*]QUINOLINA-5-CARBOXÍLICOS **8a-e**.



8a-e

Figura 11. Estructura de los ácidos 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4H-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílicos **8a-e.**

En un balón de fondo redondo de 25 mL de capacidad, se disolvieron 0.17–0.28 mmol de los correspondientes ésteres **7a-e** en 3 mL de etanol. A continuación, a cada uno de ellos se le adicionó 0.3–0.5 mL de solución de hidróxido de sodio (1 N), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1–2 horas (control por CCF). Transcurrido este tiempo, se adicionó agua destilada, se acidificó con solución de ácido clorhídrico (1 N) hasta un pH ácido (pH \approx 2.0–3.0), y el precipitado se filtró y se lavó con suficiente agua.

5.6.1. Ácido 13-etil-10,11-dimetil-4-oxo-8,13-dihidro-4H-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílico **8a.** De 0.105 g (0.28 mmol) de **7a** y 0.5 mL de hidróxido de sodio (1 N), y después de 2 horas de agitación, se obtuvieron 0.090 g (0.26 mmol, 93%) del producto **8a**, C₂₂H₂₁NO₃ (347.41 g/mol), como un sólido blanco; p.f 276–278 °C (descomposición).

5.6.2. Ácido 13-etil-2-flúor-10,11-dimetil-4-oxo-8,13-dihidro-4H-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílico **8b.** De 0.082 g (0.20 mmol) de **7b** y 0.4 mL de hidróxido de sodio (1 N), y después de 2 horas de agitación, se

obtuvieron 0.070 g (0.19 mmol, 95%) del producto **8b**, C₂₂H₂₀FNO₃ (365.40 g/mol), como un sólido blanco; p.f. 280–282 °C (descomposición).

5.6.3. Ácido 2-cloro-13-etil-10,11-dimetil-4-oxo-8,13-dihidro-4H-benzo [5,6]azepino[3,2,1-ij]quinolina-5-carboxílico 8c. De 0.07 g (0.17 mmol) de **7c** y 0.3 mL de hidróxido de sodio (1 N), y después de 2 horas de agitación, se obtuvieron 0.06 g (0.15 mmol, 95%) del producto **8c**, C₂₂H₂₀ClNO₃ (381.86 g/mol), como un sólido blanco; p.f. 337–339 °C (descomposición).

5.6.4. Ácido 13-etil-10-metil-4-oxo-8,13-dihidro-4H-benzo[5,6]azepino [3,2,1-ij]quinolina-5-carboxílico 8d. De 0.1 g (0.27 mmol) de **7d** y 0.5 mL de hidróxido de sodio (1 N), y después de 1 hora de agitación, se obtuvieron 0.088 g (0.26 mmol, 95%) del producto **8d**, C₂₁H₁₉NO₃ (333.39 g/mol), como un sólido blanco; p.f. 234–236 °C (descomposición).

5.6.5. Ácido 2-cloro-13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4H-benzo[5,6]azepino[3,2,1-ij]quinolina-5-carboxílico 8e. De 0.1 g (0.26 mmol) de **7e** y 0.5 mL de hidróxido de sodio (1 N), y después de 1 hora de agitación, se obtuvieron 0.088 g (0.24 mmol, 95%) del producto **8e**, C₂₀H₁₆ClNO₃ (353.80 g/mol), como un sólido blanco; p.f. 316–318 °C (descomposición).

5.7. N-ACETILACIÓN DE LAS 11-METIL-5,6,11,12-TETRAHIDRODIBENZO[b,f]AZOCINAS **9a-e/9'a-d**.

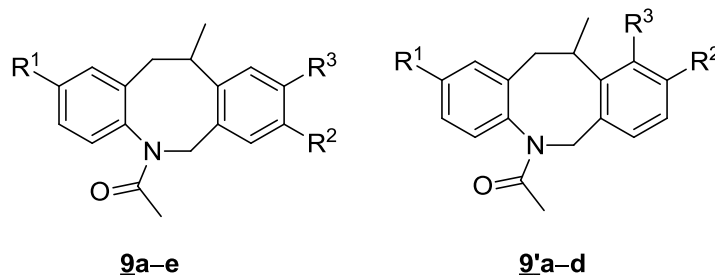


Figura 12. Estructura de las N-acetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[b,f]azocinas **9a-e/9'a-d.**

En un balón de fondo redondo de 25 mL de capacidad, se depositaron 0.29–0.23 mmol de las correspondientes dibenzoazocinas **5a–e/5'a–d**. A continuación, a cada una de ellas se adicionó 1.5 mL de anhidro acético. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 30–40 minutos con agitación constante (control por CCF). Después de este tiempo, la masa de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se neutralizó con carbonato de sodio hasta un pH \approx 7 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con suficiente 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 (5:1 hasta 1:1).

5.7.1. N–Acetil–8,9,11(9,10,11)–trimetil–5,6,11,12–tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas **9a/9'a.** De 0.07 g (0.27 mmoles) de **5a/5'a** y 1.5 mL de anhidro acético, y después de 30 minutos de calentamiento, se obtuvieron 0.075 g (0.25 mmoles, 96%) de los productos **9a/9'a** en una relación de 1:0.15 (determinada por CG), C₂₀H₂₃NO (293.41 g/mol), como un sólido blanco; p.f. 174–176 °C (heptano); R_f = 0.5 (33% acetato de etilo–heptano). IR ν_{max} : 2965 (C–H Ar), 1643 (C=O Amida), 1490 (C=C), 1386 (C–N) cm⁻¹. Previo al análisis por resonancia magnética nuclear, la mezcla de regioisómeros **9a/9'a** fue sometida a un proceso de purificación mediante recristalización fraccionada, lográndose en un altísimo porcentaje enriquecer la presencia del regioisómero **9a**; este compuesto recristalizado fue el que se analizó.

9a: t_R = 26.778 min.; m/z (EI, %): 293 (M⁺, 79), 278 (Φ_1 , 100), 250 (Φ_2 , 75), 236 (Φ_3 , 73), 234 (Φ_4 , 37); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, 11–CH₃), 1.8 (s, 3 H, N–CO–CH₃), 2.03 (s, 3 H, 8–CH₃), 2.12 (s, 3 H, 9–CH₃), 2.38 (dd, J = 15.4, 11.0 Hz, 1 H, 12–H_B), 3.35 (dd, J = 15.4, 6.8 Hz, 1 H, 12–H_A), 3.59–3.49 (m, 1 H, 11–H), 4.01 (d, J = 14.8 Hz, 1 H, 6–H_B), 5.84 (d, J = 14.8 Hz, 1 H, 6–H_A), 6.64 (s, 1 H, 7–H), 6.89 (da, J = 7.4 Hz, 1 H, 1–H), 6.90 (s, 1 H, 10–H), 6.99 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1 H, 4–H), 7.05 (td, J = 7.4, 1.6 Hz, 1 H, 2–H), 7.11 (td, J = 7.4, 1.6 Hz, 1 H, 3–H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.2 (8–CH₃), 19.7 (9–

CH₃), 20.3 (11-CH₃), 23.0 (N-CO-CH₃), 32.1 (11-C), 45.1 (12-C), 52.0 (6-C), 125.9 (10-C), 127.6 (3-C), 128.4 (4-C), 128.6 (2-C), 130.8 (7-C), 131.0 (8-C), 131.4 (1-C y 12a-C), 134.0 (9-C), 136.1 (6a-C), 139.7 (4a-C), 140.0 (10a-C), 170.1 (C=O).

9'a: t_R = 26.957 min.; m/z (EI, %): 293 (M⁺, 79), 278 (Φ₁, 100), 250 (Φ₂, 46), 236 (Φ₃, 64), 234 (Φ₄, 28).

5.7.2. N-Acetil-2-fluor-8,9,11(9,10,11)-trimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo-[b,f]azocinas 9b/9'b. De 0.07 g (0.26 mmoles) de **5b/5'b** y 1.5 mL de anhídrido acético, y después de 40 minutos de calentamiento, se obtuvieron 0.076 g (0.24 mmoles, 95%) de los productos **9b/9'b** en una relación de 1:0.14 (determinada por CG), C₂₀H₂₂FNO (311.4 g/mol), como un sólido blanco; p.f. 220–222 °C (heptano); R_f = 0.45 (33% acetato de etilo-heptano). IR ν_{max} : 2964 (C-H Ar), 1644 (C=O Amida), 1498 (C=C), 1392 (C-N) cm⁻¹. Previo al análisis por resonancia magnética nuclear, la mezcla de regioisómeros **9b/9'b** fue sometida a un proceso de purificación mediante recristalización fraccionada, lográndose en un altísimo porcentaje enriquecer la presencia del regioisómero **9b**; este compuesto recristalizado fue el que se analizó.

9b: t_R = 26.248 min.; m/z (EI, %): 311 (M⁺, 95), 296 (Φ₁, 57), 268 (Φ₂, 100), 254 (Φ₃, 90), 252 (Φ₄, 39); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, 11-CH₃), 1.8 (s, 3 H, N-CO-CH₃), 2.06 (s, 3 H, 8-CH₃), 2.13 (s, 3 H, 9-CH₃), 2.32 (dd, J = 15.4, 11.0 Hz, 1 H, 12-H_B), 3.32 (dd, J = 15.4, 7.4 Hz, 1 H, 12-H_A), 3.57–3.47 (m, 1 H, 11-H), 3.97 (d, J = 14.8 Hz, 1 H, 6-H_B), 5.81 (d, J = 14.8 Hz, 1 H, 6-H_A), 6.61 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1 H, 1-H), 6.64 (s, 1 H, 7-H), 6.78 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1 H, 3-H), 6.90 (s, 1 H, 10-H), 6.95 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1 H, 4-H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.2 (8-CH₃), 19.7 (9-CH₃), 20.2 (11-CH₃), 23.0 (N-CO-CH₃), 31.8 (11-C), 45.0 (12-C), 52.0 (6-C), 114.4 (d, J = 22.2 Hz, 3-C), 118 (d, J = 22.0 Hz, 1-C), 125.9 (10-C), 130.2 (d, J = 9.0 Hz, 4-C), 130.8 (7-C), 131.2 (8-C), 134.2 (9-C), 135.7 (d, J = 2.7 Hz, 12a-C), 136.4 (6a-C), 140.7 (10a-C), 142.2 (4a-C), 161.8 (d, J = 245.9 Hz, 2-C), 170.2 (C=O).

9'b: $t_R = 26.865$ min.; m/z (EI, %): 311 (M^{+} , 100), 296 (Φ_1 , 75), 268 (Φ_2 , 79), 254 (Φ_3 , 85), 252 (Φ_4 , 37).

5.7.3. N-Acetil-2-cloro-8,9,11(9,10,11)-trimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo-[b,f]azocinas 9c/9'c. De 0.07 g (0.24 mmoles) de **5c/5'c** y 1.5 mL de anhídrido acético, y después de 40 minutos de calentamiento, se obtuvieron 0.077 g (0.23 mmoles, 97%) de los productos **9c/9'c** en una relación de 1:0.13 (determinada por CG), $C_{20}H_{22}ClNO$ (327.8 g/mol), como un sólido blanco; p.f. 147–149 °C (heptano); $R_f = 0.5$ (33% acetato de etilo-heptano). IR ν_{max} : 2963 (C–H Ar), 1649 (C=O Amida), 1488 (C=C), 1388 (C–N) cm^{-1} . Previo al análisis por resonancia magnética nuclear, la mezcla de regioisómeros **9c/9'c** fue sometida a un proceso de purificación mediante recristalización fraccionada, lográndose en un altísimo porcentaje enriquecer la presencia del regioisómero **9c**; este compuesto recristalizado fue el que se analizó.

9c: $t_R = 28.977$ min.; m/z (EI, %): 327 (M^{+} , ^{35}Cl , 88), 312 (Φ_1 , 47), 286 (^{37}Cl , Φ_2 , 37), 284 (Φ_2 , 100), 270 (Φ_3 , 81), 268 (Φ_4 , 34); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.41$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 11– CH_3), 1.8 (s, 3 H, N–CO– CH_3), 2.06 (s, 3 H, 8– CH_3), 2.14 (s, 3 H, 9– CH_3), 2.32 (dd, $J = 15.4, 11.0$ Hz, 1 H, 12– H_B), 3.31 (dd, $J = 15.4, 7.2$ Hz, 1 H, 12– H_A), 3.56–3.46 (m, 1 H, 11–H), 3.97 (d, $J = 14.8$ Hz, 1 H, 6– H_B), 5.81 (d, $J = 14.8$ Hz, 1 H, 6– H_A), 6.64 (s, 1 H, 7–H), 6.89 (s, 1 H, 10–H), 6.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 1–H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 4–H), 7.08 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1 H, 3–H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 19.3$ (8– CH_3), 19.8 (9– CH_3), 20.3 (11– CH_3), 23.0 (N–CO– CH_3), 31.9 (11–C), 44.9 (12–C), 51.9 (6–C), 126 (10–C), 127.8 (3–C), 130.0 (4–C), 130.8 (7–C), 131.0 (12a–C), 131.4 (1–C), 133.8 (8–C), 134.3 (9–C), 136.4 (6a–C), 138.3 (2–C), 140.6 (10a–C), 141.7 (4a–C), 169.9 (C=O).

9'c: $t_R = 29.438$ min.; m/z (EI, %): 327 (M^{+} , ^{35}Cl , 100), 312 (Φ_1 , 74), 286 (^{37}Cl , Φ_2 , 37), 284 (Φ_2 , 90), 270 (Φ_3 , 92), 268 (Φ_4 , 40).

5.7.4. N-Acetil-8,11(10,11)-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[b,f]azocinas 9d/9'd. De 0.07 g (0.29 mmoles) de **5d/5'd** y 1.5 mL de anhídrido acético, y después de 30 minutos de calentamiento, se obtuvieron 0.077 g (0.27 mmoles, 94%) de los

productos **9d/9'd** en una relación de 1:0.15 (determinada por CG), C₁₉H₂₁NO (279.3 g/mol), como un sólido blanco; p.f. 141–143 °C (heptano); *R_f* = 0.47 (33% acetato de etilo–heptano). IR ν_{max} : 2961 (C–H Ar), 1645 (C=O Amida), 1491 (C=C), 1388 (C–N) cm⁻¹. Previo al análisis por resonancia magnética nuclear, la mezcla de regioisómeros **9d/9'd** fue sometida a un proceso de purificación mediante recristalización fraccionada, lográndose en un altísimo porcentaje enriquecer la presencia del regioisómero **9d**; este compuesto recristalizado fue el que se analizó.

9d: *t_R* = 25.567 min.; *m/z* (EI, %): 279 (M⁺, 91), 264 (Φ₁, 100), 236 (Φ₂, 91), 222 (Φ₃, 88), 220 (Φ₄, 46); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 11–CH₃), 1.8 (s, 3 H, N–CO–CH₃), 2.13 (s, 3 H, 8–CH₃), 2.37 (dd, *J* = 15.2, 11.0 Hz, 1 H, 12–H_B), 3.37 (dd, *J* = 15.2, 7.2 Hz, 1 H, 12–H_A), 3.61–3.52 (m, 1 H, 11–H), 4.02 (d, *J* = 14.8 Hz, 1 H, 6–H_B), 5.87 (d, *J* = 14.8 Hz, 1 H, 6–H_A), 6.70 (s, 1 H, 7–H), 6.89 (da, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 1–H), 6.92 (da, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 9–H), 6.99 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1 H, 4–H), 7.04 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1 H, 2–H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 10–H), 7.10 (td, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1 H, 3–H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.2 (11–CH₃), 20.9 (8–CH₃), 23.0 (N–CO–CH₃), 32.1 (11–C), 45.0 (12–C), 52.3 (6–C), 124.4 (10–C), 127.7 (3–C), 128.5 (2–C), 128.6 (4–C), 128.8 (9–C), 130.3 (7–C), 131.4 (1–C), 134.0 (8–C), 136.0 (6a–C), 139.5 (12a–C), 139.7 (4a–C), 140.9 (10a–C), 170.0 (C=O).

9'd: *t_R* = 25.763 min.; *m/z* (EI, %): 279 (M⁺, 100), 264 (Φ₁, 34), 236 (Φ₂, 75), 222 (Φ₃, 25), 220 (Φ₄, 30).

5.7.5. *N*-Acetil-2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina **9e**.

De 0.07 g (0.27 mmoles) de **5e** y 1.5 mL de anhidro acético, y después de 30 minutos de calentamiento, se obtuvieron 0.077 g (0.25 mmoles, 97%) del producto **9e**, C₁₈H₁₈ClNO (299.8 g/mol), como un sólido blanco; p.f. 142–144 °C (heptano); *R_f* = 0.47 (33% acetato de etilo–heptano). IR ν_{max} : 2962 (C–H Ar), 1650 (C=O Amida), 1488 (C=C), 1386 (C–N) cm⁻¹; *m/z* (EI, %): 299 (M⁺, ³⁵Cl, 100), 284 (44), 258 (³⁷Cl, 39), 256 (99), 242 (98), 240 (38); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 11–CH₃), 1.81 (s, 3 H, N–CO–CH₃), 2.33 (dd, *J* = 15.6, 10.8

Hz, 1 H, 12-**H_B**), 3.35 (dd, $J = 15.6, 7.2$ Hz, 1 H, 12-**H_A**), 3.63–3.54 (m, 1 H, 11-**H**), 4.05 (d, $J = 14.8$ Hz, 1 H, 6-**H_B**), 5.87 (d, $J = 14.8$ Hz, 1 H, 6-**H_A**), 6.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 1-**H**), 6.89 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H, 4-**H**), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 7-**H**), 6.98–6.95 (m, 1 H, 8-**H**), 7.07 (ddd, $J = 8.3, 2.4, 1.0$ Hz, 1 H, 9-**H**), 7.15 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H, 3-**H**), 7.16 (dd, $J = 7.6, 2.4$ Hz, 1 H, 10-**H**); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.0$ (11-**CH₃**), 23.0 (N-CO-**CH₃**), 32.2 (11-**C**), 44.7 (12-**C**), 52.3 (6-**C**), 124.5 (10-**C**), 126.3 (8-**C**), 127.8 (9-**C**), 128.4 (3-**C**), 129.6 (7-**C**), 130.0 (4-**C**), 131.2 (1-**C**), 133.9 (12a-**C**), 134.0 (2-**C**), 138.2 (6a-**C**), 143.6 (4a-**C**), 141.6 (10a-**C**), 169.9 (**C=O**).

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

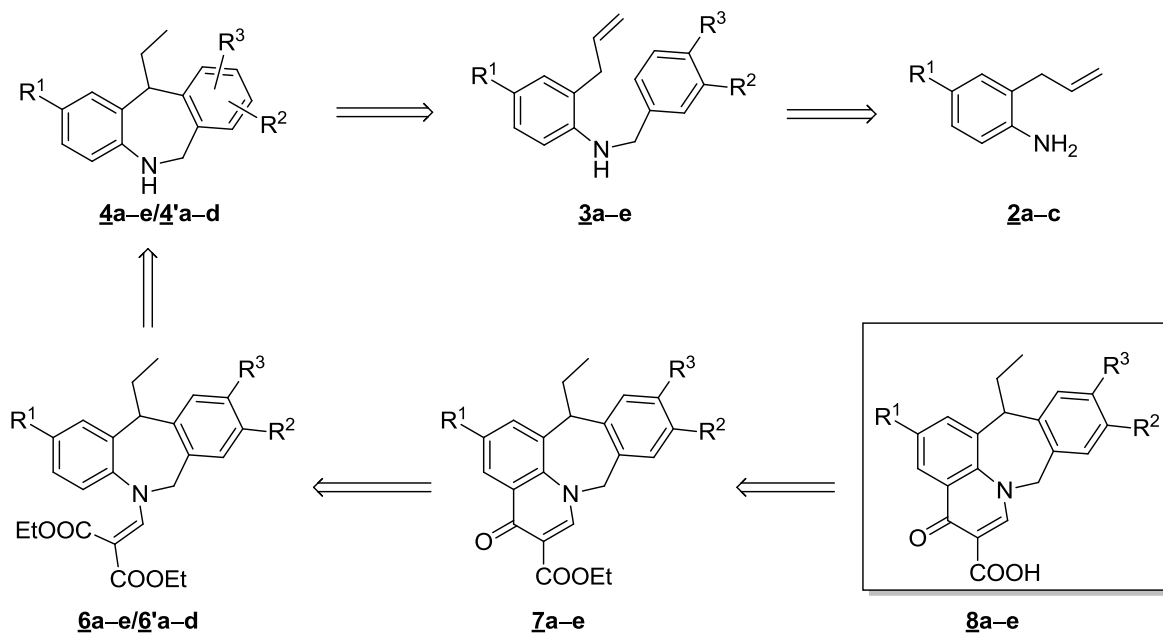
Tal como se anotó en la introducción y se resaltó en el planteamiento del problema, el objetivo principal de este Trabajo de Grado fue definido sobre la posibilidad de acceder a nuevos derivados del éster etílico del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílico y, adicionalmente, basados en los estudios de relación estructura-actividad que se conocen para la familia de las 4-quinolonas, extender los alcances de la ruta de síntesis diseñada con la introducción de un grupo carboxílico en la posición 5 de las dianas de interés, para hacerlas más afines con quinolonas de reconocida actividad antibacteriana.

Antes de entrar a discutir en detalle las diferentes transformaciones químicas que se realizaron en las etapas principales de la síntesis, y con el fin de mostrar un enfoque general de la magnitud del trabajo, en el esquema 17 se presenta el análisis retro-sintético de las nuevas dianas diseñadas.

Se comienza esta discusión mencionando que se hizo una ligera modificación a la ruta de síntesis original, que consistió en realizar, en primer lugar, una reacción de transposición de tipo amino-Claisen de las *N*-alilánilinas seleccionadas, y los productos transpuestos **2a-c** posteriormente fueron sometidos a una reacción de *N*-alquilación con el agente alquilante cloruro de 3,4-dimetilbencilo y/o una amino-reducción indirecta con el benzaldehído y el *meta*-metilbenzaldehído; mediante estos dos procedimientos se obtuvieron los productos de partida **3a-c** y **3d,e**, respectivamente. Las reacciones de amino-reducción de las *orto*-alilánilinas **2a,b** se realizaron en ausencia de disolvente, a diferencia de lo reportado en los trabajos de Nelson Galeano⁷⁵ y Elkin Sanabria⁷⁷.

Debido a que la síntesis y elucidación estructural de la mayoría de los compuestos **2** y **3** ya fue descrita en trabajos previos, en este capítulo se omitirá su discusión; razón por la cual, la discusión se centrará en el objeto principal de estudio de este

Trabajo de Grado, que es la síntesis y elucidación estructural de los derivados **4/4',6/6'-8**.

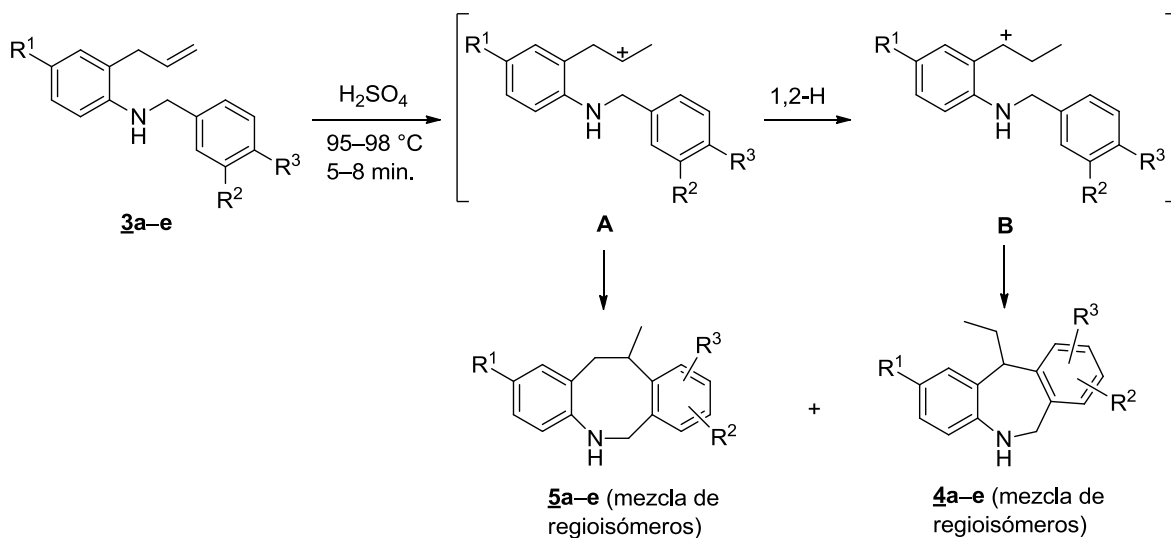


Esquema 17. Análisis retro-sintético de los nuevos derivados del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4H-benzo[5,6]azepino[3,2,1-ij]quinolina-5-carboxílico.

6.1. ANÁLISIS DE LOS PRODUCTOS DE LA CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS DE LAS 2-ALIL-N-ARILMETILANILINAS **3a-e**.

Una vez sintetizados y caracterizados los precursores **3a-e** (ver parte experimental), éstos fueron sometidos a un proceso de ciclación intramolecular de Friedel-Crafts en condiciones fuertemente ácidas. Después de varios ensayos preliminares con diferentes ácidos (sulfúrico concentrado, trifluorometanosulfónico y PPA), se encontró que el ácido sulfúrico era el que mejores resultados ofrecía y, por eso, se escogió para realizar la ciclación de los precursores **3a-e**. También se estableció que la mejor relación sustrato-ácido era cuando se empleaban 2 mL de ácido por gramo de sustrato (1:2 p/v), y cuando la ciclación se realizaba a temperaturas entre 95 y 98 °C, con tiempos de reacción entre 5 y 8 minutos. En

estas condiciones de reacción, en todos los casos, se formaron dos productos principales: los productos de ciclación 7-*exo-trig* **4a-e**, y los productos de ciclación 8-*exo-trig* **5a-e**, ambos como mezcla de regioisómeros, excepto **4d,e** y **5e**, que se formaron como un único regioisómero (Esquema 18).



Esquema 18. Principales productos de la ciclación de los precursores 3a-e.

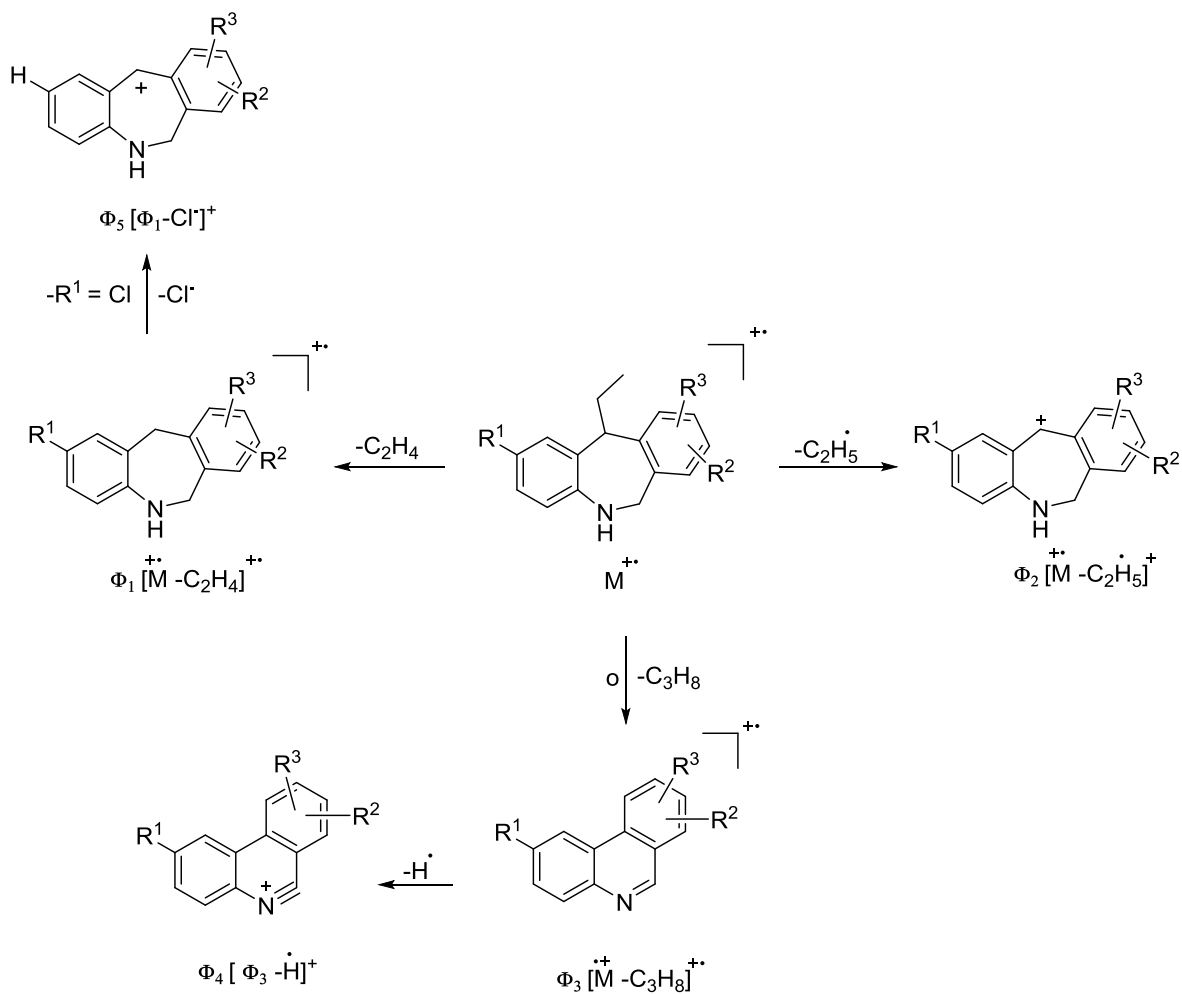
Los productos crudos de la ciclación de **3a-e** fueron purificados por cromatografía en columna, de donde las dibenzo[*b,e*]azepinas **4a-e** fueron aisladas como aceites poco viscosos y con rendimientos del 60–38%, mientras que las dibenzo[*b,f*]azocinas fueron aisladas como sólidos blancos y con rendimientos del 15–39%.

Como se puede observar en el esquema 18, durante la ciclación de los precursores **3a-c** se formaron las dibenzo[*b,e*]azepinas y dibenzo[*b,f*]azocinas isómeras 8,9-dimetil- y 9,10-dimetil-disustituidas, estas últimas designadas como **4'a-c** y **5'a-c**. En el caso del precursor monometil-sustituido **3d**, el proceso de ciclación en el modo 7-*exo-trig*, transcurrió con total regioselectividad, produciendo únicamente la dibenzo[*b,e*]azepina **4d**, mientras que la ciclación en el modo 8-*exo-trig*, no fue regioselectiva y produjo los dos posibles regioisómeros **5d** y **5'd**. Aunque se intentó reiteradamente separar por cromatografía en columna y por

recristalización cada una de las parejas de dibenzo[*b,e*]azepinas y dibenzo[*b,f*]azocinas regioisómeras, su aislamiento no fue posible. Sin embargo, se logró establecer por cromatografía de gases que, en todos los casos, las dibenzo[*b,e*]azepinas **4a-c** (82–90%) y dibenzo[*b,f*]azocinas **5a-d** (90–96%) constituían los regioisómeros mayoritarios.

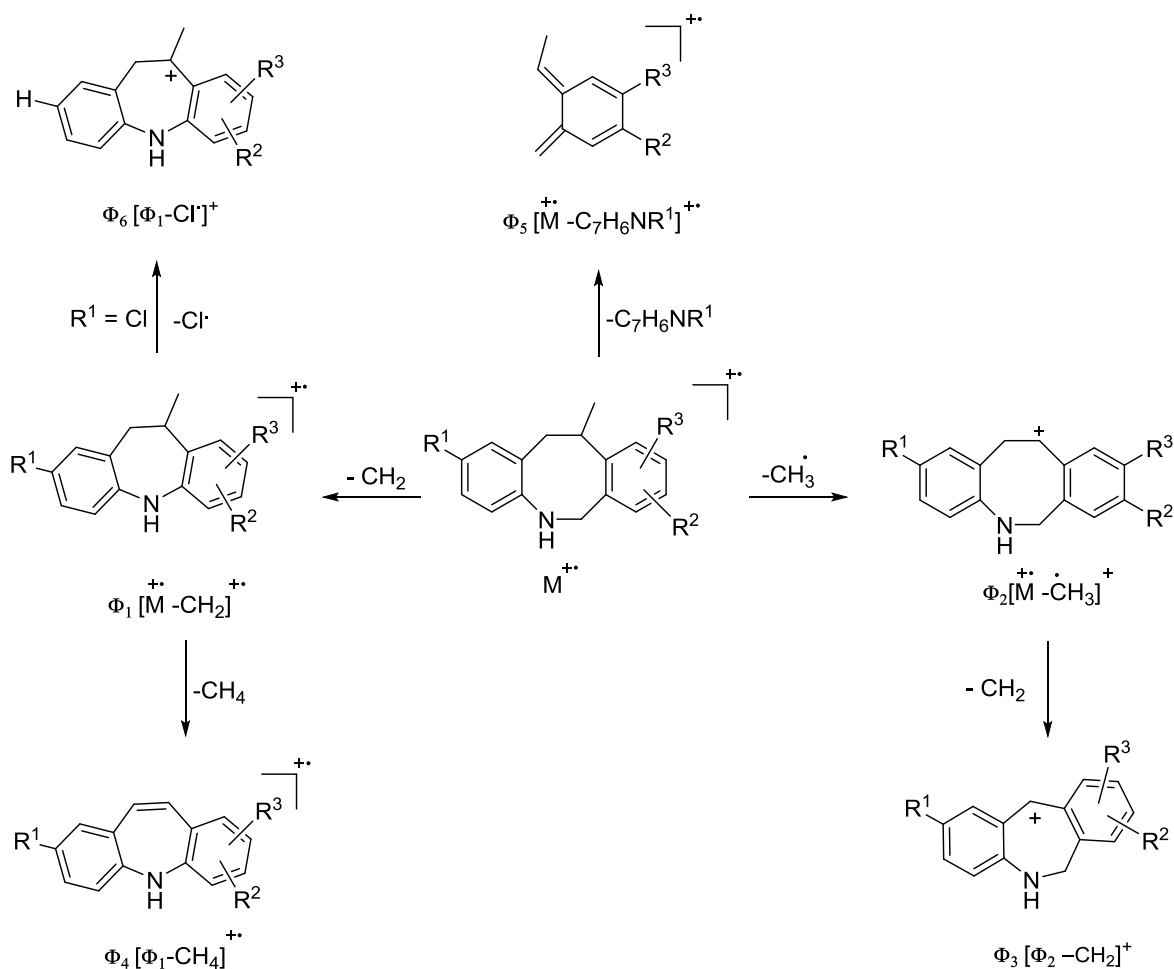
Los productos **4a-e/4'a-c** y **5a-e/5'a-d** fueron caracterizados mediante espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas por impacto de electrones (70 eV) y por resonancia magnética nuclear. En los espectros de infrarrojo de estos compuestos (anexos 2.1 y 3.1), en la zona de frecuencias altas entre $3417\text{--}3405\text{ cm}^{-1}$ y $3362\text{--}3383\text{ cm}^{-1}$, se registran las bandas de absorción agudas que son características para la vibración de tensión de un grupo amino secundario, las primeras pertenecen a las dibenzo[*b,e*]azepinas isómeras, y las segundas, a las dibenzo[*b,f*]azocinas isómeras. La aparición de estas bandas de absorción y la desaparición de las bandas características del fragmento alilo, constituyen la primera prueba de que la ciclación de los precursores **3a-e** se llevó a cabo.

En los espectros de masas (anexos 2.2 y 3.2) de los compuestos **4a-e/4'a-c** y **5a-e/5'a-d** se registran los picos de los iones moleculares de media y baja intensidades, que coinciden con la relación m/z de sus fórmulas condensadas. La característica principal de los espectros de masas de las dibenzo[*b,e*]azepinas **4a-e** mayoritarias y **4'a-c** minoritarias, es que sus respectivos iones moleculares presentan exactamente el mismo patrón de fragmentación, siendo la pérdida de un radical etilo, la que condiciona la generación de los iones pico de base. Los iones fragmento más característicos en los espectros de masas de dichos compuestos se reportan en la parte experimental (sección 5.3), y en el esquema 19 se propone un patrón de fragmentación para los iones moleculares.



Esquema 19. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las dibenzo[*b,e*]azepinas regioisómeras 4a–e/4'a–c.

Los espectros de masas de las dibenzo[*b,f*]azocinas regioisómeras 5a–e/5'a–d también registran los picos de los iones moleculares, que coinciden con los pesos de sus fórmulas condensadas, y presentan el mismo patrón de fragmentación, siendo la pérdida de un radical metilo la que condiciona la generación de los correspondientes picos de base. Los iones fragmento más característicos en los espectros de masas de estos compuestos se reportan en la parte experimental (sección 5.3), y en el esquema 20 se muestra el patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares.



Esquema 20. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las dibenzo[*b,f*]azocinas regioisómeras 5a–e/5'a–d.

La identidad de cada una de las dibenzo[*b,e*]azepinas 4a–e/4'a–c y dibenzo[*b,f*]azocinas 5a–e/5'a–d fue definitivamente corroborada con el análisis riguroso de los espectros de RMN ^1H (anexo 2.3) y RMN ^{13}C (anexo 2.4), junto con los espectros bidimensionales de correlación homonuclear ^1H – ^1H COSY (anexo 2.5) y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC (anexos 2.6 y 2.7). La característica principal de los espectros de cada pareja de regioisómeros 4a–c/4'a–c y 5a–d/5'a–d, además de la desaparición de las señales generadas por los protones del fragmento alilo, es la duplicación de las señales de todos los protones alifáticos y aromáticos que constituyen dichas moléculas, las cuales, en la mayoría de los casos, se pudieron distinguir unas de las otras, porque se

registraron en diferentes zonas del espectro; esta duplicación de señales no se observa en el espectro de la dibenzo[*b,e*]azepina **4d**, con lo cual se confirma que durante la ciclación de **3d** sólo se formó **4d** como un único regioisómero (Figura 13).

El fragmento etilo sobre el carbono C-11 del anillo central de las dibenzo[*b,e*]azepinas **4a-e** se identificó por el triplete que se registra en 0.92–0.95 ppm, y por el multiplete que aparece en 2.09–2.23 ppm, mientras que para las dibenzo[*b,e*]azepinas **4'a-c** estas mismas señales aparecen en 0.92–0.98 ppm y 2.05–2.24 ppm, respectivamente. La señal del protón 11-H se registra como un singulete ancho centrado en 3.67–3.75 ppm (para **4a-e**), y en 2.72–2.81 ppm (para **4'a-c**). Los protones diastereotópicos **6-H_A** y **6-H_B** resuenan como dobletes, y se registran en 4.66–4.82 ppm y 4.09–4.10 ppm (para **4a-e**), y en 4.59–4.72 ppm y 4.43–4.49 ppm (para **4'a-c**), respectivamente.

Adicionalmente, al analizar las señales generadas por los protones aromáticos, se advierte la presencia, entre otras señales, de dos singuletes que sólo pueden pertenecer a protones de los regioisómeros **4a-c**, uno centrado en 6.91–6.95 ppm (7-H), y el otro centrado en 6.90–6.98 ppm (10-H), mientras que entre las señales de los protones aromáticos de los regioisómeros **4'a-c**, se distinguen dos dobletes que acoplan entre sí, uno centrado en 6.91–6.93 ppm (7-H), y el otro centrado en 7.02–7.05 ppm (8-H). De esta manera, se corroboró que la ciclación de las 2-alil-N-bencilanilinas **3** ocurrió de manera satisfactoria y que los productos recién analizados corresponden efectivamente a las esperadas 11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepinas **4a-e** y **4'a-c**. Como ejemplo representativo, en la figura 13 se reproduce el espectro de RMN ¹H del compuesto **4d**, en el cual se pueden observar las señales de los diferentes protones alifáticos y aromáticos con sus correspondientes asignaciones. Además, en la parte experimental (sección 5.3) se reportan todos los corrimientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de los protones y carbonos registrados en los espectros de RMN ¹H y ¹³C.

Todas las asignaciones de los desplazamientos químicos de los protones fueron corroboradas con ayuda de las interacciones registradas en los espectros de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H (anexos 2.5). Como ejemplo, en la figura 14 se reproduce el espectro COSY del compuesto **4d**, en el cual se observan las correlaciones de los protones metílicos y metilénicos (línea roja), metilénicos y metínicos (línea azul), la correlación entre los protones geminales **6-H_A** y **6-H_B** (línea verde), y la correlación entre los protones aromáticos **7-H** y **9-H** con los protones del sustituyente **8-CH₃** (línea gris).

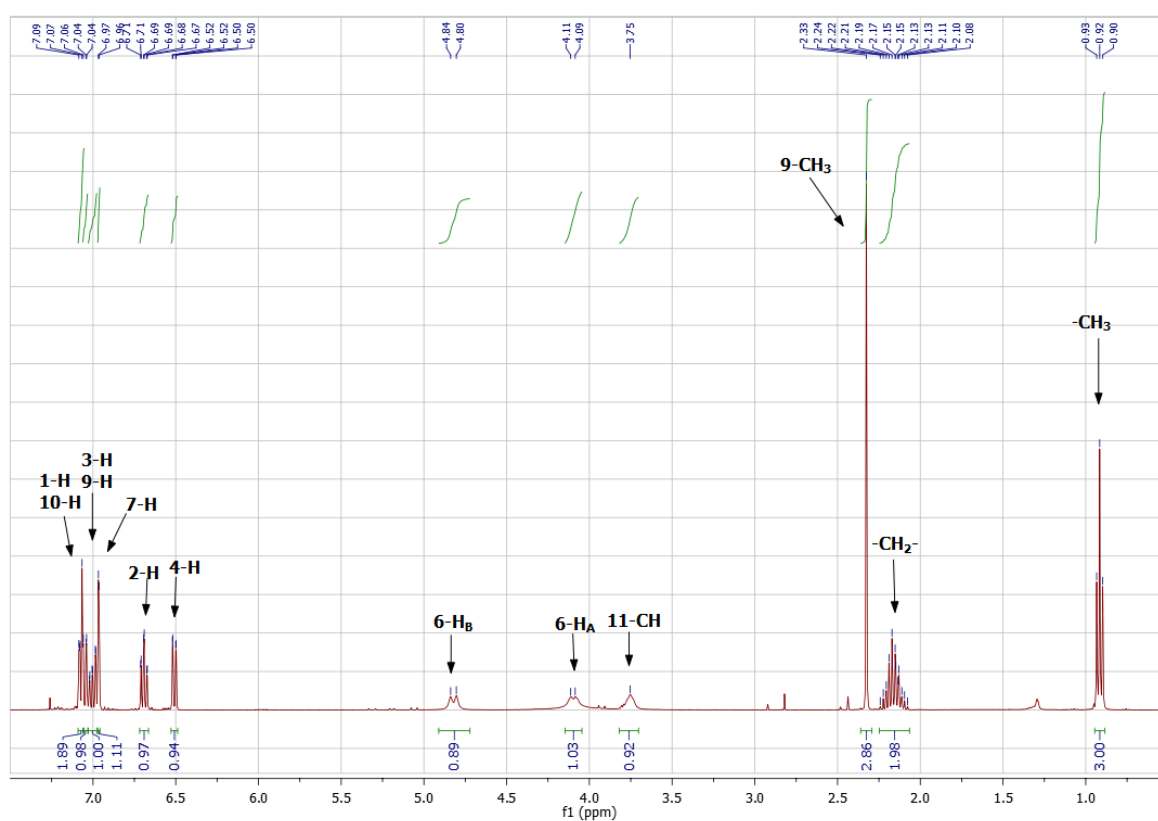


Figura 13. Espectro de RMN ^1H de la 11-etil-8-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina **4d**.

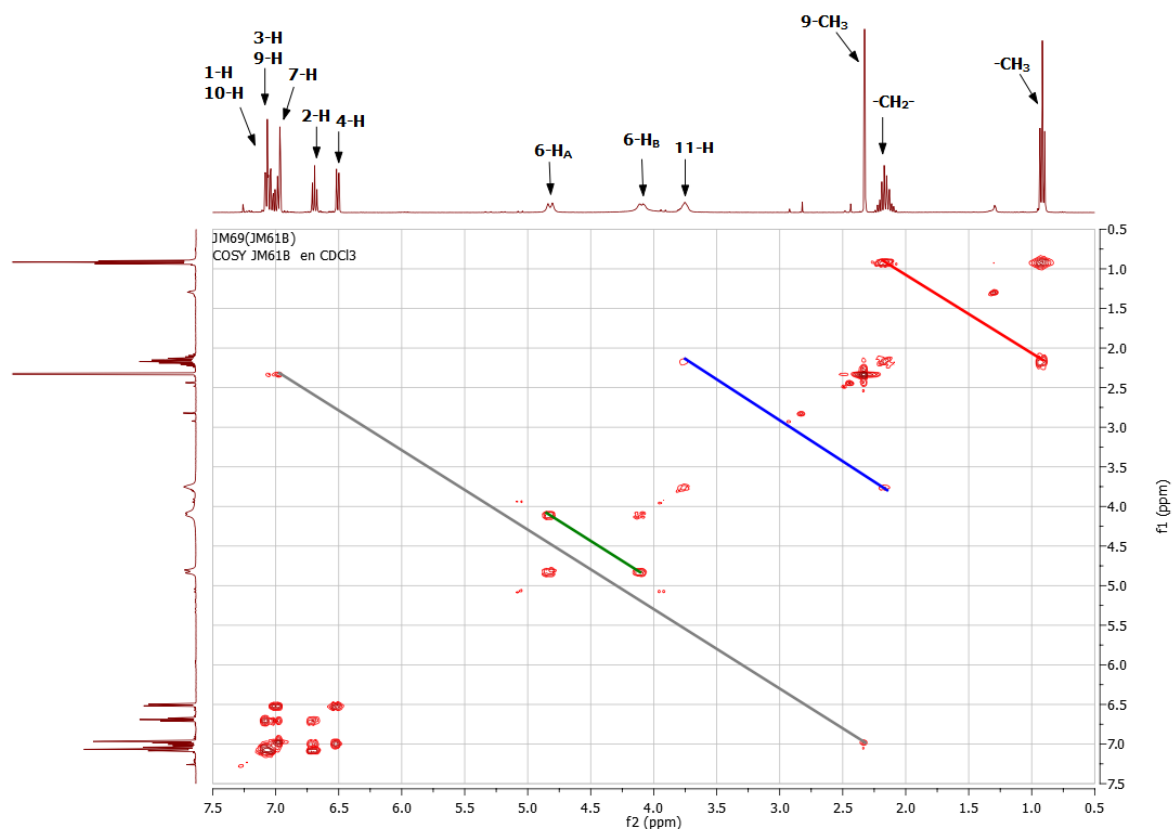


Figura 14. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de la 11-etil-8-metil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina **4d.**

Mediante este mismo análisis, fue posible la identificación de cada una de las dibenzo[*b,f*]azocinas **5a-e** y **5'a-d**. Así, los dobletes generados por los protones metílicos 11-CH₃ se registran en 1.42–1.45 ppm (para **5a-e**), y en 1.42–1.47 (para **5'a-d**). Mientras que la señal del protón diastereotópico 12-H_B (para **5a-e**) se registra como un doblete de doblete centrado en 2.80–2.85 ppm, o como un multiplete centrado en 2.78–2.92 ppm, la señal del segundo protón diastereotópico 12-H_A se solapa con la señal del protón enantiotópico 11-H y generan un multiplete que se registra en 3.16–3.38 ppm; estos mismos tres protones en las moléculas **5'a-d** generan dos multipletes, el primero que es generado por el protón 12-H_B, se registra en 2.78–2.92 ppm, y el segundo que es generado por los protones 12-H_A y 11-H, está ubicado en 3.18–3.40 ppm. Los protones diastereotópicos 6-H_A y 6-H_B resuenan como dobletes, y se registran en 3.90–3.98

ppm y 4.82–4.93 ppm (para **5a–e**), y en 3.95–4.27 ppm y 4.73–5.01 ppm (para **5'a–d**), respectivamente.

Como ejemplo representativo, en la figura 15 se reproduce el espectro de RMN ^1H de las dibenzo[*b,f*]azocinas **5d/5'd**, en el que claramente se puede distinguir la duplicación de las señales recién analizadas, así como las señales de los protones aromáticos. Se advierte también que el regioisómero **5d** representa el producto mayoritario.

Los desplazamientos químicos y las asignaciones de los diferentes protones fueron corroborados mediante los espectros de correlación COSY ^1H – ^1H (anexo 3.5). Como ejemplo, en la figura 16 se reproduce el espectro COSY de **5d/5'd**, en el que se observan las correlaciones entre los protones metílicos 11-CH₃ y metínicos 11-H (líneas roja y verde), las correlaciones entre los protones diastereotópicos 12-H_A y 12-H_B (líneas gris y negra), y 6-H_A y 6-H_B (líneas azul y marrón).

De esta manera, se corroboró que la ciclación de las 2-*alil-N*-bencilanilinas **3** también genera productos de ciclación 8-*exo-trig*, y que éstos representan mezclas de las tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas regioisómeras **5a–d** y **5'a–d**, siendo **5a–d** los regioisómeros mayoritarios, mientras que **5e** representa, como era de esperarse, un único isómero.

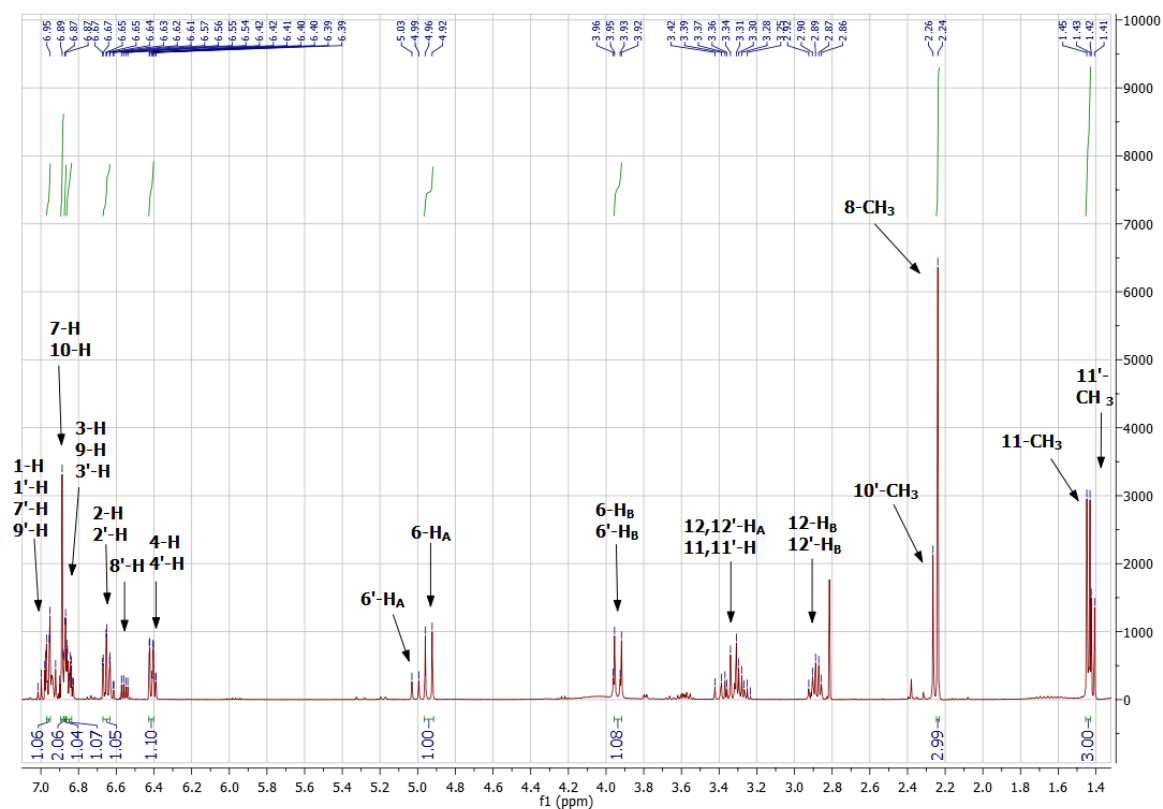


Figura 15. Espectro de RMN ^1H de las 8,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas 5d/5'd.

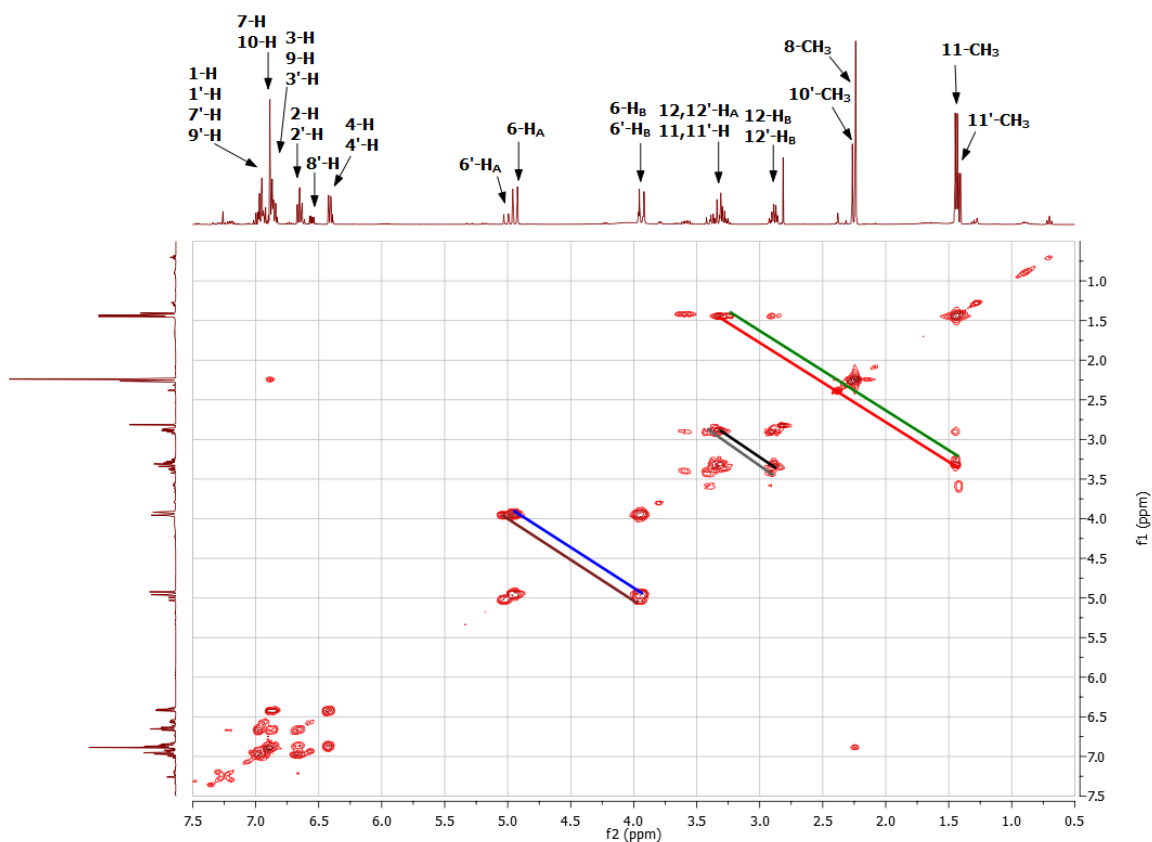
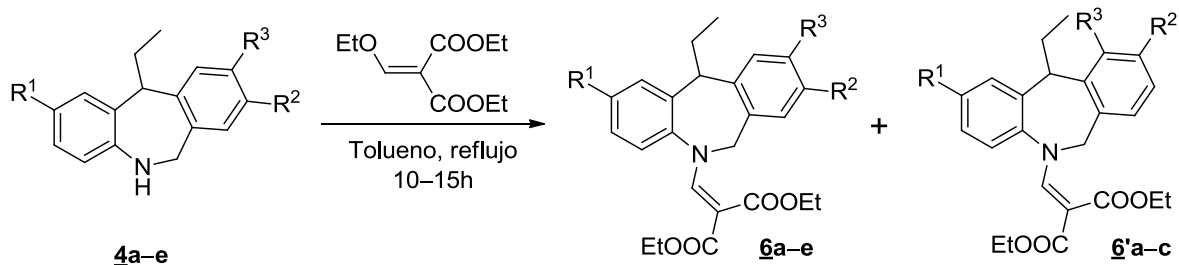


Figura 16. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de las 8,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas 5d/5'd.

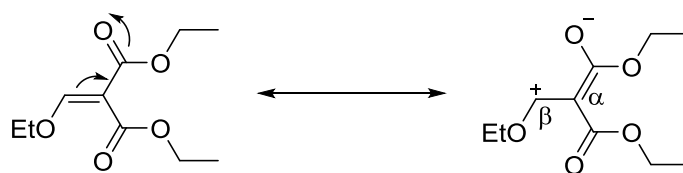
6.2. OBTENCIÓN DE LOS 2-((11-ETIL-6,11-DIHIDRO-5H-DIBENZO[*b,e*]AZEPIN-5-IL)METILEN)MALONATOS DE DIETILO 6a-e/6'-a-c.

La preparación de los metilenmalonatos 6a-e/6'a-c se llevó a cabo mediante la reacción de las 11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepinas 4a-e/4'a-c con 2-(etoximetilen)malonato de dietilo, usando tolueno como solvente y calentando a reflujo la mezcla de reacción durante 10-15 horas (Esquema 21).



Esquema 21. Preparación de los 2-((11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b*,*e*]azepin-5-il)metilen)malonatos de dietilo 6a-e/6'a-c.

Esta reacción se puede catalogar como una reacción de sustitución nucleofílica sobre un átomo de carbono sp^2 , que está asistida por el efecto mesomérico o de conjugación que ejercen los grupos éster sobre el fragmento metileno, lo que ocasiona una mayor electrodeficiencia en el carbono β (Esquema 22), y facilita, por lo tanto, la sustitución del grupo etoxilo.



Esquema 22. Una de las estructuras de resonancia del 2-(etoximetilen)malonato de dietilo.

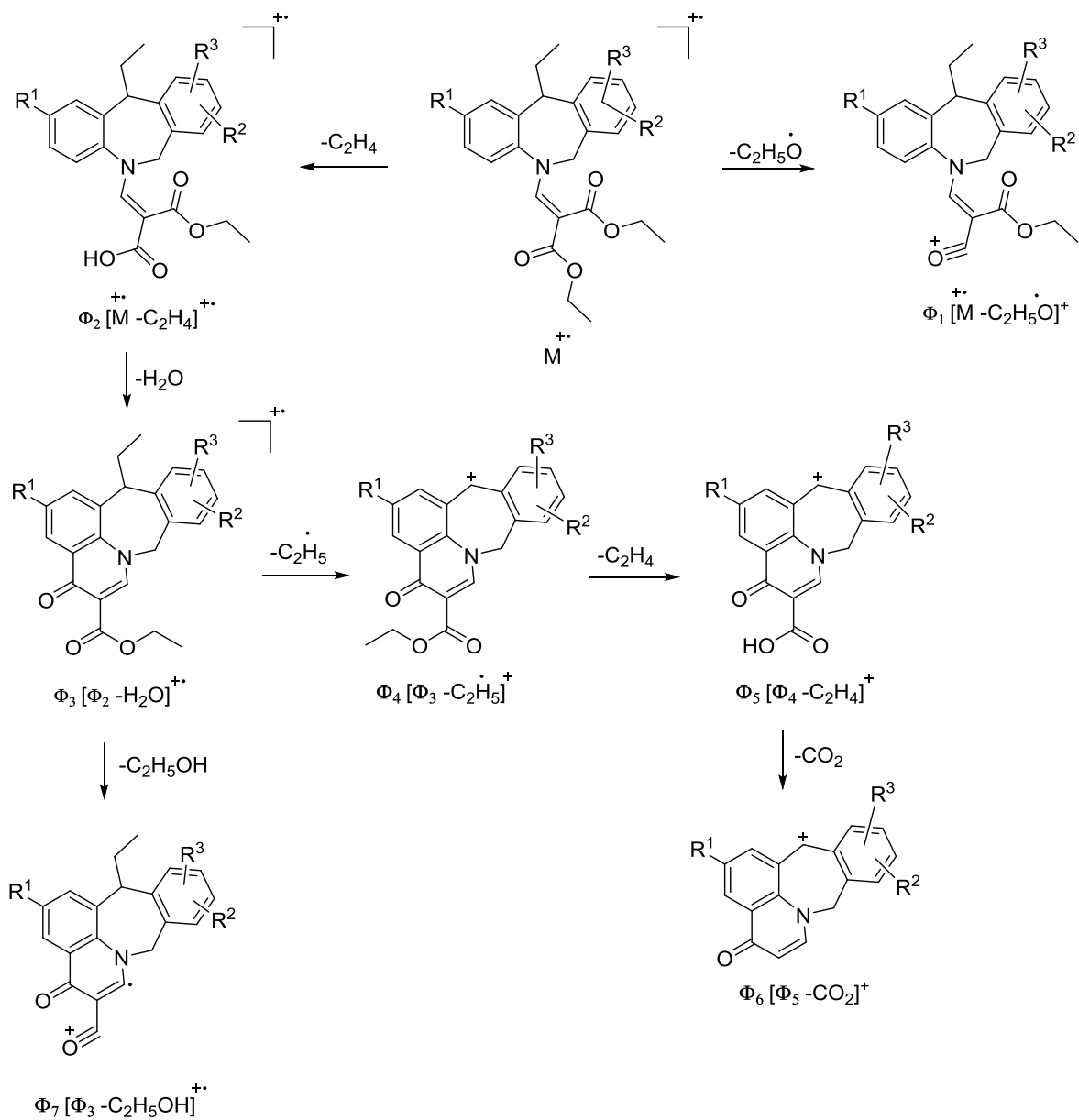
Cuando se comprobó que la reacción transcurrió, se retiró el solvente a presión reducida, obteniéndose así los productos esperados como sustancias vítreas e incoloras, con rendimientos del 96–78%. Estos compuestos no fueron purificados, porque los controles por CCF mostraban la formación de una única mancha, y, por esta razón, se consideró como improductiva su purificación por cromatografía en columna.

Los productos crudos 6a-e/6'a-c fueron caracterizados únicamente por espectroscopia de infrarrojo y espectrometría de masas. En los espectros de infrarrojo (anexo 4.1), además de registrarse la desaparición de la banda de absorción de vibración de tensión del grupo **N-H**, se observan dos nuevas bandas

de absorción correspondientes a la vibración de tensión de los carbonilos **C=O** de las funciones éster, una aparece entre 1691–1690 cm^{-1} , y la otra, entre 1609–1593 cm^{-1} (ver parte experimental, sección 5.4). La presencia de estas dos bandas, se tomó como el primer indicio de que la reacción transcurrió completamente.

Los espectros de masas (anexo 4.2), corroboran la formación de los productos esperados, puesto que en ellos se registran los picos de los iones moleculares, cuyas relaciones m/z coinciden con los pesos de sus fórmulas condensadas. Al analizar en detalle algunas de las fragmentaciones registradas en los espectros de esta serie de compuestos, se constata la pérdida de una molécula de etanol (46 unidades) que se da a través de un rearrreglo McLafferty con pérdida de una molécula de etileno (Φ_2), seguida de la pérdida de agua, que podría corresponder a un proceso de ciclodeshidratación; de esta manera surge el catión radical Φ_3 , que es el ión pico de base del derivado 6e. De Φ_3 , y como consecuencia de una ruptura bencílica doblemente favorecida, se da la pérdida de un fragmento etilo que condiciona la generación del catión Φ_4 , que representa el ión pico de base para el resto de derivados 6a–d, además de Φ_3 , se observa la pérdida de una molécula de etanol que genera el catión radical Φ_7 , que representa el ión pico de base para los derivados 6'a–c; a partir del ión Φ_4 se da un rearrreglo de tipo McLafferty con pérdida de una molécula de etileno y se genera el catión Φ_5 , que, finalmente, decae por la pérdida de una molécula de CO_2 y genera el catión Φ_6 . Estas dos últimas fragmentaciones son una prueba sólida de la identidad de las moléculas analizadas, ya que corroboran la existencia de un segundo grupo carboetoxi en sus estructuras.

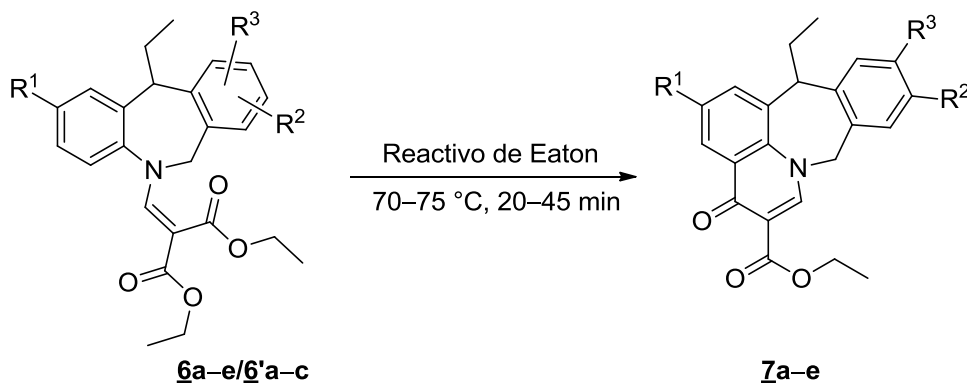
En la parte experimental (sección 5.4) se reportan los iones fragmento más característicos y sus intensidades registrados en los espectros de 5a–e/5'a–c, y en el esquema 23 se propone un patrón de fragmentación para los iones moleculares.



Esquema 23. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los compuestos 6a–e/6'a–c.

6.3. OBTENCIÓN DE LOS ESTERES ETÍLICOS DEL ÁCIDO 13-ETIL-4-OXO-8,13-DIHI-DRO-4H-BENZO[5,6]AZEPINO[3,2,1-*ij*]-QUINOLINA-5-CARBOXÍLICO 7a-e.

Para acceder a los productos 7a-e, los 2-((11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metilen)malonatos de dietilo 6a-e/6'a-c fueron sometidos a un proceso de ciclación intramolecular (acilación intramolecular de Friedel-Crafts), que fue promovido con el reactivo de Eaton (una mezcla de pentóxido de fósforo y ácido metanosulfónico) (Esquema 24). Después del correspondiente tratamiento de los crudos de reacción y de la purificación de los mismos por cromatografía en columna, se obtuvieron únicamente los productos 7a-e como sólidos blancos y con rendimientos del 98-90%. Estos productos, posteriormente, fueron caracterizados mediante espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas, usando la técnica de ionización por Electrospray (ESI-MS) y operando en el modo positivo, y por resonancia magnética nuclear.



Esquema 24. Síntesis de los ésteres etílicos del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4H-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílico 7a-e.

En los espectros de infrarrojo (anexo 5.1), se observa una marcada diferencia en las bandas de absorción de vibración de tensión de los grupos carbonilo de la cetona y del éster, registrándose la primera entre 1636-1605 cm^{-1} y entre 1689-1680 cm^{-1} , la segunda. La presencia de estas dos bandas es un claro indicio de que la ciclación de los precursores transcurrió. En la tabla 1 se reportan

las bandas de absorción más características registradas en los espectros de IR de **7a-e**.

Tabla 1. Bandas de absorción características en los espectros de IR de los ésteres etílicos del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4H-benzo[5,6]azepino-[3,2,1-ij]quinolina-5-carboxílico **7a-e.**

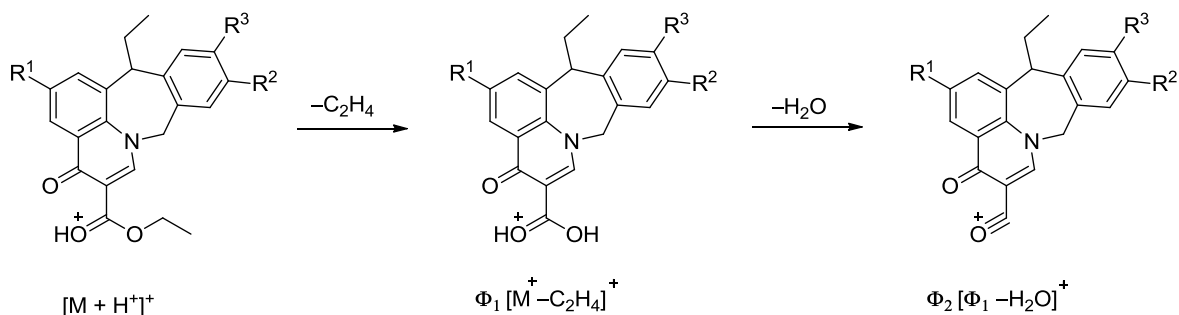
Compuesto	Bandas de absorción (cm ⁻¹)				
	Vib. T. y F. C-H	Vib. T. C=O Ester	Vib. T C=O Cetona	C=C Aromático	C-O Ester
7a	2957-2926	1682	1623	1483	1153
7b	2969-2930	1689	1633	1473	1151
7c	2958-2928	1680	1621	1484	1143
7d	2964-2925	1683	1636	1474	1151
7e	2965-2926	1687	1605	1482	1146

Los espectros de masas ESI-MS (anexo 5.2), corroboran la formación de los productos quinolónicos **7a-e**, al registrar los picos de los correspondientes iones moleculares protonados. Teniendo en cuenta que la técnica de electrospray usa un modo de ionización suave, no resulta inesperado, entonces, constatar que la fragmentación de estos iones moleculares protonados sea muy pobre. Sin embargo, el re-arreglo de tipo McLafferty, con pérdida de una molécula de etileno (Φ_1), y la subsiguiente pérdida de una molécula de agua (Φ_2), es una característica general de estos iones (Tabla 2). En el esquema 25 se propone un patrón de fragmentación para estos iones protonados.

Tabla 2. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los ésteres etílicos del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílico 7a-e.

Iones (I, %)			
Compuesto	$[M + H]^+$	Φ_1	Φ_2
<u>7a</u>	376 (<1)	348 (100)	330 (8)
<u>7b</u>	394 (<1)	366 (100)	348 (6)
<u>7c</u>	410 (<1)	382 (100)	364 (5)
<u>7d</u>	362 (<1)	334 (100)	316 (8)
<u>7e</u>	382 (<1)	356 (100)*	338 (4)*

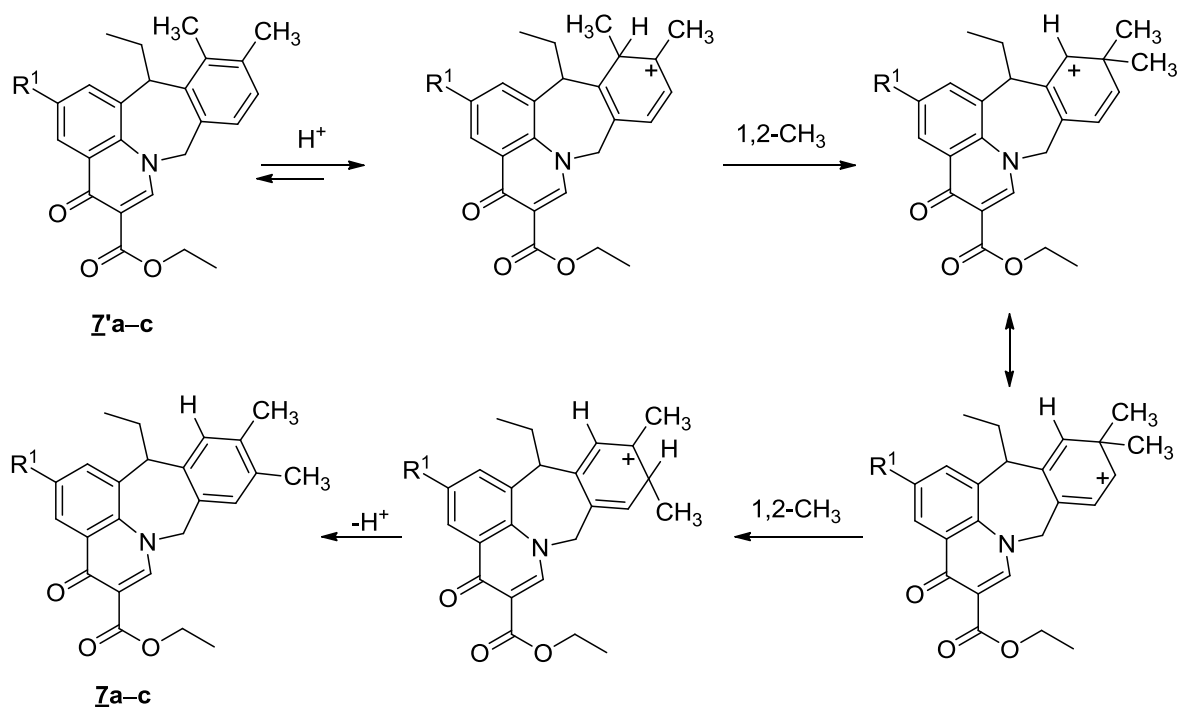
*Relativo al isótopo ^{37}Cl .



Esquema 25. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares protonados de los ésteres etílicos del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílico 7a-e.

Las estructuras de los productos 7a-e fueron plenamente corroboradas mediante el análisis de los espectros de RMN ^1H (anexo 5.3), RMN ^{13}C (anexo 5.4), y los espectros de correlación homonuclear ^1H , ^1H COSY (anexo 5.5), y heteronuclear HMBC y HSQC (anexos 5.6 y 5.7).

Como los compuestos aislados no fueron analizados por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, se esperaba, entonces, que los productos de la ciclación de los pares de regioisómeros precursores **6a-c/6'a-c** corresponderían también a mezclas de quinolonas regioisómeras, es decir, a las quinolonas **7a-c/7'a-c**, pero al analizar sus espectros de RMN ¹H se constató, con sorpresa, que no había duplicación de las señales de los protones del fragmento etilo conectado al carbono C-13, así como tampoco duplicación de las señales del protón 13-H y de los protones diastereotópicos 8-H_A/8-H_B. La ausencia de estas señales en los espectros de RMN ¹H, se puede explicar en términos de la posible transposición que sufrieron los regioisómeros **7'a-c** a los regioisómeros **7a-c**, transposición que pudo haber ocurrido paralelamente o después de la formación del nuevo anillo quinolónico, y que es favorecida por las condiciones fuertemente ácidas en las que transcurrió la ciclación de los precursores. De esta manera, los regioisómeros **7'a-c** que son menos estables debido a las posibles interacciones de repulsión entre el metilo ubicado en el carbono C-12 y el hidrógeno H-13, de una parte, y el grupo etilo, de otra parte, se transformaron, vía protonación *ipso* del carbono C-12, en sus regioisómeros **7a-c** termodinámicamente más estables (Esquema 26).



Esquema 26. Transposición de los regioisómeros **7'a-c menos estables a los regioisómeros **7a-c** termodinámicamente más estables.**

Continuando con el análisis de los espectros de RMN 1H , se observa en todos ellos un triplete centrado entre 1.41–1.40 ppm que integra para tres protones, y un cuartete centrado entre 4.40–4.38 ppm que integra para dos protones, que son la marca distintiva de los protones metílicos y metilénicos del fragmento etoxilo de la función éster; así mismo, el triplete que se registra en 1.00–1.03 ppm y el multiplete que aparece en el rango de 2.21–2.36 ppm, son las señales características que generan los protones del fragmento etilo conectado al carbono C-13. También se observan señales para 4 protones aromáticos (5 para los derivado **7a** y **7e**), con lo cual se confirma fehacientemente la formación del anillo quinolónico.

Una particularidad especial que se advierte en los espectros de RMN 1H de estos derivados, es el ensanchamiento de las señales generadas por el protón

enantiotópico 13-H y los protones diastereotópicos 8-H_AH_B, los cuales resuenan en 4.10–4.05 ppm, 6.04–5.80 ppm, y 4.89–4.65 ppm, respectivamente.

Este comportamiento un tanto inusual de la forma como resuenan los mencionados protones puede ser explicado desde la técnica misma, puesto que la resolución de las señales (ensanchamiento) está directamente influenciada por el tiempo de relajación espín–espín (T_2), que, a su vez, se ve afectado por los campos magnéticos locales. Si miramos la posición de estos núcleos, observamos que están sometidos a campos magnéticos locales fuertes y adicionalmente la rigidez de la molécula en este punto (protón del carbono 13-C) podría propiciar un ambiente de pseudo-sólido, disminuyendo de esta manera el tiempo de relajación T_2 , y en consecuencia un ensanchamiento de las señales. Para el caso particular de los protones diastereotópicos 8-H_AH_B, la presencia de un átomo de nitrógeno adyacente, que posee un espín mayor a 1/2 y, por lo tanto, un momento eléctrico cuadrupolar diferente de cero, permite transferir fácilmente su energía a la red, de ahí, que se observe un tiempo de relajación espín–red pequeño y una señal ancha (efecto cuadrupolar).

En la figura 17 se reproduce el espectro de RMN ^1H de **7c** con las asignaciones de todos los protones presentes en la molécula, y en las tablas 3 y 4 se reportan los desplazamientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de los protones y carbonos de **7a–e**. Las asignaciones de todos los protones fueron corroboradas con los espectros de correlación homonuclear ^1H – ^1H COSY. En la figura 18 se reproduce el espectro COSY del derivado **7c**, en el cual se observan las correlaciones entre los protones metílicos y metilénicos del fragmento etilo unido a 13-C (línea azul) y del fragmento etoxilo (línea roja), la correlación entre los protones metilénicos diastereotópicos 8-H_A y 8-H_B (línea negra), la correlación entre los protones aromáticos 9-H y 12-H con los protones metílicos de los sustituyentes 10-CH₃ y 11-CH₃ (línea verde), y la correlación entre los protones aromáticos 1-H y 3-H (línea gris).

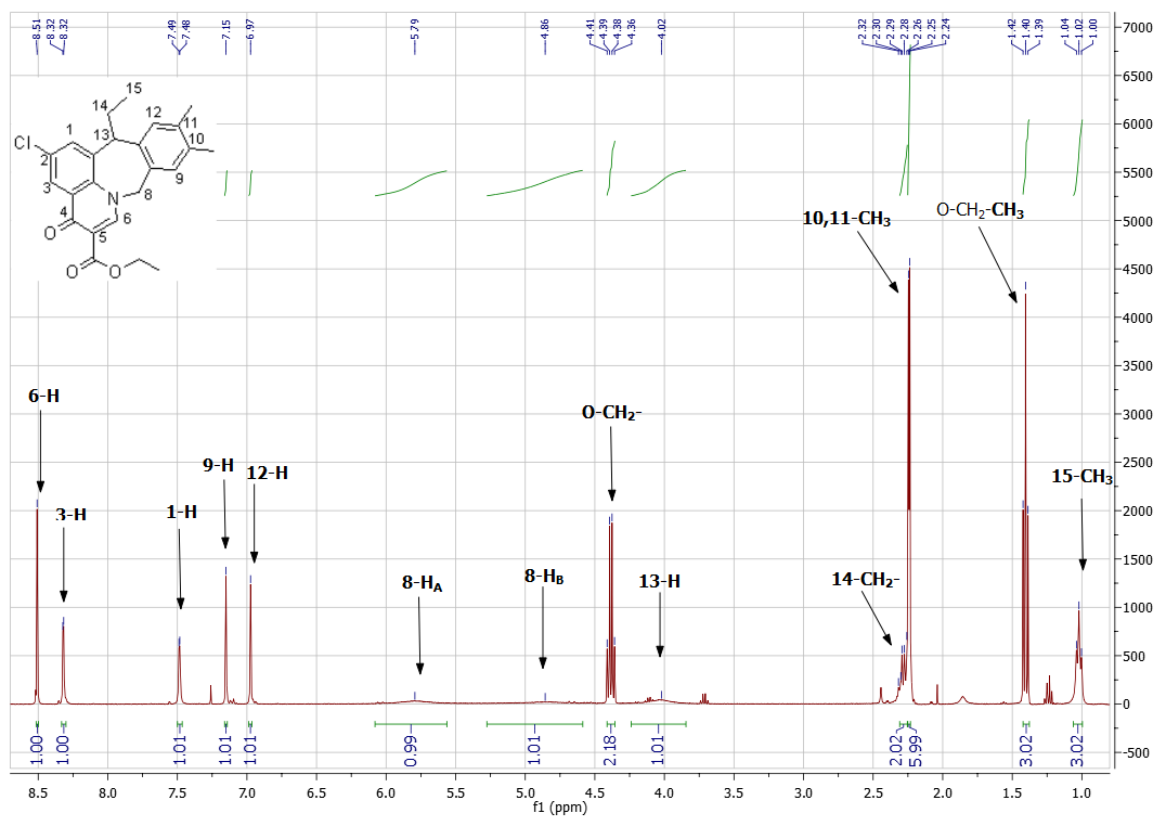


Figura 17. Espectro de RMN ^1H del éster etílico del ácido 2-cloro-13-etil-10,11-dimetil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílico **7c**.

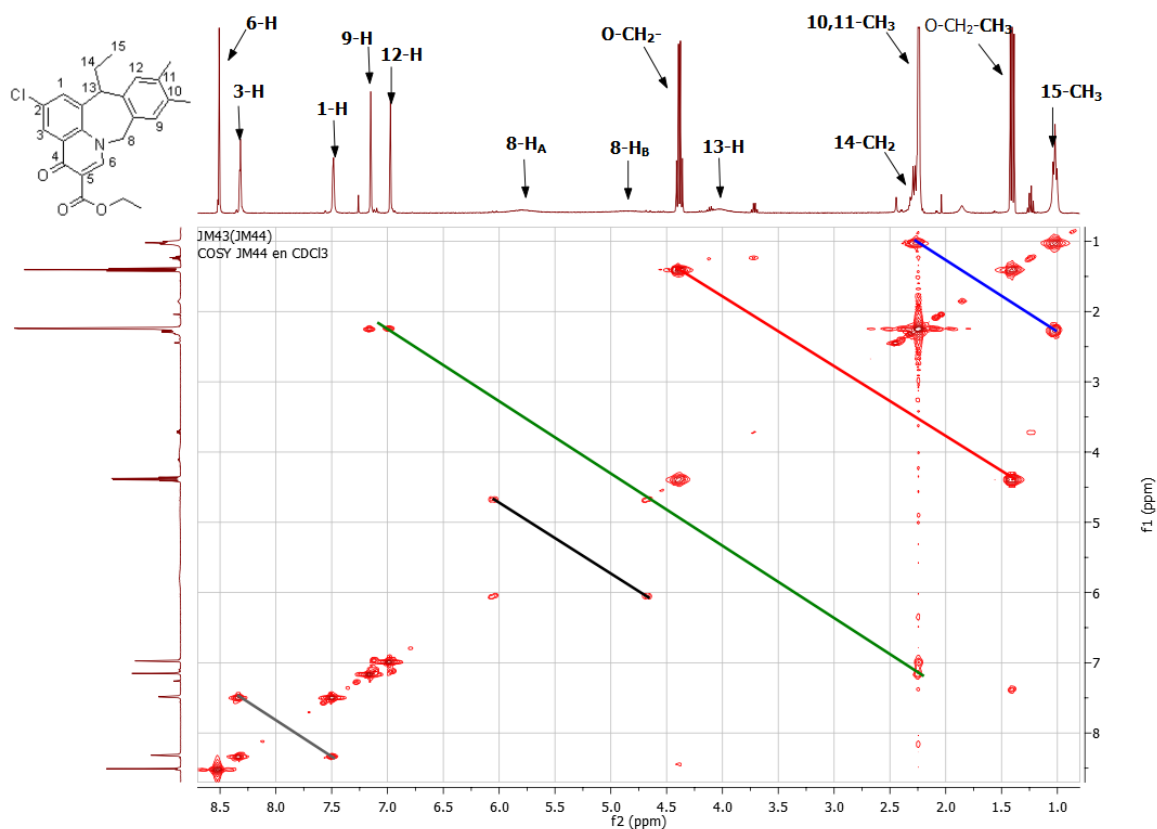


Figura 18. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY del éster etílico del ácido 2-cloro-13-etil-10,11-dimetil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino-[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílico 7c.

La formación del anillo quinolónico también se corroboró con los espectros de RMN ^{13}C , en los que se registra la aparición, entre 131.1–133.3 ppm, de un nuevo carbono cuaternario aromático, que fue asignado como perteneciente al carbono 3a-C. Los carbonos carbonílicos de la cetona y de la función éster se registran en 172.8–174.1 y 165.5–166.2 ppm, respectivamente. Pero lo más característico de estos espectros, es la ausencia de las señales de los carbonos metínico 13-C, metilénico 14- CH_2 - y aromático 1-C. Al igual que se hizo con los protones, la asignación de todos los carbonos se corroboró con el análisis de los espectros de correlación heteronuclear HMBC y HSQC.

Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los ésteres etílicos del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]-quinolina-5-carboxílico 7a-e.

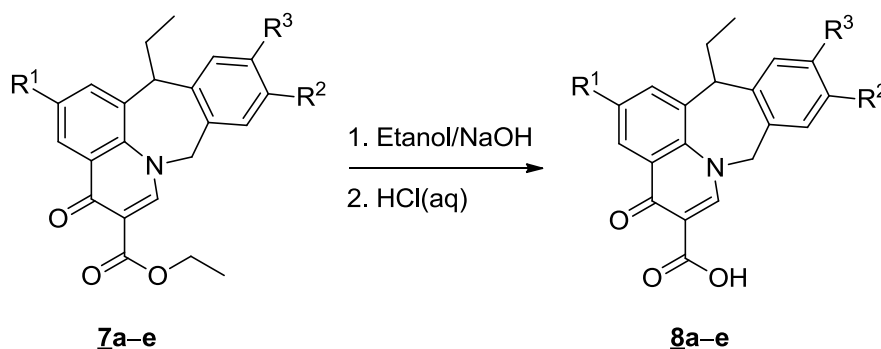
DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS PROTONES (δ , ppm)																	
No.	Protones aromáticos							6-CH	13-CH-CH ₂ -CH ₃			O-CH ₂ -CH ₃		8-CH ₂		Otros protones	
	1-H	2-H	3-H	9-H	10-H	11-H	12-H	6-H	14-CH ₂	15-CH ₃	13-H	CH ₂	CH ₃	8-H _A	8-H _B	R ²	R ³
<u>7a</u>	7.54 dd 8.0,1.2	7.32 t 8.0	8.45 dd 8.0,1.2	7.15 s	—	—	6.99 s	8.56 s	2.29-2.21 m	1.01 t 7.2	4.05 sa	4.39 q 7.2	1.41 t 7.2	5.84 sa	4.81 sa	2.25 s	2.23 s
<u>7b</u>	7.30 dd 8.8,3.2	—	8.10 dd 8.4,3.2	7.17 s	—	—	6.99 s	8.60 s	2.32-2.27 m	1.03 t 7.2	4.05 sa	4.40 q 7.2	1.42 t 7.2	5.78 sa	4.88 sa	2.26 s	2.25 s
<u>7c</u>	7.49 d 2.2	—	8.32 d 2.2	7.15 s	—	—	6.97 s	8.51 s	2.33-2.21 m	1.02 t 7.2	4.03 sa	4.38 q 7.2	1.40 t 7.2	6.04 sa	4.65 sa	2.25 s	2.24 s
<u>7d</u>	7.55 dd 7.6,1.2	7.33 t 7.6	8.45 dd 8.0,1.6	7.21 s	—	7.13 dd 8.0,1.0	7.10 d 8.0	8.57 s	2.29-2.21 m	1.00 t 7.2	4.05 s.a	4.39 q 7.2	1.41 t 7.2	5.85 sa	4.81 sa	2.35 s	—
<u>7e</u>	7.51 d 2.4	—	8.34 d 2.4	7.40 dd 7.0,1.4	7.31 td 7.4,1.4	7.36 td 7.4,1.4	7.22 dd 7.4,1.4	8.53 s	2.36-2.24 m	1.02 t 7.2	4.10 s.a.	4.39 q 7.2	1.41 t 7.2	5.88 sa	4.88 sa	—	—

Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los ésteres etílicos del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]-quinolina-5-carboxílico 7a-e.

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS CARBONOS (δ , ppm)																								
No	Carbonos aromáticos												13-CH-CH ₂ -CH ₃			5-C-(COO)-CH ₂ -CH ₃				Otros carbonos				
	13a-C	1-C	2-C	3-C	3a-C	3b-C	8a-C	9-C	10-C	11-C	12-C	12a-C	CH ₂	CH ₃	13-C	(COO)	CH ₂	CH ₃	5-C	4-C	6-C	8-C	R ²	R ³
<u>7a</u>	131.2		125.1	127.1	132.2	138.4	129.3	130.3	136.0	138.0	130.3	138.7		13.2		166.2	60.9	14.5	109.6	174.1	150.1	60.9	19.2	19.6
<u>7b</u>	135.6 d 6.3	135.3 d 1.4	159.4 d 247.8	111.8 d 22.6	133.3 d 7.0	135.2 d 1.1	129.1	130.4	136.4	137.8	129.1	138.3		13.1		166.0	61.1	14.5	109.0	173.1 d 2.4	149.9	61.1	19.3	19.6
<u>7c</u>	134.7		131.1	126.1	132.3	137.2	129.1	130.4	136.3	137.7		138.2		13.1		165.6	61.0	14.5	109.8	172.8	150.0	61.0	19.2	19.6
<u>7d</u>	132.2		125.2	127.1	131.1	138.8	131.8	130.1	137.6	129.7	129.7	138.0		13.2		166.1	61.0	14.5	109.6	174.1	150.1	61.2	21.0	—
<u>7e</u>	134.2		131.2	126.3	132.3	137.2	131.8	129.1	128.1	129.8	129.1	140.5		13.1		165.6	61.1	14.5		172.8	150.1	61.2	—	—

6.4. PREPARACIÓN DE LOS ÁCIDOS 13-ETIL-4-OXO-8,13-DIHIDRO-4H-BENZO[5,6]AZEPINO[3,2,1-ij]QUINOLINA-5-CARBOXÍLICOS 8a-e.

En la última etapa de la síntesis se llevó a cabo la preparación de los ácidos 8a-e, compuestos que constituyen el objetivo central de este Trabajo de Grado. Para acceder a estos derivados, los correspondientes ésteres 7a-e se disolvieron en etanol y, posteriormente, se trataron con una solución de NaOH (1N) a temperatura ambiente con agitación constante. Los ácidos esperados se obtuvieron como sólidos blancos, después del tratamiento de las masas de reacción con solución de ácido clorhídrico (Esquema 27).



Esquema 27. Preparación de los ácidos 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4H-benzo-[5,6]azepino[3,2,1-ij]quinolina-5-carboxílicos 8a-e.

La identificación de los ácidos 8a-e se realizó únicamente por espectroscopia de infrarrojo y espectrometría de masas, usando la técnica de ionización por Electro spray (ESI-MS) y operando en el modo positivo. Cabe resaltar que debido a la baja solubilidad de los productos en los disolventes deuterados más comunes (CDCl_3 y DMSO-d_6), no fue posible su análisis mediante resonancia magnética nuclear.

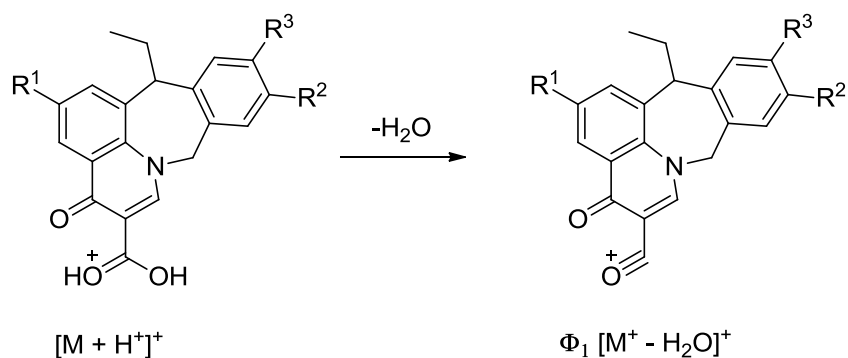
En los espectros de infrarrojo (anexo 6.1) se observa la aparición de una banda ancha entre $3100\text{--}2600\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a una vibración de tensión del

hidroxilo carboxílico, que puede también representar dímeros que se forman mediante puentes de hidrógeno entre las funciones carboxílicas de los ácidos. Adicionalmente, se observa una banda entre 1705–1721 cm^{-1} correspondiente a una vibración de tensión del carbonilo carboxílico, mientras que la banda de absorción del carbonilo de la cetona se registra 1610–1615 cm^{-1} . En la tabla 5 se reportan las bandas de absorción más características en los espectros de IR de los compuestos **8a–e**.

Tabla 5. Bandas de absorción características en los espectros de IR de los ácidos 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4H-benzo[5,6]azepino[3,2,1-ij]-quinolina-5-carboxílicos **8a–e.**

Compuesto	Bandas de absorción (cm^{-1})					
	O-H	Vib. T. C=O Carboxílico	Vib. T C=O Cetona	C=C Aromático	C-O Ester	C- N
8a	3100–2600	1707	1614	1470	1223	783
8b	3100–2600	1717	1612	1466	1208	808
8c	3100–2600	1721	1612	1463	1212	809
8d	3100–2600	1705	1615	1471	1216	815
8e	3100–2600	1717	1610	1457	1214	811

Los espectros de masas ESI-MS (anexo 6.2), corroboran la formación de los productos **8a–e**, al registrar los picos de los iones moleculares protonados. Al igual que la fragmentación de los iones protonados de los precursores, la fragmentación de estos ácidos es muy pobre, siendo la pérdida de una molécula de agua, la fragmentación más característica y principal (Esquema 28, Tabla 6).



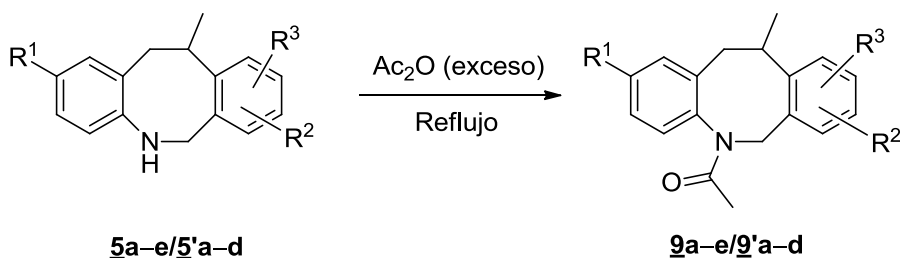
Esquema 28. Principal fragmentación de los iones moleculares protonados de los ácidos 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]-quinolina-5-carboxílicos 8a-e.

Tabla 6. Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los ácidos 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]-quinolina-5-carboxílicos 8a-e.

Iones (I,%)		
Compuesto	$[M + H^+]^+$	Φ_1
<u>8a</u>	348.1 (100)	330.1 (58)
<u>8b</u>	366.1 (100)	348.1 (47)
<u>8c</u>	382.0 (100)	364.0 (34)
<u>8d</u>	334.1 (100)	316.1 (52)
<u>8e</u>	354.0 (100)	336.8 (28)

6.5. *N*-ACETILACIÓN DE LAS 11-METIL-5,6,11,12-TETRAHIDRODIBENZO[*b,f*]AZOCINAS 5a-e/5'a-d.

Con el fin de sintetizar análogos estructurales de ciertas *N*-acetildibenzo[*b,f*]azocinas que resultaron ser fuertes inhibidores de la enzima deshidrogenasa tipo 3 de 17 β -hidroxi-esteroide, enzima involucrada en el cáncer de próstata,^{80,81} las dibenzo[*b,f*]azocinas regioisómeras 5a-e/5'a-d fueron sometidas a un proceso de *N*-acetilación con exceso de anhídrido acético a reflujo (Esquema 29).



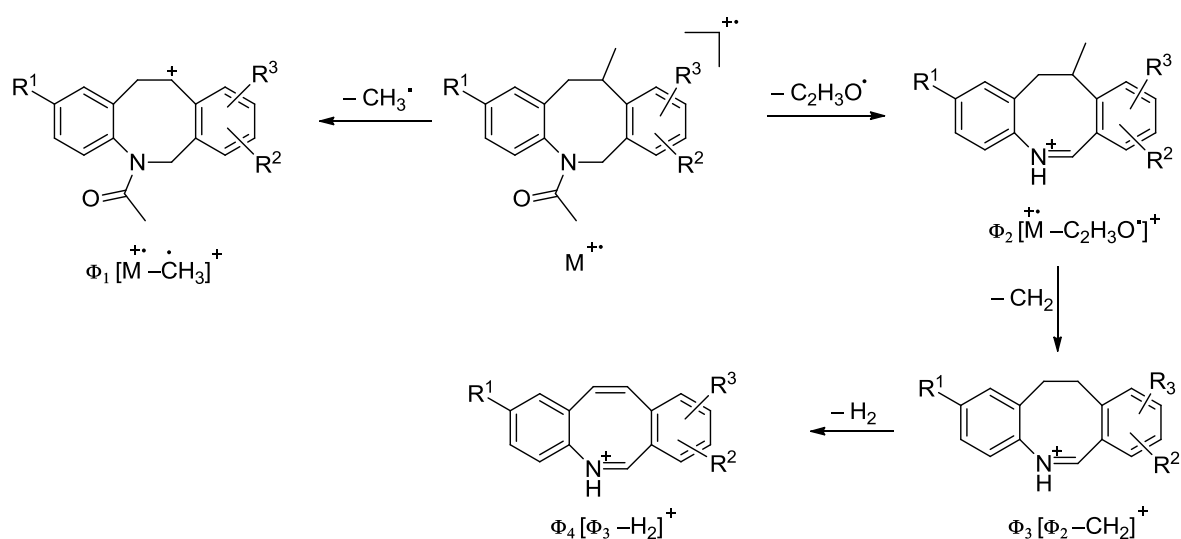
Esquema 29. *N*-Acetilación de las dibenzo[*b,f*]azocinas 5a-e/5'a-d.

Los productos *N*-acetilados regioisoméricos 9a-e/9'a-d fueron purificados por cromatografía en columna sobre sílica gel y aislados como sólidos blancos. Teniendo en cuenta que las dibenzo[*b,f*]azocinas sometidas a reacción correspondían a mezclas de regioisómeros, los productos de *N*-acetilación corresponden, de igual forma, a mezclas de regioisómeros, obtenidos con rendimientos de 58–88% (determinado por CG) para los derivados 9a-e y del 12–42% (determinado por CG) para los derivados 9'a-d.

En los espectros de infrarrojo (anexos de 7.1) se observa tanto la desaparición de la banda correspondiente a la vibración de tensión del grupo amino secundario, como la aparición de una banda intensa entre 1650–1643 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión del grupo amido **N-C=O**, siendo esta la primera prueba espectroscópica de la formación de los productos esperados.

Los productos de *N*-acetilación fueron identificados mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Para tal fin, se sometió a análisis la mezcla regioisomérica de los correspondientes productos **9a-e/9'a-d**. En los espectros de masas (anexo 7.1), se registran los picos de los iones moleculares que coinciden con los pesos de sus fórmulas condensadas, y que son, a su vez, los iones pico de base para los derivados **9e, 9'b,c**. Una característica importante en los espectros de masas de los isómeros **9a-e/9'a-d**, es que sus iones moleculares presentan el mismo patrón de fragmentación. Sin embargo, la pérdida de un radical metilo es la que condiciona la formación del ión pico de base para los derivados **9a,d, 9'a**, mientras que la pérdida de un radical acetilo, es la que condiciona la generación del ión pico de base para los derivados **9b,c**.

En la parte experimental (sección 5.7) se reportan los iones fragmento más característicos registrados en los espectros de masas de dichos compuestos, y en el esquema 30 se muestra un patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares.



Esquema 30. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los compuestos **9a-e/9'a-d.**

Los productos de la *N*-acetilación fueron también identificados mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear. Previo al análisis, la mezcla de regioisómeros **9a-e/9'a-d** fue sometida a un proceso de purificación mediante recristalización fraccionada, lográndose en un altísimo porcentaje enriquecer la presencia de los regioisómeros **9a-e**; estos compuestos recristalizados fueron los que se analizaron.

Los espectros de RMN ^1H (anexo 7.3) y RMN ^{13}C (anexo 7.4), junto con los espectros bidimensionales de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY (anexo 7.5) y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC (anexos 7.6 y 7.7), corroboraron de forma inequívoca la formación de **9a-e**. La aparición de un nuevo singlete, ubicado en 1.80–1.81 ppm, que integra para tres protones, es el rasgo distintivo más importante en los espectros de RMN ^1H , y el que corrobora inequívocamente la presencia de un grupo acetilo en las moléculas analizadas. En la figura 19 se reproduce el espectro del compuesto **9d** junto con las asignaciones para cada uno de los protones.

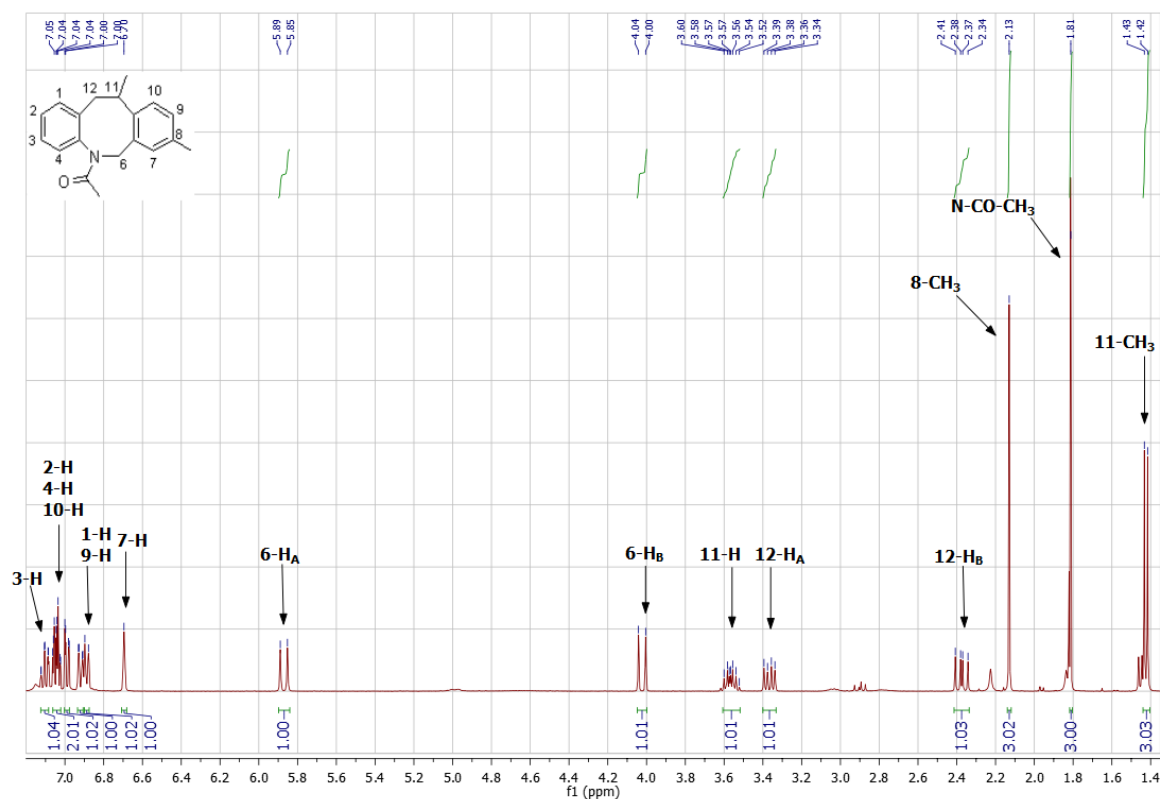


Figura 19. Espectro de RMN ^1H de la *N*-acetil-8,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina **9d**.

Todas las asignaciones de los desplazamientos químicos de los protones fueron corroboradas con ayuda de las interacciones registradas en los espectros de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H (anexos 7.5). En la figura 20 se reproduce el espectro COSY del compuesto **9d**, en el cual se observan la correlación de los protones metílicos 11- CH_3 y metínico 11-H (línea roja), la correlación entre los protones diastereotópicos 12- H_A y 12- H_B (línea verde), las correlaciones entre los protones **12- H_AB** con el protón 11-H (líneas azules), la correlación entre el protón aromático 7-H y los protones metílicos 8- CH_3 (línea gris), y la correlación entre los protones diastereotópicos 6- H_A y 6- H_B (línea negra).

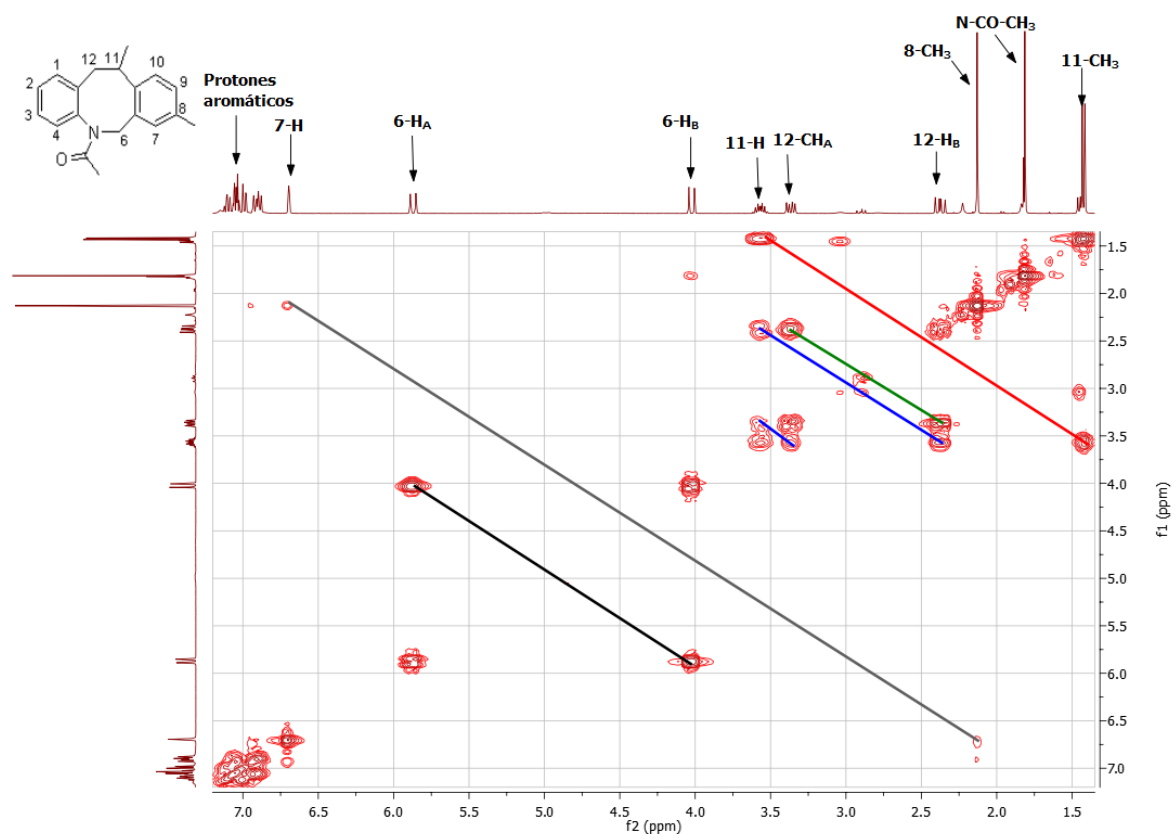


Figura 20. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de la *N*-acetil-8,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina **9d.**

En los espectros de RMN ^{13}C se observa la aparición de dos nuevos carbonos (al compararse con los espectros de sus precursores directos): un carbono ubicado entre 32.1–31.8 ppm, asignado al carbono metílico del fragmento acetilo, y un carbono cuaternario ubicado entre 179.1–169.9 ppm, correspondiente al carbono carbonílico del grupo amido. En la parte experimental (sección 5.7) se reportan los desplazamientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento para cada uno de los protones y carbonos de los productos **9a–e**.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En total se sintetizaron cinco (5) nuevos derivados del éster etílico del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílico y cinco (5) nuevos derivados del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílico, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas se reportan por primera vez.

Los resultados obtenidos en el presente Trabajo de Grado ratifican la validez y versatilidad de la ruta sintética diseñada e implementada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad Industrial de Santander, para acceder a derivados no descritos del éster etílico del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílico, usando el núcleo de la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina como andamio molecular de construcción.

Se corroboró, una vez más, que el reactivo de Eaton es un excelente agente de ciclación en la conversión de los 2-((11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)metil)malonatos de etilo a los ésteres etílicos del ácido 13-etil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílico.

Se obtuvieron nueve (9) nuevas tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas, a partir de las cuales se sintetizaron nueve (9) nuevas *N*-acetiltetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas se reportan por primera vez.

Se recomienda evaluar la actividad antibacteriana de los derivados **7a-e** y **8a-e**, frente a cepas *Mycobacterium tuberculosis*.

Se recomienda utilizar las 11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas como los productos de partida en la síntesis de Gould-Jacobs, con el propósito de acceder a nuevos derivados del ácido 8-metil-3-oxo-8,13-dihidro-3*H*,7*H*-

benzo[6,7]azocino[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico, una nueva familia de compuestos quinolónicos con potencial actividad antibacteriana.

Finalmente se recomienda extender la metodología implementada en el presente Trabajo de Grado, modificando el anillo del sustituyente arilo de las 2-alil-*N*-(aril)metilanilinas por un anillo de tiofeno, con el fin de obtener nuevos derivados del ácido 12-etil-4-oxo-8,12-dihidro-4*H*-tieno[3',2':5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxílico, y así diversificar y extender los alcances de la ruta sintética validada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Hadjeri, M.; Peiller, E.-L.; Beney, C.; Deka, N.; Lawson, M. a; Dumontet, C.; Boumendjel, A. Antimitotic activity of 5-hydroxy-7-methoxy-2-phenyl-4-quinolones. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4964–4970.
- (2) Xian, Y.; Yang, Z. Y.; Xia, P.; Hackl, Tx.; Hamel, E.; Mauger, A.; Wu, J. H.; Lee, K. H. Antitumor Agents. 211. Fluorinated 2-phenyl-4-quinolone derivatives as antimitotic antitumor agents. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3932–3936.
- (3) Ferlin, M. G.; Chiarello, G.; Gasparotto, V.; Dalla Via, L.; Pezzi, V.; Barzon, L.; Palù, G.; Castagliuolo, I. Synthesis and in vitro and in vivo antitumor activity of 2-phenylpyrroloquinolin-4-ones. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3417–3427.
- (4) Chang, Y.-H.; Hsu, M.-H.; Wang, S.-H.; Huang, L.-J.; Qian, K.; Morris-Natschke, S. L.; Hamel, E.; Kuo, S.-C.; Lee, K.-H. Design and synthesis of 2-(3-benzo[b]thienyl)-6,7-methylenedioxyquinolin-4-one analogues as potent antitumor agents that inhibit tubulin assembly. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4883–4891.
- (5) Chou, L.-C.; Tsai, M.-T.; Hsu, M.-H.; Wang, S.-H.; Way, T.-D.; Huang, C.-H.; Lin, H.-Y.; Qian, K.; Dong, Y.; Lee, K.-H.; Huang, L.-J.; Kuo, S.-C. Design, synthesis, and preclinical evaluation of new 5,6- (or 6,7-) disubstituted-2-(fluorophenyl)quinolin-4-one derivatives as potent antitumor agents. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8047–8058.
- (6) Tsuzuki, Y.; Tomita, K.; Shibamori, K.; Sato, Y.; Kashimoto, S.; Chiba, K. Synthesis and structure-activity relationships of novel 7-substituted 1, 4-dihydro-4-oxo-1-(2-thiazolyl)-1, 8-naphthyridine-3-carboxylic acids as antitumor agents. Part 2. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2097–2109.
- (7) Kuramoto, Y.; Ohshita, Y.; Yoshida, J.; Yazaki, A.; Shiro, M.; Koike, T. A novel antibacterial 8-chloroquinolone with a distorted orientation of the N1-(5-amino-2,4-difluorophenyl) group. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1905–1917.
- (8) Odagiri, T.; Inagaki, H.; Sugimoto, Y.; Nagamochi, M.; Miyauchi, R. N.; Kuroyanagi, J.; Kitamura, T.; Komoriya, S.; Takahashi, H. Design, Synthesis, and Biological Evaluations of Novel 7-[7-Amino-7- methyl-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl]-8-methoxyquinolines with Potent Antibacterial Activity against Respiratory Pathogens¹. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1974–1983.

- (9) Asahina, Y.; Araya, I.; Iwase, K.; Iinuma, F.; Hosaka, M.; Ishizaki, T. Synthesis and antibacterial activity of the 4-quinolone-3-carboxylic acid derivatives having a trifluoromethyl group as a novel N-1 substituent. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3443–3446.
- (10) Asahina, Y.; Iwase, K.; Iinuma, F.; Hosaka, M.; Ishizaki, T. Synthesis and antibacterial activity of 1-(2-fluorovinyl)-7-substituted-4-quinolone-3-carboxylic acid derivatives, conformationally restricted analogues of fleroxacin. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3194–3202.
- (11) Benoit, L. D. B.; Coroneos, E. Potent non-6-fluoro-substituted quinolone antibacterials: synthesis and biological activity. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 198–200.
- (12) Sriram, D.; Senthilkumar, P.; Dinakaran, M.; Yogeeswari, P.; China, A.; Nagaraja, V. Antimycobacterial activities of novel 1-(cyclopropyl/tert-butyl/4-fluorophenyl)-1,4-dihydro-6-nitro-4-oxo-7-(substituted secondary amino)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6232–6239.
- (13) Pieroni, M.; Dimovska, M.; Brincat, J. P.; Sabatini, S.; Carosati, E.; Massari, S.; Kaatz, G. W.; Fravolini, A. From 6-aminoquinolone antibacterials to 6-amino-7-thiopyranopyridinylquinolone ethyl esters as inhibitors of *Staphylococcus aureus* multidrug efflux pumps. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4466–4480.
- (14) Hu, X. E.; Kim, N. K.; Gray, J. L.; Almstead, J.-I. K.; Seibel, W. L.; Ledoussal, B. 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**, *46*, 3655–3661.
- (15) Anderson, V.; Zaniewski, R. Action of quinolones against *Staphylococcus aureus* topoisomerase IV: basis for DNA cleavage enhancement. *Biochemistry* **2000**, *39*, 2726–2732.
- (16) Asahina, Y.; Takei, M.; Kimura, T.; Fukuda, Y. Synthesis and antibacterial activity of novel pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid derivatives carrying the 3-cyclopropylaminomethyl-4-substituted-1-pyrrolidinyl group as a C-10 substituent. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3238–3249.
- (17) Hiltensperger, G.; Jones, N. G.; Niedermeier, S.; Stich, A.; Kaiser, M.; Jung, J.; Puhl, S.; Damme, A.; Braunschweig, H.; Meinel, L.; Engstler, M.; Holzgrabe, U. Synthesis and structure-activity relationships of new

- quinolone-type molecules against *Trypanosoma brucei*. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2538–2548.
- (18) Hall, C.; Johnson, H.; Wright, J. Quinoline derivatives as antiallergy agents. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 685–690.
- (19) Srivastava, S.; Chauhan, P.; Bhaduri, A.; Fatima, N.; Chatterjee, R. Quinolones: Novel Probes in Antifilarial Chemotherapy. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2275–2279.
- (20) Tabarrini, O.; Stevens, M.; Cecchetti, V.; Sabatini, S.; Dell'Uomo, M.; Manfroni, G.; Palumbo, M.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; Fravolini, A. Structure modifications of 6-aminoquinolones with potent anti-HIV activity. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5567–5578.
- (21) Faro, L. V.; de Almeida, J. M.; Cirne-Santos, C. C.; Giongo, V. a; Castello-Branco, L. R.; Oliveira, I. D. B.; Barbosa, J. E. F.; Cunha, A. C.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C.; Paixão, I. C. N. P.; de Souza, M. C. B. V Oxoquinoline acyclonucleoside phosphonate analogues as a new class of specific inhibitors of human immunodeficiency virus type 1. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5055–5058.
- (22) Sato, M.; Motomura, T.; Aramaki, H.; Matsuda, T.; Yamashita, M.; Ito, Y.; Kawakami, H.; Matsuzaki, Y.; Watanabe, W.; Yamataka, K.; Ikeda, S.; Kodama, E.; Matsuoka, M.; Shinkai, H. Novel HIV-1 integrase inhibitors derived from quinolone antibiotics. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1506–1508.
- (23) Massari, S.; Daelemans, D.; Barreca, M. L.; Knezevich, A.; Sabatini, S.; Cecchetti, V.; Marcello, A.; Pannecouque, C.; Tabarrini, O. A 1,8-naphthyridone derivative targets the HIV-1 Tat-mediated transcription and potently inhibits the HIV-1 replication. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 641–648.
- (24) Pasquini, S.; Mugnaini, C.; Tintori, C.; Botta, M.; Trejos, A.; Arvela, R. K.; Larhed, M.; Witvrouw, M.; Michiels, M.; Christ, F.; Debyser, Z.; Corelli, F. Investigations on the 4-quinolone-3-carboxylic acid motif. 1. Synthesis and structure-activity relationship of a class of human immunodeficiency virus type 1 integrase inhibitors. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5125–5129.
- (25) Sato, M.; Kawakami, H.; Motomura, T.; Aramaki, H.; Matsuda, T.; Yamashita, M.; Ito, Y.; Matsuzaki, Y.; Yamataka, K.; Ikeda, S.; Shinkai, H. Quinolone carboxylic acids as a novel monoketo acid class of human immunodeficiency virus type 1 integrase inhibitors. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4869–4882.

- (26) Tabarrini, O.; Massari, S.; Daelemans, D.; Stevens, M.; Manfroni, G.; Sabatini, S.; Balzarini, J.; Cecchetti, V.; Pannecouque, C.; Fravolini, A. Structure-activity relationship study on anti-HIV 6-desfluoroquinolones. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5454–5458.
- (27) Cross, R. M.; Monastyrskyi, A.; Mutka, T. S.; Burrows, J. N.; Kyle, D. E.; Manetsch, R. Endochin optimization: structure-activity and structure-property relationship studies of 3-substituted 2-methyl-4(1H)-quinolones with antimalarial activity. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7076–7094.
- (28) Zhang, Y.; Clark, J. a; Connelly, M. C.; Zhu, F.; Min, J.; Guiguemde, W. A.; Pradhan, A.; Iyer, L.; Furimsky, A.; Gow, J.; Parman, T.; El Mazouni, F.; Phillips, M. a; Kyle, D. E.; Mirsalis, J.; Guy, R. K. Lead optimization of 3-carboxyl-4(1H)-quinolones to deliver orally bioavailable antimalarials. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4205–4219.
- (29) Cross, R. M.; Namelikonda, N. K.; Mutka, T. S.; Luong, L.; Kyle, D. E.; Manetsch, R. Synthesis, antimalarial activity, and structure-activity relationship of 7-(2-phenoxyethoxy)-4(1H)-quinolones. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8321–8327.
- (30) Cianchetta, G.; Mannhold, R.; Cruciani, G.; Baroni, M.; Cecchetti, V. Chemometric studies on the bactericidal activity of quinolones via an extended VolSurf approach. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3193–3201.
- (31) Baker, W. R.; Cai, S.; Dimitroff, M.; Fang, L.; Huh, K. K.; Ryckman, D. R.; Shang, X.; Shawar, R. M.; Therrien, J. H. A prodrug approach toward the development of water soluble fluoroquinolones and structure--activity relationships of quinoline-3-carboxylic acids. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4693–4709.
- (32) Boteva, a. a.; Krasnykh, O. P. The methods of synthesis, modification, and biological activity of 4-quinolones (review). *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 757–785.
- (33) Kuo, S.; Lee, H.; Juang, J.; Lin, Y. Synthesis and cytotoxicity of 1, 6, 7, 8-substituted 2-(4'-substituted phenyl)-4-quinolones and related compounds: identification as antimetabolic agents interacting with. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1146–1156.
- (34) Hamel, E.; Lin, C. M.; Plowman, J.; Wang, H.; Pad, K. D. Antitumor 2,3-Dihydro-2-(aryl)-4(1H)-quinazolinone Derivatives. *Biochem. Pharmacol.* **1996**, *51*, 53–59.

- (35) Amarante, G. W.; Benassi, M.; Pascoal, R. N.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. Mechanism and synthesis of pharmacologically active quinolones from Morita–Baylis–Hillman adducts. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4370–4376.
- (36) Stern, E.; Millet, R.; Depreux, P.; Hénichart, J.-P. A versatile and efficient synthesis of 3-aryl-1,4-dihydroquinolin-4-ones. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9257–9259.
- (37) Jones, C. P.; Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. Sequential Cu-catalyzed amidation-base-mediated Camps cyclization: a two-step synthesis of 2-aryl-4-quinolones from o-halophenones. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7968–7973.
- (38) Tois, J.; Vahermo, M.; Koskinen, A. Novel and convenient synthesis of 4(1H)quinolones. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 735–737.
- (39) Mitsos, C.; Zografos, A.; Igglessi-Markopoulou, O. Reactions of N-hydroxysuccinimide esters of anthranilic acids with anions of β-keto esters. A new route to 4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 211–214.
- (40) Beney, C.; Hadjeri, M.; Mariotte, A.; Boumendjel, A. A convenient method for the synthesis of 3, 5, 7-trimethoxy-2-phenyl-4-quinolones. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7037–7039.
- (41) Wang, M.-X.; Liu, Y.; Huang, Z.-T. Novel and convenient synthesis of polyfunctionalized quinolines, quinolones and their annulation reactions. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2553–2555.
- (42) Luo, F.-T.; Ravi, V. K.; Xue, C. The novel reaction of ketones with o-oxazoline-substituted anilines. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9365–9372.
- (43) Yoshino, Y.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. Nickel-Catalyzed Decarboxylative Carboamination of Alkynes with Isatoic Anhydrides. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7494–7495.
- (44) Nakai, K.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. Synthesis of quinolones by nickel-catalyzed cycloaddition via elimination of nitrile. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 856–859.
- (45) Huang, J.; Chen, Y.; King, A. O.; Dilmeghani, M.; Larsen, R. D.; Faul, M. M. A mild, one-pot synthesis of 4-quinolones via sequential Pd-catalyzed amidation and base-promoted cyclization. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2609–2612.

- (46) Zhao, T.; Xu, B. Palladium-Catalyzed Tandem Amination Reaction for the Synthesis of 4-Quinolones. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 212–215.
- (47) Ferguson, J.; Zeng, F.; Alwis, N.; Alper, H. Synthesis of 2(1H)-quinolinones via Pd-catalyzed oxidative cyclocarbonylation of 2-vinylanilines. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1998–2001.
- (48) Anquetin, G.; Rouquayrol, M.; Mahmoudi, N.; Santillana-Hayat, M.; Gozalbes, R.; Greiner, J.; Farhati, K.; Derouin, F.; Guedj, R.; Vierling, P. Synthesis of new fluoroquinolones and evaluation of their in vitro activity on *Toxoplasma gondii* and *Plasmodium* spp. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2773–2776.
- (49) Charris, J.; Barazarte, A.; Domínguez, J.; Lobo, G.; Camacho, J.; Gamboa, N.; Rodrigues, J.; Capparelli, M. V Synthesis and Antimalarial Activity of Ethyl 3-Amino-4-oxo-9- (phenylsubstituted) thieno [2 , 3- b] quinoline-2-carboxylate Derivatives . *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 639–643.
- (50) Lipunova, G.; Nosova, E.; Charushin, V.; Chasovskikh, O. SYNTHESIS OF FLUORINATED 1,3,4-OXADIAZINO[6,5,4-i,j]QUINOLINES. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, *37*, 1278–1288.
- (51) Gould, R.; Jacobs, W. The synthesis of certain substituted quinolines and 5, 6-benzoquinolines. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2890–2895.
- (52) Stern, E.; Muccioli, G. G.; Bosier, B.; Hamtiaux, L.; Millet, R.; Poupaert, J. H.; Hénichart, J.-P.; Depreux, P.; Goossens, J.-F.; Lambert, D. M. Pharmacomodulations around the 4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamides, a class of potent CB2-selective cannabinoid receptor ligands: consequences in receptor affinity and functionality. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5471–5484.
- (53) Stern, E.; Muccioli, G. G.; Millet, R.; Goossens, J.-F.; Farce, A.; Chavatte, P.; Poupaert, J. H.; Lambert, D. M.; Depreux, P.; Hénichart, J.-P. Novel 4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide derivatives as new CB2 cannabinoid receptors agonists: synthesis, pharmacological properties and molecular modeling. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 70–79.
- (54) Lai, Y.-Y.; Huang, L.-J.; Lee, K.-H.; Xiao, Z.; Bastow, K. F.; Yamori, T.; Kuo, S.-C. Synthesis and biological relationships of 3',6-substituted 2-phenyl-4-quinolone-3-carboxylic acid derivatives as antimitotic agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 265–275.

- (55) Zhao, Y.-L.; Chen, Y.-L.; Chang, F.-S.; Tzeng, C.-C. Synthesis and cytotoxic evaluation of certain 4-anilino-2-phenylquinoline derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 792–797.
- (56) Horchler, C. L.; McCauley, J. P.; Hall, J. E.; Snyder, D. H.; Craig Moore, W.; Hudzik, T. J.; Chapdelaine, M. J. Synthesis of novel quinolone and quinoline-2-carboxylic acid (4-morpholin-4-yl-phenyl)amides: a late-stage diversification approach to potent 5HT1B antagonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 939–950.
- (57) Edmont, D.; Rocher, R.; Plisson, C.; Chenault, J. Synthesis and evaluation of quinoline carboxyguanidines as antidiabetic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1831–1834.
- (58) Shindikar, A. V.; Viswanathan, C. L. Novel fluoroquinolones: design, synthesis, and in vivo activity in mice against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1803–1806.
- (59) Palma, A.; Silva Agredo, J.; Carrillo, C.; Kouznetsov, V.; Stashenko, E.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J. Studies directed to the synthesis of new C-5 spiroannulated julolidines. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8719–8727.
- (60) Eaton, P.; Carlson, G.; Lee, J. Phosphorus pentoxide-methanesulfonic acid. Convenient alternative to polyphosphoric acid. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4071–4073.
- (61) Zewge, D.; Chen, C.; Deer, C. A mild and efficient synthesis of 4-quinolones and quinolone heterocycles. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4276–4279.
- (62) Wikström, H.; Mensonides-Harsema, M.; Cremers, T.; Moltzen, E.; Arnt, J. Synthesis and Pharmacological Testing of 1,2,3,4,10,14b-Hexahydro-6-methoxy-2-methyldibenzo[c,f]pyrazino[1,2-a]azepin and Its Enantiomers in Comparison with the Two Antidepressants Mianserin and Mirtazapine. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3280–3285.
- (63) Pawłowska, J.; Czarnocki, Z.; Wojtasiewicz, K.; Maurin, J. Stereoselective synthesis of (R)-(-)-mianserin. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3335–3342.
- (64) Warawa, E. J.; Migler, B. M.; Ohnmacht, C. J.; Needles, a L.; Gatos, G. C.; McLaren, F. M.; Nelson, C. L.; Kirkland, K. M. Behavioral approach to nondyskinetic dopamine antagonists: identification of seroquel. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 372–389.

- (65) Alonso, M.; Ferna, J.; Iturrino, L.; Andre, J. I.; Marti, P.; Meert, F.; Sipido, V. K. 2-(Dimethylaminomethyl)-tetrahydroisoxazolopyridobenzazepine Derivatives. Synthesis of a New 5-HT_{2C} Antagonist with Potential Anxiolytic Properties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3573–3577.
- (66) Andres, J.; Alcázar, J.; Alonso, J. Synthesis and structure–activity relationship of 2-(aminoalkyl)-2,3,3a,8-tetrahydrodibenzo isoxazolo azepine derivatives: a novel. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 243–248.
- (67) Alonso, M.; Ferna, J.; Andre, J. I.; Gil, P.; Iturrino, L.; Matesanz, E.; Meert, T. F.; Megens, A.; Sipido, V. K. Synthesis and Structure–Activity Relationship of 2-(Aminoalkyl)-2,3,3a,8-tetrahydrodibenzo[c,f]isoxazolo[2,3-a]azepine Derivatives: A Novel Series of 5-HT_{2A/2C} Receptor Antagonists. Part 2. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 249–253.
- (68) Dunn, J. P.; Muchowski, J. M.; Nelson, P. H. Antiinflammatory 5,6-Dihydro-11-oxodibenz[*b*Y*e*]azepine-3-acetic Acids' James. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1097–1099.
- (69) Abelson, M. B.; Gomes, P.; Crampton, H. J.; Schiffman, R. M.; Bradford, R. R.; Whitcup, S. M. Efficacy and tolerability of ophthalmic epinastine assessed using the conjunctival antigen challenge model in patients with a history of allergic conjunctivitis. *Clin. Ther.* **2004**, *26*, 35–47.
- (70) Ousler, G. W.; Workman, D. A.; Torkildsen, G. L. An open-label, investigator-masked, crossover study of the ocular drying effects of two antihistamines, topical epinastine and systemic loratadine, in adult volunteers with seasonal allergic conjunctivitis. *Clin. Ther.* **2007**, *29*, 611–616.
- (71) Whitcup, S.; Bradford, R.; Lue, J.; Schiffman, R. M.; Abelson, M. B. ophthalmic epinastine: a randomized, double-masked, parallel-group, active- and vehicle-controlled environmental trial in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *Clin. Ther.* **2004**, *26*, 29–34.
- (72) Werner, L.; Ricca, S.; Mohacsi, E.; Rossi, A.; Arya, V. Derivatives of Morphanthridine¹. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 74–80.
- (73) Palma, A.; Galeano, N.; Bahsas, A. A Simple and Practical Approach to the Dibenzo[c,f]thiazolo[3,2-a]azepines: A Novel Fused Tetracyclic Azepine System. *Synthesis (Stuttg)*. **2010**, 1291–1302.
- (74) Palma, A.; Barajas, J. J.; Kouznetsov, V. V.; Stashenko, E.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J. New and Efficient Synthesis of 6,11-Dihydro-11-ethyl-5 H -

dibenz[b , e]azepine Derivatives Starting from N -Benzylanilines via Amino-Claisen and Friedel-Crafts Methodologies. *Synlett* **2004**, 2721–2724.

- (75) Galeano, N. SINTESIS Y ELUCIDACION ESTRUCTURAL DE NUEVOS DERIVADOS DE LA 9-ETIL-9,13b-DIHDRODIBENZO[c,f]TIAZOLO[3,2-a]AZEPIN-3(2H)-ONA A PARTIR DE 2-ALIL-N-BENCILANILINAS. *Trab. grado en Química. BUCARAMANGA, Univ. Ind. SANTANDER. Esc. Quim. Fac. CIENCIAS*. **2008**, 15–28.
- (76) Leal, S. M.; Palma, A.; Cuberos, E.; Galeano, N.; Escobar, P. Actividad antiparasitaria de nuevas dihidrodibenzo tiazolo azepin-3 (2H)-onas contra Leishmania chagasi y Trypanosoma cruzi. *SALUD UIS* **2009**, 41, 268–274.
- (77) Sanabria, E. E. PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DEL ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 10-ETIL-1-OXO-5,10-DIHDRO-1H- BENZO[5,6]AZEPINO[3,2,1-i,j]QUINOLINA-2-CARBOXÍLICO. *Trab. grado en Química. BUCARAMANGA, Univ. Ind. SANTANDER. Esc. Quim. Fac. CIENCIAS*. **2011**, 36–51.
- (78) Acosta, L. M.; Palma, A.; Bahsas, A. Rational use of substituted N-allyl and N,N-diallylanilines in the stereoselective synthesis of novel 2-alkenyltetrahydro-1-benzazepines. *Tetrahedron* **2010**, 66, 8392–8401.
- (79) Gómez-Ayala, S.; Castrillón, J. a; Palma, A.; Leal, S. M.; Escobar, P.; Bahsas, A. Synthesis, structural elucidation and in vitro antiparasitic activity against Trypanosoma cruzi and Leishmania chagasi parasites of novel tetrahydro-1-benzazepine derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 4721–4739.
- (80) Fink, B. E.; Gavai, A. V; Tokarski, J. S.; Goyal, B.; Misra, R.; Xiao, H.-Y.; Kimball, S. D.; Han, W.-C.; Norris, D.; Spires, T. E.; You, D.; Gottardis, M. M.; Lorenzi, M. V; Vite, G. D. Identification of a novel series of tetrahydrodibenzazocines as inhibitors of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 3. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 1532–1536.
- (81) Cho, H.; Iwama, Y.; Okano, K.; Tokuyama, H. Construction of Dibenzazocine Skeleton by Regiocontrolled Ring-Expansion Reaction of Cyclic Oxime with DIBAL-H: Facile Synthesis of 17β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 3 Inhibitor. *Synlett* **2013**, 24, 813–816.

BIBLIOGRAFÍA

Abelson, M. B.; Gomes, P.; Crampton, H. J.; Schiffman, R. M.; Bradford, R. R.; Whitcup, S. M. Efficacy and tolerability of ophthalmic epinastine assessed using the conjunctival antigen challenge model in patients with a history of allergic conjunctivitis. *Clin. Ther.* **2004**, *26*, 35–47.

Acosta, L. M.; Palma, A.; Bahsas, A. Rational use of substituted N-allyl and N,N-diallylanilines in the stereoselective synthesis of novel 2-alkenyltetrahydro-1-benzazepines. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8392–8401.

Alonso, M.; Ferna, J.; Andre, J. I.; Gil, P.; Iturrino, L.; Matesanz, E.; Meert, T. F.; Megens, A.; Sipido, V. K. Synthesis and Structure–Activity Relationship of 2-(Aminoalkyl)-2,3,3a,8-tetrahydrodibenzo[c,f]isoxazolo[2,3-a]azepine Derivatives: A Novel Series of 5-HT_{2A/2C} Receptor Antagonists. Part 2. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 249–253.

Alonso, M.; Ferna, J.; Iturrino, L.; Andre, J. I.; Martí, P.; Meert, F.; Sipido, V. K. 2-(Dimethylaminomethyl)-tetrahydroisoxazolopyridobenzazepine Derivatives. Synthesis of a New 5-HT_{2C} Antagonist with Potential Anxiolytic Properties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3573–3577.

Amarante, G. W.; Benassi, M.; Pascoal, R. N.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. Mechanism and synthesis of pharmacologically active quinolones from Morita–Baylis–Hillman adducts. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4370–4376.

Anderson, V.; Zaniewski, R. Action of quinolones against *Staphylococcus aureus* topoisomerase IV: basis for DNA cleavage enhancement. *Biochemistry* **2000**, *39*, 2726–2732.

Andres, J.; Alcázar, J.; Alonso, J. Synthesis and structure–activity relationship of 2-(aminoalkyl)-2,3,3a,8-tetrahydrodibenzo isoxazolo azepine derivatives: a novel. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 243–248.

Anquetin, G.; Rouquayrol, M.; Mahmoudi, N.; Santillana-Hayat, M.; Gozalbes, R.; Greiner, J.; Farhati, K.; Derouin, F.; Guedj, R.; Vierling, P. Synthesis of new fluoroquinolones and evaluation of their in vitro activity on *Toxoplasma gondii* and *Plasmodium* spp. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2773–2776.

Asahina, Y.; Araya, I.; Iwase, K.; Inuma, F.; Hosaka, M.; Ishizaki, T. Synthesis and antibacterial activity of the 4-quinolone-3-carboxylic acid derivatives having a

trifluoromethyl group as a novel N-1 substituent. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3443–3446.

Asahina, Y.; Iwase, K.; Iinuma, F.; Hosaka, M.; Ishizaki, T. Synthesis and antibacterial activity of 1-(2-fluorovinyl)-7-substituted-4-quinolone-3-carboxylic acid derivatives, conformationally restricted analogues of fleroxacin. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3194–3202.

Asahina, Y.; Takei, M.; Kimura, T.; Fukuda, Y. Synthesis and antibacterial activity of novel pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid derivatives carrying the 3-cyclopropylaminomethyl-4-substituted-1-pyrrolidinyl group as a C-10 substituent. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3238–3249.

Baker, W. R.; Cai, S.; Dimitroff, M.; Fang, L.; Huh, K. K.; Ryckman, D. R.; Shang, X.; Shwar, R. M.; Therrien, J. H. A prodrug approach toward the development of water soluble fluoroquinolones and structure–activity relationships of quinoline-3-carboxylic acids. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4693–4709.

Beney, C.; Hadjeri, M.; Mariotte, A.; Boumendjel, A. A convenient method for the synthesis of 3, 5, 7-trimethoxy-2-phenyl-4-quinolones. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7037–7039.

Benoit, L. D. B.; Coroneos, E. Potent non-6-fluoro-substituted quinolone antibacterials: synthesis and biological activity. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 198–200.

Boteva, a. a.; Krasnykh, O. P. The methods of synthesis, modification, and biological activity of 4-quinolones (review). *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 757–785.

Chang, Y.-H.; Hsu, M.-H.; Wang, S.-H.; Huang, L.-J.; Qian, K.; Morris-Natschke, S. L.; Hamel, E.; Kuo, S.-C.; Lee, K.-H. Design and synthesis of 2-(3-benzo[b]thienyl)-6,7-methylenedioxyquinolin-4-one analogues as potent antitumor agents that inhibit tubulin assembly. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4883–4891.

Charris, J.; Barazarte, A.; Domínguez, J.; Lobo, G.; Camacho, J.; Gamboa, N.; Rodrigues, J.; Capparelli, M. V Synthesis and Antimalarial Activity of Ethyl 3-Amino-4-oxo-9- (phenylsubstituted) thieno [2 , 3- b] quinoline-2-carboxylate Derivatives . *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 639–643.

Cho, H.; Iwama, Y.; Okano, K.; Tokuyama, H. Construction of Dibenzazocine Skeleton by Regiocontrolled Ring-Expansion Reaction of Cyclic Oxime with DIBAL-

H: Facile Synthesis of 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 3 Inhibitor. *Synlett* **2013**, *24*, 813–816.

Chou, L.-C.; Tsai, M.-T.; Hsu, M.-H.; Wang, S.-H.; Way, T.-D.; Huang, C.-H.; Lin, H.-Y.; Qian, K.; Dong, Y.; Lee, K.-H.; Huang, L.-J.; Kuo, S.-C. Design, synthesis, and preclinical evaluation of new 5,6- (or 6,7-) disubstituted-2-(fluorophenyl)quinolin-4-one derivatives as potent antitumor agents. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8047–8058.

Cianchetta, G.; Mannhold, R.; Cruciani, G.; Baroni, M.; Cecchetti, V. Chemometric studies on the bactericidal activity of quinolones via an extended VolSurf approach. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3193–3201.

Cross, R. M.; Monastyrskiy, A.; Mutka, T. S.; Burrows, J. N.; Kyle, D. E.; Manetsch, R. Endochin optimization: structure-activity and structure-property relationship studies of 3-substituted 2-methyl-4(1H)-quinolones with antimalarial activity. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7076–7094.

Cross, R. M.; Namelikonda, N. K.; Mutka, T. S.; Luong, L.; Kyle, D. E.; Manetsch, R. Synthesis, antimalarial activity, and structure-activity relationship of 7-(2-phenoxyethoxy)-4(1H)-quinolones. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8321–8327.

Dunn, J. P.; Muchowski, J. M.; Nelson, P. H. Antiinflammatory 5,6-Dihydro-11-oxodibenz[*b*Y]azepine-3-acetic Acids' James. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1097–1099.

Eaton, P.; Carlson, G.; Lee, J. Phosphorus pentoxide-methanesulfonic acid. Convenient alternative to polyphosphoric acid. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4071–4073.

Edmont, D.; Rocher, R.; Plisson, C.; Chenault, J. Synthesis and evaluation of quinoline carboxyguanidines as antidiabetic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1831–1834.

Faro, L. V; de Almeida, J. M.; Cirne-Santos, C. C.; Giongo, V. a; Castello-Branco, L. R.; Oliveira, I. D. B.; Barbosa, J. E. F.; Cunha, A. C.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C.; Paixão, I. C. N. P.; de Souza, M. C. B. V Oxoquinoline acyclonucleoside phosphonate analogues as a new class of specific inhibitors of human immunodeficiency virus type 1. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5055–5058.

Ferguson, J.; Zeng, F.; Alwis, N.; Alper, H. Synthesis of 2(1H)-quinolinones via Pd-catalyzed oxidative cyclocarbonylation of 2-vinylanilines. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1998–2001.

Ferlin, M. G.; Chiarelto, G.; Gasparotto, V.; Dalla Via, L.; Pezzi, V.; Barzon, L.; Palù, G.; Castagliuolo, I. Synthesis and in vitro and in vivo antitumor activity of 2-phenylpyrroloquinolin-4-ones. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3417–3427.

Fink, B. E.; Gavai, A. V.; Tokarski, J. S.; Goyal, B.; Misra, R.; Xiao, H.-Y.; Kimball, S. D.; Han, W.-C.; Norris, D.; Spires, T. E.; You, D.; Gottardis, M. M.; Lorenzi, M. V.; Vite, G. D. Identification of a novel series of tetrahydrodibenzazocines as inhibitors of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 3. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1532–1536.

Galeano, N. SINTESIS Y ELUCIDACION ESTRUCTURAL DE NUEVOS DERIVADOS DE LA 9-ETIL-9,13b-DIHDRODIBENZO[c,f]TIAZOLO[3,2-a]AZEPIN-3(2H)-ONA A PARTIR DE 2-ALIL-N-BENCILANILINAS. *Trab. grado en Química. BUCARAMANGA, Univ. Ind. SANTANDER. Esc. Quim. Fac. CIENCIAS.* **2008**, 15–28.

Gómez-Ayala, S.; Castrillón, J. a; Palma, A.; Leal, S. M.; Escobar, P.; Bahsas, A. Synthesis, structural elucidation and in vitro antiparasitic activity against Trypanosoma cruzi and Leishmania chagasi parasites of novel tetrahydro-1-benzazepine derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4721–4739.

Gould, R.; Jacobs, W. The synthesis of certain substituted quinolines and 5, 6-benzoquinolines. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2890–2895.

Hadjeri, M.; Peiller, E.-L.; Beney, C.; Deka, N.; Lawson, M. a; Dumontet, C.; Boumendjel, A. Antimitotic activity of 5-hydroxy-7-methoxy-2-phenyl-4-quinolones. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4964–4970.

Hall, C.; Johnson, H.; Wright, J. Quinoline derivatives as antiallergy agents. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 685–690.

Hamel, E.; Lin, C. M.; Plowman, J.; Wang, H.; Pad, K. D. Antitumor 2,3-Dihydro-2-(aryl)-4(1H)-quinazolinone Derivatives. *Biochem. Pharmacol.* **1996**, *51*, 53–59.

Hiltensperger, G.; Jones, N. G.; Niedermeier, S.; Stich, A.; Kaiser, M.; Jung, J.; Puhl, S.; Damme, A.; Braunschweig, H.; Meinel, L.; Engstler, M.; Holzgrabe, U. Synthesis and structure-activity relationships of new quinolone-type molecules against Trypanosoma brucei. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2538–2548.

Horchler, C. L.; McCauley, J. P.; Hall, J. E.; Snyder, D. H.; Craig Moore, W.; Hudzik, T. J.; Chapdelaine, M. J. Synthesis of novel quinolone and quinoline-2-carboxylic acid (4-morpholin-4-yl-phenyl)amides: a late-stage diversification approach to potent 5HT1B antagonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 939–950.

Hu, X. E.; Kim, N. K.; Gray, J. L.; Almstead, J.-I. K.; Seibel, W. L.; Ledoussal, B. 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**, *46*, 3655–3661.

Huang, J.; Chen, Y.; King, A. O.; Dilmeghani, M.; Larsen, R. D.; Faul, M. M. A mild, one-pot synthesis of 4-quinolones via sequential Pd-catalyzed amidation and base-promoted cyclization. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2609–2612.

Jones, C. P.; Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. Sequential Cu-catalyzed amidation-base-mediated Camps cyclization: a two-step synthesis of 2-Aryl-4-quinolones from o-halophenones. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7968–7973.

Kuo, S.; Lee, H.; Juang, J.; Lin, Y. Synthesis and cytotoxicity of 1, 6, 7, 8-substituted 2-(4'-substituted phenyl)-4-quinolones and related compounds: identification as antimetabolic agents interacting with. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1146–1156.

Kuramoto, Y.; Ohshita, Y.; Yoshida, J.; Yazaki, A.; Shiro, M.; Koike, T. A novel antibacterial 8-chloroquinolone with a distorted orientation of the N1-(5-amino-2,4-difluorophenyl) group. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1905–1917.

Lai, Y.-Y.; Huang, L.-J.; Lee, K.-H.; Xiao, Z.; Bastow, K. F.; Yamori, T.; Kuo, S.-C. Synthesis and biological relationships of 3',6-substituted 2-phenyl-4-quinolone-3-carboxylic acid derivatives as antimetabolic agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 265–275.

Leal, S. M.; Palma, A.; Cuberos, E.; Galeano, N.; Escobar, P. Actividad antiparasitaria de nuevas dihidrodibenzo tiazolo azepin-3 (2H)-onas contra *Leishmania chagasi* y *Trypanosoma cruzi*. *SALUD UIS* **2009**, *41*, 268–274.

Lipunova, G.; Nosova, E.; Charushin, V.; Chasovskikh, O. SYNTHESIS OF FLUORINATED 1,3,4-OXADIAZINO[6,5,4-i,j]QUINOLINES. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, *37*, 1278–1288.

Luo, F.-T.; Ravi, V. K.; Xue, C. The novel reaction of ketones with o-oxazoline-substituted anilines. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9365–9372.

Massari, S.; Daelemans, D.; Barreca, M. L.; Knezevich, A.; Sabatini, S.; Cecchetti, V.; Marcello, A.; Pannecouque, C.; Tabarrini, O. A 1,8-naphthyridone derivative targets the HIV-1 Tat-mediated transcription and potently inhibits the HIV-1 replication. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 641–648.

Mitsos, C.; Zografos, A.; Igglessi-Markopoulou, O. Reactions of N-hydroxysuccinimide esters of anthranilic acids with anions of B-keto esters. A new route to 4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 211–214.

Nakai, K.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. Synthesis of quinolones by nickel-catalyzed cycloaddition via elimination of nitrile. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 856–859.

Odagiri, T.; Inagaki, H.; Sugimoto, Y.; Nagamochi, M.; Miyauchi, R. N.; Kuroyanagi, J.; Kitamura, T.; Komoriya, S.; Takahashi, H. Design, Synthesis, and Biological Evaluations of Novel 7-[7-Amino-7-methyl-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl]-8-methoxyquinolines with Potent Antibacterial Activity against Respiratory Pathogens¹. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1974–1983.

Ousler, G. W.; Workman, D. A.; Torkildsen, G. L. An open-label, investigator-masked, crossover study of the ocular drying effects of two antihistamines, topical epinastine and systemic loratadine, in adult volunteers with seasonal allergic conjunctivitis. *Clin. Ther.* **2007**, *29*, 611–616.

Palma, A.; Barajas, J. J.; Kouznetsov, V. V.; Stashenko, E.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J. New and Efficient Synthesis of 6,11-Dihydro-11-ethyl-5 H -dibenz[b , e]azepine Derivatives Starting from N -Benzylanilines via Amino-Claisen and Friedel-Crafts Methodologies. *Synlett* **2004**, 2721–2724.

Palma, A.; Galeano, N.; Bahsas, A. A Simple and Practical Approach to the Dibenzo[c,f]thiazolo[3,2-a]azepines: A Novel Fused Tetracyclic Azepine System. *Synthesis (Stuttg)*. **2010**, 1291–1302.

Palma, A.; Silva Agredo, J.; Carrillo, C.; Kouznetsov, V.; Stashenko, E.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J. Studies directed to the synthesis of new C-5 spiroannulated julolidines. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8719–8727.

Pasquini, S.; Mugnaini, C.; Tintori, C.; Botta, M.; Trejos, A.; Arvela, R. K.; Larhed, M.; Witvrouw, M.; Michiels, M.; Christ, F.; Debyser, Z.; Corelli, F. Investigations on the 4-quinolone-3-carboxylic acid motif. 1. Synthesis and structure-activity relationship of a class of human immunodeficiency virus type 1 integrase inhibitors. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5125–5129.

Pawłowska, J.; Czarnocki, Z.; Wojtasiewicz, K.; Maurin, J. Stereoselective synthesis of (R)-(-)-mianserin. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3335–3342.

Pieroni, M.; Dimovska, M.; Brincat, J. P.; Sabatini, S.; Carosati, E.; Massari, S.; Kaatz, G. W.; Fravolini, A. From 6-aminoquinolone antibacterials to 6-amino-7-thiopyranopyridinylquinolone ethyl esters as inhibitors of *Staphylococcus aureus* multidrug efflux pumps. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4466–4480.

Sanabria, E. E. PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS 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. *Trab. grado en Química. BUCARAMANGA, Univ. Ind. SANTANDER. Esc. Quim. Fac. CIENCIAS.* **2011**, 36–51.

Sato, M.; Kawakami, H.; Motomura, T.; Aramaki, H.; Matsuda, T.; Yamashita, M.; Ito, Y.; Matsuzaki, Y.; Yamataka, K.; Ikeda, S.; Shinkai, H. Quinolone carboxylic acids as a novel monoketo acid class of human immunodeficiency virus type 1 integrase inhibitors. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4869–4882.

Sato, M.; Motomura, T.; Aramaki, H.; Matsuda, T.; Yamashita, M.; Ito, Y.; Kawakami, H.; Matsuzaki, Y.; Watanabe, W.; Yamataka, K.; Ikeda, S.; Kodama, E.; Matsuoka, M.; Shinkai, H. Novel HIV-1 integrase inhibitors derived from quinolone antibiotics. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1506–1508.

Shindikar, A. V; Viswanathan, C. L. Novel fluoroquinolones: design, synthesis, and in vivo activity in mice against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1803–1806.

Sriram, D.; Senthilkumar, P.; Dinakaran, M.; Yogeewari, P.; China, A.; Nagaraja, V. Antimycobacterial activities of novel 1-(cyclopropyl/tert-butyl/4-fluorophenyl)-1,4-dihydro- 6-nitro-4-oxo-7-(substituted secondary amino)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6232–6239.

Srivastava, S.; Chauhan, P.; Bhaduri, A.; Fatima, N.; Chatterjee, R. Quinolones: Novel Probes in Antifilarial Chemotherapy+,₁. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2275–2279.

Stern, E.; Millet, R.; Depreux, P.; Hénichart, J.-P. A versatile and efficient synthesis of 3-aryl-1,4-dihydroquinolin-4-ones. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9257–9259.

Stern, E.; Muccioli, G. G.; Bosier, B.; Hamtiaux, L.; Millet, R.; Poupaert, J. H.; Hénichart, J.-P.; Depreux, P.; Goossens, J.-F.; Lambert, D. M.

Pharmacomodulations around the 4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamides, a class of potent CB2-selective cannabinoid receptor ligands: consequences in receptor affinity and functionality. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5471–5484.

Stern, E.; Muccioli, G. G.; Millet, R.; Goossens, J.-F.; Farce, A.; Chavatte, P.; Poupaert, J. H.; Lambert, D. M.; Depreux, P.; Hénichart, J.-P. Novel 4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide derivatives as new CB2 cannabinoid receptors agonists: synthesis, pharmacological properties and molecular modeling. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 70–79.

Tabarrini, O.; Massari, S.; Daelemans, D.; Stevens, M.; Manfroni, G.; Sabatini, S.; Balzarini, J.; Cecchetti, V.; Pannecouque, C.; Fravolini, A. Structure-activity relationship study on anti-HIV 6-desfluoroquinolones. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5454–5458.

Tabarrini, O.; Stevens, M.; Cecchetti, V.; Sabatini, S.; Dell'Uomo, M.; Manfroni, G.; Palumbo, M.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; Fravolini, A. Structure modifications of 6-aminoquinolones with potent anti-HIV activity. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5567–5578.

Tois, J.; Vahermo, M.; Koskinen, A. Novel and convenient synthesis of 4(1H)quinolones. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 735–737.

Tsuzuki, Y.; Tomita, K.; Shibamori, K.; Sato, Y.; Kashimoto, S.; Chiba, K. Synthesis and structure-activity relationships of novel 7-substituted 1, 4-dihydro-4-oxo-1-(2-thiazolyl)-1, 8-naphthyridine-3-carboxylic acids as antitumor agents. Part 2. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2097–2109.

Wang, M.-X.; Liu, Y.; Huang, Z.-T. Novel and convenient synthesis of polyfunctionalized quinolines, quinolones and their annulation reactions. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2553–2555.

Warawa, E. J.; Migler, B. M.; Ohnmacht, C. J.; Needles, a L.; Gatos, G. C.; McLaren, F. M.; Nelson, C. L.; Kirkland, K. M. Behavioral approach to nondyskinetic dopamine antagonists: identification of seroquel. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 372–389.

Werner, L.; Ricca, S.; Mohacsi, E.; Rossi, A.; Arya, V. Derivatives of Morphanthridine1. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 74–80.

Whitcup, S.; Bradford, R.; Lue, J.; Schiffman, R. M.; Abelson, M. B. ophthalmic epinastine: a randomized, double-masked, parallel-group, active-and vehicle-

controlled environmental trial in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *Clin. Ther.* **2004**, *26*, 29–34.

Wikström, H.; Mensonides-Harsema, M.; Cremers, T.; Moltzen, E.; Arnt, J. Synthesis and Pharmacological Testing of 1,2,3,4,10,14b-Hexahydro-6-methoxy-2-methylidibenzo[c,f]pyrazino[1,2-a]azepin and Its Enantiomers in Comparison with the Two Antidepressants Mianserin and Mirtazapine. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3280–3285.

Xian, Y.; Yang, Z. Y.; Xia, P.; Hackl, Tx.; Hamel, E.; Mauger, A.; Wu, J. H.; Lee, K. H. Antitumor Agents. 211. Fluorinated 2-phenyl-4-quinolone derivatives as antimitotic antitumor agents. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3932–3936.

Yoshino, Y.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. Nickel-Catalyzed Decarboxylative Carboamination of Alkynes with Isatoic Anhydrides. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7494–7495.

Zewge, D.; Chen, C.; Deer, C. A mild and efficient synthesis of 4-quinolones and quinolone heterocycles. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4276–4279.

Zhang, Y.; Clark, J. a; Connelly, M. C.; Zhu, F.; Min, J.; Guiguemde, W. A.; Pradhan, A.; Iyer, L.; Furimsky, A.; Gow, J.; Parman, T.; El Mazouni, F.; Phillips, M. a; Kyle, D. E.; Mirsalis, J.; Guy, R. K. Lead optimization of 3-carboxyl-4(1H)-quinolones to deliver orally bioavailable antimalarials. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4205–4219.

Zhao, T.; Xu, B. Palladium-Catalyzed Tandem Amination Reaction for the Synthesis of 4-Quinolones. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 212–215.

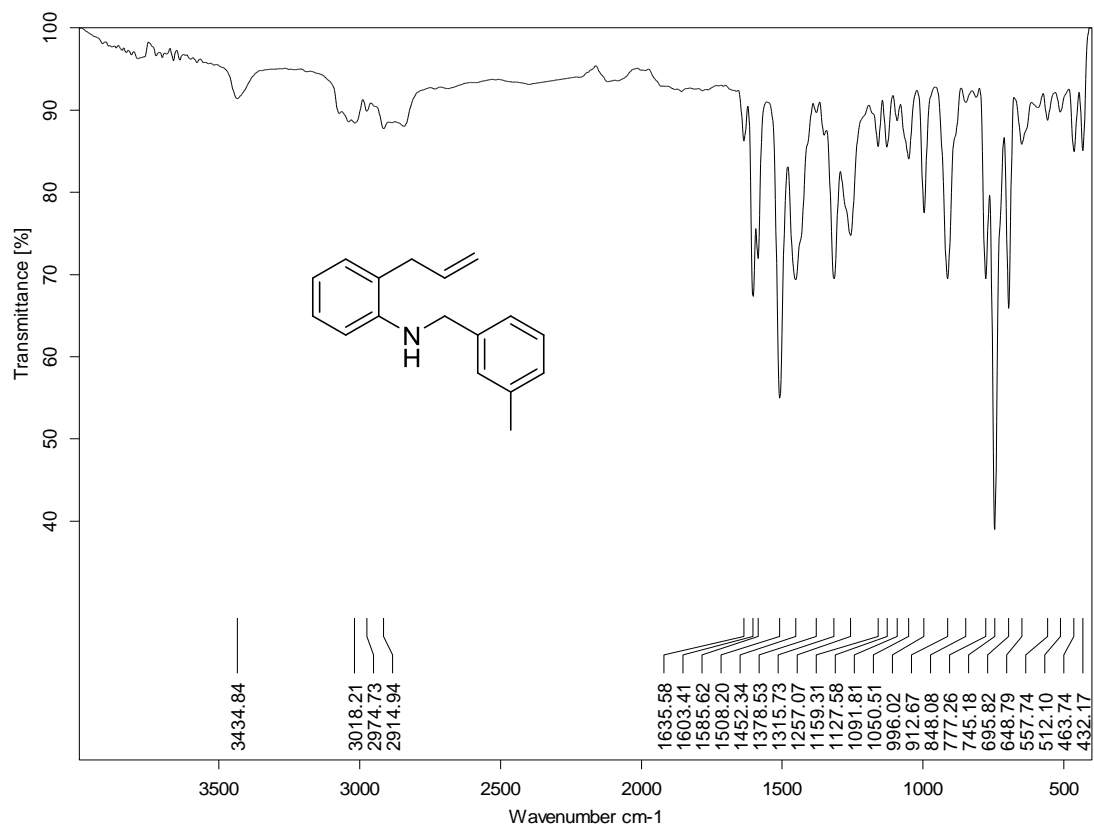
Zhao, Y.-L.; Chen, Y.-L.; Chang, F.-S.; Tzeng, C.-C. Synthesis and cytotoxic evaluation of certain 4-anilino-2-phenylquinoline derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 792–797.

ANEXOS

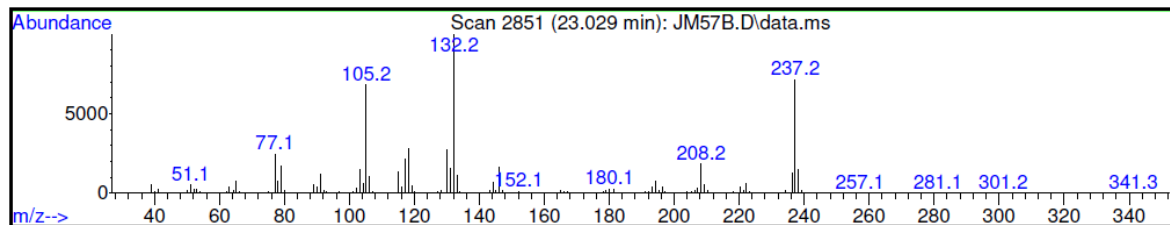
**(ESPECTROS IR, MS, RMN ^1H , RMN ^{13}C , ^1H - ^1H
COSY, HMBC, HSQC)**

Anexo 1. ESPECTROS IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY DE LA 2-ALIL-N-(3-METILBENZIL)ANILINA 3d.

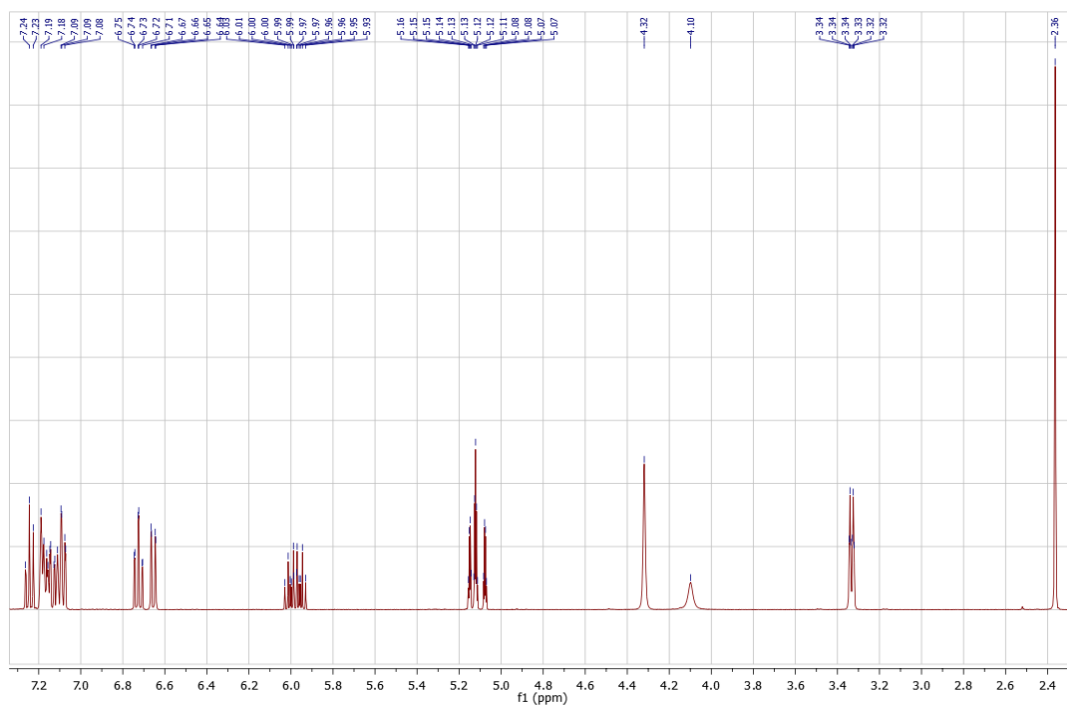
Anexo 1.1. Espectro de IR de la 2-alil-N-(3-metilbenzil)anilina 3d.



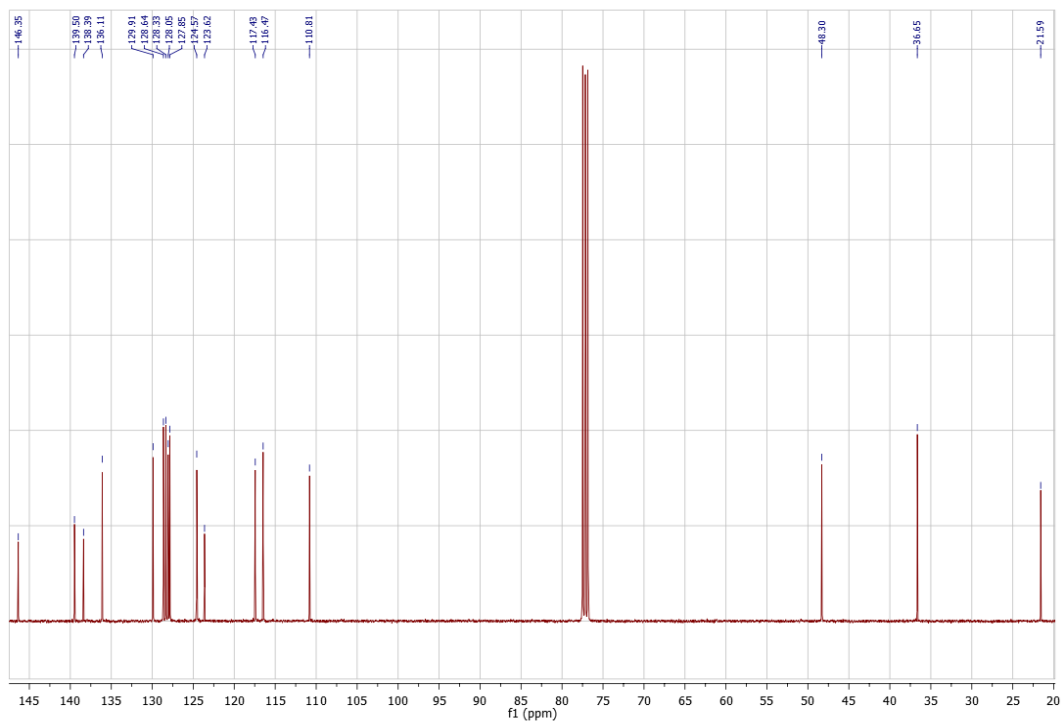
Anexo 1.2. Espectro de MS de la 2-alil-N-(3-metilbenzil)anilina 3d.



Anexo 1.3. Espectro de ^1H -RMN de la 2-alil-*N*-(3-metilbenzil)anilina **3d**.

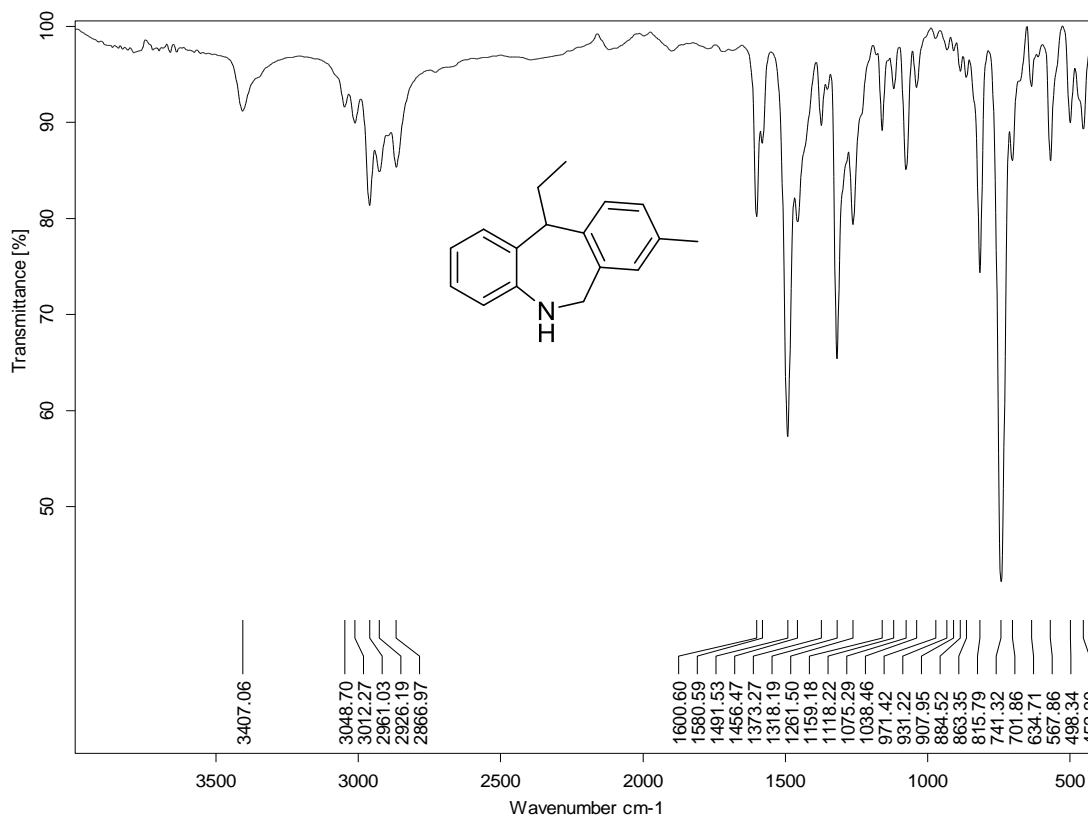


Anexo 1.4. Espectro de ^{13}C -RMN de la 2-alil-*N*-(3-metilbenzil)anilina **3d**.

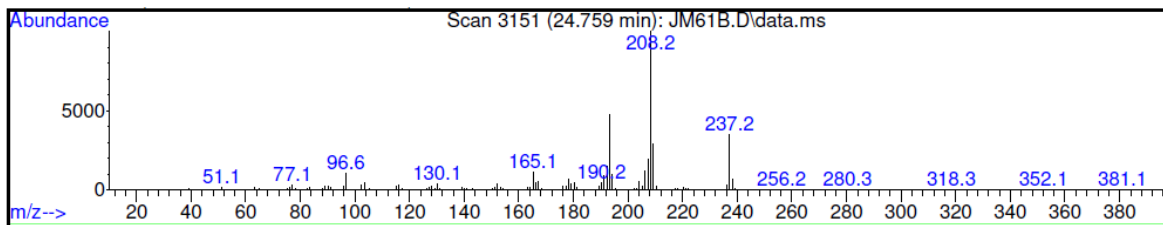


Anexo 2. ESPECTROS IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY, HMBC, HSQC DE LA 11-ETIL-8-METIL-6,11-DIHI-DRO-5H-DIBENZO[b,e]AZEPINA 4d.

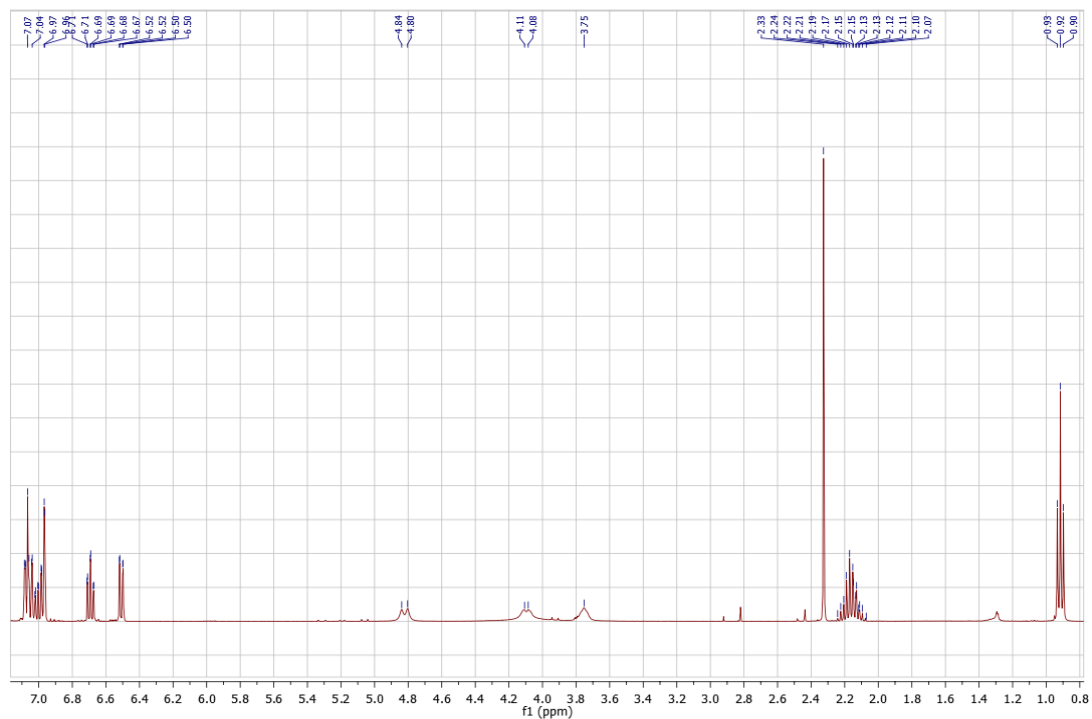
Anexo 2.1. Espectro de IR de la 11-etil-8-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepina 4d.



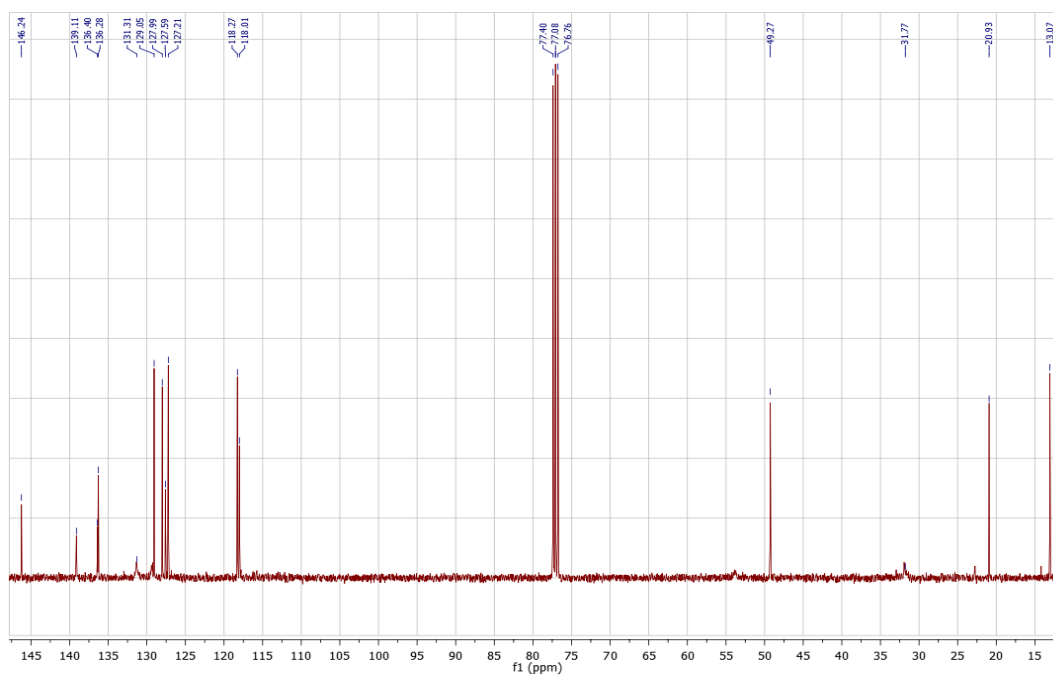
Anexo 2.2. Espectro de MS de la 11-etil-8-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepina 4d.



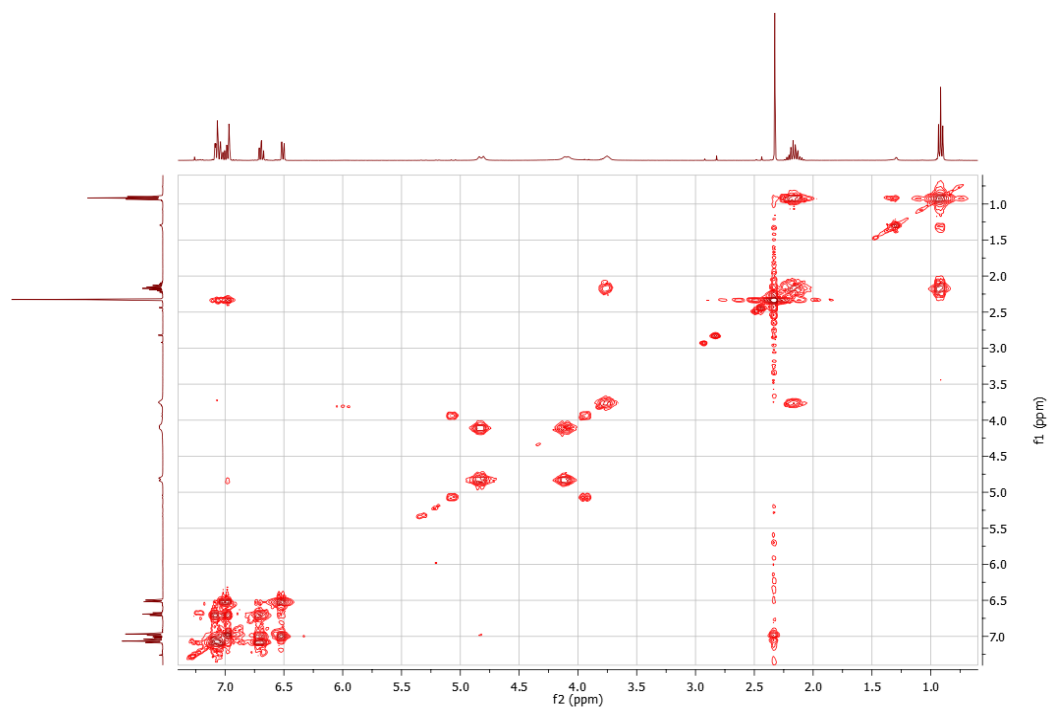
Anexo 2.3. Espectro de ^1H -RMN de la 11-etil-8-metil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo [*b,e*]azepina **4d**.



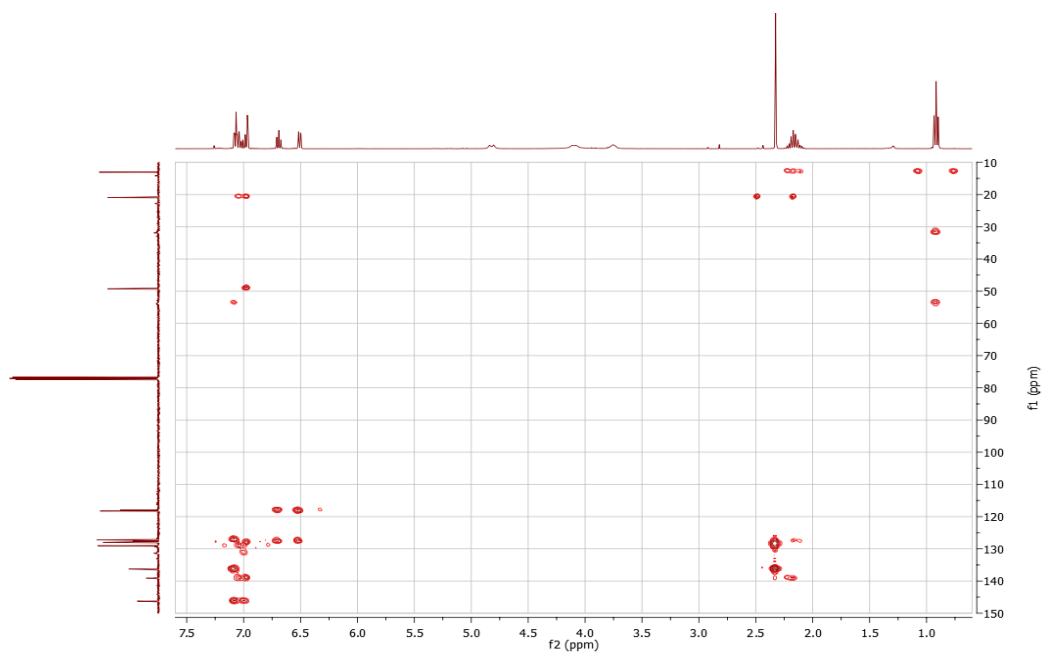
Anexo 2.4. Espectro de ^{13}C -RMN de la 11-etil-8-metil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo [*b,e*]azepina **4d**.



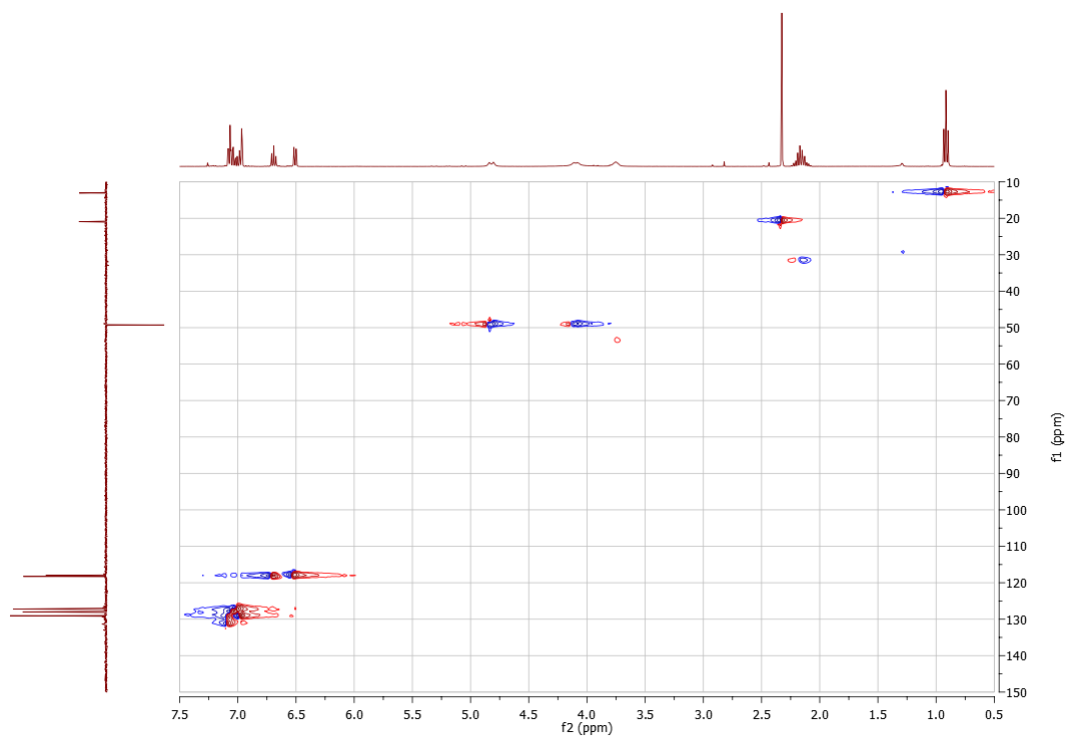
Anexo 2.5. Espectro de ^1H - ^1H COSY de la 11-etil-8-metil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*] azepina **4d**.



Anexo 2.6. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la 11-etil-8-metil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*] azepina **4d**.

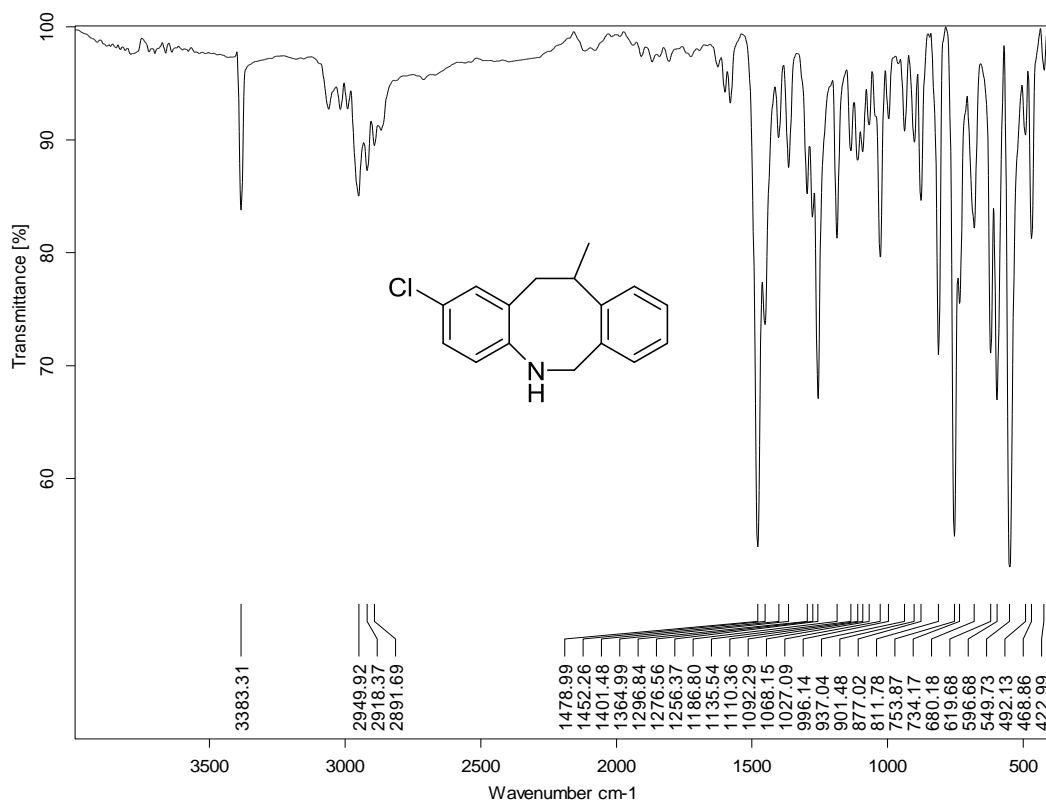


Anexo 2.7. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 11-etil-8-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina **4d**.

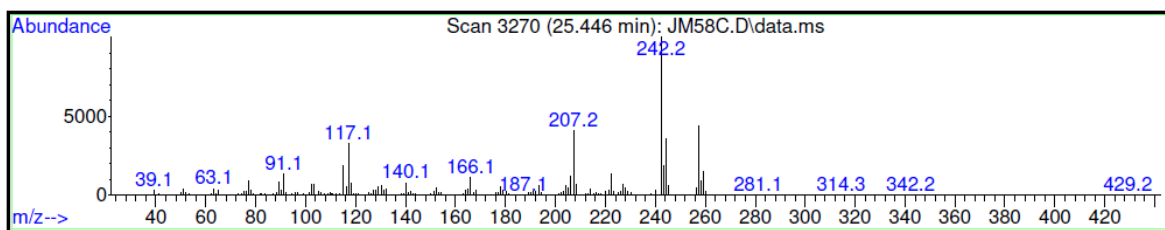


Anexo 3. ESPECTROS IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY, HMBC, HSQC DE LA 2-CLORO-11-METIL-5,6,11,12-TETRAHIDRODIBENZO[b,f]AZOCINA 5c.

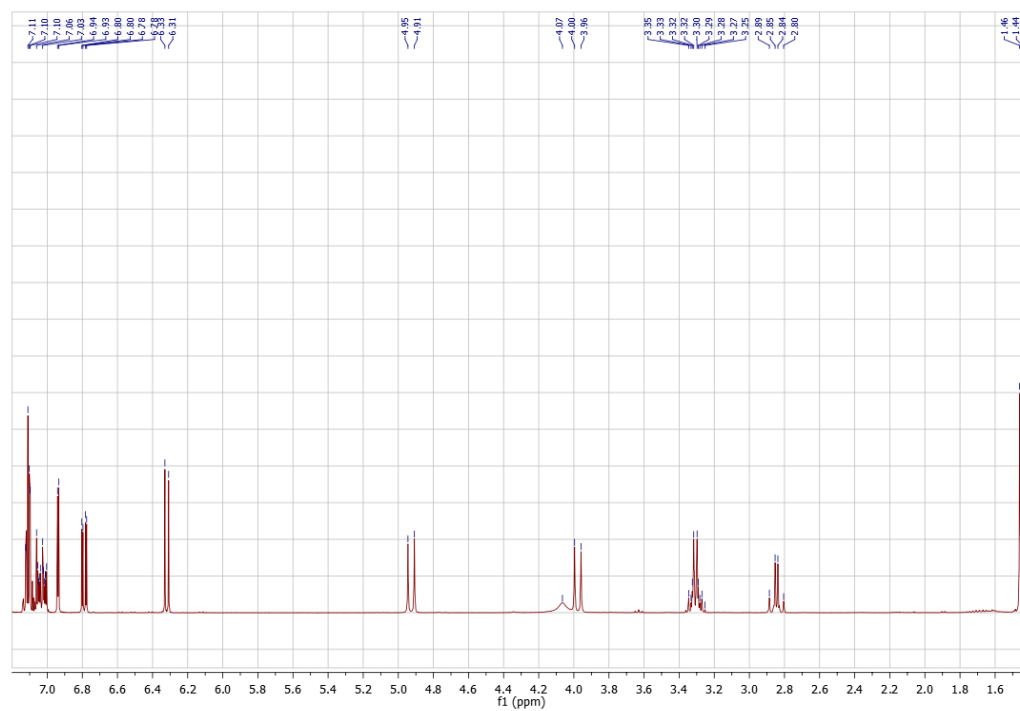
Anexo 3.1. Espectro de IR de la 2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo [b,f]azocina 5c.



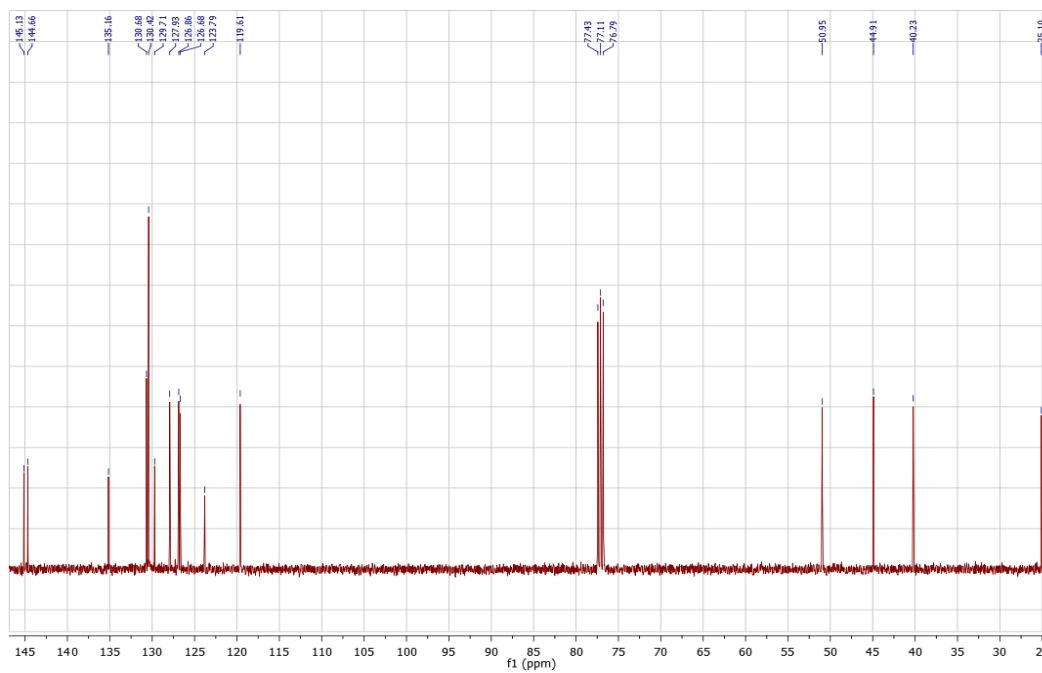
Anexo 3.2. Espectro de MS de la 2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo [b,f]azocina 5c.



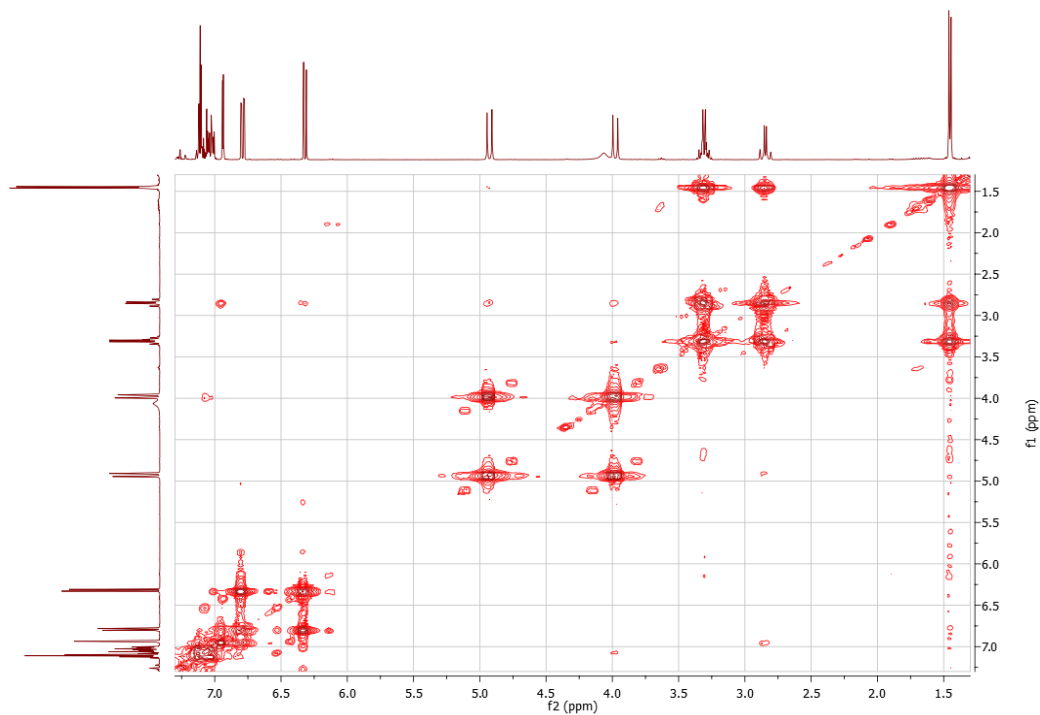
Anexo 3.3. Espectro de ^1H -RMN de la 2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina **5c**.



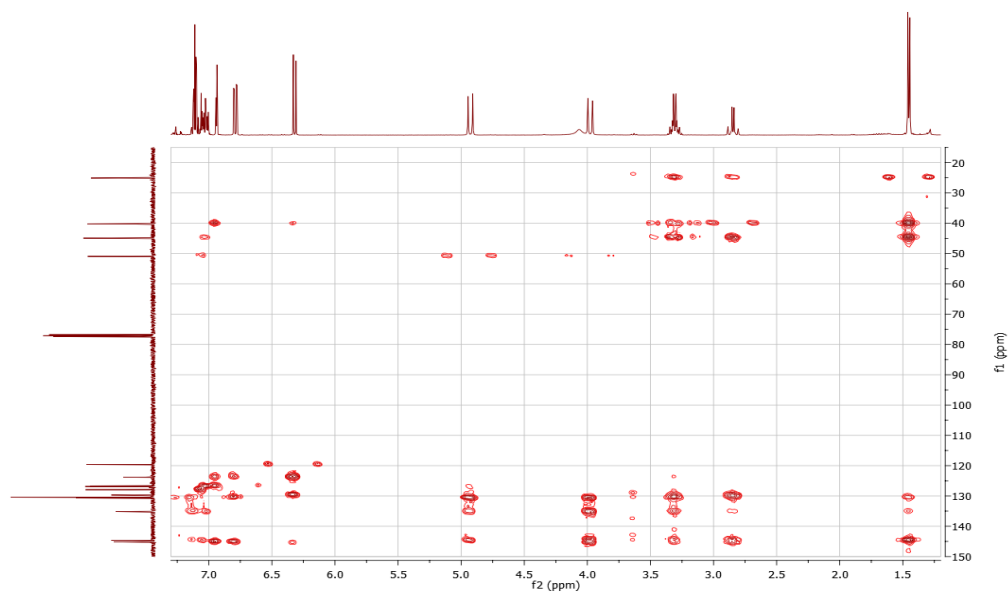
Anexo 3.4. Espectro de ^{13}C -RMN de la 2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina **5c**.



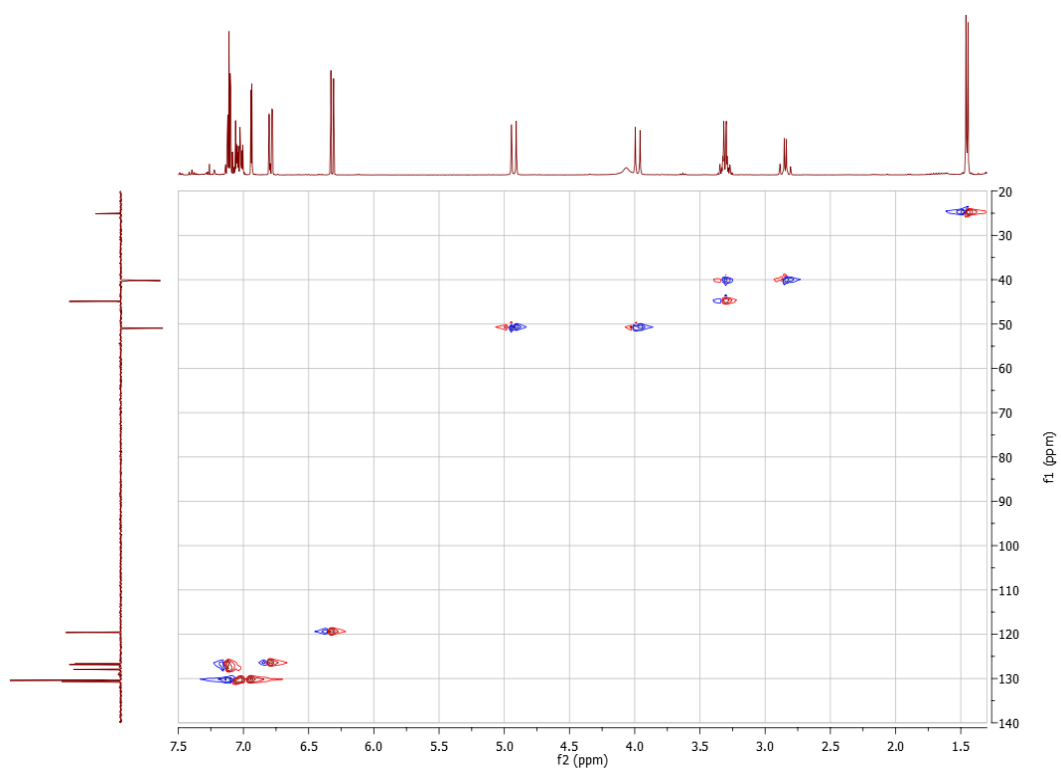
Anexo 3.5. Espectro de ^1H - ^1H COSY de la 2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo [*b,f*]azocina **5c**.



Anexo 3.6. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la 2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo [*b,f*]azocina **5c**.

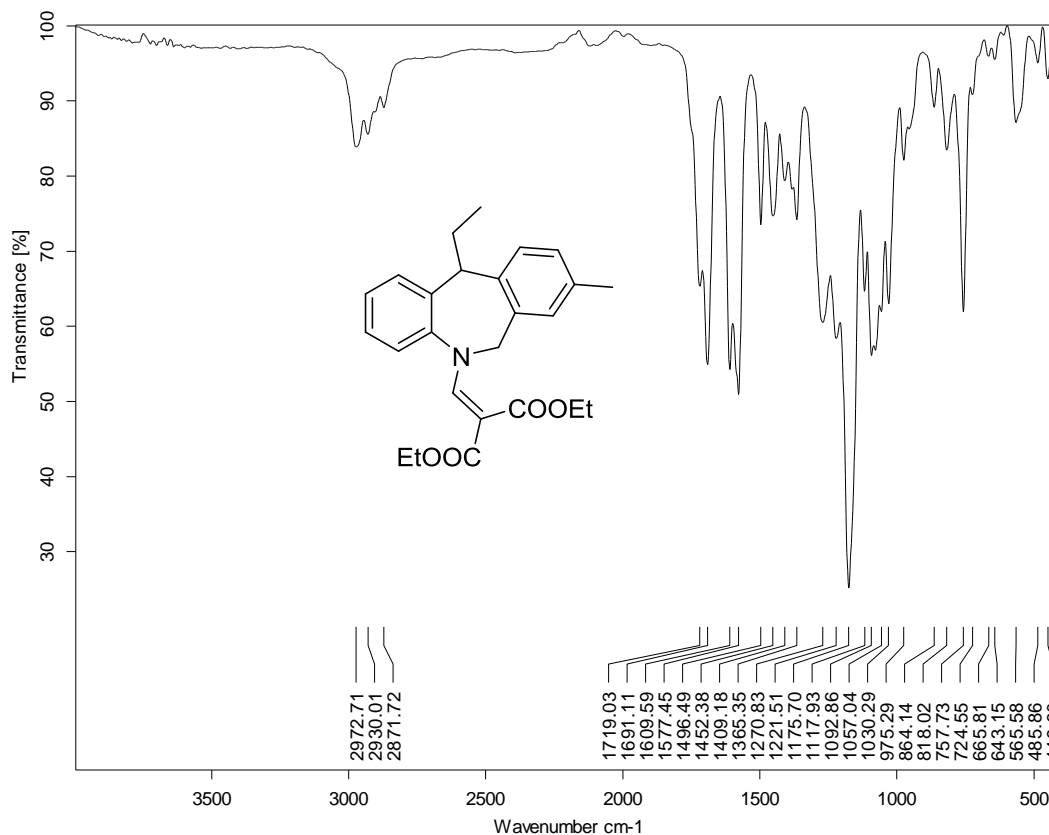


Anexo 3.7. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo [*b*,*f*]azocina **5c**.

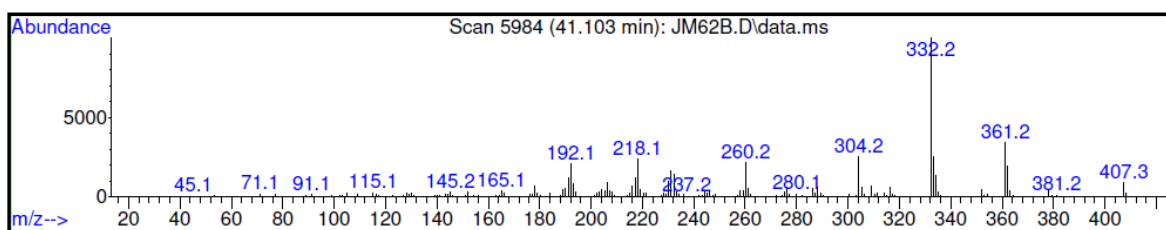


Anexo 4. ESPECTROS IR, MS DEL DIETIL 2-((11-ETIL-8-METIL-6,11-DIHIDRO-5H-DIBENZO[b,e]AZEPIN-5-IL)METILENE)MALONATO 6d.

Anexo 4.1. Espectro de IR del dietil 2-((11-etil-8-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e] azepin-5-il)metilene)malonato 6d.

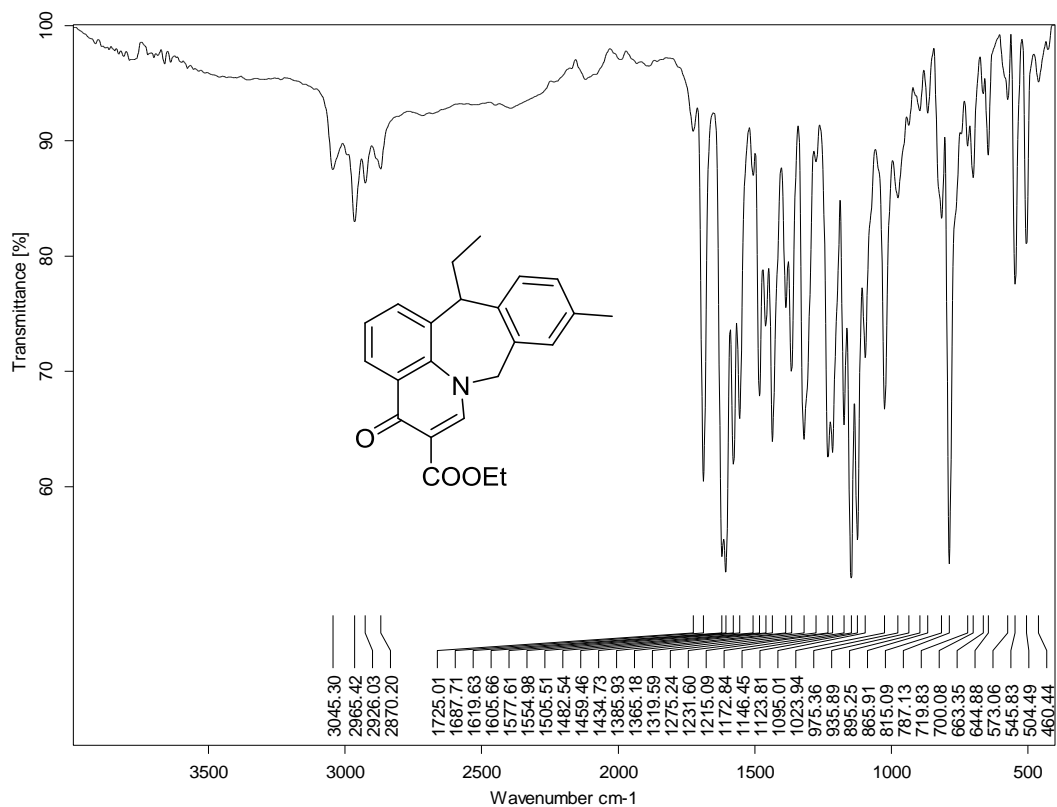


Anexo 4.2. Espectro de MS del dietil 2-((11-etil-8-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo [b,e] azepin-5-il)metilene)malonato 6d.

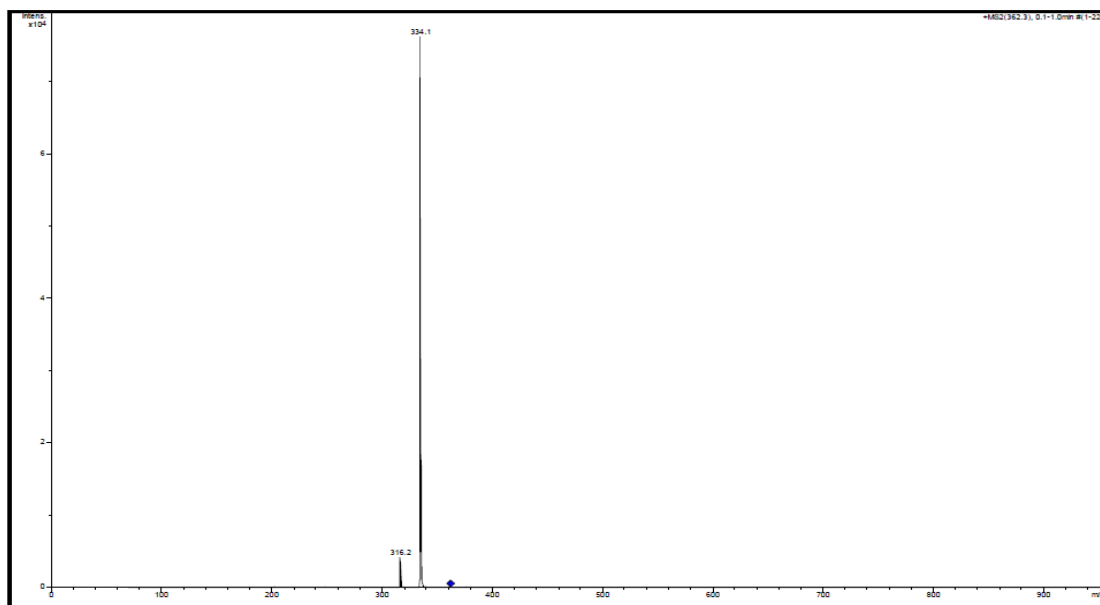


Anexo 5. ESPECTROS IR, MS, RMN ^1H , RMN ^{13}C , ^1H - ^1H COSY, HMBC, HSQC DEL ESTER ETILICO DEL ÁCIDO 13-ETIL-10-METIL-4-OXO-8,13-DIHIDRO-4*H*-BENZO[5,6]AZEPINO[3,2,1-*ij*]QUINOLIN-5-CARBOXÍLICO **7d**.

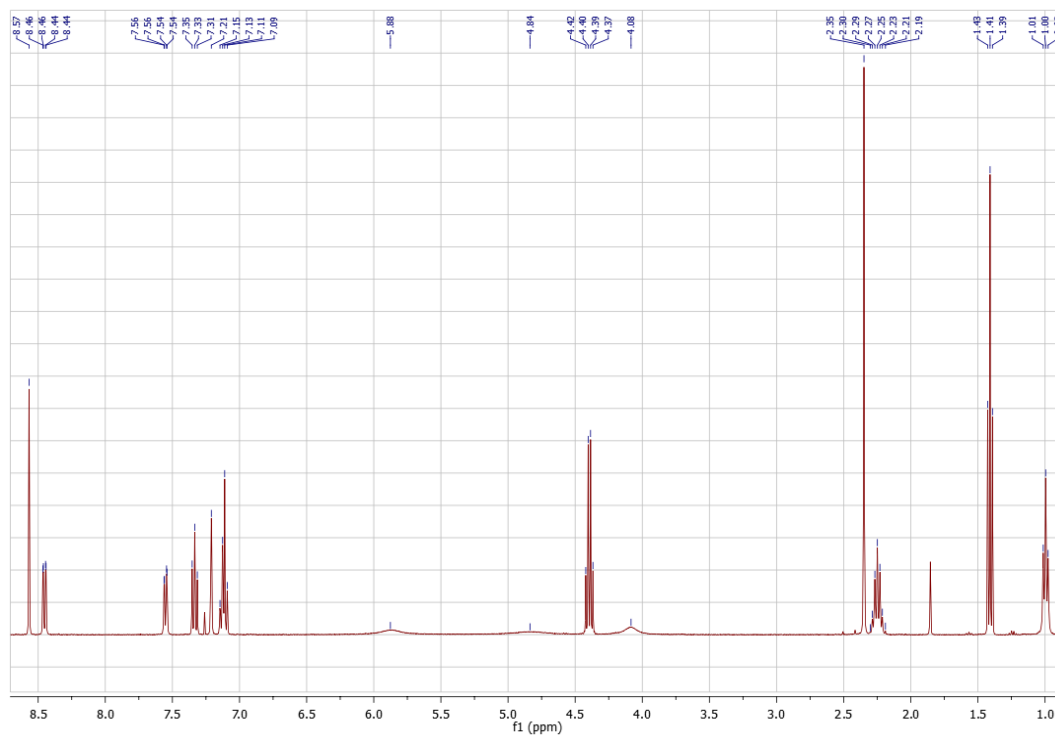
Anexo 5.1. Espectro de IR del ester etilico del ácido 13-etil-10-metil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolin-5-carboxílico **7d**.



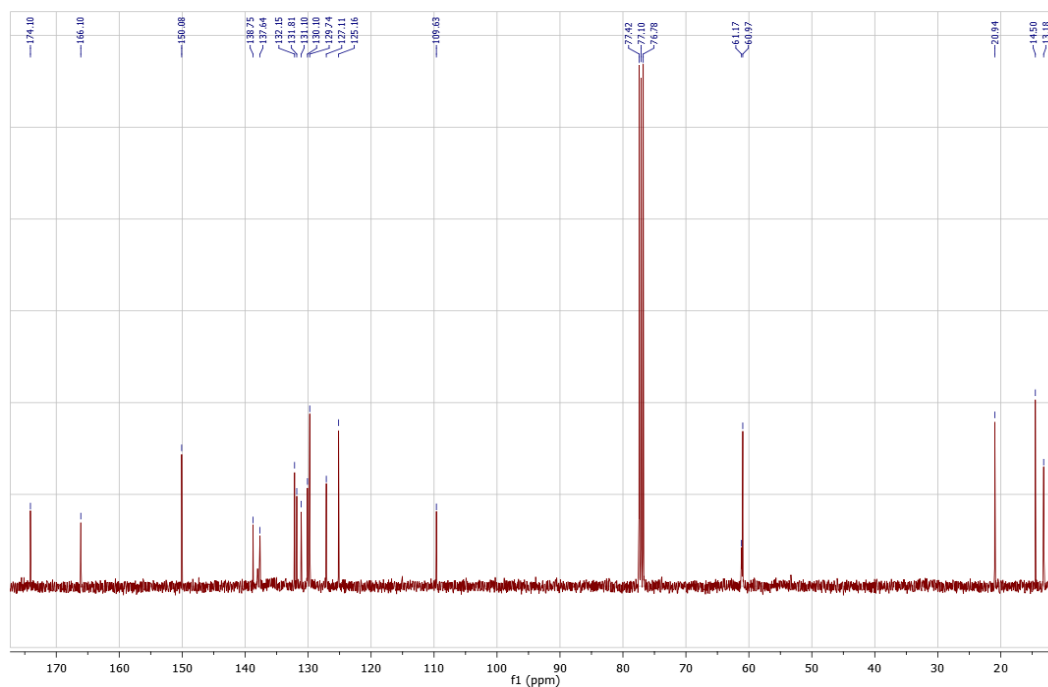
Anexo 5.2. Espectro de ESI-MS del ester etílico del ácido 13-etil-10-metil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolin-5-carboxílico **7d**.



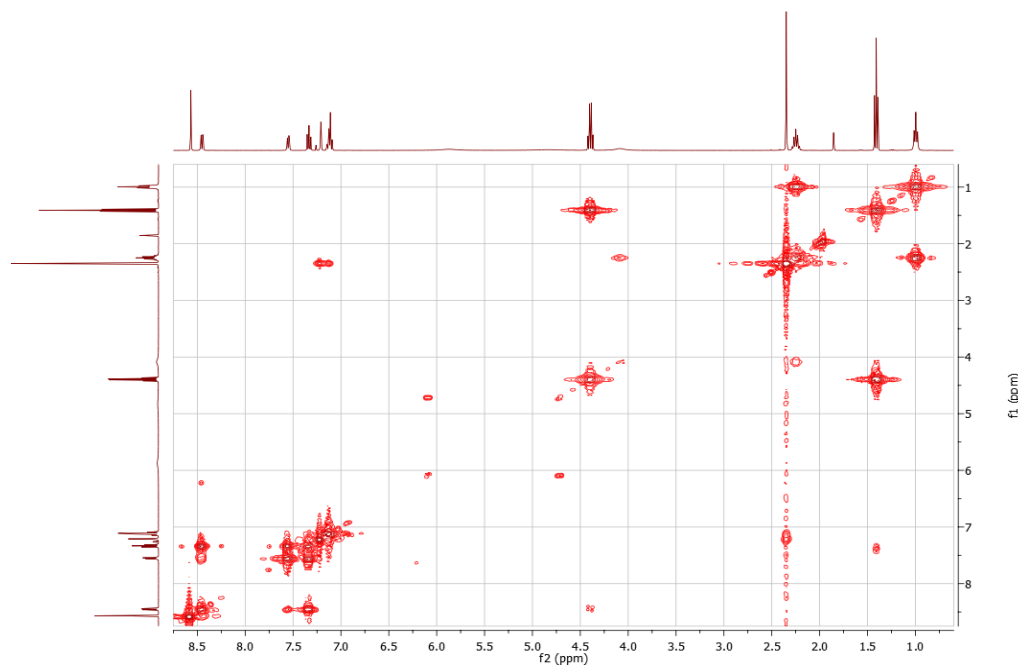
Anexo 5.3. Espectro de ^1H -RMN del ester etílico del ácido 13-etil-10-metil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolin-5-carboxílico **7d**.



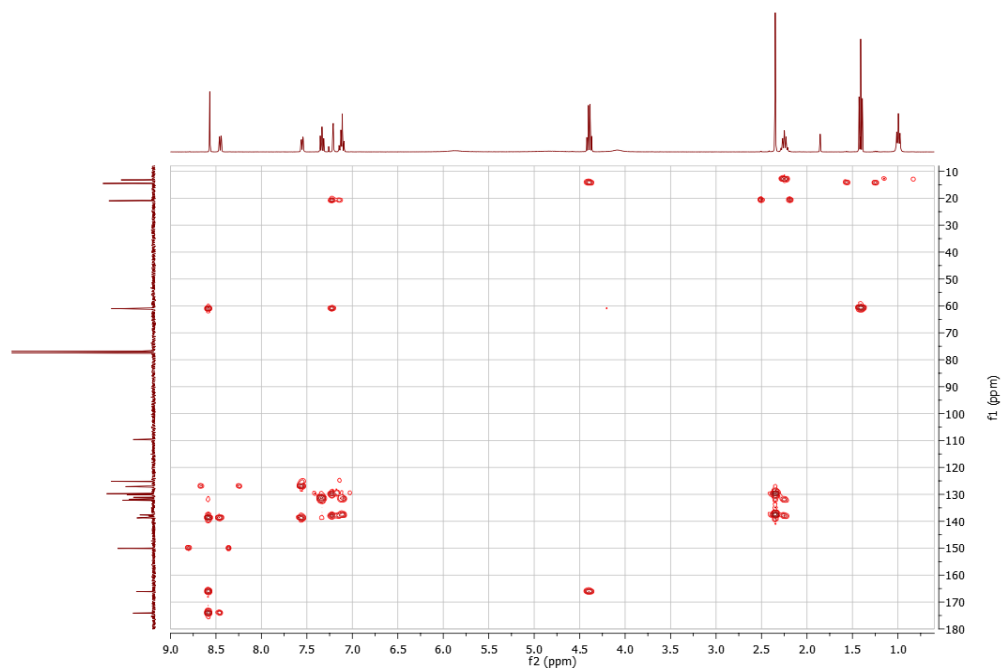
Anexo 5.4. Espectro de ^{13}C -RMN del ester etílico del ácido 13-etil-10-metil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolin-5-carboxílico **7d**.



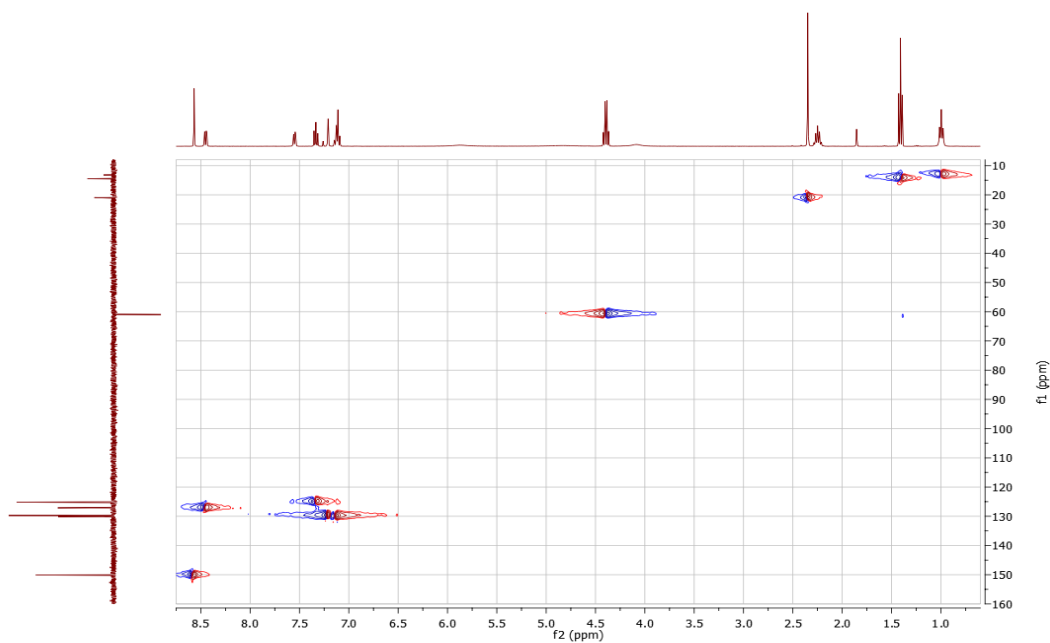
Anexo 5.5. Espectro de ^1H - ^1H COSY del ester etílico del ácido 13-etil-10-metil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolin-5-carboxílico **7d**.



Anexo 5.6. Espectro de correlación heteronuclear HMBC del ester etílico del ácido 13-etil-10-metil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolin-5-carboxílico **7d**.

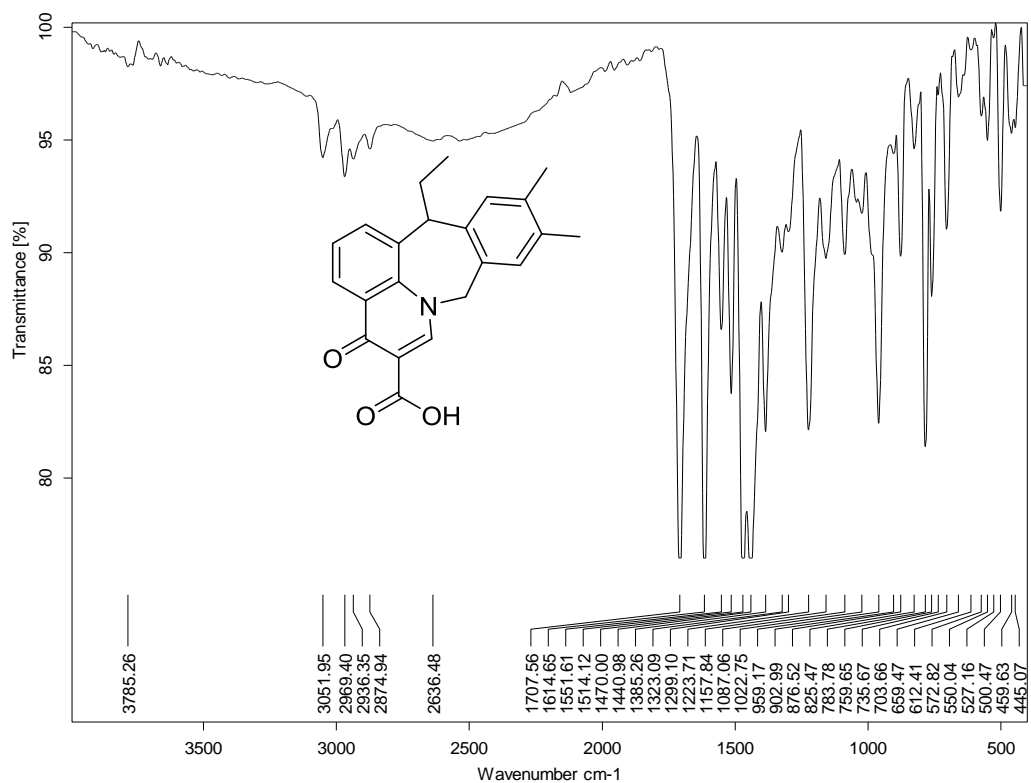


Anexo 5.7. Espectro de correlación heteronuclear HSQC del ester etílico del ácido 13-etil-10-metil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolin-5-carboxílico **7d**.

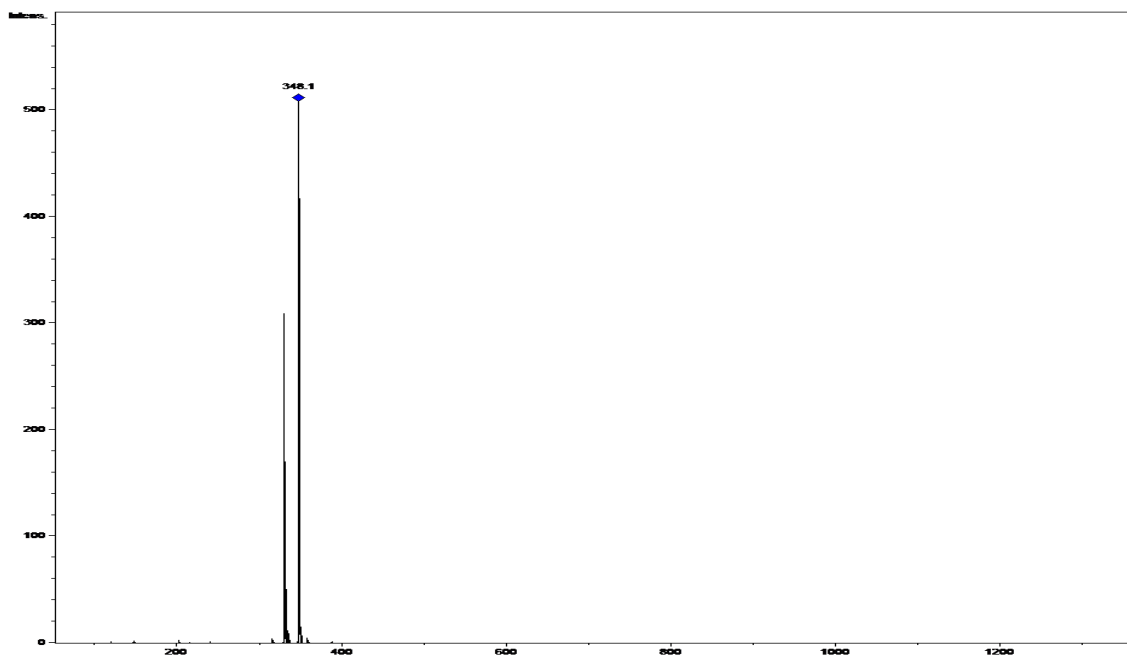


Anexo 6. ESPECTROS IR, MS DEL ÁCIDO 13-ETIL-10,11-DIMETIL-4-OXO-8,13-DIHI-DRO-4*H*-BENZO[5,6]AZEPINO[3,2,1-*ij*]QUINOLIN-5-CARB OXÍLICO 8a.

Anexo 6.1. Espectro de IR del ácido 13-etil-10,11-dimetil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolin-5-carboxílico 8a.

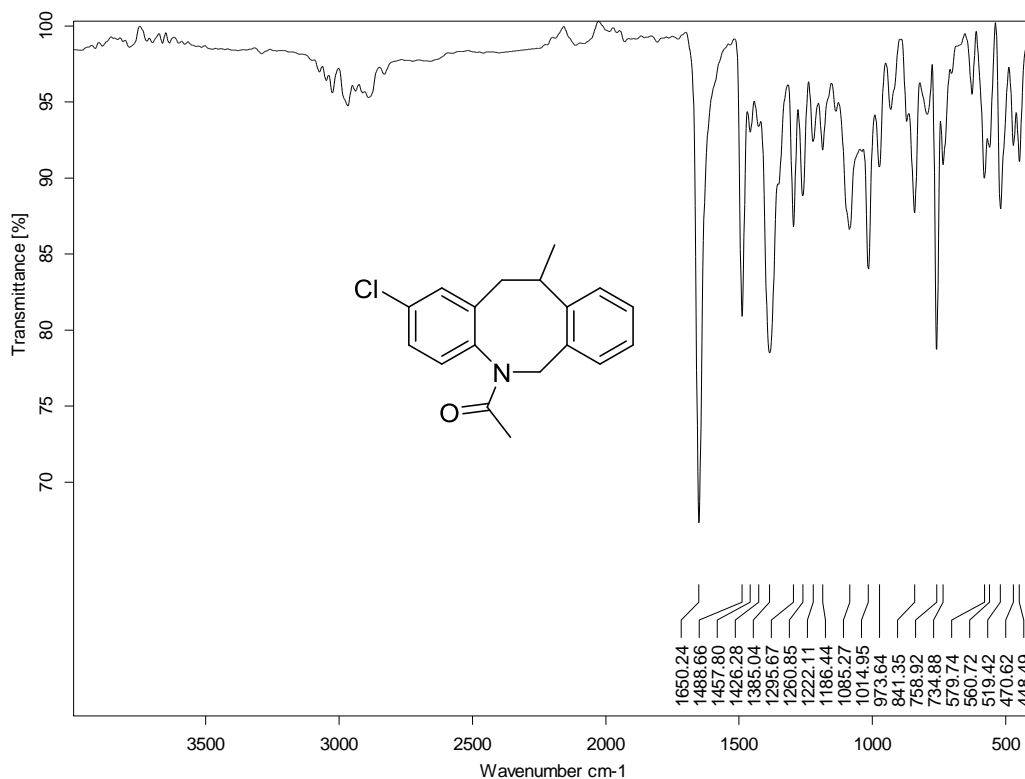


Anexo 6.2. Espectro de ESI-MS del ácido 13-etil-10,11-dimetil-4-oxo-8,13-dihidro-4*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*ij*]quinolin-5-carboxílico **8a**.

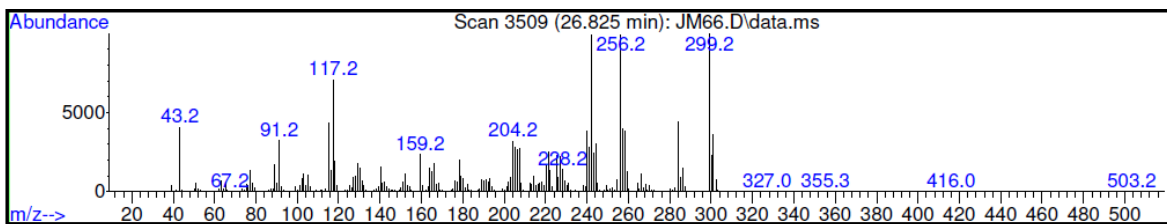


Anexo 7. ESPECTROS IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY, HMBC, HSQC DE LA N-ACETIL-2-CLORO-11-METIL-5,6,11,12- TETRAHIDRODIBENZO [b,f]AZOCINA 9e.

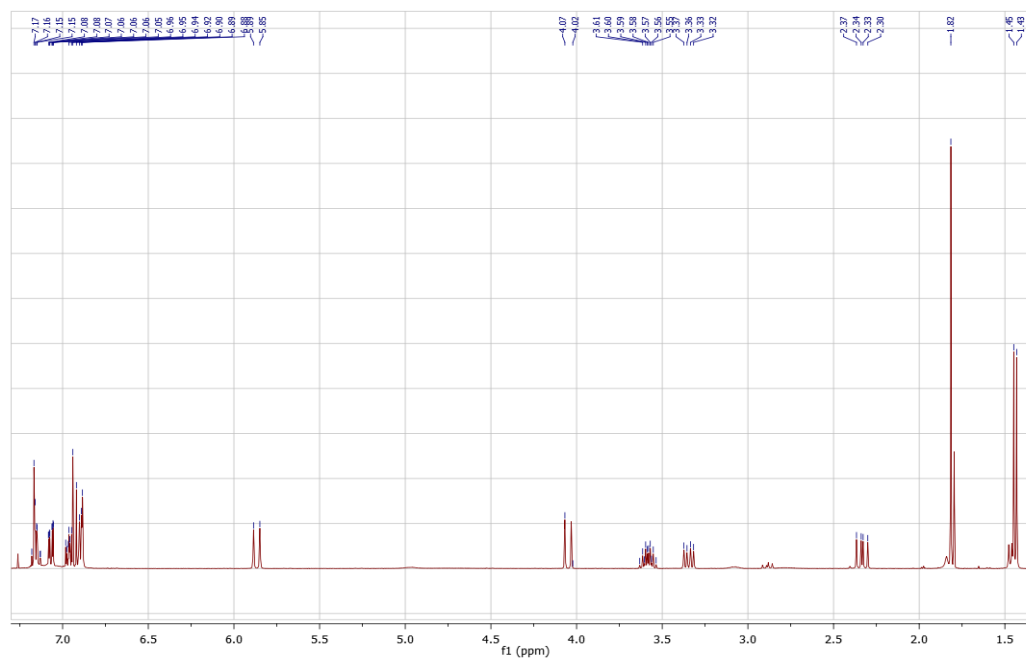
Anexo 7.1. Espectro de IR de la N-acetil-2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo [b,f]azocina 9e.



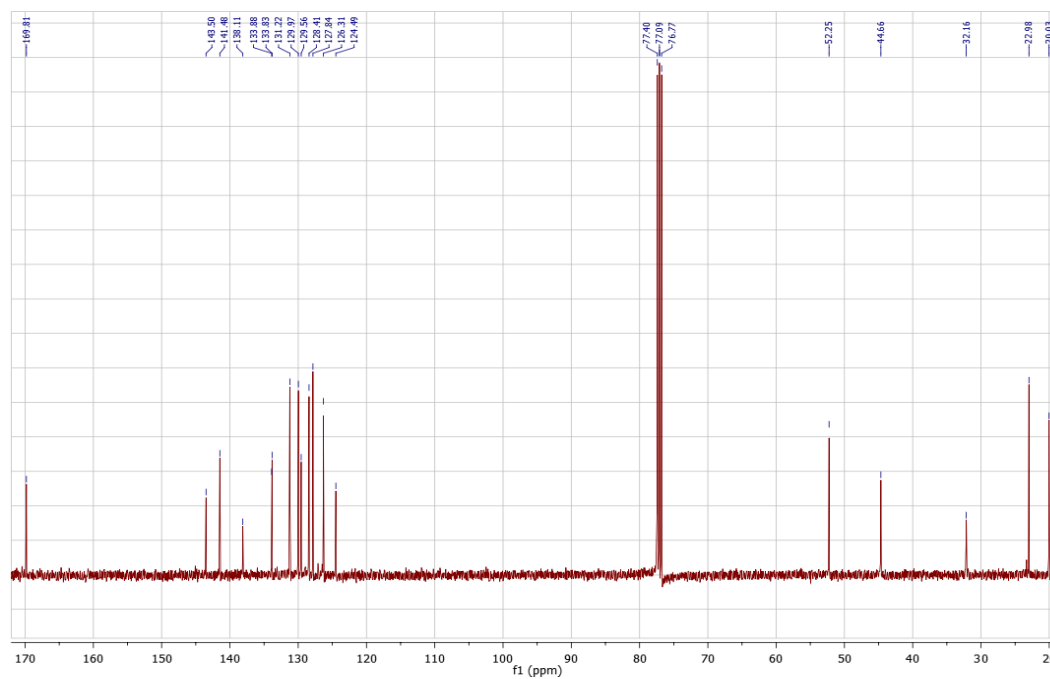
Anexo 7.2. Espectro de MS de la N-acetil-2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo [b,f]azocina 9e.



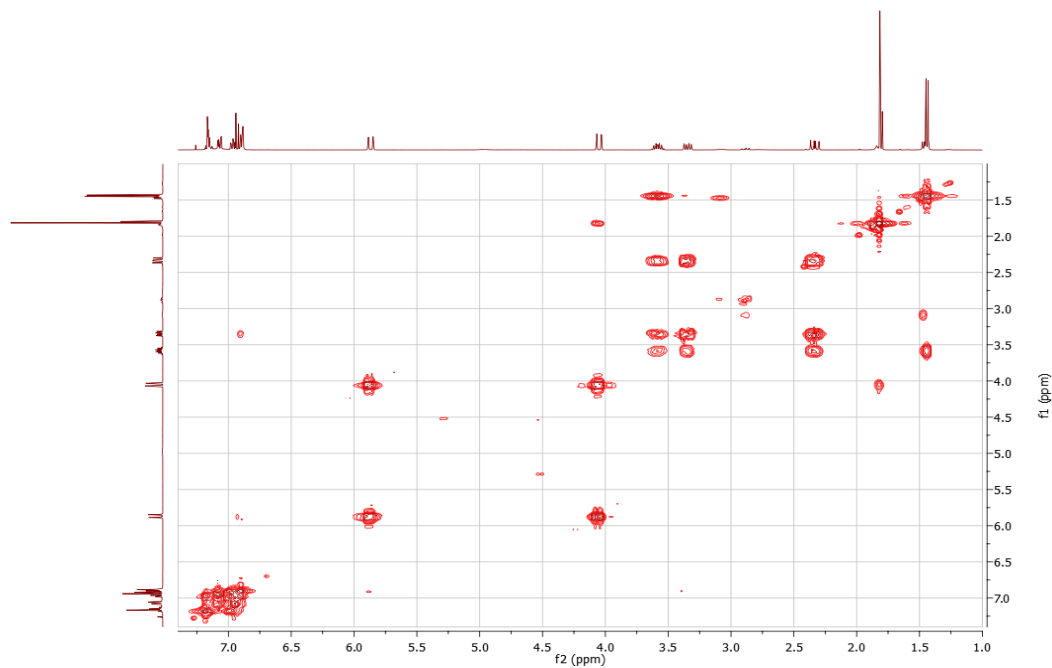
Anexo 7.3. Espectro de ^1H -RMN de la *N*-acetil-2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo [*b,f*]azocina **9e**.



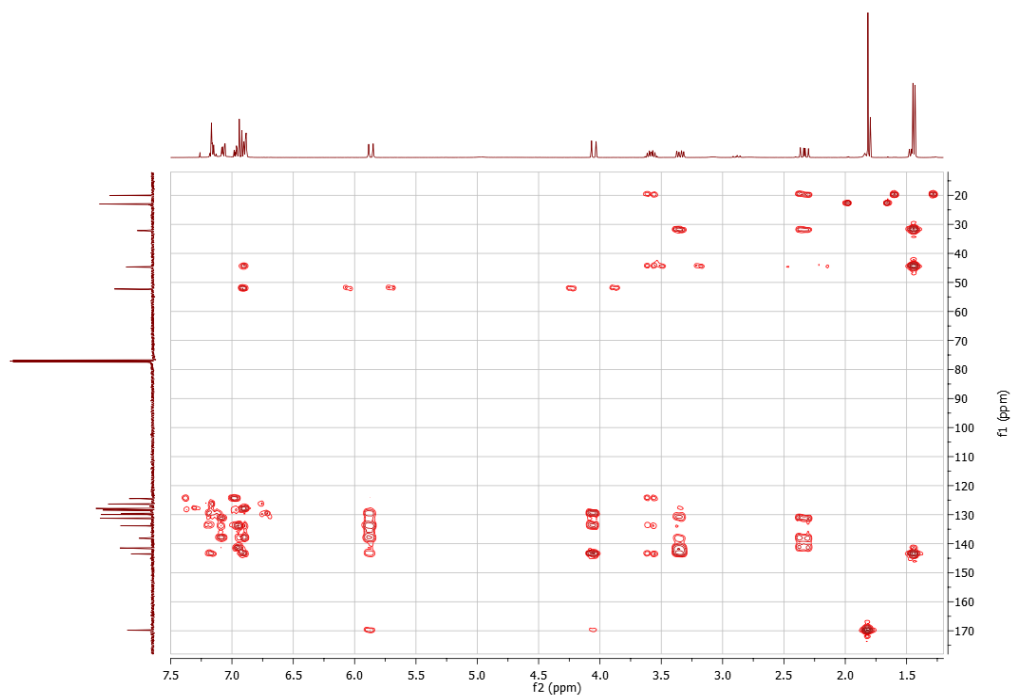
Anexo 7.4. Espectro de ^{13}C -RMN de la *N*-acetil-2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo [*b,f*]azocina **9e**.



Anexo 7.5. Espectro de ^1H - ^1H COSY de la *N*-acetil-2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo [*b,f*]azocina **9e**.



Anexo 7.6. Espectro de correlación fereonuclear HMBC de la *N*-acetil-2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo [*b,f*]azocina **9e**.



Anexo 7.7. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *N*-acetil-2-cloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo [*b,f*]azocina **9e**.

