

**ESTUDIO DEL POTENCIAL SINTETICO DE LAS β -ALIL- α -
NAFTILAMINA N-SUSTITUIDAS Y LAS N-(2-ALILBENCIL
SUSTITUIDO)ANILINAS EN LA CONSTRUCCION DE LOS SISTEMAS
HETEROCICLICOS DE LA NAFTO[1,2-*b*]AZEPINA Y LA
DIBENZO[*b,e*]AZEPINA**

ANDRES FELIPE YEPES PEREZ

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUIMICA
LABORATORIO DE SINTESIS ORGANICA
BUCARAMANGA, AGOSTO DE 2008**

**ESTUDIO DEL POTENCIAL SINTETICO DE LAS β -ALIL- α -
NAFTILAMINA N-SUSTITUIDAS Y LAS N-(2-ALILBENCIL
SUSTITUIDO)ANILINAS EN LA CONSTRUCCION DE LOS SISTEMAS
HETEROCICLICOS DE LA NAFTO[1,2-*b*]AZEPINA Y LA
DIBENZO[*b,e*]AZEPINA**

ANDRES FELIPE YEPES PEREZ

Trabajo de investigación para optar al título de Magíster en Química

Director de la Investigación

Dr. Alirio Palma Rodríguez, Ph.D.

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUIMICA
LABORATORIO DE SINTESIS ORGANICA
BUCARAMANGA, AGOSTO DE 2008**

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A mi novia **Yuri Hernández**, por ser mi compañera y por su amor y apoyo brindado durante nuestro tiempo juntos.

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

A mis amigos, **Jorge Quintero** y **Alejandro García** por las discusiones científicas y personales durante el desarrollo de mi maestría.

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

A mis compañeros del Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO), por su amistad y apoyo durante la realización de este trabajo de investigación.

ABREVIATURAS Y ACRONIMOS

A	Asimétrica
Atm	Atmósferas
°C	Grados centígrados
CCF	Cromatografía en capa fina
CG-EM	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
DMSO	Dimetil sulfóxido
DMF	Dimetilformamida
eV	Electronvoltio
F	Flexión
FMO	Frontier Molecular Orbital
g	Gramos
g/mol	Gramos por mol
h	Horas
Hz	Hertzios
H _{ax}	Hidrógeno ecuatorial
H _{eq}	Hidrógeno axial
H,H-COSY	Correlation Spectroscopy
HMQC	Heteronuclear Múltiple-Quantum Correlation
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HTX	Histrionicotoxina
i.p.	Intraperitoneal
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
<i>m/z</i>	Relación masa sobre carga
M ⁺	Ión molecular
MAO	Monoamina Oxidasa
min	Minutos
mL	Mililitro
MTT	3-(4,5-dimetil tiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolium bromuro

N-BOC	N-(terc-butiloxicarbonilo)
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
PPA	Acido polifosfórico
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de protones
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de carbono-13
S	Simétrica
SNC	Sistema nervioso central
T	Tensión
T.f.	Temperatura de fusión
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
t _R	Tiempo de retención
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana

TABLA DE CONTENIDO

	Pag.
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ESTADO DEL ARTE. FUNDAMENTO TEORICO	6
Aspectos estructurales y biológicos de las dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas y naftoazepinas	6
Construcción de núcleos dibenzoazepínicos y naftoazepínicos	11
Síntesis por expansión del anillo central de la fenantrona; reacción de Schmidt	11
Síntesis de 11-fenildibenzo[<i>b,e</i>]azepinas a partir de N-bencilanilinas	12
Síntesis de 5,6-dihidro-11-oxodibenzo[<i>b,e</i>]azepinas a partir de N-bencilanilinas	13
Síntesis de derivados tetracíclicos de la dibenzo[<i>b,e</i>]azepina por ciclación intramolecular del alcohol 2-aminobencílico N-sustituido	14
Síntesis de dibenzo[<i>b,e</i>]azepin-6,11-dionas mediante la ciclación de monoamidas del ácido ftálico	15
Síntesis de dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas a partir de anilinas orto-bencil sustituidas	15
Obtención de sistemas tetracíclicos de la dibenzo[<i>b,e</i>]azepina a partir de anilinas orto-bencil sustituidas	16
Síntesis del sistema tricíclico de la nafto[1,2- <i>b</i>]azepina	
Síntesis de análogos estructurales del sistema de la nafto[1,2- <i>b</i>]azepina	16
Aspectos teóricos adicionales que soportan el presente trabajo de investigación	20
Transposiciones sigmatrópicas-[3,3]	22
Reacciones de cicloadición	
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
	26

4. OBJETIVOS	37
Objetivo general	41
Objetivos específicos	41
5. PARTE EXPERIMENTAL	41
Obtención de las <i>N</i> -bencilo sustituido- α -naftilaminas 1a-k	42
Obtención de las <i>N</i> -alil- <i>N</i> -bencilo sustituido- α -naftilaminas 2a-k	43
Reordenamiento amino-Claisen de las <i>N</i> -alil- <i>N</i> -bencilo sustituido- α -naftilaminas 2a-k .	46
Obtención de la <i>N</i> -alil- α -naftilamina 4 y la β -Alil- α -naftilamina 5	49
5.5. Obtención de las β -alil- α -naftilaminas <i>N</i> -bencilo sustituidas 3l,m	52
5.6. Oxidación de las β -alil- α -naftilaminas 3a-m . Preparación de los cicloaductos 6a-m	53
5.7. Escisión reductiva de las exo-2-aril-1,4-epoxi-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepinas 6a-l	54
5.8. Preparación de la <i>O</i> -alilisovainillina 8 , la 2-alilisovainillina 9 y el 2-alil-veratraldehído 10	58
5.9. Preparación de las <i>N</i> -aril- <i>N</i> -bencil sustituido-aminas 11a-d	62
5.10. <i>N,O</i> -Diacetilación de la amina secundaria 11d	64
5.11. <i>N,O</i> -Dimetilación de la amina secundaria 11b	66
5.12. Ciclación intramolecular de las aminas 11a,c , 12 y 13 .	67
Obtención de los 2,3-dihidrobenzofuranos 14 – 17	68
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	
Obtención de las <i>N</i> -bencil- α -naftilaminas 1a-k	71
Obtención de las <i>N</i> -alil- <i>N</i> -bencilo-sustituido- α -naftilaminas 2a-k	74
Obtención de las β -alil- α -naftilaminas 3a-m	77
Síntesis de las nuevas 2-aril-1,4-epoxinafto[1,2- <i>b</i>]azepinas	

6a-m , mediante la secuencia oxidación/cicloaddición	88
intramolecular 3+2-dipolar de las β -alil- <i>N</i> -bencil- α -naftilaminas	101
3a-m	
Obtención de las <i>cis</i> -2-aril-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepinas 7a-l , mediante la escisión reductiva de las <i>exo</i> -2-aril-1,4-epoxi-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>] azepinas 6a-l	119
Intento de síntesis de nuevas dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas usando como precursor clave la isovainilla	
Preparación de la 2-alilisovainilla 9 mediante la <i>O</i> -alilación de la isovainillina y posterior reordenamiento Claisen de la <i>O</i> -alilisovainillina 8	132
Preparación de las <i>N</i> -2-alilbencilanilinas 11a-d , mediante la amino-reducción indirecta de los aldehídos 9 y 10 con aminas aromáticas	135
Ciclación electrofílica intramolecular de las <i>N</i> -2-alilbencilanilinas 11a-d	143
7. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS ENSAYADOS. ACTIVIDAD SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA	156
7.1 Ensayos sobre el SNC: actividad ansiolítica, sedante e hipnótica(anestésica) de los compuestos evaluados	
7.2 Ensayos de Actividad Antiparasitaria	156
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	168
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	172
ANEXOS	174
	179

LISTA DE ANEXOS

	Pag.
Anexo 1.1. Espectro de infrarrojo de la <i>N</i> -alil- <i>N</i> -(3-metoxibencil)- α -naftilamina <u>2c</u>	180
Anexo 1.2. Espectro de masas de la <i>N</i> -alil- <i>N</i> -(3-metoxibencil)- α -naftilamina <u>2c</u>	180
Anexo 1.3. Espectro de RMN ^1H de la <i>N</i> -alil- <i>N</i> -(3-metoxibencil)- α -naftilamina <u>2c</u>	181
Anexo 1.4. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la <i>N</i> -alil- <i>N</i> -(3-metoxibencil)- α -naftilamina <u>2c</u>	181
Anexo 2.1. Espectro de infrarrojo de la <i>N</i> -alil- <i>N</i> -(2-clorobencil)- α -naftilamina <u>2j</u>	182
Anexo 2.2. Espectro de masas de la <i>N</i> -alil- <i>N</i> -(2-clorobencil)- α -naftilamina <u>2j</u>	182
Anexo 2.3. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la <i>N</i> -alil- <i>N</i> -(2-clorobencil)- α -naftilamina <u>2j</u> .	183
Anexo 3.1. Espectro de infrarrojo de la <i>N</i> -alil- α -naftilamina <u>4</u>	184
Anexo 3.2. Espectro de infrarrojo de la β -alil- α -naftilamina <u>5</u>	184
Anexo 4.1. Espectro de infrarrojo de la β -alil- <i>N</i> -(3-metoxibencil)- α -naftilamina <u>3c</u>	185
Anexo 4.2. Espectro de masas de la β -alil- <i>N</i> -(3-metoxibencil)- α -naftilamina <u>3c</u>	185
Anexo 4.3. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la β -alil- <i>N</i> -(3-metoxibencil)- α -naftilamina <u>3c</u>	186
Anexo 5.1. Espectro de infrarrojo de la β -alil- <i>N</i> -(2-clorobencil)- α -naftilamina <u>3j</u>	186
Anexo 5.2. Espectro de masas de la β -alil- <i>N</i> -(2-clorobencil)- α -naftilamina <u>3j</u>	187

Anexo 5.3. Espectro de RMN ¹ H de la β-alil- <i>N</i> -(2-clorobencil)-α-naftilamina 3j	187
Anexo 5.4. Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la β-alil- <i>N</i> -(2-clorobencil)-α-naftilamina 3j	188
Anexo 5.5. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la β-alil- <i>N</i> -(2-clorobencil)-α-naftilamina 3j	188
Anexo 6.1. Espectro de infrarrojo de la <i>exo</i> -2-(3'-metoxifenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepina 6c	189
Anexo 6.2. Espectro de masas de la <i>exo</i> -2-(3'-metoxifenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepina 6c	189
Anexo 6.3. Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la <i>exo</i> -2-(3'-metoxifenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepina 6c	190
Anexo 6.4. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la <i>exo</i> -2-(3'-metoxifenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepina 6c	190
Anexo 6.6. Espectro de NOESY de la <i>exo</i> -2-(3'-metoxifenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepina 6c	191
Anexo 7.1. Espectro de infrarrojo de la <i>exo</i> -2-(2'-clorofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepina 6j	191
Anexo 7.2. Espectro de masas de la <i>exo</i> -2-(2'-clorofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepina 6j	192
Anexo 7.3. Espectro correlación heteronuclear HSQC de la <i>exo</i> -2-(2'-clorofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepina 6j	192
Anexo 7.4. Espectro NOESY de la <i>exo</i> -2-(2'-clorofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepina 6j	193
Anexo 8.1. Espectro de infrarrojo de la <i>cis</i> -2-(3'-metoxifenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepina 7c	194
Anexo 8.2. Espectro de masas de la <i>cis</i> -2-(3'-metoxifenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepina 7c	194

Anexo 8.3. Espectro de RMN ¹ H de la <i>cis</i> -2-(3'-metoxifenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepina 7c	195
Anexo 8.4. Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la <i>cis</i> -2-(3'-metoxifenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepina 7c	195
Anexo 8.5. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la <i>cis</i> -2-(3'-metoxifenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepina 7c	196
Anexo 8.6. Espectro de NOESY de la <i>cis</i> -2-(3'-metoxifenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepina 7c	196
Anexo 9.1. Espectro de infrarrojo de la <i>cis</i> -2-(2'-clorofenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepina 7j	197
Anexo 9.2. Espectro de masas de la <i>cis</i> -2-(2'-clorofenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepina 7j	197
Anexo 9.3. Espectro correlación heteronuclear HSQC de la <i>cis</i> -2-(2'-clorofenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepina 7j	198
Anexo 10.1 Espectro de infrarrojo de la <i>O</i> -alilsovainillina 8	199
Anexo 10.2 Espectro de infrarrojo de la 2-alilsovainillina 9	199
Anexo 10.3 Espectro de infrarrojo de la 2-alilveratraldehído 10	200
Anexo 11.1 Espectro de infrarrojo de la <i>N</i> -(2-alil-3,4-dimetoxi)bencil- <i>N</i> -(<i>m</i> -anisil)amina 11c	201
Anexo 11.2 Espectro de masas de la <i>N</i> -(2-alil-3,4-dimetoxi)bencil- <i>N</i> -(<i>m</i> -anisil)amina 11c	201
Anexo 11.3 Espectro de RMN ¹ H de la <i>N</i> -(2-alil-3,4-dimetoxi)bencil- <i>N</i> -(<i>m</i> -anisil)amina 11c	202
Anexo 11.4 Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la <i>N</i> -(2-alil-3,4-dimetoxi)bencil- <i>N</i> -(<i>m</i> -anisil)amina 11c	202
Anexo 11.5 Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la <i>N</i> -(2-alil-3,4-dimetoxi)bencil- <i>N</i> -(<i>m</i> -anisil)amina 11c	203
Anexo 12.1 Espectro de infrarrojo de la <i>N</i> -(2-alil-3-hidroxi-4-metoxi)bencil- <i>N</i> -(2,3-dimetilfenil)amina 11d	203

Anexo 12.2	Espectro de masas de la <i>N</i> -(2-alil-3-hidroxi-4-metoxi)bencil- <i>N</i> -(2,3-dimetilfenil)amina <u>11d</u>	204
Anexo 12.3	Espectro de RMN ¹ H de la <i>N</i> -(2-alil-3-hidroxi-4-metoxi)bencil- <i>N</i> -(2,3-dimetilfenil)amina <u>11d</u>	204
Anexo 12.4	Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la <i>N</i> -(2-alil-3-hidroxi-4-metoxi)bencil- <i>N</i> -(2,3-dimetilfenil)amina <u>11d</u>	205
Anexo 12.5	Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la <i>N</i> -(2-alil-3-hidroxi-4-metoxi)bencil- <i>N</i> -(2,3-dimetilfenil)amina <u>11d</u>	205
Anexo 13.1	Espectro de infrarrojo de la <i>N</i> -(3-acetoxi-2-alil-4-metoxi)bencil- <i>N</i> -(2,3-dimetilfenil)acetamida <u>12</u>	206
Anexo 13.2	Espectro de masas de la <i>N</i> -(3-acetoxi-2-alil-4-metoxi)bencil- <i>N</i> -(2,3-dimetilfenil)acetamida <u>12</u>	206
Anexo 14.1	Espectro de infrarrojo de la <i>N</i> -(2-alil-3,4-dimetoxi)bencil- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(<i>m</i> -anisidil)amina <u>13</u>	207
Anexo 14.2	Espectro de masas de la <i>N</i> -(2-alil-3,4-dimetoxi)bencil- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(<i>m</i> -anisidil)amina <u>13</u>	207
Anexo 15.1	Espectro de infrarrojo del 4-(<i>m</i> -anisidil)metil-2-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano <u>15</u>	208
Anexo 15.2	Espectro de masas del 4-(<i>m</i> -anisidil)metil-2-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano <u>15</u>	208
Anexo 15.3	Espectro de RMN ¹ H del 4-(<i>m</i> -anisidil)metil-2-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano <u>15</u>	209
Anexo 15.4	Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY del 4-(<i>m</i> -anisidil)metil-2-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano <u>15</u>	209
Anexo 15.5	Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 4-(<i>m</i> -anisidil)metil-2-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano <u>15</u>	210
Anexo 16.1	Espectro de infrarrojo del 4-[(<i>N</i> -acetil- <i>N</i> -(2,3-dimetilfenil)aminometil)]-2-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano <u>16</u>	210

Anexo 16.2	Espectro de masas del 4-[(<i>N</i> -acetil- <i>N</i> -(2,3-dimetilfenil)aminometil)]-2-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano 16	211
Anexo 16.3	Espectro de correlación homonuclear 4-[(<i>N</i> -acetil- <i>N</i> -(2,3-dimetilfenil)aminometil)]-2-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano 16	211
Anexo 16.4	Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 4-[(<i>N</i> -acetil- <i>N</i> -(2,3-dimetilfenil)aminometil)]-2-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano 16	212

LISTA DE ESQUEMAS

	Pag.
Esquema 1. Rutas formales de síntesis para acceder al sistema dibenzo[<i>b,e</i>]azepínico	11
Esquema 2. Síntesis de dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas por reacción de Schmidt	12
Esquema 3. Síntesis de 11-fenildibenzo[<i>b,e</i>]azepinas a partir <i>N</i> -bencilanilinas	13
Esquema 4. Obtención de derivados de la dibenzo[<i>b,e</i>]azepina como potenciales agentes anti-inflamatorios y analgésicos	13
Esquema 5. Síntesis de la dibenzo[<i>b,e</i>]azepina tetracíclica 26	14
Esquema 6. Síntesis del metoximianserin 29	14
Esquema 7. Síntesis de dibenzo[<i>b,e</i>]azepin-6,11-dionas mediante acilación intramolecular de monoamidas del ácido ftálico	15
Esquema 8. Síntesis de dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas de interés farmacológico a partir de orto-bencil-anilinas	16
Esquema 9. Síntesis de dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas tetracíclicas con actividad ansiolítica	17
Esquema 10. Ruta sintética empleada por He y colaboradores para acceder al sistema de la nafto[1,2- <i>b</i>]azepina	18
Esquema 11. Construcción del sistema nafto[1,2- <i>b</i>]azepínico mediante la ciclocarbonilación catalizada por acetato de paladio (II)	18
Esquema 12. Síntesis de Back del 11-aza- <i>C</i> -homoestrano 54	19
Esquema 13. Síntesis de Okada y colaboradores de 2,5-epoxinafto[1,2- <i>b</i>]azepinas	20
Esquema 14. Síntesis de Brooke y Matthews de la 6,7,8,9,10,11-hexafluoro-2,4-difenil-3 <i>H</i> -nafto[2,1- <i>b</i>]azepina	20
Esquema 15. Síntesis de nafto[2,1- <i>b</i>]azepinas mediante el acople C-C intramolecular de Heck	21

Esquema 16. Síntesis de la nafto[2,1- <i>b</i>]azepinona NNC-26-0610	22
Esquema 17. Reordenamiento de Claisen del alil-fenil éter	24
Esquema 18. Reordenamiento amino-Claisen de <i>N</i> -alilnilinas	25
Esquema 19. Transposición amino-Claisen catalizada por el ácido de Lewis ZnCl ₂	26
Esquema 20. Obtención de isoxazolidinas por cicloadición 3+2-dipolar nitrona-olefina	27
Esquema 21. Métodos generales de preparación de nitronas	28
Esquema 22. Mecanismo birradicalario de la cicloadición 3+2-dipolar y la pérdida de estereoselectividad	30
Esquema 23. Regioselectividad de la reacción de cicloadición explicada desde los factores electrónicos	33
Esquema 24. Síntesis estereoselectiva del alcaloide (-)-histrionicotoxina	34
Esquema 25. Síntesis total del alcaloide quinolizidínico (±)-lasubina II	35
Esquema 26. Síntesis estereoselectiva de alopumiliotoxinas	36
Esquema 27. Esquema general de la ruta alterna diseñada para construir el anillo de la dibenzo[<i>b,e</i>]azepina	37
Esquema 28. Rutas sintéticas empleadas en la preparación del precursor estratégico β-alil-α-naftilamina <i>N</i> -bencilo sustituida	38
Esquema 29. Esquema general para construir el sistema de la nafto[1,2- <i>b</i>]azepina a partir del precursor estratégico β-alil- <i>N</i> -bencil-α-naftilamina	39
Esquema 30. Esquema retro-sintético para construir el anillo de la dibenzo[<i>b,e</i>]azepina a partir de la isovainilla	40
Esquema 31. Ruta de síntesis alterna para acceder a nuevas dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas a partir de la isovainilla	72
Esquema 32. Secuencia de transformaciones empleada para acceder a las <i>cis</i> -2-aril-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepinas 7a-1 , según la ruta de síntesis original	73

Esquema 33. Secuencia de transformaciones empleada en la ruta alterna para acceder a las β -alil- α -naftilaminas <i>N</i> -bencilo sustituidas 3l-m , precursores claves de nuestro sistema de interés	74
Esquema 34. Obtención de las <i>N</i> -bencil- α -naftilaminas 1a-k .	74
Esquema 35. Obtención de las <i>N</i> -alil- α -naftilaminas 2a-k .	77
Esquema 36. Posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de los <i>N</i> -alilderivados 2a-k .	80
Esquema 37. Reordenamiento amino-Claisen de las <i>N</i> -alil- <i>N</i> -bencil- α -naftilaminas 2a-k	88
Esquema 38. Intento de <i>N</i> -alilación de la <i>N</i> -(2-nitrobencil)- α -naftilamina	89
Esquema 39. Preparación de las β -alil- α -naftilaminas 3l-m mediante el uso de una ruta alterna	90
Esquema 40. Posibles rutas de fragmentación del ión molecular de la β -alil- <i>N</i> -bencil- α -naftilamina 3c .	95
Esquema 41. Síntesis de las nuevas 1,4-epoxitetrahidronafto[1,2- <i>b</i>]azepinas 6a-m	102
Esquema 42. Posible patrón de fragmentación del ión molecular de la 1,4-epoxinafto[1,2- <i>b</i>]azepina 6c	105
Esquema 43. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 1,4-epoxinafto[1,2- <i>b</i>]azepinas 6j,l	107
Esquema 44. Posible patrón de fragmentación del cicloaducto 6m	108
Esquema 45. Escisión reductiva de las <i>exo</i> -2-aryl-1,4-epoxi-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepinas 6a-l	119
Esquema 46. Posible patrón de fragmentación del ión molecular de la 2-(2'-clorofenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2- <i>b</i>]azepina 7j	121
Esquema 47. Ruta de síntesis propuesta para realizar la construcción del anillo de la dibenzo[<i>b,e</i>]azepina a partir de la isovainilla	132

Esquema 48. Obtención de la <i>O</i> -alilisovainilla <u>8</u>	133
Esquema 49. Obtención de la 2-alilisovainilla <u>9</u>	134
Esquema 50. Obtención del 2-alilveratraldehído <u>10</u>	134
Esquema 51. Preparación de las <i>N</i> -2-alilbencilanilinas <u>11a-d</u>	136
Esquema 52. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las <i>N</i> -2-alilbencilanilinas <u>11a-d</u>	138
Esquema 53. Ciclación electrofílica intramolecular de las <i>N</i> -2- alilbencilanilinas <u>11a,b</u>	144
Esquema 54. Reacciones de metilación y acetilación de las <i>N</i> -2- alilbencilanilinas <u>11b,d</u>	144
Esquema 55. Posible patrón de fragmentación del ión molecular del compuesto <u>13</u>	146
Esquema 56. Ciclación intramolecular de los compuestos <u>12</u> y <u>13</u>	147
Esquema 57. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los 2,3-dihidrobenzofuranos <u>14</u> - <u>17</u>	150

LISTA DE FIGURAS

	Pag.
Figura 1. Fármacos dibenzazepínicos usados en el tratamiento de desordenes del SNC	2
Figura 2. Dibenzazepinas isómeras parcialmente reducidas	7
Figura 3. Naftazepinas isómeras parcialmente reducidas	7
Figura 4. Primeros fármacos usados en el tratamiento de la depresión	8
Figura 5. Fármacos dibenzo[<i>b,e</i>]azepínicos utilizados en el tratamiento de la depresión	9
Figura 6. Dibenzazepinas biológicamente activas	9
Figura 7. Naftazepinas con importantes propiedades biológicas	10
Figura 8. Estructuras del diazepam y del análogo naftazepínico 47, un potencial agente tranquilizante	17
Figura 9. Esquema general de la transposición [3,3]-sigmatrópica	23
Figura 10. Estado de transición cíclico en el reordenamiento de Claisen	24
Figura 11. Esquema general de la cicloadición 3+2-dipolar	27
Figura 12. Estructuras canónicas de una nitrona	29
Figura 13. Posibles estado de transición e intermediarios propuestos en la cicloadición 3+2-dipolar nitrona-olefina.	29
Figura 14. Orbitales moleculares involucrados en la interacción nitrona-olefina	31
Figura 15. Interacciones de los orbitales del dipolo-dipolarófilo y clasificación de las cicloadiciones, según la teoría FMO	32
Figura 16. Estructura general de las <i>N</i> -bencilo sustituido- α -naftilaminas <u>1a-k</u>	43
Figura 17. Estructura general de las <i>N</i> -alil- <i>N</i> -bencilo sustituido- α -naftilaminas <u>2a-k</u>	46
Figura 18. Estructura general de las β -alil- <i>N</i> -bencilo sustituido- α -naftilaminas <u>3a-k</u>	49
Figura 19. Estructuras de la <i>N</i> -alil- α -naftilamina <u>4</u> y la β -alil- α -naftilamina <u>5</u>	52

Figura 20.	Estructura general de las β -Alil- α -naftilaminas 3l,m	53
Figura 21.	Estructura general de las <i>exo</i> -2-arilo-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2- <i>b</i>]azepinas 6a-m	54
Figura 22.	Estructura general de las <i>cis</i> -2-aril-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepinas 7a-l	58
Figura 23.	Estructuras de la <i>O</i> -alilisovainillina 8 , la 2-alilisovainillina 9 y el 2-alilveratraldehído 10	62
Figura 24.	Estructura general de las <i>N</i> -aril- <i>N</i> -bencil sustituido-aminas 11a-d	64
Figura 25.	Estructura del <i>N,O</i> -diacetilderivado 12	66
Figura 26.	Estructura del <i>N,O</i> -dimetilderivado 13	67
Figura 27.	Estructura general de los 2,3-dihidrobenzofuranos 14-17	68
Figura 28.	Espectro de RMN ¹ H de la <i>N</i> -alil- <i>N</i> -(3-clorobencil)- α -naftilamina 2d	82
Figura 29.	Espectro de RMN ¹ H de la <i>N</i> -alil- <i>N</i> -(4-clorobencil)- α -naftilamina 2g	83
Figura 30.	Espectro de RMN ¹ H de la <i>N</i> -alil- <i>N</i> -(2-clorobencil)- α -naftilamina 2j	83
Figura 31.	Espectro de RMN ¹ H de la β -alil- <i>N</i> -(3-metoxibencil)- α -naftilamina 3c	96
Figura 32.	Espectro de correlación homonuclear H,H-COSY de la β -alil- <i>N</i> -(3-metoxibencil)- α -naftilamina 3c	97
Figura 33.	Modelo tridimensional de los estereoisómeros <i>endo</i> y <i>exo</i> de los cicloaductos 6a-m	109
Figura 34.	Espectro de RMN ¹ H de la 2-(3'-metoxifenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto [1,2- <i>b</i>]azepina 6c	110
Figura 35.	Espectro de RMN ¹ H de la 2-(2'-clorofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepina 6j	112
Figura 36.	Región alifática del espectro de ¹ H, ¹ H-COSY de la 2-(2'-clorofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepina 6j	113

Figura 37.	Estructura de los estereoisómeros <i>endo</i> y <i>exo</i>	114
Figura 38.	Espectro NOESY de la 2-(2',4'-diclorofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto [1,2- <i>b</i>]azepina 6k	115
Figura 39.	Espectro de RMN ¹ H de la 2-(2'-clorofenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2- <i>b</i>]azepina 7j	125
Figura 40.	Expansión de la región de 4.58-2.20 ppm del espectro NOESY de la 2-(2'-clorofenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2- <i>b</i>]azepina 7j	126
Figura 41.	Espectro NOESY de la 2-(2'-clorofenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2- <i>b</i>]azepina 7j	127
Figura 42.	Estructuras de los isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i> de las 2-aril-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepinas 7a-l	128
Figura 43.	Espectro de RMN ¹ H de la <i>N</i> -2-alilbencilanilina 11a	140
Figura 44.	Espectro de RMN ¹ H del dihidrobenzofurano 14	151
Figura 45.	Posibles conformaciones del compuesto 16	152
Figura 46.	Conformaciones minimizadas del compuesto 16	153
Figura 47.	Espectro de RMN ¹ H del benzofurano 16	153
Figura 48.	Laberinto en cruz elevado (<i>pluz-maze</i>)	157
Figura 49.	Rota-rod (ensayo de coordinación motora)	157
Figura 50.	Medición de la hipotermia en ratones	160
Figura 51.	Códigos de las moléculas evaluadas en el test de <i>pluz-maze</i>	161
Figura 52.	Test de laberinto en cruz elevado (<i>pluz-maze</i>)	162
Figura 53.	Moléculas ensayadas en el test de rota-rod	162
Figura 54.	Test de rota-rod	163
Figura 55.	Test de la chimenea	165
Figura 56.	Test de la temperatura corporal	165
Figura 57.	Test de período de latencia	167
Figura 58a.	Test de tiempo de sueño	168
Figura 58b.	Tiempo de sueño en minutos	168

LISTA DE TABLAS

	Pag.
Tabla 1. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las <i>N</i> -bencil- α -naftilaminas <u>1a-k</u> .	75
Tabla 2. Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las <i>N</i> -bencil- α -naftilaminas <u>1a-k</u> .	76
Tabla 3. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de infrarrojo de las <i>N</i> -alil- <i>N</i> -bencil- α -naftilaminas <u>2a-k</u> .	78
Tabla 4. Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las <i>N</i> -alil- <i>N</i> -bencil- α -naftilaminas <u>2a-k</u> .	79
Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ¹ H de las <i>N</i> -alil- α -naftilaminas <u>2a-k</u> .	84
Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ¹³ C de las <i>N</i> -alil- <i>N</i> -bencil- α -naftilaminas <u>2a-k</u> .	86
Tabla 7. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los productos transpuestos <u>3a-m</u> .	92
Tabla 8. Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las β -alil- <i>N</i> -bencil- α -naftilaminas <u>3a-m</u> .	93
Tabla 9. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ¹ H de las β -alil- <i>N</i> -bencil- α -naftilaminas <u>3a-m</u> .	98
Tabla 10. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ¹³ C de las β -alil- <i>N</i> -bencil- α -naftilaminas	100

3a-m	103
Tabla 11. Rendimientos, puntos de fusión y banda de absorción característica en los espectros de IR de los cicloaductos 6a-m	104
Tabla 12. Iones característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de los cicloaductos 6a-i	106
Tabla 13. Iones mas característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de los cicloaductos 6j,l	108
Tabla 14. Iones más característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de los cicloaductos 6k y 6m	116
Tabla 15. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 1,4-epoxinafto[1,2- <i>b</i>]azepina 6a-m	118
Tabla 16. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 1,4-epoxinafto[1,2- <i>b</i>]azepinas 6a-m	120
Tabla 17. Rendimientos y bandas de absorción en los espectros de IR de las 2-aril-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepinas 7a-l	122
Tabla 18. Iones característicos y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-aril-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepinas 7a-l	129
Tabla 19. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las <i>cis</i> -2-aril-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepinas 7a-l	131
Tabla 20. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las <i>cis</i> -2-aril-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i>]azepinas 7a-l	135
Tabla 21. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR los compuestos 8-10	

	137
Tabla 22. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las <i>N</i> -2-alilbencilanilinas <u>11a-d</u>	139
Tabla 23. Iones característicos y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las <i>N</i> -2-alilbencilanilinas <u>11a-d</u>	141
Tabla 24. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las <i>N</i> -2-alilbencilanilinas <u>11a-d</u>	142
Tabla 25. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las <i>N</i> -2-alilbencilanilinas <u>11a-d</u>	145
Tabla 26. Iones característicos y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los compuestos <u>12</u> y <u>13</u>	148
Tabla 27. Rendimientos y bandas de absorción características registradas en los espectros de IR de los 2,3-dihidrobenzofuranos <u>14-17</u>	149
Tabla 28. Iones característicos y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los 2,3-dihidrobenzofuranos <u>14</u> – <u>17</u>	154
Tabla 29. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los 2,3-dihidrobenzofuranos <u>14</u> – <u>17</u>	155
Tabla 30. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los 2,3-dihidrobenzofuranos <u>14</u> – <u>17</u>	171
Tabla 31. Actividad anti- <i>Leishmania chagasi</i> y <i>Trypanosoma cruzi</i> y citotoxicidad de las moléculas ensayadas	

TITULO: ESTUDIO DEL POTENCIAL SINTETICO DE LAS β -ALIL- α -NAFTILAMINA *N*-SUSTITUIDAS Y LAS *N*-(2-ALILBENCIL SUSTITUIDO)ANILINAS EN LA CONSTRUCCION DE LOS SISTEMAS HETEROCICLICOS DE LA NAFTO[1,2-*b*]AZEPINA Y LA DIBENZO[*b,e*]AZEPINA*

Autor

Andrés Felipe Yépez Pérez* y Alirio Palma Rodríguez**

Palabras Claves:

Ciclación intramolecular de Friedel-Crafts, cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-olefina, actividad sistema nervioso central y antiparasitaria.

Descripción:

En el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad Industrial de Santander recientemente se diseñó y se implementó una ruta sintética alterna, que busca explotar de manera dirigida el potencial sintético de β -alil- α -naftilaminas *N*-bencilo sustituidas en reacciones clásicas como la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts y la secuencia oxidación/cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-olefina, para acceder a derivados no descritos de la dibenzo[*b,e*]azepina y nafto[1,2-*b*]azepina, contando en la actualidad con resultados preliminares bastante satisfactorios, especialmente en lo concerniente a la síntesis de derivados de la nafto[1,2-*b*]azepina.

Con el fin de profundizar en el estudio integral de este último sistema heterocíclico, en el presente trabajo de investigación se logró extender los alcances sintéticos de la ruta de síntesis diseñada mediante la preparación de un significativo número de derivados nuevos de la 1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina, a partir de las correspondientes β -alil- α -naftilaminas-*N*-bencilo, y sus productos de reducción, las 2-aril-4-hidroxi- tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas.

El segundo gran objetivo de este trabajo de investigación estaba relacionado con la posibilidad de sintetizar nuevos derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina a partir de la isovainilla. Infortunadamente, la ciclación intramolecular (alquilación de Friedel-Crafts) de las *N*-(2-alil-3-hidroxi(metoxi)-4-metoxi)bencil-*N*-(aril)aminas, sintetizadas a partir de la isovainillina, en las condiciones de catálisis ácida empleadas transcurrió con la formación de 2,3-dihidrobencofuranos (productos de una ciclación 5-*exo-trig*), y no con la formación de las dibenzo[*b,e*]azepinas esperadas.

Las nuevas *exo*-2-aril-1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas y sus productos de reducción, las *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas, se ensayaron *in vivo* en ratones para evaluar su posible efecto sobre el sistema nervioso central y en cepas de *Leishmania* y *T. cruzi* para el estudio de su actividad antiparasitaria, y su toxicidad *in vitro* en células de mamífero.

Los resultados obtenidos indican claramente que tanto las *exo*-2-aril-1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas como las *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas evaluadas, revelaron muy buena actividad ansiolítica y sedante, y promisoria actividad anti-*Leishmania chagasi* y anti-*Trypanosoma cruzi*.

* Trabajo de investigación para optar el título de Magister en Química

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

TITLE: STUDY OF SYNTHETIC POTENTIAL OF β -ALLYL- α -NAPHTHYLAMINE N-SUBSTITUTED AND N-(2-ALLYLBENZYL SUBSTITUTED)ANILINE IN BUILDING OF HETEROCYCLES SYSTEMS OF NAPHTHO[1,2-*b*]AZEPINE AND DIBENZ[*b,e*]AZEPINE. *

Autor(es):

Andrés Felipe Yépez Pérez; Alirio Palma Rodríguez**

Key Words:

intramolecular Friedel–Crafts alkylation, intramolecular dipolar 1,3-cycloaddition nitron-olefin, Central Nervous System y antiparasitic activity.

Abstract:

In the Laboratory of organic synthesis of the Industrial University of Santander recently was designed and implemented a synthetic alternate route, which seeks to exploit the potential so directed synthetic β -allyl- α -*N*-benzyl replaced naphthylamino in classics reactions such as cyclization intramolecular of Friedel-Crafts and sequencing oxidation / cycloaddition intramolecular 1,3-dipolar Nitron-olefin, for access to derivatives not described the dibenz[*b,e*]azepine and Naphtho[1,2-*b*]azepine, counting on Currently with preliminary results quite satisfactory, especially with regard to the synthesis of derivatives of naphtho[1,2-*b*]azepine.

In order to deepen the comprehensive study of the latter heterocyclic system, in this research work was reached to extend the scope of the synthetic route synthesis designed by preparing a significant number of new derivative of the 1,4-epoxitetrahydronaphtho[1,2-*b*]azepine, from the corresponding β -allyl- α -naphthylamine-*N*-benzyl, and its reduction products, 2-aryl-4-hydroxy-tetrahydronaphtho[1,2-*b*]azepines

The second major objective of this research work was related to the ability to synthesize new derivatives of dibenz[*b,e*]azepine from the isovainilline. Unfortunately, the intramolecular cyclization (alkylation of Friedel-Crafts) of *N*-(2-hydroxy-3-allyl (methoxy)-4-methoxy) benzyl-*N*-(aryl) amines, synthesized from the isovainilline in the catalysis acidic conditions employed passed with the formation of 2,3-dihydrobenzofuranes (cyclization products of a 5-*exo-trig*), and not with the formation of dibenz[*b,e*]azepines expected.

The new *exo*-2-aryl-1,4-epoxinaphtho[1,2-*b*]azepines reduction and its products, *cis*-2-aryl-4-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-naphtho[1,2-*b*]azepines, were tested *in vivo* in mice to assess its possible effect on the Central Nervous System and strains of *Leishmania* and *T. cruzi* to study its antiparasitic activity, and its toxicity *in vitro* mammalian cells.

The results clearly indicate that both the *exo*-2-aryl-1,4-epoxinaphtho[1,2-*b*]azepines as *cis*-2-aryl-4-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H Naphtho[1,2-*b*]azepines evaluated, showed very good sedative and anxiolytic activity, and promising anti-*Leishmania chagasi* and anti-*Trypanosoma cruzi*.

* Trabajo de investigación para optar el título de Magister en Química

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

1. INTRODUCCION

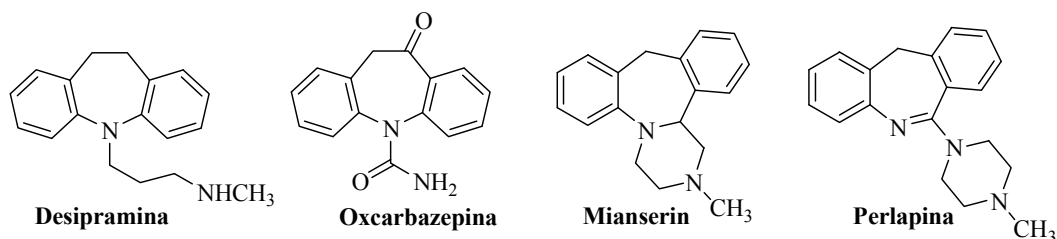
La psiquiatría como rama importante del desarrollo general de la medicina, ha estado permanentemente involucrada en el intento de "prevenir y curar" los trastornos mentales que padecen los seres humanos en las sociedades modernas. En tiempos pasados, donde los trastornos mentales, supuestamente, obedecían a concepciones animistas (pensamiento mágico), la forma de curación estaba acorde con las mismas creencias y, por eso, se utilizaban rituales practicados por médicos-brujos o shamanes quienes empleaban plantas medicinales con efectos psicotrópicos, sedantes y alucinógenos (tabaco, yagé, ayahuasca, coca, chamico, hongos, etc.). También se tienen registros de que los indios Chocoes del Urabá usaban en sus rituales jaulas especiales para encerrar a los pacientes agitados, mientras que los Kogui usaban el método de la confesión y la purificación.

En la actualidad, la psicofarmacología ocupa un lugar cada vez más preponderante en el manejo de los pacientes con trastornos mentales, gracias a la aparición continua de nuevos medicamentos psicotrópicos, que son fruto más de la ingeniería molecular que del descubrimiento azaroso de las propiedades de sustancias desconocidas.

Tal vez, las patologías más estudiadas y que más significativamente han aportado al estudio de la mente humana son las generadas por la depresión, enfermedad caracterizada como un trastorno mental cuya incidencia se estima entre el 3 y el 5 %, y cuya morbilidad, a lo largo de la vida, puede llegar a ser del 10 %. Los síntomas de la depresión que mas predominan son la pérdida de interés por las actividades usuales, la fatiga, los sentimientos de inutilidad, la falta de concentración, los deseos de muerte, la pérdida de apetito o de peso, el insomnio, la agitación o el retraso psicomotor. Esta sintomatología depresiva forma parte, evidentemente, de manera más o menos intensa, de las fluctuaciones de humor propias de cualquier individuo. Sin embargo, cuando varios de estos síntomas se manifiestan reiteradamente, la depresión debe ser tratada.

El descubrimiento y el desarrollo de fármacos antidepresivos ha avanzado notablemente, comenzó con el hallazgo fortuito de efectos antidepresivos en tuberculostáticos estudiados a finales de la década de los 50, y la posterior aparición de fármacos de origen sintético, tales como los compuestos *tricíclicos* derivados, principalmente, del sistema heterocíclico de la dibenzoazepina. Muchos de esos fármacos encuentran aplicación en el tratamiento de enfermedades que afectan el sistema nervioso central (SNC). En la Figura 1 se dan los nombres y las estructuras de cuatro fármacos de las series dibenzoazepínicas.^{1,2}

Figura 1. Fármacos dibenzoazepínicos usados en el tratamiento de desordenes del SNC



El desarrollo racional de antidepresivos que poseen en su estructura dos anillos de benceno fusionados a un anillo central aza-heterocíclico de siete miembros, es considerado como uno de los retos más importantes para los químicos orgánicos que trabajan en la síntesis de compuestos cada vez mas versátiles y selectivos en el restablecimiento de la salud de las personas afectadas por desordenes del SNC.

Muchos de los compuestos de esta serie, que han logrado superar todas las pruebas clínicas de rigor y que, por lo tanto, son parte integral del arsenal de fármacos prescritos para tratar enfermedades degenerativas del SNC, presentan en su estructura el sistema tricíclico de la dibenzo[*b,e*]azepina. Ejemplos de ellos son los fármacos mianserin (Bolvidon[®]) y perlapiina (NSC291840), de la figura 1.

Si bien es cierto que los antidepresivos tricíclicos ayudan a las personas con desordenes mentales crónicos a trabajar y sentirse mejor, también es cierto que la existencia de alteraciones biológicas colaterales, como una respuesta del organismo al tratamiento, podría conllevar al progresivo deterioro de la salud.

Para tratar de eliminar o minimizar al máximo esas reacciones colaterales, se han realizado investigaciones enfocadas en la búsqueda de sustancias cuya acción sea mucho más específica. El resultado de esas investigaciones fue la creación de un rico arsenal de derivados dibenzo[*b,e*]azepínicos, los cuales resultaron ser moléculas idóneas en el restablecimiento de la salud mental.^{3,4}

Históricamente, las teorías relacionadas con los neurotransmisores y sus receptores son las que han adquirido mayor desarrollo. Éstas fueron inicialmente elaboradas a partir de la observación de los efectos neuro-químicos de los fármacos antidepresivos, y actualmente constituyen una valiosa guía para la síntesis dirigida de novedosos y promisorios compuestos con excelente actividad antidepresiva y con pocos efectos colaterales.

De esta manera fue que apareció una variada gama de derivados tricíclicos que tienen como estructura base el sistema heterocíclico de la dibenzo[*b,e*]azepina. Muchos de estos compuestos revelaron potente actividad antidepresiva, antipsicótica y/o ansiolítica.⁵⁻⁹ Pero las bondades farmacológicas de las dibenzo[*b,e*]azepinas no están restringidas solamente al tratamiento de desordenes mentales, pues se ha documentado la ampliación del espectro de su actividad biológica al ser usadas como anticonvulsivos,¹⁰⁻¹² antiinflamatorios,¹³⁻¹⁵ analgésicos,¹³ también como agentes antialérgicos¹⁶ y, además, en el tratamiento de pacientes con VIH.¹⁷

A pesar de que se han descrito en detalle un inmenso número de derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina, las metodologías empleadas para la construcción de esta unidad estructural tricíclica, aunque son válidas y bastante racionales, adolecen de severas limitaciones, ya que en su mayoría son tediosas debido, principalmente, al elevado costo y complejidad estructural de los materiales de partida, lo que hace incrementar el número de pasos para llegar a los productos deseados. De ahí, que el diseño de nuevas rutas de síntesis que permitan acceder con relativa facilidad a nuevos derivados de dicho heterosistema es una tarea actual, pertinente y, a nuestro juicio, verdaderamente promisoria, desde el punto de vista de su potencial

farmacológico, puesto que las nuevas moléculas que se obtengan tendrán rasgos estructurales de dibenzo[*b,e*]azepinas que actualmente están siendo utilizadas en el ámbito clínico. Este reto sintético será abordado en esta investigación, mediante la implementación de una ruta de síntesis alterna propia.

De otro lado, dentro del marco de actividades estipuladas en el desarrollo del presente trabajo de investigación, hay una que es, quizás, la principal y que está dedicada al estudio sintético y biológico del sistema de la nafto[1,2-*b*]azepina. Es importante resaltar el hecho de que la información disponible en las bases de datos especializadas y en el Chemical Abstracts sobre nafto[1,2-*b*]azepinas es verdaderamente escasa, posiblemente por la casi inexistencia de métodos apropiados de construcción de este inusual y, por ende, poco estudiado heterosistema.¹⁸⁻²⁰ La exhaustiva búsqueda bibliográfica realizada por nosotros, reveló que sólo se han reportado tres trabajos en los que se describe la construcción del anillo de la azepina fusionado con uno de naftaleno, pero de manera diferente a la que nosotros proponemos,²¹⁻²³ además de otros contados trabajos relacionados en los que se describe el anillo azepínico fusionado con uno de naftaleno parcialmente reducido, generalmente dihidro- o tetrahidronaftaleno.²⁴⁻²⁹

Desde el punto de vista farmacológico, según la literatura consultada, los pocos compuestos conocidos que contienen el anillo azepínico fusionado a uno de naftaleno se caracterizan porque actúan sobre el SNC, especialmente como antidepresivos y antipsicóticos.^{18,26-29} Asimismo, se menciona que algunos de ellos fueron preparados con el fin de evaluar su actividad antitumoral,²² y también para tratar la diabetes²³ y la enfermedad de Parkinson.²⁶ Los resultados obtenidos en esos estudios son bastante prometedores, lo que realza aun más el potencial fármaco-biológico de este tipo de compuestos.

Teniendo como marco de referencia lo anteriormente expuesto, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad Industrial de Santander recientemente se diseñó y se implementó una ruta sintética alterna, que busca explotar de manera dirigida el potencial sintético de β -alil- α -naftilaminas N-bencilo sustituidas en

reacciones clásicas como la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts y la secuencia oxidación/cicloadición intramolecular 3+2-dipolar nitrona-olefina, para acceder a derivados no descritos de la benzo[*e*]nafto[1,2-*b*]azepina y nafto[1,2-*b*]azepina, contando en la actualidad con resultados preliminares bastante satisfactorios, especialmente en lo concerniente a la síntesis de derivados de la nafto[1,2-*b*]azepina.³⁰ Con el fin de profundizar en el estudio integral de este último sistema heterocíclico, en la presente investigación nos proponemos validar el carácter general de nuestra ruta sintética, con lo cual estaremos generando información valiosa sobre su síntesis y su potencial biológico para llenar, en parte, ese vacío de información que existe actualmente sobre él.

Adicionalmente y como ya se mencionó, en la presente investigación abordaremos la síntesis de dibenzo[*b,e*]azepinas, pero explorando el potencial sintético que ofrece la isovainilla como reactivo de partida. En este caso, la idea principal de nuestro razonamiento o enfoque sintético es transformar inicialmente la isovainilla en la 2-alilisovainilla, la que eventualmente podría servir como un nuevo bloque de construcción del anillo de la dibenzo[*b,e*]azepina, haciendo uso de las reacciones de aminación-reductiva y ciclación intramolecular de Friedel-Crafts, con las cuales ya estamos muy bien familiarizados.

2. ESTADO DEL ARTE. FUNDAMENTO TEORICO

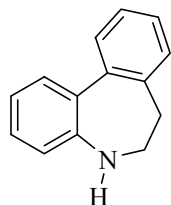
2.1. Aspectos estructurales y biológicos de las dibenzo[*b,e*]azepinas y naftoazepinas

La información que existe en la literatura especializada sobre el sistema tricíclico de la dibenzo[*b,e*]azepina es mucha y variada, debido principalmente a su inherente y amplio espectro de actividad biológica. Las estrategias clásicas y modernas de construcción de este hetero-sistema también están bien descritas. Sin embargo, las rutas planteadas para acceder a estos compuestos tienden a ser tediosas, en parte por la complejidad estructural de los materiales de partida y a su dificultad para acceder a ellos; lo anterior repercute en la amplia diversidad estructural de estos precursores, y como consecuencia se crea poca funcionalización en el sistema tricíclico obtenido.

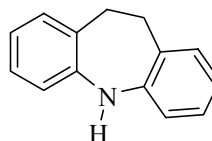
El marco teórico del presente trabajo de investigación versará, principalmente, sobre la preparación y las propiedades biológicas útiles de las dibenzo[*b,e*]azepinas. También se incluirá la poca información que logramos encontrar sobre el sistema de la nafto[1,2-*b*]-azepina y algunos compuestos relacionados. En la parte final del marco teórico se darán los aspectos teóricos básicos del reordenamiento sigmatrópico de Claisen y su versión amino-Claisen, y de la cicloadición 3+2-dipolar nitrona-olefina, pues estas reacciones son de vital importancia en las rutas de síntesis que proponemos.

Cuatro son las maneras como dos anillos de benceno podrían encontrarse fusionados a dos de las siete caras de un anillo azepínico. Cualquiera de estas formas de fusión genera un sistema tricíclico, donde el anillo de la azepina ocupa un lugar intermedio entre los dos anillos aromáticos. En la figura 2 se representan las cuatro posibles dibenzoazepinas isómeras con el anillo central azepínico parcialmente reducido.

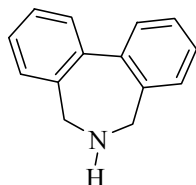
Figura 2. Dibenzoazepinas isómeras parcialmente reducidas



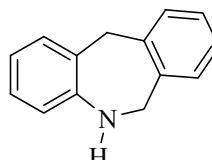
6,7-Dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepina



10,11-Dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina



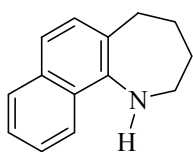
6,7-Dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepina



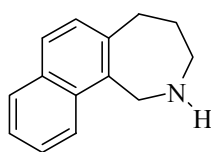
5,6-Dihidro-11H-dibenzo[b,e]azepina

Por analogía con el sistema tricíclico de la dibenzoazepina, la fusión de un anillo de naftaleno a uno de azepina se puede realizar por las caras *a*, *b* y *c* de este último e involucrando los carbonos C1-C2- y/o C2-C3 del naftaleno. Desde este punto de vista, las naftoazepinas ofrecen mayor diversidad estructural que las dibenzoazepinas. En la figura 3 se representan las tres formas de fusión del anillo azepínico a los carbonos C1-C2 del naftaleno. De estas tres naftoazepinas, la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina es uno de los sistemas heterocíclicos objeto de estudio en nuestra investigación.

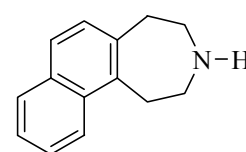
Figura 3. Naftoazepinas isómeras parcialmente reducidas



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



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



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

Para el tratamiento de los distintos tipos de depresión, existe una variada gama de fármacos que fueron desarrollados a partir de los años cincuenta. En esa década se puso de manifiesto que la iproniazida **1**, fármaco diseñado originalmente como tuberculostático, inhibía la enzima monoamino oxidasa (MAO) y elevaba el estado de ánimo. Poco después, se estudió la imipramina **2**, un compuesto

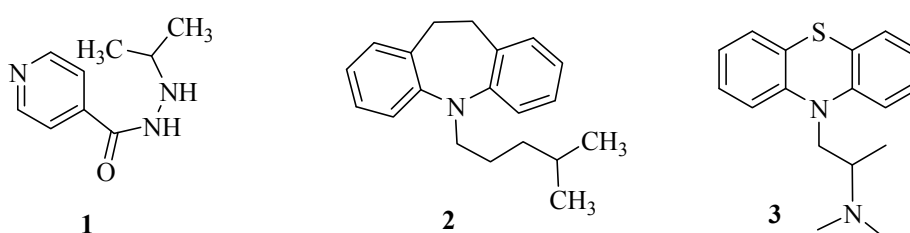
tricíclico inspirado en la estructura de fenotiazinas como la protazina **3**, la cual mostró actividad sobre el sistema nervioso central.

Las estructuras que aparecen en la figura 4, corresponden a las de los primeros fármacos representantes de los dos grandes grupos de antidepresivos:

a) *Antidepresivos tricíclicos* que son aquellos que bloquean en mayor o menor grado la recaptación de las aminas biogénicas noradrenalina y serotonina, de los que el prototipo es la imipramina **2**. El término *antidepresivo tricíclico* tuvo una gran aceptación, a pesar de que implicaba asociar una estructura química con unas acciones farmacológicas concretas.

b) *Antidepresivos inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO)-enzima* que degrada las aminas biogénicas como, por ejemplo, la iproniazida **1**.

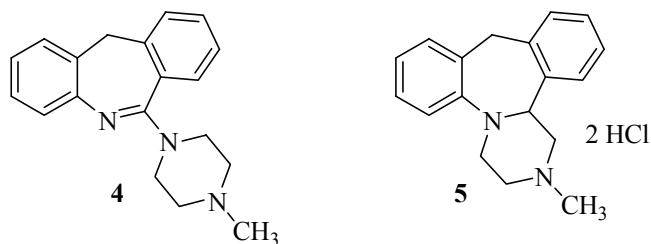
Figura 4. Primeros fármacos usados en el tratamiento de la depresión



Con posterioridad se han venido desarrollando nuevos compuestos en los que se mantiene la estructura de tres ciclos condensados y que se caracterizan porque también bloquean, de manera más o menos selectiva, la recaptación de alguna de las aminas biogénicas. Se incluyen en este grupo una serie de compuestos derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina, que inicialmente fueron englobados dentro de la denominación de antidepresivos atípicos. De ellos cabe destacar la perlapina **4** y el mianserin **5**, cuyas estructuras se ilustran en la figura 5.

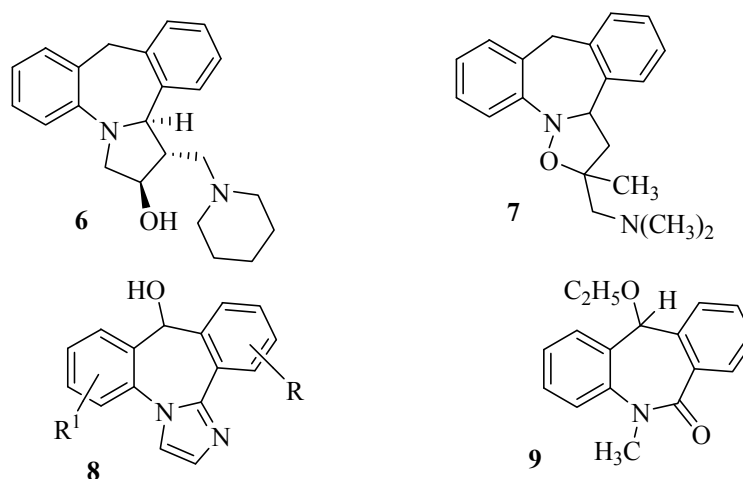
Las propiedades farmacológicas de las dibenzo[*b,e*]azepinas no están restringidas solo al tratamiento de la depresión, sino que además encontraron aplicaciones útiles en la práctica clínica como anti-convulsivos, anti-alérgicos, antipsicóticos, agentes hipnóticos, analgésicos, anti-inflamatorios y anti-epilépticos, entre otras.³⁶⁻³⁹

Figura 5. Fármacos dibenzo[*b,e*]azepínicos utilizados en el tratamiento de la depresión



El estudio sistemático y dirigido de compuestos con una dibenzo-estructura se ha desarrollado durante los últimos años con el fin de obtener moléculas más selectivas o con mayor afinidad con el SNC; estos esfuerzos conjuntos arrojaron resultados bastante satisfactorios, especialmente en lo que concierne a la síntesis de dibenzo[*b,e*]azepinas. En la figura 6 aparecen las estructuras de cuatro de estos compuestos desarrollados. Si bien los compuestos tetracíclicos **6** y **7** mostraron poca o moderada actividad serotoninérgica o dopaminérgica,^{8,9} los compuestos **8** y **9** revelaron extraordinarias propiedades como anticonvulsivos,¹⁰⁻¹² y actualmente son fármacos de uso clínico.

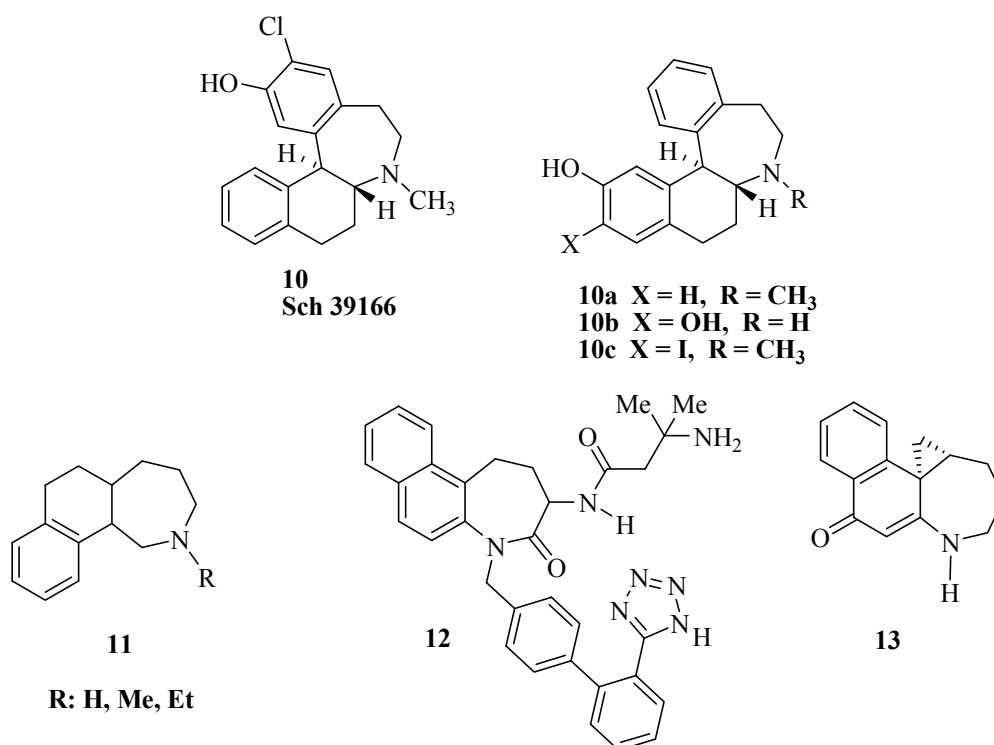
Figura 6. Dibenzo[*b,e*]azepinas biológicamente activas



La revisión bibliográfica exhaustiva realizada por nosotros, sobre trabajos relacionados con derivados en la serie de la nafto[1,2-*b*]azepina, reveló que son muy pocos los autores que reportan la síntesis de estos compuestos y, por ende, existe muy poca información sobre sus propiedades biológicas. Sin embargo, en un número limitado de trabajos se reporta la síntesis de análogos estructurales de estos sistemas, en los que el anillo del naftaleno (o del naftaleno parcialmente

reducido) se encuentra fusionado al ciclo azepínico de un modo diferente al tipo de fusión que proponemos. Como ejemplo podemos citar la síntesis estereoselectiva del antagonista de los receptores D₁ de la dopamina **10** (Figura 7), identificado con el código Sch 39166, y sus análogos **10a-c**,^{28,29} todos ellos con potencial aplicación en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas y neurológicas. Otro ejemplo lo constituye el compuesto **11** que aunque no es una nafto[1,2-*b*]azepina, sí merece ser citado en esta revisión ya que es un efectivo inhibidor de la MAO que ayuda a incrementar los niveles de serotonina y noradrenalina en el organismo,²⁵ y porque sirve de molécula modelo para el diseño de análogos en la serie de la nafto[1,2-*b*]azepina. De igual importancia resultaron los compuestos **12** y **13**, los cuales actúan sobre las hormonas de crecimiento⁴⁰ y, además, son considerados como promisorios agentes alquilantes del ADN.²²

Figura 7. Naftoazepinas con importantes propiedades biológicas



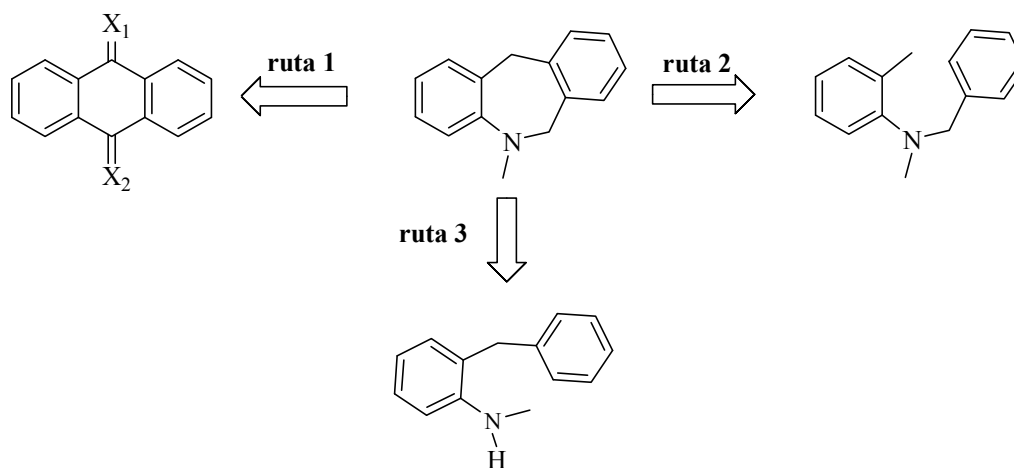
Los anteriores ejemplos demuestran que la fusión de un anillo de naftaleno a uno azepínico es una combinación farmacofórica promisoriosa y que sirve de fuente de inspiración en la búsqueda de nuevas sustancias con ricas manifestaciones de variada actividad biológica.

2.2 Construcción de núcleos dibenzoazepínicos y naftoazepínicos

La reconocida importancia biológica de estos sistemas heterocíclicos impulsó el desarrollo de diferentes métodos de preparación. Tal como se puede apreciar en el análisis retro-sintético simplificado que aparece en el esquema 1, la construcción del anillo dibenzo[*b,e*]azepínico, en términos generales, se realiza por tres rutas que, a su vez, se fundamentan en reacciones clásicas sencillas, éstas son:

- Expansión de un carbociclo central de seis miembros (ruta 1).
- Ciclación intramolecular de *N*-bencilanilinas debidamente sustituidas en la posición *orto* (ruta 2).
- Ciclación intramolecular de anilinas *orto*-bencil sustituidas (ruta 3).

Esquema 1. Rutas formales de síntesis para acceder al sistema dibenzo[*b,e*]azepínico



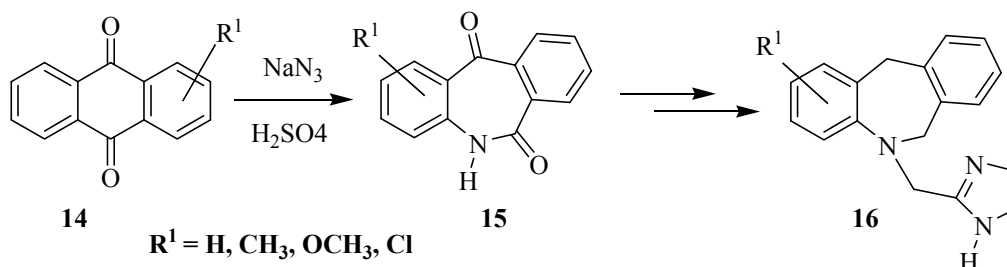
A continuación presentaremos ejemplos representativos de cada una de estas rutas de construcción.

2.2.1 Síntesis por expansión del anillo central de la fenantrona mediante la reacción de Schmidt

La reacción de Schmidt ha sido una de las metodologías clásicas más usadas por los químicos orgánicos para preparar derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina con propiedades farmacológicas útiles. En general, la reacción de Schmidt, aplicada a la síntesis de este sistema, se inicia con la reacción de una antraquinona y la azida de sodio con la posterior inserción de un átomo de nitrógeno al sistema anular de la antraquinona; de esta manera se produce la expansión del anillo central con generación de un anillo azepínico.⁴¹ Este proceso de expansión anular se realiza en presencia de ácidos minerales fuertes, siendo el H₂SO₄ uno de los más efectivos catalizadores de esta transposición.

Como ejemplo, en el esquema 2 se representa la conversión de las antraquinonas **14** a las dibenzo[*b,e*]azepin-2,5-dionas **15**, compuestos que son utilizados como productos de partida en la síntesis de moléculas más complejas con potencial farmacológico sobre el sistema nervioso central (SNC), como los derivados **16**.

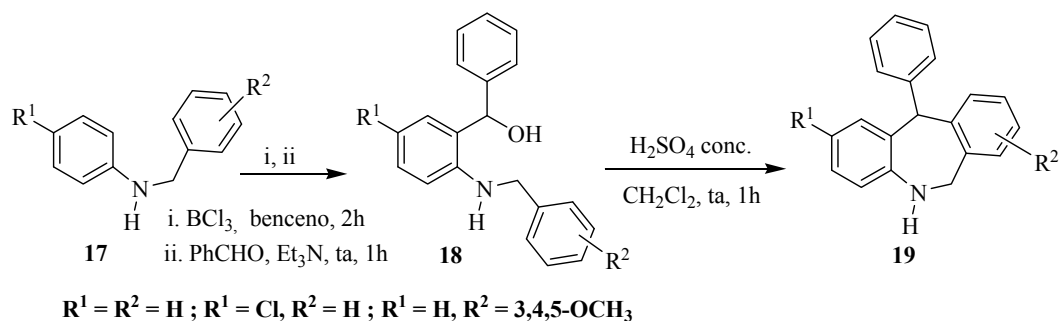
Esquema 2. Síntesis de dibenzo[*b,e*]azepinas por reacción de Schmidt



2.2.2 Síntesis de 11-fenildibenzo[*b,e*]azepinas a partir de *N*-bencilanilinas

En esta metodología, desarrollada por Sasakura y Sugawara,⁴² las anilinas *N*-bencil sustituidas **17** son tratadas con benzaldehído en la presencia de tricloruro de boro para generar los respectivos 2-(*N*-bencilamino)benzhidroles **18**, intermediarios que por acción del ácido sulfúrico concentrado se ciclan de manera intramolecular produciendo las correspondientes 11-fenildibenzo[*b,e*]azepinas **19** (Esquema 3).

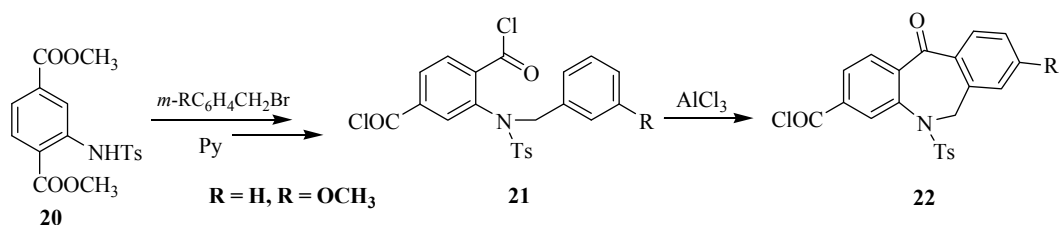
Esquema 3. Síntesis de 11-fenildibenzo[*b,e*]azepinas a partir *N*-bencilanilinas



2.2.3 Síntesis de 5,6-dihidro-11-oxodibenzo[*b,e*]azepinas a partir de *N*-bencilanilinas

En investigaciones dirigidas hacia el diseño de dibenzo[*b,e*]azepinas con propiedades anti-inflamatoria y analgésica, Dunn y colaboradores¹⁴ reportaron la síntesis de las 11-oxo-dibenzo[*b,e*]azepinas **22** mediante la acilación intramolecular de Friedel-Crafts de las correspondientes *N*-bencilanilinas 2,4-dicloroformiladas **21**, previamente preparadas por *N*-bencilación con bromuro de bencilo del tereftalato de metilo 2-aminotolueno sustituido **20** y la posterior conversión de las dos funciones éster en los grupos cloroformilo por tratamiento con cloruro de tionilo (Esquema 4).

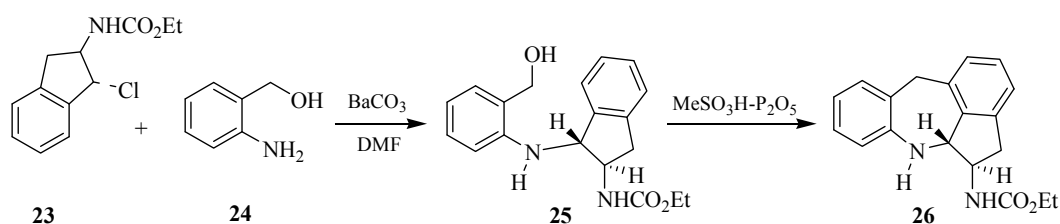
Esquema 4. Obtención de derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina como potenciales agentes anti-inflamatorios y analgésicos



2.2.4 Síntesis de derivados tetracíclicos de la dibenzo[*b,e*]azepina por ciclación intramolecular del alcohol 2-aminobencílico *N*-sustituido

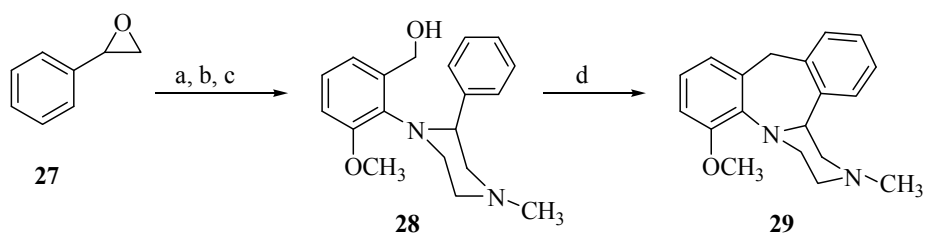
Un ejemplo interesante de derivados tetracíclicos de la dibenzo[*b,e*]azepina es la síntesis del compuesto **26**, realizada por Orlek y Crowe.⁴³ Este compuesto se obtuvo con buenos rendimientos mediante la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts de la 2-hidroximetil-anilina *N*-indan-1-il sustituida **25**, la cual, a su vez, fue sintetizada por la *N*-alquilación directa del correspondiente alcohol 2-aminobencílico **24** con el 1-cloroindano **23** (Esquema 5).

Esquema 5. Síntesis de la dibenzo[*b,e*]azepina tetracíclica **26**



Otro representante importante de las dibenzo[*b,e*]azepinas tetracíclicas es el metoximianserin **29**, cuya síntesis se realizó a partir del epoxiestireno **27**.⁶ El epoxiestireno mediante una secuencia de tres reacciones lo convierten en el alcohol 2-piperazinil bencílico **28**. Posteriormente, este alcohol es sometido a una ciclación intramolecular de Friedel-Crafts con PPA a 100 °C para ser transformado en el producto de interés **29** (Esquema 6).

Esquema 6. Síntesis del metoximianserin **29**

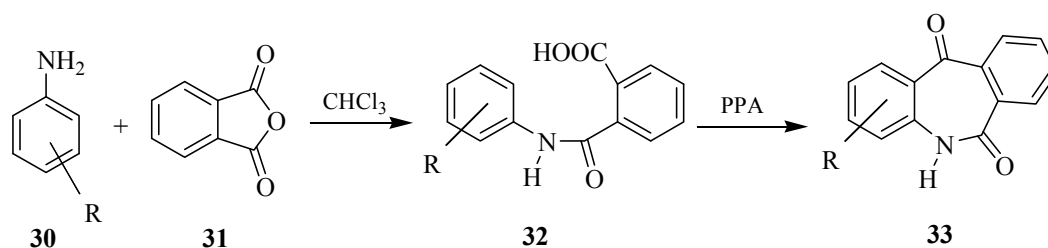


(a) 2-metilaminoetanol, 130 °C, 17 h; (b) SOCl_2 , CH_2Cl_2 , reflujo; (c) alcohol 2-amino-3-metoxibencílico, CH_3CN , reflujo; (d) PPA, 100 °C, 2 h.

2.2.5 Síntesis de dibenzo[*b,e*]azepin-6,11-dionas mediante la ciclación de monoamidas del ácido ftálico

Pawar y colaboradores⁴⁴ reportaron la síntesis de las dibenzo[*b,e*]azepin-6,11-dionas **33** mediante la acilación intramolecular de Friedel-Crafts de las monoamidas del ácido ftálico **32**, promovida por PPA. A su vez, las monoamidas **32** se prepararon con rendimientos cuantitativos por una simple reacción de *N*-acilación de las anilinas **30** con el anhídrido ftálico **31** (Esquema 7).

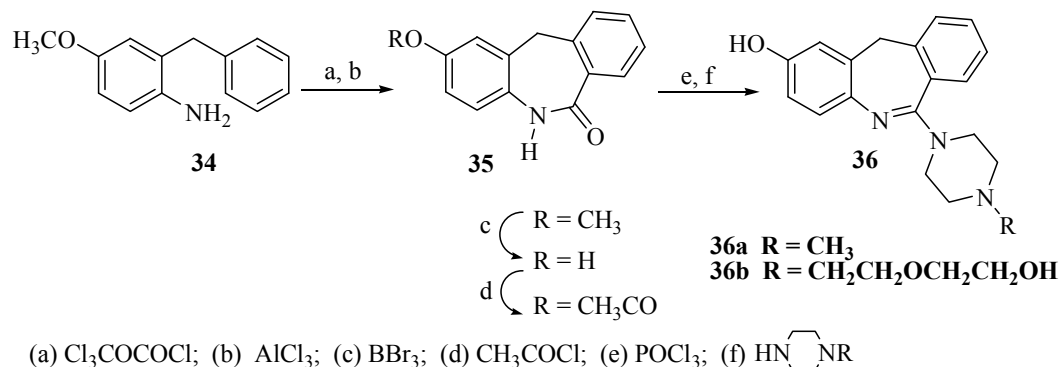
Esquema 7. Síntesis de dibenzo[*b,e*]azepin-6,11-dionas mediante acilación intramolecular de monoamidas del ácido ftálico



2.2.6 Síntesis de dibenzo[*b,e*]azepinas a partir de anilinas orto-bencil sustituidas

La preparación de las dibenzo[*b,e*]azepinonas **35**, comúnmente se realiza con el fin de utilizarla como intermediario útil en la síntesis posterior de sustancias con mayor interés farmacológico como los derivados de la perlapina **36**. La síntesis de estos derivados comienza con la reacción de formilación de la *orto*-bencilanilina **34** y la subsiguiente acilación intramolecular de Friedel-Crafts del *N*-formil derivado obtenido para dar las correspondientes lactamas **35**, las cuales al ser tratadas con cloruro de fosforilo se convierten en imino-cloruros intermediarios que, a su vez, son transformados fácilmente en las 2-piperazinil-dibenzoazepinas **36** al reaccionar con piperazinas *N*-monosustituidas⁴⁵ (Esquema 8).

Esquema 8. Síntesis de dibenzo[*b,e*]azepinas de interés farmacológico a partir de *orto*-bencil-anilinas



2.2.7 Obtención de sistemas tetracíclicos de la dibenzo[*b,e*]azepina a partir de anilinas *orto*-bencil sustituidas

Recientemente, Andrés y colaboradores⁸ reportaron la síntesis estereoselectiva de las isooxazolodibenzo[*b,e*]azepinas **41**, una familia de compuestos tetracíclicos de la dibenzo[*b,e*]azepina que revelaron una acentuada actividad ansiolítica. La síntesis de estos derivados se llevó a cabo partiendo de la reacción de formilación de la *orto*-bencilanilina **37** y la posterior ciclación del producto *N*-formilado, en las condiciones de la reacción de Bischler-Napieralski, que conduce a la morfántridina **38**. La reducción del enlace imínico de **38** produce la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina **39**, que seguidamente es oxidada a la correspondiente nitrona **40**. En la última etapa de la síntesis, **40** se hace reaccionar con diferentes dipolarófilos para obtener los productos tetracíclicos de interés **41** (Esquema 9).

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

Como ya se mencionó, los métodos de construcción del sistema de la nafto[1,2-*b*]azepina son verdaderamente escasos. Los materiales de partida que han utilizado en todas las síntesis reportadas son de elevada complejidad estructural, lo que convierte a las rutas planteadas en procesos más tediosos, y además le impone severas limitaciones para la funcionalización final del sistema propiamente dicho. Sólo tres trabajos de síntesis reportan la construcción de este interesante y poco estudiado sistema heterocíclico.¹⁸⁻²⁰ Uno de ellos estaba relacionado con la búsqueda de nuevos compuestos con acción sobre el sistema nervioso central, análogos del fármaco diazepam **42** (Figura 8). Fruto de ese

trabajo fue la síntesis de la 1,2-naftoquinona **47**, realizada por He y colaboradores,¹⁸ la cual reveló una alta afinidad por los receptores benzodiazepínicos, hecho que la convirtió en un candidato promisorio para ser utilizado como agente tranquilizante.

Esquema 9. Síntesis de dibenzo[*b,e*]azepinas tetracíclicas con actividad ansiolítica

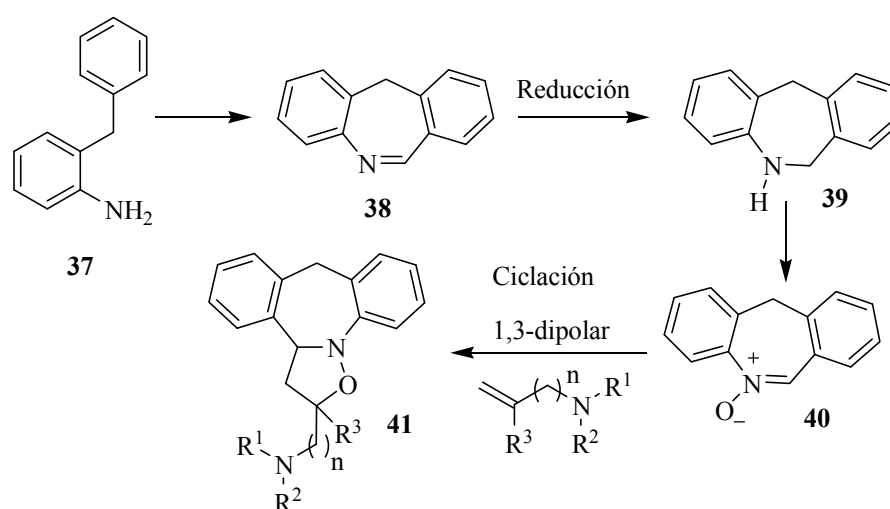
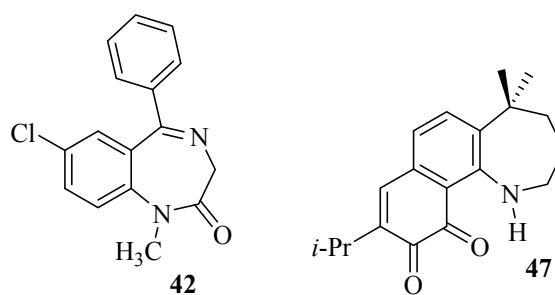
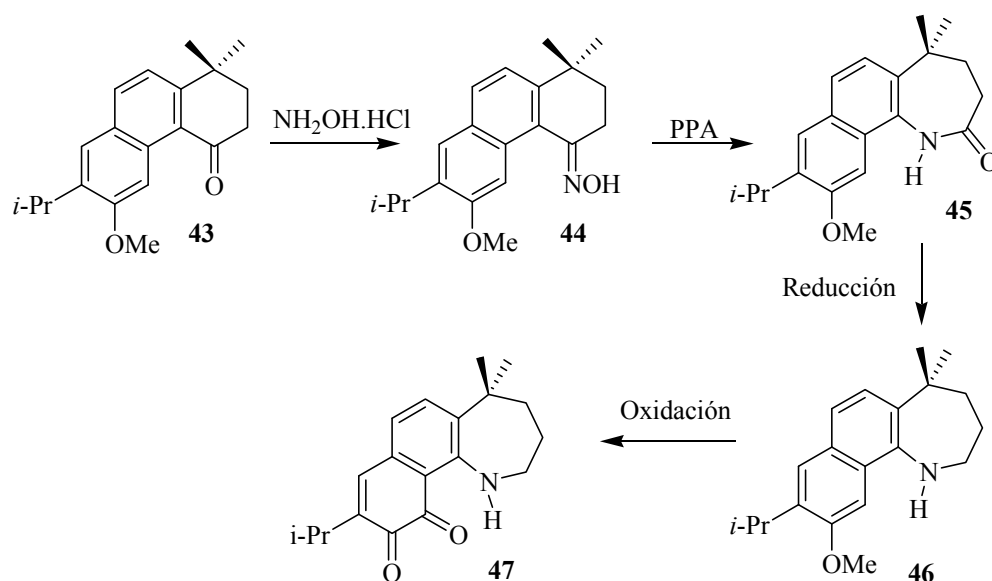


Figura 8. Estructuras del diazepam y del análogo naftoazepínico **47, un potencial agente tranquilizante**



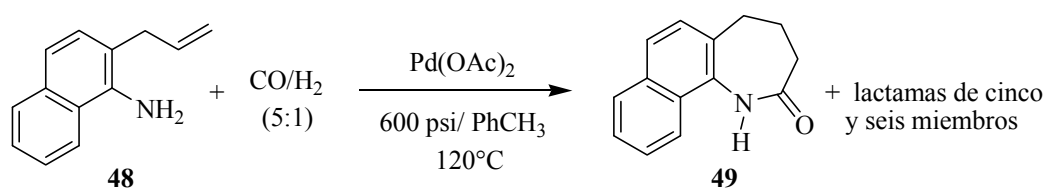
La secuencia de reacciones empleada en la síntesis de la 1,2-naftoquinona **47** se puede visualizar en el esquema 10, en el que la transposición de Beckmann de la oxima **44** y la oxidación selectiva de la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **46** son los pasos claves de la síntesis.

Esquema 10. Ruta sintética empleada por He y colaboradores para acceder al sistema de la nafto[1,2-*b*]azepina



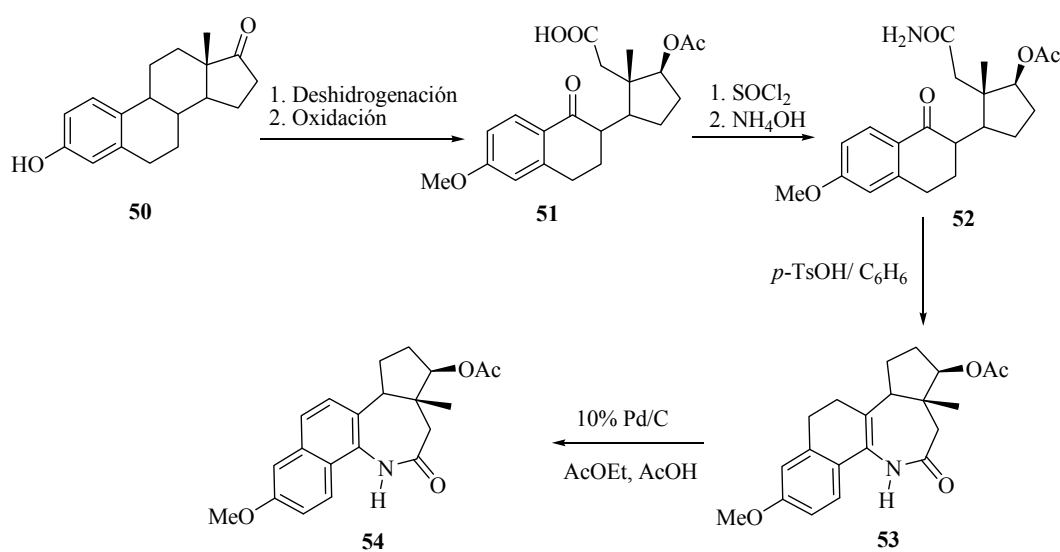
La ciclocarbonilación de aminas aromáticas *orto*-alil sustituidas es una buena estrategia de síntesis para construir lactamas de anillos de cinco, seis y siete miembros fusionados a otro sistema aromático. Esta estrategia fue implementada por Alper y colaboradores¹⁹ en la síntesis preferencial de la nafto[1,2-*b*]azepin-2-ona **49** a partir de la 2-alil- α -naftilamina **48** en la presencia del sistema CO/H₂, y usando como catalizador de la ciclocarbonilación el acetato de paladio (II); en estas condiciones también se generan otras lactamas, diferentes de la **49** (Esquema 11).

Esquema 11. Construcción del sistema nafto[1,2-*b*]azepínico mediante la ciclocarbonilación catalizada por acetato de paladio (II)



Adicionalmente, entre los años 1993-1995 varios autores reportaron la síntesis de sistemas heterocarbocíclicos, aza-análogos del colesterol, con el fin de evaluar su potencial uso en el tratamiento de enfermedades del sistema endocrino. Los trabajos más representativos fueron los desarrollados por Ray (1993)⁷⁴ y Back (1995);⁷⁵ éste último reportó la síntesis del 11-aza-C-homoestrano **54** y evaluó su actividad estrogénica y antifertilidad en ensayos *in vivo*. Este compuesto que contiene en su estructura el sistema de la nafto[1,2-*b*]azepina, fue sintetizado por la deshidrogenación (aromatización) de la lactama **53**, a la cual se accede a través de una serie de transformaciones consecutivas que involucran la conversión del ácido **51** a la amida **52** y su posterior ciclocondensación en condiciones ácidas. La síntesis de **54** se inicia con la previa preparación del ácido **51** desde la estrona **50**, en una serie de etapas que incluyen *O*-metilación, *O*-acetilación, deshidrogenación y un último paso de apertura oxidativa (Esquema 12).

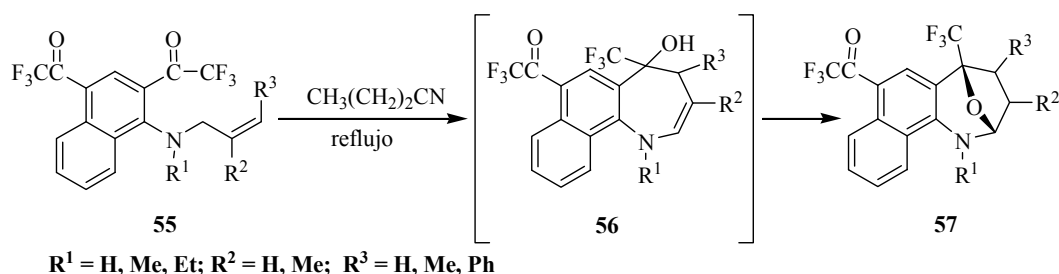
Esquema 12. Síntesis de Back del 11-aza-C-homoestrano 54



En 1998, Okada y colaboradores²⁰ reportaron la síntesis de las 7-trifluoroacetyl-5-trifluorometil-2,5-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas **57**, mediante la ciclación térmica de las *N*-alil(buten-2-il, cinamil)-2,4-bis-(trifluoroacetyl)- α -naftilaminas **55** en butironitrilo a reflujo. Según los autores, esta ciclación transcurre fácilmente y con excelentes rendimientos, presumiblemente a través de los intermediarios **56**,

que resultan de una adición electrofílica regioselectiva del electrodeficiente carbono carbonílico del grupo trifluoroaceto al carbono terminal alílico (Esquema 13).

Esquema 13. Síntesis de Okada y colaboradores de 2,5-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas

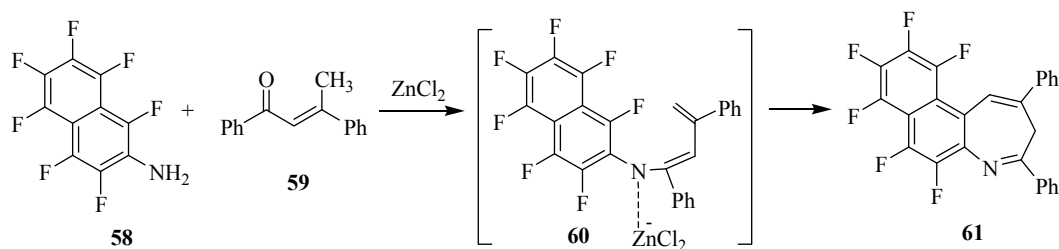


2.2.9 Síntesis de análogos estructurales del sistema de la nafto[1,2-*b*]azepina

Solamente se han reportado tres síntesis de estos derivados, en donde el anillo del naftaleno, en su forma completamente aromatizada o parcialmente reducida, se encuentra fusionado al anillo azepínico de un modo diferente, generalmente en la forma nafto[2,1-*b*]azepina, en comparación con el sistema de nuestro interés, la nafto[1,2-*b*]azepina.

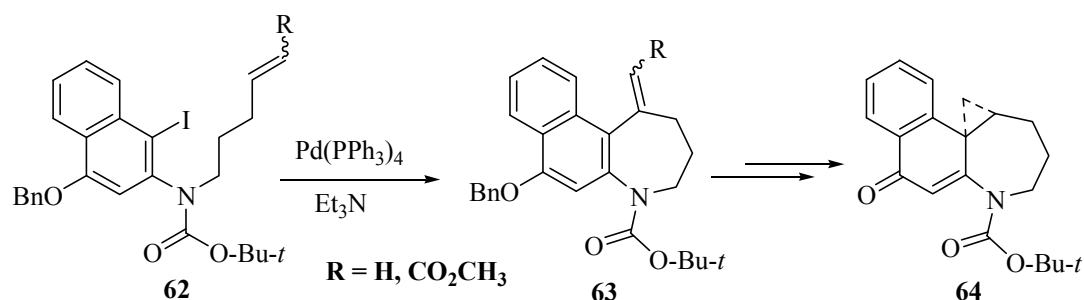
Llama la atención, sin lugar a dudas, la síntesis de la 6,7,8,9,10,11-hexafluoro-2,4-difenil-3*H*-nafto[2,1-*b*]azepina **61**, realizada por Brooke y Matthews, en 1988.⁴⁶ En dicha síntesis, los autores utilizan la reacción de ciclocondensación de la 1,3,4,5,6,7,8-heptafluoro- β -naftilamina **58** y la enona **59** catalizada por el ácido de Lewis ZnCl_2 , y sugieren que la generación del nuevo anillo azepínico tiene lugar con intermediación del complejo **60**, el cual sufre una sustitución nucleofílica intramolecular del átomo de flúor de la posición C1 (Esquema 14).

Esquema 14. Síntesis de Brooke y Matthews de la 6,7,8,9,10,11-hexafluoro-2,4-difenil-3*H*-nafto[2,1-*b*]azepina



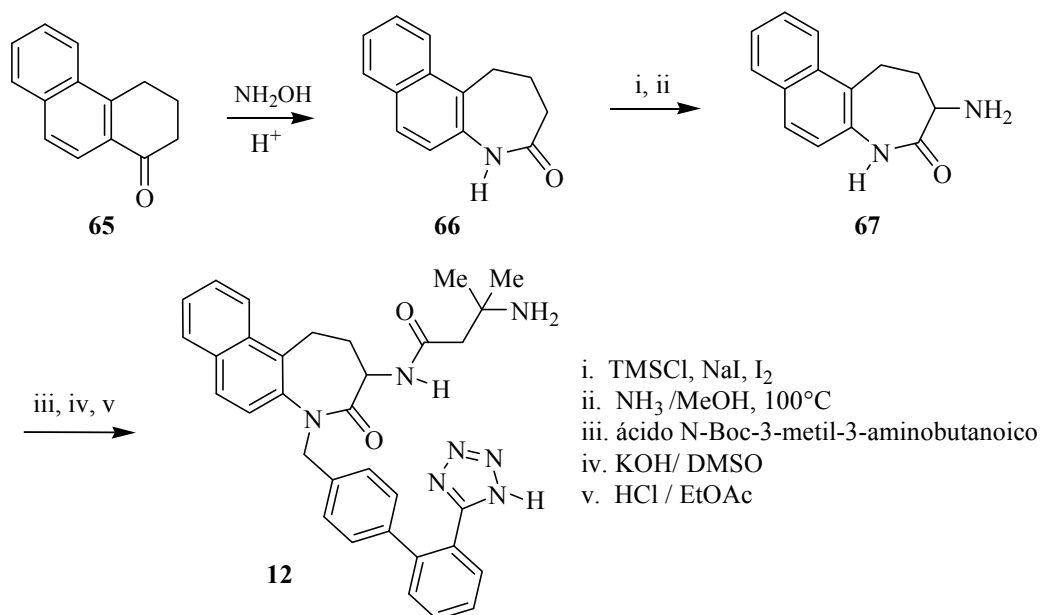
Más tarde, en 1997, Boger y Turnbull²² reportaron la síntesis de la 1,2,3,4,11,11a-hexahidrociclopropa[*c*]nafto[2,1-*b*]azepin-6-ona **64**, un nuevo análogo de agentes alquilantes del ADN. La síntesis multietapas de este interesante compuesto involucra la preparación previa de la nafto[2,1-*b*]azepina *N*-BOC protegida **63** mediante la reacción intramolecular de Heck del *N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-4-(benciloxi)-1-yodo-2-naftilamina **62**, acople que es promovido por el complejo de paladio Pd(PPh₃)₄ 3 mol % en condiciones de transferencia de fases. Posteriormente, el compuesto **63** es sometido a una serie de transformaciones para obtener finalmente el agente **64** (Esquema 15).

Esquema 15. Síntesis de nafto[2,1-*b*]azepinas mediante el acople C-C intramolecular de Heck



Por último, en el mismo año de 1997, Hansen y colaboradores⁴⁰ reportaron la síntesis de la lactama naftoanelada **12**, denominada originalmente con el código NNC-26-0610, un compuesto promisorio en el tratamiento de desordenes en las hormonas de crecimiento. Su síntesis se realizó en una secuencia de 7 pasos desde la tetrahydrofenantrona **65**. La tetrahydrofenantrona al ser tratada con la hidroxilamina en la presencia de ácidos minerales fuertes sufre la transposición de Beckmann y se convierte en la naftoazepinona **66**; ésta, a su vez, es transformada en la 3-aminonaftoazepinona **67**, de la cual, por reacciones consecutivas de *N*-protección del grupo amino lactámico, *N*-acilación del grupo 3-NH₂, *N*-desprotección y, finalmente, *N*-bencilación, se obtiene la lactama naftoanelada **12** de interés (Esquema 16).

Esquema 16. Síntesis de la nafto[2,1-*b*]azepinona NNC-26-0610



2.3. Aspectos teóricos adicionales que soportan el presente trabajo de investigación

La metodología que se empleará en el presente trabajo de investigación está fundamentada en el uso de la transposición de Claisen de alil-éteres aromáticos y su versión aza-análoga, la transposición amino-Claisen, pero esta vez de *N*-alilnaftilaminas. También haremos uso de la reacción de cicloadición intramolecular 3+2-dipolar de nitronas. Estas tres reacciones son consideradas como procesos concertados que tienen lugar a través de un estado de transición cíclico. Por eso, en este apartado se hará una breve descripción de las transposiciones sigmatrópicas a las cuales pertenece la transposición de Claisen y amino-Claisen, y de la cicloadición intramolecular 3+2-dipolar nitrona-olefina.

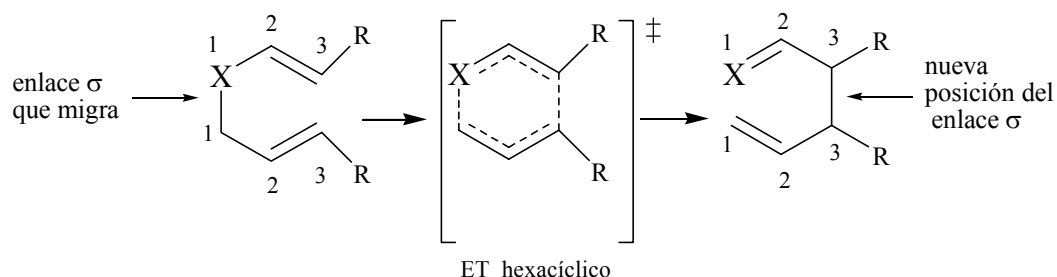
2.3.1 Transposiciones sigmatrópicas-[3,3]

Las transposiciones sigmatrópicas son reacciones concertadas, en las que intramolecularmente está migrando un grupo con su enlace σ dentro de un sistema π , que bien puede ser de un eno o de un polieno; simultáneamente, la reacción también involucra un desplazamiento de enlaces π . En otras palabras, son

procesos concertados en los que simultáneamente se rompen y se forman enlaces σ y π . Estas reacciones se encuentran clasificadas dentro de un tipo general de reacciones denominadas reacciones pericíclicas, que generalmente se describen por medio de un mecanismo concertado vía un estado de transición cíclico.

La manera como ocurre la transposición en una reacción [3,3]-sigmatrópica se ilustra en la figura 9. Se puede apreciar que el enlace σ entre el átomo X y el C-1 se rompe, pero nuevamente se genera entre los átomos terminales C₃-C₃, que ahora son átomos con hibridación sp^3 ; simultáneamente ocurre el desplazamiento de los electrones π , desde el enlace C₂-C₃ al enlace C₂-X de un lado, y desde el enlace C₂-C₃ al enlace C₁-C₂, del otro lado. Este reordenamiento tiene lugar a través de un estado de transición hexacíclico.

Figura 9. Esquema general de la transposición [3,3]-sigmatrópica



Este importante tipo de procesos fue observado inicialmente por Claisen⁴⁷ en 1912, descubrimiento que proporcionó una importante herramienta sintética a los químicos orgánicos, quienes inmediatamente visualizaron la posibilidad de generar nuevos enlaces C-C dentro de la misma molécula, transformando simultáneamente un centro sp^2 a un centro sp^3 y viceversa.

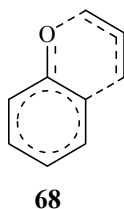
Dependiendo de la naturaleza del átomo X que está enlazado a los fragmentos alilo y alquenilo (Figura 9), se reconocen las siguientes transposiciones sigmatrópicas: cuando X es un carbono con hibridación sp^3 se habla de un reordenamiento tipo Cope; si X es un átomo de oxígeno, entonces el reordenamiento se conoce como transposición de Claisen, y si X es un átomo de

nitrógeno o de azufre, el reordenamiento es de tipo aza-Cope o aza-Claisen y tio-Claisen, respectivamente.

Reordenamiento Claisen. La transposición de Claisen es un rearrreglo sigmatrópico-[3,3] que presentan los éteres alílicos aromáticos y los vinil-alil éteres, cuando éstos son sometidos a un fuerte calentamiento. Esta reacción ha sido ampliamente estudiada y utilizada en la síntesis orgánica como un método versátil para realizar acoples carbono-carbono.⁴⁸⁻⁵⁰

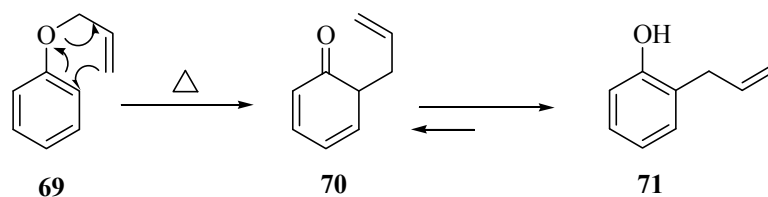
Los aspectos teóricos de esta reacción están plenamente establecidos y conciernen principalmente a su mecanismo. Gracias a los trabajos de Hurd y Pollack,⁵¹ Kincaid y Tarbell,⁵² Rhoads y colaboradores,⁵³ Conroy y Firestone,⁵⁴ y Curtin y Johnson,⁵⁵ es que ahora se sabe que este reordenamiento ocurre de manera intramolecular, que es de primer orden, y que el mecanismo que mejor explica dicha transformación involucra un complejo activado cíclico de tipo **68** (Figura 10), y un intermediario dienónico que se enoliza al respectivo producto de reordenamiento Claisen.

Figura 10. Estado de transición cíclico en el reordenamiento de Claisen



En general, la transposición de Claisen de éteres aromáticos comienza con la O-alilación del anión fenóxido con bromuro de alilo para producir el alil fenil éter **69**, el cual por calentamiento se transpone al *orto*-alilfenol **71** vía la alildienona **70**. Esta es la mejor estrategia para introducir un fragmento alilo en la posición *orto* al OH fenólico (Esquema 17).

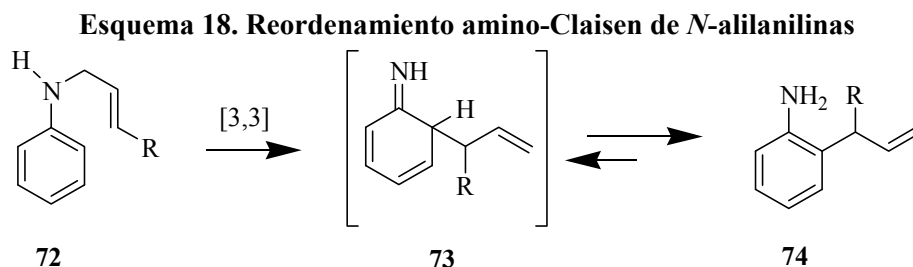
Esquema 17. Reordenamiento de Claisen del alil-fenil éter



Transposición amino–Claisen, “Aza – análogo” de la transposición Claisen.

Básicamente, el reordenamiento amino-Claisen también es una reacción sigmatrópica-[3,3], y desde el punto de vista estructural, es la forma aza-análoga de la transposición de Claisen.

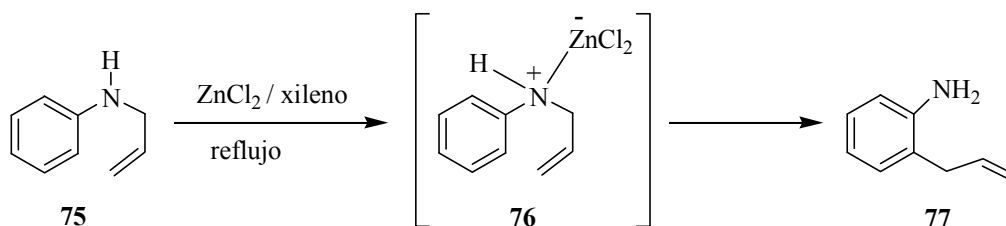
A diferencia del reordenamiento de Claisen, la transposición amino-Claisen o reordenamiento 3-aza-Cope ha recibido menos atención, debido principalmente a que se deben utilizar temperaturas mucho más altas (200-350°C), los rendimientos son pobres y, además, se forman muchos productos colaterales, lo que la convertía en una metodología poco atractiva para la síntesis orgánica.⁵⁶⁻⁵⁸ Se considera que este reordenamiento también ocurre de manera concertada y, por tanto, intramolecularmente. Así, por ejemplo, transcurre la transposición de las *N*-alilililinas **72** a las *orto*-alilililinas **74** vía el intermediario dienimínico **73** (Esquema 18).



Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en este tipo de reacción, pero más con el fin de evitar la formación de productos colaterales, como consecuencia de las elevadas temperaturas, de un tiempo hacia acá se ha venido implementando el uso de catalizadores ácidos, fundamentalmente ácidos de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, ZnCl_2 , TiCl_4),^{58,59,60} ácidos próticos^{61,62} y zeolitas.⁶³ La ventaja de utilizar catalizadores ácidos para promover la transposición amino-Claisen la podemos ver claramente cuando comparamos los trabajos de Carnahan⁵⁶ con los de Hurd y Jenkins.⁶⁴ El primero, intentó promover térmicamente la transposición de la *N*-alilililina **75**, pero sólo obtuvo productos de descomposición; los segundos, realizaron la

transposición en xileno a reflujo y en la presencia de ZnCl_2 , obteniendo el producto transpuesto **77** con un rendimiento del 42%. Estos autores propusieron que la transposición, en este caso, ocurre a través de la sal de anilinio intermediaria **76**, en la que el átomo electrodeficiente de Zn al coordinar con el par de electrones del átomo de nitrógeno le resta densidad electrónica, favoreciendo así el reordenamiento (Esquema 19).

Esquema 19. Transposición amino-Claisen catalizada por el ácido de Lewis ZnCl_2



2.3.2 Reacciones de cicloadición

Una reacción de cicloadición es definida como aquella en la cual se construye un ciclo por la formación de dos nuevos enlaces cuando interactúan dos moléculas insaturadas (dieno y dienófilo), sin que se produzca la eliminación de elementos estructurales de dichas moléculas. Las reacciones de cicloadición, generalmente, son consideradas como procesos concertados gobernados por la simetría orbital, aunque tampoco se descarta la participación de especies intermediarias cargadas o radicalarias, que pueden llevar la reacción a través de una o más etapas.

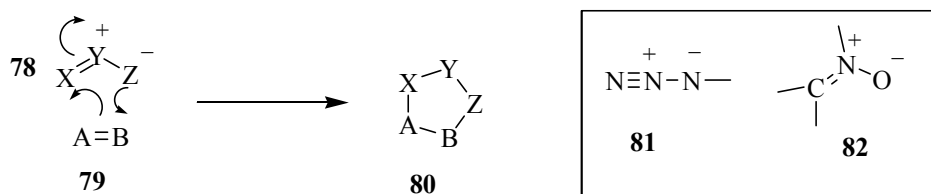
A continuación haremos una breve descripción de la cicloadición 3+2-dipolar nitrona-olefina, un tipo particular de reacción de cicloadición, utilizada en nuestro trabajo de investigación para obtener nuevos derivados de la nafto[1,2-*b*]azepina.

Cicloadición 3+2-dipolar. Este tipo de cicloadiciones se utiliza ampliamente en la síntesis orgánica para construir, por lo general, anillos de cinco miembros; comprende la reacción entre compuestos con características de dipolo como la estructura **78** y dipolarófilos como la estructura **79**, ya sea de forma intermolecular o intramolecular.

Los 1,3-dipolos son llamados así porque no es posible escribir la valencia de las estructuras sin incluir una carga negativa y otra positiva. Por sus características

estructurales, los 1,3-dipolos son compuestos altamente reactivos que participan en reacciones de cicloadición con estructuras que tienen dobles o triples enlaces. Estas reacciones se constituyeron en un importante método de síntesis de una amplia variedad de heterociclos de cinco miembros del tipo **80** (Figura 11).

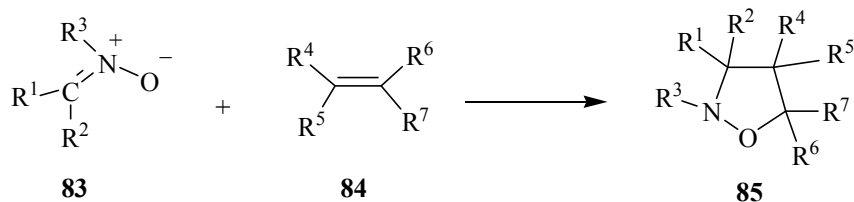
Figura 11. Esquema general de la cicloadición 3+2-dipolar



Algunos 1,3-dipolos, tales como las azidas **81** y las nitronas **82** (Figura 11), son especies bastante estables que se pueden aislar y estudiar en detalle, pero la mayoría de los dipolos son generados *in situ*, previo al proceso de cicloadición.

Las nitronas son compuestos que resultaron ser muy útiles en la química orgánica como precursores de moléculas bioactivas. Su condición de sistema 1,3-dipolar las hace extraordinariamente versátiles por su elevada reactividad frente a una rica variedad de dipolarófilos, con los que pueden reaccionar de manera inter- e intramolecularmente.⁶⁵⁻⁶⁸ En el esquema 20 se muestra la síntesis de las isoxazolidinas **85** como los productos de la cicloadición intermolecular de las nitronas **83** y las olefinas **84**.

Esquema 20. Obtención de isoxazolidinas por cicloadición 3+2-dipolar nitrona-olefina

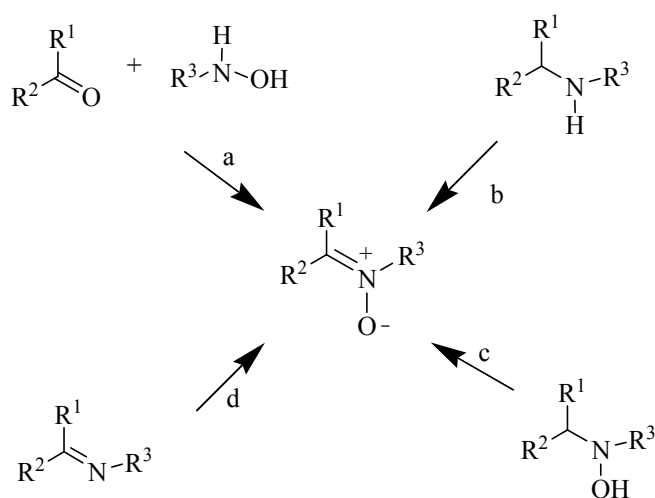


Métodos de preparación de nitronas (N-óxidos de azometina)

Las nitronas han demostrado ser invaluable materiales de partida en la generación de nuevas moléculas heterocíclicas nitrogenadas y no nitrogenadas,⁷⁷ y actualmente son consideradas por los químicos orgánicos como una unidad

estructural necesaria en el diseño de moléculas de elevada complejidad estructural con un alto potencial fármaco-biológico.^{78,79} Esto ha impulsado el desarrollo de una gran variedad de métodos para alcanzar con buenos rendimientos la síntesis de estos sistemas bipolares. Como se observa en el esquema 21, en forma general y fácil, las nitronas pueden ser preparadas mediante la reacción de condensación entre compuestos carbonílicos e hidroxilaminas (ruta a), y a través de la oxidación de aminas, azometinas (iminas) o hidroxilaminas (rutas b-d).

Esquema 21. Métodos generales de preparación de nitronas



Reacciones de los *N*-óxidos de azometinas

Aunque las nitronas están involucradas en la construcción efectiva de sistemas heterocíclicos a través de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, su reactividad no se manifiesta únicamente en las reacciones de cicloadición, pues moléculas tan reactivas como éstas, tienen la capacidad de participar en otros tipos de reacciones lo que le ha conferido un reconocido papel como valiosos sintones a la hora de planificar nuevos esquemas sintéticos. Por ejemplo, las nitronas son capaces de reaccionar con carbaniones debido a que su forma de iminium enmascarado revela su susceptibilidad al ataque de nucleófilos. Además, al observar las estructuras de resonancia de una nitrona como las que se muestran en la figura 12, se puede ver claramente que su oxígeno está expuesto a eventuales ataques electrofílicos, en tanto que el carbono imínico, por ser un centro electrodeficiente, también puede interactuar con agentes nucleofílicos.

Consideraciones mecánicas de la cicloadición 3+2-dipolar. Como se dijo anteriormente, este tipo de reacciones puede transcurrir como un proceso concertado asincrónico que se realiza en una sola etapa, en la que simultáneamente se están generando dos nuevos enlaces σ en un estado de transición cíclico de tipo **86**,⁶⁹ pero otros trabajos indican la posible participación de especies intermediarias cargadas tipo zwitter-ión **87**,⁷⁰ y también de especies birradicales tipo **88** (Figura 13).⁷¹⁻⁷³

Figura 12. Estructuras canónicas de una nitrona

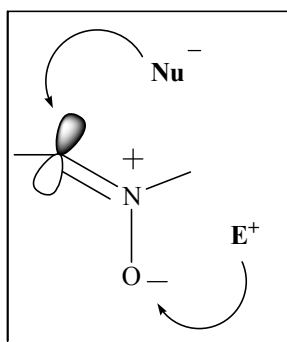
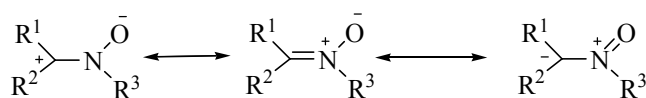
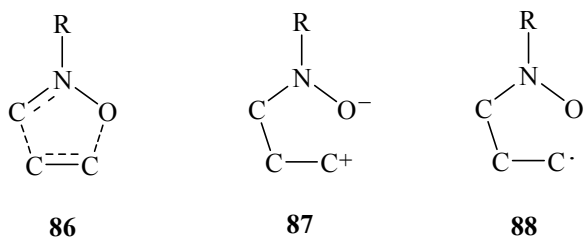


Figura 13. Posibles estado de transición e intermediarios propuestos en la cicloadición 3+2-dipolar nitrona-olefina.

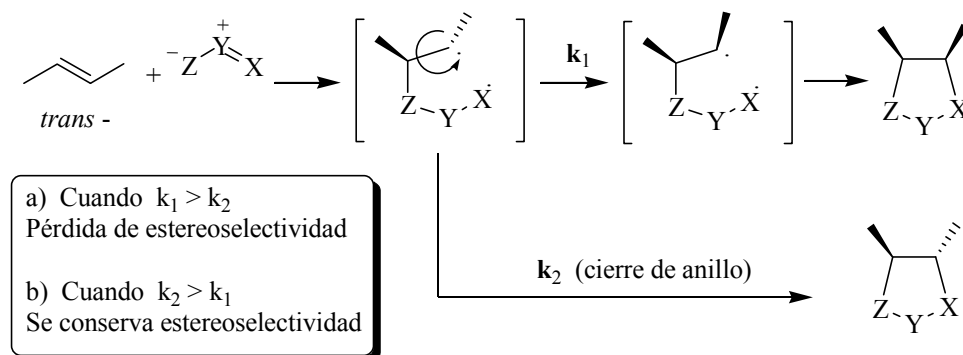


Debido a que experimentalmente las cicloadiciones nitrona-olefina están mínimamente influenciadas por la polaridad del solvente, y aunque se conocen

cicloadiciones que se ven seriamente afectadas por el cambio del solvente,⁷⁶ hay quienes aceptan y defienden el mecanismo concertado asincrónico; también sostienen (argumentan) que los datos de los efectos de polaridad del solvente meramente indican un temprano estado de transición, altamente ordenado.

Quizás, la evidencia más contundente que corrobora el mecanismo concertado de las cicloadiciones nitrona-olefina, es la formación estereoespecífica de los nuevos enlaces. Este hecho puede, sin embargo, aun ser consistente con un mecanismo birradicalario, si las rotaciones de los enlaces formados en el intermediario son considerablemente mas lentas que el cierre de anillo que conduce a la isoxazolidina (Caso a); de esta manera, una velocidad de rotación de enlace comparable con la del cierre de anillo podría conducir a la pérdida de la estereoselectividad observada (Esquema 22).

Esquema 22. Mecanismo birradicalario de la cicloadición 3+2-dipolar y la pérdida de estereoselectividad

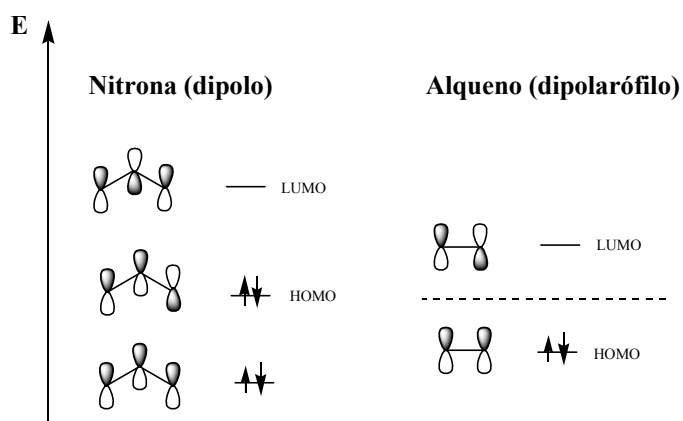


Como se mencionó anteriormente, la mayoría de los investigadores consideran que el mecanismo de la cicloadición 1,3-dipolar es concertado asincrónico, descartándose, por tanto, posibles procesos radicalarios o iónicos. En estas reacciones, la aproximación dipolo-dipolarófilo tiene lugar en dos planos paralelos, de forma que se produzca una interacción enlazante $4\pi + 2\pi$, permitida por las reglas de simetría de Woodward y Hoffmann. Este proceso puede estudiarse sobre la base de la teoría de los orbitales moleculares frontera (FMO)

de Fukui, la cual satisfactoriamente explica tanto la regio- como la estereoselectividad del proceso. En la figura 14 se representan los orbitales moleculares de los dos componentes involucrados en la reacción de cicloadición 3+2-dipolar entre nitronas y alquenos.

En 1974 Sustmann clasificó las cicloadiciones 1,3-dipolares en 3 categorías, en función de la interacción HOMO-LUMO dominante (Figura 15).⁸⁰ Las cicloadiciones **tipo I** (demanda inversa de electrones), son aquellas en las que la interacción dominante es entre el HOMO del dipolo y el LUMO del dipolarófilo; por el contrario, en las de **tipo III**, la interacción dominante es entre el LUMO del dipolo y el HOMO del dipolarófilo (demanda normal de electrones). Las cicloadiciones **tipo II** son aquellas en las que las dos posibles interacciones HOMO (dipolo) - LUMO (dipolarófilo) y LUMO (dipolo) - HOMO (dipolarófilo) son energéticamente similares, de manera que la interacción dominante dependerá, en cada caso particular, de las naturalezas del dipolo y del dipolarófilo.

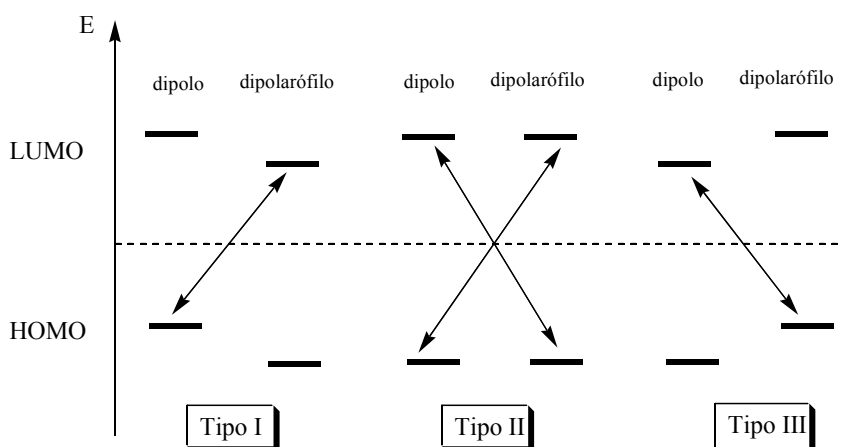
Figura 14. Orbitales moleculares involucrados en la interacción nitrona-olefina



Las cicloadiciones de nitronas y olefinas son de **tipo II** y la interacción dominante dependerá de la naturaleza de la olefina, de manera que si el dipolarófilo es una olefina pobre en electrones, la interacción más favorable es entre el LUMO del dipolarófilo y el HOMO de la nitrona, mientras que si el dipolarófilo es una olefina rica en electrones, la interacción más favorable es entre el HOMO del dipolarófilo y el LUMO de la nitrona.

Para el caso concreto de las cicloadiciones 1,3-dipolares de nitronas y alquenos, la reactividad del dipolo se ve afectada tanto por factores estéricos como electrónicos. Experimentalmente, se observa que las cicloadiciones entre nitronas y olefinas electrodeficitarias son, generalmente, más rápidas que aquellas en las que el dipolarófilo es rico en electrones, y éstas, a su vez, son más rápidas que las que parten de una olefina no activada.

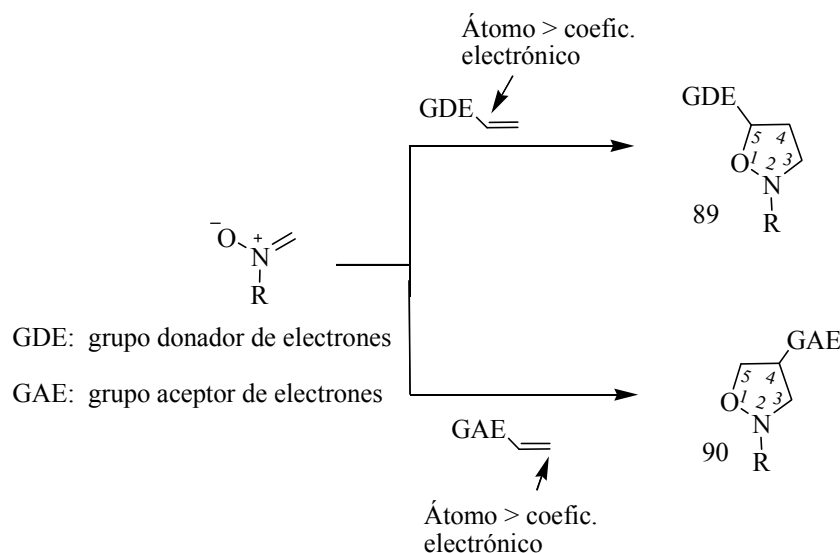
Figura 15. Interacciones de los orbitales del dipolo-dipolarófilo y clasificación de las cicloadiciones, según la teoría FMO



La teoría FMO también permite explicar la regioselectividad de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar con base en los efectos electrónicos. Considerando la magnitud relativa de los coeficientes asociados a los orbitales atómicos en los orbitales moleculares frontera y asumiendo que la interacción más efectiva será aquella que implique una menor diferencia energética entre los FMO del dipolo y el dipolarófilo, se puede prever la regioselectividad para una pareja dipolo-dipolarófilo determinada, ya que corresponderá a aquella orientación de las moléculas que suponga un solapamiento de grande con grande y pequeño con pequeño de los coeficientes anteriormente mencionados. Así pues, para una cicloadición entre una nitrona y una olefina rica en electrones, cabría esperar una isoxazolidina sustituida en la posición 5, mientras que si la olefina es pobre en electrones, cabría esperar que el sustituyente se ubicara en la posición 4 de la isoxazolidina **90**. Es necesario destacar que la regioselectividad puede depender

también de factores estéricos, según sea el número y posición de los sustituyentes del dipolo y dipolarófilo. En las cicloadiciones de nitronas, el átomo de oxígeno tiene la tendencia a unirse al carbono más sustituido del dipolarófilo, obteniéndose preferentemente las isoxazolidinas **89** sustituidas en la posición 5 (Esquema 23). Se concluye entonces que la regioselectividad dependerá del balance global entre los factores electrónicos y los estéricos.

Esquema 23. Regioselectividad de la reacción de cicloadición explicada desde los factores electrónicos



La cicloadición 3+2-dipolar nitrona-olefina en su versión intramolecular y su uso en la síntesis de productos biológicamente activos.

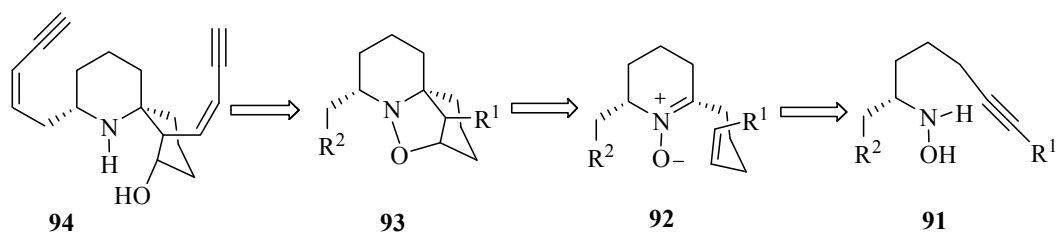
Las nitronas son compuestos que encontraron aplicaciones útiles en la química orgánica como precursores de moléculas bioactivas. Su condición de sistemas 1,3-dipolares las hace extraordinariamente versátiles al ser altamente reactivas frente a diferentes tipos de dipolarófilos, con los que pueden reaccionar de manera inter- e intramolecular.⁶⁵⁻⁶⁸

Fue a partir de 1960 cuando se estableció el alcance y las aplicaciones de las cicloadiciones dipolares como una metodología valiosa en la síntesis de una rica variedad de heterociclos. Ese mismo año, LeBel⁶⁹ describió, por primera vez, la cicloadición nitrona-olefina en su versión intramolecular. A pesar del potencial

obvio de esta reacción en la formación de anillos carbocíclicos con alto grado de regio- y estereoselectividad, las verdaderas aplicaciones de esta metodología, particularmente en la síntesis total de productos naturales, solamente aparecieron en los años 70-80. Experimentalmente se ha comprobado que en comparación con su contraparte intermolecular, la versión intramolecular presenta un mayor grado de regio- y estereocontrol; además, los factores de entropía permiten que cuando la nitrona y la olefina están convenientemente dispuestas en la misma unidad estructural, las condiciones de reacción, generalmente, suelen ser mas suaves.

Con ayuda de la cicloadición 3+2-dipolar nitrona-olefina en su versión intramolecular, se ha preparado una rica variedad de productos naturales de elevado interés biológico. Por ejemplo, Holmes y colaboradores⁸¹ reportaron la síntesis estereoselectiva del alcaloide (-)-histrionicotoxina (HTX) **94**, aislado inicialmente de la piel de la rana ecuatoriana *Dendrobates histrionicus*. La HTX y sus análogos revelaron interesantes propiedades biológicas como inhibidores no opioides de los receptores de acetilcolina y, por ende, evaluados en estudios de la transmisión de los impulsos nerviosos. Como se puede apreciar en el análisis retrosintético del esquema 24, la cicloadición intramolecular 3+2-dipolar de la nitrona **92** genera la isoxazolidina tricíclica **93**, a partir de la cual se accede al mencionado alcaloide en 6 pasos adicionales.

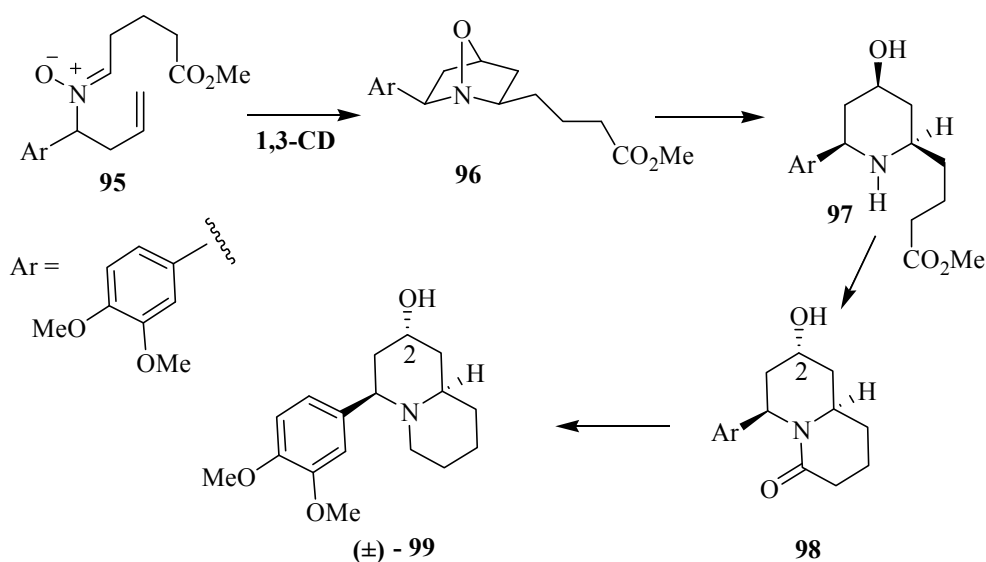
Esquema 24. Síntesis estereoselectiva del alcaloide (-)-histrionicotoxina



Adicionalmente, la cicloadición dipolar-3+2 nitrona-olefina en su versión intramolecular, también se ha utilizado para ayudar a construir moléculas de productos naturales que contienen anillos de la quinolizidina y la indolizidina, y que presentan un amplio espectro de actividad biológica.⁸² Esta metodología fue usada con éxito por *Hoffmann*⁸³ en la síntesis total del alcaloide quinolizidínico

lasubina II en su forma racémica. Esta síntesis es una de las muchas reportadas donde se usa la aproximación intramolecular para construir el importante anillo de la piperidina. En el esquema 25 se ilustra la reacción de cicloadición intramolecular de la nitrona y el fragmento C-alílico de la molécula **95** que da origen al bicyclo isoxazolidínico **96**; la escisión reductiva del enlace N-O con el sistema Zn/AcOH produce la piperidina trisustituida **97**, la cual se ciclocondensa para obtener la lactama **98**, experimentando inversión de la estereoquímica sobre el C-2 del anillo de la quinolizidina. A partir de esta lactama, mediante la reducción del carbonilo con LiAlH₄, se accede a la mezcla racémica del alcaloide lasubina II **99**.

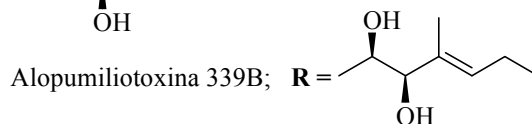
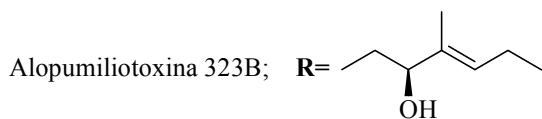
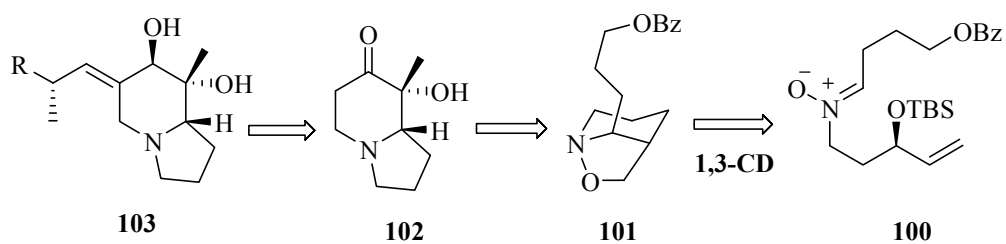
Esquema 25. Síntesis total del alcaloide quinolizidínico (±)-lasubina II



Otro ejemplo interesante del uso de la cicloadición 3+2-dipolar nitrona-olefina en su versión intramolecular, es la síntesis estereoselectiva de los alcaloides alopumiliotoxinas **103**, reportada por Holmes y colaboradores.⁸⁴ Estos alcaloides indolizidínicos fueron aislados de las secreciones tóxicas de la piel de las ranas dardos de la familia *Dendrobatidae*, y revelaron potente actividad miotónica y cardiotónica. Como se puede apreciar en el análisis retrosintético (Esquema 26), la síntesis tiene como etapa clave la cicloadición intramolecular 3+2-dipolar de la (*Z*)-*N*-4-alquenilnitrona **100** que genera la isoxazolidina **101**, desde la cual se

construye el anillo de la indolizidina **102**, sintón apropiado en la obtención de las diferentes pumiliotoxinas **103**.

Esquema 26. Síntesis estereoselectiva de alopumiliotoxinas

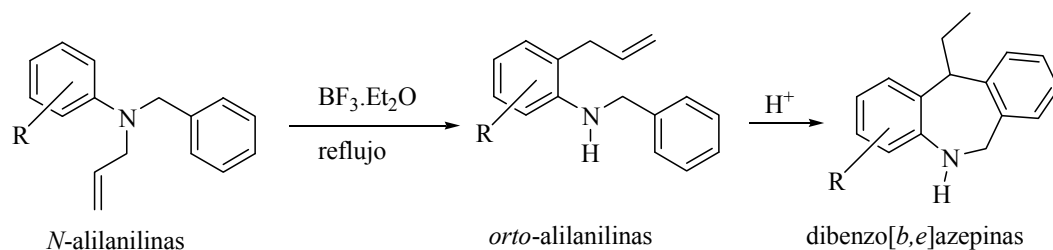


3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dentro de las actividades que se adelantan en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Escuela de Química de la UIS, están aquellas relacionadas con el diseño de nuevas rutas de síntesis que brindan opciones alternas para preparar una rica variedad de derivados de sistemas heterocíclicos nitrogenados de siete miembros. Estas rutas de síntesis se fundamentan en reacciones clásicas bien conocidas y en el uso de materia prima económicamente viable y asequible, desde el punto de vista de su preparación.

En este sentido, una de las estrategias de síntesis que mayor connotación ha tenido por sus alcances sintéticos, es la de la construcción del núcleo de la dibenzo[*b,e*]azepina,³¹ al cual se accede aplicando, en la etapa final de la síntesis, la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts de *orto*-alilanilinas *N*-bencilo sustituidas; estas últimas son los productos de la transposición amino-Claisen catalizada por un ácido de Lewis de las correspondientes *N*-alilanilinas *N*-bencilo sustituidas, tal como se ilustra en el esquema 27.

Esquema 27. Esquema general de la ruta alterna diseñada para construir el anillo de la dibenzo[*b,e*]azepina



En este esquema de síntesis, las *orto*-alilanilinas juegan el papel de bloque estructural de construcción del sistema tricíclico nitrogenado.

Basados en los resultados obtenidos y con el fin de evaluar el carácter general de esta ruta alterna para construir un anillo azepínico, mas recientemente se implementó el uso de las β -alil- α -naftilaminas *N*-bencilo sustituidas en la construcción del sistema de la nafto[1,2-*b*]-azepina. De esta manera se obtuvieron los soportes experimentales necesarios para iniciar su estudio estructural y

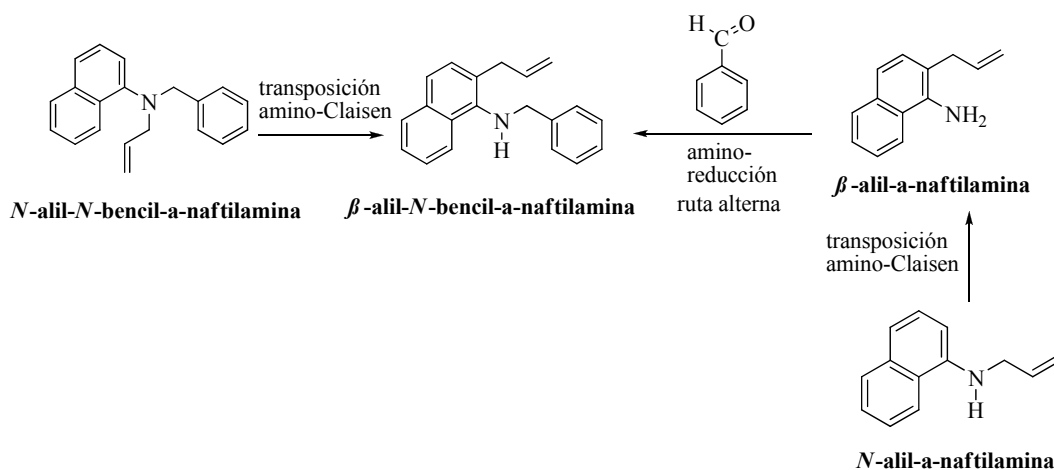
biológico más detallado, y así intentar llenar el vacío de información que todavía existe sobre este interesante sistema heterocíclico.³⁰

Los resultados preliminares obtenidos³¹ indican claramente que las β -alil- α -naftilaminas *N*-bencilo sustituidas contienen todos los elementos que se requieren para ser usadas como un nuevo bloque estructural en la construcción del núcleo nafto[1,2-*b*]azepínico, razón por la que decidimos estudiar su potencial sintético en la síntesis de una serie de derivados nuevos, no descritos en la literatura, con lo que se corroboraría la validez y la viabilidad de nuestra ruta sintética. Esta es justamente una de nuestras hipótesis de trabajo que queremos demostrar.

Para efectos de demostrar lo anterior, la síntesis de la β -alil-*N*-bencil- α -naftilamina, unidad estructural precursora del sistema de la nafto[1,2-*b*]azepina, se realizó de manera convergente a través de dos rutas: la ruta sintética convencional empleada anteriormente, que consiste en la *N*-alilación de las aminas secundarias derivadas de la amino-reducción de aldehídos aromáticos, y su posterior transposición amino-Claisen; y una segunda ruta sintética alterna, en la que primero se obtiene la β -alil- α -naftilamina por transposición de la *N*-alil- α -naftilamina, y luego el producto de la transposición se hace reaccionar con aldehídos aromáticos en un proceso de amino-reducción, las dos rutas se describen el esquema 28.

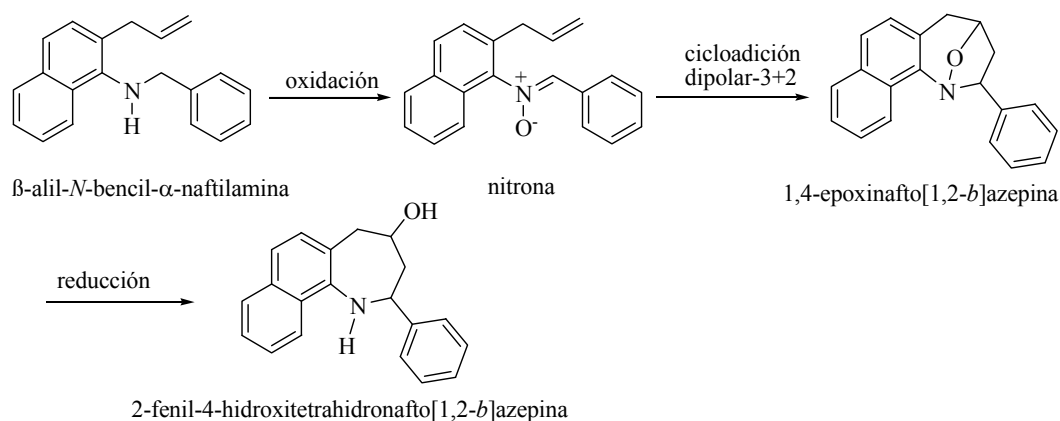
Esquema 28. Rutas sintéticas empleadas en la preparación del precursor estratégico

β -alil- α -naftilamina *N*-bencilo sustituida



En la metodología propuesta para obtener el sistema heterocíclico de la nafto[1,2-*b*]azepina, el precursor estratégico β -alil-*N*-bencil- α -naftilamina es oxidado con el fin de transformarlo en su correspondiente nitrona. De esta manera se genera una especie reactiva que contiene, al mismo tiempo, los elementos estructurales necesarios para promover una cicloadición intramolecular 3+2-dipolar nitrona-olefina que conduce a la formación de un cicloaducto, desde el cual por una sencilla reducción se accede al sistema de la nafto[1,2-*b*]azepina, tal como se describe en el esquema 29.

Esquema 29. Esquema general para construir el sistema de la nafto[1,2-*b*]azepina a partir del precursor estratégico β -alil-*N*-bencil- α -naftilamina

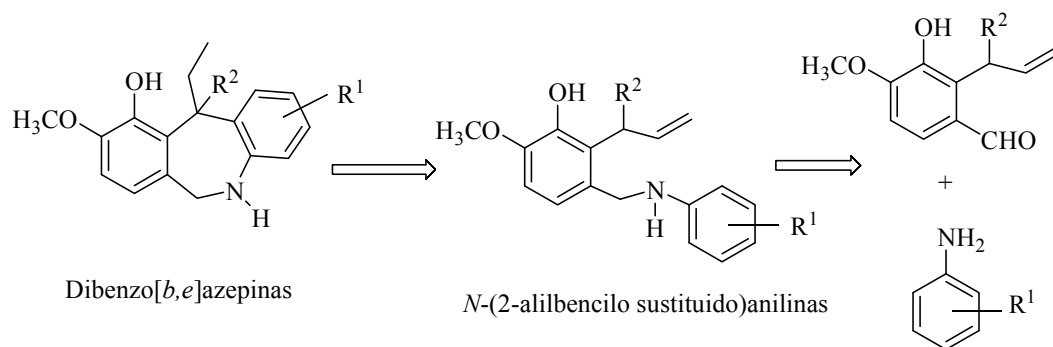


En esta investigación queremos obtener información sobre la influencia que ejerce la naturaleza de los sustituyentes en el anillo de benceno sobre el curso de los procesos de transposición amino-Claisen y oxidación de los productos de transposición para generar el cicloaducto isoxazolidínico intermediario.

La siguiente hipótesis de trabajo que queremos verificar está relacionada con la posibilidad de construir el núcleo de la dibenzo[*b,e*]azepina, pero esta vez a partir de la isovainillina. Con este enfoque también queremos resaltar las bondades sintéticas que ofrecen las reacciones clásicas que están involucradas en el esquema 27, pero al mismo tiempo queremos demostrar que la isovainilla se puede convertir en un verdadero bloque de construcción para acceder a nuevos derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina con promisorio potencial biológico. En el

esquema 30 se ilustra el enfoque retro-sintético para construir el anillo de la dibenzo[*b,e*]azepina, según nuestra metodología.

Esquema 30. Esquema retro-sintético para construir el anillo de la dibenzo[*b,e*]azepina a partir de la isovainilla



Es pertinente anotar que la isovainillina es un precursor versátil en la síntesis de naftalenos tri(tetra)sustituídos,^{32,33} de heterociclos nitrogenados/oxigenados de 6-8 miembros benzo-fusionados³⁴ y en la síntesis total de la morfina.³⁵

Creemos que la información que se obtenga de esta investigación constituirá un modesto, pero significativo, aporte al desarrollo de la química heterocíclica y, por ende, será de interés para los químicos orgánicos que trabajan en la síntesis de moléculas heterocíclicas con potencial fármaco-biológico, lo que, de antemano, justifica todos nuestros esfuerzos para lograr los resultados esperados. Al mismo tiempo, estaríamos propiciando la continuidad de las investigaciones que se adelantan en el Laboratorio de Síntesis Orgánica, relacionadas con el estudio de heterociclos nitrogenados de siete eslabones, piedra angular de nuestra actividad investigativa.

Así pues, para corroborar las anteriores suposiciones y demostrar la validez de nuestra ruta de síntesis, nos planteamos los siguientes objetivos:

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Sintetizar los sistemas tricíclicos de la nafto[1,2-*b*]azepina 2-fenil(aril)-4-hidroxi-sustituida y de la dibenzo[*b,e*]azepina polifuncionalizada, utilizando como bloques estructurales de construcción las β -alil- α -naftilamina *N*-bencilo sustituidas y las *N*-(2-alilbencil sustituido)anilinas.

4.2. Objetivos específicos

- Preparar las β -alil-*N*-bencilsustituido- α -naftilaminas a partir de la α -naftilamina y derivados del benzaldehído.
- Convertir los productos de la transposición amino-Claisen en las correspondientes 2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas, mediante la secuencia de las reacciones de oxidación/cicloadición intramolecular 3+2-dipolar y reducción del cicloaducto isoxazolidínico.
- Obtener la *O*-alilisovainillina mediante la alilación de la isovainillina con el agente alquilante bromuro de alilo.
- Transformar la *O*-alilisovainillina en su regioisómero 2-alilisovainillina.
- Obtener las respectivas aminas secundarias, productos de la amino-reducción indirecta de la 2-alilisovainillina y anilinas debidamente sustituidas.
- Estudiar la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts de las *N*-(2-alilbencil sustituido)anilinas con el fin de obtener las correspondientes dibenzo[*b,e*]azepinas.
- Determinar las propiedades físico-químicas y espectroscópicas de todos los compuestos sintetizados.
- Preparar muestras rigurosamente purificadas para evaluar sus actividades antiparasitaria (anti-*Leishmania* y anti-*Trypanosoma cruzi*) y ansiolítica.

5. PARTE EXPERIMENTAL

La pureza de las sustancias sintetizadas y el avance de las reacciones se controlaron por cromatografía en capa fina (CCF) sobre cromatoplasmas de sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck).

La separación y la purificación de los productos intermedios y finales se realizó, principalmente, por cromatografía en columna sobre sílica gel (60-230 Mesh), utilizando como eluyente mezclas de heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad: 1:30, 1:20, 1:15, 1:10, 1:5.

La elucidación estructural de todos los compuestos sintetizados se llevó a cabo con ayuda de los métodos instrumentales de análisis. Los espectros de infrarrojo (IR) fueron tomados en un espectrofotómetro NICOLET AVATAR 360 FTIR, en pastillas de KBr para las sustancias sólidas y en ventanas de KBr, para las sustancias líquidas.

Los espectros de resonancia magnética nuclear RMN ¹H y ¹³C, al igual que los espectros bidimensionales de correlación homonuclear (H,H-COSY) y heteronuclear (HMQC/HSQC, HMBC), se registraron en un espectrómetro BRUKER AM-400. Se utilizó cloroformo deuterado (CDCl₃) como solvente, y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

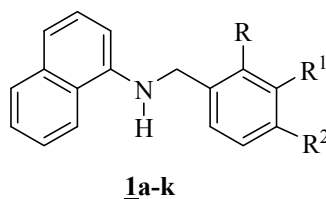
Los espectros de masas se tomaron en un cromatógrafo de gases HP 5890A serie II, acoplado con el detector selectivo de masas HP 5972.

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

Los reactivos y solventes utilizados en todas las reacciones fueron de grado para síntesis, de las marcas Merck, Aldrich y J. T. Baker.

5.1. Obtención de las *N*-bencilo sustituido- α -naftilaminas 1a-k.

Figura 16. Estructura general de las *N*-bencilo sustituido- α -naftilaminas 1a-k



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

Metodología General.

En un balón de fondo redondo de 500 mL de capacidad, se depositaron 0.1 mol de α -naftilamina, 0.1 mol del respectivo aldehído y 200 mL de metanol anhidro. La solución se agitó vigorosamente durante 12 horas a reflujo. Posteriormente, se adicionaron 0.25 moles de $NaBH_4$, en pequeñas porciones, cada 10 minutos. Completada la adición del agente reductor, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 8 horas más a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo, a la mezcla se le adicionaron 100 mL de agua y 15 mL de solución de HCl al 4%, y nuevamente se calentó a reflujo durante 8 horas. Luego se dejó enfriar y la masa de reacción se vertió sobre un vaso con hielo y se trató con una solución de bicarbonato de sodio hasta un pH básico (pH \approx 8-9), y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL); la capa orgánica se lavó varias veces con suficiente agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el solvente, quedando un residuo orgánico que fue purificado por cromatografía en columna (heptano-acetato de etilo, 40:1). Los productos esperados se obtuvieron como cristales blancos o aceites amarillos de poca viscosidad.

5.1.1 *N*-Bencil- α -naftilamina 1a. De 3.0 g (20.9 mmoles) de α -naftilamina, 2.12 mL (2.21 g, 20.9 mmoles) de benzaldehído y 1.9 g (50.25 mmoles) de $NaBH_4$ en 80 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 2.44 g (10.5 mmoles, 60%) del producto

1a. C₁₇H₁₅N (233.30 g/mol); P.F. 67 °C (heptano); CG-EM (70eV) t_R= 32.28 min, m/z 233 (M⁺, 91%), 91[M-C₁₀H₈N, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3431.

5.1.2 *N*-(3-Metilbencil)- α -naftilamina 1b. De 2.45 g (17.13 mmoles) de α -naftilamina, 2.01 mL (2.06 g, 17.13 mmoles) de *m*-tolualdehído y 1.60 g (42.50 mmoles) de NaBH₄ en 80 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 3.06 g (12.41 mmoles, 73%) del producto 1b. C₁₈H₁₇N (247.14 g/mol); CG-EM (70eV) t_R= 32.98 min, m/z 247 (M⁺, 98%), 105 [M-C₁₀H₈N, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3443.

5.1.3 *N*-(3-Metoxibencil)- α -naftilamina 1c. De 1.64 g (11.49 mmoles) de α -naftilamina, 1.39 mL (1.56 g, 11.49 mmoles) de *m*-anisaldehído y 1.08 g (28.56 mmoles) de NaBH₄ en 80 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 2.7 g (10.26 mmoles, 88%) del producto 1c. C₁₈H₁₇NO (263.13 g/mol); CG-EM (70eV) t_R= 36.09 min, m/z 263 (M⁺, 85%), 121 [M-C₁₀H₈N, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3447.

5.1.4 *N*-(3-Clorobencil)- α -naftilamina 1d. De 0.59 g (4.12 mmoles) de α -naftilamina, 0.47 mL (0.58 g, 4.12 mmoles) de *m*-clorobenzaldehído y 0.39 g (10.31 mmoles) de NaBH₄ en 80 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 1.04 g (3.89 mmoles, 92%) del producto 1d. C₁₇H₁₄ClN (267.08 g/mol); CG-EM (70eV) t_R= 35.54 min, m/z 267 (M⁺, ³⁵Cl, 96%), 142 [M-C₇H₆Cl, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3464.

5.1.5 *N*-(3-Bromobencil)- α -naftilamina 1e. De 1.61 g (11.25 mmoles) de α -naftilamina, 1.32 mL (2.08 g, 11.25 mmoles) de *m*-bromobenzaldehído y 1.06 g (28.04 mmoles) de NaBH₄ en 80 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 3.0 g (9.61 mmoles, 85%) del producto 1e. C₁₇H₁₄BrN (311.03 g/mol); CG-EM (70eV) t_R= 25.94 min, m/z 311 (M⁺, ⁷⁹Br, 71%), 115 [M-C₈H₇BrN, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3454.

5.1.6 *N*-(4-Metilbencil)- α -naftilamina 1f. De 2.43 g (17.0 mmoles) de α -naftilamina, 2 mL (2.04 g, 17.0 mmoles) de *p*-tolualdehído y 1.60 g (42.50

mmoles) de NaBH₄ en 80 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 3.68 g (14.8 mmoles, 73%) del producto 1f. C₁₈H₁₇N (247.14 g/mol); CG-EM (70eV) t_R= 33.64 min, m/z 247 (M⁺, 98%), 115 [M-C₁₀H₈N, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3443.

5.1.7 *N*-(4-Clorobencil)- α -naftilamina 1g. De 4.0 g (28.0 mmoles) de α -naftilamina, 3.92 g (28.0 mmoles) de *p*-clorobenzaldehído y 2.65 g (70.0 mmoles) de NaBH₄ en 100 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 5.6 g (20.9 mmoles, 77%) del producto 1g. C₁₇H₁₄ClN (267.08 g/mol); P.F. 75 °C (heptano); CG-EM (70eV) t_R= 36.08 min, m/z 267 (M⁺, ³⁵Cl, 66%), 125 [M-C₁₀H₈N, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3454.

5.1.8 *N*-(4-Bromobencil)- α -naftilamina 1h. De 1.01 g (7.09 mmoles) de α -naftilamina, 1.30 g (7.09 mmoles) de *p*-bromobenzaldehído y 0.67 g (17.72 mmoles) de NaBH₄ en 80 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 1.98 g (6.34 mmoles, 90%) del producto 1h. C₁₇H₁₄BrN (311.03 g/mol); P.F. 82 °C (heptano); CG-EM (70eV) t_R= 26.23 min, m/z 311 (M⁺, ⁷⁹Br, 100%); IR (cm⁻¹) 3452.

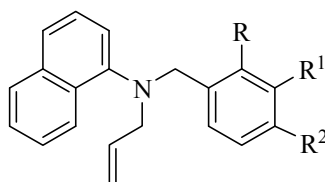
5.1.9 *N*-(4-Fluorobencil)- α -naftilamina 1i. De 1.26 g (8.80 mmoles) de α -naftilamina, 0.95 mL (1.09 g, 8.80 mmoles) de *p*-fluorobenzaldehído y 0.83 g (21.95 mmoles) de NaBH₄ en 80 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 1.92 g (7.64 mmoles, 87%) del producto 1i. C₁₇H₁₄FN (251.11 g/mol); CG-EM (70eV) t_R= 22.44 min, m/z 251 (M⁺, 61%), 109 [M-C₁₀H₈N, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3443.

5.1.10 *N*-(2-Clorobencil)- α -naftilamina 1j. De 1.72 g (12.02 mmoles) de α -naftilamina, 1.35 mL (1.69 g, 12.02 mmoles) de *o*-clorobenzaldehído y 1.13 g (29.96 mmoles) de NaBH₄ en 80 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 2.8 g (10.48 mmoles, 87%) del producto 1j. C₁₇H₁₄ClN (267.08 g/mol); CG-EM (70eV) t_R= 24.25 min, m/z 267 (M⁺, ³⁵Cl, 79%), 115 [M-C₈H₇ClN, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3445.

5.1.11 *N*-(2,4-Diclorobencil)- α -naftilamina **1k**. De 0.86 g (6.01 mmoles) de α -naftilamina, 1.05 g (6.01 mmoles) de 2,4-diclorobenzaldehído y 0.56 g (15.03 mmoles) de NaBH₄ en 80 mL de metanol anhidro, se obtuvieron 1.57 g (5.18 mmoles, 87%) del producto **1k**. C₁₇H₁₃Cl₂N (301.04 g/mol); CG-EM (70eV) t_R= 39.05 min, m/z 301 (M⁺, ³⁵Cl, 60%), 115 [M-C₈H₆Cl₂N, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3451.

5.2 Obtención de las *N*-alil-*N*-bencilo sustituido- α -naftilaminas **2a-k**.

Figura 17. Estructura general de las *N*-alil-*N*-bencilo sustituido- α -naftilaminas **2a-k**



2a-k

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositaron 11.5 mmoles de la respectiva α -naftilamina **1a-k**, 34.5 (28.75) mmoles de carbonato de potasio y 50 mL de acetona anhidra. A la solución, en agitación vigorosa, se adicionaron, gota a gota, 34.5 (28.75) mmoles de bromuro de alilo disueltos en 5 mL de acetona. Al terminar la adición del bromuro de alilo, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas, luego se enfrió, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna, utilizando heptano como eluyente. Las *N*-alil-*N*-bencilo sustituido- α -naftilaminas **2a-k** se obtuvieron como aceites incoloros de poca viscosidad y/o como cristales blancos.

5.2.1 *N*-Alil-*N*-bencil- α -naftilamina **2a**. De 2.60 g (11.15 mmoles) de la *N*-bencil- α -naftilamina **1a**, 2.41 mL (3.37 g, 27.8 mmoles) de bromuro de alilo y 3.84 g (27.8 mmoles) de carbonato de potasio en 50 mL de acetona, se obtuvieron

2.04 g (7.47 mmoles, 68%) del producto **2a**. C₂₀H₁₉N (273.37 g/mol); CG-EM (70eV) t_R= 30.18 min, m/z 273 (M⁺, 90%), 91 [M-C₁₃H₁₂N, 100%]⁺.

5.2.2 *N-Alil-N-(3-metilbencil)-α-naftilamina 2b*. De 3.60 g (14.57 mmoles) de la *N*-(3-metilbencil)-α-naftilamina **1b**, 3.78 mL (5.29 g, 43.71 mmoles) de bromuro de alilo y 6.04 g (43.71 mmoles) de carbonato de potasio en 80 mL de acetona, se obtuvieron 3.34 g (11.63 mmoles, 80%) del producto **2b**. C₂₁H₂₁N (287.17 g/mol); CG-EM (70eV) t_R= 31.00 min, m/z 287 (M⁺, 100%).

5.2.3 *N-Alil-N-(3-metoxibencil)-α-naftilamina 2c*. De 2.6 g (9.88 mmoles) de la *N*-(3-metoxibencil)-α-naftilamina **1c**, 2.52 mL (3.53 g, 29.17 mmoles) de bromuro de alilo y 4.02 g (29.17 mmoles) de carbonato de potasio en 50 mL de acetona, se obtuvieron 2.11 g (6.98 mmoles, 71%) del producto **2c**. C₂₁H₂₁NO (303.16 g/mol); CG-EM (70eV) t_R= 33.64 min, m/z 303 (M⁺, 100%).

5.2.4 *N-Alil-N-(3-clorobencil)-α-naftilamina 2d*. De 2.6 g (9.73 mmoles) de la *N*-(3-clorobencil)-α-naftilamina **1d**, 2.54 mL (3.55 g, 29.33 mmoles) de bromuro de alilo y 4.04 g (29.33 mmoles) de carbonato de potasio en 50 mL de acetona, se obtuvieron 2.20 g (7.18 mmoles, 74%) del producto **2d**. C₂₀H₁₈ClN (307.11 g/mol); CG-EM (70eV) t_R= 33.10 min, m/z 307 (M⁺, ³⁵Cl, 100%).

5.2.5 *N-Alil-N-(3-bromobencil)-α-naftilamina 2e*. De 2.55 g (8.17 mmoles) de la *N*-(3-bromobencil)-α-naftilamina **1e**, 2.12 mL (2.96 g, 24.46 mmoles) de bromuro de alilo y 3.37 g (24.46 mmoles) de carbonato de potasio en 50 mL de acetona, se obtuvieron 2.49 g (7.09 mmoles, 87%) del producto **2e**. C₂₀H₁₈BrN (351.06 g/mol); CG-EM (70eV) t_R= 24.13 min, m/z 351 (M⁺, ⁷⁹Br, 60%), 127 [M-C₁₀H₁₁BrN, 100%]⁺.

5.2.6 *N-Alil-N-(4-metilbencil)- α -naftilamina 2f*. De 4.0 g (16.0 mmoles) de la *N*-(4-metilbencil)- α -naftilamina 1f, 3.46 mL (4.84 g, 40.0 mmoles) de bromuro de alilo y 5.52 g (40.0 mmoles) de carbonato de potasio en 90 mL de acetona, se obtuvieron 3.3 g (11.5 mmoles, 72%) del producto 2f. C₂₁H₂₁N (287.17 g/mol); P.F. 101 °C (heptano); CG-EM (70eV) t_R= 31.49 min, *m/z* 287 (M⁺, 32%), 105 [M-C₁₃H₁₂N, 100%]⁺.

5.2.7 *N-Alil-N-(4-clorobencil)- α -naftilamina 2g*. De 1.20 g (5.10 mmoles) de la *N*-(4-clorobencil)- α -naftilamina 1g, 0.98 mL (1.36 g, 11.25 mmoles) de bromuro de alilo y 1.58 g (11.25 mmoles) de carbonato de potasio en 50 mL de acetona, se obtuvieron 0.96 g (3.50 mmoles, 70%) del producto 2g. C₂₀H₁₈ClN (307.11 g/mol); P.F. 99 °C (heptano); CG-EM (70eV) t_R= 33.68 min, *m/z* 307 (M⁺, ³⁵Cl, 40%), 127 [M-C₁₀H₁₁ClN, 100%]⁺.

5.2.8 *N-Alil-N-(4-bromobencil)- α -naftilamina 2h*. De 1.90 g (6.08 mmoles) de la *N*-(4-bromobencil)- α -naftilamina 1h, 1.58 mL (2.21 g, 18.26 mmoles) de bromuro de alilo y 2.51 g (18.26 mmoles) de carbonato de potasio en 50 mL de acetona, se obtuvieron 1.71 g (4.85 mmoles, 80%) del producto 2h. C₂₀H₁₈BrN (351.06 g/mol); P.F. 103 °C (heptano); CG-EM (70eV) t_R= 24.79 min, *m/z* 351 (M⁺, ⁷⁹Br, 77%), 182 [M-C₇H₆Br, 100%]⁺.

5.2.9 *N-Alil-N-(4-fluorobencil)- α -naftilamina 2i*. De 1.92 g (7.64 mmoles) de la *N*-(4-fluorobencil)- α -naftilamina 1i, 1.98 mL (2.77 g, 22.89 mmoles) de bromuro de alilo y 3.16 g (22.89 mmoles) de carbonato de potasio en 50 mL de acetona, se obtuvieron 1.82 g (6.25 mmoles, 82%) del producto 2i. C₂₀H₁₈FN (291.14 g/mol); CG-EM (70eV) t_R= 21.59 min, *m/z* 291 (M⁺, 94%), 109 [M-C₁₃H₁₂N, 100%]⁺.

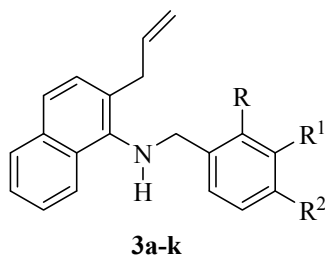
5.2.10 *N-Alil-N-(2-clorobencil)- α -naftilamina 2j*. De 2.15 g (8.05 mmoles) de la *N*-(2-clorobencil)- α -naftilamina 1j, 2.09 mL (2.92 g, 24.13 mmoles) de

bromuro de alilo y 3.33 g (24.13 mmoles) de carbonato de potasio en 50 mL de acetona, se obtuvieron 1.97 g (6.42 mmoles, 80%) del producto 2j. C₂₀H₁₈ClN (307.11 g/mol); P.F. 87 °C (heptano); CG-EM (70eV) t_R= 23.07min, m/z 307 (M⁺, ³⁵Cl, 54%), 127 [M-C₁₀H₁₁ClN, 100%]⁺.

5.2.11 *N-Alil-N-(2,4-diclorobencil)-α-naftilamina 2k*. De 1.70 g (5.61 mmoles) de la *N*-(2,4-diclorobencil)-α-naftilamina 1k, 1.46 mL (2.04 g, 16.86 mmoles) de bromuro de alilo y 2.32 g (16.86 mmoles) de carbonato de potasio en 50 mL de acetona, se obtuvieron 1.66 g (4.87 mmoles, 87%) del producto 2k. C₂₀H₁₇Cl₂N (341.07 g/mol); CG-EM (70 eV) t_R= 35.84 min, m/z 341 (M⁺, ³⁵Cl, 55%), 182 [M-C₇H₅Cl₂, 100%]⁺.

5.3. Reordenamiento amino-Claisen de las *N*-alil-*N*-bencilo sustituido-α-naftilaminas 2a-k.

Figura 18. Estructura general de las β-alil-*N*-bencilo sustituido-α-naftilaminas 3a-k



Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositaron 5.5 mmoles de la correspondiente *N*-alil-α-naftilamina 2a-k y 5.5 mmol del complejo trifluoruro de boro dietil éter (BF₃·OEt₂). La masa de reacción se calentó entre 115-120°C durante una a dos horas. Después de este tiempo, la masa de reacción se vertió sobre un vaso con hielo y se trató con una solución de bicarbonato de

sodio hasta un pH básico (pH \approx 8-9); se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL), la fase orgánica se lavó tres veces con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el solvente y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (40:1, 30:1, 20:1). Las β -alil- α -naftilaminas **3a-k** se aislaron como aceites poco viscosos y de color marrón.

5.3.1 **β -Alil-*N*-bencil- α -naftilamina **3a****. De 1.0 g (3.60 mmoles) de la *N*-alil-*N*-bencil- α -naftilamina **2a** y 0.45 mL (0.51 g, 3.60 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, se obtuvieron 0.61 g (2.23 mmoles, 61%) del producto transpuesto **3a**. C₂₀H₁₉N (273.37 g/mol); CG-EM (70 eV) t_R = 32.79 min, m/z 273 (M⁺, 47%), 182 [M-C₇H₇, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3364.

5.3.2 **β -Alil-*N*-(3-metilbencil)- α -naftilamina **3b****. De 1.15 g (4.0 mmoles) de la *N*-alil-*N*-(3-metilbencil)- α -naftilamina **2b** y 0.50 mL (0.57 g, 4.0 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, se obtuvieron 0.89 g (3.12 mmoles, 78%) del producto transpuesto **3b**. C₂₁H₂₁N (287.17 g/mol); CG-EM (70 eV) t_R = 33.88 min, m/z 287 (M⁺, 70%), 182 [M-C₈H₉, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3360.

5.3.3 **β -Alil-*N*-(3-metoxibencil)- α -naftilamina **3c****. De 1.22 g (4.02 mmoles) de la *N*-alil-*N*-(3-metoxibencil)- α -naftilamina **2c** y 0.52 mL (0.58 g, 4.02 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, se obtuvieron 1.06 g (3.50 mmoles, 87%) del producto transpuesto **3c**. C₂₁H₂₁NO (303.16 g/mol); CG-EM (70 eV) t_R = 37.30 min, m/z 303 (M⁺, 64%), 182 [M-C₈H₉O, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3362.

5.3.4 **β -Alil-*N*-(3-clorobencil)- α -naftilamina **3d****. De 1.30 g (4.23 mmoles) de la *N*-alil-*N*-(3-clorobencil)- α -naftilamina **2d** y 0.53 mL (0.60 g, 4.23 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, se obtuvieron 1.07 g (3.48 mmoles, 82%) del producto transpuesto **3d**. C₂₀H₁₈ClN (307.11 g/mol); CG-EM (70 eV) t_R = 37.30 min, m/z 303 (M⁺, ³⁵Cl, 64%), 182 [M-C₈H₉O, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3318.

5.3.5 ***β-Alil-N-(3-bromobencil)-α-naftilamina 3e***. De 2.30 g (6.53 mmoles) de la *N*-alil-*N*-(3-bromobencil)-*α*-naftilamina **2e** y 0.82 mL (0.92 g, 6.53 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, se obtuvieron 2.1 g (5.90 mmoles, 91%) del producto transpuesto **3e**. C₂₀H₁₈BrN (351.06 g/mol); CG-EM (70 eV) t_R= 25.94 min, *m/z* 351 (M⁺, ⁷⁹Br, 24%), 182 [M-C₇H₆Br, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3358.

5.3.6 ***β-Alil-N-(4-metilbencil)-α-naftilamina 3f***. De 1.0 g (3.5 mmoles) de la *N*-alil-*N*-(4-metilbencil)-*α*-naftilamina **2f** y 0.45 mL (0.50 g, 3.5 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, se obtuvieron 0.88 g (3.0 mmoles, 88 %) del producto transpuesto **3f**. C₂₁H₂₁N (287.17 g/mol); CG-EM (70eV) t_R= 34.58 min, *m/z* 287 (M⁺, 68%), 105 [M-C₁₃H₁₂N, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3361.

5.3.7 ***β-Alil-N-(4-clorobencil)-α-naftilamina 3g***. De 1.6 g (5.21 mmoles) de la *N*-alil-*N*-(4-clorobencil)-*α*-naftilamina **2g** y 0.66 mL (0.73 g, 5.21 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, se obtuvieron 1.26 g (4.11 mmoles, 79 %) del producto transpuesto **3g**. C₂₀H₁₈ClN (307.11 g/mol); CG-EM (70eV) t_R= 37.11 min, *m/z* 307 (M⁺, ³⁵Cl, 46%), 182 [M-C₇H₆Cl, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3360.

5.3.8 ***β-Alil-N-(4-bromobencil)-α-naftilamina 3h***. De 1.25 g (3.55 mmoles) de la *N*-alil-*N*-(4-bromobencil)-*α*-naftilamina **2h** y 0.45 mL (0.50 g, 3.55 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, se obtuvieron 1.1 g (3.12 mmoles, 88 %) del producto transpuesto **3h**. C₂₀H₁₈BrN (351.06 g/mol); CG-EM (70 eV) t_R= 26.44 min, *m/z* 351 (M⁺, ⁷⁹Br, 30%), 182 [M-C₇H₆Br, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3359.

5.3.9 ***β-Alil-N-(4-fluorobencil)-α-naftilamina 3i***. De 0.9 g (3.09 mmoles) de la *N*-alil-*N*-(4-fluorobencil)-*α*-naftilamina **2i** y 0.39 mL (0.44 g, 3.09 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, se obtuvieron 0.78 g (2.68 mmoles, 86%) del

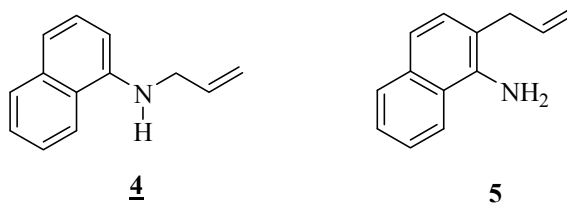
producto transpuesto 3i. C₂₀H₁₈FN (291.14 g/mol); CG-EM (70 eV) t_R= 23.24 min, m/z 291 (M⁺, 65%), 182 [M-C₇H₆F, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3361.

5.3.10 ***β*-Alil-*N*-(2-clorobencil)-*α*-naftilamina 3j**. De 1.20 g (3.90 mmoles) de la *N*-alil-*N*-(2-clorobencil)-*α*-naftilamina 2j y 0.50 mL (0.55 g, 3.90 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, se obtuvieron 1.0 g (3.26 mmoles, 84 %) del producto transpuesto 3j. C₂₀H₁₈ClN (307.11 g/mol); CG-EM (70eV) t_R= 24.24 min, m/z 307 (M⁺, ³⁵Cl, 30%), 182 [M-C₇H₆Cl, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3364.

5.3.11 ***β*-Alil-*N*-(2,4-diclorobencil)-*α*-naftilamina 3k**. De 1.03 g (3.0 mmoles) de la *N*-alil-*N*-(2,4-diclorobencil)-*α*-naftilamina 2k y 0.38 mL (0.42 g, 3.0 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, se obtuvieron 0.94 g (2.75 mmoles, 91%) del producto transpuesto 3k. C₂₀H₁₇Cl₂N (341.07 g/mol); CG-EM (70eV) t_R= 39.96 min, m/z 341 (M⁺, ³⁵Cl, 28%), 182 [M-C₇H₅Cl₂, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3360.

5.4. Obtención de la *N*-alil-*α*-naftilamina 4 y la *β*-Alil-*α*-naftilamina 5

Figura 19. Estructuras de la *N*-alil-*α*-naftilamina 4 y la *β*-Alil-*α*-naftilamina 5



5.4.1 Metodología general de la *N*-alilación de la *α*-naftilamina

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad, se depositaron 3.12 g (21.81 mmoles) de *α*-naftilamina, 2.53 g (23.96 mmoles) de carbonato de sodio y

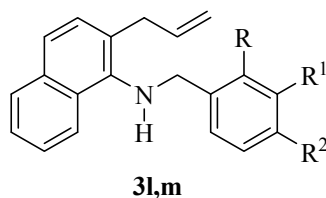
50 mL de acetona anhidra. A la solución, en agitación vigorosa y en frío, se adicionaron, gota a gota, 2.07 mL (2.90 g, 23.96 mmoles) de bromuro de alilo disueltos en 5 mL de acetona. Al terminar la adición del bromuro de alilo, la mezcla de reacción permaneció en agitación a 0 °C durante 72 horas, luego se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna, utilizando heptano como eluyente. La *N*-alil- α -naftilamina **4** se obtuvo como un aceite marrón de poca viscosidad, con un rendimiento del 70 % (2.8 g, 15.29 mmoles). C₁₃H₁₃N (183.1 g/mol); **CG-EM** (70eV) t_R = 14.14 min, m/z 183 (M⁺, 100%); **IR** (cm⁻¹) 3379, 913

5.4.2 Metodología general de la transposición amino-Claisen

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositaron 1.55 g (8.46 mmoles) de la *N*-alil- α -naftilamina **4** y 1.07 mL (1.20 g, 8.46 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter (BF₃·OEt₂). La masa de reacción se calentó entre 114-115°C durante ocho horas. Después de este tiempo, la masa de reacción se vertió sobre un vaso con hielo y se trató con una solución de bicarbonato de sodio hasta un pH básico (pH \approx 8-9); se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL), la fase orgánica se lavó tres veces con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el solvente y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (40:1, 30:1, 20:1). La β -alil- α -naftilamina **5** se aisló como un aceite poco viscoso y de color marrón, con un rendimiento del 87 % (1.34 g, 7.32 mmoles). C₁₃H₁₃N (183.1 g/mol); **CG-EM** (70eV) t_R = 14.54 min, m/z 183 (M⁺, 100 %); **IR** (cm⁻¹) 3465, 3386, 915.

5.5 Obtención de las β -alil- α -naftilaminas *N*-bencilo sustituidas **3l,m**

Figura 20. Estructura general de las β -Alil- α -naftilaminas **3l,m**



l: $R^1 = R^2 = H, R = CH_3$; **m:** $R^1 = R^2 = H, R = NO_2$

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 250 mL de capacidad, se depositaron 0.1 mol de la β -alil- α -naftilamina **5**, 0.11 mol del respectivo aldehído y 100 mL de etanol. La masa de reacción se calentó a reflujo durante doce horas. Después de este tiempo, se evaporó el solvente, obteniéndose, sin proceso alguno de purificación, las correspondientes bases de Schiff como aceites viscosos de color amarillo.

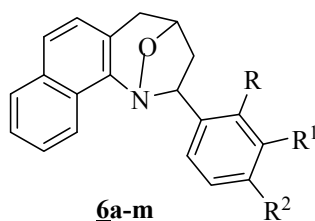
Las iminas, así obtenidas, se disolvieron en 100 mL de una mezcla de metanol-THF (7:1) anhidro en un balón de fondo redondo de 250 mL de capacidad. La solución se agitó vigorosamente durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionaron 0.3 moles de $NaBH_4$, en pequeñas porciones, cada 10 minutos. Completada la adición del agente reductor, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 8 horas más a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, a la mezcla se adicionaron 100 mL de agua y 10 mL de solución de HCl al 4%, y nuevamente se calentó a reflujo durante 8 horas. Luego se dejó enfriar y la masa de reacción se vertió sobre un vaso con hielo, y se trató con una solución de bicarbonato de sodio hasta un pH básico ($pH \approx 8-9$). Se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL); la capa orgánica se lavó varias veces con suficiente agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el solvente, quedando un residuo orgánico que fue purificado por cromatografía en columna (heptano-acetato de etilo, 30:1). Las β -alil- α -naftilaminas **3l,m** se aislaron como aceites poco viscosos, de color amarillo pálido **3l**, y anaranjado **3m**.

5.5.1 **β -Alil-N-(2-metilbencil)- α -naftilamina 3l**. De 0.73 g (3.98 mmoles) de β -Alil- α -naftilamina 5, 0.50 mL (0.52 g, 4.37 mmoles) de *o*-tolualdehído y 0.46 g (12.10 mmoles) de NaBH₄ en 80 ml de una mezcla de metanol-THF (7:1) anhidro, se obtuvieron 0.90 g (3.15 mmoles, 78%) del producto transpuesto 3l. C₂₁H₂₁N (287.17 g/mol); CG-EM (70eV) t_R= 22.21 min, m/z 287 (M⁺, 98%), 105 [M-C₁₃H₁₂N, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3363.

5.5.2 **β -Alil-N-(2-nitrobencil)- α -naftilamina 3m**. De 1.25 g (6.83 mmoles) de β -alil- α -naftilamina 5, 1.13 g, (7.51 mmoles) de *o*-nitrobenzaldehído y 0.6 g (15.86 mmoles) de NaBH₄ en 80 ml de una mezcla de metanol-THF (7:1) anhidro, se obtuvieron 0.83 g (2.61 mmoles, 50%) del producto transpuesto 3m. C₂₀H₁₈N₂O₂ (318.14 g/mol); CG-EM (70eV) t_R= 27.12 min, m/z 318 (M⁺, 31%), 182 [M-C₇H₆NO₂, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3383.

5.6 Oxidación de las β -alil- α -naftilaminas 3a-m. Preparación de los cicloaductos 6a-m.

Figura 21. Estructura general de las exo-2-arilo-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-b]azepinas 6a-m



Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositaron 3.2 mmoles de la respectiva β -alil- α -naftilamina 3a-m, 0.13 mmoles (4 mol%) de tungstanato de sodio dihidratado y 15 mL de metanol (20 mL de acetona:agua en una relación de 9:1 v/v). A esta solución, enfriada a 0°C y en agitación vigorosa, se adicionaron, gota a gota, 9.6 mmoles de peróxido de hidrógeno al 30%. La mezcla

de reacción se agitó durante dos a tres días a temperatura ambiente, haciendo el control de la reacción por CCF. La solución se filtró, el solvente fue rotaevaporado y el residuo lavado con una solución saturada de cloruro de sodio, luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó varias veces con suficiente agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro; se concentró y el residuo resultante se disolvió en 25 mL de tolueno, después de lo cual se calentó a reflujo durante diez a quince horas. Se evaporó el solvente a presión reducida y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla de heptano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (20:1, 15:1, 10:1, 5:1). Los cicloaductos esperados **6a-m** se aislaron como sustancias cristalinas o aceites viscosos de color amarillo.

5.6.1 *exo-2-Fenil-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina 6a*. De 0.87 g (3.2 mmoles) de la β -alil- α -naftilamina **3a**, 1.09 mL (0.32 g, 9.6 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.04 g (0.13 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL acetona:agua, se obtuvieron 0.25 g (0.87 mmoles, 30%) del cicloaducto **6a**. C₂₀H₁₇NO (287.35 g/mol); P.F. 173-74 °C (heptano); CG-EM (70eV) t_R= 35.25, m/z 287 (M⁺, 14 %), 142 [M-C₁₀H₉O, 100%]⁺.

5.6.2 *exo-2-(3'-Metilfenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina 6b*. De 0.92 g (3.20 mmoles) de la β -alil- α -naftilamina **3b**, 1.09 mL (0.32 g, 9.6 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.04 g (0.13 mmol) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL acetona:agua, se obtuvieron 0.48 g (1.59 mmoles, 51%) del cicloaducto **6b**. C₂₁H₁₉NO (301.15 g/mol); P.F. 148 °C (heptano); CG-EM (70eV) t_R= 36.31 min, m/z 301 (M⁺, 14 %), 142 [M-C₁₁H₁₁O, 100%]⁺.

5.6.3 *exo-2-(3'-Metoxifenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina 6c*. De 0.8 g (2.64 mmoles) de la β -alil- α -naftilamina **3c**, 0.88 mL (0.27 g, 8.10 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.034 g (0.11 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL acetona:agua, se obtuvieron 0.40 g (1.26 mmoles, 49%) del cicloaducto **6c**. C₂₁H₁₉NO₂ (317.14 g/mol); P.F. 87 °C

(heptano); **CG-EM** (70eV) $t_R= 39.90$, m/z 317 (M^+ , 19 %), 142 [$M-C_{11}H_{11}O_2$, 100%] $^+$.

5.6.4 *exo-2-(3'-Clorofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina* **6d**. De 0.9 g (2.93 mmoles) de la β -alil- α -naftilamina **3d**, 0.98 mL (0.30 g, 9.0 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.037 g (0.12 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL acetona:agua, se obtuvieron 0.46 g (1.43 mmoles, 50%) del cicloaducto **6d**. $C_{20}H_{16}ClNO$ (321.09 g/mol); **P.F.** 139 °C (heptano); **CG-EM** (70eV) $t_R= 38.17$, m/z 321 (M^+ , ^{35}Cl , 12 %), 142 [$M-C_{10}H_8ClO$, 100%] $^+$.

5.6.5 *exo-2-(3'-Bromofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina* **6e**. De 1.23 g (3.49 mmoles) de la β -alil- α -naftilamina **3e**, 1.13 mL (0.34 g, 10.47 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.043 g (0.14 mmol) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL acetona:agua, se obtuvieron 0.59 g (1.61 mmoles, 49 %) del cicloaducto **6e**. $C_{20}H_{16}BrNO$ (365.04 g/mol); **P.F.** 141 °C (heptano); **CG-EM** (70eV) $t_R= 29.53$ min, m/z 365 (M^+ , ^{79}Br , 26 %), 155 [$M-C_9H_7BrO$, 100%] $^+$.

5.6.6 *exo-2-(4'-Metilfenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina* **6f**. De 1.00 g (3.48 mmoles) de la β -alil- α -naftilamina **3f**, 1.16 mL (0.38 g, 11.41 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.043 g (0.14 mmol) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL acetona:agua, se obtuvieron 0.49 g (1.43 mmoles, 66 %) del cicloaducto **6f**. $C_{21}H_{19}NO$ (301.14 g/mol); **P.F.** 144 °C (heptano); **CG-EM** (70eV) $t_R= 37.36$ min, m/z 301 (M^+ , 23 %), 142 [$M-C_{11}H_{11}O$, 100%] $^+$.

5.6.7 *exo-2-(4'-Clorofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina* **6g**. De 1.30 g (4.23 mmoles) de la β -alil- α -naftilamina **3g**, 1.29 mL (0.42 g, 12.69 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.052 g (0.17 mmol) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL acetona:agua, se obtuvieron 0.46 g (1.43 mmoles, 38 %) del cicloaducto **6g**. $C_{20}H_{16}ClNO$ (321.09 g/mol); **P.F.** 134 °C (heptano); **CG-EM** (70eV) $t_R= 39.45$ min, m/z 321 (M^+ , ^{35}Cl , 18 %), 142 [$M-C_{10}H_8ClO$, 100%] $^+$.

5.6.8 *exo-2-(4'-Bromofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina 6h*. De 1.0 g (2.84 mmoles) de la β -alil- α -naftilamina **3h**, 0.96 mL (0.29 g, 8.70 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.035 g (0.11 mmol) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL acetona:agua, se obtuvieron 0.49 g (1.34 mmoles, 48 %) del cicloaducto **6h**. $C_{20}H_{16}BrNO$ (365.04 g/mol); **P.F.** 133 °C (heptano); **CG-EM** (70eV) $t_R= 27.94$ min, m/z 365 (M^+ , ^{79}Br , 5 %), 142 [$M-C_{10}H_8BrO$, 100%] $^+$.

5.6.9 *exo-2-(4'-Fluorofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina 6i*. De 1.0 g (3.43 mmoles) de la β -alil- α -naftilamina **3i**, 1.14 mL (0.34 g, 10.20 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.043 g (0.14 mmol) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL acetona:agua, se obtuvieron 0.49 g (1.60 mmoles, 49 %) del cicloaducto **6i**. $C_{20}H_{16}FNO$ (305.12 g/mol); **P.F.** 129 °C (heptano); **CG-EM** (70eV) $t_R= 23.98$ min, m/z 305 (M^+ , 10 %), 142 [$M-C_{10}H_8FO$, 100%] $^+$.

5.6.10 *exo-2-(2'-Clorofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina 6j*. De 0.92 g (2.99 mmoles) de la β -alil- α -naftilamina **3j**, 1.0 mL (0.3 g, 9.0 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.037 g (0.12 mmol) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL acetona:agua, se obtuvieron 0.48 g (1.49 mmoles, 50 %) del cicloaducto **6j**. $C_{20}H_{16}ClNO$ (321.09 g/mol); **P.F.** 123 °C (heptano); **CG-EM** (70eV) $t_R= 26.22$ min, m/z 321 (M^+ , ^{35}Cl , 45 %), 155 [$M-C_9H_7ClO$, 100%] $^+$.

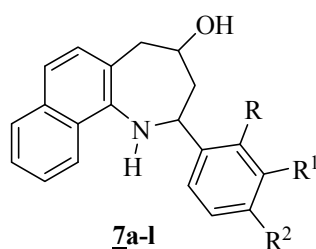
5.6.11 *exo-2-(2',4'-Diclorofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina 6k*. De 1.0 g (2.93 mmoles) de la β -alil- α -naftilamina **3k**, 0.97 mL (0.29 g, 8.70 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.037 g (0.12 mmol) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL acetona:agua, se obtuvieron 0.52 g (1.46 mmoles, 50 %) del cicloaducto **6k**. $C_{20}H_{15}Cl_2NO$ (355.05 g/mol); **P.F.** 120 °C (heptano); **CG-EM** (70eV) $t_R= 43.26$ min, m/z 355 (M^+ , ^{35}Cl , <1 %), 319 [$M-HCl$, 100%] $^+$.

5.6.12 *exo-2-(2'-Metilfenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina* **6l**. De 1.0 g (3.48 mmoles) de la β -alil- α -naftilamina **3l**, 1.16 mL (0.35 g, 10.50 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.043 g (0.14 mmol) de tungstato de sodio dihidratado en 20 mL acetona:agua, se obtuvieron 0.28 g (0.93 mmoles, 27 %) del cicloaducto **6l**. C₂₁H₁₉NO (301.15 g/mol); **P.F.** 198 °C (heptano); **CG-EM** (70eV) $t_R= 27.82$ min, m/z 301 (M⁺, 41%), 115 [M-C₁₂H₁₂NO, 100%]⁺.

5.6.13 *exo-2-(2'-Nitrofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina* **6m**. De 0.89 g (2.80 mmoles) de la β -alil- α -naftilamina **3m**, 0.93 mL (0.28 g, 8.40 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.034 g (0.11 mmol) de tungstato de sodio dihidratado en 20 mL acetona:agua, se obtuvieron 0.21 g (0.63 mmoles, 24 %) del cicloaducto **6m**. C₂₀H₁₆N₂O₃ (332.12 g/mol); **P.F.** 164 °C (heptano); **CG-EM** (70eV) $t_R= 25.88$ min, m/z 332 (M⁺, < 1%), 285 [M-HNO₂, 100%]⁺.

5.7. Escisión reductiva de las *exo-2-aril-1,4-epoxi-3H-nafto[1,2-b]azepinas* **6a-l**.

Figura 22. Estructura general de las *cis-2-aril-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepinas* **7a-l**



Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositaron 0.52 mmoles de la respectiva 1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **6a-l**, 4.16 mmoles de cinc en polvo y 20 mL de ácido acético al 80%. La masa de reacción se calentó a 80-82°C durante diez a quince horas. Posteriormente, se trató con una solución de hidróxido de amonio al 30% hasta un pH básico (pH \approx 8-9), y se extrajo con

acetato de etilo (2 x 50 mL); la fase orgánica se lavó varias veces con suficiente agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se rotaevaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (15:1, 10:1, 5:1, 1:1). Las *cis*-2-aril-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-*b*]azepinas **7a-l** se aislaron como sustancias cristalinas de color marrón o amarillos.

5.7.1 *cis*-2-Fenil-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-*b*]azepina **7a.** De 0.25 g (0.87 mmoles) de la 2-fenil-1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepina recristalizada **6a**, 0.45 g (6.96 mmoles) de cinc en polvo y 15 mL de ácido acético al 80%, se obtuvieron 0.16 g (0.52 mmoles, 64 %) del producto **7a**. C₂₀H₁₉NO (289.37 g/mol); **P.F.** 49 °C (heptano); **CG-EM** (70eV) *t_R*= 42.92 min, *m/z* 289 (M⁺, 73%), 156 [M-C₉H₉O, 100%]⁺; **IR** (cm⁻¹) 3200, 3400.

5.7.2 *cis*-2-(3'-Metilfenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-*b*]azepina **7b.** De 0.30 g (0.99 mmoles) de la 2-(3'-metilfenil)-1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepina recristalizada **6b**, 0.52 g (7.95 mmoles) de cinc en polvo y 15 mL de ácido acético al 80%, se obtuvieron 0.22 g (0.73 mmoles, 74 %) del producto **7b**. C₂₁H₂₁NO (303.16 g/mol); **P.F.** 89 °C (heptano); **CG-EM** (70eV) *t_R*= 45.71 min, *m/z* 303 (M⁺, 71%), 156 [M-C₁₀H₁₁O, 100%]⁺; **IR** (cm⁻¹) 3200, 3400.

5.7.3 *cis*-2-(3'-Metoxifenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-*b*]azepina **7c.** De 0.40 g (1.26 mmoles) de la 2-(3'-metoxifenil)-1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepina recristalizada **6c**, 0.66 g (10.08 mmoles) de cinc en polvo y 15 mL de ácido acético al 80%, se obtuvieron 0.34 g (1.06 mmoles, 85 %) del producto **7c**. C₂₁H₂₁NO₂ (319.16 g/mol); **P.F.** 139 °C (heptano); **CG-EM** (70eV) *t_R*= 48.52 min, *m/z* 319 (M⁺, <1%), 299 [M-(H₂, H₂O), 100%]⁺; **IR** (cm⁻¹) 3200, 3400.

5.7.4 *cis*-2-(3'-Clorofenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-*b*]azepina **7d.** De 0.5 g (1.55 mmoles) de la 2-(3'-clorofenil)-1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepina recristalizada **6d**, 0.81 g (12.4 mmoles) de cinc en polvo y 20 mL de ácido acético

al 80%, se obtuvieron 0.44 g (1.36 mmoles, 88%) del compuesto **7d**. C₂₀H₁₈ClNO (323.11 g/mol); **P.F.** 142 °C (heptano); **CG-EM** (70eV) t_R= 30.90 min, m/z 323 (M⁺, ³⁵Cl, 53%), 156 [M-C₉H₈ClO, 100%]⁺; **IR** (cm⁻¹) 3200, 3400.

5.7.5 cis-2-(3'-Bromofenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina 7e. De 0.35 g (0.95 mmoles) de la 2-(3'-bromofenil)-1,4-epoxinafto[1,2-b]azepina recristalizada **6e**, 0.50 g (7.64 mmoles) de cinc en polvo y 20 mL de ácido acético al 80%, se obtuvieron 0.28 g (0.76 mmoles, 80%) del compuesto **7e**. C₂₀H₁₈BrNO (367.06 g/mol); **P.F.** 97 °C (heptano); **CG-EM** (70eV) t_R= 31.89 min, m/z 367 (M⁺, ⁷⁹Br, 92%), 156 [M-C₉H₈BrO, 100%]⁺; **IR** (cm⁻¹) 3200, 3400.

5.7.6 cis-2-(4'-Metilfenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina 7f. De 0.34 g (1.13 mmoles) de la 2-(4'-metilfenil)-1,4-epoxinafto[1,2-b]azepina recristalizada **6f**, 0.59 g (9.04 mmoles) de cinc en polvo y 15 mL de ácido acético al 80%, se obtuvieron 0.26 g (0.86 mmoles, 77%) del producto **7f**. C₂₁H₂₁NO (303.16 g/mol); **P.F.** 109 °C (heptano); **CG-EM** (70eV) t_R= 46.82 min, m/z 303 (M⁺, 53%), 156 [M-C₁₀H₁₁O, 100%]⁺; **IR** (cm⁻¹) 3200, 3400.

5.7.7 cis-2-(4'-Clorofenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina 7g De 0.35 g (1.1 mmoles) de la 2-(4'-clorofenil)-1,4-epoxinafto[1,2-b]azepina recristalizada **6g**, 0.57 g (8.72 mmoles) de cinc en polvo y 20 mL de ácido acético al 80%, se obtuvieron 0.27 g (0.83 mmoles, 78%) del compuesto **7g**. C₂₀H₁₈ClNO (323.11 g/mol); **P.F.** 146 °C (heptano); **CG-EM** (70eV) t_R= 24.90 min, m/z 323 (M⁺, ³⁵Cl, 41%), 156 [M-C₉H₈ClO, 100%]⁺; **IR** (cm⁻¹) 3200, 3400.

5.7.8 cis-2-(4'-Bromofenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina 7h. De 0.25 g (0.68 mmoles) de la 2-(4'-bromofenil)-1,4-epoxinafto[1,2-b]azepina recristalizada **6h**, 0.36 g (5.50 mmoles) de cinc en polvo y 20 mL de ácido acético al 80%, se obtuvieron 0.22 g (0.60 mmoles, 88%) del compuesto **7h**. C₂₀H₁₈BrNO (367.06 g/mol); **P.F.** 137 °C (heptano); **CG-EM** (70eV) t_R= 36.50 min, m/z 367 (M⁺, ⁷⁹Br, 26%), 156 [M-C₉H₈BrO, 100%]⁺; **IR** (cm⁻¹) 3200, 3400.

5.7.9 *cis-2-(4'-Fluorofenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina* **7i**. De 0.20 g (0.65 mmoles) de la 2-(4'-fluorofenil)-1,4-epoxinafto[1,2-b]azepina recristalizada **6i**, 0.34 g (5.20 mmoles) de cinc en polvo y 15 mL de ácido acético al 80%, se obtuvieron 0.15 g (0.49 mmoles, 75%) del compuesto **7i**. C₂₀H₁₈FNO (307.14 g/mol); **P.F.** 145 °C (heptano); **CG-EM** (70eV) t_R= 27.38 min, m/z 307 (M⁺, 56%), 156 [M-C₉H₈FO, 100%]⁺; **IR** (cm⁻¹) 3200 / 3400.

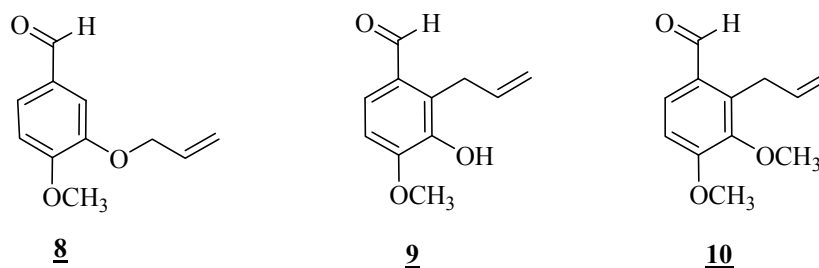
5.7.10 *cis-2-(2'-Clorofenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina* **7j**. De 0.23 g (0.71 mmoles) de la 2-(2'-clorofenil)-1,4-epoxinafto[1,2-b]azepina recristalizada **6j**, 0.37 g (5.66 mmoles) de cinc en polvo y 20 mL de ácido acético al 80%, se obtuvieron 0.17 g (0.52 mmoles, 74%) del compuesto **7j**. C₂₀H₁₈ClNO (323.11 g/mol); **P.F.** 134 °C (heptano); **CG-EM** (70eV) t_R= 30.26 min, m/z 323 (M⁺, ³⁵Cl, 100%); **IR** (cm⁻¹) 3200, 3400.

5.7.11 *cis-2-(2',4'-Diclorofenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina* **7k**. De 0.17 g (0.49 mmoles) de la 2-(2',4'-diclorofenil)-1,4-epoxinafto[1,2-b]-azepina recristalizada **6k**, 0.26 g (3.97 mmoles) de cinc en polvo y 15 mL de ácido acético al 80%, se obtuvieron 0.13 g (0.36 mmoles, 83%) del compuesto **7k**. C₂₀H₁₇Cl₂NO (357.07 g/mol); **P.F.** 112 °C (heptano); **CG-EM** (70eV) t_R= 35.94 min, m/z 357 (M⁺, ³⁵Cl, 26%), 156 [M-C₉H₇Cl₂O, 100%]⁺; **IR** (cm⁻¹) 3200, 3400.

5.7.12 *cis-2-(2'-Metilfenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina* **7l**. De 0.16 g (0.53 mmoles) de la 2-(2'-metilfenil)-1,4-epoxinafto[1,2-b]azepina recristalizada **6l**, 0.28 g (4.28 mmoles) de cinc en polvo y 15 mL de ácido acético al 80%, se obtuvieron 0.1 g (0.33 mmoles, 65%) del producto **7l**. C₂₁H₂₁NO (303.16 g/mol); **P.F.** 116 °C (heptano); **CG-EM** (70eV) t_R= 29.24 min, m/z 303 (M⁺, 60%), 156 [M-C₁₀H₁₁O, 100%]⁺; **IR** (cm⁻¹) 3200, 3400.

5.8. Preparación de la *O*-alilisovainillina **8**, la 2-alilisovainillina **9** y el 2-alilveratraldehído **10**

Figura 23. Estructuras de la *O*-alilisovainillina **8**, la 2-alilisovainillina **9** y el 2-alilveratraldehído **10**



Metodología general

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad, se depositaron 11.5 mmoles de isovainillina, 28.75 mmoles de carbonato de sodio y 50 mL de acetona anhidra. A la solución, en agitación vigorosa y en frío, se adicionaron, gota a gota, 28.75 mmoles de bromuro de alilo disueltos en 5 mL de acetona. Al terminar la adición del bromuro de alilo, la mezcla de reacción se calentó entre 55-60 °C durante 72 horas, luego se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna, utilizando heptano como eluyente. La *O*-alilisovainillina **8** se obtuvo como un aceite incoloro de poca viscosidad.

Para la síntesis de la 2-alilisovainillina **9**, se depositaron 8.4 mmoles del *O*-alil-derivado **8** y 3 mL de decalina en un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad. La masa de reacción se calentó, con agitación vigorosa, entre 170-172 °C durante quince horas. Después de este tiempo, la masa de reacción se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL), la fase orgánica se lavó tres veces con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el solvente y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna, usando inicialmente heptano para eliminar la decalina, y posteriormente utilizando una mezcla de

heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (30:1, 20:1, 10:1). La 2-alilisovainillina **9** se aisló como un aceite incoloro poco viscoso.

Para la preparación del compuesto **10**, se depositaron 3.64 mmoles de la 2-alilisovainillina **9**, 16.02 mmoles de carbonato de sodio y 50 mL de acetona anhidra en un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad. A la solución, en agitación vigorosa y en frío, se adicionaron, gota a gota, 12.36 mmoles de sulfato de dimetilo disueltos en 5 mL de acetona. Al terminar la adición del sulfato de dimetilo, la mezcla de reacción se calentó entre 55-60°C durante cinco horas. Después de este tiempo, la masa de reacción se lavó con dos porciones de solución saturada de hidróxido de potasio con el fin de eliminar el exceso del agente metilante, y a continuación se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). La fase orgánica se lavó tres veces con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el solvente y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (40:1, 30:1, 20:1, 10:1). El 2-alilveratraldehído **10** se obtuvo como un aceite incoloro de poca viscosidad.

5.8.1 *O*-Alilisovainillina **8**. De 3.0 g (19.73 mmoles) de isovainillina, 4.27 mL (5.97 g, 49.33 mmoles) de bromuro de alilo y 5.22 g (49.33 mmoles) de carbonato de sodio en 50 mL de acetona, se obtuvieron 3.4 g (17.70 mmoles, 90%) del producto *O*-alilado **8**. C₁₁H₁₂O₃ (192.08 g/mol); **CG-EM** (70eV) t_R= 12.38 min, m/z 192 (M⁺, 62%), 95 [M-C₆H₉O, 100%]⁺; **IR** (cm⁻¹) 1685.

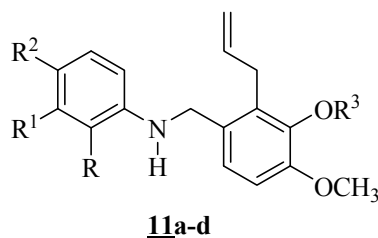
5.8.2 2-Alilisovainillina **9**. De 1.2 g (6.25 mmoles) de la *O*-alilisovainillina **8** en 3 mL de decalina (decahidronaftaleno), se obtuvieron 0.78 g (4.06 mmoles, 65%) del producto transpuesto **9**. C₁₁H₁₂O₃ (192.08 g/mol); **CG-EM** (70eV) t_R= 13.32 min, m/z 192 (M⁺, 47%), 177 [M-CH₃, 100%]⁺; **IR** (cm⁻¹) 3250, 3450, 1682.

5.8.3 2-Alilveratraldehído **10**. De 0.7 g (3.64 mmol) de la 2-alilisovainillina **9**, 1.18 mL (1.56 g, 12.36 mmoles) de sulfato de dimetilo, 1.70 g (16.02 mmoles) de carbonato de sodio y 50 mL de acetona anhidra, se obtuvieron 0.52 g (2.52

mmoles, 70%) del producto *O*-metilado **10**. C₁₂H₁₄O₃ (206.09 g/mol); **CG-EM** (70eV) t_R= 12.51 min, *m/z* 206 (M⁺, 55%), 191 [M-CH₃, 100%]⁺; **IR** (cm⁻¹) 1686.

5.9. Preparación de las *N*-aril-*N*-bencil sustituido-aminas **11a-d**

Figura 24. Estructura general de las *N*-aril-*N*-bencil sustituido-aminas **11a-d**



a: R = R¹ = R³ = H, R² = CH₃; b: R = R² = R³ = H, R¹ = OCH₃;

c: R = R² = H, R¹ = OCH₃, R³ = CH₃; d: R² = R³ = H, R = R¹ = CH₃

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 250 mL de capacidad, se depositaron 0.10 mol de la 2-alilisoavainillina **9** (2-alilveratraldehído **10**, en el caso del compuesto **11c**), 0.14 mol de la respectiva anilina y 80 mL de etanol. La masa de reacción se calentó a reflujo durante doce a quince horas. Después de este tiempo, se evaporó el solvente, obteniéndose, sin proceso alguno de purificación, las correspondientes bases de Schiff como aceites viscosos de color rojo y amarillo.

Las iminas, así obtenidas, se disolvieron en 80 mL de metanol anhidro en un balón de fondo redondo de 250 mL de capacidad. A la solución, en agitación vigorosa y a temperatura ambiente, se adicionaron 0.25 moles de NaBH₄ en pequeñas porciones, cada 5 minutos. Completada la adición del agente reductor, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 8 horas más a temperatura ambiente. Después de este tiempo, a la mezcla se adicionaron 100 mL de agua y 10 mL de solución de HCl al 4% v/v, y nuevamente se calentó a reflujo durante 8 horas. Se dejó enfriar y la masa de reacción se vertió sobre un vaso con hielo y se

trató con una solución de bicarbonato de sodio hasta un pH básico (pH \approx 8-9). Se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL); la capa orgánica se lavó varias veces con suficiente agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el solvente, quedando un residuo orgánico que fue purificado por cromatografía en columna (heptano-acetato de etilo, 20:1). Las aminas secundarias **11a-d** se aislaron como sólidos amarillos o marrón.

5.9.1 *N*-(2-Alil-3-hidroxi-4-metoxi)bencil-*N*-(*p*-tolil)amina **11a**. De 0.59 g (3.09 mmoles) de 2-alilisovainillina **9**, 0.46 g (4.29 mmoles) de *p*-toluidina y 0.29 g (7.70 mmoles) de NaBH₄, se obtuvieron 0.76 g (2.68 mmoles, 88%) de la amina **11a**. C₁₈H₂₁NO₂ (283.16 g/mol); P.F. 58 °C (heptano); CG-EM (70eV) t_R= 24.07 min, *m/z* 283 (M⁺, 13%), 176 [M-C₇H₉N, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3452, 3423.

5.9.2 *N*-(2-Alil-3-hidroxi-4-metoxi)bencil-*N*-(*m*-anisil)amina **11b**. De 0.61 g (3.17 mmoles) de la 2-alilisovainillina **9**, 0.44 mL (0.54 g, 4.38 mmoles) de *m*-anisidina y 0.3 g (7.93 mmoles) de NaBH₄, se obtuvieron 0.88 g (2.94 mmoles, 94%) de la amina **11b**. C₁₈H₂₁NO₃ (299.15 g/mol); P.F. 65 °C (heptano); CG-EM (70eV) t_R= 25.45 min, *m/z* 299 (M⁺, 21%), 176 [M-C₇H₉NO, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3504, 3414.

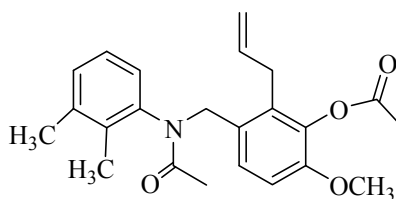
5.9.3 *N*-(2-Alil-3,4-dimetoxi)bencil-*N*-(*m*-anisil)amina **11c**. De 0.47 g (2.28 mmoles) del 2-alilveratraldehído **10**, 0.35 mL (0.39 g, 3.17 mmoles) de *m*-anisidina y 0.21 g (5.62 mmoles) de NaBH₄, se obtuvieron 0.41 g (1.30 mmoles, 58%) de la amina **11c**. C₁₉H₂₃NO₃ (313.17 g/mol); P.F. 84 °C (heptano); CG-EM (70eV) t_R= 24.82 min, *m/z* 313 (M⁺, 17%), 190 [M-C₇H₉NO, 100%]⁺; IR (cm⁻¹) 3382.

5.9.4 *N*-(2-Alil-3-hidroxi-4-metoxi)bencil-*N*-(2,3-dimetilfenil)amina **11d**. De 0.57 g (2.98 mmoles) de la 2-alilisovainillina **9**, 0.50 mL (0.50 g, 4.18 mmoles) de 3,4-dimetilanilina y 0.28 g (7.45 mmoles) de NaBH₄, se obtuvieron 0.82 g (2.76 mmoles, 93%) de la amina **11d**. C₁₉H₂₃NO₂ (297.17 g/mol); P.F. 85 °C (heptano);

CG-EM (70eV) $t_R = 24.82$ min, m/z 297 (M^+ , 20%), 176 [$M-C_8H_{11}N$, 100%] $^+$; **IR** (cm^{-1}) 3441, 3416.

5.10. *N,O*-Diacetilación de la amina secundaria **11d**

Figura 25. Estructura del *N,O*-diacetilderivado **12**



12

Metodología general

En un balón de fondo redondo de tres bocas de 50 mL de capacidad, provisto de condensador, embudo y trampa de humedad, se depositaron 1.68 mmoles de la amina secundaria **11d**, 3.53 mmol de trietilamina y 20 mL de éter etílico anhidro. La mezcla se purgó con una corriente de nitrógeno. A la solución, en agitación vigorosa y a temperatura ambiente, se adicionaron, gota a gota, 3.53 mmol de cloruro de acetilo disueltos en 5 mL de éter etílico anhidro. Al terminar la adición del agente acilante, la mezcla de reacción permaneció a temperatura ambiente durante dos horas. Completada la reacción (control por CCF), a la mezcla se adicionaron 50 mL de agua y se neutralizó el exceso de ácido acético con una solución saturada de bicarbonato de sodio; se extrajo con éter etílico (2 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 25 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se rotaevaporó, quedando como residuo un sólido amarillo que correspondía al producto **12**.

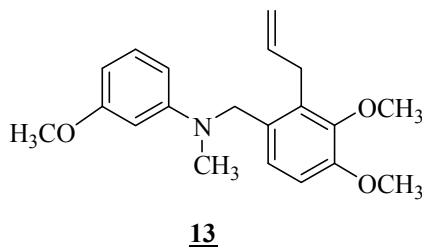
3.10.1 *N*-(3-Acetoxi-2-alil-4-metoxi)bencil-*N*-(2,3-dimetilfenil)acetamida **12**.

De 0.5 g (1.68 mmoles) de la amina secundaria **11d**, 0.25 mL (0.28 g, 3.53 mmol) de cloruro de acetilo, 0.49 mL (0.35 g, 3.53 mmol) de trietilamina y 20 mL de éter etílico anhidro, se obtuvieron 0.58 g (1.53 mmoles, 92%) del producto *N,O*-diacetilado **12**. $C_{23}H_{27}NO_4$ (381.19 g/mol); **P.F.** 110 °C (heptano); **CG-EM**

(70eV) $t_R = 25.25$ min, m/z 381 (M^+ , 1%), 176 [$M - C_{12}H_{15}NO_2$, 100%] $^+$; IR (cm^{-1}) 1766, 1656.

5.11. *N,O*-Dimetilación de la amina secundaria **11b**

Figura 26. Estructura del *N,O*-dimetilderivado **13**



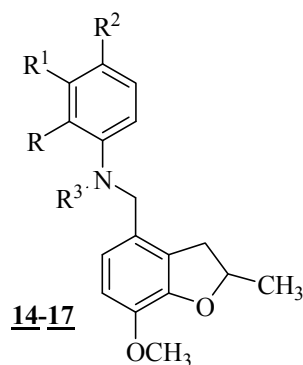
Metodología general

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad se depositaron 2.60 mmoles de la amina secundaria **11b**, 20.91 mmoles de carbonato de sodio y 50 mL de acetona anhidra. A la solución, en agitación vigorosa y en frío, se adicionaron, gota a gota, 15.69 mmoles de sulfato de dimetilo disueltos en 5 mL de acetona. Al terminar la adición del sulfato de dimetilo, la mezcla de reacción se calentó entre 55-60°C durante siete horas. Después de este tiempo, la masa de reacción se lavó con dos porciones de solución saturada de hidróxido de potasio con el fin de eliminar el exceso del agente metilante, y posteriormente se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). La fase orgánica se lavó tres veces con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el solvente y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (40:1, 30:1, 20:1, 10:1). El compuesto **13** se obtuvo como un aceite amarillo de poca viscosidad.

5.11.1 *N*-(2-Alil-3,4-dimetoxi)bencil-*N*-metil-*N*-(*m*-anisil)amina **13**. De 0.78 g (2.60 mmol) de la *N*-(2-alil-3-hidroxi-4-metoxi)bencil-*N*-(*m*-anisil)amina **11b**, 1.48 mL (1.98 g, 15.69 mmoles) de sulfato de dimetilo, 2.21 g (20.91 mmoles) de carbonato de sodio y 50 mL de acetona anhidra, se obtuvieron 0.50 g (1.53 mmoles, 61%) del producto *N,O*-dimetilado **13**. $C_{20}H_{25}NO_3$ (327.18 g/mol); **CG-EM** (70eV) $t_R = 22.95$ min, m/z 327 (M^+ , 40%), 190 [$M - C_8H_{11}NO$, 100%] $^+$.

5.12. Ciclación intramolecular de las aminas 11a,c, 12 y 13. Obtención de los 2,3-dihidrobenzofuranos 14 – 17

Figura 27. Estructura general del los 2,3-dihidrobenzofuranos 14-17



14 R = R¹ = R³ = H, R² = CH₃;

15 R = R² = R³ = H, R¹ = OCH₃;

16 R² = H, R = R¹ = CH₃, R³ = CH₃CO-

17 R = R² = H, R¹ = OCH₃, R³ = CH₃

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, provisto de condensador, embudo de adición y trampa de humedad, se depositaron 2.5 mmoles de las correspondientes aminas 11a y 13. Directamente sobre las aminas, en agitación vigorosa y en frío, se adicionaron, gota a gota, 7 mL de HBF₄ (soln 54% en Et₂O). Al terminar la adición del ácido, la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante dos a tres horas. Posteriormente fue neutralizada con una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta un pH ≈ 8 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La fase orgánica se lavó varias veces con suficiente agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (30:1, 20:1, 15:1). Los productos cristalinos aislados fueron identificados como los 2,3-dihidrobenzofuranos 14 y 17, respectivamente.

Alternativamente, en un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, provisto de condensador, embudo de adición y trampa de humedad, se depositaron 1.0 g de las correspondiente aminas **11c** y **12** y 6.0 g de ácido polifosfórico (PPA). La masa de reacción se calentó con agitación vigorosa a 80-90 °C durante una a dos horas. Posteriormente fue neutralizada con una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta un pH \approx 8, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La fase orgánica se lavó varias veces con suficiente agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (30:1, 20:1, 15:1). De esta forma se aisló, como una sustancia cristalina, el dihidrobenzofurano **15**, y como aceite marrón viscoso, el dihidrobenzofurano **16**.

5.12.1 **4-(p-Toluidinil)metil-2-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano 14**. De 0.45 g (1.59 mmol) de la *N*-(2-alil-3-hidroxi-4-metoxi)bencil-*N*-(*p*-tolil)amina **11a** y 7 mL de HBF₄, se obtuvieron 0.37 g (1.30 mmol, 83 %) del dihidrobenzofurano **14**. C₁₈H₂₁NO₂ (283.16 g/mol); **P.F.** 105°C (heptano); **GC-EM** (70eV) t_R= 23.98 min, m/z 283 (M⁺, 18%), 177 [M-C₇H₈N, 100 %]⁺; **IR** (cm⁻¹) 3375.

5.12.2 **4-(m-Anisidil)metil-2-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano 15**. De 0.22 g (0.70 mmol) de la *N*-(2-alil-3,4-dimetoxi)bencil-*N*-(*m*-anisil)amina **11c** y 1.32 g de ácido polifosfórico, se obtuvieron 0.05 g (0.17 mmol, 25 %) del dihidrobenzofurano **15**. C₁₈H₂₁NO₃ (299.15 g/mol); **P.F.** 90°C (heptano); **GC-EM** (70eV) t_R= 25.37 min, m/z 299 (M⁺, 23%), 177 [M-C₇H₈NO, 100 %]⁺; **IR** (cm⁻¹) 3377.

5.12.3 **4-[(N-Acetil-N-(2,3-dimetilfenil)aminometil)]-2-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo-furano 16**. De 0.30 g (0.79 mmol) de la *N*-(3-acetoxi-2-alil-4-metoxi)bencil-*N*-(2,3-dimetilfenil)acetamida **12** y 1.8 g de ácido polifosfórico, se obtuvieron 0.16 g (0.47 mmol, 62 %) del dihidrobenzofurano **16**. C₂₁H₂₅NO₃

(339.18 g/mol); **GC-EM** (70eV) t_R = 24.81 min, m/z 339 (M^+ , 7%), 176 [$M-C_{10}H_{13}NO$, 100 %]⁺; **IR** (cm^{-1}) 1766, 1656.

5.12.4 **4-(*N*-Metil-*m*-anisidil)metil-2-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano 17.**

De 0.4 g (1.22 mmol) de la *N*-(2-alil-3,4-dimetoxi)bencil-*N*-metil-*N*-(*m*-anisil)amina **13** y 7 mL de HBF_4 , se obtuvieron 0.21 g (0.67 mmol, 55 %) del dihidrobenzofurano **17**. $C_{19}H_{23}NO_3$ (313.17 g/mol); **P.F.** 90 °C (heptano); **GC-EM** (70eV) t_R = 25.32 min, m/z 313 (M^+ , 15%), 177 [$M-C_8H_{10}NO$, 100 %]⁺.

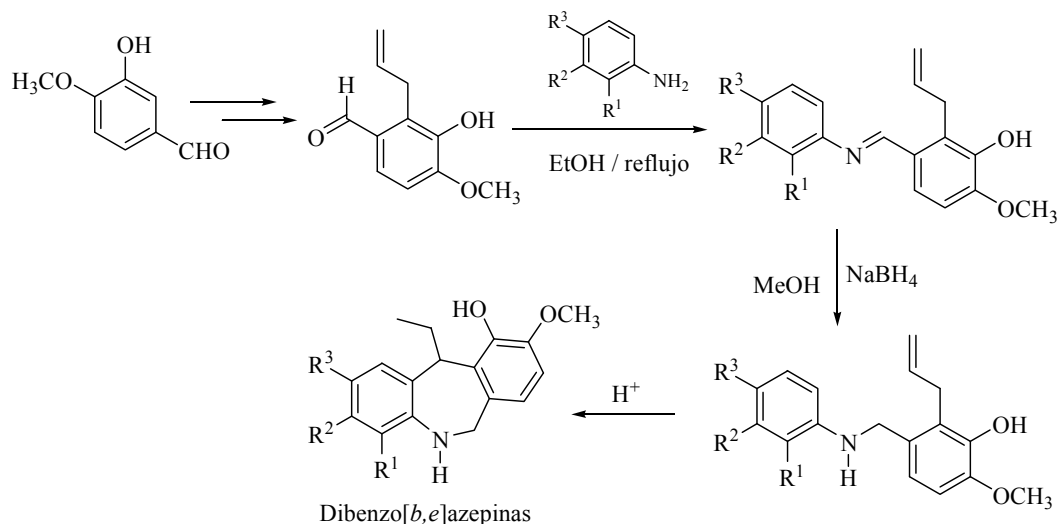
6. DISCUSION DE RESULTADOS

En la revisión bibliográfica se resaltó el gran número de trabajos dedicados a la síntesis de derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina, núcleo heterocíclico presente en muchas moléculas que se caracterizan por su marcada actividad farmacológica, principalmente por su potente acción sobre el SNC. También registramos las principales rutas de síntesis empleadas en la construcción de este importante sistema tricíclico nitrogenado y sus limitaciones, y la necesidad urgente de diseñar rutas alternas para desarrollar nuevos derivados con fines terapéuticos, especialmente en el tratamiento de enfermedades degenerativas del SNC.

Fue así como en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander, surgió la idea de crear e implementar una ruta de síntesis alterna propia, sencilla y racional, que condujera de forma eficiente a derivados no descritos de la dibenzo[*b,e*]azepina, usando como material estratégico de partida la isovainilla. Teniendo como referente la experiencia acumulada en el estudio de la química de *orto*-alilanilinas N-bencilo sustituidas, se asumía que la síntesis de la nueva serie de derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina se podría llevar a cabo mediante la secuencia de las reacciones clásicas que aparecen en el esquema 31.

En el marco teórico también resaltamos la importancia de un sistema heterocíclico que ha sido muy poco estudiado debido principalmente a la inexistencia de métodos de síntesis apropiados, nos referimos al sistema de la nafto[1,2-*b*]azepina, sistema que constituye la piedra angular del presente trabajo de investigación. La poca información que se tiene de este heterosistema da cuenta de sus excelentes propiedades biológicas.

Esquema 31. Ruta de síntesis alterna para acceder a nuevas dibenzo[*b,e*]azepinas a partir de la isovainilla

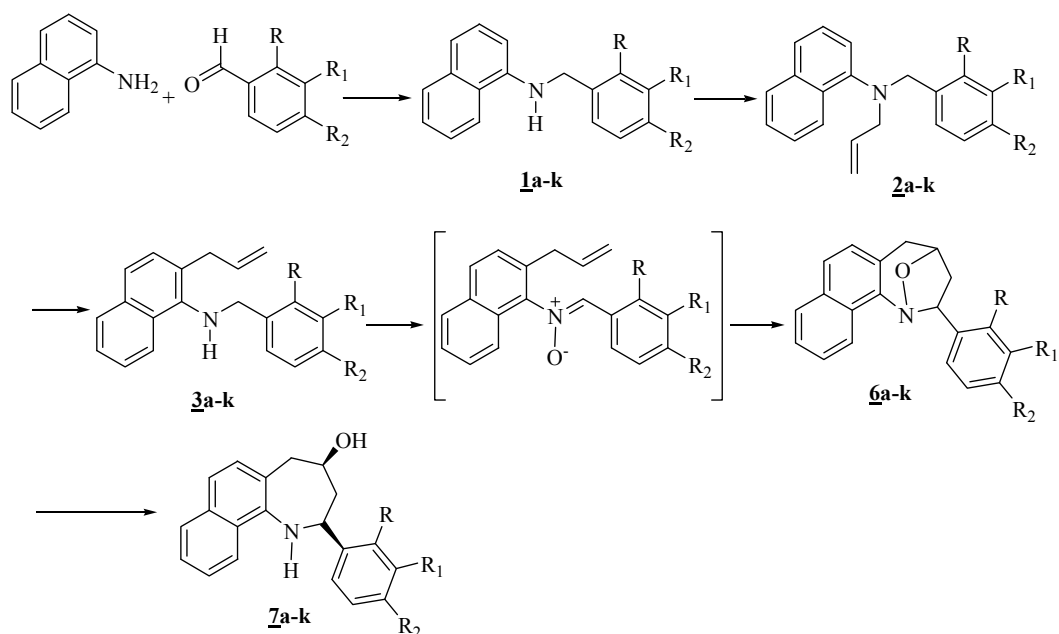


Lo anterior motivó el diseño e implementación de una nueva ruta de síntesis para acceder a derivados de este sistema heterocíclico nitrogenado y así estudiar en detalle sus propiedades físico-químicas, pero especialmente biológicas. La ruta de síntesis que se implementó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS está también fundamentada en reacciones clásicas y utiliza las β-alil-*N*-bencil-α-naftilaminas como los precursores estratégicos en la construcción del núcleo de la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina.³⁰ En este trabajo de investigación se busca extender los alcances sintéticos de la ruta de síntesis diseñada para acceder a un significativo número de derivados de dicho heterosistema. En el esquema 32 se puede observar la secuencia de transformaciones empleada para acceder a nuestro sistema de interés.

Adicionalmente, en este capítulo discutiremos las posibilidades sintéticas que ofrece la reacción de mono *N*-alilación de la α-naftilamina y la posterior transposición amino-Claisen de este *N*-alilderivado en la preparación de la β-alil-α-naftilamina, precursor clave en la síntesis de otros derivados de la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina, a los que, infortunadamente, no se puede acceder por la secuencia de transformaciones del esquema 32. En otras palabras, en esta

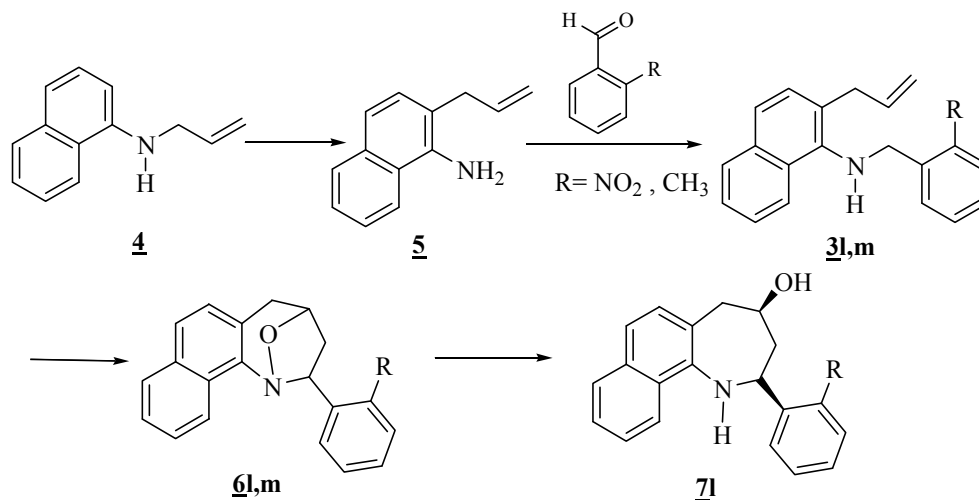
investigación también se busca explorar otras vías alternas, pero usando las mismas reacciones clásicas del esquema 32, que permitan con el mismo éxito, ampliar la funcionalización de la posición C-2 del anillo azepínico (Esquema 33).

Esquema 32. Secuencia de transformaciones empleada para acceder a las *cis*-2-aril-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas 7a-l, según la ruta de síntesis original



De esta manera, en este capítulo centraremos nuestra atención en la discusión de los resultados obtenidos en la presente investigación, los cuales están compendiados en los esquemas 31-33, y gracias a los cuales demostraremos que las hipótesis de trabajo planteadas al inicio del trabajo no carecían de buenos fundamentos.

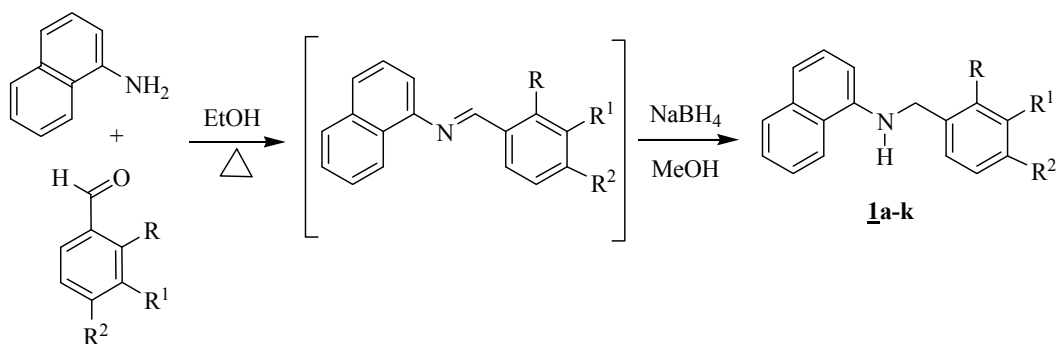
Esquema 33. Secuencia de transformaciones empleada en la ruta alterna para acceder a las β -alil- α -naftilaminas *N*-bencilo sustituidas **3l-m, precursores claves de nuestro sistema de interés**



6.1. Obtención de las *N*-bencil- α -naftilaminas **1a-k**

Las *N*-bencil- α -naftilaminas **1a-k** de partida resultaron de la reducción de las iminas, derivadas de la condensación de la α -naftilamina y el correspondiente benzaldehído, con el agente reductor borohidruro de sodio en metanol.⁸⁷ Estas aminas secundarias se aislaron de la masa de reacción como sólidos blancos y/o aceites amarillos e incoloros de poca viscosidad mediante purificación por cromatografía en columna, usando sílica gel como soporte sólido y una mezcla de heptano:acetato de etilo como eluyente, con rendimientos del 92-60 % (Esquema 34).

Esquema 34. Obtención de las *N*-bencil- α -naftilaminas **1a-k**



La estructura de estos compuestos se corroboró únicamente por espectroscopía de infrarrojo y espectrometría de masas. Los espectros de infrarrojo revelan cuatro bandas características (Tabla 1). Así, en la región entre 3464-3431 cm^{-1} aparece una banda aguda que corresponde a la vibración de tensión asimétrica del grupo N-H, en la región entre 3058-3028 cm^{-1} se observa la banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión del enlace C-H aromático. Entre 1494-1473 cm^{-1} se observa la vibración de tensión del enlace C=C aromático, mientras que la banda de absorción de la vibración de tensión del enlace C-N aparece entre 1288-1279 cm^{-1} .

Tabla 1. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las *N*-bencil- α -naftilaminas **1a-k**

Bandas de absorción (cm^{-1})					
Compuesto	Vib. T. A. N-H	Vib. T. C-H	Vib. T. C=C	Vib. T. C-N	Rendimientos %
1a	3431	3028	1494	1284	60
1b	3443	3049	1479	1279	73
1c	3447	3048	1488	1288	88
1d	3464	3047	1480	1288	92
1e	3454	3044	1473	1287	85
1f	3443	3049	1479	1279	73
1g	3454	3050	1488	1286	77
1h	3452	3045	1481	1287	90
1i	3443	3058	1474	1281	87
1j	3445	3052	1473	1282	87
1k	3451	3052	1484	1280	87

La formación de las aminas secundarias quedó plenamente confirmada con los espectros de masas. En éstos se registran los picos de los iones moleculares de gran intensidad que corresponden a sus fórmulas condensadas (Tabla 2). Los

espectros de las aminas **1a-c** y **1f-i** presentan un pico de base correspondiente al catión tropilio debidamente sustituido, que se genera del ión molecular por una ruptura α . Como caso particular, los espectros de las aminas secundarias **1d,e** y **1j,k** presentan un patrón de fragmentación diferente, en donde la ruptura α desde el ión molecular no es un proceso muy favorecido; en cambio, ocurre la formación preferencial del catión de fórmula C_9H_7 con una relación m/z 115 y que corresponde al ión pico de base, generado de rupturas sucesivas desde el ión molecular.

Tabla 2. Iones característicos y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *N*-bencil- α -naftilaminas **1a-k**

IONES (I, %)						
Compuesto	M^+	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4	ϕ_5
1a	233 (91)	91 (100) $M^+ - 142$	142 (23) $M^+ - 91$	127 (13) $M^+ - 106$	65 (9) $\phi_1 - 26$	115 (44) $\phi_2 - 27$
1b	247 (98)	105 (100) $M^+ - 142$	142 (9) $M^+ - 105$	127 (11) $M^+ - 120$	65 (2) $\phi_1 - 40$	115 (25) $\phi_2 - 27$
1c	263 (66)	121 (100) $M^+ - 142$	142 (9) $M^+ - 121$	127 (8) $M^+ - 136$	65 (6) $\phi_1 - 56$	115 (23) $\phi_2 - 27$
1d	267 (96)*	125 (45) $M^+ - 142$	142 (98) $M^+ - 125$	127 (40) $M^+ - 140$	65 (4) $\phi_1 - 60$	115 (100) $\phi_2 - 27$
1e	311 (71)*	169 (30) $M^+ - 142$	142 (97) $M^+ - 169$	127 (17) $M^+ - 184$	65 (2) $\phi_1 - 104$	115 (100) $\phi_2 - 27$
1f	247 (99)	105 (100) $M^+ - 142$	142 (6) $M^+ - 105$	127 (11) $M^+ - 120$	65 (4) $\phi_1 - 40$	115 (26) $\phi_2 - 27$
1g	267 (66)*	125 (100) $M^+ - 142$	142 (33) $M^+ - 125$	127 (45) $M^+ - 140$	65 (1) $\phi_1 - 60$	115 (50) $\phi_2 - 27$

<u>1h</u>	311(99) [♠]	169 (100) M ⁺ -142	142 (49) M ⁺ - 169	127 (19) M ⁺ - 184	65 (5) φ ₁ - 104	115 (89) φ ₂ - 27
<u>1i</u>	251 (61)	109 (100) M ⁺ -142	142 (19) M ⁺ -109	127 (8) M ⁺ - 124	65 (1) φ ₁ - 44	115 (35) φ ₂ - 27
<u>1j</u>	267 (79) [*]	125 (82) M ⁺ - 142	142 (73) M ⁺ - 125	127 (46) M ⁺ - 140	65 (3) φ ₁ - 60	115 (100) φ ₂ - 27
<u>1k</u>	301 (60) [*]	159 (74) M ⁺ - 142	142 (92) M ⁺ - 159	127 (17) M ⁺ - 174	65 (2) φ ₁ - 94	115 (100) φ ₂ - 27

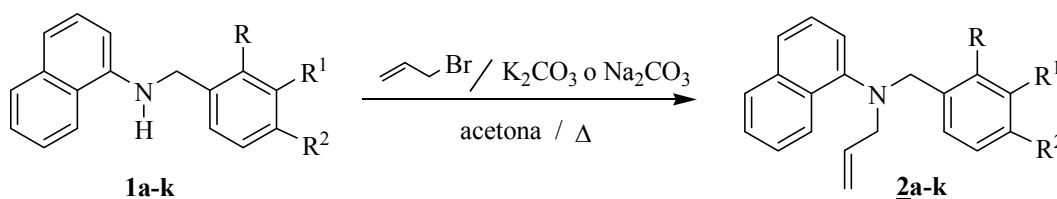
* relativo al isótopo ³⁵Cl

♠ relativo al isótopo ⁷⁹Br

6.2. Obtención de las *N*-alil-*N*-bencilo-sustituido- α -naftilaminas **2a-k**

Después de su identificación estructural, las *N*-bencil- α -naftilaminas **1a-k** se sometieron a una *N*-alilación con exceso de bromuro de alilo en acetona anhidra, calentando la masa de reacción a reflujo y en la presencia de carbonato de potasio o de sodio (Esquema 35). En estas condiciones, se obtuvieron las *N*-alil-*N*-bencilo-sustituido- α -naftilaminas **2a-k** las cuales se purificaron por cromatografía en columna, utilizando sílica gel como fase estacionaria y heptano como eluente; estas *N*-alil- α -naftilaminas fueron aisladas como aceites incoloros de poca viscosidad o como sólidos blancos, y con rendimientos del 87-68 %.

Esquema 35. Obtención de las *N*-alil- α -naftilaminas **2a-k**



La caracterización estructural de estos compuestos se realizó por espectroscopía de infrarrojo, espectrometría de masas y por resonancia magnética nuclear de alta resolución (400 MHz). El análisis de los espectros de IR (anexos 1.1 y 2.1) evidencia la desaparición de la banda de absorción de la vibración de tensión del grupo N-H, característica en los espectros de las aminas precursoras, y la

aparición de dos nuevas bandas de considerable intensidad generadas por el fragmento alílico: en 1641-1636 cm^{-1} la vibración de tensión del enlace C=C, y en 921-915 cm^{-1} la banda de vibración por flexión fuera del plano del enlace =C-H. Los rendimientos y las bandas de absorción más características en los espectros de infrarrojo de estos compuestos se relacionan en la tabla 3.

Tabla 3. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de infrarrojo de las *N*-alil-*N*-bencil- α -naftilaminas 2a-k

Bandas de absorción (cm^{-1})						
<i>Compuesto</i>	Vib. T. C-H	Vib. T. C=C alílico	Vib. T. C=C	Vib. T. C-N	Vib. F. =C-H Alílico	Rendimientos %
<u>2a</u>	3060	1640	1494	1284	918	68
<u>2b</u>	3047	1641	1461	1259	919	80
<u>2c</u>	3047	1641	1461	1258	920	71
<u>2d</u>	3050	1636	1489	1286	919	74
<u>2e</u>	3052	1641	1466	1259	921	87
<u>2f</u>	3050	1637	1460	1295	919	72
<u>2g</u>	3051	1636	1488	1286	919	70
<u>2h</u>	3050	1637	1485	1285	918	80
<u>2i</u>	3047	1641	1461	1292	920	82
<u>2j</u>	3059	1641	1461	1259	921	80
<u>2k</u>	3046	1636	1486	1284	915	87

Los espectros de masas (anexos 1.2 y 2.2) registran los picos de mediana y alta intensidades de los iones moleculares que corroboran los pesos moleculares de las fórmulas condensadas de las estructuras esperadas.

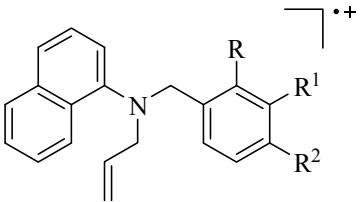
La principal fragmentación que experimentan los iones moleculares de estos compuestos es la ruptura bencílica, ruptura que condiciona la generación del ión tropilio o sus análogos sustituidos, siendo estos iones los picos de base en los espectros de los compuestos 2a, 2f, 2g y 2i. De igual forma, para los derivados

meta-sustituidos **2b-d**, aunque presentan el mismo patrón de fragmentación, el ión pico de base corresponde básicamente al ión molecular.

El patrón de fragmentación de los iones moleculares de los derivados halogenados **2h** y **2k** se caracteriza porque el ión pico de base corresponde al fragmento con relación m/z 182; en los espectros de los compuestos restantes **2e** y **2j**, el ión pico de base corresponde al catión naftilo con una relación m/z 127, generado por fragmentaciones sucesivas desde sus respectivos iones moleculares. Para todas las alilaminas obtenidas, es característica la escisión del fragmento alilo directamente desde sus iones moleculares.

En el esquema 36 se presentan las posibles rutas de fragmentación que experimentan los iones moleculares de los *N*-alilderivados, y en la tabla 4 se relacionan los iones más característicos y sus intensidades relativas que se registran en sus espectros de masas.

Tabla 4. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *N*-alil-*N*-bencil- α -naftilaminas **2a-k**

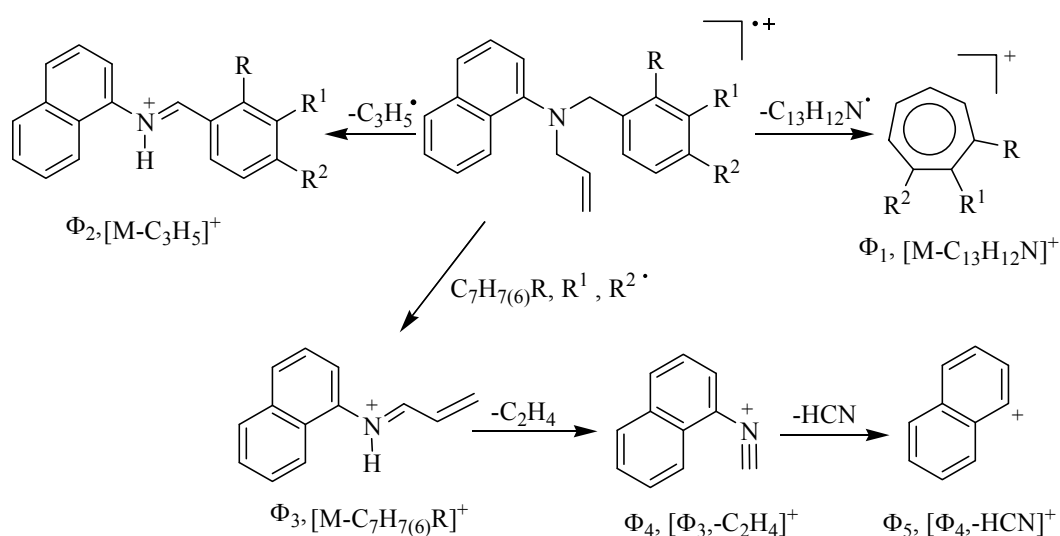
IONES (I, %)						
						
Compuesto	M^+	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4	ϕ_5
2a	273 (90)	91 (100) $M^+ - 182$	232 (18) $M^+ - 41$	182 (45) $M^+ - 91$	154 (39) $\phi_3 - 28$	127 (56) $\phi_4 - 27$
2b	287 (100)	105 (72) $M^+ - 182$	46 (19) $M^+ - 41$	182 (41) $M^+ - 105$	154 (30) $\phi_3 - 28$	127 (36) $\phi_4 - 27$
2c	303 (100)	121 (95) $M^+ - 182$	262 (19) $M^+ - 41$	182 (67) $M^+ - 121$	154 (42) $\phi_3 - 28$	127 (47) $\phi_4 - 27$

2d	307 (100)*	125 (35) M ⁺ - 182	266 (24) M ⁺ - 41	182 (58) M ⁺ - 125	154 (54) φ ₃ - 28	127 (69) φ ₄ - 27
2e	351 (39) [♣]	169 (41) M ⁺ - 182	310 (11) M ⁺ - 41	182 (61) M ⁺ - 169	154 (80) φ ₃ - 28	127 (100) φ ₄ - 27
2f	287 (32)	105 (100) M ⁺ - 182	246 (7) M ⁺ - 41	182 (14) M ⁺ - 105	154 (15) φ ₃ - 28	127 (21) φ ₄ - 27
2g	307 (40)*	125 (100) M ⁺ - 182	266 (10) M ⁺ - 41	182 (63) M ⁺ - 125	154 (52) φ ₃ - 28	127 (86) φ ₄ - 27
2h	351 (77) [♣]	169 (74) M ⁺ - 182	310 (20) M ⁺ - 41	182 (100) M ⁺ - 169	154 (69) φ ₃ - 28	127 (86) φ ₄ - 27
2i	291 (94)	109 (100) M ⁺ - 182	250 (18) M ⁺ - 41	182 (48) M ⁺ - 109	154 (40) φ ₃ - 28	127 (55) φ ₄ - 27
2j	307 (54)*	125 (64) M ⁺ - 182	266 (13) M ⁺ - 41	182 (59) M ⁺ - 125	154 (60) φ ₃ - 28	127 (100) φ ₄ - 27
2k	341 (55)*	159 (58) M ⁺ - 182	300 (11) M ⁺ - 41	182 (100) M ⁺ - 159	154 (62) φ ₃ - 28	127 (79) φ ₄ - 27

* relativo al isótopo ³⁵Cl

[♣] relativo al isótopo ⁷⁹Br

Esquema 36. Posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de los *N*-alilderivados 2a-k



El análisis de los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C corroboró inequívocamente la estructura de los productos esperados. Así, en la región de campo intermedio de los espectros de RMN ^1H (anexos 1.3) se observan las señales características de los protones del fragmento alílico: un doblete entre 3.86-3.77 ppm perteneciente a los protones metilénicos (N-CH₂-), y dos multipletes localizados entre 5.39-5.17 y 6.07-5.88 ppm generados por los protones terminales =CH₂ y metínicos -CH=, respectivamente. Los protones bencílicos generan una señal en forma de singulete, localizada entre 4.53-4.37 ppm.

Las señales de los protones H-2, H-5 y H-8 del anillo de naftaleno son fáciles de identificar, ya que aparecen como dobletes centrados entre 7.17-7.08, 7.94-7.85 y 8.55-8.37 ppm. Las multiplicidades de los protones aromáticos 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H están determinadas por la presencia o ausencia de sustituyentes en el anillo de benceno. Debido a que en la mayoría de los espectros las señales de estos protones se solapan con las señales de los protones del naftaleno, la asignación de los desplazamientos químicos y sus constantes de acoplamiento fue necesario realizarla con ayuda de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear COSY H-H (anexos 1.4 y 2.3).

En las figuras 28-30 se pueden apreciar los espectros de los compuestos cloro-sustituídos **2d**, **2g** y **2j**, y una ampliación de su región aromática, comprendida entre 6.80-8.55 ppm, para visualizar y diferenciar mejor las señales generadas por los protones aromáticos; en ellos se pueden observar las variaciones en las multiplicidades de los protones del anillo de benceno, que como ya anotamos, dependen del lugar y grado de sustitución. Por ejemplo, en el espectro del compuesto *p*-clorosustituído **2g**, debido a la equivalencia magnética que existe entre los protones *orto*-2'-H y 6'-H y entre los protones *meta*-3'-H y 5'-H, se observan dos señales que integran para cuatro protones. Como es de esperar, esta equivalencia magnética se pierde completamente en los derivados *meta*- y *orto*-sustituídos **2d** y **2j** respectivamente, razón por la cual, en sus espectros se observan cuatro señales independientes que integran cada una para un protón, totalizando los cuatro protones existentes en esta parte aromática de la molécula.

En la tabla 5 se reportan los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de los protones presentes en las moléculas analizadas.

La interpretación de los espectros de RMN ^{13}C y bidimensionales de correlación heteronuclear HMBC y HSQC permitió la asignación de los desplazamientos químicos de todos los carbonos (Tabla 6), siendo la presencia de las señales generadas por los carbonos de los fragmentos alílico (58.1-55.9, 118.0-117.2 y 134.9-134.2 ppm) y bencílico (57.2-53.0 ppm) la evidencia más contundente de que la N-alilación de las aminas de partida **1a-k** transcurrió.

Figura 28. Espectro de RMN ^1H de la *N*-alil-*N*-(3-clorobencil)- α -naftilamina **2d**

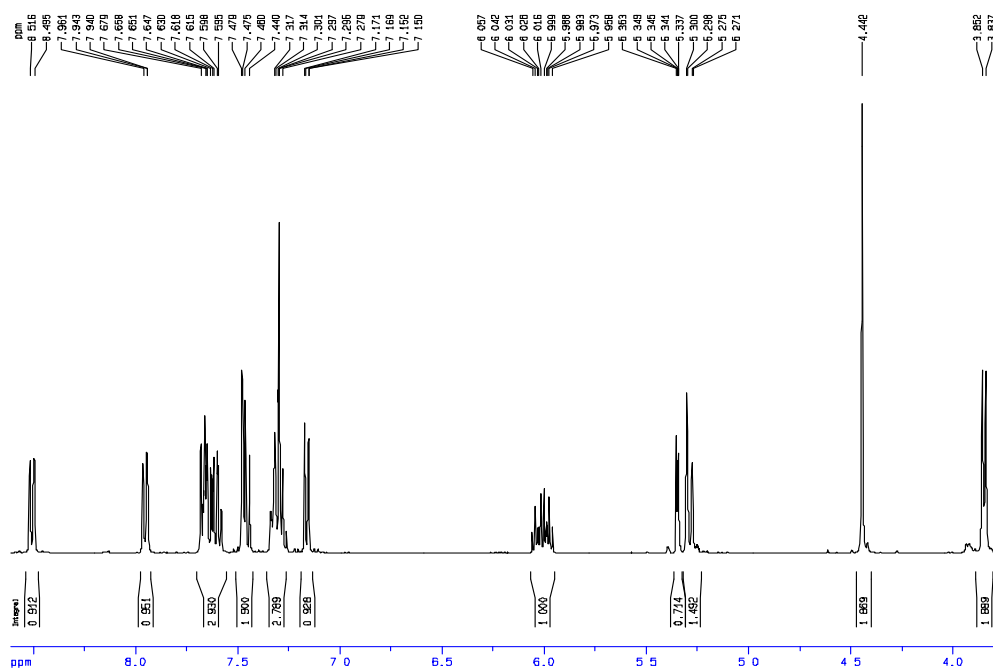


Figura 29. Espectro de RMN ^1H de la *N*-alil-*N*-(4-clorobencil)- α -naftilamina **2g**

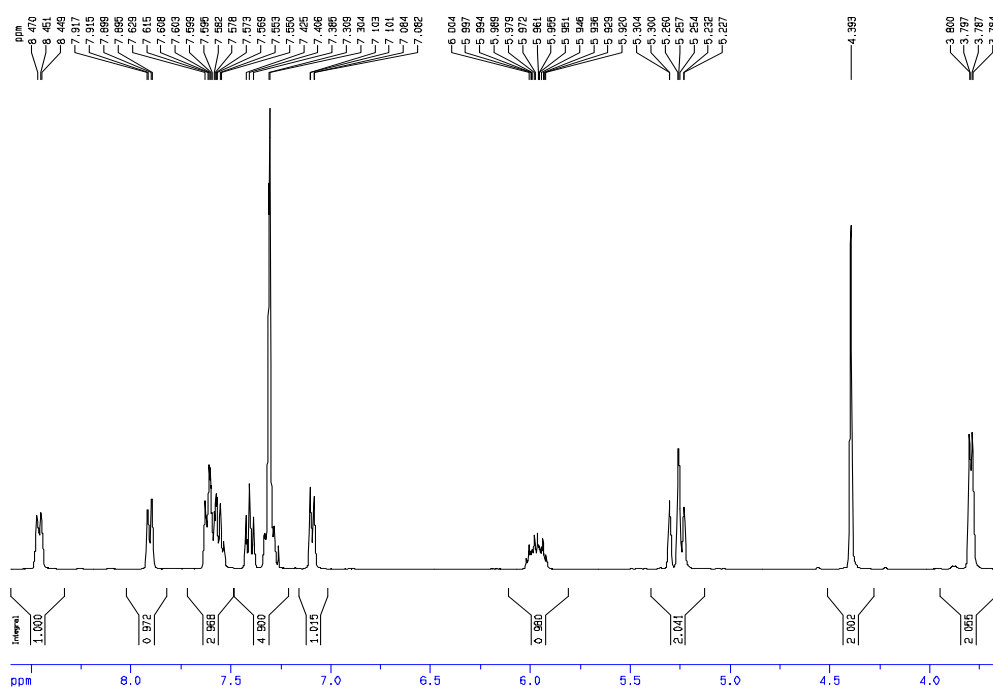


Figura 30. Espectro de RMN ^1H de la *N*-alil-*N*-(2-clorobencil)- α -naftilamina **2j**

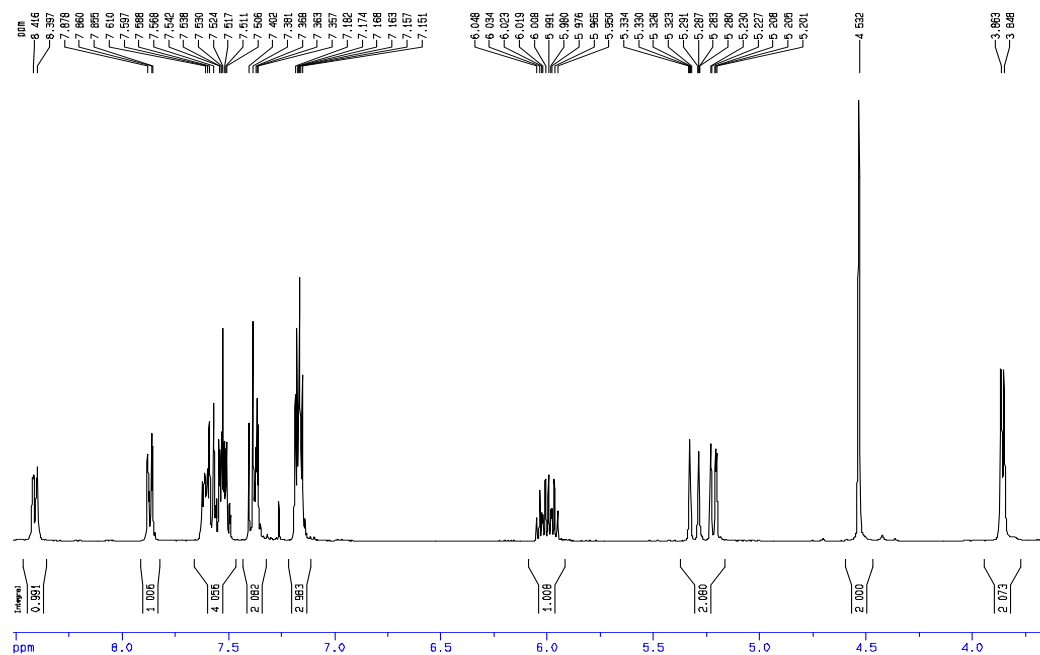
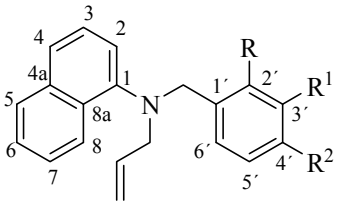
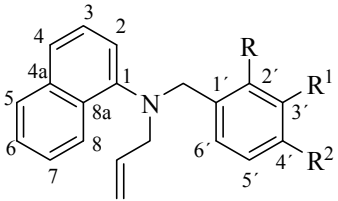


Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las *N*-alil- α -naftilaminas **2a-k**

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS PROTONES (δ , ppm)																	
																	
No.	Protones alílicos			Protones bencílicos							Protones naftaleno						
	-CH ₂	-CH ₂ =	-CH=	-CH ₂	OMe/ -CH ₃	H _{arom.}					H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8
						2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H							
2a	3.86 d (J=6.1)	5.34- 5.25 m	6.06- 5.96 m	4.48 s	-----	7.53-7.36 M					7.17 d (J=7.4)	7.71-7.51 m		7.94 d (J=8.5)	7.71-7.51 m		8.55 d (J=8.3)
2b	3.79 d (J=6.0)	5.23- 5.17 m	5.98- 5.88 m	4.38 s	2.37 s	7.22 s	-----	7.11 d (J= 8.0)	7.22 – 7.20 m		7.09 d (J=7.8)	7.39 t (J=7.8)	7.59 d (J=8.0)	7.88 dd (J=7.6, 1.6)	7.55-7.53 m		8.47 d (J=8.4)
2c	3.79 d (J=6.0)	5.23- 5.17 m	5.97- 5.88 m	4.39 s	3.76 s	6.96 s	-----	6.80 dd (J= 8.0, 2.0)	7.23 t (J=8.0)	6.98 d (J=8.0)	7.10 dd (J=7.2, 1.0)	7.38 t (J=7.8)	7.58 d (J=8.0)	7.87 dd (J=8.8, 1.6)	7.53 td (J=8.0, 2.0)	7.51 td (J=8.0, 2.0)	8.46 d (J=8.0)
2d	3.84 d (J=6.0)	5.36- 5.27 m	6.05- 5.97 m	4.44 s	-----	7.48 s	-----	7.31-7.27 m		7.29 d (J=7.2)	7.16 dd (J=8.4,	7.46 t (J=8.0)	7.67 d (J=8.4)	7.95 dd (J=8.4,	7.62 td (J=8.4,	7.64 td (J=8.4,	8.51 d (J=8.4)

											0.8)			1.2)	1.2)	1.2)	
2e	3.86 d (J=6.0)	5.36- 5.29 m	6.07- 5.97 m	4.47 s	-----	7.40 d (J= 6.8)	-----	7.39 d (J= 6.8)	7.26 t (J=8.0)	7.63- 760 m	7.18 d (J=7.2)	7.50-7.38 m		7.95 dd (J=7.2, 1.2)	7.70-7.64 m		8.51 d, (J=8.0)
2f	3.80 d (J=6.0)	5.28- 5.19 m	6.00- 5.90 m	4.40 s	2.38 s	7.29 d (J= 8.0)	7.15 d (J= 8.0)	-----	7.15 d (J=8.0)	7.29 d (J=8.0)	7.11 d (J=7.2)	7.41 t (J=7.5)	7.60 d (J=8.4)	7.89 dd (J=7.6, 1.2)	7.61-7.59 m		8.49 d J=8.4
2g	3.78 d (J=5.0)	5.30- 5.22 m	6.0- 5.92 m	4.39 s	-----	7.40-7.30; m					7.08 d, (J=7.0)	7.42-7.38 m		7.91; d, (J=8.5)	7.42-7.38; m		8.46 d J=8.0
2h	3.76 d (J=6.0)	5.24 m	5.94 m	4.35 s	-----	7.23 d J= 8.4	7.43 d J= 8.4	-----	7.43 d J= 8.4	7.23 d J= 8.4	7.06 d J= 7.6	7.37 t J= 7.6	7.58 d J= 7.6	7.87 d J= 8.0	7.53 td (J=8.0, 2.0)	7.54 td (J=8.0, 2.0)	8.41 d J=8.0
2i	3.77 d (J=6.4)	5.39- 5.28 m	5.98- 5.90 m	4.37 s	-----	7.32 dd (J= 9.2, 8.4)	7.0 tt (J= 8.4, 2.0)	-----	7.0 tt (J=8.4, 2.0)	7.32 dd (J=9.2, 8.4)	7.08 dd (J=8.4, 2.0)	7.89 t (J=8.4)	7.59 dd (J=8.4, 2.0)	7.88 dd (J=8.4, 2.0)	7.57-7.53 m		8.44 d J=8.4
2j	3.85 d (J=6.0)	5.33- 5.20 m	6.03- 5.97 m	4.53 s	-----	-----	7.36 dd (J=8.0, 2.0)	7.18 -7.15 m		7.60 d (J=8.8)	7.16 d (J=8.0)	7.38 t (J=8.0)	7.58 d (J=8.0)	7.86 dd (J=7.6, 1.2)	7.52 td (J=7.6, 1.2)	7.54 td (J=7.6, 1.2)	8.41 d J=7.6
2k	3.82 d (J=6.0)	5.32- 5.20 m	6.01- 5.95 m	4.47 s	-----	-----	7.37 d (J= 2.0)	-----	7.11 dd (J=8.4, 2.0)	7.49 d (J=8.4)	7.13 dd (J=8.0, 2.0)	7.37 t (J=8.0)	7.57 d (J=8.0)	7.85 dd (J=8.0, 2.0)	7.62-7.60 m		8.37 dd (J=8.4, 2.0)

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

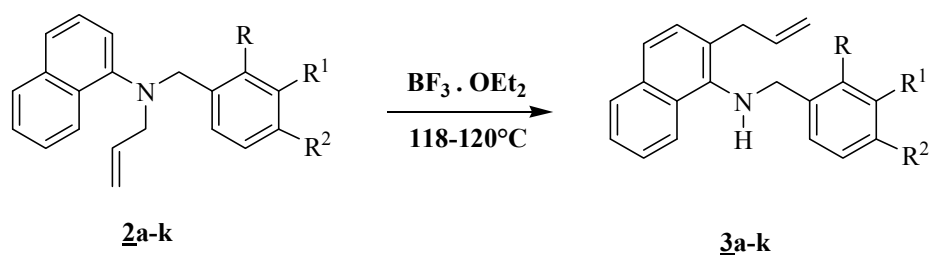
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS CARBONOS (δ , ppm)																					
 <p style="text-align: center;">2a-k</p>																					
No	Carbonos alílicos			Carbonos bencílicos								Carbonos naftaleno									
	CH ₂	CH ₂ =	-CH=	CH ₂	OMe/ -CH ₃	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-1	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a
2a	55.9	117.2	134.4	56.5	----	138.0	128.2	128.9	126.8	128.9	128.2	147	118	125.4	123.4	134.9	128.4	125.7	125.7	123	129.9
2b	56.3	117.5	134.9	57.2	21.6	138.7	129.3	137.8	128.2	127.8	125.8	147.9	118.1	125.5	123.5	135.1	128.5	125.5	125.6	124	130.1
2c	57.0	117.6	134.8	56.4	55.2	140.5	113.9	159.7	112.5	129.3	120.9	147.7	118.1	125.9	123.6	135.0	128.5	125.5	125.5	123.9	130
2d	56.8	117.9	134.2	56.3	-----	141.0	125.5	134.5	126.6	127.2	125.5	147.3	118.1	129.6	123.9	135.0	128.6	126.0	125.7	123.8	129.9
2e	56.8	118.0	134.4	56.4	-----	140.4	125.5	122.5	125.7	129.9	131.6	146.5	118.2	130.0	124.0	135.1	128.6	126.0	126.0	123.8	129.9
2f	56.3	117.5	134.9	56.9	21.2	135.6	128.5	129.0	136.5	129.0	128.5	147.8	118.1	125.5	123.5	135.1	128.5	125.5	125.8	124	130.1

<u>2g</u>	55.9	117.6	134.5	56.6	-----	137.0	128.4	128.7	128.3	128.7	128.4	147	118	125.3	123.6	134.9	129.7	125.8	125.8	123	132.5
<u>2h</u>	56.1	117.8	134.6	56.8	-----	137.7	130.2	131.4	120.8	131.4	130.2	147.4	118.2	126.0	123.8	135.1	128.6	125.7	125.5	123.8	130.0
<u>2i</u>	56.7	117.7	134.3	56.1	-----	134.3	130.1 d (J=10)	115.1 d (J=20)	162.0 d (J=240)	115.1 d (J=20)	130.1 d (J=10)	147.5	118.3	125.9	123.8	135.1	128.6	125.5	125.6	123.9	134.7
<u>2j</u>	57.8	117.7	134.7	53.8	-----	136.5	133.8	129.5	128.0	128.0	129.8	147.4	117.7	126.8	123.8	135.1	128.5	125.9	125.6	123.8	130.1
<u>2k</u>	58.1	117.9	134.5	53.0	-----	135.1	133.0	126.0	134.3	127.1	130.6	147.0	117.7	129.2	123.6	135.2	128.5	125.6	125.7	124	130.1

6.3. Obtención de las β -alil- α -naftilaminas **3a-m**

La siguiente etapa de nuestra ruta sintética consistió en la conversión de las *N*-alil- α -naftilaminas **2a-k** en sus regioisómeros **3a-k**. Esta conversión fue posible realizarla mediante un proceso conocido como la transposición amino-*Claisen*, que tiene lugar cuando se calientan (118-120 °C) las *N*-alil-*N*-bencil- α -naftilaminas **2a-k** en la presencia del ácido de Lewis trifluoruro de boro dietil éter, el cual actúa como catalizador de la transposición, y al mismo tiempo como solvente de la reacción (Esquema 37). Después de 1-2 horas de calentamiento y del correspondiente tratamiento de la masa de reacción, y de la posterior purificación por cromatografía en columna del residuo orgánico, se aislaron los productos transpuestos **3a-k** como aceites de color marrón de poca viscosidad y con rendimientos del 91-61%.

Esquema 37. Reordenamiento amino-*Claisen* de las *N*-alil-*N*-bencil- α -naftilaminas **2a-k**

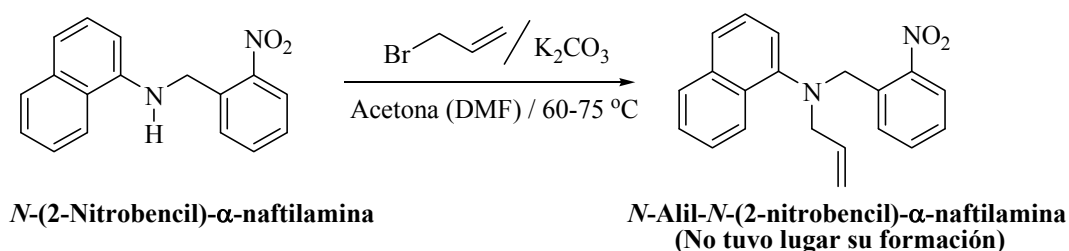


Alternativamente, las β -alil- α -naftilaminas *N*-bencilo sustituidas **3l** y **3m** se sintetizaron mediante la implementación de una ruta de síntesis convergente. Los antecedentes por los cuales se decidió usar una ruta alterna para acceder a estos precursores, tuvieron su origen en el hecho que las aminas secundarias derivadas de la amino-reducción de la α -naftilamina y los aldehídos *orto*-nitrobenzaldehído y/o *orto*-tolualdehído fueron muy poco reactivas durante el proceso de la *N*-alilación. Así por ejemplo, al intentar la *N*-alilación de la amina secundaria derivada del *orto*-nitrobenzaldehído en acetona anhidra y en la presencia de carbonato de potasio (Esquema 38), no hubo reacción alguna, obteniéndose el producto de partida intacto. La *N*-alilación tampoco tuvo lugar cuando la reacción se realizó en DMF y con calentamiento (70-80 °C) durante 10-15 h.

La baja reactividad de esta amina en la reacción de alilación, se puede explicar basándonos en el hecho que el grupo nitro (NO₂) es un grupo atractor de electrones y por tanto un fuerte desactivante del anillo aromático. Este grupo por su cercanía con el

átomo de nitrógeno produce una considerable disminución de su basicidad, con lo cual su par de electrones se hace menos susceptible al ataque de especies electrofílicas como el bromuro de alilo; además, por su posición en el anillo aromático (*orto*) y su volumen considerable, podría ejercer cierto apantallamiento durante la reacción de sustitución nucleofílica.

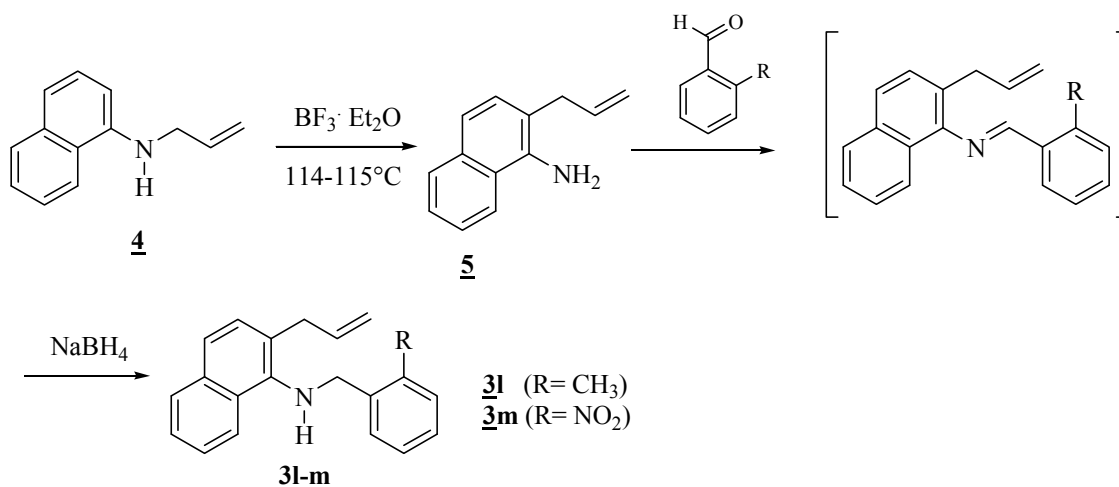
Esquema 38. Intento de *N*-alilación de la *N*-(2-nitrobenzil)- α -naftilamina



Inesperadamente, cuando se realizó la *N*-alilación de la *N*-(2-metilbenzil)- α -naftilamina con bromuro de alilo, se obtuvo, como producto principal, un aceite incoloro de baja viscosidad, que al ser analizado por IR y CG-MS resultó ser la *N,N*-dialil- α -naftilamina, cuya formación probablemente haya estado precedido de un proceso de desbencilación, que tuvo lugar al concluir la primera etapa de *N*-alilación. Las características físicas y espectroscópicas de este derivado no se reportan en el presente trabajo debido a que no constituyen ningún interés para el cumplimiento de los objetivos de nuestra investigación.

A la luz de estos resultados, se hizo evidente que si nos proponíamos construir un núcleo de tetrahidro-1-benzazepina funcionalizado en la posición C-2 con un anillo de benceno *orto*-sustituido, y también analizar la influencia que ejerce un fragmento de esta naturaleza en el curso de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar, entonces era necesario replantear el enfoque sintético para acceder a los precursores claves **3l,m**. Así fue como se diseñó una ruta alterna convergente, que también está fundamentada en las mismas reacciones clásicas de *N*-alilación, transposición amino-*Claisen* y amino-reducción tal como se puede observar en el esquema 39.

Esquema 39. Preparación de las β -alil- α -naftilaminas **3l-m mediante el uso de una ruta alterna**



De acuerdo con este nuevo enfoque, cuando la α -naftilamina se trató con cantidades equimolares de bromuro de alilo en la presencia de carbonato de potasio, pero manteniendo la temperatura de la reacción a 0 °C durante 72 horas, se logró obtener, con un rendimiento del 72%, la *N*-alil- α -naftilamina **4** como un aceite marrón poco viscoso. Este mono-*N*-alilderivado, una vez caracterizado, fue transformado, con un rendimiento del 87%, en su regioisómero **5** por calentamiento a 114-115 °C durante 8 horas en la presencia de cantidades equimolares del complejo ácido trifluoruro de boro dietil éter, es decir, en las condiciones típicas de la transposición amino-*Claisen*.

La caracterización estructural de la β -alil- α -naftilamina **5** y su precursor, la *N*-alil- α -naftilamina **4**, se realizó básicamente por espectroscopia de infrarrojo. Así, en el espectro de IR (anexo 3.1) del compuesto **4** se puede observar claramente la banda de absorción de la vibración de tensión del grupo N-H en 3441 cm⁻¹, 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 en 1622 cm⁻¹ y la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H en 919 cm⁻¹. Con respecto al espectro IR del compuesto **5** (anexo 3.2), la aparición de las bandas anchas de absorción de tensión asimétrica y simétrica del enlace N-H, en 3465 y 3386 cm⁻¹, características para aminas primarias, es la mejor evidencia de la transformación de la *N*-alil- α -naftilamina **4** en su regioisómero **5**. Adicionalmente, la presencia de las bandas de vibración de tensión del enlace C=C en 1622 cm⁻¹ y de vibración de flexión fuera del

plano del enlace =C-H en 915 cm^{-1} , es un claro indicativo que el fragmento alilo no sufrió ninguna modificación, con lo cual se corrobora la estructura del producto transpuesto.

La β -alil- α -naftilamina **5**, después de haber sido caracterizada, fue sometida a un proceso de amino-reducción indirecta con los aldehídos *orto*-nitrobenzaldehído y *orto*-tolualdehído. Así, a través de este procedimiento se logró obtener las β -alil- α -naftilaminas-*N*-bencilo sustituidas **3l** y **3m** con rendimientos del 78 y 50%, respectivamente; estos precursores claves fueron aislados de la masa de reacción por cromatografía en columna como aceites poco viscosos de color amarillo pálido (**3l**) y anaranjado (**3m**).

Es preciso resaltar la importancia sintética de la β -alil- α -naftilamina **5**, pues al tener un grupo amino primario libre, éste se puede utilizar en la condensación con diversos aldehídos y así obtener bloques de construcción de una amplia variedad de sistemas heterocíclicos, incluido el sistema de la nafto[1,2-*b*]azepina, principal objetivo en este trabajo de investigación.

Con la serie de precursores **3a-m** en la mano, procedimos con la caracterización estructural de los mismos. La primera prueba espectroscópica que evidencia la formación de todos los productos transpuestos **3a-m** la encontramos en los espectros de IR (anexos 4.1 y 5.1), en los que se observa la reaparición de la banda de absorción característica para aminas secundarias (N-H) en la región de $3383\text{-}3318\text{ cm}^{-1}$, y la conservación de las bandas de vibración del fragmento alilo: en $1636\text{-}1634\text{ cm}^{-1}$ la vibración de tensión del enlace C=C, y en $917\text{-}914\text{ cm}^{-1}$ la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H (Tabla 7).

Tabla 7. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los productos transpuestos 3a-m

Bandas de absorción (cm ⁻¹)							
Compuesto	Vib. T.A N-H	Vib. T. C-H	Vib. T. C=C alílico	Vib. T. C=C	Vib. T. C-N	Vib. F. =C-H alílico	Rendimientos %
<u>3a</u>	3364	3057	1636	1494	1262	915	61
<u>3b</u>	3360	3052	1636	1464	1262	914	78
<u>3c</u>	3362	3054	1636	1467	1262	916	87
<u>3d</u>	3318	3056	1636	1472	1262	916	82
<u>3e</u>	3358	3055	1635	1469	1262	916	91
<u>3f</u>	3361	3051	1636	1465	1262	914	88
<u>3g</u>	3360	3053	1636	1466	1262	916	79
<u>3h</u>	3359	3054	1634	1482	1236	915	88
<u>3i</u>	3361	3055	1635	1466	1292	916	86
<u>3j</u>	3364	3057	1634	1470	1262	915	84
<u>3k</u>	3360	3056	1635	1471	1262	915	91
<u>3l</u>	3363	3055	1635	1461	1261	915	78
<u>3m</u>	3383	3057	1635	1466	1262	917	50

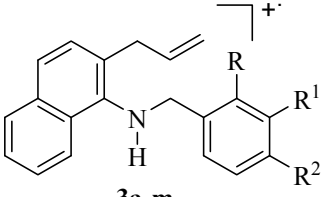
Los espectros de masas (anexos 4.2 y 5.2) registran los picos de mediana y baja intensidades (70-28%) de los iones moleculares que confirman los pesos moleculares de las fórmulas condensadas de los compuestos esperados 3a-m.

La principal fragmentación que presentan los iones moleculares de estas moléculas, es la ruptura α al nitrógeno con formación del ión fragmento con una relación m/z 182 como pico de base, excepto para los compuestos 3f y 3l, en los que la fragmentación preferida de los iones moleculares está asociada con la generación del ión metiltropilio con una relación m/z 105 como pico de base.

La gran estabilidad del catión metiltropilio podría ser la causa del proceso de desbencilación que sufre la *N*-(2-metilbencil)- α -naftilamina cuando se hace reaccionar con bromuro de alilo y que, como ya registramos, termina con la formación de la *N,N*-dialil- α -naftilamina. La formación de los iones tropilio y sus intensidades en los espectros de masas de los demás derivados está completamente condicionada por la estabilidad que le confieren los sustituyentes unidos al sistema aromático en cuestión; así por ejemplo, podemos observar que para el derivado *m*-metilsustituido **3b**, la intensidad con la que aparece el catión metiltropilio es 71%, mientras que para el derivado *m*-clorosustituido **3d**, la intensidad del correspondiente catión clorotropilio decae abruptamente hasta un valor de 17%.

Como ejemplo representativo, en el esquema 40 se presentan las posibles rutas de fragmentación del ión molecular de la β -alil- α -naftilamina **3c**, el cual se puede hacer extensivo a toda la serie de derivados **3a-m**, mientras que los principales iones fragmento y sus intensidades relativas se registran en la tabla 8.

Tabla 8. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las β -alil-*N*-bencil- α -naftilaminas **3a-m**

IONES (I, %)						
 3a-m						
Compuesto	M ⁺	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4	ϕ_5
3a	273 (47)	182 (100) M ⁺ - 91	232 (5) M ⁺ - 41	196 (6) M ⁺ - 77	167 (52) M ⁺ - 106	91 (90) M ⁺ - 185
3b	287 (70)	182 (100) M ⁺ - 105	246 (3) M ⁺ - 41	196 (6) M ⁺ - 91	167 (36) M ⁺ - 120	105 (71) M ⁺ - 182
3c	303 (64)	182 (100) M ⁺ - 121	262 (6) M ⁺ - 41	196 (6) M ⁺ - 107	167 (38) M ⁺ - 136	121 (51) M ⁺ - 182
3d	307 (46)*	182 (100) M ⁺ - 125	266 (4) M ⁺ - 41	196 (6) M ⁺ - 111	167 (43) M ⁺ - 140	125 (17) M ⁺ - 182
3e	351 (24) [♠]	182 (100) M ⁺ - 169	310 (2) M ⁺ - 41	196 (6) M ⁺ - 155	167 (41) M ⁺ - 184	169 (13) M ⁺ - 182

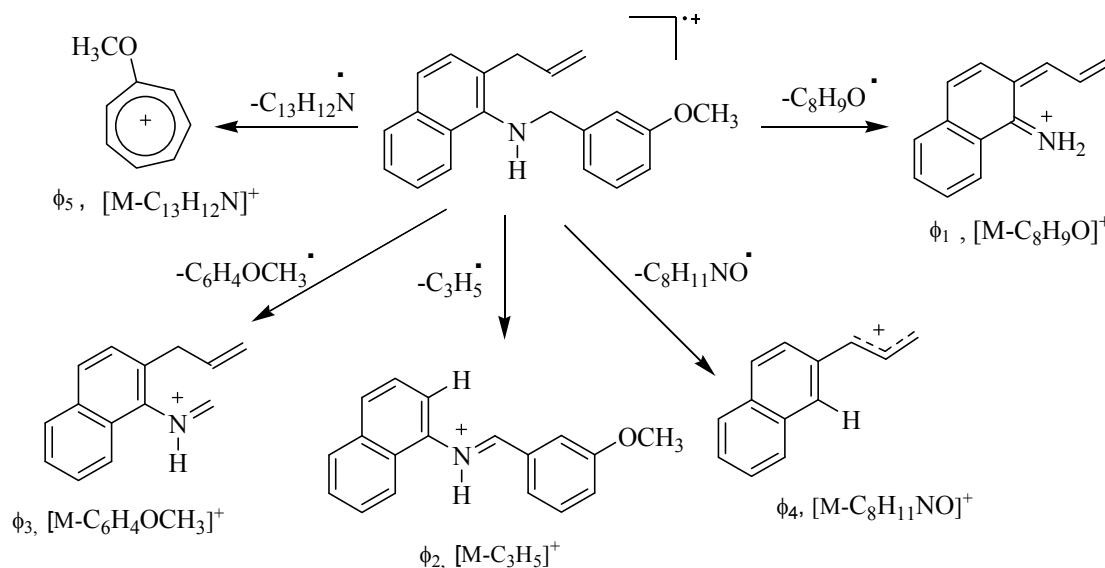
<u>3f</u>	287 (68)	182 (51) M ⁺ - 105	246 (3) M ⁺ - 41	196 (2) M ⁺ - 91	167 (18) M ⁺ - 120	105 (100) M ⁺ - 182
<u>3g</u>	307 (56)*	182 (100) M ⁺ - 125	266 (4) M ⁺ - 41	196 (5) M ⁺ - 111	167 (45) M ⁺ - 140	125 (48) M ⁺ - 182
<u>3h</u>	351 (30) [♣]	182 (100) M ⁺ - 169	310 (<1) M ⁺ - 41	196 (<1) M ⁺ - 155	167 (62) M ⁺ - 184	169 (57) M ⁺ - 182
<u>3i</u>	291 (65)	182 (100) M ⁺ - 109	250 (3) M ⁺ - 41	196 (3) M ⁺ - 95	167 (46) M ⁺ - 124	109 (86) M ⁺ - 182
<u>3j</u>	307 (30)*	182 (100) M ⁺ - 125	266 (1) M ⁺ - 41	196 (4) M ⁺ - 111	167 (44) M ⁺ - 140	125 (26) M ⁺ - 182
<u>3k</u>	341 (28)*	182 (100) M ⁺ - 159	300 (2) M ⁺ - 41	196 (3) M ⁺ - 145	167 (37) M ⁺ - 174	159 (18) M ⁺ - 182
<u>3l</u>	287 (95)	182 (90) M ⁺ - 105	246 (3) M ⁺ - 41	196 (5) M ⁺ - 91	167 (30) M ⁺ - 120	105 (100) M ⁺ - 182
<u>3m</u>	318 (31)	182 (100) M ⁺ - 136	277 (<1) M ⁺ - 41	196 (<1) M ⁺ - 122	167 (61) M ⁺ - 151	136 (3) M ⁺ - 182

* relativo al isótopo ³⁵Cl;

♣ relativo al isótopo ⁷⁹Br

La elucidación estructural definitiva de las β-alil-α-naftilaminas **3a-m** se realizó con ayuda de los espectros de resonancia magnética nuclear, que incluyeron los experimentos unidimensionales RMN ¹H (anexo 5.3), RMN ¹³C, y los bidimensionales ¹H,¹H-COSY (anexo 5.4), HMBC y HSQC (anexos 4.3 y 5.5), los tres últimos de correlación homonuclear y heteronuclear.

Esquema 40. Posibles rutas de fragmentación del ión molecular de la β -alil-*N*-bencil- α -naftilamina **3c**

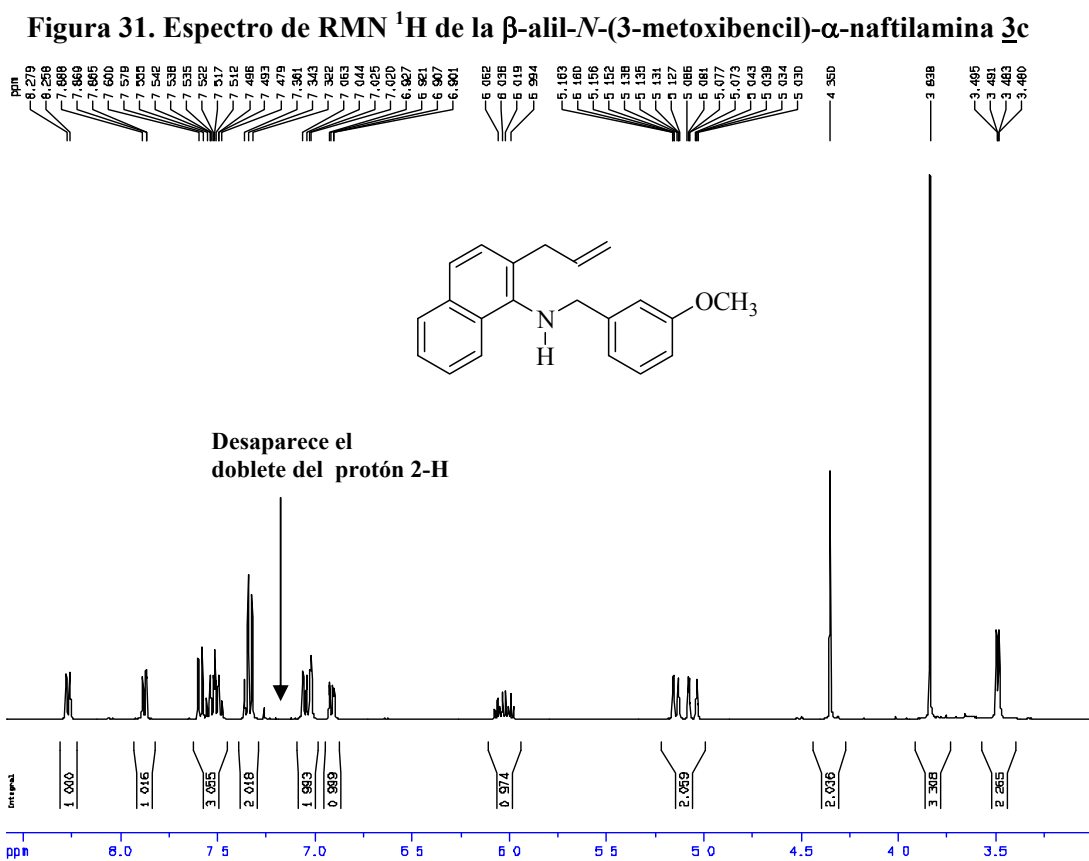


El análisis minucioso de estos espectros confirmó inequívocamente que la transposición amino-*Claisen* ocurrió y, además, que el fragmento alílico migró al carbono dos del anillo del naftaleno donde lo requeríamos. Lo anterior se corroboró por la desaparición, en los espectros de RMN ^1H (Tabla 9), del doblete o doblete de doblete que generaba el protón H-2 en los precursores, y por la aparición, en los espectros de RMN ^{13}C (Tabla 10), de un nuevo carbono aromático cuaternario (129.3-127.6 ppm).

Las señales características generadas por los protones metilénicos del fragmento alilo aparecen a campo más alto (3.59-3.37 ppm), comparadas con las señales de los protones homólogos (3.86-3.77 ppm) de los precursores **3a-k**; este desplazamiento hacia campo más alto se debe a que ya no se encuentran bajo la influencia del efecto anisotrópico de desprotección que ejercía el átomo de nitrógeno electronegativo. La ausencia del efecto anisotrópico también es bastante significativo en los espectros de RMN ^{13}C de estos compuestos, en los que se observa el gran desplazamiento hacia campo alto de la señal del carbono metilénico (36.6-36.2 ppm), comparado con el desplazamiento químico de este mismo carbono, pero de los precursores (58.1-55.9 ppm). Los restantes protones del fragmento alilo resuenan como multipletes en 5.30-4.96 ppm ($=\text{CH}_2$) y 6.16-5.88 ppm ($-\text{CH}=\text{}$).

El análisis detallado de la región aromática de estos espectros reveló, en la gran mayoría de los casos, que los protones 3-H y 4-H tienen un único acoplamiento vecinal, y que

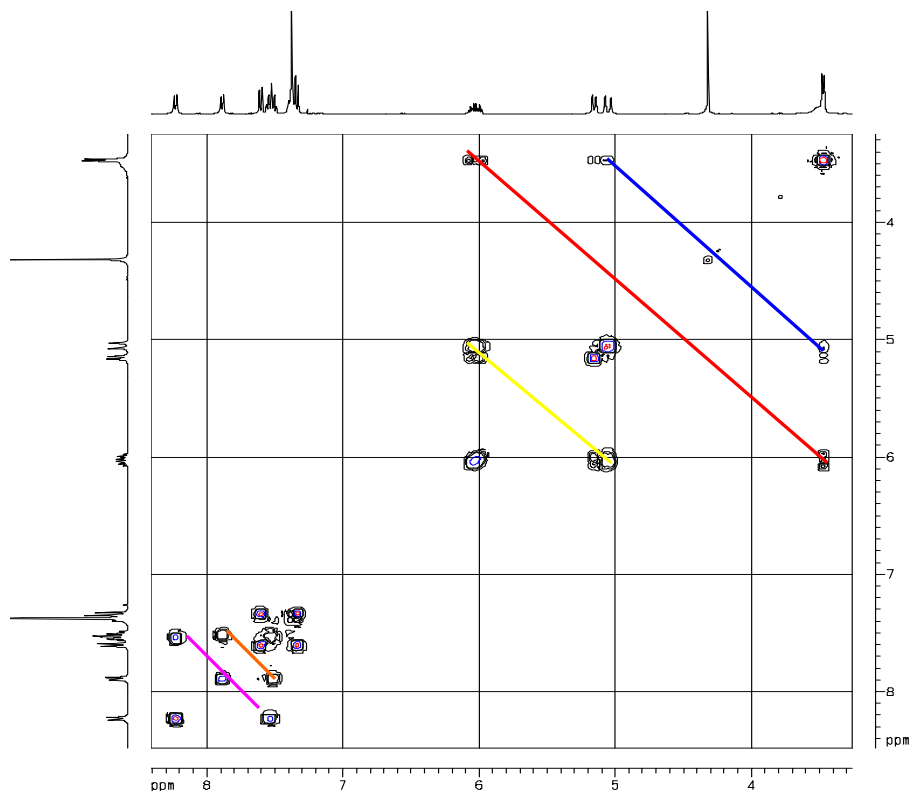
ambos resuenan en el rango de 7.34-7.25 y 7.60-7.55 ppm como dobletes con constantes de acoplamiento de aproximadamente 8.2 Hz. Además, al igual que en los espectros de los precursores, los de esta serie de derivados también registran dos dobletes centrados en 7.96-7.83 y 8.39-8.16 ppm generados por los protones H-5 y H-8, respectivamente. Como ejemplo representativo, en la figura 31 reproducimos el espectro de RMN ^1H de la β -alil-*N*-bencil- α -naftilamina **3c**, en el que se pueden apreciar con claridad las señales generadas por los protones del fragmento alilo, ya descritas, y las señales de la región aromática originadas por los protones de los anillos de naftaleno y benceno; en esta región aromática también se puede comprobar la ausencia de la señal del protón H-2, lo cual es una prueba indiscutible de la formación de los compuestos **3a-m**.



La asignación correcta de las señales de cada uno de los protones se logró con la ayuda de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear y heteronuclear. Con los espectros $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY se determinaron las correlaciones geminales y vecinales de los protones del fragmento alilo (líneas amarilla, azul y roja en la figura 32), en la zona alifática, así como las correlaciones entre los protones aromáticos de los anillos de naftaleno y benceno, en la zona aromática de los espectros (líneas anaranjada y violeta).

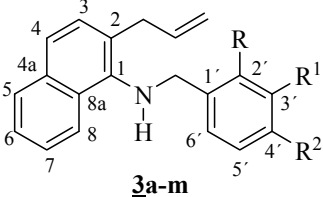
Estas correlaciones se pueden apreciar con claridad en el espectro de H,H-COSY del derivado **3c**, el cual reproducimos, como ejemplo ilustrativo, en la figura 32.

Figura 32. Espectro de correlación homonuclear H,H-COSY de la β -alil-N-(3-metoxibencil)- α -naftilamina **3c**



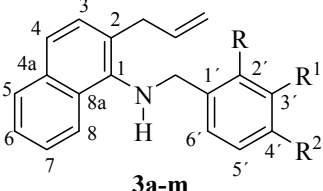
Por último, la interpretación de los espectros de RMN ^{13}C , HMBC y HSQC, permitió la asignación de los desplazamientos químicos de todos los carbonos (Tabla 10). Visualizando los dos carbonos metilénicos y el carbono central metínico, se confirmó, fácilmente, la presencia del fragmento alilo. En los espectros también se registran señales para 16 carbonos aromáticos, de las cuales cuatro corresponden a los carbonos cuaternarios 1-C, 2-C, 4a-C y 8a-C del anillo de naftaleno, y una, dos o tres corresponden a los carbonos cuaternarios del anillo de benceno, dependiendo del grado de sustitución. Es interesante anotar que la presencia de un sustituyente como el flúor (con un valor de spin $\frac{1}{2}$) en la posición cuatro del anillo de benceno, como es el caso del derivado **3i**, genera un desdoblamiento en la señal de los carbonos vecinos, e incluso en la señal del carbono cuaternario 1'-C, haciendo que todos resuenen como un doblete con constantes de acoplamiento de 240 Hz para el carbono conectado directamente al átomo de flúor (162.3 ppm), de 20 Hz para los carbonos 3'-C/5'-C (115.5 ppm) y de 10 Hz para los carbonos 2'-C/6'-C (129.6 ppm) y 1'-C (136.1 ppm).

Tabla 9. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las β -alil-N-bencil- α -naftilaminas **3a-m**

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS PROTONES (δ , ppm)																	
																	
No.	Protones alílicos			Protones bencílicos						Protones naftaleno							
	-CH ₂	CH ₂ =	CH=	-CH ₂	OMe -CH ₃	H _{arom.}					H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8
						2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H							
3a	3.57 d (J=6.1)	5.25- 5.13 m	6.16- 6.06 m	4.46 s	-----	7.56-7.50 m					-----	7.75-7.58 m		7.96 d (J=8.3)	7.75-7.58 m		8.39; d, (J=8.3)
3b	3.51 td (J=6.0, 1.6)	5.16- 5.03 m	6.06- 5.99 m	4.33 s	2.44 s	7.33 d (J=8.4)	-----	7.20 dd (J=7.6, 1.6)	7.31 – 7.26 m		-----	7.34 d (J=8.4)	7.59 d (J=8.4)	7.87 dd (J=8.0, 1.2)	7.60-7.48 m		8.28 dd (J=8.4, 1.2)
3c	3.49 dd (J=6.0, 1.4)	5.18- 5.03 m	6.06- 5.94 m	4.35 s	3.84 s	7.02 d (J=2.0)	-----	6.91 dd (J=8.0, 2.4)	7.34 t (J=7.2)	7.05 d (J=7.6)	-----	7.33 d (J=8.4)	7.59 d (J=8.4)	7.87 dd (J=7.6, 1.6)	7.50 td (J=8.0, 2.0)	7.53 td (J=8.0, 2.0)	8.27 d (J=8.4)
3d	3.48 dt (J=6.0, 1.4)	5.17- 5.01 m	6.06- 5.97 m	4.31 s	-----	7.53 – 7.29 m					-----	7.31 d (J=8.4)	7.59 d (J=8.4)	7.86 dd (J=8.0, 1.6)	7.50- 7.48 m	7.52 td (J=8.0, 1.4)	8.20 dd (J=8.0, 1.0)
3e	3.47 dt (J=6.0, 1.0)	5.14- 5.00 m	6.05- 5.95 m	4.29 s	-----	7.63 s	-----	7.47 dt (J=7.0, 1.2)	7.26 t (J=7.6)	7.34 d (J=8.2)	-----	7.31 d (J=8.4)	7.58 d (J=8.4)	7.84 dd (J=8.0, 1.6)	7.54 – 7.49 m		8.18 dd (J=8.0, 1.0)

3f	3.49 dt (J=6.0, 1.5)	5.16- 5.03 m	6.06- 5.97 m	4.34 s	2.44 s	7.36 d (J= 8.0)	7.24 d (J= 8.0)	-----	7.24 d (J=8.0)	7.36 d (J=8.0)	-----	7.34 d (J=8.4)	7.60 d (J=8.4)	7.88 dd (J=8.0, 1.6)	7.51 td (J=8.0, 1.5)	7.55 td (J=8.0, 1.5)	8.29 d, (J=8.4)
3g	3.46 d (J=6.1)	5.17- 5.02 m	6.07- 5.97 m	4.31 s	-----	7.39-7.32 m					-----	7.61-7.48 m		7.88 d (J=8.3)	7.61-7.48 m		8.22 d, (J=8.3)
3h	3.42 dd (J=4.4, 1.2)	5.30- 4.97 m	6.02- 5.93 m	4.27 s	-----	7.27 d (J= 8.4)	7.50 d (J= 8.4)	-----	7.50 d (J=8.4)	7.27 d (J=8.4)	-----	7.29 d (J=8.4)	7.55 d (J=8.4)	7.83 dd (J=7.2, 2.0)	7.50-7.44 m		8.16 d, (J=8.0)
3i	3.44 d (J=6.0)	5.13- 4.99 m	6.04- 5.94 m	4.30 s	-----	7.37 dd (J= 8.6, 8.0)	7.07 t (J= 8.6)	-----	7.07 t (J=8.6)	7.37 dd (J=8.6, 8.0)	-----	7.31 d (J=8.0)	7.57 d (J=8.0)	7.85 dd (J=8.0, 1.0)	7.53 – 7.48 m		8.21 d (J=8.0)
3j	3.44 dt (J=6.0, 1.6)	5.13- 5.02 m	6.01- 5.92 m	4.45 s	-----	-----	7.43 dd (J=8.4, 2.0)	7.26 td (J=8.4, 2.0)	7.22 td (J=8.4, 2.0)	7.37 dd (J=8.4, 2.0)	-----	7.28 d (J=8.4)	7.56 d (J=8.4)	7.84 dd (J=8.4, 1.2)	7.47 td (J=8.4, 1.2)	7.52 td (J=8.4, 1.2)	8.24 d (J=8.4)
3k	3.42 dt (J=5.6, 1.6)	5.13- 5.00 m	6.02- 5.92 m	4.39 s	-----	-----	7.41 d (J=2.0)	-----	7.19 dd (J=8.2, 2.2)	7.30 d (J=8.0)	-----	7.27 d (J=8.4)	7.56 d (J=8.4)	7.84 dd (J=9.0, 2.0)	7.47 td (J=8.4, 1.2)	7.50 td (J=8.0, 1.6)	7.16 dd J=8.4, 0.4
3l	3.59 dt (J=6.4, 1.6)	5.15- 5.01 m	6.05- 5.98 m	4.36 s	2.36 s	-----	7.30 – 7.27 m			7.58 t J=5.0	-----	7.33 d (J=8.4)	7.59 d (J=8.4)	7.87 dd (J=9.6, 2.0)	7.43 – 7.49 m		8.25 dd J=9.0, 1.0
3m	3.37 dt (J=6.0, 1.6)	5.09- 4.96 m	5.96- 5.88 m	4.55 s	-----	-----	8.03 dd (J=8.0, 1.5)	7.42 td (J=8.0, 1.5)	7.51 td (J=8.0, 1.5)	7.40 dd (J=8.0, 1.5)	-----	7.25 d (J=8.4)	7.56 d (J=8.4)	7.83 dd (J=8.0, 1.6)	7.47 td (J=8.0, 1.6)	7.51 td (J=8.0, 1.6)	8.17 dd J=8.0, 1.6

Tabla 10. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las β -alil-N-bencil- α -naftilaminas 3a-m

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS CARBONOS (δ , ppm)																					
																					
No.	Carbonos alílicos				Carbonos bencílicos							Carbonos naftaleno									
	CH ₂	CH ₂ =	CH=	CH ₂	OMe -CH ₃	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-1	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a
<u>3a</u>	36.3	115.9	136.7	54.8	-----	140.2	127.8	128.3	127.7	128.3	127.8	142.7	127.6	127.2	123.2	133.9	128.5	125.2	125.4	123.3	129.1
<u>3b</u>	36.5	116.1	136.9	55.0	21.6	140.3	128.7	138.4	128.2	128.6	125.0	142.9	127.8	128.7	123.3	134.0	128.5	125.4	125.6	123.5	129.2
<u>3c</u>	36.5	116.1	136.8	54.9	55.3	142.0	113.4	150.0	112.9	129.7	120.2	142.8	127.8	128.7	123.3	134.0	128.5	125.4	125.6	123.4	129.1
<u>3d</u>	36.5	116.2	136.8	54.3	-----	-----	127.6	134.0	128.5	130.0	125.8	142.4	128.0	128.0	123.6	134.5	128.7	125.5	126.0	123.2	129.1
<u>3e</u>	36.2	115.9	136.5	53.9	-----	142.2	130.7	122.5	130.3	130.0	126.2	141.8	127.8	128.2	123.4	133.7	128.4	125.2	125.5	122.9	128.8
<u>3f</u>	36.6	116.1	136.8	54.8	21.3	137.1	128.0	129.4	137.3	129.4	128.0	142.9	127.7	128.7	123.3	134.0	128.5	125.4	125.6	123.5	129.2
<u>3g</u>	36.4	116	136.6	54	-----	138.7	128.6	129.0	128.5	129.0	128.6	142.3	127.7	128.4	123.1	133.9	129.1	125.3	125.5	123.4	133.0
<u>3h</u>	36.6	116.2	136.8	54.2	-----	139.4	129.7	131.8	121.3	131.8	129.7	142.5	127.9	128.6	123.6	129.1	128.7	125.7	125.5	123.3	134.1
<u>3i</u>	36.6	116.1	136.8	54.2	-----	136.1 d J=10	129.6 d J=10	115.5 d J=20	162.3 d J=240	115.5 d J=20	129.6 d J=10	142.2	127.9	128.5	123.5	134.1	128.7	125.7	125.4	123.3	129.2
<u>3j</u>	36.4	116.1	136.8	52.4	-----	137.6	133.8	127.1	128.8	129.4	130.2	142.1	128.3	128.5	123.7	134.0	128.6	125.4	125.8	123.4	129.4
<u>3k</u>	36.3	116.0	136.5	51.5	-----	136.2	134.2	129.3	133.6	127.2	130.7	141.8	128.1	128.5	123.6	133.9	128.4	125.3	125.7	123.1	129.1
<u>3l</u>	36.5	116.1	136.9	52.7	19.2	138.4	136.9	126.4	127.5	130.5	128.5	143.0	127.9	128.3	123.4	134.0	128.7	125.4	125.7	123.4	129.3
<u>3m</u>	36.2	116.2	136.6	51.6	-----	135.0	149.0	125.9	128.5	124.0	131.7	141.3	129.3	128.6	125.5	134.0	128.6	125.1	125.5	123.2	133.6

6.4. Síntesis de las nuevas 2-aril-1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas **6a-m**, mediante la secuencia oxidación/cicloadición intramolecular 3+2-dipolar de las β -alil-*N*-bencil- α -naftilaminas **3a-m**

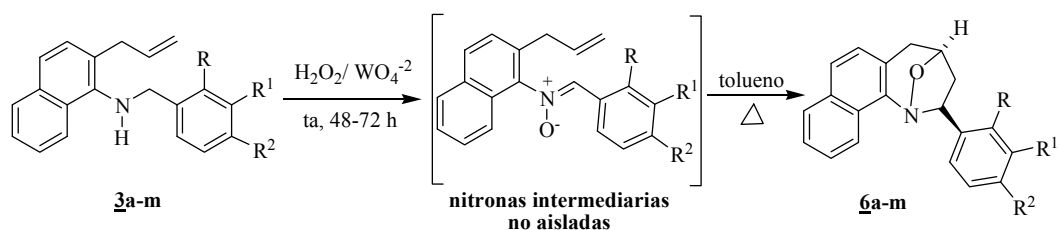
Esta sección está dedicada a la preparación de los cicloaductos isoxazolidínicos **6a-m**, con lo cual pretendemos resaltar la esencia del presente trabajo de investigación, que consiste en demostrar que es posible extender los alcances sintéticos de la ruta de síntesis originalmente diseñada para construir el anillo de la dibenzo[*b,e*]azepina, a la síntesis de una nueva librería de derivados de la nafto[1,2-*b*]azepina, explotando el potencial sintético de las β -alil-*N*-bencil- α -naftilaminas **3a-m**, consideradas como los precursores estratégicos idóneos de las nuevas 2-aril-4-hidroxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas.

La síntesis de las nuevas 1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas **6a-m** involucra dos tipos de reacciones completamente diferentes: la oxidación selectiva de aminas aromáticas secundarias catalizada con sales de tungsteno,^{88,89} y la cicloadición 3+2-dipolar nitrona-olefina en su versión intramolecular. La versatilidad de las β -alil-*N*-bencil- α -naftilaminas **3a-m** consiste justamente en que tienen la capacidad de participar simultáneamente en ambas reacciones; por ser aminas aromáticas secundarias se oxidan fácilmente hasta la correspondiente nitrona, la cual juega el papel de dipolo reactivo e *in situ* se cicloadiciona al fragmento alilo presente también en la molécula.

Teniendo bien claro los conceptos mecanísticos de estas dos reacciones y aplicando los protocolos descritos en la literatura, se procedió a disolver las β -alil- α -naftilaminas **3a-m** en metanol o acetona y se hicieron reaccionar con peróxido de hidrógeno en la presencia de cantidades catalíticas de tungstanato de sodio durante 2-3 días y a temperatura ambiente. En estas condiciones de oxidación moderada, y después de que fueron eliminados el solvente y el catalizador, quedó una masa negra resinosa amorfa que debería corresponder al producto de la conversión de las aminas **3a-m** en sus correspondientes nitronas; esta masa amorfa posteriormente se disolvió en tolueno y se calentó a reflujo durante 10-15

horas. Es en estas condiciones de inducción térmica que tiene lugar la cicloadición intramolecular del dipolo-1,3 de la nitrona al doble enlace del fragmento alílico, cicloadición que conduce a la formación de los cicloaductos isoxazolidínicos **6a-m** (Esquema 41). La masa de reacción fue purificada por cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (20:1, 15:1, 10:1, 5:1). De esta manera, se aislaron las nuevas 1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas **6a-m** como sustancias cristalinas de color amarillo o como un aceite viscoso de color café pálido (cicloaducto **6e**), y con rendimientos entre 66-24 %.

Esquema 41. Síntesis de las nuevas 1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **6a-m**



Como es de rutina, la caracterización estructural de los cicloaductos **6a-m** se realizó empleando las técnicas espectroscópicas convencionales; es decir, espectroscopía de infrarrojo, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear de alta resolución.

Los espectros de IR (anexos 6.1 y 7.1) constituyen la primera evidencia que confirma la formación de los cicloaductos isoxazolidínicos **6a-m**, pues en ellos no se registran las bandas de absorción características de los enlaces $\text{C}=\text{C}$ y $=\text{C}-\text{H}$ del fragmento alilo ni la banda de tensión asimétrica del grupo amino, pero sí se registra una nueva banda de absorción de mediana intensidad en $1046\text{-}1022\text{ cm}^{-1}$, asignada a la vibración de tensión del enlace $-\text{C}-\text{O}$.

En la tabla 11 se reportan los rendimientos, los puntos de fusión (no corregidos), reportados como el promedio de tres determinaciones, y la banda de absorción del enlace $-\text{C}-\text{O}$, característica en los espectros de IR de **6a-m**.

Tabla 11. Rendimientos, puntos de fusión y banda de absorción característica en los espectros de IR de los cicloaductos 6a-m

Compuestos 6a-m	6a	6b	6c	6d	6e	6f	6g	6h	6i	6j	6k	6l	6m
Vibración de tensión del enlace -C-O (cm ⁻¹)	1022	1022	1045	1022	1046	1022	1022	1045	1045	1033	1022	1046	1022
P.F (°C) (no corregido)	173- 74	148	87	139	-----	144	134	133	129	123	120	198	164
Rendimiento (%)	30	51	49	50	49	66	38	48	49	50	50	27	24

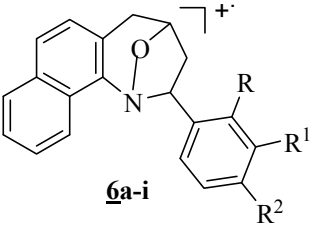
La gran mayoría de los espectros de masas de 6a-m (anexos 6.2 y 7.2), corroboran los pesos moleculares de sus fórmulas condensadas, con excepción de los espectros de los derivados 6k y 6m, en los que no se registran los picos de los respectivos iones moleculares.

Un análisis más riguroso de los espectros de masas permitió establecer que los iones moleculares de los cicloaductos 6a-i presentan el mismo patrón de fragmentación (Esquema 40), mientras que los iones moleculares (si se registran) de los pares de cicloaductos 6j, 6l y 6k, 6m se fragmentan por rutas diferentes.

Del análisis comparativo de los espectros de masas de esta serie de compuestos, se destaca el hecho que los picos de los iones moleculares de los derivados son de mediana y baja intensidad (23-5%), siendo la generación del ión pico de base con una relación m/z 182 su principal fragmentación, la cual presumiblemente ocurre a través de la ruptura simultánea de los enlaces 1,2 y 5,5a del anillo azepínico. La existencia temporal de este ión, a su vez, condiciona la generación del catión indenilio con una relación m/z 115, por la pérdida de una molécula de ácido cianhídrico. Otra fragmentación característica de estos iones moleculares, es la pérdida de 43 unidades correspondiente a un radical acetilo y que condiciona la formación de los iones fragmento ϕ_2 con una relación m/z 258, 272, 288, 292, 336, 272, 292, 336, 276, respectivamente.

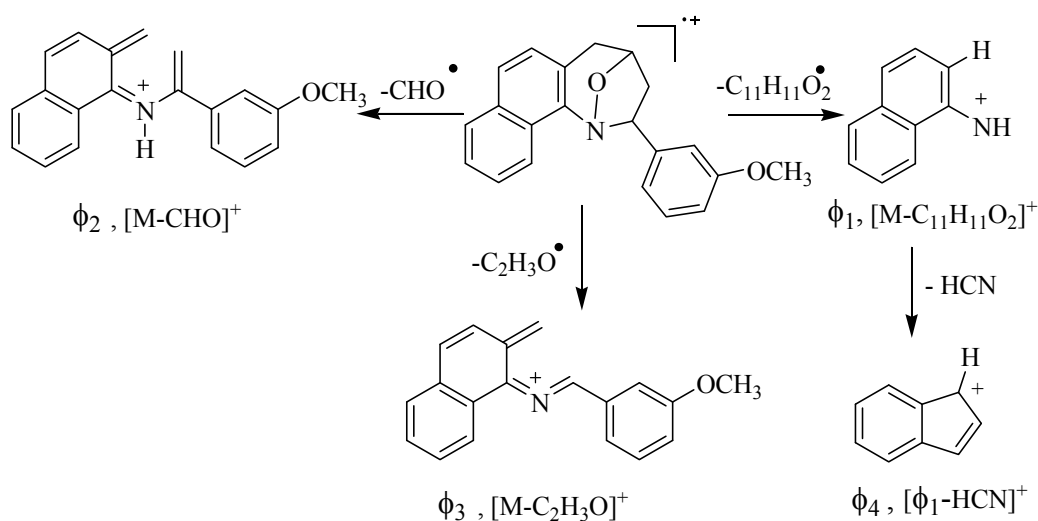
En la tabla 12 se relacionan los iones más característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de los cicloaductos **6a-i**, mientras que en el esquema 42 se propone el posible patrón de fragmentación del ión molecular del derivado **6c**.

Tabla 12. Iones característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de los cicloaductos 6a-i

IONES (I, %)					
					
Compuesto	M ⁺	φ ₁	φ ₂	φ ₃	φ ₄
6a	287 (14)	142 (100) M ⁺ - 145	258 (7) M ⁺ - 29	244 (17) M ⁺ - 43	115 (16) φ ₁ - 27
6b	301 (14)	142 (100) M ⁺ - 159	272 (7) M ⁺ - 29	258 (16) M ⁺ - 43	115 (16) φ ₁ - 27
6c	317 (19)	142 (100) M ⁺ - 175	288 (8) M ⁺ - 29	274 (16) M ⁺ - 43	115 (14) φ ₁ - 27
6d	321 (12)*	142 (100) M ⁺ - 179	292 (8) M ⁺ - 29	278 (10) M ⁺ - 43	115 (13) φ ₁ - 27
6e	365 (14)*	142 (100) M ⁺ - 223	336 (8) M ⁺ - 29	322 (11) M ⁺ - 43	115 (16) φ ₁ - 27
6f	301 (23)	142 (100) M ⁺ - 159	272 (12) M ⁺ - 29	258 (26) M ⁺ - 43	115 (20) φ ₁ - 27
6g	321 (12)*	142 (100) M ⁺ - 179	292 (4) M ⁺ - 29	278 (12) M ⁺ - 43	115 (20) φ ₁ - 27
6h	365 (5)*	142 (100) M ⁺ - 223	336 (2) M ⁺ - 29	322 (3) M ⁺ - 43	115 (17) φ ₁ - 27
6i	305 (10)	142 (100) M ⁺ - 163	276 (5) M ⁺ - 29	262 (14) M ⁺ - 43	115 (17) φ ₁ - 27

* relativo al isótopo ³⁵Cl, * relativo al isótopo ⁷⁹Br

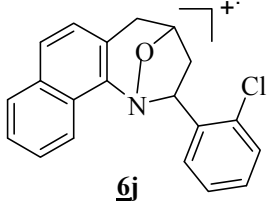
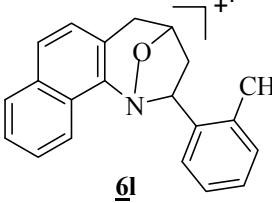
Esquema 42. Posible patrón de fragmentación del ión molecular de la 1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepina **6c**



Como uno de los casos particulares, el análisis de los espectros de masas de los derivados **6j** y **6l**, mostró que aunque la pérdida de un radical acetilo es una de las fragmentaciones características de los iones moleculares, es la pérdida de una molécula de *o*-metil(cloro)cinamaldehído, con la consiguiente generación del catión-radical con una relación m/z 155, pico de base en el espectro del compuesto **6j** y muy intenso (90%) en el espectro del metilderivado **6l**, la ruptura más importante. Asimismo, la presencia del pico correspondiente al ión fragmento con m/z 183 de mediana intensidad (27 y 11%, respectivamente), generado por la pérdida de una molécula de estireno desde sus iones moleculares, es un rasgo común en los espectros de estos dos derivados. El pico de base en el espectro del cicloaducto **6l** corresponde al catión indenilo con una relación m/z 115, que al igual que en los espectros de los cicloaductos **6a-i** se genera por la pérdida de una molécula de ácido cianhídrico, desde el catión con una relación m/z 142.

En la tabla 13 se relacionan los iones más característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de los cicloaductos **6j** y **6l**, en tanto que en el esquema 43 se propone el posible patrón de fragmentación de sus respectivos iones moleculares.

Tabla 13. Iones mas característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de los cicloaductos 6j,l

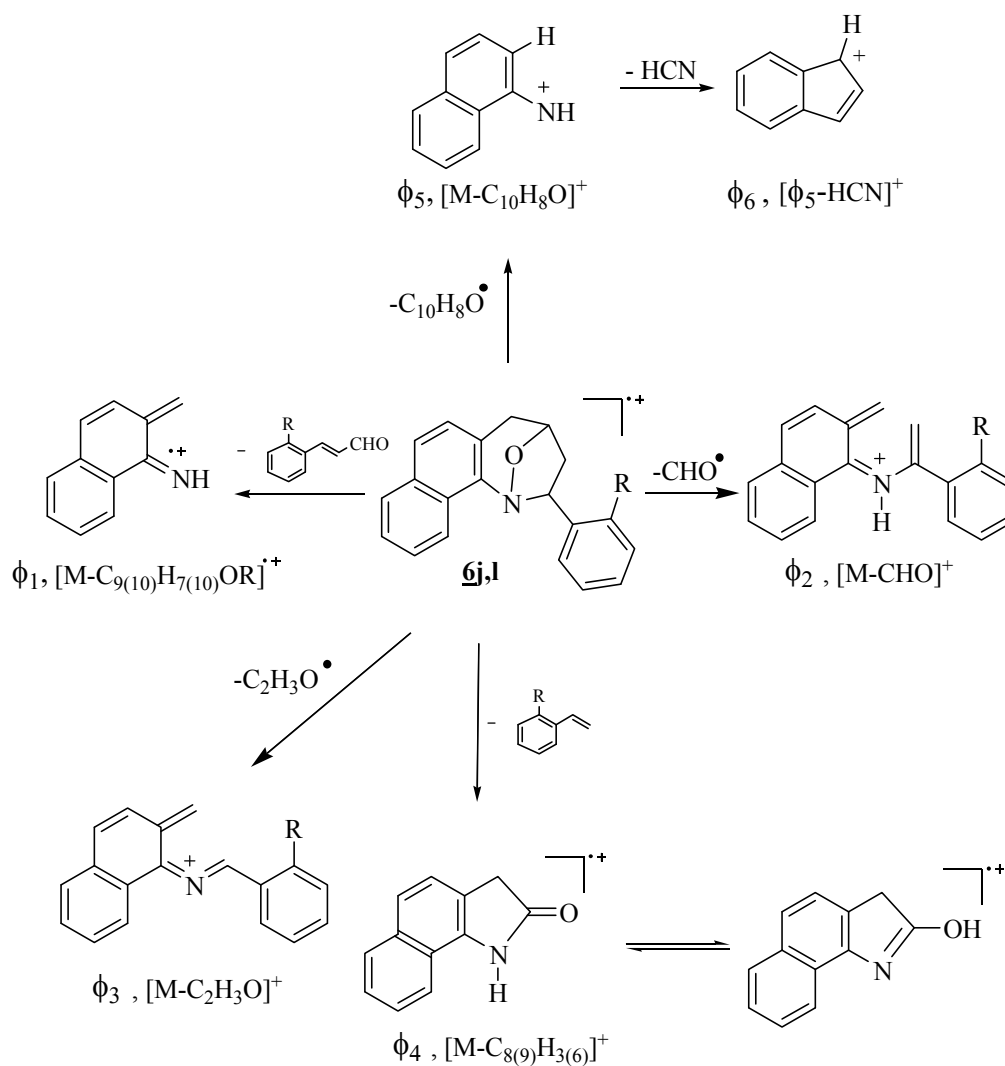
IONES (I, %)							
							
Comp.	M ⁺	φ ₁	φ ₂	φ ₃	φ ₄	φ ₅	φ ₆
<u>6j</u>	321 (45)*	155 (100) M ⁺ - 166	292 (2) M ⁺ - 29	278 (11) M ⁺ - 43	183 (11) M ⁺ - 138	142 (14) M ⁺ - 179	115 (19) φ ₅ - 27
<u>6l</u>	301 (41)	155 (93) M ⁺ - 146	272 (7) M ⁺ - 29	258 (21) M ⁺ - 43	183 (27) M ⁺ - 118	142 (80) M ⁺ - 159	115 (100) φ ₅ - 27

* Relativo al isótopo ³⁵Cl

Por último, los espectros de masas de 6k y 6m no confirman claramente la formación de los cicloaductos isoxazolidínicos, al no registrar los picos de los iones moleculares. Las fragmentaciones que se observan están relacionadas con la eliminación de las moléculas de HNO₂ o HCl, según se trate del cicloaducto 6k o 6m, que condiciona la formación de los iones pico de base (φ₁) en sus espectros, con una relación m/z 319 y 285, respectivamente. Por otra parte, a diferencia de la fragmentación de los iones moleculares de los anteriores cicloaductos, la pérdida del radical acetilo, además de no ser una vía preferencial de fragmentación, no ocurre directamente desde el ión molecular sino desde el ión fragmento φ₅, dando origen a los iones fragmento con una relación m/z 240 para 6k y 241 para 6m, que se registran con intensidades relativas muy bajas.

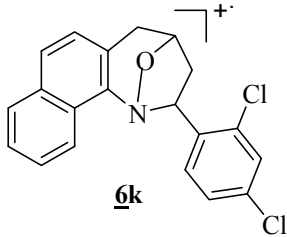
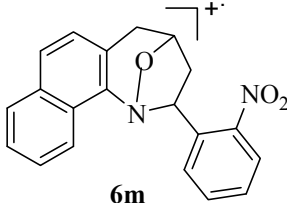
En el esquema 44 se propone un posible patrón de fragmentación del cicloaducto 6m, en tanto que en la tabla 14 se reportan los iones más característicos y las intensidades relativas en los espectros de 6k y 6m.

Esquema 43. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas ϕ_j, l



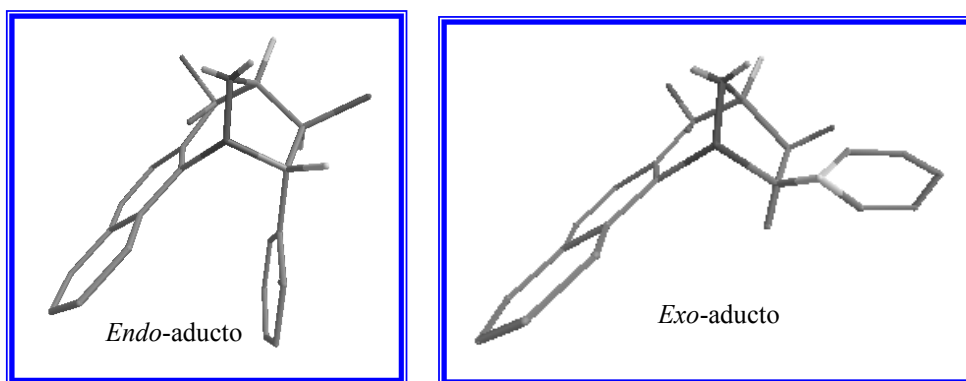
Información adicional y muy importante se encontró en los cromatogramas de las sustancias analizadas, los cuales indican que, en todos los casos, se formó un solo isómero de los dos posibles que se pueden formar en el proceso de cicloadición (Figura 33); esta crucial información se puede interpretar como que la reacción de cicloadición 1,3-dipolar transcurrió con un altísimo grado regio- y estereoselectividad.

Tabla 14. Iones más característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de los cicloaductos 6k y 6m

IONES (I, %)									
									
Comp	M ⁺	φ ₁	φ ₂	φ ₃	φ ₄	φ ₅	φ ₆	φ ₇	
<u>6k</u>	No se registra	319(100)*	320 (41)	283(11)	254(15)	240 (4)	142 (11)	115(12)	
		M ⁺ - 36	M ⁺ - 35	φ ₂ - 36	φ ₃ - 29	φ ₃ - 43	M ⁺ - 213	φ ₆ - 27	
<u>6m</u>	No se registra	285 (100)	286 (23)	284(87)	256(15)	241(<1)	142 (<1)	115(28)	
		M ⁺ - 47	M ⁺ - 46	φ ₁ - 1	φ ₁ - 29	φ ₃ - 43	M ⁺ - 190	φ ₅ - 27	

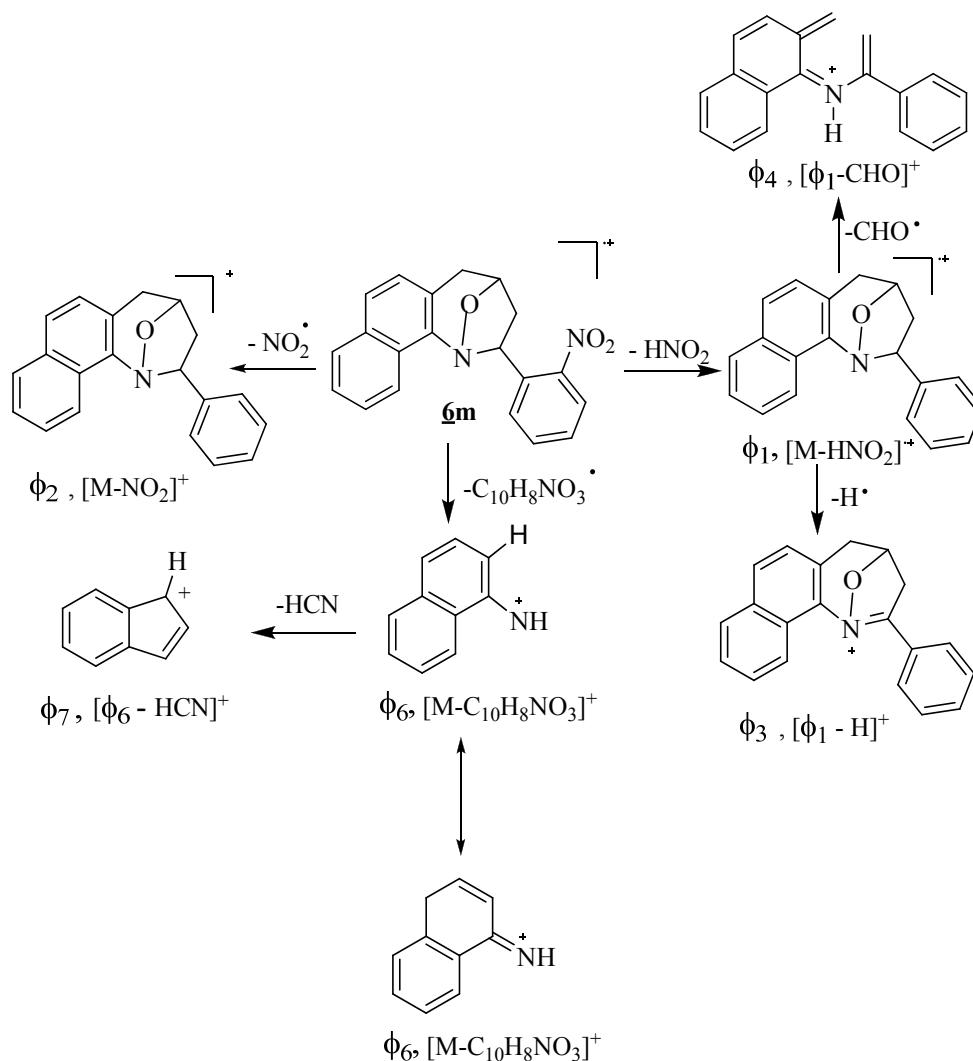
* Relativo al isótopo ³⁵Cl

Figura 33. Modelo tridimensional de los estereoisómeros endo y exo de los cicloaductos 6a-m



Si bien los cromatogramas dan claros indicios de la formación de un solo estereoisómero, no aportan ninguna información sobre su posible estereoquímica. Por eso, para determinar cuál fue el estereoisómero que se aisló, se recurrió al análisis detallado de los espectros de RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H,¹H-COSY (anexos 6.3), HMBC, HSQC (anexos 6.4 y 7.3) y NOESY (anexos 6.5 y 7.4).

Esquema 44. Posible patrón de fragmentación del cicloaducto ϕ_m

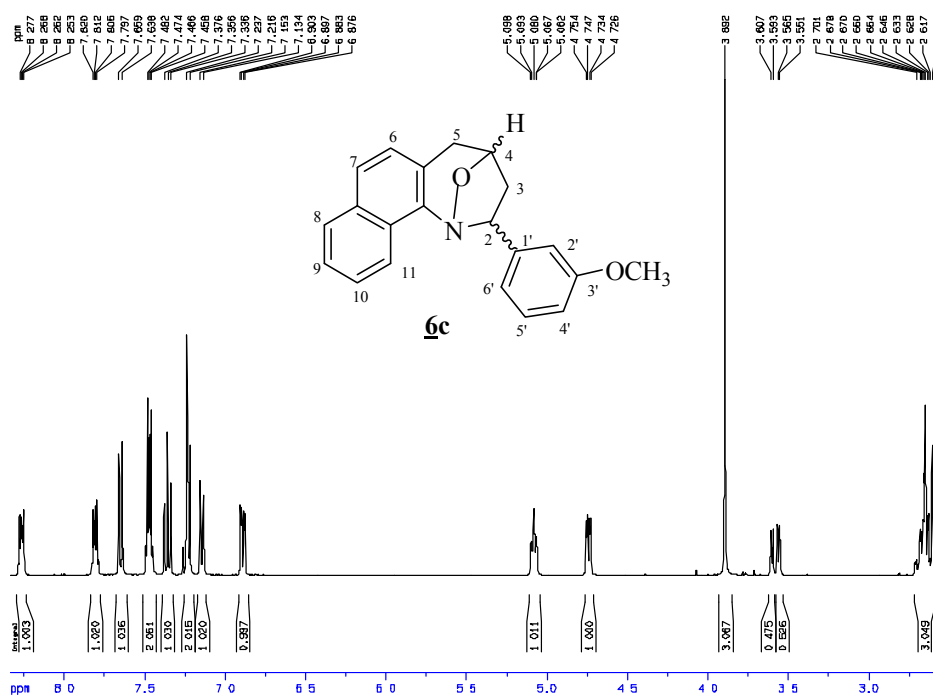


Lo más relevante de los espectros de RMN ^1H y ^{13}C (Tablas 15 y 16) es la ausencia de las señales de los protones y carbonos del fragmento alilo, de un lado, y la aparición de cinco o seis nuevas señales en la zona alifática que integran para seis protones y de cuatro señales pertenecientes a dos carbonos secundarios y dos terciarios, de otro lado. Estas señales son las primeras evidencias que corroboran la formación de los cicloaductos esperados.

Con el fin de estudiar la estereoquímica de los cicloaductos aislados y visualizar la potencial influencia que ejerce la presencia de sustituyentes en el anillo de benceno sobre los desplazamientos químicos de los protones 2-H, 3-H y 5-H del núcleo azepínico, se escogieron como modelos representativos los espectros de la

1,4-epoxi-2-(3'-metoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-*b*]azepina **6c** y la 2-(2'-clorofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-*b*]azepina **6j**, los cuales se reproducen en las figuras 34 y 35.

Figura 34. Espectro de RMN ¹H de la 2-(3'-metoxifenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto [1,2-*b*]azepina **6c**



Tal como se puede apreciar en el espectro del derivado **6c** (Figura 34), en el intervalo de 2.70-2.60 ppm aparece una señal en forma de multiplete que integra para tres protones y que es generada por los protones metilénicos designados como 3-H_A, 3-H_B y 5-H_B. El solapamiento de las señales de estos tres protones es una característica común que se observa en todos los espectros de los cicloaductos que contienen en C-2 un anillo de benceno sustituido en la posición *meta* y/o *para*. Sin embargo, en los cicloaductos que contienen en C-2 un anillo de benceno *orto*-sustituido, como es el caso del derivado **6j**, la presencia de este sustituyente, quizás por las interacciones espaciales de van der Waals, provoca una perturbación en el entorno magnético de los protones, haciendo que sus señales se resuelven muy bien, con lo cual se facilita la determinación de la multiplicidad y las constantes de acoplamiento de cada una de ellas, tarea que es difícil de realizar

en los espectros de los cicloaductos que contienen un anillo de benceno *meta-* o *para-*sustituido.

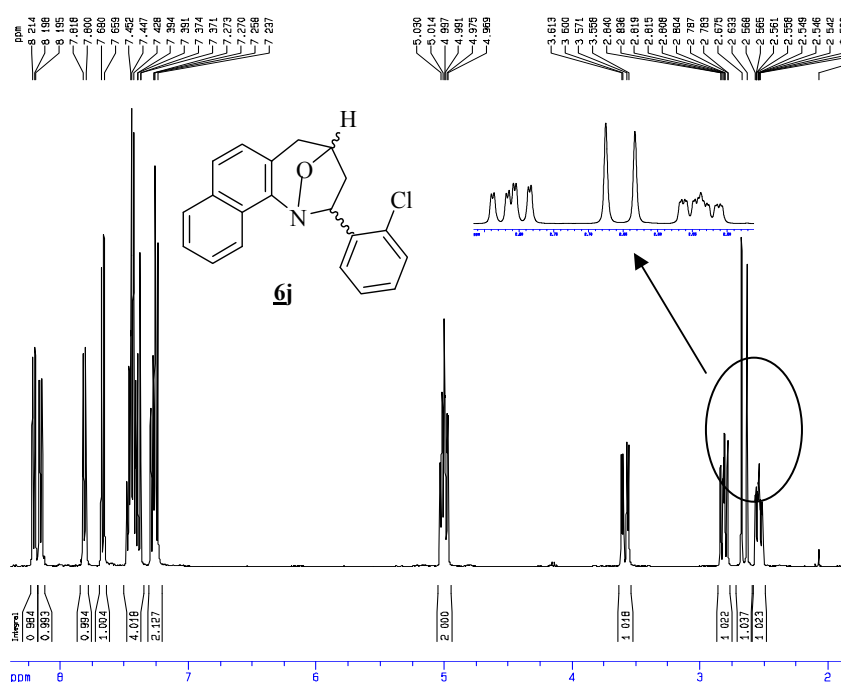
Una inspección cuidadosa al espectro del cicloaducto **6j** (Figura 35) corrobora la anterior afirmación. En él se advierte que el protón que fue designado como 3-H_A genera una señal centrada en 2.81 ppm, en forma de doblete de doblete de doblete (ddd) con constantes de acoplamiento de 13.0, 8.0 y 1.0 Hz, resultado de un acoplamiento geminal y dos acoplamientos vecinales con los protones 2-H y 4-H, respectivamente. El protón que fue designado como 5-H_B resuena en forma de doblete centrado en 2.60 ppm, con una constante de acoplamiento geminal de 16.8 Hz. El multiplete que se registra en la región de 2.57-2.53 ppm es generado por el protón 3-H_B, mientras que el protón 5-H_A, a diferencia de su protón geminal, resuena como doblete de doblete (dd) centrado en 3.58 ppm, con dos constantes de acoplamiento: una geminal de 16.8 Hz ($^2J_{5-H_A, 5-H_B}$) y otra vecinal de 5.2 Hz ($^3J_{5-H_B, 4-H}$). De los valores de estas constantes de acoplamiento se puede inferir que la disposición del protón 5-H_A es axial, en consecuencia la disposición del protón 4-H debe ser pseudoecuatorial.

En la región intermedia del espectro se registran las señales de los dos protones metínicos 2-H y 4-H. El primero resuena como un doblete de doblete (dd) centrado en 4.98 ppm, con constantes de acoplamiento vecinales de 8.8 Hz ($^3J_{2-H, 3-H_A}$) y 2.4 Hz ($^3J_{2-H, 3-H_B}$), valores característicos para un acople axial-axial y otro axial-ecuatorial; en consecuencia el protón 2-H tiene una disposición axial en el núcleo azepínico. Desplazado a campo más bajo, entre 5.03-4.99 ppm, aparece otro multiplete que fue asignado al protón 4-H.

En general, las señales de los protones aromáticos se definen muy bien en la gran mayoría de los espectros, en los que se registran señales que integran para 11, 10 y/o 9 protones, dependiendo del grado de sustitución del anillo de benceno. Una señal muy característica en todos los espectros, es el doblete que genera el protón 6-H que siempre aparece a campo más alto que el resto de señales de los protones aromáticos. En el caso particular del espectro del cicloaducto **6j**, este doblete aparece centrado en 7.25 ppm y tiene una constante de acoplamiento de 8.4 Hz con el protón 7-H, que, a su vez, también resuena como un doblete, pero a campo

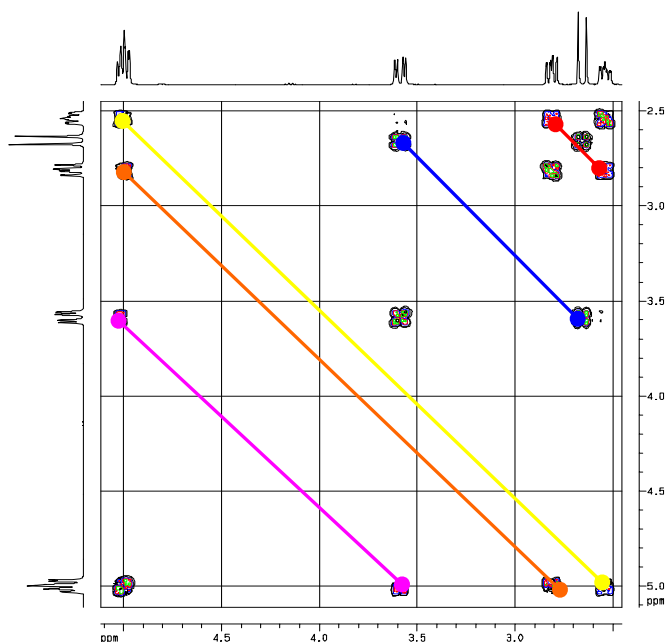
más bajo (7.65 ppm). Centrado en 7.27 ppm aparece un triplete de dobletes ($J=7.2, 2.0$ Hz) que fue asignado al próton 3'-H. Las señales de los protones 5'-H y 4'-H se solapan y generan un multiplete que se registra en el intervalo de 7.41-7.30 ppm. Finalmente, el doblete de dobletes centrado en 8.20 ppm con constantes de acoplamiento de 8.4 y 1.0 Hz, fue asignado al próton 6'-H.

Figura 35. Espectro de RMN ^1H de la 2-(2'-clorofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina **6j**



La asignación correcta de los desplazamientos químicos de todos los protones, en todos los casos, se corroboró con la interpretación de los espectros de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY. Como ejemplo representativo, en la figura 36 se reproduce una expansión de la zona alifática del espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del cicloaducto **6j**, en el que se resaltan las correlaciones entre el próton 2-H con los protones vecinales 3- H_A y 3- H_B , entre el próton metínico 4-H con los protones vecinales 3- H_A , 3- H_B y 5- H_A , y las correlaciones entre los protones geminales 3- H_A /3- H_B y 5- H_A /5- H_B .

Figura 36. Región alifática del espectro de ^1H , ^1H -COSY de la 2-(2'-clorofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **6j**

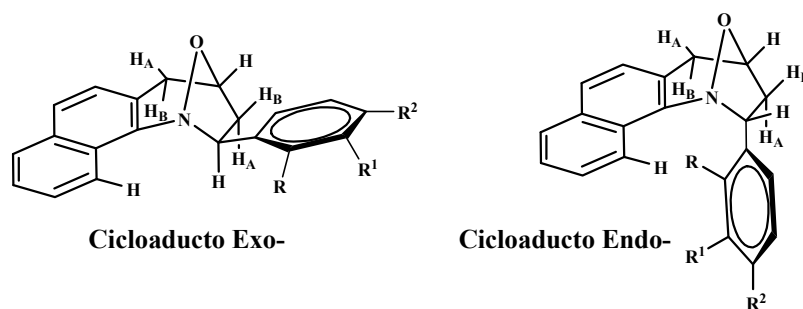


Igualmente, la asignación inequívoca de los desplazamientos químicos de todos los carbonos que constituyen el esqueleto carbonado de los cicloaductos, se corroboró con la interpretación de los espectros de correlación heteronuclear HMBC y HSQC. Finalmente, con ayuda de los espectros NOESY se pudo establecer que los cicloaductos aislados correspondían al estereoisómero exo, que según la teoría es el isómero del control termodinámico, siendo, por tanto, el isómero más estable. En ningún caso se detectó la formación del estereoisómero endo, lo cual puede significar que, aunque durante la oxidación de las β -alil-*N*-bencil- α -naftilaminas debió ocurrir la formación de las nitronas E y Z, durante el proceso de cicloadición intramolecular 3+2-dipolar la nitrona E debió haberse convertido en la nitrona Z y ésta fue la que se cicloadicionó para generar el cicloaducto exo. Si esta conversión de la nitrona E a la nitrona Z no hubiera tenido lugar, entonces la nitrona E también tendría que haber sufrido el proceso de cicloadición y haber generado el correspondiente cicloaducto endo.

En la figura 37 se representan las estructuras de los estereoisómeros endo y exo, cuyas estereoquímicas están definidas por la mutua disposición de los átomos de

hidrógeno en los dos centros estereogénicos C-2 y C-4: disposición anti para el cicloadducto exo y disposición syn para el cicloadducto endo.

Figura 37. Estructura de los estereoisómeros endo y exo



Si tomamos como modelo el espectro NOESY de la 2-(2',4'-diclorofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **6k** que reproducimos en la figura 38, podemos observar que no hay ninguna interacción espacial entre los protones 2-H y 4-H, lo cual es un claro indicativo de que se encuentran en planos opuestos del anillo azepínico; es decir, su mutua disposición espacial es anti, siendo, según los valores de las constantes de acoplamiento, 2-H axial, mientras que el protón 4-H tiene una disposición pseudoecuatorial. Como ya anotamos, la disposición anti de estos dos protones es la que define la estereoquímica exo de los cicloadductos formados. Una vez establecida la disposición axial de 2-H, quedó automáticamente establecida la disposición ecuatorial del sustituyente arilo. Una interacción espacial que le da mayor soporte a la estereoquímica exo de los cicloadductos, es la que se observa entre el protón 2-H y el protón aromático 11-H, interacción que sólo es posible si el protón 2-H está dispuesto de manera axial.

En este espectro también se puede visualizar la magnitud de la interacción del protón 2-H con los protones vecinales 3-H_A y 3-H_B, interacción que es mas intensa cuanto mas próximos estén los protones en cuestión. Se observa claramente que la interacción es más intensa con el protón 3-H_A que con 3-H_B, lo cual indica que 2-H y 3-H_A se encuentran en el mismo plano del anillo, por lo tanto 3-H_A tiene una disposición pseudoaxial, mientras que su protón geminal 3-H_B tiene una orientación pseudoecuatorial, contraria a la del protón 2-H. Por ultimo, la interacción espacial bastante fuerte que se observa entre el protón 3-H_B y el protón aromático 6'-H, ratifica la orientación pseudoecuatorial de 3-H_B ya

que el anillo de benceno, como quedó demostrado, está orientado ecuatorialmente. La orientación pseudoecuatorial del protón 3-H_B también quedó demostrada por la interacción espacial intensa que presenta con el protón pseudoecuatorial 4-H.

Figura 38. Espectro NOESY de la 2-(2',4'-diclorofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto [1,2-b]azepina 6k

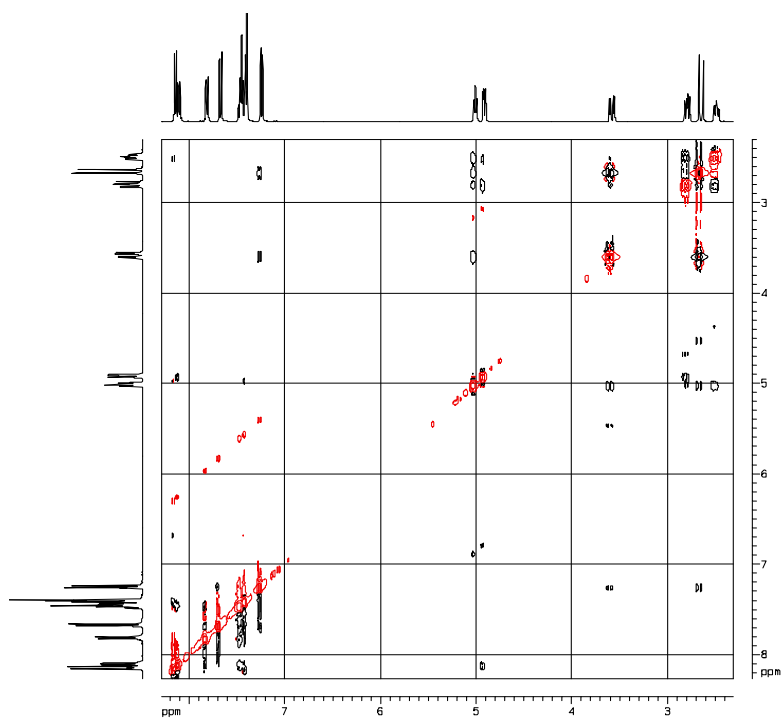


Tabla 15. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepina 6a-m

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS PROTONES (δ , ppm)																		
<p style="text-align: center;">6a-m</p>																		
N°	Protones azepínicos						Protones naftaleno						Protones fenilo					
	2-H	3-H _A	3-H _B	5-H _B	4-H	5-H _A	6-H	7-H	8-H	9-H	10-H	11-H	-CH ₃ OCH ₃	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H
6a	4.86 dd J= 8.1, 3.06	2.76-2.68 m			5.09 ddd J= 7.1, 5.2, 2.2	3.65 dd J= 16.6, 5.37	7.29 d J= 8.33	7.71 d J=8.3	7.87 dd J=6.14, 3.5	7.54-7.50 m		8.30 dd J= 6.14, 3.5	-----	7.66 d J= 7.45	7.50 t J=7.5	7.40 t J=7.45	7.50 t J= 7.45	7.66 d J= 7.45
6b	4.75 dd J= 8.2, 3.0	2.70-2.60 m			5.09 ddd J= 7.1, 5.2, 2.2	3.59 dd J= 16.8, 5.6	7.24 d J= 8.0	7.66 d J=8.0	7.82 dd J= 9.6, 3.4	7.49-7.46 m		8.27 dd J= 9.6, 3.4	2.46 s	7.46 s	-----	7.18 d J= 7.2	7.36 t J= 7.2	7.38 d J= 7.2
6c	4.74 dd J= 11.2, 3.0	2.70-2.60 m			5.05 ddd J= 7.1, 5.2, 2.2	3.57 dd J= 16.8, 5.6	7.14 d J=8.0	7.64 d J=8.4	7.80 dd J= 9.2, 3.2	7.48-7.45 m		8.27 dd J= 9.4, 3.6	3.89 s	7.15 s	-----	6.89 dd J=8.0, 2.6	7.35 t J=8.0	7.14 d J= 7.6
6d	4.69 t J= 5.6	2.66-2.57 m			5.06 td J=5.2, 2.9	3.56 dd J= 16.8, 5.2	7.22 d J= 8.0	7.65 d J=8.0	7.81 dd J= 9.2, 2.8	7.48-7.44 m		8.20 dd J= 9.0, 2.5	-----	7.63 s	-----	7.31 dd J=8.0, 1.0	7.34 t J=8.0	7.44 d J=7.6

ge	4.69 t J=6.8	2.66-2.58 m			5.07 td J= 6.1, 6.4	3.57 dd J= 16.8, 5.2	7.21 d J= 8.4	7.64 d J=8.4	7.81- 7.79 m	7.50-7.46 m	8.20- 8.17 m	----- 7.76 s	----- 7.47- 7.44 m	7.27 t J=8.8	7.47- 7.44 m			
gf	4.74 dd J=11.2, 3.2	2.69-2.58 m			5.08 td J= 5.3, 2.4	3.58 dd J= 16.8, 5.2	7.22 dd J= 8.4, 1.2	7.63 d J=8.4	7.80- 7.78 m	7.46-7.44 m	8.25- 8.22 m	2.40 s	7.47 d J=8.5	7.25 d J=8.5	7.25 d J=8.5	7.47 d J=8.5	
gg	4.66 dd J= 7.6, 3.65	2.61-2.52 m			5.02 ddd J= 8.4, 5.1, 2.7	3.53 dd J= 16.8, 5.4	7.17 d J=8.33	7.6 d J=8.3	7.78- 7.74 m	7.48-7.46 m	8.15- 8.12 m	-----	7.42 – 7.33 m		7.42 – 7.33 m		
gh	4.68 dd J= 7.8, 3.4	2.65-2.55 m			5.06 ddd J= 8.4, 5.1, 2.7	3.40 dd J= 16.8, 5.6	7.22 d J= 8.4	7.64 d J=8.4	7.82- 7.79 m	7.48-7.44 m	8.17- 8.19 m	-----	7.45 d J=8.4	7.55 d J= 8.4	-----	7.55 d J= 8.4	7.45 d J= 8.4	
gi	4.72 t J= 6.4	2.64-2.58 m			5.07 td J= 5.4, 4.6	3.57 dd J= 16.8, 5.2	7.22 d J= 8.6	7.65 d J=8.6	7.82- 7.80 m	7.48-7.47 m	8.22- 8.19 m	-----	7.55 dd J=9.0 1.8	7.12 tt J= 8.8, 2.0	-----	7.12 tt J= 8.8, 2.0	7.55 dd J= 9.0, 1.8	
gj	4.98 dd J= 8.8, 2.4	2.81 ddd J= 13.0, 8.0, 1.0	2.57- 2.53 m	2.60 d J= 16.8	5.03 – 4.99 m	3.59 dd J= 16.8, 5.2	7.25 d J= 8.4	7.67 d J=8.4	7.81 dd J= 7.2, 2.0	7.45-7.43 m	8.14 dd J= 8.4, 2.0	-----	-----	7.27 td J= 7.2, 2.0	7.41-730 m		8.20 dd J= 8.4, 1.0	
gk	4.91 dd J= 8.4, 2.8	2.79 ddd J= 13.0, 9.0, 1.0	2.51- 2.48 m	2.65 d J= 16.8	5.02- 4.99 m	3.58 dd J= 16.8, 5.2	7.24 d J=8.4	7.67 d J=8.4	7.81 dd J= 7.2, 3.0	7.47-7.43 m	8.15- 8.08 m	-----	-----	7.42- 7.40 m	-----	7.42- 7.40 m	8.14 d J= 8.8	
gl	4.83 dd J= 8.8, 2.8	2.73 ddd J= 12.0, 8.8, 1.6	2.47- 2.46 m	2.64 d J= 16.8	5.35 t J= 8.8	3.59 dd J= 16.8, 5.6	7.25 d J= 8.4	7.66 d J=8.8	7.81 d J=7.6	7.46-7.44 m	8.19 d J=8.0	2.18 s	-----	7.19 d J= 7.6	7.24 td J= 7.0, 1.0	7.43 t J=6.8	8.14 d J= 7.6	
gm	5.37 dd J=8.6, 3.0	2.92 ddd J= 13.2, 10.4, 1.6	2.46- 2.43 m	2.66 d J= 16.8	4.97 t J= 6.4	3.57 dd J= 16.8, 5.2	7.25 d J=8.4	7.67 d J=8.4	7.82- 7.80 m	7.43 td J=8.0, 1.5	7.47 td J=8.0, 1.5	8.08- 8.05 m	-----	-----	8.10- 8.08 m	7.47 td J= 8.0, 1.5	7.80- 7.79 m	8.55 d J= 8.0

Tabla 16. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas **6a-m**

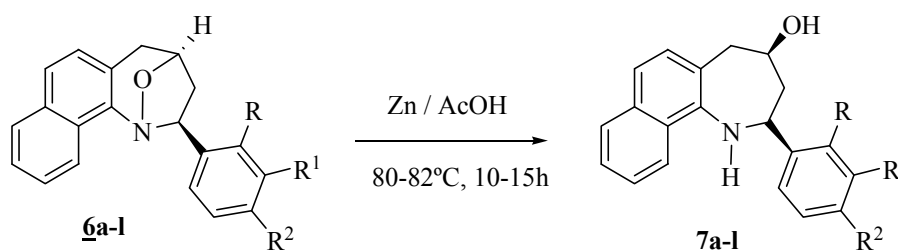
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS CARBONOS (δ , ppm)																					
N ^o	Carbonos azepínicos				-Me OMe	Carbonos fenilo						Carbonos naftaleno									
	2-C	3-C	4-C	5-C		C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	5a-C	6-C	7-C	7a-C	8-C	9-C	10-C	11-C	11a-C	11b-C
6a	74.4	43.0	75.40	35.2	-----	132.5	126.2	128.6	127.0	128.6	126.2	120.9	125.4	127.3	143.8	127.7	125.7	126.4	122.0	127.5	145.5
6b	74.5	43.2	75.5	35.3	21.7	143.9	127.1	138.3	127.4	128.6	123.7	121.0	127.4	126.3	132.7	127.9	125.6	125.9	122.2	127.6	145.7
6c	74.4	43.2	75.5	35.3	55.4	145.6	112.5	160.0	112.2	129.7	118.9	121.0	127.4	126.4	132.7	127.9	125.6	125.9	122.1	127.6	145.6
6d	73.8	43.2	75.6	35.2	-----	145.9	126.7	134.6	127.4	130.0	124.8	121.0	127.4	126.5	132.7	127.9	125.8	125.9	121.9	127.5	145.2
6e	73.8	43.3	75.6	35.2	-----	146.2	129.6	122.9	130.2	130.3	125.3	121.0	127.4	126.5	132.7	128.0	125.8	126.0	122.0	127.6	145.2
6f	74.4	43.2	75.6	35.4	21.2	141.1	126.6	129.4	136.8	129.4	126.6	121.0	127.4	125.6	132.7	127.9	125.9	126.4	122.3	127.7	145.8
6g	73.7	43.0	75.46	35.0	-----	132.5	126.3	128.6	132.7	128.6	126.3	120.8	125.6	127.8	142.3	127.8	125.8	127.2	121.8	127.4	145.1
6h	73.8	43.2	75.6	35.2	-----	143.0	128.4	131.8	120.9	131.8	128.4	121.0	127.4	126.4	132.7	128.0	125.9	125.7	121.9	127.6	145.3
6i	73.9	43.3	75.6	35.3	-----	139.8 d J=10	128.3 d J=10	115.4 d J=20	162.0 d J=250	115.4 d J=20	128.3 d J=10	121.0	127.4	126.4	132.7	128.0	125.9	125.7	122.0	127.6	145.4
6j	71.9	43.6	75.6	35.3	-----	141.3	132.1	127.4	129.4	128.2	127.9	121.2	127.2	125.8	132.7	127.9	126.0	126.4	122.1	127.7	145.3
6k	71.4	43.5	75.6	35.2	-----	140.0	132.7	127.5	133.3	129.1	129.0	121.2	127.3	125.9	132.7	128.0	126.0	126.5	129.9	127.6	145.0
6l	72.0	43.5	75.7	35.3	19.6	142.2	134.0	130.2	126.9	125.6	126.4	121.1	127.4	125.8	132.7	127.8	125.9	126.4	122.3	127.7	145.9
6m	71.4	44.3	75.5	35.1	-----	139.4	147.2	125.1	128.1	134.3	129.0	121.4	127.3	126.5	132.7	128.0	126.0	126.1	121.7	127.6	144.9

6.5. Obtención de las *cis*-2-aryl-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas **7a-l**, mediante la escisión reductiva de las *exo*-2-aryl-1,4-epoxi-3*H*-nafto[1,2-*b*] azepinas **6a-l**

La etapa final de la ruta de síntesis utilizada conduce a la nueva serie de derivados de la *cis*-2-aryl-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **7a-l**, que son los productos deseados que constituyen el objetivo principal de la presente investigación.

Estos nuevos compuestos se obtuvieron con rendimientos del 88-64% como resultado de una escisión reductiva del enlace cabeza de puente N-O de los cicloaductos isoxazolidínicos **6a-l**, reducción que se realizó calentando los cicloaductos en una solución de ácido acético al 80% y en la presencia de cinc (Esquema 45) Los nuevos derivados de la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **7a-l** se aislaron como sólidos amarillos o marrones, después de que la masa de reacción fuera neutralizada con una solución de hidróxido de amonio (30%) y llevada hasta un pH entre 7-8, y de que el residuo orgánico fuera purificado por cromatografía en columna sobre sílica gel.

Esquema 45. Escisión reductiva de las *exo*-2-aryl-1,4-epoxi-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas **6a-l**



La escisión del enlace N-O se pudo verificar, inicialmente, con ayuda de los espectros de IR de los productos aislados (anexos 8.1 y 9.1), en los que se observan, entre 3400-3200 cm⁻¹, dos bandas de absorción anchas que se solapan y que sólo pueden corresponder a las vibraciones de tensión de los recién formados grupos -OH y -NH. En los espectros también se aprecian las bandas de vibración de los enlaces C-N y C-O en 1278-1270 y 1031-1014 cm⁻¹, respectivamente. Los rendimientos y las principales bandas de absorción que se registran en los

espectros de IR de las 2-aryl-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas **7a-l** se resumen en la tabla 17.

Tabla 17. Rendimientos y bandas de absorción en los espectros de IR de las 2-aryl-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas **7a-l**

Comp.	Vib. T.A N-H / Vib. T -OH	Vib. T. C-N	Vib. F. C-H	Vib. T. C-O	Vib F. N-H.	Rendimientos %
7a	3200 / 3400	1273	3054	1028	1572	64
7b	3200 / 3400	1277	3051	1028	1570	74
7c	3200 / 3400	1270	3052	1020	1584	85
7d	3200 / 3400	1274	3053	1027	1571	88
7e	3200 / 3400	1276	3053	1026	1567	80
7f	3200 / 3400	1273	3052	1031	1573	77
7g	3200 / 3400	1275	3052	1014	1571	78
7h	3200 / 3400	1274	3051	1028	1570	88
7i	3200 / 3400	1274	3053	1024	1572	75
7j	3200 / 3400	1275	3054	1031	1570	74
7k	3200 / 3400	1272	3058	1025	1587	83
7l	3200 / 3400	1278	3053	1025	1570	65

Los espectros de masas de los compuestos **7a-l** (anexos 8.2 y 9.2) confirman la reducción del enlace N-O isoxazolidínico, al registrar los picos de los iones moleculares que coinciden con los pesos moleculares de sus fórmulas condensadas. Adicionalmente, los cromatogramas de todas las sustancias analizadas dan indicio de un único producto de reducción, lo cual solo puede significar que la reducción de los cicloadductos es totalmente estereoespecífica, tal como lo predice la teoría.⁸⁵

En general, la fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos está determinada, principalmente, por la ruptura simultánea de los enlaces N₁-C₂ y C₄-

C₅ y/o C₂-C₃ y C₄-C₅ del anillo azepínico. La primera ruptura va acompañada de la pérdida de un radical del tipo 3-arylpropionaldehído y condiciona la generación de ión pico de base (ϕ_1) con una relación m/z 156, con excepción del aminoalcohol *o*-clorosustituido **7j** en el que el pico del ión molecular también corresponde al ión pico de base, aunque el ión fragmento con una relación m/z 156 posee la segunda intensidad relativa más alta en su espectro con un 97%. Lo anterior indica que la ruta de fragmentación preferida de los iones moleculares de los compuestos **7a-l**, sin excepción, es precisamente la ruptura simultánea de los enlaces N₁-C₂ y C₄-C₅, independientemente de la estabilidad relativa que posean sus respectivos iones moleculares. La segunda ruta de fragmentación va acompañada de la pérdida de una molécula de acetaldehído que condiciona la generación del ion radical (ϕ_2), a partir del cual se genera el catión 2-azatriénico ϕ_3 con una relación m/z 168, por la pérdida de un radical fenilo (arilo). Este catión, a su vez, decae con la pérdida de una molécula de ácido cianhídrico y genera el catión ϕ_4 benzoheptatrienilo (paratropenilio). Los iones más característicos junto con sus intensidades relativas en los espectros de masas de estos compuestos se encuentran tabulados en la tabla 18, mientras que las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares se ilustran en el esquema 46, tomando como referencia el espectro del compuesto **7j**.

Esquema 46. Posible patrón de fragmentación del ión molecular de la 2-(2'-clorofenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **7j**

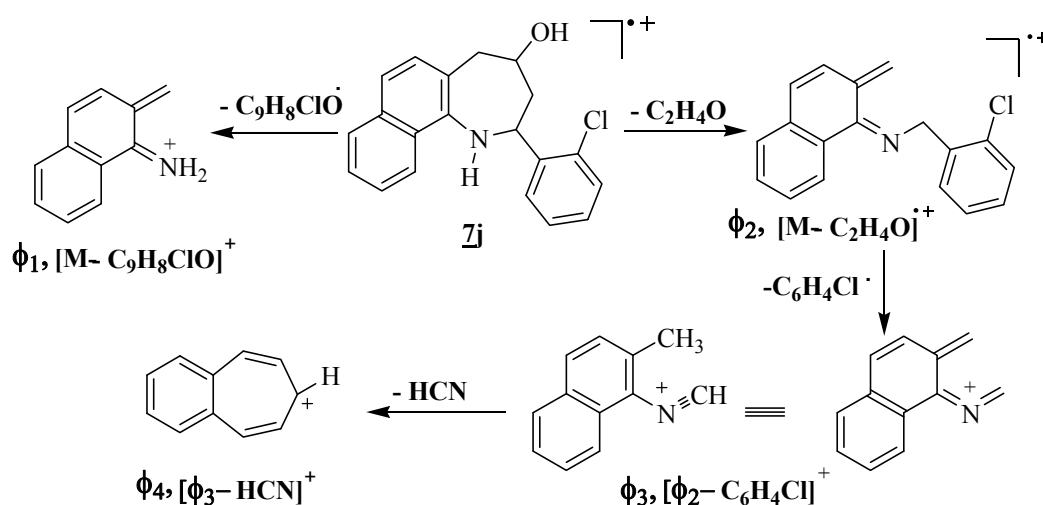


Tabla 18. Iones característicos y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-aryl-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepinas 7a-l

IONES (I, %)					
Compuesto	M ⁺	φ ₁	φ ₂	φ ₃	φ ₄
<u>7a</u>	289 (41)	156 (100) M ⁺ - 133	245 (38) M ⁺ - 44	168 (44) φ ₂ - 77	141 (11) φ ₃ - 27
<u>7b</u>	303 (71)	156 (100) M ⁺ - 147	259 (32) M ⁺ - 44	168 (32) φ ₂ - 91	141 (10) φ ₃ - 27
<u>7c</u>	319 (<1)	300 (22) M ⁺ - 19	299 (100) M ⁺ - 20	191 (7) φ ₂ - 108	165 (66) φ ₃ - 26
<u>7d</u>	323 (53)*	156 (100) M ⁺ - 167	279 (28) M ⁺ - 44	168 (63) φ ₂ - 111	141 (17) φ ₃ - 27
<u>7e</u>	367 (92) ♣	156 (100) M ⁺ - 211	323 (31) M ⁺ - 44	168 (66) φ ₂ - 155	141 (14) φ ₃ - 27
<u>7f</u>	303 (53)	156 (100) M ⁺ - 147	259 (20) M ⁺ - 44	168 (17) φ ₂ - 91	141 (6) φ ₃ - 27
<u>7g</u>	323 (73)*	156 (100) M ⁺ - 167	279 (20) M ⁺ - 44	168 (28) φ ₂ - 111	141 (12) φ ₃ - 27
<u>7h</u>	367 (26) ♣	156 (100) M ⁺ - 211	323 (17) M ⁺ - 44	168 (36) φ ₂ - 155	141 (13) φ ₃ - 27
<u>7i</u>	307 (56)	156 (100) M ⁺ - 151	263 (25) M ⁺ - 44	168 (25) φ ₂ - 95	141 (11) φ ₃ - 27
<u>7j</u>	323 (100)*	156 (97) M ⁺ - 167	279 (40) M ⁺ - 44	168 (65) φ ₂ - 111	141 (17) φ ₃ - 27
<u>7k</u>	357 (26)*	156 (100) M ⁺ - 201	313 (11) M ⁺ - 44	168 (38) φ ₂ - 145	141 (14) φ ₃ - 27
<u>7l</u>	303 (60)	156 (100) M ⁺ - 147	259 (22) M ⁺ - 44	168 (29) φ ₂ - 91	141 (8) φ ₃ - 27

* Relativo al isótopo ³⁵Cl, ♣ Relativo al isótopo ⁷⁹Br

La escisión del enlace isoxazolidínico con la consiguiente formación del anillo tetrahydroazepínico y su estereoquímica se comprobó inequívocamente con el análisis de los espectros de RMN ^1H (Tabla 19), (anexo 8.3), RMN ^{13}C (Tabla 20), $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY (anexo 8.4), HSQC (anexos 8.5 y 9.3), HMBC y NOESY (anexos 10.6 y 11.6).

Así, en la región de campo intermedio y alto de los espectros de RMN ^1H , entre 4.57-2.10 ppm, se observan cinco tipos de señales independientes (excepto **7j** en cuyo espectro se registran seis señales) que integran para los seis protones alifáticos del anillo tetrahydroazepínico. Adicionalmente, en los espectros de los compuestos **7a-c** y **7f,g,k** se registra un singulete ancho en 4.26-4.28 ppm correspondiente al protón O-H. Tal como se mencionó, el espectro de RMN ^1H del compuesto **7j** presenta seis tipos de señales bien definidas, debido a que las señales de los protones metilénicos 3- H_A y 3- H_B no se solapan sino que cada uno de ellos resuena a diferente frecuencia, generando su propia señal con forma de doblete de doblete (dd) y doblete de doblete de dobletes (ddd), respectivamente.

Ahora bien, si se comparan los desplazamientos químicos de los protones del anillo azepínico en los espectros de los compuestos **7a-l** con los de los mismos protones pero en los espectros de los cicloaductos precursores, se nota que las señales de los protones metilénicos 5-H y 3-H se encuentran considerablemente desplazadas hacia campo más alto. Esta considerable diferencia en los desplazamientos se puede explicar por el hecho de que al romperse el enlace N-O isoxazolidínico, el sistema pierde energía torsional (causante de los desplazamientos hacia campo bajo de los protones isoxazolidínicos), lo cual conduce a una mayor estabilidad conformacional del anillo tetrahydroazepínico que surge de dicha ruptura, y en el que las interacciones de repulsión entre los protones es mucho menor. Esta mayor estabilidad conformacional del anillo azepínico conjuntamente con el efecto de desprotección anisotrópica que ejercen el átomo de nitrógeno y el anillo de benceno, pueden ser la causa por la cual el protón 2-H resuena a campo un poco más bajo que el protón 4-H; en los espectros de los cicloaductos precursores se observaba lo contrario.

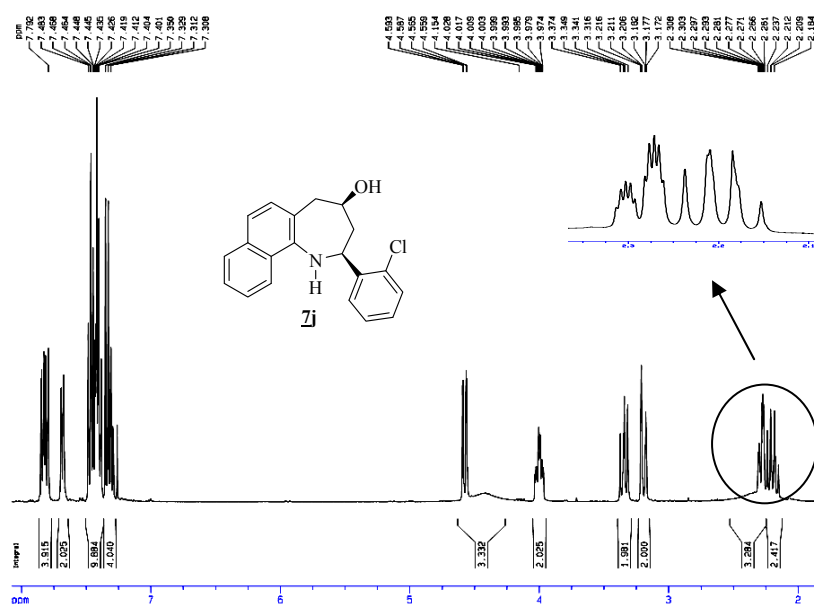
Para la asignación de los desplazamientos químicos de los protones, se escogió como modelo el espectro de RMN ^1H de la 2-(2'-clorofenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-nafto[1,2-*b*]azepina **7j** debido a que en este derivado el efecto *orto* ejercido por el átomo de cloro, ocasiona que los protones 3- H_{ax} y 3- H_{eq} se encuentren en un entorno electrónico diferente y resuenen a diferente frecuencia. El espectro de este derivado así como la expansión de la zona en la que aparecen las señales de los protones 3- H_{ax} y 3- H_{eq} se reproducen en la figura 39.

Las seis señales generadas por los protones del anillo azepínico se asignaron de la manera como se describe a continuación. El doblete de dobletes (dd) que aparece centrado en 4.57 ppm, se asignó al protón 2- H_{ax} ; la señal de este protón presenta dos constantes de acoplamiento con los protones vecinales 3-H, una grande axial-axial de 11.2 Hz con el protón 3- H_{ax} y una pequeña axial-ecuatorial de 2.4 Hz con el protón 3- H_{eq} . El doblete de doblete de dobletes (ddd) que aparece centrado en 2.21 ppm, fue asignado al protón 3- H_{ax} ; la señal de este protón presenta tres constantes de acoplamiento de gran magnitud debido a que acopla con dos protones vecinales axiales ($^3\text{J}_{3-\text{H}_{\text{ax}},2-\text{H}_{\text{ax}}}=11.2$ Hz, $^3\text{J}_{3-\text{H}_{\text{ax}},4-\text{H}_{\text{ax}}}=10.0$ Hz) y uno geminal ($^2\text{J}_{3-\text{H}_{\text{ax}},3-\text{H}_{\text{eq}}}=12.6$ Hz). Muy cerca de la señal generada por 3- H_{ax} se encuentra la de su protón geminal 3- H_{eq} , que se registra como un doblete de doblete de dobletes (ddd), centrado en 2.28 ppm, con una constante de acoplamiento geminal con 3- H_{ax} de 12.6 Hz, y dos constantes de acoplamiento ecuatorial-axial pequeñas, una de 4.40 Hz con el protón vecinal 4- H_{ax} y la otra de 2.40 Hz con el protón vecinal 2- H_{ax} .

El doblete de dobletes centrado en 3.17 ppm, fue asignado al protón 5- H_{eq} ; esta señal presenta una constante de acoplamiento grande de 13.2 Hz ($^2\text{J}_{5-\text{H}_{\text{eq}},5-\text{H}_{\text{ax}}}$) y otra pequeña de 2.0 Hz ($^3\text{J}_{5-\text{H}_{\text{eq}},4-\text{H}_{\text{ax}}}$). El doblete de doblete que se encuentra centrado en 3.34 ppm, fue asignado al protón 5- H_{ax} , y presenta dos constantes de acoplamiento, una geminal de 13.8 Hz ($^2\text{J}_{5-\text{H}_{\text{ax}},5-\text{H}_{\text{pseudoeq}}}$) y una axial-axial de 10.4 Hz ($^3\text{J}_{5-\text{H}_{\text{ax}},4-\text{H}_{\text{ax}}}$). La señal del protón 4- H_{ax} se registra como un triplete de doblete de dobletes (tdd) centrado en 4.00 ppm, con constantes de acoplamiento de 10.0 Hz ($^3\text{J}_{4-\text{H}_{\text{ax}},3-\text{H}_{\text{ax}}} = ^3\text{J}_{4-\text{H}_{\text{ax}},5-\text{H}_{\text{ax}}}$), 4.40 Hz ($^3\text{J}_{4-\text{H}_{\text{ax}},3-\text{H}_{\text{eq}}}$) y 2.0 Hz ($^2\text{J}_{4-\text{H}_{\text{ax}},5-\text{H}_{\text{eq}}}$); el

tripleto que aparece en la multiplicidad de este protón se puede explicar por el solapamiento de los dos dobletes generados por el acople axial-axial de la misma magnitud con 3-H_{ax} y 5-H_{ax}. Por último, las señales de los protones aromáticos son muy similares a las generadas por los protones de los cicloaductos precursores y se encuentran en el intervalo de 7.87-7.12 ppm.

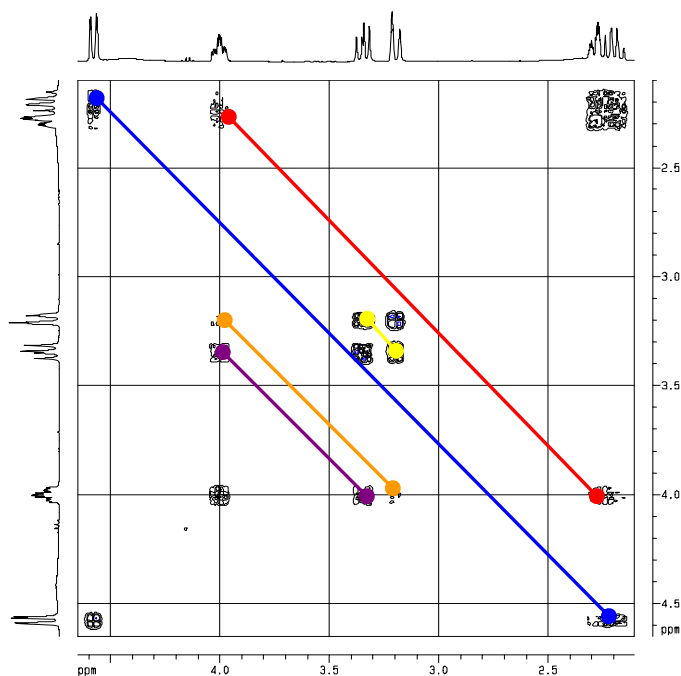
Figura 39. Espectro de RMN ¹H de la 2-(2'-clorofenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidronafto [1,2-*b*]azepina **7j**



En todos los casos, la asignación correcta de los desplazamientos químicos de cada uno de los anteriores protones se corroboró con la ayuda de los espectros de correlación homonuclear ¹H,¹H-COSY y heteronuclear HMBC y HSQC, gracias a los cuales se logró también la asignación inequívoca de los desplazamientos químicos de todos los carbonos. En la figura 40 se presenta una expansión de la zona alifática del espectro ¹H,¹H-COSY del compuesto **7j**, en la que se resalta con líneas coloreadas las correlaciones del protón 2-H_{ax} con los protones vecinales 3-H_{ax} y 3-H_{eq} (línea azul), las correlaciones del protón metínico 4-H_{ax} con los protones vecinales 3-H_{ax} (línea roja), 5-H_{ax} y 5-H_{eq} (líneas morada y naranja) y la correlación entre los protones geminales 5-H (línea amarilla).

Al igual que en los espectros de RMN ^{13}C de los cicloaductos precursores, en los espectros de los derivados **7a-l** también se observan señales para 16 carbonos aromáticos y 4 carbonos alifáticos (dos metilénicos y dos metínicos). Los carbonos alifáticos presentan la misma tendencia de los protones alifáticos que recién describimos; es decir, sus desplazamientos químicos, por las mismas causas explicadas anteriormente, están desplazados hacia campo más alto.

Figura 40. Expansión de la región de 4.58-2.20 ppm del espectro NOESY de la 2-(2'-clorofenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **7j**



Así como los valores de las constantes de acoplamiento se utilizaron para ayudar a determinar la estereoquímica de los cicloaductos, también se tuvieron en cuenta para definir la estereoquímica de los grupos 4-OH y 2-arilo en el anillo tetrahydroazepínico de los productos finales. De los valores de las constantes de acoplamiento encontrados, se deduce que el protón 2-H tiene una disposición axial, mientras que el grupo hidroxilo 4-OH tiene una orientación ecuatorial. En consecuencia, los grupos 2-arilo y 4-OH tienen una estereoquímica cis dentro del anillo.

Pero fue a través de las correlaciones espaciales que se registran en los espectros NOESY que quedó plenamente confirmada la estereoquímica *cis*- en las 2-aril-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas **7a-l**. En estos espectros se observa muy bien la interacción espacial entre los protones metínicos 2-H y 4-H, indicando que ambos se encuentran en el mismo plano del anillo azepínico, y como ya se había determinado que son protones axiales (según los valores de las constantes de acoplamiento), no es difícil entonces concluir que los sustituyentes 4-OH y 2-fenil(aril) también están ubicados del mismo lado del anillo, pero con orientación ecuatorial; es decir, son *cis* entre sí. Con el fin de no dejar duda alguna y reafirmar la conclusión a la que se llegó, en la figura 41 como ejemplo ilustrativo, se reproduce el espectro NOESY del compuesto **7j**, mientras que en la figura 42 se representan las estructuras de los estereoisómeros *cis* y *trans* de las 2-aril-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas **7a-l**.

Figura 41. Espectro NOESY de la 2-(2'-clorofenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **7j**

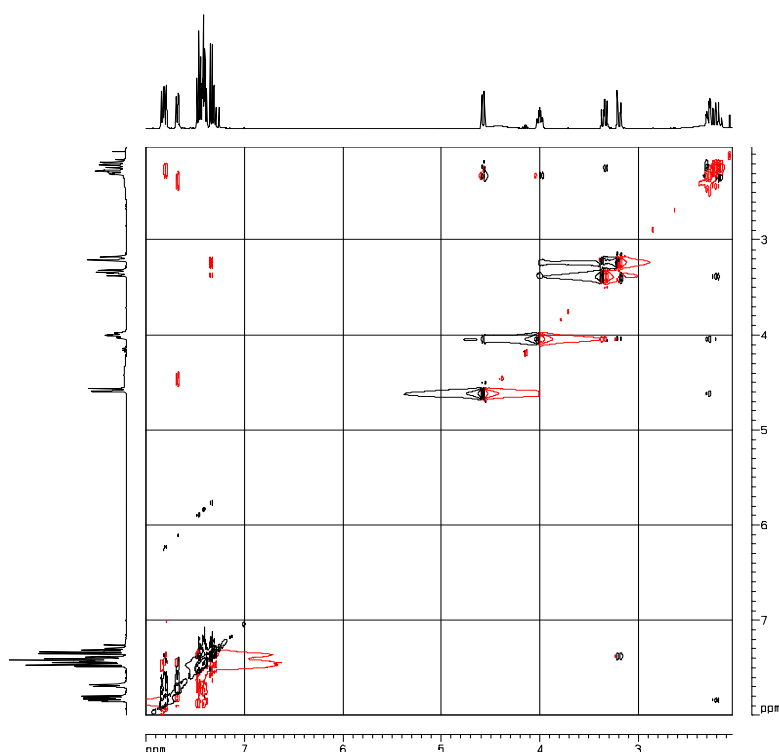
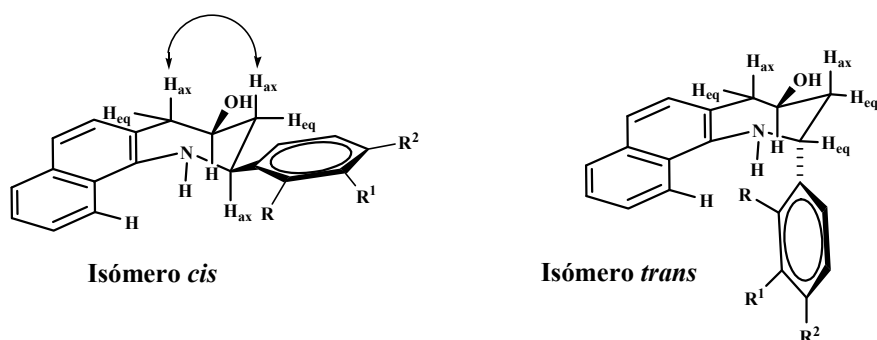


Figura 42. Estructuras de los isómeros *cis* y *trans* de las 2-aryl-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas 7a-l



Los espectros NOESY también dan información muy valiosa sobre la conformación del anillo tetrahydroazepínico. Gracias a la interacción espacial 1,3-diaxial que se observa entre los protones metilénicos 3- H_{ax} y 5- H_{ax} se concluyó que en las nuevas *cis*-2-aryl-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas el anillo azepínico tiene una conformación de semisilla.

Los resultados obtenidos confirman fehacientemente que el proceso de apertura del enlace N-O en los cicloaductos isoxazolidínicos 6a-l ocurrió de forma estereoespecífica, corroborando aun mas la estereoquímica *exo* de los cicloaductos precursores.

Tabla 19. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las *cis*-2-*aril*-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas **7a-l**

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS PROTONES (δ , ppm)																		
N ^o	Protones azepínicos						Protones naftaleno					Protones fenilo						
	2-H _{ax}	3-H _{ax} 3-H _{eq}	5-H _{ax}	5-H _{eq}	4-H _{ax}	-OH	6-H	7-H	8-H	9-H, 10-H	11-H	-CH ₃ -OCH ₃	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	
7a	4.06 dd J= 8.8, 4.4	2.28-2.20 m		3.14 dd J= 13.2, 1.6	3.96 dddd J= 12.6, 10.0, 4.9, 2.4	4.36	7.29 d J= 8.4	7.47- 7.45 m	7.59 d J= 8.0	7.87- 7.33 m	7.79 d J= 7.6	-----	7.87-7.33 m					
7b	3.98 dd J= 10.4, 4.4	2.34-2.26 m		3.36 dd J= 13.6, 10.0	3.19 d J= 13.6	4.00- 3.92 m	4.43	7.40- 7.33 m	7.46 d J= 8.4	7.85 dd J= 8.0, 1.6	7.47- 7.40 m	7.67 d J= 8.0	2.45 s	7.35 s	-----	7.24 d J= 8.0	7.40- 7.34 m	7.32 d J= 8.0
7c	3.98 dd J= 8.3, 6.6	2.29-2.19 m		3.33 dd J= 13.2, 10.0	3.18 dd J= 13.2, 1.2	4.04- 3.92 m	4.46	7.33 d J= 8.4	7.45 d J= 8.4	7.84 dd J= 9.2, 2.0	7.43- 7.36 m	7.65 dd J= 9.2, 1.2	3.85 s	7.09- 7.07 m	-----	6.94 dd J= 8.0, 2.0	7.43- 7.36 m	7.09- 7.07 m
7d	3.94 dd J= 8.8, 4.4	2.23-2.16 m		3.33 dd J= 13.6, 10.0	3.16 dd J= 13.6, 1.6	3.98- 3.88 m	-----	7.32 d J= 8.4	7.46 d J= 8.4	7.83 dd J= 7.0, 2.0	7.43- 7.40 m	7.65- 7.59 m	-----	7.51 s	-----	7.38 – 7.36 m		

Ze	3.95 dd J= 10.8, 4.8	2.23-2.19 m		3.32 dd J= 13.6, 10.0	3.15 d J= 13.6	3.98- 3.91 m	-----	7.32 d J=8.4	7.46 d J=8.4	7.61 dd J= 8.0, 4.0	7.42 td J= 8.0, 2.4	7.83 dd J= 6.5, 2.4	-----	7.67 dd J= 3.2, 1.6	-----	7.52 ddd J= 8.4, 2.4, 1.6	7.30 dd J= 8.4, 4.4	7.42 dd J= 8.4, 2.4
Zf	3.97 dd J=10.0, 4.4	2.33-2.23 m		3.33 dd J= 13.6, 10.0	3.18 dd J= 13.2, 1.8	3.96- 3.92 m	4.35	7.33 d J= (8.0)	7.45 d J= 8.4	7.83 dd J= 7.6, 1.5	7.26- 7.25 m	7.66 dd J= 8.4, 1.5	2.43 s	7.40 d J=8.0	7.26 d J= 8.0	7.26 d J=8.0	7.40 d J=8.0
Zg	3.98 dd J=7.5, 5.9	2.19-2.15 m			3.12 dd J= 13.6, 1.7	3.96- 3.89 m	4.37	7.34 d J=8.3	7.48 d J= 8.3	7.63- 7.61 m	7.87- 7.33 m	7.87- 7.86 m	-----	7.87-7.33 m				
Zh	3.96- 3.89 m	2.22-2.18 m		3.30 dd J= 13.6, 10	3.15 dd J= 13.6, 1.0	3.96- 3.89 m	-----	7.31 d J=8.4	7.44 d J=8.4	7.83 dd J= 7.0, 2.0	7.44- 7.41 m	7.59 dd J= 8.0, 2.0	-----	7.35 d J=8.4	7.56 d J=8.4	-----	7.56 d J=8.4	7.35 d J=8.4
Zi	3.96 dd J= 14.4, 8.0	2.28-2.20 m		3.33 dd J= 13.2, 10	3.16 dd J= 13.2, 1.2	3.93- 3.90 m	-----	7.32 d J=8.4	7.45 d J=8.4	7.61 dd J= 8.4, 2.0	7.44- 7.41 m	7.83 dd J= 8.4, 2.0	-----	7.43 d J=8.6	7.12 t J=8.6	-----	7.12 t J=8.6	7.43 d J=8.6
Zj	4.57 dd J= 11.2, 2.4	2.21 ddd J= 12.6, 11.2, 10.0	2.28 ddd J= 12.6, 4.4, 2.4	3.34 dd J= 13.2, 10	3.17 dd J= 13.2, 2.0	4.00 tdd J= 10.0, 4.4, 2.0	-----	7.34 d J=8.4	7.46 d J=8.4	7.67 dd J= 7.0, 3.0	7.44- 7.42 m	7.84 dd J= 7.0, 2.0	-----	-----	7.45 dd J= 7.6, 1.2	7.31 td J= 8.0, 1.0	7.39 td J= 8.0, 1.2	7.80 dd J=8.0, 1.0
Zk	4.50 dd J= 11.2, 2.0	2.26-2.11 m		3.31 dd J= 13.6, 10	3.17 dt J= 13.6, 2.0	4.0- 3.96 m	4.28	7.32 d J=8.4	7.48- 7.46 m	7.84 dd J= 9.0, 2.0	7.44- 7.41 m	7.65 dd J= 9.0, 4.0	-----	-----	7.45 d J=3.0	-----	7.37 dd J=9.0, 3.0	7.70 d J=8.4
Zl	4.27 dd J= 11.2, 2.0	2.32-2.19 m		3.39 dd J= 13.2, 10	3.20 dt J= 13.2, 1.6	3.96 tdd J= 9.9, 4.4, 2.6	-----	7.35 d J=8.4	7.48 d J=8.4	7.62 dd J= 8.0, 1.0	7.42- 7.40 m	7.83 dd J= 7.6, 1.0	2.29 s	-----	7.28-7.25 m		7.36- 7.28 m	7.73 d J=8.0

Tabla 20. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las *cis*-2-aryl-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas 7a-l

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS CARBONOS (δ , ppm)																					
No	Carbonos azepínicos				Carbonos fenilo							Carbonos naftaleno									
	2-C	3-C	4-C	5-C	-Me OMe	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	5a-C	6-C	7-C	7a-C	8-C	9-C	10-C	11-C	11a-C	11b-C
<u>7a</u>	61.1	47.4	69.9	44.5	-----	133.4	124.2	129.9	127.9	129.9	124.2	119.8	128.6	144.1	129.1	121.5	125.1	126.5	126.2	144.5
<u>7b</u>	61.2	47.5	69.9	44.6	21.6	144.7	127.3	138.8	129.1	129.1	123.7	124.4	130.0	121.5	133.5	128.8	125.2	125.7	120.0	126.4	144.2
<u>7c</u>	61.3	47.5	69.9	44.6	55.4	146.3	112.2	160.2	113.6	130.0	119.0	124.4	130.3	121.7	133.6	128.8	125.3	125.8	120.0	126.4	144.1
<u>7d</u>	60.8	47.6	69.8	44.6	-----	146.6	126.9	135.0	128.3	130.6	124.9	124.6	130.0	122.0	133.6	128.9	125.4	126.0	119.9	126.5	143.8
<u>7e</u>	60.8	47.6	69.8	44.6	-----	146.8	130.0	125.4	131.3	130.9	123.2	124.6	129.9	122.1	133.6	128.9	125.4	126.0	119.9	126.5	143.6
<u>7f</u>	61.0	47.5	70.0	44.6	21.3	141.8	126.6	129.9	137.8	129.9	126.6	124.3	130.1	121.6	133.6	128.8	125.3	125.8	120.0	126.4	144.3
<u>7g</u>	60.5	47.4	69.7	44.5	-----	133.4	124.3	129.8	133.7	129.8	124.3	119.7	128.8	143	129.3	121.8	125.3	128	126.3	143.8
<u>7h</u>	60.6	47.6	69.8	44.6	-----	143.6	128.4	132.4	121.9	132.4	128.4	124.5	130.0	122.0	136.0	128.9	125.4	125.9	119.8	126.4	143.9
<u>7i</u>	60.5	47.6	69.9	44.6	-----	140.6	128.4 d J=10	116.0 d J=20	162.5 d J=250	116.0 d J=20	128.4 d J=10	124.4	130.0	121.8	133.6	119.9	125.9	125.3	128.9	126.4	144.0
<u>7j</u>	56.5	46.4	69.8	44.7	-----	141.8	132.7	129.0	126.4	130.0	127.3	124.5	130.1	122.1	133.6	120.1	125.4	125.8	128.8	127.9	143.8
<u>7k</u>	56.0	46.3	69.6	44.7	-----	140.4	133.4	129.9	134.1	128.2	128.2	124.6	129.9	122.2	133.6	128.9	125.4	125.9	120.0	126.5	143.6
<u>7l</u>	57.0	46.7	70.1	44.8	19.6	142.5	134.8	131.0	127.8	125.9	126.3	124.5	130.1	122.0	133.6	119.9	125.4	125.8	128.9	127.1	143.9

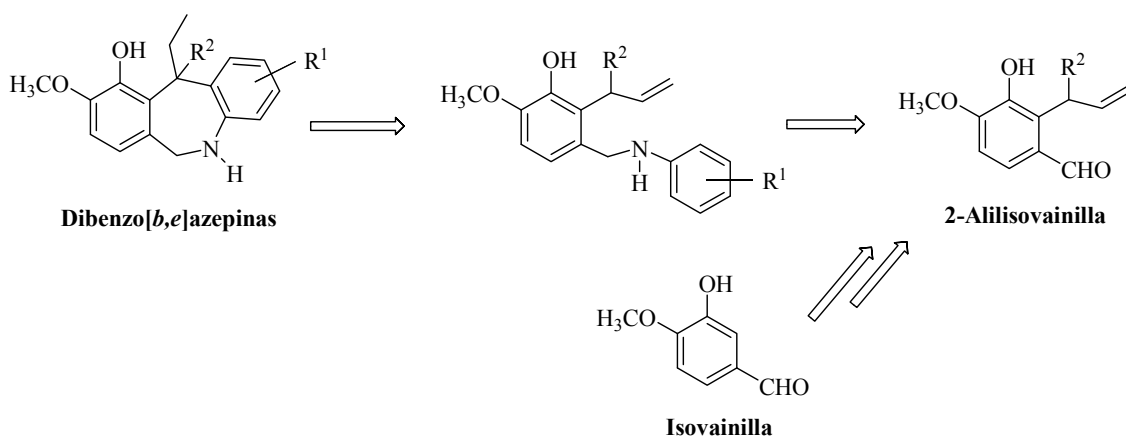
6.6. Intento de síntesis de nuevas dibenzo[*b,e*]azepinas usando como precursor clave la isovainilla

El segundo gran objetivo de este trabajo de investigación estaba relacionado con la posibilidad de sintetizar nuevos derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina a partir de la isovainilla, aplicando la misma metodología que originalmente se usó en la preparación de 6,11-dihydrodibenzo[*b,e*]azepinas^{91,92} y dihydrobenzo[*e*]nafto[1,2-*b*]azepinas.^{30,31} Tal como se registró en la revisión bibliográfica,³²⁻³⁵ la isovainillina, a pesar de ser una molécula sencilla, se ha utilizado como precursora de muchos compuestos más complejas de interés farmacológico, pero, hasta la fecha, no se ha explorado la conveniencia de su uso en la construcción del sistema tricíclico de la dibenzo[*b,e*]azepina.

Se plantea, entonces, en esta investigación que mediante la implementación de la ruta de síntesis que se ilustra en el esquema 47, se puede, eventualmente, acceder a derivados no descritos de este interesante sistema heterocíclico.

Los resultados que se obtuvieron en este intento, son los que se presentan en esta sección.

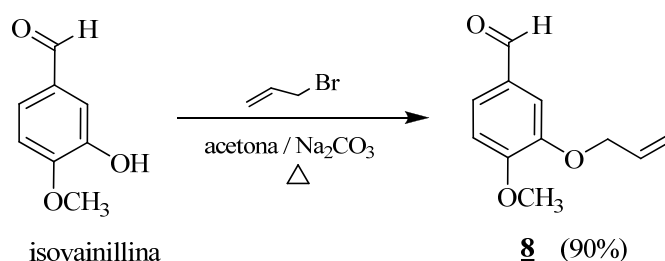
Esquema 47. Ruta de síntesis propuesta para realizar la construcción del anillo de la dibenzo[*b,e*]azepina a partir de la isovainilla



6.6.1. Preparación de la 2-alilisovainilla **9** mediante la *O*-alilación de la isovainillina y posterior reordenamiento Claisen de la *O*-alilisovainillina **8**

Para preparar la 2-alilisovainilla **9**, primero fue necesario convertir la isovainillina en su derivado *O*-alilado **8**, haciendo reaccionar la isovainilla con el agente alquilante bromuro de alilo en acetona anhidra a reflujo y en la presencia de carbonato de sodio, según el procedimiento descrito en la literatura (Esquema 48).^{32,33} Terminada la reacción, el crudo se filtró para eliminar el carbonato de sodio, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo que quedó se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose la *O*-alilisovainilla **8** como un aceite incoloro de poca viscosidad y con un rendimiento del 90%.

Esquema 48. Obtención de la *O*-alilisovainilla **8**

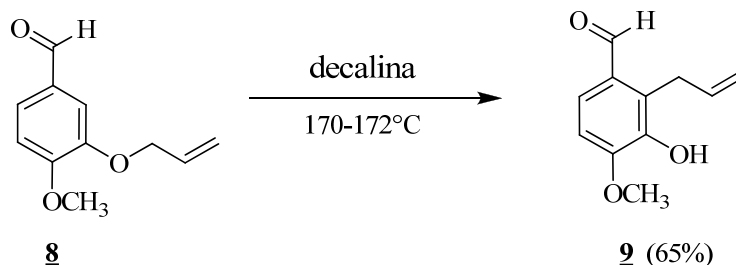


La estructura del compuesto **8** se corroboró únicamente por espectroscopia de infrarrojo, en cuyo espectro (Anexo 10.1), se evidencia la desaparición de la banda de absorción ancha generada por la vibración de tensión del grupo O-H característica en el espectro de IR de la isovainilla, su precursor, y también la aparición de las bandas de absorción de mediana intensidad correspondientes al fragmento alílico: la vibración de tensión del enlace C=C en 1585 cm⁻¹ y la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H en 931 cm⁻¹. El espectro también registra la banda de absorción intensa correspondiente a la vibración de tensión del enlace C=O, en 1685 cm⁻¹ (Tabla 21).

La *O*-alilisovainilla **8**, una vez identificada, fue transformada en su regioisómero 2-alilisovainilla **9**, mediante un proceso de inducción térmica en decalina a 170-172 °C durante 17 horas (Esquema 49). En estas condiciones drásticas de calentamiento es que tiene lugar la transposición Claisen que conduce al derivado de interés **9**, el cual se obtuvo como un aceite incoloro poco viscoso y con un rendimiento del 65%, después de

haber sido purificada por cromatografía en columna la masa de reacción que lo contenía.

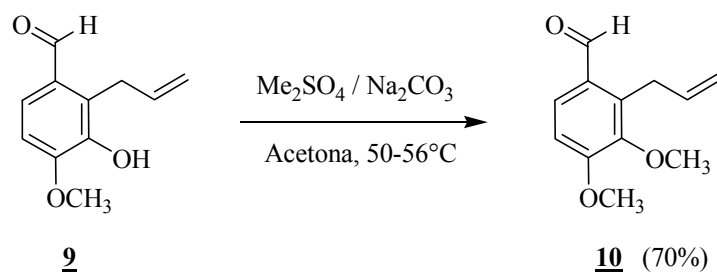
Esquema 49. Obtención de la 2-alilisovainilla 9



Este compuesto también se caracterizó únicamente por espectroscopia de infrarrojo (anexo 10.2), para confirmar la reaparición de la banda de absorción característica del grupo O-H, la cual efectivamente se registra en 3502-3368 cm⁻¹, y la presencia de las bandas de vibración del fragmento alílico, que se registran en 1597 cm⁻¹ (vibración de tensión del enlace C=C) y 916 cm⁻¹ (vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H), corroborando de esta manera la integridad de dicho fragmento. En la tabla 21 se reportan las principales bandas de absorción que se registran en el espectro de IR de este derivado.

Motivados por la posibilidad de crear mayor funcionalización en el sistema tricíclico final que se planea construir, la 2-alilisovainillina se hizo reaccionar con exceso de sulfato de dimetilo en acetona anhidra y en la presencia de carbonato de sodio, con el fin realizar un proceso de *O*-metilación del grupo OH y así convertirla en el 2-alilveratraldehído **10** (Esquema 50). Este derivado se obtuvo como un aceite incoloro de poca viscosidad y con un rendimiento del 70%, después de cinco (5) horas de calentamiento y de la respectiva purificación de la masa de reacción por cromatografía en columna.

Esquema 50. Obtención del 2-alilveratraldehído 10



En el espectro de infrarrojo de este compuesto (anexo 10.3) se observa muy bien que la banda de absorción ancha del grupo O-H desapareció, indicando que la O-metilación de dicho grupo transcurrió como se esperaba; también se evidencia la presencia de las bandas de absorción generadas por el fragmento alilo y el grupo carbonilo C=O. Las principales bandas de absorción que se observan en el espectro de este compuesto se reportan en la tabla 21.

Tabla 21. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los compuestos 8-10

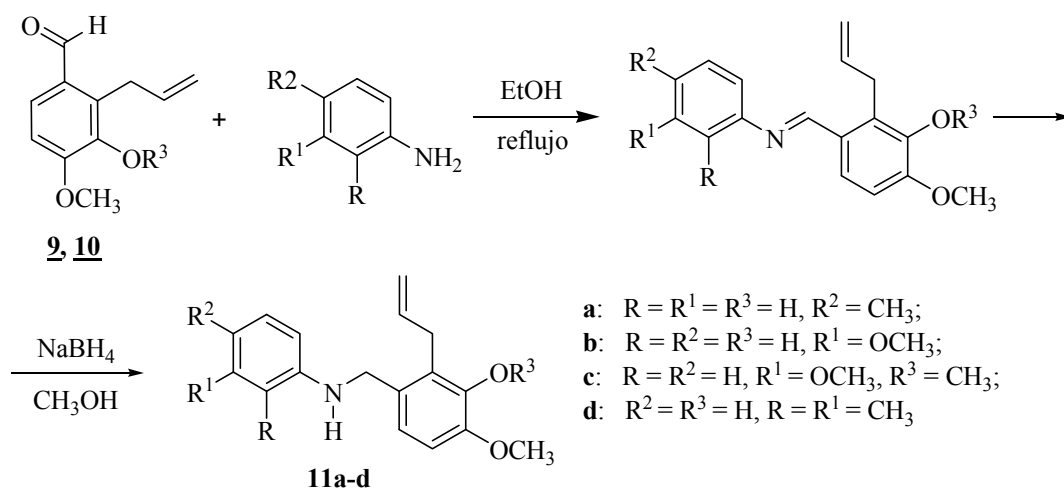
Compuesto	Bandas de Absorción (cm ⁻¹)					Rendimientos %
	<i>Vib. T.A</i>	<i>Vib. T.A</i>	Vib. T.	Vib. T.	Vib. F.	
	C=O	O-H	C=C alílico	C=C	=C-H alílico	
<u>8</u>	1685	-----	1585	1509	931	90
<u>9</u>	1682	3502-3368	1597	1509	916	65
<u>10</u>	1686	-----	1588	1489	915	70

6.6.2. Preparación de las *N*-2-alilbencilanilinas 11a-d, mediante la amino-reducción indirecta de los aldehídos 9 y 10 con aminas aromáticas

Para obtener los precursores inmediatos de las dibenzo[*b,e*]azepinas deseadas, se requería previamente transformar los aldehídos 9 y 10 en las *N*-2-alilbencilanilinas 11 mediante un proceso de amino-reducción indirecta. Con este propósito, el aldehído 9 se condensó con las aminas aromáticas *p*-toluidina, *m*-anisidina y 2,3-dimetilanilina, mientras que el aldehído 10 se condensó con la *m*-anisidina. La escogencia de estas anilinas no fue casual, ya que la etapa final de la síntesis se llevará a cabo aplicando la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts de la anilina, que se favorecerá por la orientación adicional de los sustituyentes metilo y metoxi durante la sustitución del anillo de benceno. La reacción de condensación de los aldehídos 9 y 10 con las anilinas seleccionadas, se realizó en etanol a reflujo y culminó con la formación de las correspondientes bases de Schiff (azometinas) intermediarias, las cuales fueron inmediatamente reducidas a temperatura ambiente con el agente reductor borohidruro de sodio en metanol anhidro como solvente (Esquema 51). A través del tratamiento

respectivo de la masa de reacción, la posterior extracción y purificación del producto crudo de la reacción por cromatografía en columna, se obtuvieron las aminas secundarias **11a-d** como sólidos amarillos (aminas **11a,b**) y marrón (aminas **11c,d**), respectivamente.

Esquema 51. Preparación de las *N*-2-alilbencilanilinas **11a-d**



La caracterización estructural de las *N*-2-alilbencilanilinas aisladas se realizó empleando las técnicas analíticas convencionales, es decir espectroscopia de infrarrojo, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear de alta resolución.

Los espectros de infrarrojo (anexos 11.1 y 12.1) suministran la primera evidencia que confirma la formación de las aminas secundarias **11a-d**. Como se esperaba, ninguno de los espectros adquiridos registra las bandas de absorción características de los grupos NH₂ y C=O los productos de partida, pero si registran, en la región entre 3504-3382 cm⁻¹, dos bandas agudas independientes que corresponden a las vibraciones de tensión del enlace O-H y N-H. Como en los espectros de los precursores, en éstos también se evidencia la presencia de las bandas de absorción correspondientes al fragmento alilo: la flexión fuera del plano del enlace =C-H, en 912-903 cm⁻¹, y la vibración de tensión del enlace C=C, en 1637-1611 cm⁻¹. En la tabla 22 se reportan los rendimientos y las bandas de absorción características en los espectros de IR de las *N*-2-alilbencilanilinas **11a-d**.

Tabla 22. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las *N*-2-alilbencilanilinas **11a-d**

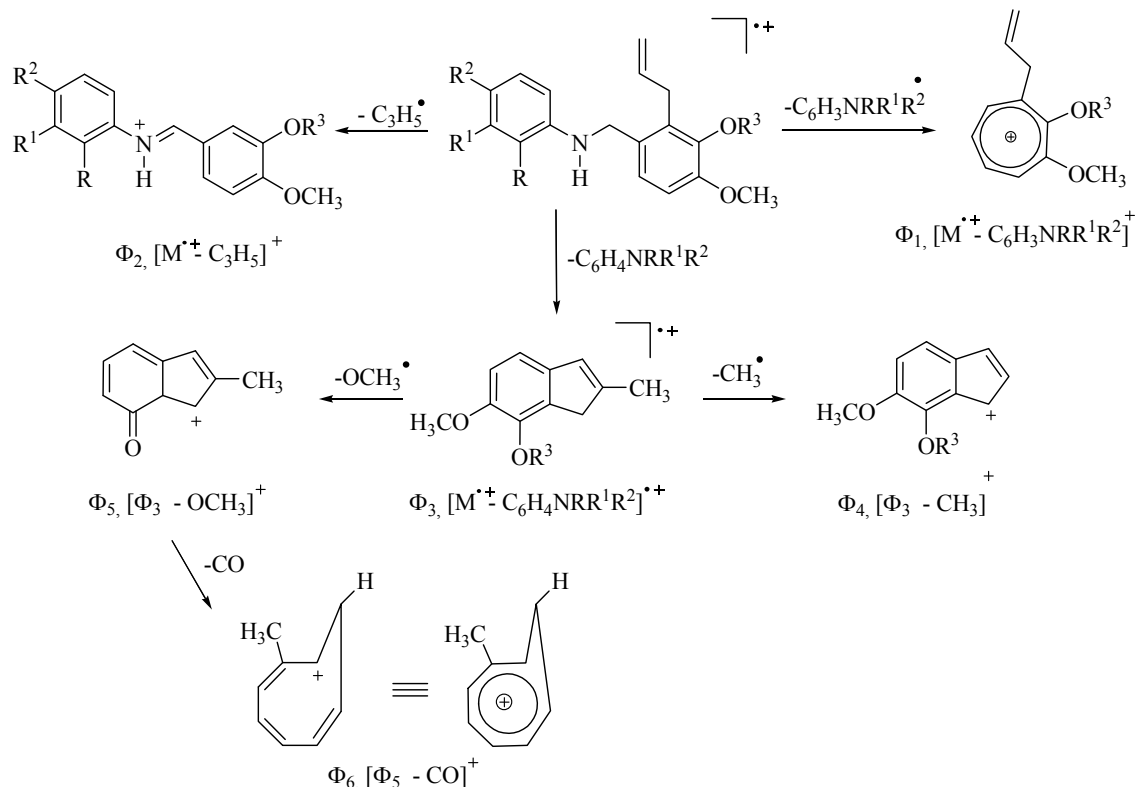
Comp.	Bandas de Absorción (cm ⁻¹)						Rendimientos %
	<i>Vib. T.A</i>	<i>Vib. T.A</i>	<i>Vib. T.</i> C=C	<i>Vib. T.</i> C=C	<i>Vib. T.</i> C-N	<i>Vib. F.</i> =C-H	
	O-H	N-H	alílico			alílico	
11a	3452	3423	1637	1525	1235	908	88
11b	3504	3414	1611	1493	1240	912	94
11c	-----	3382	1611	1514	1231	903	58
11d	3441	3416	1622	1495	1244	908	93

Los espectros de masas (anexos 11.2 y 12.2) de estos compuestos presentan los picos de baja intensidad (20-14%) de los iones moleculares, que coinciden con los pesos moleculares de las fórmulas condensadas.

La principal vía de fragmentación que presentan los iones moleculares, es la ruptura bencílica en el enlace α al nitrógeno. Esta ruptura condiciona la formación de dos iones característicos en sus espectros: el catión tropilio ϕ_1 con una relación m/z 177 (para los derivados **11a,b,d**) y 190 (para el derivado **11c**), y el catión radical indenilo ϕ_3 con una relación m/z 176 (para los derivados **11a,b,d**) y 190 (para el derivado **11c**), que es, a su vez, el pico de base en los espectros de masas de estos compuestos. La pérdida del fragmento alilo también es una ruptura característica, y condiciona la generación del catión ϕ_2 de baja intensidad (~ 4%), indicativo de que la pérdida de este fragmento no es una ruta de fragmentación preferida. Por último, la pérdida de radicales como $-\text{CH}_3$ y/o $-\text{OCH}_3$ desde el ión pico base condiciona la generación de los cationes ϕ_4 y ϕ_5 ; este último ión decae al perder una molécula de CO, generando un ión con una relación m/z 117 que corresponde posiblemente al catión homoaromático metilciclooctatrienilo ϕ_6 .

En el esquema 52 se presentan las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de **11a-d**, mientras que los principales iones y sus intensidades relativas se reportan en la tabla 23.

Esquema 52. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las *N*-2-alilbencilanilinas **11a-d**



La elucidación estructural completa e inequívoca de **11a-d** se realizó con ayuda de los espectros de resonancia magnética nuclear, que incluyeron los experimentos unidimensionales RMN 1H (anexos 11.3 y 12.3, tabla 23), RMN ^{13}C , y los bidimensionales $^1H, ^1H$ -COSY (anexos 11.4 y 12.4), HMBC y HSQC (anexos 11.5 y 12.5), los tres últimos de correlación homonuclear y heteronuclear.

El análisis minucioso de los espectros de RMN 1H (Tabla 24) permite diferenciar muy bien las señales generadas por los protones metilénicos bencílicos y las del fragmento alilo, así como las señales generadas por los protones de los dos anillos aromáticos.

Así, en el caso del espectro del compuesto **11a** (Figura 43), los dos multipletes y el doblete de tripletos que se registran en 6.11-6.04 ppm, 5.09-4.98 ppm y 3.55 ppm corresponden a los protones metínicos ($-CH=$) y metilénicos terminales ($=CH_2$ y $-CH_2-$) del fragmento alilo, respectivamente.

Tabla 23. Iones característicos y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *N*-2-alilbencilanilinas **11a-d**

IONES (I, %)							
11a-d							
Compuesto	M ^{•+}	φ ₁	φ ₂	φ ₃	φ ₄	φ ₅	φ ₆
11a	283 (15)	177 (44) M ^{•+} - 106	242 (4) M ^{•+} - 41	176 (100) M ^{•+} - 107	161 (38) φ ₃ - 15	145 (65) φ ₃ - 31	117 (76) φ ₅ - 28
11b	299 (20)	177 (46) M ^{•+} - 122	258 (4) M ^{•+} - 41	176 (100) M ^{•+} - 123	161 (44) φ ₃ - 15	145 (60) φ ₃ - 31	117 (72) φ ₅ - 28
11c	313 (14)	191 (80) M ^{•+} - 122	272 (3) M ^{•+} - 41	190 (100) M ^{•+} - 123	175 (25) φ ₃ - 15	159 (43) φ ₃ - 31	117 (42) φ ₄ - 28
11d	297 (19)	177 (53) M ^{•+} - 120	256 (4) M ^{•+} - 41	176 (100) M ^{•+} - 121	161 (36) φ ₃ - 15	145 (64) φ ₃ - 31	117 (70) φ ₅ - 28

El singulete que aparece en 4.22 ppm corresponde a los protones metilénicos bencílicos. La interpretación de los espectros de RMN ¹³C (Tabla 25), HMBC y HSQC, permitió la asignación inequívoca de los desplazamientos químicos de los carbonos conectados a estos protones, los cuales aparecen registrados en las regiones alifática y aromática de los espectros de RMN ¹³C. Así, las señales de los carbonos (sp³) metilénicos se registran en 30.4-30.1 y 46.4-46.1 ppm; las señales de los carbonos metilénicos terminales (sp²) se registran en 115.2-114.9 ppm; y las señales de los carbonos metínicos, en 137.4-136.6 ppm.

El análisis detallado de la región aromática (7.10-6.15 ppm) de todos los espectros de los compuestos **11a-d**, mostró que las señales que aparecían en esa región integraban para 6 protones y 5 protones en el caso del derivado dimetilsustituido **11d**, que son exactamente la cantidad de protones aromáticos presentes en las estructuras de estas moléculas. En el caso del derivado *p*-sustituido **11a**, se observa que los pares de protones magnéticamente equivalentes 2-H/6-H y 3-H/5-H resuenan como dobletes centrados en 6.58 y 7.04 ppm, respectivamente, con una constante de acoplamiento orto

de 8.6 Hz. De igual manera, los protones aromáticos bencílicos 2'-H y 3'-H resuenan como dobletes centrados en 6.91 y 6.75 ppm, respectivamente, con una constante de acoplamiento orto de 8.4 Hz. Las señales de los doce carbonos aromáticos presentes en las estructuras de estos compuestos se registran en 148-108 ppm (Tabla 25).

Figura 43. Espectro de RMN ¹H de la N-2-ailbencilanilina 11a

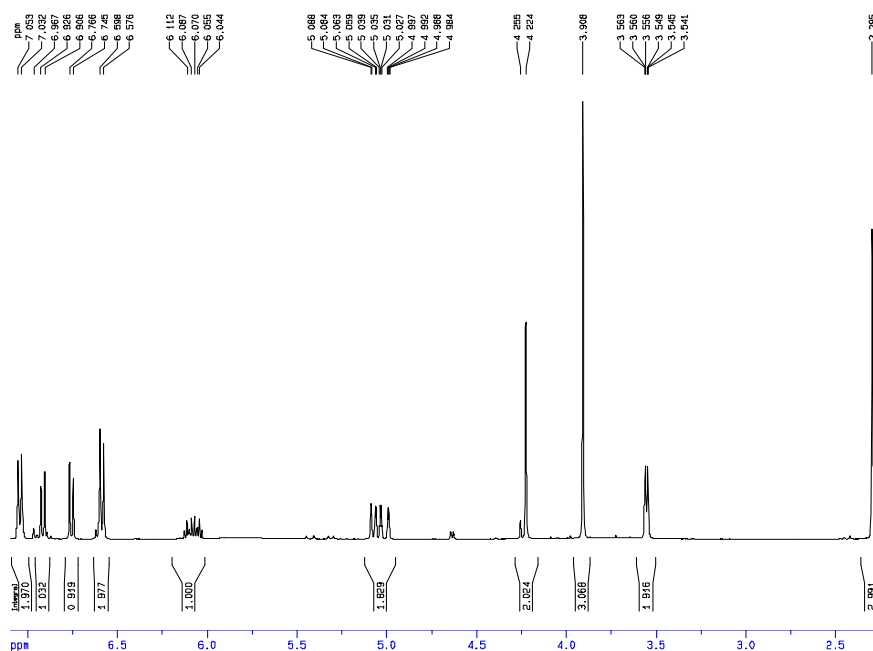


Tabla 24. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las *N*-2-alilbencilanilinas **11a-d**

Desplazamientos Químicos (δ , ppm), Multiplicidades y Constantes de Acoplamiento (J, Hz) de los Protones																	
<p style="text-align: center;">11a-d</p>																	
Comp.	Protones Alílicos			Protones Benílicos					N-H	Protones Fenilo							
	-CH ₂	=CH ₂	=CH-	N-CH ₂	2'-H	3'-H	4'-OCH ₃	5'-OR ³		2-H	3-H	4-H	5-H	6-H	2-R	3-R ¹	4-R ²
11a	3.55 dt 6.0, 1.4	5.09- 4.98 m	6.11- 6.04 m	4.22 s	6.91 d 8.4	6.75 d 8.4	3.91 s	—	—	6.58 d 8.6	7.04 d 8.6	—	7.04 d 8.6	6.58 d 8.6	—	—	R ² =CH ₃ 2.29 s
11b	3.52 dt 6.0, 1.6	5.06- 4.95 m	6.08- 6.01 m	4.20 s	6.89 d 8.4	6.74 d 8.4	3.89 s	-OH 3.89 (br. s)	—	6.19 t 2.0	—	6.30 dd 8.0, 2.0	7.10 t 8.0	6.25 dd 8.0, 2.0	—	R=CH ₃ 3.78 s	—
11c	3.47 d 5.6	5.01- 4.86 m	6.01- 5.94 m	4.16 s	7.05 d 8.4	6.75 d 8.4	3.80 s	R ³ =Me 3.83 s	—	6.15 t 2.0	—	6.28 dd 8.0, 2.0	7.06 t 8.0	6.22 dd 8.0, 2.0	—	R=CH ₃ 3.73 s	—
11d	3.56 dt 6.0, 1.6	5.07- 4.98 m	6.11- 6.05 m	4.27 s	6.92 d 8.0	6.77 d 8.0	3.92 s	—	3.66 (br. s)	—	—	6.58 d 8.0	7.08 t 8.0	6.65 d 8.0	R=CH ₃ 2.06 s	R=CH ₃ 2.11 s	—

Tabla 25. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las *N*-2-ailbencilanilinas **11a-d**

Desplazamientos Químicos (δ , ppm) de los Carbonos																					
<p style="text-align: center;">11a-d</p>																					
Comp.	Carbonos Alílicos			Carbonos Bencílicos									Carbonos Fenilo								
	CH ₂	=CH ₂	=CH-	CH ₂	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C	6'-C	4'-OCH ₃	5'-OR ⁵	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C	2-R ²	3-R ³	4-R ⁴
11a	30.1	114.9	136.6	46.4	130.8	120.1	108.5	145.9	144.0	124.1	56.1	—	146.1	113.0	129.8	126.6	129.8	113.0	—	—	-CH ₃ 20.5
11b	30.1	114.9	136.6	46.1	130.5	120.2	108.6	146.0	144.0	124.2	56.2	—	149.7	98.8	161.0	102.6	130.1	106.0	—	55.2	—
11c	30.4	115.2	137.4	46.1	—	124.6	110.5	152.3	147.7	132.2	60.9	R ⁵ =Me 55.8	149.4	99.8	161.0	102.9	130.1	106.2	—	55.2	—
11d	30.1	114.9	136.6	46.4	130.8	120.3	108.6	146.0	144.0	124.3	56.1	—	146.3	120.3	136.6	108.1	126.3	119.5	12.7	20.8	—

6.6.3 Ciclación electrofílica intramolecular de las *N*-2-alilbencilanilinas **11a-d**

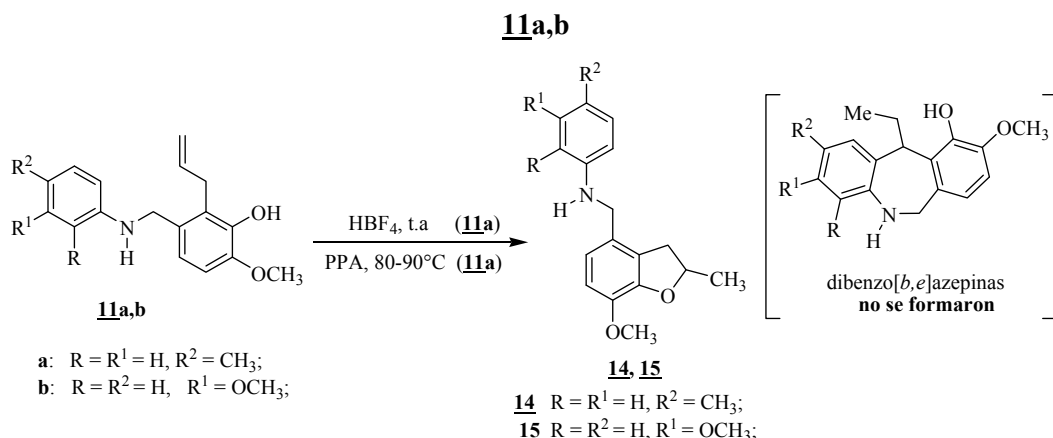
Siguiendo con la ruta de síntesis diseñada, se llega a la etapa final que consiste en la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts de las aminas **11a-d**, usando como agentes de ciclación los ácidos fluorobórico (HBF₄) y polisfosfórico (PPA) (Esquema 53).

Para observar el comportamiento de estas aminas en la presencia de los ácidos seleccionados, se hicieron reaccionar inicialmente las aminas secundarias **11a** y **11b**. Si los resultados preliminares eran satisfactorios, esto es, si el proceso de ciclación electrofílica conducía a las nuevas dibenzo[*b,e*]azepinas esperadas, entonces las aminas restantes **11c** y **11d** también serían sometidas al mismo proceso de ciclación electrofílica. De no ser así, entonces se buscarían otras condiciones de reacción para intentar acceder a los productos deseados.

A continuación se presentan los resultados preliminares obtenidos, usando las condiciones iniciales de reacción que fueron seleccionadas. En el caso de la anilina **11a**, ésta se colocó en agitación vigorosa en presencia del ácido fluorobórico (HBF₄ sln 54%), durante un período de tres horas a temperatura ambiente; la anilina **11b** se calentó entre 80-90°C en la presencia del ácido polisfosfórico (PPA) y con agitación vigorosa. El curso de las reacciones se monitoreó por CCF.

En ambos casos se neutralizaron las masas de reacción, se extrajeron con un solvente orgánico y posteriormente se purificaron los residuos orgánicos por cromatografía en columna. De esta manera, se obtuvieron unas sustancias cristalinas, las cuales, como es de rutina, fueron caracterizadas por las técnicas analíticas convencionales. Infortunadamente, el análisis de estas sustancias reveló que ninguna de ellas correspondía al producto de la ciclación *7-exo-trig*, es decir, la dibenzo[*b,e*]azepina esperada, pero sí al producto de la ciclación *5-exo-trig* sobre el oxígeno adyacente al fragmento alilo; en otras palabras, las condiciones de reacción utilizadas favorecieron la formación exclusiva de los 2,3-dihidrobenzofuranos **14** y **15**.

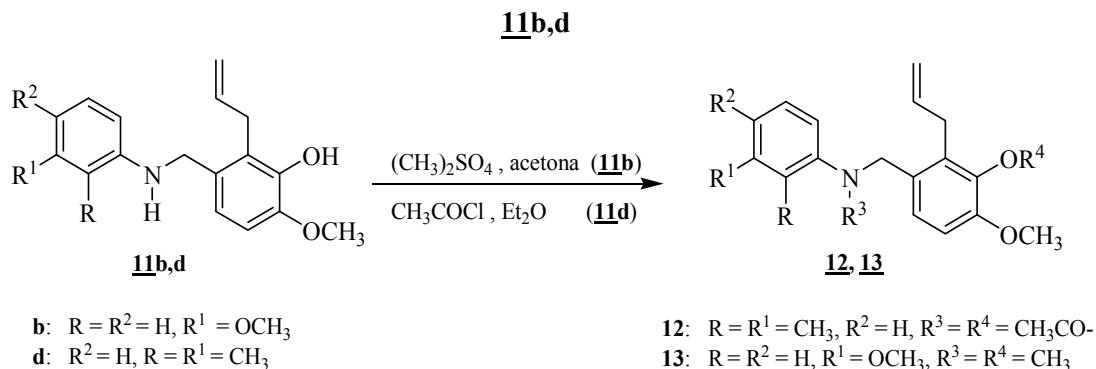
Esquema 53. Ciclación electrofílica intramolecular de las *N*-2-alilbencilanilinas



Teniendo en cuenta estos resultados, un tanto inesperados, y el firme propósito de promover la formación de las dibenzo[*b,e*]azepinas deseadas, se decidió realizar la protección de los grupos libres O-H y N-H de las aminas **11b** y **11d**, empleando metilo y acetilo como grupos protectores, respectivamente.

Para tal fin, la amina secundaria **11b** fue metilada con exceso del agente alquilante sulfato de dimetilo en acetona anhidra a reflujo, y en la presencia de carbonato de sodio, mientras que la amina **11d** se acetiló a temperatura ambiente con cloruro de acetilo, como agente acilante, en éter etílico anhidro y en la presencia de trietilamina, como catalizador básico. Después del tratamiento de las masas de reacción y purificación de los residuos orgánicos por cromatografía en columna, se aisló el producto *N,O*-dimetilado **13** como un aceite amarillo y con un rendimiento del 61%, y la amina *N,O*-diacetilada **12**, esta última como un sólido amarillo y con un rendimiento del 92% (Esquema 54).

Esquema 54. Reacciones de metilación y acetilación de las *N*-2-alilbencilanilinas

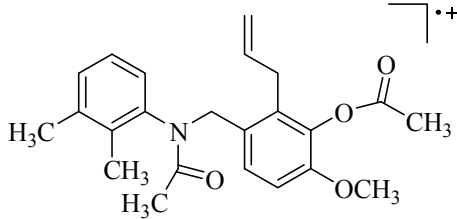
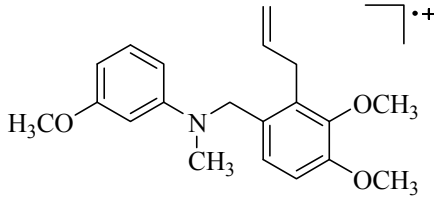


La formación de los compuestos **12** y **13** se dilucidó inicialmente con ayuda de sus espectros de infrarrojo (anexo 13.1 y 14.1), en los que se observó la desaparición de las bandas anchas de absorción de tensión de los grupos N-H y O-H. Asimismo, el espectro del derivado **12** registra dos nuevas bandas a 1766 y 1656 cm^{-1} que corresponden a la vibración de tensión asimétrica del enlace C=O de los grupos acetato y amido recién formados, corroborando así la presencia del acetilo como grupo protector tanto del nitrógeno como del oxígeno. Por último, las bandas de absorción características del fragmento alilo en 1613 cm^{-1} (vibración de tensión C=C) y 910 cm^{-1} (vibración de flexión =C-H), indican que este fragmento está intacto para ser usado en la siguiente etapa de ciclación intramolecular, en la que juega un papel crucial.

Una segunda evidencia analítica de la formación de **12** y **13** se encuentra en sus espectros de masas (anexo 13.2 y 14.2), los cuales registran los picos de muy baja intensidad de los iones moleculares con una relación m/z 381 y 327, que coinciden con los pesos moleculares de las fórmulas condensadas.

En tabla 26 se reportan los iones más característicos y sus intensidades relativas que se registran en los espectros de los compuestos **12** y **13**, y en el esquema 55 se propone el posible patrón de fragmentación del ión molecular del derivado **13**.

Tabla 26. Iones característicos y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los compuestos **12 y **13****

IONES (I, %)							
 <p style="text-align: center;">12</p>				 <p style="text-align: center;">13</p>			
Compuesto	M ^{•+}	φ ₁	φ ₂	φ ₃	φ ₄	φ ₅	φ ₆
12	381 (1)	177 (56) M ^{•+} - 204	340 (<1) M ^{•+} - 41	176 (100) M ^{•+} - 205	161 (14) φ ₃ - 15	145 (16) φ ₃ - 31	117 (20) M ^{•+} - 177
13	327 (39)	286 (5) M ^{•+} - 41	191 (63) M ^{•+} - 136	190 (100) M ^{•+} - 137	175 (32) φ ₃ - 15	159 (44) φ ₃ - 31	150 (5) M ^{•+} - 177

Esquema 55. Posible patrón de fragmentación del ión molecular del compuesto 13

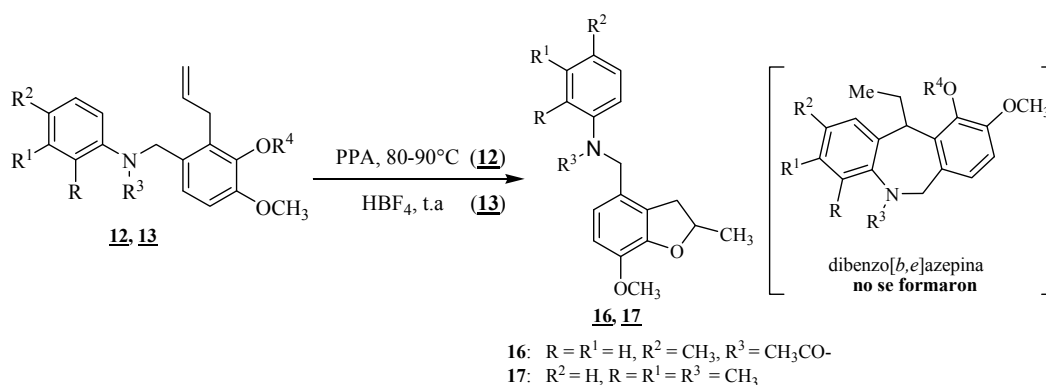


Caracterizados como recién se describió, los compuestos **12** y **13** fueron sometidos a la reacción de ciclación electrofílica intramolecular catalizada por el ácido polifosfórico (derivado **12**) y fluorobórico (derivado **13**), usando las mismas condiciones de calentamiento y tiempos de reacción que se utilizaron en la ciclación de **11a,b** (Esquema 56).

Después del correspondiente tratamiento de las masas de reacción y de la purificación de los residuos orgánicos por cromatografía en columna, de la ciclación del derivado **12** se aisló, con un rendimiento del 62%, un aceite viscoso de color marrón, y de la ciclación del derivado **13**, una sustancia sólida blanca, con un rendimiento del 55%. Como se mostrará más adelante, el análisis estructural de las dos sustancias aisladas reveló que la protección del grupo O-H de los derivados **12** y **13** no fue suficiente para orientar el proceso de la ciclación

hacia la sustitución electrofílica de la *N*-metil(acetil)anilina y así formar las nuevas dibenzo[*b,e*]azepinas deseadas, siendo nuevamente los productos de ciclación 5-*exo-trig* sobre el átomo de oxígeno los que de manera exclusiva se formaron; en consecuencia, el aceite marrón fue identificado como el 2,3-dihidrobenzofurano **16**, mientras que el sólido blanco, como el 2,3-dihidrobenzofurano **17**.

Esquema 56. Ciclación intramolecular de los compuestos **12 y **13****



La formación de los dihidrobenzofuranos **14-17** en oposición a la formación de las dibenzo[*b,e*]azepinas esperadas, se puede explicar en términos de las reglas de Baldwin⁸⁶, según las cuales, la ruta de ciclación preferida para generar un anillo de varios posibles a partir de un mismo sustrato, está condicionada por la geometría de la molécula, los ángulos de torsión y la cercanía espacial entre los dos centros reactivos directamente involucrados. Visto de esta manera, la cercanía del fragmento alilo (más exactamente, el catión secundario homobencilo que genera el fragmento alilo en la presencia de los ácidos utilizados) al grupo O-R (R=H, Me, CH₃CO) en los compuestos **11a**, **11b**, **12** y **13**, sería la causa por la cual la ciclación 5-*exo-trig* se realiza con mayor facilidad que la ciclación 7-*exo-trig*.

A continuación, se presentan los resultados del análisis estructural que permitieron corroborar la formación de los 2,3-dihidrobenzofuranos **14-17**.

Aunque los espectros de IR (anexos 15.1 y 16.1) de estos compuestos no dan información concluyente sobre la formación del nuevo anillo de dihidrobenzofurano, si muestran la desaparición de las bandas de absorción características del fragmento alilo y, a la vez, la aparición, en 1054-1032 cm⁻¹, de

una nueva banda de absorción de mediana intensidad que fue asignada enlace C-O. También es muy significativo que en los espectros de los derivados **14** y **15** no aparezca la banda de absorción correspondiente a la vibración del enlace O-H, registrada muy bien en los espectros de sus precursores, y si se conserve la banda de absorción de la vibración de tensión asimétrica del enlace N-H, que se registra en 3375 y 3377 cm^{-1} , respectivamente. Asimismo, al comparar el espectro del derivado **16** con el del precursor **12**, es fácil visualizar la desaparición de la banda de absorción correspondiente al grupo carbonilo de la función éster, como fácil comprobar que después de la ciclación el átomo de nitrógeno continúa siendo amídico como lo era en el compuesto precursor.

Los rendimientos y las principales bandas de absorción que se observan en los espectros de IR de los 2,3-dihidrobenzofuranos **14-17** se resumen en la tabla 27.

Tabla 27. Rendimientos y bandas de absorción características registradas en los espectros de IR de los 2,3-dihidrobenzofuranos **14-17**

Comp.	Bandas de Absorción (cm^{-1})					Rendimientos %
	Vib. T.A N-C=O	Vib. T.A N-H	Vib. T. C=C	Vib. T. C-N	Vib. T. C-O	
14	-----	3375	1521	1245	1032	83
15	-----	3377	1511	1256	1054	25
16	1657	-----	1507	1252	1053	62
17	-----	-----	1503	1246	1053	55

Los espectros de masas (anexos 15.2 y 16.2) de los 2,3-dihidrobenzofuranos **14-17**, presentan patrones de fragmentación muy pobres con picos de muy baja intensidad, y aunque los iones moleculares corroboran los pesos moleculares de sus fórmulas condensadas, las intensidades con las que se registran son también bajas (21-5%). Los iones moleculares presentan como principal vía de

fragmentación la ruptura del enlace α al nitrógeno (β al carbono cuatro del anillo de benzofurano), condicionando la formación de los iones fragmento ϕ_3 con una relación m/z 177 (para los derivados **14-16**) y m/z 176 (para el *N*-metilderivado **17**), que en los espectros son los iones pico de base. La apertura del anillo dihidrofuránico del benzofurano con pérdida de un radical alilo, es una segunda vía de fragmentación de los iones moleculares que condiciona la generación de los iones fragmento ϕ_1 de muy baja intensidad (<1) y con relación m/z 242, 258, 272 y 298, respectivamente.

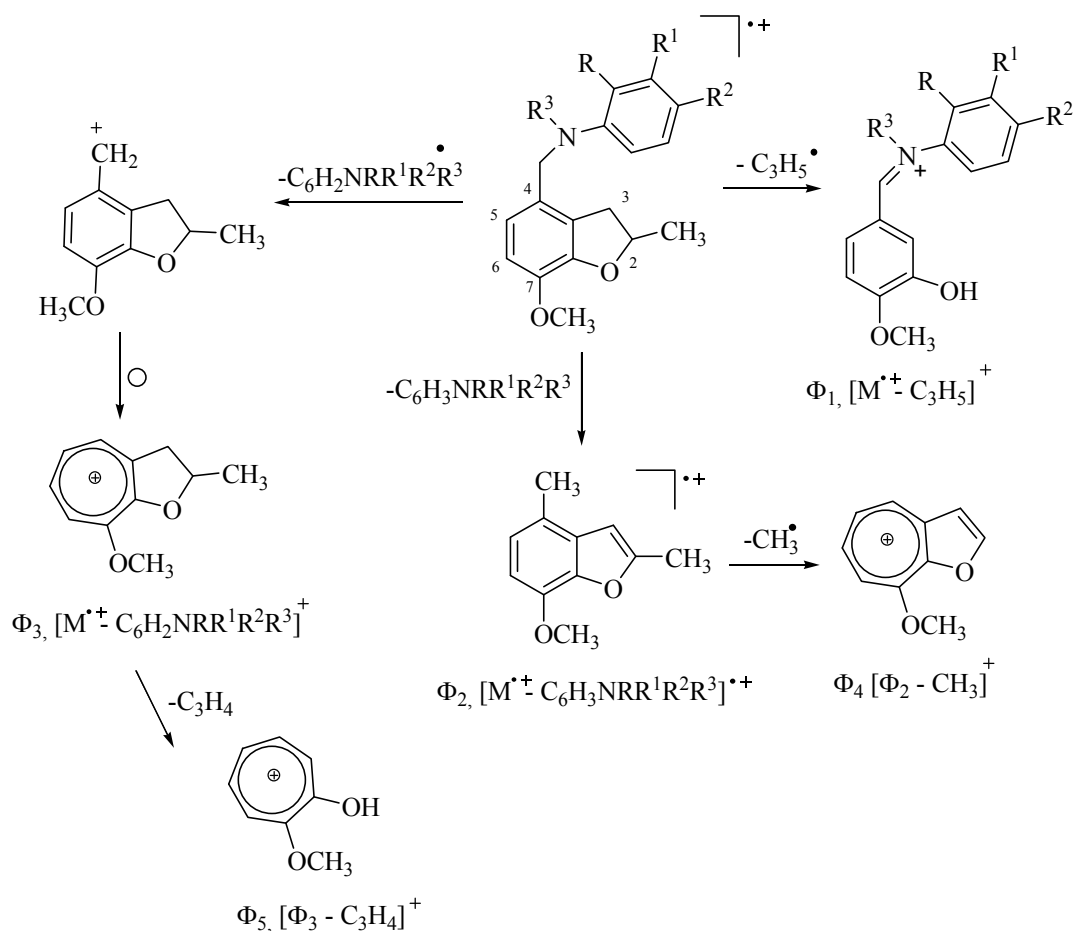
Los iones más característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de estos compuestos se encuentran tabulados en la tabla 28, y las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares se presentan en el esquema 57.

Tabla 28. Iones característicos y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los 2,3-dihidrobenzofuranos 14-17

IONES (I, %)						
Compuesto	M^{*+}	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4	ϕ_5
14	283 (16)	242 (<1) $M^{*+} - 41$	176 (4) $M^{*+} - 107$	177 (100) $M^{*+} - 106$	161 (4) $\phi_2 - 15$	137 (<1) $\phi_3 - 40$
15	299 (21)	258 (<1) $M^{*+} - 41$	176 (5) $M^{*+} - 123$	177 (100) $M^{*+} - 122$	161 (4) $\phi_2 - 15$	137 (<1) $\phi_3 - 40$
16	339 (5)	298 (<1) $M^{*+} - 41$	176 (100) $M^{*+} - 163$	177 (67) $M^{*+} - 162$	161 (44) $\phi_2 - 15$	137 (<1) $\phi_3 - 40$
17	313 (13)	272 (<1) $M^{*+} - 41$	176 (<1) $M^{*+} - 137$	177 (100) $M^{*+} - 136$	161 (3) $\phi_2 - 15$	137 (1) $\phi_3 - 40$

Fue mediante el análisis detallado de los espectros de RMN ^1H (Tabla 29, anexos 15.3), RMN ^{13}C (Tabla 30), $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY (anexos 15.4 y 16.3), HSQC y HMBC (anexos 15.5 y 16.4) que se confirmó de manera inequívoca la estructura de los dihidrobenzofuranos **14-17**.

Esquema 57. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los 2,3-dihidrobenzofuranos **14-17**



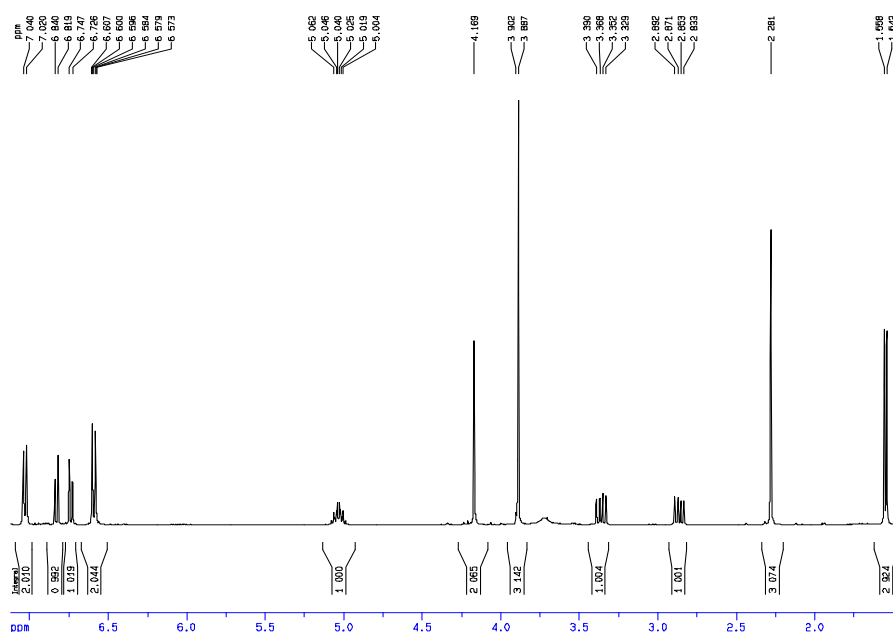
En las regiones de campo alto e intermedio de los espectros de RMN ^1H de los 2,3-dihidrobenzofuranos **14**, **15** y **17** se observan cuatro tipos de señales independientes que integran para los seis protones alifáticos pertenecientes al recién formado anillo de dihidrofurano. Sus multiplicidades y desplazamientos químicos son los siguientes: el doblete que aparece entre 1.55-1.49 ppm es generado por los protones metílicos 2- CH_3 ; los dos dobletes de dobletes que se registran entre 2.86-2.73 y 3.36-3.24 ppm fueron asignados a los protones

metilénicos diastereotópicos 3-H_A y 3-H_B, respectivamente; mientras que el multiplete que se registra en 5.06-4.96 ppm fue asignado al protón metínico 2-H. En la región de campo intermedio, entre 4.35-4.16 ppm, también resuenan los protones metilénicos adyacentes al átomo de nitrógeno, generando una señal con forma de singulete, un claro indicativo de que dichos protones son magnéticamente equivalentes.

Adicionalmente, las señales que se registran en la región aromática de estos espectros integran para seis protones, de los cuales los protones 5-H y 6-H del anillo de benzofurano resuenan en el intervalo de 6.82-6.67 y 6.83-6.64 ppm, respectivamente, cada uno generando un doblete con una constante de acoplamiento orto de 8.4 Hz, los cuatro protones restantes pertenecen al anillo de benceno que está unido directamente al átomo de nitrógeno. En el caso del derivado *p*-metilsustituido **14** (Figura 44), la simetría del anillo trae como consecuencia que los pares de protones 2'-H/6'-H y 3'-H/5'-H sean equivalentes entre si; por eso, sus señales aparecen como dobletes centrados en 6.59 y 7.03 ppm, respectivamente, y con una constante de acoplamiento de 8.2 Hz.

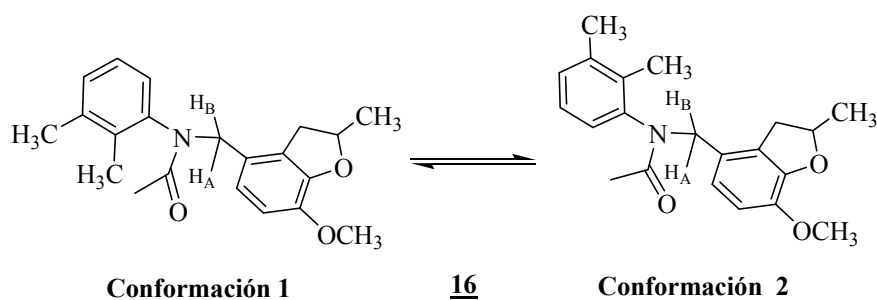
Los espectros de RMN ¹³C de estos compuestos, registran las señales de todos los carbonos alifáticos (80.8-20.4 ppm) y aromáticos (161.0-99.4 ppm) que constituyen los esqueletos carbonados de las moléculas.

Figura 44. Espectro de RMN ¹H del dihidrobenzofurano **14**



Llama la atención que en el espectro de RMN ^1H del compuesto **16** (Figura 47), los protones metilénicos (N-CH₂) diastereotópicos generan cuatro señales independientes en forma de doblete que integran para cuatro protones, y no dos dobletes que es lo que comúnmente se espera observar. Esta multiplicidad sólo es posible si se considera la existencia de dos conformaciones en equilibrio y en igual proporción (según las integrales de las señales), que resultan de la rotación restringida en torno al enlace N-Ph. Tal como se aprecia en las estructuras de la figura 45, el mayor apiñamiento de los sustituyentes en la conformación **1** provoca que las interacciones de van der Waals entre los protones metilénicos y el grupo *ortho*-metilo también sean más intensas; ésta podría ser la razón por la cual cada uno de los protones metilénicos, al encontrarse en entornos diferentes, resuena de manera independiente, es decir, dos dobletes para cada conformación. El hecho de que se registre la duplicación de estas señales, también puede significar que el tiempo de interconversión de las conformaciones es comparable con los tiempos de medición del experimento de ^1H -RMN.

Figura 45. Posibles conformaciones del compuesto **16**



En la figura 46 se reproducen las estructuras de las dos conformaciones minimizadas. Los cálculos de la energía electrónica de las moléculas se realizarán con la teoría funcional de la densidad (DFT), empleando el método híbrido de intercambio-correlación B3LYP y una base 6-31g(d), utilizando el paquete Gaussian 03.⁹⁰

En las tablas 29 y 30 se reportan los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de los protones y carbonos presentes en los benzofuranos **14-17**.

Figura 46. Conformaciones minimizadas del compuesto **16**

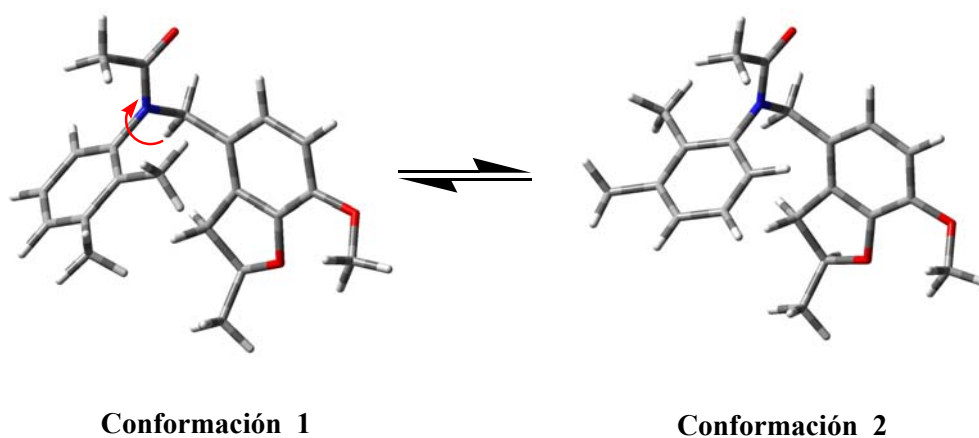


Figura 47. Espectro de RMN ^1H del benzofurano **16**

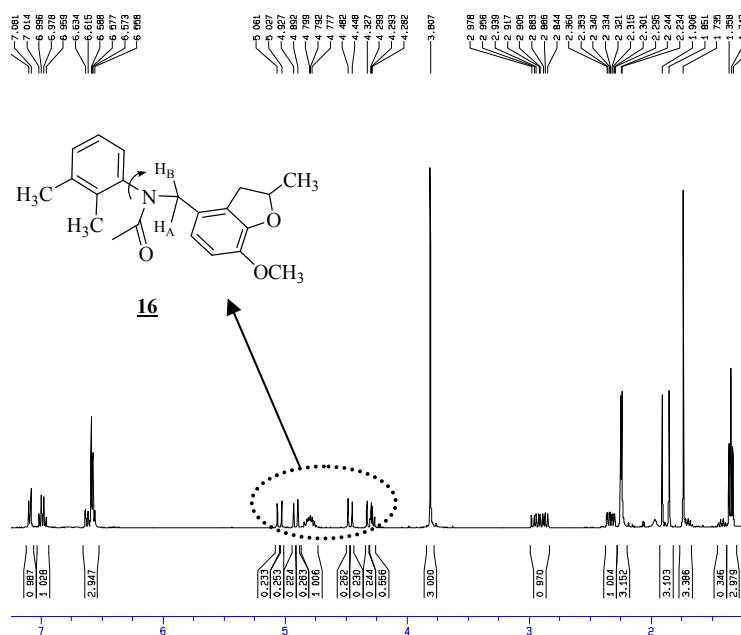


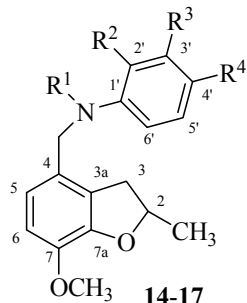
Tabla 29. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los 2,3-dihidrobenzofuranos **14** – **17**

14-17

Comp.	Protones Benzofurano								N-R ¹	Protones Fenilo								
	2-H	3-H _A	3-H _B	5-H	6-H	2-CH ₃	7-OMe	-CH ₂		2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	2'-R ²	3'-R ³	4'-R ⁴	
14	5.06-5.00 m	2.86 dd 15.2, 8.0	3.36 dd 15.2, 9.2	6.73 d 8.4	6.83 d 8.4	1.55 d 6.4	3.89 s	4.17 s	—	6.59 d 8.2	7.03 d 8.2	—	7.03 d 8.2	6.59 d 8.2	—	—	2.28 s	
15	5.02-4.96 m	2.79 dd 15.2, 8.0	3.31 dd 15.6, 8.8	6.82 d 8.4	6.71 d 8.4	1.49 d 6.4	3.85 s	4.16 s	—	6.25 t 1.6	—	6.36-6.30 m	7.10 t 8.4	6.36-6.30 m	—	3.76 s	—	
16*	4.86-4.72 m	2.35-2.29 m	2.98-2.84 m	6.59 d 8.0	6.58 d 8.0	1.34 t 6.4	3.81 s	4.46 d 14.0	4.91 d 14.0	R ¹ =Ac 1.74 s	—	—	7.09 d 7.06	6.99 q 7.6	6.62 d 7.6	1.85 s	2.23 s	—
	4.86-4.72 m	2.35-2.29 m	2.98-2.84 m	6.59 d 8.0	6.58 d 8.0	1.34 t 6.4	3.81 s	4.32 d 13.6	5.04 d 13.6	R ¹ =Ac 1.74 s	—	—	7.09 d 7.06	6.99 q 7.6	6.56 d 7.6	1.91 s	2.24 s	—
17	5.00-4.97 m	2.73 dd 16.0, 8.0	3.24 dd 16.0, 8.8	6.67 d 8.4	6.64 d 8.4	1.51 d 6.4	3.86 s	4.35 s	R ¹ =CH ₃ 2.93 s	6.38 d 8.0	—	6.32-6.30 m	7.16-7.12 m	6.32-6.30 m	—	3.79 s	—	

* Confórmeros en torno al enlace N-Ph

Tabla 30. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los 2,3-dihidrobenzofuranos 14 - 17

Desplazamientos Químicos (δ , ppm) de los Carbonos																						
																						
Comp.	Carbonos Benzofurano											N-R ¹	Carbonos Fenilo									
	2-C	3-C	3a-C	4-C	5-C	6-C	7-C	7a-C	2-CH ₃	7-OMe	-CH ₂		1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C	6'-C	2-R ²	3-R ³	4-R ⁴	
<u>14</u>	80.7	36.4	148.0	126.8	120.1	111.2	143.8	128.1	21.9	56.0	46.6	—	146.1	113.0	129.8	126.7	129.8	113.0	—	—	-CH ₃ 20.4	
<u>15</u>	80.8	36.5	127.2	148.5	120.7	111.3	144.1	127.0	21.9	56.1	46.5	—	—	100.1	161.0	104.0	130.2	107.5	—	55.3	—	
<u>16</u> *	80.4	36.4	125.8	147.3	122.7	111.0	143.9	128.1	21.7	55.9	48.8	R ¹ =Ac		141.1	134.8	138.6	129.7	126.4	126.6	13.8	20.5	—
												C=O	CH ₃									
												R ¹ =Ac										
	80.5	36.6	125.8	147.4	122.8	111.0	143.9	128.1	21.8	55.9	49.0	C=O	CH ₃	141.0	134.7	138.6	129.7	126.4	126.8	13.8	20.5	—
												C=O	CH ₃									
<u>17</u>	80.7	36.5	126.0	148.2	119.3	112.2	143.6	127.3	21.9	56.0	55.2	R ¹ =CH ₃ 38.3		151.2	99.4	160.9	101.6	129.9	105.9	—	56.0	—

* Conforméromos en torno al enlace N-Ph

7. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS ENSAYADOS. ACTIVIDAD SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA

Los compuestos finales sintetizados y rigurosamente purificados, esto es, las nuevas 2-aril-1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas **6a-m** y sus productos de reducción, las *cis*-2-aril-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas **7a-l**, se ensayaron *in vivo* en animales de experimentación (ratones albinos) para evaluar su posible efecto sobre el sistema nervioso central. Este estudio se realizó en el Laboratorio del Sistema Nervioso Central de la Facultad de Farmacología de la Universidad de Santiago de Compostela (España). Adicionalmente, en el Centro de Investigaciones de Enfermedades Tropicales de la UIS, se llevó a cabo el estudio de su actividad antiparasitaria (anti-*Trypanosoma cruzi*, anti-*Leishmania*) y su citotoxicidad *in vitro* en células de mamífero.

7.1 Ensayos sobre el SNC: actividad ansiolítica, sedante e hipnótica (anestésica) de los compuestos evaluados

A continuación se describen los métodos usados en la valoración psicofarmacológica que básicamente son ensayos neurofarmacológicos relacionados con los cambios en la conducta exploratoria, emocional y coordinación motora (funciones motrices).

- Prueba del Laberinto en Cruz Elevado (pluz-maze)

Es considerado como un modelo de aproximación experimental para estudios generalizados de efecto ansiolítico, usando roedores como sujetos de experimentación y evaluando la capacidad de exploración o comportamiento en cada una de las zonas del sistema. Este ensayo presenta muchas ventajas: es un ensayo rápido y simple de aplicar, el costo del equipo no es alto, además, detecta efectos agudos de potenciales fármacos ansiolíticos. Por estas características, este

aparato es continuamente utilizado para el *screening* de drogas o para el estudio de mecanismos neurobiológicos de ansiedad.

La figura 48 representa un equipo de laberinto en cruz elevado, que se fundamenta en la capacidad de exploración y tiempos de estadía del ratón entre los brazos abiertos (BA) y brazos cerrados (BC); es característico para fármacos ansiolíticos que la permanencia en los brazos abiertos predomine sobre la estadía en los brazos cerrados.

- *Efecto sedante: Prueba del Rota-Rod*

Evalúa los reflejos y la coordinación motora del animal haciendo equilibrio sobre un eje giratorio (16 rpm) durante 3 minutos (Figura 49). Si al animal se le administra un sedante, la caída y pérdida del equilibrio será rápida.

Figura 48. Laberinto en cruz elevado (*pluz-maze*)

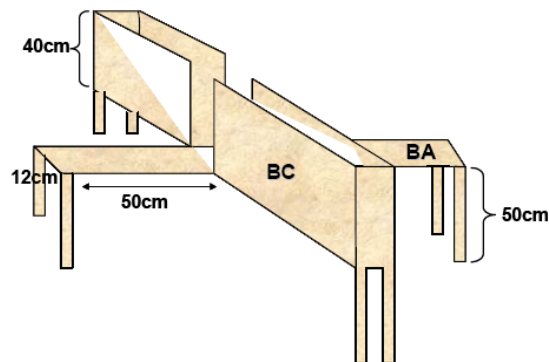
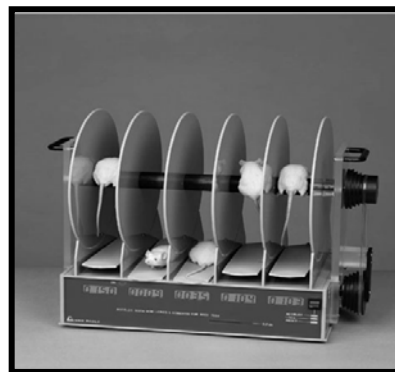


Figura 49. Rota-rod (ensayo de coordinación motora)



Prueba de la chimenea

Es un ensayo complementario al test de rota-rod, en el que se evalúa la coordinación motora o la pérdida de las funciones motrices del ratón causado por un posible efecto de sedación. Esta vez, se coloca el ratón en un tubo cilíndrico de 30 cm de profundidad. Se lo empuja hasta el final. Se coloca de pie el cilindro y se mide el tiempo que tarda el ratón en escapar del fondo del tubo; si el animal demora más de 25-30 segundos en salir del tubo, se considera como descoordinado por pérdida casi total de sus funciones motrices.

Potenciación del sueño inducido por Pentobarbital

En este ensayo se determina la actividad hipnótica, administrando a los animales un inductor del sueño como el pentobarbital sódico después de haber sido administrados los compuestos a ensayar. Se observa el tiempo de latencia (*latency time*), es decir, el tiempo que tarda el animal en perder el reflejo postural así como el tiempo de duración del sueño (*sleeping time*), el cual se considera hasta cuando el animal es capaz de incorporarse totalmente. El registro se efectúa durante por lo menos 3 horas consecutivas después de la inyección del pentobarbital. En general, las sustancias con actividad hipnótica reducen el tiempo de latencia y aumentan el tiempo de duración del sueño, resultados que son característicos para fármacos pre-anestésicos o anestésicos de uso mas prolongado.

Temperatura corporal (evaluación de la hipotermia)

Los ensayos de evaluación de la hipotermia en los ratones se llevan a cabo registrando la evolución temporal del efecto de un compuesto sobre la temperatura basal corporal, durante mediciones en períodos determinados hasta completar las ocho (8) horas después de la administración; la medición es a través de la vía rectal, usando un termómetro previamente calibrado.

Condiciones de exposición pre-ensayos y experimentación

Los ensayos se realizaron en una cámara silente, termostalizada ($22\pm 1^\circ\text{C}$), con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (8 a.m. - 8 p.m.). Como animales de experimentación se emplearon ratones albino macho (Charles River CD1) de 20-

25 g de peso que fueron suministrados por el bioterio de la Universidad de Santiago de Compostela. El pentilentetrazol (PTZ) y el pentobarbital (PTB) fueron suministrados por Sigma Chemical Company (St Louis, MO, EE.UU), la carboximetilcelulosa sódica (C.M.C.Na) por Merck (Darmstadt, Alemania). Todos los fármacos fueron administrados en un volumen de 0.01 ml/g por vía intraperitoneal (i.p.). Las nuevas moléculas (100 mg/kg, i.p.) se administraron en forma de suspensión con C.M.C.Na al 1%.

a) *Ensayo laberinto en cruz elevado (Elevated plus-maze)*

El vehículo o las nuevas moléculas fueron administradas (i.p.) 30 minutos antes que la solución salina fisiológica (SSF) o el PTZ (30 mg/kg). Quince minutos después de la última inyección, los animales (n = 6) se posicionaron en el centro del laberinto elevado, orientados hacia una de las ramas cerradas, y sus movimientos se registraron durante 5 minutos con el programa Noldus EthoVision 3.1.16 (Wageningen, The Netherlands).

b) *Ensayo Rota-rod*

Para la evaluación de la coordinación motora se utilizó un rota-rod Rotamex-4/8 (Columbus Instruments, Ohio, USA) que rota a una velocidad constante de 16 rpm. Los animales fueron sometidos a un entrenamiento previo en el rota-rod y se seleccionaron aquellos que durante la última sesión del último día lograron permanecer, como mínimo, durante 180 segundos (cut-off time) en el cilindro giratorio.

c) *Ensayo Chimenea o ensayo de Boissier*

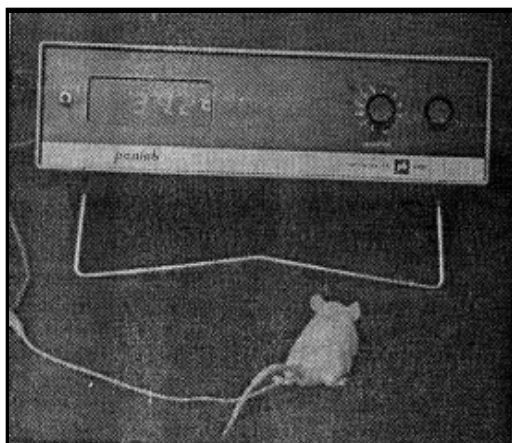
Se utilizaron tubos de vidrio (30 cm de longitud x 2,8 cm de diámetro) con una marca a 20 cm de uno de sus extremos. Los animales se introdujeron en el tubo, colocado horizontalmente, por el extremo más próximo a la marca, y una vez llegaron al otro extremo se colocó el tubo en posición vertical. En condiciones normales los animales retroceden atravesando la marca en menos de 30 segundos.

d) *Temperatura (evaluación de la hipotermia)*

La temperatura corporal se evaluó mediante una sonda termoelectrónica rectal conectada a un termómetro digital Panlab (Ref. 0331).

El ensayo consistió en medir los efectos en la temperatura corporal del ratón por la inyección, por vía i.p., de los nuevos compuestos en ratas machos con temperatura rectal basal no superior a 38 °C. Las medidas se llevaron a cabo insertando un termómetro lubricado en el recto de la rata (Figura 50), hasta que la lectura se estabilizaba; después de 20 segundos de estabilización, se anotó la temperatura del animal a tiempos 0, 30, 90, 150 y 210, 300 y 480 minutos, posteriores a la inyección.

Figura 50. Medición de la hipotermia en ratones



e) Potenciación del sueño inducido por Pentobarbital

Se administró el vehículo o los distintos fármacos y, 30 minutos más tarde, el PTB (50 mg/kg).

Expresión de los resultados y contraste estadístico

Los resultados se expresan en función de la media \pm del error estándar de la media (E.S.M). En el ensayo del plus-maze los porcentajes de entradas y tiempo en las ramas abiertas, se calcularon mediante la fórmula: (entradas abiertas/entradas totales) x 100. En los test del rota-rod, chimenea y temperatura se evaluaron los efectos de las nuevas moléculas a los 30, 60, 90, 120, 300 y 480 minutos de su

administración. En la asociación con PTB se cuantificó el tiempo que tardaron los animales en perder el reflejo de retorno (*latency time of sleep*) y el tiempo de sueño total (*sleeping time*).

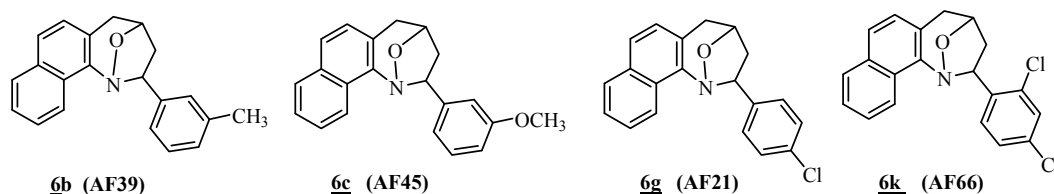
El análisis estadístico y la representación gráfica de los resultados se realizó con el programa GraphPad Prism 4.3 (GraphPad Software, San Diego California USA). El contraste estadístico se realizó mediante análisis de varianza, seguido del test de Dunnett's.

Resultados y análisis

Efecto ansiolítico: Laberinto en cruz elevado (pluz-maze)

Las primeras moléculas ensayadas fueron los bicíclicos **6b**, **6c**, **6g** y **6k** (Figura 51); esta evaluación preliminar muestra que las nuevas moléculas incrementaron el porcentaje de salidas a los brazos abiertos (Figura 52a), con respecto al depresor PTZ (efecto característico de los fármacos ansiolíticos).

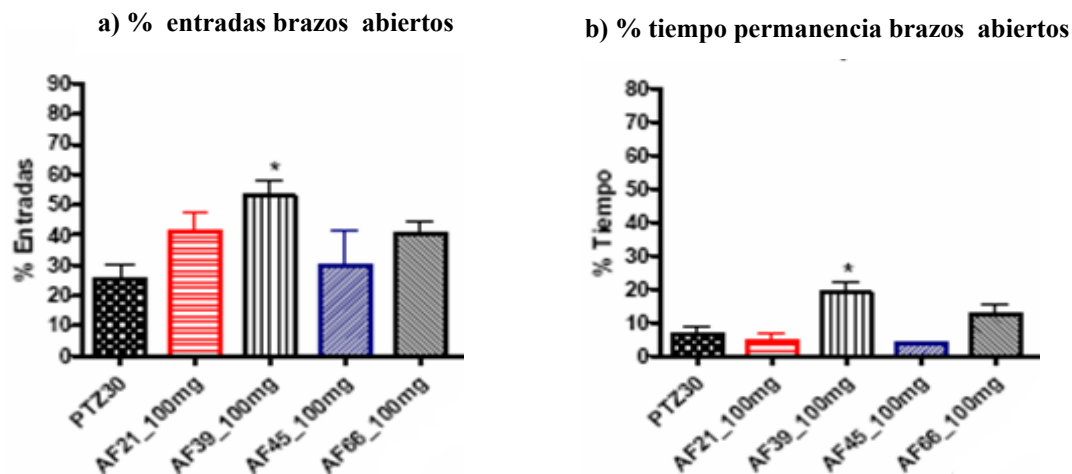
Figura 51. Códigos de las moléculas evaluadas en el test de *pluz-maze*



Si bien sólo la molécula **6b** (AF39) produjo variaciones estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de salidas, todas, en general, incrementaron notablemente el tiempo de permanencia de los animales en los brazos abiertos (Figura 52b). De los resultados obtenidos se desprende que la sustitución del metilo de la posición C-3 del anillo de benceno de la molécula **6b** por un metoxilo **6c** (AF45), provoca una disminución de la actividad. La presencia de átomos de cloro en las posiciones C-4 (**6g**, AF21) o C-2 y C-4 (**6k**, AF66) del anillo de benceno también conduce a una disminución de la actividad.

De estos ensayos preliminares, se concluye que los cicloaductos evaluados revelan una significativa actividad ansiolítica.

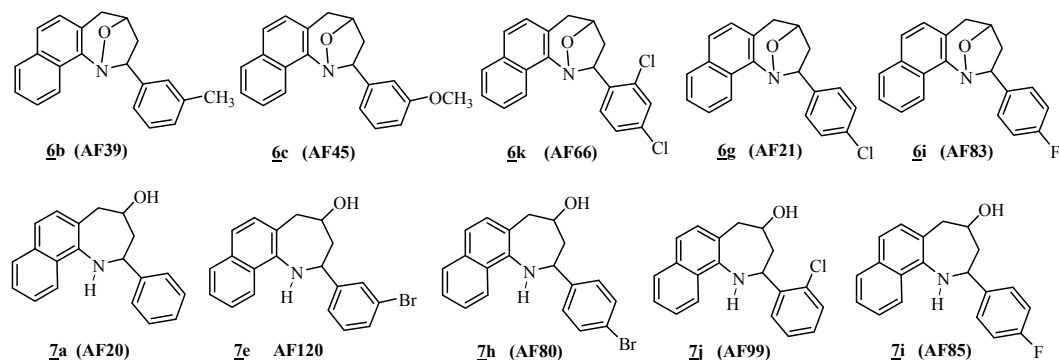
Figura 52. Test de laberinto en cruz elevado (*pluz-maze*)



Ensayo Rota-Rod y chimenea – Coordinación motora: Actividad sedante

Las moléculas evaluadas en este ensayo fueron los cicloaductos **6b**, **6c**, **6i**, **6g**, **6k** y las tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **7a**, **7e**, **7h**, **7i** y **7j** (Figura 53), las cuales, como se mencionó, fueron administradas por vía (i.p.) en una concentración de 100 mg/Kg.

Figura 53. Moléculas ensayadas en el test de rota-rod



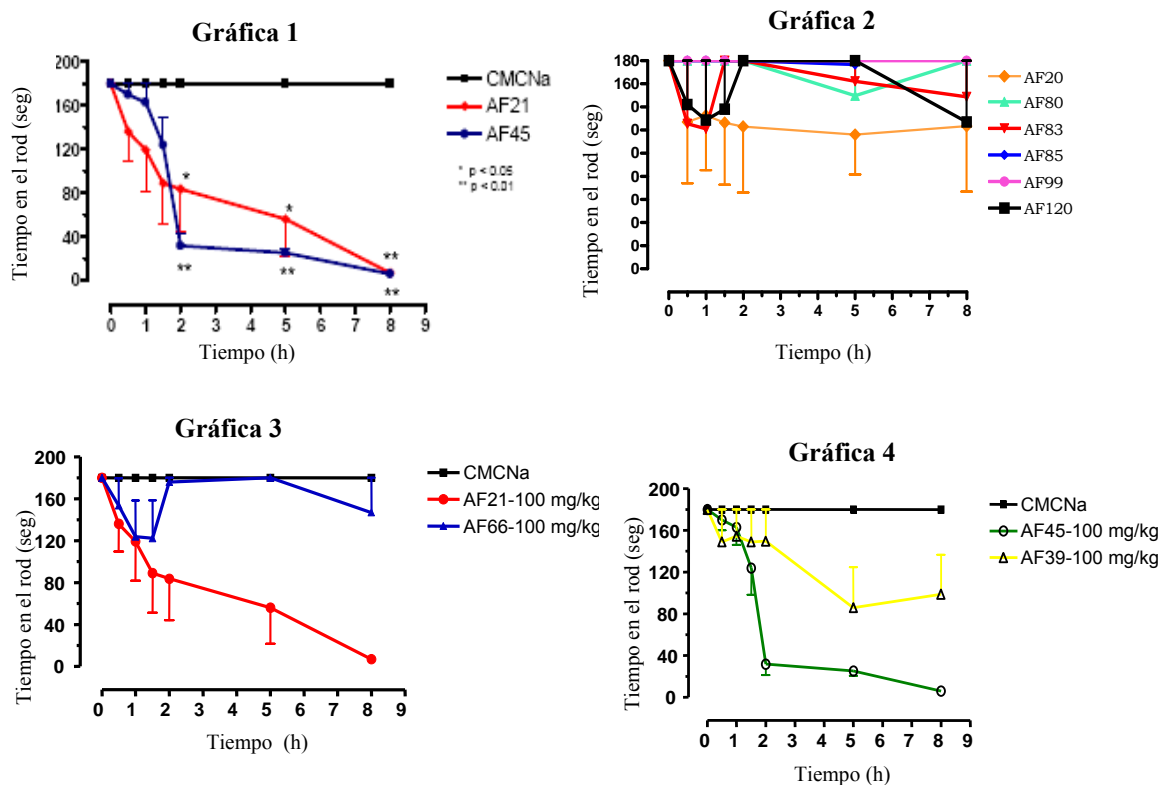
Los resultados indican que las moléculas **6g** (AF21) y **6c** (AF45) fueron las que más afectaron a la coordinación motora de los animales, con valores medios de permanencia en el rota-rod de 6.98 ± 3.54 y 6.02 ± 2.08 segundos ($p < 0.01$), respectivamente, al finalizar el ensayo, esto en comparación con los 180 segundos que permanecen sin la administración de las nuevas moléculas. En la primera gráfica de la figura 54, se observa que la inyección de estas moléculas generó tiempos de caída menores por pérdida casi total de las funciones motrices en los

animales. Este comportamiento es el resultado de un efecto sedante bastante significativo de los compuestos suministrados.

En la tercera gráfica de la figura 54 se compara el efecto sedante de los cicloaductos 2-(4'-clorofenil)-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **6g** (AF21) y 2-(2',4'-diclorofenil)-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **6k** (AF66), y muestra cómo la inclusión de un segundo átomo de cloro en la posición C-4 del anillo de benceno no beneficia la actividad, sino que por el contrario provoca una reducción drástica del efecto sedante. Esta misma tendencia es la que se observa cuando se sustituye de la posición C-3 del anillo de benceno el metoxilo por un metilo, es decir cuando se compara el efecto sedante del cicloaducto **6c** con el del cicloaducto **6b** (AF39) (gráfica 4 de la figura 54)

Contrario a lo que revelaron los cicloaductos ensayados, las tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas evaluadas **7a**, **7e**, **7h**, **7i** y **7j** prácticamente no generaron tiempos de respuesta significativos o valorables, tal como se puede apreciar en la gráfica 2 de la figura 54. En consecuencia, la generación del anillo azepínico desde el correspondiente cicloaducto isoxazolidínico provoca una disminución drástica del efecto sedante de este tipo de compuestos.

Figura 54. Test de rota-rod



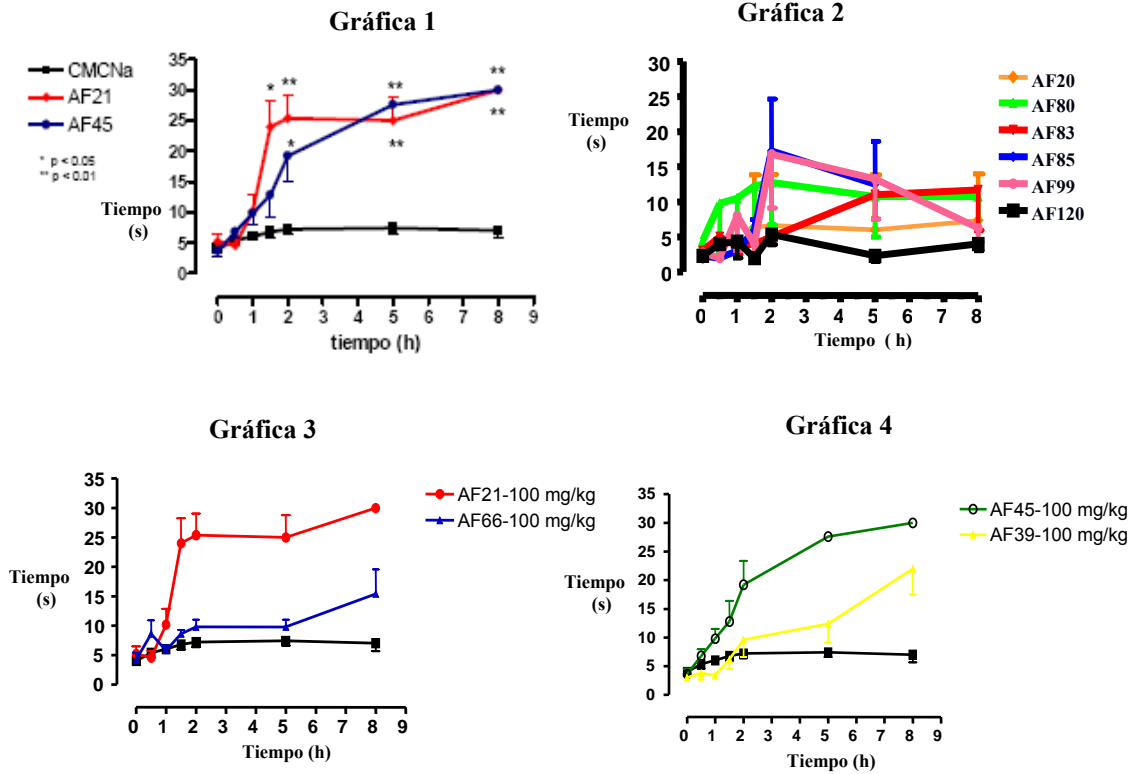
Al igual que en el ensayo sobre el rota-rod, el efecto sedante o la afectación de la coordinación motora también se puso de manifiesto en el test de la chimenea (Figura 55), corroborando la complementariedad de estos dos ensayos, en donde de nuevo los cicloaductos **6g** (AF21) y **6c** (AF45) fueron los que presentaron tiempos de respuesta superiores a los 30 segundos (cut-off time). Como ya se mencionó, con estos tiempos de respuesta el ratón se considera descoordinado por pérdida casi total de su movilidad. Tal como se esperaba, la introducción de un segundo átomo de cloro en la posición C-2 del anillo de benceno así como el cambio del grupo metoxilo por un metilo, generan una pérdida muy significativa del efecto sedante (gráficas 3 y 4 de la figura 55), razón por la cual los cicloaductos **6k** (AF66) y **6b** (AF39) no produjeron variaciones estadísticamente significativas en este ensayo. Lo mismo se puede decir de los amino-alcoholes **7a**, **7e**, **7h**, **7i** y **7j** (gráfica 2 de la figura 55), los cuales no generaron tiempos de salida del tubo que signifiquen pérdida de las funciones motrices de los ratones por algún efecto de sedación o ataxia.

Medición de la temperatura corporal (evaluación de la hipotermia)

La evaluación de la hipotermia (del griego *hipo* que significa debajo y *therme* que significa calor) en ensayos sobre ratones comprende el descenso intencional de la temperatura corporal por debajo de 38 °C, medida con un termómetro en el recto o esófago, como consecuencia de la administración vía oral o intraperitoneal (i.p.) de compuestos que potencialmente generen cambios en la temperatura corporal. Las moléculas evaluadas en este ensayo fueron los cicloaductos **6b**, **6c**, **6i**, **6g**, **6k** y las tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **7a**, **7e**, **7h**, **7i** y **7j** (Figura 53).

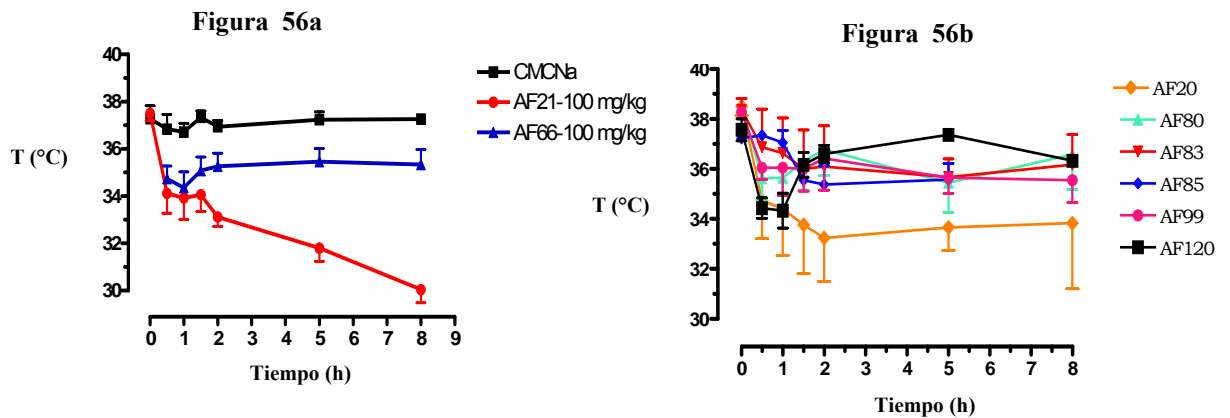
Los efectos sobre la temperatura se representan en las gráficas de la figura 56, en las que claramente se puede apreciar que las moléculas **6g** (AF21) y **6c** (AF45) reducen la temperatura de forma muy marcada, generando estados lesivos de hipotermia (gráficas 56a y 56c, respectivamente).

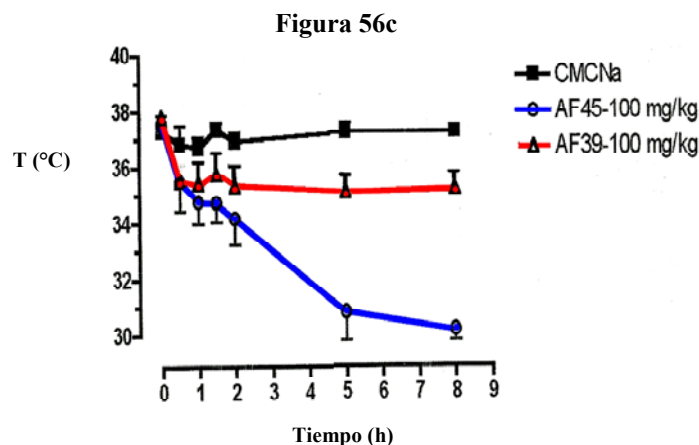
Figura 55. Test de la chimenea



Ambas moléculas difieren en el comienzo de acción ya que mientras **AF21** redujo la temperatura a partir de los 30 minutos de su administración, **AF45** mostró un comienzo de acción más lento, observándose su efecto a partir de los 90 minutos. Ninguna de las otras moléculas, excepto el cicloaducto **6k** (**AF66**), y los alcoholes **7a** (**AF20**) y **7e** (**AF120**) que generaron estados de hipotermia más leves, produjeron modificaciones estadísticamente significativas de la temperatura a los primeros 90 minutos.

Figura 56. Test de la temperatura corporal





Se concluye, entonces, que los alcoholes evaluados generaron estados muy leves de hipotermia en los ratones, mientras que los cicloaductos indujeron rápidos estados de hipotermia y la muerte de los ratones, 8 horas después de su administración.

Es pertinente mencionar que esta respuesta fisiológica de hipotermia, generalmente, se puede explicar si se considera una condición de vasodilatación vascular en el ratón, lo que provoca un aumento de la pérdida de calor y, en consecuencia, un descenso de la temperatura corporal.

Potenciación del sueño inducido por Pentobarbital (PTB): Efecto hipnótico

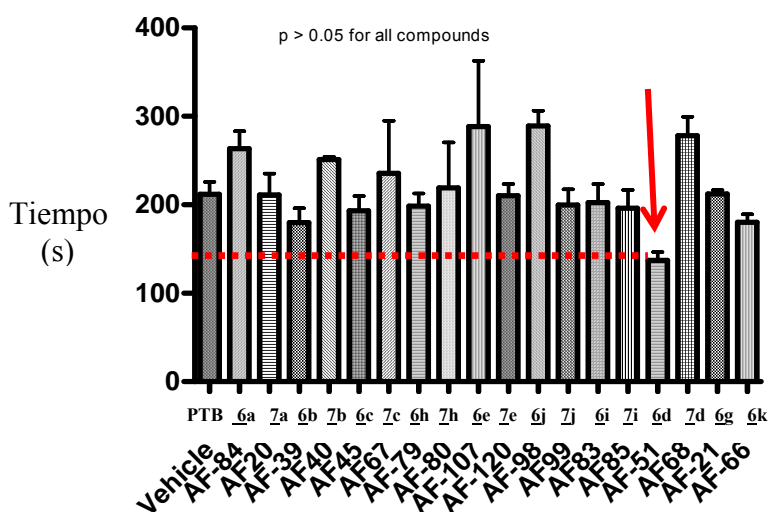
La evaluación de los cicloaductos isoxazolidínicos y sus productos de reducción en el ensayo de potenciación de sueño inducido por pentobarbital (PTB), un preanestésico de uso clínico, presentó como se mencionó anteriormente dos etapas temporales de evaluación:

1. **Período de latencia** (*latency time*): Período hasta la pérdida completa de la motricidad (sueño).
2. **Período de sueño** (*sleeping time*): El tiempo total de sueño después del período de latencia.

Los cicloaductos y sus productos de reducción que fueron evaluados se presentan ordenados por pares en la figura 57. Los valores que aparecen en la gráfica de esa figura indican que, prácticamente, ni los cicloaductos ni los amino-alcoholes

modificaron el tiempo de inducción de sueño. Sin embargo, el cicloaducto **6d** (**AF51**) resultó ser la molécula más activa ya que reduce casi a la mitad el tiempo de inducción de sueño del PTB (línea punteada en la figura 57); por el contrario, su correspondiente amino-alcohol **7d** (**AF68**) inhibe considerablemente la acción hipnótica del PTB, al igual que lo hacen los cicloaductos **6e** y **6j**.

Figura 57. Test de período de latencia



Adicionalmente, los datos generados por las moléculas evaluadas en el test de Sleeping Time o potenciación del sueño inducido por PTB, mostraron resultados preliminares bastante satisfactorios. Las gráficas de las figuras 58(a) y 58(b) muestran que aunque los cicloaductos no presentaron valores significativos de potenciación del sueño, el tiempo total de sueño de los animales sí se prolongó (potenció) con la administración de los productos de reducción (amino-alcoholes). Los compuestos **7a** (**AF20**), **7b** (**AF40**) y **7h** (**AF80**) de esta serie resultaron ser los más activos, al duplicar el período de sueño inducido por el pentobarbital (PTB).

Las propiedades hipnóticas o anestésicas de estos dos compuestos se ponen de manifiesto en los buenos resultados obtenidos durante el período de sueño, lo que los convierte en potenciales candidatos a nuevos agentes hipnóticos o pre-anestésicos.

Figura 58a. Test de tiempo de sueño

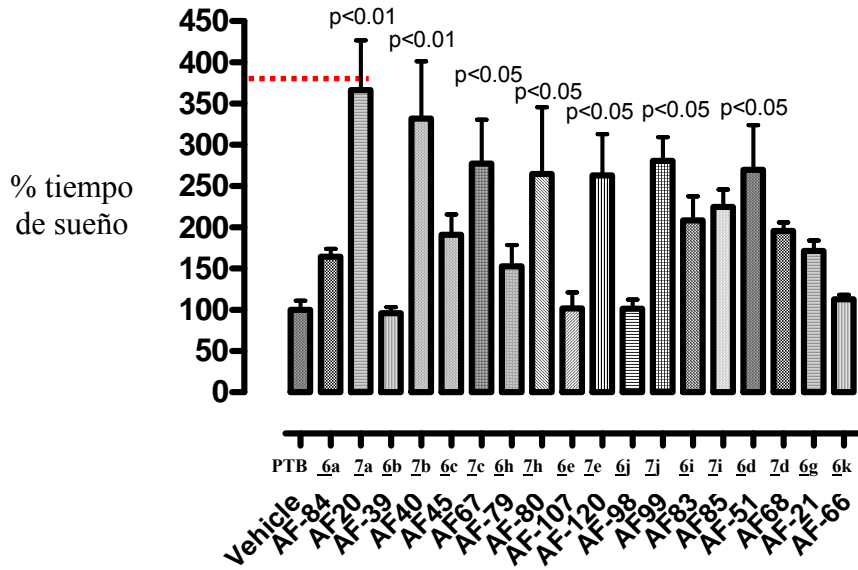
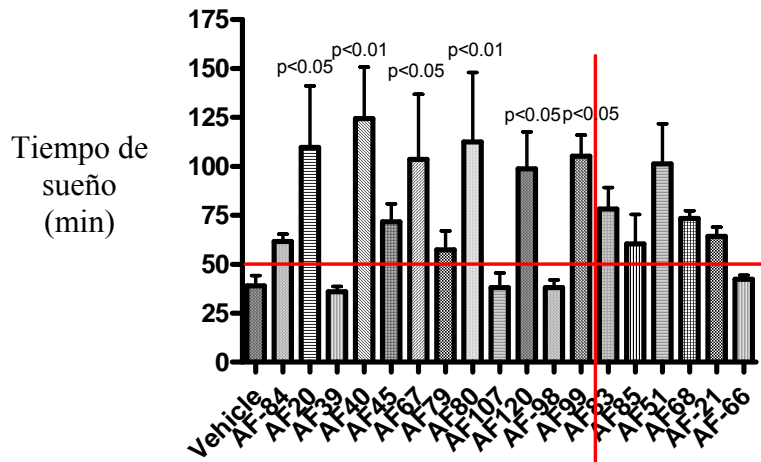


Figura 58b. Tiempo de sueño en minutos



7.2 Ensayos de Actividad Antiparasitaria

Como se mencionó, la evaluación *in vitro* de la actividad antiparasitaria se realizó en el Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales (CINTROP) UIS-Bucaramanga, en los marcos de un proyecto de investigación interdisciplinario que tiene como fin la búsqueda de nuevos agentes

quimioterapéuticos promisorios en el tratamiento de enfermedades tropicales, tales como la Leishmaniasis y la enfermedad de Chagas. Es pertinente resaltar que en la revisión bibliográfica realizada por nosotros, casi no se encontraron reportes de derivados de la 1-benzoazepina con actividad antiparasitaria, lo cual motivó el presente estudio biológico, cuyos resultados se presentan en este apartado.

Los compuestos estudiados fueron las tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **7b**, **7c**, **7d**, y los cicloaductos isoxazolidínicos **6g** y **6k**. A estos compuestos se les evaluó su actividad *in vitro* sobre las formas extracelulares e intracelulares (forma infectiva) de los parásitos de *L. chagasi* y de *T. cruzi*, esto es, sobre las formas de promastigotes (epimastigotes) y amastigotes, respectivamente, usando los fármacos Nifurtimox y Anfotericina B como patrones de comparación. Adicionalmente, se realizaron ensayos de citotoxicidad en células VERO y THP-1 que corresponden a células de mamíferos de riñón de mono y de leucemia mieloide, respectivamente.

Metodología empleada

Los parásitos y las células VERO fueron tratados con diferentes diluciones en DMSO de los compuestos (100, 33.3, 11.1, 3.7 µg/mL) y con los medicamentos de referencia en ensayos por triplicado, usando placas de 96 pozos, durante un período de 4 días. Se determinó el efecto de los compuestos en los parásitos microscópicamente y en las células VERO por el método de MTT usando un contador de Elisa. Se calculó la concentración inhibitoria CI₅₀ y CI₉₀ en los parásitos, y la concentración letal CL₅₀ y CL₉₀ en las células VERO por regresión lineal. Los resultados son expresados en µg/mL con sus respectivos límites de confianza (LC) n=3.

Resultados y análisis de los resultados

Los datos muestran que los bicíclidos y los amino-alcoholes evaluados presentaron una significativa actividad antiparasitaria (CI <25 µg/mL), debido a que todos inhiben en menor o mayor grado el crecimiento y el desarrollo del parásito.

La comparación de los resultados de actividad (Tabla 31) contra las formas infectivas de *T. cruzi* y *L. chagasi*, muestra que los valores de la concentración

inhibitoria contra *T. cruzi* son mucho mas pequeños que los obtenidos contra *L. chagasi* y comparables con los de las drogas de referencia Nifurtimox y Anfotericina B. Además, la mayoría de estos compuestos reveló muy baja citotoxicidad, a las concentraciones evaluadas. De la serie de compuestos analizados, el compuesto **4g (AF21)** resultó ser el mas activo sobre la forma infectiva de *T. cruzi*, aunque poco activo contra la forma amastigote de *L. chagasi*; es, además, el menos tóxico de todos.

Llamó la atención que, al igual que en los ensayos de actividad sobre el SNC, la introducción de un segundo átomo de cloro en la posición C-2 del anillo de benceno, como es el caso del cicloaducto **4k (AF66)**, conlleva a una reducción drástica de la actividad contra los dos parásitos, y adicionalmente un incremento de la toxicidad en los ensayos con células VERO (LD = 19,53 µg/mL).

Los resultados preliminares obtenidos indican que el diseño y desarrollo de nuevas moléculas con estas características estructurales es una tarea actual y promisoría, en la búsqueda de nuevos agentes antiparasitarios con potencial uso clínico.

Tabla 31. Actividad anti-*Leishmania chagasi* y *Trypanosoma cruzi* y citotoxicidad de las moléculas ensayadas

CL: límite de confianza; IC: concentración inhibitoria del parásito; ID: dosis inhibitoria

Comp	μM (± SD)					
	<i>Trypanosoma cruzi</i>		<i>Leishmania chagasi</i>		Toxicidad Células mamíferos	
	Forma epimastigotes	Amastigotes intracelular	Forma promastigotes	Amastigotes intracelular	Células Vero	Células THP-1
	IC ₅₀	IC ₅₀	IC ₅₀	IC ₅₀	LD ₅₀	LD ₅₀
4a	11,49 ±3,16	>100	21,20 ±1,60	>100	72,85 ±13,09	>350
5a	5,67 ±0,62	19,30 ±1,14	45,98 ±5,25	>30	108,02 ±1,55	101,86 ±7,23
4b	16,97 ±2,09	>100	35,18 ±0,56	>100	>300	>300
5b	16,52 ±1,55	33,44 ±0,23	41,36 ±2,44	>100	87,37 ±17,44	89,88 ±10,06
4c	82,70 ±4,50	89,55 ±0,1	16,36 ±0,63	>100	>300	>300
5c	14,03 ±1,00	24,28 ±1,06	17,89 ±0,87	>100	97,56 ±3,47	195,01 ±6,42
4d	12,61 ±0,99	13,14 ±0,09	32,67 ±0,84	>100	>300	>300
5d	1,39 ±1,42	23,42 ±3,18	5,97 ±0,64	>100	30,67 ±6,12	43,17 ±3,43
4e	17,50 ±1,99	18,35 ±0,49	10,35 ±0,21	>100	>250	>250
Nifurtimox	4,83 ±0,06	1,39 ±0,02	-----	-----	113,60 ±0,76	-----
AMF-B	-----	-----	0,01 ±0,0004	0,03 ±0,0009	-----	0,17

Comp.	μM (\pm SD)					
	<i>Trypanosoma cruzi</i>		<i>Leishmania chagasi</i>		Mammalian cells toxicity	
	Epimastigotes forms	Intracellular amastigotes	Promastigotes forms	Intracellular amastigotes	Vero cells	THP-1 cells
	IC50	IC50	IC50	IC50	LD50	LD50
<u>5e</u>	10,65 \pm 0,57	>100	18,28 \pm 0,27	>30	49,48 \pm 5,89	41,71 \pm 1,54
<u>4g</u>	38,77 \pm 1,71	16,22 \pm 1,12	35,37 \pm 0,49	>100	286,74 \pm 3,61	>300
<u>5g</u>	3,18 \pm 0,65	>100	25,85 \pm 0,15	>30	95,01 \pm 1,91	36,22 \pm 4,21
<u>4h</u>	11,42 \pm 0,60	>100	73,41 \pm 6,63	>100	>250	>250
<u>5h</u>	10,19 \pm 0,35	9,89 \pm 0,10	18,45 \pm 1,92	>30	66,14 \pm 20,92	78,99 \pm 5,54
<u>4i</u>	90,48 \pm 9,40	>100	70,43 \pm 6,32	>100	>300	>300
<u>5i</u>	1,07 \pm 0,03	14,81 \pm 0,52	21,03 \pm 0,97	>100	100,54 \pm 0,455	81,94 \pm 7,48
<u>4j</u>	100,18 \pm 7,19	>100	183,78 \pm 5,45	>100	37,24 \pm 18,68	>300
<u>5j</u>	0,46 \pm 0,21	10,58 \pm 0,27	30,57 \pm 0,55	>30	96,46 \pm 0,68	66,13 \pm 8,78
<u>4k</u>	52,66 \pm 1,26	>250	22,10 \pm 2,19	>100	55,00 \pm 17,40	>250
<u>5k</u>	0,95 \pm 0,02	>30	11,00 \pm 0,16	>100	45,39 \pm 4,78	79,36 \pm 2,60
<u>4m</u>	1,35 \pm 0,03	>100	40,85 \pm 1,11	>30	40,16 \pm 12,94	>300

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La ruta diseñada en nuestro laboratorio es de carácter general y puede ser empleada con éxito en la preparación de derivados no descritos de la nafto[1,2-*b*]azepina.

Los precursores clave, las β -alil- α -naftilaminas-*N*-bencilo sustituidas **3a-m**, se prepararon con rendimientos hasta del 90%.

Se demostró que las β -alil- α -naftilaminas-*N*-bencilo sustituidas son precursores idóneos en la construcción de cicloaductos isoxazolidínicos, mediante la reacción de cicloadición 1,3-dipolar en su versión intramolecular. Por esta vía, se obtuvieron 13 nuevas 1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto [1,2-*b*]azepina **6a-m** y 12 nuevas 2-aril-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas **7a-l**, cuyas características espectroscópicas y algunas de sus propiedades se reportan por primera vez.

Se comprobó que la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar transcurre con formación exclusiva de los cicloaductos *exo*, y que la apertura reductiva del anillo isoxazolidínico es estereoespecífica, con formación de los correspondientes *cis*-2-aril-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas.

Tanto los cicloaductos como sus productos de reducción, mostraron interesantes propiedades biológicas sobre el SNC en ensayos *in vivo* sobre ratones de experimentación.

El marcado efecto sedante y los tiempos de acción de algunos de los compuestos ensayados (amino-alcoholes), los convierte en potenciales candidatos en la búsqueda de nuevos agentes de sedación o como pre-anestésicos.

En general las nafto[1,2-*b*]azepinas obtenidas mostraron una considerable actividad antiparasitaria *in vitro* sobre las formas infectivas de los parásitos responsables de la Leishmaniasis y la enfermedad de Chagas, siendo el cicloaducto **4g** (AF21) el compuesto mas activo y el menos tóxico.

Como recomendaciones, proponemos ampliar los alcances de la ruta diseñada con la síntesis de un mayor número de derivados nuevos de la nafto[1,2-*b*]azepina, especialmente mediante el uso de aldehídos heterocíclicos, para ser estudiados como potenciales agentes ansiolíticos y antiparasitarios.

La ciclación intramolecular (alquilación de Friedel-Crafts) de las N-(2-alil-3-hidroxi(metoxi)-4-metoxi)bencil-N-(aril)amina, sintetizadas partir de la isovainillina, en las condiciones de catálisis ácida empleadas transcurrió con la formación de los nuevos 2,3-dihidrobenzofuranos **14-17** (productos de una ciclación *5-exo-trig*), y no con la formación de las dibenzo[*b,e*]azepinas esperadas.

Los resultados obtenidos fueron parcialmente publicados en la revista *Tetrahedron Letters* y, expuestos en el VIII Congreso Venezolano de Química en Caracas, 24-28 de junio 2007.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Florez, J.; Armijo, A. y Villa, M. *Farmacología Humana*. MASSON, S.A. Barcelona-España, 1996, pp. 409-430.
2. Stahl, S. *Psicofarmacología Esencial. Bases Neurocientíficas y Aplicaciones Clínicas*, Ed. Planeta, Buenos Aires, 1998, pp. 206-235.
3. Litter, M. *Farmacología*. Ateneo – Argentina. Cuarta Edición, 1974, pp. 397-399.
4. Kilts, C. Potential New Drug Delivery Systems for Antidepressants: An Overview. *J. Clin. Psychiatry*, **2003**, *64*, 31-33.
5. Steiner, G.; Franke, A.; Hädicke, E.; Lenke, D.; Teschendorf, H.J.; Hofmann, H.P.; Kreiskott, H. and Worstmann, W. *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 1877-1888.
6. Wikström, H.V.; Mensonides-Harsema, M.M.; Cremers, T.I.F.H.; Moltzen, E.K. and Arnt, J. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 3280-3285.
7. Lee, J.Y.; Bang, S.H.; Lee, S.J.; Song, Y.S.; Jin, C.; Park, H. and Lee, Y.S. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2002**, *23*, 1623-1628.
8. Andrés, J.I.; Alcázar, J.; Alonso, J.M.; Díaz, A.; Fernández, J.; Gil, P.; Iturrino, L.; Matesanz, E.; Meert, T.F.; Megens, A. and Sipido, V.K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 243-248.
9. García Ruano, J.L.; Andrés Gil, J.I.; Fraile, A.; Martín Castro, A.M. and Martín, M.R. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 4653-4656.
10. Houlihan, W.J. U.S. 4,180,671 (1979). Chem. Abstr. **1980**, *92*, 163971f.
11. Pestellini, V.; Viti, G.; Nannicini, R.; Borsini, F.; Furio, M.; Lecci, A.; Volterra G. and Meli, A. *Eur. J. Med. Chem.*, **1988**, *23*, 473-476.
12. Viti, G.; Giannotti, D.; Altamura, M.; Ricci, R.; Volterra, G.; Lecci, A.; Borsini, F. and Pestellini, V. *Eur. J. Med. Chem.*, **1993**, *28*, 439-445.
13. Suzuki, Y.; Kunio, T.; Nobuyoshi, M.; Yukio, H.; Tadaharu, W.; Katsuhiko, M.; Takashi, M. and Satoru, F. Jpn. Kokai Tokio Koho 79, 122,286 (1979). Chem. Abstr. **1980**, *92*, 110879a.
14. Dunn, J.P.; Muchowski, J.M. and Nelson, P.H. *J. Med. Chem.*, **1981**, *24*, 1097-1099.

15. Joergensen, T.K.; Andersen, K.E.; Andersen, H.S.; Hohlweg, R.; Madsen, P. and Olsen, U.B. PCT Int. Appl. WO 96 31,497 (1996). Chem. Abstr. **1997**, *126*, 8146t.
16. Shimamura, H.; Koji, T. and Takehiko, Y. Chem. Abstr. **1999**, *134*, 353305.
17. [Http://apps1.niaid.nih.gov/](http://apps1.niaid.nih.gov/); Visitada 18-10-2005. *Non-nucleoside rt Inhibitors Dibenzo[b,e]azepines; Bayer ag/Hoechst ag*
18. He, Y.; Chang, H.M.; Lau, Y.K.; Cui, Y.X.; Wang, R.J.; Mak, T.C.W.; Wong, H.N.C. and Lee, C.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1990**, 3359- 3361.
19. El Ali, B.; Okuro, K.; Vasapollo, G. and Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 4264-4270.
20. Okada, E.; Tomifuji, T.; Tone, H.; Takeuchi, H. and Hojo, M. *Heterocycles*, **1998**, *47*, 143-148.
21. Wrobel, J.; Dietrich, A.; Gorham, B. and Sestanj, K. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 2694-2702.
22. Boger, D.L. and Turnbull, P. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5849-5863.
23. Nargund, P.; Patchett, A.; Bach, A.; Murphy, G. and Smith, G. *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 3103-3127.
24. Oppolzer, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 3833-3834.
25. Safrazbekyan, R.R.; Sukasyan, R.S. and Arzanunts, E.M. *Biol. Zh. Arm.*, **1979**, *32*, 723-728. Chem. Abstr. **1980**, *92*, 209013a.
26. Rolf, H. and Bardrum, N.E. PCT Int. Appl. WO 94,20,472 (1994). Chem. Abstr. **1994**, *121*, 280564d.
27. Wu, G.; Wong, Y.; Steinman, M.; Tormos, W.; Schumacher, D.P.; Love, G.M. and Shutts, B. *Org. Proc. Res. Dev.*, **1997**, *1*, 359-364.
28. Draper, R.W.; Hou, D.; Iyer, R.; Lee, G.M.; Liang, J.T.; Mas, J.L. and Vater, E. *Org. Proc. Res. Dev.*, **1998**, *2*, 186-193.
29. Gala, D.; Dahanukar, V.; Eckert, J.; Lucas, B.; Schumacher, D. and Zavialov, I. *Org. Proc. Res. Dev.*, **2004**, *8*, 754-768.
30. Yepes, P. A. Tesis de Grado. *La alquilación intramolecular de Friedel-Crafts y la oxidación de aminas aromáticas secundarias N-sustituidas- dos metodologías potencialmente útiles en la construcción de los sistemas*

heterocíclicos de la benzo[e]nafto[1,2-b]azepina y la nafto[1,2-b]azepina.
2004, UIS.

31. Palma, A.; Yépez, A. F.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5825-5828.
32. De Koning, C.B.; Michael, J.P. and Rousseau, A.L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 787- 797.
33. Huang, K.S.; Wang, E.C. and Chen, H.M. *J. Chin. Chem. Soc.*, **2004**, *51*, 585-605.
34. Van Otterlo, W.A.L.; Pathak, R. and De Koning, C.B. *Synlett.*, **2003**, *12*, 1859-1861.
35. White, J.; Hrcniar, P.; Stappenbeck, F. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5250-5251.
36. Lednicer, D. and Mitscher, L. *The Organic Chemistry of Drugs Synthesis.* New York. Willey-Interscience Publication, **1978**, Vol. 2, pp. 418-429.
37. Lypacewicz, M.; Poslinska-bucewka, H.; Smolinska, J.; Wasiak, T.; Sosinska, D.; Mostrak, M.; Trzpil, B. and Paszkowski, S. Pol. PL 175,287 (1998). Chem. Abstr. **1999**, *130*, 296698x.
38. Katsuhiko, H.; Yasutaka, N.; Hitoshi, U.; Yoshinobu, M.; Makoto, O. and Tadahiko, K. *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 107-117.
39. Ogawa, A. Jpn. Kokai Tokio Koho JP 07,242,669 (1995). Chem. Abstr. **1996**, *124*, 87041q.
40. Hansen, K.; Thogersen, H. and Hansen, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 2951-2954.
41. Werner, L.H.; Ricca, S.; Mohacsi, E.; Rossi, A. and Arya, V.P. *J. Med. Chem.*, **1965**, *8*, 74-80.
42. Sasakura, K. and Sugasawa, T. *Heterocycles*, **1981**, *15*, 421-425.
43. Orlek, B.S. and Crowe, E.A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 2775-2778.
44. Pawar, V.G.; Bhusare, S.R.; Pawar, R.P. and Bhawal, B.M. *Synthetic Comm.*, **2002**, *32*, 1929-1936.
45. Warawa, E.; Migler, B.; Ohnmacht, C.; Needles, A.; Gatos, G.; McLaren, F.; Nelson, C. and Kirkland, K. *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 372-389.
46. Brooke, G. and Matthews, S. *J. Fluor. Chem.*, **1988**, *40*, 109-117.

47. Adams, R. The Claisen Rearrangement. Organic Reactions. New York, John Wiley, 1949, Vol. II, pp. 2-8.
48. Bennett, G. *Synthesis*, **1977**, 589-606.
49. Bartlett, P. *Tetrahedron*, **1980**, 36, 2-72.
50. Blechert, S. *Synthesis*, **1989**, 71- 82.
51. Hurd, D. and Pollack, M. *J. Org. Chem.*, **1939**, 3. 550-569.
52. Kincaid, J. and Tarbell, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, 61, 3085-3089.
53. Rhoads, S.; Raulins, R. and Reynolds. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 3456-3463.
54. Conroy, H. and Firestone, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 2530- 2531.
55. Curtin, D. and Johnson, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 2276-2277.
56. Carnahan, F. and Hurd, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1930**, 52, 4586-4595.
57. Marcinkiewicz, S; Green, J. and Mamalis, P. *Tetrahedron*, **1961**, 14, 208-222.
58. Anderson, W. and Lai, G. *Synthesis*, **1995**, 1287-1290.
59. Hill, R. and Katri, H. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 45, 4337-4340.
60. Takamatsu, N.; Inoue, S. and Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 12, 4661-4664.
61. Krowicki, K.; Paillous, N.; Riviere, M. and Lattes, A. *J. Heterocycl. Chem.*, **1976**, 13, 555-560.
62. Jolidon, S. and Hansen, H. *Helv. Chim. Acta*, **1977**, 60, 978.
63. Sreekumar, R. and Padmakumar, R. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5281-5282.
64. Hurd, C. and Jenkins, W. *J. Org. Chem.*, **1957**, 22, 1418-1423.
65. Isono, K.; Asahi, K. and Susuki, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 7490-7505.
66. Isono, K.; Asahi, K. and Susuki, S. *Heterocycles*, **1979**, 13, 333.
67. Shenbagamurty, P.; Smith, H.; Becker, J.; Naider, F. and Steifeld, A. *J. Med. Chem.*, **1983**, 26, 1518-1522.
68. Shenbagamurty, P.; Smith, H.A.; Becker, J. and Naider, F. *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 802-809.
69. LeBel, N.; Post, M. and Whang, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 3759-3767.
70. Chang, M.; Sims, J. and Houk, N. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4445-4448.
71. Firestone, A. *Tetrahedron*, **1977**, 33, 3009-3039.
72. Firestone, A. *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 2285-2290.

73. Firestone, A. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2181-2191.
74. Ray, S.; Dwivedy, I.; Singh, A. and Singh, M. *Steroids*, **1993**, *58*, 69-73.
75. Back, T.; Chau, J. and Parvez, M. *Synthesis*, **1995**, 162-164.
76. Houk, N. and Sims, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 5798-5800.
77. Kakisawa, H.; Kusumi, T. and Iwashita, T. *Chem. Lett.*, **1979**, 917-950.
78. Williams, G.; Roughley, S.; Davies, J. and Holmes A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 4900-4901.
79. Ooi, H.; Urushibara, A.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y. and Hatakeyama. S. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 953-955.
80. Sustmann, R. *Pure Appl. Chem.*, **1974**, *40*, 569- 574.
81. Holmes, A.; Williams, G.; Roughley, S. and Davies, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 4900-4901.
82. Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.*, **1993**, 51-70.
83. Hoffmann, W. R. and Endesfelder, A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1986**, 1823-1836.
84. Holmes, A.; Tan, C.; Stork, T. and Feeder, N. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1397-1400.
85. Roush, W.R. and Walts, A.E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 721-723.
86. Baldwin, J. E.; Cutting, J.; Dupont, W.; Kruse, L.; Silberman, L. and Thomas, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, 734-736.
87. Saxena, I.; Borah, R. and Sarma, C. *Ind. J. Chem.*, **2002**, *41B*, 3849-3851.
88. Murahashi, Sh.-I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T. and Watanabe, Sh. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1736-1739.
89. Murahashi, Sh.-I.; Imada, Y. and Ohtake, H. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6170-6172.
90. Gaussian 03, Revision D.1: Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Keith, T.; Petersson, G. A.; Montgomery, J. A.; Raghavachari, K.; Al-Laham, M. A.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C. Y.; Ayala, P. Y.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Martin, R. L., Fox, D. J.; Binkley, J. S.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. P.; Head-Gordon, M.; Gonzalez, C.; Pople J. A. Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1995**.

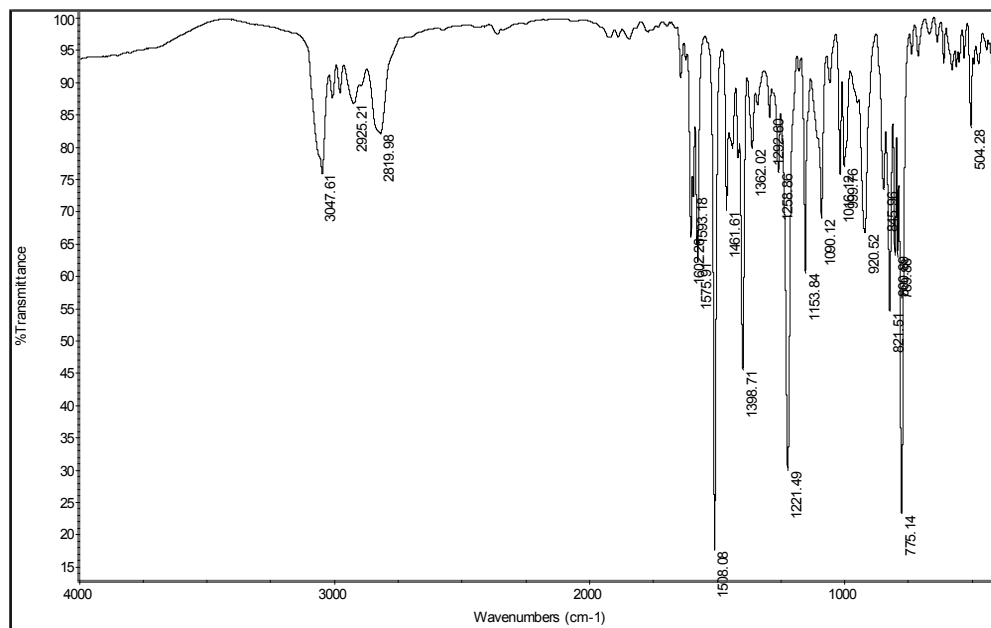
- 91.** Jaimes B, J. Tesis de Maestría. *Extensión de la transposición amino-Claisen a la preparación de derivados de la 6-11-dihidrodibenzo[b,e]azepina*. 2004, UIS.
- 92.** Palma, A.; Barajas, J.; Kouznetsov, V.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. *Synlett.*, **2004**, *15*, 2721-2724.

ANEXOS

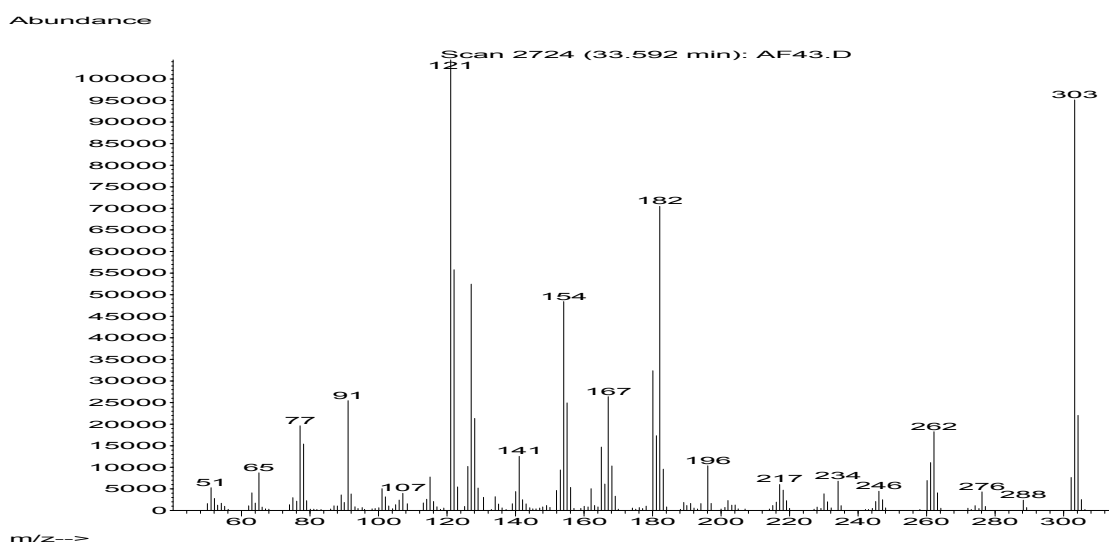
**(ESPECTROS DE INFRARROJO,
GC-MS, RMN ^1H , ^1H , ^1H -COSY, HSQC
Y NOESY)**

ANEXOS 1 Y 2: Espectros de IR, GC-MS, RMN ^1H , ^1H , ^1H -COSY de las *N*-alil-*N*-bencilo sustituido- α -naftilaminas **2c** y **2j**.

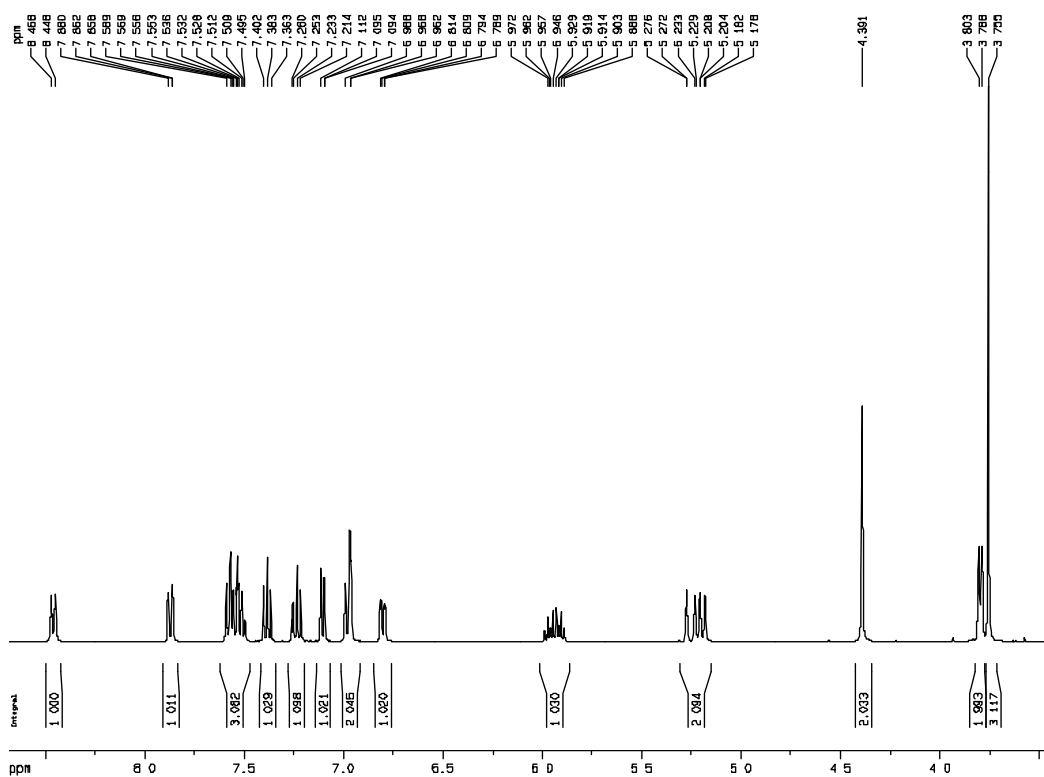
Anexo 1.1. Espectro de infrarrojo de la *N*-Alil-*N*-(3-metoxibencil)- α -naftilamina **2c**



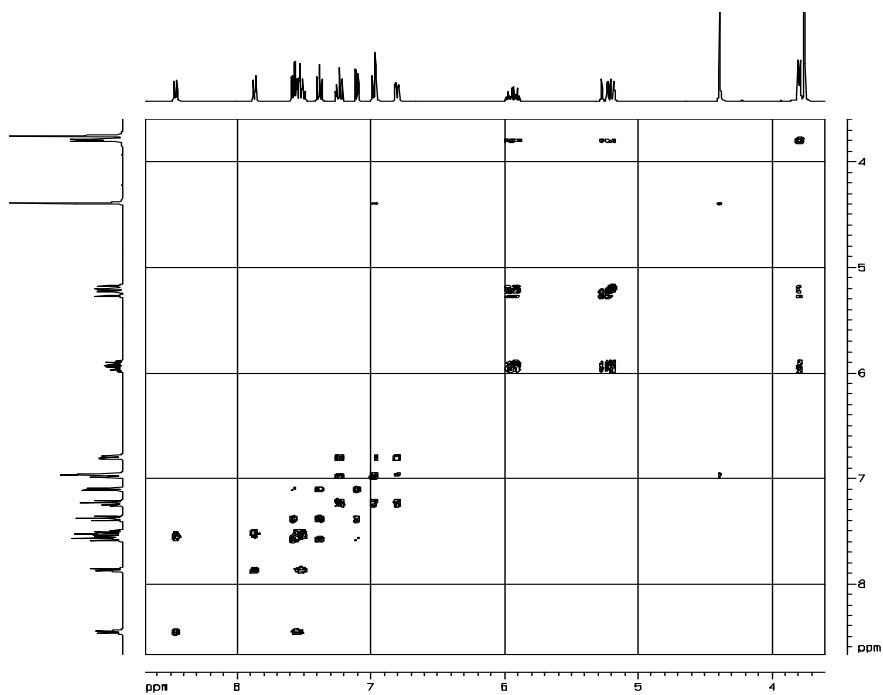
Anexo 1.2. Espectro de masas de la *N*-Alil-*N*-(3-metoxibencil)- α -naftilamina **2c**



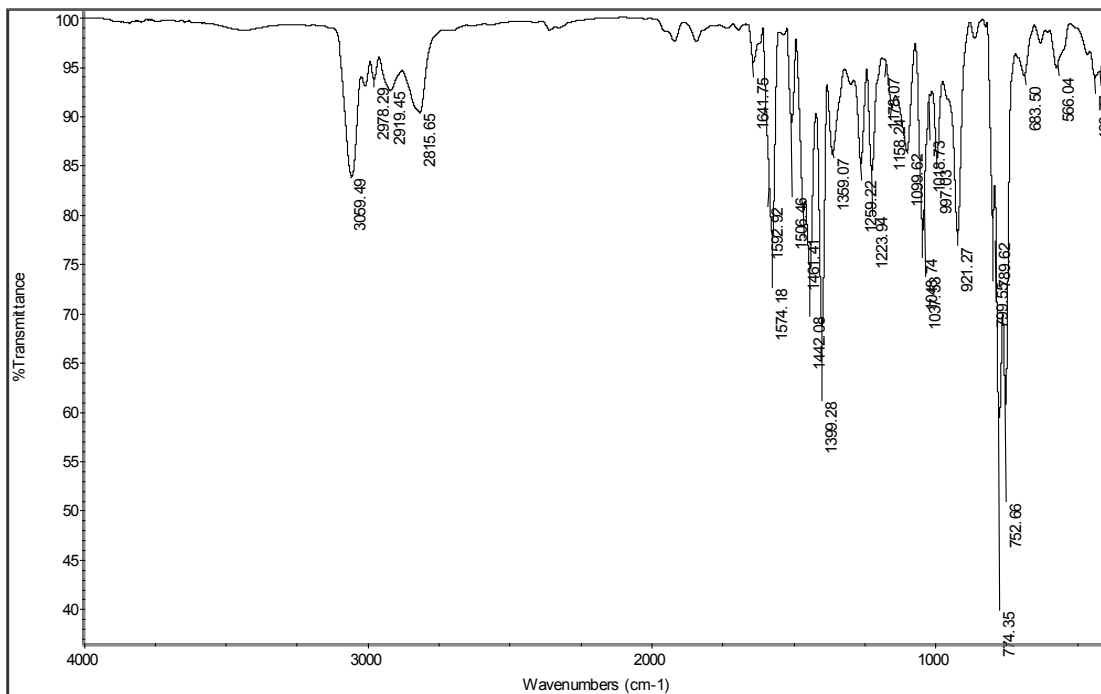
Anexo 1.3. Espectro de RMN ^1H de la *N*-Alil-*N*-(3-metoxibencil)- α -naftilamina **2c**



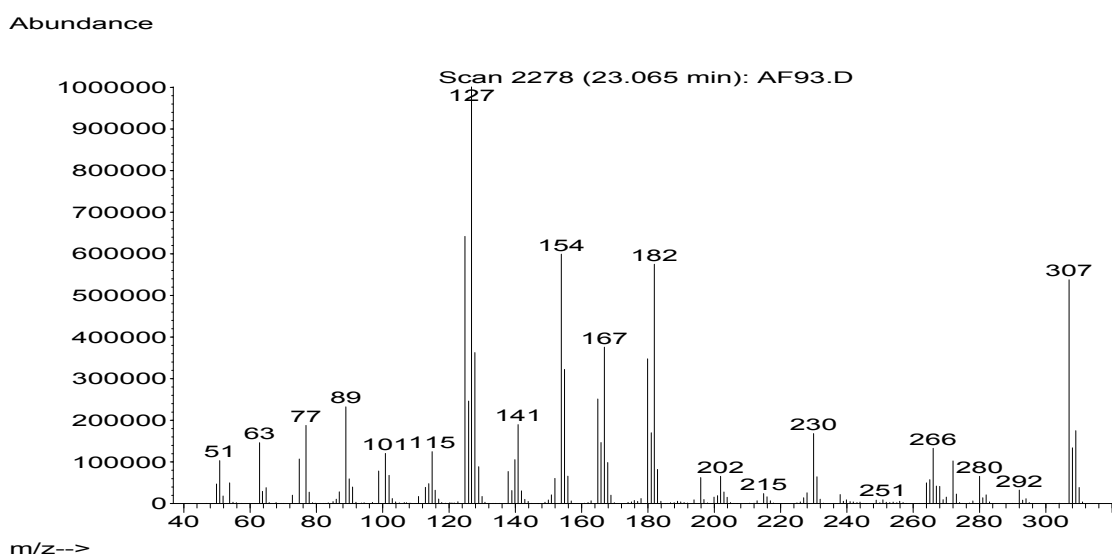
Anexo 1.4. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la *N*-Alil-*N*-(3-metoxibencil)- α -naftilamina **2c**



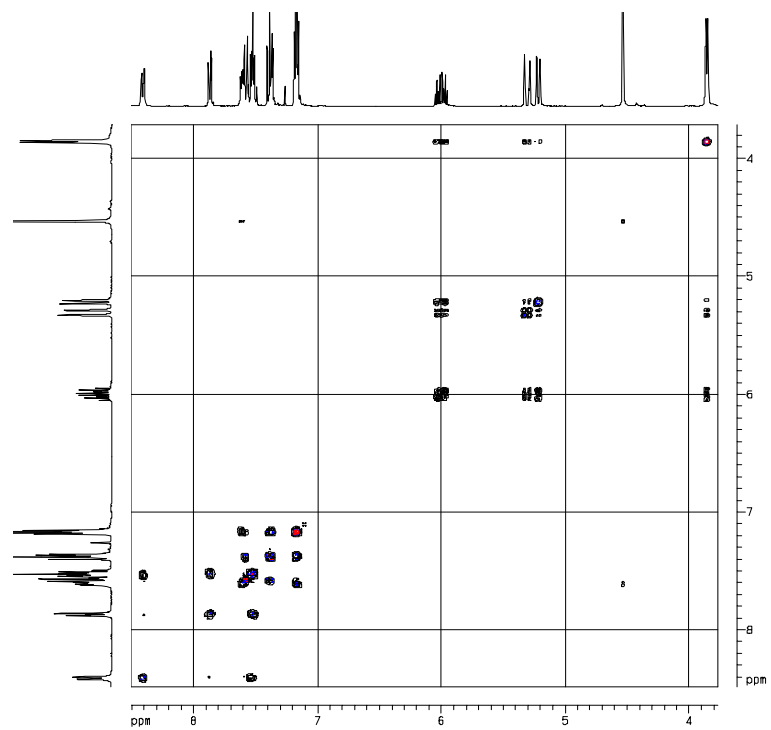
Anexo 2.1. Espectro de infrarrojo de la *N*-Alil-*N*-(2-clorobencil)- α -naftilamina **2j**.



Anexo 2.2. Espectro de masas de la *N*-Alil-*N*-(2-clorobencil)- α -naftilamina **2j**.

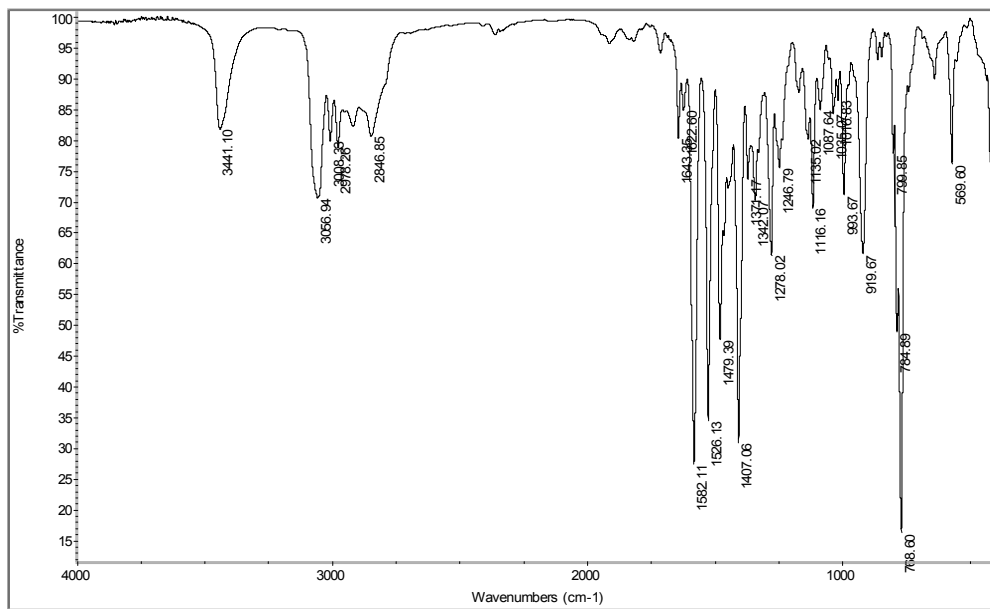


Anexo 2.3. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la *N*-Alil-*N*-(2-clorobencil)- α -naftilamina **2j**.

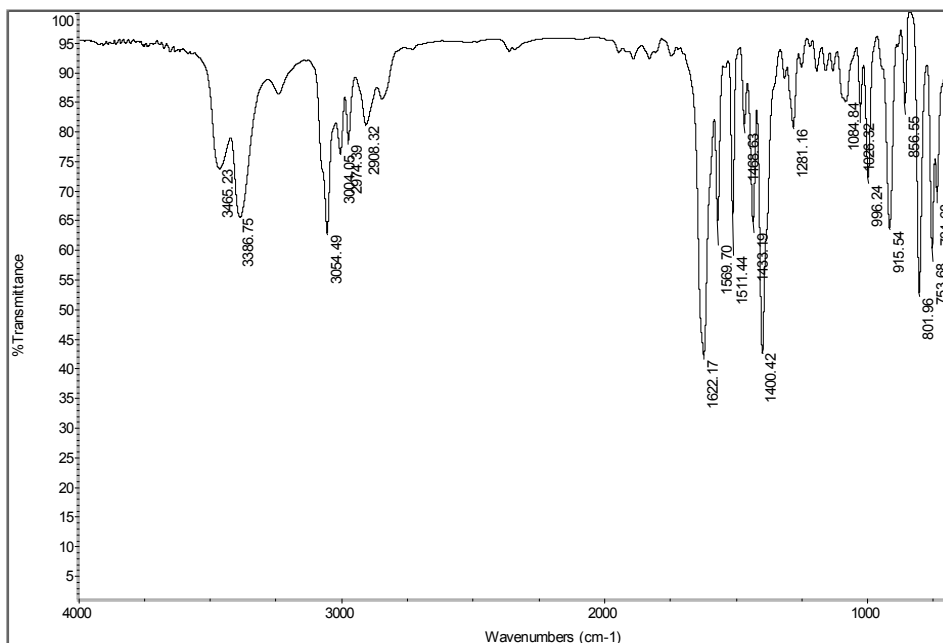


ANEXO 3: Espectros de IR de la *N*-alil- α -naftilamina **4** y la β -Alil- α -naftilamina **5**

Anexo 3.1. Espectro de infrarrojo de la *N*-alil- α -naftilamina **4**

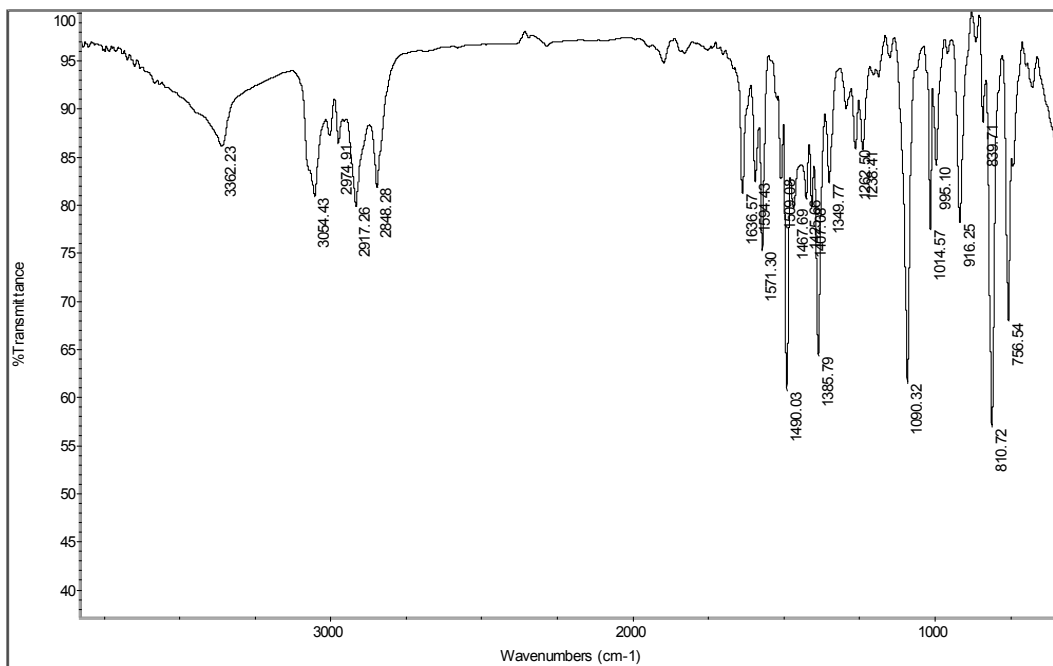


Anexo 3.2. Espectro de infrarrojo de la β -Alil- α -naftilamina **5**

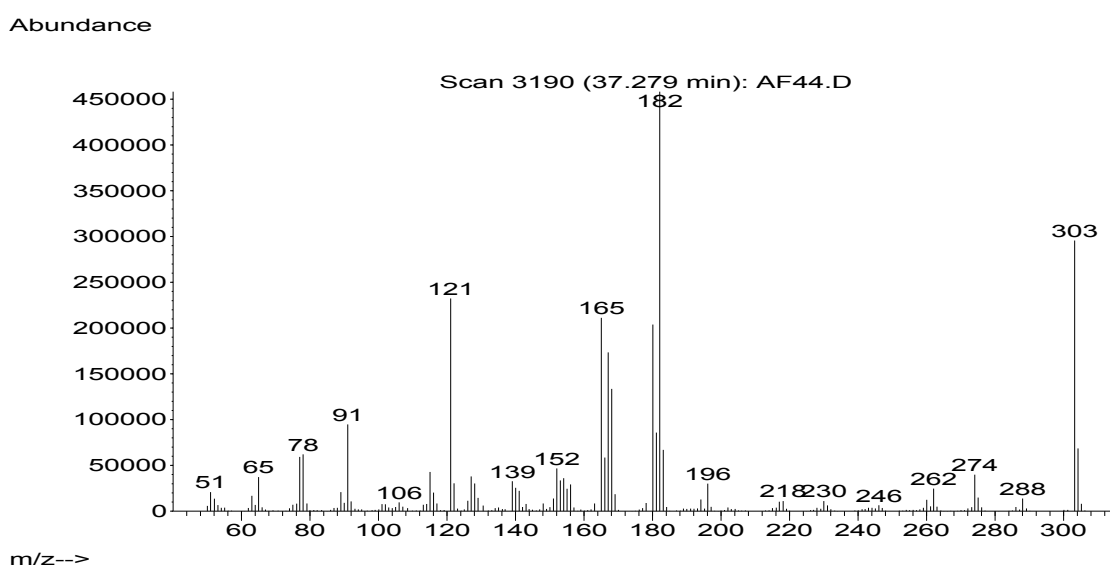


ANEXOS 4 Y 5: Espectros de IR, GC-MS, RMN ¹H, ¹H,¹H-COSY, HSQC de las β-alil-N-bencilo sustituido-α-naftilaminas 3c y 3j.

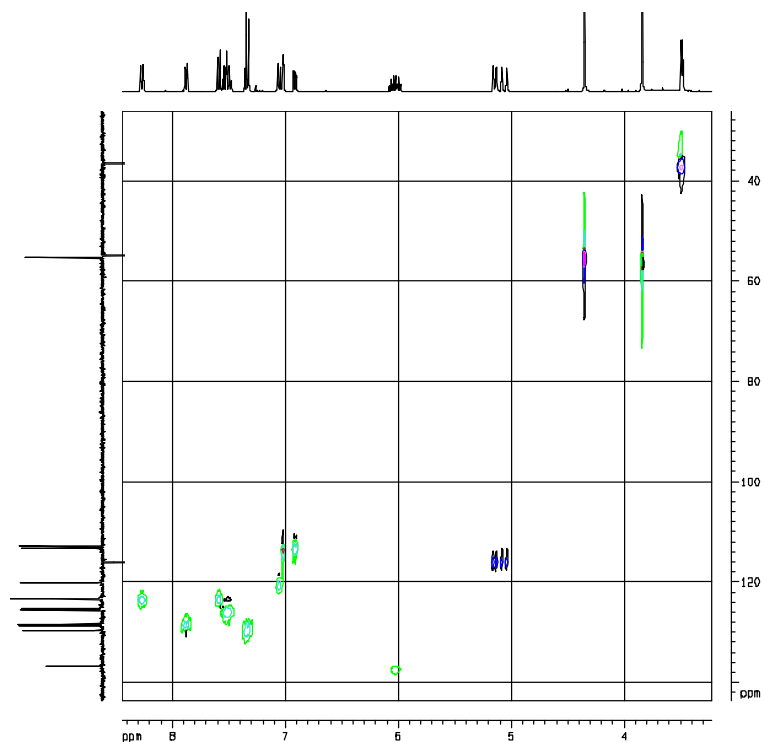
Anexo 4.1. Espectro de infrarrojo de la β-Alil-N-(3-metoxibencil)-α-naftilamina 3c.



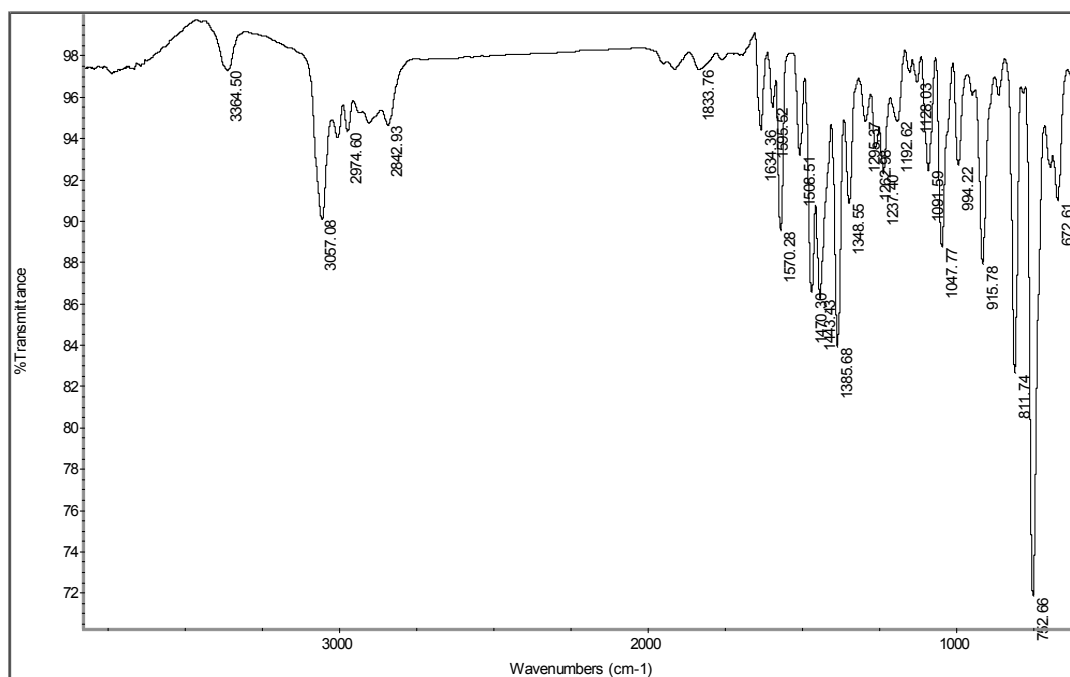
Anexo 4.2. Espectro de masas de la β-Alil-N-(3-metoxibencil)-α-naftilamina 3c.



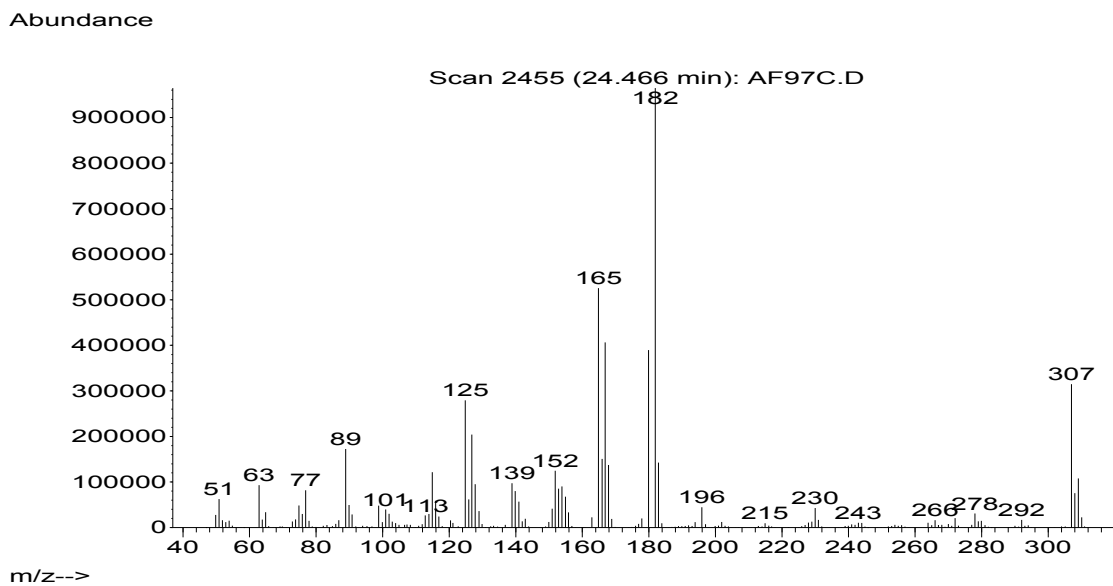
Anexo 4.3. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la β -Alil-N-(3-metoxibencil)- α -naftilamina **3c**.



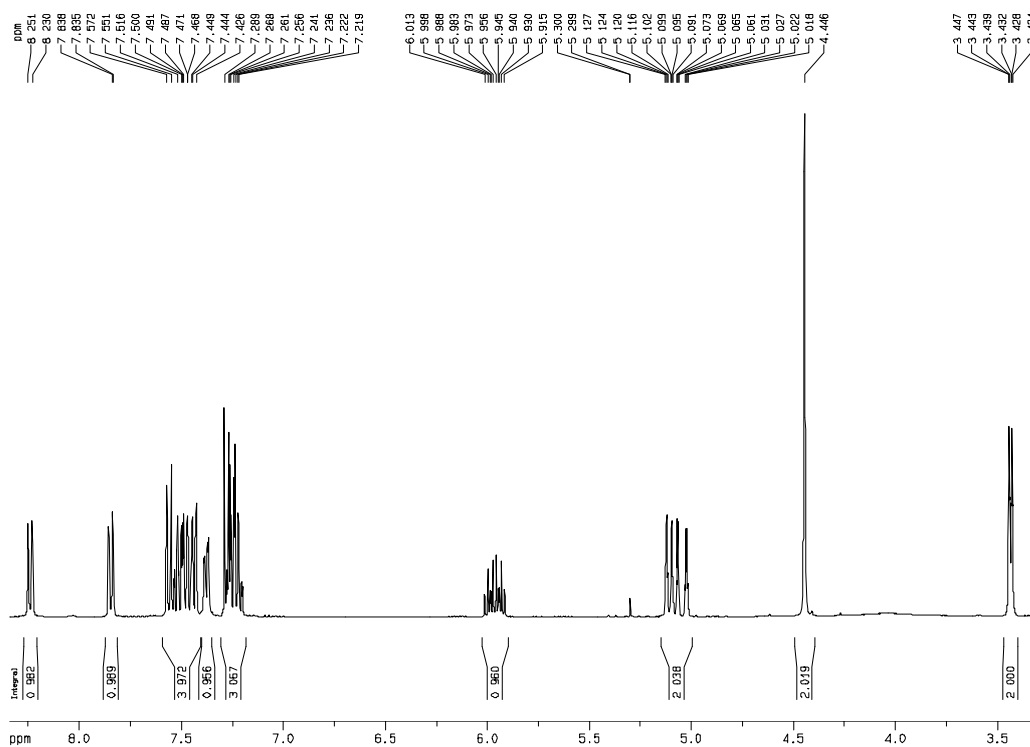
Anexo 5.1. Espectro de infrarrojo de la β -Alil-N-(2-clorobencil)- α -naftilamina **3j**.



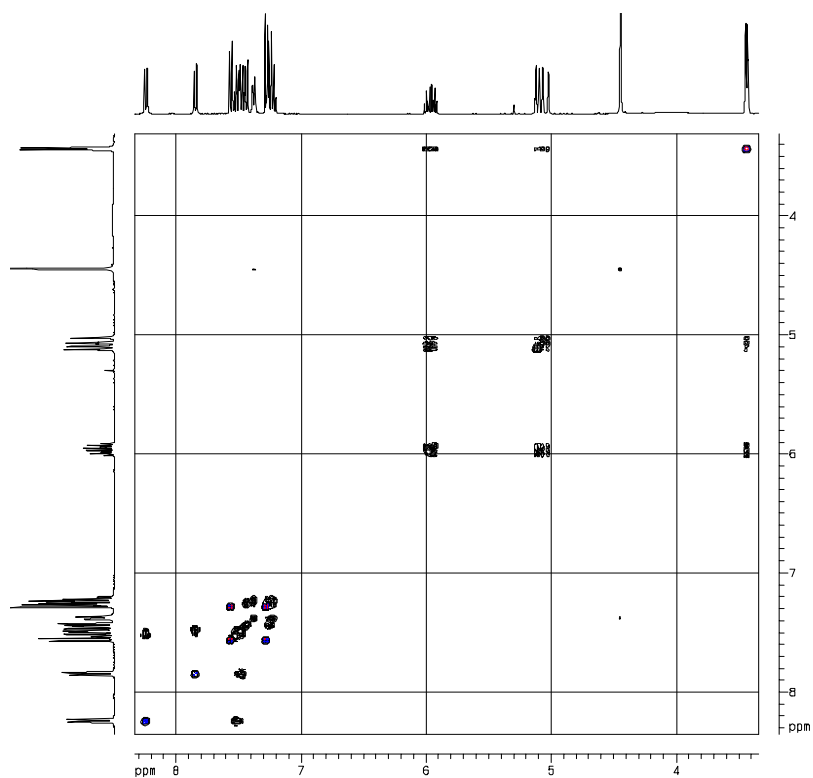
Anexo 5.2. Espectro de masas de la β -Alil-*N*-(2-clorobencil)- α -naftilamina **3j**.



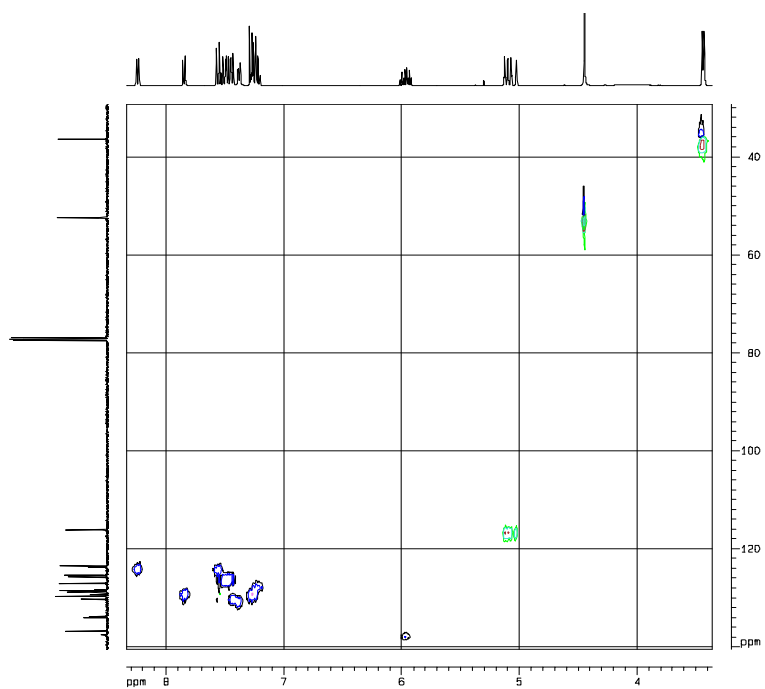
Anexo 5.3. Espectro de RMN ^1H de la β -Alil-*N*-(2-clorobencil)- α -naftilamina **3j**.



Anexo 5.4. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la β -Alil-*N*-(2-clorobencil)- α -naftilamina **3j**.

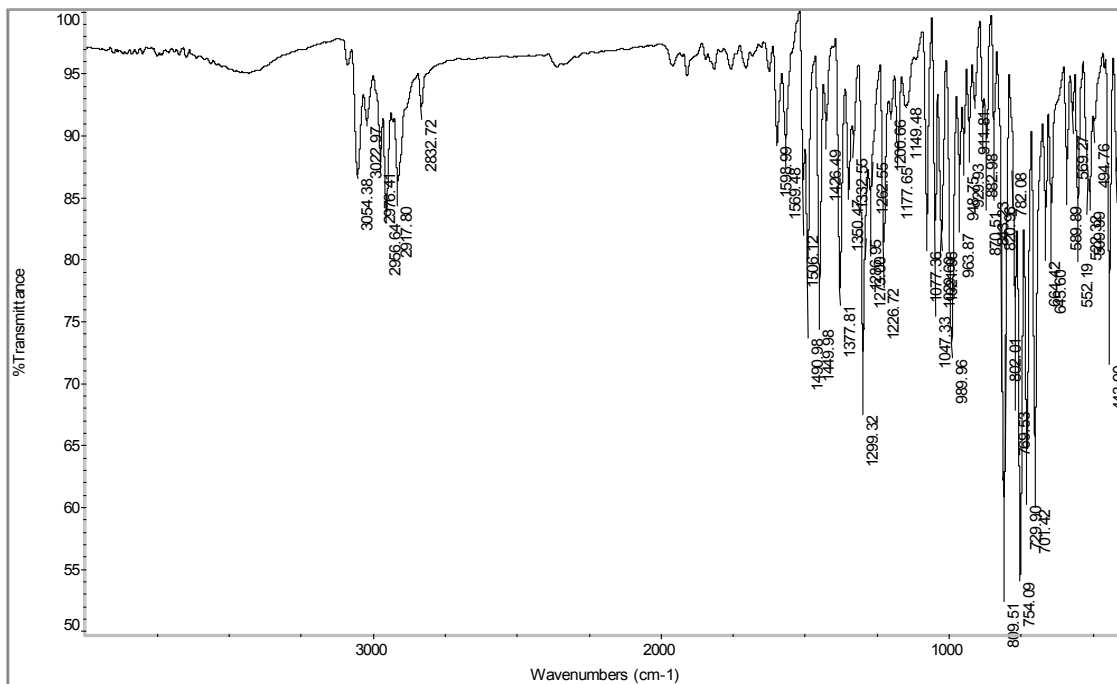


Anexo 5.5. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la β -Alil-*N*-(2-clorobencil)- α -naftilamina **3j**.

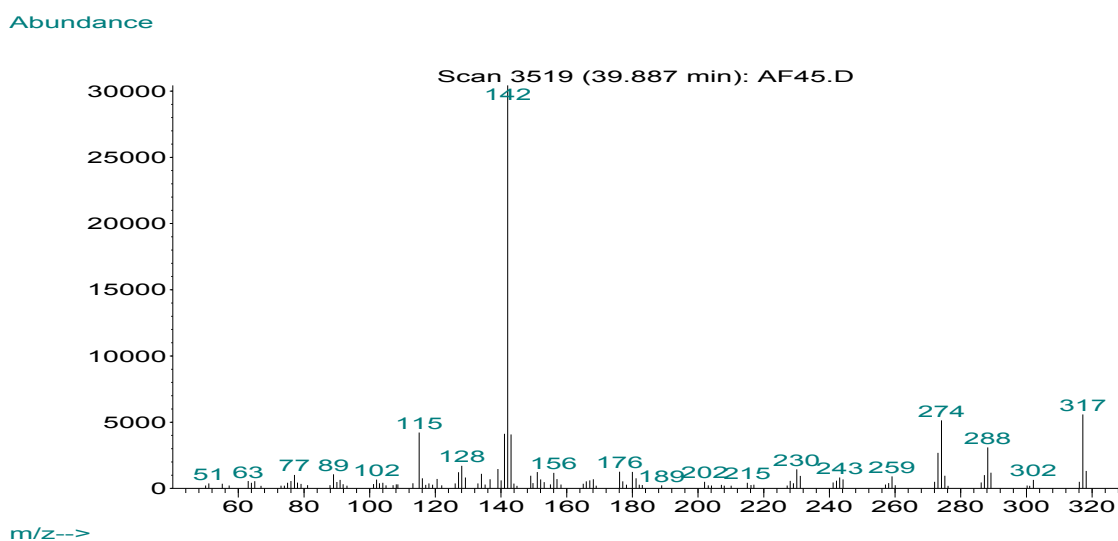


ANEXOS 6 Y 7: Espectros de IR, GC-MS, RMN ^1H , ^1H , ^1H -COSY, HSQC, NOESY de las las *exo*-2-arilo-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **6c y **6j**.**

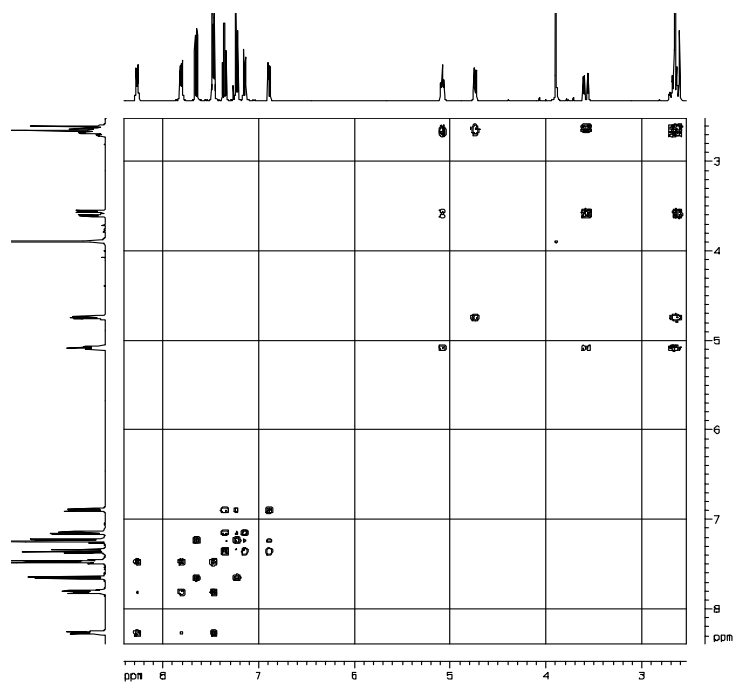
Anexo 6.1. Espectro de infrarrojo de la *exo*-2-(3'-Metoxifenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **6c**.



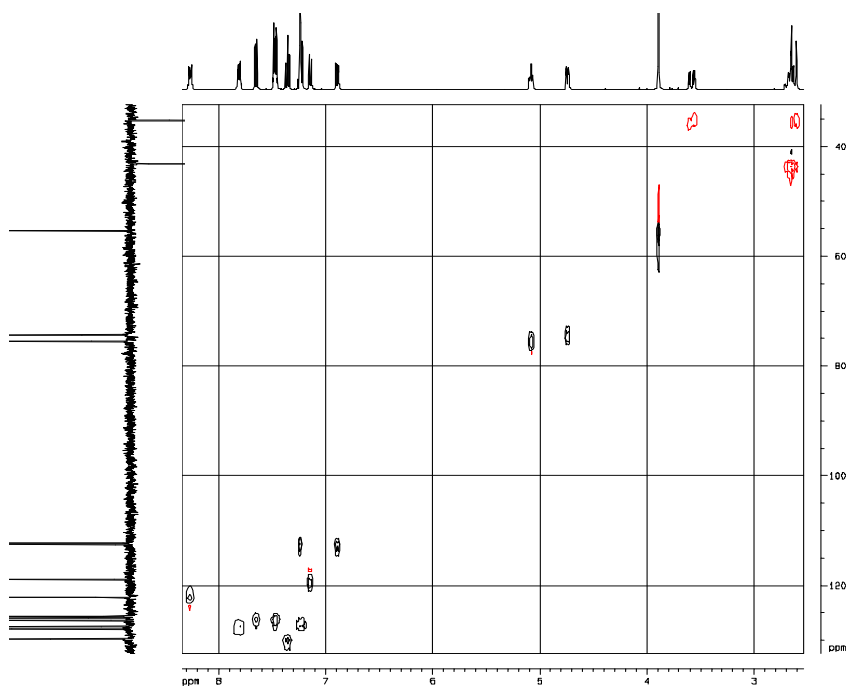
Anexo 6.2. Espectro de masas de la *exo*-2-(3'-Metoxifenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **6c**.



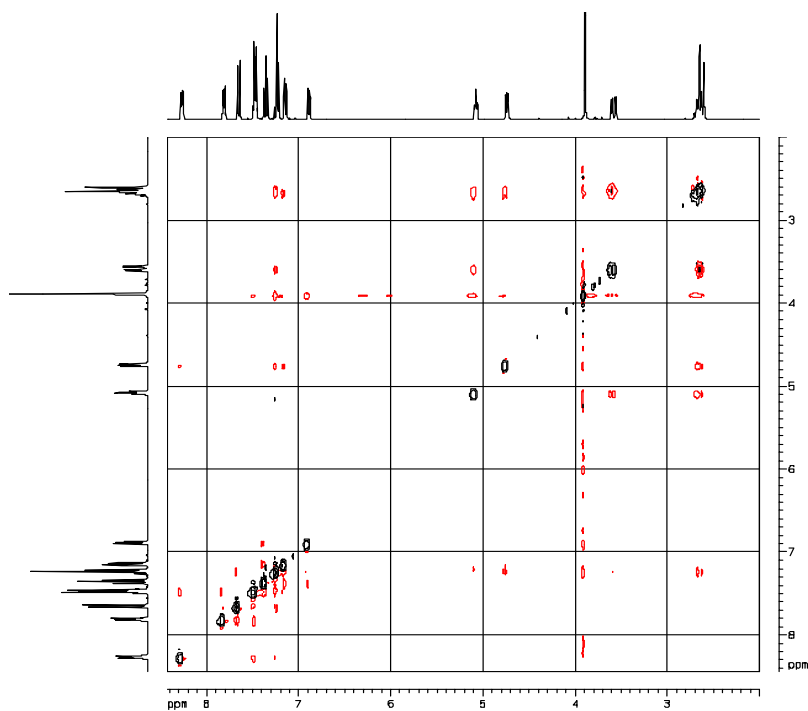
Anexo 6.3. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la *exo*-2-(3'-Metoxifenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **6c**.



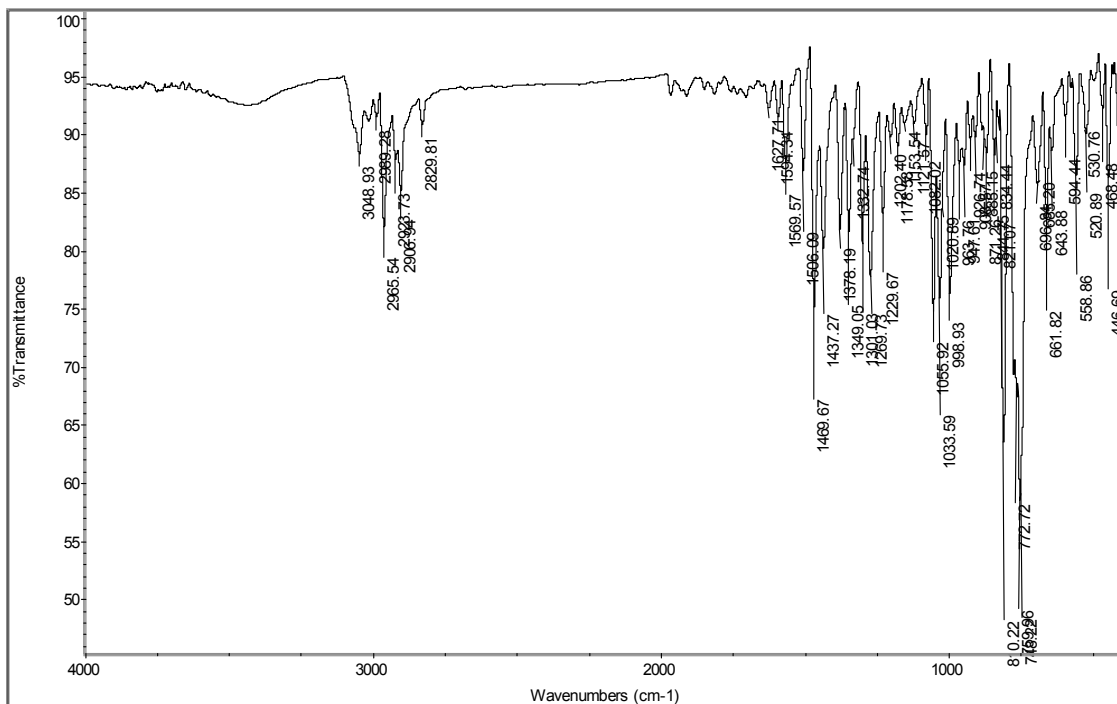
Anexo 6.4. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *exo*-2-(3'-Metoxifenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **6c**.



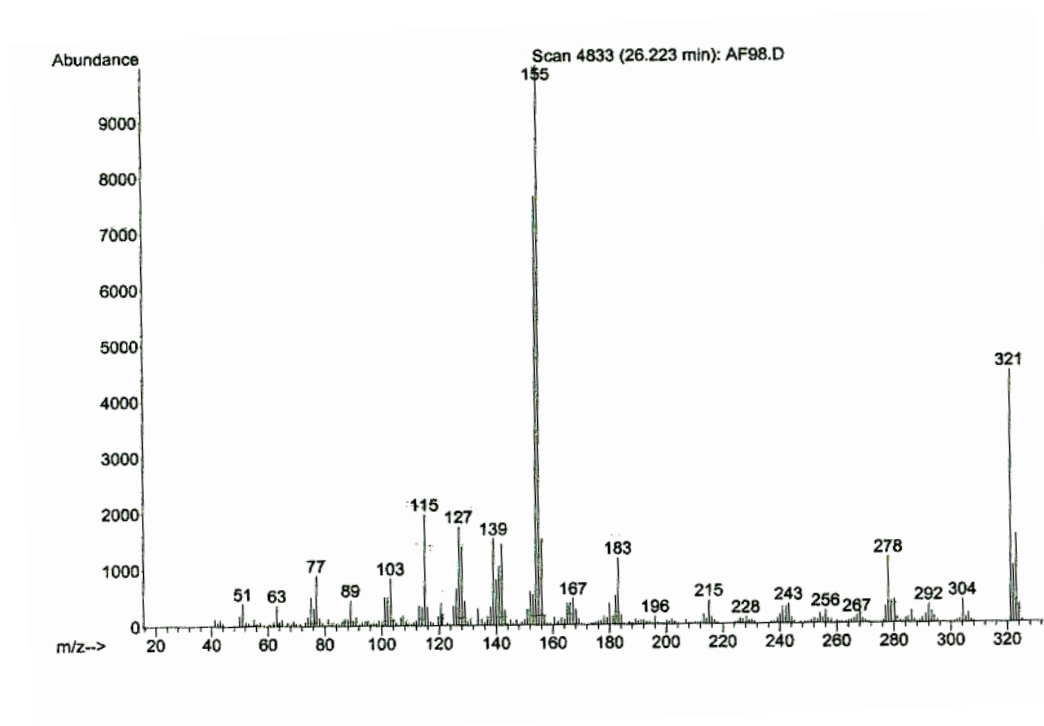
Anexo 6.5. Espectro de NOESY de la *exo*-2-(3'-Metoxifenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **6c**.



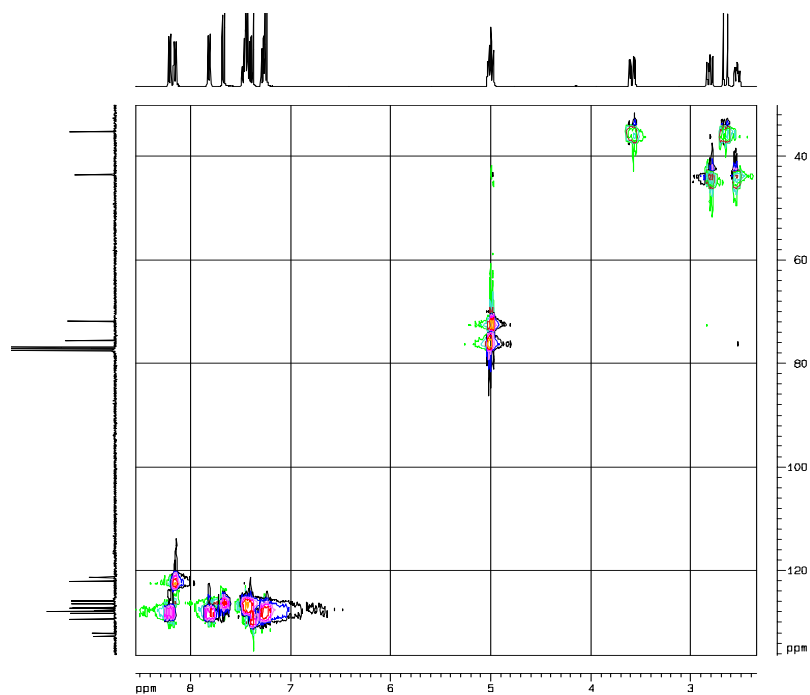
Anexo 7.1. Espectro de infrarrojo de la *exo*-2-(2'-Clorofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **6j**.



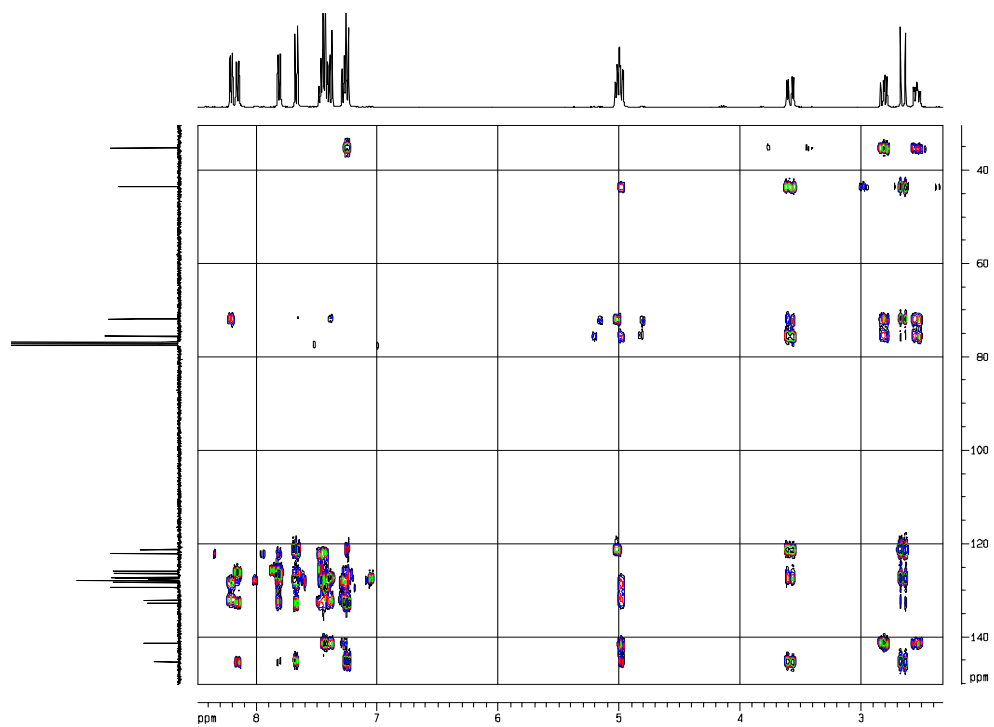
Anexo 7.2. Espectro de masas de la *exo*-2-(2'-Clorofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **6j**.



Anexo 7.3. Espectro correlación heteronuclear HSQC de la *exo*-2-(2'-Clorofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **6j**.

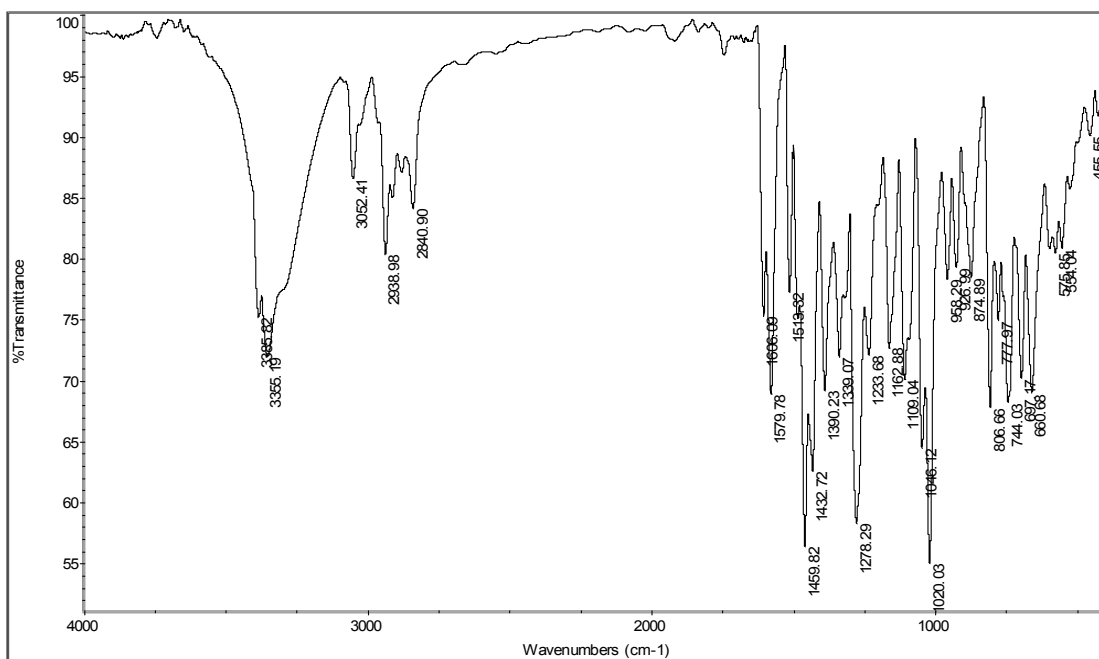


Anexo 7.4. Espectro NOESY de la *exo*-2-(2'-Clorofenil)-1,4-epoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **6j**.

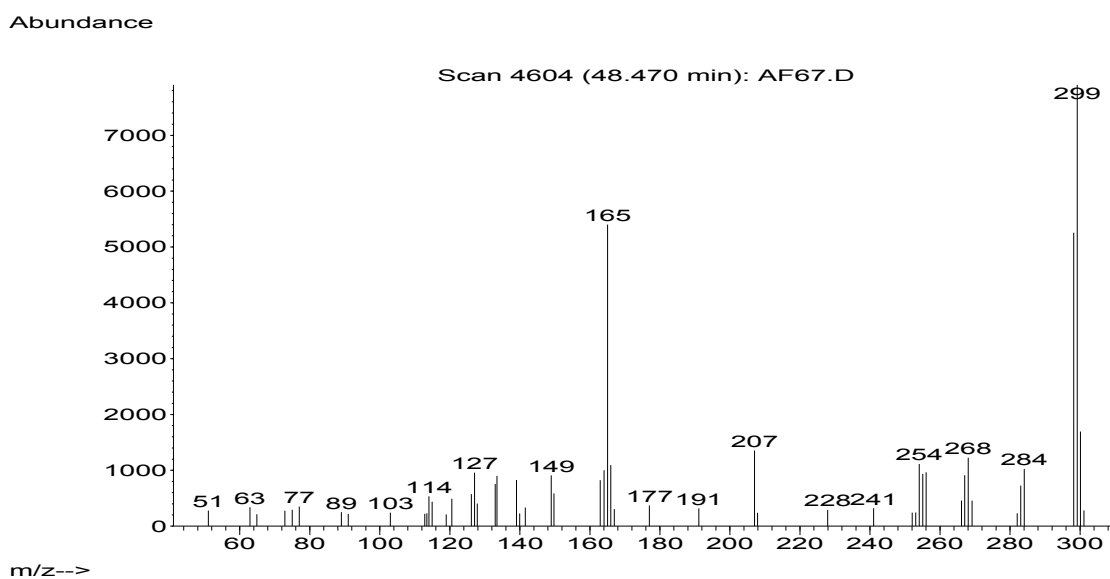


ANEXOS 8 Y 9: Espectros de IR, GC-MS, RMN ¹H, ¹H,¹H-COSY, HSQC, NOESY de las *cis*-2-*aril*-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas 7a-l

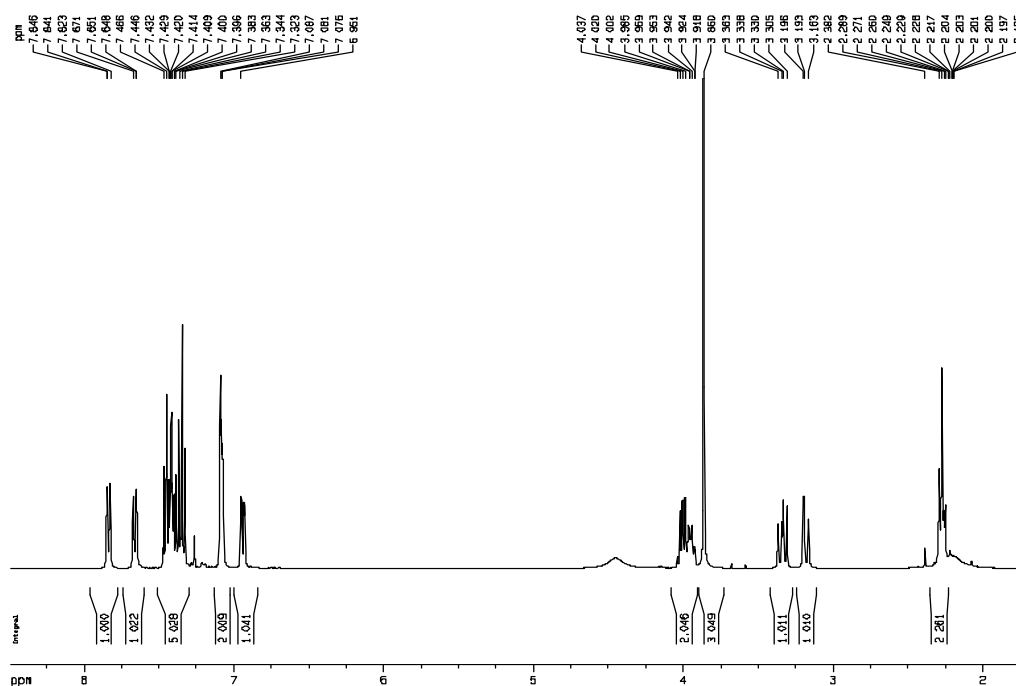
Anexo 8.1. Espectro de infrarrojo de la *cis*-2-(3'-Metoxifenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina 7c



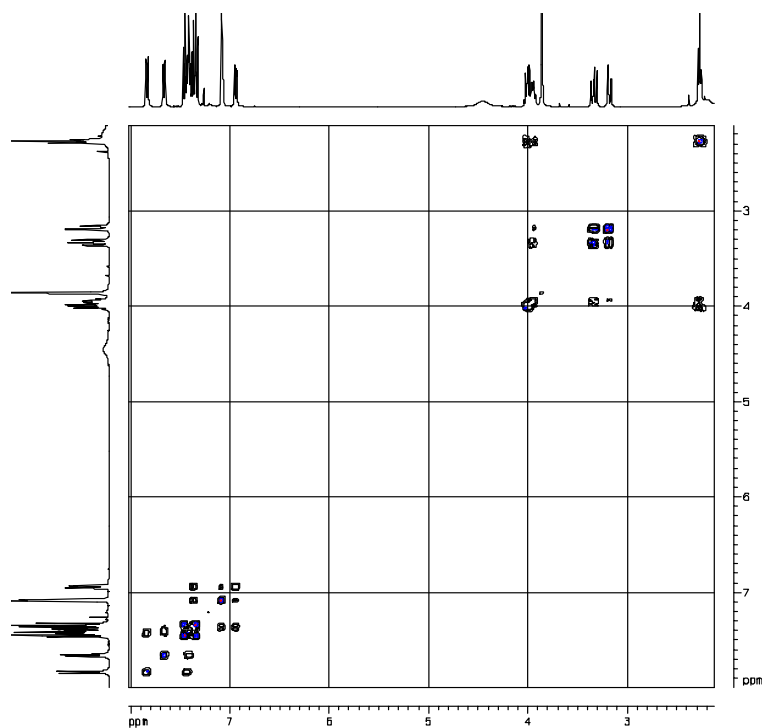
Anexo 8.2. Espectro de masas de la *cis*-2-(3'-Metoxifenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina 7c



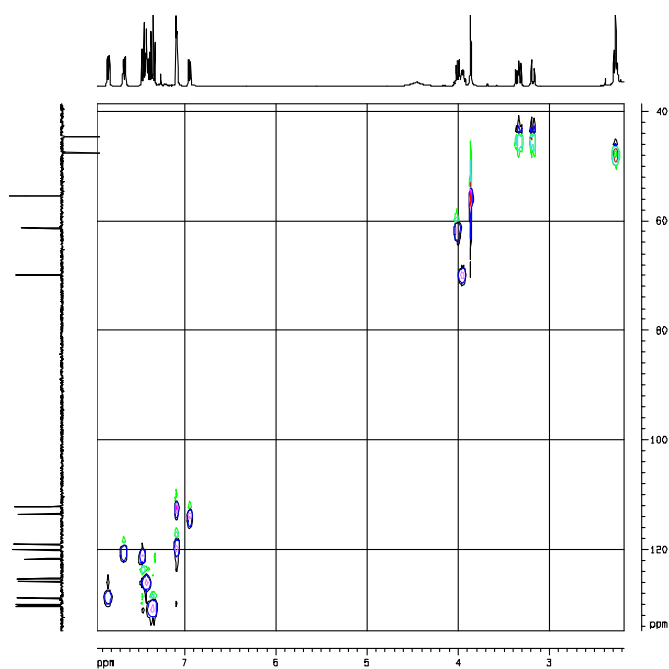
Anexo 8.3. Espectro de RMN ^1H de la *cis*-2-(3'-Metoxifenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **7c**



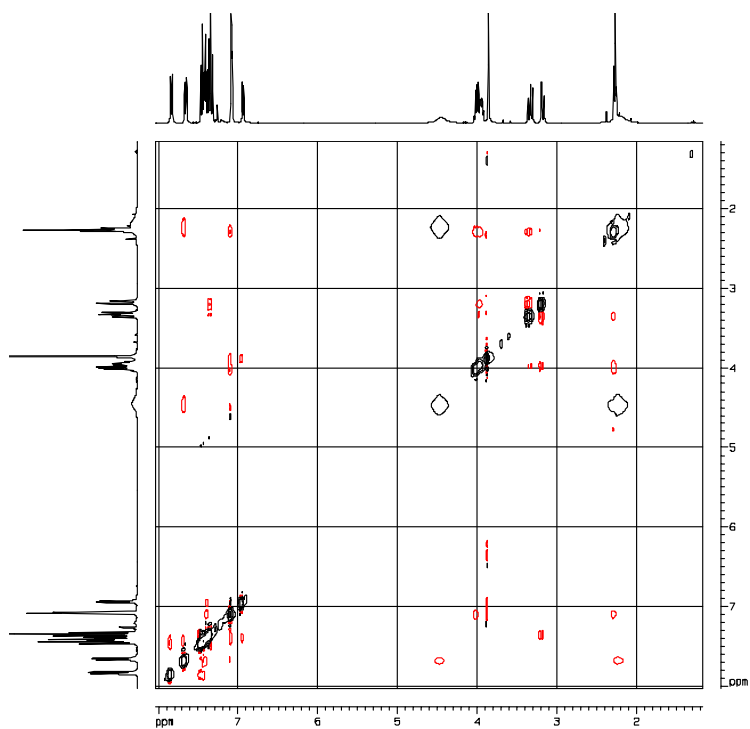
Anexo 8.4. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la *cis*-2-(3'-Metoxifenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **7c**



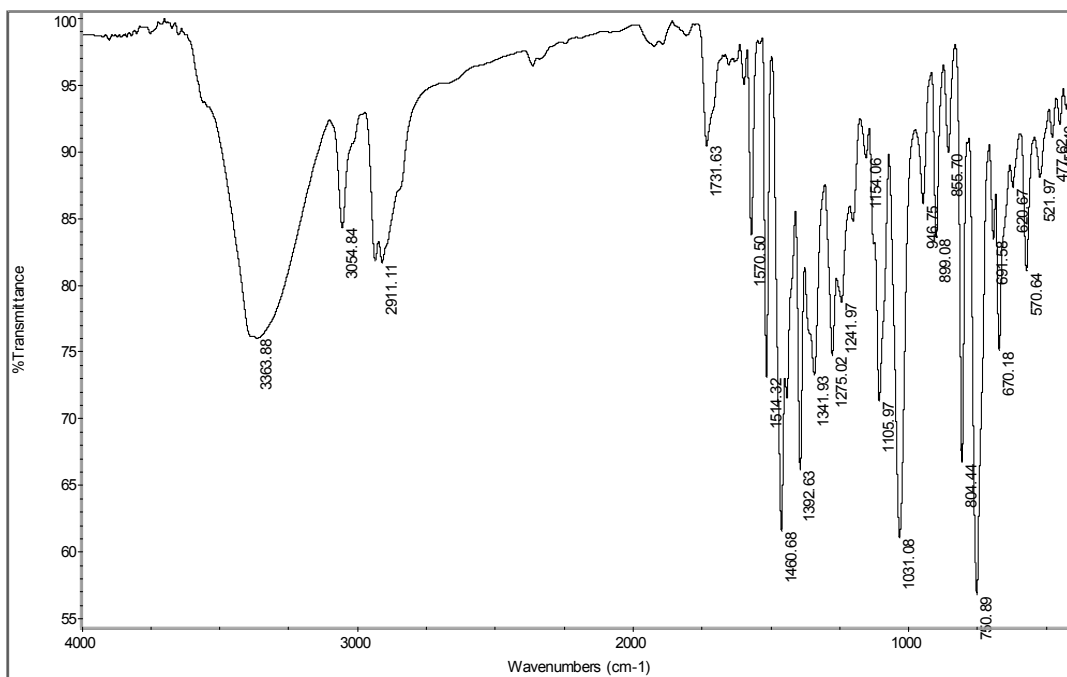
Anexo 8.5. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *cis*-2-(3'-Metoxifenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **7c**



Anexo 8.6. Espectro de NOESY de la *cis*-2-(3'-Metoxifenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **7c**

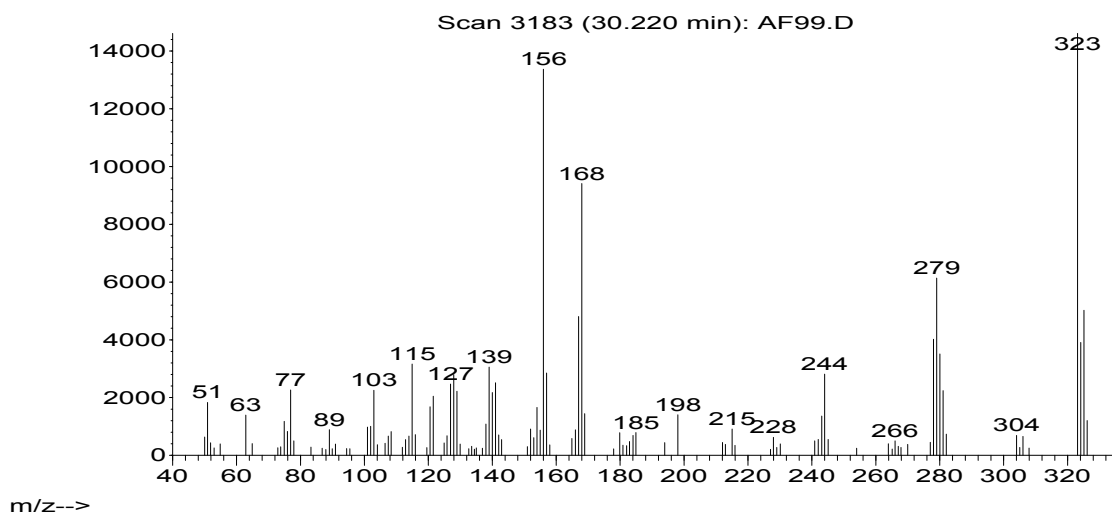


Anexo 9.1. Espectro de infrarrojo de la *cis*-2-(2'-Clorofenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **7j**.

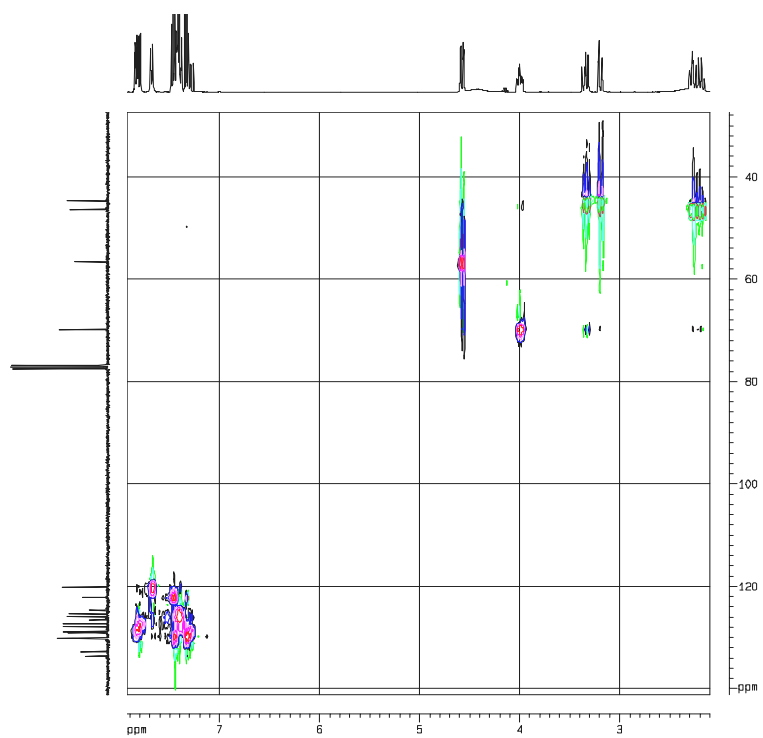


Anexo 9.2. Espectro de masas de la *cis*-2-(2'-Clorofenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **7j**.

Abundance

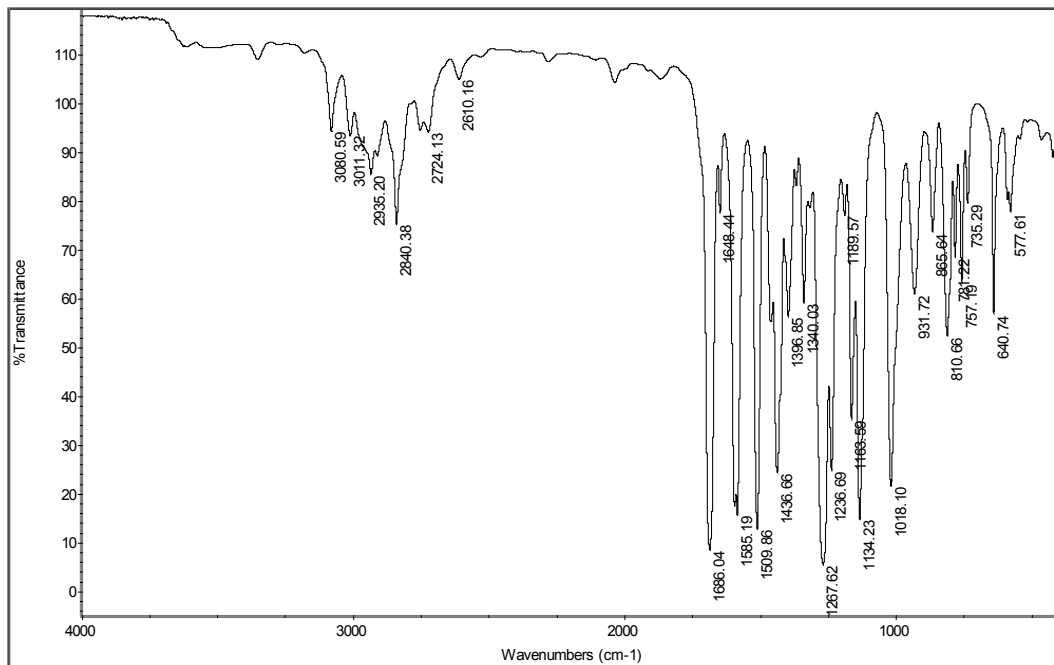


Anexo 9.3. Espectro correlación heteronuclear HSQC de la *cis*-2-(2'-Clorofenil)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina **7j**.

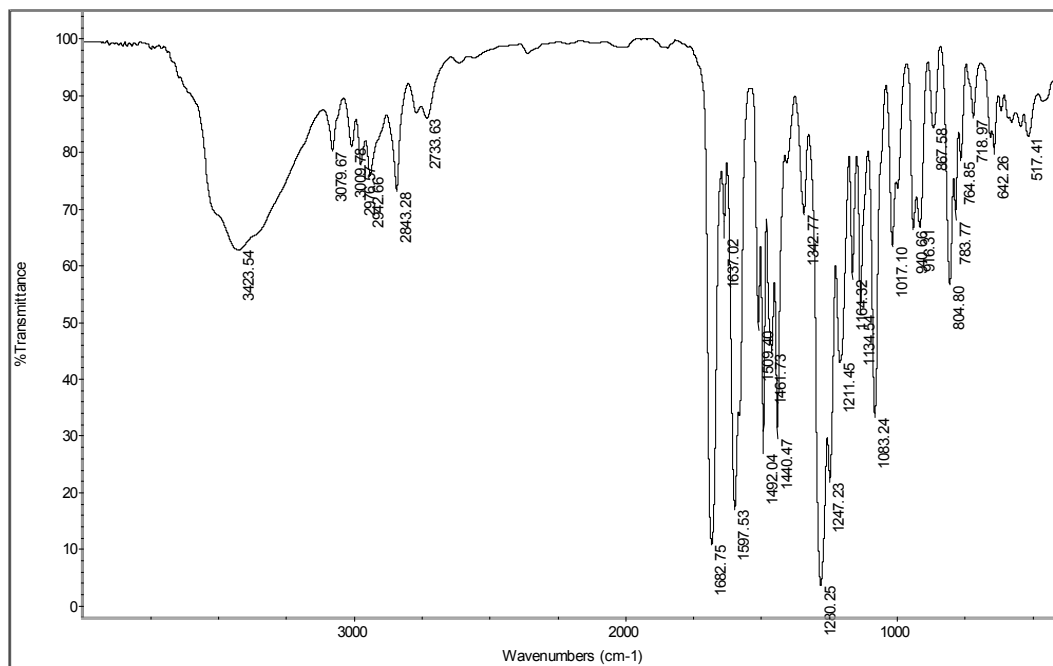


**ANEXO 10: Espectros de IR de la *O*-alilisovainillina 8, la 2-alilisovainillina 9
y el 2-alilveratraldehído 10**

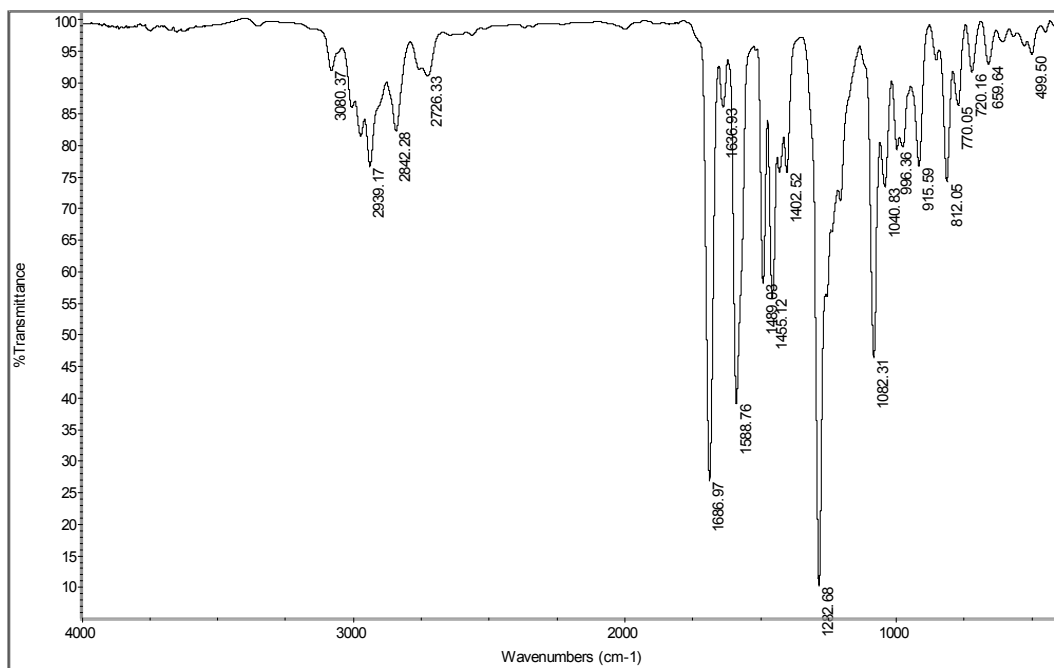
Anexo 10.1 Espectro de infrarrojo de la *O*-alilisovainillina 8



Anexo 10.2 Espectro de infrarrojo de la 2-alilisovainillina 9

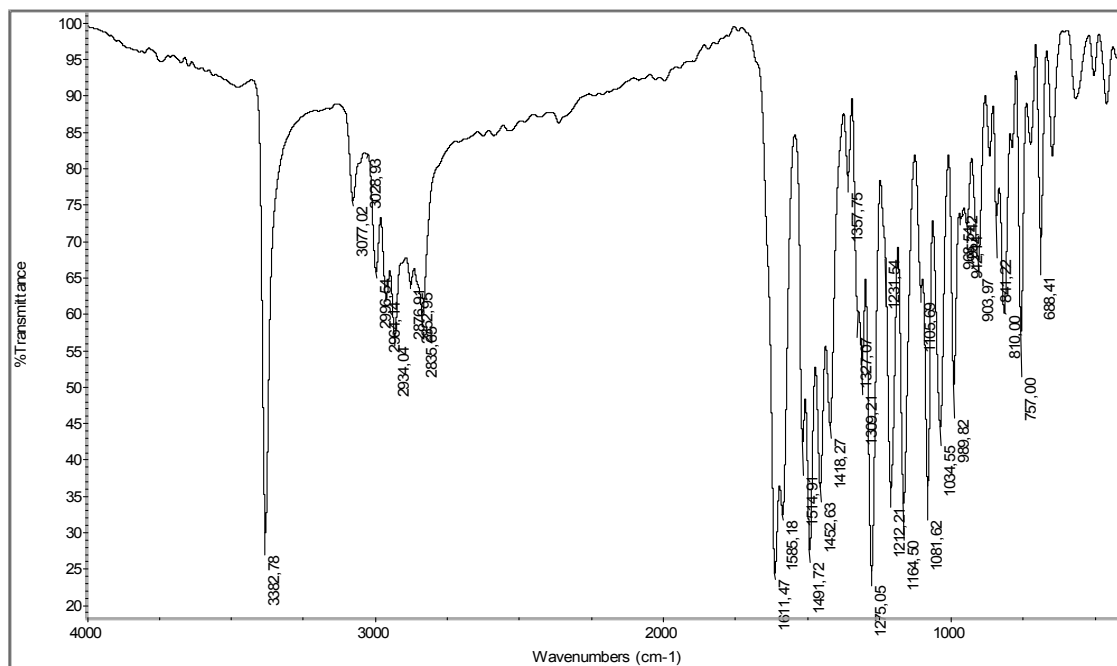


Anexo 10.3 Espectro de infrarrojo del 2-alilveratraldehído 10



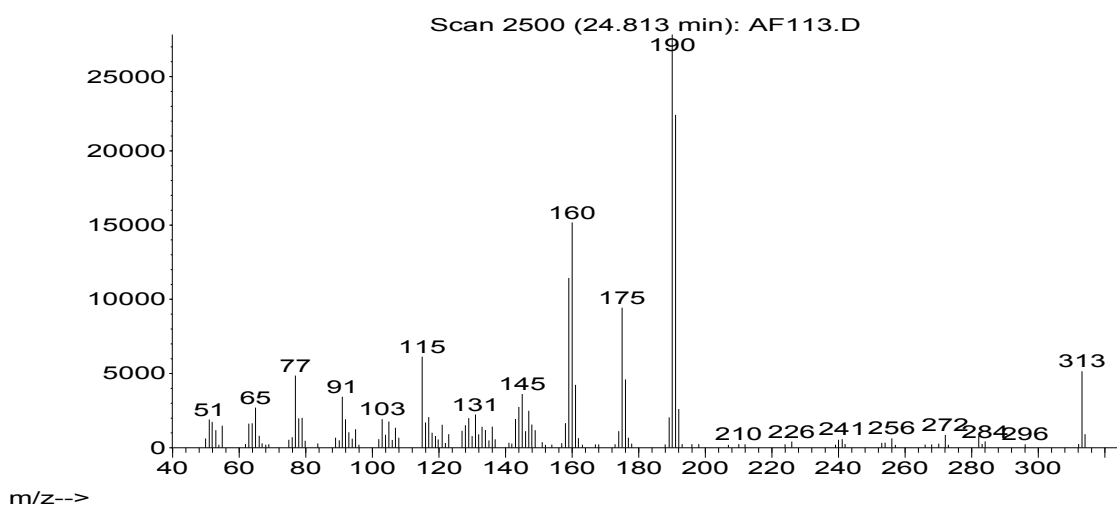
ANEXO 11 y 12: Espectros de IR, GC-MS, RMN ¹H, ¹H,¹H-COSY, HSQC de las *N*-aril-*N*-bencil sustituido-aminas **11c y **11d**.**

Anexo 11.1 Espectro de infrarrojo de la *N*-(2-Alil-3,4-dimetoxi)bencil-*N*-(*m*-anisil)amina **11c**.

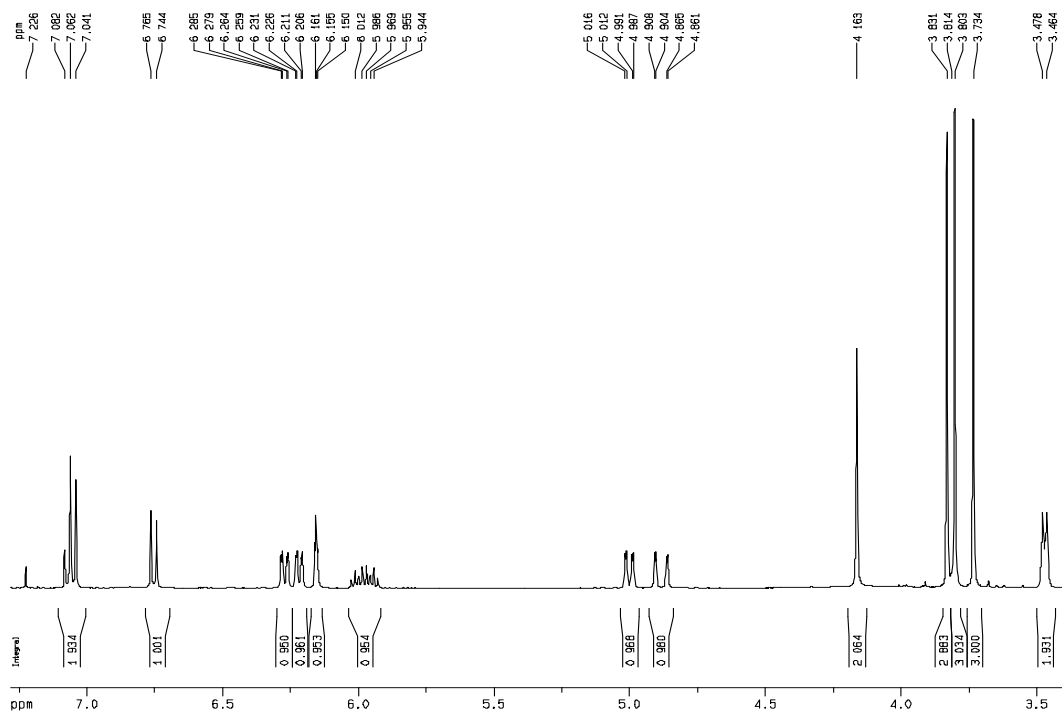


Anexo 11.2 Espectro de masas de la *N*-(2-Alil-3,4-dimetoxi)bencil-*N*-(*m*-anisil)amina **11c**.

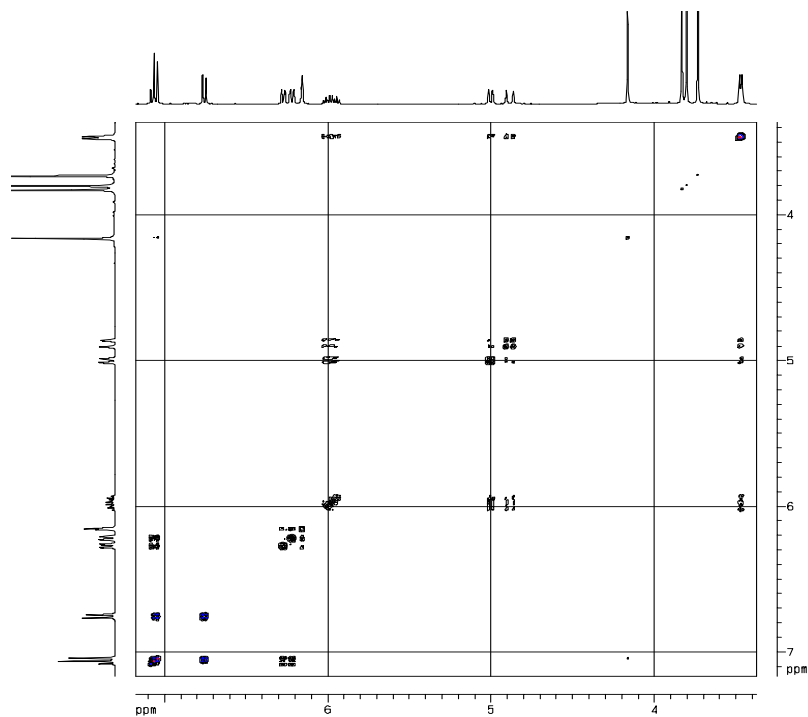
Abundance



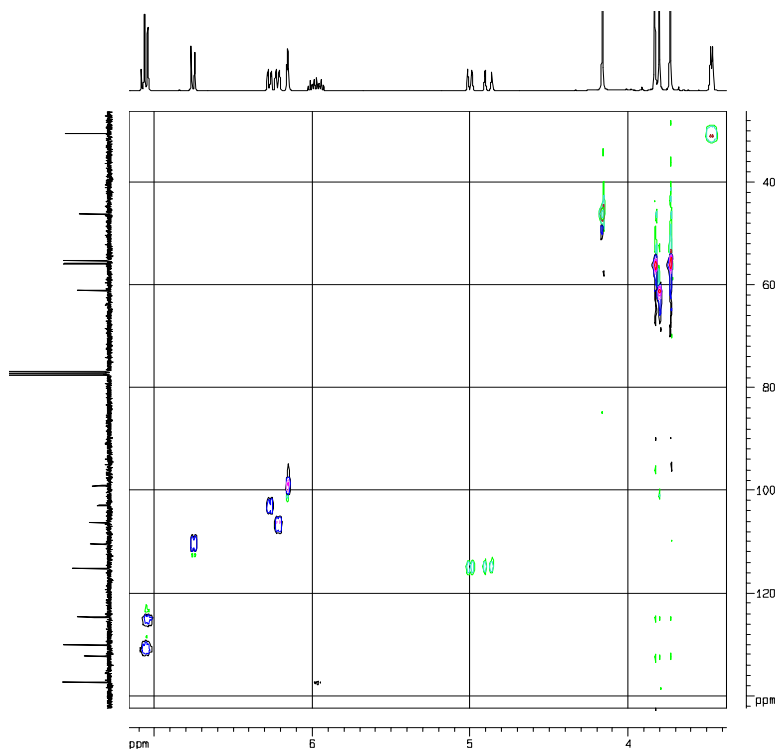
Anexo 11.3 Espectro de RMN ^1H de la *N*-(2-Alil-3,4-dimetoxi)bencil-*N*-(*m*-anisil)amina **11c**.



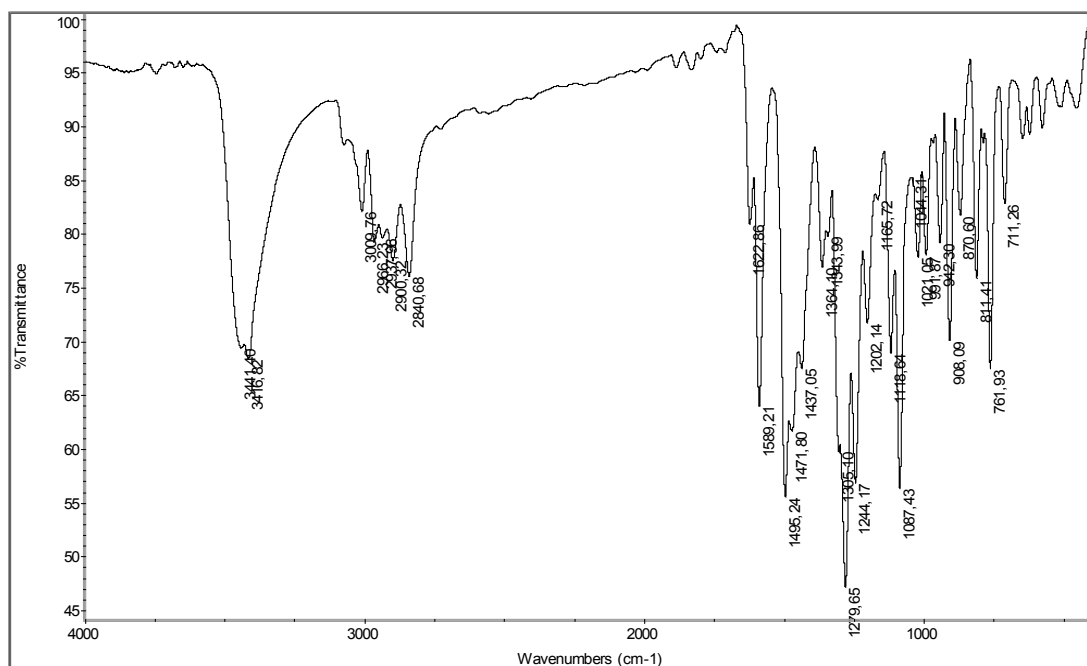
Anexo 11.4 Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY de la *N*-(2-Alil-3,4-dimetoxi)bencil-*N*-(*m*-anisil)amina **11c**.



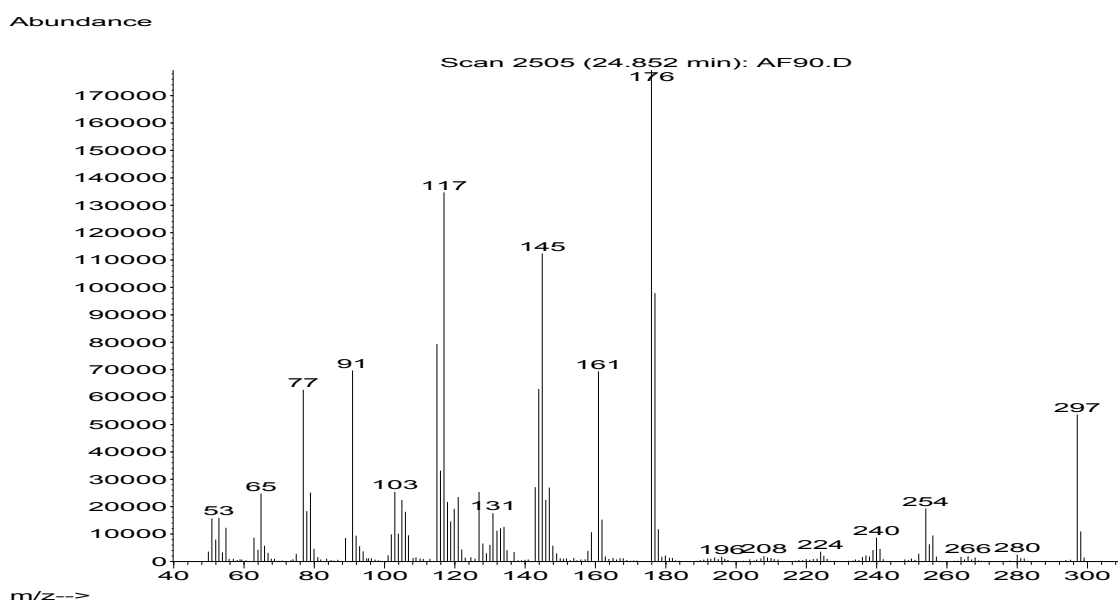
Anexo 11.5 Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *N*-(2-Alil-3,4-dimetoxi)bencil-*N*-(*m*-anisil)amina **11c**.



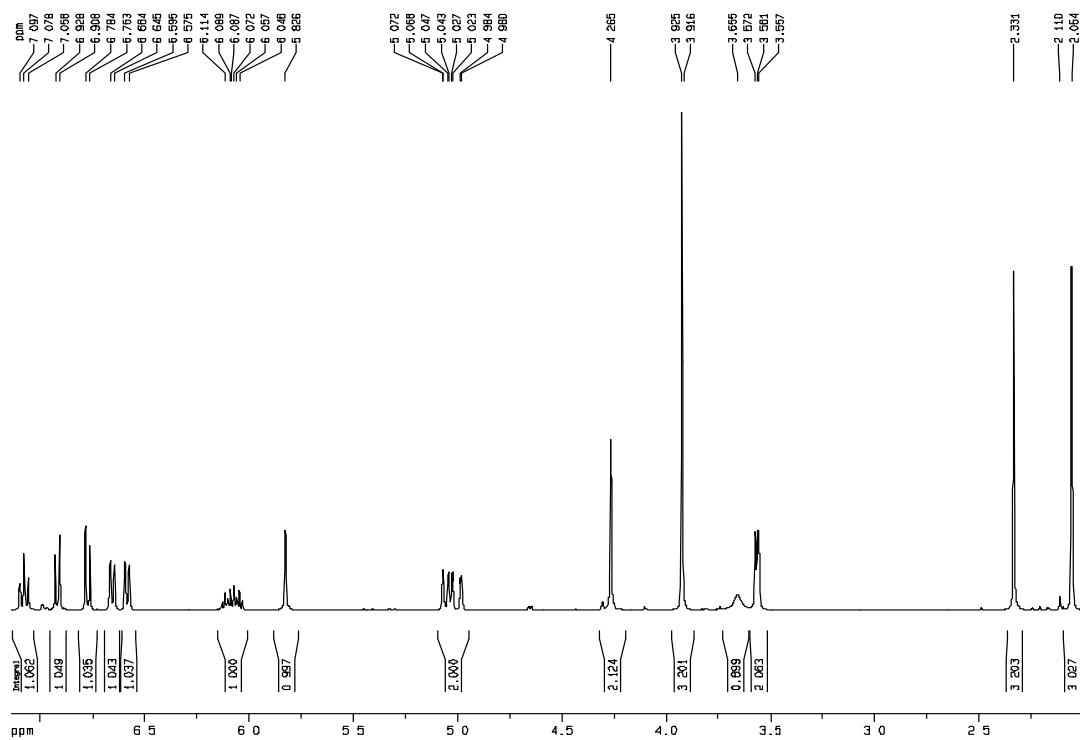
Anexo 12.1 Espectro de infrarrojo de la *N*-(2-Alil-3-hidroxi-4-metoxi)bencil-*N*-(2,3-dimetilfenil)amina **11d**.



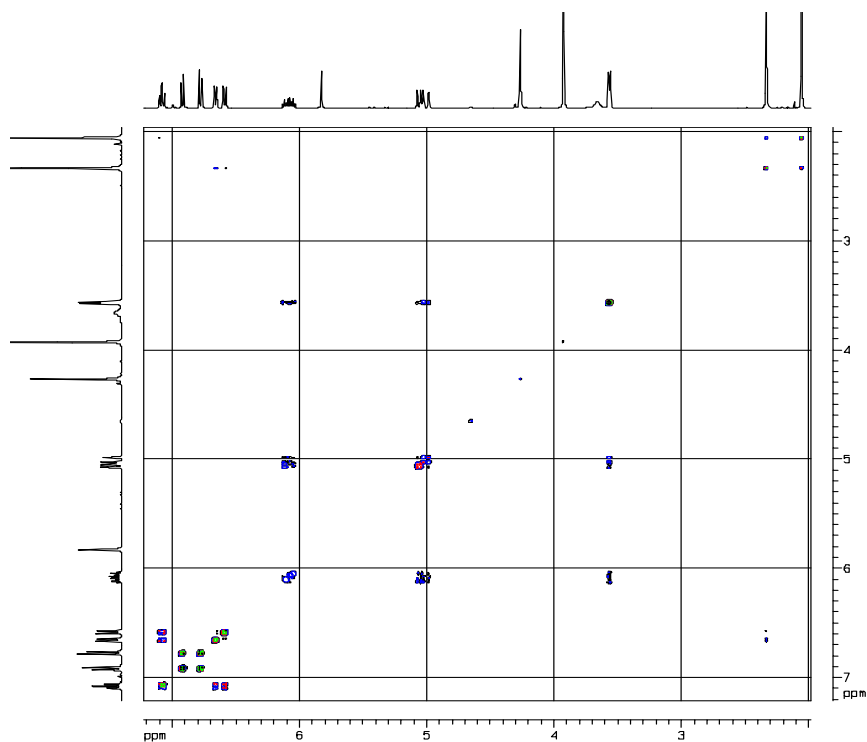
Anexo 12.2 Espectro de masas de la *N*-(2-Alil-3-hidroxi-4-metoxi)bencil-*N*-(2,3-dimetilfenil)amina **11d**.



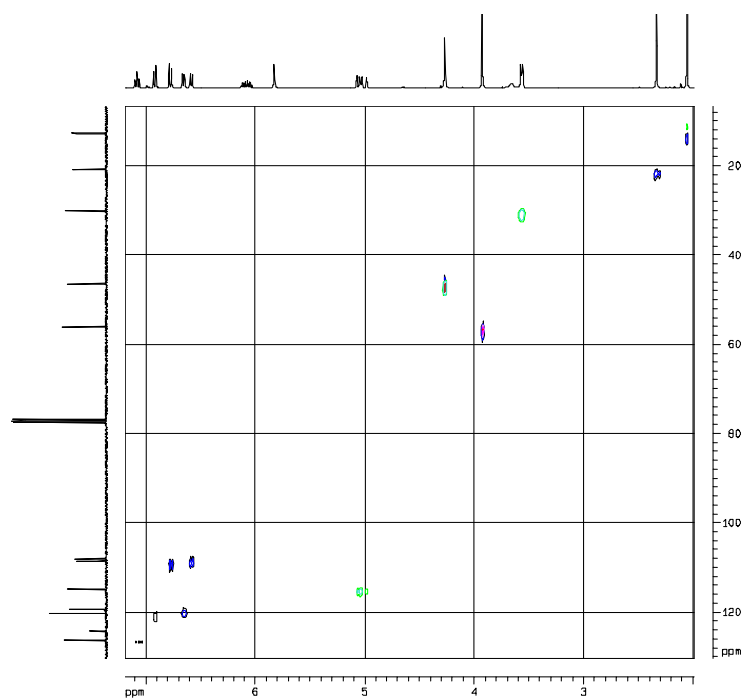
Anexo 12.3 Espectro de RMN ^1H de la *N*-(2-Alil-3-hidroxi-4-metoxi)bencil-*N*-(2,3-dimetilfenil)amina **11d**.



Anexo 12.4 Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la *N*-(2-Alil-3-hidroxi-4-metoxi)encil-*N*-(2,3-dimetilfenil)amina **11d**.

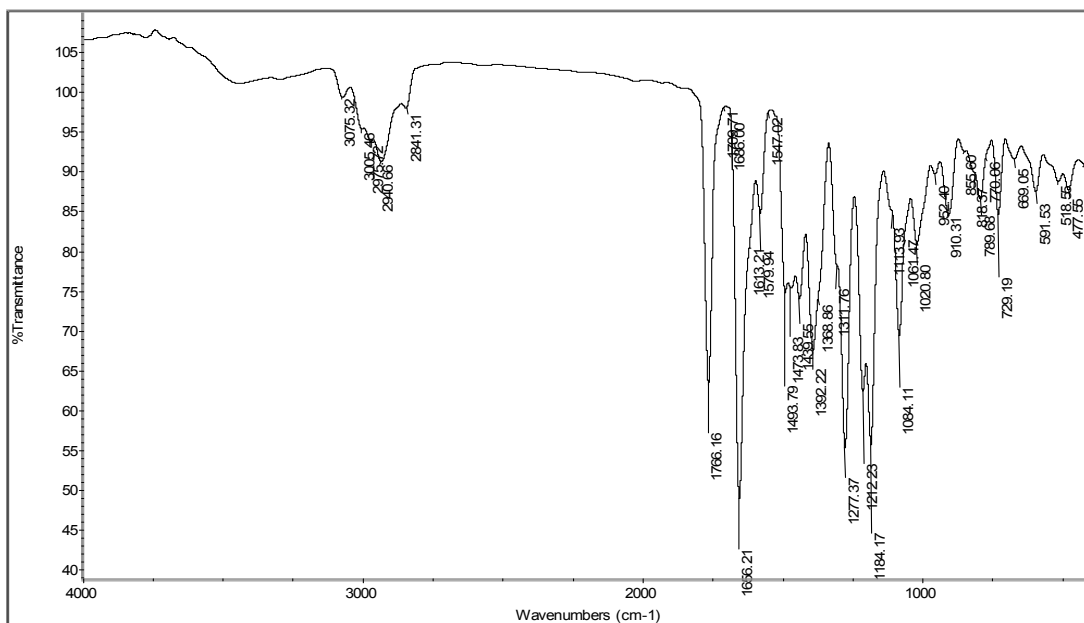


Anexo 12.5 Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *N*-(2-Alil-3-hidroxi-4-metoxi)encil-*N*-(2,3-dimetilfenil)amina **11d**.

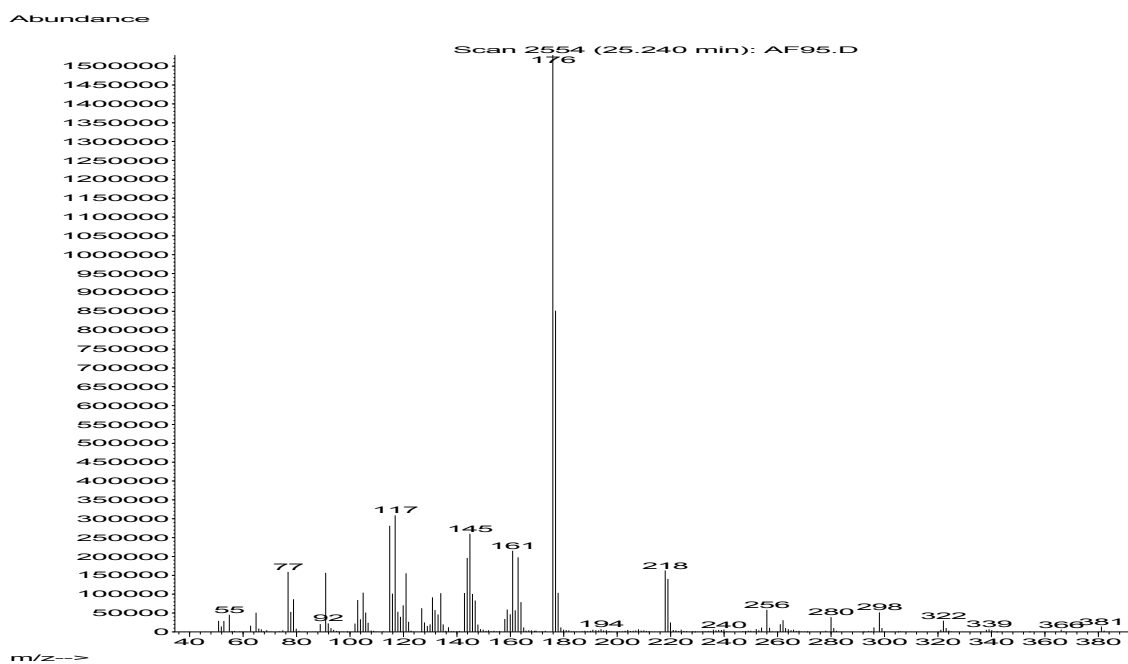


ANEXO 13 y 14: Espectros de IR y GC-MS del *N,O*-diacetilderivado 12 y del *N,O*-dimetilderivado 13

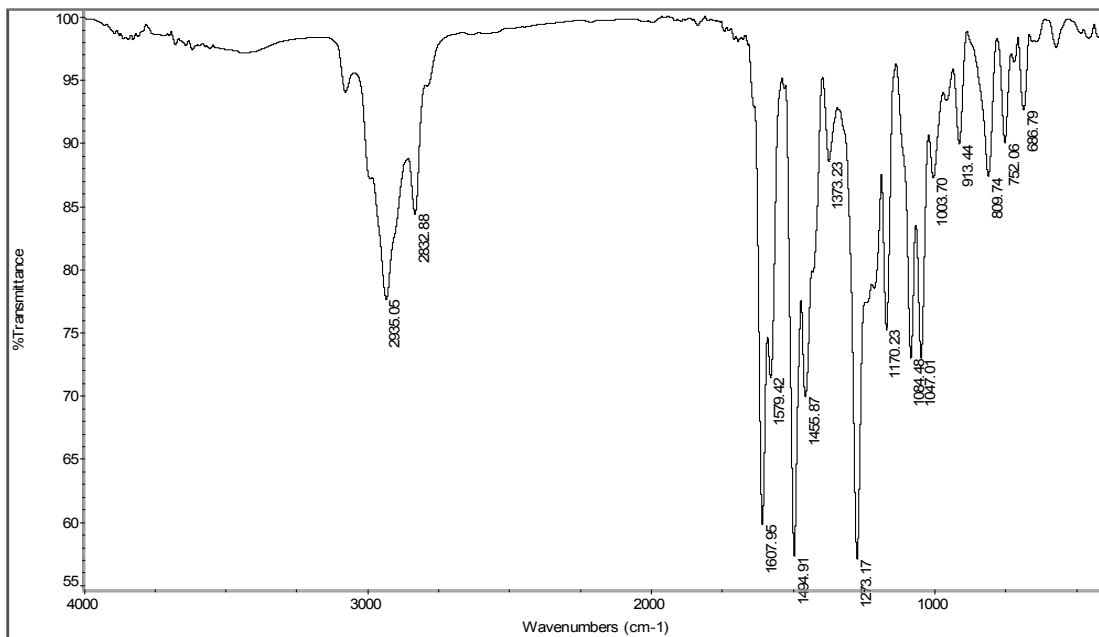
Anexo 13.1 Espectro de infrarrojo de la *N*-(3-Acetoxi-2-alil-4-metoxi)bencil-*N*-(2,3-dimetilfenil)acetamida 12.



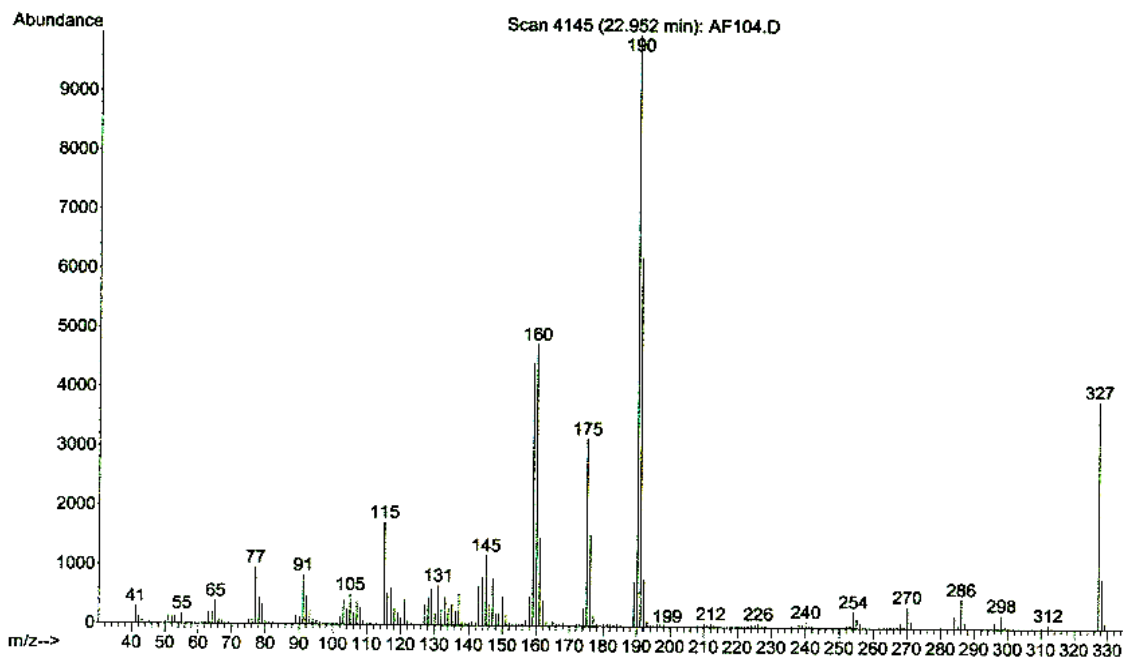
Anexo 13.2 Espectro de masas de la *N*-(3-Acetoxi-2-alil-4-metoxi)bencil-*N*-(2,3-dimetilfenil)acetamida 12.



Anexo 14.1 Espectro de infrarrojo de la *N*-(2-Alil-3,4-dimetoxi)bencil-*N*-metil-*N*-(*m*-anisil)amina **13**.

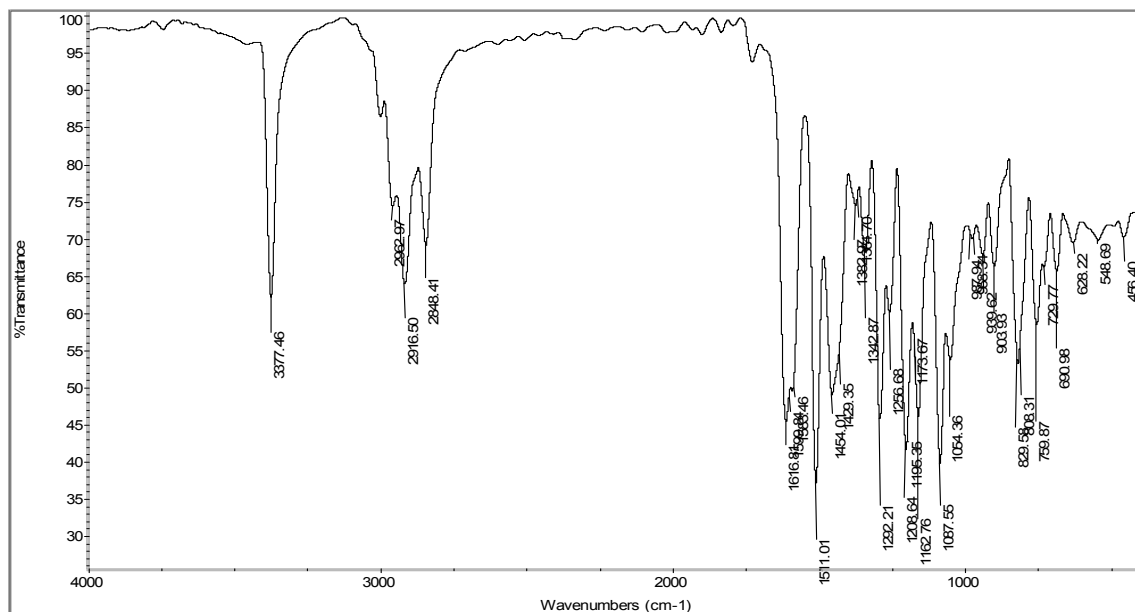


Anexo 14.2 Espectro de masas de la *N*-(2-Alil-3,4-dimetoxi)bencil-*N*-metil-*N*-(*m*-anisil)amina **13**.

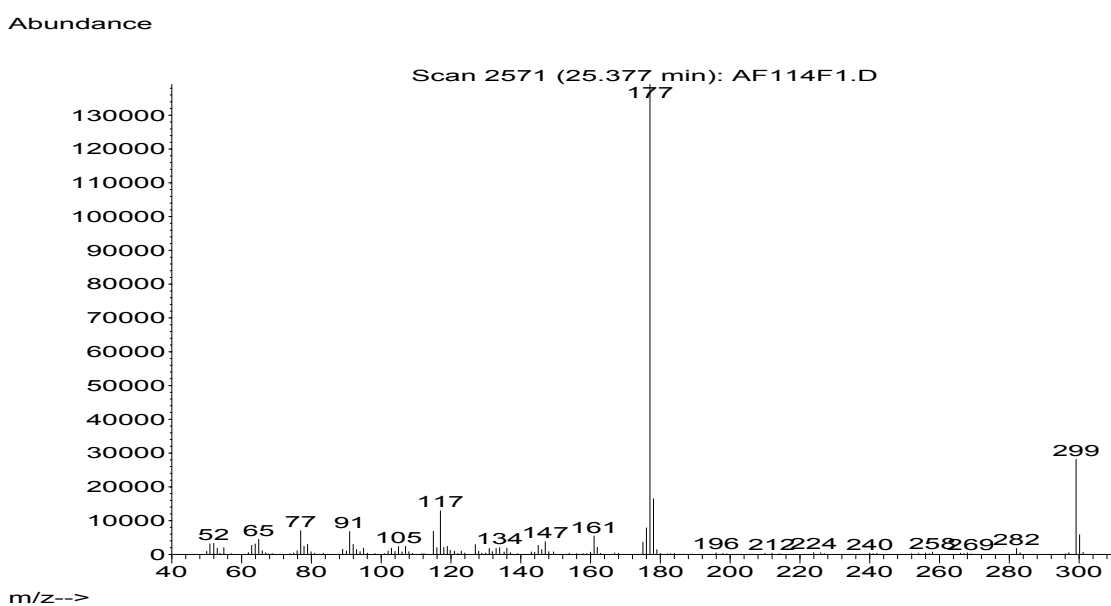


ANEXO 15 y 16: Espectros de IR, GC-MS, RMN ¹H, ¹H,¹H-COSY, HSQC de los 2,3-dihidrobencofuranos 15 y 16

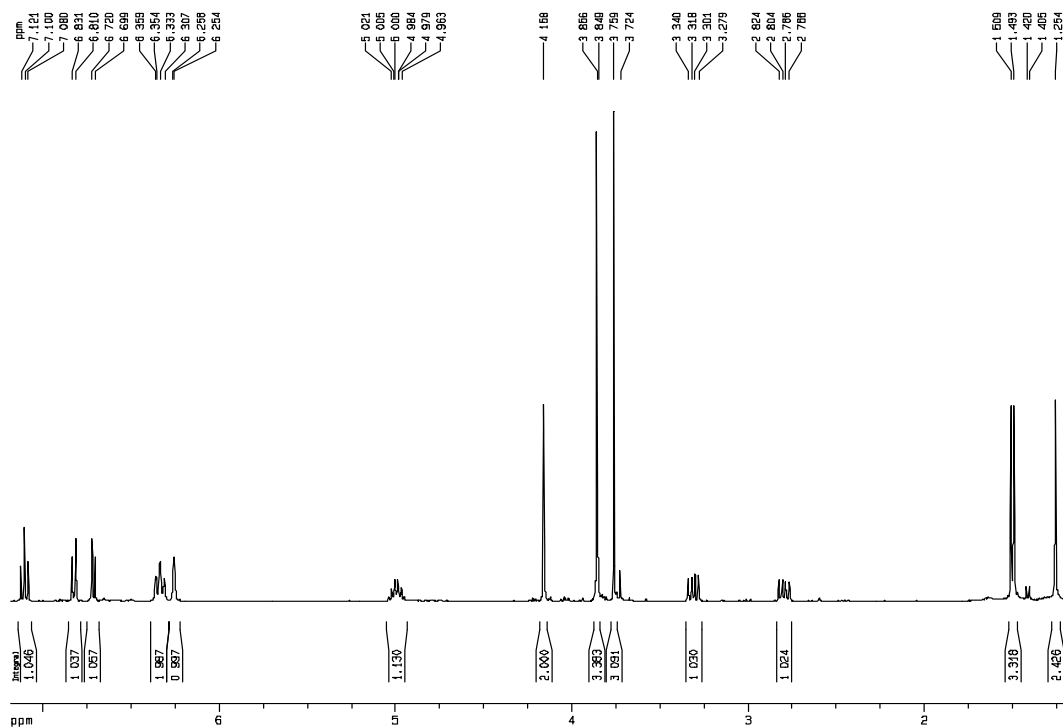
Anexo 15.1 Espectro de infrarrojo del 4-(*m*-Anisidil)metil-2-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobencofurano 15.



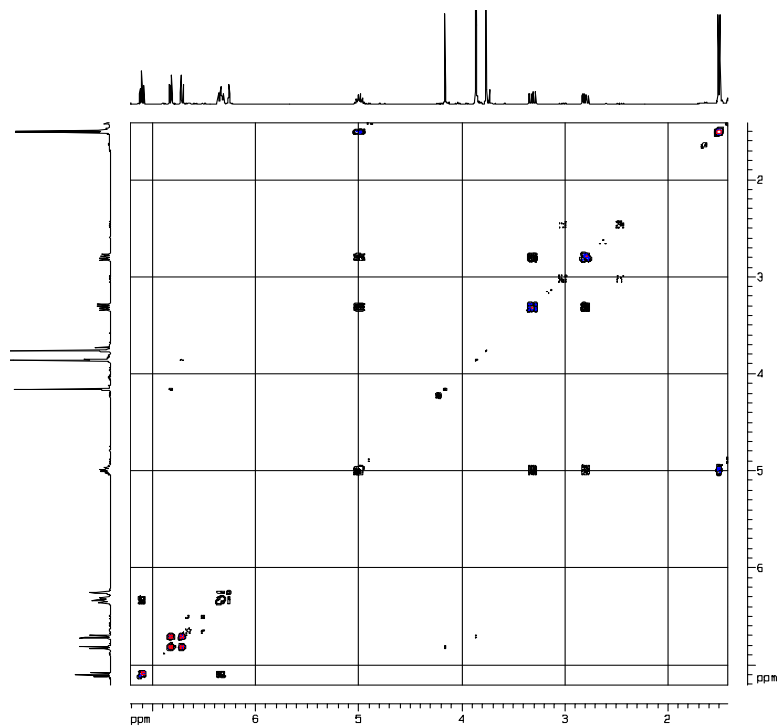
Anexo 15.2 Espectro de masas del 4-(*m*-Anisidil)metil-2-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobencofurano 15.



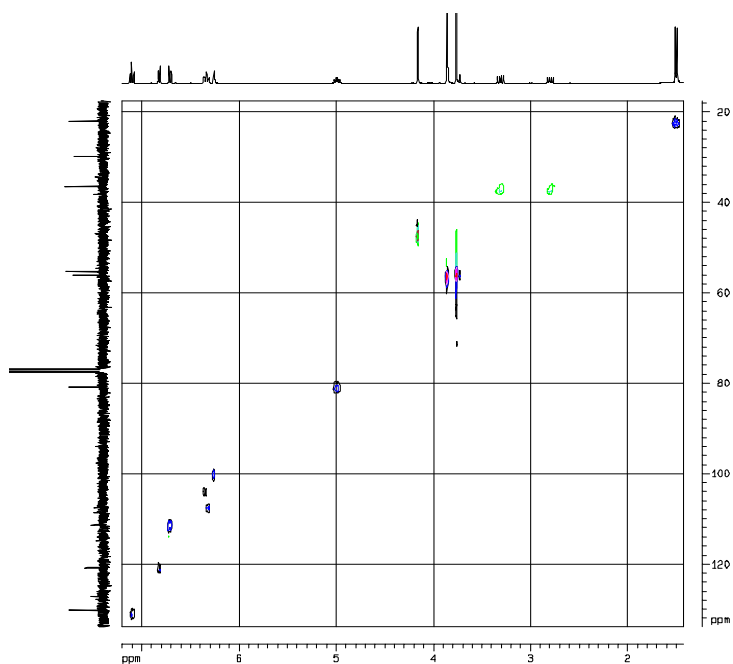
Anexo 15.3 Espectro de RMN ^1H del 4-(*m*-Anisidil)metil-2-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano **15**.



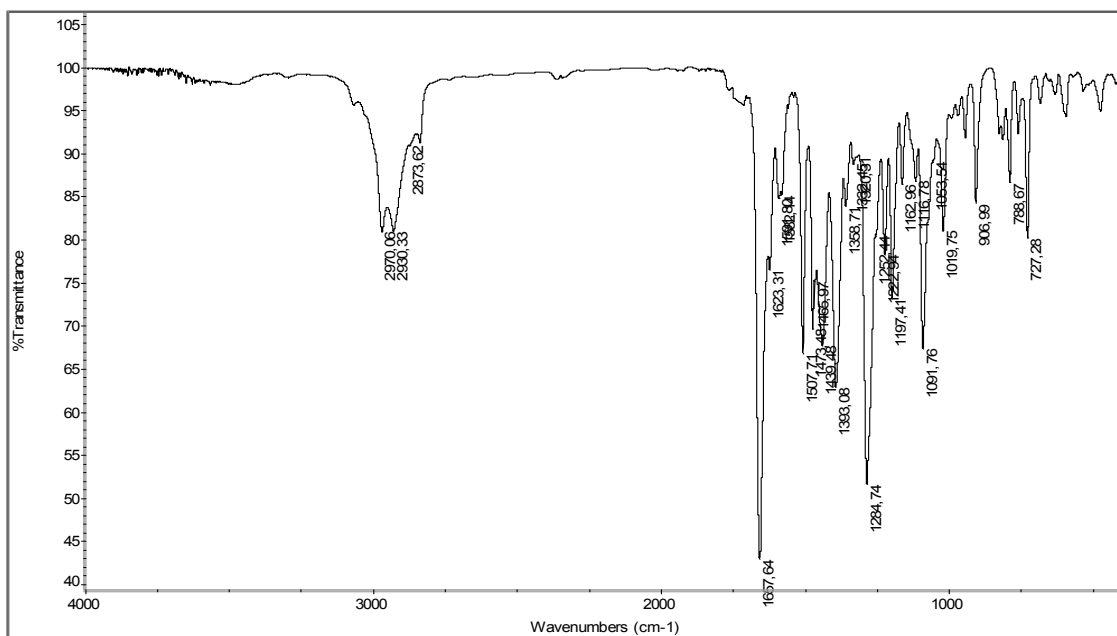
Anexo 15.4 Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY del 4-(*m*-Anisidil)metil-2-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano **15**.



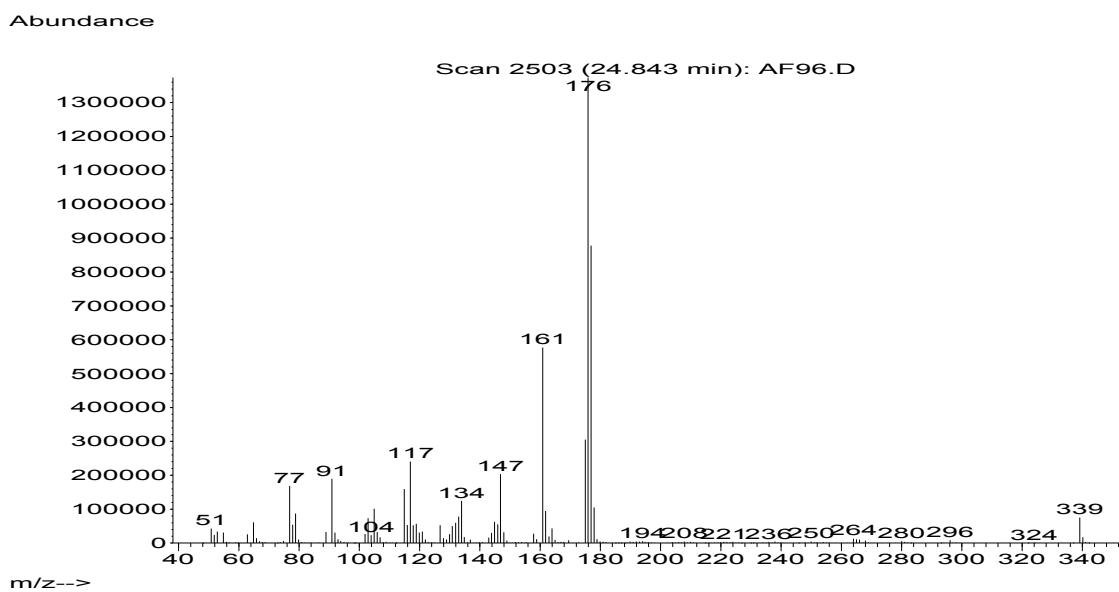
Anexo 15.5 Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 4-(*m*-Anisidil)metil-2-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobencofurano **15**.



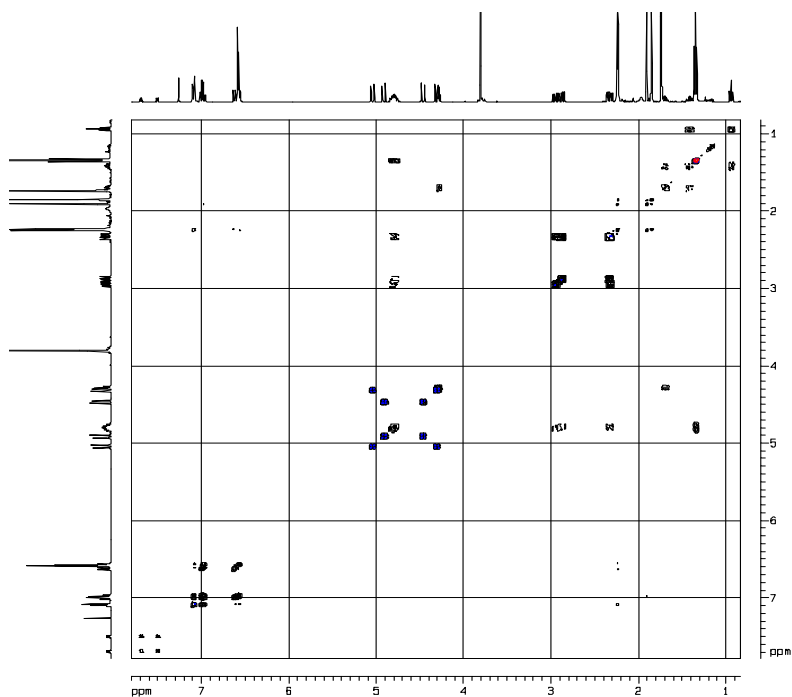
Anexo 16.1 Espectro de infrarrojo del 4-[(*N*-Acetil-*N*-(2,3-dimetilfenil)aminometil)]-2-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobencofurano **16**.



Anexo 16.2 Espectro de masas del 4-[(*N*-Acetil-*N*-(2,3-dimetilfenil)aminometil)]-2-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano **16**.



Anexo 16.3 Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY del 4-[(*N*-Acetil-*N*-(2,3-dimetilfenil)aminometil)]-2-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano **16**.



Anexo 16.4 Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 4-[(*N*-Acetil-*N*-(2,3-dimetilfenil)aminometil)]-2-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobencofurano **16**.

