

**PREPARACION DE *orto*-ALILANILINAS Y SU USO RACIONAL EN LA
SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE DOS NUEVAS SERIES DE *cis*-4-
HIDROXI-2-(1'-NAFTIL; 2'-FURIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS**

WALTER RAYSTH MARTINEZ

LABORATORIO DE SINTESIS ORGANICA

ESCUELA DE QUIMICA

FACULTAD DE CIENCIAS

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

BUCARAMANGA, 2007

**PREPARACION DE *orto*-ALILANILINAS Y SU USO RACIONAL EN LA
SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE DOS NUEVAS SERIES DE *cis*-4-
HIDROXI-2-(1'-NAFTIL; 2'-FURIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS**

WALTER RAYSTH MARTINEZ

Trabajo de investigación para optar al título de Químico

Director

ALIRIO PALMA RODRIGUEZ

Químico, Ph.D.

LABORATORIO DE SINTESIS ORGANICA

ESCUELA DE QUIMICA

FACULTAD DE CIENCIAS

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

BUCARAMANGA, 2007

A él, por su afán en infundirme desde temprano el significado de ser persona, entendiendo lo efímera que podría llegar a ser su vida.

A mi mamá, por enseñarme que el sendero más cercano al éxito es el trabajo leal y humilde, pero sobre todo, por su amor y sacrificio desde el inicio de mi existencia.

A mi tía, quien me enseñó a afrontar cada situación que nos impone la vida con carácter y dignidad.

A mis hermanos, a quienes amo y por los cuales he sentido un gran deber

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

El Profesor Alirio Palma Rodríguez, mi jefe, por instruirme en el arte fino de la arquitectura molecular, por su paciencia y dedicación durante este tiempo bajo su dirección, pero sobre todo, por su valiosa contribución a mi formación como profesional.

El profesor Alí Bahsas de la Universidad de los Andes de Mérida, por la toma de los espectros de RMN y por todo el tiempo valioso que nos invierte.

La doctora Elena Stashenko del Laboratorio de cromatografía de la UIS, por la toma de los cromatogramas y los espectros de masas.

Mis amigos y compañeros del Laboratorio de Síntesis Orgánica; Julián, Maria Cami, Andrés, Eder, Nelson, Sandra y Lina Maria, por su aprecio, por escucharme y levantarme la moral cuando atravesé por momentos difíciles.

Mi compadre Arnold, por ser más que un amigo, otro hermano. A doña Norma por adoptarme como a otro de sus hijos. A Jorge Armando, por tenerme presente en sus oraciones.

William Salgar y Elkin Rueda, por toda su colaboración.

El centro de excelencia CENIVAM, por financiar el presente trabajo.

ABREVIATURAS

ADN	Acido desoxirribonucleico
ADP	Adenosín difosfato
AVP	Arginina vasopresina
Bn	Bencilo
DMF	Dimetilformamida
g	Gramos
g/mol	Gramos por mol
GC-MS	Cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas
GH	Hormona de crecimiento
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
Hz	Hertz
H _{ax}	Hidrógeno axial
H _{eq}	Hidrógeno ecuatorial
H _{pseudoeq}	Hidrógeno pseudoecuatorial
HIV	Virus de inmunodeficiencia humana
COSY ¹ H- ¹ H	Correlation Spectroscopy
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
M ⁺ .	Ion molecular

m/z	Relación masa sobre carga
mL	Mililitro
MS	Espectrometría de masas
NMDA	Receptor <i>N</i> -metil-D-aspartato
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
P.f	Punto de fusión
RCM	Fusión anular por metátesis
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protones
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
SNC	Sistema nervioso central
THF	Tetrahidrofurano
Tyr	Tirosina
TR	<i>Trypanothion reductasa</i>
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana

TABLA DE CONTENIDO

	Pag.
INTRODUCCION	1
1. MARCO TEORICO. ESTADO DEL ARTE	3
1.1 IMPORTANCIA BIOLOGICA DE LAS 1-BENZOAZEPINAS	3
1.2 IMPORTANCIA BIOLOGICA DE ALGUNAS SUSTANCIAS REPRESENTATIVAS QUE CONTIENEN EN SU ESTRUCTURA EL ANILLO DE NAFTALENO y/o DE FURANO	12
1.3 METODOS DE SINTESIS EMPLEADOS EN EL DISEÑO DE 1-BENZOAZEPINAS	17
1.4 LA CICLOADICION 1,3-DIPOLAR NITRONA-OLEFINA	25
1.4.1 LA CICLOADICION 1,3-DIPOLAR NITRONA-OLEFINA COMO ETAPA CLAVE EN LA SINTESIS DE PRODUCTOS NATURALES Y DE COMPUESTOS RELACIONADOS	28
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
3. OBJETIVOS	37
3.1 OBJETIVO GENERAL	37
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	37
4. PARTE EXPERIMENTAL	38
4.1 N-ALILACION DE LAS ANILINAS SELECCIONADAS. PREPARACION DE LAS N-ALILANILINAS (1a-c)	39

4.2 TRANSPOSICION AMINO-CLAISEN DE LAS <i>N</i>-ALILANILINAS (<u>1</u>a-c) A LOS REGIOISOMEROS <i>orto</i>-ALILANILINAS (<u>3</u>a-c)	41
4.3 AMINO-REDUCCION INDIRECTA DE LAS <i>orto</i>-ALILANILINAS (<u>3</u>a-c) CON EL 1-NAFTALENO-CARBALDEHIDO Y 2-FURALDEHIDO	42
4.4 OXIDACION DE LAS <i>orto</i>-ALIL-<i>N</i>-(1-NAFTILMETIL; 2-FURILMETIL)ANILINAS (<u>4</u>a-f). PREPARACION DE LOS CICLOADUCTOS <i>exo</i>-1,4-EPOXITETRAHIDRO-2-(1'-NAFTIL; 2'-FURIL)-1-BENZOAZEPINAS (<u>5</u>a-f)	45
4.5 APERTURA REDUCTIVA DE LOS CICLOADUCTOS ISOXAZOLIDINICOS (<u>5</u>a-e). OBTENCION DE LAS <i>cis</i>-4-HIDROXI-2-(1'-NAFTIL; 2'-FURIL)-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1<i>H</i>-1-BENZOAZEPINAS (<u>6</u>a-e)	48
5. DISCUSION DE RESULTADOS	50
5.1 <i>N</i>-ALILACION DE LAS ANILINAS SELECCIONADAS. PREPARACION DE LAS <i>N</i>-ALILANILINAS	51
5.2 TRANSPOSICION AMINO-CLAISEN DE LAS <i>N</i>-ALILANILINAS (<u>1</u>a-c) A LOS REGIOISOMEROS <i>orto</i>-ALILANILINAS (<u>3</u>a-c)	58
5.3 AMINO-REDUCCION INDIRECTA DE LOS ALDEHIDOS 1-NAFTALENO-CARBALDEHIDO Y 2-FURALDEHIDO CON LAS <i>orto</i>-ALILANILINAS (<u>3</u>a-c)	65
5.4 OXIDACION DE LAS <i>orto</i>-ALIL-<i>N</i>-(1-NAFTILMETIL; 2-FURILMETIL)ANILINAS (<u>4</u>a-f). PREPARACION DE LOS CICLOADUCTOS <i>exo</i>-1,4-EPOXITETRAHIDRO-2-(1'-NAFTIL; 2'-FURIL)-1-BENZOAZEPINAS (<u>5</u>a-f)	78

5.5 APERTURA REDUCTIVA DE LOS CICLOADUCTOS <i>exo</i>-1,4-EPOXI-2-R²-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS (5a-e). OBTENCION DE LAS <i>cis</i>-4-HIDROXI-2-(1'-NAFTIL; 2'-FURIL)- 2,3,4,5-TETRAHIDRO-1<i>H</i>-1-BENZOAZEPINAS (6a-e)	95
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	113
7. REFERENCIAS	115
ANEXOS	121

LISTA DE FIGURAS

	Pag.
Figura 1. Prototipos de tetrahydro-1-benzazepinas agonistas del receptor V ₂ de la hormona AVP	4
Figura 2. Tetrahydro-1-benzoazepinas que actúan como potentes agonistas del receptor V ₂ de la AVP <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>	4
Figura 3. Tetrahydro-1-benzoazepinas que actúan como antagonistas del receptor V ₂ de la AVP	5
Figura 4. Tetrahydro-1-benzoazepinas que actúan como antagonistas del receptor V _{1a} de la AVP	6
Figura 5. Tetrahydro-1-benzazepin-2-onas que actúan como bloqueadores de los canales de calcio	7
Figura 6. Tetrahydro-1-benzazepin-2-ona biológicamente activa contra el <i>Trypanosoma cruzi</i>	7
Figura 7. Dihidro-1-benzoazepinas con actividad anti-VIH	9
Figura 8. 1-Benzoazepin-2,5-dionas con actividad anticancerígena	10
Figura 9. 1-Benzoazepinonas que actúan como antagonistas de la glicina	11
Figura 10. 1-benzoazepin-2-ona-3-amido sustituidas que estimulan la liberación de la hormona del crecimiento (GH) en mamíferos	11
Figura 11. 2-(1-Naftilmetil)dihidroimidazol (24) y 2-amino-3-naftilpirimidinas (25) biológicamente activas	12
Figura 12. Poliaminas <i>N</i> -(2-naftilmetil) sustituidas con actividad <i>in vitro</i> anti-tripanosomal	13
Figura 13. Quinolina y tetrahydroisoquinolinas con actividad biológica	14
Figura 14. Furocromonas y furocumarinas de origen natural biológicamente activas	14
Figura 15. Nitrofuranos biológicamente activos de aplicación clínica	15

Figura 16. Piridina antihistamínica (39) y los pirazoles (40) y (41) con actividad antidepresiva y anticonvulsiva	15
Figura 17. Flazinamida (42) y derivados triazoloquinazolínicos (43) y (44)	16
Figura 18. Estructura de las <i>N</i> -alil-anilinas (<u>1a-c</u>) y las correspondientes <i>N,N</i> -dialil-anilinas (<u>2a-c</u>)	39
Figura 19. Estructura general de las <i>orto</i> -alil-anilinas (<u>3a-c</u>)	41
Figura 20. Estructura general de las <i>orto</i> -alil- <i>N</i> -(1-naftilmetil; 2-furilmetil)anilinas (<u>4a-f</u>)	42
Figura 21. Estructura general de las <i>exo</i> -1,4-epoxitetrahydro-2-(1'-naftil; 2'-furil)-1-benzazepinas (<u>5a-f</u>)	45
Figura 22. Estructura general de las 4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-furil)tetrahydro-1-benzazepinas (<u>6a-e</u>)	48
Figura 23. Espectro de RMN ¹ H de la <i>N</i> -alil- <i>p</i> -bromoanilina (<u>1c</u>)	56
Figura 24. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la <i>N</i> -alil- <i>p</i> -bromoanilina (<u>1c</u>)	57
Figura 25. Espectro de RMN ¹ H de la 2-alil-4-bromoanilina (<u>3c</u>)	62
Figura 26. Espectro bidimensional HSQC de la 2-alil-4-bromoanilina (<u>3c</u>)	64
Figura 27. Espectro de RMN ¹ H de la 2-alil-4-bromo- <i>N</i> -(2-furilmetil)anilina (<u>4f</u>)	71
Figura 28. Expansión de la zona aromática del espectro COSY ¹ H- ¹ H de la 2-alil-4-bromo- <i>N</i> -(2-furilmetil)anilina (<u>4f</u>)	72
Figura 29. Espectro de RMN ¹ H del cicloaducto <i>exo</i> -7-cloro-1,4-epoxi-2-(2'-furil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina (<u>5d</u>)	86
Figura 30. Expansión de la zona alifática del espectro bidimensional HSQC del cicloaducto <i>exo</i> -7-cloro-1,4-epoxi-2-(2'-furil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina (<u>5d</u>)	87

Figura 31. Estructuras de los cicloaductos <i>exo(endo)</i> -7-cloro-1,4-epoxi-2-(2'-furyl)tetrahydro-1-azepinas	88
Figura 32. Espectro NOESY del cicloaducto <i>exo</i> -7-cloro-1,4-epoxi-2-(2'-furyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina (<u>5d</u>)	90
Figura 33. Espectro de RMN ¹ H de la <i>cis</i> -7-cloro-2-(2'-furyl)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1(<i>1H</i>)-benzoazepina (<u>6d</u>)	104
Figura 34. Espectro NOESY de la <i>cis</i> -7-cloro-2-(2'-furyl)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1(<i>1H</i>)-benzoazepina (<u>6d</u>)	105

LISTA DE ESQUEMAS

	Pag.
Esquema 1. Rutas sintéticas utilizadas en la construcción del anillo de la tetrahydro-1-benzazepina	17
Esquema 2. Preparación de tetrahydro-1-benzazepinonas por condensación de Dieckmann	18
Esquema 3. Preparación de 2,3-dihidro-1 <i>H</i> -1-benzazepina-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo <i>N</i> -alquil sustituidas por el método de Claisen-Schmidt	19
Esquema 4. Síntesis de tetrahydro-1-benzazepinas mediante el uso de las reacciones de acilación y alquilación intramolecular de Friedel-Crafts	19
Esquema 5. Obtención de la 1,5-dimetiltetrahydro-1-benzazepina por el método de Mori	20
Esquema 6. Síntesis de la 1-benzoyl-5-metiltetrahydro-1-benzazepina (58) usando la reacción intramolecular de Heck	20
Esquema 7. Uso de los complejos de Pd(0) en la síntesis de las tetrahydronafto[2,1- <i>b</i>]azepinas (60)	21
Esquema 8. Implementación de la reacción de Heck en la síntesis de la sal sódica del antagonista de la glicina GV224029 (20)	21
Esquema 9. Uso de la fusión anular por metátesis en la síntesis de dihydro-1-benzazepinas	22
Esquema 10. Síntesis de la lactama (68), precursora de los bloqueadores de los canales de calcio (9) y (10)	23
Esquema 11. Síntesis de 4,5-dihidro-3 <i>H</i> -1-benzazepinas por hidroformilación de <i>orto</i> -alilanilinas catalizada con complejos de rodio	23
Esquema 12. Preparación de la 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina (74) empleando la metodología de la <i>N</i> -heterociclación oxidativa	24
Esquema 13. Uso de la transposición de Beckmann en la preparación de tetrahydro-1-benzazepinas	25

Esquema 14. Esbozo general de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar en su versión intermolecular	26
Esquema 15. Formas resonantes de algunos compuestos con carácter 1,3-dipolar	26
Esquema 16. Representación de las interacciones entre el LUMO-dipolarófilo y el HOMO-dipolo en acercamientos <i>endo</i> y <i>exo</i> de los sustratos en una reacción de cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina	27
Esquema 17. Síntesis de la 2-metil-3,5-difenilisoxazolidina	28
Esquema 18. Análisis retrosintético empleado en la síntesis de la familia de alcaloides <i>iboga</i>	30
Esquema 19. Ruta sintética empleada en la construcción del bloque central isoquinuclidínico de los alcaloides <i>iboga</i>	31
Esquema 20. Ruta sintética empleada en la obtención del producto putativo de la Lepadiformina (92)	32
Esquema 21. Generación de la isoxazolidina (95) como intermediario clave en la síntesis total del alcaloide Haouamina A (97)	33
Esquema 22. Ruta de síntesis empleada para la obtención de <i>orto</i> -alilanilinas- <i>N</i> -(α -naftilmetil) sustituidas	35
Esquema 23. Análisis retrosintético general de la ruta alterna propuesta para acceder a las tetrahydro-1-benzoazepinas 2-(1'-naftil; 2'-furyl) sustituidas	36
Esquema 24. Resumen gráfico de las transformaciones químicas empleadas para acceder a las nuevas <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-furyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepinas	51
Esquema 25. <i>N</i> -alilación de las <i>para</i> -haloanilinas seleccionadas	52
Esquema 26. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las <i>N</i> -alil-anilinas (1a-c)	54
Esquema 27. Síntesis de las <i>orto</i> -alilanilinas (3a-c)	58
Esquema 28. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las	

<i>orto</i> -alil-anilinas (<u>3a-c</u>)	60
Esquema 29. Síntesis de las <i>orto</i> -alil- <i>N</i> -(1-naftilmetil; 2-furilmetil)anilinas (<u>4a-f</u>)	65
Esquema 30. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 2-alil- <i>N</i> -(1-naftilmetil)anilinas (<u>4a-c</u>)	68
Esquema 31. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 2-alil- <i>N</i> -(2-furilmetil)anilinas (<u>4d-f</u>)	69
Esquema 32. Síntesis de los cicloaductos <i>exo</i> -1,4-epoxitetrahydro-2-(1'-naftil; 2'-furil)-1-benzoazepinas (<u>5a-f</u>)	77
Esquema 33. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los cicloaductos <i>exo</i> -1,4-epoxitetrahydro-2-(1'-naftil)-1-benzoazepinas (<u>5a-c</u>)	81
Esquema 34. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los cicloaductos <i>exo</i> -1,4-epoxitetrahydro-2-(2'-furil)-1-benzoazepinas (<u>5d-f</u>)	83
Esquema 35. Síntesis de las nuevas <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-furil)-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1-benzoazepinas (<u>6a-e</u>)	95
Esquema 36. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(1'-naftil)-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1-benzoazepinas (<u>6a-c</u>)	97
Esquema 37. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las <i>cis</i> -2-(2'-furil)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas (<u>6d</u>) y (<u>6e</u>)	100
Esquema 38. Isomerización de la <i>cis</i> -7-fluoro-2-(2'-furil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1(<i>H</i>)-benzoazepina a su isómero <i>trans</i>	108

LISTA DE TABLAS

	Pag.
Tabla 1. Bandas de absorción características en los espectros IR y rendimientos de las <i>N</i> -alilnilinas (<u>1a-c</u>)	53
Tabla 2. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las <i>N</i> -alilnilinas (<u>1a-c</u>)	54
Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las <i>N</i> -alilnilinas (<u>1a-c</u>)	56
Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las <i>N</i> -alilnilinas (<u>1a-c</u>)	57
Tabla 5. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las <i>orto</i> -alilnilinas (<u>3a-c</u>)	59
Tabla 6. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las <i>orto</i> -alilnilinas (<u>3a-c</u>)	60
Tabla 7. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las <i>orto</i> -alilnilinas (<u>3a-c</u>)	62
Tabla 8. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las <i>orto</i> -alilnilinas (<u>3a-c</u>)	64
Tabla 9. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los compuestos (<u>4a-f</u>)	66
Tabla 10. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-alil- <i>N</i> -(1-naftilmetil)anilinas (<u>4a-c</u>)	67
Tabla 11. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-alil- <i>N</i> -(2-furilmetil)anilinas (<u>4d-f</u>)	68
Tabla 12. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento	73

(J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 2-alil-*N*-(1-naftilmetil)anilinas (4a-c)

Tabla 13. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 2-alil- <i>N</i> -(2-furilmetil)anilinas (<u>4d-f</u>)	74
Tabla 14. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 2-alil- <i>N</i> -(1-naftilmetil)anilinas (<u>4a-c</u>)	75
Tabla 15. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 2-alil- <i>N</i> -(2-furilmetil)anilinas (<u>4d-f</u>)	76
Tabla 16. Puntos de fusión (no corregidos), rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los compuestos (<u>5a-f</u>)	79
Tabla 17. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los cicloaductos <i>exo</i> -1,4-epoxitetrahydro-2-(1'-naftil)-1-benzoazepinas (<u>5a-c</u>)	80
Tabla 18. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los cicloaductos <i>exo</i> -1,4-epoxitetrahydro-2-(2'-furil)-1-benzoazepinas (<u>5d-f</u>)	82
Tabla 19. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los cicloaductos (<u>5a-c</u>)	91
Tabla 20. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los cicloaductos (<u>5d-f</u>)	92
Tabla 21. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los cicloaductos (<u>5a-c</u>)	93
Tabla 22. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los cicloaductos (<u>5d-f</u>)	94
Tabla 23. Puntos de fusión (no corregidos), rendimientos y bandas de	96

	absorción características en los espectros de IR de los aminos alcoholes (<u>6a-e</u>)	
Tabla 24.	Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(1'-naftil)-2,3,4,5- tetrahydro-1 <i>H</i> -1-benzoazepinas (<u>6a-c</u>)	98
Tabla 25.	Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-(2'-furyl)-4-hidroxitetrahydro-1- benzoazepinas (<u>6d</u>) y (<u>6e</u>)	101
Tabla 26.	Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las tetrahydro-1-benzoazepinas (<u>6a</u>) y (<u>6c</u>)	109
Tabla 27.	Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las tetrahydro-1-benzoazepinas (<u>6d</u>) y (<u>6e</u>)	110
Tabla 28.	Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las tetrahydro-1-benzoazepinas (<u>6a</u>) y (<u>6c</u>)	111
Tabla 29.	Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las tetrahydro-1-benzoazepinas (<u>6d</u>) y (<u>6e</u>)	112

LISTA DE ANEXOS

	Pag.
ANEXOS 1. ESPECTROS DE IR Y MS DE LA <i>N</i>-ALIL-ANILINA (<u>1a</u>)	122
Anexo 1.1 Espectro de IR	122
Anexo 1.2 Espectro de MS	122
ANEXOS 2. ESPECTROS DE IR Y MS DE LA <i>orto</i>-ALIL-ANILINA (<u>3a</u>)	123
Anexo 2.1 Espectro de IR	123
Anexo 2.2 Espectro de MS	123
ANEXO 3. ESPECTROS DE IR, MS Y RMN DE LA 2-ALIL-<i>N</i>-(1-NAFTILMETIL)ANILINA (<u>4c</u>)	124
Anexo 3.1 Espectro de IR	124
Anexo 3.2 Espectro de MS	124
Anexo 3.3 Espectro de RMN ^1H	125
Anexo 3.4 Espectro de RMN ^{13}C	125
Anexo 3.5 Espectro COSY ^1H - ^1H	126
ANEXO 4. ESPECTROS DE IR, MS Y RMN DE LA 2-ALIL-<i>N</i>-(2-FURILMETIL)ANILINA (<u>4d</u>)	127
Anexo 4.1 Espectro de IR	127
Anexo 4.2 Espectro de MS	127
Anexo 4.3 Espectro de RMN ^1H	128
Anexo 4.4 Espectro de RMN ^{13}C	128
Anexo 4.5 Espectro COSY ^1H - ^1H	129

ANEXO 5. ESPECTROS DE IR, MS Y RMN DEL CICLOADUCTO (5c)	130
Anexo 5.1 Espectro de IR	130
Anexo 5.2 Espectro de MS	130
Anexo 5.3 Espectro de RMN ^1H	131
Anexo 5.4 Espectro de RMN ^{13}C	131
Anexo 5.5 Espectro COSY ^1H - ^1H	132
Anexo 5.6 Espectro NOESY	132
ANEXO 6. ESPECTROS DE IR, MS Y RMN DEL CICLOADUCTO (5f)	133
Anexo 6.1 Espectro de IR	133
Anexo 6.2 Espectro de MS	133
Anexo 6.3 Espectro de RMN ^1H	134
Anexo 6.4 Espectro de RMN ^{13}C	134
Anexo 6.5 Espectro COSY ^1H - ^1H	135
Anexo 6.6 Espectro NOESY	135
ANEXO 7. ESPECTROS DE IR, MS Y RMN DE LA TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA (6c)	136
Anexo 7.1 Espectro de IR	136
Anexo 7.2 Espectro de MS	136
Anexo 7.3 Espectro de RMN ^1H	137
Anexo 7.4 Espectro de RMN ^{13}C	137
Anexo 7.5 Espectro COSY ^1H - ^1H	138
Anexo 7.6 Espectro NOESY	138

ANEXO 8. ESPECTROS DE IR, MS Y RMN DE LA TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA (<u>6d</u>)	139
Anexo 8.1 Espectro de IR	139
Anexo 8.2 Espectro de MS	139
Anexo 8.3 Espectro de RMN ^{13}C	140
Anexo 8.4 Espectro COSY ^1H - ^1H	140
ANEXO 9. ESPECTROS DE RMN ^1H Y DEPT-135 DE LA MEZCLA DE TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS ISOMERAS (<u>6e</u>)	141
Anexo 9.1 Espectro de RMN ^1H	141
Anexo 9.2 Espectro DEPT-135	141

TITULO: PREPARACION DE *orto*-ALILANILINAS Y SU USO RACIONAL EN LA SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE DOS NUEVAS SERIES DE *cis*-4-HIDROXI-2-(1'-NAFTIL; 2'-FURIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS*

Autor: Walter Raysth Martínez**

Palabras Claves: Tetrahidro-1-benzoazepinas, transposición amino-Claisen, cicloadición intramolecular 1,3-dipolar, cicloaductos isoxazolidínicos, escisión reductiva.

El sistema de la tetrahidro-1-benzoazepina se ha convertido en una diana de permanente estudio por químicos y expertos en farmacología, debido al amplio espectro fármaco-biológico que muchos de sus derivados presentan. El Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS ha contribuido al estudio de este sistema, al implementar de forma exitosa una ruta de síntesis propia mediante la cual se pudieron preparar nuevas series de *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina, *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina y *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina. Estos resultados trajo como consecuencia directa que se propiciara la evaluación biológica de los compuestos sintetizados, los cuales en ensayos específicos resultaron ser promisorios en cuanto a sus actividades antiparasitaria (contra el *Trypanosoma cruzi* y la *Leishmania*), ansiolítica, sedante y antipirética. Lo anterior motivó la continuidad de las investigaciones hasta a hora adelantadas en el LSO y en este sentido se decide abordar la síntesis de las dos nuevas series de derivados de la *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-furil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas, para posteriormente evaluar su potencial biológico. Al igual que en los casos anteriores, el esquema sintético implementado en este trabajo de grado también se fundamentó en el uso de reacciones clásicas como la transposición amino-Claisen de *N*-alil-anilinas, la amino-reducción indirecta de *orto*-alil-anilinas con los aldehídos 1-naftaleno-carbaldehído y/o 2-furaldehído, la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de *orto*-alil-*N*-(1-naftilmetil; 2-furilmetil)anilinas sustituidas y, por último, la escisión reductiva del enlace N-O de cicloaductos isoxazolidínicos.

De esta manera se logró la síntesis estereoselectiva de seis (6) 1,4-epoxi-2-naftil(2'-furil)tetrahidro-1-benzoazepinas y cinco (5) *cis*-2-naftil(2'-furil)4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas cuyas propiedades espectroscópicas y físicas se reportaron por primera vez. La mayoría de estos compuestos fueron repurificados y enviados al Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la UIS y al Laboratorio del Sistema Nervioso Central de la Facultad de Farmacología d la Universidad de Santiago de Compostela para ser estudiados como potenciales agentes antiparasitarios y ansiolíticos, respectivamente.

* Trabajo de grado para optar el título de Químico

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

TITLE: PREPARATION OF *orto*-ALLYLANILINES AND THEIR RATIONAL USE IN THE STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF TWO NEW SERIES OF *cis*-4-HYDROXY-2-(1'-NAPHTHYL; 2'-FURYL) TETRAHYDRO-1-BENZAZEPINES*

Author: Walter Raysth Martínez**

Key Words: Tetrahydro-1-benzazepines, amino-Claisen rearrangement, intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition, isoxazolidinic cycloadducts, reductive cleavage.

The tetrahydro-1-benzazepine system has become in a renaissance of permanent study by chemists and pharmacology experts, because of the wide pharmacist-biology spectrum that much of its derivatives present. The Organic Synthesis Laboratory from UIS has contributed to the study of this system, by the successful implementation of a proper route, through which can be prepared new series of *cis*-2-aryl-4-hydroxytetrahydro-naphtho[1,2-*b*]-azepines, *cis*-2-aryl-4-hydroxytetrahydro-1-benzazepines and *cis*-4-hydroxy-2-(2-thienyl)tetrahydro-1-benzazepines. Those results brought as direct consequent the biological evaluation of the synthesized compounds, which resulted to present promissory antiparasitic (against the *Trypanosoma cruzi* and the *Leishmania*), anxiolytic, sedative and antipyretic activities. The previous results motivated the continuity of researches advanced in LSO, by the synthesis of two new series of *cis*-4-hydroxy-2-(1'-naphthyl; 2'-furyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepines, for subsequent test of their biological potential. As well as in the previous works, the synthetic scheme implemented in this grade work also reason in the use of classic reactions as the amino-Claisen rearrangement of *N*-allylanilines, indirect amino-reduction of *orto*-allylanilines with the aldehydes 1-naphthaldehyde and/or 2-furaldehyde, the intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition of *orto*-allyl-*N*-(1-naphthylmethyl; 2-furylmethyl)anilines substituted and last reductive cleavage of N-O bond of isoxazolidinic cycloadducts.

By this way, the stereoselective synthesis of six (6) 1,4-epoxy-2-naphthyl(2'-furyl)tetrahydro-1-benzazepines and five (5) *cis*-4-hydroxy-2-naphthyl(2'-furyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepines, could be done successfully, their spectroscopic and physics properties has report for first time. Most of this compounds were repurified and sent to Investigation Center of Tropical Illness (CINTROP) UIS and the Nervous System Laboratory, Pharmacology Faculty, Santiago of Compostela University to be studied as potential antiparasitic agents and anxiolytic, respectively.

* Paperwork required to obtain chemist title

** Director: Alirio Palma Rodríguez, Ph.D. Laboratory of Organic Synthesis. Chemistry department. Science Faculty.

INTRODUCCION

Los compuestos heterocíclicos son muy importantes, no solo por su evidente proliferación en la naturaleza, sino también por el tremendo impacto positivo que han tenido en el desarrollo de la química orgánica como ciencia independiente, la biología, la química medicinal y otras ramas afines del conocimiento químico. Podemos encontrar sistemas heterocíclicos en muchas moléculas de productos naturales, tales como vitaminas, hormonas, antibióticos, alcaloides, así como en productos farmacéuticos, herbicidas y otros productos de importancia técnica.

Dentro de los múltiples sistemas anulares que estudia la química heterocíclica, encontramos el sistema anular nitrogenado de la 1-benzoazepina en sus formas aromática y parcialmente reducida. Este sistema, especialmente en sus formas parcialmente reducidas, por sus excelentes propiedades biológicas, desde hace mucho tiempo se convirtió en una diana de permanente estudio de químicos heterociclistas, médicos y farmacólogos. Un ejemplo ilustrativo del rico potencial farmacológico del sistema heterocíclico en cuestión, es el fármaco de uso clínico conocido como Benazepril,^{1,2} el cual es empleado en el tratamiento de la hipertensión. También podemos traer a colación el compuesto denominado Tolvaptan,³ que actualmente se encuentra en la fase final de los estudios clínicos y que podría convertirse en una importante droga para el tratamiento del paro cardíaco congestivo, y otros derivados 1-benzoazepínicos que están siendo intensamente estudiados como promisorios agentes anti-VIH.⁴

Los químicos que estudian este sistema heterocíclico han entendido que la mejor manera de conocer, en lo posible, todo su potencial farmacológico inherente, es a través de la creación dirigida de novedosos derivados, para lo cual se hace necesario diseñar nuevas y más efectivas metodologías de síntesis que permitan el acceso a las moléculas ideadas. Teniendo como referente la experiencia de nuestro grupo de

investigación en la síntesis y estudio de las *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas,^{5,6} *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepinas,^{7,8} y las *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepinas,⁹ y el deseo de seguir profundizando en la comprensión de las características estructurales y potencial biológico de este nuevo tipo de derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina, en el presente trabajo de grado se sentaron las bases experimentales que permitieron iniciar la creación de dos nuevas series de derivados de la *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-furyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina que contienen en su esquema de sustitución dos bioisómeros del benceno como son el naftaleno y el furano, los cuales son interesantes desde el punto de vista de su posible actividad farmacológica.

En este trabajo se describirá la síntesis de estas nuevas tetrahidro-1-benzoazepinas 2-(1'-naftil; 2'-furyl) sustituidas, empleando para este propósito de forma racional el proceso de reordenamiento aromático amino-Claisen y la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-olefina. Esta última reacción ha sido ampliamente estudiada y se considera como una herramienta de síntesis muy valiosa en el desarrollo de nuevas sustancias biológicamente activas, así como en la síntesis total de productos naturales y de compuestos relacionados. Se abordará de igual forma el estudio de las propiedades espectroscópicas y físicas de las nuevas tetrahidro-1-benzoazepinas sintetizadas, así como la de cada uno de los compuestos intermediarios que resultan en las etapas de la ruta sintética empleada.

Por las diversas propiedades biológicas reconocidas que muestran determinados derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina, se entiende y se justifica el interés en estudiar el comportamiento farmacológico de las distintas estructuras sintetizadas en este trabajo. Por lo tanto, la información recopilada en este trabajo de investigación, sin duda alguna, será de particular interés para los investigadores que estudian este heterosistema.

1. MARCO TEORICO. ESTADO DEL ARTE

Al revisar la literatura química especializada, se puede constatar que son muchas las publicaciones dedicadas a la síntesis y estudio biológico detallado de las tetrahydro-1-benzoazepinas, con lo cual se comprueba que este sistema heterocíclico continúa siendo, en la actualidad, fuente de inspiración de muchos investigadores de laboratorios de reconocido prestigio mundial. Por lo tanto, la presente revisión bibliográfica trae a colación algunos ejemplos representativos de derivados biológicamente activos, con los cuales se intentará resaltar la importancia y el impacto positivo de las 1-benzoazepinas en la química heterocíclica, la farmacología y la medicina. Adicionalmente, se hará una breve descripción de la importancia biológica de algunas moléculas que contienen en su estructura el anillo de naftaleno y/o de furano.

También se presentarán los principales esquemas sintéticos implementados en la construcción del sistema de la 1-benzoazepina, así como los aspectos teóricos básicos relacionados con la reacción de cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina, implementada en nuestro laboratorio como una nueva herramienta de síntesis versátil, en la construcción del núcleo de la tetrahydro-1-benzoazepina.

1.1 IMPORTANCIA BIOLOGICA DE LAS 1-BENZOAZEPINAS

Dentro de ese vasto número de publicaciones, dedicadas a informar acerca de las promisorias propiedades biológicas de compuestos que tienen incorporada en su estructura la unidad básica de la 1-benzoazepina, se encuentra, por ejemplo, aquellas que describen en detalle la capacidad que tienen ciertos derivados de actuar como antagonistas y/o agonistas de los receptores V_{1a} y V_2 de la hormona argenina-vasopresina (AVP), que ejerce acción antidiurética y vasoconstrictora al estimular los receptores V_2 y V_{1a} , respectivamente.¹⁰

Para conocer más sobre ese tipo de compuestos, en años recientes se estudiaron tetrahydro-1-benzazepinas *N*-arilo sustituidas del tipo I y II (Figura 1), las cuales resultaron ser potentes agonistas no peptídicos del receptor V₂ de la hormona argenina-vasopresina (AVP).¹¹

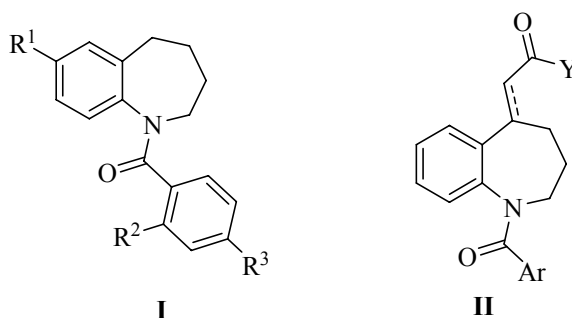


Figura 1. Prototipos de tetrahydro-1-benzazepinas agonistas del receptor V₂ de la hormona AVP

En particular, los derivados tetrahydro-1(1*H*)-benzoazepínicos (**1**)¹² y el compuesto con código OPC-51803 (**2**),¹³ revelaron una potente actividad agonista del receptor V₂ *in vivo* e *in vitro*, y los resultados preliminares obtenidos apuntan a que éstos podrían convertirse en drogas efectivas para el tratamiento de pacientes con bajos niveles de la hormona AVP.

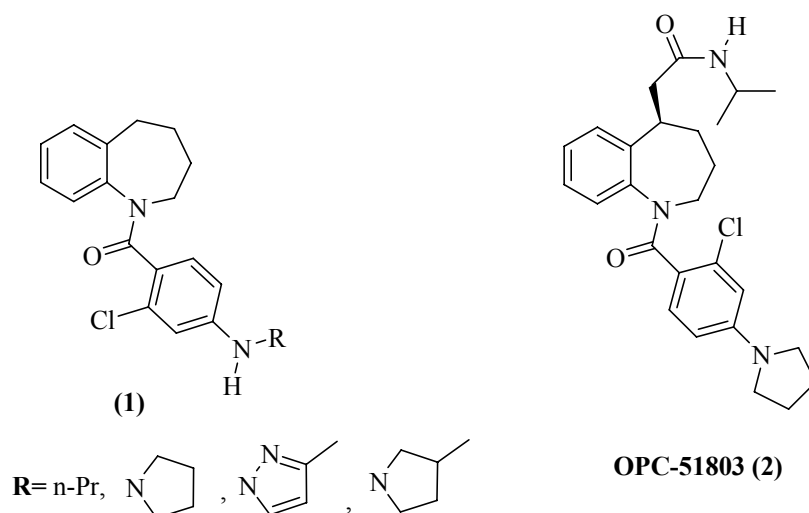


Figura 2. Tetrahydro-1-benzoazepinas que actúan como potentes agonistas del receptor V₂ de la AVP *in vivo* e *in vitro*

Actualmente se encuentran en la fase final de los ensayos clínicos, el derivado **(3)**,^{3,14} conocido como Tolvaptan, y el derivado **(4)**,^{15,16} identificado con el código OPC-31260. Ambos actúan como potentes antagonistas del receptor V₂ de administración oral y también podrían convertirse en una alternativa terapéutica en el tratamiento del paro cardíaco congestivo.

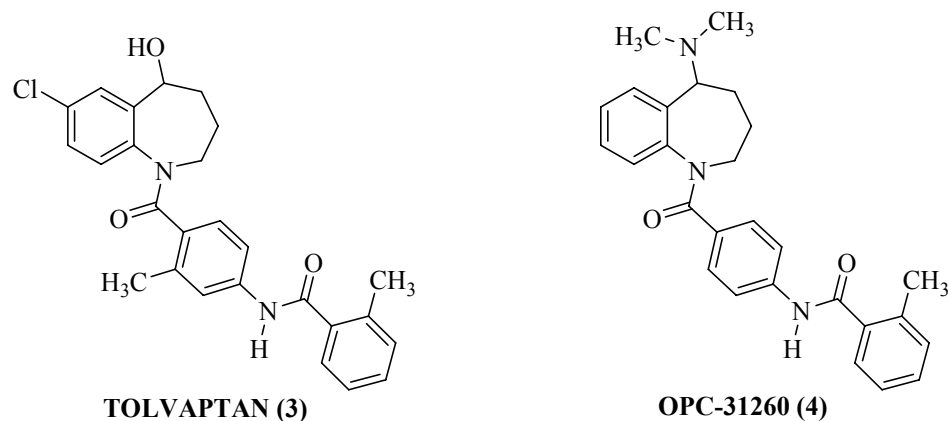


Figura 3. Tetrahidro-1-benzazepinas que actúan como antagonistas del receptor V₂ de la AVP

La AVP al interactuar con los receptores V_{1a}, situados en el músculo liso vascular, hígado, plaquetas y en las células mesangiales renales, produce vasoconstricción generalizada en las zonas cutánea, coronaria y esplácnica.¹⁰ Debido a las características fisiológicas de la AVP y a la distribución del receptor V_{1a}, la secreción anormal de esta hormona causa tensión arterial alta, enfermedad cardíaca y enfermedades renales, por lo que antagonistas del receptor V_{1a} podrían ser drogas importantes para el manejo de dichas enfermedades.

En investigaciones relacionadas, también se han diseñado antagonistas no peptídicos de los receptores V_{1a} y V₂ como el antagonista denominado YM-35471**(5)**,¹⁷ que contiene en su estructura el fragmento (Z)-4,4-difluor-5-metiliden-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina. Este compuesto fue seleccionado como modelo para diseñar nuevas moléculas con mayor afinidad y selectividad hacia los receptores V_{1a}. Con este enfoque, se crearon los derivados **(6)**¹⁸ y **(7)**,¹⁹ y más recientemente el compuesto

(8),²⁰ identificado con el código denominado YM-218; éste último, es un antagonista selectivo del receptor V_{1a} de administración oral, el cual se encuentra bajo ensayos clínicos y se espera que pueda convertirse en un fármaco eficaz para el tratamiento de la hipertensión y las enfermedades hepáticas y renales. Estudios que relacionan la estructura y actividad de este compuesto revelaron que, en parte, su afinidad hacia el receptor V_{1a} se debe a la interacción que existe entre el átomo de oxígeno del grupo sustituyente 2-metil-3-furilo y el grupo hidroxilo del residuo Tyr del modelo aceptado para la AVP.²¹

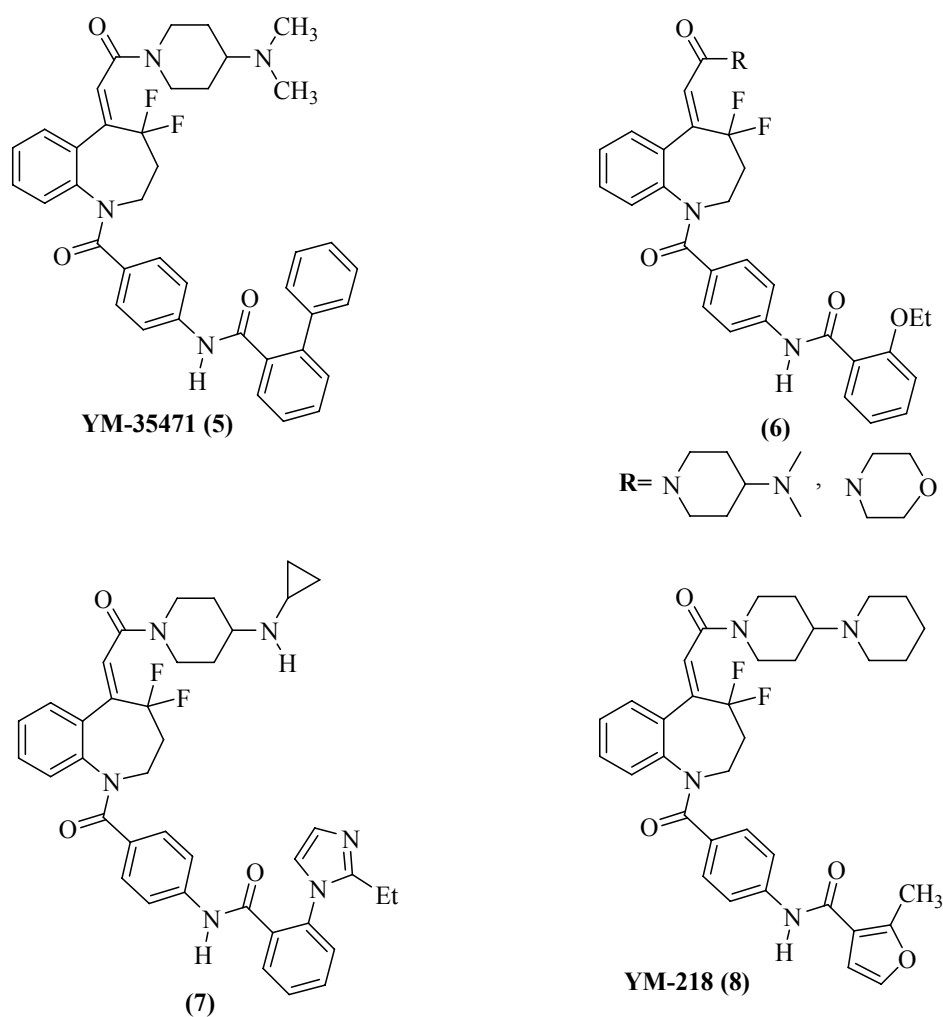


Figura 4. Tetrahydro-1-benzodiazepinas que actúan como antagonistas del receptor V_{1a} de la AVP

Las tetrahydro-1-benzazepin-2-onas polifuncionalizadas **(9)**²² y **(10)**,²³ análogos estructurales del fármaco Diltiazem **(11)**²³, fueron sintetizadas para ser evaluadas como bloqueadores de los canales de calcio.

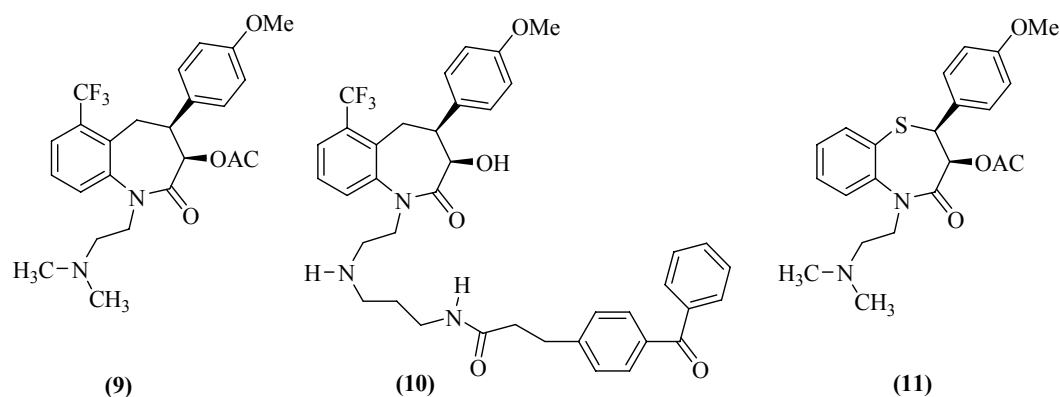


Figura 5. Tetrahydro-1-benzazepin-2-onas que actúan como bloqueadores de los canales de calcio

Modificando los sustituyentes de la molécula **(9)**, se encontró que al reemplazar el grupo acetoxi (OAc) por un grupo bencilo (Bn), ésta adquiere la capacidad de inhibir la enzima dihidrofolato-reductasa del *Trypanosoma cruzi*, parásito causante de la enfermedad de Chagas, siendo el clorohidrato de **(12)** el que presentó la más destacada actividad inhibitoria *in vitro*.²⁴

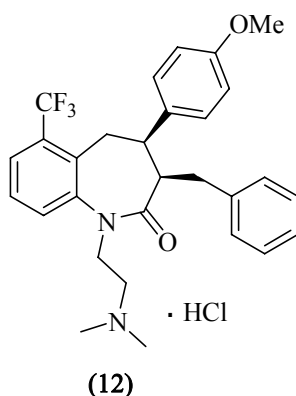


Figura 6. Tetrahydro-1-benzazepin-2-ona biológicamente activa contra el *Trypanosoma cruzi*

La infección producida por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), es uno de los problemas más serios que enfrenta la salud pública a nivel mundial. Las investigaciones que se desarrollan en este frente de batalla tienen un carácter de máxima prioridad y están encaminadas a conocer mejor la biología del virus para así poder desarrollar vacunas y nuevos agentes terapéuticos. Los científicos no solo han aprendido a descifrar los mecanismos que utiliza el virus para penetrar a la célula, sino que han comenzado a implementar estrategias para bloquear el primer paso del ciclo de vida del virus. En este sentido, hay buenos indicios de que ciertos derivados de la 1-benzoazepina están siendo considerados como potenciales agentes terapéuticos para tratar de frenar la pandemia que representa este virus. En 1996 se descubre y se caracteriza el co-receptor CCR5,²⁵ necesario para que el virus se hospede en la célula. Esta observación abrió un nuevo campo en la investigación para combatir el virus, y así se inició la carrera por la creación de un antagonista ideal anti-VIH.

La primera molécula no peptídica antagonista del co-receptor CCR5 fue el compuesto **(13)**,²⁶ el cual fue reportado en 1999. Esta acetanilida presentó una pobre absorción por vía oral debido al componente polar de amina cuaternaria, pero su estructura sirvió de inspiración y de mármol para esculpir nuevos antagonistas de dicho receptor en la serie de la 1-benzoazepina, activos por vía oral, como las *N*-propil (*N*-isobutil)-1,2-dihidro-3*H*-benzoazepinas **(14)**.^{27,28}

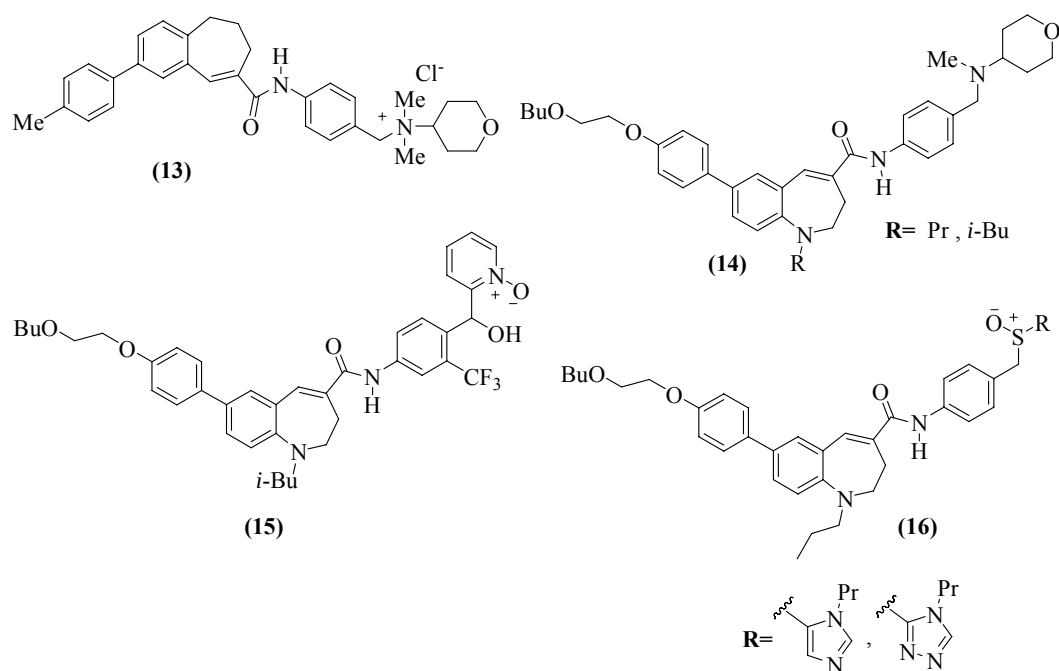


Figura 7. Dihidro-1-benzazepinas con actividad anti-VIH

Así mismo, se logró la creación del antagonista **(15)**,²⁹ en el que se introduce un fragmento de *N*-óxido de piridina, y los antagonistas **(16)**³⁰ con un componente sulfóxido; ambos tipos de antagonistas son bastante activos cuando se suministran por vía oral.

La 1-benzazepin-2,5-diona **(17)** atrajo la atención de los investigadores, cuando en 1962, al ser evaluada sobre el Sarcoma Crocker,³¹ se descubrió su actividad anticancerígena. Con posterioridad, se reportó la síntesis de la espiro-1-benzazepin-2,5-diona **(18)**, la cual reveló un considerable poder de inhibición del crecimiento de distintos tumores.³²

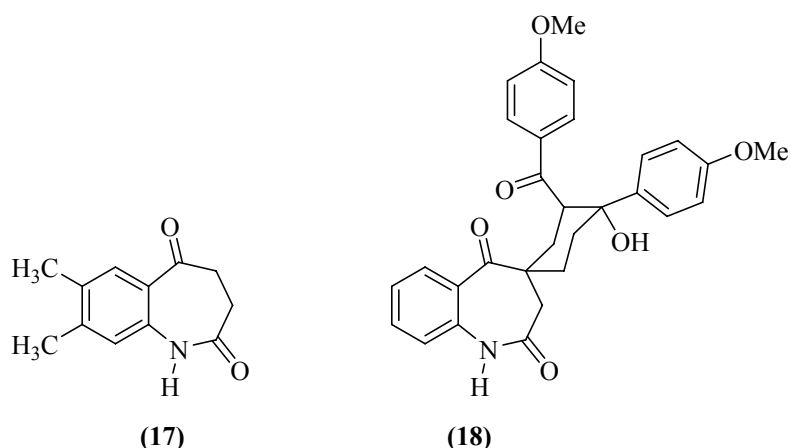


Figura 8. 1-Benzoazepin-2,5-dionas con actividad anticancerígena

Otros derivados de la 1-benzoazepina han sido estudiados con el fin de evaluar sus propiedades neuroprotectoras, necesarias para prevenir el daño cerebral cuando se presenta una condición isquémica. El episodio isquémico va acompañado por una reducción del aporte de oxígeno a las células, provocando un aumento significativo de glutamato dentro de las hendiduras sinápticas. Este acontecimiento desencadena una sobre estimulación del receptor glutamato (NMDA), que se traduce en una afluencia masiva de iones Ca^{2+} a las neuronas, provocando su muerte.³³

Se ha descubierto que para que el glutamato pueda activar al receptor NMDA, necesita que la glicina actúe como co-agonista. Por lo tanto, el sitio glicinérgico asociado al receptor NMDA, es percibido como un blanco crucial en los tratamientos.³⁴ Con este fin, se evaluaron la 3-hidroxi-1-benzoazepin-2,5-diona (**19**)³⁴ y la lactama (**20**),^{34,35} identificada con el código GV224029. Ambas actúan como antagonistas de la glicina y son consideradas como prototipos en la búsqueda de sistemas moleculares con posible uso clínico.

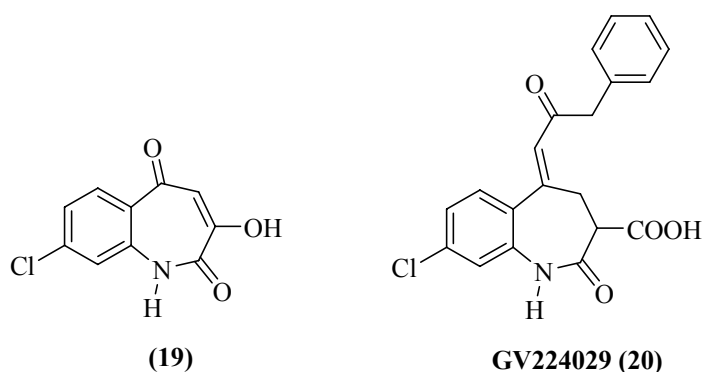


Figura 9. 1-Benzoazepinonas que actúan como antagonistas de la glicina

Finalmente, cabe citar la actividad como estimulantes de la liberación de la hormona del crecimiento (GH) en mamíferos que presentan algunas 1-benzoazepin-2-ona-3-amido sustituidas, tales como el derivado L-692,429 (**21**), que fue el primer compuesto no peptídico activo por vía intravenosa reportado. Estudios sistemáticos de correlación estructura-actividad realizados con esta molécula prototipo, permitieron la creación de análogos aún mas potentes como la benzolactama L-739,943 (**22**) y la naftolactama NNC 26-0610 (**23**).^{36,37}

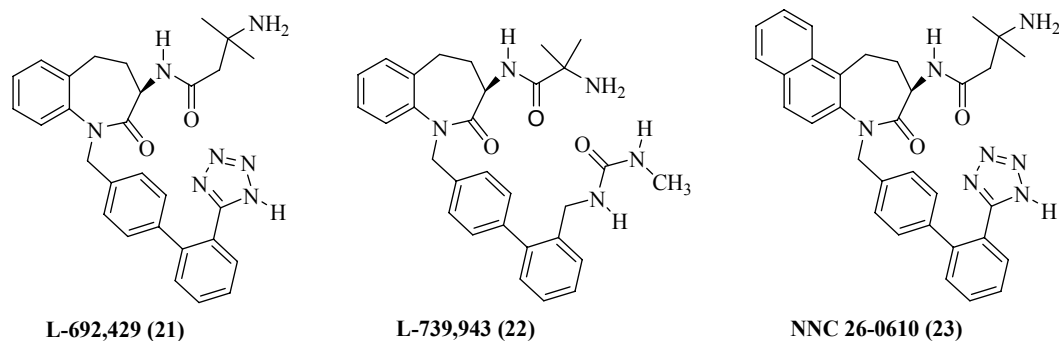


Figura 10. 1-benzoazepin-2-ona-3-amido sustituidas que estimulan la liberación de la hormona del crecimiento (GH) en mamíferos

Como se anticipó, los anteriores ejemplos de derivados de la 1-benzazepina, aunque representan tan sólo una pequeña parte del rico arsenal de compuestos que han sido sintetizados para fines útiles, dejan entrever su importancia y su impacto positivo en el desarrollo de la química medicinal y en la creación de nuevos fármacos. De ahí que los esfuerzos que se hagan en la búsqueda de nuevas moléculas que contengan el sistema anular de la 1-benzazepina están plenamente justificados.

1.2 IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE ALGUNAS SUSTANCIAS REPRESENTATIVAS QUE CONTIENEN EN SU ESTRUCTURA EL ANILLO DE NAFTALENO Y/O DE FURANO

Dentro de ese amplio conjunto de compuestos que contienen en su estructura el anillo de naftaleno como sustituyente o como unidad estructural básica, se destaca, por sus aplicaciones terapéuticas, la Nafazolina (**24**), empleada clínicamente en tratamientos rinológicos.³⁸ En estudios *in vitro* realizados por Nagarajan y colaboradores³⁹ con 2-aminopirimidinas, se destacaron las naftaleno sustituidas (**25**), por su eficaz actividad bactericida y fungicida.

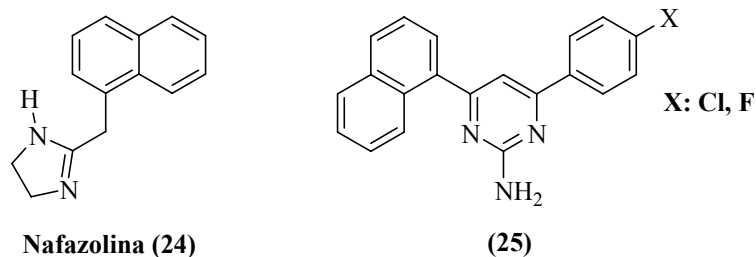


Figura 11. 2-(1-Naftilmetil)dihidroimidazol (24) y 2-amino-4-naftilpirimidinas (25) biológicamente activas

Los parásitos de la familia *Trypanosomatidae* son responsables de generar muchas enfermedades tanto en humanos como en animales en América Latina y el este de África, principalmente. El actual tratamiento de las infecciones tripanosomales a menudo es ineficaz para controlar las fases crónicas de estas enfermedades, lo que hace necesario la búsqueda de nuevos compuestos con actividad tripanocidal eficaz.

El descubrimiento de la importancia que tiene la enzima *Trypanothion reductasa* (**TR**) como un componente esencial en la defensa antioxidante de estos organismos, permitió a los investigadores en el tema encaminar sus esfuerzos en la búsqueda de potenciales agentes inhibidores de esta enzima. Varias sustancias con estructuras diversas se han desarrollado como inhibidores de la enzima TR, sin embargo, los inhibidores mas eficaces han sido las aminas que contienen en su estructura grupos hidrofóbicos; es el caso de las poliaminas **(26)** y **(27)** que poseen en su estructura el anillo del naftaleno, y que al ser evaluadas *in vitro* revelaron una potente actividad anti-tripanosomal.^{40, 41}

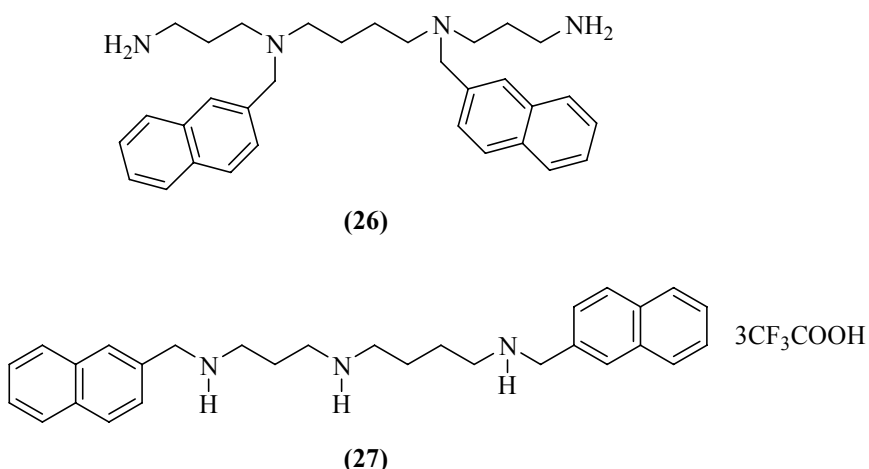


Figura 12. Poliaminas *N*-(2-naftilmetil) sustituidas con actividad *in vitro* anti-tripanosomal

Las tetrahidroisoquinolinas YS-49 **(28)** y YS-51 **(29)**, muestran actividad antitrombótica evitando la agregación plaquetaria, producida por acción del nucleótico ADP, el colágeno y la epinefrina; esta propiedad las convierte en potenciales agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades del sistema circulatorio tanto en humanos como en ratas.^{42,43} La 2-(2-naftil)quinolina LS-8 **(30)**, es un intercalante específico de la triple hélice del ADN,⁴⁴ y constituye otro ejemplo de sustancias biológicamente activas donde el anillo del naftaleno se encuentra implicado.

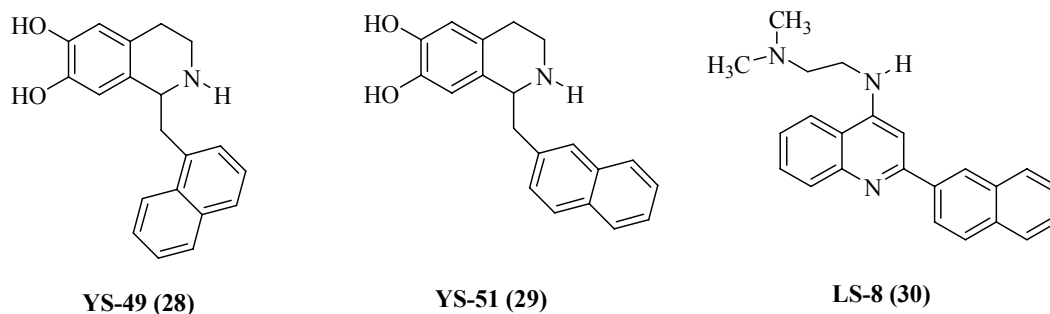


Figura 13. Quinolina y tetrahidroisoquinolinas con actividad biológica

La importancia de los compuestos furánicos se refleja, a menudo, en la frecuencia con que el núcleo de furano aparece integrado en estructuras de productos naturales, como las furocromonas kelina (**31**) y visnagina (**32**) que son los principios activos de fármacos antiasmáticos; las furocumarinas, tales como el psoraleno (**33**) y especialmente el metoxoleno (**34**), que han sido utilizadas para facilitar la repigmentación superficial de la piel en los sitios en que existen manchas severas.⁴⁵

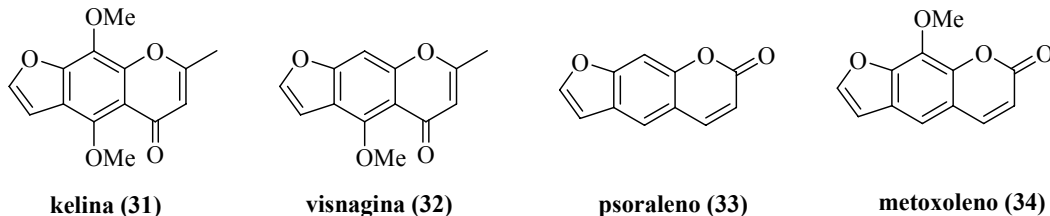
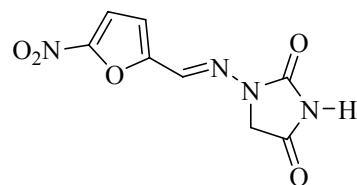


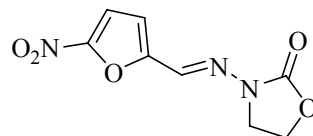
Figura 14. Furocromonas y furocumarinas de origen natural biológicamente activas

Asimismo, cabe destacar la presencia del núcleo de furano en un buen número de compuestos con actividad biológica, pero de origen sintético. Así, derivados 5-nitrofurano 2-sustituidos son empleados como agentes anti- microbianos, como la nitrofurantoina (**35**), la cual es empleada en el tratamiento de infecciones del tracto urinario.⁴⁶ La furazolidona (**36**) que ha sido utilizada en infecciones entéricas (intestinales).⁴⁷ El quinifuril (**37**) es un antiséptico empleado clínicamente en el tratamiento de heridas y quemaduras; también ha mostrado una alta citotoxicidad contra el melanoma B16, las células *Lympholeukaemia* P388 y las células humanas

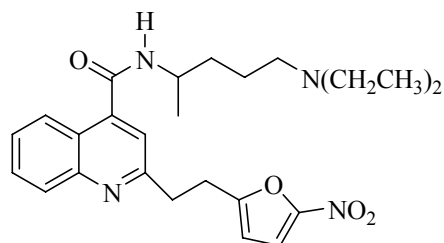
Erythroleukaemia K562.⁴⁸ El nifurtimox (**38**) ha sido empleado en el tratamiento de la enfermedad de Chagas.⁴⁹



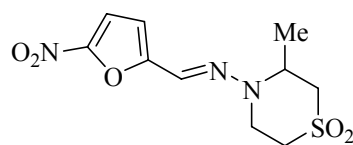
nitrofurantoina (35)



furazolidona (36)



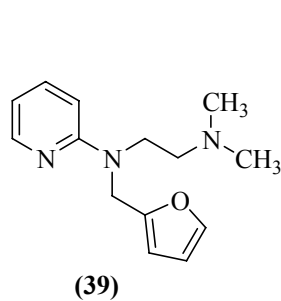
quinifuril (37)



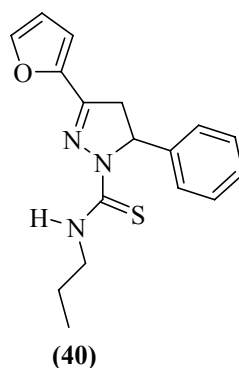
nifurtimox (38)

Figura 15. Nitrofuranos biológicamente activos de aplicación clínica

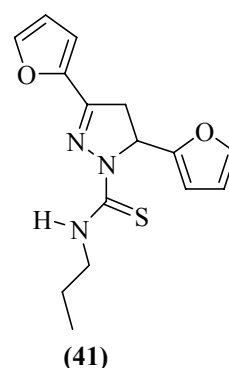
El anillo de furano también aparece como sustituyente en compuestos como la 2-aminopiridina (**39**), que posee una valiosa actividad antihistamínica,⁵⁰ y en los derivados del pirazol (**40**) y (**41**), que actúan como antidepresivos y anticonvulsivos.⁵¹



(39)



(40)



(41)

Figura 16. Piridina antihistamínica (39) y los pirazoles (40) y (41) con actividad antidepresiva y anticonvulsiva

La flazinamida (**42**)⁵² presenta una potente acción inhibitoria de la replicación del VIH-1 y del VIH-2. Otros compuestos como los denominados CGS 15943 (**43**) y MRS 1220 (**44**), actúan como antagonistas no selectivos de los receptores de adenosina A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃. Estudios relacionados indican que ligandos agonistas y antagonistas de los receptores A₁ y A_{2A} podrían ser útiles en el tratamiento de desordenes de los sistemas nervioso central, renal y cardiovascular.⁵³

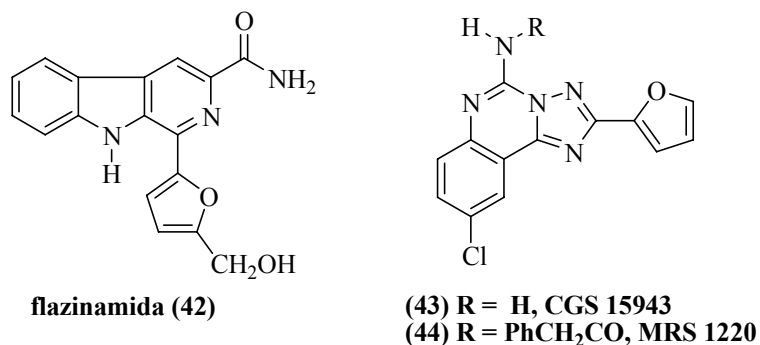
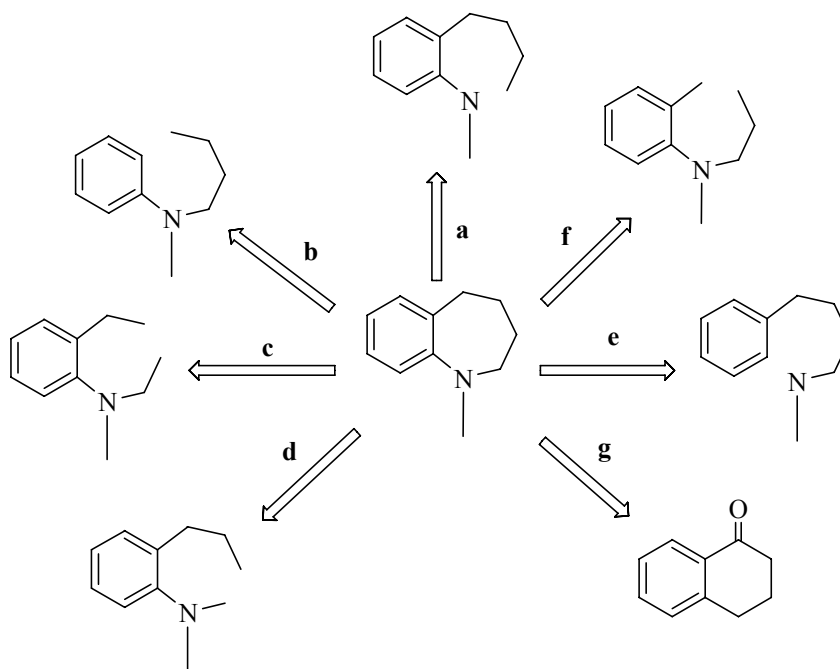


Figura 17. Flazinamida (42) y derivados triazoloquinazolinicos (43) y (44)

De los anteriores ejemplos se puede inferir que la presencia del anillo de naftaleno o furano en las estructuras bases de esos compuestos, es un requerimiento estructural para que la actividad biológica de los mismos se conserve, mejore o se incremente. No es de sorprender, entonces, que la presencia de estos dos anillos como sustituyentes en el núcleo de la 1-benzoazepina, podría potenciar aún más sus reconocidas propiedades biológicas. Esto lo podemos ver, por ejemplo, en la tetrahidro-1-benzoazepina antagonista del receptor V_{1a} de la AVP, denominada YM-218 (**8**), cuya actividad, en parte, se considera que es debida a la presencia del furano.²¹

1.3 METODOS DE SINTESIS EMPLEADOS EN EL DISEÑO DE 1-BENZOAZEPINAS

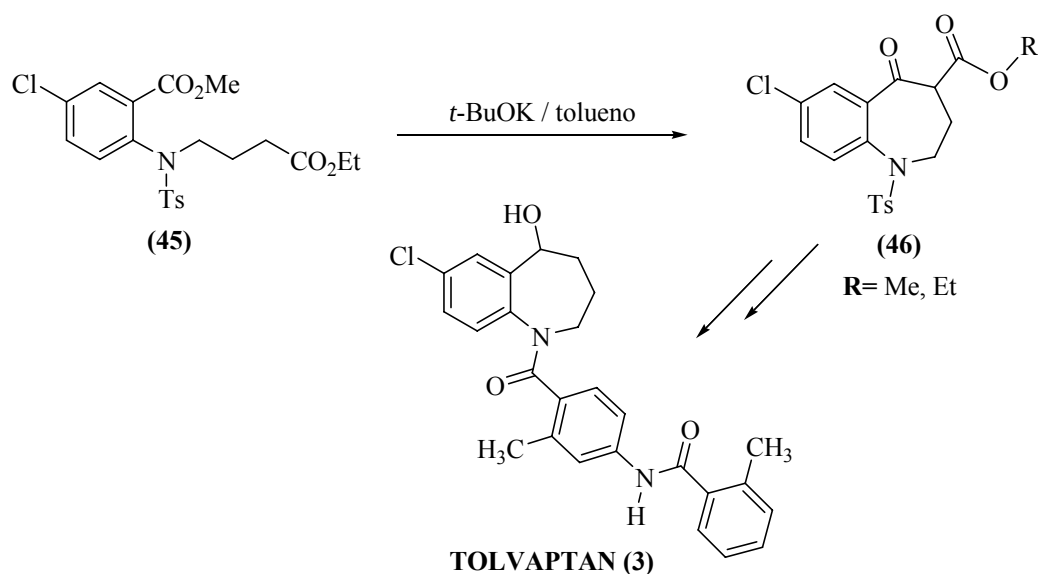
Básicamente, las actuales metodologías que se utilizan para la construcción del anillo de la tetrahydro-1-benzoazepina se fundamentan en procesos que involucran la generación intramolecular de nuevos acoples carbono-carbono o carbono-nitrógeno. En el esquema 1 se muestran de manera simplificada, las diferentes rutas sintéticas empleadas por los químicos a la hora de construir un anillo tetrahydro-1-benzoazepínico. Como se aprecia, los sustratos apropiados para este propósito son, generalmente, bencenos *orto*-disustituídos, bencenos γ -aminoalquilsustituídos, *orto*-aminotoluenos, anilinas *N*-sustituídas y tetralonas, entre otros.



Esquema 1. Rutas sintéticas utilizadas en la construcción del anillo de la tetrahydro-1-benzoazepina

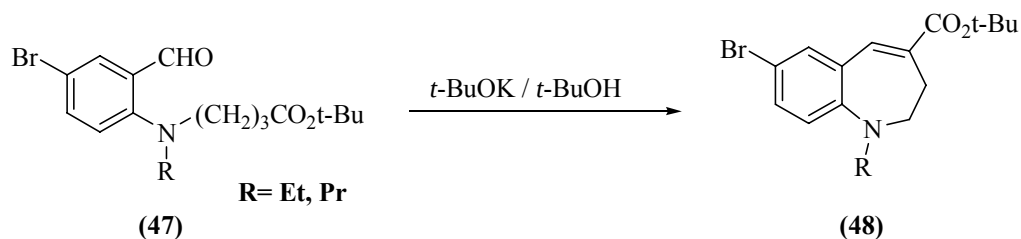
A continuación se presentan algunos ejemplos representativos de los métodos existentes para la construcción del sistema que estamos tratando.

Los principales métodos para la generación de 1-benzoazepinas mediante el cierre anular carbono-carbono, por lo general, se basan en reacciones clásicas como las condensaciones del tipo aldólica. Este es el caso de la conocida reacción de condensación intramolecular de Dieckmann, utilizada como herramienta sintética en la preparación de las tetrahydro-1-benzoazepinonas (**46**) a partir del diéster (**45**)³ (Esquema 2). Este compuesto encontró aplicación útil en la creación del fármaco Tolvaptan (**3**) que, como ya anotamos, es un potente antagonista del receptor V₂ de la hormona AVP.



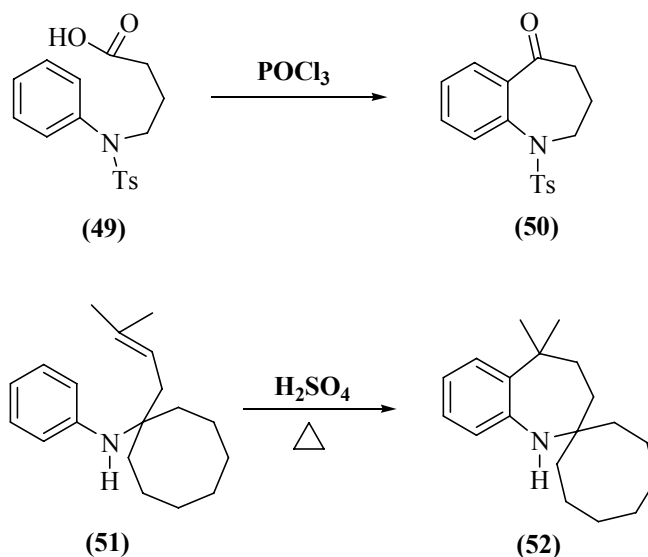
Esquema 2. Preparación de tetrahydro-1-benzoazepinonas por condensación de Dieckmann

La reacción intramolecular tipo Claisen-Schmidt tiene lugar cuando, por ejemplo, se tratan los ésteres 4-[(4-bromo-2-formilfenil)]butanoatos de *ter*-butilo (**47**) con la base fuerte *terc*-butóxido de potasio en *terc*-butanol, siendo las dihidro-1-benzoazepinas *N*-alquil sustituidas (**48**) los productos finales que resultan de dicha reacción (Esquema 3). Estas dihidro-1-benzoazepinas fueron utilizadas como precursores idóneos en el desarrollo de los agentes anti-VIH (**14-16**).^{28,54} Con esta interesante síntesis también podemos resaltar la vigencia actual que tienen los métodos clásicos en la construcción de moléculas de interés fármaco-biológico.



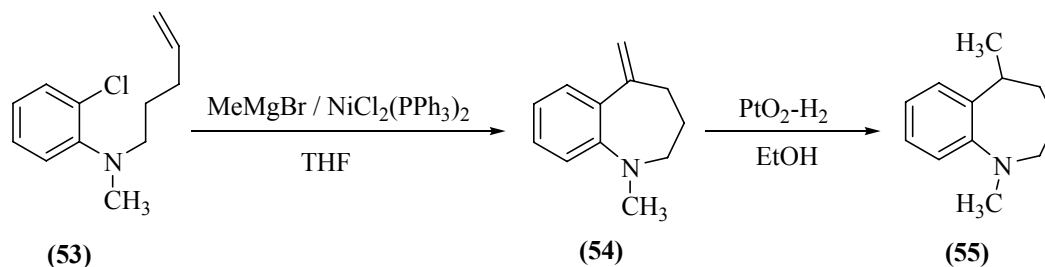
Esquema 3. Preparación de 2,3-dihidro-1H-1-benzoazepina-4-carboxilato de *tert*-butilo *N*-alquil sustituidas por el método de Claisen-Schmidt

Siguiendo en el ámbito clásico, es una obligación traer a colación el uso de las famosas reacciones de alquilación y acilación de Friedel-Crafts, en sus versiones intramoleculares, como herramientas sintéticas efectivas en la construcción de anillos benzoazepínicos saturados, a través de la generación de acoples C-C. Ejemplos ilustrativos del uso de estas dos reacciones clásicas, son las síntesis de la 1-tosiltetrahidro-1-benzazepin-5-ona **(50)**⁵⁵ por ciclación del ácido γ -(*N*-fenil-*N*-tosil)butírico **(49)**, y la espirotetrahidro1-[benzoazepina-2,1'-ciclooctano] **(52)**⁵⁶ por alquilación intramolecular de la homo-metalilamina **(51)** (Esquema 4).



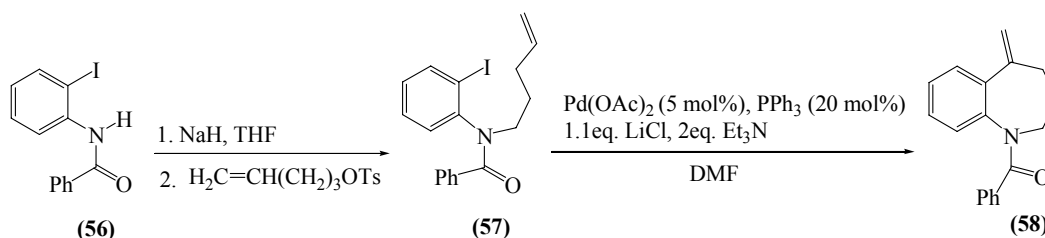
Esquema 4. Síntesis de tetrahidro-1-benzoazepinas mediante el uso de las reacciones de acilación y alquilación intramolecular de Friedel-Crafts

Métodos más recientes en los que se explotan las bondades sintéticas que ofrecen los compuestos organometálicos y/o las excelentes propiedades catalíticas que revelan los complejos de metales de transición, comenzaron a ser implementados con gran éxito en la síntesis de derivados de sistemas heterocíclicos nitrogenados, incluido el sistema de la tetrahydro-1-benzazepina. Así, por ejemplo, Mori y colaboradores emplearon el sistema bromuro de metil magnesio / $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ en THF para promover la ciclación 7-*exo-trig* de la *N*-metil-*N*-(4-pentenil)-*o*-cloroanilina (**53**) y generar la 5-metilen-1-metiltetrahydro-1-benzazepina (**54**), que al ser tratada con óxido de platino en etanol se reduce a la correspondiente tetrahydro-1-benzazepina (**55**)⁵⁷ (Esquema 5).



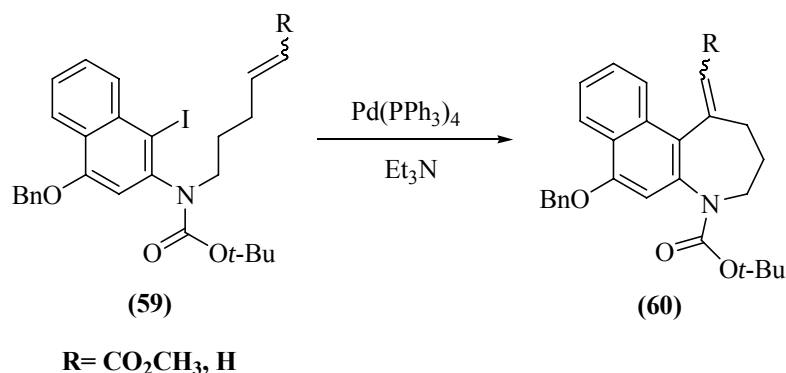
Esquema 5. Obtención de la 1,5-dimetiltetrahydro-1-benzazepina por el método de Mori

Derivados metilénicos del tipo (**54**) también se pueden preparar en las condiciones de la reacción de Heck, usando catalizadores de paladio. Como muestra del potencial de esta reacción, en el esquema 6 se presenta la síntesis de la benzamida (**58**) a partir de la *orto*-iodofenilbenzamida (**56**).¹¹



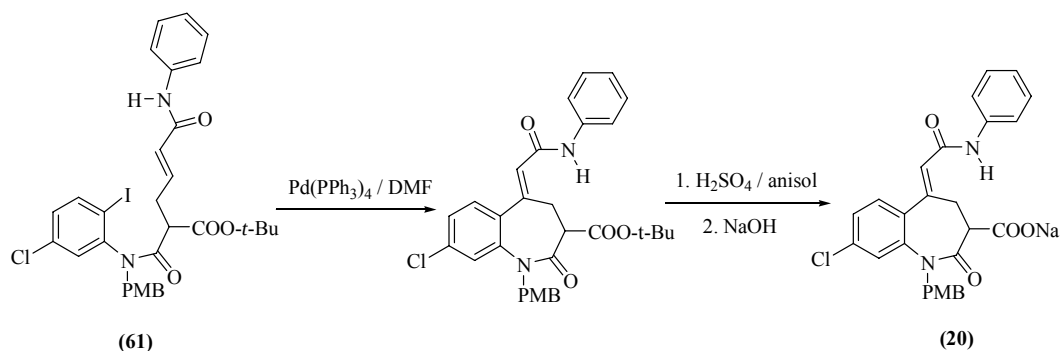
Esquema 6. Síntesis de la 1-benzoil-5-metilentetrahydro-1-benzazepina (58**) usando la reacción intramolecular de Heck**

Con un enfoque similar y con igual éxito, se llevó a cabo la síntesis de las 5-metilen sustituido-tetrahidronafto[2,1-*b*]azepinas (**60**).⁵⁸ En este caso, fue el complejo de paladio $\text{Pd}(\text{P}(\text{Ph}_3)_4)$ (3 % molar) en trietilamina el que se utilizó como promotor de la ciclación de las *N*-4-pentenil-*N*-(*terc*-butiloxycarbonil)-4-(benciloxi)-1-yodo-2-naftilaminas (**59**) (Esquema 7).



Esquema 7. Uso de los complejos de Pd(0) en la síntesis de las tetrahidronafto[2,1-*b*]azepinas (60**)**

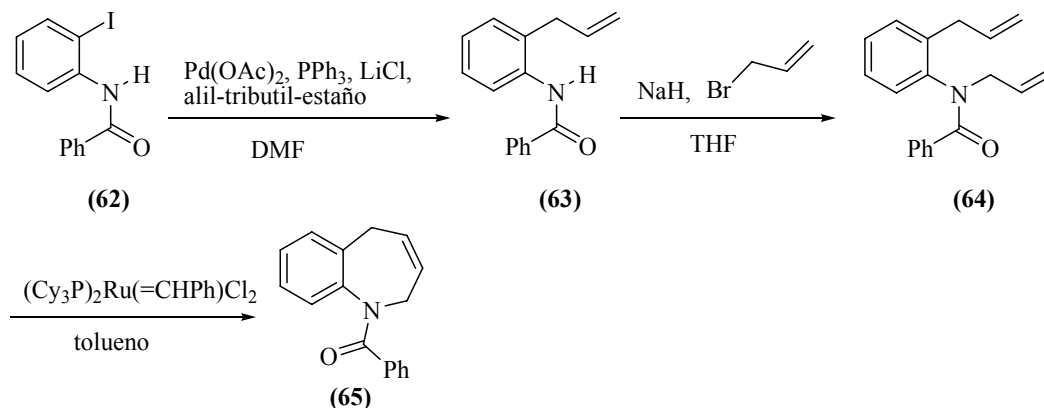
La versatilidad de la reacción de Heck la podemos encontrar en la síntesis de la sal sódica de la lactama (**20**)³⁵ que, como ya anotamos, es un agente antagonista de la glicina. La secuencia de reacciones que condujeron a ese antagonista se ilustra en el esquema 8, en el que se puede ver que la etapa clave de la síntesis es el cierre anular del sustrato (**61**), vía acople C-C promovido por el complejo de paladio tetrakis-trifenilfosfina- $\text{Pd}(\text{P}(\text{Ph}_3)_4)$.



Esquema 8. Implementación de la reacción de Heck en la síntesis de la sal sódica del antagonista de la glicina GV224029 (20**)**

El impacto positivo que tuvieron los catalizadores de paladio en la síntesis orgánica, especialmente en la reacción de Heck para la generación de acoples C-C, trajo consigo la creación de nuevos catalizadores de otros metales de transición como el molibdeno y el rutenio, siendo los catalizadores de Schrock y Grubbs los representantes más conocidos y más ampliamente utilizados en el proceso conocido como metátesis, en sus diferentes versiones.

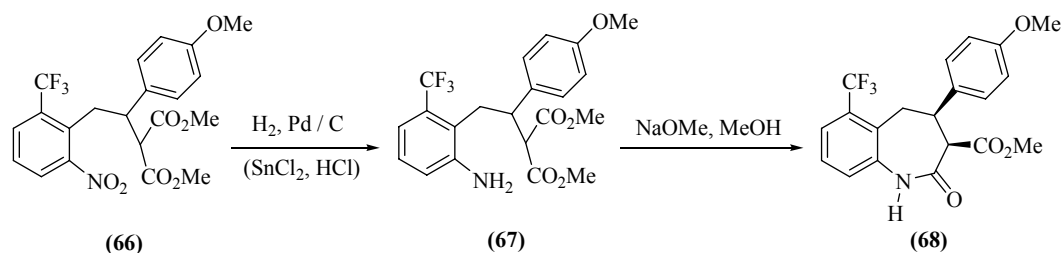
Los catalizadores de Grubbs de segunda generación mostraron excelentes resultados en la construcción de anillos azepínicos mediante el cierre anular por metátesis (RCM). Empleando esta metodología, Hii y colaboradores¹¹ lograron convertir con buenos rendimientos la *N*,2-dialil-*N*-benzoilnilina (**64**) en la benzamida (**65**) (Esquema 9). El dieno (**64**) se preparó previamente a partir de la *N*-(2-iodofenil)benzamida (**62**), siguiendo la secuencia de reacciones de Stille, con la cual se reemplazó el átomo de yodo por el fragmento alilo que condujo a la *N*-orto-alilfenilbenzamida (**63**), y la subsiguiente *N*-alilación de esta última con bromuro de alilo catalizada con la base fuerte NaH.



Esquema 9. Uso de la fusión anular por metátesis en la síntesis de dihidro-1-benzoazepinas

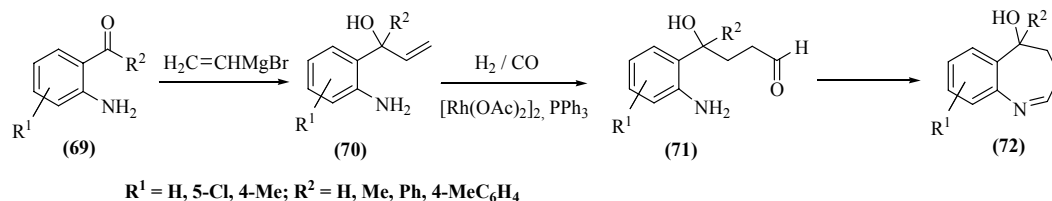
Dentro de los trabajos que reportan la preparación de derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina, a través de la generación de un nuevo enlace C-N, podemos mencionar

el de Kimball y Floyd,²² quienes llevaron a cabo la síntesis de la tetrahidro-1-benzazepinona (**68**), utilizada por estos mismos autores como precursor idóneo de los bloqueadores de los canales de calcio (**9**) y (**10**). La síntesis de (**68**) involucra la reducción del grupo nitro del derivado (**66**) y la posterior ciclocondensación entre el grupo amino y uno de los grupos éster del amino-diéster (**67**) (Esquema 10).



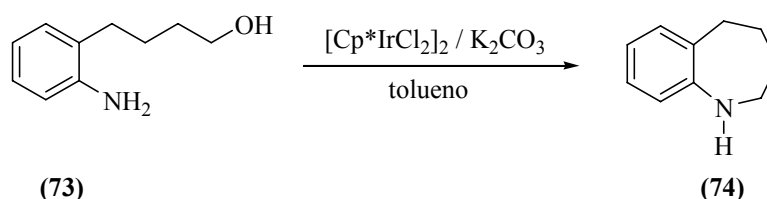
Esquema 10. Síntesis de la lactama (68), precursora de los bloqueadores de los canales de calcio (9) y (10)

La hidroformilación de *orto*-alilanilinas resultó ser una metodología conveniente para generar anillos de la dihidro-1-benzazepina a través de acoples C-N. Un ejemplo del uso de esta metodología, lo encontramos en el trabajo de Jackson⁵⁹ en el que se describe la síntesis de las 4,5-dihidro-3*H*-1-benzazepinas (**72**), como los productos finales de la reacción de hidroformilación de las *orto*-alilanilinas (**70**) catalizada con complejos de rodio; las *orto*-alilanilinas (**70**), a su vez, se prepararon por la adición nucleofílica del bromuro de vinilmagnesio a los compuestos *orto*-aminoarilcarbonílicos (**69**) (Esquema 11).



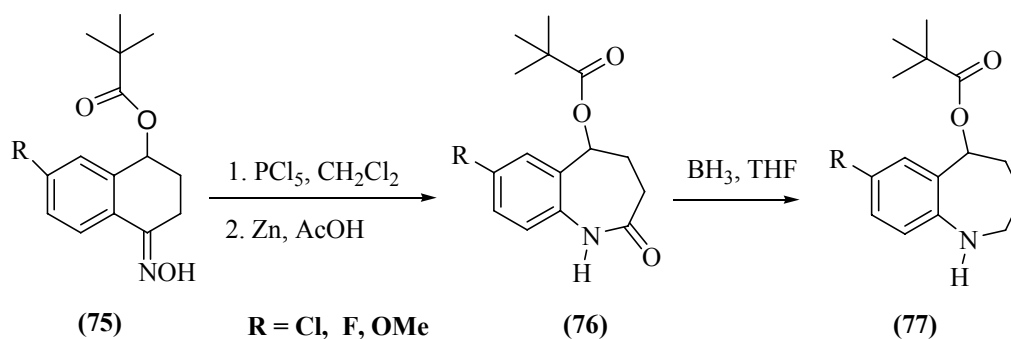
Esquema 11. Síntesis de 4,5-dihidro-3*H*-1-benzazepinas por hidroformilación de *orto*-alilanilinas catalizada con complejos de rodio

Otro trabajo interesante de construcción del anillo de la tetrahydro-1-benzoazepina por acople carbono-nitrógeno es el de Fujita y colaboradores,⁶⁰ quienes describieron la preparación de la 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina (**74**) a través de la *N*-heterociclación intramolecular oxidativa del 4-(2-aminofenil)-1-butanol (**73**) catalizada por el complejo de iridio [Cp*IrCl₂]₂ (Cp*: pentametilciclopentadienilo) (Esquema 12).



Esquema 12. Preparación de la 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina (74**) empleando la metodología de la *N*-heterociclación oxidativa**

Por último, queremos presentar un ejemplo de reordenamiento molecular de ciertos derivados de α -tetralonas en el que tiene lugar la expansión de un anillo de seis miembros a otro de siete con la incorporación simultánea de un átomo de nitrógeno al anillo recién formado.⁶¹ Las cetoximas de tetralonas son los sustratos más apropiados para ese tipo de reordenamiento que, generalmente, es catalizado con ácidos minerales fuertes y/o ácidos de Lewis, y que se conoce como transposición de Beckmann. Esta transposición o reordenamiento, es otra de las tantas metodologías que comúnmente utilizan los químicos para preparar derivados biológicamente activos de la tetrahydro-1-benzoazepina. En el esquema 13 se reproduce la secuencia de reacciones que conducen a las tetrahydro-1-benzoazepinas (**77**), comenzando con el reordenamiento de Beckmann de la cetoxima (**75**) promovido por el pentacloruro de fósforo y terminando con la reducción de la lactama formada (**76**) con borano en THF.⁶²



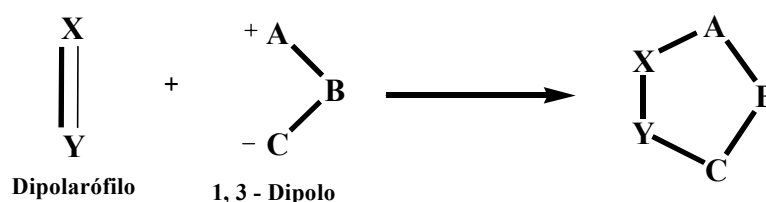
Esquema 13. Uso de la transposición de Beckmann en la preparación de tetrahidro-1-benzoazepinas

Es necesario resaltar que en la revisión bibliográfica realizada, no se encontró ningún trabajo que describa la síntesis de tetrahidro-1-benzoazepinas sustituidas en 2-C con un anillo de naftaleno, y muy pocos los que muestran a este heterosistema sustituido con un anillo de furano. Adicionalmente, se constató que la reacción de cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina no ha sido explorada, excepto en nuestro laboratorio, como una nueva metodología para acceder a derivados desconocidos de la tetrahidro-1-benzoazepina 2,4-disustituida.

1.4 LA CICLOADICION 1,3-DIPOLAR NITRONA-OLEFINA

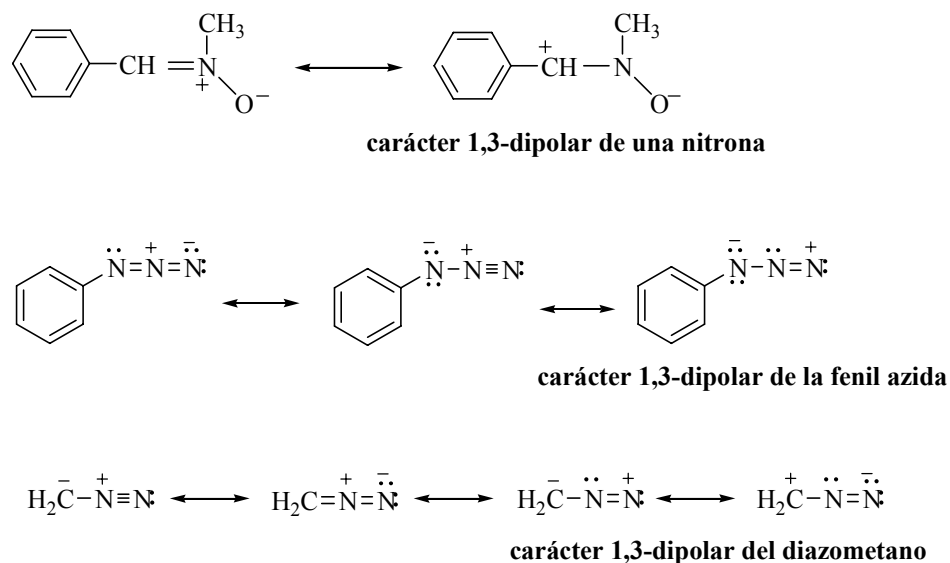
Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar se describen como procesos concertados que se realizan en una sola etapa, en la que simultáneamente se están generando dos nuevos enlaces σ en un estado transición cíclico. Estas reacciones son procesos concertados gobernados por la simetría orbital y que pueden ser explicadas mediante la teoría de los orbitales de frontera propuesta por Kinichi Fukui; esta descripción también explica el alto grado de regio- y estereoselectividad que presentan estas reacciones.⁶³

En los años recientes, son muchos los hetero-compuestos, por lo general de cinco miembros, naturales y no naturales que se han preparado empleando como etapa crucial en su ruta de síntesis la cicloadición 1,3-dipolar.⁶⁴ En esta reacción participan cuatro electrones π de un compuesto con características de dipolo y dos electrones π de otro compuesto conocido como dipolarófilo (por lo general un alqueno o un alquino), que interactúan de forma intermolecular o intramolecular⁶⁵ (Esquema 14).



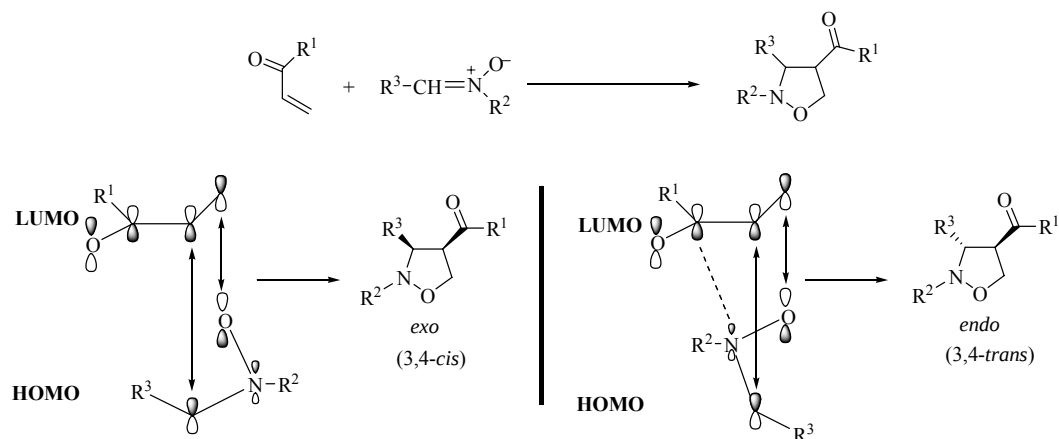
Esquema 14. Esbozo general de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar en su versión intermolecular

Las especies del tipo 1,3-dipolo, son sistemas con 4 electrones π deslocalizados sobre tres centros atómicos y son llamadas así porque pueden representarse por una serie de estructuras de resonancia donde una de ellas tiene una carga formal positiva sobre un átomo y una carga formal negativa a dos átomos de distancia⁶⁶ (Esquema 15).



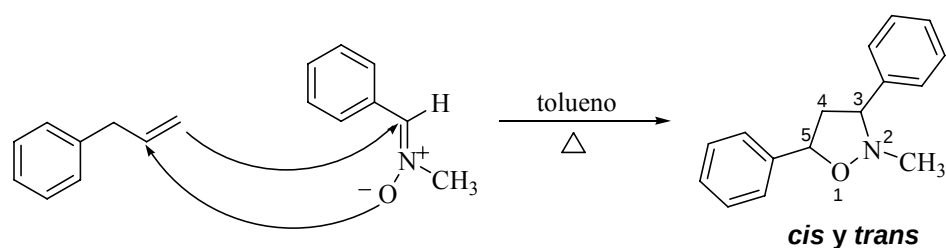
Esquema 15. Formas resonantes de algunos compuestos con carácter 1,3-dipolar

El estado de transición del proceso de cicloadición dipolar es controlado por los orbitales de frontera de los sustratos, por lo tanto esto implica la interacción entre el LUMO-dipolo y HOMO-dipolarófilo o el LUMO-dipolarófilo y HOMO-dipolo, dependiendo de la naturaleza del dipolo y del dipolarófilo. Esta interacción puede ocurrir en un estado de transición *endo* o *exo*, donde el estado de transición *endo* puede estar estabilizado por pequeñas interacciones de los orbitales π secundarios, como se representa en el esquema 16. La vía *exo* carece de esta estabilización, sin embargo, los efectos estéricos pueden ser factores importantes en la estereoselectividad de los productos *endo* u *exo*.^{65,67}



Esquema 16. Representación de las interacciones entre el LUMO-dipolarófilo y el HOMO-dipolo en acercamientos *endo* y *exo* de los sustratos en una reacción de cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina

La regioselectividad en estas reacciones está controlada por efectos estéricos como por efectos electrónicos.⁶⁷ Sin embargo, los efectos estéricos pueden quedar anulados por efectos electrónicos fuertes. La cicloadición de alquenos monosustituídos con grupos voluminosos transcurre de manera tal que se forma un enlace entre el átomo de oxígeno de la nitrona y el átomo de carbono más sustituido del alqueno para generar el isómero 5-sustituido, tal como se ilustra en el esquema 17.



Esquema 17. Síntesis de la 2-metil-3,5-difenilisoxazolidina

En una reacción de cicloadición donde el dipolarófilo posee grupos ricos en electrones, las nitronas se adicionan a éste de forma regioselectiva para generar preferiblemente el isómero 5-sustituido. En este caso, la reacción se encuentra controlada por la interacción del LUMO-dipolo con el HOMO-dipolarófilo. El LUMO del dipolo tiene un coeficiente electrónico grande sobre el átomo de carbono y el HOMO del alqueno tiene un coeficiente electrónico mayor en el carbono terminal.

En aquellas reacciones de cicloadición donde el alqueno posee grupos electroatrayentes fuertes, la reacción se encuentra controlada por la interacción del HOMO de dipolo con el LUMO de dipolarófilo.⁶⁷ El HOMO del dipolo posee, en este caso, un coeficiente electrónico mayor en el átomo de oxígeno y el LUMO del dipolarófilo tiene un mayor coeficiente en el átomo de carbono terminal del alqueno.

1.4.1 La cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina como etapa clave en la síntesis de productos naturales y de compuestos relacionados

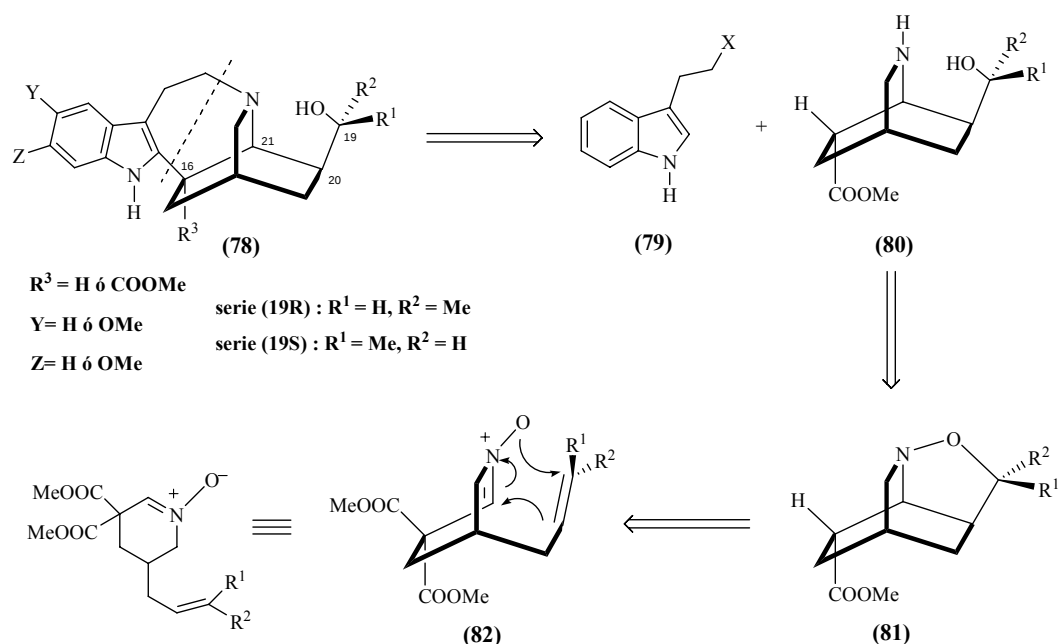
Las nitronas como 1,3-dipolos, han tenido un destacado éxito sintético debido a que se pueden aislar como compuestos estables o se pueden generar *in situ* para ser posteriormente transformadas. El uso de las nitronas en una reacción de cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina conduce a la generación de una rica variedad de isoxazolidinas. Estos últimos productos se pueden reducir fácilmente para acceder a

los correspondientes amino-alcoholes, en los que se han generado tres estereocentros.⁶⁵

A continuación se reportan algunos ejemplos que exaltan la importancia y la vigencia de esta reacción en síntesis orgánica, que ha sido implementada con éxito en este trabajo de investigación.

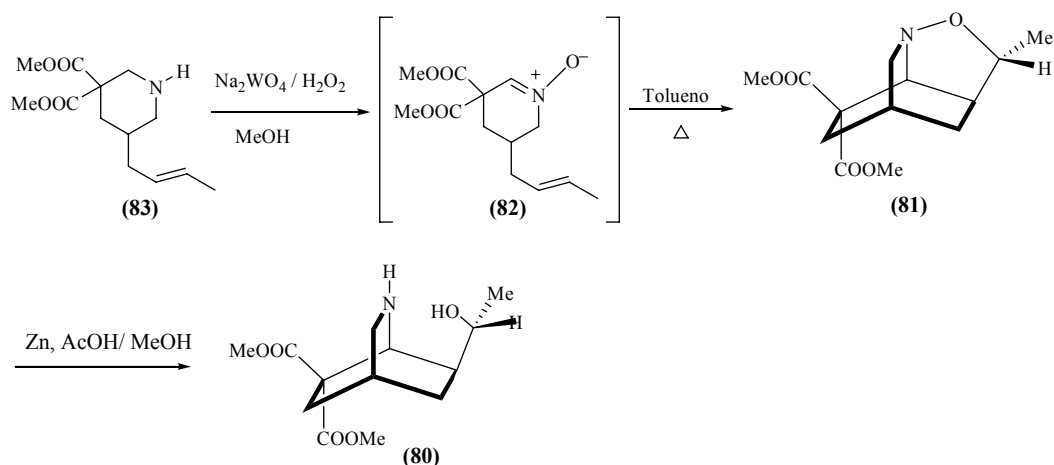
La familia de alcaloides conocidos como *Iboga*, comprende cerca de 60 miembros con una estructura indólica relacionada, son extraídos de la raíces de los arbustos *Tabernanthe iboga* que crecen en el oeste de África. El componente mayoritario de ese extracto es la ibogaina, a la cual se le han encontrado propiedades citotóxicas, anticonvulsivas, bradicardiácardicas e hipotensivas; es también un potente estimulante del sistema nervioso central produciendo largas alucinaciones.⁶⁸

En el estudio retrosintético propuesto por Frauenfelder y Borschberg,^{68,69} que busca establecer la estrategia metodológica que eventualmente podría conducir a la síntesis de esta familia de alcaloides (Esquema 18), se indica cómo se podría generar la molécula blanco (**78**) a partir del bloque central isoquinuclidínico (**80**), presente en esta familia de alcaloides. Este bloque isoquinuclidínico puede quedar disponible después de una apertura reductiva del enlace N-O de la isoxazolidina precursora (**81**) y de la descarboxilación de la unidad diéster. El intermediario isoxazolidínico (**81**) que contiene la información estereoquímica de la molécula blanco (**78**), se construye a través de una cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-olefina del precursor (**82**). Por lo tanto, la naturaleza suprafacial del proceso de cicloadición dipolar térmicamente inducida permite de antemano establecer la configuración relativa en el C-19 de la molécula blanco (**78**), si se escoge la geometría apropiada en el fragmento olefínico de la nitrona intermediaria (**82**).



Esquema 18. Análisis retrosintético empleado en la síntesis de la familia de alcaloides *iboga*

La nitrona intermediaria (**82**) se prepara mediante la oxidación de la piperidina (**83**) con el sistema $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Na}_2\text{WO}_4$ en metanol. Posteriormente, se calienta en tolueno para promover su cicloadición que da origen al único producto isoxazolidínico detectado (**81**), tal como se muestra en el esquema 19. La estructura molecular base (**80**) de la familia de los alcaloides *iboga* se consigue realizando una apertura reductiva del enlace N-O en la isoxazolidina (**81**) con Zn/AcOH en metanol.

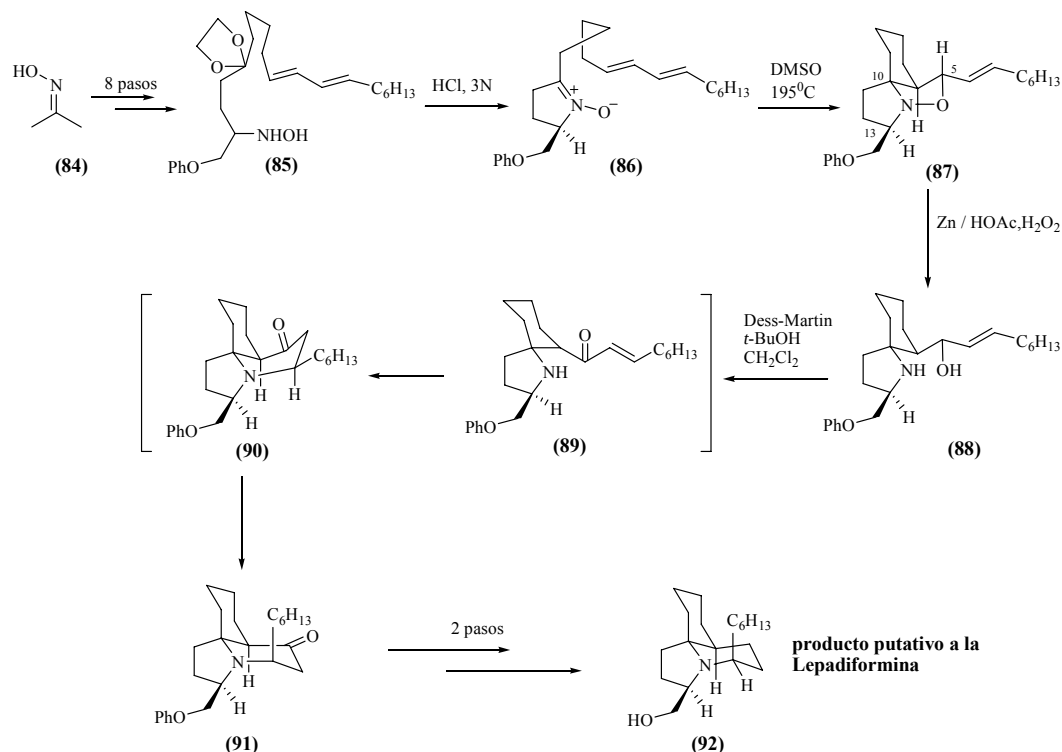


Esquema 19. Ruta sintética empleada en la construcción del bloque central isoquinuclidínico de los alcaloides *iboga*

La lepadiformina es un alcaloide extraído del tunicato marino *Clavelina lepadiformis*. Pruebas farmacológicas realizadas con este alcaloide revelaron que posee una moderada actividad citotóxica *in vitro* contra el carcinoma *nasopharynx* (KB) y el carcinoma pulmonar NSCLC-N6. En tests realizados sobre ratas mostró efectos cardiovasculares, como propiedades antiarrítmicas e inducción de la bradicardia; también se encontró que actúa como bloqueador de los canales de potasio en el músculo cardíaco.⁷⁰

En 1999, Weinreb y colaboradores⁷¹ reportaron el primer acercamiento sintético de la lepadiformina. Como se puede apreciar en el esquema 20, esta metodología explota la alta estereo- y regioselectividad de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina, en su versión intramolecular, para producir la isoxazolidina espirocíclica (87) que posee los requisitos estereoquímicos en sus carbonos C-5, C-10 y C-13 que caracterizan a la molécula de la lepadiformina. El rompimiento del enlace N-O se efectúa con Zn/HOAc para generar el amino- alcohol (88) que es oxidado con el reactivo Dess-Martin a la amino-enona (89), que, a su vez, *in situ* sufre una adición del tipo Michael y se convierte en el tricyclo (90). Finalmente, tras modificar

químicamente el intermediario **(90)**, Weinreb y colaboradores lograron obtener una estructura putativa de la molécula auténtica del alcaloide lepadiformina.^{71,72}

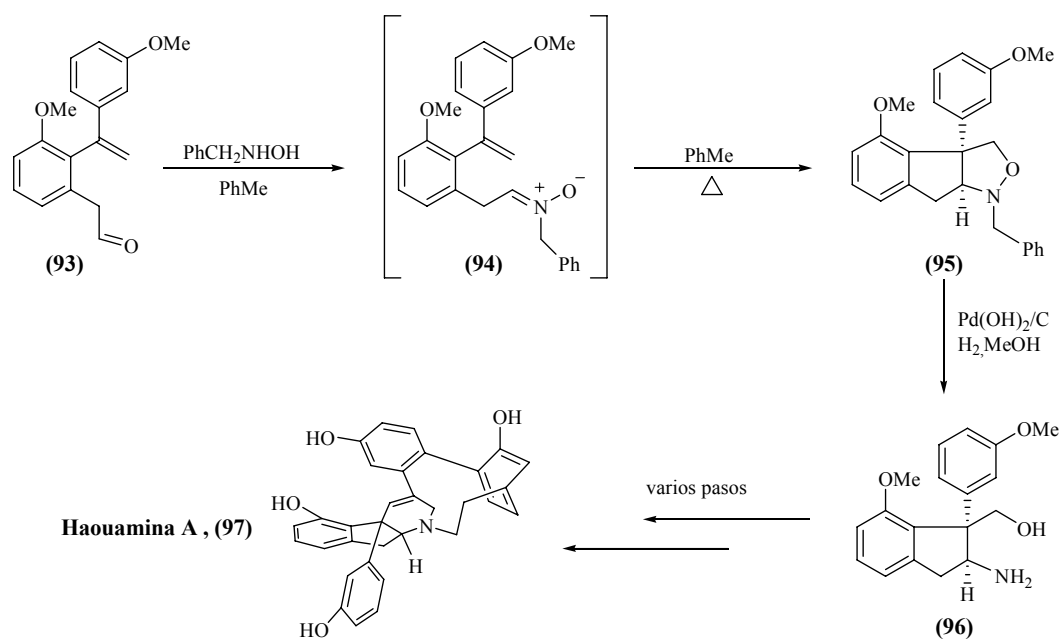


Esquema 20. Ruta sintética empleada en la obtención del producto putativo de la Lepadiformina (92**)**

En el 2003, Zubia y colaboradores⁷³ aislaron el alcaloide Haouamina A (**96**) de la ascidian marina *Aplidium haouarianum*. Este alcaloide posee una alta actividad y selectividad contra el carcinoma de las células humanas del colon de la línea HT-29.⁷⁴

En el desarrollo de la metodología, diseñada por Jeong y Weinreb,⁷⁴ que conduce a la síntesis total de este alcaloide, nuevamente toma protagonismo la reacción intramolecular de cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina. Con esta reacción se logra la generación del intermediario isoxazolidínico clave (**95**) con los requerimientos estereoquímicos necesarios para la correcta configuración del alcaloide Haouamina A (**97**). La isoxazolidina (**95**) es el resultado de la cicloadición intramolecular de la

nitrona intermediaria (**94**) que, a su vez, es generada por tratamiento del aldehído (**93**) con la *N*-bencilhidroxilamina en tolueno a temperatura ambiente (Esquema 21). La isoxazolidina (**95**) es hidrogenada con el catalizador de Pearlman para generar el sistema indánico (**96**) que posteriormente es modificado químicamente hasta llegar, a través de varios pasos, a la estructura de la Haouamina A (**97**).



Esquema 21. Generación de la isoxazolidina (95) como intermediario clave en la síntesis total del alcaloide Haouamina A (97)

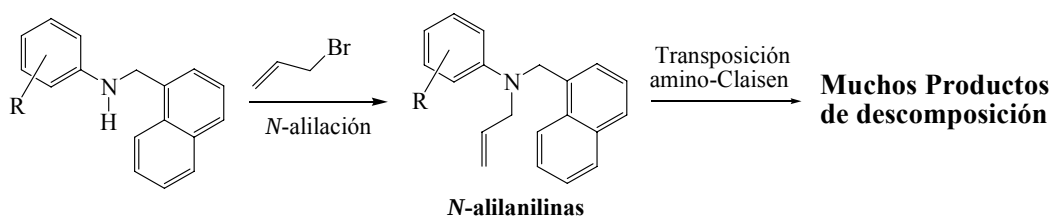
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La implementación y validación de una ruta de síntesis propia para llevar a cabo la preparación exitosa de nuevas *cis*-2-aril-4-hidroxitetrahydro-1*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas,^{5,6} *cis*-2-aril-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas,^{7,8} y de las *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)-tetrahydro-1-benzazepinas⁹ trajo como consecuencia directa el que se comenzará el estudio de su actividad biológica, cuyos resultados preliminares indican que se trata de compuestos promisorios en cuanto a sus actividades antiparasitaria (contra el *Trypanosoma cruzi* y la *Leishmania*), ansiolítica, sedante y antipirética.

A la luz de estos resultados esperanzadores, y con el firme propósito de crear nuevas moléculas estructuralmente relacionadas con las ya estudiadas, pero, en lo posible, con mejor actividad antiparasitaria y sobre el sistema nervioso central, se decide modificar la funcionalización del carbono C-2 del anillo azepínico de las tetrahydro-1-benzoazepinas, a las que se puede acceder por nuestra ruta ya implementada y validada, cambiando el anillo de benceno por un anillo bioisómero como el naftaleno y/o furano. Como ya se indicó, estos dos tipos de derivados aún no se han descrito en la literatura química especializada y, por lo tanto, su síntesis constituye un reto y una tarea de actualidad para los químicos orgánicos que trabajan en la creación de nuevos heterociclos, pero en especial para el Laboratorio de Síntesis Orgánica por ser el pionero en esta clase de estudios sintéticos.

Considerando nuestra experiencia en este campo, al iniciar la presente investigación se suponía que el camino más expedito para acceder a las tetrahydro-1-benzoazepinas 2-(1'-naftil; 2'-furil) sustituidas sería también a través de la previa generación de 2-alil-*N*-(1-naftilmetil; 2-furilmetil)anilinas, que son los productos de la transposición amino-Claisen de las correspondientes *N*-alil-*N*-(1-naftilmetil; 2-furilmetil)anilinas (Esquema 22). Pero cuando se intentó la transposición amino-Claisen de *N*-alil-*N*-(1-naftil-metil)anilinas, se hizo evidente que, para este tipo de derivados, la metodología de la transposición amino-Claisen no rendía los frutos esperados, pues en todas las

pruebas preliminares realizadas se formaban principalmente productos de descomposición y muy poco o nada de los productos transpuestos deseados. Estos intentos fallidos fueron la causa que condujo a efectuar un cambio táctico en la manera de acceder a las 2-alil-*N*-(1-naftilmetil; 2-furilmetil)anilinas, que constituyen los verdaderos precursores de las nuevas series de tetrahydro-1-benzoazepinas propuestas en esta investigación.

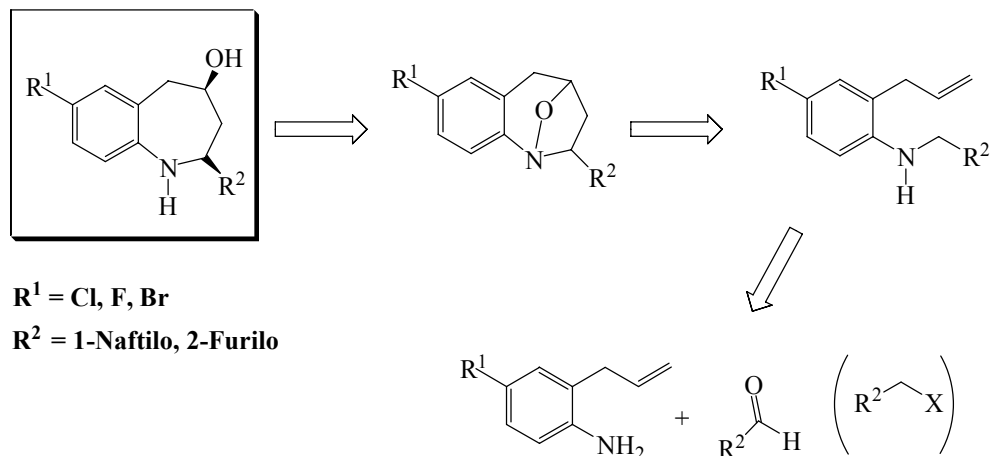


Esquema 22. Ruta de síntesis originalmente empleada para la obtención de *orto*-alilanilinas-*N*-(α -naftilmetil) sustituidas

Aunque a primera vista resulte paradójico, se consideró que la mejor manera de acceder a los precursores claves, es nuevamente con ayuda de la transposición amino-Claissen, pero esta vez de anilinas *N*-monoaliladas. Según ese nuevo enfoque táctico, primero se debe introducir el fragmento alilo en la posición *orto* respecto del grupo amino, y luego proceder con la reacción de amino-reducción del 1-naftilcarboxaldehído y/o 2-furaldehído. Este cambio táctico resulta bastante atractivo, ya que una vez introducido el fragmento alilo en la posición *orto*, se tendrá un grupo amino libre que eventualmente también podría ser condensado, no solo con el naftilcarboxaldehído y/o 2-furaldehído, sino con otros aldehídos seleccionados, o ser *N*-monoalquilado con un agente de alquilación apropiado, con lo cual se accederá directamente a los precursores directos de una basta gama de tetrahydro-1-benzoazepinas debidamente sustituidas en C-2.

Este nuevo enfoque de síntesis se resume en el esquema retro-sintético que se ilustra en el esquema 23. Como se puede apreciar, la ruta de síntesis propuesta se fundamenta en las mismas reacciones clásicas de la ruta original, como son la

transposición amino-Claisen, la oxidación de aminas secundarias y la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar.



Esquema 23. Análisis retrosintético general de la ruta alterna propuesta para acceder a las tetrahidro-1-benzazepinas 2-(1'-naftil; 2'-furil) sustituidas

De lo anterior resulta que la principal hipótesis de trabajo consiste en demostrar que el nuevo enfoque sintético, es completamente viable y que conducirá a las dianas de interés que constituyen el objetivo principal de la presente investigación.

Así, con el fin de validar la ruta de síntesis diseñada, se han planteado los siguientes objetivos:

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar la síntesis estereoselectiva de las nuevas series de *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-furyl)tetrahidro-1-benzazepinas y propiciar el estudio de su potencial actividad ansiolítica y antiparasitaria.

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

3.2.1 Obtener las *N*-alilanilinas (**1a-c**) y sus correspondientes regioisómeros *orto*-alilanilinas (**3a-c**).

3.2.2 Preparar las aminas secundarias *N*-(1-naftilmetil)-2-alilanilinas (**4a-c**) y *N*-(2-furyl-metil)-2-alilanilinas (**4d-f**)

3.2.3 Obtener las 2-(1'-naftil; 2'-furyl)-1,4-epoxitetrahidro-1-benzazepinas (**5a-f**).

3.2.4 Obtener las correspondientes *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-furyl)tetrahidro-1-benzazepinas (**6a-e**).

3.2.5 Realizar la caracterización de todos los compuestos sintetizados con ayuda de los métodos físico-químicos de elucidación estructural convencionales, tales como IR, GC-MS, y RMN ¹H, RMN ¹³C unidimensional y bidimensional.

3.2.6 Preparar muestras representativas de los productos finales de la síntesis y sus inmediatos precursores con el fin de evaluar sus potenciales actividades antiparasitaria (anti-*Leishmania* y anti-*trypanosoma cruzi*) y ansiolítica.

4. PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos empleados en cada una de las reacciones fueron de grado para síntesis, de las marcas J. T. Baker, Aldrich y Merck.

Los solventes utilizados en las reacciones y como eluentes en las purificaciones por cromatografía en columna fueron de las marcas Merck, Mallinckrodt y J. T. Baker. El metanol empleado en las reacciones de amino-reducción fue previamente secado, calentándolo a reflujo sobre magnesio en polvo por 6 horas, al término de las cuales se destilaba, y se recogía sobre tamiz molecular de 4 Å; la dimetilformamida (DMF) empleada se mantuvo sobre lentejas de hidróxido de potasio.

El avance de las reacciones así como la pureza de cada uno de los compuestos obtenidos, se controló por cromatografía de capa fina sobre cromatofolios AL TLC de sílica gel 60 F254 (Merck), las cuales se revelaron en una cámara Spectroline modelo CM.-10 a las longitudes de onda 254 y 366 nm, y/o en una cámara de yodo.

La purificación de cada uno de los compuestos intermediarios y finales se realizó por cromatografía en columna, utilizando sílica gel (60-230 Mesh) como fase estacionaria y eluyendo con mezclas de heptano/acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad.

Los puntos de fusión (no corregidos) de las sustancias cristalinas obtenidas, se determinaron en un fusiómetro Mel-Temp.

La elucidación estructural de todas las sustancias sintetizadas, se llevó a cabo empleando las técnicas instrumentales de IR, GC-MS, RMN ^1H y RMN ^{13}C .

Los espectros de infrarrojo (IR) fueron tomados en un espectrofotómetro NICOLET AVATAR 360 FTIR, en ventanas de KBr para las sustancias líquidas y en pastillas de KBr para las sustancias sólidas.

Los espectros de masas se registraron en un cromatógrafo de gases HP 5890A serie II, acoplado al detector selectivo de masas HP 5972.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C así como los espectros bidimensionales de correlación homonuclear (COSY ^1H - ^1H) y heteronuclear (HSQC y HMBC), fueron registrados en un espectrómetro BRUKER AM-400, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como solvente.

4.1 *N*-Alilación de las anilinas seleccionadas. Preparación de las *N*-alilanilinas (1a-c)

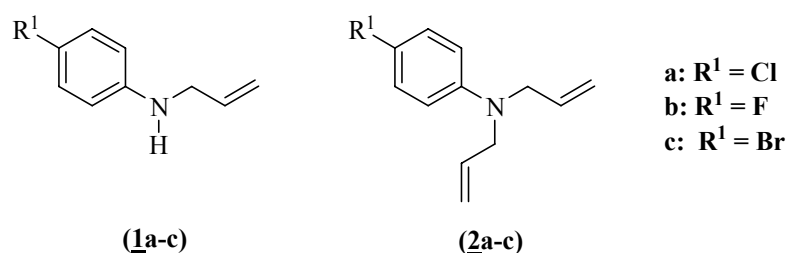


Figura 18. Estructura de las *N*-alilanilinas (1a-c) y las correspondientes *N,N*-dialilanilinas (2a-c)

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad sumergido en un baño de hielo, se disolvió la respectiva *para*-haloanilina en 50 mL de dimetilformamida (DMF), luego se adicionó carbonato de sodio y en agitación constante se goteó lentamente el bromuro de alilo disuelto en 5 mL de dimetilformamida (relación molar utilizada 1:1:2, anilina: bromuro de alilo: carbonato de sodio). Al terminar la adición

del bromuro de alilo, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4-24 horas más a temperatura ambiente (**1a**, **1c**) y/o en baño de hielo (**1b**). Transcurrido este tiempo, la masa de reacción se disolvió en agua (exceso) y se extrajo con cloroformo (2×50 mL); la fase orgánica se lavó 5 veces con suficiente agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de heptano:acetato de etilo con aumento gradual de polaridad (80:1, 40:1, 20:1). Las *N*-alilánilinas (**1a-c**) se aislaron como aceites amarillos de baja viscosidad.

4.1.1 *N*-Alil-*p*-cloroanilina (1a**) y *N,N*-dialil-*p*-cloroanilina (**2a**).** De 2.64 g (20.69 mmoles) de *p*-cloroanilina, 1.8 mL (20.69 mmoles) de bromuro de alilo y 4.40 g (41.51 mmoles) de carbonato de sodio en 50 mL de DMF, después de 24 horas en agitación, se obtuvieron 2.0 g (11.94 mmoles, 58%) de la *N*-alilánilina (**1a**), $C_9H_{10}ClN$ (167.5g/mol). Adicionalmente, se obtuvieron 0.4 g (1.93 mmoles, 9%) de la anilina *N,N*-dialilada (**2a**), $C_{12}H_{14}ClN$ (207.5g/mol).

4.1.2 *N*-Alil-*p*-flúoroanilina (1b**) y *N,N*-dialil-*p*-flúoroanilina (**2b**).** De 1.73 mL (2.0 g, 18.0 mmoles) de *p*-flúoroanilina, 1.56 mL (18.0 mmoles) de bromuro de alilo y 3.82 g (36.04 mmoles) de carbonato de sodio en 50 mL de DMF, después de 14 horas en agitación, se obtuvieron 1.4 g (9.27 mmoles, 51%) de la *N*-alilánilina (**1b**), $C_9H_{10}FN$ (151 g/mol). Adicionalmente, se obtuvieron 0.53 g (2.77 mmoles, 15%) de la anilina *N,N*-dialilada (**2b**), $C_{12}H_{14}FN$ (191 g/mol).

4.1.3 *N*-Alil-*p*-bromoanilina (1c**) y *N,N*-dialil-*p*-bromoanilina (**2c**).** De 2.5 g (14.53 mmoles) de *p*-bromoanilina, 1.3 mL (14.53 mmoles) de bromuro de alilo y 3.10 g (29.25 mmoles) de carbonato de sodio en 50 mL de DMF, después de 4 horas en agitación, se obtuvieron 2.0 g (9.44 mmoles, 65%) de la *N*-alilánilina (**1c**), $C_9H_{10}BrN$ (211.9 g/mol). Adicionalmente, se obtuvieron 0.37 g (1.47 mmoles, 10%) de la anilina *N,N*-dialilada (**2c**), $C_{12}H_{14}BrN$ (251.9 g/mol).

4.2 Transposición amino-Claisen de las *N*-alilnilinas (**1a-c**) a los regioisómeros *orto*-alilnilinas (**3a-c**)

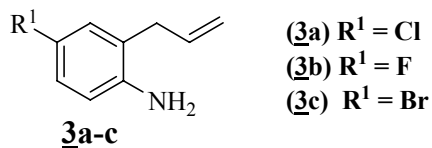


Figura 19. Estructura general de las *orto*-alilnilinas (**3a-c**)

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 25 mL de volumen, conectado a un refrigerante provisto con trampa de humedad, se depositó la correspondiente *N*-alilnilina (**1a-c**) y el ácido de Lewis trifluoruro de boro-dietil éter ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$). Por cada mol de *N*-alilnilina se utilizaron 1.5 moles de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. La mezcla se calentó en un baño de aceite entre 140-150 °C durante 4-12 horas, al cabo de las cuales la masa de reacción se trató con una solución saturada de Na_2CO_3 hasta un pH básico ($\text{pH} \approx 9$) y se extrajo con cloroformo (2×50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego el cloroformo se destiló y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de heptano:acetato de etilo con aumento gradual de polaridad (70:1, 50:1, 20:1, 10:1). Los productos transpuestos (**3a-c**) se aislaron como aceites amarillos de baja viscosidad.

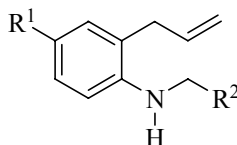
4.2.1 2-Alil-4-cloroanilina (3a). De 1.0 g (5.97 mmoles) de la *N*-alil-*p*-cloroanilina (**1a**) en 1.13 mL (9.0 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter y 12 horas de calentamiento a 140°C, se obtuvieron 0.66g (3.94 mmoles, 66%) del producto transpuesto (**3a**), $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClN}$ (167.5 g/mol).

4.2.2 2-Alil-4-flúoroanilina (3b). De 1.31 g (8.68 mmoles) de la *N*-alil-*p*-flúoroanilina (**1b**) en 1.65 mL (13 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter y

12 horas de calentamiento a 140°C, se obtuvieron 0.83g (5.50 mmoles, 63%) del producto transpuesto (**3b**), C₉H₁₀FN (151 g/mol).

4.2.3 2-Alil-4-bromoanilina (3c**).** De 1.0 g (4.72 mmoles) de la *N*-alil-*p*-bromoanilina (**1c**) en 2.0 mL de xileno y 0.90 mL (7.10 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, tras 4 horas de calentamiento a 150°C, se obtuvieron 0.64 g (3.02 mmoles, 64%) del producto transpuesto (**3c**), C₉H₁₀BrN (211.9 g/mol).

4.3. Amino-reducción indirecta de las *orto*-alilanilinas (**3a-c**) con el 1-naftaleno-carbaldehído y 2-furaldehído



(**4a**) R¹ = Cl, R² = 1-naftilo

(**4b**) R¹ = F, R² = 1-naftilo

(**4c**) R¹ = Br, R² = 1-naftilo

(**4d**) R¹ = Cl, R² = 2-furilo

(**4e**) R¹ = F, R² = 2-furilo

(**4f**) R¹ = Br, R² = 2-furilo

Figura 20. Estructura general de las *orto*-alil-*N*-(1-naftilmetil; 2-furilmetil)anilinas (**4a-f**)

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad, se depositó la correspondiente *orto*-alilanilina (**3a-c**) disuelta en etanol y el 1-naftaleno-carbaldehído (2-furaldehído), en una relación molar de 0.8-1.0 mmoles de la *orto*-alilanilina por cada mmol de aldehído. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20-23 horas, luego se destiló el solvente, obteniéndose un aceite amarillo que corresponde a la base de Schiff (imina), producto de la condensación, el cual sin previa purificación fue inmediatamente reducido.

Cada imina recién preparada, se disolvió en 150 mL de metanol anhidro en un balón de fondo redondo de 250 mL de capacidad. Posteriormente, se adicionaron, en pequeñas porciones, con agitación constante y a temperatura ambiente, 4-6 mmoles de borohidruro de sodio por cada mmol de imina. Terminada la adición del agente reductor, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 10 horas a temperatura ambiente. Cumplido este tiempo, se adicionaron 60 mL de agua y la mezcla se calentó suavemente durante 6 horas, al cabo de los cuales se extrajo con cloroformo (4×40 mL). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El cloroformo se destiló y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna, empleando como eluyente una mezcla de heptano:acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad (90:1, 80:1, 70:1). Las *orto*-alil-*N*-(1-naftilmetil; 2-furilmetil)anilinas (**4a-f**) se aislaron como aceites viscosos de color amarillo.

4.3.1 2-Alil-4-cloro-*N*-(1-naftilmetil)anilina (4a**).** De 0.65 g (3.88 mmoles) de la 2-alil-4-cloroanilina (**3a**) y 0.42 mL (0.48 g, 3.1 mmoles) de 1-naftaleno-carbaldehído (relación molar utilizada 1:0.8, *orto*-alil-anilina:1-naftaleno-carbaldehído) en 60 mL de etanol, a reflujo durante 23 horas, y la posterior adición de 0.47 g (12.43 mmoles) de borohidruro de sodio (relación molar utilizada 1:4, imina:NaBH₄) en 150 mL de metanol, se obtuvieron 0.80 g (2.60 mmoles, 85%) de la 2-alil-4-cloro-*N*-(1-naftilmetil)anilina (**4a**), C₂₀H₁₈ClN (307.5 g/mol).

4.3.2 2-Alil-4-flúoro-*N*-(1-naftilmetil)anilina (4b**).** De 1.31 g (8.68 mmoles) de la 2-alil-4-flúoroanilina (**3b**) y 0.95 mL (1.1 g, 6.94 mmoles) de 1-naftaleno-carbaldehído (relación molar utilizada 1:0.8, *orto*-alil-anilina:1-naftaleno-carbaldehído) en 60 mL de etanol, a reflujo durante 20 horas, y la posterior adición de 1.31 g (34.65 mmoles) de borohidruro de sodio (relación molar utilizada 1:5, imina:NaBH₄) en 150 mL de metanol, se obtuvieron 1.6 g (5.5 mmoles, 80%) de la 2-alil-4-flúoro-*N*-(1-naftilmetil)anilina (**4b**), C₂₀H₁₈FN (291 g/mol).

4.3.3 2-Alil-4-bromo-*N*-(1-naftilmetil)anilina (4c). De 0.48 g (2.27 mmoles) de la 2-alil-4-bromoanilina (3c) y 0.25 mL (1.1 g, 1.81 mmoles) de 1-naftaleno-carbaldehído (relación molar utilizada 1:0.8, *orto*-alil-anilina:1-naftaleno-carbaldehído) en 60 mL de etanol, a reflujo durante 20 horas, y la posterior adición de 0.41 g (10.84 mmoles) de borohidruro de sodio (relación molar utilizada 1:6, imina:NaBH₄) en 150 mL de metanol, se obtuvieron 0.38 g (1.1 mmoles, 60%) de la 2-alil-4-bromo-*N*-(1-naftilmetil)anilina (4c), C₂₀H₁₈BrN (351.9 g/mol).

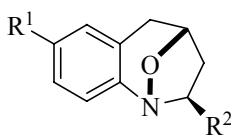
4.3.4 2-Alil-4-cloro-*N*-(2-furilmetil)anilina (4d). De 1.0 g (5.97 mmoles) de la 2-alil-4-cloroanilina (3a) y 0.49 mL (0.57 g, 5.93 mmoles) de 2-furaldehído (relación molar utilizada 1:1, *orto*-alil-anilina:2-furaldehído) en 60 mL de etanol, a reflujo durante 20 horas, y la posterior adición de 0.91 g (24.07 mmoles) de borohidruro de sodio (relación molar utilizada 1:4, imina:NaBH₄) en 150 mL de metanol, se obtuvieron 1.22 g (4.93 mmoles, 82%) de la 2-alil-4-cloro-*N*-(2-furilmetil)anilina (4d), C₁₄H₁₄ClNO (247.5 g/mol).

4.3.5 2-Alil-4-flúoro-*N*-(2-furilmetil)anilina (4e). De 0.77 g (5.10 mmoles) de la 2-alil-4-flúoroanilina (3b) y 0.42 mL (0.49 g, 5.10 mmoles) de 2-furaldehído (relación molar utilizada 1:1, *orto*-alil-anilina:2-furaldehído) en 60 mL de etanol, a reflujo durante 23 horas, y la posterior adición de 0.77 g (20.36 mmoles) de borohidruro de sodio (relación molar utilizada 1:4, imina:NaBH₄) en 150 mL de metanol, se obtuvieron 0.9 g (3.90 mmoles, 76%) de la 2-alil-4-flúoro-*N*-(2-furilmetil)anilina (4e), C₁₄H₁₄FNO (231 g/mol).

4.3.6 2-Alil-4-bromo-*N*-(2-furilmetil)anilina (4f). De 0.67 g (3.16 mmoles) de la 2-alil-4-bromoanilina (3c) y 0.26 mL (0.30 g, 3.12 mmoles) del 2-furaldehído (relación molar utilizada 1:1, *orto*-alil-anilina:2-furaldehído) en 60 mL de etanol, a reflujo durante 23 horas, y la posterior adición de 0.48 g (12.70 mmoles) de borohidruro de sodio (relación molar utilizada 1:4, imina:NaBH₄)

en 150 mL de metanol, se obtuvieron 0.72 g (2.47 mmoles, 79%) de la 2-alil-4-bromo-*N*-(2-furilmetil)anilina (**4f**), C₁₄H₁₄BrNO (291.9 g/mol).

4.4. Oxidación de las *orto*-alil-*N*-(1-naftilmetil; 2-furilmetil)anilinas (**4a-f**). Preparación de los cicloaductos *exo*-1,4-epoxitetrahidro-2-(1'-naftil; 2'-furil)-1-benzoazepinas (**5a-f**)



(**5a**) R¹ = Cl, R² = 1-naftilo

(**5b**) R¹ = F, R² = 1-naftilo

(**5c**) R¹ = Br, R² = 1-naftilo

(**5d**) R¹ = Cl, R² = 2-furilo

(**5e**) R¹ = F, R² = 2-furilo

(**5f**) R¹ = Br, R² = 2-furilo

Figura 21. Estructura general de las *exo*-1,4-epoxitetrahidro-2-(1'-naftil; 2'-furil)-1-benzoazepinas (**5a-f**)

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se disolvió la respectiva *orto*-alil-*N*-(1-naftilmetil; 2-furilmetil)anilina (**4a-f**) en 25 mL de metanol. Luego, en agitación constante y en baño de hielo, se agregó cantidades catalíticas (5% molar) de tungstanato de sodio dihidratado y, gota a gota, solución de peróxido de hidrógeno al 30% (relación molar 1:3, amina: peróxido). La mezcla de reacción se dejó en agitación constante a temperatura ambiente durante 3 días, al cabo de los cuales se destiló el solvente hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL) y se lavó con suficiente agua para eliminar el catalizador. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se destiló el solvente. El residuo orgánico que quedó, se disolvió en tolueno y se calentó a 80-90°C durante 8 horas. El tolueno se destiló y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna, empleando como eluyente una mezcla de heptano:acetato de etilo, con aumento gradual de la

polaridad (60:1, 30:1, 20:1). Los cicloaductos isoxazolidínicos (**5a-f**) se aislaron como sólidos de color blanco, amarillo y café.

Nota: Los cicloaductos isoxazolidínicos (**5a**) y (**5c**) precipitaron en el medio de reacción como sólidos blancos. En estos casos se procedió a efectuar una filtración para separar el correspondiente cicloaducto isoxazolidínico. La parte sólida se disolvió en cloroformo y se lavó con suficiente agua para eliminar el catalizador; la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se evaporó y el residuo orgánico se recrystalizó en metanol.

4.4.1 *exo*-7-Cloro-1,4-epoxi-2-(1'-naftil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (**5a**).

De 2.39 g (7.77 mmoles) de la amina (**4a**) disueltos en 25 mL de metanol, 128.19 mg (0.39 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 2.63 mL (23.31 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30%, se obtuvieron 1.5 g (4.67 mmoles, 60%) del cicloaducto isoxazolidínico (**5a**), C₂₀H₁₆ClNO (321.5 g/mol), cristales de color blanco, **P.f.** (no corregido) 196-197 °C.

4.4.2 *exo*-1,4-Epoxi-7-flúoro-2-(1'-naftil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (**5b**).

De 0.96 g (3.30 mmoles) de la amina (**4b**) disueltos en 25 mL de metanol, 54.41 mg (0.16 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 1.13 mL (10.0 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30%, se obtuvieron 0.43 g (1.41 mmoles, 43%) del cicloaducto isoxazolidínico (**5b**), C₂₀H₁₆FNO (305 g/mol), cristales de color blanco, **P.f.** (no corregido) 113-114 °C.

4.4.3 *exo*-7-Bromo-1,4-epoxi-2-(1'-naftil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (**5c**).

De 0.2 g (0.57 mmoles) de la amina (**4c**) disueltos en 25 mL de metanol, 9.40 mg (0.0284 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 0.19 mL (1.71 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30%, se obtuvieron 0.1 g (0.27 mmoles, 48%) del cicloaducto isoxazolidínico (**5c**), C₂₀H₁₆BrNO (365.9 g/mol), cristales de color blanco, **P.f.** (no corregido) 197-198 °C.

4.4.4 *exo*-7-Cloro-1,4-epoxi-2-(2'-furyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (5d).

De 0.89 g (3.59 mmoles) de la amina (**4a**) disueltos en 25 mL de metanol, 59.28 mg (0.18 mmoles) de $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 1.23 mL (10.88 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30%, se obtuvieron 0.42 g (1.61 mmoles, 45%) del cicloaducto isoxazolidínico (**5d**), $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ (261.5 g/mol), cristales de color marron, **P.f.** (no corregido) 95-96 °C.

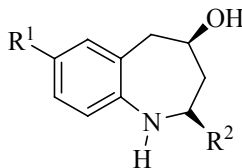
4.4.5 *exo*-1,4-Epoxi-7-flúoro-2-(2'-furyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (5e).

De 0.8 g (3.46 mmoles) de la amina (**4b**) disueltos en 25 mL de metanol, 57.12 mg (0.17 mmoles) de $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 1.17 mL (10.29 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30%, se obtuvieron 0.30 g (1.22 mmoles, 35%) del cicloaducto isoxazolidínico (**5e**), $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FNO}_2$ (245.0 g/mol), cristales de color amarillo, **P.f.** (no corregido) 84-85 °C.

4.4.6 *exo*-7-Bromo-1,4-epoxi-2-(2'-furyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (5f).

De 0.55 g (1.88 mmoles) de la amina (**4c**) disueltos en 25 mL de metanol, 31.10 mg (0.0942 mmoles) de $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 0.63 mL (5.59 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30%, se obtuvieron 0.27 g (0.88 mmoles, 47%) del cicloaducto isoxazolidínico (**5f**), $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ (305.9 g/mol), cristales de color marron, **P.f.** (no corregido) 95-96 °C.

4.5. Apertura reductiva de los cicloaductos isoxazolidínicos (5a-e). Obtención de las *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-furil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzoazepinas (6a-e)



(6a) R¹ = Cl, R² = 1-naftilo

(6b) R¹ = F, R² = 1-naftilo

(6c) R¹ = Br, R² = 1-naftilo

(6d) R¹ = Cl, R² = 2-furilo

(6e) R¹ = F, R² = 2-furilo

Figura 22. Estructura general de las 4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-furil)tetrahidro-1-benzoazepinas (6a-e)

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositaron el respectivo cicloaducto isoxazolidínico (5a-e) y 10 mL de una solución de ácido acético al 80%. A la mezcla se le adicionó zinc en polvo, entre 6-9 mmoles por cada mmol de cicloaducto empleado. La mezcla de reacción se calentó entre 80-85 °C durante 15-30 horas, al cabo de las cuales se trató con una solución de hidróxido de amonio al 30% hasta obtener un pH básico (pH $\approx$ 8), y se extrajo con acetato de etilo (2 $\times$ 50 mL); la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El acetato de etilo se destiló y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (20:1, 10:1, 2:1). Las tetrahidro-1-benzoazepinas (6a-d) fueron aisladas como sustancias sólidas de color blanco, mientras que la tetrahidro-1-benzoazepina (6e) se aisló como un aceite viscoso de color rojo.

4.5.1 *cis*-7-Cloro-4-hidroxi-2-(1'-naftil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepina

(**6a**). De 0.22 g (0.68 mmoles) del cicloaducto isozaxolidínico (**5a**) en 10 mL (140 mmoles) de ácido acético al 80% y 0.4 g (6.12 mmoles) de zinc en polvo (relación molar utilizada 1:9, cicloaducto:Zn), se obtuvieron 0.17 g (0.53 mmoles, 77%) de la tetrahidro-1-benzoazepina (**6a**), $C_{20}H_{18}ClNO$ (323.5 g/mol), **P.f.** (no corregido) 135-136 °C.

4.5.2 *cis*-7-Flúoro-4-hidroxi-2-(1'-naftil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepina

(**6b**). De 0.23 g (0.75 mmoles) del cicloaducto isozaxolidínico (**5b**) en 10 mL (140 mmoles) de ácido acético al 80% y 0.44 g (6.73 mmoles) de zinc en polvo (relación molar utilizada 1:9, cicloaducto:Zn), se obtuvieron 0.12 g (0.39 mmoles, 52%) de la tetrahidro-1-benzoazepina (**6b**), $C_{20}H_{18}FNO$ (307 g/mol), **P.f.** (no corregido) 167-168 °C.

4.5.3 *cis*-7-Bromo-4-hidroxi-2-(1'-naftil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepina

(**6c**). De 50.0mg (0.14 mmoles) del cicloaducto isozaxolidínico (**5c**) en 10 mL (140.0 mmoles) de ácido acético al 80% y 53.62 mg (0.82 mmoles) de zinc en polvo (relación molar utilizada 1:6, cicloaducto:Zn), se obtuvieron 40.0 mg (0.11 mmoles, 80%) de la tetrahidro-1-benzoazepina (**6c**), $C_{20}H_{18}BrNO$ (367.9 g/mol), **P.f.** (no corregido) 115-117 °C.

4.5.4 *cis*-7-Cloro-2-(2'-fúril)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepina

(**6d**). De 0.21 g (0.80 mmoles) del cicloaducto isozaxolidínico (**5a**) en 10 mL (140.0 mmoles) de ácido acético al 80% y 0.32 g (4.89 mmoles) de zinc en polvo (relación molar utilizada 1:6, cicloaducto:Zn), se obtuvieron 80.0 mg (0.30 mmoles, 38%) de la tetrahidro-1-benzoazepina (**6d**), $C_{14}H_{14}ClNO_2$ (263.5 g/mol), **P.f.** (no corregido) 109-110 °C.

4.5.5 *cis/trans*-7-Flúoro-2-(2'-fúril)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-

benzoazepina (**6e**). De 0.20 g (0.82 mmoles) del cicloaducto isozaxolidínico

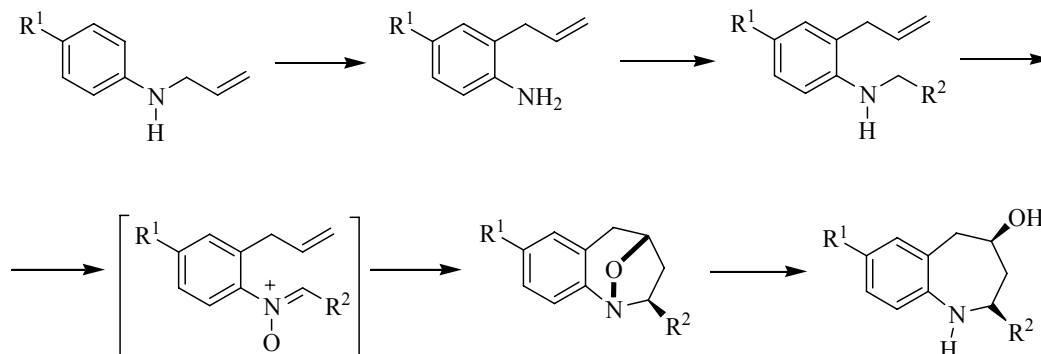
(**5b**) en 10 mL (140.0 mmoles) de ácido acético al 80% y 0.32 g (4.89 mmoles) de zinc en polvo (relación molar utilizada 1:6, cicloaducto:Zn), se obtuvieron 50.0 mg (0.20 mmoles, 25%) de la tetrahydro-1-benzoazepina (**6e**), C₁₄H₁₄FNO₂ (247 g/mol).

5. DISCUSION DE RESULTADOS

Como se ha mencionado en la revisión bibliográfica, el sistema de la 1-benzoazepina está siendo intensamente estudiado por el amplio espectro fármaco-biológico que presentan muchos de sus derivados. Esta rica variedad de actividad biológica convierte a los sistemas 1-benzoazepínicos en dianas promisorias, desde el punto de vista terapéutico, que pueden ayudar a combatir mejor o prevenir múltiples enfermedades que aquejan a la sociedad moderna. Por esta razón, el diseño y desarrollo de nuevas rutas sintéticas que permitan acceder a nuevos derivados de la 1-benzoazepina, es una tarea pertinente y de actualidad.

De los actuales métodos de síntesis que permiten la construcción del anillo de la tetrahydro-1-benzoazepina, sólo el desarrollado en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS se fundamenta en las reacciones clásicas de reordenamiento amino-Claisen y de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-olefina, con ayuda de las cuales se realizó con éxito la síntesis estereoselectiva de nuevas series de derivados de las *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina,^{5,6} *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina,^{7,8} y *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina.⁹ Estos resultados han motivado la exploración de los verdaderos alcances sintéticos de la ruta de síntesis original. En este sentido, y enmarcado dentro de las actividades que actualmente se desarrollan en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS, fue que se abordó el estudio de la viabilidad del esquema sintético 24, como una buena alternativa para obtener información sobre los nuevos

derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina 2-(1'-naftil; 2'-furyl) sustituidas. Su síntesis y su caracterización estructural es lo que se discutirá en este capítulo.

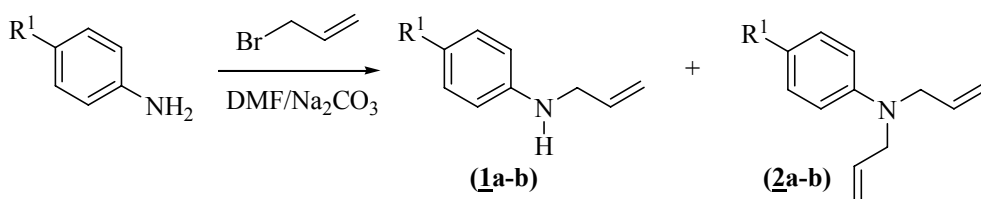


Esquema 24. Resumen gráfico de las transformaciones químicas empleadas para acceder a las nuevas *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-furyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas

5.1 *N*-Alilación de las anilinas seleccionadas. Preparación de las *N*-alilanilinas

Las *N*-alilanilinas (**1a-c**), resultaron de la reacción de *N*-alilación de las *para*-haloanilinas seleccionadas, empleando el bromuro de alilo como agente alquilante y DMF como solvente, en presencia de carbonato de sodio (Na₂CO₃) (Esquema 25). En las condiciones de reacción empleadas, es prácticamente imposible controlar la formación colateral de los productos de doble *N*-alilación (**2a-c**), cuyas características físicas y espectroscópicas no serán presentadas en el presente texto, debido a que no son de interés en el desarrollo de este trabajo de investigación. Con el fin de promover la formación preferencial de las anilinas monoaliladas (**1a-c**), se escogieron las anilinas sustituidas en la posición cuatro del anillo aromático con grupos ligeramente desactivantes y capaces de disminuir la fuerza nucleófila del átomo de nitrógeno, con lo cual su par de electrones van a estar menos disponibles para efectuar la sustitución nucleofílica S_N2 sobre el carbono metilénico del agente alquilante bromuro de alilo.

Adicionalmente, se decidió evitar el exceso de bromuro de alilo en el medio de reacción, trabajando con una cantidad equimolar, la cual fue adicionada muy lentamente a la solución de anilina. De esta forma se garantizó que la anilina en el medio de reacción siempre estuviera en exceso con respecto al agente alquilante.



Esquema 25. N-alilación de las *para*-haloanilinas seleccionadas

La temperatura también fue un factor determinante en la formación de los dos productos; las temperaturas por encima de 30 °C favorecieron la doble alilación, razón por la cual, el agente alquilante se adicionó manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 10 °C. De esta manera se logró direccionar la reacción hacia la formación preferencial de los productos de la monoalilación, con buenos rendimientos (Tabla 1).

La caracterización estructural de estos compuestos se realizó por espectroscopía de infrarrojo, por espectrometría de masas y por resonancia magnética nuclear de alta resolución.

En los espectros de IR (Anexo 1.1) se puede observar, en 3421-3419 cm⁻¹, la banda de absorción de vibración de tensión del grupo N-H, característica de aminas secundarias, así como las bandas de absorción de mediana intensidad correspondientes al fragmento alílico: la vibración de tensión del enlace C=C, entre 1643-1613 cm⁻¹, y la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H, en el rango de 921-920 cm⁻¹. En la tabla 1 se registran las bandas de absorción características en los espectros de infrarrojo, como también los rendimientos de las N-alil-anilinas preparadas.

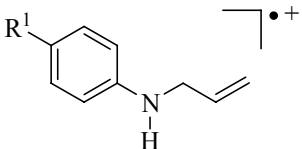
Tabla 1. Bandas de absorción características en los espectros IR y rendimientos de las *N*-alililanilinas (1a-c**)**

Compuesto	Bandas de Absorción (cm ⁻¹)				Rendimientos (%)
	Vib. T.A. N-H	Vib. T. C=C alílico	Vib. T. C=C aromático	Vib. F. =C-H alílico	
1a	3421	1643	1599	921	58.0
1b	3419	1613	1512	920	51.0
1c	3420	1642	1595	921	65.0

Los espectros de masas (Anexos 1.2) registran los picos de alta intensidad (85-100%) de los iones moleculares que corresponden a las fórmulas condensadas de los compuestos esperados, confirmando de esta manera la formación de las *N*-alililanilinas. Las principales rutas de fragmentación de los iones moleculares involucran al fragmento alilo, siendo la pérdida de 27 unidades que da origen a los iones fragmentos Φ_1 con una relación carga masa (m/z) de 140, 124 y 184 (según la *N*-alil-*p*-haloanilina), la ruta de fragmentación más representativa. La escisión del fragmento alilo también es característica en la fragmentación de los iones moleculares. Los iones más característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de estos compuestos se relacionan en la tabla 2, mientras que en el esquema 26 se presenta el posible patrón de fragmentación de sus iones moleculares.

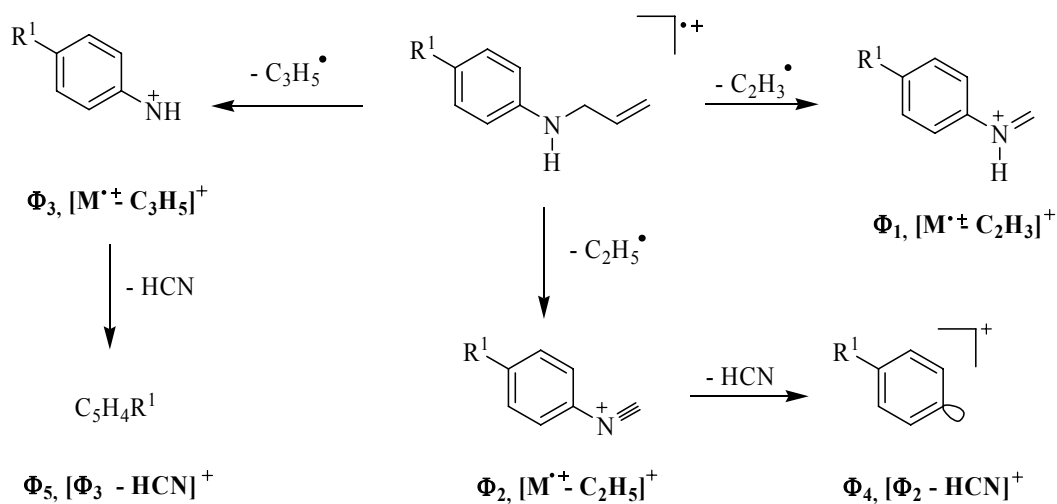
La estructura de estos compuestos se corroboró de manera inequívoca con el análisis de los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C. Así, en los espectros de RMN ¹H se observan las señales bien definidas que generan los protones del fragmento alilo: la primera de ellas, correspondiente a los protones metilénicos (N-CH₂-), se registra como un doblete de triplete (dt) en 3.75-3.74 ppm, mientras que las otras dos en forma de multiplete se localizan en 5.31-5.15 y 6.00-5.88 ppm, pertenecen a los protones terminales =CH₂ y metínicos -CH=, respectivamente.

Tabla 2. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *N*-alil-anilinas (1a-c**)**

IONES (I, %)						
						
Compuesto	M ^{•+}	Φ ₁	Φ ₂	Φ ₃	Φ ₄	Φ ₅
1a	167 (85) *	140 (100) M ^{•+} - 27	138 (25) M ^{•+} - 29	126 (16) M ^{•+} - 41	111 (19) φ ₂ - 27	99 (21) φ ₃ - 27
1b	151 (85)	124 (100) M ^{•+} - 27	122 (24) M ^{•+} - 29	110 (20) M ^{•+} - 41	95 (29) φ ₂ - 27	83 (38) φ ₃ - 27
1c	211 (100) [†]	184 (96) M ^{•+} - 27	182 (22) M ^{•+} - 29	170 (15) M ^{•+} - 41	155 (14) φ ₂ - 27	143 (8) φ ₃ - 27

*Relativo al isótopo ³⁵Cl

[†]Relativo al isótopo ⁷⁹Br

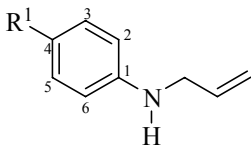


Esquema 26. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las *N*-alil-anilinas (1a-c**)**

Por otra parte, los protones aromáticos de los compuestos (**1a**) y (**1c**) resuenan como sistemas AB, característica ésta de un anillo de benceno 1,4-disustituido. Por eso, las señales de los protones 2-H/6-H se solapan mutuamente, registrándose en 6.55-6.51 ppm en forma de dobletes, lo mismo ocurre con las señales de los protones 3-H/5-H que aparecen en 7.25-7.14 ppm, también como dobletes. En el caso del fluor derivado (**1b**), la multiplicidad de estos protones es más compleja debido a que tanto los protones 2H/6H como los protones 3H/5H se desdoblan con el átomo de flúor. En la figura 23 se reproduce el espectro de RMN ^1H del compuesto (**1c**), y en la tabla 3 se reportan los desplazamientos químicos, las multiplicidades y las constantes de acoplamiento de los protones pertenecientes a las *N*-alil-anilinas (**1a-c**).

Las asignaciones de los desplazamientos químicos de los carbonos se realizó mediante la interpretación de los espectros de RMN ^{13}C y de correlación heteronuclear HSQC y HMBC, de los cuales es fácil establecer que las señales registradas en 47.6-46.6, 116.8-116.6 y 135.2-134.9 ppm corresponden a los carbonos alílicos ($-\text{CH}_2-$), ($=\text{CH}_2$) y ($=\text{CH}-$), respectivamente. La simetría que caracteriza el anillo aromático en estas *N*-alil-*p*-haloanilinas, se evidencia al encontrar que los seis carbonos que forman el anillo de benceno se encuentran representados por solo cuatro señales, dos de las cuales pertenecen a los carbonos cuaternarios 1-C (147.0-144.0 ppm) y 4-C (122.3-109.3 y 156.3 ppm), y las dos restantes a los carbonos 2-C/6-C (114.7-114.3 ppm) y 3-C/5-C (132.0-115.8 ppm). De esta forma, quedó completamente confirmada la estructura de los productos (**1a-c**). Los desplazamientos químicos de los átomos de carbonos y las constantes de acoplamiento de los que se desdoblan por efecto del átomo de flúor, se encuentran reportados en la tabla 4. Como un ejemplo ilustrativo, en la figura 24 se presenta el espectro de correlación heteronuclear H-C HSQC del derivado (**1c**), en el que se observa claramente las correlaciones de conectividad de los carbonos del fragmento alílico con sus protones, al igual que los carbonos aromáticos y sus correspondientes protones.

Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las *N*-alililinas (**1a-c**)

Desplazamientos Químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J, Hz)							
							
Compuesto	Protones alílicos			Protones aromáticos			
	-CH ₂ -	=CH ₂	=CH-	2-H	6-H	3-H	5-H
1a	3.74 dt 5.2, 1.6	5.30 - 5.15 m	6.00 - 5.88 m	6.55 d 8.0		7.14 d 8.8	
1b	3.74 dt 5.6, 1.6	5.31-5.16 m	6.00 - 5.90 m	6.60 dd 9.0, 5.0		6.90 t 9.0	
1c	3.75 dt 5.6, 1.6	5.31 - 5.17 m	5.98 - 5.88 m	6.51 d 8.8		7.25 d 8.8	

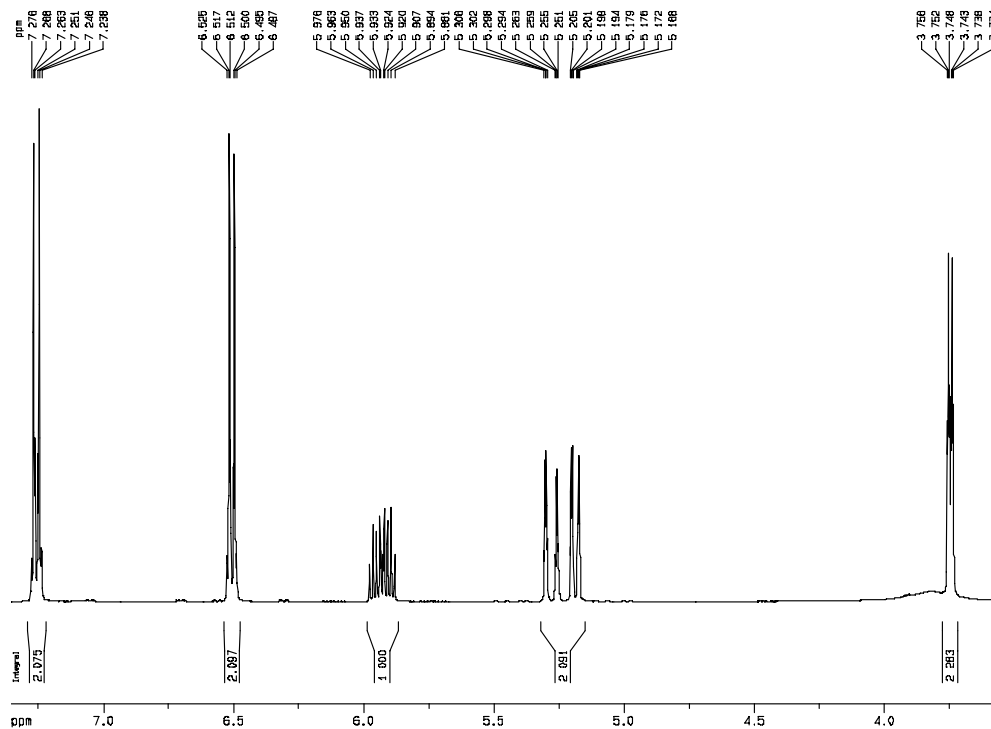
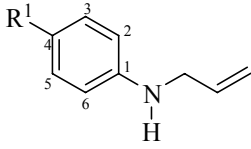


Figura 23. Espectro de RMN ^1H de la *N*-alil-*p*-bromoanilina (**1c**)

Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las *N*-alil-anilinas (1a-c**)**

Desplazamientos Químicos (δ , ppm)									
									
Comp.	Carbonos alílicos			Carbonos aromáticos					
	$-\text{CH}_2-$	$=\text{CH}_2$	$=\text{CH}-$	1-C	2-C	6-C	3-C	5-C	4-C
1a	46.8	116.7	135.0	146.6	114.3		129.3		122.3
1b	47.6	116.8	135.2	144.0	114.4		115.8		156.3
							d 20		d 240
1c	46.6	116.6	134.9	147.0	114.7		132.0		109.3

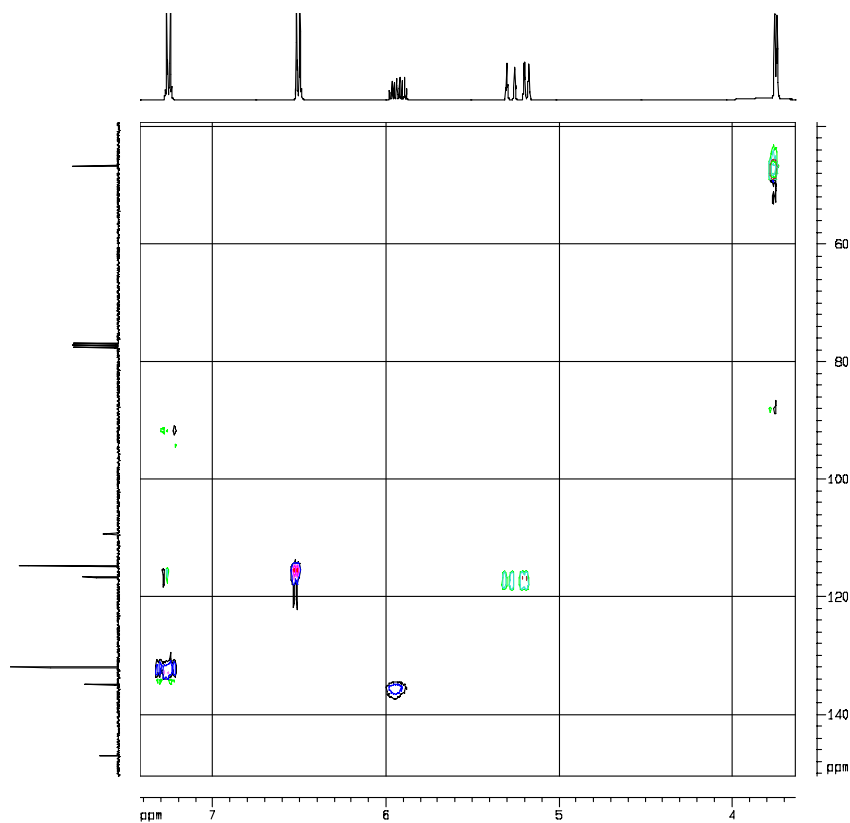
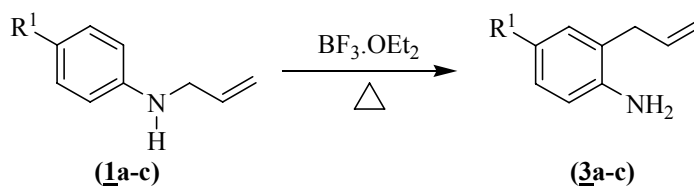


Figura 24. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *N*-alil-*p*-bromoanilina (1c**)**

5.2 Transposición amino-Claisen de las *N*-alilanilinas (**1a-c**) a los regioisómeros *orto*-alilanilinas (**3a-c**)

Una vez obtenidas y caracterizadas las *N*-alilanilinas (**1a-c**), se procedió a convertirlas en sus respectivos regioisómeros (**3a-c**) a través de un proceso de reordenamiento amino-Claisen,^{75,76} que tiene lugar cuando las primeras se calientan durante 4-12 horas entre 140-150 °C en la presencia del ácido de Lewis trifluoruro de boro dietil éter, el cual actúa como catalizador de la transposición (Esquema 27).



Esquema 27. Síntesis de las *orto*-alilanilinas (**3a-c**)

Con el propósito de definir las mejores condiciones de reacción, para cada derivado se realizaron experimentos con diferentes relaciones estequiométricas de trifluoruro de boro dietil éter: *N*-alilanilina, de donde se pudo establecer que los mejores rendimientos se obtenían cuando se empleaba un exceso de 0.5 equivalentes del catalizador ácido (Tabla 5). El reordenamiento amino-Claisen de la 4-bromo-*N*-alilanilina (**3c**) fue necesario realizarlo en xileno, para evitar el incremento de los productos de descomposición, normales en este tipo de reacciones; de hecho fue la transposición más problemática.

Los productos transpuestos (**3a-c**) se aislaron como aceites amarillos de baja viscosidad y con rendimientos del 66-63%. Los espectros de IR (Anexo 2.1) de estos compuestos revelan las bandas de absorción características de las *orto*-alilanilinas esperadas como, por ejemplo, las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica del enlace N-H, propias de una amina primaria, que están localizadas en la región de 3458-3447 y 3380-3370 cm⁻¹, respectivamente; también se observa que las bandas de absorción que genera el fragmento alilo se conservan: en 1632-1622 cm⁻¹, la

vibración de tensión del enlace C=C, y en 920-918 cm⁻¹, la banda de vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H. En la tabla 5 se reportan los rendimientos y las bandas de absorción características en los espectros de IR de las *orto*-alilanilinas preparadas.

Tabla 5. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las *orto*-alilanilinas (3a-c**)**

Compuesto	Bandas de Absorción (cm ⁻¹)					Rendimientos (%)
	Vib. T. A. N-H	Vib. T. S N-H	Vib. T. C=C alílico	Vib. T. C=C Aromático	Vib. F. =C-H alílico	
3^a	3458	3380	1622	1491	920	66
3^b	3447	3370	1632	1501	918	63
3^c	3458	3379	1623	1487	919	64

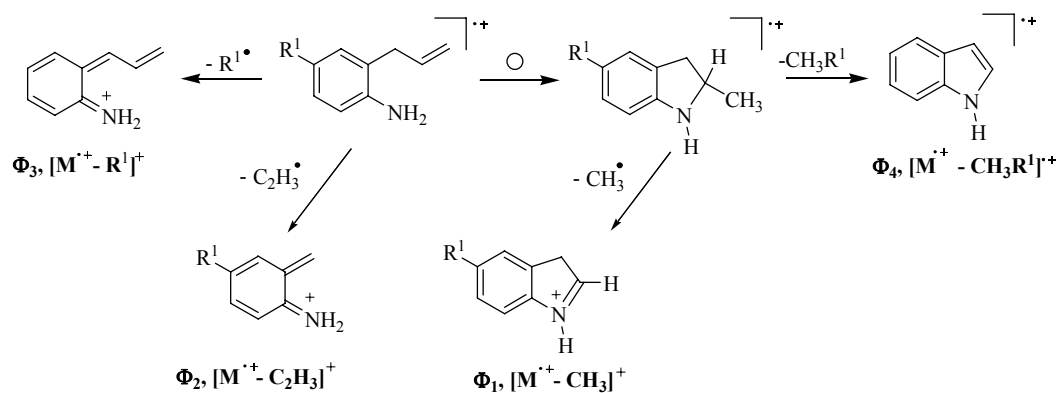
Los espectros de masas corroboran la formación de los productos transpuestos (Anexo 2.2), al registrar los picos de los iones moleculares correspondientes a sus fórmulas condensadas. Los iones moleculares de estos compuestos presentan un peculiar reordenamiento que da origen a una estructura cíclica de tipo 2-metildihidroindol, a partir de la cual tiene lugar una ruptura β con respecto al nitrógeno, con pérdida del grupo metilo, lo que condiciona la formación de los iones fragmentos **Φ₁** de mediana y alta intensidades con una relación masa-carga m/z 152, 136 y 196 unidades. Esta ruta de fragmentación permite diferenciar los productos transpuestos de sus precursores, ya que en los espectros de éstos últimos no se presenta la pérdida de las 15 unidades. Un rasgo importante en la fragmentación de los iones moleculares de las *orto*-alilanilinas (**3a**) y (**3c**), es la pérdida sucesiva de los radicales metilo y sus respectivos halógenos, después de haberse reordenado a un catión radical tipo indolinio. Esta última especie electrodeficiente constituye el ión pico de base en el espectro de masas de la *orto*-alilanilina (**3c**). Los iones más característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de estos compuestos se presentan en la tabla 6, mientras que un posible patrón de fragmentación de sus iones moleculares se muestra en el esquema 28.

Tabla 6. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *orto*-alilanilinas (3a-c**)**

IONES (I, %)					
Compuesto	M ^{•+}	Φ ₁	Φ ₂	Φ ₃	Φ ₄
3a	167 (100) [*]	152 (35) M ^{•+} - 15	140 (25) M ^{•+} - 27	132 (56) M ^{•+} - 35 (Cl)	117 (63) M ^{•+} - 50 (CH ₃ Cl)
3b	151 (100)	136 (74) M ^{•+} - 15	124 (45) M ^{•+} - 27	132 (4) M ^{•+} - 19 (F)	—
3c	211 (76) [†]	196 (5) M ^{•+} - 15	184 (17) M ^{•+} - 27	132 (35) M ^{•+} - 79 (Br)	117 (100) M ^{•+} - 94 (CH ₃ Br)

^{*}Relativo al isótopo ³⁵Cl

[†]Relativo al isótopo ⁷⁹Br



Esquema 28. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las *orto*-alilanilinas (3a-c**)**

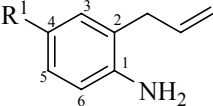
La migración del fragmento alilo desde el átomo de nitrógeno hasta la posición *orto* libre del anillo aromático, quedó plenamente corroborada al realizar el análisis detallado de los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C , así como los espectros de los experimentos de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H y de correlaciones heteronucleares HSQC y HMBC bidimensionales. La primera particularidad que evidencia que la transposición amino-Claisen transcurrió en la forma prevista, es la desaparición de la señal correspondiente al protón 2-H (6-H), siendo esto un indicativo de que dicha posición fue sustituida. También se aprecia un considerable desplazamiento hacia campo más alto de las señales del fragmento alílico, en especial los protones metilénicos ($-\text{CH}_2-$) que ahora resuenan en el rango de 3.28-3.26 ppm, aproximadamente 0.5 ppm más hacia campo alto comparados con sus protones homólogos en los precursores, que como ya se constató resuenan en 3.75-3.74 ppm. Este desplazamiento hacia campo alto tiene su causa en la desaparición del efecto anisotrópico de desprotección que ejercía el átomo de nitrógeno electronegativo sobre los protones metilénicos adyacentes, en los compuestos precursores. Los otros protones del fragmento alílico resuenan como multipletes localizados en 5.18-5.07 ppm ($=\text{CH}_2$) y 5.98-5.86 ppm ($-\text{CH}=\text{}$).

La aparición de una banda ancha en 3.76-3.66 ppm correspondiente a la señal del grupo amino primario, se convierte en una segunda evidencia espectroscópica del curso de la transposición amino-Claisen en la forma prevista.

En la zona aromática de estos espectros se pueden apreciar las señales correspondientes a los tres protones conectados al anillo de benceno; según el derivado, los protones 3-H y 5-H resuenan en el rango de 7.15-6.78 ppm como doblete (d), doblete de doblete (dd) y triplete de doblete (td), mientras que el protón 6-H resuena en 6.63-6.57 ppm en forma de doblete de doblete (para las anilinas cloro y bromo sustituidas) y de doblete de doblete de doblete (ddd) (para la anilina flúoro sustituida). Las anteriores señales se pueden apreciar en el espectro de RMN ^1H de la *orto*-alilanilina (**3c**) que se reproduce en la figura 25, y en la tabla 7 se reportan los

desplazamientos químicos, las multiplicidades y las constantes de acoplamiento de los protones pertenecientes a las *orto*-alilanilinas (**3a-c**).

Tabla 7. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las *orto*-alilanilinas (**3a-c**)

Desplazamientos Químicos (δ , ppm)							
							
Comp.	Protones alílicos			Protones aromáticos			-NH ₂
	-CH ₂ -	=CH ₂	=CH-	3-H	5-H	6-H	
3a	3.26 d 6.4	5.18-5.08 m	5.97-5.87 m	7.02 dd 6.0, 3.0	7.02 dd 6.0, 3.0	6.60 dd 6.0, 3.0	3.66 s.a
3b	3.28 d 6.0	5.18-5.07 m	5.98- 5.89 m	6.78 d 8.4	6.79 td 8.4, 2.8	6.63 ddd 8.0, 5.0, 0.8	3.66 s.a
3c	3.26 d 6.4	5.18-5.08 m	5.96- 5.86 m	7.15 dd		6.57 dd 6.4, 2.4	3.76 s.a

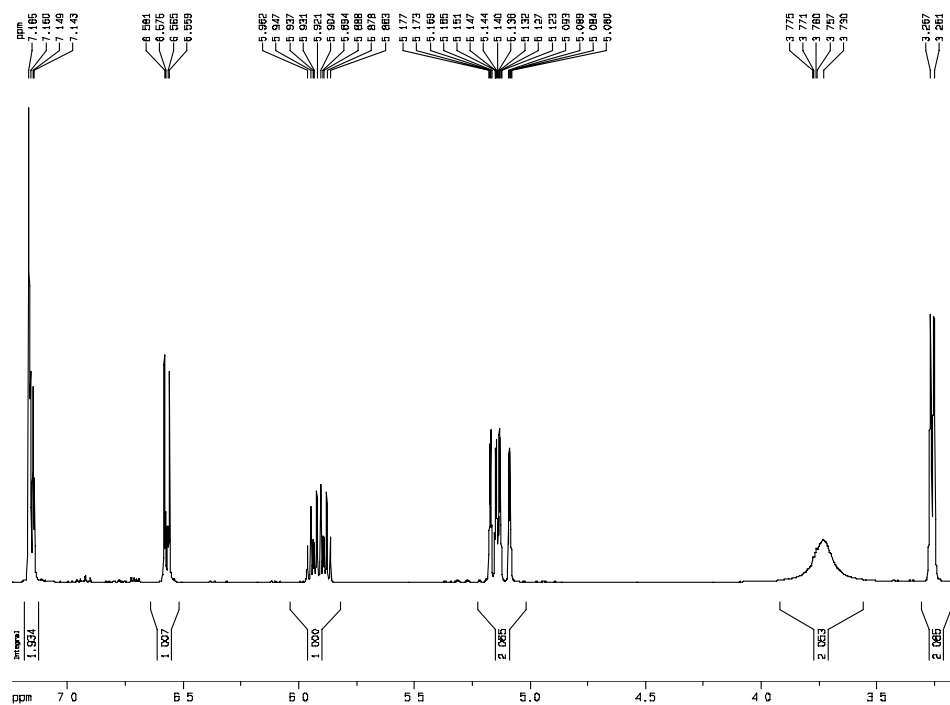


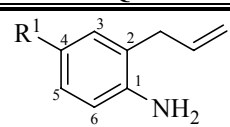
Figura 25. Espectro de RMN ^1H de la 2-alil-4-bromoanilina (**3c**)

Los desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C , se asignaron con ayuda de los experimentos de correlación heteronuclear HSQC y HMBC. En los espectros de RMN ^{13}C se aprecia claramente la presencia de las seis señales que corresponden a los seis carbonos que conforman el anillo de benceno, tres de las cuales pertenecen a los carbonos cuaternarios 1-C, 2-C y 4-C. La presencia de estas señales, pero en especial la del carbono cuaternario 2-C (126.4-125.7 ppm), confirma la conectividad del fragmento alilo al anillo de benceno.

Al igual que los desplazamientos químicos de los protones metilénicos, y por la misma causa, las señales de los carbonos metilénicos en los espectros de RMN ^{13}C también se encuentran desplazadas hacia campo más alto, en comparación con los de sus homólogos en los precursores. Así, los carbonos metilénicos, que en los espectros de las *N*-alilanilinas resonaban en 47.6-46.6 ppm, ahora resuenan en 36.2 ppm; las señales de los carbonos terminales del fragmento alilo ($=\text{CH}_2$) se registran en 116.9-116.8 ppm y 135.2-135.1 ppm, respectivamente.

Como ya se mencionó, la asignación inequívoca de todos los carbonos se realizó con ayuda de los espectros de correlación heteronuclear HMBC y HSQC. En la figura 26 se reproduce el espectro de HSQC del producto transpuesto (**3c**), en el que se aprecian las correlaciones de las señales de los carbonos alifáticos y aromáticos con las señales de sus correspondientes protones, mientras que en la tabla 8 se reportan los desplazamientos químicos de los átomos de carbono y las constantes de acoplamiento de aquellos que se desdoblan por efecto del átomo flúor.

Tabla 8. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las *orto*-alilanilinas (**3a-c**)

Desplazamientos Químicos (δ , ppm)									
									
Comp.	Carbonos alílicos			Carbonos aromáticos					
	$-\text{CH}_2-$	$=\text{CH}_2$	$=\text{CH}-$	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C
3a	36.2	116.8	135.1	143.5	125.7	129.9	123.4	127.3	116.9
3b	36.2	116.8	135.2	140.5	126.1 d 10	116.6 d 20	156.8 d 230	113.8 d 20	116.9
3c	36.2	116.9	135.1	143.7	126.4	132.7	110.8	130.3	117.5

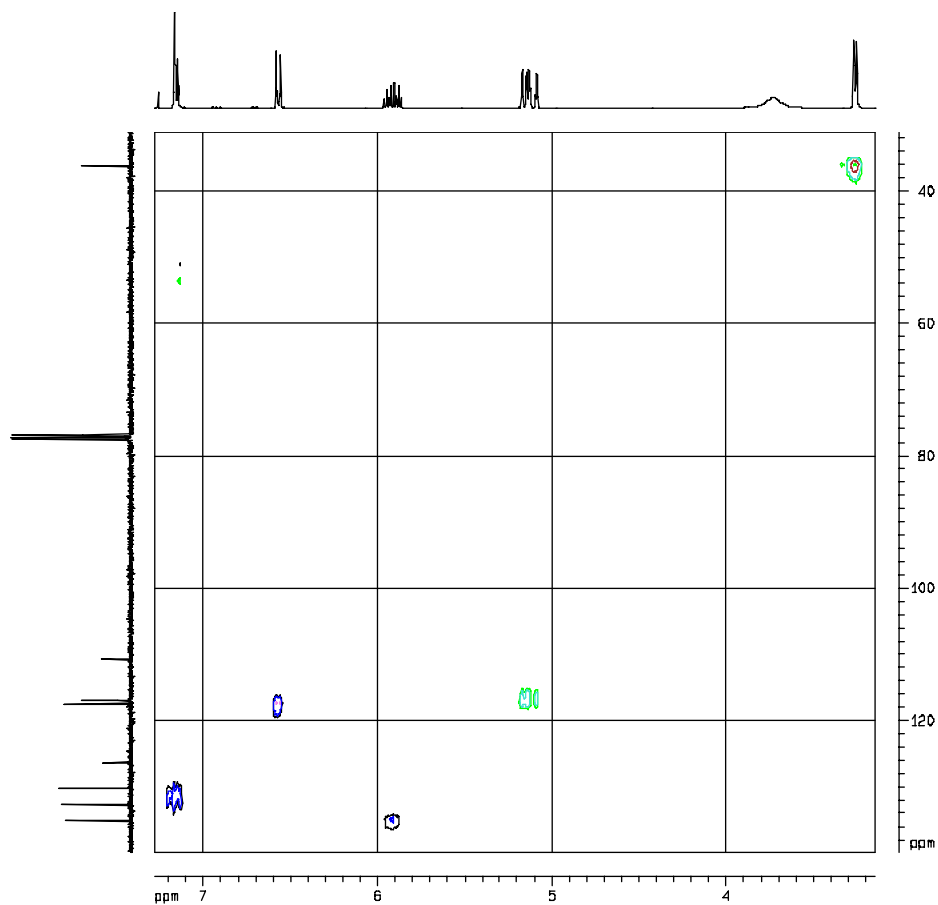
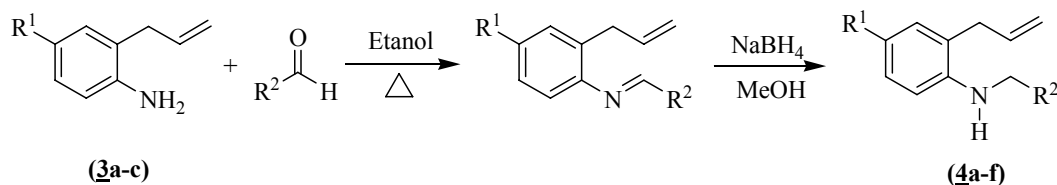


Figura 26. Espectro bidimensional HSQC de la 2-alil-4-bromoanilina (**3c**)

5.3 Amino-reducción indirecta de los aldehídos 1-naftaleno-carbaldehído y 2-furaldehído con las *orto*-alilanilinas (**3a-c**)

Las 2-alil-*N*-(1-naftilmetil)anilinas (**4a-c**) y 2-alil-*N*-(2-furilmetil)anilinas (**4d-f**) fueron los productos que resultaron de la correspondiente amino-reducción indirecta de los aldehídos 1-naftaleno-carbaldehído y 2-furaldehído con las *orto*-alilanilinas (**3a-c**) (Esquema 29). Estas aminas secundarias se aislaron como aceites viscosos de color amarillo con rendimientos entre el 85 y 60% (Tabla 9).



Esquema 29. Síntesis de las *orto*-alil-*N*-(1-naftilmetil; 2-furilmetil)anilinas (4a-f**)**

Los espectros de IR (Anexos 3.1 y 4.1) de estos compuestos evidencian la formación de las aminas secundarias esperadas, al revelar, en primera instancia, la desaparición de las bandas de estiramiento asimétrica y simétrica que caracterizan al enlace N-H de una amina primaria, y la aparición de una banda de absorción aguda, en 3439-3417 cm^{-1} , que representa la vibración de tensión asimétrica del grupo amino secundario (-NH-). Al analizar con detenimiento estos espectros, se puede apreciar, en 1637-1635 cm^{-1} y 920-916 cm^{-1} , las bandas de absorción propias del fragmento alílico. En la tabla 9 se registran las principales bandas de absorción encontradas en los espectros de IR de las 2-alil-*N*-(1-naftilmetil)anilinas (**4a-c**) y 2-alil-*N*-(2-furilmetil)anilinas (**4d-f**).

Tabla 9. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los compuestos (4a-f**)**

Compuesto	Bandas de absorción (cm ⁻¹)					Rendimiento (%)
	Vib. T.A N-H	Vib. T. C=C alílico	Vib. F. =C-H alílico	Vib. T. =C-H aromático	Vib.T C=C aromático	
4a	3439	1636	919	3058	1504	85
4b	3431	1636	916	3058	1509	80
4c	3436	1635	918	3058	1502	60
4d	3428	1636	920	3117/3077	1504	82
4e	3417	1637	918	3118/3077	1510	76
4f	3428	1636	920	3117/3070	1503	79

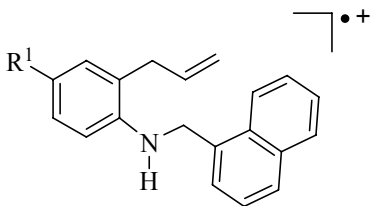
Los espectros de masas (Anexos 3.2 y 4.2) corroboran la formación de los productos (**4a-f**), al registrar los picos de los iones moleculares que coinciden con los pesos de sus fórmulas condesadas. La principal fragmentación de los iones moleculares de las 2-alil-N-(1-naftilmetil)anilinas (**4a-c**), es la ruptura α al nitrógeno con la formación del iones fragmento dihidroquinolinio Φ_1 y benzotropilio Φ_2 ; éste último con una relación masa-carga m/z de 141 unidades es el ión pico de base en los fragmentogramas, y el responsable de la aparición del ión fragmento indenilo Φ_3 al perder una molécula de acetileno (Esquema 30). En la tabla 10 se reportan los iones más característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de estos compuestos.

Asimismo, la fragmentación principal que presenta los iones moleculares de las 2-alil-N-(2-furilmetil)anilinas (**4d-f**) es también la ruptura α al nitrógeno, a través de la cual por pérdida sucesivas de un radical 2-furilmetil, de una molécula de furfurilidenamina y de una radical *orto*-alilarilamino, se generan los correspondientes

iones fragmento de tipo catión dihidroquinolinio Φ_1 , catión-radical alilarilo Φ_3 y catión pirilio Φ_4 , siendo éste último el ión pico de base.

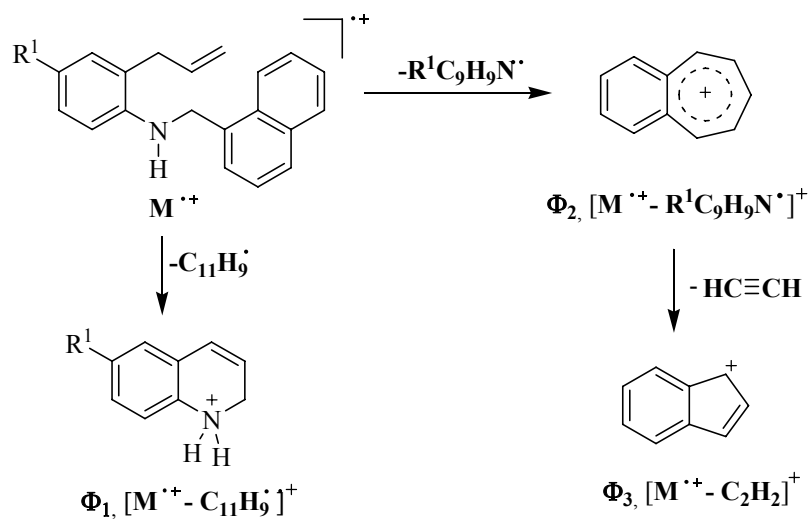
En el esquema 31 se presentan las posibles rutas de fragmentación los iones moleculares de (**4d-f**), y en la tabla 11 se relacionan los iones más característicos y sus intensidades relativas que se registran en sus espectros de masas.

Tabla 10. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-alil-N-(1-naftilmetil)anilinas (4a-c**)**

IONES (I, %) 				
Comp.	M ^{•+}	Φ_1	Φ_2	Φ_3
4a *	307 (11)	166 (18)	141 (100)	115 (23)
4b	291 (17)	150 (11)	141 (100)	115 (19)
4c †	351 (7)	211 (4)	141 (100)	115 (23)

*Relativo al isótopo ³⁵Cl

†Relativo al isótopo ⁷⁹Br



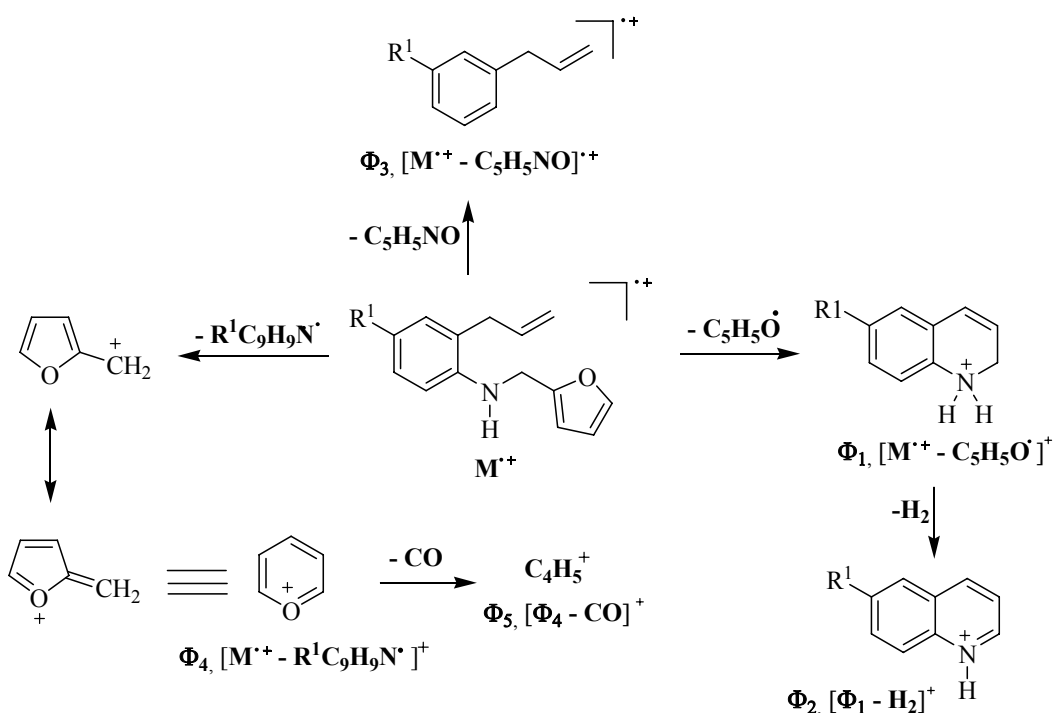
Esquema 30. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 2-alil-N-(1-naftilmetil)anilinas (**4a-c**)

Tabla 11. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-alil-N-(2-furilmetil)anilinas (**4d-f**)

IONES (I, %)						
Comp.	$M^{•+}$	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5
4d	247 (13)*	166 (8)	164 (5)	152 (23)	81 (100)	53 (14)
4e	231 (15)	150 (13)	148 (10)	136 (31)	81 (100)	53 (18)
4f	291 (18)†	210 (8)	208 (5)	196 (29)	81 (100)	53 (21)

*Relativo al isótopo ^{35}Cl

†Relativo al isótopo ^{79}Br



Esquema 31. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 2-alil-N-(2-furilmetil)anilinas (**4d-f**)

La estructura de las 2-alil-N-(1-naftilmetil)anilinas (**4a-c**) y 2-alil-N-(2-furilmetil)anilinas (**4d-f**), quedó plenamente corroborada con el análisis detallado de sus espectros de resonancia magnética nuclear de RMN 1H (Anexos 3.3 y 4.3), RMN ^{13}C (Anexos 3.4 y 4.4), y los de correlaciones homonuclear COSY 1H - 1H (Anexos 3.5 y 4.5) y heteronuclear HMBC y HSQC.

La aparición de las señales correspondiente a los protones del anillo del naftaleno o del furano en la región aromática de los espectros de RMN 1H de estos compuestos, es la principal evidencia que indica que la amino-reducción de los aldehídos 1-naftaleno-carbaldehído y/o 2-furaldehído con las *orto*-alil anilinas (**3a-c**), se llevó a cabo con éxito. Es así como en el intervalo comprendido entre 8.12 y 7.43 ppm de los espectros de RMN 1H de (**4a-c**), se registran señales con diferentes multiplicidades que integran para los siete protones que forman el anillo del naftaleno. Asimismo se constata en los espectros de los compuestos (**4d-f**), los protones furánicos, que al

resonar generan señales en forma de dobletes (d) y/o doblete de dobletes (dd), localizadas en los rangos 7.39-7.38 ppm (5'-H), 6.34-6.33 ppm (4'-H) y 6.22-6.21 ppm (3'-H).

En la región aromática de los espectros de todos los compuestos analizados, también se pueden distinguir con claridad las señales pertenecientes a los protones del anillo de benceno. Así por ejemplo, mientras que en los espectros de los compuestos cloro y bromo sustituidos, los protones 3-H y 5-H resuenan como doblete (d) y doblete de doblete (dd), en los espectros del fluoro derivado las señales de estos mismos protones se solapan, por lo que aparecen como multipletes localizados entre 6.92-6.88 y 6.89-6.82 ppm. Algo similar ocurre con las multiplicidades de los protones 6-H, que en los espectros de los cloro y bromo derivados aparecen como dobletes, mientras que en los espectros de los fluoro derivados tienen la forma de doblete de dobletes.

Las señales pertenecientes a los protones del fragmento alilo, en cuanto a sus multiplicidades y localización, son prácticamente las mismas que se registraron en los espectros de los compuestos precursores, por lo que a los protones metilénicos se les asignó el doblete que se encuentra en el rango 3.28-3.23 ppm, a los protones metilénicos terminales ($=CH_2$) se les asignó el multiplete que aparece en 5.19-4.99 ppm, y a los protones metínicos ($-CH=$), el multiplete localizado entre 5.99-5.84 ppm.

En la región alifática de los espectros se observa, además del doblete generado por los protones del grupo metilénico alílico (3.28-3.23 ppm), la aparición de un singulete angosto en 4.75-4.31 ppm que es generado por los protones metilénicos que conectan al átomo de nitrógeno con el anillo de naftaleno y/o furano; el hecho de que estos protones resuenen a campo intermedio se debe al efecto anisotrópico de desprotección que ejerce el nitrógeno electronegativo sobre ellos. Las anteriores señales se pueden visualizar en el espectro de RMN 1H de la 2-alil-4-bromo-*N*-(2-furilmetil)anilina (**4f**), que se reproduce en la figura 27.

Todas las asignaciones efectuadas de los desplazamientos químicos de los protones que componen la estructura de las 2-alil-*N*-(1-naftilmetil)anilinas (**4a-c**) y 2-alil-*N*-(2-furilmetil)anilinas (**4d-f**) se encuentran en las tablas 12 y 13, respectivamente.

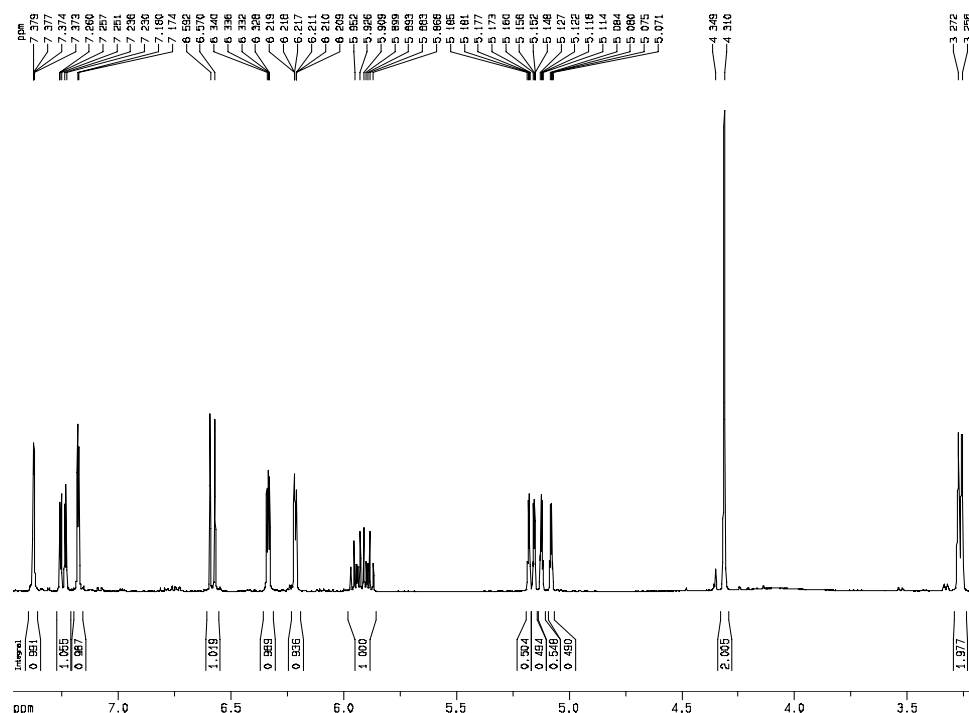


Figura 27. Espectro de RMN ^1H de la 2-alil-4-bromo-*N*-(2-furilmetil)anilina (4f**)**

Los espectros bidimensionales COSY ^1H - ^1H permitieron establecer las correlaciones geminales y vecinales de los protones alílicos, así como las correlaciones entre los protones aromáticos pertenecientes al anillo de benceno, naftaleno y furano, correlaciones que fueron tenidas en cuenta para la correcta asignación de los desplazamientos químicos de todos los protones. En la figura 28 se reproduce una expansión de la zona aromática del espectro COSY ^1H - ^1H de la 2-alil-4-bromoanilina (**4f**), en la que se aprecian las correlaciones vecinales que presenta el protón 4'-H con los protones 3'-H (línea resaltada en verde) y 5'-H (línea resaltada en azul) del anillo de furano, y las correlaciones vecinales y a cuatro enlaces que revela el protón 5-H con los protones 6-H (línea resaltada en negro) y 3-H (línea resaltada en rojo) del anillo de benceno.

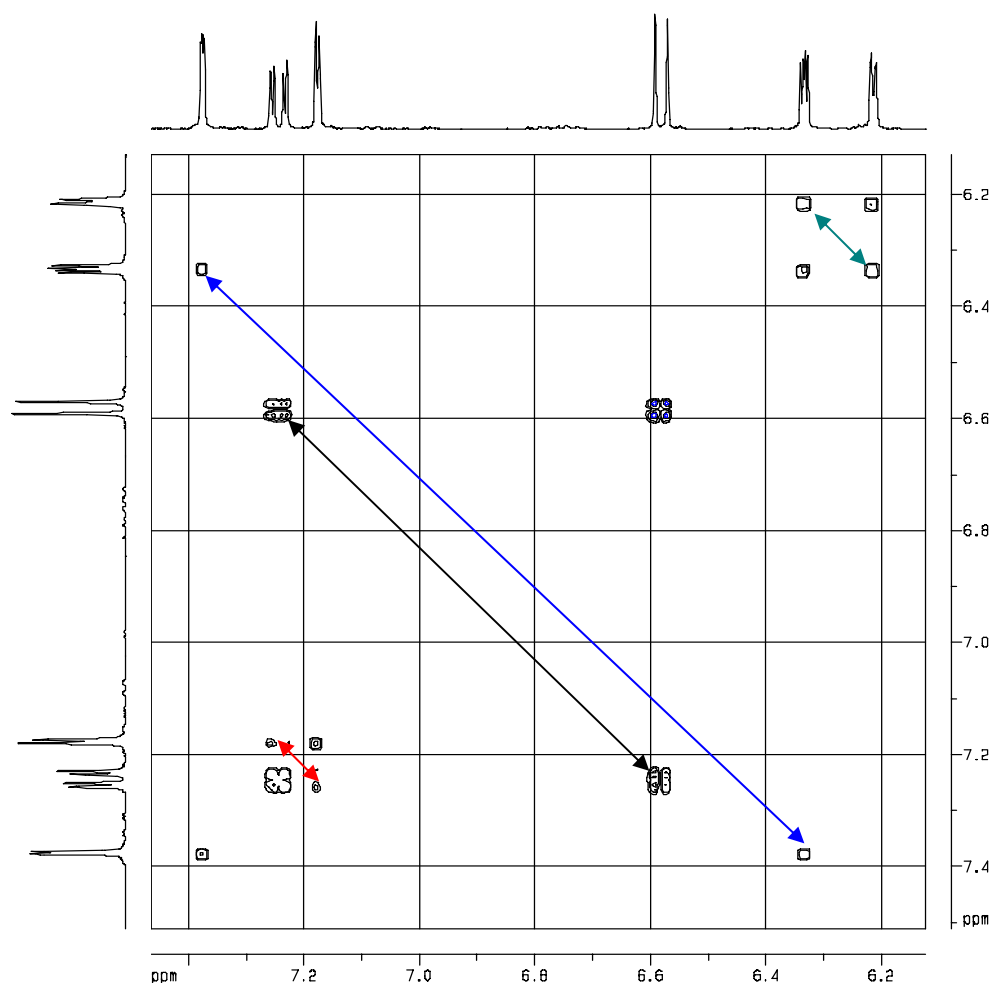


Figura 28. Expansión de la zona aromática del espectro COSY ^1H - ^1H de la 2-alil-4-bromo-*N*-(2-furilmetil)anilina (**4f**)

El estudio de los espectros de RMN ^{13}C , realizado con la finalidad de asignar correctamente los desplazamientos químicos a cada uno de los átomos de carbono que constituyen las 2-alil-*N*-(1-naftilmetil)anilinas (**4a-c**) y 2-alil-*N*-(2-furilmetil)anilinas (**4d-f**), se llevó a cabo con ayuda de las técnicas bidimensionales de correlación heteronuclear HSQC y HMBC.

En la tablas 14 y 15, aparecen registradas las asignaciones de las señales en los espectros de RMN ^{13}C de las aminas secundarias (**4a-f**), así como las constantes de acoplamiento de los carbonos en el anillo de benceno que se desdoblan a causa del spin del átomo de fluor.

Tabla 12. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 2-alil-N-(1-naftilmetil)anilinas (4a-c)

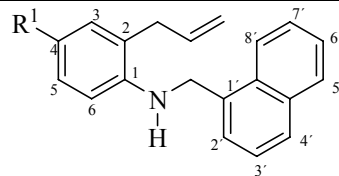
Desplazamientos Químicos (δ , ppm), Multiplicidades y Constantes de Acoplamiento (J, Hz) de los Protones														
														
Comp.	Protones alílicos			Protones N-CH ₂ -	N-H	Protones del benceno			Protones del naftaleno					
	-CH ₂ -	=CH ₂	=CH-	-CH ₂ -		3-H	5-H	6-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	7'-H
<u>4a</u>	3.23 d 6.4	5.09 - 4.99 m	5.94 - 5.84 m	4.75 s	-----	7.08 d 2.4	7.13 dd 8.8, 2.4	6.73 d 8.8	7.50 – 7.43 m	7.83 d 8.0	7.94 – 7.90 m	7.58 – 7.52 m		8.07 - 8.02 m
<u>4b</u>	3.26 d 5.6	5.11 - 5.0 m	5.95 - 5.88 m	4.75 s	3.67 s.a	6.92 - 6.88 m		6.68 dd 8.0, 5.0	7.54 – 7.45 m	7.84 d 8.4	8.0 – 7.92 m	7.58 – 7.55 m		8.12- 8.07 m
<u>4c</u>	3.25 d 6.4	5.13 - 5.02 m	5.96 - 5.87 m	4.75 s	4.16 s.a	7.25 d 2.4	7.29 dd 8.4, 2.4	6.62 d 8.4	7.50 – 7.47 m	7.86 d 7.6	7.97 – 7.93 m	7.58 – 7.56 m		8.07 – 8.04 m

Tabla 13. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 2-alil-*N*-(2-furilmetil)anilinas (4d-f)

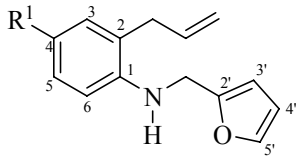
Desplazamientos Químicos (δ , ppm), Multiplicidades y Constantes de Acoplamiento (J, Hz) de los Protones										
										
Comp.	Protones alílicos			Protones N-CH ₂ -	Protones del benceno			Protones del furilo		
	-CH ₂ -	=CH ₂	=CH-	-CH ₂ -	3-H	5-H	6-H	3'-H	4'-H	5'-H
<u>4d</u>	3.27 d 6.0	5.19 - 5.08 m	5.96 – 5.88 m	4.32 s	7.05 d 2.4	7.11 dd 8.4, 2.4	6.63 d 8.4	6.22 dd 3.2, 0.8	6.34 dd 3.2, 2.0	7.38 dd 2.0, 0.8
<u>4e</u>	3.28 d 6.0	5.19 - 5.07 m	5.99 – 5.89 m	4.31 s	6.89-6.82 m		6.64 dd 8.8, 4.8	6.22 d 3.2	6.34 dd 2.8, 1.2	7.39 d 1.2
<u>4f</u>	3.26 d 6.4	5.19 - 5.07 m	5.95 – 5.87 m	4.31 s	7.18 d 2.4	7.24 dd 8.8, 2.4	6.58 d 8.8	6.21 dd 3.2, 0.8	6.33 dd 3.2, 1.6	7.38 dd 1.6, 0.8

Tabla 14. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 2-alil-N-(1-naftilmetil)anilinas (4a-c)

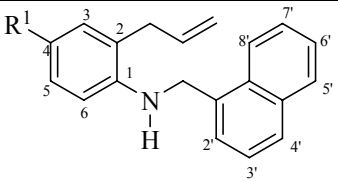
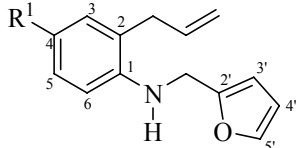
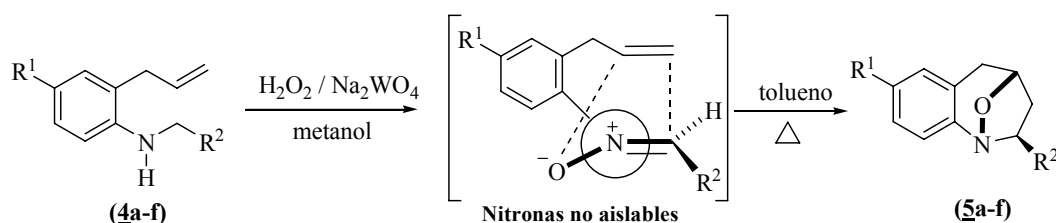
Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)																				
																				
Com.	Carbonos alílicos			Carbono Metilénico	Carbonos del benceno						Carbonos del naftaleno									
	-CH ₂ -	=CH ₂	=CH-		1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	4'a-C	5'-C	6'-C	7'-C	8'-C	8'a-C
<u>4a</u>	36.1	117.1	135.0	46.6	145.0	125.6	129.7	127.5	126.8	112.0	134.0	126.0	125.6	128.4	131.6	128.9	126.0	126.5	123.5	133.9
<u>4b</u>	36.1	117.0	135.1	47.0	142.6	125.7 d 10	116.7 d 20	155.9 d 240	113.6 d 20	111.5 d 10	134.4	126.0	125.7	128.3	131.7	128.9	125.6	126.4	123.6	134.0
<u>4c</u>	36.0	117.1	135.0	46.4	145.2	126.4	132.4	109.3	131.6	112.3	134.0	126.0	125.6	128.4	130.4	128.9	125.9	126.4	123.5	133.9

Tabla 15. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 2-alil-N-(2-furilmetil)anilinas (4d-f)

Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)														
														
Compuesto	Carbonos alílicos			Carbono Metilénico	Carbonos del benceno						Carbonos del furilo			
	-CH ₂ -	=CH ₂	=CH-	N-CH ₂ -	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C
<u>4d</u>	36.1	117.1	135.1	41.6	144.4	125.9	129.7	122.2	127.4	112.1	152.5	107.1	110.5	142.2
<u>4e</u>	36.2	117.0	135.2	42.1	142.1	126.15 d 10	116.7 d 20	156.2 d 230	113.5 d 20	112.0	152.8	107.0	110.5	142.0
<u>4f</u>	36.1	117.1	135.1	41.5	144.8	126.3	132.5	109.8	130.3	112.6	152.4	107.1	110.5	142.1

5.4 Oxidación de las *orto*-alil-*N*-(1-naftilmetil; 2-furilmetil)anilinas (**4a-f**). Preparación de los cicloaductos *exo*-1,4-epoxitetrahidro-2-(1'-naftil; 2'-furil)-1-benzoazepinas (**5a-f**)

Hasta el momento sólo se ha indicado cómo pueden aprovecharse de forma racional las *orto*-alil-anilinas (**3a-c**), en la preparación de las aminas secundarias 2-alil-*N*-(1-naftilmetil)anilinas (**4a-c**) y 2-alil-*N*-(2-furilmetil)anilinas (**4d-f**). Ahora se explicará la razón por la cual estas aminas secundarias son utilizadas como los precursores claves en la construcción de los cicloaductos isoxazolidínicos (**5a-f**), a través de una secuencia de reacciones de oxidación y cicloadición intramolecular 1,3-dipolar (Esquema 32).



Esquema 32. Síntesis de los cicloaductos *exo*-1,4-epoxitetrahidro-2-(1'-naftil; 2'-furil)-1-benzoazepinas (5a-f**)**

El hecho de que estas aminas posean en su estructura un grupo alilo en la posición dos del anillo aromático las convierte en sustratos idóneos para llevar a cabo un proceso de cicloadición 1,3-dipolar en presencia de un dipolo-1,3. En este caso, el dipolo-1,3 fue introducido a la molécula de la respectiva amina secundaria, en forma de nitrona, después de haberla sometido a un proceso de oxidación con el sistema oxidante peróxido de hidrógeno-tungstenato de sodio ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{Na}_2\text{WO}_4$) en metanol,^{77,78} tal y como se especificó en la sección 4.4. El producto de la oxidación es una especie altamente reactiva (nitrona) que contiene los elementos estructurales necesarios para que se lleve a cabo una reacción de cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina en su versión intramolecular, la cual se promovió calentando en tolueno el crudo resultante de la oxidación. La detección de los cicloaductos

(**5a**) y (**5c**) durante el proceso de oxidación, es decir antes de que las nitronas que los generan fuesen calentadas en tolueno, es una clara demostración de lo favorecido que está el proceso de cicloadición 1,3-dipolar.

Los cicloaductos *exo*-1,4-epoxitetrahydro-2-(1'-naftil; 2'-furil)-1-benzazepinas (**5a-f**) se pudieron aislar como sustancias sólidas de color blanco, amarillo y marrón con rendimientos del 60-35% (Tabla 16).

La desaparición de las bandas de vibración de tensión del enlace C=C y de flexión fuera del plano del enlace =C-H pertenecientes al fragmento alílico, así como la banda de vibración de tensión asimétrica del grupo N-H en los espectros de IR (Anexos 5.1 y 6.1) de estos compuestos, constituyeron el primer indicio que señalaba que la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-olefina había transcurrido. En cambio, se observa la aparición de dos nuevas bandas de mediana intensidad, en 987-979 y 1055-1014 cm⁻¹, que presumiblemente corresponden a la vibración de tensión del enlace N-O y C-O, respectivamente, un claro indicativo de que efectivamente como se esperaba, el átomo de oxígeno hace de puente entre un nitrógeno y un carbono en una estructura cíclica, tal como la de los cicloaductos isoxazolidínicos (**5a-f**). En la tabla 16 se encuentran registrados los rendimientos, los puntos de fusión (no corregidos) y las bandas de absorción características en los espectros de IR de dichos cicloaductos.

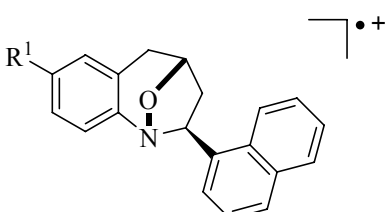
El análisis de los compuestos aislados por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) reveló que, en todos los casos, de los dos posibles estereoisómeros (*endo* y *exo*) que se pueden generar durante la cicloadición 1,3-dipolar, sólo tuvo lugar la formación de uno de ellos, ya que en los respectivos cromatogramas se registra un único pico. Los espectros de masas (Anexos 5.2 y 6.2) correspondientes a cada uno de estos pico cromatográficos registran el pico del ión molecular, cuya relación masa-carga *m/z* coincide con el peso molecular de las fórmulas condensadas de los cicloaductos esperados.

Tabla 16. Puntos de fusión (no corregidos), rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los compuestos (5a-f)

Compuesto	Bandas de Absorción (Cm ⁻¹)				Rendimientos (%)	P.f (°C)
	Vib. T. C-O	Vib. T. N-O	Vib.T. =C-H aromático	Vib. T. C=C aromático		
<u>5a</u>	1054	987	3071	1469	60	196-197
<u>5b</u>	1049	984	3057	1470	43	113-114
<u>5c</u>	1055	985	3068	1488	48	197-198
<u>5d</u>	1015	982	3153/3117	1470	45	95-96
<u>5e</u>	1014	979	3140/3116	1488	35	84-85
<u>5f</u>	1015	982	3152/3115	1468	47	95-96

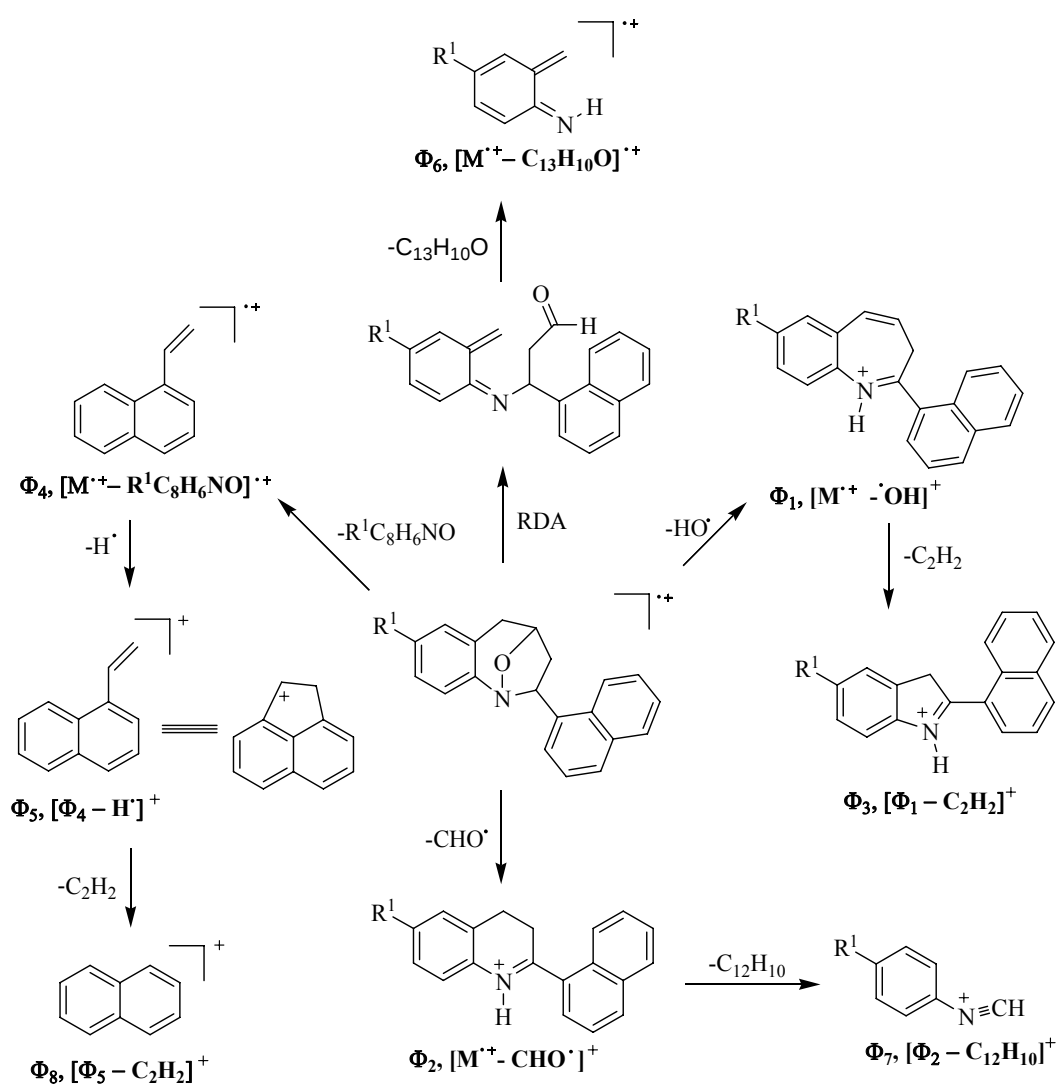
Los iones picos de base Φ_4 de los cicloaductos *exo*-1,4-epoxitetrahydro-2-(1'-naftil)-1-benzoazepinas (5a-c), con una relación masa-carga m/z 154 unidades, se originan desde el correspondiente ión molecular, presumiblemente, por la pérdida de una molécula de benzo[1,2]oxazina ($R^1C_8H_6NO$); la estructura más probable de estos iones es la del catión-radical vinil-1-naftaleno. Los iones moleculares, después de sufrir una reacción *retro*-Diels-Alder, con el posterior desprendimiento de una molécula de 3-(1-naftil)propenal, originan los cationes-radicales azadiénicos Φ_6 con una relación m/z de 139, 123 y 183 unidades, según se trate del respectivo halo derivado. También es característico que los iones moleculares pierdan un radical hidroxilo y formilo con la consiguiente generación de los cationes 2-(naftil-1)-1-benzoazepinonio Φ_1 y 2-(naftil-1)dihidroquinolinio Φ_2 . En la tabla 17 se reportan los iones más característicos que se registran en los espectros de masas de los cicloaductos (5a-c) junto a sus intensidades relativas, mientras que en el esquema 33 se propone un posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos.

Tabla 17. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los cicloaductos *exo*-1,4-epoxitetrahydro-2-(1'-naftil)-1-benzazepinas (5a-c)

IONES (I, %) 									
Comp.	M ^{•+}	Φ ₁	Φ ₂	Φ ₃	Φ ₄	Φ ₅	Φ ₆	Φ ₇	Φ ₈
<u>5a</u>	321 (20)*	304 (10)	292 (6)	278 (6)	154 (100)	153 (75)	139 (33)	138 (35)	127 (20)
<u>5b</u>	305 (40)	288 (23)	276 (15)	262 (16)	154 (100)	153 (69)	123 (34)	122 (60)	127 (19)
<u>5c</u>	365 (21)†	348 (10)	336 (6)	322 (5)	154 (100)	153 (70)	183 (18)	182 (21)	127 (14)

*Relativo al isótopo ³⁵Cl

†Relativo al isótopo ⁷⁹Br

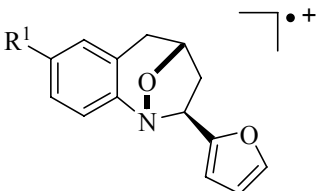


Esquema 33. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los cicloaductos *exo*-1,4-epoxitetrahidro-2-(1'-naftil)-1-benzazepinas (**5a-c**)

De otro lado, los iones moleculares de los cicloaductos *exo*-1,4-epoxitetrahidro-2-(2'-furil)-1-benzazepinas (**5d-f**), al perder una molécula de formaldehído, originan el catión-radical Φ_2 con una posible estructura del 2-furil-dihidroquinolinio, los cuales por consecutivas pérdidas de un radical furilo y una molécula de acetileno dan origen al catión pico de base arilisonitrilio Φ_5 con una relación masa-carga m/z 138, 122 y 184 unidades, según se encuentre el anillo de benceno sustituido por cloro, flúor y

bromo, respectivamente. El desprendimiento de una molécula de benzo[1,2]oxazina ($R^1C_8H_6NO$), a partir de estos iones moleculares, condiciona la aparición del catión-radical 2-vinil-furano Φ_6 con una relación masa-carga m/z 94 unidades. Los iones moleculares de estos compuestos también experimentan una reacción *retro*-Diels-Alder con la posterior pérdida de una molécula de 3-(2-furil)-propenal para originar el catión-radical azadiénico Φ_4 con una relación masa-carga m/z 139, 123 y 183 unidades, dependiendo del halo derivado. En el esquema 34 se presenta el posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los cicloaductos (**5d-f**), y en la tabla 18 se registran los iones fragmento más característicos junto con sus intensidades relativas.

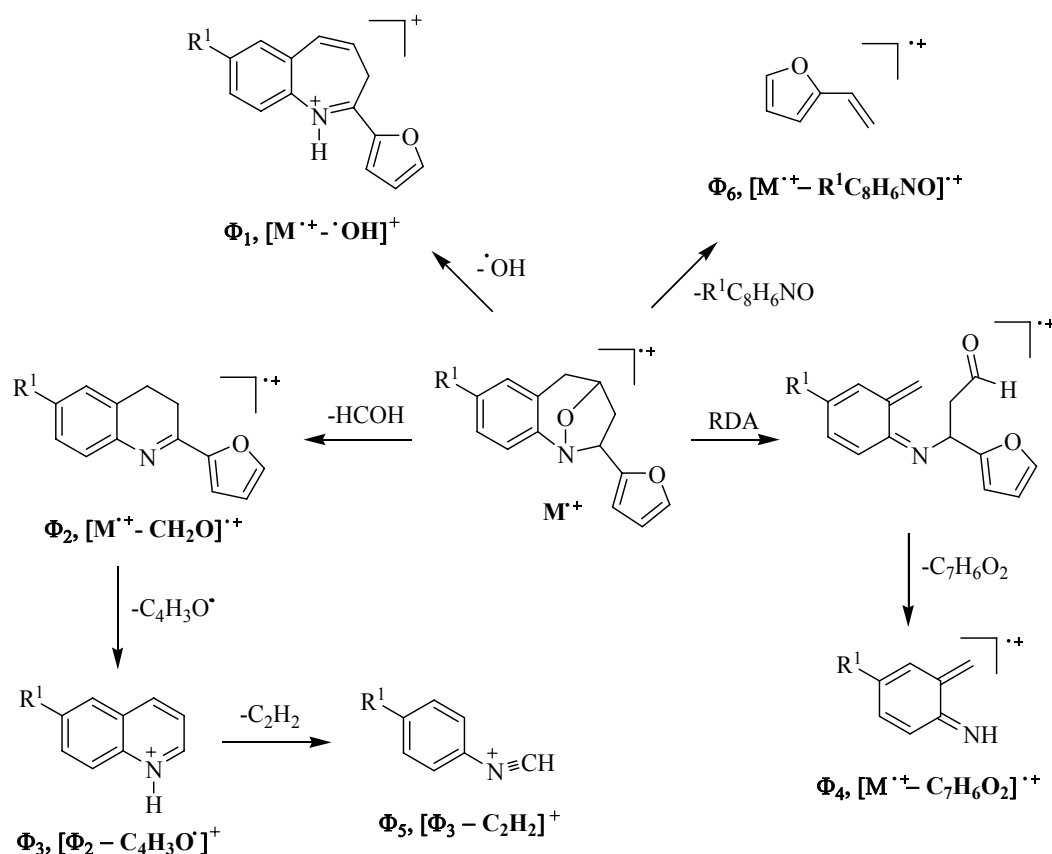
Tabla 18. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los cicloaductos *exo*-1,4-epoxitetrahydro-2-(2'-furil)-1-benzoozepinas (5d-f**)**

IONES (I, %) 							
Comp.	$M^{•+}$	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5	Φ_6
5d	261 (35)*	244 (10)	231 (8)	164 (8)	139 (63)	138 (100)	94 (36)
5e	245 (32)	228 (9)	215 (10)	148 (8)	123 (52)	122 (100)	94 (32)
5f	305 (62) [†]	288 (15)	275 (13)	208 (6)	183 (82)	182 (96)	94 (57)
	307 (61) [‡]	290 (15)	277 (25)	210 (6)	185 (76)	184 (100)	

* relativo al isótopo ^{35}Cl

[†] relativo al isótopo ^{79}Br

[‡] relativo al isótopo ^{81}Br



Esquema 34. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los cicloaductos *exo*-1,4-epoxitetrahydro-2-(2'-furyl)-1-benzoazepinas (5d-f**)**

La información obtenida de los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensional de RMN 1H (Anexos 5.3 y 6.3) y RMN ^{13}C (Anexos 5.4 y 6.4), pero especialmente de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear COSY 1H - 1H (Anexos 5.5 y 6.5) y de correlación heteronuclear HSQC y HMBC, permitieron confirmar la formación de los cicloaductos (**5a-f**) y la generación exclusiva, como ya era evidente del análisis por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS), de uno de los dos estereoisómeros posibles (*endo* y *exo*).

Para un mejor entendimiento de la manera como fueron asignados los desplazamientos químicos de cada uno de los protones, se tomaron como modelos los espectros de RMN 1H de los cicloaductos *exo*-7-cloro-1,4-epoxi-2-(1'-naftil)-2,3,4,5-

tetrahidro-1-benzoazepina (**5a**) y *exo*-7-cloro-1,4-epoxi-2-(2'-fúril)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (**5d**); el espectro del cicloaducto (**5d**) se reproduce en la figura 29.

La formación del anillo azepínico se hace evidente al analizar cada una de las señales que aparecen en la zona intermedia y a campo alto de estos espectros. Veamos cómo resuenan los protones alifáticos que constituyen el recién formado anillo azepínico. En el espectro de (**5a**), el doblete de doblete de doblete (ddd) que aparece centrado en 2.83 ppm fue asignado al protón metilénico designado como 3-H_B; en el espectro de (**5d**), este mismo protón resuena en 2.38 ppm también en forma de doblete de doblete de doblete (ddd). En ambos casos, los valores de las constantes de acoplamiento son de 12.8, 8.8 y 1.6 Hz, como consecuencia de los acoples geminal y vecinales que presenta este protón con los protones 3-H_A, 2-H y 4-H, respectivamente. En esta misma región, centrado en 2.59 ppm (en el espectro de (**5a**)) y 2.50 ppm (en el espectro de (**5d**)), se encuentra el doblete del protón que fue denominado como 5-H_B, con una constante de acoplamiento geminal común de 16.8 Hz ($J^2_{5-H_B,5-H_A}$). El hecho de que en los espectros no se observe que este protón sea desdoblado por el protón vecinal 4-H, se puede explicar por la relación directa que existe entre el valor de las constantes de acoplamiento y la magnitud del ángulo diedro entre dos protones, conocida como ecuación de Karplus,⁷⁹ que en los casos que estamos analizando es cercana a los 90° y en consecuencia la constante de acoplamiento entre ellos tiende a valores cercanos a cero. Para soportar la anterior argumentación, se minimizaron las estructuras de los cicloaductos analizados y se calcularon el ángulo diedro y la constante de acoplamiento entre los protones 5-H_B y 4-H con el método funcional híbrido de intercambio-correlación B3LYP y la base 6-31g(d), y el algoritmo Altona, encontrándose que el valor del ángulo diedro es de aproximadamente 80°, y 0.5 Hz el de la constante de acoplamiento. Como lo demuestran los cálculos teóricos, esta constante de acoplamiento es muy pequeña, razón por la cual no se observa el desdoblamiento que debería producir el protón 4-H sobre el protón 5-H_B, interacción que tampoco se aprecia en el espectro COSY ¹H-¹H (Anexo 6.5), a pesar de que se

trata de dos protones vecinales. En el espectro del cicloaducto (**5a**), la señal que genera el protón que fue designado como 3-H_A se observa como un multiplete en el rango de 2.61-2.58 ppm; este mismo protón en el espectro de (**5d**) también resuena en forma de multiplete, pero a campo un poco más bajo, entre 2.81-2.75 ppm. El protón que fue designado como 5-H_A resuena en forma de doblete de doblete (dd), centrado en 3.43 ppm (en el espectro de (**5a**)) y 3.37 ppm (en el espectro de (**5d**)) y con constantes de acoplamiento idénticas de 16.8 y 5.2 Hz, debido a los acoplamientos geminal con el protón 5-H_B y vecinal con el protón 4-H, respectivamente. En la zona intermedia de los espectros analizados, se encuentra la señal que fue asignada al protón metínico 2-H, un doblete de doblete centrado en 5.23 ppm (en el espectro de (**5a**)) y 4.58 ppm (en el espectro de (**5d**)) con constantes de acoplamiento idénticas de 8.8 Hz ($^3J_{2-H,3-HB}$) y 2.4 Hz ($^3J_{2-H,3-HA}$). En la misma zona se encuentra ubicada la señal que fue asignada al protón metínico 4-H, la multiplicidad de esta señal corresponde a un triplete centrado en 4.90 ppm (en el espectro de (**5a**)) y 4.96 ppm (en el espectro de (**5d**)).

Las señales de los protones del anillo de naftaleno en el espectro de (**5a**), se revelan en el rango 8.04 y 7.46 ppm. De igual forma, en el espectro de (**5d**) es fácil identificar las señales generadas por los protones del anillo de furano: en 7.39 ppm, en forma de singulete (s), resuena el protón 5'-H; entre 6.36-6.35 ppm como un multiplete aparece la señal del protón 4'-H; y como un doblete (d), centrado en 6.32 ppm, se revela la señal del protón 3'-H. Los protones del anillo de benceno también resuenan en regiones bien definidas de los espectros: en los intervalos 7.20-7.05 ppm del espectro de (**5a**) y 7.16-7.07 ppm del espectro de (**5d**), respectivamente.

En las tablas 19 y 20 se reportan los desplazamientos químicos y las multiplicidades de todos protones en los espectros de los cicloaductos (**5a-f**).

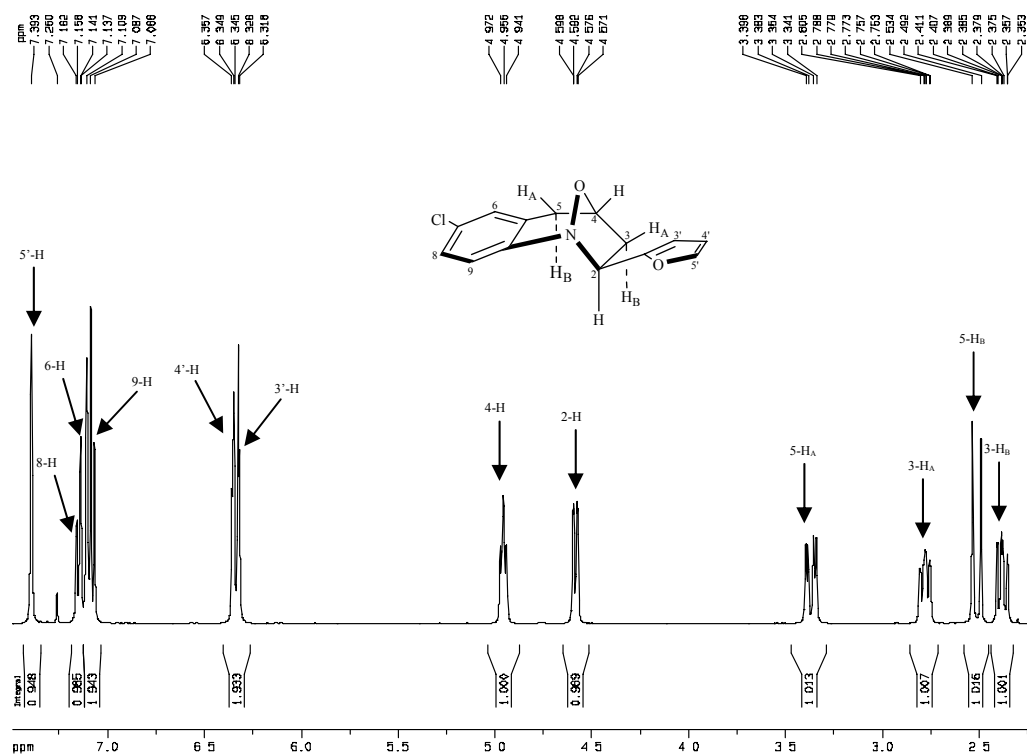


Figura 29. Espectro de RMN ^1H del cicloaducto *exo*-7-cloro-1,4-epoxi-2-(2'-furyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina (**5d**)

Los espectros de RMN ^{13}C confirman la formación del anillo tetrahidroazepínico, al registrar las señales correspondientes a los cuatro carbonos alifáticos que lo constituyen (Tablas 21 y 22). Por ser las señales de estos cuatro carbonos las más informativas, presentaremos a continuación un breve análisis de la manera como se asignaron, tomando nuevamente como modelos los espectros de los cicloaductos (**5a**) y (**5d**). Así, las señales que se registran en 43.2 y 34.8 ppm del espectro de (**5a**) fueron asignadas a los carbonos metilénicos 3-C y 5-C; estos mismos carbonos en el espectro de (**5d**) resuenan en 38.6 y 34.6 ppm. Las señales que aparecen en 74.6 y 72.5 ppm del espectro de (**5a**), fueron asignadas como pertenecientes a los carbonos metínicos 4-C y 2-C; mientras que las señales de estos mismos carbonos en el espectro de (**5a**), se encuentran ubicadas en 74.4 y 69.6 ppm. Las anteriores asignaciones y la de todos los carbonos que constituyen las moléculas de los

cicloaductos sintetizados, se corroboraron con los espectros de correlación heteronuclear HSQC y HMBC. Por eso, para una mejor ilustración de las asignaciones que acabamos de realizar, en la figura 30 se reproduce una ampliación de la zona alifática del espectro de HSQC del cicloaducto *exo*-7-cloro-1,4-epoxi-2-(2'-fúril)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (**5d**), en la que se aprecia con gran nitidez las mutuas correlaciones entre los carbonos secundarios y terciarios con sus respectivos protones a los que están conectados.

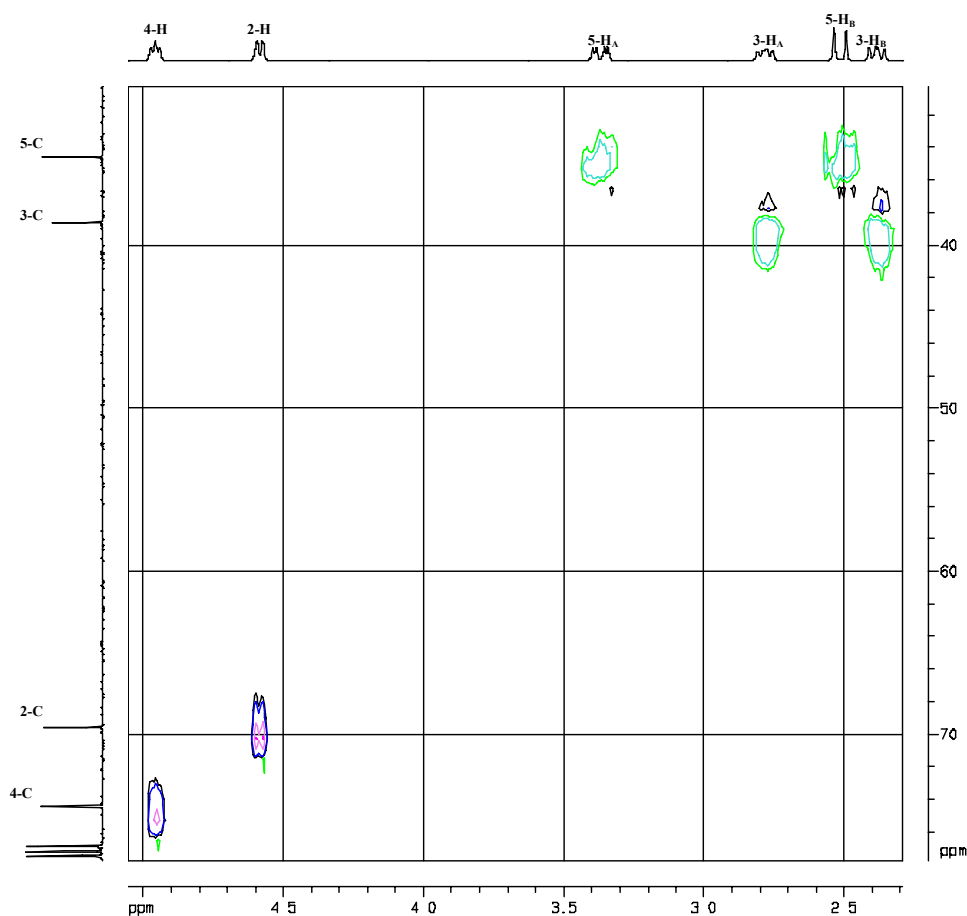


Figura 30. Expansión de la zona alifática del espectro bidimensional HSQC del cicloaducto *exo*-7-cloro-1,4-epoxi-2-(2'-fúril)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (**5d**)

Con el fin de establecer la estereoquímica de los cicloaductos aislados (**5a-f**), se realizaron los experimentos NOESY (Anexos 5.6 y 6.6) a cada uno de estos compuestos. En la figura 32 se reproduce el espectro NOESY del cicloaducto *exo*-7-cloro-1,4-epoxi-2-(2'-furyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (**5d**), en el que se puede observar que no se registra ninguna interacción espacial (resaltado en un círculo) entre los protones metínicos 4-H y 2-H, significando esto que los protones se encuentran en lados opuestos del plano del anillo azepínico; es decir, para que esta situación se presente, el protón 4-H sólo podrá tener una disposición espacial pseudoequatorial opuesta a la del protón 2-H, que deberá ser axial. Una vez se hubo determinado la estereoquímica de estos dos protones, quedó automáticamente definida la disposición espacial ecuatorial del grupo 2-(2'-furyl), con lo cual se confirma la estereoquímica *exo* de los cicloaductos formados durante el proceso de cicloadición 1,3-dipolar (Figura 31). En el supuesto caso hipotético de que los cicloaductos tuvieran una configuración *endo* (Figura 31), se esperaría observar en los espectros NOESY una interacción espacial entre los protones 4-H y 2-H, debido a la mayor proximidad en la que estarían estos dos protones al encontrarse al mismo lado del plano del anillo azepínico.

Adicionalmente, la interacción espacial bien definida que se observa entre el protón metínico 2-H y el protón aromático 9-H (resaltada en con una flecha azul) reconfirma la estereoquímica *exo* de estos compuestos, ya que con una configuración *endo* difícilmente se daría esta interacción.

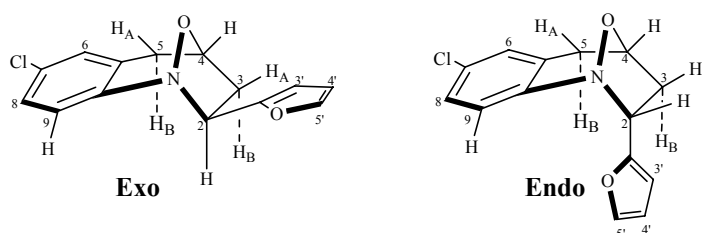


Figura 31. Estructuras de los cicloaductos *exo(endo)*-7-cloro-1,4-epoxi-2-(2'-furyl)tetrahidro-1-azepinas

El espectro NOESY también permite establecer las mutuas disposiciones espaciales de los protones pertenecientes a los carbonos metilénicos 3-C y 5-C con respecto a las disposiciones espaciales ya definidas de los protones metínicos 2-H y 4-H. Así, de las dos interacciones espaciales que presenta el protón 2-H con los protones metilénicos 3-H_AH_B, la interacción con el protón 3-H_B (resaltada con una flecha negra) es mucho más intensa que la interacción con el protón 3-H_A (resaltada en marrón); por lo tanto, es fácil inferir que los protones 2-H y 3-H_B se encuentran en el mismo lado del plano del anillo azepínico, en consecuencia el protón 3-H_B tiene la disposición axial del protón 2-H. Aplicando este mismo análisis a las interacciones espaciales que presenta el protón 4-H con los protones 5-H_B y 5-H_A (resaltadas con las flechas roja y amarilla, respectivamente), se concluye que por ser más intensa la interacción con el protón 5-H_A, éste debe tener una disposición espacial semejante a la de 4-H, o sea pseudoecuatorial; en consecuencia, la disposición espacial del protón 5-H_B es axial. Las disposiciones axiales de los protones 5-H_B y 3-H_B se corroboran con la interacción espacial que ellos presentan (resaltada con una flecha verde).

De lo anterior se concluye que la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas que se generaron durante la oxidación de las aminas secundarias (**4a-f**), transcurrió con un altísimo grado de regio- y estereoselectividad que favoreció la formación de los cicloaductos *exo* (**5a-f**), que corresponden a los productos termodinámicamente más estables.

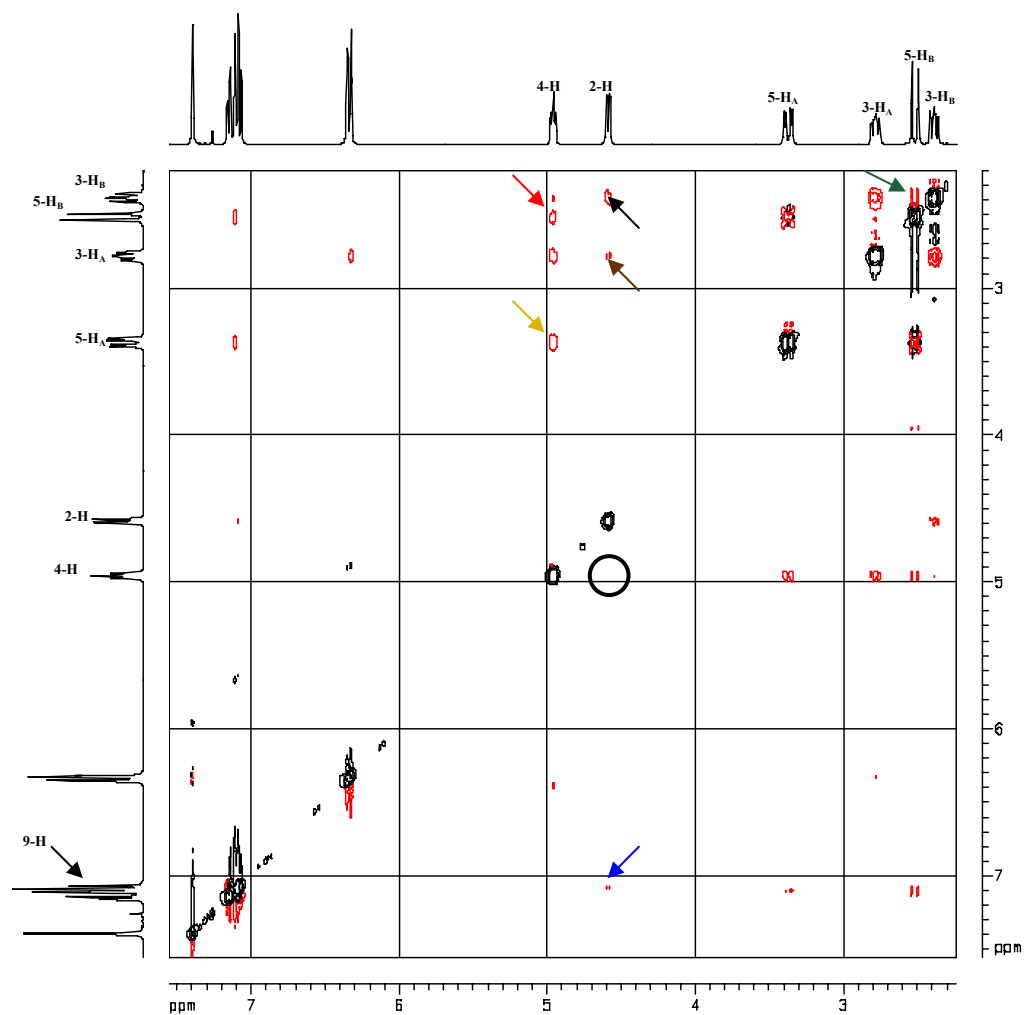


Figura 32. Espectro NOESY del cicloaducto *exo*-7-cloro-1,4-epoxi-2-(2'-fúril)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina (**5d**)

Tabla 19. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los cicloaductos (**5a-c**)

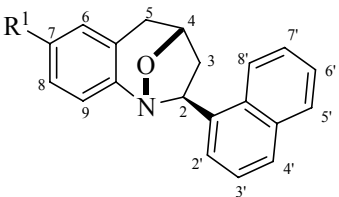
Desplazamientos Químicos de los Protones (δ , ppm)																
																
Comp.	Protones azepínicos						Protones del benceno			Protones del naftaleno						
	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _B	5-H _A	6-H	8-H	9-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	7'-H	8'-H
5a	5.23 dd 8.8, 2.4	2.61 – 2.58 m	2.83 ddd 12.4, 8.8, 1.2	4.90 t 6.4	2.59 d 16.8	3.43 dd 16.8, 5.2	7.20 d 2.0	7.18 dd 8.0, 2.0	7.07 d 8.0	8.04 d 7.2	7.56 t 8.0	7.80 d 8.0	7.92 - 7.90 m	7.52-7.46 m		7.77 – m
5b	5.23 dd 8.6, 2.4	2.62 – 2.56 m	2.85 ddd 12.4, 8.6, 1.6	4.90 t 6.2	2.60 d 17.0	3.45 dd 17.0, 5.4	6.88 d 3.0	6.90 t 8.4	7.09 dd 8.4, 5.4	8.05 d 7.2	7.56 t 7.6	7.80 d 8.0	7.92-7.90 m	7.52-7.46 m		7.79-7 m
5c	5.23 dd 8.8, 2.4	2.61-2.56 m	2.83 ddd 12.4, 8.8, 1.6	4.90 t 6.2	2.59 d 16.8	3.43 dd 16.8, 5.2	7.35 s	7.33 dd 8.0, 2.0	7.00 d 8.0	8.03 d 7.2	7.55 t 7.6	7.80 d 8.0	7.93-7.90 m	7.52-7.46 m		7.77-7 m

Tabla 20. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los cicloaductos (5d-f)

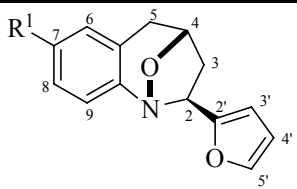
Desplazamientos Químicos de los Protones (δ , ppm)												
												
Comp.	Protones azepínicos						Protones del benceno			Protones del furano		
	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _B	5-H _A	6-H	8-H	9-H	3'-H	4'-H	5'-H
<u>5d</u>	4.58 dd 8.8, 2.4	2.81 – 2.75 m	2.38 ddd 12.8, 8.8, 1.6	4.96 t 6.0	2.50 d 16.8	3.37 dd 16.8, 5.2	7.11 s	7.15 dd 8.4, 1.6	7.07 d 8.4	6.32 d 3.2	6.36 – 6.35 m	7.39 s
<u>5e</u>	4.60 dd 8.8, 2.2	2.79 – 2.76 m	2.41 ddd 12.8, 8.8, 1.6	4.95 t 6.0	2.53 d 16.8	3.40 dd 16.8, 5.2	6.83 dd 8.8, 3.0	6.88 td 8.8, 3.0	7.11 dd 8.8, 5.2	6.33 d 3.0	6.36 dd 3.0, 2.0	7.39 d 0.8
<u>5f</u>	4.58 dd 8.4, 2.4	2.81-2.75 m	2.38 ddd 12.8, 8.4, 2	4.95 td 6.0, 1.6	2.50 d 16.8	3.37 dd 16.8, 5.2	7.26 s	7.29 dd 8.0, 2.0	7.02 d 8.0	6.32 d 3.2	6.35 dd 3.2, 2.0	7.38 d 0.8

Tabla 21. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los cicloaductos (5a-c)

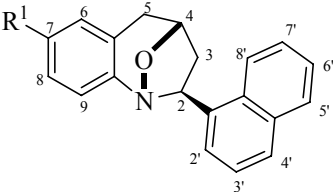
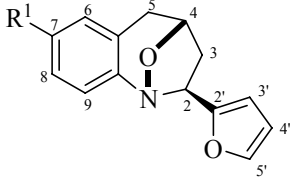
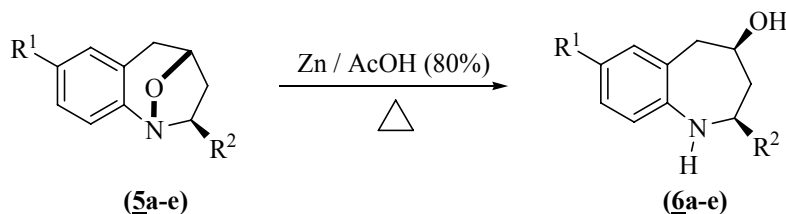
Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)																				
																				
Comp.	Carbonos azepínicos				Carbonos del benceno						Carbonos del naftaleno									
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	4'a-C	5'-C	6'-C	7'-C	8'-C	8'a-C
<u>5a</u>	72.5	43.2	74.6	34.8	127.6	129.9	131.4	127.0	123.5	149.5	138.6	123.2	126.1	127.5	134.0	129.2	125.5	125.8	123.0	130.0
<u>5b</u>	72.5	43.3	74.5	35.1	127.7 d 10	113.7 d 20	160.8 d 240	116.4 d 20	123.7 d 10	146.9	138.7	123.3	126.0	127.5	134.0	129.2	125.4	125.9	123.0	130.1
<u>5c</u>	72.4	43.2	74.6	34.7	128.0	132.8	119.2	129.9	123.9	150.1	138.5	123.2	126.1	127.5	134.0	129.2	125.5	125.8	123.0	130.0

Tabla 22. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los cicloaductos (5d-f)

Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)														
														
Comp.	Carbonos azepínicos				Carbonos del benceno						Carbonos del furano			
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C
<u>5d</u>	69.6	38.6	74.4	34.6	127.2	131.5	129.7	126.9	123.6	148.5	155.0	106.7	110.5	142.2
<u>5e</u>	69.7	36.7	74.4	34.9	127.3	113.7	160.9	116.3	123.9	145.9	155.2	106.7	110.5	142.2
					d 10	d 20	d 240	d 20						
<u>5f</u>	69.6	38.6	74.5	34.5	127.7	132.7	119.3	129.9	123.9	149.1	155.0	106.7	110.5	142.2

5.5 Apertura reductiva de los cicloaductos *exo*-1,4-epoxi-2- R^2 -tetrahidro-1-benzoazepinas (**5a-e**). Obtención de las *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-furyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzoazepinas (**6a-e**)

En esta etapa final fue posible obtener los nuevos amino-alcoholes 4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-furyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzoazepinas (**6a-e**), productos de una escisión reductiva del enlace cabeza de puente N-O de los cicloaductos *exo*-1,4-epoxitetrahidro-2-(1'-naftil; 2'-furyl)-1-benzoazepinas (**5a-e**). La reducción tuvo lugar cuando se calentaron los cicloaductos en solución de ácido acético (80%) y en la presencia de Zn en polvo (Esquema 35).⁸⁰⁻⁸² Las nuevas tetrahidro-1-benzoazepinas (**6a-e**) se obtuvieron como sólidos blancos (**6a-d**) y como un aceite viscoso de color rojo (**6e**), con rendimientos entre el 80 y 25% (Tabla 23), después de que el crudo de la reacción fue purificado por cromatografía en columna sobre sílica gel.



Esquema 35. Síntesis de las nuevas *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-furyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzoazepinas (**6a-e**)

La generación de los grupos funcionales hidroxilo y amino en las nuevas tetrahidro-1-benzoazepinas (**6a-e**), como resultado del proceso de apertura reductiva al que fueron sometidos los cicloaductos (**5a-e**), se pudo verificar inicialmente al registrarse en sus espectros de IR (Anexos 7.1 y 8.1) una banda de absorción ancha e intensa, en la región de $3358\text{--}3281\text{ cm}^{-1}$, que corresponde a las vibraciones de tensión de los grupos --OH y --NH .

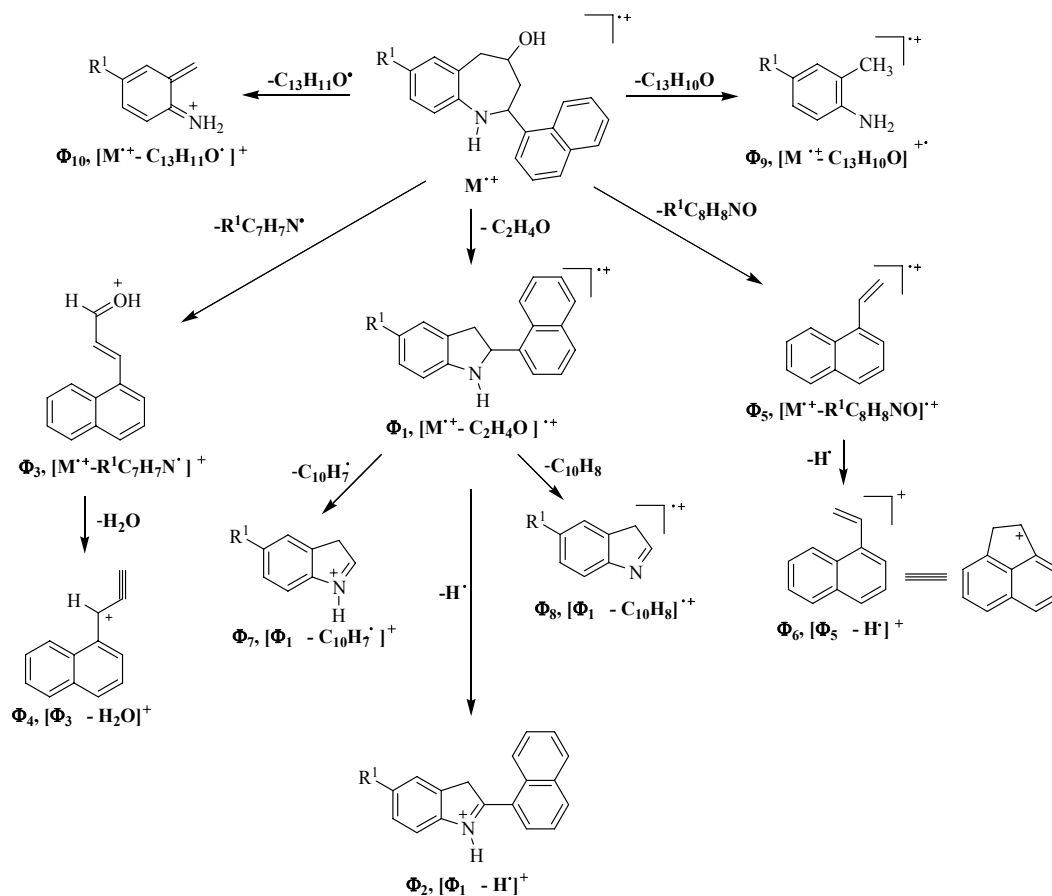
Los rendimientos, puntos de fusión (no corregidos) y las principales bandas de absorción que se observan en los espectros de IR de las nuevas tetrahydro-1-benzoazepinas (**6a-e**), se encuentran resumidos en la tabla 23.

Tabla 23. Puntos de fusión (no corregidos), rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los aminos alcoholes (6a-e**)**

Compuesto	Bandas de Absorción (Cm ⁻¹)				Rendimientos (%)	P.f (°C)
	V.T. N-H / V.T. O-H	V.T C-O	V.T. C-N	V.T C=C aromático		
6a	3281	1024	1240	1466	77	135-136
6b	3282	1025	1249	1472	52	167-168
6c	3281	1024	1242	1466	80	115-117
6d	3296	1019	1245	1472	38	109-110
6e	3358	1016	1248	1477	25	----

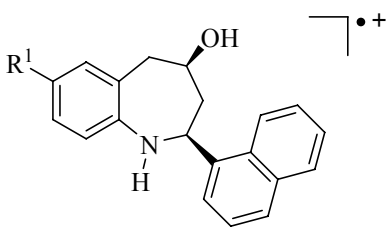
El análisis por cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (CG-MS) confirma la formación de los amino-alcoholes (**6a-e**), al registrar en sus espectros de masas los picos de los iones moleculares que concuerdan con los pesos moleculares de los compuestos esperados. En los espectros de masas de los derivados (**6a-c**), se aprecia que los picos de sus iones moleculares presentan las mayores intensidades, siendo el pico de base en el espectro del derivado (**6b**). En el caso del compuesto (**6a**), el ión pico de base **Φ₉** con una relación masa-carga m/z de 141 unidades, se origina desde el ión molecular por la pérdida de una molécula de 3-(1-naftil)-propenal y tiene una estructura del tipo catión-radical *orto*-toluidinio. La ruta de fragmentación más característica de los iones moleculares de estos nuevos compuestos es la pérdida de una molécula de 2-(2-aminoaril)acetaldehído (R¹C₈H₈NO), que condiciona la generación del catión radical vinil-1-naftaleno **Φ₅** con una relación masa-carga m/z de 154 unidades, del cual, por pérdida de un átomo de hidrógeno, se forma el catión

vinil-1-naftaleno (acenaftilenilo) Φ_6 con m/z de 153 unidades; este ión fragmento representa el ión pico de base en el espectro de masas compuesto (**6c**). En el esquema 36 se presenta el posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de (**6a-c**), y en la tabla 24 se reportan los iones más representativos junto con sus intensidades relativas.



Esquema 36. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepinas (**6a-c**)

Tabla 24. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzozepinas (6a-c)

IONES (I, %) 											
Comp.	M ^{•+}	Φ ₁	Φ ₂	Φ ₃	Φ ₄	Φ ₅	Φ ₆	Φ ₇	Φ ₈	Φ ₉	Φ ₁₀
<u>6a</u>	323 (98)*	279 (53)	278 (47)	183 (66)	165 (62)	154 (65)	153 (94)	152 (78)	151 (33)	141 (100)	140 (59)
<u>6b</u>	307 (100)	263 (62)	262 (85)	183 (41)	165 (51)	154 (47)	153 (93)	136 (60)	135 (38)	125 (49)	124 (63)
<u>6c</u>	367 (76) [†]	323 (37)	322 (24)	183 (79)	165 (68)	154 (66)	153 (100)	196 (14)	195 (15)	185 (40)	184 (52)
	369 (73) [‡]	325 (35)	324 (30)					198 (13)	197 (15)	187 (38)	186 (42)

* relativo al isótopo ³⁵Cl

[†] relativo al isótopo ⁷⁹Br

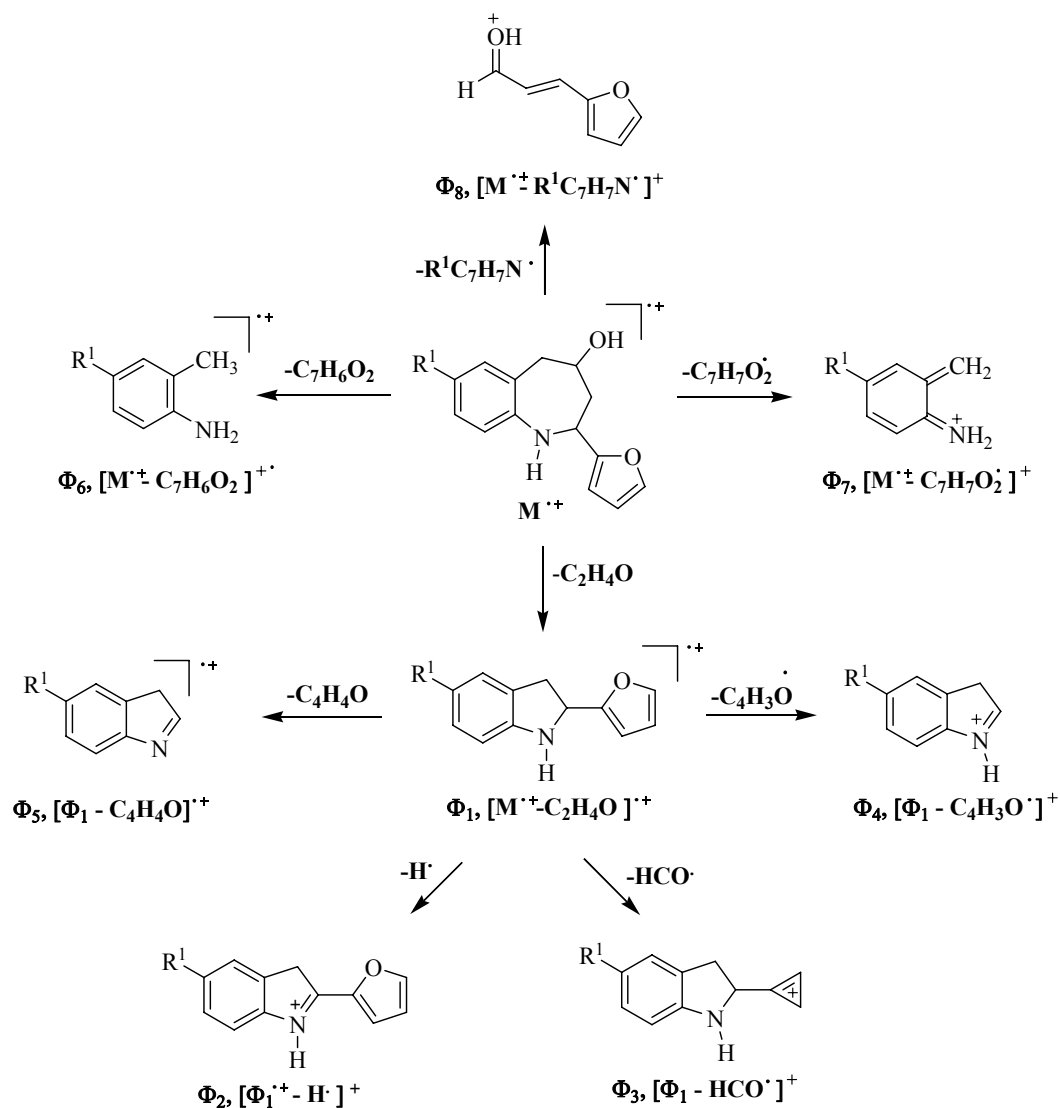
[‡] relativo al isótopo ⁸¹Br

La pérdida de los radicales $R^1C_7H_7N$ y $C_7H_7O_2$ son las fragmentaciones que más caracterizan a los iones moleculares de los compuestos (**6e**) y (**6d**); estas dos escisiones originan los iones fragmento Φ_8 y Φ_7 con estructuras del tipo 3-(2-furil)-propanal protonado y catión enamínico, los cuales representan los iones picos de base en los espectros de masas. La formación de Φ_7 se realiza a través de una *retro*-Diels-Alder con migración de hidrógeno al átomo de nitrógeno. En el esquema 37 se presenta el posible patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de (**6d**) y (**6e**), mientras que en la tabla 25 se reportan los iones más representativos junto con sus intensidades relativas que se registran en los espectros de masas. En esta tabla también se reportan los datos de un tercer compuesto que fue identificado como el estereoisómero *trans* del amino-alcohol (**6e**). La manera como se formó este nuevo estereoisómero, se explica en la parte final del manuscrito.

De anteriores trabajos realizados en el LSO, se sabe que la apertura reductiva de cicloaductos del tipo (**5a-e**) es un proceso estereoespecífico, por lo tanto, si su estereoquímica es *exo*, entonces la estereoquímica de las tetrahydro-1-benzazepinas (**6a-e**) que resultan de dicha apertura debe ser *cis*.

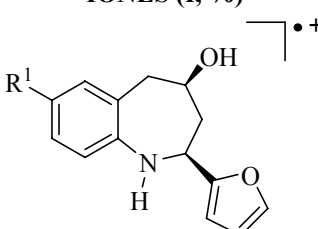
El análisis de los cromatogramas pertenecientes a los amino-alcoholes (**6a-d**), corrobora la estereoespecificidad del proceso de apertura, ya que registran un solo pico cromatográfico perteneciente al único isómero geométrico posible, aunque no dan información sobre su estereoquímica. Sin embargo, cuando se analizó el compuesto (**6e**), éste resultó ser una mezcla de dos estereoisómeros ya que en el cromatograma se registraron dos picos cromatográficos con una relación de áreas 2.5:1 y con diferentes tiempos de retención. Así lo indican también los espectros de masas, al registrar los picos de los iones moleculares con una relación masa-carga idéntica (m/z 247) y con patrones de fragmentación también idénticos. Este comportamiento atípico, a primera vista, del cicloaducto *exo*-1,4-epoxi-7-flúoro-2-(2'-furil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina (**5e**), durante el proceso de apertura reductiva, creó gran sorpresa, pero más expectativa, primero porque antes no se había

observado este fenómeno, y segundo porque con la información del análisis por CG-MS era imposible deducir la esteoquímica del isómero mayoritario y del minoritario. Para resolver esta incógnita, se hizo necesario recurrir al análisis de la mezcla por resonancia magnética nuclear.



Esquema 37. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las *cis*-2-(2'-furil)-4-hidroxitetrahidro-1-benzazepinas (**6d**) y (**6e**)

Tabla 25. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-(2'-furil)-4-hidroxitetrahidro-1-benzazepinas (6d) y (6e)

IONES (I, %) 									
Comp.	M ^{•+}	Φ ₁	Φ ₂	Φ ₃	Φ ₄	Φ ₅	Φ ₆	Φ ₇	Φ ₈
<u>6d</u>	263 (55)*	219 (15)	218 (13)	190 (27)	152 (11)	151 (15)	141 (65)	140 (70)	123 (100)
<i>cis</i> - <u>6e</u>	247 (56)	203 (16)	202 (16)	174 (33)	136 (18)	135 (18)	125 (83)	124 (100)	123 (98)
<i>trans</i> - <u>6e</u>	247 (46)	203 (13)	202 (15)	174 (31)	136 (19)	135 (19)	125 (85)	124 (100)	123 (96)

* relativo al isótopo ³⁵Cl

La formación de las tetrahydro-1-benzazepinas (**6a-e**) se corroboró de manera inequívoca con el análisis de sus espectros unidimensionales de RMN ^1H (Anexo 7.3) y RMN ^{13}C (Anexos 7.4 y 8.3), y bidimensionales de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H (Anexos 7.5 y 8.4) y de correlación heteronuclear HSQC, HMBC. Adicionalmente, para verificar la estereoquímica *cis* y la conformación del anillo azepínico, se realizaron los experimentos de correlación espacial NOESY (Anexo 7.6).

Como una guía útil y práctica de la forma en que se efectuaron las asignaciones de cada una de las señales pertenecientes a los protones y carbonos que constituyen la estructura de las nuevas tetrahydro-1-benzazepinas (**6a-e**), se tomaron como modelos los espectros de la *cis*-7-cloro-4-hidroxi-2-(1'-naftil)-2,3,4,5-tetrahydro-1(1*H*)-benzazepina (**6a**) y la *cis*-7-cloro-2-(2'-fúril)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1(1*H*)-benzazepina (**6d**) (Figura 33), cuyo análisis se centró fundamentalmente en las señales de los protones alifáticos, por ser éstas las que proporcionaron la mayor información en la determinación de la estereoquímica y conformación del anillo azepínico.

Así, una primera inspección a la zona de campo alto de estos dos espectros revela la presencia de las señales de los protones 3- H_{ax} y 3- H_{eq} , señales que en el espectro de (**6a**) se solapan, registrándose como un singulete (s) a 2.38 ppm, mientras que en el espectro de (**6d**) se resuelven muy bien, registrándose como un multiplete (m) en 2.16-2.08 ppm (protón 3- H_{ax}) y como un doblete de triplete (dt) centrado en 2.36 ppm (protón 3- H_{eq}). Los protones 5- $\text{H}_{\text{pseudoeq}}$ resuenan en forma de doblete (d) centrado en 3.04 ppm (en el espectro de (**6a**)) y 2.93 ppm (en el espectro de (**6d**)), con una constante de acoplamiento geminal común de 13.6 Hz ($^2J_{5-\text{Heq},5-\text{Hax}}$). Centrado en 3.16 ppm (en el espectro de (**6a**)) y 3.03 ppm (en el espectro de (**6d**)) aparece el doblete de doblete (dd) que fue asignado como perteneciente al protón 5- H_{ax} ; en ambos espectros, este protón presenta una constante de acoplamiento geminal de 13.6 Hz

($^2J_{5-H_{ax},5-H_{pseudoeq}}$) y una vecinal con el protón 4- H_{ax} de 10.2 y 10.0 Hz, respectivamente.

En la zona intermedia de los espectros están ubicadas las señales pertenecientes a los protones metínicos 2- H_{ax} y 4- H_{ax} . Mientras que en el espectro de (**6a**), el protón 4- H_{ax} resuena como un multiplete en 4.03-3.97 ppm, en el espectro de (**6d**) resuena en forma de triplete de triplete (tt) centrado en 3.84 ppm. Como un triplete (t) centrado en 4.67 ppm (en el espectro de (**6a**)), aparece la señal que fue asignada como perteneciente al protón 2- H_{ax} , protón que en el espectro de (**6d**) resuena en forma doblete de doblete (dd) centrado en 4.03 ppm y con una constante de acoplamiento grande de 11.2 Hz, característica para un acople axial-axial ($^3J_{2-H_{ax},3-H_{ax}}$), y otra constante de acoplamiento pequeña de 1.2 Hz, característica para un acople axial-ecuatorial ($^3J_{2-H_{ax},3-H_{eq}}$).

En razón a que las multiplicidades y ubicación de las señales que se observan en la zona aromática de estos espectros, son muy parecidas a las registradas en los espectros de los precursores, no se presenta su análisis.

Los desplazamientos químicos, las multiplicidades y las constantes de acoplamientos de todos los protones de las nuevas tetrahydro-1-benzoazepinas, excepto la tetrahydro-1-benzoazepina (**6b**), están reportados en las tablas 26 y 27. Los datos del derivado (**6b**) no fue posible adquirirlos, ya que las señales que aparecen en el espectro de RMN 1H no se resuelven debido, posiblemente, a que la muestra irradiada no se disolvió completamente en los solventes deuterados utilizados ($CDCl_3$ y DMSO).

La asignación de los desplazamientos químicos de cada uno de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C (Tablas 28 y 29), exceptuando el espectro del derivado (**6b**), por las mismas razones antes expuestas, se efectuó de manera inequívoca con ayuda de los espectros de correlación heteronuclear HSQC y HMBC.

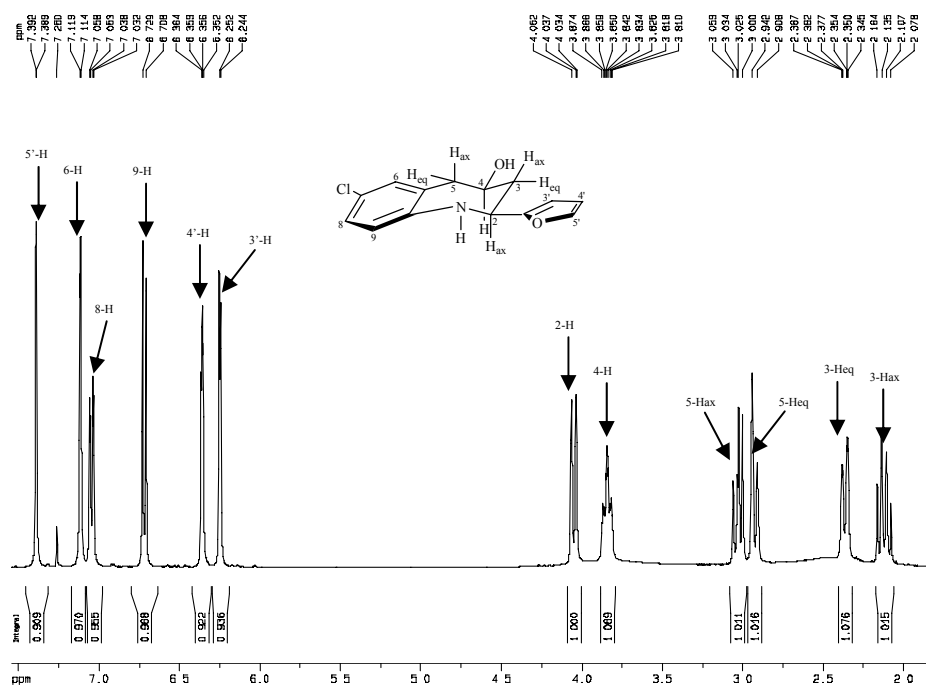


Figura 33. Espectro de RMN ^1H de la *cis*-7-cloro-2-(2'-furyl)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1(*H*)-benzoazepina (**6d**)

Es pertinente anotar que los espectros de RMN ^1H de los compuestos analizados, además de corroborar la formación de las tetrahydro-1-benzoazepinas esperadas (**6a**), (**6c**) y (**6d**), demuestran también que éstas se formaron como un único estereoisómero, ratificando así lo que ya se había observado en el análisis por CG-MS.

Una vez se estableció que las nuevas tetrahydro-1-benzoazepinas (**6a**), (**6c**) y (**6d**) representaban compuestos individuales y no mezclas de estereoisómeros, se procedió a establecer su estereoquímica que, según nuestra predicción, debería ser *cis*, usando para tal fin los experimentos de correlación espacial NOESY.

El análisis de la manera como se ratificó la estereoquímica se hizo tomando como modelo el espectro NOESY del estereoisómero (**6d**), el cual se reproduce en la figura 34. Como se puede constatar, en ese espectro se registra una interacción espacial

fuerte entre los protones metínicos 2-H y 4-H (resaltada en azul), un claro indicativo de que estos dos protones están orientados del mismo lado del plano del anillo tetrahydroazepínico recién formado; ahora bien, conociendo que la disposición del protón 2-H en el cicloaducto precursor era axial, y que durante el proceso de apertura reductiva las orientaciones de los sustituyentes en el centro estereogénico C-2 no sufrieron ninguna modificación, se concluye entonces, con base en esa interacción espacial fuerte, que las disposiciones de los protones 4-H y 2-H en el anillo azepínico son axiales, en consecuencia los grupos 2-(2'-furilo) y 4-hidroxilo son ecuatoriales y *cis* entre sí en el anillo azepínico.

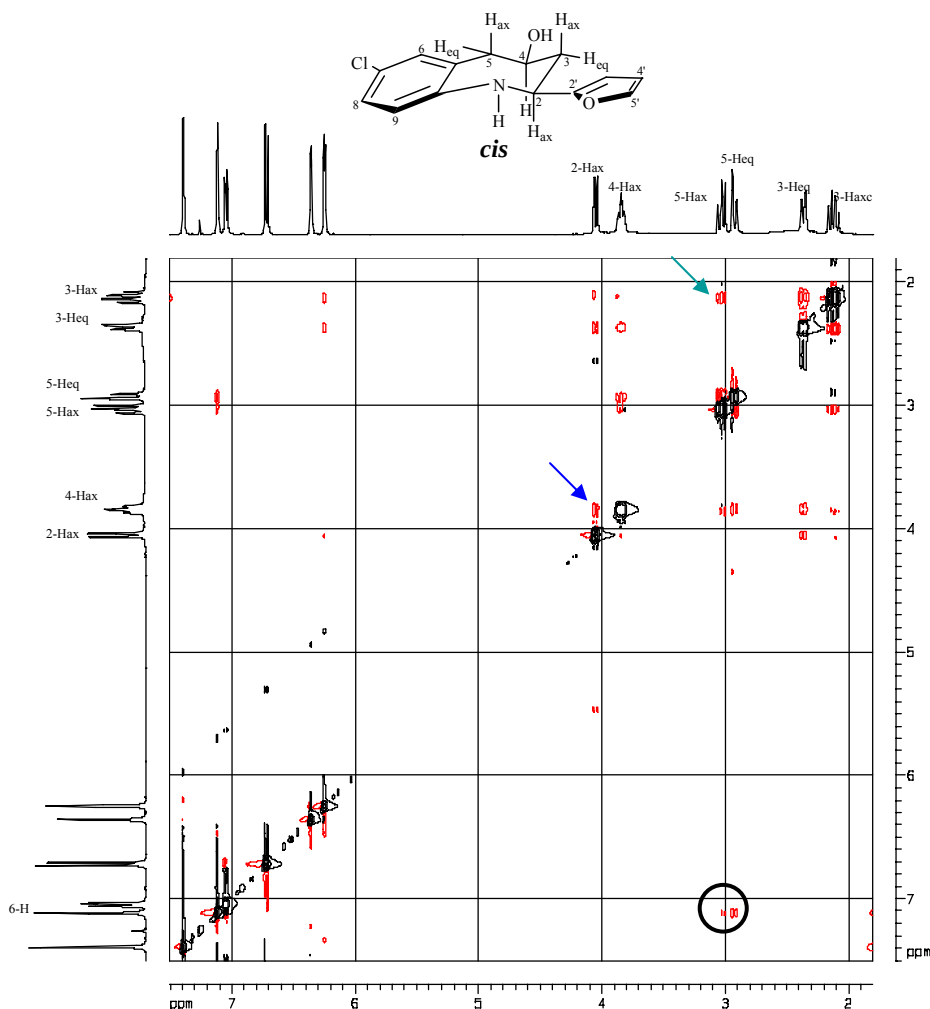


Figura 34. Espectro NOESY de la *cis*-7-cloro-2-(2'-furyl)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1(1H)-benzoazepina (6d**)**

En el espectro también se registra la interacción espacial entre los protones 5-H_{ax} y 3-H_{ax} (resaltada en verde), interacción que es posible si en solución el anillo tetrahidroazepínico adopta una conformación de silla. Adicionalmente, resaltada en un círculo, se puede apreciar que el protón aromático 6-H está interactuando con los protones 5-H_{pseudoeq} y 5-H_{ax}, siendo, sin embargo, más intensa la interacción con el protón 5-H_{pseudoeq}; esta mayor interacción refleja la cercanía espacial con que se encuentran estos dos protones cuando la molécula adopta una conformación de silla.

Recordemos que el análisis por CG-MS del producto de la apertura reductiva del cicloaducto (**5e**) indicaba que en realidad se trataba de una mezcla de dos sustancias isómeras y no de un producto individual. La existencia de esta mezcla de isómeros se corroboró, estudiando la misma sustancia por resonancia magnética nuclear. Del análisis detallado de las señales que se registraron en los espectros de RMN ¹H (Anexo 9.1) y RMN ¹³C (Anexo 9.2) se concluyó que efectivamente era una mezcla de estereoisómeros *cis* y *trans* presentes en una relación 2.5:1.0, siendo el estereoisómero *cis* el mayoritario. Esta relación porcentual resulta de comparar las áreas de las señales, en forma de triplete (4.32 ppm) y multiplete (4.27-4.25 ppm), de los protones 2-H_{eq} y 4-H_{ax} del estereoisómero *trans* con las señales, en forma de doblete de doblete (4.02 ppm) y triplete de triplete de doblete (3.85 ppm), de los protones 2-H_{ax} y 4-H_{ax} del estereoisómero *cis*. Se nota también que mientras el protón 2-H del estereoisómero *cis* presenta una constante de acoplamiento grande de 11.4 Hz, característica de un acople axial-axial, y otra pequeña de 1.4 Hz, característica de un acople axial-ecuatorial, el mismo protón, pero del estereoisómero *trans*, por la forma de la señal (triplete) sólo presenta una constante de acoplamiento de 6.4 Hz, característica de un acople ecuatorial-ecuatorial.

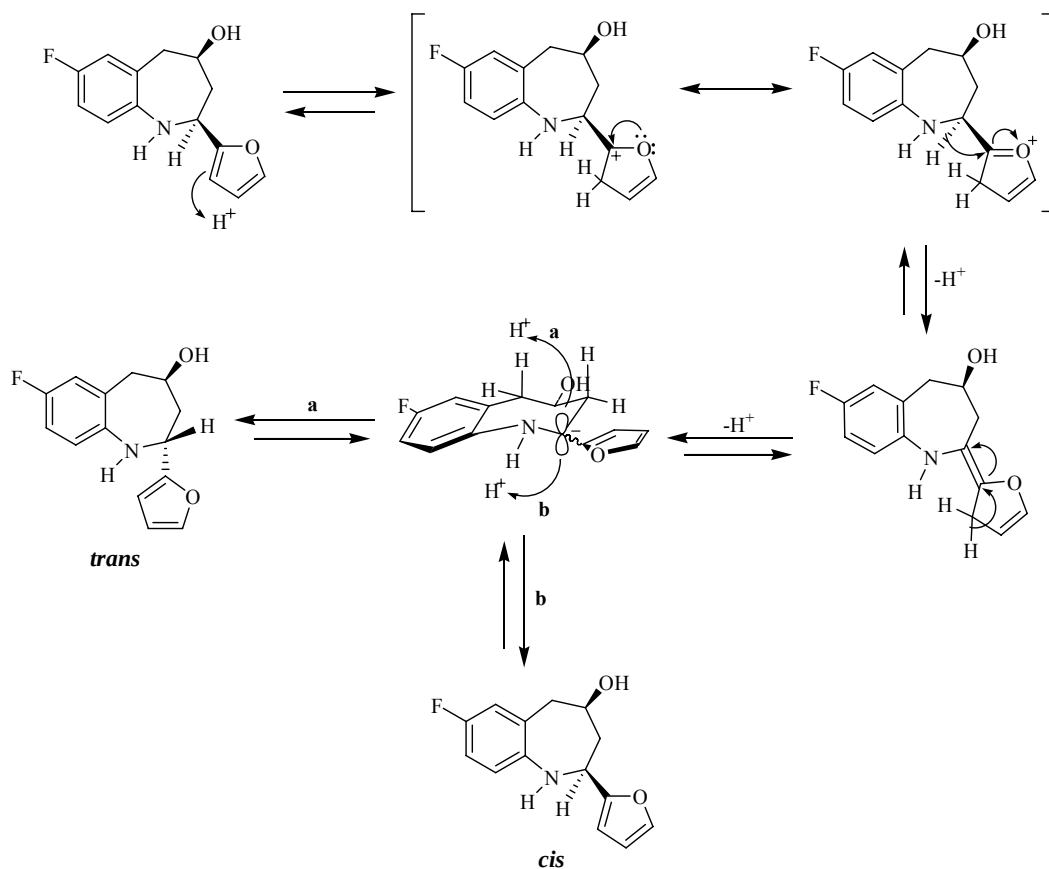
Comparando el espectro de la mezcla de estereoisómeros *cis/trans* con el espectro del estereoisómero *cis* (**6d**), se nota una gran similitud, en cuanto a los desplazamientos químicos, las multiplicidades y las constantes de acoplamiento, entre las señales generadas por los protones 2-H_{ax} y 4-H_{ax} de ambos estereoisómeros *cis*, pero al

mismo tiempo una considerable diferencia con las señales generadas por los protones 2-Heq y 4-Hax del estereoisómero *trans*; éstas últimas se encuentran desplazadas a campo más bajo.

Solo resta explicar la manera como el estereoisómero *trans* se generó. Pero antes es bueno recordar que todos los cicloaductos que se sometieron a la apertura reductiva tenían una estereoquímica *exo*. Adicionalmente, si aceptamos el hecho bien establecido de que el proceso de apertura reductiva de cicloaductos del tipo (5e) es estereoespecífico, entonces, de antemano, debemos excluir la posibilidad de que el estereoisómero *trans* que se generó durante la apertura reductiva del cicloaducto, tuviera su origen en el mismo cicloaducto, ya que siempre se forma el estereoisómero *cis*. Debemos, por tanto, buscar otra causa y otra fuente que le dieron origen al inesperado estereoisómero *trans*. Esa causa y esa fuente la encontramos en el medio de reacción donde se promovió la apertura reductiva. La reacción se realizó en ácido acético que actúa como generador de hidrógeno molecular cuando reacciona con el cinc y al mismo tiempo como solvente. Pues bien, en las condiciones de reacción empleadas, ese ácido débil tiene la capacidad de protonar el anillo de furano (un sistema heterocíclico π -excedente) e inducir un proceso de isomerización del estereoisómero *cis* que resulta de la apertura reductiva del cicloaducto, tal como se ilustra en el esquema 38.

Suponemos que la adición electrofílica del protón a la posición C-3 del anillo de furano origina una especie carbocatiónica estabilizada mediante el efecto de resonancia por el par de electrones del átomo de oxígeno, que, a su vez, promueve la eliminación del protón de la posición C-2 del anillo azepínico para producir una estructura neutra en la que los dos anillos están conectados a través de un enlace doble. En la etapa final, se produce la rearomatización del anillo de furano y la migración del par de electrones del enlace doble exocíclico a la posición C-2 del anillo azepínico; es decir, este par de electrones quedan ahora ubicados en un orbital sp^3 del carbono C-2, y dependiendo de con qué lóbulo del orbital (superior o inferior)

interactúan los protones presentes en el medio de reacción, surge el correspondiente estereoisómero *cis* o *trans*, que dan origen a la mezcla de estereoisómeros inseparables que fueron analizados e identificados por RMN.



Esquema 38. Isomerización de la *cis*-7-fluoro-2-(2'-furyl)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina a su isómero *trans*

Tabla 26. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las tetrahidro-1-benzoazepinas (6a**) y (**6c**)**

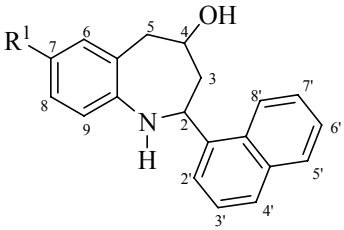
Desplazamientos Químicos de los Protones (δ , ppm)																
																
Comp.	Protones azepínicos						Protones del benceno			Protones del naftaleno						
	2-H _{ax}	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H _{ax}	5-H _{ax}	5-H _{pseudoeq}	6-H	8-H	9-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	7'-H	8'-H
6a	4.67	2.38		4.03-3.97	3.16	3.04	7.22	7.07	6.62	8.07	7.55-7.49	7.85	7.93-7.81	7.55 – 7.49		7.70
	t	s.a		m	dd	d	d	d	d	s.a	m	d	m	m		s
	6.0				13.6, 10.2	13.6	2.4	8.4, 2.4	8.4			8.0				
6c	4.66	2.39		4.03-3.97	3.16	3.03	7.36	7.20	6.57	8.2	7.55-7.52	7.84	7.93-7.91	7.55 – 7.52		7.71
	s	s.a		m	dd	d	d	dd	d	s.a	m	d	m	m		s
					13.6, 10.2	13.6	2.0	8.4, 2.0	8.4			8.0				

Tabla 27. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las tetrahidro-1-benzoazepinas (**6d**) y (**6e**)

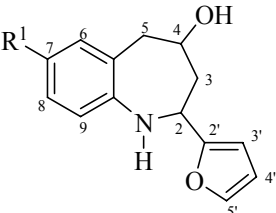
Desplazamientos Químicos de los Protones (δ , ppm)												
												
Comp.	Protones azepínicos						Protones del benceno			Protones del furano		
	2-H _{ax}	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H _{ax}	5-H _{ax}	5-H _{pseudoeq}	6-H	8-H	9-H	3'-H	4'-H	5'-H
6d	4.03 dd 11.2, 1.2	2.16-2.08 m	2.36 dt 12.8, 2.0	3.84 tt 10.0, 3.6	3.03 dd 13.6, 10.0	2.93 d 13.6	7.11 d 2.0	7.04 dd 8.4, 2.0	6.71 d 8.4	6.25 d 3.2	6.35 dd 3.2, 1.2	7.39 d 1.2
<i>cis</i> - 6e	4.02 dd 11.4, 1.4	2.14-2.10 m	2.36 dt 12.9, 1.9	3.85 ttd 10.0, 4.0, 2.0	3.06 dd 13.6, 10.0	2.91 d 13.6	6.79 d 2.8	6.86 dd 9.2, 2.8	6.76 - 6.72 m	6.25 d 3.2	6.36 dd 3.2, 1.6	7.39 d 1.2
Comp.	Protones azepínicos						Protones del benceno			Protones del furano		
	2-H _{eq}	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H _{ax}	5-H _{ax}	5-H _{pseudoeq}	6-H	8-H	9-H	3'-H	4'-H	5'-H
<i>trans</i> - 6e	4.32 t 6.4	2.22 – 2.20 m		4.27 – 4.25 m	3.0 dd 13.6, 10.0	3.08 d 13.6	6.81 d 2.8	6.86 dd 9.2, 2.8	6.76 - 6.72 m	6.17 d 3.2	6.32 dd 3.2, 1.2	7.36 d 1.2

Tabla 28. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las tetrahidro-1-benzazepinas (6a) y (6c)

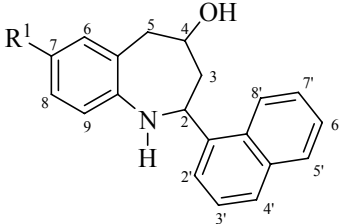
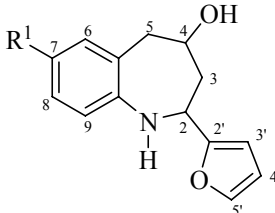
Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)																				
																				
Comp.	Carbonos azepínicos				Carbonos del benceno						Carbonos del furano									
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	4'a-C	5'-C	6'-C	7'-C	8'-C	8'a-C
<u>6a</u>	-	46.6	70.3	44.5	130.2	131.5	126.7	127.4	121.4	148.4	139.7	123.8	126.0	128.6	130.4	129.4	125.8	126.6	123.4	134.3
<u>6c</u>	-	46.5	70.3	44.4	130.4	134.4	114.2	130.7	121.8	148.8	139.6	-	126.0	128.6	130.4	129.4	125.8	126.7	-	134.3

Tabla 29. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las tetrahidro-1-benzazepinas (6d) y (6e)

Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)														
														
Comp.	Carbonos azepínicos				Carbonos del benceno						Carbonos del furano			
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C
<u>6d</u>	53.9	44.0	69.3	44.0	130.2	131.3	127.3	126.8	121.7	147.2	155.8	105.7	110.5	142.2
<i>cis</i> - <u>6e</u>	54.2	44.2	69.3	44.1	130.7	113.8	158.4	117.9	121.6	144.7	155.9	105.6	110.5	141.9
					d 10	d 20	d 240	d 20	d 10	d 10				
<i>trans</i> - <u>6e</u>	50.5	42.1	65.2	41.7	130.2	114.0	158.5	118.7	121.6	143.9	156.3	105.8	110.4	141.9
					d 10	d 20	d 240	d 20	d 10					

6. CLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los resultados obtenidos en el presente trabajo de grado, pueden resumirse en las siguientes conclusiones:

Se logró ratificar, una vez más, la validez del esquema sintético, implementado por el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS, que propone el uso dirigido de las reacciones de transposición amino-Claisen de *N*-alilánilinas y la oxidación de aminas aromáticas secundarias, con la posterior cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-olefina, como herramientas sintéticas claves para la construcción de nuevos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina, al lograr la síntesis de moléculas representativas de las nuevas series de tetrahydro-1-benzoazepinas 2-(1'-naftil) y 2-(2'-fúril) sustituidas, cumpliendo así con el principal objetivo planteado en esta investigación.

Se pudo verificar nuevamente el alto grado de regio- y estereoselectividad con que transcurrió el proceso de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-olefina, al demostrarse que estereoquímica *exo* de los cicloaductos formados.

El estudio detallado de los espectros de RMN pertenecientes a las nuevas tetrahydro-1-benzoazepinas 2,4-disustituidas, permitió establecer su estereoquímica *cis*, y que el anillo azepínico adopta una conformación de silla. Estereoquímica condicionada por la apertura reductiva estereoespecífica de los respectivos cicloaductos precursores.

Se estableció que el sistema reductor ácido acético y Zn, no es el adecuado para realizar la escisión reductiva del enlace cabeza de puente N-O de los *exo*-cicloaductos-2-furano sustituidos, debido a los bajos rendimientos que se obtienen, pero también por el riesgo que existe de que se dé un proceso de isomerización del amino-alcohol *cis* formado a su isómero *trans*.

Por último, se recomienda estudiar nuevos métodos de apertura reductiva de isoxazolidinas que permitan obtener, de forma mas satisfactoria, las *cis*-4-hidroxi-2-(2'-furyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepinas.

Tambien se recomienda continuar el estudio del actual esquema de síntesis propuesto para la construcción de tetrahidro-1-benzazepinas, al explotar la capacidad que tienen las *orto*-alilanilinas de ser condensadas con una amplia gama de aldehídos aromáticos y alifáticos.

7. REFERENCIAS

1. Florez, J.; Armijo, A. y Villa, M. *Farmacología Humana*. MASSON, S.A. Barcelona-España, 1997, pp. 627-629.
2. Watthey, J. W. H.; Stanton, J. L.; Desai, M.; Babiarz, J. E.; Finn, B. M. *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 1511-1516.
3. Sorbera, L.A.; Castañer, J.; Bayes, M.; Silvestre, J.; Science, P. *Drugs Fut.*, **2002**, 27, 350-357.
4. Seto, M.; Aikawa, K.; Miyamoto, N.; Aramaki, Y.; Kanzaki, N.; Takashima, K.; Kuze, Y.; Iizawa, Y.; Baba, M.; Shiraishi, M. *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 2037-2048.
5. Palma, A.; Yépez, A. F.; Stashenko, E.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5825-5828.
6. Yepes, A. F. La alquilación intramolecular de Friedel-Crafts y la oxidación de aminas aromáticas secundarias N-sustituídas. 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. Trabajo de Grado. **2004**. UIS.
7. Gómez Ayala, S. L. Las *orto*-alilanilinas N-bencilosustituído como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas. Tesis de Maestría. **2006**. UIS.
8. Palma, A.; Gómez, S. L.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. M. *Synlett*, **2006**, 14, 2275-2277.
9. Blanco Jaimes, M. C. Síntesis estereoselectiva de *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)-tetrahydro-1-benzoazepinas, empleando una ruta convergente para acceder a sus precursores clave, Las *orto*-alilanilinas N-tenil sustituidas. Trabajo de Grado. 2007. UIS.
10. Florez, J.; Armijo, A. y Villa, M. *Farmacología Humana*. MASSON, S.A. Barcelona-España, 1997, pp. 891-895.

11. Qadir, M.; Cobb, J.; Sheldrake, P.; Whittall, P.; Whittall, N.; White, A.; Hii, K.; Horton, P.; Hursthouse, M. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1545-1551.
12. Kondo, K.; Ogawa, H.; Shinohara, T.; Kurimura, M.; Tanada, Y.; Kan, K.; Yamashita, H.; Nakamura, S.; Hirano, T.; Yamamura, Y.; Mori, T.; Michiaki, T.; Itail, A. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 4388-4397.
13. Kondo, K.; Kan, K.; Tanada, Y.; Bando, M.; Shinohara, T.; Kurimura, M.; Ogawa, H.; Nakamura, S.; Hirano, T.; Yamamura, Y.; Maseru, K.; Mori, T.; Tominaga, M. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 3805-3808.
14. Kondo, K.; Ogawa, H.; Yamashita, H.; Miyamoto, H.; Tanaka, M.; Nakaya, K.; Kitano, K.; Yamura, Y.; Nakamura, S.; Onogawa, T.; Mori, T.; Tominaga, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, *7*, 1743-1754.
15. Ogawa, H.; Yamashita, H.; Kondo, K.; Yamamura, Y.; Miyamoti, H.; Kan, K.; Kitano, K.; Tanaka, M.; Nakaya, K.; Nakamura, S.; Mori, T.; Tominaga, M.; Yabuuchi, Y. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 3547-3555.
16. Matsubara, J.; Kitano, K.; Otsubo, K.; Kawano, Y.; Ohtani, T.; Bando, M.; Kido, M.; Uchida, M.; Tabusa, F. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 4667-4682.
17. Shimada, Y.; Taniguchi, N.; Matsuhisa, A.; Sakamoto, K.; Yatsu, T.; Tanaka, A. *Chem. Pharm. Bull.*, **2000**, *48*, 1644-1651.
18. Shimada, Y.; Taniguchi, N.; Matsuhisa, A.; Yatsu, T.; Tahara, A.; Tanaka, A. *Chem. Pharm. Bull.*, **2003**, *51*, 1075-1080.
19. Yoshiaki, S.; Akane, H.; Taniguchi, N.; Matsuhisa, A.; Kawano, N.; Kikuchi, K.; Yatsu, T.; Tahara, A.; Tomura, Y.; Kusayama, T.; Wada, K.; Tsukada, J.; Tsunoda, T.; Tanaka, A. *Chem. Pharm. Bull.*, **2005**, *53*, 764-769.
20. Tahara, A.; Tsukada, J.; Tomura, Y.; Momose, K.; Suzuki, T.; Yatsu, T.; Shibasaki M. *Eur. J. Pharm.*, **2006**, *538*, 32-38.
21. Shimada, Y.; Taniguchi, N.; Matsuhisa, A.; Akane, H.; Kawano, N.; Suzuki, T.; Tobe, T.; Kakefuda, A.; Yatsu, T.; Tahara, A.; Tomura, K.; Kusayama, T.; Wada, K.; Tsukada, J.; Orita, M.; Tsunoda, T.; Akiro, T. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 1827-1837.

22. Kimball, D.; Floyd, D.; Das, J.; Hunt, J.; Krapcho, J.; Rovnyak, G.; Duff, K.; Lee, V.; Moquin, R.; Turk, C.; Hedberg, A.; Moreland, S.; Brittain, R.; McMullen, D.; Noramandin, D.; Cucinotta, G. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 780-793.
23. Kraus, R.; Reichi, B.; Kimball, D.; Grabner, M.; Murphy, B.; Catterall, W.; Striessnig, J. *J. Biol. Chem.*, **1996**, 271, 20113-20118.
24. Zuccotto, F.; Zvelebil, M.; Brun, R.; Chowdhury, S.; Lucrezia, R.; Leal, I.; Maes, L.; Perez, L.; Ganzales, D.; Gilbert, I. *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, 36, 395-405.
25. Feng, Y.; Broder, C.; Kennedy, P.; Berger, E. *Science*, **1996**, 272, 872-876.
26. Shiraishi, M.; Aramaki, Y.; Seto, M.; Imota, H.; Nishikawa, Y.; Kanzaki, N.; Okamoto, M.; Sawada, H.; Nishimura, O.; Baba, M.; Fujino, M. *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 2049-2063.
27. Aramaki, Y.; Seto, M.; Okawa, T.; Oda, T.; Kanzaki, N.; Shiraishi, M. *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, 52, 254-258.
28. Seto, M.; Aramaki, Y.; Okawa, T.; Miyamoto, N.; Aikawa, K.; Kanzaki, N.; Niwa, S.; Baba, M.; Shiraishi, M. *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, 52, 577-590.
29. Seto, M.; Aramaki, Y.; Imoto, H.; Aikawa, K.; Oda, T.; Kanzaki, N.; Baba, M.; Shiraishi, M. *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, 52, 818-829.
30. Seto, M.; Miyamoto, N.; Aikawa, K.; Aramaki, Y.; Kanzaki, N.; Iizawa, Y.; Baba, M.; Shiraishi, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 363-386.
31. James, D. and Rees, A. *J. Med. Pharm. Chem.*, **1962**, 5, 1234-1238.
32. Link, A. and Kunick, C. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1299-1305.
33. Florez, J.; Armijo, A. y Villa, M. *Farmacología Humana*. MASSON, S.A. Barcelona-España, 1997, pp. 599-560.
34. Donati, D.; Fabio, R. *Pharm. Acta Helvetica*, **2000**, 74, 239-245.
35. Fabio, R.; Micheli, F.; Baraldi, D.; Bertani, B.; Conti, N.; Forno, G.; Ferian, A.; Donati, D.; Marchioro, C.; Messeri, T.; Missio, A.; Pasquarello, A.; Pentassuglia, G.; Pizzi, D.; Provera, S.; Quaglia, M.; Sabbatini, F. *Il Farmaco*, **2003**, 58, 723-738.
36. DeVita, R. J.; Bochis, R.; Frontier, A.; Kotliar, A.; Fisher, M.; Shoen, W.; Wyvratt, M.; Cheng, K.; Chan, W.; Butler, B.; Jacks, T.; Hickey, G.; Schleim,

- K.; Leung, K.; Chen, Z.; Lee Chiu, S.; Feeney, W.; Cunningham, D.; Smith, R. *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1716-1728.
37. Hansen, T.; Thogersen, H.; Hansen, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 2951-2954.
38. Engel, A. K.; Reichert, B. K. *Pharmaceutical Substances*. Thieme Stuttgart, New York, 1999, p. 1303.
39. Igarsal, N.; Saravanan, G.; Amutha, P.; Nagarajan, S. *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 517-520.
40. O'Sullivan, M.; Zhou, Q.; Li, Z.; Durham, D.; Rattendi, D.; Lane, S.; Bacchi, C. *Bioorg. Med. Chem.*, **1997**, *5*, 2145-2155.
41. Pandey, S.; Fletcher, K.; Baker, S.; Beker, G.; DeLuca, J.; Fennie, M.; O'Sullivan, M. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **2004**, *162*, 387-398.
42. Yun-Choin, H.S.; Pyo, M.K.; Park, K.; Chang, K.; Lee, D. *Thrombosis Research*, **2001**, *104*, 249-255.
43. Pyo, M.K.; Kim, J.; Jin, J.; Chang, K.; Lee, D.; Yun-Choi, H. *Thrombosis Research*, **2007**, *120*, 81-86.
44. Chaires, J.; Ren, J.; Henary, M.; Zegrocka, O.; Bishop, G.; Strekowski, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 7272-7283. ‘
45. Dewick, P.M. *Medicinal Natural Products*. John Wiley & Sons. USA, 2002, pp.74, 145-147.
46. González, A.; Lopera, W.; Arango, A. *Fundamentos de Medicina*. Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia, 1998, p. 59.
47. Florez, J.; Armijo, A. y Villa, M. *Farmacología Humana*. MASSON, S.A. Barcelona-España, 1997, p. 1226.
48. Daghashtanli, N.; Rossa, M.; Selistre-de-Araujo. H.; Tedesco, A.; Borissevitch, I.; Degterev, I. *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*, **2004**, *75*, 27-32.
49. Restrepo, A.; Robledo, J.; Leiderman, E.; Restrepo, M.; Botero, D.; Bedoya, V. *Enfermedades Infecciosas*. Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia, 2003, p. 607.
50. Vaughan, J.R.; Anderson, G. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 2607-2608.

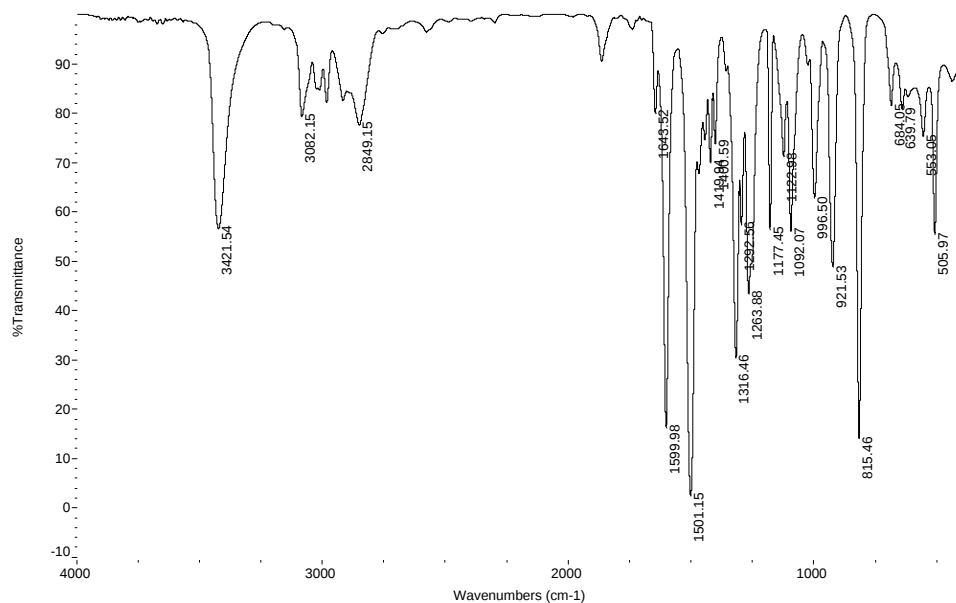
51. Özdemir, Z.; Kandilci, B.; Gümüşel, B.; Çalıs, Ü.; Bilgin, A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, 42, 373-379.
52. Wang, Y.; Tang, J.; Wang, R.; Yang, L.; Dong, Z.; Shen, X.; Liu, J.; Zheng, Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2007**, 355, 1091-1095.
53. Kim, Y.; Zwart, M.; Chang, L.; Moro, S.; Künzel, V.; Melman, N.; Ijzerman, P.; Jacobson, K. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 2835-2845.
54. Ikemoto, T.; Ito, T.; Nishiguchi, A.; Miura, S.; Tomimatsu, K. *Org. Proc. Res. Dev.*, **2005**, 9, 168-173.
55. Proctor, W.; Ross, I.; Tapia, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1972**, 1803-1807.
56. Vargas, L.; Rozo, W.; Kouznetsov, V. *Heterocycles*, **2000**, 53, 785-796.
57. Mori, M.; Kudo, S.; Ban, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1979**, 771-774.
58. Boger, D. L.; Turnbull, P. J. *Org. Chem.*, **1997**, 62, 5849-5863.
59. Anastasiou, D.; Jackson, R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 1205-1206.
60. Fujita, K.; Yamamoto, K.; Yamaguchi, R. *Org. Lett.*, **2002**, 16, 2691-2694.
61. Liard, A.; Quiclet, B.; Saicie, R.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1759-1762.
62. Vargas, A. C.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 6165-6173.
63. Rauk, A. *Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry*. John Wiley & Sons. USA, 2001, p. 161.
64. PADWA, A. Pearson, W. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*. John Wiley & Sons. USA, 2002, p. 2.
65. Pellissier, H. *Tetrahedron* xx, **2007**, 1-51.
66. Ege, S. *Química Orgánica, Estructura y Reactividad*. Editorial Reverte, S. A, Barcelona, 2000, p. 1322.
67. Kobayashi, S.; Jørgensen, K. *1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrones*. John Wiley & Sons, USA, 2001, pp.216-218.
68. Frauenfelder, C.; Borschberg, H. *Helv. Chim. Acta*, **2000**, 83, 1753-1765.

69. Frauenfelder, C.; Schmid, G.; Vogelsang, T.; Borschberg, H. *Chimia*, **2001**, 55, 828-830.
70. Weinreb, S. *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 2531-2549.
71. Werner, K.; De los Santos, J.; Weinreb, S. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 4865-4873.
72. Weinreb, S. *Acc. Chem. Res.*, **2003**, 36, 59-65.
73. Garrido, L.; Zubia, E.; Ortega, M. J.; Salva, J. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 293-299.
74. Jeong, J.; Weinreb, S. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2309-2312.
75. Lutz, R. *Chem. Rev.*, **1984**, 84, 205-247.
76. Correa, A.; Tellitu, I.; Domínguez, E.; Sanmartín, R. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 8316-8319.
77. Murahashi, S.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, Sh. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1736-1744.
78. Murahashi, Sh.; Imada, Y.; Ohtake, H. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6170-6172.
79. Eberhard, B. *Structure Elucidation by NMR in Organic*. John Wiley & Sons. USA, 2002, pp. 42-45.
80. Tufariello, J.; Gatrone, R. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 31, 2753-2756.
81. Goti, A.; Cardona, F.; Faggi, E.; Liguori, F.; Cacciarini, M. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 2315-2318.
82. Iida, H.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 20, 1913-1914.

ANEXOS

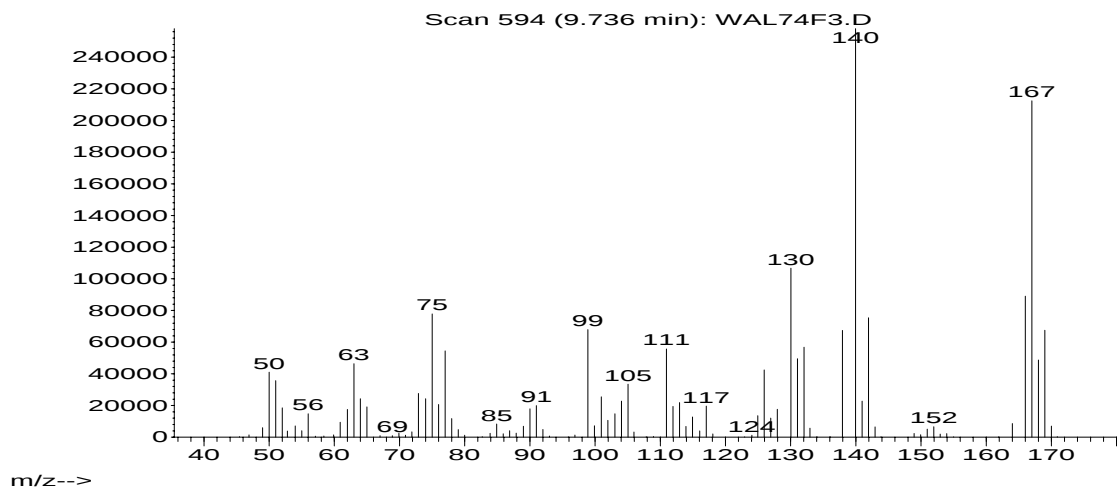
ANEXOS 1. ESPECTROS DE IR Y MS DE LA N-ALIL-ANILINA (1a)

Anexo 1.1 Espectro de IR



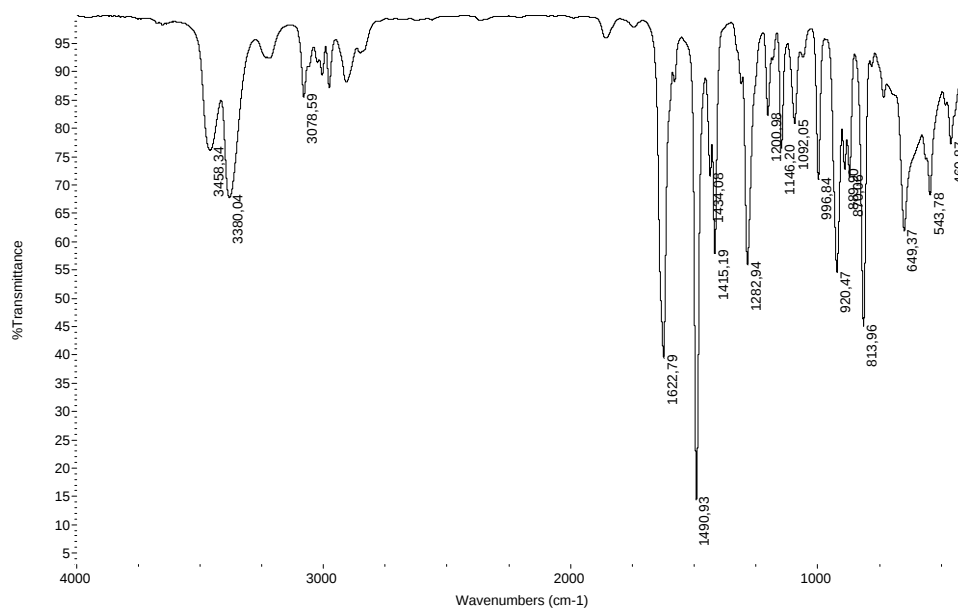
Anexo 1.2 Espectro de MS

Abundance

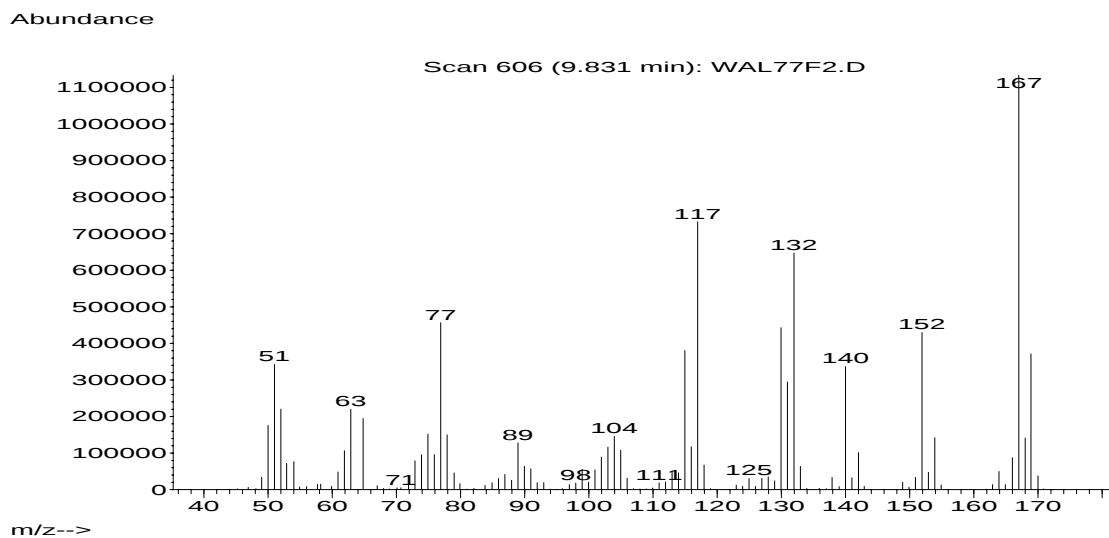


ANEXOS 2. ESPECTROS DE IR Y MS DE LA *orto*-ALIL-ANILINA (**3a**)

Anexo 2.1 Espectro de IR

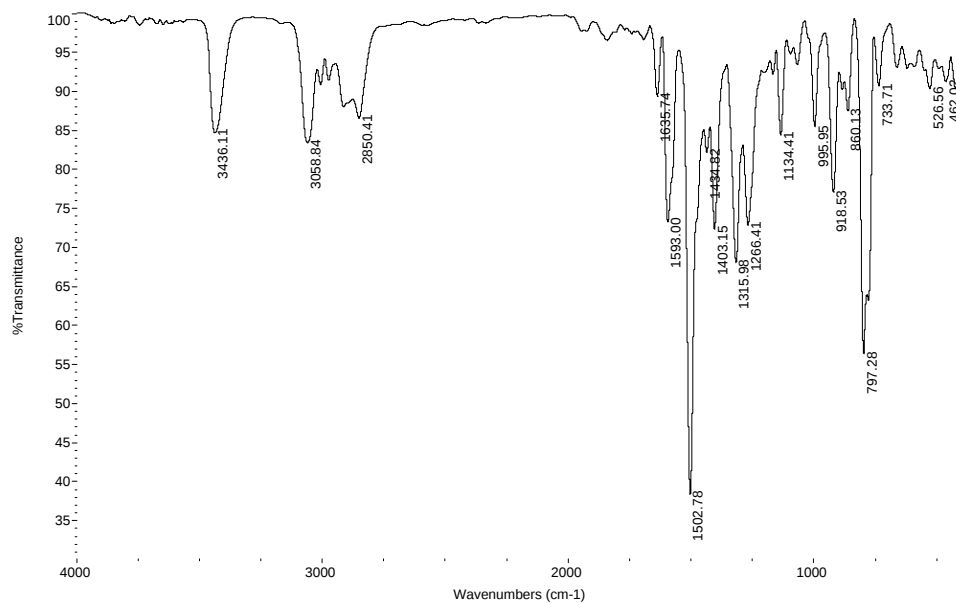


Anexo 2.2 Espectro de MS

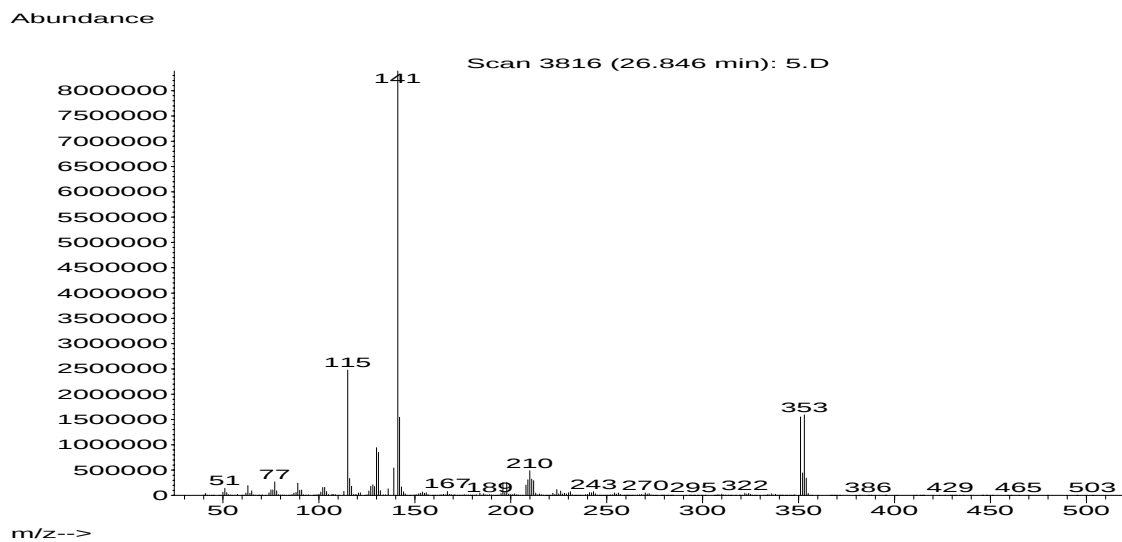


ANEXO 3. ESPECTROS DE IR, MS Y RMN DE LA 2-ALIL-N-(1-NAFTILMETIL)ANILINA (**4c**)

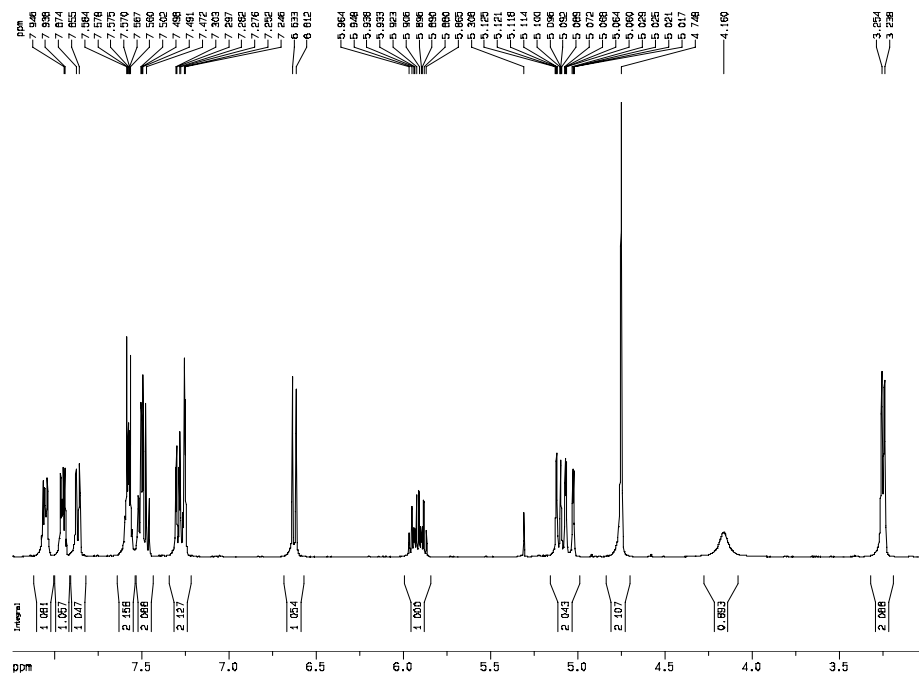
Anexo 3.1 Espectro de IR



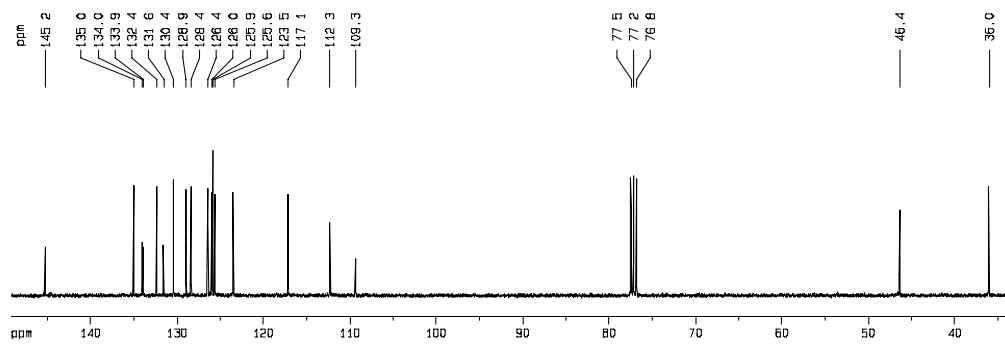
Anexo 3.2 Espectro de MS



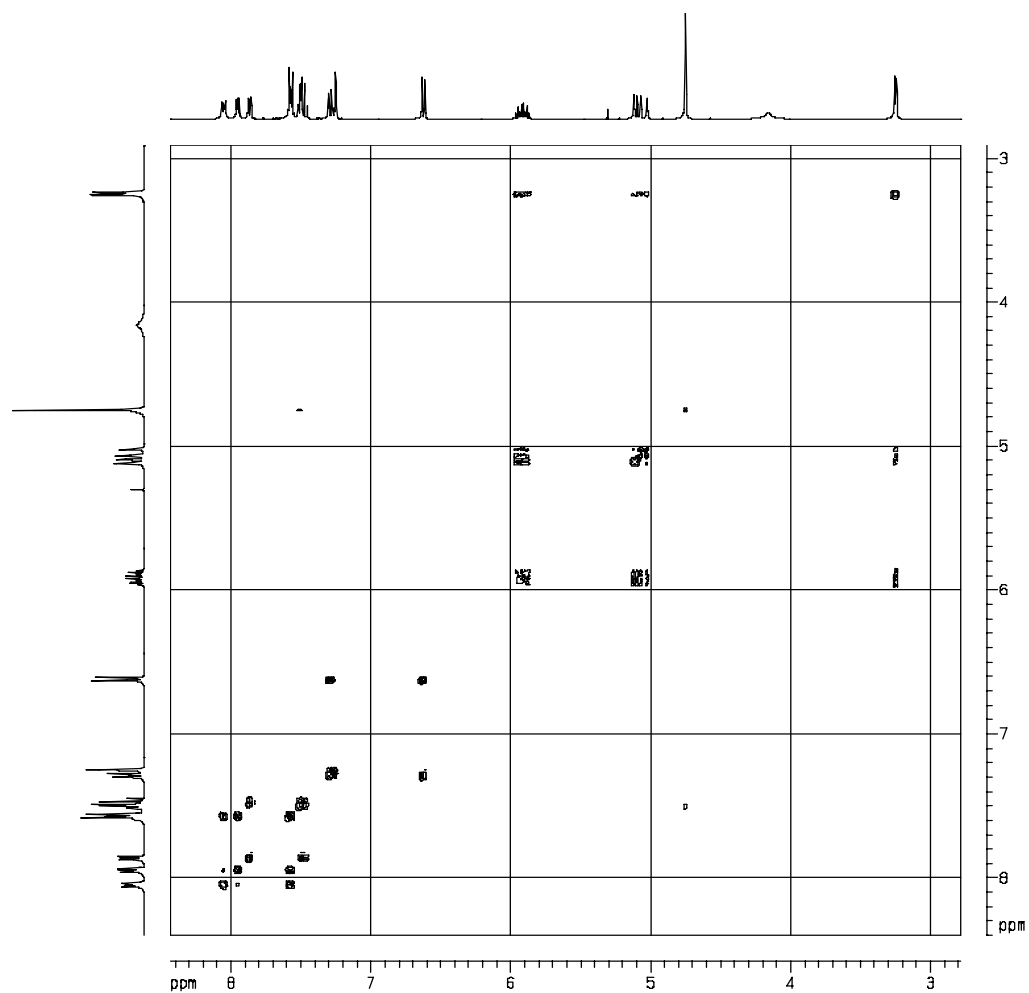
Anexo 3.3 Espectro de RMN ^1H



Anexo 3.4 Espectro de RMN ^{13}C

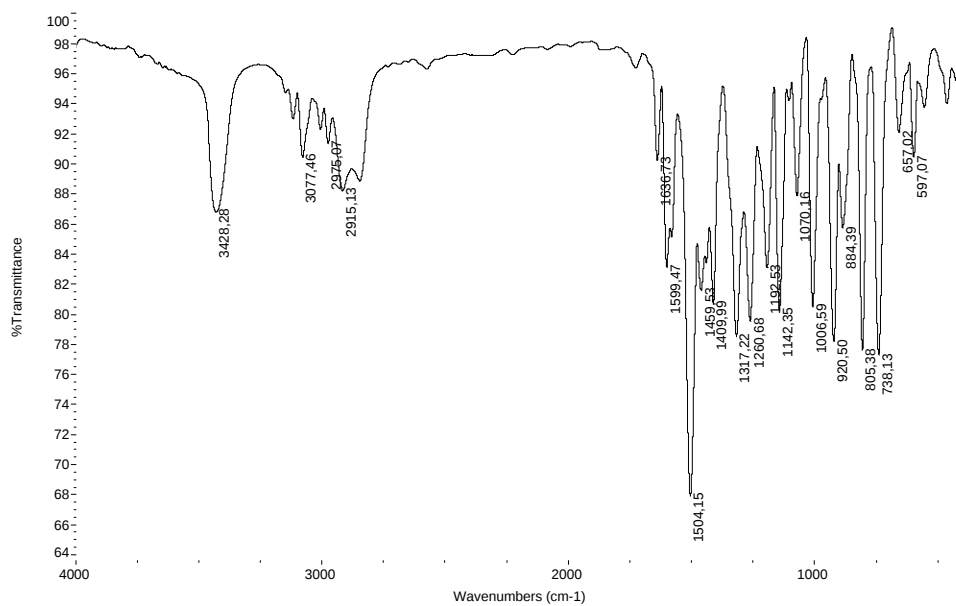


Anexo 3.5 Espectro COSY ^1H - ^1H

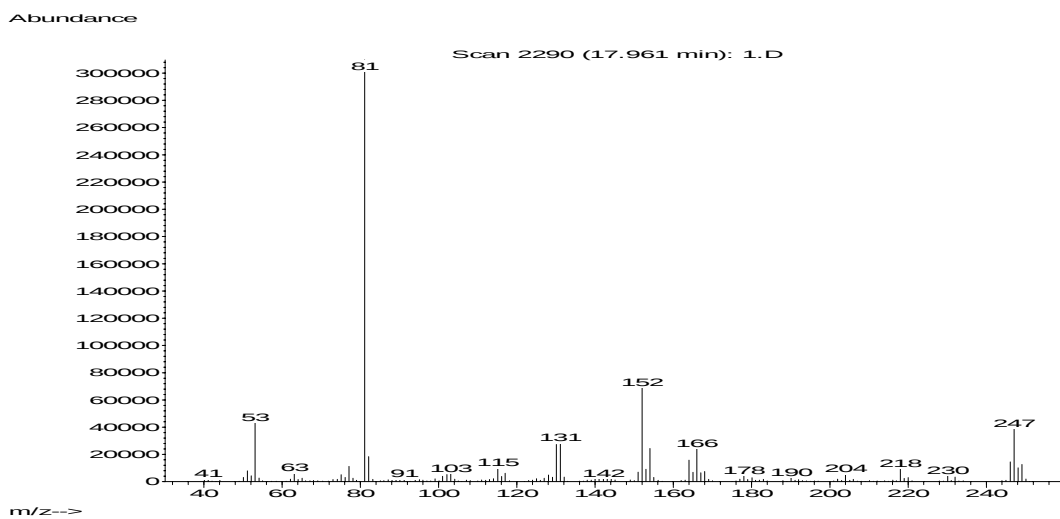


ANEXO 4. ESPECTROS DE IR, MS Y RMN DE LA 2-ALIL-N-(2-FURILMETIL)ANILINA (**4d**)

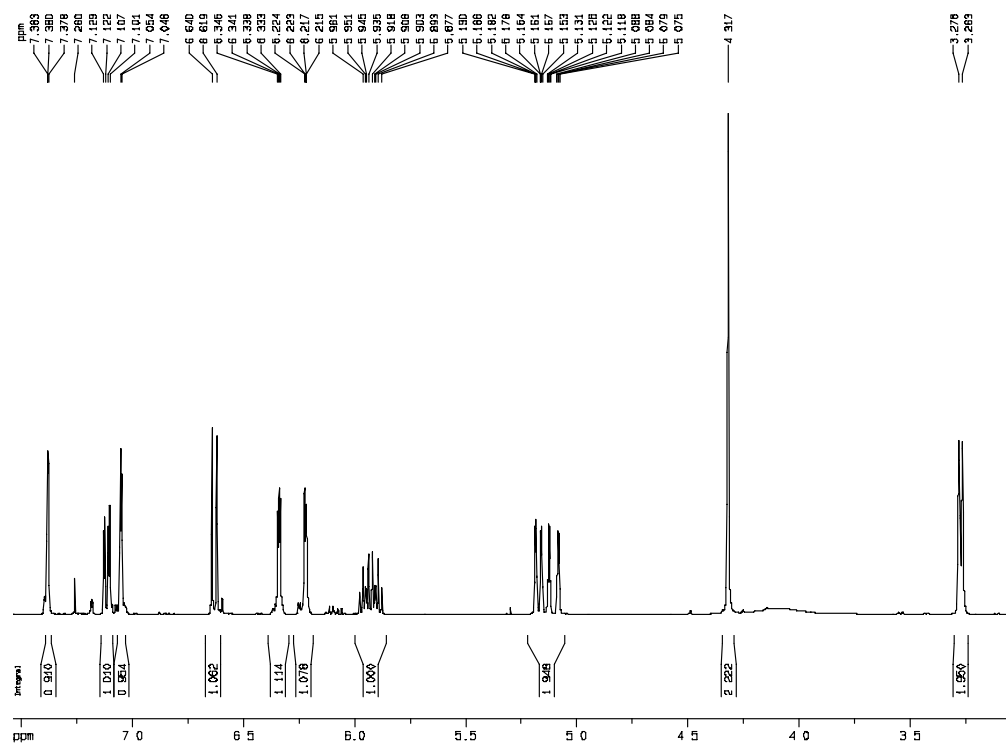
Anexo 4.1 Espectro de IR



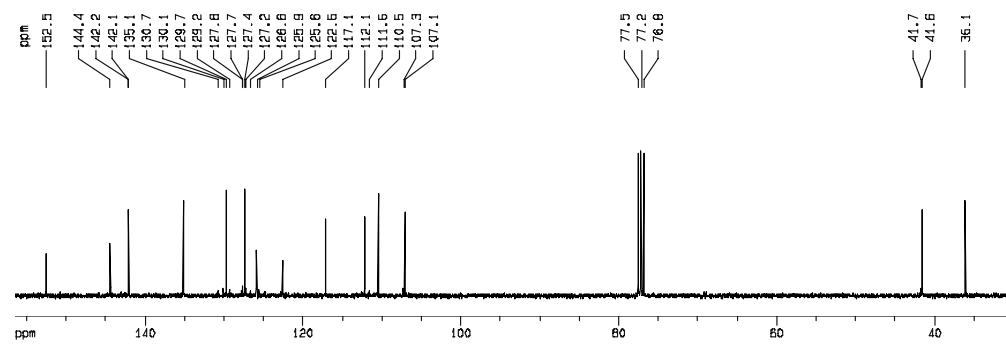
Anexo 4.2 Espectro de MS



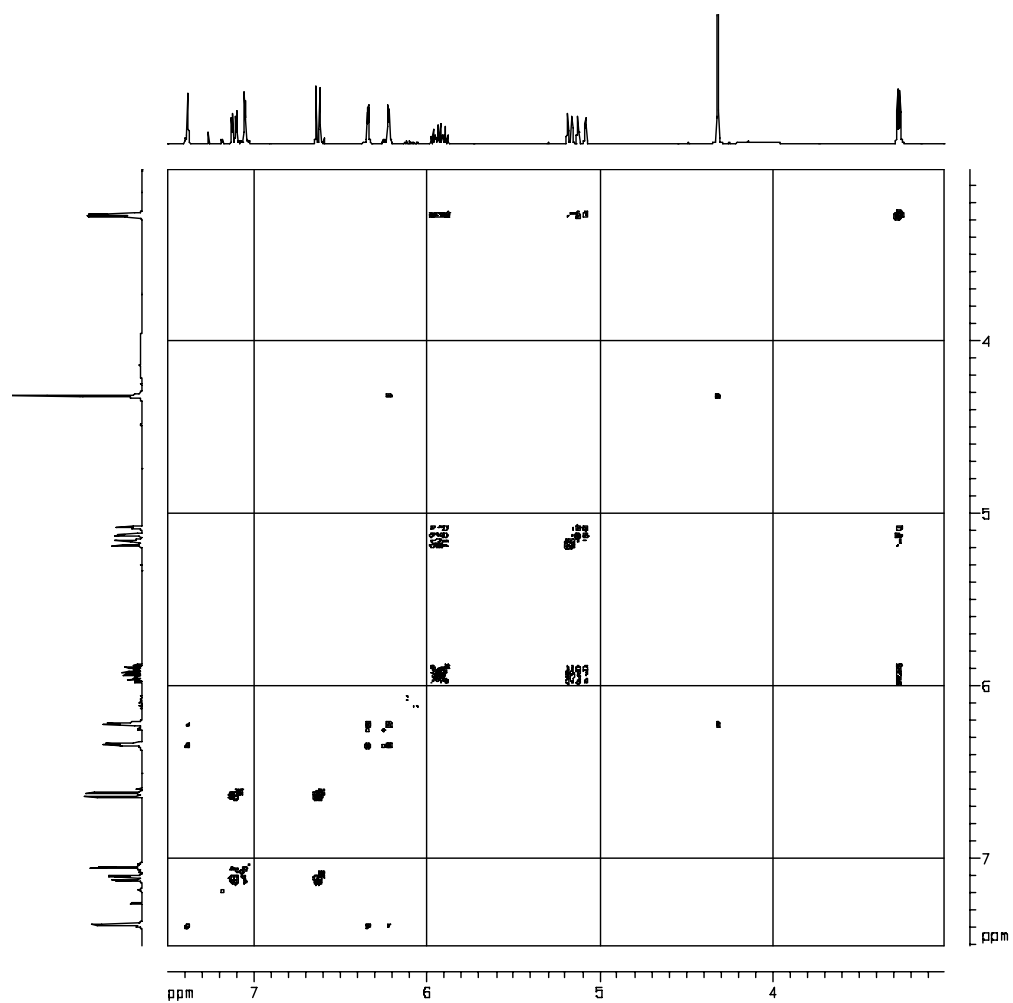
Anexo 4.3 Espectro de RMN ^1H



Anexo 4.4 Espectro de RMN ^{13}C

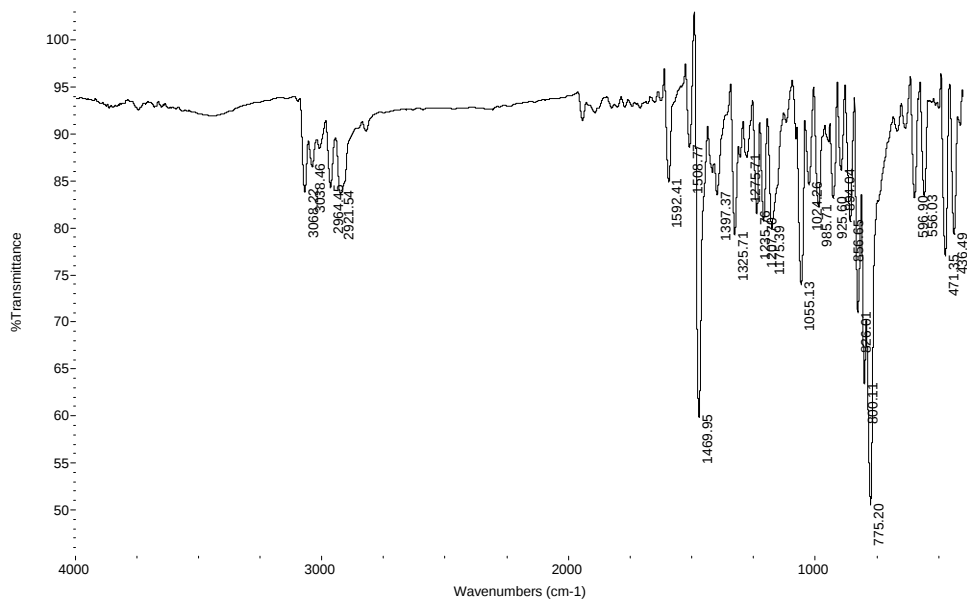


Anexo 4.5 Espectro COSY ^1H - ^1H

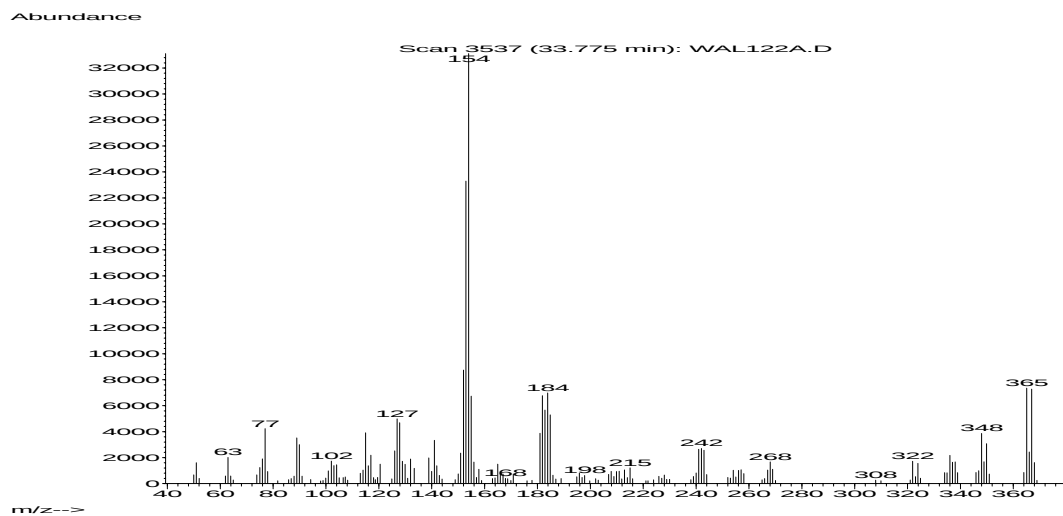


ANEXO 5. ESPECTROS DE IR, MS Y RMN DEL CICLOADUCTO (5c)

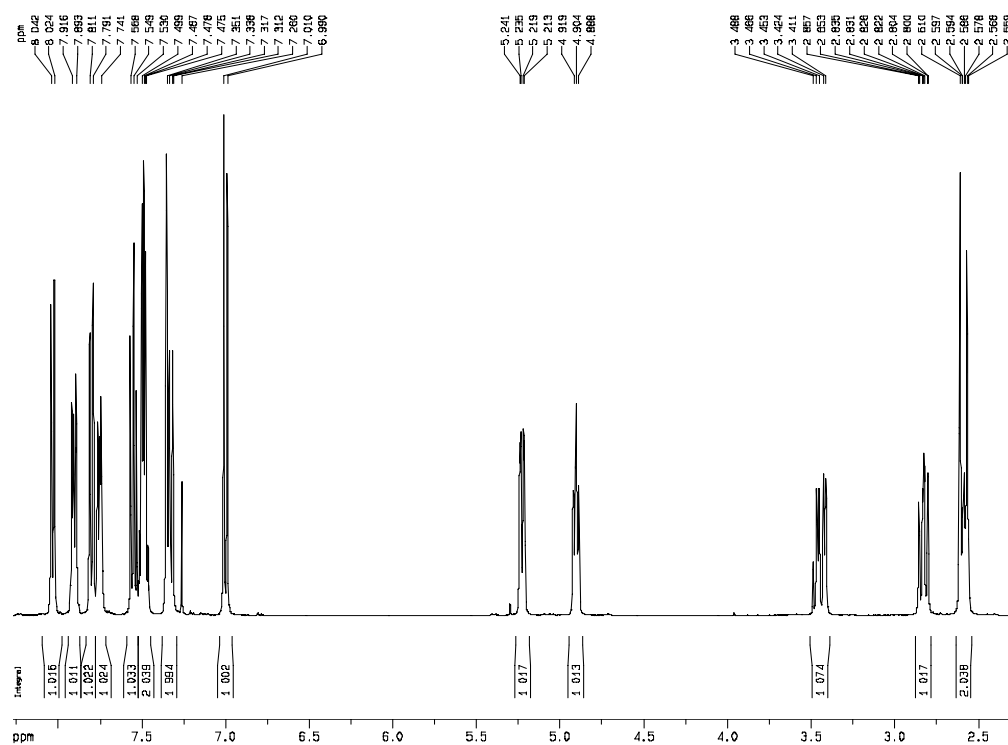
Anexo 5.1 Espectro de IR



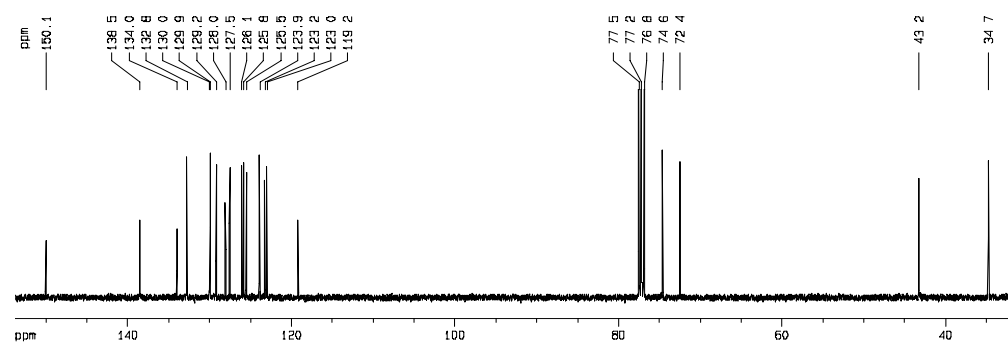
Anexo 5.2 Espectro de MS



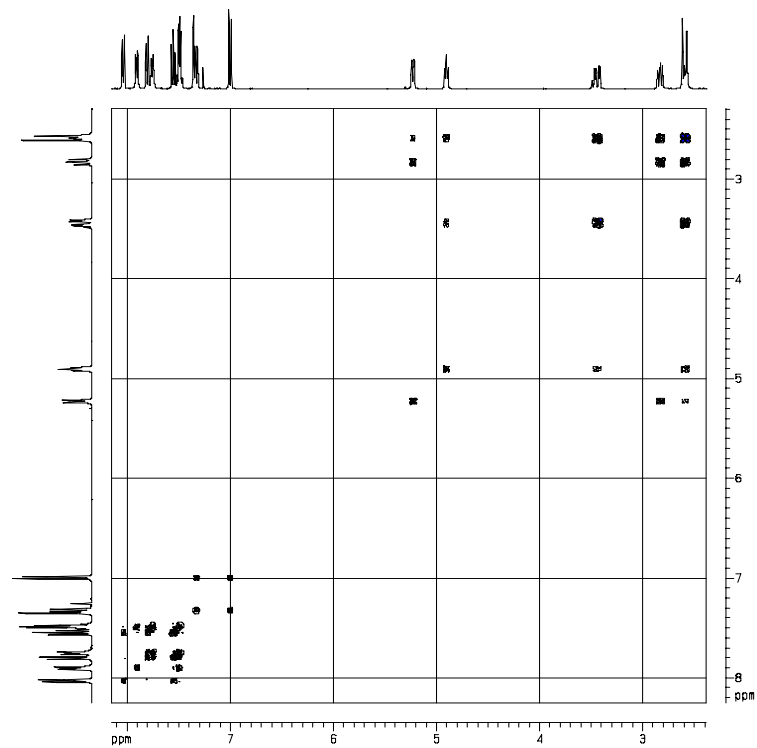
Anexo 5.3 Espectro de RMN ^1H



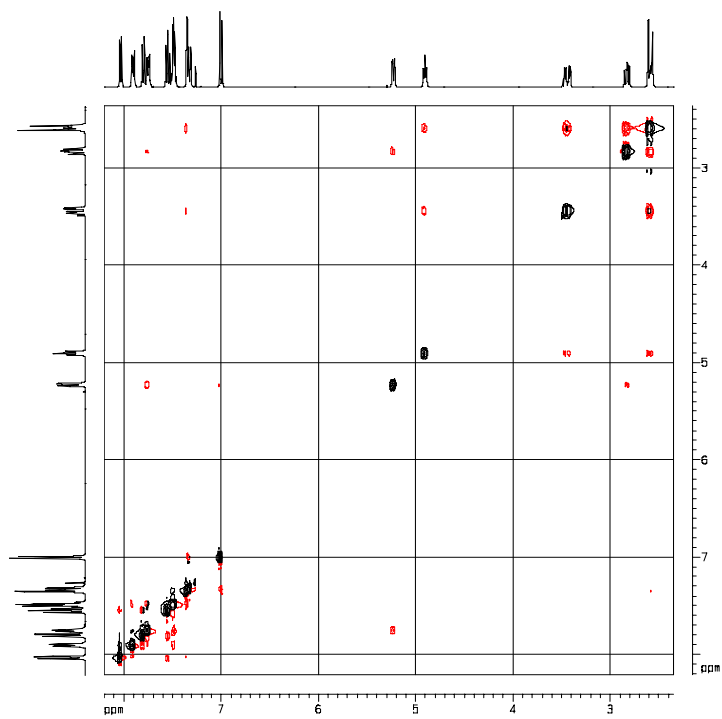
Anexo 5.4 Espectro de RMN ^{13}C



Anexo 5.5 Espectro COSY ^1H - ^1H

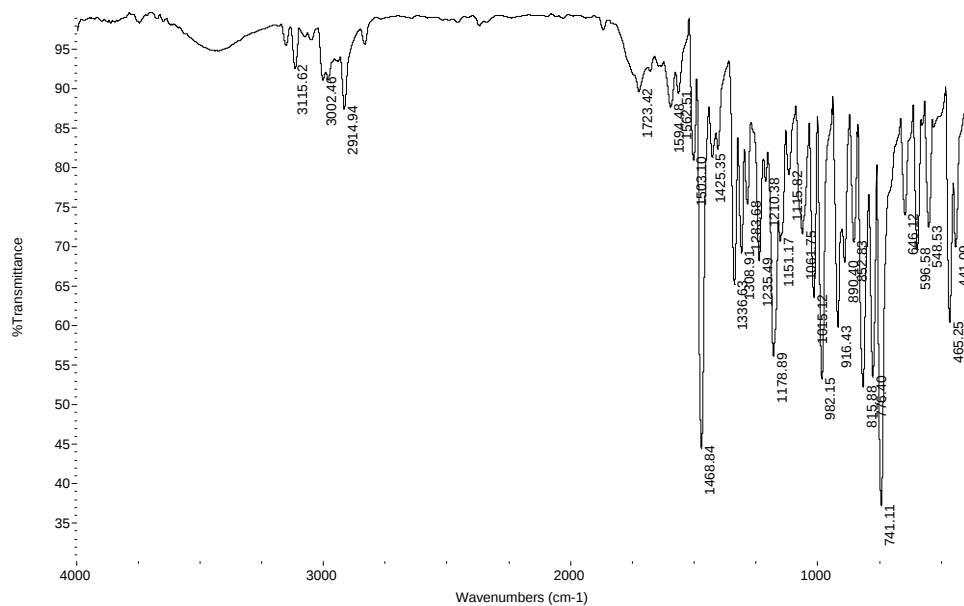


Anexo 5.6 Espectro NOESY

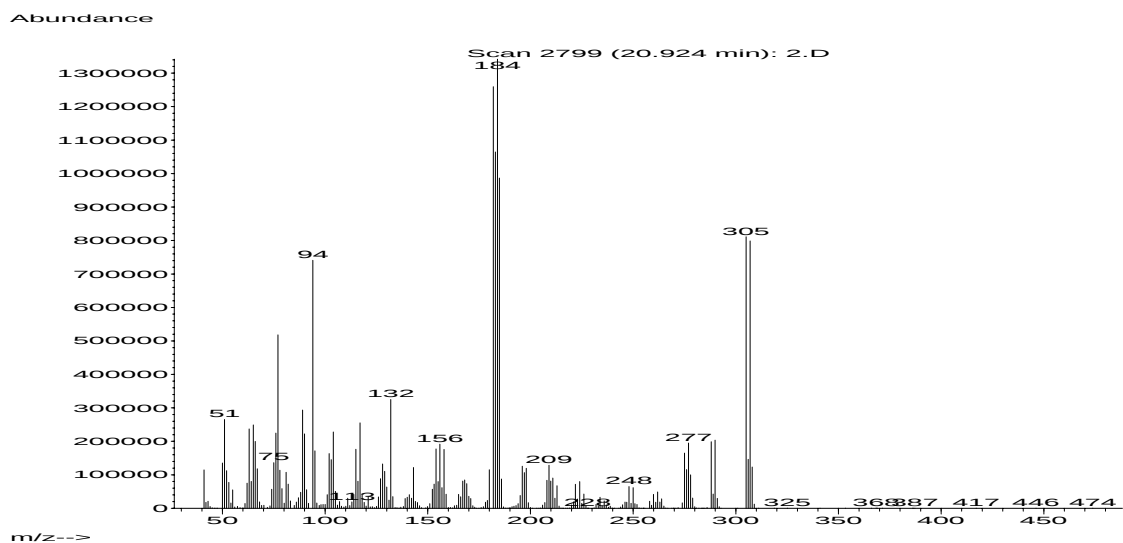


ANEXO 6. ESPECTROS DE IR, MS Y RMN DEL CICLOADUCTO (5f)

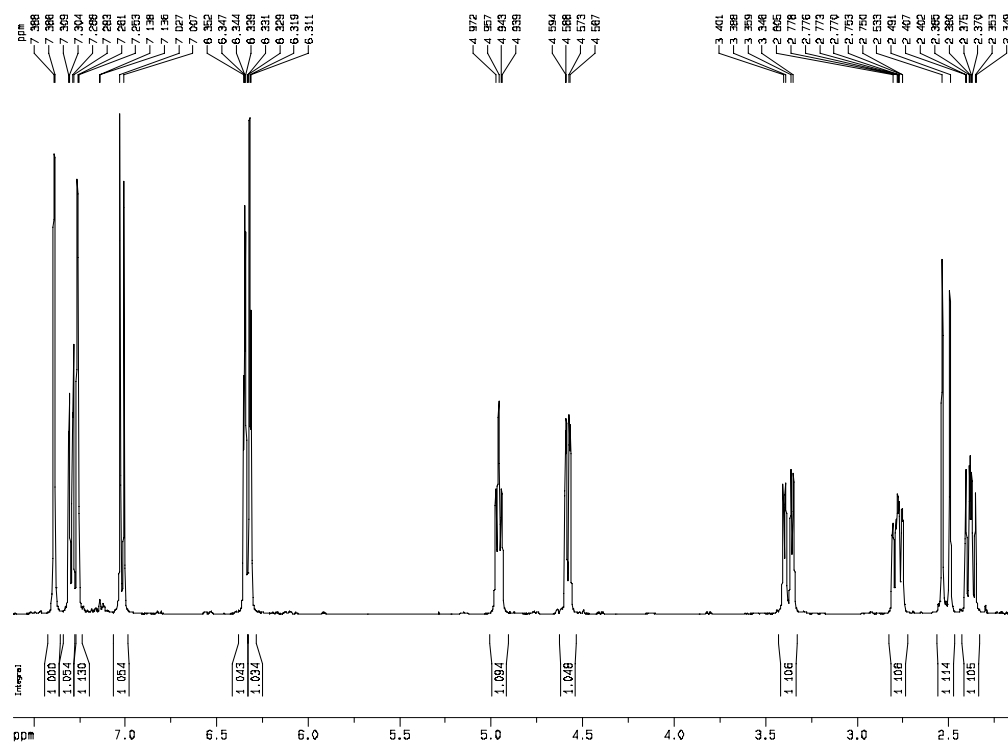
Anexo 6.1 Espectro de IR



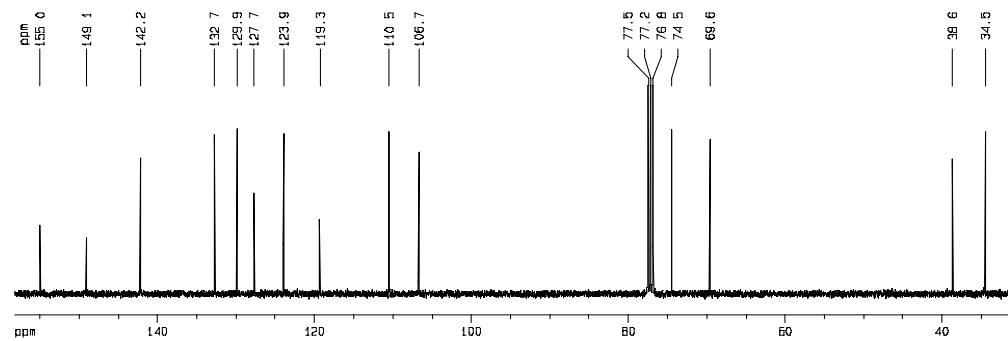
Anexo 6.2 Espectro de MS



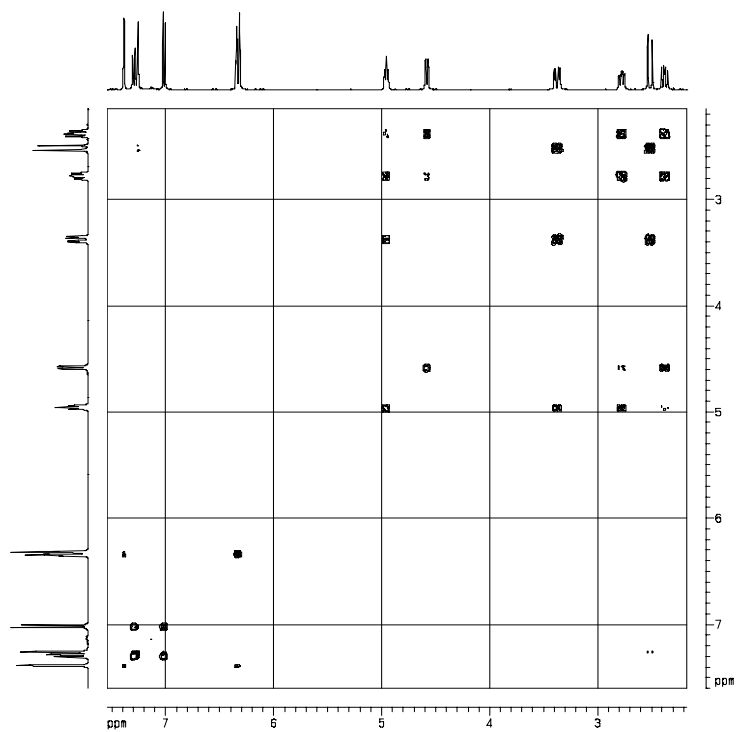
Anexo 6.3 Espectro de RMN ^1H



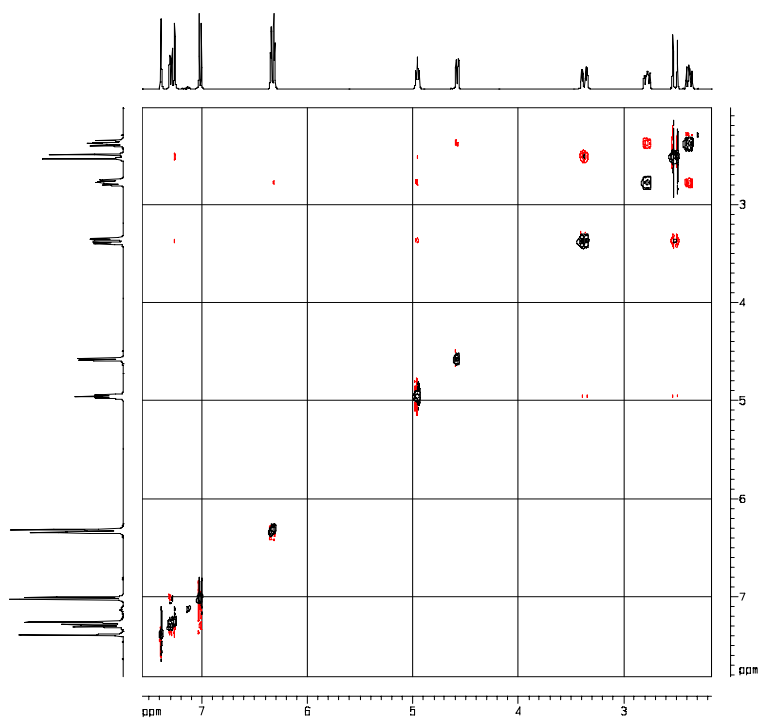
Anexo 6.4 Espectro de RMN ^{13}C



Anexo 6.5 Espectro COSY ^1H - ^1H

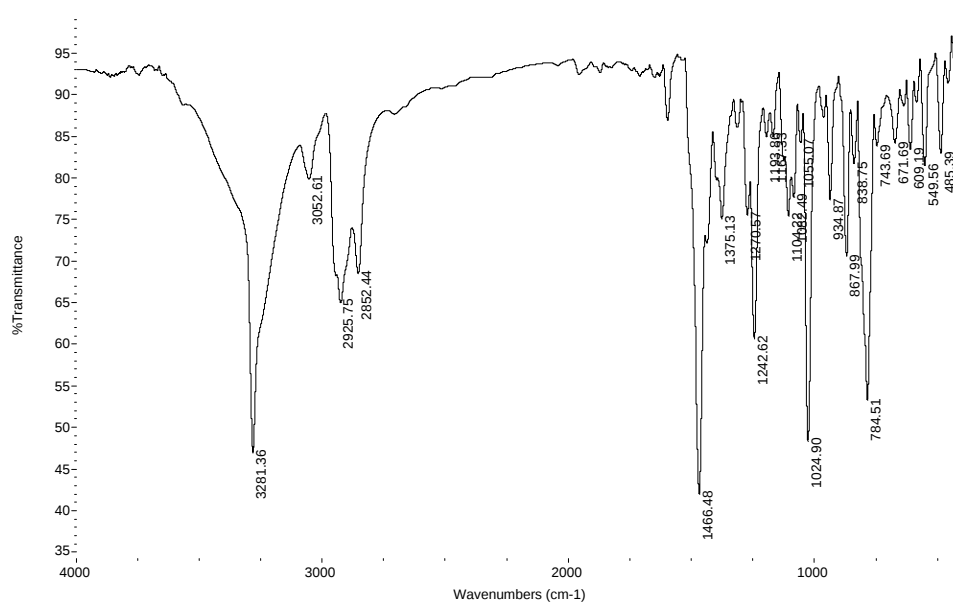


Anexo 6.6 Espectro NOESY

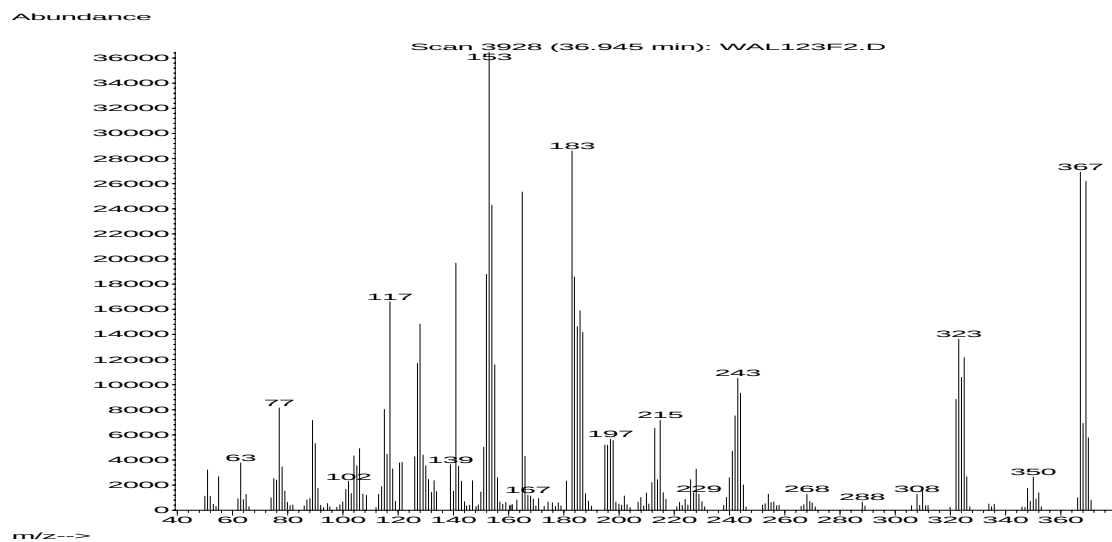


ANEXO 7. ESPECTROS DE IR, MS Y RMN DE LA TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA (**6c**)

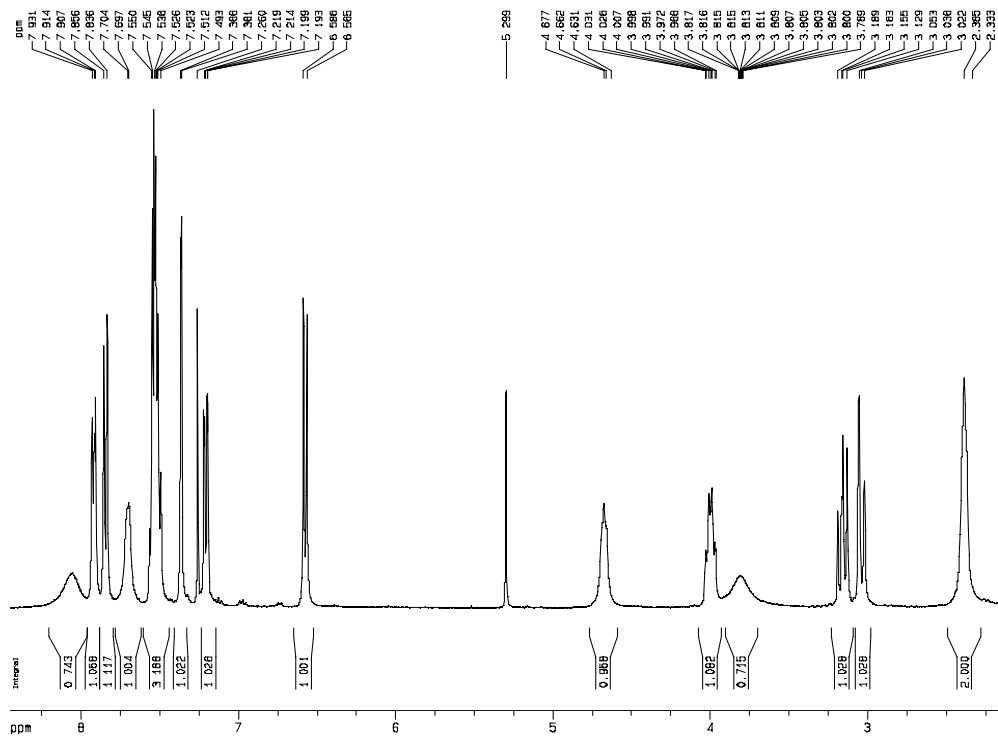
Anexo 7.1 Espectro de IR



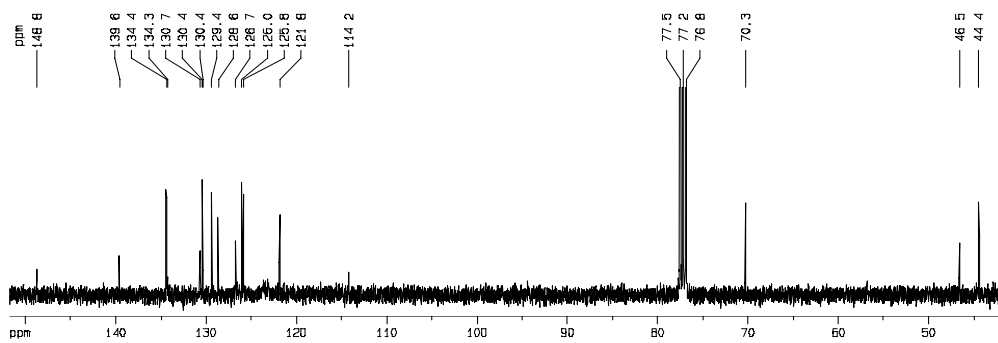
Anexo 7.2 Espectro de MS



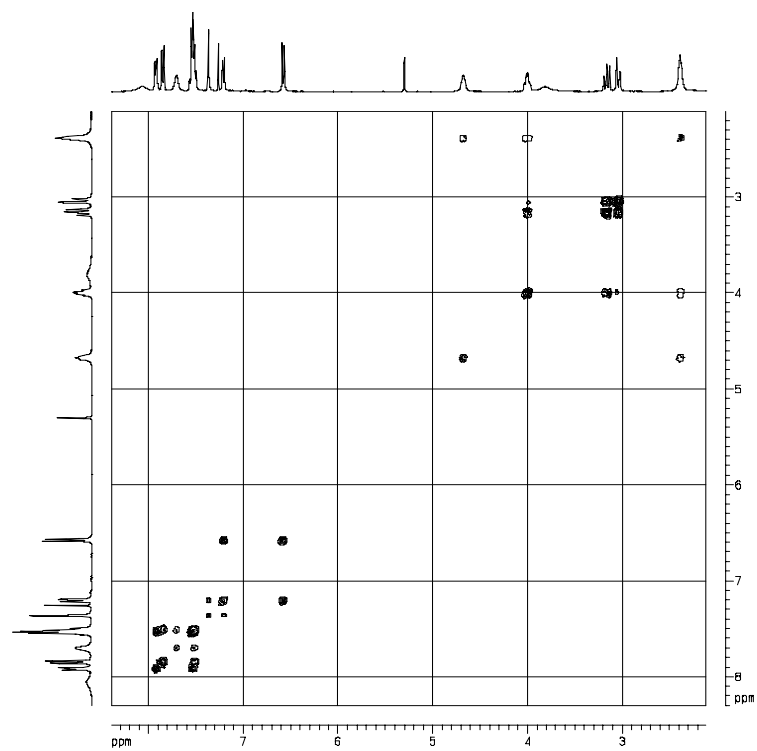
Anexo 7.3 Espectro de RMN ^1H



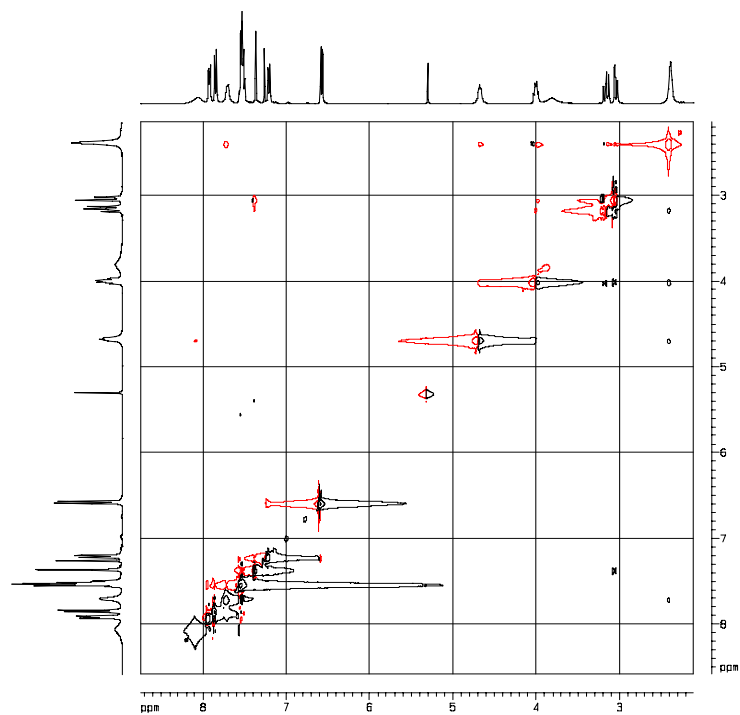
Anexo 7.4 Espectro de RMN ¹³C



Anexo 7.5 Espectro COSY ^1H - ^1H

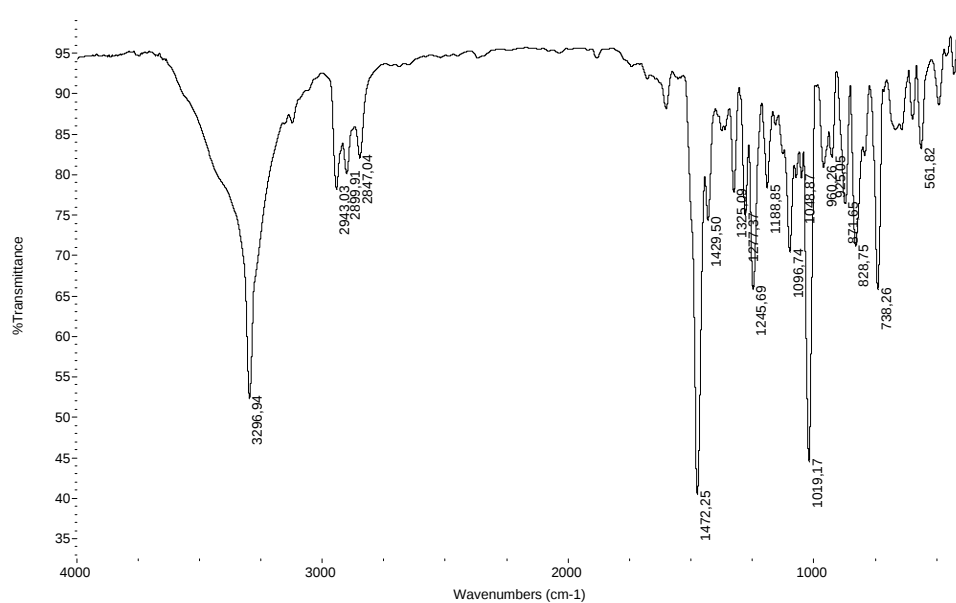


Anexo 7.6 Espectro NOESY

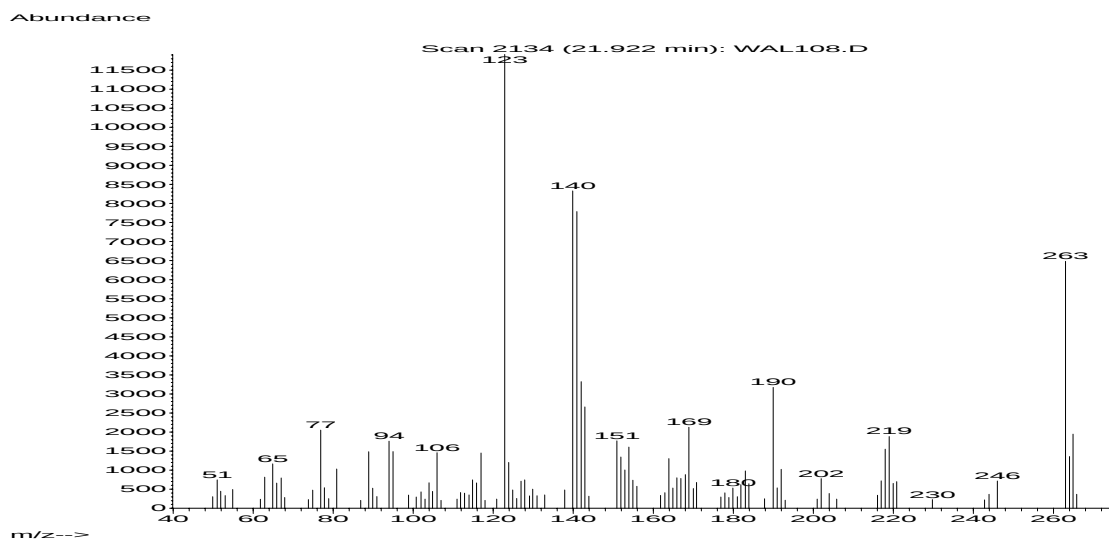


ANEXO 8. ESPECTROS DE IR, MS Y RMN DE LA TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA (**6d**)

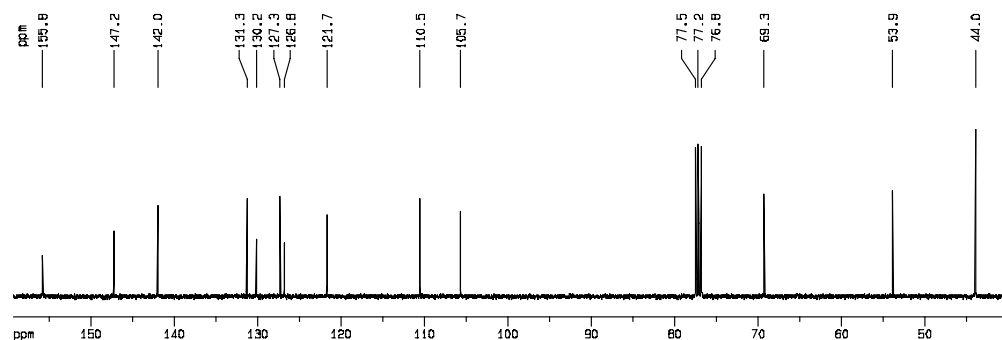
Anexo 8.1 Espectro de IR



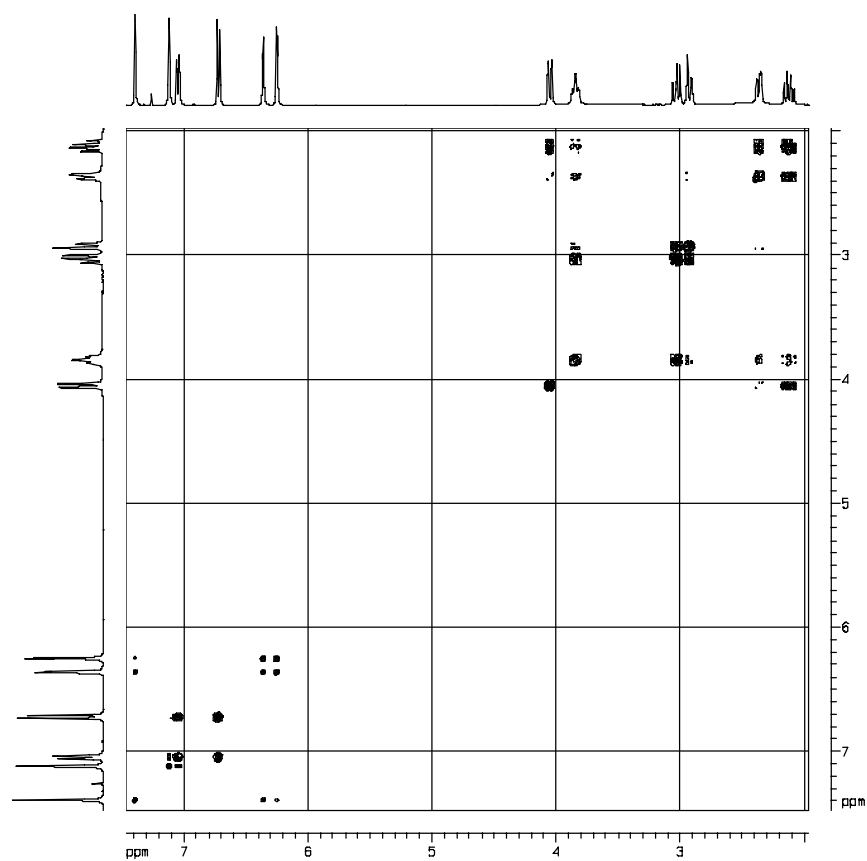
Anexo 8.2 Espectro de MS



Anexo 8.3 Espectro de RMN ^{13}C



Anexo 8.4 Espectro COSY ^1H - ^1H



Anexo 9.1 Espectro de RMN ¹H

