DISEÑO Y SÍNTESIS DE NUEVOS Y PROMISORIOS AGENTES ANTIPARASITARIOS Y ANTITUMORALES DERIVADOS DE 1,4-EPOXI-2-ARIL(HETEROARIL; ALQUIL)-TETRAHIDRONAFTO[1,2-*b*]AZEPINAS Y SUS PRODUCTOS DE APERTURA REDUCTIVA

ANDRÉS FELIPE YÉPES PÉREZ
Químico, M.Sc

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA
BUCARAMANGA
2011

DISEÑO Y SÍNTESIS DE NUEVOS Y PROMISORIOS AGENTES ANTIPARASITARIOS Y ANTITUMORALES DERIVADOS DE 1,4-EPOXI-2-ARIL(HETEROARIL; ALQUIL)-TETRAHIDRONAFTO[1,2-*b*]AZEPINAS Y SUS PRODUCTOS DE APERTURA REDUCTIVA

ANDRÉS FELIPE YÉPES PÉREZ
Químico, Ms.C

Trabajo de investigación para optar por el título de Doctor en Química

Director:

Dr. Alirio Palma Rodríguez, Ph.D

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA
BUCARAMANGA
2011

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A **Yuri Hernández**, por ser mi compañera, mi novia, mi amante y mi mujer, por ser siempre la misma y amarme con la misma intensidad cada dia de nuestros tiempos juntos.

A mi madre **Esther Pérez**, por la rudeza y la constancia que en mi imprimió.

A mis amigos y colegas, **Jorge Quintero**, **Julio César, Camilo, Elkin** por las discusiones científicas y personales durante el desarrollo de mi doctorado.

A mis suegros **Nestor Hernández** y **Olga Lucia Fernandez** por su apoyo incondicional y por el cariño que algunas veces sin merecer me fue brindado.

A mi profesor y director el **Dr. Alirio Palma Rodríguez**, por sus enseñanzas, por guiarme en la búsqueda del conocimiento, por su paciencia y sobre todo, por su amistad.

A todos mis compañeros del Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) por el apoyo durante la realización de este trabajo de investigación.

A mi profesora y amiga la **Dra. Elena Stashenko** por ser mi guía, mi consejera y por su apoyo incondicional a lo largo de mi vida académica en la UIS.

Al **Dr. Justo Cobo Domingo**, por la oportunidad brindada al aceptarme como estudiante de pasantía en su laboratorio en la Universidad de Jaén-España, además le agradezco por su trato y la amistad incondicional brindada durante mi estadia.

Al profesor **Antonio Marchal**, por las discusiones científicas y políticas y por su apoyo durante mi estadia en la Universidad de Jaén-España

A **COLCIENCIAS** por la beca de sostenimiento otorgada para la realización de este doctorado.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

A	Asimétrica
Atm	Atmósfera(s)
ºC	Grados centígrados
CC_{50}	Concentración citotóxica-50
CI_{50}	Concentración inhibitoria-50
CCF	Cromatografía en capa fina
CG-EM	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
DMSO	Dimetil sulfóxido
DMF	Dimetilformamida
eV	Electronvoltio
F	Flexión o fluoro, según el contexto
g	Gramos
g/mol	Gramos por mol
h	Horas
Hz	Hertzios
H_{ax}	Hidrógeno axial
H_{eq}	Hidrógeno ecuatorial
$^1H,^1H$-COSY	Correlation Spectroscopy
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
HMBC	Heteronuclear Multiple-bond Correlation
IR	Infrarrojo (Espectroscopía de infrarrojo)
J	Constante de acoplamiento
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
m/z	Relación masa sobre carga
$M^{+\cdot}$	Ión molecular
min	Minutos
mL	Mililitro
MTT	bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolio

NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
PPA	Ácido polifosfórico
PSA	Polar Surface Area
RMN ^{13}C	Resonancia magnética nuclear de carbono-13
RMN ^{1}H	Resonancia magnética nuclear de protones
S	Simétrica
SNC	Sistema nervioso central
T	Tensión
T.f.	Temperatura de fusión
TMS	Tetrametilsilano
t_R	Tiempo de retención
H,H-COSY	Correlation Spectroscopy
Atm.	Atmósferas
h.	Horas
ºC	Grados centígrados
T.f.	Temperatura de fusión
g.	Gramos
J.	Constante de acoplamiento
Hz.	Hertzios
H_{eq}	Hidrógeno ecuatorial
H_{ax}	Hidrógeno axial
HMBC	Heteronuclear Múltiple-Quantum Correlation
HMBC	Heteronuclear Múltiple-Bond Correlation
DEPT	Distortion Enhancement Proton Test

TABLA DE CONTENIDO

Pág.

1. INTRODUCCIÓN 24

2. IMPORTANCIA Y JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN 26

2.1. Aspectos estructurales y biológicos de las nafto[1,2-*b*]azepinas y de sus análogos estructurales. 27

2.2. Aspectos estructurales y biológicos de 1-benzoazepinas 2-alquil y 2-heterociclil sustituidas. 34

2.3. Tetrahidroquinolinas 2-alquilsustituidas: importancia biológica. 37

3. ESTADO DEL ARTE. FUNDAMENTO TEORICO 39

3.1. Síntesis del sistema tricíclico de la nafto[1,2-*b*]azepina 41

3.2. Síntesis de análogos estructurales del sistema de la nafto[1,2-***b***]azepina 42

3.3. Síntesis de 1-benzoazepinas 2-alquenil y 2-heteroaril sustituidas 45

4. ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 46

5. OBJETIVOS 51

5.1. Objetivo general 51

5.2. Objetivos específicos 51

6. PARTE EXPERIMENTAL 53

6.1. Preparación de las *N*-alil-*N*-arilmetil-4-bromo-α-naftilaminas **1a-g** y las *N*-alil-α-naftilaminas **2a,b** desde las correspondientes 4-bromo-*N*-arilmetil-1-naftilaminas y α-naftilaminas, respectivamente. 54

6.2. Obtención de los primeros precursores claves, las 2-alil-*N*-arilmetil-4-bromo-α-naftilaminas **3a-g** (ruta convencional). Preparación de las 2-alil-α-naftilaminas **4a,b** y su conversión en los segundos precursores claves, las 2-alil-*N*-arilmetil(heteroarilmetil, alquil)-α-naftilaminas **3h-j**, **5a-g**, **6a-f** y **7a-d** 61

6.3. Oxidación de los precursores claves 2-alil-α-naftilaminas **3a-j**, **5a-g**, **6a-f** y **7a-d**. Preparación de los 1,4-epoxicicloaductos **8a-j, 9a-g**, **10a-f** y **11a-d.** 70

6.4. Escisión reductiva de las 2-*exo*-aril(heteroaril, alquil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **8a-g, 9a-f, 10a-e** y **11a-d**. Preparación de las *cis*-2-aril(heteroaril,alquil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto [1,2-*b*]azepinas **12a-g, 13a-f, 14a-e** y **15a-d**. 78

7. DISCUSION DE RESULTADOS 85

7.1. Síntesis de las *N*-alil-*N*-arilmetil-4-bromo-α-naftilaminas **1a-g** y las *N*-alil-α-naftilaminas **2a,b.** Preparación de las 2-alil-*N*-aril(heteroarilmetil, alquil)-α-naftilaminas **3a-j, 5a-g**, **6a-f** y **7a-d**. 88

7.2. Preparacion de las 2-*exo*-aril(heteroaril, alquil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **8a-j**, **9a-g**, **10a-f** y **11a-d**. 115

7.3. Obtención de las *cis*-2-aril(heteroaril, alquil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas **12a-g, 13a-f, 14a-e** y **15a-d,** mediante la escisión reductiva de las *exo*-2-aril(hetaril, alquil)-1,4-epoxi-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas **8a-g**, **9a-f**, **10a-e** y **11a-d**. 149

8. ACTIVIDAD BIOLOGICA DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS. ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA, ESTUDIOS DE QSAR Y ACTIVIDAD ANTITUMORAL 177

8.1. Actividad antiparasitaria y estudio de QSAR de los compuestos evaluados 177

8.2. Actividad anti-proliferativa (antitumoral) de los compuestos sintetizados 194

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 201

DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS 204

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 205

ANEXOS 210

LISTA DE ESQUEMAS

Pág.

Esquema 1. Ruta sintética empleada por He y colaboradores para acceder al sistema de la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina 41

Esquema 2. Síntesis de Back de la nafto[1,2-*b*]azepina **37** 42

Esquema 3. Síntesis de naftoazepindionas en condiciones fotoquímicas 43

Esquema 4. Síntesis multietapas de la tetrahidronafto[1,2-*c*]azepinona **4b**, un análogo rígido del fármaco Tolrestat **5** 43

Esquema 5. Síntesis de la tetrahidronafto[1,2-*b*]isoxazolo[5,4-*f*]azepina **51** 44

Esquema 6. Síntesis de la 2,5-dihidronafto[1,2-*b*]azepina 53 mediante la estrategia de cierre anular por metátesis (RCM) 45

Esquema 7. Síntesis de las 1-benzoazepinas 2-alquenilsustituidas **57** 45

Esquema 8. Síntesis de la tetrahidro-1-benzoazepina 2-(indol-3-il) sustituida **62** 46

Esquema 9. Análisis retro-sintético de la ruta de síntesis convencional empleada en la preparación de la primera serie de tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 2-arilsustituidas 47

Esquema 10. Análisis retro-sintético de la ruta de síntesis convencional empleada en la preparación de las *cis*-2-aril-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas 47

Esquema 11. Secuencia de reacciones que se empleará en la síntesis de las nuevas 2-aril-7-bromo-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 48

Esquema 12. Análisis retro-sintético de la ruta de síntesis alterna propuesta para la preparación de las nuevas 2-heteroaril(alquil)-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 49

Esquema 13. Ruta de síntesis alterna usada en la preparación de las nuevas 2-aril-1,4-epoxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas y sus productos de reducción las 2-aril-4-hidroxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas de interés biológico 50

Esquema 14. Secuencia de transformaciones químicas empleada para acceder a todos los productos diseñados 87

Esquema 15. Ruta convencional empleada para acceder a las *N*-alil-*N*-bencil-α-naftilaminas **1a-g** y las *N*-alil-α-naftilaminas **2a,b** 88

Esquema 16. Intento de *N*-alilación de la *N*-(2-nitrobencil)-α-naftilamina 92

Esquema 17. Ruta alterna empleada para preparar los precursores claves 2-alil-*N*-aril(heteroarilmetil, alquil)-α-naftilaminas **3a-j, 5a-g, 6a-f** y **7a-d** 93

Esquema 18. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las *2*-alil-α-naftilaminas **3a-j, 5a-g, 6a-f** y **7a-d** 100

Esquema 19. Ruta alterna empleada para acceder a las nuevas 2-*exo*-aril(heteroaril, alquil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **8a-j, 9a-g, 10a-f** y **11a-d** 116

Esquema 20. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas **8a-j, 9a-g, 10a-f** y **11a-d** 120

Esquema21. Síntesis de las *cis*-2-aril(heteroaril, alquil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **12a-g**, **13a-f**, **14a-e** y **15a-d** 150

Esquema 22. Síntesis de las *cis*-2-heteroaril-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **13a-c** y **14a,b** usando ultrasonido 150

Esquema 23. Apertura reductiva de los cicloaductos 2-(*o*-,*m*-,*p*-nitrofenil, nitrofuril)sustituidos **8h-j** y **10f** 151

Esquema 24. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las *cis*-2-aril(heteroaril, alquil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **12a-g, 13a-f, 14a-e** y **15a-d** 154

LISTA DE FIGURAS

Pág.

Figura 1. Naftolactamas que estimulan la liberación de la hormona de crecimiento 28

Figura 2. Naftoazepinas biológicamente activas sobre enzimas vitales 29

Figura 3. Naftoazepinas farmacológicamente activas sobre el sistema cardiovascular 30

Figura 4. Naftoazepinas activas sobre los receptores de la dopamina 31

Figura 5. Benzo[*d*]nafto[2,1-*b*]azepinas útiles en el tratamiento de desordenes metabólicos 33

Figura 6. Estructura de la nafto[2,1-*b*]azepina que actúa como inhibidor selectivo de la 5-α-reductasa 33

Figura 7. Tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas activas sobre el SNC y como promisorios agentes antiparasitarios 34

Figura 8. Tetrahidro-1-benzoazepinas 2-alquilsustituidas biológicamente activas 36

Figura 9. 1-Benzoazepinas-2-heterociclil sustituidas con actividad sobre el sistema nervioso central y pesticida 37

Figura 10. Alcaloides tetrahidroquinolínicos aislados de *Galipea officinalis* 38

Figura 11. Naftoazepinas isómeras parcialmente reducidas 40

Figura 12. Estructuras del diazepam **27** y del análogo naftoazepínico **32**, un potencial agente ansiolítico 40

Figura 13. Estructura general de las *N*-alil-α-naftilaminas **1a-g** y **2a-b** 54

Figura 14. Estructura general de las 2-alil-α-naftilaminas **3a-g, 3h-j, 5a-g, 6a-f** y **7a-d** 61

Figura 15. Estructura general de las *exo*-2-aril(heteroaril, alquil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **8a-j, 9a-g, 10a-f y 11a-d** 70

Figura 16. Estructura general de las *cis*-2-aril(heteroaril, alquil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **12a-g, 13a-f, 14a-e y 15a-d** 78

Figura 17. Espectro de RMN ^{1}H de la 2-alil-*N*-(4-clorobencil)-α-naftilamina **3d** 103

Figura 18. Espectro de RMN ^{1}H de la 2-alil-*N*-((5´-metiltiofen-2´-il)metil)-α-naftilamina **5b** 103

Figura 19. Espectro de RMN ^{1}H de la 2-alil-*N*-octil-α-naftilamina **7c** 104

Figura 20. Espectro de correlación homonuclear ^{1}H,^{1}H-COSY de la 2-alil-*N*-(4-clorobencil)-α-naftilamina **3d** 105

Figura 21. Espectro de correlación homonuclear ^{1}H,^{1}H-COSY de la 2-alil-*N*-((5´-metiltiofen-2´-il)metil)-α-naftilamina **5b** 106

Figura 22. Espectro de correlación homonuclear ^{1}H,^{1}H-COSY de la 2-alil-*N*-octil-α-naftilamina **7c** 106

Figura 23. Espectro de RMN ^{1}H de la 2-(4-clorofenil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8d** 124

Figura 24. Espectro de RMN ^{1}H de la 2-(2-clorofenil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8e** 125

Figura 25. Espectro de RMN ^{1}H de la 2-(5´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **9b** 125

Figura 26. Espectro de RMN ^{1}H de la 2-*n*-heptil-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **11c** 126

Figura 27. Región alifática del espectro de ^{1}H,^{1}H-COSY de la 4-bromo-2-(2´-clorofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **8e** 132

Figura 28. Región alifática del espectro de ^{1}H,^{1}H-COSY de la 2-(5´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **9b** 132

Figura 29. Región alifática del espectro de ^{1}H,^{1}H-COSY de la 2-*n*-heptil-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **11c** 133

Figura 30. Estructuras de los dos posibles estereoisómeros *endo* y *exo* de las 1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **8a, 9b** y **11c** 134

Figura 31. Espectro NOESY de la 4-bromo-2-fenil-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8a** 136

Figura 32. Espectro NOESY de la 2-(tiofen-2´-il)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **9b** 136

Figura 33. Espectro NOESY de la 2-(*n*-heptil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **11c** 137

Figura 34. Estructura molecular del cicloaducto **8a** resuelta por difracción de rayos X de monocristal 138

Figura 35. Estructura molecular del cicloaducto **8d** resuelta por difracción de rayos X de monocristal 138

Figura 36. Espectro de RMN ^{1}H de la *cis*-2-(4´-clorofenil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]-azepina **12d** 158

Figura 37. Espectro de RMN ^{1}H de la *cis*-2-(2´-clorofenil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]-azepina **12e** 159

Figura 38. Espectro de RMN ^{1}H de la *cis*-2-(5´-metiltiofen-2´-il)-4-hidroxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **13b** 159

Figura 39. Espectro de RMN ^{1}H de la *cis*-2-*n*-heptil-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]-azepina **15c** 160

Figura 40. Región alifática del espectro ^{1}H,^{1}H-COSY de la *cis*-2-(2´-clorofenil)-4-hidroxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **12e** 164

Figura 41. Región alifática del espectro ^{1}H,^{1}H-COSY de la *cis*-2-(5´-metiltiofen-2´-il)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **13b** 164

Figura 42. Región alifática del espectro ^{1}H,^{1}H-COSY de la *cis*-2-*n*-heptil-4-hidroxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **15c** 165

Figura 43. Estructuras de los isómeros *cis* y *trans* de los γ-amino-alcoholes **12g**, **13e** y **15c** 167

Figura 44. Expansión de la zona alifática en el espectro NOESY de la 4-bromo-*cis*-2-(2´,4´-diclorofenil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **12g** 168

Figura 45. Expansión de la zona alifática en el espectro NOESY de la 4-bromo-*cis*-2-(5´-metiltiofen-2´-il)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **13e** 168

Figura 46. Expansión de la zona alifática en el espectro NOESY de la *cis*-2-*n*-heptil-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **15c** 169

Figura 47. Resultados cicloaducto **8g** (primera fase 1-dosis) 198

Figura 48. Resultados cicloaducto **8g** (segunda fase 5-dosis) 199

Figura 49. Curvas de dosis-respuesta cicloaducto **8g** (segunda fase 5-dosis) 200

LISTA DE TABLAS

Pag.

Tabla 1. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 2-alil-*N*-aril(heteroarilmetil, alquil)-α-naftilaminas **3a-j**, **5a-g, 6a-f** y **7a-d** 95

Tabla 2. Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *2*-alil-α-naftilaminas **3a-j, 5a-g, 6a-f** y **7a-d** 97

Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ, ppm) y constantes de acoplamiento (*J*, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^{1}H de las 2-alil-α-naftilaminas **3a-j, 5a-g** y **6a-f**. 107

Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ, ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 2-alil-α-naftilaminas **3a-j, 5a-g, 6a-f**. 110

Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ, ppm) y constantes de acoplamiento (*J*, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^{1}H de las 2-alil-α-naftilaminas **7a-d**. 113

Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ, ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 2-alil-α-naftilaminas **7a-d**. 114

Tabla 7. Rendimientos, puntos de fusión y bandas de absorción características en los espectros de IR de las *2-exo*-aril(heteroaril, alquil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **8a-j, 9a-g, 10a-f** y **11a-d**. 118

Tabla 8. Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *2-exo*-aril(heteroaril, alquil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **8a-j, 9a-g, 10a-f** y **11a-d**. 121

Tabla 9. Datos cristalográficos para los cicloaductos **8a** y **8d** resueltos por la técnica del monocristal. 139

Tabla 10. Desplazamientos químicos (δ, ppm) y constantes de acoplamiento (*J*, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^{1}H de las *2-exo*-aril(heteroaril)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **8a-j, 9a-g, 10a-f** 140

Tabla 11. Desplazamientos químicos (δ, ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las *2-exo*-aril(heteroaril)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **8a-j, 9a-g, 10a-f**. 144

Tabla 12. Desplazamientos químicos (δ, ppm) y constantes de acoplamiento (*J*, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^{1}H de las 2-*exo*-alquil-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **11a-d**. 146

Tabla 13. Desplazamientos químicos (δ, ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 2-*exo*-alquil-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **11a-d**. 148

Tabla 14. Bandas de absorción características en los espectros de IR de las *cis*-2-aril(heteroaril, alquil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **12a-g, 13a-f, 14a-e y 15a-d**. 152

Tabla 15. Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *cis*-2-aril(heteroaril; alquil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **12a-g, 13a-f, 14a-e y 15a-d**. 155

Tabla 16. Desplazamientos químicos (δ, ppm) y constantes de acoplamiento (*J*, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^{1}H de las *cis*-2-aril(heteroaril)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **12a-g, 13a-f y 14a-e**. 170

Tabla 17. Desplazamientos químicos (δ, ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las *cis*-2-aril(heteroaril)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **12a-g, 13a-f y 14a-e**. 173

Tabla 18. Desplazamientos químicos (δ, ppm) y constantes de acoplamiento (*J*, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^{1}H de las *cis*-2-alquil-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **15a-d**. 175

Tabla 19. Desplazamientos químicos (δ, ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las *cis*-2-alquil-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **15a-d**. 176

Tabla 20. Actividad anti-*Leishmania chagasi* y *Trypanosoma cruzi* y citotoxicidad de las *exo*-2-aril-1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas y sus productos de reducción preparadas en trabajos previos. 180

Tabla 21. Actividad anti-*Leishmania chagasi* y *Trypanosoma cruzi* y citotoxicidad de las nuevas *exo*-2-aril(hetaril, alquil)-1,4-epoxi-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas y sus respectivos productos de reducción. 182

Tabla 22. Mejor modelo QSAR para la serie 1 (cicloaductos isoxazolidínicos) en epimastigotes de *T. cruzi*. 190

Tabla 23. Correlación entre los descriptores del modelo para la serie 1 191

Tabla 24. Mejor modelo QSAR para la serie 2 (amino-alcoholes) en epimastigotes de *T. cruzi*. 192

Tabla 25. Correlación entre los descriptores del modelo para la serie 2 193

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1.1. Espectro de infrarrojo de la 2-alil-*N*-(4-clorobencil)-α-naftilamina **3d**	211
Anexo 1.2.Espectro de infrarrojo de la 2-alil-*N*-((5´-metiltiofen-2´-il)metil)-α-naftilamina **5b**	211
Anexo 1.3. Espectro de masas de 2-alil-*N*-(4-clorobencil)-α-naftilamina **3d**	212
Anexo 1.4. Espectro de masas de la 2-alil-*N*-((5´-metiltiofen-2´-il)metil)-α-naftilamina **5b**	212
Anexo 1.5 Espectro de RMN ^{1}H de la 2-alil-*N*-(4-clorobencil)-α-naftilamina **3d**	213
Anexo 1.6 Espectro de RMN ^{1}H de la 2-alil-*N*-((5´-metiltiofen-2´-il)metil)-α-naftilamina **5b**	213
Anexo 1.7 Espectro de correlación homonuclear ^{1}H,^{1}H-COSY de la 2-alil-*N*-(4-clorobencil)-α-naftilamina **3d**	214
Anexo 1.8. Espectro de correlación homonuclear ^{1}H,^{1}H-COSY de la 2-alil-*N*-((5´-metiltiofen-2´-il)metil)-α-naftilamina **5b**	214
Anexo 1.9. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-alil-*N*-(4-clorobencil)-α-naftilamina **3d**	215
Anexo 1.10. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-alil-*N*-((5´-metiltiofen-2´-il)metil)-α-naftilamina **5b**	215
Anexo 1.11. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la 2-alil-*N*-(4-clorobencil)-α-naftilamina **3d**	216
Anexo 1.12. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la 2-alil-*N*-((5´-metiltiofen-2´-il)metil)-α-naftilamina **5b**	216
Anexo 2.1. Espectro de infrarrojo de la 2-(4-clorofenil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8d**	217
Anexo 2.2. Espectro de infrarrojo de la 2-(5´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **9b**	217
Anexo 2.3. Espectro de masas de la 2-(4-clorofenil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-	218

b]azepina **8d**

Anexo 2.4. Espectro de masas de la 2-(5´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **9b** 218

Anexo 2.5. Espectro de RMN ^{1}H de la 2-(4-clorofenil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8d** 219

Anexo 2.6. Espectro de RMN ^{1}H de la 2-(5´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **9b** 219

Anexo 2.7 Espectro de correlación homonuclear ^{1}H,^{1}H-COSY de la 2-(4-clorofenil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8d** 220

Anexo 2.8. Espectro de correlación homonuclear ^{1}H,^{1}H-COSY de la 2-(5´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **9b** 220

Anexo 2.9. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-(4-clorofenil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8d** 221

Anexo 2.10. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-(5´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **9b** 221

Anexo 2.11. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la 2-(4-clorofenil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8d** 222

Anexo 2.12. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la 2-(5´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **9b** 222

Anexo 2.13. Espectro NOESY de la 2-(4-clorofenil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8d** 223

Anexo 2.14. Espectro NOESY de la 2-(5´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **9b** 223

Anexo 3.1. Espectro de infrarrojo de la *cis*-2-(4´-clorofenil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]-azepina **12d** 224

Anexo 3.2. Espectro de infrarrojo de la *cis*-2-(5´-metiltiofen-2´-il)-4-hidroxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **13b** 224

Anexo 3.3. Espectro de masas de la *cis*-2-(4´-clorofenil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]-azepina **12d** 225

Anexo 3.4. Espectro de masas de la *cis*-2-(5´-metiltiofen-2´-il)-4-hidroxi-

tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **13b** 225

Anexo 3.5. Espectro de RMN ^{1}H de la *cis*-2-(4´-clorofenil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]-azepina **12d** 226

Anexo 3.6. Espectro de RMN ^{1}H de la *cis*-2-(5´-metiltiofen-2´-il)-4-hidroxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **13b** 226

Anexo 3.7. Espectro de correlación homonuclear ^{1}H,^{1}H-COSY de la *cis*-2-(4´-clorofenil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]-azepina **12d** 227

Anexo 3.8. Espectro de correlación homonuclear ^{1}H,^{1}H-COSY de la *cis*-2-(5´-metiltiofen-2´-il)-4-hidroxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **13b** 227

Anexo 3.9. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *cis*-2-(4´-clorofenil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]-azepina **12d** 228

Anexo 3.10. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *cis*-2-(5´-metiltiofen-2´-il)-4-hidroxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **13b** 228

Anexo 3.11. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la *cis*-2-(4´-clorofenil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]-azepina **12d** 229

Anexo 3.12. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la *cis*-2-(5´-metiltiofen-2´-il)-4-hidroxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **13b** 229

Anexo 3.13. Espectro NOESY de la *cis*-2-(4´-clorofenil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]-azepina **12d** 230

TITULO: DISEÑO Y SÍNTESIS DE NUEVOS Y PROMISORIOS AGENTES ANTIPARASITARIOS Y ANTITUMORALES DERIVADOS DE 1,4-EPOXI-2-ARIL(HETEROARIL; ALQUIL)-TETRAHIDRONAFTO[1,2-*b*]AZEPINAS Y SUS PRODUCTOS DE APERTURA REDUCTIVA

Autor (es)
Andrés Felipe Yépes Pérez y Alirio Palma Rodríguez

Palabras Claves:
Transposición amino-Claisen, cicloadición intramolecular 1,3- dipolar nitrona-olefina, actividad antiparasitaria y antitumoral

Descripción:
La fusión de un anillo de naftaleno a uno azepínico resulta en una combinación farmacofórica promisoria y, por tanto, se constituye en una excelente estrategia para diseñar y sintetizar moléculas nuevas con inherente potencial farmacológico.

Acorde con este criterio, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander (UIS), se diseñó y se implementó una ruta de síntesis sencilla y versátil, basada en reacciones clásicas tales como la transposición amino–Claisen de *N*-alil-α-naftilaminas(*N*-bencilanilinas) catalizada por un ácido de Lewis, y la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de nitronas derivadas de 2-alil-α-naftilaminas *N*-bencilo(hetarilmetil; alquil)sustituidas, para construir el anillo tetrahidroazepínico, y así acceder a derivados no descritos de la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina-2-aril(heteroaril; alquil)sustituida.

En esta investigación se obtuvo información nueva y valiosa sobre estas clases de derivados (propiedades físico-químicas, espectroscópicas, y biológicas), que, sin lugar a dudas, será de gran interés para la química heterocíclica y, especialmente, para la química medicinal. Para alcanzar este objetivo, se evaluó la actividad antiparasitaria de los nuevos cicloaductos y aminoalcoholes preparados, *in vitro* contra las cepas de los parásitos de *T. cruzi* y *L. Chagasi* en su forma libre y en su forma intracelular, asi como, su actividad antitumoral *in vitro* en un panel de 60 lineas celulares de cáncer usando una primera dosis de 10 μM (primera fase) y 0.01, 0.1, 1.0, 10 y 100 μM (segunda fase).

* Trabajo de investigación
** Universidad Industrial de Santander, Facultad de ciencias, Escuela de química, Laboratorio de Síntesis Orgánica, director: Alirio Palma Rodríguez, Ph.D.

TITLE: DESIGN AND SYNTHESIS OF PROMISING AND NOVEL ANTIPARASITIC AGENTS AND ANTITUMOR 1,4-EPOXY-2-ARYL (HETEROARYL, ALKYL)-TETRAHIDRONAPHTHO[1,2-*b*]AZEPINE AND THEIR PRODUCTS OF REDUCTION

Authors
Andres Felipe Yépes Perez and Alirio Palma Rodriguez

Keywords:
Amino-Claisen transposition, intramolecular cycloaddition 1,3 - dipolar nitrone-olefin, antiparasitic and antitumor activity

Description:
The fusion of a naphthalene ring azepine a combination results in a promising pharmacophore and therefore constitutes an excellent strategy to design and synthesize new molecules with pharmacological potential inherent.

According to this criterion, the Laboratory of Organic Synthesis (LSO) of the Industrial University of Santander (UIS), was designed and implemented a simple synthesis route and versatile, based on classical reactions such as amino-Claisen transposition of *N* -allyl-1-naphthylamine (*N*-benzylaniline) catalyzed by a Lewis acid, and 1,3-dipolar cycloaddition of intramolecular nitrones derived from 2-allyl-α-naphthylamine *N*-benzyl(hetarylmethyl;alkyl)substituted to build tetrahydroazepinic ring, and thus access to the derivatives not described of tetrahidronaphtho[1,2-*b*]azepine-2-aryl(hereroaryl:alkyl)sustituited.

This research was valuable new information on these classes of derivatives (physico-chemical, spectroscopic, and biological), which undoubtedly will be of great interest to heterocyclic chemistry, and especially for medicinal chemistry. To achieve this goal, we evaluated the antiparasitic activity of new cicloaducts and amine-alcohols and prepared, in vitro against strains of the parasites of *T. cruzi* and *L. Chagasi* in its free form and its intracellular form, as well as its antitumor activity *in vitro* in a panel of 60 cancer cell lines using an initial dose of 10 μM (first phase) and 0.01, 0.1, 1.0, 10 and 100 μM (second phase).

* Trabajo de investigación
** Universidad Industrial de Santander, Facultad de ciencias, Escuela de química, Laboratorio de Síntesis Orgánica, director: Alirio Palma Rodríguez, Ph.D.

ESPECIFICACIONES DE LA TESIS DOCTORAL

1.1 TÍTULO

DISEÑO Y SÍNTESIS DE NUEVOS Y PROMISORIOS AGENTES ANTIPARASITARIOS Y ANTITUMORALES DERIVADOS DE 1,4-EPOXI-2-ARIL(HETEROARIL; ALQUIL)TETRAHIDRONAFTO[1,2-*b*]AZEPINAS Y SUS PRODUCTOS DE APERTURA REDUCTIVA

1.2 AUTOR

ANDRÉS FELIPE YÉPES PÉREZ, *Químico, MSc*
CODIGO: 2057169
ESTUDIANTE DE DOCTORADO EN QUÍMICA

1.3 DIRECTOR

ALIRIO PALMA RODRÍGUEZ, Químico, *Ph. D*
PROFESOR TITULAR
ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS

1.4 ENTIDAD QUE FINANCIÓ LA INVESTIGACIÓN

COLCIENCIAS, PROYECTO No 1102-405-20350, Contrato RC 106-2007

1. INTRODUCCIÓN

La síntesis orgánica ha demostrado ser no solamente la guía idónea para abordar la obtención de compuestos orgánicos, sino una herramienta mediante la cual el químico expresa su creatividad, inteligencia y perseverancia; por tanto, constituye un mecanismo importante en el diseño de compuestos con promisoria actividad biológica, siendo a la vez, una fuente tan vasta y diversa de nuevas sustancias, reflejada en su aporte permanente de nuevos fármacos al arsenal terapéutico.

Una opción para alcanzar este fin consiste en la generación racional de librerías (quimiotecas) de compuestos sintéticos con una determinada arquitectura estructural, mediante la implementación de rutas sintéticas basadas en reacciones sencillas y versátiles.

La parte racional de todo esto radica en el reconocimiento de que el efecto terapéutico de una sustancia está estrechamente relacionado con su estructura química. De esta manera, pequeñas variaciones en la estructura suponen cambios en la actividad del compuesto, lo que garantiza, en general, una actividad distinta de cero, y, en caso de éxito, una mayor actividad. Las variaciones que se realizan sobre la estructura de cierta manera modulan el factor azar, haciendo más o menos racionales dichos cambios. Generalmente, se reconoce una parte de la estructura que se cree necesaria para que la sustancia sea activa; esta unidad estructural es conocida como *farmacóforo*. Fuera de este farmacóforo, las modificaciones pueden tener un carácter racional al variar la lipofilicidad con fines fármacocinéticos, o eliminar grupos lábiles o reactivos.[1]

Este reto sintético, de cierta manera, será abordado en la presente investigación, mediante la síntesis de nuevos derivados de la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina, siguiendo una ruta de síntesis propia. Con la implementación de esta ruta, el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) ha logrado obtener un amplio arsenal de compuestos sintéticos en las series de la tetrahidro-1-benzoazepina y la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina. Este arsenal de sustancias se constituye, entonces, en una librería (quimioteca) de sustancias que estructuralmente están estrechamente relacionadas a través del sistema heterocíclico de la 1-benzoazepina, pero que se diferencian por la naturaleza del sustituyente de la posición C-2 del anillo azepínico.

Hasta la fecha se han creado las series de *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepinas, *cis*-4-hidroxi-2-(2´-tienil)-tetrahidro-1-benzoazepinas, *cis*-4-hidroxi-2-(1´-naftil)tetrahidro-1-benzoazepinas, *cis*-4-hidroxi-2-(2´-furil)tetrahidro-1-benzoazepinas y *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas, siendo esta última serie el objeto de estudio de la presente investigación debido a que un número considerable de los derivados sintetizados revelaron una acentuada actividad ansiolítica y sedante en ensayos *in vivo*, y también promisoria actividad antiparasitaria en ensayos *in vitro* sobre parásitos de *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*.

Usando como punto de referencia estos resultados previos, se consideró pertinente continuar con la búsqueda de nuevos análogos de la ya conocida serie de 2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas, pero esta vez usando como componente amínico la 4-bromo-α-naftilamina, con lo cual no solo se está ampliando los alcances sintéticos de la ruta inicialmente diseñada, sino también demostrando la versatilidad y viabilidad de la misma en la preparación de novedosas nafto[1,2-*b*]azepinas sustituidas con fragmentos alquílicos y heterocíclicos en la posición C-2 del anillo tetrahidroazepínico; es la primera vez que se reportan las propiedades estructurales y biológicas de esta clase de compuestos.
En el aspecto biológico, estos cambios estructurales se realizarán con el propósito de profundizar aun más en el estudio integral de las propiedades fármaco-biológicas de este tipo de tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 2,4-disustituidas, principalmente sobre el SNC como ansiolíticos y sedantes en ensayos *in vivo* sobre ratones de experimentación, y su actividad antiparasitaria en ensayos *in vitro* contra los parásitos responsables de la Leishmaniasis y la enfermedad de Chagas, enfermedades infecciosas que hasta el día de hoy no cuentan con un tratamiento clínico efectivo.
Es pertinente anotar que la información disponible en la literatura especializada sobre los compuestos objeto de estudio es verdaderamente escasa debido a que, prácticamente, no hay reportes en los que se describan metodologías que permitan la construcción de estructuras relacionadas con las nafto[1,2-*b*]azepinas.
Como se constatará en el estado del arte, las pocas estrategias de síntesis reportadas de este tipo de sistema heterocíclico resultan tediosas por el número de etapas implicadas o por la

complejidad estructural de los materiales de partida usados, y además costosas, lo que las convierte en metodologías no muy atractivas.[2-7] En consecuencia, los resultados que se obtengan en el presente trabajo de investigación, representarán un aporte significativo al conocimiento integral de este sistema heterocíclico poco estudiado, resultados que, sin duda alguna, serán de interés para las químicas heterocíclica y medicinal.

2. IMPORTANCIA Y JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Los compuestos orgánicos que contienen en su estructura un anillo nitrogenado de siete miembros fusionado a anillos de benceno u otros núcleos heterocíclicos, son verdaderamente importantes para las químicas heterocíclica y medicinal debido fundamentalmente a sus propiedades fármaco-biológicas, razón por la cual han despertado el interés de los químicos orgánicos que día a día trabajan intensamente en la planificación de nuevas estrategias de síntesis para acceder de una manera más eficiente y sencilla a compuestos de alto valor agregado para la medicina.

En esta rica familia de compuestos nitrogenados que se han caracterizado por su amplio espectro de bioactividad, están los heterociclos nitrogenados benzoanelados, destacándose dentro de éstos las 1-benzoazepinas. Este sistema heterocíclico se ha utilizado como una fuente permanente de inspiración en el descubrimiento de nuevos farmacos, por lo que muchos de sus derivados se prescriben hoy en día como eficientes agentes terapéuticos en el tratamiento de una gran gama de enfermedades, y otros se encuentran en avanzados estudios pre-clínicos.

Debido a esto, la información existente en las bases de datos especializadas en lo concerniente a su síntesis y a sus propiedades biológicas es bastante amplia; en particular, se ha descrito en detalle su rol biológico en diversas dianas farmacológicas tales como enzimas,[22] canales iónicos,[23] receptores acoplados a la proteína-G (*GPCRs*), concretamente en el diseño de nuevos ligandos de los receptores de arginina-vasopresina (AVP)[24, 25] y oxitocina (OT),[26,27] entre otros.

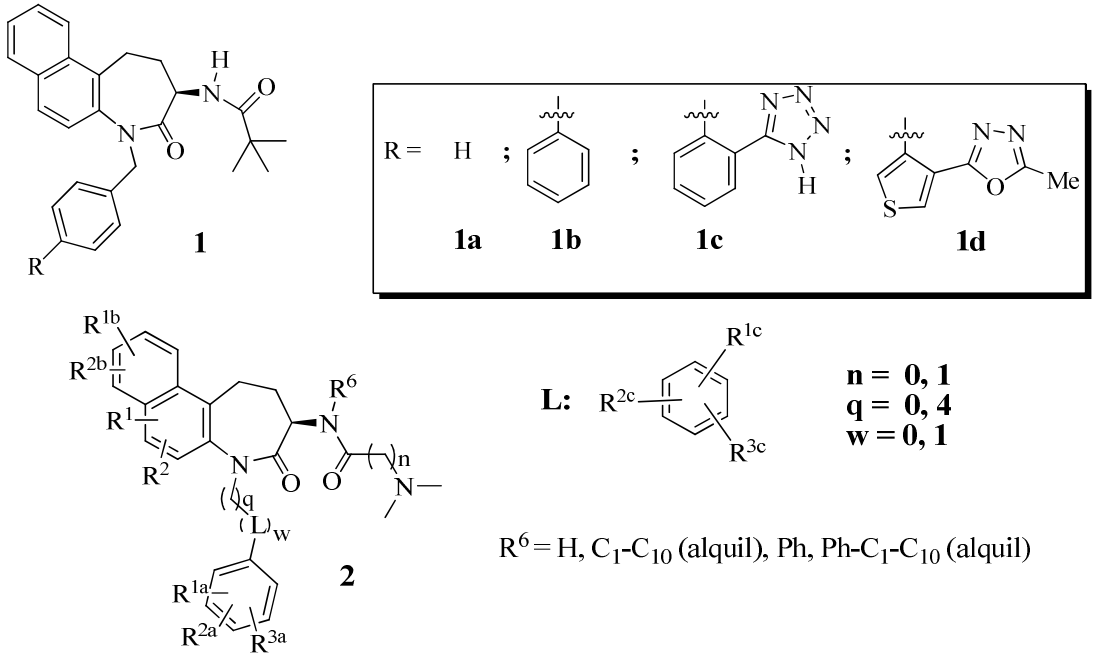
Sin embargo, la exhaustiva revisión bibliográfica realizada reveló que, en la actualidad, aun son muy pocos los trabajos reportados sobre el sistema heterocíclico de la nafto[1,2-*b*]azepina,[2-7] que es el sistema objeto de estudio en la presente investigación.
Por esta razón, en el marco teórico se hará una descripción de los métodos de preparación y las propiedades biológicas útiles de ese sistema heterocíclico, y de algunos compuestos estructuralmente relacionados; adicionalmente, y con el fin de justificar la síntesis de las nuevas series de nafto[1,2-*b*]azepinas que se han planificado, una parte importante del marco teórico versará sobre la preparación y aspectos biológicos destacables de azepinas benzoaneladas que contengan en su estructura anillos heterocíclicos y fragmentos alifáticos.

2.1. Aspectos estructurales y biológicos de las nafto[1,2-*b*]azepinas y de sus análogos estructurales

2.1.1. Análogos estructurales de la nafto[1,2-*b*]azepina y su actividad sobre el sistema endocrino

Con el fin de contrarrestar una serie de disfunciones hormonales, a finales de la década de los 90´s se realizaron estudios que involucraban la síntesis y la evaluación *in vivo* sobre ratones de experimentación de compuestos orgánicos no-peptídicos, capaces de incrementar la liberación endógena de la hormona de crecimiento (GH).[8,9]
Así, en 1997 Hansen y colaboradores[8] realizaron estudios teóricos y experimentales de azepinas naftofusionadas como promisorios promotores de la liberación de la hormona de crecimiento (GH), planteando de esta manera, un modelo bastante acertado de los elementos farmacofóricos necesarios para potenciar la liberación de dicha hormona. El modelo molecular más promisorio resultó ser la serie de nafto[2,1-*b*]azepin-2-onas **1a-d** (Figura 1), las cuales fueron evaluadas sobre células pituitarias de ratón, siendo los derivados **1c** y **1d** los que más potenciaron la liberación de la hormona de crecimiento.
Cuatro años más tarde, en 2001, Devita y colaboradores[9] reportaron una completa serie de lactamas naftofusionadas que también promovían la liberación de la GH; dentro de esta serie de compuestos se destacaron las nafto[2,1-*b*]azepin-2-onas *N*-sustituidas **2** (Figura 1).

Figura 1. Naftolactamas que estimulan la liberación de la hormona de crecimiento



3.1.2 Análogos estructurales de la nafto[1,2-*b*]azepina y su rol en la inhibición de enzimas

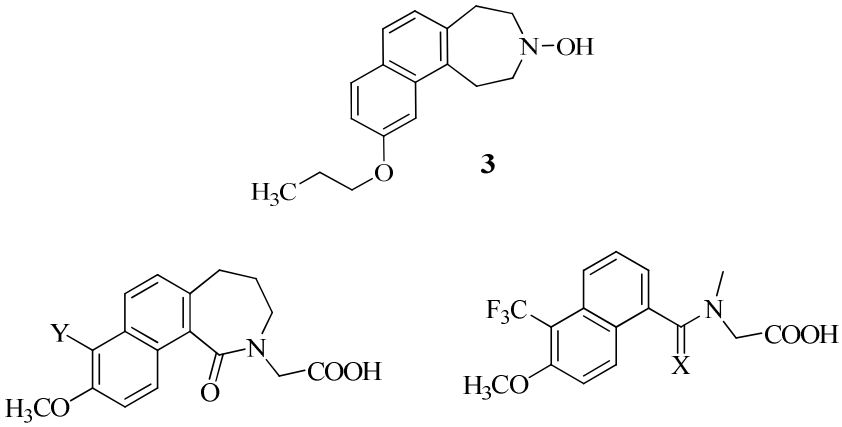
Un considerable número de las enfermedades que actualmente aquejan a millones de personas en el mundo son de origen alérgico. El asma bronquial, por ejemplo, es considerada como una de las patologías de riesgo que requiere día a día de mejores y más eficientes tratamientos. Una de las dianas actuales que se usa en el tratamiento del asma, es la inhibición de la 5-lipoxigenasa, una enzima vital en el metabolismo de los leucotrienos, productos que están directamente involucrados en la patología de esta enfermedad.[10a,b]

Relacionado con lo anterior, es conveniente mencionar el trabajo realizado por Strasser y colaboradores,[11] quienes en el año 1988, reportaron la nafto[*d*]tetrahidroazepina **3** (Figura 2) como la molécula líder en el desarrollo de nuevos inhibidores de la 5-lipoxigenasa.

Dos años más tarde, Wrobel y colaboradores[12] reportaron la síntesis de las nafto[*c*]lactamas **4a,b**, consideradas como análogos conformacionalmente rígidos del los fármacos Tolrestat **5** y Oxo-tolrestat **6** (Figura 2), medicamentos utilizados en el tratamiento de las anomalías metabólicas inducidas por la hiperglicemia en los nervios ópticos de pacientes

diabéticos.[13a,b] La evaluación *in vitro* de los compuestos **4a,b** se realizó midiendo su capacidad inhibitoria sobre la aldosa reductasa en la reducción del gliceraldehído, resultando en sólo dos órdenes de magnitud menor, comparado con las respuestas inhibitorias de los correspondientes fármacos de referencia.

Figura 2. Naftoazepinas biológicamente activas sobre enzimas vitales



4a,b

4a X = O, Y = H

4b X = O, Y = Br

5 **X = S** Tolrestat

6 **X = O** Oxo-tolrestat

3.1.3 Análogos estructurales de la nafto[1,2-*b*]azepina como potenciales agentes cardiovasculares

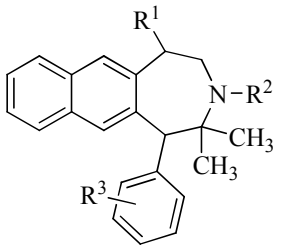
Las enfermedades cardiovasculares (ECV), en general, corresponden a una serie de patologías que afectan gravemente al corazón y a los vasos sanguíneos. Esto, en gran parte, ha influenciado e inspirado muchas de las investigaciones dedicadas al diseño y síntesis de nuevas sustancias útiles en la terapia cardiovascular.

Quizás uno de los aportes más importantes en esta área, fue el trabajo realizado por Bobowski y colaboradores,[14] a inicios de la década de los 80´s. Estos autores patentaron la síntesis y la actividad farmacológica de la serie de tetrahidronafto[2,3-*d*]azepinas **7** (Figura

3), las cuales, según ellos, podrían ser usadas como potentes agentes cardiovasculares en el tratamiento de las arritmias cardiacas.

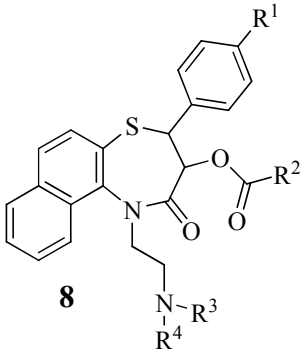
De igual manera, es pertinente mencionar el trabajo realizado por Hirozumi y colaboradores,[15] que fue patentado a finales de esa misma década. En ese trabajo se describe rigurosamente la síntesis y la actividad biológica *in vivo* de las nafto[1,2-*b*]tiazepinas **8** (Figura 3), compuestos en donde el anillo de naftaleno se encuentra fusionado al sistema heterocíclico de la tiazepina, que aunque no son naftoazepinas como tal, vale la pena mencionarlas debido a su importante manifestación biológica. Según los autores, estos compuestos tienen la habilidad de bloquear los canales de calcio, generando con esto fuertes efectos hipotensivos y vasodilatadores, propiedades que los convierte en potenciales agentes en el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares.

Figura 3. Naftoazepinas farmacológicamente activas sobre el sistema cardiovascular



7

R^1 = H, Me, Et, n-Pr, n-Bu, Ph;
R^2 = H, Me, Et, n-Pr, n-Bu, Bn;
R^3 = H, *p*-Me, *m*-Et, *m*-n-Pr, *p*-n-Bu, *m*-Cl, *m*-OMe, *m*-OEt, *m*-OPr



8

R^1 = -OMe, -OEt, -OPr, -OBu;
R^2 = H, Me, Et, n-Pr, n-Bu;
R^3 = R^4 = H, Me, Et, n-Pr, n-Bu

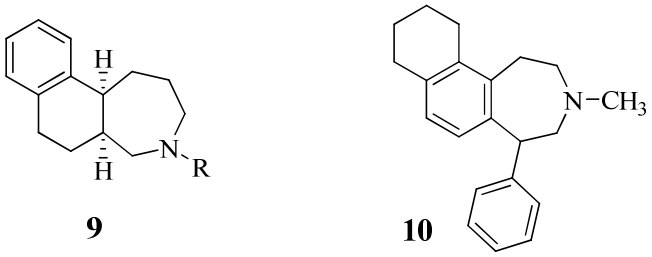
3.1.4 Análogos estructurales de la nafto[1,2-*b*]azepina activos sobre el sistema nervioso central (SNC)

De acuerdo con lo encontrado en la revisión bibliográfica realizada, un contado número de derivados de las naftoazepinas ha revelado promisoria actividad sobre el SNC, destacándose aquellos en donde el anillo de naftaleno se encuentra parcialmente reducido, generalmente como tetrahidronaftaleno. En primer lugar, durante la década de los 70´s,

Safrazbekyan y colaboradores[16a-b] reportaron la síntesis de las octahidronafto[2,1-*c*]azepinas **9** (Figura 4) y el estudio de su actividad psicotrópica. En ensayos *in vivo*, ellos observaron que con la inyección de estas sustancias aumentaban considerablemente los niveles de serotonina y noradrenalina en la región intersináptica de los animales de experimentación, lo que resultaba en un marcado efecto antidepresivo. Estudios biológicos avanzados revelaron que estas sustancias inhibían la monoamina oxidasa, una enzima encargada de la degradación de las aminas biógenas, lo que conllevaba a una potenciación de la actividad antidepresiva.

Posteriormente, a mediados de los 90´s, Hohlweg y colaboradores[17] reportaron la síntesis y la actividad biológica de una serie de benzoazepinas tricíclicas, las cuales resultaron activas en el tratamiento de desordenes del SNC relacionados con el receptor dopaminérgico como psicosis, depresión, desordenes de sueño y la enfermedad de Parkinson. En la figura 4 se muestra la estructura de la octahidronafto[2,1-*d*]azepina **10**, la cual se destacó en esta serie de 3-benzoazepinas por su marcado efecto anti-dopaminérgico.

Figura 4. Naftoazepinas activas sobre los receptores de la dopamina



9 **10**

R = H, Me, Et

El trabajo anterior impulsó la búsqueda de nuevos antagonistas selectivos de la dopamina, básicamente de los receptores D1/D5 de la dopamina, los cuales en los últimos años se han convertido en una de las dianas principales en el tratamiento de desordenes del SNC. De esta manera, a lo largo de las dos últimas décadas, se han publicado varios trabajos sobre una serie muy variada de tetrahidrobenzonafto[2,1-*b*]azepinas que resultaron ser agentes muy promisorios en el tratamiento de estos desordenes metabólicos, ya que actúan como antagonistas selectivos de los receptores D1/D5 de la dopamina. Uno de los trabajos más representativos lo reportó Fink-Jensen y colaboradores[18] a finales de la década de los 90´s; en dicho trabajo se describió la síntesis de derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina,

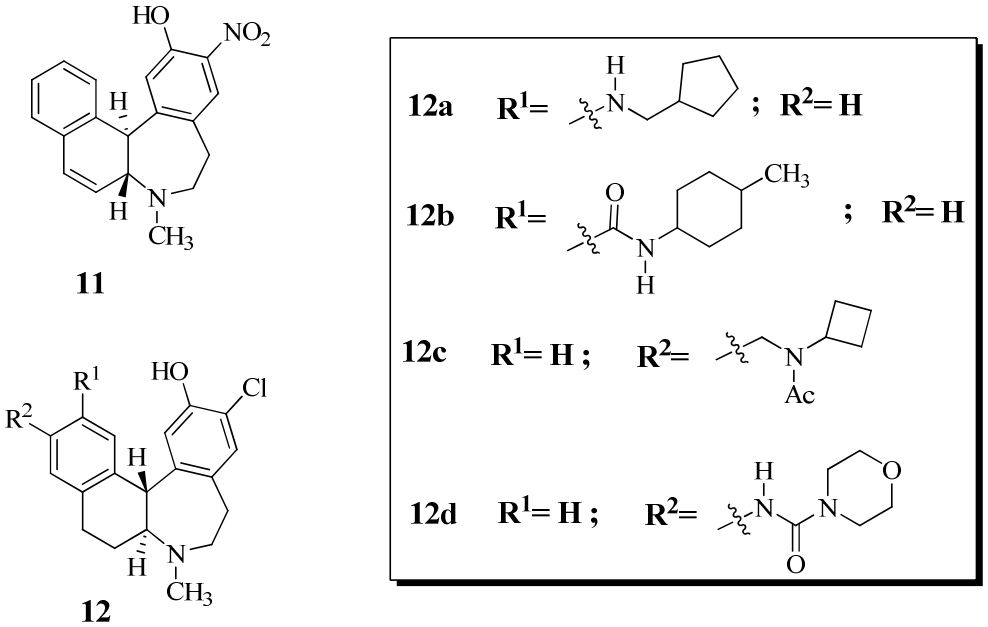
destacándose el nitroderivado de la benzo[*d*]nafto[2,1-*b*]azepina **11** como una sustancia promisoria en el tratamiento de desordenes del sueño (Figura 5).

Más recientemente, en el año 2005, Burnett y colaboradores[19] utilizando la molécula **11** como prototipo, lograron sintetizar y realizar el correspondiente estudio biológico de un mayor número de análogos que se diferencian de **11** porque contienen en el anillo naftalénico grupos amino y amido debidamente sustituidos con fragmentos carbocíclicos y heterocíclicos. Los resultados obtenidos revelaron que estos nuevos compuestos se enlazaban selectivamente al receptor D1 de la dopamina, y en consecuencia pueden ser útiles en el tratamiento de desordenes del SNC. En la figura 5 se muestra la estructura de las benzo[*d*]nafto[2,1-*b*]azepinas **12a-d** que fueron las más activas.

3.1.5 Análogo estructural de la nafto[1,2-*b*]azepina potencialmente útil en la terapia androgénica

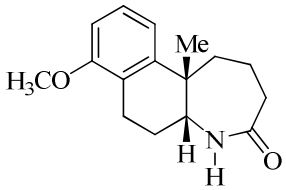
Desde que se descubrió, en 1954, la actividad de la enzima 5-α-reductasa en un licuado de hígado de conejo, se ha descrito la presencia de esta enzima en diferentes órganos y tejidos de animales. La 5-α-reductasa está directamente involucrada en diferentes trastornos relacionados con los andrógenos como el cáncer de próstata, la hiperplasia benigna de próstata, el hirsutismo femenino y la alopecia androgenética.[20] Así pues, la inhibición de la acción androgénica por inhibidores de la 5-α-reductasa parece ser un tratamiento prometedor para este tipo de enfermedades.

Figura 5. Benzo[*d*]nafto[2,1-*b*]azepinas útiles en el tratamiento del SNC



Quizás uno de los principales aportes al estudio de inhibidores selectivos de la 5-α-reductasa, es un trabajo reportado en el año 1998 por Abell y colaboradores,[21] quienes prepararon una serie de lactamas derivadas de octahidronafto[2,1-*b*]azepina y, además, cuantificaron su actividad biológica *in vitro* sobre la enzima esteroide-5-α-reductasa humana. En la figura 6 se muestra la estructura de la lactama **13** que resultó ser uno de los compuestos más promisorios. Los resultados obtenidos indicaron que, en general, este tipo de compuestos inhiben selectivamente la enzima mencionada, razón por la cual fueron catalogados como promisorios agentes en el tratamiento de trastornos del sistema endocrino humano.

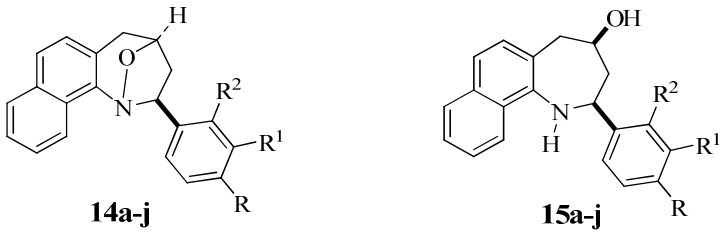
Figura 6. Estructura de la nafto[2,1-*b*]azepina que actúa como inhibidor selectivo de la 5-*α*-reductasa



13

Finalmente, en la figura 7 se muestran las estructuras de los derivados de la 1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **14** y de la *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-nafto[1,2-*b*]azepina **15**,[28,29] los cuales fueron sintetizados con el fin de evaluar su bioactividad *in vivo* en animales de experimentación sobre el sistema nervioso central y, adicionalmente, su actividad antiparasitaria *in vitro* sobre cepas de *Trypanosoma cruzi* y de *Leishmania chagasi*. Los resultados obtenidos revelaron que este tipo de compuestos induce un marcado efecto sedante y de relajación muscular, además de una promisoria actividad ansiolítica.[30] Las mismas sustancias fueron evaluadas sobre *L. chagasi* y *T. cruzi*, presentando una promisoria actividad con una muy baja toxicidad sobre las células VERO y THP-1.[31]

Figura 7. Tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas activas sobre el SNC y como promisorios agentes antiparasitarios



a: R = R^1 = R^2 = H; b: R = F, R^1 = R^2 = H; c: R = Cl, R^1 = R^2 = H; d: R = Br, R^1 = R^2 = H; e: R = R^2 = H, R^1 = Cl; f: R = R^2 = H, R^1 = Br; g: R = R^2 = H, R^1 = OCH_3; h: R = R^2 = H, R^1 = CH_3; i: R = R^1 = H, R^2 = Cl; j: R = R^2 = Cl, R^1 = H

2.2. Aspectos estructurales y biológicos de 1-benzoazepinas 2-alquil y 2-heterociclil sustituidas

En la actualidad, los químicos que están dedicados a la síntesis orgánica trabajan arduamente en la creación de librerías de valiosos compuestos con fines medicinales y otras aplicaciones útiles. Uno de los resultados de este trabajo sistemático y multidisciplinario fue la aparición de un vasto arsenal de sustancias de origen sintético que se caracterizan porque presentan en su estructura el sistema heterocíclico nitrogenado de la azepina, y

particularmente de la 1-benzoazepina. No es casual, entonces, que muchos de los compuestos de esta serie revelen una amplia gama de actividades biológicas.[22-27]

En este apartado se hará una breve descripción de una serie de 1-benzoazepinas que estructuralmente se distinguen por la presencia de fragmentos alquílico o heterocíclico en la posición C-2 del anillo azepínico y, además, se enfatizará en sus propiedades biológicas. Este tipo de sustituyentes sobre el anillo azepínico y su potencial influencia sobre la actividad biológica fue, en parte, lo que motivó la funcionalización del sistema de la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina en la posición C-2 con diferentes fragmentos alquílicos (C_3-C_7) y diferentes heterociclos (furano, tiofeno, pirrol), constituyéndose en uno de los principales objetivos de la presente investigación, con miras a la creación de nuevas moléculas análogas a las ya estudiadas, pero, ojalá, con actividad biológica mejorada.

3.2.1 1-Benzoazepinas 2-alquil sustituidas y su importancia sobre el SNC

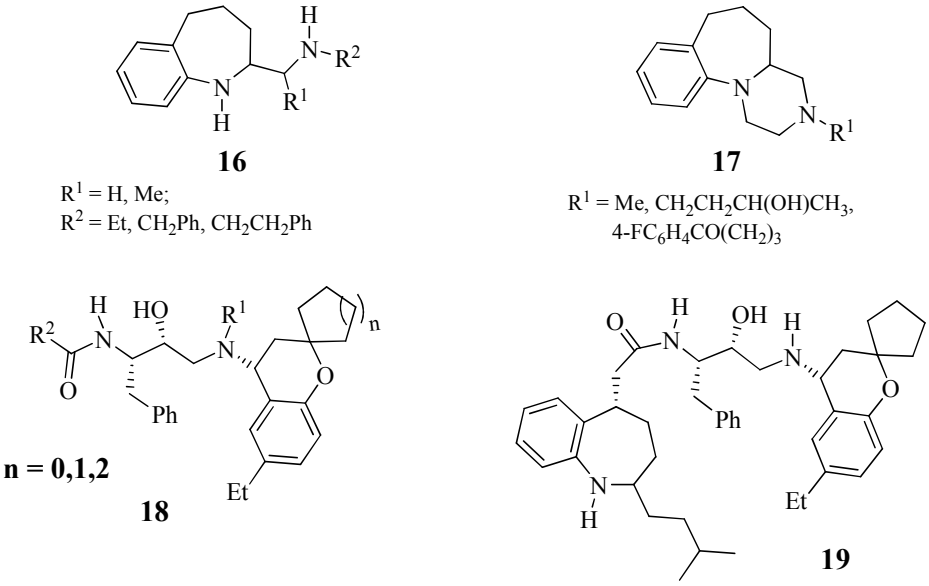
En la búsqueda de nuevos agentes activos sobre el SNC, en el año 1986, Bhandari y colaboradores[32] reportaron la síntesis y actividad biológica de las 2-aminoalquiltetrahidro-1-benzoazepinas **16** y sus análogos rígidos octahidro-pirazino[1,2-*a*]-1-benzoazepinas **17** (Figura 8). La evaluación biológica de los compuestos **16** reveló una promisoria actividad sobre el sistema nervioso central, mientras que en los mismos ensayos, sus análogos **17** fueron completamente inactivos.

Por otra parte, nuevos avances en la genética de las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, han revelado la existencia de la β-secretasa, una enzima que al parecer interviene en diferentes mecanismos patológicos de esta enfermedad. En consecuencia, muchos de los esfuerzos actuales están dirigidos a la síntesis de sustancias que modulan eficazmente la β-secretasa.

Así, en el año 2007, Zhong y colaboradores[33] reportaron la síntesis de una extensa serie de derivados de los benzopiranos 2-espiro-cicloalcano-sustituidos **18** como inhibidores de la enzima β-secretasa. En la figura 8 se muestra la estructura de **18** y, adicionalmente, la estructura del compuesto **19** que contiene, al mismo tiempo, la estructura de **18** y el anillo

de la tetrahidro-1-benzoazepina 2-alquilsustituido; este derivado reveló interesantes propiedades como modulador de la enzima β-secretasa.

Figura 8. Tetrahidro-1-benzoazepinas 2-alquilsustituidas biológicamente activas



3.2.2 1-Benzoazepinas-2-heterociclil sustituidas y su rol biológico

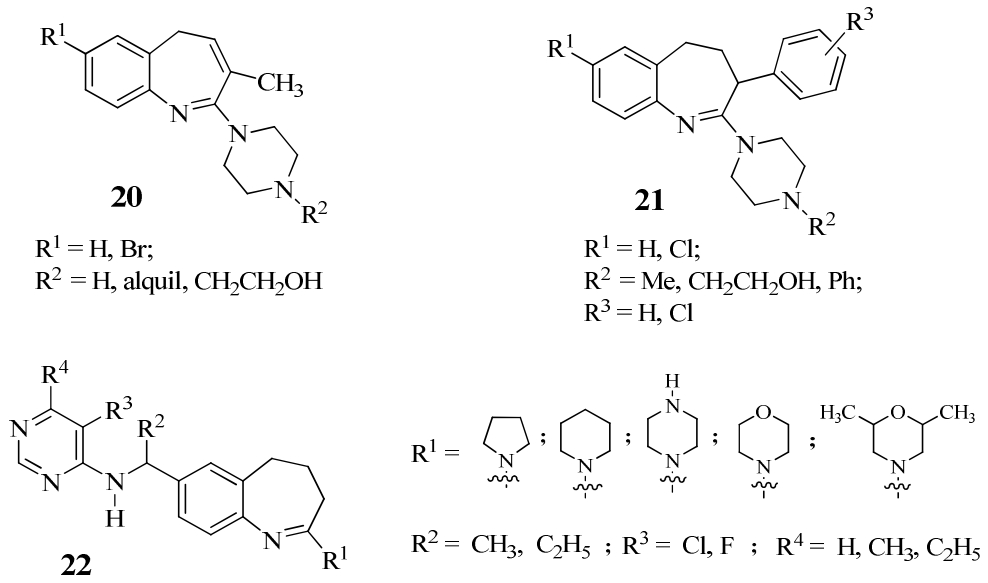
En 1988, Katsuhiko y colaboradores[34] reportaron la síntesis de la serie de 1-benzoazepinas 2-(1)-piperazinil-3-metil(aril)-sustituidas **20** y **21** (Figura 9), las cuales mostraron interesantes propiedades neurolépticas.

En un plano completamente diferente, se constata que muchas de las investigaciones de las últimas dos décadas han estado dirigidas a la producción de agroquímicos para el control biológico natural, esto es, el uso de nuevos pesticidas ambientalmente amigables con la autorregulación de la entomofauna.

Así, un trabajo representativo de los esfuerzos encaminados a satisfacer estos requerimientos, fue patentado en 1994 por Walter Harald,[35] un investigador de los laboratorios farmacéuticos CIBA-GEIGY, quien reportó una serie de derivados de la pirimidina que fueron activos en el control de plagas de cultivos. Dentro de esta serie se destacan por su actividad los derivados 2-heterociclil sustituidos de la dihidro-1-benzoazepina **22** (Figura 9), particularmente como microbicidas y fungicidas en agricultura

y en horticultura al reducir el ataque fúngico a plantas hasta en un 20%, lo mismo que la reducción en el ataque por parte de los arácnidos, insectos y nemátodos.

Figura 9. 1-Benzoazepinas-2-heterociclil sustituidas con actividad sobre el sistema nervioso central y como pesticidas



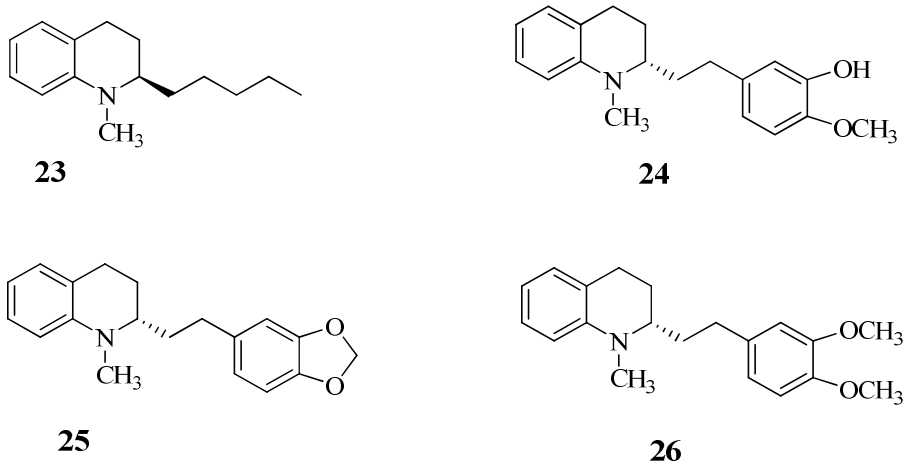
2.3. Tetrahidroquinolinas 2-alquilsustituidas: importancia biológica

Con el fin de resaltar la importancia que tiene la funcionalización de anillos heterocíclicos nitrogenados con fragmentos alquílicos, se ha considerado pertinente traer a colación algunos derivados de la tetrahidroquinolina que sobresalen por su reconocida actividad biológica, y que también sirvieron de modelo para el diseño de las moléculas que se proponen en el presente proyecto de investigación.

Las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas son una clase de compuestos nitrogenados que se pueden encontrar en la naturaleza como productos del metabolismo secundario de las plantas y microorganismos. En los últimos años, los derivados de este sistema heterocíclico han despertado un profundo interés en los químicos orgánicos por la rica gama de actividades farmacológicas que han revelado. Por ejemplo, las 1-metiltetrahidroquinolinas 2-alquil sustituidas (-)-augustureina **23**, (-)-galipeina **24**, (-)-

galipinina **25** y (-)-cuspareina **26** (Figura 10), son cuatro alcaloides aislados, en el año 1999, de la corteza de *Galipea officinalis*, un árbol endémico de las montañas de Venezuela que es usado en la medicina tradicional como tónico para disminuir la fiebre.[36] Estudios más avanzados de su actividad biológica revelaron sus promisorias propiedades antimaláricas, citotóxicas y antibacterianas contra *Mycobacterium tuberculosis*.[37]

Figura 10. Alcaloides tetrahidroquinolínicos aislados de *Galipea officinalis*



Aunque los estudios de la relación estructura-actividad sugieren que el anillo de la tetrahidroquinolina es el farmacóforo responsable de la actividad, al parecer, la presencia del sustituyente alquílico en la posición C-2 también es un elemento estructural indispensable para la manifestación de dicha actividad debido a que la flexibilidad del fragmento alquílico le permite a la molécula orientarse paralelamente con los fosfolípidos de la membrana celular y estabilizarse mediante interacciones hidrofóbicas.[36,37]

Esta característica estructural de dichas tetrahidroquinolinas, sirvió de modelo y de inspiración para la formulación de uno de los principales objetivos del presente trabajo de investigación, en el que se pretende obtener una serie de derivados de la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina sustituida en la posición C-2 con fragmentos alifáticos, los cuales serán evaluados como ansiolíticos, sedantes y como antiparasitarios, para posteriormente comparar los resultados que se obtengan con los obtenidos de las tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina-2-aril sustituidas ya evaluadas; esto permitiría la realización

de un estudio más detallado de la relación estructura-actividad (SAR) que, a su vez, serviría de base para un estudio completo de 3D-QSAR.

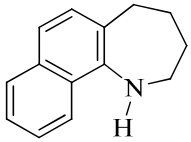
Todo lo anteriormente mencionado demuestra que aunque son muy pocos los reportes sobre el sistema heterocíclico de la nafto[1,2-*b*]azepina, los escasos trabajos reportados de compuestos que contienen el anillo azepínico fusionado a uno de naftaleno constatan que dicha fusión es una buena estrategia para crear nuevas moléculas con potencial farmacológico inherente. Adicionalmente, se pudo corroborar que aunque el sistema de la tetrahidro-1-benzoazepina ha sido y continúa siendo ampliamente estudiado, son muy pocos los reportes donde se describe la síntesis de tetrahidro-1-benzoazepinas sustituidas en C-2 con fragmentos heterocíclicos o alifáticos, funcionalización que, al parecer, es una buena estrategia para crear novedosos compuestos con ricas manifestaciones biológicas. No es en vano, entonces, el interés que se ha puesto en las nuevas series de compuestos que, a su vez, motivan y justifican el presente trabajo de investigación, cuya realización generará información valiosa para las químicas medicinal y heterocíclica.

4. ESTADO DEL ARTE. FUNDAMENTO TEORICO

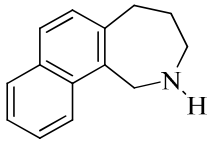
El marco teórico de la presente investigación versará, principalmente, sobre la poca información que se logró encontrar del sistema de la nafto[1,2-*b*]-azepina y algunos análogos estructuralmente relacionados; básicamente, se describirán los métodos de síntesis existentes y se enfatizará en las propiedades biológicas útiles que los caracteriza.

Tres son las maneras como un anillo de naftaleno podría encontrarse fusionado a tres de las siete caras de un anillo azepínico saturado. En la figura 11 se representan las tres formas de fusión del anillo azepínico a los carbonos C1-C2 del naftaleno. De estas tres naftoazepinas isómeras, la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina es el sistema heterocíclico objeto de estudio en la presente investigación.

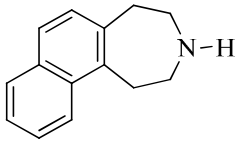
Figura 11. Naftoazepinas isómeras parcialmente reducidas



2,3,4,5-Tetrahidro-*1H*-nafto[1,2-*b*]azepina



2,3,4,5-Tetrahidro-*1H*-nafto[1,2-*c*]azepina



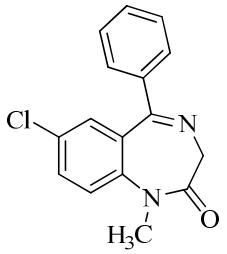
1,2,4,5-Tetrahidro-*3H*-nafto[1,2-*d*]azepina

3.1 Síntesis del sistema tricíclico de la nafto[1,2-*b*]azepina

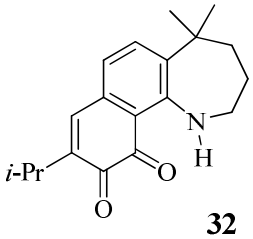
Los métodos de construcción del sistema de la nafto[1,2-*b*]azepina son verdaderamente escasos. En su mayoría, utilizan materiales de partida que no son comerciales y, además, son de elevada complejidad estructural, lo que le impone severas limitaciones para la funcionalización final del sistema propiamente dicho y convierte a las rutas de síntesis planteadas en procesos mucho más tediosos. Sólo seis trabajos de síntesis reportan la construcción de este interesante sistema heterocíclico.[2-7]

A continuación se citarán dos de los trabajos más representativos por su impacto biológico. El primero de ellos, inspirado en la actividad del fármaco diazepam **27** (Figura 12), está relacionado con la búsqueda de nuevos compuestos con acción sobre el sistema nervioso central. Fruto de ese trabajo fue la síntesis de la 1,2-naftoquinona **32** realizada por He y colaboradores;[3] este compuesto reveló un alto grado de afinidad hacia los receptores benzodiazepínicos que lo convierte en un posible candidato para el desarrollo de nuevos agentes tranquilizantes o ansiolíticos.

Figura 12. Estructuras del diazepam 27 y del análogo naftoazepínico 32, un potencial agente ansiolítico



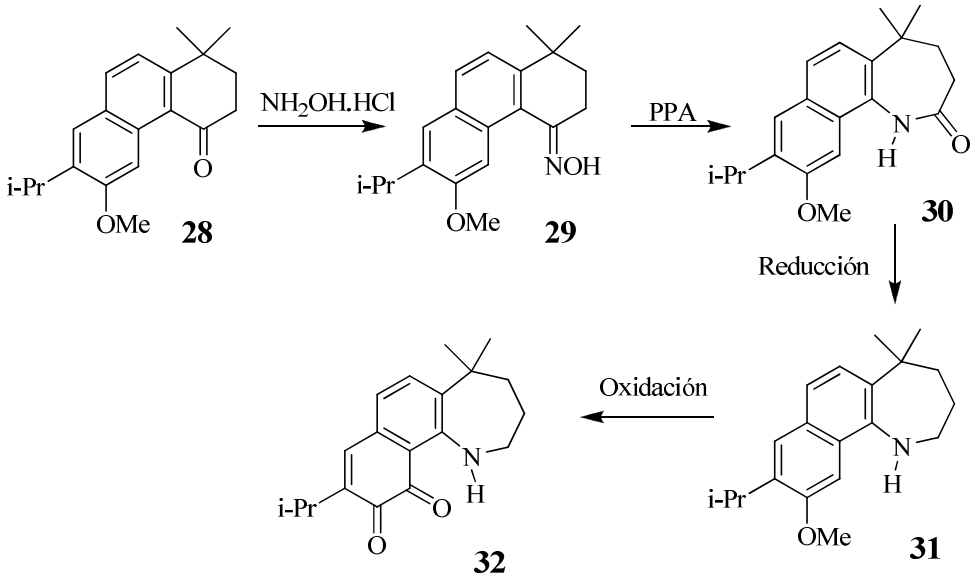
27



32

Como se puede apreciar en el esquema 1, la secuencia de reacciones empleada para acceder a **32**, inicia con la conversión de la tetralona **28** a la correspondiente oxima **29**, desde la cual, mediante una transposición de Beckmann, se prepara la lactama **30**; con la reducción del grupo carbonilo presente en esta lactama se obtiene la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **31**, precursor inmediato de la 1,2-naftoquinona **32**, mediante la oxidación selectiva del anillo de naftaleno.

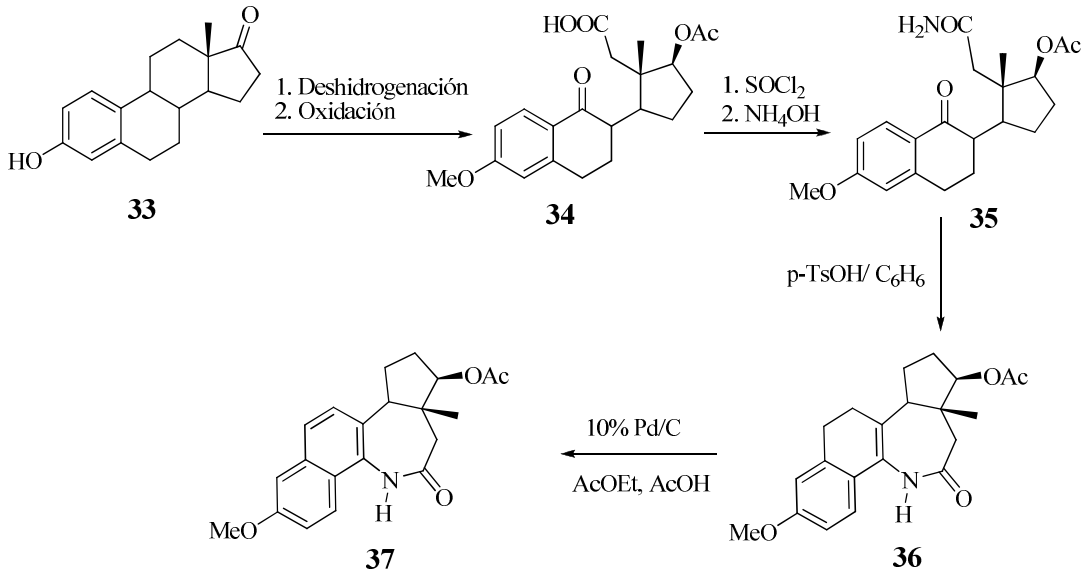
Esquema 1. Ruta sintética empleada por He y colaboradores para acceder al sistema de la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina



El segundo trabajo fue reportado en el año 1995 por Back y colaboradores,[5] quienes sintetizaron una serie de heterocarbociclos, aza-análogos del colesterol, con el fin de evaluar su potencial uso en el tratamiento de enfermedades del sistema endocrino. De los compuestos sintetizados, la nafto[1,2-*b*]azepina-*d*-ciclopentano anelada **37** reveló una promisoria actividad estrogénica y antifertilidad, en ensayos *in vivo*. La ruta de síntesis empleada por Back para acceder a este compuesto, involucra la preparación de la lactama **36** como su precursor inmediato, la cual es sintetizada a través de una serie de transformaciones consecutivas que se inicia con la previa preparación del ácido **34** desde la estrona **33**, en una secuencia de etapas que incluye *O*-metilación, *O*-acetilación,

deshidrogenación y ozonólisis. A continuación, el ácido **34** es transformado a la amida **35** que por ciclocondensación, en condiciones ácidas, genera la lactama **36**, la cual finalmente es transformada en la nafto[1,2-*b*]azepina **37** mediante la deshidrogenación (aromatización) del anillo de naftaleno (Esquema 2).

Esquema 2. Síntesis de Back de la nafto[1,2-*b*]azepina 37

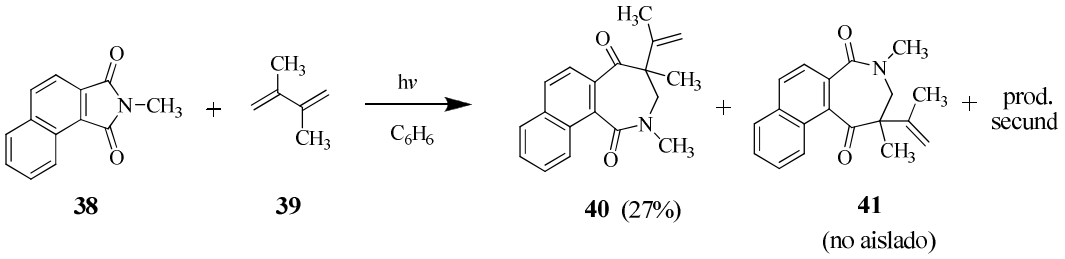


3.2 Síntesis de análogos estructurales del sistema de la nafto[1,2-*b*]azepina

Los trabajos que se citarán a continuación, básicamente, se refieren a moléculas en cuyas estructuras el anillo de naftaleno, en su forma completamente aromatizada[8-14,38,39] o parcialmente reducida,[15-21,40-42] se encuentra fusionado a la cara **c** del anillo azepínico.

El primero de los trabajos fue reportado en el año 1987 por Kubo y colaboradores,[38] quienes en una síntesis *one-pot* prepararon las naftoazepindionas isómeras **40** y **41**, mediante la irradiación de la *N*-metil-1,2-naftalendicarboximida **38** en la presencia del 2,3-dimetil-1,3-butadieno **39**. La formación de estos regioisómeros sugiere la inserción de uno de los dobles enlaces del sistema diénico dentro del enlace N-(C=O) de la correspondiente dicarboximida (Esquema 3).

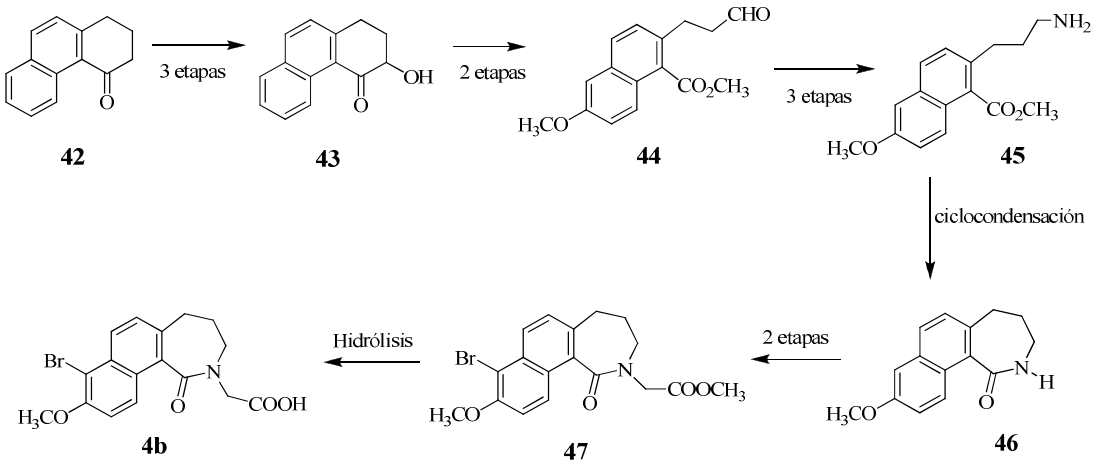
Esquema 3. Síntesis de naftoazepindionas en condiciones fotoquímicas



En la búsqueda de nuevos medicamentos para el tratamiento de las anomalías producidas por la hiperglicemia en los pacientes diabéticos, en el año de 1990 se reportó la síntesis de la tetrahidronafto[1,2-*c*]azepina **4b**, considerada como un análogo conformacionalmente rígido de los fármacos Tolrestat **5** y Oxo-tolrestat **6** (ver Figura 2). En ensayos *in vitro*, esta molécula inhibió considerablemente la acción de la aldosa reductasa, responsable directa de muchos de los problemas causados por la hiperglicemia.

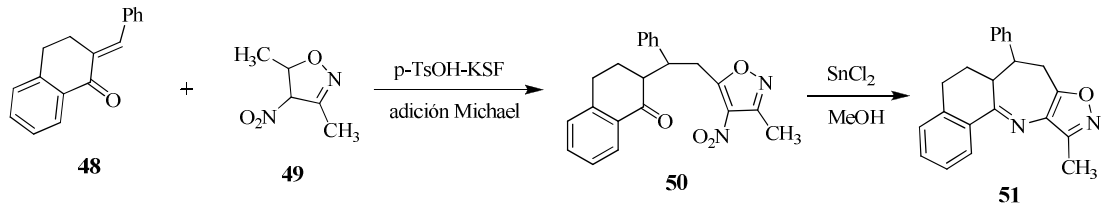
Como se puede observar en el esquema 4, para acceder a **4b** es necesaria una síntesis multietapas que se inicia con la previa preparación del precursor clave, el amino-éster **45**, desde la fenantrona **42**, también previamente sintetizada, pasando por la hidroxifenantrona **43** y el éster-aldehído **44**. La lactama **46** resulta de la ciclocondensación de **45**. Finalmente, la formación de la nafto[1,2-*c*]azepina **4b** ocurre mediante la *N*-alquilación y bromación de **46**, y posterior hidrólisis del éster-lactama **47**.

Esquema 4. Síntesis multietapas de la tetrahidronafto[1,2-*c*]azepinona 4b, un análogo rígido del fármaco Tolrestat 5



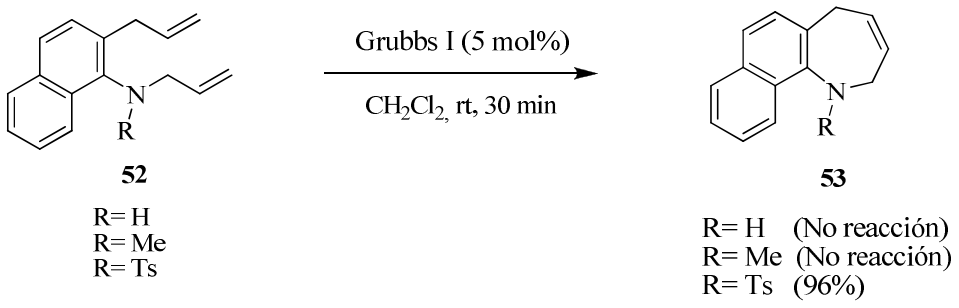
Otro trabajo interesante relacionado con el diseño y síntesis de compuestos activos sobre el SNC, es el reportado recientemente por Rajanarendar y colaboradores,[42] quienes prepararon una extensa serie de isoxazoloazepinas con potencial actividad sobre el receptor AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolopropiónico), involucrado en algunos trastornos neurológicos como la esquizofrenia. En el esquema 5 se presenta la secuencia de reacciones de adición de Michael y ciclación reductiva, utilizada por estos autores para acceder a la nafto[1,2-*b*]isoxazolo[5,4-*f*]azepina **51**, a partir de la tetralona **48** y el nitroderivado dihidroisoxazolínico **49**.

Esquema 5. Síntesis de la tetrahidronafto[1,2-*b*]isoxazolo[5,4-*f*]azepina 51



Recientemente en el 2010, Majumdar y colaboradores,[43] en la búsqueda de nuevos compuestos farmacológicamente activos, prepararon una serie de azepinas y azocinas benzo y naftoaneladas, respectivamente. En el esquema 6 se muestra la ruta de síntesis empleada por estos autores, la cual involucra la preparación previa de las 2-alil-*N*-alil-*N*-(metil,tosil)-1-naftilaminas **52** mediante los procesos de *N*-alilación y subsecuente reordenamiento aza-Claisen. Obtenida de esta manera, **52** es sometida a un proceso de cierre anular por metátesis (RCM) promovido por catalizadores de Grubbs, obteniéndose solo el derivado *N*-tosilado de la nafto[1,2-*b*]azepina **53**; los demás derivados que fueron sometidos al mismo proceso no dieron reacción. Es pertinente mencionar que la preparación de librerías en la serie de la nafto[1,2-*b*]azepina mediante esta ruta de síntesis está muy limitada debido a la pobre y difícil funcionalización de los precursores usados.

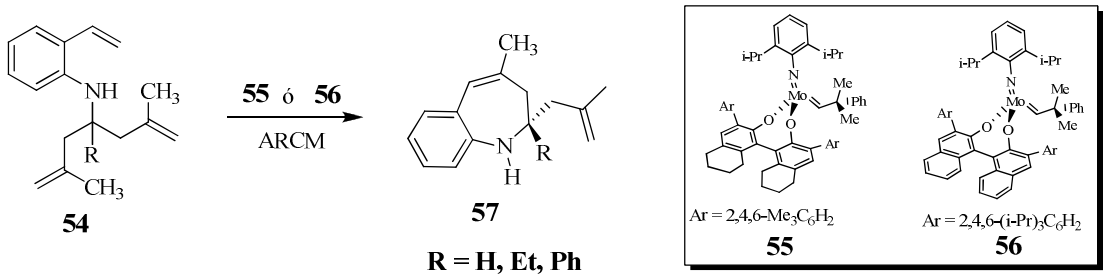
Esquema 6. Síntesis de la 2,5-dihidronafto[1,2-*b*]azepina 53 mediante la estrategia de cierre anular por metátesis (RCM)



3.3 Síntesis de 1-benzoazepinas 2-alquenil y 2-heteroaril sustituidas

Un trabajo representativo de la síntesis de 1-benzoazepinas 2-alquenil-sustituidas fue reportado en el año 2003 por Schrock y colaboradores.[44] Como se puede visualizar en el esquema 7, estos autores en condiciones de catálisis asimétrica (ARCM), realizaron la síntesis enantioselectiva de las dihidro-1-benzoazepinas 2-metalilsustituidas **57** a partir de las *orto*-vinilanilinas homodialil-sustituidas **54**, empleando la metodología de cierre de anillo por metátesis (RCM) promovida por los catalizadores quirales de Schrock **55** y **56**.

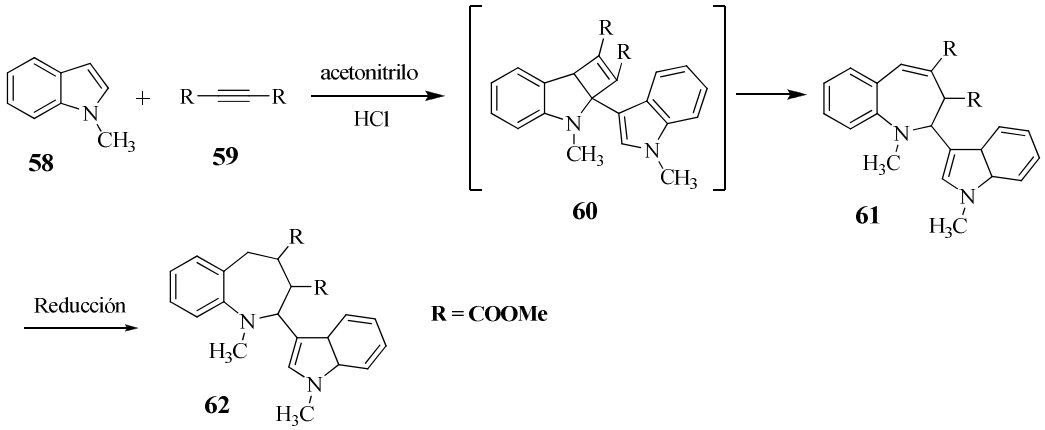
Esquema 7. Síntesis de las 1-benzoazepinas 2-alquenilsustituidas 57



En los años 70´s, Acheson y colaboradores[45,46] reportaron la síntesis de la tetrahidro-1-benzoazepina 2-(indol-3-il) sustituida **62**, mediante la secuencia de reacciones que se ilustra en el esquema 8. La síntesis comienza con la reacción entre el 1-metilindol **58** y el acetilen-dicarboxilato **59** en soluciones diluidas de ácidos inorgánicos, para producir la dihidro-1-

benzoazepina **61**, posiblemente a través de la expansión anular del cicloaducto intermediario **60**. En el último paso, la reducción del enlace olefínico del anillo 2,3-dihidroazepínico produce la correspondiente tetrahidro-1-benzoazepina 2-indolil sustituida **62**.

Esquema 8. Síntesis de la tetrahidro-1-benzoazepina 2-(indol-3-il) sustituida 62



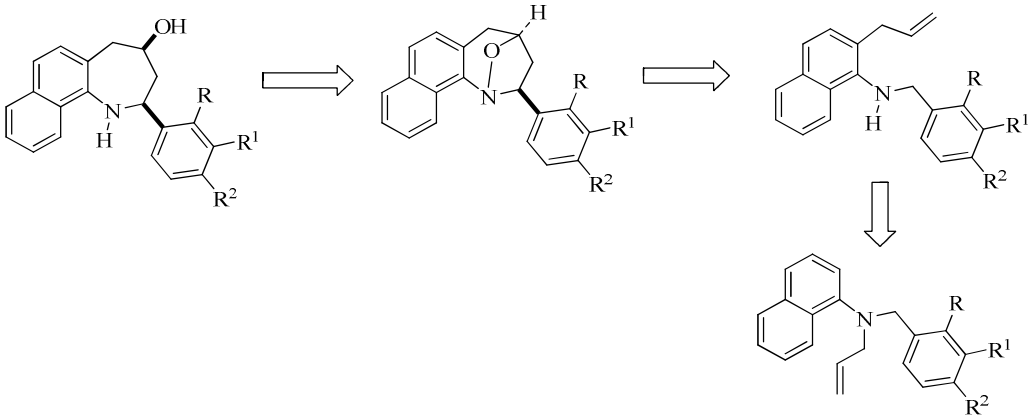
4. ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De todo lo expuesto anteriormente, se concluye que la fusión de un anillo de naftaleno a uno azepínico resulta en una combinación farmacofórica promisoria y, por tanto, se constituye en una excelente estrategia para diseñar y sintetizar moléculas nuevas con inherente potencial farmacológico.

Acorde con este criterio, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander (UIS), se diseñó y se implementó una ruta de síntesis sencilla y versátil, basada en reacciones clásicas tales como la transposición amino–Claisen de *N*-alil-α-naftilaminas(*N*-bencilanilinas) catalizada por un ácido de Lewis, y la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de nitronas derivadas de 2-alil-α-naftilaminas *N*-bencilo sustituidas o de *orto*-alil-*N*-bencilanilinas, para construir el anillo tetrahidroazepínico, y así acceder a derivados no descritos de la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina 2-arilsustituida,[28,29] y de la tetrahidro-1-benzoazepina 2-arilsustituida,[48,49] la secuencia de transformaciones químicas involucradas en esta ruta sintética se puede apreciar en el análisis retro-sintético de los esquemas 9 y 10.

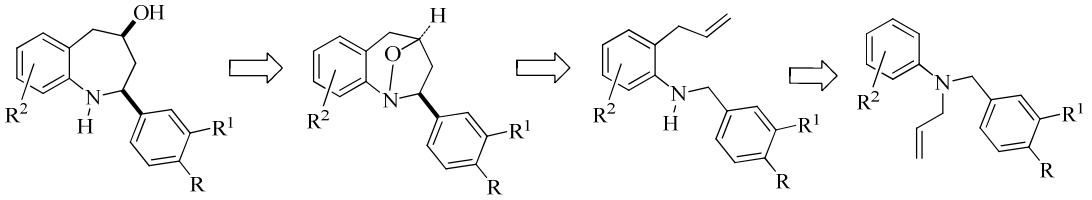
Adicionalmente, una pequeña modificación en la ruta originalmente diseñada, que consistió en usar *N*-monoalilanilinas *para*-sustituidas como productos de partida, permitió la síntesis de las nuevas series de *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil)tetrahidro-1-benzoazepinas,[50] *cis*-4-hidroxi-2-(2'-furil; 2'-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas[51] y *cis*-4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)tetrahidro-1-benzoazepinas.[52]

Esquema 9. Análisis retro-sintético de la ruta de síntesis convencional empleada en la preparación de la primera serie de tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 2-arilsustituidas



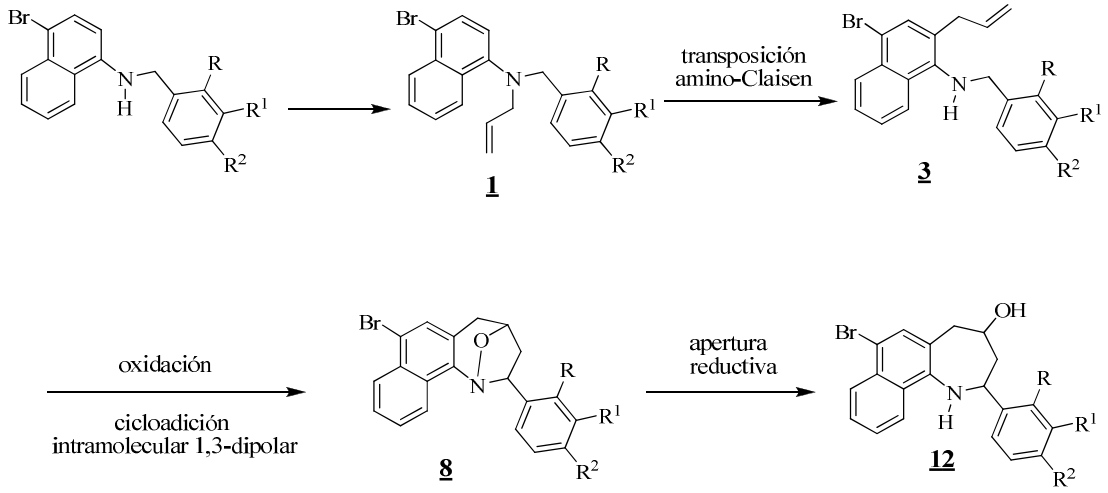
Gracias a la exitosa implementación de esta ruta de síntesis, el LSO cuenta en la actualidad con una amplia librería de nuevos derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina, cuyas propiedades físico-químicas y espectroscópicas ya fueron reportadas.[29,49,52] En lo concerniente a la actividad biológica de la serie de tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas evaluadas, los resultados obtenidos son bastante prometedores ya que revelaron interesantes propiedades como agentes ansiolíticos y sedantes,[30] y también como potenciales agentes antiparasitarios.[31]

Esquema 10. Análisis retro-sintético de la ruta de síntesis convencional empleada en la preparación de las *cis*-2-aril-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas



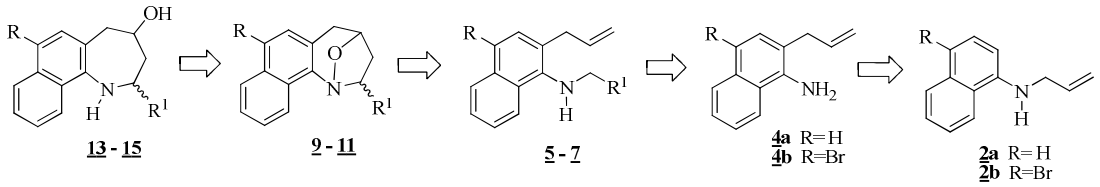
En el plano sintético, los resultados obtenidos hasta la fecha corroboran fehacientemente la versatilidad y el carácter general de la ruta de síntesis diseñada. Lo anterior, sumado a la actividad biológica de los compuestos evaluados, condujo a plantear la posibilidad de expandir aun más los alcances sintéticos de la ruta original (Esquema 9) para crear moléculas nuevas análogas de las ya sintetizadas y evaluadas, pero que contengan al bromo como sustituyente en el anillo de naftaleno y en el tetrahidroazepínico fragmentos alquílicos y heterocíclicos que, como se constató en el marco teórico, son fragmentos estructurales que eventualmente podrían beneficiar o potenciar la actividad biológica de las dianas de interés, en aras de encontrar compuestos con mejorada actividad antiparasitaria y ansiolítica. Con este propósito en mente, primero se intentó la síntesis de una nueva serie de derivados de la 2-aril-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina (Esquema 11), pero esta vez usando como componente amínico la 4-bromo-α-naftilamina y como componente carbonílico, los benzaldehídos sustituidos con los grupos que mostraron los mejores resultados en los ensayos previos de bioactividad.

Esquema 11. Secuencia de reacciones que se emplearon en la síntesis de las nuevas 2-aril-7-bromo-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas



Para la preparación de las series diseñadas de tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 2-(2´-tienil) y 2-furilsustituidas, se requiere primero estudiar la transposición amino-Claisen de las mono-*N*-alil-α-naftilaminas seleccionadas. Este proceso, si bien es cierto se ha estudiado en el LSO con diferentes mono-*N*-alilanilinas, aún no se ha estudiado con mono-alilderivados de la α-naftilamina y 4-bromo-1-naftilamina. En este punto, la hipótesis de trabajo consistío en demostrar que una vez se haya optimizado el proceso de la preparación de 2-alil-1-naftilaminas, éstas se constituirán en los productos de partida idóneos para acceder a los precursores claves de las dianas finales de interés, mediante reacciones clásicas de *N*-alquilación con halogenuros de alquilo apropiados o por amino-reducción de aldehídos heteroaromáticos, aprovechando la reactividad que le confiere el grupo amino primario; este enfoque racional está plasmado en el análisis retro-sintético del esquema 12.

Esquema 12. Análisis retro-sintético de la ruta de síntesis alterna propuesta para la preparación de las nuevas 2-heteroaril(alquil)-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas



R = H, R = Br

R^1 = 2-tienil, 3-metil-2-tienil, 5-metil-2-tienil, 5-bromo-2-tienil, 3-furil, 2-furil, 5-metil-2-furil, 5-nitro-2-furil, butil, 2-feniletil, heptil

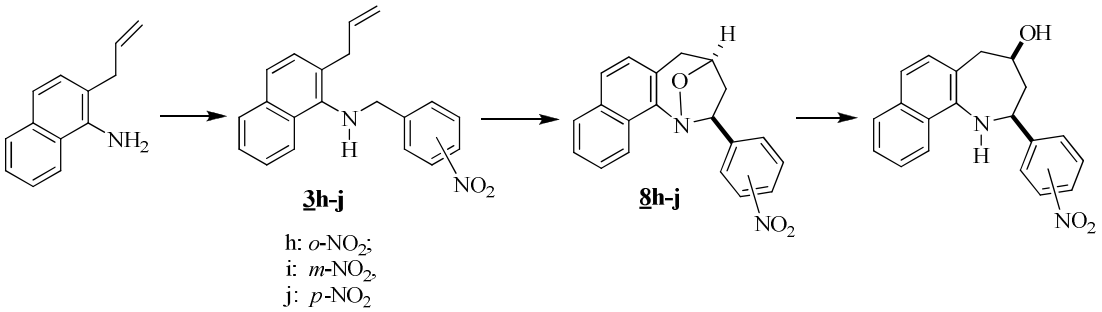
La flexibilidad de este enfoque sintético alterno es evidente, ya que con su implementación también se podría acceder a las nuevas series de tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 2-alquilsustituidas, otro de los objetivos de la presente investigación. En este caso, en particular, se busca obtener información sobre la influencia que ejercerán los grupos alquílicos seleccionados sobre el átomo de nitrógeno de las correspondientes 2-alil-*N*-alquil-1-naftilaminas en el proceso de oxidación selectiva, y sobre la estereoquímica de los posibles 1,4-epoxicicloaductos que puedan resultar en el subsiguiente proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-olefina.

La implementación del enfoque alterno de síntesis permite, de igual manera, acceder a nuevos derivados de las tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 2-(nitroaril)sustituidas usando el

o-nitrobenzaldehído, *m*-nitrobenzaldehído y *p*-nitrobenzaldehído, respectivamente, como componente carbonílico, ya que, según trabajos previos realizados en el LSO, acceder a este tipo de derivados mediante la ruta convencional (Esquema 11) fue muy difícil debido a la formación de productos de descomposición durante el proceso de transposición aza-Claisen.

Así, y con el propósito de preparar los nuevos derivados de interés, sobre todo por sus potenciales propiedades biológicas como antiparasitarios, según estudios de QSAR previamente realizados, se decidió explotar aún más el potencial sintético que ofrece esta ruta de síntesis alterna en la síntesis dirigida de nuevos compuestos en la serie de las 2-aril-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas tal como se visualiza en el esquema 13.

Esquema 13. Ruta de síntesis alterna usada en la preparación de las nuevas 2-aril-1,4-epoxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas y sus productos de reducción, las 2-aril-4-hidroxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas de interés biológico



Relacionado con lo anterior y que, además, justifica todo el trabajo de síntesis, es la posibilidad de obtener información valiosa sobre la influencia que puede ejercer la naturaleza de estos nuevos sustituyentes (arilo, 2´-tienilo, 2´-(3´-)-furilo, alquilo) sobre la actividad biológica (antiparasitaria y sobre el SNC) de los productos finales de interés.

La información que se obtenga de esta investigación constituirá, sin duda alguna, un aporte más al desarrollo de la química heterocíclica y medicinal y, por ende, será de interés para los químicos orgánicos que trabajan en síntesis de moléculas heterocíclicas con potencial

fármaco-biológico, lo que de antemano, justifica todos los esfuerzos que se hagan para alcanzar las metas propuestas. Al mismo tiempo, con este trabajo de investigación se le está dando continuidad a las investigaciones que se desarrollan en el Laboratorio de Síntesis Orgánica, relacionadas con el estudio de nuevos compuestos heterociclos nitrogenados de siete eslabones.

Así las cosas, para corroborar los anteriores supuestos y demostrar la validez y viabilidad de los esquemas de síntesis propuestos, fue imprescindible lograr los siguientes objetivos:

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Realizar la síntesis de las nuevas series de 2-aril(heteroaril, alquil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas desde las correspondientes 2-alil-1-naftilaminas *N*-sustituidas, y propiciar su posterior evaluación como potenciales agentes ansiolíticos, sedante, antiparasitarios y antitumorales.

5.2 Objetivos específicos

5.2.1 Preparar las 2-alil-α-naftilaminas **3a-g** a partir de las correspondientes *N*-alil-α-naftilaminas **1a-g**.

5.2.2 Preparar las 2-alil-*N*-aril(heteroarilmetil, alquil)-1-naftilaminas **3h-j**, **5** - **7** desde las *2*-alil-α-naftilaminas **4a,b**.

5.2.3 Realizar la conversión de las 2-alil-*N*-aril(heteroarilmetil, alquil)-1-naftilaminas **3a-j**, **5** - **7** en la nueva serie de 2-aril(heteroaril, alquil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **8a-j**, **9**-**11**.

5.2.4 Realizar la apertura reductiva de los nuevos 1,4-epoxicicloaductos **8a-j**, **9**-**11**, para transformarlos en las nuevas 2-alquil(heteroaril,alquil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **12a-g**, **13**-**15**, respectivamente.

5.2.5 Realizar la elucidación estructural inequívoca de todos los compuestos sintetizados con ayuda de los métodos instrumentales de análisis IR, RMN ^{1}H, ^{13}C, CG-MS, y difracción de rayos X de monocristal (para los compuestos cristalinos).

5.2.6 Preparar muestras representativas de las nuevas series **8a-j**, **9**-**11** y **12a-g**, **13**-**15** para propiciar el estudio *in vivo* de su actividad ansiolítica y sedante sobre ratones de experimentación; su potencial actividad antiparasitaria en ensayos *in vitro* contra las formas libres e intracelulares de los parásitos de la *Leishmania chagasi* y *Trypanosoma cruzi,* y su actividad antitumoral en 60 líneas celulares tumorales humanas.

5.2.7 Propiciar un estudio de QSAR con los datos obtenidos en trabajos previos,[31,34] para generar el modelo más certero y predecir la actividad antiparasitaria de los nuevos compuestos sintetizados. Comparar los datos teóricos obtenidos con los valores experimentales de actividad anti-parasitaria, con el fin de validar el modelo, y en un futuro abordar el diseño dirigido de nuevas moléculas derivadas de la nafto[1,2-*b*]azepina con potenciales propiedades farmacológicas en el tratamiento de enfermedades parasitarias.

6. PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos empleados en cada una de las reacciones fueron de grado para síntesis, de las marcas Merck, Aldrich y J. T. Baker, y usados sin purificación adicional. Los disolventes utilizados en las diferentes reacciones y para llevar a cabo el proceso de purificación de los productos intermedios y finales por cromatografía en columna, fueron de las marcas Merck y Mallinckrodt.

El control del curso de todas las reacciones se efectuó por cromatografía en capa fina sobre cromatofolios de sílica gel 60 F254 de MERCK, los cuales se revelaron en una cámara UV-VIS marca Spectroline Model CM-10, a las longitudes de onda de 366 o 254 nm, o en una cámara de yodo.

Los productos obtenidos en cada una de las etapas de las rutas de síntesis se purificaron por cromatografía en columna empleando como adsorbente sílica gel (60 Mesh) y como eluente mezclas de heptano (hexano): acetato de etilo con gradiente de polaridad. El disolvente se eliminó con un rotoevaporador Bücchi B-169 a presión reducida.

Los puntos de fusión (no corregidos) de las sustancias cristalinas se determinaron, después de haber sido recristalizadas de heptano-acetato de etilo, en un fusiómetro Mel- Temp. Se reportan como el promedio de tres mediciones consecutivas.

Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro NICOLET AVATAR 360 FTIR, empleando pastillas de bromuro de potasio para las sustancias sólidas y ventanas de KBr, para las sustancias líquidas.

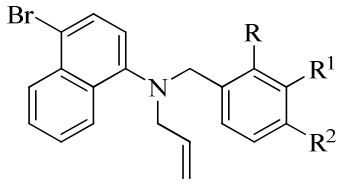
La toma de los cromatogramas y los espectros de masas se realizó en un cromatógrafo de gases HP 5890 Serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 (70 eV).

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ^{1}H, RMN ^{13}C, ^{1}H, ^{1}H-COSY, HMBC y HSQC) se registraron en los espectrómetros Bruker AM-400 y Bruker Avance III ULTRASHIELD 400 MHz, empleando como disolvente cloroformo deuterado ($CDCl_3$). Los desplazamientos químicos (δ) de los protones y carbonos se reportan en partes por millón (ppm), mientras que las constantes de acoplamientos (J) se reportan en hertzios.

Algunas de las estructuras cristalinas fueron resueltas por rayos X. Los difractogramas de los monocristales se tomaron en un difractómetro Bruker- Nonius Cappa CCD.

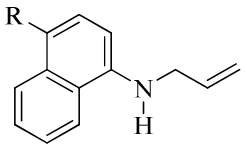
6.1. Preparación de las *N*-alil-*N*-arilmetil-4-bromo-1-naftilaminas 1a-g y las *N*-alil-α-naftilaminas 2a,b desde las correspondientes 4-bromo-*N*-arilmetil-1-naftil-aminas y α-naftilaminas, respectivamente.

Figura 13. Estructura general de las *N*-alil-1-naftilaminas 1a-g y 2a-b



1a-g

a: $R = R^1 = R^2 = H$; b: $R = R^2 = H$, $R^1 = CH_3$;
c: $R = R^2 = H$, $R^1 = OMe$; d: $R = R^1 = H$, $R^2 = Cl$;
e: $R^1 = R^2 = H$, $R = Cl$; f: $R^1 = R^2 = H$, $R = CH_3$;
g: $R^1 = H$, $R = R^2 = Cl$



2a,b

a. R = H
b. R = Br

Metodologías generales

A. Preparación de las *N*-alilaminas 1a-g

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se mezclaron 5 mmoles de la respectiva 4-bromo-*N*-arilmetil-1-naftilamina [preparada previamente mediante la amino-reducción de la 4-bromo-α-naftilamina (10 mmol) y los correspondientes benzaldehídos (12 mmoles) en alúmina, y posterior reducción con $NaBH_4$ (30 mmoles)], con un ligero exceso de bromuro de alilo (6 mmoles) y carbonato de sodio (10 mmoles), usando sílica gel 60 como soporte sólido (0.6 g /mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 42-45 °C durante 7-15 horas, luego se enfrío y se lavó con diclorometano (2x50 mL); el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo orgánico resultante se purificó por cromatografía en columna, utilizando una mezcla de heptano:acetato de etilo (80:1, 60:1, 50:1). Las *N*-alil-*N*-arilmetil-α-naftilaminas **1a-g** se obtuvieron como aceites incoloros de poca viscosidad.

B. Preparación de las *N*-alilaminas 2a,b

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad, se depositaron 10.0 mmoles de la α-naftilamina (4-bromo-α-naftilamina), 20.0 mmoles de carbonato de sodio y 50 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF) anhidra y pequeñas cantidades de KI. A esta suspensión, en agitación vigorosa y en frío, se adicionaron, gota a gota, 12.0 mmoles de cloruro de alilo disueltos en 20 mL de DMF. Al terminar la adición del cloruro de alilo, la mezcla de reacción se dejó en agitación a 42 °C durante 72 horas, luego se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna, utilizando hexano como eluente. Las *N*-alil-α-naftilaminas **2a,b** se obtuvieron como aceites incoloros de poca viscosidad.

6.1.1 ***N-Alil-N-bencil-4-bromo-α-naftilamina* 1a**. De 2.5 g (8.0 mmoles) de la 4-bromo-*N*-bencil-α-naftilamina, 0.83 mL (1.17 g, 9.6 mmoles) de bromuro de alilo, 1.70 g (16 mmoles) de carbonato de sodio y 4.8 g de sílica gel 60, después de 12 horas de agitación a 42 ^{o}C, se obtuvieron 2.0 g (5.70 mmoles, 71%) del producto **1a**. $C_{20}H_{18}BrN$ (351.06 g/mol); **CG-EM (70 eV)**: t_R= 24.43 min, *m/z* 351 (M^{+}, ^{79}Br, 54%), 310 (3), 260 (7), 180 (66), 153 (13), 91 [M- $C_{13}H_{11}BrN$, 100%]$^{+}$; **IR (cm^{-1})**: 3070 (Vib. T. C-H arom), 1641 (Vib. T. C=C alílico), 1497 (Vib. T. C=C arom), 1254 (Vib. T. C-N), 921 (Vib. T. =C-H alílico); **^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 8.44 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H, 8-H), 8.22 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, 1H, 5-H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 3-H), 7.59 – 7.53 (m, 2H, 6-H, 7-H), 7.33 – 7.18 (m, 5H, 2´-H, 3´-H, 4´-H, 5´-H, 6´-H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 2-H), 5.86 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 6.0 Hz, 1H, -CH= alílico), 5.20 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz,1H$_{trans}$, =CH_2 alílico), 5.15 (dq, *J* = 10.3, 1.6 Hz, 1H$_{cis}$, =CH_2 alílico), 4.33 (s, 2H, N-CH_2), 3.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, -CH_2 alílico); **^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 147.6 (1-C), 138.2 (1´-C), 134.3 (-CH= alílico), 133.1 (4a-C), 131.4 (8a-C), 129.4 (3-C), 128.6 (2´-C), 128.4 (4´-C), 127.8 (5-C), 127.3 (6-C), 127.2 (3´-C), 126.4 (7-C), 124.4 (8-C), 118.9 (2-C), 118.0 (=CH_2 alílico), 117.4 (4-C), 57.1 (N-CH_2), 56.8 (-CH_2 alílico).

6.1.2 ***N-Alil-4-bromo-N-(3-metilbencil)-α-naftilamina*** **1b**. De 1.5 g (4.61 mmoles) de la 4-bromo-*N*-(3-metilbencil)-α-naftilamina, 0.48 mL (0.67 g, 5.53 mmoles) de bromuro de alilo, 0.97 g (9.22 mmoles) de carbonato de sodio y 2.76 g de sílica gel 60, después de 7 horas de agitación a 43 °C, se obtuvieron 1.25 g (3.46 mmoles, 75%) del producto **1b**. $C_{21}H_{20}BrN$ (365,08 g/mol); **CG-EM (70 eV)**: t_R= 24.65 min, *m/z* 365 ($M^{\cdot+}$, ^{79}Br, 12%), 324 (2), 260 (6), 180 (60), 153 (15), 105 [M- $C_{13}H_{11}BrN$, 100%]$^+$; **IR (cm^{-1})**: 3045 (Vib. T. C-H arom), 1641 (Vib. T. C=C alílico), 1454 (Vib. T. C=C arom), 1253 (Vib. T. C-N), 921 (Vib. T. =C-H alílico); **^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 8.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 8-H), 8.25 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H, 5-H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 3-H), 7.63 – 7.58 (m, 2H, 6-H, 7-H), 7.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, 5´-H), 7.15 (s, 1H, 2´-C), 7.17 – 7.14 (m, 1H, 6´-H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, 4´-H), 6.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 2-H), 5.90 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 6.0 Hz, 1H, -CH= alílico), 5.23 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, $1H_{trans}$, =CH_2 alílico), 5.18 (dq, *J* = 10.3, 1.6 Hz, $1H_{cis}$, =CH_2 alílico), 4.33 (s, 2H, N-CH_2), 3.75 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, -CH_2), 2.34 (s, 3H, -CH_3); **^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 147.5 (1-C), 138.0 (1´-C), 134.3 (-CH= alílico), 133.1 (4a-C), 131.4 (8a-C), 129.4 (3-C), 129.3 (3´-C), 128.3 (5´-C), 128.0 (6´-C), 127.8 (4´-C), 127.3 (5-C), 126.4 (6-C), 126.3 (2´-C), 125.6 (7-C), 124.4 (8-C), 118.9 (2-C), 118.0 (=CH_2 alílico), 117.4 (4-C), 57.3 (N-CH_2), 56.6 (-CH_2 alílico), 21.6 (3´-CH_3).

6.1.3 ***N-Alil-4-bromo-N-(3-metoxibencil)-α-naftilamina*** **1c**. De 2.4 g (7.0 mmoles) de la 4-bromo-*N*-(3-metoxibencil)-α-naftilamina, 0.73 mL (1.023 g, 8.40 mmoles) de bromuro de alilo, 0.97 g (9.22 mmoles) de carbonato de sodio y 2.76 g de sílica gel 60, después de 10 horas de agitación a 45 °C, se obtuvieron 1.87 g (4.91 mmoles, 74%) del producto **1c**. $C_{21}H_{20}BrNO$ (381,07 g/mol); **CG-EM (70 eV)**: t_R= 26.26 min, *m/z* 381 ($M^{\cdot+}$, ^{79}Br, 33%), 340 (1), 260 (17), 180 (61), 153 (13), 121 [M- $C_{13}H_{11}BrN$, 100%]$^+$; **IR (cm^{-1})**: 3049 (Vib. T. C-H arom), 1641 (Vib. T. C=C alílico), 1488 (Vib. T. C=C arom), 1261 (Vib. T. C-N), 921 (Vib. T. =C-H alílico); **^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 8.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 8-H), 8.25 (dd, *J* = 8.0, 2.3 Hz, 1H, 5-H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 3-H), 7.62 – 7.57 (m, 2H, 6-H, 7-H), 7.20 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, 5´-H), 6.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 2-H), 6.93 – 6.89 (m, 2H, 2´-H, 6´-H), 6.78 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H, 4´-H), 5.90 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 6.0 Hz, 1H, -CH=

alílico), 5.24 (dq, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H, $1H_{trans}$, =CH_2 alílico), 5.19 (dq, J = 10.3, 1.6 Hz, 1H, $1H_{cis}$, =CH_2 alílico), 4.35 (s, 2H, N-CH_2), 3.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H, -CH_2 alílico), 3.74 (s, 3H, -CH_3); **^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 159.7 (3´-C), 147.4 (1´-C), 134.2 (-CH= alílico), 133.1 (4a-C), 131.3 (8a-C), 129.4 (5´-C), 129.3 (3-C), 127.8 (6-C), 127.3 (5-C), 126.4 (7-C), 124.3 (8-C), 118.9 (6´-C), 118.1 (=CH_2 alílico), 117.5 (4-C), 114.0 (2´-C), 112.6 (4´-C), 57.1 (N-CH_2), 56.8 (-CH_2 alílico), 55.2 (3´-OCH_3).

6.1.4 ***N-Alil-4-bromo-N-(4-clorobencil)-α-naftilamina*** **1d**. De 1.0 g (2.90 mmoles) de la 4-bromo-*N*-(4-clorobencil)-α-naftilamina, 0.45 mL (0.63 g, 3.48 mmoles) de bromuro de alilo, 0.61 g (5.8 mmoles) de carbonato de sodio y 1.74 g de sílica gel 60, después de 11 horas de agitación a 45 ^{o}C, se obtuvieron 0.90 g (2.35 mmoles, 81%) del producto **1d**. $C_{20}H_{17}BrClN$ (385,02 g/mol); **CG-EM (70 eV)**: t_R= 26.56 min, *m/z* 385 (M^{+}, ^{79}Br, ^{35}Cl, 37%), 346 (2), 260 (8), 180 (97), 153 (15), 125 [M- $C_{13}H_{11}BrN$, ^{79}Br, 100%]$^{+}$; **IR (cm^{-1})**: 3074 (Vib. T. C-H arom), 1639 (Vib. T. C=C alílico), 1454 (Vib. T. C=C arom), 1253 (Vib. T. C-N), 921 (Vib. T. =C-H alílico); **^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 8.42 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H, 8-H), 8.23 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H, 5-H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 3-H), 7.63 – 7.56 (m, 2H, 6-H, 7-H), 7.26 – 7.23 (m, 4H, 2´-H, 3´-H, 5´-H, 6´-H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 2-H), 5.88 (ddt, J = 16.5, 10.3, 6.0 Hz, 1H, -CH= alílico), 5.22 (dq, J = 16.5, 1.6 Hz, $1H_{trans}$, =CH_2 alílico), 5.15 (dq, J = 10.3, 1.6 Hz, $1H_{cis}$, =CH_2 alílico), 4.31 (s, 2H, N-CH_2), 3.71 (d, J = 6.0 Hz, 2H, -CH_2 alílico); **^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 146.9 (1´-C), 136.2 (-CH= alílico), 132.7 (4a-C), 132.9 (4´-C), 131.2 (8a-C), 129.9 (2´-C), 129.3 (3´-C), 128.5 (3-C), 127.9 (5-C), 127.4 (6-C), 126.6 (7-C), 124.2 (8-C), 119.0 (2-C), 118.4 (=CH_2 alílico), 117.9 (4-C), 57.1 (-CH_2 alílico), 56.3 (N-CH_2).

6.1.5 ***N-Alil-4-bromo-N-(2-clorobencil)-α-naftilamina*** **1e**. De 1.5 g (4.35 mmoles) de la 4-bromo-*N*-(2-clorobencil)-α-naftilamina, 0.30 mL (0.42 g, 5.21 mmoles) de bromuro de alilo, 0.92 g (8.7 mmoles) de carbonato de sodio y 2.61 g de sílica gel 60, después de 15 horas de agitación a 42 ^{o}C, se obtuvieron 1.34 g (3.48 mmoles, 80%) del producto **1e**. $C_{20}H_{17}BrClN$ (385,02 g/mol); **CG-EM (70 eV)**: t_R= 25.31 min, *m/z* 385 (M^{+}, ^{79}Br, ^{35}Cl,

30%), 344 (2), 260 (10), 180 [M-C_7H_7BrCl, 100%]$^+$, 153 (20); **IR (cm^{-1})**: 3068 (Vib. T. C-H arom), 1641 (Vib. T. C=C alílico), 1452 (Vib. T. C=C arom), 1253 (Vib. T. C-N), 921 (Vib. T. =C-H alílico); **^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 8.42 (dd, *J* = 8.0, 1,6 Hz, 1H, 8-H), 8.24 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, 5-H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 3-H), 7.63 – 7.54 (m, 2H, 6-H, 7-H), 7.54 – 7.51 (m, 1H, 6´-H), 7.36 – 7.31 (m, 1H, 3´-H), 7.17 – 7.11 (m, 2H, 4´-H, 5´-H), 7.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 2-H), 5.95 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 6.0 Hz, 1H, -CH= alílico), 5.27 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H, 1H$_{trans}$, =CH_2 alílico), 5.20 (dq, *J* = 10.3, 1.6 Hz, 1H, 1H$_{cis}$, =CH_2 alílico), 4.49 (s, 2H, N-CH_2), 3.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, -CH_2 alílico); **^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 147.1 (1-C), 135.8 (2´-C), 134.0 (-CH= alílico), 133.8 (1´-C), 133.1 (4a-C), 131.4 (8a-C), 129.9 (6´-C), 129.6 (3´-C), 129.4 (5´-C), 128.3 (3-C), 127.8 (5-C), 127.4 (4´-C), 126.8 (6-C), 126.5 (7-C), 124.2 (8-C), 118.6 (2-C), 118.2 (=CH_2 alílico), 117.8 (4-C), 58.1 (-CH_2 alílico), 53.8 (N-CH_2).

6.1.6 ***N-Alil-4-bromo-N-(2-metilbencil)-α-naftilamina*** **1f**. De 3.3 g (10.15 mmoles) de la 4-bromo-*N*-(2-metilbencil)-α-naftilamina, 1.06 mL (1.48 g, 12.18 mmoles) de bromuro de alilo, 2.15 g (20.3 mmoles) de carbonato de sodio y 6.09 g de sílica gel 60, después de 12 horas de agitación a 42 ^oC, se obtuvieron 2.70 g (7.40 mmoles, 73%) del producto **1f**. $C_{21}H_{20}BrN$ (365,08 g/mol); **CG-EM (70 eV)**: t_R= 24.62 min, *m/z* 365 ($M^{\cdot+}$, ^{79}Br, 20%), 324 (2), 260 (4), 180 (42), 153 (9), 105 [M- $C_{13}H_{11}BrN$, 100%]$^+$; **IR (cm^{-1})**: 3068 (Vib. T. C-H arom), 1641 (Vib. T. C=C alílico), 1454 (Vib. T. C=C arom), 1253 (Vib. T. C-N), 919 (Vib. T. =C-H alílico); **^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 8.38 (dd, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H, 8-H), 8.26 (dd, *J* = 7.0, 0.8 Hz, 1H, 5-H), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 3-H), 7.60 (td, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 1H, 6-H), 7.56 (td, *J* = 7.1, 0.8 Hz, 1H, 7-H), 7.51 – 7.46 (m, 1H, 6´-H), 7.21 – 7.13 (m, 3H, 3´-H, 4´-H, 5´-H), 7.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 2-H), 5.91 (ddt, *J* = 16.6, 10.3, 6.2 Hz, 1H, -CH= alílico), 5.23 (dq, *J* = 16.6, 1.2 Hz, 1H, 1H$_{trans}$, =CH_2 alílico), 5.20 (dq, *J* = 10.3, 1.2 Hz, 1H, 1H$_{cis}$, =CH_2 alílico), 4.34 (s, 2H, N-CH_2), 3.79 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, -CH_2 alílico), 2.33 (s, 3H, -CH_3); **^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 148.0 (1-C), 136.9 (1´-C), 136.2 (2´-C), 134.0 (-CH= alílico), 133.1 (4a -C), 131.4 (8a-C), 130.5 (3´-C), 129.4 (3-C), 128.9 (6´-C), 127.8 (5-C), 127.3 (6-C), 127.3 (7-C), 126.3 (4´-C), 125.8 (5´-C), 124.3 (8-C), 118.6 (2-C), 118.1 (=CH_2 alílico), 117.3 (4-C), 57.0 (-CH_2 alílico), 54.8 (N-CH_2), 19.4 (2´-CH_3).

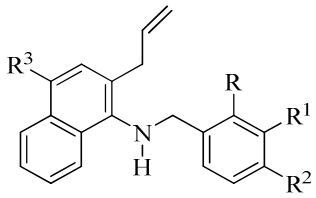
6.1.7 ***N-Alil-4-bromo-N-(2,4-diclorobencil)-α-naftilamina*** **1g**. De 2.64 g (6.93 mmoles) de la 4-bromo-*N*-(2,4-diclorobencil)-α-naftilamina, 0.72 mL (1.01 g, 8.31 mmoles) de bromuro de alilo, 1.47 g (13.86 mmoles) de carbonato de sodio y 4.16 g de sílica gel 60, después de 11 horas de agitación a 42 ^{o}C, se obtuvieron 2.42 g (5.74 mmoles, 83%) del producto **1g**. $C_{20}H_{16}BrCl_2N$ (421,16 g/mol); CG-EM (70 eV): t_R= 27.41 min, *m/z* 421 (M^{+}, ^{79}Br, ^{35}Cl, 14%), 380 (3), 260 (8), 180 [M- $C_7H_6BrCl_2$, 100%]$^{+}$, 153 (18); **IR (cm^{-1})**: 3070 (Vib. T. C-H arom), 1641 (Vib. T. C=C alílico), 1454 (Vib. T. C=C arom), 1253 (Vib. T. C-N), 923 (Vib. T. =C-H alílico); **^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 8.37 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H, 8-H), 8.24 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H, 5-H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 3-H), 7.60 (td, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H, 6-H), 7.58 (td, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 6´-H), 7.35 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, 3´-H), 7.10 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H, 5´-H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 2-H), 5.94 (ddt, *J* = 16.3, 10.3, 6.0 Hz, 1H, -CH= alílico), 5.27 (dq, *J* = 16.3, 1.5 Hz, 1H, $1H_{trans}$, =CH_2 alílico), 5.21 (dq, *J* = 10.3, 1.5 Hz, 1H, $1H_{cis}$, =CH_2 alílico), 4.43 (s, 2H, N-CH_2), 3.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, -CH_2 alílico); **^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 147.0 (1-C), 134.7 (1´-C), 134.4 (2´-C), 134.1 (4´-C), 134.0 (-CH= alílico), 133.1 (4a-C), 131.4 (8a-C), 129.4 (3´-C), 129.3 (3-C), 127.9 (5-C), 127.4 (6-C), 127.1 (7-C), 126.6 (5´-C), 124.0 (8-C), 118.5 (2-C), 118.3 (=CH_2 alílico), 117.9 (4-C), 58.3 (-CH_2 alílico), 53.0 (N-CH_2).

6.1.8 ***N-Alil-α-naftilamina*** ***2a***. De 5.0 g (34.96 mmoles) de la α-naftilamina, 3.43 mL (3.21 g, 41.95 mmoles) de cloruro de alilo, 7.41 g (69.92 mmoles) de carbonato de sodio, pequeñas cantidades de KI y 40 mL de DMF, después de 72 horas de agitación a 42 ^{o}C, se obtuvieron 4.60 g (25.17 mmoles, 72%) del producto **2a**. Aceite marrón. $C_{13}H_{13}N$ (183.10 g/mol); **CG-EM (70 eV)**: t_R= 14.14 min, *m/z* 183 (M^{+}, 100%); **IR (cm^{-1})**: 3439 (Vib. T.A N-H), 3040 (Vib. T. C-H arom), 1645 (Vib. T. C=C alílico), 1438 (Vib. T. C=C arom), 1243 (Vib. T. C-N), 919 (Vib. T. =C-H alílico).

6.1.9 ***N-Alil-4-bromo-α-naftilamina 2b.*** De 4.0 g (17.93 mmoles) de la 4-bromo-α-naftilamina, 1.90 mL (1.78 g, 23.31 mmoles) de cloruro de alilo, 3.80 g (35.86 mmoles) de carbonato de sodio, pequeñas cantidades de KI y 40 mL de DMF, después de 72 horas de agitación a 42 ^{o}C, se obtuvieron 3.72 g (14.17 mmoles, 79%) del producto **2b**. Aceite marrón. $C_{13}H_{12}BrN$ (261,02 g/mol); **CG-EM** (70 eV): t_R= 20.63 min, *m/z* 261 (M^{+}, ^{79}Br, 100%); **IR (cm^{-1})**: 3445 (Vib. T.A N-H), 3046 (Vib. T. C-H arom), 1645 (Vib. T. C=C alílico), 1444 (Vib. T. C=C arom), 1259 (Vib. T. C-N), 914 (Vib. T. =C-H alílico).

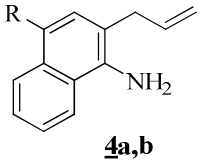
6.2. Obtención de los primeros precursores claves, las 2-alil-*N*-arilmetil-4-bromo-α-naftilaminas 3a-g (ruta convencional). Preparación de las 2-alil-α-naftilaminas 4a,b y su conversión en los segundos precursores claves, las 2-alil-*N*-arilmetil(heteroarilmetil, alquil)-α-naftilaminas 3h-j, 5a-g, 6a-f y 7a-d

Figura 14. Estructura general de las 2-alil-α-naftilaminas 3a-g, 3h-j, 5a-g, 6a-f y 7a-d



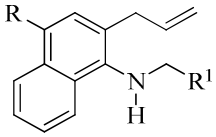
3a-g (R^3 = Br)
3h-j (R^3 = H)

a: R = R^1 = R^2 = H; **b:** R = R^2 = H, R^1 = CH_3;
c: R = R^2 = H, R^1 = OMe; **d:** R = R^1 = H, R^2 = Cl;
e: R^1 = R^2 = H, R = Cl; **f:** R^1 = R^2 = H, R = CH_3;
g: R^1 = H, R = R^2 = Cl; **h:** R^1 = R^2 = H, R = NO_2;
i: R = R^2 = H, R^1 = NO_2; **j:** R = R^1 = H, R^2 = NO_2



4a,b

a. R = H
b. R = Br



5a-g, 6a-f, 7a-d

5a: R=H, R^1= 2´-tienilo
5b: R=H, R^1= 5´-metil-2´-tienilo
5c: R=H, R^1= 3´-metil-2´-tienilo
5d: R=Br, R^1= 2´-tienilo
5e: R=Br, R^1= 5´-metil-2´-tienilo
5f: R=Br, R^1= 3´-metil-2´-tienilo
5g: R=H, R^1= 5´-bromo-2´-tienilo

6a: R=H, R^1= 2´-furilo
6b: R=H, R^1= 5´-metil-2´-furilo
6c: R=Br, R^1= 2´-furilo
6d: R=Br, R^1= 5´-metil-2´-furilo
6e: R=H, R^1= 3´-furilo
6f: R=H, R^1= 5´-nitro-2´-furilo

7a: R=H, R^1= 2´-feniletilo
7b: R=H, R^1= butilo
7c: R=H, R^1= heptilo
7d: R=Br, R^1= 2´-feniletilo

Metodologías generales

A. Transposición aza-Claisen de las *N*-alil-*N*-arilmetil-4-bromo-α-naftilaminas 1a-g y de las *N*-alil-α-naftilaminas 2a,b

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositaron 5.0 mmoles de la correspondiente *N*-alil-α-naftilamina **1a-g** o **2a,b** y 5.0 mmoles del complejo trifluoruro de boro dietil éter ($BF_3 \cdot OEt_2$) como disolvente y catalizador de la reacción.[31,32,56] La masa de reacción se calentó entre 98-100 ºC durante una a tres horas para **1a-g**, 112 °C para **2a**, y 92 °C para **2b** durante ocho y diez horas, respectivamente. Después de este tiempo, la masa de reacción se vertió sobre un vaso con hielo y se trató con una solución de hidróxido de amonio hasta un pH básico (pH ≈ 8-9); se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL), la fase orgánica se lavó tres veces con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo (50:1, 40:1, 30:1). Las 2-alil-α-naftilaminas **3a-g** y **4a,b** se aislaron como aceites poco viscosos y de color marrón.

B. Preparación de las 2-alil-*N*-arilmetil(heteroarilmetil)-α-naftilaminas 3h-j, 5a-g y 6a-f

En un balón de fondo redondo de 250 mL de capacidad, se depositaron 10 mmoles de la 2-alil-α-naftilamina **4a** y/o **4b**, 11 mmoles del respectivo tiofencarbaldehído, furancarbaldehído o 12 mmoles del respectivo nitrobenzaldehído, y alúmina 90 neutra (0.5 g/mmol). La mezcla se calentó con agitación vigorosa a 50-80 °C durante dos a doce horas. Después de este tiempo, la alúmina se lavó con diclorometano (3x50 mL), el disolvente fue destilado, obteniéndose las correspondientes bases de Schiff como aceites viscosos de color amarillo o naranja.

Las iminas así obtenidas y sin purificación alguna, se disolvieron en 100 mL de metanol anhidro y/o metanol:tetrahidrofurano (7:2 v/v) en un balón de fondo redondo de 250 mL de capacidad. La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionaron 30-40 mmoles de $NaBH_4$, en pequeñas porciones cada 15

minutos. Completada la adición del agente reductor, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 6 horas más a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, a la mezcla se adicionaron 100 mL de agua, y nuevamente se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Por último, la masa de reacción se vertió sobre un vaso con salmuera y se extrajo con diclorometano (3x50 mL); la capa orgánica se lavó varias veces con suficiente agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente, quedando un residuo orgánico que fue purificado por cromatografía en columna (heptano-acetato de etilo, 50:1, 30:1, 20:1, 10:1). Las 2-alil-*N*-arilmetil(heteroarilmetil)-α-naftilaminas **3h-j, 5a-g y 6a-f** se aislaron como aceites poco viscosos de color amarillo, excepto el derivado **6e** que presenta un color anaranjado.

C. Preparación de las 2-alil-*N*-alquil-α-naftilaminas 7a-d

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad, se depositaron 1.0 mmol de la 2-alil-α-naftilamina **4a** y/o **4b**, 2.0 mmoles del agente alquilante seleccionado, 2.0 mmoles de carbonato de sodio (Na_2CO_3), 20 molar% de ioduro de potasio (KI) y 20-30 mL de *N*,*N*-dimetilformamida (DMF) anhidra. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante un período de 25-42 horas a 70-90 °C. Transcurrido este tiempo, la masa de reacción se vertió en un vaso con agua y luego se extrajo con diclorometano (2x50 mL); con el fin de eliminar la DMF residual, la fase orgánica se lavó con suficiente agua (300-400 mL) y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente y el residuo remanente se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo (70:1, 50:1, 30:1), aislándose los productos deseados **7a-d** como aceites viscosos e incoloros.

6.2.1 ***2-Alil-N-bencil-4-bromo-α-naftilamina* 3a**. De 1.45 g (4.10 mmoles) de la *N*-alil-*N*-bencil-α-naftilamina **1a** y 0.53 mL (0.58 g, 4.10 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, después de una hora de calentamiento, se obtuvieron 1.35 g (3.82 mmoles, 93%) del producto transpuesto **3a**. $C_{20}H_{18}BrN$ (351,06 g/mol).

6.2.2 ***2-Alil-4-bromo-N-(3´-metilbencil)-α-naftilamina*** **3b**. De 2.8 g (7.63 mmoles) de la *N*-alil-*N*-(3-metilbencil)-α-naftilamina **1b** y 0.95 mL (1.06 g, 7.63 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, después de 90 minutos de calentamiento, se obtuvieron 2.68 g (7.30 mmoles, 95%) del producto transpuesto **3b**. $C_{21}H_{20}BrN$ (365,08 g/mol).

6.2.3 ***2-Alil-4-bromo-N-(3´-metoxibencil)-α-naftilamina*** **3c**. De 1.40 g (3.65 mmoles) de la *N*-alil-*N*-(3-metoxibencil)-α-naftilamina **1c** y 0.46 mL (0.52 g, 3.65 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, después de dos horas de calentamiento, se obtuvieron 1.23 g (3.21 mmoles, 88%) del producto transpuesto **3c**. $C_{21}H_{20}BrNO$ (381.07 g/mol).

6.2.4 ***2-Alil-4-bromo-N-(4´-clorobencil)-α-naftilamina*** **3d**. De 1.17 g (3.03 mmoles) de la *N*-alil-*N*-(3-clorobencil)-α-naftilamina **1d** y 0.38 mL (0.43 g, 3.03 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, después de una hora de calentamiento, se obtuvieron 1.06 g (2.75 mmoles, 90%) del producto transpuesto **3d**. $C_{20}H_{17}BrClN$ (385,02 g/mol).

6.2.5 ***2-Alil-4-bromo-N-(2´-clorobencil)-α-naftilamina*** **3e**. De 2.60 g (6.75 mmoles) de la *N*-alil-*N*-(3-bromobencil)-α-naftilamina **1e** y 0.84 mL (0.94 g, 6.75 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, después de dos horas de calentamiento, se obtuvieron 2.30 g (5.97 mmoles, 88%) del producto transpuesto **3e**. $C_{20}H_{17}BrClN$ (385,02 g/mol).

6.2.6 ***2-Alil-4-bromo-N-(2´-metilbencil)-α-naftilamina*** **3f**. De 2.16 g (5.91 mmoles) de la *N*-alil-*N*-(4-metilbencil)-α-naftilamina **1f** y 0.75 mL (0.84 g, 5.91 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, después de tres horas de calentamiento, se obtuvieron 2.0 g (5.48 mmoles, 92%) del producto transpuesto **3f.** $C_{21}H_{20}BrN$ (365,08 g/mol).

6.2.7 ***2-Alil-4-bromo-N-(2´,4´-diclorobencil)-α-naftilamina*** **3g**. De 2.32 g (5.55 mmoles) de la *N*-alil-*N*-(2,4-diclorobencil)-α-naftilamina **1g** y 0.70 mL (0.79 g, 5.55 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, después de 90 minutos de calentamiento, se obtuvieron 2.03 g (4.85 mmoles, 88%) del producto transpuesto **3g**. $C_{20}H_{16}BrCl_2N$ (421,16 g/mol).

6.2.8 ***2-Alil-N-(2´-nitrobencil)-α-naftilamina*** **3h**. Metodología B. De 1.25 g (6.83 mmoles) de la α-naftilamina **4a**, 1.23 g (8.20 mmoles) de *o*-nitrobenzaldehído y 3.41 g de alúmina a 80 °C durante seis horas, y la posterior adición de 0.87 g (27.32 mmoles) de $NaBH_4$ a la imina formada, disuelta en 80 mL de una mezcla de metanol anhidro-THF (7:2), se obtuvieron 1.57 g (4.93 mmoles, 72%) del producto **3h**. $C_{20}H_{18}N_2O_2$ (318,14 g/mol).

6.2.9 ***2-Alil-N-(3´-nitrobencil)-α-naftilamina*** **3i**. Metodología B. De 1.40 g (7.65 mmoles) de la α-naftilamina **4a**, 1.38 g (9.18 mmoles) de *m*-nitrobenzaldehído y 3.82 g de alúmina a 80 °C durante ocho horas, y la posterior adición de 0.97 g (30.6 mmoles) de $NaBH_4$ a la imina formada, disuelta en 80 mL de una mezcla de metanol anhidro-THF (7:2), se obtuvieron 1.89 g (5.96 mmoles, 78%) del producto **3i**. $C_{20}H_{18}N_2O_2$ (318,14 g/mol).

6.2.10 ***2-Alil-N-(4´-nitrobencil)-α-naftilamina*** **3j**. Metodología B. De 1.40 g (7.65 mmoles) de la α-naftilamina **4a**, 1.38 g (9.18 mmoles) de *p*-nitrobenzaldehído y 3.82 g de alúmina a 80 °C durante seis horas, y la posterior adición de 0.97 g (30.6 mmoles) de $NaBH_4$ a la imina formada, disuelta en 80 mL de una mezcla de metanol anhidro-THF (7:2), se obtuvieron 1.92 g (6.03 mmoles, 79%) del producto **3j**. $C_{20}H_{18}N_2O_2$ (318,14 g/mol).

6.2.11 ***2-Alil-α-naftilamina*** **4a**. De 1.55 g (8.47 mmoles) de la *N*-alil-α-naftilamina **2a** y 1.07 mL (1.20 g, 8.47 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, después de una hora de calentamiento, se obtuvieron 1.42 g (7.80 mmoles, 92%) del producto transpuesto **4a**. $C_{13}H_{13}N$ (183.1 g/mol); **CG-EM** (70 eV): t_R= 14.54 min, *m/z* 183 (M^{+}, 100%); **IR (cm^{-1})**: 3465 (Vib. T. A. N-H), 3386 (Vib. T. S. N-H), 1635 (Vib. T. C=C alílico), 1511 (Vib. T. C=C arom), 916 (Vib. T. =C-H alílico); **^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 7.99 – 7.94 (m, 2H, 5-H, 8-H), 7.66 – 7.61 (m, 1H, 6-H), 7.61 – 7.59 (m, 1H, 7-H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 4-H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 3-H), 6.19 (ddt, *J* = 16.3, 10.2, 6.0 Hz, 1H, =CH alílico), 5.33 (dq, *J* = 10.2, 1.7 Hz, $1H_{cis}$, =CH_2 alílico), 5.30 (dq, *J* = 16.3, 1.7 Hz, $1H_{trans}$, =CH_2 alílico), 4.29 (s, 2H, -NH_2), 3.66 (dt, *J* = 6.0, 1.7 Hz, 2H, -CH_2 alílico); **^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 139.6 (1-C), 135.8 (=CH alílico), 133.5 (4a-C), 128.9 (3-C), 128.6 (5-C),

125.2 (7-C), 125.0 (6-C), 123.8 (8a-C), 120.4 (8-C), 118.6 (4-C), 117.8 (2-C), 116.1 (=CH_2 alílico), 36.9 (-CH_2 alílico).

6.2.12 ***2-Alil-4-bromo-α-naftilamina*** **4b**. De 1.0 g (3.80 mmoles) de la *N*-alil-4-bromo-α-naftilamina **2b** y 0.48 mL (0.54 g, 3.80 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, después de una hora de calentamiento, se obtuvieron 0.64 g (2.43 mmoles, 64%) del producto transpuesto **4b**. $C_{13}H_{12}BrN$ (261,02 g/mol); **CG-EM** (70 eV): t_R= 20.72 min, *m/z* 261 (M^+, ^{79}Br, 100%); **IR (cm^{-1})**: 3467 (Vib. T. A. N-H), 3392 (Vib. T. S. N-H), 1621 (Vib. T. C=C alílico), 1502 (Vib. T. C=C arom), 916 (Vib. T. =C-H alílico); **^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 8.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 8-H), 7.50 (s, 1H, 3-H), 7.59 – 7.45 (m, 2H, 6-H, 7-H), 5.98 (ddt, *J* = 16.2, 10.2, 6.1 Hz, 1H, =CH alílico), 5.18 (dq, *J* = 10.2, 1.3 Hz, $1H_{cis}$, =CH_2 alílico), 5.14 (dq, *J* = 16.2, 1.3 Hz, $1H_{trans}$, =CH_2 alílico), 3.96 (sa, 2H, -NH_2), 3.44 (dt, *J* = 6.1, 1.3 Hz, 2H, -CH_2 alílico); **^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 139.7 (1-C), 135.1 (=CH alílico), 132.4 (3-C), 131.4 (4a-C), 127.8 (5-C), 126.6 (6-C), 125.7 (7-C), 124.9 (8a-C), 120.8 (8-C), 118.8 (2-C), 116.7 (=CH_2 alílico), 111.2 (4-C), 36.5 (-CH_2 alílico).

6.2.13 ***2-Alil-N-(tiofen-2´-ilmetil)-α-naftilamina*** **5a**. De 0.79 g (4.30 mmoles) de la 2-alil-α-naftilamina **4a**, 0.44 mL (0.53 g, 4.74 mmoles) de 2-tiofencarbaldehído, 2.15 g de alúmina a 52 °C durante diez horas, y la posterior adición de 0.48 g (12.93 mmoles) de $NaBH_4$ a la imina formada, disuelta en 70 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 0.90 g (3.24 mmoles, 76%) de la α-naftilamina **5a**. $C_{18}H_{17}NS$ (279,11 g/mol).

6.2.14 ***2-Alil-N-((5´-metiltiofen-2´-il)metil)-α-naftilamina*** **5b**. De 2.30 g (12.56 mmoles) de la 2-alil-α-naftilamina **4a**, 1.47 mL (1.74 g, 13.81 mmoles) de 5-metil-2-tiofencarbaldehído, 6.28 g de alúmina a 55 °C durante once horas, y la posterior adición de 1.42 g (37.68 mmoles) de $NaBH_4$ a la imina formada, disuelta en 70 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 2.93 g (10 mmoles, 80%) de la α-naftilamina **5b**. $C_{19}H_{19}NS$ (293,12 g/mol).

6.2.15 ***2-Alil-N-((3´-metiltiofen-2´-il)metil)-α-naftilamina*** **5c**. De 1.5 g (8.20 mmoles) de la 2-alil-α-naftilamina **4a**, 0.96 mL (1.14 g, 9.02 mmoles) de 3-metil-2-tiofen-carbaldehído, 4.1 g de alúmina a 60 °C durante diez horas, y la posterior adición de 0.93 g (24.60 mmoles) de $NaBH_4$ a la imina formada, disuelta en 60 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 1.92 g (6.57 mmoles, 81%) de la α-naftilamina **5c**. $C_{19}H_{19}NS$ (293,12 g/mol).

6.2.16 ***2-Alil-4-bromo-N-(tiofen-2´-ilmetil)-α-naftilamina*** **5d**. De 1.25 g (4.75 mmoles) de la 2-alil-4-bromo-α-naftilamina **4b**, 0.48 mL (0.58 g, 5.22 mmoles) de 2-tiofencarbaldehído, 2.37 g de alúmina a 55 °C durante nueve horas, y la posterior adición de 0.54 g (14.25 mmoles) de $NaBH_4$ a la imina formada, disuelta en 60 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 1.28 g (3.86 mmoles, 75%) de la α-naftilamina **5d**. $C_{18}H_{17}NSBr$ (357,02 g/mol).

6.2.17 ***2-Alil-4-bromo-N-((5´-metiltiofen-2´-il)metil)-α-naftilamina*** **5e**. De 1.80 g (6.84 mmoles) de la 2-alil-4-bromo-α-naftilamina **4b**, 0.80 mL (0.95 g, 7.53 mmoles) de 5-metil-2-tiofencarbaldehído, 3.42 g de alúmina a 52 °C durante doce horas, y la posterior adición de 0.77 g (20.52 mmoles) de $NaBH_4$ a la imina formada, disuelta en 70 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 1.99 g (5.35 mmoles, 78%) de la α-naftilamina **5e**. $C_{19}H_{18}BrNS$ (371,03 g/mol).

6.2.18 ***2-Alil-4-bromo-N-((3´-metiltiofen-2´-il)metil)-α-naftilamina*** **5f**. De 1.20 g (4.56 mmoles) de la 2-alil-4-bromo-α-naftilamina **4b**, 0.54 mL (0.63 g, 5.01 mmoles) de 3-metil-2-tiofencarbaldehído, 2.28 g de alúmina a 58 °C durante doce horas, y la posterior adición de 0.52 g (13.68 mmoles) de $NaBH_4$ a la imina formada, disuelta en 60 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 1.18 g (3.16 mmoles, 70%) de la α-naftilamina **5f**. $C_{19}H_{18}BrNS$ (371,03 g/mol).

6.2.19 ***2-Alil-N-((5´-bromotiofen-2´-il)metil)-α-naftilamina*** **5g**. De 1.25 g (6.83 mmoles) de la 2-alil-α-naftilamina **4a**, 0.90 mL (1.43 g, 7.51 mmoles) de 5-bromo-2-tiofencarbaldehído, 3.41 g de alúmina a 60 °C durante diez horas, y la posterior adición de 0.77 g (20.49 mmoles) de $NaBH_4$ a la imina formada, disuelta en 70 mL de metanol

anhidro, se obtuvieron 1.91 g (5.33 mmoles, 78%) de la α-naftilamina **5g**. $C_{18}H_{16}BrNS$ (357,02 g/mol).

6.2.20 ***2-Alil-N-(furan-2´-ilmetil)-α-naftilamina*** **6a**. De 2.0 g (10.92 mmoles) de la 2-alil-α-naftilamina **4a**, 1.0 mL (1.15 g, 12.01 mmoles) de 2-furancarbaldehído, 5.46 g de alúmina a 60 °C durante ocho horas, y la posterior adición de 1.23 g (32.76 mmoles) de $NaBH_4$ a la imina formada, disuelta en 70 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 2.15 g (8.17 mmoles, 77%) de la α-naftilamina **6a**. $C_{18}H_{17}NO$ (263,13 g/mol).

6.2.21 ***2-Alil-N-((5´-metilfuran-2´-il)metil)-α-naftilamina*** **6b**. De 1.8 g (9.83 mmoles) de la 2-alil-α-naftilamina **4a**, 1.08 mL (1.19 g, 10.81 mmoles) de 5-metil-2-furan-carbaldehído, 4.91 g de alúmina a 60 °C durante nueve horas, y la posterior adición de 1.11 g (29.49 mmoles) de $NaBH_4$ a la imina formada, disuelta en 70 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 2.05 g (7.43 mmoles, 76%) de la α-naftilamina **6b**. $C_{19}H_{19}NO$ (277,15 g/mol).

6.2.22 ***2-Alil-4-bromo-N-(furan-2´-ilmetil)-α-naftilamina*** **6c**. De 1.60 g (6.08 mmoles) de la 2-alil-4-bromo-α-naftilamina **4b**, 0.55 mL (0.64 g, 6.69 mmoles) de 2-furan-carbaldehído, 3.04 g de alúmina a 58 °C durante doce horas, y la posterior adición de 0.69 g (18.24 mmoles) de $NaBH_4$ a la imina formada, disuelta en 70 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 1.48 g (4.32 mmoles, 74%) de la α-naftilamina **6c**. $C_{18}H_{16}BrNO$ (341,04 g/mol).

6.2.23 ***2-Alil-4-bromo-N-((5´-metilfuran-2´-il)metil)-α-naftilamina*** **6d**. De 0.70 g (2.66 mmoles) de la 2-alil-4-bromo-α-naftilamina **4b**, 0.30 mL (0.32 g, 2.93 mmoles) de 5-metil-2-furancarbaldehído, 1.33 g de alúmina a 60 °C durante doce horas, y la posterior adición de 0.30 g (7.98 mmoles) de $NaBH_4$ a la imina formada, disuelta en 60 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 0.77 g (2.16 mmoles, 82%) de la α-naftilamina **6d**. $C_{19}H_{18}BrNO$ (355,06 g/mol).

6.2.24 ***2-Alil-N-(furan-3´-ilmetil)-α-naftilamina*** **6e**. De 1.50 g (8.20 mmoles) de la 2-alil-α-naftilamina **4a**, 0.75 mL (0.86 g, 9.02 mmoles) de 3-furancarbaldehído, 4.10 g de alúmina a 60 °C durante ocho horas, y la posterior adición de 0.93 g (24.60 mmoles) de

$NaBH_4$ a la imina formada, disuelta en 70 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 1.74 g (6.61 mmoles, 81%) de la α-naftilamina **6e**. $C_{18}H_{17}NO$ (263,13 g/mol).

6.2.25 ***2-Alil-N-((5´-nitrofuran-2´-il)metil)-α-naftilamina* 6f**. De 1.35 g (7.37 mmoles) de la 2-alil-α-naftilamina **4a**, 1.14 g (8.10 mmoles) de 5-nitro-2-furancarbaldehído, 3.68 g de alúmina a 50 °C durante dos horas, y la posterior adición de 0.83 g (22.11 mmoles) de $NaBH_4$ a la imina formada, disuelta en 70 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 1.52 g (4.93 mmoles, 70%) de la α-naftilamina **6f**. $C_{18}H_{16}N_2O_3$ (308,12 g/mol)

6.2.26 ***2-Alil-N-(3´-fenilpropil)-α-naftilamina* 7a**. De 1.40 g (7.65 mmoles) de la 2-alil-α-naftilamina **4a**, 2.26 mL (2.36 g, 15.3 mmoles) de cloruro de 3-fenilpropilo, 1.62 g (15.3 mmoles) de carbonato de sodio y 0.25 g (1.53 mmoles) de KI en 20 mL de DMF anhidra, después de 42 horas de agitación a 70 ^oC, se obtuvieron 1.80 g (5.98 mmoles, 78%) de la α-naftilamina **7a**. $C_{22}H_{23}N$ (301,18 g/mol).

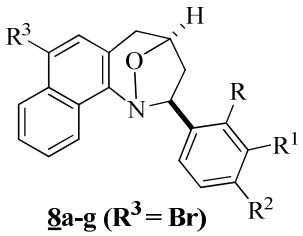
6.2.27 ***2-Alil-N-pentil-α-naftilamina* 7b.** De 1.50 g (8.20 mmoles) de la 2-alil-α-naftilamina **4a**, 2.03 mL (2.47 g, 16.4 mmoles) de bromuro de pentilo, 1.74 g (16.4 mmoles) de carbonato de sodio y 0.27 g (1.64 mmoles) de KI en 20 mL de DMF anhidra, después de 38 horas de agitación a 70 ^oC, se obtuvieron 1.55 g (6.12 mmoles, 76%) de la α-naftilamina **7b**. $C_{18}H_{23}N$ (253,18 g/mol).

7.2.28 ***2-Alil-N-octil-α-naftilamina* 7c**. De 2.0 g (10.93 mmoles) de la 2-alil-α-naftil-amina **4a**, 3.77 mL (4.23 g, 21.86 mmoles) de bromuro de octilo, 2.31 g (21.86 mmoles) de carbonato de sodio y 0.36 g (2.18 mmoles) de KI en 30 mL de DMF anhidra, después de 25 horas de agitación a 80 ^oC, se obtuvieron 2.40 g (8.13 mmoles, 75%) de la α-naftilamina **7c**. $C_{21}H_{29}N$ (295,23 g/mol).

7.2.29 ***2-Alil-4-bromo-N-(3´-fenilpropil)-α-naftilamina* 7d.** De 1.0 g (3.80 mmoles) de la 2-alil-4-bromo-α-naftilamina **4b**, 1.12 mL (1.17 g, 7.60 mmoles) de cloruro de 3-fenilpropilo, 0.80 g (7.60 mmoles) de carbonato de sodio y 0.12 g (0.76 mmoles) de KI en 20 mL de DMF anhidro, después de 42 horas de agitación a 90 ^oC, se obtuvieron 1.06 g (2.79 mmoles, 73%) del producto **7d**. $C_{22}H_{22}BrN$ (379,09 g/mol).

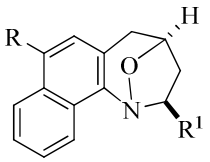
6.3 Oxidación de los precursores claves 2-alil-α-naftilaminas 3a-j, 5a-g, 6a-f y 7a-d. Preparación de los 1,4-epoxicicloaductos 8a-j, 9a-g, 10a-f y 11a-d.

Figura 15. Estructura general de las *exo*-2-aril(heteroaril, alquil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 8a-j, 9a-g, 10a-f y 11a-d



8a-g (R^3 = Br)
8h-j (R^3 = H)

a: R = R^1 = R^2 = H; **b**: R = R^2 = H, R^1 = CH_3;
c: R = R^2 = H, R^1 = OMe; **d**: R = R^1 = H, R^2 = Cl;
e: R^1 = R^2 = H, R = Cl; **f:** R^1 = R^2 = H, R = CH_3;
g: R^1 = H, R = R^2 = Cl; **h:** R^1 = R^2 = H, R = NO_2;
i: R = R^2 = H, R^1 = NO_2; **j:** R = R^1 = H, R^2 = NO_2



9a-g, 10a-f, 11a-d

9a: R=H, R^1= 2´-tienilo
9b: R=H, R^1= 5´-metil-2´-tienilo
9c: R=H, R^1= 3´-metil-2´-tienilo
9d: R=Br, R^1= 2´-tienilo
9e: R=Br, R^1= 5´-metil-2´-tienilo
9f: R=Br, R^1= 3´-metil-2´-tienilo
9g: R=H, R^1= 5´-bromo-2´-tienilo

10a: R=H, R^1= 2´-furilo
10b: R=H, R^1= 5´-metil-2´-furilo
10c: R=Br, R^1= 2´-furilo
10d: R=Br, R^1= 5´-metil-2´-furilo
10e: R=H, R^1= 3´-furilo
10f: R=H, R^1= 5´-nitro-2´-furilo

11a: R=H, R^1= 2´-feniletilo
11b: R=H, R^1= butilo
11c: R=H, R^1= heptilo
11d: R=Br, R^1= 2´-feniletilo

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositaron 5.0 mmoles de cada una de las respectivas 2-alil-*N*-arilmetil(heteroarilmetil, alquil)-α-naftilaminas **3a-j, 5a-g, 6a-f y 7a-d**, 0.25-0.5 mmoles (5-10 mol%) de tungstanato de sodio dihidratado y 30 mL de acetona:agua en una relación de 10:1 v/v (metanol y/o acetona:metanol (10:3 v/v).[28,29,54,55] A esta solución, enfriada a 0 ºC y en agitación vigorosa, se adicionaron, gota a gota durante una hora, 15.0–20.0 mmoles de peróxido de hidrógeno al 30%. La mezcla de reacción se agitó durante dos a tres días (para **3a-j)** y durante 9-36 horas (para **5a-g, 6a-f** y **7a-d**) a

temperatura ambiente, haciendo el control de la reacción por CCF. El catalizador se eliminó por filtración, el disolvente fue rotaevaporado y el residuo lavado con una solución saturada de cloruro de sodio, luego se extrajo con diclorometano y/o acetato de etilo (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó varias veces con suficiente agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro; el disolvente se destiló a presión reducida a 70 °C (para **3a-j, 5a-g, 6a-f**), y a 45 °C (para **7a-d)**; el residuo resultante se disolvió en 30 mL de tolueno anhidro, después de lo cual la solución se calentó a reflujo (para **3a-j),** y a 40-60 °C (para **5a-g, 6a-f, 7a-d**) durante 5-13 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida calentando a no más de 60 °C, y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla de heptano-acetato de etilo (30:1, 20:1, 10:1). Algunos de los 1,4-epoxicicloaductos esperados **8a-j, 9a-g, 10a-f** y **11a-d** se aislaron como sustancias cristalinas y otros como aceites viscosos de color amarillo. En ninguno de los casos se recuperó producto de partida. Después de lavar la columna cromatográfica con acetato de etilo, se aisló como producto colateral una pasta resinosa negra, cuya composición no fue determinada.

6.3.1 ***7-Bromo-2-exo-fenil-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina* 8a.** De 1.15 g (3.27 mmoles) de la 2-alil-α-naftilamina **3a**, 1.28 mL (0.38 g, 9.8 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.05 g (0.16 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de acetona:agua, después de 2 días de agitación y 11 horas de calentamiento en tolueno, se obtuvieron 0.57 g (1.56 mmoles, 49%) del 1,4-epoxi- cicloaducto **8a**, $C_{20}H_{16}BrNO$ (365,04 g/mol), como cristales blancos, **P.f**. 123-24 ºC (heptano).

6.3.2 ***7-Bromo-2-exo-(3´-metilfenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina* 8b**. De 0.94 g (2.57 mmoles) de la 2-alil-α-naftilamina **3b**, 0.85 mL (0.26 g, 7.71 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.04 g (0.13 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de acetona:agua, después de 2.5 días de agitación y 10 horas de calentamiento en tolueno**,** se obtuvieron 0.49 g (1.31 mmoles, 51%) del 1,4-epoxi-cicloaducto **8b**, $C_{21}H_{18}BrNO$ (379,06 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 80 ºC (heptano).

6.3.3 ***7-Bromo-2-exo-(3´-metoxifenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina* 8c.** De 1.14. g (3.0 mmoles) de la 2-alil-α-naftilamina **3c**, 0.99 mL (0.30 g, 9.0 mmoles) de

peróxido de hidrógeno al 30% y 0.05 g (0.15 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de acetona:agua, después de tres días de agitación y 9 horas de calentamiento en tolueno, se obtuvieron 0.56 g (1.43 mmoles, 48%) del 1,4-epoxi- cicloaducto **8c**, $C_{21}H_{18}BrNO_2$ (395,05g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo.

6.3.4 ***7-Bromo-2-exo-(4´-clorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina*** **8d**. De 1.0 g (2.60 mmoles) de la 2-alil-α-naftilamina **3d**, 0.94 mL (0.26 g, 7.8 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.042 g (0.13 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de acetona:agua, después de 2 días de agitación y 13 horas de calentamiento en tolueno, se obtuvieron 0.48 g (1.20 mmoles, 48%) del 1,4-epoxi-cicloaducto **8d**, $C_{20}H_{15}BrClNO$ (399,00 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 181 ºC (heptano).

6.3.5 ***7-Bromo-2-exo-(2´-clorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina*** **8e**. De 2.20 g (5.71 mmoles) de la 2-alil-α-naftilamina **3e**, 1.89 mL (0.57 g, 17.13 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.094 g (0.285 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 40 mL de acetona:agua, después de 2 días de agitación y 13 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.05 g (2.63 mmoles, 48%) del 1,4-epoxicicloaducto **8e**, $C_{20}H_{15}BrClNO$ (399,00 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 175 ºC (heptano).

6.3.6 ***7-Bromo-2-exo-(2´-metilfenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina*** **8f**. De 0.86 g (2.35 mmoles) de la 2-alil-α-naftilamina **3f**, 0.78 mL (0.23 g, 7.05 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.038 g (0.11 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de acetona:agua, después de 2.5 días de agitación y 12 horas de calentamiento en tolueno, se obtuvieron 0.45 g (1.18 mmoles, 50%) del 1,4-epoxicicloaducto **8f**, $C_{21}H_{18}BrNO$ (379,06 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 177 ºC (heptano).

6.3.7 ***7-Bromo-2-exo-(2´,4´-diclorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]-azepina*** **8g**. De 1.0 g (2.37 mmoles) de la 2-alil-α-naftilamina **3g**, 0.79 mL (0.23 g, 7.11 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.039 g (0.12 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de acetona:agua, después de 3 días de agitación y 12 horas de calentamiento en tolueno, se obtuvieron 0.50 g (1.15 mmoles, 49%) del 1,4-

epoxicicloaducto **8g**, $C_{20}H_{14}BrCl_2NO$ (435,14 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 192 ºC (heptano).

6.3.8 **2-*exo*-(*2´-Nitrofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina* 8h**. De 0.89 g (2.80 mmoles) de la α-naftilamina **3h**, 1.24 mL (0.37 g, 11.2 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.092 g (0.28 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de acetona:metanol (10:3 v/v), después de 3 días de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 10 horas, se obtuvieron 0.43 g (1.30 mmoles, 47%) del 1,4-epoxicicloaducto **8h**, $C_{20}H_{16}N_2O_3$ (332.12 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 164 °C (heptano-acetato de etilo, 5:1).

6.3.9 **2-*exo*-(*3´-Nitrofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina* 8i**. De 1.20 g (3.77 mmoles) de la α-naftilamina **3i**, 1.67 mL (0.50 g, 15.09 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.12 g (0.37 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de acetona:metanol (10:3 v/v), después de 2 días de agitación y posterior calentamiento durante 12 horas en tolueno, se obtuvieron 0.59 g (1.80 mmoles, 48%) del 1,4-epoxicicloaducto **8i**, $C_{20}H_{16}N_2O_3$ (332.12 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 137 °C (heptano-acetato de etilo, 5:1).

6.3.10 **2-*exo*-(*4´-Nitrofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina* 8j**. De 1.62 g (5.09 mmoles) de la α-naftilamina **3j**, 2.26 mL (0.68 g, 20.37 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.16 g (0.509 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de acetona:metanol (10:3 v/v), después de 3 días de agitación y posterior calentamiento durante 10 horas en tolueno, se obtuvieron 0.82 g (2.48 mmoles, 50%) del 1,4-epoxicicloaducto **8j**, $C_{20}H_{16}N_2O_3$ (332.12 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 64 °C (heptano-acetato de etilo, 5:1).

6.3.11 ***2-exo-(Tiofen-2´-il)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina* 9a.** De 0.90 g (3.25 mmoles) de la α-naftilamina **5a**, 1.09 mL (9.75 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.053 g (0.162 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 24 horas de agitación a temperatura ambiente, y posterior calentamiento en

tolueno durante 10 horas, se obtuvieron 0.43 g (1.50 mmoles, 48%) del 1,4-epoxicicloaducto **9a**, $C_{18}H_{15}NOS$ (293,09 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 134 ºC (heptano).

6.3.12 ***2-exo-(5´-Metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina* 9b.** De 1.0 g (3.43 mmoles) de la α-naftilamina **5b**, 1.14 mL (10.30 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.056 g (0.171 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 25 horas de agitación a temperatura ambiente, y posterior calentamiento en tolueno durante 12 horas, se obtuvieron 0.52 g (1.72 mmoles, 50%) del 1,4-epoxicicloaducto **9b**, $C_{19}H_{17}NOS$ (307,10 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 132 ºC (heptano).

6.3.13 ***2-exo-(3´-Metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina* 9c.** De 0.80 g (2.73 mmoles) de la α-naftilamina **5c**, 0.91 mL (8.19 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.045 g (0.136 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 18 horas de agitación a temperatura ambiente, y posterior calentamiento en tolueno durante 10 horas, se obtuvieron 0.37 g (1.23 mmoles, 45%) del 1,4-epoxicicloaducto **9c**, $C_{19}H_{17}NOS$ (307,10 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 149 ºC (heptano).

6.3.14 ***7-Bromo-2-exo-(tiofen-2´-il)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina* 9i.** De 1.0 g (2.78 mmoles) de la α-naftilamina **5d**, 0.93 mL (8.35 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.046 g (0.14 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 25 horas de agitación a temperatura ambiente, y posterior calentamiento en tolueno durante 15 horas, se obtuvieron 0.53 g (1.44 mmoles, 52%) del 1,4-epoxicicloaducto **9d**, $C_{18}H_{14}BrNOS$ (371,00 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 139 ºC (heptano).

6.3.15 ***7-Bromo-2-exo-(5´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]-azepina* 9e.** De 1.4 g (3.77 mmoles) de la α-naftilamina **5e**, 1.25 mL (11.32 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.062 g (0.19 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 25 horas de agitación a temperatura ambiente, y posterior

calentamiento en tolueno durante 16 horas, se obtuvieron 0.67 g (1.74 mmoles, 47%) del 1,4-epoxicicloaducto **9e**, $C_{19}H_{16}BrNOS$ (385,01 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 122 ºC (heptano).

6.3.16 ***7-Bromo-2-exo-(3´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]-azepina* 9f.** De 0.80 g (2.15 mmoles) de la α-naftilamina **5f**, 0.72 mL (6.47 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.035 g (0.10 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 26 horas de agitación a temperatura ambiente, y posterior calentamiento en tolueno durante 10 horas, se obtuvieron 0.35 g (0.91 mmoles, 44%) del 1,4-epoxicicloaducto **9f**, $C_{19}H_{16}BrNOS$ (385,01 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 145 ºC (heptano).

6.3.17 ***2-exo-(5´-Bromotiofen-2´-il)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina* 9g.** De 1.2 g (3.36 mmoles) de la α-naftilamina **5g**, 1.12 mL (10.08 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.055 g (0.168 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 10 horas de agitación a temperatura ambiente, y posterior calentamiento en tolueno durante 10 horas, se obtuvieron 0.60 g (1.72 mmoles, 49%) del 1,4-epoxicicloaducto **9g**, $C_{18}H_{14}BrNOS$ (371,00 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 135 ºC (heptano).

6.3.18 ***2-exo-(Furan-2´-il)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina* 10a.** De 1.0 g (3.80 mmoles) de la α-naftilamina **6a**, 1.26 mL (11.40 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.062 g (0.19 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 36 horas de agitación a temperatura ambiente, y posterior calentamiento en tolueno durante 12 horas, se obtuvieron 0.53 g (1.94 mmoles, 51%) del 1,4-epoxicicloaducto **10a**, $C_{18}H_{15}NO_2$ (277,11 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 96 ºC (heptano).

6.3.19 ***2-exo-(5´-Metilfuran-2´-il)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina* 10b.** De 0.9 g (3.25 mmoles) de la α-naftilamina **6b**, 1.08 mL (9.75 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.053 g (0.16 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 21 horas de agitación a temperatura ambiente, y posterior

calentamiento en tolueno durante 10 horas, se obtuvieron 0.47 g (1.62 mmoles, 50%) del 1,4-epoxicicloaducto **10b**, $C_{19}H_{17}NO_2$ (291,13 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 117 ºC (heptano).

6.3.20 ***7-Bromo-2-exo-(furan-2´-il)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina* 10c.** De 1.30 g (3.81 mmoles) de la α-naftilamina **6b**, 1.27 mL (11.44 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.062 g (0.19 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 32 horas de agitación a temperatura ambiente, y posterior calentamiento en tolueno durante 15 horas, se obtuvieron 0.66 g (1.87 mmoles, 50%) del 1,4-epoxicicloaducto **10c**, $C_{18}H_{14}BrNO_2$ (355,02 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 187 ºC (heptano).

6.3.21 ***7-Bromo-2-exo-(5´-metilfuran-2´-il)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]-azepina* 10d.** De 0.40 g (1.12 mmoles) de la α-naftilamina **6d**, 0.37 mL (3.36 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.018 g (0.056 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 32 horas de agitación a temperatura ambiente, y posterior calentamiento en tolueno durante 15 horas, se obtuvieron 0.19 g (0.52 mmoles, 48%) del 1,4-epoxicicloaducto **10d**, $C_{19}H_{16}BrNO_2$ (369,04 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 154 ºC (heptano).

6.3.22 ***2-exo-(Furan-3´-il)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina* 10e.** De 0.7 g (2.66 mmoles) de la α-naftilamina **6e**, 0.88 mL (7.98 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.044 g (0.13 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 9 horas de agitación a temperatura ambiente, y posterior calentamiento en tolueno durante 10 horas, se obtuvieron 0.34 g (1.24 mmoles, 49%) del 1,4-epoxicicloaducto **10e**, $C_{18}H_{15}NO_2$ (277,11 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo.

6.3.23 ***2-exo-(5´-Nitrofuran-2´-il)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina* 10f.** De 0.28 g (0.90 mmoles) de la α-naftilamina **6f**, 0.3 mL (2.72 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.015 g (0.16 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL

de metanol, después de 30 horas de agitación a temperatura ambiente, y posterior calentamiento en tolueno durante 10 horas, se obtuvieron 0.15 g (0.46 mmoles, 51%) del 1,4-epoxicicloaducto **10f**, $C_{18}H_{14}N_2O_4$ (322,10 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 147 ºC (heptano-acetato de etilo, 2:1).

6.3.24 ***2-exo-(2´-Feniletil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina*** **11a.** De 1.20 g (4.0 mmoles) de la α-naftilamina **7a**, 1.33 mL (0.40 g, 12.0 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.13 g (0.4 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de acetona:metanol (10:3 v/v), después de 18 horas de agitación a temperatura ambiente, y posterior calentamiento en tolueno durante 7 horas, se obtuvieron 0.30 g (0.95 mmoles, 24%) del 1,4-epoxicicloaducto **11a**, $C_{22}H_{21}NO$ (315,16 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 116 ºC (heptano).

6.3.25 ***2-exo-n-Butil-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina*** **11b.** De 1.29 g (5.0 mmoles) de la α-naftilamina **7b**, 1.63 mL (0.49 g, 15.0 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.16 g (0.5 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de acetona:metanol (10:3 v/v), después de 10 horas de agitación a temperatura ambiente, y posterior calentamiento en tolueno durante 5 horas, se obtuvieron 0.38 g (1.42 mmoles, 28%) del 1,4-epoxicicloaducto **11b**, $C_{18}H_{21}NO$ (267,16 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 52 ºC (heptano).

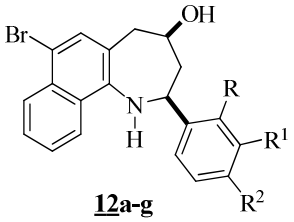
7.3.26 ***2-exo-n-Heptil-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina*** **11c.** De 1.0 g (3.40 mmoles) de la α-naftilamina **7c**, 1.13 mL (0.34 g, 10.2 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.11 g (0.34 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de acetona:metanol (10:3 v/v), después de 22 horas de agitación a temperatura ambiente, y posterior calentamiento en tolueno durante 7 horas, se obtuvieron 0.26 g (0.84 mmoles, 25%) del 1,4-epoxicicloaducto **11c**, $C_{21}H_{27}NO$ (309,21 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 42 ºC (heptano).

6.3.27 ***7-Bromo-2-exo-(2´-feniletil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina*** **11d.** De 0.85 g (2.24 mmoles) de la α-naftilamina **7d**, 0.74 mL (0.22 g, 6.72 mmoles) de

peróxido de hidrógeno al 30% y 0.072 g (0.22 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de acetona:metanol (10:3 v/v), después de 26 horas de agitación a temperatura ambiente, y posterior calentamiento en tolueno durante 6 horas, se obtuvieron 0.29 g (0.74 mmoles, 33%) del 1,4-epoxicicloaducto **11d**, $C_{22}H_{20}BrNO$ (393,07 g/mol), como un aceite viscoso e incoloro

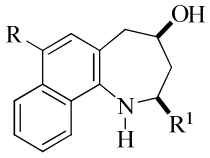
6.4 Escisión reductiva de las 2-*exo*-aril(heteroaril, alquil)-1,4-epoxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 8a-g, 9a-f, 10a-e y 11a-d. Preparación de las *cis*-2-aril(heteroaril, alquil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 12a-g, 13a-f, 14a-e y 15a-d.

Figura 16. Estructura general de las *cis*-2-aril(heteroaril, alquil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 12a-g, 13a-f, 14a-e y 15a-d



12a-g

a: R = R^1 = R^2 = H; **b:** R = R^2 = H, R^1 = CH_3;
c: R = R^2 = H, R^1 = OMe; **d:** R = R^1 = H, R^2 = Cl;
e: R^1 = R^2 = H, R = Cl; **f:** R^1 = R^2 = H, R = CH_3;
g: R^1 = H, R = R^2 = Cl



13a-f, 14a-e, 15a-d

13a: R=H, R^1= 2´-tienilo
13b: R=H, R^1= 5´-metil-2´-tienilo
13c: R=H, R^1= 3´-metil-2´-tienilo
13d: R=Br, R^1= 2´-tienilo
13e: R=Br, R^1= 5´-metil-2´-tienilo
13f: R=Br, R^1= 3´-metil-2´-tienilo

14a: R=H, R^1= 2´-furilo
14b: R=H, R^1= 5´-metil-2´-furilo
14c: R=Br, R^1= 2´-furilo
14d: R=Br, R^1= 5´-metil-2´-furilo
14e: R=H, R^1= 3´-furilo

15a: R=H, R^1= 2´-feniletilo
15b: R=H, R^1= butilo
15c: R=H, R^1= heptilo
15d: R=Br, R^1= 2´-feniletilo

Metodologías generales

A. Preparación de las *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 12a-g

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositaron 2.0 mmoles de la respectiva 1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8a-g**, 16 mmoles de cinc en polvo y 15 mL de ácido acético al 80%. La masa de reacción se calentó a 80-82 ºC durante ocho a doce horas. Posteriormente, se trató con una solución de hidróxido de amonio al 30% hasta un pH ≈ 6-7, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL); la fase orgánica se lavó varias veces con suficiente agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se rotaevaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo (30:1, 15:1, 10:1, 5:1, 1:1). Las 7-bromo-*cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **12a-g** se aislaron como sustancias cristalinas de color marrón, amarillo o blanco, o como aceites viscosos de color amarillo o marrón.

B. Preparación de las *cis*-2-heteroaril(alquil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto [1,2-*b*]azepinas 13a-f, 14a-e y 15a-d.

Procedimiento 1-B. En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositaron 2.0 mmoles de la respectiva 1,4-epoxi-2-*exo*-heteroaril(alquil)-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **9a-f, 10a-e** y **11a-d**, 20 mL de metanol, 20.0 mmoles de cinc en polvo, 10.0 mmoles de ácido acético glacial y 10.0 mmoles de ácido clorhídrico al 37%. La masa de reacción se mantuvo siempre en agitación a 10-25 °C durante 15 minutos (para **11a-d**) y/o 0.5-3 horas (para **9a-f, 10a-e**). Después de estos tiempos, la masa de reacción se vertió sobre un vaso con hielo y se trató con una solución de amoniaco al 25% hasta un pH ≈ 7.0-7.5; se filtró y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL), la fase orgánica se lavó tres veces con suficiente agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida y el crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna, empleando como eluente mezclas de heptano: acetato de etilo (10:1, 5:1). Los amino-alcoholes **13a-f, 14a-e** y **15a-d** se aislaron como sustancias cristalinas y como aceites

viscosos de color amarillo o marrón. En todos los casos, el consumo completo del precursor se evidenció por CCF.

Procedimiento 2-B. Un estudio preliminar realizado con el fin de evitar el uso de HCl y disolvente en la reacción de apertura reductiva de los 1,4-epoxicicloaductos, mostró que cuando 1.0 mmol de los cicloaductos **9a-c** y/o **10a,b** fue tratada con 10.0 mmoles de ácido acético glacial y 10.0 mmoles de cinc en polvo a temperatura ambiente, pero con ultrasonido durante un período de 2-3 horas, generaba los correspondientes *cis*-amino-alcoholes **13a-c** y **14a,b**, los cuales fueron aislados mediante la purificación por cromatografía en columna en buenos rendimientos, entre el 80-60%.

6.4.1 ***7-Bromo-cis-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b]azepina*** **12a**. De 0.27 g (0.74 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **8a**, 0.387 g (5.92 mmoles) de cinc en polvo y 15 mL de ácido acético al 80%, después de 12 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.19 g (0.51 mmoles, 70%) del producto **12a**, $C_{20}H_{18}BrNO$ (367,06 g/mol), como cristales marrón, **P.f.** 147 ºC (heptano)

6.4.2. ***7-Bromo-cis-2-(3´-metilfenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b]-azepina*** **12b** De 0.45 g (1.18 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **8b**, 0.61 g (9.44 mmoles) de cinc en polvo y 15 mL de ácido acético al 80%, después de 10 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.37 g (0.97 mmoles, 82 %) del producto **12b**. $C_{21}H_{20}BrNO$ (381,07 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 80 °C (heptano).

6.4.3 ***7-Bromo-cis-2-(3´-metoxifenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b]azepina*** **12c**. De 0.39 g (0.98 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **8c**, 0.51 g (7.88 mmoles) de cinc en polvo y 15 mL de ácido acético al 80%, después de 12 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.30 g (0.75 mmoles, 77%) del producto **12c**, $C_{21}H_{20}BrNO_2$ (397,07 g/mol), como un aceite viscoso y amarillo.

6.4.4 ***7-Bromo-cis-2-(4´-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b]azepina*** **12d**. De 0.20 g (0.50 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **8d**, 0.26 g (4.0

mmoles) de cinc en polvo y 15 mL de ácido acético al 80%, después de 12 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.151 g (0.37 mmoles, 75%) del compuesto **12d**, $C_{20}H_{17}BrClNO$ (401,02 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 109 ^{o}C (heptano).

6.4.5 ***7-Bromo-cis-2-(2´-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b]-azepina*** **12e**. De 0.55 g (1.37 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **8e**, 0.71 g (10.96 mmoles) de cinc en polvo y 15 mL de ácido acético al 80%, después de 8 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.44 g (1.09 mmoles, 80%) del compuesto **12e**, $C_{20}H_{18}BrNO$ (401,02 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 84 °C (heptano).

6.4.6 ***7-Bromo-cis-2-(2´-metilfenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b]-azepina*** **12f**. De 0.34 g (0.89 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **8f**, 0.46 g (7.12 mmoles) de cinc en polvo y 15 mL de ácido acético al 80%, después de 12 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.27 g (0.70 mmoles, 79%) del producto **12f**, $C_{21}H_{20}BrNO$ (381,07 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 147 °C (heptano).

6.4.7 ***7-Bromo-cis-2-(2´,4´-diclorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b]-azepina*** **12g.** De 0.39 g (0.89 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **8g**, 0.46 g (7.12 mmoles) de cinc en polvo y 15 mL de ácido acético al 80%, después de 12 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.28 g (0.64 mmoles, 72%) del compuesto **12g**. $C_{20}H_{16}BrCl_2NO$ (437,16 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 80 ºC) (heptano).

6.4.8 ***cis-4-Hidroxi-2-(tiofen-2´-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b]azepina*** **13a**. Procedimiento 1-B. De 0.25 g (0.85 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **9a**, 0.55 g (8.5 mmoles) de cinc en polvo, 0.24 mL (0.25 g, 4.25 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.35 mL (0.42 g, 4.25 mmoles) de HCl al 37% en 20 mL de metanol, después de 2 horas, se obtuvieron 0.19 g (0.65 mmoles, 77%) del compuesto **13a**.

Procedimiento 2-B. De 0.40 g (1.37 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **9a**, 0.89 g (13.7 mmoles) de cinc en polvo y 0.79 mL (0.82 g, 13.7 mmol) de ácido acético

glacial, después de 2 horas, se obtuvieron 0.28 g (0.95 mmoles, 70%) del compuesto **13a**, $C_{18}H_{17}NOS$ (295,10 g/mol), como un aceite viscoso y marrón.

6.4.9 ***cis-4-Hidroxi-2-(5´-metiltiofen-2´-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b]azepina*** **13b**. Procedimiento 1-B. De 0.42 g (1.37 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **9b**, 0.90 g (13.77 mmoles) de cinc en polvo, 0.39 mL (0.41 g, 6.85 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.57 mL (0.68 g, 6.85 mmoles) de HCl al 37% en 20 mL de metanol, después de 2 horas, se obtuvieron 0.33 g (1.074 mmoles, 79%) del compuesto **13b**.

Procedimiento 2-B. De 0.30 g (0.983 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **9b**, 0.64 g (9.83 mmoles) de cinc en polvo y 0.56 mL (0.59 g, 9.83 mmoles) de ácido acético glacial, después de 3 horas, se obtuvieron 0.22 g (0.72 mmoles, 74%) del compuesto **13b**, $C_{19}H_{19}NOS$ (309,12 g/mol), como un aceite viscoso y marrón.

6.4.10 ***cis-4-Hidroxi-2-(3´-metiltiofen-2´-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b]azepina*** **13c**. Procedimiento 1-B. De 0.36 g (1.17 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **9c**, 0.76 g (11.72 mmoles) de cinc en polvo, 0.33 mL (0.35 g, 5.85 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.48 mL (0.58 g, 5.85 mmoles) de HCl al 37% en 20 mL de metanol, después de 2 horas, se obtuvieron 0.29 g (0.94 mmoles, 80%) del compuesto **13c**.

Procedimiento 2-B. De 0.27 g (0.88 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **9c**, 0.57 g (8.80 mmoles) de cinc en polvo y 0.31 mL (0.32 g, 8.80 mmoles) de ácido acético glacial, después de 2 horas, se obtuvieron 0.19 g (0.61 mmoles, 70%) del compuesto **13c**. $C_{19}H_{19}NOS$ (309,12 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 160 ºC (heptano).

6.4.11 ***7-Bromo-cis-4-hidroxi-2-(tiofen-2´-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b]azepina*** **13d**. De 0.30 g (0.80 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **9d**, 0.53 g (8.08 mmoles) de cinc en polvo, 0.23 mL (0.24 g, 4.0 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.34 mL (0.40 g, 4.0 mmoles) de HCl al 37% en 20 mL de metanol, después de 3 horas, se obtuvieron 0.25 g (0.67 mmoles, 82%) del compuesto **13d**, $C_{18}H_{16}BrNOS$ (373,01 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 66 ^{o}C (heptano).

6.4.12 ***7-Bromo-cis-4-hidroxi-2-(5´-metiltiofen-2´-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b]azepina*** **13e**. De 0.15 g (0.39 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **9e**, 0.25 g (3.9 mmoles) de cinc en polvo, 0.11 mL (0.12 g, 1.95 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.16 mL (0.19 g, 1.95 mmoles) de HCl al 37% en 20 mL de metanol, después de 2 horas, se obtuvieron 0.105 g (0.27 mmoles, 70%) del compuesto **13e**, $C_{19}H_{18}BrNOS$ (387,03 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 53 ^{o}C (heptano).

6.4.13 ***7-Bromo-cis-4-hidroxi-2-(3´-metiltiofen-2´-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b]azepina*** **13f**. De 0.14 g (0.37 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **9f**, 0.24 g (3.7 mmoles) de cinc en polvo, 0.10 mL (0.11 g, 1.85 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.15 mL (0.18 g, 1.85 mmoles) de HCl al 37% en 20 mL de metanol, después de 2 horas, se obtuvieron 0.12 g (0.31 mmoles, 85%) del compuesto **13f**, $C_{19}H_{18}BrNOS$ (387,03 g/mol), como cristales marrón, **P.f.** 65 ^{o}C (heptano).

6.4.14 ***cis-4-Hidroxi-2-(furan-2´-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b]azepina*** **14a**. Procedimiento 1-B. De 0.30 g (1.08 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **10a**, 0.70 g (10.80 mmoles) de cinc en polvo, 0.30 mL (0.32 g, 5.40 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.45 mL (0.54 g, 5.40 mmoles) de HCl al 37% en 20 mL de metanol, después de 0.5 horas, se obtuvieron 0.24 g (0.86 mmoles, 77%) del compuesto **14a**.

Procedimiento 2-B. De 0.50 g (1.44 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **10a**, 0.94 g (14.44 mmoles) de cinc en polvo y 0.83 mL (0.86 g, 14.44 mmoles) de ácido acético glacial, después de 2 horas, se obtuvieron 0.30 g (1.07 mmoles, 60%) del compuesto **14a**, $C_{18}H_{17}NO_2$ (279,13 g/mol), como un aceite viscoso y amarillo.

6.4.15 ***cis-4-Hidroxi-2-(5´-metilfuran-2´-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b]azepina*** **14b**. Procedimiento 1-B. De 0.23 g (0.79 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **10b**, 0.51 g (7.90 mmoles) de cinc en polvo, 0.23 mL (0.237 g, 3.95 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.33 mL (0.39 g, 3.95 mmoles) de HCl al 37% en 20 mL de metanol, después de 80 minutos, se obtuvieron 0.18 g (0.61 mmoles, 78%) del compuesto **14b**.

Procedimiento 2-B. De 0.40 g (1.37 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **10b**, 0.89 g (13.70 mmoles) de cinc en polvo y 0.78 mL (0.82 g, 13.70 mmoles) de ácido acético glacial, después de 2.5 horas, se obtuvieron 0.33 g (1.12 mmoles, 80%) del compuesto **14b**, $C_{19}H_{19}NO_2$ (293,14 g/mol), como un aceite viscoso y amarillo.

6.4.16 ***7-Bromo-cis-4-hidroxi-2-(furan-2´-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b]-azepina*** **14c**. De 0.25 g (0.70 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **10c**, 0.45 g (7.0 mmoles) de cinc en polvo, 0.20 mL (0.21 g, 3.50 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.29 mL (0.35 g, 3.50 mmoles) de HCl al 37% en 20 mL de metanol, después de 0.7 horas, se obtuvieron 0.18 g (0.50 mmoles, 72%) del compuesto **14c**, $C_{18}H_{16}BrNO_2$ (357,04 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 58 ^{o}C (heptano).

6.4.17 ***7-Bromo-cis-4-hidroxi-2-(5´-metilfuran-2´-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b]azepina*** **14d**. De 0.18 g (0.49 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **10d**, 0.32 g (4.9 mmoles) de cinc en polvo, 0.14 mL (0.147 g, 2.45 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.20 mL (0.24 g, 2.45 mmoles) de HCl al 37% en 20 mL de metanol, después de 1.5 horas, se obtuvieron 0.15 g (0.40 mmoles, 82%) del compuesto **14d**, $C_{19}H_{18}BrNO_2$ (371,05 g/mol), como un aceite viscoso y amarillo.

6.4.18 ***cis-4-Hidroxi-2-(furan-3´-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b]azepina*** **14e**. De 0.24 g (0.86 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **10e**, 0.56 g (8.66 mmoles) de cinc en polvo, 0.25 mL (0.26 g, 4.33 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.36 mL (0.43 g, 4.33 mmoles) de HCl al 37% en 20 mL de metanol, después de 2 horas, se obtuvieron 0.20 g (0.71 mmoles, 83%) del compuesto **14e**, $C_{18}H_{17}NO_2$ (279,13 g/mol), como cristales amarillos, **P.f.** 48 ºC (heptano).

6.4.19 ***cis-2-(2´-Feniletil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b]azepina*** **15a**. De 0.2 g (0.63 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **11a**, 0.41 g (6.34 mmoles) de cinc en polvo, 0.19 mL (0.20 g, 3.15 mmoles) de ácido acético glacial y 0.26 mL (0.31 g, 3.15 mmoles) de HCl al 37% en 20 mL de metanol, se obtuvieron 0.18 g (0.57 mmoles,

90%) del compuesto **15a**, $C_{22}H_{23}NO$ (317,18 g/mol), como un aceite viscoso y amarillo pálido.

6.4.20 ***cis-2-(n-Butil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b]azepina*** **15b**. De 0.1 g (0.37 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **11b**, 0.24 g (3.74 mmoles) de cinc en polvo, 0.10 mL (0.11 g, 1.85 mmoles) de ácido acético glacial y 0.15 mL (0.18 g, 1.85 mmoles) de HCl al 37%, en 10 mL de metanol y a 10 °C, se obtuvieron 0.085 g (0.31 mmoles, 85%) del compuesto **15b**, $C_{18}H_{23}NO$ (269,18 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 83 ºC (heptano).

6.4.21 ***cis-2-(n-Heptil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b]azepina*** **15c**. De 0.24 g (0.77 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **11c**, 0.50 g (7.76 mmoles) de cinc en polvo, 0.22 mL (0.23 g, 3.85 mmoles) de ácido acético glacial y 0.32 mL (0.38 g, 3.85 mmoles) de HCl al 37% en 20 mL de metanol, se obtuvieron 0.19 g (0.62 mmoles, 80%) del compuesto **15c**, $C_{21}H_{29}NO$ (311,22 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 68 ºC (heptano).

6.4.22 ***7-Bromo-cis-2-(2´-feniletil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b]-azepina*** **15d**. De 0.20 g (0.50 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto recristalizado **11d**, 0.33 g (5.0 mmoles) de cinc en polvo, 0.14 mL (0.15 g, 2.50 mmoles) de ácido acético glacial y 0.21 mL (0.25 g, 2.50 mmoles) de HCl al 37% en 20 mL de metanol, se obtuvieron 0.166 g (0.42 mmoles, 83%) del compuesto **15d**, $C_{22}H_{22}BrNO$ (395,09 g/mol), como un aceite viscoso y amarillo pálido.

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Tal como quedó registrado en el capítulo de la revisión bibliográfica, la fusión de un anillo de naftaleno a un anillo de azepina por cualquiera de sus caras, da origen a compuestos con diversas e importantes propiedades farmacológicas. Esto ha llamado el interés de diferentes grupos de investigación que ven en estos sistemas heterocíclicos un gran potencial para ser usados en el tratamiento de diversas enfermedades. Sin embargo, específicamente sobre el

sistema de la nafto[1,2-*b*]azepina, son muy pocos los trabajos reportados y en la gran mayoría de las estrategias empleadas, los materiales de partida son de elevada complejidad estructural. De otro lado, el uso de una extensa cantidad de pasos, limita los alcances de dichos métodos, especialmente en lo concerniente a la funcionalización del propio sistema heterocíclico.

Por lo anterior, surge la necesidad de diseñar e implementar nuevas rutas sintéticas para la preparación de derivados de naftoazepina, que sean versátiles por su sencillez y que permitan la creación de quimiotecas de novedosos compuestos para la evaluación de sus propiedades biológicas, aportando, de esta manera, datos nuevos no solamente a la química heterocíclica, sino también a la química medicinal.

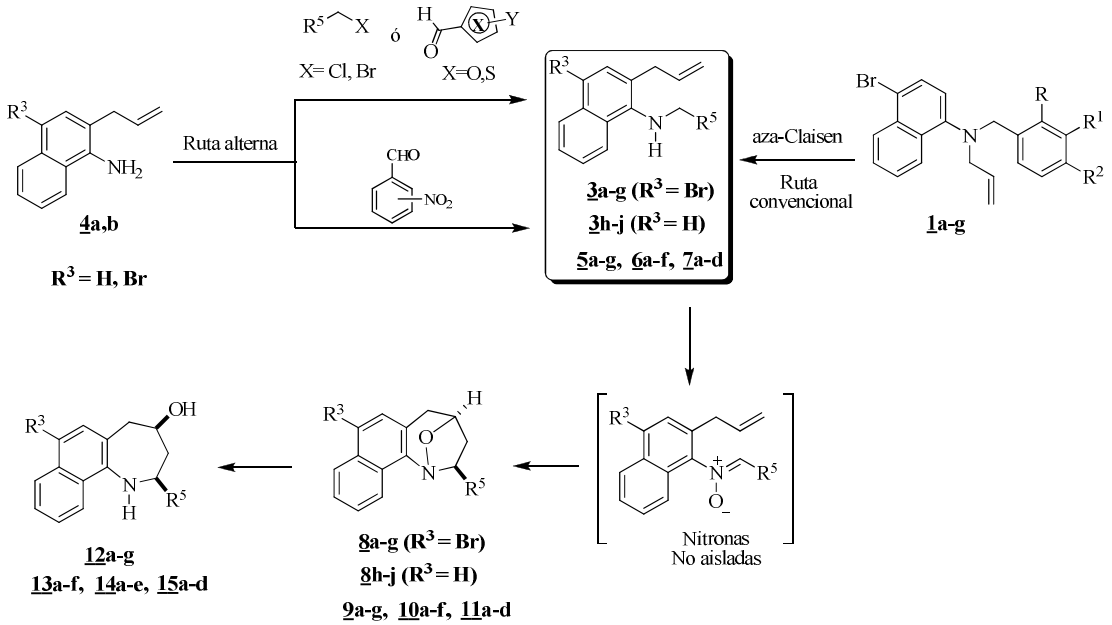
En este sentido, el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS (LSO), a lo largo de su corta existencia, se ha esforzado en el diseño y construcción de nuevas moléculas mediante la implementación exitosa de una ruta de síntesis propia, que se fundamenta en la cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina como estrategia sintética en la construcción del anillo azepínico de tetrahidro-1-benzoazepinas 2-(aril, alquil, heteroaril)-sustituidas y tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 2-arilsustituidas, contando en la actualidad con una quimioteca de más de 200 compuestos, de los cuales, hasta el momento, alrededor de la mitad de ellos se les ha evaluado su potencial actividad antiparasitaria y ansiolítica, y otros tantos están siendo evaluados en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos como posibles agentes anticancerígenos.

Para darle continuidad a las investigaciones que se desarrollan en el LSO, relacionadas con la búsqueda de nuevas moléculas bioactivas, se estimó conveniente y necesario emprender la preparación, por primera vez, de nuevas tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas, pero esta vez funcionalizadas en C-2 con heterociclos aromáticos pentagonales y con fragmentos alquílicos. Así mismo, con base en los resultados de actividad biológica obtenidos previamente y con las predicciones de un estudio QSAR, se planteó también la síntesis dirigida de una nueva serie de derivados de la 2-ariltetrahidronafto[1,2-*b*]azepina sustituida con aquellos sustituyentes que revelaron mayor actividad en los análogos ya evaluados.

En esta investigación se esperó obtener información nueva y valiosa sobre estas clases de derivados (propiedades físico-químicas, espectroscópicas, y biológicas), que, sin lugar a dudas, será de gran interés para la química heterocíclica y, especialmente, para la química medicinal.

En el esquema 14 se puede apreciar la secuencia de transformaciones químicas empleada para acceder a las moléculas finales diseñadas.

Esquema 14. Secuencia de transformaciones químicas empleada para acceder a todos los productos diseñados



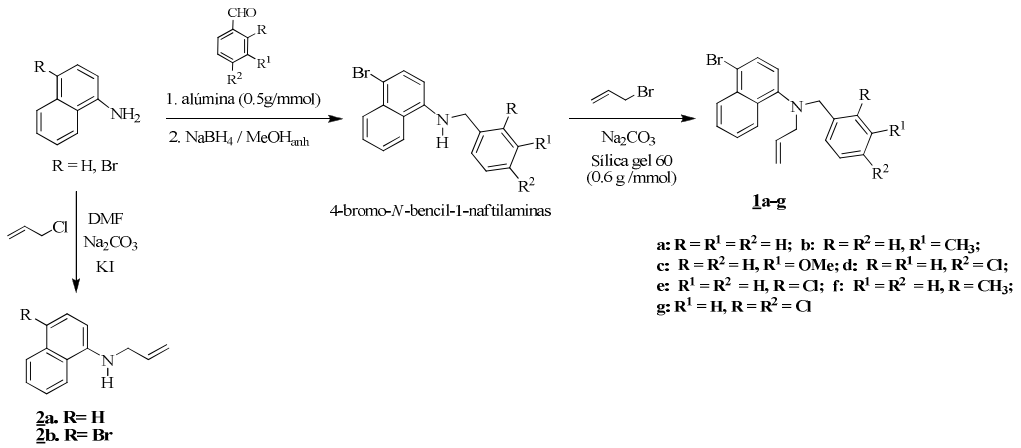
A continuación, se hará un análisis detallado de los resultados obtenidos en cada una de las etapas involucradas en la preparación de las nuevas tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas-2-aril (heteroaril, alquil,)-sustituidas.

7.1 Síntesis de las *N*-alil-*N*-arilmetil-4-bromo-α-naftilaminas 1a-g y las *N*-alil-α-naftilaminas 2a,b. Preparación de las 2-alil-*N*-aril(heteroarilmetil, alquil)-α-naftilaminas 3a-j, 5a-g, 6a-f y 7a-d

Las *N*-alil-*N*-arilmetil-α-naftilaminas **1a-g** y las *N*-alil-α-naftilaminas **2a,b** resultaron de la *N*-alilación de las correspondientes 4-bromo-*N*-arilmetil-1-naftilaminas y las α-naftilaminas con el agente alquilante bromuro (cloruro) de alilo en sílica gel 60 como soporte sólido o en *N*,*N*-dimetilformamida (DMF) anhidra y pequeñas cantidades de KI. Las 4-bromo-*N*-arilmetil-1-naftilaminas fueron previamente preparadas mediante la amino-reducción indirecta de los aldehídos aromáticos seleccionados y la 4-bromo-1-naftilamina con el agente reductor borohidruro de sodio (usando alúmina como soporte sólido) (Esquema 15). Los aldehídos fueron escogidos teniendo en cuenta los mejores resultados de actividad antiparasitaria y ansiolítica obtenidos con las tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 2-aril-sustituidas estudiadas en trabajos previos.[33,34]

De esta manera, las *N*-alil-*N*-arilmetil-α-naftilaminas **1a-g** y las *N*-alil-α-naftilaminas **2a,b** se aislaron de la masa de reacción como aceites amarillos e incoloros de poca viscosidad mediante purificación por cromatografía en columna, con rendimientos del 83-71% (para los derivados **1a-g**), 71% (para el derivado **2a**) y 75% (para el derivado **2b**) (Esquema 15). La caracterización estructural de los compuestos *N*-alilados se realizó por espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas y por resonancia magnética nuclear.

Esquema 15. Ruta convencional empleada para acceder a las *N*-alil-*N*-bencil-α-naftilaminas 1a-g y las *N*-alil-α-naftilaminas 2a,b



En los espectros de IR de los *N*-alilderivados **1a-g** y **2a,b**, se puede observar claramente las bandas de absorción de mediana intensidad correspondientes al fragmento alílico: la vibración de tensión del enlace C=C en 1641-1639 cm^{-1}, y la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H, en 923-921 cm^{-1}. Adicionalmente, para los compuestos **2a,b** se registra la banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión del grupo N-H en 3445-3439 cm-1, característica de aminas secundarias. Los rendimientos y las bandas de absorción más características en los espectros de infrarrojo de estos compuestos se reportaron en la parte experimental.

En los espectros de masas de los *N*-alilderivados **1a-g**, se registran los picos de mediana y baja intensidades (54-12%) de los iones moleculares que corresponden a las fórmulas condensadas, y que confirman la formación de **1a-g**. Sin embargo, en los espectros de masas de los compuestos **2a,b** los iones moleculares con una relación *m/z* 183 (para **2a**) y *m/z* 261 (para **2b**), además de que coinciden con los pesos moleculares de sus fórmulas condensadas, son, a su vez, los iones picos de base.

La principal fragmentación que experimentan los iones moleculares de los compuestos **1a-g** es la ruptura bencílica, ruptura que condiciona la generación del ión tropilio o sus análogos (*o*, *m*, *p*)-sustituidos, siendo estos iones los picos de base en los espectros **1a-d** y **1f**. Sin embargo, el patrón de fragmentación de los iones moleculares de los derivados halogenados **1e** y **1g** se caracteriza porque el ión pico de base corresponde al catión con una relación *m/z* 180, y con una estructura probable de tipo benzoquinolinio; este ión es generado por escisiones sucesivas desde sus respectivos iones moleculares mediante una ruptura bencílica y la pérdida de una molécula de ácido bromhídrico. Por otra parte, la principal fragmentación de los *N*-alilderivados **2a,b** es la pérdida del fragmento alilo seguido del desprendimiento de una molécula de acido cianhídrico, pérdidas que condicionan la formación de los cationes del tipo indenilio con una relación *m/z* 115 y 193, respectivamente.

Los iones más característicos y sus intensidades relativas de los *N*-alilderivados **1a-g** y **2a,b** se reportan en la parte experimental.

El análisis de los espectros de RMN ^{1}H y RMN ^{13}C de **1a-g** y **2a,b** corrobora inequívocamente la identidad estructural de los productos esperados. Así, en la zona de campo alto 3.71-3.78 (d, N-CH_2), intermedio 5.15-5.21 (dq, H_{cis} =CH_2), 5.20-5.27 (dq, H_{trans} =CH_2), y bajo 5.94-5.86 (ddt, CH=), de los espectros de RMN ^{1}H de estos compuestos, aparecen cuatro señales cuyas multiplicidades son características de los protones del fragmento alilo; también en la región de campo más bajo (6.87-8.50 ppm) de estos espectros, se observan las señales correspondientes a los protones aromáticos del naftilo y del benceno bencílico. Los espectros de RMN ^{13}C registran cada uno de los carbonos metilénicos, metínicos y cuaternarios correspondientes al fragmento alilo y a los fragmentos aromáticos presentes en las estructuras de estos compuestos. Los datos de RMN ^{1}H y RMN ^{13}C para los compuestos *N*-alilados **1a-g** y **2a,b** se presentan en la parte experimental.

Una vez obtenidos y elucidada su estructura, los *N*-alilderivados **1a-g** y **2a,b** fueron transformados en sus correspondientes regioisómeros 2-alil-α-naftilaminas **3a-g** y **4a,b**, respectivamente. Esta transformación tuvo lugar cuando los *N*-alilderivados fueron calentados en la presencia del ácido de Lewis $BF_3 \cdot OEt_2$; en estas condiciones, el fragmento alilo unido directamente al nitrógeno migra al C-2 del anillo de naftaleno mediante un proceso pericíclico conocido como reordenamiento aza-*Claisen*, que es promovido con ácidos del tipo $BF_3 \cdot OEt_2$, $ZnCl_2$ y/o $TiCl_4$, entre otros.[53,56,57]

La transposición de las *N*-alil-*N*-bencil-4-bromo-α-naftilaminas **1a-g** ocurrió en condiciones más suaves que sus congéneres no bromados reportados en trabajos previos;[28,29,47] en este caso, la transposición se promovió calentando el sustrato entre 98-100 °C durante 1-3 horas y en la presencia de cantidades equimolares del ácido de Lewis trifluoruro de boro dietil éter. La mayor reactividad de estos derivados posiblemente se deba a la electrodeficiencia del átomo de nitrógeno ocasionada por el efecto electroatractor del átomo de bromo ubicado en el C-4 del anillo de naftaleno. Vale la pena anotar que una vez formadas, las 2-alil-4-bromo-α-naftilaminas **3a-g** tienden a descomponerse a

temperaturas por encima de los 120 ^{o}C, posiblemente por la desbrominación ocasionada por la presencia del ácido de Lewis y las altas temperaturas (Esquema 17).

Por otra parte, la transposición de las *N*-alil-α-naftilaminas **2a,b** sólo tuvo lugar después de 8-10 horas de calentamiento a 112 °C para **2a**, y 92 °C para **2b**, respectivamente, y en la presencia de cantidades equimolares de $BF_3 \cdot OEt_2$ (Esquema 17). Es conveniente mencionar que, si bien, la transposición de la *N*-alil-α-naftilamina **2a** ocurre con rendimiento casi cuantitativo, la transposición de su homóloga **2b** va acompañada de la formación de productos de descomposición debido, posiblemente, a la desbrominación del precursor o del producto transpuesto recién-formado, esto se ve reflejado en el menor rendimiento obtenido, comparado con el rendimiento de **4a**.

Las 2-alil-α-naftilaminas **3a-g** y **4a,b**, fueron aisladas del crudo de la reacción mediante su purificación por cromatografía en columna como aceites de color marrón de poca viscosidad, y con excelentes rendimientos, entre 95-88% para **1a-g**, 92% para **4a** y 64% para **4b**.

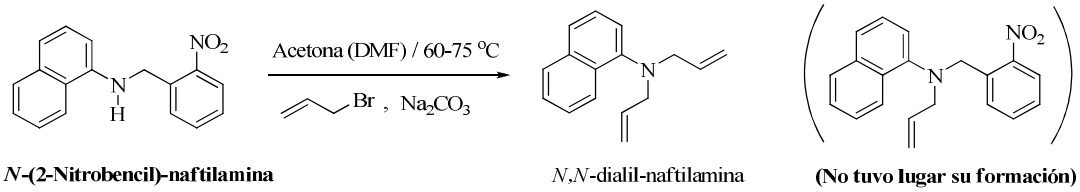
En este punto es pertinente resaltar también la importancia sintética de las 2-alil-α-naftilaminas **4a,b**, pues al tener éstas un grupo amino primario libre, éste se puede utilizar en la condensación y/o *N*-alquilación con diversos aldehídos y halogenuros de alquilo, y así obtener los bloques de construcción que permiten la funcionalización de las tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas finales con fragmentos heterocíclicos y alifáticos, uno de los principales objetivos en este trabajo de investigación.

La estructura de estos dos compuestos fue elucidada mediante las diferentes técnicas espectroscópicas IR, GC-MS, RMN ^{1}H y RMN ^{13}C, datos que no se discutirán a fondo en este capítulo, porque se reportan en la parte experimental.

Un estudio preliminar[28,29] reveló que la síntesis de los precursores 2-alil-*N*-nitrobencil-α-naftilaminas **3h-j** por la ruta convencional del esquema 16, no era factible debido, principalmente, a su baja reactividad en la reacción de *N*-alilación. Tal como se evidenció, en esta reacción se obtuvo inesperadamente y como producto principal, un aceite incoloro de baja viscosidad, que al ser analizado por IR y CG-MS resultó ser la *N*,*N*-dialil-α-

naftilamina, cuya formación probablemente estuvo precedida de un proceso de desbencilación, que ocurre al concluir la primera etapa de *N*-alilación. Las características físicas y espectroscópicas de este derivado no se reportan en el presente trabajo debido a que no constituyen ningún interés para el cumplimiento de los objetivos de esta investigación.

Esquema 16. Intento de *N*-alilación de la *N*-(2-nitrobencil)-α-naftilamina

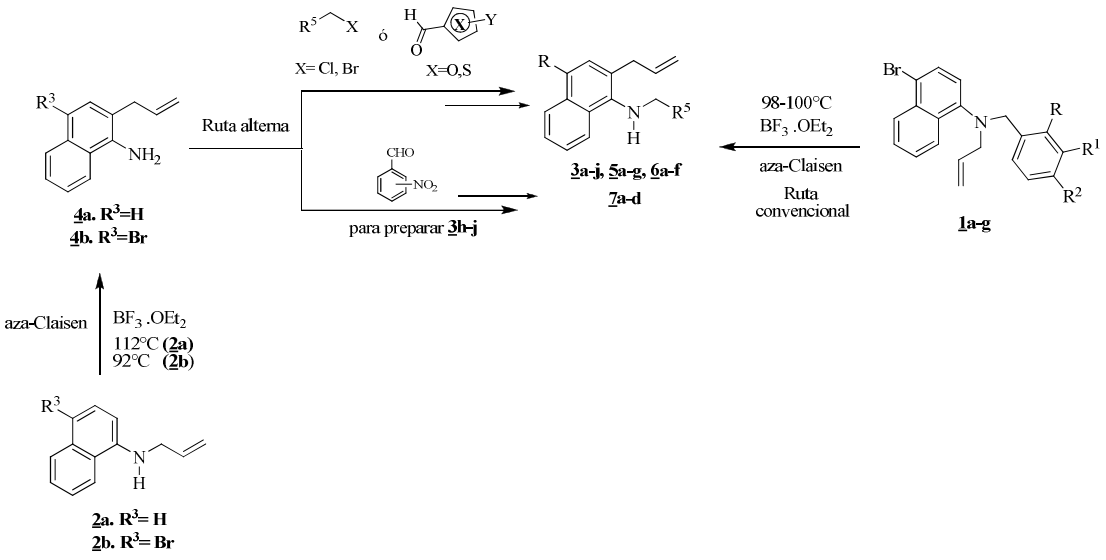


A la luz de este intento fallido, surgió la necesidad de reestructurar la ruta de síntesis original para acceder a los productos finales de estos nitro-derivados, cuya preparación estuvo además, inspirada en los datos de actividad antiparasitaria arrojados por los modelos de QSAR realizados, que los diagnostican como promisorios agentes antiparasitarios.[58,59]

En este mismo sentido, otros trabajos previos realizados en el LSO revelaron que la obtención de las *orto*-alil-*N*-heteroarilmetil(alquil)anilinas desde las *N*-heteroaril-metil(alquil)anilinas por la ruta convencional, no era la manera más racional y adecuada debido a la descomposición de gran parte de la masa de reacción durante los largos tiempos de calentamiento necesarios para llevar a cabo el proceso de reordenamiento aza-*Claisen.* Por lo anterior, se planteó una ruta de síntesis alterna con ayuda de la cual se prepararon con éxito estos precursores claves, lo que permitió acceder a los productos de interés, las 1,4-epoxitetrahidrobenzoazepinas y sus respectivos productos de reducción.[51,52]

Con estos antecedentes y con el firme propósito de cumplir a cabalidad con los objetivos formulados, la síntesis de los precursores claves 2-alil-*N*-aril(heteroarilmetil, alquil)-α-naftilaminas **3h-j**, **5a-g**, **6a-f** y **7a-d** se llevó a cabo empleando la amino-reducción indirecta y/o la mono *N*-alquilación de las 2-alil-α-naftilaminas **4a,b** con los aldehídos aromáticos y heterocíclicos o halogenuros de alquilo seleccionados (Esquema 17).

Esquema 17. Ruta alterna empleada para preparar los precursores claves 2-alil-*N*-aril(heteroarilmetil, alquil)-α-naftilaminas 3a-j, 5a-g, 6a-f y 7a-d



Así, para acceder a las 2-alil-*N*-aril(heteroarilmetil)-α-naftilaminas **3h-j**, **5a-g**, **6a-f** por la ruta alterna, fue necesario, entonces, que las 2-alil-α-naftilaminas **4a,b** fueran mezcladas y calentadas entre 50-80 °C con un ligero exceso de los aldehídos heteroaromáticos tiofencarbaldehído y furancarbaldehído, y con los tres nitrobenzaldehídos isómeros en alúmina neutra, usado como soporte sólido. En estas condiciones, la mayoría de las iminas formadas fueron disueltas, sin previa purificación, en metanol anhidro, y las menos solubles como los nitroderivados, en una mezcla de metanol:tetrahidrofurano (7:2 v/v), e inmediatamente reducidas usando 3-4 equivalentes del agente reductor $NaBH_4$. De otro lado, las 2-alil-*N*-alquil-α-naftilaminas **7a-d** resultaron directamente de la *N*-alquilación de las 2-alil-α-naftilaminas **4a,b** con un exceso de los respectivos halogenuros de alquilo, reacción que ocurrió cuando se calentó esta mezcla entre 70-90 °C en DMF anhidra durante 25-42 horas (Esquema 17).

Las 2-alil-*N*-aril(heteroarilmetil, alquil)-α-naftilaminas **3h-j**, **5a-g**, **6a-f** y **7a-d** fueron purificadas por cromatografía en columna, y obtenidas como aceites viscosos de color amarillo pálido o incoloro y con rendimientos entre 82-70% para los derivados **3h-j**, **5a-g**, **6a-f,** y 78-72% para los derivados **7a-d**.

Normalmente, la reacción de condensación de naftilaminas y diferentes aldehídos aromáticos realizada en el LSO en trabajos anteriores ocurría sin problemas, solo se requería de calentamiento de los dos componentes en etanol, y la formación de la imina se daba en rendimientos casi cuantitativos.[28,29] Sin embargo, cuando se intentó usar estas mismas condiciones en la condensación de las 2-alil-α-naftilaminas **4a,b** y los aldehídos heterocíclicos seleccionados en esta investigación, el control por CCF mostraba que con el tiempo la masa de reacción sufría descomposición. A la luz de estas observaciones, fue necesario buscar mejores condiciones de condensación, las cuales se obtuvieron cuando los dos componentes se hicieron reaccionar en fase sólida, es decir, cuando se calentaron sobre alúmina. Mediante esta sutil modificación se logró preparar las respectivas iminas, que posteriormente fueron reducidas a los precursores claves 2-alil-*N*-heteroarilmetil-α-naftilaminas **5a-g** y **6a-f**.

Debido a la baja reactividad de los agentes alquilantes usados, la preparación de las 2-alil-*N*-alquil-α-naftilaminas **7a-d** fue más difícil, razón por la cual fue necesario el uso de un 20 molar% de ioduro de potasio (KI) y el calentamiento de la mezcla de reacción entre 70-90 °C, ya que a menores temperaturas la reacción no transcurría. Cuando se llevó a cabo la *N*-alquilación de la 2-alil-4-bromo-α-naftilamina **4b** siempre fue necesario usar mayores temperaturas que las usadas para la N-alquilación de la 2-alil-α-naftilamina **4a**, esto debido, quizás, a la ligera disminución del carácter nucleofílico del nitrógeno por la presencia de un átomo de bromo en C-4 de la α-naftilamina **4b**.

La caracterización estructural de las 2-alil-α-naftilaminas **3a-j**, **5a-g**, **6a-f** y **7a-d** se realizó empleando las técnicas espectroscópicas convencionales, es decir, espectroscopia de infrarrojo, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear unidimensional y bidimensional.

La primera evidencia espectroscópica de la formación de los precursores claves **3a-j**, **5a-g**, **6a-f** y **7a-d** se encuentra en sus espectros de IR (anexos 1.1 y 1.2), siendo la aparición de una nueva banda en 3383-3354 cm^{-1}, correspondiente a la vibración de tensión asimétrica del grupo N-H, característica de aminas secundarias, y la presencia de las bandas de

absorción del grupo alilo, en 1641-1628 cm^{-1} la vibración de tensión del enlace C=C, y en 919-912 cm^{-1} la flexión fuera del plano del enlace =C-H, los mejores indicios de que el reordenamiento aza-*Claisen* de las *N*-alilaminas **1a-g**, y/o la amino-reducción indirecta, o la *N*-alquilación de **2a,b**, respectivamente, tuvieron lugar satisfactoriamente; además, es un claro indicativo de que el fragmento alilo no sufrió ninguna modificación durante la transposición.

Adicionalmente, en los espectros de IR de los derivados **3h-j** y **6e** se registran dos bandas intensas características del grupo nitro presente en sus estructuras; así, en 1527-1496 cm^{-1} aparece la banda correspondiente a la vibración de tensión asimétrica del enlace $–NO_2$ y en 1355-1347 cm^{-1} la banda de tensión simétrica.

En la Tabla 1 se relacionan los rendimientos y las principales bandas de absorción registradas en los espectros de IR de **3a-j**, **5a-g**, **6a-f** y **7a-d**.

Tabla 1. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 2-alil-*N*-aril(heteroarilmetil, alquil)-α-naftilaminas 3a-j, 5a-g, 6a-f y 7a-d

Compuesto	Vib. T.A. N-H (cm^{-1})	Vib. T. C=C Alílico (cm^{-1})	Vib. T. C=C (cm^{-1})	Vib. T. C-N (cm^{-1})	Vib. F. =C-H Alílico (cm^{-1})	Rendimientos %
3a	3361	1636	1508	1260	916	93
3b	3361	1637	1499	1260	916	88
3c	3361	1636	1488	1263	915	90
3d	3361	1635	1492	1260	916	80
3e	3367	1636	1499	1260	916	90
3f	3363	1637	1498	1260	916	92
3g	3363	1637	1463	1255	914	88
3h	3383	1635	1466	1262	917	72

3i	3360	1637	1461	1263	917	78
3j	3354	1641	1471	1257	919	79
5a	3361	1629	1509	1262	916	76
5b	3361	1636	1508	1262	915	80
5c	3360	1635	1508	1262	915	81
5d	3360	1635	1509	1262	916	75
5e	3362	1635	1498	1259	915	78
5f	3360	1636	1499	1259	916	70
5g	3360	1628	1505	1293	915	78
6a	3369	1634	1505	1263	915	77
6b	3369	1635	1509	1261	917	76
6c	3370	1636	1501	1261	916	74
6d	3369	1635	1501	1260	917	82
6e	3365	1636	1500	1263	916	81
6f	3373	1636	1496	1237	918	70
7a	3373	1636	1495	1262	912	78
7b	3375	1636	1509	1263	912	76
7c	3375	1636	1509	1241	912	75
7d	3372	1637	1496	1261	915	73

Los espectros de masas (anexos 1.3 y 1.4) registran los picos de alta, mediana y baja intensidades (94-3%) de los iones moleculares que coinciden con los pesos moleculares de las fórmulas condensadas de los productos transpuestos esperados **3a-j, 5a-g, 6a-f** y **7a-d**.

Una de las principales fragmentaciones que presentan los iones moleculares de estas moléculas está asociada con la generación de los iones tropilio y (tio)pirilio, respectivamente. Otra fragmentación importante que presentan los iones moleculares es la ruptura α al nitrógeno con pérdida de los fragmentos arilo, hetarilo y alifáticos, respectivamente, dando así origen a los iones fragmento con una relación masa-carga de *m/z* 180 y 182, que dependiendo de si el anillo de naftaleno tiene o no el átomo de bromo

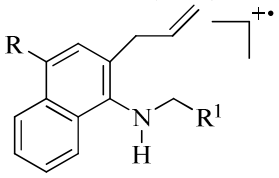
como sustituyente, son los iones picos de base en muchos de estos espectros. Por otra parte, en todos los casos, en estos espectros es común ver que los iones moleculares sufren una ruptura β al nitrógeno, lo que condiciona la generación de los iones con una relación masa-carga de *m/z* 274 y 196, dependiendo de si el anillo de naftaleno contiene en C-4 un átomo de bromo. En la mayoría de estos espectros, estos iones son de muy baja intensidad; sin embargo, en los espectros de las *2*-alil-α-naftilaminas-*N*-alquilsustituidas **7a-d** esta ruptura es una de las más importantes fragmentaciones. Una probable explicación reside en la energía de escisión de este enlace y/o a la estabilidad de los radicales-fragmentos liberados, en comparación con sus contrapartes heteroarilmetil y arilmetilsustituidas.

Otra de las rutas de fragmentación común en estos espectros, es la ruptura α al sustituyente naftilo desde los iones moleculares, con formación de los iones fragmento de tipo 2-alilnaftilio con una relación masa-carga de m/z 246 y 168, dependiendo de la presencia o ausencia del sustituyente en el anillo de naftaleno.

En el esquema 18 se presentan las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de **3a-j, 5a-g, 6a-f y 7a-d**, mientras que los principales iones fragmento y sus intensidades relativas se registran en la tabla 2.

Tabla 2. Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *2*-alil-α-naftilaminas 3a-j, 5a-g, 6a-f y 7a-d

IONES (I, %)



R= H, Br

3a-j, 5a-g, 6a-f y 7a-d

Compuesto	$M^{+\cdot}$	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4	ϕ_5
3a	351 (31) ♣	91 (55) M^+ - 260	260 (10) M^+ - 91	180 (100) ϕ_2 - 80	274 (2) M^+ - 77	246 (1) M^+ - 105

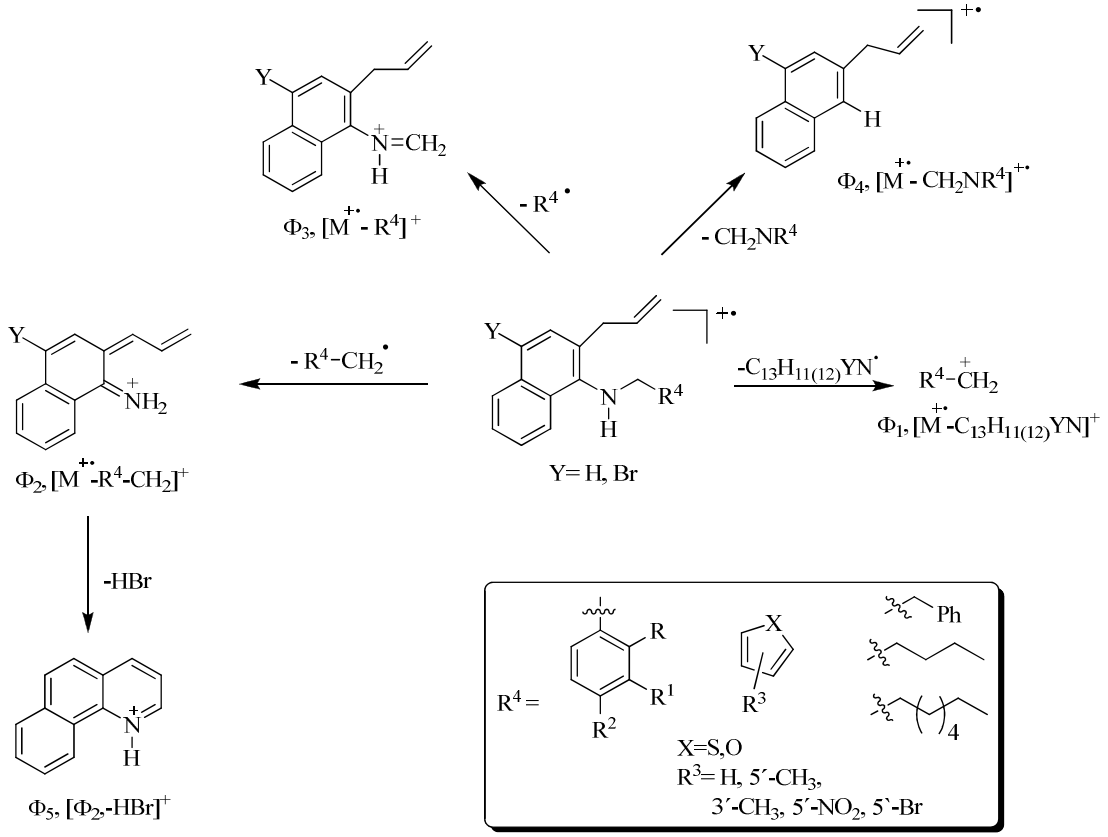
3b	365 (7)♣	105 (92) M^{+} - 260	260 (5) M^{+} - 105	180 (100) ϕ_2 - 80	274 (1) M^{+} - 91	246 (2) M^{+} - 119
3c	381 (20)♣	121 (74) M^{+} - 260	260 (14) M^{+} - 121	180 (100) ϕ_2 - 80	274 (2) M^{+} - 107	246 (1) M^{+} - 136
3d	385 (14)♣*	125 (43) M^{+} - 260	260 (7) M^{+} - 125	180 (100) ϕ_2 - 80	274 (1) M^{+} - 111	246(3) M^{+} - 139
3e	385 (15)♣*	125(20) M^{+} - 260	260 (10) M^{+} - 125	180 (100) ϕ_2 - 80	274 (3) M^{+} - 111	246 (2) M^{+} - 139
3f	365 (18)♣	105 (100) M^{+} - 260	260 (10) M^{+} - 105	180 (70) ϕ_2 - 80	274 (2) M^{+} - 91	246(4) M^{+} - 119
3g	421 (10)♣*	159 (20) M^{+} - 260	260 (7) M^{+} - 159	180 (100) ϕ_2 - 80	274 (1) M^{+} - 144	246 (2) M^{+} - 172
3h	318 (31)	136 (9) M^{+} - 182	182 (100) M^{+} - 136	.....	196 (4) M^{+} - 122	168 (<1) M^{+} - 150
3i	318 (36)	136 (11) M^{+} - 182	182 (100) M^{+} - 136	.....	196 (6) M^{+} - 122	168 (<1) M^{+} - 150
3j	318 (29)	136 (7) M^{+} - 182	182 (100) M^{+} - 136	.....	196 (5) M^{+} - 122	168 (<1) M^{+} - 150
5a	279 (40)	97 (100) M^{+} - 182	182 (36) M^{+} - 97	.....	196 (1) M^{+} - 83	168 (6) M^{+} – 111
5b	293 (10)	111 (100) M^{+} - 182	182 (4) M^{+} - 111	.....	196 (1) M^{+} - 97	168 (4) M^{+}-125
5c	293 (22)	111 (100) M^{+} - 182	182 (6) M^{+} - 111	.....	196 (<1) M^{+} - 97	168 (3) M^{+}-125
5d	357 (6)♣	97 (100) M^{+} - 260	260(3) M^{+} - 97	180 (32) ϕ_2 - 80	274 (1) M^{+} - 83	246(2) M^{+} - 111
5e	371 (3)♣	111 (100) M^{+} - 260	260(4) M^{+} - 111	180 (12) ϕ_2 - 80	274 (2) M^{+} - 97	246(1) M^{+} - 125

5f	371 (2)♣	111 (100) M^{+} - 260	260(3) M^{+} - 111	180 (14) ϕ_2 - 80	274 (3) M^{+} - 97	246(2) M^{+} - 126
5g	357 (8)♣	175 (100)♣ M^{+} - 182	182(39) M^{+} - 175	……	196 (1) M^{+} - 160	168(3) M^{+} - 188
6a	263 (28)	81 (100) M^{+} - 182	182 (34) M^{+} - 81	……	196 (1) M^{+} - 67	168 (60) M^{+} - 95
6b	277 (8)	95 (100) M^{+} - 182	182 (3) M^{+} - 95	…..	196 (1) M^{+} - 81	168 (6) M^{+} - 109
6c	341 (8)♣	81 (100) M^{+} - 260	260 (6) M^{+} - 81	180 (87) ϕ_2 - 80	274 (1) M^{+} - 67	246(1) M^{+} - 95
6d	355 (4)♣	95 (100) M^{+} - 260	260(2) M^{+} - 95	180 (13) ϕ_2 - 80	274 (1) M^{+} - 81	246(2) M^{+} - 126
6e	263 (70)	81 (100) M^{+} - 182	182 (93) M^{+} - 81	……	196 (2) M^{+} - 67	168 (74) M^{+} - 95
6f	308 (34)	126 (20) M^{+} - 182	182 (74) M^{+} - 126	…...	196 (14) M^{+} - 112	168 (9) M^{+} - 140
7a	301 (94)	119 (1) M^{+} - 182	182 (100) M^{+} - 119	…..	196 (96) M^{+} - 105	168 (60) M^{+} - 133
7b	253 (62)	71 (1) M^{+} - 182	182 (100) M^{+} - 71	…..	196 (98) M^{+} - 57	168 (62) M^{+} - 85
7c	295 (22)	113 (2) M^{+} - 182	182 (100) M^{+} - 113	…..	196 (99) M^{+} - 99	168 (66) M^{+} - 127
7d	379 (18)♣	119 (1) M^{+} - 182	260 (24) M^{+} - 119	180 (100) ϕ_2 - 80	274 (14) M^{+} - 105	246 (6) M^{+} - 133

* relativo al isótopo ^{35}Cl

♣ relativo al isótopo ^{79}Br

Esquema 18. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las *2*-alil-α-naftilaminas 3a-j, 5a-g, 6a-f y 7a-d



La elucidación estructural definitiva de las 2-alil-α-naftilaminas **3a-j, 5a-g, 6a-f** y **7a-d** se realizó con ayuda de los espectros de resonancia magnética nuclear, que incluyeron los experimentos unidimensionales RMN ^{1}H (anexo 1.5 y 1.6), RMN ^{13}C, y los bidimensionales $^{1}H,^{1}H$-COSY (anexos 1.7 y 1.8), HMBC (anexos 1.9 y 1.10) y HSQC, (anexos 1.11 y 1.12), los tres últimos de correlación homonuclear y heteronuclear.

La prueba más fehaciente de que la transposición del fragmento alílico tuvo lugar y/o de que la amino-reducción de las *2*-alil-α-naftilaminas con los respectivos aldehídos

heterocíclicos ocurrió satisfactoriamente, se encuentra al analizar minuciosamente los espectros de RMN ^{1}H (Tablas 3 y 5), en los que se evidencia la desaparición del singulete ancho generado por los protones del grupo amino primario, señal que en los espectros de los precursores se registraba en el rango de 4.29-3.96 ppm, y por la desaparición del doblete o doblete de doblete en el rango de 7.02-6.87 ppm, que generaba el protón 2-H en las *N*-alilaminas **1a-g** precursoras. Además, por la aparición en los espectros de RMN ^{13}C (Tabla 4), de un nuevo carbono aromático cuaternario (129.4-127.7 ppm) correspondiente al 2-C directamente enlazado al fragmento alilo. La presencia del fragmento alilo en las estructuras de los productos **3a-j, 5a-g, 6a-f y 7a-d** se corroboró por la presencia en la zona intermedia de los espectros de cuatro señales que integran para cinco protones: un doblete de tripletes (dt) generado por los protones del grupo metileno (3.55-3.34 ppm), dos dobletes de cuartetes (dq) en 5.18-5.07 ppm y 5.06-4.97 ppm para los protones metilénicos terminales, y un doblete de dobletes de tripletes (ddt) en 6.07-5.88 ppm correspondiente al protón metínico; además, con la aparición de un singulete angosto (s) en 4.55-4.27 ppm que corresponde a los protones metilénicos que conectan al átomo de nitrógeno con el anillo de benceno en los compuestos **3a-j**, o con el anillo heterocíclico en los compuestos **5a-g, 6a-f.**

En la zona de campo alto de los espectros de los compuestos **7a-d**, se registran las correspondientes señales que integran para los protones que caracterizan a los fragmentos fenilpropilo, pentilo y octilo. Así, en 3.25-3.11 ppm resuenan como un triplete (t) los protones metilénicos unidos directamente al átomo de nitrógeno, lo que explica su desplazamiento hacia campo bajo en estos espectros, en comparación con los demás metilenos presentes en estos fragmentos, los cuales resuenan como tripletes (t) y tripletes de tripletes (tt) entre 2.82-0.87 ppm, respectivamente. Adicionalmente, en estos espectros se pueden apreciar y distinguir con claridad las señales de los protones aromáticos del anillo de naftaleno, benceno o heterociclo presentes en las estructuras de los productos **3a-j, 5a-g, 6a-f** y **7a-d**. Así, los protones 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H y 8-H del anillo de naftaleno y 2´-H, 3´-H, 4´-H, 5´-H y 6´-H del anillo de benceno, y/o 3´-H, 4´-H y 5´-H del anillo de tiofeno resuenan entre 8.30-6.82 ppm con diversas multiplicidades, dependiendo de la sustitución que presente el respectivo anillo.

El análisis detallado de los desplazamientos químicos de la región aromática reveló que para los compuestos derivados de la 4-bromo-α-naftilamina, el protón 3-H resuena como un singulete en el rango de 7.65-7.23 ppm; sin embargo, para los compuestos derivados de la α-naftilamina los protones 3-H y 4-H tienen un único acoplamiento vecinal (corroborado en el espectro de COSY), y ambos resuenan en el rango de 7.47-7.25 y 7.85-7.47 ppm como dobletes con constantes de acoplamiento de 8.2 - 7.0 Hz.

Generalmente, en estos espectros las señales de los protones 5-H y 6-H son las que se encuentran más desplazadas hacia campo bajo, resonando como dobletes de dobletes (dd) o dobletes anchos (d a) entre 8.27-7-17 ppm y 8.30-8.10 ppm, respectivamente.

Es característico observar en los espectros de RMN ^{1}H de los compuestos **5a-g** y **6a-f** un desplazamiento a campo más bajo de los protones 3´-H, 4´-H y 5´-H del anillo del tiofeno, los cuales resuenan en 6.71-6.68 ppm como dobletes (d) o dobletes de dobletes (dd), en comparación con las señales generadas por los protones 2´-H, 3´-H, 4´-H y 5´-H del anillo del furano, que resuenan en 6.33-5.99 ppm como dobletes (d) o dobletes de dobletes (dd). La razón de esta marcada diferencia radica en el grado de carácter aromático que posee cada uno de estos heterociclos. Así, el átomo de azufre poco electronegativo presente en el tiofeno le confiere un carácter más aromático a la estructura, y en consecuencia, por efecto de la desprotección ocasionada por la corriente anular diamagnética, sus hidrógenos presentan desplazamientos a campo más bajo en la zona aromática; por otra parte, el átomo de oxígeno más electronegativo presente en el furano le confiere propiedades más como dieno conjugado, perdiendo considerablemente su carácter aromático, en consecuencia sus hidrógenos aparecen más desplazados hacia campo alto y se ubican generalmente en la zona de los metinos alquenílicos.

Como ejemplo representativo, en las figuras 17, 18 y 19 se reproducen los espectros de RMN ^{1}H de las 2-alil-*N*-bencil-α-naftilamina **3d**, **5b** y **7c** en los que se pueden apreciar con claridad las señales generadas por los protones del fragmento alilo, ya descritas, y las señales en la región aromática originadas por los protones de los anillos de naftaleno y benceno, así como las señales originadas por los protones de los fragmentos alquílicos en las respectivas 2-alil-*N*-alquil-α-naftilaminas **7a-d**.

Figura 17. Espectro de RMN ^{1}H de la 2-alil-*N*-(4-clorobencil)-α-naftilamina 3d

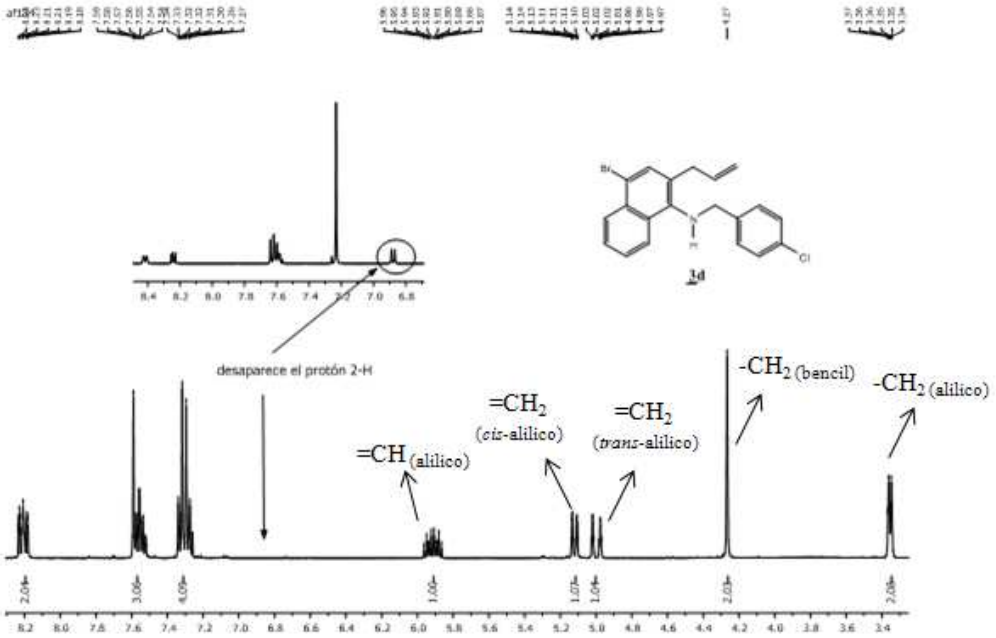


Figura 18. Espectro de RMN ^{1}H de la 2-alil-*N*-((5´-metiltiofen-2´-il)metil)-α-naftilamina 5b

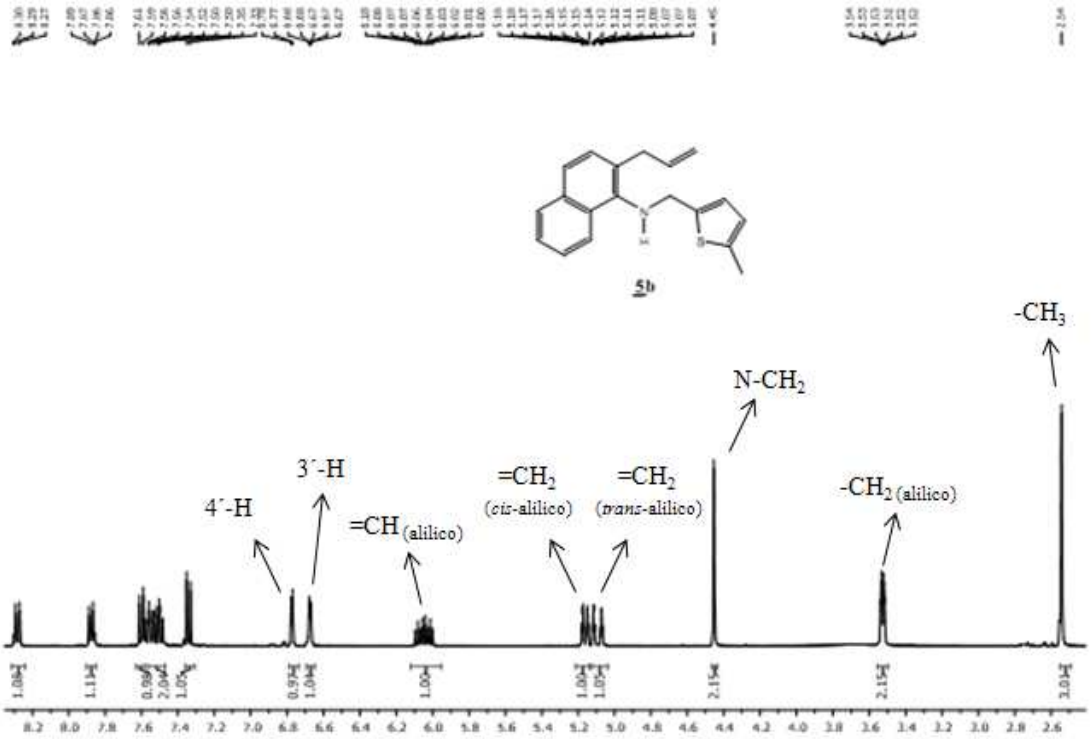
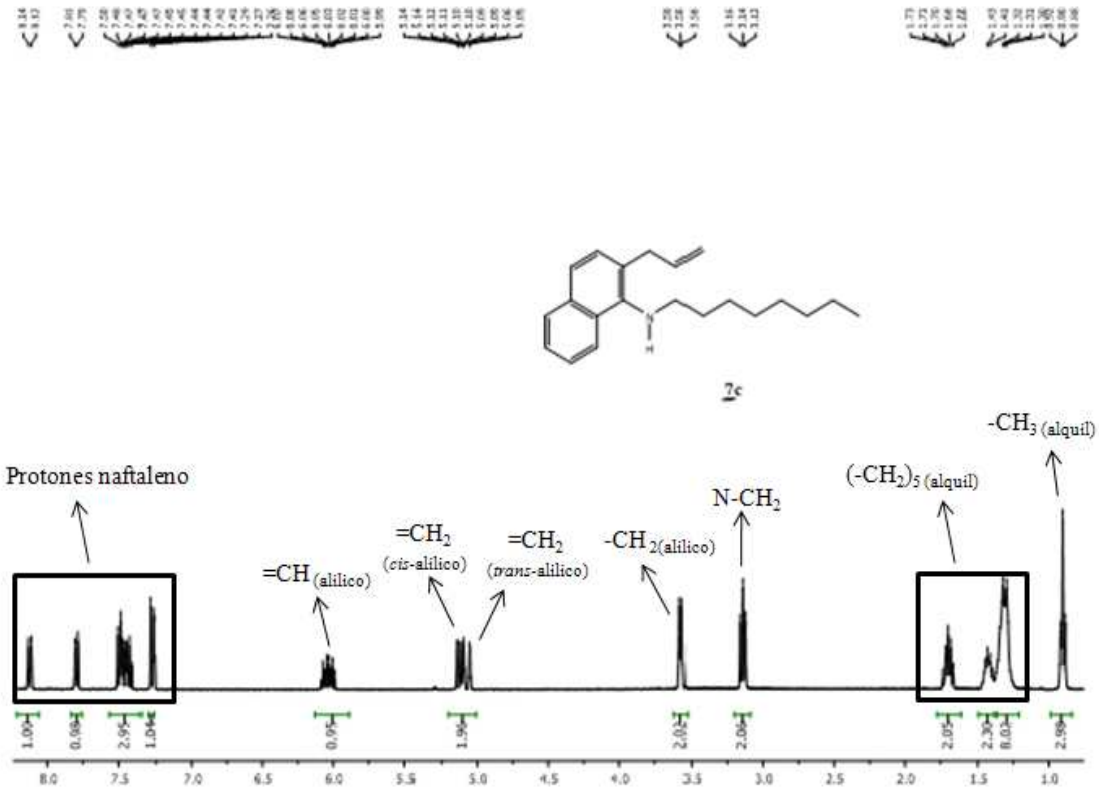


Figura 19. Espectro de RMN ^{1}H de la 2-alil-*N*-octil-α-naftilamina 7c



La asignación correcta de las señales de cada uno de los protones se logró con la ayuda de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear y heteronuclear. Con los espectros ^{1}H,^{1}H-COSY se determinaron las correlaciones geminales y vecinales de los protones del fragmento alilo (líneas amarilla, azul y roja en las figuras 20, 21 y 22), y los protones alquílicos en la zona alifática, en el caso de los derivados **7a-d**, así como las correlaciones entre los protones aromáticos de los anillos de naftaleno, benceno, tiofeno y furano en la zona intermedia y aromática de los espectros (líneas anaranjada y violeta). Estas correlaciones se pueden apreciar con claridad en el espectro de ^{1}H,^{1}H-COSY de los derivados **3d**, **5b** y **7c** los cuales se reproducen, como ejemplos ilustrativos, en las figuras 20, 21 y 22, respectivamente.

El análisis de los espectros de RMN ^{13}C, HMBC y HSQC (anexo 1.10), permitió la asignación de los desplazamientos químicos de todos los carbonos (Tablas 4 y 6). Estos

espectros reconfirman la formación de los precursores claves **3a-j, 5a-g, 6a-f** y **7a-d**, al registrar las señales de los carbonos del fragmento alílico en el rango de 37.0-35.7 ppm (-CH_2-), 116.9-115.2 ppm (=CH_2) y 137.2-135.8 ppm (=CH-); adicionalmente, para los compuestos **7a-d** se registran las señales de los carbonos del fragmento alquílico: en el rango de 51.3-50.6 ppm aparece el metileno enlazado directamente al átomo de nitrógeno (N-CH_2) y en el rango de 33.7-14.2 ppm aparecen los carbonos 2´´-C, 3´´-C, 4´´-C, 5´´-C, 6´´-C y 7´´-C.

En los espectros también se registran señales para 16-14 carbonos aromáticos, de las cuales cuatro siempre corresponden a los carbonos cuaternarios 1-C (143.9-141.0 ppm), 2-C (129.4-127.7 ppm), 4a-C (134.3-131.7 ppm) y 8a-C (133.6-128.6 ppm) del anillo de naftaleno, y uno, dos o tres corresponden a los carbonos cuaternarios presentes en el anillo de benceno, tiofeno o furano, dependiendo del grado de sustitución.

Figura 20. Espectro de correlación homonuclear ^{1}H,^{1}H-COSY de la 2-alil-*N*-(4-clorobencil)-α-naftilamina 3d

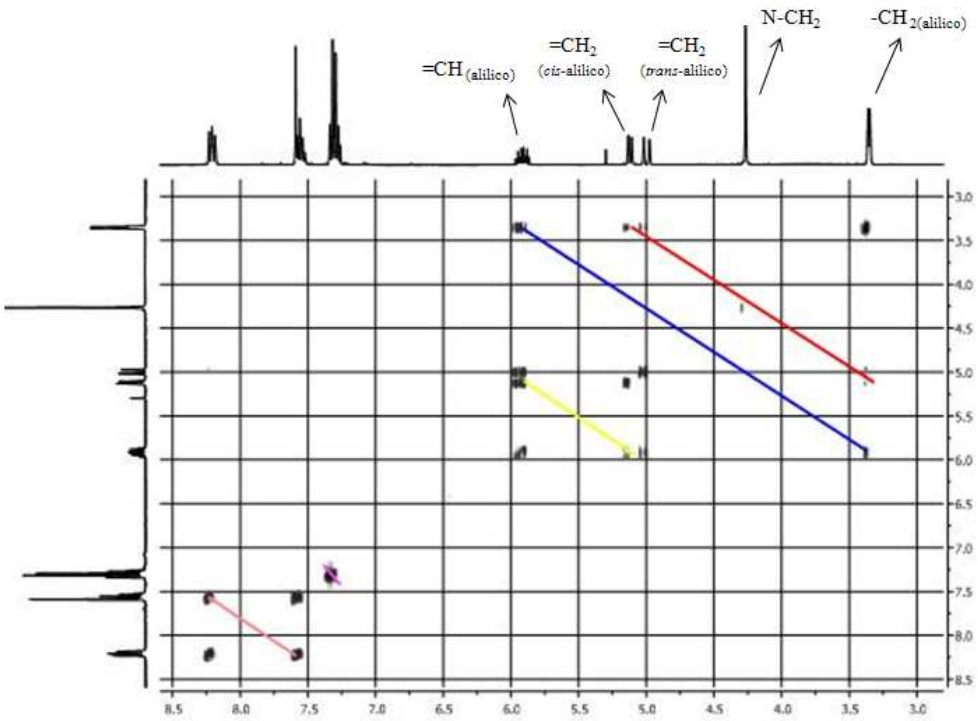


Figura 21. Espectro de correlación homonuclear $^{1}H,^{1}H$-COSY de la 2-alil-*N*-((5´-metiltiofen-2´-il)metil)-α-naftilamina 5b

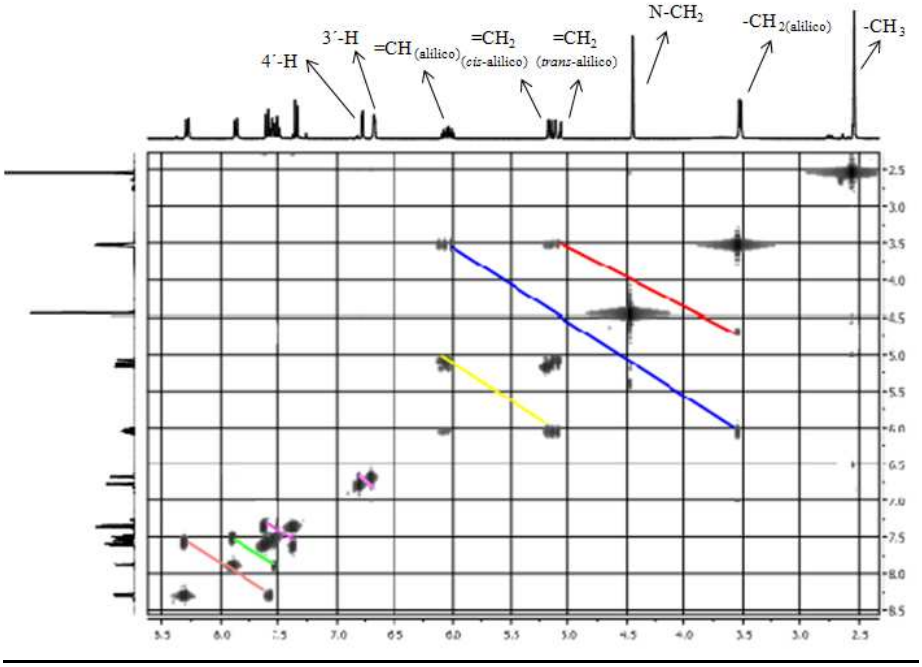


Figura 22. Espectro de correlación homonuclear $^{1}H,^{1}H$-COSY de la 2-alil-*N*-octil-α-naftilamina 7c

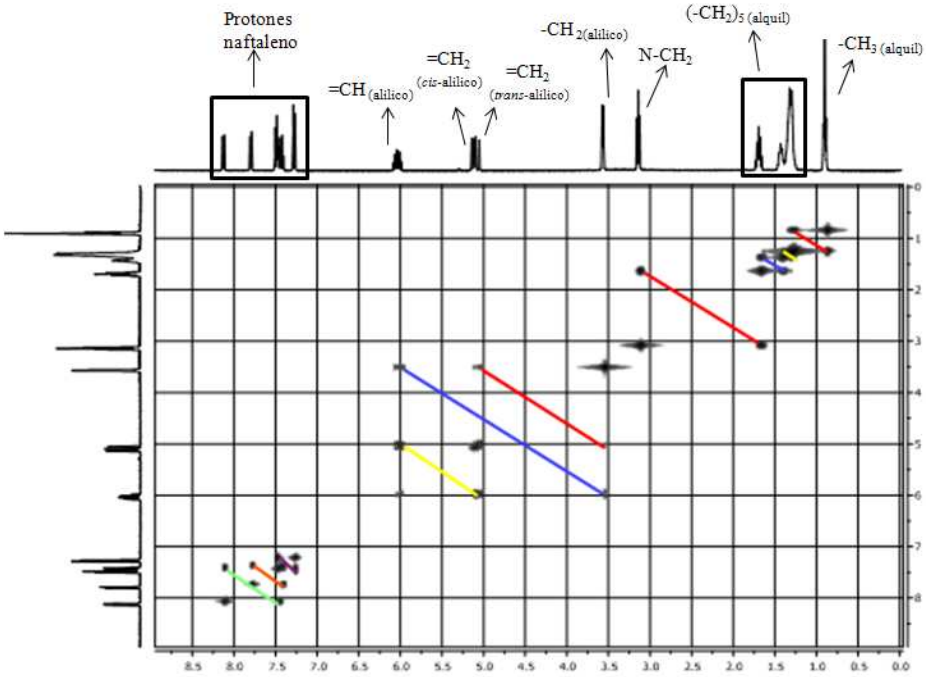
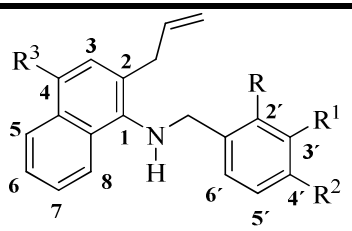


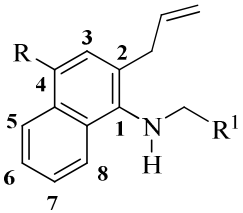
Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ, ppm) y constantes de acoplamiento (*J*, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^{1}H de las 2-alil-α-naftilaminas 3a-j, 5a-g y 6a-f

Desplazamientos Químicos (ppm), Multiplicidades y Constantes de Acoplamiento (*J*, Hz) de los Protones



3a-j

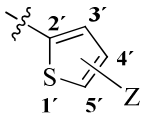
R^3=H,Br



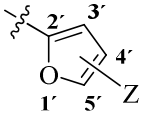
5a-g, 6a-f

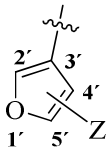
R = H,Br

R^1 =



5a-g



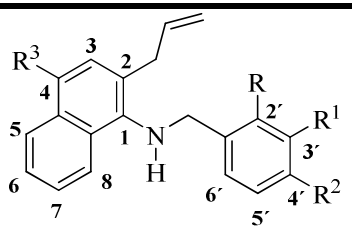


6a-f

Comp.	Protones alílicos				Protones del naftaleno						Protones del bencilo o hetarilmetil						
	CH_2-	=CH_2 H-*trans*	=CH_2 H-*cis*	=CH-	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	N-CH_2	2´-H	3´-H	4´-H	5´-H	6´-H	Otros
3a	3.34 dt 6.0, 1.5	5.03 dq 17.1, 1.5	5.14 dq 10.1, 1.5	5.94 ddt 17.1, 10.1, 6.0	7.62 s	……	8.26 dd 7.5, 2.3	7.62-7.54 m		8.28 dd 7.5, 2.2	4.35 s	7.42-7.32 m					
3b	3.40 dt 6.0, 1.6	5.03 dq 17.1, 1.6	5.14 dq 10.1, 1.6	5.94 ddt 17.1, 10.1, 6.0	7.62 s	……	8.24 dd 8.0, 1.6	7.60-7.54 m		8.27 dd 7.1, 2.1	4.28 s	7.24 s	-----	7.22-7.18 m	7.28 t 7.5	7.18-7.14 m	2.40 s
3c	3.38 dt 6.0, 1.7	5.02 dq 17.2, 1.7	5.13 dq 10.1, 1.7	5.93 ddt 17.2, 10.1, 6.0	7.60 s	……	8.22 dd 8.0, 1.6	7.55 dd 8.0, 1.0	7.58 dd 8.0, 1.6	8.24 dd 8.0, 1.6	4.29 s	6.94 d 2.2	------	6.96 d 7.8	7.29 t 7.8	6.87 dd 7.8, 2.2	3.30 s
3d	3.35 dt 6.0, 1.5	5.0 dq 17.1, 1.5	5.12 dq 10.1, 1.5	5.91 ddt 17.1, 10.1, 6.0	7.59 s	……	8.20 dd 7.6, 1.6	7.55 td 7.6, 1.6	7.57 td 7.6, 1.6	8.22 dd 8.4, 1.6	4.27 s	7.28 d 8.5	7.33 d 8.5	------	7.33 d 8.5	7.28 d 8.5	------

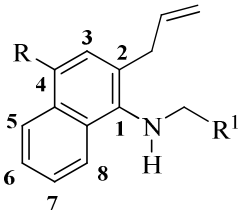
Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ, ppm) y constantes de acoplamiento (*J*, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^{1}H de las 2-alil-α-naftilaminas 3a-j, 5a-g y 6a-f

Desplazamientos Químicos (ppm), Multiplicidades y Constantes de Acoplamiento (*J*, Hz) de los Protones



3a-j

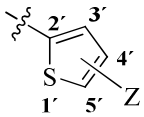
R^3=H,Br



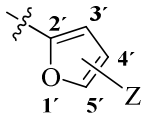
5a-g, 6a-f

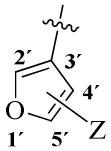
R = H,Br

R^1 =



5a-g



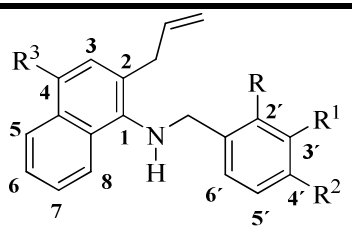


6a-f

Comp.	Protones alílicos				Protones del naftaleno						Protones del bencilo o hetarilmetil						
	CH_2-	=CH_2 H-*trans*	=CH_2 H-*cis*	=CH-	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	N-CH_2	2´-H	3´-H	4´-H	5´-H	6´-H	Otros
3a	3.34 dt 6.0, 1.5	5.03 dq 17.1, 1.5	5.14 dq 10.1, 1.5	5.94 ddt 17.1, 10.1, 6.0	7.62 s	……	8.26 dd 7.5, 2.3	7.62-7.54 m		8.28 dd 7.5, 2.2	4.35 s	7.42-7.32 m					
3b	3.40 dt 6.0, 1.6	5.03 dq 17.1, 1.6	5.14 dq 10.1, 1.6	5.94 ddt 17.1, 10.1, 6.0	7.62 s	……	8.24 dd 8.0, 1.6	7.60-7.54 m		8.27 dd 7.1, 2.1	4.28 s	7.24 s	-----	7.22-7.18 m	7.28 t 7.5	7.18-7.14 m	2.40 s
3c	3.38 dt 6.0, 1.7	5.02 dq 17.2, 1.7	5.13 dq 10.1, 1.7	5.93 ddt 17.2, 10.1, 6.0	7.60 s	……	8.22 dd 8.0, 1.6	7.55 dd 8.0, 1.0	7.58 dd 8.0, 1.6	8.24 dd 8.0, 1.6	4.29 s	6.94 d 2.2	------	6.96 d 7.8	7.29 t 7.8	6.87 dd 7.8, 2.2	3.30 s
3d	3.35 dt 6.0, 1.5	5.0 dq 17.1, 1.5	5.12 dq 10.1, 1.5	5.91 ddt 17.1, 10.1, 6.0	7.59 s	……	8.20 dd 7.6, 1.6	7.55 td 7.6, 1.6	7.57 td 7.6, 1.6	8.22 dd 8.4, 1.6	4.27 s	7.28 d 8.5	7.33 d 8.5	------	7.33 d 8.5	7.28 d 8.5	------

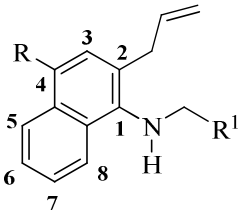
Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ, ppm) y constantes de acoplamiento (*J*, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^{1}H de las 2-alil-α-naftilaminas 3a-j, 5a-g y 6a-f

Desplazamientos Químicos (ppm), Multiplicidades y Constantes de Acoplamiento (*J*, Hz) de los Protones



3a-j

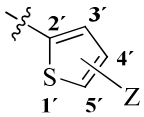
R^3=H,Br



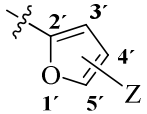
5a-g, 6a-f

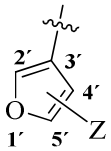
R = H,Br

R^1 =



5a-g





6a-f

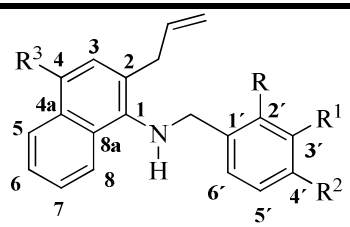
Comp.	Protones alílicos				Protones del naftaleno						Protones del bencilo o hetarilmetil						
	CH_2-	=CH_2 H-*trans*	=CH_2 H-*cis*	=CH-	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	N-CH_2	2´-H	3´-H	4´-H	5´-H	6´-H	Otros
3a	3.34 dt 6.0, 1.5	5.03 dq 17.1, 1.5	5.14 dq 10.1, 1.5	5.94 ddt 17.1, 10.1, 6.0	7.62 s	……	8.26 dd 7.5, 2.3	7.62-7.54 m		8.28 dd 7.5, 2.2	4.35 s	7.42-7.32 m					
3b	3.40 dt 6.0, 1.6	5.03 dq 17.1, 1.6	5.14 dq 10.1, 1.6	5.94 ddt 17.1, 10.1, 6.0	7.62 s	……	8.24 dd 8.0, 1.6	7.60-7.54 m		8.27 dd 7.1, 2.1	4.28 s	7.24 s	-----	7.22-7.18 m	7.28 t 7.5	7.18-7.14 m	2.40 s
3c	3.38 dt 6.0, 1.7	5.02 dq 17.2, 1.7	5.13 dq 10.1, 1.7	5.93 ddt 17.2, 10.1, 6.0	7.60 s	……	8.22 dd 8.0, 1.6	7.55 dd 8.0, 1.0	7.58 dd 8.0, 1.6	8.24 dd 8.0, 1.6	4.29 s	6.94 d 2.2	------	6.96 d 7.8	7.29 t 7.8	6.87 dd 7.8, 2.2	3.30 s
3d	3.35 dt 6.0, 1.5	5.0 dq 17.1, 1.5	5.12 dq 10.1, 1.5	5.91 ddt 17.1, 10.1, 6.0	7.59 s	……	8.20 dd 7.6, 1.6	7.55 td 7.6, 1.6	7.57 td 7.6, 1.6	8.22 dd 8.4, 1.6	4.27 s	7.28 d 8.5	7.33 d 8.5	------	7.33 d 8.5	7.28 d 8.5	------

3e	3.37 dt 6.0, 1.6	5.06 dq 17.1, 1.6	5.13 dq 10.1, 1.6	5.92 ddt 17.1, 10.1, 6.0	7.59 s	……	8.24 dd 7.3, 2.6	7.62-7.55 m		8.26 dd 7.3, 2.6	4.43 s	------	7.45 dd 7.0, 1.2	7.23 td 7.0, 1.8	7.30 td 7.0, 1.8	7.27 dd 7.0, 1.8	------
3f	3.42 dt 6.0, 1.6	5.05 dq 17.1, 1.6	5.17 dq 10.1, 1.6	5.97 ddt 17.1, 10.1, 6.0	7.65 s	……	8.27 dd 8.0, 1.8	8.0 td 8.0, 1.7	7.61 td 8.0, 1.8	8.29 dd 8.0, 1.7	4.35 s	------	7.34-7.21 m			7.54- 7.50 m	2.35 s
3g	3.35 dt 6.0, 1.6	5.03 dq 17.1, 1.6	5.12 dq 10.1, 1.6	5.90 ddt 17.1, 10.1, 6.0	7.53 s	……	8.17 dd 7.5, 1.5	7.54 td 7.5, 1.5	7.57 td 7.5, 1.5	8.21 dd 7.5, 1.5	4.37 s	-------	7.43 d 2.0	-------	7.18 dd 8.1, 2.0	7.25 d 8.1	------
3h	3.37 dt 6.0, 1.6	5.09-4.96 m		5.96-5.88 m	7.25 d 8.4	7.56 d 8.4	7.83 dd 8.0, 1.6	7.47 td 8.0, 1.6	7.51 td 8.0, 1.6	8.17 dd 8.0, 1.6	4.55 s	------	8.03 dd 8.0, 1.5	7.42 td 8.0, 1.5	7.51 td 8.0, 1.5	7.40 dd 8.0, 1.5	-------
3i	3.47 dt 6.0, 1.6	5.01 dq 17.1, 1.6	5.12 dq 10.1, 1.6	6.0 ddt 17.1, 10.1, 6.0	7.47 d 7.0	7.65 d 7.0	8.13 dd 8.2, 0.4	7.52-7.43 m		8.18 dd 8.3, 1.1	4.41 s	8.34 s	------	7.30 d 8.4	7.57 t 8.4	7.73 d 8.4	-------
3j	3.44 dt 6.0, 1.5	4.99 dq 17.1, 1.5	5.10 dq 10.2, 1.5	5.99 ddt 17.1, 10.2, 6.0	7.29 d 8.3	7.57 d 8.3	7.84 dd 7.0, 2.8	7.51-7.42 m		8.10 dd 7.1, 1.9	4.41 s	7.58 d 8.8	8.22 d 8.8	------	8.22 d 8.8	7.58 d 8.8	-------
5a	3.49 dt 6.0, 1.6	5.07 dq 17.2, 1.6	5.14 dq 10.2, 1.6	6.02 ddt 17.2, 10.2, 6.0	7.33 d 8.4	7.61 d 8.4	7.87 dd 8.4, 1.2	7.50 ddd 8.4, 7.0, 1.2	7.55 ddd 8.4, 7.0, 1.2	8.24 dd 8.4, 1.2	4.55 s	-------	6.99 dd 3.2, 0.8	7.02 dd 5.2, 3.2	7.29 dd 5.2, 1.2	------	------
5b	3.55 dt 6.0, 1.6	5.12 dq 17.1, 1.6	5.18 dq 10.1, 1.6	6.07 ddt 17.1, 10.1, 6.0	7.36 d 8.4	7.62 d 8.4	7.90 br.d 8.4	7.52 ddd 8.0, 7.0, 1.2	7.58 ddd 8.4, 7.0, 1.2	8.30 br.d 8.8	4.48 s	-------	6.70 dd 3.2, 1.0	6.80 d 3.2	------	------	2.57 s
5c	3.46 dt 6.4, 1.6	5.06 dq 17.2, 1.6	5.13 dq 10.0, 1.6	6.0 ddt 17.2, 10.0, 6.4	7.31 d a 8.4	7.58 d a 8.4	7.86 br.d 7.2	7.48 ddd 7.2, 7.0, 1.2	7.54 ddd 8.4, 7.0, 1.4	8.27 d 8.4	4.43 s	-------	-------	6.86 d 5.2	7.19 d 5.2	------	2.08 s
5d	3.39 dt 6.1, 1.8	4.97 dq 17.1, 1.8	5.07 dd 10.2, 1.8	5.88 ddt 17.1, 10.2, 6.1	7.23 s	------	7.17 dd 8.4, 1.5	7.51 ddd 8.4, 7.2, 1.2	7.53 ddd 8.7, 7.2, 1.5	8.20 dd 8.7, 1.2	4.40 s	-------	6.91 dd 3.5, 0.7	6.95 dd 3.5, 3.5	7.19 dd 3.2, 0.7	------	
5e	3.40 dt 6.0, 1.6	5.03 dq 17.1, 1.6	5.13 dq 10.1, 1.6	5.94 ddt 17.1, 10.1, 6.0	7.60 s	------	8.20 dd 7.1, 2.3	7.55 td 7.1, 2.2	7.56 d 7.1, 2.3	8.22 dd 7.1, 2.2	4.37 s	-------	6.68 d 3.3	6.61 dd 3.3, 1.0	------	------	2.48 s

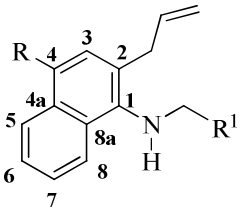
5f	3.35 dt 6.0, 1.5	5.02 dq 17.0, 1.5	5.12 dq 10.2, 1.5	5.91 ddt 17.0, 10.2, 6.0	7.58 s	------	8.20 dd 7.0, 2.0	7.55 dd 7.0, 2.1	7.56 dd 7.0, 2.0	8.24 dd 7.0, 2.1	4.36 s	-------	------	6.82 d 5.1	7.16 d 5.1	------	2.01 s
5g	3.50 dt 6.0, 1.6	5.05 dq 16.8, 1.6	5.14 dq 10.2, 1.6	6.02 ddt 16.8, 10.2, 6.0	7.32 d 8.4	7.59 d 8.4	7.86 br.d 8.4	7.49 ddd 8.4, 7.0, 1.2	7.53 ddd 8.4, 7.0, 1.2	8.19 br.d 8.4	4.43 S	-------	6.71 d 3.8	6.96 d 3.8	------	------	2.01 s
6a	3.41 dt 6.0, 1.5	5.06 dq 17.1, 1.5	5.12 dq 10.1, 1.5	5.99 ddt 17.1, 10.1, 6.0	7.28 d 8.4	7.55 d 8.4	7.84 br.d 8.1	7.47 dd 8.1, 1.2	7.51 dd 8.4, 1.5	8.23 br.d 8.4	4.32 s	-------	6.11 d 3.0	6.33 dd 3.0, 1.8	7.43 dd 3.0, 0.7	------	------
6b	3.46 dt 6.0, 1.2	5.09 dq 17.1, 1.2	5.14 dq 10.1, 1.2	6.01 ddt 17.1, 10.1, 6.0	7.29 d 8.2	7.55 d 8.2	7.84 br.d 8.4	7.45 td 8.4, 1.1	7.51 td 8.4, 1.4	8.24 br.d 8.4	4.26 s	-------	5.99 d 3.0	5.91 dd 3.0, 1.0	------	------	2.35 s
6c	3.33 dt 6.1, 1.5	5.05 dq 17.1, 1.5	5.15 dq 10.0, 1.5	5.93 ddt 17.1, 10.0, 6.1	7.58 s	-----	8.20 dd 7.0, 1.5	7.55 td 7.0, 1.6	7.57 td 7.0, 1.5	8.22 dd 7.0, 1.6	4.28 s	-------	6.06 dd 3.1, 0.8	6.31 dd 3.1, 1.9	7.41 dd 1.9, 0.8	------	------
6d	3.35 dt 6.1, 1.6	5.06 dq 17.1, 1.6	5.13 dq 10.0, 1.6	5.93 ddt 17.1, 10.0, 6.1	7.57 s	------	8.20 dd 8.6, 1.0	7.54 td 8.6, 2.0	7.56 td 8.6, 1.0	8.21 dd 8.5, 2.0	4.20 s	-------	5.92 d 3.2	5.87 dd 3.2, 1.0	------	------	2.31 s
6e	3.50 dt 6.0, 1.7	5.04 dq 17.1, 1.7	5.12 dq 10.1, 1.7	6.01 ddt 17.1, 10.1, 6.0	7.30 d 8.4	7.55 d 8.4	7.84 dd 7.5, 1.0	7.47 td 8.3, 0.8	7.50 td 8.3, 1.0	8.20 dd 8.3, 0.8	4.18 s	6.41 s	-----	7.44 d 2.0	7.43 d 2.0	------	------
6f	3.48 dt 5.9, 1.7	5.06 dq 17.1, 1.7	5.15 dq 10.1, 1.7	6.01 ddt 17.1, 10.1, 5.9	7.29 d 8.5	7.59 d 8.5	7.85 dd 7.4, 1.2	7.47 td 7.4, 1.1	7.52 td 8.3, 1.2	8.11 dd 8.3, 1.1	4.41 s	-------	6.33 d 3.6	7.24 d 3.6	------	------	------

Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ, ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 2-alil-α-naftilaminas 3a-j, 5a-g, 6a-f

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS CARBONOS (δ, ppm)

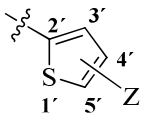


3a-j
R^3=H,Br

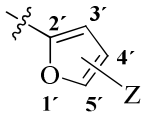


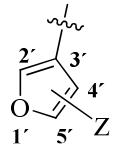
5a-g, 6a-f
R=H,Br

R^1 =



5a-g





6a-f

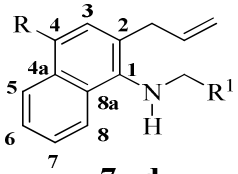
Comp	Carbonos alílicos			Carbonos del naftaleno										Protones del bencilo o hetarilmetilo								
	CH_2-	$=CH_2$	=CH-	1-C	2-C	3-C	4-C	4a-C	5-C	6-C	7-C	8-C	8a-C	N-CH_2	1´-C	2´-C	3´-C	4´-C	5´-C	6´-C	-CH_3	OCH_3
3a	36.1	116.7	136.0	142.6	128.9	132.2	117.0	132.1	123.9	126.7	126.4	127.9	130.4	55.1	139.8	127.6	128.0	127.7	….	…..	….	…..
3b	36.1	116.7	136.0	142.5	129.0	132.2	117.6	132.1	124.0	126.8	126.4	124.0	130.4	55.2	139.6	128.4	138.4	127.8	128.7	125.1	21.5	…..
3c	36.1	116.8	136.1	142.3	129.0	132.3	117.1	132.1	123.9	126.8	126.5	127.8	130.4	55.0	141.3	120.3	160.1	120.2	129.8	113.3	----	55.3
3d	36.3	116.5	136.0	141.8	129.1	132.2	117.3	132.2	123.8	126.8	126.6	127.8	130.2	54.1	138.1	128.9	129.4	133.5	------	-----	-----	-----
3e	36.0	116.7	136.0	142.2	129.0	132.1	117.2	132.1	123.9	126.8	126.5	127.8	130.2	52.5	137.4	133.7	129.7	127.1	129.0	130.2	-----	-----
3f	35.7	116.7	136.0	142.9	128.9	132.2	117.0	132.2	124.0	126.8	126.4	127.7	130.5	52.5	137.9	132.1	130.6	127.6	130.4	128.4	19.4	-----

3g	36.2	116.7	135.8	141.0	129.4	132.2	117.5	132.0	123.8	126.8	126.6	127.4	130.4	51.5	135.6	134.4	129.5	134.1	127.8	132.2	-----	-----
3h	36.2	116.2	136.6	141.3	129.3	128.6	125.5	134.0	128.6	125.1	125.5	123.2	133.6	51.6	135.0	149.0	125.9	128.5	124.0	131.7	-----	-----
3i	36.5	116.3	136.7	141.7	128.1	125.9	128.1	134.0	123.0	125.9	125.5	122.7	129.3	53.8	148.6	122.4	142.0	128.6	123.9	133.9	------	-----
3j	36.8	116.2	136.6	141.9	128.0	128.6	128.7	134.0	128.5	125.9	125.5	122.9	129.0	54.2	147.8	123.9	124.0	147.4	-----	-----	-----	-----
5a	36.8	116.5	137.1	142.3	128.8	128.9	124.2	134.3	125.7	125.8	127.3	123.6	129.5	49.7	-----	141.9	126.2	127.3	125.2	-----	-----	-----
5b	36.9	116.5	137.2	142.6	128.5	128.8	123.9	134.3	129.0	125.7	126.1	123.7	129.6	50.1	-----	141.4	125.3	125.4	139.7	-----	15.9	-----
5c	36.8	116.4	137.1	142.6	128.6	128.8	124.0	134.3	128.9	125.7	126.1	123.7	129.7	47.8	-----	136.9	134.3	123.4	130.6	-----	14.0	-----
5d	36.3	116.6	136.0	142.9	127.8	128.4	117.2	131.7	127.8	126.5	126.8	123.8	128.7	49.4	-----	141.3	125.2	126.6	124.9	-----	-----	-----
5e	35.8	115.2	136.3	142.3	129.2	132.2	117.3	132.2	127.7	126.4	126.8	124.0	130.4	49.5	-----	140.6	125.3	125.0	139.4	-----	15.5	-----
5f	36.1	116.9	136.0	142.4	129.2	132.2	117.3	132.1	127.7	126.5	126.8	123.2	130.5	47.3	-----	136.1	134.2	123.2	130.3	-----	13.6	-----
5g	36.9	116.5	137.0	142.0	128.7	129.0	124.3	134.3	128.8	125.8	126.2	123.4	129.5	50.0	-----	145.6	125.4	130.0	111.5	-----	-----	-----
6a	36.6	116.1	136.9	142.0	128.1	128.4	123.4	133.9	128.4	125.4	125.7	123.6	128.6	47.0	-----	153.7	107.2	110.5	142.2	-----	-----	-----
6b	36.2	115.9	136.9	142.3	128.0	128.5	123.5	133.9	128.4	125.3	125.6	123.5	129.3	47.0	-----	151.9	108.1	106.2	151.7	-----	13.9	-----
6c	35.8	116.4	136.3	142.1	129.2	132.2	117.0	132.1	127.4	126.4	126.7	124.0	129.1	47.4	-----	153.6	107.2	110.6	142.2	-----	----	----

																						-
6d	35.9	116.6	136.2	142.4	129.0	132.1	117.0	132.0	127.7	126.4	126.7	124.0	130.4	47.6	-----	151.8	108.1	106.3	151.6	-----	13.6	-----
6e	37.0	116.0	136.7	142.8	127.7	128.7	123.2	134.0	128.4	125.4	125.6	123.4	129.2	45.3	-----	110.6	139.9	124.3	143.4	-----	-----	-----
6f	36.6	116.2	136.5	141.0	128.5	128.6	124.3	134.0	128.7	125.6	126.1	122.7	129.0	47.0	-----	151.9	110.7	112.8	157.6	-----	-----	-----

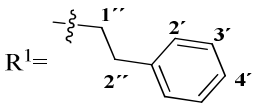
Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ, ppm) y constantes de acoplamiento (*J*, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^{1}H de las 2-alil-α-naftilaminas 7a-d

Desplazamientos Químicos (ppm), Multiplicidades y Constantes de Acoplamiento (*J*, Hz) de los Protones

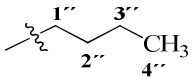


7a-d

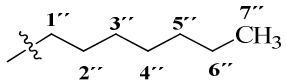
R = H,Br



7a, 7d



7b



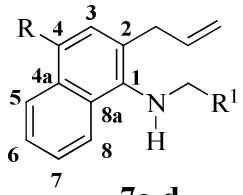
7c

Comp.	Protones alílicos				Protones del naftaleno						Protones fragmento alquílico			Protones benceno		
	CH_2-	$=CH_2$ H-*trans*	$=CH_2$ H-*cis*	=CH-	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	N-CH_2	1´´	2´´	2´-H	3´-H	4´-H
7a	3.61 dt 5.9, 1.5	5.12 dq 17.1, 1.5	5.18 dq 10.1, 1.5	6.09 ddt 17.1, 10.1, 5.9	7.34 d 8.4	7.57 d 8.4	7.87 dd 7.0, 1.6	7.48 td 7.0, 1.4	7.54 td 7.0, 1.6	8.16 dd 7.0, 1.4	3.25 t 7.3	2.12 tt 8.0, 7.3	2.82 t 8.0	7.29 dd 7.1, 0.5	7.38 t 7.1	7.28 dd 7.1, 0.5
7d	3.5 dt 5.9, 1.4	5.00 dq 17.0, 1.4	5.15 dq 10.0, 1.4	5.99 ddt 17.0, 10.0, 5.9	7.58 s	------	8.10 dd 8.2, 1.4	7.51 td 8.2, 1.4	7.53 td 8.2, 1.4	8.19 dd 8.2, 1.4	3.25 t 7.3	2.02 tt 8.2, 7.3	2.75 t 8.2	7.22 dd 7.3, 2.8	7.30 t 7.3	7.22 dd 7.3, 2.8

Comp.	Protones alílicos				Protones del naftaleno						Protones fragmento alquílico							
	CH_2-	$=CH_2$ H-*trans*	$=CH_2$ H-*cis*	=CH-	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	N-CH_2	1´´	2´´	3´´	4´´	5´´	6´´	7´´
7b	3.58 dt 6.0, 1.5	5.09 dq 17.1, 1.5	5.15 dq 10.1, 1.5	6.06 ddt 17.1, 10.1, 6.0	7.29 d 8.3	7.51 d 8.3	7.81 dd 8.1, 1.5	7.95 td 8.1, 1.2	7.47 td 8.1, 1.5	8.15 dd 8.1, 1.2	3.16 t 7.2	1.7 tt 7.3, 7.2	1.48-1.34 m		0.96 t 6.9	------	------	-----
7c	3.52 dt 5.9, 1.5	5.09 dq 17.1, 1.6	5.16 dq 10.2, 1.6	6.0 ddt 17.1, 10.2, 5.9	7.58 s	……	8.18 dd 7.2, 2.5	7.50 td 7.2, 2.6	7.55 td 7.1, 2.5	8.13 dd 7.1, 2.6	3.11 t 7.3	1.7 tt 7.3, 6.8	1.46-1.31 m					0.93 t 7.1

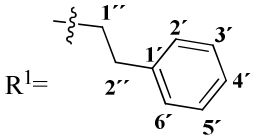
Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ, ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 2-alil-α-naftilaminas 7a-d

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS CARBONOS (δ, ppm)

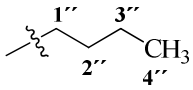


7a-d

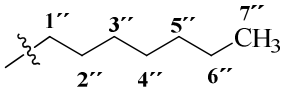
R = H,Br



7a, 7d



7b



7c

Comp	Carbonos alílicos			Carbonos del naftaleno										Carbonos fragmento alquílico			Carbonos benceno			
	CH_2-	$=CH_2$	=CH-	1-C	2-C	3-C	4-C	4a-C	5-C	6-C	7-C	8-C	8a-C	N-CH_2	1´´	2´´	1´-C	2´-C	3´-C	4´-C
7a	36.7	116.4	137.1	143.4	127.2	128.6	123.4	134.0	128.5	125.2	125.4	122.9	129.2	50.6	33.0	33.7	141.9	128.4	126.0	128.7
7d	36.4	116.6	136.2	143.4	127.6	132.2	116.4	132.0	126.7	126.2	126.1	124.0	130.5	50.7	33.0	35.5	141.8	128.2	126.1	128.0

Comp	Carbonos alílicos			Carbonos del naftaleno										Carbonos fragmento alquílico							
	CH_2-	$=CH_2$	=CH-	1-C	2-C	3-C	4-C	4a-C	5-C	6-C	7-C	8-C	8a-C	N-CH_2	1´´	2´´	3´´	4´´	5´´	6´´	7´´
7b	36.7	116.0	136.9	143.7	127.0	128.7	125.7	134.0	125.2	125.2	125.3	122.9	129.2	51.2	31.2	29.6	22.8	14.2	----	----	----
7c	36.4	116.7	136.2	143.7	128.0	132.2	116.3	132.0	127.6	126.1	126.7	124.0	130.0	51.3	31.0	29.5	22.7	14.2	-----	-----	-----

7.2 Preparación de las 2-*exo*-aril(heteroaril, alquil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **8a-j, 9a-g, 10a-f y 11a-d**

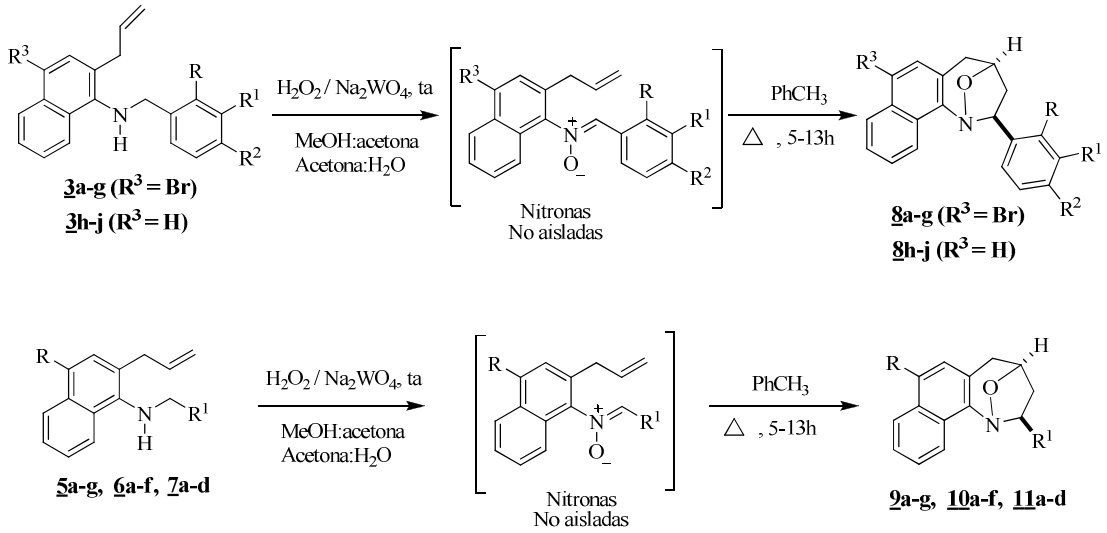
En esta sección se presenta una discusión detallada de uno de los dos grandes objetivos del presente trabajo de investigación, la preparación de las nuevas series de 2-*exo*-aril(heteroaril, alquil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **8a-j, 9a-g, 10a-f** y **11a-d**. El contenido de este capítulo busca entre, otras cosas, resaltar la esencia del presente trabajo de investigación, que consiste en demostrar que es posible extender los alcances sintéticos de la ruta de síntesis originalmente diseñada, que fue implementada con éxito en la preparación, por primera vez, de sendas series de tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 2-arilsustituidas[28,29] y de tetrahidro-1-benzoazepinas 2-(aril, alquil, heteroaril)-sustituidas

Para lograr este primer gran objetivo, fue, entonces, necesario explotar de manera racional el potencial sintético de las 2-alil-α-naftilaminas **3a-j, 5a-g, 6a-f** y **7a-d**, las cuales son consideradas como los precursores estratégicos de los productos finales de interés. La estrategia de síntesis utilizada se fundamenta en la oxidación selectiva del grupo amino secundario presente en los compuestos **3a-j, 5a-g, 6a-f** y **7a-d**, proceso éste que es catalizado con sales de tungsteno y que conduce a la generación de una nitrona, seguido de la cicloadición 3+2-dipolar nitrona-olefina en su versión intramolecular. La versatilidad de **3a-j, 5a-g, 6a-f** y **7a-d** consiste justamente en que tienen la capacidad de participar en ambas reacciones; por ser aminas aromáticas secundarias se oxidan fácilmente hasta la correspondiente nitrona, la cual juega el papel de dipolo reactivo que *in situ* se cicloadiciona al fragmento alilo presente también en la molécula. En consecuencia, la conjugación de estas dos reacciones es, desde el punto de vista sintético, la etapa determinante que conducirá a las nuevas 1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas 2-aril-(heteroaril, alquil) sustituidas **8a-j, 9a-g, 10a-f** y **11a-d**.[48-52]

Así, aplicando los protocolos descritos en la literatura y la experiencia adquirida en trabajos previos, se procedió a disolver las 2-alil-α-naftilaminas **3a-j, 5a-g, 6a-f** y **7a-d** en mezclas de acetona:agua en una relación de 10:1 v/v, y/o de acetona:metanol (10:3 v/v).[28,29,54,55] e inmediatamente se hicieron reaccionar a temperatura ambiente con exceso de peróxido de

hidrógeno en la presencia de cantidades catalíticas de tungstanato de sodio (5-10 mol%) durante dos a tres días (para **3a-j)**, o durante 9-36 horas (para **5a-g, 6a-f** y **7a-d**). Después de verificar el consumo total de la amina precursora por CCF, y después de que fueron eliminados el disolvente, el exceso de peróxido y el catalizador, quedó una masa negra resinosa amorfa que se asumió que debería corresponder al producto de la conversión de las aminas **3a-j** en sus correspondientes nitronas, las cuales no fueron aisladas ni caracterizadas, sino que simplemente se disolvieron en tolueno anhidro y se calentaron a reflujo (para **3a-j)**, ó a 40-60 °C (para **5a-g, 6a-f, 7a-d**) durante 5-13 horas. Es en estas condiciones de inducción térmica que tiene lugar la cicloadición intramolecular del dipolo-1,3 de la nitrona al doble enlace del fragmento alílico, cicloadición que condujo a la formación de los cicloaductos isoxazolídínicos **8a-j, 9a-g, 10a-f** y **11a-d** (Esquema 19).

Esquema 19. Ruta alterna empleada para acceder a las nuevas 2-*exo*-aril(heteroaril, alquil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 8a-j, 9a-g, 10a-f y 11a-d



Obtenidos de esta manera, los nuevos 1,4-epoxicicloaductos **8a-j, 9a-g, 10a-f** y **11a-d** fueron aislados de la masa de reacción mediante su purificación por cromatografía en columna; en todos los casos, cuando el producto aislado resultaba ser una sustancia sólida, éste era inmediatamente recristalizado de heptano o de mezclas de heptano-AcOEt. Los compuestos **8a-j** se aislaron como sólidos o aceites amarillos, los compuestos **9a-g** y **10a-f** como sólidos amarillos o blancos y como aceites viscosos incoloros, y los compuestos **11a-**

d como sólidos blancos o como aceites viscosos incoloros. Las *2-exo*-aril(heteroaril, alquil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **8a-j, 9a-g, 10a-f** y **11a-d** se obtuvieron con rendimientos entre buenos y aceptables, que oscilaron entre 51-47% (para **8a-j**), 52-44% (para **9a-g** y **10a-f**), y (33-24%) para el caso de **11a-d**.

Es pertinente mencionar que los bajos rendimientos obtenidos para los cicloaductos **11a-d**, se pueden explicar si se tiene en cuenta que su formación se da en dos etapas, primero la *N*-oxidación de las aminas que conduce a la generación de las respectivas nitronas, y luego el calentamiento para inducir la cicloadición 1,3-dipolar, lo que aumenta la probabilidad de pérdida de masa por descomposición de las nitronas. Por otra parte, es bien conocido que la formación de la nitrona depende mucho de su estabilidad, por tanto, tener una alta concentración de esta especie dipolar en el medio de reacción podría favorecer, en buena medida, los rendimientos con los que se obtienen los cicloaductos isoxazolidínicos, siempre y cuando el proceso de cicloadición sea inducido favorablemente. Por tanto, la estabilidad fue un factor determinante de los bajos rendimientos de las *2-exo*-alquil-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **11a-d** preparadas, ya que a diferencia de las nitronas originadas desde las 2-alil-α-naftilaminas **3a-j, 5a-g, 6a-f** que contienen grupos aromáticos capaces de estabilizarlas, las nitronas generadas desde las 2-alil-*N*-alquil-α-naftilaminas **7a-d** contienen grupos alquílicos incapaces de brindar la conjugación necesaria para estabilizar sus cargas netas a través de estructuras de resonancia.

Como es de rutina, la caracterización estructural de todos los cicloaductos **8a-j, 9a-g, 10a-f** y **11a-d** se realizó empleando las técnicas espectroscópicas convencionales; es decir, espectroscopía de infrarrojo, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear unidimensional y bidimensional.

Las bandas de absorción registradas en los espectros de IR (anexos 2.1 y 2.2) constituyen la primera evidencia que confirma la formación de los cicloaductos isoxazolidínicos esperados, ya que en ellos no se observan las bandas de absorción características de la vibración de tensión del enlace C=C y la de flexión fuera del plano del enlace =C-H

presentes en el fragmento alilo, ni la banda de tensión asimétrica del grupo amino, pero sí se registran dos nuevas bandas de absorción de mediana intensidad, una en 1054-1031 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión del enlace -C-O, y la otra en 1004-955 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión del enlace N-O. La aparición de estas nuevas bandas es un indicativo de la presencia de un enlace cabeza de puente del tipo -N-O-C característico del ciclo isoxazolidínico presente en los cicloaductos formados.

Adicionalmente, en los espectros de **8h-j** y **10e** se registran dos bandas intensas características del grupo nitro presente en sus estructuras; así, en 1523-1495 cm^{-1} aparece la banda correspondiente a la vibración de tensión asimétrica del enlace N-O y la banda de tensión simétrica en 1354-1342 cm^{-1} del enlace N-O.

En la tabla 7 se reportan los rendimientos, los puntos de fusión (no corregidos), y las bandas de absorción de los nuevos enlaces -C-O y N-O características en los espectros de IR de **8a-j, 9a-g, 10a-f** y **11a-d**.

Tabla 7. Rendimientos, puntos de fusión y bandas de absorción características en los espectros de IR de las *2-exo*-aril(heteroaril, alquil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 8a-j, 9a-g, 10a-f y 11a-d

Compuesto	Vib. T. C=C (cm^{-1})	Vib. T. C-N (cm^{-1})	Vib. T. C-O (cm^{-1})	Vib. T. N-O (cm^{-1})	P.F (°C)	Rendimientos %
8a	1494	1235	1044	996	123	49
8b	1485	1258	1046	992	80	51
8c	1488	1260	1048	991	….	48
8d	1488	1226	1047	958	181	48
8e	1468	1228	1054	955	175	48
8f	1485	1235	1048	1000	177	50
8g	1489	1258	1045	993	192	49
8h	1441	1229	1054	993	164	47
8i	1478	1234	1046	1004	137	48

8j	1489	1226	1048	960	64	50
9a	1430	1222	1041	986	134	48
9b	1486	1239	1048	991	132	50
9c	1457	1223	1045	986	149	45
9d	1498	1243	1050	989	139	52
9e	1498	1219	1054	989	122	47
9f	1497	1228	1041	988	145	44
9g	1443	1269	1044	981	135	49
10a	1456	1228	1051	996	96	51
10b	1463	1243	1054	991	117	50
10c	1455	1235	1049	993	187	50
10d	1464	1247	1054	989	154	48
10e	1453	1250	1055	988	…..	49
10f	1455	1236	1048	993	147	51
11a	1486	1255	1043	985	116	24
11b	1482	1260	1050	987	52	28
11c	1465	1236	1051	989	42	25
11d	1497	1258	1043	990	….	33

La mayoría de los espectros de masas de **8a-j, 9a-g, 10a-f** y **11a-d** (anexos 2.3 y 2.4), corroboran los pesos moleculares de sus fórmulas condensadas, con excepción de los derivados **8e** y **8g-j**, en cuyos espectros no se registran los picos de los respectivos iones moleculares.

Un análisis minucioso de los espectros de masas permitió establecer que los iones moleculares (aquellos que sí se registraron) de **8a-j, 9a-g, 10a-f** y **11a-d** son de mediana y baja intensidades (27-6%) y presentan idéntico patrón de fragmentación (Esquema 20). Sin embargo, desde los iones moleculares (aquellos que no se registraron) de **8e**, **8g** y **8h-j**, la primera ruptura corresponde a la eliminación de las moléculas de HCl y/o HNO_2, respectivamente, lo que condiciona la formación de los iones pico de base (ϕ_1) con una

relación *m/z* de 365, 399 y 285, respectivamente. Las siguientes fragmentaciones de estos iones siguen el mismo patrón de todos los cicloaductos **8a-j, 9a-g, 10a-f** y **11a-d**, en la que es característica la generación del ión pico de base con una relación *m/z* de 220 o 142 (dependiendo de la sustitución sobre C-4 del anillo de naftaleno) como su principal fragmentación, la cual presumiblemente ocurre a través de la ruptura simultánea de los enlaces $C_{1,2}$ y $C_{5,5a}$ del anillo azepínico. La existencia temporal de este ión, a su vez, condiciona la generación del catión indenilio con una relación *m/z* de 193 o 115, por la pérdida de una molécula de ácido cianhídrico.

Dos fragmentaciones características de estos iones moleculares, son la pérdida de 30 y 43 unidades que corresponden a una molécula de ácido fórmico y a un radical acetilo, respectivamente, escisiones que condicionan la formación de los iones fragmento ϕ_3 y ϕ_4. El ión fragmento ϕ_3, a su vez, decae y condiciona la formación del catión-fragmento de baja intensidad (5-1%) con una relación *m/z* de 231 o 154.

Esquema 20. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas 8a-j, 9a-g, 10a-f y 11a-d

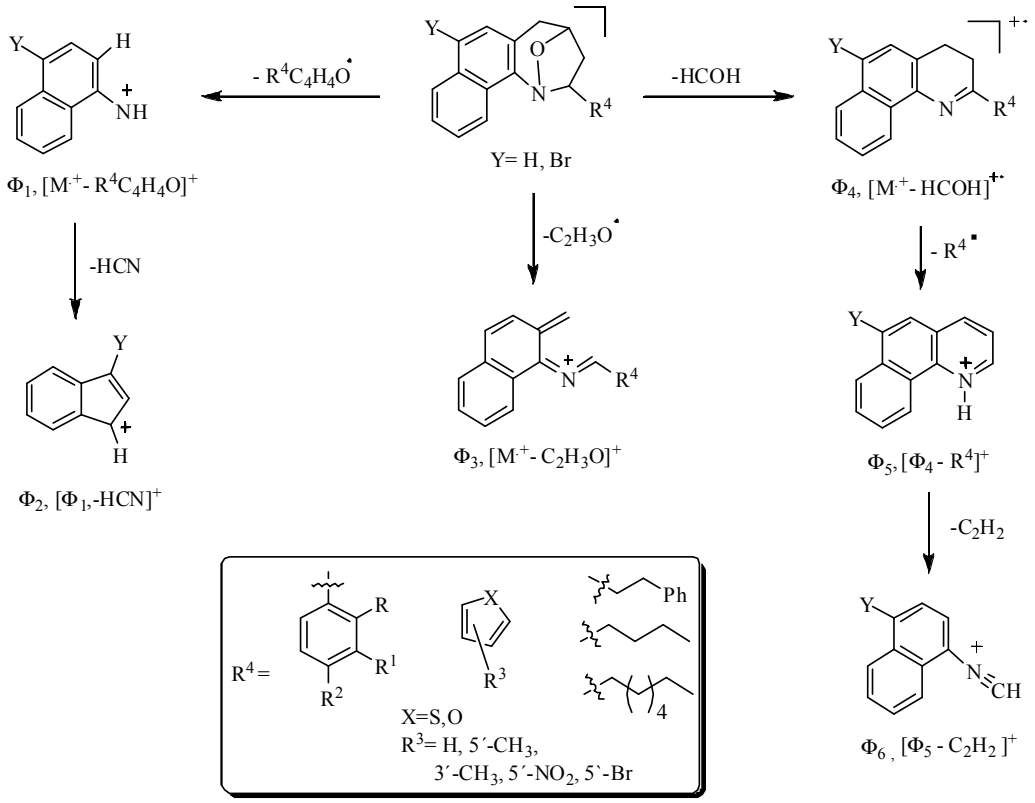
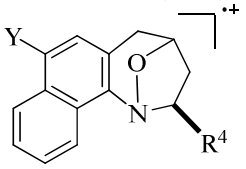


Tabla 8. Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *2-exo*-aril(heteroaril, alquil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 8a-j, 9a-g, 10a-f y 11a-d

IONES (I, %)



Y= H, Br

8a-j, 9a-g, 10a-f y 11a-d

Com	$M^{\cdot+}$	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4	ϕ_5	ϕ_6
8a	365 (10) ♣	220 (100) ♣ $M^{\cdot+}$ - 145	193(2) ϕ_1 – 27	322 (5) $M^{\cdot+}$ - 43	335 (7) $M^{\cdot+}$ - 30	257 (9) ϕ_4 - 78	231 (2) ϕ_5- 26
8b	379 (11) ♣	220 (100) ♣ $M^{\cdot+}$ - 159	193(3) ϕ_1 – 27	336 (4) $M^{\cdot+}$ - 43	349 (4) $M^{\cdot+}$ - 30	257 (9) ϕ_4 - 92	231 (1) ϕ_5- 26
8c	395 (3) ♣	220 (100) ♣ $M^{\cdot+}$ - 175	193(1) ϕ_1 – 27	352 (1) $M^{\cdot+}$ - 43	365 (1) $M^{\cdot+}$ - 30	257 (1) ϕ_4 - 108	231 (3) ϕ_5- 26
8d	399 (5) ♣	220 (100) ♣ $M^{\cdot+}$ - 179	193(3) ϕ_1 – 27	356 (2) $M^{\cdot+}$ - 43	369 (3) $M^{\cdot+}$ - 30	257 (3) ϕ_4 - 112	231 (2) ϕ_5- 26
8e	No se registra	365 (100) ♣ $M^{\cdot+}$ - 35	348 (6) ϕ_1 - 17	322 (2) ϕ_1 - 43	335 (4) ϕ_1 - 30	257 (3) ϕ_4 - 78	231 (1) ϕ_5- 26
8f	379 (8) ♣	220 (100) ♣ $M^{\cdot+}$ - 159	193(4) ϕ_1 – 27	336 (6) $M^{\cdot+}$ - 43	349 (3) $M^{\cdot+}$ - 30	257 (10) ϕ_4 - 92	231 (1) ϕ_5- 26
8g	No se registra	399 (100) ♣* $M^{\cdot+}$ - 36	382 (5) ϕ_1 - 17	356 (1) ϕ_1 - 43	369 (3) ϕ_1 - 30	257 (3) ϕ_4 - 112	231 (1) ϕ_5- 26
8h	No se registra	142 (100) $M^{+\cdot}$ - 190	268 (4) ϕ_1 - 17	242(4) ϕ_1 – 43	255(3) ϕ_1 - 30	180(6) ϕ_4 – 75	154 (1) ϕ_5- 26
8i	332 (10)	142 (100) $M^{\cdot+}$ - 190	115 (31) ϕ_1 – 27	289 (7) $M^{\cdot+}$ - 43	302 (1) $M^{\cdot+}$ - 30	180 (4) ϕ_4 - 122	154 (2) ϕ_5- 26
8j	332 (12)	142 (100) $M^{\cdot+}$ - 190	115 (20) ϕ_1 – 27	289 (6) $M^{\cdot+}$ - 43	302 (2) $M^{\cdot+}$ - 30	180 (3) ϕ_4 - 122	154 (1) ϕ_5- 26

9a	293 (18)	142 (100) $M^{+\cdot}$ - 151	115 (26) ϕ_1 – 27	250 (24) $M^{+\cdot}$ - 43	263 (3) $M^{+\cdot}$ - 30	180 (6) ϕ_4 - 83	154 (2) ϕ_5- 26
9b	307 (18)	142 (100) $M^{+\cdot}$ - 165	115 (25) ϕ_1 – 27	264 (30) $M^{+\cdot}$ - 43	277 (4) $M^{+\cdot}$ - 30	180 (8) ϕ_4 - 97	154 (4) ϕ_5- 26
9c	307 (14)	142 (100) $M^{+\cdot}$ - 165	115 (31) ϕ_1 – 27	264 (14) $M^{+\cdot}$ - 43	277 (3) $M^{+\cdot}$ - 30	180 (9) ϕ_4 - 97	154 (3) ϕ_5- 26
9d	371 (18) ♣	220 (100) ♣ $M^{+\cdot}$ - 151	193 (1) ϕ_1 – 27	328 (7) $M^{+\cdot}$ - 43	341 (5) $M^{+\cdot}$ - 30	257 (4) ϕ_4 - 84	231 (2) ϕ_5- 26
9e	385 (8) ♣	220 (100) ♣ $M^{+\cdot}$ - 165	193 (3) ϕ_1 – 27	342 (6) $M^{+\cdot}$ - 43	355 (3) $M^{+\cdot}$ - 30	257 (4) ϕ_4 - 98	231 (3) ϕ_5- 26
9f	385 (14) ♣	220 (100) ♣ $M^{+\cdot}$ - 165	193 (1) ϕ_1 – 27	342 (7) $M^{+\cdot}$ - 43	355 (5) $M^{+\cdot}$ - 30	257 (1) ϕ_4 - 98	231 (1) ϕ_5- 26
9g	371 (8) ♣	142 (100) $M^{+\cdot}$ - 229	115 (27) ϕ_1 – 27	328 (7) $M^{+\cdot}$ - 43	341 (4) $M^{+\cdot}$ - 30	180 (5) ϕ_4 - 161	154 (2) ϕ_5- 26
10a	277 (27)	142 (100) $M^{+\cdot}$ - 135	115 (22) ϕ_1 – 27	234 (25) $M^{+\cdot}$ - 43	247 (4) $M^{+\cdot}$ - 30	180 (4) ϕ_4 - 67	154 (3) ϕ_5- 26
10b	291 (20)	142 (100) $M^{+\cdot}$ - 149	115 (26) ϕ_1 – 27	248 (22) $M^{+\cdot}$ - 43	261 (3) $M^{+\cdot}$ - 30	180 (7) ϕ_4 - 81	154 (2) ϕ_5- 26
10c	355 (12) ♣	220 (100) ♣ $M^{+\cdot}$ - 135	193 (3) ϕ_1 – 27	312 (7) $M^{+\cdot}$ - 43	325 (6) $M^{+\cdot}$ - 30	257 (2) ϕ_4 - 68	231 (2) ϕ_5- 26
10d	369 (13) ♣	220 (100) ♣ $M^{+\cdot}$ - 149	193 (4) ϕ_1 – 27	326 (9) $M^{+\cdot}$ - 43	339 (3) $M^{+\cdot}$ - 30	257 (1) ϕ_4 - 82	231 (4) ϕ_5- 26
10e	322 (10)	142 (100) $M^{+\cdot}$ - 180	115 (38) ϕ_1 – 27	279 (4) $M^{+\cdot}$ - 43	292 (2) $M^{+\cdot}$ - 30	180 (10) ϕ_4 - 112	154 (3) ϕ_5- 26
10f	277 (36)	142 (100) $M^{+\cdot}$ - 135	115 (18) ϕ_1 – 27	234 (34) $M^{+\cdot}$ - 43	247 (3) $M^{+\cdot}$ - 30	180 (6) ϕ_4 - 112	154 (3) ϕ_5- 26
11a	315 (12)	142 (100) $M^{+\cdot}$ - 173	115 (22) ϕ_1 – 27	272 (4) $M^{+\cdot}$ - 43	285 (3) $M^{+\cdot}$ - 30	180 (20) ϕ_4 - 105	154 (5) ϕ_5- 26
11b	267 (18)	142 (100) $M^{+\cdot}$ - 125	115 (25) ϕ_1 – 27	224 (3) $M^{+\cdot}$ - 43	237 (2) $M^{+\cdot}$ - 30	180 (14) ϕ_4 - 57	154 (4) ϕ_5- 26

11c	309 (10)	142 (100) $M^{+\cdot}$ - 167	115 (20) ϕ_1 – 27	266 (4) $M^{+\cdot}$ - 43	279 (3) $M^{+\cdot}$ - 30	180 (16) ϕ_4 - 99	154 (3) ϕ_5- 26
11d	393 (6) ♣	220 (100) ♣ $M^{+\cdot}$ - 173	193 (7) ϕ_1 – 27	350 (1) $M^{+\cdot}$ - 43	363 (1) $M^{+\cdot}$ - 30	257 (1) ϕ_4 - 106	231 (1) ϕ_5- 26

* relativo al isótopo ^{35}Cl
♣ relativo al isótopo ^{79}Br

En la tabla 8 se relacionan los iones más característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas, mientras que en el esquema 20 se propone el posible patrón defragmentación de los iones moleculares de los cicloaductos **8a-j, 9a-g, 10a-f** y **11a-d.**

El análisis detallado de los espectros de RMN ^1H (anexos 2.5 y 2.6), ^1H,^1H-COSY (anexos 2.7 y 2.8), HSQC (anexos 2.9 y 2.10), HMBC (anexos 2.11 y 2.12) y NOESY (anexos 2.13 y 2.14), arrojó la prueba más fehaciente de la formación de los cicloaductos esperados; éstos, además de corroborar la información obtenida de los análisis de GC-MS, confirman de manera inequívoca la identidad estructural de las *2-exo*-aril(heteroaril, alquil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **8a-j**, **9a-g**, **10a-f** y **11a-d** y, más importante aún, permitieron establecer la estereoquímica del isómero formado (*exo*/*endo*) durante el proceso de cicloadición 1,3-dipolar, ratificando así, el alto grado de estereoselectividad que caracterizan a estos procesos pericíclicos. La determinación de la estereoquímica del cicloaducto formado fue posible, básicamente, mediante la determinación de las constantes de acoplamiento de los protones del anillo tetrahidroazepínico (2-H, 3-H, 4-H, 5-H) y de sus interacciones espaciales que están presentes o ausentes en sus espectros NOESY (anexo 2.13).

Previo a la determinación de la estereoquímica de los 1,4-epoxicicloaductos, se asignaron los correspondientes desplazamientos químicos de todos los protones y carbonos que hacen parte de las moléculas **8a-j**, **9a-g**, **10a-f** y **11a-d** (Tablas 9-12). Durante la asignación de los desplazamientos químicos, se hizo evidente la influencia que ejercen los diferentes sustituyentes en C-2 (arilo, heteroarilo, alquilo), especialmente sobre los desplazamientos de los protones 2-H y 3-H.

Para ilustrar mejor el efecto de los fragmentos mencionados sobre los desplazamientos químicos de los protones 2-H y 3-H, en las figuras 23-26 se reproducen los espectros de la 2-(4-clorofenil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8d**, de la 2-(5´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **9b**, de la 2-*n*-heptil-1,4-epoxitetrahidro-nafto[1,2-*b*]azepina **11c** y de la 2-(2-clorofenil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8e**, seleccionados como espectros representativos de las series sintetizadas.

Al analizar los espectros de RMN ^{1}H y ^{13}C (Tablas 10 y 13), se nota claramente que las señales de los protones y carbonos del fragmento alilo desaparecieron, se registran cinco o seis nuevas señales en la zona alifática intermedia que integran para seis protones; mientras que en la zona alifática del espectro de RMN ^{13}C se registran cuatro nuevas señales que pertenecen a los carbonos del anillo tetrahidroazepínico. Estas señales son las primeras evidencias que corroboran la formación de los 1,4-epoxicicloaductos esperados.

Figura 23. Espectro de RMN ^{1}H de la 2-(4-clorofenil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina 8d

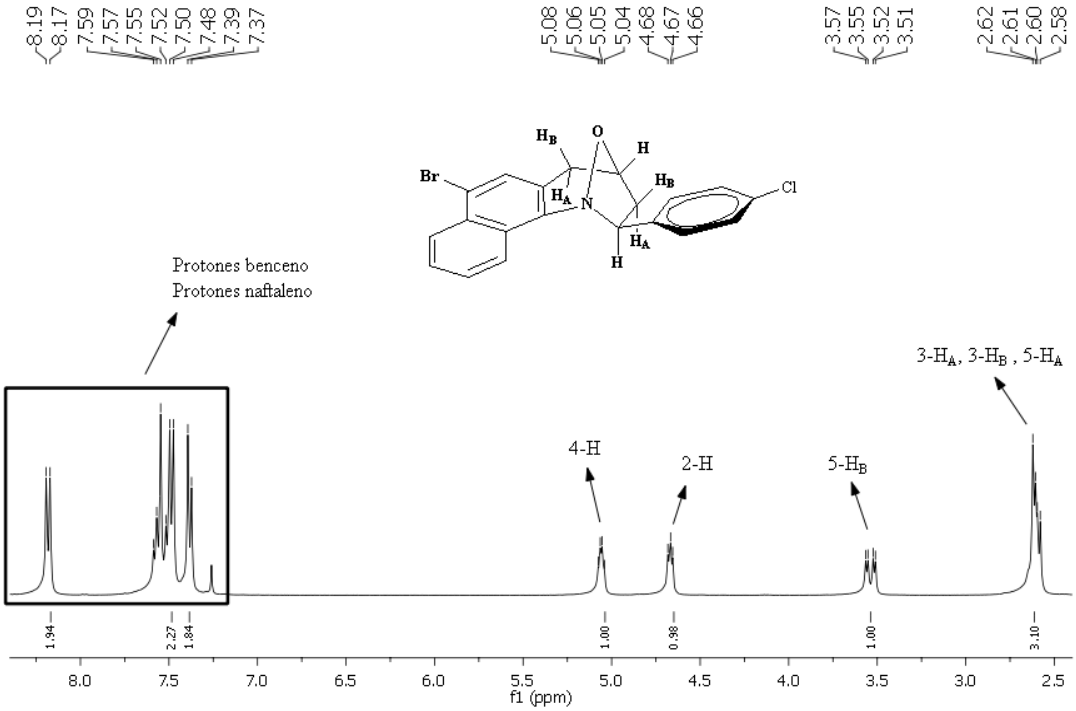


Figura 24. Espectro de RMN ^{1}H de la 2-(2-clorofenil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina 8e

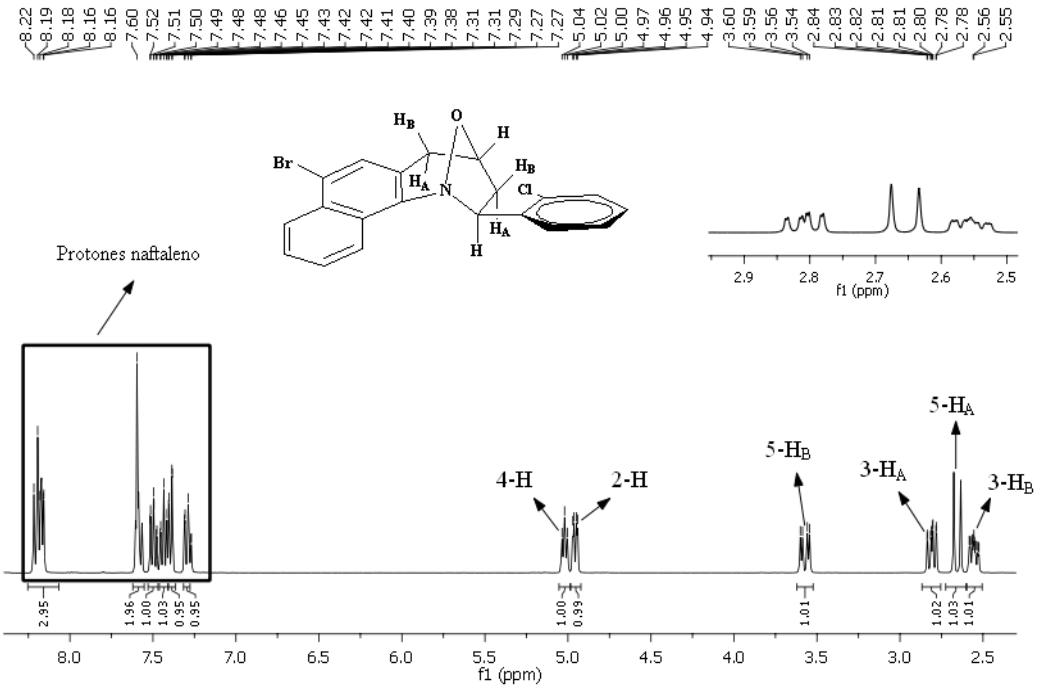


Figura 25. Espectro de RMN ^{1}H de la 2-(5´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina 9b

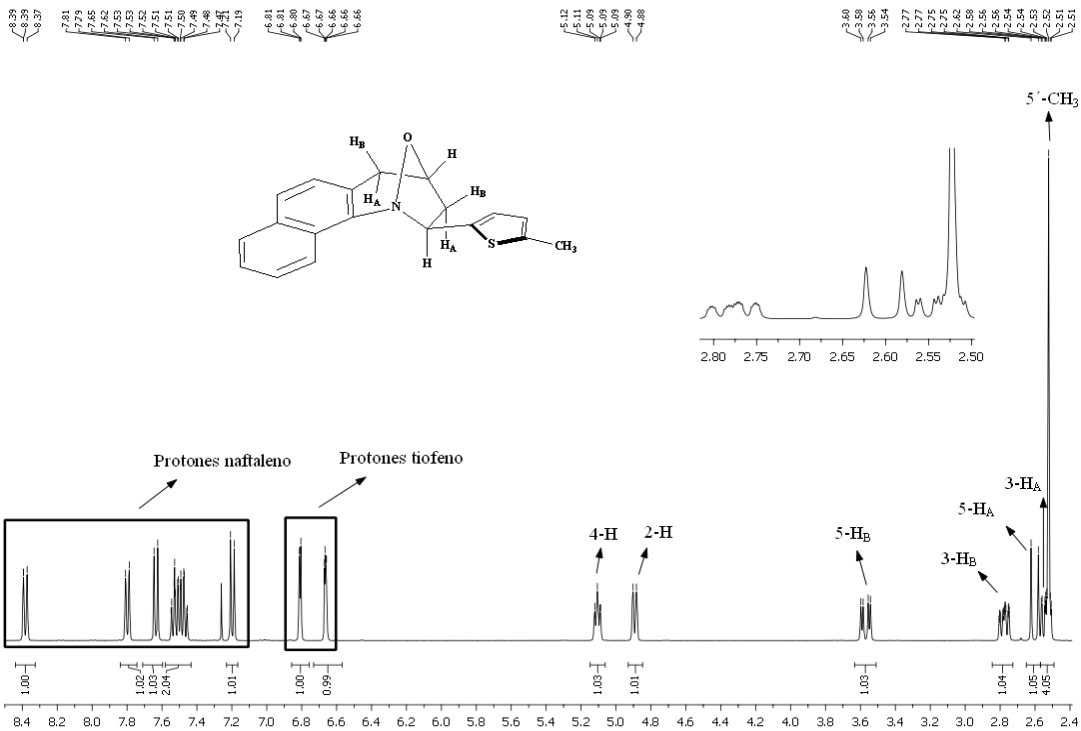
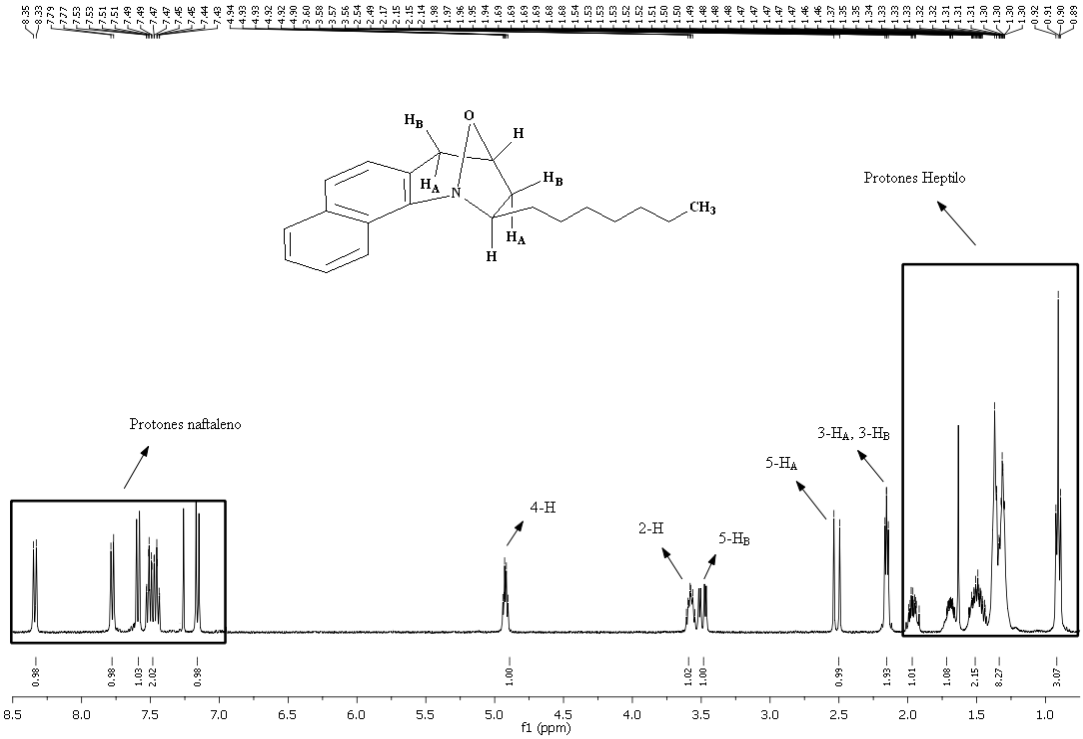


Figura 26. Espectro de RMN ^{1}H de la 2-*n*-heptil-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina 11c



La primera observación importante que resulta al analizar estos espectros, y en general de todos los espectros de esta serie de cicloaductos, es que los protones diastereotópicos designados como 3-H_A y 3-H_B, al parecer, presentan un entorno magnético similar y por eso resuenan generando cada uno su propia señal a frecuencias cercanas una de otra, pero independientes, excepto para los 1,4-epoxicicloaductos **8d** y **11a-d**, donde sus desplazamientos químicos tienden a solaparse. Sin embargo, es pertinente mencionar que cuando el sustituyente 2-arilo está, a su vez, sustituido en la posición 2´-(*orto*), como es el caso de las *2-exo*-aril-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas *orto*-sustituidas **8e-h**, o cuando el sustituyente en C-2 es un anillo de furano, como es el caso de las *2-exo*-furil-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **10a-f**, se produce una diferencia de hasta 0.5 ppm entre los desplazamientos químicos de los protones 3-H_A y 3-H_B, cuyas multiplicidades y constantes de acoplamiento fácilmente se pueden asignar y medir. Para este último caso, de los dos protones, el 3-H_A es el que se desplaza a campo más alto, es decir, es el que menos siente el efecto anisotrópico de desprotección del anillo de furano.

Excepto en los cicloaductos 2-fenil-*orto*-sustituidos **8e-g** y nitrosustituidos **8h-j**, el protón designado como 3-H_A resuena siempre hacia campo más alto en forma de doblete de doblete de doblete (ddd) centrado entre 2.43-2.81 ppm, con tres constantes de acoplamiento correspondientes a un acople geminal de 12.6 Hz ($^2J_{3\text{-}H_B,\ 3\text{-}H_A}$) y a los acoplamientos axial-axial de 8.3-8.6 Hz ($^3J_{3\text{-}H_A,\ 2\text{-}H}$) y axial-pseudoecuatorial de 1.5-2.0 Hz ($^3J_{3\text{-}H_A,\ 4\text{-}H}$); el protón designado como 5-H_A resuena entre 2.58-2.70 ppm en forma de doblete ancho con una constante de acoplamiento geminal de 16.7-16.9 Hz ($^2J_{5\text{-}H_A,\ 5\text{-}H_B}$), mientras que el protón 5-H_B, a diferencia de su protón geminal, resuena como un doblete de doblete (dd) centrado entre 3.59-3.49 ppm, con dos constantes de acoplamiento: una geminal de 16.7-16.9 Hz ($^2J_{5\text{-}H_A,\ 5\text{-}H_B}$) y otra vecinal pseudoecuatorial-pseudoecuatorial de 5.1-5.6 Hz ($^3J_{5\text{-}H_B,4\text{-}H}$). En este punto, es pertinente mencionar que la ausencia del acoplamiento entre el protón 5-H_A y el protón vecinal 4-H, se puede explicar por la proporcionalidad directa que existe entre la magnitud del ángulo diedro entre dos protones y el valor de las constantes de acoplamiento, ambas relacionadas por la ecuación de Karplus. Así, basados en esta ecuación, el hecho de que no se observe interacción alguna entre estos dos protones vecinales sugiere que el ángulo diedro entre ellos es cercano a 90°, y, en consecuencia, la magnitud de la constante de acoplamiento se aproxima a cero, de donde se infiere que el protón 5-H_A debe de estar en una disposición axial y el protón 4-H en una disposición pseudoecuatorial, pero cuasi-ortogonales entre sí.

El protón designado como 3-H_B resuena, generalmente, en forma de doblete de doblete de doblete de doblete (dddd) centrado entre 2.92-2.47 ppm, con cuatro constantes de acoplamiento: una geminal de 12.6 Hz ($^2J_{3\text{-}H_B,\ 3\text{-}H_A}$), dos vecinales, una ecuatorial-pseudoecuatorial de 7.0 Hz ($^3J_{3\text{-}H_B,\ 4\text{-}H}$) y una ecuatorial-axial de 2.8 Hz ($^3J_{3\text{-}H_B,\ 2\text{-}H}$), respectivamente, y un acoplamiento muy débil de tipo W de 0.9 Hz con el protón 5-H_B ($^4J_{3\text{-}H_B,\ 5\text{-}H_A}$), respectivamente.

Por otra parte, mientras que en la zona intermedia de los espectros de las *2-exo*-aril(heteroaril)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **8a-j**, **9a-g**, y **10a-f** el protón metínico 2-H se registra entre 3.74-3.17 ppm como un doblete de doblete (dd) con

constantes de acoplamiento de 8.1 Hz ($^3J_{2\text{-H, 3-H}_A}$) y 2.5 Hz ($^3J_{2\text{-H, 3-H}_B}$), en los espectros de las *2-exo*-alquil-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **11a-d** este protón se encuentra desplazado hacia campo más bajo, apareciendo su señal entre 4.99-4.66 ppm, con diversas multiplicidades (ddd, tdd, qd) y con constantes de acoplamiento que corresponden a los acoples vecinales con los protones azepínicos 3-H_A (8.6-8.0 Hz) y 3-H_B (4.0-3.0 Hz), y con los protones alquílicos 1´´-H_A (11.0-10.5 Hz) y 1´´-H_B (11.0-10.5 Hz).

El fuerte desplazamiento que experimenta el protón 2-H hacia campo más bajo en los cicloaductos **8a-j**, **9a-g**, **10a-f** en comparación con sus desplazamientos en los cicloaductos **11a-d**, es consecuencia de la desprotección anisotrópica que recae sobre este protón, y que es generada por las corrientes anulares en los sustituyentes aromáticos (arilo, tienilo, furilo), efecto que está ausente cuando los sustituyentes son de tipo alquílico (butilo, etilfenilo, heptilo).

El análisis riguroso de los valores de las constantes de acoplamiento del protón diastereotópico 2-H sugiere que éstos son característicos de acoplamientos axial-axial y axial-ecuatorial con los protones vecinos 3-H_A y 3-H_B, respectivamente; estos valores refuerzan la suposición de que el protón 2-H tiene una disposición axial en el núcleo azepínico, y, por ende, la disposición del grupo sustituyente (arilo, hetarilo, alquilo) es ecuatorial, siendo esto consistente con una estereoquímica *exo*- para todos los 1,4-epoxicicloaductos obtenidos **8a-j**, **9a-g**, **10a-f** y **11a-d**.

Desplazada un poco hacia campo más bajo se encuentra otra señal, generalmente, con forma de doblete de doblete de doblete (ddd), asignada al segundo protón metínico cabeza de puente 4-H; éste posee constantes de acoplamiento en promedio de 7.5, 5.4 y 1.8 Hz con los dos protones ecuatoriales vecinos 3-H_B y 5-H_B y con el protón axial 3-H_A, respectivamente; estos valores confirman de nuevo la disposición pseudoecuatorial del protón asignado como 4-H.

Adicionalmente, las *2-exo*-alquil-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **11a-d** registran, en la región de campo alto, dos o cuatro grupos de señales que integran para 4, 9, y 15

protones que pertenecen a los protones del fragmento alquilo correspondiente, respectivamente. Para estos grupos de protones se observan ciertas diferencias en sus multiplicidades debido a la variación de los fragmentos alifáticos en la posición C-2 del anillo tetrahidroazepínico.

El análisis de los espectros de **11b,c** mostró que la primera señal en aparecer corresponde a la de los protones de grupo metilo terminal, los cuales resuenan como un triplete (t) centrado en 0.91-0.8 ppm con constantes de acoplamiento entre 8.1-6.9 Hz. Las demás señales en todos los espectros de RMN ^{1}H de los cicloaductos **11a-d**, corresponden a los grupos de protones metilénicos asignados como 1´´-H_A y 1´´-H_B, 2´´-H_A y 2´´-H_B, 3´´-H, 4´´-H, 5´´-H, 6´´-H y 7´´-H, respectivamente, según sea el sustituyente alquílico sobre el C-2 del anillo azepínico. Lo que primero llama la atención en esta zona del espectro, son los grupos de protones 1´´-H_A y 1´´-H_B, 2´´-H_A y 2´´-H_B de las 2-(2´-feniletil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **11a** y **11d**, los cuales se diferencian entre sí porque presentan entornos electrónicos y magnéticos diferentes debido a la presencia del anillo de benceno en el fragmento 2´-feniletilo, además de que la multiplicidad de cada una de estas señales está bien diferenciada; en contraste, en los 1,4-epoxicicloaductos 2-(*n*-butil, *n*-heptil)sustituidos **11b** y **11c**, aunque las señales de los protones 1´´-H_A y 1´´-H_B, 2´´-H_A y 2´´-H_B se registran individualmente, el análisis de sus multiplicidades está restringida ya que aparecen como multipletes (m). De lo anterior resulta que, mientras los protones 1´´-H_A y 1´´-H_B en los espectros de **11a** y **11d** resuenan a diferentes frecuencias como un doblete-doblete-doblete-doblete (dddd) o como un doblete-doblete-triplete (ddt), en las regiones de 2.30-2,28 y 1.82-1.81 ppm, respectivamente, con constantes de acoplamiento geminal en promedio de 13.7 Hz ($^2J_{1''\text{-}H_A,\ 1''\text{-}H_B}$) y tres vecinales de 11.0 Hz ($^3J_{1''\text{-}H_{A(B)},\ 2''\text{-}H_A}$), 6.0 Hz ($^3J_{1''\text{-}H_{A(B)},\ 2''\text{-}H_B}$) y 5.5 Hz ($^3J_{1''\text{-}H_{A(B)},\ 2\text{-}H}$), los protones 1´´-$H_A$ y 1´´-H_B, en los espectros de **11b** y **11c** resuenan como multipletes en las regiones de 2.06-1.90 ppm y 1.72-1.43 ppm, respectivamente.

Debido al efecto anisotrópico de desprotección que ejerce el anillo de benceno, las señales de los protones 2´´-H_A y 2´´-H_B en los espectros de **11a** y **11d** se registran a campo más bajo, entre 3.17-3.13 ppm y 2.87-2.84 ppm, respectivamente, en forma de doblete-doblete-

doblete (ddd) con una constante de acoplamiento geminal de 13.7 Hz ($^2J_{2''\text{-}H_A,\ 2''\text{-}H_B}$) y dos constantes vecinales de 11.0 Hz ($^3J_{2''\text{-}H_{A(B)},\ 1''\text{-}H_A}$) y 6.0-5.3 Hz ($^3J_{2''\text{-}H_{A(B)},\ 1''\text{-}H_B}$); por el contrario, los protones 2´´-H_A y 2´´-H_B en los espectros de **11b** y **11c** resuenan como multipletes a campo más alto, en la región comprendida entre 1.78-1.39 ppm.
Adicionalmente, en los espectros de **11b** y **11c** los protones intermedios metilénicos 3´´-H se registran como un multiplete entre 1.39-1.28 ppm. Asimismo, los protones metilénicos 4´´-H, 5´´-H y 6´´-H en el espectro de **11c** resuenan en la región de 1.43-1.25 ppm como un multiplete que integra para 6 protones.

Los sustituyentes metilo y/o metoxilo presentes en el anillo aromático conectado a C-2 también se registran en los respectivos espectros. Así por ejemplo, los protones de los sustituyentes 3´-CH_3, 3´-OCH_3 y 2´-CH_3 en los cicloaductos **8b**, **8c** y **8f**, resuenan como un singulete en la región comprendida entre 3.87-2.17 ppm. De igual manera, los protones de los grupos metilo 5'-CH_3 y 3´-CH_3 en los cicloaductos **9b**, **9c**, **9e**, **9f** y **10b**, **10d**, resuenan en forma de singulete en la región comprendida entre 2.52-2.14 ppm.

En general, las señales de los protones aromáticos se distinguen muy bien en la gran mayoría de los espectros de **8a-j**, **9a-g**, **10a-f** y **11a-d**, y éstas integran para 11, 10, 9, 8, 7, 6 o 5 protones, dependiendo del grado de sustitución del anillo de naftaleno, benceno, tiofeno y furano. Una señal muy característica en todos los espectros en los que el anillo de naftaleno no se encuentra sustituido con un átomo de bromo en C-7, es el doblete (d) que genera el protón 6-H, el cual siempre aparece a campo más alto que el resto de señales de los protones aromáticos (naftaleno o benceno), en la región comprendida entre 7.23-7.19 ppm; este protón acopla con su vecino 7-H que se registra igualmente como doblete (d), pero se encuentra desplazado hacia campo más bajo entre 7.67-7.63 ppm. En aquellos cicloaductos en los que el anillo de naftaleno se encuentra sustituido en C-7 con un átomo de bromo, el protón 6-H presenta un considerable desplazamiento hacia campo más bajo de la zona aromática y se registra como un singulete entre 7.60-7.55 ppm.

Al igual que en sus compuestos precursores, los protones de los anillos de tiofeno y/o de furano que están conectados a C-2, resuenan, en general, hacia campos más altos que los

protones de los anillos de naftaleno y/o benceno; este comportamiento es consistente con la pérdida del carácter aromático en estos anillos, pero especialmente en el furano. Así, mientras que para los 1,4-epoxicicloaductos 2-tienilsustituidos **9a-g** los protones designados como 3´-H y 4´-H se registran en 7.04-6.66 ppm y 7.02-6.65 ppm, respectivamente, como doblete-doblete (dd), doblete (d) o triplete-doblete (td), según el grado de sustitución del tiofeno, con una constante de acoplamiento vecinal promedio de 4.0 Hz ($^3J_{3'\text{-H},\ 4'\text{-H}}$), para los 1,4-epoxicicloaductos 2-furilsustituidos **10a-f** estos mismos protones resuenan a campo más alto, en la región comprendida entre 6.84-6.29 ppm y 7.36-5.98 ppm, respectivamente, como doblete-doblete (dd) o doblete (d), según el grado de sustitución del anillo de furano, con una constante de acoplamiento vecinal promedio de 3.0 Hz ($^3J_{3'\text{-H},\ 4'\text{-H}}$).

La asignación correcta de los desplazamientos químicos de todos los protones, en todos los casos, se corroboró con la interpretación de los espectros de correlación homonuclear ^{1}H,^{1}H-COSY. Como ejemplo representativo, en las figuras 27, 28 y 29 se reproducen expansiones de la zona alifática de los espectros ^{1}H,^{1}H-COSY de los cicloaductos **8e**, **9b** y **11c**, en las que se visualizan claramente las correlaciones del protón 2-H con los protones vecinales 3-H_A y 3-H_B (líneas amarilla y negra, respectivamente), entre el protón metínico 4-H y los protones vecinales 3-H_B y 5-H_B (líneas verde y violeta, respectivamente), y las correlaciones entre los protones geminales 3-H_A/3-H_B y 5-H_A/5-H_B (líneas roja y azul, respectivamente).

Adicionalmente, el espectro de ^{1}H,^{1}H-COSY del cicloaducto 2-*n*-heptilsustituido **11c** muestra las correlaciones que presentan los protones del fragmento heptilo, destacándose el acoplamiento del protón metínico 2-H con los protones vecinales 1´´-H_A y 1´´-H_B (líneas vino-tinto y turquesa), así como la correlación geminal entre 1´´-H_A y 1´´-H_B (línea rosada) y la correlación vecinal de los protones metilénicos 6´´-H y el grupo metilo terminal (línea celeste).

Figura 27. Región alifática del espectro de ^{1}H,^{1}H-COSY de la 7-bromo-2-*exo*--(2´-clorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina 8e

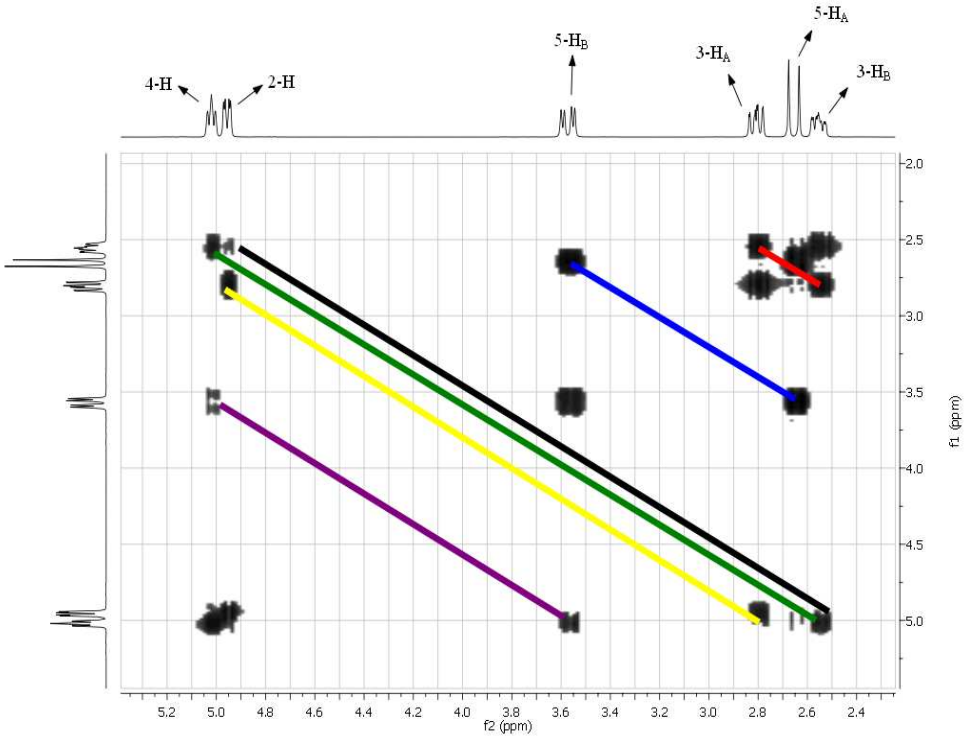


Figura 28. Región alifática del espectro de ^{1}H,^{1}H-COSY de la 2-*exo*-(5´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina 9b

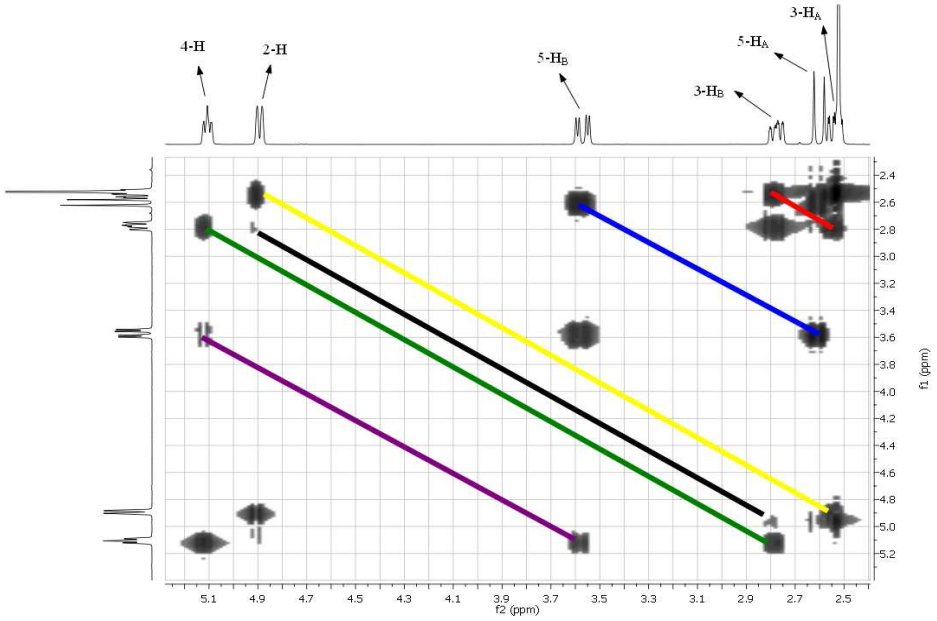
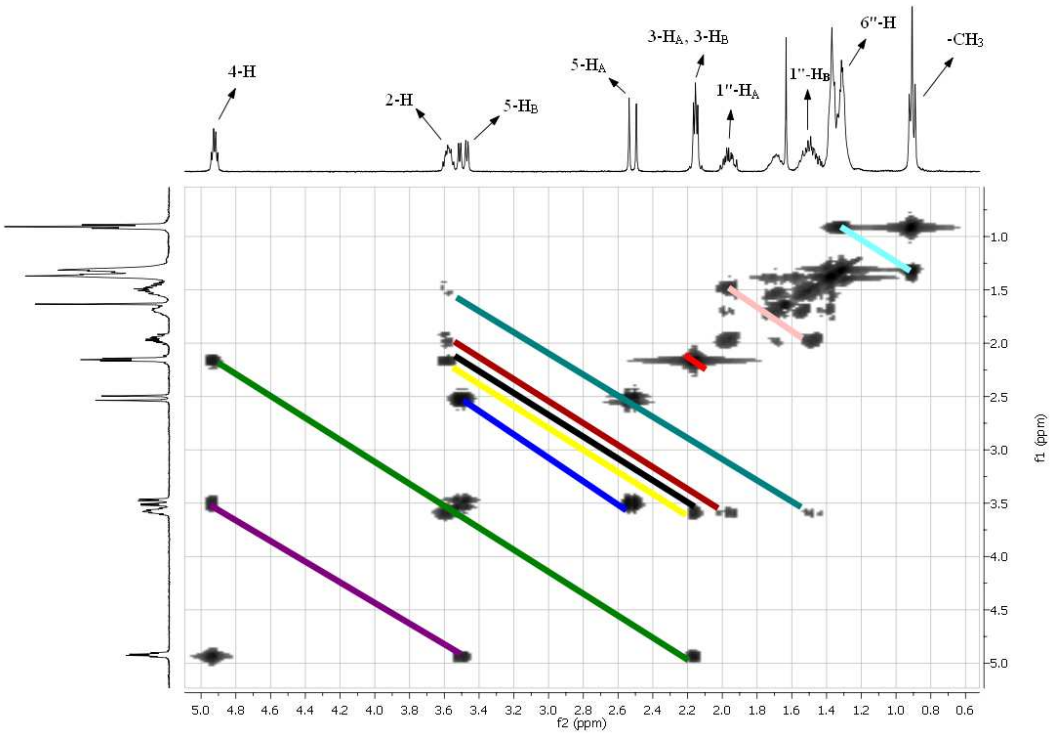


Figura 29. Región alifática del espectro de $^{1}H,^{1}H$-COSY de la 2-*exo*--*n*-heptil-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina 11c



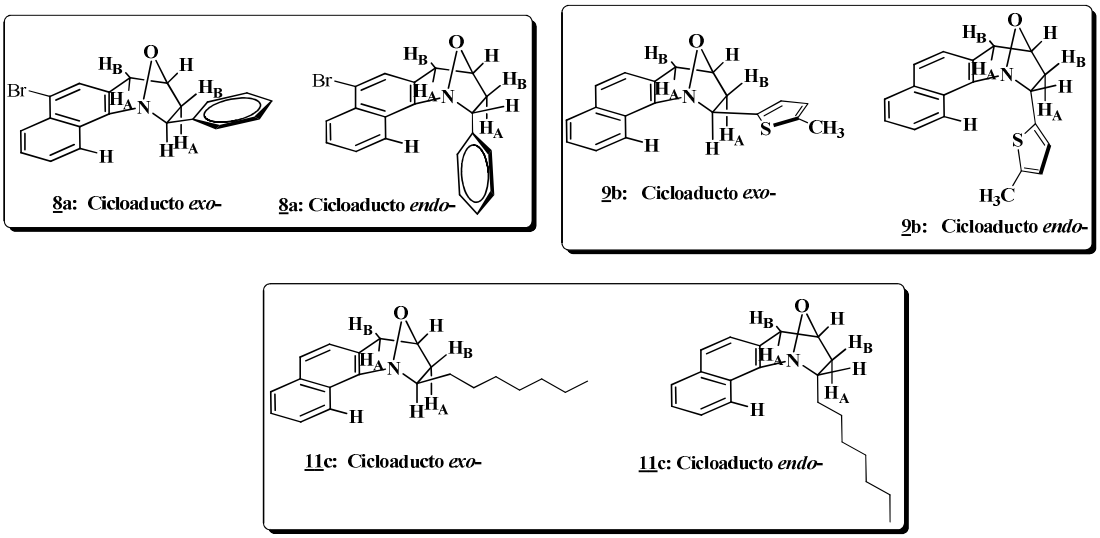
Igualmente, la asignación de los desplazamientos químicos de todos los carbonos que constituyen el esqueleto carbonado de los cicloaductos **8a-j**, **9a-g**, **10a-f** y **11a-d** se realizó con la interpretación de los espectros de RMN ^{13}C y se corroboró inequívocamente con ayuda de los espectros de correlación heteronuclear HMBC y HSQC (Tablas 11 y 13). Así, en los espectros de RMN ^{13}C de estos cicloaductos se registran las señales de los 4 carbonos alifáticos del anillo tetrahidroazepínico, localizadas entre 74.6 - 68.4 ppm (2- C), 44.3 - 38.3 ppm (3-C), 75.9 - 74.6 ppm (4-C) y 35.6 - 34.5 ppm (5-C). También se observan las cuatro señales generadas por los carbonos del anillo de tiofeno o furano, así como las 10 señales de los carbonos constituyentes del anillo de naftaleno, y las 6 que generan los carbonos del anillo de benceno, según sea el caso.

Finalmente, con ayuda de los espectros NOESY se pudo establecer que los cicloaductos aislados correspondían al estereoisómero *exo*, que según la teoría es el isómero del control

termodinámico, siendo, por tanto, el isómero más estable. En ningún caso se detectó la formación del estereoisómero *endo*, lo cual puede significar que, aunque durante la oxidación de las 2-alil-*N*-bencil(hetarilmetil, alquil)-α-naftilaminas precursoras pudo ocurrir la formación de las nitronas isómeras *E* y *Z*, durante el proceso de cicloadición intramolecular 3+2-dipolar, la nitrona E pudo haberse isomerizado a la nitrona *Z,* y fue ésta la que se cicloadicionó para generar el cicloaducto *exo*. Es pertinente mencionar que si la conversión de la nitrona E a la nitrona *Z* no hubiera tenido lugar, entonces, la nitrona E también debió haber sufrido el proceso de cicloadición y, en consecuencia, haber generado el correspondiente cicloaducto *endo*.

En la figura 30 se representan las estructuras de los dos posibles estereoisómeros *endo* y *exo* para los cicloaductos **8a**, **9b** y **11c**, en los que claramente se puede visualizar la mutua disposición de los átomos de hidrógeno de los dos centros estereogénicos C-2 y C-4: la disposición *anti* de estos protones en el cicloaducto *exo,* y la disposición *syn* en el cicloaducto *endo*.

Figura 30. Estructuras de los dos posibles estereoisómeros *endo* y *exo* de las 1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 8a, 9b y 11c



Ahora bien, si tomamos como modelos los espectros NOESY de la 2-fenil-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8a**, de la 2-(tiofen-2´-il)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **9b** y de la 2-(*n*-heptil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **11c** (Figuras 31, 32 y 33), los cuales son representativos de las series de los cicloaductos obtenidos **8a-j**, **9a-g**, **10a-f** y **11a-d**, entonces, se puede constatar que no hay ninguna interacción espacial entre los protones 2-H y 4-H (círculo amarillo), lo cual es un claro indicativo de que estos protones se encuentran en planos opuestos del anillo azepínico; es decir, su mutua disposición espacial es *anti*, siendo, según los valores de las constantes de acoplamiento, 2-H axial, mientras que el protón 4-H tiene una disposición pseudoecuatorial. En consecuencia, la mutua disposición *anti* de estos dos protones es la que define la estereoquímica *exo* de los cicloaductos obtenidos. Una vez establecida la disposición axial del protón 2-H, quedó automáticamente establecida la disposición ecuatorial del sustituyente arilo (heteroarilo o alquilo). Adicionalmente, una interacción espacial que refuerza la estereoquímica *exo* de los cicloaductos obtenidos, es la que se observa entre el protón 2-H y el protón aromático 11-H (círculo violeta), interacción que sólo es posible si el protón 2-H está dispuesto de manera axial, y que no sería posible en una estereoquímica *endo*, en la que 2-H estaría dispuesto ecuatorialmente (ver figura 30).

Figura 31. Espectro NOESY de la 7-bromo-2-fenil-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina 8a

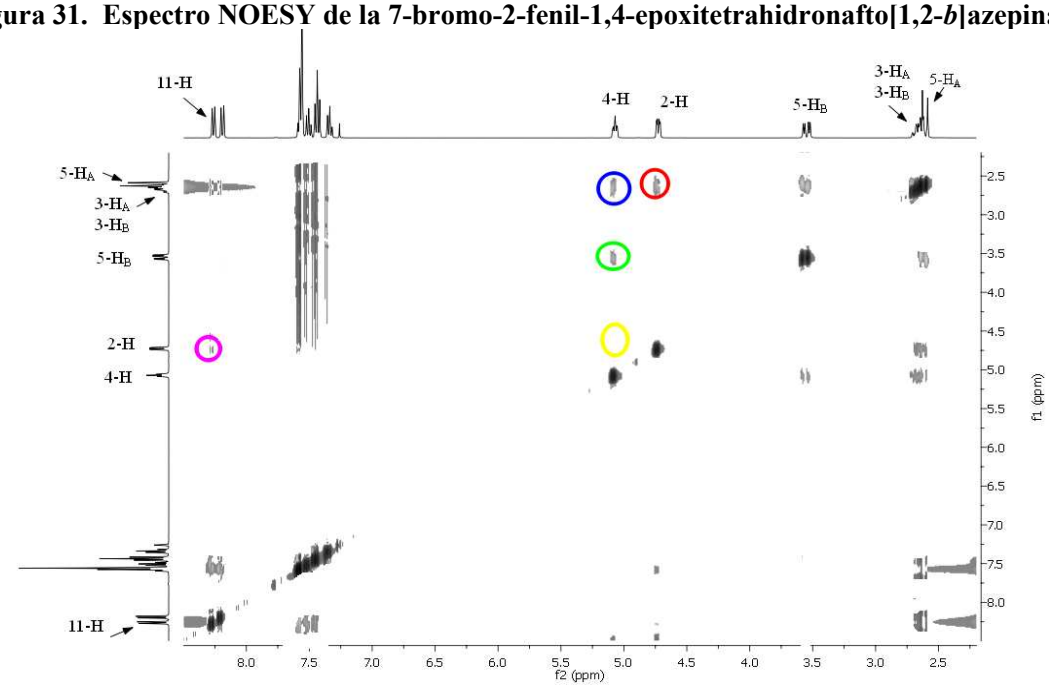


Figura 32. Espectro NOESY de la 2-(5´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina 9b

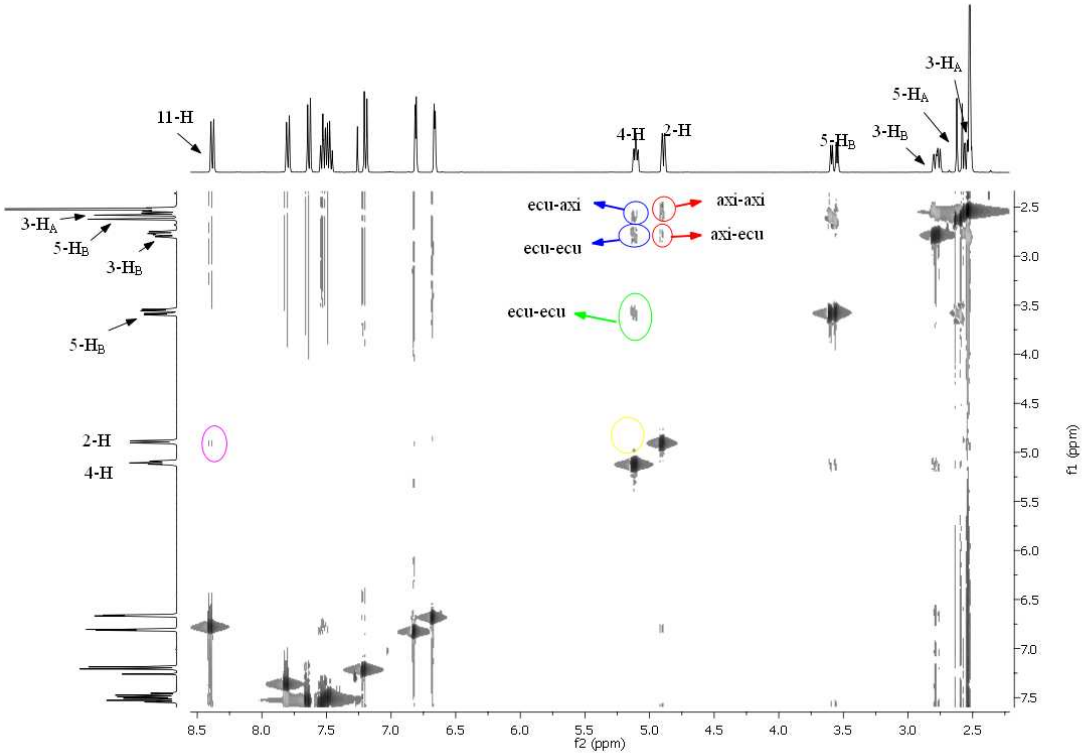
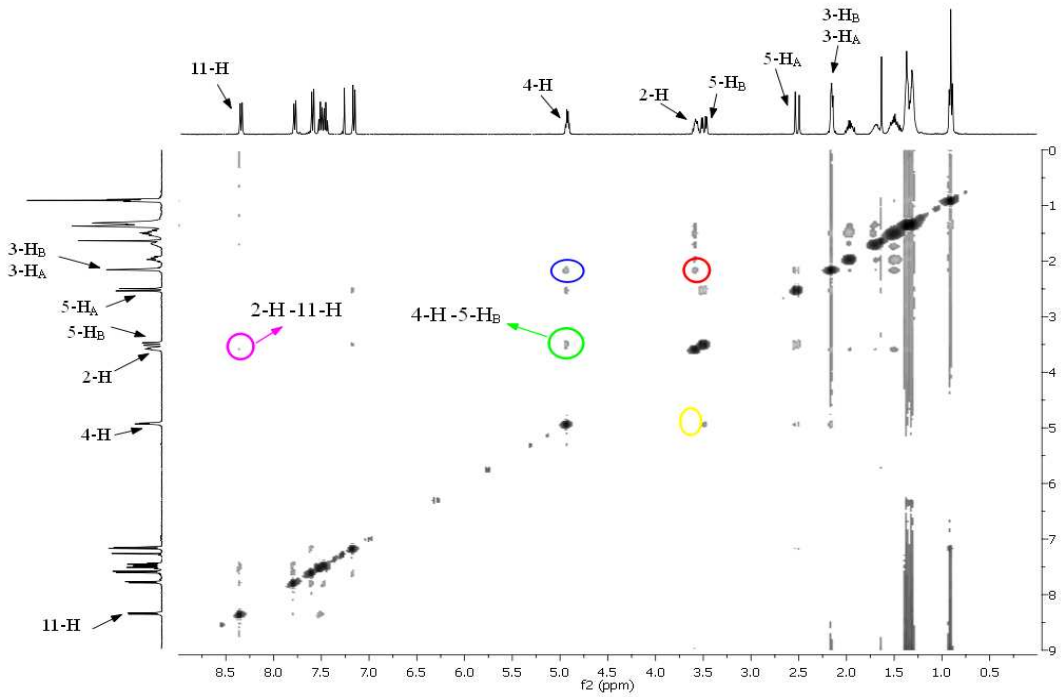


Figura 33. Espectro NOESY de la 2-(*n*-heptil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina 11c



En estos espectros también se puede visualizar la magnitud de la interacción del protón 2-H con los protones vecinales 3-H_A y 3-H_B (círculo rojo), interacción que es más intensa cuanto más próximos estén los protones en cuestión (se observa mejor en la Figura 31). Así, se observa claramente que la interacción es más intensa con el protón 3-H_A que con 3-H_B, lo cual indica que 2-H y 3-H_A se encuentran en el mismo plano del anillo, por lo tanto 3-H_A tiene una disposición axial, mientras que su protón geminal 3-H_B tiene una orientación ecuatorial, contraria a la del protón 2-H. La orientación ecuatorial de los protones 3-H_B y 5-H_B también quedó demostrada por la interacción espacial intensa que presentan con el protón pseudoecuatorial 4-H (círculos azul y verde en la figura 31, respectivamente,).

Por último, la estereoquímica *exo*- de los cicloaductos obtenidos quedó plenamente confirmada mediante la resolución de los cicloaductos **8a** y **9b** por difracción de rayos X, empleando la técnica de monocristal.[60] La elucidación de la estructura molecular

tridimensional permitió definir las configuraciones espaciales de todos los átomos presentes en las moléculas de los correspondientes cicloaductos como una mezcla racémica. En la tabla 9 se resumen los datos de celda unidad y los datos de refinamiento, así como datos adquiridos para los cicloaductos difractados, mientras que en las figuras 34 y 35 se reproducen las estructuras tridimensionales de los mismos, en las que se puede visualizar claramente la estereoquímica *exo*-, así como las configuraciones de los dos carbonos quirales 2-C y 4-C.

Figura 34. Estructura molecular del cicloaducto 8a resuelta por difracción de rayos X de monocristal

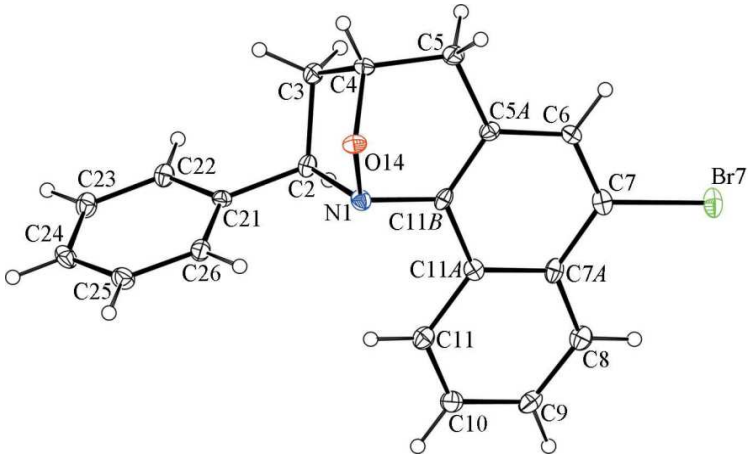


Figura 35. Estructura molecular del cicloaducto 8d resuelta por difracción de rayos X de monocristal

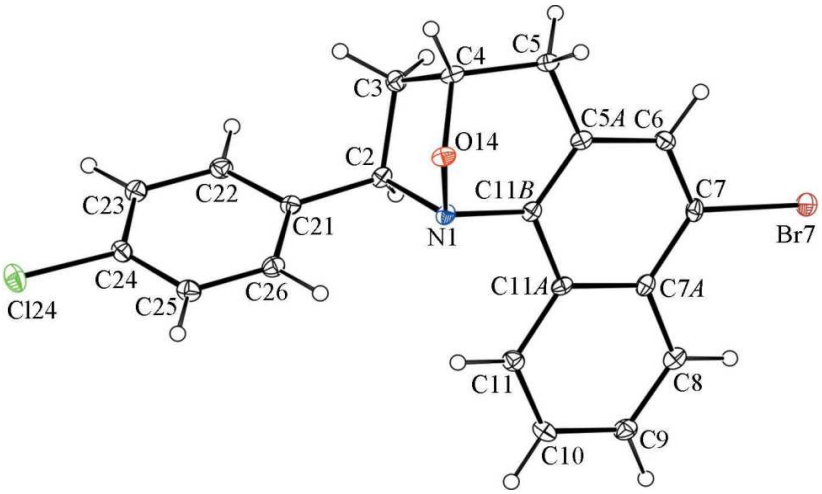
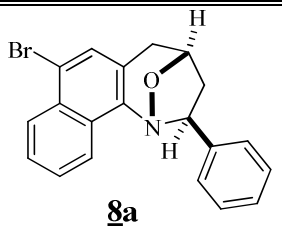
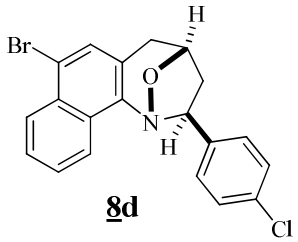


Tabla 9. Datos cristalográficos para los cicloaductos 8a y 8d resueltos por la técnica del monocristal



8a



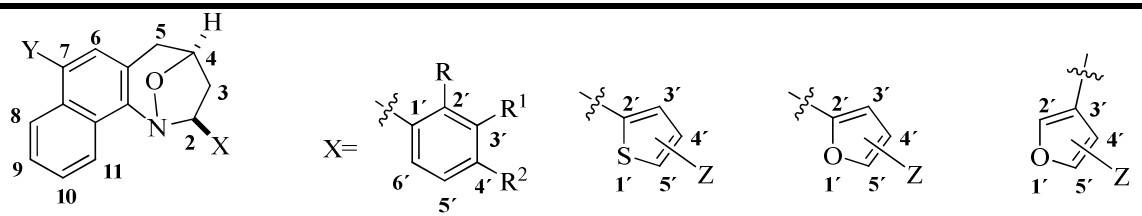
8d

Com.	Datos cristal (celda unidad)	Datos adquiridos	Datos refinamiento
8a	$C_{20}H_{16}BrNO$ *Mr* = 366.24 Monoclínico, $P2_1$ *a* = 7.8444 (3) Å *b* = 9.8146 (4) Å *c* = 10.0871 (4) Å β= 92.103 (3)° *V* = 776.08 (5) Å^3 *Z* = 2 Radiación Mo *Kα* μ= 2.65 mm^{-1} *T* = 120 K 0.20 x 0.04 x 0.01 mm	- Difractómetro Bruker–Nonius KappaCCD - Corrección absorción: multi-scan (SADABS; Sheldrick, 2003) - T_{min} = 0.619, T_{max} = 0.974 7511 reflexiones medidas 3132 reflexiones independientes 2810 reflexiones con I > 2σ(I) R_{int} = 0.055	$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ = 0.046 w$R(F^2)$ = 0.102 *S* = 1.09 3132 reflexiones 209 parámetros 1 restricción Átomos-H parámetros de contención $\Delta\rho_{max}$ = 0.44 e Å^{-3} $\Delta\rho_{min}$ = - 0.53 e Å^{-3} Estructura absoluta: Flack (1983), 1237 pares Friedel Parametro Flack: 0.099 (15)
8d	$C_{20}H_{15}BrClNO$ *Mr* = 400.69 Ortorrómbico, *Pbca* *a* = 9.7758 (16) Å *b* = 9.8211 (14) Å *c* = 33.174 (3) Å *V* = 3185.0 (7) Å^3 *Z* = 8 Radiación Mo *Kα* μ = 2.76 mm^{-1} *T* = 120 K 0.32 x 0.12 x 0.04 mm^{-1}	- Difractómetro Bruker–Nonius KappaCCD - Corrección absorción: multi-scan (SADABS; Sheldrick, 2003) - T_{min} = 0.551, T_{max} = 0.896 28541 reflexiones medidas 3658 reflexiones independientes 2574 reflexiones con $I > 2\sigma(I)$ R_{int} = 0.073	$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ = 0.042 w$R(F^2)$ = 0.088 *S* = 1.06 3658 reflexiones 217 parámetros Átomos-H parámetros de contención $\Delta\rho_{max}$ = 0.39 e Å^{-3} $\Delta\rho_{min}$ = - 0.51 e Å^{-3}

Después de este extenso análisis, se puede concluir que el proceso de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de las nitronas derivadas de las 2-alil-α-naftilaminas **3a-j**, **5a-g**, **6a-f** y **7a-d** transcurre con un alto grado de estereoselectividad, con formación exclusiva de los correspondientes cicloaductos *exo*.

Tabla 10. Desplazamientos químicos (δ, ppm) y constantes de acoplamiento (*J*, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^{1}H de las *2-exo*-aril(heteroaril)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 8a-j, 9a-g, 10a-f

Desplazamientos Químicos (δ, ppm), Multiplicidades y Constantes de Acoplamiento (*J*, Hz) de los Protones



8a-j,9a-g,10a-f
Y=H,Br

8a-j **9a-g** **10a-f**

Com	Protones azepínicos						Protones del naftaleno						Protones del benceno o heterocíclicos					
	2-H	3-H_A	3-H_B	4-H	5-H_A	5-H_B	6-H	7-H	8-H	9-H	10-H	11-H	2′-H	3′-H	4′-H	5′-H	6′-H	Otros
8a	4.73 dd 8.3, 2.8	2.63 ddd 12.6, 8.3, 1.9	2.69 dddd 12.6, 7.2, 2.8, 0.8	5.07 ddd 7.2, 5.3, 1.9	2.61 d a 16.8	3.55 dd 16.8, 5.3	7.56 s	-------	8.19 d a 8.3	7.58 td 8.3, 1.0	7.51 td 8.2, 1.1	8.26 br.d 8.2	7.58 t 7.4	7.44 t 7.6	7.34 t 7.5	7.44 t 7.6	7.58 t 7.4	------
8b	4.70 dd 8.3, 2.8	2.63 ddd 12.5, 8.3, 1.6	2.68 dddd 12.5, 7.0, 2.8, 0.9	5.07 ddd 7.0, 5.4, 1.6	2.60 d a 16.8	3.55 dd 16.8, 5.3	7.55 s	-------	8.19 d a 8.3	7.58 td 8.3, 0.8	7.50 td 8.2, 0.9	8.27 br.d 8.3	7.41 s a	------	7.16 d a 7.7	7.33 t 7.7	7.59 d 7.6	2.44 s
8c	4.89 dd 8.3, 2.8	2.61 ddd 12.5, 8.3, 1.5	2.66 dddd 12.5, 7.0, 2.8, 1.0	5.06 ddd 7.0, 5.4, 1.5	2.60 d a 16.8	3.54 dd 16.8, 5.4	7.55 s	-------	8.18 d a 8.3	7.58 td 8.2, 1.0	7.50 td 8.2, 1.1	8.26 d a 8.3	7.18 d a 2.3	------	7.87 dd 8.0, 2.3	7.34 t 7.9	7.10 d 7.9	3.87 s
8d	4.66	2.64-2.60		5.06 ddd	2.70	3.53	7.55		8.18	7.58-7.52		8.18	7.48	7.38		7.48	7.48	

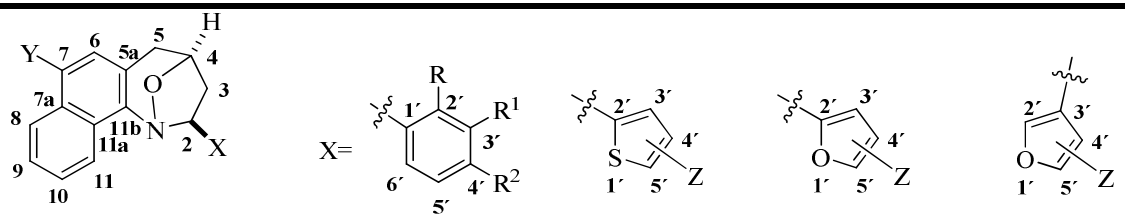
	dd 8.4, 2.0	m		8.0, 5.1, 1.4	d a 16.7	dd 16.7, 5.1	s	-------	d a 8.4	m		br.d 8.5	d 8.4	d 8.4	-------	d 8.4	d 8.4	-------
8e	4.96 dd 8.6, 2.7	2.81 ddd 12.8, 8.6, 1.5	2.54 dddd 12.8, 7.7, 2.7, 0.9	5.03 ddd 7.7, 5.4, 1.5	2.65 d a 16.9	3.57 dd 16.9, 5.4	7.60 s	-------	8.17 dd 7.3, 1.1	7.58 td 7.2, 1.3	7.49 td 7.0, 1.1	8.21 br.d 7.2	-------	7.29 dd 7.9, 1,6	7.39 td 8.0, 1,3	7.43 td 7.8, 1.2	8.16 dd 7.8, 1.3	-------
8f	4.80 dd 8.6, 2.9	2.70 ddd 12.2, 8.6, 1.5	2.47 dddd 12.2, 7.9, 2.9, 1.2	5.02 ddd 7.9, 5.4, 1.5	2.63 d a 16.9	3.55 dd 16.9, 5.4	7.58 s	-------	8.19 d a 8.0	7.56 td 8.2, 1.1	7.48 td 8.2, 0.9	8.21 d a 7.3	-------	7.19 br.d 7.6	7.25 td 7.6, 1,1	7.37 t 7.7	8.09 br.d 7.7	2.17 s
8g	4.87 dd 8.6, 2.8	2.76 ddd 12.8, 8.6, 1.5	2.50 dddd 12.8, 7.9, 2.8, 1.3	5.00 ddd 7.9, 5.4, 1.5	2.62 d a 16.9	3.54 dd 16.9, 5.4	7.57 s	-------	8.11 d a 8.7	7.57 td 8.7, 1.2	7.47 td 8.3, 1.2	8.19 br.d 8.3	-------	7.39 d 2.0	-------	7.40 dd 8.9,2.0	8.09 d 8.9	-------
8h	5.37 dd 8.6, 3.0	2.92 ddd 13.2, 10.4, 1.6	2.46- 2.43 m	5.01- 4.97 m	2.66 d a 16.8	3.57 dd 16.8, 5.2	7.25 d 8.4	7.67 d 8.4	7.82- 7.80 m	7.43 td 8.0, 1.5	7.47 td 8.0, 1.5	8.08- 8.05 m	------	8.10-8.08 m	7.47 td 8.0, 1.5	7.80-7.79 m	8.55 d 8.0	--------
8i	4.80 dd 8.6, 2.8	2.70 ddd 12.5, 8.6, 1.8	2.60 dddd 12.5, 7.3, 2.8, 1.0	5.09 ddd 7.3, 5.5, 1.8	2.63 d a 16.7	3.57 dd 16.7, 5.5	7.21 d 8.4	7.64 d 8.4	7.79 dd 7.0, 2.5	7.47-7.41 m		7.79 dd 7.0, 2.7	8.39 t 2.0	-------	8.16 ddd 8.0, 2.0, 0.8	7.57 t 8.0	7.95 ddd 8.0, 2.0, 0.8	-------
8j	4.81 dd 8.7, 2.5	2.72 ddd 12.4, 8.7, 1.4	2.60 dddd 12.4, 6.9, 2.5, 1.0	5.09 ddd 6.9, 5.2, 1.4	2.65 d a 16.9	3.59 dd 16.9, 5.2	7.23 d 8.3	7.66 d 8.3	7.81 dd 7.6, 1.7	7.44 td 7.6, 1.8	7.47 td 7.6, 1.7	8.11 dd 7.6, 1.8	7.75 d 8.5	8.27 d 8.5	-------	8.27 d 8.5	7.75 d 8.5	-------
9a	4.97 dd 8.2, 1.8	2.61- 2.56 m	2.83- 2.77 m	5.12 ddd 7.8, 5.2, 2.0	2.62 d a 16.8	3.58 dd 16.8, 5.2	7.21 d 8.4	7.65 d 8.4	7.81 d a 8.2	7.49 ddd 8.2, 6.8, 1.4	7.53 ddd 8.2, 6.8, 1.2	8.39 d a 8.2	------	7.04 dd 4.6, 1,7	7.02 td 4.6, 4,5	7.29 dd 4.5, 1.7	------	-------
9b	4.89	2.54 ddd	2.78 dddd	5.10	2.60	3.57	7.20	7.63	7.80	7.47	7.53	8.38		6.66	6.81			

	br.d 8.4	12.8, 8.4, 1.6	12.8, 7.6, 2.0, 1.2	ddd 7.6, 5.2, 2.0	d a 16.8	dd 16.8, 5.2	d 8.4	d 8.4	d a 8.4	ddd 8.4, 6.8, 1.4	ddd 8.4, 6.8, 1.4	d a 8.4	------	dd 3.2, 1,0	dd 3.2, 0,4	-------	------	2.52 s
9c	4.99 dd 8.0, 2.8	2.65- 2.59 m	2.68 dddd 12.4, 7.2, 2.8, 0.8	5.13 ddd 7.2, 5.2, 2.0	2.62 d a 16.8	3.59 dd 16.8, 5.2	7.21 d 8.4	7.64 d 8.4	7.81- 7.79 m	7.49-7.44 m		8.29- 8.26 m	------	-------	6.82 d 5.0	7.20 d 5.0	------	2.15 s
9d	4.94 dd 8.3, 2.0	2.56 ddd 12.6, 8.3, 1.8	2.81 dddd 12.6, 7.7, 2.0, 1.0	5.12 ddd 7.7, 5.3, 1.8	2.60 d a 16.9	3.56 dd 16.9, 5.3	7.54 s	--------	8.18 d a 7.4, 2.1	7.59 td 7.3, 2.4	7.57 td 7.3, 2.1	8.38 dd 7.2, 2.4	------	7.02 dd 4.3, 2,0	7.00 dd 4.2, 4,3	7.30 dd 4.2, 2.0	------	-------
9e	4.86 br.d 7.9	2.81- 2.74 m	2.53- 2.43 m	5.12- 5.06 m	2.58 d a 16.8	3.54 dd 16.8, 5.3	7.53 s	-------	8.22- 8.15 m	7.63-7.54 m		8.41- 8.37 m	------	6.79 d 3.4	6.65 dd 3.2, 0,8	-------	------	2.51 s
9f	4.95 dd 8.0, 2.6	2.60 ddd 12.5, 8.0, 2.1	2.67 dddd 12.5, 7.5, 2.6, 1.2	5.12 ddd 7.5, 5.5, 2.1	2.60 d a 16.9	3.56 dd 16.9, 5.5	7.55 s	-------	8.18 dd 8.3, 1.0	7.59 td 8.3, 0.7	7.51 td 8.4, 1.0	8.30 dd 8.4, 0.7	------	-------	6.82 dd 5.1, 0,8	7.20 d 5.1	------	2.14 s
9g	4.88 dd 8.4, 2.0	2.57 ddd 12.4, 8.4, 2.0	2.75 dddd 12.4, 7.6, 2.0, 0.8	5.11 ddd 7.6, 5.2, 2.0	2.63 d a 16.8	3.59 dd 16.8, 5.2	7.21 d 8.4	7.66 d 8.4	7.82 d a 8.4	7.50 ddd 8.4, 7.0, 1.4	7.55 ddd 8.4, 7.0, 1.4	8.33 d a 8.4	------	6.76 dd 3.8, 1,0	6.97 d 3.8	-------	------	------
10a	4.77 dd 8.6, 2.3	2.44 ddd 12.7, 8.6, 1.7	2.87 dddd 12.7, 7.9, 2.3, 1.5	5.10 ddd 7.9, 5.3, 1.7	2.62 d a 16.7	3.57 dd 16.7, 5.3	7.20 d 8.4	7.64 d 8.4	7.81 dd 8.2, 1.1	7.50 td 8.2, 0.9	7.56 td 8.4, 1.1	8.47 dd 8.4, 0.9	------	6.42 dd 3.1, 1,9	6.45 dd 3.1, 3.3	7.48 dd 3.3, 1.9	------	------
10b	4.71 dd 8.5, 2.2	2.41 ddd 12.8, 8.5, 1.8	2.81 dddd 12.8, 7.8, 2.2, 1.1	5.11 ddd 7.8, 5.3, 1.8	2.61 d a 16.7	3.57 dd 16.7, 5.3	7.19 d 8.4	7.63 d 8.4	7.80 dd 8.0, 1.2	7.48 td 8.0, 1.0	7.56 td 8.1, 1.2	8.47 dd 8.1, 1.0	------	6.31 d 2.9	5.99 dd 2.9, 0.8	-------	------	2.37 s
10c	4.73	2.42 ddd	2.85 dddd	5.09	2.60	3.54	7.53	-------	8.20	7.60	7.61	8.49		6.41	6.44	7.48		

	dd 8.6, 2.5	12.6, 8.6, 1.8	12.6, 7.8, 2.5, 1.1	ddd 7.8, 5.3, 1.8	d a 16.8	dd 16.8, 5.3	s		dd 7.6, 2.1	td 7.8, 2.0	td 7.8, 2.1	dd 7.6, 2.0	------	dd 3.2, 1.8	d 3.2	dd 3.2, 1.8	------	------
10d	4.68 dd 8.6, 2.2	2.40 ddd 12.6, 8.6, 1.6	2.85 dddd 12.6, 7.8, 2.2, 1.0	5.08 ddd 7.8, 5.3, 1.6	2.59 d a 16.7	3.54 dd 16.7, 5.3	7.53 s	-------	8.18 dd 7.6, 2.2	7.59 td 7.6, 2.2	7.60 td 7.8, 2.2	8.49 dd 7.7, 2.2	------	6.29 d 3.0	5.98 dd 3.0, 0.8	-------	------	2.36 s
10e	4.66 dd 8.3, 2.2	2.46 ddd 12.5, 8.3, 2.0	2.57 dddd 12.5, 7.3, 2.2, 1.3	5.00 ddd 7.3, 5.3, 2.0	2.59 d a 16.7	3.56 dd 16.7, 5.3	7.20 d 8.4	7.63 d 8.4	7.80 dd 7.6, 1.3	7.47 td 7.6, 1.4	7.52 td 8.1, 1.4	8.29 dd 8.1, 1.4	7.58 d 0.9	-------	6.59 dd 1.5, 0.9	7.47 d 1.5	------	-------
10f	4.77 dd 8.4, 1.3	2.53 ddd 12.9, 8.4, 1.6	2.87 dddd 12.9, 7.8, 1.3, 1.1	5.09 ddd 7.8, 5.3, 1.6	2.64 d a 16.9	3.57 dd 16.9, 5.3	7.20 d 8.4	7.66 d 8.4	7.81 dd 8.0, 1.2	7.48 td 8.0, 1.0	7.54 td 8.2, 1.2	8.28 dd 8.2, 1.0	------	6.84 d 3.7	7.36 d 3.7	-------	------	-------

Tabla 11. Desplazamientos químicos (δ, ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las *2-exo*-aril(heteroaril)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 8a-j, 9a-g, 10a-f

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS CARBONOS (δ, ppm)



8a-j,9a-g,10a-f
Y=H,Br

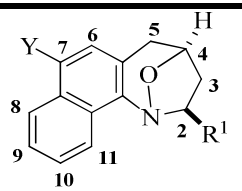
8a-j **9a-g** **10a-f**

Com	Carbonos azepínicos				Carbonos del naftaleno										Protones del benceno o heterociclo							
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	7a-C	8-C	9-C	10-C	11-C	11a-C	11b-C	1´-C	2´-C	3´-C	4´-C	5´-C	6´-C	$-CH_3$	OCH_3
8a	74.5	43.2	75.4	35.0	122.1	131.1	119.6	131.0	127.2	127.1	126.4	122.6	128.9	145.6	143.6	127.1	128.8	127.3	128.8	127.1	….	…..
8b	74.6	43.0	75.3	34.7	122.1	131.0	119.5	130.1	127.2	127.1	127.3	122.5	128.8	145.7	143.3	127.0	138.4	128.0	123.6	127.3	21.6	…..
8c	74.2	43.4	75.4	34.7	122.2	131.1	119.6	131.0	127.2	127.2	127.3	122.5	128.8	145.6	145.2	112.1	159.9	112.5	129.8	118.8	-----	55.5
8d	73.8	43.1	75.4	34.8	122.1	131.0	119.8	131.0	127.3	127.2	127.2	122.3	128.8	145.2	142.0	127.7	128.9	133.0	128.9	127.7	-----	-----
8e	71.8	43.4	75.3	34.8	122.4	131.0	119.8	131.1	127.2	127.8	127.4	122.5	128.8	145.3	140.9	132.0	128.3	129.4	127.3	122.4	-----	-----
8f	72.0	43.4	75.4	35.1	122.3	131.0	119.6	130.3	127.0	127.4	127.2	122.6	128.9	145.9	141.8	133.9	130.3	127.3	126.5	125.7	19.7	-----
8g	71.9	43.9	75.7	35.3	122.6	131.2	120.4	131.3	127.6	127.8	127.7	122.5	129.0	145.3	139.9	133.0	127.6	133.7	127.8	129.2	-----	-----
8h	71.4	44.3	75.5	35.1	121.4	127.3	126.5	132.7	128.0	126.0	126.1	121.7	127.6	144.9	139.4	147.2	125.1	128.1	134.3	129.0	-----	-----
8i	73.6	43.3	75.8	35.2	120.9	127.4	126.0	132.7	128.0	126.6	126.0	122.2	127.5	144.7	145.9	121.1	148.6	121.7	129.7	132.9	-----	-----
8j	73.7	43.2	75.9	35.1	121.0	127.4	126.1	132.7	128.0	126.7	126.3	121.6	127.3	144.7	147.2	127.3	124.1	151.0	124.1	127.3	-----	-----

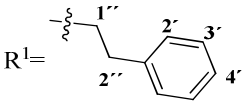
9a	70.9	42.9	75.5	35.3	120.9	127.3	125.9	132.7	127.9	126.0	126.5	122.2	127.6	144.7	------	147.8	124.0	124.8	126.8	134.3	------	-----
9b	71.4	42.8	75.7	35.6	121.1	127.6	126.1	133.0	128.2	126.7	126.2	122.5	127.9	145.5	------	145.1	124.1	125.0	139.7	-----	15.7	-----
9c	70.0	43.7	75.8	35.5	121.0	127.6	126.1	132.9	128.2	126.7	126.3	122.6	127.9	145.3	------	141.4	132.4	123.5	130.0	-----	14.5	-----
9d	70.9	42.7	75.6	35.1	121.0	131.0	120.0	133.1	127.4	127.3	127.4	122.6	128.0	144.7	------	147.3	124.1	126.9	125.0	-----	------	------
9e	70.9	42.4	75.2	34.9	122.0	131.0	119.9	132.0	127.3	127.4	127.4	122.7	128.9	144.8	------	144.2	124.0	124.8	139.5	-----	15.4	------
9f	69.8	43.2	75.3	34.9	122.0	131.0	119.9	131.0	127.4	127.2	127.3	121.9	128.7	144.9	------	140.7	132.3	129.8	122.6	-----	14.2	------
9g	71.3	42.8	75.8	35.6	121.1	127.6	126.3	133.0	128.3	126.4	126.9	122.2	127.8	144.5	------	149.7	124.3	129.8	112.0	-----	-----	------
10a	68.7	38.8	75.5	35.1	120.9	127.3	125.8	132.6	127.9	126.5	125.9	122.9	127.6	144.9	------	155.7	106.6	110.4	142.6	-----	-----	------
10b	68.7	38.6	75.1	35.2	120.9	127.3	125.8	132.7	127.9	126.4	125.9	122.3	127.6	145.1	------	153.5	107.4	106.4	152.2	-----	14.0	------
10c	68.9	38.7	74.9	34.9	122.0	130.9	119.0	131.1	127.4	127.4	127.3	122.7	128.7	144.9	------	155.1	110.5	106.8	142.4	-----	-----	------
10d	68.6	38.3	74.7	34.5	122.0	130.8	119.7	130.9	127.2	127.2	127.1	122.6	127.9	144.9	------	153.2	107.6	106.1	152.1	-----	13.7	------
10e	67.4	41.6	75.3	35.5	120.8	127.4	125.6	132.6	127.9	126.4	125.8	122.0	127.6	145.1	------	139.3	128.6	109.8	143.5	-----	-----	------
10f	68.4	39.1	75.6	34.9	120.9	127.2	126.2	132.7	128.1	126.8	126.5	121.5	127.3	143.9	------	159.2	109.9	112.9	151.7	-----	-----	------

Tabla 12. Desplazamientos químicos (δ, ppm) y constantes de acoplamiento (*J*, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^{1}H de las 2-*exo*-alquil-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 11a-d

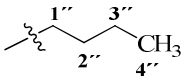
Desplazamientos Químicos (δ, ppm), Multiplicidades y Constantes de Acoplamiento (*J*, Hz) de los Protones



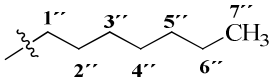
11a-d
Y=H,Br



11a, 11d



11b



11c

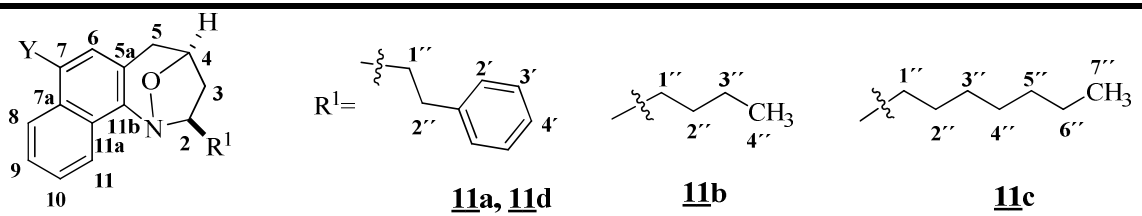
Com	Protones azepínicos						Protones del naftaleno						Protones fragmento alquílico				Protones benceno		
	2-H	3-H_A	3-H_B	4-H	5-H_A	5-H_B	6-H	7-H	8-H	9-H	10-H	11-H	1´´-H_A	1´´-H_B	2´´-H_A	2´´-H_B	2´-H 6´-H	3´-H 5´-H	4´-H
11a	3.65 dddd 10.9, 8.0, 5.6, 3.5	2.22-2.17 m		4.95-4.84 m	2.54 d a 16.7	3.52 dd 16.7, 5.3	7.18 d 8.4	7.62 d 8.4	7.79 dd 7.9, 1.0	7.48 td 8.0, 1.1	7.51 td 8.2, 1.0	8.39 dd 8.3, 1.1	2.30 dddd 13.7, 11.0 6.0, 5.5	1.82 ddt 13.7, 11.0, 5.5	3.17 ddd 13.7, 11.0, 6.0	2.87 ddd 13.7, 11.0, 5.3	7.32-7.29 m		7.21 dd 8.4, 1.4
11d	3.17 dddd 11.0, 8.5 5.5, 3.0	2.22-2.16 m		4.94 ddd 8.0, 5.5, 2.8	2.52 d a 16.9	3.48 dd 16.9, 5.5	7.50 s	-----	8.17 dd 7.0, 2.1	7.54 td 7.0, 2.1	7.59 td 7.0, 2.2	8.39 dd 7.0, 2.2	2.28 dddd 13.6, 11.0 6.0, 5.5	1.81 ddt 13.6, 11.0, 5.5	3.13 ddd 13.9, 11.0, 5.5	2.84 ddd 13.9, 11.0, 5.5	7.29 dd 8.2, 1.7	7.28 t 8.3	7.18 dd 8.4, 1.7

Com	Protones azepínicos						Protones del naftaleno						Protones fragmento alquílico							
	2-H	3-H_A	3-H_B	4-H	5-H_A	5-H_B	6-H	7-H	8-H	9-H	10-H	11-H	1´´-H_A	1´´-H_B	2´´-H_A	2´´-H_B	3´´-H	4´´-H	5´´-H	6´´-H	7´´-CH_3
11b	3.74 tdd	2.20-2.12		5.28-5.21	2.57 d a	3.65 dd	7.73 d	8.21 d	8.41 d a	8.04 td	8.13 td	9.00 d a	2.01-1.90	1.72-1.58	1.51-1.39		1.39-1.28 m	0.85 t			

	10.5, 7.0, 4.0	m	m	18.5	18.5, 6.0	9.3	9.3	7.6	7.6, 1.3	7.6, 1.6	7.8	m	m	m		8.1	-------	------	------
11c	3.58 qd 11.0, 5.2	2.18-2.11 m	4.97-4.84 m	2.52 d a 16.6	3.49 dd 16.6, 5.2	7.16 d 8.4	7.59 d 8.4	7.78 d a 8.0	7.46 td 8.0, 1.2	7.50 td 8.2, 1.4	8.34 d a 8.2	2.06-1.91 m	1.58-1.43 m	1.78-1.65 m	1.58-1.43 m	1.43-1.25 m			0.91 t 6.9

Tabla 13. Desplazamientos químicos (δ, ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 2-*exo*-alquil-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 11a-d

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS CARBONOS (δ, ppm)



11a-d
Y=H,Br

11a, 11d **11b** **11c**

Comp	Carbonos azepínicos				Carbonos del naftaleno										Carbonos fragmento alquílico		Carbonos benceno			
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	7a-C	8-C	9-C	10-C	11-C	11a-C	11b-C	1´´-C	2´´-C	1´-C	2´-C 6´-C	3´-C 5´-C	4´-C
11a	72.4	40.1	74.7	35.5	121.1	127.5	125.5	132.6	128.0	126.1	125.7	122.0	127.7	145.5	38.6	33.6	142.0	128.5	127.9	125.9
11d	72.3	39.9	74.6	35.2	122.3	131.2	119.6	130.9	127.3	126.9	127.1	122.4	128.8	145.4	38.7	33.7	141.8	128.6	128.5	126.0

Comp	Carbonos azepínicos				Carbonos del naftaleno										Carbonos fragmento alquílico						
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	7a-C	8-C	9-C	10-C	11-C	11a-C	11b-C	1´´-C	2´´-C	3´´-C	4´´-C	5´´-C	6´´-C	7´´-CH_3
11b	72.6	39.9	74.6	35.4	121.1	127.5	125.3	132.6	127.9	126.1	125.7	122.1	127.7	145.7	36.6	29.4	22.7	0.96	------	------	-----
11c	72.7	39.8	74.9	35.6	121.0	127.5	125.3	132.5	127.9	126.0	125.7	122.0	127.6	145.6	36.8	27.2	32.2	29.6	29.5	22.7	14.2

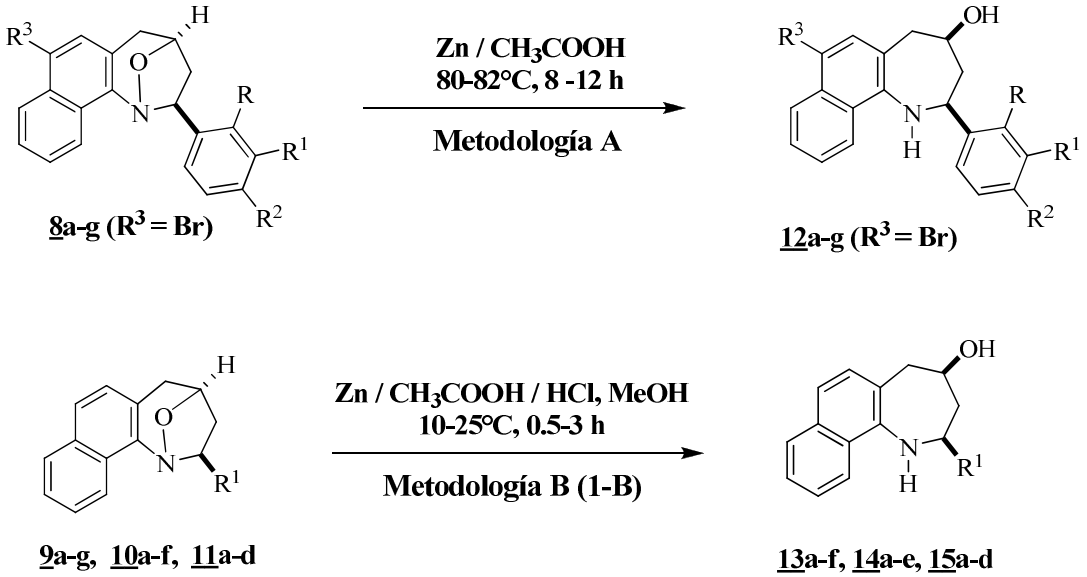
7.3 Obtención de las *cis*-2-aril(heteroaril, alquil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas 12a-g, 13a-f, 14a-e y 15a-d, mediante la escisión reductiva de las *exo*-2-aril(hetaril, alquil)-1,4-epoxi-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas 8a-g, 9a-f, 10a-e y 11a-d

La etapa final de la ruta de síntesis diseñada conduce a las nuevas *cis*-2-aril(heteroaril, alquil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **12a-g**, **13a-f**, **14a-e** y **15a-d**, compuestos que junto con los cicloaductos precursores, constituyen los dos grandes objetivos de la presente investigación.

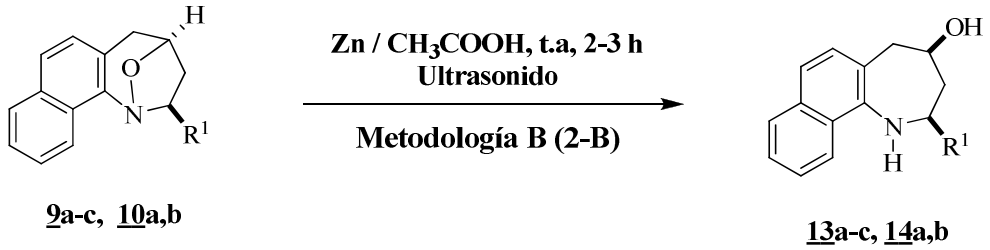
Estos nuevos γ-amino-alcoholes fueron el producto de la escisión reductiva del enlace cabeza de puente N-O presente en los cicloaductos isoxazolidínicos **8a-g**, **9a-f**, **10a-e** y **11a-d**, apertura reductiva que para los cicloaductos 2-arilsustituidos **8a-g** se realizó calentándolos entre 80-82 °C en una solución de ácido acético al 80% y exceso de cinc en polvo durante un periodo de 8-12 horas (Esquema 21 y metodología A); para los cicloaductos 2-heteroaril(alquil)-sustituidos **13a-f, 14a-e** y **15a-d** fue necesario disolverlos primero en metanol, y luego adicionarles ácido acético glacial y ácido clorhídrico, así como cinc en polvo, y agitar la masa de reacción durante 0.5-3 horas entre 10 y 25 °C (Esquema 21 y metodología 1-B). Las respectivas tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **12a-g**, **13a-f**, **14a-e** y **15a-d** se obtuvieron con rendimientos del 90-70%, y se aislaron como sólidos amarillos o marrones y como aceites viscosos de color amarillo o marrón, después de que la masa de reacción fuera neutralizada con una solución de hidróxido de amonio (30%) y llevada hasta un pH entre 7-8, y de que el residuo orgánico fuera purificado por cromatografía en columna sobre sílica gel.

De manera alterna y con el fin de encontrar otras condiciones que evitaran el uso de HCl y disolvente en la reacción de apertura reductiva de **9a-f** y **10a-e**, la escisión del enlace N-O se realizó agitando a temperatura ambiente los cicloaductos escogidos **9a-c y 10a,b** en ácido acético y en la presencia de cinc en polvo, pero usando un baño de ultrasonido. Después de 2-3 horas de agitación y del correspondiente tratamiento básico de la masa de reacción, el residuo que quedó se purificó por cromatografía en columna y los respectivos γ-amino-alcoholes **13a-c** y **14a,b** fueron aislados en rendimientos que oscilaron entre el 80 y 60% (esquema 22 y metodología 2-B).

Esquema 21. Síntesis de las *cis*-2-aril(heteroaril, alquil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 12a-g, 13a-f, 14a-e y 15a-d



Esquema 22. Síntesis de las *cis*-2-heteroaril-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 13a-c y 14a,b usando ultrasonido

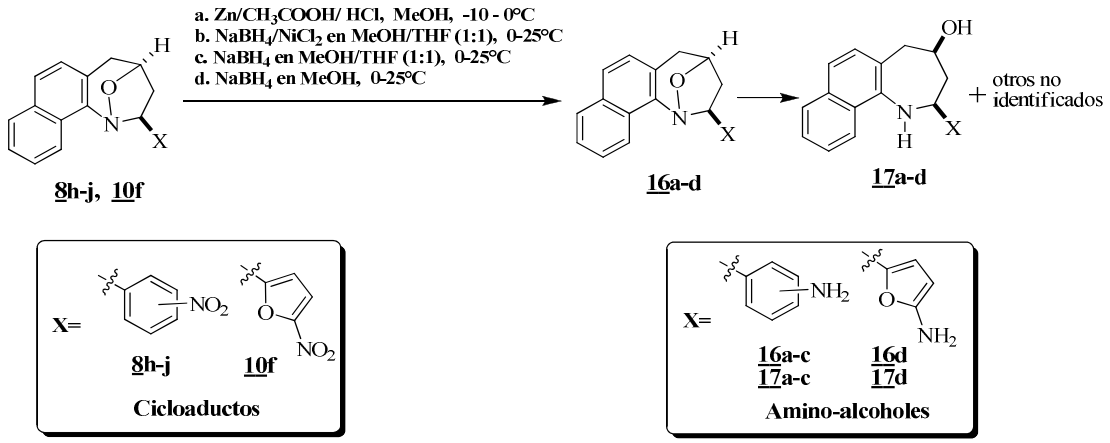


Es pertinente mencionar que, aunque, la apertura reductiva del enlace N-O en los cicloaductos isoxazolidínicos **8a-j**, **9a-g**, **10a-f** y **11a-d** está favorecida por la tensión anular, la presencia de otros grupos que son susceptibles a procesos de reducción también podrían, en principio, competir y cambiar la regioselectividad de la reacción. Eso fue justamente lo que pasó cuando los cicloaductos 2-(*o*-,*m*-,*p*-nitrofenil, nitrofuril)sustituidos **8h-j** y **10f**, respectivamente, fueron sometidos al proceso de apertura reductiva en diferentes condiciones (a, b, c, d en el esquema 23). Para estos compuestos, se obtuvo, en todos los casos, una mezcla compleja, cuyo análisis reveló la formación de los productos **16a-d** y **17a-d** y otros que no fueron identificados. La formación de **16a-d** y **17a-d** se

podría explicar si consideramos que la reducción del grupo nitro ocurrió antes de que ocurriera la escisión reductiva del enlace N-O, produciendo los amino derivados **16a-d**, que fueron, en última instancia, los que sufrieron las apertura reductiva que condujo a los amino-alcoholes **17a-d**. Estos resultados indican que durante la formación de **16** y **17** en las diferentes condiciones empleadas (a, b, c, d en el esquema 23), se produjo un cambio abrupto en la regioquímica (ya establecida para este tipo de reacción en los cicloaductos **8a-j**, **9a-g**, **10a-f** y **11a-d**), que restringió la obtención de los γ-amino-alcoholes esperados **12h-j** y **14f** desde los correspondientes cicloaductos **8h-j** y **10f**.

Otro caso interesante y digno de registrar en este manuscrito, sucedió durante la escisión reductiva del enlace N-O del cicloaducto 2-(5-bromotiofeno)sustituido **9g**, ya que paralelamente a la apertura del enlace N-O tuvo también lugar un proceso de desbrominación. Al parecer, el bromotiofeno reacciona con el zinc metálico y genera un compuesto de organozinc, el cual en las condiciones acídicas se reduce y produce el γ-amino-alcohol desbrominado **9a** y no el γ-amino-alcohol esperado **13g**. Por este motivo, los datos espectroscópicos de **8h-j**, **10f** y **13g** no aparecen reportados en este capítulo, ya que nunca se evidenció su formación.

Esquema 23. Apertura reductiva de los cicloaductos 2-(*o*-, *m*-, *p*-nitrofenil, nitrofuril)sustituidos 8h-j y 10f



La primera evidencia de la formación de los respectivos γ-amino-alcoholes, y en consecuencia de que la escisión del enlace N-O de los 1,4-epoxicicloaductos tuvo lugar, se pudo verificar, inicialmente, con ayuda de los espectros de IR de los productos aislados (anexos 3.1 y 3.2), en los que se observan dos bandas de absorción anchas localizadas entre 3585-3129 cm^{-1}, que se solapan y que corresponden a las vibraciones de tensión de los recién formados grupos -OH y -NH. En los espectros también se aprecian las bandas de vibración de los enlaces C-N y C-O en 1285-1242 y 1040-1013 cm^{-1}, respectivamente. Los rendimientos y las principales bandas de absorción que se registran en los espectros de IR de **12a-g**, **13a-f**, **14a-e** y **15a-d** se resumen en la tabla 14.

Tabla 14. Bandas de absorción características en los espectros de IR de las *cis*-2-aril(heteroaril, alquil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 12a-g, 13a-f, 14a-e y 15a-d

Compuesto	Vib. T. N-H/O-H (cm^{-1})	Vib. T. C=C (cm^{-1})	Vib. T. C-N (cm^{-1})	Vib. T. C-O (cm^{-1})
12a	3421/3224	1457	1267	1013
12b	3411/3201	1461	1242	1015
12c	3539/3226	1458	1265	1038
12d	3498/3211	1459	1267	1013
12e	3568/3185	1459	1268	1038
12f	3559/3196	1457	1267	1027
12g	3518/3190	1460	1267	1040
13a	3513/3201	1459	1273	1025
13b	3539/3180	1464	1276	1022
13c	3472/3129	1457	1273	1032
13d	3513/3185	1457	1268	1023
13e	3559/3170	1453	1268	1022
13f	3508/3196	1456	1269	1039
14a	3513/3206	1465	1285	1031
14b	3585/3175	1464	1276	1022

14c	3539/3149	1467	1271	1015
14d	3528/3175	1465	1271	1023
14e	3580/3175	1461	1269	1020
15a	3503/3180	1465	1285	1027
15b	3523/3189	1466	1271	1029
15c	3559/3170	1465	1284	1013
15d	3574/3180	1459	1279	1026

Los espectros de masas de **12a-g**, **13a-f**, **14a-e** y **15a-d** (anexos 3.3 y 3.4) también confirman la escisión del enlace N-O isoxazolidínico, al registrar los picos de los iones moleculares que coinciden con los pesos moleculares de sus fórmulas condensadas. Adicionalmente, los cromatogramas de todas las sustancias analizadas registran un único producto de reducción, lo cual sólo puede significar que la reducción de los cicloaductos es estereoespecífica.

A excepción de los amino-alcoholes 2-alquil sustituidos **15a-d**, en general, la principal fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos está determinada por la ruptura simultánea de los enlaces N_1-C_2 y C_4-C_5 del anillo tetrahidroazepínico, ruptura que va acompañada de la pérdida de un radical del tipo 3-aril(heteroaril, alquil)propionaldehído y condiciona la generación del ión pico de base de tipo azadiénico (ϕ_1) con una relación *m/z* de 234 y 156, dependiendo de la presencia o no del átomo de bromo en C-4 del anillo de naftaleno, en los compuestos **12a-g**, **13a-f**, **14a-e**.

Una segunda ruta de fragmentación característica de estos iones moleculares, consiste en la ruptura β al nitrógeno con la pérdida del fragmento arilo, heteroarilo o alquilo exocíclico, que origina los iones fragmento tipo 4-hidroxinaftoazepinio (ϕ_2) con una relación *m/z* de 290 y 212, dependiendo de la presencia o no del bromo como sustituyente; estos iones poseen la segunda intensidad relativa más alta en los espectros de los amino-alcoholes 2-alquilsustituidos **15a-d**. Una tercera ruta de fragmentación de los iones moleculares de **12a-g**, **13a-f**, **14a-e** y **15a-d** involucra la ruptura simultánea de los enlaces C_2-C_3 y C_4-C_5 con la liberación de una molécula de acetaldehído que condiciona la generación del catión-radical

(ϕ_3), a partir del cual, por la pérdida de un radical fenilo (arilo), heteroarilo o alquilo, se genera el catión (ϕ_4) con una relación *m/z* de 246 y 168, que corresponden, en todos los casos, a los iones pico de base en los espectros de **15a-d**, y de mediana a baja intensidad en los espectros de **12a-g**, **13a-f**, **14a-e**. Este catión, a su vez, decae con la pérdida de una molécula de ácido cianhídrico y genera el catión (ϕ_5) del tipo benzocicloheptatrienilo de mediana intensidad relativa, y con una relación *m/z* de 219 (141).

En el Esquema 24 se propone el posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de **12a-g**, **13a-f**, **14a-e** y **15a-d**, y en la tabla 15 se reportan los iones más característicos y sus intensidades relativas registrados en sus espectros de masas.

Esquema 24. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las *cis*-2-aril(heteroaril, alquil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 12a-g, 13a-f, 14a-e y 15a-d

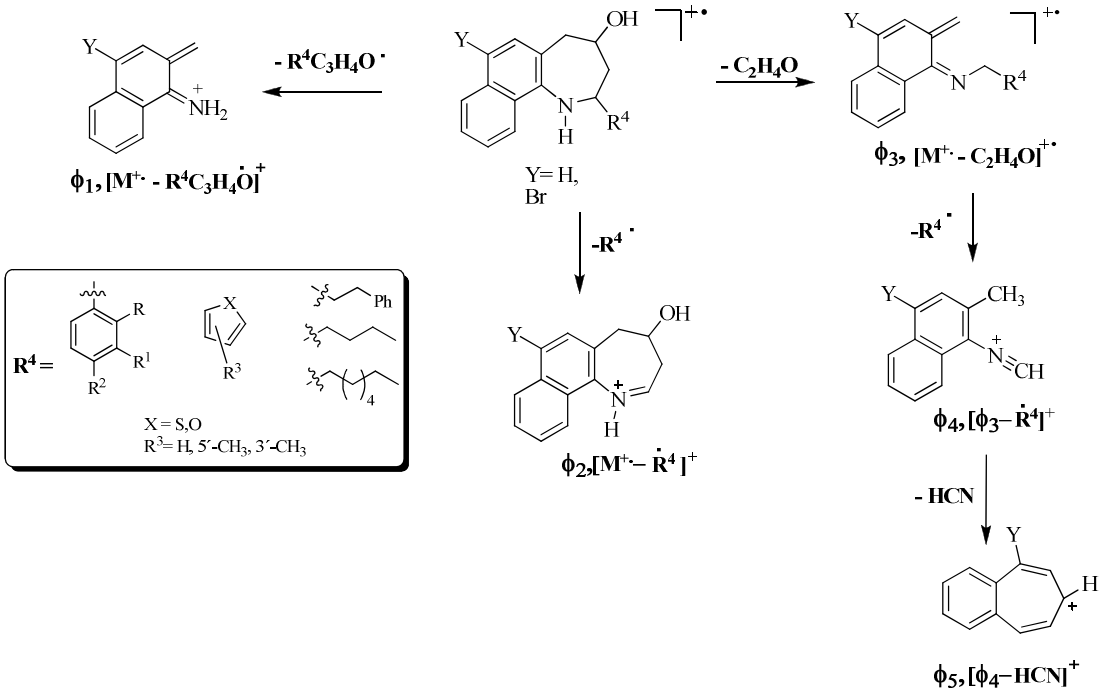
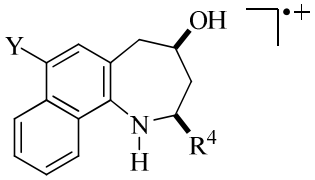


Tabla 15. Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *cis*-2-aril(heteroaril; alquil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 12a-g, 13a-f, 14a-e y 15a-d

IONES (I, %)



Y= H, Br

12a-g, 13a-f, 14a-e y 15a-d

Com	M^{+}	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4	ϕ_5
12a	367 (78)♣	234 (100)♣ M^{+} - 133	290 (2) M^{+} - 77	323 (25) M^{+} – 44	246 (7) ϕ_3 - 77	219 (2) ϕ_4 - 27
12b	381 (50)♣	234 (100)♣ M^{+} - 147	290 (1) M^{+} - 91	337 (18) M^{+} – 44	246 (10) ϕ_3 - 91	219 (1) ϕ_4 - 27
12c	397 (28)♣	234 (100)♣ M^{+} - 163	290 (1) M^{+} - 107	353 (8) M^{+} – 44	246 (9) ϕ_3 - 107	219 (1) ϕ_4 - 27
12d	401 (20)♣*	234 (100)♣* M^{+} - 167	290 (1) M^{+} - 111	357 (9) M^{+} – 44	246 (6) ϕ_3 - 111	219 (1) ϕ_4 - 27
12e	401 (98)♣*	234 (100)♣* M^{+} - 167	290 (3) M^{+} - 111	357 (30) M^{+} – 44	246 (11) ϕ_3 - 111	219 (2) ϕ_4 - 27
12f	381 (26)♣	234 (100)♣ M^{+} - 147	290 (1) M^{+} - 91	337 (8) M^{+} – 44	246 (6) ϕ_3 - 91	219 (1) ϕ_4 - 27
12g	437 (14)♣*	234 (100)♣* M^{+} - 203	290 (1) M^{+} - 147	393 (10) M^{+} – 44	246 (8) ϕ_3 - 147	219 (1) ϕ_4 - 27
13a	295 (22)	156 (100) M^{+} - 139	212 (1) M^{+} - 83	251 (4) M^{+} – 44	168 (6) ϕ_3 - 83	141 (5) ϕ_4 - 27
13b	309 (26)	156 (100) M^{+} - 153	212 (1) M^{+} - 97	265 (5) M^{+} – 44	168 (7) ϕ_3 - 97	141 (4) ϕ_4 - 27

13c	309 (14)	156 (100) M^{+} - 153	212 (1) M^{+} - 97	265 (1) M^{+} – 44	168 (6) ϕ_3 - 97	141 (7) ϕ_4 - 27
13d	373 (11)♣	234 (100)♣ M^{+} -139	290 (1) M^{+} - 83	329 (2) M^{+} – 44	246 (4) ϕ_3 - 83	219 (5) ϕ_4 - 27
13e	387 (10)♣	234 (100)♣ M^{+} -153	290 (2) M^{+} - 97	343 (4) M^{+} – 44	246 (3) ϕ_3 - 97	219 (2) ϕ_4 - 27
13f	387 (8)♣	234 (100)♣ M^{+} -153	290 (1) M^{+} - 97	343 (1) M^{+} – 44	246 (4) ϕ_3 - 97	219 (1) ϕ_4 - 27
14a	279 (28)	156 (100) M^{+} - 123	212 (1) M^{+} - 67	235 (4) M^{+} – 44	168 (7) ϕ_3 - 67	141 (4) ϕ_4 - 27
14b	293 (14)	156 (100) M^{+} - 137	212 (1) M^{+} - 81	249 (1) M^{+} – 44	168 (17) ϕ_3 - 81	141 (6) ϕ_4 - 27
14c	357 (20)♣	234 (100)♣ M^{+} -123	290 (1) M^{+} - 67	313 (5) M^{+} – 44	246 (4) ϕ_3 - 67	219 (3) ϕ_4 - 27
14d	371 (6)♣	234 (100)♣ M^{+} -137	290 (1) M^{+} - 81	327 (1) M^{+} – 44	246 (20) ϕ_3 - 81	219 (2) ϕ_4 - 27
14e	279 (46)	156 (100) M^{+} - 123	212 (1) M^{+} - 67	235 (10) M^{+} – 44	168 (11) ϕ_3 - 67	141 (6) ϕ_4 - 27
15a	317 (70)	156 (14) M^{+} - 161	212 (80) M^{+} - 105	273 (4) M^{+} – 44	168 (100) ϕ_3 - 105	141 (12) ϕ_4 - 27
15b	269 (46)	156 (15) M^{+} - 113	212 (72) M^{+} - 57	225 (2) M^{+} – 44	168 (100) ϕ_3 - 57	141 (10) ϕ_4 - 27
15c	311 (28)	156 (14) M^{+} - 155	212 (81) M^{+} - 99	267 (2) M^{+} – 44	168 (100) ϕ_3 - 99	141 (11) ϕ_4 - 27
15d	395 (28)♣	234 (8)♣ M^{+} -161	290(42) M^{+} - 105	351(1) M^{+} – 44	167 (100) ϕ_3 – (105, 79)	167 (14) ϕ_4 - 27

* relativo al isótopo ^{35}Cl

♣ relativo al isótopo ^{79}Br

La escisión del enlace isoxazolidínico con la consiguiente formación del anillo tetrahidroazepínico 2,4-disustituido y la determinación de su estereoquímica *cis*, se comprobó inequívocamente con el análisis de los espectros de RMN ^{1}H (Tablas 16 y 18), (anexos 3.5 y 3.6), RMN ^{13}C (Tablas 17 y 19), ^{1}H,^{1}H-COSY (anexos 3.7 y 3.8), HSQC (anexos 3.9 y 3.10), HMBC (anexos 3.11 y 3.12), y NOESY (anexo 3.13).
Así, en las regiones de campos intermedio y alto de los espectros de RMN ^{1}H de **12a-g, 13a-f, 14a-e** y **15a-d**, entre 4.55-1.75 ppm, se observan, generalmente, seis grupos de señales independientes que integran para los seis protones alifáticos del anillo tetrahidroazepínico. Adicionalmente, en estos espectros se registra un singulete ancho en 4.67-4.31 ppm correspondiente al protón O-H (indicativo de que la escisión del enlace N-O tuvo lugar), y en los espectros de los γ-amino-alcoholes 2-alquilsustituidos **15a-d** también se registran todas las señales correspondientes a los protones del fragmento alquílico 2-feniletilo, butilo o heptilo, respectivamente.

Ahora bien, si se comparan los desplazamientos químicos de los protones del anillo azepínico en los espectros de **12a-g, 13a-f, 14a-e** y **15a-d** con los de los mismos protones pero en los espectros de los cicloaductos precursores, se puede apreciar claramente un notable desplazamiento (hasta de 0.5-1.0 ppm) hacia campo alto de las señales de los protones del anillo tetrahidroazepínico, especialmente la señal asignada al protón 4-H. Esta considerable diferencia en los desplazamientos se puede explicar por el hecho de que al romperse el enlace N-O isoxazolidínico, el sistema pierde energía torsional (causante de los desplazamientos hacia campo bajo de los protones isoxazolidínicos), lo cual conduce a una mayor estabilidad conformacional del anillo tetrahidroazepínico que surge de dicha ruptura, y en el que las interacciones de repulsión de Van-der-Waals entre los protones es mucho menor.

A continuación se hará un análisis detallado de todas las asignaciones realizadas para cada uno de los protones en los espectros de **12a-g, 13a-f, 14a-e** y **15a-d**. Para ilustrar mejor la manera como se asignaron todos los desplazamientos químicos, las multiplicidades y las constantes de acoplamiento de los protones en estos compuestos, se utilizarán como modelo

los espectros de RMN ^{1}H de los γ-amino-alcoholes **12d**, **13b** y **15c**, y adicionalmente el espectro del derivado **12e** debido a que en este derivado el efecto *orto* ejercido por el átomo de cloro, ocasiona que los protones 3-H_{ax} y 3-H_{eq} se encuentren en un entorno electrónico diferente y resuenen a diferentes frecuencias (Figuras 36, 37, 38 y 39).

Figura 36. Espectro de RMN ^{1}H de la *cis*-2-(4´-clorofenil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]-azepina 12d

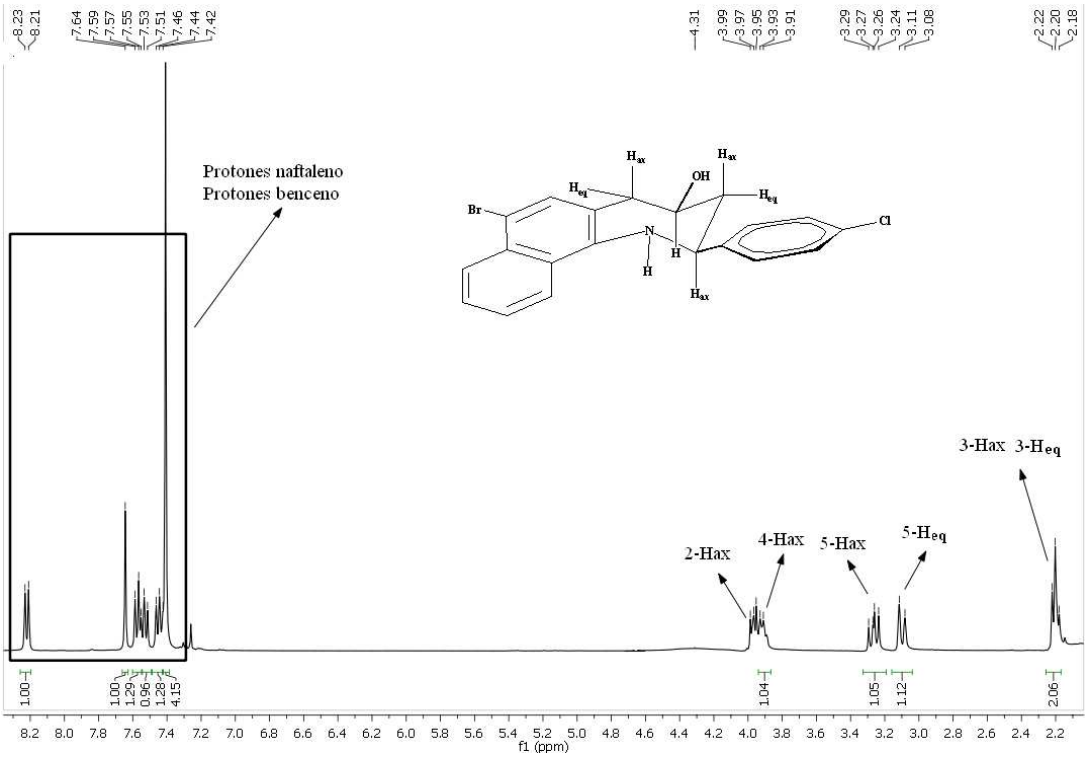


Figura 37. Espectro de RMN ^{1}H de la *cis*-2-(2´-clorofenil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]-azepina 12e

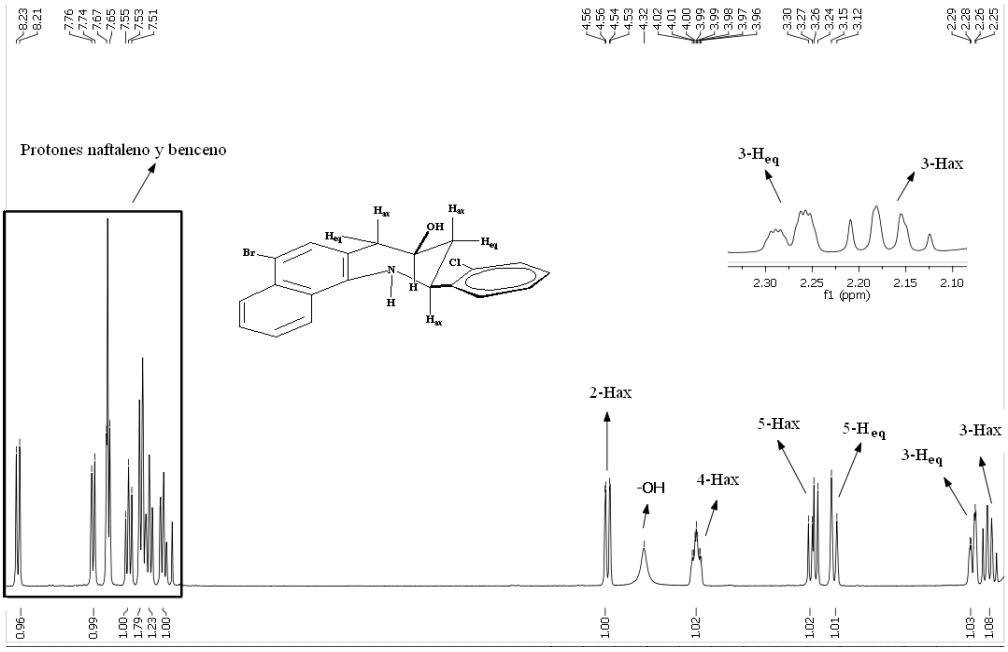


Figura 38. Espectro de RMN ^{1}H de la *cis*-2-(5´-metiltiofen-2´-il)-4-hidroxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina 13b

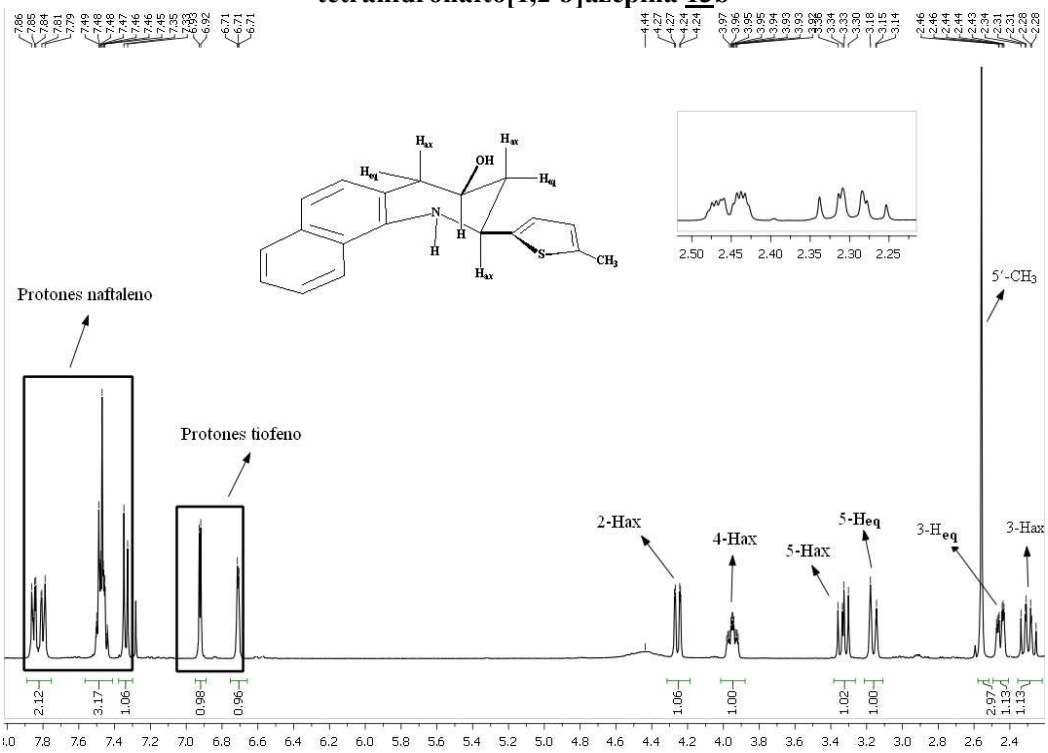
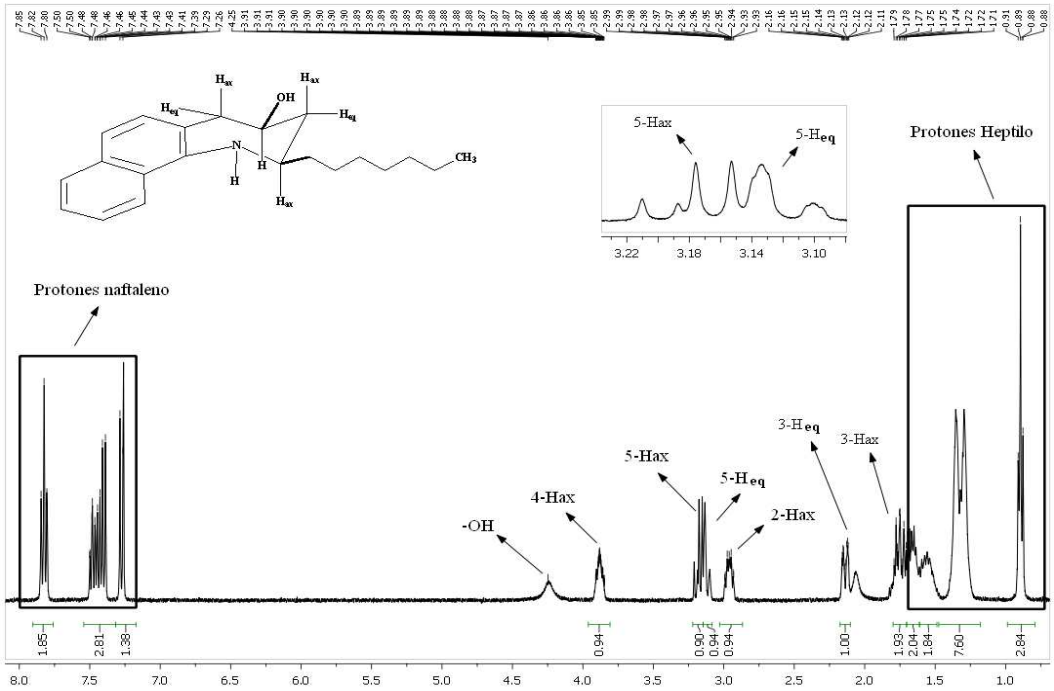


Figura 39. Espectro de RMN ^{1}H de la *cis*-2-*n*-heptil-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]-azepina 15c



Un análisis minucioso de las seis señales generadas por los protones del anillo azepínico en los espectros de RMN ^{1}H de **12a-g, 13a-f, 14a-e** y **15a-d** mostró que la señal que generalmente se registra como doblete de doblete (dd), entre 4.55-3.95 ppm (para **12a-g, 13a-f** y **14a-e)**, o doblete de triplete de doblete (dtd) y (dddd), entre 3.09-2.96 ppm (para **15a-d**), es generada por el protón metínico 2-H_{ax}, el cual presenta dos importantes constantes de acoplamiento de alrededor de 11.0 y 2.0 Hz, que son características para los acoplamientos axial-axial y axial-ecuatorial con los protones 3-H_{ax} y 3-H_{eq}, respectivamente; adicionalmente, para este mismo protón, dos constantes de acoplamiento de 6.0 y 7.4 Hz son características en los espectros de los γ-amino-alcoholes 2-alquilsustituidos **15a-d**, valores que corresponden a los acoplamientos con los protones vecinales 1´´-H_A y 1´´-H_B, respectivamente, de los sustituyentes 2-feniletilo, butilo y/o heptilo. El triplete de doblete de doblete (tdd) que se registra en las regiones comprendidas entre 4.0-3.91 ppm (para **12a-g, 13a-f** y **14a-e**) y 3.21-3.18 ppm (para **15a-d**) fue asignado al otro protón metínico 4-H_{ax}, éste presenta tres constantes de acoplamiento con los

protones vecinales, una axial-axial de 10.0 Hz ($^3J_{4\text{-Hax},5\text{-Hax}}$ = $^3J_{4\text{-Hax},3\text{-Hax}}$), y dos de tipo axial-ecuatorial de 4.0 Hz ($^3J_{4\text{-Hax, 3-Heq}}$) y 2.0 Hz ($^3J_{4\text{-Hax, 5-Heq}}$), respectivamente. La señal en forma de doblete de doblete (dd) que aparece en las regiones comprendidas entre 3.36-3.25 ppm (para **12a-g, 13a-f** y **14a-e**) y 3.36-3.18 ppm (para **15a-d**), fue asignada al protón metilénico 5-H_{ax}; la señal de este protón posee dos constantes de acoplamiento de gran magnitud debido a su acoplamiento geminal con 5-H_{eq} ($^2J_{5\text{-Hax, 5-Heq}}$ = 13.5 Hz) y otro de tipo axial-axial con el protón vecinal 4-H_{ax} ($^3J_{5\text{-Hax, 4-Hax}}$ = 10.0 Hz). Muy cerca de la señal generada por el protón 5-H_{ax} se encuentra la de su protón geminal 5-H_{eq}, que se registra generalmente como un doblete de triplete (dt) en la región comprendida entre 3.19-3.08 ppm, y presenta una constante de acoplamiento geminal de 13.5 Hz y otra pequeña de 2.0 Hz, que corresponden al acoplamiento ecuatorial-axial con el protón vecinal 4-H_{ax} y al acoplamiento de tipo W con el protón 3-H_{eq}.

La señal que generalmente se registra como un doblete de doblete de triplete (ddt) en la región entre 2.48-2.20 ppm, fue asignada como perteneciente al protón metilénico 3-H_{eq}, éste presenta una constante de acoplamiento grande de 12.0-14.0 Hz con su protón geminal 3-H_{ax}, una constante de acoplamiento ecuatorial-axial pequeña de 3.5-4.6 Hz con el protón vecinal 4-H_{ax}, y una constante de acoplamiento de igual magnitud (de 1.6-2.5 Hz) con los protones 2-H_{ax} y 5-H_{eq}; con este último protón la interacción es espacial y del tipo W.

Por último, con respecto a las señales generadas por los protones del anillo tetrahidroazepínico, en la zona de campo más alto de estos espectros se encuentra la señal que fue asignada al protón 3-H_{ax}; éste resuena en la región comprendida entre 2.30-1.75 ppm y su señal se registra como doblete de doblete de doblete (ddd), y posee tres constantes de acoplamiento de gran magnitud, una geminal de 12.0-14.0 Hz ($^2J_{3\text{-Hax, 3-Heq}}$) y dos axial-axial de 11.8-11.0 Hz ($^3J_{3\text{-Hax, 2-Hax}}$) y de 10.1-9.0 Hz ($^3J_{3\text{-Hax, 4-Hax}}$), respectivamente.

Por otro lado, en la región de campo más alto de los espectros de los compuestos 2-alquilsustituidos **15a-d**, se registran cuatro o cinco grupos de señales que integran para cuatro, nueve o quince protones que corresponden a los protones de los fragmentos 2-feniletilo, *n*-butilo y *n*-heptilo, respectivamente. Así, entre 2.14-2.02 ppm

(para **15a** y **15d**, sustituyente 2-feniletilo) y entre 1.84-1.63 ppm (para **15b** y **15c**, *n*-butilo y *n*-heptilo, respectivamente), se localizan dos señales independientes en forma de doblete de triplete de doblete o de doblete de doblete de triplete (dtd o ddt, para **15a** y **15d**) o de multiplete (para **15b** y **15c**), que son generadas por los protones metilénicos diastereotópicos 1´´-H_A y 1´´-H_B, presentando tres constantes de acoplamiento, una geminal de 13.7-13.5 Hz ($^2J_{1''\text{-}H_A,\ 1''\text{-}H_B}$) y dos vecinales de 10.1-8.8 Hz ($^3J_{1''\text{-}H_A,\ 2''\text{-}H_A}$, $^3J_{1''\text{-}H_B,\ 2''\text{-}H_A}$) y de 7.1-6.0 Hz ($^3J_{1''\text{-}H_A,\ 2''\text{-}H_B}$, $^3J_{1''\text{-}H_B,\ 2''\text{-}H_B}$). Los protones 2´´-$H_A$ y 2´´-H_B resuenan a diferentes frecuencias en forma de doblete de doblete de doblete (ddd, para **15a** y **15d**) o de multiplete (para **15b** y **15c**) en la regiones comprendidas entre 2.92-2.89 ppm y 1.63-1.49 ppm, respectivamente; estos protones presentan tres constantes de acoplamiento, una geminal de magnitud 13.7-13.5 Hz ($^2J_{2''\text{-}H_A,\ 2''\text{-}H_B}$) y dos vecinales, una de 10.0-9.1 Hz y otra de 7.1-7.0 Hz con los protones 1´´-H_A y 1´´-H_B, respectivamente. Los protones metilénicos 3´´-H, 4´´-H, 5´´-H y 6´´-H del fragmento alquílico (para **15b** y **15c**), se registran como multipletes a campo más alto, entre 1.46-1.21 ppm; la señal de los protones del grupo metilo terminal (fragmentos: *n*-butilo, *n*-heptilo) se registra como un triplete (t) entre 0.97-0.89 ppm, y posee una única constante de acoplamiento vecinal de 7.3-6.9 Hz.

Igual que en los cicloaductos precursores, en la zona aromática de los espectros de los γ-amino-alcoholes **12a-g, 13a-f, 14a-e** y **15a-d** se pueden distinguir las señales correspondientes a los 5 ó 6 protones del anillo de naftaleno, cuyos desplazamientos químicos y multiplicidades son: 6-H (7.65 ppm, d, J = 8.0-8.4 Hz y/o 7.32 ppm, s), 7-H (7.47 ppm, d, J = 8.0-8.4 Hz), 8-H (8.23-7.82 ppm, dd, J = 8.3, 1.2 Hz), 9-H (7.53-7.50 ppm, td, J = 8.3, 1.1 Hz), 10-H (7.51-7.44 ppm, td, J = 8.3, 1.2 Hz), y 11-H (7.95-7.58 ppm, dd, J = 8.3, 1.1 Hz). Las señales del anillo de benceno (para **12a-g**, **15a** y **15d**), que dependiendo el grado de sustitución, integran para 3-5 protones (2´-H, 3´-H, 4´-H, 5´-H y 6´-H). En los espectros de **14a-d** se registran dos señales localizadas hacia campo más alto, que corresponden a los protones 3´-H y 4´-H del sustituyente furilo; estos protones, dependiendo del grado de sustitución del anillo, resuenan como doblete (J = 3.1 Hz) o doblete de dobletes (dd, J = 3.1, 0.7 Hz) entre 6.35-6.20 ppm (para 3´-H) y entre 6.60-5.99 ppm (para 4´-H).

En todos los casos, la asignación correcta de los desplazamientos químicos de cada uno de los anteriores protones se corroboró con la ayuda de los espectros de correlación homonuclear $^{1}H,^{1}H$-COSY y heteronuclear HMBC y HSQC, gracias a los cuales se logró también la asignación inequívoca de los desplazamientos químicos de todos los carbonos. En las figuras 40, 41 y 42 se presentan expansiones de la zona alifática de los espectros de $^{1}H,^{1}H$-COSY de los compuestos **12e**, **13b** y **15c**, en los que se resaltan con líneas coloreadas las correlaciones que presentan los seis protones del anillo tetrahidroazepínico: en amarillo, la correlación del protón metínico 2-H_{ax} con 3-H_{ax}, en negro, la correlación de 2-H_{ax} con 3-H_{eq}, en verde, la correlación de 4-H_{ax} con 3-H_{ax}, en morado, la correlación de 4-H_{ax} con 3-H_{eq}, en fucsia, la correlación de 4-H_{ax} con 5-H_{ax}, en anaranjado, la correlación de 4-H_{ax} con 5-H_{eq}, en azul, la correlación geminal de 5-H_{ax} con 5-H_{eq}, en rojo, la correlación geminal de 3-H_{ax} con 3-H_{eq} y, por último, con la línea punteada café, la correlación de tipo W entre los protones ecuatoriales 3-H_{eq} y 5-H_{eq}.

Como se puede observar claramente en estos espectros, la magnitud de estas interacciones (tamaño de los contornos) es proporcional a los valores de las constantes de acoplamiento, las cuales, a su vez, determinan la disposición espacial de cada protón y, por ende, la estereoquímica de los γ-amino-alcoholes obtenidos.

Figura 40. Región alifática del espectro $^{1}H,^{1}H$-COSY de la *cis*-2-(2´-clorofenil)-4-hidroxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina 12e

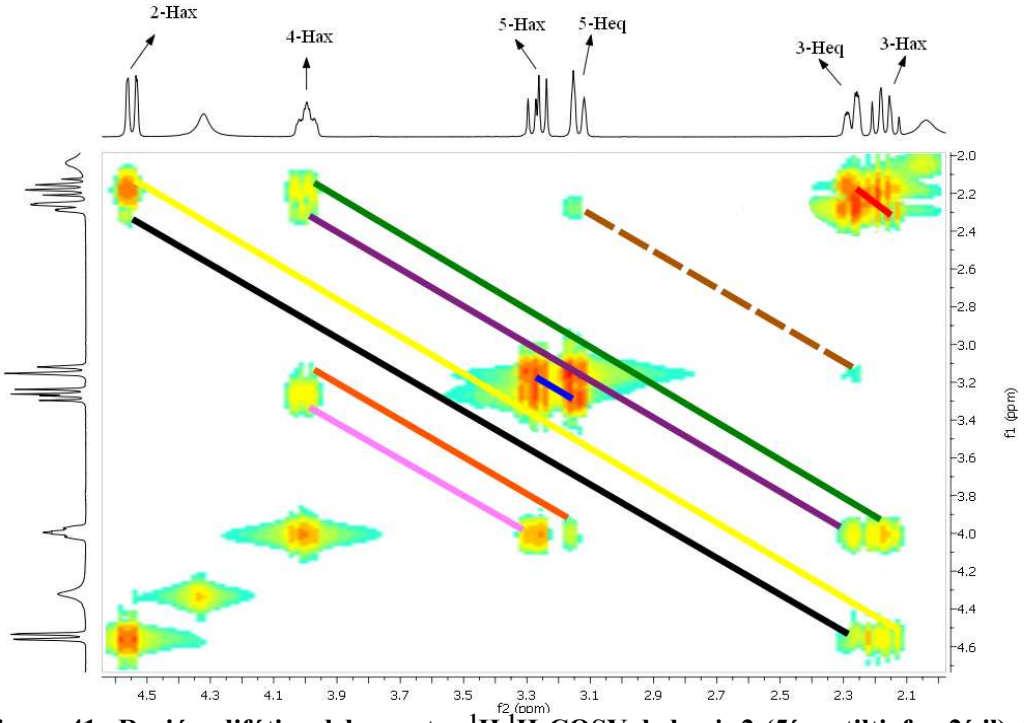
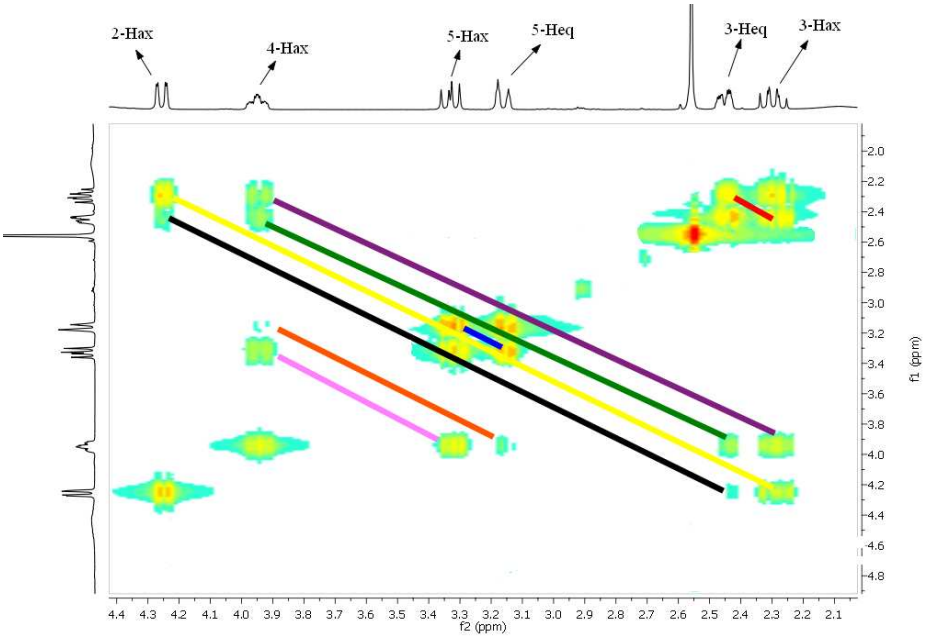
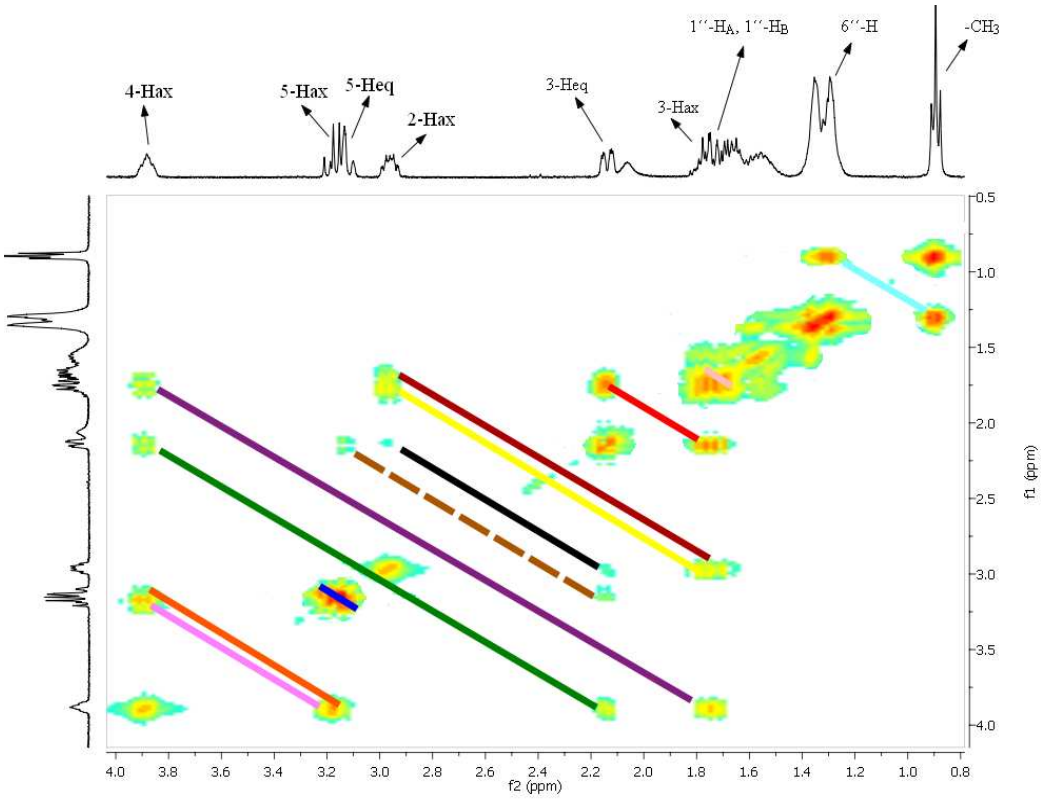


Figura 41. Región alifática del espectro $^{1}H,^{1}H$-COSY de la *cis*-2-(5´-metiltiofen-2´-il)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina 13b



Adicionalmente, en el espectro de $^{1}H,^{1}H$-COSY de **15c** se aprecian las correlaciones que presentan los protones del fragmento heptilo, destacándose el acoplamiento del protón metínico 2-H_{ax} con los protones vecinales 1´´-H_A y 1´´-H_B (línea vino-tinto), así como la correlación geminal entre 1´´-H_A y 1´´-H_B (línea rosada) y la correlación vecinal de los protones metilénicos 6´´-H con el grupo metilo terminal (línea azul celeste).

Figura 42. Región alifática del espectro $^{1}H,^{1}H$-COSY de la *cis*-2-*n*-heptil-4-hidroxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina 15c



La interpretación de los espectros de RMN ^{13}C, HMBC y HSQC confirmó de manera definitiva la formación de los amino-alcoholes esperados y, a su vez, permitió realizar la asignación inequívoca de los desplazamientos químicos de todos los carbonos (Tablas 17 y 19). Las señales de los cuatro carbonos alifáticos del anillo tetrahidroazepínico de **12a-g, 13a-f, 14a-e** y **15a-d** en los espectros de RMN ^{13}C, están localizadas entre 61.7-52.4 ppm

(para 2-C), 48.5-44.0 ppm (para 3-C), 70.1-69.3 ppm (para 4-C) y 44.7-43.4 ppm (para 5-C).

En los espectros de RMN ^{13}C de **15a-d**, también se registran las señales generadas por los carbonos alifáticos de los fragmentos 2-feniletilo, *n*-butilo y *n*-heptilo, localizadas éstas entre 39.8-37.6 ppm (1´´-C), 32.9-26.6 ppm (2´´-C), y en el caso del derivado 2-heptil sustituido **15c**, las señales de los carbonos 3´´-C, 4´´-C, 5´´-C y 6´´-C se registran en la región entre 31.9-22.7 ppm. Es característico observar en los espectros de RMN ^{13}C de los derivados 2-*n*-butil(*n*-heptil)sustituidos **15b** y **15c** una señal en 14.3 (4´´-C, para **15b**) o en 14.2 (7´´-C, para **15c**) correspondiente al carbono del metilo terminal.

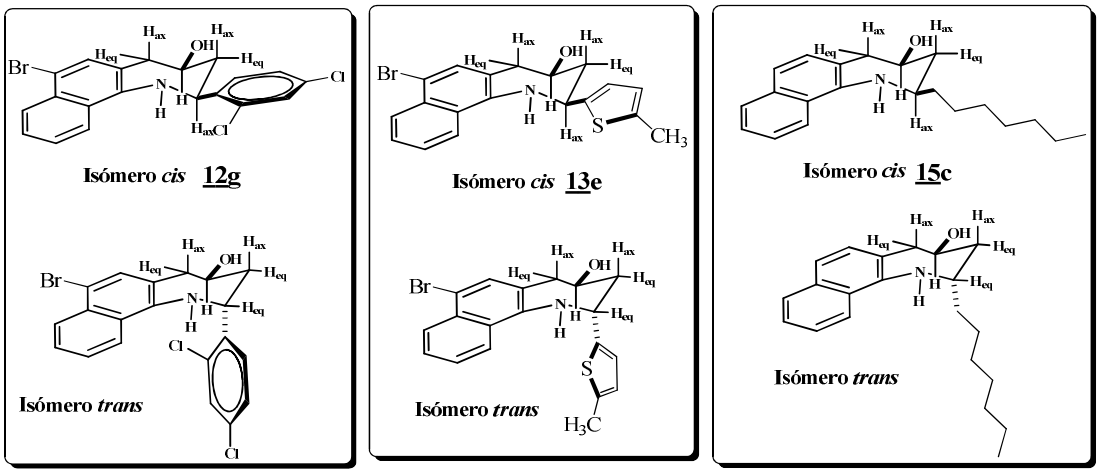
Al igual que en los espectros de RMN ^{13}C de los cicloaductos precursores, en los espectros de los derivados **12a-g, 13a-f, 14a-e** y **15a-d** también se observan señales para los 10 carbonos aromáticos del anillo de naftaleno, para los 6 carbonos del anillo de benceno, así como las cuatro señales generadas por los carbonos del anillo de tiofeno o furano.

Así como los valores de las constantes de acoplamiento se utilizaron para determinar la estereoquímica de los cicloaductos, también se tuvieron en cuenta para definir la estereoquímica de los grupos 4-OH y 2-arilo(heteroarilo, alquilo) en el anillo tetrahidroazepínico de los productos finales. De los valores de las constantes de acoplamiento encontrados, se deduce que el protón 2-H tiene una disposición axial, mientras que el grupo hidroxilo 4-OH tiene una orientación ecuatorial. En consecuencia, los grupos 2-arilo(heteroarilo, alquilo) y 4-OH tienen una estereoquímica *cis-eq,eq* entre sí.

Sin embargo, fue sólo a través de las correlaciones espaciales que se registraron en los espectros NOESY que quedó plenamente confirmada la estereoquímica *cis*- en las 2-aril(heteroaril, alquil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **12a-g, 13a-f, 14a-e** y **15a-d**. En estos espectros se observa muy bien la interacción espacial entre los protones metínicos 2-H y 4-H (círculo rojo), indicando con esto que ambos se encuentran en el mismo plano del anillo azepínico, y puesto que ya se había determinado que son protones axiales (según los valores de las constantes de acoplamiento) no fue difícil entonces concluir que los sustituyentes 4-OH y 2-aril(heteroaril, alquil) también están ubicados del

mismo lado del anillo, pero con orientación ecuatorial; es decir, son *cis* entre sí. Es pertinente mencionar que si la estereoquímica de los cicloaductos obtenidos hubiera sido la *trans*, el cross peak entre 2-H y 4-H no se hubiera registrado en los espectros NOESY de los amino-alcoholes finales. En la figura 43 se representan las estructuras de los posibles estereoisómeros *cis* y *trans* de las tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **12g**, **13e** y **15c**.

Figura 43. Estructuras de los isómeros *cis* y *trans* de los γ-amino-alcoholes 12g, 13e y 15c



Así y con el fin de no dejar lugar a dudas sobre la anterior conclusión, en las figuras 44, 45 y 46, como ejemplos ilustrativos, se reproducen los espectros NOESY de los compuestos **12g**, **13e** y **15c.**

Adicionalmente y no menos importante, los espectros NOESY también dan información muy valiosa sobre la conformación del anillo tetrahidroazepínico. Gracias a la interacción espacial 1,3-diaxial que se observa entre los protones metilénicos 3-H_{ax} y 5-H_{ax} (círculo azul), se concluyó que en las nuevas *cis*-2-aril-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas el anillo azepínico adopta una conformación de silla.

Los resultados obtenidos confirman fehacientemente que el proceso de apertura del enlace N-O en los cicloaductos isoxazolidínicos **8a-g**, **9a-f**, **10a-e** y **11a-d** ocurrió con completa estereoespecificidad, corroborando de paso la estereoquímica *exo* de los cicloaductos precursores.

Figura 44. Expansión de la zona alifática del espectro NOESY de la 4-bromo-*cis*-2-(2´,4´-diclorofenil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina <u>12</u>g

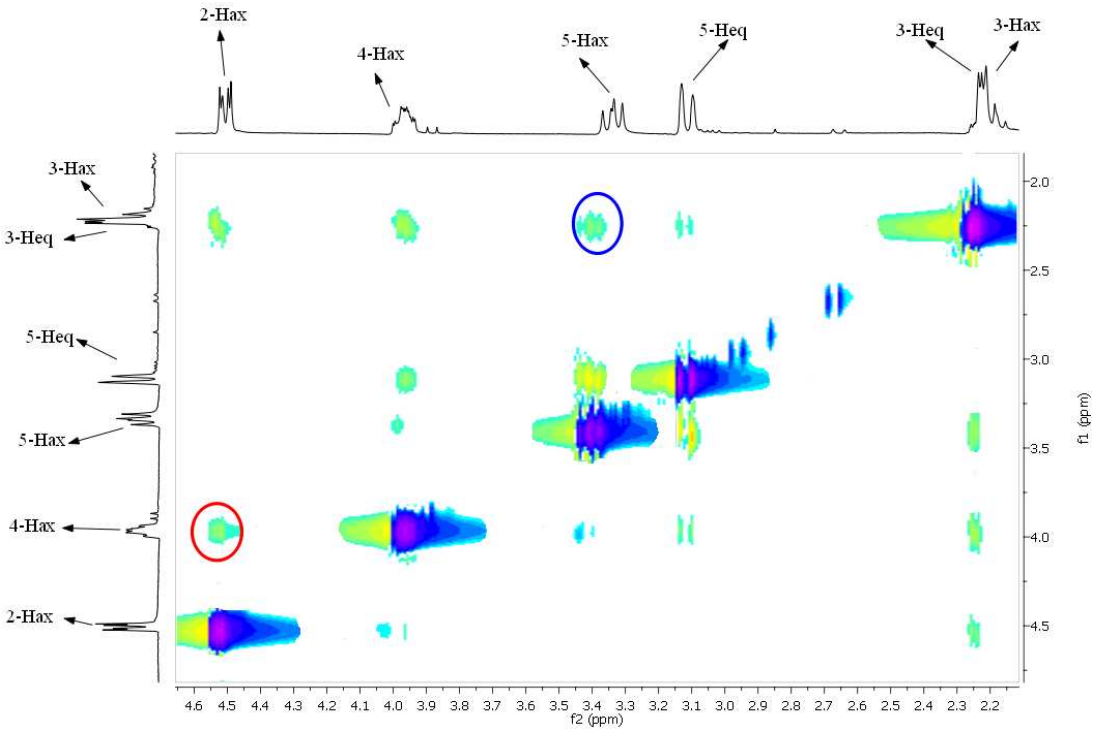


Figura 45. Expansión de la zona alifática del espectro NOESY de la 4-bromo-*cis*-2-(5´-metiltiofen-2´-il)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina <u>13</u>e

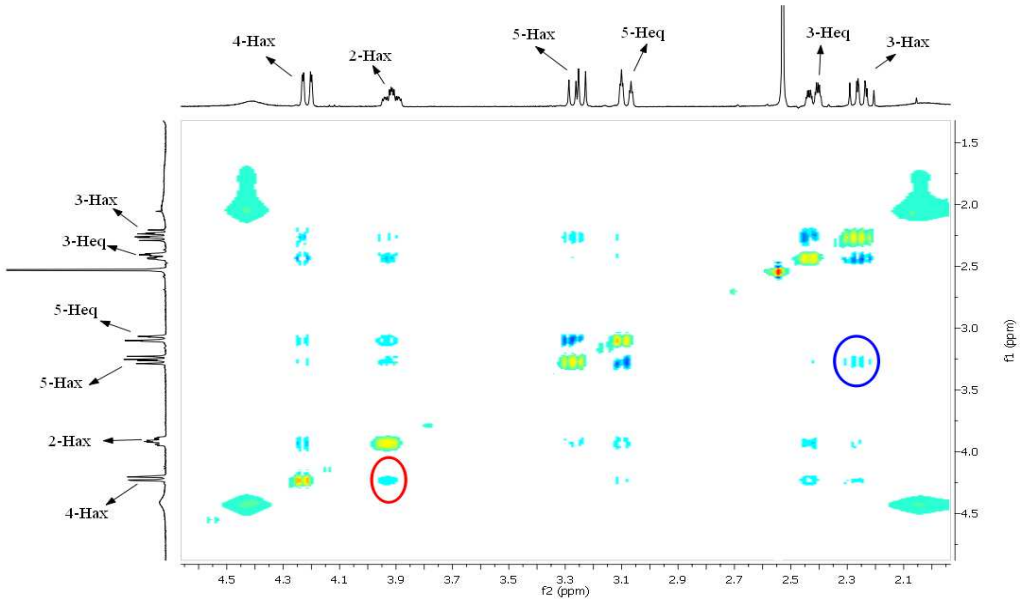


Figura 46. Expansión de la zona alifática del espectro NOESY de la *cis*-2-*n*-heptil-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina 15c

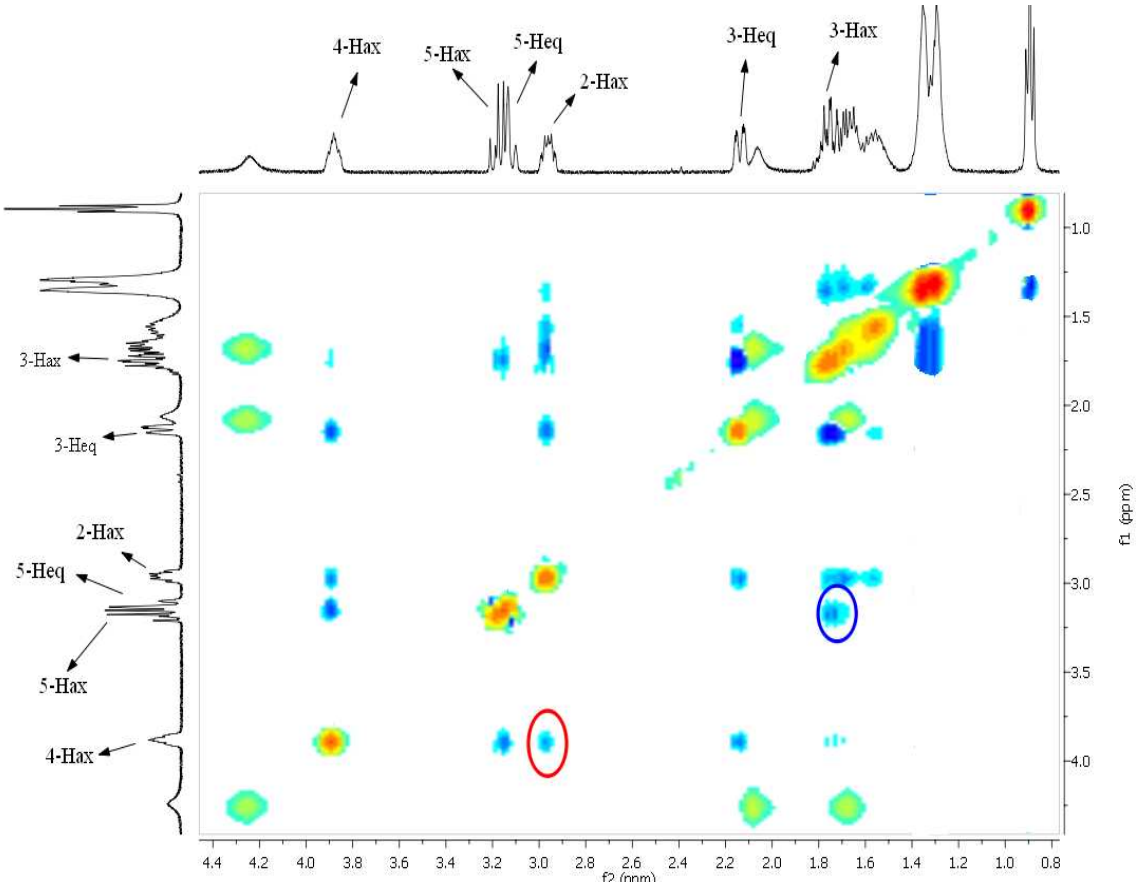
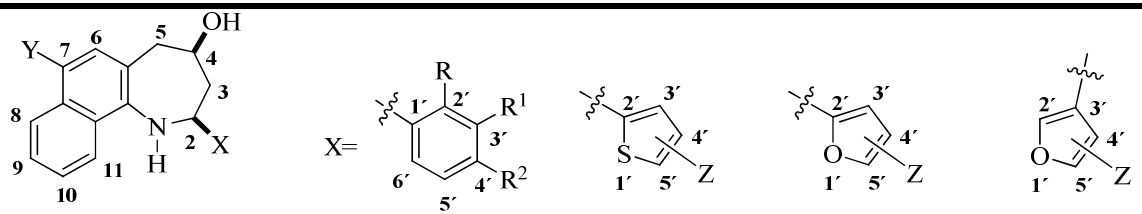


Tabla 16. Desplazamientos químicos (δ, ppm) y constantes de acoplamiento (*J*, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^{1}H de las *cis*-2-aril(heteroaril)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 12a-g, 13a-f y 14a-e

Desplazamientos Químicos (δ, ppm), Multiplicidades y Constantes de Acoplamiento (*J*, Hz) de los Protones



12a-g, 13a-f, 14a-e
Y=H,Br

12a-g **13a-f** **14a-e**

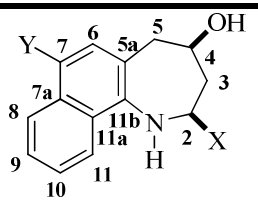
Com	Protones azepínicos						Protones del naftaleno						Protones del benceno o heterocíclicos						
	2-H_{ax}	3-H_{ax}	3-H_{eq}	4-H_{ax}	5-H_{ax}	5-H_{eq}	6-H	7-H	8-H	9-H	10-H	11-H	2′-H	3′-H	4′-H	5′-H	6′-H	Otros: -CH_3 -OCH_3	Otros: -OH
12a	4.01 dd 12.0, 6.3	2.33-2.16 m		3.94 tdd 9.8, 3.4, 1.8	3.28 dd 13.6, 9.8	3.12 dt 13.6, 1.8	7.66 s	------	8.22 d a 8.3	7.53 t 8.3	7.44 t 8.3	7.61 d a 8.3	7.42 dd 8.4, 1.6	7.45 t 8.3	7.48 dd 8.2, 1.6	7.45 t 8.3	7.42 dd 8.4, 1.6	------	4.40 s a
12b	3.97 dd 10.2, 3.8	2.31-2.20 m		3.91 tdd 9.9, 3.5, 2.2	3.30 dd 13.5, 9.9	3.11 dd 13.5, 2.2	7.65 s	------	8.23 dd 8.3, 1.2	7.53 td 8.3, 1.0	7.44 td 8.3, 1.2	7.63 dd 8.3, 1.0	7.31 s	------	7.21 d 7.6	7.33 t 7.6	7.28 d 7.6	2.42 s	4.50 s a
12c	4.01 dd 10.0, 4.3	2.33-2.29 m		3.93 tdd 9.9, 3.6, 2.3	3.33 dd 13.5, 9.9	3.12 dt 13.5, 2.3	7.65 s	------	8.21 dd 8.2, 1.1	7.53 td 8.2, 0.7	7.45 td 8.2, 1.1	7.64 dd 8.2, 0.7	7.06 d 2.4	------	6.92 ddd 8.1, 2.4, 0.7	7.35 t 8.1	7.05 dd 8.1, 0.7	3.84 s	4.67 s a

12d	3.99-3.95 m	2.22-2.17 m		3.94-3.87 m	3.25 dd 13.5, 9.9	3.10 d a 13.5	7.64 s	------	8.22 d a 8.3	7.53 t 8.3	7.45 t 8.3	7.58 d a 8.3	7.42-7.40 m		------	7.42-7.40 m		------	4.31 s a
12e	4.55 dd 11.3, 1.6	2.18 ddd 12.7, 11.3, 9.8	2.27 ddt 12.7, 3.5, 1.6	3.99 tdd 9.8, 3.5, 1.8	3.27 dd 13.6, 9.8	3.14 d a 13.6	7.66 s	------	8.22 d a 8.4	7.53 t 8.4	7.43 t 8.4	7.66 d a 8.4	------	7.43 d a 7.7	7.31 td 7.7, 1.2	7.40 t 7.7	7.75 dd 7.7, 1.2	-----	4.32 s a
12f	4.25 dd 11.3, 1.7	2.28 ddd 13.0, 11.3, 10.1	2.22 ddt 13.0, 4.1, 1.7	3.95 tdd 10.1, 4.1, 2.4	3.36 dd 13.5, 10.1	3.14 d a 13.5	7.66 s	------	8.23 d a 8.3	7.53 t 8.3	7.43 td 8.3, 1.0	7.61 d a 8.3	------	7.24 dd 7.5, 0.9	7.28 td 7.5, 1.4	7.33 td 7.5, 1.5	7.70 d a 7.5	2.28 s	4.64 s a
12g	4.51 dd 10.2, 3.3	2.30-2.09 m		3.96 tdd 10.1, 4.6, 2.3	3.34 dd 13.5, 10.1	3.11 d a 13.5	7.65 s	------	8.23 dd 8.4, 1.2	7.55 td 8.4, 1.0	7.47 td 8.4, 1.2	7.68 d a 8.4	------	7.47 d 2.1	------	7.36 dd 8.4, 2.1	7.72 d 8.4	-----	4.51 s a
13a	4.36 dd 11.6, 2.0	2.34 ddd 12.4, 11.6, 10.0	2.48 ddt 12.4, 4.0, 2.0	3.96 tdd 10.0, 3.5, 1.8	3.27 dd 13.6, 10.0	3.17 dt 13.6, 1.8	7.35 d a 8.0	7.49 d a 8.0	7.84 dd 7.4, 2.0	7.50-7.44 m		7.77-7.75 m	------	7.14 dd 3.5, 1.4	7.06 dd 5.1, 3.5	7.32 dd 5.1, 1.4	------	-----	4.44 s a
13b	4.23 dd 11.6, 2.0	2.27 ddd 12.4, 11.6, 10.0	2.42 ddt 12.4, 4.0, 2.0	3.93 tdd 10.0, 4.0, 2.0	3.31 dd 13.2, 10.0	3.14 dt 13.2, 2.0	7.32 d a 8.4	7.46 d a 8.4	7.83 dd 6.6, 2.6	7.48-7.42 m		7.78 dd 7.2, 2.0	------	-----	6.92 d 5.2	7.26 d 5.2	------	2.54 s	4.44 s a
13c	4.38 dd 11.2, 2.4	2.41-2.29 m		4.0-3.96 m	3.36 dd 13.6, 10.0	3.19 dt 13.6, 2.4	7.36 d a 8.4	7.49 d a 8.4	7.86 dd 6.6, 3.0	7.47-7.43 m		7.70 dd 6.2, 3.4	------	6.90 d 3.2	6.69 dd 3.2, 0.8	------	------	2.23 s	4.40 s a
13d	4.34 dd 11.7, 1.9	2.30 ddd 12.2, 11.7, 10.0	2.46 ddt 12.2, 4.1, 1.9	3.95 tdd 10.0, 4.1, 2.0	3.29 dd 13.6, 10.0	3.11 dt 13.4, 2.0	7.66 s	-----	8.24 dd 8.4, 1.5	7.56 td 8.4, 1.2	7.51 td 8.4, 1.5	7.75 d a 8.4	------	7.14 dd 3.5, 1.1	7.07 dd 5.1, 3.5	7.34 dd 5.1, 1.1	------	------	4.43 s a

13e	4.22 dd 11.6, 2.0	2.25 ddd 12.6, 11.6, 9.9	2.42 ddt 12.6, 4.0, 2.0	3.91 tdd 9.9, 4.0, 2.0	3.26 dd 13.6, 9.9	3.08 dt 13.6, 2.0	7.63 s	-----	8.22 dd 8.0, 1.3	7.54 td 8.0, 1.1	7.51 td 8.0, 1.3	7.76 dd 8.0, 1.1	------	6.89 d 3.4	6.68 dd 3.4, 1.0	-----	------	2.53 d 1.0	4.41 s a
13f	4.34 dd 11.1, 2.5	2.29 ddd 12.1, 11.1, 10.0	2.36 ddt 12.1, 3.5, 2.5	3.99-3.90 m	3.29 dd 13.5, 10.0	3.12 dt 13.5, 2.0	7.66 s	-----	8.23 dd 8.4, 1.4	7.54 td 8.4, 1.1	7.48 td 8.4, 1.4	7.66 d a 8.4	------	-----	6.89 d 5.1	7.24 d 5.1	------	2.20 s	4.36 s a
14a	4.15 dd 11.6, 2.0	2.25 ddd 12.5, 11.6, 10.0	2.47 ddt 12.5, 4.0, 2.0	3.95 tdd 10.0, 4.0, 2.0	3.31 dd 13.5, 10.0	3.14 dt 13.5, 2.0	7.32 d 8.3	7.47 d 8.3	7.94 d a 8.2	7.51 td 8.2, 1.2	7.46 td 8.2, 1.3	7.84 d a 8.2	------	6.35 dd 3.1, 0.8	6.43 dd 3.1, 1.9	7.51 dd 1.9, 0.8	------	------	4.75 s a
14b	4.09 dd 11.6, 2.0	2.24 ddd 12.1, 11.6, 9.9	2.43 ddt 12.1, 4.1, 2.2	3.94 tdd 9.9, 4.1, 2.2	3.30 dd 13.7, 9.9	3.13 dt 13.7, 2.2	7.31 d 8.3	7.46 d 8.3	7.92 d a 8.2	7.50 td 8.2, 1.3	7.45 td 8.2, 1.0	7.84 d a 8.2	------	6.20 d 3.0	5.99 dd 3.0, 1.0	-------	------	2.38 s	4.74 s a
14c	4.13 dd 11.8, 2.0	2.22 ddd 12.7, 11.8, 9.8	2.46 ddt 12.7, 4.1, 2.0	3.94 tdd 9.8, 4.1, 2.0	3.26 dd 13.5, 9.8	3.08 dt 13.5, 2.0	7.64 s	-----	8.23-8.19 m	7.60-7.52 m		7.98-7.90 m	------	6.34 dd 3.2, 0.7	6.42 dd 3.2, 1.9	7.51 dd 1.9, 0.7	------	-------	4.73 s a
14d	4.07 dd 11.5, 2.0	2.21 ddd 12.4, 11.5, 9.8	2.42 ddt 12.4, 4.0, 2.0	3.93 tdd 9.8, 4.0, 2.0	3.25 dd 13.6, 9.8	3.08 dt 13.6, 2.0	7.64 s	-----	8.25-8.19 m	7.60-7.51 m		7.94-7.86 m	------	6.20 d 3.0	5.99 dd 3.0, 0.9	-------	------	2.37 s	4.70 s a
14e	4.03 dd 11.5, 2.1	2.20 ddd 12.0, 11.5, 10.1	2.31 ddt 12.0, 4.6, 2.1	3.93 tdd 10.1, 4.6, 2.1	3.30 dd 13.6, 10.1	3.15 dt 13.6, 2.1	7.32 d 8.3	7.45 d 8.3	7.85-7.81 m	7.47-7.43 m		7.74-7.70 m	7.54 d 0.5	------	6.60 dd 1.6, 0.5	7.50 dd 1.6	------	-----	4.34 s a

Tabla 17. Desplazamientos químicos (δ, ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las *cis*-2-aril(heteroaril)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 12a-g, 13a-f y 14a-e

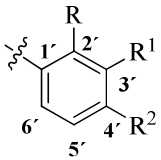
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS CARBONOS (δ, ppm)



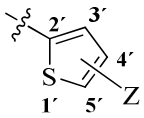
12a-g, 13a-f, 14a-e

Y=H,Br

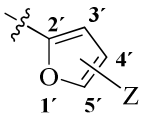
X=

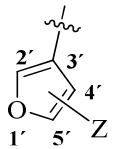


12a-g



13a-f





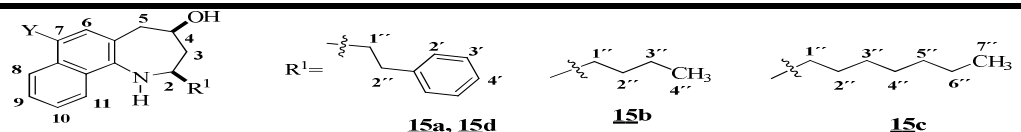
14a-e

Com	Carbonos azepínicos				Carbonos del naftaleno										Protones del benceno o heterociclo							
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	7a-C	8-C	9-C	10-C	11-C	11a-C	11b-C	1′-C	2′-C	3′-C	4′-C	5′-C	6′-C	-CH_3	OCH_3
12a	61.3	47.4	69.7	44.1	125.3	133.4	114.1	131.7	128.1	126.5	126.7	120.6	127.5	144.4	144.1	126.7	128.1	128.3	128.1	126.7	….	…..
12b	61.7	47.1	69.6	44.3	125.5	133.5	114.9	131.6	128.1	126.5	126.7	120.5	127.7	144.1	143.8	127.3	139.0	129.0	128.1	129.2	21.6	…..
12c	61.6	46.9	69.6	44.0	125.7	133.4	115.3	131.6	128.2	126.7	126.8	120.6	127.7	143.2	145.4	119.1	160.3	113.8	130.4	112.3	----	55.6
12d	60.6	47.3	69.7	44.1	125.5	133.5	115.1	131.6	128.1	126.6	126.7	120.3	127.7	143.8	142.7	128.2	129.5	134.0	129.5	128.2	----	-----
12e	56.5	46.0	69.6	44.3	125.4	133.5	114.9	131.6	127.9	126.5	127.2	120.7	127.8	144.0	141.6	132.8	128.0	129.2	128.0	126.8	----	-----
12f	57.2	46.2	69.9	44.1	125.6	133.6	115.3	131.6	128.0	126.7	126.8	120.4	127.5	143.7	142.0	134.8	128.0	131.0	128.0	125.8	19.8	-----
12g	56.8	45.6	69.1	44.0	125.7	133.5	120.7	131.6	128.1	126.9	127.0	120.7	127.6	142.1	139.2	133.0	129.9	133.8	128.3	128.8	-----	-----
13a	56.3	48.5	70.0	44.7	125.1	130.0	122.5	133.9	129.1	125.7	126.3	120.6	127.0	143.9	-----	147.9	124.3	127.0	127.3	-----	-----	-----

13b	56.5	48.2	70.1	44.7	124.9	130.2	122.3	133.9	129.1	125.7	126.2	120.5	126.9	144.0	-----	145.5	124.4	125.3	139.5	-----	15.8	-----
13c	54.6	48.4	70.1	44.8	124.7	130.3	122.2	133.8	129.1	125.6	126.2	120.2	126.6	144.0	-----	141.1	133.7	123.5	130.4	-----	14.4	-----
13d	55.7	47.8	69.5	43.9	125.7	133.4	115.2	131.5	128.0	126.7	126.8	120.7	127.9	143.5	-----	147.2	124.3	127.1	124.8	-----	-----	-----
13e	56.1	47.7	69.7	43.9	125.6	133.5	115.0	131.6	128.1	126.7	126.8	120.7	127.8	143.6	-----	144.8	124.3	125.0	139.4	-----	15.6	-----
13f	54.3	47.9	69.8	44.1	125.4	133.6	115.0	133.6	128.3	126.6	126.8	120.4	127.6	143.7	-----	140.5	133.5	130.3	123.4	-----	13.9	-----
14a	54.0	44.6	69.5	43.8	125.0	129.8	122.2	133.7	128.9	125.5	126.2	120.2	126.9	143.7	-----	156.4	105.8	110.7	142.1	-----	-----	-----
14b	54.2	44.4	69.7	43.8	124.9	129.9	122.0	133.5	128.8	125.4	125.8	120.1	126.7	143.7	-----	154.4	106.4	106.5	151.9	-----	14.1	-----
14c	53.7	44.0	69.3	43.4	126.0	133.5	115.3	131.7	128.0	126.7	126.8	120.7	128.1	143.4	-----	155.9	106.0	110.8	142.4	-----	-----	-----
14d	53.9	44.0	69.3	43.4	125.8	133.4	115.0	131.6	128.0	126.6	126.7	120.6	128.0	143.7	-----	154.0	106.4	106.7	152.0	-----	13.8	-----
14e	52.4	46.7	69.8	44.5	124.5	130.0	121.9	133.5	128.9	125.4	126.0	119.9	126.4	144.0	-----	139.0	128.9	109.0	143.9	-----	-----	-----

Tabla 18. Desplazamientos químicos (δ, ppm) y constantes de acoplamiento (*J*, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^{1}H de las *cis*-2-alquil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 15a-d

Desplazamientos Químicos (δ, ppm), Multiplicidades y Constantes de Acoplamiento (*J*, Hz) de los Protones



15a-d
Y=H,Br

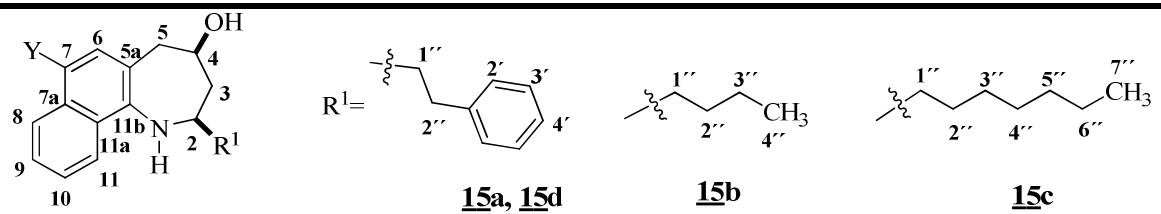
15a, 15d **15b** **15c**

Com	Protones azepínicos						Protones del naftaleno						Protones fragmento alquílico				Protones benceno		
	2-H_{ax}	3-H_{ax}	3-H_{eq}	4-H_{ax}	5-H_{ax}	5-H_{eq}	6-H	7-H	8-H	9-H	10-H	11-H	1´´-H_A	1´´-H_B	2´´-H_A	2´´-H_B	2´-H 6´-H	3´-H 5´-H	4´-H
15a	3.08 dtd 11.3, 6.2, 2.0	1.83 ddd 12.6, 11.3, 9.0	2.21 ddt 12.6, 4.0, 2.0	3.92 tdd 9.0, 4.0, 2.0	3.21 dd 13.7, 9.0	3.15 dt 13.7, 2.0	7.29 d 8.1	7.43 d 8.1	7.84 d a 8.2	7.50 td 8.2, 1.5	7.47 td 8.2, 1.0	7.82 d a 8.2	2.14 dtd 13.7, 8.8 6.2	2.05 ddt 13.7, 9.1, 6.0	2.92 ddd 13.5, 9.1, 7.0	2.90 ddd 13.7, 9.0, 7.0	7.34 dd 7.6, 0.8	7.26 t 7.6	7.25 dd 7.8, 1.0
15d	3.09 dtd 11.2, 7.0, 2.2	1.82 ddd 12.8, 11.2, 9.2	2.20 ddt 12.8, 4.6, 2.2	3.62 tdd 9.0, 4.6, 2.2	3.20 dd 14.0, 9.0	3.14 dt 14.0, 2.2	7.42 s	-----	7.82 d a 8.2	7.50 td 8.3, 1.3	7.40 td 8.3, 1.0	7.80 d a 8.2	2.12 dtd 13.5, 9.8 6.8	2.02 ddt 13.5, 10.1, 7.1	2.89 ddd 13.6, 10.0, 7.1	2.90 ddd 13.7, 10.0, 7.1	7.36 dd 8.2, 1.1	7.30 t 8.2	7.25 dd 8.0, 1.1

Com	Protones azepínicos						Protones del naftaleno						Protones fragmento alquílico								
	2-H_{ax}	3-H_{ax}	3-H_{eq}	4-H_{ax}	5-H_{ax}	5-H_{eq}	6-H	7-H	8-H	9-H	10-H	11-H	1´´-H_A	1´´-H_B	2´´-H_A	2´´-H_B	3´´H	4´´-H	5´´-H	6´´-H	7´´-CH_3
15b	2.97 dddd 11.1, 7.5, 5.6, 2.0	1.76 ddd 12.7, 11.1, 9.2	2.14 ddt 12.7, 3.9, 2.0	3.88 tdd 9.2, 3.9, 2.2	3.19 dd 13.8, 9.2	3.12 dt 13.8, 2.2	7.28 d 8.3	7.40 d 8.3	7.84 d a 8.5	7.48 td 8.5, 1.4	7.43 td 8.5, 1.1	7.82 d a 8.5	1.82-1.67 m		1.63-1.49 m		1.46-1.35 m	0.97 t 7.3	-----	-----	-----
15c	2.96 dddd 11.0, 7.4, 5.5, 2.0	1.75 ddd 12.5, 11.0, 9.1	2.14 ddt 12.5, 4.0, 2.0	3.88 tdd 9.1, 4.0, 2.1	3.18 dd 13.7, 9.1	3.12 dt 13.7, 2.1	7.28 d 8.3	7.40 d 8.3	7.83 d a 8.3	7.48 td 8.3, 1.4	7.43 td 8.3, 1.3	7.81 d a 8.3	1.84-1.70 m	1.70-1.63 m	1.62-1.50 m		1.46-1.21 m				0.89 t 6.9

Tabla 19. Desplazamientos químicos (δ, ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las *cis*-2-alquil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 15a-d

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS CARBONOS (δ, ppm)



15a-d
Y=H,Br

15a, 15d **15b** **15c**

Comp	Carbonos azepínicos				Carbonos del naftaleno										Carbonos fragmento alquílico		Carbonos benceno			
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	7a-C	8-C	9-C	10-C	11-C	11a-C	11b-C	1´´-C	2´´-C	1´-C	2´-C 6´-C	3´-C 5´-C	4´-C
15a	56.0	46.0	69.9	44.3	123.9	130.2	121.4	133.4	128.9	125.2	125.8	119.8	126.3	143.8	39.8	32.9	141.4	128.6	128.4	126.3
15d	56.3	45.5	69.7	43.9	125.9	133.3	115.4	133.5	128.8	125.4	126.0	119.8	127.8	141.7	39.3	32.1	141.3	128.8	128.5	126.3

Comp	Carbonos azepínicos				Carbonos del naftaleno										Carbonos fragmento alquílico						
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	7a-C	8-C	9-C	10-C	11-C	11a-C	11b-C	1´´-C	2´´-C	3´´-C	4´´-C	5´´-C	6´´-C	7´´-CH_3
15b	56.4	46.3	70.0	44.4	124.0	130.3	121.4	133.5	128.9	125.3	125.7	119.8	126.3	144.0	37.6	28.9	22.9	14.3	------	-----	-----
15c	56.2	46.6	70.0	44.5	124.0	130.3	121.3	133.5	128.9	125.2	125.7	119.8	126.3	144.1	38.0	26.6	31.9	29.4	29.7	22.7	14.2

8. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS. ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA, ESTUDIOS DE QSAR Y ACTIVIDAD ANTITUMORAL

Con el propósito de realizar los estudios biológicos propuestos, una serie de derivados rigurosamente purificados de las nuevas *exo*-2-aril(heteroaril)-1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas **8a-g**, **9a-f** y **10a-e** y sus productos de reducción, las *cis*-2-aril(heteroaril)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-1*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas **12a-g**, **13a-f** y **14a-e**, se evaluaron *in vitro* contra cepas de *Leismania chagassi* y *Trypanosoma cruzi*, y paralelamente la evaluación de su citotoxicidad *in vitro* en células de mamífero, cuya finalidad era encontrar moléculas con promisoria actividad antiparasitaria (anti-*Trypanosoma cruzi*, anti-*Leishmania*). Este estudio se realizó en el Centro de Investigaciones de Enfermedades Tropicales (CINTROP) de la UIS.

Adicionalmente, en la búsqueda de nuevos agentes antitumorales, una serie de estos nuevos compuestos fueron seleccionados por el Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de los Estados Unidos para ser evaluados *in vitro* sobre una batería de 60 líneas celulares de cáncer. Por último, tomando como base los resultados de actividad antiparasitaria obtenidos hasta el momento, en la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo en México se realizó un estudio completo de QSAR, con el fin de establecer un modelo teórico predictivo para ser utilizado en la síntesis dirigida de nuevas tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas con actividad antiparasitaria mejorada.

8.1. Actividad antiparasitaria y estudio de QSAR de los compuestos evaluados

8.1.1. Actividad antiparasitaria

Como se mencionó, la evaluación de la actividad antiparasitaria se realizó en el Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales (CINTROP) de la UIS-Bucaramanga, en los marcos de un proyecto de investigación cuyo fin principal era la búsqueda de nuevos agentes quimioterapeúticos en el tratamiento de enfermedades tropicales tales como la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas. En este punto, es pertinente mencionar que de acuerdo con la revisión bibliográfica realizada, no existen trabajos publicados en donde se

reporten derivados de la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina con actividad antiparasitaria. Sin embargo, recientemente Palma y colaboradores reportaron los resultados de actividad antiparasitaria de una nueva serie de tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas-2-arilsustituidas **(I)** y **(II)**,[31,58,59] (Tabla 20), y de tetrahidro-1-benzoazepinas-2-heteroarilsustituidas,[51] resultados satisfactorios que motivaron la presente investigación.

Así, y con el firme propósito de realizar un estudio sistemático de la actividad anti-*L. chagasi* y anti-*T. cruzi* de diferentes series de compuestos que tienen en común el núcleo de la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina, se decidió entonces, hacer diferentes funcionalizaciones a la posición C-2 del anillo azepínico, y al anillo de naftaleno. Primero se introdujo un átomo de bromo sobre el C-4 del anillo del naftaleno, usando la 4-bromonaftilamina como material de partida en la ruta de síntesis, y se seleccionaron los arilsustituyentes que presentaron la mejor actividad en las tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas-2-arilsustituidas **(I)** y **(II)**[31,58,59] ya estudiadas. Así se crearon las nuevas 4-bromo-*exo*-2-aril-1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas **8a-g** y sus respectivos productos de reducción, las 4-bromo-*cis*-2-aril-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **12a-g**. Por otro lado, se decidió introducir diferentes derivados del furano y tiofeno (3'-metil, 5'-metil y 5'- nitro sustituido) en el C-2 del anillo de la azepina; y por último, para validar el modelo más predictivo de QSAR, se prepararon las tres nuevas 1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas-2-arilsustituidas **8h-j**, esta vez introduciendo el grupo nitro en las posiciones *orto*, *meta* y *para* del anillo de benceno en C-2.

En la Tabla 21 se presentan los resultados por parejas obtenidos de la evaluación *in vitro* de la actividad antiparasitaria de 31 nuevos compuestos: las 4-bromo-*exo*-2-aril-1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas **8a-g**, las *exo*-2-tienil-1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas **9a-e** y **9g**, las *exo*-2-furil-1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas **10a-c** y **10e,f**, y sus respectivos productos de reducción, las 4-bromo-*cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **12a-g** y las *cis*-2-tienil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **13a-c**. Para completar el estudio, se evaluaron las nuevas *exo*-2-nitrofenil-1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas **8h-j**, compuestos que como ya se comentó, resultaron de la síntesis dirigida usando el modelo más predictivo del estudio de QSAR.

Metodología empleada

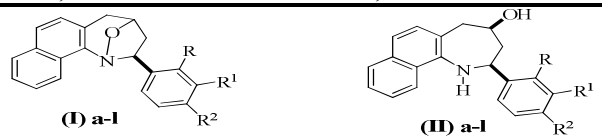
Los parásitos y las células VERO y THP-1 fueron tratados con diferentes diluciones en DMSO de los nuevos compuestos (100, 33.3, 11.1, 3.7 µg/mL) y con los medicamentos de referencia (nifurtimox® y anfotericina B®), en ensayos por triplicado, usando placas de 96 pozos, durante un período de 4 días. Se determinó el efecto de los compuestos en los parásitos microscópicamente y en las células VERO y THP-1 por el método de MTT [bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio], usando un contador de Elisa. Se calculó la concentración inhibitoria CI_{50} y CI_{90} en los parásitos, y la concentración citotóxica CC_{50} y CC_{90} en las células VERO y THP-1 por regresión lineal. Los resultados son expresados en µM con sus respectivos límites de confianza (LC) n=3.

Compuestos con una $CI_{50} < 25$ µM fueron considerados como activos contra las formas del parásito evaluadas. Por otra parte, compuestos con una $CC_{50} < 50$ µM fueron considerados como tóxicos a nivel celular; aquellos con una CC_{50} 50–100 µM fueron considerados como parcialmente tóxicos, y con una $CC_{50} > 100$ µM se consideraron como no tóxicos.

También se determinaron algunos parámetros físico-químicos de cada uno de los compuestos sintetizados, los cuales se reportan en las tablas 20 y 21. Estas propiedades fueron calculadas mediante análisis quimioinformático, empleando la página web http://www.molinspiration.com/cgibin/properties. Con ayuda de este programa se determinaron los siguientes parámetros fisicoquímicos: coeficiente de partición octanol:agua (Log*P*), PSA (Área Superficial Polar), nOHNH y nON con una muy buena confiabilidad.

Tabla 20. Actividad anti-*Leishmania chagasi* y anti-*Trypanosoma cruzi* y citotoxicidad de las *exo*-2-aril-1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas y sus productos de reducción preparadas en trabajos previos[31, 58, 59]

CI: concentración inhibitoria del parásito; CC: concentración citotóxica; IS: Índice de Selectividad (CC_{50}/ CI_{50}), buenos si son > 3



a: R = R^1 = R^2 = H; **b**: R = R^2 = H, R^1 = CH_3; **c**: R = R^2 = H, R^1 = OMe; **d**: R = R^2 = H, R^1 = Cl; **e**: R = R^2 = H, R^1 = Br; **f**: R = R^1 = H, R^2 = CH_3; **g**: R = R^1 = H, R^2 = Cl; **h**: R = R^1 = H, R^2 = Br; **i**: R = R^1 = H, R^2 = F; **j**: R^1 = R^2 = H, R = Cl; **k**: R^1 = H, R = R^2 = Cl; **l**: R^1 = R^2 = H, R = CH_3

Comp.	µM													
	Trypanosoma cruzi				*Leishmania chagasi*				Toxicicidad Células mamíferos		Propiedades fisicoquímicas Compuestos evaluados			
	Forma epimastigote		Amastigotes intracelulares		Forma promastigote		Amastigotes Intracelulares		Células Vero	Células THP-1				
	CI_{50}	IS	CI_{50}	IS	CI_{50}	IS	CI_{50}	IS	CC_{50}	CC_{50}	LogP*	PSA	nOHNH	nON
(I)a	11,49	6,34	>100	>0,73	21,20	>16,51	>100	>3,50	72,85	>350	4.852	12.472	0	2
(II)a	5,67	19,05	19,30	5,60	45,98	2,22	>30	>3,40	108,02	101,86	4.155	32.255	2	2
(I)b	16,97	>17,68	>100	>3,00	35,18	>8,53	>100	>3,00	>300	>300	5.276	12.472	0	2
(II)b	16,52	5,29	33,44	2,61	41,36	2,17	>100	>0,90	87,37	89,88	4.579	32.255	2	2
(I)c	82,70	>3,63	89,55	3,35	16,36	>18,34	>100	>3,00	>300	>300	4.884	21.706	0	3
(II)c	14,03	6,95	24,28	4,02	17,89	10,90	>100	>1,95	97,56	195,01	4.187	41.489	2	3
(I)d	12,61	>23,79	13,14	22,83	32,67	>9,18	>100	>3,00	>300	>300	5.506	12.472	0	2
(II)d	1,39	22,06	23,42	1,31	5,97	7,23	>100	>0,43	30,67	43,17	4.809	32.255	2	2
(I)e	17,50	>14,29	18,35	13,62	10,35	>24,15	>100	>2,50	>250	>250	5.637	12.472	0	2

(II)e	10,65	4,65	>100	>0,49	18,28	2,28	>30	>1,39	49,48	41,71	4.94	32.255	2	2
(I)g	38,77	7,40	16,22	17,68	35,37	>8,48	>100	>3,00	286,74	>300	5.53	12.472	0	2
(II)g	3,18	29,88	>100	>0,95	25,85	1,40	>30	>1,21	95,01	36,22	4.833	32.255	2	2
(I)h	11,42	>21,89	>100	>2,50	73,41	>3,41	>100	>2,50	>250	>250	5.661	12.472	0	2
(II)h	10,19	6,49	9,89	6,69	18,45	4,28	>30	>2,63	66,14	78,99	4.964	32.255	2	2
(I)i	90,48	>3,32	>100	>3,00	70,43	>4,26	>100	>3,00	>300	>300	5.015	12.472	0	2
(II)i	1,07	93,96	14,81	6,79	21,03	3,90	>100	>0,82	100,54	81,94	4.318	32.255	2	2
(I)j	100,18	0,37	>100	>0,37	183,78	>1,63	>100	>3,00	37,24	>300	5.482	12.472	0	2
(II)j	0,46	209,70	10,58	9,12	30,57	2,16	>30	>2,20	96,46	66,13	4.784	32.255	2	2
(I)k	52,66	1,04	>250	>0,22	22,10	>11,31	>100	>2,50	55,00	>250	6.136	12.472	0	2
(II)k	0,95	47,78	>30	>1,51	11,0	7,21	>100	>0,79	45,39	79,36	5.438	32.255	2	2
(I)l	>996,18	>0,26	>332,06	>0,78	604,45	1,79	332,06	3,26	260,30	1083,15	5.252	12.472	0	2
(II)l	2,47	14,60	165,56	0,22	36,19	1,15	109,84	0,38	36,05	41,60	4.555	32.255	2	2
Nifurtimox	4,83	23,52	1,39	81,73	--------	-------	-------	3,50	113,60	--------	0.709	108.708	0	8
Amfotericina B	-------		------		0,01	17,00	0,03	3,40	-------	0,17	-1.098	299.381	12	17

Comp: compuesto**; Log*P***: coeficiente de partición octanol/agua. **PSA**: Molecular Polar Surface Area (predice propiedades de transporte). **nOHNH**: número de donadores de puentes de hidrógeno. **nON**: número de aceptores de puentes de hidrógeno. *** (r^2 = 0.944, r = 0.972, stdev = 0.428)**

Tabla 21. Actividad anti-*Leishmania chagasi* y anti-*Trypanosoma cruzi* y citotoxicidad de las nuevas *exo*-2-aril(heteroaril, alquil)-1,4-epoxi-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas y sus respectivos productos de reducción

CI: concentración inhibitoria del parásito; CC: concentración citotóxica; ND: no determinado (compuesto muy tóxico); IS: Índice de Selectividad (CC_{50}/ CI_{50}), buenos si son >3

Comp.	µM													
	Trypanosoma cruzi				*Leishmania chagasi*				Toxicicidad Células mamíferos		Propiedades fisicoquímicas Compuestos evaluados			
	Forma epimastigote		Amastigotes intracelulares		Forma promastigote		Amastigotes intracelulares		Células Vero	Células THP-1				
	CI_{50}	IS	CI_{50}	IS	CI_{50}	IS	CI_{50}	IS	CC_{50}	CC_{50}	LogP*	PSA	nOHNH	nON
8a (R=H)	>821,83	>1,88	250,66	6,16	485,10	2,67	79,58	16,26	1543,67	1293,75	5.589	12.472	0	2
12a (R=H)	12,15	2,08	>30,24	>0,84	617,12	0,04	>30,24	>0,79	25,31	23,95	4.892	32.255	2	2
8b (*m*-CH_3)	29,71	>53,00	157,18	>10,02	117,44	0,25	>262,44	>0,11	>1574,64	29,71	6.013	12.472	0	2
12b (*m*-CH_3)	20,00	2,35	63,49	0,74	12,58	1,59	>261,05	>0,08	46,94	20,00	5.316	32.255	2	2
8c (*m*-OCH_3)	11,87	>127,95	>253,13	>6,00	40,05	>37,92	>84,29	>18,02	>1518,80	>1518,80	5.621	21.706	0	3
12c (*m*-OCH_3)	11,71	4,64	>27,95	>1,95	9,60	18,60	>251,84	>0,71	54,37	178,53	4.924	41.489	2	3
8d (*p*-Cl)	>751,88	>0,46	83,46	4,13	116,37	9,46	>83,46	>13,19	344,89	1101,15	6.267	12.472	0	2
12d (*p*-Cl)	6,26	1,60	27,68	0,36	48,15	0,94	>27,68	>1,63	10,02	45,13	5.57	32.255	2	2
8e (*o*-Cl)	591,30	0,24	237,49	0,59	>751,88	>0,79	>250,63	>2,36	140,55	591,30	6.219	12.472	0	2
12e (*o*-Cl)	11,10	1,44	>27,68	>0,58	8,85	1,25	ND	ND	15,96	11,10	5.522	32.255	2	2
8f (*o*-CH_3)	107,74	13,29	>262,41	>5,46	>787,22	>0,13	>262,41	>0,38	1431,50	99,98	5.989	12.472	0	2
12f (*o*-CH_3)	7,08	15,99	>261,08	>0,43	7,73	0,92	>28,98	>0,24	113,18	7,08	5.292	32.255	2	2
8g (2,4-Cl)	>692,90	>0,18	>230,97	>0,53	692,90	1,75	>230,97	>5,25	121,58	1212,33	6.873	12.472	0	2
12g (2,4-Cl)	3,27	12,25	205,68	0,19	11,77	5,08	>25,57	>2,34	40,05	59,84	6.176	32.255	2	2

8h (*o*-NO_2)	1,35	29,75	>100,00	>0,40	40,85	>7,34	>30,00	>10,00	40,16	>300,00	4.763	58.296	0	5
8i (*m*-NO_2)	17,51	>51,59	>301,10	>3,00	98,61	>9,16	>301,10	>3,00	>903,29	>903,29	4.787	58.296	0	5
8j (*p*-NO_2)	8,55	>105,65	168,64	>5,36	4,97	>181,75	>301,10	>3,00	>903,29	>903,29	4.811	58.296	0	5
9a	338,77	3,82	300,76	4,31	777,54	0,44	>341,19	>0,99	1295,03	338,77	4.751	12.472	0	2
13a	42,16	1,76	>37,61	>1,97	42,53	1,58	>338,87	>0,20	74,04	67,16	4.791	32.255	2	2
9b	11,27	44,14	>325,63	>1,53	10,91	>89,54	>325,63	>3,00	497,46	>976,88	4.972	12.472	0	2
13b	16,95	3,89	>35,91	>1,84	16,60	11,58	>106,75	>1,80	65,93	192,26	5.012	32.255	2	2
9c	314,46	>6,21	278,28	>7,02	590,36	0,53	107,16	>2,93	>1953,76	314,46	5.127	12.472	0	2
13c	10,00	>97,05	>323,50	>3,00	58,52	ND	>323,50	ND	>970,50	ND	5.167	32.255	2	2
9d	27,82	>29,07	>269,54	>3,00	20,11	>40,21	263,02	>3,07	>808,63	>808,63	5.488	12.472	0	2
9e	54,13	>14,39	>259,73	>3,00	29,25	>26,64	>259,73	>3,00	>779,20	>779,20	5.709	12.472	0	2
9g	8,27	>97,78	115,15	>7,02	21,62	>37,40	>269,54	>3,00	>808,63	>808,63	5.684	12.472	0	2
10a	59,98	0,85	99,27	0,51	60,34	17,94	231,39	4,68	50,88	1082,60	4.109	25.612	0	3
10b	9,58	9,86	55,65	1,70	15,42	1,46	60,01	0,37	94,46	22,50	4.331	25.612	0	3
10c	54,53	>15,50	>281,67	>3,00	142,72	5,92	>281,67	>3,00	>845,02	845,02	4.846	25.612	0	3
10e	74,92	0,06	120,17	0,04	75,96	1,43	>120,17	0,90	4,76	108,62	3.798	25.612	0	3
10f (5´-nitrofuril)	8,63	9,89	50,29	1,70	13,91	66,96	>310,46	3,00	85,38	931,39	4.192	71.436	0	6
Nifurtimox	3,97	16,99	1,57	42,97	--------	------	-------	-------	67,46	-------	0.709	108.708	0	8
Amfotericina B	-------	------	-------	-------	0,01	2969,0	0,06	494,83	-------	29,69	-1.098	299.381	12	17

Análisis de los resultados

Un primer análisis de los datos obtenidos, muestra que tanto los 1,4-epoxicicloaductos como los amino-alcoholes presentaron desde una moderada hasta una muy buena actividad antiparasitaria, superando, inclusive, los valores de inhibición de los medicamentos de referencia. La comparación global entre los datos obtenidos contra *Trypanosoma cruzi* y contra *Leishmania chagasi*, reveló que los compuestos fueron más activos contra *T. cruzi* con valores de concentración inhibitoria (CI_{50}) mucho más pequeños que los obtenidos contra *L. chagasi*, y gran parte de ellos comparables con los valores de la droga de referencia Nifurtimox.

Del mismo modo, el análisis de estos datos reveló que, en su mayoría, la actividad inhibitoria de los 31 compuestos evaluados es muy pobre frente a las formas intracelulares de los parásitos de *T. cruzi* (amastigotes) *y L. chagasi* (amastigotes).

Por otra parte, al igual que en los resultados preliminares con las tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas-2-arilsustituidas **(I)** y **(II)** (Tabla 20), en estas nuevas series los amino-alcoholes **12a-g** y **13a-c** resultaron ser más activos contra las formas libres e intracelulares de los parásitos de *Tripanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*, superando en la gran mayoría de los casos, en 200 veces a sus respectivos precursores **8a-g**, **9a-e** y **9g**, con concentraciones inhibitorias (CI_{50}) que oscilan entre 3.27 y 20.0 μM para *T. cruzi* en su forma libre (epimastigotes).

Con respecto a la citotoxicidad en células de mamíferos (VERO y THP-1), de los nuevos 31 compuestos ensayados, exceptuando los derivados **10e** (CC_{50}: 4.76 μM, células Vero) y **8h** (CC_{50}: 40.16 μM, células Vero), en la mayoría de los casos los cicloaductos **8a-j**, **9a-e**, **9g**, **10a-c** y **10e,f** presentaron muy baja citotoxicidad, en contraste con sus respectivos amino-alcoholes, los cuales a pesar de ser mucho más activos, resultaron, infortunadamente, más tóxicos a nivel celular, inclusive con valores que superan la toxicidad de los medicamentos de referencia (nifurtimox y anfotericina B).

Un primer análisis de la relación estructura-actividad (SAR), reveló que la introducción de un átomo de bromo en C-4 del anillo de naftaleno en las tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas-2-arilsustituidas **(I)** y **(II)** produce una considerable disminución de la actividad

antiparasitaria de las nuevas 4-bromo-*exo*-2-aril-1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas **8a-g** y de sus respectivos productos de reducción **12a-g**, sobre las formas libre e intracelular de estos parásitos. Sin embargo, se mantiene la tendencia farmacofórica entre estas dos series, esto es, que la presencia de átomos electronegativos o grupos polares tales como el cloro o el grupo nitro en el anillo aromático, enriquecen la actividad antiparasitaria del compuesto contra las formas libre e intracelular de los parásitos, pero la presencia de un segundo átomo de cloro (en **8g** y **12g**), disminuye drásticamente la actividad contra los dos parásitos y, generalmente, aumenta la magnitud de su citotoxicidad. Así mismo, la presencia de grupos electrodonadores sobre el anillo de benceno tales como el grupo metilo ($-CH_3$) o metoxilo ($-OCH_3$), reduce significativamente la actividad inhibitoria de los compuestos sobre los dos parásitos en sus formas libre e intracelular.

Por otro lado, si se incorpora en el C-2 del anillo azepínico fragmentos heterocíclicos tales como un anillo de tiofeno o furano, la actividad inhibitoria sólo se ve ligeramente afectada, en comparación con las tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas-2-arilsustituidas **(I)** y **(II)** o las nuevas **8a-j** y **12a-g**; la misma tendencia siguen sus valores de citotoxicidad (CC_{50}). Sin embargo, se evidencia, indiscutiblemente, que la presencia de un grupo nitro en los compuestos **8h-j** y **10f** (5´-nitrofurilo) incrementa la actividad, contra las formas libres de *T. cruzi* y *L. chagasi*. Aquí es pertinente mencionar que estos compuestos están estructuralmente relacionados con el medicamento nifurtimox, que también presenta en su estructura un grupo nitro, el cual es, al parecer, el responsable de su actividad.

Los datos obtenidos para la serie de las tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas-2-tienilsustituidas **9a-e** y **9g** y **13a-c** mostraron un incremento substancial de la actividad inhibitoria sobre las formas libres de los dos parásitos, al introducir un grupo metilo en la posición 5´-C del anillo de tiofeno; sin embargo, también se evidenció una ligera pérdida de actividad cuando este mismo sustituyente se encuentra en la posición 3´-C. Adicionalmente, en los cicloaductos de esta serie, la presencia de un átomo de bromo en C-4 del anillo de naftaleno o en C-5 del anillo de tiofeno es benéfica, porque aumenta la actividad antiparasitaria y reduce la citotoxicidad, si se compara con sus análogos no sustituidos y/o metil-sustituidos **9a-c**; tal es el caso, por ejemplo, del derivado **9g** con un valor de CI_{50} de

8.27 μM, y valores de citotoxicidad (CC_{50}) que están cercanos a los 800 μM para ambos tipos de células.

Con respecto a la serie de las *exo*-2-furil-1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas **10a-c** y **10e,f**, los datos de CI_{50} muestran que estos compuestos son ligeramente más activos contra las dos cepas de parásitos, pero desafortunadamente más tóxicos frente a las células Vero, que los 1,4-epoxicicloaductos **9a-e** y **9g**, en los cuales el sustituyente es un anillo de tiofeno. Así mismo, llama la atención que la presencia de un grupo nitro sobre el anillo de furano (derivado **10f**) incrementa considerablemente la actividad sobre los dos tipos de parásitos evaluados, en comparación con los derivados no-sustituidos y/o metilsustituidos **10a-e**. Es pertinente resaltar, que el compuesto **10f** es uno de los más activos contra las formas libres de los parásitos de *T. cruzi* y *L. chagasi*, con valores de CI_{50}: 8.63 μM y 13.91 μM, respectivamente, además que no es tóxico para los dos tipos de células evaluadas (Vero y THP-1), siendo sus valores de CC_{50}: 85.38 μM y 931.39 μM, respectivamente.

El análisis comparativo y minucioso de las propiedades físico-químicas calculadas, con respecto a la actividad antiparasitaria de cada uno de los compuestos y la de los medicamentos de referencia, mostró que, en general, aquellos compuestos con los menores valores de logP, con una magnitud de PSA grande, y con la posibilidad de aceptar o realizar puentes de hidrógeno, prevalecían sobre los demás, por sus propiedades antiparasitarias en ambas cepas evaluadas. En consecuencia, la actividad inhibitoria (IC_{50}) de estos compuestos, al parecer, está condicionada por su hidrofilicidad, por la presencia de grupos polares tales como –OH, NO_2, -NH, y por la capacidad de interaccionar con el medio a través de puentes de hidrógeno.

Adicionalmente, la escasa actividad sobre la forma amastigote de las cepas de *T. cruzi* y *L. chagasi* registrada para los nuevos cicloaductos **8a-j**, **9a-e**, **9g**, **10a-c** y **10e,f** y sus productos de apertura reductiva, los amino-alcoholes **12a-g** y **13a-c**, y la de las ya reportadas tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas-2-arilsustituidas **(I)** y **(II)**, se puede explicar si se consideran los valores del índice de selectividad (IS) calculados, los cuales aparecen en las tablas 20 y 21. En éstas se observa que los IS registrados para estos compuestos sobre las formas de amastigotes para ambas cepas de parásitos, están cercanos o son menores de tres

(3), lo que indica una baja selectividad de los compuestos hacia el parásito en comparación con la célula hospedera; en consecuencia, la mayor parte del compuesto se consume destruyendo la célula y no al parásito. Además, los valores de PSA reportados para estos compuestos, y comparados con los de los fármacos de referencia, son un indicativo de la muy baja permeabilidad de estas moléculas durante la internalización en la célula, lo que limita su interacción con la forma amastigote del parásito.

En conclusión, de todos los compuestos evaluados, sólo trece (13) presentaron buena actividad antiparasitaria *in vitro* sobre las formas libres e intracelulares de los parásitos de *T. cruzi* y *L. chagasi,* y con índices de selectividad apropiados (>3); ellos son:

- En la serie de los 1,4-epoxicicloaductos: la 7-bromo-*exo*-2-(3´-metoxifenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8c**, los nitroderivados *exo*-2-(2´-nitrofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8h**, *exo*-2-(3´-nitrofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8i**, y la *exo*-2-(4´-nitrofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8j**. Además, en la serie de las 2-heteroarilsustituidas, la *exo*-2-(5´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **9b**, la *exo*-2-(5´-bromotiofen-2´-il)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **9g**, la *exo*-2-(5´-metilfuran-2´-il)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **10b** y la *exo*-2-(5´-nitrofuran-2´-il)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-b]azepina **10f**.

- En la serie de los amino-alcoholes, los mejores fueron: la 7-bromo-*cis*-2-(3´-metoxifenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **12c**, la 7-bromo-*cis*-2-(2´-metilfenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-nafto[1,2-*b*]-azepina **12f**, la 7-bromo-*cis*-2-(2´,4´-diclorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-nafto[1,2-*b*]-azepina **12g**, la *cis*-4-hidroxi-2-(5´-metiltiofen-2´-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **13b**, y la *cis*-4-hidroxi-2-(3´-metiltiofen-2´-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **13c**.

Los resultados obtenidos indican que el diseño y desarrollo de nuevas moléculas con estas características estructurales es una tarea actual y promisoria, en la búsqueda de nuevos

agentes antiparasitarios con potencial uso clínico; además, es una tarea pertinente del químico orgánico, para aportar significativamente al estudio de las enfermedades tropicales que aquejan a esta parte del continente, en la que Colombia no queda excluida.

8.1.2 Estudios de QSAR de los compuestos sintetizados

El estudio cuantitativo de la relación estructura-actividad (QSAR), fue realizado con ayuda de inteligencia artificial tomando como base de datos los resultados experimentales de la actividad antiparasitaria contra la forma epimastigote de *T. cruzi* (actividad más prometedora) de la serie de las tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas-2-arilsustituidas. Este trabajo se realizó en colaboración con el Dr. Luis Chacón García, director del Laboratorio de Diseño Molecular del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia Michoacán, México.

El QSAR es un método ampliamente utilizado para correlacionar cuantitativamente características estructurales con la actividad biológica. Los estudios de correlaciones entre propiedades físicas y propiedades químicas o biológicas, requieren disponer de datos biológicos de calidad, definir descriptores químicos relevantes y elegir un modelo adecuado para investigar las relaciones. Los descriptores químicos utilizados pueden tener información global (estructural) de la molécula o local para partes de la molécula (subestructuras). Así, las propiedades utilizadas pueden ser experimentales, calculadas o una combinación de ambas y se refieren generalmente, a características biológicas (CI_{50}, MIC, CC_{50}), intrínsecas (PM, volumen, área superficial), y, por supuesto, fisico-químicas (estéricas, electrónicas, lipofílicas, puentes de H).

Metodología empleada

Los datos del estudio de QSAR están conformados por los resultados experimentales de la actividad inhibitoria (CI_{50}) contra la forma epimastigote de *T. cruzi* en las series de compuestos **I** (Serie 1. cicloaductos **Ia-i**) y **II** (Serie 2. amino-alcoholes **IIa-i**), que corresponden a las *exo*-2-aril-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas y a sus productos de reducción, respectivamente. El derivado 2,4-diclorosustituido **Ik** y **IIk** de cada serie, no fue

incluido en la base de datos por poseer doble sustitución. El estudio QSAR se realizó sólo con las moléculas mono-sustituidas. Los derivados **Ig** y **IIg** tampoco fueron incluidos en el cálculo, con el fin de usar sus valores de CI_{50} experimental para verificar la capacidad predictiva del mejor modelo obtenido.

Con ayuda del Software HyperChem se realizó el modelado molecular de las dos series de exploración con cálculos semiempíricos AM1; se calcularon 1664 descriptores en el programa DRAGON (Versión 5.3-2005), los cuales junto con la actividad contra la forma epimastigote de *T. cruzi*, formaron parte de la base empleada en Algoritmos Genéticos, donde se evolucionaron las familias de descriptores con el programa Moby Digs (Versión 1.0-2004). Mediante estos procedimientos se obtuvieron los 50 "mejores" modelos matemáticos que cumplían con la validación estadística adecuada, considerando principalmente: F de Fisher, desviación estándar, R^2, r^2, y Q^2. Cada uno de los cincuenta modelos fue validado estadísticamente en una hoja de cálculo, y se seleccionó el modelo con la mejor capacidad predictiva para cada serie de exploración.

Análisis de los resultados

El presente estudio computacional ha sido realizado con el fin de encontrar los requerimientos estructurales (descriptores moleculares) necesarios o que más contribuyan a la actividad inhibitoria (CI_{50}) del parásito de *T. cruzi* en su forma de epimastigote de compuestos en la serie de las tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas-2-arilsustituidas. Como ya se mencionó, se exploraron 1664 descriptores, de los cuales sólo tres fueron suficientes para construir un modelo matemático satisfactorio, que en el caso de la serie 1 corresponden a Mor09u, Mor21u, Mor25e, y en el caso de la serie 2, a los descriptores BEHm3, Mor13u, Mor18m, que en su mayoría, son descriptores 3D-MoRSE (3D-Molecule Representation of Structures Based on Electron Diffraction) y un único descriptor de masas atómicas (BEHm3). De igual manera, fue necesario realizar para cada serie una matriz de correlación entre descriptores, con el objetivo de verificar que ninguno de los descriptores esté en función del otro, esto es, que sean variables independientes en la ecuación.

- *Resultados QSAR para la serie 1 (1,4-epoxicicloaductos)*

En la tabla 22 se muestra la ecuación encontrada que condujo al mejor modelo predictivo para la serie 1, así como los datos correspondientes a la concentración inhibitoria experimental y calculada (modelo), y la magnitud de cada uno de los correspondientes descriptores para esta serie de compuestos. También se muestran los resultados obtenidos para el derivado **Ig**, que no fue incluido en el estudio, pero que se usó para verificar la capacidad predictiva del modelo. Adicionalmente, se realizó una exploración preliminar del modelo obtenido, con el fin de justificar la síntesis dirigida de nuevas moléculas con promisoria actividad antiparasitaria sobre epimastigotes de *T. cruzi*; así entonces, se predijo la concentración inhibitoria de compuestos aún no sintetizados y de interés para este trabajo tales como los cicloaductos 2-nitrofenilsustituidos **8h-j**, cuyos resultados experimentales y calculados también se reportan en la tabla 22.

Por otra parte, en la tabla 23 se muestran los datos del factor de correlación entre descriptores arrojados por el modelo para la serie 1.

Tabla 22. Mejor modelo QSAR para la serie 1 (1,4-epoxicicloaductos) en epimastigotes de *T. cruzi*

-log. 1/CI_{50} CALC.= Mor09u (3.743)+ Mor21u (6.863)+ Mor25e (4.021)+(6.094) **R^2=0.995; Q^2=97.23; r^2=0.051; F=353.608**							
Compuesto	Promedio CI_{50} (µM) Exp.	-log.1/ CI_{50} Exp.	Mor09u	Mor21u	Mor25e	-log. 1/ CI_{50} Calculada	Promedio CI_{50} (µM) Calculada
Ia (R=H)	11.5	1.061	-0.758	-1.006	1.166	1.042	11.019
Ib (*m*-CH_3)	17	1.230	-0.464	-1.183	1.255	1.286	19.316
Ic (*m*-OCH_3)	82.7	1.918	-0.636	-1.023	1.281	1.845	69.927
Id (*m*-Cl)	12.6	1.100	-1.053	-0.916	1.31	1.135	13.634
Ie (*m*-Br)	17.5	1.243	-1.049	-0.844	1.221	1.286	19.310
Ih (*p*-Br)	11.4	1.057	-0.982	-0.895	1.184	1.038	10.909
Ii (*p*-F)	90.5	1.957	-0.849	-0.883	1.266	1.948	88.667
Ij (*o*-Cl)	100.2	2.001	-0.824	-0.912	1.309	2.015	103.575

VALIDACION Y VERIFICACION DEL MODELO							
Compuesto	Promedio CI_{50} (µM) Exp.	-log.1/ CI_{50} Exp.	Mor09u	Mor21u	Mor25e	-log. 1/ CI_{50} Calculada	Promedio CI_{50} (µM) Calculada
Ig (*p*-Cl)	38.8	1.589	-0.856	-0.893	1.198	1.579	37.973
PREDICCIÓN DEL MODELO (NUEVOS COMPUESTOS)							
8h (*o*-NO_2)	1.35	0.146	-1.158	-1.022	1.336	0.119	1.314
8i (*m*-NO_2)	17.51	1.243	-0.898	-1.045	1.035	-0.276	0.529
8j (*p*-NO_2)	8.55	0.93	-0.758	-1.082	0.903	-0.537	0.290

Tabla 23. Correlación entre los descriptores del modelo para la serie 1

Descriptor	**Mor09u**	**Mor21u**	**Mor25e**
Mor09u	1		
Mor21u	-0.289	1	
Mor25e	-0.200	-0.242	1

El estudio QSAR para la serie de los 1,4-epoxicicloaductos (serie 1), mostró una muy buena capacidad predictiva, y también permitió la predicción de la actividad antiparasitaria de nuevas moléculas (no sintetizadas), como los nitroderivados **8h-j**, cuyos resultados de actividad inhibitoria experimentales (CI_{50}, epimastigotes *T. cruzi*) están en excelente (para el derivado **8h**), y regular correspondencias (para los derivados **8i,j**) con los vaticinados por el mejor modelo QSAR. Por último, es importante resaltar que los descriptores usados por el modelo no están correlacionados, lo que le brinda mayor confiabilidad a los resultados obtenidos.

- *Resultados QSAR para la serie 2 (amino-alcoholes)*

De acuerdo con los datos estadísticos, este modelo (serie 2) es considerado como el más acertado. Los descriptores 3D-MoRSE que conforman el modelo produjeron valores estadísticos valiosos y generaron predicciones altamente aceptables. Así entonces, de igual manera que en el modelo anterior (serie 1), en la tabla 24 se muestran los resultados obtenidos para los amino-alcoholes (serie 2), la ecuación obtenida, los datos teóricos de CI_{50} predichos por el modelo contrastados con los experimentales, así como la validación y verificación usando el compuesto **IIg**. Adicionalmente, se muestran los resultados de la predicción del valor de CI_{50} sobre epimastigotes de *T. cruzi* de una serie de 15 nuevas moléculas análogas a las estudiadas, que incluyen diversas mono-sustituciones en diferentes posiciones del anillo de benceno, de las cuales llama la atención los compuestos que poseen la sustitución *o*-NO_2 o *p*-NO_2, para los cuales el modelo predice concentraciones inhibitorias (CI_{50}) excepcionales de 0.0 (<0,1) y 0.7 μM, respectivamente. En consecuencia, la preparación de estos compuestos es una tarea pertinente e inmediata.

Asimismo, en la tabla 25 se muestran los datos del factor de correlación entre los respectivos descriptores generados por el modelo para la serie 2. Se observa claramente que los descriptores usados por el modelo no están correlacionados, lo que le brinda confiabilidad a los resultados obtenidos.

Tabla 24. Mejor modelo QSAR para la serie 2 (amino-alcoholes) en epimastigotes de *T. cruzi*

$-\log.1/CI_{50}$ = 3.120 BEHm3 + 1.381 Mor13u -6.442 Mor18m -18.121 (R^2 = 0.998; Q^2 = 99.49; r^2 = 0.030; F = 888.9)							
Compuesto	CI_{50} exp.	$-\log.1/CI_{50}$	BEHm3	Mor13u	Mor18m	$-\log.1/ CI_{50}$ calc.	CI_{50} calc.
IIa (R=H)	5.7	0.756	3.513	0.017	-1.219	0.716	5.198
IIb (*m*-CH_3)	16.5	1.217	3.523	0.229	-1.246	1.214	16.354
IIc (*m*-OCH_3)	14	1.146	3.524	0.004	-1.286	1.164	14.581
IId (*m*-Cl)	1.4	0.146	3.557	-0.071	-1.132	0.171	1.483
IIe (*m*-Br)	10.7	1.029	3.75	-0.219	-1.205	1.039	10.945

IIh (*p*-Br)	10.2	1.009	3.753	-0.422	-1.24	0.994	9.858
IIi (*p*-F)	1.1	0.041	3.521	-0.485	-1.214	0.015	1.036
IIj (*o*-Cl)	0.5	-0.301	3.534	-0.188	-1.095	-0.300	0.501
IIl (*o*-CH_3)	2.5	0.398	3.518	-0.421	-1.266	0.429	2.688
VALIDACION Y VERIFICACION DEL MODELO							
IIg	3.2	0.505	3.568	-0.196	-1.206	0.510	3.233
PREDICCIÓN DEL MODELO (NUEVOS COMPUESTOS)							
Sustituyente	CI_{50} exp.	-log.1/CI_{50}	BEHm3	Mor13u	Mor18m	-log.1/CI_{50} calc.	CI_{50} calc.
***o*-OCH_3**	-----	-----	3.518	-0.211	-1.402	1,595	39.4
***p*-OCH_3**	-----	-----	3.526	-0.275	-1.279	0,732	5.4
***p*-CH_3**	-----	-----	3.525	0.002	-1.255	0,964	9.2
***o*-F**	-----	-----	3.516	-0.478	-1.302	0,568	3.7
***m*-F**	-----	-----	3.52	-0.279	-1.245	0,491	3.1
***o*-Br**	-----	-----	3.738	-0.409	-1.557	3,007	1016
***o*-OCF_3**	-----	-----	3.521	-0.295	-1.232	0,398	2.5
***m*-OCF_3**	-----	-----	3.53	-0.023	-1.492	2,471	296
***p*-OCF_3**	-----	-----	3.534	-0.425	-1.381	1,215	16.4
***o*-CF_3**	-----	-----	3.524	-0.497	-1.498	1,838	68.8
***m*-CF_3**	-----	-----	3.536	-0.149	-1.754	4,005	10112
***p*-CF_3**	-----	-----	3.541	-0.208	-1.688	3,514	3264
***o*-NO_2**	-----	-----	3.535	-0.014	-1.086	-0,155	0.767
***m*- NO_2**	-----	-----	3.558	-0.163	-1.202	0,491	3.1
***p*- NO_2**	-----	-----	1.745	0.053	-0.97	-6.355	0.0 (<0,1)

Tabla 25. Correlación entre los descriptores del modelo para la serie 2

Descriptor	BEHm3	Mor13u	Mor18m
BEHm3	1		
Mor13u	-0.335	1	
Mor18m	-0.017	-0.009	1

Los resultados obtenidos en el estudio QSAR de la serie de los amino-alcoholes (serie 2), fueron bastante satisfactorios. El modelo encontrado fue altamente predictivo, confiriéndole un nivel importante de confiabilidad en la predicción de la actividad antiparasitaria sobre la forma epimastigote de *T. cruzi*. Este modelo puede ser utilizado en el posterior desarrollo de nuevas y promisorias moléculas de esta serie para ser evaluadas como potenciales agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades parasitarias.

En conclusión, el modelo para cada serie de exploración puede ser utilizado para diseñar y predecir satisfactoriamente la magnitud de la CI_{50} de compuestos análogos a los de la base de datos; además, quedó demostrado la veracidad de estos métodos computacionales en la predicción de la actividad biológica de nuevas moléculas, las cuales posteriormente serian sintetizadas y evaluadas, dando como resultado sustancias con un alto valor agregado biológico.

8.2 Actividad anti-proliferativa (antitumoral) de los compuestos sintetizados

Con el firme propósito de realizar los respectivos estudios biológicos de actividad antitumoral, una seleccionada lista de derivados de las nuevas *exo*-2-aril(heteroaril, alquil)-1,4-epoxi-1*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas **8a-g**, **9a-f**, **10a-e** y **11a-d** y sus productos de reducción, las *cis*-2-aril(heteroaril, alquil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas **12a-g**, **13a-f**, **14a-e y 15a-d**, además del cicloaducto *o*-metilsustituido **II**, fue evaluada *in vitro* sobre una batería de 60 líneas celulares humanas de cáncer en el Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de los Estados Unidos.

Para llevar a cabo tal objetivo, fue entonces necesario que todas las estructuras de los compuestos fueran introducidas en una base de datos disponible por el NCI para que fueran seleccionadas para el "programa NCI-60 de screening *in vitro* en 60 líneas celulares de cáncer". De las 42 estructuras introducidas correspondientes a las moléculas **8-15** y **II**, fueron aceptadas 23: los 16 cicloaductos **8a** y **8c-g**, **9a-d**,**g**, **10a-c**,**e** y **II**, y los 7 amino-alcoholes **12b**,**e**,**f**, **13a**,**d**,**f** y **14e**. Estos compuestos, rigurosamente purificados, fueron enviados al Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para la evaluación de su potencial actividad

anti-proliferativa *in vitro* en 60 líneas celulares tumorales humanas representadas en 9 tipos de cáncer: leucemia, pulmón, colón, SNC, melanoma, ovario, riñón, próstata y seno.
Los 23 compuestos seleccionados fueron inicialmente (primera fase) evaluados a única dosis de elevada concentración (10 μM) en el panel completo de líneas celulares. De acuerdo con los resultados registrados en este primer ensayo y según los criterios del NCI, aquellas moléculas que pasen este primer screening serán escogidas para ser evaluadas en la segunda fase en las mismas 60 líneas celulares, pero esta vez usando 5-dosis o 5 concentraciones diferentes de los compuestos, 0.01, 0.1, 1.0, 10 y 100 μM, respectivamente.

Metodología usada en la evaluación in vitro de la actividad antitumoral de las moléculas seleccionadas.

Las compuestos seleccionados son solubilizados en DMSO:glicerol 9:1 a una concentración de 4.0 mM para el primer ensayo preliminar de una única dosis, y 40 mM para el segundo screening a cinco niveles diferentes de concentración. En ambos casos la solución formada es diluida 1:400, y desde ésta se preparan las concentraciones de 0.01 – 100 μM requeridas para cada fase, según sea el caso.

Las líneas celulares de tumores humanos del panel de detección de cáncer se cultivan en un medio RPMI 1640 que contenía 5% de suero fetal bovino y 2 mM de L-glutamina. Las células se inoculan durante 24 horas a 37 °C, 5% de CO_2, 95% de aire y el 100% de humedad relativa, antes de adicionar los nuevos compuestos. Posteriormente, junto con los nuevos compuestos se adiciona al cultivo 50 mg/mL de gentamicina (solución antibiótica) y se incuban durante 48 horas a 37 °C, 5% de CO_2, 95% de aire y el 100% de humedad relativa. Para el caso de los ensayos con 5-dosis, se adicionan los compuestos en las cinco concentraciones requeridas más el control. Pasado este tiempo, se adiciona una solución de sulforodamina B en 1% de ácido acético y se incuban durante 10 min a temperatura ambiente, y se lee la absorbancia en un lector de placas a 515 nm. Con estos valores se determina el porcentaje de inhibición del crecimiento, teniendo en cuenta el tiempo cero

(Tz), el control de crecimiento (C), y el crecimiento en presencia de los nuevos compuestos evaluados (Ti), usando la siguiente expresión matemática:

$$[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100 \quad (\text{si: } Ti \geq Tz)$$

$$[(Ti-Tz)/Tz] \times 100 \quad (\text{si: } Ti < Tz)$$

Adicionalmente, a las moléculas seleccionadas para el segundo screening (5-dosis), se calculan tres parámetros de respuesta a cada una de las concentraciones: la inhibición del 50% del crecimiento (GI_{50}) a partir de la ecuación [(Ti-Tz)/(C-Tz)] x 100 = 50, la concentración de la sustancia evaluada que generó una inhibición total del crecimiento (TGI), calculada cuando Ti=Tz y la LC_{50}, que corresponde a la concentración de la sustancia ensayada a la cual hay una reducción del 50% del crecimiento celular medido al final del ensayo, comparado con el inicio del experimento, y se calcula como [(Ti-Tz)/Tz] x 100 = -50.

Análisis de los resultados de la actividad antitumoral de los compuestos seleccionados.

- (Primera fase *in vitro*)

La evaluación de la actividad antitumoral *in vitro* de los 23 compuestos seleccionados mostró que, en su mayoría, las moléculas a la concentración de 10 μM, presentaron poca o nula actividad anti-proliferativa sobre las células tumorales evaluadas. Sin embargo, la 4-bromo-*exo*-2-(2´-clorofenil)-1,4-epoxi-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas **8e**, llamó el interés del instituto y fue seleccionada para su evaluación en la segunda fase (5-dosis).

La selección de este compuesto para la segunda fase se debió a los resultados preliminares a una dosis de 10 μM, con la que dio valores muy promisorios de actividad anti-proliferativa en 13 de las 60 líneas celulares tumorales evaluadas (Figura 46), pero especialmente por su marcada actividad en las cepas MDA-MB-435, incluida en el tipo más serio de cáncer de piel, el melanoma y OVCAR-3 (cáncer maligno de ovario), en las que arrojó porcentajes de disminución en el crecimiento celular de -32 y -8.24%, respectivamente.

- (Segunda fase *in vitro: derivado* **8e** seleccionado)

Como ya se mencionó, la molécula **8e** también fue evaluada en el panel de 60 líneas celulares de cáncer, que involucraban los 9 tipos de cáncer: Leucemia, Pulmón, Colón, SNC, Melanoma, Ovario, Riñón, Próstata y Seno, pero esta vez usando cinco (5) diferentes concentraciones del compuesto (0.01, 0.1, 1.0, 10 y 100 μM). En la figura 47 se presentan los resultados obtenidos en la evaluación de **8e** en las 60 líneas celulares tumorales humanas, y en la figura 48 están representados individualmente los resultados de dosis-respuesta para los 9 tipos de cáncer y sus respectivas líneas celulares en las que fue evaluado.

En todas las líneas celulares a las concentraciones de 0.01, 0.1 y 1.0 μM no hubo una significativa inhibición en el crecimiento celular de la cepa tumoral usada, pero a concentraciones de 10 y 100 μM este compuesto reveló una actividad inhibitoria bastante promisoria (en menor o mayor grado) sobre el crecimiento de todas las 60 líneas tumorales evaluadas (Figura 47), con un potencial de inhibición del 50% con respecto al crecimiento normal de la célula tumoral (control) en estudio.

Los resultados obtenidos en la fase 2 (5-dosis) también muestran que, a diferencia de lo que reveló en la fase 1, la actividad inhibitoria del compuesto **8e** no se limita a las líneas OVCAR-3 (Melanoma) y MDA-MB-435 (Ovario), si no que su potencial se extiende a otras líneas celulares de cáncer humano tales como Pulmón (NCI-H522), Colón (HT29), Riñón (RXF 393), y Seno (MDA-MB-468), e inclusive sobre otra línea de Melanoma como es la SK-MEL-2.

De los resultados presentados de la actividad antitumoral de la serie de nuevas tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas seleccionadas, se puede concluir que aunque en las células tumorales evaluadas la actividad anti-proliferativa no fue tan significativa, la destacada actividad del cicloaducto **8e** motiva la continuación de estos estudios, usando este compuesto como estructura cabeza de serie en el diseño y desarrollo de nuevos compuestos con promisoria actividad citotóxica.

Figura 47. Resultados del cicloaducto 8e (primera fase 1-dosis)

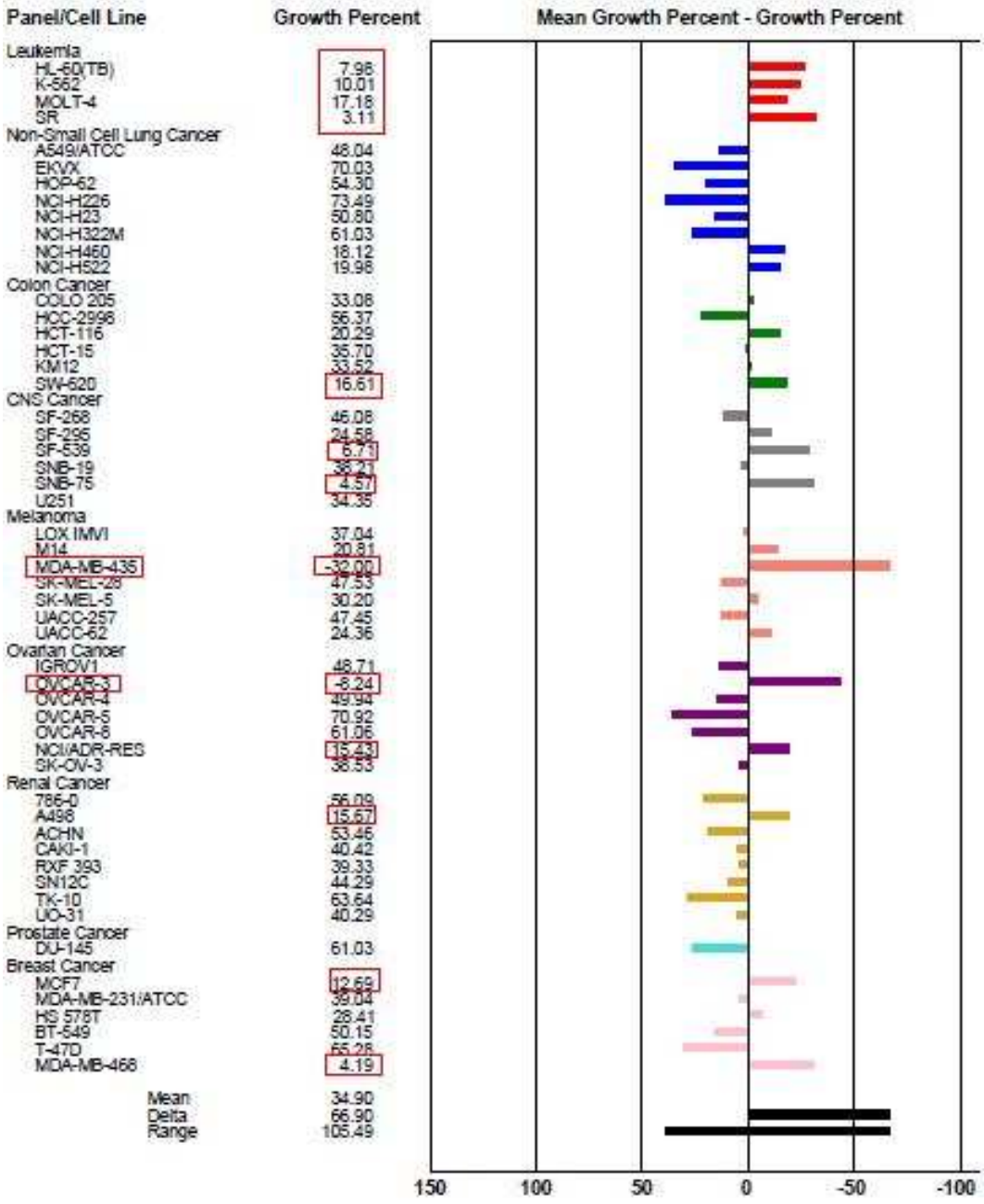
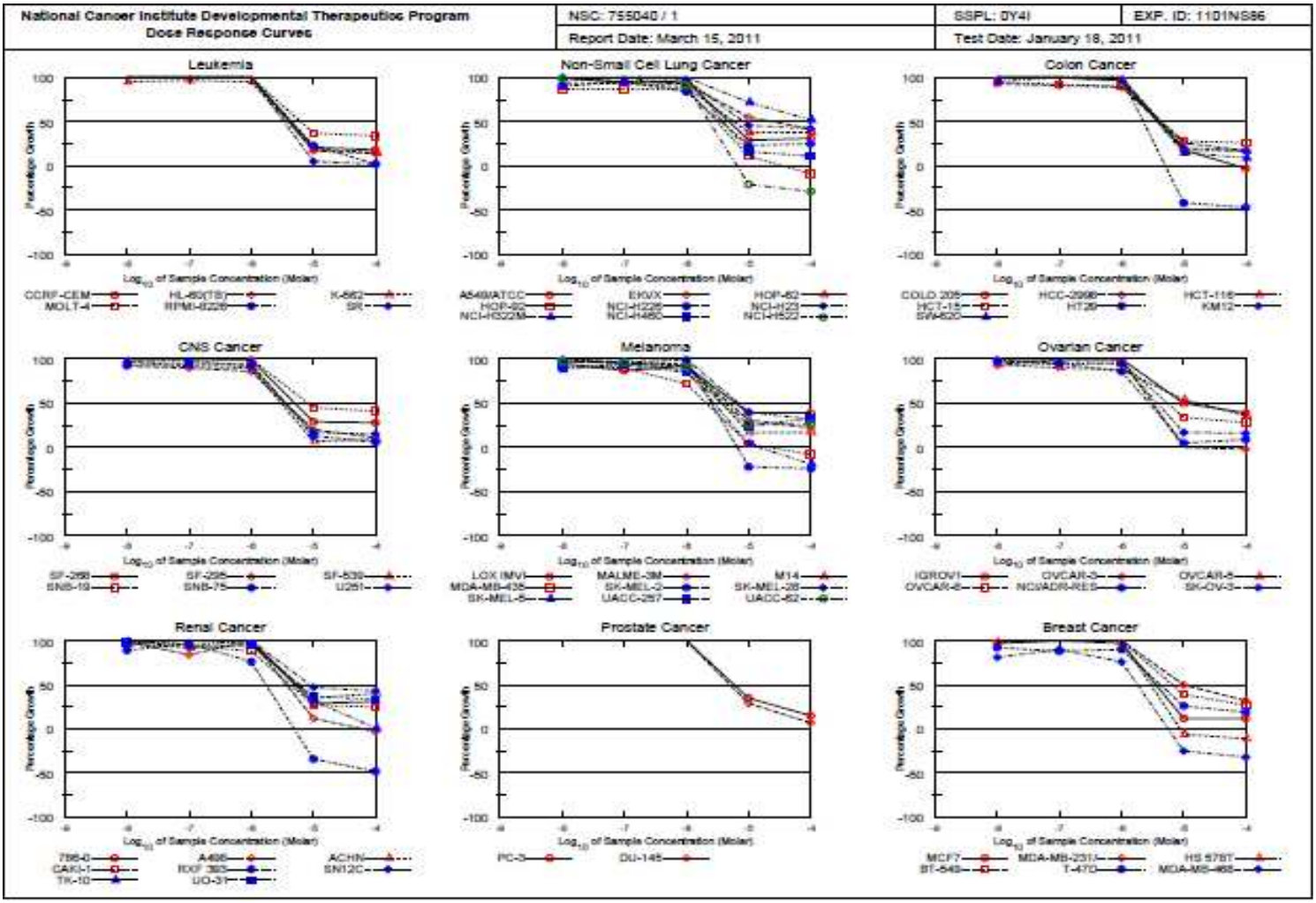


Figura 48. Resultados del cicloaducto 8e (segunda fase 5-dosis)

			Log10 Concentration												
	Time		Mean Optical Densities					Percent Growth							
Panel/Cell Line	Zero	Ctrl	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	GI50	TGI	LC50
Leukemia															
CCRF-CEM	0.343	1.216	1.220	1.323	1.334	0.527	0.497	100	112	114	21	18	4.87E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HL-60(TB)	0.550	2.175	2.186	2.271	2.330	0.827	0.771	101	106	110	17	14	4.40E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
K-562	0.147	1.013	0.974	0.989	0.969	0.313	0.280	95	97	95	19	15	3.92E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MOLT-4	0.357	1.322	1.411	1.490	1.486	0.718	0.689	109	117	117	37	34	6.94E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
RPMI-8226	0.652	1.547	1.596	1.566	1.640	0.861	0.674	105	102	110	23	2	4.94E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SR	0.323	1.598	1.658	1.700	1.596	0.381	0.346	105	108	100	5	2	3.33E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Non-Small Cell Lung Cancer															
A549/ATCC	0.306	1.189	1.199	1.137	1.154	0.566	0.579	101	94	96	29	31	4.91E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
EKVX	0.519	1.393	1.437	1.353	1.334	0.997	0.885	105	95	93	55	42	2.33E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HOP-62	0.393	1.000	0.963	0.957	0.931	0.621	0.623	94	93	89	38	38	5.70E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HOP-92	1.132	1.473	1.428	1.428	1.428	1.171	1.027	87	87	87	11	-9	3.07E-6	3.56E-5	> 1.00E-4
NCI-H226	0.479	1.069	1.009	1.038	0.977	0.616	0.628	90	95	84	23	25	3.65E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCI-H23	0.486	1.396	1.389	1.350	1.366	0.905	0.872	99	95	97	46	42	8.33E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCI-H322M	0.382	0.969	0.965	0.991	0.978	0.805	0.688	99	104	101	72	52	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCI-H460	0.160	1.278	1.311	1.309	1.314	0.341	0.283	103	103	103	16	11	4.08E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCI-H522	0.604	1.258	1.249	1.263	1.196	0.479	0.426	99	101	91	-21	-29	2.31E-6	6.51E-6	> 1.00E-4
Colon Cancer															
COLO 205	0.236	1.040	1.073	1.047	1.014	0.384	0.230	104	101	97	18	-3	3.95E-6	7.41E-5	> 1.00E-4
HCC-2998	0.520	1.320	1.268	1.246	1.230	0.732	0.654	93	91	89	26	17	4.19E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HCT-116	0.174	1.340	1.366	1.392	1.356	0.379	0.373	102	104	101	18	17	4.10E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HCT-15	0.285	1.593	1.521	1.485	1.465	0.646	0.629	95	92	90	28	26	4.39E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HT29	0.223	0.902	0.946	0.915	0.941	0.129	0.118	106	102	106	-42	-47	2.38E-6	5.19E-6	> 1.00E-4
KM12	0.384	1.560	1.587	1.598	1.558	0.623	0.585	102	103	100	20	17	4.23E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SW-620	0.179	0.989	0.958	0.995	0.957	0.300	0.256	96	101	96	15	9	3.69E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
CNS Cancer															
SF-268	0.275	0.822	0.855	0.876	0.819	0.433	0.429	106	110	99	29	28	5.02E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SF-295	0.714	1.907	1.809	1.783	1.739	0.951	0.846	92	90	86	20	11	3.49E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SF-539	0.461	1.578	1.541	1.486	1.466	0.542	0.566	97	92	90	7	9	3.04E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SNB-19	0.404	1.282	1.293	1.317	1.314	0.796	0.764	101	104	104	45	41	8.11E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SNB-75	0.638	1.369	1.321	1.324	1.325	0.735	0.680	93	94	94	13	6	3.51E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
U251	0.226	0.751	0.736	0.742	0.710	0.316	0.304	97	98	92	17	15	3.65E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Melanoma															
LOX IMVI	0.162	0.907	0.871	0.812	0.847	0.456	0.450	95	87	92	39	39	6.28E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MALME-3M	0.391	0.894	0.885	0.868	0.854	0.545	0.502	98	95	92	31	22	4.83E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
M14	0.268	1.215	1.193	1.178	1.163	0.427	0.433	98	96	94	17	17	3.74E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MDA-MB-435	0.187	0.870	0.810	0.804	0.676	0.213	0.172	91	90	72	4	-8	2.08E-6	2.04E-5	> 1.00E-4
SK-MEL-2	0.664	0.951	0.983	0.941	0.947	0.521	0.502	111	96	99	-22	-24	2.54E-6	6.61E-6	> 1.00E-4
SK-MEL-28	0.543	1.340	1.334	1.350	1.342	0.866	0.800	99	101	100	40	32	6.92E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SK-MEL-5	0.598	2.623	2.378	2.531	2.365	0.682	0.486	88	95	87	4	-19	2.81E-6	1.52E-5	> 1.00E-4
UACC-257	0.584	1.048	1.011	1.015	0.979	0.696	0.737	92	93	85	24	33	3.77E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
UACC-62	0.752	2.121	2.078	2.071	1.999	1.111	1.114	97	96	91	26	26	4.29E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Ovarian Cancer															
IGROV1	0.211	1.177	1.190	1.240	1.207	0.696	0.591	101	106	103	50	39	1.04E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
OVCAR-3	0.382	1.242	1.185	1.249	1.272	0.383	0.373	93	101	104	.	-2	3.29E-6	1.11E-5	> 1.00E-4
OVCAR-5	0.522	1.582	1.514	1.479	1.455	1.097	0.901	94	90	88	54	36	1.69E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
OVCAR-8	0.411	1.335	1.313	1.281	1.297	0.721	0.666	98	94	96	34	28	5.45E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCI/ADR-RES	0.396	1.283	1.252	1.237	1.156	0.437	0.479	97	95	86	5	9	2.75E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SK-OV-3	0.584	1.334	1.325	1.304	1.297	0.713	0.704	99	96	95	17	16	3.79E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Renal Cancer															
786-0	0.433	1.731	1.734	1.745	1.763	0.813	0.831	100	101	102	29	31	5.20E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
A498	0.824	1.327	1.320	1.244	1.338	0.885	0.796	99	84	102	12	-3	3.79E-6	6.02E-5	> 1.00E-4
ACHN	0.383	1.410	1.367	1.329	1.362	0.741	0.796	96	92	95	35	40	5.62E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
CAKI-1	0.558	1.947	1.944	1.881	1.776	0.933	0.904	100	95	88	27	25	4.18E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
RXF 393	0.461	1.044	0.978	1.029	0.905	0.305	0.238	89	97	76	-34	-48	1.73E-6	4.92E-6	> 1.00E-4
SN12C	0.460	1.586	1.555	1.723	1.630	0.985	0.948	97	112	104	47	43	8.71E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
TK-10	0.612	1.024	1.014	1.001	1.038	0.742	0.618	98	94	103	32	1	5.54E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
UO-31	0.328	1.158	1.141	1.158	1.127	0.636	0.602	98	100	96	37	33	6.05E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Prostate Cancer															
PC-3	0.467	1.206	1.206	1.238	1.207	0.724	0.581	100	104	100	35	15	5.85E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
DU-145	0.254	0.960	1.008	0.992	1.048	0.458	0.305	107	104	112	29	7	5.59E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Breast Cancer															
MCF7	0.245	1.269	1.236	1.281	1.243	0.372	0.368	97	101	97	12	12	3.61E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MDA-MB-231/ATCC	0.436	1.094	1.127	1.127	1.116	0.767	0.647	105	105	103	50	32	1.04E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HS 578T	0.630	1.097	1.087	1.135	1.107	0.593	0.564	98	108	102	-6	-11	3.04E-6	8.82E-6	> 1.00E-4
BT-549	0.756	1.719	1.721	1.739	1.773	1.130	1.013	100	102	106	39	27	6.80E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
T-47D	0.614	1.411	1.350	1.318	1.334	0.823	0.763	92	88	90	26	19	4.26E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MDA-MB-468	0.498	1.154	1.029	1.088	0.997	0.374	0.341	81	90	76	-25	-32	1.81E-6	5.67E-6	> 1.00E-4

Figura 49. Curvas de dosis-respuesta para el cicloaducto 8e (segunda fase 5-dosis)



CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Las rutas sintéticas diseñadas (convencional y alterna) en el Laboratorio de Síntesis Orgánica son de carácter general y permiten la preparación exitosa de derivados no descritos de la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina con diversas propiedades biológicas, haciendo uso de estrategias sintéticas clásicas y materiales de partida económicamente viables.

Quedó demostrado que es posible acceder a los precursores clave, las *2*-alil-α-naftilaminas-*N*-bencilo(heteroarilmetil, alquil)sustituidas **3a-j**, **5a-g, 6a-f** y **7a-d**, en muy buenos rendimientos (95-70%).

Se demostró, una vez más, que las *β*-alil-α-naftilaminas-*N*-bencilo(heteroarilmetil, alquil) sustituidas son precursores idóneos en la síntesis estereoselectiva de 1,4-epoxicicloaductos, mediante la reacción de cicloadición 1,3-dipolar en su versión intramolecular. Por esta vía, se obtuvieron las 28 nuevas 2-aril(heteroaril, alquil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **8a-j**, **9a-g, 10a-f** y **11a-d** y las 22 nuevas 2-aril(heteroaril, alquil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas **12a-g**, **13a-f**, **14a-e** y **15a-d**, cuyas características espectroscópicas y algunas de sus propiedades biológicas se reportan por primera vez.

Se demostró inequívocamente que la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-olefina transcurre con formación exclusiva de los cicloaductos *exo*, y que la escisión de enlace N-O del anillo isoxazolidínico es estereoespecífica, con formación exclusiva de los correspondientes amino-alcoholes *cis*-2-aril(heteroaril, alquil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas.

Se demostró que es posible realizar con éxito la apertura reductiva de los correspondientes cicloaductos mediante el uso de ultrasonido, en la preparación de los respectivos amino-alcoholes.

En general, los resultados de concentración inhibitoria (CI_{50}) y los índices de selectividad (IS) registrados para algunos de los compuestos en la evaluación de la actividad anti-parasitaria *in vitro* sobre las formas libres e intracelulares de los parásitos de *L. chagassi* y *T. cruzi*, los convierte en potenciales candidatos en la búsqueda de nuevos agentes en el tratamientos de la Leishmaniasis y la enfermedad de Chagas.

Quedó demostrado una vez más, que es posible encontrar una relación matemática entre la actividad biológica de un sistema molecular, con sus propiedades físico-químicas y su geometría, mediante el uso de inteligencia artificial en la generación de modelos predictivos de Relación Cuantitativa de Estructura Actividad (QSAR), lo que representa una excelente alternativa en el desarrollo por computador de nuevos compuestos con promisorias propiedades biológicas, optimizando tiempo, dinero y disminuyendo considerablemente el impacto ambiental.

La evaluación de la actividad anti-proliferativa de los cicloaductos y amino-alcoholes seleccionados por el Instituto Nacional de Cáncer (NCI), aunque no arrojó los resultados deseados para todos los compuestos evaluados en la primera fase de evaluación (10 μM), sí reveló la prometedora actividad antitumoral del cicloaducto *o*-clorofenilsustituido **8e**, el cual logró avanzar a la segunda fase, donde se evaluó a cinco dosis diferentes, registrando una acentuada actividad anti-proliferativa en 5 tipos de cáncer.

Como recomendaciones, se propone extender el potencial que posee la ruta de síntesis alterna, en la preparación de nuevos derivados de la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina, fundamentalmente mediante el uso de otros aldehídos heterocíclicos (α,β,γ-piridina, pirimidina, *N*-metilindol, *N*-metilpirrolidina) y de otros halogenuros de alquilo, con el fin de evaluarlos como potenciales agentes ansiolíticos (según resultados previos), antiparasitarios y antitumorales.

También sería conveniente evaluar los compuestos de la serie de las 1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina-2-alquilsustituidas **11a-d** y sus productos de apertura

reductiva **15a-d**, con el objetivo de comparar el efecto del sustituyente alifático en la actividad antiparasitaria, y relacionarlos con los ya estudiados.

De acuerdo con los resultados obtenidos en la evaluación de la actividad antiparasitaria de los cicloaductos y amino-alcoholes en las series **I** y **II**, **8**-**15** y correlacionando con las propiedades físico-químicas calculadas, se propone realizar la síntesis de nuevas nafto[1,2-*b*]azepinas, pero esta vez sustituidas en C-2 del anillo azepínico con grupos más polares que favorezcan convenientemente la actividad, esto es, por ejemplo, anillos aromáticos polinitrosustituidos o polifluorosustituidos, fragmentos carboxílicos, entre otros.

Se propone realizar la síntesis de los compuestos más promisorios que fueron fruto de la predicción del modelo de QSAR desarrollado, y luego evaluar experimentalmente su actividad inhibitoria *in vitro* sobre el parasito de *T. cruzi*.

Es conveniente seguir con los estudios de actividad anti-cancerígena, tomando como modelo la estructura del cicloaducto **8e** para realizar la síntesis de nuevas moléculas con potenciales propiedades citotóxicas.

DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

- *Artículos publicados*

- Palma, A.; Yépes, A. F.; Leal, S. M.; Coronado, C. A.; Escobar, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* **2008**, *18,* 2360.
- Palma, A; Bahsas, A; Yépes, A.; Cobo, J.; Hursthouse, M.; Glidewell, C. *Acta Cryst.* **2009**, *C65*, 140.
- Leal, S. M.; Yépes, A. F.; Palma, A.; Escobar, P. *Biomédica*, **2009**; *29*, (supl) 235.

- *Trabajos en eventos científicos*

- Ocampo, A.; Palma, P.; Yépes, A. F.; Escobar, P.; Chacón, L. *5ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica.* Zacatecas, Zacatecas 27-29 de mayo de **2009**.

- Ocampo, A.; González, C. J.; Ponce, O. J. M.; Palma, A.; Yépes, A. F.; Escobar, P.; Chacón, L. *6ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica.* Toluca, Estado de México. 28 - 30 de abril de **2010**.

OTRAS PRODUCCIONES

- Palma, A.; Jaimes, E.; Bahsas, A.; Yépes, A.; Cobo, J.; Hursthouse, M.; Glidewell, C. *Acta Cryst.* **2010**, C66, 284.

- Marini, L.; Fontenla, J. A.; Palma, A.; Gómez, S. L.; Yépes, F. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology.* **2008**, *30*, (supl). 2, p. 155.

- Marchal, A.; Yépes, A. F.; Palma, A.; Cobo, J.; Nogueras, M. *Segundo Simposio Iberoamericano de Química Orgánica*. Santiago de Compostela, España. 8-12 de septiembre de **2010**.

- Marchal, A.; Yépes, A. F.; Palma, A.; Cobo, J.; Nogueras, M. *Segundo Simposio Iberoamericano de Química Orgánica*. Santiago de Compostela, España. 8-12 de septiembre de **2010**.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ravaschino, E. L. *Química Viva* **2007**, *3*, 91.

2. Sammes, P.; Barton, D. and Weingarten, G. *J. Chem. Soc*., **1971**, *4*, 729.

3. He, Y.; Chang, H. M.; Lau, Y. K.; Cui, Y. X.; Wang, R. J.; Mak, T. C. W.; Wong, H. N. C. and Lee, C. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1,* **1990**, 3359.

4. Ray, S.; Dwivedy, I.; Singh, A. and Singh, M. *Steroid* **1993**, *58*, 69.

5. Back, T.; Chau, J. and Parvez, M. *Synthesis* **1995**, 162.

6. El Ali, B.; Okuro, K.; Vasapollo, G. and Alper, H. *J. Am. Chem. Soc*., **1996**, *118*, 4264.

7. Okada, E.; Tomifuji, T.; Tone, H.; Takeuchi, H. and Hojo, M. *Heterocycles* **1998**, *47*, 143.

8. Hansen, T.; Thogersen, H. and Hansen, B. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* **1997**, *7*, 2951.

9. Devita, R. J. and Wyvratt, M. J. U.S. Patent 6,211,174 B1, **2001**.

10. (a) Valle, V. and Oliva, C. *Canarias Pediátrica* **1999***, 22,* 21. (b) Israel, E.; Dermarkarian, R.; Rosenberg, M.; Sperling, R.; Taylor, G.; Rubin, P. and Drazen. J. M. *New Engl. J. Med.,* **1990**, *323*, 1740.

11. Strasser, M.; Philip, C.; Dewald, B. and Payne, T. *HeIv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 156.

12. Wrobel, J.; Dietrich, A.; Gorham, B. J. and Sestanj, K. *J. Org. Chem*., **1990**, *55*, 2694.

13. (a) Boulton, A.; Levin, S. and Comatock, J. A. *Diabetología* **1990**, *33*, 431. (b) Macleod, A. F.; Till, S. and Sonksen, P. A. *Int. Proc. J.,* **1991**, *4*, 17.

14. Bobowski, G.; Gottlieb, M. J. and Shavel, J. U.S. Patent 4261890, **1981**.

15. Hirozumi, I.; Mitsunori, G.; Taku, N. and Sakae, M., E.P. Patent 88112134.7, **1988**.

16. (a) Safrazbekyan, R. R. and Savel'eva, N. M. *Biol. Zh. Arm.,* **1973**, *26*, 74. (b) Safrazbekyan, R. R.; Sukasyan, R. S. and Arzanunts, E. M. *Biol. Zh. Arm.,* **1979**, *32*, 723. (c) Safrazbekyan, R. R. and Sukasyan, R. S. *Voprosy Med. Khim.,* **1980**, *26*, 240.

17. Hohlweg, R. and Nielsen, E. W.O. Patent 9420472, **1994**.

18. Fink-Jensen, A. and Foged, C. W.O. Patent 9840072, **1998**.

19. Burnett, D. A.; Greenlee, William J.; McKirtrick, B.; Su, J.; Zhu, Z.; Sasikumar, T.; Mazzola, R.; Qiang, L. and Ye, Y. U.S. Patent 05075325, **2005**.

20. Giménez, A. *Acta Dermatológica* **1997**, *10*, 655.

21. Abell, D.; Phillips, J.; Budhia, S.; Mcnulty, A. and Neubauer, B. L. *Aust. J. Chem.,* **1998**, *51*, 389.

22. (a) Shih, N.-Y.; Mangiaracina, P.; Green, M. J. and Ganguly, A. K. W.O. Patent 8808836, **1988**. (b) Takafumi, I. and Hoshino, Y. W.O. Patent 9300335, **1993**. (c) Ishihara, Y.; Hirai, K.; Miyamoto, M. and Goto, G. *J. Med. Chem.,* **1994**, *37*, 2292.

23. (a) Pelletier, J. C.; Youssefyeh, R. D. and Campbell, H. F. W.O. Patent 9006113, **1990**. (b) Hibi, S.; Kikuchi, K.; Yoshimura, H.; Nagai, M.; Tagami, K.; Abe, S.; Hishinula, I. and Nagakawa, J. U.S. Patent 6,420,363, **2002**. (c) Takuya, S.; Seishi, K.; Masashi, K.; Junichiro, M. and Ohmoto, K. W.O. Patent 03068753, **2003**. (d) Takuya, E. and Kazuya, H. JP patent 02363163, **2002**.

24. (a) Ogawa, H.; Miyamoto, H.; Kondo, K.; Yamashita, H.; Nakaya, K. Komatsu, H. and Tanaka, M. W.O. Patent 9105549, **1991**. (b) Yamamura, Y.; Ogawa, H.; Yamashita, H.; Chihara, T.; Miyamoto, H.; Nakamra, S.; Onogawa, T.; Yamashita, T.; Hosokawa, Y. and Mori, T. *Br. J. Pharmacol.,* **1992**, *105*, 787. (c) Martinez-Castelao, A. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2001**, *2*, 525. (d) Albright, J. D.; Reich, M. V.; De los Santos, E. G. D.; Dusza, J. P.; Sum, F. W.; Venkatesan, A. M.; Coupet, J.; Chan, P. S.; Ru, X.; Mazandarani, H. and Bailey, T. *J. Med. Chem.,* **1998**, *41*, 2442.

25. (a) Caggiano, T. J. *Drugs Fut.,* **2002**, *27*, 248. (b) Kondo, K.; Kan, K.; Tanada, Y.; Bando, M.; Shinohara, T.; Kurimura, M.; Ogawa, H.; Nakamura, S.; Hirano, T.; Yamamura, Y.; Kido, M.; Mori, T. and Tominaga, M. *J. Med. Chem.,* **2002**, *45*, 3805. (c) Failli, A. A.; Shumsky, J. S.; Steffan, R. J.; Caggiano, T. J.; Williams, D. K.; Trybulski, E. J.; Ning, X.; Lock, Y.; Tanikella, T.; Hartmann, D.; Chan, P. S. and Park, C. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* **2006**, *16*, 954.

26. (a) Wyatt, P. G.; Allen, M. J.; Chilcott, J.; Hickin, G.; Millera, N. D. and Woollard, P.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* **2001**, *11*, 1301. (b) Williams, P. D.; Bock, M. G.; Evans, B. E.; Freidinger, R. M.; Gallicchio, S. N.; Guidotti, M. T.; Jacobson, M. A.; Kuo, M. S.; Levy, M. R.; Lis, E. V.; Michelson, S. R.; Pawluczyk, J. M.; Perlow, D.; Pettibone, D. J.; Quigley, A. G.; Reiss, D. R.; Salvatore, C.; Stauffer, K. J. and Woyden, C. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* **1999**, *9*, 1311.

27. Pitt, G. R. W.; Batt, A. R.; Haigh, R. M.; Penson, A. M.; Robson, P. A.; Rooker, D. P.; Tartar, A. L.; Trim, J. E.; Yeaa, C. M. and Roea, M. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* **2004**, *14*, 4585.

28. Yepes Pérez, A. F. Estudio del potencial sintético de las β-alil-α-naftilamina *N*-sustituidas y las *N*-(2-alilbencilsustituido)anilinas en la construcción de los sistemas heterocíclicos de la nafto[1,2-*b*]azepina y la dibenzo[*b*,*e*]azepina. Bucaramanga, **2007**. Tesis de maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.

29. Palma, A.; Yépez, A. F.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. *Tetrahedron Lett*., **2006**, *47*, 5825.

30. J. A. Fontenla, A. Gato, L. Marini, A. Palma, S. L. Gómez and A. F. Yépez. *XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología.* Santiago de Compostela, **2006**.

31. Palma, A.; Yépes, A. F.; Leal, S. M.; Coronado, C. A. and Escobar, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* **2008,** *18,* 2360.

32. Bhandari, K.; Murti, V. A. and Anand, N. *Ind. J. Chem., Sec B*, **1986**, *25*, 1231.

33. Zhong, W.; Hitchcock, S.; Albrecht, B. K.; Bartberger, M.; Brown, J.; Brown, R.; Chaffee, S. C.; Cheng, Y.; Croghan, M.; Graceffa, R.; Harried, S.; Hickman, D. and Horne, D. W.O. Patent 07061670, **2007**.

34. Katsuhiko, H.; Yasutaka, N. and Hitoshi, U. *Chem. Pharm. Bull*., **1988**, 36, 2386.

35. Harald, W. W.O. Patent 9420490, **1994**.

36. a) Jacquemond, C.; Benoit, F.; Valentin, M.; Stanislas, A.; Mallié, E. and Fourasté, M. *Planta Med*., **2002**, *68*, 68. b) Xian-Feng, L.; Yu*, L.* and Da-Wei, M. *Chin. J. Chem.*, **2004**, *22*, 932.

37. a) Yang, P. and Zhou, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1145. b) Chumpol, T.; Mitsuhiro, A.; Masako, N. and Atsushi N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 827.

38. Kubo, Y., Toda, R. and Araki, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.,* **1987**, *60*, 429.

39. Coombs, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1999**, *20*, 3019.

40. Boger, D. L. and Turnbull, P. *J. Org. Chem*., **1997**, *62*, 5849.

41. Boger, D. L. W.O. Patent 9852925, **1998**.

42. Rajanarendar, E.; Ramesh, P.; Rao, E. K.; Mohan, G. and Srinivas, M. *Arkivoc* **2007**, *14*, 266.

43. Majumdar, K.; Srikanta, S.; Buddhadeb, C.; Raj, K. N. *Synthesis* **2010**, 863

44. Schrock, R. R.; Dolman, S. and Hoveyda, A. *Org. Lett.,* **2003**, *5*, 4899.

45. Acheson, R. M.; Bridson, J. N. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.,* **1971**, *19*, 1225.

46. Acheson, R. M.; Bridson, J. N. and Cameron, T. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1972**, *7*, 968.

47. Yepes, P. 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. Universidad Industrial de Santander. **2004**. Tesis de Grado. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.

48. Gómez Ayala, S. L. Las *orto*-alilanilinas *N*-bencilosustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas. Bucaramanga, **2006**. Tesis de maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.

49. Gómez, S. L.; Stashenko, E.; Palma, A.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. M. *Synlett* **2006**, *14*, 2275.

50. 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'-furil)tetrahidro-1-benzoazepinas. Bucaramanga, **2007**. Tesis de pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.

51. Blanco Jaimes, M. C. Síntesis estereoselectiva de *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)-tetrahidro-1-benzoazepinas, empleando una ruta convergente para acceder a sus precursores clave, las *orto*-alilanilinas *N*-tenil sustituidas. Bucaramanga, **2007**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.

52. 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, estirenil) 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.

53. Anderson, W. and Lai, G. *Synthesis* **1995**, 1287.

54. Murahashi, S.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T. and Watanabe, S. *J. Org. Chem.,* **1990**, *55*, 1736.

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

56. Hill, R. and Kbatri, H. *Tetrahedron Lett*., **1978**, 45, 4337.

57. Hurd, C. D. and Jenkins, W. *J. Org. Chem*., **1957**, 22, 1418.

58. Ocampo, A.; Palma, P.; Yepes, A. F.; Escobar, P. Chacón, L. *5ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica.* Zacatecas, Zacatecas 27-29 de mayo de **2009**

59. Ocampo, A.; González, C. J.; Ponce, O. J. M.; Palma, P.; Yepes, A. F.; Escobar, P. Chacón, L. *6ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica.* Toluca, Estado de México. 28 - 30 de abril de **2010**.

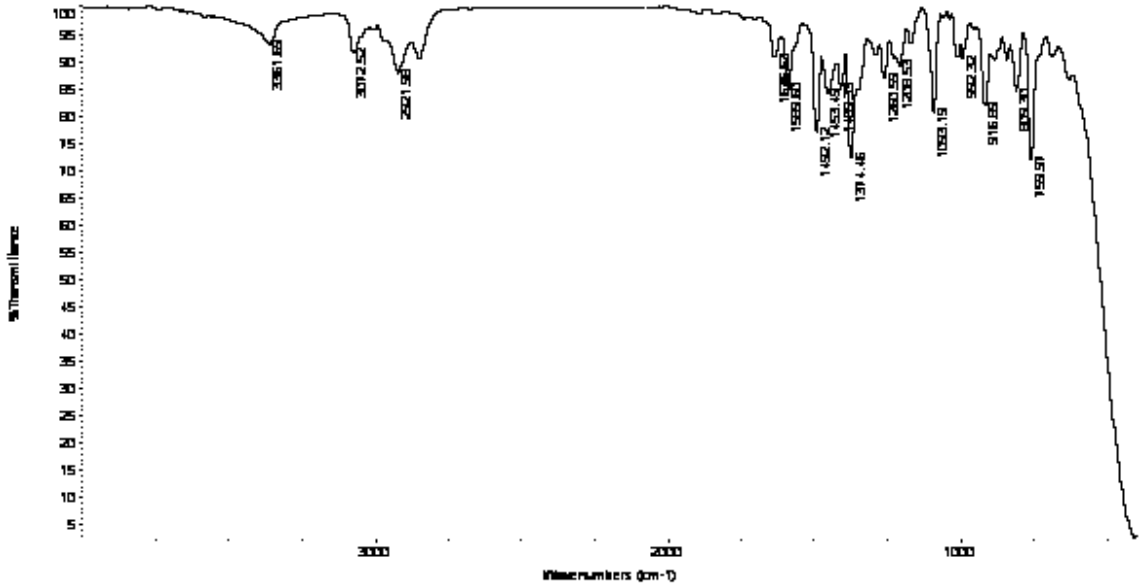
60. Palma, A; Bahsas, A; Yepes, A; Cobo, J; Hursthouse, M. Glidewell, C. *Acta Cryst.* **2009**, C65, 140.

ANEXOS

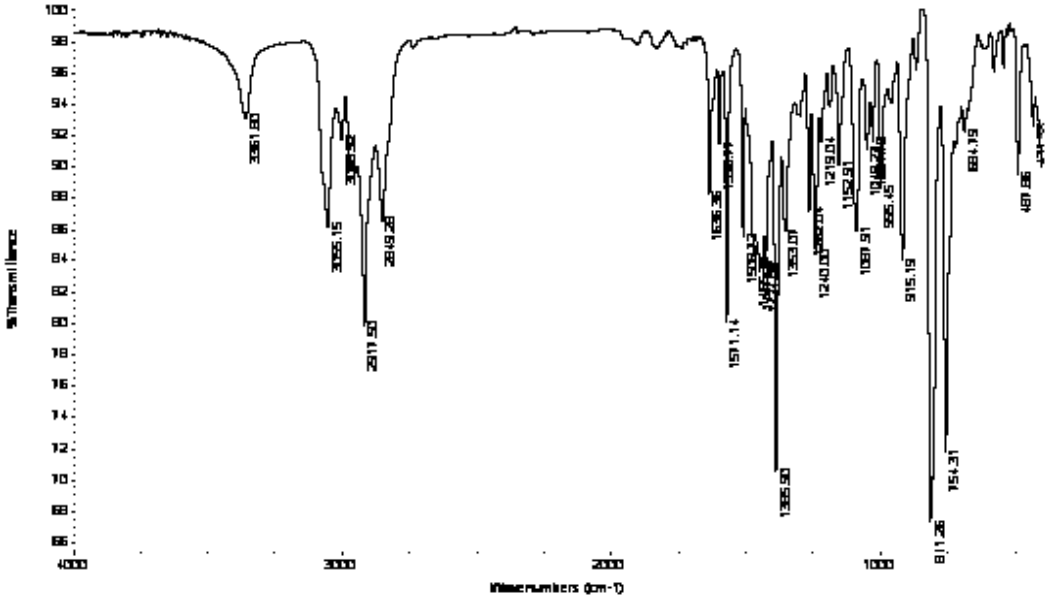
(ESPECTROS DE INFRARROJO, GC-MS, RMN ^{1}H, ^{1}H,^{1}H-COSY, HMBC, HSQC Y NOESY)

ANEXOS 1. Espectros de IR, GC-MS, RMN ^{1}H, ^{1}H,^{1}H-COSY, HMQC y HMBC de las *2*-alil-α-naftilaminas 3d y 5b.

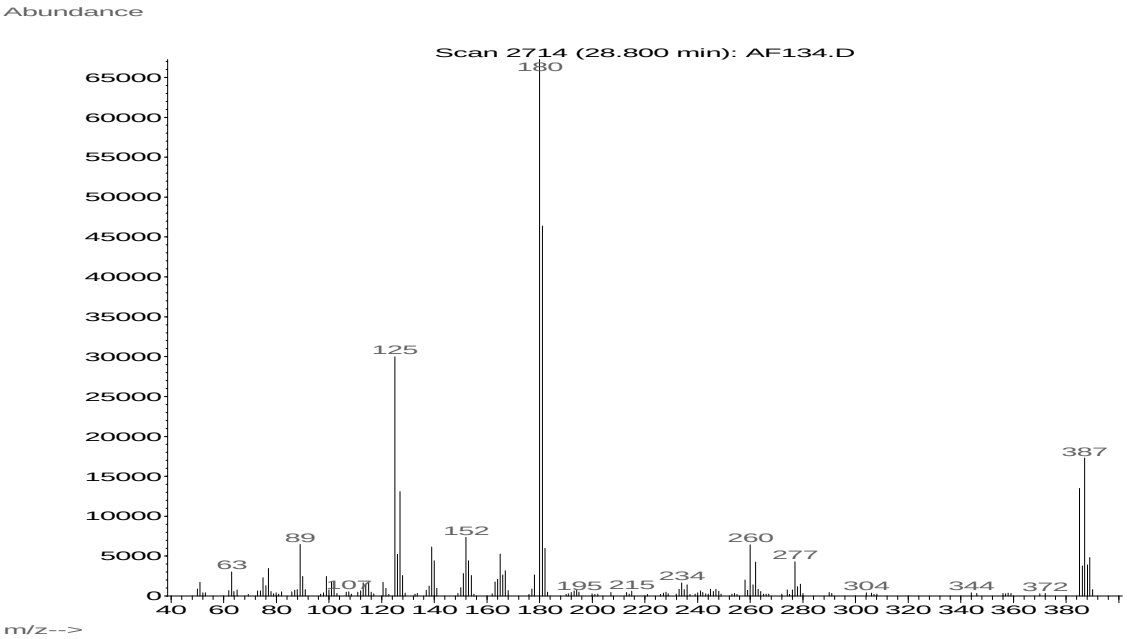
Anexo 1.1. Espectro de infrarrojo de la 2-alil-*N*-(4-clorobencil)-α-naftilamina **3d**



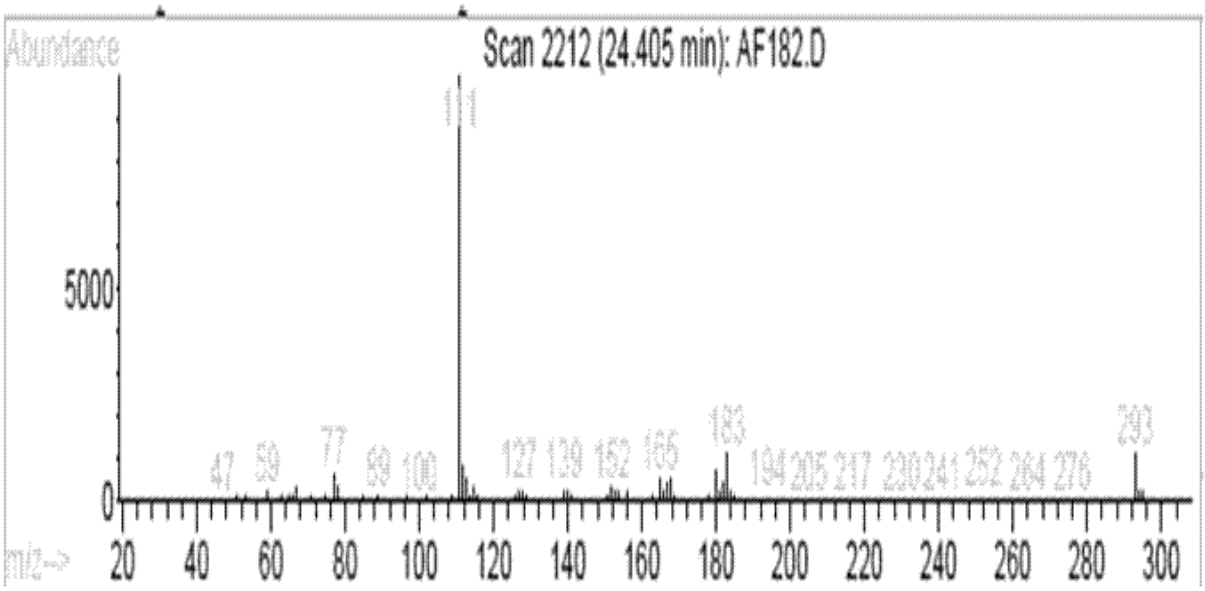
Anexo 1.2. Espectro de infrarrojo de la 2-alil-*N*-((5´-metiltiofen-2´-il)metil)-α-naftilamina **5b**



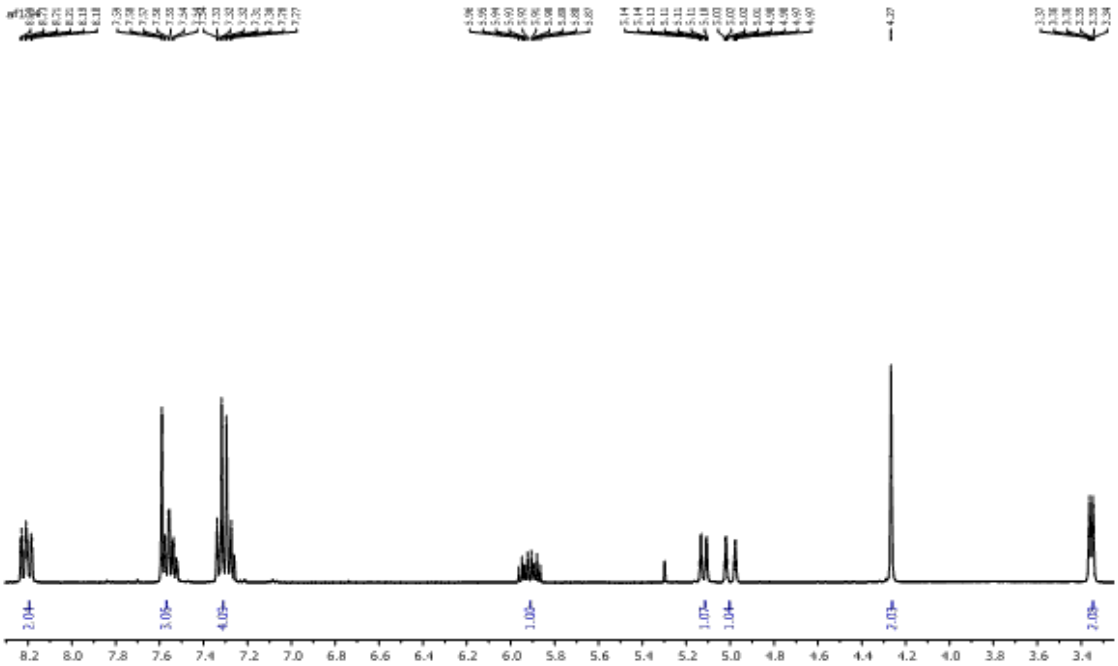
Anexo 1.3. Espectro de masas de 2-alil-*N*-(4-clorobencil)-α-naftilamina **3d**



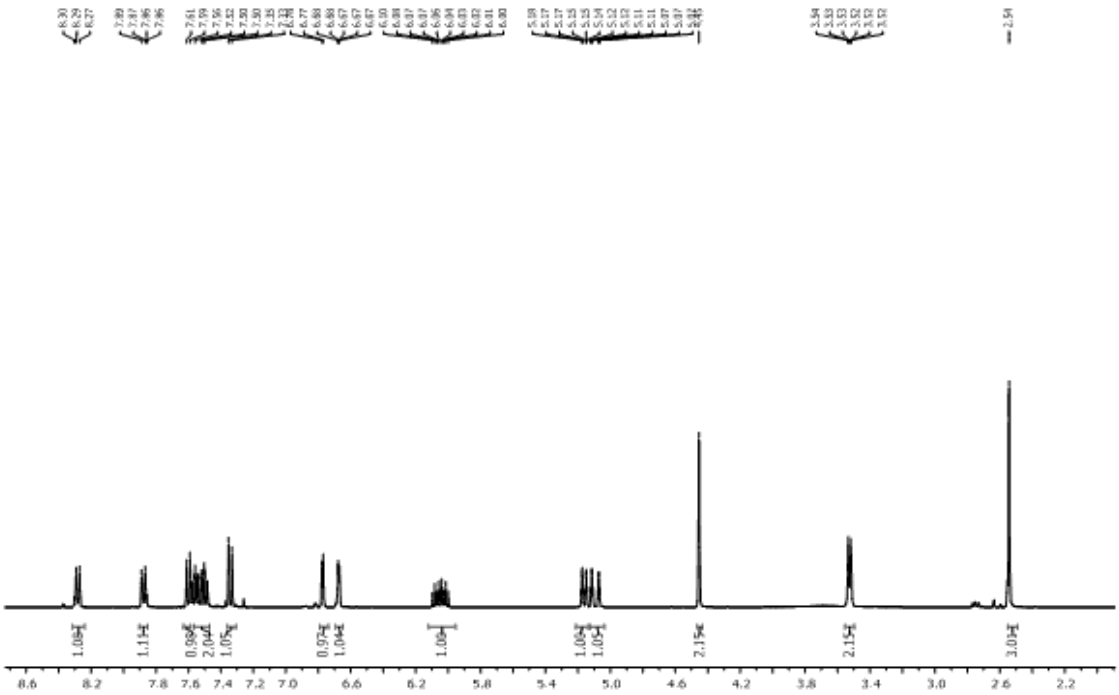
Anexo 1.4. Espectro de masas de la 2-alil-*N*-((5´-metiltiofen-2´-il)metil)-α-naftilamina **5b**



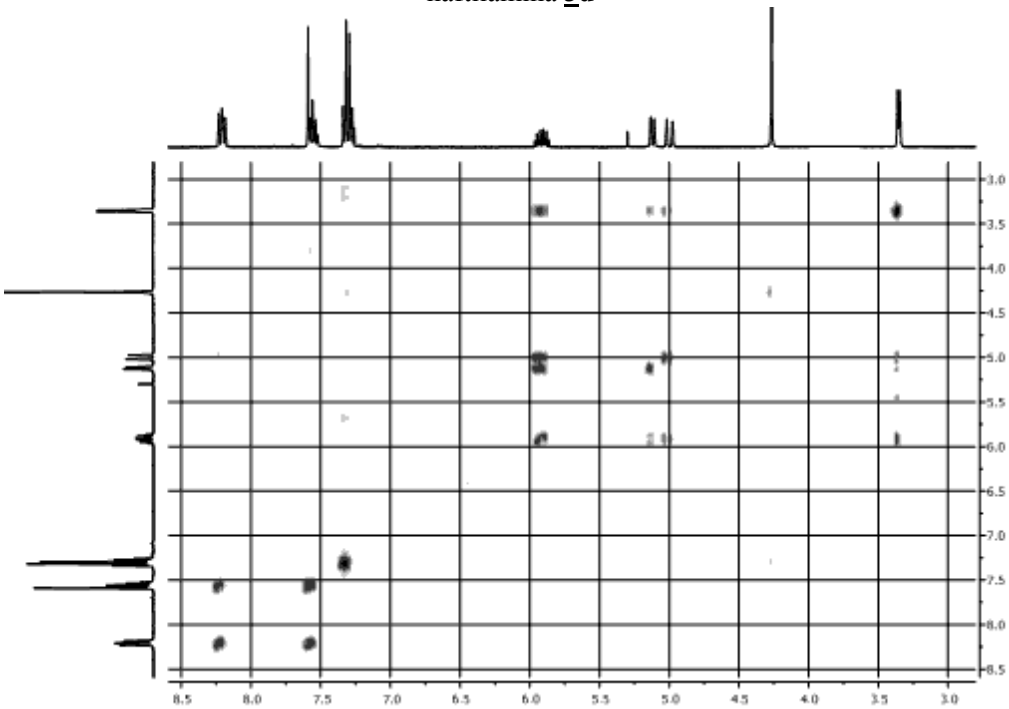
Anexo 1.5. Espectro de RMN ^{1}H de la 2-alil-*N*-(4-clorobencil)-α-naftilamina **3d**



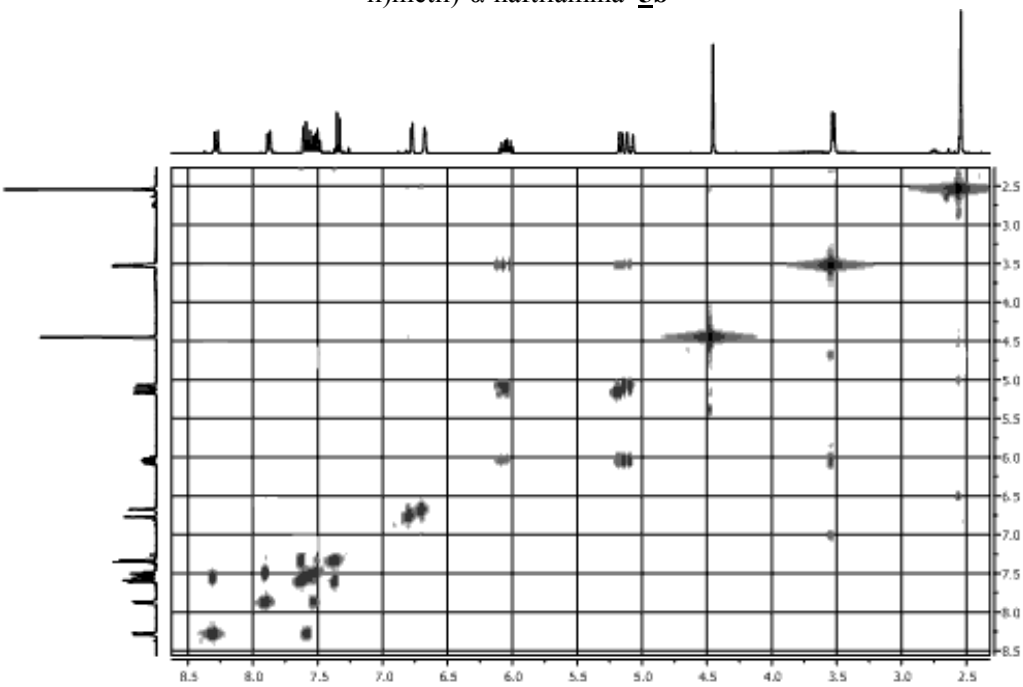
Anexo 1.6. Espectro de RMN ^{1}H de la 2-alil-*N*-((5´-metiltiofen-2´-il)metil)-α-naftilamina **5b**



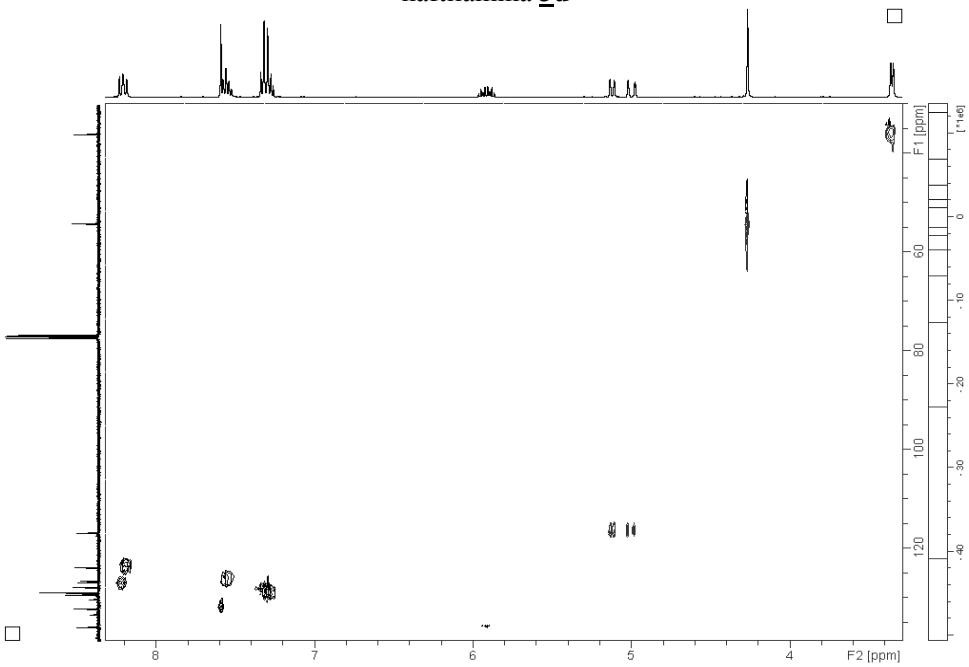
Anexo 1.7. Espectro de correlación homonuclear $^{1}H,^{1}H$-COSY de la 2-alil-*N*-(4-clorobencil)-α-naftilamina **3d**



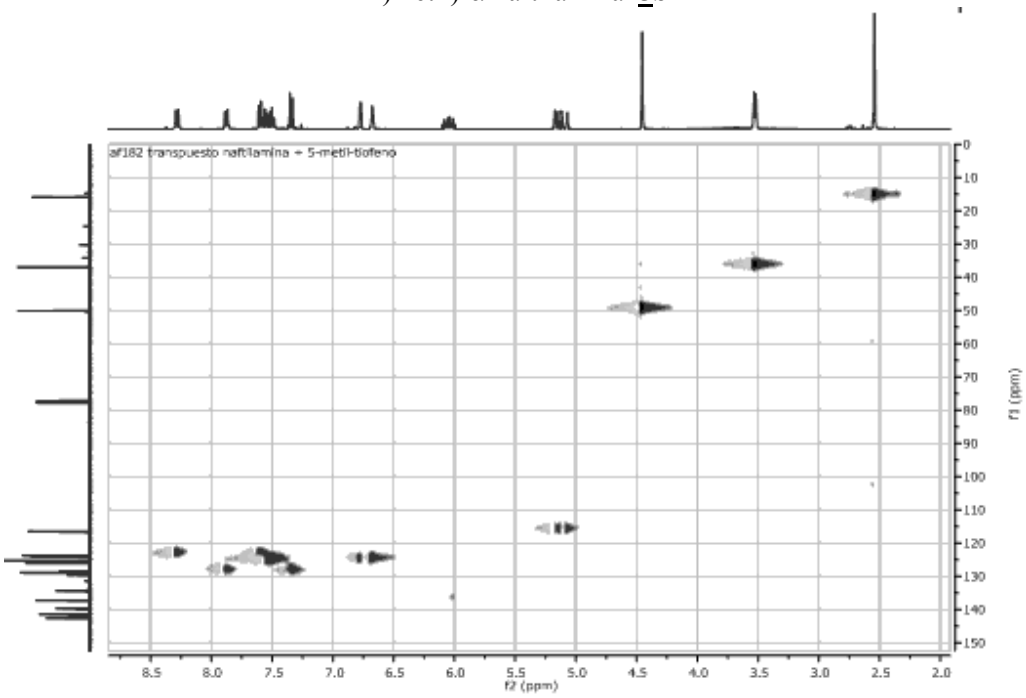
Anexo 1.8. Espectro de correlación homonuclear $^{1}H,^{1}H$-COSY de la 2-alil-*N*-((5´-metiltiofen-2´-il)metil)-α-naftilamina **5b**



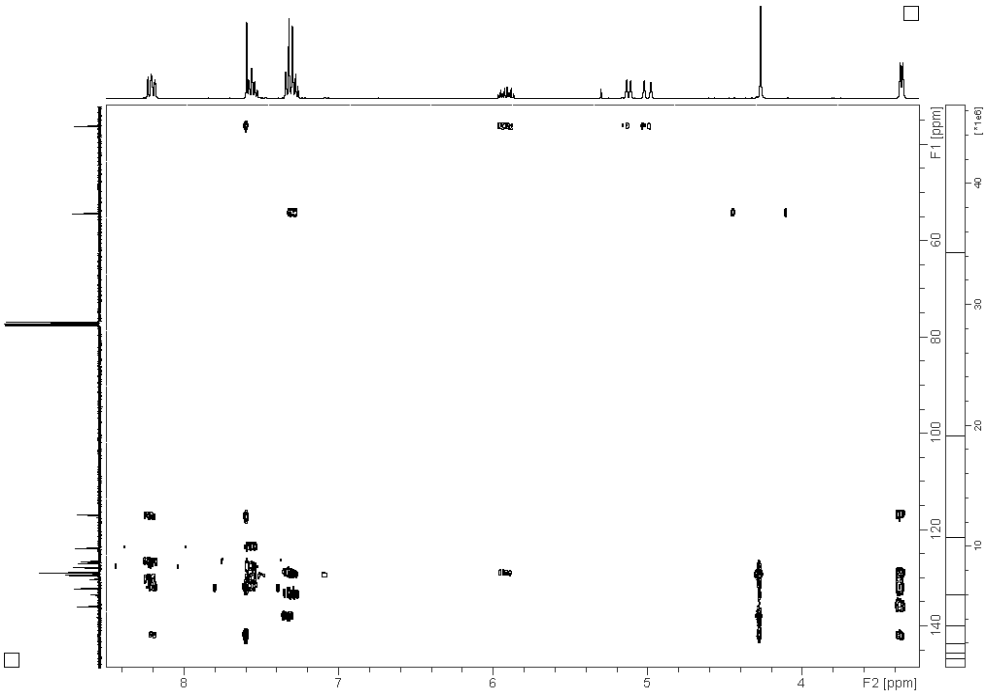
Anexo 1.9. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-alil-*N*-(4-clorobencil)-α-naftilamina **3d**



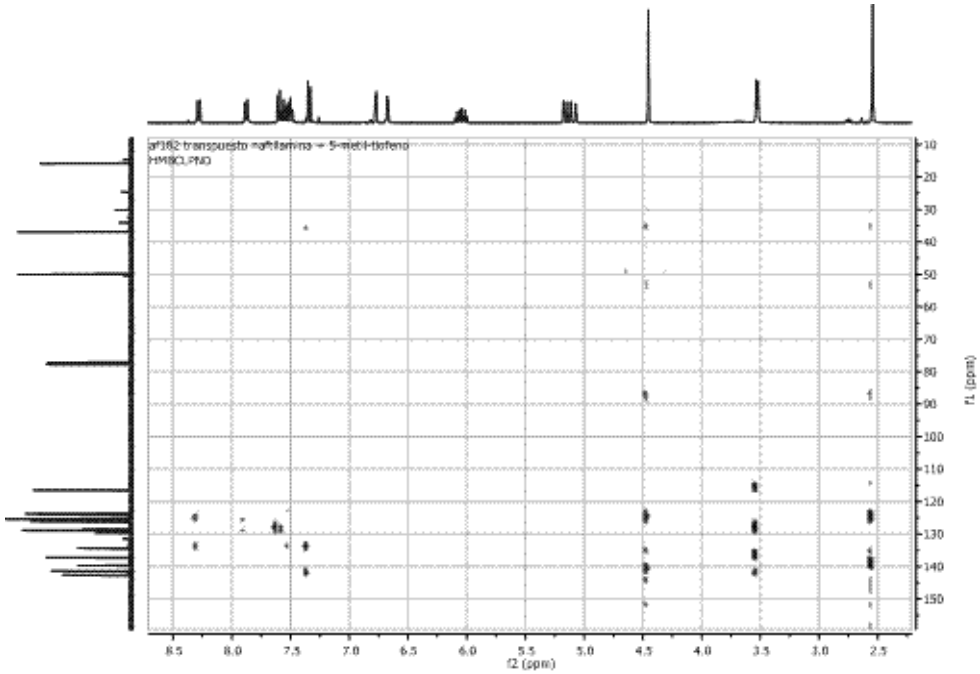
Anexo 1.10. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-alil-*N*-((5´-metiltiofen-2´-il)metil)-α-naftilamina **5b**



Anexo 1.11. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la 2-alil-*N*-(4-clorobencil)-α-naftilamina **3d**

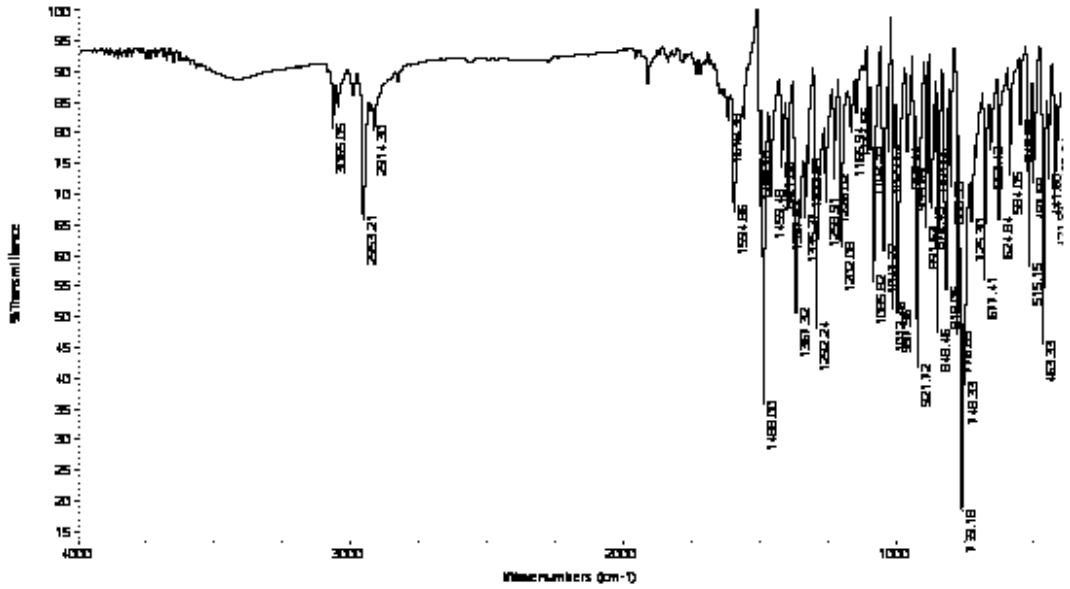


Anexo 1.12. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la 2-alil-*N*-((5´-metiltiofen-2´-il)metil)-α-naftilamina **5b**

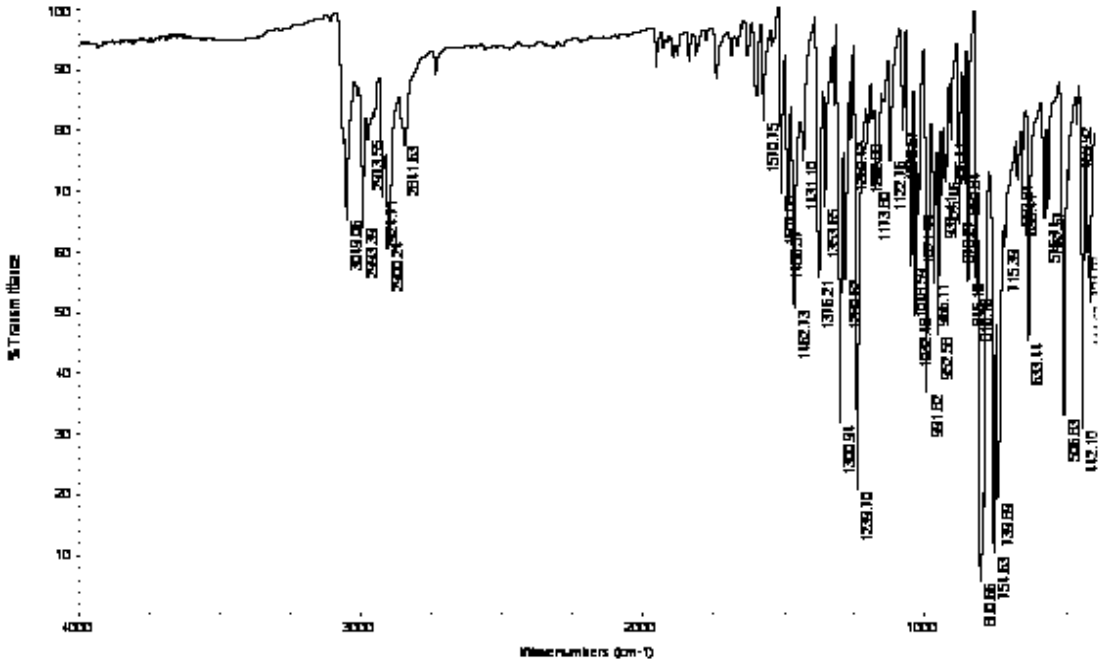


ANEXOS 2. Espectros de IR, GC-MS, RMN ^{1}H, ^{1}H,^{1}H-COSY, HMBC, HSQC de las 1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina 8d y 9b.

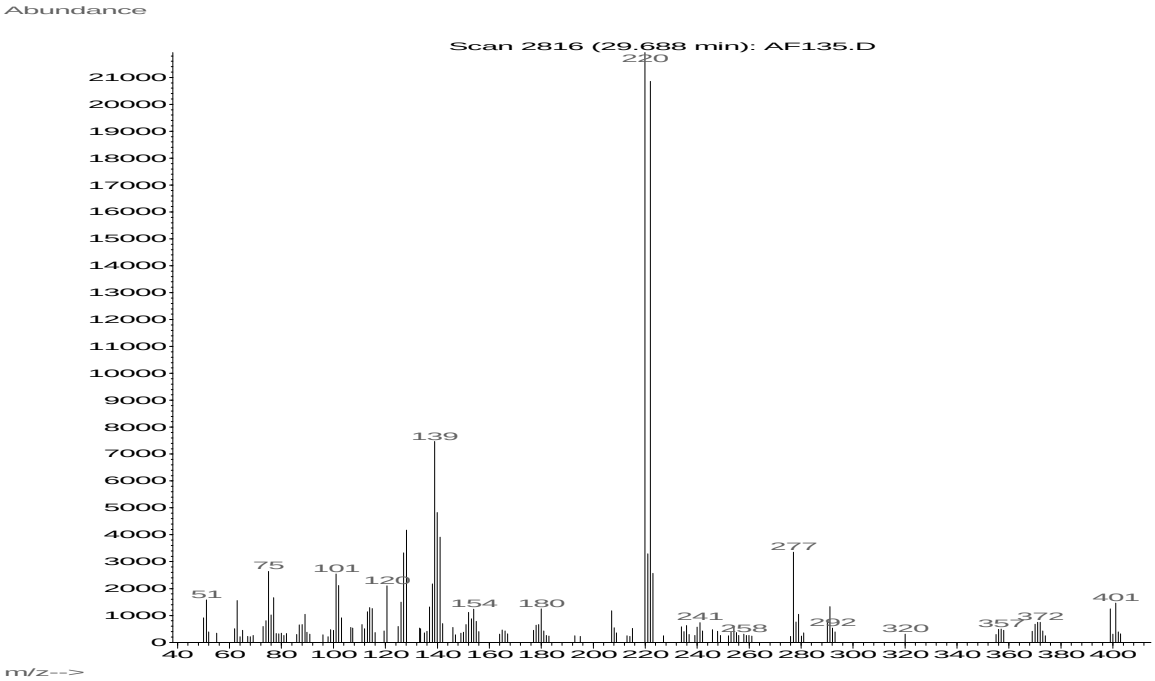
Anexo 2.1. Espectro de infrarrojo de la 2-(4-clorofenil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8d**



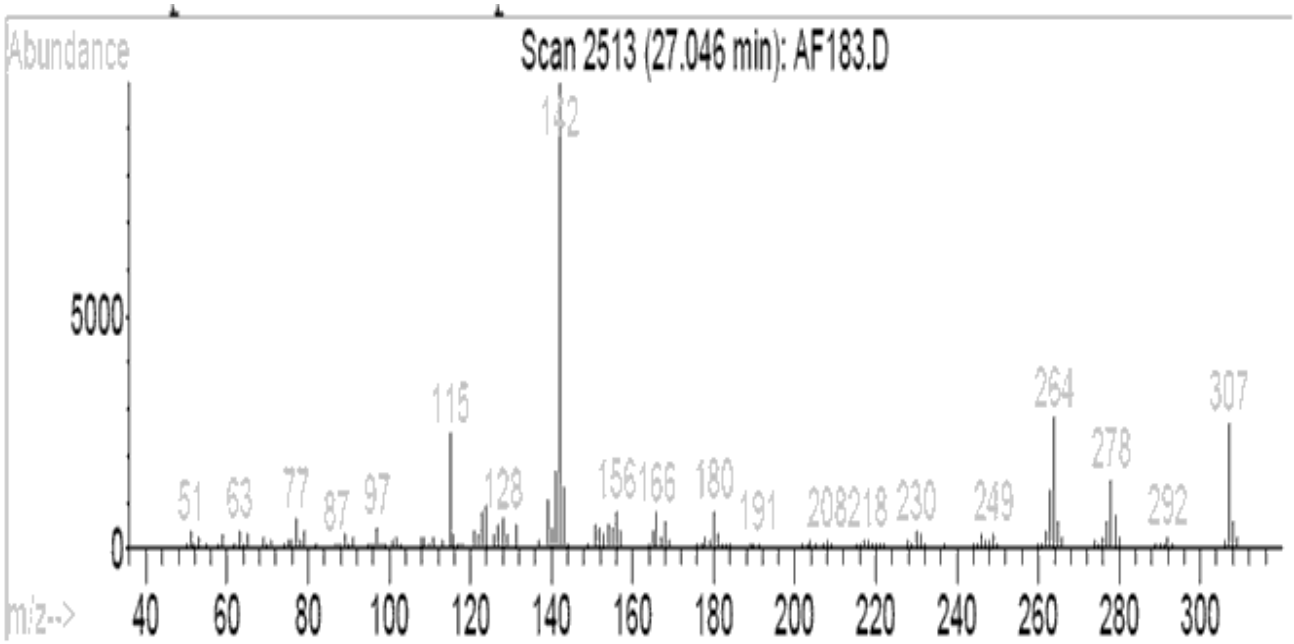
Anexo 2.2. Espectro de infrarrojo de la 2-(5´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **9b**



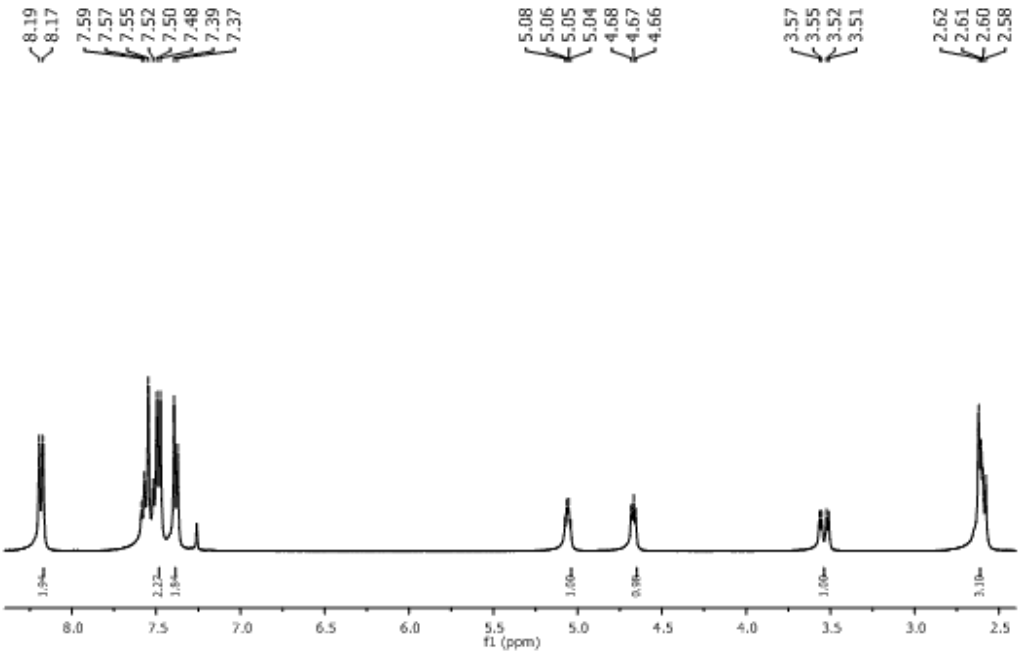
Anexo 2.3. Espectro de masas de la 2-(4-clorofenil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8d**



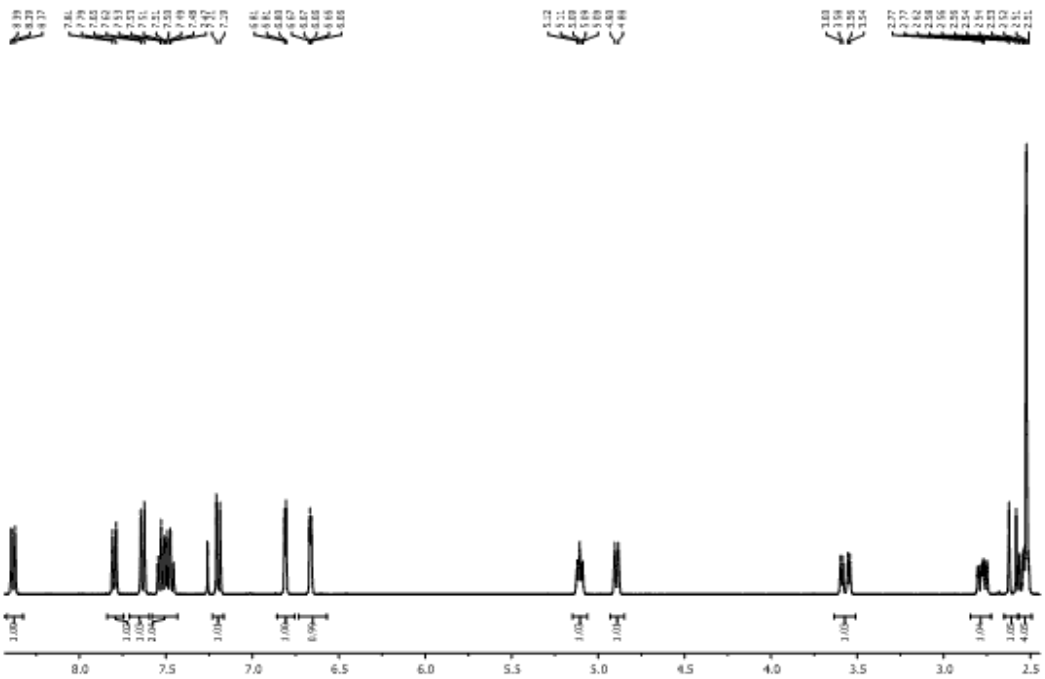
Anexo 2.4. Espectro de masas de la 2-(5´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **9b**



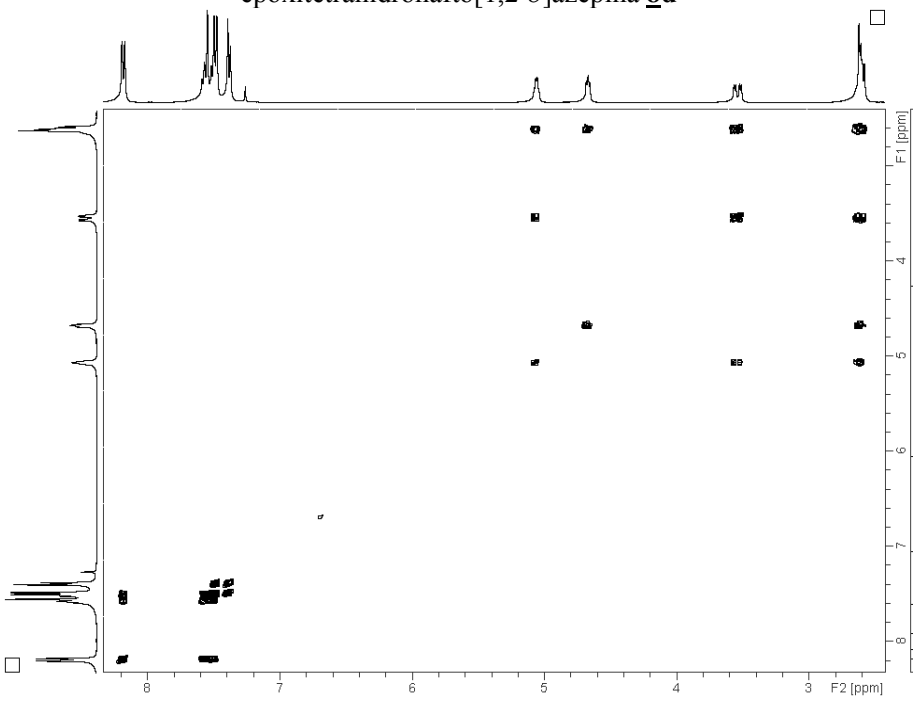
Anexo 2.5. Espectro de RMN ^{1}H de la 2-(4-clorofenil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8d**



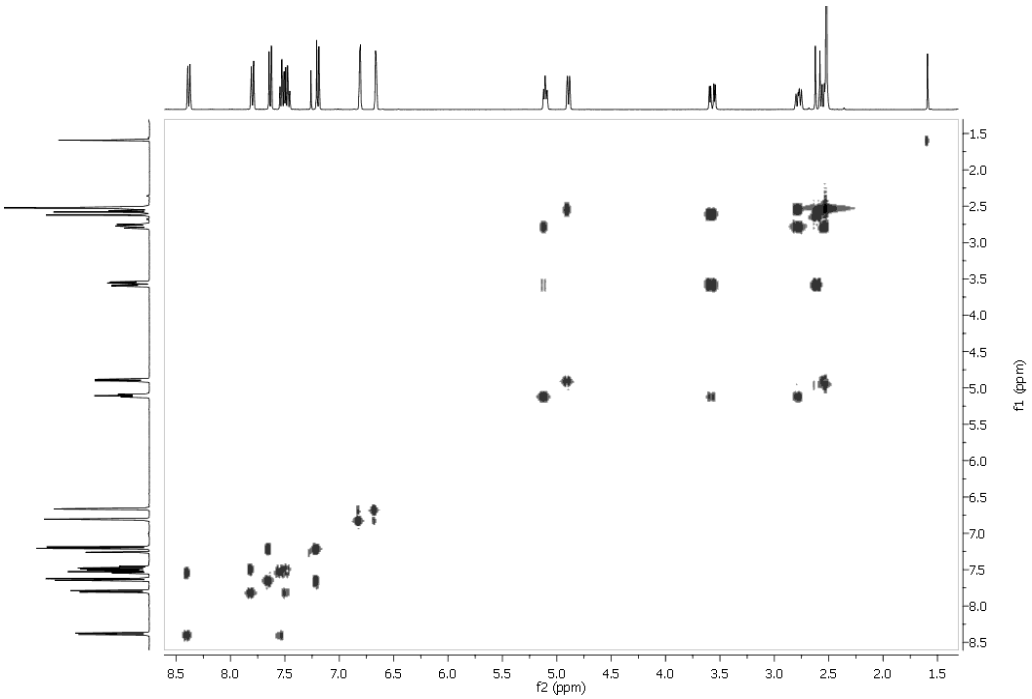
Anexo 2.6. Espectro de RMN ^{1}H de la 2-(5´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **9b**



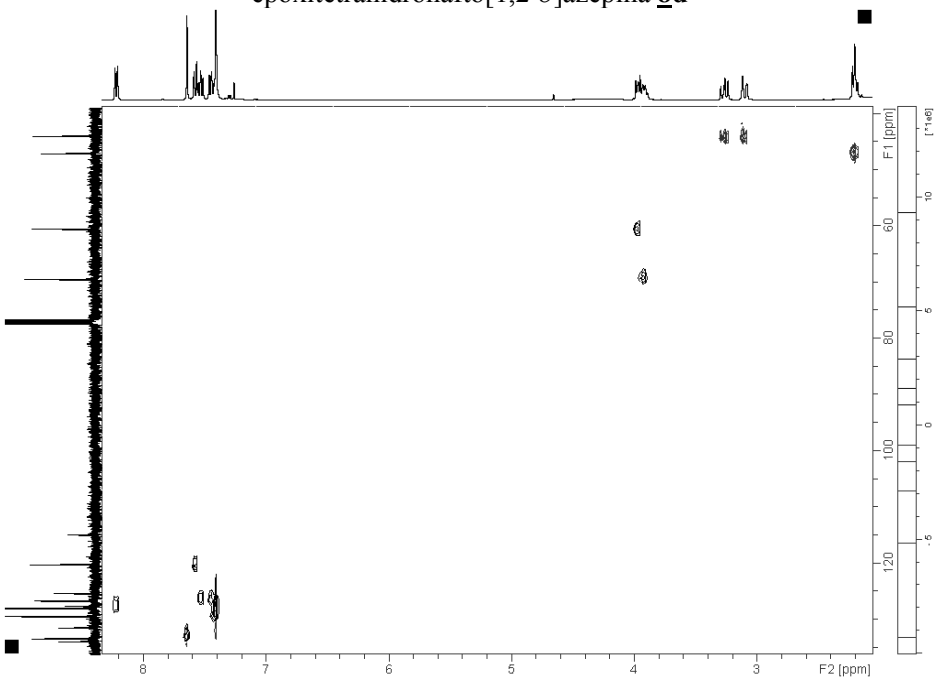
Anexo 2.7. Espectro de correlación homonuclear $^{1}H,^{1}H$-COSY de la 2-(4-clorofenil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8d**



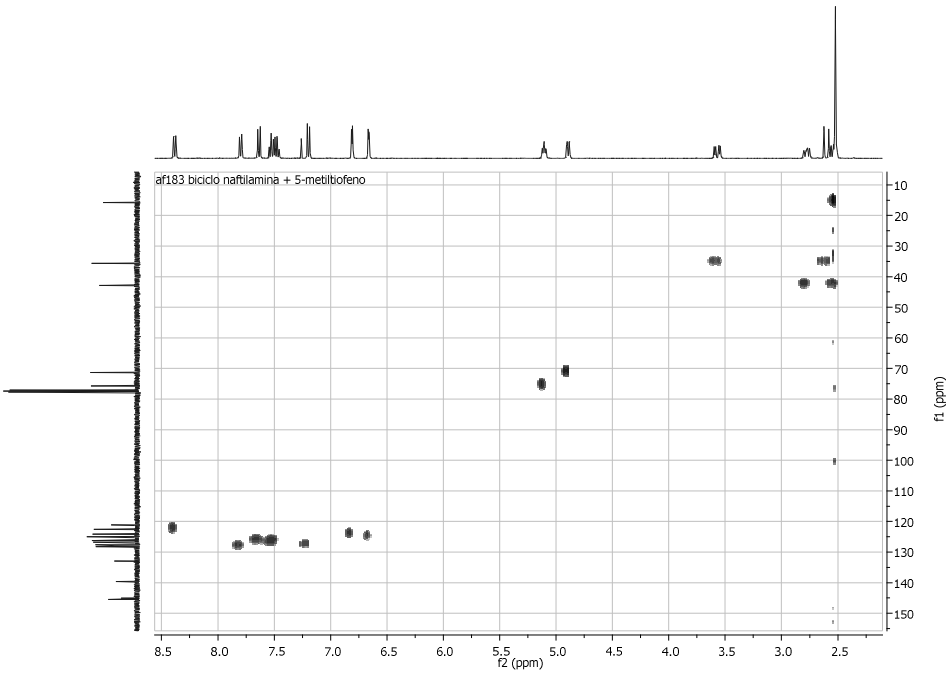
Anexo 2.8. Espectro de correlación homonuclear $^{1}H,^{1}H$-COSY de la 2-(5´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **9b**



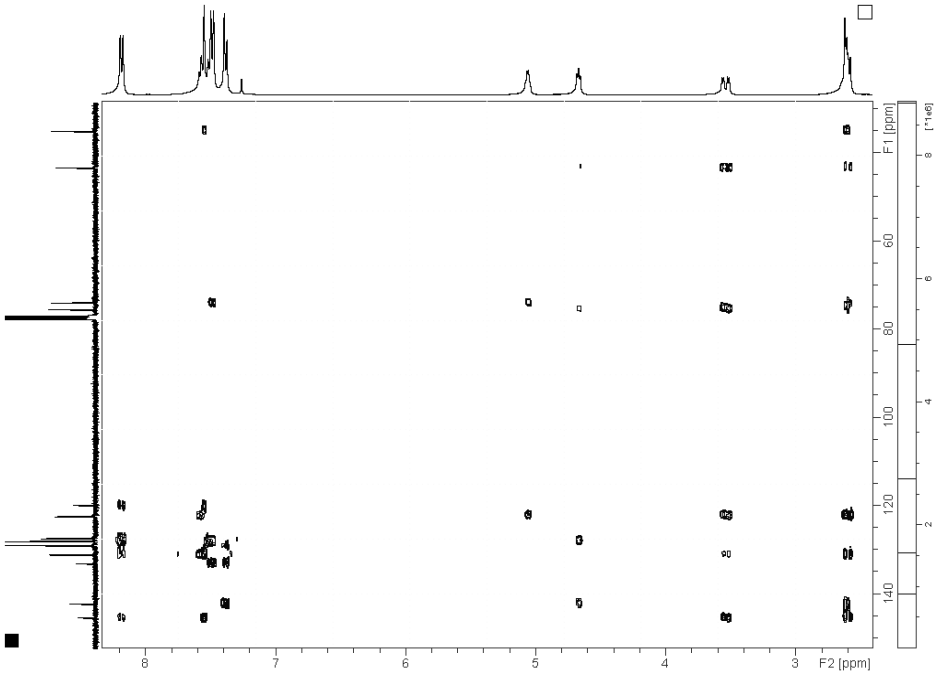
Anexo 2.9. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-(4-clorofenil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8d**



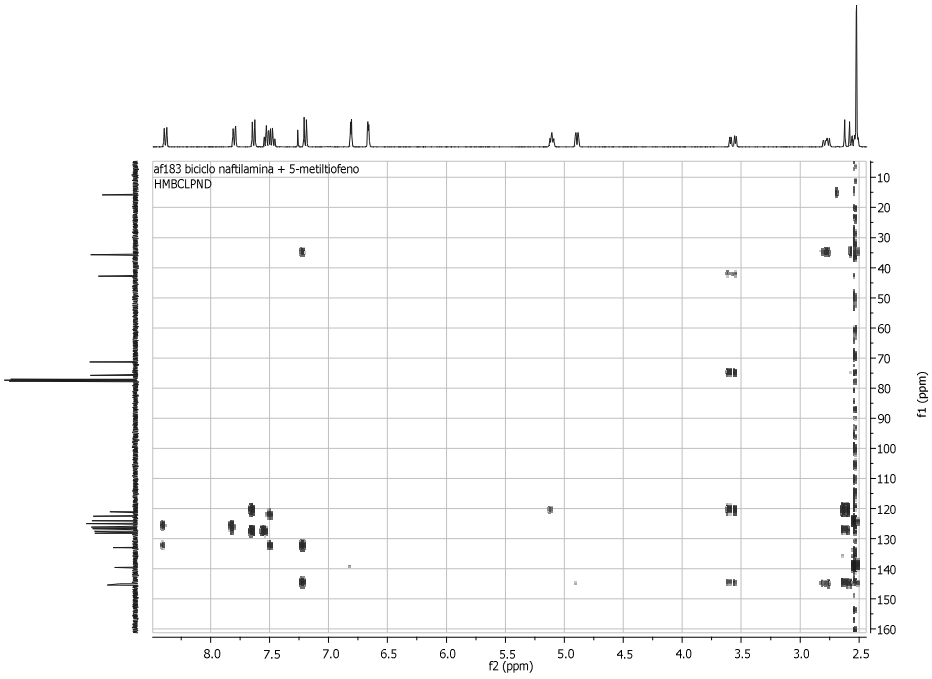
Anexo 2.10. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-(5´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **9b**



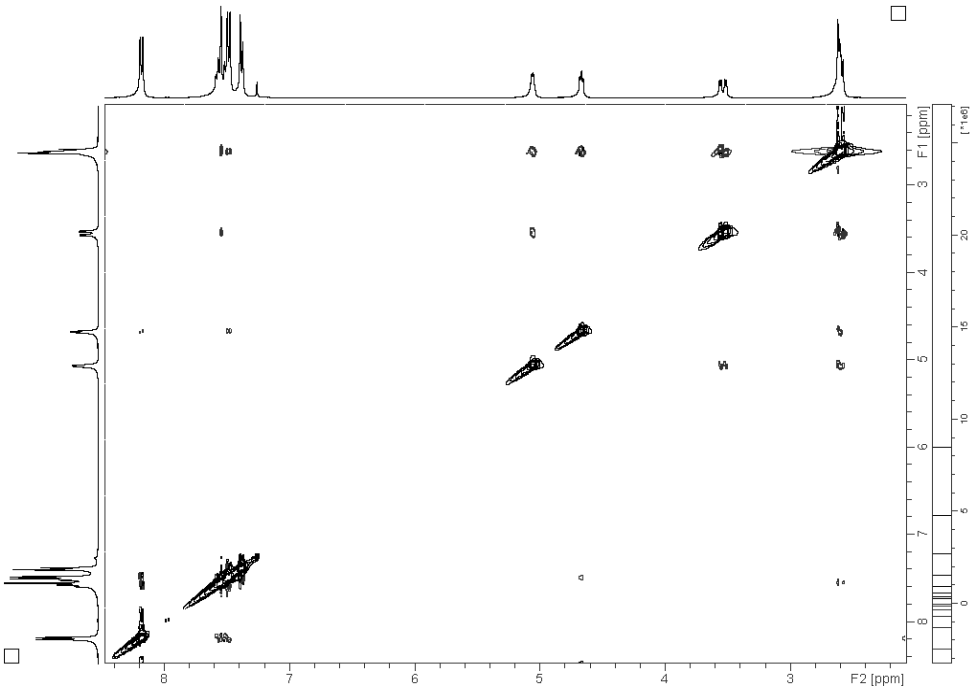
Anexo 2.11. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la 2-(4-clorofenil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8d**



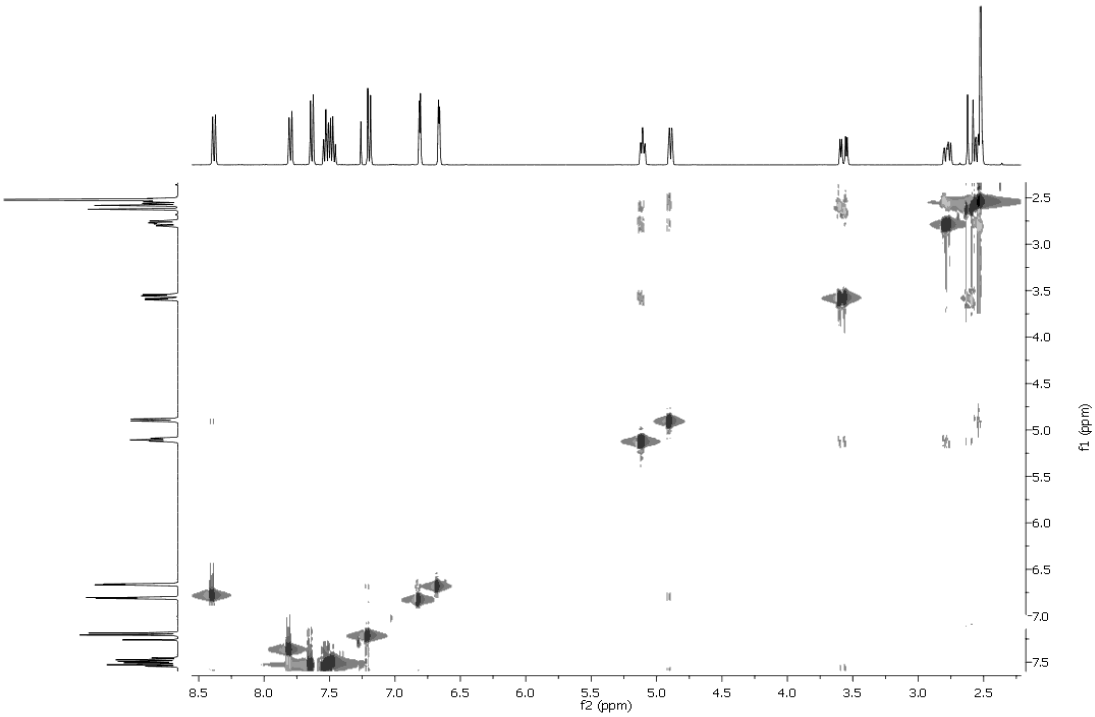
Anexo 2.12. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la 2-(5´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **9b**



Anexo 2.13. Espectro NOESY de la 2-(4-clorofenil)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **8d**

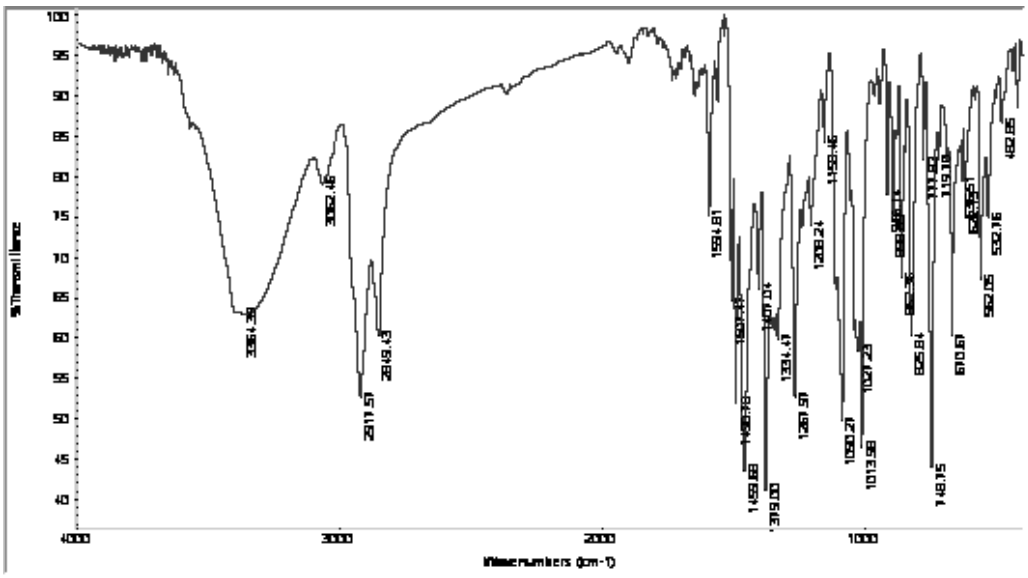


Anexo 2.14. Espectro NOESY de la 2-(5´-metiltiofen-2´-il)-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **9b**

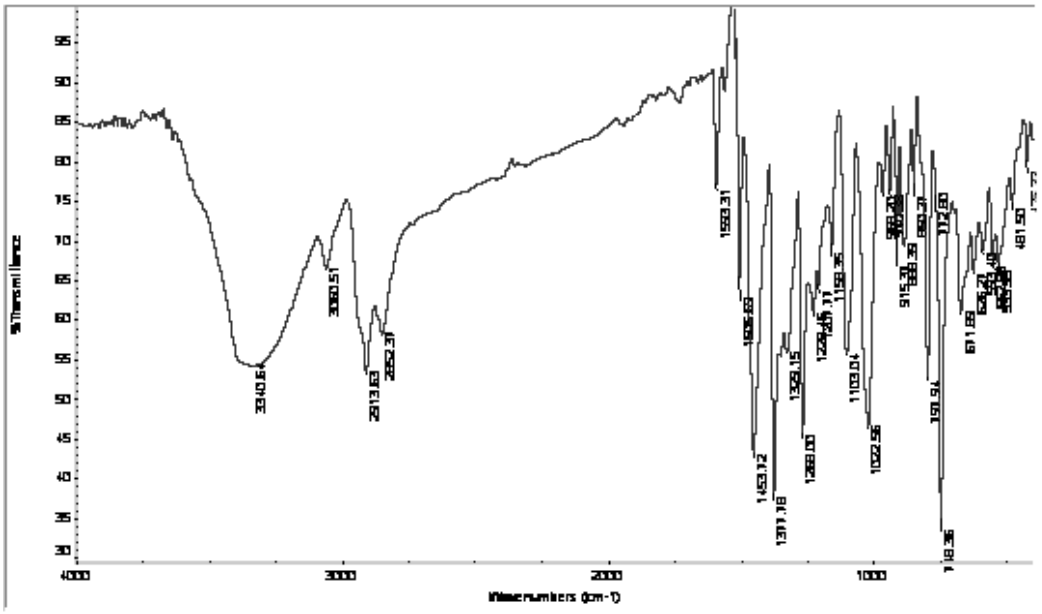


ANEXOS 3. Espectros de IR, GC-MS, RMN ^{1}H, ^{1}H,^{1}H-COSY, HMBC, HSQC de las 4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]-azepinas 12d y 13b.

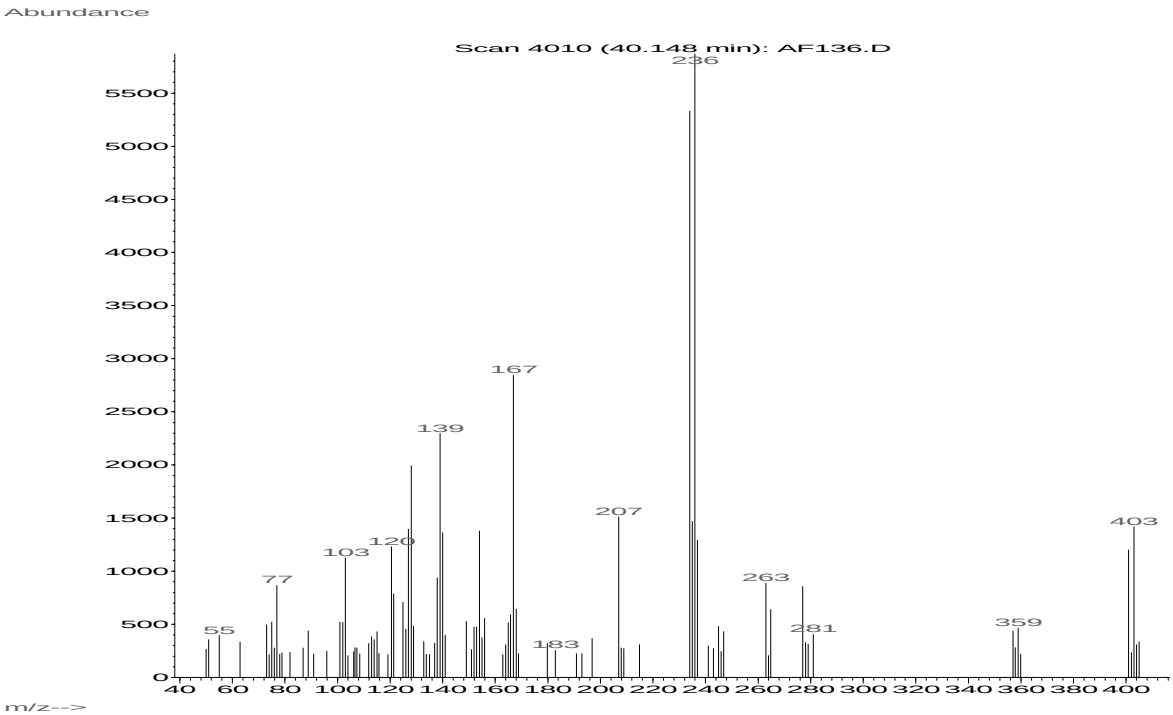
Anexo 3.1. Espectro de infrarrojo de la *cis*-2-(4´-clorofenil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]-azepina **12d**



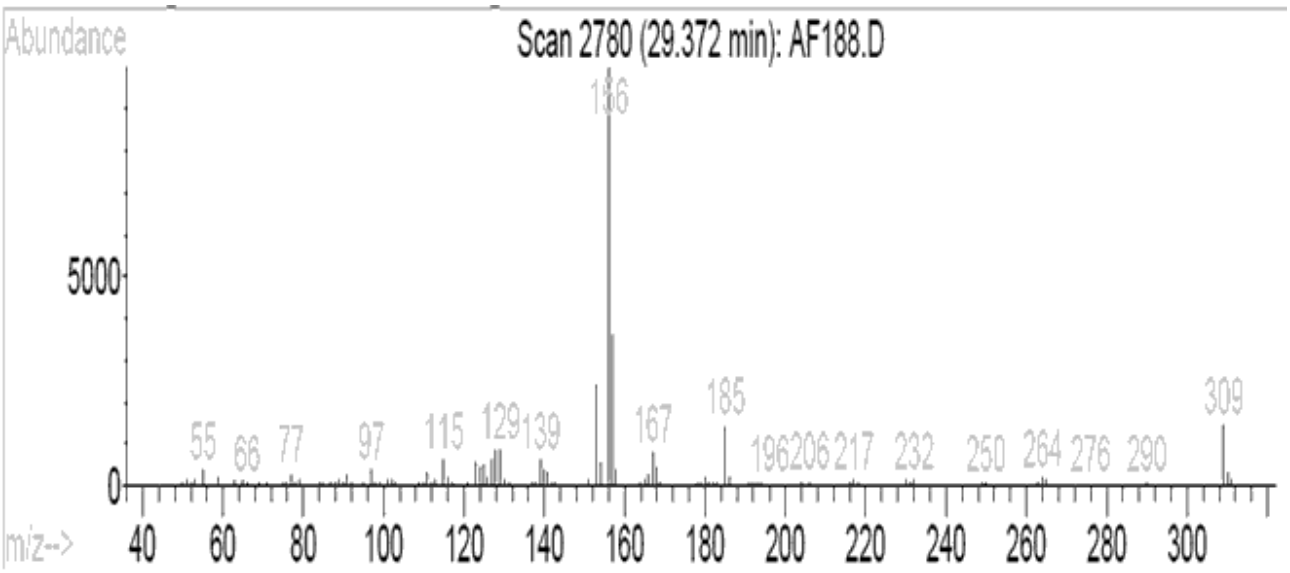
Anexo 3.2. Espectro de infrarrojo de la *cis*-2-(5´-metiltiofen-2´-il)-4-hidroxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **13b**



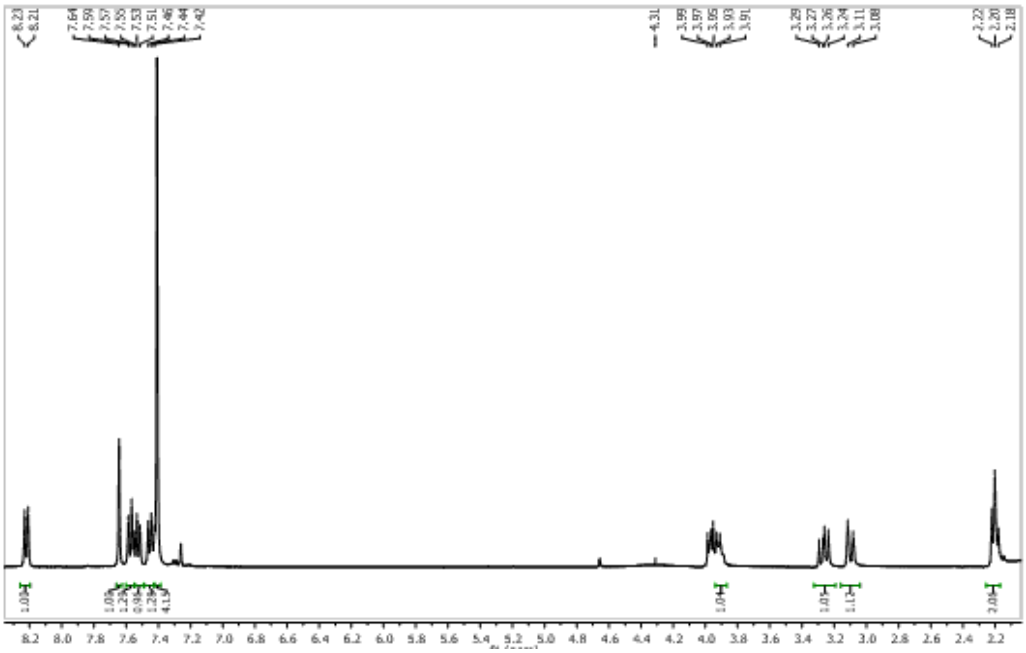
Anexo 3.3. Espectro de masas de la *cis*-2-(4´-clorofenil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]-azepina **12d**



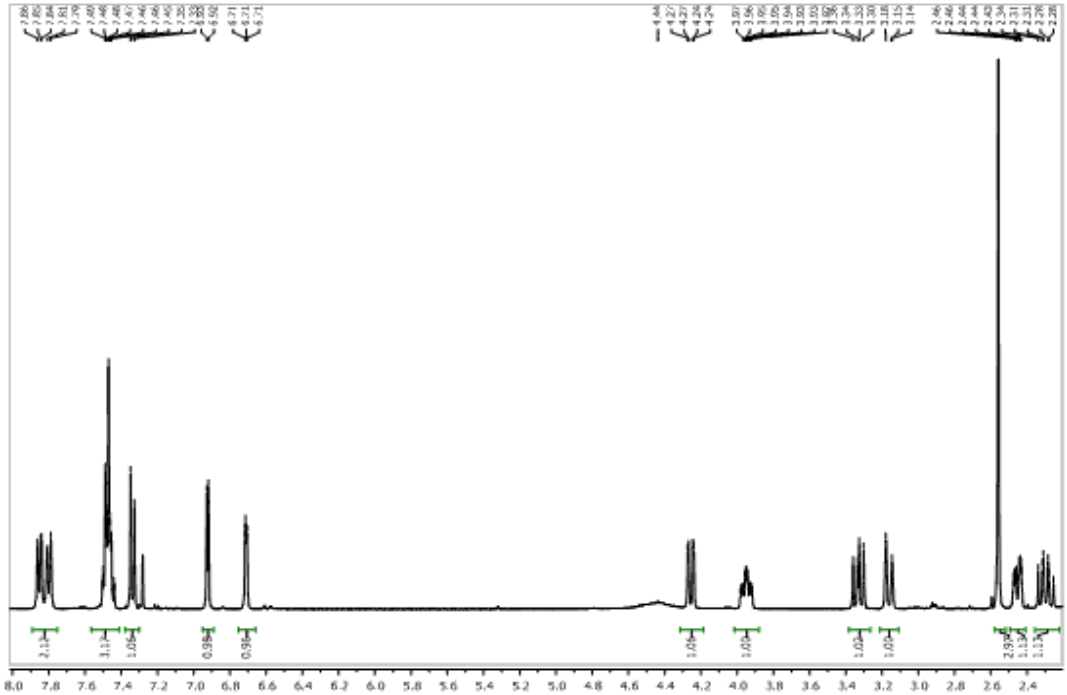
Anexo 3.4. Espectro de masas de la *cis*-2-(5´-metiltiofen-2´-il)-4-hidroxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **13b**



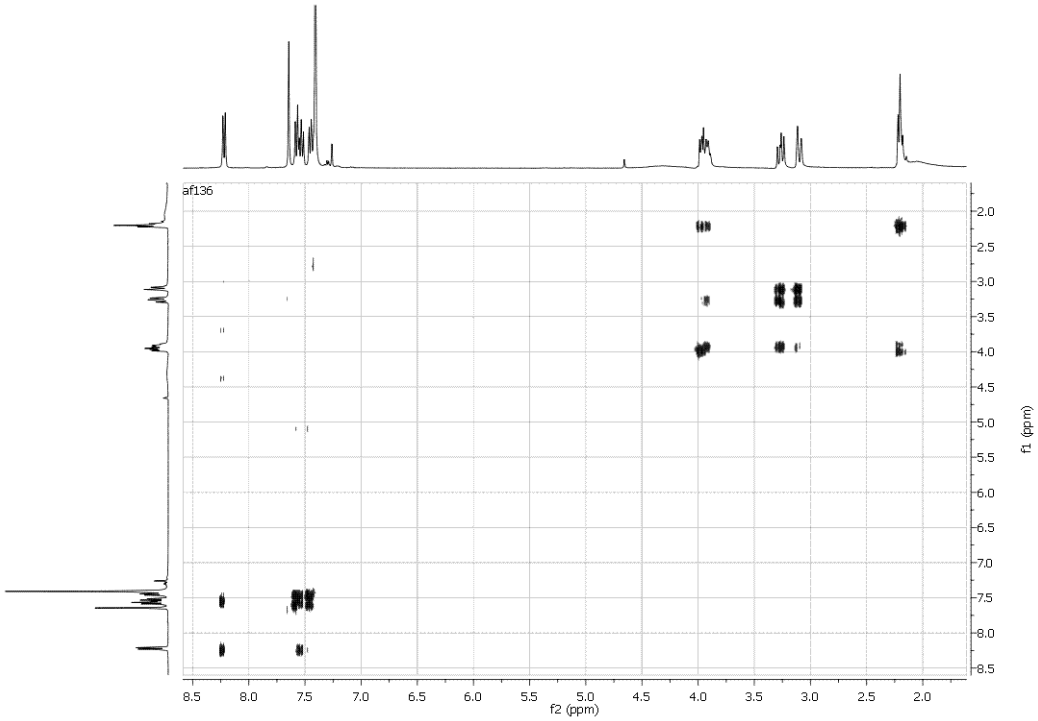
Anexo 3.5. Espectro de RMN ^{1}H de la *cis*-2-(4´-clorofenil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]-azepina **12d**



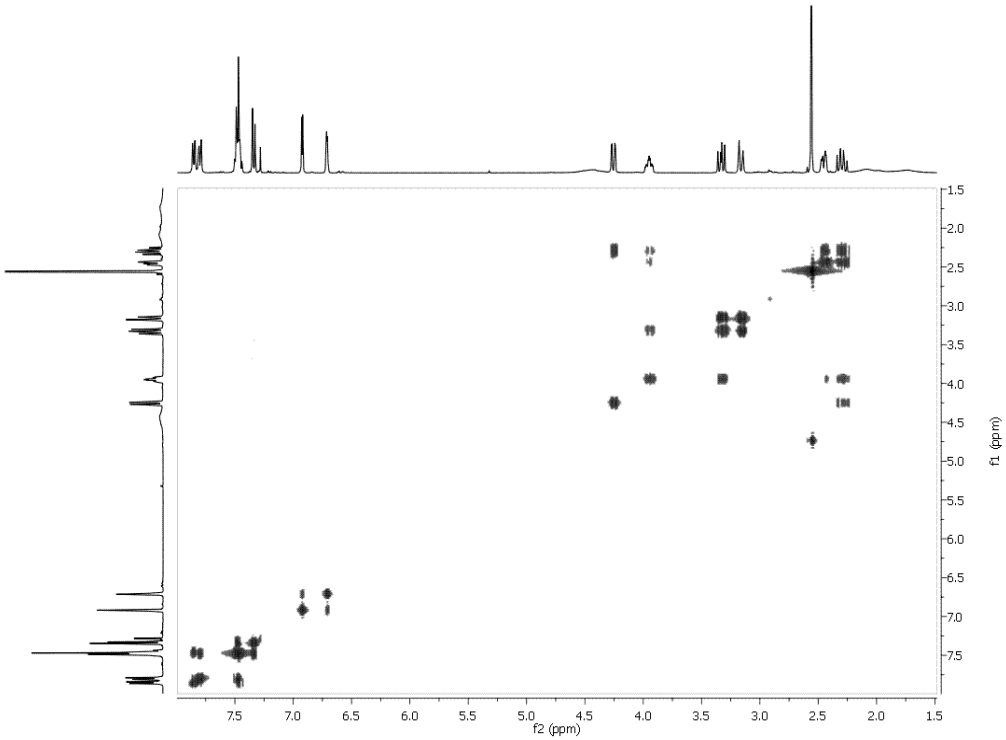
Anexo 3.6. Espectro de RMN ^{1}H de la *cis*-2-(5´-metiltiofen-2´-il)-4-hidroxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **13b**



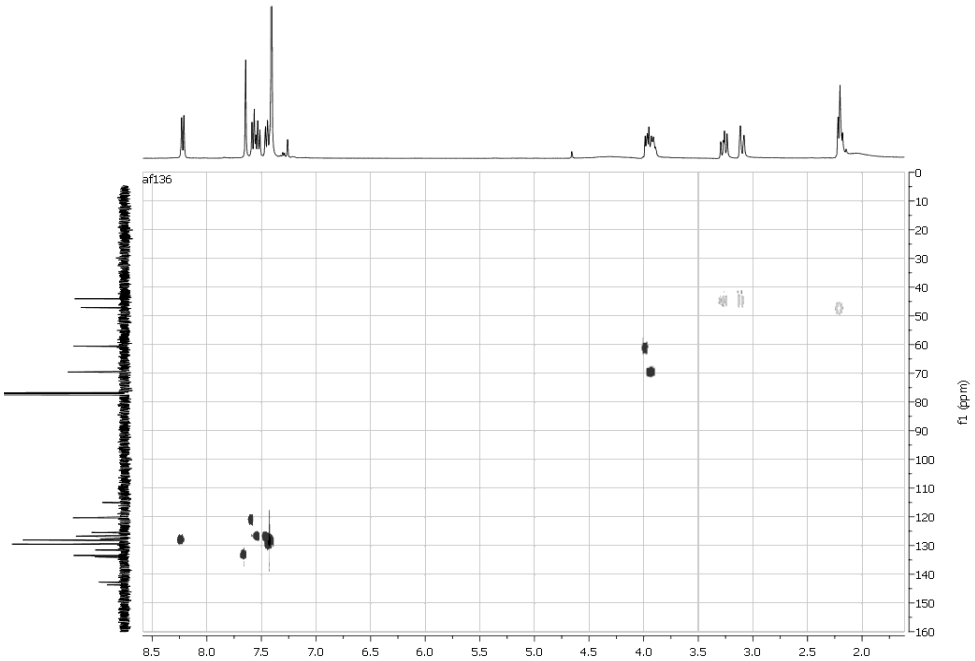
Anexo 3.7. Espectro de correlación homonuclear $^{1}H,^{1}H$-COSY de la *cis*-2-(4´-clorofenil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]-azepina **12d**



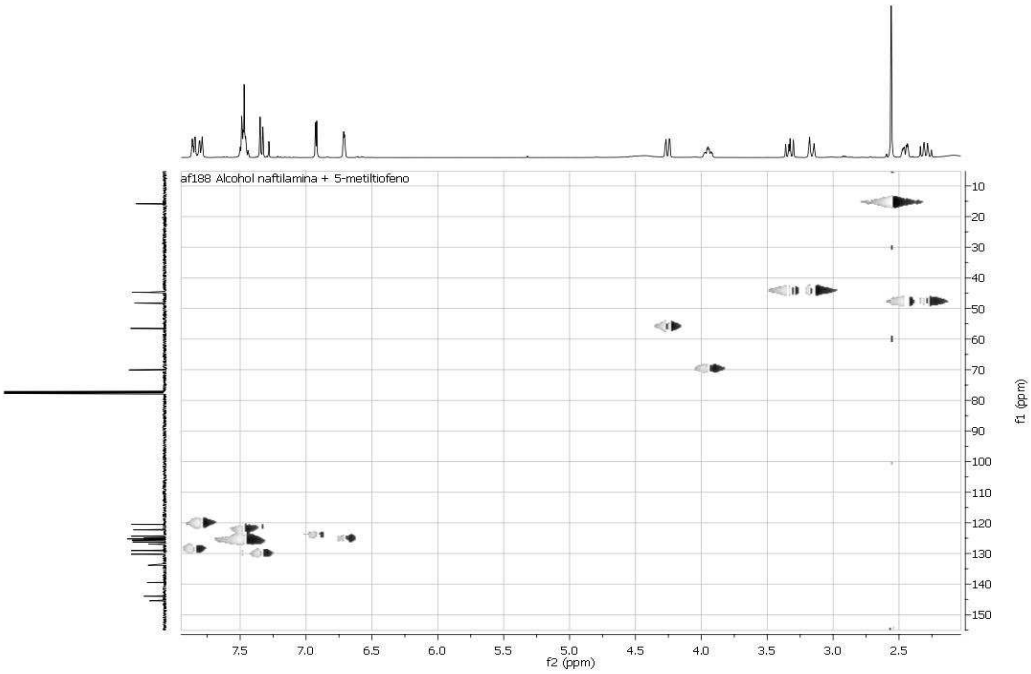
Anexo 3.8. Espectro de correlación homonuclear $^{1}H,^{1}H$-COSY de la *cis*-2-(5´-metiltiofen-2´-il)-4-hidroxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **13b**



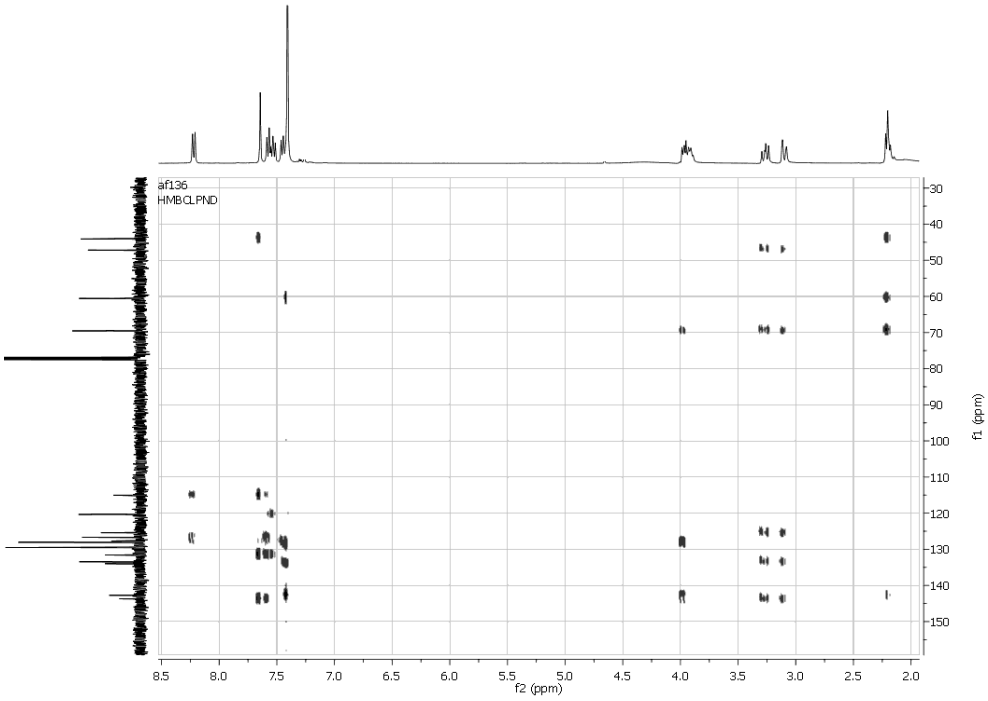
Anexo 3.9. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *cis*-2-(4´-clorofenil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]-azepina **12d**



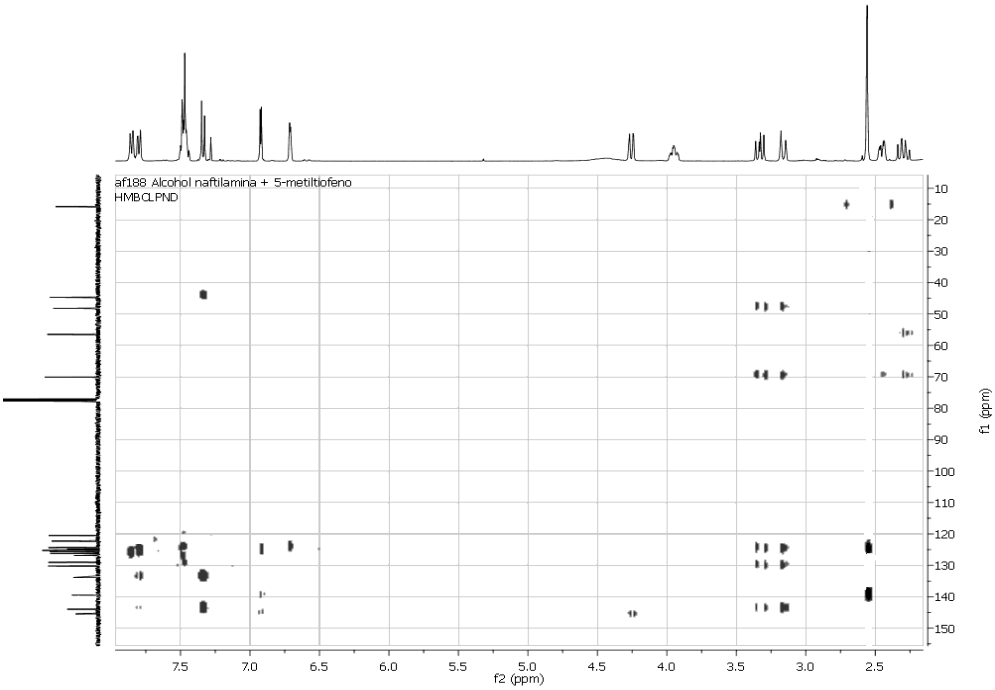
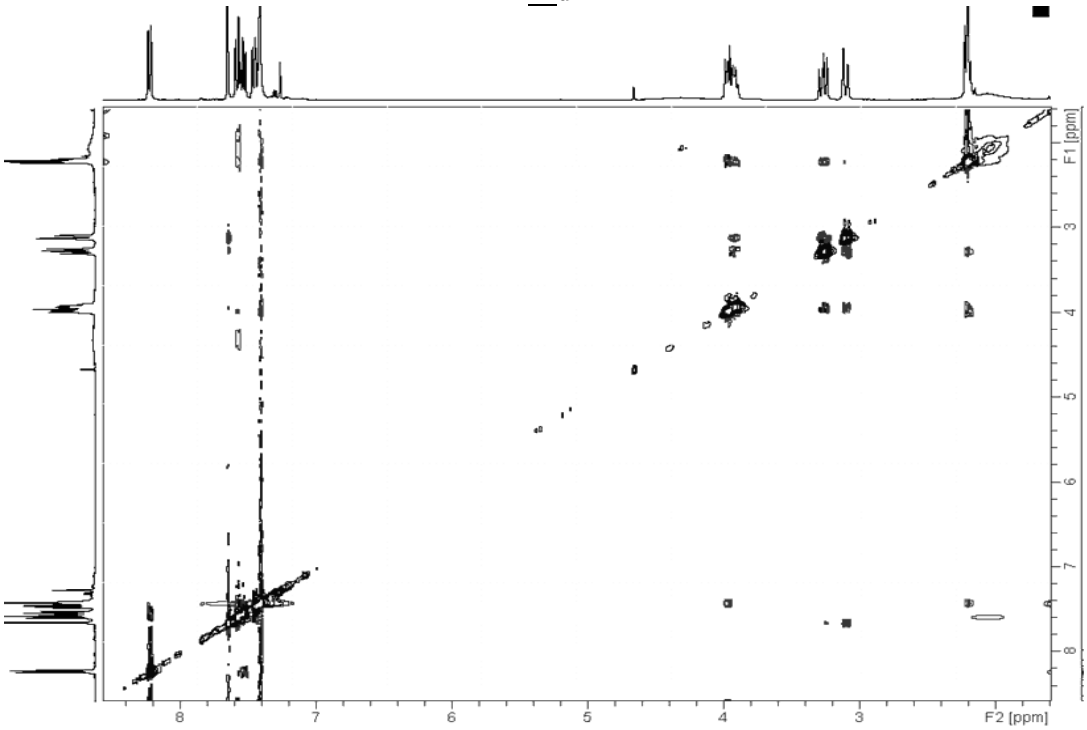
Anexo 3.10. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *cis*-2-(5´-metiltiofen-2´-il)-4-hidroxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **13b**



Anexo 3.11. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la *cis*-2-(4´-clorofenil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]-azepina **<u>12</u>d**



Anexo 3.12. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la *cis*-2-(5´-metiltiofen-2´-il)-4-hidroxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **<u>13</u>b**



Anexo 3.13. Espectro NOESY de la *cis*-2-(4´-clorofenil)-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]-azepina **12d**