

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS COMPUESTOS DERIVADOS  
DE LOS SISTEMAS TRICÍCLICOS DE LA BENZO[f]PIRAZINO[1,2-*a*]  
AZEPINO-1,4-DIONA Y BENZO[f][1,2,4]TRIAZINO[4,5-*a*]AZEPIN-4(3*H*)-ONA  
DE INTERÉS BIOLÓGICO**

**SERGIO ANDRÉS GUERRERO PARDO**

**Químico**

**Director:**

**Alirio Palma Rodríguez, Químico, *Ph.D.***

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA DE QUÍMICA**

**MAESTRÍA EN QUÍMICA**

**BUCARAMANGA**

**2017**

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS COMPUESTOS DERIVADOS  
DE LOS SISTEMAS TRICÍCLICOS DE LA BENZO[f]PIRAZINO[1,2-*a*]  
AZEPINO-1,4-DIONA Y BENZO[f][1,2,4]TRIAZINO[4,5-*a*]AZEPIN-4(3*H*)-ONA  
DE INTERÉS BIOLÓGICO**

**SERGIO ANDRÉS GUERRERO PARDO**

**Químico**

**Trabajo de Investigación para optar al título de Magister en Química**

**Director:**

**Alirio Palma Rodríguez, Químico, *Ph.D.***

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA DE QUÍMICA**

**MAESTRÍA EN QUÍMICA**

**BUCARAMANGA**

**2017**

*A mi sobrino Matías Camilo Guerrero Delgado,  
Al cual dedico mi esfuerzo y entrega en la realización del presente trabajo de  
investigación, demostrándole el gran cariño que le tengo.*

*A mi madre Isabel Pardo Murcia,  
Más que la mujer que me dio la vida, es el ángel que ha cuidado de mí durante mi  
existencia, a la cual sencillamente le debo todo lo que soy.*

*A mi hermano Camilo Ernesto Guerrero Pardo,  
A Quien llevo en mi corazón y sé que comparte mi alegría por cada logro que alcanzo.*

*A mi Padre Roso Guerrero Gómez, a mi abuela materna Isabel Murcia y demás  
familiares que descansan en la paz del señor, los cuales desde el cielo me cuidan y me  
dan su bendición.*

*A mi familia Pardo, por su cariño y comprensión.*

*Y por último, pero no menos importante, al amor de mi vida, Eimmy Pérez Garrido (Mis  
Mores Lindos) por ser la persona que llena mi existencia de dulzura, mi consejera en  
momentos de duda y mi apoyo en momentos difíciles.*

## AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos

Al profesor Alirio Palma Rodríguez, por ser mi mentor en el aprendizaje de la Química Orgánica y en el tedioso pero maravilloso mundo de la investigación. A modo personal, agradezco su amistad, orientación y paciencia.

A Juan Ernesto Ramírez Moreno, quien con su esfuerzo, dedicación e intelecto, contribuyó a la realización del presente trabajo de investigación.

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

A la profesora Elena Stashenko del Centro de Cromatografía y Espectrometría de Masas (CROM-MASS) por la toma de los espectros de GC-MS.

Al Profesor Enrique Mejia y Ángela Maria Vásquez del Laboratorio de Espectrometría de Masas de la UIS, por la toma de los espectros ESI-MS.

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

A Alejandro Torres y Lucía Cristina Novoa G. del Laboratorio Instrumental de Análisis Químico de la UIS, por la colaboración en la toma de los espectros de IR.

Al Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos por el estudio de la actividad anticancerígena de los compuestos sintetizados.

A los profesores Juan Manuel Urbina y Julio Pinzón, por su colaboración como evaluadores del presente trabajo de investigación.

A Lina María Acosta Quintero, por ser mi amiga, mi compañera de triunfos y fracasos durante mi trabajo en el LSO y por contribuir a mi desarrollo como Químico Orgánico.

A los “mejores amigos”, Juan Ernesto Ramírez e Isidro Burgos por su presencia, apoyo y amistad durante la realización de mi trabajo de investigación. A mis compañeritas de grupo Angie Melendez Mendez y Diana Ardila (Guapura) por su cariño y compañía. Así como a Manuel Roa, Laura Medina y Marly Triana, quienes pese al no trabajar directamente con el profesor Alirio Palma, a mi parecer, son parte del LSO.

A todos mis amigos de la Maestría especialmente Andrea Aparicio y Natalia Sequeda. Y por último a mis amigos de siempre: Carlos Andrés Martínez, Natalie Gómez, Heidy Quitian, Diana Manrique, Verónica Chaparro, Eliana Bericore, Eduardo Ravelo, Mario Quintero, Laura Zambrano, Elkin Sanabria, Ivan Dario Gomes y todos a quienes este logro llene de alegría y orgullo.

## ABREVIATURAS

°C	Grados centígrados
μM	Micromolar
1,3-DC	Cicloadición 1,3-dipolar
<sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H-COSY	Espectroscopia de correlación homonuclear
Ac <sub>2</sub> O	Anhídrido acético
ACE	Enzima convertidora de angiotensina
AcOH	Ácido acético
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ATR	Reflexión total atenuada
BCRP	Proteína Resistente al cáncer de mama
BH <sub>3</sub> Py	Borano piridina
BOC	<i>terc</i> -Butoxicarbonilo
Boc <sub>2</sub> O	Di- <i>tert</i> -butil dicarbonato
CCF	Cromatografía de capa fina
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
CDK	Quinasas dependientes de ciclinas
CRF	<i>Corticotropin releasing factor</i>
DCM	Diclorometano
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEPT	Aumento sin distorsión por transferencia de polarización
Dipea	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EI	Electron impact
ESI-MS	Espectrometría de masas por ionización por Electrospray
Et	Etilo
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina

eV	Electrón voltio
FDA	Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos
G	Gramos
g/mol	Gramos por mol
GC-MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
GI <sub>50</sub>	Concentración de inhibición al 50%
h	Horas
H <sub>ax</sub>	Hidrógeno axial
H <sub>eq</sub>	Hidrógeno ecuatorial
HLE	Elastasa Leucocitaria Humana
HLE	<i>Human Leukocyte Elastase</i>
HMBC	Correlación heteronuclear a múltiples enlaces
H <sub>pseudoax</sub>	Hidrógeno pseudoaxial
H <sub>pseudoeq</sub>	Hidrógeno pseudoecuatorial
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
HSQC	Espectroscopia de coherencia cuántica. Heteronuclear sencilla
Hz	Hertzios
IC <sub>50</sub>	Máxima concentración de inhibitoria media
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KI	Yoduro de potasio
LSO	Laboratorio de Síntesis Orgánica
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
M <sup>+</sup>	Ion molecular
Me	Metilo
min	Minutos
mL	Mililitros
mM	Milimolar
mmol	Milimoles

NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NOESY	Espectroscopia nuclear de efecto Overhauser
P.f.	Punto de fusión
PAF	Factor activador de plaquetas
Ph	Fenilo
PLK1	Inhibidores de las quinasas <i>Polo-like 1</i>
ppm	Partes por millón
PTS	Sistemas transportadores de poliaminas
Q–TOF–ESI	Cuadrupolo–tiempo de vuelo–Electrospray
$R_f$	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN $^{13}\text{C}$	Resonancia magnética nuclear de carbonos
RMN $^1\text{H}$	Resonancia magnética nuclear de protones
SAR	Structure–activity relationship
SIADH	Síndrome de Secreción Inadecuada de la. Hormona Antidiurética
$S_N2$	Sustitución Nucleofílica Bimolecular
SNC	Sistema Nervioso Central
T.amb	Temperatura ambiente
<i>t</i> -Bu	Terbutilo
THF	Tetrahidrofurano
Ts	Tosilo
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
UIS	Universidad Industrial de Santander
UV	Ultravioleta
UV–VIS	Ultravioleta–visible

## TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>23</b>
<b>1. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE</b>	<b>24</b>
1.1. Aspectos generales del núcleo de la tetrahidro-1-benzazepina	25
1.2. Aspectos generales del núcleo de la 2,5-dicetopiperazina	29
1.3. Aspectos generales del núcleo de la 1,2,4-triazina	32
1.4. Sistemas tricíclicos de la tetrahidro-1-benzazepina fusionados por la cara <i>a</i>	36
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN</b>	<b>38</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>41</b>
3.1. Objetivo general	41
3.2. Objetivos específicos	41
<b>4. PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>42</b>
4.1. Preparación de los 2-((2-alilaril)amino)acetatos de metilo <b>1a-g</b>	43
4.2. Síntesis de los (2 <i>SR</i> ,4 <i>RS</i> )-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxi benzo[ <i>b</i> ]azepina-2-carboxilatos de metilo <b>2a-g</b>	46
4.3. Síntesis de los <i>cis</i> -4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepina-2-carboxilatos de metilo <b>3a-g</b>	49
4.4. Síntesis de los <i>cis</i> -1-(2-cloroacetil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepina-2-carboxilatos de metilo <b>4a-g</b> y <i>cis</i> -4-(2-cloroacetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepina-2-carboxilatos de metilo <b>4'a-g</b>	52
4.5. Síntesis de las 3-bencil-6-hidroxi-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[ <i>f</i> ]pirazino [1,2- <i>a</i> ]azepino-1,4-dionas <b>5a-g</b> y 6-hidroxi-3-(2-hidroxietil)-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[ <i>f</i> ]pirazino[1,2- <i>a</i> ]azepino-1,4-dionas <b>6a-g</b>	59
4.6. Preparación de las <i>cis</i> -4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepina-2-carbohidrazidas <b>7a-f</b>	68
4.7. Síntesis de las 6-hidroxi-4a,5,6,7-tetrahidrobenczo[ <i>f</i> ][1,2,4]triazino[4,5- <i>a</i> ]azepin-4(3 <i>H</i> )-onas <b>8a-f</b> y las 1,2,5,6-tetrahidro-3 <i>H</i> -2,5-metanobenczo[ <i>e</i> ][1,4]oxazocin-3-onas <b>8'a-f</b>	71
<b>5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	<b>77</b>
5.1. Síntesis de los <i>cis</i> -4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepina-2-carboxilatos de metilo <b>3a-g</b>	78
5.2. Preparación de los <i>cis</i> -1-(2-cloroacetil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepina-2-carboxilatos de metilo <b>4a-g</b> y su isómero de O-cloroacetilación <b>4'a-g</b>	81
5.3. Preparación de las 3-bencil-6-hidroxi- y 6-hidroxi-3-(2-hidroxietil)-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[ <i>f</i> ]pirazino[1,2- <i>a</i> ]azepina-1,4-dionas <b>5a-g</b> y <b>6a-g</b>	96

5.4. Preparación de las <i>cis</i> -4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepina-2-carbohidrazidas <b>7a-f</b>	<b>109</b>
5.5. Síntesis de las 6-hidroxi-4a,5,6,7-tetrahidrobenzo[ <i>f</i> ][1,2,4]triazino[4,5- <i>a</i> ]azepin-4(3 <i>H</i> )-onas <b>8a-f</b> y las 1,2,5,6-tetrahidro-3 <i>H</i> -2,5-metanobenzo[ <i>e</i> ][1,4]oxazocin-3-onas <b>8'a-f</b>	<b>113</b>
<b>6. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTI-PROLIFERATIVA DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS</b>	<b>124</b>
6.1. Parámetros empleados para la evaluación de la actividad anti-cancerígena	<b>125</b>
6.2. Resultados obtenidos a partir del ensayo de una dosis para los compuestos seleccionados	<b>126</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>130</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>132</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>138</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>145</b>

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
<b>Figura 1.</b> Derivados de la tetrahidro-1-benzazepina desarrollados en el LSO con actividad antiparasitaria, ansiolítica y sedante	27
<b>Figura 2.</b> Estructura molecular de algunos fármacos derivados del núcleo de la tetrahidro-1-benzazepina	28
<b>Figura 3.</b> Derivados de la 1-benzoazepina con actividad anticancerígena	29
<b>Figura 4.</b> Clases de sustratos utilizados en las diferentes metodologías para acceder al núcleo de la 2,5-dicetopiperazina	30
<b>Figura 5.</b> Agentes anticancerígenos que contienen en sus estructuras el núcleo de la 2,5-dicetopiperazina	33
<b>Figura 6.</b> Estructura molecular de los fármacos Vardenafil y Lamotrigina	33
<b>Figura 7.</b> Compuestos con actividad anticancerígena derivados de la 1,2,4-triazina	34
<b>Figura 8.</b> Ejemplos de sistemas tricíclicos centrados en el núcleo de la 1-benzazepina	36
<b>Figura 9.</b> Estructura general de los 2-((alilaril)amino)acetatos de metilo <b>1a-g</b>	43
<b>Figura 10.</b> Estructura general de los 1,4-epoxiciclooaductos <b>2a-g</b>	46
<b>Figura 11.</b> Estructura general de los <i>cis</i> -4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepina-2-carboxilatos de metilo <b>3a-g</b>	49
<b>Figura 12.</b> Estructuras generales de los <i>cis</i> -1-(2-cloroacetil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepina-2-carboxilatos de metilo <b>4a-g</b> y <i>cis</i> -4-(2-cloroacetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepina-2-carboxilatos de metilo <b>4'a-g</b>	52
<b>Figura 13.</b> Estructuras generales de las 6-hidroxi-2,3,4a,5,6,7-hexahidro benzo[ <i>f</i> ]pirazino[1,2- <i>a</i> ]azepino-1,4-dionas <b>5a-g</b> y <b>6a-g</b>	59
<b>Figura 14.</b> Estructura general de las <i>cis</i> -4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepina-2-carbohidrazidas <b>7a-f</b>	68
<b>Figura 15.</b> Estructuras generales de las nuevas benzo[ <i>f</i> ][1,2,4]triazino[4,5- <i>a</i> ]azepin-4(3 <i>H</i> )-onas <b>8a-f</b> y 2,5-metanobenzo[ <i>e</i> ][1,4]oxazocin-3-onas <b>8'a-f</b>	71
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H del <i>cis</i> -1-(2-cloroacetil)-7-flúor-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepina-2-carboxilato de metilo <b>4g</b> (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz)	87
<b>Figura 17.</b> Expansión de la zona de campos intermedio y alto del espectro <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H COSY del derivado <b>4g</b>	88
<b>Figura 18.</b> Expansión de la zona de campos intermedio y alto del espectro NOESY del derivado <b>4g</b>	90

<b>Figura 19.</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H del <i>cis</i> -4-(2-cloroacetoxi)-6,8-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepina-2-carboxilato de metilo <b>4'd</b> (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz)	<b>93</b>
<b>Figura 20.</b>	Expansión de la zona de campos intermedio y alto del espectro COSY del <i>cis</i> -4-(2-cloroacetoxi)-6,8-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepina-2-carboxilato de metilo <b>4'd</b>	<b>94</b>
<b>Figura 21.</b>	Expansión de la zona de campos intermedio y alto del espectro NOESY del derivado <b>4'd</b>	<b>95</b>
<b>Figura 22.</b>	Diagrama ORTEP del <i>cis</i> -4-(2-cloroacetoxi)-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepina-2-carboxilato de metilo <b>4'f</b>	<b>95</b>
<b>Figura 23.</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H del 9-flúor-3-bencil-6-hidroxi-3-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[ <i>f</i> ]pirazino[1,2- <i>a</i> ]azepina-1,4-diona <b>5g</b> . (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz)	<b>104</b>
<b>Figura 24.</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H del 9-flúor-6-hidroxi-3-(2-hidroxietyl)-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[ <i>f</i> ]pirazino[1,2- <i>a</i> ]azepina-1,4-diona <b>6g</b> . (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz)	<b>105</b>
<b>Figura 25.</b>	Expansión de la zona de campos intermedio y alto del espectro COSY de la 3-bencil-9-flúor-6-hidroxi-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[ <i>f</i> ]pirazino[1,2- <i>a</i> ]azepina-1,4-diona <b>5g</b>	<b>106</b>
<b>Figura 26.</b>	Expansión de la zona de campos intermedio y alto del espectro COSY de la 9-flúor-6-hidroxi-3-(2-hidroxietyl)-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[ <i>f</i> ]pirazino[1,2- <i>a</i> ]azepina-1,4-diona <b>6g</b>	<b>106</b>
<b>Figura 27.</b>	Expansión de la zona alifática del espectro NOESY del derivado <b>5g</b>	<b>108</b>
<b>Figura 28.</b>	Expansión de la zona alifática del espectro NOESY del derivado <b>6g</b>	<b>108</b>
<b>Figura 29.</b>	Diagrama ORTEP de la 9-cloro-6-hidroxi-3-(2-hidroxietyl)-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[ <i>f</i> ]pirazino[1,2- <i>a</i> ]azepina-1,4-diona <b>6f</b>	<b>109</b>
<b>Figura 30.</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la 7-cloro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepino-2-carbohidrazida <b>7f</b> . (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz)	<b>113</b>
<b>Figura 31.</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la 9-bromo-6-hidroxi-4a,5,6,7-tetrahidrobenczo[ <i>f</i> ][1,2,4]triazino[4,5- <i>a</i> ]azepin-4(3 <i>H</i> )-ona <b>8e</b> . (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz)	<b>119</b>
<b>Figura 32.</b>	Expansión de la zona de campos intermedio y alto del espectro COSY de la 9-bromo-6-hidroxi-4a,5,6,7-tetrahidrobenczo[ <i>f</i> ][1,2,4]triazino[4,5- <i>a</i> ]azepin-4(3 <i>H</i> )-ona <b>8e</b>	<b>120</b>
<b>Figura 33.</b>	Expansión de la zona alifática del espectro NOESY del derivado <b>8e</b>	<b>121</b>
<b>Figura 34.</b>	Diagrama ORTEP de 9-cloro-6-hidroxi-4a,5,6,7-tetrahidrobenczo[ <i>f</i> ][1,2,4]triazino[4,5- <i>a</i> ]azepin-4(3 <i>H</i> )-ona <b>8f</b>	<b>122</b>

**Figura 35.** Expansión de la zona alifática de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  1,2,5,6-tetrahidro-3*H*-2,5-metanobenzo[*e*][1,4]oxazocin-3-onas **8'f** y **8'b** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

**124**

## LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
<b>Esquema 1.</b> Implementación de la cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina para la obtención de las 1-benzazepinonas ( <b>5</b> ) y ( <b>6</b> )	25
<b>Esquema 2.</b> Síntesis de las benzazepinas ( <b>10</b> ) por intermediación de la cicloadición dipolar [3+2] intermolecular	26
<b>Esquema 3.</b> Ruta sintética diseñada e implementada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) para la creación de quimiotecas de tetrahidro-1-benzazepinas 2,4-disustituidas	27
<b>Esquema 4.</b> Ruta sintética implementada para la preparación de las triazinonas ( <b>51</b> )	34
<b>Esquema 5.</b> Uso de los acetimidatos ( <b>53</b> ) en la síntesis de las triazinonas ( <b>56</b> ) y ( <b>57</b> )	35
<b>Esquema 6.</b> Síntesis multietapas de las triazinonas ( <b>62</b> )	35
<b>Esquema 7.</b> Síntesis de las 1,2,4-triazin-6-onas heterofusionadas ( <b>66</b> ), ( <b>67</b> ) y ( <b>70</b> )	36
<b>Esquema 8.</b> Síntesis multi-etapas del compuesto ( <b>84</b> ) con propiedades pro-apoptóticas	37
<b>Esquema 9.</b> Ruta sintética utilizada por <i>Wang</i> para acceder al compuesto ( <b>92</b> ) y su N-metil derivado ( <b>93</b> )	38
<b>Esquema 10.</b> Análisis retrosintético para las nuevas hexahidrobenzo[ <i>f</i> ]pirazino [1,2- <i>a</i> ]azepino-1,4-dionas y tetrahidrobenzo[ <i>f</i> ][1,2,4]triazino [4,5- <i>a</i> ]azepin-4(3 <i>H</i> )-onas propuestas	40
<b>Esquema 11.</b> Ruta de síntesis desarrollada en el LSO para acceder a los amino-alcoholes <b>3a-g</b>	78
<b>Esquema 12.</b> Productos de N- y O-acilación de los amino-alcoholes <b>3a-g</b>	81
<b>Esquema 13.</b> Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los <i>cis</i> -1-(2-cloroacetil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo [ <i>b</i> ]azepina-2-carboxilatos de metilo <b>4a-g</b>	85
<b>Esquema 14.</b> Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los <i>cis</i> -4-(2-cloroacetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepina-2-carboxilatos de metilo <b>4'd-f</b>	91
<b>Esquema 15.</b> Mecanismo simplificado del proceso de ciclocondensación de los precursores <b>4a-g</b> mediado por la bencilamina y el 2-aminoetanol	97
<b>Esquema 16.</b> Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 3-bencil-6-hidroxi-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[ <i>f</i> ]pirazino [1,2- <i>a</i> ]azepina-1,4-dionas <b>5a-g</b>	99

<b>Esquema 17.</b>	Ruta de fragmentación propuesta para el ión molecular protonado del derivado <b>6e</b>	<b>100</b>
<b>Esquema 18.</b>	Síntesis de las 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepina-2-carbohidrazidas <b>7a-f</b>	<b>110</b>
<b>Esquema 19.</b>	Ruta de fragmentación propuesta para la fragmentación del ión molecular protonado de las 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepino-2-carbohidrazidas <b>7a-f</b>	<b>112</b>
<b>Esquema 20.</b>	Mecanismo simplificado de la formación de los compuestos <b>8a-f</b> y <b>8'a-f</b>	<b>115</b>
<b>Esquema 21.</b>	Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 6-hidroxi-4a,5,6,7-tetrahidrobenzo[ <i>f</i> ][1,2,4]triazino[4,5- <i>a</i> ]azepin-4(3 <i>H</i> )-onas <b>8a-f</b>	<b>117</b>
<b>Esquema 22.</b>	Posible ruta de fragmentación de los iones moleculares de las 1,2,5,6-tetrahidro-3 <i>H</i> -2,5-metanobenzo[ <i>e</i> ][1,4]oxazocin-3-onas <b>8'a-f</b>	<b>123</b>

## LISTADO DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1.</b> Porcentaje de inhibición de crecimiento (GI%) de los compuestos evaluados <b><u>4</u>'f</b> , <b><u>6a</u>-c</b> , <b><u>6e</u>-g</b> , <b><u>7f</u></b> , <b><u>8c</u>-f</b> , <b><u>8</u>'f</b> a 10 $\mu$ M sobre el panel de las 60 líneas celulares	<b>128</b>

## LISTADO DE ANEXOS

	Pág.
<b>Anexo A</b> Espectros de IR, GC-MS, RMN <sup>13</sup> C, HMBC y HSQC del <i>cis</i> -7-fluoro-1-(2-cloroacetil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo [ <i>b</i> ]azepina-2-carboxilato de metilo <b>4g</b>	146
Espectro IR	146
Espectro de masas de baja resolución (GC-MS, EI, 70 eV). 315 <i>m/z</i> (C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> ClFNO <sub>4</sub> )	146
Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz)	147
Espectro de correlación heteronuclear HMBC	147
Espectro de correlación heteronuclear HSQC	148
<b>Anexo B</b> Espectros de IR, GC-MS, RMN <sup>13</sup> C, <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H COSY, HMBC y HSQC del <i>cis</i> -4-(2-cloroacetoxi)-6,8-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo [ <i>b</i> ]azepina-2-carboxilato de metilo <b>4'd</b>	149
Espectro IR	149
Espectro de masas de baja resolución (GC-MS, EI, 70 eV). 325 <i>m/z</i> (C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>4</sub> )	149
Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz)	150
Espectro de correlación heteronuclear HMBC	150
Espectro de correlación heteronuclear HSQC	151
<b>Anexo C</b> Espectros de IR, GC-MS, HRMS, RMN <sup>13</sup> C, HMBC y HSQC de la 9-flúor-3-bencil-6-hidroxi-3-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenczo [ <i>f</i> ]pirazino[1,2- <i>a</i> ]azepina-1,4-diona <b>5g</b>	152
Espectro IR	152
Espectro de masas de baja resolución (GC-MS, EI, 70 eV). 354 <i>m/z</i> (C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	152
Espectro de masas de alta resolución (Q-TOF-ESI). <i>m/z</i> Calculado para C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [M + H] <sup>+</sup> : 355.1452, encontrado 355.1451	153
Espectro de RMN <sup>13</sup> C (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz)	153
Espectro de correlación heteronuclear HMBC	154
Espectro de correlación heteronuclear HSQC	154
<b>Anexo D</b> Espectros de IR, MS-ESI, RMN <sup>13</sup> C, <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H COSY, HMBC y HSQC de la 9-flúor-6-hidroxi-3-(2-hidroxietyl)-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenczo [ <i>f</i> ]pirazino[1,2- <i>a</i> ]azepina-1,4-diona <b>6g</b>	155
Espectro IR	155
Espectro de masas de baja resolución (ESI-MS modo positivo). <i>Fullscan</i> 309 <i>m/z</i> C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> [M + H], 331 <i>m/z</i> C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NaFN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> [M + Na]	155

	Espectro de masas de alta resolución (Q-TOF-ESI). <i>m/z</i> Calculado para <b>C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub></b> [M + H] <sup>+</sup> : 309.1245, encontrado 309.1245	156
	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz)	156
	Espectro de correlación heteronuclear HMBC	157
	Espectro de correlación heteronuclear HSQC	157
<b>Anexo E</b>	<b>Espectros de IR, ESI-MS, RMN <sup>13</sup>C, DEPT-135 y HMBC 7-cloro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1<i>H</i>-benzo[<i>b</i>]azepino-2-carbohidrazida <u>7f</u></b>	158
	Espectro IR	158
	Espectro de masas de baja resolución (ESI-MS, modo positivo). <i>Fullscan</i> 256 <i>m/z</i> C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> [M + H], 278 <i>m/z</i> C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> NaClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> [M + Na]	158
	Espectro de masas de baja resolución (ESI-MS, modo positivo). Fragmentación del ion molecular protonado	159
	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz)	159
	Espectro DEPT-135	160
	Espectro de correlación heteronuclear HMBC	160
<b>Anexo F</b>	<b>Espectros de IR, GC-MS, HRMS, RMN <sup>13</sup>C, HMBC y HSQC de la 9-bromo-6-hidroxi-4a,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>f</i>][1,2,4]triazino[4,5-<i>a</i>]azepin-4(3<i>H</i>)-ona <u>8e</u></b>	161
	Espectro IR	161
	Espectro de masas de baja resolución (GC-MS, EI, 70 eV). 309 <i>m/z</i> (C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> )	161
	Espectro de masas de alta resolución (Q-TOF-ESI). <i>m/z</i> Calculado para <b>C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub></b> [M + H] <sup>+</sup> : 310.0186, encontrado 310.0185	162
	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz)	162
	Espectro de correlación heteronuclear HMBC	163
	Espectro de correlación heteronuclear HSQC	163
<b>Anexo G</b>	<b>Espectros de IR, GC-MS, HRMS de la 8-bromo-1,2,5,6-tetrahidro-3<i>H</i>-2,5-metanobenzo[<i>e</i>][1,4]oxazocin-3-ona <u>8'e</u></b>	164
	Espectro IR	164
	Espectro de masas de baja resolución (GC-MS, EI, 70 eV). 267 <i>m/z</i> (C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> BrNO <sub>2</sub> )	164
	Espectro de masas de alta resolución (Q-TOF-ESI). <i>m/z</i> Calculado para <b>C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub></b> [M + H] <sup>+</sup> : 267.9968, encontrado 267.9956	165

**TITULO: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS COMPUESTOS DERIVADOS DE LOS SISTEMAS TRICÍCLICOS DE LA BENZO[f]PIRAZINO[1,2-*a*]AZEPINO-1,4-DIONA Y BENZO[f][1,2,4]TRIAZINO[4,5-*a*]AZEPIN-4(3*H*)-ONA DE INTERÉS BIOLÓGICO.**

**Autor:** Sergio Andrés Guerrero Pardo\*\*

**Palabra clave:** Tetrahidro-1-benzazepina, 2,5-dicetopiperazina, 1,2,4-triazinas, N-cloroacetilación, O-cloroacetilación, hidrazidas, cicloadición 1,3-dipolar, actividad anticancerígena.

Los sistemas heterocíclicos nitrogenados de la tetrahidro-1-benzazepina, la 2,5-dicetopiperazina y la 1,2,4-triazina han sido ampliamente estudiados tanto desde el punto de vista sintético como farmacológico debido a que hacen parte del andamio estructural de numerosos compuestos que poseen un alto potencial biológico. Es por eso, que el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander ha enfocado sus esfuerzos en crear nuevos sistemas heterocíclicos que no han sido reportados. Así, mediante la utilización de una ruta de síntesis propia se logró acceder a 20 nuevos compuestos tricíclicos: siete 3-bencil-6-hidroxi-3,4,5,6,7-hexahidrobenczo[f]pirazino[1,2-*a*]azepina-1,4-dionas, siete 6-hidroxi-3-(2-hidroxietil)-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[f]pirazino[1,2-*a*]azepina-1,4-dionas y seis 6-hidroxi-4a,5,6,7-tetrahidrobenczo[f][1,2,4]triazino[4,5-*a*]azepin-4(3*H*)-onas, a partir de los 2-((2-alilaril)amino)acetatos de metilo como sustratos de partida clave.

En esta trabajo de investigación se reportan las propiedades físicas y espectroscópicas de los productos intermedios y finales obtenidos durante la síntesis, por medio de los métodos convencionales de elucidación como la espectroscopia de infrarrojo (IR), cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS), espectrometría de masas de ionización por Electrospray (ESI-MS), espectrometría de masas de alta resolución (HRMS), resonancia magnética nuclear de protones (RMN <sup>1</sup>H) y de carbono (RMN <sup>13</sup>C) y en algunos casos difracción de rayos X de monocristal. Teniendo en cuenta la importancia que poseen estos heterosistemas, la actividad anticancerígena de la mayoría de los compuestos que se reportan por primera vez fueron evaluados en 60 líneas celulares de cáncer en el Instituto Nacional de Cancer (NCI) de los Estados Unidos.

\* Trabajo de investigación para optar al título de Magister en Química

\*\*Universidad Industrial de Santander, Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Maestría en Química, Laboratorio de Síntesis Orgánica.

Director: Alirio Palma Rodríguez, Ph.D.

**TITLE: SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW COMPOUNDS DERIVED FROM THE TRICYCLIC SYSTEMS BENZO[f]PYRAZINO[1,2-*a*]AZEPINE-1,4-DIONE AND BENZO[f][1,2,4]TRIAZINO[4,5-*a*]AZEPIN-4(3*H*)-ONE OF BIOLOGICAL INTEREST.**

**Author:** Sergio Andrés Guerrero Pardo\*\*

**Keywords:** Tetrahydro-1-benzoazepine, 2,5-diketopiperazine, 1,2,4-triazines, N-chloroacetylation, O-chloroacetylation, hydrazides, 1,3-dipolar cycloaddition, anticancer activity.

The nitrogen heterocycle systems derived from tetrahydro-1-benzoazepine, the 2,5-diketopiperazine and 1,2,4-triazine have been widely studied from the synthetic and pharmacological point of view, since they are part of the structural scaffolding of numerous compounds that have a high biological potential. That is why, the “Laboratorio de Síntesis Orgánica” de la Universidad Industrial de Santander has focused its efforts to create new heterocycles. Through the use of route it was 20 new tricyclic compounds; seven 3-benzyl-6-hydroxy-2,3,4a,5,6,7-hexahydrobenzo[f]pyrazino[1,2-*a*]azepine-1,4-diones, seven 6-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-2,3,4a,5,6,7-hexahydrobenzo[f]pyrazino[1,2-*a*]azepine-1,4-diones, and six 6-hydroxy-4a,5,6,7-tetrahydrobenzo[f][1,2,4]triazino[4,5-*a*]azepin-4(3*H*)-ones, 2-((2-allyl)amine) acetate was used as a key starting substrate.

In this Master's Thesis, it reports physical and spectroscopic properties of the intermediate and final products obtained during the synthesis, using conventional elucidation methods such as infrared spectroscopy (IR), gas chromatography coupled to mass spectrometry (GC-MS), mass spectrometry ionization electrospray (ESI-MS), high resolution mass spectrometry (HRMS), proton nuclear magnetic resonance (<sup>1</sup>H NMR) and carbon (<sup>13</sup>C NMR) and some occasions, X-ray diffraction crystal. Taking into account the importance that possess these heterosystems of study, the anticancer activity of most of the compounds that are reported for the first time, they were evaluated in 60 cancer cell lines at the National Institute of Cancer (NCI) of the United States.

\* Research work for the degree of Magister in Chemistry

\*\*Universidad Industrial de Santander, Faculty of Science, School of Chemistry, Magister in Chemistry, Laboratorio de Síntesis Orgánica. Directed by Alirio Palma Rodríguez, Ph.D.

## INTRODUCCIÓN

Los sistemas heterocíclicos nitrogenados constituyen capítulos de estudio obligatorio de la química heterocíclica debido, en gran medida, a su amplia disseminación en la naturaleza, donde se les suele encontrar como bloques estructurales fundamentales de moléculas biológicamente activas tales como los alcaloides y antibióticos, así como de muchos medicamentos sintéticos que son actualmente utilizados como antihipertensivos, anticancerígenos y agentes ansiolíticos, entre otras tantas aplicaciones que han encontrado.

Dentro de la gran variedad de sistemas heterocíclicos nitrogenados benzofusionados, las tetrahidro-1-benzazepinas siempre han despertado el interés de la comunidad científica de químicos orgánicos y farmacólogos debido al amplio espectro de bio-actividades que revelan. Muchos derivados de la tetrahidro-1-benzazepina han resultado ser efectivos agentes antihipertensivos,<sup>1</sup> antipsicóticos,<sup>2</sup> antidepresivos,<sup>3,4</sup> analgésicos,<sup>5</sup> anticancerígenos<sup>6-11</sup> y antiparasitarios,<sup>12</sup> entre otras interesantes manifestaciones farmacológicas. Estas variadas manifestaciones de actividad biológica es lo que ha motivado el diseño e implementación de novedosas y versátiles rutas de síntesis para acceder a nuevos derivados con una rica arquitectura estructural y una mejorada bioactividad.

El Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO), desde sus inicios, ha contribuido al estudio de este sistema heterocíclico, mediante la creación de quimiotecas de tetrahidro-1-benzazepinas 2,4-disustituidas, empleando para ello una ruta sintética lineal basada en la cicloadición 1,3-dipolar de nitronas derivadas de *orto*-alilanilinas *N*-sustituidas con variedad de apéndices moleculares.<sup>13-16</sup> En el marco de este trabajo de síntesis, se logró la síntesis efectiva de varias moléculas con relevante actividad antiparasitaria contra los parásitos *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*,<sup>16-18</sup> y otras con promisorio actividad sobre el sistema nervioso central.<sup>19-21</sup>

Sobre la base del conocimiento y experticia que posee el LSO de su mencionada ruta sintética, se quiere, ahora, extender sus alcances y, de paso, demostrar que los 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepino-2-carboxilatos de metilo<sup>22,23</sup> se pueden utilizar

como andamiaje molecular para realizar la construcción de heterociclos de mayor complejidad estructural, como los sistemas tricíclicos benzo[*f*]pirazino[1,2-*a*]azepino-1,4-diona y benzo[*f*][1,2,4]triazino[4,5-*a*]azepin-4(3*H*)-ona, entidades moleculares que, a diferencia del sistema mismo de la tetrahydro-1-benzazepina, prácticamente no han sido estudiadas. Al visualizar la creación de estos dos sistemas tricíclicos nitrogenados, se partía de la premisa de que la fusión del anillo farmacofórico de la tetrahydro-1-benzazepina por la cara *a* con núcleos nitrogenados de igual importancia farmacológica como el de la 2,5-dicetopiperazina y la 1,2,4-triazina, podría conducir a moléculas nuevas biológicamente activas, especialmente con actividad antitumoral.

Expuesto lo anterior, se definió como objetivo principal de este Trabajo de Investigación la síntesis y caracterización estructural de nuevas series de derivados de los sistemas tricíclicos 6-hidroxi-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobencof]pirazino[1,2-*a*]azepino-1,4-diona y 6-hidroxi-4a,5,6,7-tetrahidrobencof][1,2,4]triazino[4,5-*a*]azepin-4(3*H*)-ona. Como un objetivo adicional, se inició el estudio de la actividad anticancerígena de los compuestos sintetizados en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos.

## 1. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

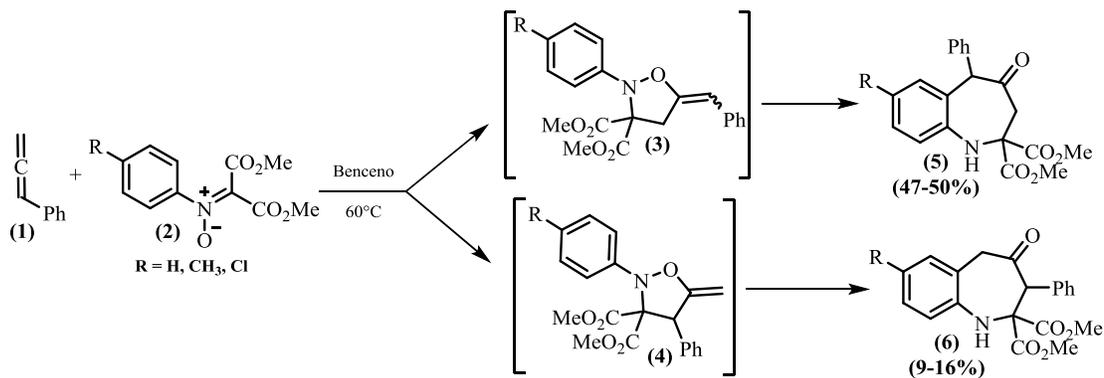
En la presente revisión bibliográfica se presentará una sinopsis de las rutas de síntesis empleadas en la construcción del núcleo de la tetrahydro-1-benzazepina, y se citarán algunos ejemplos de medicamentos (ya aprobados o que se encuentran en las últimas etapas de pruebas clínicas) y compuestos con actividad anticancerígena creados sobre la base de este sistema heterocíclico. Adicionalmente, se mencionarán los aspectos generales (rutas de síntesis y actividad biológica de las 2,5-dicetopiperazinas y las 1,2,4-triazinas, y, por último, se presentarán los pocos ejemplos reportados en la literatura de tetrahydro-1-benzazepinas fusionadas con los anillos de piperazina y 1,2,4-triazina.

## 1.1 ASPECTOS GENERALES DEL NÚCLEO DE LA TETRAHIDRO-1-BENZAZEPINA.

La gran mayoría de las estrategias sintéticas que se emplean para construir el anillo de la tetrahidro-1-benzazepina se fundamenta en transformaciones químicas que conducen de manera intramolecular a la generación de nuevos enlaces C-C o C-N, en la etapa final de construcción del anillo. Como ejemplos representativos de esas metodologías se pueden citar: la condensación de Dieckmann,<sup>24</sup> la fusión anular por metátesis,<sup>25</sup> las reacciones de alquilación y acilación intramolecular de Friedel-Crafts,<sup>26,27</sup> la condensación aldólica,<sup>28</sup> la reacción de Heck en su versión intramolecular,<sup>29</sup> la reacción de N-heterociclación a grupos hidroxilos,<sup>30</sup> carboxilatos<sup>31</sup> o carbonílicos,<sup>32</sup> y la transposición de Beckmann.<sup>33</sup>

Otra metodología que llama la atención por su potencial sintético, es la cicloadición 1,3-dipolar (1,3-DC) de sustratos apropiados. Como ejemplo ilustrativo de esta metodología se puede citar el trabajo de *Malinina* y colaboradores,<sup>34</sup> quienes a partir del propa-1,2-dien-1-ilbenceno (**1**) y los N-óxidos de dimetil-2-(arilaminometileno)malonato (**2**) obtuvieron las correspondientes 1-benzazepinonas (**5**) y (**6**), vía la apertura de los aductos izoxalodínicos intermedios (**3**) y (**4**) y subsiguiente sustitución radicalaria intramolecular (Esquema 1).

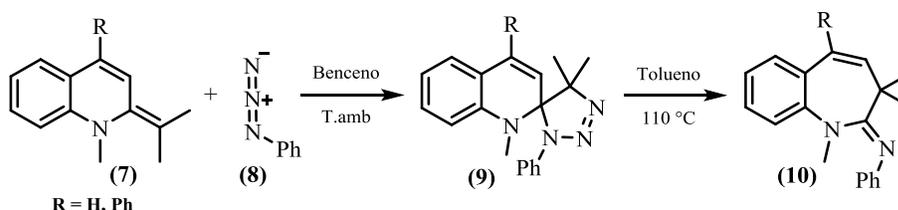
**Esquema 1.** Implementación de la cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina para la obtención de las 1-benzazepinonas (**5**) y (**6**).



Por su parte, *Quast* y colaboradores<sup>35</sup> reportaron la síntesis de las 1,3,3-trimetil-N-fenil-1,3-dihidro-2H-benzo[b]azepin-2-iminas (**10**) por termólisis de los correspondientes

dihidro-1*H*-spiro[quinolin-2,4'-[1,2,3]triazoles] (**9**), obtenidos, a su vez, de la cicloadición 1,3-dipolar entre las 1,2-dihidroquinolinas (**7**) y la fenilazida (**8**) (Esquema 2).

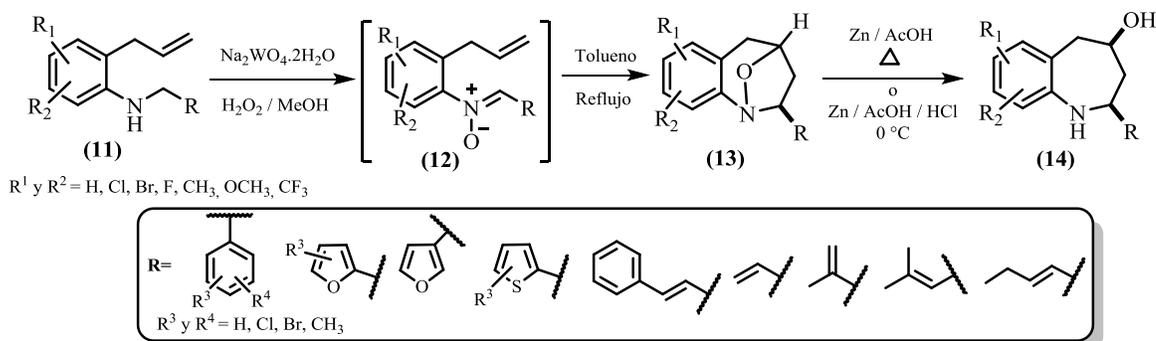
**Esquema 2.** Síntesis de las benzazepinas (**10**) por intermediación de la cicloadición dipolar [3+2] intermolecular.



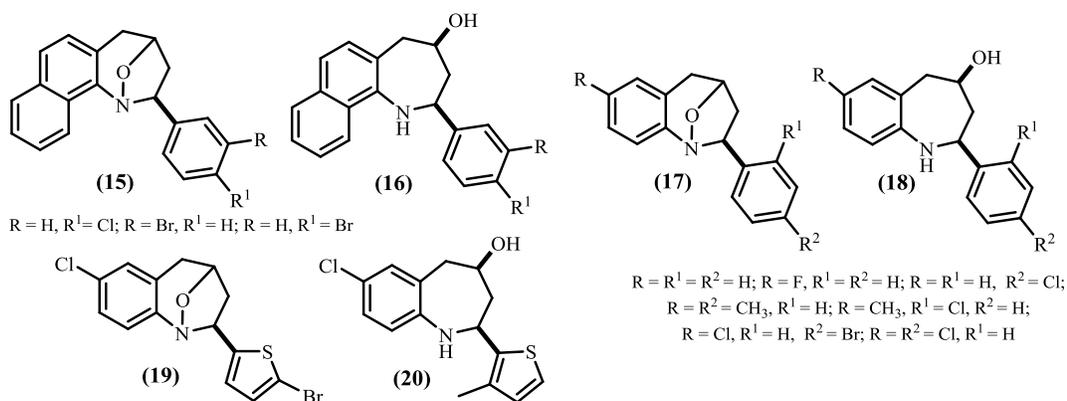
Como ya se mencionó, en el LSO se diseñó y se implementó con éxito una ruta sintética en la que la cicloadición 1,3-dipolar en su versión intramolecular es la etapa clave de la construcción del anillo azepínico.<sup>13-19</sup> Esta ruta de síntesis emplea las *orto*-alilanilinas *N*-sustituidas (**11**) como sustratos de partida, las cuales son oxidadas quimioselectivamente, siguiendo el protocolo reportado por *Murahashi*,<sup>36</sup> a los correspondientes *N*-óxidos (**12**), que actúan como dipolos y se cicloadicionan *in situ* al doble enlace del fragmento alilo, que hace las veces de dipolarófilo. Dada las condiciones estructurales de las nitronas (**12**), en la gran mayoría de los trabajos realizados en el LSO, la cicloadición ha ocurrido con un alto grado de estereoselectividad, produciendo de manera casi exclusiva los 1,4-epoxiciclooaductos *exo* (**13**). Estos productos al ser sometidos a un proceso de apertura reductiva del enlace *N*-*O*, producen los correspondientes *cis*- $\gamma$ -amino-alcoholes (**14**) (Esquema 3). El carácter general de esta metodología ha permitido la síntesis de tetrahidro-1-benzazepinas 2,4-disustituidas, donde cada uno de los sustituyentes (**R**, apéndice molecular) ha dado lugar a su respectiva quimioteca.<sup>13-19</sup>

Con ayuda de esta metodología se lograron crear derivados del tipo naftazepínico (**15**), (**16**), y benzazepínico (**17**), (**18**), (**19**) y (**20**) (Figura 1), los cuales en ensayos *in vitro* mostraron una considerable actividad antiparasitaria contra los parásitos *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*,<sup>17-19</sup> y una muy baja citotoxicidad frente a células de mamíferos VERO; los compuestos (**15**) y (**16**) también revelaron propiedades interesantes sobre el sistema nervioso central (acción ansiolítica y sedante).<sup>20,21</sup>

**Esquema 3.** Ruta sintética diseñada e implementada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) para la creación de quimiotecas de tetrahidro-1-benzazepinas 2,4-disustituidas.



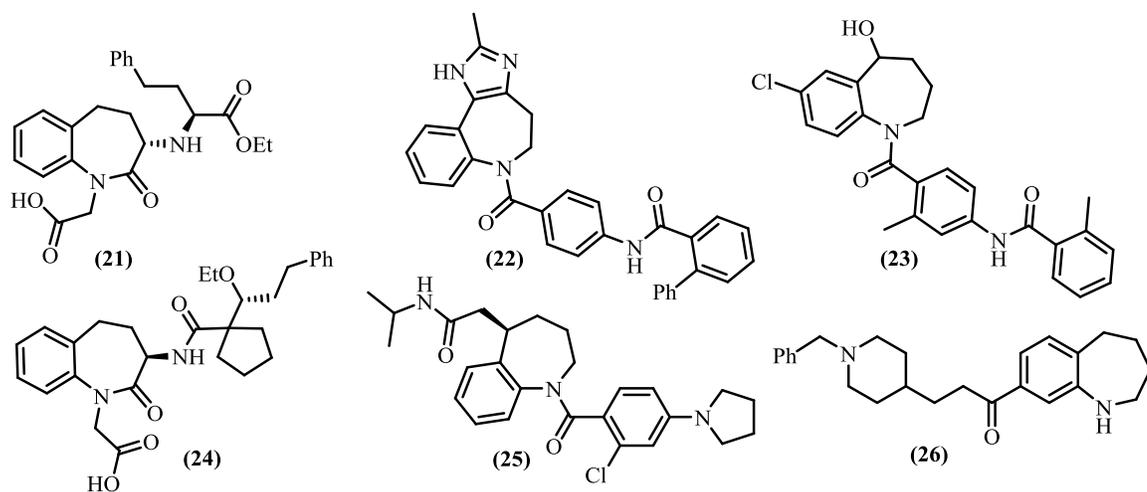
**Figura 1.** Derivados de la tetrahidro-1-benzazepina desarrollados en el LSO con actividad antiparasitaria, ansiolítica y sedante.



Para resaltar la importancia farmacofórica del núcleo de la tetrahidro-1-benzazepina, en la Figura 2 se muestran ejemplos de compuestos que actualmente se prescriben en los tratamientos clínicos o que se encuentran en la última fase de su aprobación. Entre los fármacos aprobados se tiene al Benazepril (Lostesin)<sup>37</sup> (**21**), un medicamento utilizado para tratar la presión arterial alta (hipertensión), así como la insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal crónica. Por su parte, el Conivaptan (Vaprisol)<sup>38</sup> (**22**) y el Tolvaptan (Samsca)<sup>39</sup> (**23**) se utilizan para tratar la hiponatremia (baja concentración de sodio en la sangre), enfermedad que se encuentra asociada con la cirrosis, la insuficiencia cardíaca y el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (*SIADH*, por sus siglas en inglés). Los fármacos que se encuentran en las últimas etapas para su aprobación como el

SLV-306<sup>40</sup> (**24**), el OP-51.803<sup>41</sup> (**25**) y el Zanzepzil (TAK-147)<sup>42</sup> (**26**), han mostrado excelentes resultados en el tratamiento de las insuficiencias cardíacas, la diabetes y el Alzheimer, respectivamente.

**Figura 2.** Estructura molecular de algunos fármacos derivados del núcleo de la tetrahidro-1-benzazepina.



Además de los fármacos antes mencionados, el sistema de la tetrahidro-1-benzazepina ha servido de horma molecular para la creación de una miríada de moléculas con una amplia bio-actividad, destacándose entre éstas la actividad anticancerígena. A continuación, se presentan ejemplos de esa clase de compuestos (Figura 3).

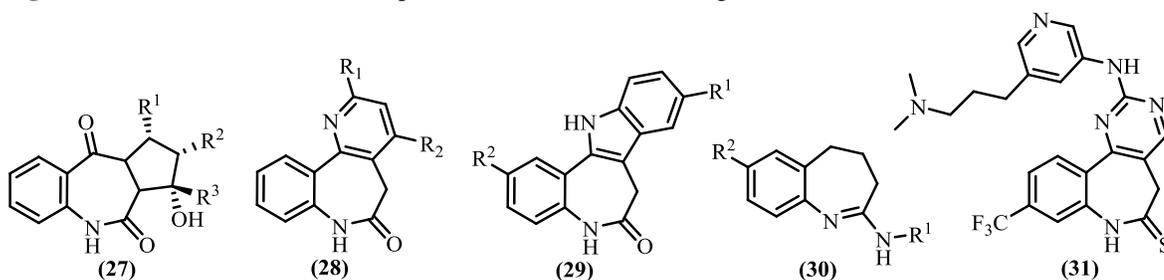
Las tetrahidrobenzo[*b*]ciclopenta[*e*]azepin-2,5-dionas (**27**) fueron probadas contra diferentes líneas celulares tumorales de pulmón, colon, cerebro, ovario, mama, próstata, riñón, así como de leucemia y melanoma,<sup>6</sup> sobre las que revelaron una modesta pero selectiva inhibición del crecimiento celular. *Schultz* y colaboradores<sup>7</sup> realizaron la síntesis de derivados de darponas, un sistema tricíclico conocido por inhibir el crecimiento de células renales cancerígenas *in vivo*; en particular, ellos estudiaron las pirido[3,2-*d*]-1-benzazepin-2-onas (**28**) como inhibidores del crecimiento de 60 líneas celulares de diferentes tipos de cáncer humano. Las paulonas (**29**) son moléculas pequeñas que actúan como inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas (CDKs, por sus siglas en inglés).<sup>8,9</sup> Las CDK son enzimas que están involucradas en la regulación del ciclo celular en una gran variedad de

tumores humanos, y es por eso que su inhibición es una opción terapéutica para el tratamiento de esta enfermedad.

En publicaciones más recientes, el núcleo de la tetrahidro-1-benzazepina ha sido funcionalizado con distintas poliaminas a través de un enlace tipo amidina, como los derivados (**30**), los cuales presentaron una gran afinidad por los sistemas transportadores de poliaminas (PTS, por sus siglas en inglés). Las poliaminas hacen parte de los organismos vivos y se conoce su participación en la proliferación y diferenciación celular. Los derivados (**30**) presentaron una gran afinidad por los inhibidores de los PTS, por lo que representan una alternativa terapéutica potencial contra distintas líneas celulares de cáncer.<sup>10</sup>

Otras moléculas que actúan como potentes inhibidores de las quinasas *Polo-like 1* (PLK1), fueron reportadas por *Duffey* y colaboradores,<sup>11</sup> en 2012; la sobreexpresión de esta proteína está asociada al desarrollo de numerosos tipos de cáncer tales como melanoma, próstata, ovario, páncreas, pulmón y colon, entre otros. De la gran batería de compuestos sintetizados por estos autores, se destaca la benzo[*b*]pirimido[4,5-*d*]azepina (**31**), la cual, en pruebas *in vitro*, presentó una  $IC_{50} = 2$  nM, y, en ensayos *in vivo*, una excelente actividad antitumoral frente a la línea celular de cáncer de colon HT29.

**Figura 3.** Derivados de la 1-benzazepina con actividad anticancerígena.

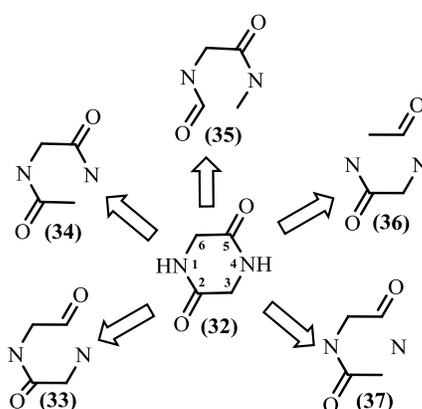


## 1.2 ASPECTOS GENERALES DEL NÚCLEO DE LA 2,5-DICETOPIPERAZINA

La 2,5-dicetopiperazina (**32**) (Figura 4), es un péptido cíclico pequeño, que por sus interesantes propiedades ha sido intensamente estudiado en la química medicinal. Este péptido cíclico hace parte constitutiva de las estructuras de diversos productos naturales y sintéticos (más de 20.000 compuestos),<sup>43</sup> que se caracterizan por la amplia gama de actividad

biológica que poseen. Además, es considerado como un núcleo estructural útil en el diseño y desarrollo racional de nuevos agentes terapéuticos debido a su habilidad de unirse a diferentes receptores.<sup>44</sup> Este sistema heterocíclico se suele construir utilizando diferentes precursores y diferentes enfoques metodológicos; estos últimos se pueden clasificar de acuerdo al tipo de enlace que se forma en la etapa clave de la construcción del anillo (Figura 4).

**Figura 4.** Clases de sustratos utilizados en las diferentes metodologías para acceder al núcleo de la 2,5-dicetopiperazina.



El primer enfoque metodológico consiste en la construcción del anillo de la 2,5-dicetopiperazina mediante la generación de un nuevo acople C–N, que tiene lugar durante la ciclocondensación de mono amidas del tipo (33), previamente preparadas a partir  $\alpha$ -aminoácidos protegidos y ésteres de otros  $\alpha$ -aminoácidos.<sup>45–47</sup> Un ejemplo de este enfoque metodológico es la reacción de Ugi.<sup>45,48</sup> En el segundo enfoque metodológico también se accede al anillo de la 2,5-dicetopiperazina mediante la generación de un nuevo enlace C–N, que tiene lugar durante la ciclación intramolecular de diamidas halógeno sustituidas del tipo (34) en medio básico.<sup>45</sup> El tercer enfoque metodológico se basa en la construcción del anillo de la dicetopiperazina mediante la generación de un nuevo enlace C–C, que tiene lugar durante la ciclación de N-formilacetamidas del tipo (35).<sup>45</sup> Se conocen otros enfoques metodológicos, aunque se usan con menos frecuencia, que se basan en ciclaciones tándem con formación del anillo de la dicetopiperazina a través de los acoples N<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>/N<sub>4</sub>–C<sub>5</sub>, a partir

de los precursores del tipo **(36)**<sup>48,49</sup>, y/o los acoples C<sub>3</sub>-N<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, usando los precursores del tipo **(37)**.<sup>50,51</sup>

Como ya se mencionó, las 2,5-dicetopiperazinas hacen parte de productos naturales como una subunidad aislada o en estructuras más complejas y grandes como las que son producidas por bacterias, hongos, plantas y animales.<sup>52</sup> Una de las características más destacadas de este heterosistema es el hecho de que, en comparación con los péptidos lineales, los compuestos que poseen este núcleo (dipéptidos cíclicos) adquieren ciertas propiedades relevantes como la estabilidad a la proteólisis, el control de la estereoquímica de los sustituyentes en cuatro de sus seis posiciones, rigidez conformacional, promoción de las interacciones de los grupos donadores o aceptores de enlaces de hidrógeno, y el mejoramiento de las interacciones favorables con macromoléculas.<sup>45</sup> Mención especial merecen las 2,5-dicetopiperazinas que resultan de la ciclocondensación de diferentes amino-ácidos.<sup>52</sup> Debido a sus características estructurales y a su potencial terapéutico, numerosos compuestos que poseen el núcleo de la 2,5-dicetopiperazina han sido evaluados como candidatos para el desarrollo de nuevos fármacos. Por esa razón, este núcleo estructural se ha convertido en un importante objeto de estudio, tanto para la síntesis como para el aislamiento desde fuentes naturales de nuevas moléculas con actividad antiarrítmica,<sup>53</sup> antibiótica,<sup>45</sup> antifúngica,<sup>45</sup> neuroprotectora,<sup>45</sup> ansiolítica,<sup>45</sup> anti-inflamatoria,<sup>45</sup> y antiviral.<sup>45</sup>

El núcleo de la 2,5-dicetopiperazina también está presente en las estructuras de moléculas con un alto potencial anticancerígeno, como las que se muestran en la Figura 5 <sup>45,53-55</sup> Esa clase de compuestos se puede dividir en 4 grupos:

**1) Moléculas que actúan como agentes de unión al ADN:** En la búsqueda de nuevos compuestos que puedan ayudar a combatir las líneas celulares del carcinoma de mama y de colón, se sintetizó y se evaluó la nueva espirodicetopiperazina **(38)**. Este dipéptido reveló un potencial citotóxico similar al de los fármacos que frecuentemente se utilizan para el tratamiento de estos carcinomas,<sup>54</sup> como la Doxorrubicina o la Mitoxantrona. La ventaja que posee este nuevo compuesto sobre los fármacos existentes, es que no se ha desarrollado ningún tipo de resistencia por parte de las células cancerígenas.

**2) Moléculas que actúan como inhibidores del ciclo celular:** Las triprostatinas son una familia de compuestos que fueron aisladas del hongo marino *Aspergillus fumigatus*. La Triprostatina A (**39**) es un inhibidor de la proteína BCRP/ABGC2, que es la que modula la resistencia a la quimioterapia del cáncer de mama, mientras que la Triprostatina B (**39**) actúa como un inhibidor del ciclo celular en los mamíferos. Mediante estudios SAR (Structure–activity relationship) realizados a la estructura de la Triprostatina A, lograron crear la nueva familia de dipéptidos (**40**), con el fin de evaluar su habilidad para inhibir el crecimiento de la proteína BCRP y la interrupción del ciclo celular en las células tsFT210.<sup>55</sup>

**3) Moléculas que actúan como inhibidores de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés):** El mismo hongo marino *A. fumigatus* también produce una serie de compuestos conocidos como fumitremorginas, los cuales resultan de la anelación de las triprostatinas. Una de ellas, la Fumitremorgina C presenta la misma actividad inhibitoria sobre la proteína BCRP que la presentada por los dipéptidos (**41**). Debido a la toxicidad de la Fumitremorgina C sobre el sistema nervioso central, otros derivados sintéticos, como los dipéptidos (**40**), se han propuesto para potenciar su actividad inhibitoria y disminuir sus efectos secundarios.<sup>45</sup>

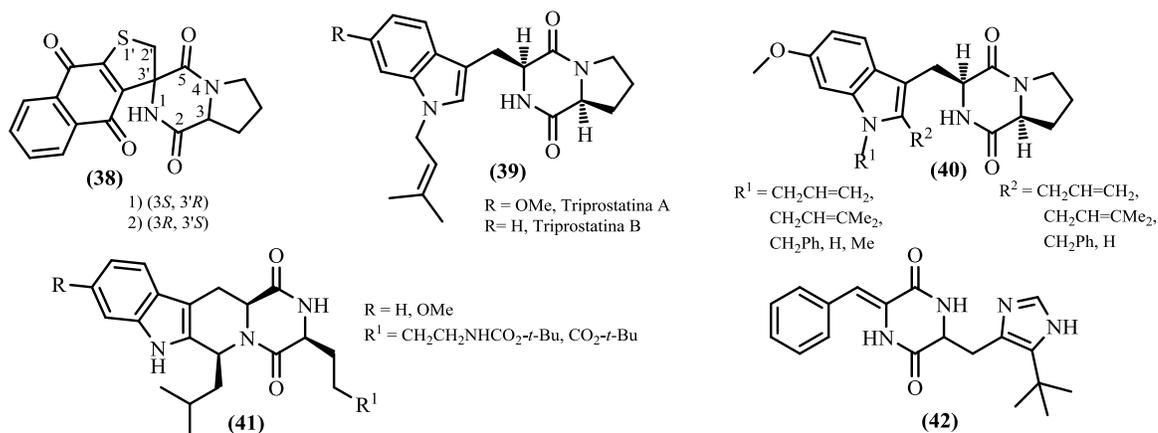
**4) Moléculas que actúan como agentes de despolimerización de la tubulina:** La (–)-Fenilhistina, un metabolito fúngico aislado del hongo *Aspergillus ustus*, es un agente citotóxico potente contra varias líneas celulares cancerígenas. La síntesis de nuevos derivados de este metabolito derivó en el posterior desarrollo del fármaco Plinabulin (**42**), el cual, en ensayos preclínicos, resultó ser un agente disruptor vascular de tumores cancerígenos de la próstata, colon, sarcoma y mama. Su modo de acción consiste en atacar los vasos sanguíneos del tumor para inducir la muerte celular por necrosis.<sup>45</sup>

### **1.3 ASPECTOS GENERALES DEL NÚCLEO DE LA 1,2,4–TRIAZINA.**

Las triazinas son otra familia de compuestos heterocíclicos nitrogenados que atraen gran atención debido a su notable reactividad y a las diferentes maneras como se pueden disponer los tres átomos de nitrógeno dentro del anillo. De esta familia de compuestos, las 1,2,4–triazinas son las que despiertan mayor atención debido a la amplia gama de aplicaciones que

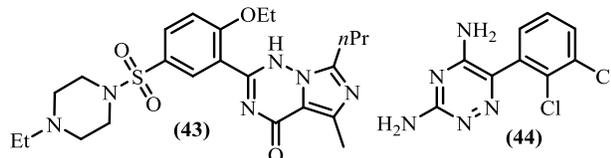
han encontrado en la síntesis de compuestos bioactivos, materiales organometálicos, y cristales líquidos, entre otras aplicaciones.<sup>56</sup>

**Figura 5.** Agentes anticancerígenos que contienen en sus estructuras el núcleo de la 2,5-dicetopiperazina.



Con respecto al uso de esta horma molecular en el desarrollo de compuestos bioactivos, actualmente se comercializan en el mercado dos medicamentos: el Vadenafil (Levitra) (43), que se usa para tratar la disfunción eréctil,<sup>57</sup> y la Lamotrigina (44), el cual es un agente anticonvulsivo que se usa en el tratamiento de la epilepsia y el trastorno bipolar.<sup>58</sup>

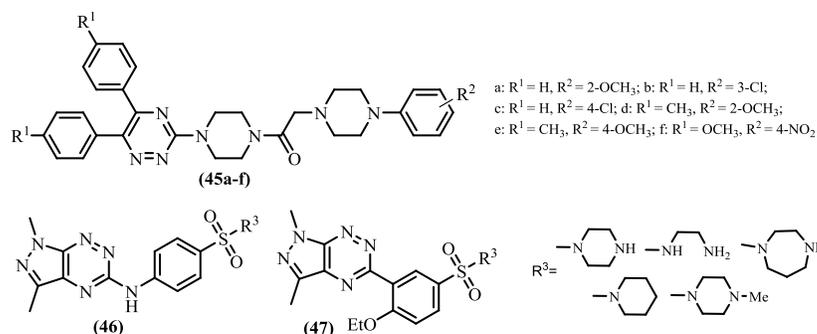
**Figura 6.** Estructura molecular de los fármacos Vadenafil y Lamotrigina.



Además de los medicamentos antes mencionados, se han desarrollado otros compuestos que se destacan por sus promisorias actividades antitumoral, antiviral, antimicrobiana, antifúngica, antiplaquetaria, entre otras.<sup>59</sup> Un ejemplo del uso de este tipo de compuestos como agentes antitumorales fue reportado por *Yurtt*a y colaboradores, en 2014,<sup>59</sup> quienes sintetizaron la serie de 1-[4-(5,6-bis(fenil)-1,2,4-triazin-3-il)piperazin-1-il]-2-[4-(3-fenil)piperazin-1-il]etanonas (45) (Figura 7), para ser probadas frente a la línea celular MFC-7 de cáncer de mama. De esta batería de compuestos, los derivados (45b) y (45c) fueron los más activos, siendo su actividad equiparable con la del medicamento Cisplatino,

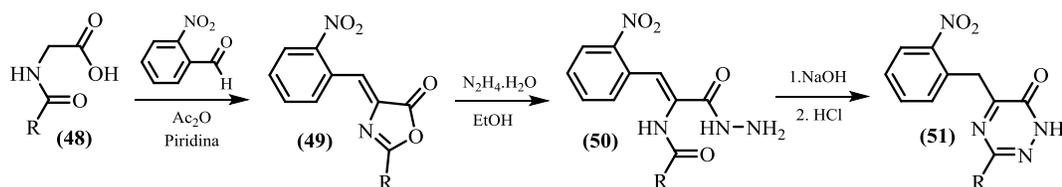
usado como referencia. En el 2014 se publicaron dos reportes dedicados a la síntesis de híbridos moleculares de los tipos pirazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazina (**46**) y (**47**) (Figura 7), los cuales presentaron una moderada actividad antiproliferativa frente a líneas celulares de cáncer de mama y leucemia.<sup>60,61</sup>

**Figura 7.** Compuestos con actividad anticancerígena derivados de la 1,2,4-triazina.



En la literatura especializada abunda la información sobre métodos de construcción de este sistema heterocíclico, especialmente en su forma de 1,2,4-triazin-6(1*H*)ona.<sup>56</sup> Así, Gucký y colaboradores,<sup>62</sup> en el 2006, reportaron la síntesis de las triazinonas (**51**) a partir de las *N*-acil glicinas (**48**), compuestos que se hicieron reaccionar con el 2-nitrobenzaldehído en las condiciones de la síntesis de *Erlenmeyer*, para producir las correspondientes oxazolonas (**49**), las cuales al reaccionar con hidrazina monohidratada sufren apertura y forman las acilhidrazidas (**50**), que son las que finalmente se ciclocondensan por tratamiento básico, generando los productos (**51**) (Esquema 4). Usando esta misma metodología se han desarrollado triazinonas con actividad anticonvulsiva.<sup>63</sup>

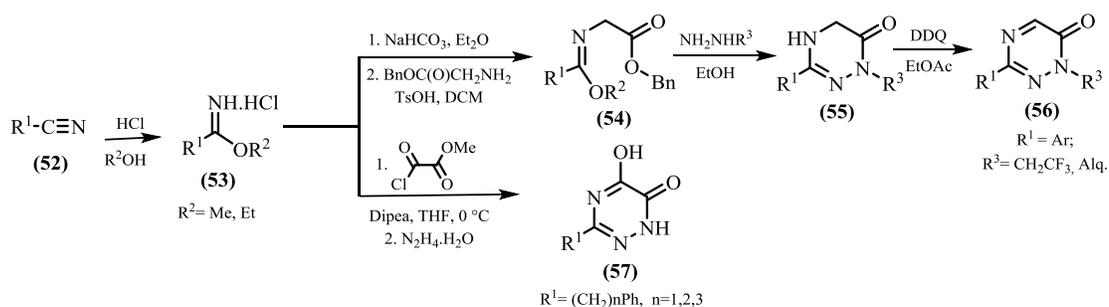
**Esquema 4.** Ruta sintética implementada para la preparación de las triazinonas (**51**).



Otros precursores utilizados en la síntesis de 1,2,4-triazinonas son los acetimidatos hidrociorados (**53**), que se preparan *in situ* por tratamiento de los nitrilos (**52**) con solución alcohólica de HCl. Tal como se muestra en el Esquema 5, haciendo reaccionar estos

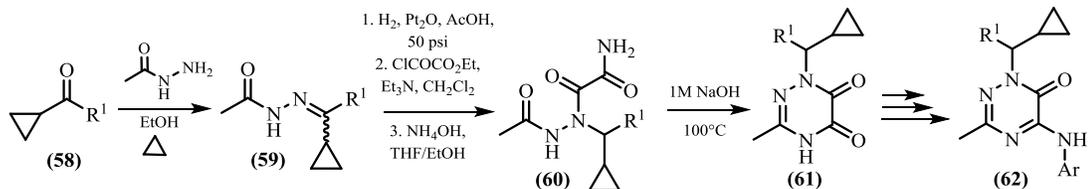
precursores con derivados de la glicina se obtienen las oximas intermedias (**54**), las cuales se ciclocondensan con derivados de la hidracina para obtener las 5*H*-triazinonas (**55**), que finalmente, por oxidación, son transformadas en las triazinonas (**56**). Si los precursores (**53**) se hacen reaccionar con el monoclóruo de oxalato de metilo y luego con hidracina, entonces, los productos que se forman corresponden a las 5-hidroxitriazinonas (**57**). Los compuestos (**56**) presentaron actividad como agentes fungicidas,<sup>64</sup> mientras que las 5-hidroxitriazinonas (**57**) poseen potente actividad sobre el sistema nervioso central, por lo que podrían ser usadas en el tratamiento de la esquizofrenia.<sup>65</sup>

**Esquema 5.** Uso de los acetimidatos (**53**) en la síntesis de las triazinonas (**56**) y (**57**).



Siguiendo la secuencia de reacciones que se muestran en el Esquema 6, Schmitz y colaboradores,<sup>66</sup> en el 2010, reportaron la síntesis de las 5-amilamino-1,2,4-triazin-6(1*H*)-onas (**62**), las cuales resultaron ser potentes antagonistas de los receptores CRF (*Corticotropin releasing factor*), y, además, presentaron actividad sobre el sistema nervioso central.

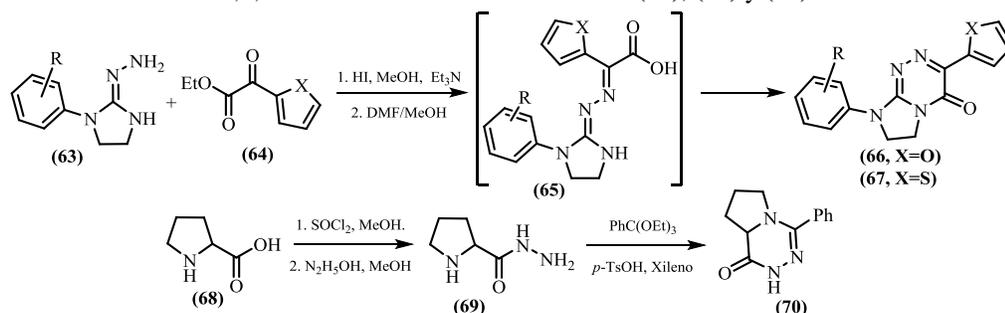
**Esquema 6.** Síntesis multietapas de las triazinonas (**62**).



Por último, en el Esquema 7 se resumen las síntesis de las 1,2,4-triazin-6-onas heterofusionadas (**66**), (**67**) y (**70**). Los compuestos (**66**) y (**67**), que *in vitro* presentaron una marcada actividad anticancerígena frente a varias líneas tumorales, fueron preparados por ciclocondensación de las 2-hidrazonoimidazolidinas (**63**) y los 2-(heteroaril-2-il)-2-

oxoacetatos de etilo (**64**).<sup>67,68</sup> En el caso de la pirrolotriazinona (**70**), su síntesis involucró la conversión inicial de la prolina (**68**) en su correspondiente hidrazida (**69**), y la subsiguiente ciclocondensación de esta última con orto-benzoato de trietilo.<sup>69</sup>

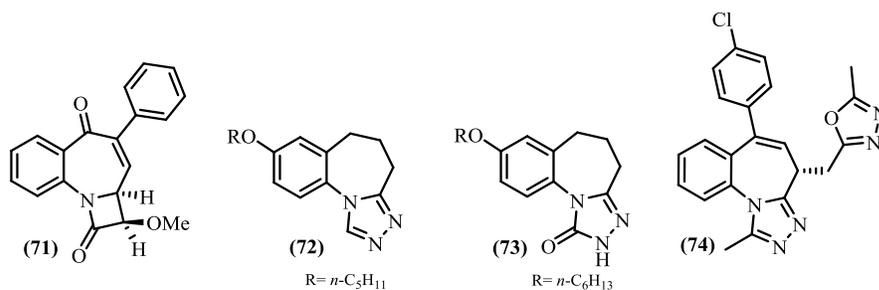
**Esquema 7.** Síntesis de las 1,2,4-triazin-6-onas heterofusionadas (**66**), (**67**) y (**70**).



#### 1.4 SISTEMAS TRICÍCLICOS DE LA TETRAHIDRO-1-BENZAZEPINA FUSIONADOS POR LA CARA *a*

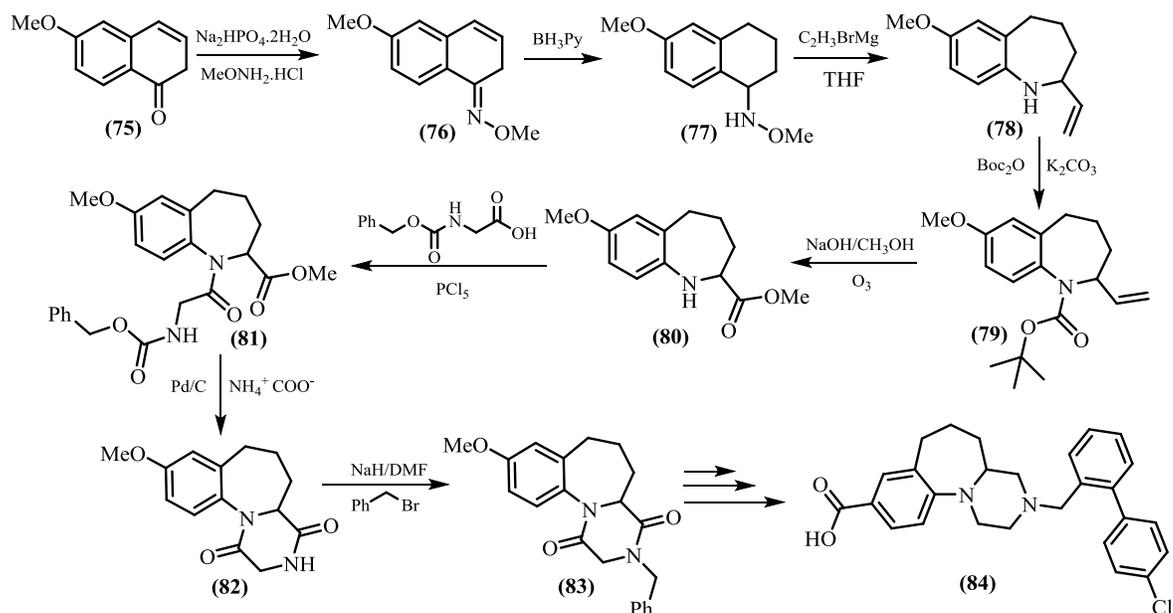
Aunque escasos, los sistemas tricíclicos centrados en el núcleo de la 1-benzazepina fusionado por la cara *a* con anillos de 4, 5 y 6 miembros son compuestos de interés sintético y biológico. De los sistemas tricíclicos estudiados se puede citar el *beta*-lactámico (**71**),<sup>70</sup> del cual se sabe que actúa como un inhibidor de la proteasa *Human Leukocyte Elastase* (HLE), siendo, además, útil en el tratamiento de patologías como el fisema pulmonar, la artritis reumatoide, la psoriasis, y la fibrosis quística. Otros ejemplos son los compuestos benzotriazoloazepínicos (**72**),<sup>71</sup> (**73**)<sup>72</sup> y (**74**);<sup>73</sup> los dos primeros fueron estudiados como agentes antiepilépticos, mientras que al tercero se le considera como un inhibidor de la proteína BET BRD4 y como agente antiproliferativo (Figura 8).

**Figura 8.** Ejemplos de sistemas tricíclicos centrados en el núcleo de la 1-benzazepina.



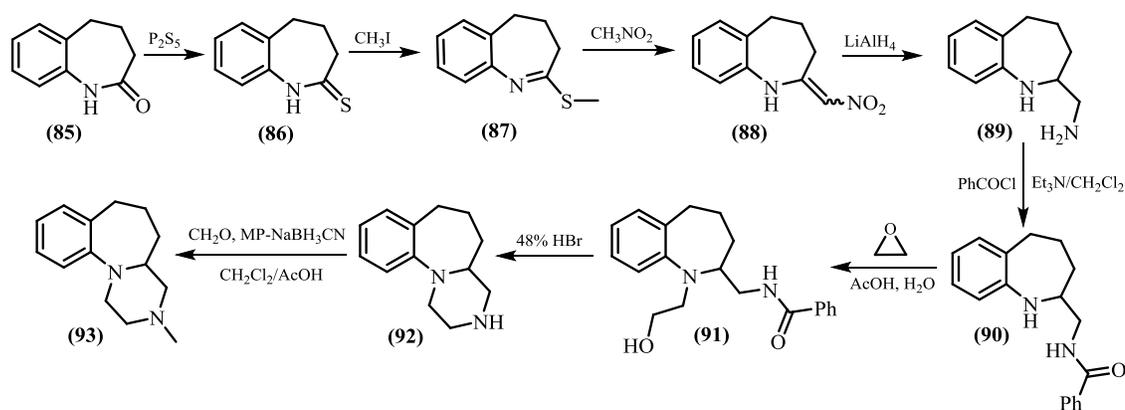
Partiendo del hecho bien conocido que tanto los compuestos piperazínicos y triazínicos, así como los derivados de la tetrahidro-1-benzazepina son de reconocida importancia fármaco-biológica, destacándose su marcada actividad anticancerígena, se esperaba, cuando se estaba configurando esta investigación, que se podría disponer de una amplia información acerca de sistemas tricíclicos de los tipos benzo[*f*]pirazino[1,2-*a*]azepina-1,4-diona y benzo[*f*][1,2,4]triazino[4,5-*a*]azepin-4(3*H*)-ona; sin embargo, la exhaustiva revisión bibliográfica realizada reveló que son muy pocos los trabajos reportados en la literatura en los que se describe el primer sistema, y que para el segundo sistema, hasta la fecha, hay ausencia absoluta de información. Sólo se encontraron dos reportes acerca de la síntesis y actividad biológica de compuestos con estructuras del tipo benzo[*f*]pirazino[1,2-*a*]azepina. El primero es un trabajo del 2008, reportado por *Casara* y colaboradores,<sup>74</sup> quienes realizaron la síntesis del compuesto (**84**), a través de la compleja secuencia de reacciones del Esquema 8. Este compuesto, que contiene al núcleo de la piperazina fusionado por la cara *a* del núcleo de la tetrahidro-1-benzazepina, reveló propiedades pro-apoptóticas, que son esenciales para el tratamiento de varios tipos de cáncer.

**Esquema 8.** Síntesis multi-etapas del compuesto (**84**) con propiedades pro-apoptóticas.



El segundo trabajo es el de Wang y colaboradores,<sup>75</sup> quienes en el 2011 reportaron la síntesis del compuesto (92) y su derivado *N*-metilado (93), a través de la secuencia de reacciones, también compleja y dispendiosa, que se muestra en el Esquema 9. Estos dos compuestos fueron estudiados como agonistas y antagonistas de los receptores 5-HT, los cuales, se cree, están involucrados en procesos fisiológicos y fisiopatológicos como el apetito, el humor, la ansiedad, las alucinaciones, el sueño, el vómito y la percepción del dolor.

**Esquema 9.** Ruta sintética utilizada por Wang para acceder al compuesto (92) y su *N*-metil derivado (93).



## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

De todo lo expuesto en la revisión bibliográfica, se constata que los núcleos de la tetrahydro-1-benzazepina, la 2,5-dicetopiperazina y la 1,2,4-triazina se han utilizado como hormas estructurales básicas para el desarrollo de nuevos compuestos de interés farmacológico, incluidos algunos medicamentos que se prescriben actualmente en tratamientos clínicos. Esto hace pensar que la fusión de cualquiera de estos dos núcleos con el de la 1-benzazepina en una única entidad estructural, a través de transformaciones químicas sencillas, es una estrategia que podría abrir nuevas posibilidades para la creación de compuestos tricíclicos desconocidos, que, muy seguramente, estarían dotados de esas ricas manifestaciones de actividad biológica que se le atribuyen a sus núcleos progenitores. Llama la atención, sin embargo, tal como se pudo evidenciar en la revisión bibliográfica, que para el caso de los sistemas tricíclicos del tipo benzo[*f*]pirazino[1,2-*a*]azepina sólo hay dos rutas de síntesis descritas hasta el momento (Esquemas 8 y 9). Infortunadamente, el acceso a esta clase de

compuestos a través de estas dos rutas es una tarea muy dispendiosa, primero, porque su preparación involucra muchos pasos, siendo, por lo tanto, económicamente poco atractivas, y segundo, porque parten de sustancias que no están disponibles en el mercado y que, además, son de difícil acceso sintético, con lo cual se limita drásticamente la funcionalización de los productos finales. Mayor sorpresa y, a la vez, expectativa, causó el hecho de constatar que no existe ninguna mención bibliográfica sobre compuestos del tipo benzo[*f*][1,2,4]triazino[4,5-*a*]azepina.

Con base en lo anterior, la síntesis de estas interesantes y poco estudiadas clases de compuestos continúa siendo un verdadero reto para los químicos orgánicos. En consecuencia, sentar las bases experimentales para superar este reto, a través de la ampliación de los alcances sintéticos de la ruta de síntesis diseñada en el LSO para acceder a tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepinas polifuncionalizadas (ver Esquema 3), es, justamente, el objetivo principal del presente Trabajo de Investigación, con cuya realización se pretende responder positivamente al siguiente interrogante: ¿será posible acceder a nuevos compuestos de los tipos hexahidrobencopirazino[1,2-*a*]azepino-1,4-diona y tetrahidrobencotriazino[4,5-*a*]azepin-4(3*H*)-ona mediante la funcionalización dirigida de 2-((2-alilaril)amino)acetatos de metilo?

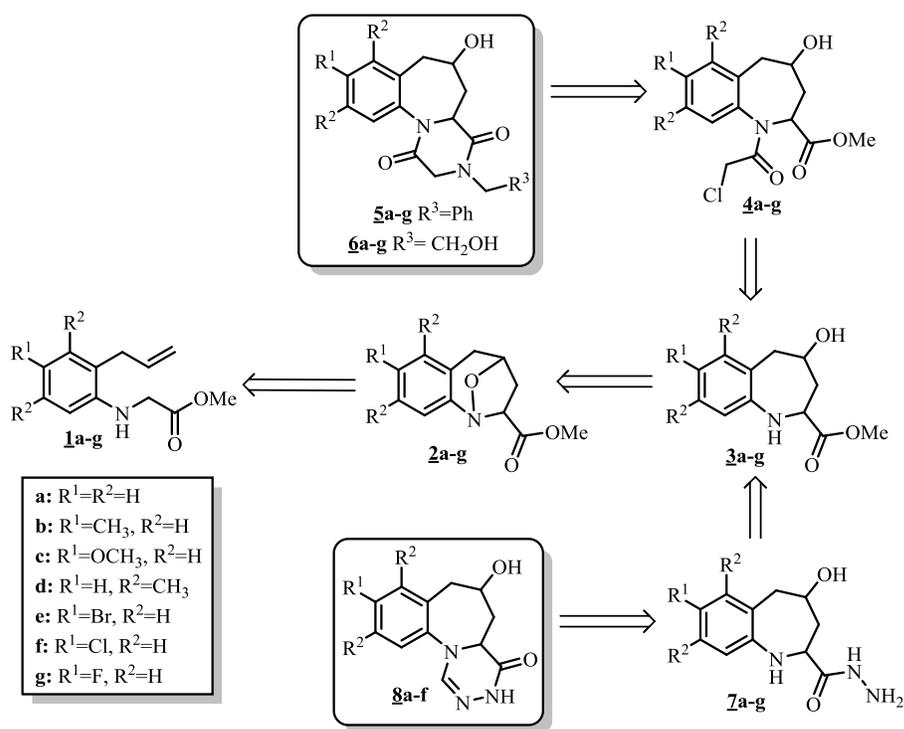
La presente investigación está justificada plenamente sobre la base de los siguientes hechos:

1. Las rutas de síntesis utilizadas para acceder a esta clase de compuestos son en extremo dispendiosas o inexistentes, y utilizan productos de partida costosos y de difícil acceso sintético.
2. Las rutas de síntesis alternas que se propone para acceder a los compuestos objetos de estudio son metodologías lineales versátiles, poco dispendiosas, y utilizan reactivos de partida comercialmente accesibles, con lo cual se logra una adecuada funcionalización de los productos intermedios y finales.
3. Los compuestos diseñados no están reportados en la literatura, por lo que la descripción de su síntesis, así como de sus propiedades físico-químicas y espectroscópicas allanarían, en parte, el vacío de información que existe sobre esta clase de compuestos.

4. Los productos tricíclicos diseñados podrían revelar un alto potencial biológico heredado de sus progenitores, de los cuales se sabe que son promisorios farmacóforos.

Al analizar la progresiva conectividad y/o desconectividad de las estructuras que aparecen en el esquema retrosintético (Esquema 10), se hace evidente que la principal hipótesis de trabajo consistirá en demostrar que los 2-((2-alilaril)amino)acetatos de metilo **1** son sustratos de partida idóneos para realizar la síntesis de los nuevos derivados de la hexahidrobenzo[*f*]pirazino[1,2-*a*]azepino-1,4-dionas **5** y **6**, y las tetrahidrobenzo[*f*][1,2,4]triazino[4,5-*a*]azepin-4(3*H*)-onas **8** propuestos.

**Esquema 10.** Análisis retrosintético para las nuevas hexahidrobenzo[*f*]pirazino[1,2-*a*]azepino-1,4-dionas y tetrahidrobenzo[*f*][1,2,4]triazino [4,5-*a*]azepin-4(3*H*)-onas propuestas.



**Esquema 10.** Análisis retrosintético para las nuevas hexahidrobenzo[*f*]pirazino[1,2-*a*]azepino-1,4-dionas y tetrahidrobenzo[*f*][1,2,4]triazino [4,5-*a*]azepin-4(3*H*)-onas propuestas.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar la síntesis y caracterización de nuevas series de moléculas derivadas de los sistemas tricíclicos de la benzo[*f*]pirazino[1,2-*a*]azepino-1,4-(7*H*)-diona y benzo[*f*][1,2,4]triazino[4,5-*a*]azepin-4(3*H*)-ona, y propiciar el posterior estudio de su potencial actividad anticancerígena.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

**3.2.1** Realizar la transformación de los 2-((2-alilaril)amino)acetatos de metilo **1** en los productos intermedios 4-hidroxitetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepino-2-carboxilatos de metilo **3**.

**3.2.2** Transformar los 4-hidroxitetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepino-2-carboxilatos de metilo **3** en sus correspondientes *N*-(2-cloroacetil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilatos de metilo **4** y 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepino-2-carbohidrazidas **7**.

**3.2.3** Encontrar condiciones de ciclocondensación óptimas que conduzcan a las 6-hidroxi-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[*f*]pirazino[1,2-*a*]azepina-1,4-dionas propuestas **5** y **6**.

**3.2.4** Encontrar condiciones de ciclocondensación óptimas que conduzcan a las 6-hidroxi-4a,5,6,7-tetrahidrobenczo[*f*][1,2,4]triazino[4,5-*a*]azepin-4(3*H*)-onas diseñadas **8**.

**3.2.5** Caracterizar todos los productos intermedios y finales sintetizados con ayuda de los métodos analíticos convencionales (IR, GC-MS, <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C RMN unidimensional y bidimensional y difracción de rayos X).

**3.2.6** Propiciar el estudio de la actividad anticancerígena de los productos finales.

#### 4. PARTE EXPERIMENTAL

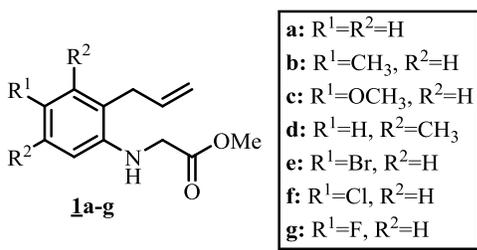
La purificación de cada uno de los productos obtenidos en las diferentes rutas de síntesis diseñadas se realizó por cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria gel de sílice (70–230 y 230–400 Mesh) y como eluentes, mezclas de heptano–acetato de etilo, acetato de etilo–etanol (metanol) o cloroformo–etanol. Las fracciones de los productos aislados se concentraron en un rotoevaporador Büchi R–200 conectado a un sistema de vacío Büchi V–700, y secadas posteriormente en un horno Büchi Glass Oven B–585. Adicionalmente, los productos sólidos fueron recristalizados de las mismas mezclas de eluentes usadas durante la purificación. Los puntos de fusión de los compuestos sólidos se determinaron en un fusiómetro Mel–Temp, y los valores se reportaron como el promedio de tres determinaciones consecutivas.

Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrofotómetro BRUKER TENSOR 27 en un módulo de platino ATR para sustancias sólidas y líquidas. La toma de los espectros de masas de baja resolución se realizó en un cromatógrafo de gases HP5890 serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP5972 (70 eV) (GC–MS) o en un equipo Bruker Amazon X acoplado a un detector selectivo de masas de trampa iónica (ESI–MS). Los espectros unidimensionales de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , así como los bidimensionales de correlación homonuclear ( $^1\text{H}, ^1\text{H}$ –COSY) y heteronuclear (HMBC y HSQC) fueron registrados en un espectrómetro BRUKER AVANCE III–400, utilizando cloroformo ( $\text{CDCl}_3$ ) y/o dimetilsulfóxido ( $\text{DMSO}-d_6$ ) deuterados como disolventes y estándares internos; estos análisis fueron realizados dentro de las instalaciones de la Universidad Industrial de Santander (sede principal y parque tecnológico Guatigará). Los espectros de masas de alta resolución fueron tomados en el espectrómetro Waters Micromass AutoSpect NT (equipado con una sonda de entrada directa) operando a 70 eV o en un espectrómetro de masas Q–TOF Agilent modelo 6520B acoplado a un HPLC Agilent–1200 con método de ionización por electrospray en modo positivo. Las estructuras moleculares tridimensionales de algunos de los compuestos sintetizados fueron resueltas mediante el uso de la técnica de difracción de rayos X de monocristal, en el difractorómetro Bruker–Nonius Kappa CCD; estos análisis

fueron realizados en el Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Universidad de Jaén–España.

#### 4.1. PREPARACIÓN DE LOS 2-((2-ALILARIL)AMINO)ACETATOS DE METILO **1a-g**.

**Figura 9.** Estructura general de los 2-((alilaril)amino)acetatos de metilo **1a-g**.



#### Metodología General

La preparación de los precursores de partida **1a-g** se llevó a cabo a partir de siete anilinas comerciales, utilizando las mismas condiciones experimentales que habían sido establecidas en anteriores trabajos realizados en el LSO.<sup>22,23</sup> Las propiedades físico-químicas y espectroscópicas de los productos **1a**, **1b**, **1e** y **1g** coinciden con las reportadas en los trabajos recién citados, mientras que para los compuestos **1c**, **1d** y **1f** se reportan por primera vez.

**4.1.1 2-((2-Alilfenil)amino)acetato de metilo 1a.** De 5.42 g (40.73 mmoles) de la 2-alilnilina, 3.78 mL (40.73 mmoles) de bromoacetato de metilo, 5.18 g (40.88 mmoles) de carbonato de sodio, 0.07 g (0.41 mmoles) de yoduro de potasio, y después de 14 h de agitación, se obtuvieron 6.55 g (31.90 mmoles, 78%) de **1a**. C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (205.26 g/mol).

**4.1.2 2-((2-Alil-4-metilfenil)amino)acetato de metilo 1b.** De 5.41 g (36.74 mmoles) de la 2-alil-4-metilnilina, 3.41 mL (36.74 mmoles) de bromoacetato de metilo, 4.67 g (44.08 mmoles) de carbonato de sodio y 0.06 g (0.37 mmoles) de yoduro de potasio, y después de 8.5 h de agitación, se obtuvieron 6.61 g (30.13 mmoles, 82%) de **1b**. C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (219.28 g/mol).

**4.1.3 2-((2-Alil-4-metoxifenil)amino)acetato de metilo 1c.** De 6.45 g (39.52 mmoles) de la 2-alil-4-metoxianilina, 3.66 mL (39.52 mmoles) de bromoacetato de metilo, 5.03 g (47.42 mmoles) de carbonato de sodio y 0.07 g (0.40 mmoles) de yoduro de potasio, y después de 3 h de agitación, se obtuvieron 5.93 g (25.21 mmoles, 64%) de 1c. **C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>** (235.28 g/mol). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 6.70–6.74 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 6.45–6.47 (m, 1 H, 6-H), 5.90–6.00 (m, 1 H, -CH=), 5.13–5.19 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 4.10 (s, 1 H, N-H), 3.89 (s, 2 H, N-CH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3 H, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>), 3.34 (dt,  $J$  = 6.2, 1.3 Hz, 2 H, -CH<sub>2</sub>-) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 172.0 (C=O), 152.4 (4-C), 139.4 (1-C), 135.5 (-CH=), 126.2 (2-C), 116.7 (3-C, =CH<sub>2</sub>), 112.0 (5-C), 111.8 (6-C), 55.7 (4-OCH<sub>3</sub>), 55.2 (-OCH<sub>3</sub>), 46.5 (N-CH<sub>2</sub>), 36.5 (-CH<sub>2</sub>-) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3400 (N-H), 1740 (C=O), 1637 (C=C<sub>alilo</sub>), 1507 (C=C<sub>arom.</sub>), 1205 (C-O), 907 (=C-H<sub>alilo</sub>) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 235 (M<sup>+</sup>, 69), 176 (100), 162 (9), 161 (28), 160 (46), 148 (26), 145 (27).

**4.1.4 2-((2-Alil-3,5-dimetilfenil)amino)acetato de metilo 1d.** De 4.00 g (24.80 mmoles) de la 2-alil-3,5-dimetilanilina, 2.30 mL (24.80 mmoles) de bromoacetato de metilo, 3.15 g (29.76 mmoles) de carbonato de sodio y 0.05 g (0.26 mmoles) de yoduro de potasio, y después de 3 h de agitación, se obtuvieron 4.32 g (18.53 mmoles, 75%) de 1d. **C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>** (233.31 g/mol). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 6.50 (s, 1 H, 4-H), 6.22 (s, 1 H, 6-H), 5.87–5.94 (m, 1 H, -CH=), 5.06–5.11 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 3.91 (s, 2 H, N-CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>), 3.35 (dt,  $J$  = 5.7, 1.6 Hz, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 2.27 (s, 3 H, 3-CH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 3 H, 5-CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 171.9 (C=O), 145.3 (1-C), 137.0 (5-C), 136.6 (3-C), 134.9 (=CH-), 121.3 (4-C), 119.5 (2-C), 115.5 (=CH<sub>2</sub>), 109.7 (6-C), 52.2 (-OCH<sub>3</sub>), 46.0 (N-CH<sub>2</sub>), 31.3 (-CH<sub>2</sub>-), 20.0 (3-CH<sub>3</sub>), 21.4 (5-CH<sub>3</sub>) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3420 (N-H), 1744 (C=O), 1635 (C=C<sub>alilo</sub>), 1512 (C=C<sub>arom.</sub>), 1202 (C-O), 908 (=C-H<sub>alilo</sub>) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 233 (M<sup>+</sup>, 53), 218 (9), 174 (100), 160 (32), 159 (45), 158 (45), 146 (32).

**4.1.5 2-((2-Alil-4-bromofenil)amino)acetato de metilo 1e.** De 4.48 g (21.14 mmoles) de la 2-alil-4-bromoanilina, 2.12 mL (21.14 mmoles) de bromoacetato de metilo, 2.69 g (25.37 mmoles) de carbonato de sodio y 0.02 (0.21 mmoles) de yoduro de potasio, y después de 15

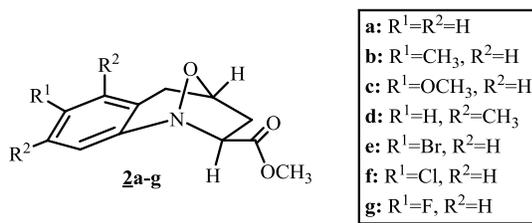
h de agitación, se obtuvieron 4.83 g (17.00 mmoles, 81%) de **1e**.  $C_{12}H_{14}BrNO_2$  (284.15 g/mol).

**4.1.6 2-((2-Alil-4-clorofenil)amino)acetato de metilo 1f.** De 5.40 g (32.20 mmoles) de la 2-alil-4-cloroanilina, 3.00 mL (32.20 mmoles) de bromoacetato de metilo, 4.10 g (38.64 mmoles) de carbonato de sodio y 0.54 g (3.22 mmoles) de yoduro de potasio, y después de 12 h de agitación, se obtuvieron 5.96 g (24.88 mmoles, 77%) de **1f**.  $C_{12}H_{14}ClNO_2$  (239.70 g/mol).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.10 (dd,  $J$  = 8.5, 2.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.05 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H, 3-H), 6.40 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H, 6-H), 5.92 (ddt,  $J$  = 16.8, 10.7, 6.2 Hz, 1 H, =CH-), 5.15–5.20 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 4.39 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H, N-H), 3.90 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 2 H, N-CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>), 3.31 (dt,  $J$  = 6.2, 1.6 Hz, 2 H, -CH<sub>2</sub>-) ppm.  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 171.4 (C=O), 143.7 (1-C), 134.8 (-CH=), 129.7 (3-C), 127.3 (5-C), 125.9 (2-C), 122.7 (4-C), 117.3 (=CH<sub>2</sub>), 111.5 (6-C), 52.4 (-OCH<sub>3</sub>), 45.6 (N-CH<sub>2</sub>), 36.1 (-CH<sub>2</sub>-) ppm. IR (ATR):  $\bar{\nu}_{max}$  = 3420 (N-H), 1743 (C=O), 1637 (C=C<sub>alilo</sub>), 1507 (C=C<sub>arom.</sub>), 1215 (C-O), 908 (=C-H<sub>alilo</sub>)  $cm^{-1}$ . GC-MS (IE, 70 eV):  $m/z$  (%) = 239 (M<sup>+</sup>,  $^{35}Cl$ , 52), 182 (32,  $^{37}Cl$ ), 180 (100), 165 (8), 164 (27), 152 (20), 145 (58), 144 (48).

**4.1.7 2-((2-Alil-4-flúorofenil)amino)acetato de metilo 1g.** De 4.26 g (28.14 mmoles) de la 2-alil-4-flúoranilina, 2.60 mL (28.14 mmoles) de bromoacetato de metilo, 3.58 g (33.77 mmoles) de carbonato de sodio y 0.06 g (0.28 mmoles) de yoduro de potasio, y después de 13 h de agitación, se obtuvieron 4.00 g (17.92 mmoles, 63%) de **1g**.  $C_{12}H_{14}FNO_2$  (223.25 g/mol).

## 4.2 SÍNTESIS DE LOS (2*SR*,4*RS*)-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1,4-EPOXIBENZO[*b*]AZEPINA-2-CARBOXILATOS DE METILO 2a-g

Figura 10. Estructura general de los 1,4-epoxiciclooaductos 2a-g.



### Metodología General

La síntesis de los 1,4-epoxiciclooaductos 2a-g se llevó a cabo utilizando las mismas condiciones experimentales que habían sido establecidas en anteriores trabajos realizados en el LSO.<sup>22,23</sup> Las propiedades físico-químicas y espectroscópicas de los productos 2a, 2b, 2e y 2g coinciden con las reportadas en los trabajos recién citados, mientras que para los compuestos 2c, 2d y 2f se reportan por primera vez.

**4.2.1 (2*SR*,4*RS*)-2,3,4,5-Tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilato de metilo 2a.** De 6.77 g (32.98 mmoles) de 1a, 13.36 mL (131.90 mmoles) de solución 30% de peróxido de hidrógeno, 1.08 g (3.29 mmoles) de Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, y después de 18 h de agitación a temperatura ambiente, seguido de 6 h de calentamiento en tolueno a reflujo de la nitrona intermedia formada, se obtuvieron 3.46 g de 2a (15.79 mmoles, 48%). C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (219.24 g/mol).

**4.2.2 (2*SR*,4*RS*)-7-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilato de metilo 2b.** De 5.59 g (25.50 mmoles) de 1b, 10.32 mL (102.01 mmoles) de solución 30% de peróxido de hidrógeno, 0.84 g (2.53 mmoles) de Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, y después de 14 h de agitación a temperatura ambiente, seguido de 5 h de calentamiento en tolueno a reflujo de la nitrona intermedia formada, se obtuvieron 3.30 g (14.17 mmoles, 56%) de 2b. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (233.27 g/mol).

**4.2.3 (2SR,4RS)-7-Metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[b]azepina-2-carboxilato de metilo 2c.** De 3.04 g (12.96 mmoles) de 1c, 5.25 mL (51.84 mmoles) de solución 30% de peróxido de hidrógeno, 0.42 g (1.29 mmoles) de Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, y después de 7.5 h de agitación a temperatura ambiente, seguido de 1 h de calentamiento en tolueno a reflujo de la nitrona intermedia formada, se obtuvieron 1.59 g (6.39 mmoles, 49%) de 2c. Sólido blanco, **P.f.** 79–80 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.20 (25% acetato de etilo–heptano). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, 9–H), 6.69 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1 H, 8–H), 6.61 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H, 6–H), 4.86–4.89 (m, 1 H, 4–H), 4.08 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1 H, 2–H), 3.81 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3 H, 7–OCH<sub>3</sub>), 3.35 (dd, *J* = 16.7, 5.3 Hz, 1 H, 5–H<sub>A</sub>), 2.92 (dddd, *J* = 12.8, 7.8, 2.7, 1.2 Hz, 1 H, 3–H<sub>A</sub>), 2.48 (d, *J* = 16.7 Hz, 1 H, 5–H<sub>B</sub>), 2.28 (ddd, *J* = 12.8, 9.0, 1.7 Hz, 1 H, 3–H<sub>B</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 171.4 (C=O), 157.9 (7–C), 142.4 (9a–C), 126.2 (5a–C), 123.0 (9–C), 114.7 (6–C), 112.2 (8–C), 74.4 (4–C), 73.2 (2–C), 55.4 (7–OCH<sub>3</sub>), 52.7 (–OCH<sub>3</sub>), 36.9 (3–C), 34.6 (5–C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 1736 (C=O), 1494 (C=C<sub>arom.</sub>), 1254 (C–N), 1029 (C–O), 951 (N–O) cm<sup>-1</sup>. **GC–MS (IE, 70 eV):** *m/z* (%) = 249 (M<sup>+</sup>, 66), 190 (100), 175 (9), 162 (66), 160 (42), 148 (51), 134 (23). **HRMS (Q–TOF–ESI):** *m/z* Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 250.1074, encontrado: 250.1074.

**4.2.4 (2SR,4RS)-6,8-Dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[b]azepina-2-carboxilato de metilo 2d.** De 4.05 g (17.34 mmoles) de 1d, 7.02 mL (69.36 mmoles) de solución 30% de peróxido de hidrógeno, 0.58 g (1.73 mmoles) de Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, y después de 21 h de agitación a temperatura ambiente, seguido de 7 h de calentamiento en tolueno a reflujo de la nitrona intermedia formada, se obtuvieron 2.09 g (8.33 mmoles, 49%) de 2d. Sólido blanco, **P.f.** 117–119 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.35 (25% acetato de etilo–heptano). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 6.83 (s, 1 H, 7–H), 6.80 (s, 1 H, 9–H), 4.93–4.96 (m, 1 H, 4–H), 4.12 (dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1 H, 2–H), 3.82 (s, 3 H, –OCH<sub>3</sub>), 3.13 (dd, *J* = 16.7, 5.4 Hz, 1 H, 5–H<sub>A</sub>), 2.93 (dddd, *J* = 12.8, 8.0, 2.8, 1.0 Hz, 1 H, 3–H<sub>A</sub>), 2.31 (da, *J* = 16.7 Hz, 1 H, 5–H<sub>B</sub>), 2.27 (s, 3 H, 8–CH<sub>3</sub>), 2.24 (ddd, *J* = 12.8, 9.0, 1.6 Hz, 1 H, 3–H<sub>B</sub>), 2.13 (s, 3 H, 6–CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 171.5 (C=O), 149 (9a–C), 137.6 (6–C), 136.3 (8–C), 128.6 (7–C), 120.2 (5a–C), 120.0 (9–C), 74.8 (4–C), 73.1 (2–C), 52.8 (–OCH<sub>3</sub>), 37.3 (3–C), 32.7 (5–C), 21.0 (8–CH<sub>3</sub>), 18.4 (6–CH<sub>3</sub>) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 1736 (C=O), 1481 (C=C<sub>arom.</sub>), 1286 (C–

N), 1026 (C=O), 993 (N=O)  $\text{cm}^{-1}$ . **GC-MS (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 247 ( $\text{M}^+$ , 100), 188 (47), 160 (34), 158 (65), 157 (45), 146 (45), 132 (32). **HRMS (IE, 70 eV):**  $m/z$  Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ : 247.1208, encontrado: 247.1207.

**4.2.5 (2SR,4RS)-7-Bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[b]azepina-2-carboxilato de metilo 2e.** De 4.10 g (14.42 mmoles) de **1e**, 4.56 mL (57.68 mmoles) de solución 30% de peróxido de hidrógeno, 0.47 g (1.44 mmoles) de  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , y después de 22 h de agitación a temperatura ambiente, seguido de 10 h de calentamiento en tolueno a reflujo de la nitrona intermedia formada, se obtuvieron 2.47 g (8.27 mmoles, 57%) de **2e**.  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$  (298.14 g/mol).

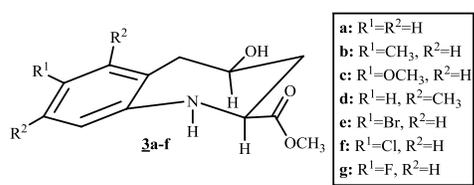
**4.2.6 (2SR,4RS)-7-Cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[b]azepina-2-carboxilato de metilo 2f.** De 6.17 g (25.75 mmoles) de **1f**, 10.42 mL (103.15 mmoles) de solución 30% de peróxido de hidrógeno, 0.86 g (2.58 mmoles) de  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , y después de 20 h de agitación a temperatura ambiente, seguido de 8 h de calentamiento en tolueno a reflujo de la nitrona intermedia formada, se obtuvieron 3.04 g (11.99 mmoles, 47%) de **2f**. Aceite amarillo vítreo.  $R_f = 0.28$  (25% acetato de etilo-heptano).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.13$  (dd,  $J = 8.4, 2.2$  Hz, 1 H, 8-H), 7.09 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H, 6-H), 7.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H, 9-H), 4.87–4.91 (m, 1 H, 4-H), 4.09 (dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz, 1 H, 2-H), 3.81 (s, 3 H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.34 (dd,  $J = 16.9, 5.3$  Hz, 1 H, 5- $\text{H}_A$ ), 2.95 (dddd,  $J = 12.8, 7.8, 2.6, 1.1$  Hz, 1 H, 3- $\text{H}_A$ ), 2.48 (da,  $J = 16.9$  Hz, 1 H, 5- $\text{H}_B$ ), 2.26 (ddd,  $J = 12.8, 9.0, 1.7$  Hz, 1 H, 3- $\text{H}_B$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.1$  (C=O), 147.7 (9a-C), 131.7 (7-C), 129.7 (6-C), 127.1 (5a-C), 127.0 (8-C), 123.3 (9-C), 74.2 (4-C), 73.0 (2-C), 52.9 ( $-\text{OCH}_3$ ), 36.9 (3-C), 34.2 (5-C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{\text{max}} = 1740$  (C=O), 1475 (C=C<sub>arom.</sub>), 1277 (C-N), 1055 (C-O), 951 (N-O)  $\text{cm}^{-1}$ . **GC-MS (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 253 ( $\text{M}^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 100), 235 (4), 194 (70), 177 (14), 166 (41), 164 (47), 152 (18), 138 (37). **HRMS (IE, 70 eV):**  $m/z$  Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ : 253.0506, encontrado: 253.0511.

**4.2.7 (2SR,4RS)-7-Flúor-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[b]azepina-2-carboxilato de metilo 2g.** De 3.66 g (15.97 mmoles) de **1g**, 6.36 mL (62.78 mmoles) de solución 30% de peróxido de hidrógeno, 0.52 g (1.57 mmoles) de  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , y después de 15 h de

agitación a temperatura ambiente, seguido de 6 h de calentamiento en tolueno a reflujo de la nitrona intermedia formada, se obtuvieron 1.84 g (7.81 mmoles, 50%) de **2g**.  $C_{12}H_{12}FNO_3$  (237.23 g/mol).

### 4.3 SÍNTESIS DE LOS *cis*-4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1H-BENZO[*b*]AZEPINA-2-CARBOXILATOS DE METILO **3a-g**.

**Figura 11.** Estructura general de los *cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*b*]azepina-2-carboxilatos de metilo **3a-g**.



#### Metodología General

Para la preparación de los  $\alpha$ -aminoésteres **3a-g** se utilizaron las mismas condiciones experimentales que habían sido establecidas en anteriores trabajos realizados en el LSO.<sup>22,23</sup> Las propiedades físico-químicas y espectroscópicas de los productos **3a**, **3b**, **3e** y **3g** coinciden con las reportadas en los trabajos recién citados, mientras que para los compuestos **3c**, **3d** y **3f** se reportan por primera vez.

**4.3.1 *cis*-4-Hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato de metilo **3a**.** De 3.00 g (13.68 mmoles) de **2a**, 17.88 g (273.60 mmoles) de zinc en polvo, 10.96 mL (191.52 mmoles) de ácido acético glacial, 15.86 mL (191.52 mmoles) de ácido clorhídrico concentrado, y después de 60 min de agitación a 0 °C, se obtuvieron 2.78 g (12.60 mmoles, 92%) del  $\alpha$ -aminoéster **3a**.  $C_{12}H_{15}NO_3$  (221.26 g/mol).

**4.3.2 *cis*-4-Hidroxi-7-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato de metilo **3b**.** De 2.85 g (12.21 mmoles) de **2b**, 16.26 g (248.70 mmoles) de zinc en polvo, 9.78 mL (170.94 mmoles) de ácido acético glacial, 14.16 mL (170.94 mmoles) de ácido

clorhídrico concentrado, y después de 60 min de agitación a 0 °C, se obtuvieron 2.68 g (11.42 mmoles, 93%) del  $\alpha$ -aminoéster **3b**.  $C_{13}H_{17}NO_3$  (235.28 g/mol).

**4.3.3 cis-4-Hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-2-carboxilato de metilo 3c.** De 1.60 g (6.40 mmoles) de **2c**, 8.38 g (128.38 mmoles) de zinc en polvo, 5.15 mL (89.86 mmoles) de ácido acético glacial, 7.42 mL (89.86 mmoles) de ácido clorhídrico concentrado, y después de 10 min de agitación a 0 °C, se obtuvieron 1.41 g (5.60 mmoles, 87%) del  $\alpha$ -aminoéster **3c**. Sólido blanco, **P.f.** 105–106 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.15 (50% acetato de etilo–heptano). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 6.75 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H, 9–H), 6.70 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1 H, 6–H), 6.65 (dd,  $J$  = 8.4, 2.9 Hz, 1 H, 8–H), 4.29 (sa, 1 H, N–H), 3.85–3.91 (m, 1 H, 4–H), 3.78 (s, 3 H, –OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3 H, 7–OCH<sub>3</sub>), 3.60 (dd,  $J$  = 11.1, 2.5 Hz, 1 H, 2–H<sub>ax</sub>), 3.02 (dd,  $J$  = 13.7, 9.5 Hz, 1 H, 5–H<sub>ax</sub>), 2.92 (dt,  $J$  = 13.7, 1.8 Hz, 1 H, 5–H<sub>eq</sub>), 2.51–2.56 (m, 1 H, 3–H<sub>eq</sub>), 2.15 (sa, 1 H, 4–OH), 1.91 (ddd,  $J$  = 13.0, 11.1, 9.2 Hz, 1 H, 3–H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 173.5 (C=O), 155.0 (7–C), 141.1 (9a–C), 130.1 (5a–C), 121.3 (9–C), 117.0 (6–C), 112.4 (8–C), 69.2 (4–C), 55.5 (7–OCH<sub>3</sub>), 52.7 (–OCH<sub>3</sub>), 43.7 (5–C), 42.2 (3–C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3348 (O–H), 3304 (N–H), 1722 (C=O), 1506 (C=C<sub>arom.</sub>), 1281 (C–N), 1030 (O–C–O) cm<sup>-1</sup>. **GC–MS (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 251 (M<sup>+</sup>, 49), 192 (100), 174 (29), 162 (9), 148 (39), 133 (14). **HRMS (Q–TOF–ESI):**  $m/z$  Calculado para  $C_{13}H_{17}NO_4$  [M + H]<sup>+</sup>: 252.1230, encontrado: 252.1230.

**4.3.4 cis-6,8-Dimetil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-2-carboxilato de metilo 3d.** De 1.96 g (7.95 mmoles) de **2d**, 10.44 g (159.48 mmoles) de zinc en polvo, 6.36 mL (111.62 mmoles) de ácido acético glacial, 12.93 mL (111.62 mmoles) de ácido clorhídrico concentrado, y después de 50 min de agitación a 0 °C, se obtuvieron 1.75 g (7.00 mmoles, 86%) del  $\alpha$ -aminoéster **3d**. Sólido blanco, **P.f.** 120–121 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.25 (50% acetato de etilo–heptano). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 6.65 (s, 1 H, 7–H), 6.52 (s, 1 H, 9–H), 4.40 (s, 1 H, N–H), 3.88–3.96 (m, 1 H, 4–H), 3.79 (s, 3 H, –OCH<sub>3</sub>), 3.72 (dd,  $J$  = 11.5, 3.0 Hz, 1 H, 2–H<sub>ax</sub>), 3.05 (da,  $J$  = 14.4 Hz, 1 H, 5–H<sub>eq</sub>), 2.92 (dd,  $J$  = 14.4, 8.7 Hz, 1 H, 5–H<sub>ax</sub>), 2.50 (dddd,  $J$  = 13.1, 4.5, 3.0, 1.0 Hz, 1 H, 3–H<sub>eq</sub>), 2.29 (s, 3 H, 8–CH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 3 H, 6–CH<sub>3</sub>), 2.18 (sa, 1 H, 4–OH), 1.91 (ddd,  $J$  = 13.1, 11.5, 8.2 Hz, 1 H, 3–H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN**

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.7 (C=O), 147.9 (9a-C), 138.0 (6-C), 136.6 (8-C), 125.3 (7-C), 123.8 (5a-C), 119.0 (9-C), 69.1 (4-C), 57.9 (2-C), 52.9 (-OCH<sub>3</sub>), 41.4 (5-C), 37.2 (3-C), 21.0 (8-CH<sub>3</sub>), 20.8 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. IR:  $\bar{\nu}_{max}$  = 3343 (N-H/O-H), 1740 (C=O), 1528 (C=C<sub>arom.</sub>), 1264 (C-N), 1021 (O-C-O) cm<sup>-1</sup>. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 249 (M<sup>+</sup>, 41), 217 (2), 190 (100), 172 (35), 160 (17), 146 (53), 131 (18). HRMS (Q-TOF-ESI):  $m/z$  Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 250.1443, encontrado: 250.1436.

**4.3.5 *cis*-7-Bromo-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-2-carboxilato de metilo 3e.** De 3.38 g (11.34 mmoles) de **2e**, 14.79 g (226.30 mmoles) de zinc en polvo, 9.05 mL (158.37 mmoles) de ácido acético glacial, 13.10 mL (158.37 mmoles) de ácido clorhídrico concentrado, y después de 60 min de agitación a 0 °C, se obtuvieron 2.21 g (7.36 mmoles, 65%) del  $\alpha$ -aminoéster **3e**. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>3</sub> (300.15 g/mol).

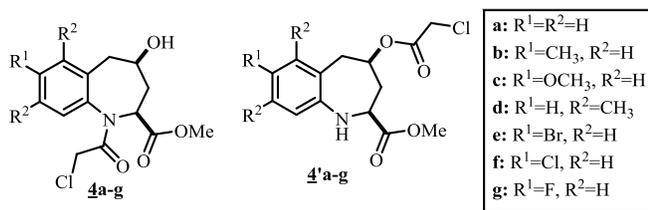
**4.3.6 *cis*-7-Cloro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-2-carboxilato de metilo 3f.** De 3.29 g (13.02 mmoles) de **2f**, 17.02 g (260.22 mmoles) de zinc en polvo, 10.43 mL (182.34 mmoles) de ácido acético glacial, 15.10 mL (182.34 mmoles) de ácido clorhídrico concentrado, y después de 90 min de agitación a 0 °C, se obtuvieron 2.55 g (9.95 mmoles, 76%) del  $\alpha$ -aminoéster **3f**. Sólido blanco, P.f. 134–135 °C. R<sub>f</sub> = 0.20 (50% acetato de etilo-heptano). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.09 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.04 (dd,  $J$  = 8.3, 2.5 Hz, 1 H, 8-H), 6.73 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H, 9-H), 4.30 (s, 1 H, N-H), 3.92–3.87 (m, 1 H, 4-H), 3.79 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>), 3.65 (dd,  $J$  = 11.1, 2.5 Hz, 1 H, 2-H<sub>ax</sub>), 2.93–2.96 (m, 2 H, 5-H<sub>ax</sub>H<sub>eq</sub>), 2.54 (ddd,  $J$  = 13.1, 3.6, 2.5 Hz, 1 H, 3-H<sub>eq</sub>), 2.21 (sa, 1 H, 4-OH), 1.90 (ddd,  $J$  = 13.1, 11.2, 9.0 Hz, 1 H, 3-H<sub>ax</sub>) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.5 (C=O), 146.3 (9a-C), 131.3 (6-C), 129.9 (5a-C), 127.4 (8-C), 126.7 (7-C), 121.5 (9-C), 68.92 (4-C), 57.5 (2-C), 53.0 (-OCH<sub>3</sub>), 43.2 (5-C), 41.8 (3-C) ppm. IR (ATR):  $\bar{\nu}_{max}$  = 3278 (N-H/O-H), 1744 (C=O), 1490 (C=C<sub>arom.</sub>), 1277 (C-N), 1028 (O-C-O) cm<sup>-1</sup>. GC-MS (IE, 70 eV):  $m/z$  (%) = 255 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 25), 196 (100), 178 (29), 152 (33). HRMS (Q-TOF-ESI):  $m/z$  Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClNO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 256.0735, encontrado: 256.0734.

**4.3.7 *cis*-7-Flúor-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-2-carboxilato de metilo 3g** De 1.80 g (7.60 mmoles) de **2g**, 9.94 g (151.78 mmoles) de zinc en polvo, 6.08

mL (106.24 mmoles) de ácido acético glacial, 8.78 mL (106.24 mmoles) de ácido clorhídrico concentrado, y después de 60 min de agitación a 0 °C, se obtuvieron 1.58 g (6.62 mmoles, 87%) del  $\alpha$ -aminoéster **3g**. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>3</sub> (239.25 g/mol).

#### 4.4 SÍNTESIS DE LOS *cis*-1-(2-CLOROACETIL)-4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1H-BENZO[b]AZEPINA-2-CARBOXILATOS DE METILO **4a-g** Y *cis*-4-(2-CLOROACETOXI)-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1H-BENZO[b]AZEPINA-2-CARBOXILATOS DE METILO **4'a-g**.

**Figura 12.** Estructuras generales de los *cis*-1-(2-cloroacetil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-2-carboxilatos de metilo **4a-g** y *cis*-4-(2-cloroacetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-2-carboxilatos de metilo **4'a-g**.



#### Metodología General

La síntesis de las tetrahidro-1-benzoazepinas *N*-aciladas **4a-g** y *O*-aciladas **4'a-g** se realizó en un balón de fondo redondo de tres bocas de 50 mL con flujo permanente de argón, en el que cada uno de los amino-ésteres **3a-g** (5.00 mmoles) se disolvió en 30 mL de tetrahidrofurano (THF) seco, en la presencia de trietilamina seca (7.50 mmoles). Posteriormente, a cada una de estas mezclas de reacción en agitación constante y a temperatura ambiente, se adicionó, gota a gota, cloruro de 2-cloroacetilo (7.50 mmoles) disuelto en 5 mL de THF seco. Según los controles periódicos del avance de la reacción por CCF, a las 48 h fue necesario adicionar otros 0.5 equivalentes del agente acilante y de la base, después de lo cual se continuó con la agitación durante 24-48 h adicionales. Transcurrido este tiempo, se retiró el flujo de gas inerte a las mezclas de reacción, se agregó agua y una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta alcanzar un pH entre 6-7. Las fases orgánicas se extrajeron con acetato de etilo (3 X 30 mL), los extractos orgánicos se lavaron nuevamente con agua (40 mL), y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro en un Erlenmeyer. El disolvente se

removió bajo presión reducida, y los crudos de las reacciones se purificaron por cromatografía en columna, usando como eluente mezclas de heptano–acetato de etilo con aumento gradual del gradiente de la polaridad (5:1 a 1:2). Los productos de *N*-acilación **4a**, **4b**, **4e–g** se obtuvieron como aceites vítreos de colores amarillo y rojo, mientras que **4c**, **4d** se aislaron como sólidos blancos, los cuales fueron nuevamente recristalizados de heptano–acetato de etilo (1:2). En las condiciones de reacción utilizadas también se formaron los productos de *O*-acilación **4'a–g**, de los cuales, sólo se logró aislar como entes individuales los derivados **4'd–f**; estos derivados también representan sustancias sólidas blancas.

**4.4.1** *cis*-1-(2-Cloroacetil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato de metilo **4a**. De 1.40 g (6.33 mmoles) de **3a**, 1.01 mL (12.66 mmoles) de cloruro de 2-cloroacetilo, 1.76 mL (12.66 mmoles) de Et<sub>3</sub>N, y después de 72 h de agitación, se obtuvieron 0.76 g (2.54 mmoles, 40%) del compuesto **4a**. Pasta amarilla vítrea.  $R_f = 0.25$  (33.33% heptano–acetato de etilo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.31\text{--}7.41$  (m, 4 H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H), 5.00 (dd,  $J = 11.4, 3.3$  Hz, 1 H, 2-H<sub>ax</sub>), 4.22–4.28 (m, 1 H, 4-H<sub>ax</sub>), 4.00 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1 H, N-COCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.88 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1 H, N-COCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.71 (s, 3 H, 2-COOCH<sub>3</sub>), 3.09 (dd,  $J = 14.5, 4.9$  Hz, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>), 2.77 (dd,  $J = 14.5, 2.1$  Hz, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 2.32 (ddd,  $J = 14.3, 5.0, 3.3$  Hz, 1 H, 3-H<sub>eq</sub>), 2.00 (sa, 1 H, 4-OH), 1.42 (ddd,  $J = 14.3, 11.4, 9.0$  Hz, 1 H, 3-H<sub>ax</sub>) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 171.6$  (2-C=O), 166.8 (N-C=O), 136.8 (5a-C), 134.7 (9a-C), 130.9 (6-C), 129.4 (8-C), 128.7 (7-C), 128.4 (9-C), 66.6 (4-C), 55.3 (2-C), 52.7 (-OCH<sub>3</sub>), 41.7 (-COCH<sub>2</sub>-), 39.3 (5-C), 34.3 (3-C) ppm. IR (ATR):  $\bar{\nu}_{max} = 3479$  (O-H), 1777 (C=O<sub>éster</sub>), 1662 (C=O<sub>amida</sub>), 1492 (C=C<sub>arom.</sub>), 1377 (CH<sub>2</sub>-Cl), 1019 (O-C-O), 746 (C-Cl) cm<sup>-1</sup>. GC-MS (IE, 70 eV):  $m/z$  (%) = 297 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 19), 248 (82), 238 (77), 220 (14), 192 (5), 188 (9), 162 (91), 144 (100), 118 (72).

**4.4.2** *cis*-1-(2-Cloroacetil)-4-hidroxi-7-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato de metilo **4b**. De 1.35 g (5.74 mmoles) de **3b**, 0.91 mL (11.42 mmoles) de cloruro de 2-cloroacetilo, 1.59 mL (11.42 mmoles) de Et<sub>3</sub>N, y después de 72 h de agitación, se obtuvieron 0.88 g (2.82 mmoles, 49%) del compuesto **4b**. Pasta roja vítrea.  $R_f = 0.28$  (33.33% heptano–acetato de etilo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.25$  (d,  $J =$

8.0 Hz, 1 H, 9-H), 7.12–7.16 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 5.01 (dd,  $J = 11.2, 3.4$  Hz, 1 H, 2-H<sub>ax</sub>), 4.23 (dtd,  $J = 10.0, 4.8, 2.2$  Hz, 1 H, 4-H<sub>ax</sub>), 4.00 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1 H, N-COCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.88 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1 H, N-COCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.70 (s, 3 H, 2-COOCH<sub>3</sub>), 3.05 (dd,  $J = 14.4, 4.8$  Hz, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>), 2.71 (dd,  $J = 14.4, 2.2$  Hz, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 2.37 (s, 3 H, 7-CH<sub>3</sub>), 2.30 (ddd,  $J = 14.4, 4.8, 3.4$  Hz, 1 H, 3-H<sub>eq</sub>), 1.67 (sa, 1 H, 4-OH), 1.46 (ddd,  $J = 14.4, 11.2, 8.8$  Hz, 1 H, 3-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 171.6$  (2-C=O), 166.9 (N-C=O), 139.5 (7-C), 134.4 (5a-C), 134.1 (9a-C), 131.6 (6-C), 128.9 (8-C), 128.4 (9-C), 65.7 (4-C), 55.2 (2-C), 52.6 (-OCH<sub>3</sub>), 41.7 (-COCH<sub>2</sub>-), 39.3 (5-C), 34.4 (3-C), 21.2 (7-CH<sub>3</sub>) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max} = 3434$  (O-H), 1742 (C=O<sub>éster</sub>), 1658 (C=O<sub>amida</sub>), 1499 (C=C<sub>arom.</sub>), 1385 (CH<sub>2</sub>-Cl), 1038 (O-C-O), 826 (C-Cl) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 311 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 36), 262 (50), 252 (74), 234 (9), 206 (2), 202 (8), 176 (100), 158 (86), 132 (64).

**4.4.3** *cis*-1-(2-Cloroacetil)-7-metoxi-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]-azepina-2-carboxilato de metilo **4c**. De 0.77 g (3.06 mmoles) de **3c**, 0.49 mL (6.12 mmoles) de cloruro de 2-cloroacetilo, 0.85 mL (6.12 mmoles) de Et<sub>3</sub>N, y después de 72 h de agitación, se obtuvieron 0.41 g (1.24 mmoles, 40%) del compuesto **4c**. Sólido blanco, **P.f.** 137–138 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.20 (33.33% heptano-acetato de etilo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.27$ –7.30 (m, 1 H, 9-H), 6.85 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H, 6-H), 6.84 (dd,  $J = 6.8, 2.6$  Hz, 1 H, 8-H), 5.02 (dd,  $J = 11.0, 3.6$  Hz, 1 H, 2-H<sub>ax</sub>), 4.20–4.27 (m, 1 H, 4-H<sub>ax</sub>), 3.98 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1 H, N-COCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.87 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1 H, N-COCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.83 (s, 3 H, 7-OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3 H, 2-COOCH<sub>3</sub>), 3.06 (dd,  $J = 14.4, 4.9$  Hz, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>), 2.71 (dd,  $J = 14.4, 2.3$  Hz, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 2.31 (ddd,  $J = 14.4, 4.7, 3.6$  Hz, 1 H, 3-H<sub>eq</sub>), 1.63 (s, 1 H, 4-OH), 1.47 (ddd,  $J = 14.4, 11.0, 8.7$  Hz, 1 H, 3-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 171.6$  (2-C=O), 167.0 (N-C=O), 160.0 (7-C), 136.2 (5a-C), 129.6 (9-C), 129.4 (9a-C), 116.3 (6-C), 113.0 (8-C), 65.7 (4-C), 55.5 (7-OCH<sub>3</sub>), 55.3 (2-C), 52.6 (-OCH<sub>3</sub>), 41.7 (-COCH<sub>2</sub>-), 39.7 (5-C), 34.4 (3-C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max} = 3520$  (O-H), 1723 (C=O<sub>éster</sub>), 1668 (C=O<sub>amida</sub>), 1483 (C=C<sub>arom.</sub>), 1385 (CH<sub>2</sub>-Cl), 1046 (O-C-O), 779 (C-Cl) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 327 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 59), 278 (14), 268 (68), 250 (18), 222 (34), 218 (4), 192 (100), 174 (74), 148 (62).

**4.4.4** *cis*-1-(2-Cloroacetil)-6,8-dimetil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]-azepina-2-carboxilato de metilo **4d** y *cis*-4-(2-cloroacetoxi)-6,8-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato de metilo **4'd**. De 1.0 g (4.01 mmoles) de **3d**, 0.64 mL (8.02 mmoles) de cloruro de 2-cloroacetilo, 1.12 mL (8.02 mmoles) de Et<sub>3</sub>N, y después de 80 h de agitación, se obtuvieron 0.56 g (1.71 mmoles, 43%) del compuesto **4d**. Sólido blanco, **P.f.** 159–160 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.37 (33.33% heptano–acetato de etilo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 7.06 (s, 1 H, 7-H), 7.04 (s, 1 H, 9-H), 4.85 (dd, *J* = 12.6, 3.1 Hz, 1 H, 2-H<sub>ax</sub>), 4.21–4.29 (m, 1 H, 4-H<sub>ax</sub>), 4.01 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H, N-COCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.86 (d, *J* = 13.1 Hz, 1 H, -COCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.72 (s, 3 H, 2-COOCH<sub>3</sub>), 3.04 (dd, *J* = 14.7, 1.7 Hz, 1H, 5-H<sub>eq</sub>), 2.74 (dd, *J* = 14.7, 4.9 Hz, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>), 2.37 (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3 H, 8-CH<sub>3</sub>), 2.28 (ddd, *J* = 14.2, 5.4, 3.1 Hz, 1 H, 3-H<sub>eq</sub>), 1.64 (sa, 1 H, 4-OH), 1.30 (ddd, *J* = 14.2, 12.6, 9.5 Hz, 1 H, 3-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 171.6 (2-C=O), 167.0 (N-C=O), 138.0 (6-C), 137.4 (8-C), 136.7 (9a-C), 131.9 (7-C), 130.0 (5a-C), 126.7 (9-C), 66.9 (4-C), 55.4 (2-C), 52.7 (-OCH<sub>3</sub>), 42.0 (-COCH<sub>2</sub>-), 34.1 (5-C), 34.0 (3-C), 21.1 (8-CH<sub>3</sub>), 20.4 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. **IR (ATR)**:  $\bar{\nu}_{max}$  = 3520 (O-H), 1748 (C=O<sub>éster</sub>), 1643 (C=O<sub>amida</sub>), 1499 (C=C<sub>arom.</sub>), 1379 (CH<sub>2</sub>-Cl), 1054 (C-O), 771 (C-Cl) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (IE, 70 eV)**: *m/z* (%) = 325 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 18), 276 (32), 266 (27), 248 (9), 220 (4), 216 (14), 190 (76), 172 (100), 146 (77). En las condiciones de reacción utilizadas también se obtuvieron 0.13 g (10%) del homólogo 4-(2-cloroacetoxilado) **4'd**. Sólido blanco, **P.f.** 109–110 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.38 (33.33% heptano–acetato de etilo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 6.67 (s, 1 H, 7-H), 6.56 (s, 1 H, 9-H), 4.85–4.91 (m, 1 H, 4-H<sub>ax</sub>), 4.40 (sa, 1 H, N-H), 4.12 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, O-COCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 4.08 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, O-COCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.80 (s, 3 H, 2-COOCH<sub>3</sub>), 3.59 (dd, *J* = 12.1, 2.0 Hz, 1 H, 2-H<sub>ax</sub>), 3.13 (dt, *J* = 13.6, 1.8 Hz, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 2.88 (dd, *J* = 13.6, 9.7 Hz, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>), 2.57–2.62 (m, 1 H, 3-H<sub>eq</sub>), 2.30 (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3 H, 8-CH<sub>3</sub>), 1.92–1.98 (m, 1 H, 3-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 173.1 (2-C=O), 166.8 (O-C=O), 148.0 (9a-C), 137.7 (6-C), 137.1 (8-C), 125.5 (7-C), 123.5 (5a-C), 119.3 (9-C), 73.7 (4-C), 57.4 (2-C), 52.9 (-OCH<sub>3</sub>-), 41.2 (-COCH<sub>2</sub>-), 37.7 (3-C), 34.1 (5-C), 20.9 (8-CH<sub>3</sub>), 20.4 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. **IR (ATR)**:  $\bar{\nu}_{max}$  = 3337 (N-H), 1730 (C=O<sub>éster</sub>), 1499 (C=C<sub>arom.</sub>), 1385 (CH<sub>2</sub>-Cl), 1038 (C-O), 779 (C-Cl) cm<sup>-1</sup>. **GC-EM (IE, 70 eV)**: *m/z* (%) = 325 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 14), 266 (1), 172

(100), 157 (29), 131 (4). **HRMS (Q-TOF-ESI):**  $m/z$  Calculado para  $C_{16}H_{21}ClNO_4$  [ $M + H$ ]<sup>+</sup>: 326.1154, encontrado: 326.1150.

**4.4.5** *cis*-7-Bromo-1-(2-cloroacetil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]-azepina-2-carboxilato de metilo **4e** y *cis*-7-bromo-4-(2-cloroacetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato de metilo **4'e**. De 1.40 g (4.66 mmoles) de **4e**, 0.74 mL (9.32 mmoles) de cloruro de 2-cloroacetilo, 1.30 mL (9.32 mmoles) de Et<sub>3</sub>N, y después de 96 h de agitación, se obtuvieron 0.86 g (2.28 mmoles, 49%) del compuesto **4e**. Pasta amarilla vítrea. **R<sub>f</sub>** = 0.33 (33.33% heptano-acetato de etilo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.49–7.52 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.28 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, 9-H), 4.97 (dd,  $J$  = 11.5, 3.4 Hz, 1 H, 2-H<sub>ax</sub>), 4.22–4.28 (m, 1 H, 4-H<sub>ax</sub>), 3.96 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 1 H, N-COCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.89 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 1 H, N-COCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.71 (s, 3 H, 2-COOCH<sub>3</sub>), 3.07 (dd,  $J$  = 14.5, 4.9 Hz, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>), 2.73 (dd,  $J$  = 14.5, 2.0 Hz, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 2.32 (ddd,  $J$  = 14.5, 4.8, 3.8 Hz, 1 H, 3-H<sub>eq</sub>), 1.70 (sa, 1 H, 4-OH), 1.44 (ddd,  $J$  = 14.5, 11.5, 9.0 Hz, 1 H, 3-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 171.3 (2-C=O), 166.7 (N-C=O), 137.1 (5a-C), 135.9 (9a-C), 133.8 (6-C), 131.4 (8-C), 130.1 (9-C), 123.2 (7-C), 65.3 (4-C), 55.1 (2-C), 52.7 (-OCH<sub>3</sub>), 41.4 (-COCH<sub>2</sub>-), 39.2 (5-C), 34.2 (3-C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3444 (O-H), 1740 (C=O<sub>éster</sub>), 1658 (C=O<sub>amida</sub>), 1483 (C=C<sub>arom.</sub>), 1379 (CH<sub>2</sub>-Cl), 1035 (O-C-O), 828 (C-Cl) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 375 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, <sup>79</sup>Br, 32), 326 (48), 318 (100, <sup>81</sup>Br), 316 (81), 298 (9), 270 (9), 266 (6), 240 (87), 222 (86), 196 (38). En las condiciones de reacción utilizadas también se obtuvieron 0.12 g (7%) del homólogo 4-(2-cloroacetoxilado) **4'e**. Sólido blanco, **P.f.** 110–111 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.36 (33.33% heptano-acetato de etilo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.25 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1 H, 6-H), 7.22 (dd,  $J$  = 8.3, 2.1 Hz, 1 H, 8-H), 6.72 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H, 9-H), 4.92–4.99 (m, 1 H, 4-H<sub>ax</sub>), 4.53 (s, 1 H, N-H), 4.09 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1 H, O-COCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 4.05 (d,  $J$  = 15.0, 1 H, O-COCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.80 (s, 3 H, 2-COOCH<sub>3</sub>), 3.62 (dd,  $J$  = 11.5, 1.9 Hz, 1 H, 2-H<sub>ax</sub>), 3.01 (dd,  $J$  = 13.6, 9.8 Hz, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>), 2.92 (dt,  $J$  = 13.6, 2.8 Hz, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 2.61–2.65 (m, 1 H, 3-H<sub>eq</sub>), 1.92–2.01 (m, 1 H, 3-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 172.5 (2-C=O), 166.6 (O-C=O), 146.7 (9a-C), 133.9 (6-C), 130.7 (8-C), 129.3 (5a-C), 122.1 (9-C), 114.4 (7-C), 73.0 (4-C), 56.9 (2-C), 53.0 (-OCH<sub>3</sub>), 41.0 (-COCH<sub>2</sub>-), 39.7 (5-C), 38.0 (3-C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3346 (N-

H), 1720 (C=O<sub>éster</sub>), 1499 (C=C<sub>arom.</sub>), 1385 (CH<sub>2</sub>-Cl), 1038 (C-O), 779 (C-Cl) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 375 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, <sup>79</sup>Br, 9), 316 (1), 222 (59), 143 (100), 117 (23). **HRMS (Q-TOF-ESI):** *m/z* Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrClNO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 375.9951, encontrado: 375.9946.

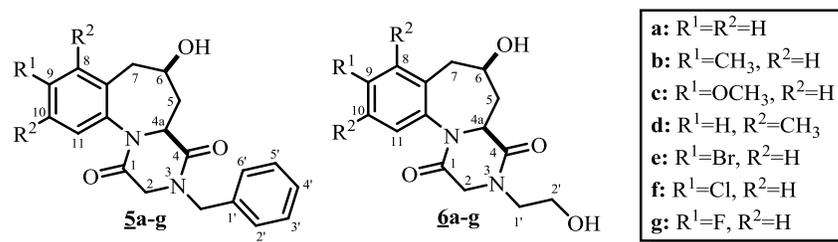
**4.4.6** *cis*-1-(2-Cloroacetil)-7-cloro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]-azepina-2-carboxilato de metilo **4f** y *cis*-4-(2-cloroacetoxi)-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato de metilo **4'f**. De 1.60 g (6.26 mmoles) de **3f**, 1.0 mL (12.52 mmoles) de cloruro de 2-cloroacetilo, 1.74 mL (12.52 mmoles) de Et<sub>3</sub>N, y después de 96 h de agitación, se obtuvieron 1.05 g (3.15 mmoles, 50%) del compuesto **4f**. Pasta amarilla vítrea. **R<sub>f</sub>** = 0.31 (33.33% heptano-acetato de etilo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.33–7.36 (m, 3 H, 6-H, 8-H, 9-H), 4.98 (dd, *J* = 11.4, 3.5 Hz, 1 H, 2-H<sub>ax</sub>), 4.22–4.28 (m, 1 H, 4-H<sub>ax</sub>), 3.95 (d, *J* = 13.0 Hz, 1 H, N-COCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.88 (d, *J* = 13.0 Hz, 1 H, N-COCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.71 (s, 3 H, 2-COOCH<sub>3</sub>), 3.07 (dd, *J* = 14.5, 5.0 Hz, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>), 2.74 (dd, *J* = 14.5, 2.0 Hz, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 2.32 (ddd, *J* = 14.5, 4.8, 3.7 Hz, 1 H, 3-H<sub>eq</sub>), 1.64 (sa, 1 H, 4-OH), 1.44 (ddd, *J* = 14.5, 11.4, 9.0 Hz, 1 H, 3-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 171.3 (2-C=O), 166.8 (N-C=O), 136.8 (5a-C), 135.4 (7-C), 135.1 (9a-C), 130.9 (6-C), 129.9 (9-C), 128.4 (8-C), 65.3 (4-C), 55.1 (2-C), 52.7 (-OCH<sub>3</sub>), 41.4 (-COCH<sub>2</sub>-), 39.3 (5-C), 34.2 (3-C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3434 (O-H), 1741 (C=O<sub>éster</sub>), 1660 (C=O<sub>amida</sub>), 1485 (C=C<sub>arom.</sub>), 1382 (CH<sub>2</sub>-Cl), 1035 (O-C-O), 830 (C-Cl) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 331 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 9), 282 (27), 272 (51), 254 (4), 226 (3), 222 (4), 196 (100), 178 (86), 152 (77). En las condiciones de reacción utilizadas también se obtuvieron 0.10 g (5%) del homólogo 4-(2-cloroacetoxilado) **4'f**. Sólido blanco, **P.f.** 122–123 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.34 (33.33% heptano-acetato de etilo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.10 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, 6-H), 7.07 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1 H, 8-H), 6.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 9-H), 4.92–4.98 (m, 1 H, 4-H<sub>ax</sub>), 4.53 (s, 1 H, N-H), 4.09 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, O-COCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 4.06 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, O-COCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.80 (s, 3 H, 2-COOCH<sub>3</sub>), 3.61 (dd, *J* = 11.5, 1.9 Hz, 1 H, 2-H<sub>ax</sub>), 3.02 (dd, *J* = 13.6, 10.1 Hz, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>), 2.91 (dt, *J* = 13.6, 1.8 Hz, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 2.63 (dt, *J* = 12.6, 1.9 Hz, 1 H, 3-H<sub>eq</sub>), 1.93–1.99 (m, 1 H, 3-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 172.6 (2-C=O), 166.6 (O-C=O), 146.2 (9a-C), 131.1 (6-C), 128.9 (5a-C), 127.8 (8-C),

127.0 (7-C), 121.8 (9-C), 73.0 (4-C), 57.0 (2-C), 53.0 (-OCH<sub>3</sub>), 41.1 (-COCH<sub>2</sub>-), 39.8 (5-C), 38.1 (3-C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3346 (N-H), 1730 (C=O<sub>éster</sub>), 1492 (C=C<sub>arom.</sub>), 1378 (CH<sub>2</sub>-Cl), 1045 (C-O), 777 (C-Cl) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 331 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 14), 272 (1), 178 (100), 143 (55), 117 (6). **HRMS (Q-TOF-ESI):**  $m/z$  Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 332.0451, encontrado: 332.0450.

**4.4.7** *cis*-1-(2-Cloroacetil)-7-flúor-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]-azepina-2-carboxilato de metilo **4g**. De 1.21 g (5.05 mmoles) de **3g**, 0.80 mL (10.10 mmoles) de cloruro de 2-cloroacetilo, 1.41 mL (10.10 mmoles) de Et<sub>3</sub>N, y después de 96 h de agitación se obtuvieron 0.81 g (2.56 mmoles, 51%) del compuesto **4g**. Pasta amarilla vítrea. **R<sub>f</sub>** = 0.30 (33.33% heptano-acetato de etilo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.38 (dd,  $J$  = 9.4, 5.1 Hz, 1 H, 9-H), 7.03-7.07 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 4.97 (dd,  $J$  = 11.5, 3.6 Hz, 1 H, 2-H<sub>ax</sub>), 4.23-4.28 (m, 1 H, 4-H<sub>ax</sub>), 3.96 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 1 H, N-COCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.88 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 1 H, N-COCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.71 (s, 3 H, 2-COOCH<sub>3</sub>), 3.07 (dd,  $J$  = 14.5, 5.0 Hz, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>), 2.74 (dd,  $J$  = 14.5, 2.1 Hz, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 2.32 (ddd,  $J$  = 14.5, 4.9, 3.6 Hz, 1 H, 3-H<sub>eq</sub>), 1.72 (sa, 1 H, 4-OH), 1.41 (ddd,  $J$  = 14.5, 11.5, 9.0 Hz, 1 H, 3-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 171.4 (2-C=O), 166.9 (N-C=O), 162.6 (d,  $J$  = 250.1 Hz, 7-C), 137.5 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 5a-C), 132.7 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 9a-C), 130.2 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 9-C), 117.9 (d,  $J$  = 22.7 Hz, 6-C), 115.0 (d,  $J$  = 22.7 Hz, 8-C), 65.4 (4-C), 55.1 (2-C), 52.7 (-OCH<sub>3</sub>), 41.5 (-COCH<sub>2</sub>-), 39.5 (5-C), 34.5 (3-C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3436 (O-H), 1742 (C=O<sub>éster</sub>), 1660 (C=O<sub>amida</sub>), 1493 (C=C<sub>arom.</sub>), 1385 (CH<sub>2</sub>-Cl), 1037 (O-C-O), 834 (C-Cl) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 315 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 20), 266 (40), 256 (65), 238 (10), 210 (6), 206 (5), 180 (99), 162 (94), 136 (100).

#### 4.5 SÍNTESIS DE LAS 3-BENCIL-6-HIDROXI-2,3,4a,5,6,7-HEXAHIDRO BENZO[f]PIRAZINO[1,2-a]AZEPINO-1,4-DIONAS **5a-g** y 6-HIDROXI-3-(2-HIDROXIETIL)-2,3,4a,5,6,7-HEXAHIDROBENZO[f]PIRAZINO[1,2-a]AZEPINO-1,4-DIONAS **6a-g**.

**Figura 13.** Estructuras generales de las 6-hidroxi-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[f]pirazino[1,2-a]azepino-1,4-dionas **5a-g** y **6a-g**.



#### Metodología General

En un balón de fondo redondo de 25 mL se disolvieron, por separado, los correspondientes 1-(2-cloroacetyl)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilatos de metilo **4a-g** (0.71 mmoles) en 5 mL de etanol, y a esta solución etanólica se adicionó becilamina o aminoetanol (2.84 mmoles). Cada una de las mezclas de reacción se calentó a reflujo, en agitación constante, durante 2–12 h; cuando se evidenció el consumo total de los precursores **4a-g** (control por CCF), se dejó enfriar la mezcla de reacción, luego se eliminó el disolvente y el exceso de la amina a presión reducida, y el remanente orgánico que quedó se purificó por cromatografía en columna. Para la purificación de los compuestos **5a-g** se usó como fase móvil mezclas de heptano-acetato de etilo (2:1 a 1:3) y para los compuestos **6a-g**, mezclas de acetato de etilo-etanol (10:1 a 1:1). Todos los anteriores productos se obtuvieron como sólidos blancos, los cuales fueron recrystalizados de heptano-acetato de etilo.

**4.5.1 3-Bencil-6-hidroxi-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[f]pirazino[1,2-a]azepino-1,4-diona **5a**.** De 0.20 g (0.67 mmoles) de **4a** y 0.29 mL (2.66 mmoles) de bencilamina, y después de 5 h de calentamiento, se obtuvieron 0.19 g (0.58 mmoles, 87%) del producto **5a**. Sólido blanco, P.f. 200–201 °C. R<sub>f</sub> = 0.24 (25% heptano-acetato de etilo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,

**CDCl<sub>3</sub>**):  $\delta$  = 7.36–7.40 (m, 3 H, 11–H, 3'–H, 5'–H), 7.27–7.31 (m, 5 H, 8–H, 10–H, 2'–H, 4'–H, 6'–H), 7.16–7.19 (m, 1 H, 9–H), 4.90 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1 H, 3–N–CH<sub>A</sub>), 4.43 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1 H, 3–N–CH<sub>B</sub>), 4.08 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1 H, 2–H<sub>A</sub>), 4.07 (dd,  $J$  = 12.2, 2.4 Hz, 1 H, 4a–H<sub>ax</sub>), 3.97 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1 H, 2–H<sub>B</sub>), 3.85–3.91 (m, 1 H, 6–H<sub>ax</sub>), 2.98 (dd,  $J$  = 13.6, 10.8 Hz, 1 H, 7–H<sub>ax</sub>), 2.89 (da,  $J$  = 13.6 Hz, 1 H, 7–H<sub>eq</sub>), 2.58 (da,  $J$  = 12.8 Hz, 1 H, 5–H<sub>eq</sub>), 1.92–2.03 (m, 1 H, 5–H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 166.7 (4–C=O), 163.8 (1–C=O), 139.5 (11a–C), 135.0 (1'–C), 133.9 (7a–C), 131.3 (8–C), 129.1 (3'–C, 5'–C), 128.9 (11–C), 128.4 (10–C), 128.3 (2'–C, 6'–C), 128.2 (4'–C), 127.9 (9–C), 68.7 (6–C), 60.7 (4a–C), 49.8 (3–N–CH<sub>2</sub>), 49.6 (2–C), 43.3 (7–C), 42.6 (5–C) ppm. **IR (ATR)**:  $\bar{\nu}_{max}$  = 3448 (O–H), 1675, 1644 (C=O), 1492 (C=C<sub>arom.</sub>), 1247 (N–C), 1036 (C–O) cm<sup>-1</sup>. **GC–MS (IE, 70 eV)**:  $m/z$  (%) = 336 (M<sup>+</sup>, 100), 307 (30), 279 (36), 245 (13), 217 (4), 189 (5), 162 (2), 161 (6), 144 (14), 132 (22), 118 (35), 91 (82). **HRMS (EI, 70 eV)**:  $m/z$  Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 336.1474, encontrado 336.1479.

**4.5.2 3–Bencil–6–hidroxi–9–metil–2,3,4a,5,6,7–hexahidrobenzo[*f*]pirazino[1,2–*a*]azepino–1,4–diona 5b.** De 0.35 g (1.13 mmoles) de 4b y 0.49 mL (4.51 mmoles) de bencilamina, y después de 5.5 h de calentamiento, se obtuvieron 0.37 g (1.05 mmoles, 93%) del producto 5b. Sólido blanco, **P.f.** 216–217 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.27 (25% heptano–acetato de etilo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 7.31–7.39 (m, 3 H, 3'–H, 4'–H, 5'–H), 7.27 (dd,  $J$  = 7.8, 1.4 Hz, 2 H, 2'–H, 6'–H), 7.10 (s, 1 H, 8–H), 7.08 (dd,  $J$  = 7.8, 2.0 Hz, 1 H, 10–H), 7.04 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, 11–H), 4.87 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1 H, 3–N–CH<sub>A</sub>), 4.43 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1 H, 3–N–CH<sub>B</sub>), 4.06 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1 H, 2–H<sub>A</sub>), 4.04 (dd,  $J$  = 12.2, 1.8 Hz, 1 H, 4a–H<sub>ax</sub>), 3.95 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1 H, 2–H<sub>B</sub>), 3.78–3.83 (m, 1 H, 6–H<sub>ax</sub>), 2.93 (dd,  $J$  = 13.3, 11.2 Hz, 1 H, 7–H<sub>ax</sub>), 2.82 (da,  $J$  = 13.3 Hz, 1 H, 7–H<sub>eq</sub>), 2.56 (da,  $J$  = 12.8 Hz, 1 H, 5–H<sub>eq</sub>), 2.32 (s, 3 H, 9–CH<sub>3</sub>), 1.89–2.00 (m, 1 H, 5–H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 166.8 (4–C=O), 163.9 (1–C=O), 139.0 (9–C), 136.8 (11a–C), 135.0 (1'–C), 133.6 (7a–C), 132.0 (8–C), 129.2 (3'–C, 5'–C), 128.8 (10–C), 128.6 (2'–C, 6'–C), 128.4 (4'–C), 127.5 (11–C), 68.8 (6–C), 60.8 (4a–C), 49.8 (3–N–CH<sub>2</sub>), 49.5 (2–C), 43.3 (7–C), 42.9 (5–C) ppm. **IR (ATR)**:  $\bar{\nu}_{max}$  = 3325 (O–H), 1675, 1647 (C=O), 1502 (C=C<sub>arom.</sub>), 1253 (N–C), 1042 (C–O) cm<sup>-1</sup>. **GC–MS (IE, 70 eV)**:  $m/z$  (%) = 350 (M<sup>+</sup>, 100), 321 (20), 293 (22), 259 (15), 231 (6), 203 (4), 176 (4), 175

(9), 158 (12), 146 (19), 132 (29), 105 (4), 91 (61). **HRMS (EI, 70 eV):**  $m/z$  Calculado para  $C_{21}H_{22}N_2O_3$  350.1630, encontrado 350.1620.

**4.5.3 3-Bencil-6-hidroxi-9-metoxi-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[f]pirazino[1,2-a]azepino-1,4-diona 5c.** De 0.13 g (0.41 mmoles) de **4c** y 0.18 mL (1.65 mmoles) de bencilamina, y después de 3.5 h de calentamiento, se obtuvieron 0.13 g (3.44 mmoles, 84%) del producto **5c**. Sólido blanco, **P.f.** 225–226 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.18 (25% heptano–acetato de etilo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.30–7.40 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.28 (dd,  $J$  = 9.7, 3.2 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.09 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1 H, 11-H), 6.81 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1 H, 8-H), 6.78–6.80 (m, 1 H, 10-H), 4.89 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1 H, 3-N-CH<sub>A</sub>), 4.43 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1 H, 3-N-CH<sub>B</sub>), 4.06 (d,  $J$  = 17.7 Hz, 1 H, 2-H<sub>A</sub>), 4.03–4.08 (m, 1 H, 4a-H<sub>ax</sub>), 3.96 (d,  $J$  = 17.7 Hz, 1 H, 2-H<sub>B</sub>), 3.86–3.93 (m, 1 H, 6-H<sub>ax</sub>), 3.80 (s, 3 H, 9-OCH<sub>3</sub>), 2.96 (dd,  $J$  = 13.6, 10.9 Hz, 1 H, 7-H<sub>ax</sub>), 2.83 (da,  $J$  = 13.6 Hz, 1 H, 7-H<sub>eq</sub>), 2.58 (da,  $J$  = 13.2 Hz, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 1.92–2.01 (m, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 166.9 (4-C=O), 164.2 (1-C=O), 159.6 (9-C), 135.3 (11a-C), 135.2 (1'-C), 132.2 (7a-C), 129.2 (3'-C, 5'-C), 129.0 (4'-C), 128.5 (11-C), 128.4 (2'-C, 6'-C), 116.7 (8-C), 116.3 (10-C), 69.0 (6-C), 61.1 (4a-C), 55.9 (9-OCH<sub>3</sub>), 49.9 (3-N-CH<sub>2</sub>), 49.7 (2-C), 43.9 (7-C), 42.8 (5-C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3326 (O-H), 1674, 1644 (C=O), 1503 (C=C<sub>arom.</sub>), 1264 (C-N), 1031 (C-O) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 366 (M<sup>+</sup>, 87), 337 (17), 309 (19), 275 (6), 247 (4), 219 (2), 192 (19), 191 (4), 174 (16), 162 (17), 148 (24), 121 (10), 91 (100). **HRMS (Q-TOF-ESI):**  $m/z$  Calculado para  $C_{21}H_{22}N_2O_4$  [M + H]<sup>+</sup>: 367.1652, encontrado 367.1650.

**4.5.4 3-Bencil-6-hidroxi-8,10-dimetil-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[f]pirazino[1,2-a]azepino-1,4-diona 5d.** De 0.21 g (0.64 mmoles) de **4d** y 0.28 mL (2.55 mmoles) de bencilamina, y después de 10 h de calentamiento, se obtuvieron 0.21 g (0.59 mmoles, 92%) del producto **5d**. Sólido blanco, **P.f.** 226–230 °C (descomposición). **R<sub>f</sub>** = 0.30 (25% heptano–acetato de etilo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.30–7.40 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.7, 1.6 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.92 (s, 1 H, 9-H), 6.83 (s, 1 H, 11-H), 4.85 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1 H, 3-N-CH<sub>A</sub>), 4.46 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1 H, 3-N-CH<sub>B</sub>), 4.07 (d,  $J$  = 17.5 Hz, 1 H, 2-H<sub>A</sub>), 4.06 (dd,  $J$  = 12.2, 2.3 Hz, 1 H, 4a-H<sub>ax</sub>), 3.96 (d,  $J$  = 17.5 Hz, 1 H, 2-H<sub>B</sub>), 3.72–

3.80 (m, 1 H, 6-H<sub>ax</sub>), 3.09 (da,  $J = 13.8$  Hz, 1 H, 7-H<sub>eq</sub>), 2.67 (dd,  $J = 13.8, 11.1$  Hz, 1 H, 7-H<sub>ax</sub>), 2.53 (ddd,  $J = 13.1, 2.3, 1.9$  Hz, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 2.32 (s, 3 H, 8-CH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 3 H, 10-CH<sub>3</sub>), 1.98 (ddd,  $J = 13.1, 12.2, 9.5$  Hz, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 167.0 (4-C=O), 164.0 (1-C=O), 139.7 (11a-C), 137.7 (8-C), 137.4 (10-C), 135.1 (1'-C), 131.8 (9-C), 129.6 (7a-C), 129.2 (3'-C, 5'-C), 128.4 (4'-C), 128.3 (2'-C, 6'-C), 125.8 (11-C), 68.2 (6-C), 60.7 (4a-C), 49.8 (3-N-CH<sub>2</sub>), 49.7 (2-C), 42.4 (7-C), 37.4 (5-C), 20.9 (10-C), 20.5 (8-C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max} = 3461$  (O-H), 1675, 1649 (C=O), 1492 (C=C<sub>arom.</sub>), 1228 (N-C), 1024 C-O) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 364 (M<sup>+</sup>, 60), 335 (21), 307 (29), 273 (11), 245 (6), 217 (7), 190 (5), 189 (6), 172 (17), 160 (17), 146 (30), 119 (7), 91(100). **HRMS (EI, 70 eV):**  $m/z$  Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 364.1787, encontrado 364.1780.

**4.5.5 3-Bencil-9-bromo-6-hidroxi-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[f]pirazino[1,2-a]azepino-1,4-diona 5e.** De 0.41 g (1.10 mmoles) de **4e** y 0.49 mL (4.42 mmoles) de bencilamina, y después de 4 h de calentamiento, se obtuvieron 0.41 g (0.92 mmoles, 91%) del producto **5d**. Sólido blanco, **P.f.** 211–213 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.26 (25% heptano–acetato de etilo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.44$  (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H, 8-H), 7.42 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1 H, 10-H), 7.32–7.40 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.27 (dd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.06 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 11-H), 4.88 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1 H, 3-N-CH<sub>A</sub>), 4.44 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1 H, 3-N-CH<sub>B</sub>), 4.06 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1 H, 2-H<sub>A</sub>), 4.05 (dd,  $J = 12.0, 1.7$  Hz 1 H, 4a-H<sub>ax</sub>), 3.96 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1 H, 2-H<sub>B</sub>), 3.85–3.90 (m, 1 H, 6-H<sub>ax</sub>), 2.93–2.98 (m, 1 H, 7-H<sub>ax</sub>), 2.84 (da,  $J = 13.6$  Hz, 1 H, 7-H<sub>eq</sub>), 2.56 (da,  $J = 13.0$  Hz, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 1.93–2.04 (m, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 166.6 (4-C=O), 164.0 (1-C=O), 138.4 (11a-C), 136.2 (7a-C), 134.9 (1'-C), 134.2 (8-C), 131.9 (10-C), 129.6 (11-C), 129.2 (3'-C, 5'-C), 128.4 (4'-C), 128.3 (2'-C, 6'-C), 122.5 (9-C), 68.3 (6-C), 60.5 (4a-C), 49.9 (3-N-CH<sub>2</sub>), 49.5 (2-C), 42.8 (7-C), 42.4 (5-C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max} = 3294$  (O-H), 1676, 1651 (C=O), 1487 (C=C<sub>arom.</sub>), 1264 (N-C), 1045 (C-O) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 414 (M<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, 84), 385 (46), 357 (29), 323 (16), 240 (11), 210 (21), 91 (100). **HRMS (EI, 70 eV):**  $m/z$  Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 414.0579, encontrado 414.0572.

**4.5.6**      **3-Bencil-9-cloro-6-hidroxi-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[f]pirazino[1,2-a]azepino-1,4-diona 5f**. De 0.31 g (0.92 mmoles) de **4f** y 0.40 mL (3.67 mmoles) de bencilamina, y después de 5 h de calentamiento, se obtuvieron 0.30 g (0.81 mmoles, 88%) del producto **5f**. Sólido blanco, **P.f.** 211–212 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.26 (25% heptano–acetato de etilo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta$  = 7.44 (sa, 1 H, 8–H), 7.36–7.42 (m, 2 H, 2'–H, 6'–H), 7.32–7.34 (m, 1 H, 10–H), 7.29–7.32 (m, 3 H, 3'–H, 4'–H, 5'–H), 7.21 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H, 11–H), 5.19 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1 H, 6–OH), 4.75 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1 H, 3–N–CH<sub>A</sub>), 4.46 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1 H, 3–N–CH<sub>B</sub>), 4.34 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1 H, 2–H<sub>A</sub>), 3.84–4.01 (m, 2 H, 4a–H<sub>ax</sub>, 2–H<sub>B</sub>), 3.61–3.71 (m, 1 H, 6–H<sub>ax</sub>), 2.86 (da,  $J$  = 13.7 Hz, 1 H, 7–H<sub>eq</sub>), 2.78 (dd,  $J$  = 13.7, 10.5 Hz, 1 H, 7–H<sub>ax</sub>), 2.28 (da,  $J$  = 12.5 Hz, 1 H, 5–H<sub>eq</sub>), 1.97–2.09 (m, 1 H, 5–H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: 166.3 (4–C=O), 163.8 (1–C=O), 139.1 (11a–C), 136.7 (7a–C), 136.3 (1'–C), 132.2 (9–C), 130.5 (8–C), 130.2 (11–C), 128.7 (3'–C, 5'–C), 127.7 (2'–C, 6'–C), 127.5 (4'–C), 127.4 (10–C), 67.4 (6–C), 60.2 (4a–C), 49.2 (3–N–CH<sub>2</sub>), 48.5 (2–C), 42.6 (7–C), 42.5 (5–C) ppm. **IR (ATR)**:  $\bar{\nu}_{max}$  = 3280 (O–H), 1675, 1650 (C=O), 1486 (C=C<sub>arom.</sub>), 1244 (N–C), 1045 (C–O) cm<sup>-1</sup>. **GC–MS (IE, 70 eV)**:  $m/z$  (%) = 370 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 60), 341 (19), 313 (19), 279 (7), 251 (4), 223 (5), 196 (5), 195 (8), 178 (10), 166 (14), 152 (16), 125 (3), 91 (100). **HRMS (EI, 70 eV)**:  $m/z$  Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 370.1084, encontrado 370.1083.

**4.5.7**      **3-Bencil-9-flúor-6-hidroxi-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[f]pirazino[1,2-a]azepino-1,4-diona 5g**. De 0.21 g (0.66 mmoles) de **4g** y 0.29 mL (2.65 mmoles) de bencilamina, y después de 6 h de calentamiento, se obtuvieron 0.19 g (0.54 mmoles, 83%) del producto **5g**. Sólido blanco, **P.f.** 233–234°C. **R<sub>f</sub>** = 0.24 (25% heptano–acetato de etilo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta$  = 7.36–7.42 (m, 2 H, 2'–H, 6'–H), 7.28–7.34 (m, 3 H, 3'–H, 4'–H, 5'–H), 7.22–7.24 (m, 1 H, 8–H), 7.20–7.22 (m, 1 H, 11–H), 7.09 (td,  $J$  = 8.5, 2.9 Hz, 1 H, 10–H), 5.23 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1 H, 6–OH), 4.76 (d,  $J$  = 14.9 Hz, 1 H, 3–N–CH<sub>A</sub>), 4.44 (d,  $J$  = 14.9 Hz, 1 H, 3–N–CH<sub>B</sub>), 4.35 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1 H, 2–H<sub>A</sub>), 3.95 (da,  $J$  = 11.9 Hz, 1 H, 4a–H<sub>ax</sub>), 3.92 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1 H, 2–H<sub>B</sub>), 3.61–3.71 (m, 1 H, 6–H<sub>ax</sub>), 2.73–2.83 (m, 2 H, 7–H<sub>eq</sub>H<sub>ax</sub>), 2.27 (da,  $J$  = 12.5 Hz, 1 H, 5–H<sub>eq</sub>), 1.97–2.09 (m, 1 H, 5–H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: 166.3 (4–C=O), 163.8 (1–C=O), 161.0 (d,  $J$  = 244.7 Hz, 9–C), 137.9

(d,  $J = 8.2$  Hz, 7a-C), 136.4 ( $J = 1.4$  Hz, 11a-C), 136.2 (1'-C), 130.3 (d,  $J = 8.7$  Hz, 11-C), 128.7 (3'-C, 5'-C), 127.7 (2'-C, 6'-C), 127.5 (4'-C), 117.3 (d,  $J = 22.5$  Hz, 8-C), 113.9 (d,  $J = 22.3$  Hz, 10-C), 67.4 (6-C), 60.4 (4a-C), 49.2 (3-N-CH<sub>2</sub>), 48.5 (2-C), 42.6 (7-C), 42.5 (5-C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max} = 3442$  (O-H), 1651, (C=O), 1494 (C=C<sub>arom.</sub>), 1251 (N-C), 1046 (C-O) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 354 (M<sup>+</sup>, 67), 325 (19), 297 (17), 263 (7), 235 (4), 207 (15), 180 (5), 179 (10), 162 (15), 150 (19), 136 (30), 109 (7), 91 (100). **HRMS (Q-TOF-ESI):**  $m/z$  Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 355.1452, encontrado 355.1451.

**4.5.8 6-Hidroxi-3-(2-hidroxietil)-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[f]pirazino[1,2-a]azepina-1,4-diona 6a.** De 0.26 g (0.89 mmoles) de **4a** y 0.21 mL (3.56 mmoles) de etanolamina, y después de 4 h de calentamiento, se obtuvieron 0.18 g (0.62 mmoles, 70%) del producto **6a**. Sólido blanco, **P.f.** 175–176 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.20 (6.7% etanol-acetato de etilo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 7.32$ –7.34 (m, 1 H, 8-H), 7.25–7.29 (m, 2 H, 10-H, 11-H), 7.13–7.16 (m, 1 H, 9-H), 5.16 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H, 6-OH), 4.84 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1 H, 2'-OH), 4.49 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1 H, 2-H<sub>A</sub>), 4.06 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1 H, 2-H<sub>B</sub>), 3.80 (da,  $J = 12.5$  Hz, 1 H, 4a-H<sub>ax</sub>), 3.57–3.62 (m, 1 H, 6-H<sub>ax</sub>), 3.50–3.62 (m, 3 H, 1'-H<sub>A</sub>, 2'-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.30–3.37 (m, 1 H, 1'-H<sub>B</sub>), 2.73–2.83 (m, 2 H, 7-H<sub>ax</sub>H<sub>eq</sub>), 2.24 (da,  $J = 12.5$  Hz, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 1.94–2.02 (m, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 166.7$  (4-C=O), 164.4 (1-C=O), 140.8 (7a-C), 135.6 (11a-C), 131.4 (8-C), 128.6 (9-C, 11-C), 127.8 (10-C), 68.2 (6-C), 61.0 (4a-C), 58.8 (2'-C), 51.1 (2-C), 48.6 (1'-C), 43.6 (7-C), 43.3 (5-C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max} = 3400$  (O-H), 1640 (C=O), 1510 (C=C<sub>arom.</sub>), 1248 (C-N), 1035 (C-O) cm<sup>-1</sup>. **ESI (Modo Positivo): full scan  $m/z$  (%) = 603** (59, [2M+Na]<sup>+</sup>), 581 (11, [2M+H]<sup>+</sup>), 313 (100, [M+Na]<sup>+</sup>), 291 (26, [M+H]<sup>+</sup>), 273 (14, [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>). **HRMS (Q-TOF-ESI):**  $m/z$  Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 291.1339, encontrado 291.1336.

**4.5.9 6-Hidroxi-3-(2-hidroxietil)-9-metil-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[f]pirazino[1,2-a]azepina-1,4-diona 6b.** De 0.25 g (0.80 mmoles) de **4b** y 0.19 mL (3.20 mmoles) de etanolamina, y después de 4.5 h de calentamiento, se obtuvieron 0.22 g (0.71 mmoles, 89%) del producto **6b**. Sólido blanco, **P.f.** 185–186 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.28 (6.7% etanol-acetato de etilo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 7.12$  (s, 1 H, 8-H), 7.06 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1 H, 10-

H), 7.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, 11-H), 5.14 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H, 6-OH), 4.84 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1 H, 2'-OH), 4.46 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1 H, 2-H<sub>A</sub>), 4.05 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1 H, 2-H<sub>B</sub>), 3.76 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1 H, 4a-H<sub>ax</sub>), 3.56–3.61 (m, 1 H, 6-H<sub>ax</sub>), 3.49–3.61 (m, 3 H, 1'-H<sub>A</sub>, 2'-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.30–3.35 (m, 1 H, 1'-H<sub>B</sub>), 2.68–2.76 (m, 2 H, 7-H<sub>ax</sub>H<sub>eq</sub>), 2.29 (s, 3 H, 9-CH<sub>3</sub>), 2.23 (da,  $J = 12.8$  Hz, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 1.89–2.00 (m, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 166.8$  (4-C=O), 164.4 (1-C=O), 138.2 (9-C), 138.0 (7a-C), 135.2 (11a-C), 131.8 (8-C), 128.3 (10-C, 11-C), 68.3 (6-C), 61.1 (4a-C), 58.8 (2'-C), 51.1 (2-C), 48.6 (1'-C), 43.6 (7-C), 43.3 (5-C), 21.0 (9-CH<sub>3</sub>) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max} = 3398$  (O-H), 1647, (C=O), 1503 (C=C<sub>arom.</sub>), 1231 (C-N), 1037 (C-O) cm<sup>-1</sup>. **ESI (Modo Positivo): full scan *m/z* (%) = 631** (66, [2M+Na]<sup>+</sup>), 327 (100, [M+Na]<sup>+</sup>), 305 (12, [M+H]<sup>+</sup>), 287 (5, [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>). **HRMS (Q-TOF-ESI): *m/z*** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 305.1496, encontrado 305.1495.

**4.5.10 6-Hidroxi-3-(2-hidroxietil)-9-metoxi-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[*f*]pirazino-[1,2-*a*]azepina-1,4-diona **6c**.** De 0.23 g (0.70 mmoles) de **4c** y 0.17 mL (2.80 mmoles) de etanolamina, y después de 1.5 h de calentamiento, se obtuvieron 0.21 g (0.67 mmoles, 94%) del producto **6c**. Sólido blanco, **P.f.** 209–210 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.18 (6.7% etanol-acetato de etilo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 7.05$  (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H, 11-H), 6.88 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1 H, 8-H), 6.80 (dd,  $J = 8.6, 2.9$  Hz, 1 H, 10-H), 5.14 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1 H, 6-OH), 4.83 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1 H, 2'-OH), 4.46 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1 H, 2-H<sub>A</sub>), 4.04 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1 H, 2-H<sub>B</sub>), 3.76 (s, 3 H, 9-OCH<sub>3</sub>), 3.75–3.78 (m, 1 H, 4a-H<sub>ax</sub>), 3.58–3.63 (m, 1 H, 6-H<sub>ax</sub>), 3.49–3.57 (m, 3 H, 1'-H<sub>A</sub>, 2'-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.29–3.34 (m, 1 H, 1'-H<sub>B</sub>), 2.68–2.79 (m, 2 H, 7-H<sub>ax</sub>H<sub>eq</sub>), 2.23 (dd,  $J = 12.6, 2.9$  Hz, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 1.91–1.97 (m, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 166.8$  (4-C=O), 164.5 (1-C=O), 159.0 (9-C), 136.9 (7a-C), 133.5 (11a-C), 129.6 (11-C), 116.3 (8-C), 112.9 (10-C), 68.3 (6-C), 61.3 (4a-C), 58.8 (2'-C), 55.8 (9-OCH<sub>3</sub>), 51.1 (2-C), 48.6 (1'-C), 43.7 (7-C), 43.4 (5-C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max} = 3365$  (O-H), 1650 (C=O), 1500 (C=C<sub>arom.</sub>), 1231 (C-N), 1027 (C-O) cm<sup>-1</sup>. **ESI (Modo Positivo): full scan *m/z* (%) = 663** (87, [2M+Na]<sup>+</sup>), 359 (3, [M+K]<sup>+</sup>), 344 (100, [M+Na]<sup>+</sup>), 321 (3, [M+H]<sup>+</sup>). **HRMS (Q-TOF-ESI): *m/z*** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 321.1445, encontrado 321.1441.

**4.5.11 8,10-Dimetil-6-hidroxi-3-(2-hidroxi-etil)-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[f]-pirazino[1,2-a]azepina-1,4-diona 6d.** De 0.23 g (0.71 mmoles) de **4d** y 0.17 mL (2.84 mmoles) de etanolamina, y después de 4.5 h de calentamiento, se obtuvieron 0.20 g (0.64 mmoles, 91%) del producto **6d**. Sólido blanco, **P.f.** 211–212 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.20 (6.7% etanol-acetato de etilo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 6.99 (s, 1 H, 9-H), 6.79 (s, 1 H, 11-H), 5.15 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1 H, 6-OH), 4.83 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 1 H, 2'-OH), 4.48 (d,  $J$  = 17.5 Hz, 1 H, 2-H<sub>A</sub>), 4.03 (d,  $J$  = 17.5 Hz, 1 H, 2-H<sub>B</sub>), 3.73 (dd,  $J$  = 12.8, 2.0 Hz, 1 H, 4a-H<sub>ax</sub>), 3.54–3.58 (m, 2 H, 2'-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.46–3.52 (m, 2 H, 6-H<sub>ax</sub>, 1'-H<sub>A</sub>), 3.32–3.38 (m, 1 H, 1'-H<sub>B</sub>), 2.97 (da,  $J$  = 13.7 Hz, 1 H, 7-H<sub>eq</sub>), 2.46 (dd,  $J$  = 13.7, 11.2 Hz, 1 H, 7-H<sub>ax</sub>), 2.31 (s, 3 H, 8-CH<sub>3</sub>), 2.21 (s, 3 H, 10-CH<sub>3</sub>), 2.19–2.21 (m, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 1.94 (td,  $J$  = 12.9, 10.4 Hz, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 166.8 (4-C=O), 164.3 (1-C=O), 141.3 (7a-C), 137.3 (8-C), 136.3 (10-C), 131.1 (11a-C), 131.0 (9-C), 126.4 (11-C), 67.8 (6-C), 61.1 (4a-C), 58.8 (2'-C), 51.1 (2-C), 48.6 (1'-C), 42.9 (5-C), 38.1 (7-C), 20.7 (10-CH<sub>3</sub>), 20.4 (8-CH<sub>3</sub>) ppm. **IR (ATR):**  $\tilde{\nu}_{max}$  = 3356 (O-H), 1640 (C=O), 1448 (C=C<sub>arom.</sub>), 1266 (C-N), 1064 (C-O) cm<sup>-1</sup>. **ESI (Modo Positivo): full scan *m/z* (%) =** 659 (96, [2M+Na]<sup>+</sup>), 357 (3, [M+K]<sup>+</sup>), 341 (100, [M+Na]<sup>+</sup>), 319 (1, [M+H]<sup>+</sup>). **HRMS (Q-TOF-ESI): *m/z* Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>:** 319.1652, encontrado 319.1654.

**4.5.12 9-Bromo-6-hidroxi-3-(2-hidroxi-etil)-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[f]pirazino-[1,2-a]azepina-1,4-diona 6e.** De 0.14 g (0.37 mmoles) de **4e** y 0.10 mL (1.50 mmoles) de etanolamina, y después de 6 h de calentamiento, se obtuvieron 0.12 g (0.32 mmoles, 86%) del producto **6e**. Sólido blanco, **P.f.** 180–181 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.25 (6.7% etanol-acetato de etilo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 7.58 (s, 1 H, 8-H), 7.46 (dd,  $J$  = 8.4, 2.3 Hz, 1 H, 10-H), 7.12 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 5.18 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1 H, 6-OH), 4.83 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1 H, 2'-OH), 4.48 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1 H, 2-H<sub>A</sub>), 4.06 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1 H, 2-H<sub>B</sub>), 3.85 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 1 H, 4a-H<sub>ax</sub>), 3.61–3.69 (m, 1 H, 6-H<sub>ax</sub>), 3.50–3.58 (m, 3 H, 1'-H<sub>A</sub>, 2'-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.30–3.38 (m, 1 H, 1'-H<sub>B</sub>), 2.83 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 1 H, 7-H<sub>eq</sub>), 2.72 (dd,  $J$  = 13.3, 10.7 Hz, 1 H, 7-H<sub>ax</sub>), 2.23 (da,  $J$  = 12.2 Hz, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 1.91–2.04 (m, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 166.6 (4-C=O), 164.4 (1-C=O), 140.1 (11a-C), 138.3 (7a-C), 133.9 (8-C), 130.9 (11-C), 130.6 (10-C), 121.2 (9-C), 67.8 (6-C), 60.7 (4a-C), 58.7 (2'-

C), 51.0 (2-C), 48.7 (1'-C), 43.2 (5-C), 43.0 (7-C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3330 (O-H), 1646, (C=O), 1488 (C=C<sub>arom.</sub>), 1243 (C-N), 1040 (C-O) cm<sup>-1</sup>. **ESI (Modo Positivo): full scan m/z (%)** = 761 (55, <sup>79</sup>Br, [2M+Na]<sup>+</sup>), 393 (100, <sup>81</sup>Br, [M+Na]<sup>+</sup>), 391 (96, [M+Na]<sup>+</sup>), 369 (3, [M+H]<sup>+</sup>). **HRMS (Q-TOF-ESI): m/z** Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 369.0444, encontrado 369.0446.

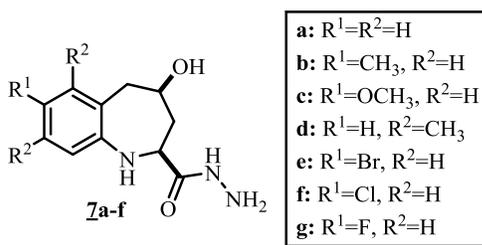
**4.5.13 9-Cloro-6-hidroxi-3-(2-hidroxi-etil)-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[f]pirazino-[1,2-a]azepina-1,4-diona 6f.** De 0.19 g (0.57 mmoles) de **4f** y 0.14 mL (2.28 mmoles) de etanolamina, y después de 5 h de calentamiento, se obtuvieron 0.14 g (0.43 mmoles, 76%) del producto **6f**. Sólido blanco, **P.f.** 193–194 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.23 (6.77% etanol-acetato de etilo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 7.44 (sa, 1 H, 8-H), 7.33 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1 H, 10-H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 5.19 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H, 6-OH), 4.83 (t, *J* = 5.3 Hz, 1 H, 2'-OH), 4.48 (d, *J* = 17.6 Hz, 1 H, 2-H<sub>A</sub>), 4.06 (d, *J* = 17.6 Hz, 1 H, 2-H<sub>B</sub>), 3.84 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H, 4a-H<sub>ax</sub>), 3.61–3.71 (m, 1 H, 6-H<sub>ax</sub>), 3.50–3.58 (m, 3 H, 1'-H<sub>A</sub>, 2'-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.29–3.37 (m, 1 H, 1'-H<sub>B</sub>), 2.84 (d, *J* = 13.8 Hz, 1 H, 7-H<sub>eq</sub>), 2.74 (dd, *J* = 13.8, 10.8 Hz, 1 H, 7-H<sub>ax</sub>), 2.24 (da, *J* = 12.1 Hz, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 1.93–2.01 (m, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 166.6 (4-C=O), 164.5 (1-C=O), 139.7 (11a-C), 137.5 (7a-C), 132.6 (9-C), 131.0 (8-C), 130.6 (11-C), 127.6 (10-C), 67.8 (6-C), 60.7 (4a-C), 58.7 (2'-C), 51.0 (2-C), 48.7 (1'-C), 43.2 (5-C), 43.1 (7-C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3400 (O-H), 1640, (C=O), 1510 (C=C<sub>arom.</sub>), 1248 (C-N), 1035 (C-O) cm<sup>-1</sup>. **ESI (Modo Positivo): full scan m/z (%)** = 671 (59, <sup>35</sup>Cl, [2M+Na]<sup>+</sup>), 347 (100, [M+Na]<sup>+</sup>), 325 (7, [M+H]<sup>+</sup>). **HRMS (Q-TOF-ESI): m/z** Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 325.095, encontrado 325.0947.

**4.5.14 9-Flúor-6-hidroxi-3-(2-hidroxi-etil)-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[f]pirazino-[1,2-a]azepina-1,4-diona 6g.** De 0.27 g (0.85 mmoles) de **4g** y 0.20 mL (3.40 mmoles) de etanolamina, y después de 4.5 h de calentamiento, se obtuvieron 0.21 g (0.68 mmoles, 80%) del producto **6g**. Sólido blanco, **P.f.** 208–209 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.23 (6.7% etanol-acetato de etilo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 7.18–7.21 (m, 2 H, 8-H, 11-H), 7.09 (td, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1 H, 10-H), 5.18 (sa, 1 H, 6-OH), 4.82–4.84 (m, 1 H, 2'-OH), 4.48 (d, *J* = 17.5 Hz, 1

H, 2-H<sub>A</sub>), 4.06 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1 H, 2-H<sub>B</sub>), 3.82 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1 H, 4a-H<sub>ax</sub>), 3.59–3.66 (m, 1 H, 6-H<sub>ax</sub>), 3.50–3.59 (m, 3 H, 1'-H<sub>A</sub>, 2'-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.25–3.41 (m, 1 H, 1'-H<sub>B</sub>), 2.82 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1 H, 7-H<sub>eq</sub>), 2.70–2.76 (m, 1 H, 7-H<sub>ax</sub>), 2.24 (da,  $J = 12.1$ , 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 1.93–2.02 (m, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 166.6$  (4-C=O), 164.5 (1-C=O), 161.5 (d,  $J = 244.8$  Hz, 9-C), 138.3 (d,  $J = 7.7$  Hz, 7a-C), 137.0 (d,  $J = 7.6$  Hz, 11a-C), 130.7 (d,  $J = 9.1$  Hz, 11-C), 117.7 (d,  $J = 22.4$  Hz, 8-C), 114.4 (d,  $J = 22.5$  Hz, 10-C), 67.9 (6-C), 60.9 (4a-C), 58.8 (2'-C), 51.0 (2-C), 48.6 (1'-C), 43.2 (5-C, 7-C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max} = 3319$  (O-H), 1646 (C=O), 1498 (C=C<sub>arom.</sub>), 1251 (C-N), 1066 (C-O) cm<sup>-1</sup>. **ESI (Modo Positivo): full scan *m/z* (%) = 639 (72, [2M+Na]<sup>+</sup>), 331 (100, [M+Na]<sup>+</sup>), 309 (8, [M+H]<sup>+</sup>), 291 (3, [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>).** **HRMS (Q-TOF-ESI): *m/z*** Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 309.1245, encontrado 309.1245.

#### 4.6 PREPARACIÓN DE LAS *cis*-4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1*H*-BENZO[*b*]AZEPINA-2-CARBOHIDRAZIDAS **7a-f**

**Figura 14.** Estructura general de las *cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carbohidrazidas **7a-f**.



#### Metodología General

En un balón de fondo redondo de 25 mL se mezclaron, por separado, los 4-hidroxitetrahidrobenzoazepina-2-carboxilatos de metilo **3a-f** (1.60 mmoles) y 0.31 mL (6.40 mmoles) de hidrazina monohidratada en 10 mL de etanol. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo, en agitación constante, durante 1–3 horas (control por CCF). La mezcla de reacción se enfrió, se eliminó el disolvente y el exceso de hidracina a presión reducida, y el sólido que quedó se lavó con suficiente agua destilada (3 X 20 mL), y luego se

secó. Todos los productos **7a–f** se obtuvieron como sólidos blancos, que se recrystalizaron de cloroformo–etanol.

**4.6.1 cis–4–Hidroxi–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepina–2–carbohidrazida 7a.** De 0.36 g (1.61 mmoles) de **3a** y 0.31 mL (6.44 mmoles) de hidrazina monohidratada, y después de 1.5 h de calentamiento, se obtuvieron 0.28 g (1.26 mmoles, 78%) del producto **7a**. Sólido blanco, **P.f.** 144–145 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.38 (16.77% etanol–acetato de etilo). **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3324, 3239 (NH–H<sub>asimétrica</sub>, NH–H<sub>simétrica</sub>, N–H<sub>hidrazida</sub>, N–H<sub>azepina</sub>, O–H), 1653 (C=O), 1533 (C=C<sub>arom.</sub>), 1252 (C–N), 1161 (N–N), 1030 (C–O) cm<sup>-1</sup>. **ESI (Modo Positivo): full scan m/z (%)** = 222 (86, [M+H]<sup>+</sup>), 244 (100, [M+Na]<sup>+</sup>), 260 (13, [M+K]<sup>+</sup>), 465 (98, [2M+Na]<sup>+</sup>), 204 (25, [M+H–H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>); **Decaimiento del ión [M+H]<sup>+</sup>:** 204 (100), 187 (8), 172 (10).

**6.2 cis–4–Hidroxi–7–metil–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepina–2–carbohidrazida 7b.** De 0.40 g (1.70 mmoles) de **3b** y 0.33 mL (6.80 mmoles) de hidrazina monohidratada, y después de 1 h de calentamiento, se obtuvieron 0.30 g (1.27 mmoles, 75%) del producto **7b**. Sólido blanco, **P.f.** 170–172 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.41 (16.77% etanol–acetato de etilo). **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3360 (O–H, N–H<sub>azepina</sub>), 3315 (NH–H<sub>asimétrica</sub>), 3227 (N–H<sub>hidrazida</sub>), 3194 (NH–H<sub>simétrica</sub>), 1686 (C=O), 1503 (C=C<sub>arom.</sub>), 1253 (C–N<sub>hidrazida</sub>), (C–O), 1107 (N–N), 1043 (C–O) cm<sup>-1</sup>. **ESI (Modo Positivo): full scan m/z (%)** = 236 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 258 (52, [M+Na]<sup>+</sup>), 274 (7, [M+K]<sup>+</sup>), 493 (61, [2M+Na]<sup>+</sup>), 218 (23, [M+H–H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>); **Decaimiento del ión [M+H]<sup>+</sup>:** 218 (100), 201 (9), 186 (13).

**6.3 cis–4–Hidroxi–7–metoxi–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepina–2–carbohidrazida 7c.** De 0.38 g (1.52 mmoles) de **3c** y 0.29 mL (6.09 mmoles) de hidrazina monohidratada, y después de 1 h de calentamiento, se obtuvieron 0.35 g (1.40 mmoles, 92%) del producto **7c**. Sólido blanco, **P.f.** 158–159 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.35 (16.77% etanol–acetato de etilo). **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3285 (O–H, N–H<sub>azepina</sub>, NH–H<sub>asimétrica</sub>), 3269 (N–H<sub>hidrazida</sub>), 3196 (NH–H<sub>simétrica</sub>), 1674 (C=O), 1491 (C=C<sub>arom.</sub>), 1259 (C–N), 1113 (N–N), 1019 (C–O) cm<sup>-1</sup>. **ESI (Modo Positivo): full scan m/z (%)** = 252 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 274 (74, [M+Na]<sup>+</sup>), 290 (11, [M+K]<sup>+</sup>), 525 (69, [2M+Na]<sup>+</sup>), 234 (10, [M+H–H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>); **Decaimiento del ión [M+H]<sup>+</sup>:** 234 (100), 207 (9), 202 (20).

**4.6.4** *cis*-4-Hidroxi-6,8-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-2-carbohidrazida **7d**. De 0.45 g (1.78 mmoles) de **3d** y 0.35 mL (7.14 mmoles) de hidrazina monohidratada, y después de 2 h de calentamiento, se obtuvieron 0.33 g (1.34 mmoles, 75%) del producto **7d**. Sólido blanco, **P.f.** 194–196 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.44 (16.77% etanol–acetato de etilo). **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3370 (O–H, N–H<sub>azepina</sub>), 3327 (NH–H<sub>asimétrica</sub>), 3269 (N–H<sub>hidrazida</sub>), 3157 (NH–H<sub>simétrica</sub>), 1658 (C=O), 1537 (C=C<sub>arom.</sub>), 1253 (C–N), 1169 (N–N), 1034 (C–O) cm<sup>-1</sup>. **ESI (Modo Positivo): full scan m/z (%)** = 250 (11, [M+H]<sup>+</sup>), 272 (100, [M+Na]<sup>+</sup>), 288 (5, [M+K]<sup>+</sup>), 521 (29, [2M+Na]<sup>+</sup>), 232 (3, [M+H–H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>); **Decaimiento del ión [M+H]<sup>+</sup>:** 232 (100), 215 (2), 200 (7).

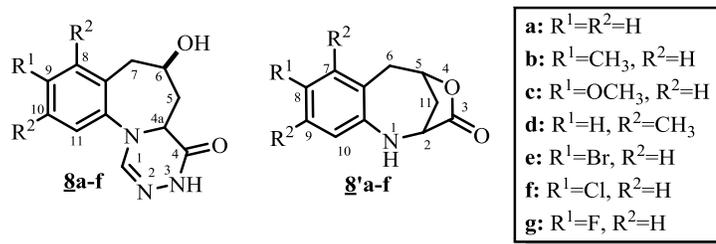
**4.6.5** *cis*-7-Bromo-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-2-carbohidrazida **7e**. De 0.41 g (1.37 mmoles) de **3e** y 0.26 mL (5.49 mmoles) de hidrazina monohidratada, y después de 2.5 h de calentamiento, se obtuvieron 0.36 g (1.26 mmoles, 89%) del producto **7e**. Sólido blanco, **P.f.** 190–192 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.38 (16.77% etanol–acetato de etilo). **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3355 (O–H, N–H<sub>azepina</sub>), 3312 (NH–H<sub>asimétrica</sub>), 3260 (N–H<sub>hidrazida</sub>), 3176 (NH–H<sub>simétrica</sub>), 1668 (C=O), 1487 (C=C<sub>arom.</sub>), 1250 (C–N), 1126 (N–N), 1042 (C–O) cm<sup>-1</sup>. **ESI (Modo Positivo): full scan m/z (%)** = 300 (67, <sup>79</sup>Br, [M+H]<sup>+</sup>), 322 (100, <sup>79</sup>Br, [M+Na]<sup>+</sup>), 338 (10, <sup>79</sup>Br, [M+K]<sup>+</sup>), 621 (18, <sup>79</sup>Br, [2M+Na]<sup>+</sup>), 282 (8, <sup>79</sup>Br, [M+H–H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>); **Decaimiento del ión [M+H]<sup>+</sup>:** 282 (100), 265 (7), 250 (11).

**4.6.6** *cis*-7-Cloro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-2-carbohidrazida **7f**. De 0.41 g (1.61 mmoles) de **3f** y 0.31 mL (6.44 mmoles) de hidrazina monohidratada, y después de 3 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.35 g (1.36 mmoles, 84%) del producto **7f**. Sólido blanco, **P.f.** 183–184 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.35 (16.77% etanol–acetato de etilo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 9.18 (s, 1 H, 2–CONH–), 7.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, 6–H), 7.01 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1 H, 8–H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 9–H), 5.05 (s, 1 H, 1–NH), 4.92 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H, 4–OH), 4.25 (s, 2 H, 2–CONH–NH<sub>2</sub>), 3.51–3.59 (m, 1 H, 4–H<sub>ax</sub>), 3.31 (da, *J* = 10.9 Hz, 1 H, 2–H<sub>ax</sub>), 2.83 (da, *J* = 13.4 Hz, 1 H, 5–H<sub>eq</sub>), 2.62 (dd, *J* = 13.4, 9.4 Hz, 1 H, 5–H<sub>ax</sub>), 2.06 (dd, *J* = 12.6, 3.1 Hz, 1 H, 3–H<sub>eq</sub>), 1.65 (dt, *J* = 12.6, 10.9 Hz, 1 H, 3–H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 171.5 (2–C=O), 148.2 (9a–C), 130.6

(5a-C), 130.1 (6-C), 126.4 (8-C), 123.7 (7-C), 121.4 (9-C), 67.6 (4-C), 57.0 (2-C), 43.6 (5-C), 43.2 (3-C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3370 (O-H, N-H<sub>azepina</sub>), 3315 (NH-H<sub>asimétrica</sub>), 3228 (N-H<sub>hidrazida</sub>), 3190 (NH-H<sub>simétrica</sub>), 1665 (C=O), 1532 (C=C<sub>arom.</sub>), 1252 (C-N), 1116 (N-N), 1045 (C-O) cm<sup>-1</sup>. **ESI (Modo Positivo): full scan m/z (%)** = 256 (79, <sup>35</sup>Cl, [M+H]<sup>+</sup>), 278 (100, <sup>35</sup>Cl, [M+Na]<sup>+</sup>), 290 (13, <sup>35</sup>Cl, [M+K]<sup>+</sup>), 533 (97, <sup>35</sup>Cl, [2M+Na]<sup>+</sup>), 238 (12, <sup>35</sup>Cl, [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>); **Decaimiento del ión [M+H]<sup>+</sup>:** 238 (100), 221 (8), 206 (13).

#### 4.7 SÍNTESIS DE LAS 6-HIDROXI-4a,5,6,7-TETRAHIDROBENZO[f][1,2,4]TRIAZINO[4,5-a]AZEPIN-4(3H)-ONAS **8a-f** Y LAS 1,2,5,6-TETRAHIDRO-3H-2,5-METANOBENZO[e][1,4]OXAZOCIN-3-ONAS **8'a-f**.

**Figura 15.** Estructuras generales de las nuevas benzo[f][1,2,4]triazino[4,5-a]azepin-4(3H)-onas **8a-f** y 2,5-metanobenzo[e][1,4]oxazocin-3-onas **8'a-f**.



#### Metodología General

En balones de fondo redondo de 10 mL se mezclaron cada una de las hidrazidas **7a-f** (0.72 mmoles) con 0.08 mL (0.79 mmoles) de ortoformiato de metilo y 7 mg (0.04 mmoles) de ácido *p*-tolueno-sulfónico en 5 mL de tolueno. Las mezclas de reacción se calentaron a reflujo y en agitación permanente durante 9–21 h (control por CCF). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió, se retiró el tolueno a presión reducida, y al residuo orgánico que quedó se le adicionó agua (30 mL); la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL) y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro en un Erlenmeyer. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando como eluente mezclas de cloroformo-metanol (30:1). Todas las benzo[f][1,2,4]triazino[4,5-a]azepinonas **8a-f** se obtuvieron como sólidos blancos, los cuales fueron recrystalizados de metanol. Bajo las mismas condiciones de reacción, se

obtuvieron como productos colaterales las lactonas **8'a-f**, las cuales también se aislaron como sólidos blancos. Los compuestos **8'a** y **8'b** fueron obtenidos previamente en condiciones completamente diferentes, por lo que sus propiedades espectroscópicas coinciden con las reportadas,<sup>22,23</sup> mientras que las de los productos **8'c-f** se reportan por primera vez.

**4.7.1 6-Hidroxi-4a,5,6,7-tetrahidrobenzo[f][1,2,4]triazino[4,5-a]azepin-4(3H)-ona 8a y 1,2,5,6-tetrahidro-3H-2,5-metanobenzo[e][1,4]oxazocin-3-ona 8'a.** De 0.13 g (0.57 mmoles) de **7a**, 0.07 mL (0.63 mmoles) de ortoformiato de metilo, 5 mg (0.03 mmoles) de ácido *p*-toluenosulfónico, y después de 15 h de calentamiento, se obtuvieron 0.05 g (0.21 mmoles, 36%) del producto **8a**. Sólido blanco, **P.f** >211 °C<sub>(descomposición)</sub>. **R<sub>f</sub>** = 0.44 (3.33% etanol-cloroforno). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ = 10.51 (s, 1 H, 3-NH), 7.30 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1 H, 8-H), 7.21–7.28 (m, 2 H, 9-H, 10-H), 7.10 (dd, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1 H, 11-H), 6.91 (s, 1 H, 1-H), 5.07 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H, 6-OH), 3.90 (da, *J* = 11.8 Hz, 1 H, 4a-H<sub>ax</sub>), 3.59–3.67 (m, 1 H, 6-H<sub>ax</sub>), 2.93 (da, *J* = 13.6 Hz, 1 H, 7-H<sub>eq</sub>), 2.80 (dd, *J* = 13.6, 10.1 Hz, 1 H, 7-H<sub>ax</sub>), 2.34–2.38 (m, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 1.62–1.72 (m, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ = 161.1 (4-C=O), 142.7 (11a-C), 136.3 (1-C), 134.4 (7a-C), 131.3 (8-C), 127.7 (10-C), 127.3 (9-C), 126.3 (11-C), 66.9 (6-C), 56.8 (4a-C), 43.7 (7-C), 41.3 (5-C) ppm. **IR (ATR)**:  $\bar{\nu}_{max}$  = 3359 (O-H, N-H<sub>azepina</sub>), 3202 (N-H<sub>triazida</sub>), 1645 (C=O, C=N), 1492 (C=C<sub>arom.</sub>), 1239 (C-N), 1165 (N-N), 1054 (C-O) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (IE, 70 eV)**: *m/z* (%) = 231 (M<sup>+</sup>, 100), 202 (67), 186 (15), 172 (4), 158 (71), 144 (9), 130 (16), 117 (29). **HRMS (Q-TOF-ESI)**: *m/z* Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 232.1081, encontrado 232.1079. En las condiciones de reacción utilizadas también se obtuvieron 0.03 g (26%) de la lactona **8'a**. Sólido blanco, **P.f** 120–121 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.32 (cloroforno). **IR (ATR)**:  $\bar{\nu}_{max}$  = 3374 (N-H), 1771 (C=O), 1489 (C=C<sub>arom.</sub>), 1260 (C-N), 1179 (C-O) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (IE, 70 eV)**: *m/z* (%) = 189 (M<sup>+</sup>, 52), 144 (100), 118 (50), 117 (49). **HRMS (Q-TOF-ESI)**: *m/z* Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 212.0682, encontrado 212.0680.

**4.7.2 6-Hidroxi-9-metil-4a,5,6,7-tetrahidrobenzo[f][1,2,4]triazino[4,5-a]azepin-4(3H)-ona 8b y 8-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3H-2,5-metanobenzo[e][1,4]oxazocin-3-ona 8'b.** De 0.24 g (1.00 mmoles) de **7b**, 0.12 mL (1.10 mmoles) de ortoformiato de metilo,

9 mg (0.05 mmoles) de ácido *p*-toluenosulfónico, y después de 12 h de calentamiento, se obtuvieron 0.13 g (0.53 mmoles, 53%) del producto **8b**. Sólido blanco, **P.f** >223 °C<sub>(descomposición)</sub>. **R<sub>f</sub>** = 0.44 (3.33% etanol-cloroformo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ = 10.49 (s, 1 H, 3-NH), 7.10 (sa, 1 H, 8-H), 7.07 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1 H, 10-H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 11-H), 6.86 (s, 1 H, 1-H), 5.05 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H, 6-OH), 3.85 (da, *J* = 11.7 Hz, 1 H, 4a-H<sub>ax</sub>), 3.56–3.63 (m, 1 H, 6-H<sub>ax</sub>), 2.85 (da, *J* = 13.6 Hz, 1 H, 7-H<sub>eq</sub>), 2.76 (dd, *J* = 13.6, 10.1 Hz, 1 H, 7-H<sub>ax</sub>), 2.31–2.35 (m, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 2.28 (s, 3 H, 9-CH<sub>3</sub>), 1.60–1.71 (m, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ = 161.1 (4-C=O), 140.2 (11a-C), 136.7 (9-C), 136.4 (1-C), 134.2 (7a-C), 131.8 (8-C), 128.1 (10-C), 126.2 (11-C), 67.0 (6-C), 56.9 (4a-C), 43.7 (7-C), 41.6 (5-C), 20.4 (9-CH<sub>3</sub>) ppm. **IR (ATR)**:  $\bar{\nu}_{max}$  = 3388 (O-H, N-H<sub>azepina</sub>), 3306 (N-H<sub>triazida</sub>), 1648 (C=O, C=N), 1501 (C=C<sub>arom.</sub>), 1245 (C-N), 1165 (N-N), 1042 (C-O) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (IE, 70 eV)**: *m/z* (%) = 245 (M<sup>+</sup>, 100), 216 (59), 200 (15), 186 (5), 172 (61), 158 (7), 144 (14), 131 (25). **HRMS (Q-TOF-ESI)**: *m/z* Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 247.1266, encontrado 247.1260. En las condiciones de reacción utilizadas también se obtuvieron 0.04 g (17%) de la lactona **8'b**. Sólido blanco, **P.f** 123–124 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.32 (cloroformo). **IR (ATR)**:  $\bar{\nu}_{max}$  = 3362 (N-H), 1750 (C=O), 1500 (C=C<sub>arom.</sub>), 1260 (C-N), 1196 (C-O) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (IE, 70 eV)**: *m/z* (%) 203 (M<sup>+</sup>, 55), 158 (100), 132 (46), 117 (45). **HRMS (Q-TOF-ESI)**: *m/z* Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 204.1019, encontrado 204.1017.

**4.7.3 6-Hidroxi-9-metoxi-4a,5,6,7-tetrahidrobenzo[*f*][1,2,4]triazino[4,5-*a*]azepin-4(3*H*)-ona **8c** y 8-metoxi-1,2,5,6-tetrahidro-3*H*-2,5-metanobenzo[*e*][1,4]oxazocin-3-ona **8'c**.** De 0.26 g (1.02 mmoles) de **7c**, 0.12 mL (1.12 mmoles) de ortoformiato de metilo, 9 mg (0.05 mmoles) de ácido *p*-toluenosulfónico y después de 10 h de calentamiento, se obtuvieron 0.16 g (0.61 mmoles, 60%) del producto **8c**. Sólido blanco, **P.f** >227 °C<sub>(descomposición)</sub>. **R<sub>f</sub>** = 0.41 (3.33% etanol-cloroformo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ = 10.47 (s, 1 H, 3-NH), 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 6.87 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H, 8-H), 6.84 (s, 1 H, 1-H), 6.80 (dd, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1 H, 10-H), 5.06 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H, 6-OH), 3.81 (da, *J* = 11.7 Hz, 1 H, 4a-H<sub>ax</sub>), 3.75 (s, 3 H, 9-OCH<sub>3</sub>), 3.55–3.62 (m, 1 H, 6-H<sub>ax</sub>), 2.86 (da, *J* = 13.5 Hz, 1 H, 7-H<sub>eq</sub>), 2.78 (dd, *J* = 13.5, 10.2 Hz, 1 H, 7-H<sub>ax</sub>), 2.27–2.31 (m, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>),

1.60–1.71 (m, 1 H, 5–H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta$  = 161.4 (4–C=O), 158.2 (9–C), 136.7 (1–C), 136.3 (7a–C), 135.7 (11a–C), 127.8 (11–C), 116.5 (8–C), 112.4 (10–C), 69.0 (6–C), 57.1 (4a–C), 55.5 (9–OCH<sub>3</sub>), 43.9 (7–C), 41.7 (5–C) ppm. **IR (ATR)**:  $\bar{\nu}_{max}$  = 3426 (O–H, N–H<sub>azepina</sub>), 3204 (N–H<sub>triazina</sub>), 1647 (C=O, C=N), 1501 (C=C<sub>arom.</sub>), 1236 (C–N), 1170 (N–N), 1054 (C–O) cm<sup>-1</sup>. **GC–MS (IE, 70 eV)**: *m/z* (%) = 261 (M<sup>+</sup>, 100), 232 (42), 216 (9), 202 (21), 188 (47), 174 (6), 160 (6), 147 (11). **HRMS (Q–TOF–ESI)**: *m/z* Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 262.1186, encontrado 262.1183. En las condiciones de reacción utilizadas también se obtuvieron 0.03 g (10%) de la lactona **8’c**. Sólido blanco, **P.f** 107–109 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.14 (cloroformo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 6.67 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1 H, 9–H), 6.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, 10–H), 6.62 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H, 7–H), 5.05–5.08 (m, 1 H, 5–H), 4.56 (s, 1 H, 1–NH), 3.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 2–H), 3.73 (s, 3 H, 8–OCH<sub>3</sub>), 3.42 (ddd, *J* = 16.6, 6.0, 1.7 Hz, 1 H, 6–H<sub>B</sub>), 3.05 (da, *J* = 16.6 Hz, 1 H, 6–H<sub>A</sub>), 2.72 (dtd, *J* = 13.0, 7.5, 1.7 Hz, 1 H, 11–H<sub>B</sub>), 2.07 (d, *J* = 13.0 Hz, 1 H, 11–H<sub>A</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 176.9 (3–C=O), 153.8 (8–C), 137.4 (10a–C), 121.2 (6a–C), 120.5 (10–C), 118.0 (7–C), 114.1 (9–C), 76.2 (5–C), 53.7 (2–C), 42.0 (6–C), 38.6 (11–C) ppm. **IR (ATR)**:  $\bar{\nu}_{max}$  = 3340 (N–H), 1763 (C=O), 1498 (C=C<sub>arom.</sub>), 1259 (C–N), 1190 (C–O) cm<sup>-1</sup>. **GC–MS (IE, 70 eV)**: *m/z* (%) 219 (M<sup>+</sup>, 85), 174 (100), 160 (45), 148 (42), 147 (44). **HRMS (Q–TOF–ESI)**: *m/z* Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 220.0968, encontrado 220.0963.

**4.7.4 6–Hidroxi–8,10–dimetil–4a,5,6,7–tetrahydrobenzo[*f*][1,2,4]triazino[4,5–*a*]azepin–4(3*H*)–ona **8d** y 7,9–dimetil–1,2,5,6–tetrahydro–3*H*–2,5–metanobenzo[*e*][1,4]oxazocin–3–ona **8’d**.** De 0.11 g (0.42 mmoles) de **7d**, 0.51 mL (0.47 mmoles) de ortoformiato de metilo, 4 mg (0.21 mmoles) de ácido *p*-toluenosulfónico, y después de 15 h de calentamiento, se obtuvieron 0.05 g (0.19 mmoles, 45%) del producto **8d**. Sólido blanco, **P.f** >174 °C<sub>(descomposición)</sub>. **R<sub>f</sub>** = 0.44 (3.33% etanol–cloroformo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta$  = 10.48 (s, 1 H, 3–NH), 6.97 (s, 1 H, 9–H), 6.88 (s, 1 H, 1–H), 6.75 (s, 1 H, 11–H), 5.04 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H, 6–OH), 3.83 (da, *J* = 11.5 Hz, 1 H, 4a–H<sub>ax</sub>), 3.52–3.59 (m, 1 H, 6–H<sub>ax</sub>), 3.01 (da, *J* = 13.8 Hz, 1 H, 7–H<sub>eq</sub>), 2.57 (dd, *J* = 13.8, 9.6 Hz, 1 H, 7–H<sub>ax</sub>), 2.32–2.35 (m, 1 H, 5–H<sub>eq</sub>), 2.30 (s, 3 H, 8–CH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 3 H, 10–CH<sub>3</sub>), 1.54–1.67 (m, 1 H, 5–H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta$  = 161.4 (4–C=O), 142.9 (11a–C), 137.2 (8–C), 136.5 (1–C), 136.1

(10-C), 130.0 (9-C), 129.8 (7a-C), 124.6 (11-C), 66.7 (6-C), 56.7 (4a-C), 40.3 (5-C), 37.7 (7-C), 20.2 (8-CH<sub>3</sub>), 20.1 (10-CH<sub>3</sub>) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3456 (O-H), 3394 (N-H<sub>azepina</sub>), 3182 (N-H<sub>triazida</sub>), 1657 (C=O), 1636 (C=N), 1572 (C=C<sub>arom.</sub>), 1251 (C-N), 1186 (N-N), 1029 (C-O) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 259 (M<sup>+</sup>, 100), 230 (69), 214 (16), 200 (6), 186 (59), 172 (10), 158 (14), 145 (21). **HRMS (Q-TOF-ESI):**  $m/z$  Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 260.1394, encontrado 260.1395. En las condiciones de reacción utilizadas también se obtuvieron 0.014 g (13%) de la lactona **8'd**. Sólido blanco, **P.f** 116–118 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.35 (cloroformo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 6.56 (s, 1 H, 8-H), 6.38 (s, 1 H, 10-H), 5.09–5.15 (m, 1 H, 5-H), 4.64 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H, 1-NH), 3.91 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H, 2-H), 3.61 (ddd,  $J$  = 16.8, 5.6, 1.6 Hz, 1 H, 6-H<sub>B</sub>), 2.68–2.75 (m, 1 H, 11-H<sub>B</sub>), 2.65 (da,  $J$  = 16.8 Hz, 1 H, 6-H<sub>A</sub>), 2.24 (s, 1 H, 7-CH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 1 H, 9-CH<sub>3</sub>), 2.10 (d,  $J$  = 12.9 Hz, 1 H, 11-H<sub>A</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 176.6 (3-C=O), 143.7 (10a-C), 139.7 (7-C), 136.9 (9-C), 124.1 (8-C), 118.3 (10-C), 115.6 (6a-C), 77.1 (5-C), 53.8 (2-C), 37.9 (11-C), 36.6 (6-C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3397 (N-H), 1744 (C=O), 1472 (C=C<sub>arom.</sub>), 1216 (C-N), 1188 (C-O) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) 217 (M<sup>+</sup>, 49), 172 (100), 158 (36), 146 (52), 145 (50). **HRMS (Q-TOF-ESI):**  $m/z$  Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 218.1176, encontrado 218.1175.

**4.7.5 9-Bromo-6-hidroxi-4a,5,6,7-tetrahidrobenzo[*f*][1,2,4]triazino[4,5-*a*]azepin-4(3*H*)-ona **8e** y 8-bromo-1,2,5,6-tetrahidro-3*H*-2,5-metanobenzo[*e*][1,4]oxazocin-3-ona **8'e**.** De 0.31 g (1.03 mmoles) de **7e**, 0.12 mL (1.14 mmoles) de ortoformiato de metilo, 9 mg (0.05 mmoles) de ácido *p*-toluenosulfónico, y después de 20 h de calentamiento, se obtuvieron 0.11 g (0.35 mmoles, 33%) del producto **8e**. Sólido blanco, **P.f** >197 °C<sub>(descomposición)</sub>. **R<sub>f</sub>** = 0.41 (3.33% etanol-cloroformo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 10.54 (s, 1 H, 3-NH), 7.52 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.44 (dd,  $J$  = 8.3, 2.4 Hz, 1 H, 10-H), 7.05 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 6.92 (s, 1 H, 1-H), 5.08 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1 H, 6-OH), 3.95 (da,  $J$  = 11.3 Hz, 1 H, 4a-H<sub>ax</sub>), 3.63–3.70 (m, 1 H, 6-H<sub>ax</sub>), 2.95 (da,  $J$  = 13.8 Hz, 1 H, 7-H<sub>eq</sub>), 2.76 (dd,  $J$  = 13.8, 9.8 Hz, 1 H, 7-H<sub>ax</sub>), 2.34–2.38 (m, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 1.59–1.71 (m, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 161.1 (4-C=O), 141.9 (11a-C), 136.8 (7a-C), 136.0 (1-C), 133.7 (8-C), 130.3 (10-C), 128.1 (11-C), 119.4 (9-C), 66.5 (6-C), 56.5 (4a-

C), 42.8 (7-C), 40.0 (5-C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3390 (O-H, N-H<sub>azepina</sub>), 3320 (N-H<sub>triazida</sub>), 1642 (C=O, C=N), 1479 (C=C<sub>arom.</sub>), 1242 (C-N), 1186 (N-N), 1044 (C-O) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (IE, 70 eV):** *m/z* (%) = 309 (M<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, 100), 280 (72), 265 (15), 250 (4), 237 (55), 222 (4), 209 (11), 195 (12). **HRMS (Q-TOF-ESI):** *m/z* Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 310.0186, encontrado 310.0185. En las condiciones de reacción utilizadas también se obtuvieron 0.058 g (18%) de la lactona **8'e**. Sólido blanco, **P.f** 116–118 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.26 (cloroformo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, 7-H), 7.13 (ddd, *J* = 8.6, 2.3, 1.0 Hz, 1 H, 9-H), 6.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, 10-H), 5.06 (ddd, *J* = 7.2, 6.0, 1.0 Hz, 1 H, 5-H), 4.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 1-NH), 3.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 2-H), 3.43 (ddd, *J* = 16.8, 6.0, 1.8 Hz, 1 H, 6-H<sub>B</sub>), 3.01 (dq, *J* = 16.8, 1.0 Hz, 1 H, 6-H<sub>A</sub>), 2.70–2.77 (m, 1 H, 11-H<sub>B</sub>), 2.05 (d, *J* = 13.1 Hz, 1 H, 11-H<sub>A</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 176.1 (3-C=O), 143.2 (10a-C), 135.8 (7-C), 130.6 (9-C), 121.9 (6a-C), 121.0 (10-C), 112.3 (8-C), 76.1 (5-C), 53.3 (2-C), 41.7 (6-C), 38.0 (11-C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3327 (N-H), 1747 (C=O), 1517 (C=C<sub>arom.</sub>), 1256 (C-N), 1184 (C-O) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (IE, 70 eV):** *m/z* (%) 267 (M<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, 62), 222 (100), 208 (39), 196 (16), 195 (39). **HRMS (Q-TOF-ESI):** *m/z* Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 267.9968, encontrado 267.9956.

**4.7.6 9-Cloro-6-hidroxi-4a,5,6,7-tetrahidrobenzo[*f*][1,2,4]triazino[4,5-*a*]azepin-4(3*H*)-ona **8f** y 8-cloro-1,2,5,6-tetrahidro-3*H*-2,5-metanobenzo[*e*][1,4]oxazocin-3-ona **8'f**.** De 0.11 g (0.44 mmoles) de **7f**, 0.05 mL (0.48 mmoles) de ortoformiato de metilo, 4 mg (0.02 mmoles) de ácido *p*-toluenosulfónico, y después de 20 h de calentamiento, se obtuvieron 0.04 g (0.15 mmoles, 35%) del producto **8f**. Sólido blanco, **P.f** >211 °C<sub>(descomposición)</sub>. **R<sub>f</sub>** = 0.41 (3.33% etanol-cloroformo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 10.54 (s, 1 H, 3-NH), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.31 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1 H, 10-H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 6.92 (s, 1 H, 1-H), 5.09 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H, 6-OH), 3.94 (da, *J* = 11.4 Hz, 1 H, 4a-H<sub>ax</sub>), 3.62–3.71 (m, 1 H, 6-H<sub>ax</sub>), 2.95 (da, *J* = 13.8 Hz, 1 H, 7-H<sub>eq</sub>), 2.76 (dd, *J* = 13.8, 9.8 Hz, 1 H, 7-H<sub>ax</sub>), 2.34–2.38 (m, 1 H, 5-H<sub>eq</sub>), 1.60–1.71 (m, 1 H, 5-H<sub>ax</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 161.5 (4-C=O), 142.0 (11a-C), 137.0 (7a-C), 136.5 (1-C), 133.5 (9-C), 133.3 (8-C), 128.3 (11-C), 127.9 (10-C), 67.0 (6-C), 57.0 (4a-C), 43.4 (7-C), 41.4 (5-C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3390 (O-H, N-H<sub>azepina</sub>), 3306 (N-

H<sub>triazida</sub>), 1644 (C=O, C=N), 1479 (C=C<sub>arom.</sub>), 1244 (C-N), 1189 (N-N), 1044 (C-O) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (IE, 70 eV):** *m/z* (%) = 265 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 97), 236 (63), 220 (1), 206 (46), 192 (100), 178 (1), 164 (21), 151 (64). **HRMS (Q-TOF-ESI):** *m/z* Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 266.0691, encontrado 266.0687. En las condiciones de reacción utilizadas también se obtuvieron 0.021 g (18%) de la lactona **8**'f. Sólido blanco, **P.f** 137–139 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.26 (cloroformo). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, 7-H), 7.00 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1 H, 9-H), 6.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, 10-H), 5.05–5.08 (m, 1 H, 5-H), 4.80 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H, 1-NH), 3.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, 2-H), 3.43 (ddd, *J* = 16.7, 5.8, 1.5 Hz, 1 H, 6-H<sub>B</sub>), 3.01 (dd, *J* = 16.7, 1.1 Hz, 1 H, 6-H<sub>A</sub>), 2.68–2.78 (m, 1 H, 11-H<sub>B</sub>), 2.06 (d, *J* = 13.1 Hz, 1 H, 11-H<sub>A</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 176.1 (3-C=O), 142.6 (10a-C), 132.8 (7-C), 127.6 (9-C), 125.0 (8-C), 121.2 (6a-C), 120.6 (10-C), 76.0 (5-C), 53.2 (2-C), 41.6 (6-C), 38.0 (11-C) ppm. **IR (ATR):**  $\bar{\nu}_{max}$  = 3329 (N-H), 1748 (C=O), 1518 (C=C<sub>arom.</sub>), 1258 (C-N), 1188 (C-O) cm<sup>-1</sup>. **GC-MS (IE, 70 eV):** *m/z* (%) 223 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 22), 178 (100), 164 (35), 152 (30), 151 (45). **HRMS (Q-TOF-ESI):** *m/z* Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 224.0473, encontrado 224.0471.

## 5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En esta sección se presentarán los alcances sintéticos de la ruta de síntesis diseñada, mediante la cual se logró la creación de una librería pequeña de nuevos derivados de los sistemas tricíclicos nitrogenados hexahidrobencofpirazino[1,2-*a*]azepina-1,4-diona **5** y **6** y tetrahidro benzo[*f*][1,2,4]triazino[4,5-*a*]azepin-4(3*H*)-ona **8**, usando para ello los 2-((2-alilaril)amino)acetatos de metilo **1** como los productos comunes de partida (ver Esquema 10, pág. 40). Es conveniente anotar, sin embargo, que este Trabajo de Investigación, en esencia, representa una lógica continuación del Proyecto de Grado de este mismo autor,<sup>23</sup> por lo que en esta sección se discutirá de manera pormenorizada sólo la síntesis y la caracterización espectroscópica de los compuestos verdaderamente nuevos, es decir, los *N*-cloroacetilados y las hidrazidas que derivaron de los 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilatos de metilo **4** y **7**, así como los productos de ciclocondensación **5**, **6** y **8**; para algunos derivados de estas tres últimas series de compuestos, que representan el objetivo

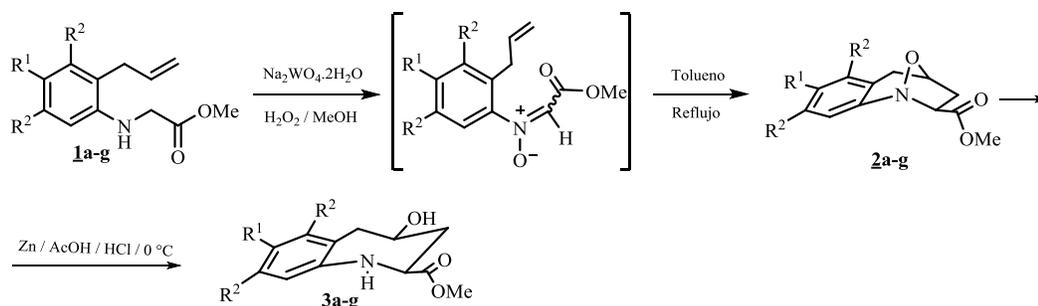
principal de este Trabajo de Investigación, también se reportan los resultados de la evaluación de su presumible actividad anticancerígena, que fue realizada en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos.

En correspondencia con lo anterior, la síntesis y la caracterización de los 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilatos de metilo **2** y los *cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilatos de metilo **3** no se discutirá en detalle, porque toda la información de estos compuestos se encuentra recopilada en el Proyecto de Grado antes mencionado.<sup>23</sup>

### 5.1 SÍNTESIS DE LOS *cis*-4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1*H*-BENZO[*b*]AZEPINA-2-CARBOXILATOS DE METILO **3a-g**.

Como se aprecia en el Esquema 11, los  $\alpha$ -amino-ésteres **3a-g**, precursores inmediatos de las dianas de interés finales, se sintetizaron en dos etapas a partir de los 2-((2-alilaril)amino)acetatos de metilo **1**, mediante dos transformaciones químicas bien estudiadas: la oxidación selectiva de aminas secundarias y la apertura reductiva de isoxazolidinas.

**Esquema 11.** Ruta de síntesis desarrollada en el LSO para acceder a los amino-alcoholes **3a-g**.



Brevemente, la preparación previa de los compuestos de partida **1a-g** se llevó a cabo por una *N*-alquilación de las correspondientes 2-alilanilinas en una típica reacción de sustitución nucleofílica  $S_N2$ , utilizando bromoacetato de metilo como agente alquilante. Para tal propósito, los dos componentes (anilina y agente alquilante) se hicieron reaccionar en cantidades equimolares en DMF como disolvente de la reacción, y en la presencia de un

ligero exceso de carbonato de sodio (1.2 equivalentes gramo) y de cantidades catalíticas de KI; el papel de esta última sal es el de actuar como facilitador de la reacción de sustitución nucleofílica. En la mayoría de los casos, la reacción de *N*-alquilación se realizó a 60 °C; la excepción fue para la *N*-alquilación de la *orto*-alilililina 4-metoxi-sustituida, la cual transcurrió a la temperatura del ambiente y en un menor tiempo debido, muy seguramente, al carácter básico más acentuado del nitrógeno de la anilina como resultado de la transferencia de densidad electrónica por efecto mesomérico desde el grupo metoxilo al átomo de nitrógeno. Después de la correspondiente purificación de los crudos de las reacciones por cromatografía en columna, fue posible aislar los productos **1a-g** como aceites viscosos de color amarillo y con rendimientos del 64 al 82%.

En la siguiente etapa, para la oxidación selectiva de los 2-((2-alilaril)amino)acetatos de metilo **1a-g** (formación de las nitronas intermediarias), éstos se disolvieron en metanol y se hicieron reaccionar a la temperatura del ambiente con exceso de una solución 30% de peróxido de hidrógeno, y en la presencia de tungstano de sodio dihidratado.<sup>36</sup> La desaparición de **1a-g** de la mezcla de reacción (corroborada por CCF) se tomó como una clara evidencia de la formación de las correspondientes nitronas, las cuales no se aislaron sino que, después de haber sido eliminado el catalizador, el metanol y el exceso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (extracción con acetato de etilo y posterior rotoevaporación), se disolvieron en tolueno y se calentaron a reflujo para inducir térmicamente la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar entre la nitrona recién generada (1,3-dipolo) y el fragmento olefínico terminal (dipolarófilo) presente en las *orto*-alilililinas. Después de la purificación de los crudos de las reacciones por cromatografía en columna, se obtuvieron los correspondientes 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilatos de metilo **2a-g** con rendimientos del 46 al 57%; **2a-c** y **2e-g** se aislaron como sólidos blancos, mientras que el 1,4-epoxiciclooaducto **2d** se obtuvo como una pasta vítrea de color amarillo.

A continuación, los 1,4-epoxiciclooaductos **2a-g** fueron sometidos a una apertura reductiva del enlace cabeza de puente N-O, para así completar la preparación de los  $\alpha$ -amino-ésteres **3a-g**. Para conseguir la apertura reductiva de **2a-g** se utilizaron las mismas condiciones experimentales que se habían establecido previamente en otros trabajos relacionados, es

decir, disolviendo **2a–g** en metanol a 0 °C y luego tratando esas mezclas metanólicas con un exceso de zinc en polvo, ácido acético glacial y ácido clorhídrico concentrado. En estas condiciones de reacción, al cabo de 10 a 90 minutos se completó la apertura del enlace N–O con la concomitante formación de los  $\alpha$ -amino-ésteres **3a–g**, los cuales fueron aislados como sólidos blancos con rendimientos del 76 al 93%. Adicionalmente, se observó la formación de pequeñas cantidades de 1,2,5,6-tetrahidro-3*H*-2,5-metanobenzo[*e*][1,4]oxazocin-3-onas, compuestos colaterales que ya se habían detectado y caracterizado en trabajos previos,<sup>22,23</sup> y de los que se volverá a hablar más adelante, cuando se discuta todo lo concerniente a las tetrahidrobenzo[*f*][1,2,4]triazino[4,5-*a*]azepin-4(3*H*)-onas **8**. Como se mencionó al comienzo de esta sección, la ruta sintética que se utilizó para realizar la síntesis estereoselectiva de los productos **3a–g** fue desarrollada e implementada con mucho éxito en varios trabajos previos, lo que justifica que acá sólo se hubiese presentado una breve descripción de la misma, y que no se hubiese discutido en detalle la caracterización de dichos productos, ya que fue el mismo análisis con ayuda del cual se realizó la completa elucidación estructural de los cuatro productos (**3a,b**, **3e**, **3g**), que ya fueron reportados.<sup>22,23</sup>

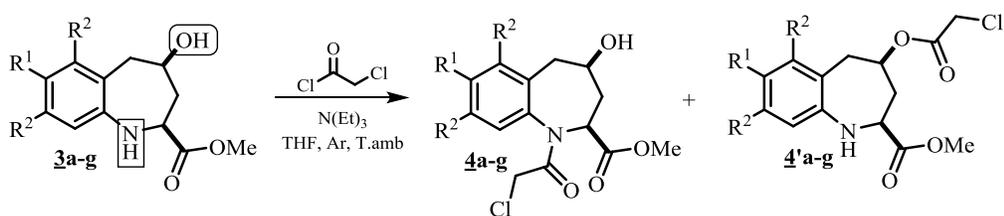
Basta con dejar constancia que las propiedades físicas y espectroscópicas (IR, GC–MS, <sup>1</sup>H–RMN y <sup>13</sup>C–RMN) de estos cuatro compuestos, así como las de sus inmediatos y lejanos progenitores **2a,b**, **2e**, **2g** y **1a,b**, **1e**, **1g**, respectivamente, coinciden en su totalidad con las ya reportadas en los trabajos recién citados. También es pertinente constatar que con el análisis de los espectros bidimensionales de RMN <sup>1</sup>H, pero especialmente los de NOESY, y usando los valores de las constantes de acoplamiento de los protones alifáticos del anillo azepínico, fue posible reconfirmar que la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas intermedias fue altamente estereoselectiva con formación del correspondiente cicloaducto *exo*, y que la subsiguiente apertura reductiva de dichos cicloaductos fue estereoespecífica con formación exclusiva de los isómeros *cis*-2,4-disustituídos, en los cuales el anillo de la tetrahidroazepina adopta la conformación de silla.<sup>76</sup> Teniendo en consideración lo recién expuesto, y en aras de evitar la duplicación de la información ya reportada, en la parte experimental de este manuscrito sólo se incluyeron los datos espectroscópicos detallados (IR, GC–MS, RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C) y las propiedades físico-químicas para los compuestos **1c**, **d**, **1f**, **2c,d**, **2f**, **3c,d**, y **3f**.

## 5.2 PREPARACIÓN DE LOS *cis*-1-(2-CLOROACETIL)-4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1*H*-BENZO[*b*]AZEPINA-2-CARBOXILATOS DE METILO **4a-g** Y SU ISÓMERO DE O-CLOROACETILACIÓN **4'a-g**.

Con los precursores estratégicos **3a-g** en las manos, se visualizó su funcionalización dirigida que debería conducir a las dos primeras baterías de derivados del sistema heterocíclico de la hexahidrobenzo[*f*]pirazino[1,2-*a*]azepina-1,4-diona **5** y **6**, el primer gran objetivo del presente Trabajo de Investigación. Para lograr este fin, se aprovechó la presencia simultánea de la función éster y del grupo amino secundario dentro del andamiaje molecular de los precursores **3**, para incorporarle sobre este último grupo un apéndice con los elementos estructurales apropiados que en conjunción con la función éster en C-2, en un proceso de ciclocondensación intramolecular promovido por un componente amínico, harían viable la construcción del anillo de la piperazindiona requerido.

Así pues, para acceder a los derivados **4a-g** fue necesario someter a los amino-alcoholes precursores **3a-g** a un proceso de N-acilación, utilizando para este fin el cloruro del ácido 2-cloroacético (Esquema 12). La reacción se realizó en atmósfera inerte (argón), en la presencia de trietilamina anhidra como base y tetrahidrofurano seco (THF) como disolvente. El uso de la atmósfera inerte es para evitar la descomposición del agente acilante y favorecer, al mismo tiempo, el proceso de N-acilación, aunque, como lo indican los tiempos de reacción prolongados (hasta 72 horas, ver parte experimental), este proceso fue bastante lento. Después de la correspondiente purificación de los crudos de las reacciones por cromatografía en columna, los productos deseados **4a-g** se aislaron, en su mayoría, como pastas vítreas, siendo la excepción los derivados **4c** y **4d**, que se aislaron como sólidos blancos; los rendimientos de las reacciones oscilaron entre el 40 y 51%.

**Esquema 12.** Productos de N- y O-acilación de los amino-alcoholes **3a-g**.



Los rendimientos modestos de los productos de N-acilación se pueden explicar, en parte, por el hecho de que todas las reacciones se realizaron a la temperatura del ambiente, y porque, incluso a esta temperatura, fue imposible evitar la formación de los productos de O-cloroacetilación, en una clara competencia por el agente acilante de parte de los grupos amino e hidroxilo presentes en la molécula. De hecho, según los controles de las reacciones por CCF, a temperaturas mayores se observaba un incremento considerable en la formación de estos últimos. Se probó incrementar el rendimiento de los productos deseados realizando la reacción a 0 °C, pero a esta temperatura no se observó ninguna transformación en los dos grupos competitivos. Adicionalmente, la presencia del grupo electroatractor metoxicarbonilo en la posición C-2 adyacente al grupo amino, por acción del efecto inductivo y por impedimento estérico (apantallamiento del par de electrones libres sobre el nitrógeno), también pudo disminuir la capacidad (fuerza) nucleofílica del grupo amino, y así retardar el proceso mismo de N-acilación. Aunque en todos los casos se evidenció la formación de los productos de O-cloroacetilación, es decir, los *cis*-4-(2-cloroacetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilatos de metilo **4'a-g**, sólo fue posible aislar tres de ellos de manera individual (**4'd-f**), los cuales se obtuvieron como sustancias sólidas con rendimientos del 5-10%. Es importante anotar que la separación de los productos de N-acilación y O-acilación fue difícil, porque prácticamente coelúan de la columna cromatográfica, siendo esta la causa por la cual los derivados **4'a-c** y **4'g** no se pudieron aislar como entidades químicas individuales, sino como mezclas inseparables con sus isómeros **4a-c** y **4g**, lo que ocasionó que los rendimientos globales de los productos puros formados se vieron disminuidos.

La caracterización completa de los derivados de N-cloroacetilación **4a-g** y de O-cloroacetilación **4'd-f** se realizó por espectroscopia de infrarrojo, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas de baja resolución, espectrometría de masas de alta resolución, resonancia magnética nuclear monodimensional (RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C (Anexo A3)) y bidimensional (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, HMBC (Anexo A4), HSQC (Anexo A5)).

El análisis por espectroscopia de infrarrojo evidenció la presencia del fragmento 2-clorometilcarbonilo como apéndice integral de los derivados **4a-g** (Anexo A1),

confirmándose así la desaparición de la banda de vibración de tensión del grupo amino secundario N–H, que, aunque en la mayoría de los casos se solapa con la banda de absorción del grupo hidroxilo, es característica en los espectros de los precursores **3a–g** (3278–3541  $\text{cm}^{-1}$ ). La nueva banda de absorción asociada a la vibración de tensión del enlace C=O del grupo amida se registra en el rango de 1643–1668  $\text{cm}^{-1}$ , mientras que las presumibles vibraciones de flexión de tipo aleteo del grupo CH<sub>2</sub>–Cl y de la vibración de tensión del enlace C–Cl se registran en los rangos de 1377–1385 y 746–834  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Otras bandas de absorción características para este tipo de compuestos, que también estaban presentes en los espectros de los precursores, son: la de la vibración de tensión del grupo hidroxilo O–H, en 3434–3520  $\text{cm}^{-1}$ , la de la vibración de tensión del grupo carbonilo del fragmento metoxicarbonilo, en 1723–1777  $\text{cm}^{-1}$ , y la de la presumible vibración de tensión del enlace C=C aromático, en 1483–1499  $\text{cm}^{-1}$ . Los valores de los números de onda de las principales bandas de absorción para cada derivado se reportan en la parte experimental.

El análisis de **4a–g** por espectrometría de masas también corroboró su formación, pues los picos de los iones moleculares de baja y mediana intensidades (9–59%) registrados en los espectros de masas coinciden con la masa nominal de cada una de sus fórmulas condensadas (Anexo A2). En el Esquema 13 se proponen las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos, las cuales se realizan a través de dos canales de fragmentación diferentes; por el primero se produce la pérdida del radical  $\cdot\text{CH}_2\text{Cl}$ , que da origen al ión fragmento  $\Phi_1$  del tipo ((4–hidroxi–2–(metoxicarbonil)–2,3,4,5–tetrahidro–1*H*–benzo[*b*]azepin–1–il)metilidina)oxonio, y por el segundo pierden un radical  $\cdot\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$ , que condiciona la generación del ión fragmento  $\Phi_2$  del tipo 1–(2–cloroacetil)–4–hidroxi–4,5–dihidro–3*H*–benzo[*b*]azepin–1–io. El ión fragmento  $\Phi_1$ , al perder monóxido de carbono, se transforma en el ión 4–hidroxi–2–(metoxicarbonil)–4,5–dihidro–3*H*–benzo[*b*]azepin–1–io  $\Phi_3$ , el cual nuevamente pierde monóxido de carbono, pero esta vez desde el fragmento metoxicarbonilo, y se transforma en el catión 4–hidroxi–2–metoxi–4,5–dihidro–3*H*–benzo[*b*]azepin–1–io  $\Phi_4$ , que decae por la pérdida de una molécula de formaldehído y se convierte en el ión 2–metoxi–3,4–dihidroquinolin–1–io  $\Phi_5$ , el cual es el ión pico de base para los compuestos **4b**, **4c**, **4e**, y **4f**; por un segundo canal de fragmentación, el ión fragmento  $\Phi_3$

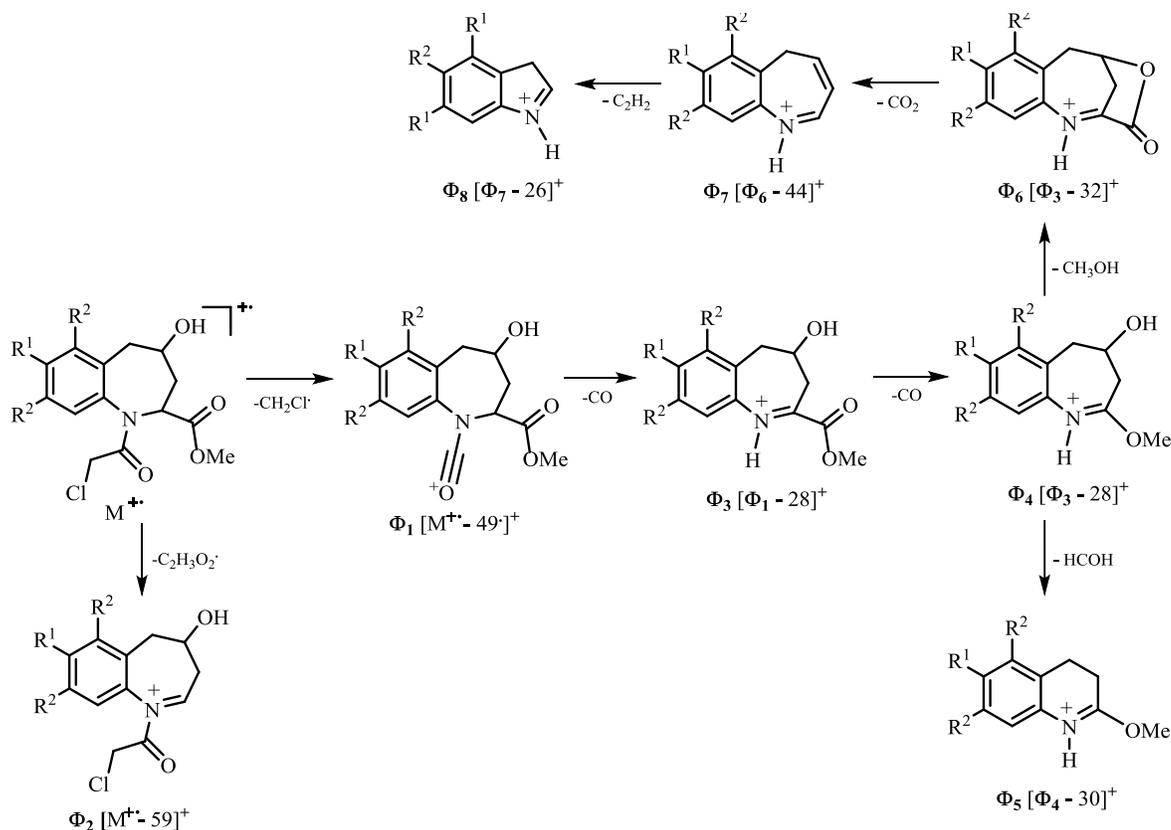
pierde una molécula de metanol y condiciona la generación del ión 3-oxo-5,6-dihidro-3*H*-2,5-metanobenzo[*e*][1,4]oxazocin-1-ín **Φ<sub>6</sub>**, el que, a su vez, sufre una descarboxilación y produce el ión fragmento 5*H*-benzo[*b*]azepin-1-ío **Φ<sub>7</sub>**, que representa el ión pico de base para los compuestos **4a** y **4d**; finalmente, **Φ<sub>7</sub>** pierde una molécula de acetileno y genera el ión 3*H*-indol-1-ío **Φ<sub>8</sub>**, que es el ión pico de base para el compuesto **4g**.

Las intensidades de los iones moleculares y de los iones fragmento de estos compuestos están reportadas en la parte experimental.

A partir de la anterior información de IR y MS, y la posterior interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear, se corroboró inequívocamente la identidad completa de cada uno de los productos de N-acilación **4a-g**. A continuación, se presentará una descripción detallada de la asignación de cada una de las señales registradas en los espectros de RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C (Anexo A3), y sus correlaciones homonuclear y heteronuclear registradas en los espectros bidimensionales COSY, HMBC (Anexo A4) y HSQC (Anexo A5). Por último, se presentará un análisis de la determinación de la estereoquímica de los sustituyentes ubicados en C-2 y C-4 con la ayuda de los espectros NOESY.

Para iniciar, cuando se comparan los espectros de RMN <sup>1</sup>H de los amino-alcoholes **3a-g** con los espectros de **4a-g**, se observa que, independientemente de los valores de los desplazamientos químicos de las diferentes señales de los protones aromáticos y alifáticos, la diferencia entre ellos la constituye, por un lado, la ausencia del singulete característico que es generado por el protón del grupo amino en **3a-g** ( $\delta = 4.29\text{--}4.40$  ppm), y por otro lado, la aparición, a campo intermedio de los espectros, de dos nuevas señales en forma de doblete ( $J = 13.0\text{--}13.2$  Hz), las cuales son generadas por los protones metilénicos del fragmento cloroacetilo (ClCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>CO-); el doblete que fue asignado al protón diastereotópico H<sub>A</sub> se registra en el rango de 3.95–4.01 ppm, mientras que el doblete generado por el protón diastereotópico H<sub>B</sub> se encuentra en el rango de 3.86–3.89 ppm.

**Esquema 13.** Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los *cis*-1-(2-cloroacetil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilatos de metilo **4a-g**.



La asignación detallada de las señales de todos los protones de los derivados **4a-g**, incluida la estereoquímica de los protones azepínicos, se realizó de la siguiente manera: el doblete de dobletes (dd), centrado en 4.85–5.02 ppm, fue asignado al protón metínico 2- $H_{ax}$ ; este protón presenta constantes de acoplamiento de 11.0–12.6 y 3.1–3.6 Hz, que son valores típicos para acoplamientos vecinales de los tipos axial-axial y axial-ecuatorial con los protones 3- $H_{ax}H_{eq}$ . El doblete de dobletes de dobletes (ddd), centrado en 1.30–1.47 ppm, fue asignado al protón 3- $H_{ax}$ ; este protón presenta constantes de acoplamiento de 14.2–14.5, 11.0–12.6 y 8.7–9.5 Hz, valores éstos que corresponden a los acoplamientos geminal con el protón 3- $H_{eq}$ , y vecinales de los tipos axial-axial con el protón 2- $H_{ax}$  y axial-pseudoaxial con el protón 4- $H_{pseudoax}$ . A campo ligeramente más bajo, centrado en 2.28–2.32 ppm, se observa otro doblete de dobletes de dobletes que fue asignado al protón 3- $H_{eq}$ ; este protón presenta una

constante de acoplamiento geminal ( $J = 14.2\text{--}14.5$  Hz) y dos constantes de acoplamiento vecinal asociadas a los acoplamientos ecuatorial–(pseudo)axial con los protones 2- $H_{ax}$  ( $J = 3.1\text{--}3.8$  Hz) y 4- $H_{pseudoax}$  ( $J = 4.7\text{--}5.4$  Hz). El multiplete que se registra en el rango de 4.20–4.29 ppm fue asignado al protón 4- $H_{pseudoax}$ . Centrados en 2.71–2.77 y 3.04–3.09 ppm se observan dos dobletes de dobletes que fueron asignados a los protones 5- $H_{pseudoeq}$  y 5- $H_{pseudoax}$ , respectivamente; estos protones presentan una constante de acoplamiento geminal de 14.4–14.7 Hz, y sus correspondientes constantes de acoplamiento vecinal de los tipos pseudoecuatorial–pseudoaxial de 1.7–2.3 Hz y pseudoaxial–pseudoaxial de 4.8–5.0 Hz.

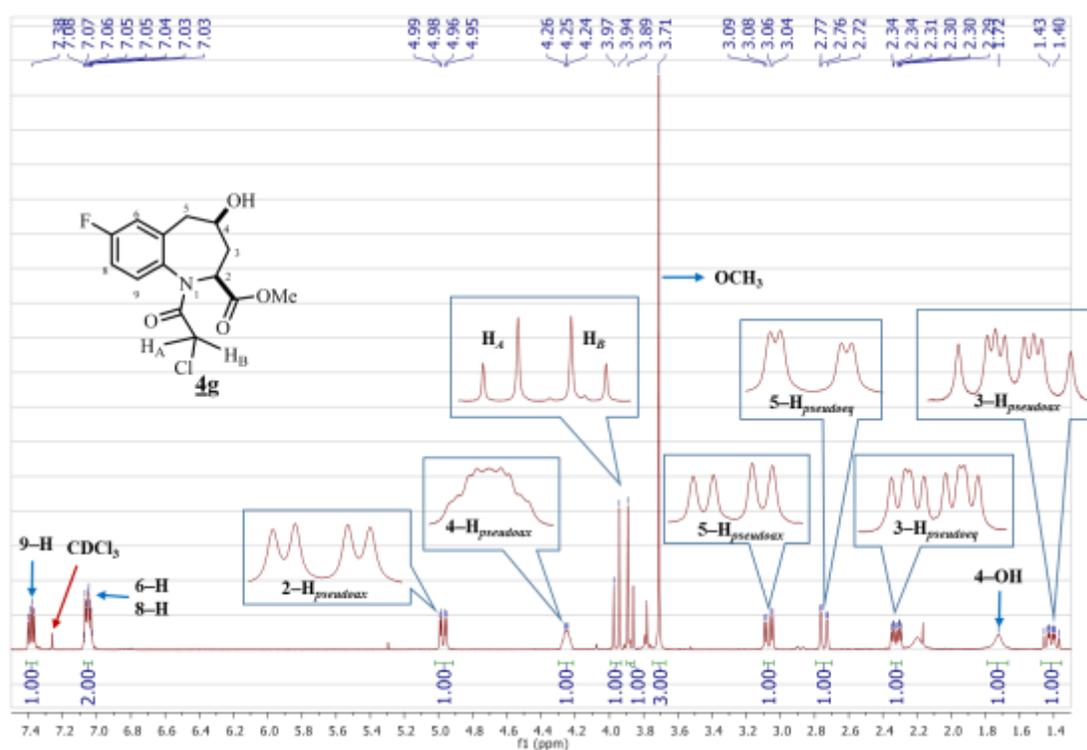
Además de las señales generadas por los 6 protones azepínicos y los dos protones metilénicos del fragmento cloroacetilo, en las regiones de campo alto e intermedio de los espectros también se observan dos singuletes, uno ancho, centrado en 1.63–2.00 ppm y que integra para un protón, y el otro, centrado en 3.70–3.72 ppm y que integra para 3 protones; el primero fue asignado al protón del grupo hidroxilo, y el segundo, a los protones del metoxilo del grupo metoxicarbonilo. En la zona aromática de los espectros se registran de dos a cuatro señales, cuyas multiplicidades dependen del grado de sustitución del anillo de benceno.

En la parte experimental se reportan los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamientos de todos los protones presentes en las moléculas **4a–g**. Como un ejemplo representativo, en la Figura 16 se reproduce el espectro de RMN  $^1H$  del derivado **4g** con las asignaciones de todos sus protones y las integrales para cada una de las señales registradas.

Todas las anteriores asignaciones de los protones aromáticos y alifáticos se corroboraron inequívocamente con el análisis de los espectros de correlación homonuclear  $^1H\text{--}^1H$  COSY y de correlaciones heteronucleares HMBC (Anexo A4) y HSQC (Anexo A5). A modo de ejemplo, en la Figura 17 se reproduce una expansión de la zona de campos intermedio y alto del espectro COSY de **4g**, en el que con líneas coloreadas se representan las diferentes correlaciones geminales y vecinales que presentan los protones del anillo azepínico; éstas se identificaron de la siguiente manera: los contornos de las señales que están unidos en diagonal con las líneas verde oscuro y verde claro corresponden a las correlaciones entre los protones geminales 3- $H_{ax}$ /3- $H_{eq}$  y 5- $H_{pseudoax}$ /5- $H_{pseudoeq}$ ; los contornos de las señales que se

encuentran unidos con las líneas celeste y azul oscuro corresponden a las correlaciones que presenta el protón 2- $H_{ax}$  con sus protones vecinos 3- $H_{ax}$  y 3- $H_{eq}$ , respectivamente; de igual manera, se observa que el protón metínico 4- $H_{pseudoax}$  presenta cuatro correlaciones, dos con los protones vecinos 3- $H_{ax}$  y 3- $H_{eq}$ , representadas con las líneas café y roja, respectivamente, y dos con los otros dos protones vecinos 5- $H_{pseudoax}$  y 5- $H_{pseudoeq}$ , representadas con las líneas fucsia y amarillo oscuro, respectivamente. Finalmente, que los nuevos protones diastereotópicos del fragmento cloroacetilo son magnéticamente diferentes quedó demostrado por la correlación que se observa entre ellos (línea negra).

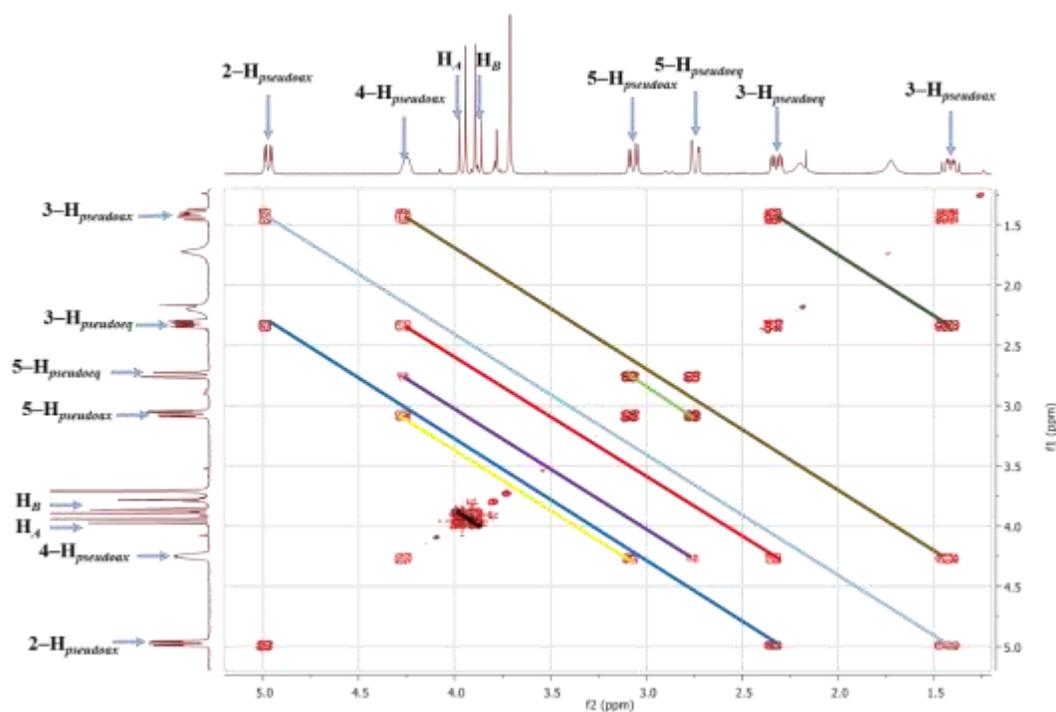
**Figura 16.** Espectro de RMN  $^1H$  del *cis*-1-(2-cloroacetil)-7-flúor-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato de metilo **4g** ( $CDCl_3$ , 400 MHz).



Con ayuda del análisis combinado de los espectros de RMN  $^{13}C$ , DEPT-135, HMBC y HSQC se realizó la asignación inequívoca de cada uno de los carbonos que constituyen los esqueletos carbonados de **4a-g**. Al comparar los espectros de RMN  $^{13}C$  de los precursores **3a-g** con los de **4a-g** (Anexo A3), se comprueba que en estos últimos se registran dos nuevas

señales, una a campo bajo, en 166.7–167.0 ppm, que es generada por el carbono del carbonilo amídico, y la otra a campo alto, en 41.4–42.0 ppm, que pertenece al carbono metilénico del grupo cloroacetilo. La correcta asignación del carbonilo amídico se corroboró con el cross-peak que la señal de éste presenta con las señales de los protones diastereotópicos Cl-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>- en el espectro de HMBC (Anexo A4). A su vez, la asignación inequívoca del carbono metilénico se corroboró con los dos cross-peaks que la señal de éste presenta con las señales de sus propios protones en el espectro de HSQC (Anexo 5). En la parte experimental se reportan los desplazamientos químicos de los carbonos de **4a–g** y las constantes de acoplamiento para el derivado fluorado **4g**.

**Figura 17.** Expansión de la zona de campos intermedio y alto del espectro <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H COSY del derivado **4g**.

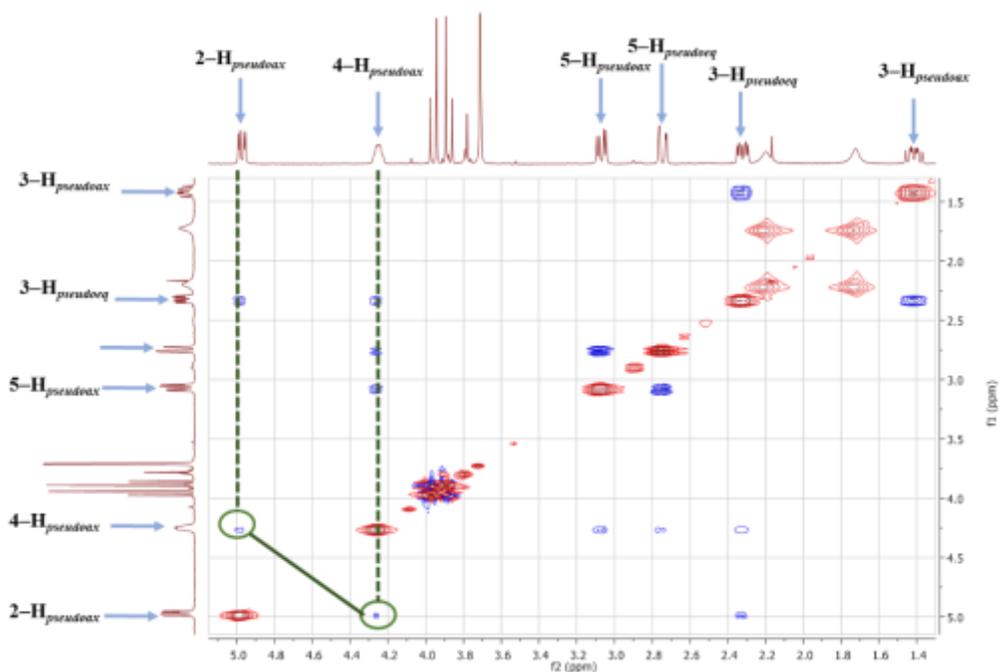


Por último, para establecer la estereoquímica de los sustituyentes en C-2 y C-4 del anillo azepínico de los productos de N-cloroacetilación **4a–g**, se tuvo en cuenta el hecho ya demostrado de que si en los amino-alcoholes precursores los sustituyentes en C-2 y C-4 tienen una orientación ecuatorial y son *cis* entre sí, y que si durante el proceso de acilación estos sustituyentes no tienen participación alguna, entonces, sus orientaciones espaciales

tampoco deberían, en principio, sufrir alteración alguna, es decir, ellos deberían conservar su orientación ecuatorial y su configuración seguiría siendo *cis* entre sí. Efectivamente esto fue lo que se encontró, pues como lo indican los valores de las constantes de acoplamiento del protón metínico 2-H con los protones vecinos 3-H<sub>ax</sub>H<sub>eq</sub>, este protón debe tener una disposición axial, y, en consecuencia, el grupo metoxicarbonilo en C-2 deber estar orientado ecuatorialmente. Por las mismas razones, es decir, teniendo en consideración los valores de las constantes de acoplamiento que los protones 3-H<sub>ax</sub>H<sub>eq</sub> y 5-H<sub>pseudoax</sub>H<sub>pseudoeq</sub> presentan con el protón metínico 4-H, se concluye que el grupo hidroxilo en C-4 también debe tener una orientación (pseudo)ecuatorial. Para corroborar la configuración *cis* entre estos dos grupos funcionales se recurrió a los espectros de correlación espacial NOESY, en los que efectivamente se registra un cross-peak entre las señales de los protones metínicos 2-H y 4-H, tal como se puede evidenciar en la expansión de la zona de campos intermedio y alto del espectro NOESY del derivado **4g** que se reproduce en la Figura 18.

Los derivados O-acilados **4'd-f** fueron identificados por las mismas técnicas instrumentales que se utilizaron para la caracterización de sus isómeros **4d-f**. En los espectros de IR de estos tres compuestos (Anexo B1), al igual que en los espectros de sus isómeros **4d-f**, también se registran, y con poca diferencia en sus números de onda, las presumibles vibraciones de flexión (aleteo) del enlace CH<sub>2</sub>-Cl, en 1378-1385 cm<sup>-1</sup>, y de tensión del enlace C-Cl, en 777-780 cm<sup>-1</sup>, del fragmento 4-(2-cloroacetoxilo); la otra banda de absorción distintiva en los espectros de estos compuestos es la de la vibración de tensión del grupo amino secundario, la cual se registra en 3337-3346 cm<sup>-1</sup>. Las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión del enlace C=O de los grupos 2-metoxicarbonilo y 4-(2-cloroacetoxilo) se solapan, generando una señal intensa que se registra en 1729-1730 cm<sup>-1</sup>. Las anteriores bandas de absorción, así como las asociadas a las vibraciones de tensión de los enlaces C=C aromático y O-C-O se reportan para cada compuesto en la parte experimental.

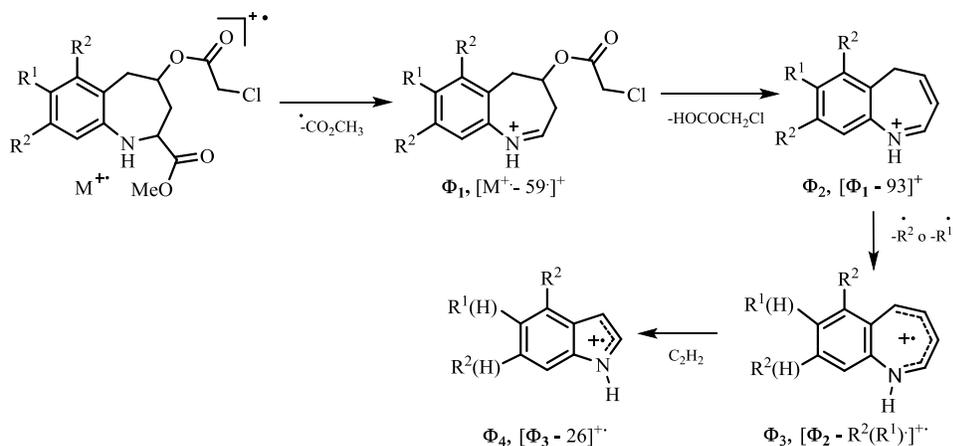
**Figura 18.** Expansión de la zona de campos intermedio y alto del espectro NOESY del derivado **4g**.



En los espectros de masas (Anexo B2) se registran los iones moleculares de baja intensidad (9–14%) de estos compuestos, cuyas relaciones masa–carga ( $m/z$ ) coinciden con las masas nominales de sus fórmulas condensadas. En el Esquema 14 se propone la posible ruta de fragmentación que experimentan estos iones moleculares, la cual es mucho más pobre que la fragmentación de los iones moleculares de los isómeros **4d–f** y está gobernada por una ruptura  $\beta$  al nitrógeno, que involucra la pérdida del radical metoxicarbonilo con la consecuente formación del ión fragmento  $\Phi_1$  de muy baja intensidad (<1%). Este ión fragmento pierde una molécula de ácido cloroacético y se transforma en el ión  $5H$ –benzo[*b*]azepin–1–io  $\Phi_2$ , el cual es el ión pico de base para los derivados **4'd** y **4'f**. Posteriormente,  $\Phi_2$  decae por la pérdida del sustituyente ubicado en la posición *para* (cloro y bromo) o en las posiciones *meta* (metilo) del anillo de benceno y genera el catión radical  $\Phi_3$ , siendo éste el ión pico de base para el derivado **4'e**. Por último,  $\Phi_3$  pierde una molécula de acetileno y se transforma en el catión radical de tipo  $3H$ –indol–1–in  $\Phi_4$ .

En la parte experimental se reportan las intensidades de los iones moleculares, así como las de los principales iones fragmento que se generan durante la fragmentación de los primeros.

**Esquema 14.** Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los *cis*-4-(2-cloroacetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilatos de metilo **4'd-f**.



La identidad inequívoca de **4'd-f**, incluida la estereoquímica de los sustituyentes en C-2 y C-4 del anillo azepínico, se corroboró con ayuda de los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensional (RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C (Anexo B3)) y bidimensional (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, NOESY, HMBC (Anexo B4) y HSQC (Anexo B5)). En primer lugar, al comparar los espectros de **4'd-f** con los de sus isómeros **4a-g**, se puede apreciar claramente que en los primeros ya no se registra ningún singulete ancho a campo alto, como sí ocurre en los espectros de **4a-g** (1.63–2.00 ppm, para el protón del grupo hidroxilo en C-4), pero sí se observa uno a campo intermedio, en 4.40–4.53 ppm; este singulete ancho que integra para un protón, fue asignado al protón del grupo amino secundario N-H. A campo ligeramente más alto, centrados en 4.09–4.12 y 4.05–4.08 ppm, se registran dos dobletes que integran para un protón cada uno, los cuales fueron asignados a los protones diastereotópicos H<sub>A</sub> y H<sub>B</sub> del grupo 4-(2-cloroacetoxilo); las señales de estos dos protones no solo se encuentran más cerca una de la otra, sino que están desplazadas a campo más bajo, en aproximadamente 0.13 y 0.20 ppm, respectivamente, en comparación con las señales de sus protones homólogos en los espectros de **4a-g**; además, los valores de sus constantes de acoplamiento son aproximadamente 2.5 Hz más altos que los de sus homólogos. La existencia de estas tres

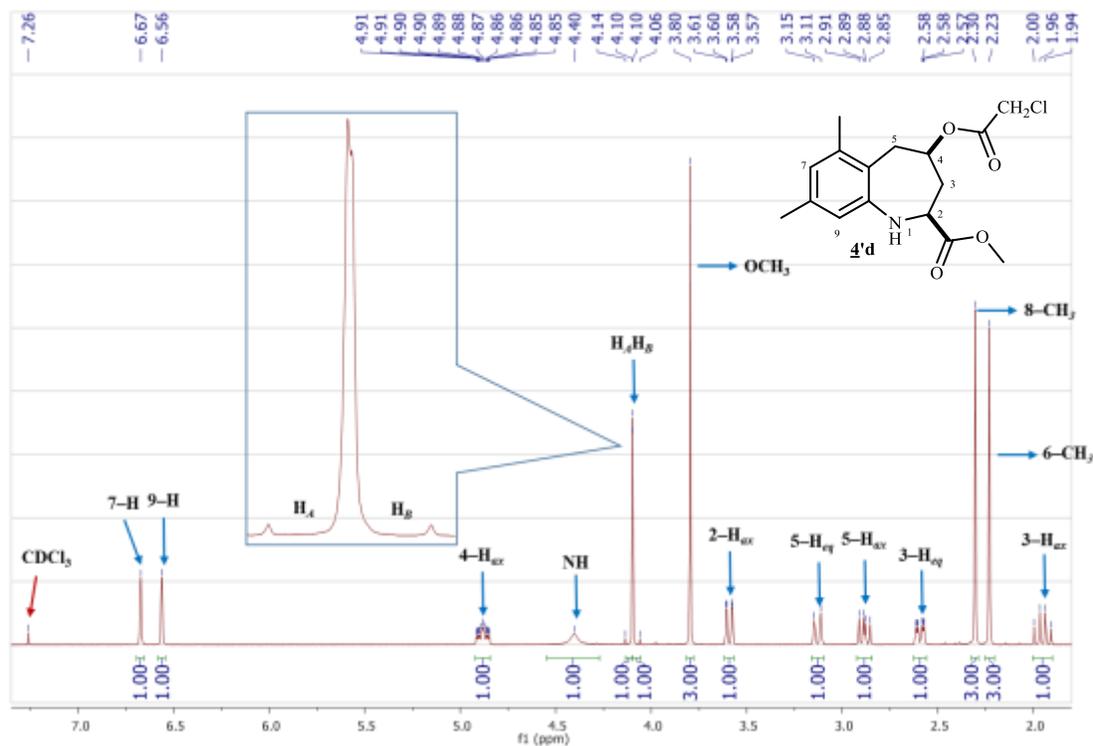
señales es la evidencia contundente que corrobora la identidad inequívoca de los productos de O-cloroacetilación.

De los seis protones de los carbonos secundarios y terciarios del anillo azepínico, sólo el metínico 2- $H_{ax}$  y los metilénicos 5- $H_{eq}H_{ax}$  generan señales con multiplicidades bien definidas: el protón 2- $H_{ax}$  resuena como un doblete de dobletes (dd), centrado en 3.59–3.62 ppm (desplazado en aproximadamente 1.3 ppm hacia campo más alto, en comparación con su protón homólogo en los espectros de **4a–g**), con constantes de acoplamiento de los tipos axial–axial y axial–ecuatorial de 11.5–12.1 y 1.9–2.0 Hz con sus protones vecinos 3- $H_{ax}H_{eq}$ ; el protón 5- $H_{ax}$  también resuena como un doblete de dobletes (dd), centrado en 2.88–3.02 ppm, con una constante de acoplamiento geminal de 13.6 Hz y otra de tipo axial–axial de 9.7–10.1 Hz con el protón metínico 4-H; el protón 5- $H_{eq}$  resuena como un doblete de tripletes (dt), centrado en 2.91–3.13 ppm, multiplicidad ésta que resulta del acoplamiento con el protón geminal 5- $H_{ax}$  y de los acoplamientos de magnitud similar (1.8–2.8 Hz) con el protón 4-H y con el protón 3- $H_{eq}$  (acoplamiento de tipo W). El acoplamiento de tipo W entre los protones 5- $H_{eq}$  y 3- $H_{eq}$  se registra muy bien en los espectros COSY, tal y como se puede apreciar en la expansión de la zona de campos intermedio y alto del espectro COSY del derivado **4'd** que se reproduce en la Figura 20. La señal del protón 4- $H_{ax}$  se registra como un multiplete en el rango de 4.85–4.99 ppm, y está desplazado en aproximadamente 0.6 ppm a campo más bajo en comparación con el multiplete de su protón homólogo en los espectros de **4a–g**. Los protones diastereotópicos 3- $H_{eq}$  y 3- $H_{ax}$  también generan señales con forma de multiplete, el primero resuena en el rango de 2.57–2.65 ppm, mientras que el segundo lo hace en el intervalo de 1.92–2.01 ppm; estos dos protones resuenan a campo más bajo, en aproximadamente 0.30 y 0.60 ppm, respectivamente, en comparación con sus protones homólogos en los espectros de **4a–g**.

Además de las anteriores señales, en la zona aromática de los tres espectros también se registran tres o dos señales, cuyas multiplicidades dependen del grado de sustitución del anillo de benceno, mientras que en la zona de campo intermedio, centrado en 3.80 ppm, se registra otro singulete, pero éste integra para 3 protones, el cual fue asignado a los protones del metoxilo del grupo metoxicarbonilo ubicado en C-2. Como ejemplo representativo, en la

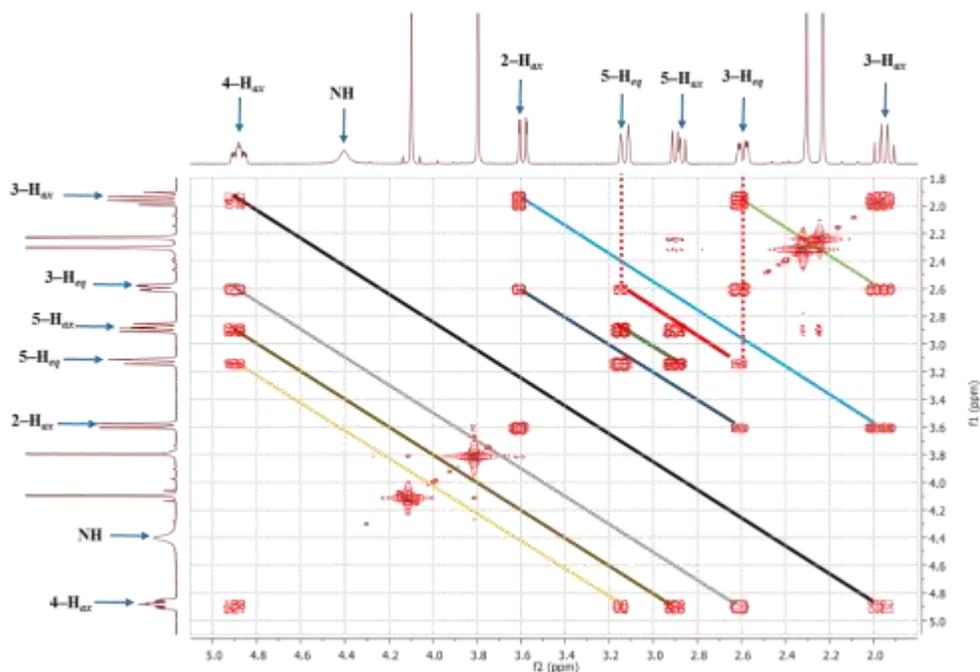
Figura 19 se reproduce el espectro del derivado **4'd** con las asignaciones de todos sus protones.

**Figura 19.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del *cis*-4-(2-cloroacetoxi)-6,8-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato de metilo **4'd** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



Las anteriores asignaciones fueron corroboradas con los espectros de correlaciones homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY y heteronuclear HMBC y HSQC. Como ejemplo representativo, en la Figura 20 se reproduce una expansión de la zona de campos intermedio y alto del espectro COSY del derivado **4'd**, en el que con líneas de diferentes colores se resaltan las correlaciones que presentan los protones del anillo central azepínico: con las líneas verde oscuro y verde claro, las correlaciones entre los protones geminales 3- $\text{H}_{ax}$ /3- $\text{H}_{eq}$  y 5- $\text{H}_{ax}$ /5- $\text{H}_{eq}$ ; con las líneas celeste y azul oscuro, las correlaciones entre los protones vecinos 2- $\text{H}_{ax}$ /3- $\text{H}_{ax}$  y 2- $\text{H}_{ax}$ /3- $\text{H}_{eq}$ ; las correlaciones entre los protones 4- $\text{H}$ /3- $\text{H}_{ax}$ , 4- $\text{H}$ /3- $\text{H}_{eq}$ , 4- $\text{H}$ /5- $\text{H}_{ax}$  y 4- $\text{H}$ /5- $\text{H}_{eq}$  están representadas con las líneas de los colores negro, gris, café, y amarillo oscuro, respectivamente. Por último, con la línea de color rojo se representa el acople de tipo W entre los protones 5- $\text{H}_{eq}$ /3- $\text{H}_{eq}$ , de cuya existencia ya se había hecho mención.

**Figura 20.** Expansión de la zona de campos intermedio y alto del espectro COSY del *cis*-4-(2-cloroacetoxi)-6,8-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato de metilo **4'd**.



La estereoquímica de los sustituyentes en C-2 y C-4 de los compuestos **4'd-f**, es decir, de los grupos 2-metoxicarbonilo y 4-(2-cloroacetoxilo), se determinó a partir de los valores de las constantes de acoplamiento entre el protón metínico 2-H y sus dos protones vecinos 3-H<sub>ax</sub>H<sub>eq</sub>, de un lado, y entre los protones 5-H<sub>ax</sub>H<sub>eq</sub> y el protón metínico 4-H, de otro lado, los cuales claramente indican que la disposición de los protones 2-H y 4-H en el anillo central azepínico es axial, pero *cis* entre sí, como lo demuestra el cross-peak que se observa entre las señales de estos dos protones en los espectros NOESY; este cross-peak se puede apreciar en la expansión de la zona de campos intermedio y alto del espectro NOESY del derivado **4'd** que se reproduce en la Figura 21. En consecuencia, la orientación de los sustituyentes en C-2 y C-4 es ecuatorial y también *cis* entre sí. En el espectro NOESY también se registra una interacción espacial entre los protones 3-H<sub>ax</sub> y 5-H<sub>ax</sub>, lo cual es un indicativo de que, en solución, el anillo central azepínico adopta una conformación de tipo silla.



### 5.3 PREPARACIÓN DE LAS 3-BENCIL-6-HIDROXI- Y 6-HIDROXI-3-(2-HIDROXIETIL)-2,3,4a,5,6,7-HEXAHIDROBENZO[f]PIRAZINO[1,2-a]AZEPINA-1,4-DIONAS 5a-g y 6a-g

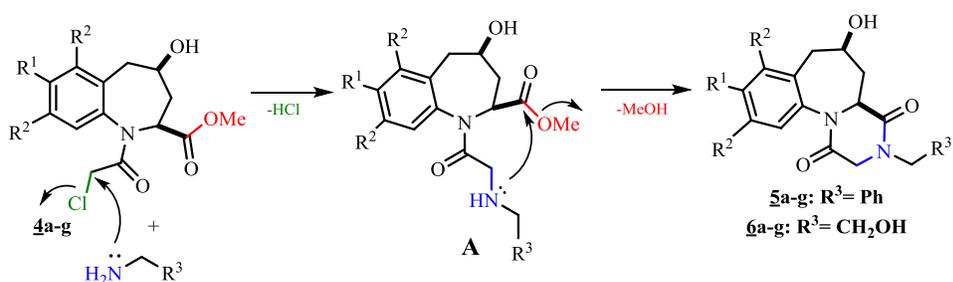
En esta etapa de la síntesis se concluyó la construcción del sistema tricíclico hexahidrobenczo[f]pirazino[1,2-a]azepina-1,4-diona diseñado. Para tal propósito, los derivados N-cloroacetilados recién descritos 4a-g se hicieron reaccionar con exceso de bencilamina y/o 2-aminoetanol en etanol a reflujo. Como mostraron los controles del avance de la reacción, la ciclocondensación con la bencilamina transcurrió entre 3.5 y 10 horas, y entre 1.5 y 6 horas con el 2-aminoetanol. Después de estos tiempos de reacción, el etanol se eliminó a presión reducida y los crudos de las reacciones se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice, aislándose, como sustancias sólidas y con rendimientos entre buenos y excelentes, las correspondientes hexahidrobenczo[f]pirazino[1,2-a]azepina-1,4-dionas 5a-g (84-93%) y 6a-g (70-94%).

Como se muestra en el Esquema 15, el proceso de ciclocondensación de 4a-g mediado por las dos aminas primarias usadas, que juegan simultáneamente el papel de agente nucleofílico y de ciclación, pero también de trampa del ácido clorhídrico que se genera, es el resultado de dos reacciones en cascada: la sustitución nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) del átomo de cloro del fragmento 1-(2-cloroacetilo), que produce el correspondiente carboxilato intermedio (designado como **A**), y la ciclocondensación intramolecular propiamente dicha, que en realidad es el resultado de una adición nucleofílica intramolecular del grupo amino secundario presente en **A** al carbonilo de la función éster, que va acompañada de la subsiguiente eliminación del grupo metoxilo; así fue como se logró la construcción efectiva del nuevo anillo de la piperazindiona presente en los productos tricíclicos diseñados 5a-g y 6a-g.

Como es habitual, la caracterización completa de las nuevas piperazindionas tricíclicas 5a-g y 6a-g se realizó por espectroscopia de infrarrojo (Anexos C1 y D1), espectrometría de masas de baja y alta resolución (Anexos C2, C3, D2, D3), y resonancia magnética nuclear monodimensional ( $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (Anexos C4 y D4)), y bidimensional homonuclear

( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, NOESY) y heteronuclear (HMBC (Anexos C5 y D5), HSQC (Anexos C6 y D6)).

**Esquema 15.** Mecanismo simplificado del proceso de ciclocondensación de los precursores **4a-g** mediado por la bencilamina y el 2-aminoetanol.



Con el análisis de los espectros de infrarrojo se identificaron las principales bandas de absorción que caracterizan a los nuevos compuestos tricíclicos (Anexos C1 y D1). Así, cuando se compararon los espectros de **5a-g** y **6a-g** con los de sus progenitores **4a-g**, se evidenció la desaparición de las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión del enlace  $\text{C}=\text{O}$  del grupo éster ( $1723\text{--}1777\text{ cm}^{-1}$ ), y de las presumibles vibraciones de flexión (aleteo) del enlace  $\text{C}-\text{Cl}$  ( $746\text{--}834\text{ cm}^{-1}$ ) y de tensión del grupo  $\text{CH}_2-\text{Cl}$  ( $1377\text{--}1385\text{ cm}^{-1}$ ), que son características en los espectros de **4a-g**. De otro lado, si en los espectros de **4a-g** la banda de absorción asociada a la vibración de tensión del carbonilo amídico ( $1630\text{--}1690\text{ cm}^{-1}$ ) se diferenciaba claramente de la del carbonilo del grupo éster ( $1723\text{--}1777\text{ cm}^{-1}$ ), en los espectros de **6** las bandas de absorción de los dos carbonilos lactámicos presentes en el nuevo anillo de la piperazindiona se solapan y se registran como una sola señal intensa, en el rango de  $1640\text{--}1650\text{ cm}^{-1}$ , en tanto que en los espectros de **5** estas dos bandas de absorción son ligeramente distinguibles y se registran en el rango de  $1674\text{--}1676\text{ cm}^{-1}$  y  $1644\text{--}1651\text{ cm}^{-1}$ , aunque para el derivado **5g** éstas se solapan y se registran como una sola señal intensa, en  $1651\text{ cm}^{-1}$ . Estos datos espectroscópicos corroboran, preliminarmente, la formación del ciclopéptido que se esperaba. Otras bandas de absorción características en los espectros de IR de **5** y **6** son las de las vibraciones de tensión del grupo  $\text{O}-\text{H}$  ( $3319\text{--}3461\text{ cm}^{-1}$ ), y las de las presumibles vibraciones de los enlaces  $\text{C}-\text{O}$  ( $1024\text{--}1066\text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{C}=\text{C}$  aromático ( $1448\text{--}$

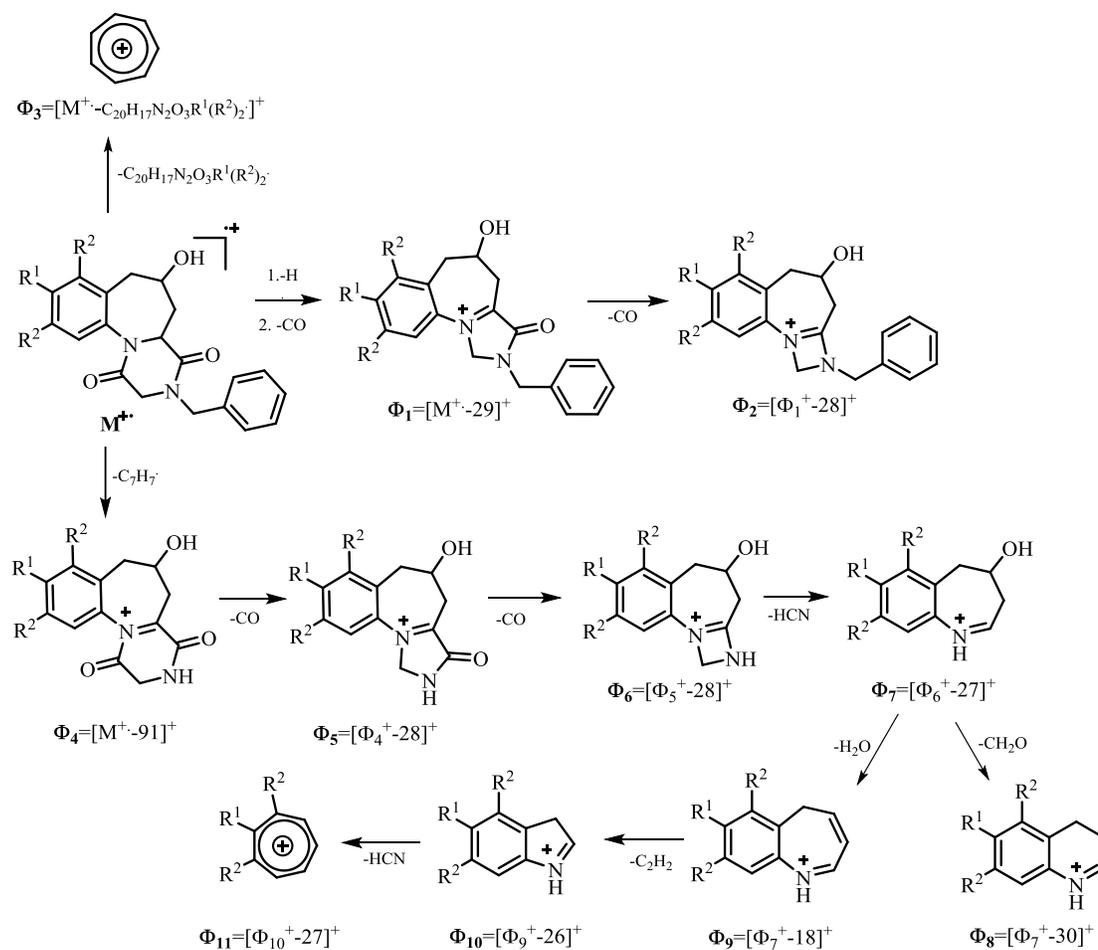
1510  $\text{cm}^{-1}$ ) y C–N (1226–1266  $\text{cm}^{-1}$ ). Los valores de los números de onda de las bandas de absorción en el infrarrojo para cada derivado se reportan en la parte experimental.

El análisis de **5a–g** y **6a–g** por espectrometría de masas de baja resolución también corroboró su formación, pues los picos de los iones moleculares registrados en los espectros de masas coinciden con la masa nominal de cada una de sus fórmulas condensadas (Anexos C2 y D2). Los ciclopéptidos **5a–g** fueron analizados por GC–MS (EI–70 eV), mientras que para **6a–g** no fue posible tal análisis, ya que debido a su alta polaridad éstos se retenían en la columna cromatográfica del cromatógrafo, y fue necesario, por tanto, recurrir a la técnica de espectrometría de masas de ionización por electrospray (ESI–MS).

En los espectros de masas de **5a–g** (IE, 70 eV, Anexo C2), se registran los iones moleculares de mediana y alta intensidades (60–100%), los cuales, para los derivados **5a** y **5b**, también representan al ión pico de base. En el Esquema 16 se proponen las posibles rutas de fragmentación que experimentan estos iones moleculares. Por la primera ruta de fragmentación los iones moleculares sufren la pérdida consecutiva de un átomo de hidrógeno y de una molécula de monóxido de carbono y generan el catión hexahidro benzo[*f*]imidazo[1,5-*a*]azepin–11–ilio  $\Phi_1$ , el cual, por la pérdida de una segunda molécula de CO, decae y da origen al catión de tipo tetrahidro–1*H*–benzo[*f*][1,3]diazeto[1,2-*a*]azepin–10–ilio  $\Phi_2$ . Por otra ruta de fragmentación, los iones moleculares sufren una ruptura bencílica y generan el catión tropilio  $\Phi_3$  ( $m/z = 91$ ), el cual es el ión pico de base para los derivados **5c–g**, y/o el catión de tipo hexahidro–1*H*–benzo[*f*]pirazino[1,2-*a*]azepin–12–io  $\Phi_4$ . La pérdida sucesiva de dos moléculas de CO desde el catión  $\Phi_4$ , condiciona la aparición de los correspondientes cationes  $\Phi_5$  y  $\Phi_6$ . Posteriormente, el catión  $\Phi_6$  pierde una molécula de ácido cianhídrico y se transforma en el catión 4–hidroxi–4,5–dihidro–3*H*–benzo[*b*]azepin–1–io  $\Phi_7$ , el que, a su vez, decae por dos canales de fragmentación: por el primero pierde una molécula de formaldehído y se transforma en el correspondiente catión dihidroquinolinio  $\Phi_8$ , mientras que por el segundo pierde una molécula de agua para generar el catión 5*H*–benzazepinio  $\Phi_9$ . A partir del catión  $\Phi_9$ , por la pérdida de una molécula de acetileno, se genera el catión 3*H*–

indol-1-in  $\Phi_{10}$ , que, finalmente, por la pérdida de una molécula de ácido cianhídrico, se transforma en el catión tropilio funcionalizado  $\Phi_{11}$ .

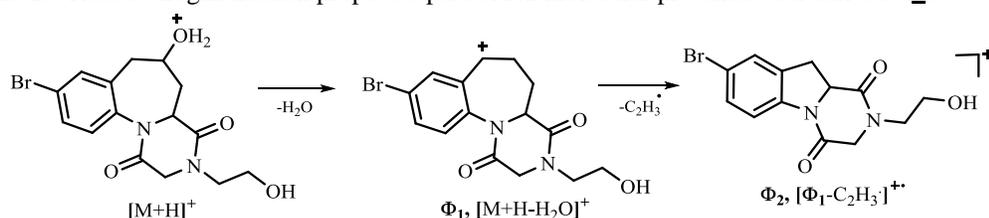
**Esquema 16.** Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 3-bencil-6-hidroxi-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[*f*]pirazino[1,2-*a*]azepina-1,4-dionas **5a-g**.



Como ya se mencionó anteriormente, los productos **6a-g** fueron analizados por espectrometría de masas de ionización por electrospray (ESI-MS), usando como analizador una trampa iónica. La toma de los espectros se realizó en el modo positivo (Anexo D2), y de esta manera se registraron en el *full scan* los principales iones-aductos que fueron reportados en la parte experimental. El ión pico de base para todos los compuestos correspondió al aducto formado entre la molécula analizada más un catión de sodio  $[M+Na]^+$ , mientras que el segundo ión más intenso fue para el dímero de la molécula analizada más un catión de

sodio  $[2M+Na]^+$ . Por otra parte, cuando el ión molecular protonado  $[M+H]^+$  de baja y mediana intensidades (1–26%) se fragmenta, éste pierde una molécula de agua y se transforma en el catión secundario de tipo 1,4-dioxohexahidrobenczo[*f*]pirazino[1,2-*a*]azepin-7-ilio  $\Phi_1$ . En el caso de la fragmentación del ión molecular protonado del derivado **6e**, además del pico del catión  $\Phi_1$ , se observa otro pico de mediana intensidad (17%), que resulta de la pérdida de un radical vinilo a partir del carbocatión  $\Phi_1$ , el que presumiblemente puede corresponder a un catión radical de tipo 8-bromo-2-(2-hidroxietyl)hexahidropirazino [1,2-*a*]indol-1,4-dionio  $\Phi_2$  (Esquema 17).

**Esquema 17.** Ruta de fragmentación propuesta para el ión molecular protonado del derivado **6e**.



El análisis por espectrometría de masas de alta resolución de **5a–g** y **6a–g** proporcionó las masas exactas y las correspondientes fórmulas condensadas de los iones moleculares de esta serie de compuestos (Anexos C3 y D3), estos valores se encuentran reportados en la parte experimental.

Mediante el análisis de los espectros de RMN  $^1H$  de los nuevos derivados tricíclicos tomados en  $CDCl_3$  (derivados **5a–e**) y en  $DMSO-d_6$  (derivados **5f**, **5g** y **6a–g**), se evidenció la presencia de las señales correspondientes a los seis protones del anillo azepínico, las dos señales generadas por los dos protones diastereotópicos del nuevo anillo de la piperazindiona, así como las señales de los protones aromáticos del anillo benzazepínico, y, en el caso de los espectros tomados en  $DMSO-d_6$ , la señal generada por el protón del grupo hidroxilo en C-6. Adicionalmente, se observaron las señales correspondientes a los protones de cada uno de los sustituyentes que está conectado al nitrógeno piperazindiónico N-3, que en el caso de **5a–g**, son las dos señales asociadas a los protones diastereotópicos N- $CH_AH_B$  y las señales de los cinco protones aromáticos del fragmento bencílico, mientras que en los espectros de **6a–g** son las tres nuevas señales que en conjunto integran para cinco protones, los cuales

corresponden a los cuatro protones metilénicos y al protón del nuevo grupo hidroxilo del fragmento 3-(2-hidroxietilo). Finalmente, en todos los espectros no se registró el singulete que era generado por los protones del grupo metoxicarbonilo, con lo cual se corroboró la realización exitosa del proceso de ciclocondensación de los precursores **4a-g**.

Antes de presentar la discusión sobre la asignación de las señales de los protones alifáticos y de los protones hidroxílicos recién mencionados (los protones aromáticos se excluyen porque no aportan nada significativo a la discusión), es pertinente anotar que una parte de ellas se registra como multiplete y/o como señales ensanchadas no bien resueltas debido, posiblemente, a la similitud de los valores de las constantes de acoplamiento de los protones que están en resonancia y/o por la viscosidad del disolvente empleado (en el caso del DMSO- $d_6$ ), razón por la cual, para esas señales no se pudieron determinar sus constantes de acoplamiento. Sin embargo, la asignación inequívoca de cada una de ellas fue corroborada con ayuda de los espectros de correlaciones homonuclear COSY y heteronuclear HMBC y HSQC.

La asignación de todas las señales se hizo teniendo en cuenta el orden de su aparición en los respectivos espectros, en la dirección de campo alto hacia campo bajo. Así, las primeras señales que aparecen en los espectros de las dos series de derivados corresponden a las generadas por los protones diastereotópicos 5- $H_{ax}H_{eq}$ . En la mayoría de los espectros, la señal del protón 5- $H_{ax}$  se registra como un multiplete en el rango de 1.89–2.09 ppm, mientras que en el espectro del derivado **5d**, éste resuena como un doblete de dobletes de dobletes centrado en 1.98 ppm y con una constante de acoplamiento geminal de 13.1 Hz y dos constantes de acoplamiento de tipo axial-axial con los protones vecinos 4a- $H_{ax}$  (12.2 Hz) y 6- $H_{ax}$  (9.5 Hz), en tanto que en el espectro de **6d** resuena como un aparente triplete de dobletes con constantes de acoplamiento de 12.9 Hz y 10.4 Hz. En los espectros de **5a-c**, **5e-g**, **6a,b** y **6e-g**, entre 2.23 y 2.58 ppm, se registra la señal del protón 5- $H_{eq}$  como un doblete ancho con una única constante de acoplamiento de 12.1–13.2 Hz, mientras que en el espectro de **5d** se registra como un doblete de dobletes de dobletes centrado en 2.53 ppm y con una constante de acoplamiento geminal de 13.1 Hz y dos constantes de acoplamiento vecinal de tipo axial-ecuatorial con los protones 4a- $H_{ax}$  (2.3 Hz) y 6- $H_{ax}$  (1.9 Hz), en tanto que en el espectro de

**6c** se registra como un doblete de dobletes centrado en 2.23 ppm y con una constante de acoplamiento geminal de 12.6 Hz y una constante de acoplamiento vecinal de tipo axial-ecuatorial de 2.9 Hz, y, finalmente, en el espectro de **6d** se registra como un multiplete en el rango de 2.19–2.21 ppm.

A continuación, en el intervalo de 2.46–3.09 ppm, aparecen las señales de los protones diastereotópicos 7-H<sub>ax</sub>/7-H<sub>eq</sub>, las cuales, en los espectros de **5g** y **6a–c** se registran como dos multipletes que se solapan, pero que en conjunto integran para dos protones; en los espectros de los derivados **5e** y **6g** la señal del protón 7-H<sub>ax</sub> también se registra como un multiplete en los rangos de 2.93–2.98 y 2.70–2.76 ppm, respectivamente, mientras que en los espectros de los restantes derivados se registra como un doblete de dobletes centrado entre 2.46 y 2.98 ppm y con una constante de acoplamiento geminal de 13.3–13.8 Hz y otra vecinal de 10.7–11.2 Hz con el protón metínico 6-H; asimismo, en los espectros de los derivados **5a–f** y **6d–g** la señal del protón 7-H<sub>eq</sub> se registra como un doblete centrado entre 2.82 y 2.97 ppm y con una constante de acoplamiento de 13.3–13.8 Hz.

Desplazadas a campo más bajo, en los espectros de la serie **6**, aparecen las señales que fueron asignadas a los cuatro protones metilénicos del fragmento 3-(2-hidroxietilo): primero, entre 3.25–3.41 ppm, aparece un multiplete que se solapa con la señal del agua presente en el disolvente (DMSO-*d*<sub>6</sub>), el cual fue asignado al protón identificado como 1'-H<sub>B</sub>, y, seguidamente, entre 3.49–3.62 ppm, un segundo multiplete que integra para tres protones y que fue asignado a los protones identificados como 1'-H<sub>A</sub> y 2'-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>. Asimismo, en los espectros de los derivados **5** y **6**, en el rango de 3.46–3.71 ppm, y/o ligeramente desplazada a campo más bajo, en el rango de 3.72–3.93 ppm, también como multiplete, se registra la señal del protón metínico 6-H.

A continuación de las señales recién descritas aparecen la del protón azepínico 4a-H y las de los dos protones 2-H<sub>A</sub> y 2-H<sub>B</sub> del nuevo anillo de la piperazindiona. En los espectros de los derivados **6a,b** y **6e–g**, la señal del protón 4a-H se registra como un doblete ancho centrado entre 3.76 y 3.85 ppm y con una constante de acoplamiento de tipo axial-axial de 11.9–12.6 Hz con el protón 5-H<sub>ax</sub>, mientras que en el espectro del derivado **6d** se registra como un

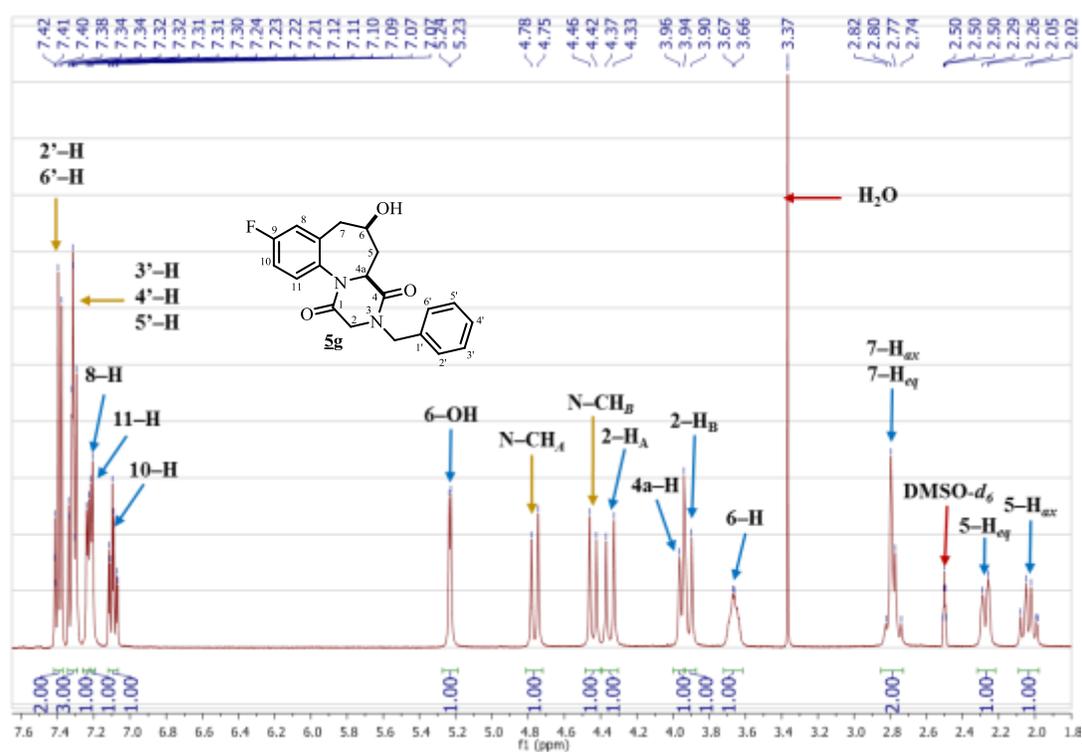
doblete de dobletes centrado en 3.73 ppm y con una constante de acoplamiento de 12.8 Hz con el protón 5-H<sub>ax</sub> y otra de tipo axial-ecuatorial de 2.0 Hz con el protón 5-H<sub>eq</sub>; este mismo protón, en el espectro del derivado **6c**, resuena como un multiplete localizado en el rango de 3.75–3.78 ppm. De manera similar, en los espectros de los derivados **5a**, **5b**, **5d** y **5e**, la señal de 4a-H se registra como un doblete de dobletes centrado entre 4.04 y 4.07 ppm, y con valores de las constantes de acoplamiento muy parecidos a los recién reportados para el protón homólogo de la serie **6**; la señal de este mismo protón, en el espectro del derivado **5g**, se registra como un doblete ancho centrado en 3.95 ppm ( $J = 11.9$  Hz), y como un multiplete en los espectros de los derivados **5c** ( $\delta = 4.03$ – $4.08$  ppm) y **5f** ( $\delta = 3.84$ – $4.01$  ppm). Por su parte, las señales de los protones 2-H<sub>A</sub> y 2-H<sub>B</sub> del anillo de la piperazindiona se registran como dobletes (excepto para el derivado **5f**, en cuyo espectro la señal de 2-H<sub>B</sub> se solapa con el multiplete del protón 4a-H) con constantes de acoplamiento de 17.4–17.7 Hz, siendo el protón 2-H<sub>B</sub> el que resuena a campo más alto, en los rangos de 3.84–4.01 ppm (en los espectros de la serie **5**), y 4.03–4.06 ppm (en los espectros de la serie **6**), en tanto que el protón 2-H<sub>A</sub> lo hace a campo ligeramente más bajo, en los rangos de 4.06–4.35 ppm (en los espectros de la serie **5**), y 4.46–4.49 ppm (en los espectros de la serie **6**).

Después de las señales de los tres últimos protones recién descritas, aparecen, en los espectros de la serie **5**, las señales de los protones bencílicos N-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, y en los espectros de la serie **6**, la señal del protón hidroxílico 2'-OH del fragmento 3-(2-hidroxietilo); las señales de los protones bencílicos se registran como dobletes con una constante de acoplamiento de 14.4–14.9 Hz, siendo el protón N-CH<sub>B</sub> el que resuena a campo más alto, entre 4.43 y 4.46 ppm, y el protón N-CH<sub>A</sub> el que resuena a campo más bajo, entre 4.75 y 4.90 ppm. Por su parte, la señal del protón del hidroxilo terminal 2'-OH se registra como un triplete centrado entre 4.83 y 4.84 ppm y con una constante de acoplamiento de 5.3–5.5 Hz con el protón identificado como 1'-H<sub>A</sub>; la excepción la constituye el derivado **6g**, en cuyo espectro se registra como un multiplete en el rango de 4.82–4.84 ppm.

La última señal de interés es la del protón del hidroxilo 6-OH, la cual, en los espectros de las series **5** y **6**, se registra como un doblete centrado entre 5.14 y 5.53 ppm y con una constante

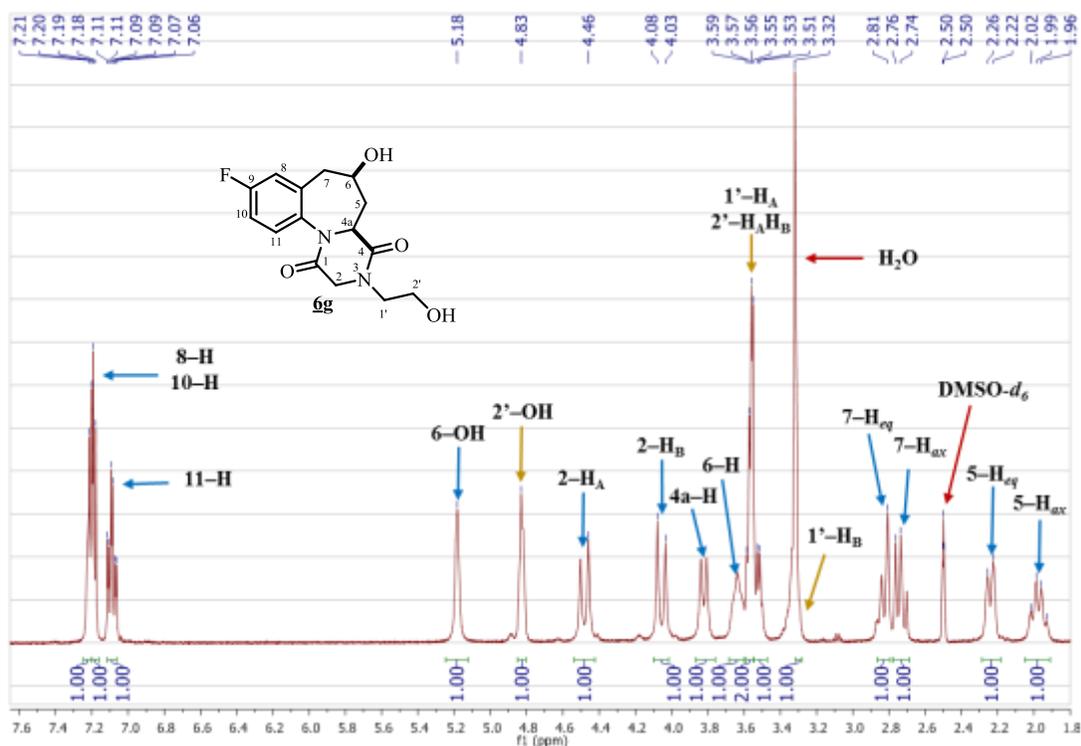
de acoplamiento de 2.8–3.8 Hz con el protón metínico 6–H; la excepción la constituye el derivado **6g**, en cuyo espectro se registra como un singlete ancho centrado en 5.18 ppm. Todas las anteriores señales y sus respectivas asignaciones se pueden visualizar en los espectros de los derivados fluorados **5g** y **6g**, que se escogieron como modelo y que se reproducen en las Figuras 23 y 24.

**Figura 23.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del 9-flúor-3-bencil-6-hidroxi-3-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenzo [f]pirazino[1,2-*a*] azepina-1,4-diona **5g**. (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).



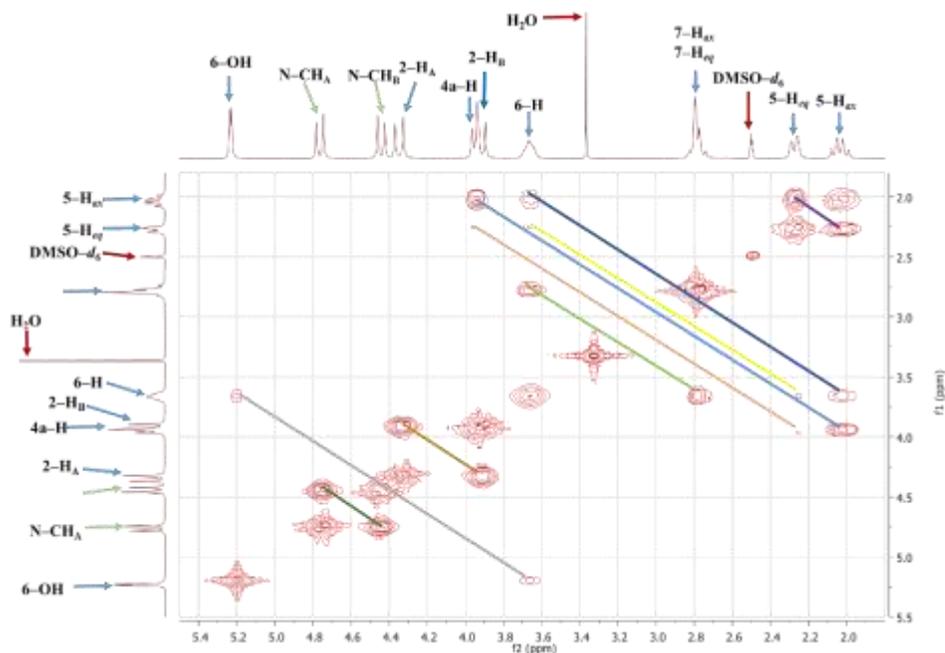
Como ya se anotó, todas las asignaciones de los protones de los nuevos dipéptidos tricíclicos **5a-g** y **6a-g** fueron corroboradas inequívocamente con los espectros de correlación homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC. A modo de ilustración, en las Figuras 25 y 26 se reproducen expansiones de la zona de campos intermedio y alto de los espectros COSY de los derivados fluorados **5g** y **6g**, en las que se resaltan con líneas de diferentes colores las correlaciones a dos y tres enlaces que se presentan entre los diferentes protones alifáticos de estos dos derivados.

**Figura 24.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del 9-flúor-6-hidroxi-3-(2-hidroxi-etil)-2,3,4a,5,6,7-hexahidro benzo[f]pirazino[1,2-*a*]azepina-1,4-diona **6g**. (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

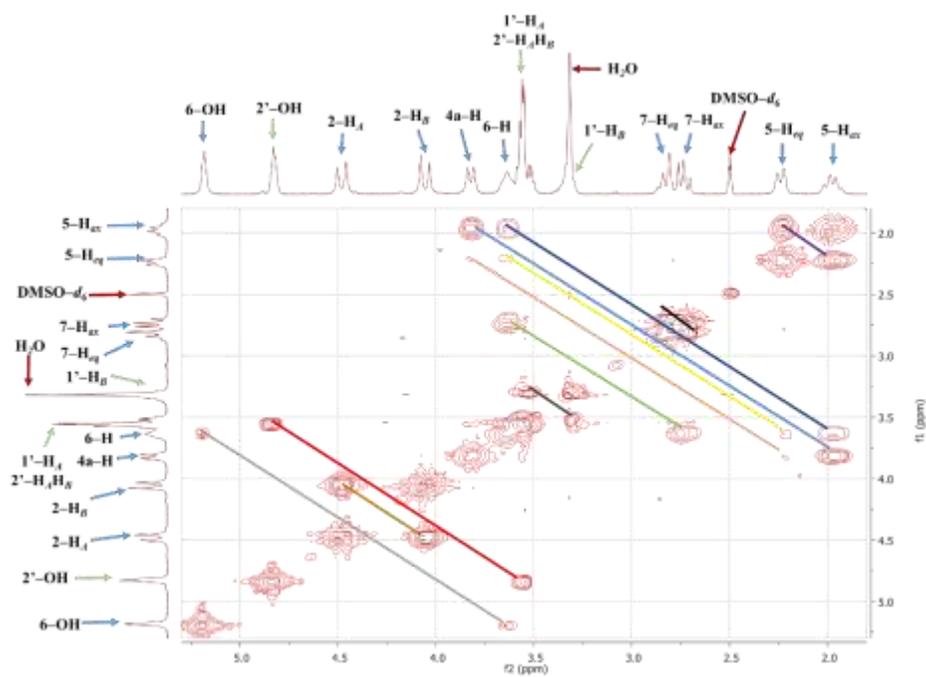


Un análisis más detallado de las correlaciones que por separado presenta cada uno de los protones metínicos 4a-H y 6-H con el protón 5-H<sub>eq</sub> en los espectros COSY de los derivados **5g** y **6g** (contornos muy pequeños unidos con las líneas rosada y amarilla, respectivamente) permite desvelar y corroborar, al mismo tiempo, que los acoplamiento entre dichos protones son muy débiles, y, en consecuencia, los valores de sus constantes de acoplamiento también deben ser pequeños o muy cercanos al cero. Es por esta razón, quizás, que en la mayoría de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los derivados **5** y **6**, la señal del protón 5-H<sub>eq</sub> se registra como un doblete ancho, el cual está asociado exclusivamente al desdoblamiento que experimenta con su protón geminal. Ahora bien, si se asocia la ausencia completa y/o la casi nula presencia de los correspondientes acoplamiento entre los protones en cuestión con la mutua disposición espacial que ellos ocupan dentro de la molécula, entonces, se puede inferir que los valores de los ángulos diedros entre los dos conjuntos de protones H-C<sub>6</sub>-C<sub>5</sub>-H<sub>eq</sub> y H-C<sub>4a</sub>-C<sub>5</sub>-H<sub>eq</sub> son cercanos a 90°.

**Figura 25** Expansión de la zona de campos intermedio y alto del espectro COSY de la 3-bencil-9-flúor-6-hidroxi-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[f]pirazino[1,2-a]azepina-1,4-diona **5g**



**Figura 26.** Expansión de la zona de campos intermedio y alto del espectro COSY de la 9-flúor-6-hidroxi-3-(2-hidroxietyl)-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[f]pirazino[1,2-a]azepina-1,4-diona **6g**.



Que los ángulos diedro entre los protones que se están tratando tengan valores cercanos a  $90^\circ$ , sólo es factible siempre y cuando sus mutuas disposiciones dentro la molécula sea *cis*-axial-ecuatorial (del mismo lado del plano del anillo), y esto es efectivamente lo que se registra en los espectros NOESY, tal como se puede apreciar en las expansiones de la zona alifática de los espectros de los derivados fluorados **5g** y **6g** que se reproducen en las Figuras 27 y 28. En las expansiones de estos espectros se observan dos cross-peaks intensos entre cada una de las señales de 6-H y 4a-H con la señal de 5- $H_{eq}$  (líneas continuas de color verde y amarillo), pero ningún cross-peak con la señal del protón 5- $H_{ax}$ , lo cual es un claro indicativo de que la mutua disposición de 6-H y 4a-H con respecto de 5- $H_{eq}$  es *cis*-axial-ecuatorial, pero *trans*-axial-axial con respecto de 5- $H_{ax}$ . De igual manera, la disposición *cis*-axial-axial entre los protones 6-H y 4a-H, de un lado, y 7- $H_{ax}$  y 5- $H_{ax}$ , de otro lado, quedan determinadas por los cross-peaks que se observan entre sus señales (líneas de color negra y café).

De lo anterior se deduce que la disposición del grupo hidroxilo en C-6 es ecuatorial, como en las moléculas de sus precursores, y que, en solución, el anillo azepínico de los nuevos sistemas tricíclicos desarrollados adopta una conformación cercana a la de silla. La conformación que adopta el nuevo anillo de la piperazindiona es más difícil de determinar con los espectros de correlación espacial NOESY, por lo que es necesario realizar estudios adicionales, especialmente, de difracción de rayos X, para corroborarla. Sin embargo, si se tiene en consideración el cross-peak que se registra en los espectros NOESY de **5g** y **6g** entre las señales de los protones diastereotópicos 2- $H_A$  y 5- $H_{ax}$  (presumible disposición espacial *cis*-axial-axial entre ellos), y el hecho ya comprobado de que en muchos de los derivados del sistema de la 2,5-dicetopiperazina que han sido estudiados por difracción de rayos X, el anillo adopta, por lo general, una conformación plana o de tipo bote, con una diferencia de energía muy pequeña entre ambas conformaciones,<sup>45</sup> entonces, es muy probable que, en solución, el anillo de la piperazindiona de los derivados tricíclicos **5g** y **6g**, en particular, y de todos los demás isómeros de la serie **5** y **6** desarrollada, en general, también adopte una conformación de tipo bote.

Figura 27. Expansión de la zona alifática del espectro NOESY del derivado **5g**.

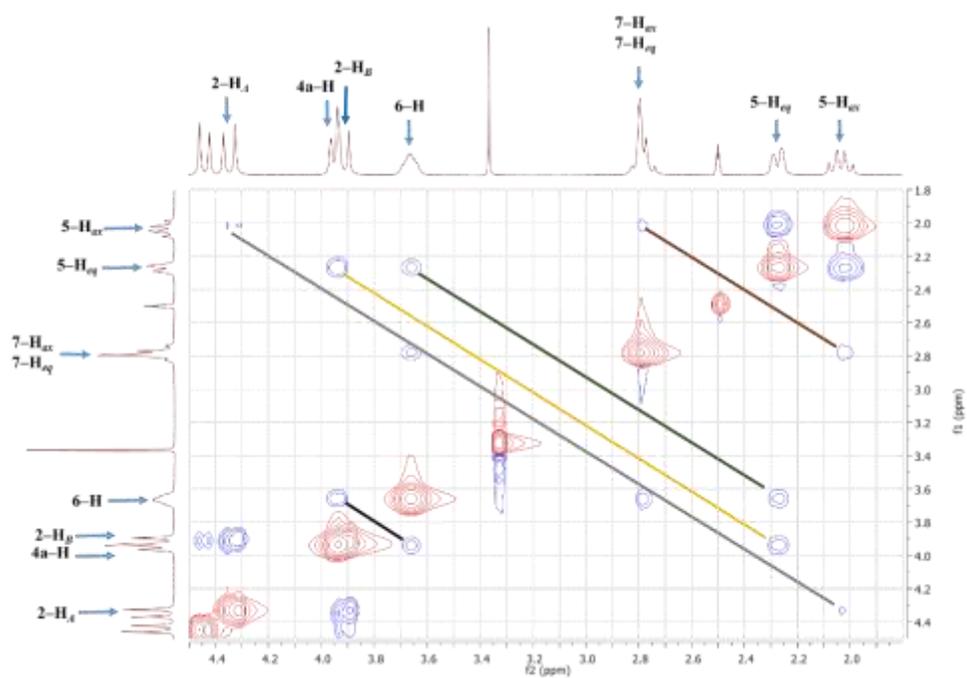
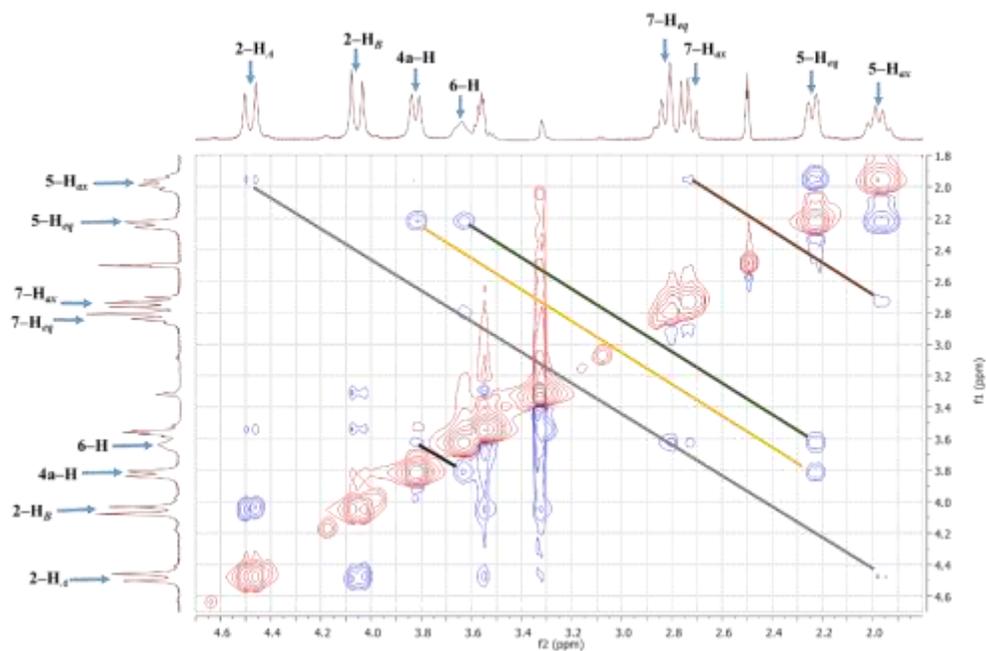
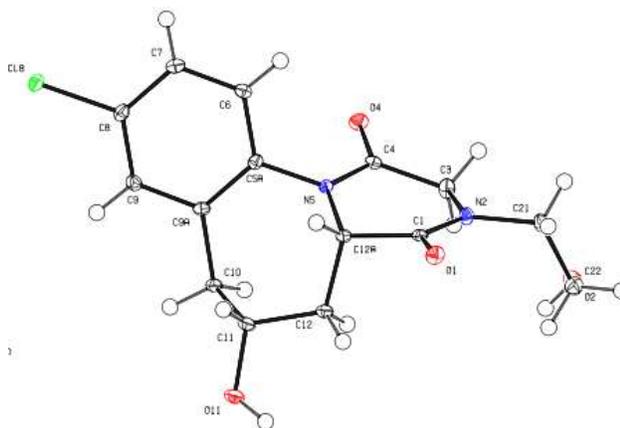


Figura 28. Expansión de la zona alifática del espectro NOESY del derivado **6g**.



La disposición *cis*-axial-axial de los protones 6-H/4a-H y 7-H<sub>ax</sub>/5-H<sub>ax</sub> (que determinan la conformación de tipo silla del anillo azepínico), así como la disposición *cis*-axial-axial de los protones 2-H<sub>A</sub>/5-H<sub>ax</sub> en las moléculas de los nuevos dipéptidos tricíclicos **5** y **6**, quedó establecida mediante la resolución por difracción de rayos X de monocristal del derivado **6f**, tal como se aprecia en el diagrama ORTEP que se reproduce en la Figura 29; de esta estructura resuelta también se puede inferir que la conformación del anillo de la piperazindiona no es plana y que se acerca más a la de tipo bote.

**Figura 29.** Diagrama ORTEP de la 9-cloro-6-hidroxi-3-(2-hidroxietyl)-2,3,4a,5,6,7-hexahidro benzo[*f*]pirazino[1,2-*a*]azepina-1,4-diona **6f**.



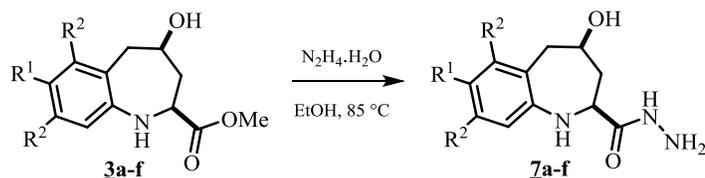
## 5.6 PREPARACIÓN DE LAS *cis*-4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1H-BENZO[*b*]AZEPINA-2-CARBOHIDRAZIDAS **7a-f**

Analizando nuevamente los elementos estructurales que poseen los alfa-amino-ésteres **3a-g**, se advierte que su función éster de carácter electrofílico podría ser transformada fácilmente a una función de carácter nucleofílico, la que, a su vez, en conjunción con su grupo amino secundario endocíclico podría hacerse reaccionar con reactivos electrofílicos y así completar la construcción de una segunda clase de sistema tricíclico polinitrogenado de la benzo-1-azepina, como el que constituye el segundo objetivo de este Trabajo de Investigación. Con esta idea en mente, se realizó la síntesis de las 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*b*]azepino-2-carbohidrazidas **7a-f**, como los precursores apropiados de ese nuevo

sistema tricíclico diseñado, mediante el tratamiento de **3a-g** con exceso de hidrazina monohidratada en etanol a reflujo (Esquema 18).

Los controles del avance de las reacciones por cromatografía en capa fina revelaron que al cabo de 1–3 h cada uno de los alfa-amino-ésteres de partida se había consumido en su totalidad y que, en cada caso, se había formado un único producto nuevo. Después de que el disolvente y el exceso de hidracina fueron eliminados a presión reducida, quedó un crudo sólido que fue recristalizado de cloroformo-etanol. De esta manera se obtuvieron las carbohidrazidas intermedias **7a-f** con rendimientos del 75 al 92%.

**Esquema 18.** Síntesis de las 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carbohidrazidas **7a-f**.



La caracterización de todas las carbohidrazidas **7a-f** se realizó principalmente por espectroscopia de infrarrojo (Anexo E1) y espectrometría de masas de baja resolución (ESI-MS) (Anexos E2 y E3); por no considerarlo completamente necesario, la caracterización por  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN (Anexo E4) sólo se realizó para el compuesto **7f**.

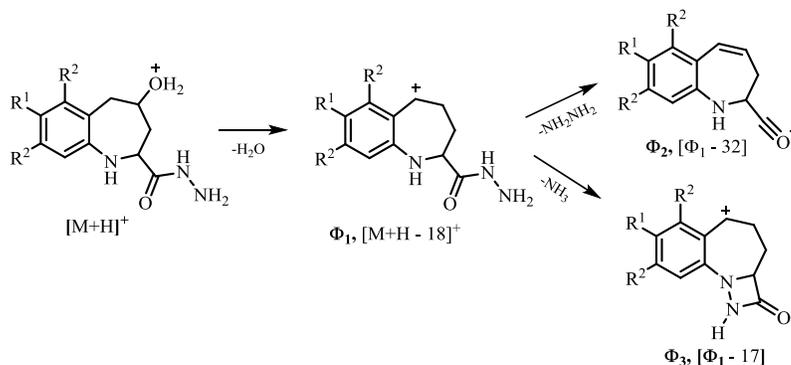
El análisis por espectroscopia de infrarrojo (Anexo E1) evidencia, en primera instancia, que la banda de vibración de tensión del grupo carbonilo, que en los espectros de los amino-ésteres precursores aparecía en el rango de 1723–1777  $\text{cm}^{-1}$ , ahora se encuentra desplazada hacia menores valores de onda, registrándose en el rango de 1653–1686  $\text{cm}^{-1}$ , este cambio en los valores de onda es un claro indicativo de que ocurrió la sustitución del grupo metoxilo por el grupo de la hidrazina. Otras bandas que confirman la formación de **7a-f** son las vibraciones de tensión de los enlaces N–H del grupo amino primario, la banda de absorción asociada a la vibración del grupo amino secundario enlazado directamente al grupo carbonilo y la vibración de tensión del enlace sencillo N–N. La correcta asignación de cada una de estas bandas de absorción se hizo tomando como referencia los valores asignados por Mitsuo Mashima, en 1961,<sup>76</sup> a estos grupos funcionales, así: las bandas de vibración de tensión

simétrica y asimétrica del grupo amino primario aparecen en los intervalos de 3285–3315 y 3157–3196  $\text{cm}^{-1}$ ; la vibración del enlace N–H del grupo amino secundario de la hidrazida se encuentra ubicada en 3227–3269  $\text{cm}^{-1}$ ; por su parte, la banda asociada a la vibración de tensión del enlace N–N se encuentra en el rango de 1107–1169  $\text{cm}^{-1}$ . En el caso exclusivo del compuesto **7a**, las bandas de vibración de los grupos  $\text{NH}_2$  y  $\text{NH}$  de la función hidrazida se solapan y, por eso, se registran como una única banda ancha entre 3239 y 3324  $\text{cm}^{-1}$ . Otras bandas de absorción características en los espectros de IR de los productos **7**, y que también son características en los espectros de los precursores, son las de las vibraciones de tensión de los grupos O–H y N–H del anillo azepínico y las de las vibraciones de los presumibles enlaces C–O, C=C aromático y C–N. Los valores de los números de onda de estas bandas de absorción para cada derivado se reportan en la parte experimental.

Las carbohidrazidas **7a–f** fueron analizadas por espectrometría de masas de ionización por electrospray (ESI–MS), usando un analizador de trampa iónica. La toma de los espectros se realizó en el modo positivo (Anexo E2), y de esta manera se registraron los principales iones en el *full scan*. El ión pico de base para los compuestos **7a** y **7d–f** correspondió al aducto formado entre la molécula analizada más un catión de sodio  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , mientras que para los compuestos **7b,c**, el ión pico de base correspondió al ión molecular protonado  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; otros iones registrados fueron los aductos  $[\text{M}+\text{K}]^+$ ,  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$  y  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ . Cuando el ión molecular protonado  $[\text{M}+\text{H}]^+$  se fragmenta (Anexo E3) pierde una molécula de agua y genera un catión secundario de tipo 2–(hidrazinocarbonil)tetrahidro–1*H*–benzo[*b*]azepin–4–ilio  $\Phi_1$ , el cual, por pérdida de hidrazina y amoniaco, genera los correspondientes cationes ((2,3–dihidro–1*H*–benzo[*b*]azepin–2–il)metilidin)oxonio  $\Phi_2$  y 2–oxo–hexahidrobenczo[*f*][1,2] diazeto[1,4–*a*]azepin–4–ilio  $\Phi_3$  (Esquema 19).

Como ya se mencionó sólo el compuesto **7f** fue analizado por RMN de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (Anexo E4) unidimensional, y para la correcta asignación de todas las señales registradas en los espectros se utilizaron los experimentos DEPT–135 (Anexo E5) y HMBC (Anexo E6). En la Figura 30 se reproduce el espectro de protones de este compuesto, en el que se muestran las asignaciones inequívocas para todos los protones presentes en la molécula.

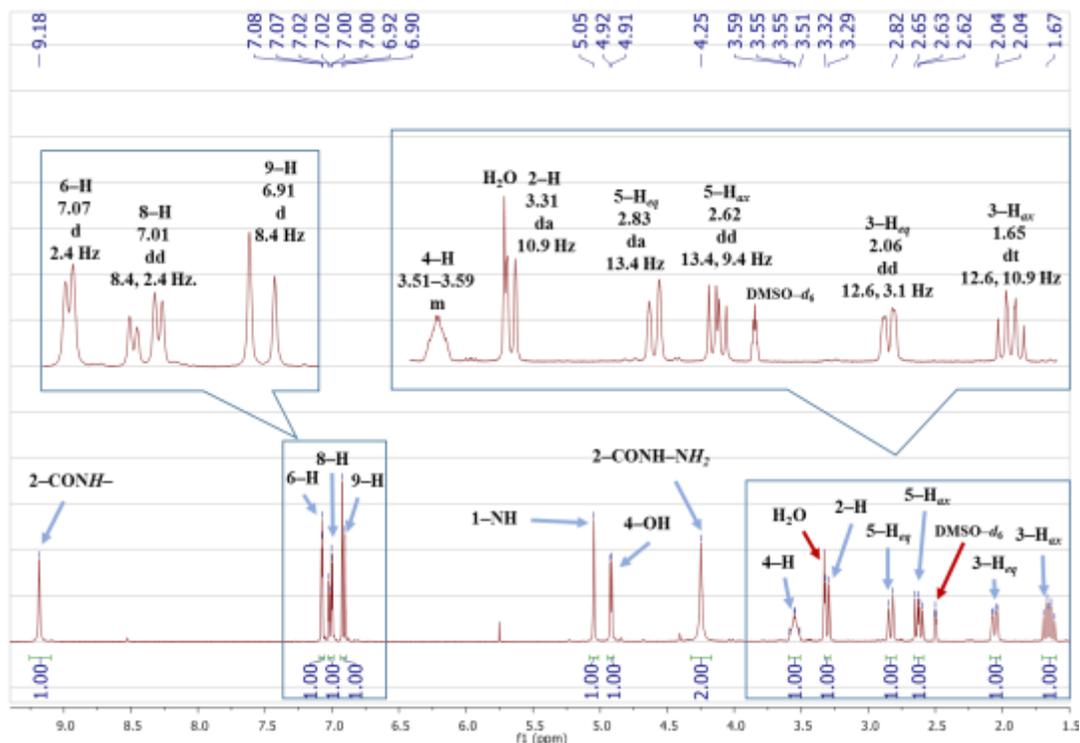
**Esquema 19.** Ruta de fragmentación propuesta para el ión molecular protonado de las 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepino-2-carbohidrazidas **7a-f**.



Lo más relevante en el espectro es la ausencia del singulete que era generado por los protones del grupo metoxilo, y la aparición, en su lugar, de dos nuevos singuletes que en conjunto integran para los tres protones del fragmento carbohidrazida; el primero de ellos, ubicado en 4.25 ppm, fue asignado a los protones del grupo  $NH_2$  terminal, mientras que el segundo, que se registra a campo mucho más bajo, en 9.18 ppm, fue asignado al protón de la agrupación CONH. Estos dos singuletes constituyen la evidencia irrefutable de la completa transformación del precursor **3f** a la carbohidrazida **7f**. Por otra parte, al comparar los valores de las constantes de acoplamiento entre el protón metínico 2-H y los protones vecinales 3- $H_{ax}H_{eq}$ , así como los valores de las constantes de acoplamiento que presentan los protones 3- $H_{ax}H_{eq}$  y 5- $H_{ax}H_{eq}$  con el protón metínico 4-H en el espectro de **7f** (ver expansiones de las señales en la parte superior del espectro) con aquellos que se registran en el espectro del precursor **3f** (ver parte experimental), se constata que son valores muy similares, lo cual es un claro indicativo de que la estereoquímica de la hidrazida **7f** es la misma que la de su precursor **3f**, es decir, la mutua disposición de los grupo 2- $CONHNH_2$  y 4-OH continúa siendo *cis*-ecuatorial-euatorial.

Como se esperaba, en el espectro de RMN  $^{13}C$  de **7f** (Anexo E4) se registraron 11 señales, que corresponden al mismo número de señales que posee su precursor **3f**, exceptuando, claro está, la señal del carbono del grupo metoxicarbonilo (en 53.0 ppm), y con valores de desplazamiento químico muy similares (ver parte experimental).

**Figura 30.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 7-cloro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepino-2-carbohidrazida **7f**. ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz).



### 5.7 SÍNTESIS DE LAS 6-HIDROXI-4a,5,6,7-TETRAHIDROBENZO[*f*][1,2,4]TRIAZINO[4,5-*a*]AZEPIN-4(3*H*)-ONAS **8a-f** Y LAS 1,2,5,6-TETRAHIDRO-3*H*-2,5-METANOBENZO[*e*][1,4]OXAZOCIN-3-ONAS **8'a-f**.

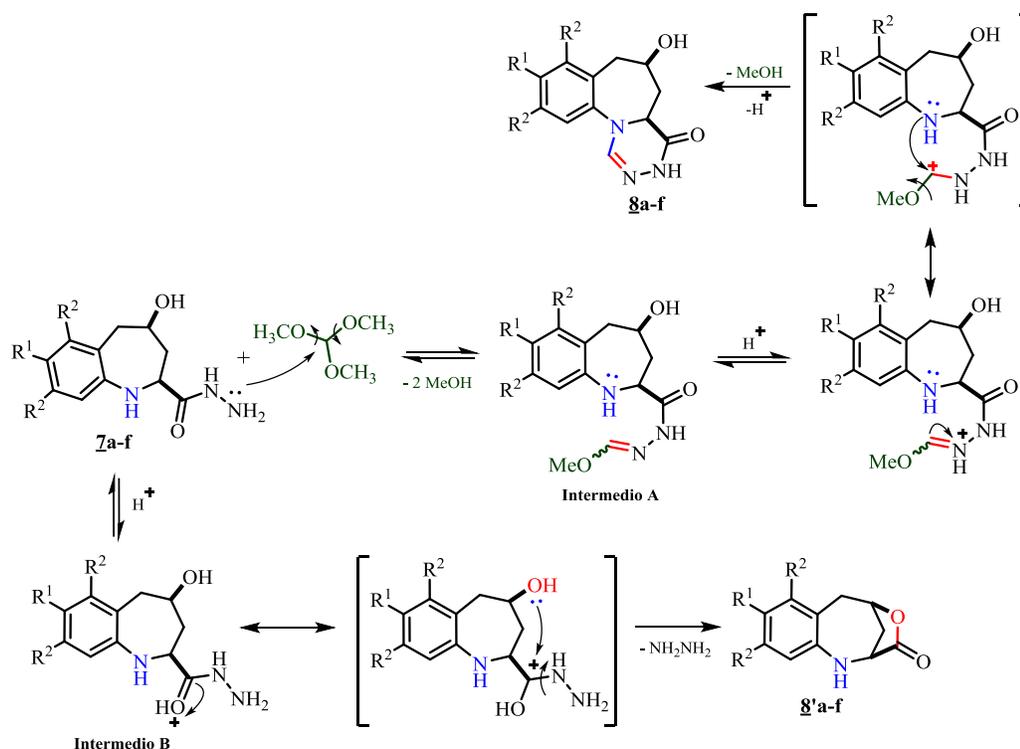
En esta última etapa de la síntesis se llevó a cabo la construcción del nuevo sistema tricíclico de la 6-hidroxi-4a,5,6,7-tetrahidrobenzo[*f*][1,2,4]triazino[4,5-*a*]azepin-4(3*H*)-ona **8**, con lo cual se cumplió el segundo gran objetivo de este Trabajo de Investigación. Para ello, las carbohidrazidas **7a-f** se sometieron a un proceso de ciclocondensación con un exceso del reactivo electrofílico ortoformiato de metilo; las reacciones se realizaron en tolueno a reflujo y en la presencia de ácido *p*-toluenosulfónico como catalizador. En estas condiciones de reacción se observó la formación de dos nuevos productos, quedando sin reaccionar, en todos los casos, una pequeña fracción de la correspondiente carbohidrazida de partida (control por CCF). Después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice de los

crudos de reacción, se obtuvieron los productos de ciclocondensación esperados **8a-f**, como sólidos blancos y con rendimientos entre bajos a moderados (33 al 60%). Adicionalmente, como productos minoritarios, fueron aisladas unas sustancias sólidas, cuyo análisis reveló que se trataba de las 1,2,5,6-tetrahidro-3*H*-2,5-metanobenzo[*e*][1,4]oxazocin-3-onas **8'a-f**; estos nuevos compuestos se obtuvieron con rendimientos entre el 10 al 26%.

Como se muestra en el Esquema 20, los procesos competitivos de ciclación intramolecular que derivan en la formación de los productos **8** y **8'** son promovidos simultáneamente por el catalizador ácido que está presente en el medio de la reacción. La formación del producto esperado **8** se da como consecuencia de la condensación inicial del amino terminal de la carbohidrazida con el ortoformiato de metilo, que resultó en la generación del correspondiente 2-carbonilformohidrazonato de metilo (intermedio **A**), el cual al ser activado por protonación sufre, a continuación, la ciclación intramolecular (adición-eliminación) promovida por el grupo amino secundario endocíclico. De los rendimientos obtenidos para los productos **8** se infiere que el proceso de ciclocondensación se ve favorecido cuando el sustituyente R<sup>1</sup> es un metilo o un metoxilo (rendimientos del 53 y 60%, respectivamente), y transcurre con más dificultad cuando R<sup>1</sup> es un halógeno (rendimientos del 33 y 35%); esto indica que la ciclocondensación es dependiente del grado de basicidad del nitrógeno endocíclico, que es el agente nucleofílico encargado de realizar la etapa determinante del proceso mismo.

A su vez, la formación de los productos colaterales **8'a-f** se podría explicar asumiendo que una parte de las carbohidrazidas que intervienen en la reacción se protona en el carbonilo hidrazídico (intermedio **B**) antes de reaccionar con el ortoformiato de metilo, causando un incremento de la electrodeficiencia de dicho carbono que es aprovechada por el grupo hidroxilo en C-4 de carácter nucleofílico para acoplarse a él y desencadenar el proceso de formación de la correspondiente  $\gamma$ -lactona **8'**, un proceso muy similar al de la lactonización que ya se había observado y descrito en trabajos previos realizados en el LSO,<sup>23</sup> y que, muy seguramente, se ve favorecido por el hecho de que los dos grupos involucrados son 2,4-*cis* entre sí.

**Esquema 20.** Mecanismo simplificado de la formación de los compuestos **8a-f** y **8'a-f**.



Como es habitual, la caracterización completa de las nuevas triazinonas tricíclicas **8a-g** y las  $\gamma$ -lactonas **8'a-g** se realizó por espectroscopia de infrarrojo (Anexo F1), espectrometría de masas (Anexos F2 y F3) y resonancia magnética nuclear monodimensional ( $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (Anexo F4)), y bidimensional homonuclear ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, NOESY) y heteronuclear (HMBC (Anexo F5), HSQC (Anexo F6)).

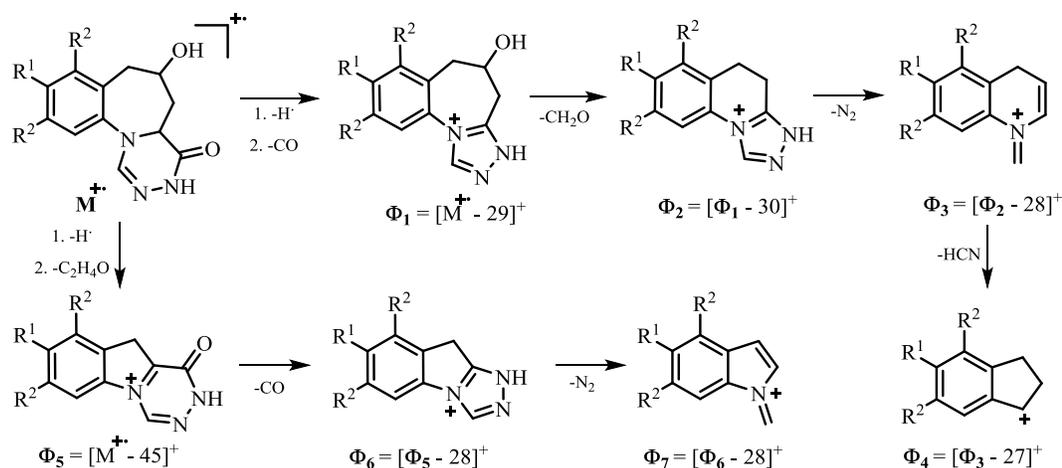
Con los espectros de infrarrojo se encontraron las primeras pruebas que sustentan la formación inequívoca de **8a-f** (Anexo F1), siendo la ausencia de las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión asimétrica y simetría del enlace N-H del grupo amino primario de la carbohidrazida la prueba más significativa. Una característica adicional que se observa en la mayoría de los espectros de estos compuestos tiene que ver con el hecho de que la banda correspondiente a la vibración de tensión del nuevo enlace doble endocíclico C=N se encuentra solapada con la banda de vibración de tensión del grupo carbonilo, registrándose como una única señal entre  $1642$  y  $1648\text{ cm}^{-1}$ ; sólo en el espectro de **8d** estas bandas se

podieron diferenciar ( $1636\text{ cm}^{-1}$  (C=N) y  $1657\text{ cm}^{-1}$  (C=O)). Otras bandas de absorción características son las asociadas a las vibraciones de tensión de los grupos hidroxilo ( $3256\text{--}3359\text{ cm}^{-1}$ ) y amino secundario lactámico ( $3184\text{--}3306\text{ cm}^{-1}$ ), así como las asociadas a las vibraciones de tensión de los presumibles enlaces C=C aromático ( $1479\text{--}1572\text{ cm}^{-1}$ ), C–N ( $1236\text{--}1251\text{ cm}^{-1}$ ), N–N ( $1165\text{--}1189\text{ cm}^{-1}$ ) y C–O ( $1029\text{--}1054\text{ cm}^{-1}$ ).

El análisis de **8a–f** por espectrometría de masas de baja resolución también corroboró su formación, ya que los picos correspondientes a los iones moleculares de altas intensidades (97–100%) registrados en los fragmentogramas coinciden con la masa nominal de cada una de sus fórmulas condensadas (Anexo F2); en el caso de **8a–e**, los picos de sus iones moleculares representan los iones pico de base. En el Esquema 21 se proponen las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos, las cuales se realizan a través de dos canales de fragmentación diferentes. Por el primero se produce la pérdida sucesiva de un átomo de hidrógeno y de monóxido de carbono, lo que origina el catión  $\Phi_1$  con una estructura probable del tipo 5–hidroxi–3,4,5,6–tetrahidro benzo[*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepin–11–io; posteriormente,  $\Phi_1$  decae por la pérdida de una molécula de formaldehído y se transforma en el catión 4,5–dihidro–3*H*–[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinolin–10–io  $\Phi_2$ , el que, a su vez, por pérdidas sucesivas de nitrógeno molecular y ácido cianhídrico, condiciona la aparición de los cationes 1–metilen–1,4–dihidroquinolin–1–io  $\Phi_3$  y 2,3–dihidro–1*H*–inden–1–ilio  $\Phi_4$ , respectivamente. Por el segundo canal de fragmentación pierden hidrógeno y acetaldehído y se transforman en el catión 1–oxo–2,10–dihidro–1*H*–[1,2,4]triazino[4,5-*a*]indol–5–io  $\Phi_5$ , el cual decae por la pérdida de monóxido de carbono y se convierte en el catión del tipo 1,9–dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]indol–4–io  $\Phi_6$ , siendo éste el ión pico de base para el compuesto **8f**. Por último, el catión  $\Phi_6$  pierde nitrógeno molecular y condiciona la formación del catión 1–metilen–1*H*–indol–1–in  $\Phi_7$ .

El análisis por espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) (Anexo F3) proporcionó las masas exactas y las correspondientes fórmulas condensadas de los iones moleculares de la serie de compuestos **8a–f** (ver parte experimental).

**Esquema 21.** Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 6-hidroxi-4a,5,6,7-tetrahidrobenzo[*f*][1,2,4]triazino[4,5-*a*]azepin-4(3*H*)-onas **8a-f**.

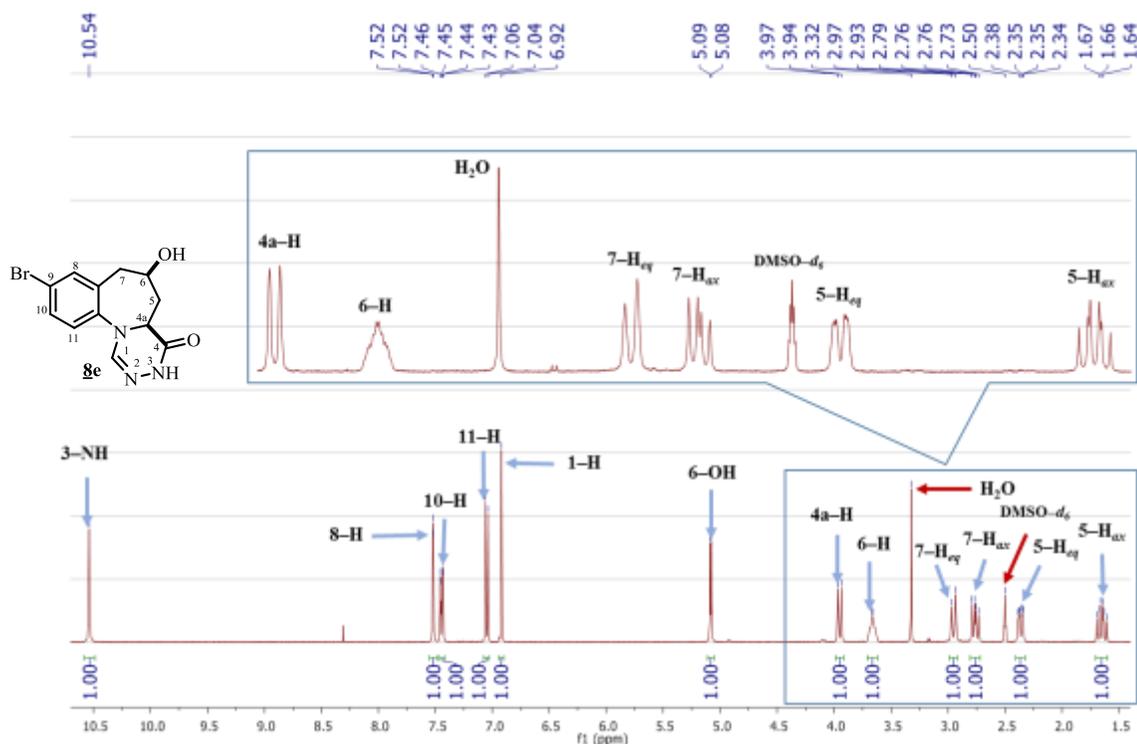


Mediante el análisis de los espectros de  $^1\text{H}$  RMN tomados en  $\text{DMSO-}d_6$  de los productos finales **8a-f** se evidenció, en primera instancia, la presencia de las señales correspondientes a los seis protones del anillo azepínico, la señal de protón metínico del nuevo anillo de la 1,2,4-triazinona, así como las señales generadas por los protones de los grupos hidroxilo en C-6 y amino secundario en N-3. En la zona aromática de los espectros se registraron de dos a cuatro señales, cuyas multiplicidades están determinadas por el grado de sustitución del anillo de benceno, y en el caso de los derivados **8b-d**, a campo medio y alto, las señales correspondientes a los sustituyentes metoxilo y metilo dispuestos en el anillo aromático. Antes de presentar la discusión sobre la asignación de las señales anteriormente mencionadas, sin incluir las de los protones aromáticos y sus correspondientes sustituyentes (porque no aportan nada a la discusión), es pertinente anotar que, al igual que lo registrado en los espectros de los compuestos **5a-g** y **6a-g**, una parte de ellas se registra como multiplete y/o como señales ensanchadas no bien resueltas debido, posiblemente, a la similitud de los valores de las constantes de acoplamiento de los protones que están en resonancia y/o a la viscosidad del disolvente empleado (en el caso del  $\text{DMSO-}d_6$ ), razón por la cual, para esas señales no se determinaron sus constantes de acoplamiento. Sin embargo, la asignación inequívoca de cada una de ellas, incluida la estereoquímica de los protones azepínicos, fue corroborada con ayuda de los espectros de correlaciones homonuclear COSY y NOESY

heteronuclear HMBC (Anexo F5) y HSQC (Anexo F6). La asignación de todas las señales se hizo teniendo en cuenta el orden de su aparición en los respectivos espectros, en la dirección de campo alto hacia campo bajo. Así, las primeras señales que aparecen en los espectros corresponden a las generadas por los protones diastereotópicos 5-H<sub>ax</sub>H<sub>eq</sub>, las cuales se registran como multipletes, entre 2.27–2.38 ppm (5-H<sub>eq</sub>) y 1.54–1.71 ppm (5-H<sub>ax</sub>). A continuación, en el intervalo de 2.57–3.01 ppm aparecen las señales de los protones diastereotópicos 7-H<sub>ax</sub>/7-H<sub>eq</sub>, siendo el protón 7-H<sub>eq</sub> el que resuena a campo más bajo como un doblete ancho centrado en 2.86–3.01 ppm y con una constante de acoplamiento de 13.5–13.8 Hz, y el protón 7-H<sub>ax</sub> el que resuena como un doblete de dobletes centrado en 2.57–2.80 ppm; este protón, además de su acoplamiento geminal con 7-H<sub>eq</sub>, presenta una constante de acoplamiento vecinal de tipo axial–axial con el protón 6-H<sub>ax</sub> de 9.6–10.2 Hz. Desplazada a campo más bajo se encuentra la señal del protón metínico 6-H<sub>ax</sub>, la cual también se registra como un multiplete, entre 3.52–3.71 ppm. La siguiente señal en aparecer es la del protón metínico 4a-H<sub>ax</sub>, la cual se registra como un doblete ancho centrado en 3.81–3.95 ppm y con una constante de acoplamiento de 11.3–11.8 Hz con el protón 5-H<sub>ax</sub>, que es un valor característico para un acoplamiento de tipo axial–axial. Hacia campo intermedio se encuentra la señal que fue asignada al protón 6-OH, el cual resuena como un doblete centrado en 5.04–5.09 ppm y con una constante de acoplamiento de 3.9–4.4 Hz con el protón 6-H<sub>ax</sub>. Por último, a campo bajo aparecen dos nuevas señales en forma de singulete que fueron asignadas a los protones 1-H (6.86–6.92 ppm) y 3-NH (10.47–10.54 ppm), respectivamente. Como ejemplo representativo, en la Figura 31 se reproduce el espectro de RMN <sup>1</sup>H del derivado bromado **8e**, en el que también se ha incluido la asignación de todos sus protones.

Como ya se anotó, todas las asignaciones de todos los protones de los nuevos sistemas tricíclicos **8a–f** fueron corroboradas de manera inequívoca con los espectros de correlación homonuclear <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H COSY y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC. A modo de ilustración, en la Figura 32 se reproduce una expansión de la zona de campos intermedio y alto del espectro COSY del derivado bromado **8e**, en el que se resaltan con líneas de diferentes colores las correlaciones que se presentan entre los protones azepínicos de este derivado.

**Figura 31.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 9-bromo-6-hidroxi-4a,5,6,7-tetrahidrobenzo[f][1,2,4]triazino[4,5-a]azepin-4(3H)-ona **8e**. (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

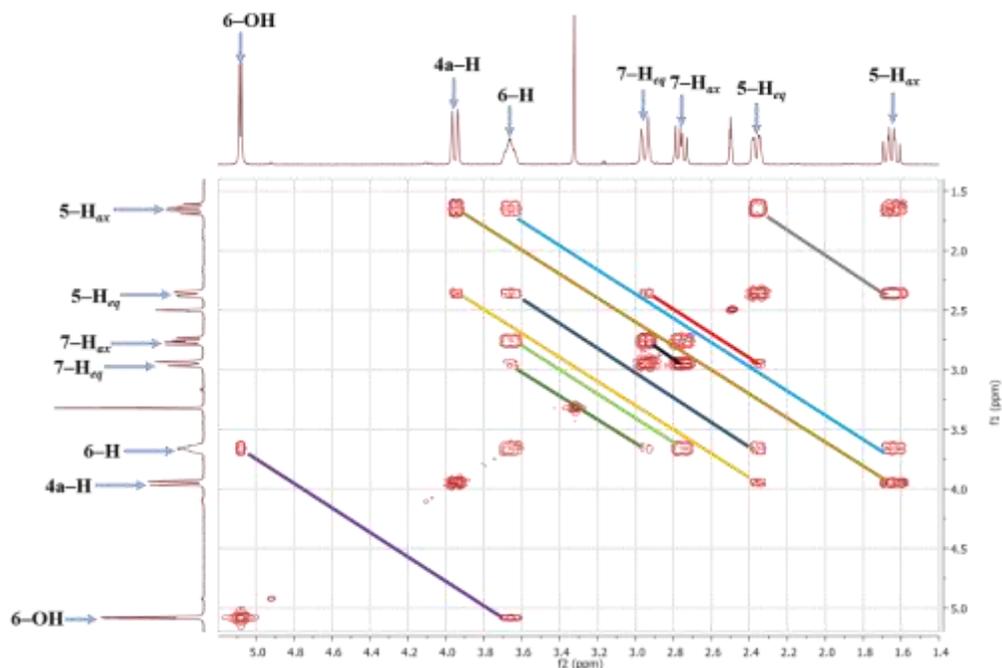


En primera instancia, se aprecian las correlaciones de los protones geminales  $5\text{-H}_{ax}/5\text{-H}_{eq}$  (línea gris) y  $7\text{-H}_{ax}/7\text{-H}_{eq}$  (línea negra); para los protones vecinos se observan varias correlaciones, siendo el protón  $6\text{-H}_{ax}$  el que más presenta: dos correlaciones intensas (ancho de los contornos) con los protones  $5\text{-H}_{ax}$  (línea azul claro) y  $7\text{-H}_{ax}$  (línea verde claro), una correlación de mediana intensidad con el protón del grupo hidroxilo  $6\text{-OH}$  (línea púrpura) y otras dos correlaciones menos intensas con los protones  $5\text{-H}_{eq}$  (línea azul oscuro) y  $7\text{-H}_{eq}$  (línea verde oscuro). Para el protón  $4a\text{-H}_{ax}$  se registran las correlaciones intensas y débiles con los protones  $5\text{-H}_{ax}$  (línea de color café) y  $5\text{-H}_{eq}$  (línea amarilla), respectivamente. Por último, con la línea de color rojo se representa el acoplamiento débil de tipo W entre los protones  $5\text{-H}_{eq}/7\text{-H}_{eq}$ , el cual también se registra en los espectros COSY de los derivados **8a** y **8c**.

Teniendo en consideración los valores de las constantes de acoplamiento que se pudieron determinar para el protón metínico  $4a\text{-H}$  y para los protones diastereotópicos  $7\text{-H}_{ax}/7\text{-H}_{eq}$ , se concluye que tanto  $4a\text{-H}$  como  $6\text{-H}$  tienen una disposición axial dentro del anillo azepínico,

y, en consecuencia, su mutua disposición debe ser *cis*-axial-axial, es decir, que la estereoquímica de estos dos protones no cambió durante el proceso de ciclocondensación que dio origen al sistema tricíclico **8**.

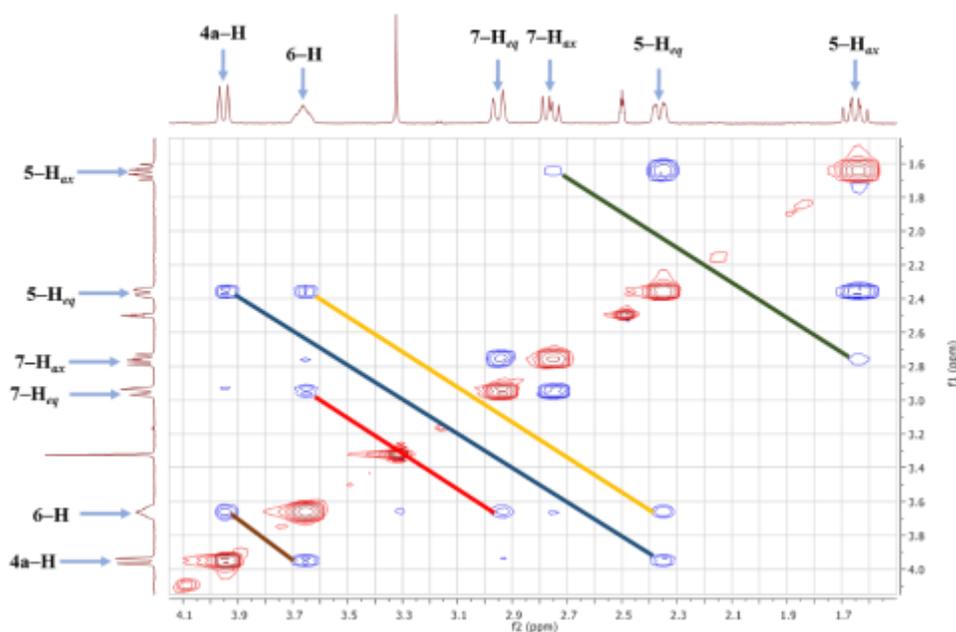
**Figura 32.** Expansión de la zona de campos intermedio y alto del espectro COSY de la 9-bromo-6-hidroxi-4a,5,6,7-tetrahidrobenzo[*f*][1,2,4]triazino[4,5-*a*]azepin-4(3*H*)-ona **8e**.



Para corroborar esta afirmación se tomaron los espectros NOESY a todos los representantes de la serie **8**, de los cuales en la Figura 33 se reproduce una expansión de la zona alifática del espectro NOESY del derivado bromado **8e**, en el que, efectivamente, se registra el cross-peak entre las señales de los dos protones metínicos 4a-H y 6-H (línea de color café), el cual constituye una prueba irrefutable de lo que se concluyó. Asimismo, las asignaciones correctas que se hicieron a los protones 5-H<sub>eq</sub> y 7-H<sub>eq</sub> quedaron corroboradas inequívocamente por la presencia de los dos cross-peaks entre las señales de 4a-H y 6-H con la señal de 5-H<sub>eq</sub> (líneas azul y amarilla) y del cross-peak entre las señales de 6-H y 7-H<sub>eq</sub> (línea roja); en la expansión del espectro también se observa que los protones metínicos 4a-H y 6-H no presentan interacciones espaciales con sus respectivos protones vecinos 5-H<sub>ax</sub> y 7-H<sub>ax</sub>, lo cual es un claro indicativo de que dichos protones están dispuestos en lados opuestos del

plano del anillo azepínico, contrario a la mutua disposición que presentan con los protones 5-H<sub>eq</sub> y 7-H<sub>eq</sub>, que debe ser, sin lugar a dudas, una disposición *cis*-axial-ecutorial. Adicionalmente, si se tiene en consideración el cross-peak que se registra entre las señales de los protones 7-H<sub>ax</sub> y 5-H<sub>ax</sub> (línea verde oscuro), entonces, se puede inferir que, en solución, el anillo azepínico del nuevo sistema tricíclico desarrollado adopta una conformación de tipo silla.

**Figura 33.** Expansión de la zona alifática del espectro NOESY del derivado **8e**.

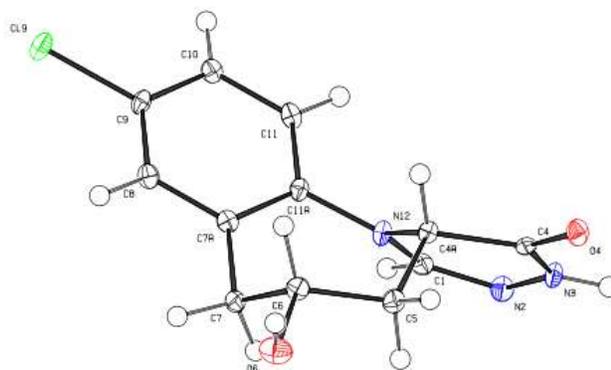


La mutua disposición *cis*-axial-axial de los protones 6-H<sub>ax</sub>/4a-H<sub>ax</sub> y 7-H<sub>ax</sub>/5-H<sub>ax</sub> (que determina la conformación de tipo silla del anillo azepínico) quedó establecida mediante la resolución por difracción de rayos X de monocristal del derivado **8f**, tal como se aprecia en el diagrama ORTEP que se reproduce en la Figura 34; de esta estructura resuelta también se puede inferir que la conformación del anillo de la triazinona es plana.

Con respecto a las 5,6-dihidro-1*H*-2,5-metanobenzo[*e*][1,4]oxazocin3(2*H*)-onas **8'a-f**, éstas también fueron analizadas detalladamente por espectroscopia de infrarrojo (Anexo G1), cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (Anexo G2 y G3) y por

resonancia magnética nuclear monodimensional (RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) y bidimensional ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HMBC, HSQC y NOESY). Adicionalmente, fueron analizadas por masas de alta resolución.

**Figura 34.** Diagrama ORTEP de la 9-cloro-6-hidroxi-4a,5,6,7-tetrahidrobenzo[f][1,2,4]triazino[4,5-a]azepin-4(3H)-ona **8f**.

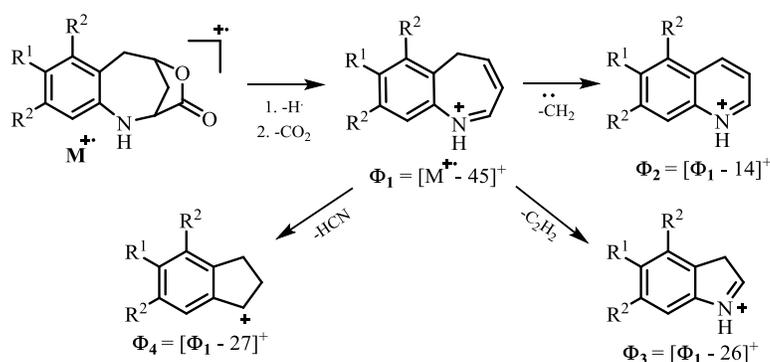


En los espectros de infrarrojo (Anexo G1) de **8'a-f** sólo se registra una banda de absorción aguda, en  $3327\text{--}3397\text{ cm}^{-1}$ , que es característica de la vibración de tensión del enlace N-H endocíclico del anillo azepínico. La desaparición de las bandas asociadas a las vibraciones de tensión de los enlaces N-H y  $\text{NH}_2$  del fragmento de la carbohidrazida, así como la del enlace O-H del grupo hidroxilo en C-4, confirman que parte de las hidrazidas **7a-f** sufrieron un proceso de lactonización durante la reacción de ciclocondensación con el ortoformiato de metilo; esto es corroborado por las vibraciones de tensión de los enlaces C=O y C-O, cuyas bandas se registran en  $1744\text{--}1771\text{ cm}^{-1}$  y  $1179\text{--}1196\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, que son valores de números de onda característicos para lactonas. Otras bandas características para este tipo de compuestos son las asociadas a los presumibles enlaces C=C aromáticos y C-N, los cuales están reportados en la parte experimental.

En los espectros de masas de baja resolución (Anexo G2) de **8'a-f** se registran los picos de baja y alta intensidades (22–85%) de sus iones moleculares, cuyas relaciones  $m/z$  coinciden con las masas nominales de cada una de sus fórmulas condensadas (ver parte experimental). Como se propone en Esquema 22 la principal fragmentación de esos iones moleculares está definida por la pérdida sucesiva de hidrógeno y dióxido de carbono que condiciona la

formación del catión 5*H*-benzazepinio  $\Phi_1$ , el cual es el ión el pico de base en todos los espectros. El decaimiento de  $\Phi_1$  se efectúa por tres canales de fragmentación distintos: por el primero tiene lugar la pérdida de una molécula de metileno con la formación del ión quinolinio  $\Phi_2$ ; por el segundo se produce la pérdida de una molécula de acetileno y la generación del catión 3*H*-indolinio  $\Phi_3$ , mientras que por el tercero ocurre la pérdida de una molécula de ácido cianhídrico que da origen al catión 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo  $\Phi_4$ .

**Esquema 22.** Posible ruta de fragmentación de los iones moleculares de las 1,2,5,6-tetrahidro-3*H*-2,5-metanobenzo[*e*][1,4]oxazocin-3-onas **8'a-f**.

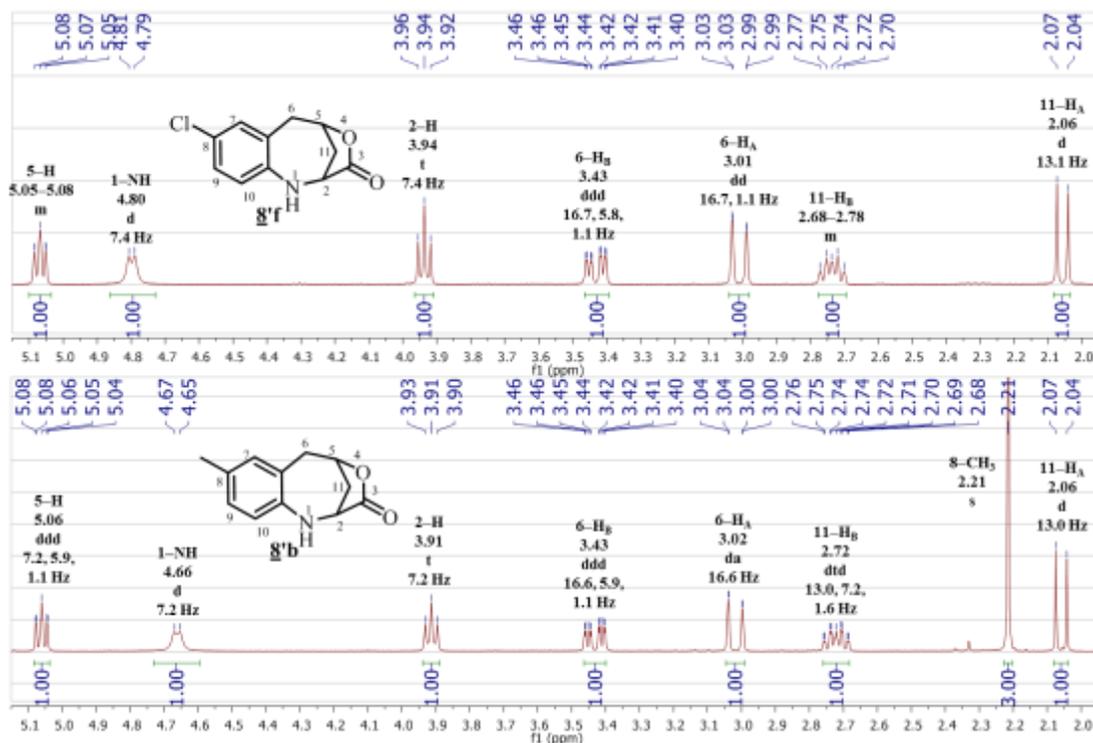


El análisis por espectrometría de masas de alta resolución HRMS (Anexo G3) proporcionó las masas exactas y las correspondientes fórmulas condensadas de los iones moleculares de esta serie de compuestos (ver parte experimental).

Como se mencionó al comienzo de la discusión de resultados de este último capítulo,  $\gamma$ -lactonas análogas a las obtenidas en este Trabajo de Investigación, concretamente la **8a** y la **8b**, ya fueron descritas y caracterizadas en detalle, especialmente mediante RMN de protones y de carbono monodimensional y bidimensional.<sup>23,77</sup> Por eso, y en aras de no caer en la repetición, no se presenta una discusión de los espectros de las nuevas  $\gamma$ -lactonas **8c-f**. Basta con dejar constancia que los valores de los desplazamientos químicos, así como las multiplicidades y los valores de las constantes de acoplamiento de los protones y carbonos aromáticos y alifáticos del sistema tetrahidro-3*H*-2,5-metanobenzo[*e*][1,4]oxazocin-3-ona son muy parecidos a los reportados para **8a** y **8b**, tal como se puede apreciar en la expansión

de la zona alifática de los espectros RMN  $^1\text{H}$  de los derivados *p*-cloro (**8f**) y *p*-metilo (**8b**) sustituidos que se reproducen en la Figura 35.

**Figura 35.** Expansión de la zona alifática de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de las 1,2,5,6-tetrahidro-3*H*-2,5-metanobenzo[e][1,4]oxazocin-3-onas **8f** y **8b** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



## 6. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTI-PROLIFERATIVA DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS

El cáncer es un término empleado para designar a un grupo de enfermedades que surgen por el mal funcionamiento en los mecanismos que controlan el crecimiento y la proliferación celular. Suele ser el resultado de mutaciones que aparecen en el curso de la vida por exposición a los carcinógenos, dentro de los cuales se incluyen ciertos químicos y la radiación ultravioleta.<sup>78</sup> Según estadísticas del Instituto Nacional de Cancerología (INC), durante los años 2007–2011 se registraron en Colombia 29.734 casos nuevos de cáncer por año en hombres y 33.084 en mujeres. Durante ese mismo período se registraron 16.081 muertes anuales por cáncer en hombres y 16.572 en mujeres. Entre los hombres, los tipos de cáncer

más frecuentes fueron: próstata, estómago, pulmón, colon-recto y ano, y linfomas no Hodgkin, mientras que en las mujeres, el cáncer de mama, cuello del útero, colon-recto y ano, estómago y tiroides fueron los más prevalentes.<sup>79</sup>

Teniendo en cuenta que uno de los objetivos adicionales planteados en este Trabajo de Investigación consistía en buscar alianzas estratégicas que permitieran iniciar el estudio de la actividad biológica de los nuevos compuestos sintetizados, se estimó conveniente proponer al Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de los Estados Unidos (Bethesda, Maryland, USA) las estructuras de todos los compuestos sintetizados de las series **4**, **5**, **6**, **7**, y **8**, de las cuales sólo los derivados tricíclicos **6a** (Cód. NSC: D-788713/1), **6b** (Cód. NSC: D-788709/1), **6c** (Cód. NSC: D-788720/1), **6e** (Cód. NSC: D-788723/1), **6f** (Cód. NSC: D-788719/1), **6g** (Cód. NSC: D-788708/1), **8c** (Cód. NSC: D-789958/1), **8d** (Cód. NSC: D-789956/1), **8e** (Cód. NSC: D-789957/1), **8f** (Cód. NSC: D-789953/1), así como el derivado O-cloroacetilado **4'f** (Cód. NSC: D-78822/1), la hidrazida **7f** (Cód. NSC: D-789954/1) y la 2,5-metanobenzo[e][1,4]oxazocin-3-ona **8'f** (Cód. NSC: D-789952/1) fueron seleccionados. Posteriormente, estos compuestos fueron enviados al NCI para su evaluación *in vitro* sobre una batería de 60 líneas celulares humanas de un panel de nueve tipos de cáncer: leucemia, pulmón, colón, SNC, melanoma, ovario, riñón, próstata y seno.

La evaluación de la actividad anticancerígena de los compuestos que son seleccionados por el NCI se divide en dos etapas; la primera consiste en evaluarlos a una única dosis alta ( $10^{-5}$  M) sobre el panel completo de las 60 líneas celulares. A partir de los resultados obtenidos, aquellas moléculas que presenten una actividad que cumpla con los criterios del NCI progresarán a la segunda etapa de la evaluación, que consiste en el ensayo de las 5-dosis, en el cual los compuestos se prueban sobre las mismas 60 líneas celulares, pero a cinco diferentes concentraciones: 0.01, 0.1, 1.0, 10 y 100  $\mu$ M.

## **6.1 PARÁMETROS EMPLEADOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTI-CANCERÍGENA**

Los compuestos seleccionados son inicialmente solubilizados en una mezcla DMSO: glicerol 9:1 a una concentración de 4.0 mM, para el primer ensayo a una única dosis, y 40 mM, para el segundo ensayo a cinco dosis. En ambos casos, en el momento de realizar los ensayos, la

solución madre es diluida 1:400 hasta las mayores concentraciones previstas para cada uno de los compuestos (10 o 100  $\mu\text{M}$ , respectivamente). A partir de estas soluciones se hacen rediluciones para obtener las demás concentraciones requeridas para el ensayo a cinco dosis (0.01, 0.1 y 1.0  $\mu\text{M}$ ). Las 60 líneas celulares de tumores humanos del panel se cultivan en un medio RPMI 1640 que contiene 5% de suero fetal bovino y 2 mM de *L*-glutamina. Las células se inoculan en pozos durante 24 horas a 37 °C, 5% de CO<sub>2</sub>, 95% de aire y el 100% de humedad relativa, antes de adicionar los nuevos compuestos. Después de las 24 horas de incubación, dos pozos de cada línea celular son fijados con ácido tricloroacético (TCA), con el fin de medir la población celular antes de la adición del fármaco (tiempo cero,  $T_z$ ). Posteriormente, alícuotas de 100  $\mu\text{L}$  del doble de la concentración deseada de las soluciones de los nuevos compuestos se adicionan a cada uno de los pozos que ya contiene 100  $\mu\text{L}$  del medio de cultivo. La solución del compuesto a evaluar contiene gentamicina (antibiótico) a una concentración de 50  $\mu\text{g/mL}$ . Inmediatamente después de que se ha efectuado la adición del fármaco, las células se incuban durante 48 horas a 37 °C, 5% de CO<sub>2</sub>, 95% de aire y el 100% de humedad relativa. Pasado este tiempo, se fijan las células con TCA, y, a continuación, se adiciona una solución de sulforodamina B en 1% de ácido acético, y nuevamente se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de la tinción se lee la absorbancia en un lector de placas a 515 nm. Con estos valores de absorbancia se determina el porcentaje de crecimiento (**PC**), teniendo en cuenta el tiempo cero (**Tz**), el control de crecimiento (**C**), y el crecimiento en presencia de los nuevos compuestos evaluados (**Ti**), y usando las siguientes expresiones matemáticas:

$$PC = \frac{Ti - Tz}{C - Tz} \times 100 \text{ si: } Ti \geq Tz \text{ y } PC = \frac{Ti - Tz}{Tz} \times 100 \text{ si: } Ti \leq Tz$$

## **6.2 RESULTADOS OBTENIDOS A PARTIR DEL ENSAYO DE UNA DOSIS PARA LOS COMPUESTOS SELECCIONADOS**

Los datos obtenidos para el ensayo a una dosis (one-dose data) se reportan en un gráfico de la media (mean-graph), el cual indica el porcentaje de crecimiento de las células cancerígenas tratadas. El número que se reporta en este ensayo es relativo al control sin fármaco y al tiempo cero del cultivo celular. Esto permite determinar el porcentaje de

crecimiento (**PC**) (valores entre 0 y 100), o la letalidad (valores menores que 0). El porcentaje de inhibición del crecimiento se calcula restando el porcentaje de crecimiento de 100. Por ejemplo, un valor de **PC** de 100 significa que no hay inhibición del crecimiento, un valor de 60 significa un porcentaje de inhibición del crecimiento del 40%, un valor de 0 significa que no hay un crecimiento neto en el curso del experimento, y un valor de -100 significa que todas las células están muertas.

El gráfico de la media es una barra vertical construida a partir de los valores obtenidos de los compuestos evaluados. Es la diferencia entre el valor del log GI<sub>50</sub> (concentración de inhibición al 50%) de un compuesto en una línea celular y el valor de la media de log GI<sub>50</sub> del compuesto en todas las líneas celulares, la cual se refiere como un valor “delta”. Los valores delta indican si una línea celular es significativamente más o menos sensible que las otras líneas celulares para el compuesto evaluado. Los valores positivos de delta que se ubican hacia la derecha de la línea vertical significan que la sensibilidad celular del compuesto evaluado excede el valor de la media. Los valores negativos ubicados hacia la izquierda de la línea vertical representan una sensibilidad inferior a la media para el compuesto analizado.

A partir del gráfico de la media de los derivados **4’f**, **6a-c**, **6d-g**, **7f**, **8c-f** y **8’f**, se construyó la Tabla 1, la cual muestra el porcentaje de inhibición durante la evaluación de las 60 líneas celulares de cáncer.

Los resultados obtenidos muestran que la inhibición que presentaron los compuestos es muy baja y en varios casos fue nula. Cabe resaltar que el compuesto **4’f** presentó la mayor inhibición de la línea celular SR (20.59%) en el cáncer de leucemia. El derivado **8c** presentó un valor de inhibición del 38.89% para la línea celular NCI-H522 del cáncer de pulmón de células no pequeñas, el cual representa el valor más alto obtenido para este tipo de cáncer. La mayor inhibición de la línea celular HCT-116 del cáncer de colon la presentó el derivado **6e**, con un valor de 14.74%. El derivado **8d** presentó el porcentaje de inhibición más alto para la línea celular UACC-257 del cáncer de melanoma, con un valor de 27.44%. Para las demás líneas celulares de cáncer (ovario, renal, próstata y mama), el porcentaje de inhibición

de los nuevos compuestos no superó el 16%, y algunos compuestos, como los derivados **6b** y **6f**, no presentaron ninguna inhibición contra las líneas del cáncer de ovario.

Teniendo en consideración que los resultados obtenidos en la primera etapa de la evaluación de la actividad anti-proliferativa de los compuestos seleccionados no cumplieron con los criterios establecidos por el NCI, éstos no fueron aprobados para la segunda etapa de evaluación.

**Tabla 1.** Porcentaje de inhibición de crecimiento (GI%) de los compuestos evaluados **4'f**, **6a-c**, **6e-g**, **7f**, **8c-f**, **8'f** a 10 µM sobre el panel de las 60 líneas celulares.

Líneas celulares de cáncer	% Porcentaje de inhibición (GI%) <sup>a</sup> de los compuestos evaluados												
	<b>4'f</b>	<b>6a</b>	<b>6b</b>	<b>6c</b>	<b>6e</b>	<b>6f</b>	<b>6g</b>	<b>7f</b>	<b>8c</b>	<b>8d</b>	<b>8e</b>	<b>8f</b>	<b>8'f</b>
<b>Leucemia</b>													
CCRF-CEM	17.48	–	–	1.45	9.42	7.35	–	7.62	4.92	–	–	0.89	2.50
HL-60(TB)	0.98	8.14	3.07	0.66	4.46	–	5.91	–	1.87	–	–	–	–
K-562	4.04	–	–	9.17	0.37	–	–	–	12.18	–	7.43	11.45	–
MOLT-4	14.36	5.12	7.84	3.41	8.88	1.32	7.07	–	2.12	–	14. <sup>77</sup>	7.67	4.45
RPMI-8226	5.85	–	1.23	–	3.68	2.96	–	–	–	–	4.60	1.06	1.14
SR	20.59	8.92	12.69	7.85	0.36	5.39	5.89	–	–	8.00	–	–	–
<b>Cáncer de pulmón de células no pequeñas</b>													
A549/ATCC	8.1	10.48	23.39	18.87	17.97	20.0	17.9	21.23	9.39	22.79	9.57	9.62	8.16
EKVX	–	2.79	–	4.18	0.54	2.62	–	–	–	–	–	–	–
HOP-62	9.48	4.25	–	13.45	5.68	1.35	0.11	–	7.41	14.02	4.01	–	7.59
HOP-92	20.28	–	–	20.16	16.38	7.95	–	–	–	7.51	5.93	–	4.82
NCI-H226	3.53	–	4.14	–	3.31	–	5.33	5.94	4.75	11.13	7.95	9.80	9.01
NCI-H23	–	–	0.68	–	0.99	–	–	–	–	–	–	–	–
NCI-H322M	–	–	–	–	–	–	–	1.44	1.95	1.44	–	–	–
NCI-H460	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
NCI-H522	22.04	13.05	17.55	12.1	8.59	8.03	1.14	13.51	38.89	22.83	21.90	5.87	12.54
<b>Cáncer de Colon</b>													
COLO 205	–	–	–	–	–	–	–	–	3.11	–	–	–	–
HCC-2998	–	–	–	–	6.42	–	–	–	–	–	–	–	–
HCT-116	–	0.7	4.14	6.51	14.74	5.43	7.42	5.27	7.41	11.19	1.91	–	7.24
HCT-15	–	–	–	2.06	–	–	–	–	–	–	–	–	–
HT29	1.1	6.04	3.92	–	–	2.41	0.44	13.20	10.23	10.08	2.01	1.61	–
KM12	–	–	–	–	–	–	0.36	–	–	–	–	–	–
SW-620	–	–	–	–	–	3.02	–	–	–	–	–	–	–
<b>Cáncer del SNC</b>													
SF-268	8.01	2.04	0.3	–	1.76	1.34	1.58	1.31	–	2.38	2.47	–	–
SF-295	–	5.19	–	6.03	4.67	–	7.35	–	–	–	–	–	–
SF-539	1.34	2.43	–	5.88	2.02	2.35	–	–	1.66	2.54	–	–	4.86
SNB-19	0.27	2.46	–	–	–	–	–	1.67	1.26	–	0.01	1.62	1.49
SNB-75	1.00	16.23	17.02	6.39	12.2	15.57	6.52	–	–	–	6.08	1.29	–
U251	8.07	4.55	4.64	8.56	8.33	6.31	4.63	5.85	1.22	7.36	4.93	3.89	2.49
<b>Melanoma</b>													
LOX IMVI	7.09	3.73	3.82	3.58	3.35	2.59	4.56	–	–	–	–	–	0.26
MALME-3M	15.26	–	–	1.05	–	–	–	–	–	–	–	–	–
M14	12.84	–	–	1.38	1.02	0.19	0.51	–	2.18	–	–	–	–
MDA-MB-435	9.23	–	–	–	–	3.62	–	–	–	–	–	–	–

SK-MEL-2	11.28	6.83	13.8	-	6.31	0.85	-	-	7.03	0.61	-	-	-
SK-MEL-28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SK-MEL-5	5.34	-	-	-	-	0.16	-	1.75	-	-	3.92	-	0.82
UACC-257	10.2	9.11	18.87	17.2	18.14	25.04	11.16	22.21	6.43	27.47	3.80	7.13	4.25
UACC-62	7.14	-	2.66	-	1.55	-	-	3.33	2.33	0.18	12.06	2.22	4.81
<b>Cáncer de Ovario</b>													
IGROV1	-	-	-	-	-	-	-	-	2.71	-	1.64	-	-
OVCAR-3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OVCAR-4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OVCAR-5	-	2.44	-	-	0.87	-	-	-	-	-	-	-	-
OVCAR-8	1.63	-	-	-	-	4.97	-	-	-	8.02	-	-	1.39
NCI/ADR-RES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SK-OV-3	2.75	-	-	13.51	14.89	4.11	-	-	9.57	13.42	11.47	-	0.69
<b>Cáncer Renal</b>													
786-0	7.88	3.13	-	3.32	1.5	5.64	1.91	1.92	0.80	0.20	2.95	0.14	3.40
A498	8.17	-	0.59	2.9	7.05	0.41	3.43	1.35	-	3.82	11.59	11.92	10.67
ACHN	-	-	-	-	1.17	-	-	-	-	-	-	-	-
CAKI-1	4.51	8.00	7.42	5.12	2.07	4.89	7.68	-	-	-	-	-	-
RXF 393	-	-	9.55	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SN12C	1.09	-	-	0.58	1.87	-	-	-	6.77	-	3.24	11.69	3.24
TK-10	7.66	14.36	11.45	7.17	10.79	3.01	10.32	8.16	-	-	-	-	-
UO-31	9.85	5.82	4.25	10.7	7.9	9.71	6.34	-	2.83	7.86	5.04	2.54	5.04
<b>Cáncer de próstata</b>													
PC-3	6.47	0.55	3.25	6.11	5.44	8.41	2.16	3.67	4.67	6.23	8.53	8.11	8.76
DU-145	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Cáncer de mama</b>													
MCF7	12.74	2.52	3.24	5.62	-	1.77	0.83	1.49	5.21	-	4.09	2.80	6.47
MDA-MB-231/ATCC	-	-	7.64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HS 578T	-	0.69	-	-	-	-	-	0.90	-	-	-	-	0.18
BT-549	6.74	-	-	-	2.31	0.52	-	3.80	-	2.24	-	-	-
T-47D	15.22	-	6.94	8.1	10.91	-	-	8.63	7.68	15.79	8.42	-	10.89
MDA-MB-468	6.15	-	3.97	5.86	1.67	0.69	2.29	-	-	0.68	-	1.17	1.33

## CONCLUSIONES

En este Trabajo de Investigación se demostró la validez de la ruta sintética desarrollada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica para acceder a las nuevas series de los sistemas tricíclicos diseñados, es decir, las 3-bencil-6-hidroxi- y 6-hidroxi-3-(2-hidroxiethyl)-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenzo[*f*]pirazino [1,2-*a*]azepina-1,4-dionas **5** y **6**, y las 6-hidroxi-4a,5,6,7-tetrahidrobenzo[*f*][1,2,4]triazino[4,5-*a*]azepin-4(3*H*)-onas **8**.

Se comprobó nuevamente que la reacción de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de las nitronas provenientes de los 2-((2-alilaril)amino)acetatos de metilo **1a-g** fue altamente estereoselectiva debido a que sólo se formó el cicloaducto *exo*, y que la apertura reductiva de estos cicloaductos fue completamente estereoespecífica, ya que resultó en la formación exclusiva de los nuevos amino-alcoholes *cis*-2,4-disustituidos **3c**, **3d** y **3f**.

Durante la N-cloroacetilación de los productos **3**, también se comprobó la formación, en menor proporción, de los productos de O-cloroacetilación, de los cuales, sólo fue posible aislar tres. Ambas familias de compuestos, los *cis*-1-(2-cloroacetil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilatos de metilo **4a-g** y los *cis*-4-(2-cloroacetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilatos de metilo **4'd-f** presentaron la misma estereoquímica que la de sus precursores, es decir, la disposición espacial de los sustituyentes metoxicarbonilo e hidroxilo (cloroacetoxilo) ubicados en C-2 y C-4, respectivamente, sigue siendo *cis*-ecuatorial-euatorial.

La ciclocondensación de los productos de N-cloroacetilación **4a-g** promovida por la bencilamina y el 2-aminoetanol condujo a los dipéptidos tricíclicos diseñados **5a-g** y **6a-g**, los cuales se obtuvieron con excelentes rendimientos. Se estableció que el anillo azepínico de estos sistemas tricíclicos adopta una conformación de silla, mientras que para el anillo de la dicetopiperazina se le asignó una conformación de tipo bote.

La transformación de los  $\alpha$ -amino-ésteres **3a-f** a las correspondientes *cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carbohidrazidas **7a-f** se realizó con buenos muy rendimientos y sin la generación de productos colaterales.

La ciclocondensación de las carbohidrazidas **7a-f** con ortoformiato de metilo en medio ácido resultó en la formación de las nuevas 6-hidroxi-4a,5,6,7-tetrahidro benzo[*f*][1,2,4]triazino [4,5-*a*]azepin-4(3*H*)-onas diseñadas **8a-f**, aunque con rendimientos entre bajos a moderados. En las mismas condiciones de reacción, como productos colaterales, también se generaron las tetrahidro-3*H*-2,5-metanobenzo[*e*][1,4]oxazocin-3-onas **8'a-f**. Por difracción de rayos X de monocristal, se estableció que en el sistema tricíclico **8** el anillo azepínico adopta una conformación de silla, mientras que el anillo de la triazinona tiende a una conformación casi plana.

El estudio de la actividad anticancerígena de los compuestos seleccionados por el Instituto Nacional de Cáncer (NIC), (**4'f**, **6a-c**, **6e-g**, **7f**, **8c-f** y **8'f**), mostró que el porcentaje de inhibición que ellos presentaron sobre las 60 líneas celulares evaluadas fue muy bajo, y, por lo tanto, no fueron propuestos para la segunda etapa del estudio biológico. Lo anterior indica que la fusión por la cara *a* del núcleo de la tetrahidro-1-benzazepina con el anillo de la piperazindiona y/o de la triazinona, no es una combinación buena para la búsqueda de nuevos agentes anticancerígenos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Floyd, D.; Kimball, D.; Krapcho, J.; Das, J.; Turk, C. F.; Monquin, R. V.; Lago, M. W.; Duff, K. J.; Lee, V. G.; White, R. E.; Ridgewell, R. E.; Moreland, S.; Brittain, R. J.; Normandin, D. E.; Hedberg, A. and Cucinotta, G. *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 756–772.
2. Hino, K.; Nagai, Y.; Uno, H.; Masuda, Y.; Oka, M. and Karasawa, T. *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 107–117.
3. Watter, J. W. H.; Stanton, J. L.; Desai, M.; Babiarz, J. and Finn, B. *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 1511–1516.
4. Hirts, W.; Abrahamsen, B.; Blaney, F. E.; Calver, A. R.; Aloj, L.; Preece, G. W. and Medhurst, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 658–662.
5. Hoyt, S. B.; London, C.; Gorin, D.; Wyvratt, M.; Fisher, M. H.; Abbadie, C.; Felix, J. P.; Garcia, M. L.; Li, X.; Lyons, K.; MGCowan, E.; Macintyre, E.; Martin, W.; Priest, B. T.; Ritter, A.; Smith, M.; Warren, V.; Williams, B.; Kaczorowski, G. J. and Parsons, W. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 4630–4634.
6. Kunick, C.; Bleeker, C.; Prühs C.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Kubbutat, M. and Link. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 2148–2153.
7. Schultz, C.; Link, A. and Kunick, C. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2001**, *334*, 163–166.
8. Xie, X.; Lemcke, T.; Gussio, R.; Zaharevitz, D.; Leost, M.; Meijer, L. and Kunick, C. *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, *7*, 655–661.
9. Kunick, C.; Schultz, C.; Lemcke, T.; Zaharevitz, D.; Gussio, R.; Jalluri, R.; Sausville, E.; Leost, M. and Meijer, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 567–569.
10. Tomasi, S.; Renault, J.; Martin, B.; Duhieu, S.; Cerec, V.; Le Roch, M.; Uriac, P. and Delcros, J. *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 7647–7663.
11. Duffey, M.; Vos, T.; Adams, R.; Alley, J.; Anthony, J.; Barrett, C.; Bharathan, I.; Bowman, D.; Bump, N.; Chau, R.; Cullis, C.; Driscoll, D.; Elder, A.; Forsyth, N.; Frazer, J.; Guo, J.; Guo, Hyer, M.; Janowick, D.; Kulkarni, B.; Lai, S.; Lasky, K.; Li, G.; Li, J.; Liao, D.; Little, J.; Peng, B.; Qian, M.; Reynolds, D.; Rezaei, M.; Scott, M.;

- Sells, T.; Shinde, V.; Shi, Q.; Sintchak, M.; Soucy, F.; Sprott, K.; Stroud, S.; Nestor, M.; Visiers, I.; Weatherhead, G.; Ye, Y. and D'Amore, N. *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 197–208.
12. Zuccoto, F.; Zvelebil, M. and Brun, R. *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, *36*, 395–405.
13. Palma, A.; Gómez, S.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro, J. *Synlett*, **2006**, 2275–2277.
14. Yépez, A.; Palma, A.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro–Luis, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5825–5828.
15. Acosta, L. M.; Palma, A. and Bahsas, A. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 8392–8401.
16. Acosta, L. M.; Palma, A.; Nogeras, M. and Cobo, J. *Synthesis*, **2012**, *44*, 3765–3782.
17. Palma, A.; Yépez, A. F.; Leal, S. M.; Coronado, C. A. and Escobar, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 2360–2360.
18. Gómez, S.; Castrillón J. A.; Palma, A.; Leal, S. M.; Escobar, P. and Bahsas, A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 4721–4739.
19. Blanco, M. C.; Escobar, P.; Leal, S. M.; Bahsas, A.; Cobo, J.; Nogueras, M. and Palma, A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *86*, 291–309.
20. Fontela, J. A.; Gato, A.; Marini, L.; Palma, A.; Gómez, S. and Yépez, A. F. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **2006**, *28*, suppl. 2, 106.
21. Marini, L.; Fontela, J. A.; Palma, A.; Gómez, S. and Yépez, A. F. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **2008**, *30*, suppl. 2, 155.
22. Sanabria, C. M. Preparación y caracterización de  $\alpha$ -amino-ácidos derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina y dibenzo[b,e]azepina a partir de 3-(2-aminoaril)propanos. Bucaramanga, **2013**. Trabajo de Maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
23. Guerrero, S. A. La cicloadición intramolecular 1,3-dipolar como etapa clave en la síntesis estereoselectiva de  $\alpha$ -aminoácidos derivados de la 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina. Bucaramanga, **2013**. Proyecto de grado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

24. Tsunoda, T.; Tanaka, A.; Mase, T. and Sakamoto, S. A. *Heterocycles*, **2004**, *63*, 1113–1122.
25. Hoyt, S.; London, C. and Park, M. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 191–193.
26. Proctor, W.; Ross, I. and Tapia, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.*, **1972**, 1803–1807.
27. Zhao, H.; Zhang, X.; Hodgetts, K.; Thurkauf, A.; Chandrasekhar, J.; Kieltyka, A.; Brodbeck, R.; Rachwal, A.; Primus, R. and Manly, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 701–704.
28. Jarikote, D.; Pawar, V. G.; Bhusare, S. R.; Hangarge, R. V.; Vibhute, Y. B. and Pawar, R. P. *J. Org. Chem.*, **2004**, *40*, 575–577.
29. Qadir, M.; Sheldrake, P.; Whittall, N.; White, A.; Hii, K.; Horton, P. and Hursthouse, M. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1545–1551.
30. Fujita, K.; Yacamoto, K. and Yamaguchi, R. *Org. Lett.*, **2002**, *16*, 2691–2694.
31. Jimball, D.; Floyd, D.; Das, J.; Hunt, J.; Krapcho, J.; Rovnyak, G.; Duff, K.; Lee, V. and Moquin, R. *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 780–793.
32. Anastasiou, D. and Jackson, R. *J. Chem. Soc. Commun.*, **1990**, 1205–1206.
33. Cordero, A.; Quiclet-Sire, B. and Zard, S. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 6165–6173.
34. Malinina, J.; Tran, T. Q.; Stepanov, A. V.; Gurzhiy, V. V.; Starova, G. L.; Kostikov, R. R. and Molchanov, A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 3663–3666.
35. Quast, H.; Ivanova, S.; Peters, E. and Peters, K. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, *3*, 507–520.
36. Murahashi, S.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T. and Watanabe, S. *J. Org. Chem.*, **1990**, 1736–1744.
37. DrugBank database. Benzapril. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00542> (consultada el 20 de marzo del 2015).
38. DrugBank database. Conivaptan. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00872> (consultada el 20 de marzo del 2015).
39. DrugBank database. Tolvaptan. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB06212> (consultada el 20 de marzo del 2015).
40. DrugBank database. SLV 306. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB05796> (consultada el 20 de marzo del 2015).

41. DrugBank database. OPC-51803. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB05838> (consultada el 20 de marzo del 2015).
42. DrugBank database. Zanzepzil. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB04859> (consultada el 20 de marzo del 2015).
43. Maes, B.; Orru, R. and Ruijter, E. Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I. Topics in Heterocyclic Chemistry. *Springer*, **2010**, *23*, pp. 85–90.
44. Cornacchia, C.; Cacciatore, I.; Baldassarre, L.; Mollica, A.; Feliciani, F. and Pinnen, F. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **2012**, *12*, 2–12.
45. Borthwick, A. *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 3641–3716.
46. Rajappa, S. and Natekar, M. Piperazine-2,5-diones and Related Lactim Ethers. *Advances In Heterocyclic Chemistry. Elsevier Ltd.*, **1993**, *57*, pp. 188–191.
47. Nitecki, D.; Halpern, B. and Westley, J. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 864–866.
48. Pérez-Picaso, L.; Escalante, J.; Olivo, H. and Ríos, M. *Molecules*, **2009**, *14*, 2836–2849.
49. Maw, G.; Allerton, C.; Gbekor, E. and Million, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 1425–1428.
50. Siwicka, A.; Wojtasiewicz, K.; Rosiek, B.; Leniewski, A.; Maurin, J. and Czarnocki, Z. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 975–993.
51. Huang, R.; Yi, X.; Zhou, Y.; Su, X.; Peng, Y. and Gao, C. *Drugs*, **2014**, *12*, 6213–6235.
52. Prasad, C. *Peptides*, **1995**, *16*, 151–164.
53. McClelland, K.; Milne, P.; Lucieto, F.; Frost, C.; Brauns, S.; Van Der Venter, M.; Du Plessis, J. and Dyason, K. *J. Pharm. Pharmacol.*, **2004**, *56*, 1143–1153.
54. Gomez, I.; Campiglia, P.; Carotenuto, A.; Califano, D.; Pisano, C.; Vesci, L.; Lama, T.; Bertamino, A.; Sala, M.; Mazella di Bosco, A.; Grieco, P. and Novellino, E. *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 1787–1798.
55. Jain, H.; Zhang, C.; Zhou, S.; Zhou, H.; Ma, J.; Liu, X.; Liao, X.; Deveau, A.; Dieckhaus, C.; Johnson, M.; Smith, K.; Macdonald, T.; Kakeya, H.; Osada, H. and Cook, J. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 4626–4651.

56. Prokhorov, A. M. and Kozhevnikov, D. Triazines, tetrazines, and fused ring polyaza systems. *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Ed. Elsevier Ltd., 1st ed., Vol. 25, **2013**, pag 391–397.
57. DrugBank database. Vardenafil. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00862>. (consultada el 20 de julio del 2016).
58. DrugBank database. Lamotrigine. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00555>. (consultada el 20 de julio del 2016).
59. Yurtta, L.; Demirayak, S.; Ilgin, S. and Atli, O. *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, 22, 6313–6323.
60. Mojzych, M.; Bielawska, A.; Bielawski, K.; Ceruso, M. and Supuran, C. *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, 22, 2643–2647.
61. Mojzych, M.; Subertová, V.; Bielawska, A.; Bielawski, K.; Bazgier, V.; Berka, K.; Gucký, T.; Fornal, E. and Krystof, V. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 78, 217–224.
62. Gucký, T.; Slouka, J.; Malon, M. and Frysová, I. *J. Heterocyclic Chem.*, **2006**, 43, 613–621.
63. Kaushik, D.; Khan, S. A. and Chawla, G. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 3960–3969.
64. Owen, W.; Sullenberger, M.; Loso, M. R.; Meyer, K. and Slanec, T. *Pest. Manag. Sci.*, **2015**, 71, 83–90.
65. Hin, N.; Duvall, B.; Berry, J.; Ferraris, D.; Rais, R.; Alt, J.; Rojas, C.; Slusher, B. and Tsukamoto, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2016**, 26, 2088–2091.
66. Schmitz, W.; Brenner, A.; Bronson, J.; Ditta, J.; Griffin, C.; Li, Y.; Lodge, N.; Molski, T.; Olson, R.; Zhuo, X. and Macor, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 3579–3583.
67. Sztanke, K.; Tuzimski, T.; Sztanke, M.; Rzymowska, J. and Pasternak, K. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 19, 5103–5116.
68. Sztanke, M.; Rzymowska, J. and Sztanke, K. *Bioorg. Med. Chem.*, **2015**, 25, 3448–3456.
69. Kudeljo, A.; Zielinski, W. and Ejmont, K. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 7838–7845.
70. Monleón, L. M.; Díez-García, F.; Zamora, H.; Anaya, J.; Grande, M.; de Diego, J. G. and Rodríguez, F. D. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 45, 29–35.

71. Zhang, W. B.; Han, R. B.; Zhang, W.; Jiang, R. S. and Piao, F. Y. *Med. Chem. Res.*, **2011** *21*, 2587–2594.
72. Piao, F.; Han, R.; Zhang, W.; Zhang, W. and Jiang, R. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 1050–1055.
73. Schmees, N.; Kuhnke, J.; Haendler, B.; Neuhaus, R.; Lejeune, P.; Siegel, S.; Krüger, M.; Fernandez, A.; Künzer, H. and Gallenkamp, D. WO 2014/048945 A1, **2014**.
74. Casara, P.; Le Diguarher, T.; Geneste, O. and Hickman John. US 2008/0188400A1, **2008**.
75. Wang, Y.; Villa, L.; Us, I. L.; Akritopoulou-zanze, I.; Djuric, S.; Pohlki, F.; Braje, W. and Relo, A. US 2011/0130382 A1, **2011**.
76. Mashima, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1962**, *35*, 2020–2026.
77. Guerrero, S.; Sanabría, C.; Palma, A.; Cobo, J. and Glidewell, C. *Acta Cryst.*, **2014**, *C70*, 408–415.
78. Lodish, H.; Berk, A.; Zipurski, S.; Matsudaira, P.; Baltimore, D. y Darnell, J. E. *Biología Celular y Molecular*. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, **2005** (traducción de la 5ª edición en inglés), p. 935.
79. Pardo C, y Cendales, R. *Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007–2011*. Primera edición. Bogotá. D.C. Instituto Nacional de Cancerología, **2015**, *1*, p. 148.

## BIBLIOGRAFÍA

Acosta, L. M.; Palma, A. and Bahsas, A. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 8392–8401.

Acosta, L. M.; Palma, A.; Nogeras, M. and Cobo, J. *Synthesis*, **2012**, *44*, 3765–3782.

Anastasiou, D. and Jackson, R. *J. Chem. Soc. Commun.*, **1990**, 1205–1206.

Blanco, M. C.; Escobar, P.; Leal, S. M.; Bahsas, A.; Cobo, J.; Nogueras, M. and Palma, A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *86*, 291–309.

Borthwick, A. *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 3641–3716.

Casara, P.; Le Diguarher, T.; Geneste, O. and Hickman John. US 2008/0188400A1, **2008**.

Cordero, A.; Quiclet-Sire, B. and Zard, S. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 6165–6173.

Cornacchia, C.; Cacciatore, I.; Baldassarre, L.; Mollica, A.; Feliciani, F. and Pinnen, F. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **2012**, *12*, 2–12.

DrugBank database. Benzapril. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00542> (consultada el 20 de marzo del 2015).

DrugBank database. Conivaptan. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00872> (consultada el 20 de marzo del 2015).

DrugBank database. Lamotrigine. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00555>. (consultada el 20 de julio del 2016).

DrugBank database. OPC–51803. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB05838> (consultada el 20 de marzo del 2015).

DrugBank database. SLV 306. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB05796> (consultada el 20 de marzo del 2015).

DrugBank database. Tolvaptan. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB06212> (consultada el 20 de marzo del 2015).

DrugBank database. Vardenafil. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00862>. (consultada el 20 de julio del 2016).

DrugBank database. Zanapexil. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB04859> (consultada el 20 de marzo del 2015).

Duffey, M.; Vos, T.; Adams, R.; Alley, J.; Anthony, J.; Barrett, C.; Bharathan, I.; Bowman, D.; Bump, N.; Chau, R.; Cullis, C.; Driscoll, D.; Elder, A.; Forsyth, N.; Frazer, J.; Guo, J.; Guo, Hyer, M.; Janowick, D.; Kulkarni, B.; Lai, S.; Lasky, K.; Li, G.; Li, J.; Liao, D.; Little, J.; Peng, B.; Qian, M.; Reynolds, D.; Rezaei, M.; Scott, M.; Sells, T.; Shinde, V.; Shi, Q.; Sintchak, M.; Soucy, F.; Sprott, K.; Stroud, S.; Nestor, M.; Visiers, I.; Weatherhead, G.; Ye, Y. and D'Amore, N. *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 197–208.

Floyd, D.; Kimball, D.; Krapcho, J.; Das, J.; Turk, C. F.; Monquin, R. V.; Lago, M. W.; Duff, K. J.; Lee, V. G.; White, R. E.; Ridgewell, R. E.; Moreland, S.; Brittain, R. J.; Normandin, D. E.; Hedberg, A. and Cucinotta, G. *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 756–772.

Fontela, J. A.; Gato, A.; Marini, L.; Palma, A.; Gómez, S. and Yépez, A. F. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **2006**, *28*, suppl. 2, 106.

Fujita, K.; Yacamoto, K. and Yamaguchi, R. *Org. Lett.*, **2002**, *16*, 2691–2694.

Gomez, I.; Campiglia, P.; Carotenuto, A.; Califano, D.; Pisano, C.; Vesci, L.; Lama, T.; Bertamino, A.; Sala, M.; Mazella di Bosco, A.; Grieco, P. and Novellino, E. *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 1787–1798.

Gómez, S.; Castrillón J. A.; Palma, A.; Leal, S. M.; Escobar, P. and Bahsas, A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 4721–4739.

Gucký, T.; Slouka, J.; Malon, M. and Frysová, I. *J. Heterocyclic Chem.*, **2006**, *43*, 613–621.

Guerrero, S. A. La cicloadición intramolecular 1,3-dipolar como etapa clave en la síntesis estereoselectiva de  $\alpha$ -aminoácidos derivados de la 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina. Bucaramanga, **2013**. Proyecto de grado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

Guerrero, S.; Sanabría, C.; Palma, A.; Cobo, J. and Glidewell, C. *Acta Cryst.*, **2014**, *C70*, 408–415.

Hin, N.; Duvall, B.; Berry, J.; Ferraris, D.; Rais, R.; Alt, J.; Rojas, C.; Slusher, B. and Tsukamoto, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2016**, *26*, 2088–2091.

Hino, K.; Nagai, Y.; Uno, H.; Masuda, Y.; Oka, M. and Karasawa, T. *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 107–117.

Hirts, W.; Abrahamsen, B.; Blaney, F. E.; Calver, A. R.; Aloj, L.; Preece, G. W. and Medhurst, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 658–662.

Hoyt, S. B.; London, C.; Gorin, D.; Wyvratt, M.; Fisher, M. H.; Abbadie, C.; Felix, J. P.; Garcia, M. L.; Li, X.; Lyons, K.; MGCowan, E.; Macintyre, E.; Martin, W.; Priest, B. T.; Ritter, A.; Smith, M.; Warren, V.; Williams, B.; Kaczorowski, G. J. and Parsons, W. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 4630–4634.

Hoyt, S.; London, C. and Park, M. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 191–193.

Huang, R.; Yi, X.; Zhou, Y.; Su, X.; Peng, Y. and Gao, C. *Drugs*, **2014**, *12*, 6213–6235.

Jain, H.; Zhang, C.; Zhou, S.; Zhou, H.; Ma, J.; Liu, X.; Liao, X.; Deveau, A.; Dieckhaus, C.; Johnson, M.; Smith, K.; Macdonald, T.; Kakeya, H.; Osada, H. and Cook, J. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 4626–4651.

Jarikote, D.; Pawar, V. G.; Bhusare, S. R.; Hangarge, R. V.; Vibhute, Y. B. and Pawar, R. P. *J. Org. Chem.*, **2004**, *40*, 575–577.

Jimball, D.; Floyd, D.; Das, J.; Hunt, J.; Krapcho, J.; Rovnyak, G.; Duff, K.; Lee, V. and Moquin, R. *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 780–793.

Kaushik, D.; Khan, S. A. and Chawla, G. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 3960–3969.

Kudeljo, A.; Zielinski, W. and Eymont, K. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 7838–7845.

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

Kunick, C.; Schultz, C.; Lemcke, T.; Zaharevitz, D.; Gussio, R.; Jalluri, R.; Sausville, E.; Leost, M. and Meijer, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 567–569.

Lodish, H.; Berk, A.; Zipurski, S.; Matsudaira, P.; Baltimore, D. y Darnell, J. E. *Biología Celular y Molecular*. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, **2005** (traducción de la 5ª edición en inglés), p. 935.

Maes, B.; Orru, R. and Ruijter, E. *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I. Topics in Heterocyclic Chemistry*. Springer, **2010**, *23*, pp. 85–90.

Malinina, J.; Tran, T. Q.; Stepanov, A. V.; Gurzhiy, V. V.; Starova, G. L.; Kostikov, R. R. and Molchanov, A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 3663–3666.

Marini, L.; Fontela, J. A.; Palma, A.; Gómez, S. and Yépez, A. F. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol*, **2008**, *30*, suppl. 2, 155.

Mashima, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1962**, *35*, 2020–2026.

Maw, G.; Allerton, C.; Gbektor, E. and Million, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 1425–1428.

McClelland, K.; Milne, P.; Lucieto, F.; Frost, C.; Brauns, S.; Van Der Venter, M.; Du Plessis, J. and Dyason, K. *J. Pharm. Pharmacol.*, **2004**, *56*, 1143–1153.

- Mojzych, M.; Bielawska, A.; Bielawski, K.; Ceruso, M. and Supuran, C. *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, *22*, 2643–2647.
- Mojzych, M.; Subertová, V.; Bielawska, A.; Bielawski, K.; Bazgier, V.; Berka, K.; Gucký, T.; Fornal, E. and Krystof, V. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *78*, 217–224.
- Monleón, L. M.; Díez-García, F.; Zamora, H.; Anaya, J.; Grande, M.; de Diego, J. G. and Rodríguez, F. D. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *45*, 29–35.
- Murahashi, S.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T. and Watanabe, S. *J. Org. Chem.*, **1990**, 1736–1744.
- Nitecki, D.; Halpern, B. and Westley, J. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 864–866.
- Owen, W.; Sullenberger, M.; Loso, M. R.; Meyer, K. and Slanec, T. *Pest. Manag. Sci.*, **2015**, *71*, 83–90.
- Palma, A.; Gómez, S.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro, J. *Synlett*, **2006**, 2275–2277.
- Palma, A.; Yépez, A. F.; Leal, S. M.; Coronado, C. A. and Escobar, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 2360–2360.
- Pardo C, y Cendales, R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007–2011. Primera edición. Bogotá. D.C. Instituto Nacional de Cancerología, **2015**, *1*, p. 148.
- Pérez–Picaso, L.; Escalante, J.; Olivo, H. and Ríos, M. *Molecules*, **2009**, *14*, 2836–2849.
- Piao, F.; Han, R.; Zhang, W.; Zhang, W. and Jiang, R. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 1050–1055.
- Prasad, C. *Peptides*, **1995**, *16*, 151–164.
- Proctor, W.; Ross, I. and Tapia, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.*, **1972**, 1803–1807.

Prokhorov, A. M. and Kozhevnikov, D. Triazines, tetrazines, and fused ring polyaza systems. *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Ed. Elsevier Ltd., 1st ed., Vol. 25, **2013**, pag 391–397.

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

Quast, H.; Ivanova, S.; Peters, E. and Peters, K. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3, 507–520.

Rajappa, S. and Natekar, M. Piperazine–2,5–diones and Related Lactim Ethers. *Advances In Heterocyclic Chemistry. Elsevier Ltd.*, **1993**, 57, pp. 188–191.

Sanabria, C. M. Preparación y caracterización de  $\alpha$ -amino-ácidos derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina y dibenzo[*b,e*]azepina a partir de 3-(2-aminoaril) propenos. Bucaramanga, **2013**. Trabajo de Maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

Schmees, N.; Kuhnke, J.; Haendler, B.; Neuhaus, R.; Lejeune, P.; Siegel, S.; Krüger, M.; Fernandez, A.; Künzer, H. and Gallenkamp, D. WO 2014/048945 A1, **2014**.

Schmitz, W.; Brenner, A.; Bronson, J.; Ditta, J.; Griffin, C.; Li, Y.; Lodge, N.; Molski, T.; Olson, R.; Zhuo, X. and Macor, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 3579–3583.

Schultz, C.; Link, A. and Kunick, C. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2001**, 334, 163–166.

Siwicka, A.; Wojtasiewicz, K.; Rosiek, B.; Leniewski, A.; Maurin, J. and Czarnocki, Z. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 975–993.

Sztanke, K.; Tuzimski, T.; Sztanke, M.; Rzymowska, J. and Pasternak, K. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 19, 5103–5116.

Sztanke, M.; Rzymowska, J. and Sztanke, K. *Bioorg. Med. Chem.*, **2015**, 25, 3448–3456.

Tomasi, S.; Renault, J.; Martin, B.; Duhieu, S.; Cerec, V.; Le Roch, M.; Uriac, P. and Delcros, J. *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 7647–7663.

Tsunoda, T.; Tanaka, A.; Mase, T. and Sakamoto, S. A. *Heterocycles*, **2004**, *63*, 1113–1122.

Wang, Y.; Villa, L.; Us, I. L.; Akritopoulou-zanze, I.; Djuric, S.; Pohlki, F.; Braje, W. and Relo, A. US 2011/0130382 A1, **2011**.

Watter, J. W. H.; Stanton, J. L.; Desai, M.; Babiarz, J. and Finn, B. *J. Med Chem.*, **1985**, *28*, 1511–1516.

Xie, X.; Lemcke, T.; Gussio, R.; Zaharevitz, D.; Leost, M.; Meijer, L. and Kunick, C. *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, *7*, 655–661.

Yépez, A.; Palma, A.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro–Luis, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5825–5828.

Yurtta, L.; Demirayak, S.; Ilgin, S. and Atli, O. *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, *22*, 6313–6323.

Zhang, W. B.; Han, R. B.; Zhang, W.; Jiang, R. S. and Piao, F. Y. *Med. Chem. Res.*, **2011** *21*, 2587–2594.

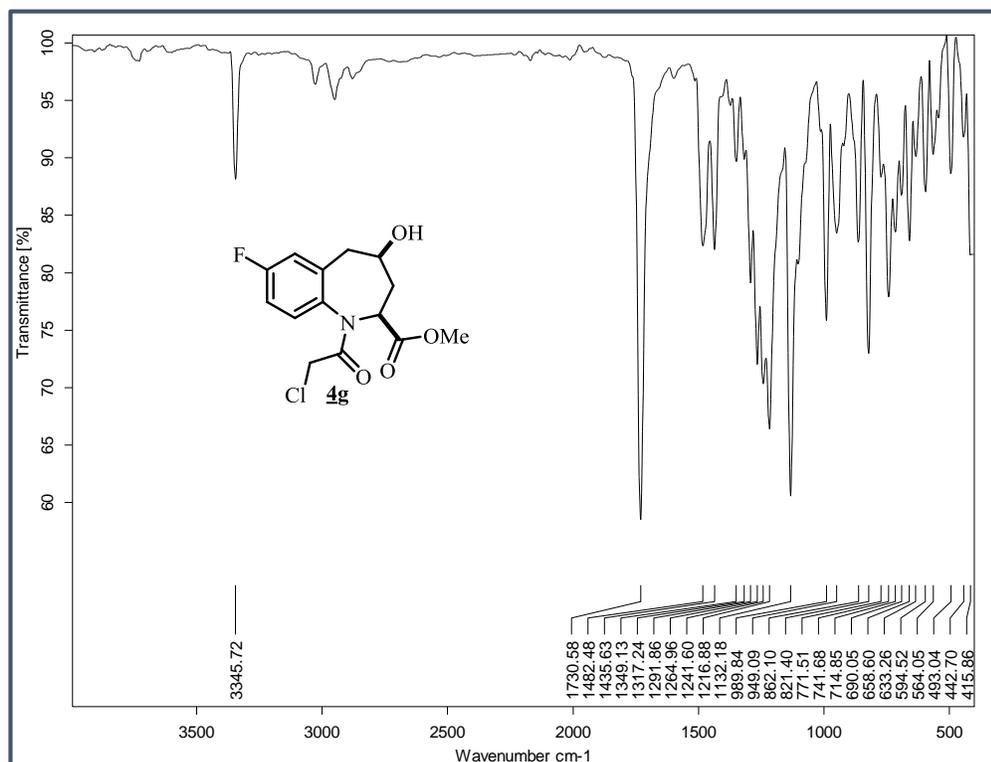
Zhao, H.; Zhang, X.; Hodgetts, K.; Thurkauf, A.; Chandrasekhar, J.; Kieltyka, A.; Brodbeck, R.; Rachwal, A.; Primus, R. and Manly, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 701–704.

Zuccoto, F.; Zvelebil, M. and Brun, R. *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, *36*, 395–405.

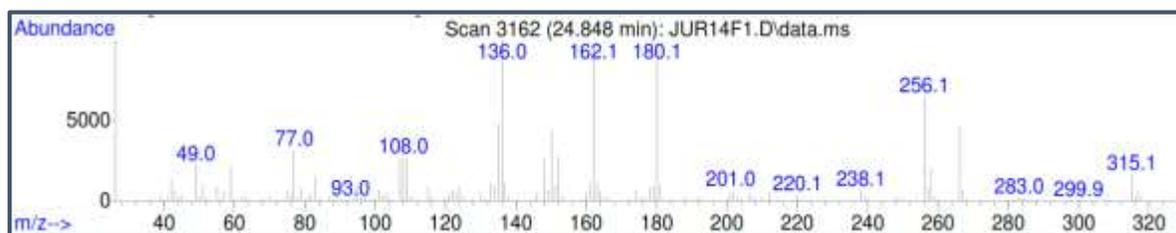
**ANEXOS**  
**ESPECTROS DE INFRARROJO,**  
**GC-MS, ESI-MS, HRMS,**  
**RMN <sup>13</sup>C, DEPT-135 HMBC Y HSQC**

**Anexo A.** Espectros de IR, GC-MS, RMN  $^{13}\text{C}$ , HMBC y HSQC del *cis*-7-fluoro-1-(2-cloroacetil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato de metilo **4g**.

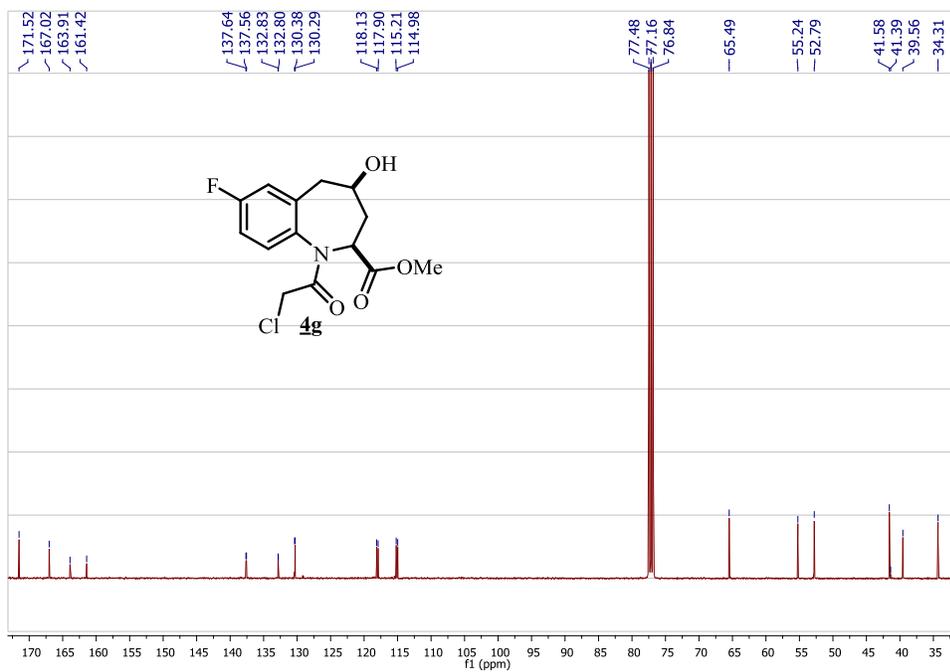
Espectro IR.



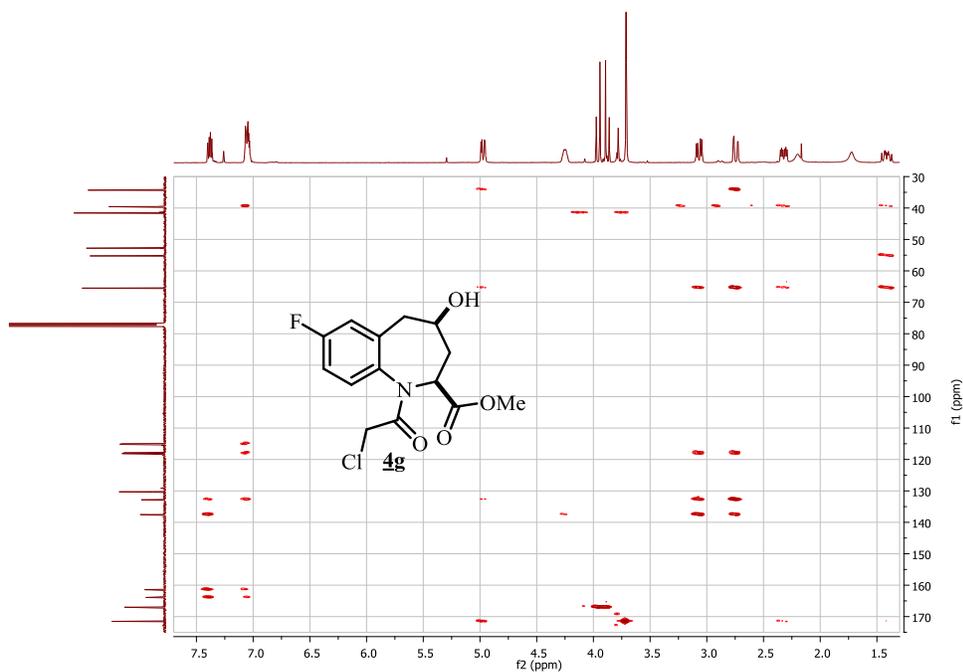
Espectro de masas de baja resolución (GC-MS, EI, 70 eV). 315  $m/z$  ( $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClFNO}_4$ ).



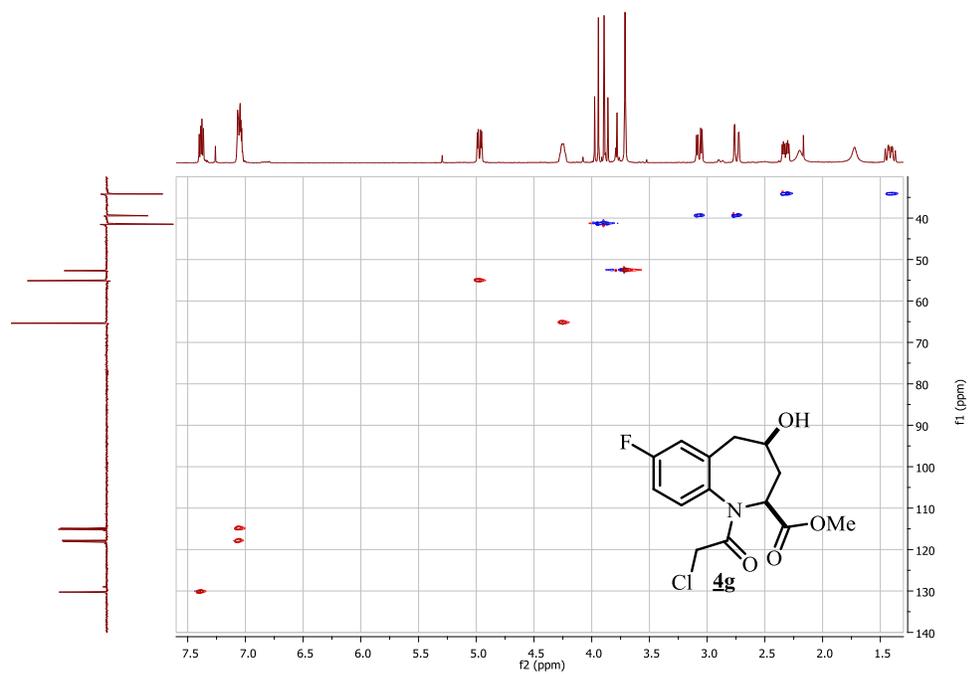
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



Espectro de correlación heteronuclear HMBC.

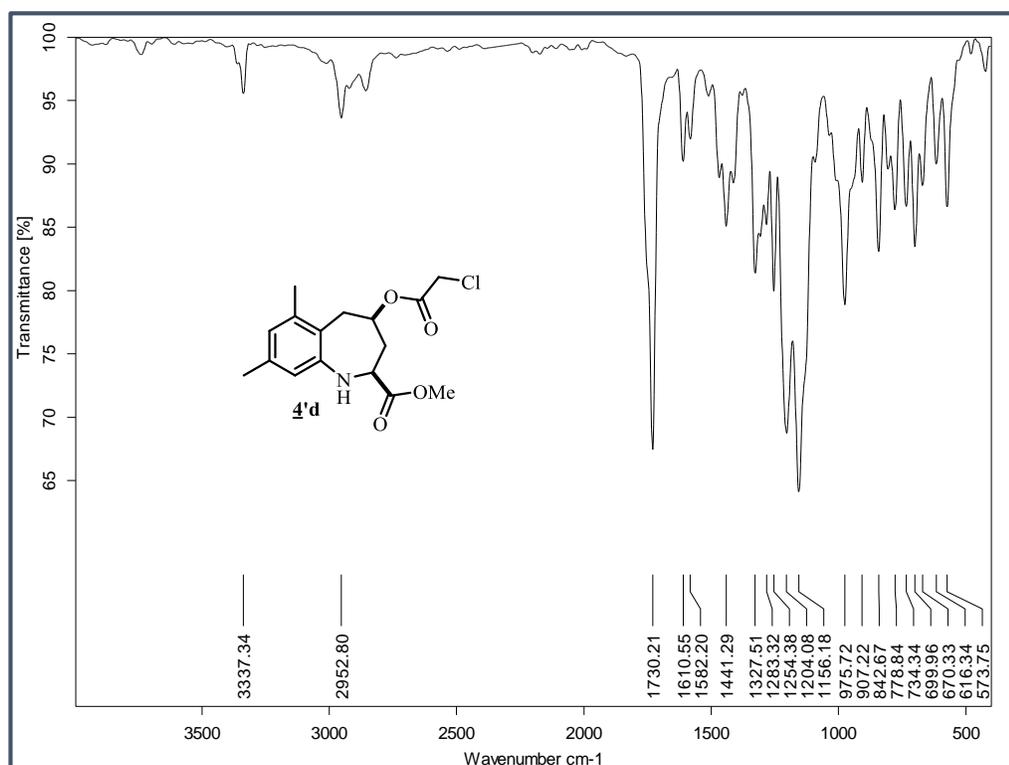


Espectro de correlación heteronuclear HSQC.

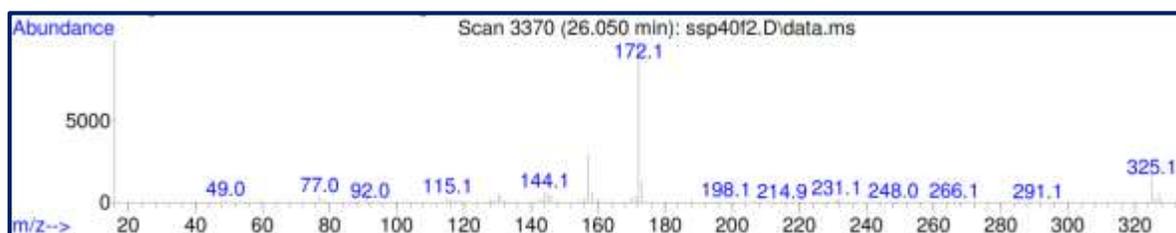


**Anexo B.** Espectros de IR, GC-MS, RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HMBC y HSQC del *cis*-4-(2-cloroacetoxi)-6,8-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato de metilo **4'd**.

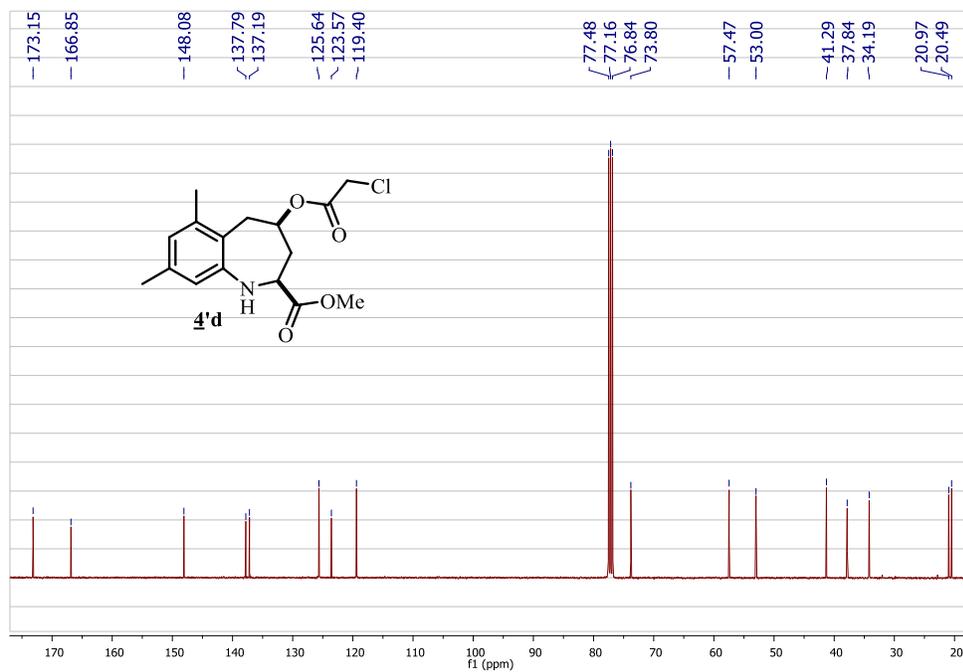
Espectro IR.



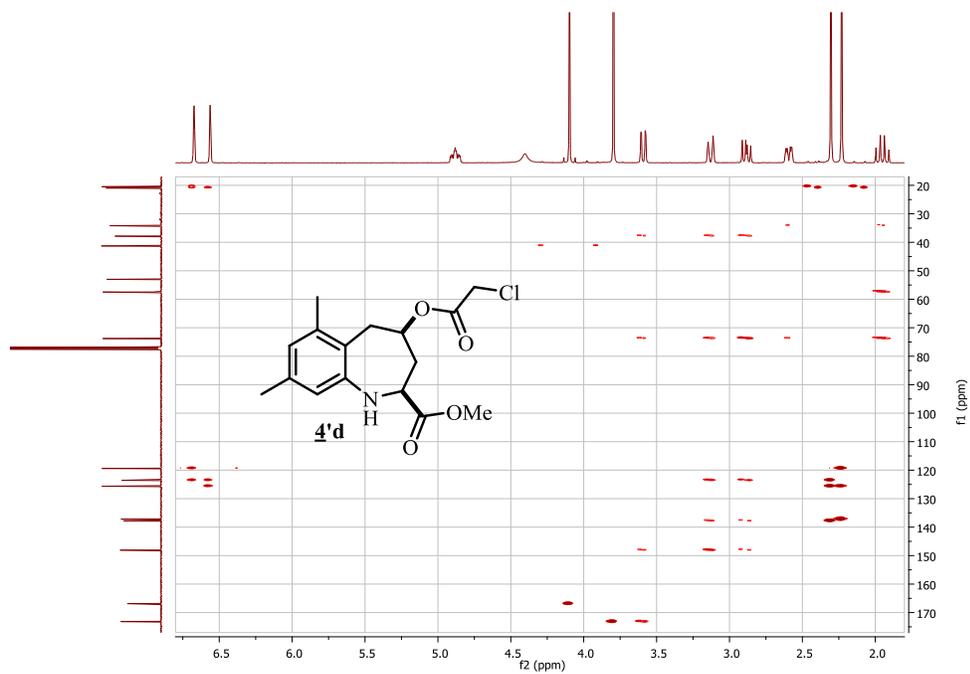
Espectro de masas de baja resolución (GC-MS, EI, 70 eV). 325  $m/z$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$ ).



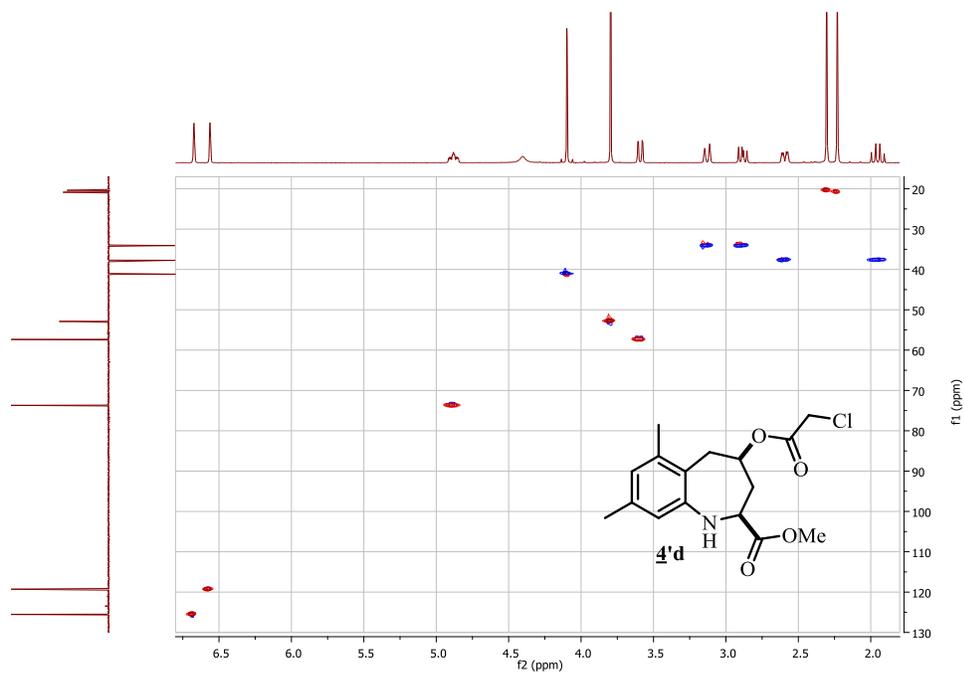
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



Espectro de correlación heteronuclear HMBC.

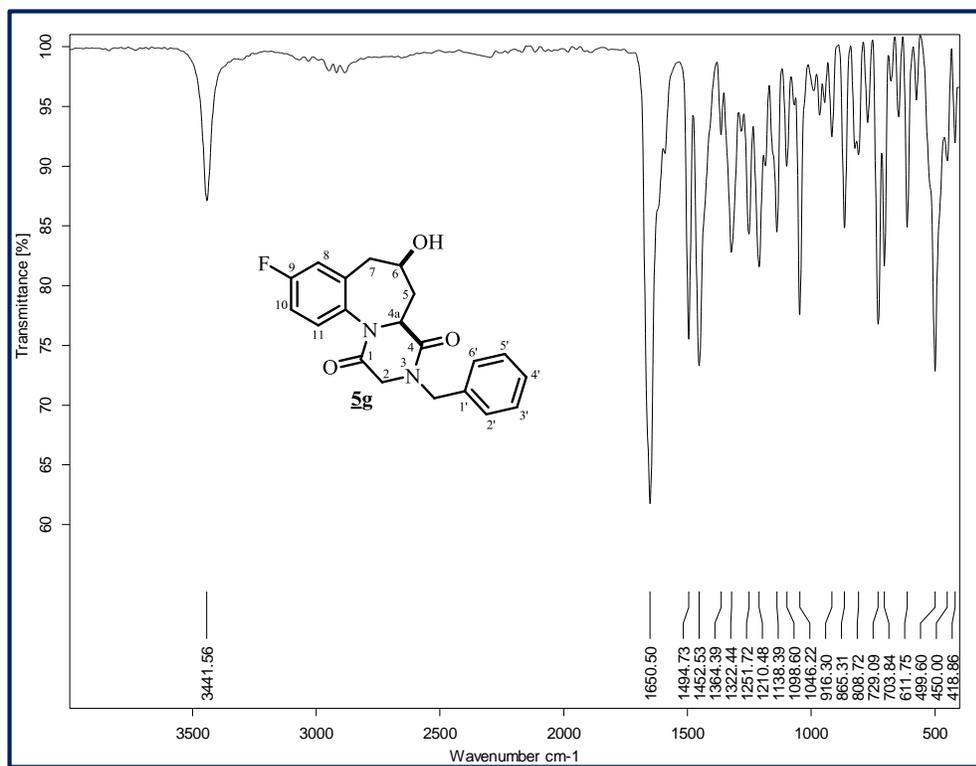


# Espectro de correlación heteronuclear HSQC.

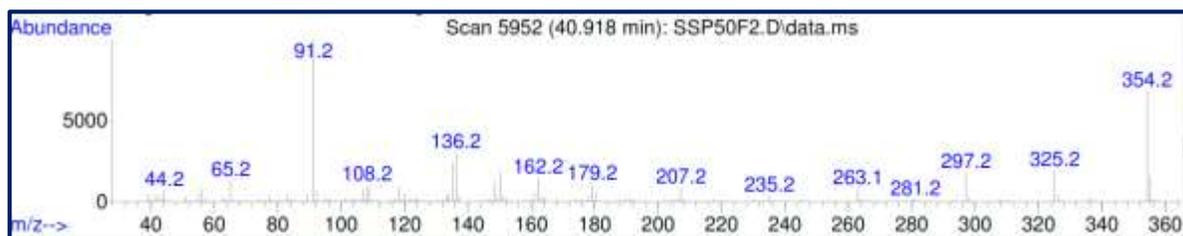


**Anexo C.** Espectros de IR, GC-MS, HRMS, RMN  $^{13}\text{C}$ , HMBC y HSQC de la 9-flúor-3-bencil-6-hidroxi-3,2,3,4a,5,6,7-hexahidrobencof[*f*]pirazino[1,2-*a*]azepina-1,4-diona **5g**.

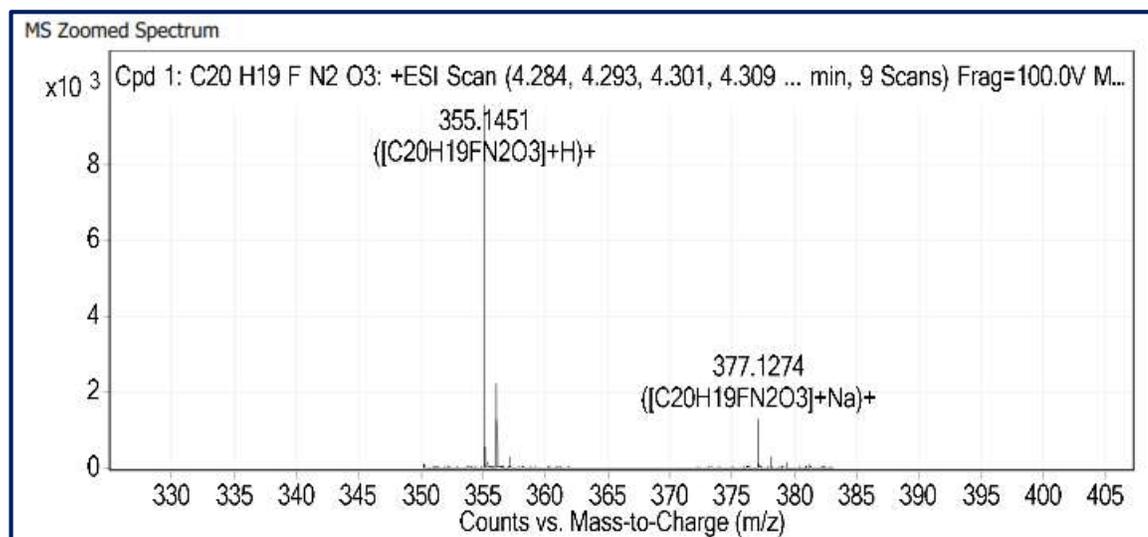
Espectro IR.



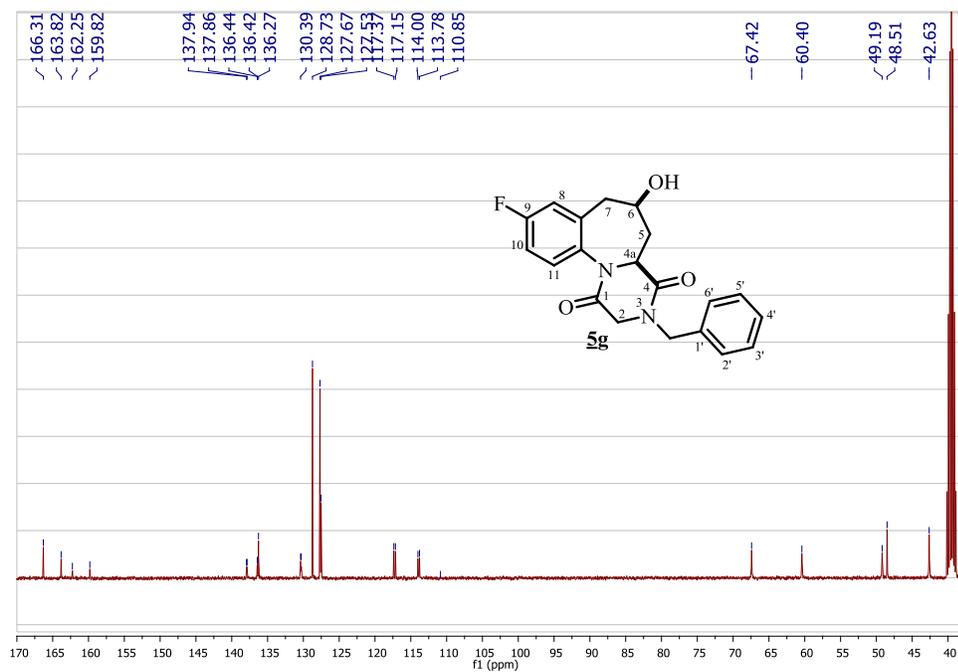
Espectro de masas de baja resolución (GC-MS, EI, 70 eV). 354 *m/z* (C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).



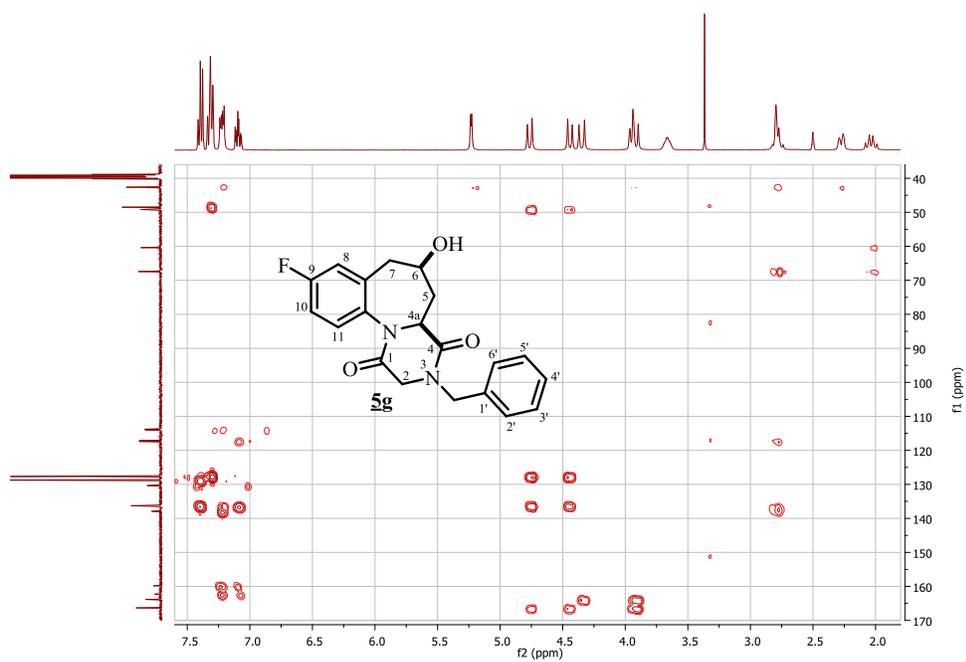
Espectro de masas de alta resolución (Q-TOF-ESI).  $m/z$  Calculado para  $C_{20}H_{19}FN_2O_3$   $[M + H]^+$ : 355.1452, encontrado 355.1451.



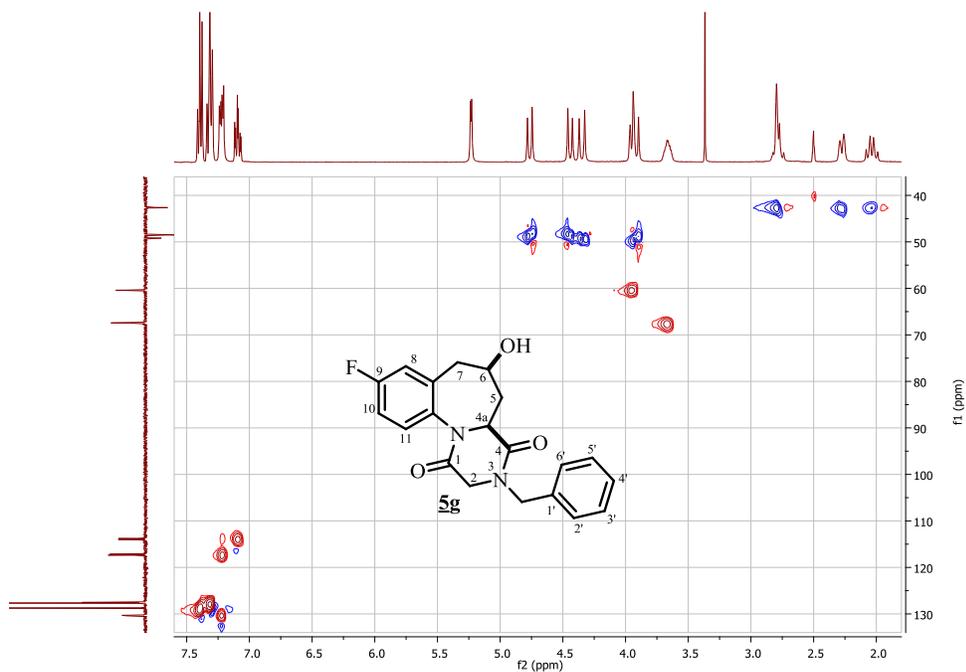
Espectro de RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).



Espectro de correlación heteronuclear HMBC.

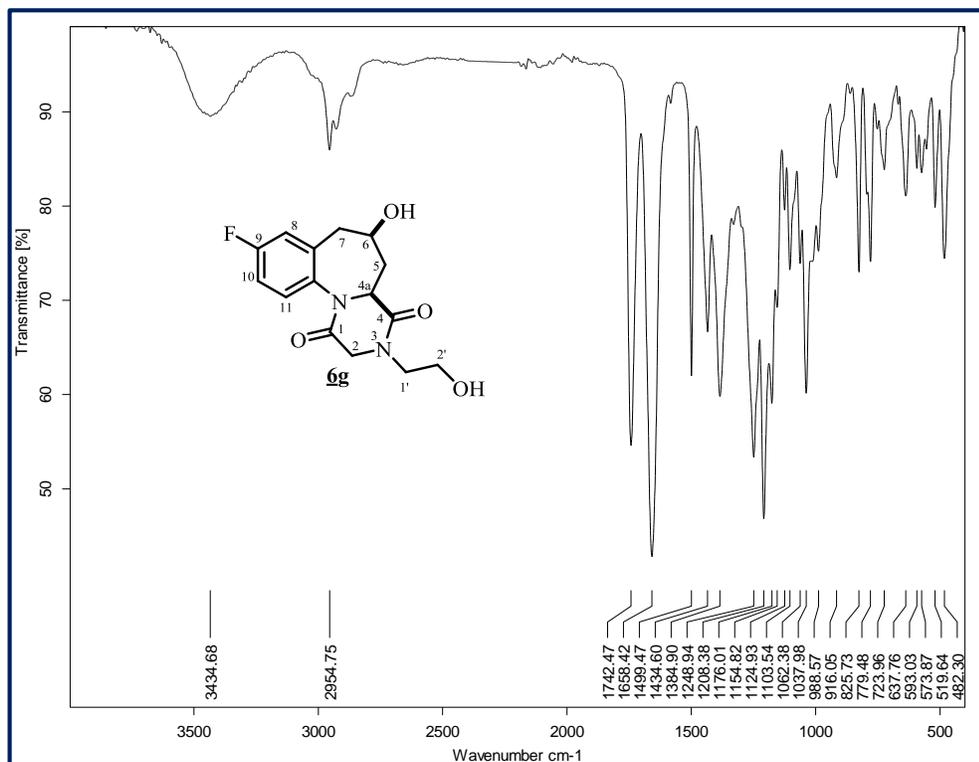


Espectro de correlación heteronuclear HSQC.

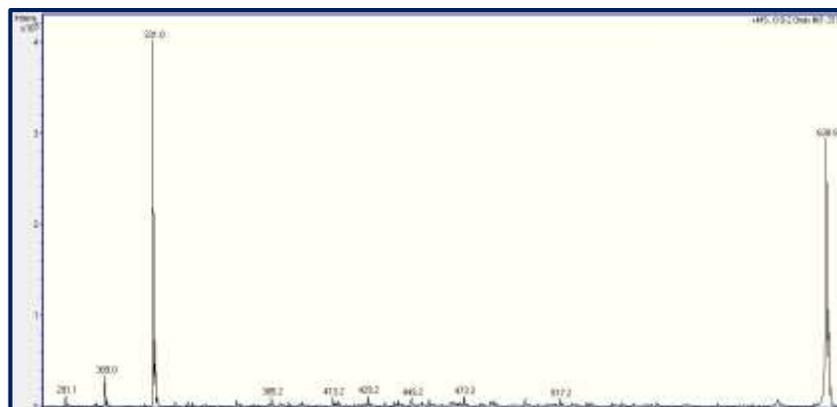


**Anexo D.** Espectros de IR, MS-ESI, RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HMBC y HSQC de la 9-flúor-6-hidroxi-3-(2-hidroxi-etil)-2,3,4a,5,6,7-hexahidrobenczo[f]pirazino[1,2-a]azepina-1,4-diona **6g**.

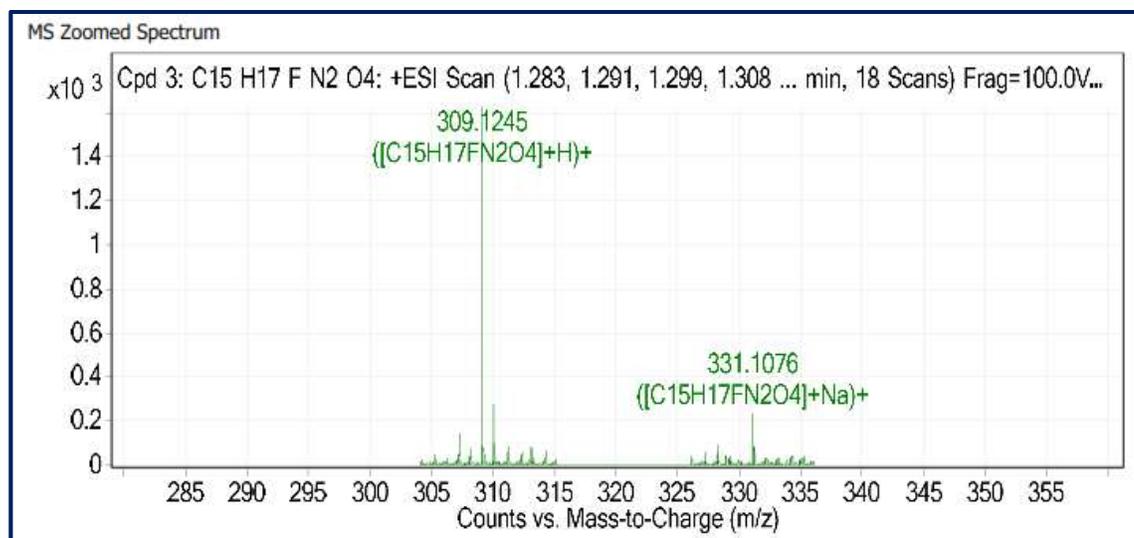
Espectro IR.



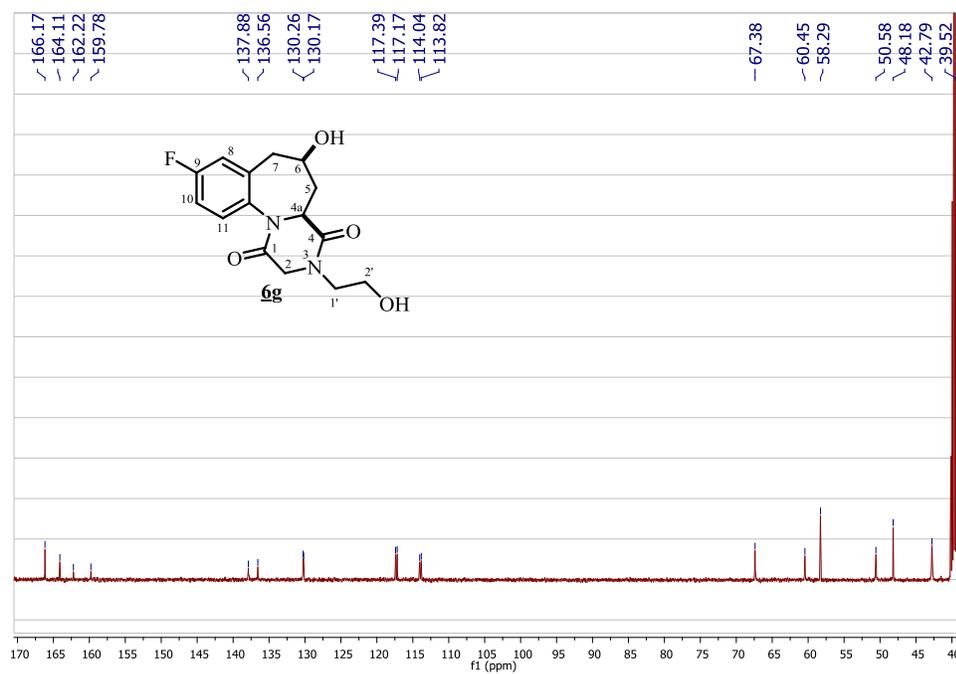
Espectro de masas de baja resolución (ESI-MS modo positivo). *Fullscan* 309  $m/z$   $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_4$  [M + H], 331  $m/z$   $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NaFN}_2\text{O}_4$  [M + Na].



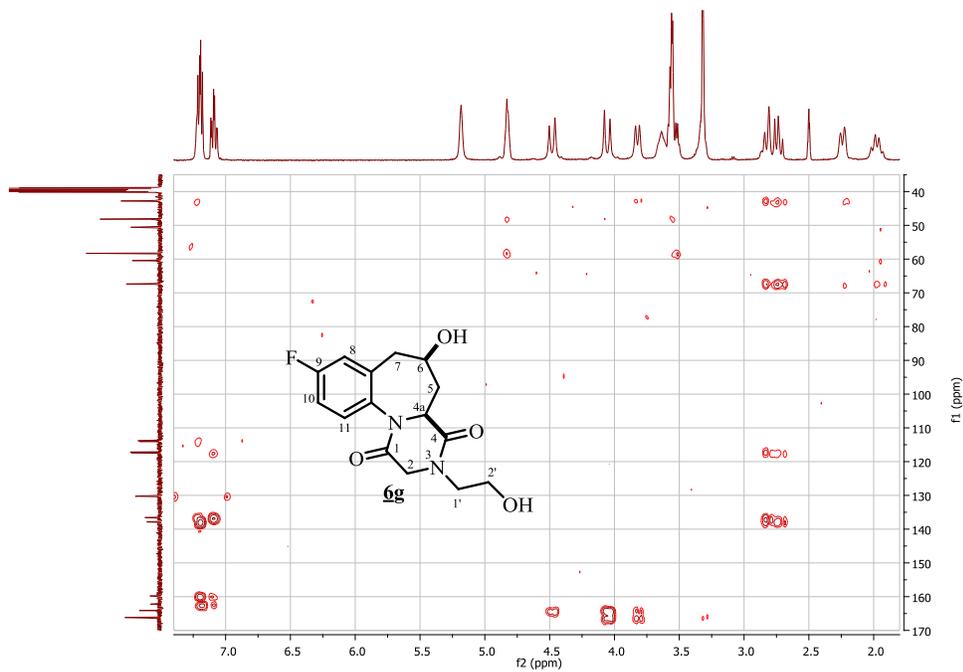
Espectro de masas de alta resolución (Q-TOF-ESI).  $m/z$  Calculado para  $C_{15}H_{18}FN_2O_4$   $[M + H]^+$ : 309.1245, encontrado 309.1245.



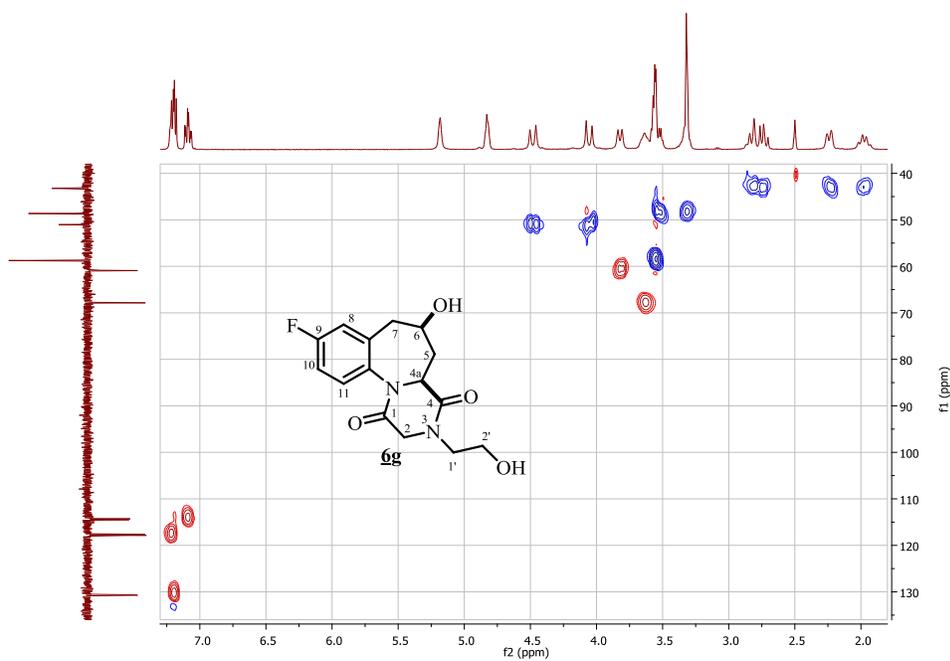
Espectro de RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).



### Espectro de correlación heteronuclear HMBC.

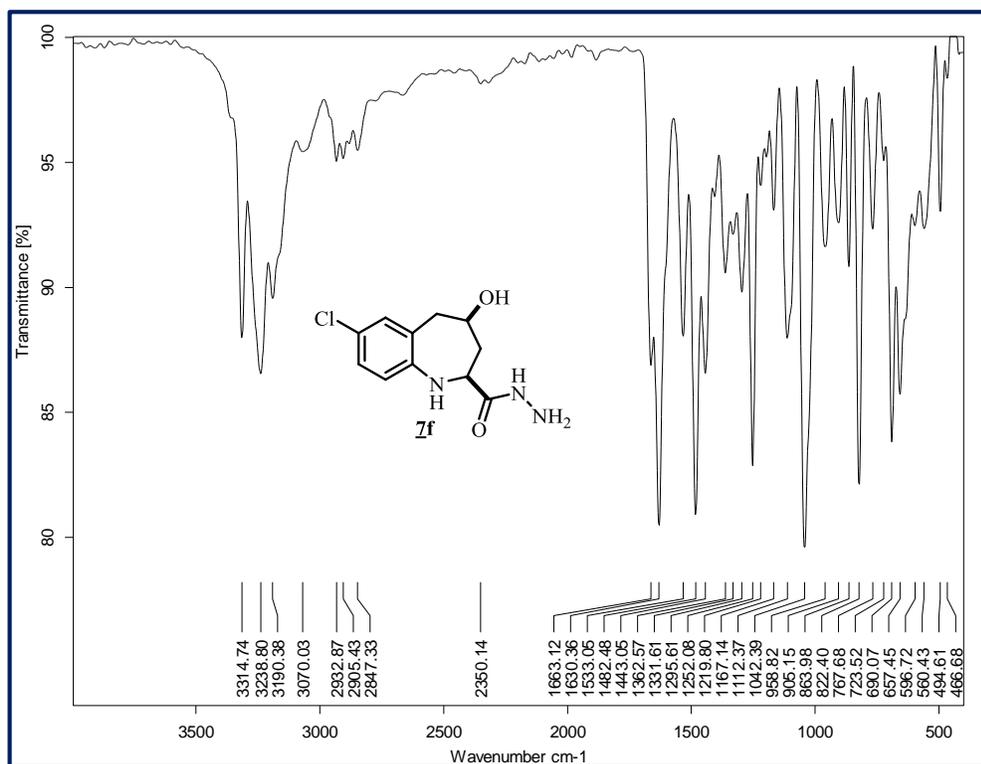


### Espectro de correlación heteronuclear HSQC.

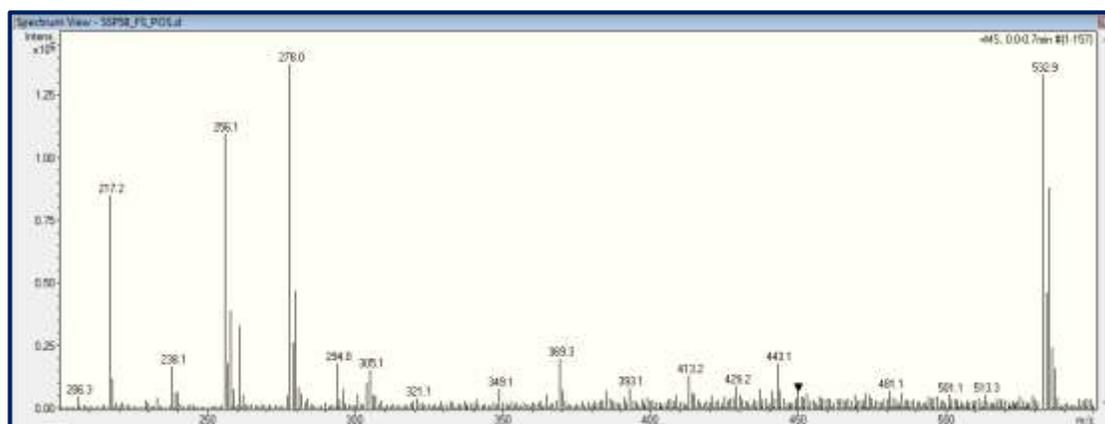


**Anexo E.** Espectros de IR, ESI-MS, RMN <sup>13</sup>C, DEPT-135 y HMBC 7-cloro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepino-2-carbohidrazida **7f**.

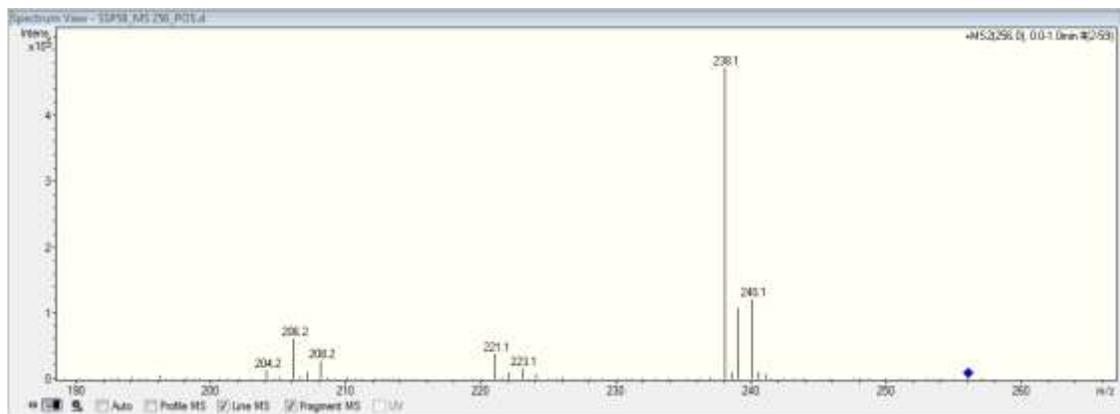
Espectro IR.



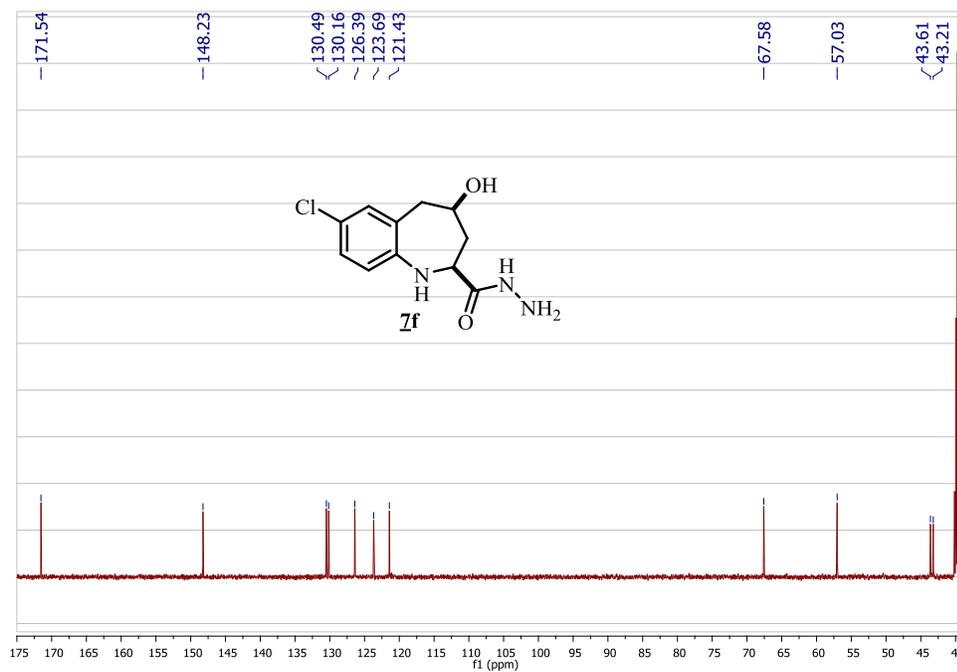
Espectro de masas de baja resolución (ESI-MS, modo positivo). *Fullscan* 256 *m/z* C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H], 278 *m/z* C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NaClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + Na].



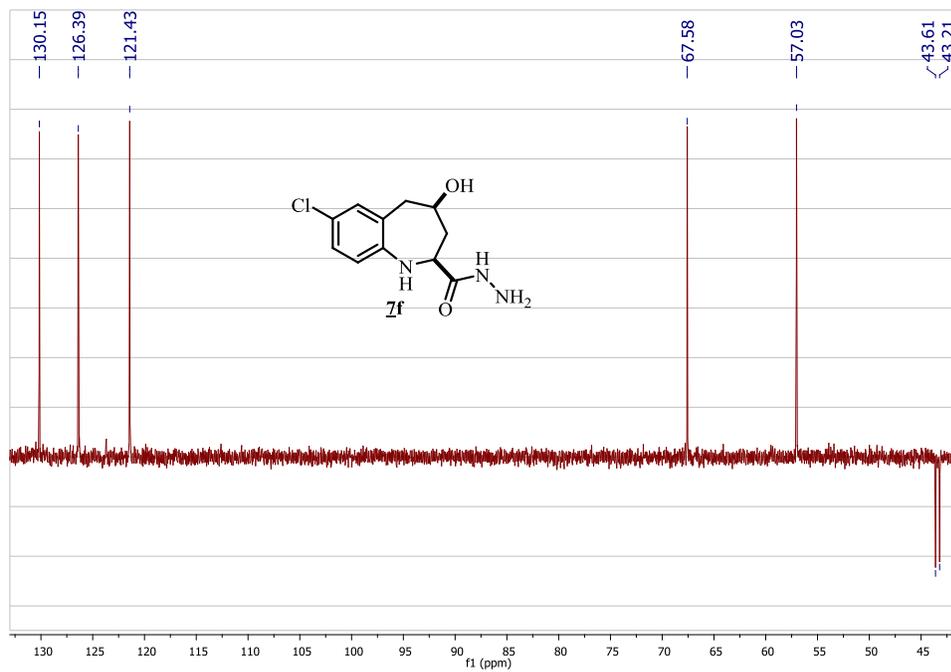
Espectro de masas de baja resolución (ESI-MS, modo positivo). Fragmentación del ion molecular protonado.



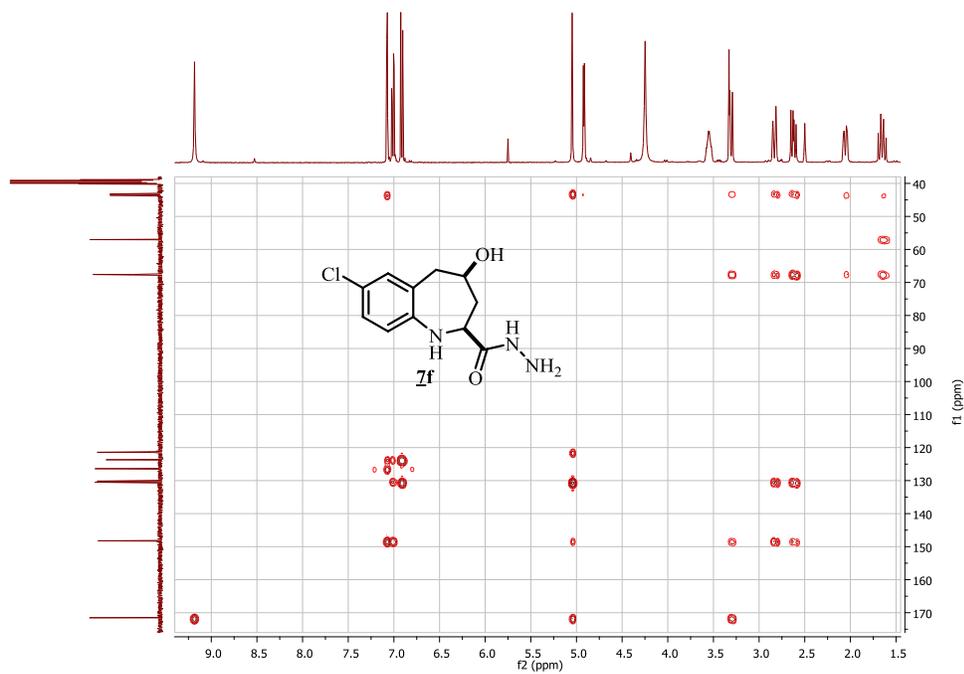
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).



Espectro DEPT-135 (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz).

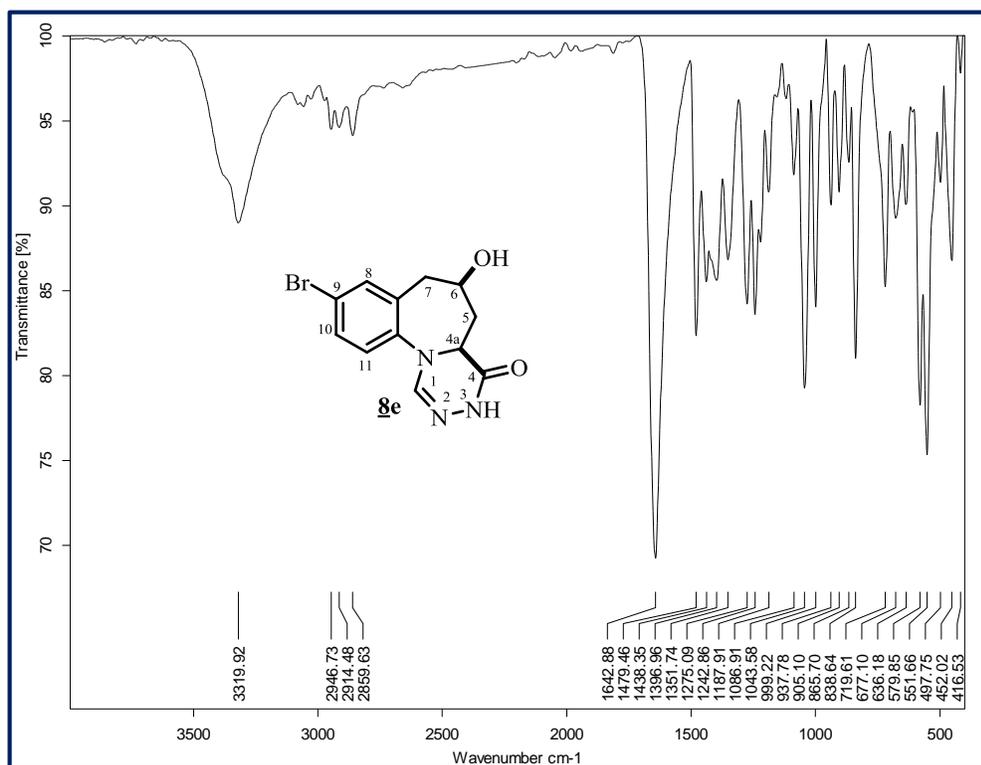


Espectro de correlación heteronuclear HMBC.

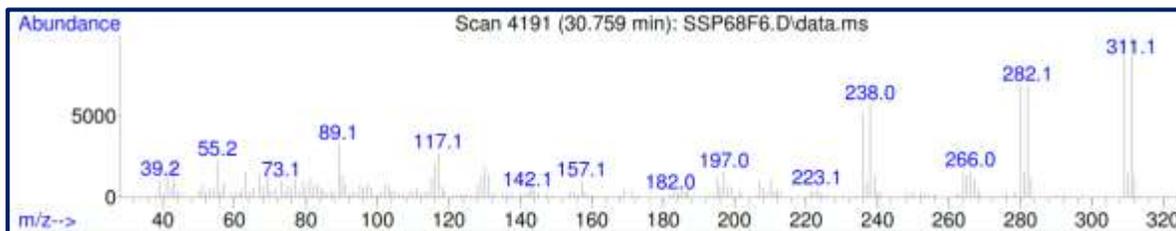


**Anexo F.** Espectros de IR, GC-MS, HRMS, RMN <sup>13</sup>C, HMBC y HSQC de la 9-bromo-6-hidroxi-4a,5,6,7-tetrahidrobenzo[f][1,2,4]triazino[4,5-a]azepin-4(3H)-ona **8e**.

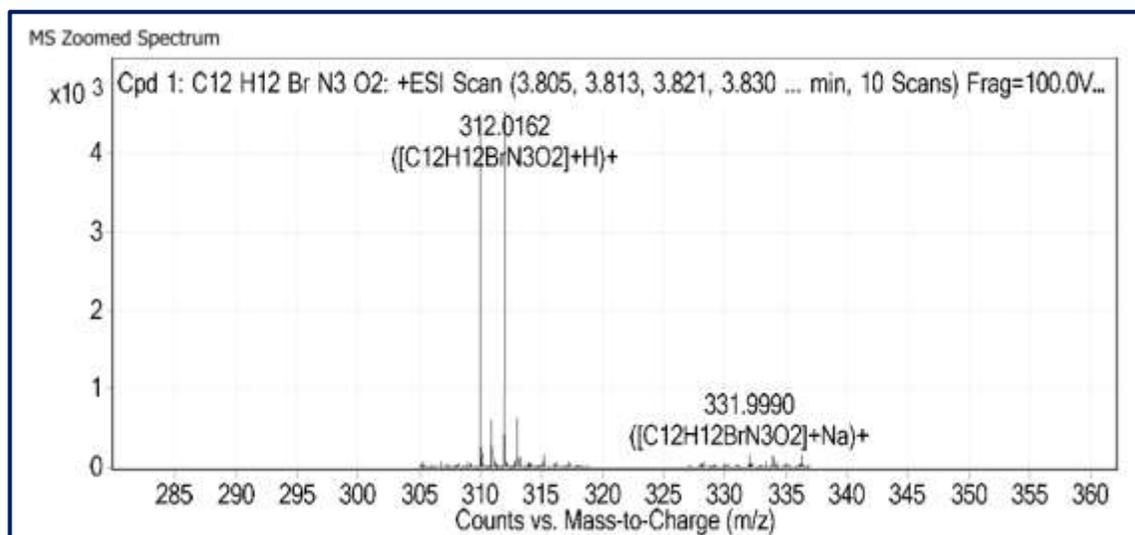
Espectro IR.



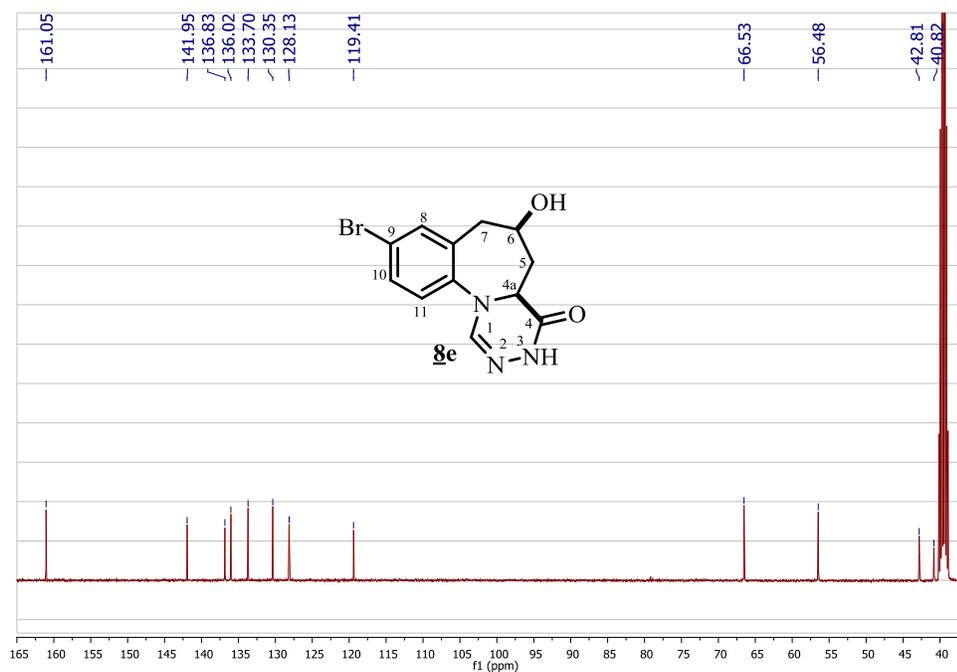
Espectro de masas de baja resolución (GC-MS, EI, 70 eV). 309 *m/z* (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>).



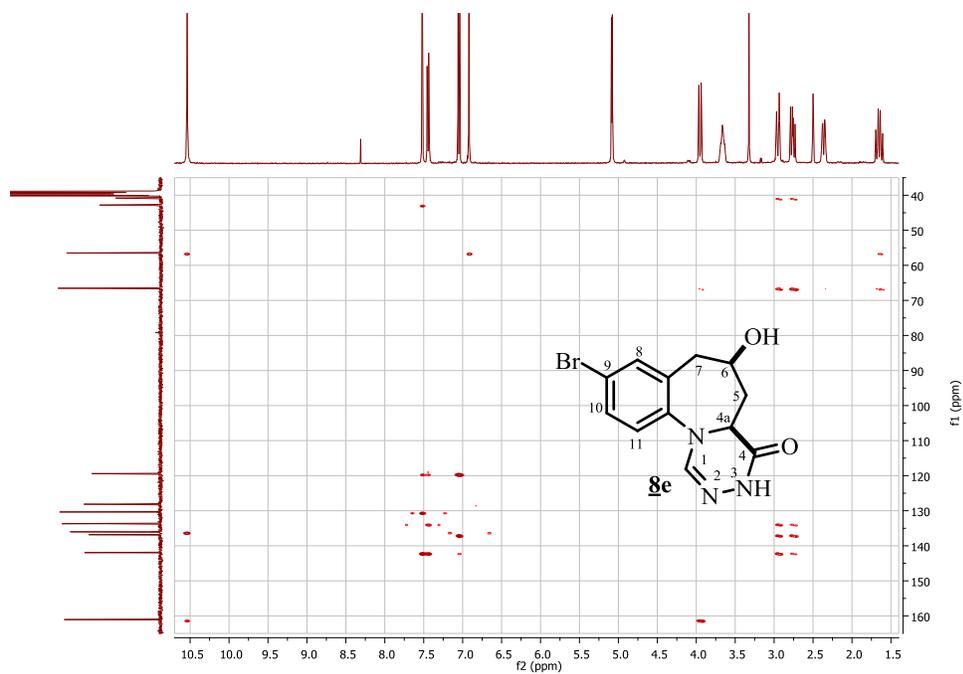
Espectro de masas de alta resolución (Q-TOF-ESI).  $m/z$  Calculado para  $C_{12}H_{12}BrN_3O_2$  [ $M + H$ ] $^+$ : 310.0186, encontrado 310.0185.



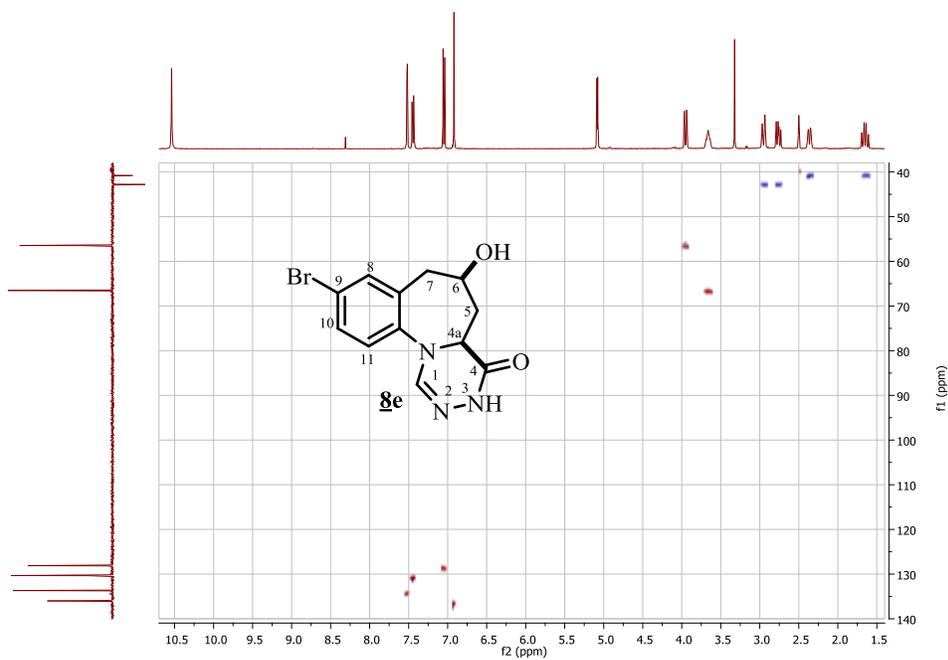
Espectro de RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).



### Espectro de correlación heteronuclear HMBC.

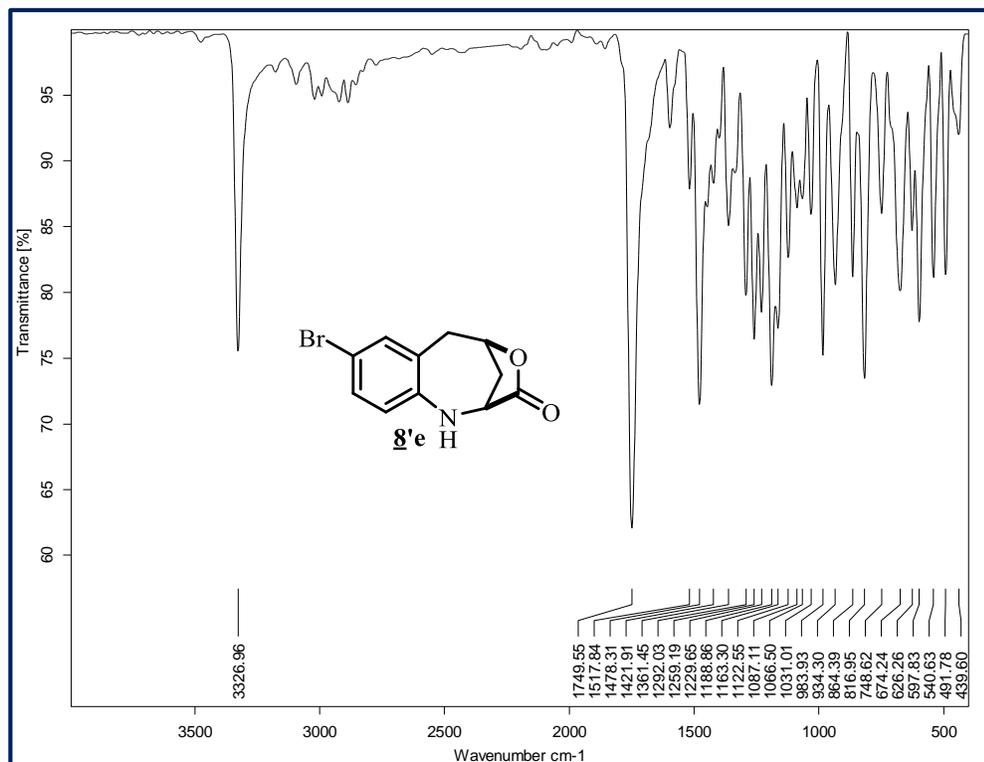


### Espectro de correlación heteronuclear HSQC.

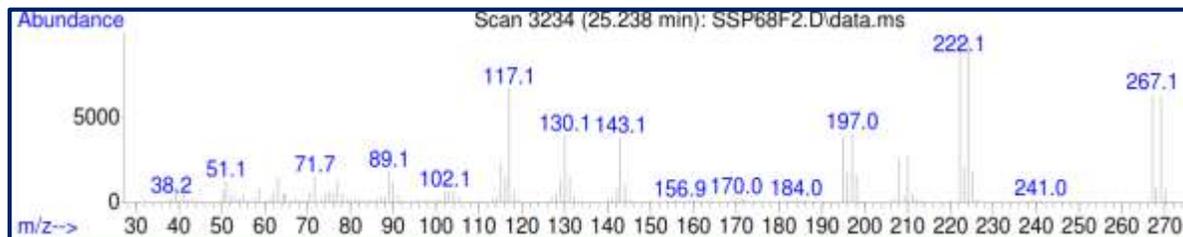


**Anexo G.** Espectros de IR, GC-MS, HRMS de la 8-bromo-1,2,5,6-tetrahidro-3H-2,5-metanobenzo[e][1,4]oxazocin-3-ona **8'e**.

Espectro IR.



Espectro de masas de baja resolución (GC-MS, EI, 70 eV). 267  $m/z$  ( $C_{11}H_{10}BrNO_2$ ).



Espectro de masas de alta resolución (Q-TOF-ESI).  $m/z$  Calculado para  $C_{11}H_{10}BrNO_2 [M + H]^+$ : 267.9968, encontrado 267.9956.

