

**COMPORTAMIENTO QUÍMICO DE 2-((2-ALILARIL)AMINO)-2-FENIL-
ACETATOS DE ETILO Y 3-((2-ALILARIL)AMINO)PROPANOATOS DE ETILO
EN LA REACCIÓN DE CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR, Y
DE 3-((2-ALILARIL)AMINO)-3-FENILACRILATOS DE ETILO EN LA
REACCIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS**

ADRIANA LISSETH LUQUE DÍAZ

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA

BUCARAMANGA, 2013

**COMPORTAMIENTO QUÍMICO DE 2-((2-ALILARIL)AMINO)-2-FENIL-
ACETATOS DE ETILO Y 3-((2-ALILARIL)AMINO)PROPANOATOS DE ETILO
EN LA REACCIÓN DE CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR, Y
DE 3-((2-ALILARIL)AMINO)-3-FENILACRILATOS DE ETILO EN LA
REACCIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS**

ADRIANA LISSETH LUQUE DÍAZ

Trabajo de grado para optar el título de Químico

Director

ALIRIO PALMA RODRÍGUEZ, *Ph.D*

Co-Director

CARLOS MARIO SANABRIA SANCHEZ, Químico

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA

BUCARAMANGA, 2013

A Dios, quien es mi camino y mi fortaleza

A mi familia por ser el apoyo más grande que he tenido durante toda mi vida

AGRADECIMIENTOS

La autora expresa sus agradecimientos a:

El profesor Alirio Palma, por haberme dado la oportunidad de pertenecer a su grupo de investigación, por transmitirme una parte de sus grandes conocimientos en química orgánica y contribuir en gran medida en mi formación como profesional.

Carlos Mario por ser una constante guía durante todo el proceso de esta investigación y ser no solo un codirector sino un amigo.

La doctora Elena Stashenko por la toma de los espectros de masas.

Al profesor Daniel Molina por la toma de espectros de RMN

Mis compañeros de Laboratorio de síntesis Orgánica, Jorgito, Jefferson, Lina y Sergio por todos los momentos gratos y permitir con todas sus ocurrencias que mi estancia en el LSO fuera muy agradable.

Andrea, Vanesa, Cristian, Chiki y Natalia por su compañía y amistad a lo largo de toda la carrera, por hacer que esta fuera una de las mejores épocas de mi vida.

Leonardo por estar ahí dándome siempre tu apoyo y comprensión en estos últimos años.

ABREVIATURAS

°C	Grados centígrados
AVP	Arginina Vasopresina
ATP	Adenosín Trifosfato
ATR	Reflectancia Total Atenuada
cm	Centímetros
CCF	Cromatografía en Capa Fina
COSY ¹ H- ¹ H	Correlation Spectroscopy
DMF	Dimetilformamida
DPA	Ácido Dodecil Fosfórico
eV	Electronvoltios
GC-MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
g	Gramos
g/mol	gramos por mol
h	Horas
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
Hz	Hertzios
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento

m/z	Relación masa carga
M^+	Ión molecular
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
mmoles	Milimoles
min	Minutos
MDR-TB	Tuberculosis Multidroga Resistente
NMDA	<i>N</i> -Metil-D-Aspartato
OMS	Organización Mundial de la Salud
P.f.	Punto de fusión
PPA	Ácido polifosfórico
ppm	partes por millón
R_f	Factor de retención
RMN ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de protones
SNC	Sistema Nervioso Central
TB	Tuberculosis
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Adquirida
ν	Longitud de onda
δ	Desplazamiento químico

TABLA DE CONTENIDO

	Página
INTRODUCCIÓN	28
1 MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	30
1.1 ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LAS TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS	30
1.2 METODOS SINTÉTICOS PARA LA CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA DE LA TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA.	32
1.3 ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LAS QUINOLINAS	34
1.4 SINTESIS DE QUINOLINAS	37
1.5 ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LAS 4-QUINOLONAS.	39
1.6 ASPECTOS SINTÉTICOS. CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA DE LA 4-QUINOLONA	40
2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	42
3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	43
4 OBJETIVOS	44
4.1 OBJETIVO GENERAL	44
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
5 PARTE EXPERIMENTAL	45
5.1 PREPARACIÓN DE LAS 2-ALILANILINAS 1a-e .	46
5.2 SÍNTESIS DE LOS ETIL 2-((2-ALILARIL)AMINO)-2-FENILACETATOS 2a,b .	46
5.3 SÍNTESIS DE LOS ETIL 2-FENIL-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1,4-EPOXI-BENZO[<i>b</i>]AZEPINA-2-CARBOXILATOS 3a y 3b .	49

5.4	PREPARACIÓN DE LOS ADUCTOS DE MICHAEL 4a,b .	50
5.5	SÍNTESIS DE LOS 3-((2-ALILARIL)AMINO)-3-FENILACRILATOS DE ETILO 5a-d .	52
5.6	CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS DE LOS 3-FENILACRILATOS 5c,d PROMOVIDA POR EL REACTIVO DE EATON: OBTENCIÓN DE LAS 2-FENIL-8-(1-PROPENIL)QUINOLIN-4(1 <i>H</i>)-ONAS 6a,b Y DE LAS 4-FENILPIRROLO[3,2,1- <i>ij</i>]QUINOLIN-6-ONAS 6'a,b .	55
5.7	ACETILACIÓN DE LOS 3-((2-ALILARIL)AMINO)-3-FENILACRILATOS DE ETILO 5a-d : PREPARACIÓN DE LOS ÉSTERES ETÍLICOS DEL ÁCIDO 2-ACETIL-3-((2-ALILARIL)AMINO)-3-FENILACRÍLICO 7a-d Y DE LAS 8-ALIL-1,3-DIACETIL-2-FENIL-4(1 <i>H</i>)-QUINOLONONAS 8a-d .	58
5.8	CICLACIÓN CATALIZADA POR ÁCIDOS DE LOS ÉSTERES ETÍLICOS DEL ÁCIDO 2-ACETIL-3-((2-ALILARIL)AMINO)-3-FENILACRÍLICO 7a-d , Y OXIDACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE CICLACIÓN FORMADOS 10a-d .	60
6	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	63
6.1	SÍNTESIS DE LOS PRECURSORES 2-((2-ALILARIL)AMINO)-2-FENILACETATOS DE ETILO 2a,b .	65
6.2	SÍNTESIS DE LOS ETIL 2-FENIL-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1,4-EPOXI-BENZO[<i>b</i>]AZEPINA-2-CARBOXILATOS 3a y 3b .	71
6.3	PREPARACIÓN DE LOS ADUCTOS DE MICHAEL 4a,b E INTENTO DE CICLACIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR DE SUS NITRONAS.	84
6.4	PREPARACIÓN DE LOS 3-((2-ALILARIL)AMINO)-3-FENILACRILATOS DE ETILO 5a-d .	88

6.5	ACETILACIÓN DE LOS 3-((2-ALILARIL)AMINO)-3-FENILACRILATOS DE ETILO 5a-d : PREPARACIÓN DE LOS ÉSTERES ETÍLICOS DEL ÁCIDO 2-ACETIL-3-((2-ALILARIL)AMINO)-3-FENILACRÍLICO 7a-d Y DE LAS 8-ALIL-1,3-DIACETIL-2-FENIL-4(1 <i>H</i>)-QUINOLONONAS 8a-d .	99
6.6	CICLACIÓN CATALIZADA POR ÁCIDOS DE LOS ÉSTERES ETÍLICOS DEL ÁCIDO 2-ACETIL-3-((2-ALILARIL)AMINO)-3-FENILACRÍLICO 7a-d , Y OXIDACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE CICLACIÓN FORMADOS 10a-d .	113
	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	139
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	141
	BIBLIOGRAFÍA	147
	ANEXOS	153

LISTA DE FIGURAS

		Página
Figura 1.	Derivados de la tetrahidro-1-benzazepinas que actúan como potentes antagonistas de los receptores V _{1a} y V ₂ de la arginina vasopresina.	30
Figura 2.	2,3-Dihidro-1-benzazepinas antagonistas del receptor CCR5.	31
Figura 3.	Derivados de la 1-benzazepin-2,5-diona antagonistas de la glicina.	31
Figura 4.	Agentes anticancerígenos derivados de la 1-benzazepin-2,5-diona.	32
Figura 5.	Tetrahidro-1-benzazepin-2-ona que inhibe la enzima dihidrofolato-reductasa del Trypanosoma cruzi.	32
Figura 6.	Quinolinas utilizadas como medicamentos para el tratamiento contra la malaria y con moderada actividad contra la TB.	35
Figura 7.	Estructura molecular de la quinolina R207910.	36
Figura 8.	Moléculas de origen natural y sintético con actividad antitumoral derivadas de la quinolina.	36
Figura 9.	Estructura de la 4-quinolona	39
Figura 10.	Ejemplos de fluoroquinolonas antibacterianas.	39
Figura 11.	Moléculas biológicamente activas que contienen el núcleo de la 4-quinolona.	40
Figura 12.	Estructura de las orto-alilnilinas 1a–e .	46
Figura 13.	Estructura general de los etil 2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetatos 2a,b .	46
Figura 14.	Estructura general de los etil 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilatos 3a,b .	49
Figura 15.	Estructura general de los aductos de Michael 4a,b .	50
Figura 16.	Estructura general de los 3-((2-alilaril)amino)-3-fenilacrilatos de etilo 5a–d .	52
Figura 17.	Estructura general de las 2-fenil-8-(1-propenil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas 6a,b y de las 4-fenilpirrolo[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-6-onas 6'a,b .	55

Figura 18.	Estructura general de los ésteres etílicos del ácido 2-acetil-3-((2-alilaril)amino)-3-fenilacrílico 7a-d y de las 8-alil-1,3-diacetil-2-fenil-4(1 <i>H</i>)-quinolononas 8a-d .	58
Figura 19.	Estructura general de los 4-etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilatos de etilo 9a-d y de los 4-etil-2-fenilquinolin-3-carboxilatos de etilo 10a-d .	60
Figura 20.	Espectro de RMN ¹ H del α-amino-éster 2a .	69
Figura 21.	Espectro de correlación homonuclear COSY ¹ H- ¹ H del α-amino-éster 2a .	70
Figura 22.	Estructuras de resonancia con el anillo de benceno de la nitrona 2a' .	73
Figura 23.	Espectro de RMN ¹ H de la 1,4-epoxitetrahydro-1-benzazepina 3a .	79
Figura 24.	Espectro de RMN ¹ H de la 1,4-epoxitetrahydro-1-benzazepina 3a' .	79
Figura 25.	Espectro de correlación homonuclear COSY ¹ H- ¹ H de 3a .	80
Figura 26.	Espectro NOESY del estereoisómero S- 3a .	82
Figura 27.	Espectro NOESY del estereoisómero R- 3a' .	83
Figura 28.	Espectro de RMN ¹ H del 3-((2-alil-4-metilfenil)amino)propanoato de etilo 4b .	86
Figura 29.	Espectro de RMN ¹ H del β-enamino-éster 5b .	92
Figura 30.	Espectro de COSY ¹ H- ¹ H del β-enamino-éster 5b	93
Figura 31.	Espectro de RMN ¹ H del éster etílico del ácido 2-acetil-3-(2-alil-4-fluorofenil)amino)-3-fenilacrílico 7d .	106
Figura 32.	Espectro de RMN ¹ H de la quinolona 8b .	109
Figura 33.	Espectro de RMN ¹ H de la 1,4-dihidroquinolina 9a .	122
Figura 34.	Espectro COSY de la 1,4-dihidroquinolina 9a .	123
Figura 35.	Espectro de RMN ¹ H del 3-acetil-4-etil-2-fenil-6-metil-3,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo 9'b .	125
Figura 36.	Espectro de RMN ¹ H de la 3-acetil-4-etil-6-fluoro-2-fenil-1,4-dihidroquinolina 9'd .	126
Figura 37.	Espectro de RMN ¹ H de la quinolina 10b .	135

Figura 38. Expansión de la zona aromática del espectro COSY ^1H - ^1H de la quinolina **10b**.

136

LISTA DE ESQUEMAS

	Páginas
Esquema 1. Síntesis de β -amino-ácidos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina.	33
Esquema 2. Secuencia de reacciones para acceder al α -amino-éster derivado de la tetrahydro-1-benzoazepina (18).	33
Esquema 3. Ruta de síntesis desarrollada en el LSO para preparar nuevas series de tetrahydro-1-benzoazepin-4-oles 2-arilsustituídos.	34
Esquema 4. Reacción de Friedländer catalizada por amberlita-15.	37
Esquema 5. Síntesis de quinolinas mediante una reacción de condensación catalizada por ácido.	37
Esquema 6. Reacción de ciclación de Doebner- Miller.	38
Esquema 7. Síntesis de 2-metilquinolinas por reacción de ciclación oxidativa promovida con catalizadores de paladio tipo Wacker.	38
Esquema 8. Alquínación-ciclación de 2-aminoarilcetonas promovida por microondas.	39
Esquema 9. Síntesis de 4-quinolonas utilizando el reactivo de Eaton.	40
Esquema 10. Síntesis de 2-aril-2,3-dihidro-4(1 <i>H</i>)-quinolonas a partir de receptores de Michael.	41
Esquema 11. Reacción de ciclocondensación de anilinas y compuestos 1,3-dicarbonílicos catalizada con PPA.	41
Esquema 12. Estrategia de síntesis propuesta para acceder a los α - y β -amino-ácidos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina.	42
Esquema 13. Estrategia de síntesis propuesta para acceder a los β -aminoácidos derivados de la dibenzo[<i>b,e</i>]azepina.	43
Esquema 14. Retrosíntesis de los α -amino-ácidos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina diseñados.	63
Esquema 15. Retrosíntesis de los β -amino-ácidos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina diseñados.	64

Esquema 16. Retrosíntesis de los β -amino-ácidos derivados de la dibenzo[<i>b,e</i>]azepina diseñados.	65
Esquema 17. Preparación de los α -amino-ésteres 2a,b .	66
Esquema 18. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los α -amino-ésteres 2a,b .	68
Esquema 19. Oxidación-cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de los α -amino-ésteres 2a,b .	71
Esquema 20. Formación de las dos posibles 1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas isómeras 3a y 3a' .	72
Esquema 21. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas 3a,b .	75
Esquema 22. Adición aza-Michael de las orto-alililanilinas 1a,b al acrilato de etilo.	84
Esquema 23. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los aductos 4a,b .	85
Esquema 24. Intento de ciclación intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas derivadas de 4a,b .	87
Esquema 25. Síntesis de los fenilacrilatos de etilo 5a-d .	88
Esquema 26. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los β -enamino-ésteres 5a-d .	90
Esquema 27. Ruta de síntesis diseñada para acceder a nuevos β -amino-ácidos de la dibenzo[<i>b,e</i>]azepina a partir de las enaminas 5 .	96
Esquema 28. Ruta de síntesis alterna para acceder a los β -amino-ácidos de la dibenzo[<i>b,e</i>]azepina a partir de las enaminas 5 .	97
Esquema 29. Productos de la ciclación de las enaminas 5c,d con el reactivo de Eaton.	98
Esquema 30. Productos de la acetilación de los β -enamino-ésteres 5a-d .	100
Esquema 31. Estructuras de resonancia de los fenilacrilatos 5a-d .	101
Esquema 32. Posible ruta de formación de las quinolonas diacetiladas 8a-d .	102
Esquema 33. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los productos de acetilación 7a-d y 8a-d .	105

Esquema 34. Posible mecanismo de la reacción de ciclación de los productos 7a–d con ácido sulfúrico.	114
Esquema 35. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los 4-etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilatos de etilo 9a–d .	118
Esquema 36. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las dihidroquinolinas 9'a,b .	119
Esquema 37. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 3-acetil-4-etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolinas 9'c,d .	120
Esquema 38. Posible mecanismo de reacción de la oxidación de las 1,4-dihidroquinolinas 9c,d .	127
Esquema 39. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las quinolinas 10a–d .	133

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) registrados en los espectros de masas de los α -amino-ésteres 2a,b .	68
Tabla 2. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas 3a,b .	73
Tabla 3. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los 1,4-epoxicicloaductos 3a,b .	75
Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los 1,4-epoxicicloaductos 3a,b .	78
Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los estereoisómeros 3a,b .	81
Tabla 6. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) registrados en los espectros de masas de los aductos 4a,b .	85
Tabla 7. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los β -enamino-ésteres 5a-d .	89
Tabla 8. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los β -enamino-ésteres 5a-d .	90
Tabla 9. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los β -enamino-ésteres 5a-d .	94
Tabla 10. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los β -enamino-ésteres 5a-d .	95
Tabla 11. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los productos de acetilación 7a-d .	103
Tabla 12. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las quinolonas diacetiladas 8a-d .	103

Tabla 13. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los productos de acetilación 7a-d .	104
Tabla 14. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las quinolonas 8a-d .	104
Tabla 15. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los productos de acetilación 7a-d .	108
Tabla 16. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de las quinolonas 8a-d .	110
Tabla 17. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los productos de acetilación 7a-d .	111
Tabla 18. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las quinolonas 8a-d .	112
Tabla 19. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 4-etil-2-fenildihidroquinolinas 9a-d y 9'a-d .	117
Tabla 20. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 1,4-dihidroquinolinas 9a-d .	117
Tabla 21. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 4-etil-2-fenildihidroquinolinas 9'a-d .	120
Tabla 22. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 1,4-dihidroquinolinas 9a-d .	128
Tabla 23. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 1,4-dihidroquinolinas 9a-d .	129

Tabla 24. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 4-etil-2-fenildihidroquinolinas 9'a-d .	130
Tabla 25. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 4-etil-2-fenildihidroquinolinas 9'a-d .	131
Tabla 26. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las quinolinas 10a-d .	132
Tabla 27. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las quinolinas 10a-d .	133
Tabla 28. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de las quinolinas 10a-d .	137
Tabla 29. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las quinolinas 10a-d .	138

LISTA DE ANEXOS

	Páginas
Anexo 1.1. Espectro de IR del N-(2-alilfenil)fenilglicin etil éster 2a .	154
Anexo 1.2. Espectro de masas del N-(2-alilfenil)fenilglicin etil éster 2a .	154
Anexo 1.3. Espectro de RMN ¹ H del N-(2-alilfenil)fenilglicin etil éster 2a .	155
Anexo 1.4. Espectro de RMN ¹³ C del N-(2-alilfenil)fenilglicin etil éster 2a .	155
Anexo 1.5. Espectro de COSY ¹ H- ¹ H del N-(2-alilfenil)fenilglicin etil éster 2a .	156
Anexo 1.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC del N-(2-alilfenil)fenilglicin etil éster 2a .	156
Anexo 2.1. Espectro de IR del 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilato de etilo 3a .	157
Anexo 2.2. Espectro de masas del 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilato de etilo 3a .	157
Anexo 2.3. Espectro de RMN ¹ H del 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilato de etilo 3a .	158
Anexo 2.4. Espectro de RMN ¹³ C del 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilato de etilo 3a .	158
Anexo 2.5. Espectro de COSY ¹ H- ¹ H del 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilato de etilo 3a .	159
Anexo 2.6. Espectro de correlación heteronuclear HMBC del 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilato de etilo 3a .	159
Anexo 2.7. Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilato de etilo 3a .	160
Anexo 2.8. Espectro NOESY de del 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilato de etilo 3a .	160
Anexo 3.1. Espectro de IR del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)propanoato de etilo 4b .	161
Anexo 3.2. Espectro de masas del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)propanoato de etilo 4b .	161

Anexo 3.3.	Espectro de RMN ^1H del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)propanoato de etilo 4b .	162
Anexo 3.4.	Espectro de RMN ^{13}C del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)propanoato de etilo 4b .	162
Anexo 3.5.	Espectro de COSY ^1H - ^1H del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)propanoato de etilo 4b .	163
Anexo 3.6.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)propanoato de etilo 4b .	163
Anexo 4.1.	Espectro de IR del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)-3-fenilacrilato de etilo 5b .	164
Anexo 4.2.	Espectro de masas del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)-3-fenilacrilato de etilo 5b .	164
Anexo 4.3.	Espectro de RMN ^1H del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)-3-fenilacrilato de etilo 5b .	165
Anexo 4.4.	Espectro de RMN ^{13}C del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)-3-fenilacrilato de etilo 5b .	165
Anexo 4.5.	Espectro de COSY ^1H - ^1H del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)-3-fenilacrilato de etilo 5b .	166
Anexo 4.6.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)-3-fenilacrilato de etilo 5b .	166
Anexo 5.1.	Espectro de IR de la 6-Fluoro-2-fenil-8-(1-propenil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona 6b .	167
Anexo 5.2.	Espectro de masas de la 6-Fluoro-2-fenil-8-(1-propenil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona 6b .	167
Anexo 5.3.	Espectro de RMN ^1H de la 6-Fluoro-2-fenil-8-(1-propenil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona 6b .	168
Anexo 5.4.	Espectro de RMN ^{13}C de la 6-Fluoro-2-fenil-8-(1-propenil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona 6b .	168
Anexo 5.5.	Espectro de COSY ^1H - ^1H de la 6-Fluoro-2-fenil-8-(1-propenil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona 6b .	169

Anexo 5.6.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 6-Fluoro-2-fenil-8-(1-propenil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona 6b .	169
Anexo 5.7.	Espectro de IR de la 8-cloro-2-metil-4-fenil-1,2-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-6-ona 6'a .	170
Anexo 5.8.	Espectro de masas de la 8-cloro-2-metil-4-fenil-1,2-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-6-ona 6'a .	170
Anexo 5.9.	Espectro de RMN ¹ H de la 8-cloro-2-metil-4-fenil-1,2-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-6-ona 6'a .	171
Anexo 5.10.	Espectro de RMN ¹³ C de la 8-cloro-2-metil-4-fenil-1,2-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-6-ona 6'a .	171
Anexo 5.11.	Espectro de COSY ¹ H- ¹ H de la 8-cloro-2-metil-4-fenil-1,2-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-6-ona 6'a .	172
Anexo 5.12.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 8-cloro-2-metil-4-fenil-1,2-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[3,2,1- <i>ij</i>]quinolin-6-ona 6'a .	172
Anexo 6.1.	Espectro de IR del éster etílico del ácido 2-acetil-3-(2-alil-4-fluorofenil)amino)-3-fenilacrílico 7d .	173
Anexo 6.2.	Espectro de masas del éster etílico del ácido 2-acetil-3-(2-alil-4-fluorofenil)amino)-3-fenilacrílico 7d .	173
Anexo 6.3.	Espectro de RMN ¹ H del éster etílico del ácido 2-acetil-3-(2-alil-4-fluorofenil)amino)-3-fenilacrílico 7d .	174
Anexo 6.4.	Espectro de RMN ¹³ C del éster etílico del ácido 2-acetil-3-(2-alil-4-fluorofenil)amino)-3-fenilacrílico 7d .	174
Anexo 6.5.	Espectro de COSY ¹ H- ¹ H del éster etílico del ácido 2-acetil-3-(2-alil-4-fluorofenil)amino)-3-fenilacrílico 7d .	175
Anexo 6.6.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC del éster etílico del ácido 2-acetil-3-(2-alil-4-fluorofenil)amino)-3-fenilacrílico 7d .	175
Anexo 7.1.	Espectro de IR de la 8-alil-1,3-diacetil-6-metil-2-fenil-4(1 <i>H</i>)-quinolonona 8b .	176
Anexo 7.2.	Espectro de masas de la 8-alil-1,3-diacetil-6-metil-2-fenil-4(1 <i>H</i>)-quinolonona 8b .	176

Anexo 7.3.	Espectro de RMN ^1H de la 8-alil-1,3-diacetil-6-metil-2-fenil-4(1 <i>H</i>)-quinolonona 8b .	177
Anexo 7.4.	Espectro de RMN ^{13}C de la 8-alil-1,3-diacetil-6-metil-2-fenil-4(1 <i>H</i>)-quinolonona 8b .	177
Anexo 7.5.	Espectro de COSY ^1H - ^1H de la 8-alil-1,3-diacetil-6-metil-2-fenil-4(1 <i>H</i>)-quinolonona 8b .	178
Anexo 7.6.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 8-alil-1,3-diacetil-6-metil-2-fenil-4(1 <i>H</i>)-quinolonona 8b .	178
Anexo 8.1.	Espectro de IR del 4-Etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo 9a .	179
Anexo 8.2.	Espectro de masas del 4-Etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo 9a .	179
Anexo 8.3.	Espectro de RMN ^1H del 4-Etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo 9a .	180
Anexo 8.4.	Espectro de RMN ^{13}C del 4-Etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo 9a .	180
Anexo 8.5.	Espectro de COSY ^1H - ^1H del 4-Etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo 9a .	181
Anexo 8.6.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 4-Etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo 9a .	181
Anexo 9.1.	Espectro de IR del 3-acetil-4-etil-6-metil-2-fenil-3,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo 9'b .	182
Anexo 9.2.	Espectro de masas del 3-acetil-4-etil-6-metil-2-fenil-3,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo 9'b .	182
Anexo 9.3.	Espectro de RMN ^1H del 3-acetil-4-etil-6-metil-2-fenil-3,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo 9'b .	183
Anexo 9.4.	Espectro de RMN ^{13}C del 3-acetil-4-etil-6-metil-2-fenil-3,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo 9'b .	183
Anexo 9.5.	Espectro de COSY ^1H - ^1H del 3-acetil-4-etil-6-metil-2-fenil-3,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo 9'b .	184

Anexo 9.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 3-acetil-4-etil-6-metil-2-fenil-3,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo 9'b .	184
Anexo 10.1. Espectro de IR de la 3-acetil-4-etil-6-fluoro-2-fenil-1,4-dihidroquinolina 9'd .	185
Anexo 10.2. Espectro de masas de la 3-acetil-4-etil-6-fluoro-2-fenil-1,4-dihidroquinolina 9'd .	185
Anexo 10.3. Espectro de RMN ^1H de la 3-acetil-4-etil-6-fluoro-2-fenil-1,4-dihidroquinolina 9'd .	186
Anexo 10.4. Espectro de RMN ^{13}C de la 3-acetil-4-etil-6-fluoro-2-fenil-1,4-dihidroquinolina 9'd .	186
Anexo 10.5. Espectro de COSY ^1H - ^1H de la 3-acetil-4-etil-6-fluoro-2-fenil-1,4-dihidroquinolina 9'd .	187
Anexo 10.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 3-acetil-4-etil-6-fluoro-2-fenil-1,4-dihidroquinolina 9'd .	187
Anexo 11.1. Espectro de IR del 4-etil-6-metil-2-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo 10b .	188
Anexo 11.2. Espectro de masas del 4-etil-6-metil-2-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo 10b .	188
Anexo 11.3. Espectro de RMN ^1H del 4-etil-6-metil-2-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo 10b .	189
Anexo 11.4. Espectro de RMN ^{13}C del 4-etil-6-metil-2-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo 10b .	189
Anexo 11.5. Espectro de COSY ^1H - ^1H del 4-etil-6-metil-2-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo 10b .	190
Anexo 11.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 4-etil-6-metil-2-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo 10b .	190

TÍTULO: COMPORTAMIENTO QUÍMICO DE 2-((2-ALILARIL)AMINO)-2-FENIL-ACETATOS DE ETILO Y 3-((2-ALILARIL)AMINO)PROPANOATOS DE ETILO EN LA REACCIÓN DE CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR, Y DE 3-((2-ALILARIL)AMINO)-3-FENILACRILATOS DE ETILO EN LA REACCIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS*

Autor: Adriana Lisseth Luque Díaz**

Palabras Claves: Tetrahidro-1-benzazepinas, dibenzo[*b,e*]azepinas, cicloadición intramolecular 1,3-dipolar, ciclación intramolecular de Friedel-Crafts, quinolinas, dihidroquinolinas.

Los sistemas heterocíclicos nitrogenados de la tetrahidro-1-benzazepina y la dibenzo[*b,e*]azepina han demostrado tener un amplio espectro de actividad biológica, lo que los ha convertido en blanco de interés en los campos de la química sintética y farmacéutica. Por esta razón, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) se diseñó e implementó dos rutas de síntesis, la primera basada en la reacción de oxidación selectiva con posterior cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-olefina y la segunda fundamentada en la ciclación electrofílica intramolecular de Friedel-Crafts.

Con el propósito de crear nuevas moléculas de estos dos sistemas heterocíclicos, en el presente trabajo de grado se propuso la posibilidad de acceder a análogos estructurales de alfa- y beta-amino-ácidos derivados de la tetrahidro-1-benzazepina y la dibenzo[*b,e*]azepina, con el fin de profundizar en la comprensión de las características estructurales de este tipo de derivados, como base para propiciar el posterior estudio de su potencial biológico, y también para continuar evaluando el alcance sintético de las dos rutas de síntesis diseñadas.

Por otra parte, durante el estudio e implementación de la segunda ruta de síntesis se encontraron sustratos como los ésteres etílicos del ácido 2-acetil-3-((2-alilaril)amino)-3-fenilacrílico que por sus características estructurales, constituyen una nueva alternativa para acceder a derivados de dihidroquinolinas y quinolinas trisustituídas no descritas en la literatura, como las reportadas en la presente investigación.

* Trabajo de grado para optar al título de Químico

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica. Director: Alirio Palma Rodríguez, *Ph.D.* Co-director: Carlos Mario Sanabria Sánchez, *Químico*.

TITLE: CHEMICAL BEHAVIOR OF ETHYL 2-((2-ALLYLARYL)AMINO)-2-PHENYL-ACETATES AND ETHYL 3-((2-ALLYLARYL) AMINO) PROPANOATES IN THE INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR CYCLOADDITION REACTION, AND ETHYL 3-((2-ALLYLARYL)AMINO)-3-PHENYLACRYLATES IN THE INTRAMOLECULAR FRIEDEL-CRAFTS REACTION*

Author: Adriana Lisseth Luque Díaz**

Key Words: Tetrahydro-1-benzazepines, dibenzo[*b,e*]azepines, intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition, intramolecular friedel crafts cyclization, quinolines, dihydroquinolines.

The nitrogen heterocyclic systems of tetrahydro-1-benzazepine and dibenzo[*b,e*]azepine have shown a wide spectrum of biological activity, which has become the target of interest in the fields of synthetic and pharmaceutical chemistry. For this reason, in the Laboratory of Organic Synthesis (LSO) was designed and implemented two synthesis routes, the first based on the selective oxidation reaction with subsequent intramolecular nitrene-olefin 1,3-dipolar cycloaddition and the second based on the intramolecular electrophilic Friedel-Crafts cyclization.

With the purpose of create new molecules of these two heterocyclic systems, in this paper we suggested the possibility of access to structural analogues of alpha-and beta-amino acid derivatives of tetrahydro-1-benzazepine and dibenzo[*b,e*]azepine, in order to deepen the understanding of the structural characteristics of this type of derivatives, as a basis to encourage further study of their biological potential, and also continue to evaluate the synthetic scope of the two designed synthetic routes.

Moreover, during the study and implementation of the second synthetic route were found substrates as 2-acetyl-3-((2-allylaryl)amino)-3-phenylacrylic acid ethyl esters with structural features wich represent a new alternative to access trisubstituted quinolines and dihydroquinolines not reported in the literature, such as those presented in the current investigation.

* Paperwork required to obtain the degree of Chemist tittle

** Science Faculty. Chemistry Department. Laboratory of Organic Synthesis. Director: Alirio Palma Rodriguez, *Ph.D.* Co-director: Carlos Mario Sanabria Sánchez, Chemist.

INTRODUCCIÓN

Los compuestos heterocíclicos nitrogenados constituyen una parte muy importante en la química orgánica, ya que gran parte de ellos proliferan en la naturaleza como componentes claves de diferentes moléculas que están implicadas en numerosos procesos biológicos vitales, y además forman parte de muchos productos sintéticos de importancia bioquímica y farmacológica. Debido al amplio rango de aplicaciones útiles de estos compuestos y particularmente en la química medicinal, la atención y esfuerzo de los químicos sintéticos se ha enfocado en diseño y desarrollo de nuevos y más efectivos protocolos de síntesis que faciliten el acceso a moléculas novedosas con promisoria actividad biológica.

Dentro del gran número de sistemas heterocíclicos conocidos se encuentran aquellos que poseen en su estructura núcleos de la tetrahydro-1-benzoazepina y/o la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina, dos sistemas heterocíclicos nitrogenados extensamente estudiados en el campo de la química sintética y farmacéutica. Son bien conocidas las aplicaciones que derivados de estos dos sistemas heterocíclicos han encontrado en el tratamiento de enfermedades de los sistemas cardiovascular y nervioso central, pero también se han estudiado sus potenciales aplicaciones como anticancerígenos, antivirales, analgésicos y antiinflamatorios, entre otras tantas aplicaciones. Por esta razón, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) se diseñó e implementó dos rutas de síntesis, que se fundamentan en el potencial sintético de *orto*-alilnilinas N-sustituidas en reacciones clásicas conocidas como la ciclación intramolecular 1,3-dipolar nitrona-olefina y la ciclación electrofílica intramolecular de Friedel-Crafts, para acceder de manera fácil y eficiente a un gran número de derivados de los dos sistemas heterocíclicos recién mencionados, muchos de los cuales han revelado una promisoria actividad farmacológica.

Con el propósito de crear nuevas moléculas de estos dos sistemas heterocíclicos, en este Trabajo de Grado se plantea la posibilidad de acceder a análogos estructurales de alfa- y beta-amino-ácidos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina y la dibenzo[*b,e*]azepina, con el fin de profundizar en el estudio y comprensión de las características estructurales de este

tipo de derivados, como base para propiciar el posterior estudio de su potencial biológico, y también para continuar evaluando el alcance sintético de las rutas de síntesis diseñadas.

Los compuestos finales que se planea sintetizar en esta investigación no están reportados en la literatura, por lo que la información que se recopile sobre ellos será de gran interés para la comunidad científica y para las químicas heterocíclica y medicinal.

1 MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

1.1 ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LAS TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS

Existe un gran número de reportes dedicados a informar sobre las propiedades biológicas de compuestos que tienen incorporado dentro de su estructura un núcleo de la tetrahidro-1-benzoazepina. Como ejemplos que evidencian la rica y variada bioactividad de los derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina se pueden citar aquellos que ejercen un efecto antagónico sobre los receptores V_{1a} y V_2 de la arginina vasopresina (AVP), una hormona liberada de la pituitaria posterior que ejerce una variedad de efectos biológicos relacionados, principalmente, con la vasoconstricción y la reabsorción de agua, actividades involucradas en enfermedades como la insuficiencia cardiaca congesiva, la hipertensión, las enfermedades renales, el edema y la hiponatremia, entre otras.¹ Para el tratamiento de este tipo de desórdenes, se han probado diferentes antagonistas de los receptores de la AVP tales como: el antagonista de la vasopresina **(1)**, un agente antidiurético,² el derivado conocido como el Tolvatan **(2)** que actúa como antagonista del receptor V_2 ,³ y el derivado **(3)** identificado como YM-35471, un antagonista de los receptores V_{1a} y V_2 (Figura 1).⁴

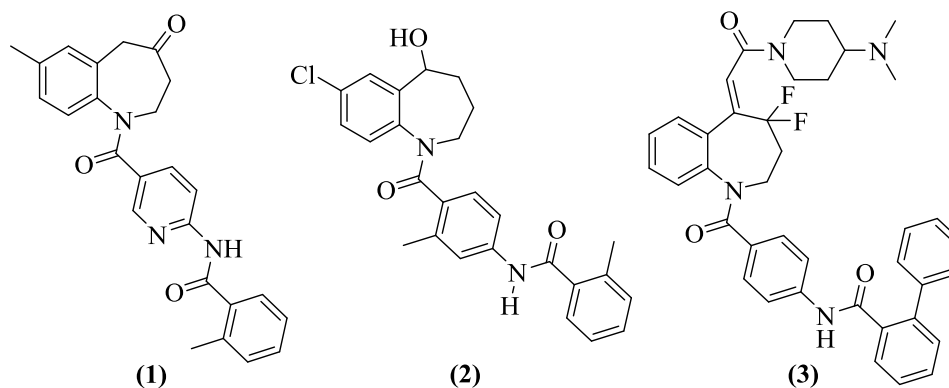


Figura 1. Derivados de la tetrahidro-1-benzoazepinas que actúan como potentes antagonistas de los receptores V_{1a} y V_2 de la arginina vasopresina.

Recientemente se encontraron algunos derivados de la 2,3-dihidro-1-benzoazepina que resultaron ser promisorios antagonistas del co-receptor CCR5, asociado con el virus de

inmunodeficiencia adquirida (VIH),⁵ como el derivado (4)⁶ y sus análogos que contienen en su estructura un fragmento sulfóxido (5)⁷ y un fragmento N-óxido de la piridina (6),⁸ respectivamente.

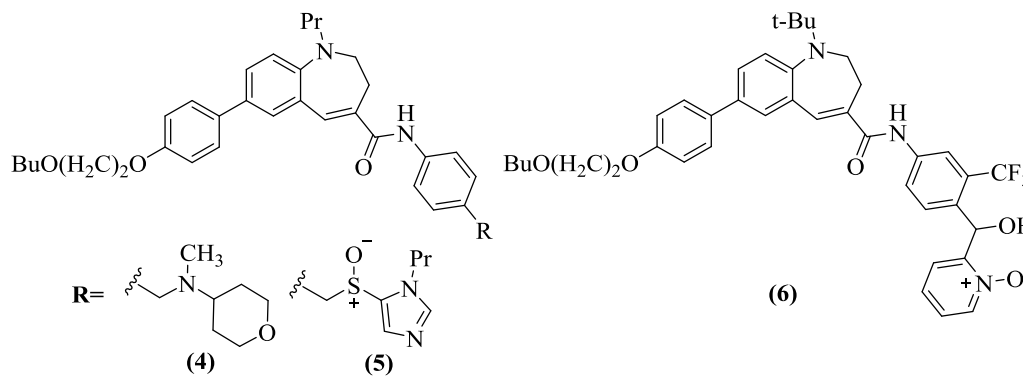


Figura 2. 2,3-Dihidro-1-benzazepinas antagonistas del receptor CCR5.

Otros derivados de la 1-benzazepina, como la serie de 3-hidroxi-1*H*-1-benzazepin-2,5-dionas (7a-c),^{9,10} han demostrado ser potentes antagonistas que actúan sobre el sitio de glicina del receptor de glutamato: *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA). Varios de estos compuestos han sido sintetizados y caracterizados como potenciales agentes terapéuticos para limitar el efecto excitotóxico causado por los receptores del glutamato, los cuales están asociados con desordenes crónicos del sistema nervioso central (SNC), tales como Alzheimer, Parkinson, depresión, epilepsia, dolores crónicos, entre otros.¹¹

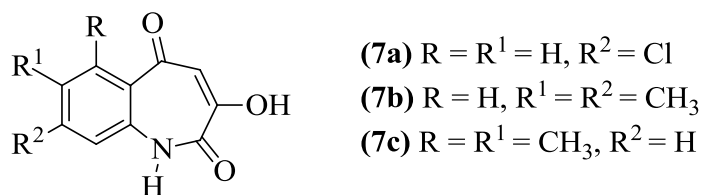


Figura 3. Derivados de la 1-benzazepin-2,5-diona antagonistas de la glicina.

Otros ejemplos de este tipo de derivados son la benzazepin-2,5-diona (8)¹² y las moléculas del tipo benzo[*b*]ciclopenta[*e*]azepindiona (9) y (10),¹³ que han demostrado tener actividad

anticancerígena, al igual que la espiroanular benzoazepin-2,5-diona (**11**),¹⁴ la cual causa una considerable inhibición en el crecimiento de distintas líneas de células tumorales.

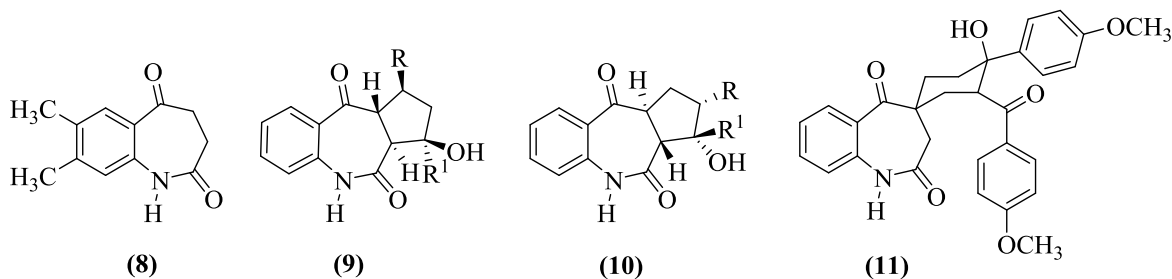


Figura 4. Agentes anticancerígenos derivados de la 1-benzoazepin-2,5-diona.

Dentro de los derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina que se pueden destacar, se encuentra la benzoazepin-2-ona (**12**), que en su forma de clorhidrato actúa como un potente inhibidor de la enzima dihidrofolato-reductasa del *Trypanosoma cruzi*, un parásito protozoario causante de la enfermedad de Chagas.¹⁵

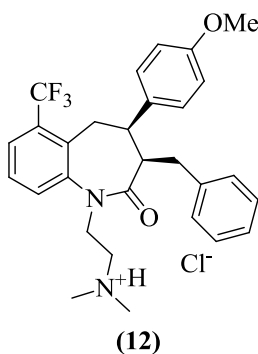


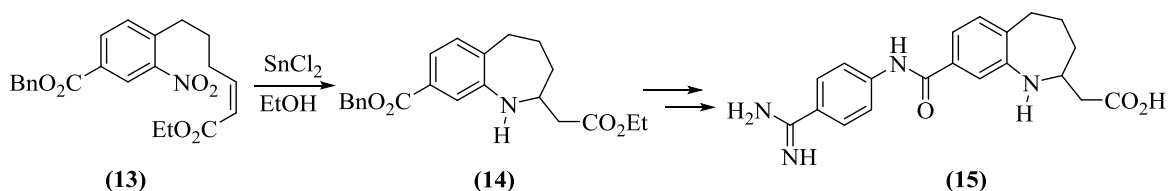
Figura 5. Tetrahidro-1-benzoazepin-2-ona que inhibe la enzima dihidrofolato-reductasa del *Trypanosoma cruzi*.

1.2 MÉTODOS SINTÉTICOS PARA LA CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA DE LA TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA.

El amplio espectro biológico que presentan los derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina, ha impulsado la búsqueda de nuevos protocolos que de una forma sencilla permitan acceder

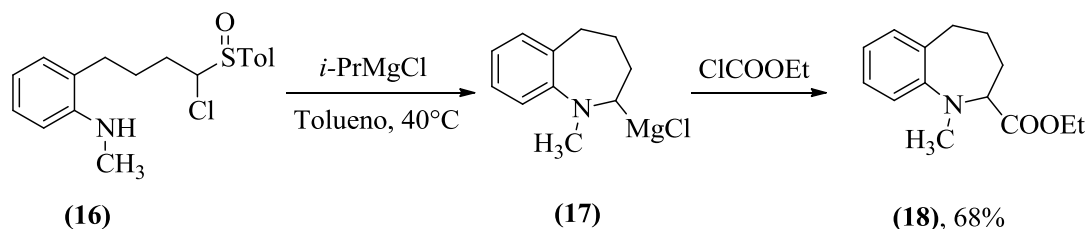
a estos compuestos. Algunos métodos que sobresalen por su sencillez y/o versatilidad son aquellos que involucran la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts,¹⁶ la condensación de Dieckmann,¹⁷ la reacción de Heck,¹⁸ y la fusión anular por metátesis.¹⁹

Actualmente, los derivados de α -amino-ácidos y β -amino-ácidos son compuestos fundamentales en áreas como la biología, bioquímica, medicina y la síntesis orgánica, razón por la cual la síntesis de aminoácidos, en especial los cuaternarios, ha recibido una gran atención.^{20, 21} Entre los métodos de síntesis implementados para acceder a β -amino-ácidos derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina, se encuentra la reacción de ciclación del éster insaturado (**13**), que ocurre *in situ* durante la reducción del grupo nitro con cloruro de estaño y que conduce a la formación del β -amino-éster (**14**), que posteriormente es transformado en el β -amino-ácido (**15**).²²



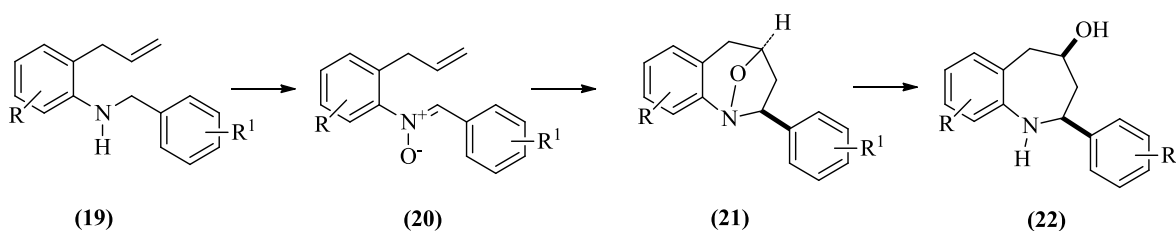
Esquema 1. Síntesis de β -amino-ácidos derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina.

Recientemente se ha reportado un método de síntesis mediante el cual es posible acceder a un α -amino-éster derivado de la tetrahidro-1-benzoazepina; este método se basa en la reacción de ciclocondensación del derivado *p*-tolil sulfóxido (**16**) con el reactivo de Grignard *i*-PrMgCl, seguido del tratamiento del producto inestable de ciclación (**17**) con cloroformiato de etilo para producir el derivado del ácido homopipecólico (**18**).²³



Esquema 2. Secuencia de reacciones para acceder al α -amino-éster derivado de la tetrahidro-1-benzoazepina (**18**).

El método empleado en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) para realizar la construcción del anillo 1-benzoazepínico se fundamenta en dos reacciones clásicas: la transposición amino-Claisen de *N*-alilililinas y la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-olefina. Mediante la reacción de transposición amino-Claisen de *N*-alilililinas *N*-bencilo sustituidas catalizada por un ácido de Lewis se logra preparar *orto*-alilililinas *N*-sustituidas, las cuales son usadas como precursores estratégicos en la ruta de síntesis diseñada e implementada.^{24,25} Según este enfoque sintético, las *orto*-alilililinas *N*-sustituidas (**19**) son selectivamente oxidadas a las respectivas nitronas (**20**), que por su carácter de 1,3-dipolo pueden ser inducidas a una cicloadición intramolecular 1,3-dipolar con el fragmento alilo, que en este caso actúa como un dipolarófilo, para generar los respectivos 1,4-epoxicicloaductos (**21**), los cuales, posteriormente, mediante una apertura reductiva del enlace N–O, son transformados en los tetrahidro-1-benzoazepin-4-oles 2-arilsustituídos finales (**22**) (Esquema 3).^{26,27}



Esquema 3. Ruta de síntesis desarrollada en el LSO para preparar nuevas series de tetrahidro-1-benzoazepin-4-oles 2-arilsustituídos.

1.3 ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LAS QUINOLINAS

Muchos derivados de la quinolina han presentado un amplio espectro de actividad biológica, como antimicrobianos,²⁸ anti-inflamatorios,²⁹ anti-leishmanicidas,³⁰ y como analgésicos,³¹ entre otras.

De acuerdo con la organización mundial de la salud (OMS), aproximadamente 8 millones de personas sufren de tuberculosis (TB), una infección bacteriana (*Micobacterium tuberculosis*) que causa 2 millones de muertes anuales en el mundo.³² Esta afección

contagiosa que compromete en un 75% los pulmones con posibilidad de propagarse a otros órganos, es una de las principales causas de muerte de enfermos con el virus del VIH, razón por la cual se hace necesario el desarrollo de nuevos medicamentos de fácil acceso que permitan el tratamiento de esta enfermedad.^{33, 34}

El punto inicial en la preparación de antituberculosos fueron los medicamentos contra la malaria, como la quinina (**23**), cloroquina (**24**), mefloquina (**25**), primaquina (**26**), y amodiaquina (**27**), (Figura 6), los cuales presentaron una moderada actividad contra la TB.³⁵

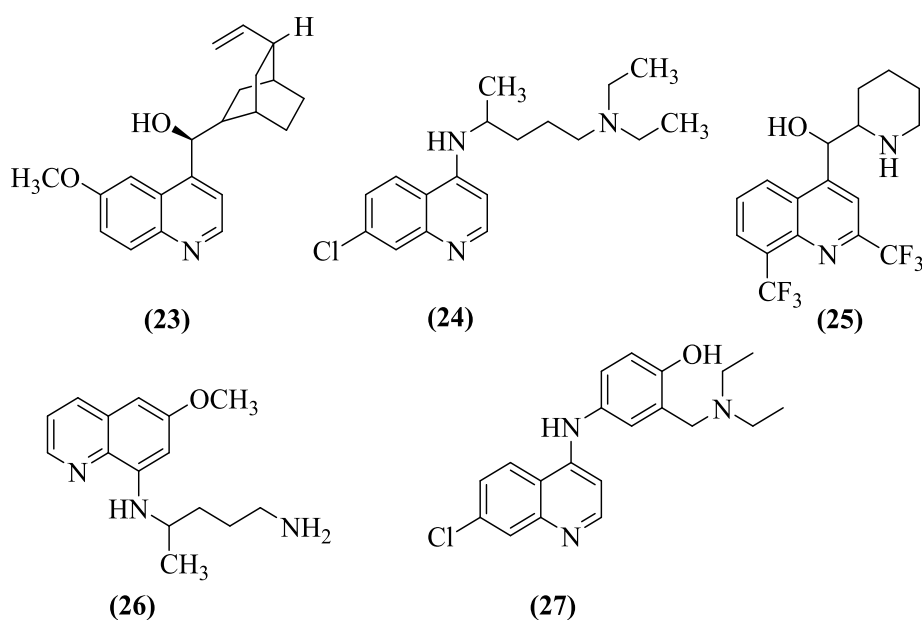


Figura 6. Quinolinas utilizadas como medicamentos para el tratamiento contra la malaria y con moderada actividad contra la TB.

Otra quinolina que ha demostrado tener actividad contra la TB es la diarilquinolina R207910 (TMC207) (**28**), sintetizada por Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, la cual posee un nuevo mecanismo de inhibición con una gran potencia de la ATP sintasa de la bacteria de TB. Actualmente este medicamento se encuentra en la fase 2 de ensayos clínicos y tiene una prometedora actividad contra la tuberculosis multidroga resistente (MDR-TB).^{36,37}

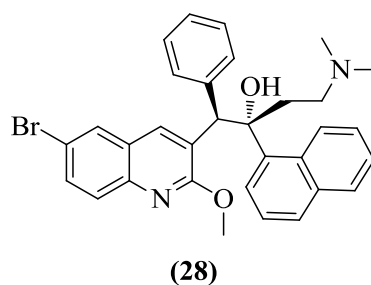


Figura 7. Estructura molecular de la quinolina R207910.

Muchas moléculas biológicamente activas, naturales y semi-sintéticas, fundamentadas estructuralmente en el núcleo de la quinolina, como las que se muestran en la figura 8, han demostrado su capacidad antiproliferativa y antitumoral a través de diferentes mecanismos de acción.³⁸

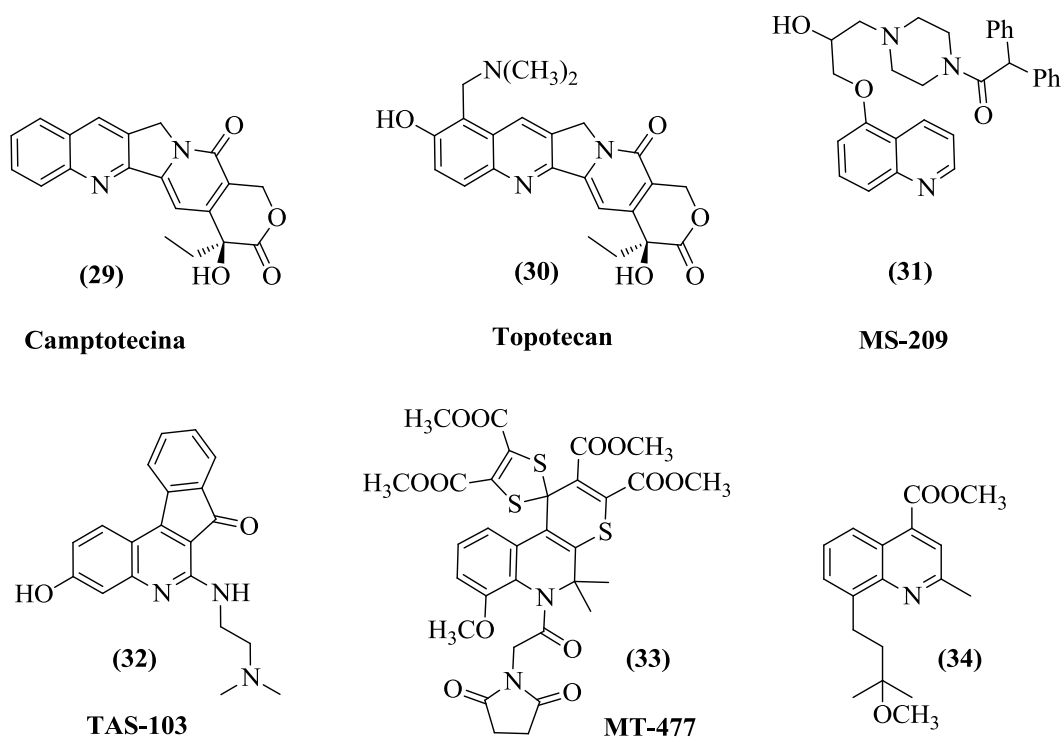
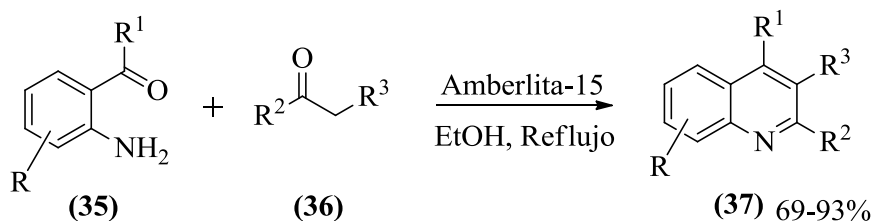


Figura 8. Moléculas de origen natural y sintético con actividad antitumoral derivadas de la quinolina.

1.4 SINTESIS DE QUINOLINAS

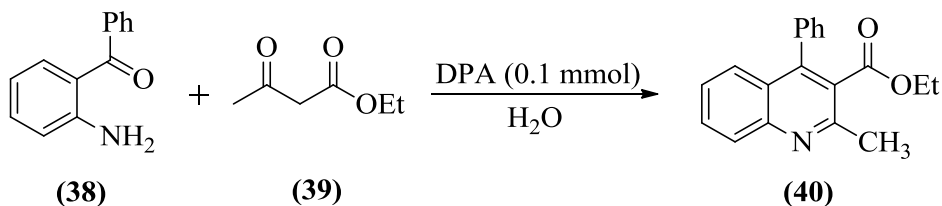
Se ha desarrollado un gran número de protocolos para la síntesis de derivados quinolínicos, entre los cuales se encuentran las reacciones de Skraup-Doebner-Von Miller,^{39,40} Pfitzinger,⁴¹ Conrad-Limpach,⁴² Friedländer,⁴³ Combes,⁴⁴ entre otras.

Un método ampliamente utilizado en la generación de sistemas quinolínicos es la reacción de ciclocondensación de Friedländer catalizada por ácidos o bases de *orto*-aminobenzofenonas sustituidas (**35**) y aldehídos apropiadamente sustituidos, cetonas u otro compuesto con un carbonilo que tenga un grupo α -metileno reactivo (**36**).⁴⁵ Un ejemplo de este tipo de reacción, es la síntesis de la serie de quinolinas sustituidas (**37**) (Esquema 4).⁴⁶



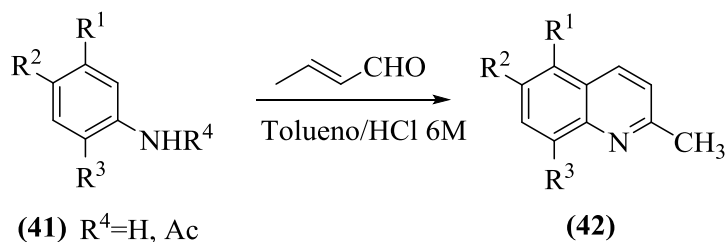
Esquema 4. Reacción de Friedländer catalizada por amberlita-15.

La ciclocondensación de Friedländer fue la metodología implementada por Ghassamipour para realizar la síntesis de la quinolina 2,3,4-trisustituida (**40**), a partir de la 2-aminoacetofenona (**38**) y el éster acetoacético (**39**) en medio acuoso, en presencia del ácido dodecil fosfórico (DPA) como catalizador (Esquema 5).⁴⁷



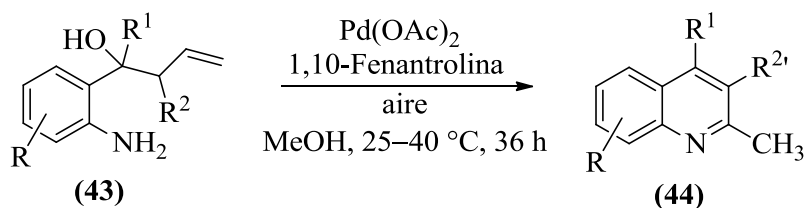
Esquema 5. Síntesis de quinolinas mediante una reacción de condensación catalizada por ácido.

La reacción de Doebner-Miller es una buena alternativa en la síntesis de quinolinas sustituidas. Un ejemplo de esta metodología, es la síntesis de las quinolinas (**42**) a través de la ciclación in situ de los aductos de Michael que resultan de la adición nucleofílica de las anilinas (**41**) al crotonaldehído (Esquema 6). Esta reacción se realizó en un sistema bifásico que consistió en una fase orgánica y una fase acuosa ácida, para evitar en gran medida la polimerización del aldehído, haciendo que la reacción transcurra sin problemas, incluso en la ausencia de oxidantes.⁴⁸



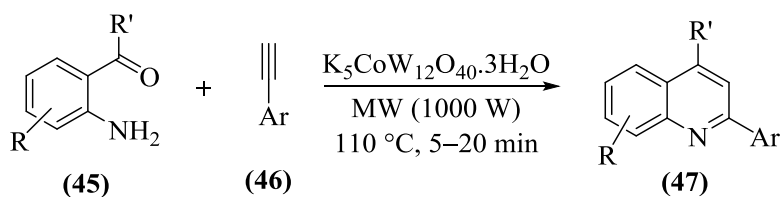
Esquema 6. Reacción de ciclación de Doebner- Miller.

Para la síntesis de las 2-metilquinolinas (**44**), se propuso el uso de catalizadores de paladio de tipo Wacker, el cual promovió de manera efectiva la reacción de ciclación oxidativa de los 2-aminoarilbuten-3-oles (**43**), (Esquema 7).⁴⁹



Esquema 7. Síntesis de 2-metilquinolinas por reacción de ciclación oxidativa promovida con catalizadores de paladio tipo Wacker.

Mediante una reacción one-pot de alquilación-ciclación de las 2-aminoarilcetonas (**45**) con los arilacetilenos (**46**) en la presencia de $\text{K}_5\text{CoW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ como catalizador reutilizable, bajo irradiación por microondas y en condiciones libres de solvente, se sintetizaron las quinolinas (**47**), (Esquema 8).⁵⁰



Esquema 8. Alquilación-ciclación de 2-aminoarilcetonas promovida por microondas.

1.5 ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LAS 4-QUINOLONAS.

Las quinolonas son el grupo más desarrollado de agentes antibióticos.^{51,52} Según el compuesto, se emplean en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, enfermedades de transmisión sexual, infecciones del tracto respiratorio, e infecciones sistémicas graves, entre otras.⁵³ Se pueden encontrar dos grandes grupos de quinolonas: las 4-quinolonas (**48**), entre las cuales se encuentran el ácido nalidíxico y otras con características similares a éste, y las 6-fluoroquinolonas, las cuales al tener un átomo de flúor en su estructura, éste amplía y potencia sus propiedades antibacterianas contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.^{54,55}

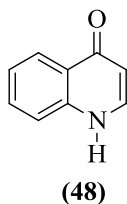


Figura 9. Estructura de la 4-quinolona

Como ejemplos de fluoroquinolonas con relevante actividad antibacteriana, se encuentra una serie de moléculas sintéticas tales como la ciprofloxacina (**49**), la ofloxacina (**50**), y la moxifloxacina (**51**).⁵⁶

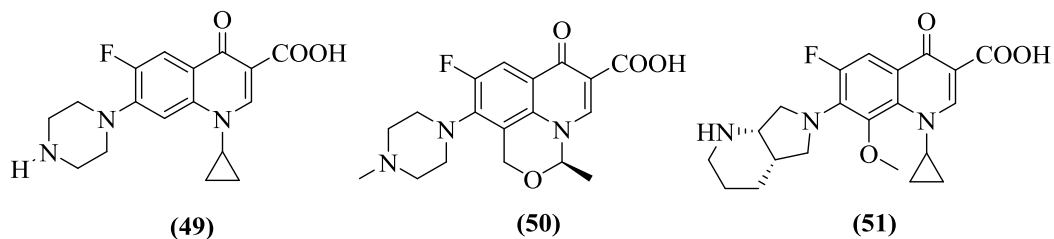


Figura 10. Ejemplos de fluoroquinolonas antibacterianas.

El núcleo de la 4-quinolona también está presente en la estructura de un conjunto de pequeñas moléculas bioactivas, como la del ácido oxolínico (**52**), que actúa como inhibidor de la síntesis del DNA,⁵⁷ y la del agente antimitótico (**53**).⁵⁸

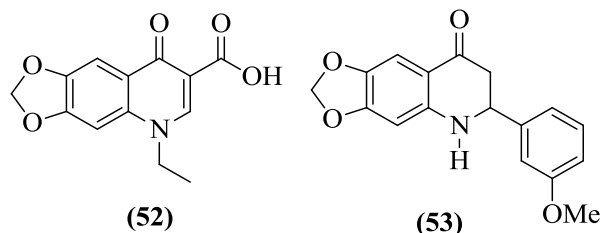
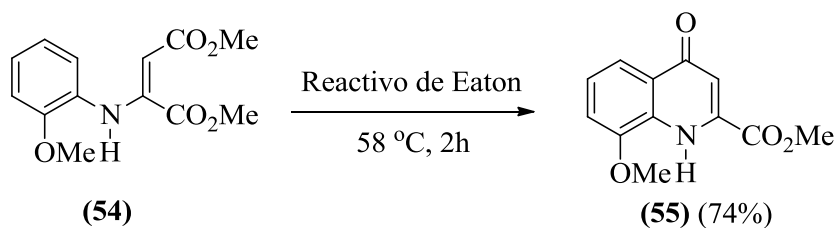


Figura 11. Moléculas biológicamente activas que contienen el núcleo de la 4-quinolona.

1.6 ASPECTOS SINTÉTICOS. CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA DE LA 4-QUINOLONA

Las 4-quinolonas, además de poseer interesantes propiedades farmacológicas, sirven también de importantes intermediarios en la preparación de compuestos biológicamente activos más complejos, por lo que se han desarrollado numerosos métodos que permiten su obtención, entre los cuales se destacan:

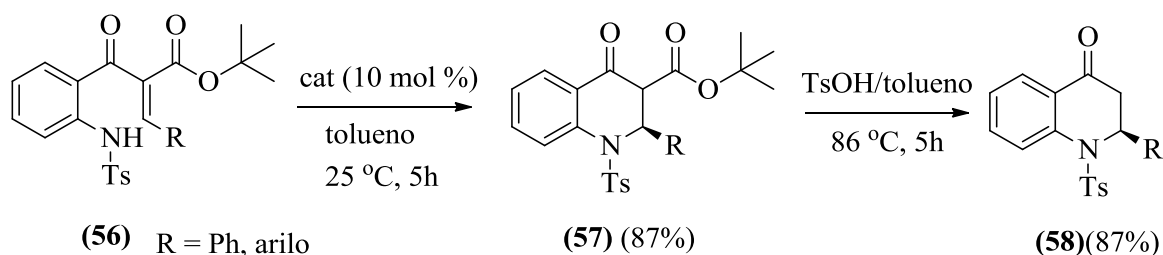
El uso del reactivo de Eaton, el cual consiste en una mezcla de pentóxido de fósforo y ácido metanosulfónico; actúa como promotor de la ciclación electrofílica intramolecular de derivados apropiados de la anilina (**54**), en condiciones más suaves que las empleadas en la síntesis de Gould-Jacobs (Esquema 9).⁵⁹



Esquema 9. Síntesis de 4-quinolonas utilizando el reactivo de Eaton.

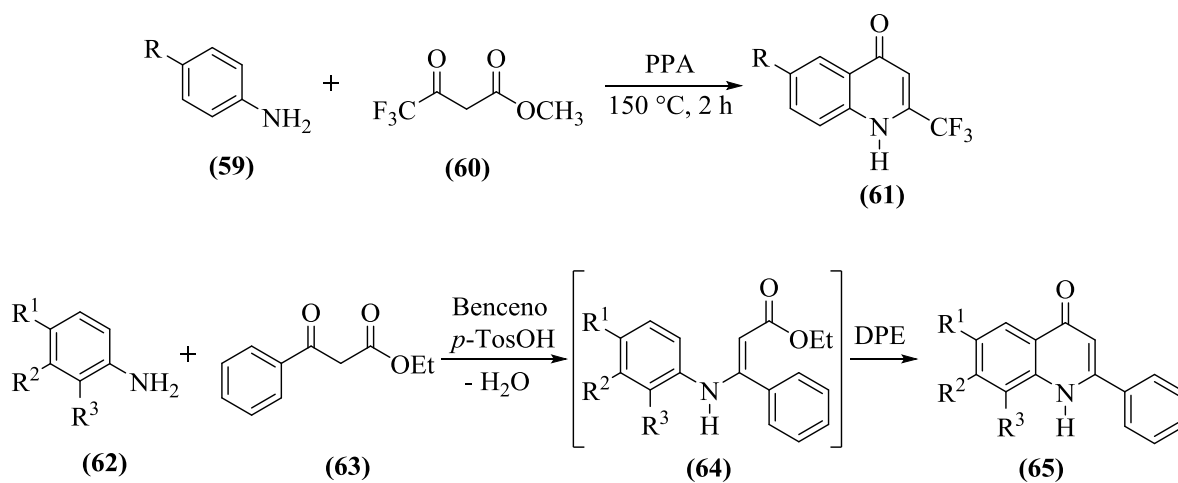
La síntesis asimétrica de las 2-aryl-2,3-dihidro-4(1*H*)-quinolona (**58**), que comienza con la ciclación intramolecular de los receptores de Michael (**56**) en presencia de una tiourea

bifuncional como catalizador, seguida de una descarboxilación de las dihidroquinolinas (**57**) promovida por el ácido *para*-toluenosulfónico (Esquema 10).⁶⁰



Esquema 10. Síntesis de 2-aryl-2,3-dihidro-4(1*H*)-quinolonas a partir de receptores de Michael.

La ciclocondensación catalizada por ácidos de anilinas y compuestos 1,3-dicarbonílicos (reacción de Conrad-Limpach), es otra de las metodologías utilizadas en la preparación de 4-quinolonas. Así, por ejemplo, se sintetizaron las 2-trifluorometilquinolonas (**61**), a partir de las anilinas (**59**) y el 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (**60**),⁶¹ y las 2-fenilquinolonas (**65**), a partir de las anilinas (**62**) y el 3-fenil-3-oxopropanoato de etilo (**63**), vía las enaminas intermedias (**64**),⁶² (Esquema 11).

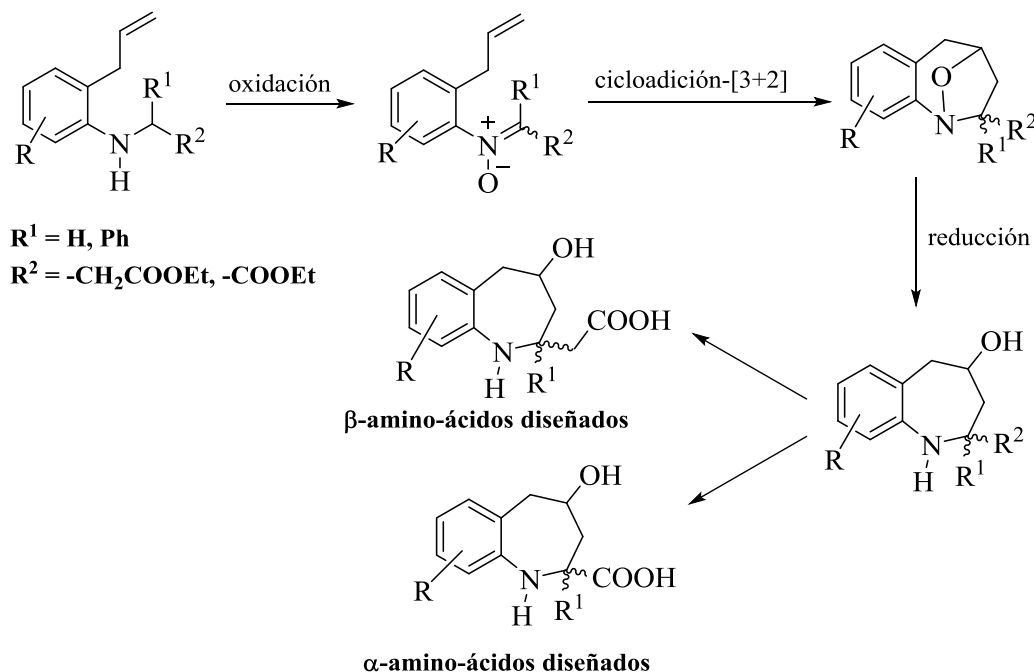


DPE = difenil éter

Esquema 11. Reacciones de ciclocondensación de anilinas y compuestos 1,3-dicarbonílicos.

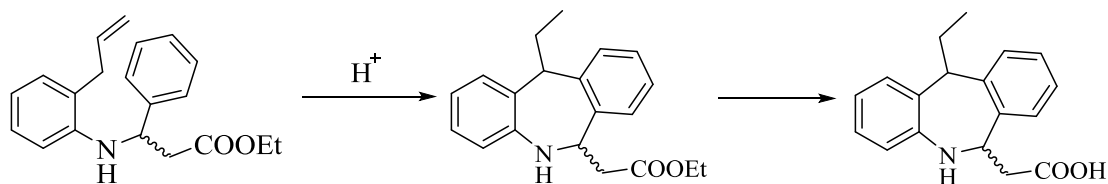
2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Teniendo en consideración que los sistemas que poseen en su estructura el núcleo de la tetrahidro-1-benzazepina o el de la dibenzo[*b,e*]azepina son de gran interés por su reconocida actividad biológica, se planteó en este Trabajo de Grado la posibilidad de acceder a análogos estructurales de α - y β -amino-ácidos derivados de estos dos sistemas heterocíclicos utilizando las 2-alilanilinas *N*-sustituidas como precursores idóneos, en dos estrategias de síntesis diseñadas e implementadas en trabajos anteriores en el LSO. Una de las estrategias está fundamentada en la secuencia de reacciones: oxidación selectiva de aminas secundarias y subsecuente ciclación 1,3-dipolar nitrona-oleofina, que permitiría la formación de un cicloadducto del tipo 1,4-epoxitetrahidro-1-benzazepina, a partir del cual por reducción del enlace N–O se accedería a los nuevos α -amino-ácidos derivados del ácido 4-hidroxi-2-feniltetrahidro-1-benzazepin-2-carboxílico, así como a los β -amino-ácidos derivados del ácido 4-hidroxitetrahidro-1-benzazepin-2-acético (Esquema 12).



Esquema 12. Estrategia de síntesis propuesta para acceder a α - y β -amino-ácidos derivados de la tetrahidro-1-benzazepina.

El diseño de la segunda estrategia de síntesis para acceder a los β -amino-ácidos derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina se basó en la búsqueda de un precursor que tenga de manera simultánea el fragmento alilo en la posición *orto* respecto al grupo amino de una anilina y un fragmento del ácido 3-fenilpropanoico conectado al nitrógeno de la anilina, que además de permitir mediante el uso de un ácido de Brønsted la reacción de ciclación intramolecular electrofílica aromática, introduciría una función ácida que enmarcaría estos productos dentro de los derivados rígidos de la β -fenilalanina (Esquema 13).



Esquema 13. Estrategia de síntesis propuesta para acceder a los β -aminoácidos derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina.

3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Los sistemas que poseen en su estructura núcleos de la tetrahydro-1-benzoazepina y de la dibenzo[*b,e*]azepina han despertado un especial interés entre los investigadores especializados en la orgánica sintética y la química farmacéutica debido a que presentan un amplio espectro de actividad biológica, razón por la cual se han dirigido numerosos estudios hacia la búsqueda de nuevas estrategias generales de síntesis que permitan acceder a estos sistemas de forma simple y efectiva. En correspondencia con lo anterior, el Laboratorio de Síntesis Orgánica ha dedicado importantes esfuerzos en el desarrollo de nuevos protocolos para la síntesis de novedosas moléculas potencialmente bioactivas derivadas de estos dos sistemas, de forma tal que es posible continuar evaluando el potencial sintético de las dos rutas de síntesis diseñadas.

La presente investigación está justificada por el hecho de que no existe ninguna información sobre la clase de compuestos que se planea sintetizar.

Así pues, para corroborar las anteriores suposiciones y estudiar la viabilidad de la propuesta de investigación, se han planteado los siguientes objetivos:

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Estudiar la viabilidad de las dos estrategias de síntesis propuestas para acceder a los nuevos α - y β -amino-ácidos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina y de la dibenzo[*b,e*]azepina.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 4.2.1 Sintetizar los precursores estratégicos 2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetatos de etilo y 3-((2-alilaril)amino)propanoatos de etilo.
- 4.2.2 Realizar la conversión de los 2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetatos de etilo y los 3-((2-alilaril)amino)propanoatos de etilo en sus correspondientes 1,4-epoxyciclooaductos.
- 4.2.3 Transformar los 1,4-epoxyciclooaductos en sus correspondientes 4-hidroxi-2-feniltetrahydro-1-benzoazepin-2-carboxilatos de etilo y los 4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepin-2-acetatos de etilo.
- 4.2.4 Obtener los nuevos α - y β -amino-ácidos derivados de los ácidos 4-hidroxi-2-feniltetrahydro-1-benzoazepin-2-carboxílico y 4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepin-2-acético.
- 4.2.5 Preparar los 3-((2-alilaril)amino)-3-fenilacrilatos de etilo.
- 4.2.6 Realizar la reducción del doble enlace de los β -enamino-ésteres 3-((2-alilaril)amino)-3-fenilacrilatos de etilo.
- 4.2.7 Realizar la alquilación electrofílica intramolecular de Friedel-Crafts de los β -amino-ésteres 3-((2-alilfenil)amino)-3-fenilpropanoatos de etilo.
- 4.2.8 Obtener los nuevos β -amino-ácidos derivados del ácido 11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-2-acético.

5 PARTE EXPERIMENTAL

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

El control del avance de las reacciones fue realizado mediante cromatografía de capa fina (CCF), empleando cromatofolios Merck AL TLC de gel de sílice 60 F254. Las manchas registradas en los cromatofolios fueron visualizadas en una cámara UV-VIS SPECTROLINE MODEL ENF-260C a longitudes de onda de 366 y 254 nm y/o en una cámara de yodo o en ácido fosfomolibdico. Todos los compuestos (intermediarios y finales) fueron purificados mediante cromatografía en columna, empleando gel de sílice (70-230 y 230-400 Mesh) como fase estacionaria y mezclas de heptano (hexano)-acetato de etilo como eluente, con incremento gradual del gradiente de polaridad. Los extractos orgánicos fueron concentrados en un rotavapor BUCHI R-200 acoplado a un sistema de vacío BUCHI V-700.

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 mediciones consecutivas. Los espectros de infrarrojo se tomaron en un espectrofotómetro BRUKER TENSOR 27 en una celda de ATR. Los cromatogramas y los fragmentogramas se registraron en un cromatógrafo de gases HP 5890 A Serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 (70 eV). Los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensional ^1H y ^{13}C , bidimensional de correlación homonuclear (COSY ^1H - ^1H) y heteronuclear (HMBC, HSQC) fueron registrados en un espectrómetro BRUKER AVANCE III-400, empleando cloroformo deuterado (CDCl_3) o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- D_6) como disolventes.

5.1 PREPARACIÓN DE LAS 2-ALILANILINAS 1a-e.

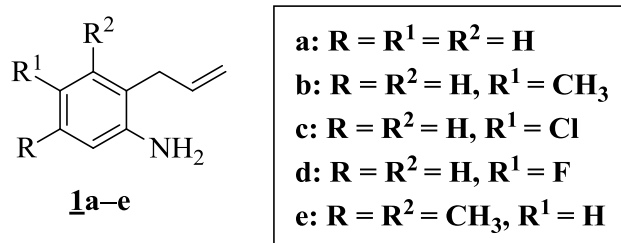


Figura 12. Estructura de las *orto*-alilanilinas **1a-e**.

Los precursores **1a-e** fueron sintetizados de acuerdo con la metodología general desarrollada en trabajos previos realizados en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO).^{63,64} Las características físicas y espectroscópicas coinciden con las reportadas previamente, razón por la cual en este trabajo no se reportan.

5.2 SÍNTESIS DE LOS ETIL 2-((2-ALILARIL)AMINO)-2-FENILACETATOS 2a,b.

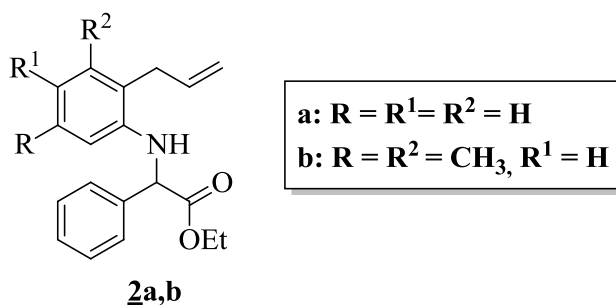


Figura 13. Estructura general de los etil 2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetatos **2a,b**.

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad se preparó una solución compuesta por la respectiva 2-alilanilina, α -bromofenilacetato de etilo y carbonato de sodio en 5 mL

de DMF (relación molar 1:1:1.5, 2-alilnilina:éster:carbonato de sodio), la cual fue calentada a 60 °C durante 9–10 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, ésta fue lavada con abundante agua y la fase orgánica extraída con cloroformo (3 x 60 mL). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro y una vez eliminado el solvente a presión reducida, el residuo orgánico fue purificado por cromatografía en columna usando como eluente mezclas de heptano–acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (50:1, 30:1).

5.2.1. Etil 2-((2-alilfenil)amino)-2-fenilacetato 2a. De 0.70 g (5.26 mmoles) de la 2-alilnilina 1a, 1.27 g (5.26 mmoles) de α -bromofenilacetato de etilo y 1.02 g (7.89 mmoles) de carbonato de sodio en 5 mL de DMF, y después de 9 horas de agitación a 60 °C, se obtuvieron 1.20 g (4.06 mmoles, 77%) de 2a, C₁₉H₂₁NO₂ (295.38 g/mol), como un aceite amarillo de baja viscosidad. $R_f = 0.44$ (heptano–acetato de etilo, 20:1). IR: $\nu_{\max} = 3420$ (N–H), 1733 (C=O), 1636 (C=C alilo), 915 (=C–H) cm⁻¹. m/z (EI, %): 295 (M⁺, 22), 223 (33), 222 (100), 130 (26), 91 (32). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, -O-CH₂-CH₃), 3.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H, -CH₂-), 4.15 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1 H, -O-CH_AH_B-CH₃), 4.25 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1 H, -O-CH_AH_B-CH₃), 5.13 (s, 1 H, -N-CH-), 5.24 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1 H, =CH_AH_B), 5.30 (dq, $J = 10.0, 1.6$ Hz, 1 H, =CH_AH_B), 6.04 (ddt, $J = 17.2, 10.0, 6.0$ Hz, 1 H, -CH=), 6.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 6-H), 6.71 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1 H, 4-H), 7.03 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H, 5-H), 7.10 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1 H, 3-H), 7.29–7.40 (m, 3 H, 3'-H/5'-H y 4'-H), 7.52 (dd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 2 H, 2'-H/6'-H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.1 (-O-CH₂-CH₃), 36.9 (-CH₂-), 60.6 (-N-CH-), 61.8 (-O-CH₂-CH₃), 111.3 (6-C), 116.7 (=CH₂), 117.8 (4-C), 124.1 (2-C), 126.6 (2'-C/6'-C), 127.6 (5-C) 128.2 (4'-C), 128.8 (3'-C/5'-C), 130.0 (3-C), 135.8 (-CH=), 137.8 (1'-C), 144.0 (1-C), 171.9 (-COO-).

5.2.2. Etil 2-((2-alil-3,5-dimetilfenil)amino)-2-fenilacetato 2b. De 1.03 g (6.39 mmoles) de la 2-alilnilina 1e, 1.54 g (6.39 mmoles) de α -bromofenilacetato de etilo y 1.02 g

(9.58 mmoles) de carbonato de sodio en 5 mL de DMF, y después de 10 horas de agitación a 60 °C, se obtuvieron 1.52 g (4.71 mmoles, 74%) de **2e**, C₂₁H₂₅NO₂ (323.44 g/mol), como cristales blancos, P.f. 89 °C (heptano). *R_f* = 0.45 (heptano-acetato de etilo, 20:1). IR: ν_{\max} = 3405 (N-H), 1730 (C=O), 1637 (C=C alilo), 910 (=C-H) cm⁻¹. *m/z* (EI, %): 323 (M⁺, 18), 251 (24), 250 (100), 234 (11). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, -O-CH₂-CH₃), 2.13 (s, 3 H, 5-CH₃), 2.24 (s, 3 H, 3-CH₃), 3.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H, -CH₂-), 4.12 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1 H, -O-CH_AH_B-CH₃), 4.23 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1 H, -O-CH_AH_B-CH₃), 5.07 (s, 1 H, -N-CH-), 5.14 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1 H, =CH_AH_B), 5.16 (dq, *J* = 10.0, 1.6 Hz, 1 H, =CH_AH_B), 5.95 (ddt, *J* = 17.2, 10.0, 5.6 Hz, 1 H, -CH=), 6.08 (s, 1 H, 6-H), 6.43 (s, 1 H, 4-H), 7.28–7.31 (m, 1 H, 4'-H), 7.34 (td, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 2 H, 3'-H/5'-H), 7.47 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 2 H, 2'-H/6'-H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.1 (-O-CH₂-CH₃), 20.1 (3-CH₃), 21.4 (5-CH₃), 31.6 (-CH₂-), 60.8 (-N-CH-), 61.7 (-O-CH₂-CH₃), 110.4 (6-C), 115.7 (=CH₂), 119.4 (2-C), 121.1 (4-C), 127.2 (2'-C/6'-C), 128.1 (4'-C), 128.8 (3'-C/5'-C), 134.9 (-CH=), 136.4 (5-C), 136.8 (3-C), 137.9 (1'-C), 144.1 (1-C), 172.1 (-COO-).

5.3 SÍNTESIS DE LOS ETIL 2-FENIL-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1,4-EPOXI-BENZO[*b*]AZEPINA-2-CARBOXILATOS **3a** y **3b**.

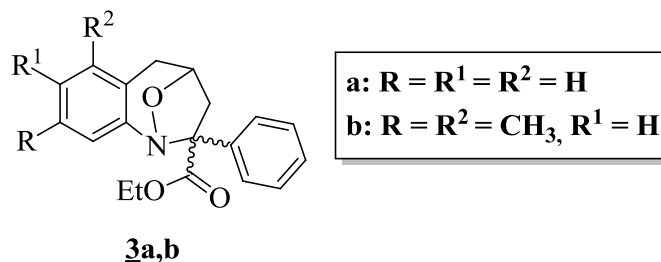


Figura 14. Estructura general de los etil 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilatos **3a,b**.

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad se adicionó solución de peróxido de hidrógeno al 30% y tungstanato de sodio dihidratado, Na₂WO₄·2H₂O, (10–12 mol%). Una vez la mezcla se puso en agitación, se gotearon los respectivos α-amino-ésteres **2a,b** disueltos en metanol–acetona. Se utilizó una relación molar de 1:8, amino-éster:peróxido de hidrógeno). Terminada la adición de **2a** y **2b**, cada una de las mezclas de reacción se calentó entre 50–65 °C durante 73–80 horas. Finalizado el proceso de oxidación (control por CCF), la mezcla se vertió en un vaso con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 mL); el extracto fue depositado sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente fue destilado a presión reducida y el residuo orgánico fue disuelto en tolueno y sometido a calentamiento a 90 °C durante 20–41 h. Transcurrido este tiempo, el tolueno fue eliminado por destilación a presión reducida y el crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna usando como eluente una mezcla de heptano–acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (40:1, 3:1). Los 1,4-epoxiciclooaductos **3a,b** se aislaron como sólidos blancos.

5.3.1. 2-Fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilatos de etilo **3a y **3a'**.** De 1.16 g (3.93 mmoles) del α -amino-éster **2a**, 3.46 mL (31.42 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30%, y 0.13 g (0.39 mmoles) de tungstano de sodio dihidratado en 18 mL de metanol y 5 mL de acetona, y después de 73 horas de agitación a 50 °C y posterior calentamiento en tolueno durante 8 horas, se obtuvieron 0.17 g (0.55 mmoles, 14%) de un sólido blanco que fue denominado como el estereoisómero **3a**, C₁₉H₁₉NO₃ (309.37 g/mol), P.f. 119 °C (heptano–acetato de etilo), $R_f = 0.49$ (heptano–acetato de etilo, 5:1), y 0.05 g (0.16 mmoles, 4%) de un segundo sólido blanco que fue denominado como el estereoisómero **3a'**, C₁₉H₁₉NO₃ (309 g/mol), $R_f = 0.41$ (heptano–acetato de etilo, 5:1).

5.3.2. 6,8-Dimetil-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilato de etilo **3b.** De 1.00 g (3.09 mmoles) del α -amino-éster **2b**, 2.8 mL (24.73 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30%, 0.12 g (0.31 mmoles) de tungstano de sodio dihidratado en 10 mL de metanol y 10 mL de acetona, y después de 80 horas de agitación a 65 °C y posterior calentamiento en tolueno durante 20 horas, se obtuvieron 0.11 g (0.33 mmoles, 10%) de un sólido blanco que fue designado como el estereoisómero **3b**, C₂₁H₂₃NO₃ (337.42 g/mol), P.f. 135 °C (heptano–acetato de etilo), $R_f = 0.54$ (heptano–acetato de etilo, 5:1).

5.4 PREPARACIÓN DE LOS ADUCTOS DE MICHAEL **4a,b**.

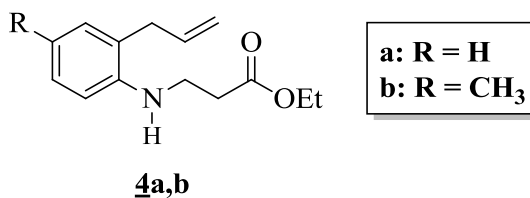


Figura 15. Estructura general de los aductos de Michael **4a,b**.

Metodología general

Las 2-alilnilinas **1a,b** por separado, se depositaron en un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad el cual contenía alúmina básica (1 g por cada mmol de 2-alilnilina), y sobre cada una de estas mezclas se adicionó acrilato de etilo (relación molar 1:1.5, 2-alilnilina:acrilato de etilo). Cada mezcla de reacción se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente durante 15-18 horas, después de las cuales se lavó con cloroformo (4 x 60 mL). El solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (80:1, 50:1). Los aductos **4a,b** se obtuvieron como aceites viscosos de color amarillo.

5.4.1. 3-((2-Alilfenil)amino)propanoato de etilo 4a. De 1.40 g (10.52 mmoles) de la 2-alilnilina **1a**, 1.68 mL (1.58 g, 15.79 mmoles) de acrilato de etilo y 10.52 g de alúmina básica, y después de 18 horas de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 2.40 g (10.29 mmoles, 98%) de **4a**, C₁₄H₁₉NO₂ (233.31 g/ mol). $R_f = 0.48$ (heptano-acetato de etilo, 10:1). IR: $\nu_{\max} = 3418$ (N-H), 1727 (C=O), 1636 (C=C alilo), 915 (=C-H) cm⁻¹. m/z (EI, %): 233 (M⁺, 41), 146 (100), 132 (32), 130 (42), 118 (40). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, -O-CH₂-CH₃), 2.63 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, -CH₂-COO-), 3.28 (dt, $J = 6.0, 1.6$ Hz, 2 H, -CH₂-), 3.48 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, -N-CH₂-), 4.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H, -O-CH₂-CH₃), 5.09 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1 H, =CH_AH_B), 5.12 (dq, $J = 10.2, 1.6$ Hz, 1H, =CH_AH_B), 5.94 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 6.0$ Hz, 1 H, -CH=), 6.68 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1 H, 6-H), 6.73 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1 H, 4-H), 7.06 (dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1 H, 3-H), 7.17 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1 H, 5-H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.3 (-O-CH₂-CH₃), 34.0 (-CH₂-COO-), 36.4 (-CH₂-), 39.4 (-N-CH₂-), 60.7 (-O-CH₂-CH₃), 110.5 (6-C), 116.3 (=CH₂), 117.5 (4-C), 124.1 (2-C), 127.7 (5-C), 130.0 (3-C), 135.9 (-CH=), 145.7 (1-C), 172.4 (-COO-).

5.4.1. 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)propanoato de etilo 4b. De 1.28 g (8.71 mmoles) de la 2-alilnilina 1b, 1.42 mL (1.31 g, 13.06 mmoles) de acrilato de etilo y 8.71 g de alúmina básica, y después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 1.81 g (10.77 mmoles, 84%) de 4b, C₁₄H₁₉NO₂ (247.34 g/ mol). *R_f* = 0.50 (heptano–acetato de etilo, 10:1). IR: ν_{\max} = 3410 (N–H), 1729 (C=O), 1617 (C=C alilo), 913 (=C–H) cm⁻¹. *m/z* (EI, %): 247 (M⁺, 61), 160 (100), 145 (33), 144 (44), 132 (33). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, -O-CH₂-CH₃), 2.25 (s, 3 H, 4-CH₃), 2.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H, -CH₂-COO-), 3.26 (dt, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 2 H, -CH₂-), 3.45 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H, -N-CH₂-), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, -O-CH₂-CH₃), 5.08 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1 H, =CH_AH_B), 5.11 (dq, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1 H, =CH_AH_B), 5.93 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 6.4 Hz, 1 H, -CH=), 6.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 6-H), 6.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 6.98 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H, 5-H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.3 (-O-CH₂-CH₃), 34.0 (-CH₂-COO-), 36.4 (-CH₂-), 39.8 (-N-CH₂-), 60.7 (-O-CH₂-CH₃), 111.0 (6-C), 116.2 (=CH₂), 124.4 (2-C), 126.9 (4-C), 128.0 (5-C), 130.8 (3-C), 136.0 (-CH=), 143.3 (1-C), 172.5 (-COO-).

5.5 SÍNTESIS DE LOS 3-((2-ALILARIL)AMINO)-3-FENILACRILATOS DE ETILO 5a-d.

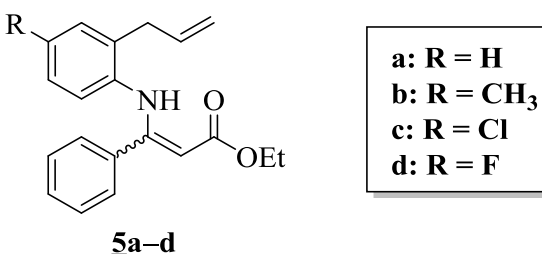


Figura 16. Estructura general de los 3-((2-alilaril)amino)-3-fenilacrilatos de etilo 5a-d.

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 25 mL de volumen, se mezclaron las 2-alilnilinas **1a–d** con el etilo benzoil acetato en presencia de ácido acético glacial (relación molar 1:5:5, 2-alilnilina:β-cetoéster:ácido acético). La mezcla de reacción se dejó en agitación constante durante 7–10 horas a 80 °C. Una vez finalizada la reacción (control por CCF), se adicionó salmuera sobre la masa de reacción y la fase orgánica fue extraída con diclorometano (3 x 50 mL). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente fue destilado a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna, usando como eluente mezclas de heptano–acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (50:1, 20:1). Los 3-((2-alilaril)amino)-3-fenilacrilatos de etilo se obtuvieron como aceites viscosos de color amarillo o como sólidos de color blanco. En todos los casos se aisló como producto colateral, la correspondiente *N*-(2-alilaril)-3-oxo-3-fenilpropanamida, según datos de IR, RMN y GC-MS.

5.5.1. 3-((2-Alilfenil)amino)-3-fenilacrilato de etilo **5a.** De 1.00 g (7.52 mmoles) de la 2-alilnilina **1a**, 6.51 mL (7.23 g, 37.59 mmoles) del etilo benzoil acetato y 2.15 mL (2.26 g, 37.59 mmoles) de ácido acético glacial, y después de 8 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.32 g (4.29 mmoles, 57%) de **5a**, C₂₀H₂₁NO₂ (307.39 g/mol), como cristales blancos, P.f. 86 °C, *R_f* = 0.40 (heptano–acetato de etilo, 30:1). También se obtuvieron 0.44 g (3.54 mmoles, 19%) de la amida *N*-(2-alilfenil)-3-oxo-3-fenilpropanamida **5'a**, C₁₈H₁₇NO₂ (279.34 g/mol), *R_f* = 0.55 (heptano–acetato de etilo, 2:1). IR: ν_{\max} = 3256 (N–H), 1686 (C=O), 1651 (C=O), 910 (=C–H) cm⁻¹. *m/z* (EI, %): 279 (M⁺, <1), 133 (100), 132 (60), 118 (65), 115 (30), 106 (45).

5.5.2. 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)-3-fenilacrilato de etilo **5b.** De 1.00 g (6.80 mmoles) de la 2-alilnilina **1b**, 5.88 mL (6.54 g, 34.01 mmoles) del etilo benzoil acetato y 1.94 mL (2.04 g, 34.01 mmoles) de ácido acético glacial, y después de 7 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.39 g (4.32 mmoles, 64%) de **5b**, C₂₁H₂₃NO₂ (321.42 g/mol) como un aceite amarillo y viscoso, *R_f* = 0.43 (heptano–acetato de etilo,

30:1). También se obtuvieron 0.46 g (1.57 mmoles, 21%) de la amida *N*-(2-alil-4-metilfenil)-3-oxo-3-fenilpropanamida **5'b**, C₁₉H₁₉NO₂ (293.37 g/mol), *R*_f = 0.56 (heptano–acetato de etilo, 2:1). IR: ν_{\max} = 3259 (N–H), 1684 (C=O), 1650 (C=O), 915 (=C–H) cm⁻¹. *m/z* (EI, %): 293 (M⁺, <1), 147 (100), 146 (40), 132 (66), 131 (27), 120 (44).

5.5.3. 3-((2-Alil-4-clorofenil)amino)-3-fenilacrilato de etilo 5c. De 1.00 g (5.97 mmoles) de la 2-alilnilina **1c**, 5.16 mL (5.73 g, 29.83 mmoles) del etilo benzoil acetato y 1.70 mL (1.79 g, 29.83 mmoles) de ácido acético glacial, y después de 10 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.32 g (3.86 mmoles, 65%) de **5c**, C₂₀H₂₀ClNO₂ (341.83 g/mol), como cristales blancos, P.f. 81 °C, *R*_f = 0.46 (heptano–acetato de etilo, 30:1). También se obtuvieron 0.37 g (1.17 mmoles, 18%) de la amida *N*-(2-alil-4-clorofenil)-3-oxo-3-fenilpropanamida **5'c**, C₁₈H₁₆ClNO₂ (313.78 g/mol), *R*_f = 0.57 (heptano–acetato de etilo, 2:1). IR: ν_{\max} = 3229 (N–H), 1686 (C=O), 1649 (C=O), 919 (=C–H) cm⁻¹. *m/z* (EI, %): 313 (M⁺, <1), 167 (100), 152 (36), 132 (60), 117 (66), 130 (40).

5.5.4. 3-((2-Alil-4-fluorofenil)amino)-3-fenilacrilato de etilo 5d. De 0.98 g (6.48 mmoles) de la 2-alilnilina **1d**, 5.61 mL (6.22 g, 32.38 mmoles) del etilo benzoil acetato y 1.85 mL (1.94 g, 32.38 mmoles) de ácido acético glacial, y después de 9 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.52 g (4.67 mmoles, 72%) de **5d**, C₂₀H₂₀FNO₂ (325.38 g/mol), como cristales blancos, P.f. 69 °C, *R*_f = 0.41 (heptano–acetato de etilo, 30:1). También se obtuvieron 0.34 g (1.14 mmoles, 16%) de la amida *N*-(2-alil-4-fluorofenil)-3-oxo-3-fenilpropanamida **5'd**, C₁₈H₁₆FNO₂ (297.33 g/mol), *R*_f = 0.57 (heptano–acetato de etilo, 2:1). IR: ν_{\max} = 3261 (N–H), 1685 (C=O), 1650 (C=O), 915 (=C–H) cm⁻¹. *m/z* (EI, %): 297 (M⁺, <1), 151 (100), 150 (32), 136 (68), 135 (25), 124 (45).

5.6 CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS DE LOS 3-FENILACRILATOS 5c,d PROMOVIDA POR EL REACTIVO DE EATON: OBTENCIÓN DE LAS 2-FENIL-8-(1-PROPENIL)QUINOLIN-4(1H)-ONAS 6a,b Y DE LAS 4-FENILPIRROLO[3,2,1-*ij*]QUINOLIN-6-ONAS 6'a,b.

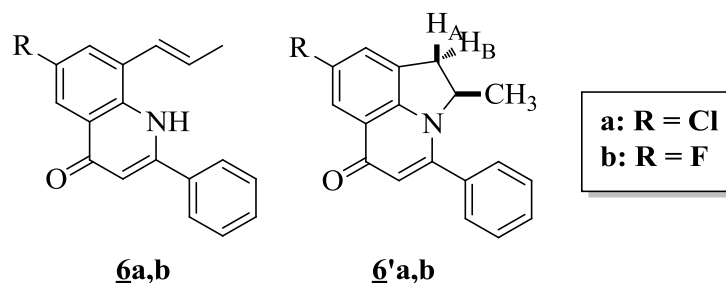


Figura 17. Estructura general de las 2-fenil-8-(1-propenil)quinolin-4(1H)-onas 6a,b y de las 4-fenilpirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6-onas 6'a,b.

En un balón de fondo redondo de 50 mL se depositaron los 3-fenilacrilatos 5c,d. A continuación se adicionó el reactivo de Eaton (relación peso–volumen (g/mL) 1:4, con respecto al fenilacrilato), el cual actuó como disolvente y catalizador al mismo tiempo. La mezcla resultante, en agitación constante y en atmósfera de nitrógeno, se calentó a 100°C durante 30–35 minutos (control por CCF). Transcurrido este tiempo, la masa de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se neutralizó con una solución saturada de carbonato, y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se evaporó, y el residuo orgánico se sometió a purificación por cromatografía en columna, usando como eluyente una mezcla de heptano–acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (30:1, 5:1).

5.6.1. 6-Cloro-2-fenil-8-(1-propenil)quinolin-4(1H)-ona 6a y 8-Cloro-4-fenil-2-metil-1H-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6(2H)-ona 6'a. De 0.15 g (0.44 mmoles) del 3-fenilacrilato 5c y 0.60 mL del reactivo de Eaton, y después de 30 minutos de calentamiento, se obtuvieron 0.11 g (0.37 mmoles, 85%) de 6a, C₁₈H₁₄ClNO

(295.08 g/mol), como un sólido blanco, $R_f = 0.75$ (heptano–acetato de etilo, 1:2), y 15.0 mg (0.05 mmoles, 12%) de **6'a**, $C_{18}H_{14}ClNO$ (295.08 g/mol), también como sólido blanco, $R_f = 0.42$ (heptano–acetato de etilo, 1:2).

6a, IR: $\nu_{max} = 3470$ (N–H), 1615 (C=O), 1494 (C=C) cm^{-1} . RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.01 (dd, $J = 6.7, 1.6$ Hz, 3 H, - CH_3), 6.31 (dq, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1 H, = $CHCH_3$), 6.43 (s, 1 H, 3-H), 6.78 (d, $J = 13.4$ Hz, 1 H, -HC=C), 7.45–7.52 (m, 3 H, 3'-H/5'-H y 4'-H), 7.55–7.65 (m, 3 H, 2'-H/6'-H y 7-H), 8.13 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, 5-H), 8.87 (s, 1 H, N-H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 19.2 (- CH_3), 108.9 (3-C), 122.8 (-HC=C), 123.3 (5-C), 123.9 (8-C), 126.7 (2'-C/6'-C), 129.5 (7-C), 129.7 (3'-C/5'-C), 130.2 (6-C), 130.8 (4'-C), 132.3 (4a-C), 134.1 (1'-C) 134.2 (8a-C), 134.5 (=C- CH_3), 149.7 (2-C), 177.8 (4-C).

6'a, IR: $\nu_{max} = 2923$ (C–H)_{arom}, 1624 (C=O), 1494 (C=C) cm^{-1} . m/z (EI, %): 295 (M^+ , ^{35}Cl , 54), 282 (35), 281 (19), 280 (100). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 2- CH_3), 2.98 (dd, $J = 16.8, 0.8$ Hz, 1 H, 1- H_A), 3.75 (ddt, $J = 16.8, 8.8, 1.2$ Hz, 1 H, 1- H_B), 5.10 (dq, $J = 8.8, 6.4, 2.2$ Hz, 1 H, 2-H), 6.31 (s, 1 H, 5-H), 7.39 (sa, 1H, 9-H), 8.01 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H, 7-H), 7.51 (s, 5 H, 2'-H/6'-H, 3'-H/5'-H, 4'-H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 21.6 (2- CH_3), 36.2 (1-C), 59.3 (2-C), 113.9 (5-C), 122.0 (7-C), 124.1 (6a-C), 127.4 (9-C), 128.1 (2'-C/6'-C), 129.1 (3'-C/5'-C), 130.0 (4'-C), 130.5 (8-C), 133.3 (9a-C), 134.1 (1'-C), 142.5 (9b-C), 150.8 (4-C), 177.0 (6-C).

5.6.1. 2-Fenil-6-fluoro-8-(1-propenil)quinolin-4(1H)-ona 6b y 4-Fenil-8-fluoro-2-metil-1H-pirrollo[3,2,1-ij]quinolin-6(2H)-ona 6'b. De 0.16 g (0.49 mmoles) del 3-fenilacrilato **5d** y 0.64 mL del reactivo de Eaton, y después de 35 minutos de calentamiento, se obtuvieron 0.10 g (0.27 mmoles, 73%) de **6b**, $C_{18}H_{14}FNO$ (279.11 g/mol), como un sólido blanco, $R_f = 0.62$ (heptano–acetato de etilo, 1:2), y 15.0 mg (0.05 mmoles, 7%) de **6'c**, $C_{18}H_{14}FNO$ (279.11 g/mol), también como sólido blanco, $R_f = 0.30$ (heptano–acetato de etilo, 1:2).

6b, IR: $\nu_{\max} = 3410$ (N-H), 1595 (C=O), 1503 (C=C) cm^{-1} . m/z (EI, %): 279 (M^+ , 100), 265 (18), 264 (84), 207 (22). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.74 (dd, $J = 7.0$, 1.6 Hz, 3 H, - CH_3), 6.28 (dq, $J = 11.2$, 7.0 Hz, 1 H, = CHCH_3), 6.51 (s, 1 H, 3-H), 6.58 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H, -HC=C), 7.21 (dd, $J = 9.0$, 2.4 Hz, 1 H, 7-H), 7.52–7.54 (m, 3 H, 3'-H/5'-H y 4'-H), 7.59–7.61 (m, 2 H, 2'-H/6'-H), 7.92 (dd, $J = 9.0$, 2.4 Hz, 1 H, 5-H), 8.45 (s, 1 H, N-H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.9 (- CH_3), 107.8 (3-C), 109.5 (d, $J = 22.3$ Hz, 5-C), 120.9 (d, $J = 25.3$ Hz, 7-C), 122.5 (-HC=C), 126.4 (2'-C/6'-C), 126.6 (d, $J = 7.4$ Hz, 4a-C), 128.4 (d, $J = 7.7$ Hz, 8a-C), 129.6 (3'-C/5'-C), 130.9 (4'-C), 133.9 (8a-C), 134.4 (1'-C), 134.5 (=C- CH_3), 149.2 (2-C), 158.7 (d, $J = 245.4$ Hz, 6-C), 178.3 (4-C).

6'b, IR: $\nu_{\max} = 2925$ (C-H)_{arom}, 1628 (C=O), 1491 (C=C) cm^{-1} . m/z (EI, %): 279 (M^+ , 50), 265 (19), 264 (100), 134 (10). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 2- CH_3), 3.01 (dt, $J = 16.8$, 1.0 Hz, 1 H, 1- H_A), 3.77 (dq, $J = 16.8$, 1.0 Hz, 1 H, 1- H_B), 5.08–5.15 (m, 1 H, 2-H), 6.31 (s, 1 H, 5-H), 7.23 (ddt, $J = 8.0$, 2.4, 1.3 Hz, 1H, 9-H), 7.70 (dd, $J = 9.5$, 2.4 Hz, 1 H, 7-H), 7.52 (s, 5 H, 2'-H/6'-H, 3-H/5'-H, 4'-H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.6 (2- CH_3), 36.3 (1-C), 59.3 (2-C), 107.1 (d, $J = 23.9$ Hz, 7-C), 113.1 (5-C), 116.3 (d, $J = 27.7$ Hz, 9-C), 124.2 (d, $J = 8.0$ Hz, 6a-C), 128.1 (2'-C/6'-C), 129.1 (3'-C/5'-C), 130.0 (4'-C), 133.7 (d, $J = 9.1$ Hz, 9a-C), 160.5 (d, $J = 245.1$ Hz, 8-C), 134.4 (1'-C), 140.5 (9b-C), 150.5 (4-C), 177.5 (d, $J = 3.0$ Hz, 6-C).

5.7 ACETILACIÓN DE LOS 3-((2-ALILARIL)AMINO)-3-FENILACRILATOS DE ETILO 5a-d: PREPARACIÓN DE LOS ÉSTERES ETÍLICOS DEL ÁCIDO 2-ACETIL-3-((2-ALILARIL)AMINO)-3-FENILACRÍLICO 7a-d Y DE LAS 8-ALIL-1,3-DIACETIL-2-FENIL-4(1H)-QUINOLONONAS 8a-d.

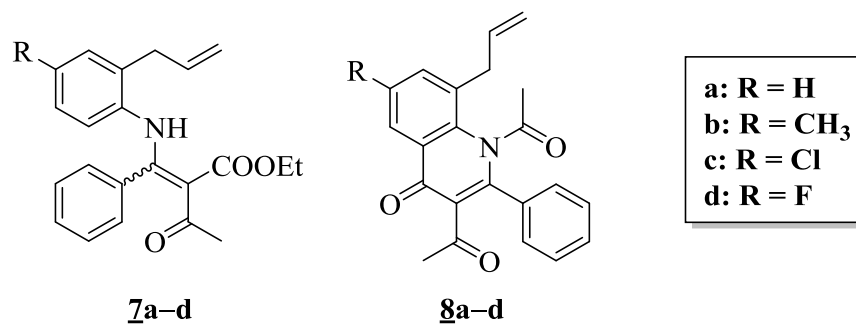


Figura 18. Estructura general de los ésteres etílicos del ácido 2-acetil-3-((2-alilaril)amino)-3-fenilacrílico 7a-d y de las 8-alil-1,3-diacetil-2-fenil-4(1H)-quinolononas 8a-d.

Metodología general.

Los 3-fenilacrilatos 5a-d se depositaron en un balón de fondo redondo de 25 mL de capacidad y se disolvieron en anhídrido acético (relación peso–volumen (g/mL) 1:10, fenilacrilato:anhídrido acético). Cada una de las mezclas de reacción se calentó a reflujo durante 10–26 horas. Transcurrido este tiempo, la masa de reacción fue neutralizada con una solución saturada de carbonato de sodio hasta alcanzar un pH de 7, y se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (3 x 50 mL). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente fue destilado a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna, usando como eluyente una mezcla de heptano (hexano)–acetato de etilo con aumento gradual del gradiente de polaridad (30:1, 10:1).

5.6.1. Éster etílico del ácido 2-acetil-3-((2-alilfenil)amino)-3-fenilacrílico 7a y 8-alil-1,3-diacetil-2-fenil-4(1H)-quinolonona 8a. De 1.52 g (4.94 mmoles) del 3-

fenilacrilato **5a** y 15.20 mL (16.20 g, 158.67 mmoles) de anhídrido acético, y después de 21 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.68 g (1.93 mmoles, 40%) de **7a**, $C_{22}H_{23}NO_3$ (349.43 g/mol), como cristales blancos, P.f. 80 °C, $R_f = 0.40$ (heptano–acetato de etilo, 5:1), y 0.25 g (0.72 mmoles, 15%) de **8a**, $C_{22}H_{19}NO_3$ (345.40 g/mol), como un aceite amarillo y viscoso, $R_f = 0.40$ (heptano–acetato de etilo, 5:1).

5.6.2. Éster etílico del ácido 2-acetil-3-((2-alil-4-metilfenil)amino)-3-fenilacrílico 7b y 8-alil-1,3-diacetil-6-metil-2-fenil-4(1H)-quinolonona 8b. De 0.50 g (1.56 mmoles) del 3-fenilacrilato **5b** y 5.00 mL (5.40 g, 52.89 mmoles) de anhídrido acético, y después de 10 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.33 g (0.91 mmoles, 58%) de **7b**, $C_{23}H_{25}NO_3$ (363.46 g/mol), como aceite amarillo y viscoso, $R_f = 0.41$ (heptano–acetato de etilo, 5:1), y 0.04 g (0.11 mmoles, 7%) de **8b**, $C_{23}H_{21}NO_3$ (359.43 g/mol), como cristales blancos, P.f. 90 °C, $R_f = 0.41$ (heptano–acetato de etilo, 5:1).

5.6.3. Éster etílico del ácido 2-acetil-3-((2-alil-4-clorofenil)amino)-3-fenilacrílico 7c y 8-alil-1,3-diacetil-6-cloro-2-fenil-4(1H)-quinolonona 8c. De 0.93 g (2.71 mmoles) del 3-fenilacrilato **5c** y 9.3 mL (10.80 g, 105.78 mmoles) de anhídrido acético, y después de 26 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.45 g (1.17 mmoles, 43%) de **7c**, $C_{22}H_{22}ClNO_3$ (383.87 g/mol), como aceite amarillo y viscoso, $R_f = 0.43$ (heptano–acetato de etilo, 5:1), y 0.13 g (0.34 mmoles, 12%) de **8c**, $C_{22}H_{18}ClNO_3$ (379.84 g/mol), también como aceite amarillo y viscoso, $R_f = 0.50$ (heptano–acetato de etilo, 5:1).

5.6.4. Éster etílico del ácido 2-acetil-3-(2-alil-4-fluorofenil)amino)-3-fenilacrílico 7d y 8-alil-1,3-diacetil-6-fluoro-2-fenil-4(1H)-quinolonona 8d. De 1.09 g (3.33 mmoles) del 3-fenilacrilato **5d** y 10.9 mL (10.80 g, 105.79 mmoles) de anhídrido acético, y después de 16 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.75 g (2.05 mmoles, 61%) de **7d**, $C_{22}H_{22}FNO_3$ (367.42 g/mol), como cristales blancos P.f. 86 °C (heptano–acetato de etilo), $R_f = 0.41$ (heptano–acetato de etilo, 5:1), y 0.15 g (0.41

mmoles, 12%) de **8d**, C₂₂H₁₈FNO₃ (363.39 g/mol), como aceite amarillo y viscoso, $R_f = 0.50$ (heptano–acetato de etilo, 5:1).

5.8 CICLACIÓN CATALIZADA POR ÁCIDOS DE LOS ÉSTERES ETÍlicos DEL ÁCIDO 2-ACETIL-3-((2-ALILARIL)AMINO)-3-FENILACRÍlico **7a–d**, Y OXIDACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE CICLACIÓN FORMADOS **10a–d**.

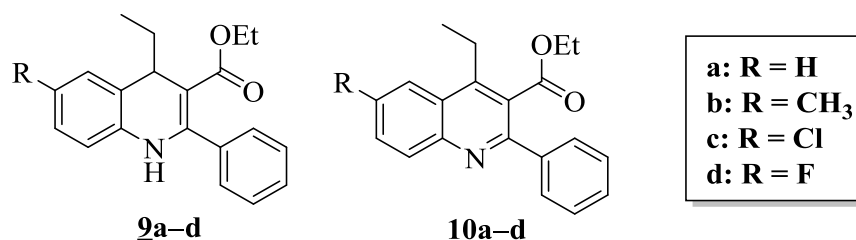


Figura 19. Estructura general de los 4-etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilatos de etilo **9a–d** y de los 4-etil-2-fenilquinolin-3-carboxilatos de etilo **10a–d**.

Metodología general.

Cada uno de los ésteres etílicos del ácido 2-acetil-3-((2-alilaril)amino)-3-fenilacrílico **7a–d** se depositó en un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad y se disolvió en 2 mL de cloroformo. A esta solución en agitación y en atmósfera de nitrógeno, se adicionó ácido sulfúrico concentrado (relación peso:volumen (g:mL) 1:2, enamina:ácido sulfúrico), e inmediatamente se calentó a 120 °C durante 5–45 minutos (control por CCF). Transcurrido este tiempo, la masa de reacción se trató con una solución saturada de carbonato de sodio hasta alcanzar un pH de 7 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se evaporó y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna, usando como eluente una mezcla de heptano–acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (20:1, 10:1). Los 4-etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilatos de etilo **9a–d** fueron aislados como sólidos blancos, y posteriormente sometidos a oxidación por calentamiento en cloroformo a reflujo en

presencia de aire y/o con PCC durante 1–13 días. Los productos oxidados **10a–d** se obtuvieron como aceites viscosos.

Durante la ciclación de **7a,b** y **7c,d** también se obtuvieron como productos secundarios los correspondientes 3-acetil-4-etil-2-fenil-3,4-dihidroquinolin-3-carboxilatos de etilo y 3-acetil-4-etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolinas, los primeros aislados como aceites viscosos, mientras que las segundas fueron aisladas como sustancias cristalinas blancas.

5.7.1. 4-Etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo 9a y 4-etil-2-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo 10a. De 0.15 g (0.43 mmoles) de la enamina **7a** y 0.3 mL (0.55 g, 5.63 mmoles) de ácido sulfúrico concentrado, y después de 5 minutos de calentamiento, se obtuvieron 51.0 mg (0.17 mmoles, 39%) de **9a**, $C_{20}H_{21}NO_2$ (307.39 g/mol), $R_f = 0.49$ (heptano–acetato de etilo, 5:1), y como producto secundario, 29 mg (0.08 mmoles, 22%) del 3-acetil-4-etil-2-fenil-3,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo **9'a**, $C_{22}H_{23}NO_3$ (349.43 g/mol), $R_f = 0.48$ (heptano–acetato de etilo, 5:1). De la posterior oxidación del producto **9a** por calentamiento en cloroformo durante 333.6 h, se obtuvieron 27.0 mg (0.09 mmoles, 53%) de **10a**, $C_{20}H_{19}NO_2$ (305.38 g/mol), $R_f = 0.38$ (heptano–acetato de etilo, 10:1).

5.7.2. 4-Etil-6-metil-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo 9b y 4-etil-6-metil-2-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo 10b. De 0.10 g (0.28 mmoles) de la enamina **7b** y 0.2 mL (0.37 g, 3.75 mmoles) de ácido sulfúrico, y después de 5 minutos de calentamiento, se obtuvieron 58.0 mg (0.18 mmoles, 66%) de **9b**, $C_{21}H_{23}NO_2$ (321.42 g/mol), $R_f = 0.50$ (heptano–acetato de etilo, 5:1), y como producto secundario, 33.0 mg (0.09 mmoles, 37%) del 3-acetil-4-etil-6-metil-2-fenil-3,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo **9'b**, $C_{23}H_{25}NO_3$ (363.46 g/mol), $R_f = 0.49$ (heptano–acetato de etilo, 5:1). De la posterior oxidación del producto **9b** en cloroformo durante 24 horas, se obtuvieron 24.0 mg (0.08 mmoles, 42%) de **10b**, $C_{21}H_{19}NO_2$ (319.40 g/mol), $R_f = 0.40$ (heptano–acetato de etilo, 10:1).

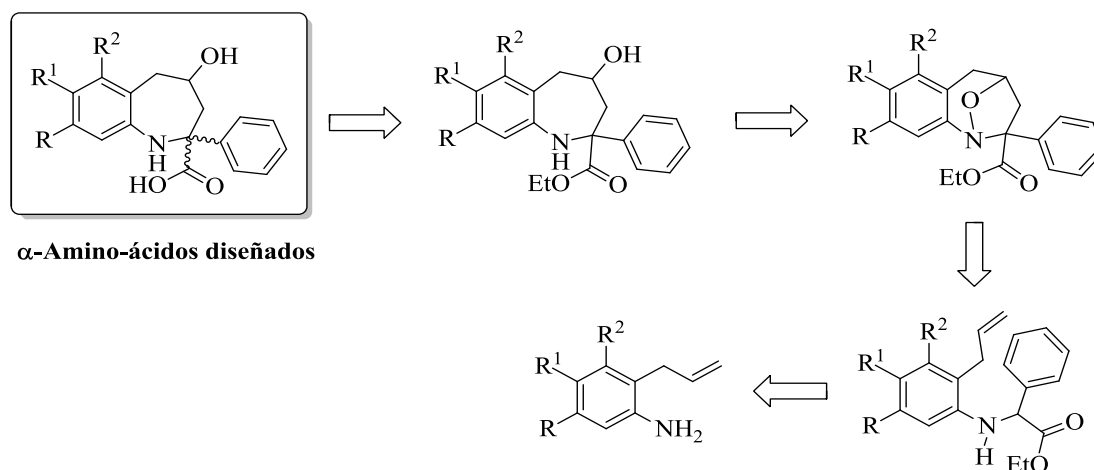
5.7.3. 4-Etil-6-cloro-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo 9c y 4-etil-6-cloro-2-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo 10c. De 0.40 g (1.04 mmoles) de la enamina 7c y 0.8 mL (1.47 g, 15 mmoles) de ácido sulfúrico, y después de 20 minutos de calentamiento, se obtuvieron 28 mg (0.08 mmoles, 8%) de 9c, $C_{20}H_{20}ClNO_2$ (341.83 g/mol), $R_f = 0.48$ (heptano–acetato de etilo, 5:1), y como producto secundario, 6 mg (0.02 mmoles, 2%) de la 3-acetil-4-etil-6-cloro-2-fenil-1,4-dihidroquinolina 9'c, $C_{19}H_{18}ClNO$ (311.81 g/mol), P.f.=198 °C, $R_f = 0.45$ (heptano–acetato de etilo, 3:1). De la posterior oxidación del producto 9c con PCC en cloroformo (10 horas en agitación), se obtuvieron 8.00 mg (0.02 mmoles, 29%) de 10c, $C_{21}H_{19}NO_2$ (339.82 g/mol), $R_f = 0.45$ (heptano–acetato de etilo, 10:1).

5.7.4. 4-Etil-6-fluoro-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo 9d y 4-etil-6-fluoro-2-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo 10d. De 0.18 g (0.49 mmoles) de la enamina 7d y 0.3 mL (0.55 g, 5.63 mmoles) de ácido sulfúrico, y después de 40 minutos de calentamiento, se obtuvieron 20.0 mg (0.06 mmoles, 13%) de 9d, $C_{20}H_{20}FNO_2$ (325.38 g/mol), $R_f = 0.40$ (heptano–acetato de etilo, 5:1), y como producto secundario, 10.0 mg (0.03 mmoles, 6%) de la 3-acetil-4-etil-6-fluoro-2-fenil-1,4-dihidroquinolina 9'd, $C_{19}H_{18}FNO$ (295.36 g/mol), P.f.=220 °C, $R_f = 0.43$ (heptano–acetato de etilo, 3:1). De la posterior oxidación del producto 9d con PCC en cloroformo (10 horas en agitación), se obtuvieron 5.00 mg (0.015 mmoles, 25%) de 10d, $C_{21}H_{19}NO_2$ (323.37 g/mol), $R_f = 0.40$ (heptano–acetato de etilo, 10:1).

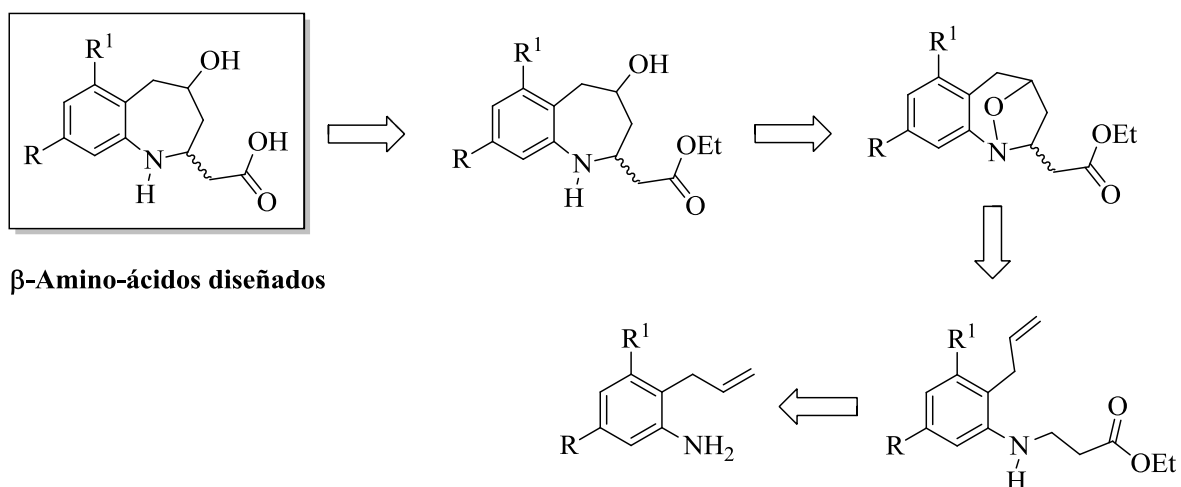
6 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El presente trabajo de grado tuvo como objetivo inicial la búsqueda de nuevas estrategias sintéticas para acceder a α - y β -amino-ácidos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina y de la dibenzo[*b,e*]azepina, dos sistemas heterocíclicos nitrogenados de gran interés en la química medicinal, que son empleados frecuentemente como hormas moleculares en el diseño y desarrollo de nuevas moléculas biológicamente activas.

Teniendo en cuenta lo anterior, se planteó la posibilidad de acceder a nuevas series de tetrahydro-1-benzoazepinas sustituidas en C-2 con el fragmento del α -aminoácido *N*-fenilglicina y también con un fragmento de β -amino-ácido a través de la misma estrategia de síntesis que se ha utilizado con éxito en trabajos previos desarrollados en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS, es decir, empleando la secuencia de reacciones de oxidación selectiva de aminas aromáticas secundarias y subsecuente ciclación intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas generadas, como los pasos clave para construir el anillo de la tetrahydro-1-benzoazepina (Esquemas 14 y 15).^{65,66}

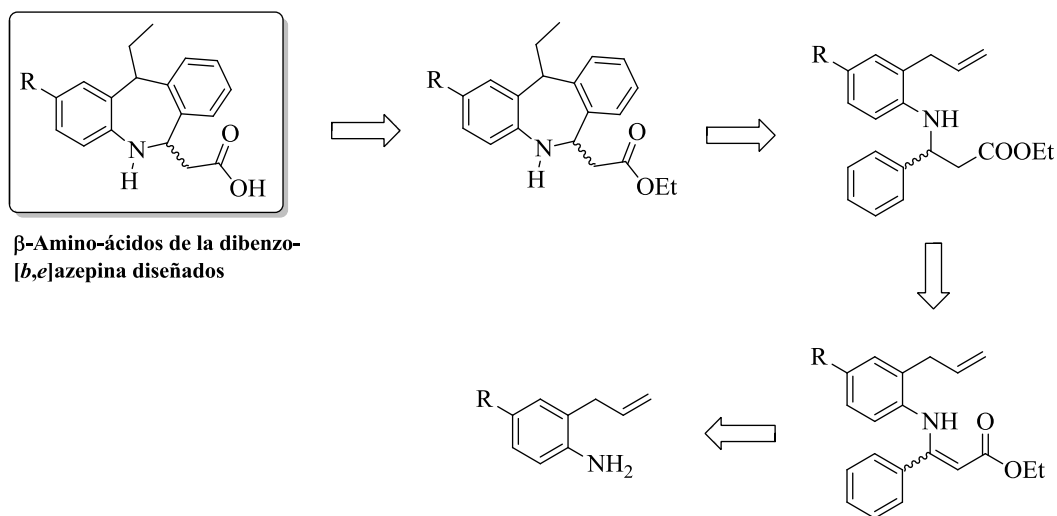


Esquema 14. Retrosíntesis de los α -amino-ácidos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina diseñados.



Esquema 15. Retrosíntesis de los β-amino-ácidos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina diseñados.

Conociendo que el fragmento alilo en las *orto*-alilanilinas *N*-bencilo-sustituidas puede ser utilizado como centro electrofílico para realizar la construcción del anillo de la dibenzo[*b,e*]azepina,^{67,68} se estimó conveniente utilizar este mismo enfoque sintético para acceder a los nuevos β-amino-ácidos de la dibenzo[*b,e*]azepina, en el que la reducción de los productos de la condensación de *orto*-alilanilinas con el benzoil aceto de etilo y la subsiguiente alquilación intramolecular de Friedel-Cratts son los pasos clave de la ruta de síntesis diseñada (Esquema 16).

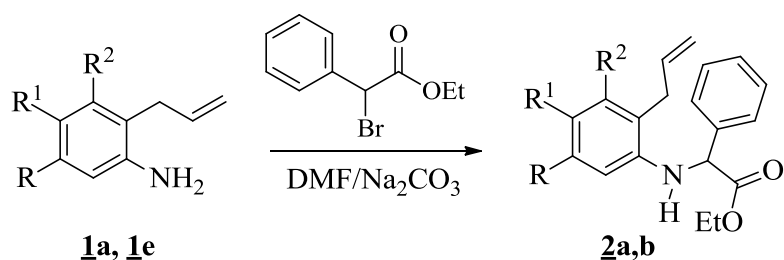


Esquema 16. Retrosíntesis de los β -amino-ácidos derivados de la dibenzo[b,e]azepina diseñados.

A continuación se presentan los resultados obtenidos durante la validación de cada una de las tres rutas de síntesis diseñadas.

6.1 SÍNTESIS DE LOS PRECURSORES 2-((2-ALILARIL)AMINO)-2-FENILACETATOS DE ETILO **2a,b**.

Para la validación de la primera ruta de síntesis diseñada, se eligieron las *orto*-alilanilinas **1a** y **1e** como los sustratos de partida que fueron transformados en los correspondientes α -amino-ésteres **2**, mediante una simple reacción de *N*-alquilación con cantidades equimolares de α -bromofenilacetato de etilo en la presencia de carbonato de sodio como catalizador básico, y DMF como disolvente de la reacción (Esquema 17).



Esquema 17. Preparación de los α -amino-ésteres **2a,b**.

Los productos de la sustitución nucleofílica o de *N*-alquilación **2** fueron purificados por cromatografía en columna, aislándose el producto **2a** como un aceite viscoso de color amarillo y con un rendimiento del 78%, mientras que el producto **2b** se aisló como un sólido blanco y con un rendimiento del 74%. Estos precursores fueron caracterizados mediante las técnicas convencionales de elucidación estructural (IR, GC-MS y RMN ^1H y ^{13}C).

En los espectros de infrarrojo (anexo 1.1), se registran bandas características que de forma preliminar, evidencian la formación de **2a,b**. Así, en la región comprendida entre 3420–3405 cm^{-1} se registra una banda de absorción aguda correspondiente a la vibración de tensión del enlace N–H de un grupo amino secundario, con la cual se infiere que la sustitución nucleofílica tuvo lugar. La presencia del grupo éster es corroborada por la aparición de una banda de absorción intensa en la región comprendida entre 1730–1734 cm^{-1} , que es originada por la vibración de tensión del enlace C=O. También se registran las bandas de absorción características del fragmento alilo en las regiones 1636–1638 cm^{-1} (C=C) y 910–915 cm^{-1} (=C-H).

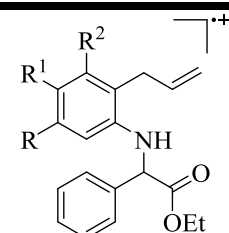
Los espectros de masas (anexo 1.2), también aportaron información que corroboró la formación de los productos esperados, al registrar los picos de los iones moleculares, cuyas unidades de relación masa-carga m/z coinciden con los pesos de las correspondientes fórmulas condensadas. La principal fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos involucra a la función éster mediante las pérdidas de 72 y 73 unidades de masa, pérdidas que condicionan la generación del catión radical Φ_1 , y del catión Φ_2 que es el ion

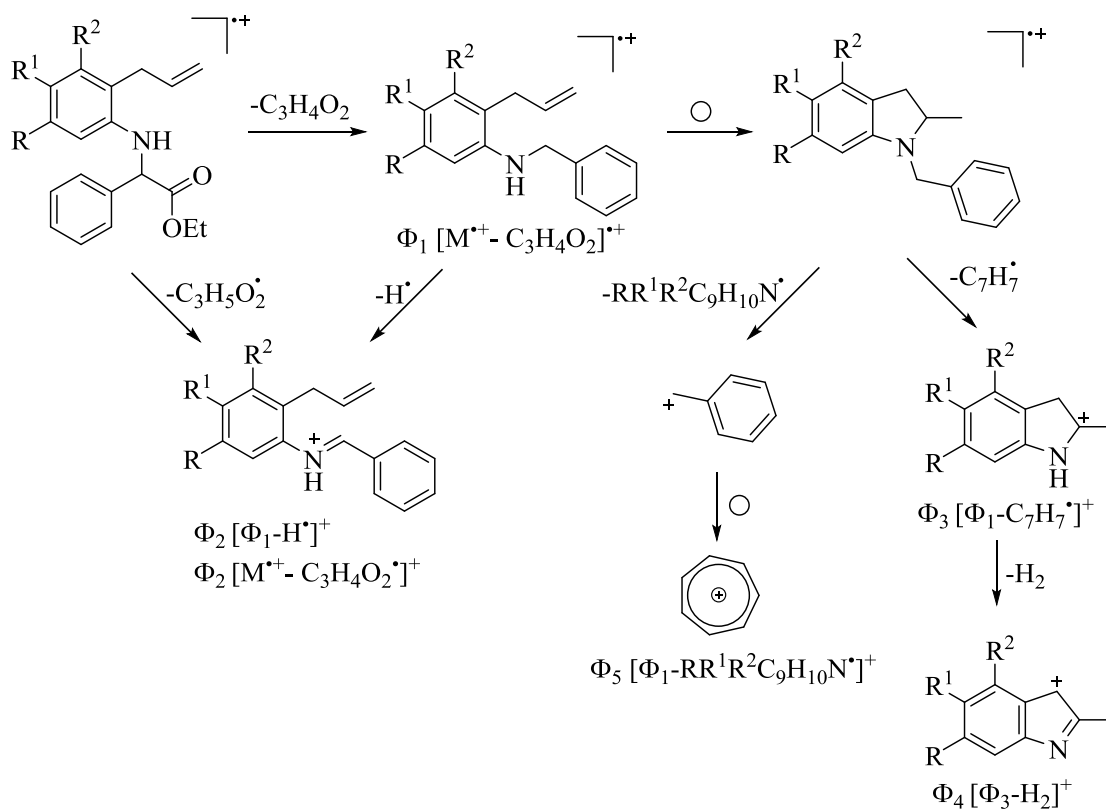
pico de base para ambos compuestos. El catión radical Φ_1 mediante una ruptura alfa decae por dos canales de fragmentación; por el primero pierde 91 unidades de masa para transformarse en el catión de tipo 2,3-dihidro-1*H*-indolinio Φ_3 , del cual, por la pérdida de una molécula de hidrógeno, se genera el catión 3*H*-indolinio Φ_4 , y por el segundo canal pierde 132 (160) unidades de masas para dar origen al catión tropilio Φ_5 . En la tabla 1 se reportan los iones más característicos y sus intensidades registradas en los espectros de masas de estos compuestos, y en el esquema 18 se propone un patrón de fragmentación de sus iones moleculares.

Las estructuras de **2a,b** quedaron plenamente confirmadas con el análisis detallado del conjunto de espectros de RMN ^1H (anexo 1.3) y RMN ^{13}C (anexo 1.4), de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H (anexo 1.5), y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC (anexo 1.6).

La evidencia principal de la formación de **2a,b** está dada por la aparición en la región comprendida entre 7.28–7.52 ppm de señales que integran para cinco protones y que pertenecen al anillo de benceno proveniente del α -bromoéster, por el singulete que se registra en 5.07–5.13 ppm y que pertenece al carbono terciario α , y por las señales de los protones del grupo etoxilo de la función éster, los cuales resuenan como un triplete centrado en 1.21 (1.24) ppm, generado por los protones metílicos, y como dos doblete-cuartete (dq) centrados en la región comprendida entre 4.12–4.15 y 4.23–4.25 ppm, generados por los protones metilénicos; estos últimos por ser diastereotópicos, se acoplan entre sí y cada uno de ellos con el metilo, de ahí que tengan diferentes desplazamientos químicos.

Tabla 1. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) registrados en los espectros de masas de los α -amino-ésteres **2a,b**.

NES (I, %)						
						
Compuesto	M^{+}	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5
2a	295 (22)	223 (33)	222 (100)	132 (4)	130 (26)	91 (32)
2b	323 (18)	251 (24)	250 (100)	160 (6)	158 (27)	91 (11)



Esquema 18. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los α -amino-ésteres **2a,b**.

Adicionalmente, la existencia de los protones del fragmento alilo en las moléculas analizadas quedó demostrada por la presencia de cuatro señales diferentes: el doblete ancho que aparece entre 3.41–3.46 ppm es la señal generada por los protones del grupo metileno unido directamente al anillo de benceno, los dos doblete-quartete que se registran entre 5.14–5.24 ppm y 5.16–5.30 ppm son las señales generadas por los protones del grupo metileno terminal, la que está a campo más alto pertenece al protón *trans*, y la segunda, al protón *cis*, el doblete-doblete-triplete (ddt) centrado en 5.95–6.04 ppm, es la señal generada por el protón metínico. Para ilustrar mejor lo recién expuesto, en la figura 20 se reproduce el espectro de RMN ^1H del derivado **2a** con todas las señales asignadas.

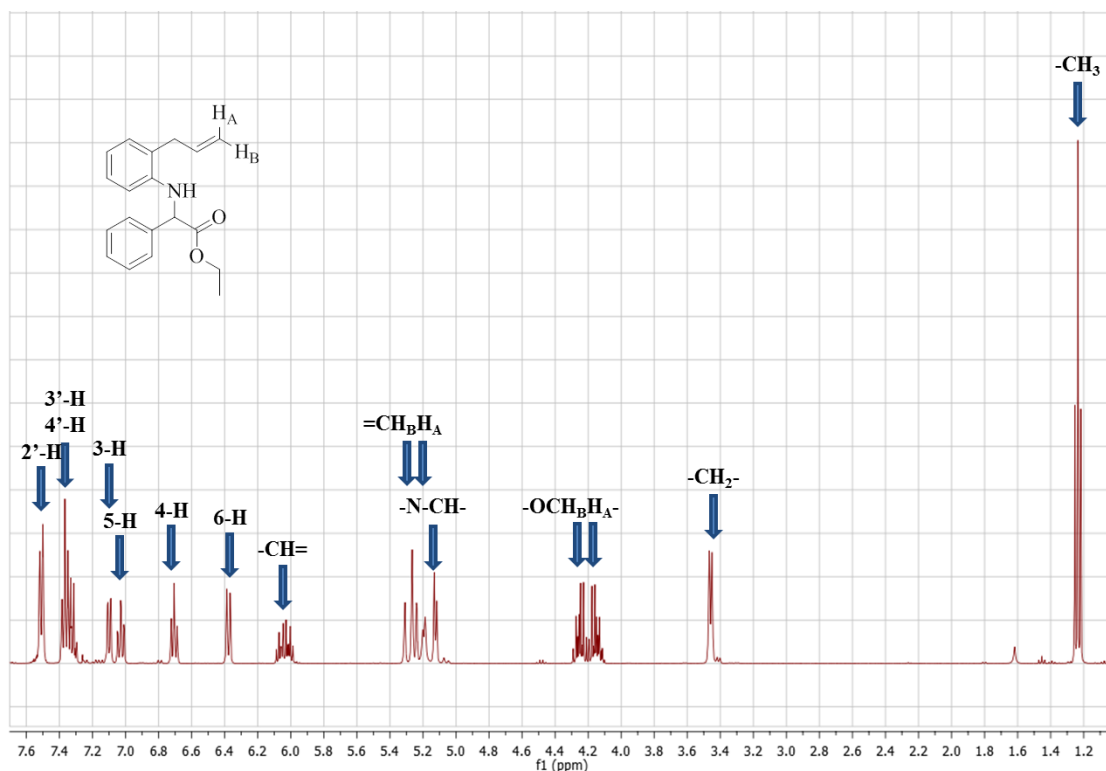


Figura 20. Espectro de RMN ^1H del α -amino-éster **2a**.

Las asignaciones de los protones alifáticos y aromáticos del compuesto **2a**, al igual que las de **2b**, se verificaron con la ayuda de los espectros de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H (Figura 21). En este espectro se observan muy bien las interacciones entre los protones

metílicos y metilénicos del grupo etoxilo de la función éster (línea morada), la correlación vecinal entre los protones del metileno y el protón metínico del fragmento alilo (línea naranja), y la interacción entre este último y los metilénicos terminales (línea verde). Así mismo, se observa la correlación de los protones aromáticos 5-H y 6-H (línea roja), 3-H y 4-H (línea azul) y 2'-H y 3'-H (línea gris).

El análisis de los espectros de RMN ^{13}C con el que se pudo asignar el desplazamiento químico a cada uno de los carbonos de los α -amino-ésteres **2**, fue realizado de manera conjunta con los espectros bidimensionales de correlación heteronuclear HMBC y HSQC.

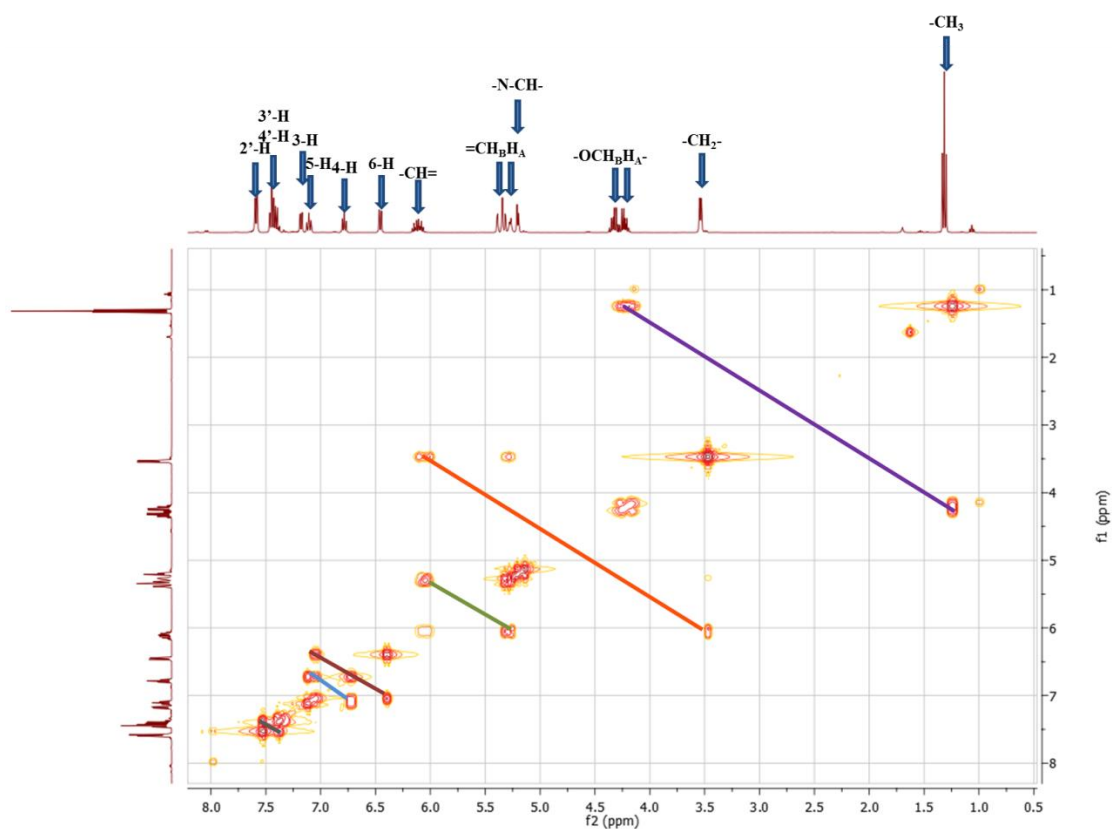
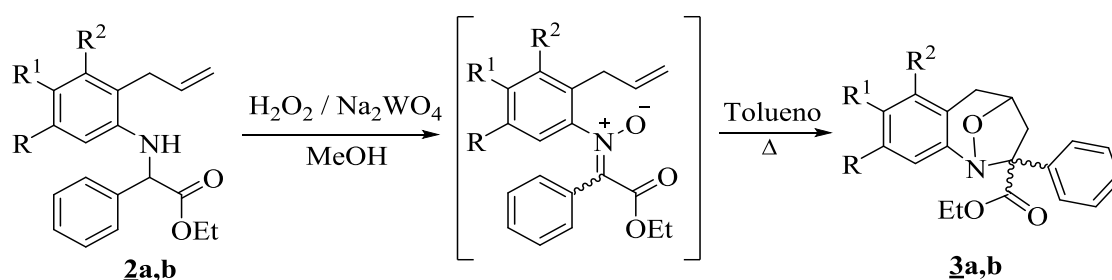


Figura 21. Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H del α -amino-éster **2a**.

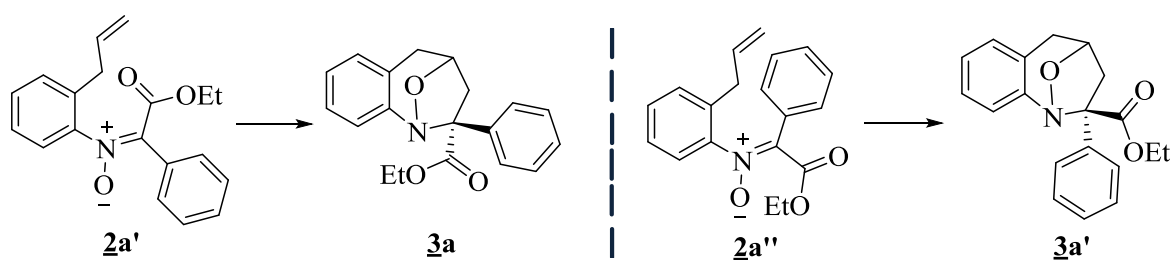
6.2 SÍNTESIS DE LOS ETIL 2-FENIL-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1,4-EPOXI-BENZO[*b*]AZEPINA-2-CARBOXILATOS **3a** y **3b**.

Los 1,4-epoxicicloaductos **3a,b** fueron obtenidos mediante un proceso de dos reacciones consecutivas, donde la primera corresponde a la oxidación selectiva de las aminas **2**, empleando las condiciones de la metodología de Murahashi,⁶⁹ para generar las correspondientes nitronas isómeras y la segunda, a la posterior cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas generadas (Esquema 19).



Esquema 19. Oxidación-cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de los α -amino-ésteres **2a,b**.

En las condiciones de oxidación utilizadas se forman las dos posibles nitronas isómeras E y Z, las cuales no fueron aisladas, y por eso, en la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de esta mezcla también se espera que cada una de ellas produzca su respectivo 1,4-epoxicicloaducto; es decir, que la nitrona E (**2a'**) se cicloadicione de manera estereoselectiva con la formación del oxa-azabicyclo *S* (**3a**), y que la nitrona Z (**2a''**) genere su correspondiente oxa-azabicyclo *R* (**3a'**) (Esquema 20). Efectivamente, se pudo constatar la formación de dichos esteroisómeros para el caso del α -aminoéster **2a**, los cuales fueron separados por cromatografía en columna, obteniéndose como producto mayoritario el isómero *S* con un rendimiento del 14%, mientras que el isómero *R* minoritario se obtuvo con un rendimiento del 4%. Por otro lado, para el caso del α -aminoéster **2b**, sólo fue posible aislar el oxa-azabicyclo *S* con un rendimiento del 11%.



Esquema 20. Formación de las dos posibles 1,4-epoxitetrahidro-1-benzazepinas isómeras **3a** y **3a'**.

Aunque las nitronas tienen una geometría con tendencia plana, la presencia del anillo aromático y del grupo éster hacen que las caras de las nitronas correspondientes estén más impedidas, posicionándose por debajo y por encima del plano del dipolo, y en consecuencia, el acercamiento del dipolarófilo es más difícil. Además, como se puede ver en la figura 22, el doble enlace C=N y el doble enlace parcial entre los átomos N y O no solo están estabilizados por las estructuras zwitter-iónicas **A** y **B**, sino que también presentan estructuras en conjugación tanto con el grupo éster como con el anillo de benceno **C** y **D**,⁷⁰ estabilización que conduce a una disminución considerable en la reactividad. Esta pudo ser la razón por la cual se observaron bajos rendimientos durante la reacción de cicloadición intramolecular de las nitronas isómeras **2a'** y **2a''**.

La caracterización estructural de las 1,4-epoxitetrahidro-1-benzazepinas **3**, se realizó mediante el uso de técnicas convencionales tales como la espectroscopia de infrarrojo, la cromatografía de gases acoplada con espectrometría de masas y la resonancia magnética nuclear (RMN-¹H y RMN ¹³C) uni y bidimensional.

Mediante los espectros de IR (anexo 2.1) se pudo obtener de forma preliminar, una evidencia de la formación de **3a,b**. La primera prueba clara se encuentra en la desaparición de la banda de vibración de tensión del enlace N-H, así como la de las bandas de vibración del enlace C=C y flexión fuera del plano del enlace =C-H pertenecientes al fragmento alilo en los precursores **2a,b**. En lugar de éstas, se observan tres nuevas bandas de absorción entre 1254–1261, 1001–1003, y 1075–1078 cm⁻¹ para la vibración de los enlaces C-N, N-

O y C–O, respectivamente, que permiten constatar la formación del puente que forma el oxígeno con el carbono y el nitrógeno en el anillo isoxazolidínico. En la tabla 2 se reportan los rendimientos y las bandas de absorción características en los espectros de IR de los oxaazabicyclos **3**.

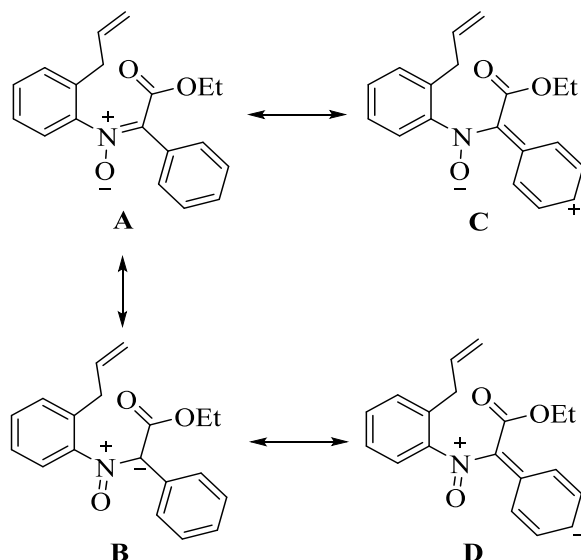


Figura 22. Estructuras de resonancia con el anillo de benceno de la nitrona **2a'**.

Tabla 2. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas **3a,b**.

compuesto	Bandas de absorción (cm ⁻¹)					Rendimiento (%)
	Vib. T. C=O	Vib. T. A N–O	Vib. T. C–N	Vib. T. C–O	Vib. T. C=C aromático	
3a	1727	1001	1261	1078	1485	14
3a'	1729	1003	1261	1078	1494	4
3b	1729	1002	1254	1075	1487	11

El análisis de los espectros de masas de las 1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas **3** también aportó información que corroboró la formación de los productos de la reacción de

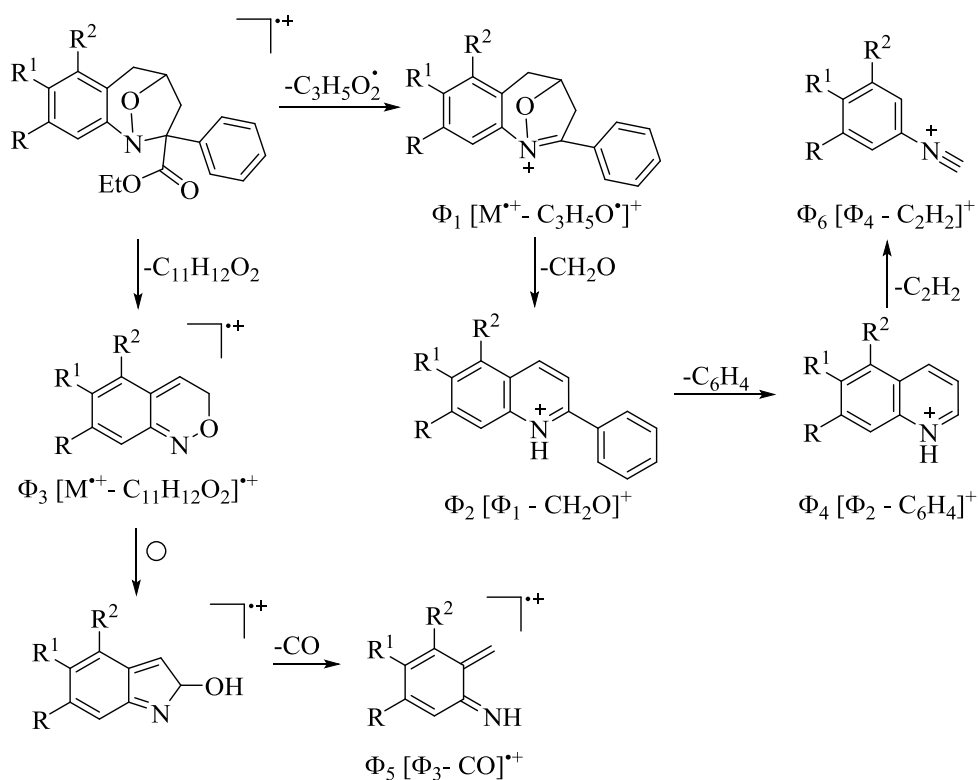
cicloaddición intramolecular 1,3-dipolar. En dichos espectros (anexo 2.2), se registran los picos de mediana intensidad de los iones moleculares, cuyas unidades de relación masa-carga m/z coinciden con los pesos moleculares de las correspondientes fórmulas condensadas. La principal fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos está representada por la eliminación de una molécula de 2-fenilacrilato de etilo que condiciona la generación de un catión radical tipo benzoxazina Φ_3 , el cual corresponde al ion pico de base para los compuestos **3a** y **3a'**; a su vez, el catión radical Φ_3 por la pérdida de una molécula de monóxido de carbono, da lugar a la formación del catión radical Φ_5 , que corresponde al ion pico de base para el compuesto **3b**. Por otro canal de fragmentación, los iones moleculares de **3a,b** sufren una pérdida de 73 unidades de masa para generar el catión Φ_1 , el cual por la subsecuente eliminación de formaldehído promueve la formación de un catión de tipo quinolinio Φ_2 ; este catión, a su vez, experimenta la pérdida del sustituyente fenilo ubicado en la posición C-2 dando lugar al catión Φ_4 , el cual posteriormente pierde una molécula de acetileno para dar origen al catión arilisonitrilio Φ_6 de alta intensidad. En la tabla 3 se reportan los iones más característicos con sus respectivas intensidades relativas registrados en los espectros de masas de los oxa-azabicyclos **3**, y en el esquema 21 se propone una posible ruta de fragmentación de los iones moleculares de dichos compuestos.

Las estructuras de los compuestos **3a,b** quedaron plenamente confirmadas con el análisis de los espectros de RMN ^1H (anexo 2.3) y RMN ^{13}C (anexo 2.4), así como los espectros de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H (anexo 2.5), y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC (anexos 2.6 y 2.7); mediante el análisis de las correlaciones espaciales que se observan en los espectros NOESY (anexo 2.8), fue posible determinar su estereoquímica.

El análisis de los espectros de RMN de **3a,b** que se presenta a continuación, se centra en la identificación y determinación de la estereoquímica del par de esteroisómeros **3a** y **3a'**, el cual resulta de gran interés debido a que permite evidenciar la estereoselectividad de la reacción de cicloaddición 1,3-dipolar para este tipo de nitronas.

Tabla 3. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los 1,4-epoxiciclooaductos **3a,b**.

IONES (I, %)							
Compuesto	M^{++}	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5	Φ_6
3a	309 (41)	236 (27)	206 (22)	133 (100)	130 (11)	105 (86)	104 (93)
3a'	309 (33)	236 (39)	206 (33)	133 (100)	130 (14)	105 (93)	104 (93)
3b	337 (24)	264 (12)	234 (2)	161 (56)	158 (4)	133 (100)	132 (31)



Esquema 21. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 1,4-epoxitetrahydro-1-benzazepinas **3a,b**.

La primera evidencia de la formación de estos compuestos es la ausencia de las señales correspondientes a los protones del fragmento alilo, características en los espectros de los aminoésteres precursores, y la aparición en la región de campo alto e intermedio de cinco señales que integran para los cinco protones del anillo tetrahidroazepínico. Para **3a**, el protón designado como 5-H_B resuena a 2.65 ppm como un doblete (d) con una constante de acoplamiento de 16.8 Hz que corresponde al acople con el protón geminal 5-H_A, la ausencia de un acople con el protón 4-H posiblemente se deba a que el ángulo diedro entre ellos tiene un valor muy cercano a los 90°. Este comportamiento no se observa para el isómero **3a'**, ya que la señal de 5-H_B se registra como un doblete-triplete (dt) centrado en 3.04 ppm con constantes de acoplamiento de 17.2 Hz para el acople con el protón geminal 5-H_A y de 2.8 Hz para el acople con el protón vecinal 4-H, así como con el protón 3-H_A mediante un acople de tipo W. El protón designado como 3-H_B resuena a 2.98 ppm (para **3a**) como doblete-doblete (dd) con constantes de acoplamiento de 12.8 Hz para el acople con 3-H_A y de 7.8 Hz para el acople con 4-H. Para **3a'**, la señal del protón 3-H_B está desplazada a campo más bajo, a 3.93 ppm, y se registra también como un doblete-doblete (dd), pero con constantes de acoplamiento mucho más pequeñas, de 6.8 y 0.8 Hz, que corresponden a los acoplos con los protones 3-H_A y 4-H, respectivamente. Para **3a**, la señal del protón 3-H_A se encuentra a 3.23 ppm como doblete-doblete (dd) con constantes de acoplamiento de 12.8 Hz con 3-H_B y de 2.4 Hz con 4-H, mientras que para **3a'** este protón resuena a 4.26 ppm como triplete-doblete (td) con constantes de acoplamiento de 6.8 Hz con 3-H_B y de 0.8 Hz con 4-H y con el protón 5-H_B mediante un acople de largo alcance de tipo W.

El protón denominado como 5-H_A se puede ver como un doblete-doblete (dd) centrado en 3.39 ppm (para el compuesto **3a**) con constantes de acoplamiento de 16.8 Hz con el protón geminal 5-H_B y de 5.4 Hz con protón vecinal 4-H. Para el caso del estereoisómero **3a'**, este protón resuena también como un doblete-doblete (dd) centrado en 2.74 ppm con constantes de 17.2 y 2.2 Hz con los protones 5-H_B y 4-H, respectivamente. Por otro lado, el protón 4-H del estereoisómero **3a** resuena a 4.85 ppm como un doblete-doblete-doblete (ddd),

mientras que el de **3a'** lo hace a campo más alto, generando una señal en forma de doblete-triplete-doblete (dtd) centrada en 3.98 ppm.

En estos espectros se registran además las señales correspondientes a los protones del grupo etoxilo, así: un triplete (t) a 1.05 ppm para **3a**, y a 1.14 ppm para **3a'**, que corresponde a la señal generada por los protones metílicos, y dos doblete-cuartete (dq) centrados en 3.83 y 3.90 ppm para **3a**, y en 4.15 y 4.26 ppm para **3a'**, generados por cada uno de los protones metilénicos. En la zona aromática se puede apreciar que tanto las señales del anillo de benceno de la benzoazepina como las del grupo fenilo unido al carbono 2 se solapan generando multipletes, aunque para el esteroisómero **3a** se logran apreciar señales resueltas de algunos de los protones presentes.

En la tabla 4 se reportan los valores de los desplazamientos químicos y de las constantes de acoplamiento, así como las multiplicidades de todos los protones que constituyen las moléculas **3a,b**, mientras que en las figuras 23 y 24 se reproducen los espectros de RMN ^1H del par de esteroisómeros **3a** y **3a'**.

Todas las asignaciones de los desplazamientos químicos de los protones de los compuestos **3a,b** se corroboraron con base en los acoplamientos observados en los espectros de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H . Como ejemplo, en la figura 25 se reproduce el espectro del esteroisómero **3a**, en el que se resaltan las correlaciones existentes entre los protones azepínicos. Se aprecian las correlaciones entre los protones geminales 5- H_A -5- H_B (línea verde claro) y 3- H_A -3- H_B (línea vino tinto). Se observan además, las correlaciones entre 4-H con los protones vecinales 5- H_B (línea morada), 3- H_B (línea naranja), 3- H_A (línea verde oscuro) y 5- H_A (línea amarilla). Por otra parte, también se puede apreciar el acoplamiento a cuatro enlaces entre 3- H_B -5- H_A (línea azul), y el acoplamiento entre los protones metílicos y metilénicos del grupo etoxilo de la función éster (línea roja).

Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los 1,4-epoxicicloadductos **3a,b**.

Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones.																		
Compuesto	Protones benzoazepínicos									Protones fenilo			Protones éster			Otros protones		
	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	6-H	7-H	8-H	9-H	2'-H/ 6'-H	3'-H/ 5'-H	4'-H	-CH _A -	-CH _B -	-CH ₃	R	R ²	
3a	3.23 dd 12.8 2.4	2.98 dd 12.8 7.8	4.85 ddd 7.8 5.4 2.4	3.39 dd 16.8 5.4	2.65 d 16.8	7.14-7.07 m		7.17-7.14 m		7.18 d 7.6	7.68 dd 8.0 1.2	7.39 td 7.6 1.6	7.28 tt 7.6 1.4	3.83 dq 10.8 7.2	3.90 dq 10.8 7.2	1.05 t 7.2	----	----
3a'	4.26 td 6.8 0.8	3.93 dd 6.8 0.8	3.98 dtd 4.6 3.6 1.2	2.74 dd 17.2 2.2	3.04 dt 17.2 6.8	6.89 dd 7.6 1.0	7.11 td 7.6 1.2	7.21 td 7.6 1.0	7.60 dd 7.6 1.2	7.41-7.38 m		7.20-7.14 m		4.15 dq 10.8 7.2	4.26 dq 10.8 7.2	1.14 t 7.2	----	----
3b	3.20 dd 12.8 2.4	2.95 ddd 12.8 7.8 0.8	4.89 ddd 7.8 5.4 2.0	3.13 dd 16.8 5.4	2.44 d 16.8	----	6.87 s	----	6.85 s	7.66 dd 8.4 1.2	7.38 td 8.4 1.4	7.28 tt 7.6 1.2	3.93-3.81 m		1.07 t 7.2	2.16 s	2.24 s	

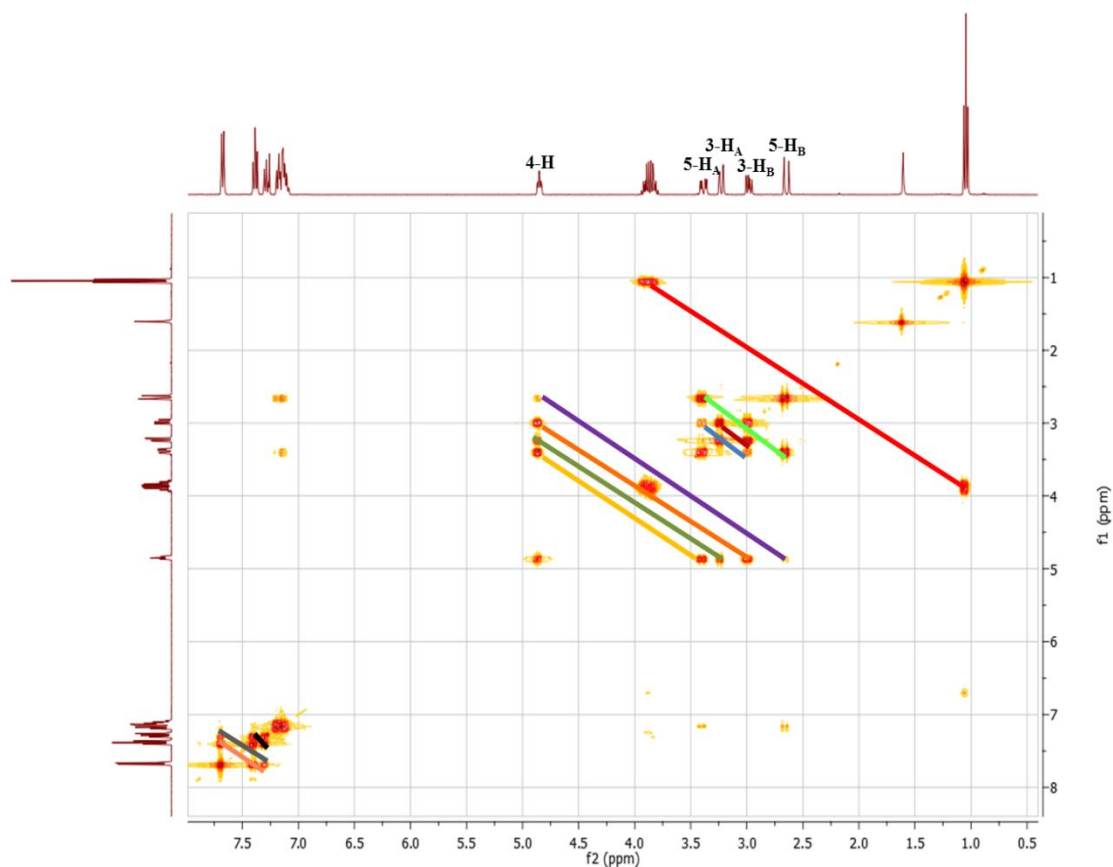


Figura 25. Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H de **3a**.

Las asignaciones de los carbonos que constituyen el esqueleto carbonado de los isómeros **3a,b** fueron realizadas mediante el análisis de los espectros de RMN ^{13}C , y corroboradas inequívocamente con ayuda de los espectros DEPT-135 y de correlación heteronuclear HSQC y HMBC (Tabla 5).

La estereoquímica de los cicloaductos aislados se determinó inequívocamente mediante la interpretación de sus espectros de correlación espacial NOESY, encontrándose que tanto **3a** como **3b** tienen una configuración *S* en el carbono 2 del anillo azepínico, a diferencia de **3a'** que tiene una configuración *R*.

Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los estereoisómeros **3a,b**.

Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos.																			
Comp.	Carbonos azepínicos									Carbonos fenilo				Carbonos éster			Otros		
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	1'-C	2'-C / 6'-C	3'-C / 5'-C	4'-C	-C=O	-CH ₂ -	-CH ₃	R	R ²
3a	86.2	45.2	76.5	35.1	126.7	129.7	125.6	127.0	124.9	146.0	143.0	126.1	128.4	127.3	168.9	61.8	13.7	----	----
3b	78.4	74.3	40.3	32.5	129.8	129.4	128.5	127.7	128.8	145.3	133.5	128.7	128.2	127.4	171.4	62.0	13.8	----	----
3c	86.1	45.7	76.5	35.5	121.9	137.2	129.1	134.8	122.9	145.6	143.3	126.0	128.4	127.2	169.0	61.8	13.7	20.9	18.6

En la figura 26 se presenta el espectro NOESY de **3a**, donde se puede apreciar la interacción espacial que existe entre el protón 3-H_B y 2'-H/6'-H, un claro indicio de que el anillo aromático en el carbono 2 se encuentra en una posición ecuatorial que define la configuración *S* de dicho carbono, a diferencia de **3a'** que como se puede ver en la figura 27, presenta interacciones espaciales de 2'-H/6'-H con 5-H_B y 4-H, las cuales indican que el anillo aromático presenta una disposición axial que define la configuración *R* del centro estereogénico C-2.

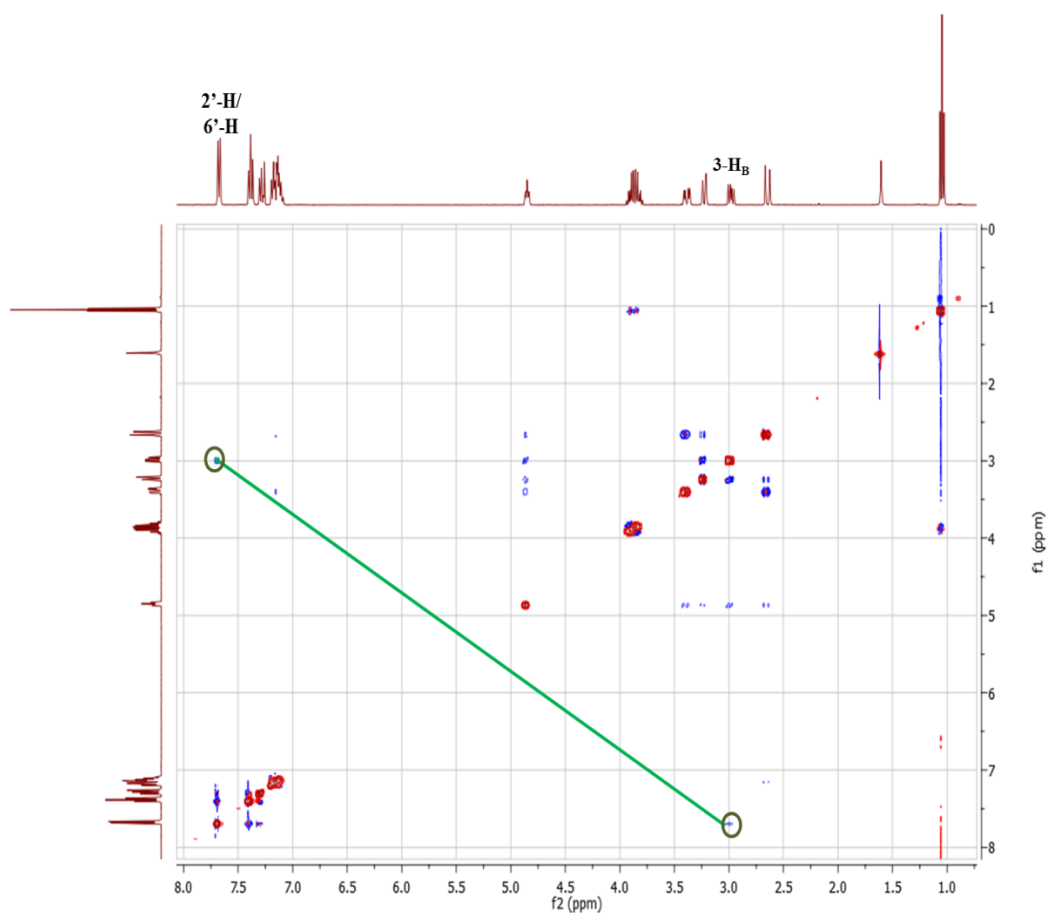


Figura 26. Espectro NOESY del estereoisómero *S*-**3a**.

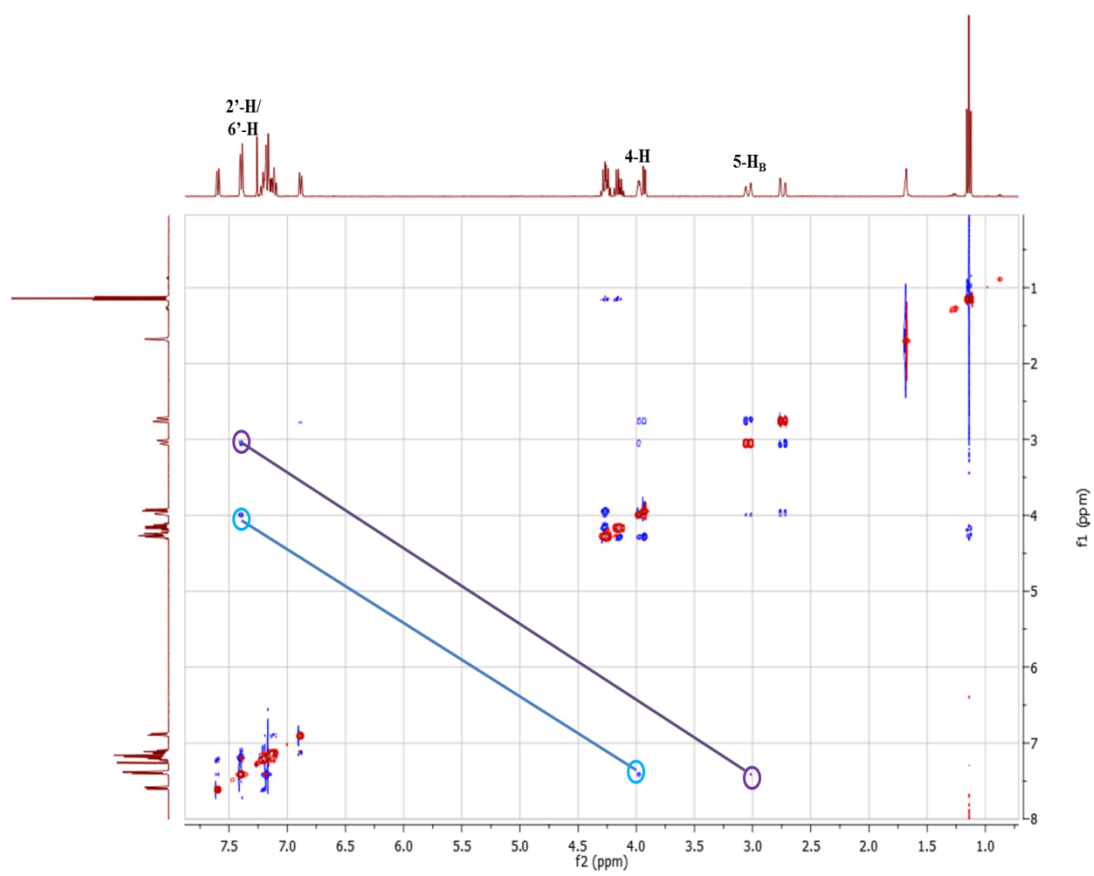
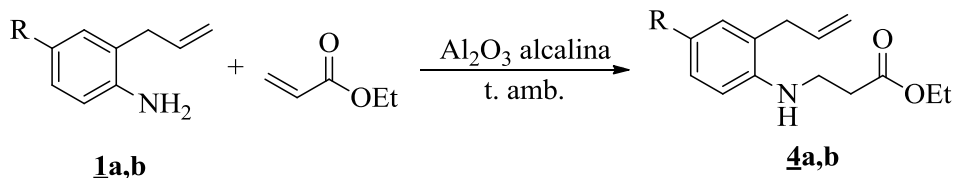


Figura 27. Espectro NOESY del estereoisómero *R*-**3a'**.

6.3 PREPARACIÓN DE LOS ADUCTOS DE MICHAEL **4a,b** E INTENTO DE CICLACIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR DE SUS NITRONAS.

Los aductos de Michael **4a,b** se prepararon siguiendo la metodología descrita por Wang y colaboradores,⁷¹ haciendo reaccionar las 2-alilanilinas **1a,b** con el acrilato de etilo en fase sólida sobre alúmina básica y a temperatura ambiente (Esquema 22).



Esquema 22. Adición aza-Michael de las *orto*-alilanilinas **1a,b** al acrilato de etilo.

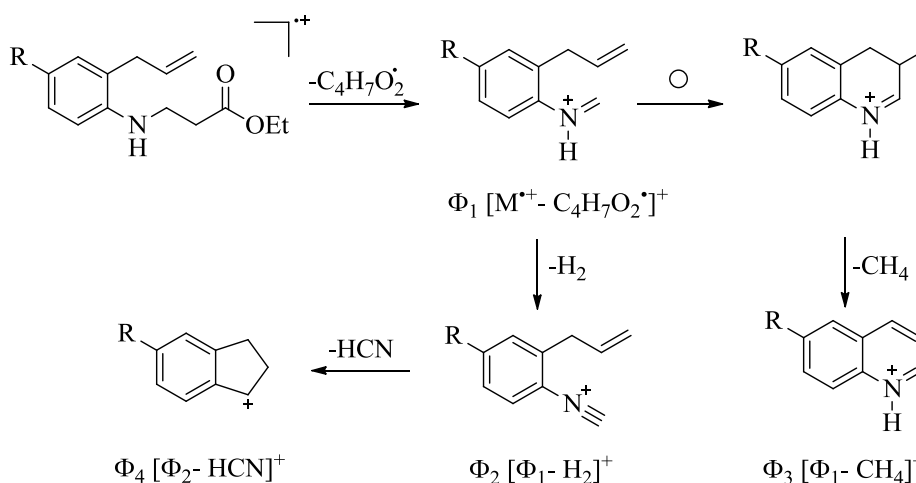
En estas condiciones secas, los aductos de Michael **4a,b** se obtuvieron con rendimientos del 84–98%, después 15–18 h de agitación y de la correspondiente purificación por cromatografía de columna. El primer indicio de que la adición nucleofílica conjugada de tipo Aza-Michael tuvo lugar, se encuentra en los espectros de IR (anexo 3.1), en los que se observa la presencia de una banda de absorción aguda localizada en la región de 1727–1729 cm⁻¹ que corresponde a la banda de tensión del enlace C=O de la función éster, y la desaparición de una de las dos bandas de tensión del grupo N–H₂ perteneciente a la 2-alilanilina precursora; en éstos también se puede constatar la presencia de las bandas de absorción características del fragmento alilo, la banda de vibración de tensión del enlace C=C, en 1617–1636 cm⁻¹, y la banda de vibración del enlace fuera del plano C=C–H, en 913–915 cm⁻¹ (ver parte experimental).

Los espectros de masas (anexo 3.2) registran iones moleculares de mediana intensidad, cuyas unidades de relación masa–carga *m/z* coinciden con los pesos moleculares de las fórmulas condensadas de los aductos esperados, y se caracterizan porque generan directamente el ion pico de base **Φ₁** (ión de tipo metileniminio) por la pérdida de 87 unidades de masa. **Φ₁**, a su vez, por las pérdidas de una molécula de hidrógeno y otra de metano, es el responsable de la formación de los iones fragmento **Φ₂** y **Φ₃** (ión de tipo quinolinio). Por su parte, el ión fragmento **Φ₂** decae por la pérdida de una molécula de

ácido cianhídrico generando el ión de tipo indanilo Φ_4 . En la tabla 6 se reportan los iones más característicos de **4a,b** junto con sus intensidades relativas, y en el esquema 23 se propone un posible patrón de fragmentación de sus iones moleculares.

Tabla 6. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) registrados en los espectros de masas de los aductos **4a,b**.

IONES (I, %)					
Compuesto	M^+	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4
4a	233 (41)	146 (100)	144 (28)	130 (42)	117 (26)
4b	247 (61)	160 (100)	158 (23)	144 (44)	131 (23)



Esquema 23. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los aductos **4a,b**.

La identidad de los aductos de Michael quedó confirmada con el análisis de sus espectros de RMN ^1H (anexo 3.3) y RMN ^{13}C (anexo 3.4). Así, en la región de campo alto de los espectros de RMN ^1H se encuentra la señal generada por los protones metílicos del grupo

etoxilo, los cuales resuenan como un triplete (t) centrado en 1.27–1.28 ppm, y a frecuencias más altas, la señal de los protones metilénicos del carbono β al nitrógeno, los cuales resuenan como un triplete (t) centrado en 2.63 ppm; hacia campo intermedio, a 3.45–3.48 ppm, se puede identificar la señal generada por los protones del carbono α al nitrógeno que resuenan como un triplete (t), y a 4.16 ppm, la señal de los protones metilénicos del grupo etoxilo, que se registra como un cuartete (q). En esta misma región se observan las señales características del fragmento alilo: entre 3.26–3.28 ppm, el doblete-triplete (dt) que es generado por los protones metilénicos ($-\text{CH}_2-$), entre 5.93–5.94 ppm, el doblete-doblete-triplete (ddt) que es generado por el protón metínico ($-\text{CH}=\text{}$), y entre 5.08–5.09 y 5.11–5.12 ppm, los dos doblete-cuartete (dq) que son generados por cada uno de los protones metilénicos terminales ($=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$). En la zona aromática, en la región comprendida entre 6.61–7.17 ppm, se encuentran señales independientes para cada protón aromático presente en la respectiva molécula.

Las anteriores señales y sus desplazamientos químicos se pueden apreciar muy bien en el espectro de RMN ^1H del aducto **4b** que se reproduce en la figura 28.

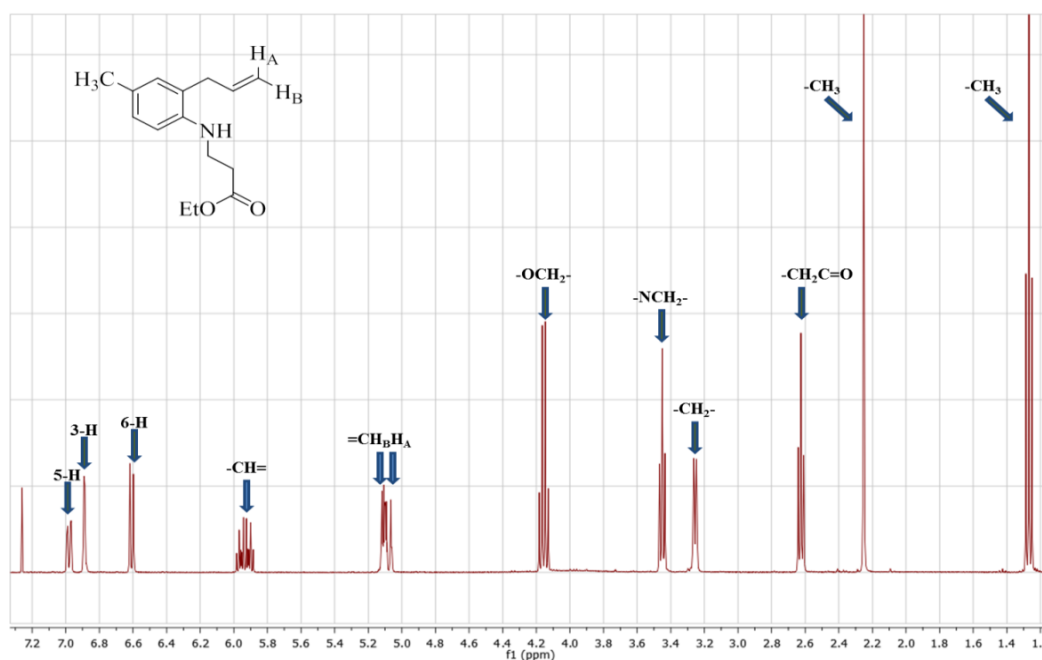
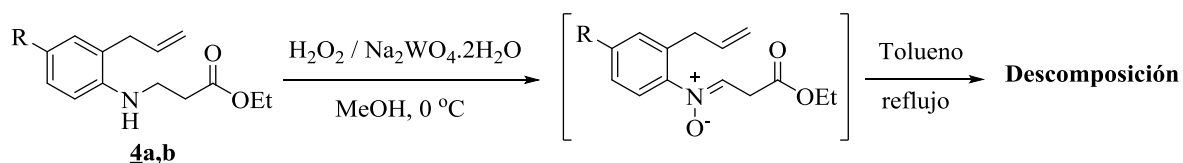


Figura 28. Espectro de RMN ^1H del 3-((2-alil-4-metilfenil)amino)propanoato de etilo **4b**.

La correcta asignación de los desplazamientos químicos de los protones aromáticos al igual que los del nuevo fragmento éster en los compuestos **4**, se corroboró con la ayuda de los espectros COSY ^1H - ^1H y HMBC.

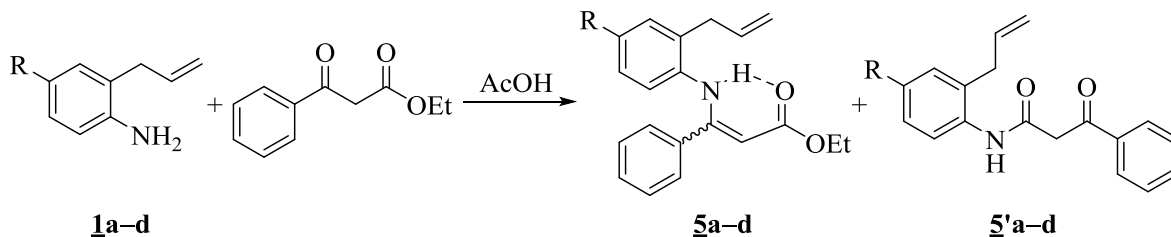
Una vez realizada la caracterización completa de los aductos de Michael **4**, y continuando con la ruta de síntesis planteada, éstos fueron sometidos a la secuencia de reacciones de oxidación selectiva y subsecuente ciclación intramolecular 1,3-dipolar de las correspondientes nitronas generadas *in situ*, con el fin de transformarlos en los respectivos 1,4-epoxiciclooaductos, pero lo que se pudo observar mediante el seguimiento por CCF de la reacción de oxidación fue el consumo total de las aminas **4** y la generación de muchos productos de descomposición. Del calentamiento en tolueno de estos productos de oxidación y de la posterior purificación por cromatografía de columna de los crudos de la supuesta reacción de cicloadición 1,3-dipolar, no se logró aislar ningún producto que correspondiera a los 1,4-epoxiciclooaductos esperados (Esquema 24). A la luz de estos resultados negativos, se decidió no continuar con esa ruta de síntesis, quedando abortada así la posibilidad de acceder a los β -amino-ácidos diseñados.



Esquema 24. Intento de ciclación intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas derivadas de **4a,b**.

6.4 PREPARACIÓN DE LOS 3-((2-ALILARIL)AMINO)-3-FENILACRILATOS DE ETILO **5a-d**.

Los 3-((2-alilaril)amino)-3-fenilacrilatos de etilo **5a-d**, son los productos que se obtuvieron de la reacción de condensación de las 2-alilanilinas **1a-d** con el benzoilacetato de etilo empleando ácido acético como catalizador de la reacción (Esquema 25).



Esquema 25. Síntesis de los fenilacrilatos de etilo **5a-d**.

La orientación de esta reacción está dirigida hacia la formación de las enaminas **5** (57–72%), ya que la amina reacciona preferencialmente con la cetona del β -cetoéster, aunque en todos los casos se observó, como reacción colateral, que la amina también ataca al carbonilo del éster para producir el correspondiente producto de adición–eliminación, las amidas **5'** (16–21%). Para intentar mejorar los rendimientos de las enaminas, se decidió cambiar la relación molar amina: β -cetoéster de 1:5 a 1:2, sin embargo, en estas condiciones se favoreció la formación de las amidas (36–46%) en detrimento de los rendimientos de las enaminas (37–44%), y los tiempos de reacción pasaron de 8–10 horas a 27–29 horas. Por no ser de interés para nuestro estudio, las amidas **5'** no serán analizadas en este trabajo.

La primera evidencia de la formación de los productos **5** se encuentra en los espectros de IR (anexo 4.1), en los que se logra observar, en la región entre 3229–3248 cm^{-1} , una pequeña banda de absorción correspondiente a la tensión del enlace N–H del grupo amino secundario. Además, se evidencia la aparición de dos nuevas señales que confirman la presencia del fragmento éster y del doble enlace C=C de la enamina, que son: la señal originada por la vibración de tensión del enlace C=O entre 1642–1654 cm^{-1} y la banda que

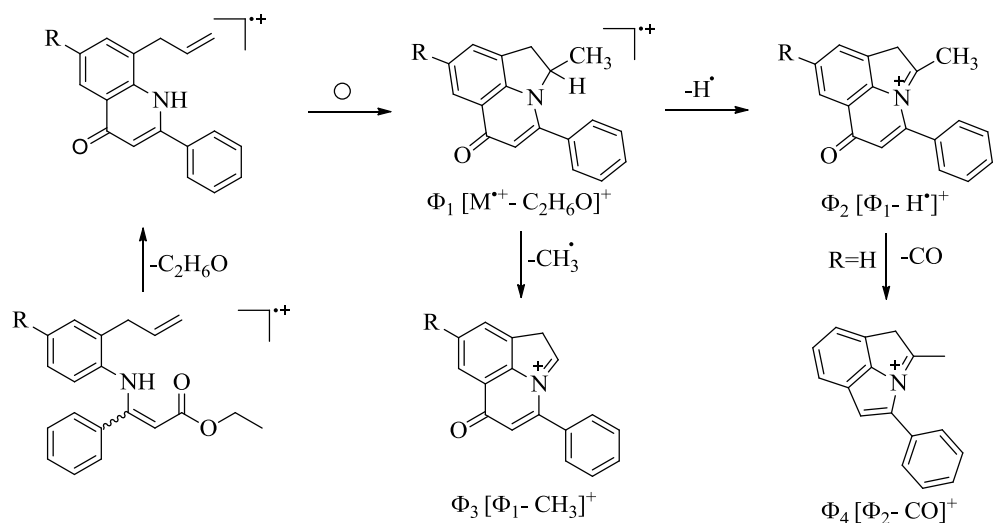
corresponde a la vibración de tensión del enlace NC=C entre 1588–1610 cm⁻¹. De igual manera, se puede apreciar la permanencia del fragmento alilo por la banda que genera la vibración de tensión del enlace fuera del plano =C–H en la región 916–919 cm⁻¹. En la tabla 7 se reportan los rendimientos y las bandas de absorción características en el infrarrojo de los β-enamino-ésteres **5**.

Tabla 7. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los β-enamino-ésteres **5a–d**.

compuesto	Bandas de absorción (cm ⁻¹)					Rendimiento (%)
	Vib. T. N–H	Vib. T. C=O	Vib. T. C–H aromático	Vib. F. =C–H alílico	Vib. T. NC=C	
5a	3244	1642	2989	919	1588	57
5b	3248	1654	2979	916	1599	64
5c	3229	1648	2985	917	1600	65
5d	----	1649	2987	918	1610	72

En los espectros de masas (anexo 4.2), no se registran los picos de los iones moleculares y se observa poca fragmentación, un indicio claro de la estabilidad de esta clase de compuestos. Sin embargo, se registra el catión radical Φ_1 , cuya relación m/z coincide con la de la correspondiente quinolona que se genera por la pérdida de etanol. Este catión radical presenta dos canales de fragmentación; por el primero sufre la pérdida de un átomo de hidrógeno y genera el ion Φ_2 , que es el ión pico de base de **5d**, y por el segundo pierde 15 unidades de masa para dar origen al ion Φ_3 , que es ión pico de base para el resto de derivados. En el esquema 26 se presenta la posible ruta de fragmentación para los compuestos **5**, mientras que en la tabla 8 se relacionan los iones más característicos registrados en los espectros de masas y sus intensidades relativas.

Las estructuras de los fenilacrilatos **5a–d** quedaron plenamente confirmadas con el análisis de sus espectros de RMN ¹H (anexo 4.3), RMN ¹³C (anexo 4.4), COSY ¹H–¹H (anexo 4.5), HMBC y HSQC (anexo 4.6).



Esquema 26. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los β -enamino-ésteres **5a-d**.

Tabla 8. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los β -enamino-ésteres **5a-d**.

IONES (I, %)					
Compuesto	M^+	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4
5a	307 (0)	261 (86)	260 (90)	246 (100)	232 (16)
5b	321 (0)	275 (90)	274 (99)	260 (100)	----
5c	341 (0)*	295 (90)	294 (99)	280 (100)	----
5d	325 (0)	279 (64)	278 (100)	264 (81)	----

*Relativo al isótopo ^{35}Cl

La formación preferencial de las enaminas con una configuración Z puede deducirse por la posibilidad que tiene este estereoisómero de establecer un enlace de hidrógeno

intramolecular entre los grupos amino y carbonilo de la función éster (NH---O=C-). La formación de este puente de hidrógeno se puede evidenciar en los espectros de RMN ^1H . Por ejemplo, en el espectro de RMN ^1H de la enamina **5b** que se reproduce en la figura 29, se observa que la señal del hidrógeno -N-H se registra a campo bastante bajo, a 10.04 ppm, desplazamiento que se explica por el desapantallamiento que genera la interacción con el átomo de oxígeno, de una parte, y por la conjugación del par de electrones de no enlace del átomo de nitrógeno con los electrones pi del sistema carbonílico α,β -insaturado, de otro lado.

En la región de campo alto e intermedio de los espectros también se observan las señales del grupo etoxilo representadas por el triplete (t), centrado en 1.30–1.31 ppm, que es generado por los protones metílicos, y por el cuartete (q), centrado en 4.20–4.21 ppm, que es generado por los protones metilénicos, así como la señal correspondiente al protón olefínico del nuevo enlace doble C=C-H que se registra como un singlete (s) centrado en 4.99–5.06 ppm, y las señales características del fragmento alilo que no sufrieron ninguna modificación en sus multiplicidades: el doblete (d) generado por los protones metilénicos (-CH₂-) se encuentra entre 3.49–3.54 ppm, los dos doblete-cuartete (dq) generados por cada uno los protones metilénicos terminales (=CH₂) están ubicados entre 5.12–5.14 ppm y 5.20–5.24 ppm, y por último, el protón metínico (=CH-) aparece entre 6.02–6.08 ppm como un doblete-doblete-triplete. En la región aromática, además de las señales de los protones aromáticos de las 2-alilanilinas de partida, se registra un multiplete centrado en 7.21–7.33 ppm que integra para los cinco protones del nuevo anillo aromático.

La asignación de los desplazamientos químicos de todos los protones se corroboró inequívocamente con la ayuda de los espectros de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H y heteronuclear HMBC y HSQC. A modo de ilustración, en la figura 30 se reproduce el espectro COSY ^1H - ^1H del β -enaminoéster **5b**, en el que se aprecian la correlación entre los protones metilénicos y metílicos del grupo etoxilo (línea morada), las correspondientes a los protones metilénicos con el protón metínico del fragmento alilo (línea azul), y entre este último con los metilénicos terminales (línea roja). En la zona aromática se pueden observar las correlaciones entre los protones 5-H/6-H (línea verde) y entre 5-H/3-H (línea marrón).

Finalmente, las asignaciones de los desplazamientos químicos de todos los carbonos se realizaron mediante la interpretación de los espectros de RMN ^{13}C , HMBC y HSQC. En las tablas 9 y 10 se reportan los desplazamientos químicos de los protones y los carbonos de los fenilacrilatos **5a-d**.

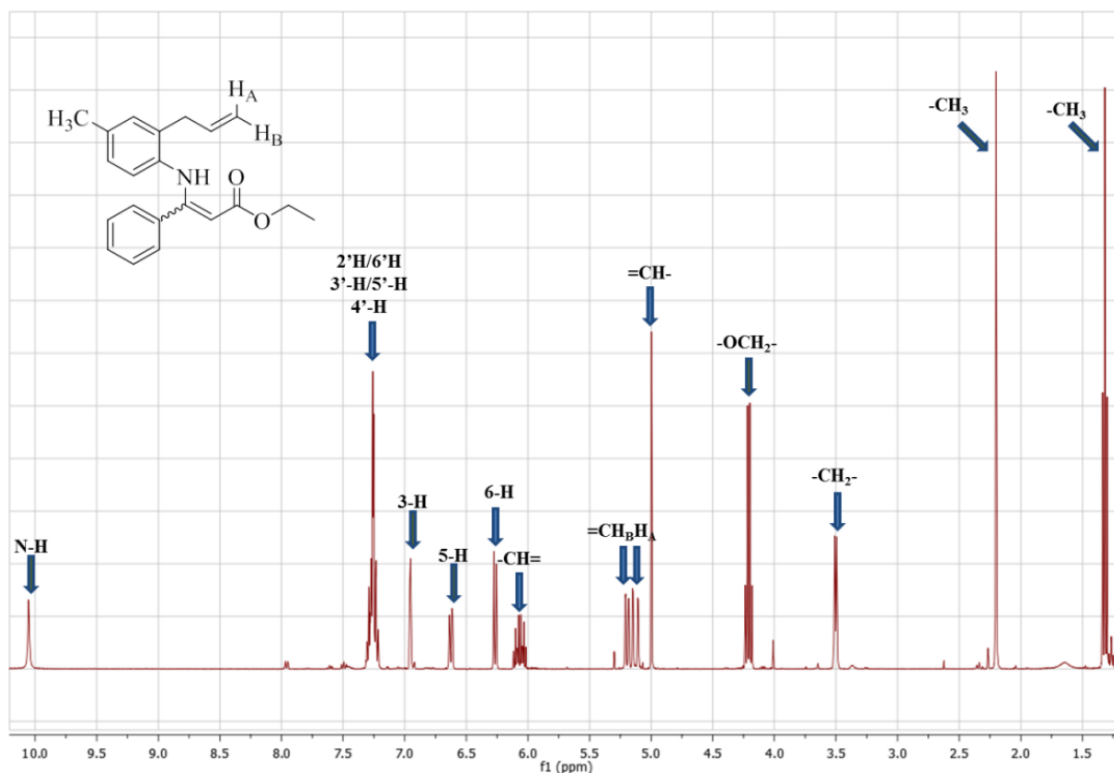


Figura 29. Espectro de RMN ^1H del β -enamino-éster **5b**.

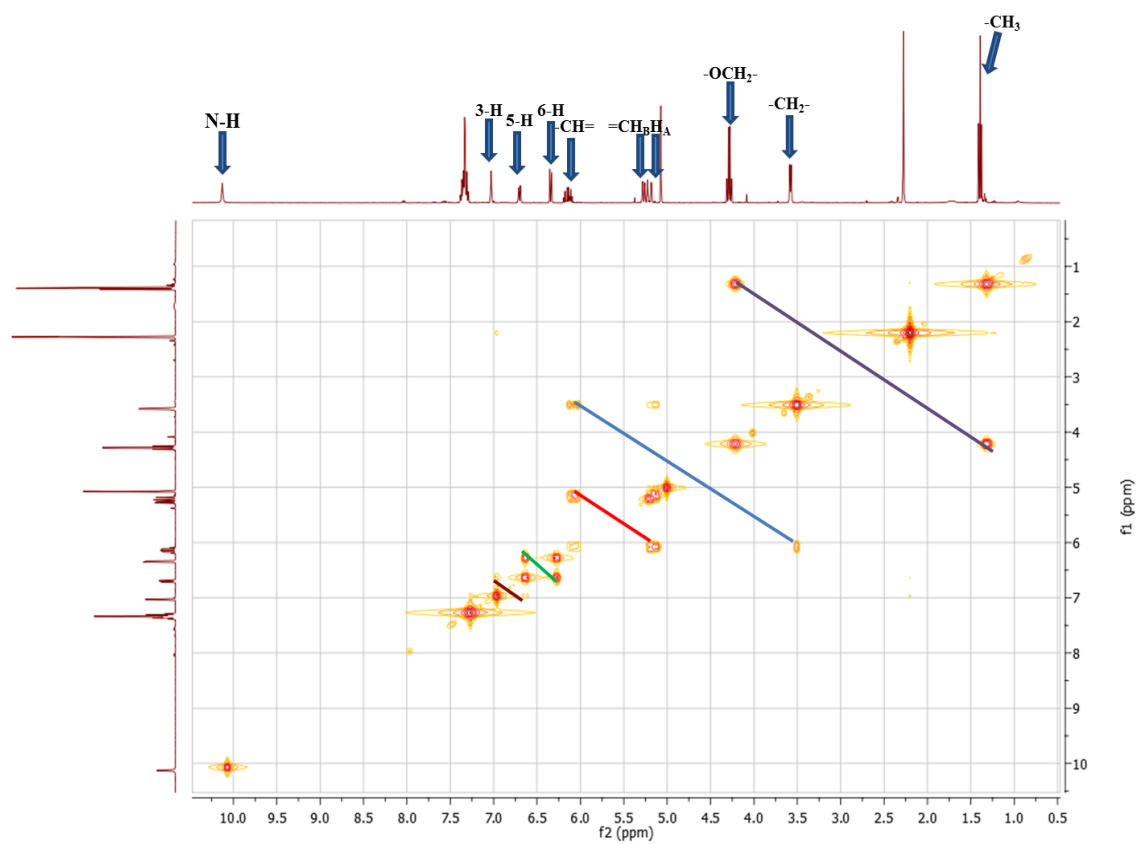
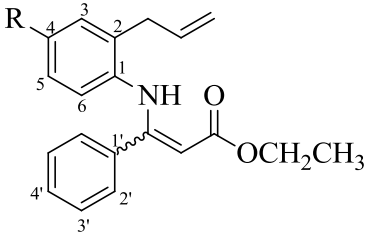


Figura 30. Espectro de COSY ^1H - ^1H del β -enamino-éster **5b**

Tabla 9. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los β -enamino-ésteres **5a-d**.

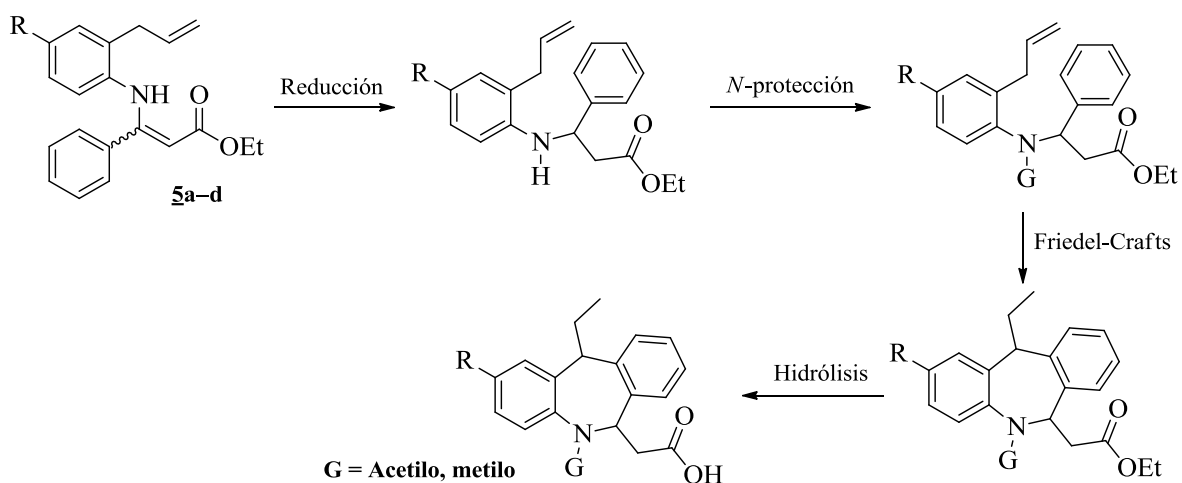
Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los protones.															
Compuesto	Protones alílicos				Protones fenil acrilato						Protones benceno			Otros protones	
	-CH ₂ -	-CH=	=CH _A	=CH _B	=CH-	-CH ₂ -	-CH ₃	2'-H/6'-H	3'-H/5'-H	4'-H	3-H	5-H	6-H	R	NH
5a	3.54 d 6.4	6.08 ddt 17.2 10.2 6.4	5.12 dq 17.2 1.6	5.20 dq 10.2 1.6	5.03 s	4.21 q 7.2	1.31 t 7.2	7.31-7.21 m			7.15 dd 7.8 1.2	6.81 td 7.8 1.2	6.35 d 7.8	6.91 td 7.8 1.2	10.09 s
5b	3.49 d 6.0	6.06 ddt 17.2 10.0 6.0	5.12 dq 17.2 1.6	5.21 dq 10.0 1.6	4.99 s	4.20 q 7.2	1.31 t 7.2	7.31-7.21 m			6.95 d 1.6	6.62 dd 8.2 1.6	6.26 d 8.2	2.19 s	10.04 s
5c	3.50 d 6.2	6.04 ddt 17.2 10.0 6.2	5.14 dq 17.2 1.6	5.24 dq 10.0 1.6	5.06 s	4.21 q 7.2	1.31 t 7.2	7.33-7.23 m			7.13 d 2.4	6.77 dd 8.6 2.4	6.26 d 8.6	----	10.05 s
5d	3.50 d 6.4	6.02 ddt 17.0 10.2 6.4	5.13 dq 17.0 1.6	5.23 dq 10.2 1.6	5.02 s	4.20 q 7.2	1.30 t 7.2	7.25-7.22 m		7.30-7.27 m	6.87 dd 9.2 3.0	6.53 td 8.8 3.0	6.34 dd 8.8 5.2	----	10.00 s

Tabla 10. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los β -enamino-ésteres **5a-d**.

Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos.																			
																			
Comp.	Carbonos alificos			Carbonos fenil acrilato									Carbonos benceno						Otros
	-CH ₂ -	-CH=	=CH ₂	-C=	=CH-	-C=O	-CH ₂ -	-CH ₃	1'-C	2'-C / 6'-C	3'-C / 5'-C	4'-C	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C	R
5a	36.2	135.8	116.7	159.9	90.9	170.3	59.3	14.6	136.3	128.1	128.3	129.3	138.8	132.3	129.8	123.9	126.3	125.1	----
5b	36.2	136.0	116.6	160.2	90.2	170.2	59.2	14.6	136.2	128.2	128.1	129.2	136.3	132.3	130.4	133.6	127.0	125.2	20.8
5c	36.0	134.9	117.5	159.3	91.8	170.1	59.4	14.5	135.8	128.5	128.1	129.5	137.5	134.0	129.6	128.9	126.3	125.9	----
5d	36.1	135.1	117.3	160.1	90.8	170.2	59.3	14.6	135.9	128.2	128.5	129.4	134.8 d 2.8	135.0 d 7.6	116.3 d 22.4	159.4 d 241.9	113.0 d 22.3	126.8 d 8.3	----

Una vez se estableció plenamente la estructura de los 3-((2-alilaril)amino)-3-fenilacrilatos de etilo **5**, se procedió a realizar la reducción del doble enlace enamínico empleando como agente reductor el tris-acetoxiborohidruro de sodio (NaBH(OAc)₃).⁷²

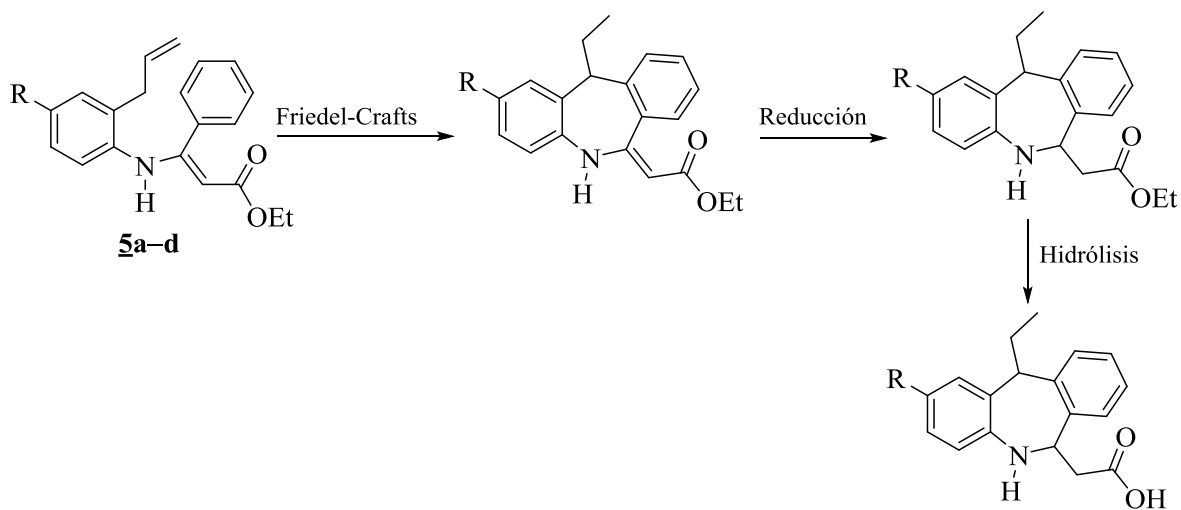
En este punto, es necesario precisar que la idea original consistía en convertir las enaminas en aminas, para luego realizar la protección del grupo amino mediante una N-acetilación o una N-metilación, y con estos precursores intentar la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts que debería conducir, en principio, a los β-amino-ésteres de la dibenzo[*b,e*]azepina, y de éstos, por hidrólisis, acceder a los nuevos β-amino-ácidos rígidos de la dibenzo[*b,e*]azepina propuestos (Esquema 27).



Esquema 27. Ruta de síntesis diseñada para acceder a nuevos β-amino-ácidos de la dibenzo[*b,e*]azepina a partir de las enaminas **5**.

A pesar que la reducción de enaminas a aminas con el tris-acetoxiborohidruro de sodio está bien descrita en la literatura, y que se siguieron estrictamente las mismas condiciones para la preparación *in situ* del agente reductor, no se logró obtener resultados satisfactorios durante la reducción de las enaminas **5**, ya que los rendimientos de la reacción no superaron el 15%, y, además, por la similitud en los *R_f*, la separación individual por cromatografía en columna de las aminas de interés resultó ser una tarea bastante difícil. Por estas razones, como

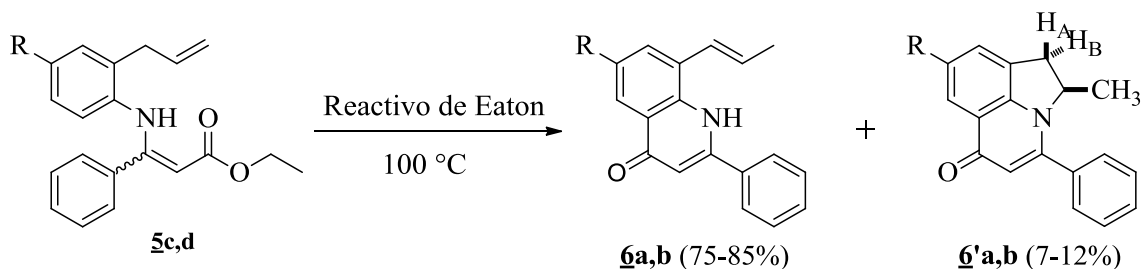
alternativa se decidió promover la reacción de ciclación intramolecular de Friedel-Crafts de las enaminas y luego realizar la reducción del doble enlace, antes de realizar la hidrólisis de los productos de la ciclación (β -amino-ésteres de la dibenzo[*b,e*]azepina), (Esquema 28).



Esquema 28. Ruta de síntesis alterna para acceder a los β -amino-ácidos de la dibenzo[*b,e*]azepina a partir de las enaminas 5.

Para promover el proceso de alquilación intramolecular de las enaminas 5 por una ruta de ciclación 7-exo-trig, se probaron diferentes agentes de ciclación. Como primera opción se empleó el ácido sulfúrico concentrado (98%), pero éste sólo promovió la isomerización del fragmento alilo (2-propenilo) al 1-propenilo de la correspondiente enamina, así como la hidrólisis de la misma; este mismo resultado se obtuvo cuando la ciclación de la enamina se promovió con ácido sulfúrico en ácido acético (relación 1:5, v/v). Como tercera opción se empleó el reactivo de Eaton, encontrándose que éste en lugar de la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts, promovió efectivamente la acilación intramolecular de Friedel-Crafts por una ruta de ciclación 6-exo-trig para formar las correspondientes 2-fenilquinolonas como los productos principales, en los que el fragmento alilo en C-8 también sufrió isomerización. En las condiciones de la reacción, parte de las quinolonas formadas sufrieron una nueva ciclación del fragmento isomerizado 1-propenilo sobre el átomo de nitrógeno por una ruta de ciclación 5-exo-trig para producir las correspondientes

4-fenilpirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6-onas. En estas condiciones de reacción, a partir de las enaminas **5c,d** se obtuvieron las quinolonas **6a,b** y las pirroloquinolonas **6'a,b** (Esquema 29).



Esquema 29. Productos de la ciclación de las enaminas **5c,d** con el reactivo de Eaton.

La identificación de estos nuevos compuestos se realizó principalmente con la ayuda de los espectros de RMN ¹H, RMN ¹³C y COSY ¹H-¹H (anexos 5), siendo la ausencia de las señales de los protones del grupo etoxilo y la del protón aromático 6-H las principales evidencias de la formación de **6** y **6'** (ver parte experimental). En las quinolonas **6**, el valor de la constante de acoplamiento ($J = 11.2-13.4$ Hz) entre los protones olefínicos indica que la estereoquímica del fragmento 1-propenilo en C-8 es *cis*. Las señales más informativas en los espectros de RMN ¹H de los productos **6'** (anexo 5.9), son: la generada por los protones del grupo metilo en C-2 (doblete (d), centrado en 0.94–0.96 ppm), las dos generadas por los protones diastereotópicos del grupo metileno en C-1 (ubicadas en las regiones 2.98–3.01 ppm para H_A y 3.75–3.77 ppm para H_B), y la generada por el protón metínico 2-H (5.05–5.15 ppm).

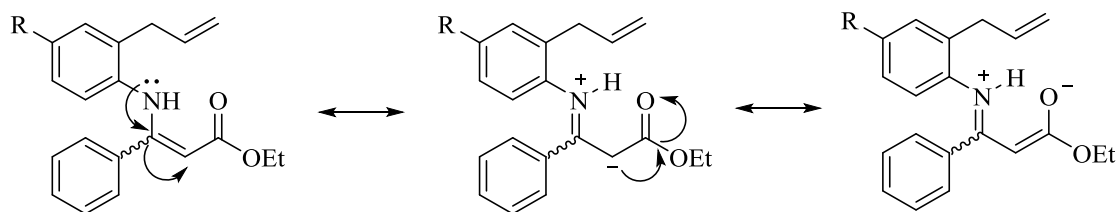
A la luz de estos resultados, se hizo evidente que la ciclación directa de las enaminas **5** promovida por ácidos de Brönsted y/o de Lewis, no es la ruta más expedita para acceder a los β-amino-ácidos de la dibenzo[*b,e*]azepina diseñados. Por esta razón, no se probaron otros agentes de ciclación, ni se buscaron otras condiciones de reacción (temperatura y tiempos de reacción).

6.5 ACETILACIÓN DE LOS 3-((2-ALILARIL)AMINO)-3-FENILACRILATOS DE ETILO 5a-d: PREPARACIÓN DE LOS ÉSTERES ETÍLICOS DEL ÁCIDO 2-ACETIL-3-((2-ALILARIL)AMINO)-3-FENILACRÍLICO 7a-d Y DE LAS 8-ALIL-1,3-DIACETIL-2-FENIL-4(1*H*)-QUINOLONONAS 8a-d.

El hecho de que el reactivo de Eaton haya promovido la acilación intramolecular de Friedel-Crafts para formar las quinolonas 6 y que éstas hubieran sufrido una posterior ciclación de tipo 5-exo-trig sobre el nitrógeno para producir 6', indica que el nitrógeno enamínico posee cierto grado de basicidad para activar el anillo de benceno y facilitar la ciclación 6-exo-trig, y que también actúa como un centro nucleofílico en la ciclación de tipo 5-exo-trig. Teniendo en mente estas consideraciones, y conociendo también que las enaminas actúan como nucleófilos débiles en el carbono beta al nitrógeno, se decidió realizar la reacción de acetilación de los β -enamino-ésteres 5, buscando que la acetilación ocurriera principalmente sobre el átomo de nitrógeno. Protegiendo el nitrógeno con el grupo acetilo se buscaba minimizar la activación del anillo de benceno por efecto de resonancia y, en consecuencia, hacer más difícil la ciclación de tipo 6-exo-trig, y al mismo tiempo inhibir por completo la ciclación de tipo 5-exo-trig; es decir, se pretendía obtener un sustrato que fuera más propenso a la ciclación de tipo 7-exo-trig, y así acceder a los productos diseñados.

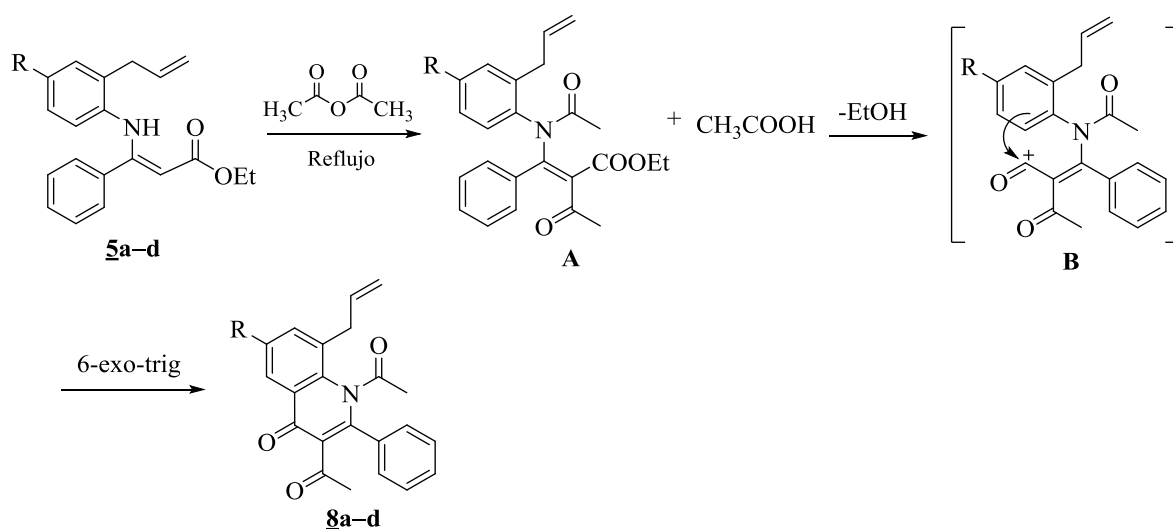
Para comprobar lo ideado, los β -enamino-ésteres 5 se hicieron reaccionar con exceso de anhídrido acético a reflujo durante 10–26 horas. El control por cromatografía de capa fina de los avances de la acetilación indicaba que los productos de partida se habían consumido completamente y que se habían formado dos nuevos productos principales, los cuales, inicialmente, se pensó que se trataba de los productos de N-acetilación y de C-acetilación, respectivamente.

La purificación de los crudos de reacción por cromatografía en columna permitió la obtención de estos compuestos en forma individual para su posterior estudio estructural, con ayuda del cual se comprobó que el producto mayoritario (en todos los casos) correspondía al producto de C-alquilación 7a-d, y que el producto minoritario, para nuestra



Esquema 31. Estructuras de resonancia de los fenilacrilatos **5a-d**.

En las condiciones de reacción utilizadas, la formación de las quinolonas diacetiladas **8a-d** sí representa un suceso más inesperado, y por ende, más interesante desde el punto de vista químico, ya que normalmente el anhídrido acético y el ácido acético que se genera en el medio como resultado de la reacción de acetilación, no son buenos agentes de ciclación en procesos de acilación de Friedel-Crafts. En consecuencia, la formación de **8a-d** pudo deberse más a la acción del calentamiento prolongado de las masas de reacción, que a la acción de los reactivos antes mencionados. Sin embargo, al observar el patrón de sustitución de las quinolonas formadas se puede inferir que antes del proceso de ciclación debió ocurrir tanto la C-acetilación como la N-acetilación de las enaminas precursoras **5**, y que la presencia de estos dos grupos acetilo facilitó, muy seguramente, el proceso de hidrólisis de la función éster en **A** que dio origen al ión acilio conjugado **C**, que es la especie electrofílica que en definitiva realizó la sustitución electrofílica aromática del anillo de benceno, en un proceso de acilación intramolecular de Friedel-Crafts de tipo 6-exo-trig, para producir las quinolonas que se aislaron de los crudos de reacción (Esquema 32).



Esquema 32. Posible ruta de formación de las quinolonas diacetiladas **8a-d**.

Como es habitual, el estudio estructural de los compuestos aislados se inició con el análisis de sus espectros de infrarrojo (anexos 6.1 y 7.1), en los que se reveló la ausencia de la banda de absorción de la vibración de tensión del grupo N–H, así como la presencia de las bandas de absorción de tensión del enlace C=O presente en los grupos amida, éster y acetilo, las cuales se encuentran (para los productos **7**) entre 1583–1599 cm^{-1} y 1693–1705 cm^{-1} , mientras que en los espectros de los derivados **8**, estas bandas se encuentran entre 1694–1698 cm^{-1} y 1770–1776 cm^{-1} (para los grupos amida y acetilo), y entre 1568–1619 cm^{-1} (para la cetona conjugada del anillo quinolínico). Por otro lado, la presencia de los fragmentos alilo se pudo constatar por la banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión del enlace fuera del plano (C=C–H), que se encuentra ubicada entre 918–921 cm^{-1} (para **7**) y entre 917–921 cm^{-1} (para **8**). En las tablas 11 y 12 se registran los rendimientos y las bandas de absorción características en el infrarrojo de los compuestos **7** y **8**, respectivamente.

Tabla 11. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los productos de acetilación **7a–d**.

Compuesto	Bandas de absorción (cm ⁻¹)			Rendimiento (%)	
	Vib. T. C=O		Vib. T. C–H Aromático		Vib. F. =C–H alílico
7a	1693	1583	2980	920	40
7b	1699	1589	2979	918	58
7c	1701	1599	2980	921	43
7d	1705	1585	2976	918	61

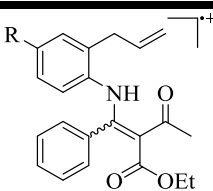
Tabla 12. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las quinolonas diacetiladas **8a–d**.

compuesto	Bandas de absorción (cm ⁻¹)			Rendimiento (%)	
	Vib. T. C=O acetilos		Vib. T. C=O Quinolona		Vib. F. =C–H alílico
8a	1773	1697	1611	917	15
8b	1770	1694	1568	921	7
8c	1775	1698	1586	918	12
8d	1776	1698	1619	919	12

Los espectros de masas (anexos 6.2 y 7.2) no registraron los picos de los iones moleculares de los productos **7**, pero sí los de los derivados **8**, que se caracterizan porque son picos de poca intensidad (3–8%). El patrón de fragmentación de estos compuestos difiere solo en la formación del catión radical Φ_1 , el cual se origina por la pérdida de una molécula de etanol (para los compuestos **7a–d**), y por la pérdida de una molécula de cetena (para las quinolonas **8a–d**). Con la generación de Φ_1 , éste se reordena y se inicia su proceso de degradación por dos canales de fragmentación; por el primero pierde un átomo de hidrógeno y genera el ión fragmento Φ_2 , que es el ion pico de base para las dos clases de compuestos y que decae por la pérdida de agua generando el ion fragmento de mediana intensidad Φ_4 . Por el segundo canal de fragmentación, Φ_1 sufre la pérdida de un radical

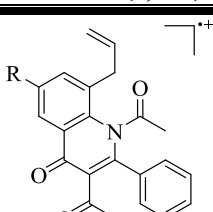
metilo para dar origen al catión Φ_3 , que al igual que Φ_4 , pierde una molécula de agua y se transforma en el catión Φ_5 . En las tablas 13 y 14 se reportan los iones más característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de los compuestos **7** y **8**, respectivamente, y un posible patrón de fragmentación de sus correspondientes iones moleculares se propone en el esquema 33.

Tabla 13. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los productos de acetilación **7a-d**.

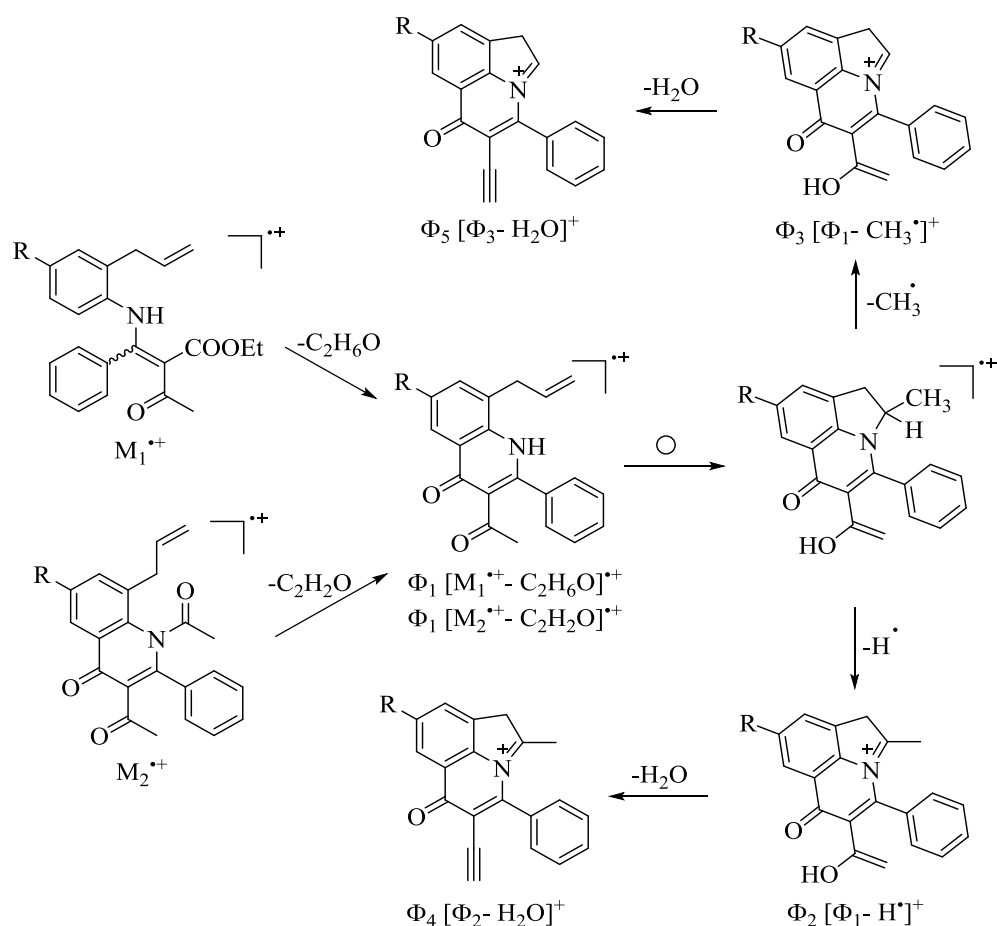
IONES (I, %)						
						
Compuesto	M^{++}	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5
7a	349 (0)	303 (52)	302 (100)	288 (68)	284 (49)	270 (56)
7b	363 (0)	317 (39)	316 (100)	302 (54)	298 (30)	284 (38)
7c	383 (0)*	337 (32)	336 (100)	322 (43)	318 (30)	304 (28)
7d	367 (0)	321 (31)	320 (100)	306 (41)	302 (34)	288 (37)

*Relativo al isótopo ^{35}Cl

Tabla 14. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las quinolonas **8a-d**.

IONES (I, %)						
						
Compuesto	M^{++}	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5
8a	345 (4)	303 (40)	302 (100)	288 (47)	284 (26)	270 (27)
8b	359 (8)	317 (36)	316 (100)	302 (49)	298 (22)	284 (22)
8c	379 (3)*	337 (42)	336 (100)	322 (44)	318 (26)	304 (21)
8d	363 (5)	321 (71)	320 (100)	306 (69)	302 (45)	288 (43)

*Relativo al isótopo ^{35}Cl



Esquema 33. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los productos de acetilación **7a–d** y **8a–d**.

Las estructuras de **7a–d** y de **8a–d** quedaron plenamente establecidas con el análisis detallado del conjunto de espectros de RMN ^1H (anexos 6.3 y 7.3) y RMN ^{13}C (anexos 6.4 y 7.4), así como los de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H (anexos 6.5 y 7.5), y los de correlación heteronuclear HMBC y HSQC (anexos 6.6 y 7.6).

Los espectros de RMN de **7a–d** registran en la zona de campo bajo, en 13.33–13.42 ppm, el singulete generado por el protón del grupo amino secundario, lo cual constituye una prueba irrefutable de la no ocurrencia de la acetilación sobre el nitrógeno. Asimismo, la ausencia de la señal del protón del fragmento acrilato, de una parte, y la presencia de un singulete en

2.39–2.40 ppm que integra para tres protones, de otra parte, indica que dicho protón fue sustituido por un grupo acetilo, cuya existencia se corroboró por la señal del carbonilo que aparece en los espectros de RMN ^{13}C en 196.3–196.7 ppm. El resto de protones presentes en las moléculas analizadas, es decir, los protones de los fragmentos alilo y éster, así como los protones aromáticos del benceno original y los del fenilo del acrilato, no sufrieron ninguna modificación considerable en sus desplazamientos químicos y en sus multiplicidades, en relación con los protones congéneres de las enaminas precursoras. Por esta razón, el proceso de asignación de dichos protones no amerita ninguna discusión.

A modo de ejemplo, en la figura 31 se reproduce el espectro del derivado **7d** con las asignaciones para cada protón.

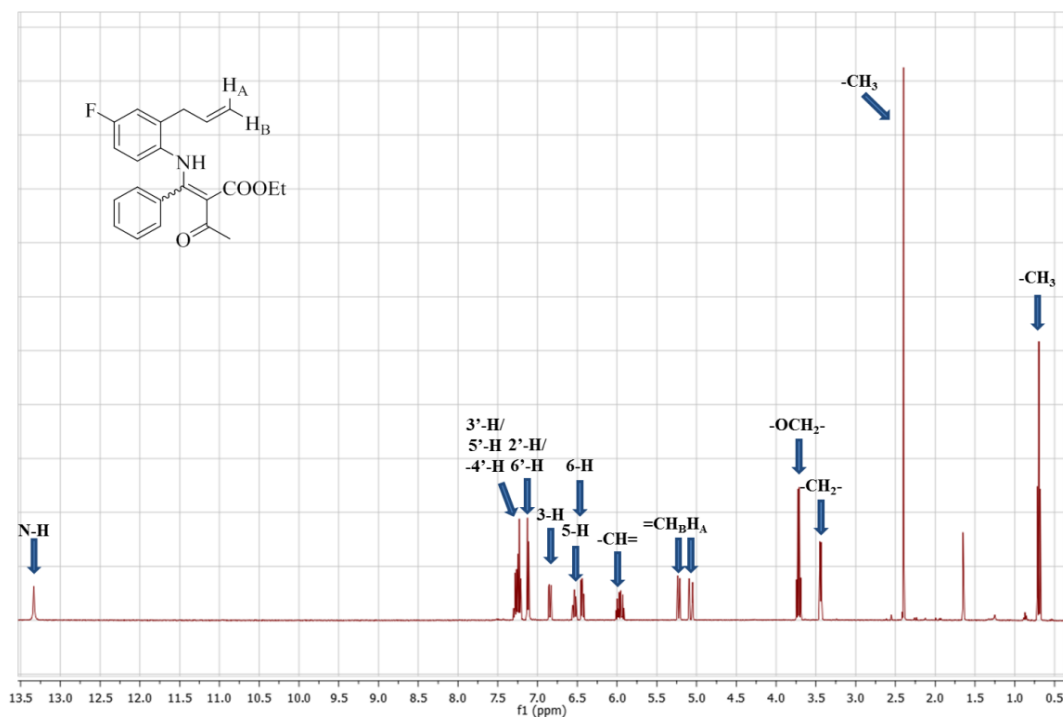


Figura 31. Espectro de RMN ^1H del éster etílico del ácido 2-acetil-3-(2-alil-4-fluorofenil)amino)-3-fenilacrílico **7d**.

Los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de todos los protones y carbonos presentes en las moléculas **7a-d** se reportan en las tablas 15 y 17, respectivamente.

Las diferencias más notables en los espectros de RMN ^1H de las quinolonas **8a-d** con respecto a los espectros de las enaminas de partida, son la ausencia de las señales de los protones de la función éster, la ausencia de las señales del protón NH enamínico y de uno de los protones aromáticos (6-H), así como la presencia en la zona de campo alto, a 2.04–2.5 ppm y 2.45–2.46 ppm, de dos singuletes, cada uno integrando para tres protones, que son generados por los protones metílicos de los grupos 3-acetilo y 1-acetamida, respectivamente. La existencia de estos dos grupos quedó evidenciada por las señales que se registran en los espectros de RMN ^{13}C , a 20.8–20.9 ppm (para el metilo del grupo acetamida), y a 31.3–31.5 ppm (para el metilo del grupo 3-acetilo), respectivamente. De otro lado, la presencia del grupo acetilo en el átomo de nitrógeno produce un efecto de desprotección sobre los protones metilénicos del fragmento alilo, haciendo que éstos resuenan en aproximadamente 0.5–0.6 ppm hacia campo más bajo (en comparación con sus protones congéneres de las enaminas precursoras), por lo que sus señales en forma de doblete ahora se registran en 4.07–4.11 ppm. La presencia del grupo N-acetilo (acetamida) también ejerce una notable influencia sobre el entorno magnético de los protones metilénicos terminales $=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, ocasionando que cada uno de ellos genere una señal con una multiplicidad de doblete doblete doblete, en oposición al doblete quartete que cada uno genera en los compuestos precursores. Las señales de los protones mencionados, así como las de los protones aromáticos, se pueden visualizar en el espectro de RMN ^1H del derivado **8b** que se reproduce en la figura 32.

Tabla 15. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los productos de acetilación **7a-d**.

Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los protones 7a-d															
Compuesto	Protones alílicos				Protones fenil acrilato					Protones benceno			Otros protones		
	-CH ₂ -	-CH=	=CH _A	=CH _B	-OCH ₂ -	-CH ₃	2'-H / 6'-H	3'-H / 5'-H	4'-H	3-H	5-H	6-H	R	acetilo	NH
7a	3.49 d 6.4	6.02 ddt 17.2 10.2 6.4	5.05 dq 17.2 1.6	5.20 dq 10.2 1.6	3.72 q 7.2	0.70 t 7.2	7.16-7.14 m	7.24-7.20 m	7.30-7.25 m	7.13 dd 7.6 1.0	6.82 td 7.8 1.4	6.44 d 8.0	6.99 td 7.6 1.0	2.40 s	13.42 s
7b	3.43 d 6.2	6.00 ddt 17.2 10.2 6.2	5.05 dq 17.2 1.6	5.18 dq 10.2 1.6	3.71 q 7.2	0.69 t 7.2	7.16-7.13 m	7.24-7.20 m	7.30-7.25 m	6.93 d 1.6	6.62 dd 8.2 1.6	6.32 d 8.2	2.18 s	2.39 s	13.40 s
7c	3.45 dt 6.2 1.6	5.98 ddt 17.2 10.1 6.2	5.07 dq 17.2 1.6	5.24 dq 10.1 1.6	3.72 q 7.2	0.71 t 7.2	7.14-7.12 m	7.27-7.23 m	7.33-7.28 m	7.12 d 2.4	6.78 dd 8.6 2.4	6.34 d 8.6	----	2.39 s	13.35 s
7d	3.44 d 6.4	5.96 ddt 17.0 10.0 6.4	5.07 dq 17.0 1.6	5.20 dq 10.0 1.6	3.72 q 7.2	0.70 t 7.2	7.14-7.11 m	7.30-7.21 m		6.84 dd 9.2 2.8	6.54 td 8.8 2.8	6.44 dd 8.8 5.2	----	2.40 s	13.33 s

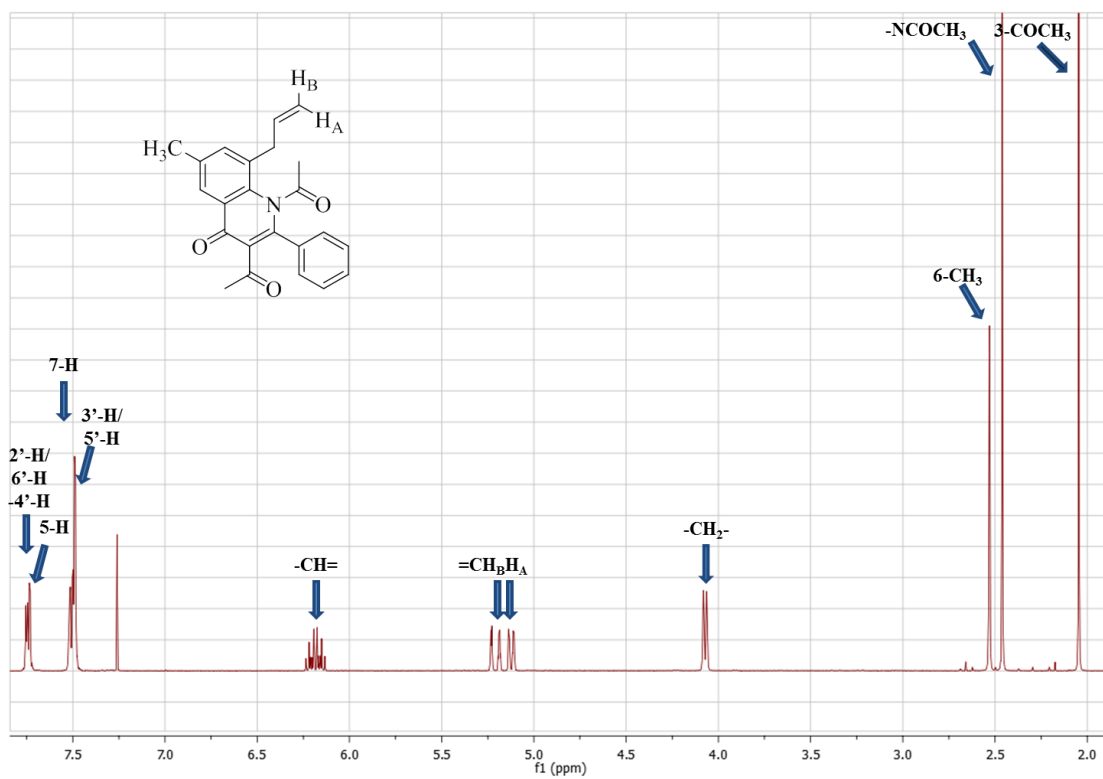


Figura 32. Espectro de RMN ^1H de la quinolona **8b**.

Los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de todos los protones y carbonos presentes en las moléculas **8a-d** se reportan en las tablas 16 y 18, respectivamente.

Tabla 16. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de las quinolonas **8a-d**.

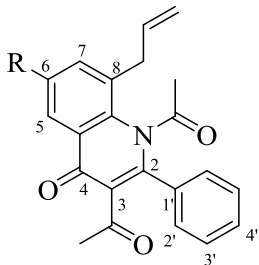
Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los protones de las quinolonas 8a-d												
Compuesto	Protones alílicos				Protones quinolona		Protones fenilo			Otros protones		
	-CH ₂ -	-CH=	=CH _A	=CH _B	5-H	7-H	3'-H / 5'-H	4'-H	2'-H / 6'-H	R	3-Aceto	N-Aceto
8a	4.11 d 6.8	6.19 ddt 17.2 10.0 6.8	5.21 ddd 17.2 3.6 1.6	5.12 ddd 10.0 1.6 1.2	7.79 dd 8.4 1.6	7.67 d 2.4	7.52-7.49 m	7.77-7.75 m	7.51-7.53 m	2.05 s	2.46 s	
8b	4.07 d 6.8	6.19 ddt 17.0 10.0 6.8	5.21 ddd 17.0 3.6 1.6	5.12 ddd 10.0 2.0 1.2	7.73 d 2.0	7.52 d 2.0	7.51-7.47 m	7.76-7.72 m	2.53 s	2.05 s	2.46 s	
8c	4.08 d 6.8	6.14 ddt 17.0 10.0 6.8	5.23 ddd 17.0 3.0 1.6	5.17 ddd 10.0 2.8 1.6	7.74 d 2.6	7.60 d 2.6	7.52-7.49 m	7.73-7.70 m	----	2.04 s	2.46 s	
8d	4.10 d 6.8	6.14 ddt 17.2 10.0 6.8	5.23 dq 10.0 1.4	5.18 dq 10.0 1.4	7.37 dd 8.8 2.8	7.44 dd 9.2 2.8	7.52-7.49 m	7.75-7.71 m	----	2.05 s	2.45 s	

Tabla 17. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los productos de acetilación **7a–d**.

Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos.																					
Compuesto	Carbonos alílicos			Carbonos fenil acrilato									Carbonos benceno						Otros		
	-CH ₂ -	-CH=	=CH ₂	-C=	=C-	-C=O	-OCH ₂ -	-CH ₃	1'-C	2'-C / 6'-C	3'-C / 5'-C	4'-C	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C	R	Acetilo	
																				-C=O	-CH ₃
7a	36.1	135.6	116.9	164.4	106.8	169.9	60.4	13.4	134.5	128.2	128.2	129.4	134.3	136.9	130.0	126.1	126.4	127.0	---	196.4	29.1
7b	36.1	135.7	116.8	164.7	106.5	169.9	60.3	13.4	134.6	128.2	128.2	129.3	134.2	134.0	130.5	135.8	127.1	126.8	20.9	196.3	29.1
7c	35.9	134.7	117.7	163.9	107.3	169.3	60.5	13.4	134.1	128.1	128.4	129.6	135.6	136.0	129.8	131.3	126.5	127.9	----	196.7	29.1
7d	36.0	134.8	117.6	164.8	106.8	169.7	60.4	13.4	134.2	128.1	128.3	129.4	132.9 d 3.1	136.9 d 7.8	116.4 d 22.6	160.5 d 246.3	113.3 d 22.6	128.7 d 8.6	----	196.6	29.1

Tabla 18. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las quinolonas **8a–d**.

Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos.

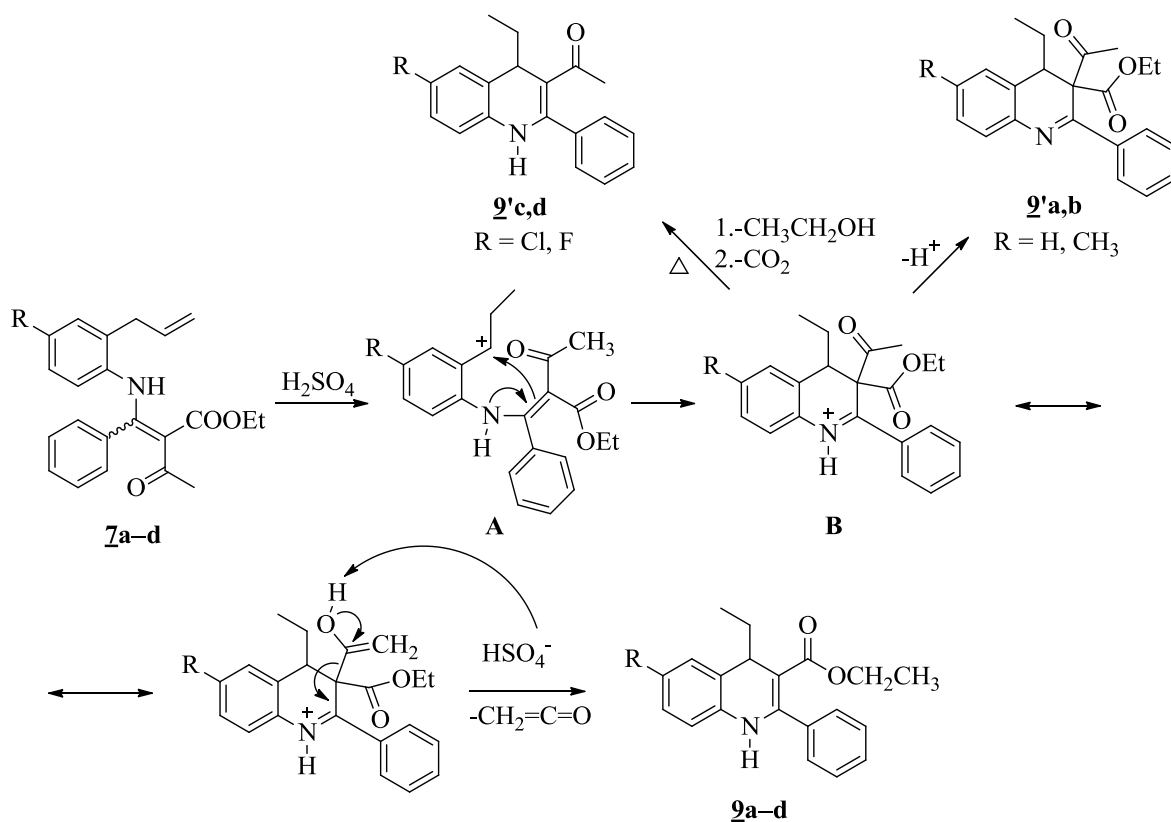


Compuesto	Carbonos alílicos			Carbonos quinolona									Carbonos fenilo				Otros				
	-CH ₂ -	-CH=	=CH ₂	2-C	3-C	4-C	4a-C	5-C	6-C	7-C	8-C	8a-C	1'-C	2'-C / 6'-C	3'-C / 5'-C	4'-C	R	3-Aceto		N-Aceto	
																		-C=O	-CH ₃	-C=O	-CH ₃
8a	35.7	137.3	116.2	155.2	126.4	151.7	121.0	120.1	129.4	130.8	139.9	147.4	139.9	128.8	127.5	129.6	----	202.2	31.5	168.6	20.8
8b	35.6	137.4	116.1	154.2	126.4	151.1	121.0	118.9	137.6	133.1	139.5	146.2	140.0	129.4	128.8	129.4	22.0	202.1	31.5	168.7	20.9
8c	35.4	136.3	117.1	155.4	127.1	150.8	121.9	119.1	133.6	131.5	142.2	145.9	139.5	129.3	128.9	129.8	----	201.9	31.3	168.5	20.9
8d	35.5	136.2	117.2	154.5 d 2.7	127.1	143.6 d 8.7	151.2 d 6.1	103.7 d 23.9	161.0 d 250.1	120.8 d 26.1	143.6 d 8.7	144.6	139.6	128.9	129.3	129.7	----	202.0	31.4	168.5	20.8

6.6 CICLACIÓN CATALIZADA POR ÁCIDOS DE LOS ÉSTERES ETÍLICOS DEL ÁCIDO 2-ACETIL-3-((2-ALILARIL)AMINO)-3-FENILACRÍLICO **7a-d**, Y OXIDACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE CICLACIÓN FORMADOS **10a-d**.

Con los resultados obtenidos en la acetilación de los β -amino-ésteres **5** que fueron analizados en la anterior sección, se hizo aún más evidente que el acceso a los β -amino-ácidos de la dibenzo[*b,e*]azepina de interés por la ruta diseñada era una tarea difícil de lograr. Sin embargo, aprovechando el hecho de que los productos de C-acetilación **7a-d** aún conservan el fragmento alilo intacto, y que este fragmento en condiciones ácidas puede actuar como un generador de cationes bencílicos estables y capaces de sustituir el anillo de benceno del fragmento acrilato por un proceso de ciclación 7-exo-trig, se decidió promover la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts de estos sustratos usando diferentes ácidos, y teniendo en cuenta las condiciones de reacción implementadas en el Laboratorio de Síntesis Orgánica en anteriores trabajos.^{73,74} Los resultados obtenidos se discuten a continuación.

En un primer intento, la ciclación se promovió con ácido sulfúrico concentrado, encontrándose que bajo las condiciones de reacción utilizadas (ver parte experimental) se favoreció la formación de los productos de ciclación 6-exo-trig, pero como se demostró posteriormente, éstos no correspondían a las posibles quinolonas que se pueden formar (productos de la acilación intramolecular de Friedel-Crafts), sino a los inesperados 4-etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilatos de etilo **9a-d**, cuya formación se trata de explicar en el esquema 34. En todos los casos se observó la formación de cantidades muy significativas de productos de descomposición, que por su naturaleza resinosa no se pudieron identificar.



Esquema 34. Posible mecanismo de la reacción de ciclación de los productos **7a-d** con ácido sulfúrico.

Como se muestra en el esquema y de acuerdo con nuestras suposiciones, la acción inicial del ácido sulfúrico se dirigió hacia la protonación del fragmento alilo para promover la generación del catión secundario bencílico **A**, y no hacia la protonación de la función éster para generar el catión acilio, que era la otra posibilidad que se había previsto y que debería conducir a las respectivas quinolonas por un proceso de acilación intramolecular de Friedel-Crafts de tipo 6-exo-trig. Al parecer, en la especie **A** el fragmento acrilato actúa como un grupo desactivante del anillo de benceno, y quizás sea esta la razón por la cual el catión no es capaz de realizar la sustitución electrofílica de dicho anillo desactivado, sino que es adicionado al carbono beta nucleofílico de la enamina por asistencia del par de electrones del átomo de nitrógeno que migran a ese carbono por efecto de resonancia. Como resultado

de este proceso de “cicloadición” de tipo 6-exo-trig surge la dihidroquinolina protonada **B**, la cual en las condiciones de reacción se desacetila a través de la pérdida de una molécula de cetena y produce los 4-etil-2-fenil-3,4-dihidroquinolin-3-carboxilatos de etilo **9a-d**.

En la búsqueda de condiciones idóneas para promover la ciclación de **7**, se encontró que los tiempos de reacción son dependientes del tipo de sustituyente presente en el anillo de benceno, y que dependiendo de la naturaleza del sustituyente y del tiempo de reacción se pueden formar, además de los recién descritos **9a-d**, otros productos de ciclación derivados de la dihidroquinolina protonada **B**. Así por ejemplo, cuando se promovió la ciclación de los precursores **7a,b**, en los que el anillo de benceno no está sustituido o contiene un grupo metilo ($R = H, CH_3$), se logró aislar los 3-acetil-4-etil-2-fenil-3,4-dihidroquinolin-3-carboxilatos de etilo **9'a,b** a los 5 minutos de reacción, mientras que para los precursores **7c,d**, en los que el anillo de benceno está sustituido con halógenos desactivantes ($R = Cl, F$), a los 5 minutos de reacción sólo se observó la isomerización del fragmento alilo. Por eso, para promover la ciclación de estos dos derivados fue necesario extender el tiempo de reacción hasta los 40 minutos, encontrándose que las 3-acetil-4-etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolinas **9'c,d** eran los productos principales de la ciclación, mientras que las dihidroquinolinas **9c,d** se formaron con rendimientos del 8 y 13%, respectivamente.

La formación de las dihidroquinolinas **9'a-d** también se puede explicar con ayuda del esquema anterior a través de las transformaciones que puede sufrir la dihidroquinolina protonada **B**, que como ya se indicó, dependen de los tiempos de reacción empleados. Es evidente que el calentamiento prolongado causó la hidrólisis y la subsiguiente descarboxilación de **B** que condujeron finalmente a la formación de los derivados **9'c,d**, mientras que los derivados **9'a,b** se pudieron formar por la simple neutralización de las mezclas de reacción.

Como alternativas para intentar disminuir la cantidad de productos de descomposición observados en la ciclación con ácido sulfúrico y mejorar los rendimientos de los productos ya identificados, se seleccionaron los ácidos polifosfórico y metanosulfónico como sustitutos para catalizar la ciclación de los precursores **7**, pero, infortunadamente, los

resultados obtenidos no fueron satisfactorios, ya que con ambos ácidos también se generaron mezclas complejas de productos de descomposición sin que se haya observado la formación de los productos de interés esperados, pero sí los productos de isomerización del fragmento alilo.

Los espectros de infrarrojo de **9a-d** y **9'c,d** (anexos 8.1 y 10.1) registran, entre 3309–3320 y 3269–3272 cm^{-1} , una banda de absorción aguda que corresponde a la vibración de tensión de un grupo amino secundario; la banda de absorción de tensión del enlace C=O de la función éster se registra en los espectros de **9a-d** y **9'a,b** (anexo 9.1) entre 1640–1643 y 1592–1611 cm^{-1} , respectivamente; mientras que la banda de absorción de tensión del enlace C=O del grupo acetilo sólo se observa en los espectros de **9'a,b** y **9'c,d**, entre 1712–1724 y 1581–1577 cm^{-1} , respectivamente.

La presencia de las bandas mencionadas, así como la desaparición de las bandas de absorción características del grupo alilo, constituyen la primera evidencia espectroscópica de la formación de los productos **9** y sus análogos **9'**. En la tabla 19 se reportan los rendimientos y las bandas de absorción características en los espectros de IR de los derivados **9a-d** y **9'a-d**.

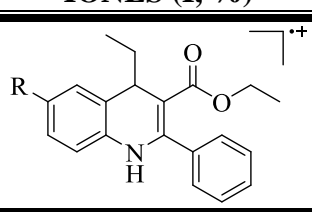
Los espectros de masas (anexos 8.2, 9.2 y 10.2) también confirman la formación de los derivados dihidroquinolínicos **9** y **9'**, al registrar los picos de los iones moleculares de baja intensidad (1–4%) que coinciden con los pesos de sus fórmulas condensadas. En el caso de los derivados **9**, éstos no exhiben una abundante fragmentación, siendo la pérdida del radical etilo la principal fragmentación de sus iones moleculares, fragmentación que condiciona la aparición ion quinolinio Φ_2 , que es el ión pico de base para esta serie de compuestos. Se infiere también que tanto los iones moleculares como los iones Φ_2 sufren la pérdida de una molécula de etileno, posiblemente mediante un rearrreglo de tipo McLafferty de la función éster, para generar los iones fragmento Φ_1 y Φ_3 , respectivamente. El ion Φ_3 decae por la pérdida de una molécula de agua dando lugar a la formación del ion Φ_4 , el cual posteriormente mediante la pérdida de una molécula de CO, se transforma en el ion Φ_5 de intensidad similar. Los principales iones fragmento junto con

sus intensidades relativas se reportan en la tabla 20, y la posible ruta de fragmentación de los iones moleculares de este tipo de compuestos se propone en el esquema 35.

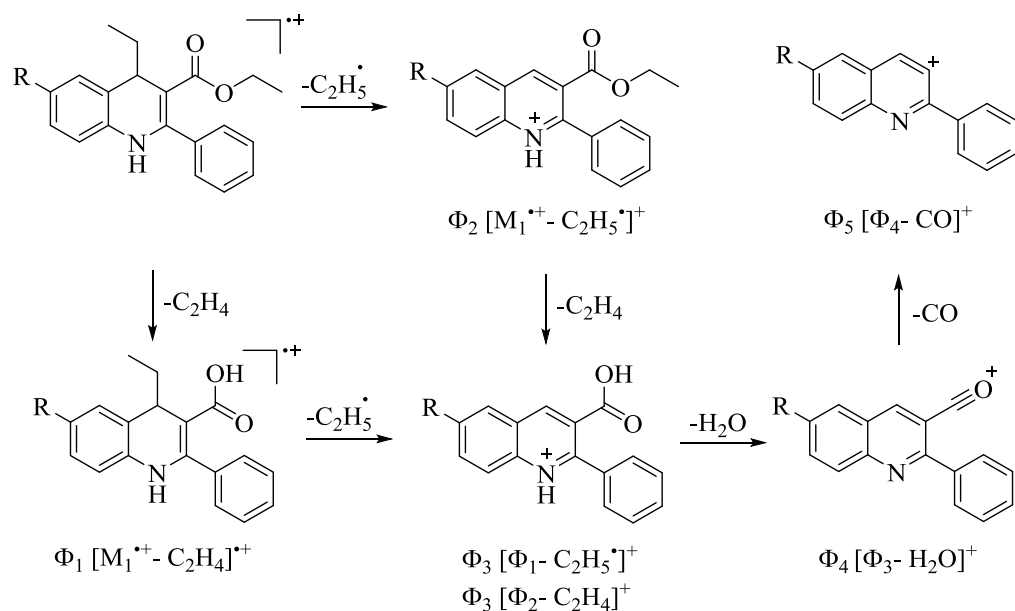
Tabla 19. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 4-etil-2-fenildihidroquinolinas **9a-d** y **9'a-d**.

compuesto	Bandas de absorción (cm ⁻¹)					Rendimiento (%)
	Vib. T. N-H	Vib. T. C=O éster	Vib. T. C=O acetilo	Vib. T. C-H aromático	Vib. T. C=C	
9a	3309	1642	----	2923	1479	39
9b	3318	1640	----	2927	1481	66
9c	3320	1643	----	2924	1477	8
9d	3320	1642	----	2924	1485	13
9'a	----	1592	1724	2965	1479	22
9'b	----	1611	1712	2971	1470	37
9'c	3272	----	1581	2964	1462	2
9'd	3270	----	1577	2964	1473	6

Tabla 20. Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 1,4-dihidroquinolinas **9a-d**.

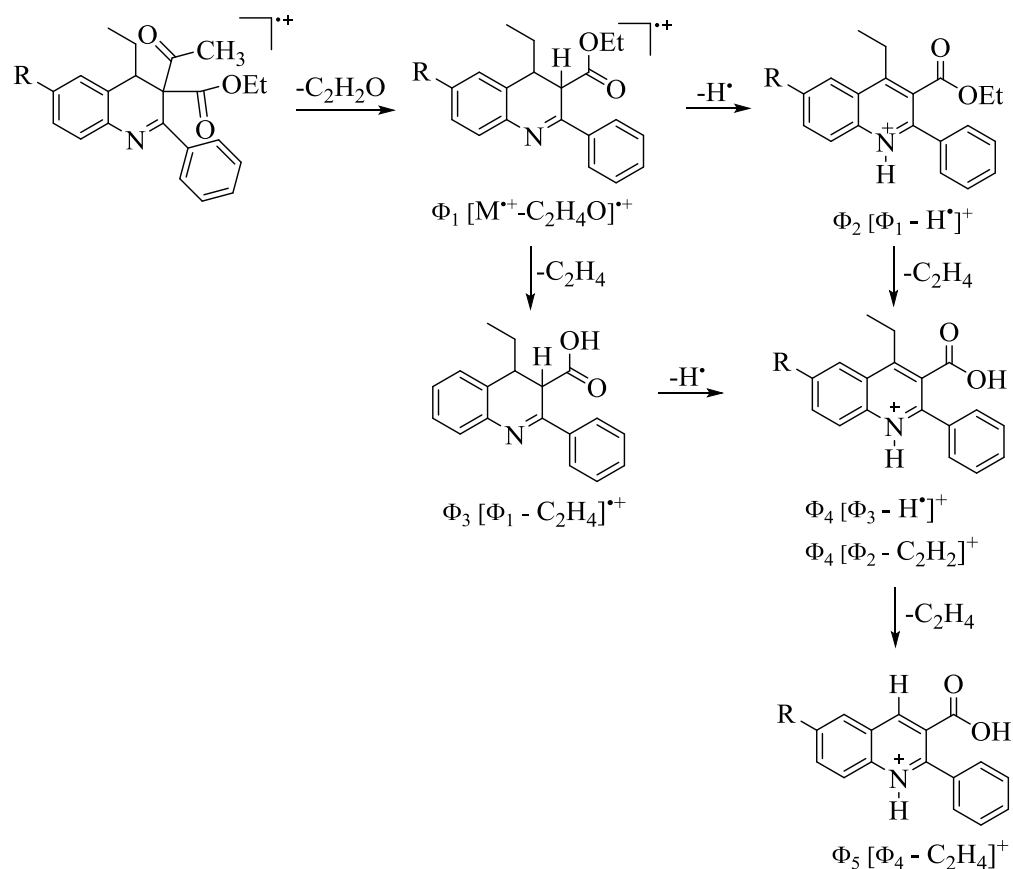
IONES (I, %)						
						
Compuesto	M ⁺	Φ ₁	Φ ₂	Φ ₃	Φ ₄	Φ ₅
9a	307 (1)	279 (20)	278 (100)	250 (21)	232 (19)	204 (28)
9b	321 (2)	293 (22)	292 (100)	264 (24)	246 (22)	218 (21)
9c	341 (4)*	313 (20)	312 (100)	284 (17)	266 (21)	238 (15)
9d	325 (1)	297 (20)	296 (100)	268 (19)	250 (27)	222 (31)

*Relativo al isótopo ³⁵Cl



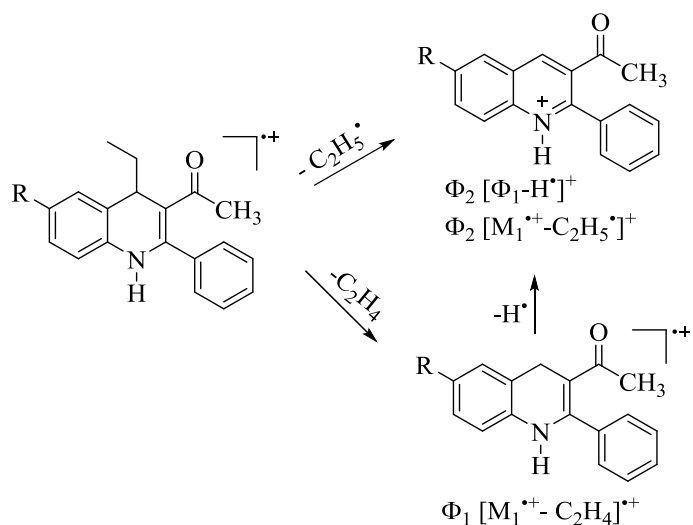
Esquema 35. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los 4-etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilatos de etilo **9a-d**.

En cuanto a los derivados **9a,b**, éstos presentan iones moleculares de baja intensidad (2 y 5%, respectivamente), con una fragmentación definida por la pérdida de una molécula de ceteno proveniente del grupo acetilo que da origen al cation radical Φ_1 , el que se transforma en el cation quinolinio Φ_2 por la pérdida de un átomo de hidrógeno. Por otro canal de fragmentación Φ_1 , posiblemente mediante un rearrreglo de tipo McLafferty, sufre la pérdida de una molécula de etileno y genera el cation radical Φ_3 , que, a su vez, por la pérdida un átomo de hidrógeno se convierte en el ion pico de base Φ_4 ; Φ_4 también puede generarse desde el cation Φ_2 por la pérdida de una molécula de etileno (mediante un rearrreglo de tipo McLafferty de la función éster), el cual además, mediante la pérdida de una molécula de etileno genera el ion fragmento Φ_5 , (Esquema 36).



Esquema 36. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las dihidroquinolinas **9'a,b**.

Los picos de los iones moleculares de los derivados **9'c,d** también son de baja intensidad y se caracterizan porque presentan una pobre fragmentación. Su principal fragmentación está definida por la pérdida de una molécula de etileno que condiciona la generación del catión radical Φ_1 de mediana intensidad, el cual decae por la pérdida de un átomo de hidrógeno y genera el catión quinolinio Φ_2 que es el ion pico de base, el cual además, puede ser generado a partir del ion molecular por pérdida de un radical etilo, (Esquema 37).



Esquema 37. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 3-acetil-4-etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolinas **9’c,d**.

Los principales iones fragmento junto con sus intensidades relativas de los derivados **9’a–d** se reportan en la tabla 21.

Tabla 21. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 4-etil-2-fenildihidroquinolinas **9’a–d**.

IONES (I, %)						
		9’a,b		9’c,d		
Compuesto	M^{++}	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5
9’a	349 (2)	307 (8)	306 (10)	279 (22)	278 (100)	250 (14)
9’b	363 (5)	321 (10)	320 (14)	293 (34)	292 (100)	264 (21)
9’c	311(2)*	283 (19)	282 (100)	----	----	----
9’d	295(2)	267 (19)	266 (100)	----	----	----

*Relativo al isótopo ^{35}Cl

Las estructuras de **9a–d** quedaron plenamente confirmadas con el análisis detallado de los espectros de RMN ^1H (anexo 8.3), RMN ^{13}C (anexo 8.4), y los de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H (anexo 8.5) y heteronuclear HMBC y HSQC (anexo 8.6).

Como compuesto modelo para el análisis de los espectros de RMN ^1H se seleccionó el derivado **9a**, cuyo espectro se reproduce en la figura 33 junto con las asignaciones de cada uno de los protones presentes en la molécula. Las señales más informativas que se registran en este espectro y que definen completamente la identidad estructural del compuesto son las generadas por los protones del fragmento etilo en C-4, las señales generadas por los protones del fragmento etoxilo de la función éster en C-3 y la señal del protón metínico en C-4, así como la señal del grupo NH enamínico. Si analizamos las señales en el orden en que aparecen de campo alto a campo bajo, se advierte, en primera instancia, la presencia de dos tripletes muy cercanos uno del otro que integran para seis protones, siendo el triplete que está centrado en 0.86–0.87 ppm el que es generado por los protones metílicos del fragmento etilo en C-4, y el que está centrado en 0.88–0.89 ppm es el perteneciente a los protones metílicos del etoxilo. A continuación, en 1.60–1.87 ppm, aparece un multiplete que integra para dos protones y que fue asignado a los protones metilénicos del fragmento etilo en C-4. En la zona intermedia del espectro también se observan dos señales muy próximas una de la otra, en 3.89–3.90 ppm el quartete doblete que es generado por los protones metilénicos del etoxilo, y en 4.01–4.05 ppm el doblete doblete del protón metínico 4-H. A campo más bajo, en 6.04–6.07 ppm se registra el singulete que es originado por el protón del grupo N–H. En la zona aromática del espectro se pueden observar señales individuales generadas por cada uno de los protones del benceno original, y un multiplete que es generado por los cinco protones del fenilo en C-2.

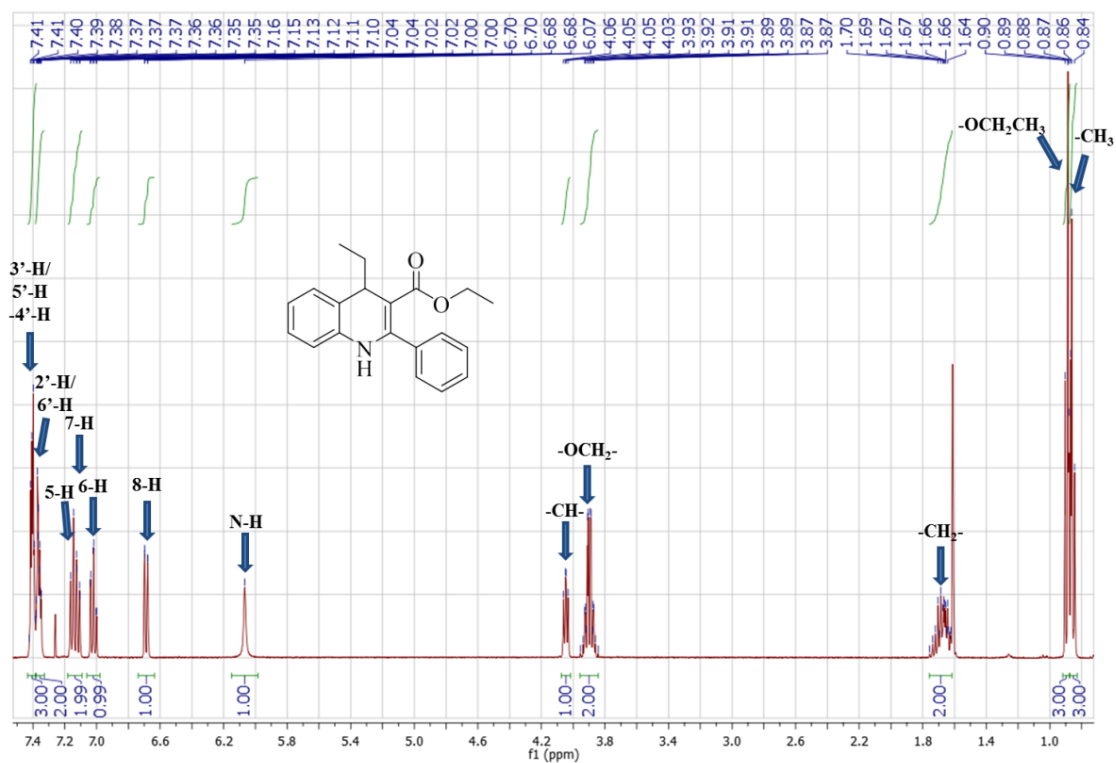


Figura 33. Espectro de RMN ^1H de la 1,4-dihidroquinolina **9a**.

Las asignaciones de todos los protones fueron corroboradas con ayuda de los espectros de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H . En la figura 34 se reproduce el espectro COSY ^1H - ^1H de **9a**, en el cual se puede apreciar las correlaciones entre los protones metilénicos y metílicos del fragmento etilo en C-4 (línea morada) y del sustituyente etoxi (línea roja), la correlación entre el protón metínico 4-H y los protones metilénicos del sustituyente 4-etilo (línea verde), así como las correlaciones entre los protones aromáticos vecinos 7-H y 8-H (línea azul), 6-H y 7-H (línea marrón) y entre 5-H y 6-H (línea negra).

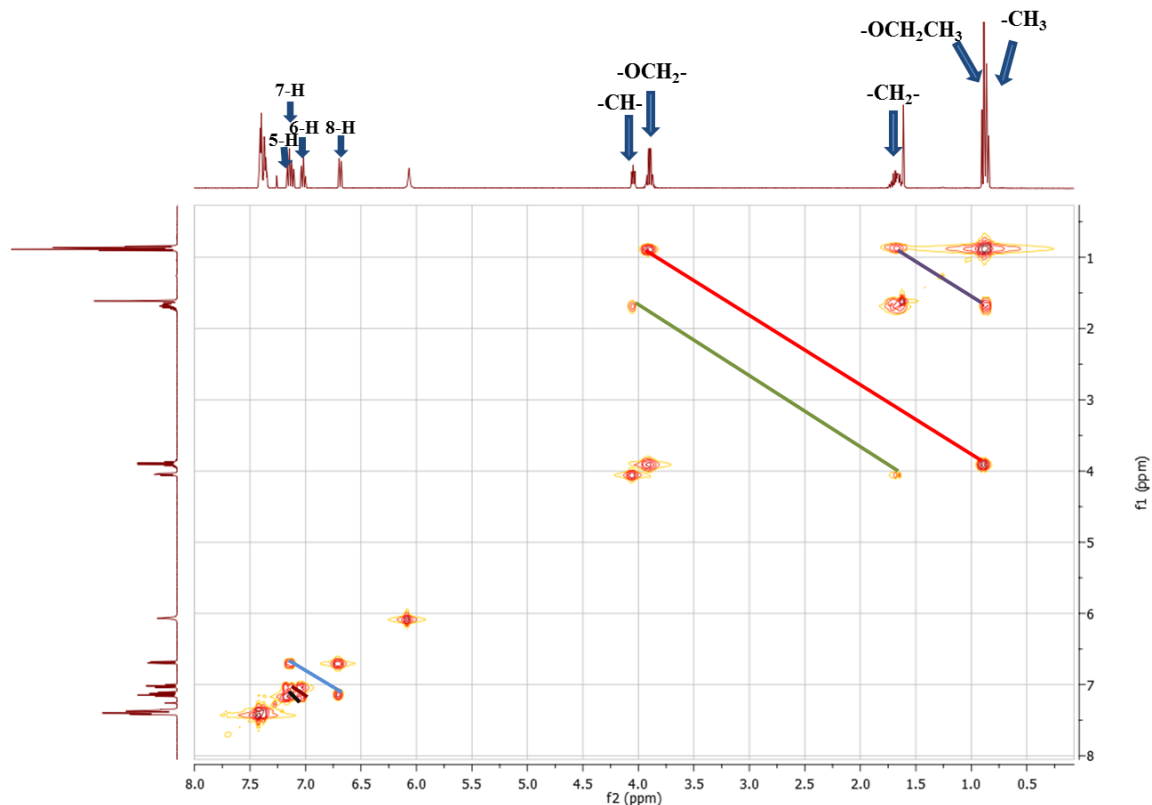


Figura 34. Espectro COSY de la 1,4-dihidroquinolina **9a**.

Al igual que como se hizo con la interpretación de los espectros de RMN ^1H , el análisis de los espectros de RMN ^{13}C se centró principalmente en la identificación de las señales que definen la conectividad del esqueleto carbonado y su patrón de sustitución, es decir, en las señales generadas por los carbonos del fragmento etilo ($-\text{CH}_3$, 9.6–9.8 ppm, y $-\text{CH}_2$, 31.1–31.3 ppm), las señales generadas por los carbonos del fragmento etoxi de la función éster ($-\text{CH}_3$, 13.8 ppm, y $-\text{OCH}_2$, 59.2–59.43 ppm), y la señal generada por el carbono metínico C-4 (38.4–39.1 ppm). La asignación de todos los carbonos se corroboró con la interpretación de las señales cruzadas que se observan en los espectros de correlación heteronuclear HSQC y HMBC.

En las tablas 22 y 23 se reportan los desplazamientos químicos, las multiplicidades y las constantes de acoplamiento de todos los protones y carbonos de las moléculas **9a–d**.

Para el análisis estructural de los otros cuatro productos que se formaron durante la ciclación de los precursores **7a-d** se seleccionaron los espectros de RMN ^1H de los derivados **9'b** (anexo 9.3), y **9'c** (anexo 10.3), los cuales se reproducen en las figuras 35 y 36 junto con las asignaciones de todos los protones presentes en las moléculas. El enfoque utilizado para el análisis de los espectros fue nuevamente el mismo, es decir, haciendo énfasis en las señales que definen la identidad estructural de las moléculas, que para el caso concreto del derivado **9'b** seleccionado son: las señales de los protones del fragmento etilo en C-4, representadas por el triplete centrado en 0.91 ppm, y por el multiplete centrado en 1.76–1.53 ppm; las señales de los protones del fragmento etoxilo de la función éster en C-3, representadas por el triplete centrado en 0.98 ppm, y por el quartete centrado en 4.04 ppm; las señales de los grupos metilo en C-6 y acetilo en C-3, las cuales se registran como singuletes centrados en 2.37 y 2.14 ppm, respectivamente; y la señal del protón metínico en C-4 que aparece como un doblete centrado en 3.38 ppm. La ausencia en el espectro de la señal del grupo NH enamínico refuerza aún más la identidad estructural asignada al compuesto analizado, identidad que fue también corroborada con ayuda de los espectros de RMN ^{13}C (anexo 9.4), y con los bidimensionales de correlaciones homonuclear COSY ^1H - ^1H (anexo 9.5) y heteronuclear HMBC y HSQC (anexo 9.6).

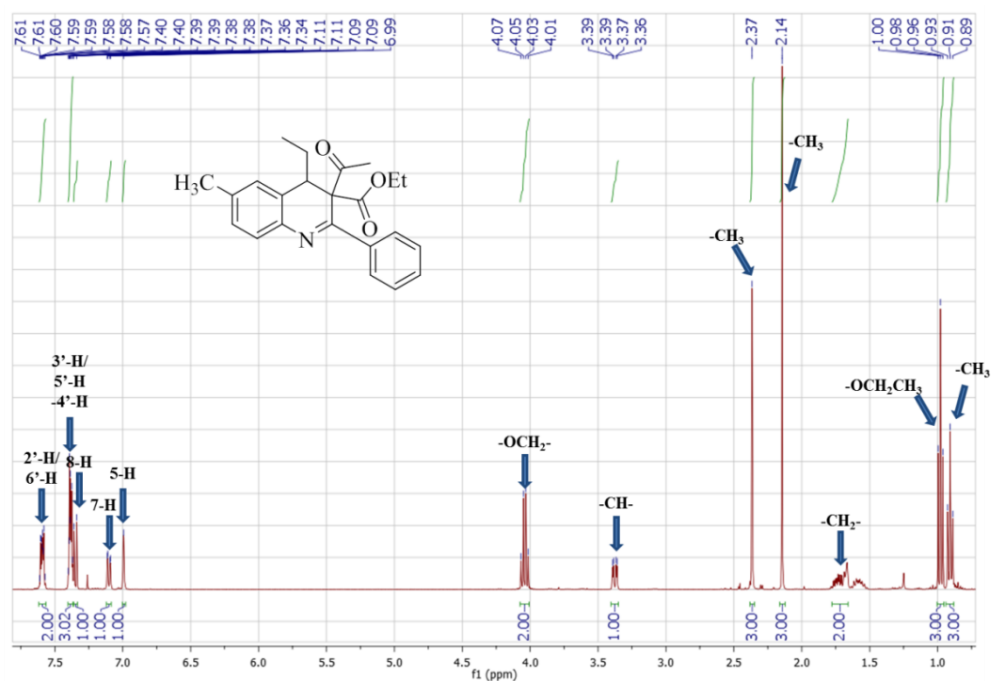


Figura 35. Espectro de RMN ^1H del 3-acetil-4-etil-2-fenil-6-metil-3,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo **9b**.

De manera similar, para el caso concreto del derivado **9d** seleccionado, las señales que definen su identidad estructural son: las señales generadas por los protones del fragmento etilo en C-4, representadas por el triplete centrado en 0.75 ppm, y por el multiplete centrado en 1.53–1.43 ppm; la señal del grupo acetilo en C-3 que se registra como un singlete centrado en 1.42 ppm; la señal del protón metínico en C-4 que aparece como un triplete centrado en 3.99 ppm; y la señal del grupo NH enamínico que se registra a campo bajo como un singlete centrado en 9.48 ppm. La ausencia en el espectro de las señales de los protones del fragmento etoxilo de la función éster refuerza aún más la identidad estructural asignada al compuesto analizado, identidad que fue también corroborada con ayuda de los espectros de RMN ^{13}C (anexo 10.4), y con los bidimensionales de correlaciones homonuclear COSY ^1H - ^1H (anexo 10.5) y heteronuclear HMBC y HSQC (anexo 10.6).

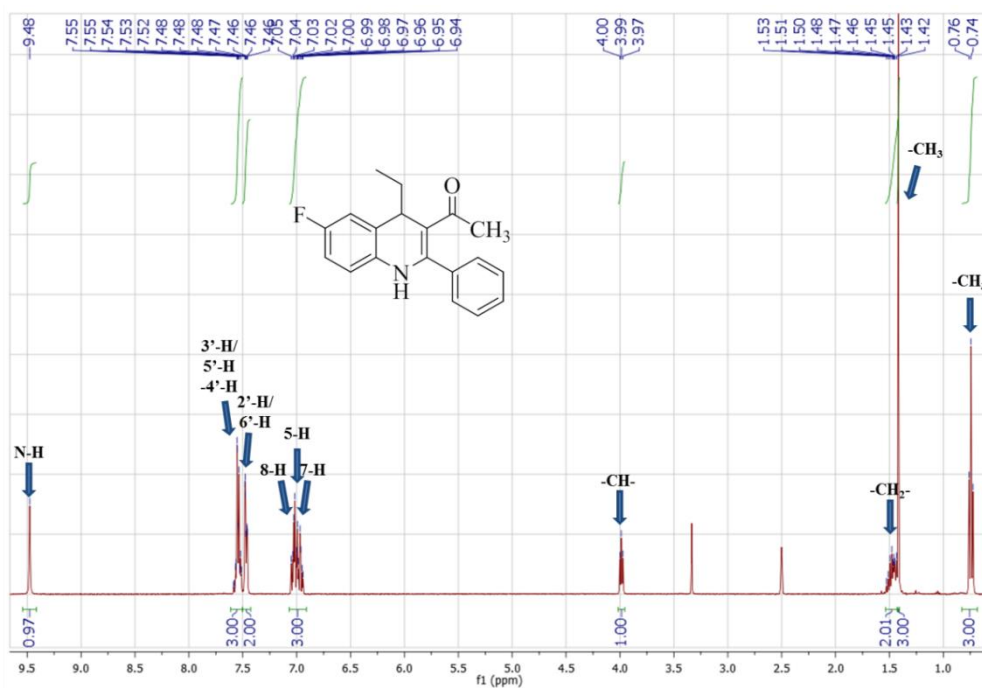


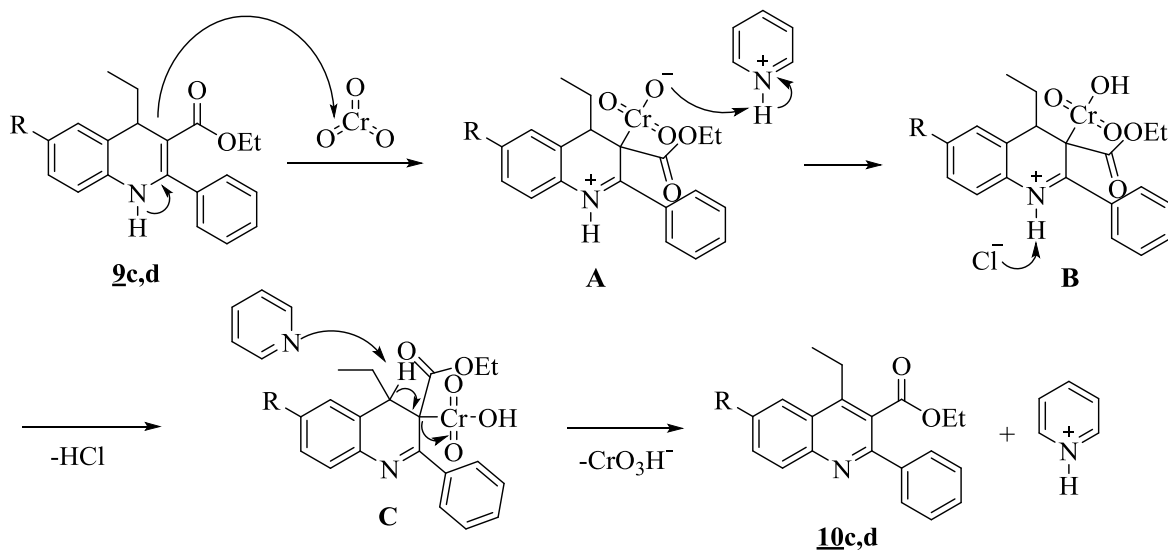
Figura 36. Espectro de RMN ^1H de la 3-acetil-4-etil-6-fluoro-2-fenil-1,4-dihidroquinolina **9d**.

En las tablas 24 y 25 se reportan los desplazamientos químicos, las multiplicidades y las constantes de acoplamiento de todos los protones y carbonos de las moléculas **9a–d**.

Durante el estudio de la caracterización de las dihidroquinolinas **9a–d** se observó que éstas tendían a sufrir modificaciones estructurales cuando se encontraban en contacto con el aire o cuando permanecían disueltas en cloroformo o diclorometano por tiempos prolongados. Por eso, la última parte de la investigación se dedicó a estudiar la susceptibilidad de esta clase de compuestos frente a la acción de agentes oxidantes.

Inicialmente, las cuatro dihidroquinolinas se disolvieron en cloroformo y se dejaron en reposo sin sellar los balones donde se encontraban, para que las soluciones estuvieran en contacto con el aire del medio. Periódicamente se le hacían controles por CCF a las cuatro soluciones para observar el avance de la oxidación. De esta manera se pudo comprobar que la dihidroquinolina **9b** al cabo de un día ya se había oxidado completamente, pero las tres restantes no. Después de una semana, solo una parte mínima de la dihidroquinolina **9a** se

había oxidado, mientras que **9c,d** permanecían intactas, razón por la cual se decidió calentar a reflujo dichas soluciones para facilitar sus oxidaciones. De esta manera, después de 14 días de calentamiento, se observó por CCF que la dihidroquinolina **9a** se había consumido completamente y que se habían formado varios productos de oxidación, pero las dihidroquinolinas con sustituyentes desactivantes **9c,d** resultaron ser mucho más estables, incluso después de quince días de calentamiento. Por esta razón, para catalizar mejor el proceso de oxidación de estas dos dihidroquinolinas, se decidió utilizar un agente de oxidación suave como el PCC. Sin embargo, el calentamiento moderado y prolongado (10 horas) en cloroformo de estos dos derivados en la presencia de PPC, no fue suficiente para promover su completa conversión a las quinolinas deseadas **10c,d**, las cuales se obtuvieron con rendimientos de tan sólo el 29 y 25%, respectivamente, recuperándose una cantidad considerable de los productos de partida. En estas condiciones de oxidación también se observó la formación de otros productos colaterales de oxidación que no se pudieron aislar e identificar. En el esquema 38 se presenta el posible mecanismo de oxidación de **9c,d** promovida por el oxidante PCC.



Esquema 38. Posible mecanismo de reacción de la oxidación de las 1,4-dihidroquinolinas **9c,d**.

Tabla 22. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 1,4-dihidroquinolinas **9a-d**.

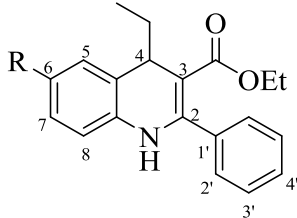
Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los protones.													
													
Compuesto	Protones quinolínicos				Protones del etilo		Protones del fenilo			Protones del éster		Otros protones	
	4-H	5-H	7-H	8-H	-CH ₂ -	-CH ₃	2'-H/ 6'-H	3'-H/ 5'-H	4'-H	-CH ₂ -	-CH ₃	R	N-H
9a	4.05 dd 6.2 5.0	7.15 dd 7.4 1.2	7.12 td 7.6 1.2	6.69 dd 8.0 1.2	1.74-1.61 m	0.87 t 7.2	7.38-7.33 m	7.42-7.38 m		3.89 qd 7.2 1.6	0.89 t 7.2	7.02 td 7.4 1.2	6.07 s
9b	4.02 dd 6.0 5.2	6.96 s	6.93 d 8.0	6.59 d 8.0	1.74-1.63 m	0.86 t 7.6	7.37-7.33 m	7.43-7.37 m		3.89 qd 7.2 1.2	0.88 t 7.2	2.32 s	6.05 s
9c	4.01 dd 6.0 5.3	7.12 d 2.2	7.08 dd 8.4 2.2	6.62 d 8.4	1.74-1.60 m	0.86 t 7.2	7.37-7.33 m	7.42-7.39 m		3.90 qd 7.2 1.4	0.89 t 7.2	----	6.07 s
9d	4.02 dd 6.0 5.2	6.87 dd 9.0 2.8	6.83 td 8.8 2.8	6.63 dd 8.8 4.8	1.75-1.64 m	0.86 t 7.2	7.37-7.34 m	7.42-7.39 m		3.90 qd 7.2 2.0	0.88 t 7.2	----	6.04 s

Tabla 23. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 1,4-dihidroquinolinas **9a–d**.

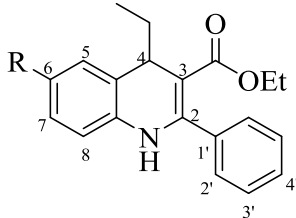
Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos.																			
																			
Comp.	Carbonos quinolínicos									Carbonos del etilo		Carbonos del fenilo				Carbonos del éster			Otros
	2-C	3-C	4-C	4a-C	5-C	6-C	7-C	8-C	8a-C	-CH ₂ -	-CH ₃	1'-C	2'-C / 6'-C	3'-C / 5'-C	4'-C	-C=O	-CH ₂ -	-CH ₃	R
9a	149.3	99.2	38.9	125.3	128.9	123.0	126.6	114.0	137.3	31.2	9.8	138.5	128.1	128.2	128.8	167.6	59.2	13.8	----
9b	149.5	98.6	38.9	125.3	129.3	132.5	127.2	113.8	135.0	31.3	9.7	138.7	128.1	128.2	128.7	167.7	59.2	13.8	20.9
9c	149.0	99.1	38.9	127.1	128.6	127.6	126.6	115.0	136.0	31.2	9.6	138.2	128.1	128.3	128.9	167.3	59.4	13.8	----
9d	149.3	98.1	39.1	127.2 7.2	115.2 22.2	159.0 240.5	113.4 23.3	114.8 8.4	133.6 1.9	31.1	9.7	138.3	128.1	128.2	128.9	167.4	59.3	13.8	----

Tabla 24. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 4-etil-2-fenildihidroquinolinas **9'a-d**.

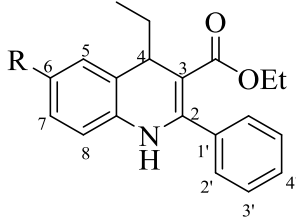
Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos.																			
																			
Comp.	Carbonos quinolínicos									Carbonos del etilo		Carbonos del fenilo				Carbonos del éster			Otros
	2-C	3-C	4-C	4a-C	5-C	6-C	7-C	8-C	8a-C	-CH ₂ -	-CH ₃	1'-C	2'-C / 6'-C	3'-C / 5'-C	4'-C	-C=O	-CH ₂ -	-CH ₃	R
9a	149.3	99.2	38.9	125.3	128.9	123.0	126.6	114.0	137.3	31.2	9.8	138.5	128.1	128.2	128.8	167.6	59.2	13.8	----
9b	149.5	98.6	38.9	125.3	129.3	132.5	127.2	113.8	135.0	31.3	9.7	138.7	128.1	128.2	128.7	167.7	59.2	13.8	20.9
9c	149.0	99.1	38.9	127.1	128.6	127.6	126.6	115.0	136.0	31.2	9.6	138.2	128.1	128.3	128.9	167.3	59.4	13.8	----
9d	149.3	98.1	39.1	127.2 7.2	115.2 22.2	159.0 240.5	113.4 23.3	114.8 8.4	133.6 1.9	31.1	9.7	138.3	128.1	128.2	128.9	167.4	59.3	13.8	----

Tabla 25. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 4-etil-2-fenildihidroquinolinas **9'a-d**.

Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos.																					
<p style="text-align: center;">9'a,b</p>											<p style="text-align: center;">9'c,d</p>										
Comp.	Carbonos quinolínicos									Carbonos del etilo		Carbonos del fenilo				Carbonos del éster			Otros		
	2-C	3-C	4-C	4a-C	5-C	6-C	7-C	8-C	8a-C	-CH ₂ -	-CH ₃	1'-C	2'-C / 6'-C	3'-C / 5'-C	4'-C	-C=O	-CH ₂ -	-CH ₃	3-Acetilo		R
																			-C=O	-CH ₃	
9'a	164.8	69.1	44.6	128.0	128.2	127.4	127.6	127.2	143.1	22.4	12.5	139.9	128.1	128.2	129.5	169.9	62.3	13.6	202.2	30.4	----
9'b	163.7	69.2	44.7	127.8	127.8	137.5	128.8	127.0	140.9	22.5	12.5	139.9	127.4	128.1	129.4	170.0	62.2	13.6	202.3	30.4	21.5
9'c	151.3	108.4	37.5	127.7	127.9	126.1	126.3	116.4	136.5	30.4	9.6	137.1	128.8	129.5	130.1	----	----	----	193.9	29.7	----
9'd	151.6	107.4	37.6	127.7 d 7.3	114.5 d 22.0	158.2 d 238.2	113.1 d 22.9	116.1 d 8.4	134.0 d 1.4	30.3	9.7	137.2	128.8	129.5	130.0	----	----	----	193.7	29.7	----

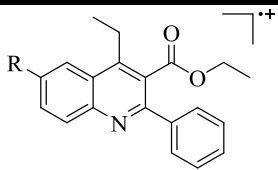
La caracterización estructural de las nuevas quinolinas **10a–d** se realizó por espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear uni y bidimensional. Al observar los espectros de infrarrojo de estos compuestos (anexo 11.1), se evidencia inmediatamente la desaparición de la banda de absorción de tensión del grupo N–H, así como la permanencia de la banda de tensión del enlace C=O de la función éster entre 1714–1725 cm^{-1} (Tabla 26).

Tabla 26. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las quinolinas **10a–d**.

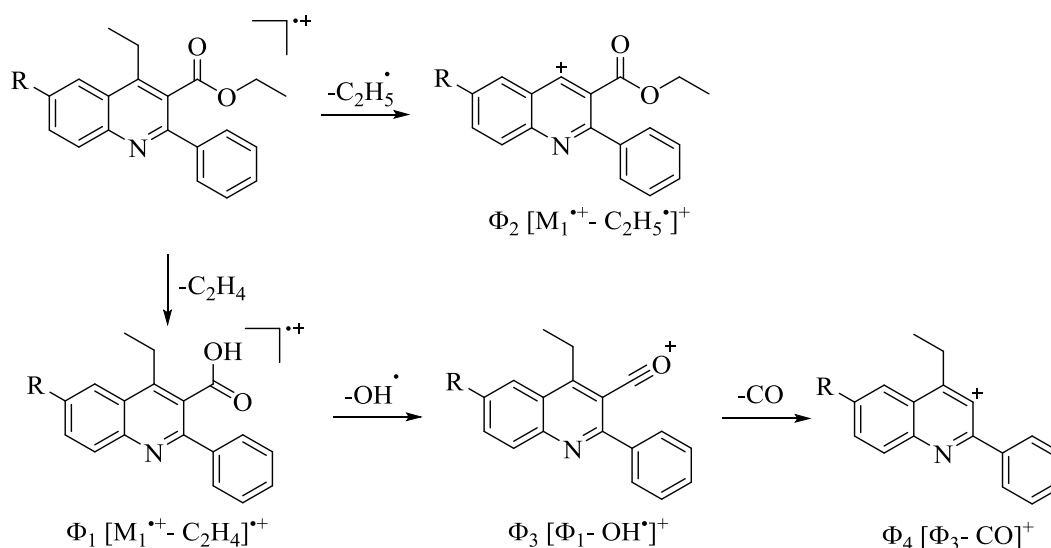
compuesto	Bandas de absorción (cm^{-1})			Rendimiento (%)
	Vib. T. C=O	Vib. T. C–H aromático	Vib.T. C=C	
10a	1723	2977	1496	53
10b	1722	2975	1498	42
10c	1714	2978	1485	29
10d	1725	2977	1497	25

Los espectros de masas (anexo 11.2) también corroboran la formación de los productos oxidados, ya que registran los picos de los iones moleculares que coinciden con los pesos moleculares de sus fórmulas condensadas, y además no exhiben mayor fragmentación, siendo ésta una característica propia de sistemas aromáticos. Al analizar las fragmentaciones registradas en los espectros de **10a–d**, se logra apreciar que los iones moleculares se fragmentan por dos rutas diferentes. Por la primera y principal, tiene lugar la pérdida de un radical etilo para dar origen al ion pico de base Φ_2 ; por la segunda, se produce un rearrreglo de tipo McLafferty con pérdida de una molécula de etileno y se origina el catión radical Φ_1 , el cual, por la pérdida de un radical hidroxilo, condiciona la formación del catión Φ_3 , el que, a su vez, pierde una molécula de monóxido de carbono y se transforma en el catión Φ_4 . En la tabla 27 se reportan los iones característicos con sus intensidades relativas registrados en los espectros de masas, y en el esquema 39 se propone un posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de **10a–d**.

Tabla 27. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las quinolinas **10a-d**.

IONES (I, %)					
					
Compuesto	M^{++}	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4
10a	305 (34)	277 (21)	276 (100)	260 (41)	232 (26)
10b	319 (53)	291 (27)	290 (100)	274 (49)	246 (29)
10c	339 (40)*	311 (16)	310 (100)	294 (39)	266 (21)
10d	323 (41)	295 (21)	294 (100)	278 (38)	250 (22)

*Relativo al isótopo ^{35}Cl



Esquema 39. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las quinolinas **10a-d**.

La identidad estructural de los 4-etil-2-fenilquinolin-3-carboxilatos de etilo **10** quedó plenamente confirmada después del análisis riguroso de sus espectros de RMN unidimensionales RMN ^1H (anexo 11.3) y RMN ^{13}C (anexo 11.4), y bidimensionales de

correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H (anexo 11.5) y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC (anexo 11.6).

En realidad, la interpretación de los espectros de RMN ^1H fue una tarea muy sencilla, porque la aromatización del anillo dihidroquinolínico simplificó considerablemente la multiplicidad de las señales que definen inequívocamente la identidad de los productos analizados. Así, al observar los espectros de protones se advierte que las señales que eran generadas por el protón metínico 4-H y por el protón del grupo NH enamínico ya no se registran. Al no existir estas dos señales, la atención se centró principalmente en los desplazamientos químicos y multiplicidades de las señales generadas por los protones del fragmento etilo en C-4, y en las señales generadas por el fragmento etoxilo de la función éster en C-3. Ahora bien, si se comparan los desplazamientos químicos y las multiplicidades de las señales de los protones mencionados con las señales de los mismos protones de los precursores, se hace evidente que las primeras se han desplazado hacia campo más bajo por el efecto de desprotección que sobre ellos ejerce el nuevo anillo aromático. Este efecto de desprotección se manifiesta con mayor intensidad sobre los protones del fragmento etilo en C-4, pero especialmente sobre los protones del carbono metilénico conectado directamente al anillo piridínico. Por esta razón, los protones metílicos se registran ahora como un triplete centrado en 1.40–1.41 ppm, mientras que los protones metilénicos se registran ahora como un quartete centrado en 3.09–3.16 ppm, en oposición al multiplete (1.60–1.75 ppm) que generaban estos mismos protones en los espectros de los precursores. Algo similar ocurre con los desplazamientos químicos de los protones del fragmento etoxilo, sobre los cuales el efecto de desprotección del anillo piridínico es más pequeño. Por eso, el triplete de los protones metílicos ahora aparece centrado en 1.01–1.02 ppm, es decir, en aproximadamente 0.13 ppm hacia campo más bajo, en comparación con el triplete (0.88–0.89 ppm) generado por los mismos protones en los espectros de sus precursores, mientras que los protones metilénicos (OCH_2) se registran ahora como un quartete centrado en 4.14–4.15 ppm, es decir, en aproximadamente 0.25 ppm hacia campo más bajo, en comparación con el quartete doblete (3.89–3.90 ppm) generado por los mismos protones en los espectros de sus precursores.

En la figura 37 se reproduce el espectro de RMN ^1H del 4-etil-2-fenil-6-metilquinolin-3-carboxilato de etilo **10b**, en el que se pueden apreciar, además de las asignaciones de las señales de los protones analizados, las asignaciones de los protones aromáticos, cuya asignación inequívoca se corroboró con las interacciones que generan estos protones en el espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H (Figura 38).

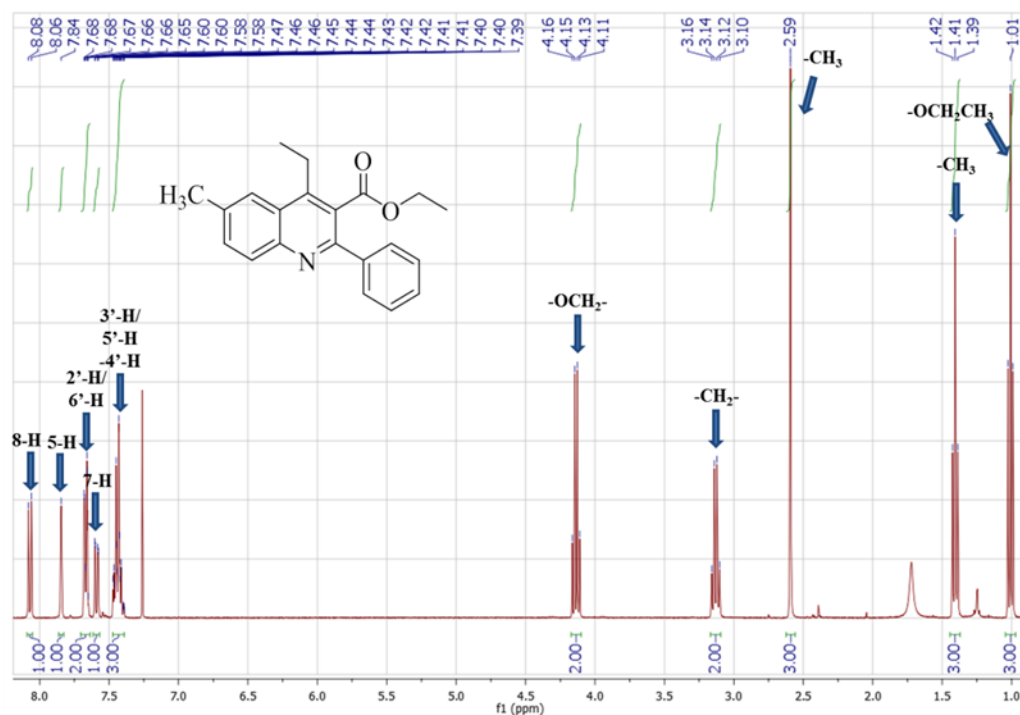


Figura 37. Espectro de RMN ^1H de la quinolina **10b**.

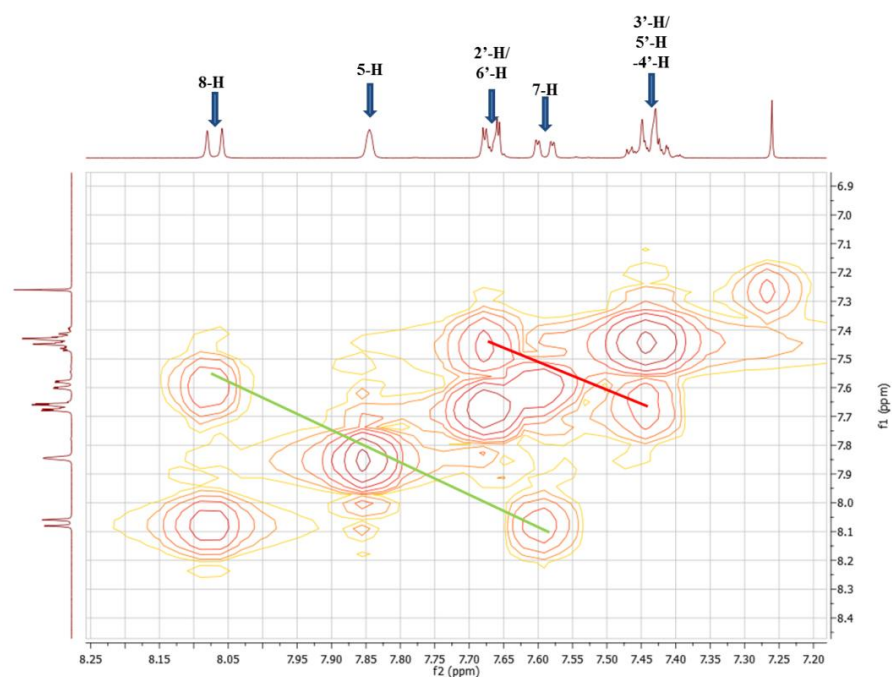


Figura 38. Expansión de la zona aromática del espectro COSY ^1H - ^1H de la quinolina **10b**.

La aromatización de las dihidroquinolinas **9a–d** también se confirmó con las señales que se registran en los espectros de RMN ^{13}C , especialmente por los desplazamientos abruptos hacia campo bajo que sufrieron, en su orden, los carbonos 4-C (de 38.9–39.1 ppm en los precursores, a 147.7–148.5 ppm en las nuevas quinolinas), 3-C (de 98.1–99.2 ppm en los precursores, a 126.7–127.5 ppm en las nuevas quinolinas), y 2-C (de 149.0–149.5 ppm en los precursores, a 155.4–156.7 ppm en las nuevas quinolinas). Que estos carbonos resuenen a campo bajo no tiene nada de particular, es lo que se espera para carbonos que son parte constitutiva de un anillo electrodeficiente, como lo es el anillo de la quinolina.

En las tablas 28 y 29 se reportan los desplazamientos químicos, las multiplicidades y las constantes de acoplamiento de todos los protones y carbonos de las quinolinas **10a–d**.

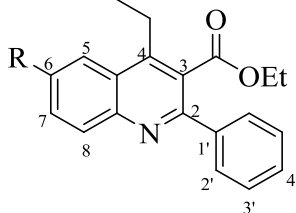
Así pues, en la búsqueda de precursores apropiados para realizar la síntesis de β -aminoácidos de la dibenzo[*b,e*]azepina a través de procesos de ciclación intramolecular de Friedel-Crafts, se llegó a los sustratos **7a–d** que por sus características estructurales,

representan una nueva alternativa para acceder a dihidroquinolinas y quinolinas 2,3,4-trisustituidas no descritas en la literatura, como las reportadas en este Trabajo de Grado.

Tabla 28. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de las quinolinas **10a-d**.

Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los protones.											
Compuesto	Protones quinolínicos			Protones del etilo		Protones del fenilo			Protones del éster		Otros protones
	5-H	7-H	8-H	-CH ₂ -	-CH ₃	2'-H/ 6'-H	3'-H/ 5'-H	4'-H	-CH ₂ -	-CH ₃	R
10a	8.11 dd 8.4 0.8	7.76 ddd 8.4 6.8 1.2	8.18 dd 8.4 0.8	3.16 q 7.6	1.41 t 7.6	7.70-7.67 m	7.48-7.41 m		4.14 q 7.2	1.01 t 7.2	7.61 ddd 8.4 6.8 1.2
10b	7.85 s	7.59 dd 8.6 1.6	8.08 d 8.6	3.13 q 7.6	1.41 t 7.6	7.67 dd 7.8 1.8	7.47-7.39 m		4.14 q 7.2	1.01 t 7.2	2.59 s
10c	8.06 d 2.0	7.70 dd 8.8 2.0	8.11 d 8.8	3.11 q 7.6	1.41 t 7.6	7.68-7.66 m	7.49-7.42 m		4.15 q 7.2	1.02 t 7.2	----
10d	7.70 dd 10.2 2.6	7.57-7.53 m	8.18 dd 9.0 5.8	3.09 q 7.6	1.40 t 7.6	7.67-7.65 m	7.49-7.42 m		4.15 q 7.2	1.02 t 7.2	----

Tabla 29. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las quinolinas **10a–d**.

Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos.																			
																			
Comp.	Carbonos quinolínicos									Carbonos del etilo		Carbonos del fenilo				Carbonos del éster			Otros C
	2-C	3-C	4-C	4a-C	5-C	6-C	7-C	8-C	8a-C	-CH ₂ -	-CH ₃	1'-C	2'-C / 6'-C	3'-C / 5'-C	4'-C	-C=O	-CH ₂ -	-CH ₃	R
10a	156.4	126.8	148.5	125.1	124.0	127.0	130.3	130.5	147.8	23.4	15.5	140.7	128.4	128.4	128.9	169.1	61.5	13.8	----
10b	155.4	126.7	147.9	125.0	122.9	137.0	132.6	130.0	146.2	23.3	15.4	140.6	128.4	128.4	128.6	169.2	61.5	13.7	22.1
10c	156.7	127.5	147.7	125.9	123.0	132.9	131.2	132.1	146.2	23.4	15.4	140.2	128.4	128.5	128.9	168.8	61.7	13.7	----
10d	155.8	127.4	147.9	126.0	107.7 d 22.7	161.0 d 248.7	120.5 d 25.4	133.0 d 9.2	144.9	23.5	15.1	140.3	128.4	128.5	128.8	168.9	61.7	13.7	----

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se estableció que la reacción de la ciclación intramolecular 1,3-dipolar de los 2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetatos de etilo es estereoselectiva y conduce a la formación de dos cicloaductos, siendo el estereoisómero *S* el cicloaducto mayoritario y el estereoisómero *R*, el cicloaducto minoritario. Sin embargo, los bajos rendimientos de estos cicloaductos no permitieron continuar la ruta de síntesis planteada para acceder a los α -amino-ácidos diseñados.

Se estableció que los 3-((2-alilaril)amino)propanoatos de etilo no son sustratos apropiados para acceder a los β -amino-ácidos de la tetrahydro-1-benzoazepina diseñados, ya que se descomponen cuando se someten a la reacción de oxidación en las condiciones de Murahashi sin generar las correspondientes nitronas.

Las condiciones empleadas para la acetilación de los ésteres etílicos del ácido 3-((2-alilaril)amino)-3-fenilacrílico favorecen la formación de los productos de la C-alquilación y de quinolonas 1,3-diacetiladas, en lugar de los productos de la N-acetilación.

Se estableció que en las condiciones empleadas para la reacción de ciclación de Friedel-Crafts de los ésteres etílicos del ácido 2-acetil-3-((2-alilaril)amino)-3-fenilacrílico se forman 1,4-dihidroquinolinas y 3,4-dihidroquinolinas 2,3,4-trisustituidas; productos cuyos rendimientos se ven favorecidos según sea la naturaleza de los sustituyentes en el anillo aromático de las 2-alilanilinas precursoras. En todos los casos, no se observó la formación de quinolonas, ni de los β -amino-ácidos derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina diseñados.

Se recomienda estudiar el efecto que puede ejercer la presencia de sustituyentes en la posición C-6 de las *orto*-alilanilinas sobre el curso de la reacción de ciclación intramolecular de Friedel-Crafts de 3-((2-alil-6-R-aril)amino)-3-fenilacrilatos y 2-acetil-3-((2-alil-6-R-aril)amino)-3-fenilacrilatos.

Se recomienda realizar la reducción del enlace enamínico de los ésteres etílicos del ácido 3-((2-alilaril)amino)-3-fenilacrílico con otros agentes reductores con el fin de plantear nuevas condiciones para la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts, que conduzcan a la

formación de los β -amino-ácidos derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina diseñados en este Trabajo de Grado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matsuhisa, A.; Taniguchi, N.; Koshio, H.; Yatsu, T.; Tanaka, A. *Chem. Pharm. Bull.*, **2000**, 48, 21–31.
2. Cui, L.; Zhang, G.; Peng, Y.; Zhang, L. *Org. Lett.*, **2009**, 11, 1225–1228.
3. Sorbera, L.; Castañer, J.; Bavés, M.; Silvestre, J. *Drugs Fut.*, **2002**, 27, 350–357.
4. Shimada, Y.; Taniguchi, N.; Matsuhisa, A.; Sakamoto, K.; Yatsu, T.; Tanaka, A. *Chem. Pharm. Bull.*, **2000**, 48, 1644–1651.
5. Baba, M.; Nishimura, O.; Kanzari, N.; Okamoto, M.; Sawada, H.; Lizawa, Y.; Shiraishi, M.; Aramaki, Y.; Okonogi, K.; Ogawa, Y.; Meguro, K.; Fujino, M. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1999**, 96, 5698–5703.
6. Ikemoto, T.; Ito, T.; Nishiguchi, A. Miura, S.; Tomimatsu, K. *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, 9, 168–173.
7. Seto, M.; Miyamoto, N.; Aikawa, K.; Akamaki, Y.; Kanzaki, N.; Lizawa, Y.; Baba, M.; Shiraishi, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 363–386.
8. Seto, M.; Aramaki, Y.; Okawa, T.; Miyamoto, N.; Aikawa, K.; Kanzaki, N.; Niwa, S.; Baba, M.; Shiraishi, M. *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, 52, 818–829.
9. Swartz, K.; Koroshetz, W.; Rees, A.; Huettner, J. *Mol. Pharmacol.*, **1992**, 41, 1130–1141.
10. Guzikowski, A.; Cai, S.; Espitia, S.; Hawkinson, J.; Huettner, J.; Nogales, D.; Tran, M.; Woodward, R.; Weber, E.; Keana, J. *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 4643–4653.
11. Jansen, M.; Dannhardt, G. *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, 28, 661–670.
12. James, D.; Rees, A. *J. Med. Pharm. Chem.*, **1962**, 5, 1234–1238.
13. Kunick, C.; Bleeker, C.; Prühs, C.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Kubbutate, M.; Link, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 2148–2153.
14. Link, A.; Kunick, C. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1299–1305.

15. Gilbert, I.; Zuccotto, F.; Zvelebil, M.; Brun, R.; Chowdhury, S.; Lucrezia, R.; Leal, I.; Maes, L.; Ruiz, L.; Pacanowska, D. *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, 36, 395–405.
16. Cropper, E. L.; White, A.; Ford, A.; Hii, K. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1732–1735.
17. Kunick, C.; Link, A. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1299–1305.
18. Joseph, B.; Joucla, L.; Putey, A. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 8177–8179.
19. Qadir, M.; Cobb, J.; Sheldrake, P.; Whilttall, N.; White, A.; Hii, K.; Horton, P.; Hursthouse, M. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 1545–1551.
20. Satoh, T.; Fukuda, Y. *Tetrahedron.*, **2003**, 59, 9803–9810.
21. Park, K.; Kurth, M. *Tetrahedron.*, **2002**, 58, 8629–8659.
22. Keeman, R.; Callahan, J.; Samanen, J.; Bondinell, W.; Calvo, R.; Chen, L.; DeBrosse, C.; Eggleston, D.; Haltiwanger, C.; Hwang, S.; Jakas, D.; Ku, T.; Miller, W.; Newlander, K.; Nichols, A.; Parker, M.; Southhall, L.; Uzinskas, I.; Vasko-Moser, J.; Venslavsky, J.; Wong, A.; Huffman, W. *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 545–559.
23. Ohbayashi, T.; Shintaro, M.; Tsuyoshi, S. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 7829–7833.
24. Yépes Pérez, A. La alquilación intramolecular de Friedel-Crafts y la oxidación de aminas aromáticas secundarias *N*-sustituidas-Dos metodologías potencialmente útiles en la construcción de los sistemas heterocíclicos de la benzo[*e*]nafto[1,2-*b*]azepina y la nafto[1,2-*b*]azepina. Bucaramanga, **2004**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.
25. Raysth Martínez, W. Preparación de *orto*-alilanilinas y su uso racional en la síntesis estereoselectiva de dos nuevas series de *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-furyl)tetrahidro-1-benzoazepinas. Bucaramanga, **2007**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.
26. Palma, A.; Gómez, S.; Stashenko, E.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J. *Synlett*, **2006**, 14, 2275–2277.

27. Gómez Ayala, S. L. Las *orto*-alilanilinas *N*-bencilosustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas. **2006**. Tesis de Maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.
28. O'Donnell, F.; Smyth, T.; Ramachandran, V.; Smyth, W. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2009**, 34, S2–S5.
29. Huang, H.; Wenhao, H. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 11850–11855.
30. Sanders, J.; Clifford, D.; Lutz, R. *J. Med. Chem.*, **1971**, 14, 1126–1130.
31. Son, M.; Kim J.; Lim, E.; Baek, D.; Choi, K.; Lee, J.; Pae, A.; Min, S.; Cho, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 1472–1476.
32. Organización Mundial de la Salud. Programa de Tuberculosis 2005, OMS, informe sobre la epidemia de la tuberculosis, OMS, Ginebra, Suiza, **2005**.
33. Jugheli, L.; Bzekalava, N.; Rijk, P.; Fissette, K.; Portaels, F.; Rigouts, L. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2009**, 53, 5064–5068.
34. Sugawara, I.; Zhang, J.; Li, C. *Indian J. Exptl. Biol.*, **2009**, 47, 520–522.
35. De Souza, M.; Pais, C.; Kaiser, C.; Peralta, M.; Ferreira, M.; Lourenço, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 1474–1480.
36. Upadhyaya, R.; Lahore, S.; Sayyed, A.; Dixit, S.; Shinde, P.; Chattopadhyaya, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 2180–2197.
37. Andries, K.; Verhasselt, P.; Guillemont, J.; Gohlmann, W.; Neefs, J.; Winkler, H.; Gestel, J.; Timmerman, P.; Zhu, M.; Lee, E.; Williams, P.; Chaffoy, D.; Huitric, E.; Hoffner, S.; Cambau, E.; Pernot, C.; Lounis, N.; Jarlier, V. *Science*, **2005**, 307, 223–227.
38. Arafa, R.; Hegazy, G.; Piazza, G.; Abadi, A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 63, 826–832.
39. Denmark, S.; Venkatraman, S. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1668–1676.
40. Wu, Y.; Liu, L.; Liu, H.; Wang, D.; Chen, Y. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 6592–6595.

41. Knight, J.; Poter, H.; Calaway, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, 66, 1893–1894.
42. Heindel, N.; Bechara, I.; Kennewell, P.; Molnar, J.; Ohnmacht, C.; Lemke, S.; Lemke, T. *J. Med. Chem.*, **1968**, 11, 1218–1221.
43. Zhang, L.; Wu, L. *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 1047–1051.
44. Plaskon, A.; Ryabukhin, S.; Volochnyuk, D.; Gavrilenko, K.; Shivanyuk, A.; Tolmachev, A. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 6010–6013.
45. Yang, D.; Jiang, K.; Li, J.; Xu, F. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7654–7658.
46. Das, B.; Damodar, K.; Chowdhury, N.; Aravind, R. *J. Mol. Catal. A.*, **2007**, 274, 148–152.
47. Ghassamipour, S.; Sardarian, A. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 514–519.
48. Matsugi, M.; Tabusa, F.; Minamikawa, J. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 8523–8525.
49. Wang, Y.; Ai, J.; Wang, Y.; Chen, Y.; Wang, L.; Liu, G.; Geng, M.; Zhang, A. *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 2127–2142.
50. Iraj, M.; Shahram, T.; Majid, M.; Valiollah, M.; Salma, A.; Arsalan, M. *Synlett*, **2010**, 20, 3104–3112.
51. Mella, S.; Acuña, G.; Muñoz, M.; Pérez, C.; Labarca, J.; González, G.; Bello, H.; Domínguez, M.; Zemelman, R. *Rev. Chil. Infect.*, **2000**, 17, 53–66.
52. Oteo, J.; Campos, J. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, **2004**, 22, 201–203.
53. Karaca, Y.; Coplu, N.; Gozalan, A.; Oncul, O.; Cital, B.; Esen, B. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2005**, 26, 75–77.
54. Mitscher, L. *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 559–592.
55. Liu, J.; Guo, H. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 3469–3473.
56. Hu, E.; Kim, N.; Gray, J.; Almntead, J.; Seibel, W.; Ledoussal, B. *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 3655–3661.
57. Drlica, K.; Zhao, X. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **1997**, 61, 377–392.

58. Lee, H.; Suzuki, M.; Cui, J.; Kozmin, S. *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 1756–1759.
59. Zewge, D.; Chen, C.; Deer, C.; Domer, P.; Hugles, D. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 4276–4279.
60. Lu, Y.; Liu, X. *Org. Lett.*, **2010**, 12, 5592–5595.
61. Panda, S.; Jain, S. (27 de marzo de 2013). *www.sciencedirect.com*. Recuperado el 24 de abril de **2013**, de Elsevier: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.03.120>.
62. Greeff, J.; Joubert, J.; Malan, S.; Van Dyk, S. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 809–818.
63. Blanco Jaimes, M. C. Síntesis estereoselectiva de *cis*-4-hidroxi-2-(2'-tienil)-tetrahidro-1-benzoazepinas empleando una ruta convergente para acceder a susprecursores clave, las *orto*-alilanilinas *N*-tienil sustituidas. Bucaramanga, **2007**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
64. Acosta Quintero, L. M. Uso racional de los productos de *N*-alquencilación de anilinas en la síntesis estereoselectiva de nuevas series de 1,4-epoxi-2-vinil-(isopropenil, estiril) y *cis*-4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)-tetrahidro-1-benzoazepinas. Bucaramanga, **2008**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
65. Sanabria Sanchez, C. M. síntesis estereoselectiva y elucidación estructural de nuevos derivados de la serie *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil)-tetrahidro-1-benzoazepina con potencial actividad antiparasitaria y ansiolítica. Bucaramanga, **2010**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
66. Meléndez Becerra, C.A. Extensión de la metodología de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar a la síntesis de tetrahidro-1-benzoazepinas 2-etinil sustituidas a partir de 2-alil-*N*-propargilanilinas. Bucaramanga, **2011**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

67. Jaimes Barajas, J. Extensión de la transposición amino-Claisen a la preparación de derivados de la 6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepina. Bucaramanga, **2004**. Trabajo de Investigación. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.
68. Galeano, N. Síntesis y elucidación estructural de nuevos derivados de la 9-etil-9,13b-dihidrodibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona a partir de 2-alil-*N*-bencilanilinas. Bucaramanga, **2008**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.
69. Murahashi, S.; Imada, Y.; Ohtake, H. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6170-6172.
70. Feuer, H. 2007. Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis, Jhon Wiley and Sons, Inc.
71. Ai, X.; Wang, X.; Liu, J.; Ge, Z.; Cheng, T. Li, R. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 5373-5377.
72. Bartoli, G.; Cimarelli, C.; Marcantoni, E.; Palmieri, G.; Petrini, M. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5328-5335.
73. Palma, A.; Galeano, N.; Bahsas, A. *Synthesis*, **2010**, 8, 1291-1302.
74. Sanabria Chanaga, E. Preparación y caracterización de nuevos derivados del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico. Bucaramanga, **2011**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta Quintero, L. M. Uso racional de los productos de N-alquenilación de anilinas en la síntesis estereoselectiva de nuevas series de 1,4-epoxi-2-vinil-(isopropenil, estiril) y cis-4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)-tetrahydro-1-benzoazepinas. Bucaramanga, **2008**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
- Ai, X.; Wang, X.; Liu, J.; Ge, Z.; Cheng, T. Li, R. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 5373-5377.
- Andries, K.; Verhasselt, P.; Guillemont, J.; Gohlmann, W.; Neefs, J.; Winkler, H.; Gestel, J.; Timmerman, P.; Zhu, M.; Lee, E.; Williams, P.; Chaffoy, D.; Huitric, E.; Hoffner, S.; Cambau, E.; Pernot, C.; Lounis, N.; Jarlier, V. *Science*, **2005**, 307, 223–227.
- Arafa, R.; Hegazy, G.; Piazza, G.; Abadi, A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 63, 826–832.
- Baba, M.; Nishimura, O.; Kanzari, N.; Okamoto, M.; Sawada, H.; Lizawa, Y.; Shiraishi, M.; Aramaki, Y.; Okonogi, K.; Ogawa, Y.; Meguro, K.; Fujino, M. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1999**, 96, 5698–5703.
- Bartoli, G.; Cimarrelli, C.; Marcantoni, E.; Palmieri, G.; Petrini, M. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5328-5335.
- Blanco Jaimes, M. C. Síntesis estereoselectiva de *cis*-4-hidroxi-2-(2'-tienil)-tetrahydro-1-benzoazepinas empleando una ruta convergente para acceder a susprecursores clave, las *orto*-alilanilinas *N*-tienil sustituidas. Bucaramanga, **2007**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
- Cropper, E. L.; White, A.; Ford, A.; Hii, K. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1732–1735.
- Cui, L.; Zhang, G.; Peng, Y.; Zhang, L. *Org. Lett.*, **2009**, 11, 1225–1228.
- Das, B.; Damodar, K.; Chowdhury, N.; Aravind, R. *J. Mol. Catal. A.*, **2007**, 274, 148–152.
- De Souza, M.; Pais, C.; Kaiser, C.; Peralta, M.; Ferreira, M.; Lourenço, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 1474–1480.

- Denmark, S.; Venkatraman, S. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1668–1676.
- Drlica, K.; Zhao, X. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **1997**, 61, 377–392.
- Feuer, H. 2007. Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis, Jhon Wiley and Sons, Inc.
- Galeano, N. Síntesis y elucidación estructural de nuevos derivados de la 9-etil-9,13b-dihidrodibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona a partir de 2-alil-*N*-bencilanilinas. Bucaramanga, **2008**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.
- Ghassamipour, S.; Sardarian, A. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 514–519.
- Gilbert, I.; Zuccotto, F.; Zvelebil, M.; Brun, R.; Chowdhury, S.; Lucrezia, R.; Leal, I.; Maes, L.; Ruiz, L.; Pacanowska, D. *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, 36, 395–405.
- Gómez Ayala, S. L. Las *orto*-alil-anilinas *N*-bencilosustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahydro-1-benzazepinas. **2006**. Tesis de Maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.
- Greeff, J.; Joubert, J.; Malan, S.; Van Dyk, S. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 809–818.
- Guzikowski, A.; Cai, S.; Espitia, S.; Hawkinson, J.; Huettner, J.; Nogales, D.; Tran, M.; Woodward, R.; Weber, E.; Keana, J. *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 4643–4653.
- Heindel, N.; Bechara, I.; Kennewell, P.; Molnar, J.; Ohnmacht, C.; Lemke, S.; Lemke, T. *J. Med. Chem.*, **1968**, 11, 1218–1221.
- Hu, E.; Kim, N.; Gray, J.; Almonte, J.; Seibel, W.; Ledoussal, B. *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 3655–3661.
- Huang, H.; Wenhao, H. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 11850–11855.
- Ikemoto, T.; Ito, T.; Nishiguchi, A. Miura, S.; Tomimatsu, K. *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, 9, 168–173.
- Iraj, M.; Shahram, T.; Majid, M.; Valiollah, M.; Salma, A.; Arsalan, M. *Synlett*, **2010**, 20, 3104–3112.

Jaimés Barajas, J. Extensión de la transposición amino-Claisen a la preparación de derivados de la 6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepina. Bucaramanga, **2004**. Trabajo de Investigación. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.

James, D.; Rees, A. *J. Med. Pharm. Chem.*, **1962**, 5, 1234–1238.

Jansen, M.; Dannhardt, G. *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, 28, 661–670.

Joseph, B.; Joucla, L.; Putey, A. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 8177–8179.

Jugheli, L.; Bzekalava, N.; Rijk, P.; Fissette, K.; Portaels, F.; Rigouts, L. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2009**, 53, 5064–5068.

Karaca, Y.; Coplu, N.; Gozalan, A.; Oncul, O.; Cital, B.; Esen, B. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2005**, 26, 75–77.

Keeman, R.; Callahan, J.; Samanen, J.; Bondinell, W.; Calvo, R.; Chen, L.; DeBrosse, C.; Eggleston, D.; Haltiwanger, C.; Hwang, S.; Jakas, D.; Ku, T.; Miller, W.; Newlander, K.; Nichols, A.; Parker, M.; Southhall, L.; Uzinskas, I.; Vasko-Moser, J.; Venslavsky, J.; Wong, A.; Huffman, W. *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 545–559.

Knight, J.; Poter, H.; Calaway, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, 66, 1893–1894.

Kunick, C.; Bleeker, C.; Prühs, C.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Kubbutate, M.; Link, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 2148–2153.

Kunick, C.; Link, A. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1299–1305.

Lee, H.; Suzuki, M.; Cui, J.; Kozmin, S. *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 1756–1759.

Link, A.; Kunick, C. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1299–1305.

Liu, J.; Guo, H. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 3469–3473.

Lu, Y.; Liu, X. *Org. Lett.*, **2010**, 12, 5592–5595.

Matsugi, M.; Tabusa, F.; Minamikawa, J. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 8523–8525.

Matsuhisa, A.; Taniguchi, N.; Koshio, H.; Yatsu, T.; Tanaka, A. *Chem. Pharm. Bull.*, **2000**, 48, 21–31.

Meléndez Becerra, C.A. Extensión de la metodología de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar a la síntesis de tetrahidro-1-benzoazepinas 2-etinil sustituidas a partir de 2-alil-*N*-propargilanilinas. Bucaramanga, **2011**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

Mella, S.; Acuña, G.; Muñoz, M.; Pérez, C.; Labarca, J.; González, G.; Bello, H.; Domínguez, M.; Zemelman, R. *Rev. Chil. Infect.*, **2000**, 17, 53–66.

Mitscher, L. *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 559–592.

Murahashi, S.; Imada, Y.; Ohtake, H. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6170-6172.

O'Donnell, F.; Smyth, T.; Ramachandran, V.; Smyth, W. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2009**, 34, S2–S5.

Ohbayashi, T.; Shintaro, M.; Tsuyoshi, S. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 7829–7833.

Organización Mundial de la Salud. Programa de Tuberculosis 2005, OMS, informe sobre la epidemia de la tuberculosis, OMS, Ginebra, Suiza, **2005**.

Oteo, J.; Campos, J. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, **2004**, 22, 201–203.

Palma, A.; Galeano, N.; Bahsas, A. *Synthesis*, **2010**, 8, 1291-1302.

Palma, A.; Gómez, S.; Stashenko, E.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J. *Synlett*, **2006**, 14, 2275–2277.

Panda, S.; Jain, S. (27 de marzo de 2013). *www.sciencedirect.com*. Recuperado el 24 de abril de **2013**, de Elsevier: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.03.120>.

Park, K.; Kurth, M. *Tetrahedron.*, **2002**, 58, 8629–8659.

Plaskon, A.; Ryabukhin, S.; Volochnyuk, D.; Gavrilenko, K.; Shivanyuk, A.; Tolmachev, A. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 6010–6013.

Qadir, M.; Cobb, J.; Sheldrake, P.; Whilttall, N.; White, A.; Hii, K.; Horton, P.; Hursthouse, M. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 1545–1551.

Raysth Martínez, W. Preparación de *orto*-alilánilinas y su uso racional en la síntesis estereoselectiva de dos nuevas series de *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-furyl)tetrahidro-1-

benzoazepinas. Bucaramanga, **2007**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.

Sanabria Chanaga, E. Preparación y caracterización de nuevos derivados del éster etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinolina-2-carboxílico. Bucaramanga, **2011**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.

Sanabria Sanchez, C. M. síntesis estereoselectiva y elucidación estructural de nuevos derivados de la serie *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil)-tetrahidro-1-benzoazepina con potencial actividad antiparasitaria y ansiolítica. Bucaramanga, **2010**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

Sanders, J.; Clifford, D.; Lutz, R. *J. Med. Chem.*, **1971**, 14, 1126–1130.

Satoh, T.; Fukuda, Y. *Tetrahedron.*, **2003**, 59, 9803–9810.

Seto, M.; Aramaki, Y.; Okawa, T.; Miyamoto, N.; Aikawa, K.; Kanzaki, N.; Niwa, S.; Baba, M.; Shiraishi, M. *Chem. Pharmn. Bull.*, **2004**, 52, 818–829.

Seto, M.; Miyamoto, N.; Aikawa, K.; Akamaki, Y.; Kanzaki, N.; Lizawa, Y.; Baba, M.; Shiraishi, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 363–386.

Shimada, Y.; Taniguchi, N.; Matsuhisa, A.; Sakamoto, K.; Yatsu, T.; Tanaka, A. *Chem. Pharm. Bull.*, **2000**, 48, 1644–1651.

Son, M.; Kim J.; Lim, E.; Baek, D.; Choi, K.; Lee, J.; Pae, A.; Min, S.; Cho, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 1472–1476.

Sorbera, L.; Castañer, J.; Bavés, M.; Silvestre, J. *Drugs Fut.*, **2002**, 27, 350–357.

Sugawara, I.; Zhang, J.; Li, C. *Indian J. Exptl. Biol.*, **2009**, 47, 520–522.

Swartz, K.; Koroshetz, W.; Rees, A.; Huettner, J. *Mol. Pharmacol.*, **1992**, 41, 1130–1141.

Upadhayaya, R.; Lahore, S.; Sayyed, A.; Dixit, S.; Shinde, P.; Chattopadhyaya, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 2180–2197.

Wang, Y.; Ai, J.; Wang, Y.; Chen, Y.; Wang, L.; Liu, G.; Geng, M.; Zhang, A. *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 2127–2142.

Wu, Y.; Liu, L.; Liu, H.; Wang, D.; Chen, Y. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 6592–6595.

Yang, D.; Jiang, K.; Li, J.; Xu, F. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7654–7658.

Yépes Pérez, A. La alquilación intramolecular de Friedel-Crafts y la oxidación de aminas aromáticas secundarias *N*-sustituidas-Dos metodologías potencialmente útiles en la construcción de los sistemas heterocíclicos de la benzo[*e*]nafto[1,2-*b*]azepina y la nafto[1,2-*b*]azepina. Bucaramanga, **2004**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.

Zewge, D.; Chen, C.; Deer, C.; Domer, P.; Hugles, D. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 4276–4279.

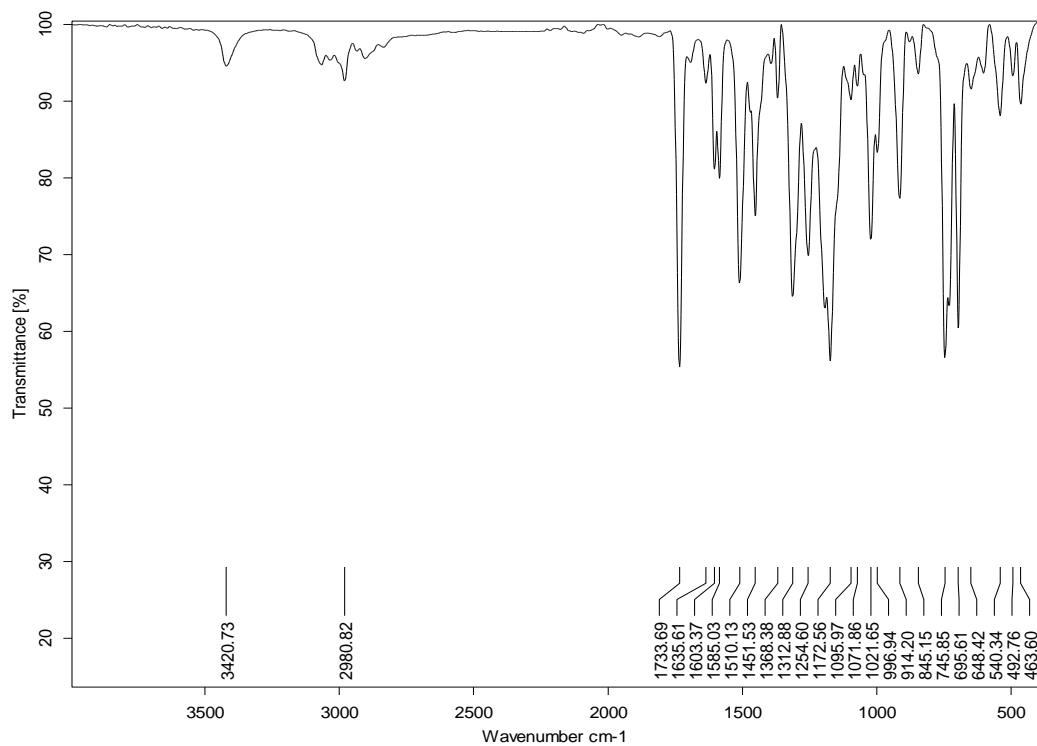
Zhang, L.; Wu, L. *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 1047–1051.

ANEXOS

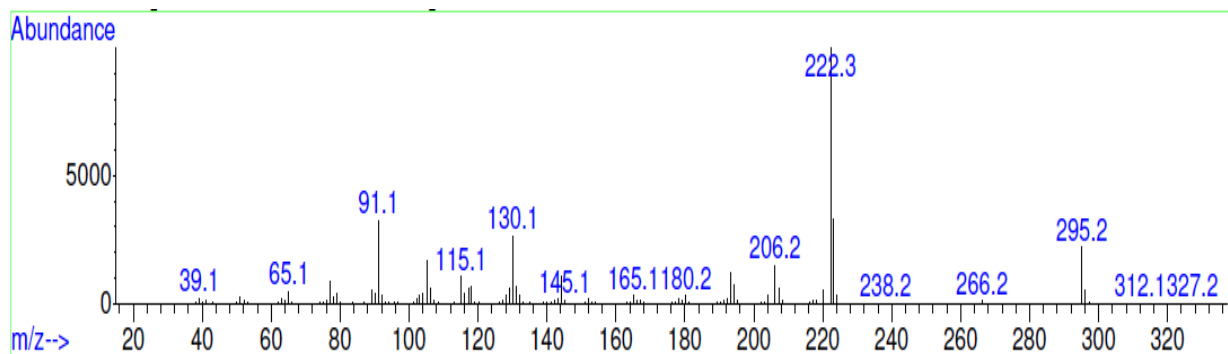
**(ESPECTROS DE IR, MS, RMN ^1H , RMN ^{13}C ,
COSY ^1H - ^1H , HSQC Y NOESY)**

Anexos 1. Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H y HSQC del α -amino-éster 2a.

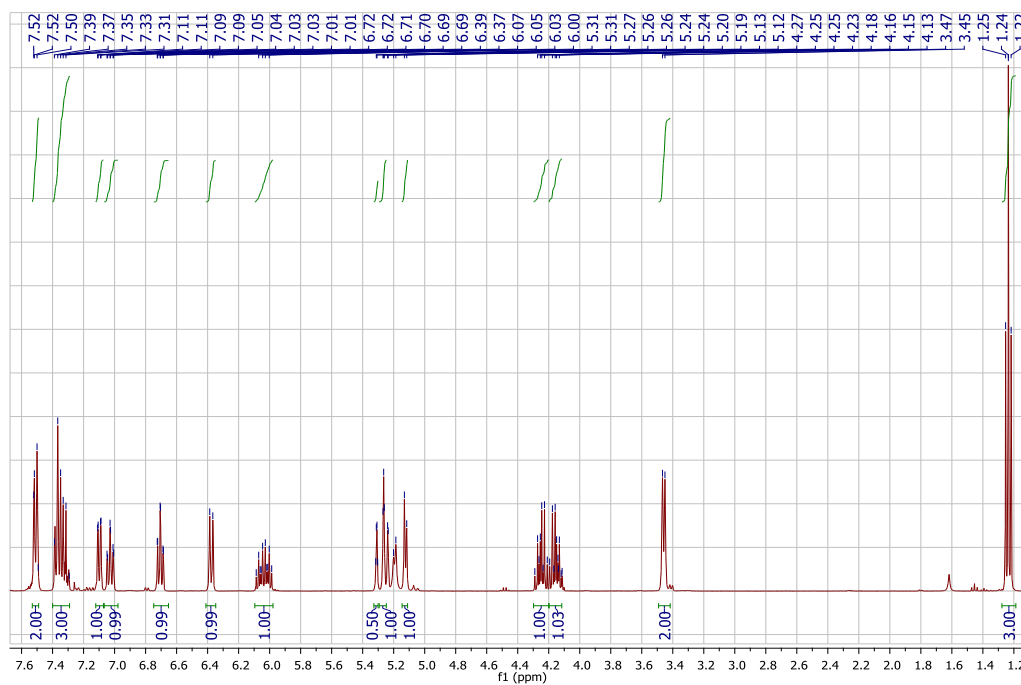
Anexo 1.1. Espectro de IR del *N*-(2-alilfenil)fenilglicin etil éster 2a.



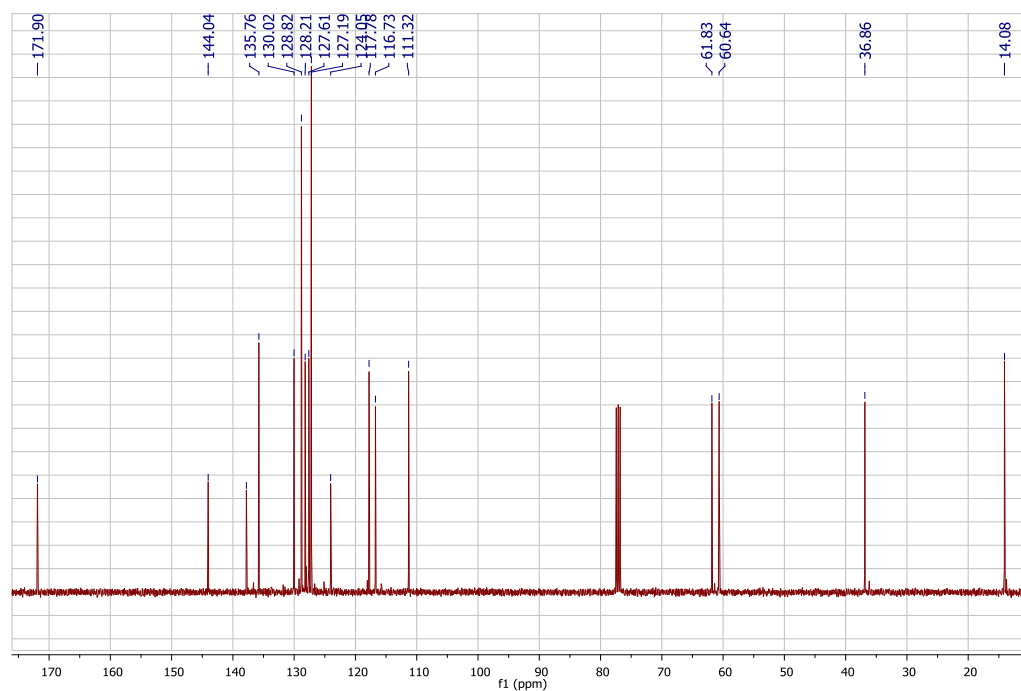
Anexo 1.2. Espectro de masas del *N*-(2-alilfenil)fenilglicin etil éster 2a.



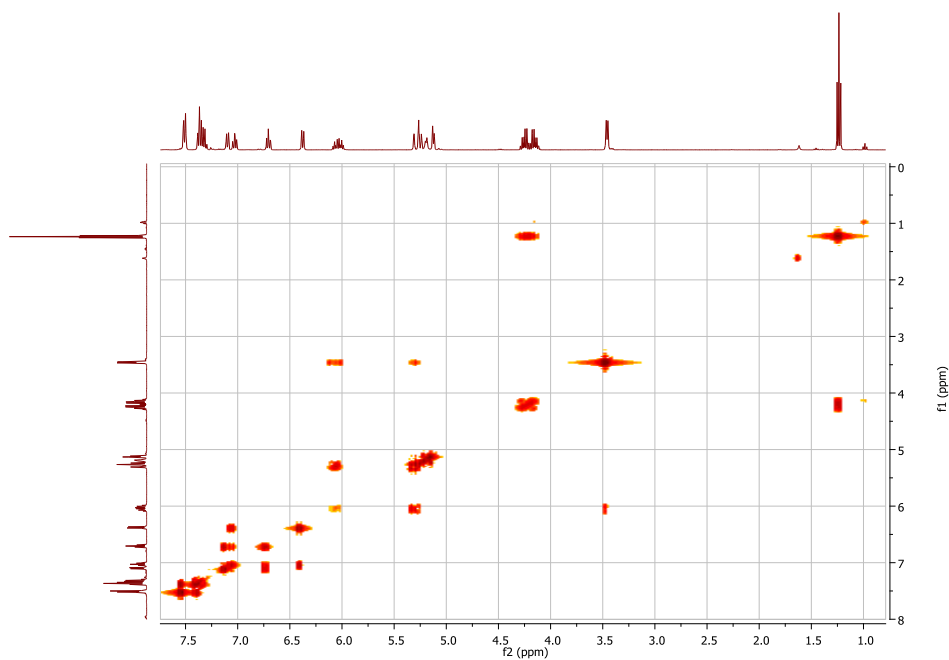
Anexo 1.3. Espectro de RMN ^1H del *N*-(2-alilfenil)fenilglicin etil éster **2a**.



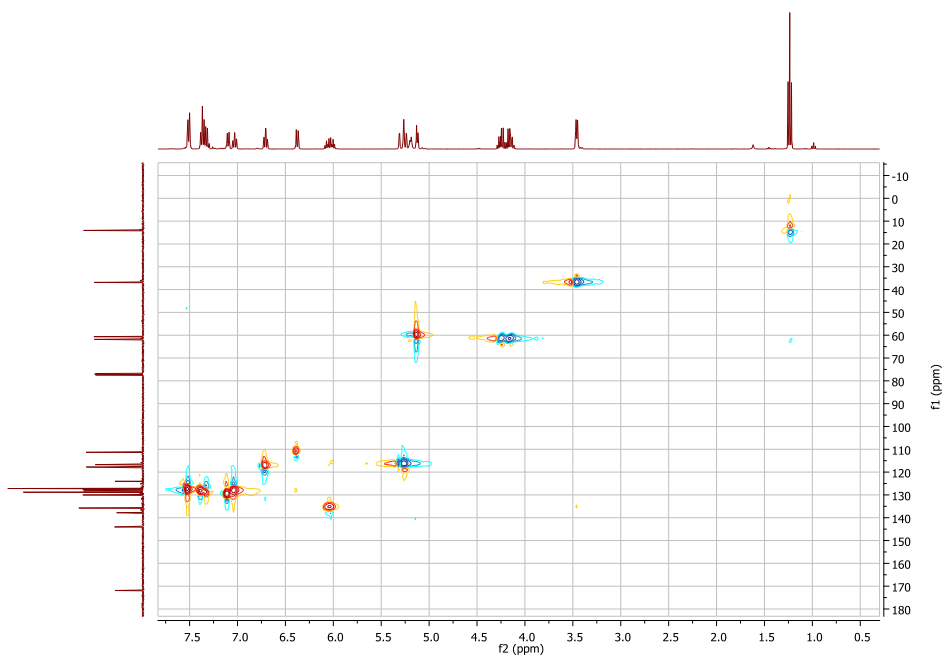
Anexo 1.4. Espectro de RMN ^{13}C del *N*-(2-alilfenil)fenilglicin etil éster **2a**.



Anexo 1.5. Espectro de COSY ^1H - ^1H del *N*-(2-alilfenil)fenilglicin etil éster **2a**.

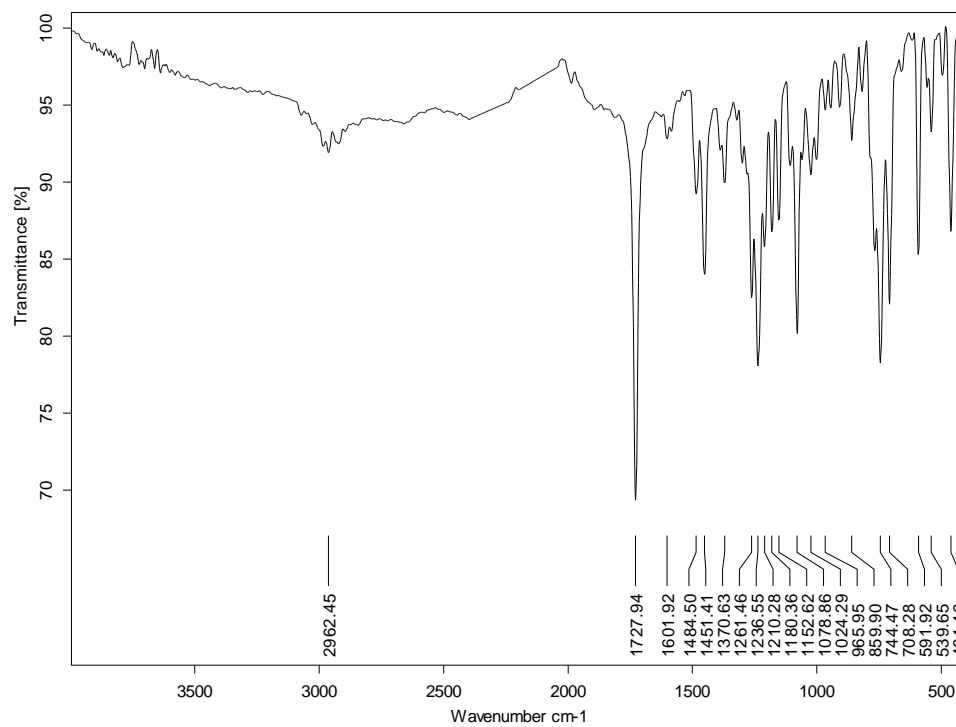


Anexo 1.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC del *N*-(2-alilfenil)fenilglicin etil éster **2a**.

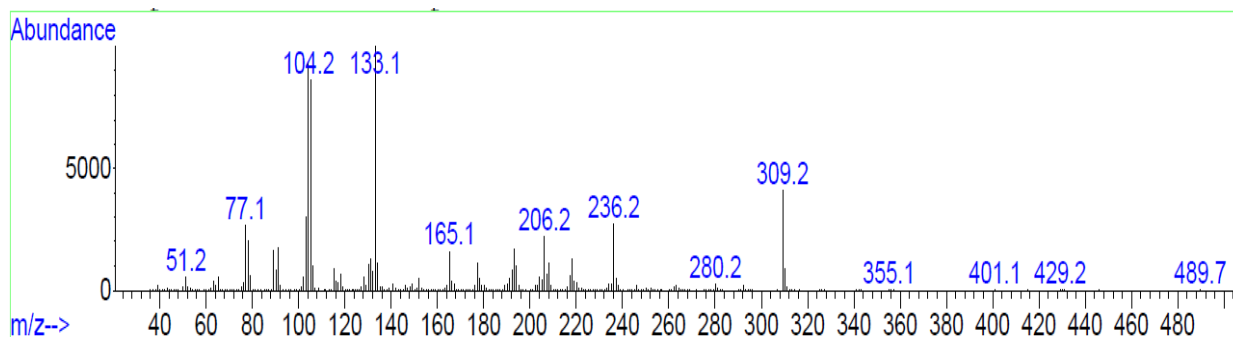


Anexos 2. Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H, HMBC, HSQC y NOESY del 1,4-epoxicicloaduto 3a.

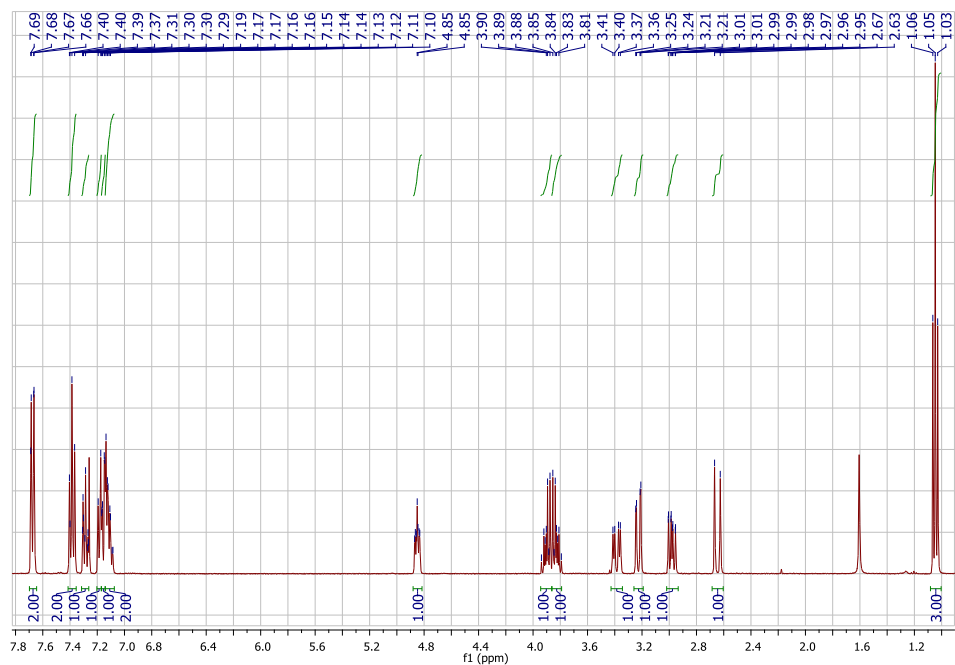
Anexo 2.1. Espectro de IR del 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilato de etilo 3a.



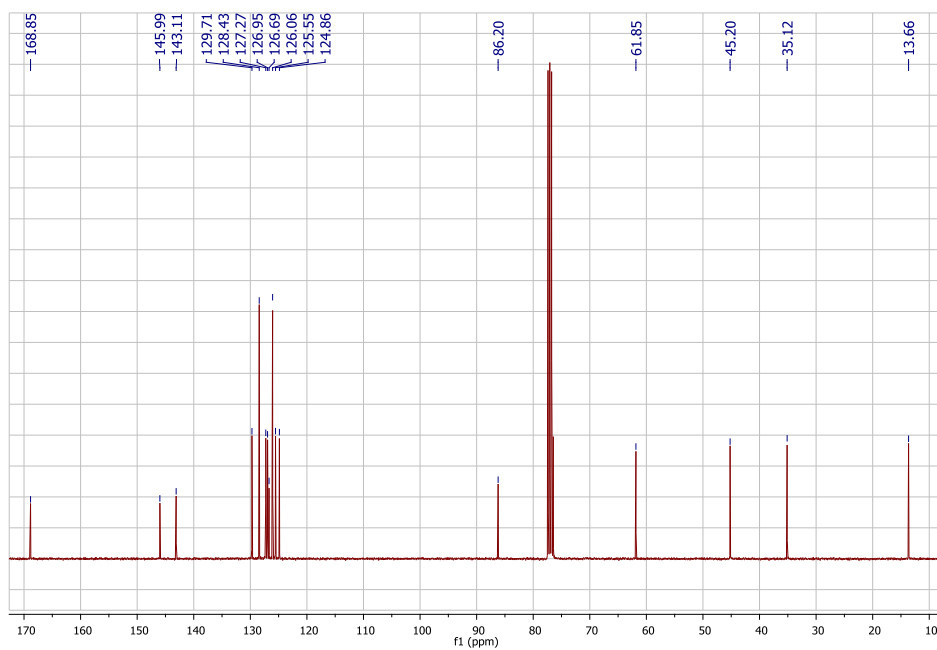
Anexo 2.2. Espectro de masas del 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilato de etilo 3a.



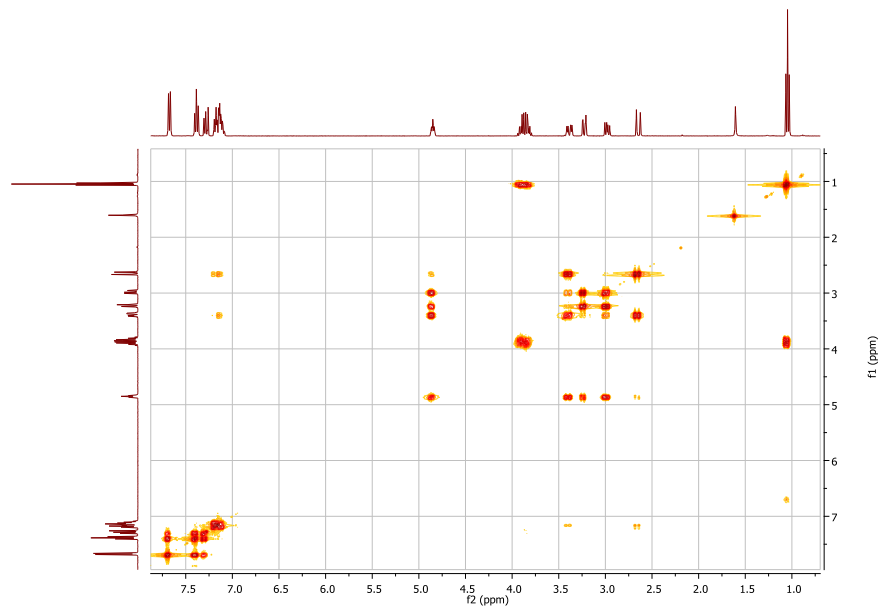
Anexo 2.3. Espectro de RMN ^1H del 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilato de etilo **3a**.



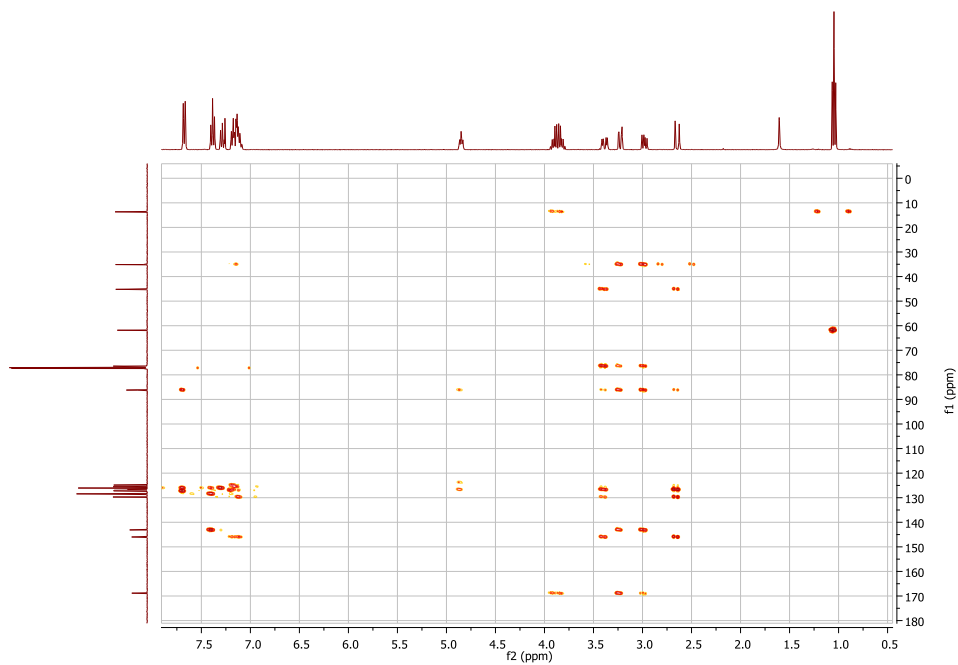
Anexo 2.4. Espectro de RMN ^{13}C del 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilato de etilo **3a**.



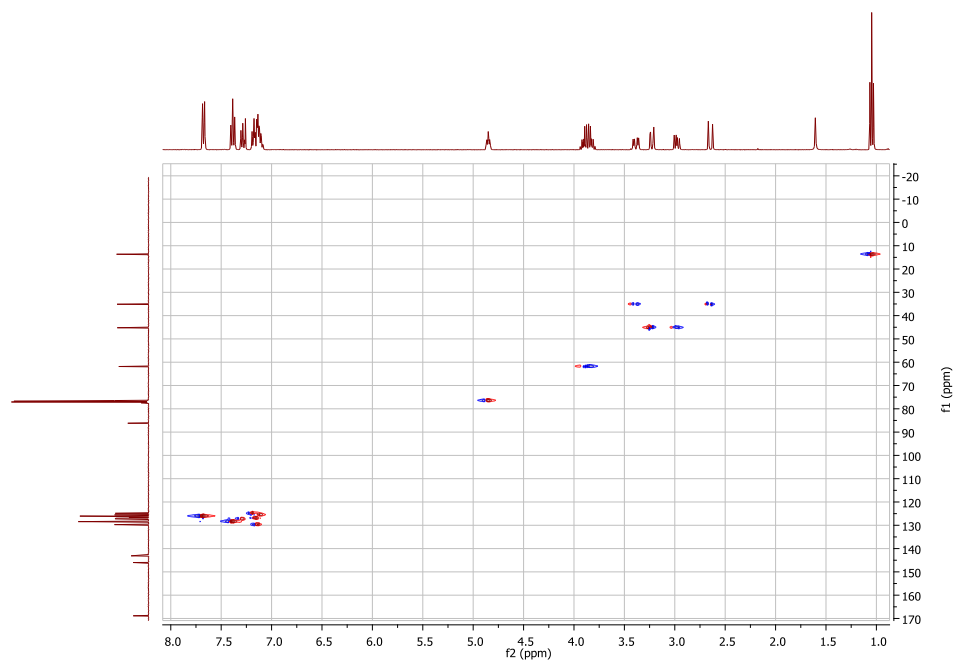
Anexo 2.5. Espectro de COSY ^1H - ^1H del 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilato de etilo **3a**.



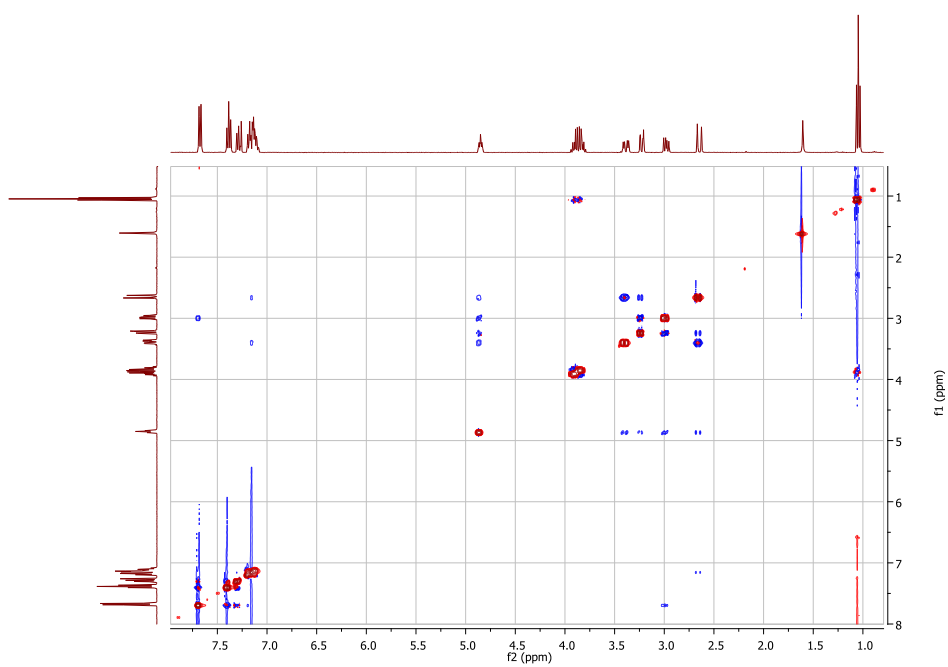
Anexo 2.6. Espectro de correlación heteronuclear HMBC del 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilato de etilo **3a**.



Anexo 2.7. Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilato de etilo **3a**.

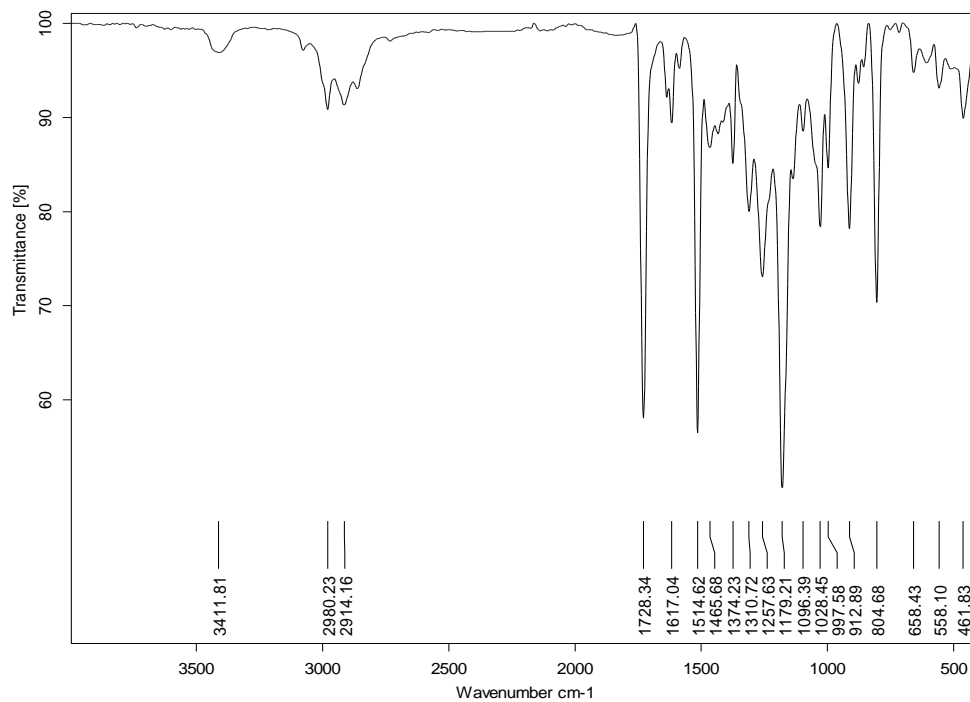


Anexo 2.8. Espectro NOESY de del 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilato de etilo **3a**.

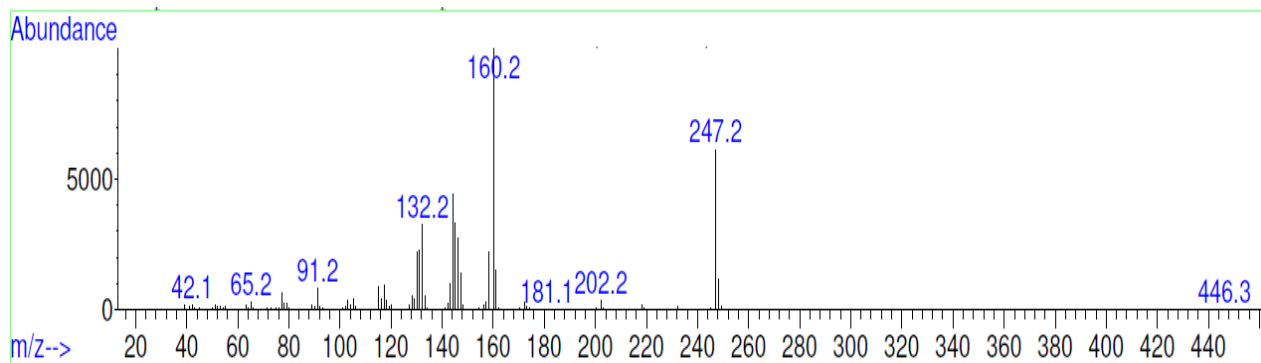


Anexos 3. Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H y HSQC del aducto de Michael **4b.**

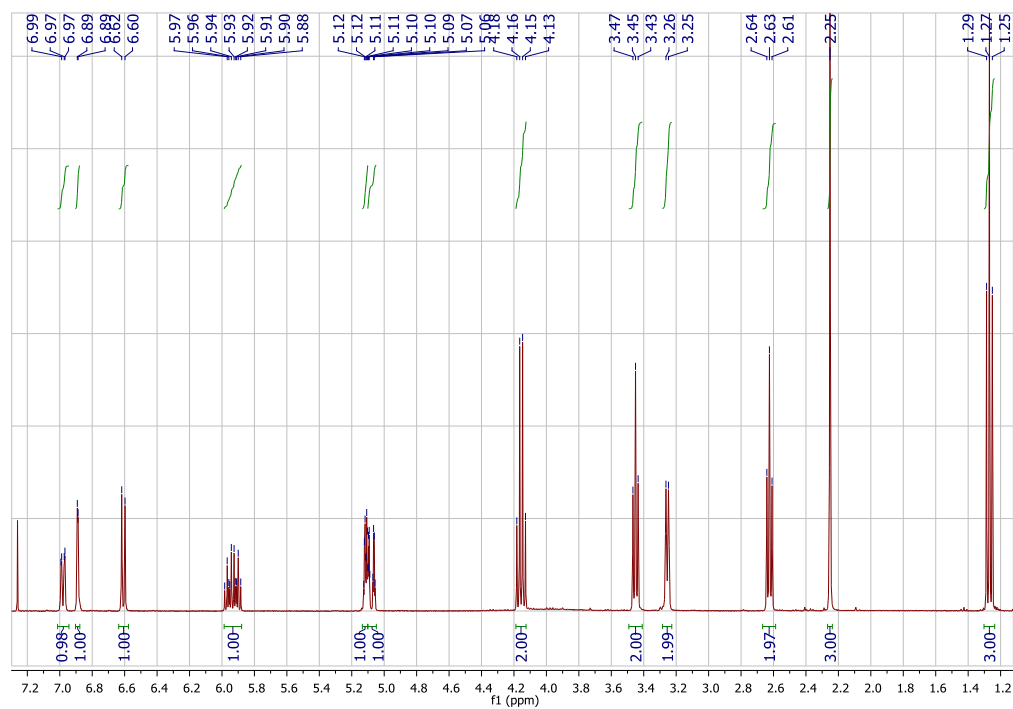
Anexo 3.1. Espectro de IR del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)propanoato de etilo **4b.**



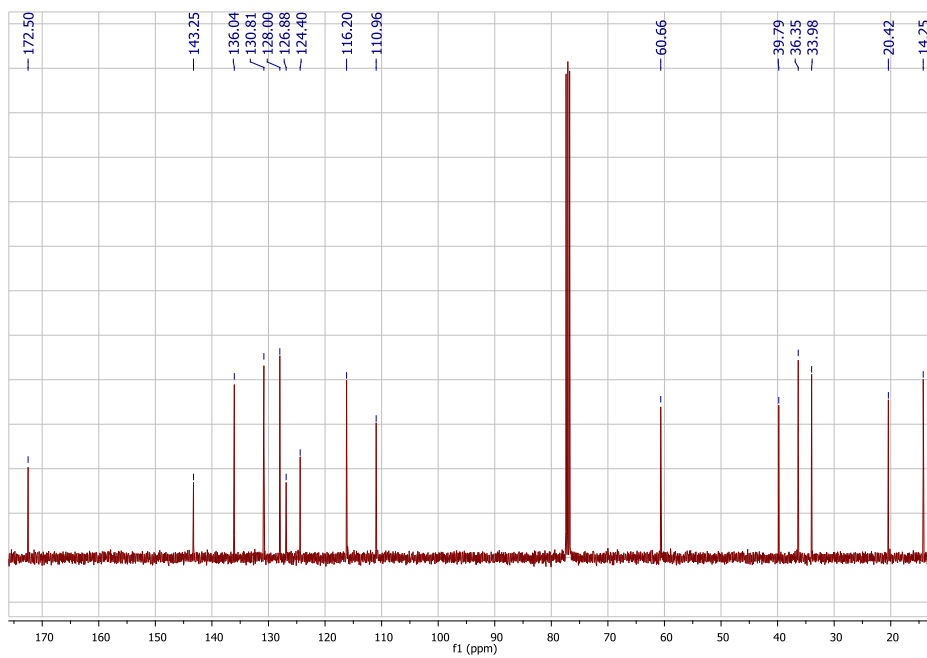
Anexo 3.2. Espectro de masas del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)propanoato de etilo **4b.**



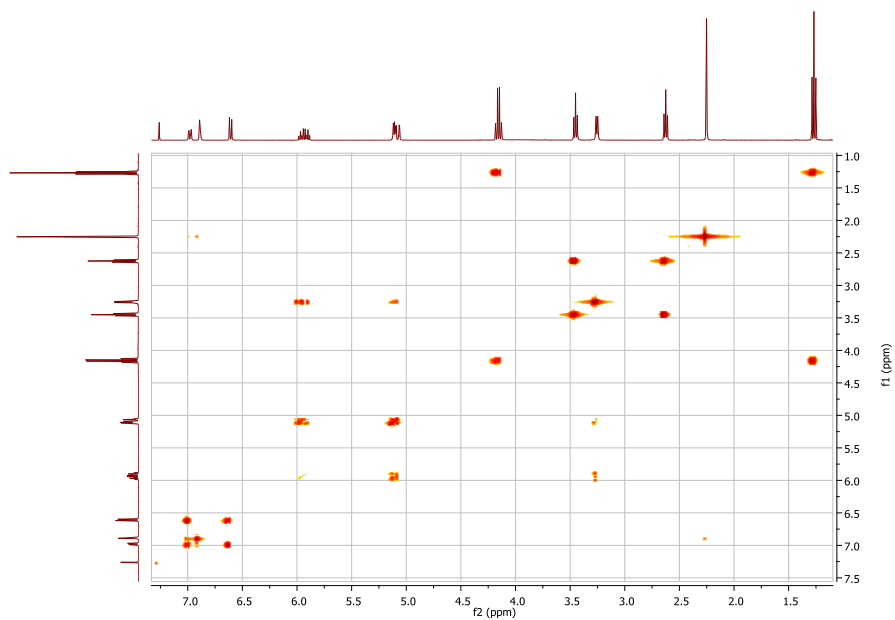
Anexo 3.3. Espectro de RMN ^1H del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)propanoato de etilo **4b**.



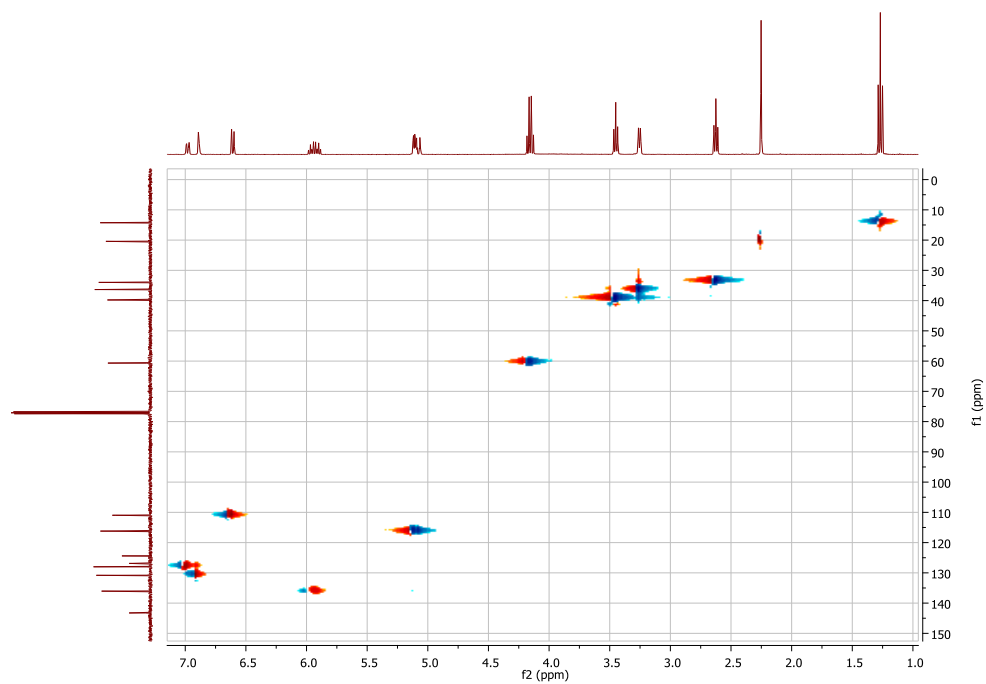
Anexo 3.4. Espectro de RMN ^{13}C del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)propanoato de etilo **4b**.



Anexo 3.5. Espectro de COSY ^1H - ^1H del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)propanoato de etilo **4b**.

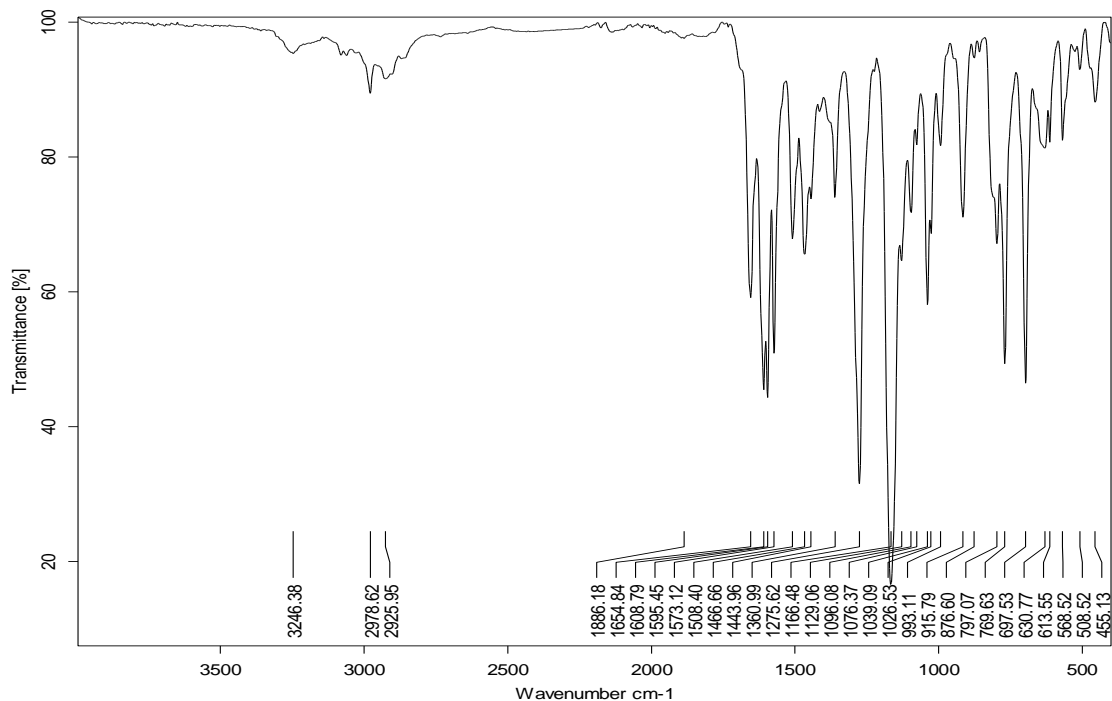


Anexo 3.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)propanoato de etilo **4b**.

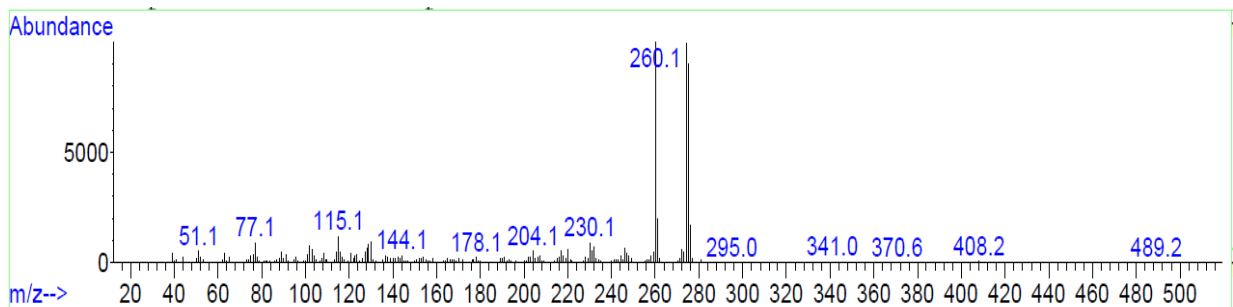


Anexos 4. Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H y HSQC del β-enamino-éster 5b.

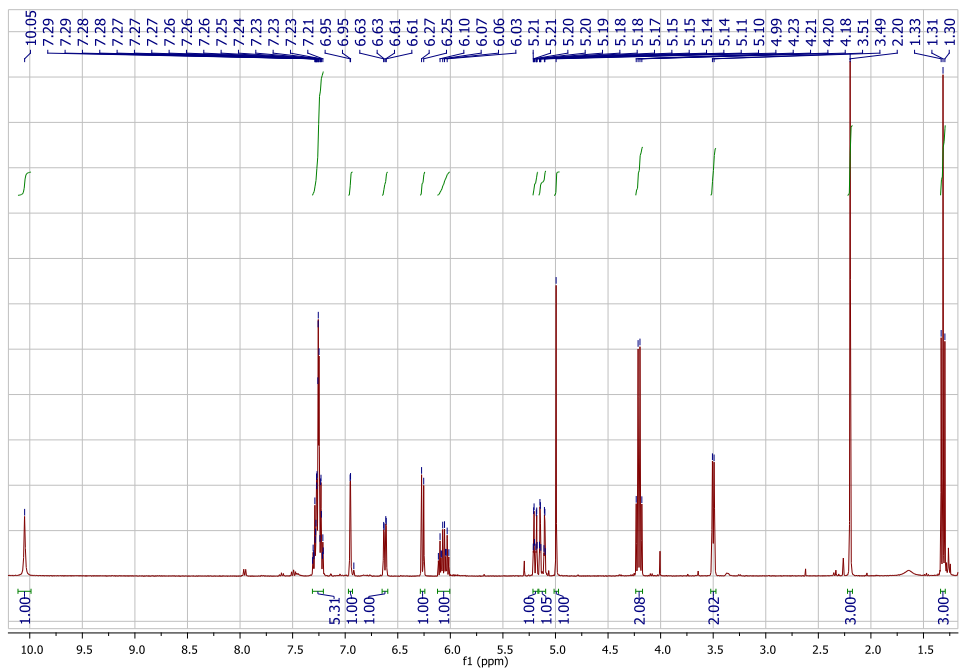
Anexo 4.1. Espectro de IR del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)-3-fenilacrilato de etilo 5b.



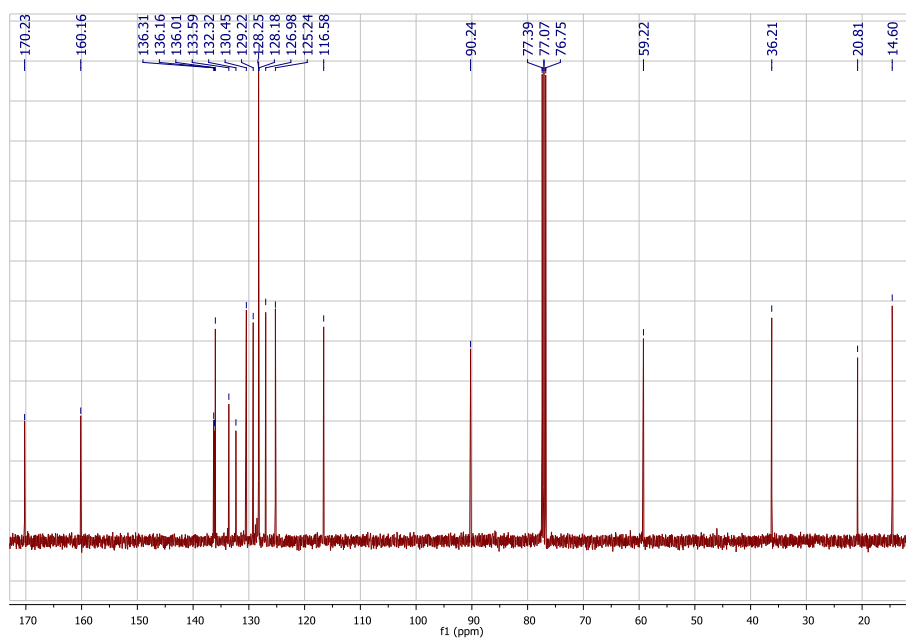
Anexo 4.2. Espectro de masas del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)-3-fenilacrilato de etilo 5b.



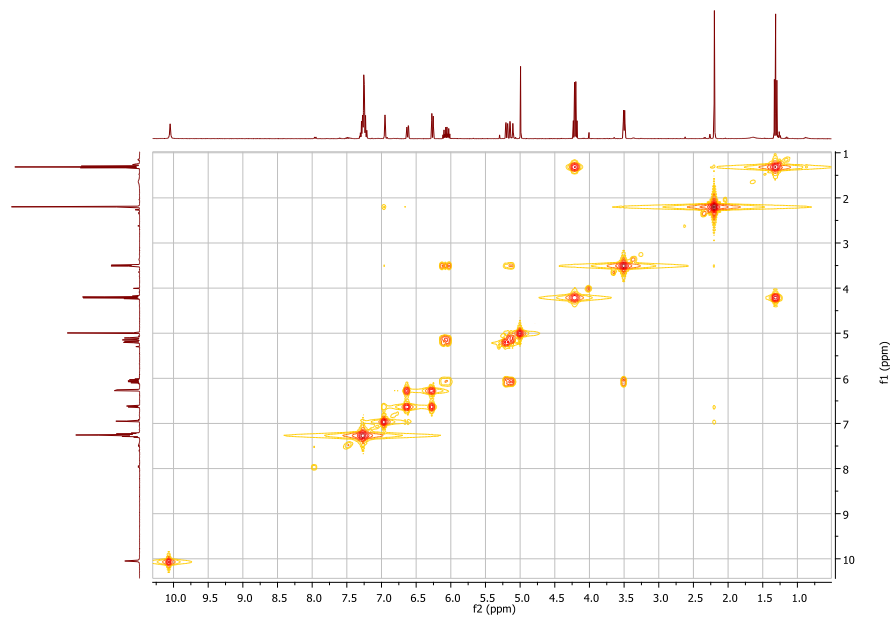
Anexo 4.3. Espectro de RMN ^1H del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)-3-fenilacrilato de etilo
5b.



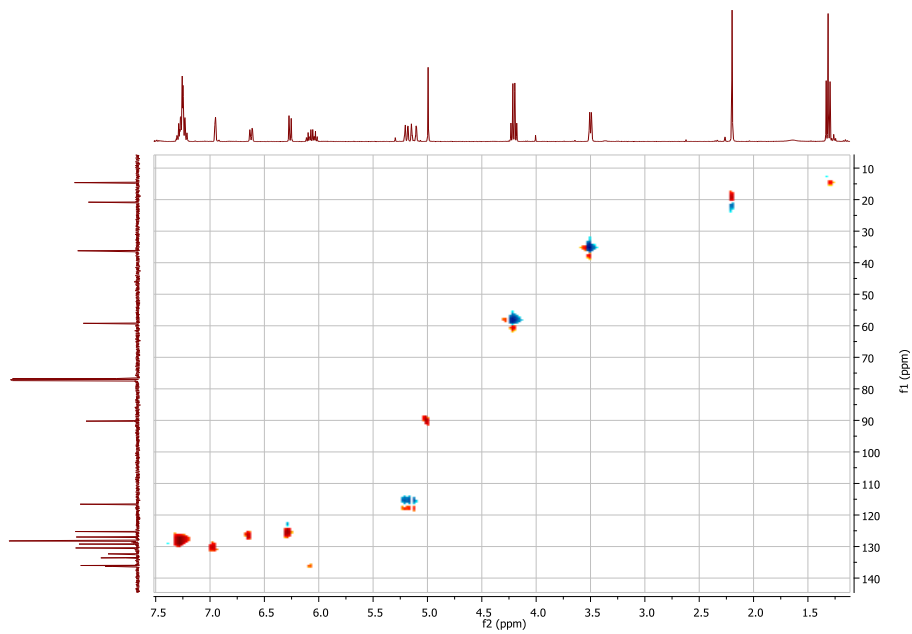
Anexo 4.4. Espectro de RMN ^{13}C del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)-3-fenilacrilato de etilo
5b.



Anexo 4.5. Espectro de COSY ^1H - ^1H del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)-3-fenilacrilato de etilo **5b**.

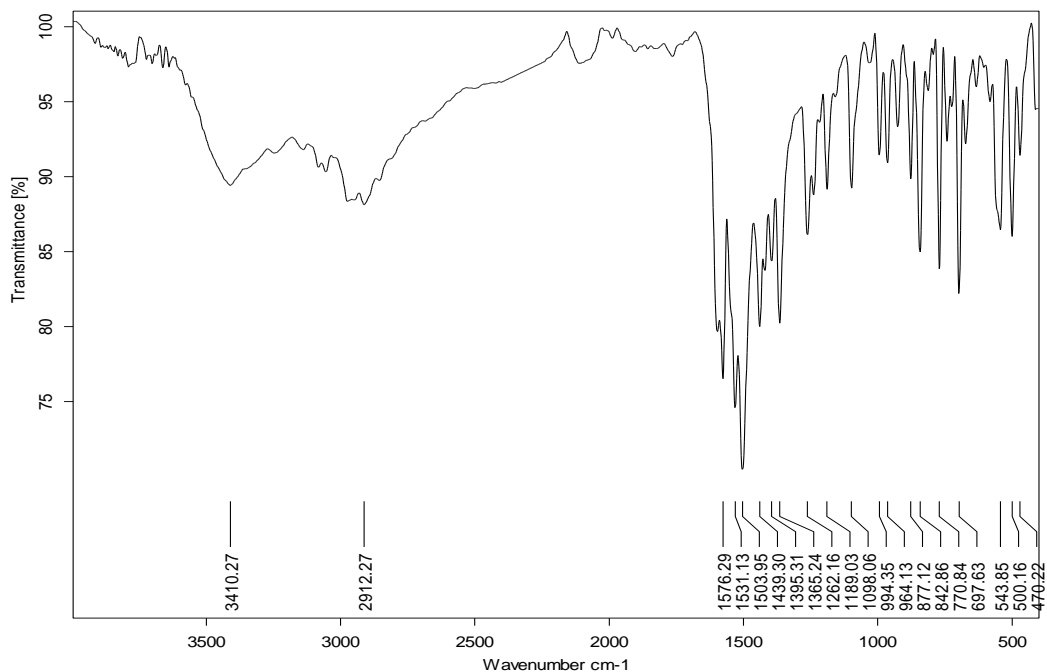


Anexo 4.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)-3-fenilacrilato de etilo **5b**.

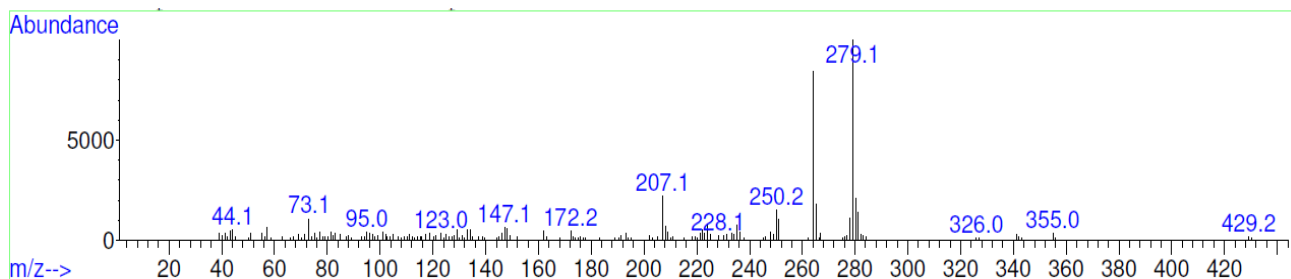


Anexos 5. Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H y HSQC de la 2-fenil-8-(1-propenil)quinolin-4(1H)-ona **6b y de y de las 4-fenilpirrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-ona **6'b**.**

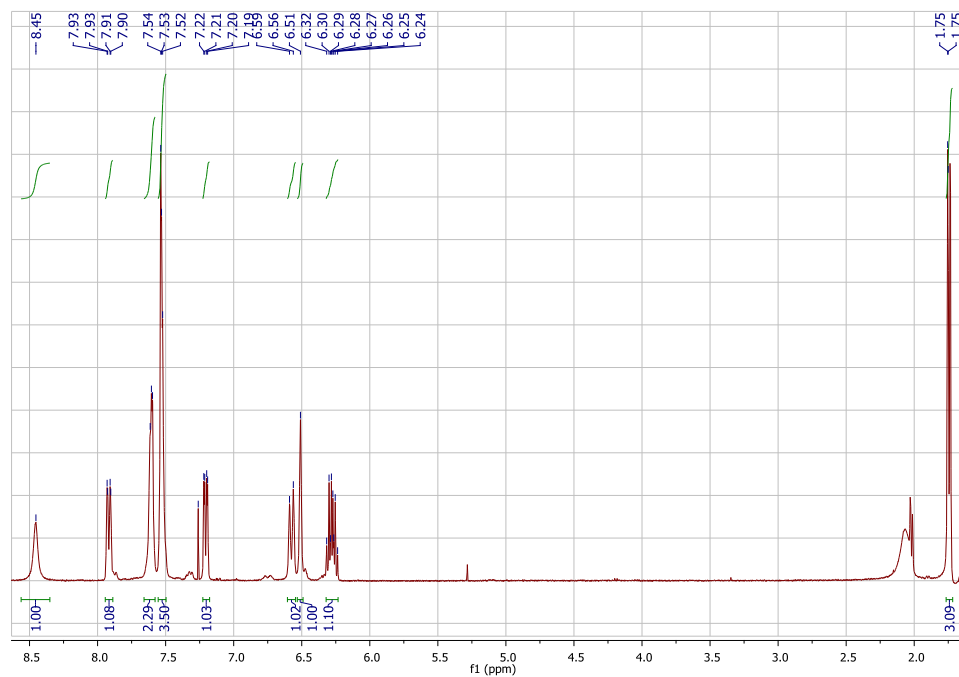
Anexo 5.1. Espectro de IR de la 6-Fluoro-2-fenil-8-(1-propenil)quinolin-4(1H)-ona **6b.**



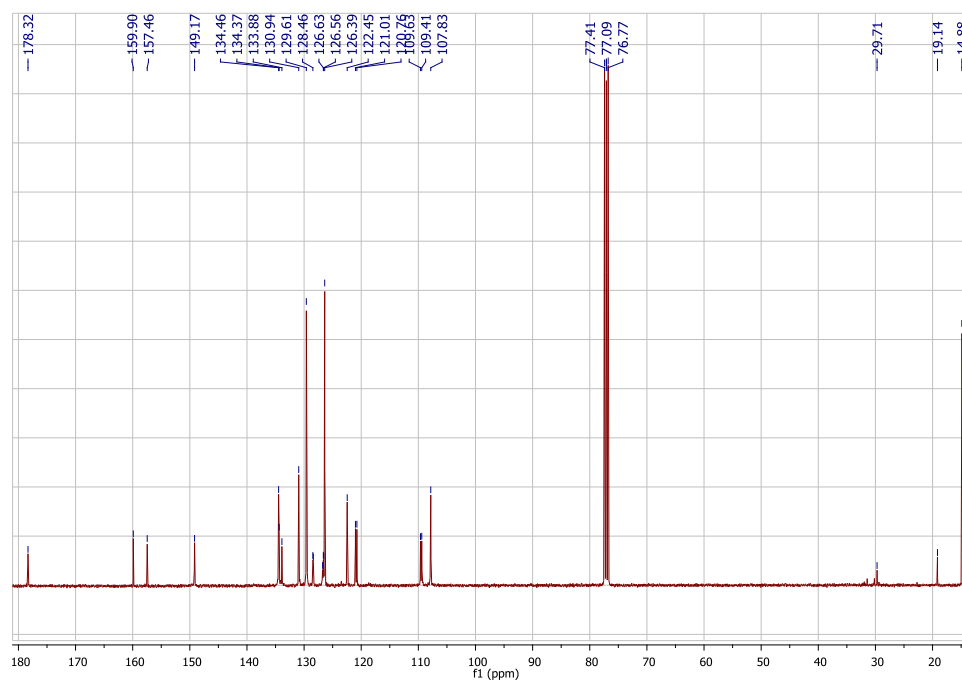
Anexo 5.2. Espectro de masas de la 6-Fluoro-2-fenil-8-(1-propenil)quinolin-4(1H)-ona **6b.**



Anexo 5.3. Espectro de RMN ^1H de la 6-Fluoro-2-fenil-8-(1-propenil)quinolin-4(1H)-ona **6b**.

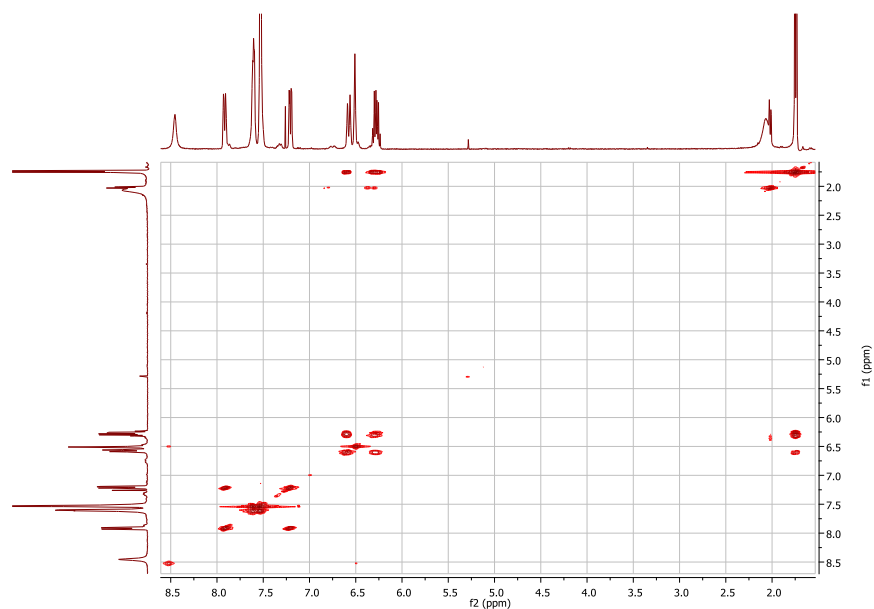


Anexo 5.4. Espectro de RMN ^{13}C de la 6-Fluoro-2-fenil-8-(1-propenil)quinolin-4(1H)-ona **6b**.

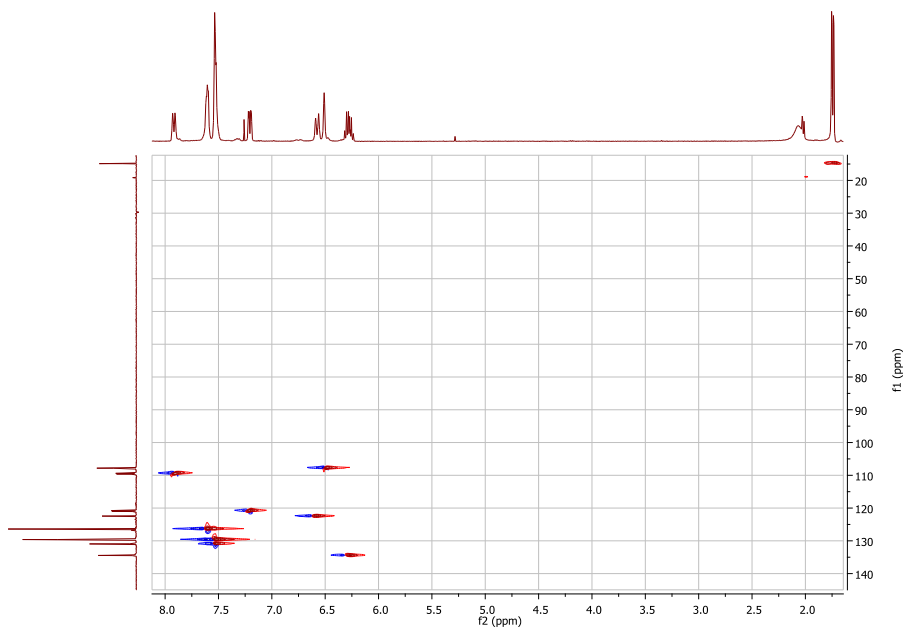


Anexo 5.5. Espectro de COSY ^1H - ^1H de la 6-Fluoro-2-fenil-8-(1-propenil)quinolin-4(1*H*)-ona

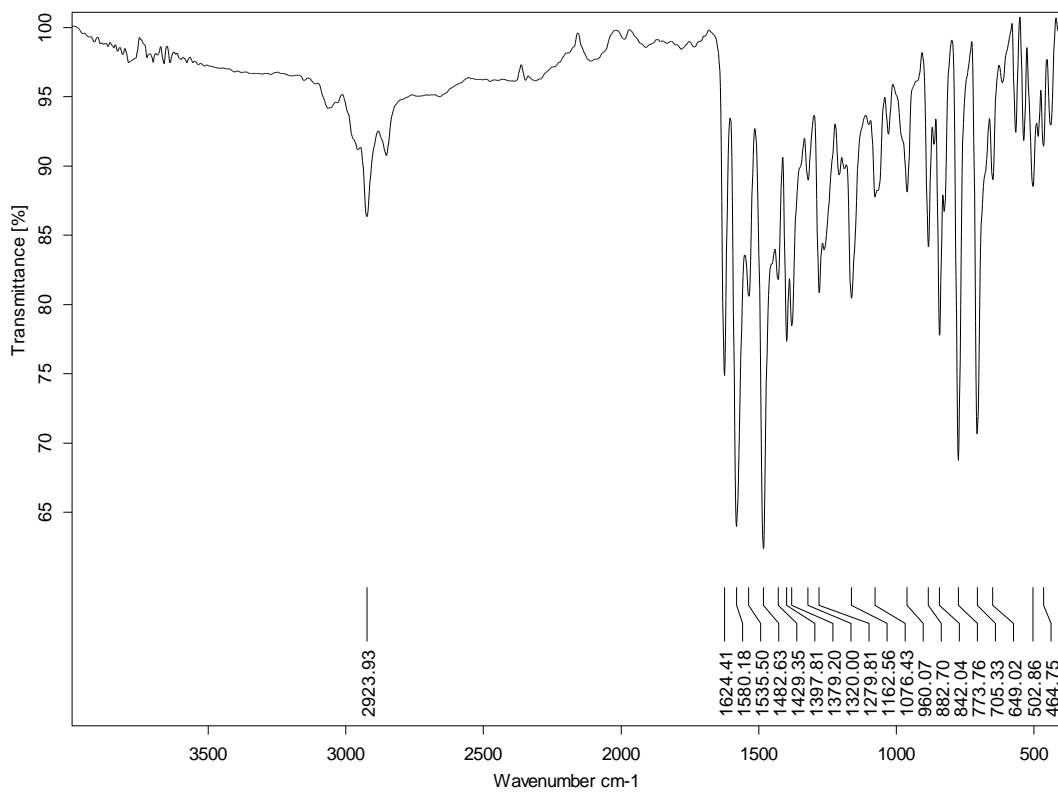
6b.



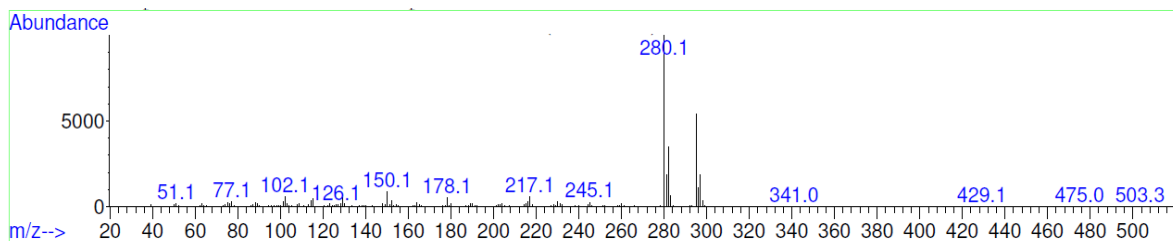
Anexo 5.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 6-Fluoro-2-fenil-8-(1-propenil)quinolin-4(1*H*)-ona **6b.**



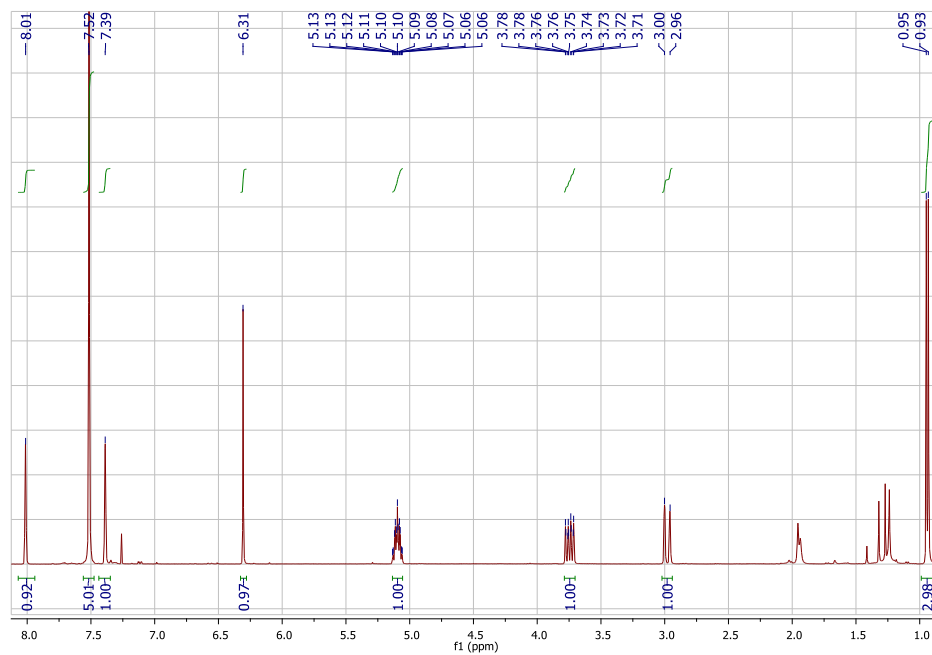
Anexo 5.7. Espectro de IR de la 8-cloro-2-metil-4-fenil-1,2-dihidro-6*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6-ona **6'a**.



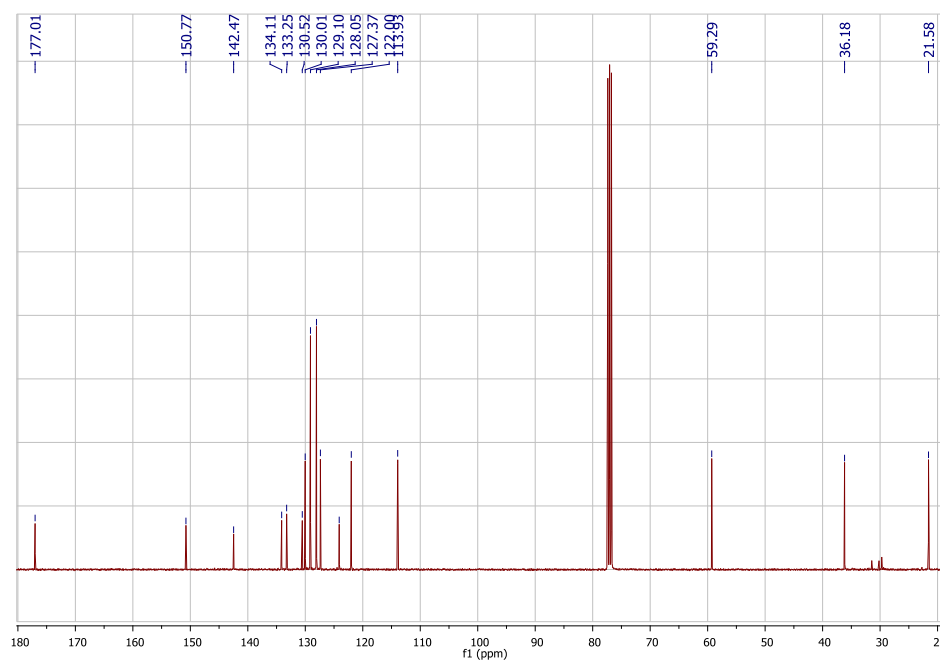
Anexo 5.8. Espectro de masas de la 8-cloro-2-metil-4-fenil-1,2-dihidro-6*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6-ona **6'a**.



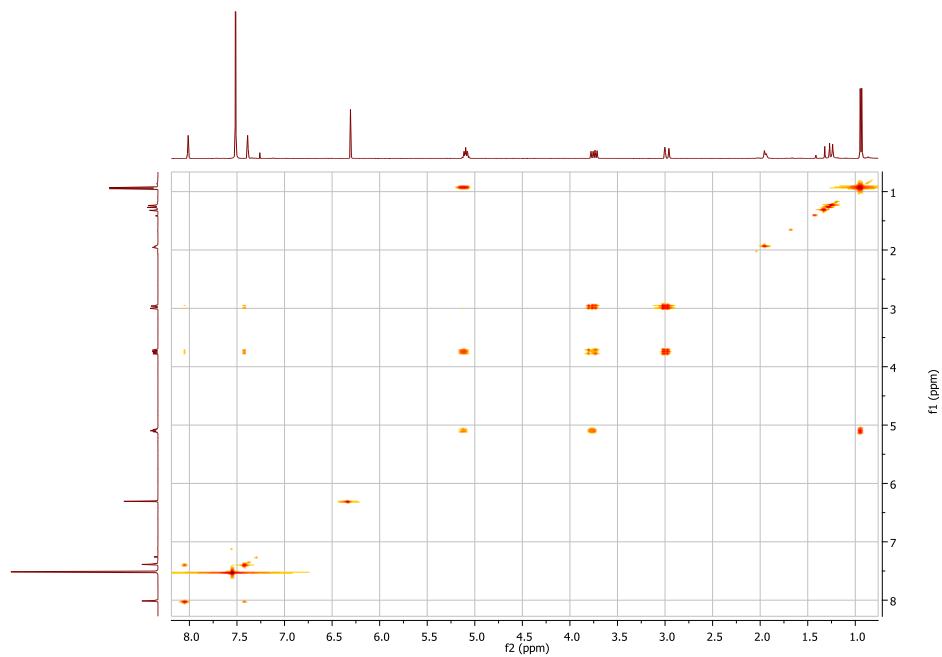
Anexo 5.9. Espectro de RMN ^1H de la 8-cloro-2-metil-4-fenil-1,2-dihidro-6*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6-ona **6'a**.



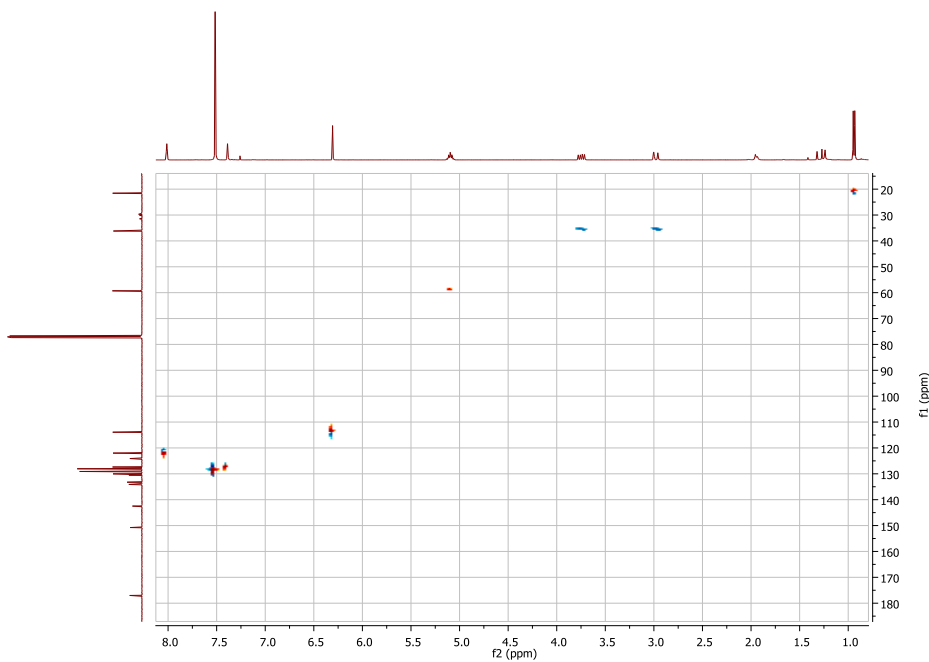
Anexo 5.10. Espectro de RMN ^{13}C de la 8-cloro-2-metil-4-fenil-1,2-dihidro-6*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6-ona **6'a**.



Anexo 5.11. Espectro de COSY ^1H - ^1H de la 8-cloro-2-metil-4-fenil-1,2-dihidro-6*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6-ona **6'a**.

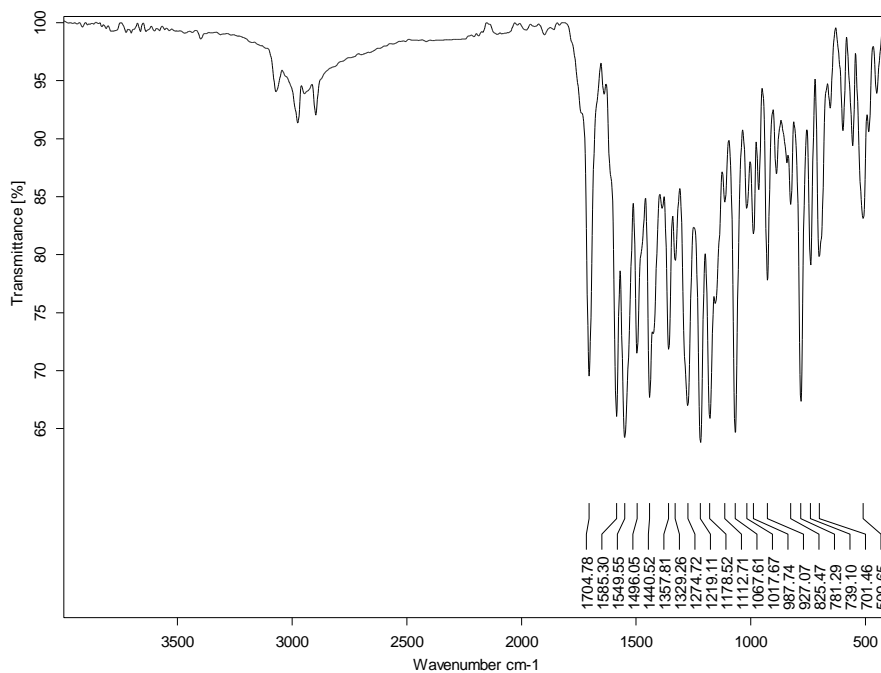


Anexo 5.12. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 8-cloro-2-metil-4-fenil-1,2-dihidro-6*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6-ona **6'a**.

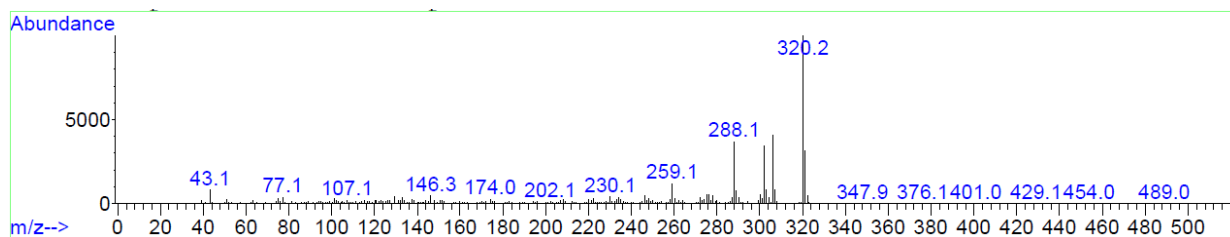


Anexos 6. Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H y HSQC del ácido 2-acetil-3-(2-alil-4-fluorofenil)amino)-3-fenilacrílico **7d.**

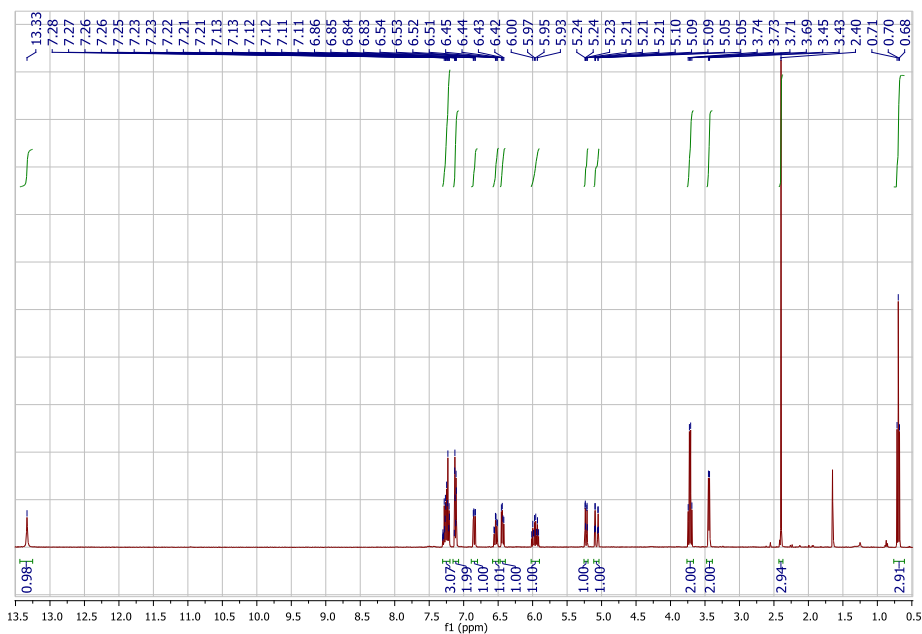
Anexo 6.1. Espectro de IR del éster etílico del ácido 2-acetil-3-(2-alil-4-fluorofenil)amino)-3-fenilacrílico **7d**.



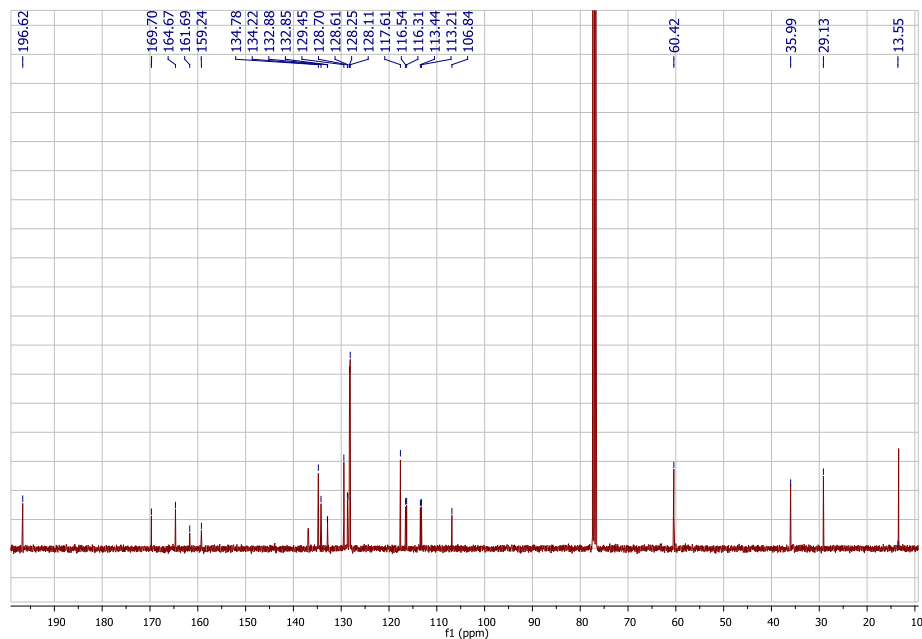
Anexo 6.2. Espectro de masas del éster etílico del ácido 2-acetil-3-(2-alil-4-fluorofenil)amino)-3-fenilacrílico **7d**.



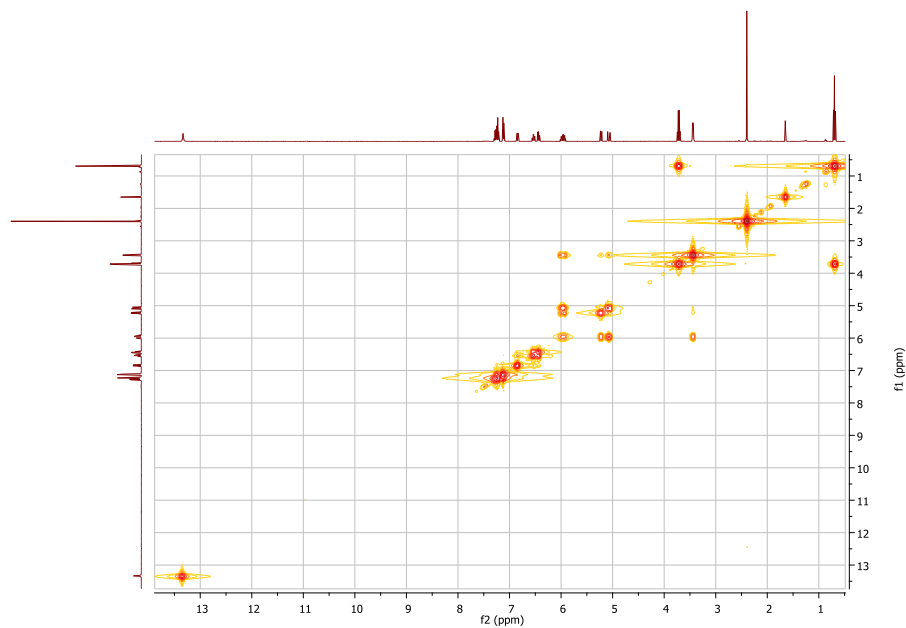
Anexo 6.3. Espectro de RMN ^1H del éster etílico del ácido 2-acetil-3-(2-alil-4-fluorofenil)amino)-3-fenilacrílico **7d**.



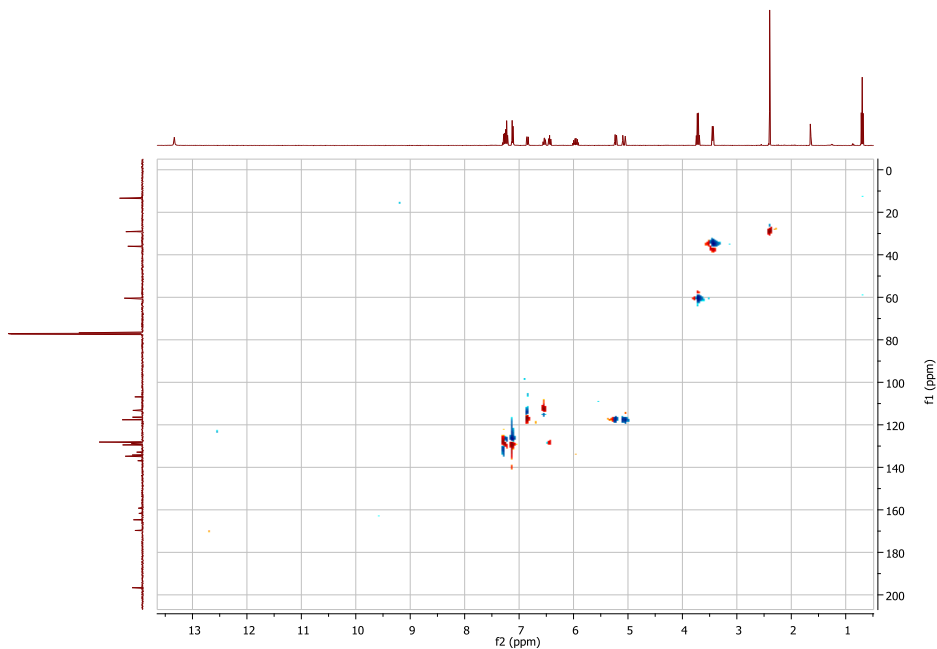
Anexo 6.4. Espectro de RMN ^{13}C del éster etílico del ácido 2-acetil-3-(2-alil-4-fluorofenil)amino)-3-fenilacrílico **7d**.



Anexo 6.5. Espectro de COSY ^1H - ^1H del éster etílico del ácido 2-acetil-3-(2-alil-4-fluorofenil)amino)-3-fenilacrílico **7d**.

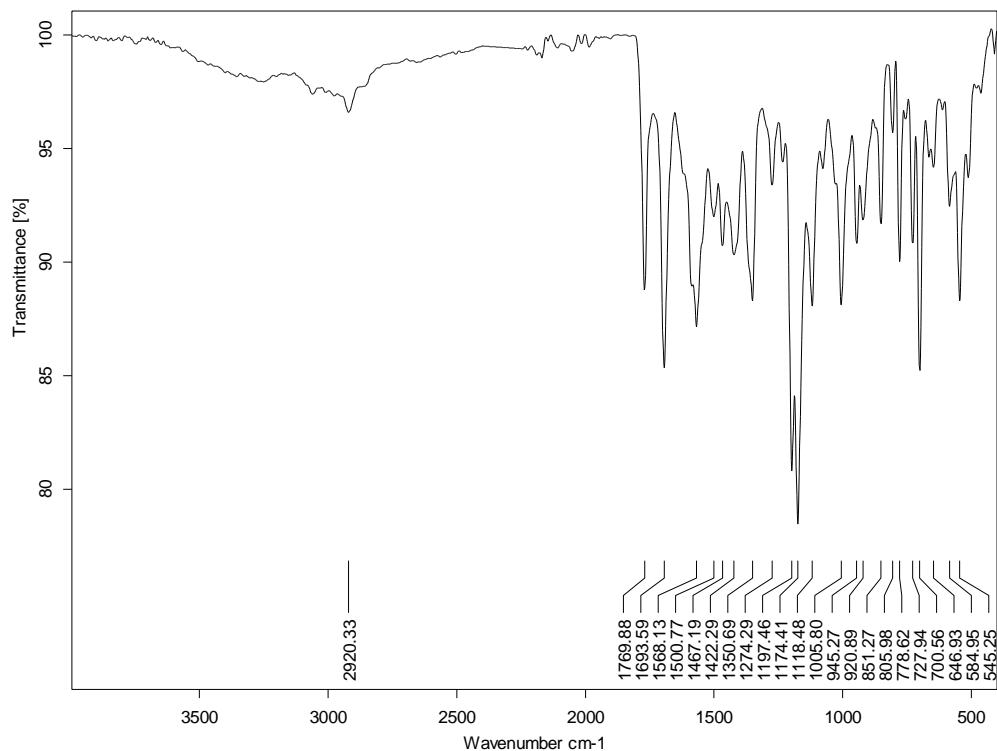


Anexo 6.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC del éster etílico del ácido 2-acetil-3-(2-alil-4-fluorofenil)amino)-3-fenilacrílico **7d**.

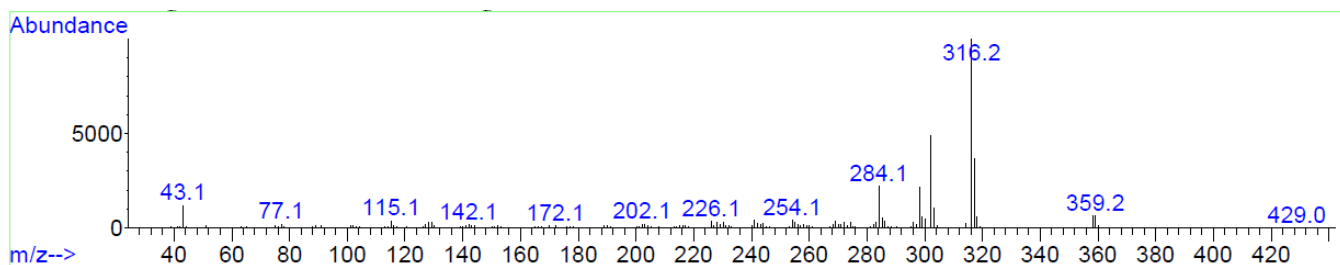


Anexos 7. Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H y HSQC de la 8-alil-1,3-diacetil-6-metil-2-fenil-4(1H)-quinolonona 8b.

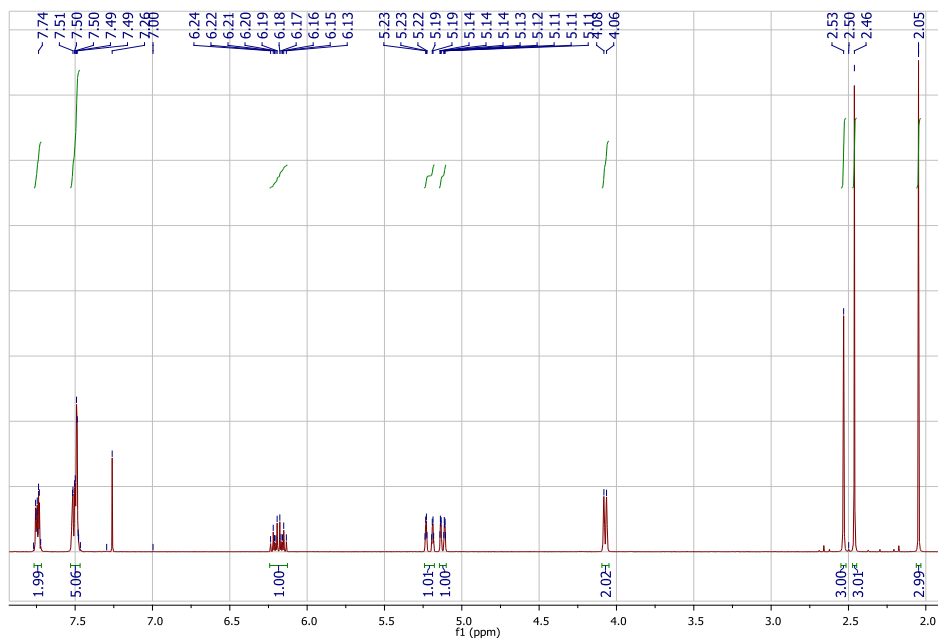
Anexo 7.1. Espectro de IR de la 8-alil-1,3-diacetil-6-metil-2-fenil-4(1H)-quinolonona 8b.



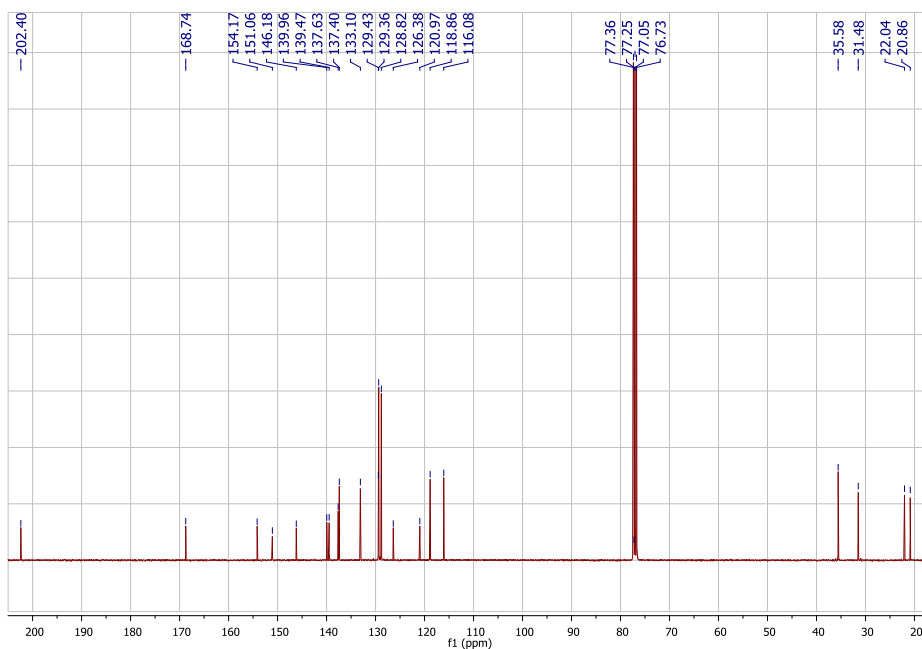
Anexo 7.2. Espectro de masas de la 8-alil-1,3-diacetil-6-metil-2-fenil-4(1H)-quinolonona 8b.



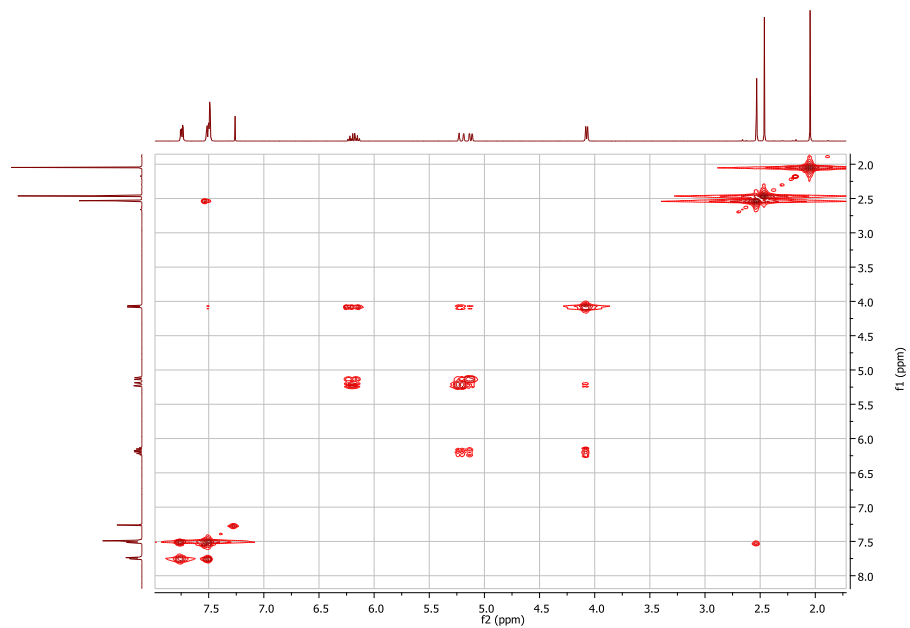
Anexo 7.3. Espectro de RMN ^1H de la 8-alil-1,3-diacetil-6-metil-2-fenil-4(1*H*)-quinolonona **8b**.



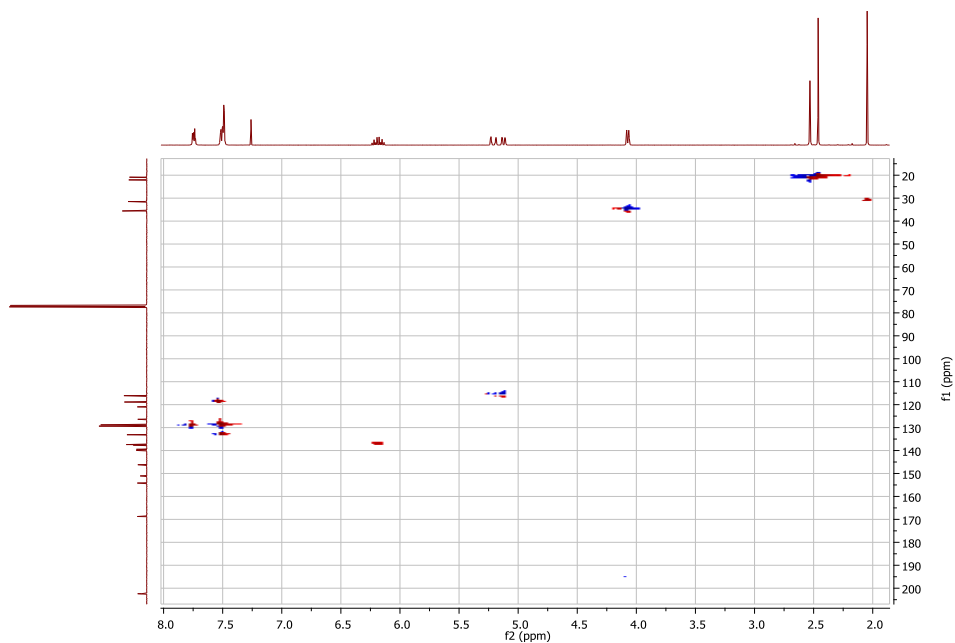
Anexo 7.4. Espectro de RMN ^{13}C de la 8-alil-1,3-diacetil-6-metil-2-fenil-4(1*H*)-quinolonona **8b**.



Anexo 7.5. Espectro de COSY ^1H - ^1H de la 8-alil-1,3-diacetil-6-metil-2-fenil-4(1*H*)-quinolonona **8b**.

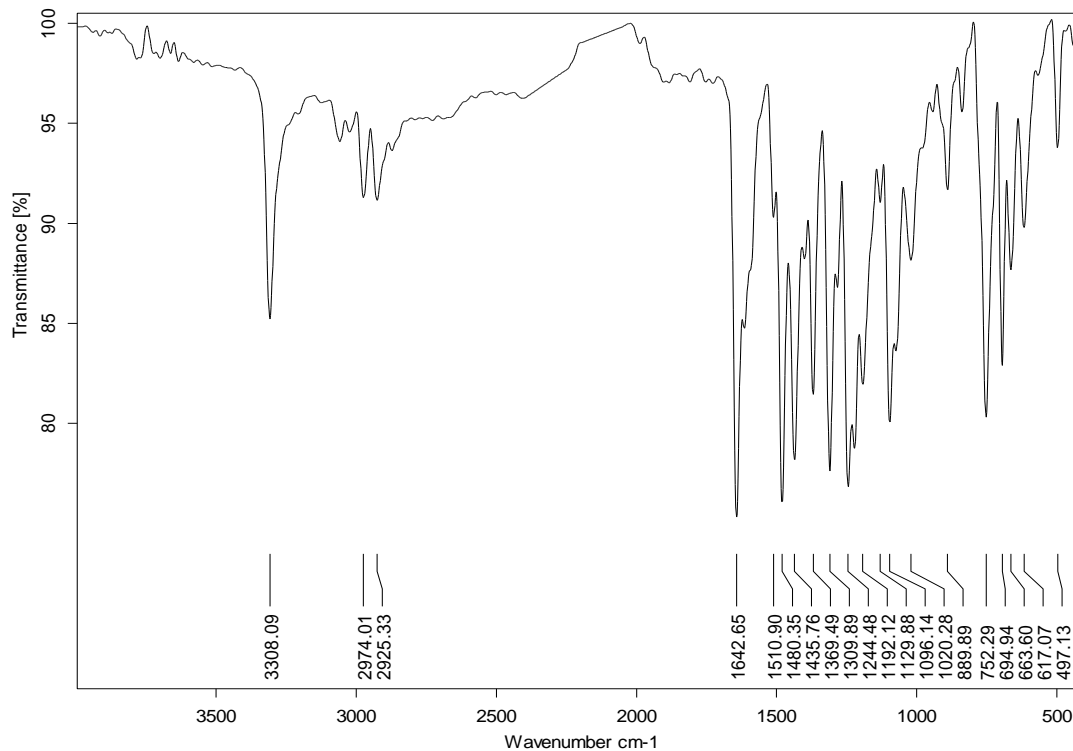


Anexo 7.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 8-alil-1,3-diacetil-6-metil-2-fenil-4(1*H*)-quinolonona **8b**.

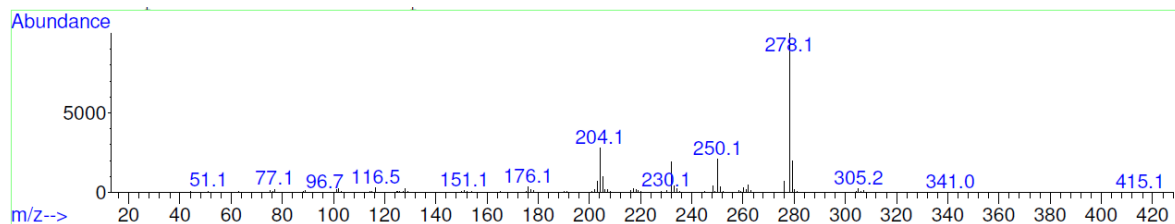


Anexos 8. Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H y HSQC del 4-Etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo 9a.

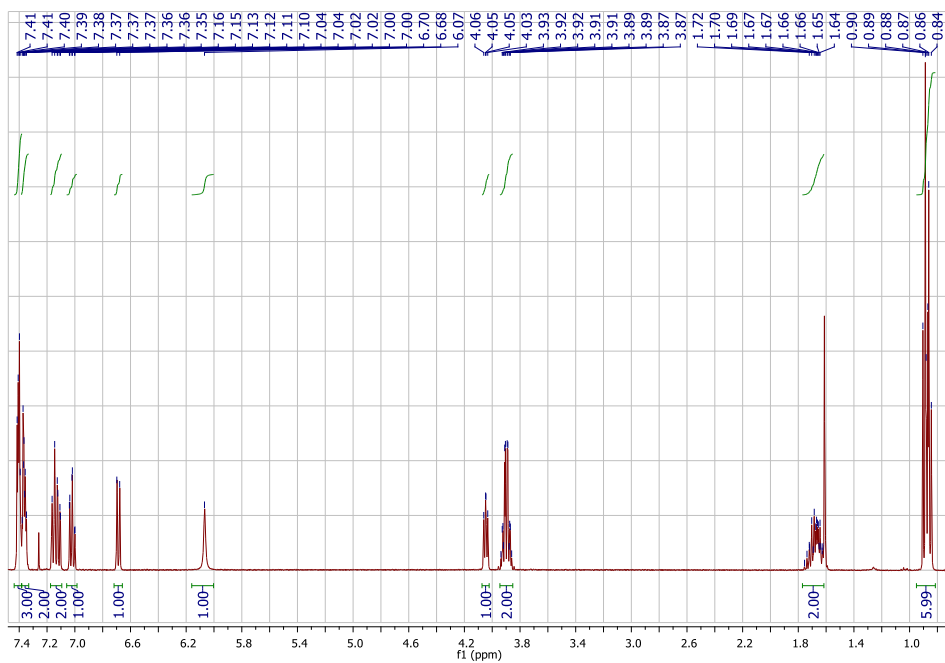
Anexo 8.1. Espectro de IR del 4-Etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo 9a.



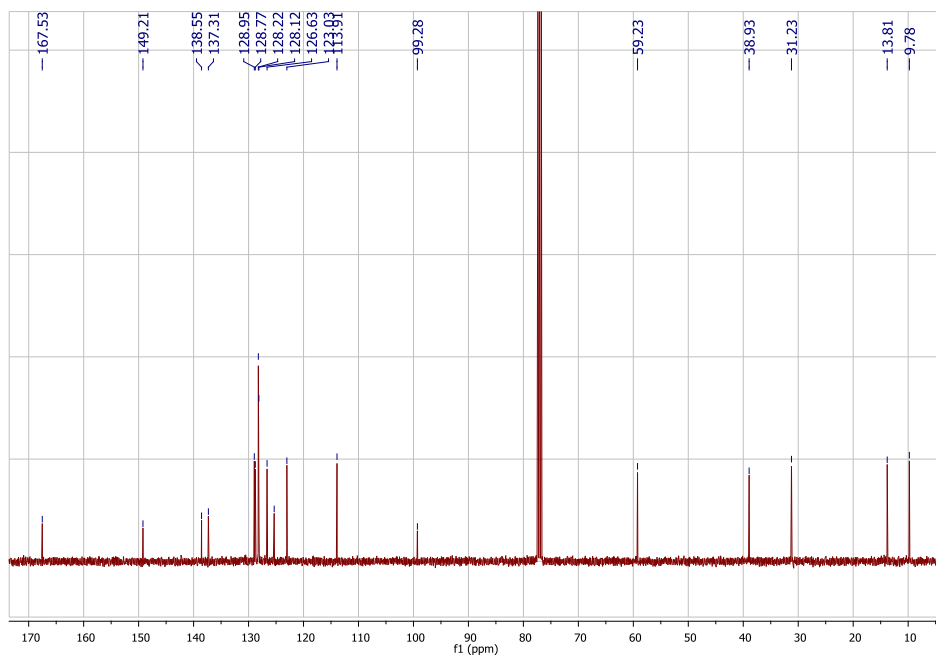
Anexo 8.2. Espectro de masas del 4-Etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo 9a.



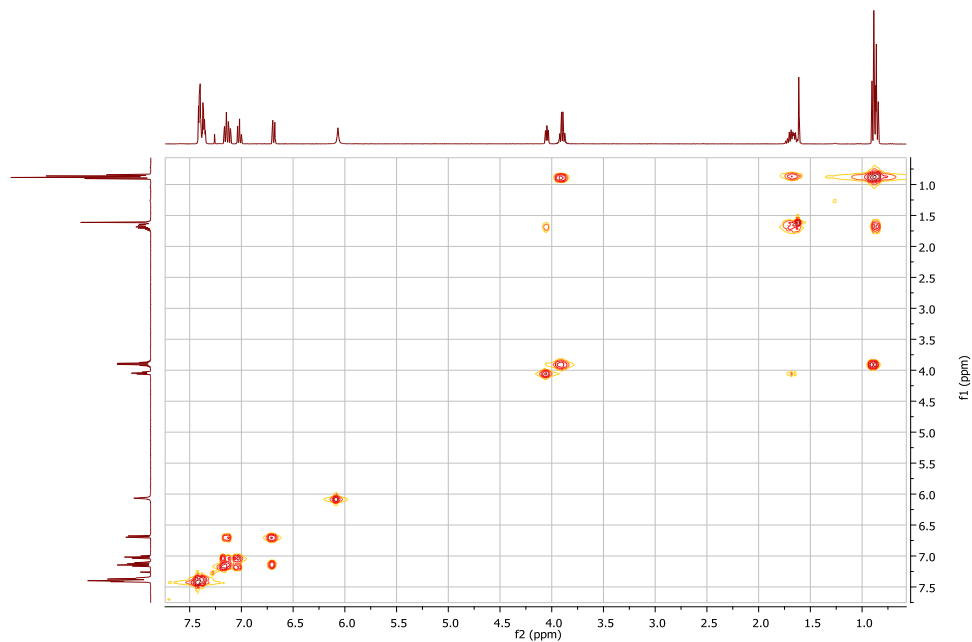
Anexo 8.3. Espectro de RMN ^1H del 4-Etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo **9a**.



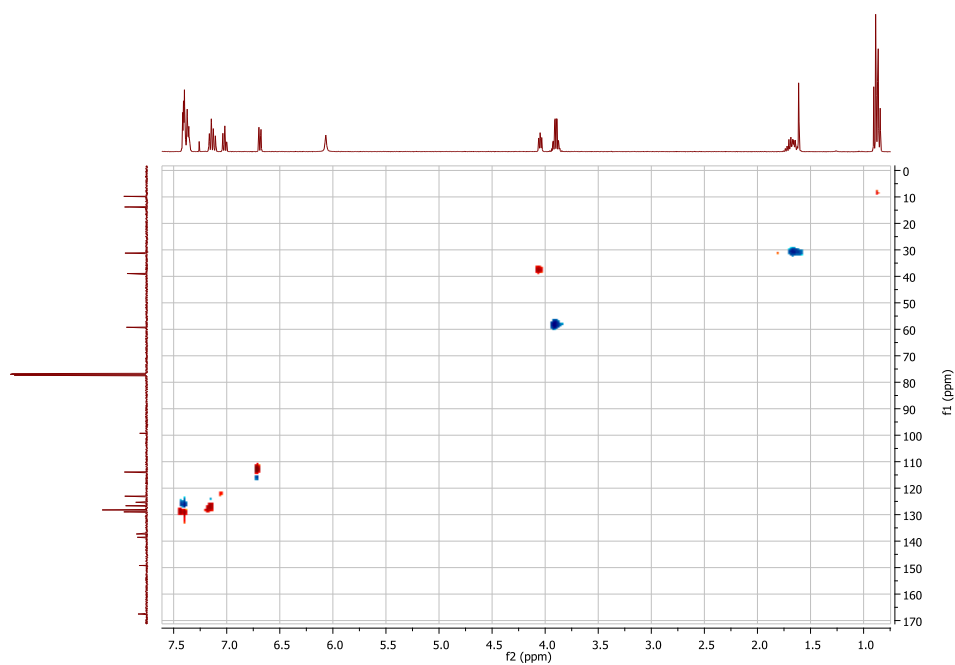
Anexo 8.4. Espectro de RMN ^{13}C del 4-Etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo **9a**.



Anexo 8.5. Espectro de COSY ^1H - ^1H del 4-Etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo **9a**.

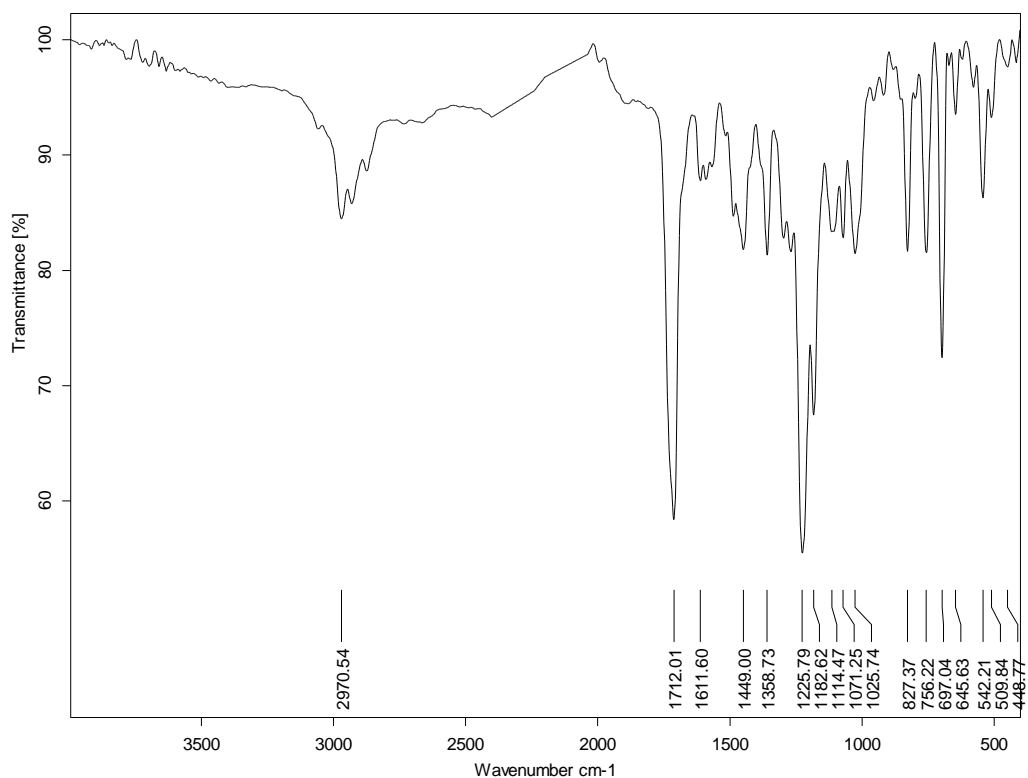


Anexo 8.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 4-Etil-2-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo **9a**.

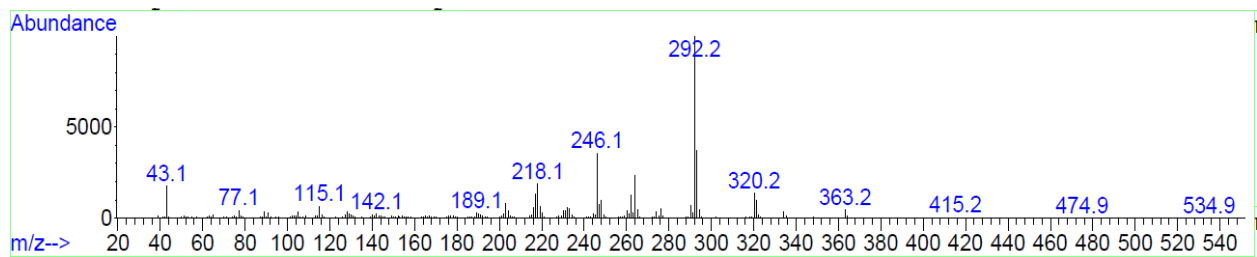


Anexos 9. Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H y HSQC del 3-acetil-4-etil-6-metil-2-fenil-3,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo **9'b.**

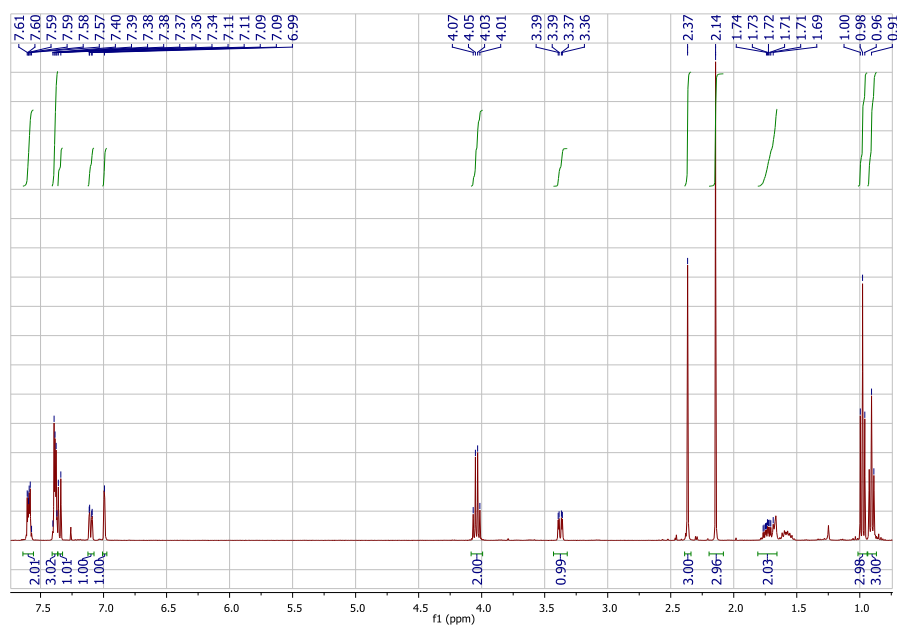
Anexo 9.1. Espectro de IR del 3-acetil-4-etil-6-metil-2-fenil-3,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo **9**'b.



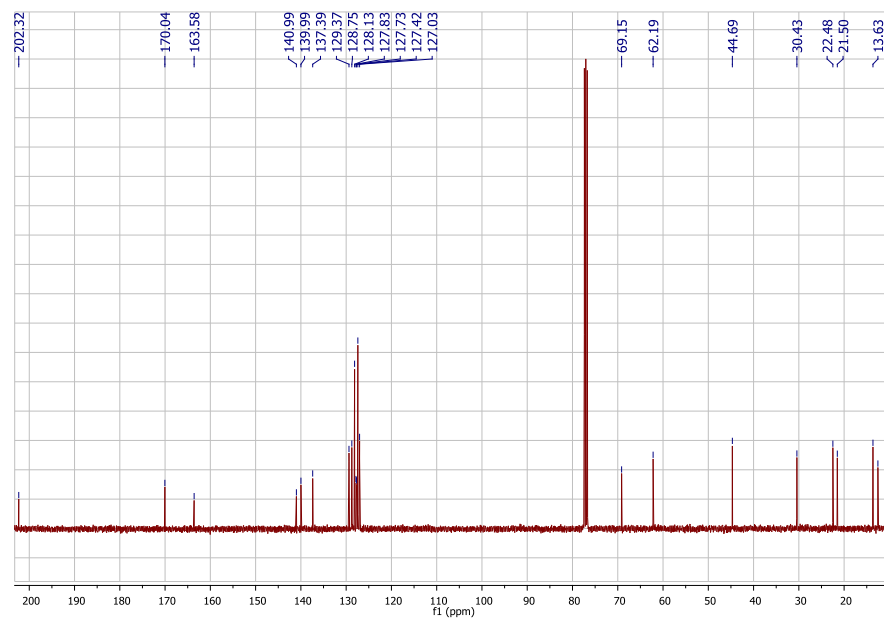
Anexo 9.2. Espectro de masas del 3-acetil-4-etil-6-metil-2-fenil-3,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo **9**'b.



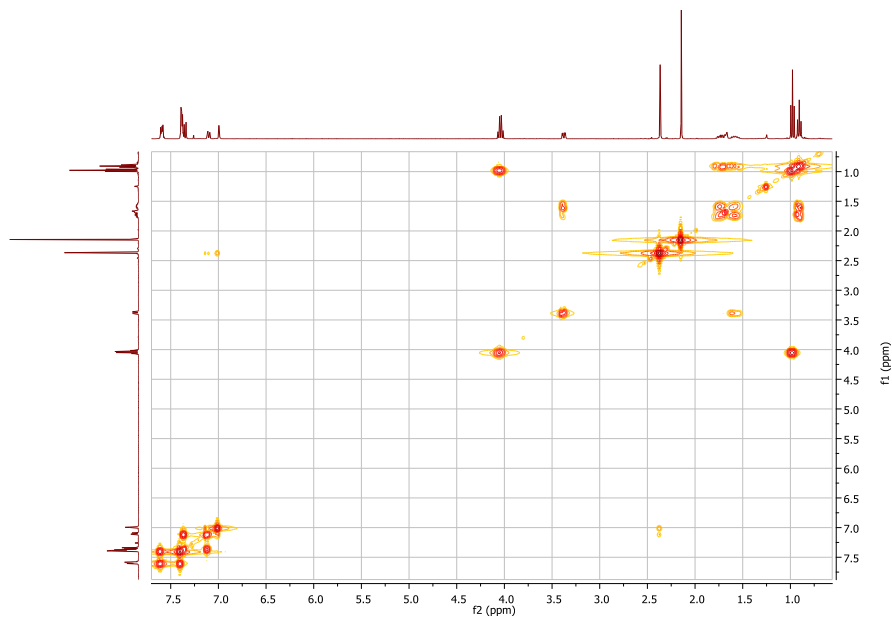
Anexo 9.3. Espectro de RMN ^1H del 3-acetil-4-etil-6-metil-2-fenil-3,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo **9'b**.



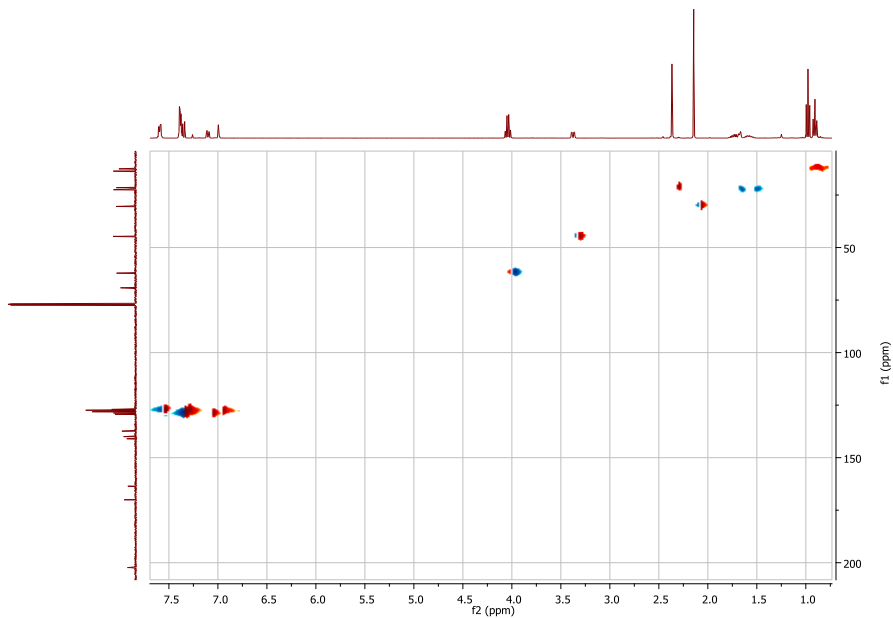
Anexo 9.4. Espectro de RMN ^{13}C del 3-acetil-4-etil-6-metil-2-fenil-3,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo **9'b**.



Anexo 9.5. Espectro de COSY ^1H - ^1H del 3-acetil-4-etil-6-metil-2-fenil-3,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo **2'b**.

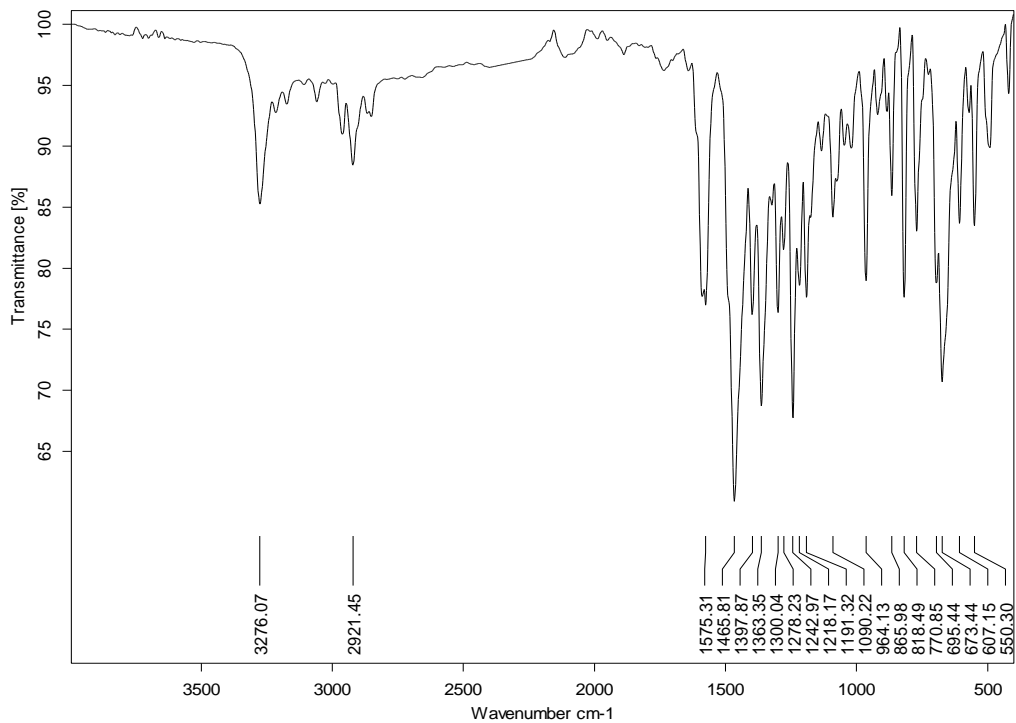


Anexo 9.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 3-acetil-4-etil-6-metil-2-fenil-3,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo **2'b**.

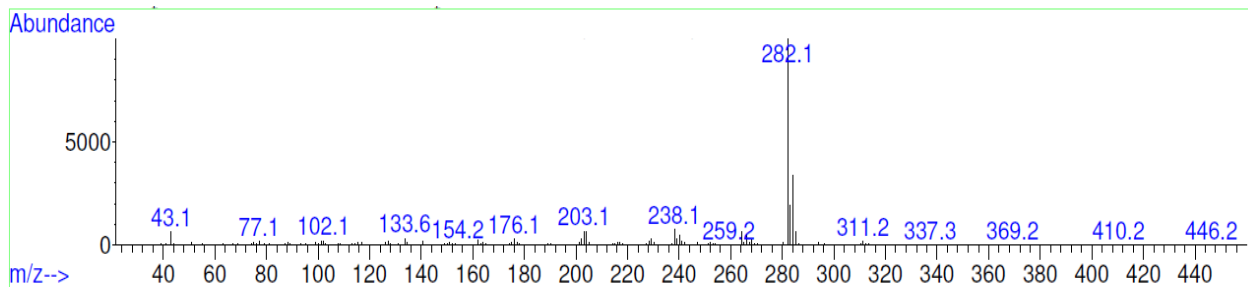


Anexos 10. Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H y HSQC de la 3-acetil-4-etil-6-fluoro-2-fenil-1,4-dihidroquinolina 2'd.

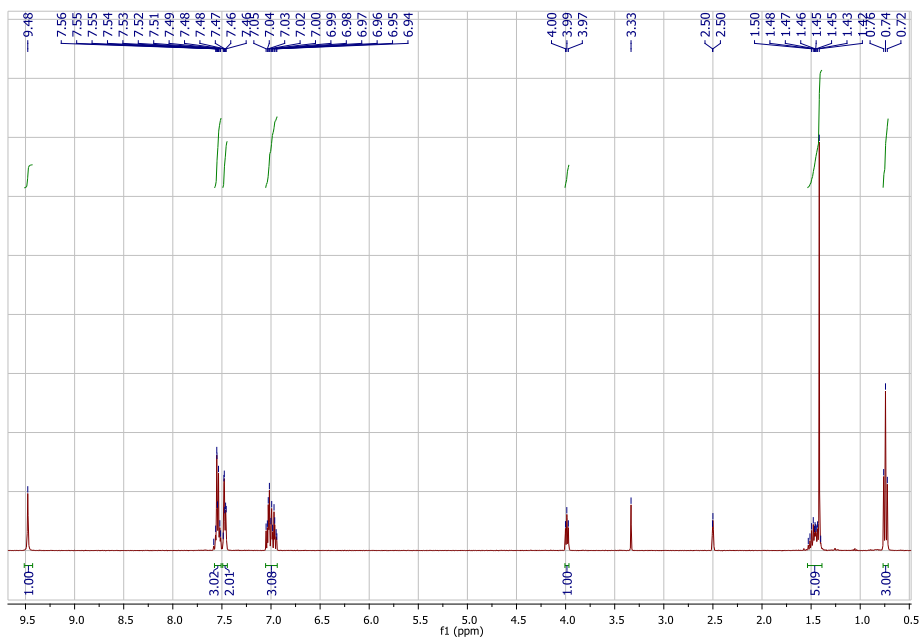
Anexo 10.1. Espectro de IR de la 3-acetil-4-etil-6-fluoro-2-fenil-1,4-dihidroquinolina 2'd..



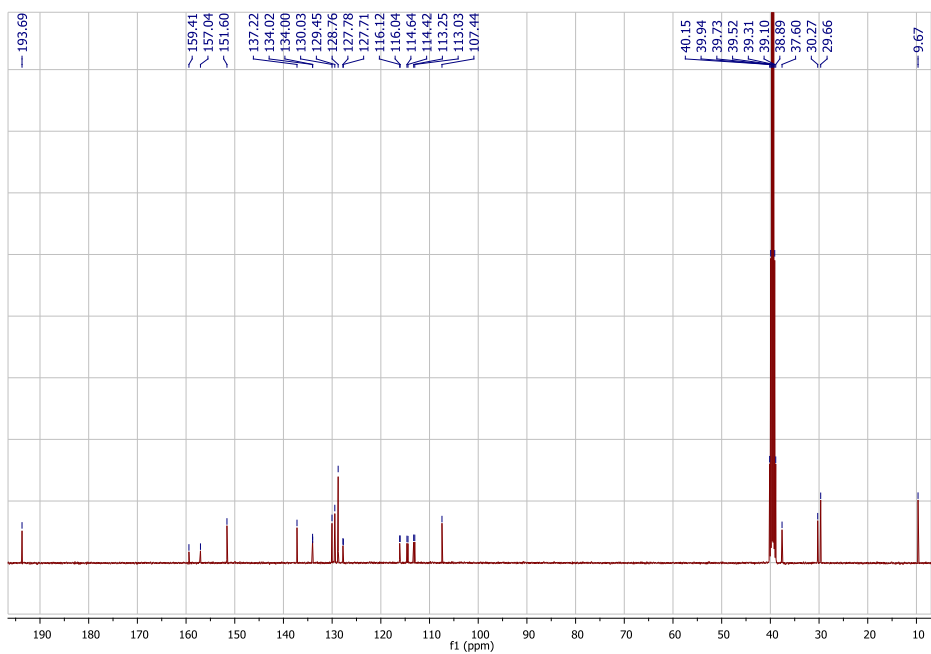
Anexo 10.2. Espectro de masas de la 3-acetil-4-etil-6-fluoro-2-fenil-1,4-dihidroquinolina 2'd.



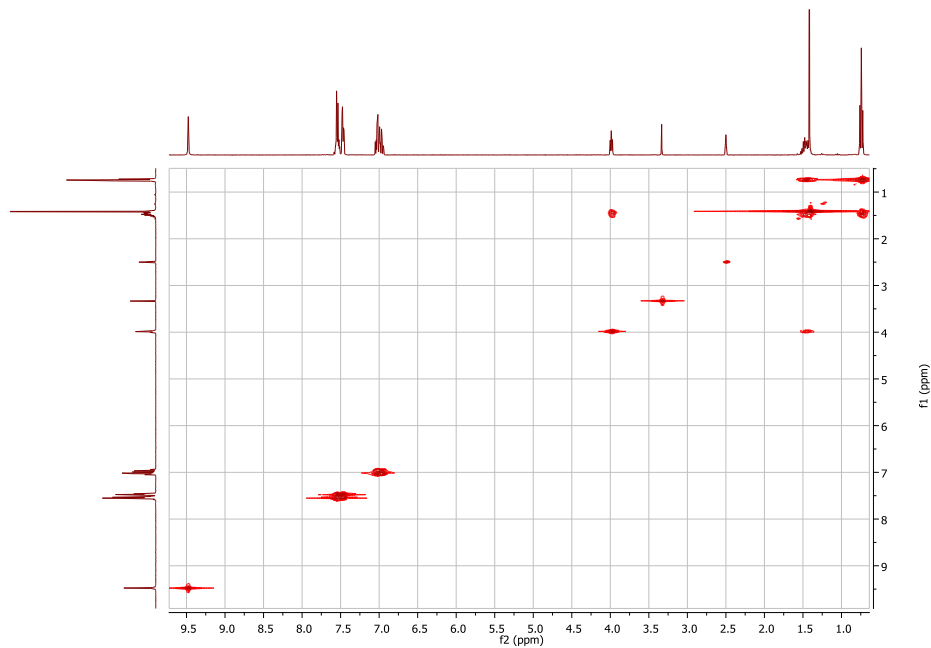
Anexo 10.3. Espectro de RMN ^1H de la 3-acetil-4-etil-6-fluoro-2-fenil-1,4-dihidroquinolina **2'd**.



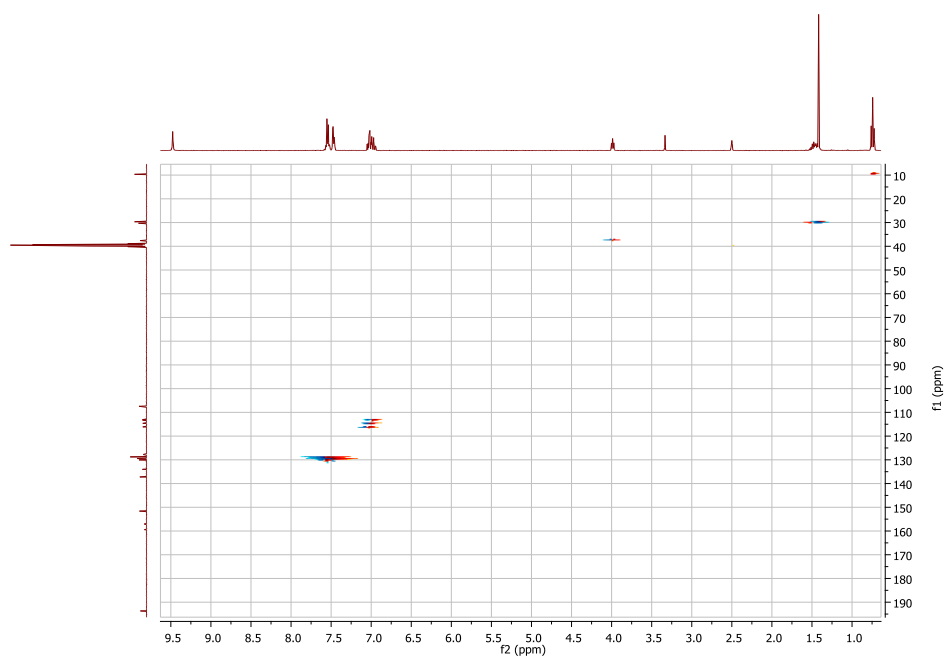
Anexo 10.4. Espectro de RMN ^{13}C de la 3-acetil-4-etil-6-fluoro-2-fenil-1,4-dihidroquinolina **2'd**.



Anexo 10.5. Espectro de COSY ^1H - ^1H de la 3-acetil-4-etil-6-fluoro-2-fenil-1,4-dihidroquinolina **9'd**.

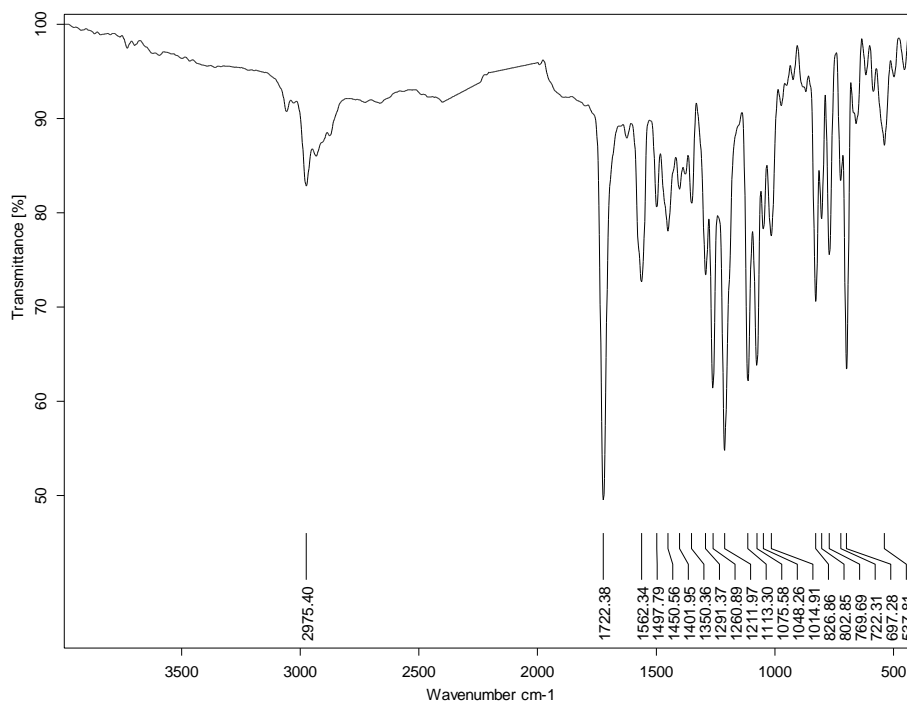


Anexo 10.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 3-acetil-4-etil-6-fluoro-2-fenil-1,4-dihidroquinolina **9'd**.

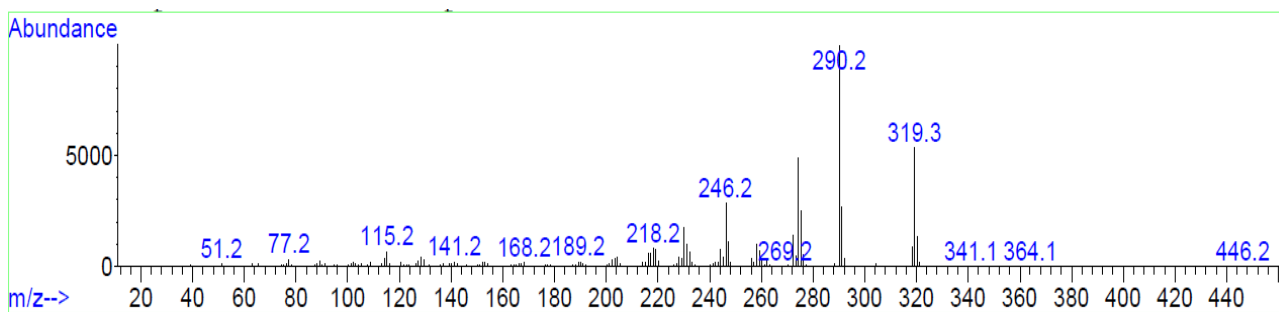


Anexos 11. Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H y HSQC del 4-etil-6-metil-2-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo 10b.

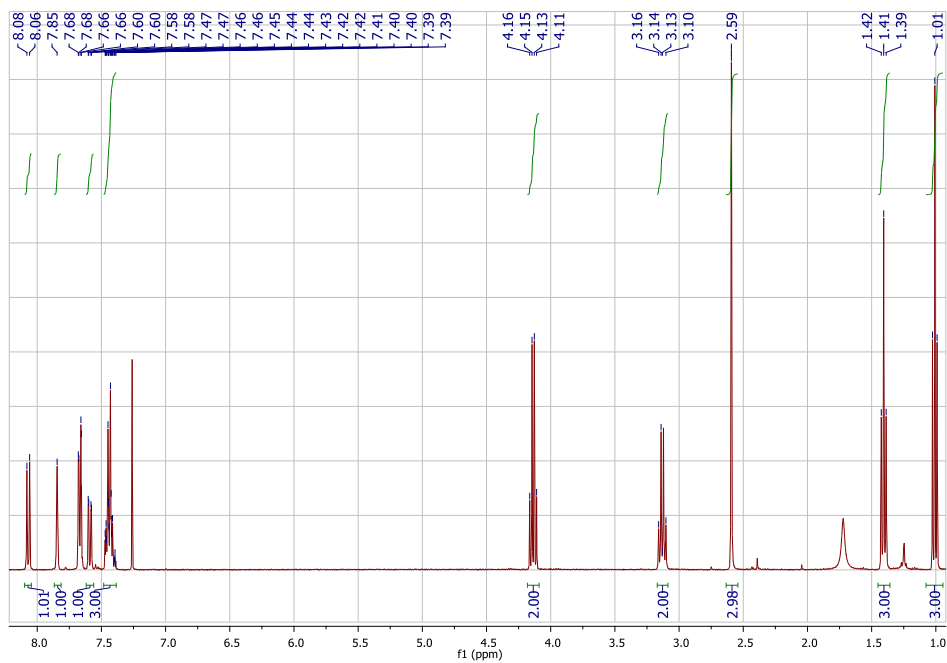
Anexo 11.1. Espectro de IR del 4-etil-6-metil-2-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo 10b.



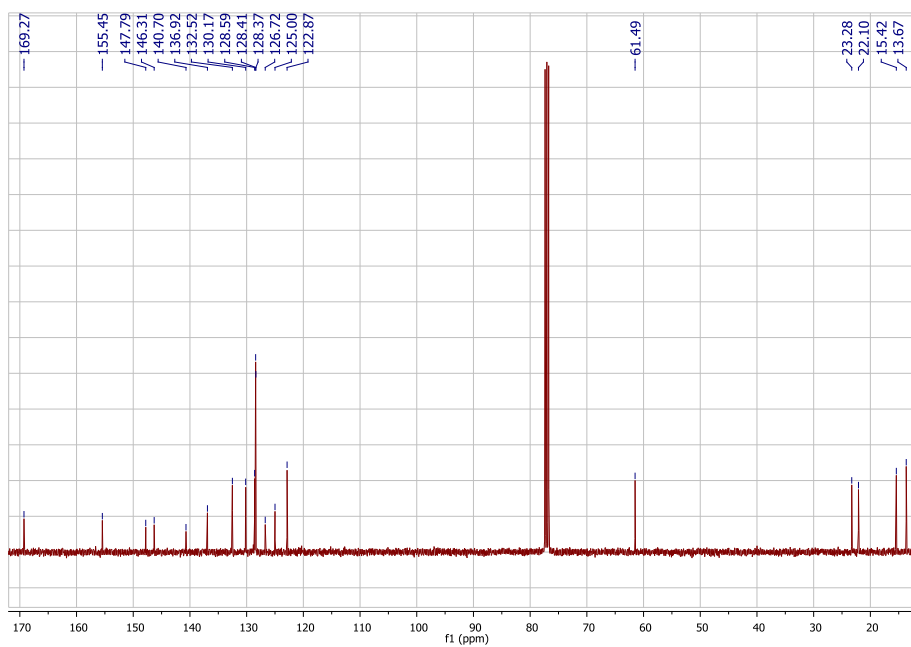
Anexo 11.2. Espectro de masas del 4-etil-6-metil-2-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo 10b.



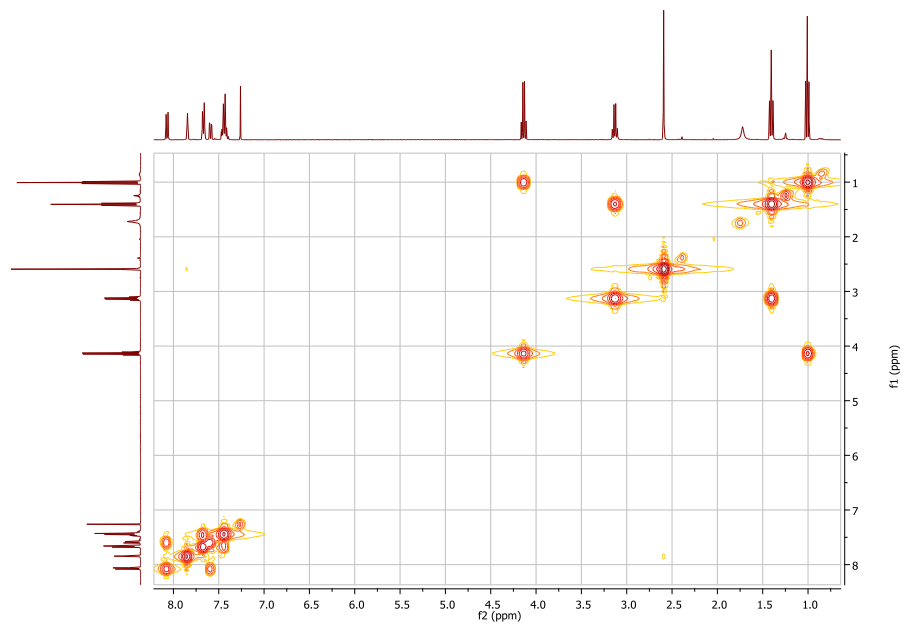
Anexo 11.3. Espectro de RMN ^1H del 4-etil-6-metil-2-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo 10b.



Anexo 11.4. Espectro de RMN ^{13}C del 4-etil-6-metil-2-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo 10b.



Anexo 11.5. Espectro de COSY ^1H - ^1H del 4-etil-6-metil-2-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo **10b**.



Anexo 11.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 4-etil-6-metil-2-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo **10b**.

