

**BUSQUEDA DE NUEVOS Y PROMISORIOS AGENTES
ANTIPARASITARIOS DERIVADOS DE LA 4-HIDROXI-2-(HETARIL,
ALQUIL)-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA**

MARIA CAMILA BLANCO JAIMES

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA
BUCARAMANGA
2010**

**BUSQUEDA DE NUEVOS Y PROMISORIOS AGENTES
ANTIPARASITARIOS DERIVADOS DE LA 4-HIDROXI-2-(HETARIL,
ALQUIL)-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA**

MARIA CAMILA BLANCO JAIMES

**Trabajo de investigación como requisito parcial para optar al título de
Magíster en Química**

Director

Dr. Alirio Palma Rodríguez, Ph.D

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

2010

A mi mamá Margarita, quién me cuida desde el cielo, por formarme desde pequeña e inculcarme todos los valores necesarios para ser la mujer que soy hoy.

A mi papá Nelson Antonio por ser la persona más importante de mi vida, por estar siempre a mi lado brindándome su apoyo, motivación, confianza y amor incondicional a lo largo de toda mi vida.

A mis hermanos, Constanza y Felipe por todo su cariño y comprensión, por ser mi apoyo y sobretodo mi compañía.

A mi tía María y a mi abuelita Rosa por cuidar de mí, por su invaluable amor y confianza, y por ser como madres para mí.

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

COLCIENCIAS por la beca de Jóvenes Investigadores otorgada en la modalidad Otto de Greiff, así como por la financiación del proyecto de investigación que hace parte del macro proyecto titulado “Busqueda de Nuevos y Promisorios Agentes *anti-Leishmania* y *anti-Trypanosoma cruzi* en las Series *exo-2-aril(alquil,hetaril)-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepina* (nafto[1,2-b])azepina y *cis-2-aril(alquil,hetaril)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepina*(nafto[1,2-b]azepina)” Proyecto de Investigación No 1102-405-20350, Contrato No 106-2007.

El Profesor Alirio Palma Rodríguez, por su confianza, su apoyo, su colaboración, por transmitirme el amor y dedicación hacia la química orgánica, por todo el tiempo invertido en mí y por su invaluable contribución en mi formación.

Los profesores Juan Manuel Urbina y Angelina Hormaza, por su gran colaboración como evaluadores del presente trabajo y por todos sus aportes que sin lugar a dudas me enriquecen como profesional.

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

El profesor Alí Bahsas de la Universidad de los Andes de Mérida, y al profesor Daniel Molina de la Universidad Industrial de Santander por la toma de los espectros de RMN.

El profesor Justo Cobo de la Universidad de Jaén de España por su colaboración con los análisis por difracción rayos X.

La profesora Patricia Escobar del CINTROP de la UIS por los análisis de actividad antiparasitaria.

Mis compañeros y excompañeros del Laboratorio de Síntesis Orgánica, Eder, Walter, Ciro, Nelson, Lina, Elkin, Camilo y Carlos Mario por su paciencia, su colaboración, su amistad, sus ocurrencias y por su compañía durante todos estos años.

Felipe, por su amistad incondicional, por estar conmigo en las buenas y en las malas, por su confianza, por todas sus enseñanzas en el ámbito profesional y personal, pero sobre todo por su compañía, por no haberme dejado nunca sola, por ser mi colega, mi compañero, mi amigo y mi confidente.

Nata, Toto y Germán por su compañía y amistad incondicional a lo largo de todos estos años, por escucharme, entenderme y ser más que mis amigos, mis confidentes.

A ti Julio, por tu tiempo, por tu compañía, por todas las sonrisas que provocaste, por tus ocurrencias, por hacerme feliz y por ser valiente.

TABLA DE CONTENIDO

	Pag.
INTRODUCCIÓN	1
1. IMPORTANCIA Y JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	5
1.1. IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE 1-BENZOAZEPINAS SUSTITUIDAS EN C-2 CON HETEROCÍCLOS	7
1.2. IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE 1-BENZOAZEPINAS 2-ALQUIL SUSTITUIDAS	10
1.3. IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE TETRAHIDROQUINOLINAS 2- ALQUIL Y 2-HETEROCICLIL SUSTITUIDAS	12
2. ESTADO DEL ARTE. FUNDAMENTO TEÓRICO	16
2.1. MÉTODOS SINTÉTICOS UTILIZADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DEL ANILLO DE LA 1-BENZOAZEPINA	16
2.1.1. Síntesis de moléculas que poseen el núcleo de la 1-benzoazepina	17
2.1.2. Síntesis de 1-benzoazepinas 2-alquil y 2-heterociclil sustituidas	20
2.2. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR	24
2.2.1. Aspectos teóricos generales	24
2.2.2. Nitronas e isoxazolidinas	26
2.2.3. La cicloadición 1,3-dipolar como estrategia sintética	29
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
4. OBJETIVOS	37
4.1. OBJETIVO GENERAL	37
4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	37

5. PARTE EXPERIMENTAL	38
5.1. PREPARACIÓN DE LAS <i>N</i>-ALILANILINAS <u>1a-d</u>	39
5.2. TRANSPOSICIÓN AMINO-CLAISEN DE LAS <i>N</i>-ALILANILINAS <u>1a-d</u>	40
5.3. PREPARACIÓN DE LAS <i>orto</i>-ALIL-<i>N</i>-(HETARILMETIL)ANILINAS <u>3a-v</u>. AMINOREDUCCIÓN INDIRECTA DE ALDEHÍDOS HETEROCÍCLICOS CON LAS <i>orto</i>-ALILANILINAS <u>2a-d</u>	42
5.4. OXIDACIÓN/CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR DE LAS 2-ALIL-<i>N</i>-(HETARILMETIL)ANILINAS <u>3a-v</u>. PREPARACIÓN DE LAS 1,4-EPOXI-2-<i>exo</i>-(HETARIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS <u>4a-v</u>	50
5.5. APERTURA REDUCTIVA DE LAS 1,4-EPOXI-2-<i>exo</i>-(HETARIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS <u>4a-p</u>. PREPARACIÓN DE LAS <i>cis</i>-2-(HETARIL)-4-HIDROXI-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS <u>5a-p</u>.	58
5.6. PREPARACIÓN DE LAS <i>orto</i>-ALIL-<i>N</i>-ALQUILANILINAS <u>6a-g</u>. ALQUILACIÓN DE LAS <i>orto</i>-ALILANILINAS <u>2a-c</u>	63
5.7. PREPARACIÓN DE LAS 2-<i>exo</i>-(ALQUIL)-1,4-EPOXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS <u>7a-g</u>.	65
5.8. PREPARACIÓN DE LAS <i>cis</i>-2-(ALQUIL)-4-HIDROXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS <u>8a-g</u>	68
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	72
6.1. SÍNTESIS DE LAS <i>N</i>-ALILANILINAS <u>1a-d</u> Y SUS REGIOISOMEROS, LAS <i>orto</i>-ALILANILINAS <u>2a-d</u>	75
6.2. AMINOREDUCCIÓN INDIRECTA DE ALDEHÍDOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DEL TIOFENO, FURANO Y PIRROL CON LAS <i>orto</i>-ALILANILINAS <u>2a-d</u>.	86

6.3.	OXIDACIÓN/CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR DE LAS 2-ALIL- <i>N</i> - (HETARILMETIL)ANILINAS 3a-v . PREPARACIÓN DE LAS 1,4- EPOXI-2- <i>exo</i> -(HETARIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 4a-v	100
6.4.	APERTURA REDUCTIVA DE LAS 1,4-EPOXI-2- <i>exo</i> - (HETARIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 4a-p . PREPARACIÓN DE LAS <i>cis</i> -2-(HETARIL)-4- HIDROXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 5a-p	118
6.5.	<i>N</i> -ALQUILACIÓN DE LAS <i>orto</i> -ALILANILINAS 2a-c . PREPARACIÓN DE LAS <i>orto</i> -ALIL- <i>N</i> -ALQUILANILINAS 6a-g	132
6.6.	PREPARACIÓN DE LAS 2- <i>exo</i> -(ALQUIL)-1,4- EPOXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 7a-g .	138
6.7.	PREPARACIÓN DE LAS <i>cis</i> -2-(ALQUIL)-4- HIDROXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 8a-g	152
7.	EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA DE LAS NUEVAS TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS	162
	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	172
	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	175
	ANEXOS	183

ABREVIATURAS

APP	Proteína Precursora de Amiloide
AVP	Arginina vasopresina
CCF	Cromatografía en capa fina
CI ₅₀	Concentración Inhibitoria Media
CINTROP	Centro de Investigaciones de Enfermedades Tropicales
CL ₅₀	Concentración Letal Media
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfoxido
EPS	Síndrome extrapiramidal
g	Gramos
g/mol	Gramos por mol
GC-MS	Cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas
GH	Hormona de crecimiento
Hz	Hertz
H _{ax}	Hidrógeno axial
H _{eq}	Hidrógeno ecuatorial
H _{pseudoeq}	Hidrógeno pseudoecuatorial
¹ H, ¹ H-COSY	Correlation Spectroscopy
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
HOMO	Orbital Molecular Ocupado de Mayor energía
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
JAK	Kinasas Janus
LSO	Laboratorio de Síntesis Orgánica

LUMO	Orbital Molecular Desocupado de Menor energía
LXR	Receptor Nuclear X del Hígado
<i>m</i> -CPBA	Ácido meta-cloroperbenzoico
M ⁺	Ion molecular
<i>m/z</i>	Relación masa sobre carga
min	Minutos
mL	Mililitro
MTBE	Metil- <i>terc</i> -butil éter
MTT	Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio
NK	Neuroquinina
NMDA	Receptor <i>N</i> -metil-D-aspartato
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
OMS	Organización mundial de la salud
P.f	Punto de fusión
PPA	Ácido polifosfórico
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationship
RCM	Fusión anular por metátesis
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protones
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RX	Rayox X
SNC	Sistema nervioso central
STAT	Proteínas Transductoras de Señales y Activadoras de la Transcripción
TMS	Tetrametilsilano
UHP	Complejo Urea-Peróxido de Hidrógeno
UIS	Universidad Industrial de Santander
μM	Micromolar
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

LISTA DE FIGURAS

	Pag
Figura 1. Estructura de los fármacos Benznidazol y Nifurtimox	2
Figura 2. 1-Benzoazepin-2-ona que inhibe la enzima dihidrofolato-reductasa del <i>Trypanosoma cruzi</i>	5
Figura 3. Tetrahidronafto[1,2-b]azepinas con promisoría actividad ansiolítica y antiparasitaria	6
Figura 4. Clozapina y 2-(1-piperazinil)-1-benzoazepinas con propiedades antipsicóticas	8
Figura 5. Novedosas 2-(1-piperazinil)-1-benzoazepinas e-fusionadas con propiedades neurolépticas	8
Figura 6. 1-Benzoazepinas 2-heterociclicil sustituidas que actúan como pesticidas	9
Figura 7. 1-Benzoazepinas 2-alquil sustituidas que actúan como moduladores de los receptores nucleares	10
Figura 8. 1-Benzoazepinas promisorias para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer	11
Figura 9. 1-Benzoazepinas que actúan como inhibidores de las JAK	12
Figura 10. Alcaloides tetrahydroquinolínicos aislados de <i>Galipea officinalis</i>	13
Figura 11. Tetrahydroquinolinas 2-alquilsustituidas con actividad anticancerígena	14
Figura 12. Tetrahydroquinolinas 2-hetaril sustituidas como antagonistas del recetor NK2	14
Figura 13. Estructura general de las <i>N</i> -alilnilinas 1a-d	39
Figura 14. Estructura general de las <i>orto</i> -alilnilinas 2a-d	40
Figura 15. Estructura general de las 2-alil- <i>N</i> -(hetarilmetil)anilinas 3a-v	42
Figura 16. Estructura general de las 1,4-epoxi-2- <i>exo</i> -(hetaril)tetrahydro-1-benzoazepinas 4a-v	50

Figura 17. Estructura general de las <i>cis</i> -2-hetaril-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas 5a-p	58
Figura 18. Estructura general de las 2-alil- <i>N</i> -alquilanilinas 6a-g	63
Figura 19. Estructura general de las 2- <i>exo</i> -(alquil)-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas 7a-g	65
Figura 20. Estructura general de las <i>cis</i> -2-(alquil)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas 8a-g	68
Figura 21. Espectro de RMN ¹ H de la <i>N</i> -alil-anilina 1a	78
Figura 22. Espectro de RMN ¹ H de la <i>orto</i> -alil-anilina 2a	84
Figura 23. Espectro de RMN ¹ H de la 2-alil- <i>N</i> -tienilmetilanilina 3a	93
Figura 24. Espectro de RMN ¹ H de la 2-alil- <i>N</i> -furilmetilanilina 3d	94
Figura 25. Espectro ¹ H, ¹ H-COSY de la 2-alil- <i>N</i> -furilmetilanilina 3d y expansión de su zona aromática (7.40-6.00 ppm)	95
Figura 26. Espectro de RMN ¹ H de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)tetrahydro-1-benzoazepina 4f	106
Figura 27. Espectro de RMN ¹ H de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)tetrahydro-1-benzoazepina 4h	107
Figura 28. Espectro ¹ H, ¹ H-COSY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)tetrahydro-1-benzoazepina 4f	107
Figura 29. Espectro NOESY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)tetrahydro-1-benzoazepina 4f	110
Figura 30. Estructura molecular resuelta por rayos X de monocristal de la <i>exo</i> -7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)tetrahydro-1-benzoazepina 4f	111
Figura 31. Espectro de RMN ¹ H de la 7-cloro- <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)tetrahydro-1-benzoazepina 5h	124
Figura 32. Expansión de la región 4.20-1.90 ppm del espectro ¹ H- ¹ H-COSY de la 7-cloro- <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)tetrahydro-1-benzoazepina 5h	125

Figura 33. Espectro NOESY de la 7-cloro- <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)tetrahidro-1-benzoazepina 5h	127
Figura 34. Espectro de RMN ¹ H de la 2-alil- <i>N</i> -pentilanilina 6b	136
Figura 35. Espectro ¹ H, ¹ H-COSY de la 2-alil- <i>N</i> -pentilanilina 6b	137
Figura 36. Espectro de RMN ¹ H de la 2- <i>n</i> -butil-7-cloro-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 7d .	145
Figura 37. Espectro de RMN ¹ H de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2'-feniletil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 7c	147
Figura 38. Expansión de la región alifática del espectro de ¹ H, ¹ H-COSY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-2'-feniletil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 7c	148
Figura 39. Espectro NOESY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2- <i>exo</i> -(2'-feniletil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 7c	149
Figura 40. Espectro de RMN ¹ H de la 7-cloro- <i>cis</i> -2-(<i>n</i> -butil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 8d	156
Figura 41. Expansión de la región 3.90-0.80 ppm del espectro ¹ H- ¹ H-COSY de la 7-cloro- <i>cis</i> -2-(<i>n</i> -butil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 8d	157
Figura 42. Espectro NOESY de la 7-cloro- <i>cis</i> -2-(<i>n</i> -butil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 8d	159

LISTA DE ESQUEMAS

	Pag
Esquema 1. Síntesis de espiro-1-benzoazepinonas en condiciones de la condensación aldólica intramolecular cruzada	17
Esquema 2. Ejemplos de síntesis de 1-benzoazepinas empleando la reacción de Heck intramolecular	18
Esquema 3. Síntesis de derivados de la 1-benzoazepina empleando complejos de rodio e iridio	19
Esquema 4. Síntesis asimétrica de 1-benzoazepinas 3,4,5-trisustituidas	19
Esquema 5. Síntesis del Tolvaptan vía la reacción de Beckmann	20
Esquema 6. Síntesis enantioselectiva de 1,2-dihidro-1-benzoazepinas empleando catalizadores quirales de Mo	21
Esquema 7. Síntesis de tetrahidro-1-benzoazepinas 2-alkil (fenil)-sustituidas mediante un proceso one pot de reducción-ciclocondensación reductiva	22
Esquema 8. Síntesis de 1-benzoazepinas mediante una ciclación <i>7-endo-trig</i> de Pictet-Spengler.	23
Esquema 9. Síntesis de 2-(1-piperazinil)-1-benzoazepinas empleando el reordenamiento de Beckmann	23
Esquema 10. Síntesis de 4,5-dihidro-3 <i>H</i> -1-benzoazepinas en condiciones de la reacción de Heck con posterior ciclocondensación	24
Esquema 11. Esquema general de la cicloadición 1,3-dipolar	25
Esquema 12. Métodos de preparación de nitronas	27
Esquema 13. Oxidación de aminas secundarias empleando el complejo UHP	28
Esquema 14. Posibles isoxazolidinas estereoisómeras en una cicloadición intermolecular 1,3-dipolar de nitronas y alquenos	29

Esquema 15. Cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de las nitronas derivadas de la D-glucosa y D-altrosa	30
Esquema 16. Síntesis del alcaloide (-)-pirinodemin A (107) por cicloadición intramolecular 1,3 dipolar nitrona-olefina	31
Esquema 17. Síntesis de isoxazolidino[<i>c</i>]piridin-4-nas por cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de nitronas	32
Esquema 18. Análisis retro-sintético general para acceder a las tetrahidro-1-benzoazepinas 2-hetaril sustituidas	34
Esquema 19. Secuencia de reacciones propuesta para la síntesis de tetrahidro-1-benzoazepinas 2-alquil sustituidas	35
Esquema 20. Secuencia de transformaciones empleada para acceder a las 1,4-epoxi-2-hetaril tetrahidro-1-benzoazepinas <u>4a-v</u> y sus productos de reducción <u>5a-p</u>	73
Esquema 21. Secuencia de transformaciones empleada para acceder a las 2-alquil-1,4-epoxi- tetrahidro-1-benzoazepinas <u>7a-g</u> y sus productos de reducción <u>8a-g</u>	74
Esquema 22. <i>N</i> -Alilación de las anilinas seleccionadas. Preparación de las <i>N</i> -alilnilinas <u>1a-d</u>	75
Esquema 23. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las <i>N</i> -alilnilinas <u>1a-d</u>	77
Esquema 24. Obtención de las <i>orto</i> -alilnilinas <u>2a-d</u>	80
Esquema 25. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las <i>orto</i> -alilnilinas <u>2a-d</u>	82
Esquema 26. Obtención de las 2-alilnilinas <i>N</i> -hetarilmetilsustituidas <u>3a-v</u>	86
Esquema 27. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 2-alil- <i>N</i> -(hetarilmetil)anilinas <u>3a-v</u>	90

Esquema 28. Síntesis de las 1,4-epoxi-2-(hetaril)tetrahidro-1-benzoazepinas 4a-v	101
Esquema 29. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 1,4-epoxi-2- <i>exo</i> -(hetaril)tetrahidro-1-benzoazepinas 4a-v	104
Esquema 30. Síntesis de las <i>cis</i> -2-(hetaril)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas 5a-p	118
Esquema 31. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las <i>cis</i> -2-(hetaril)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas 5a-p	120
Esquema 32. Obtención de las 2-alil- <i>N</i> -alquilanilinas 6a-g	133
Esquema 33. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 2-alil- <i>N</i> -alquilanilinas 6a-g	135
Esquema 34. Síntesis de las 2-alquil-1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas 7a-g	139
Esquema 35. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 2-alquil-1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas 7a, 7c, 7e y 7g	141
Esquema 36. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 2- <i>n</i> -butil-1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas 7b, 7d y 7f	143
Esquema 37. Síntesis de las <i>cis</i> -2-(alquil)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas 8a-g	152
Esquema 38. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las <i>cis</i> -2-(alquil)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas 8a-g	154

LISTA DE TABLAS

	Pag
Tabla 1. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las <i>N</i> -alilánilinas <u>1a-d</u>	76
Tabla 2. Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las <i>N</i> -alilánilinas <u>1a-d</u>	77
Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las <i>N</i> -alilánilinas <u>1a-d</u>	79
Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las <i>N</i> -alilánilinas <u>1a-d</u>	79
Tabla 5. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las <i>orto</i> -alilánilinas <u>2a-d</u>	81
Tabla 6. Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las <i>orto</i> -alilánilinas <u>2a-d</u>	82
Tabla 7. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las <i>orto</i> -alilánilinas <u>2a-d</u>	83
Tabla 8. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las <i>orto</i> -alilánilinas <u>2a-d</u>	85
Tabla 9. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 2-alil- <i>N</i> -(heterilmetil)ánilinas <u>3a-v</u>	89
Tabla 10. Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-alil- <i>N</i> -(heterilmetil)ánilinas <u>3a-v</u>	91

Tabla 11. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 2-alil- <i>N</i> -(hetarilmetil)anilinas 3a-v	97
Tabla 12. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 2-alil- <i>N</i> -(hetarilmetil)anilinas 3a-v	98
Tabla 13. Rendimientos, puntos de fusión y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 1,4-epoxi-2- <i>exo</i> -(hetaril)tetrahidro-1-benzoazepinas 4a-v	102
Tabla 14. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 1,4-epoxi-2- <i>exo</i> -(hetaril)tetrahidro-1-benzoazepinas 4a-v	104
Tabla 15. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 1,4-epoxi-2- <i>exo</i> -(hetaril)tetrahidro-1-benzoazepinas 4a-v	113
Tabla 16. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 1,4-epoxi-2- <i>exo</i> -(hetaril)tetrahidro-1-benzoazepinas 4a-v	116
Tabla 17. Bandas de absorción características en los espectros de IR de las <i>cis</i> -2-(hetaril)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas 5a-p y sus rendimientos	119
Tabla 18. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las <i>cis</i> -2-(hetaril)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas 5a-p	121
Tabla 19. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las <i>cis</i> -2-hetaril-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas 5a-p	128
Tabla 20. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las <i>cis</i> -2-hetaril-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas 5a-p	130

Tabla 21. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 2-alil- <i>N</i> -alquilanilinas 6a-g	133
Tabla 22. Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-alil- <i>N</i> -alquilanilinas 6a-g	134
Tabla 23. Rendimientos, puntos de fusión y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 2-alquil-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas 7a-g	140
Tabla 24. Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-alquil-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas 7a, 7c, 7e y 7g	142
Tabla 25. Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2- <i>n</i> -butil-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas 7b, 7d y 7f	143
Tabla 26. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los protones en los espectros de RMN ¹ H de las 2- <i>exo</i> -(alquil)-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas 7a-g	150
Tabla 27. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ¹³ C de las 2- <i>exo</i> -(alquil)-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas 7a-g	151
Tabla 28. Bandas de absorción características en los espectros de IR de las <i>cis</i> -2-(alquil)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas 8a-g , sus rendimientos y puntos de fusión.	153
Tabla 29. Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las <i>cis</i> -2-(alquil)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas 8a-g	154
Tabla 30. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los protones en los espectros de RMN ¹ H de las <i>cis</i> -2-(alquil)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas 8a-g	160

Tabla 31. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las <i>cis</i> -2-(alquil)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas <u>8a-g</u>	161
Tabla 32. Actividad anti- <i>Leishmania chagasi</i> y anti- <i>Trypanosoma cruzi</i> y citotoxicidad de las 1,4-epoxi-2- <i>exo</i> -(hetaril)tetrahydro-1-benzoazepinas <u>4a-v</u> y las <i>cis</i> -2-hetaril-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas <u>5a-p</u>	166

LISTA DE ANEXOS

	Pag
Anexo 1.1. Espectro de infrarrojo de la <i>N</i> -alilnilina <u>1a</u>	184
Anexo 1.2. Espectro de infrarrojo de la 4-cloro- <i>N</i> -alilnilina <u>1b</u>	184
Anexo 1.3. Espectro de masas de la <i>N</i> -alilnilina <u>1a</u>	185
Anexo 1.4. Espectro de masas de la 4-cloro- <i>N</i> -alilnilina <u>1b</u>	185
Anexo 1.5. Espectro de RMN ¹ H de la 4-cloro- <i>N</i> -alilnilina <u>1b</u>	186
Anexo 2.1. Espectro de infrarrojo de la <i>orto</i> -alilnilina <u>2a</u>	187
Anexo 2.2. Espectro de infrarrojo de la 4-cloro- <i>orto</i> -alilnilina <u>2b</u>	187
Anexo 2.3. Espectro de masas de la <i>orto</i> -alilnilina <u>2a</u>	188
Anexo 2.4. Espectro de masas de la 4-cloro- <i>orto</i> -alilnilina <u>2b</u>	188
Anexo 2.5. Espectro de RMN ¹ H de la 4-cloro- <i>orto</i> -alilnilina <u>2b</u>	189
Anexo 2.6. Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la <i>orto</i> -alilnilina <u>2a</u>	189
Anexo 2.7. Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la 4-cloro- <i>orto</i> -alilnilina <u>2b</u>	190
Anexo 3.1. Espectro de infrarrojo de la 2-Alil- <i>N</i> -((tiofen-2'-il)metil)anilina <u>3a</u> .	191
Anexo 3.2. Espectro de infrarrojo de la 2-Alil- <i>N</i> -((furan-2'-il)metil)anilina <u>3d</u> .	191
Anexo 3.3. Espectro de masas de la 2-Alil- <i>N</i> -((tiofen-2'-il)metil)anilina <u>3a</u> .	192
Anexo 3.4. Espectro de masas de la 2-Alil- <i>N</i> -((furan-2'-il)metil)anilina <u>3d</u> .	192
Anexo 3.5. Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la 2-Alil- <i>N</i> -((tiofen-2'-il)metil)anilina <u>3a</u> .	192
Anexo 3.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-Alil- <i>N</i> -((tiofen-2'-il)metil)anilina <u>3a</u> .	193
Anexo 3.7. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-Alil- <i>N</i> -((furan-2'-il)metil)anilina <u>3d</u> .	193

Anexo 4.1. Espectro de infrarrojo de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il) tetrahidro-1-benzoazepina 4f	194
Anexo 4.2. Espectro de infrarrojo de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metilfuran-2'-il) tetrahidro-1-benzoazepina 4h	194
Anexo 4.3. Espectro de masas de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il) tetrahidro-1-benzoazepina 4f	195
Anexo 4.4. Espectro de masas de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metilfuran-2'-il) tetrahidro-1-benzoazepina 4h	195
Anexo 4.5. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metilfuran-2'-il) tetrahidro-1-benzoazepina 4h	195
Anexo 4.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il) tetrahidro-1-benzoazepina 4f	196
Anexo 4.7. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metilfuran-2'-il) tetrahidro-1-benzoazepina 4h	196
Anexo 4.8. Espectro NOESY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metilfuran-2'-il) tetrahidro-1-benzoazepina 4h	197
Anexo 5.1. Espectro de infrarrojo de la 7-cloro- <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 5f .	198
Anexo 5.2. Espectro de infrarrojo de la 7-cloro- <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 5h .	198
Anexo 5.3. Espectro de masas de la 7-cloro- <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 5f .	199
Anexo 5.4. Espectro de masas de la 7-cloro- <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 5h .	199
Anexo 5.5. Espectro de RMN ^1H de la 7-cloro- <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 5f .	199
Anexo 5.6. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 7-cloro- <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 5f .	200

Anexo 5.7. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 7-cloro- <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 5h .	200
Anexo 5.8. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 7-cloro- <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 5f .	201
Anexo 5.9. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 7-cloro- <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 5h .	201
Anexo 6.1. Espectro de infrarrojo de la 2-alil- <i>N</i> -alquilanilina 6b	202
Anexo 6.2. Espectro de infrarrojo de la 2-alil- <i>N</i> -alquilanilina 6a	202
Anexo 6.3. Espectro de masas de la 2-alil- <i>N</i> -alquilanilina 6b	203
Anexo 6.4. Espectro de masas de la 2-alil- <i>N</i> -alquilanilina 6a	203
Anexo 6.5. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-alil- <i>N</i> -alquilanilina 6b	203
Anexo 7.1. Espectro de infrarrojo de la 7-cloro-1,4-epoxi-2- <i>exo</i> -(2'-feniletíl)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 7c .	204
Anexo 7.2. Espectro de infrarrojo de la 2- <i>exo-n</i> -butil-7-cloro-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 7d .	204
Anexo 7.3. Espectro de masas de la 7-cloro-1,4-epoxi-2- <i>exo</i> -(2'-feniletíl)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 7c .	205
Anexo 7.4. Espectro de masas de la 2- <i>exo-n</i> -butil-7-cloro-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 7d .	205
Anexo 7.5. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2- <i>exo</i> -(2'-feniletíl)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 7c .	205
Anexo 7.6. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 2- <i>exo-n</i> -butil-7-cloro-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 7d .	206
Anexo 7.7. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 7-cloro-1,4-	

epoxi-2- <i>exo</i> -(2'-feniletil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 7c .	206
Anexo 7.8. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2- <i>exo-n</i> -butil-7-cloro-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 7d .	207
Anexo 7.9. Espectro NOESY de la 2- <i>exo-n</i> -butil-7-cloro-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 7d .	207
Anexo 8.1. Espectro de infrarrojo de la 7-cloro- <i>cis</i> -2-(2'-feniletil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 8c	208
Anexo 8.2. Espectro de infrarrojo de la <i>cis</i> -2-(<i>n</i> -butil)-7-cloro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 8d	208
Anexo 8.3. Espectro de masas de la 7-cloro- <i>cis</i> -2-(2'-feniletil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 8c	209
Anexo 8.4. Espectro de masas de la <i>cis</i> -2-(<i>n</i> -butil)-7-cloro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 8d	209
Anexo 8.5. Espectro de RMN ¹ H de la 7-cloro- <i>cis</i> -2-(2'-feniletil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 8c	209
Anexo 8.6. Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la 7-cloro- <i>cis</i> -2-(2'-feniletil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 8c	210
Anexo 8.7. Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la <i>cis</i> -2-(<i>n</i> -butil)-7-cloro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 8d	210
Anexo 8.8. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 7-cloro- <i>cis</i> -2-(2'-feniletil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 8c	211
Anexo 8.9. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la <i>cis</i> -2-(<i>n</i> -butil)-7-cloro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 8d	211
Anexo 8.10. Espectro NOESY de la 7-cloro- <i>cis</i> -2-(2'-feniletil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 8c	212

TITULO: BUSQUEDA DE NUEVOS Y PROMISORIOS AGENTES ANTIPARASITARIOS DERIVADOS DE LA 4-HIDROXI-2-(HETARIL, ALQUIL)-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA*

Autor: Maria Camila Blanco Jaimes**

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

Las tetrahidro-1-benzoazepinas son compuestos que presentan un amplio espectro de actividad biológica, lo que las ha convertido en dianas de interés científico no solo de químicos orgánicos, sino también de expertos en farmacología. Por esta razón, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS, se implementó una ruta sintética propia, originalmente diseñada para la preparación de *cis*-2-aril-4-hidroxi-tetrahidro-1-benzoazepinas y *cis*-2-aril-4-hidroxitetrahidro-1*H*-nafto[1,2-*b*]-azepinas. La síntesis de estos derivados permitió estudiar sus propiedades biológicas, resultando ser muy buenos agentes antiparasitarios frente a *Trypanosoma cruzi*. Basados en estos interesantes resultados, en el presente trabajo de investigación se plantea la síntesis de derivados no descritos de la *cis*-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepina, sustituida en la posición 2 del anillo azepínico con isómeros del benceno (tiofeno, furano y pirrol), así como con diferentes fragmentos alifáticos, con el objetivo de realizar un estudio sistemático de sus propiedades físico-químicas, espectroscópicas y especialmente biológicas, como antiparasitarios frente a *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*.

Nuestra ruta sintética se basa en el uso de reacciones clásicas como la transposición amino-Claisen de *N*-alililanilinas, la amino-reducción indirecta de *orto*-alililanilinas con diversos aldehídos heterocíclicos, la alquilación de *orto*-alililanilinas, la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de *orto*-alililanilinas *N*-(hetarilmetil, alquil)sustituidas y la escisión reductiva del enlace N-O de cicloaductos isoxazolidínicos.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación demuestran claramente que la ruta sintética planteada es sencilla, versátil y muy flexible para acceder con éxito a nuevas series de tetrahidro-1-benzoazepinas 2-hetaril y 2-alquilsustituidas. De esta manera se obtuvieron 23 nuevas 1,4-epoxi-2-*exo*-(hetaril)tetrahidro-1-benzoazepinas y 17 nuevas *cis*-2-hetaril-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas, así como 7 nuevas 2-*exo*-(alquil)-1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas, y sus correspondientes siete *cis*-2-(alquil)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas, cuyas características físico-químicas, y espectroscópicas se reportan por primera vez.

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

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

TITLE: SEARCHING OF NOVEL AND PROMISING ANTIPARASITIC AGENTS DERIVATIVES OF *cis*-4-HYDROXY-2-(HETARYL, ALKYL)TETRAHYDRO-1-BENZAZEPINES*

Author: Maria Camila Blanco Jaimes**

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

The tetrahydro-1-benzazepines are compounds which possess a wide range of biological activity, and received much attention of organic chemists as well as experts in pharmacology. For this reason, at the Laboratory of Organic Synthesis of the UIS, recently has been designed a new route to access to *cis*-2-aryl-4-hydroxytetrahydro-1-benzazepines and *cis*-2-aryl-4-hydroxytetrahydro-1-*H*-naphto[1,2-*b*]-azepines. The synthesis of these derivatives allowed the study of their biological properties, showing a very good antiparasitic activity against *Trypanosoma cruzi*. Based on these interesting results, in the present investigation work is reported the synthesis of novel derivatives of *cis*-4-hydroxy-2-(hetaryl, alkyl)tetrahydro-1-benzazepine, substituted in the position 2 of the azepinic ring with thiophene, furane and pyrrol, as well as with different aliphatic fragments, with the objective of doing a systematic study of their physicochemical, spectroscopical and specially biological properties as antiparasitic agents against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi*.

Our synthetic approach is based on the use of classic reactions like amino-Claisen rearrangement of *N*-allylanilines, indirect amino-reduction of *orto*-allylanilines and aromatic aldehydes, *N*-alkylations of *orto*-allylanilines, intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition of *orto*-allylanilines *N*-(hetaylmethyl, alkyl) substituted and reductive cleavage of N-O bond of isoxazolidinic cycloadducts.

The obtained results clearly prove that the reported synthetic route is simple, versatile and flexible to access successfully to novel tetrahydro-1-benzazepine 2-hetaryl and 2-alkyl substituted. By this manner, 23 novel 1,4-epoxy-2-exo-(hetaryl)tetrahydro-1-benzazepine and 17 novel *cis*-2-hetaryl-4-hydroxytetrahydro-1-benzazepinas, as well as 7 novel 2-exo-alkyl-1,4-epoxytetrahydro-1-benzazepines and their corresponding 7 *cis*-2-alkyl-4-hydroxytetrahydro-1-benzoazepines, were obtained. Their physicochemical and spectroscopical properties are being reported for the first time.

* Paperwork required to obtain the degree of Magister in Chemistry

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

INTRODUCCIÓN

La síntesis orgánica es una rama emblemática de la química orgánica que se encuentra en constante innovación y desarrollo. Formalmente, se puede definir como el conjunto de procedimientos químicos adecuados, que permite la obtención predecible y controlada de prácticamente cualquier compuesto que el químico pueda imaginar, e incluso, de aquellos que la madre naturaleza presenta como modelos dignos de reproducir. Desde sus inicios a principios del siglo XIX, el objetivo de la síntesis orgánica ha sido, principalmente, acceder con ayuda de metodologías especialmente elaboradas, a productos naturales o derivados de ellos con actividad biológica, así como diseñar nuevas moléculas que puedan ser utilizadas en la práctica clínica para tratar las diversas enfermedades que afectan al ser humano.

Dentro de las enfermedades que aquejan al ser humano, se encuentran las enfermedades parasitarias como la leishmaniasis y la tripanosomiasis, las cuales tienen un impacto devastador en los países en vía de desarrollo, donde cada año afectan a cientos de millones de personas, siendo una de las causas principales de mortalidad. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 16-18 millones de personas se encuentran infectadas con el microorganismo unicelular *Trypanosoma cruzi*, causante de la enfermedad de Chagas, conocida también como tripanosomiasis americana.¹ Una vez dentro del cuerpo humano, el *Trypanosoma cruzi* se dirige a órganos vitales como el corazón, donde puede llegar a propiciar un infarto y la muerte por paro cardíaco, o bien hospedarse a lo largo del tubo digestivo en el que puede producir alteraciones en el esófago o en el tamaño del colon. Desde que fue descrita en 1909 por el médico Brasileño Carlos Chagas, el tratamiento de la enfermedad de Chagas continúa siendo poco eficaz y está basado, principalmente, en el uso de benznidazol y nifurtimox, dos fármacos cuyas

estructuras químicas derivan del nitroimidazol y del nitrofurano, respectivamente (Figura 1). Estas drogas presentan baja efectividad en el estado crónico de la enfermedad y, además, una alta toxicidad.^{2,3}

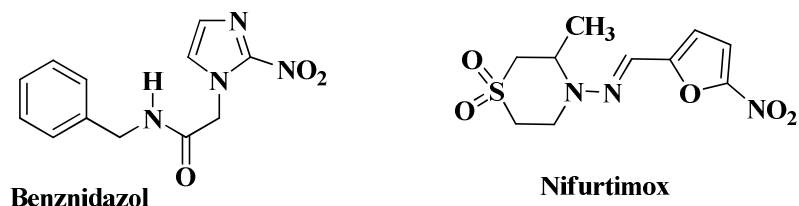


Figura 1. Estructura de los fármacos Benznidazol y Nifurtimox

Por otra parte, la leishmaniasis es una enfermedad causada por, al menos, 17 especies diferentes del parásito protozooario *Leishmania*. La leishmaniasis tradicionalmente ha sido clasificada en tres formas clínicas diferentes, la leishmaniasis visceral, la cutánea y la mucocutánea, las cuales tienen diferentes patologías y grados de morbilidad y mortalidad.⁴ La leishmaniasis se encuentra distribuida por todo el mundo, afectando principalmente a las regiones tropicales, es endémica en 88 países y se considera que 350 millones de personas corren riesgo de contraer esta enfermedad. Según las estimaciones, hay 14 millones de personas infectadas y cada año se registran aproximadamente dos millones de nuevos casos.⁵ Inicialmente, el tratamiento para la leishmaniasis consistía únicamente en el uso de drogas derivadas de antimonio como el pentostam y el glucantime, que han sido utilizadas como fármacos de primera generación por más de 50 años, y sobre las cuales la *Leishmania* ha generado resistencia. Posteriormente, surgieron nuevas drogas tales como la anfotericina B, el miltefosine y la paramomicina con estructuras y procedencias diversas; sin embargo, el tratamiento de la leishmaniasis con estos fármacos se encuentra lejos de ser satisfactorio.⁶

Teniendo en cuenta lo anterior, resulta evidente que en la actualidad es de vital importancia continuar con la búsqueda de nuevos agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de estas enfermedades parasitarias.

Para tratar de resolver este gran reto, el químico orgánico recurre a la síntesis orgánica que es, sin duda alguna, la herramienta metodológica más importante para crear un vasto número de nuevas moléculas con propiedades fármaco-biológicas útiles, incluida la actividad antiparasitaria. Dentro de este grupo de compuestos obtenidos sintéticamente, se encuentran las 1-benzoazepinas que han sido extensamente estudiadas debido a las diversas y promisorias propiedades biológicas que presentan. Así por ejemplo, se han preparado derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina que actúan como diuréticos,⁷⁻¹² antipsicóticos,^{13,14} anticancerígenos,¹⁵⁻¹⁹ antidepresivos²⁰ e incluso como agentes activos contra el virus del VIH.²¹⁻²³ El potencial farmacológico inherente de este sistema heterocíclico ha estimulado la imaginación de los químicos heterociclistas para diseñar nuevas y más efectivas metodologías que permitan acceder a moléculas no descritas, ampliando así el número de sustancias con propiedades útiles que en el futuro bien podrían ser puestas al servicio, principalmente, de la medicina. Sin embargo, es pertinente resaltar que son muy escasos los reportes que se encuentran en la literatura sobre 1-benzoazepinas con propiedades antiparasitarias, razón por la cual se hace necesario el diseño, la síntesis y el estudio de nuevos derivados de este interesante sistema heterocíclico, con el objetivo de obtener moléculas con este tipo de actividad biológica.

Es en este contexto donde se ubica la labor investigativa que se adelanta en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander (UIS), donde se diseñó e implementó una ruta de síntesis sencilla y versátil que permitió la preparación de nuevos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina 2,4-disustituida,²⁴ y de la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina 2,4-disustituida.²⁵ Dicha ruta sintética se fundamenta en el uso racional de las reacciones clásicas de transposición amino-Claisen de *N*-alilnilinas, y la oxidación con subsiguiente cicloadición

intramolecular 1,3-dipolar nitrona-olefina de 2-alilanilinas *N*-sustituidas. La evaluación biológica de un considerable número de los compuestos sintetizados en ensayos específicos *in vitro* sobre parásitos de *Leishmania chagasi* y *Trypanosoma cruzi*, reveló su promisoría actividad como agentes antiparasitarios.²⁶

Motivados por los resultados satisfactorios que hasta la fecha se han obtenido, y también con el propósito de expandir los alcances de la ruta sintética original, en el presente trabajo de investigación se reporta la síntesis estereoselectiva de derivados no descritos de *cis*-4-hidroxi-2-(2'-fúril; 2'-pirril; 2'-tienil)tetrahidro-1-benzazepinas y sus correspondientes 1,4-epoxi-cicloadductos precursores, para ser estudiados como potenciales agentes antiparasitarios. Adicionalmente, como parte del estudio sistemático de la influencia que ejerce la naturaleza del sustituyente en C-2 del anillo azepínico sobre la actividad biológica, se reportan los resultados preliminares de la síntesis de *cis*-4-hidroxi-2-(bencil; butil; feniletil)-tetrahidro-1-benzazepinas. De esta manera, se está generando información nueva y valiosa sobre estas clases de derivados (propiedades físico-químicas, espectroscópicas y biológicas), que, sin lugar a dudas, serán de gran interés para la química heterocíclica y, especialmente, para la química medicinal.

1. IMPORTANCIA Y JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Los compuestos orgánicos que contienen en su estructura un anillo nitrogenado de siete miembros, constituyen una importante familia tanto para la química heterocíclica como para la química medicinal, fundamentalmente por el amplio espectro de propiedades fármaco-biológicas que presentan.

Dentro de esta familia de compuestos nitrogenados, se destacan las 1-benzoazepinas debido a la acción que ejercen sobre diversas dianas farmacológicas, actuando como antipsicóticos,^{13,14} anticancerígenos,^{15,19} antidepresivos,²⁰ antivirales,²⁷ antihipertensivos,^{28,29} como agentes activos contra el virus del VIH,²¹⁻²³ como antagonistas de los receptores V_{1a} y V₂ de la arginina vasopresina (AVP),^{30,31} y como estimulantes de la hormona de crecimiento (GH) en mamíferos, entre otros.^{32,33}

La acción antiparasitaria también hace parte de la variada gama de actividades fármaco-biológicas que presentan las 1-benzoazepinas, aunque son pocos los trabajos reportados en la literatura que dan cuenta de dicha actividad. Uno de esos trabajos es el reportado por Gilbert y colaboradores,³⁴ quienes recientemente encontraron que el cloro hidrato de la 1-benzoazepin-2-ona *N*-(dimetilaminoetil)sustituida (**1**) (Figura 2), es un potente inhibidor de la enzima dihidrofolato-reductasa del *Trypanosoma cruzi*.

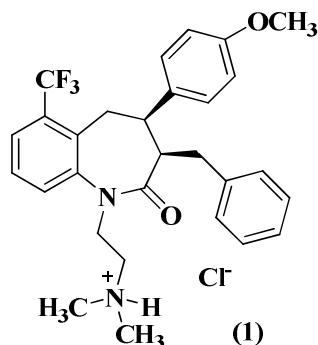


Figura 2. 1-Benzoazepin-2-ona que inhibe la enzima dihidrofolato-reductasa del *Trypanosoma cruzi*

Otro trabajo relacionado con la actividad antiparasitaria de 1-benzazepinas es el reportado por Palma y colaboradores,²⁶ quienes encontraron que compuestos del tipo 1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas (**2**) y *cis*-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas (**3**) (Figura 3), en ensayos *in vitro* sobre cepas de *Trypanosoma cruzi* y de *Leishmania chagasi*, son activos contra las formas libre e intracelular de *Trypanosoma cruzi*, y además presentan baja o nula citotoxicidad frente a células VERO y THP-1.

Llama la atención que este mismo tipo de derivados revelaron interesantes propiedades sobre el Sistema Nervioso Central en ensayos *in vivo* sobre ratones de experimentación, induciendo un marcado efecto sedante y de relajación muscular, además de una promisorio actividad ansiolítica.³⁵⁻³⁷ Estos interesantes resultados abren nuevas posibilidades en cuanto al estudio de la actividad biológica de otros compuestos análogos, como aquellos que se están reportando en el presente trabajo de investigación.

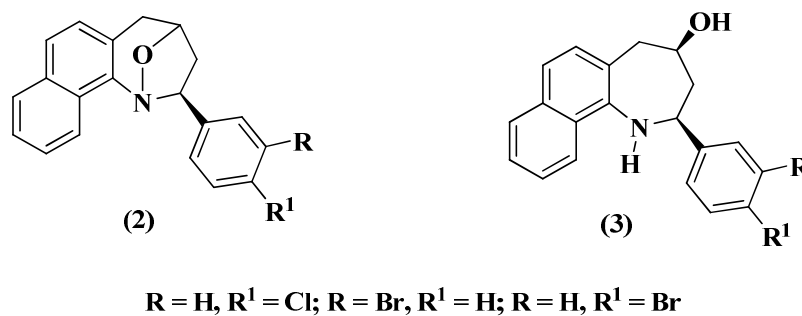


Figura 3. Tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas con promisorio actividad ansiolítica y antiparasitaria

Teniendo en cuenta que en el presente trabajo de investigación se describe la síntesis de 1-benzazepinas 2-hetaril y 2-alkil sustituidas, a continuación se hará una breve descripción de las propiedades fármaco-biológicas, hasta ahora reportadas, que han presentado otros derivados de este tipo de sistemas. Posteriormente, se describirán las propiedades biológicas de compuestos heterocíclicos diferentes a las 1-benzazepinas, como las tetrahydroquinolinas, funcionalizadas en la posición 2 con

esta clase de sustituyentes. En consecuencia, la presente revisión tiene como objetivo resaltar el papel que ha ejercido la presencia de sustituyentes tipo alquilo o heterocíclico en dicha posición sobre la actividad biológica de sistemas análogos a los de interés, lo cual motivó la funcionalización similar de las tetrahydro-1-benzoazepinas, con miras a la obtención de nuevas moléculas que, en principio, pueden revelar una buena actividad biológica en ensayos específicos.

1.1. IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE 1-BENZOAZEPINAS SUSTITUIDAS EN C-2 CON HETEROCICLOS.

En realidad, son pocos los reportes existentes sobre la síntesis y la evaluación biológica de 1-benzoazepinas sustituidas en la posición C-2 con un sistema heterocíclico; sin embargo, se sabe que este tipo de derivados actúan, especialmente, como antipsicóticos³⁸⁻⁴⁰ y pesticidas.⁴¹

Dentro del grupo de 1-benzoazepinas que presentan propiedades neurolépticas, se encuentran las 2-(1-piperazinil)-1-benzoazepinas **(4)**, **(5)** y **(6)** (Figura 4).^{38,39} Estos compuestos fueron diseñados y sintetizados con el propósito de disminuir los efectos secundarios como el síndrome extrapiramidal (EPS) y la disquinesia tardía, provocados por drogas que actúan sobre el SNC como la Clozapina. La Clozapina es una benzodiazepina ampliamente utilizada en el tratamiento de la psicosis; su actividad radica en la alta afinidad que posee hacia los receptores D₄ de la dopamina. Por la relación estructural que guardan los derivados de la 2-(1-piperazinil)-1-benzoazepina con la Clozapina, se ha establecido que su mecanismo de acción consiste también en la inhibición de los receptores D₄ de la dopamina. Por eso, este receptor se convirtió en un blanco idóneo para el desarrollo de nuevos neurolépticos.

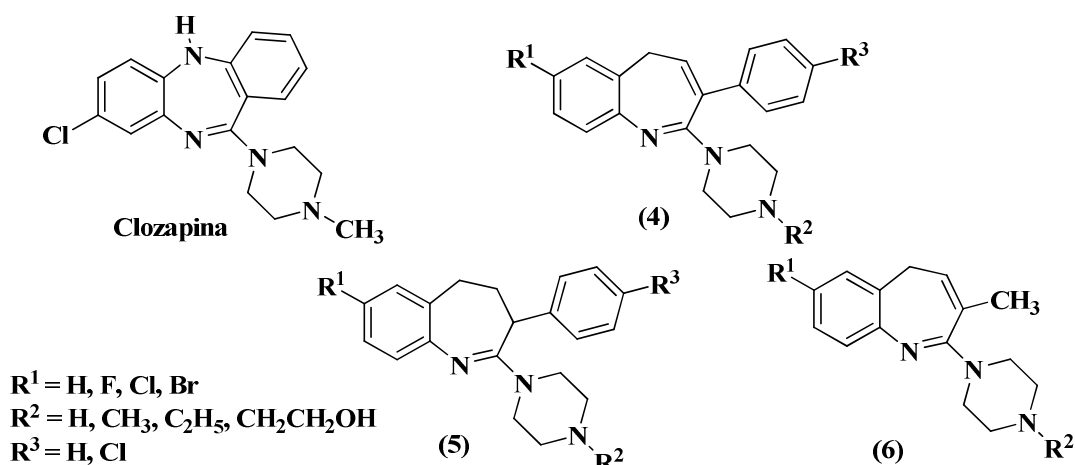


Figura 4. Clozapina y 2-(1-piperazinil)-1-benzoazepinas con propiedades antipsicóticas

Recientemente, He y colaboradores⁴⁰ reportaron la síntesis y las propiedades biológicas de nuevos derivados de la 2-(1-piperazinil)-1-benzoazepina, pero en este caso fusionada por la cara *e* del anillo azepínico con otro sistema aromático como el tiofeno (7), el tiazol (8), el benceno (9) y el benzotiofeno (10) (Figura 5). Estos compuestos resultaron ser potentes antipsicóticos, especialmente útiles para el tratamiento de la esquizofrenia, de los desordenes de personalidad y de los trastornos bipolares, mostrando un incremento en la actividad y una disminución en los efectos colaterales, comparados con otros fármacos de uso clínico.⁴⁰

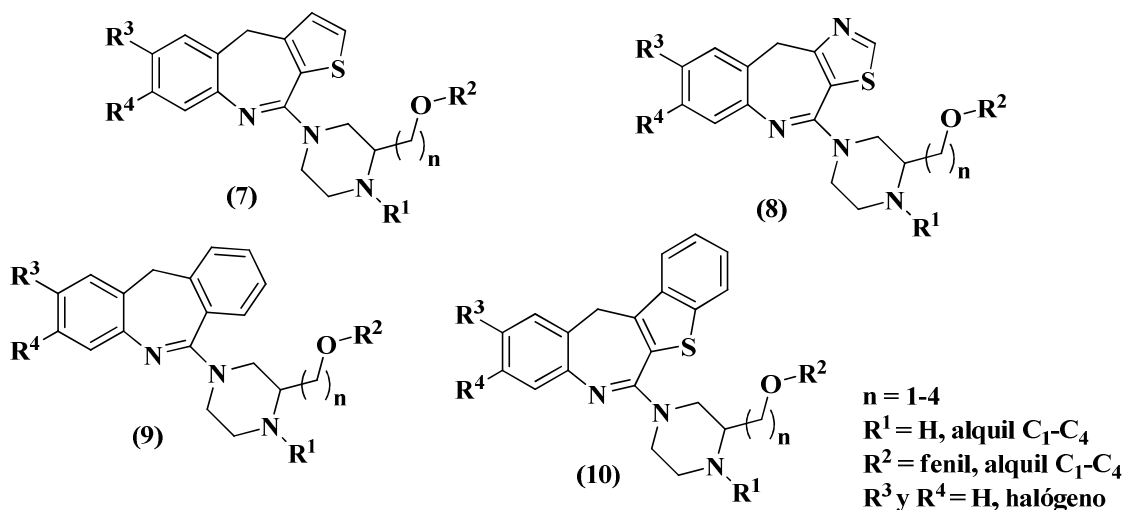


Figura 5. Novedosas 2-(1-piperazinil)-1-benzoazepinas *e*-fusionadas con propiedades neurolépticas

En un plano completamente diferente, se constata que muchas de las investigaciones de las últimas dos décadas han estado dirigidas hacia la producción de agroquímicos para el control biológico. Así, en un trabajo representativo encaminado a satisfacer estos requerimientos y que fue patentado en 1994, se reportan algunas 1-benzoazepinas sustituidas en C-2 con anillos heterocíclicos saturados y en C-7 con un fragmento metilaminopirimidínico, que son utilizadas como pesticidas.⁴¹ Tal es el caso de las 2-pirrolidin-1-il- **(11)**, 2-piperidin-1-il- **(12)**, 2-piperazin-1-il- **(13)**, 2-morfolin-4-il- **(14)**, y 2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-dihidro-1-benzoazepinas **(15)** (Figura 6), las cuales actúan directamente sobre la planta como microbicidas, insecticidas, nematocidas y acaricidas, o bien activando y estimulando el sistema de defensa propio de la misma. Son activos contra hongos fitopatogénicos pertenecientes a las clases *Fungi imperfecti*, *Basidiomicetos*, *Ascomicetos* y *Oomicetos*, también controlan las plagas del orden acarina así como las de los nemátodos e insectos en horticultura y en agricultura, particularmente sobre los cultivos de algodón y las plantaciones de frutas y vegetales.⁴¹

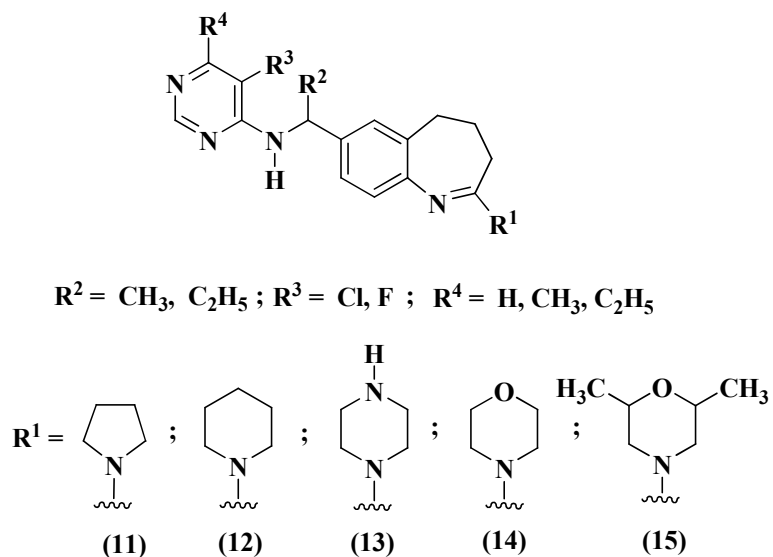


Figura 6. 1-Benzoazepinas 2-heterocicil sustituidas que actúan como pesticidas

1.2. IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE 1-BENZOAZEPINAS 2-ALQUIL SUSTITUIDAS.

En los últimos años se han reportado derivados de la 1-benzoazepina 2-alquil sustituida con un amplio espectro de actividad biológica, dentro de las cuales se destacan las 1-benzoazepinas 2-metil- **(16)** y 2-isopropil- **(17)** sustituidas (Figura 7), que actúan como moduladores de los receptores nucleares, incluyendo el receptor X del hígado (LXR).⁴² Los receptores nucleares son una familia de proteínas reguladoras que actúan como receptores de esteroides, retinoides, vitamina D y hormonas como las tiroideas, además modulan la expresión genética en respuesta a los ligandos del receptor. El LXR está implicado en la regulación del metabolismo y el catabolismo del colesterol, de manera que la modulación de este receptor puede ser utilizada para el tratamiento, la prevención y la disminución de los síntomas de enfermedades ocasionadas por los altos o bajos niveles de colesterol o triglicéridos, como arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, arritmias cardíacas y migraña, entre otras.⁴²

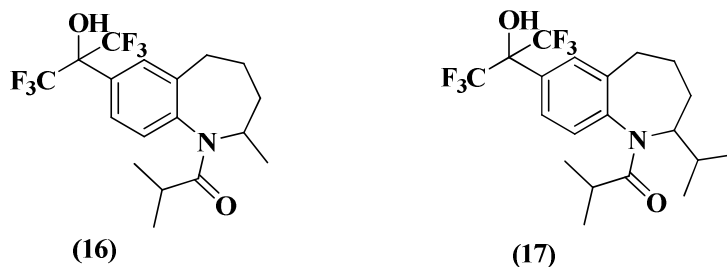


Figura 7. 1-Benzoazepinas 2-alquil sustituidas que actúan como moduladores de los receptores nucleares

Nuevos avances en la genética de las enfermedades neurodegenerativas tal como la enfermedad de Alzheimer, han revelado la existencia de la β -secretasa, una enzima que interviene en diferentes mecanismos patológicos asociados a esta enfermedad. La enfermedad de Alzheimer afecta a más de 12 millones de personas de edad adulta en el mundo entero, y generalmente se caracteriza por una pérdida progresiva de la

memoria, el razonamiento, el juicio y la orientación. La enfermedad de Alzheimer es causada por la formación de plaquetas β -amiloideas en el cerebro, las cuales están constituidas por el péptido A-beta que, a su vez, proviene del rompimiento proteolítico de la proteína precursora de amiloide (APP); la β -secretasa es la encargada de romper la APP, formando dos moléculas del péptido A-beta y favoreciendo así la formación de las plaquetas amiloideas. De esta manera, quedó claro que modulando la acción de la β -secretasa es posible eventualmente controlar la formación de las plaquetas amiloideas y con esto, el avance de la enfermedad.⁴³ Con base en estos hallazgos, Zhong y colaboradores⁴³ recientemente reportaron la síntesis de una extensa serie de derivados, dentro de la cual se encuentran las 1-benzoazepinas 2-isopentil- (**18**) y 2-propil-sustituidas (**19**) (Figura 8), que resultaron ser promisorias para el tratamiento de desordenes mediados por la β -secretasa, incluyendo la enfermedad degenerativa de Alzheimer.

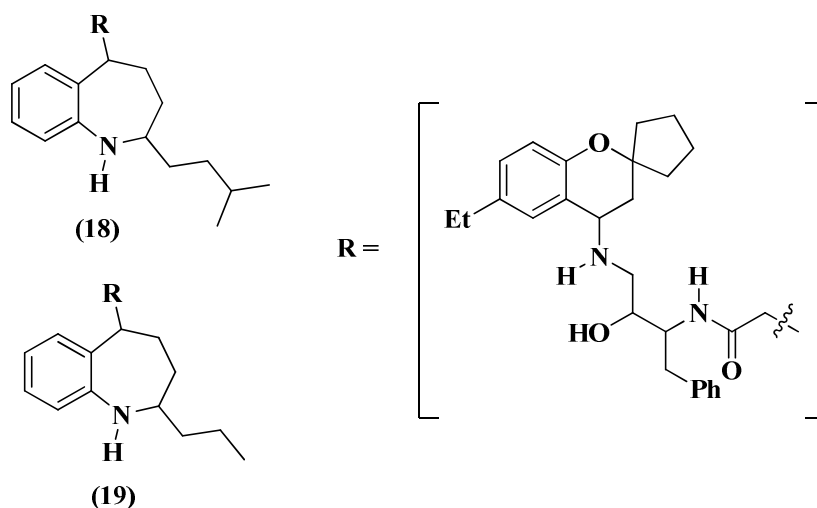


Figura 8. 1-Benzoazepinas promisorias para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

También recientemente se reportaron las pirido[3,4-*d*]pirrolo[3,4-*c*]-1-benzoazepinas (**20**) sustituidas con fragmentos alifáticos (Figura 9), que resultaron ser efectivos inhibidores de las protein-kinasas, particularmente las kinasas de la familia Janus. Las kinasas Janus (JAK) son una familia de tirosin-kinasas que cumplen una función crítica en la señalización de la citoquina y de las proteínas transductoras de señales y

activadoras de la transcripción (STAT). La señalización del complejo JAK/STAT está asociada a diferentes respuestas inmunes anormales, dentro de las que se encuentran las alergias y el asma, las enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple, así como la formación de tumores sólidos y hematológicos.⁴⁴

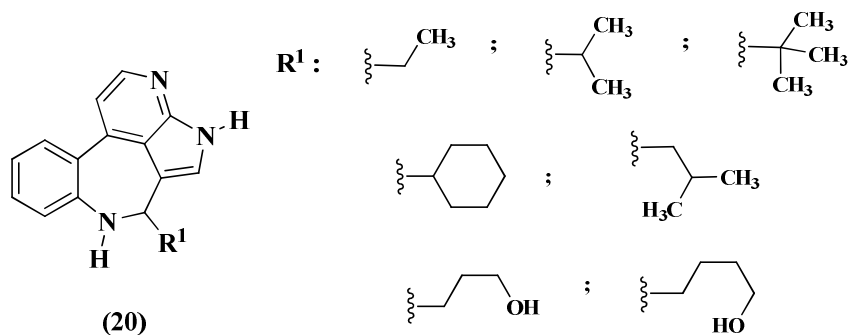


Figura 9. 1-Benzoazepinas que actúan como inhibidores de las JAK

1.3. IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE TETRAHIDROQUINOLINAS 2-ALQUIL Y 2-HETEROCICLIL SUSTITUIDAS.

Con el fin de resaltar la importancia que tiene la funcionalización de anillos heterocíclicos nitrogenados con fragmentos alquílicos o heterocíclicos, se ha considerado pertinente incluir una breve revisión sobre las propiedades fármacobiológicas que presentan algunos derivados de la tetrahydroquinolina con este tipo de sustitución.

Las 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas son compuestos nitrogenados benzofusionados que se pueden encontrar en numerosos productos naturales, y que desempeñan un papel muy importante en la química orgánica y medicinal actual debido a la rica gama de actividades farmacológicas que han revelado.⁴⁵ Las moléculas quinolínicas aisladas de fuentes naturales han sido de gran importancia en el desarrollo e investigación de fármacos antiparasitarios. La flora suramericana es especialmente rica en sustancias

nitrogenadas bioactivas.⁴⁶ Los estudios fitoquímicos realizados con la especie *Galipea officinalis*, un árbol endémico de las montañas de Venezuela que es usado en la medicina tradicional como tónico para disminuir la fiebre, mostraron la presencia de cuatro alcaloides tetrahydroquinolínicos 2-alkil sustituidos identificados como (-)-angustureina (**21**), (-)-galipeina (**22**), (-)-galipinina (**23**) y (-)-cuspareina (**24**) (Figura 10).⁴⁷ La evaluación de su actividad biológica reveló las promisorias propiedades antimaláricas, citotóxicas, y antibacterianas contra *Mycobacterium tuberculosis*.^{48,49}

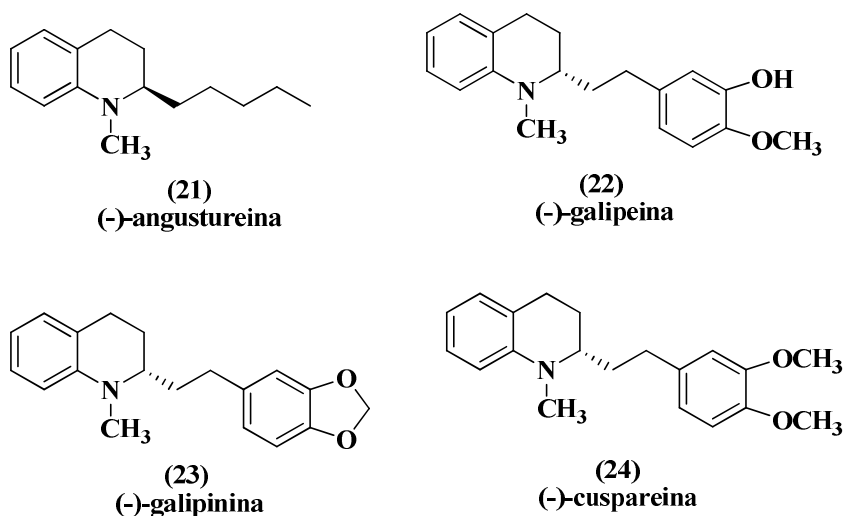


Figura 10. Alcaloides tetrahydroquinolínicos aislados de *Galipea officinalis*

Así mismo, recientemente fueron reportadas las tetrahydroquinolinas 2-metil (**25**), 2-etil (**26**), 2-propil (**27**), 2-butil (**28**), 2-pentil (**29**) y 2-feniletil sustituidas (**30**) (Figura 11), las cuales fueron sintetizadas con el fin de evaluarlas como anticancerígenos para controlar la proliferación de tumores sólidos y no sólidos. Los resultados de esta investigación mostraron que efectivamente estos compuestos fueron efectivos en el tratamiento de cáncer de seno, cáncer de hígado y leucemia mieloide crónica.⁵⁰

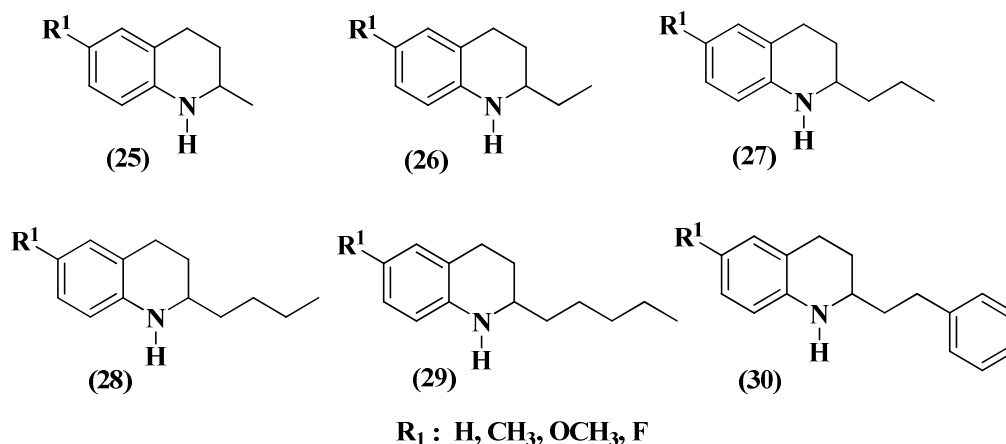


Figura 11. Tetrahydroquinolinas 2-alkilsustituidas con actividad anticancerígena

Por otra parte, también se han descrito tetrahydroquinolinas sustituidas en la posición C-2 con diversos sistemas heterocíclicos pentagonales y hexagonales como las tetrahydroquinolinas pirrolidino fusionadas **(31)** (Figura 12), que revelaron una marcada actividad antagonista sobre los receptores de neuroquinina 2 (NK2).⁵¹ Las neuroquininas son un conjunto de neuropéptidos pertenecientes a la familia de las taquikinas, las cuales poseen tres receptores específicos, el NK1, el NK2, y el NK3. Se ha demostrado que los antagonistas de los receptores NK2 son útiles en el tratamiento de diversas patologías tales como las enfermedades pulmonares, las enfermedades del tracto gastrointestinal, las enfermedades del sistema nervioso central, y las enfermedades urinarias. Las tetrahydroquinolinas **(31)** resultaron particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la función gastrointestinal como el síndrome de colon irritable y las dispepsias no ulcerosas.⁵¹

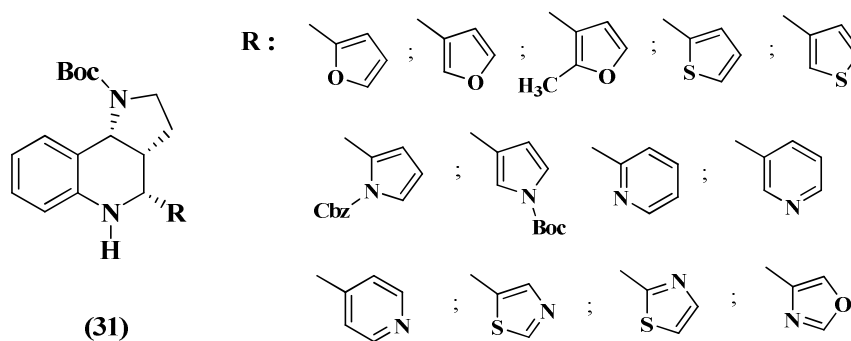


Figura 12. Tetrahydroquinolinas 2-hetaril sustituidas como antagonistas del receptor NK2

Todos los ejemplos mencionados anteriormente reflejan claramente el amplio espectro farmacológico de las 1-benzoazepinas y la necesidad de perseverar en la búsqueda de nuevos compuestos con mejorada actividad biológica. Así mismo, los reportes existentes sobre 1-benzoazepinas y tetrahydroquinolinas sustituidas en la posición 2 con fragmentos alifáticos o heterocíclicos, indican que esta funcionalización, al parecer, es una buena estrategia para crear novedosos compuestos con ricas manifestaciones biológicas. Queda claro entonces, que el diseño y posterior síntesis de las nuevas series de 1-benzoazepinas 2-alquil y 2-hetaril sustituidas que se están reportando en esta investigación, tuvieron como fuente de inspiración esos interesantes trabajos multidisciplinarios. Desde esta perspectiva, los resultados obtenidos demuestran la validez y pertinencia de la investigación, y también, sin duda alguna, constituyen un aporte valioso a la química medicinal y heterocíclica.

2. ESTADO DEL ARTE. FUNDAMENTO TEÓRICO

El marco teórico estará dedicado a la descripción de los principales métodos sintéticos utilizados en la construcción del núcleo de la 1-benzoazepina, pero enfatizando en aquellos donde se obtienen sistemas análogos a los de interés. Así mismo, se presentará una breve revisión sobre la cicloadición 1,3-dipolar, reacción clave en nuestra ruta sintética, empleada para promover el cierre anular que conduce a las 1-benzoazepinas 2-alkil y 2-hetaril sustituidas y diseñadas previamente.

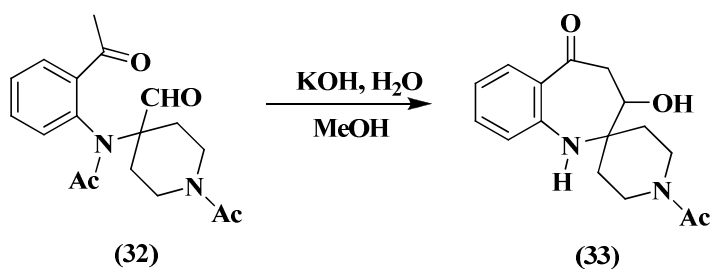
2.1. MÉTODOS SINTÉTICOS UTILIZADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DEL ANILLO DE LA 1-BENZOAZEPINA.

La gran variedad de propiedades fármaco-biológicas que presenta el sistema de la 1-benzoazepina, ha impulsado el desarrollo de nuevas rutas sintéticas para acceder a estos compuestos de una manera cada vez más sencilla y eficiente. De acuerdo con la literatura consultada, la construcción del anillo 1-benzoazepínico se puede realizar mediante la implementación de metodologías apropiadas que involucran la generación de un nuevo enlace C-C como la reacción de Heck,⁵²⁻⁵⁴ la condensación de Dieckmann,^{55,56} la condensación aldólica intramolecular,^{57,58} la condensación tipo Claisen,^{22,23} y la fusión anular por metátesis;^{59,60} o bien, la formación de un nuevo enlace C-N.⁶¹⁻⁶³ Los rearrreglos moleculares con expansión de carbociclos de seis miembros e inserción anular de un átomo de nitrógeno como los reordenamientos de Beckmann⁶⁴⁻⁶⁶ y de Schmidt,⁶⁷⁻⁷¹ en los que también se está generando un nuevo enlace C-N, han sido y continúan siendo ampliamente utilizados en la síntesis de derivados de la 1-benzoazepina. A continuación se presentan algunos ejemplos que ilustran la síntesis de diferentes moléculas que poseen el núcleo 1-benzoazepínico; y posteriormente, metodologías que han sido utilizadas específicamente para la obtención de 1-benzoazepinas 2-heterociclil y 2-alkil sustituidas.

2.1.1. Síntesis de Moléculas que Poseen el Núcleo de la 1-Benzoazepina

Como ya se mencionó, el núcleo 1-benzoazepínico puede ser construido empleando diversas metodologías, las cuales involucran la formación de un nuevo enlace C-C y/o un nuevo enlace C-N.

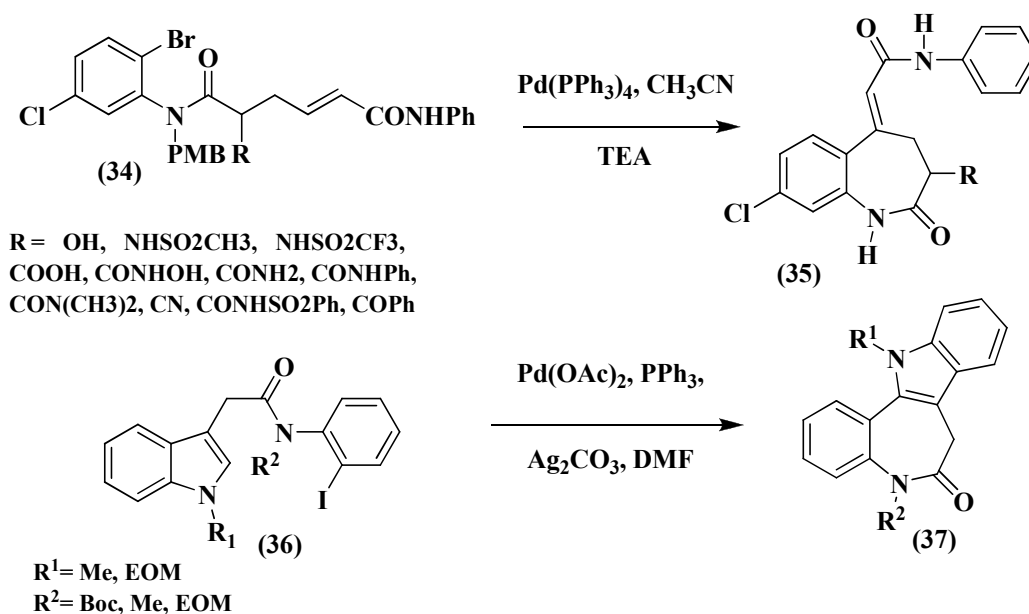
El nuevo enlace C-C necesario para la formación del núcleo 1-benzoazepínico, puede ser generado durante una condensación aldólica cruzada intramolecular de compuestos dicarbonílicos apropiados. Esta estrategia sintética fue empleada para la preparación de las espiro-1-benzoazepinonas (**33**) a partir de las *orto*-aminoacetofenonas debidamente sustituidas (**32**), en presencia de hidróxido de potasio en una solución acuosa de metanol⁵⁷ (Esquema 1). Se ha establecido que los derivados (**33**) actúan como agonistas de los receptores sigma; los cuales tienen sitios de unión para drogas antipsicóticas, y su modulación puede ser usada para el tratamiento de patologías relacionadas con la psicosis como la esquizofrenia.⁵⁸



Esquema 1. Síntesis de espiro-1-benzoazepinonas en condiciones de la condensación aldólica intramolecular cruzada

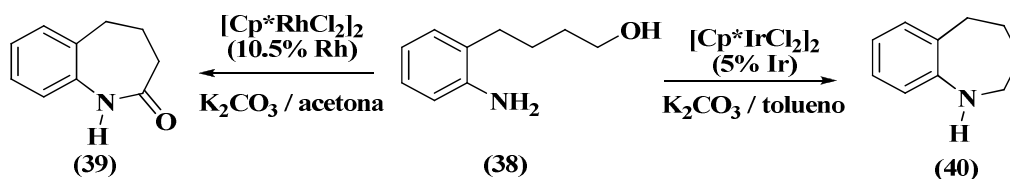
La reacción de Heck (en su versión intramolecular) que se fundamenta en el uso de catalizadores de paladio,⁵² se empleó con éxito en la síntesis de las 1-benzoazepinas (**35**), las cuales actúan como antagonistas del sitio de unión de la glicina asociado al receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Los alcances de la reacción de Heck también se evidenciaron en la síntesis de las antiproliferativas paulonas (**37**)⁵³ a partir de los

indoles (36), pero esta vez usando como catalizador acetato de paladio y trifetilfosfina en dimetilformamida (DMF) (Esquema 2).



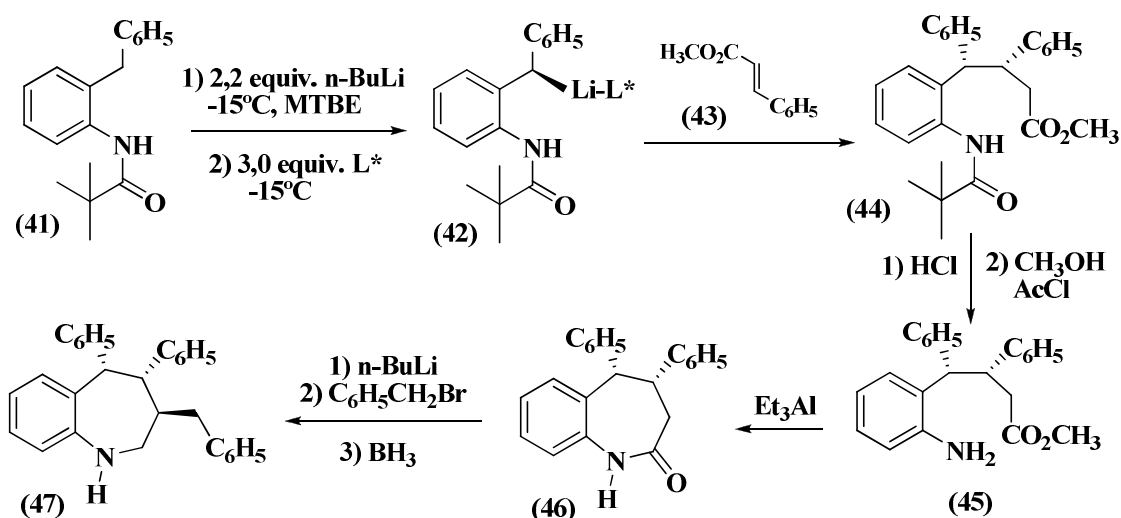
Esquema 2. Ejemplos de síntesis de 1-benzazepinas empleando la reacción de Heck intramolecular

La construcción del núcleo 1-benzazepínico también se puede llevar a cabo mediante la formación de un nuevo enlace C-N. Para tal efecto, en los últimos años se ha implementado el uso de complejos de iridio,⁷² níquel⁷³ y rodio,⁷⁴ que actúan como catalizadores en la síntesis de derivados de la 1-benzazepina a partir de amino alcoholes y cloruros de arilo. Así, por ejemplo, mediante una reacción de *N*-heterociclación intramolecular del 4-(2-aminofenil)-1-butanol (38) catalizada por el complejo $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ ($\text{Cp}^* = \text{pentametilciclopentadienilo}$), Fujita y colaboradores^{72,74} obtuvieron la 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepin-2-ona (39). Adicionalmente, a partir del mismo precursor (38), se obtuvo la 2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina (40), pero esta vez empleando el complejo $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$. Durante los estudios con este tipo de catalizadores se demostró que el complejo de rodio favorece la *N*-heterociclación intramolecular que conduce a lactamas,⁷⁴ mientras que el complejo de iridio promueve la formación preferencial de tetrahidro-1-benzazepinas⁷² (Esquema 3).



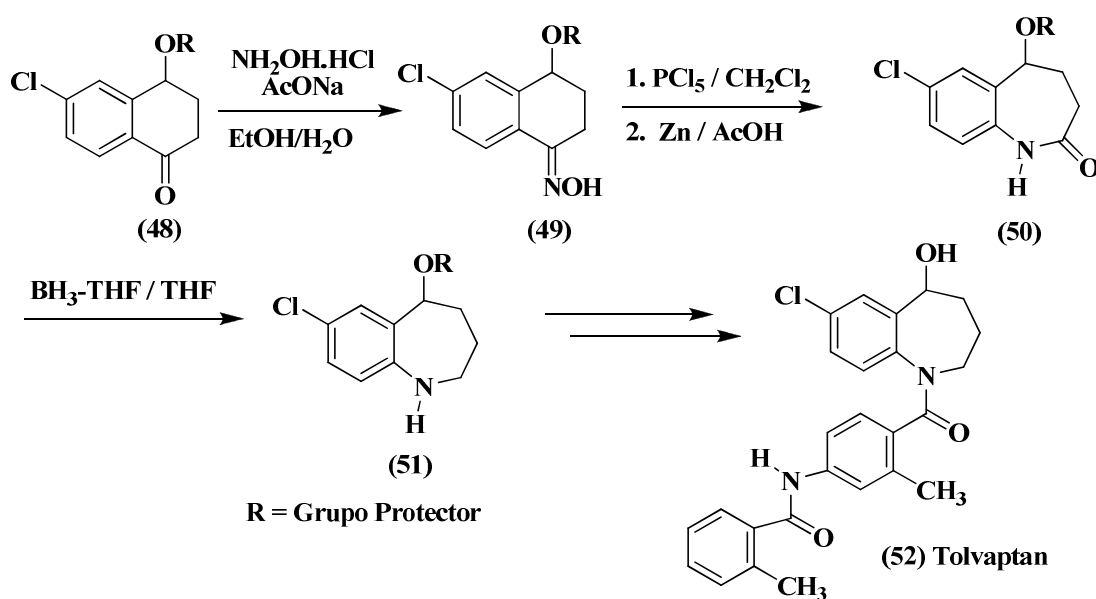
Esquema 3. Síntesis de derivados de la 1-benzazepina empleando complejos de rodio e iridio

Recientemente, Beak y colaboradores⁷⁵ reportaron la primera síntesis asimétrica de las 1-benzazepinas 3,4,5-trisustituidas (47) (Esquema 4). El primer paso del esquema sintético corresponde a una litiación asimétrica de la *orto*-bencilpivalamida (41) con *n*-BuLi en metil-*terc*-butil éter (MTBE), seguido de la adición del correspondiente alquil-litio a la (-)-esparteína (L^*) para generar el complejo Li- L^* (42), el cual por adición conjugada de Michael al *trans*-cinamato de metilo (43) produce el aducto (44). Posteriormente, la hidrólisis de (44) seguida de una ciclocondensación, que involucra la formación de un nuevo enlace C-N, resulta en la formación de la 1-benzazepin-2-ona (46) con un exceso enantiomérico de 99:1; finalmente, la 1-benzazepina 3,4,5-trisustituida (47) se obtiene con un 91% de rendimiento, después de realizar sucesivamente una α -litiación-bencilación y una reducción a la lactama (46).⁷⁵



Esquema 4. Síntesis asimétrica de 1-benzazepinas 3,4,5-trisustituidas

El reordenamiento de Beckmann consiste en la transposición de oximas a lactamas catalizada por ácidos, incluyendo los ácidos de Lewis.⁶⁴ Esta metodología fue aplicada por Zard y colaboradores⁶⁶ en la síntesis de benzoazepinas, análogos del fármaco Tolvaptan (**52**). Las 1-benzoazepinas (**51**) precursoras del Tolvaptan, se prepararon mediante el reordenamiento de Beckmann de las cetoximas (**49**) y posterior reducción de las lactamas (**50**); a su vez, las cetoximas (**49**) resultaron de la condensación de las tetralonas (**48**) con el clorhidrato de hidroxilamina⁶⁶ (Esquema 5).

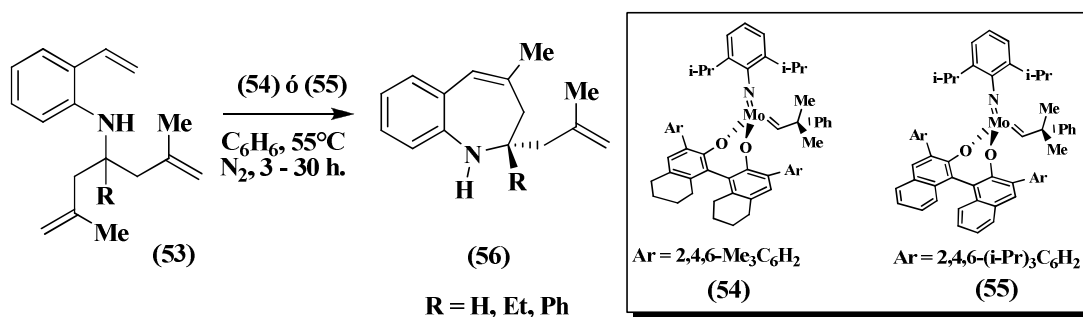


Esquema 5. Síntesis del Tolvaptan vía la reacción de Beckmann

2.1.2. Síntesis de 1-Benzoazepinas 2-Alquil y 2-Heterociclil Sustituidas

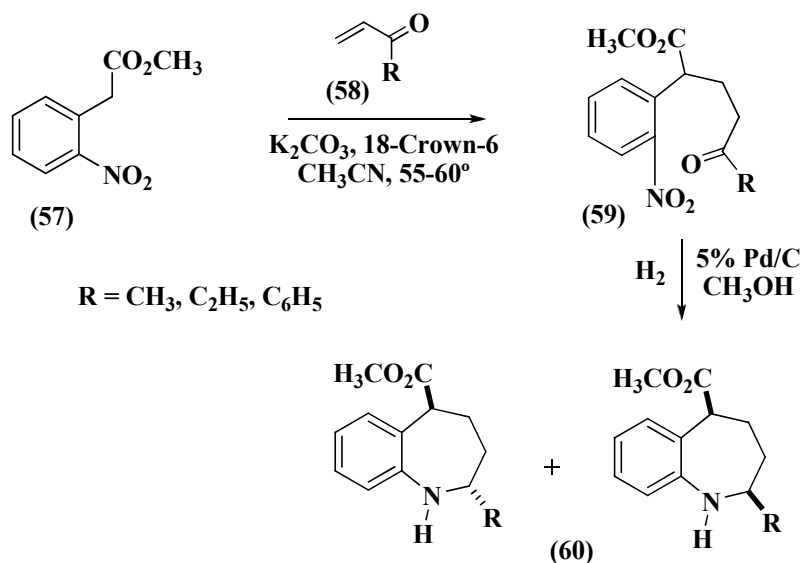
En general, son pocos los reportes existentes sobre la síntesis y actividad biológica de 1-benzoazepinas 2-alkil y 2-heterociclil sustituidas. Sin embargo, la síntesis de las primeras se ha realizado empleando diferentes estrategias sintéticas, siendo la fusión anular por metátesis,⁶⁰ el reordenamiento de Schmidt⁶⁷⁻⁷¹ y la aminación reductiva de compuestos carbonílicos debidamente sustituidos, las más frecuentemente usadas.⁶¹⁻⁶³

La fusión anular por metátesis (RCM) es una metodología que se basa en el uso de catalizadores quirales y no quirales de rutenio y molibdeno, denominados catalizadores de Grubbs y Schrock, respectivamente, para generar con gran facilidad y eficiencia un nuevo enlace C-C. Un trabajo representativo de la síntesis de 1-benzoazepinas 2-alquenil sustituidas fue reportado por Schrock y colaboradores,⁶⁰ quienes realizaron la síntesis enantioselectiva de las dihidro-1-benzoazepinas 2-metalilsustituidas (**56**) a partir de las *orto*-vinilanilinas homodialil-sustituidas (**53**), empleando los catalizadores de Schrock (**54**) y (**55**) (Esquema 6).⁶⁰



Esquema 6. Síntesis enantioselectiva de 2,3-dihidro-1-(1H)-benzoazepinas empleando catalizadores quirales de Mo

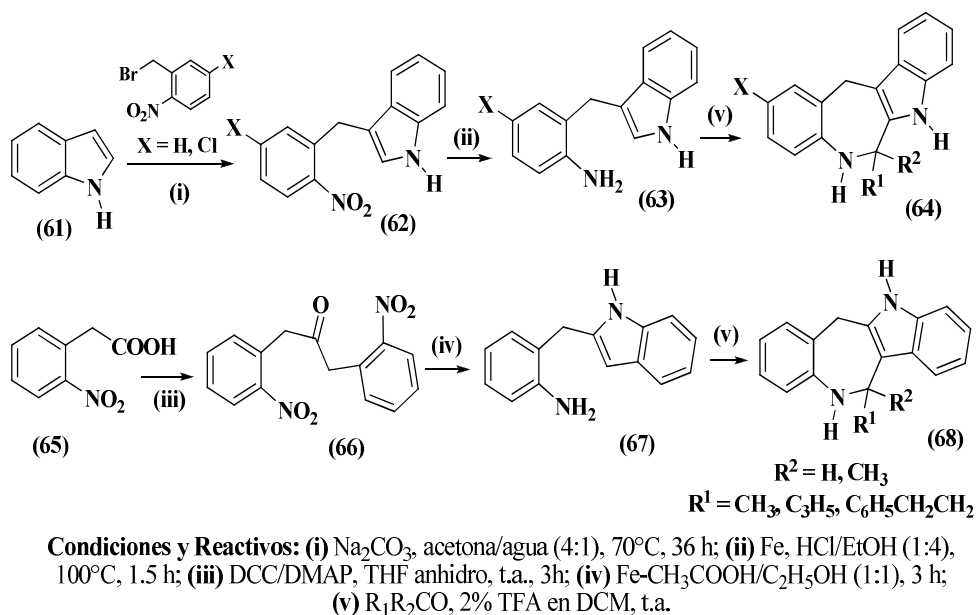
Las 1-Benzoazepinas 2-alquil(fenil) sustituidas también se preparan empleando metodologías apropiadas para la generación de un nuevo enlace C-N como la reacción de ciclocondensación intramolecular. Tal es el caso de las 1-benzoazepinas 2-metil-, 2-etil- y 2-fenil- sustituidas (**60**), que fueron sintetizadas a partir del *orto*-nitrofenilacetato de metilo (**57**) siguiendo la secuencia de transformaciones que aparecen en el esquema 7. El éster (**57**) por adición conjugada a las vinil cetonas (**58**) fue inicialmente transformado en las nitro cetonas (**59**), las cuales, a su vez, mediante la reducción del grupo nitro a una amina primaria y la subsiguiente ciclocondensación reductiva fueron transformadas a las correspondientes 1-benzoazepinas (**60**), aisladas como mezclas de diastereómeros *cis:trans* en proporciones de aproximadamente 10:1 (Esquema 7).⁶²



Esquema 7. Síntesis de tetrahidro-1-benzazepinas 2-alkil (fenil)-sustituidas mediante un proceso one pot de reducción-ciclocondensación reductiva

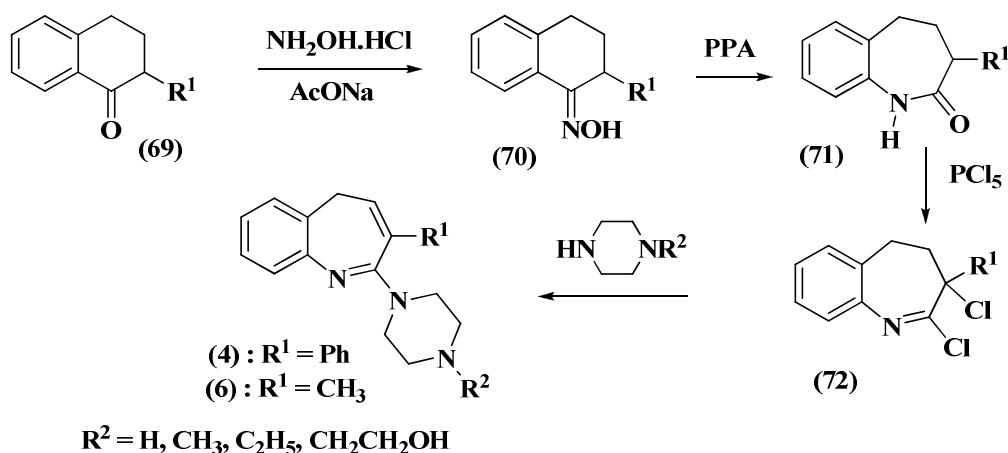
Otro ejemplo recientemente reportado en el que se realiza la construcción del anillo azepínico a través de la generación de un nuevo enlace C-N, es la síntesis de las indolo[*c*]-1-benzazepinas 2-alkil sustituidas (**64**) y (**68**), en la que se empleó como estrategia sintética una ciclación *7-endo-trig* de tipo Pictet-Spengler. El paso clave de esta ruta sintética radica en la preparación de los 3-(*orto*-aminobencil)indoles precursores (**63**) y (**67**), a partir del indol (**61**) y del ácido *orto*-nitrofenilacético (**65**), respectivamente, siguiendo la secuencia de reacciones del esquema 8.⁷⁶

La síntesis de 1-benzazepinas sustituidas en la posición C-2 con anillo heterocíclico se ha realizado, principalmente, mediante el reordenamiento molecular de Beckmann, y por condensación intramolecular de compuestos que contienen en su estructura un componente amínico y otro carbonílico; en estos casos la generación del anillo azepínico es el resultado directo de la formación de un nuevo enlace C-N.



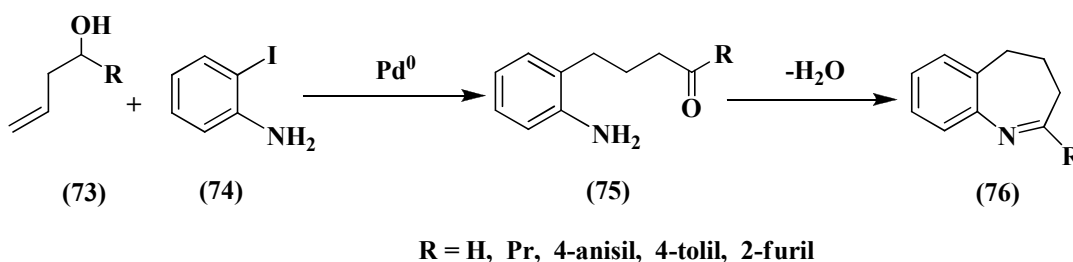
Esquema 8. Síntesis de 1-benzazepinas mediante una ciclación 7-endo-trig de Pictet-Spengler.

Un ejemplo interesante de la manera como se construye el núcleo de la 1-benzazepina sustituido en C-2 con un heterociclo recurriendo al reordenamiento de Beckmann, es la síntesis de las 2-(1-piperazinil)-1-benzazepinas (**4**) y (**6**) a partir de las cetoximas 2-sustituidas (**70**) (Esquema 9). Ya se mencionó que estos compuestos presentaron una alta afinidad hacia los receptores D_4 de la dopamina, por lo que son considerados como potenciales neurolépticos.^{38,39}



Esquema 9. Síntesis de 2-(1-piperazinil)-1-benzazepinas empleando el reordenamiento de Beckmann

Otro ejemplo representativo de construcción de un anillo azepínico sustituido en la posición C-2 con variedad de sustituyentes, es la síntesis de las 4,5-dihidro-3*H*-1-benzazepinas 2-sustituidas (**76**), reportada por Dyker y Markwitz.⁶¹ Estos autores, al hacer reaccionar la 2-iodoanilina (**74**) con el alcohol homoalílico (**73**) en la presencia de paladio metálico (condiciones de la reacción de Heck intermolecular), simultáneamente lograron la sustitución del átomo de yodo por el fragmento homoalílico y la oxidación de la función hidroxilo a un carbonilo, obteniéndose así la amino-cetona (**75**), la cual por condensación intramolecular produce los derivados (**76**) (Esquema 10).



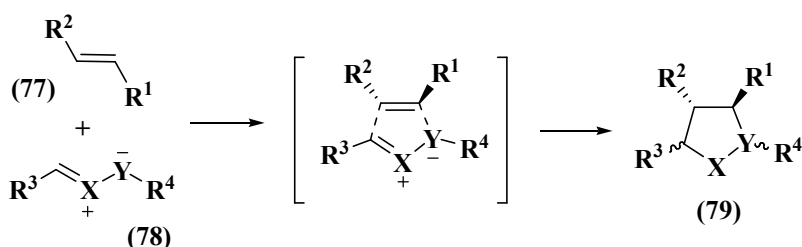
Esquema 10. Síntesis de 4,5-dihidro-3*H*-1-benzazepinas en condiciones de la reacción de Heck con posterior ciclocondensación

2.2. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR

2.2.1. Aspectos Teóricos Generales

La preparación de compuestos quirales es una de las tareas más importantes y desafiantes de la química orgánica contemporánea. La cicloadición 1,3-dipolar, reintroducida a principios de los años sesenta por el profesor Huisgen, es una reacción clásica donde dos compuestos orgánicos, un dipolarófilo como (**77**) y un 1,3-dipolo como (**78**), se combinan para formar un heterociclo de cinco miembros del tipo (**79**) (Esquema 11). La reacción procede de una manera concertada; es decir, es un proceso que se realiza en una sola etapa, en la que simultáneamente se están

generando dos nuevos enlaces σ en un estado de transición cíclico. Este proceso concertado se evidencia por su alta estereo- y regioespecificidad que lo caracterizan. En la cicloadición 1,3-dipolar, dos electrones π del dipolarófilo y 4 electrones π del 1,3-dipolo participan en una reacción pericíclica, en un típico ejemplo de cicloadición [4 + 2].⁷⁷



Esquema 11. Esquema general de la cicloadición 1,3-dipolar

El dipolarófilo, en una cicloadición 1,3-dipolar, es un alqueno o alquino reactivo que participa con 2 electrones π . Ejemplos de dipolarófilos son los compuestos carbonílicos α,β -insaturados, los alcoholes alílicos, los haluros de alilo, los éteres vinílicos y los alquinos. El alqueno que actúa como dipolarófilo puede ser mono, di, tri o incluso tetra sustituido; sin embargo, debido a los efectos estéricos, los alquenos tri y tetra sustituidos, generalmente, presentan baja reactividad.

Los 1,3-dipolos contienen una carga positiva y una negativa distribuida sobre tres átomos que poseen 4 electrones π en tres orbitales p paralelos.⁷⁸ Los átomos que comúnmente están incorporados al 1,3-dipolo son nitrógeno, carbono, oxígeno y azufre. Los 1,3-dipolos pueden ser básicamente divididos en dos diferentes clases: los del tipo anión alilo, dentro de los cuales se encuentran aquellos que poseen un átomo de nitrógeno en el centro, como las nitronas, los iluros azometínicos y los nitrocompuestos, y aquellos que poseen un átomo de oxígeno en el centro, como los iluros carbonílicos; así mismo, se encuentran los 1,3-dipolos del tipo anión propargilo-alenilo como los óxidos de nitrilo, las nitrilimas, los iluros de nitrilo, los diazoalcanos, y las azidas.

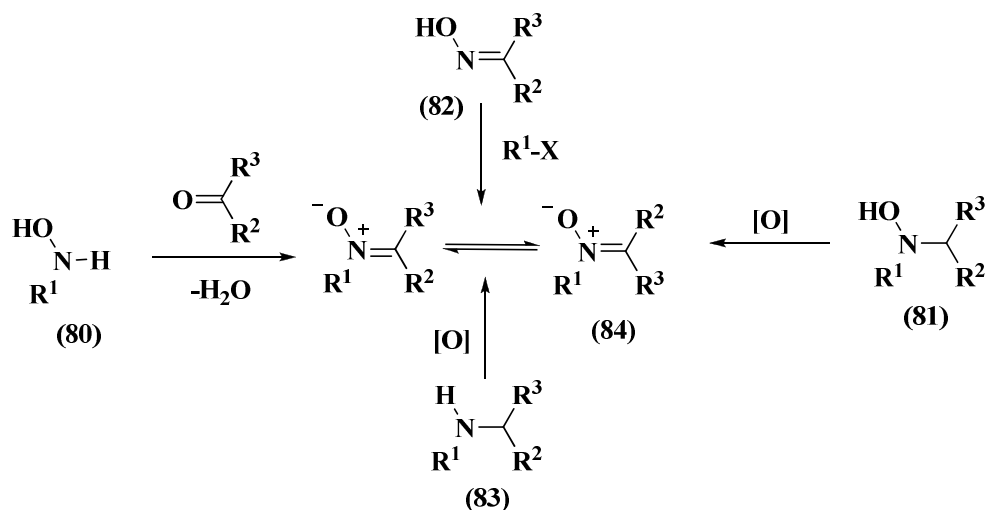
El estado de transición de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, es controlado por los orbitales moleculares de frontera de los sustratos, lo que significa que la reacción entre el dipolo y el dipolarófilo involucra una interacción LUMO-dipolo/HOMO-dipolarófilo, o bien, una interacción HOMO-dipolo/LUMO-dipolarófilo, dependiendo de la naturaleza de las dos especies reaccionantes. En algunos casos, cuando las energías de los orbitales moleculares de frontera del dipolo y del dipolarófilo son muy similares, puede ocurrir una combinación de las dos formas de aproximación. La estereoquímica del cicloadducto que se genera en una cicloadición 1,3-dipolar, está determinada por la manera como interactúan los dos sustratos (dipolo-dipolarófilo), que puede ser mediante una aproximación tipo *exo* o mediante una aproximación tipo *endo*; el estado de transición *endo* es estabilizado por pequeñas interacciones secundarias de orbitales *p*, que no se presentan en el estado de transición *exo*. Sin embargo, los factores estéricos también son determinantes en el momento de dirigir el proceso hacia la formación del cicloadducto *endo* o del cicloadducto *exo*. De esta manera, es posible afirmar que la estereoquímica del cicloadducto está definida por el patrón de sustitución de las especies involucradas en la cicloadición.⁷⁹

2.2.2. Nitronas e Isoxazolidinas

Como se mencionó anteriormente, las nitronas son 1,3-dipolos que participan en las reacciones de cicloadición 1,3 dipolar. Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre nitronas y alquenos resultan en la formación de isoxazolidinas, a partir de las cuales es posible obtener una amplia variedad de compuestos nitrogenados de gran interés; esta es precisamente una de las razones que convierten a esta reacción en una de las más versátiles dentro de la síntesis orgánica.

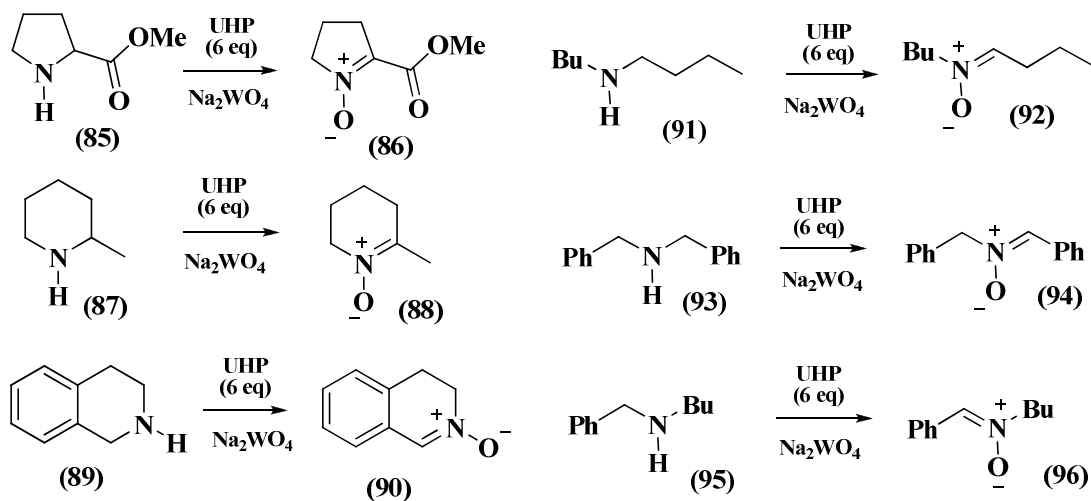
Las nitronas (**84**) pueden ser preparadas empleando diferentes estrategias sintéticas, dentro de las que se encuentran la condensación de aldehídos o cetonas con hidroxilaminas *N*-sustituidas (**80**), la alquilación de oximas (**82**) con halogenuros de

alquilo y la oxidación de hidroxilaminas terciarias **(81)**, siendo esta última reacción un método bastante eficiente, aunque presenta cierta dificultad en la obtención de las correspondientes hidroxilaminas.⁸⁰ También se encuentra la oxidación directa de aminas secundarias **(83)** (Esquema 12), que posee numerosas ventajas respecto de los anteriores métodos debido a la abundancia y facilidad con la que se preparan las aminas secundarias, razón por la cual, se ha convertido en uno de los métodos más ampliamente utilizados para sintetizar nitronas.^{81,82}



Esquema 12. Métodos de preparación de nitronas

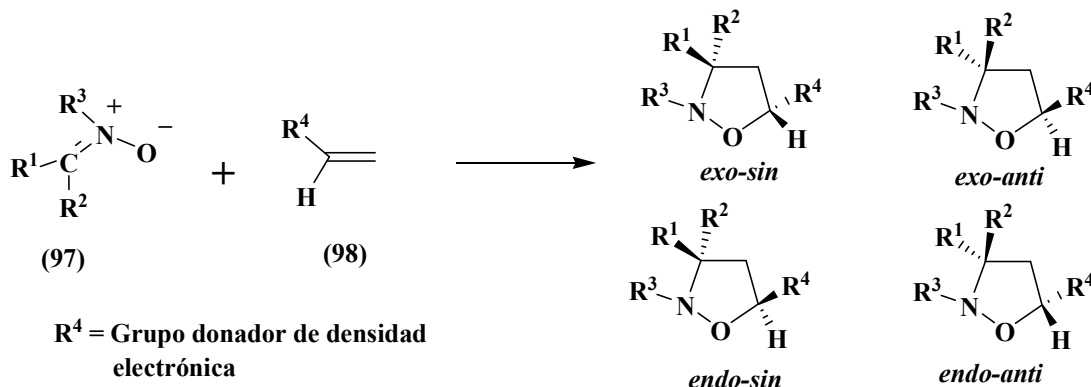
Se han descrito diferentes metodologías, agentes oxidantes y catalizadores para realizar la oxidación directa de las aminas secundarias. El ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) es uno de los agentes oxidantes más utilizados,⁸³ así como el peróxido de hidrógeno. Este último necesita de la presencia de diversos complejos metálicos como el tungstato de sodio, el molibdato de sodio y el dióxido de selenio que actúan como catalizadores.^{81,82} Así mismo, se ha reportado el uso de un complejo urea-peróxido de hidrógeno (UHP) en presencia de catalizadores metálicos, que permite la oxidación de aminas secundarias con grupos funcionales, que bajo otras condiciones serían susceptibles a la oxidación.⁸⁴ De esta manera se obtuvieron las nitronas **(86)**, **(88)**, **(90)**, **(92)**, **(94)** y **(96)** (Esquema 13), a partir de las correspondientes aminas secundarias alifáticas, con rendimientos entre el 92-60%.⁸⁴



Esquema 13. Oxidación de aminas secundarias empleando el complejo UHP

Como ya se mencionó, las isoxazolidinas son los productos que resultan de la cicloadición intermolecular, por ejemplo, de las nitronas (97) y las olefinas (98). En esta reacción, la mutua aproximación de las especies reaccionantes se da entre el oxígeno de la nitrona y el carbono con el mayor coeficiente electrónico de la olefina, y entre el carbono de la nitrona y el carbono con el menor coeficiente electrónico de la olefina. La aproximación puede ser de modo *endo* o *exo*, lo que determina la formación preferencial del producto de control cinético y/o la formación del producto de control termodinámico. La formación del cicloaducto *exo* se favorece porque presenta menor impedimento estérico y, por tanto, menor repulsión en el estado de transición, mientras que la formación del cicloaducto *endo* se puede favorecer porque involucra un estado de transición estabilizado por interacciones secundarias entre orbitales moleculares. Así mismo, la aproximación de la olefina a la nitrona puede darse por la misma cara del sustituyente (*sin*) o bien por el lado opuesto (*anti*), de manera que pueden resultar cuatro posibles estereoisómeros en una cicloadición dipolar intermolecular. La formación preferencial de uno de ellos, depende como ya se mencionó, de la naturaleza de las especies reaccionante.⁸⁵ En el esquema 14 se muestran las cuatro posibles isoxazolidinas estereoisómeras como resultado de la cicloadición intermolecular de las nitronas (97) y las olefinas (98). En el caso de la

cicloaddición dipolar intramolecular, la regioselectividad del producto obtenido está determinada, en la mayoría de los casos, por las restricciones en la geometría del estado de transición.



Esquema 14. Posibles isoxazolidinas estereoisómeras en una cicloaddición intermolecular 1,3-dipolar de nitronas y alquenos

Las isoxazolidinas sufren apertura reductiva del anillo con relativa facilidad, principalmente por tratamiento con hidrógeno sobre paladio,^{86,87} o zinc en ácido acético,⁸⁸⁻⁹⁰ convirtiéndose en β -aminoalcoholes, los cuales son valiosos precursores en la síntesis de compuestos biológicamente activos como antibacteriales,⁹¹ e incluso inhibidores de enzimas.⁹²

2.2.3. La Cicloaddición 1,3-Dipolar como Estrategia Sintética

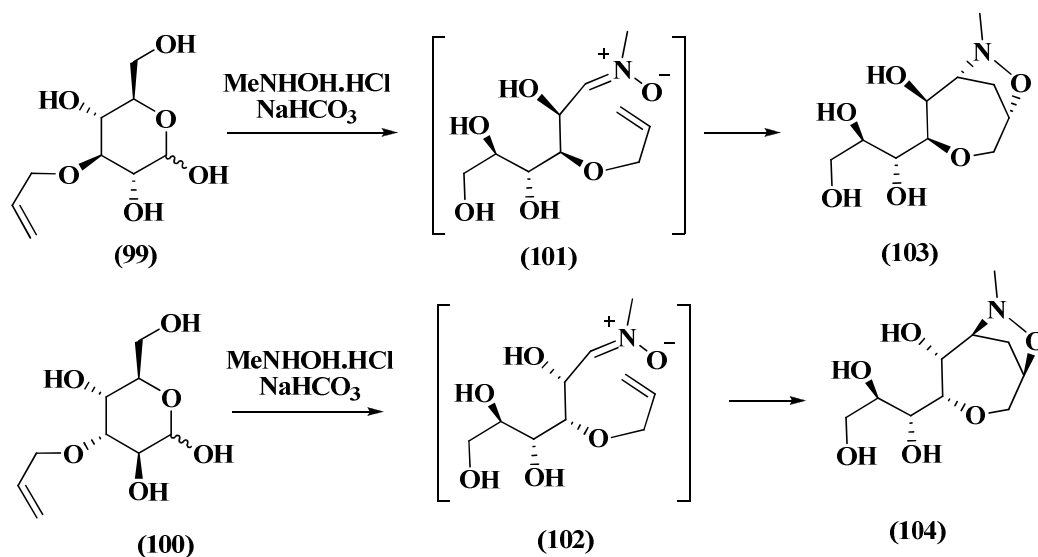
El impacto de las reacciones de cicloaddición 1,3-dipolar en la síntesis de compuestos heterocíclicos, es de muchas maneras, comparable con el impacto que tiene la reacción de Diels-Alder en la síntesis de carbociclos. De hecho, la gran variedad de dipolos y dipolarófilos disponibles, ha permitido expandir los alcances de esta reacción.⁷⁹

La versatilidad de la cicloaddición 1,3-dipolar entre nitronas y alquenos ha sido fuertemente establecida.⁹³⁻⁹⁵ La importancia de esta reacción radica en su utilidad para obtener isoxazolidinas como intermediarios en la síntesis de una gama de

compuestos orgánicos, entre ellos derivados de imidazo[1,2-*a*]piridinas,⁹⁶ pirroloazepinas vía isoxazoloazepinas,⁹⁷ piranoquinolinas a partir de acetanilidas,⁹⁸ quinolizidinas,⁸⁸ isoxazolidinas tetrasustituidas,⁹⁹ espiro-isoxazolidinas,¹⁰⁰ β-amino-ácidos,¹⁰¹ aminocarbhidratos¹⁰² y alcaloides,⁸⁹⁻⁹⁰ entre otros.

Las cicloadiciones 1,3-dipolares intramoleculares constituyen una metodología efectiva para realizar la síntesis de compuestos policíclicos en una sola etapa. Poseen numerosas ventajas sobre las correspondientes reacciones en su versión intermolecular, debido principalmente a la restricción en la flexibilidad que posee el sustrato, lo que generalmente permite incrementar la diastereoselectividad del proceso.⁷⁸

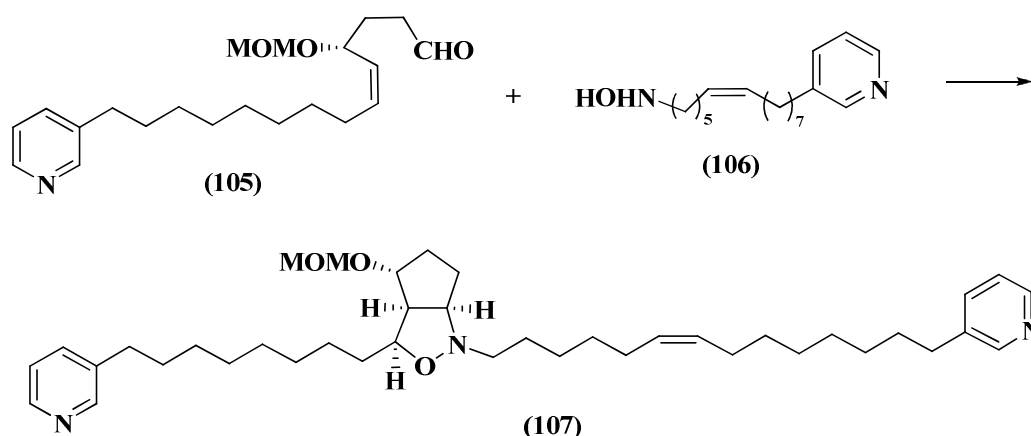
Así, Shing y Zhong¹⁰³ reportaron la síntesis de los *O*-heterociclos (103) y (104) partiendo de 3-*O*-alil-monosacáridos (99) y (100), empleando una reacción de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular. En este caso, las nitronas (101) y (102), generadas *in situ* a partir de la 3-*O*-alil-D-glucosa (99) y D-altrosa (100), fueron transformadas en los isoxazolidinoxepanos quirales (103) y (104) con una alta estereoselectividad (Esquema 15).



Esquema 15. Cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de las nitronas derivadas de la D-glucosa y

D-altrosa

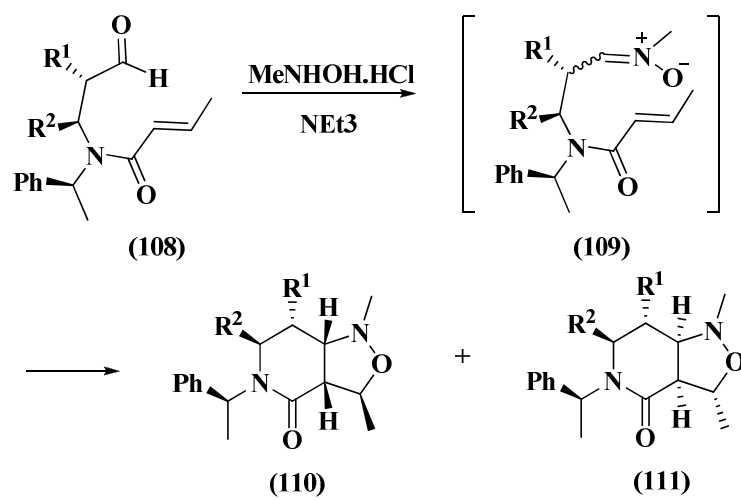
En el 2003, Morimoto y colaboradores¹⁰⁴ reportaron la primera síntesis total asimétrica del alcaloide (-)-pirinodemin A (**107**), que presenta una potente actividad citotóxica. El paso clave de la ruta sintética es la cicloadición intramolecular de la alquenil-nitrona, derivada de la hidroxilamina (**106**) y el alquenaldehído quiral (**105**), que conduce a la correspondiente *cis*-ciclopenta[*c*]isoxazolidina (**107**) con un rendimiento del 95% y con un exceso diastereomérico mayor del 98% (Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis del alcaloide (-)-pirinodemin A (107**) por cicloadición intramolecular 1,3 dipolar nitrona-olefina**

Otro ejemplo que ilustra la versatilidad de la cicloadición 1,3-dipolar como estrategia en la síntesis de diferentes sistemas heterocíclicos, es el reportado por Romero y colaboradores,¹⁰⁵ quienes implementaron la cicloadición intramolecular de las nitronas (**109**), derivadas de las aldehído-amidas quirales (**108**), para la obtención de las isoxazolidino[*c*]piridin-4(1*H*)-onas diastereómeras (**110**) y (**111**) (Esquema 17).

Finalmente, es pertinente mencionar que aunque la cicloadición 1,3-dipolar nitrona-alqueno es una reacción clásica ampliamente estudiada, su aplicación en la construcción de los núcleos de la tetrahidro-1-benzoazepina²⁴ y la tetrahidro-1*H*-nafto[1,2-*b*]azepina²⁵ solo comenzó a ser explorada y explotada recientemente en nuestro laboratorio.



$R^1 = \text{H, Me}; R^2 = \text{H, Me}$

Esquema 17. Síntesis de isoxazolidino[*c*]piridin-4-onas por cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de nitronas

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

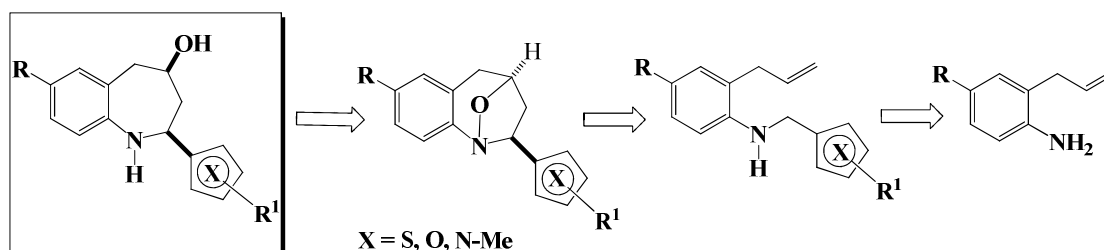
De lo expuesto anteriormente, queda claro que el amplio espectro de actividad fármaco-biológica que poseen las 1-benzoazepinas, es lo que ha impulsado el diseño y el desarrollo de nuevos métodos de síntesis que permitan construir estos sistemas de una manera más fácil y a partir de precursores accesibles. Así mismo, es posible afirmar que aunque la cicloadición 1,3-dipolar es una reacción muy versátil y ampliamente estudiada, no existen reportes donde haya sido implementada como estrategia sintética para la construcción de tetrahidro-1-benzoazepinas 2-hetaril y 2-alquil sustituidas.

Motivados por la riqueza biológica que caracteriza a las tetrahidro-1-benzoazepinas, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander (UIS) se diseñó y se implementó con éxito una ruta de síntesis sencilla y práctica que involucra la transposición amino-Claisen de *N*-alilnilinas y la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-olefina de 2-alilnilinas *N*-sustituidas, como las reacciones clave en la síntesis efectiva de derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina 2-arilsustituida,²⁴ y de la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina 2-arilsustituida.²⁵ La síntesis de este tipo de derivados permitió el estudio de su actividad biológica *in vivo* sobre el SNC e *in vitro* sobre *Leishmania chagasi* y *Trypanosoma cruzi* que reveló su promisoría actividad ansiolítica^{36,37} y antiparasitaria.²⁶

A la luz de estos interesantes resultados y con el firme propósito de crear nuevas moléculas estructuralmente relacionadas con las ya estudiadas, pero con actividad antiparasitaria más potenciada, surgió la idea de funcionalizar la posición C-2 del anillo azepínico de las tetrahidro-1-benzoazepinas con isómeros del benceno como el tiofeno, el furano y el naftaleno. Esta idea quedó plasmada con la creación de unos

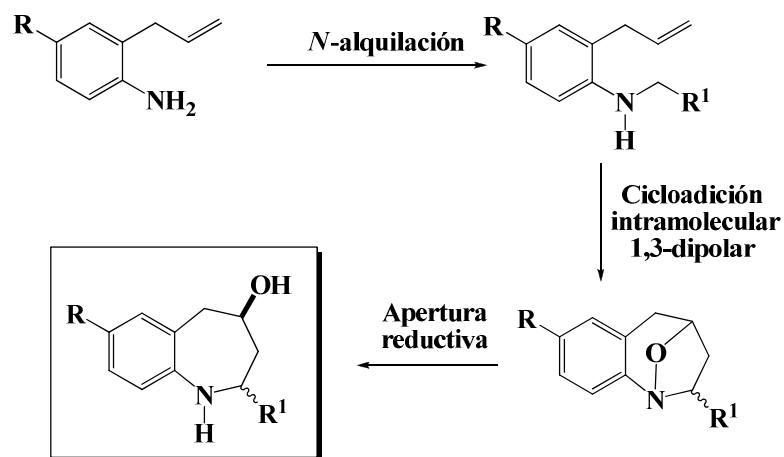
cuantos derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina 2-(2'-tienil)-,¹⁰⁶ 2-(2'-fúril)-¹⁰⁷ y 2-(1'-naftil)-¹⁰⁷ sustituida, para lo cual hubo necesidad de realizar una pequeña modificación a la ruta de síntesis original, que consistió en la preparación previa de *orto*-alilanilinas a partir de las correspondientes mono *N*-alilanilinas. Es importante resaltar que derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina 2-(1'-naftil) sustituida presentaron una potente actividad antiparasitaria contra epimastigotes de *Trypanosoma cruzi* y promastigotes de *Leishmania chagasi*, y contra la forma intracelular de *T. cruzi*, sin presentar toxicidad sobre células VERO y THP-1.¹⁰⁸ De igual manera, los ensayos preliminares de la evaluación biológica de los pocos derivados hasta el momento sintetizados de la tetrahidro-1-benzoazepina 2-(2'-tienil)- y 2-(2'-fúril) sustituidas, han mostrado una buena actividad antiparasitaria; sin embargo, el número restringido de estos derivados ha impedido realizar un estudio más metódico de sus propiedades biológicas.

Para lograr este propósito, es necesario ampliar el número de análogos de este tipo de compuestos, y también funcionalizar la posición C-2 del anillo tetrahidro-1-benzoazepínico con otro isómero del benceno como el pirrol. Con esta visión en mente, se obtendrían nuevos compuestos para los cuales se reportaría, por primera vez, sus características espectroscópicas y sus propiedades antiparasitarias, pero también se estaría validando la ruta sintética diseñada para su preparación. En el esquema 18 se presenta el análisis retro-sintético que se planteó para la preparación de las tetrahidro-1-benzoazepinas 2-hetaril sustituidas.



Esquema 18. Análisis retro-sintético general para acceder a las tetrahidro-1-benzoazepinas 2-hetaril sustituidas

Por otra parte, en las secciones 1.2 y 1.3 se presentaron ejemplos de tetrahydro-1-benzoazepinas y tetrahydroquinolinas sustituidas en C-2 con fragmentos alquílicos, que sugieren que dicha sustitución es benéfica para la potenciación de la bioactividad de ese tipo de compuestos. Por esta razón, en el presente trabajo de investigación también se plantea la necesidad de obtener información de la influencia que ejercería el cambio de un fragmento arilo por un alquilo en C-2, sobre la actividad antiparasitaria de los 1,4-epoxi-cicloadductos y los amino-alcoholes finales. Desde el punto de vista químico, la ruta de síntesis diseñada es lo suficientemente flexible para abordar este nuevo reto sintético, aportando las dianas de interés para los estudios biológicos correspondientes. Adicionalmente y como consecuencia de ese cambio de sustitución en C-2, es también imperativo obtener información sobre la estereoquímica del proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas derivadas de las *orto*-alil-*N*-alquilanilinas sintetizadas; es decir, se busca establecer si dicha reacción transcurre con completa diastereoselectividad tal como se ha observado con las otras *orto*-alilanilinas-*N*-bencil sustituidas, estudiadas previamente en el LSO. En el esquema 19 se registra la secuencia de reacciones que permite acceder a los nuevos derivados de interés.



Esquema 19. Secuencia de reacciones propuesta para la síntesis de tetrahydro-1-benzoazepinas 2-alquil sustituidas

Por todo lo anterior, la principal hipótesis de trabajo consiste en demostrar que la ruta de síntesis diseñada, para la obtención de las tetrahydro-1-benzoazepinas 2-heteril sustituidas, es completamente viable y permite acceder a un mayor número de derivados desconocidos, y que al realizar una modificación de esta ruta sintética, es posible también acceder a derivados 2-alquil sustituidos. La síntesis de estas nuevas series de tetrahydro-1-benzoazepinas 2-sustituidas permitirá el estudio sistemático de sus propiedades físico-químicas, espectroscópicas y fármaco-biológicas, especialmente en lo concerniente a su actividad antiparasitaria.

La información obtenida en este trabajo de investigación es de vital importancia para garantizar la continuidad de las investigaciones que se adelantan actualmente en el Laboratorio de Síntesis Orgánica sobre heterociclos nitrogenados de diferentes tamaños y con diferente grado de funcionalización.

Con el fin de demostrar la validez y viabilidad de los esquemas sintéticos planteados, se han establecido los siguientes objetivos:

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Realizar la síntesis estereoselectiva y elucidación estructural de series no descritas de tetrahydro-1-benzoazepinas 2-hetaril y 2-alquil sustituidas, y propiciar la evaluación de su potencial actividad antiparasitaria.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 4.2.1. Preparar las *orto*-alilánilinas de partida **2a-d**.
- 4.2.2. Transformar las *orto*-alilánilinas **2a-d** en los primeros precursores clave, las *orto*-alil *N*-(2-hetarilmetil)anilinas **3a-v**.
- 4.2.3. Transformar las *orto*-alilánilinas **2a-c** en los segundos precursores clave, las *orto*-alil-*N*-alquilánilinas **6a-g**.
- 4.2.4. Preparar las 1,4-epoxi-2-hetaril(alquil)-tetrahydro-1-benzoazepinas **4a-v** y **7a-g** y estudiar su estereoquímica.
- 4.2.5. Obtener las nuevas 2-hetaril(alquil)-4-hidroxi-tetrahydro-1-benzoazepinas **5a-p** y **8a-g**.
- 4.2.6. Realizar la elucidación estructural de todos los compuestos sintetizados, empleando las técnicas de IR, GC-MS, ¹H RMN, ¹³C RMN unidimensional y bidimensional, y en algunos casos difracción de rayos X de monocristal.
- 4.2.7. Propiciar el estudio de la actividad antiparasitaria contra *Leishmania chagasi* y *Trypanosoma cruzi* de las nuevas 2-hetaril(alquil)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas **5a-p** y **8a-g** y las 1,4-epoxi-2-hetaril(alquil)tetrahydro-1-benzoazepinas **4a-v** y **7a-g**.

5. PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos y solventes empleados en todas las reacciones fueron de grado analítico, de las marcas Merck, Aldrich y J.T. Baker.

El avance de las diferentes reacciones empleadas en la síntesis de todos los compuestos así como la pureza de los mismos, fueron controlados por cromatografía en capa fina (CCF) sobre cromatoplasmas de sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck).

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

La elucidación estructural de todas las sustancias sintetizadas, se llevó a cabo empleando las técnicas instrumentales de IR, GC-MS, RMN ¹H y RMN ¹³C, y cuando fue posible, por difracción de rayos X de monocristal. Los espectros de infrarrojo (IR) fueron tomados en un espectrofotómetro NICOLET AVATAR 360 FTIR, en ventanas de KBr para las sustancias líquidas y en pastillas de KBr para las sustancias sólidas. Los espectros de masas se registraron en un cromatógrafo de gases HP 5890A serie II, acoplado al detector selectivo de masas HP 5972. Los espectros de RMN ¹H y ¹³C así como los espectros bidimensionales de correlación homonuclear (¹H,¹H-COSY) y heteronuclear (HMQC y HMBC), fueron registrados en un espectrómetro BRUKER AM-400 y en un BRUKER ULTRASHIELD 400 MHz/54 mm, utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃) como solvente. Las estructuras tridimensionales fueron obtenidas en un difractómetro Bruker-Nonius KappaCCD area detector.

Los puntos de fusión (no corregidos) de las sustancias cristalinas fueron determinados en un fusiómetro Mel-Temp.

5.1. PREPARACIÓN DE LAS *N*-ALILANILINAS **1a-d**

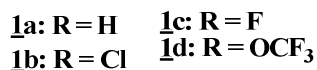
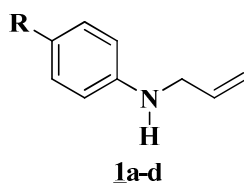


Figura 13. Estructura general de las *N*-alilanilinas **1a-d**

Metodología General

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad, se depositaron 20 mmoles de la respectiva anilina, 20 mmoles de carbonato de sodio (Na₂CO₃), cantidades catalíticas de ioduro de potasio (KI) y 30 mL de dimetilformamida (DMF). A la solución en baño de hielo y en agitación vigorosa, se adicionaron, gota a gota, 20 mmoles de cloruro de alilo disueltos en 10 mL de DMF. Al terminar la adición del cloruro de alilo, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 10-30 horas a 35-45°C (control por CCF). Después de este tiempo, la masa de reacción se disolvió en agua (exceso) y luego se extrajo con cloroformo (2 x 50 mL); la fase orgánica se lavó tres veces con suficiente agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el solvente y el residuo orgánico remanente se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad (40:1, 30:1).

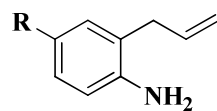
5.1.1. *N*-Alilanilina **1a.** De 2.00 g (21.50 mmoles) de anilina, 1.75 mL (1.64 g, 21.50 mmoles) de cloruro de alilo, 2.28 g (21.50 mmoles) de carbonato de sodio y cantidades catalíticas de KI en 40 mL de DMF, y calentando la mezcla de reacción a 35°C durante 12 horas, se obtuvieron 1.83 g (13.76 mmoles, 64%) del producto **1a**, C₉H₁₁N (133 g/mol), como un aceite amarillo poco viscoso.

5.1.2. *N*-Alil-*p*-cloroanilina 1b. De 1.70 g (13.30 mmoles) de *p*-cloroanilina, 1.08 mL (1.02 g, 13.30 mmoles) de cloruro de alilo, 1.41 g (13.30 mmoles) de carbonato de sodio y cantidades catalíticas de KI en 40 mL de DMF, y calentando la mezcla de reacción a 45°C durante 20 horas, se obtuvieron 1.56 g (9.31 mmoles, 70%) del producto 1b, C₉H₁₀ClN (167.5 g/mol), como un aceite amarillo poco viscoso.

5.1.3. *N*-Alil-*p*-flúoroanilina 1c. De 2.20 g (19.82 mmoles) de *p*-flúoroanilina, 1.61 mL (1.52 g, 19.82 mmoles) de cloruro de alilo, 2.10 g (19.82 mmoles) de carbonato de sodio y cantidades catalíticas de KI en 40 mL de DMF, y calentando la mezcla de reacción a 40°C durante 10 horas, se obtuvieron 1.83 g (12.12 mmoles, 61%) del producto 1c, C₉H₁₀FN (151 g/mol), como un aceite amarillo poco viscoso.

5.1.4. *N*-Alil-*p*-trifluorometoxianilina 1d. De 3.00 g (16.95 mmoles) de *p*-(trifluorometoxi)anilina, 1.38 mL (1.30 g, 16.95 mmoles) de cloruro de alilo, 1.80 g (16.95 mmoles) de carbonato de sodio y cantidades catalíticas de KI en 40 mL de DMF, y calentando la mezcla de reacción a 45°C durante 30 horas, se obtuvieron 2.72 g (12.53 mmoles, 74%) del producto 1d, C₁₀H₁₀F₃NO (217 g/mol), como un aceite amarillo poco viscoso.

5.2. TRANSPOSICIÓN AMINO-CLAISEN DE LAS *N*-ALILANILINAS 1a-d



2a-d

2a: R = H 2c: R = F
2b: R = Cl 2d: R = OCF₃

Figura 14. Estructura general de las *orto*-alilanilinas 2a-d

Metodología General

En un balón de fondo redondo de 25 mL de capacidad, se depositaron 6.00 mmoles de la correspondiente *N*-alil-anilina **1a-d** y 7.20 mmoles del complejo trifluoruro de boro dietil éter (BF₃-OEt₂). La mezcla se calentó entre 126-142°C durante 12-13 horas. Una vez transcurrió este tiempo, la masa de reacción se trató con una solución saturada de carbonato de sodio hasta alcanzar un pH básico (pH ≈ 8), y se extrajo con cloroformo (2 x 50 mL). La fase orgánica se lavó tres veces con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el solvente y el residuo orgánico remanente se purificó por cromatografía en columna, empleando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo, con un incremento gradual de la polaridad (30:1, 20:1).

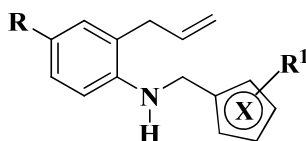
5.2.1. 2-Alil-anilina 2a. De 1.30 g (9.77 mmoles) de la *N*-alil-anilina **1a** y 1.47 mL (1.66 g, 11.72 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, en calentamiento a 126°C durante 13 horas, se obtuvieron 0.91 g (6.84 mmoles, 70%) del producto transpuesto **2a**, C₉H₁₁N (133 g/mol), como un aceite poco viscoso de color amarillo.

5.2.2. 2-Alil-4-cloroanilina 2b. De 1.40 g (8.36 mmoles) de la *N*-alil-*p*-cloroanilina **1b** y 1.26 mL (1.42 g, 10.03 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, en calentamiento a 140°C durante 12 horas, se obtuvieron 1.09 g (6.51 mmoles, 78%) del producto transpuesto **2b**, C₉H₁₀ClN (167.5 g/mol), como un aceite poco viscoso de color amarillo.

5.2.3. 2-Alil-4-flúoroanilina 2c. De 1.60 g (10.60 mmoles) de la *N*-alil-*p*-flúoroanilina **1c** y 1.60 mL (1.80 g, 12.72 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, en calentamiento a 142°C durante 12 horas, se obtuvieron 0.99 g (6.56 mmoles, 62%) del producto transpuesto **2c**, C₉H₁₀FN (151 g/mol), como un aceite amarillo poco viscoso.

5.2.4. 2-Alil-4-trifluorometoxianilina 2d. De 1.10 g (5.07 mmoles) de la *N*-alil-*p*-(trifluorometoxi)anilina 1d y 0.76 mL (0.86 g, 6.08 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, en calentamiento a 140°C durante 13 horas, se obtuvieron 0.83 g (3.82 mmoles, 75%) del producto transpuesto 2d, C₁₀H₁₀F₃NO (217 g/mol), como un aceite amarillo poco viscoso.

5.3. PREPARACIÓN DE LAS *orto*-ALIL-*N*-(HETARILMETIL)ANILINAS 3a-v. AMINOREDUCCIÓN INDIRECTA DE ALDEHÍDOS HETEROCÍCLICOS CON LAS *orto*-ALILANILINAS 2a-d



3a: R = H, X = 2'-tienil, R ¹ = H	3m: R = OCF ₃ , X = 2'-tienil, R ¹ = 5'-CH ₃
3b: R = H, X = 2'-tienil, R ¹ = 5'-CH ₃	3n: R = OCF ₃ , X = 2'-tienil, R ¹ = 3'-CH ₃
3c: R = H, X = 2'-tienil, R ¹ = 3'-CH ₃	3ñ: R = OCF ₃ , X = 2'-fúril, R ¹ = H
3d: R = H, X = 2'-fúril, R ¹ = H	3o: R = OCF ₃ , X = 2'-fúril, R ¹ = 5'-CH ₃
3e: R = H, X = 2'-fúril, R ¹ = 5'-CH ₃	3p: R = OCF ₃ , X = 3'-fúril, R ¹ = H
3f: R = Cl, X = 2'-tienil, R ¹ = 5'-CH ₃	3q: R = OCF ₃ , X = 2'-fúril, R ¹ = 5'-NO ₂
3g: R = Cl, X = 2'-tienil, R ¹ = 3'-CH ₃	3r: R = H, X = 2'-tienil, R ¹ = 5'-Br
3h: R = Cl, X = 2'-fúril, R ¹ = 5'-CH ₃	3s: R = H, X = 2'-fúril, R ¹ = 5'-NO ₂
3i: R = F, X = 2'-tienil, R ¹ = 5'-CH ₃	3t: R = Cl, X = 2'-(<i>N</i> -metilpirrolil), R ¹ = H
3j: R = F, X = 2'-tienil, R ¹ = 3'-CH ₃	3u: R = F, X = 2'-fúril, R ¹ = 5'-NO ₂
3k: R = F, X = 2'-fúril, R ¹ = 5'-CH ₃	3v: R = F, X = 2'-(<i>N</i> -metilpirrolil), R ¹ = H
3l: R = F, X = 3'-fúril, R ¹ = H	

Figura 15. Estructura general de las 2-alil-*N*-(heterarilmetil)anilinas 3a-v

Metodología General

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad, se depositaron 6 mmoles de la correspondiente *orto*-alil-anilina 2a-d, 6.60 mmoles del aldehído heterocíclico

respectivo, y 30 mL de etanol. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente, ó se calentó a 40°C, durante 4-6 horas con agitación constante; luego se evaporó el solvente, obteniéndose un aceite amarillo oscuro correspondiente a la base de Schiff, producto de la condensación, la cual fue sometida inmediatamente y sin previa purificación, al proceso de reducción. La condensación de las *orto*-alililanilinas **2b** y **2c** con el *N*-metil-2-pirrolcarbaldehído se realizó implementando una metodología diferente. En estos casos, inicialmente fueron depositados en un balón de fondo redondo de 250 mL, 6 mmoles de la correspondiente *orto*-alililanilina **2b,c** soportada en gel de sílice, y posteriormente se adicionaron 6.60 mmoles del *N*-metil-2-pirrolcarbaldehído soportado también en gel de sílice. La mezcla heterogénea de la anilina y el aldehído en agitación constante se calentó a 45°C durante 8 horas (control por CCF). Transcurrido este tiempo, la masa de reacción fue extraída con diclorometano (2 X 50 mL), luego el solvente fue evaporado, obteniéndose un aceite amarillo viscoso correspondiente a la base de Schiff, la cual, como en los casos anteriores, fue sometida inmediatamente al proceso de reducción.

Para llevar a cabo la reducción, la aldimina disuelta en 100 mL de metanol anhidro se depositó en un balón de tres bocas de 250 mL, posteriormente, se adicionaron, en pequeñas porciones, con agitación constante y en baño de hielo, 4 mmoles de borohidruro de sodio por cada mmol de aldimina. Completada la adición del agente reductor, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 6 horas más a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se adicionaron 60 mL de agua, y se dejó la mezcla en agitación a temperatura ambiente por 6-8 horas, luego se extrajo con cloroformo (2 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con suficiente agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro; luego se evaporó el solvente y, en la mayoría de los casos, el residuo orgánico remanente se purificó por cromatografía en columna, empleando como eluyente una mezcla de heptano:acetato de etilo, con un aumento gradual de la polaridad (20:1, 15:1).

- 5.3.1. 2-Alil-N-((tiofen-2'-il)metil)anilina 3a.** De 0.70 g (5.26 mmoles) de la *orto*-alil-anilina 2a, 0.54 mL (0.65 g, 5.79 mmoles) del 2-tiofencarboxaldehído en 30 mL de etanol a 40°C durante 4 horas, y la posterior adición de 0.79 g (21.04 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 1.08 g (4.72 mmoles, 90%) de 3a, C₁₄H₁₅NS (229 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo pálido.
- 5.3.2. 2-Alil-N-((5'-metiltiofen-2'-il)metil)anilina 3b.** De 0.75 g (5.64 mmoles) de la *orto*-alil-anilina 2a, 0.68 mL (0.78 g, 6.20 mmoles) del 5-metil-2-tiofencarboxaldehído en 30 mL de etanol a 40°C durante 4 horas, y la posterior adición de 0.85 g (22.56 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 1.26 g (5.19 mmoles, 92%) de 3b, C₁₅H₁₇NS (243 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo pálido.
- 5.3.3. 2-Alil-N-((3'-metiltiofen-2'-il)metil)anilina 3c.** De 0.90 g (6.77 mmoles) de la *orto*-alil-anilina 2a, 0.80 mL (0.94 g, 7.45 mmoles) del 3-metil-2-tiofencarboxaldehído en 30 mL de etanol a 40°C durante 4 horas, y la posterior adición de 1.02 g (27.08 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 1.50 g (6.17 mmoles, 91%) de 3c, C₁₅H₁₇NS (243 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo pálido.
- 5.3.4. 2-Alil-N-((furan-2'-il)metil)anilina 3d.** De 1.20 g (9.02 mmoles) de la *orto*-alil-anilina 2a, 0.82 mL (0.95 g, 9.92 mmoles) del 2-furancarboxaldehído en 30 mL de etanol a 40°C durante 4 horas, y la posterior adición de 1.36 g (36.08 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 1.78 g (8.36 mmoles, 93%) de 3d, C₁₄H₁₅NO (213 g/mol), como un aceite viscoso transparente.

- 5.3.5. 2-Alil-N-((5'-metilfuran-2'-il)metil)anilina 3e.** De 0.90 g (6.77 mmoles) de la *orto*-alil-anilina 2a, 0.75 mL (0.82 g, 7.45 mmoles) del 5-metil-2-furancarboxaldehído en 30 mL de etanol a 40°C durante 4 horas, y la posterior adición de 1.02 g (27.08 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 1.40 g (6.17 mmoles, 91%) de 3e, C₁₅H₁₇NO (227 g/mol), como un aceite viscoso transparente.
- 5.3.6. 2-Alil-4-cloro-N-((5'-metiltiofen-2'-il)metil)anilina 3f.** De 0.80 g (4.78 mmoles) de la *orto*-alil-anilina 2b, 0.56 mL (0.66 g, 5.26 mmoles) del 5-metil-2-tiofencarboxaldehído en 30 mL de etanol a 40°C durante 5 horas, y la posterior adición de 0.72 g (19.12 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 1.02 g (3.68 mmoles, 77%) de 3f, C₁₅H₁₆ClNS (277.5 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo pálido.
- 5.3.7. 2-Alil-4-cloro-N-((3'-metiltiofen-2'-il)metil)anilina 3g.** De 0.90 g (5.37 mmoles) de la *orto*-alil-anilina 2b, 0.64 mL (0.74 g, 5.91 mmoles) del 3-metil-2-tiofencarboxaldehído en 30 mL de etanol a 40°C durante 5 horas, y la posterior adición de 0.81 g (21.48 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 1.30 g (4.68 mmoles, 87%) de 3g, C₁₅H₁₆ClNS (277.5 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo pálido.
- 5.3.8. 2-Alil-4-cloro-N-((5'-metilfuran-2'-il)metil)anilina 3h.** De 1.26 g (7.52 mmoles) de la *orto*-alil-anilina 2b, 0.83 mL (0.91 g, 8.27 mmoles) del 5-metil-2-furancarboxaldehído en 30 mL de etanol a 40°C durante 4 horas, y la posterior adición de 1.14 g (30.08 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 1.77 g (6.77 mmoles, 90%) de 3h, C₁₅H₁₆ClNO (261.5 g/mol), como un aceite viscoso transparente.

5.3.9. 2-Alil-4-flúoro-*N*-((5'-metiltiofen-2'-il)metil)anilina 3i. De 1.50 g (9.93 mmoles) de la *orto*-alilnilina 2c, 1.17 mL (1.38 g, 10.92 mmoles) del 5-metil-2-tiofencarboxaldehído en 30 mL de etanol a 40°C durante 5 horas, y la posterior adición de 1.50 g (39.72 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 2.00 g (7.66 mmoles, 77%) de 3i, C₁₅H₁₆FNS (261 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo pálido.

5.3.10. 2-Alil-4-flúoro-*N*-((3'-metiltiofen-2'-il)metil)anilina 3j. De 1.50 g (9.93 mmoles) de la *orto*-alilnilina 2c, 1.17 mL (1.38 g, 10.92 mmoles) del 3-metil-2-tiofencarboxaldehído en 30 mL de etanol a 40°C durante 5 horas, y la posterior adición de 1.50 g (39.72 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 2.00 g (7.66 mmoles, 77%) de 3j, C₁₅H₁₆FNS (261 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo pálido.

5.3.11. 2-Alil-4-flúoro-*N*-((5'-metilfuran-2'-il)metil)anilina 3k. De 1.60 g (10.60 mmoles) de la *orto*-alilnilina 2c, 1.17 mL (1.28 g, 11.66 mmoles) del 5-metil-2-furancarboxaldehído en 30 mL de etanol a 40°C durante 4 horas y la posterior adición de 1.60 g (42.4 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 2.32 g (9.47 mmoles, 89%) de 3k, C₁₅H₁₆FNO (245 g/mol), como un aceite viscoso transparente.

5.3.12. 2-Alil-*N*-((furan-3'-il)metil)anilina 3l. De 1.60 g (10.60 mmoles) de la *orto*-alilnilina 2c, 0.97 mL (1.12 g, 11.66 mmoles) del 3-furancarboxaldehído en 30 mL de etanol a 40°C durante 4 horas, y la posterior adición de 1.60 g (42.4 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 2.20 g (9.52 mmoles, 90%) de 3l, C₁₄H₁₄FNO (231 g/mol), como un aceite viscoso transparente.

5.3.13. 2-Alil-N-((5'-metiltiofen-2'-il)metil)-4-trifluorometoxianilina 3m. De 1.70 g (7.83 mmoles) de la *orto*-alilnilina 2d, 0.92 mL (1.09 g, 8.61 mmoles) del 5-metil-2-tiofencarboxaldehído en 30 mL de etanol a 40°C durante 5 horas, y la posterior adición de 1.18 g (31.32 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 2.10 g (6.42 mmoles, 82%) de 3m, C₁₆H₁₆F₃NOS (327 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo pálido.

5.3.14. 2-Alil-N-((3'-metiltiofen-2'-il)metil)-4-trifluorometoxianilina 3n. De 1.50 g (6.91 mmoles) de la *orto*-alilnilina 2d, 0.82 mL (0.96 g, 7.60 mmoles) del 3-metil-2-tiofencarboxaldehído en 30 mL de etanol a 40°C durante 5 horas, y la posterior adición de 1.04 g (27.64 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 1.80 g (5.50 mmoles, 80%) de 3n, C₁₆H₁₆F₃NOS (327 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo pálido.

5.3.15. 2-Alil-N-((furan-2'-il)metil)-4-trifluorometoxianilina 3ñ. De 1.50 g (6.91 mmoles) de la *orto*-alilnilina 2d, 0.63 mL (0.73 g, 7.60 mmoles) del 2-furancarboxaldehído en 30 mL de etanol a 40°C durante 4 horas, y la posterior adición de 1.04 g (27.64 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 1.85 g (6.23 mmoles, 90%) de 3ñ, C₁₅H₁₄F₃NO₂ (297 g/mol), como un aceite viscoso transparente.

5.3.16. 2-Alil-N-((5'-metilfuran-2'-il)metil)-4-trifluorometoxianilina 3o. De 1.40 g (6.45 mmoles) de la *orto*-alilnilina 2d, 0.71 mL (0.78 g, 7.10 mmoles) del 5-metil-2-furancarboxaldehído en 30 mL de etanol a 40°C durante 5 horas, y la posterior adición de 0.97 g (25.8 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 1.64 g (5.27 mmoles, 82%) de 3o, C₁₆H₁₆F₃NO₂ (311 g/mol), como un aceite viscoso transparente.

5.3.17. 2-Alil-N-((furan-3'-il)metil)-4-trifluorometoxianilina 3p. De 1.20 g (5.53 mmoles) de la *orto*-alilililina 2d, 0.51 mL (0.58 g, 6.08 mmoles) del 3-furancarboxaldehído en 30 mL de etanol a 40°C durante 4 horas, y la posterior adición de 0.83 g (22.12 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 1.4 g (4.71 mmoles, 85%) de 3p, C₁₅H₁₄F₃NO₂ (297 g/mol), como un aceite viscoso transparente.

5.3.18. 2-Alil-N-((5'-nitrofuran-2'-il)metil)-4-trifluorometoxianilina 3q. De 1.30 g (5.99 mmoles) de la *orto*-alilililina 2d, 0.93 g (6.59 mmoles) del 5-nitro-2-furancarboxaldehído en 30 mL de metanol a temperatura ambiente durante 4 horas, y la posterior adición de 0.90 g (23.96 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 1.80 g (5.26 mmoles, 88%) de 3q, C₁₅H₁₃F₃N₂O₄ (342 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo oscuro.

5.3.19. 2-Alil-N-((5'-bromotiofen-2'-il)metil)anilina 3r. De 0.75 g (5.64 mmoles) de la *orto*-alilililina 2a, 0.74 mL (1.18 g, 6.20 mmoles) del 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído en 30 mL de etanol a 40°C durante 5 horas, y la posterior adición de 0.85 g (22.56 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 1.40 g (4.55 mmoles, 81%) de 3r, C₁₄H₁₄BrNS (308 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo pálido.

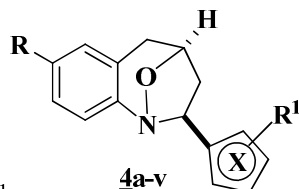
5.3.20. 2-Alil-N-((5'-nitrofuran-2'-il)metil)anilina 3s. De 0.65 g (4.88 mmoles) de la *orto*-alilililina 2a, 0.76 g (5.37 mmoles) del 5-nitro-2-furancarboxaldehído en 30 mL de metanol a temperatura ambiente durante 4 horas, y la posterior adición de 0.74 g (19.52 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 1.07 g (4.15 mmoles, 85%) de 3s, C₁₄H₁₄N₂O₃ (258 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo oscuro.

5.3.21. 2-Alil-4-cloro-*N*-((1'-metilpirrol-2'-il)metil)anilina 3t. De 0.20 g (1.19 mmoles) de la *orto*-alil-anilina 2b, 0.13 mL (0.14 g, 1.31 mmoles) del *N*-metil-2-pirrolcarbaldehído soportados en gel de sílice en agitación constante a 45°C durante 8 horas, y la posterior adición de 0.18 g (4.76 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 0.25 g (0.96 mmoles, 81%) de 3t, C₁₅H₁₇ClN₂ (260.5 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo.

5.3.22. 2-Alil-4-flúoro-*N*-((5'-nitrofurán-2'-il)metil)anilina 3u. De 1.60 g (10.60 mmoles) de la *orto*-alil-anilina 2c, 1.65 g (11.66 mmoles) del 5-nitro-2-furancarboxaldehído en 30 mL de metanol a temperatura ambiente durante 4 horas, y la posterior adición de 1.60 g (42.40 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 2.50 g (9.06 mmoles, 86%) de 3u, C₁₄H₁₃FN₂O₃ (276 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo oscuro.

5.3.23. 2-Alil-4-flúoro-*N*-((1'-metilpirrol-2'-il)metil)anilina 3v. De 1.6 g (10.60 mmoles) de la *orto*-alil-anilina 2c, 1.18 mL (1.27 g, 11.66 mmoles) del *N*-metil-2-pirrolcarbaldehído soportados en gel de sílice en agitación constante a 45°C durante 8 horas, y la posterior adición de 1.60 g (42.40 mmoles) de borohidruro de sodio a la aldimina formada, disuelta en 100 mL de metanol, se obtuvieron 2.40 g (9.84 mmoles, 93%) de 3v, C₁₅H₁₇FN₂ (244 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo.

5.4. OXIDACIÓN/CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR DE LAS 2-ALIL-N-(HETARILMETIL)ANILINAS 3a-v. PREPARACIÓN DE LAS 1,4-EPOXI-2-*exo*-(HETARIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 4a-v



4a: R = H, X = 2'-tienil, R¹ = H

4b: R = H, X = 2'-tienil, R¹ = 5'-CH₃

4c: R = H, X = 2'-tienil, R¹ = 3'-CH₃

4d: R = H, X = 2'-fural, R¹ = H

4e: R = H, X = 2'-fural, R¹ = 5'-CH₃

4f: R = Cl, X = 2'-tienil, R¹ = 5'-CH₃

4g: R = Cl, X = 2'-tienil, R¹ = 3'-CH₃

4h: R = Cl, X = 2'-fural, R¹ = 5'-CH₃

4i: R = F, X = 2'-tienil, R¹ = 5'-CH₃

4j: R = F, X = 2'-tienil, R¹ = 3'-CH₃

4k: R = F, X = 2'-fural, R¹ = 5'-CH₃

4l: R = F, X = 3'-fural, R¹ = H

4m: R = OCF₃, X = 2'-tienil, R¹ = 5'-CH₃

4n: R = OCF₃, X = 2'-tienil, R¹ = 3'-CH₃

4ñ: R = OCF₃, X = 2'-fural, R¹ = H

4o: R = OCF₃, X = 2'-fural, R¹ = 5'-CH₃

4p: R = OCF₃, X = 3'-fural, R¹ = H

4q: R = OCF₃, X = 2'-fural, R¹ = 5'-NO₂

4r: R = H, X = 2'-tienil, R¹ = 5'-Br

4s: R = H, X = 2'-fural, R¹ = 5'-NO₂

4t: R = Cl, X = 2'-(*N*-metilpirrolil), R¹ = H

4u: R = F, X = 2'-fural, R¹ = 5'-NO₂

4v: R = F, X = 2'-(*N*-metilpirrolil), R¹ = H

Figura 16. Estructura general de las 1,4-epoxi-2-*exo*-(hetaril)tetrahidro-1-benzoazepinas 4a-v

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositaron 4 mmoles de la respectiva 2-alil-*N*-(hetarilmetil)anilina 3a-v, 0.4 mmoles de tungstato de sodio dihidratado (10% molar) y 20 mL de metanol. A esta solución en agitación vigorosa, se adicionaron, gota a gota y con enfriamiento a 0°C, 12 mmoles de peróxido de hidrógeno al 30%. Una vez terminada la adición del agente oxidante, la masa de reacción se agitó por 2 horas a 0°C, posteriormente se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 12-20 horas más. El solvente fue rotaevaporado y el residuo se disolvió en acetato de etilo (2 x 50 mL); la fase orgánica se lavó con suficiente agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el solvente, quedando un residuo orgánico negro al cual se le adicionaron 30 mL de tolueno, y seguidamente el extracto se calentó a reflujo durante 6-8 horas (control por CCF). Finalmente, se eliminó el tolueno a presión reducida, y el residuo orgánico remanente se purificó por

cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo, con un incremento gradual de la polaridad (15:1, 10:1).

Nota: Los cicloaductos isoxazolidínicos **4q**, **4s** y **4u** precipitaron en el medio de reacción como sólidos amarillo pálido. En estos casos se procedió a efectuar una filtración para separar el correspondiente cicloaducto isoxazolidínico. La parte sólida se disolvió en acetato de etilo y se lavó con suficiente agua para eliminar el catalizador; la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se evaporó y el residuo orgánico se recrystalizó en una mezcla de heptano:acetato de etilo (1:1).

5.4.1. 1,4-Epoxi-2-*exo*-(tiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina **4a.** De 1.00 g (4.37 mmoles) de la 2-alil-*N*-((tiofen-2'-il)metil)anilina **3a**, 1.34 mL (1.49 g, 13.11 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.14 g (0.44 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, y posterior calentamiento a reflujo en tolueno durante 7 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.65 g (2.67 mmoles, 61%) del cicloaducto isoxazolidínico **4a**, C₁₄H₁₃NOS (243 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo.

5.4.2. 1,4-Epoxi-2-*exo*-(5'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina **4b.** De 1.00 g (4.12 mmoles) de la 2-alil-*N*-((5'-metiltiofen-2'-il)metil)anilina **3b**, 1.26 mL (1.40 g, 12.36 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.14 g (0.41 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, y posterior calentamiento a reflujo en tolueno durante 8 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.65 g (2.53 mmoles, 61%) del cicloaducto isoxazolidínico **4b**, C₁₅H₁₅NOS (257 g/mol), como cristales de color amarillo pálido, **P.f.** 85°C (de heptano).

- 5.4.3. 1,4-Epoxi-2-*exo*-(3'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4c.** De 1.30 g (5.35 mmoles) de la 2-alil-*N*-((3'-metiltiofen-2'-il)metil)anilina 3c, 1.64 mL (1.82 g, 16.05 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.18 g (0.54 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, y posterior calentamiento a reflujo en tolueno durante 8 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.80 g (3.11 mmoles, 58%) del cicloaducto isoxazolidínico 4c, C₁₅H₁₅NOS (257 g/mol), como cristales de color amarillo pálido, **P.f.** 54°C (de heptano).
- 5.4.4. 1,4-Epoxi-2-*exo*-(furan-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4d.** De 0.80 g (3.76 mmoles) de la 2-alil-*N*-((furan-2'-il)metil)anilina 3d, 1.15 mL (1.28 g, 11.28 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.13 g (0.38 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, y posterior calentamiento a reflujo en tolueno durante 6 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.50 g (2.20 mmoles, 59%) del cicloaducto isoxazolidínico 4d, C₁₄H₁₃NO₂ (227 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 86°C (de heptano).
- 5.4.5. 1,4-Epoxi-2-*exo*-(5'-metilfuran-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4e.** De 1.00 g (4.40 mmoles) de la 2-alil-*N*-((5'-metilfuran-2'-il)metil)anilina 3e, 1.35 mL (1.50 g, 13.2 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.15 g (0.44 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, y posterior calentamiento a reflujo en tolueno durante 6 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.65 g (2.70 mmoles, 61%) del cicloaducto isoxazolidínico 4e, C₁₅H₁₅NO₂ (241 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 102°C (de heptano).
- 5.4.6. 7-Cloro-1,4-epoxi-2-*exo*-(5'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4f.** De 0.60 g (2.16 mmoles) de la 2-alil-*N*-((5'-metiltiofen-2'-il)metil)anilina 3f, 0.66 mL (0.73 g, 6.48 mmoles) de peróxido de hidrógeno

al 30% y 0.07 g (0.22 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, y posterior calentamiento a reflujo en tolueno durante 7 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.40 g (1.37 mmoles, 63%) del cicloaducto isoxazolidínico **4f**, C₁₅H₁₄CINOS (291.5 g/mol), como cristales de color amarillo pálido, **P.f.** 106°C (de heptano).

5.4.7. 7-Cloro-1,4-epoxi-2-exo-(3'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4g. De 0.60 g (2.16 mmoles) de la 2-alil-*N*-((3'-metiltiofen-2'-il)metil)anilina **3g**, 0.66 mL (0.73 g, 6.48 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.07 g (0.22 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, y posterior calentamiento a reflujo en tolueno durante 6 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.46 g (1.58 mmoles, 73%) del cicloaducto isoxazolidínico **4g**, C₁₅H₁₄CINOS (291.5 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 125°C (de heptano).

5.4.8. 7-Cloro-1,4-epoxi-2-exo-(5'-metilfuran-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4h. De 0.85 g (3.25 mmoles) de la 2-alil-*N*-((5'-metilfuran-2'-il)metil)anilina **3h**, 1.00 mL (1.11 g, 9.75 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.11 g (0.33 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, y posterior calentamiento a reflujo en tolueno durante 7 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.60 g (2.18 mmoles, 67%) del cicloaducto isoxazolidínico **4h**, C₁₅H₁₄CINO₂ (275.5 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 113°C (de heptano).

5.4.9. 1,4-Epoxi-7-flúoro-2-exo-(5'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4i. De 1.40 g (5.36 mmoles) de la 2-alil-*N*-((5'-metiltiofen-2'-il)metil)anilina **3i**, 1.77 mL (1.82 g, 16.08 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.18 g (0.54 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, y posterior calentamiento a reflujo en tolueno durante 7 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.95 g (3.45

mmoles, 64%) del cicloaducto isoxazolidínico **4i**, C₁₅H₁₄FNOS (275 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 103°C (de heptano).

5.4.10. 1,4-Epoxi-7-flúoro-2-*exo*-(3'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1-

benzoazepina 4j. De 1.50 g (5.75 mmoles) de la 2-alil-*N*-((3'-metiltiofen-2'-il)metil)anilina **3j**, 1.76 mL (1.96 g, 17.25 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.19 g (0.58 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, y posterior calentamiento a reflujo en tolueno durante 8 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 1.05 g (3.82 mmoles, 66%) del cicloaducto isoxazolidínico **4j**, C₁₅H₁₄FNOS (275 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 126°C (de heptano).

5.4.11. 1,4-Epoxi-7-flúoro-2-*exo*-(5'-metilfuran-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1-

benzoazepina 4k. De 1.80 g (7.35 mmoles) de la 2-alil-*N*-((5'-metilfuran-2'-il)metil)anilina **3k**, 2.25 mL (2.50 g, 22.05 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.24 g (0.74 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, y posterior calentamiento a reflujo en tolueno durante 8 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 1.14 g (4.40 mmoles, 60%) del cicloaducto isoxazolidínico **4k**, C₁₅H₁₄FNO₂ (259 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 102°C (de heptano).

5.4.12. 1,4-Epoxi-7-flúoro-2-*exo*-(furan-3'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina

4l. De 1.80 g (7.79 mmoles) de la 2-alil-*N*-((furan-3'-il)metil)anilina **3l**, 2.39 mL (2.65 g, 23.37 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.26 g (0.78 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, y posterior calentamiento a reflujo en tolueno durante 6 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 1.16 g (4.73 mmoles, 61%) del cicloaducto isoxazolidínico **4l**, C₁₄H₁₂FNO₂ (245 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo.

5.4.13. 1,4-Epoxi-2-*exo*-(5'-metiltiofen-2'-il)-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4m. De 1.40 g (4.28 mmoles) de la 2-alil-*N*-((5'-metiltiofen-2'-il)metil)anilina 3m, 1.31 mL (1.46 g, 12.84 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.14 g (0.43 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, y posterior calentamiento a reflujo en tolueno durante 7 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.90 g (2.64 mmoles, 62%) del cicloaducto isoxazolidínico 4m, C₁₆H₁₄F₃NO₂S (341 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 96°C (de heptano).

5.4.14. 1,4-Epoxi-2-*exo*-(3'-metiltiofen-2'-il)-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4n. De 1.20 g (3.67 mmoles) de la 2-alil-*N*-((3'-metiltiofen-2'-il)metil)anilina 3n, 1.12 mL (1.25 g, 11.01 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.12 g (0.37 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, y posterior calentamiento a reflujo en tolueno durante 8 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.86 g (2.52 mmoles, 69%) del cicloaducto isoxazolidínico 4n, C₁₆H₁₄F₃NO₂S (341 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 78°C (de heptano).

5.4.15. 1,4-Epoxi-2-*exo*-(furan-2'-il)-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4ñ. De 1.30 g (4.38 mmoles) de la 2-alil-*N*-((furan-2'-il)metil)anilina 3ñ, 1.34 mL (1.49 g, 13.14 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.15 g (0.44 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, y posterior calentamiento a reflujo en tolueno durante 6 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.82 g (2.64 mmoles, 60%) del cicloaducto isoxazolidínico 4ñ, C₁₅H₁₂F₃NO₃ (311 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 79°C (de heptano).

5.4.16. 1,4-Epoxi-2-*exo*-(5'-metilfuran-2'-il)-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4o. De 1.00 g (3.22 mmoles) de la 2-alil-*N*-((5'-metilfuran-2'-il)metil)anilina 3o, 0.99 mL (1.09 g, 9.66 mmoles) de peróxido de

hidrógeno al 30% y 0.11 g (0.32 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, y posterior calentamiento a reflujo en tolueno durante 7 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.59 g (1.82 mmoles, 57%) del cicloaducto isoxazolidínico **4o**, C₁₆H₁₄F₃NO₃ (325 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 93°C (de heptano).

5.4.17. 1,4-Epoxi-2-*exo*-(furan-3'-il)-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-

benzoazepina 4p. De 1.10 g (3.70 mmoles) de la 2-alil-*N*-((furan-3'-il)metil)anilina **3p**, 1.13 mL (1.26 g, 11.10 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.12 g (0.37 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, y posterior calentamiento a reflujo en tolueno durante 6 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.72 g (2.32 mmoles, 63%) del cicloaducto isoxazolidínico **4p**, C₁₅H₁₂F₃NO₃ (311 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 72°C (de heptano).

5.4.18. 1,4-Epoxi-2-*exo*-(5'-nitrofuran-2'-il)-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-

1-benzoazepina 4q. De 1.40 g (4.09 mmoles) de la 2-alil-*N*-((5'-nitrofuran-2'-il)metil)anilina **3q**, 1.25 mL (1.39 g, 12.27 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.14 g (0.41 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, se obtuvieron 0.81 g (2.28 mmoles, 56%) del cicloaducto isoxazolidínico **4q**, C₁₅H₁₁F₃N₂O₅ (356 g/mol), como cristales de color amarillo pálido, **P.f.** 165°C (de heptano-acetato de etilo, 1:1).

5.4.19. 2-*exo*-(5'-Bromotiofen-2'-il)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina

4r. De 0.90 g (2.92 mmoles) de la 2-alil-*N*-((5'-bromotiofen-2'-il)metil)anilina **3r**, 0.89 mL (0.99 g, 8.76 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.10 g (0.29 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, y posterior calentamiento a reflujo en tolueno durante 7 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.64 g (1.99 mmoles,

68%) del cicloaducto isoxazolidínico **4r**, C₁₄H₁₂BrNOS (322 g/mol), como cristales de color amarillo pálido, **P.f.** 106°C (de heptano).

5.4.20. 1,4-Epoxi-2-*exo*-(5'-nitrofurán-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina

4s. De 0.50 g (1.94 mmoles) de la 2-alil-*N*-((5'-nitrofurán-2'-il)metil)anilina **3s**, 0.59 mL (0.66 g, 5.82 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.06 g (0.19 mmoles) de tungstato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, se obtuvieron 0.34 g (1.25 mmoles, 64%) del cicloaducto isoxazolidínico **4s**, C₁₄H₁₂N₂O₄ (272 g/mol), como cristales de color amarillo pálido, **P.f.** 138°C (de heptano-acetato de etilo, 1:1).

5.4.21. 7-Cloro-1,4-epoxi-2-*exo*-(1'-metilpirrol-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1-

benzoazepina 4t. De 0.20 g (0.77 mmoles) de la 2-alil-*N*-((1'-metilpirrol-2'-il)metil)anilina **3t**, 0.23 mL (0.26 g, 2.31 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.02 g (0.07 mmoles) de tungstato de sodio dihidratado en 10 mL de metanol, y posterior calentamiento a reflujo en tolueno durante 6 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.06 g (0.22 mmoles, 29%) del cicloaducto isoxazolidínico **4t**, C₁₅H₁₅ClN₂O (274.5 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 170°C (de heptano).

5.4.22. 1,4-Epoxi-7-flúoro-2-*exo*-(5'-nitrofurán-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1-

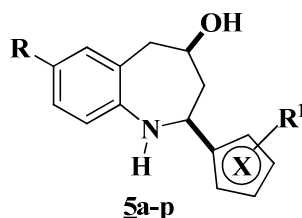
benzoazepina 4u. De 0.90 g (3.26 mmoles) de la 2-alil-*N*-((5'-nitrofurán-2'-il)metil)anilina **3u**, 1.00 mL (1.11 g, 9.78 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.11 g (0.33 mmoles) de tungstato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, se obtuvieron 0.60 g (2.07 mmoles, 63%) del cicloaducto isoxazolidínico **4u**, C₁₄H₁₁FN₂O₄ (290 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 168°C (de heptano-acetato de etilo, 1:1).

5.4.23. 1,4-Epoxi-7-flúoro-2-*exo*-(1'-metilpirrol-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1-

benzoazepina 4v. De 0.50 g (2.05 mmoles) de la 2-alil-*N*-((1'-metilpirrol-2'-

il)metil)anilina **3v**, 0.63 mL (0.70 g, 6.15 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.07 g (0.21 mmoles) de tungstato de sodio dihidratado en 10 mL de metanol, y posterior calentamiento a reflujo en tolueno durante 6 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.06 g (0.23 mmoles, 11%) del cicloaducto isoxazolidínico **4v**, C₁₅H₁₅FN₂O (258 g/mol), como cristales blancos, P.f. 154°C (de heptano).

5.5. APERTURA REDUCTIVA DE LAS 1,4-EPOXI-2-*exo*-(HETARIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS **4a-p**. PREPARACIÓN DE LAS *cis*-2-(HETARIL)-4-HIDROXI-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS **5a-p**.



- | | |
|---|--|
| 5a: R = H, X = 2'-tienil, R ¹ = H | 5j: R = F, X = 2'-tienil, R ¹ = 3'-CH ₃ |
| 5b: R = H, X = 2'-tienil, R ¹ = 5'-CH ₃ | 5k: R = F, X = 2'-fural, R ¹ = 5'-CH ₃ |
| 5c: R = H, X = 2'-tienil, R ¹ = 3'-CH ₃ | 5l: R = F, X = 3'-fural, R ¹ = H |
| 5d: R = H, X = 2'-fural, R ¹ = H | 5m: R = OCF ₃ , X = 2'-tienil, R ¹ = 5'-CH ₃ |
| 5e: R = H, X = 2'-fural, R ¹ = 5'-CH ₃ | 5n: R = OCF ₃ , X = 2'-tienil, R ¹ = 3'-CH ₃ |
| 5f: R = Cl, X = 2'-tienil, R ¹ = 5'-CH ₃ | 5ñ: R = OCF ₃ , X = 2'-fural, R ¹ = H |
| 5g: R = Cl, X = 2'-tienil, R ¹ = 3'-CH ₃ | 5o: R = OCF ₃ , X = 2'-fural, R ¹ = 5'-CH ₃ |
| 5h: R = Cl, X = 2'-fural, R ¹ = 5'-CH ₃ | 5p: R = OCF ₃ , X = 3'-fural, R ¹ = H |
| 5i: R = F, X = 2'-tienil, R ¹ = 5'-CH ₃ | |

Figura 17. Estructura general de las *cis*-2-hetaril-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas **5a-p**

Metodología General

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositaron 1.50 mmoles de la respectiva 1,4-epoxi-2-*exo*-(hetaril)tetrahidro-1-benzoazepina **4a-p**, 10 mL de metanol, 15.0 mmoles de zinc en polvo, 7.50 mmoles de ácido acético glacial y 7.50

mmoles de ácido clorhídrico al 37%. La masa de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 1-2 horas. Posteriormente, se trató con una solución saturada de carbonato de sodio (Na_2CO_3) hasta un pH ligeramente básico ($\text{pH} \approx 7.0-7.5$), se filtró y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL); la fase orgánica se lavó tres veces con suficiente agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el solvente y el residuo remanente se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de heptano:acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad (5:1, 2:1).

5.5.1. *cis*-4-Hidroxi-2-(tiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 5a.

De 0.37 g (1.52 mmoles) del 1,4-epoxi-ciclooaducto **4a**, 0.99 g (15.2 mmoles) de zinc en polvo, 0.43 mL (0.46 g, 7.60 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.63 mL (0.75 g, 7.60 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.31 g (1.27 mmoles, 84%) de **5a**, $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NOS}$ (245 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 122°C (de heptano-acetato de etilo, 10:1).

5.5.2. *cis*-4-Hidroxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-

benzoazepina 5b. De 0.24 g (0.93 mmoles) del 1,4-epoxi-ciclooaducto **4b**, 0.61 g (9.30 mmoles) de zinc en polvo, 0.27 mL (0.28 g, 4.65 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.39 mL (0.46 g, 4.65 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.20 g (0.77 mmoles, 83%) de **5b**, $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NOS}$ (259 g/mol), como cristales amarillos pálidos, **P.f.** 93°C (de heptano-acetato de etilo, 10:1).

5.5.3. *cis*-4-Hidroxi-2-(3'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-

benzoazepina 5c. De 0.42 g (1.63 mmoles) del 1,4-epoxi-ciclooaducto **4c**, 1.07 g (16.30 mmoles) de zinc en polvo, 0.47 mL (0.49 g, 8.15 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.68 mL (0.80 g, 8.15 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.35 g (1.35 mmoles, 83%) de **5c**, $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NOS}$ (259 g/mol), como una sustancia vítrea de color amarillo pálido.

5.5.4. *cis*-2-(Furan-2'-il)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 5d.

De 0.20 g (0.88 mmoles) del 1,4-epoxi-cicloaducto **4d**, 0.58 g (8.80 mmoles) de zinc en polvo, 0.25 mL (0.26 g, 4.40 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.36 mL (0.43 g, 4.40 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.17 g (0.74 mmoles, 84%) de **5d**, C₁₄H₁₅NO₂ (229 g/mol), como una sustancia vítrea de color amarillo pálido.

5.5.5. *cis*-4-Hidroxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-

benzoazepina 5e. De 0.32 g (1.33 mmoles) del 1,4-epoxi-cicloaducto **4e**, 0.87 g (13.3 mmoles) de zinc en polvo, 0.38 mL (0.40 g, 6.65 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.55 mL (0.66 g, 6.65 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.30 g (1.23 mmoles, 92%) de **5e**, C₁₅H₁₇NO₂ (243 g/mol), como una sustancia vítrea de color amarillo pálido.

5.5.6. 7-Cloro-*cis*-4-hidroxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-

benzoazepina 5f. De 0.20 g (0.69 mmoles) del 1,4-epoxi-cicloaducto **4f**, 0.45 g (6.90 mmoles) de zinc en polvo, 0.20 mL (0.21 g, 3.45 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.29 mL (0.34 g, 3.45 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.16 g (0.55 mmoles, 80%) de **5f**, C₁₅H₁₆ClNOS (293.5 g/mol), como una sustancia vítrea de color amarillo pálido.

5.5.7. 7-Cloro-*cis*-4-hidroxi-2-(3'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-

benzoazepina 5g. De 0.30 g (1.03 mmoles) del 1,4-epoxi-cicloaducto **4g**, 0.67 g (10.3 mmoles) de zinc en polvo, 0.29 mL (0.31 g, 5.15 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.43 mL (0.51 g, 5.15 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.24 g (0.82 mmoles, 80%) de **5g**, C₁₅H₁₆ClNOS (293.5 g/mol), como una sustancia vítrea de color amarillo pálido.

5.5.8. 7-Cloro-*cis*-4-hidroxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-

benzoazepina 5h. De 0.29 g (1.05 mmoles) del 1,4-epoxi-cicloaducto **4h**,

0.69 g (10.5 mmoles) de zinc en polvo, 0.30 mL (0.32 g, 5.25 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.44 mL (0.52 g, 5.25 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.24 g (0.86 mmoles, 82%) de **5h**, C₁₅H₁₆ClNO₂ (277.5 g/mol), como una sustancia vítrea de color amarillo pálido.

5.5.9. 7-Flúoro-*cis*-4-hidroxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 5i. De 0.42 g (1.53 mmoles) del 1,4-epoxi-cicloadducto **4i**, 1.00 g (15.3 mmoles) de zinc en polvo, 0.44 mL (0.46 g, 7.65 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.63 mL (0.75 g, 7.65 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.37 g (1.34 mmoles, 88%) de **5i**, C₁₅H₁₆FNOS (277 g/mol), como una sustancia vítrea de color amarillo pálido.

5.5.10. 7-Flúoro-*cis*-4-hidroxi-2-(3'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 5j. De 0.38 g (1.38 mmoles) del 1,4-epoxi-cicloadducto **4j**, 0.90 g (13.8 mmoles) de zinc en polvo, 0.39 mL (0.41 g, 6.90 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.57 mL (0.68 g, 6.90 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.32 g (1.16 mmoles, 84%) de **5j**, C₁₅H₁₆FNOS (277 g/mol), como una sustancia vítrea de color amarillo pálido.

5.5.11. 7-Flúoro-*cis*-4-hidroxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 5k. De 0.42 g (1.62 mmoles) del 1,4-epoxi-cicloadducto **4k**, 1.06 g (16.2 mmoles) de zinc en polvo, 0.46 mL (0.49 g, 8.10 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.67 mL (0.80 g, 8.10 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.38 g (1.46 mmoles, 90%) de **5k**, C₁₅H₁₆FNO₂ (261 g/mol), como una sustancia vítrea de color amarillo pálido.

5.5.12. 7-Flúoro-*cis*-4-hidroxi-2-(furan-3'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 5l. De 0.48 g (1.96 mmoles) del 1,4-epoxi-cicloadducto **4l**, 1.28 g (19.6 mmoles) de zinc en polvo, 0.56 mL (0.59 g, 9.80 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.81 mL (0.97 g, 9.80 mmoles) de HCl al 37%, se

obtuvieron 0.43 g (1.74 mmoles, 89%) de **5l**, C₁₄H₁₄FNO₂ (247 g/mol), como una sustancia vítrea de color amarillo pálido.

5.5.13. cis-4-Hidroxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 5m. De 0.35 g (1.03 mmoles) del 1,4-epoxi-ciclooaducto **4m**, 0.67 g (10.3 mmoles) de zinc en polvo, 0.29 mL (0.31 g, 5.15 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.43 mL (0.51 g, 5.15 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.30 g (0.87 mmoles, 84%) de **5m**, C₁₆H₁₆F₃NO₂S (343 g/mol), como una sustancia vítrea de color amarillo pálido.

5.5.14. cis-4-Hidroxi-2-(3'-metiltiofen-2'-il)-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 5n. De 0.40 g (1.17 mmoles) del 1,4-epoxi-ciclooaducto **4n**, 0.77 g (11.7 mmoles) de zinc en polvo, 0.33 mL (0.35 g, 5.85 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.48 mL (0.58 g, 5.85 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.33 g (0.96 mmoles, 82%) de **5n**, C₁₆H₁₆F₃NO₂S (343 g/mol), como una sustancia vítrea de color amarillo pálido.

5.5.15. cis-4-Hidroxi-2-(furan-2'-il)-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 5ñ. De 0.35 g (1.13 mmoles) del 1,4-epoxi-ciclooaducto **4ñ**, 0.74 g (11.3 mmoles) de zinc en polvo, 0.32 mL (0.34 g, 5.65 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.47 mL (0.56 g, 5.65 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.28 g (0.89 mmoles, 79%) de **5ñ**, C₁₅H₁₄F₃NO₃ (313 g/mol), como cristales amarillos pálidos, **P.f.** 85°C (de heptano-acetato de etilo, 10:1).

5.5.16. cis-4-Hidroxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 5o. De 0.18 g (0.55 mmoles) del 1,4-epoxi-ciclooaducto **4o**, 0.36 g (5.50 mmoles) de zinc en polvo, 0.16 mL (0.17 g, 2.75 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.23 mL (0.27 g, 2.75 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.15 g (0.46 mmoles, 84%) de **5o**, C₁₆H₁₆F₃NO₃ (327 g/mol), como una sustancia vítrea de color amarillo pálido.

5.5.17. *cis*-4-Hidroxi-2-(furan-3'-il)-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-

benzoazepina5p. De 0.25 g (0.80 mmoles) del 1,4-epoxi-cicloaducto 4p, 0.52 g (8.00 mmoles) de zinc en polvo, 0.23 mL (0.24 g, 4.00 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.33 mL (0.39 g, 4.00 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.21 g (0.67 mmoles, 84%) de 5p, C₁₅H₁₄F₃NO₃ (313 g/mol), como una sustancia vítrea de color amarillo pálido.

5.6. PREPARACIÓN DE LAS *orto*-ALIL-*N*-ALQUILANILINAS 6a-g. ALQUILACIÓN DE LAS *orto*-ALILANILINAS 2a-c

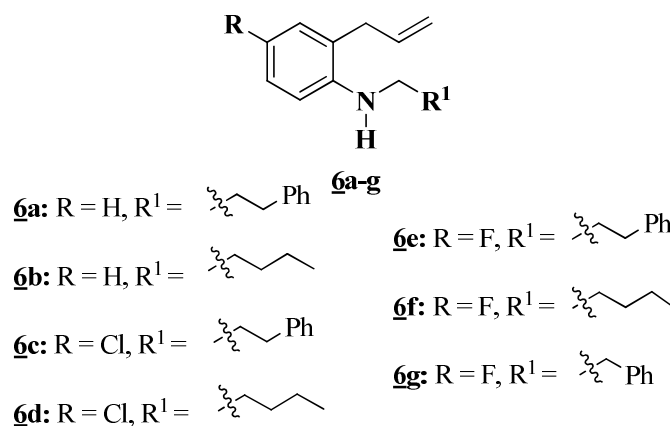


Figura 18. Estructura general de las 2-alil-*N*-alquilanilinas 6a-g

Metodología General

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad, se depositaron 10 mmoles de la respectiva *orto*-alil-anilina 2a-c, 15 mmoles del agente alquilante correspondiente, 15 mmoles de carbonato de sodio (Na₂CO₃), 1 mmol de ioduro de potasio (KI) y 20 mL de dimetilformamida (DMF). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 10-30 horas a 65-70°C. Después de este tiempo, la masa de reacción se vertió en agua (exceso) y luego se extrajo con cloroformo (2 x 50 mL); la fase orgánica se lavó con suficiente agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el solvente y el residuo orgánico remanente se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad (40:1, 30:1).

- 5.6.1. 2-Alil-*N*-(3'-fenilpropil)anilina 6a.** De 1.50 g (11.28 mmoles) de la *orto*-alilaniлина 2a, 2.50 mL (2.62 g, 16.92 mmoles) de cloruro de 3-fenilpropilo, 1.79 g (16.92 mmoles) de carbonato de sodio y 0.19 g (1.13 mmoles) de KI en 20 mL de DMF, en calentamiento a 70°C durante 30 horas, se obtuvieron 2.46 g (9.80 mmoles, 87%) de 6a, C₁₈H₂₁N (251 g/mol), como un aceite viscoso incoloro.
- 5.6.2. 2-Alil-*N*-pentilaniлина 6b.** De 1.90 g (14.29 mmoles) de la *orto*-alilaniлина 2a, 2.65 mL (3.24 g, 21.44 mmoles) de bromuro de pentilo, 2.27 g (21.44 mmoles) de carbonato de sodio y 0.24 g (1.43 mmoles) de KI en 20 mL de DMF, en calentamiento a 70°C durante 10 horas, se obtuvieron 2.35 g (11.58 mmoles, 81%) de 6b, C₁₄H₂₁N (203 g/mol), como un aceite viscoso incoloro.
- 5.6.3. 2-Alil-4-cloro-*N*-(3'-fenilpropil)anilina 6c.** De 1.80 g (10.75 mmoles) de la *orto*-alilaniлина 2b, 2.38 mL (2.49 g, 16.13 mmoles) de cloruro de 3-fenilpropilo, 1.71 g (16.13 mmoles) de carbonato de sodio y 0.18 g (1.08 mmoles) de KI en 20 mL de DMF, en calentamiento a 70°C durante 30 horas, se obtuvieron 2.45 g (8.58 mmoles, 80%) de 6c, C₁₈H₂₀ClN (285.5 g/mol), como un aceite viscoso incoloro.
- 5.6.4. 2-Alil-4-cloro-*N*-pentilaniлина 6d.** De 2.0 g (11.94 mmoles) de la *orto*-alilaniлина 2b, 2.22 mL (2.70 g, 17.91 mmoles) de bromuro de pentilo, 1.90 g (17.91 mmoles) de carbonato de sodio y 0.20 g (1.19 mmoles) de KI en 20 mL de DMF, en calentamiento a 70°C durante 15 horas, se obtuvieron 2.20 g (9.26 mmoles, 78%) de 6d, C₁₄H₂₀ClN (237.5 g/mol), como un aceite viscoso incoloro.
- 5.6.5. 2-Alil-*N*-(3'-fenilpropil)-4-flúoroanilina 6e.** De 1.50 g (9.93 mmoles) de la *orto*-alilaniлина 2c, 2.20 mL (2.30 g, 14.90 mmoles) de cloruro de 3-fenilpropilo, 1.58 g (14.90 mmoles) de carbonato de sodio y 0.16 g (0.99 mmoles)

de KI en 20 mL de DMF, en calentamiento a 70°C durante 30 horas, se obtuvieron 2.12 g (7.88 mmoles, 79%) de **6e**, C₁₈H₂₀FN (269 g/mol), como un aceite viscoso incoloro.

5.6.6. 2-Alil-4-flúoro-N-pentilnilina 6f. De 1.0 g (6.62 mmoles) de la *orto*-alilnilina **2c**, 1.23 mL (1.5 g, 9.93 mmoles) de bromuro de pentilo, 1.05 g (9.93 mmoles) de carbonato de sodio y 0.11 g (0.66 mmoles) de KI en 20 mL de DMF, en calentamiento a 70°C durante 10 horas, se obtuvieron 1.1 g (4.98 mmoles, 75%) de **6f**, C₁₄H₂₀FN (221 g/mol), como un aceite viscoso incoloro.

5.6.7. 2-Alil-N-(2'-feniletíl)-4-flúoroanilina 6g. De 0.60 g (3.97 mmoles) de la *orto*-alilnilina **2c**, 0.78 mL (0.84 g, 5.96 mmoles) de cloruro de 2-feniletilo, 0.63 g (5.96 mmoles) de carbonato de sodio y 0.07 g (0.40 mmoles) de KI en 10 mL de DMF, en calentamiento a 70°C durante 30 horas, se obtuvieron 0.78 g (3.06 mmoles, 77%) de **6g**, C₁₇H₁₈FN (255 g/mol), como un aceite viscoso incoloro.

5.7. PREPARACIÓN DE LAS 2-*exo*-(ALQUIL)-1,4-EPOXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS **7a-g**.

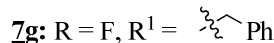
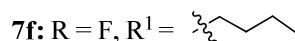
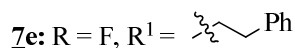
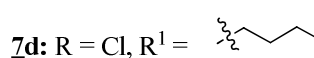
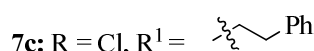
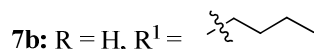
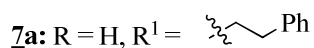
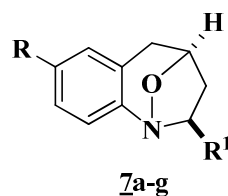


Figura 19. Estructura general de las 2-*exo*-(alquil)-1,4-epoxitetrahidro-1-benzazepinas **7a-g**

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositaron 4 mmoles de la respectiva 2-alil-*N*-(alquil)anilina **6a-g**, 0.4 mmoles de tungstanato de sodio dihidratado (10% molar) y 30 mL de metanol. A esta solución en agitación vigorosa, se adicionaron, gota a gota y con enfriamiento a 0°C, 12 mmoles de peróxido de hidrógeno al 30%. Una vez terminada la adición del agente oxidante, la masa de reacción se mantuvo en agitación por 8-12 horas a 0°C. Posteriormente, la masa de reacción se filtró y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La fase orgánica se lavó tres veces con suficiente agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el solvente, quedando un residuo negro que nuevamente se disolvió en 30 mL de acetato de etilo y se calentó a 45°C durante 6-8 horas adicionales. Finalmente, se eliminó el solvente a presión reducida y el residuo orgánico remanente se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla de hexano:acetato de etilo, con incremento gradual de la polaridad (40:1, 30:1).

5.7.1. 1,4-Epoxi-2-*exo*-(2'-feniletil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 7a. De 2.60 g (10.36 mmoles) de la 2-alil-*N*-(3'-fenilpropil)anilina **6a**, 3.17 mL (3.52 g, 31.08 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.34 g (1.04 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, y posterior calentamiento en acetato de etilo durante 8 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.49 g (1.85 mmoles, 18%) del cicloaducto isoxazolidínico **7a**, C₁₈H₁₉NO (265 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo.

5.7.2. 2-*exo-n*-Butil-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 7b. De 1.80 g (8.87 mmoles) de la 2-alil-*N*-pentilanilina **6b**, 2.72 mL (3.02 g, 26.61 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.29 g (0.89 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, y posterior calentamiento en acetato de etilo durante 7 horas de la correspondiente nitrona

generada *in situ*, se obtuvieron 0.30 g (1.38 mmoles, 16%) del cicloaducto isoxazolidínico **7b**, C₁₄H₁₉NO (217 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo.

5.7.3. 7-Cloro-1,4-epoxi-2-*exo*-(2'-feniletil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina

7c. De 2.00 g (7.01 mmoles) de la 2-alil-*N*-(3'-fenilpropil)anilina **6c**, 2.15 mL (2.38 g, 21.03 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.23 g (0.70 mmoles) de tungstato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, y posterior calentamiento en acetato de etilo durante 8 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.49 g (1.64 mmoles, 23%) del cicloaducto isoxazolidínico **7c**, C₁₈H₁₈ClNO (299.5 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 101°C (de heptano).

5.7.4. 2-*exo-n*-Butil-7-cloro-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 7d.

De 1.50 g (6.32 mmoles) de la 2-alil-*N*-pentilanilina **6d**, 1.94 mL (2.15 g, 18.96 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.21 g (0.63 mmoles) de tungstato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, y posterior calentamiento en acetato de etilo durante 7 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.29 g (1.15 mmoles, 18%) del cicloaducto isoxazolidínico **7d**, C₁₄H₁₈ClNO (251.5 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo.

5.7.5. 1,4-Epoxi-2-*exo*-(2'-feniletil)-7-flúoro-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina

7e. De 1.50 g (5.58 mmoles) de la 2-alil-*N*-(3'-fenilpropil)anilina **6e**, 1.71 mL (1.90 g, 16.74 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.18 g (0.56 mmoles) de tungstato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, y posterior calentamiento en acetato de etilo durante 8 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.66 g (2.33 mmoles, 42%) del cicloaducto isoxazolidínico **7e**, C₁₈H₁₈FNO (283 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 98°C (de heptano).

5.7.6. 2-*exo-n*-Butil-1,4-epoxi-7-flúoro-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 7f. De 1.43 g (6.47 mmoles) de la 2-alil-*N*-pentil-anilina 6f, 1.98 mL (2.20 g, 19.41 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.21 g (0.65 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, y posterior calentamiento en acetato de etilo durante 7 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.27 g (1.15 mmoles, 18%) del cicloaducto isoxazolidínico 7f, C₁₄H₁₈FNO (235 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo.

5.7.7. 2-*exo*-Bencil-1,4-epoxi-7-flúoro-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 7g. De 2.00 g (7.84 mmoles) de la 2-alil-*N*-(2'-feniletíl)anilina 6g, 2.40 mL (2.67 g, 23.52 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.26 g (0.78 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, y posterior calentamiento en acetato de etilo durante 6 horas de la correspondiente nitrona generada *in situ*, se obtuvieron 0.38 g (1.41 mmoles, 18%) del cicloaducto isoxazolidínico 7g, C₁₇H₁₆FNO (269 g/mol), como un aceite viscoso de color amarillo.

5.8. PREPARACIÓN DE LAS *cis*-2-(ALQUIL)-4-HIDROXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 8a-g

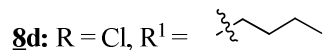
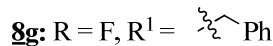
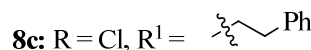
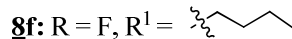
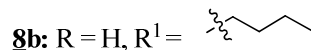
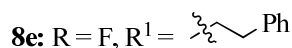
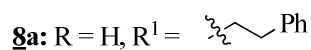
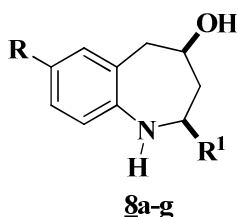


Figura 20. Estructura general de las *cis*-2-(alquil)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas 8a-g

Metodología General

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositaron 0.50 mmoles de la respectiva 2-*exo*-(alquil)-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepina **7a-g**, 15 mL de metanol, 5.00 mmoles de zinc en polvo, 2.50 mmoles de ácido acético glacial y 2.50 mmoles de ácido clorhídrico al 37%. La masa de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 15-30 minutos. Posteriormente, se trató con una solución saturada de carbonato de sodio (Na₂CO₃) hasta un pH ligeramente básico (pH ≈ 7.0-7.5), se filtró y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La fase orgánica se lavó tres veces con suficiente agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se evaporó el solvente y el residuo remanente se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad (15:1, 10:1).

5.8.1. *cis*-2-(2'-Feniletil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1(1H)-benzoazepina **8a.** De 0.16 g (0.60 mmoles) del 1,4-epoxi-cicloaducto **7a**, 0.39 g (6.00 mmoles) de zinc en polvo, 0.17 mL (0.18 g, 3.00 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.25 mL (0.29 g, 3.00 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.14 g (0.52 mmoles, 87%) de **8a**, C₁₈H₂₁NO (267 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 111°C (de heptano).

5.8.2. *cis*-2-(*n*-Butil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1(1H)-benzoazepina **8b.** De 0.14 g (0.64 mmoles) del 1,4-epoxi-cicloaducto **7b**, 0.42 g (6.40 mmoles) de zinc en polvo, 0.18 mL (0.19 g, 3.20 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.27 mL (0.32 g, 3.20 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.12 g (0.55 mmoles, 86%) de **8b**, C₁₄H₂₁NO (219 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 62°C (de heptano).

- 5.8.3. 7-Cloro-*cis*-2-(2'-feniletil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 8c.** De 0.12 g (0.40 mmoles) del 1,4-epoxi-ciclooaducto 7c, 0.26 g (4.00 mmoles) de zinc en polvo, 0.11 mL (0.12 g, 2.00 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.17 mL (0.20 g, 2.00 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.10 g (0.33 mmoles, 83%) de 8c, C₁₈H₂₀ClNO (301.5 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 127°C (de heptano).
- 5.8.4. *cis*-2-(*n*-Butil)-7-cloro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 8d.** De 0.11 g (0.44 mmoles) del 1,4-epoxi-ciclooaducto 7d, 0.29 g (4.40 mmoles) de zinc en polvo, 0.13 mL (0.13 g, 2.20 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.18 mL (0.22 g, 2.20 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.09 g (0.36 mmoles, 82%) de 8d, C₁₄H₂₀ClNO (253.5 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 70°C (de heptano).
- 5.8.5. *cis*-2-(2'-Feniletil)-7-flúoro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 8e.** De 0.18 g (0.64 mmoles) del 1,4-epoxi-ciclooaducto 7e, 0.42 g (6.40 mmoles) de zinc en polvo, 0.18 mL (0.19 g, 3.20 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.27 mL (0.32 g, 3.20 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.16 g (0.56 mmoles, 88%) de 8e, C₁₈H₂₀FNO (285 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 117°C (de heptano).
- 5.8.6. *cis*-2-(*n*-Butil)-7-flúoro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 8f.** De 0.13 g (0.55 mmoles) del 1,4-epoxi-ciclooaducto 7f, 0.36 g (5.50 mmoles) de zinc en polvo, 0.16 mL (0.17 g, 2.75 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.23 mL (0.27 g, 2.75 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.11 g (0.46 mmoles, 84%) de 8f, C₁₄H₂₀FNO (237 g/mol), como cristales blancos, **P.f.** 66°C (de heptano).

5.8.7. *cis*-2-(Bencil)-7-flúoro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepina

8g. De 0.14 g (0.52 mmoles) del 1,4-epoxi-ciclooaducto **7g**, 0.34 g (5.20 mmoles) de zinc en polvo, 0.15 mL (0.16 g, 2.60 mmoles) de ácido acético glacial, y 0.22 mL (0.26 g, 2.60 mmoles) de HCl al 37%, se obtuvieron 0.11 g (0.41 mmoles, 79%) de **8g**, C₁₇H₁₈FNO (271 g/mol), como un aceite muy viscoso de color amarillo.

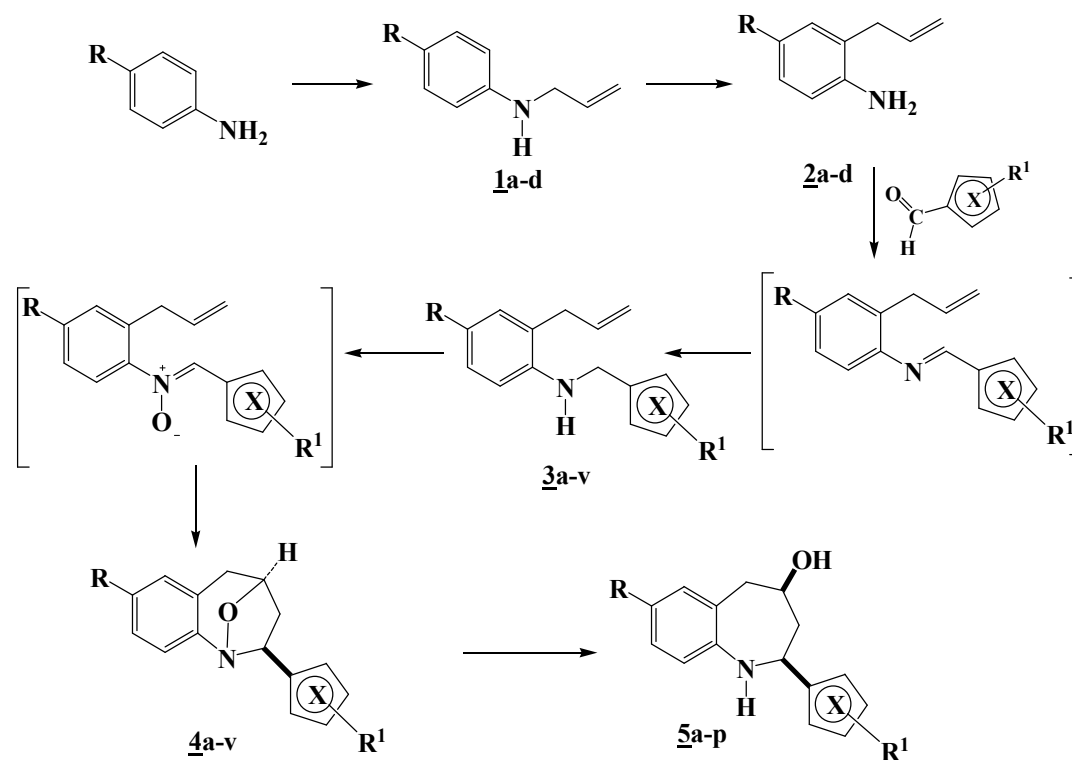
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De la revisión bibliográfica que soporta la presente investigación, queda claro que las 1-benzoazepinas han sido ampliamente estudiadas principalmente por la gran diversidad de propiedades fármaco-biológicas que poseen. Estas extraordinarias propiedades las convirtieron en dianas de interés científico no solo de químicos orgánicos, sino también de farmacólogos y médicos, lo que impulsó el diseño de nuevas rutas de síntesis para acceder a derivados no descritos de este promisorio e interesante sistema, permitiendo que su estudio multidisciplinario continúe siendo vigente en la actualidad. Así mismo, es posible afirmar que aunque la cicloadición 1,3-dipolar es una reacción muy versátil y ampliamente estudiada, no existen reportes, aparte de los desarrollados en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS, donde haya sido implementada como estrategia sintética para la construcción de tetrahidro-1-benzoazepinas 2-hetaril y 2-alquil sustituidas.

En el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS, se implementó la cicloadición 1,3-dipolar como paso clave en la síntesis estereoselectiva de *cis*-2-aril-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas²⁴ y *cis*-2-aril-4-hidroxitetrahidro-1*H*-nafto[1,2-*b*]-azepinas,²⁵ a partir de *orto*-alilnilinas *N*-bencilo sustituidas y β-alil-α-naftilaminas *N*-bencilo sustituidas, respectivamente. La síntesis de este tipo de derivados, a su vez, permitió el estudio de su actividad biológica *in vivo* sobre el SNC e *in vitro* sobre parásitos de *Leishmania chagasi* y *Trypanosoma cruzi*, en el que se reveló su promisorio actividad ansiolítica^{36,37} y antiparasitaria.²⁶ Con ayuda de esta misma metodología, también se realizó la síntesis de unos cuantos derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina 2-(2'-tienil)-,¹⁰⁶ 2-(2'-fúril)-¹⁰⁷ y 2-(1'-naftil)-¹⁰⁷ sustituida, empleando como precursores clave las *orto*-alilnilinas *N*-((tiofen-2-il)metil), *N*-((furan-2-il)metil), *N*-((naftalen-1-il)metil) sustituidas, respectivamente.

Con base en estos resultados preliminares, y con el propósito de propiciar un estudio más detallado de las propiedades antiparasitarias de compuestos derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina, en el presente trabajo de investigación se planteó como objetivo principal la síntesis de nuevas series de tetrahidro-1-benzoazepinas 2-tienil, 2-furil y 2-pirril sustituidas, para generar información nueva y valiosa sobre estas clases de derivados (propiedades fisico-químicas, espectroscópicas, y biológicas), que, sin lugar a dudas, será de gran interés para la química heterocíclica y, especialmente, para la química medicinal.

En el Esquema 20 se puede observar la secuencia de transformaciones empleada para acceder a las moléculas finales de interés.

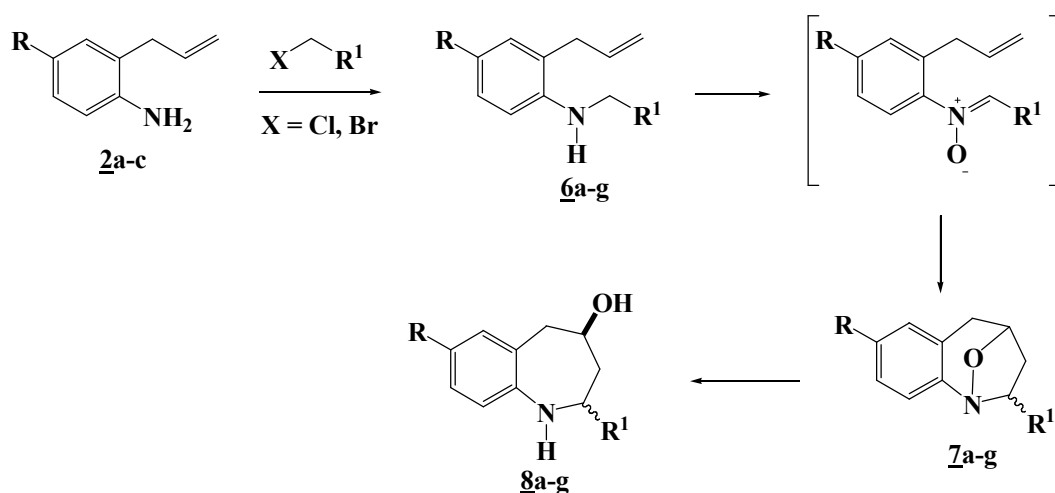


Esquema 20. Secuencia de transformaciones empleada para acceder a las 1,4-epoxi-2-hetaril tetrahidro-1-benzoazepinas **4a-v** y sus productos de reducción **5a-p**

Así mismo, teniendo en cuenta que la ruta de síntesis diseñada es lo suficientemente versátil para abordar nuevos retos sintéticos, en el presente trabajo de investigación

también se planteó la posibilidad de realizar la síntesis de nuevos derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina sustituida en la posición C-2 del anillo azepínico con un fragmento alifático. Lo anterior con el propósito de obtener información de la influencia que puede ejercer el cambio de un fragmento arilo o hetarilo por un alquilo en C-2 sobre la actividad antiparasitaria de los 1,4-epoxi-cicloadductos y los aminoalcoholes finales. Adicionalmente y como consecuencia de este cambio de sustitución en C-2, se desea recopilar información sobre la estereoquímica del proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas derivadas de las *orto*-alil-*N*-alquilanilinas precursoras.

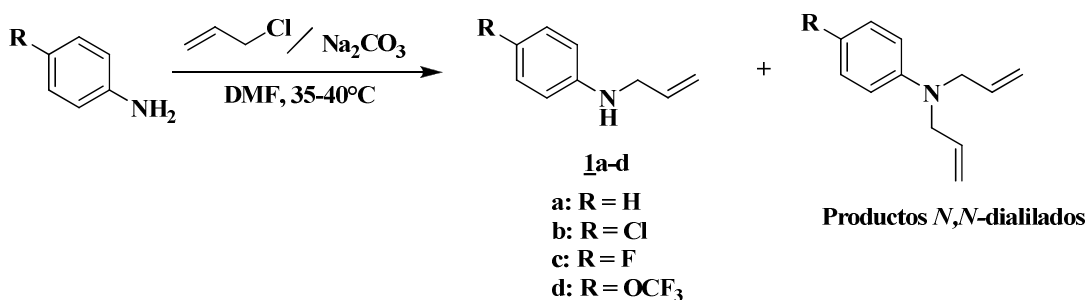
En el esquema 21 se registra la secuencia de reacciones para acceder a los nuevos derivados de interés, donde se observa que las tetrahidro-1-benzoazepinas 2-alkil sustituidas deseadas se pueden preparar a partir de las *orto*-alilanilinas, las cuales son los mismos precursores de las tetrahidro-1-benzoazepinas 2-hetaril sustituidas, mostradas anteriormente.



Esquema 21. Secuencia de transformaciones empleada para acceder a las 2-alkil-1,4-epoxi-tetrahydro-1-benzoazepinas 7a-g y sus productos de reducción 8a-g

6.1. SÍNTESIS DE LAS *N*-ALILANILINAS **1a-d** Y SUS REGIOISOMEROS, LAS *orto*-ALILANILINAS **2a-d**

Las *N*-alilanilinas de partida **1a-d**, resultaron de la reacción de *N*-alilación de las anilinas seleccionadas, empleando cloruro de alilo como agente alquilante y DMF como solvente, en presencia de carbonato de sodio (Na₂CO₃), y calentando la mezcla de reacción entre 35-40 °C (Esquema 22). En las condiciones de reacción utilizadas, también se observó la formación del producto de doble *N*-alilación, cuyas características físicas y espectroscópicas no serán reportadas en el presente trabajo debido a que no representan ningún interés en esta investigación. Sin embargo, para favorecer la formación preferencial de las anilinas monoaliladas **1a-d**, se decidió trabajar con anilinas sustituidas en la posición *para* con grupos desactivantes del anillo aromático, capaces de disminuir la basicidad del átomo de nitrógeno. Adicionalmente, se evitó el exceso de cloruro de alilo en el medio de reacción, trabajando con una cantidad equimolar que fue adicionada lentamente a la solución de anilina mantenida a 0 °C.



Esquema 22. *N*-Alilación de las anilinas seleccionadas. Preparación de las *N*-alilanilinas **1a-d**

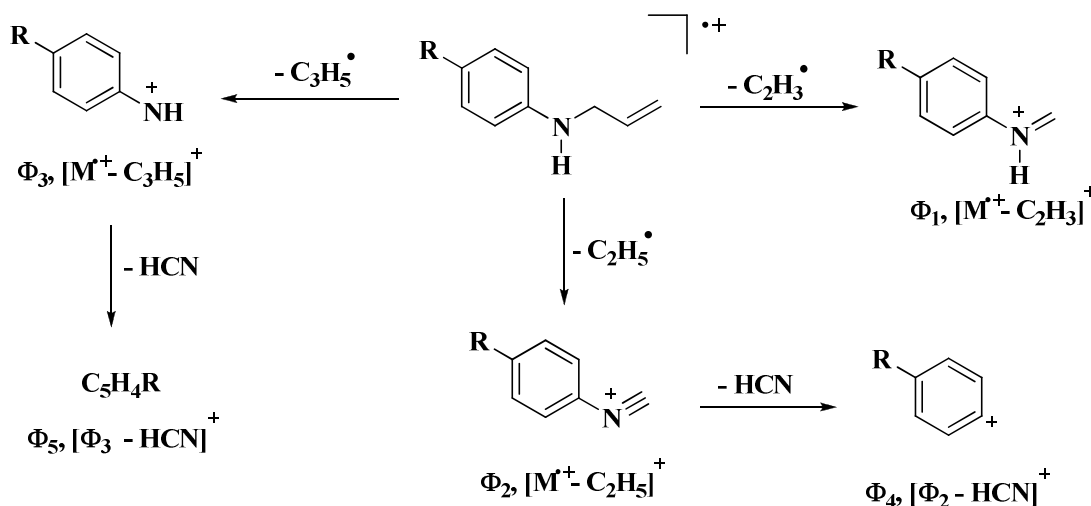
Las *N*-alilanilinas **1a-d** fueron purificadas por cromatografía en columna, y se obtuvieron como aceites amarillos de baja viscosidad con rendimientos del 74-61%. La caracterización estructural de los derivados monoalilados se realizó por espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas y por resonancia magnética nuclear.

En los espectros de IR (anexos 1.1 y 1.2) se puede observar claramente la banda de absorción de la vibración de tensión del grupo N-H en 3426-3413 cm^{-1} , característica de aminas secundarias, así como las bandas de absorción de mediana intensidad correspondientes al fragmento alílico: la vibración de tensión del enlace C=C en 1642-1599 cm^{-1} , y la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H en 921-919 cm^{-1} . Los rendimientos y las bandas de absorción más características en los espectros de infrarrojo de estos compuestos se reportan en la Tabla 1.

Tabla 1. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las *N*-alilnilinas **1a-d**

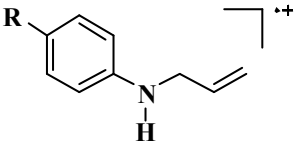
Compuesto	Bandas de Absorción (cm^{-1})				Rendimientos %
	Vib. T.A N-H	Vib. T. C=C alílico	Vib. T. C=C aromático	Vib. F. =C-H alílico	
1a	3413	1642	1507	919	64
1b	3420	1599	1500	919	70
1c	3418	1613	1512	921	61
1d	3426	1612	1516	920	74

En los espectros de masas (anexos 1.3 y 1.4), se registran los picos de alta intensidad (85-92 %) de los iones moleculares que corresponden a las fórmulas condensadas, y que confirman la formación de las *N*-alilnilinas. La principal fragmentación que experimentan los iones moleculares involucra al fragmento alilo, siendo la pérdida de 27 unidades la responsable de la formación de los iones fragmento (picos de base) con una relación masa carga (m/z) de 106, 140, 124 y 190. En el Esquema 23 se presentan las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de los productos monoalilados, mientras que en la Tabla 2 se relacionan los iones más característicos registrados en los espectros de masas y sus intensidades relativas.



Esquema 23. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las *N*-alilanilinas **1a-d**

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

IONES (I, %)						
						
Compuesto	M^{++}	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5
1a	133 (91)	106 (100) $\text{M}^{++} - 27$	104 (25) $\text{M}^{++} - 29$	92 (9) $\text{M}^{++} - 41$	77 (51) $\Phi_2 - 27$	65 (30) $\Phi_3 - 27$
1b	167 (85) *	140 (100) $\text{M}^{++} - 27$	138 (25) $\text{M}^{++} - 29$	126 (16) $\text{M}^{++} - 41$	111 (19) $\Phi_2 - 27$	99 (21) $\Phi_3 - 27$
1c	151 (85)	124 (100) $\text{M}^{++} - 27$	122 (24) $\text{M}^{++} - 29$	110 (20) $\text{M}^{++} - 41$	95 (29) $\Phi_2 - 27$	83 (38) $\Phi_3 - 27$
1d	217 (92)	190 (100) $\text{M}^{++} - 27$	188 (29) $\text{M}^{++} - 29$	176 (18) $\text{M}^{++} - 41$	161 (6) $\Phi_2 - 27$	149 (12) $\Phi_3 - 27$

* relativo al isótopo ^{35}Cl

El análisis de los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C corrobora inequívocamente la estructura de los productos esperados. Así, en los espectros de RMN ^1H (figura 21 y anexos 1.5) se observan las señales características de los protones del fragmento alilo: los protones metilénicos ($-\text{CH}_2-$) se registran como un doblete de triplete (dt) en 3.81-3.74 ppm, en las regiones de 5.35-5.15 ppm y 6.05-5.88 ppm se localizan dos multipletes correspondientes a los protones terminales ($=\text{CH}_2$) y metínicos ($=\text{CH}-$),

respectivamente. En los espectros de RMN ^1H de las anilinas simétricas, es decir, *para*-sustituidas, las señales de los protones aromáticos 2-H / 6-H y 3-H / 5-H se solapan mutuamente en cada caso, registrándose en 6.68-6.55 ppm y 7.22-6.90 ppm, respectivamente. En el caso de la *N*-alilililina **1a** que no tiene sustituyente en el anillo aromático, la señal del protón 4-H aparece como un triplete de doblete centrado en 6.76 ppm. En la Figura 21 se presenta el espectro de RMN ^1H del compuesto **1a**, y en la Tabla 3 se reportan los desplazamientos químicos, las multiplicidades y las constantes de acoplamiento de los protones pertenecientes a las *N*-alilililinas **1a-d**.

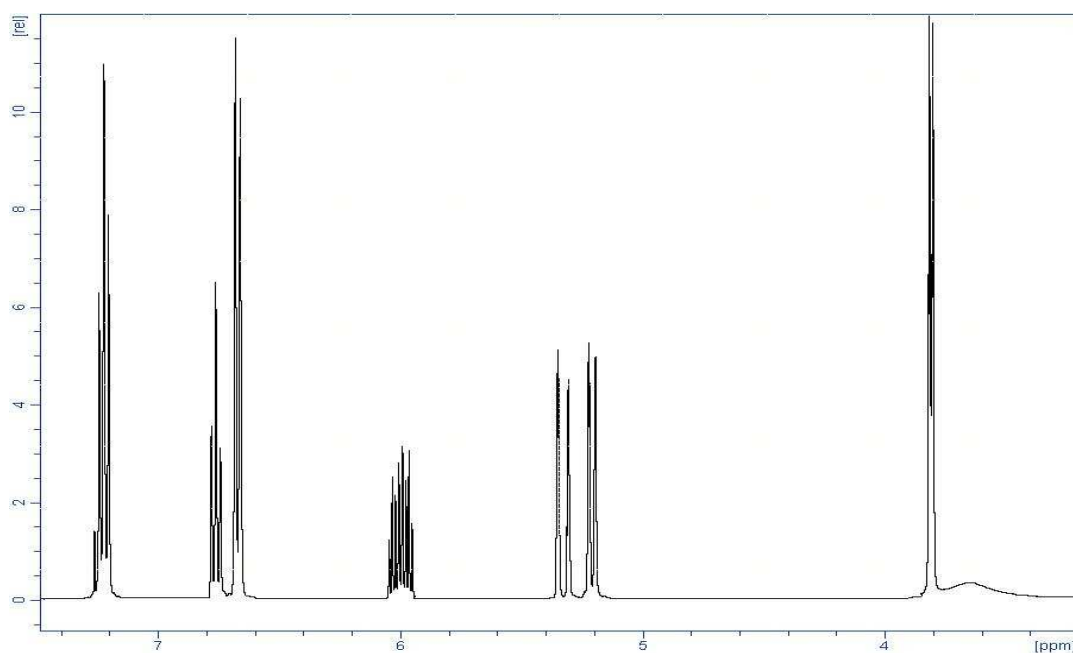


Figura 21. Espectro de RMN ^1H de la *N*-alilililina **1a**

La interpretación de los espectros de RMN ^{13}C , HMBC y HSQC permitió la asignación de los desplazamientos químicos de todos los carbonos. Del análisis de esos espectros se verificó que las señales que se registran en 47.6-46.5, 116.9-116.2 y 135.0-135.4 ppm constituyen la prueba fehaciente que confirma la estructura de los productos **1a-d**, por corresponder a los carbonos alílicos ($-\text{CH}_2-$), ($=\text{CH}_2$) y ($=\text{CH}-$), respectivamente. En la Tabla 4 se reportan los desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las *N*-alilililinas.

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

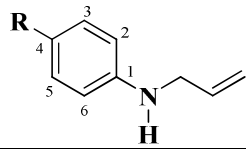
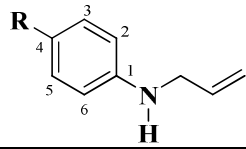
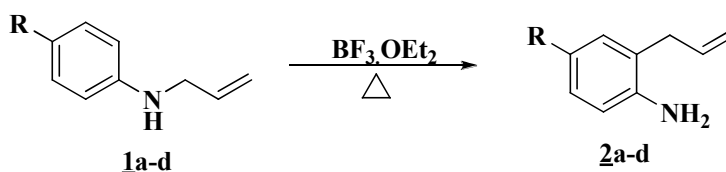
Desplazamientos Químicos de los Protones (δ , ppm), Multiplicidades y Constantes de Acoplamiento (J , Hz)						
						
Compuesto	Protones Alílicos			Protones Aromáticos		
	-CH ₂ -	=CH ₂	=CH-	2-H, 6-H	3-H, 5-H	4H
1a	3.81 dt 5.4, 1.6	5.35-5.19 m	6.05-5.95 m	6.68 dd 8.0, 1.0	7.22 t 8.6	6.76 td 7.4, 1.0
1b	3.74 dt 5.2, 1.6	5.30-5.15 m	6.00-5.88 m	6.55 d 8.0	7.14 d 8.8	—
1c	3.74 dt 5.6, 1.2	5.31-5.16 m	5.99-5.90 m	6.60 dd 8.4, 4.4	6.90 t 8.4	—
1d	3.77 dt 5.2, 1.6	5.32-5.17 m	5.99- 5.89 m	6.59 d 9.2	7.04 d 9.2	—

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

Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)								
								
Comp.	Carbonos Alílicos			Carbonos Aromáticos				Otros Carbonos
	-CH ₂ -	=CH ₂	=CH-	1-C	2-C, 6-C	4-C	3-C, 5-C	R
1a	46.5	116.2	135.4	147.9	113.0	117.5	129.2	—
1b	46.8	116.7	135.0	146.6	114.3	122.3	129.3	—
1c	47.6	116.8	135.2	144.0	114.4 d 10	156.3 d 240	115.8 d 20	—
1d	46.9	116.9	135.0	146.8	113.5	140.8	122.3	120.9 q, 250 OCF ₃

Una vez obtenidas y caracterizadas, las *N*-alilililinas **1a-d** fueron sometidas a una transposición amino-Claisen con el fin de convertirlas en sus regioisómeros, las *orto*-alilililinas **2a-d**. La transposición amino-Claisen es un tipo de reacción sigmatrópica, es decir, es un proceso concertado en el que se rompen y forman enlaces σ y π simultáneamente.¹⁰⁹ Este reordenamiento es inducido térmicamente y en presencia de ácidos de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, ZnCl_2 , TiCl_4) que actúan como catalizadores. Se ha propuesto que el efecto positivo de los ácidos de Lewis sobre la transposición, se debe a que el átomo electrodeficiente (B, Zn, Ti) presente en cada uno de ellos coordina con el par de electrones del átomo de nitrógeno, restándole densidad electrónica, y favoreciendo así la migración del fragmento alilo hacia la posición 2 del anillo aromático.¹¹⁰⁻¹¹¹

En el caso de las *N*-alilililinas **1a-d**, su transposición tuvo lugar al calentarlas durante 12-13 horas entre 126-142 °C, en la presencia del ácido de Lewis trifluoruro de boro dietil éter (Esquema 24). Las *orto*-alilililinas **2a-d** fueron purificadas por cromatografía en columna. Se obtuvieron como aceites amarillos de baja viscosidad con rendimientos del 71-62%.



Esquema 24. Obtención de las *orto*-alilililinas **2a-d**

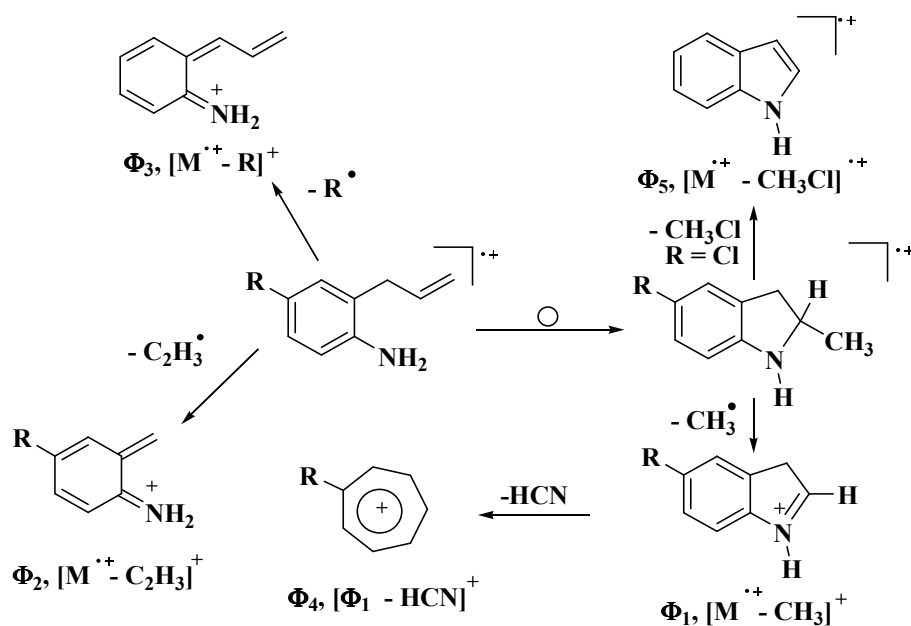
La primera prueba analítica que evidencia la formación de los productos transpuestos **2a-d** se encuentra en los espectros de IR (anexos 2.1 y 2.2), donde claramente se puede observar la aparición de las bandas de absorción características de aminas primarias, correspondientes a las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica del enlace N-H, localizadas en las regiones de 3467-3441 cm^{-1} y 3386-3370 cm^{-1} , respectivamente. Así mismo, se observa que las bandas de vibración del fragmento

alílico, que aparecen en 1635-1622 cm^{-1} (vibración de tensión del enlace C=C) y 920-915 cm^{-1} (vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H), permanecen prácticamente inalteradas, si se comparan con las de los precursores. En la Tabla 5 se reportan los rendimientos y las bandas de absorción características en los espectros de IR de las *orto*-alilanilinas.

Tabla 5. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las *orto*-alilanilinas 2a-d

Compuesto	Bandas de Absorción (cm^{-1})					Rendimientos %
	Vib. T. A N-H	Vib. T. S N-H	Vib. T. C=C alílico	Vib. T. C=C aromático	Vib. F. =C-H alílico	
<u>2a</u>	3449	3370	1623	1496	915	70
<u>2b</u>	3457	3379	1622	1490	917	71
<u>2c</u>	3441	3370	1635	1501	918	62
<u>2d</u>	3467	3386	1628	1503	920	68

Los espectros de masas (anexos 2.3 y 2.4) confirman la formación de los productos transpuestos 2a-d al registrar los picos de los iones moleculares correspondientes a sus fórmulas condensadas, los cuales también constituyen los picos de base. Los iones moleculares presentan un reordenamiento característico que da origen a una estructura cíclica de tipo 2-metil-dihidroindol, a partir de la cual tiene lugar una ruptura β , con respecto al nitrógeno, con pérdida del grupo metilo (15 unidades), lo que condiciona la formación de los iones fragmento con m/z 118, 152, 136 y 202 de mediana y alta intensidad. Este tipo de fragmentación permite diferenciar los productos transpuestos de sus precursores, ya que en los espectros de masas de estos últimos no se observa la pérdida de 15 unidades. En la Tabla 6 se registran los iones característicos y sus intensidades relativas presentes en los espectros de masas, y en el Esquema 25 se propone el posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las *orto*-alilanilinas 2a-d.



Esquema 25. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las *orto*-alilanilinas 2a-d

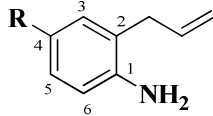
Tabla 6. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *orto*-alilanilinas 2a-d

IONES (I, %)						
Compuesto	M^{++}	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4	ϕ_5
<u>2a</u>	133 (100)	118 (68) $M^{++} - 15$	106 (44) $M^{++} - 27$	—	91 (15) $\phi_1 - 27$	—
<u>2b</u>	167 (100) *	152 (35) $M^{++} - 15$	140 (25) $M^{++} - 27$	132 (56) $M^{++} - 35$	125 (3) $\phi_1 - 27$	117 (63) $M^{++} - 50$
<u>2c</u>	151 (100)	136 (74) $M^{++} - 15$	124 (45) $M^{++} - 27$	132 (4) $M^{++} - 19$	109 (22) $\phi_1 - 27$	—
<u>2d</u>	217 (100)	202 (32) $M^{++} - 15$	190 (21) $M^{++} - 27$	132 (37) $M^{++} - 85$	175 (2) $\phi_1 - 27$	—

* relativo al isótopo ^{35}Cl

El análisis de los espectros de RMN ^1H (figura 22 y anexos 2.5) y RMN ^{13}C , así como de los experimentos bidimensionales $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY (anexo 2.6 y 2.7), HSQC y HMBC, permitió corroborar la migración del fragmento alílico desde el átomo de nitrógeno hasta la posición *orto* libre del anillo aromático. Así, en los espectros de RMN ^1H (Tabla 7) se observa claramente la desaparición de la señal correspondiente al protón 2-H (6-H), un fuerte indicativo de que dicha posición fue sustituida. También se aprecia un considerable desplazamiento de las señales del fragmento alílico hacia campo más alto, en especial los protones metilénicos ($-\text{CH}_2-$) que ahora resuenan en el rango de 3.34-3.26 ppm, aproximadamente 0.5 ppm hacia campo más alto comparado con sus protones homólogos en los precursores, que como ya quedó registrado resuenan en 3.81-3.74 ppm; este desplazamiento hacia campo más alto tiene su causa en la desaparición del efecto anisotrópico de desprotección que ejercía el átomo de nitrógeno electronegativo sobre los protones metilénicos en los compuestos precursores.

Tabla 7. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las *orto*-alilanilinas 2a-d

Desplazamientos Químicos de los Protones (δ , ppm)								
								
Comp.	Protones alílicos			Protones aromáticos				Otros Protones
	$-\text{CH}_2-$	$=\text{CH}_2$	$=\text{CH}-$	6-H	5-H	4-H	3-H	NH_2
<u>2a</u>	3.34 d 6.2	5.18- 5.10 m	6.04- 5.94 m	6.72 dd 8.0, 0.5	7.11 td 7.4, 1.4	6.80 td 7.4, 1.0	7.09 dd 7.4, 1.4	3.68 s. an
<u>2b</u>	3.26 d 6.4	5.18- 5.10 m	5.97- 5.90 m	6.60 d 9.2	7.02 dd 9.2, 3.0	—	7.04 d 3.0	3.66 s. an
<u>2c</u>	3.28 d 6.0	5.18- 5.07 m	5.98- 5.89 m	6.63 ddd 8.0, 5.0, 0.8	6.78 td 8.4, 2.8	—	6.79 dd 8.4, 2.8	3.44 s. an
<u>2d</u>	3.28 d 6.0	5.20- 5.09 m	5.98- 5.88 m	6.65 d 6.0	6.94 d 6.0	—	6.93 s	3.66 s. an

En la Figura 22 se muestra el espectro de RMN ^1H del producto transpuesto **2a**, donde se puede apreciar, además de las señales características ya mencionadas, la aparición de una banda ancha centrada en 3.68 ppm que corresponde a la señal de los protones del grupo amino primario. La aparición de esta señal, así como la multiplicidad característica de los protones aromáticos, son prueba suficiente de la formación de las *orto*-alilanilinas **2a-d**.

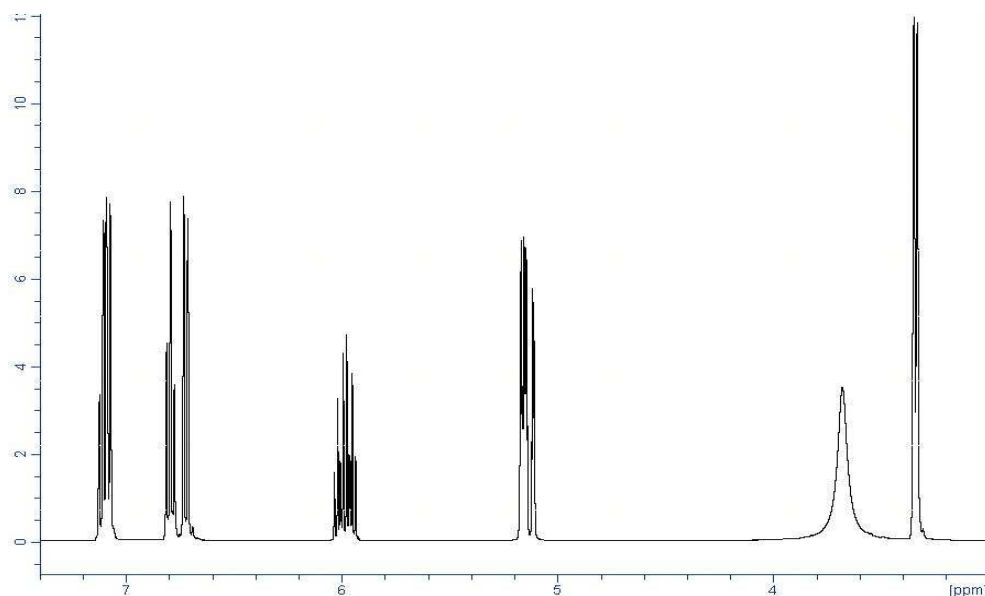


Figura 22. Espectro de RMN ^1H de la *orto*-alilanilina **2a**

La asignación de los desplazamientos químicos de todos los carbonos (Tabla 8) se realizó con ayuda de los espectros de RMN ^{13}C , HMBC y HSQC. En estos espectros se pudo evidenciar la aparición de una señal para un nuevo carbono cuaternario aromático correspondiente al carbono 2-C, que es el carbono que está directamente conectado al fragmento alilo. Al igual que las señales de los protones metilénicos, las señales de sus carbonos correspondientes se encuentran desplazadas hacia campo más alto, en comparación con las de sus homólogos en los precursores. Dichos carbonos, que en los espectros de las *N*-alilanilinas aparecían en 46.9-46.5 ppm, ahora aparecen en 36.4-36.2 ppm.

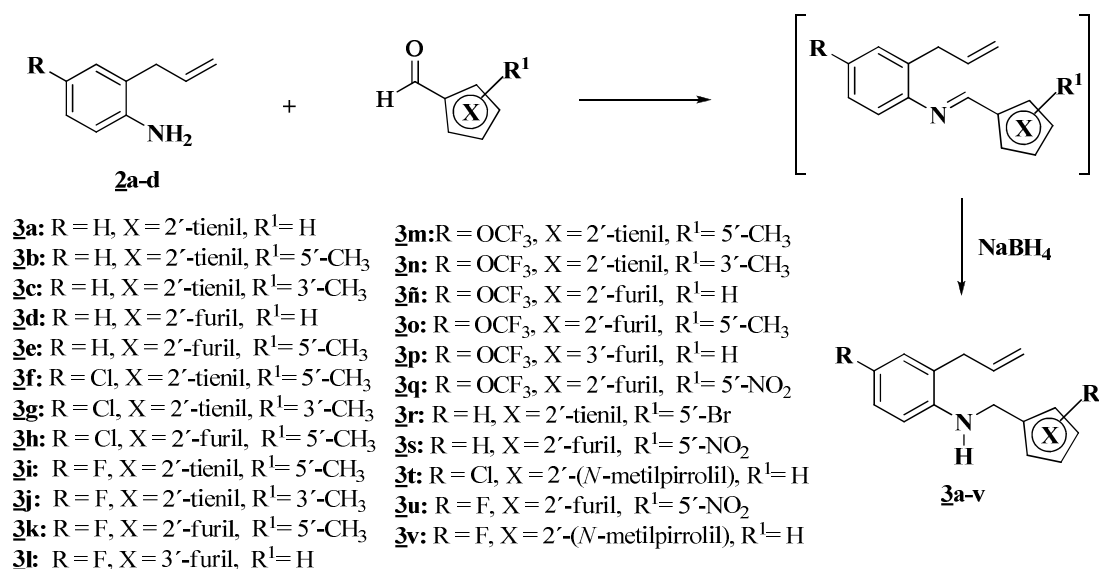
Tabla 8. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las *orto*-alilanilinas **2a-d**

Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)										
Comp.	Carbonos alílicos			Carbonos aromáticos						Otros Carbonos
	-CH ₂ -	=CH ₂	=CH-	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C	R
2a	36.4	116.0	135.9	144.4	124.1	130.1	119.0	127.5	115.9	—
2b	36.2	116.8	135.1	143.5	125.7	129.9	123.4	127.3	116.9	—
2c	36.2	116.8	135.2	140.5	126.1 d 10	116.6 d 20	156.8 d 230	113.8 d 20	116.9	—
2d	36.2	117.0	135.0	141.7	125.3	123.1	143.5	120.5	116.3	120.9 q, 250 (OCF ₃)

Es preciso resaltar la versatilidad que presentan las *orto*-alilanilinas en cuanto a las posibilidades sintéticas que ofrece la presencia de un grupo amino libre, el cual, por ejemplo, puede ser utilizado en la condensación con diferentes aldehídos, como los derivados del tiofencarboxaldehído, furaldehído y pirrolocarbaldehído. Así mismo, el grupo amino nucleofílico se puede explotar en reacciones de sustitución nucleofílica con una amplia variedad de agentes alquilantes como el bromuro de *n*-pentilo, el cloruro de feniletilo y el cloruro de fenilpropilo, que junto con los aldehídos heterocíclicos antes mencionados fueron empleados en la presente investigación con el objetivo de obtener los precursores estratégicos, a partir de los cuales se sintetizaron las nuevas series de derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina.

6.2. AMINOREDUCCIÓN INDIRECTA DE ALDEHÍDOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DEL TIOFENO, FURANO Y PIRROL CON LAS *orto*-ALILANILINAS **2a-d**.

Una vez obtenidas y caracterizadas, las *orto*-alililaminas **2a-d** fueron utilizadas como agentes de aminación en un proceso de amino-reducción indirecta con los respectivos aldehídos heterocíclicos. Dicho proceso involucró la previa formación de la aldimina correspondiente, la cual, posteriormente, fue sometida a una reducción del enlace imínico con el agente reductor borohidruro de sodio, para producir las 2-alil-*N*-(heterilmetil)anilinas **3a-v** (Esquema 26).



Esquema 26. Obtención de las 2-alil-*N*-(heterilmetil)sustituidas **3a-v**

Las 2-alil-*N*-(heterilmetil)anilinas **3a-p** y **3r** resultaron de la condensación inicial de las *orto*-alililaminas **2a-d** con los respectivos aldehídos heterocíclicos, reacción que se realizó calentando los reactivos en etanol a 40 °C durante 4-6 horas. Posteriormente y sin previa purificación, las aldminas generadas fueron reducidas en metanol anhidro, empleando 4 equivalentes del agente reductor NaBH₄ por cada equivalente de imina. Las 2-alil-*N*-(heterilmetil)anilinas **3a-p** y **3r** fueron purificadas por cromatografía en columna; se obtuvieron como aceites viscosos de color amarillo pálido con rendimientos entre 93-77%.

En el caso de la condensación de las *orto*-alilánilinas **2a**, **2c**, y **2d** y el nitrofurfural, ésta transcurrió a temperatura ambiente debido a la alta electrodeficiencia que presenta el carbono carbonílico del nitrofurfural por la presencia del grupo nitro (NO₂) electroatrayente, presentando, por lo tanto, mayor susceptibilidad al ataque de nucleófilos como el grupo amino de las *orto*-alilánilinas. Durante todo el proceso de obtención de cada una de las 2-alil-*N*-(heterilmetil)anilinas **3q**, **3s** y **3u** también fue necesario controlar la temperatura, con el objetivo de prevenir la descomposición de la aldimina y de la amina secundaria obtenidas en cada etapa. Las 2-alil-*N*-(heterilmetil) anilinas **3q**, **3s** y **3u** fueron obtenidas como aceites viscosos de color amarillo oscuro con rendimientos entre 88-85%.

Las 2-alil-*N*-((1'-metilpirril)metil)anilinas **3t** y **3v** son los productos de la aminoreducción del *N*-metil-2-pirrolcarbaldehído con las *orto*-alilánilinas **2b** y **2c**. Dicho aldehído, por contener al anillo de pirrol en su estructura, posee ciertas propiedades electrónicas características que se examinarán a continuación.

El furano, el pirrol y el tiofeno pertenecen al grupo de heterociclos π -excedentes y por lo tanto comparten un amplio conjunto de propiedades, no obstante, existe una diferencia fundamental entre el anillo de pirrol y los anillos de tiofeno y furano. En el caso del tiofeno y el furano, la densidad electrónica está distribuida entre todos los átomos del anillo, pero debido a la diferencia de electronegatividad, estos anillos poseen un momento dipolar con el extremo negativo localizado en el heteroátomo, ya sea azufre u oxígeno. Así mismo, si bien es cierto que la densidad electrónica en el pirrol también se encuentra distribuida entre todos los átomos del anillo, a diferencia del furano y el tiofeno, el momento dipolar del pirrol localiza su extremo positivo sobre el nitrógeno, lo que indica que existe un exceso de densidad electrónica sobre los átomos de carbono, especialmente sobre las posiciones 2 y 5 del anillo.¹¹² En el caso del *N*-metil-2-pirrolcarbaldehído, la densidad electrónica sobre los carbonos 2 y 5 del pirrol se incrementa aún más por la presencia del grupo metilo sobre el

nitrógeno; este exceso de densidad electrónica sobre el carbono 2, ocasiona una disminución de la electrodeficiencia del carbono carbonílico enlazado directamente a él. Es por esta razón, que el ataque nucleofílico del grupo amino de las *orto*-alililanilinas sobre el carbono carbonílico del *N*-metil-2-pirrolcarbaldehído no resultó ser efectivo bajo las condiciones que fueron empleadas con los derivados del tiofencarbaldehído y del furancarbaldehído, descritas anteriormente.

En consecuencia, fue necesario buscar diferentes condiciones para obtener las respectivas aldiminas. Se encontró que al incrementar la temperatura hasta 45 °C y el tiempo de reacción a 8 horas, y agitando vigorosamente los componentes en fase sólida (ya que ambos fueron soportados sobre gel de sílice con el objetivo de tener sitios ligeramente ácidos que pudieran catalizar la reacción de condensación), se induce, de manera efectiva, la formación de las aldiminas esperadas. La reducción de las bases de Schiff obtenidas tuvo lugar sin ningún inconveniente, empleando NaBH₄ como agente reductor en metanol anhidro. Las 2-alil-*N*-(heterilmetil)anilinas **3t**, y **3v** fueron obtenidas como aceites viscosos de color amarillo con rendimientos del 81 y 93%, respectivamente.

Los espectros de IR de las 2-alil-*N*-(heterilmetil)anilinas **3a-v** (anexos 3.1 y 3.2) confirman la desaparición de las bandas de absorción del enlace N-H propias de aminas primarias, y la aparición de una banda de absorción aguda correspondiente a la vibración de tensión asimétrica de un grupo amino secundario, N-H, en 3439-3410 cm⁻¹. También registran las bandas de absorción del grupo alilo, en 1638-1634 cm⁻¹ la vibración de tensión del enlace C=C y en 922-916 cm⁻¹, la flexión fuera del plano del enlace =C-H. Adicionalmente, las bandas correspondientes a la vibración del enlace C-N se observan en 1260-1216 cm⁻¹. La presencia en los espectros de IR de las anteriores bandas de absorción, constituye la primera prueba que confirma la formación de las 2-alil-*N*-(heterilmetil)anilinas deseadas. En la Tabla 9 se relacionan los rendimientos y las principales bandas de absorción en los espectros de IR de las aminas secundarias **3a-v**.

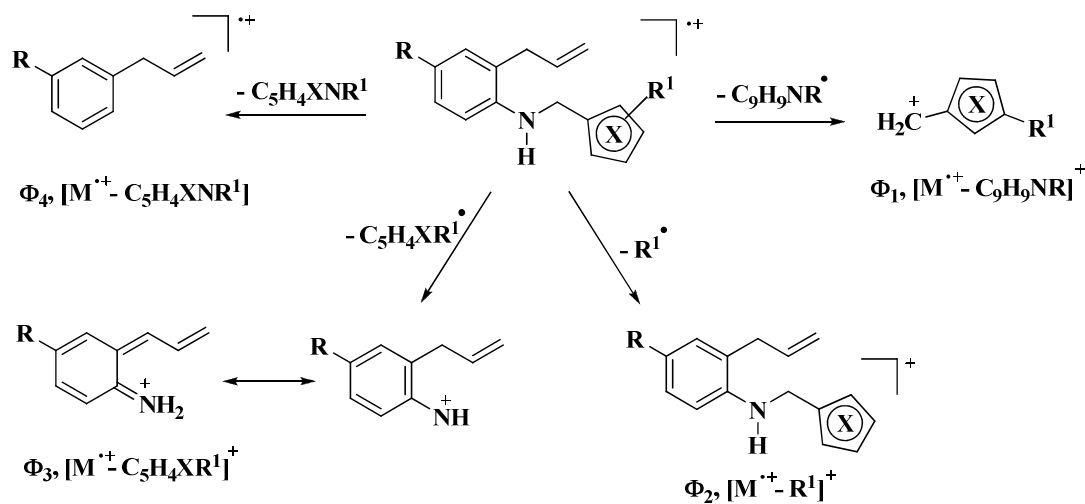
Tabla 9. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 2-alil-*N*-(hetarilmetil)anilinas **3a-v**

Compuesto	Bandas de Absorción (cm ⁻¹)					Rendimientos %
	Vib. T. A. N-H	Vib. T. C=C Alílico	Vib. T. C=C	Vib. T. C-N	Vib. F. =C-H Alílico	
3a	3426	1634	1508	1257	916	90
3b	3424	1635	1510	1255	916	92
3c	3416	1634	1507	1255	916	91
3d	3426	1636	1505	1260	919	93
3e	3420	1635	1510	1256	917	91
3f	3421	1636	1504	1253	918	77
3g	3419	1635	1503	1253	919	87
3h	3424	1636	1505	1253	921	90
3i	3414	1637	1510	1220	917	77
3j	3411	1637	1509	1216	917	77
3k	3412	1638	1511	1218	919	89
3l	3420	1637	1508	1218	918	90
3m	3423	1636	1514	1259	920	82
3n	3421	1637	1513	1251	920	80
3ñ	3430	1638	1515	1257	921	90
3o	3427	1637	1515	1259	921	82
3p	3429	1637	1515	1259	921	85
3q	3439	1637	1505	1248	922	88
3r	3429	1635	1509	1257	916	81
3s	3437	1635	1510	1237	919	85
3t	3419	1635	1506	1263	920	81
3u	3435	1637	1500	1238	920	86
3v	3410	1637	1506	1216	917	93

Los espectros de masas (anexos 3.3 y 3.4) registran los picos de baja intensidad de los iones moleculares que corroboran los pesos de las fórmulas condensadas de los compuestos **3a-v**. En la mayoría de los casos, la principal fragmentación que presentan los iones moleculares es la ruptura α al nitrógeno con formación de los iones hetarilmetilo con una relación masa-carga de m/z 97, 111, 81, 95, 126, 175 y 94, según sea el caso. Para el ion molecular del derivado **3r**, en el que tiene lugar la formación del ion 5-bromotenilo, el pico de base lo constituye el ion que contiene el correspondiente isótopo ⁸¹Br (m/z 177), cuya intensidad se debe, además de la gran abundancia isotópica del bromo-81, a la contribución del isótopo ³⁴S.

En el caso de las aminas secundarias que contienen el fragmento 5-nitrofurilo, el ion 5-nitrofurilmetilo con una relación masa-carga de m/z 126 presenta una intensidad relativa baja (entre el 18-1%), debido principalmente a que este ion, por la presencia del grupo nitro en el anillo de furano, contiene una carga positiva sobre un sistema altamente electrodeficiente. De esta manera, para las aminas **3q**, **3s** y **3u** el ion pico de base, también se genera como consecuencia de una ruptura α al nitrógeno, siendo su estructura más probable la de un ion-fragmento del tipo alilfenil con m/z 118, 136 y 202, dependiendo de la sustitución en el anillo de benceno.

Otra ruptura α también da origen a los iones fragmento de tipo *orto*-alilanilinio con una relación masa-carga de m/z 132, 166, 150 y 216, según contenga el anillo de benceno en la posición 4 un hidrógeno, un cloro, un flúor o el grupo trifluorometoxilo, respectivamente. En el Esquema 27 se proponen las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de las 2-alil-*N*-(heterarilmetil)anilinas **3a-v**, y en la Tabla 10 se registran los principales iones y sus intensidades relativas.



Esquema 27. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 2-alil-*N*-(heterarilmetil)anilinas **3a-v**

Tabla 10. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-alil-*N*-(heterilmetil)anilinas **3a-v**

IONES (I, %)					
Compuesto	M^{++}	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4
3a	229 (22)	97 (100) $M^{++} - 132$	228 (2) $M^{++} - 1$	132 (31) $M^{++} - 97$	118 (13) $M^{++} - 111$
3b	243 (12)	111 (100) $M^{++} - 132$	228 (2) $M^{++} - 15$	132 (6) $M^{++} - 111$	118 (6) $M^{++} - 125$
3c	243 (24)	111 (100) $M^{++} - 132$	228 (1) $M^{++} - 15$	132 (12) $M^{++} - 111$	118 (6) $M^{++} - 125$
3d	213 (24)	81 (100) $M^{++} - 132$	212 (10) $M^{++} - 1$	132 (29) $M^{++} - 81$	118 (59) $M^{++} - 95$
3e	227 (15)	95 (100) $M^{++} - 132$	212 (3) $M^{++} - 15$	132 (6) $M^{++} - 95$	118 (24) $M^{++} - 109$
3f	277 (9) *	111 (100) $M^{++} - 166$	262 (1) $M^{++} - 15$	166 (2) $M^{++} - 111$	152 (2) $M^{++} - 125$
3g	277 (10) *	111 (100) $M^{++} - 166$	262 (1) $M^{++} - 15$	166 (3) $M^{++} - 111$	152 (4) $M^{++} - 125$
3h	261 (6) *	95 (100) $M^{++} - 166$	246 (1) $M^{++} - 15$	166 (2) $M^{++} - 95$	152 (9) $M^{++} - 109$
3i	261 (9)	111 (100) $M^{++} - 150$	246 (1) $M^{++} - 15$	150 (3) $M^{++} - 111$	136 (5) $M^{++} - 125$
3j	261 (6)	111 (100) $M^{++} - 150$	246 (1) $M^{++} - 15$	150 (3) $M^{++} - 111$	136 (3) $M^{++} - 125$
3k	245 (6)	95 (100) $M^{++} - 150$	230 (1) $M^{++} - 15$	150 (2) $M^{++} - 95$	136 (9) $M^{++} - 109$
3l	231 (24)	81 (100) $M^{++} - 150$	230 (1) $M^{++} - 1$	150 (48) $M^{++} - 81$	136 (42) $M^{++} - 95$
3m	327 (6)	111 (100) $M^{++} - 216$	312 (1) $M^{++} - 15$	216 (3) $M^{++} - 111$	202 (2) $M^{++} - 125$
3n	327 (6)	111 (100) $M^{++} - 216$	312 (1) $M^{++} - 15$	216 (3) $M^{++} - 111$	202 (2) $M^{++} - 125$
3ñ	297 (9)	81 (100) $M^{++} - 216$	296 (3) $M^{++} - 1$	216 (9) $M^{++} - 81$	202 (30) $M^{++} - 95$
3o	311 (3)	95 (100) $M^{++} - 216$	296 (1) $M^{++} - 15$	216 (1) $M^{++} - 95$	202 (7) $M^{++} - 109$
3p	297 (9)	81 (100) $M^{++} - 216$	296 (2) $M^{++} - 1$	216 (21) $M^{++} - 81$	202 (18) $M^{++} - 95$
3q	342 (18)	126 (18) $M^{++} - 216$	296 (9) $M^{++} - 46$	216 (60) $M^{++} - 126$	202 (100) $M^{++} - 140$

3r	307 (6) †	175 (97) † M ⁺ - 132 177 (100) ‡	228 (41) M ⁺ - 79	132 (29) M ⁺ - 175	118 (15) M ⁺ - 189
3s	258 (21)	126 (3) M ⁺ - 132	212 (21) M ⁺ - 46	132 (97) M ⁺ - 126	118 (100) M ⁺ - 140
3t	260 (6) *	94 (100) M ⁺ - 166	259 (1) M ⁺ - 1	166 (1) M ⁺ - 94	152 (1) M ⁺ - 108
3u	276 (24)	126 (1) M ⁺ - 150	230 (15) M ⁺ - 46	150 (82) M ⁺ - 126	136 (100) M ⁺ - 140
3v	244 (6)	94 (100) M ⁺ - 150	243 (1) M ⁺ - 1	150 (1) M ⁺ - 94	136 (1) M ⁺ - 108

* relativo al isótopo ³⁵Cl

† relativo al isótopo ⁷⁹Br

‡ relativo al isótopo ⁸¹Br

La identificación estructural definitiva de las 2-alil-*N*-(heterilmetil) anilinas se realizó con ayuda de los espectros de resonancia magnética nuclear, que incluyeron los experimentos unidimensionales RMN ¹H (Figura 23 y 24), RMN ¹³C, y los bidimensionales ¹H,¹H-COSY (anexos 3.5 y figura 25), HMBC y HSQC (anexos 3.6 y 3.7).

En los espectros de RMN ¹H se observa claramente la desaparición del singlete ancho generado por los protones del grupo amino primario, que en los espectros de los precursores se registraba en el rango de 3.68-3.44 ppm, lo cual constituye un fuerte indicio de que la amino-reducción de las *orto*-alilanilinas con los respectivos aldehídos heterocíclicos ocurrió satisfactoriamente. En la región intermedia de los espectros se observa, además del doblete generado por los protones del grupo metileno alílico (3.37-3.27 ppm), la aparición de un singlete angosto en 4.55-4.32 ppm que corresponde a los protones metilénicos que conectan al átomo de nitrógeno con el anillo heterocíclico; estos protones resuenan a campo intermedio debido al efecto anisotrópico de desprotección que ejerce el nitrógeno electronegativo sobre ellos. Como ejemplo ilustrativo, en la Figura 23 se reproduce el espectro de RMN ¹H de la 2-alil-*N*-tienilmetilanilina **3a**, donde además de las señales anteriormente mencionadas, se pueden apreciar con claridad las señales aromáticas que integran para 7 protones, generadas por los cuatro protones del benceno y los tres del tiofeno. La presencia de estas señales constituye una de las principales pruebas de la

formación de los compuestos esperados. El análisis de este espectro revela que los protones del tiofeno 3'-H, 4'-H y 5'-H resuenan como dobletes de dobletes (dd) en 7.04, 7.00 y 7.24 ppm, respectivamente, en tanto que los protones del benceno 3-H, 4-H, 5-H y 6-H resuenan como doblete de doblete (dd) en 7.11 ppm, triplete (t) en 6.78 ppm, triplete de doblete (td) en 7.18 y doblete (d) en 6.76 ppm, respectivamente.

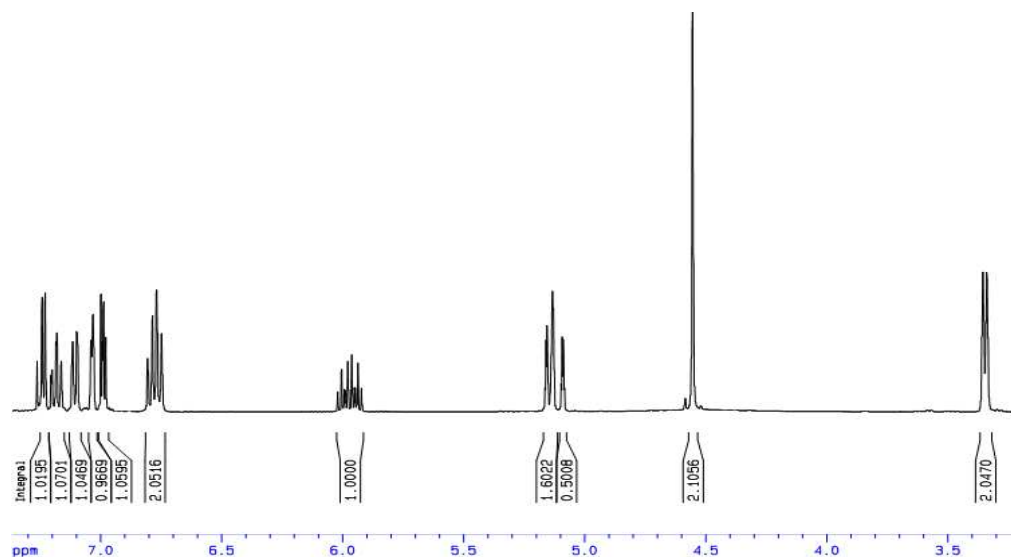


Figura 23. Espectro de RMN ^1H de la 2-alil-*N*-tienilmetilanilina **3a**

En la Figura 24 se presenta el espectro de RMN ^1H de la 2-alil-*N*-furilmetilanilina **3d** con el objetivo de visualizar y diferenciar mejor las señales de los protones aromáticos. Así como en el espectro de su análogo **3a**, en el de **3d** también es posible diferenciar siete señales en la región aromática que corresponden a los protones del benceno y del furano. En este caso, las señales de los protones 3'-H y 4'-H del furano se encuentran notablemente más desplazadas hacia campo alto, esto es debido a la diferencia que existe en el carácter aromático de estos dos heterociclos. Así, el tiofeno por contener un átomo de azufre menos electronegativo, posee mayor carácter aromático y por lo tanto las señales de sus protones 3'-H y 4'-H se encontrarán desplazadas hacia campo más bajo debido al efecto que ejerce la corriente anular diamagnética, acercándose de esta manera a la región donde resuenan los protones del benceno. Ahora bien, el furano posee menor carácter aromático que el tiofeno por

contener un oxígeno altamente electronegativo, por lo tanto las señales de sus protones 3'-H y 4'-H se localizarán más hacia campo alto, ya que el efecto de desprotección que ejerce la corriente anular diamagnética es menor. Esa es la causa por la cual las señales de los protones 3'-H y 4'-H de la 2-alil-*N*-furilmetilanilina **3d** se registran como dobletes de dobletes (dd) en 6.26 y 6.35 ppm, respectivamente.

Por otra parte, la señal del protón 5'-H se localiza en 7.40 ppm como un doblete de doblete (dd); en comparación con los protones anteriores, esta señal se encuentra altamente desplazada hacia campo bajo debido al efecto de desprotección que ejerce el átomo de oxígeno adyacente, que es mayor que el efecto de desprotección que ejerce el azufre sobre el protón 5'-H en el tiofeno. Los protones 3-H, 4-H, 5-H y 6-H del anillo de benceno resuenan como doblete de doblete (dd) en 7.11 ppm, triplete (t) en 6.79 ppm, triplete de doblete (td) en 7.20 y doblete (d) en 6.76 ppm, respectivamente.

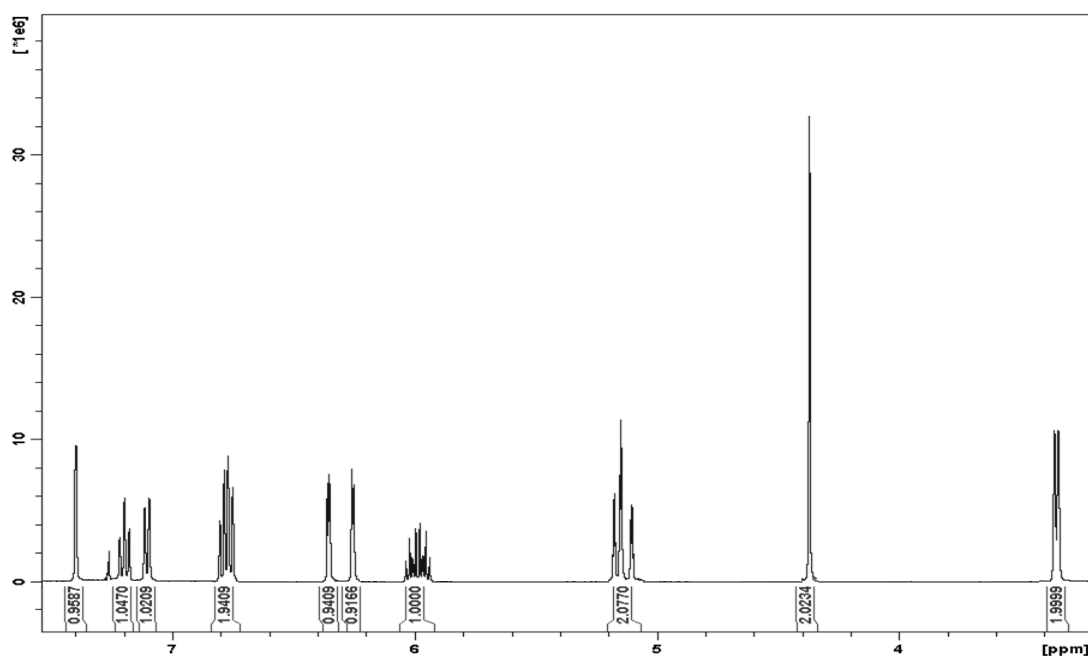


Figura 24. Espectro de RMN ¹H de la 2-alil-*N*-furilmetilanilina **3d**

La completa y correcta asignación de los desplazamientos químicos de todos los protones (Tabla 11), se logró con la interpretación de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear y heteronuclear. Con los espectros $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY se establecieron las correlaciones geminales y vecinales de los protones alílicos, así como las correlaciones entre los protones aromáticos del anillo de benceno y del sistema heterocíclico. Como ejemplo, en la Figura 25 se presenta el espectro $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY de la 2-alil-*N*-furilmetilanilina **3d**, así como la expansión de la zona aromática (7.40-6.00 ppm) del mismo, en el que es posible observar la correlación entre el protón metínico (=CH-) del fragmento alilo con los protones metilénicos (-CH₂-), resaltada en azul, y con los protones (=CH₂), resaltada en rojo, del mismo fragmento. Así mismo, en la expansión de la región aromática se puede apreciar, en verde, la correlación entre el protón 5'-H y 4'H del furano, y en marrón, la correlación entre el protón 5-H con el grupo de señales que corresponden a los protones 4-H y 6-H del anillo de benceno.

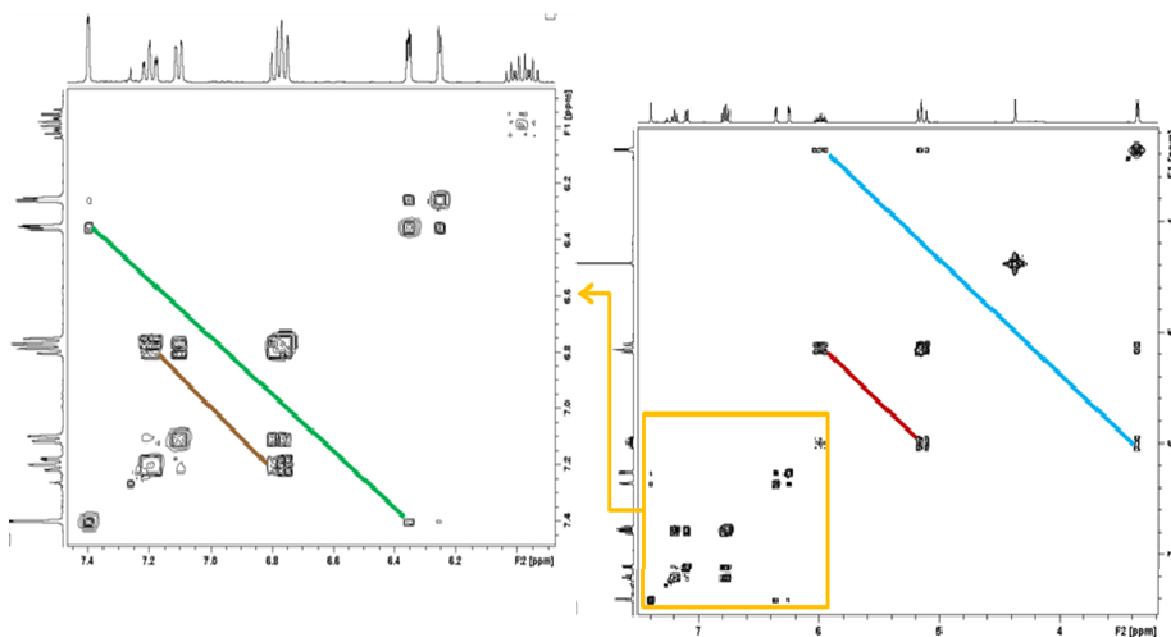


Figura 25. Espectro $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY de la 2-alil-*N*-furilmetilanilina **3d** y expansión de su zona aromática (7.40-6.00 ppm)

El análisis de los espectros de RMN ^{13}C , HMBC y HSQC permitió la asignación de los desplazamientos químicos de todos los carbonos (Tabla 12). Estos espectros reafirman la formación de los productos esperados, al registrar las señales de los carbonos del fragmento alílico, la señal del carbono metilénico que sirve de puente entre el nitrógeno y el anillo heterocíclico, seis señales pertenecientes a los carbonos del anillo de benceno y cuatro señales generadas por los carbonos aromáticos del anillo heterocíclico, que para el caso del espectro de RMN ^{13}C del derivado **3d**, están localizadas en 152.8 ppm (2'-C), 107.0 ppm (3'-C), 110.5 ppm (4'-C) y 142.0 (5'-C).

Tabla 11. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 2-alil-*N*-(heterarilmetil)anilinas **3a-v**

Desplazamientos Químicos (δ , ppm), Multiplicidades y Constantes de Acoplamiento (J , Hz) de los Protones														
Comp.	Protones alílicos				N-CH ₂ -	Protones del benceno				Protones heterocíclicos				Otros
	CH ₂ -	=CH ₂ (H- <i>trans</i>)	=CH ₂ (H- <i>cis</i>)	=CH-	-CH ₂ -	3-H	4-H	5-H	6-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	- CH ₃
3a	3.34 d 6.2	5.11 dq 17.1, 1.7	5.15 dq 10.2, 1.6	5.97 ddt 17.0, 10.2, 6.2	4.55 s	7.11 dd 7.3, 1.2	6.78 t 7.4	7.18 td 7.9, 1.6	6.76 d 8.0	—	7.04 dd 3.4, 1.0	7.00 dd 3.5, 3.5	7.24 dd 3.6, 1.3	—
3b	3.30 d 6.1	5.11 dq 17.1, 1.7	5.15 dq 10.0, 1.6	5.97 ddt 17.0, 10.0, 6.2	4.46 s	7.10 dd 7.3, 1.2	6.78 td 7.4, 1.8	7.19 td 7.8, 2.0	6.77 d 7.4	—	6.81 d 3.5	6.62 dd 3.3, 2.2	—	2.47 s
3c	3.33 d 6.2	5.11 dq 17.0, 1.7	5.14 dq 10.3, 1.7	5.97 ddt 17.0, 10.3, 6.7	4.43 s	7.12 dd 7.3, 1.0	6.80 t 7.4	7.22 td 7.8, 1.5	6.78 d 7.4	—	—	6.87 d 5.1	7.16 d 5.1	2.27 s
3d	3.35 d 6.2	5.12 dq 17.0, 1.7	5.16 dq 10.2, 1.7	5.99 ddt 17.0, 10.2, 6.2	4.37 s	7.11 dd 7.4, 1.2	6.79 td 7.4, 0.9	7.20 td 7.9, 1.5	6.76 d 7.3	—	6.26 dd 3.1, 0.7	6.35 dd 3.1, 3.1	7.40 dd 3.1, 0.7	—
3e	3.36 d 6.2	5.14 dq 17.0, 1.6	5.18 dq 10.6, 1.6	6.01 ddt 17.0, 10.6, 6.2	4.32 s	7.12 dd 7.3, 1.3	6.79 t 8.3	7.22 td 7.7, 1.3	6.78 d 8.3	—	6.15 d 3.0	5.95 d 2.9	—	2.33 s
3f	3.27 d 6.1	5.10 dq 17.0, 1.7	5.16 dq 10.1, 1.4	5.91 ddt 17.0, 10.1, 6.1	4.42 s	7.05 d 2.4	—	7.10 dd 8.6, 2.5	6.66 d 8.6	—	6.78 d 3.3	6.60 dd 3.3, 1.0	—	2.44 s
3g	3.27 d 6.0	5.09 dq 17.0, 2.0	5.15 dq 10.0, 2.0	5.91 ddt 17.0, 10.0, 6.0	4.37 s	7.05 d 2.4	—	7.13 dd 8.8, 2.4	6.63 d 8.4	—	—	6.85 d 4.8	7.15 d 4.4	2.24 s
3q	3.35 d 6.0	5.14 ddd 17.2, 3.3, 1.5	5.23 ddd 10.1, 3.1, 1.5	5.96 ddt 17.2, 10.1, 6.0	4.48 s	7.03 d 2.0	—	7.00 dd 8.6, 2.0	6.56 d 8.6	—	6.45 d 3.7	7.27 d 3.7	—	—
3r	3.34 d 6.1	5.10 dq 17.1, 1.7	5.15 dq 10.1, 1.5	5.96 ddt 17.1, 10.2, 6.1	4.47 s	7.10 dd 7.4, 1.2	6.80 t 6.9	7.17 td 7.9, 1.5	6.72 d 8.0	—	6.80 d 3.7	6.91 d 3.7	—	—

3s	3.37 d 6.0	5.12 dq 17.2, 1.8	5.18 dq 10.1, 1.6	5.98 ddt 17.0, 10.1, 6.9	4.48 s	7.10 dd 7.4, 1.2	6.79 td 7.4, 0.8	7.15 td 7.8, 1.5	6.61 d 8.0	—	6.44 d 3.7	7.25 d 3.6	—	—
3t	3.24 d 6.1	5.07 ddt 17.2, 3.3, 1.6	5.16 ddt 10.2, 3.1, 1.6	5.94 ddt 17.2, 10.2, 6.1	4.23 s	7.08 d 2.5	—	7.18 dd 8.6, 2.5	6.71 d 8.6	—	6.16 dd 3.4, 1.8	6.13 dd 3.4, 2.8	6.68 dd 2.8, 1.8	3.65 s

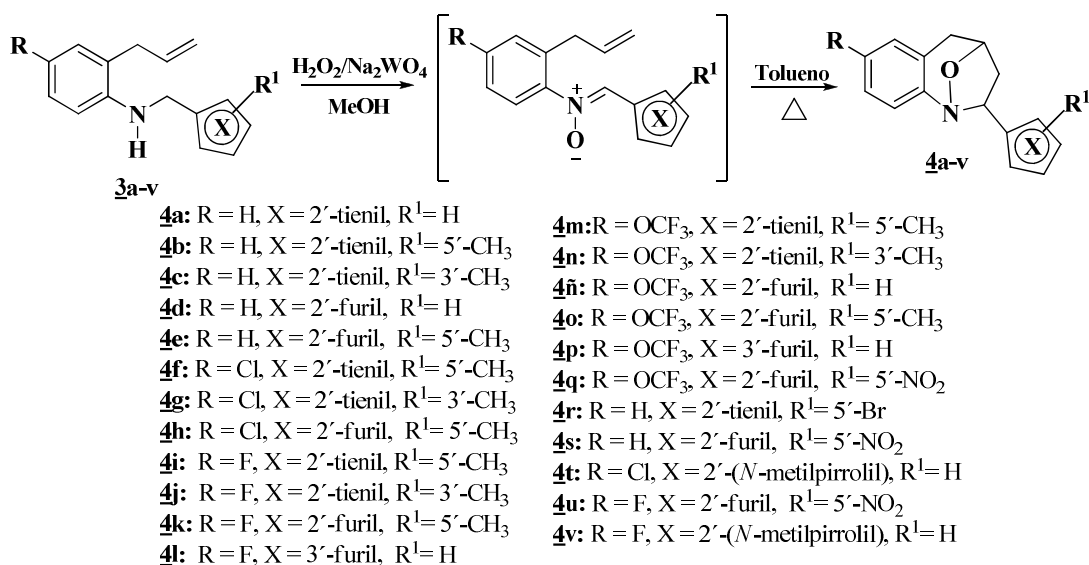
Tabla 12. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 2-alil-N-(heterarilmetil)anilinas $\underline{3}^{\text{a-v}}$

Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)																
Comp.	Carbonos Alílicos			Carbano Metilénico	Carbonos Benceno						Carbonos Heterocíclicos				Otros Carbonos	
	-CH ₂ -	=CH ₂	=CH-	N-CH ₂ -	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C	CH ₃	OCF ₃
$\underline{3}^{\text{a}}$	36.6	116.6	136.0	43.7	144.7	124.4	130.1	118.4	127.8	111.5	142.8	125.2	127.0	124.7	—	—
$\underline{3}^{\text{b}}$	36.5	116.5	135.9	43.9	145.6	124.4	130.0	118.4	127.8	111.5	139.7	125.2	124.9	140.9	15.5	—
$\underline{3}^{\text{c}}$	36.5	116.5	135.9	41.8	145.3	124.4	130.0	118.3	127.8	111.3	134.4	135.4	130.3	123.2	13.8	—
$\underline{3}^{\text{d}}$	36.5	116.5	136.0	41.7	145.7	124.3	130.0	118.2	127.8	111.3	152.8	107.0	110.5	142.0	—	—
$\underline{3}^{\text{e}}$	36.5	116.4	136.0	41.7	145.9	124.2	130.0	118.0	127.7	111.2	150.9	107.8	106.3	151.6	13.6	—
$\underline{3}^{\text{f}}$	35.9	117.1	134.8	43.9	144.1	126.2	129.6	123.2	127.2	112.5	139.4	125.3	124.8	140.5	15.3	—
$\underline{3}^{\text{g}}$	35.9	117.1	135.0	41.8	144.1	125.8	129.7	122.6	127.2	112.0	134.4	135.2	130.3	123.2	14.3	—
$\underline{3}^{\text{q}}$	36.6	117.8	135.1	41.8	143.8	126.0	120.8	141.7	123.8	111.4	156.9	110.8	113.0	152.2	—	121.0 q (255.7)
$\underline{3}^{\text{r}}$	36.6	116.7	136.0	44.0	145.2	124.8	130.3	118.9	127.8	111.4	141.6	125.5	129.7	111.2	—	—
$\underline{3}^{\text{s}}$	36.5	116.7	135.9	41.5	144.6	124.5	130.5	118.9	127.9	111.1	157.3	110.5	112.8	154.5	—	—
$\underline{3}^{\text{t}}$	36.3	117.3	135.4	40.9	144.9	126.1	129.9	122.7	127.7	112.0	128.0	109.0	107.3	123.3	34.2	—

6.3. OXIDACIÓN/CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR DE LAS 2-ALIL-N-(HETARILMETIL)ANILINAS **3a-v**. PREPARACIÓN DE LAS 1,4-EPOXI-2-*exo*-(HETARIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS **4a-v**

Las 1,4-epoxi-2-(hetaril)tetrahidro-1-benzoazepinas **4a-v** fueron los productos finales de dos reacciones clásicas ampliamente utilizadas en la síntesis orgánica, la oxidación de aminas secundarias y la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar. Como se mencionó anteriormente, la primera se utiliza para preparar nitronas, proceso que generalmente es catalizado con sales de tungsteno,^{81,82} y la segunda describe la cicloadición de dipolos, como las nitronas, con especies olefinicas que conduce a la generación de un anillo de isoxazolidina. Es por su gran versatilidad que esta última reacción ha sido empleada en la síntesis de numerosos compuestos biológicamente activos.⁹³⁻¹⁰⁵

Por sus características estructurales, es posible considerar a las 2-alil-N-(hetarilmetil)anilinas **3a-v** como los precursores estratégicos idóneos de las 1,4-epoxi-2-(hetaril)tetrahidro-1-benzoazepinas **4a-v**, ya que éstas poseen un grupo amino secundario fácilmente oxidable y, además, un fragmento olefínico que puede reaccionar con la nitrona previamente formada. Para llevar a cabo estos dos procesos, inicialmente las aminas **3a-v** se disolvieron en metanol y se hicieron reaccionar, durante 12-20 horas a temperatura ambiente, con peróxido de hidrógeno al 30% en presencia de tungstanato de sodio (10% molar) como catalizador. Después de verificarse por CCF el consumo total de las aminas, se eliminó el solvente y el catalizador, quedando una masa vítrea de color negro que no fue analizada espectroscópicamente, pero que suponemos corresponde a las nitronas de las aminas secundarias. A continuación, este residuo orgánico se disolvió en tolueno y se calentó a reflujo durante 6-8 horas, con el fin de inducir térmicamente la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona recién generada y el fragmento *orto*-alílico del anillo de benceno, que cumple la función de dipolarófilo (Esquema 28).



Esquema 28. Síntesis de las 1,4-epoxi-2-(hetaril)tetrahidro-1-benzoazepinas **4a-v**

Las 1,4-epoxi-2-(hetaril)tetrahidro-1-benzoazepinas **4a-p**, **4r**, **4t** y **4v** fueron purificadas por cromatografía en columna; **4b-k**, y **4m-v** son sustancias cristalinas de color blanco y amarillo, mientras que **4a** y **4l** resultaron ser aceites viscosos de color amarillo. Los cicloaductos isoxazolidínicos **4q**, **4s** y **4u** precipitaron en el medio de reacción como sólidos de color amarillo pálido, fueron aislados por filtración y posteriormente purificados por recristalización. Las 1,4-epoxi-2-(hetaril)tetrahidro-1-benzoazepinas **4a-s** y **4u** se obtuvieron con rendimientos bastante satisfactorios que oscilaron entre 73-56 %. Por el contrario, **4t** y **4v** se obtuvieron con rendimientos del 29 y el 11%, respectivamente.

Debido a que la formación de los 1,4-epoxi-cicloaductos tiene lugar en dos etapas diferentes, y teniendo en cuenta que la nitrona intermediaria ni se aísla ni se caracteriza, es difícil, por tanto, establecer cuál de las dos etapas es la responsable de los bajos rendimientos de **4t** y **4v**. Sin embargo, se podría pensar que durante la oxidación del grupo amino secundario por acción del peróxido de hidrógeno en presencia de Na₂WO₄, es probable que el anillo de pirrol también hubiera sufrido una

oxidación, ocasionando pérdida del producto de partida y, a su vez, generando diversos productos colaterales y de descomposición.

La caracterización estructural de los cicloaductos isoxazolidínicos **4a-v** se realizó empleando las técnicas convencionales, es decir espectroscopia de infrarrojo, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear unidimensional y bidimensional.

Los espectros de IR (anexos 4.1 y 4.2) constituyen la primera prueba que confirma la formación de **4a-v**, ya que revelan que tanto la banda de absorción del enlace N-H como las bandas de vibración de tensión del enlace C=C y flexión fuera del plano del enlace =C-H del fragmento alilo, desaparecieron. En cambio, se observan dos bandas de mediana intensidad, en 993-953 cm⁻¹ la vibración del enlace N-O, y en 1053-1013 cm⁻¹ la del enlace C-O, que indican que el átomo de oxígeno hace de puente entre el nitrógeno y un carbono, en una estructura cíclica. En la Tabla 13 se reportan los rendimientos, los puntos de fusión y las bandas de absorción características en los espectros de IR de los cicloaductos **4a-v**.

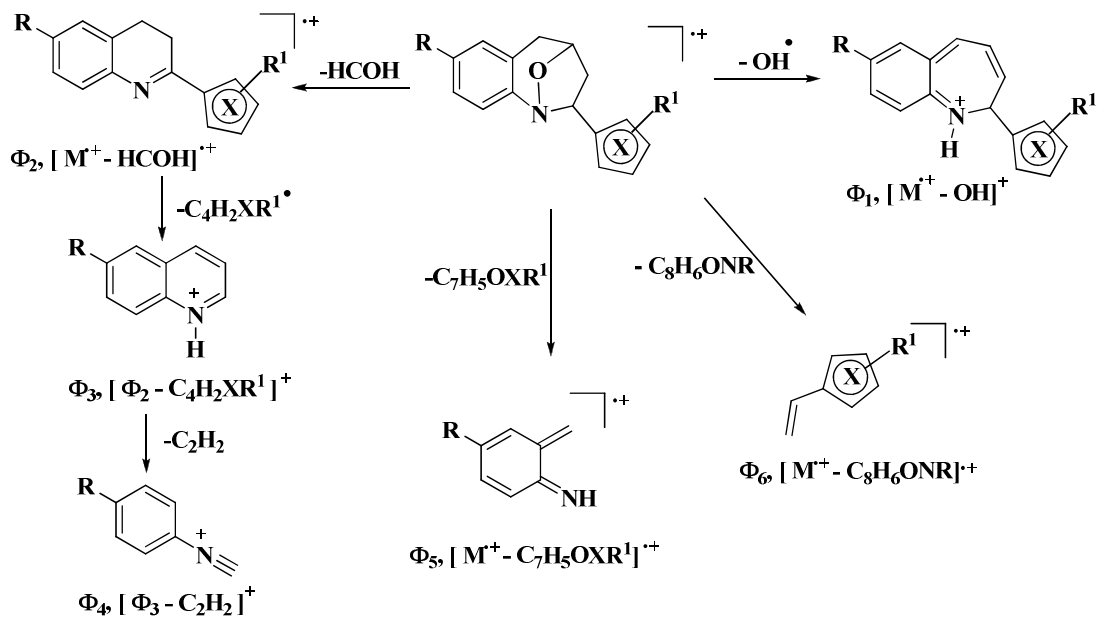
Tabla 13. Rendimientos, puntos de fusión y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 1,4-epoxi-2-*exo*-(hetaril)tetrahidro-1-benzoazepinas **4a-v**

Compuesto	Bandas de Absorción (cm ⁻¹)				Rendimientos %	P. F. (°C)
	Vib. T. C=C	Vib. T. C-N	Vib. T. C-O	Vib. T. N-O		
4a	1482	1235	1048	980	61	
4b	1484	1231	1053	990	61	85
4c	1480	1230	1050	977	58	54
4d	1480	1234	1015	980	59	86
4e	1480	1224	1019	953	61	102
4f	1472	1235	1049	971	63	106
4g	1473	1236	1050	973	73	125
4h	1471	1225	1013	971	67	113
4i	1485	1244	1043	978	64	103
4j	1484	1247	1036	977	66	126
4k	1484	1225	1024	955	60	102
4l	1486	1250	1024	985	61	
4m	1489	1266	1050	991	62	96

4n	1489	1277	1053	975	69	78
4ñ	1487	1270	1019	985	60	79
4o	1488	1269	1021	983	57	93
4p	1488	1243	1035	989	63	72
4q	1493	1241	1023	964	56	165
4r	1482	1235	1028	993	68	106
4s	1495	1247	1021	980	64	138
4t	1471	1239	1026	977	29	170
4u	1496	1250	1024	968	63	168
4v	1484	1244	1023	976	11	154

El análisis de los compuestos **4a-v** por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) reveló, en todos los casos, la presencia de un solo pico cromatográfico que sugiere la formación de un único estereoisómero, cuyos iones moleculares coinciden con el peso molecular de las fórmulas condensadas de los productos esperados.

La fragmentación característica de los iones moleculares de **4a-v** (anexos 4.3 y 4.4), involucra, en primera instancia, la pérdida de una molécula de formaldehído, lo que condiciona la formación de los cationes radicales 2-hetarildihidroquinolinio (\square_2); posteriormente, dichas especies pierden el fragmento hetarilo originando los iones quinolinio (\square_3), a partir de los cuales, por pérdida de una molécula de acetileno, se generan los iones fragmento con una relación masa-carga de m/z 104, 138, 122 y 188, según contenga el anillo de benceno en la posición C-7 un átomo de hidrógeno, cloro, flúor o el grupo trifluorometoxilo, respectivamente. Estos últimos iones fragmento corresponden a los iones picos de base en los cicloaductos **4a,c,d,j,l,n,ñ,p-s** y **4u**. Los iones moleculares también sufren una doble ruptura β al átomo de oxígeno de la isoxazolidina que conducen a la formación de los cationes radicales de tipo vinilhetarilio (\square_6), los cuales corresponden a los iones pico de base en los compuestos **4b,e-i,k,m,o,t** y **4v**. En la Tabla 14 se relacionan los iones más característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas, y en el Esquema 29 se propone el posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los cicloaductos **4a-v**.



Esquema 29. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 1,4-epoxi-2-*exo*-(hetaril)tetrahidro-1-benzazepinas **4a-v**

Tabla 14. Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 1,4-epoxi-2-*exo*-(hetaril)tetrahidro-1-benzazepinas **4a-v**

IONES (I, %)							
Comp.	M ⁺	φ ₁	φ ₂	φ ₃	φ ₄	φ ₅	φ ₆
4a	243 (41)	226 (29) M ⁺ - 17	213 (18) M ⁺ - 30	130 (12) φ ₂ - 83	104 (100) φ ₃ - 26	105 (53) M ⁺ - 138	110 (29) M ⁺ - 133
4b	257 (59)	240 (58) M ⁺ - 17	227 (12) M ⁺ - 30	130 (12) φ ₂ - 97	104 (78) φ ₃ - 26	105 (50) M ⁺ - 152	124 (100) M ⁺ - 133
4c	257 (39)	240 (30) M ⁺ - 17	227 (9) M ⁺ - 30	130 (18) φ ₂ - 97	104 (100) φ ₃ - 26	105 (67) M ⁺ - 152	124 (67) M ⁺ - 133
4d	227 (47)	210 (18) M ⁺ - 17	197 (18) M ⁺ - 30	130 (12) φ ₂ - 67	104 (100) φ ₃ - 26	105 (59) M ⁺ - 122	94 (29) M ⁺ - 133
4e	241 (36)	224 (24) M ⁺ - 17	211 (9) M ⁺ - 30	130 (12) φ ₂ - 81	104 (73) φ ₃ - 26	105 (42) M ⁺ - 136	108 (100) M ⁺ - 133
4f	291 (27) *	274 (21) M ⁺ - 17	261 (5) M ⁺ - 30	164 (6) φ ₂ - 97	138 (40) φ ₃ - 26	139 (34) M ⁺ - 152	124 (100) M ⁺ - 167
4g	291 (41) *	274 (22)	261 (7)	164 (10)	138 (87)	139 (68)	124 (100)

		M ⁺⁺ - 17	M ⁺⁺ - 30	φ ₂ - 97	φ ₃ - 26	M ⁺⁺ - 152	M ⁺⁺ - 167
4h	275 (18) *	258 (12) M ⁺⁺ - 17	245 (3) M ⁺⁺ - 30	164 (6) φ ₂ - 81	138 (33) φ ₃ - 26	139 (27) M ⁺⁺ - 136	108 (100) M ⁺⁺ - 167
4i	275 (52)	258 (36) M ⁺⁺ - 17	245 (12) M ⁺⁺ - 30	148 (12) φ ₂ - 97	122 (79) φ ₃ - 26	123 (82) M ⁺⁺ - 152	124 (100) M ⁺⁺ - 151
4j	275 (52)	258 (30) M ⁺⁺ - 17	245 (9) M ⁺⁺ - 30	148 (15) φ ₂ - 97	122 (100) φ ₃ - 26	123 (91) M ⁺⁺ - 152	124 (79) M ⁺⁺ - 151
4k	259 (33)	242 (18) M ⁺⁺ - 17	229 (6) M ⁺⁺ - 30	148 (9) φ ₂ - 81	122 (52) φ ₃ - 26	123 (27) M ⁺⁺ - 136	108 (100) M ⁺⁺ - 151
4l	245 (21)	228 (6) M ⁺⁺ - 17	215 (1) M ⁺⁺ - 30	148 (6) φ ₂ - 67	122 (100) φ ₃ - 26	123 (45) M ⁺⁺ - 122	94 (12) M ⁺⁺ - 151
4m	341 (21)	324 (18) M ⁺⁺ - 17	311 (3) M ⁺⁺ - 30	214 (6) φ ₂ - 97	188 (61) φ ₃ - 26	189 (39) M ⁺⁺ - 152	124 (100) M ⁺⁺ - 217
4n	341 (30)	324 (21) M ⁺⁺ - 17	311 (6) M ⁺⁺ - 30	214 (9) φ ₂ - 97	188 (100) φ ₃ - 26	189 (67) M ⁺⁺ - 152	124 (70) M ⁺⁺ - 217
4ñ	311 (21)	294 (6) M ⁺⁺ - 17	281 (6) M ⁺⁺ - 30	214 (6) φ ₂ - 67	188 (100) φ ₃ - 26	189 (55) M ⁺⁺ - 122	94 (33) M ⁺⁺ - 217
4o	325 (18)	308 (12) M ⁺⁺ - 17	295 (3) M ⁺⁺ - 30	214 (6) φ ₂ - 81	188 (45) φ ₃ - 26	189 (27) M ⁺⁺ - 136	108 (100) M ⁺⁺ - 217
4p	311 (20)	294 (6) M ⁺⁺ - 17	281 (1) M ⁺⁺ - 30	214 (3) φ ₂ - 67	188 (100) φ ₃ - 26	189 (52) M ⁺⁺ - 122	94 (12) M ⁺⁺ - 217
4q	356 (9)	339 (1) M ⁺⁺ - 17	326 (1) M ⁺⁺ - 30	214 (12) φ ₂ - 112	188 (100) φ ₃ - 26	189 (70) M ⁺⁺ - 167	—
4r	321 (15) †	304 (12) M ⁺⁺ - 17	291 (6) M ⁺⁺ - 30	130 (12) φ ₂ - 161	104 (100) φ ₃ - 26	105 (70) M ⁺⁺ - 216	188 (30) M ⁺⁺ - 133
4s	272 (30)	255 (3) M ⁺⁺ - 17	242 (3) M ⁺⁺ - 30	130 (10) φ ₂ - 112	104 (100) φ ₃ - 26	105 (67) M ⁺⁺ - 167	—
4t	274 (24) *	257 (15) M ⁺⁺ - 17	244 (1) M ⁺⁺ - 30	164 (3) φ ₂ - 80	138 (12) φ ₃ - 26	139 (6) M ⁺⁺ - 135	107 (100) M ⁺⁺ - 167
4u	290 (15)	273 (1) M ⁺⁺ - 17	260 (1) M ⁺⁺ - 30	148 (6) φ ₂ - 112	122 (100) φ ₃ - 26	123 (67) M ⁺⁺ - 167	—
4v	258 (30)	241 (18) M ⁺⁺ - 17	228 (1) M ⁺⁺ - 30	148 (9) φ ₂ - 80	122 (15) φ ₃ - 26	123 (9) M ⁺⁺ - 135	107 (100) M ⁺⁺ - 151

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

La interpretación de los espectros de RMN ¹H (figura 26 y 27), RMN ¹³C, ¹H,¹H-COSY (anexos 4.5 y figura 28), HMBC, HSQC (anexos 4.6 y 4.7) y NOESY (figura 29 y anexo 4.8), además de corroborar la información obtenida de los análisis de GC-MS, en cuanto a la formación de un único estereoisómero de los dos posibles (*endo/exo*) que se pueden formar durante la cicloadición 1,3-dipolar, confirman, de manera inequívoca, las estructuras de los cicloaductos esperados y, más importante aún, permiten establecer la estereoquímica del isómero formado, ratificando así el alto grado de estereoselectividad que caracteriza a dicho proceso.

Antes de analizar la estereoquímica de los productos aislados, se asignaron los desplazamientos químicos de todos los protones y carbonos que constituyen las moléculas de **4a-v** (Tablas 15 y 16). Con el objetivo de visualizar mejor los desplazamientos químicos de todos los protones y sus multiplicidades, así como la influencia que ejerce la funcionalización de los sistemas heterocíclicos conectados al carbono C-2 del núcleo azepínico sobre los desplazamientos químicos de los protones 2-H y 3-H, se tomaron como modelos representativos los espectros de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)tetrahidro-1-benzoazepina **4f** y la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)tetrahidro-1-benzoazepina **4h**, los cuales se reproducen en las Figuras 26 y 27, respectivamente.

En la figura 26 se puede apreciar claramente que las características más relevantes de los espectros de RMN ^1H , son la ausencia de las señales de los protones del fragmento alilo presentes en los espectros de las aminas secundarias precursoras, y la aparición a campo alto e intermedio de 6 tipos de señales que integran para 6 protones alifáticos, todos ellos pertenecientes a los carbonos del anillo tetrahidroazepínico.

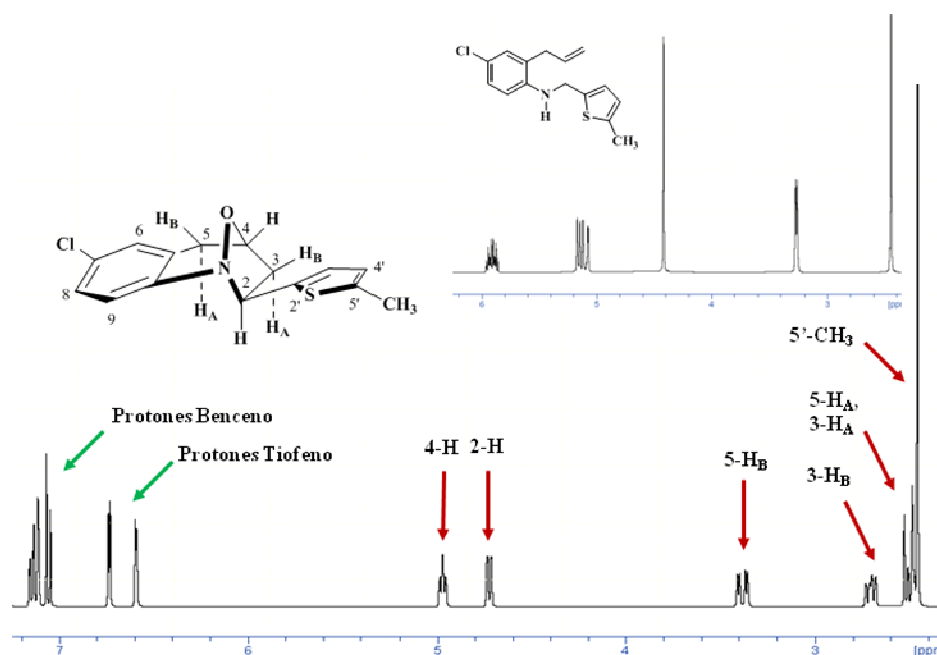


Figura 26. Espectro de RMN ^1H de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)tetrahidro-1-benzoazepina **4f**

De esos protones, el designado como 3-H_A es el que resuena a campo más alto y lo hace en forma de doblete de doblete de doblete (ddd) centrado en 2.48 ppm, con constantes de acoplamiento de 12.7, 8.2 y 2.0 Hz que caracterizan al acoplamiento geminal y a los acoplamientos vecinales axial-axial con el protón 2-H y axial-pseudoecuatorial con el protón 4-H, respectivamente. El protón designado como 5-H_A resuena en la misma región en forma de doblete centrado en 2.50 ppm, con una constante de acoplamiento geminal de 16.9 Hz; la ausencia de una constante de acoplamiento con el protón vecinal 4-H, se puede explicar por la relación directa que existe entre el valor de las constantes de acoplamiento y la magnitud del ángulo diedro entre dos protones, conocida como ecuación de Karplus.¹¹³ El hecho de que no exista interacción entre estos dos protones indica que la constante de acoplamiento entre ellos debe ser cercana a cero y, por lo tanto, el ángulo diedro que forman debe ser cercano a los 90°, para lo cual el protón 5-H_A debe estar en una disposición axial y el protón 4-H en una disposición pseudoecuatorial. La señal del protón 3-H_B se registra como un doblete de doblete de doblete de doblete (dddd) centrado en 2.70, con constantes de acoplamiento de 12.6, 7.8, 2.1, y 1.2 Hz que corresponden al acoplamiento geminal, a los acoplamientos vecinales ecuatorial-pseudoecuatorial con el protón 4-H y ecuatorial-axial con el protón 2-H, así como un pequeño acoplamiento tipo W con el protón 5-H_B, respectivamente. Este último protón resuena como un doblete de doblete (dd) centrado en 3.38 ppm, con constantes de acoplamiento geminal de 16.9 Hz ($^2J_{5-H_A, 5-H_B}$) y vecinal de 5.1 Hz ($^3J_{5-H_B, 4-H}$). En la parte intermedia del espectro se observa otro doblete de doblete (dd) centrado en 4.72 ppm, con constantes de acoplamiento vecinales de 8.2 Hz ($^3J_{2-H, 3-H_A}$) y 2.0 Hz ($^3J_{2-H, 3-H_B}$), asignado al protón metínico 2-H; desplazada un poco hacia campo más bajo, en 4.97 ppm, se observa otra señal con forma de doblete de doblete de doblete (ddd), asignada al segundo protón metínico 4-H. Adicionalmente se observa que los protones del grupo metilo 5'-CH₃ resuenan como un singulete en 2.46 ppm.

En la región aromática del espectro se registran señales que integran para 5 protones. Su análisis indica que el doblete de doblete (dd) centrado en 6.59 ppm es generado

por el protón 4'-H, y que el doblete centrado en 6.73 ppm pertenece al protón 3'-H del tiofeno. Asimismo, el doblete de doblete (dd) centrado en 7.14 ppm fue asignado al protón 8-H, mientras que los dobletes centrados en 7.11 y 7.06 ppm fueron asignados como pertenecientes a los protones 6-H y 9-H, respectivamente.

Ahora bien, en el espectro de RMN ^1H de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)-tetrahydro-1-benzoazepina **4h** (Figura 27), es posible apreciar un ligero desplazamiento hacia campo más alto de las señales de los protones 2-H y 3-H_A que permite una completa resolución de todos los protones del anillo azepínico, a diferencia de lo observado en el espectro de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)tetrahydro-1-benzoazepina **4f**, donde las señales de los protones 3-H_A y 5-H_A se solapan parcialmente. El ligero desplazamiento hacia campo más alto de las señales de los protones 2-H y 3-H_A, en este caso, es debido a la presencia del anillo de furano, el cual, por acción de la corriente anular diamagnética, ejerce un menor efecto anisotrópico de desprotección que en el caso del tiofeno; la disminución del efecto anisotrópico de desprotección es debida al menor carácter aromático que presenta este sistema. Así mismo, y por la misma razón, las señales de los protones 3'-H y 4'-H también se encuentran desplazadas hacia campo más alto.

La formación de los cicloaductos isoxazolidínicos quedó plenamente confirmada con la interpretación de los espectros de RMN ^{13}C , HMBC y HSQC, que permitió la asignación inequívoca de los desplazamientos químicos de todos los carbonos (Tabla 16). En el espectro de RMN ^{13}C del cicloaducto modelo **4f** se registran las señales de los 4 carbonos alifáticos del anillo tetrahydroazepínico, localizadas en 71.9 ppm (2-C), 41.9 ppm (3-C), 74.4 ppm (4-C) y 34.5 ppm (5-C). También se observan las cuatro señales generadas por los carbonos del anillo de tiofeno, así como las 6 señales de los carbonos del anillo de benceno.

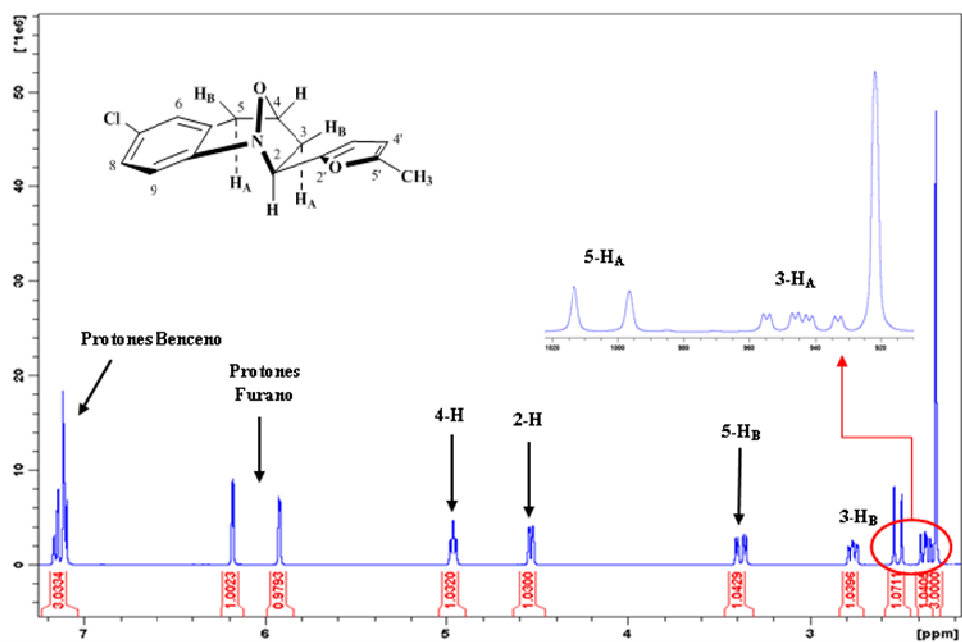


Figura 27. Espectro de RMN ^1H de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)tetrahidro-1-benzoazepina **4h**

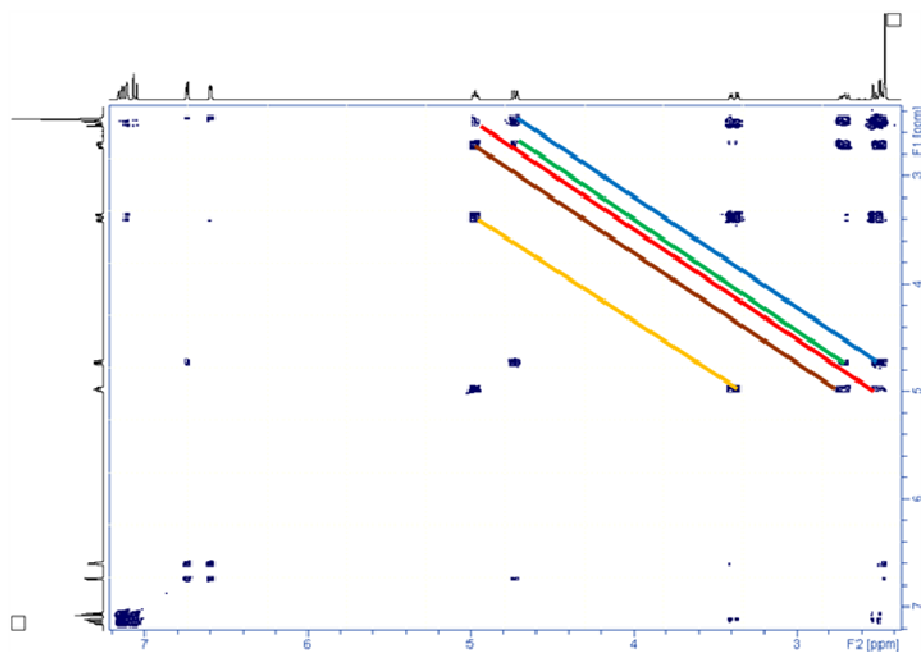


Figura 28. Espectro $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)tetrahidro-1-benzoazepina **4f**

Para confirmar la estereoquímica de los cicloaductos aislados fue necesario recurrir al experimento NOESY. En todos los casos, se logró determinar que el cicloaducto generado y aislado correspondía al estereoisómero *exo*, que al mismo tiempo es el estereoisómero termodinámicamente más estable, cuya formación pudo haberse favorecido por el menor impedimento estérico que presentaba el estado de transición que lo originó. En ningún caso se detectó la formación del estereoisómero *endo*.

En la figura 29 se reproduce el espectro NOESY de **4f**, en el que se puede observar que no existe ninguna interacción espacial entre los protones metínicos 4-H y 2-H, lo cual constituye una prueba casi irrefutable de que los dos protones están ubicados en lados opuestos del plano del anillo isoxazolidínico, confirmando así la estereoquímica *exo*; estereoquímica que queda ratificada por la interacción espacial entre el protón 2-H y el protón aromático 9-H (cuadrado verde), que difícilmente tendría lugar en el estereoisómero *endo*. Así las cosas, en el cicloaducto isoxazolidínico la disposición del protón 4-H es pseudoecuatorial, en oposición a la disposición axial del protón 2-H; en consecuencia, la disposición del sustituyente 2-tienilo es ecuatorial.

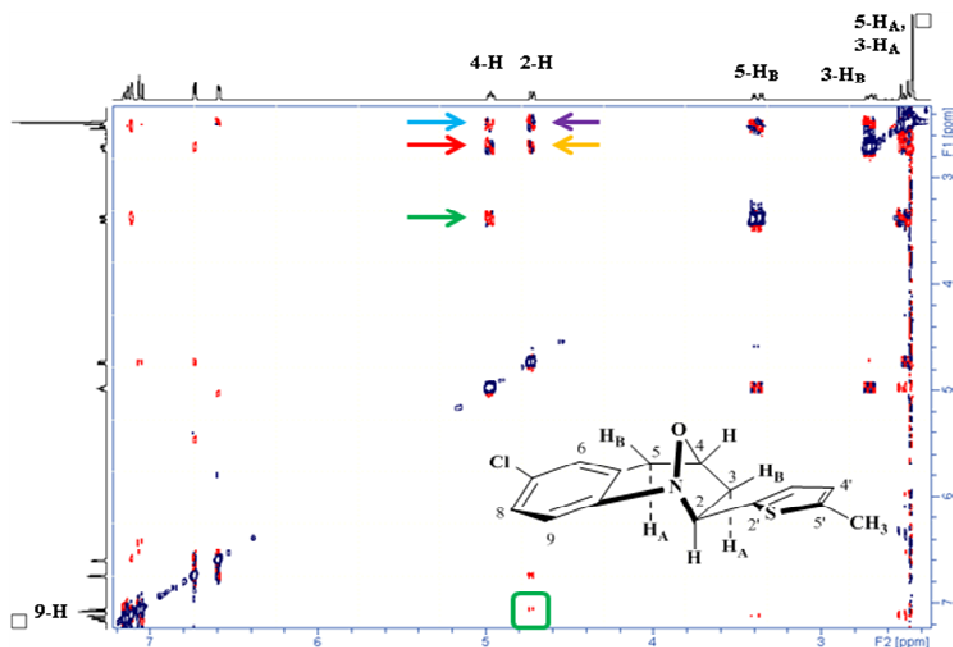


Figura 29. Espectro NOESY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)tetrahydro-1-benzazepina **4f**

En el espectro NOESY también se puede apreciar la magnitud de las interacciones espaciales que presenta el protón 2-H con los protones 3-H_A y 3-H_B, la intensidad de estas interacciones indica la proximidad entre ellos y, por lo tanto, la mutua disposición espacial. Se observa claramente que la interacción es más intensa con el protón 3-H_A (flecha morada) que con 3-H_B (flecha amarilla), lo cual indica que 2-H y 3-H_A se encuentran en el mismo plano del anillo, es decir, 3-H_A tiene una disposición axial, mientras que su protón geminal 3-H_B tiene una orientación ecuatorial, contraria a la del protón 2-H. También es posible apreciar la magnitud de las interacciones entre el protón 4-H y los protones 3-H_A (flecha azul), 3H_B (flecha roja) y 5H_B (flecha verde), las cuales indican que estos protones poseen una disposición axial, ecuatorial y pseudoecuatorial, respectivamente.

La resolución perfecta ($R = 4.2$) del cicloaducto **4f** por rayos X (Figura 30), empleando la técnica del monocristal, permitió la elucidación de su estructura molecular tridimensional al definir las orientaciones espaciales precisas de todos los átomos que constituyen la molécula, y corroboró su estereoquímica *exo*.

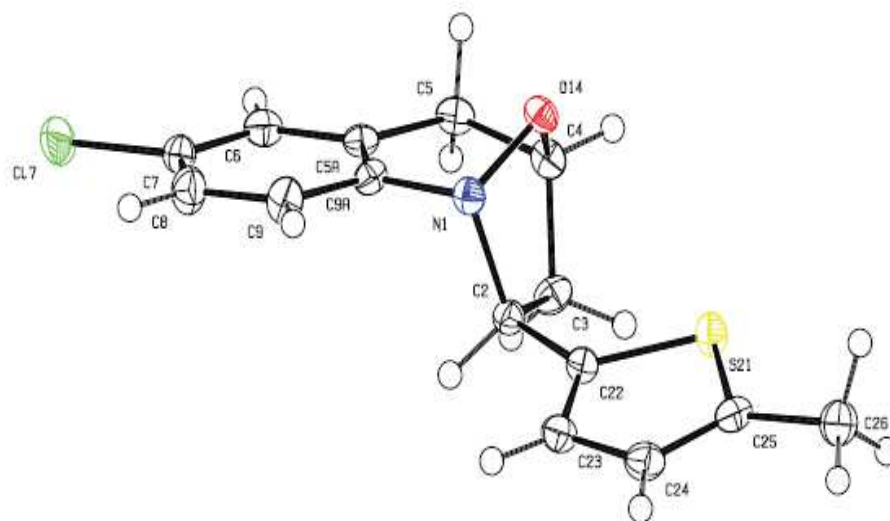


Figura 30. Estructura molecular resuelta por rayos X de monocristal de la *exo*-7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)tetrahidro-1-benzoazepina **4f**

Como resultado del anterior análisis, es posible afirmar que la cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de las nitronas, derivadas de la oxidación de las 2-alil-*N*-(heterilmetil)anilinas **3a-v**, transcurre con un alto grado de estereoselectividad, originando los correspondientes cicloaductos *exo*.

Tabla 15. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 1,4-epoxi-2-*exo*-(hetaril)tetrahydro-1-benzazepinas **4a-v**

Desplazamientos Químicos de los Protones (δ , ppm)															
Comp.	Protones Azepínicos						Protones del Benceno				Protones Heterocíclicos				Otros Protones
	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	6-H	7-H	8-H	9-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	-CH ₃
4a	4.86 dd 8.2, 2.2	2.56 ddd 12.6, 8.4,2.0	2.72 dddd 12.6, 7.9, 2.3, 1.2	5.01 ddd 7.7, 5.3, 2.0	2.55 d 16.7	3.42 dd 16.5, 5.2	7.15 dd 6.9, 2.0	7.17 td 7.4, 2.1	7.15 td 6.8, 2.0	7.14 dd 7.0, 1.7	—	6.97 dd 4.8, 1.4	6.96 dd 4.8, 4.7	7.24 dd 4.8, 1.5	—
4b	4.78 dd 7.8, 1.3	2.51 ddd 12.6, 8.3,2.0	2.70 dddd 12.6, 7.7, 2.0, 1.0	4.99 ddd 7.1, 5.7, 1.7	2.53 d 16.6	3.41 dd 16.5, 5.2	7.13 dd 6.3, 1.4	7.16 td 7.1, 2.0	7.14 td 8.4, 1.4	7.11 dd 8.6, 2.0	—	6.75 d 3.4	6.60 dd 3.3, 0.8	—	2.50 s
4c	4.90 dd 8.2, 2.6	2.58 ddd 11.1, 8.2,2.3	2.65 dddd 11.1, 7.6, 2.5, 1.1	5.04 ddd 7.5, 5.4, 2.1	2.55 d 16.7	3.44 dd 16.5, 5.3	7.13 dd 6.8, 2.3	7.20 td 6.9, 2.2	7.19 td 6.9, 2.2	7.13 dd 6.8, 2.3	—	—	6.80 d 5.1	7.14 d 4.9	2.24 s
4d	4.65 dd 8.6, 2.4	2.42 ddd 12.7, 8.7,1.9	2.79 dddd 12.7, 7.9, 2.6, 1.1	4.99 ddd 7.8, 5.8, 1.7	2.55 d 16.7	3.42 dd 16.5, 5.3	7.16 dd 5.3, 2.1	7.19 td 6.0, 2.0	7.18 td 5.7, 2.0	7.14 dd 6.1, 2.3	—	6.34 d 3.3	6.36 dd 3.3, 3.2	7.40 dd 2.3, 0.7	—
4e	4.59 dd 8.7, 2.3	2.39 ddd 12.6, 8.7,1.6	2.76 dddd 12.6, 7.8, 2.5, 1.0	4.98 ddd 7.8, 5.3, 1.6	2.54 d 16.6	3.41 dd 16.6, 5.3	7.16-7.10 m				—	6.20 d 3.0	5.93 dd 3.0, 0.9	—	2.31 s
4f	4.72 dd 8.2, 2.0	2.48 ddd 12.6, 8.2,2.0	2.70 dddd 12.6, 7.8, 2.1, 1.2	4.97 ddd 7.4, 5.4, 1.9	2.50 d 16.9	3.38 dd 16.6, 5.1	7.11 d 2.2	—	7.14 dd 8.3, 2.2	7.06 d 8.4	—	6.73 d 3.4	6.59 dd 3.4, 1.1	—	2.46 s

4g	4.80 dd 8.4, 2.4	2.55 ddd 12.8, 8.3,2.0	2.60 dddd 12.8, 7.6, 2.4, 1.6	5.00 ddd 7.6, 5.6, 2.0	2.52 d 16.8	3.40 dd 16.8, 5.2	7.13 d 2.4	—	7.16 dd 8.4, 2.4	7.06 d 8.4	—	—	6.80 d 5.2	7.14 d 5.2	2.23 s
4h	4.54 dd 8.6, 2.3	2.36 ddd 12.8, 8.6,1.8	2.76 dddd 12.8, 7.8, 2.5, 1.2	4.96 ddd 7.4, 5.8, 1.6	2.51 d 16.8	3.38 dd 16.8, 5.2	7.11 d 1.6	—	7.15 dd 8.6, 2.2	7.10 d 8.3	—	6.18 d 3.0	5.93 dd 3.1, 1.0	—	2.30 s
4i	4.72 dd 8.3, 2.0	2.48 ddd 12.6, 8.3,1.6	2.70 dddd 12.6, 7.6, 2.0, 1.2	4.96 ddd 7.6, 5.3, 1.6	2.52 d 16.6	3.39 dd 16.6, 5.3	6.82 dd 8.9, 2.8	—	6.87 td 8.6, 2.8	7.08 dd 8.6, 5.3	—	6.74 d 3.4	6.60 dd 3.4, 0.8	—	2.46 d 0.8
4j	4.84 dd 8.1, 2.6	2.58 ddd 12.5, 8.1,1.8	2.65 dddd 12.5, 7.2, 2.6, 1.2	5.00 ddd 7.2, 5.4, 1.8	2.54 d 17.0	3.40 dd 17.0, 5.4	6.84 dd 8.7, 2.8	—	6.88 td 8.6, 2.8	7.04 dd 8.6, 5.2	—	—	6.80 d 5.1	7.14 d 5.1	2.24 s
4k	4.52 dd 8.6, 2.6	2.37 ddd 12.8, 8.6,1.9	2.76 dddd 12.8, 7.6, 2.6, 1.3	4.95 ddd 7.5, 5.4, 1.8	2.52 d 16.8	3.38 dd 16.8, 5.4	6.82 dd 8.8, 2.8	—	6.87 td 8.6, 2.8	7.13 dd 8.6, 5.3	—	6.18 d 3.1	5.92 dd 3.1, 0.8	—	2.30 d 0.8
4l	4.48 dd 8.2, 2.4	2.43 ddd 12.5, 8.3,2.1	2.54 dddd 12.4, 8.0, 2.4, 1.2	4.93 ddd 6.8, 5.2, 1.2	2.51 d 16.6	3.38 dd 16.8, 5.3	6.82 dd 8.8, 2.6	—	6.86 td 8.4, 2.8	7.05 dd 8.6, 5.3	7.44 dt 1.5, 0.8	—	6.47 dd 1.6, 0.6	7.39 t 1.7	—
4m	4.75 dd 8.3, 1.8	2.51 ddd 12.8, 8.4,2.0	2.72 dddd 12.6, 7.7, 2.1, 1.2	4.98 ddd 7.5, 5.3, 1.9	2.54 d 16.8	3.41 dd 16.8, 5.2	6.99 d 2.4	—	7.04 dd 8.7, 2.4	7.24 d 8.6	—	6.75 d 3.4	6.60 dd 3.4, 1.1	—	2.47 d 0.9
4n	4.87 dd 8.2, 2.5	2.59 ddd 12.8, 8.4,2.0	2.67 dddd 12.7, 7.6, 2.6, 1.2	5.02 ddd 7.5, 5.4, 2.0	2.56 d 16.1	3.43 dd 16.8, 5.0	7.01 d 1.7	—	7.05 dd 8.7, 1.7	7.14 d 8.5	—	—	6.81 d 5.2	7.14 d 5.1	2.24 s
4ñ	4.62 dd 8.7, 2.4	2.42 ddd 12.8, 8.7,1.8	2.81 dddd 12.8, 8.1, 2.6, 1.0	4.99 td 5.6, 1.2	2.56 d 16.8	3.42 dd 17.0, 5.4	6.99 d 1.8	—	7.04 dd 8.6, 1.8	7.17 d 8.6	—	6.33 d 3.2	6.36 dd 3.2, 1.9	7.40 d 1.0	—
4o	4.56 dd 8.6, 2.4	2.38 ddd 12.9, 8.6,1.8	2.77 dddd 12.9, 7.9, 2.4, 1.2	4.97 ddd 7.9, 5.3, 1.8	2.54 d 16.8	3.40 dd 16.8, 5.3	6.98 d 2.1	—	7.04 dd 8.6, 2.1	7.18 d 8.6	—	6.19 d 3.1	5.93 d 3.1	—	2.31 s

4p	4.52 dd 8.2, 2.4	2.44 ddd 12.6, 8.3,2.1	2.55 dddd 12.6, 8.0, 2.4, 1.2	4.95 ddd 7.6, 5.4, 2.1	2.54 d 16.8	3.40 dd 16.6, 5.1	6.99 d 1.7	—	7.03 dd 8.6, 1.7	7.11 d 8.6	7.45 dt 1.6, 0.9	—	6.48 dd 1.8, 0.6	7.40 t 1.7	—
4q	4.66 dd 8.6, 2.2	2.52 ddd 12.9, 8.7,1.9	2.85 dddd 13.2, 7.8, 2.4, 1.2	4.99 ddd 7.8, 5.7, 2.0	2.60 d 16.8	3.43 dd 16.9, 5.4	7.02 d 1.7	—	7.06 dd 8.9, 1.7	7.15 d 8.6	—	6.69 dd 3.7, 0.9	7.31 d 3.7	—	—
4r	4.75 dt 8.1, 1.9	2.52 ddd 12.6, 8.1,2.0	2.66 dddd 12.6, 7.6, 2.0, 1.0	4.98 ddd 7.6, 5.5, 1.9	2.53 d 16.2	3.42 dd 16.6, 5.2	7.12 dd 6.5, 1.9	7.16 td 5.9, 2.3	7.15 td 5.9, 1.8	7.10 dd 7.4, 1.9	—	6.69 dd 3.7, 0.8	6.89 d 3.7	—	—
4t	4.60 dd 8.5, 2.1	2.38 ddd 12.9, 8.5,2.0	2.86 dddd 12.9, 7.3, 2.1, 1.2	4.99 ddd 7.3, 5.3, 2.0	2.53 d 16.6	3.38 dd 16.6, 5.3	7.13 d 2.2	—	7.16 dd 8.3, 2.2	7.07 d 8.3	—	6.13 dd 3.2, 1.6	6.08 t 3.2	6.64 dd 3.2, 1.6	3.80 s
4u	4.63 dd 8.6, 2.3	2.51 ddd 12.9, 8.6,1.9	2.82 dddd 12.9, 7.9, 2.3, 1.1	4.96 ddd 7.9, 5.4, 1.9	2.57 d 16.9	3.40 dd 16.9, 5.4	6.85 dd 8.9, 2.8	—	6.89 td 8.6, 2.8	7.09 dd 8.6, 5.2	—	6.69 dd 3.7, 0.8	7.31 d 3.7	—	—

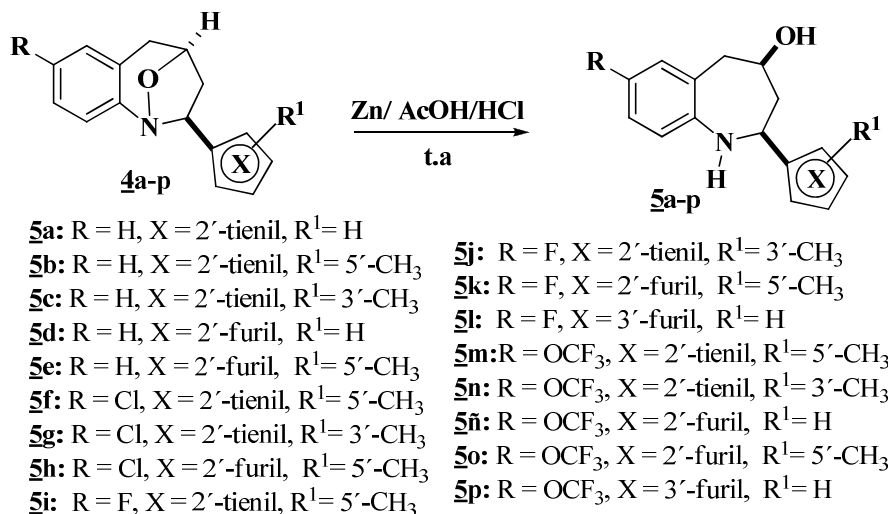
Tabla 16. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 1,4-epoxi-2-*exo*-(hetaril)tetrahidro-1-benzoazepinas **4a-v**

Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)																
Comp.	Carbonos azepínicos				Carbonos del benceno						Carbonos Heterocíclicos				Otros carbonos	
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C	CH ₃	OCF ₃
4a	71.3	41.9	74.5	34.2	124.5	129.3	126.0	126.2	121.6	149.1	146.9	123.4	125.7	124.3	—	—
4b	71.6	41.5	74.5	34.2	124.5	129.3	125.7	126.2	121.6	149.1	144.3	123.3	123.9	138.9	14.8	—
4c	70.4	42.5	75.2	34.7	125.2	130.0	126.3	126.8	122.1	149.9	140.4	132.9	129.8	123.2	14.3	—
4d	69.7	38.7	74.9	34.7	125.3	129.9	126.3	126.8	122.2	149.9	155.3	106.6	110.5	143.1	—	—
4e	69.8	38.5	74.9	34.7	125.3	129.9	126.3	126.8	122.3	150.1	153.4	107.5	106.4	151.9	13.8	—
4f	71.9	41.9	74.4	34.5	127.0	127.6	131.3	126.8	123.5	148.1	144.3	123.8	124.4	139.5	15.2	—
4g	70.4	42.5	74.6	34.6	127.1	129.8	131.5	126.9	123.5	148.6	140.2	132.8	129.8	123.2	14.2	—
4h	69.8	38.5	74.4	34.6	127.3	129.8	131.5	127.0	123.7	148.6	153.0	107.7	106.4	152.1	13.8	—

4i	72.0	42.0	74.4	34.9	127.2 d 8.3	116.2 d 22.4	160.7 d 244.3	113.6 d 22.6	123.7 d 8.5	145.6 d 2.7	144.6	123.8	124.5	139.0	15.4	—
4j	70.3	42.4	74.5	34.8	127.2 d 8.2	116.3 d 22.4	160.7 d 244.4	113.6 d 22.6	123.6 d 8.5	145.8 d 2.7	140.3	132.7	129.7	123.1	14.2	—
4k	69.6	38.4	74.2	34.7	127.3 d 8.2	116.2 d 22.5	160.7 d 244.3	113.6 d 22.6	123.7 d 8.5	145.9 d 2.6	153.1	107.5	106.3	151.9	13.7	—
4l	68.3	41.1	74.2	34.9	127.2 d 8.2	116.2 d 22.4	160.6 d 244.2	113.5 d 22.5	123.6 d 8.5	146.0 d 2.6	139.1	128.2	109.6	143.4	—	—
4m	72.0	42.1	74.4	34.7	127.1	122.3	147.0	119.5	123.6	148.2	144.4	123.9	124.5	139.6	15.3	120.5 q 257.0
4n	70.2	42.4	74.4	34.7	127.1	122.4	146.0	119.5	123.2	148.4	143.0	132.9	129.7	123.4	14.2	120.5 q 257.0
4ñ	69.5	38.6	74.3	34.6	127.2	122.3	147.0	119.5	123.5	148.4	154.8	105.7	110.4	142.2	—	120.5 q 257.1
4o	69.5	38.4	74.2	34.6	127.2	122.3	146.0	119.5	123.6	148.5	152.9	107.6	106.3	152.0	13.7 s	120.5 q 256.9
4p	68.2	41.2	74.2	34.8	127.1	122.3	145.9	119.4	123.4	142.6	139.2	128.1	109.5	143.4	—	120.5 q 257.0
4q	69.2	38.9	74.4	34.5	127.0	122.4	147.4	119.8	123.5	147.2	158.7	110.0	112.9	151.5	—	120.4 q 257.4
4r	72.1	42.1	75.2	34.7	125.1	130.0	126.5	126.9	122.2	149.3	149.3	124.1	129.3	111.9	—	—
4t	68.9	38.8	74.7	35.2	128.0	130.3	131.7	127.1	123.7	149.1	151.1	108.2	107.0	123.4	34.9	—
4u	69.2	38.9	74.4	34.6	127.1 d 8.3	116.4 d 22.7	161.0 d 245.5	113.9 d 22.7	123.7 d 8.6	144.7 d 2.8	159.0	109.9	112.9	151.5	—	—

6.4. APERTURA REDUCTIVA DE LAS 1,4-EPOXI-2-*exo*-(HETARIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 4a-p. PREPARACIÓN DE LAS *cis*-2-(HETARIL)-4-HIDROXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 5a-p

Las *cis*-2-(hetaril)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas 5a-p fueron los productos de la apertura reductiva del enlace N-O de las 1,4-epoxi-2-*exo*-(hetaril)-tetrahidro-1-benzoazepinas 4a-p, apertura que tuvo lugar cuando los cicloaductos, disueltos en metanol, se trataron con una mezcla de ácido acético y ácido clorhídrico en la presencia de zinc en polvo a temperatura ambiente (Esquema 30). Después de 1-2 horas de agitación y del respectivo tratamiento básico de la masa de reacción, el residuo orgánico remanente se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose 5a,b y 5ñ como sólidos blancos o amarillo pálido, y 5c-n,o,p como sustancias vítreas de color amarillo; sus rendimientos oscilaron entre 93 y 79%.



Esquema 30. Síntesis de las *cis*-2-(hetaril)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas 5a-p

El primer indicio de que la escisión del enlace N-O ocurrió, se encuentra en los espectros de IR (anexos 5.1 y 5.2), que revelan la presencia de una banda de absorción ancha localizada en la región de 3366-3301 cm⁻¹, y que corresponde al solapamiento de las bandas de vibración de tensión de los enlaces O-H y N-H. En los

espectros también se aprecian las bandas de vibración de los enlaces C-N y C-O, en 1254-1244 cm^{-1} y 1032-1012 cm^{-1} , respectivamente. En la Tabla 17 se relacionan las principales bandas de absorción presentes en los espectros de IR de los nuevos amino-alcoholes **5a-p**, y sus rendimientos.

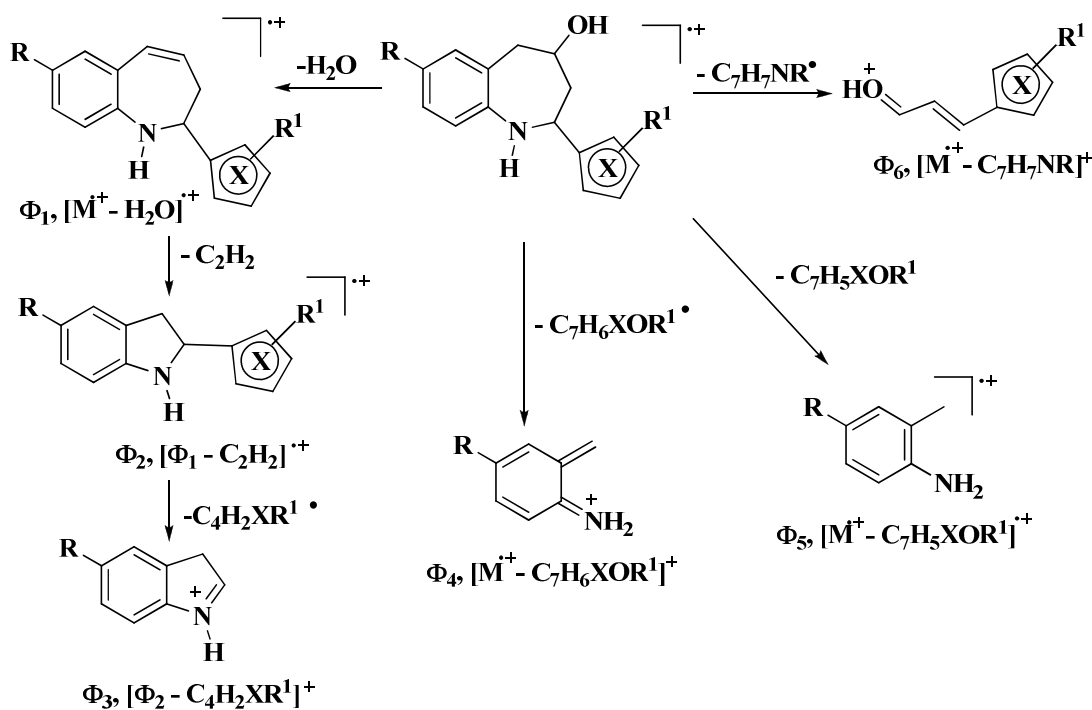
Tabla 17. Bandas de absorción características en los espectros de IR de las *cis*-2-(hetaril)-4-hidroxitetrahidro-1-benzazepinas **5a-p y sus rendimientos**

Comp.	Bandas de Absorción (cm^{-1})				Rendimientos (%)
	Vib. T.A. N-H / Vib. T. O-H	Vib. T. C=C	Vib. T. C-N	Vib. T. C-O	
5a	3301	1470	1246	1016	84
5b	3342	1471	1251	1025	93
5c	3342	1471	1249	1029	83
5d	3360	1473	1253	1012	84
5e	3359	1472	1254	1023	92
5f	3348	1463	1250	1025	80
5g	3347	1461	1249	1030	80
5h	3364	1470	1252	1024	82
5i	3345	1470	1251	1025	88
5j	3345	1469	1251	1029	84
5k	3361	1476	1252	1022	90
5l	3358	1473	1252	1023	89
5m	3352	1471	1245	1027	84
5n	3356	1471	1244	1032	82
5ñ	3362	1478	1248	1013	79
5o	3366	1477	1246	1023	84
5p	3359	1475	1249	1024	84

Los espectros de masas de **5a-p** (anexos 5.3 y 5.4) también confirman la reducción del enlace N-O de los cicloaductos isoxazolidínicos, al registrar los picos de los iones moleculares que coinciden con los pesos moleculares de sus fórmulas condensadas. Adicionalmente, los cromatogramas de todas las sustancias analizadas registran la presencia un único producto de reducción, lo cual solo puede significar que la reducción de los cicloaductos fue totalmente estereoespecífica.

La principal fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos está determinada por la ruptura de los enlaces β al anillo de benceno, que también son los

enlaces β al átomo de oxígeno y α al átomo de nitrógeno. Se cree que cuando la carga del ion molecular (catión radical) queda ubicada sobre el oxígeno, se produce la ruptura que da origen al ion pico de base; esa fragmentación es la que se observa para los compuestos **5b**, **5c**, **5e-k** y **5m-o**. Por otra parte, cuando la carga del ion molecular (catión radical) queda ubicada sobre el átomo de nitrógeno, ocurre la ruptura que origina los iones fragmento con una relación m/z 106, 140, 124 y 190, según contenga el anillo de benceno en la posición C-7 un átomo de hidrógeno, cloro, flúor o al grupo trifluorometoxi, respectivamente, que corresponden a los iones pico de base para **5a**, **5d**, **5l** y **5p**. En el Esquema 31 se propone el posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de **5a-p**, y en la Tabla 18 se reportan los iones más característicos y sus intensidades relativas registrados en los espectros de masas.



Esquema 31. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las *cis*-2-(hetaril)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas **5a-p**

Tabla 18. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *cis*-2-(hetaril)-4-hidroxitetrahydro-1-benzazepinas **5a-p**

IONES (I, %)							
Comp	M ⁺	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4	ϕ_5	ϕ_6
5a	245 (64)	227 (3) M ⁺ - 18	199 (21) $\phi_1 - 26$	118 (21) $\phi_2 - 81$	106 (100) M ⁺ - 139	107 (82) M ⁺ - 138	139 (52) M ⁺ - 106
5b	259 (42)	241 (1) M ⁺ - 18	215 (9) $\phi_1 - 26$	118 (15) $\phi_2 - 97$	106 (67) M ⁺ - 153	107 (70) M ⁺ - 152	153 (100) M ⁺ - 106
5c	259 (52)	241 (1) M ⁺ - 18	215 (12) $\phi_1 - 26$	118 (18) $\phi_2 - 97$	106 (91) M ⁺ - 153	107 (99) M ⁺ - 152	153 (100) M ⁺ - 106
5d	229 (52)	211 (1) M ⁺ - 18	185 (18) $\phi_1 - 26$	118 (15) $\phi_2 - 67$	106 (100) M ⁺ - 123	107 (67) M ⁺ - 122	123 (36) M ⁺ - 106
5e	243 (30)	225 (1) M ⁺ - 18	199 (6) $\phi_1 - 26$	118 (12) $\phi_2 - 81$	106 (55) M ⁺ - 137	107 (58) M ⁺ - 136	137 (100) M ⁺ - 106
5f	293 (18)*	275 (1) M ⁺ - 18	249 (3) $\phi_1 - 26$	152 (6) $\phi_2 - 97$	140 (21) M ⁺ - 153	141 (24) M ⁺ - 152	153 (100) M ⁺ - 140
5g	293 (24)*	275 (1) M ⁺ - 18	249 (3) $\phi_1 - 26$	152 (6) $\phi_2 - 97$	140 (27) M ⁺ - 153	141 (3) M ⁺ - 152	153 (100) M ⁺ - 140
5h	277 (12)*	259 (1) M ⁺ - 18	233 (3) $\phi_1 - 26$	152 (3) $\phi_2 - 81$	140 (18) M ⁺ - 137	141 (18) M ⁺ - 136	137 (100) M ⁺ - 140
5i	277 (18)	259 (1) M ⁺ - 18	233 (3) $\phi_1 - 26$	136 (9) $\phi_2 - 97$	124 (45) M ⁺ - 153	125 (39) M ⁺ - 152	153 (100) M ⁺ - 124
5j	277 (21)	259 (1) M ⁺ - 18	233 (6) $\phi_1 - 26$	136 (9) $\phi_2 - 97$	124 (48) M ⁺ - 153	125 (52) M ⁺ - 152	153 (100) M ⁺ - 124
5k	261 (18)	243 (1) M ⁺ - 18	217 (3) $\phi_1 - 26$	136 (9) $\phi_2 - 81$	124 (33) M ⁺ - 137	125 (30) M ⁺ - 136	137 (100) M ⁺ - 124
5l	247 (94)	229 (3) M ⁺ - 18	203 (36) $\phi_1 - 26$	136 (27) $\phi_2 - 67$	124 (100) M ⁺ - 123	125 (79) M ⁺ - 122	123 (42) M ⁺ - 124
5m	343 (12)	325 (1) M ⁺ - 18	299 (3) $\phi_1 - 26$	202 (6) $\phi_2 - 97$	190 (24) M ⁺ - 153	191 (21) M ⁺ - 152	153 (100) M ⁺ - 190
5n	343 (15)	325 (1) M ⁺ - 18	299 (3) $\phi_1 - 26$	202 (6) $\phi_2 - 97$	190 (30) M ⁺ - 153	191 (30) M ⁺ - 152	153 (100) M ⁺ - 190
5ñ	313 (36)	295 (1) M ⁺ - 18	269 (12) $\phi_1 - 26$	202 (6) $\phi_2 - 67$	190 (67) M ⁺ - 123	191 (52) M ⁺ - 122	123 (100) M ⁺ - 190
5o	327 (12)	309 (1) M ⁺ - 18	283 (3) $\phi_1 - 26$	202 (6) $\phi_2 - 81$	190 (24) M ⁺ - 137	191 (18) M ⁺ - 136	137 (100) M ⁺ - 190
5p	313 (94)	295 (1) M ⁺ - 18	269 (42) $\phi_1 - 26$	202 (21) $\phi_2 - 67$	190 (100) M ⁺ - 123	191 (70) M ⁺ - 122	123 (76) M ⁺ - 190

* relativo al isótopo ³⁵Cl

La escisión del enlace isoxazolidínico con la consiguiente formación del anillo tetrahidroazepínico, su conformación y la estereoquímica de los dos centros quirales se comprobó inequívocamente con el análisis de sus espectros de RMN ^1H (Tabla 19, anexo 5.5 y figura 31), RMN ^{13}C (Tabla 20), ^1H , ^1H -COSY (anexos 5.6 y 5.7), HSQC (anexos 5.8 y 5.9), HMBC y NOESY (figura 33). Así, en la región de campo alto e intermedio de los espectros de RMN ^1H , perfectamente se distinguen 6 grupos de señales que integran para los 6 protones alifáticos conectados a los carbonos secundarios y terciarios del anillo tetrahidroazepínico. Estas señales se encuentran bastante desplazadas a campo alto, si se comparan con las señales de los mismos protones pero en los espectros de los cicloaductos precursores; este desplazamiento se observa especialmente en la señal correspondiente al protón 4-H, el cual se desplaza 1.1-1.2 ppm a campo más alto. Esta notable diferencia en los desplazamientos químicos la podemos explicar en términos de la liberación de la energía torsional (conformacional) que tiene lugar cuando se escinde el enlace N-O de los cicloaductos para generar el anillo azepínico, conformacionalmente libre de tensiones angulares. También, es importante mencionar que en la región comprendida entre 3.50 y 3.96 ppm se registra una señal ancha que corresponde al protón del grupo amino secundario N-H, convirtiéndose en una prueba adicional de que la apertura reductiva del enlace N-O tuvo lugar.

Para ilustrar mejor los desplazamientos químicos, las multiplicidades y las constantes de acoplamiento de los protones en los compuestos **5a-p**, se utilizará como modelo el espectro de RMN ^1H de la 7-cloro-*cis*-4-hidroxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)tetrahidro-1-benzoazepina **5h**, el cual se reproduce en la Figura 31. El doblete de doblete (dd) que se registra en 4.00 ppm fue asignado al protón 2- H_{ax} , presenta una constante de acoplamiento axial-axial grande de 11.4 Hz con el protón vecinal 3- H_{ax} , y una constante de acoplamiento axial-ecuatorial pequeña de 1.6 Hz con el otro protón vecinal 3- H_{eq} . El multiplete con forma de triplete de doblete de doblete (tdd), centrado en 3.84 ppm, fue asignado al protón 4- H_{ax} , posee constantes de acoplamiento iguales a 10.0, 4.0 y 3.5 Hz que caracterizan a los acoplamientos axial-

axial con los protones 3-H_{ax} y 5-H_{ax} y axial-ecuatorial con los protones 3-H_{eq} y 5-H_{eq}, respectivamente. El doblete de doblete que se encuentra centrado en 3.03 ppm fue asignado al protón 5-H_{ax}, éste presenta dos constantes de acoplamiento, una geminal de 13.7 Hz ($^2J_{5\text{-Hax},5\text{-Hpseudoeq}}$) y una axial-axial de 9.9 Hz ($^3J_{5\text{-Hax},4\text{-Hax}}$). La señal que aparece centrada en 2.93 ppm y que tiene la forma de un doblete de triplete (dt) fue asignada al protón 5-H_{pseudoeq}, éste presenta una constante de acoplamiento geminal de 13.7 Hz y otra pequeña de 2.0 Hz que corresponde al acoplamiento pseudoecuatorial-axial con el protón vecinal 4-H_{ax} y al acoplamiento tipo W con el protón 3-H_{eq}. La señal con forma de doblete de doblete de triplete (ddt) que se encuentra centrada en 2.34 ppm fue asignada como perteneciente al protón 3-H_{eq}, éste presenta una constante de acoplamiento grande de 12.8 Hz con su protón geminal 3-H_{ax}, una constantes de acoplamiento ecuatorial-axial pequeña de 4.0 Hz con el protón vecinal 4-H_{ax}, y una constante de acoplamiento de 2.0 Hz con el protón vecinal 2-H_{ax}. Por último, en la zona de campo más alto del espectro se encuentra la señal que fue asignada al protón 3-H_{ax}; este protón genera una señal centrada en 2.11 ppm que tiene forma de doblete de doblete de doblete, con constantes de acoplamiento de 12.8 ($^2J_{3\text{-Hax},3\text{-Heq}}$), 11.4 ($^3J_{3\text{-Hax},2\text{-Hax}}$) y 9.8 ($^3J_{3\text{-Hax},4\text{-Hax}}$) Hz.

En la región aromática del espectro, entre 7.30-5.80 ppm, se pueden distinguir 5 grupos de señales que integran para 5 protones, de los cuales tres pertenecen al anillo de benceno, siendo sus desplazamientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento las siguientes: 6-H (7.12 ppm, d, $J = 2.4$ Hz); 8-H (7.04 ppm, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz) y 9-H (6.73 ppm, d, $J = 8.3$ Hz). Las dos señales restantes se encuentran localizadas hacia campo más alto por corresponder a los protones 3'-H y 4'-H del furano, las cuales resuenan como doblete centrado en 6.11 ppm y doblete de doblete en 5.93 ppm, respectivamente.

La asignación de los desplazamientos químicos de cada uno de los anteriores protones se realizó analizando las correlaciones H,H que ellos presentan en el espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY. En la Figura 32 se presenta la

expansión de la región 4.20-1.90 ppm del espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de **5h**, en la que se observan perfectamente las correlaciones homonucleares de los seis protones alifáticos: en azul se resaltó la correlación 4- H_{ax} -5- H_{ax} , en amarillo la correlación 4- H_{ax} -5- $\text{H}_{\text{pseudoeq}}$, en rojo la correlación 4- H_{ax} -3- H_{eq} , en verde la correlación 4- H_{ax} -3- H_{ax} , en negro la correlación 2- H_{ax} -3- H_{ax} y en morado la correlación 2- H_{ax} -3- H_{eq} . La magnitud de estas interacciones que guardan estrecha relación con los valores de las constantes de acoplamiento, es un buen indicativo de la stereoquímica de los amino-alcoholes formados.

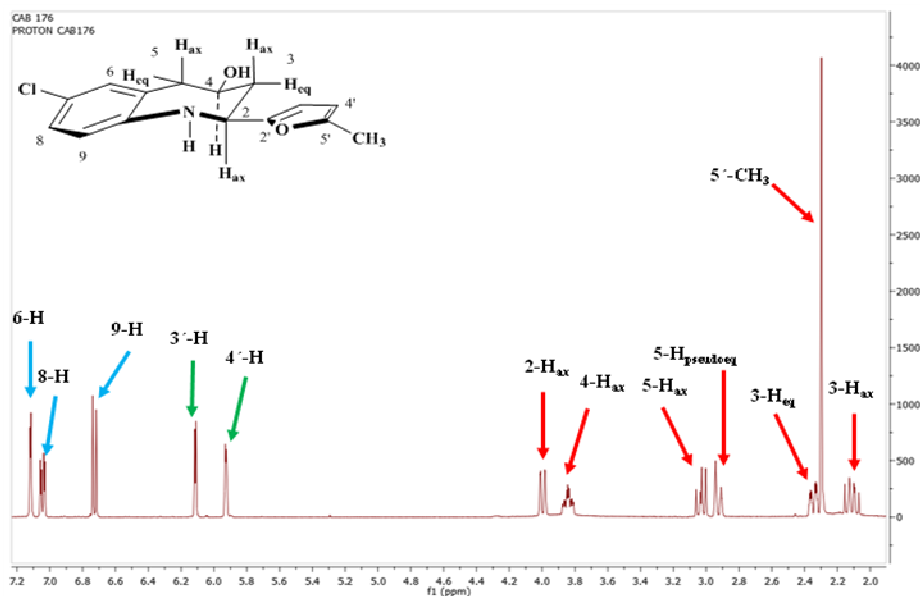


Figura 31. Espectro de RMN ^1H de la 7-cloro-*cis*-4-hidroxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)tetrahidro-1-benzazepina **5h**

La interpretación de los espectros de RMN ^{13}C , HMBC y HSQC confirmó de manera definitiva la formación de los amino-alcoholes esperados y, a su vez, permitió realizar la asignación inequívoca de los desplazamientos químicos de todos los carbonos (Tabla 20). Así por ejemplo, en el espectro de RMN ^{13}C del amino-alcohol modelo **5h** se registran las señales de los 4 carbonos alifáticos del anillo tetrahidroazepínico, localizadas en 53.8 ppm (2-C), 43.8 (3-C), 69.2 ppm (4-C) y 43.9 ppm (5-C). También se observan las cuatro señales generadas por los carbonos del anillo de

furano, localizadas en 153.8 ppm (2'-C), 106.3 ppm (3'-C), 106.2 ppm (4'-C) y 151.6 ppm (5'-C), y las seis señales correspondientes a los carbonos del anillo de benceno en 129.9 (5a-C), 131.1 (6-C), 126.5 (7-C), 127.1 (8-C), 121.4 (9-C) y 147.2 (9a-C).

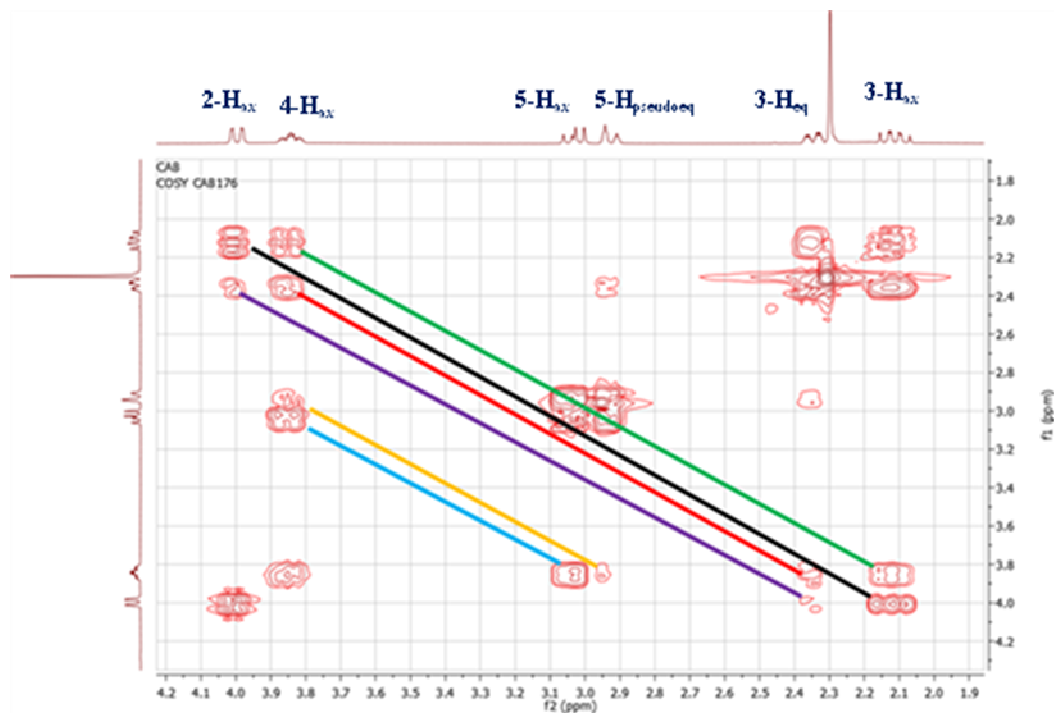


Figura 32. Expansión de la región 4.20-1.90 ppm del espectro ^1H - ^1H -COSY de la 7-cloro-*cis*-4-hidroxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)tetrahydro-1-benzoazepina **5h**

Una vez las 2-(hetaril)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas **5a-p** fueron plenamente identificadas, se procedió a establecer su estereoquímica mediante la interpretación de los espectros NOESY (figura 33). Es importante resaltar que la estereoquímica de los amino-alcoholes formados, en principio, queda establecida cuando se conoce con certeza la estereoquímica de los cicloaductos precursores, debido a la alta estereoespecificidad que caracteriza a la apertura reductiva del anillo isoxazolidínico. Por lo tanto, si partimos del hecho conocido que la estereoquímica de los cicloaductos es *exo*, entonces la de los productos de la apertura reductiva (amino-alcoholes) debe ser exclusivamente *cis*, lo que significa que los grupos 4-hidroxilo y 2-hetarilo están ubicados del mismo lado del plano del anillo azepínico. Una primera evidencia de

que los grupos 2-hetarilo y 4-hidroxilo del anillo tetrahidro-1-benzoazepínico son *cis* entre sí, se encuentra en los valores de las constantes de acoplamiento de los protones metínicos 2-H y 4-H. Pero son los espectros NOESY los que aportan la evidencia directa e irrefutable de esta mutua disposición espacial, pues en ellos es posible observar con nitidez la interacción entre los protones estereogénicos 2-H y 4-H. Ahora bien, si además se tiene en cuenta que los valores de las constantes de acoplamiento que presentan estos dos protones con sus protones vecinos, son característicos para protones dispuestos axialmente, entonces queda automáticamente definida la orientación ecuatorial de los grupos 4-OH y 2-hetarilo. De lo anterior es posible concluir que las nuevas tetrahidro-1-benzoazepinas 2,4-disustituidas tienen una estereoquímica *cis*. Si la estereoquímica de las nuevas tetrahidro-1-benzoazepinas fuera *trans*, dicha interacción espacial entre los protones 2-H y 4-H difícilmente se apreciaría en los espectros NOESY, porque en este caso estarían ubicados en lados opuestos del plano de la molécula.

En la Figura 33 se presenta el espectro NOESY de la 7-cloro-*cis*-4-hidroxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)-tetrahidro-1-benzoazepina **5h**, donde se observa, en el recuadro verde, la interacción espacial entre los protones 2-H_{ax} y 4-H_{ax}. El espectro NOESY también ofrece información muy valiosa sobre la conformación del anillo tetrahidroazepínico. Así, es posible observar una interacción espacial, en el recuadro azul, entre los protones metilénicos 3-H_{ax} y 5-H_{ax}, la cual es un claro indicativo de que el anillo de la tetrahidro-1-benzoazepina en solución adopta una conformación de silla.

El análisis realizado demuestra que las nuevas 2-(hetaril)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas **5a-p** presentan una estereoquímica *cis*, ratificando así la estereoespecificidad que caracteriza la apertura reductiva del enlace N-O de los cicloadductos isoxazolidínicos, lo que, a su vez, corrobora que se trataba de los cicloadductos exo.

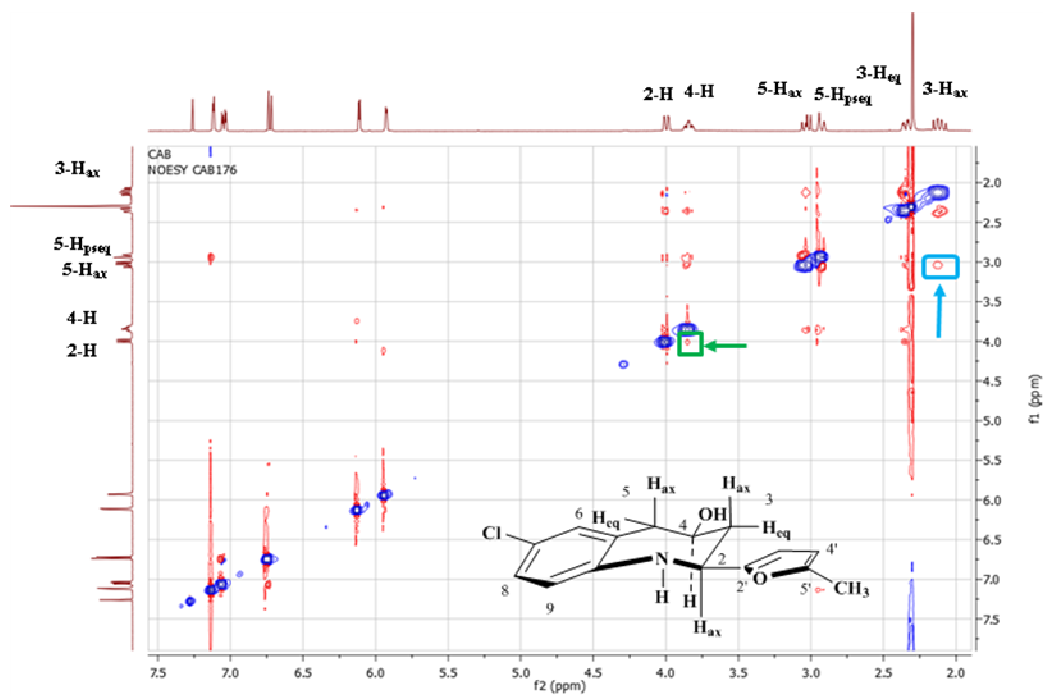


Figura 33. Espectro NOESY de la 7-cloro-*cis*-4-hidroxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)tetrahidro-1-benzoazepina **5h**

Tabla 19. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las *cis*-2-hetaril-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas **5a-p**

Desplazamientos Químicos de los Protones (δ , ppm)																	
Comp.	Protones Azeptínicos						Protones del Benceno				Protones Heterocíclicos				Otros Protones		
	2-H _{ax}	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H _{ax}	5-H _{ax}	5-H _{pseudoeq}	6-H	7-H	8-H	9-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	-CH ₃	-NH-	-OH
5a	4.32 dd 11.4, 2.0	2.19 ddd 12.8, 11.4, 10.0	2.36 ddt 12.8, 3.8, 2.0	3.88 tdd 10.0, 3.8, 2.0	3.12 dd 13.6, 10.0	3.01 dt 13.6, 2.0	7.17 d 7.4	6.92 t 7.4	7.10 t 7.6	6.74 d 7.8	—	7.06 d 3.4	7.00 dd 5.0, 3.5	7.27 d 4.4	—	3.74 br. s	1.97 br. s
5d	4.11 dd 11.4, 1.9	2.16 ddd 12.8, 11.4, 10.0	2.39 ddt 12.8, 4.0, 1.9	3.89 tdd 10.0, 4.0, 2.3	3.10 dd 13.8, 10.0	3.01 dt 13.8, 2.3	7.16 dd 7.4, 1.5	6.92 td 7.4, 1.0	7.11 td 7.8, 1.5	6.81 dd 7.8, 1.0	—	6.27 dd 3.3, 0.7	6.37 dd 3.3, 1.9	7.40 dd 1.9, 0.7	—	3.93 br. s	1.75 br. s
5e	4.03 dd 11.4, 2.0	2.14 ddd 12.8, 11.4, 10.0	2.36 ddt 12.8, 3.9, 2.0	3.86 tdd 10.0, 3.9, 2.2	3.09 dd 13.6, 10.0	2.99 dt 13.6, 2.2	7.15 dd 7.3, 1.0	6.91 td 7.4, 1.0	7.11 td 7.5, 1.0	6.81 dd 7.5, 1.0	—	6.12 d 3.1	5.93 dd 3.1, 1.0	—	2.31 d 1.0	—	—
5f	4.17 dd 11.4, 1.8	2.11 ddd 12.8, 11.4, 10.0	2.32 ddt 12.9, 3.9, 2.0	3.83 tdd 10.0, 3.8, 2.7	3.04 dd 13.6, 10.0	2.93 dt 13.6, 2.0	7.13 d 2.3	—	7.03 dd 8.3, 2.5	6.64 d 8.3	—	6.80 d 3.4	6.62 dd 3.4, 1.1	—	2.48 s	3.72 br. s	1.95 br. s
5g	4.26 dd 11.5, 1.9	2.15 ddd 12.8, 11.4, 10.0	2.29 ddt 12.9, 4.0, 2.0	3.86 tdd 10.0, 3.9, 2.6	3.08 dd 13.6, 10.2	2.95 dt 13.6, 2.1	7.15 d 2.4	—	7.04 dd 8.3, 2.5	6.64 d 8.3	—	—	6.83 d 5.1	7.18 d 5.1	2.22 s	3.70 br. s	1.90 br. s
5h	4.00 dd 11.4, 1.6	2.11 ddd 12.8, 11.5, 9.8	2.34 ddt 12.8, 4.0, 2.0	3.84 tdd 10.0, 4.0, 3.5	3.03 dd 13.6, 9.9	2.93 dt 13.6, 2.0	7.12 d 2.4	—	7.04 dd 8.3, 2.4	6.73 d 8.3	—	6.11 d 3.1	5.93 dd 3.0, 0.9	—	2.30 s	—	—
5i	4.13 dd 11.5, 2.0	2.11 ddd 12.8, 11.5, 10.3	2.32 ddt 12.8, 3.9, 2.0	3.82 tdd 10.3, 3.9, 2.0	3.08 dd 13.6, 10.3	2.91 dt 13.6, 2.0	6.87 dd 9.1, 2.9	—	6.76 td 8.5, 2.9	6.66 dd 8.5, 5.0	—	6.80 d 3.4	6.62 dd 3.4, 1.0	—	2.42 d 1.0	3.63 br. s	1.87 br. s

šj	4.24 dd 11.4, 1.8	2.15 ddd 12.8, 11.9, 10.4	2.29 ddt 12.8, 3.4, 1.6	3.84 tdd 10.2, 3.4, 2.6	3.12 dd 13.8, 10.5	2.93 dt 13.8, 1.8	6.89 dd 9.0, 2.8	—	6.78 td 8.4, 2.9	6.67 dd 8.5, 5.0	—	—	6.83 d 5.1	7.17 d 5.1	2.23 s	3.55 br. s	1.95 br. s
šk	3.96 dd 11.4, 1.6	2.11 ddd 12.7, 11.4, 10.0	2.35 ddt 12.7, 3.9, 1.9	3.83 tdd 10.1, 3.9, 2.4	3.07 dd 13.6, 10.3	2.91 dt 13.6, 2.0	6.86 dd 9.1, 2.7	—	6.77 td 8.2, 2.8	6.75 dd 8.6, 5.3	—	6.11 d 3.1	5.93 dd 3.1, 0.9	—	2.30 s	—	—
šl	3.91 dd 11.4, 2.0	2.05 ddd 12.9, 11.5, 10.1	2.21 ddt 12.8, 4.0, 2.0	3.82 tdd 10.2, 3.8, 2.5	3.07 dd 13.5, 10.3	2.91 dt 13.6, 2.2	6.87 dd 9.1, 2.9	—	6.77 td 8.3, 2.9	6.65 dd 8.5, 5.0	7.44 dd 1.7, 0.8	—	6.48 dd 1.7, 0.8	7.42 t 1.7	—	3.50 br. s	2.12 br. s
šm	4.19 dd 11.5, 1.9	2.13 ddd 12.9, 11.5, 9.9	2.33 ddt 12.9, 3.9, 2.0	3.85 tdd 10.0, 4.0, 2.0	3.07 dd 13.7, 10.0	2.96 dt 13.7, 2.2	7.01 d 2.3	—	6.93 dd 8.7, 2.1	6.69 d 8.5	—	6.81 d 3.4	6.62 dd 3.4, 1.1	—	2.48 d 1.0	3.74 br. s	2.10 br. s
šn	4.30 dd 11.4, 2.0	2.17 ddd 12.8, 11.4, 10.0	2.30 ddt 12.8, 4.0, 2.0	3.88 tdd 10.0, 4.0, 2.0	3.11 dd 13.6, 10.0	2.98 dt 13.6, 2.0	7.04 d 2.0	—	6.94 dd 8.5, 2.0	6.70 d 8.5	—	—	6.84 d 5.1	7.18 d 5.1	2.48 s	3.68 br. s	1.99 br. s
šñ	4.10 dd 11.5, 1.8	2.15 ddd 12.8, 11.6, 9.9	2.39 ddt 12.8, 3.9, 1.9	3.89 tdd 9.9, 3.7, 2.7	3.07 dd 13.7, 10.0	2.97 dt 13.7, 2.1	7.02 d 2.1	—	6.96 dd 8.4, 2.6	6.78 d 8.5	—	6.27 dd 3.3, 0.7	6.37 dd 3.2, 1.9	7.40 dd 1.7, 0.8	—	3.96 br. s	2.07 br. s
šo	4.04 dd 11.4, 1.9	2.14 ddd 12.8, 11.4, 9.8	2.36 ddt 12.8, 3.8, 1.9	3.89 tdd 9.8, 3.8, 2.7	3.07 dd 13.7, 9.8	2.97 dt 13.7, 2.7	7.01 d 1.9	—	6.95 dd 8.5, 1.9	6.78 d 8.5	—	6.12 d 3.1	5.93 d 3.1	—	2.30 s	3.96 br. s	2.07 br. s
šp	3.97 dd 11.4, 2.0	2.07 ddd 12.9, 11.5, 9.9	2.22 ddt 12.9, 3.9, 2.0	3.85 tdd 9.9, 6.4, 3.3	3.06 dd 13.7, 10.1	2.95 dt 13.7, 2.1	7.01 d 2.0	—	6.93 dd 8.5, 1.8	6.69 d 8.5	7.45 dd 1.5, 0.5	—	6.48 dd 1.6, 0.8	7.43 t 1.5	—	3.62 br. s	2.05 br. s

Tabla 20. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las *cis*-2-hetaril-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas **5a-p**

Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)																
Comp.	Carbonos Azepínicos				Carbonos Benceno						Carbonos Heterocíclicos				Otros Carbonos	
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C	CH ₃	OCF ₃
5a	56.3	49.2	69.8	44.4	128.2	131.8	122.3	128.2	120.5	148.6	147.7	124.0	126.8	124.5	—	—
5d	53.8	44.3	69.6	44.2	128.3	131.6	122.2	127.5	120.4	148.6	156.0	105.5	110.4	141.9	—	—
5e	53.9	44.3	69.6	44.2	128.3	131.6	122.1	127.5	120.4	148.7	154.2	106.2	106.2	151.6	13.6	—
5f	56.4	48.7	69.5	44.0	129.9	131.3	126.7	127.3	121.6	147.2	144.9	123.9	124.7	139.2	15.5	—
5g	54.3	48.2	69.7	44.1	130.0	131.3	126.8	127.4	121.5	147.5	140.6	133.3	130.1	123.2	14.0	—
5h	53.8	43.9	69.2	43.8	129.9	131.1	126.5	127.1	121.4	147.2	153.8	106.3	106.2	151.6	13.5	—
5i	56.6	48.9	69.4	44.1	130.3 d 7.4	117.8 d 22.1	158.2 d 240.0	113.7 d 21.9	121.4 d 8.0	144.6 d 2.4	144.9	123.7	124.6	139.0	15.4	—
5j	54.6	48.4	69.8	44.3	130.5 d 7.0	115.9 d 22.0	158.3 d 240	113.9 d 22.0	121.4 d 8.0	145.0 d 2.4	140.8	133.1	130.0	123.1	14.0	—
5k	54.3	44.3	69.5	44.2	130.5 d 8.0	117.9 d 22.0	158.3 d 238.0	113.8 d 21.0	121.5 d 8.0	144.9 d 3.0	154.2	106.3	106.3	151.7	13.6	—

5l	52.6	47.5	69.6	44.2	130.2 d 7.4	117.9 d 22.1	158.1 d 239.8	113.7 d 22.0	121.3 d 8.0	145.0 d 2.3	138.7	128.8	108.7	143.6	—	—
5m	56.3	48.6	69.3	44.0	129.6	124.1	143.6	120.1	121.0	147.3	144.7	123.9	124.6	139.1	—	120.6 d 256.1
5n	54.5	48.4	69.7	44.4	130.1	124.6	144.1	120.5	121.3	147.8	140.8	133.5	130.3	123.5	14.3	120.6 d 256.0
5ñ	53.7	43.9	69.2	44.0	129.8	124.2	143.7	120.1	121.1	147.3	155.6	105.7	110.5	142.0	—	120.6 d 256.1
5o	54.2	44.3	69.6	44.3	130.0	124.6	144.1	120.4	121.4	147.8	154.2	106.7	106.6	152.1	14.0	121.0 q 257.5
5p	52.3	47.2	69.4	44.2	129.5	124.3	143.6	120.1	120.9	147.6	138.8	128.6	108.6	143.6	—	120.6 q 256.1

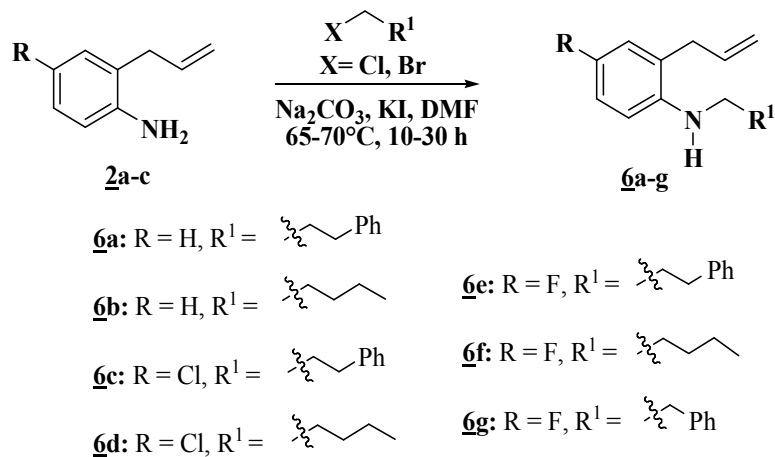
6.5. *N*-ALQUILACIÓN DE LAS *orto*-ALILANILINAS **2a-c**. PREPARACIÓN DE LAS *orto*-ALIL-*N*-ALQUILANILINAS **6a-g**

Como ya se mencionó anteriormente, la versatilidad sintética de las *orto*-alilánilinas se debe en gran parte a la presencia de un grupo amino libre nucleofílico, susceptible al ataque de diferentes agentes alquilantes. Esta propiedad inherente de las *orto*-alilánilinas fue la que se tuvo en cuenta cuando se diseñó la síntesis de tetrahydro-1-benzoazepinas 2-alquil sustituidas, compuestos no descritos en la literatura a los que eventualmente se puede acceder de una manera similar a como se accedió a las series de derivados **4** y **5**. Para alcanzar tal objetivo es indispensable la previa preparación de los precursores clave, las *orto*-alilánilinas-*N*-alquil sustituidas. En esta investigación se utilizaron tres diferentes agentes alquilantes, el bromuro de pentilo, el cloruro de 2-feniletilo y el cloruro de 3-fenilpropilo, con los cuales se garantiza una variada funcionalización sobre el átomo de nitrógeno, en la reacción de *N*-alquilación.

Así, las *orto*-alil-*N*-alquilánilinas **6a-g** son los productos de la reacción entre las *orto*-alilánilinas **2a-c** y el respectivo agente alquilante (Esquema 32). Las reacciones se realizaron en la presencia de Na₂CO₃ en DMF, y con calentamiento a 65-70 °C durante 10-30 horas. Fue necesario también el uso de pequeñas cantidades de KI como coadyuvante del proceso de sustitución nucleofílica. Una vez verificada su formación por CCF, éstas fueron purificadas por cromatografía en columna y aisladas como aceites viscosos incoloros, y con rendimientos del 87-75%.

Las *orto*-alil-*N*-alquilánilinas **6a-g** se caracterizaron, al igual que los demás productos ya descritos, mediante las técnicas espectroscópicas convencionales. En los espectros de IR (anexos 6.1 y 6.2) se observa el reemplazo de las bandas de absorción del enlace N-H propias de las aminas primarias precursoras, por una banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión asimétrica de un grupo amino secundario, N-H, en 3426-3413 cm⁻¹. Como era de esperar, también se registran las bandas de absorción del grupo alilo: en 1638-1633 cm⁻¹ la vibración de tensión del enlace C=C,

y en 919-914 cm^{-1} la flexión fuera del plano del enlace =C-H. En la Tabla 21 se relacionan los rendimientos y las principales bandas de absorción registradas en los espectros de IR de **6a-g**.



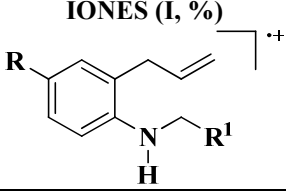
Esquema 32. Obtención de las 2-alil-N-alkilanilinas **6a-g**

Tabla 21. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 2-alil-N-alkilanilinas **6a-g**

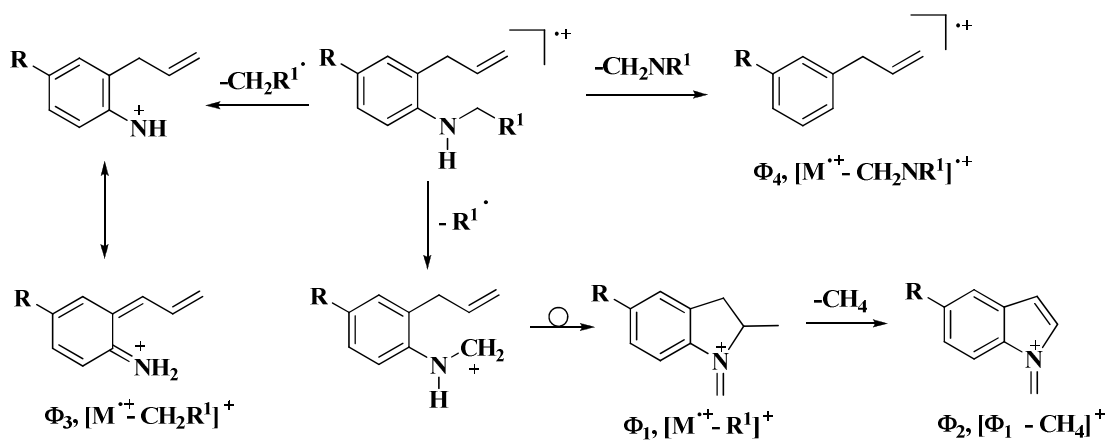
Compuesto	Bandas de Absorción (cm^{-1})					Rendimientos %
	Vib. T. A. N-H	Vib. T. C=C Alílico	Vib. T. C=C	Vib. T. C-N	Vib. F. =C-H Alílico	
6a	3424	1633	1511	1259	914	87
6b	3422	1634	1514	1260	914	81
6c	3426	1635	1508	1257	919	80
6d	3425	1636	1507	1258	918	78
6e	3420	1637	1512	1221	916	79
6f	3416	1637	1511	1219	916	75
6g	3413	1638	1512	1221	918	77

Los espectros de masas (anexos 6.3 y 6.4) proporcionan información que permite corroborar la identidad de los compuestos **6a-g**, al registrar los picos de mediana y baja intensidad de los iones moleculares que coinciden con los pesos de sus fórmulas condensadas. En todos los casos, la principal fragmentación que presentan los iones moleculares es la ruptura β al nitrógeno con pérdida del fragmento alifático, dando así origen a los iones fragmento con una relación masa-carga de m/z 146, 180 y 164, dependiendo de si el anillo de benceno contiene en la posición 4 un átomo de hidrógeno, de cloro o de flúor, respectivamente. Una nueva ruptura β a partir de este ión fragmento, que involucra la pérdida de 16 unidades, condiciona la formación de los iones fragmento de mediana intensidad con una relación masa-carga de m/z 130, 164 y 148. En la Tabla 22 se registran los iones característicos y sus intensidades relativas presentes en los espectros de masas, y en el Esquema 33 se propone el posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de **6a-g**.

Tabla 22. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-alil-N-alkil-anilinas **6a-g**

 IONES (I, %)					
Compuesto	M^{*+}	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4
6a	251 (24)	146 (100) $M^{*+} - 105$	130 (42) $\phi_1 - 16$	132 (18) $M^{*+} - 119$	118 (36) $M^{*+} - 133$
6b	203 (21)	146 (100) $M^{*+} - 57$	130 (21) $\phi_1 - 16$	132 (13) $M^{*+} - 71$	118 (35) $M^{*+} - 85$
6c	285 (36) *	180 (100) $M^{*+} - 105$	164 (27) $\phi_1 - 16$	166 (15) $M^{*+} - 119$	152 (24) $M^{*+} - 133$
6d	237 (30) *	180 (100) $M^{*+} - 57$	164 (27) $\phi_1 - 16$	166 (12) $M^{*+} - 71$	152 (30) $M^{*+} - 85$
6e	269 (27)	164 (100) $M^{*+} - 105$	148 (42) $\phi_1 - 16$	150 (12) $M^{*+} - 119$	136 (24) $M^{*+} - 133$
6f	221 (21)	164 (100) $M^{*+} - 57$	148 (36) $\phi_1 - 16$	150 (12) $M^{*+} - 71$	136 (45) $M^{*+} - 85$
6g	255 (9)	164 (100) $M^{*+} - 91$	148 (33) $\phi_1 - 16$	150 (3) $M^{*+} - 107$	136 (36) $M^{*+} - 119$

* relativo al isótopo ^{35}Cl



Esquema 33. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 2-alil-N-alquilanilinas **6a-g**

Para el análisis estructural de esta serie de compuestos por RMN, se escogió el derivados **6b** como molécula modelo. En el espectro de RMN ^1H de este compuesto (Figura 34), se observa claramente la desaparición del singlete ancho generado por los protones del grupo amino primario, que en los espectros de los precursores se registraba en el rango de 3.68-3.44 ppm, lo cual constituye un fuerte indicio de que la *N*-alquilación de la *orto*-alil-anilina con el bromuro de *n*-pentilo ocurrió satisfactoriamente. En la región alifática y olefínica del espectro, además de las señales generadas por los protones del fragmento alílico que están localizadas en 3.33 ($-\text{CH}_2-$), 5.12 (*H-trans*, $=\text{CH}_2$), 5.16 (*H-cis*, $=\text{CH}_2$) y 5.98 ($=\text{CH}-$) ppm, se observan otros cuatro grupos de señales que integran para 11 protones que corresponden a los protones del fragmento *n*-pentilo. Las señales de estos protones aparecen en el siguiente orden, de campo bajo a campo alto: los protones 1'-H resuenan como un triplete (t) centrado en 3.14 ppm; en 1.67 ppm se encuentra un triplete de triplete (tt) generado los protones 2'-H; en la región comprendida entre 1.46 y 1.37 ppm se localiza un multiplete que pertenece a los protones 3'-H y 4'-H; y finalmente, los protones 5'-H resuenan como un triplete (t) centrado en 0.96 ppm. La presencia de estas señales constituye la principal prueba de la formación de **6b**. Adicionalmente, en la zona aromática del espectro se pueden apreciar con claridad cuatro señales que

integran para 4 protones, y que son generadas por los protones 3-H, 4-H, 5-H y 6-H, los cuales resuenan como doblete de doblete (dd) en 7.08 ppm, triplete (t) en 6.72 ppm, triplete de doblete (td) en 7.19 ppm, y doblete (d) en 6.69 ppm, respectivamente.

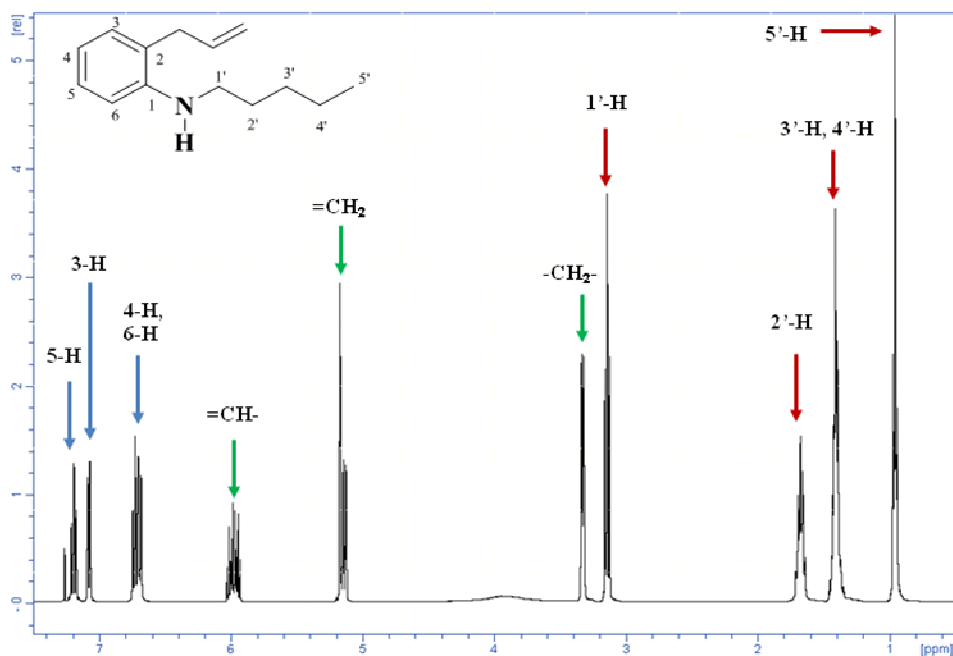


Figura 34. Espectro de RMN ^1H de la 2-alil-N-pentilanilina **6b**

La correcta asignación de los desplazamientos químicos de todos los protones se realizó con la interpretación de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear y heteronuclear. Con los espectros $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY (figura 35) se establecieron las correlaciones geminales y vecinales de los protones alílicos, las que tienen lugar entre los protones del fragmento *n*-pentilo, y las correlaciones entre los protones aromáticos. Así, en la Figura 35 se presenta el espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de **6b**, en el que es posible observar la correlación entre el protón metínico ($=\text{CH}-$) del fragmento alilo con los protones metilénicos ($-\text{CH}_2-$), resaltada en azul, y con los protones ($=\text{CH}_2$) del mismo fragmento, resaltada en lila. Así mismo, se pueden apreciar, resaltada en rojo, la correlación entre los protones $1'-\text{H}$ y $2'-\text{H}$; en verde, la

correlación entre los protones 2'-H y 3'-H; y en amarillo, la correlación entre los protones 4'-H y 5'-H del fragmento pentilo.

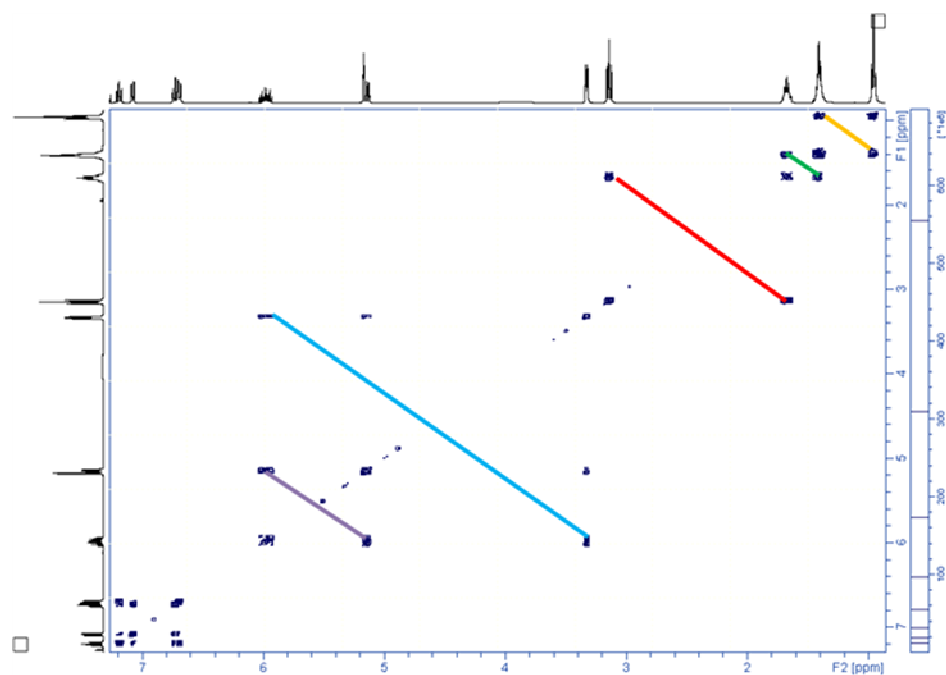


Figura 35. Espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 2-alil-N-pentilnilina **6b**

El análisis de los espectros de RMN ^{13}C , HMBC y HSQC (anexo 6.5), permitió la asignación de los desplazamientos químicos de todos los carbonos. Estos espectros reafirman la formación de **6b**, al registrar las señales de los carbonos del fragmento alílico en 36.8 ppm ($-\text{CH}_2-$), 116.2 ppm ($=\text{CH}_2$) y 136.4 ppm ($=\text{CH}-$), las señales de los carbonos del grupo pentilo en 44.0 ppm (1°-C), 29.5 ppm (2°-C , 3°-C), 22.6 ppm (4°-C) y 14.1 ppm (5°-C), y las seis señales pertenecientes a los carbonos aromáticos localizadas en 146.4 ppm (1-C), 123.4 ppm (2-C), 129.9 ppm (3-C), 117.0 (4-C), 127.8 (5-C) y 110.6 (6-C).

6.6. PREPARACIÓN DE LAS 2-*exo*-(ALQUIL)-1,4-EPOXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 7a-g.

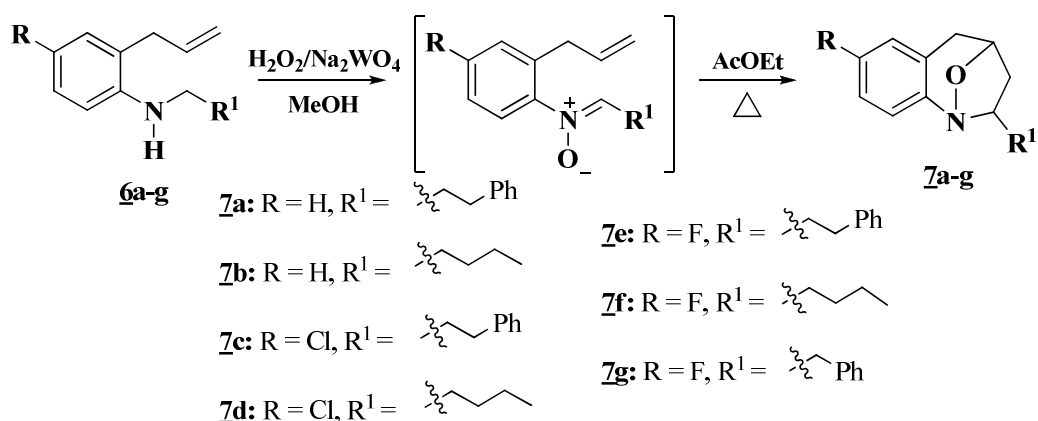
Así como sus análogos *N*-heterilsustituídos, por contener en su estructura un grupo amino fácilmente oxidable a una nitrona y un fragmento olefínico que puede reaccionar intramolecularmente con la nitrona, es posible considerar a las 2-alil-*N*-alquilanilinas 6a-g como los precursores idóneos de las 2-alkil-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas 7a-g.

Es necesario anotar que durante la síntesis de las 2-alkil-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas 7a-g se presentaron algunos inconvenientes que, aunque en buena parte fueron superados, repercutieron sobre los rendimientos de los cicloaductos isoxazolidínicos. En primera instancia, se intentó acceder a los cicloaductos deseados empleando exactamente las mismas condiciones que se utilizaron para sintetizar los derivados 2-hetaril sustituidos, pero los rendimientos que se obtenían no superaban al 5%. Con el ánimo de mejorar los rendimientos de la reacción, se decidió emplear un agente oxidante diferente al peróxido de hidrógeno como el ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA), para la conversión de las aminas secundarias hasta sus correspondientes nitronas, pero tampoco dio resultado; por el contrario, se observó la formación de numerosos productos de descomposición.

A la luz de estos pobres resultados, nuevamente se decidió utilizar las condiciones experimentales iniciales pero con algunas modificaciones, especialmente en lo concerniente a la temperatura de la reacción, esto con el objetivo de disminuir la descomposición de la nitrona una vez formada. Teniendo en cuenta estas consideraciones, las 2-alil-*N*-alquilanilinas 6a-g fueron disueltas en metanol y se hicieron reaccionar durante 8-10 horas con peróxido de hidrógeno al 30% en presencia de tungstanato de sodio (10% molar) como catalizador, manteniendo todo el tiempo la temperatura de la reacción a 0 °C. Una vez verificada por CCF la formación de la nitrona, se eliminó el metanol y el catalizador, quedando una masa

resinosa negra que fue disuelta en acetato de etilo e inmediatamente calentada (50 °C) para inducir la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona generada (Esquema 34).

Procediendo de esa manera y después de la correspondiente purificación de los crudos de reacción por cromatografía en columna, se obtuvieron las 2-alkil-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas **7a-g** como sustancias sólidas de color blanco (**7c**, y **7e**), y como aceites viscosos de color amarillo (**7a**, **7b**, **7d**, **7f** y **7g**); los rendimientos de estos cicloaductos oscilaron entre el 42 y el 18%.



Esquema 34. Síntesis de las 2-alkil-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas **7a-g**

La caracterización estructural de **7a-g** se realizó por espectroscopia de infrarrojo, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, y por resonancia magnética nuclear unidimensional y bidimensional.

Los espectros de IR (anexos 7.1 y 7.2) constituyen la primera prueba analítica que confirma que las sustancias aisladas corresponden a los productos de la cicloadición 1,3-dipolar de las aminas secundarias empleadas. La formación de **7a-g** se evidencia, en primera instancia, por la desaparición de la banda de absorción del enlace N-H característica de las aminas secundarias precursoras, así como de las bandas de vibración de tensión del enlace C=C y flexión fuera del plano del enlace =C-H

pertenecientes al fragmento alilo. En cambio, se observa la aparición de dos bandas de mediana intensidad, en 998-967 cm^{-1} la vibración del enlace N-O, y en 1082-1018 cm^{-1} la del enlace C-O, que indican que el átomo de oxígeno hace de puente entre el nitrógeno y un carbono, en una estructura cíclica. En la Tabla 23 se reportan los rendimientos, los puntos de fusión (para las sustancias sólidas) y las bandas de absorción características en los espectros de IR de **7a-g**.

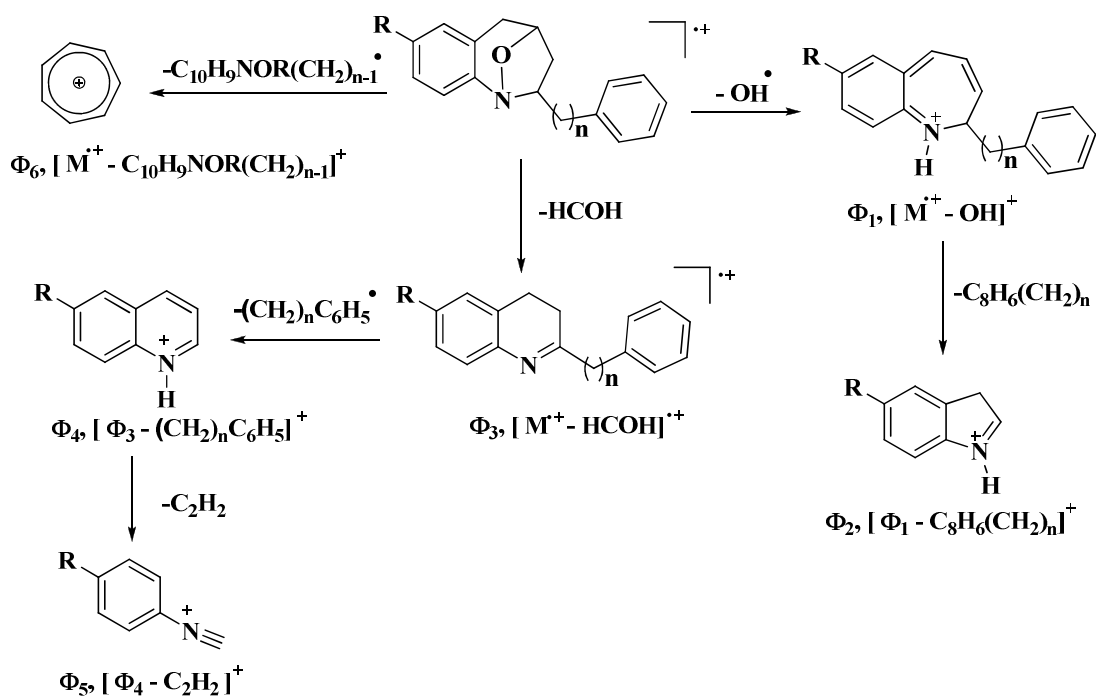
Tabla 23. Rendimientos, puntos de fusión y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 2-alkil-1,4-epoxitetrahidro-1-benzazepinas 7a-g

Compuesto	Bandas de Absorción (cm^{-1})				Rendimientos %	P. F. ($^{\circ}\text{C}$)
	Vib. T. C=C	Vib. T. C-N	Vib. T. C-O	Vib. T. N-O		
7a	1482	1216	1030	970	18	
7b	1482	1223	1032	986	16	
7c	1473	1215	1021	967	23	101
7d	1474	1225	1082	985	18	
7e	1486	1246	1018	966	42	98
7f	1486	1246	1049	985	18	
7g	1487	1250	1029	998	18	

El análisis de **7a-g** por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS), confirma la formación de los productos esperados, al registrar los picos de mediana intensidad de los iones moleculares que corroboran los pesos de sus fórmulas condensadas. Así mismo, revela, en todos los casos, la presencia de un solo pico cromatográfico que sugiere la formación de un único estereoisómero.

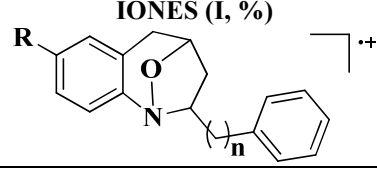
Un análisis riguroso de los espectros de masas (anexos 7.3 y 7.4) permitió establecer que los iones moleculares de los cicloaductos 2-(2'-feniletil) sustituidos **7a**, **7c**, **7e** y el cicloaducto 2-(bencil) sustituido **7g** presentan el mismo patrón de fragmentación (Esquema 35), mientras que los iones moleculares de los cicloaductos *n*-butil sustituidos **7b**, **7d** y **7f**, se fragmentan por una ruta diferente (Esquema 36).

La fragmentación característica de los iones moleculares de los cicloaductos **7a**, **7c**, **7e** y **7g** involucra, en primera instancia, la pérdida de un radical hidroxilo que da origen a los cationes del tipo 2-(2'-feniletíl, bencil)benzoazepinio (Φ_1); la existencia temporal de este ión y su posterior fragmentación condiciona la generación del catión con una relación masa-carga de m/z 118, 152 y 136, según si el anillo de benceno contiene en la posición C-7 un átomo de hidrógeno, cloro o flúor, respectivamente, el cual corresponde al ión pico de base de los cicloaductos 2-(2'-feniletíl) sustituidos **7a**, **7c** y **7e**. Así mismo, los iones moleculares, por contener un anillo de benceno conectado al fragmento alifático, sufren una ruptura β al benceno que da origen al ión tropilio m/z 91, el cual corresponde al ión pico de base del compuesto **7g**. En la Tabla 24 se relacionan los iones más característicos y sus intensidades relativas registrados en los espectros de masas, en tanto que en el Esquema 35 se propone el posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de **7a**, **7c**, **7e** y **7g**.



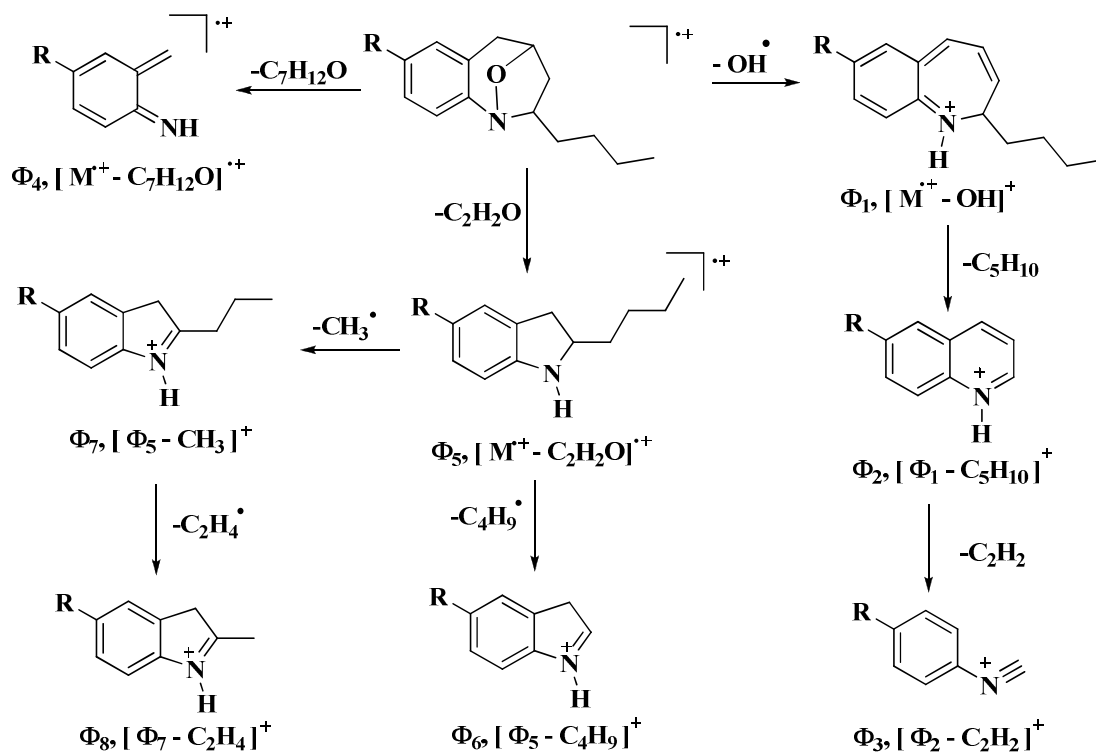
Esquema 35. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 2-alkil-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas **7a**, **7c**, **7e** y **7g**

Tabla 24. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-alkil-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas **7a**, **7c**, **7e** y **7g**

IONES (I, %)							
							
Comp.	M ^{•+}	φ ₁	φ ₂	φ ₃	φ ₄	φ ₅	φ ₆
7a	265 (27)	248 (3) M ^{•+} - 17	118 (100) φ ₁ - 130	235 (1) M ^{•+} - 30	130 (21) φ ₃ - 105	104 (18) φ ₄ - 26	91 (58) M ^{•+} - 174
7c	299 (15) *	282 (3) M ^{•+} - 17	152 (100) φ ₁ - 130	269 (1) M ^{•+} - 30	164 (12) φ ₃ - 105	138 (15) φ ₄ - 26	91 (67) M ^{•+} - 208
7e	283 (15)	266 (2) M ^{•+} - 17	136 (100) φ ₁ - 130	253 (1) M ^{•+} - 30	148 (18) φ ₃ - 105	122 (18) φ ₄ - 26	91 (48) M ^{•+} - 192
7g	269 (61)	252 (6) M ^{•+} - 17	136 (24) φ ₁ - 116	239 (1) M ^{•+} - 30	148 (55) φ ₃ - 91	122 (39) φ ₄ - 26	91 (100) M ^{•+} - 178

* relativo al isótopo ³⁵Cl

En cuanto a la fragmentación de los iones moleculares de **7b**, **7d** y **7f**, éstos presentan la ruptura del enlace N-O con pérdida de una molécula de ceteno de 42 unidades, que condiciona la formación de los iones-radicales del tipo 2-(*n*-butil)dihidroindolilo, □₅, con una relación masa-carga de m/z 175, 209 y 193, dependiendo de la sustitución del anillo de benceno en la posición C-7. Una posterior ruptura β al átomo de nitrógeno con pérdida del fragmento *n*-butilo, da origen a los iones fragmento con una relación masa-carga de m/z 118, 152 y 136, que en el caso del derivado **7f** corresponde al ión pico de base. Así mismo, por contener en su estructura el fragmento *n*-butilo, los cicloadductos **7b**, **7d** y **7f** presentan la fragmentación característica de los compuestos alifáticos, es decir, la pérdida inicial de 15 unidades, seguido de la pérdida de 28 unidades, en este caso a partir de los iones-radicales 2-(*n*-butil)dihidroindolilo. En la Tabla 25 se relacionan los iones más característicos y sus intensidades relativas registrados en los espectros de masas, y en el Esquema 36 se propone el posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de **7b**, **7d** y **7f**.



Esquema 36. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 2-*n*-butil-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas **7b**, **7d** y **7f**

Tabla 25. Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-*n*-butil-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas **7b**, **7d** y **7f**

IONES (I, %)									
Comp.	M^{++}	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5	Φ_6	Φ_7	Φ_8
7b	217 (55)	200 (100) $M^{++} - 17$	130 (79) $\Phi_1 - 70$	104 (70) $\Phi_2 - 26$	105 (30) $M^{++} - 112$	175 (18) $M^{++} - 42$	118 (82) $\Phi_5 - 57$	160 (48) $\Phi_5 - 15$	132 (55) $\Phi_7 - 28$
7d	251 (73)*	234 (97) $M^{++} - 17$	164 (70) $\Phi_1 - 70$	138 (100) $\Phi_2 - 26$	139 (61) $M^{++} - 112$	209 (30) $M^{++} - 42$	152 (67) $\Phi_5 - 57$	194 (79) $\Phi_5 - 15$	166 (73) $\Phi_7 - 28$
7f	235 (61)	218 (91) $M^{++} - 17$	148 (91) $\Phi_1 - 70$	122 (98) $\Phi_2 - 26$	123 (52) $M^{++} - 112$	193 (24) $M^{++} - 42$	136 (100) $\Phi_5 - 57$	178 (55) $\Phi_5 - 15$	150 (61) $\Phi_7 - 28$

* relativo al isótopo ^{35}Cl

La interpretación de los espectros de RMN 1H (figura 36 y 37), RMN ^{13}C , 1H , 1H -COSY (anexos 7.5 y 7.6), HMBC, HSQC (anexos 7.7 y 7.8) y NOESY (figura 39 y

anexo 7.9), además de ratificar la formación de un solo estereoisómero de los cicloaductos esperados, permitieron establecer su estereoquímica (*exo*).

En los espectros de RMN ^1H de los cicloaductos **7a-g** (Tabla 26) es posible observar la presencia de señales comunes que, aunque con diferentes multiplicidades, corresponden a las generadas por los protones alifáticos y aromáticos del anillo tetrahydrobenzoazepínico; también se observan ciertas diferencias en las señales de la región alifática debido a la variación de los fragmentos alifáticos en la posición C-2 del anillo de la azepina.

Para el análisis estructural de esta serie de compuestos, se escogió como modelo el espectro de RMN ^1H de la 2-*n*-butil-7-cloro-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina **7d**, el cual se presenta en la Figura 36. En éste se observa que en la región comprendida entre 4.8-2.0 ppm se localizan cinco grupos de señales que integran para seis protones, y que fueron asignados como pertenecientes a los protones del anillo azepínico. De éstos, los protones 3- H_A y 3- H_B son los que resuenan a campo más alto; el primero resuena en 2.11 ppm como doblete de doblete de doblete (ddd) con constantes de acoplamiento de 12.8, 10.0 y 2.4 Hz, valores que corresponden al acople con el protón geminal, y a los acoples axial-axial con el protón 2-H y axial-ecuatorial con el protón 4-H, respectivamente. El protón 3- H_B resuena como un doblete-doblete-doblete-doblete (dddd) centrado en 2.08 ppm con constantes de acoplamiento geminal de 12.8 Hz ($^2J_{3-\text{H}_\text{A}, 3-\text{H}_\text{B}}$), vecinales de 5.6 Hz ($^3J_{3-\text{H}_\text{B}, 4-\text{H}}$) y 3.2 Hz ($^3J_{3-\text{H}_\text{B}, 2-\text{H}}$), y una constante pequeña de 1.2 Hz que probablemente corresponde a un acoplamiento tipo W con el protón 5- H_B . Este último protón resuena como un doblete de doblete (dd) centrado en 3.28 ppm con constantes de acoplamiento geminal de 16.7 Hz ($^2J_{5-\text{H}_\text{A}, 5-\text{H}_\text{B}}$) y vecinal de 5.6 Hz ($^3J_{5-\text{H}_\text{B}, 4-\text{H}}$). La señal del protón designado como 5- H_A aparece como un doblete (d) centrado en 2.40 ppm con una constante de acoplamiento geminal de 16.7 Hz. El protón 2-H resuena como un doblete-doblete-doblete-doblete (dddd) centrado en 3.34 ppm con constantes de acoplamiento de 10.0, 6.4, 5.2 y 3.2 Hz, valores correspondientes a los acoples con

los protones vecinos 3-H_A, 1'-H_A, 1'-H_B y 3-H_B, respectivamente. Hacia campo más bajo, centrado en 4.77 ppm, se localiza un triplete de doblete (td) que fue asignado al protón 4-H, posee constantes de acoplamiento de 5.6 y 2.4 Hz con los dos protones ecuatoriales vecinos 5-H_B y 3-H_B y con el protón axial 3-H_A, respectivamente.

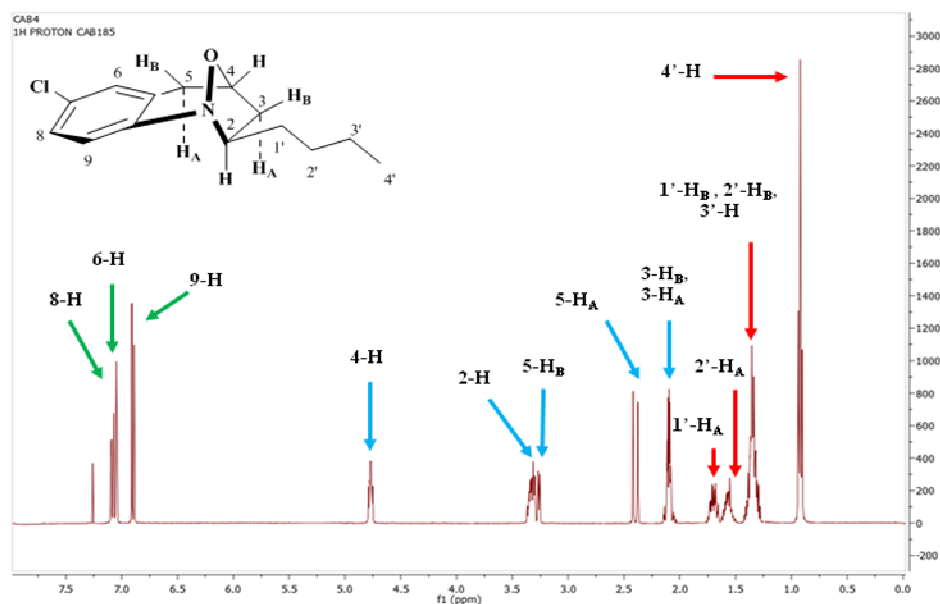


Figura 36. Espectro de RMN ¹H de la 2-*n*-butil-7-cloro-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina **7d**.

Finalmente, en la región de campo alto del espectro se observa la presencia de cuatro grupos de señales que integran para nueve protones y que corresponden a los protones del fragmento *n*-butilo. A excepción de los protones del grupo metilo terminal, los cuales resuenan como un triplete (t) centrado en 0.92 ppm, los demás protones del fragmento butilo generan señales complejas (multipletes) que se solapan. Sin embargo, se puede apreciar que los desplazamientos químicos de los dos protones localizados sobre el carbono 1'-C y los dos sobre el carbono 2'-C se diferencian entre sí debido a que los entornos electrónicos (ambientes magnéticos) que los rodean son diferentes. De lo anterior resulta que mientras los protones 1'-H_A y 1'-H_B resuenan como multipletes en las regiones de 1.75-1.66 y 1.42-1.28 ppm, el protón 2'-H_A lo hace en la región de 1.63-1.52 ppm, también como multiplete, y el multiplete

generado por el protón 2'-H_B se solapa con el multiplete del protón 1'-H_B y el generado por los dos protones 3'-H en 1.42-1.28 ppm.

De resaltar el hecho que en los espectros de RMN ¹H de **7a**, **7c**, **7e** y **7g**, es posible observar una completa resolución de las señales de los protones alifáticos debido a la presencia del anillo de benceno conectado a este fragmento, el cual crea una mayor diferencia en los ambientes magnéticos que los rodean. En conexión con lo anterior, en la Figura 37 se presenta el espectro de RMN ¹H de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2'-feniletíl)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina **7c**, en el que además de las seis señales correspondientes a los protones del anillo tetrahydroazepínico, a campo alto se observan cuatro grupos de señales que pertenecen a los cuatro protones alifáticos del fragmento feniletíl. En región de campo más alto se localiza un doblete-doblete-doblete centrado en 1.63 ppm que fue asignado al protón 1'-H_A, éste presenta una constante de acoplamiento geminal de 13.9 Hz (²J_{1'-H_A, 1'-H_B}), y tres vecinales de 9.2 Hz (³J_{1'-H_A, 2'-H_A}), 6.9 Hz (³J_{1'-H_A, 2'-H_B}) y 4.8 Hz (³J_{1'-H_A, 2-H}). El protón 1'-H_B resuena como un doblete de triplete de doblete (dtd) centrado en 2.03 ppm con constantes de acoplamiento de 13.9, 9.2 y 5.6 Hz, valores que corresponden a los acoples geminal y vecinales con los protones 2-H, 2'-H_B y 2'-H_A, respectivamente. Desplazadas a campo más bajo debido al efecto anisotrópico de desprotección que ejerce el anillo de benceno, se encuentran las señales generadas por los protones 2'-H_A y 2'-H_B. El primero de ellos resuena en 2.97 ppm como un doblete de doblete de doblete con constantes de acoplamiento geminal de 14.3 Hz (²J_{2'-H_A, 2'-H_B}), y vecinales de 9.2 Hz (³J_{2'-H_A, 1'-H_A}) y 5.6 Hz (³J_{2'-H_A, 1'-H_B}); a su vez, el protón 2'-H_B genera una señal también en forma de doblete de doblete de doblete (ddd) centrado en 2.76 ppm con constantes de acoplamiento geminal de 14.3 Hz, y vecinales de 9.2 y 6.9 Hz con los protones 1'-H_B y con 1'-H_A, respectivamente. En la región aromática del espectro se observan cuatro grupos de señales que integran para ocho protones, y que corresponden a los tres protones del anillo de benceno fusionado a la azepina y a los cinco protones pertenecientes al fenilo conectado al fragmento alifático.

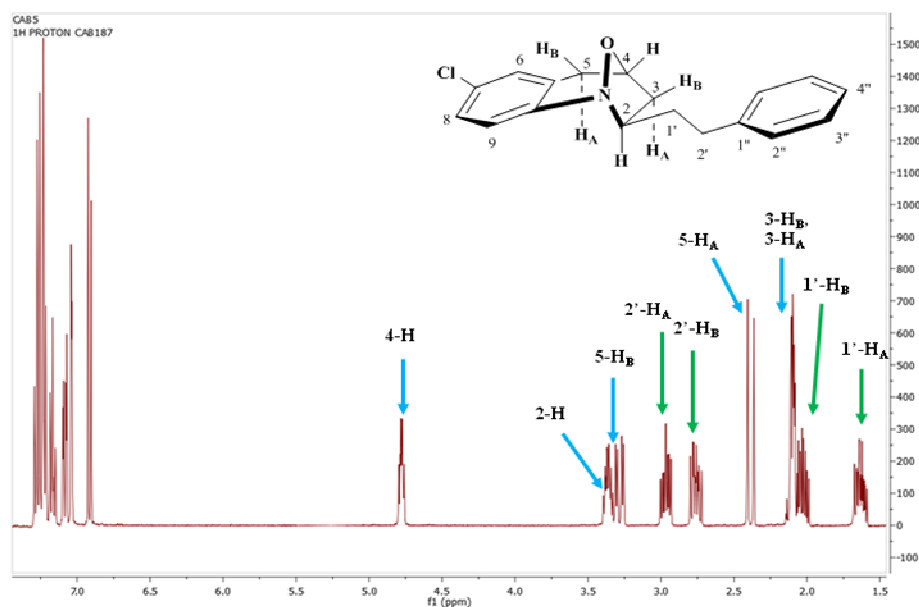


Figura 37. Espectro de RMN ^1H de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2'-feniletíl)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina **7c**

En todos los casos, la asignación correcta de los desplazamientos químicos de todos los protones se corroboró con la interpretación de los espectros de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY. Como ilustración, en la Figura 38 se presenta una expansión de la región alifática del espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2'-feniletíl)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina **7c**, en donde se resaltan las correlaciones entre: el protón 4-H y los protones 5- H_B (línea roja), 3- H_B y 3- H_A (línea marrón), y entre el protón 2-H y los protones 3- H_A y 3- H_B (línea amarilla), 1'- H_B (línea verde) y 1'- H_A (línea negra). Así mismo, se resaltan las correlaciones geminales entre los protones 1'- H_A / 1'- H_B (línea morada) y 2'- H_A / 2'- H_B (línea azul).

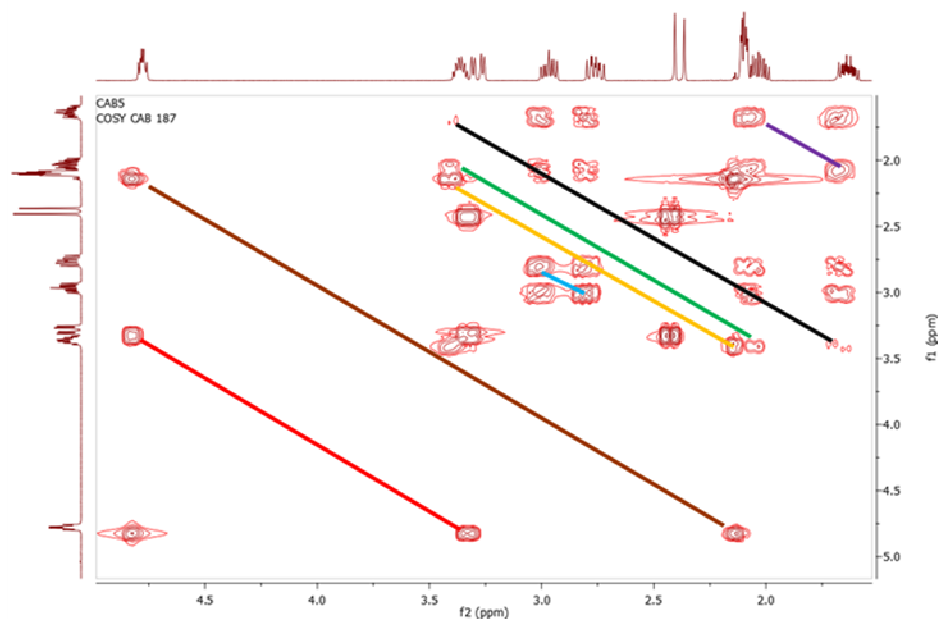


Figura 38. Expansión de la región alifática del espectro de $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-2'-feniletil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina **7c**

La formación de los cicloaductos quedó plenamente confirmada con la interpretación de los espectros de RMN ^{13}C , HMBC y HSQC, que permitió la asignación inequívoca de los desplazamientos químicos de todos los carbonos que constituyen el esqueleto carbonado de sus moléculas (Tabla 27).

Finalmente, con ayuda de los espectros NOESY se pudo establecer que los cicloaductos generados y aislados correspondían al estereoisómero *exo*, con lo cual se concluye que la cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas derivadas de las 2-alilanilinas *N*-alquil sustituidas transcurrió con un alto grado de estereoselectividad, similar a la observada en el caso de las nitronas derivadas de las 2-alilanilinas *N*-hetarilmetil sustituidas, previamente descritas.

En la Figura 39 se reproduce el espectro NOESY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-*exo*-(2'-feniletil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina **7c**, en el que se puede observar que no hay ninguna interacción espacial entre los protones estereogénicos 2-H y 4-H. La

ausencia de esta interacción espacial es un claro indicativo de que estos protones se encuentran en lados opuestos del anillo azepínico. Adicionalmente, y teniendo en cuenta los valores de las constantes de acoplamiento, es posible inferir que el protón 2-H tiene una disposición axial, mientras que el protón 4-H tiene una disposición pseudoecuatorial. Una vez establecida la disposición axial del protón 2-H, queda automáticamente establecida la disposición ecuatorial del sustituyente alifático, y de paso la estereoquímica *exo* de los cicloaductos formados.

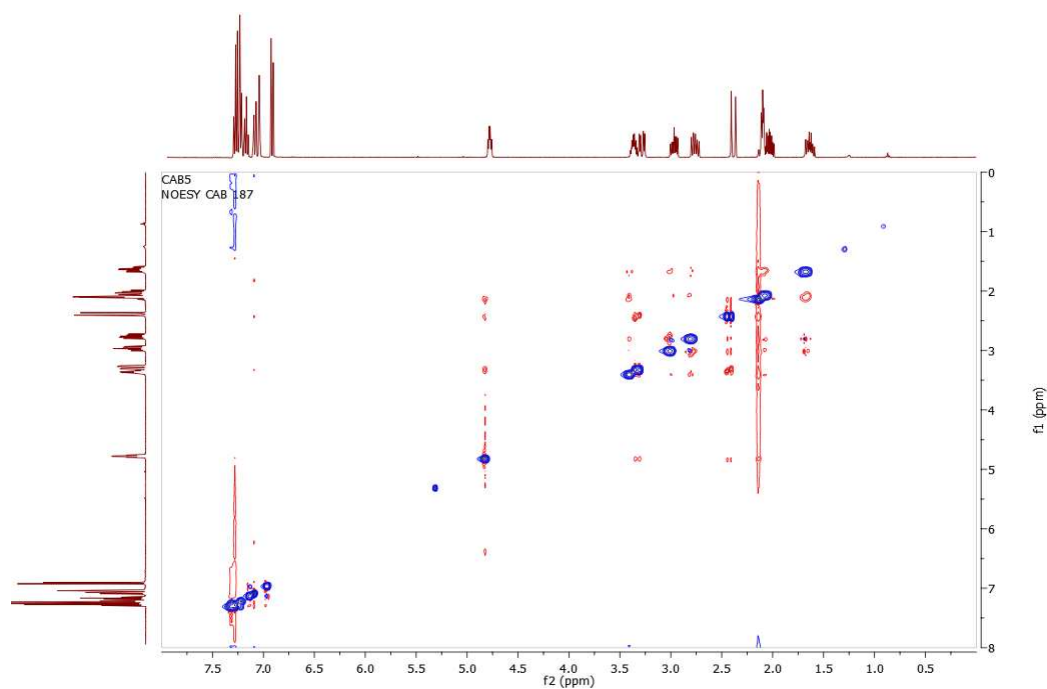


Figura 39. Espectro NOESY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-*exo*-(2'-feniletíl)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 7c

Tabla 26. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 2-*exo*-(alquil)-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas **7a-g**

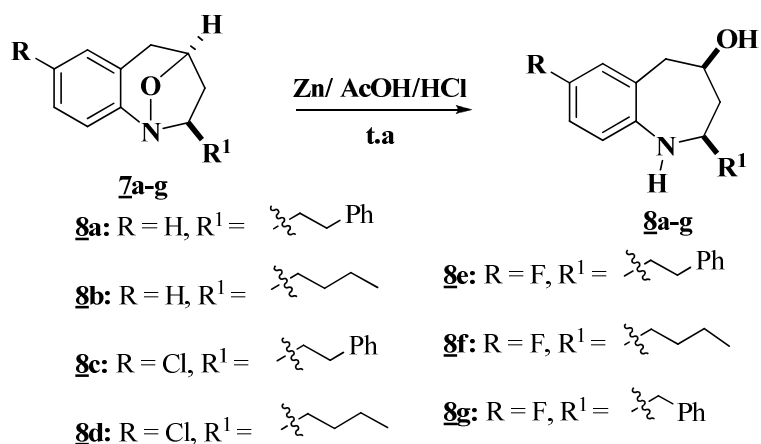
Desplazamientos Químicos de los Protones (δ , ppm)																			
Comp.	Protones Azeptínicos						Protones del Benceno				Protones Alifáticos						Otros Protones		
	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	6-H	7-H	8-H	9-H	1'-H _A	1'-H _B	2'-H _A	2'-H _B	3'-H	4'-H	2''-H 6''-H	4''-H	3'''-H 5'''-H
7a	3.82 dddd 13.2, 6.9, 4.2, 2.7	2.70-2.59 m		5.06 ddd 6.4, 4.8, 1.6	2.93 d 14.8	3.74 dd 14.8, 4.8	7.08 td 5.8, 0.7	7.12 td 5.7, 1.8	7.07 td 6.6, 0.7	7.00 d 6.7	2.23 dddd 16.6, 10.6, 6.2, 4.4	2.70- 2.59 m	3.44 ddd 12.5, 8.3, 4.9	3.25 ddd 12.5, 8.1, 6.2	—	—	7.23 dd 5.6, 1.3	7.17 td 6.1, 1.4	7.24 dd 6.4, 1.6
7b	3.40 dtd 7.9, 4.7, 2.2	2.14 ddd 12.3, 7.5, 2.0	2.13 dddd 12.3, 7.4, 2.7, 1.1	4.81 ddd 7.4, 5.4, 2.0	2.44 d 16.6	3.34 dd 16.6, 5.4	7.08 dd 6.6, 1.4	7.14 td 7.1, 1.9	7.13 td 7.1, 1.9	6.99 d 7.3	1.75 dtd 17.9, 8.8, 4.2	1.41- 1.31 m	1.61- 1.56 m	1.41- 1.31 m	1.41- 1.31 m	0.93 t 7.0	—	—	—
7c	3.36 dddd 9.6, 8.0, 4.8, 3.2	2.12-2.08 m		4.78 td 5.7, 3.2	2.38 d 16.8	3.28 dd 16.8, 5.4	7.04 d 2.3	—	7.08 dd 8.4, 2.3	6.91 d 8.4	1.63 dddd 13.9, 9.2, 6.9, 4.8	2.03 dtd 13.9, 9.2, 5.6	2.97 ddd 14.3, 9.2, 5.6	2.76 ddd 14.3, 9.2, 6.9	—	—	7.23 dd 6.8, 1.6	7.17 tt 6.4, 1.6	7.27 td 7.2, 2.0
7d	3.34 dddd 10.0, 6.4, 5.2, 3.2	2.11 ddd 12.8, 10.0, 2.4	2.08 dddd 12.8, 5.6, 3.2, 1.2	4.77 td 5.6, 2.4	2.40 d 16.7	3.28 dd 16.7, 5.6	7.05 d 2.2	—	7.08 dd 8.4, 2.3	6.90 d 8.4	1.75-1.66 m	1.42- 1.28 m	1.63- 1.52 m	1.42- 1.28 m	1.42- 1.28 m	0.92 t 7.1	—	—	—
7e	3.43- 3.36 m	2.14 ddd 13.2, 6.4, 2.8	2.13 dddd 13.2, 6.4, 3.2, 1.2	4.80 td 5.2, 2.8	2.43 d 16.5	3.33 dd 16.5, 5.2	6.78 dd 8.9, 2.8	—	6.83 td 8.5, 2.7	6.97 dd 8.6, 5.3	1.66 dddd 14.0, 9.2, 6.9, 4.8	2.06 dtd 14.0, 9.0, 5.4	3.00 ddd 14.4, 9.2, 5.4	2.79 ddd 14.4, 9.0, 6.9	—	—	7.25 dd 7.4, 2.8	7.19 tt 7.2, 1.6	7.30 td 7.6, 1.2
7f	3.39- 3.30 m	2.12 ddd 12.4, 6.8, 2.4	2.10 dddd 12.4, 6.4, 3.2, 1.2	4.77 td 5.2, 2.4	2.41 d 16.7	3.31 dd 16.7, 5.2	6.77 dd 8.9, 2.8	—	6.81 td 8.5, 2.8	6.94 dd 8.6, 5.3	1.77-1.66 m	1.44- 1.27 m	1.64- 1.50 m	1.44- 1.27 m	1.44- 1.27 m	0.92 t 7.1	—	—	—
7g	3.69 qd 7.6, 2.3	2.09 ddd 12.6, 7.9, 1.7	2.23 dddd 12.6, 7.6, 2.3, 1.2	4.86 td 6.2, 1.7	2.43 d 16.8	3.34 dd 16.8, 5.4	6.77 dd 7.8, 2.8	—	6.78 td 7.8, 2.8	6.77 d 7.8	2.66 dd 13.8, 7.2	3.16 dd 13.8, 7.9	—	—	—	—	7.29 dd 6.4, 2.4	7.24 tt 8.0, 1.6	7.33 td 7.2, 2.4

Tabla 27. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 2-*exo*-(alquil)-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas **7a-g**

Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)																		
Comp.	Carbonos Azeptínicos				Carbonos del Benceno						Carbonos Alifáticos				Otros Carbonos			
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	1''-C	2''-C 6''-C	4''-C	3''-C 5''-C
7a	72.8	40.0	74.6	34.8	125.4	129.8	125.9	125.8	121.9	150.9	38.1	33.6	—	—	142.1	128.7	126.5	128.5
7b	73.8	39.9	74.7	34.8	125.4	129.8	125.8	126.5	121.8	150.9	36.3	29.5	22.6	14.2	—	—	—	—
7c	72.7	39.9	74.0	34.6	127.3	129.6	130.8	126.6	123.2	149.3	37.8	33.5	—	—	141.8	128.6	125.9	128.5
7d	73.6	39.8	74.0	34.5	127.3	129.5	130.7	126.6	123.1	149.5	36.2	29.5	22.5	13.4	—	—	—	—
7e	72.6	39.9	73.9	34.8	127.3 d 8.2	116.1 d 22.4	160.4 d 243.7	113.3 d 22.5	123.2 d 8.5	146.6 d 2.7	37.9	33.5	—	—	141.9	125.9	128.4	128.6
7f	73.6	39.8	73.9	34.8	127.3 d 8.1	116.0 d 22.3	160.4 d 243.4	113.3 d 22.5	123.2 d 8.5	146.9 d 2.6	36.3	29.5	22.5	13.1	—	—	—	—
7g	74.3	39.1	74.5	34.8	127.2 d 8.2	116.0 d 22.4	160.4 d 243.7	113.3 d 22.5	123.3 d 8.5	145.4	42.4	—	—	—	139.4	129.4	126.3	128.4

6.7. PREPARACIÓN DE LAS *cis*-2-(ALQUIL)-4-HIDROXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS **8a-g**

Con el fin de obtener las nuevas *cis*-2-(alquil)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas **8a-g**, en la etapa final de la ruta sintética se realizó la apertura reductiva del enlace N-O de los cicloaductos **7a-g**. Estos nuevos amino-alcoholes fueron obtenidos mediante el uso del mismo sistema reductor (CH₃COOH/HCl/Zn) empleado para la apertura reductiva de sus análogos 2-hetaril sustituidos (Esquema 37). Después de 15-30 minutos de agitación y del respectivo tratamiento básico de la masa de reacción, el residuo orgánico que quedó se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose, con rendimientos del 88-79%, las respectivas tetrahidro-1-benzoazepinas **8a-g**; los derivados **8a-f** se obtuvieron como sólidos blancos y **8g** como un aceite muy viscoso de color amarillo.



Esquema 37. Síntesis de las *cis*-2-(alquil)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas **8a-g**

La escisión del enlace N-O se pudo verificar, inicialmente, con ayuda de los espectros de IR de los productos aislados (anexos 8.1 y 8.2), en los que se observan, en la región entre 3400-3200 cm⁻¹, dos bandas de absorción anchas e intensas, que se resuelven claramente para los compuestos **8a** y **8c-f**, que sólo pueden corresponder a las vibraciones de tensión de los recién formados grupos -OH (3293-3223 cm⁻¹) y -NH (3317-3310 cm⁻¹). También se aprecian las bandas de vibración de los enlaces C-

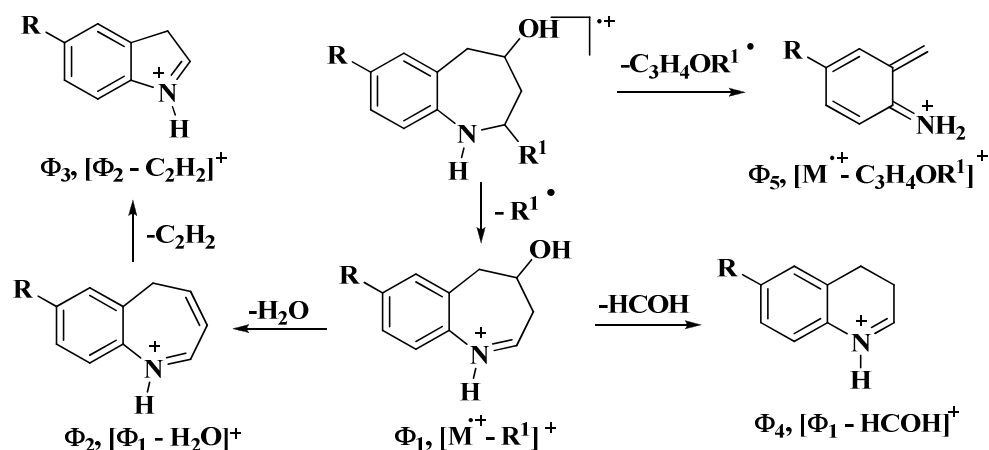
N y C-O en 1259-1243 y 1022-1012 cm^{-1} , respectivamente. Los rendimientos, los puntos de fusión de las sustancias sólidas y las principales bandas de absorción que se registran en los espectros de IR de **8a-g** se resumen en la Tabla 28.

Tabla 28. Bandas de absorción características en los espectros de IR de las *cis*-2-(alquil)-4-hidroxitetrahydro-1-benzazepinas **8a-g, sus rendimientos y puntos de fusión.**

Comp.	Bandas de Absorción (cm^{-1})					Rendimientos (%)	P. F. ($^{\circ}\text{C}$)
	Vib. T.A. N-H	Vib. T. O-H	Vib. T. C=C	Vib. T. C-N	Vib. T. C-O		
8a	3310	3234	1476	1243	1020	87	111
8b	3283		1479	1247	1012	86	62
8c	3315	3226	1474	1244	1020	83	127
8d	3316	3250	1470	1246	1016	82	70
8e	3312	3223	1482	1259	1022	88	117
8f	3317	3293	1472	1252	1015	84	66
8g	3346		1479	1251	1016	79	—

Los espectros de masas de los compuestos **8a-g** (anexos 8.3 y 8.4) confirman la reducción del enlace N-O isoxazolidínico, al registrar los picos de los iones moleculares que coinciden con los pesos moleculares de sus fórmulas condensadas. Adicionalmente, los cromatogramas de todas las sustancias analizadas registran un único producto de reducción, lo cual significa que la reducción de los cicloaductos fue completamente estereoselectiva.

La principal fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos está determinada por la ruptura β al nitrógeno con la pérdida del fragmento alifático que origina los iones fragmento con una relación masa-carga de m/z 162, 196 y 189, que corresponden, en todos los casos, a los iones pico de base, de los cuales, mediante la pérdida de una molécula de formaldehído, se generan los iones de tipo dihidroquinolinio con una relación masa-carga de m/z 132, 166 y 150. En el Esquema 38 se propone el posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de **8a-g**, y en la Tabla 29 se reportan los iones más característicos y sus intensidades relativas.



Esquema 38. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las *cis*-2-(alquil)-4-hidroxitetrahidro-1-benzazepinas **8a-g**

Tabla 29. Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *cis*-2-(alquil)-4-hidroxitetrahidro-1-benzazepinas **8a-g**

IONES (I, %)						
Comp.	M ⁺	φ ₁	φ ₂	φ ₃	φ ₄	φ ₅
8a	267 (24)	162 (100) M ⁺ - 105	144 (24) φ ₁ - 18	118 (52) φ ₂ - 26	132 (18) φ ₁ - 30	106 (9) M ⁺ - 161
8b	219 (21)	162 (100) M ⁺ - 57	144 (33) φ ₁ - 18	118 (67) φ ₂ - 26	132 (24) φ ₁ - 30	106 (12) M ⁺ - 113
8c	301 (21) *	196 (100) M ⁺ - 105	178 (18) φ ₁ - 18	152 (42) φ ₂ - 26	166 (15) φ ₁ - 30	140 (12) M ⁺ - 161
8d	253 (21) *	196 (100) M ⁺ - 57	178 (18) φ ₁ - 18	152 (45) φ ₂ - 26	166 (15) φ ₁ - 30	140 (9) M ⁺ - 113
8e	285 (18)	180 (100) M ⁺ - 105	162 (21) φ ₁ - 18	136 (48) φ ₂ - 26	150 (15) φ ₁ - 30	124 (9) M ⁺ - 161
8f	237 (18)	180 (100) M ⁺ - 57	162 (33) φ ₁ - 18	136 (67) φ ₂ - 26	150 (21) φ ₁ - 30	124 (12) M ⁺ - 113
8g	271 (3)	180 (100) M ⁺ - 91	162 (24) φ ₁ - 18	136 (33) φ ₂ - 26	150 (18) φ ₁ - 30	124 (9) M ⁺ - 147

* relativo al isótopo ³⁵Cl

La formación de los amino-alcoholes y su estereoquímica *cis* se comprobó inequívocamente con el análisis de sus espectros de RMN ^1H (Tabla 30, anexos 8.5 y figura 40), RMN ^{13}C (Tabla 31), ^1H , ^1H -COSY (anexos 8.6 y 8.7), HSQC (anexos 8.8 y 8.9), HMBC y NOESY (anexos 8.10 y figura 42).

Así, en la región de campo intermedio y alto de los espectros de RMN ^1H , entre 3.82-1.60 ppm, se observan cinco grupos de señales independientes que integran para los seis protones alifáticos del anillo tetrahydroazepínico. Si se comparan los desplazamientos químicos de estos protones con los de sus homólogos en los cicloaductos precursores, es posible apreciar un desplazamiento hacia campo alto, especialmente en la señal que pertenece al protón 4-H. Este notable desplazamiento se puede explicar considerando la liberación de la energía torsional que tiene lugar cuando se escinde el enlace N-O de los cicloaductos para generar el anillo azepínico.

En la Figura 40 se reproduce el espectro de RMN ^1H de la 7-cloro-*cis*-2-(*n*-butil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1(1*H*)-benzoazepina **8d**, en el que se registra en 3.76 ppm un triplete de triplete (tt) con constantes de acoplamiento de 8.9 y 3.7 Hz, valores que corresponden a los acoples axial-axial con los protones 5- H_{ax} y 3- H_{ax} y axial-ecuatorial con los protones 3- H_{eq} y 5- $\text{H}_{\text{pseudoeq}}$; esta señal fue asignada como perteneciente al protón metínico 4-H. El doblete de doblete (dd) centrado en 2.94 ppm fue asignado al protón 5- H_{ax} , presenta una constante de acoplamiento geminal de 13.7 Hz ($^2J_{5-\text{H}_{\text{ax}},5-\text{H}_{\text{pseudoeq}}}$) y otra vecinal de 8.9 Hz ($^3J_{5-\text{H}_{\text{ax}},4-\text{H}_{\text{ax}}}$). El protón designado como 5- $\text{H}_{\text{pseudoeq}}$ resuena en 2.89 ppm como un doblete de doblete de doblete (ddd) con constantes de acoplamiento de 13.7, 3.2 y 2.0 Hz, valores característicos para un acople geminal, un acople ecuatorial-axial con el protón 4-H, y un acople de tipo W con el protón 3- H_{eq} . Este último protón resuena como doblete de doblete de triplete (ddt) centrado en 2.06 ppm, presenta un acople geminal (12.8 Hz), un acople ecuatorial-axial con el protón 4- H_{ax} (3.6 Hz), y un segundo acople ecuatorial-axial con el protón 2- H_{ax} (1.6 Hz). A su vez, el protón 3- H_{ax} resuena como un doblete de doblete de doblete (ddd) centrado en 1.62 ppm con constantes de acoplamiento

geminal de 12.8 Hz ($^2J_{3\text{-H}_{ax},3\text{-H}_{eq}}$) y vecinales de 11.1 Hz ($^3J_{3\text{-H}_{ax},2\text{-H}_{ax}}$) y 9.6 Hz ($^3J_{3\text{-H}_{ax},4\text{-H}_{ax}}$). Así mismo, el protón 2-H_{ax} resuena en 2.81 ppm como un doblete de triplete de doblete (dtd) con constantes de acoplamiento de 11.1, 6.4 y 2.0 Hz con el protón 3-H_{ax}, los dos protones 1'-H y el protón 3-H_{eq}, respectivamente. Finalmente, centrada en 3.37 ppm se registra una señal ancha que corresponde al protón del grupo amino secundario N-H, convirtiéndose en una prueba adicional de que la apertura reductiva del enlace N-O tuvo lugar.

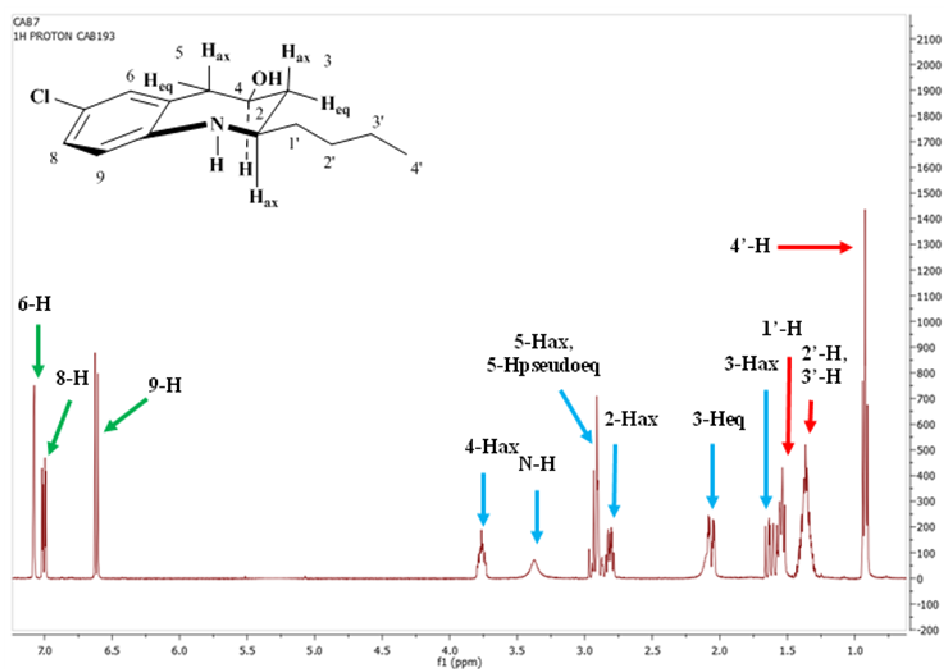


Figura 40. Espectro de RMN¹H de la 7-cloro-*cis*-2-(*n*-butil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzodiazepina **8d**

Además de las señales de los protones del anillo azepínico, en la región de campo más alto también se aprecian tres grupos de señales que integran para nueve protones que corresponden a los protones del fragmento *n*-butilo. Así, en 1.58-1.50 ppm se localiza un multiplete que pertenece a los dos protones del carbono 1'-C, el multiplete en 1.44-1.28 ppm corresponde a los cuatro protones metilénicos de 2'-C y 3'-C, y el triplete centrado en 0.92 ppm fue asignado a los tres protones del carbono 4'-C. Finalmente, en la región aromática se observan tres señales que corresponden a los

protones del anillo de benceno, siendo sus desplazamientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento las siguientes: 6-H (7.08 ppm, d, $J = 2.5$ Hz), 8-H (7.00 ppm, dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz) y 9-H (6.62 ppm, d, $J = 8.3$ Hz).

En todos los casos, la asignación correcta de los desplazamientos químicos de cada uno de los anteriores protones se realizó con la ayuda de los espectros de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY. En la Figura 41 se presenta la expansión de la región 3.90-0.80 ppm del espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 7-cloro-*cis*-2-(*n*-butil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepina **8d**, donde se pueden apreciar las correlaciones entre el protón 4- H_{ax} y los protones 3- H_{ax} (línea roja), 3- H_{eq} (línea marrón), 5- H_{ax} y 5- $\text{H}_{\text{pseudoeq}}$ (línea azul). También se observan las correlaciones entre el protón 2- H_{ax} y los protones 3- H_{ax} (línea amarilla), 3- H_{eq} (línea morada) y 1'-H (línea negra).

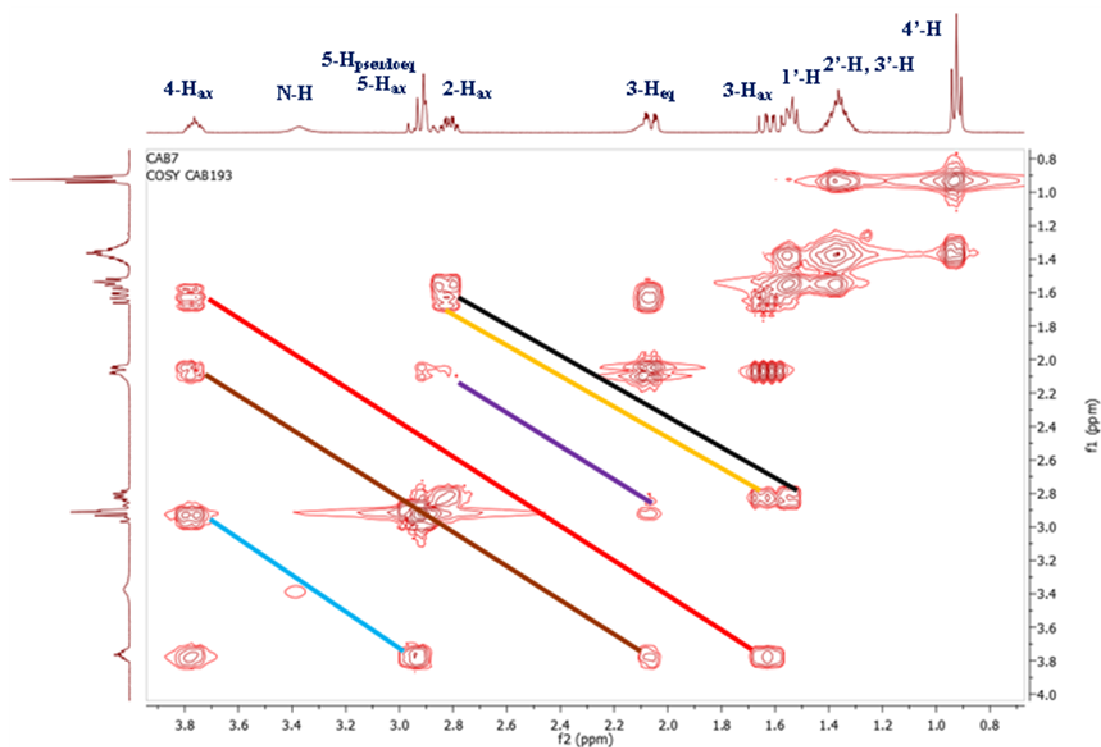


Figura 41. Expansión de la región 3.90-0.80 ppm del espectro $^1\text{H}-^1\text{H}$ -COSY de la 7-cloro-*cis*-2-(*n*-butil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepina **8d**

La interpretación de los espectros de RMN ^{13}C , HMBC y HSQC reconfirmó la formación de los amino-alcoholes esperados, y a su vez, permitió la asignación inequívoca de los desplazamientos químicos de todos los carbonos (Tabla 31). En el espectro de RMN ^{13}C de la 7-cloro-*cis*-2-(*n*-butil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(*1H*)-benzoazepina **8d** se registran las señales de los 4 carbonos alifáticos del anillo tetrahydroazepínico, localizadas en 56.0 ppm (2-C), 45.0 (3-C), 69.8 ppm (4-C) y 43.9 ppm (5-C). También se observan las cuatro señales generadas por los carbonos del fragmento *n*-butilo, localizadas en 37.3 ppm (1'-C), 28.3 ppm (2'-C), 22.6 ppm (3'-C) y 13.6 ppm (4'-C), y las seis señales de los carbonos del anillo de benceno, localizadas en 129.7 (5a-C), 131.2 (6-C), 126.0 (7-C), 127.0 (8-C), 120.9 (9-C) y 148.0 (9a-C).

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

Sin embargo, fue a través de las interacciones espaciales registradas en los espectros NOESY de las *cis*-2-(alkil)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas **8a-g**, que se determinó plenamente la estereoquímica *cis* de estos productos, ya que en ellos es posible observar con nitidez la interacción entre los protones 2-H y 4-H. La presencia de esta interacción espacial indica que estos dos protones están dispuestos del mismo lado en el anillo azepínico, con una orientación axial opuesta a la ecuatorial de los grupos 4-OH y 2-alkilo. De lo anterior se concluye que las nuevas tetrahydro-1-benzoazepinas 2,4-disustituidas tienen una estereoquímica *cis*.

En la Figura 42 se presenta el espectro NOESY de la 7-cloro-*cis*-2-(*n*-butil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1(*H*)-benzoazepina **8d**, en el que se registra la interacción espacial entre los protones estereogénicos 2- H_{ax} y 4- H_{ax} (flecha verde). El espectro NOESY también ofrece información muy valiosa sobre la conformación del anillo tetrahydroazepínico, al registrar la interacción espacial 1,3-diaxial (flecha roja) entre los protones metilénicos 3- H_{ax} y 5- H_{ax} , la cual es un claro indicativo de que el anillo de la tetrahydro-1-benzoazepina en solución adopta una conformación de silla.

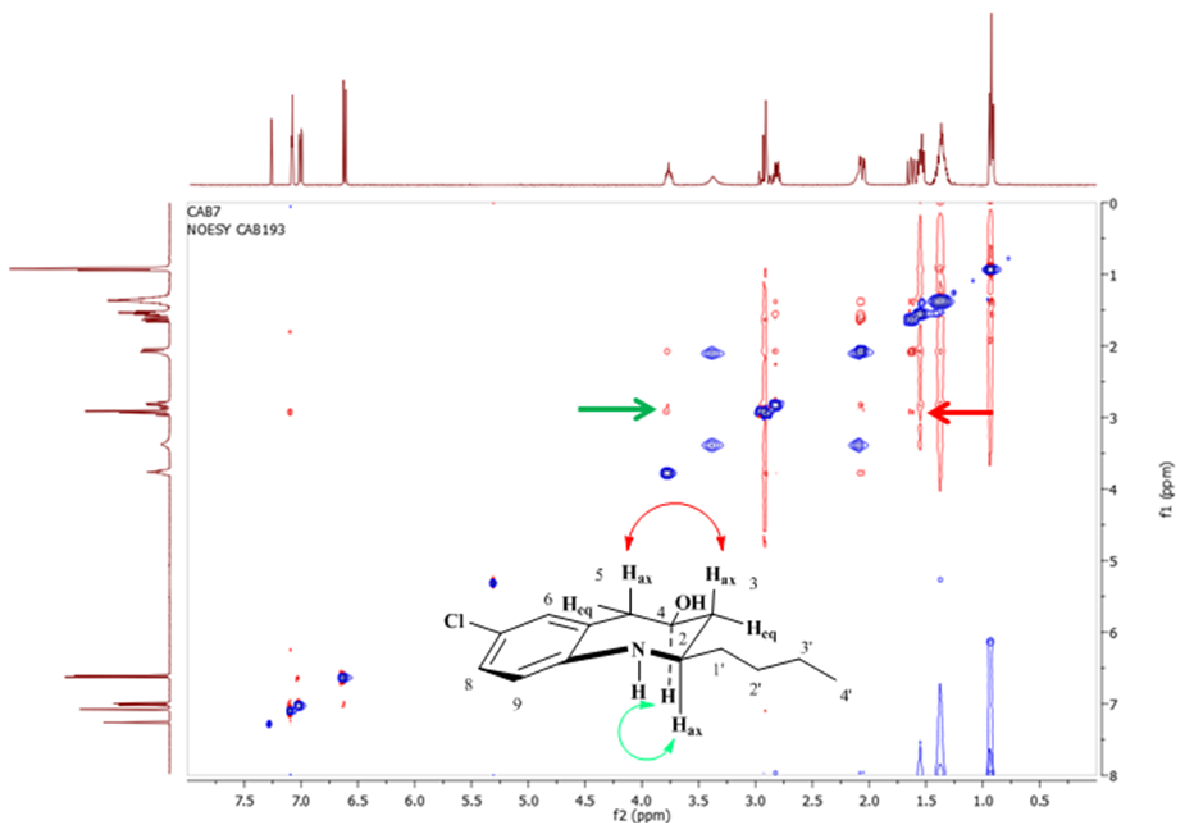


Figura 42. Espectro NOESY de la 7-cloro-*cis*-2-(*n*-butil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1(*H*)-benzoazepina **8d**

De acuerdo con los resultados obtenidos, es posible concluir que sin importar la naturaleza de los sustituyentes (heterilo, alquilo) del carbono 2 del anillo de la azepina, tanto la cicloadición 1,3-dipolar como la apertura reductiva del enlace N-O transcurren con total estereoselectividad, dando origen exclusivamente a los cicloaductos *exo* y a los amino-alcoholes *cis*, respectivamente.

Tabla 30. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las *cis*-2-(alquil)-4-hidroxitetrahydro-1-benzazepinas **8a-g**

Desplazamientos Químicos de los Protones (δ , ppm)																				
Comp.	Protones Azeptínicos						Protones del Benceno				Protones Alifáticos						Otros Protones			
	2-H _{ax}	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H _{ax}	5-H _{ax}	5-H _{pseudoeq}	6-H	7-H	8-H	9-H	1'-H _A	1'-H _B	2'-H _A	2'-H _B	3'-H	4'-H	2''-H 6''-H	4''-H	3''-H 5''-H	N-H
8a	2.94 dtd 11.2, 7.2, 2.0	1.74 ddd 12.7, 11.1, 9.5	2.15 ddt 12.7, 3.6, 2.0	3.81 tt 9.6, 3.6	3.02 dd 14.0, 9.6	3.00 dd 14.0, 4.0	7.12 dd 7.4, 1.0	6.89 td 7.4, 1.2	7.09 td 7.6, 1.5	6.62 dd 7.7, 1.0	1.90 dtd 13.6, 8.8, 6.8	1.96 dtd 13.6, 8.8, 6.8	2.76 ddd 13.6, 9.2, 7.2	2.82 ddd 13.6, 9.2, 7.2	—	—	7.24 dd 7.9, 1.6	7.25 td 7.6, 2.0	7.34 td 7.6, 1.2	3.44 br. s
8b	2.85 dtd 11.2, 6.5, 2.0	1.65 ddd 12.7, 11.1, 9.5	2.08 ddt 12.7, 3.6, 1.7	3.79 tt 8.8, 3.6	3.00 dd 13.7, 8.8	2.95 dd 13.7, 3.2	7.11 dd 7.4, 1.1	6.87 td 7.4, 1.2	7.07 td 7.6, 1.5	6.70 dd 7.7, 1.0	1.59-1.53 m		1.47-1.31 m			0.94 t 7.1	—	—	—	3.40 br. s
8c	2.93- 2.86 m	1.71 ddd 12.8, 11.1, 9.4	2.11 ddt 12.8, 3.6, 1.6	3.78 tt 9.0, 3.6	2.94 dd 14.0, 9.3	2.93 dd 14.0, 3.6	7.08 d 2.4	—	7.00 dd 8.3, 2.4	6.47 d 8.3	1.88 dtd 14.0, 8.8, 6.0	1.93 dtd 14.0, 8.8, 6.0	2.73 ddd 14.0, 8.4, 6.8	2.80 ddd 14.0, 8.4, 6.8	—	—	7.21 dd 7.6, 1.6	7.23 td 7.6, 1.2	7.32 td 7.6, 1.2	3.38 br. s
8d	2.81 dtd 11.1, 6.4, 2.0	1.62 ddd 12.8, 11.1, 9.6	2.06 ddt 12.8, 3.6, 1.6	3.76 tt 8.9, 3.7	2.94 dd 13.7, 8.9	2.89 ddd 13.7, 3.2, 2.0	7.08 d 2.5	—	7.00 dd 8.3, 2.5	6.62 d 8.3	1.58-1.50 m		1.44-1.28 m			0.92 t 7.1	—	—	—	3.37 br. s
8e	2.87- 2.81 m	1.71 ddd 12.7, 11.1, 9.7	2.11 ddt 12.7, 3.9, 1.9	3.76 tdd 9.7, 3.8, 2.3	2.99 dd 13.6, 10.0	2.86 dd 13.6, 2.4	6.83 dd 9.2, 2.9	—	6.75 td 8.3, 2.3	6.51 dd 8.5, 5.0	1.87 dtd 14.0, 8.4, 6.4	1.94 dtd 14.0, 8.4, 6.4	2.74 ddd 13.6, 8.0, 6.8	2.80 ddd 13.6, 8.0, 6.8	—	—	7.22 dd 8.0, 1.2	7.23 td 8.0, 1.2	7.32 td 7.3, 1.6	3.32 br. s
8f	2.77 dtd 11.1, 6.5, 2.0	1.62 ddd 12.7, 11.1, 9.9	2.06 ddt 12.7, 3.8, 1.9	3.70 tdd 10.0, 3.7, 2.5	2.98 dd 13.6, 10.0	2.87 dt 13.6, 2.1	6.83 dd 9.1, 2.9	—	6.75 td 8.3, 2.9	6.63 dd 8.5, 5.0	1.57-1.50 m		1.44-1.29 m			0.92 t 7.0	—	—	—	3.29 br. s
8g	3.02 tdd 10.4, 4.8, 2.0	1.70 dt 12.6, 10.7	2.13 ddt 12.6, 3.9, 2.0	3.72 tdd 10.2, 3.8, 2.4	2.98 dd 13.2, 10.4	2.82 dt 13.2, 2.1	6.79 dd 9.1, 2.9	—	6.62 td 8.4, 2.9	6.17 dd 8.5, 5.0	2.71 dd 13.8, 9.8	2.90 dd 13.8, 4.7	—	—	—	—	7.24 dd 6.8, 1.6	7.30 td 7.6, 1.6	7.30 td 7.2, 2.8	3.38 br. s

Tabla 31. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las *cis*-2-(alquil)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas **8a-g**

Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)																		
Comp.	Carbonos Azeptínicos				Carbonos del Benceno					Carbonos Alifáticos				Otros Carbonos				
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	1''-C	2''-C 6''-C	4''-C	3''-C 5''-C
8a	55.8	45.3	69.9	44.2	128.0	131.7	121.6	127.4	119.9	149.1	39.3	32.7	—	—	141.3	128.7	126.2	128.4
8b	56.0	45.3	70.1	44.3	128.0	131.7	121.5	127.3	119.8	149.4	37.4	28.3	22.7	0.94	—	—	—	—
8c	55.8	45.1	69.6	43.8	129.2	131.2	126.0	127.0	121.0	147.7	39.1	32.7	—	—	141.1	128.4	126.3	128.7
8d	56.0	45.0	69.8	43.9	129.7	131.2	126.0	127.0	120.9	148.0	37.3	28.3	22.6	13.6	—	—	—	—
8e	56.1	45.4	69.7	44.0	130.2 d 7.4	117.8 d 22.0	157.9 d 239.4	113.5 d 21.9	120.9 d 8.0	145.2 d 2.3	39.1	32.8	—	—	141.2	128.4	126.3	128.7
8f	56.3	45.4	69.8	44.1	130.1 d 7.4	117.8 d 22.0	157.9 d 239.2	113.5 d 21.9	120.7 d 8.0	145.5 d 2.2	37.3	28.3	22.6	14.0	—	—	—	—
8g	56.9	46.8	69.8	44.3	130.5 d 7.4	117.7 d 22.1	158.0 d 240	113.5 d 21.9	120.9 d 8.0	145.3 d 2.3	43.5	—	—	—	137.9	129.2	127.1	128.9

7. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA DE LAS NUEVAS TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS

Los compuestos finales sintetizados y rigurosamente purificados, esto es, las nuevas 1,4-epoxi-2-*exo*-(hetaril)tetrahidro-1-benzoazepinas **4a-v** y buena parte de sus productos de reducción, las *cis*-2-hetaril-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas **5a-p**, fueron enviados al Centro de Investigaciones de Enfermedades Tropicales (CINTROP) de la Universidad Industrial de Santander (UIS), donde se llevó a cabo el estudio de su actividad antiparasitaria *in vitro* (anti-*Trypanosoma cruzi*, anti-*Leishmania*) y su citotoxicidad en células de mamífero.

Este estudio se realizó en el marco de un proyecto de investigación interdisciplinario que tiene como fin la búsqueda de nuevos y promisorios agentes antiparasitarios en el tratamiento de enfermedades tropicales tales como la Leishmaniasis y la enfermedad de Chagas. Es pertinente mencionar que la evaluación de la actividad biológica de los nuevos derivados sintetizados, fue motivada, primero, por la escasez de trabajos reportados de derivados de la 1-benzoazepina que poseen actividad antiparasitaria,^{34,114} así como por los resultados satisfactorios previamente obtenidos en la evaluación de derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina 2-aril sustituida y la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina 2-aril sustituida.²⁶

La actividad antiparasitaria *in vitro* de **4a-v** y **5a-p** fue evaluada frente a las formas extracelulares e intracelulares (forma infectiva) de los parásitos de *L. chagasi* y de *T. cruzi*, es decir, sobre las formas de promastigotes (epimastigotes) y amastigotes, respectivamente. Los fármacos Nifurtimox y Anfotericina B fueron usados como patrones de referencia. Adicionalmente, se realizaron ensayos de citotoxicidad en células VERO y THP-1 que corresponden a células de mamíferos de riñón de mono y de leucemia mieloide, respectivamente.

Los ensayos con los parásitos y las células VERO y THP-1 se realizaron por triplicado, utilizando diferentes diluciones en DMSO de los compuestos y de los medicamentos de referencia. En todos los casos, las cepas de *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi* fueron tratadas por 72 horas a 27 °C con cada uno de los compuestos a ensayar; para los ensayos de citotoxicidad, las células VERO y THP-1 fueron tratadas por 72 horas a 37 °C con cada uno de los compuestos. La actividad de los compuestos ensayados se determinó calculando el porcentaje de células infectadas y la citotoxicidad se estableció utilizando el método de reducción del MTT [bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio]. Se calculó la concentración inhibitoria CI_{50} en los parásitos, y la concentración letal CL_{50} en las células VERO y THP-1 por regresión lineal. Compuestos con una $CI_{50} > 50 \mu\text{M}$ y con $CL_{50} < 100 \mu\text{M}$ fueron considerados como no activos y citotóxicos, respectivamente.

Con el objetivo de realizar un estudio sistemático de la actividad antiparasitaria de los compuestos **4** y **5**, se decidió realizar diferentes variaciones en el esqueleto base de la tetrahydro-1-benzoazepina, introduciendo cloro, flúor y trifluorometoxilo en el anillo aromático, así como diferentes derivados del furano y tiofeno (3'-metil, 5'-metil y 5'-nitro sustituidos), en el carbono 2 de la azepina.

En la Tabla 32 se presentan los resultados obtenidos de la evaluación *in vitro* de la actividad antiparasitaria de **4a-v** y **5a-p**. En total fueron evaluados 39 compuestos nuevos, de los cuales 15 (**4c,f,g,h,i,m,n,s,u** y **5b,f,g,j,n,o**) resultaron activos frente a *Trypanosoma cruzi* en su forma libre (epimastigotes), con concentraciones inhibitorias (CI_{50}) que oscilan entre 10.68 y 47.74 μM ; así mismo, 19 compuestos (**4a,d,e,f,g,h,m,n,ñ,o,p,r,u** y **5i,m,n,ñ,o,p**) resultaron activos frente a la forma promastigotes de *Leishmania chagasi* con valores de CI_{50} que oscilan entre 10.50 y 45.91 μM . Ocho de estos compuestos (**4f,g,h,m,n,u** y **5n,o**) fueron activos frente a las dos cepas estudiadas.

Por otra parte, solo uno de los compuestos (**5g**) resultó activo frente a la forma intracelular (amastigotes) del *Trypanosoma cruzi*, presentando una concentración inhibitoria CI_{50} de 41.41 μ M. Ninguna de las moléculas evaluadas fue activa frente a la forma intracelular de *Leishmania chagasi*. La evaluación de la citotoxicidad de **4a-v** y **5a-p** en células de mamíferos (VERO y THP-1), mostró que todos los compuestos ensayados presentan muy baja citotoxicidad, siendo en la mayoría de los casos, menor que la de los medicamentos de referencia (nifurtimox y anfotericina B). En general, se observó que la citotoxicidad de los cicloaductos isoxazolidínicos **4a-v** es menor que la de sus respectivos productos de reducción, los amino-alcoholes **5a-p**.

El análisis de la relación estructura-actividad evidencia, en primera instancia, una tendencia al aumento de la actividad antiparasitaria frente a *T. cruzi* al introducir un grupo metilo en la posición 3'-C o 5'-C del sistema heterocíclico, sin importar el sustituyente del anillo de benceno. Así mismo, la incorporación de un átomo de cloro en la posición 7 del sistema tetrahydro-1-benzazepínico genera un incremento en la actividad antiparasitaria frente a las cepas de *T. cruzi* y de *L. chagasi* en los derivados **4g**, **4f** y **4h**, comparada con la actividad que presentan sus análogos no sustituidos **4b**, **4c** y **4d**. La actividad antiparasitaria frente a la forma libre de *L. chagasi* se ve aún más incrementada con la introducción del grupo trifluorometoxilo en esta misma posición, tanto en los 1,4-epoxi-cicloaductos (**4m-p**) como en los amino-alcoholes (**5m-p**). A pesar de que los valores de CL_{50} de esta serie de compuestos 7-trifluorometoxilo sustituidos son más altos que los presentados por el medicamento de referencia (Anfotericina B), son, sin embargo, más bajos que el resto de los compuestos evaluados, convirtiéndose de esta manera, en los más citotóxicos.

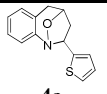
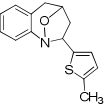
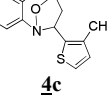
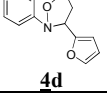
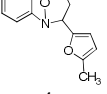
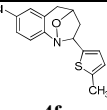
También es posible asociar la presencia del fragmento 5'-nitrofurán-2'-il en las moléculas con el incremento de la actividad antiparasitaria, tal es el caso del compuesto **4u**, el cual presentó una significativa actividad frente a *T. cruzi* y, además, fue el que presentó la mejor inhibición de los parásitos de *L. chagasi* de todas las moléculas evaluadas, exhibiendo una baja citotoxicidad. Por otra parte, la

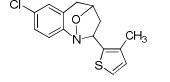
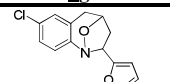
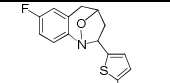
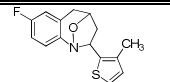
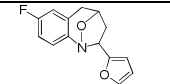
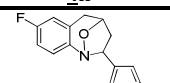
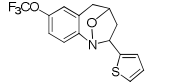
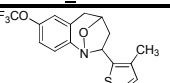
introducción del fragmento 1'-metilpirrol-2'-il en la posición 2 del anillo tetrahydrobenzoazepínico, conduce a una pérdida total de la actividad antiparasitaria en las dos cepas estudiadas.

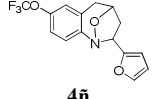
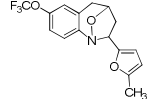
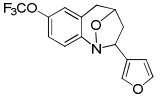
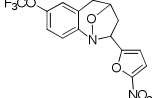
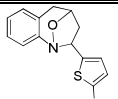
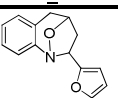
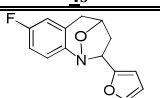
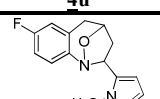
En general, al comparar los valores de CI_{50} de los 1,4-epoxi-cicloadductos **4a-v** con los de sus correspondientes productos de reducción **5a-p** (Tabla 32), se observa que los primeros tienen mayor capacidad de inhibición de las cepas de *T. cruzi* y *L. chagasi*, de manera que es posible afirmar que éstos presentan las mejores actividades antiparasitarias, y en términos de toxicidad, son las moléculas menos citotóxicas. A pesar de que los amino-alcoholes son menos activos contra las formas libres de *T. cruzi* y *L. chagasi*, el derivado **5g** fue el único compuesto de todos los evaluados que presentó una actividad significativa contra la forma intracelular de *T. cruzi*, con una CI_{50} de 41.41 μ M.

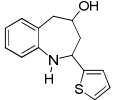
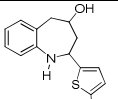
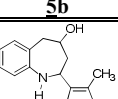
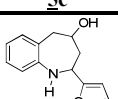
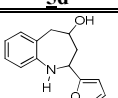
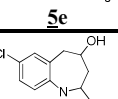
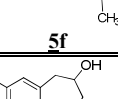
En conclusión, los compuestos con mejor actividad antiparasitaria de todos los evaluados fueron los siguientes: 7-cloro-1,4-epoxi-2-*exo*-(3'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina **4g**, 7-trifluorometoxi-1,4-epoxi-2-*exo*-(5'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina **4m**, 7-flúoro-1,4-epoxi-2-*exo*-(5'-nitrofuran-2'-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina **4u** y 7-cloro-*cis*-4-hidroxi-2-(3'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1(1*H*)-benzoazepina **5g**. Todos estos compuestos fueron activos contra las formas libres de *T. cruzi* y *L. chagasi*, y el amino-alcohol **5g** contra la forma intracelular de *T. cruzi*. Los resultados obtenidos indican que el diseño y desarrollo de nuevas moléculas con estas características estructurales es una tarea actual y promisoría, en la búsqueda de nuevos agentes antiparasitarios con potencial uso clínico.

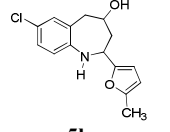
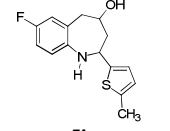
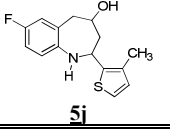
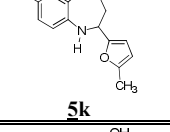
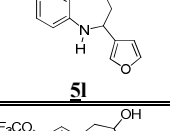
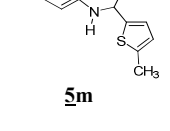
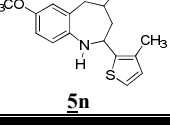
Tabla 32. Actividad anti-*Leishmania chagasi* y anti-*Trypanosoma cruzi* y citotoxicidad de las 1,4-epoxi-2-*exo*-(hetaril)tetrahidro-1-benzazepinas **4a-v** y las *cis*-2-hetaril-4-hidroxitetrahidro-1-benzazepinas **5a-p**

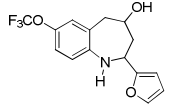
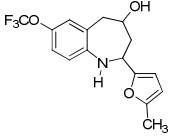
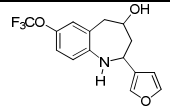
Compuesto	μM					
	<i>Trypanosoma cruzi</i>		<i>Leishmania chagasi</i>		Células de mamífero	
	Epimastigotes	Amastigotes (Intracelular)	Promastigotes	Amastigotes (Intracelular)	Células VERO	Células THP-1
	CI ₅₀	CI ₅₀	CI ₅₀	CI ₅₀	CL ₅₀	CL ₅₀
 4a	198.36	>410.98	15.91	405.36	2308.44	726.69
 4b	146.75	91.39	51.97	>388.58	876.66	496.18
 4c	27.59	133.52	56.55	367.75	452.25	376.42
 4d	229.23	>440.02	45.24	>440.02	1561.08	662.58
 4e	92.88	>414.98	27.28	398.06	532.61	394.20
 4f	24.75	100.79	32.26	>342.70	1141.76	2056.20

 4g	11.68	98.72	32.26	>342.70	182.40	249.54
 4h	46.09	311.42	17.79	>120.77	1155.95	349.05
 4i	30.88	>363.19	91.93	>120.94	943.11	233.33
 4j	102.21	330.03	75.85	203.39	600.83	220.90
 4k	192.41	>385.68	101.76	>128.43	1079.92	337.67
 4l	150.69	N.D	103.20	N.D	>1223.24	>1223.24
 4m	43.85	>292.95	10.50	>292.95	281.75	169.74
 4n	47.14	201.31	11.44	>292.95	61.62	1757.73

 4n	165.68	319.26	16.03	171.68	93.28	318.67
 4o	89.14	212.33	10.75	>307.43	413.92	175.67
 4p	192.34	>106.98	25.17	>321.27	179.63	1927.65
 4q	>842.11	>280.70	66.58	>280.70	213.91	403.75
 4r	61.99	136.13	35.97	>310.35	1791.53	1247.11
 4s	45.64	N.D	106.74	N.D	51.34	1101.89
 4u	29.64	283.88	10.69	>114.73	421.24	538.53
 4v	414.16	>387.16	316.02	>387.16	532.95	2174.51

 5a	218.98	>407.60	145.34	137.79	985.18	771.98
 5b	22.80	130.83	110.96	>128.39	955.41	607.11
 5c	142.57	>128.39	156.26	>128.39	615.37	578.12
 5d	883.50	N.D	695.77	N.D	>1308.50	1308.50
 5e	119.68	N.D	188.79	N.D	369.99	261.84
 5f	14.58	>113.34	64.22	N.D	153.28	2042.14
 5g	47.74	41.41	72.69	>37.78	199.75	180.27

 <p>5h</p>	61.69	N.D	109.60	N.D	299.69	120.19
 <p>5i</p>	163.31	122.67	16.82	>120.06	800.46	311.18
 <p>5j</p>	45.85	>120.06	62.48	>120.06	242.89	1806.16
 <p>5k</p>	115.14	N.D	141.21	N.D	822.82	191.41
 <p>5l</p>	176.62	N.D	364.75	N.D	1039.54	688.73
 <p>5m</p>	65.69	N.D	11.32	N.D	23.84	97.95
 <p>5n</p>	10.68	N.D	16.37	>96.98	26.64	89.58

 <p>5n</p>	605.47	>106.30	45.91	>106.30	165.38	134.44
 <p>5o</p>	42.65	<101.74	12.76	>101.74	82.04	124.02
 <p>5p</p>	601.58	>106.30	43.03	>106.30	95.39	460.12
N ifurtimox	3.06	1.57	N.D	N.D	68.33	N.D
Anfotericina B	N.D	N.D	0.03	0.06	N.D	27.74

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación demuestran claramente que la ruta sintética planteada, que se fundamenta en el uso de reacciones clásicas como la transposición amino-Claisen y la cicloadición 1,3-dipolar, es sencilla, versátil y muy flexible para acceder con éxito a nuevas series de tetrahydro-1-benzoazepinas 2-hetaril y 2-alkilsustituidas, principal objetivo de esta investigación.

Los precursores clave, las 2-*alil-N*-(hetarilmetil)anilinas **3a-v** y las 2-*alil-N*-alkilanilinas **6a-g**, se prepararon con excelentes rendimientos, alcanzando en algunos casos el 93%.

Se demostró que las 2-*alil-N*-(hetarilmetil)anilinas son precursores idóneos en la construcción del anillo de la 1,4-epoxitetrahydro-1-benzazepina, mediante la reacción de cicloadición 1,3-dipolar en su versión intramolecular. Por esta vía y a partir de esos precursores, se obtuvieron 23 nuevas 1,4-epoxi-2-*exo*-(hetaril)tetrahydro-1-benzoazepinas **4a-v** y 17 nuevas *cis*-2-hetaril-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas **5a-p**, cuyas características físico-químicas, y espectroscópicas se reportan por primera vez.

Con este mismo enfoque sintético, a partir de las 2-*alil-N*-alkilanilinas **6a-g** se obtuvieron 7 nuevas 2-*exo*-(alkil)-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas **7a-g**, y sus correspondientes siete *cis*-2-(alkil)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas **8a-g**, demostrándose con esto el carácter general y la versatilidad de la ruta sintética.

Se comprobó que en todos los casos, la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas derivadas de 2-*alil-N*-(hetarilmetil) (alkil)-sustituidas transcurrió con formación exclusiva de los cicloadductos *exo*, y que la apertura reductiva del anillo isoxazolidínico es altamente estereoselectiva, con formación de

los correspondientes *cis*-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas 2-alkil y 2-hetaril sustituidas.

En general, las tetrahydro-1-benzoazepinas obtenidas mostraron una considerable actividad antiparasitaria *in vitro* contra las formas libres de los parásitos responsables de la Leishmaniasis y la enfermedad de Chagas, siendo los compuestos **4g**, **4m**, **4u** y **5g** los más activos. Así mismo, la evaluación de la citotoxicidad sobre células VERO y THP-1 mostró que todos los compuestos ensayados presentan una muy baja citotoxicidad, menor que la de los medicamentos de referencia, en la mayoría de los casos.

Como recomendaciones, se propone realizar un estudio QSAR de los compuestos evaluados, con el objetivo de establecer una relación cuantitativa entre la estructura y la actividad antiparasitaria de las moléculas sintetizadas, que permita la predicción de nuevos derivados potencialmente activos, para de esta manera dirigir la síntesis hacia dianas más promisorias.

También se recomienda ampliar los alcances de la ruta sintética, explotando aún más la versatilidad de las *orto*-alilanilinas frente al uso de una amplia gama de agentes alquilantes alifáticos, obteniendo así un mayor número de derivados 2-alkil sustituidos, que podrían, en principio, ser potencialmente útiles como agentes ansiolíticos y antiparasitarios.

De la misma manera, es importante estudiar más a fondo la oxidación y la cicloadición 1,3-dipolar de las aminas secundarias *N*-alkil sustituidas, con el objetivo de establecer claramente las razones de los bajos y/o modestos rendimientos con los que fueron obtenidos los respectivos 1,4-epoxi-cicloadductos, así como buscar nuevas condiciones de reacción que permitan acceder a las correspondientes tetrahydro-1-benzoazepinas con mejores resultados.

La elucidación de la estructura molecular tridimensional de varios de los 1,4-epoxi-cicloaductos por difracción de rayos X empleando la técnica del monocristal, fue publicada en la revista *Acta Crystallographica Section C*. Así mismo, actualmente se está preparando un artículo para la publicación total de los resultados, en revistas indexadas como *Tetrahedron* o *Synthesis*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Triana-Chávez, O.; Peña, V. H. and Mejía-Jaramillo, A. M. *Experimental Parasitology*, **2009**, *121*, 83-91.
2. Bahia, M. T.; de Lana, M.; Machado-Coelho, G. L.; da Mata, P. M.; Talvani, A. and dos Santos, D. M. *Experimental Parasitology*, **2009**, *121*, 8-14.
3. Carneiro, C. M.; Tafuri, W. L.; Bahia, M. T.; de Lana, M.; Veloso, V. M.; Silva, M.; Rodrigues, H.; Pedrosa, M. L.; Arantes, J. M.; Melo, P. and Fortes, A. *Experimental Parasitology*, **2008**, *120*, 314-319.
4. Fumarola, L; Spinelli, R. and Brandonisio, O. *Res. Microbiol.*, **2004**, *155*, 224-230.
5. Roberts, L.; Handman, E. and Foote, S. *Clinical Rev.*, **2000**, *321*, 801-804.
6. Croft, S. and Coombs, G. *Trends Parasitol.*, **2003**, *19*, 11, 502-508.
7. Aranapakam, V.; Albright, J. D.; Grosu, G. T.; Chan, P. S.; Coupet, J.; Saunders, T.; Ru, X. and Mazandarani, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, *9*, 1733-1736.
8. Ogawa, H.; Yamashita, H.; Kondo, K.; Yamamura, Y.; Miyamoto, H.; Kan, K.; Kitano, K.; Tanaka, M.; Nakaya, K.; Nakamura, S.; Mori, T.; Tominaga, M. and Yabuuchi, Y. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 3547-3555.
9. Sum, F.; Dusza, J.; De los Santos, E.; Grosu, G.; Reich, M.; Du, X.; Albright, J. D.; Chan, P.; Coupet, J.; Ru, X.; Mazandarani, H. and Saunders, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 2195-2198.
10. Tahara, A.; Tsukada, J.; Tomura, Y.; Kusayama, T.; Wada, K.; Ishii, N.; Taniguchi, N.; Suzuki, T.; Yatsu, T.; Uchida, W. and Shibasaki, M. *Vascular Pharm.*, **2005**, *42*, 47-55.

11. Tahara, A.; Tsukada, J.; Tomura, Y.; Kusayama, T.; Wada, K.; Ishii, N.; Taniguchi, N.; Suzuki, T.; Yatsu, T.; Uchida, W. and Shibasaki, M. *Pharm. Res.*, **2005**, *51*, 275-281.
12. Kondo, K.; Ogawa, H.; Yamashita, H.; Miyamoto, H.; Tanaka, M.; Nakaya, K.; Kitano, K.; Yamamura, Y.; Nakamura, S.; Onogawa, T.; Mori, T. and Tominaga, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, *7*, 1743-1754.
13. Hino, K.; Nagai, Y.; Uno, H.; Masuda, Y.; Oka, M. and Karasawa, T. *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 107-117.
14. Zhao, H.; Zhang, X.; Hodgetts, K.; Thurkauf, A.; Hammer, J.; Chandrasekhar, J.; Kieltyka, A.; Brodbeck, R.; Rachwal, A.; Primus, R. and Manly, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 701-704.
15. Kunick, C. and Link, A. *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1299-1305.
16. Kunick, C.; Bleeker, C.; Prühs, C.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Kubbutatc, M. H. G. and Link, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 2148-2153.
17. Kunick, C.; Schultz, C. and Link, A. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2001**, *334*, 163-166.
18. Kunick, C.; Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Sausville, E. A. and Meijer, L. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 2909-2919.
19. Kunick, C.; Schultz, C.; Lemcke, T.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Jalluri, R. K.; Sausville, E. A.; Leost, M. and Meijer, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 567-569.
20. Watthey, J.; Gavin, T.; Desai, M.; Finn, B.; Rodebough, R. and Patt, S. *J. Med. Chem.*, **1983**, *26*, 1116-1122
21. Seto, M.; Miyamoto, N.; Aikawa, K.; Aramaki, Y.; Kanzaki, N.; Iizawa, Y.; Baba, M. and Shiraishi, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 363-386.
22. Ito, T.; Ikemoto, T.; Nishiguchi, A. and Kiminori, T. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9335-9339.
23. Ito, T.; Ikemoto, T.; Nishiguchi, A.; Kiminori, T. and Miura, S. *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, *9*, 168-173.

24. Palma, A.; Gómez, S. L.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. M. *Synlett*, **2006**, 2275-2277.
25. Palma, A.; Yépez, A. F.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5825-5828.
26. Palma, A.; Yépes, A. F.; Leal, S.; Coronado, A. and Escobar, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 19, 2360-2363.
27. Sudo, K.; Miyazaki, Y.; Kojima, N.; Kobayashi, M.; Suzuki, H.; Shintani, M. and Shimizu, Y. *Antiviral Res.*, **2005**, 65, 125-131.
28. Watthey, J. W. H.; Stanton, J. L.; Desai, M.; Babiarz, J. E. and Finn, B. M. *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 1511-1516.
29. Floyd, D.; Kimball, D.; Krapcho, J.; Das, J.; Turk, C. F.; Moquin, 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.
30. Annual Review 2002: Cardiovascular Drugs. *Drugs Fut.*, **2002**, 27, 72.
31. Tsunoda, T.; Yamazaki, A.; Mase, T. and Sakamoto, S. *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, 9, 593-598.
32. DeVita, R. J.; Bochis, R.; Frontier, A.; Kotliar, A.; Fisher, M.; Shoen, W.; Wyratt, M.; Cheng, K.; Chan, W.; Butler, B.; Jacks, T.; Hickey, G.; Schleim, K.; Leung, K.; Chen, Z.; Lee Chiu, S.; Feeney, W.; Cunningham, D. and Smith, R. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1716-1728.
33. Ankersen, M. *Progr. Med. Chem.*, **2002**, 39, 173-214.
34. Gilbert, I. H; Zuccotto, F.; Zvelebil, M.; Brun, R.; Chowdhury, S. F.; Di Lucrezia, R.; Leal, I.; Maes, L.; Ruiz-Perez, L. M. and Pacanowska, D. G. *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, 36, 395-405.
35. Yépes-Pérez, A. F. Estudio del potencial sintético de las β -alil- α -naftilamina *N*-sustituidas y las *N*-(2-alilbencilsustituido)anilinas en la construcción de los sistemas heterocíclicos de la nafto[1,2-*b*]azepina y la dibenzo[*b,e*]azepina. Bucaramanga, 2007. Tesis de Maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

36. Fontela, J. A.; Gato, A.; Marini, L.; Palma, A.; Gómez, S. L. and Yépez, A. F. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **2006**, 28, suppl. 2, 109.
37. Marini, L.; Fontela, J. A.; Palma, A.; Gómez, S. L. and Yépez, F. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **2008**, 30, suppl. 2, 155.
38. Hino, K.; Nagai, Y.; Uno, H.; Masuda, Y.; Oka, M. and Karasawa, T. *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 107-117.
39. Hino, K.; Nagai, Y. and Uno, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, 36, 2386-2400.
40. He, J. X.; Rocco, V. P.; Schaus, J. M.; Martin, F. M, Owton, W. M. and Tupper, D. E. PCT Int. Appl. WO 2005026177 (**2005**).
41. Walter, H. PCT Int. Appl. WO 9420490 (**1994**).
42. Chao, H.; Tuerdi, H.; Kick, E. and Yang, W. U.S. Pat. Appl. WO 2007050425 (**2007**).
43. Zhong, W.; Hitchcock, S.; Albrecht, B. K.; Bartberger, M.; Brown, J.; Brown, R.; Chaffee, S.; Cheng, Y.; Croghan, M.; Graceffa, R.; Harried, S.; Hickman, D.; Horne, D.; Hungate, R.; Judd, T.; Kaller, M.; Kreiman, C.; La, D.; Lopez, P.; Masse, C.; Monenschein, H.; Nguyen, T.; Nixey, T.; Patel, V.; Pennington, L.; Weiss, M.; Xue, Q. and Yang, B. PCT Int. Appl. WO 2007061670 (**2007**).
44. Bennani, Y.; Wang, T.; Salituro, F. and Duffy, J. PCT Int. Appl. WO 2008079521 (**2008**).
45. Bräse, S.; Vanderheiden, S. and Avemaria, F. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 6785-6796.
46. Xian-Feng, L.; Yu, L. and Da-Wei, M. *Chin. J. Chem.*, **2004**, 22, 932-934.
47. Jacquemond, C.; Hannedouche, S.; Fabre, N.; Fourasté, I. and Moulis, C. *Phytochemistry*, **1999**, 51, 1167-1169.
48. Yang, P. and Zhou, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1145-1149.
49. Chumpol, T.; Mitsuhiro, A.; Masako, N. and Atsushi N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 827-831.
50. Chan, A.; Tang, J.; Lam, K.; Chui, C.; Kok, S.; Chan, S.; Cheung, F.; Ferrara, R. and Cheng, C. PCT Int. Appl. WO 2009024095 (**2009**).

51. Kajino, M.; Hird, N.; Tarui, N.; Banno, H.; Kawano, Y. and Inatomi, N. PCT Int. Appl. WO 2005105802 (2005).
52. Di Fabio, R.; Micheli, F.; Baraldi, D.; Bertani, B.; Conti, N.; Dal Forno, G.; Feriani, A.; Donati, D.; Marchioro, C.; Messeri, T.; Missio, A.; Pasquarello, A.; Pentassuglia, G.; Pizzi, D.; Provera, S.; Quaglia, A. and Sabbatini, F. *Il Farmaco* **2003**, *58*, 723-738.
53. Joseph, B.; Joucla, L. and Putey, A. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8177-8179.
54. Qadir, M.; Hii, K.; Cobb, J.; Sheldrake, P.; Whittall, N.; White, A.; Horton, P. and Hursthouse, M. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1545-1551.
55. Astill, B. and Bockelheide, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 4079.
56. Cooke, R. and Haynes, H. *Aust. J. Chem.*, **1958**, *11*, 225-229.
57. Cossy, J.; Poitevin, C. and Gomez, D. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4554-4557.
58. Radeke, H.; Persons, P. and Hauske, J. PCT Int. Appl. WO 2001012630 (2001).
59. Nishida, A.; Nakagawa, M.; Theeraladanon, C. and Arisawa, M. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 3017-3035.
60. Schrock, R.; Hoveyda, A. and Dolman, S. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4899-4902.
61. Dyker, G. and Markwitz, H. *Synthesis*, **1998**, *12*, 1750-1754.
62. Bunce, R.; Jonhson, L. and Holt, E. *J. Heterocycl. Chem.*, **2004**, *41*, 563-568.
63. Hii, K. K. (Mimi); Qadir, M.; Priestley, R. E.; Rising, T. W. D. F.; Gelbrich, T.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Sheldrake, P. W. and Whittall, N. *Tetrahedron*, **2003**, *44*, 3675-3678.
64. Yamamoto, H.; Maruoka, K.; Miyazaki, T.; Ando, M.; Matsumura, Y.; Sakane, S. and Hattori, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2831-2843.
65. Lowe, J. A.; Hageman, D. L.; Drozda, S. E.; McLean, S.; Bryce, D. K.; Crawford, R. T.; Zorn, S.; Morrone, J. and Bordner, J. *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 3789-3811.
66. Zard, S.; Cordero-Vargas, A. and Quiclet-Sire, B. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 6165-6173.
67. Grunewald, G.; Dahanukar, V.; Ching, P. and Criscione, K. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 3539-3546.

68. Guzikowski, A.; Hawkinson, J.; Weber, E. and Keana, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, *5*, 2747-2748.
69. Pessoa-Mahana, H. and Valderrama, J. A. *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 3481-3490.
70. Keana, J.; Guzikowski, A.; Whittemore, E.; Woodward, R. and Weber, E. *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 2424-2429.
71. Andrieux, G. and Plat, M. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 2403-2410.
72. Fujita, K.; Yamamoto, K. and Yamaguchi, R. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2691-2694.
73. Scheneider, R.; Omar-Amrani, R.; Thomas, A.; Brenner, E. and Fort, Y. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2311-2314.
74. Yamamoto, K. Fujita, K.; Takahashi, Y.; Owaki, M.; and Yamaguchi, R. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2785-2788.
75. Beak, P.; Park, Y. S.; Yum, E. K. and Basu, A. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 13, 2667-2670.
76. Kundu, B.; Agarwal, P.; Sharma, S. and Sharma, S. K. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, *9*, 1309-1312.
77. Huisgen, R. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2291-2297.
78. Pellissier, H. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 3235-3285.
79. Nair, V. and Suja, T. D. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 12247-12275.
80. Hamer, J. and Macaluso, A. *Chem. Rev.*, **1964**, *64*, 473-495.
81. Murahashi, S.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T. and Watanabe, S. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1736-1744.
82. Murahashi, S.; Imada, Y. and Ohtake, H. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6170-6172.
83. Tordo, P.; Lauricella, R.; Pietri, S.; Culcasi, M.; Le Moigne, F.; Tuccio, B.; Karoui, H. and Frejaville, C. *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 258-265.
84. Petrini, M; Polimanti, O. and Marcantoni, E. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 3561-3562.
85. Frederickson, M. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 403-425.
86. Wightman, R. and McCalg, A. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3939-3942.
87. White, J. and Schiehser, G. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 5587-5590.

88. Tufariello, J. and Gatrone, R. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 2753-2756.
89. Goti, A.; Cardona, F.; Faggi, E.; Liguori, F. and Cacciarini, M. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2315-2318.
90. Iida, H. and Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 1913-1914.
91. Rangappa, K. S.; Kumar, K. R. and Mallesha, H. *Synth. Commun.*, **2003**, *33*, 1545-1555.
92. Piotrowska, D. G. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5363-5366.
93. Banerji, A. and Sengupta, P. *J. Indian Inst. Sci.*, **2001**, *81*, 313-323.
94. March, P.; Figueredo, M. and Font, J. *Heterocycles*, **1999**, *50*, 1213-1226.
95. Merino, P.; Revuelta, J.; Tejero, T.; Chiacchio, U.; Rescifina, A. and Romeo, G. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 3581-3592.
96. Basso, D.; Broggini, G.; Passarella, D.; Pilati, T.; Terraneo, A. and Zecchi, G. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4445-4450.
97. García, J.; Andrés, J.; Fraile, A.; Martín, A. and Martín, M. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 4653-4656.
98. Bhuyan, P.; Kalita, P. and Baruah, B. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 7779-7782.
99. Muthusubramanian, S.; Sridharan, V.; Sivasubramanian, S. and Polborn, K. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 8881-8892.
100. Perumal, S.; Kumar, R.; Kagan, H. and Guillot, R. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 12380-12391.
101. Piotrowska, D. G. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 12306-12317.
102. Osborn, H.; Gemmell, N. and Harwood, L. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2419-2438.
103. Shing, T. K. M. and Zhong, Y. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 1573-1579.
104. Morimoto, Y.; Kitao, S.; Okita, T. and Shoji, T. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2611-2614.
105. Romeo, R.; Iannazzo, D.; Piperno, A.; Chiacchio, M. A.; Corsaro, A. and Rescifina, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, *11*, 2368-2373.
106. Blanco Jaimes, M. C. Síntesis estereoselectiva de *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)-tetrahidro-1-benzoazepinas, empleando una ruta convergente para acceder a sus precursores clave, las *orto*-alilanilinas *N*-tenil sustituidas. Bucaramanga, **2007**.

Trabajo de grado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

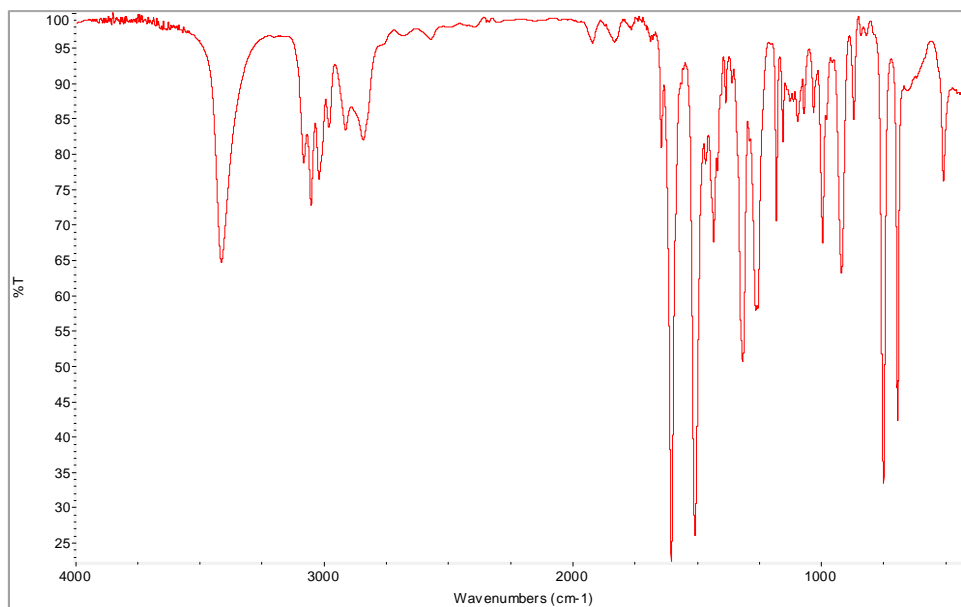
107. Raysth Martínez, W. Preparación de *orto*-alilanilinas y su uso racional en la síntesis estereoselectiva de dos nuevas series de *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-furyl)tetrahidro-1-benzoazepinas. Bucaramanga, **2007**. Trabajo de grado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
108. Escobar, P.; Leal, S. M.; Coronado, C. A.; Gómez, S. L. and Palma, A. XI Congreso nacional de farmacología y terapéutica. I Congreso internacional de farmacología. Bucaramanga, **2007**.
109. Lutz, R. *Chem. Rev.*, **1984**, *84*, 205-247.
110. Hill, R. and Kbatrri, H. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *45*, 4337-4340.
111. Hurd, C. D. and Jenkins, W. *J. Org. Chem.*, **1957**, *22*, 1418-1423.
112. Eicher, T. and Hauptmann S. *The Chemistry of Heterocycles, Structure, Reactions, Syntheses and Applications*. WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA. Segunda edición. **2003**, 86-87.
113. Eberhard, B. *Structure Elucidation by NMR in Organic*. John Wiley & Sons. USA, **2002**, 21-25.
114. Knockaert, M.; Wieking, K.; Schmitt, S.; Leost, M.; Grant, K. M.; Mottram, J. C.; Kunick, C.; Meijer, L. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 25493-25501.

ANEXOS

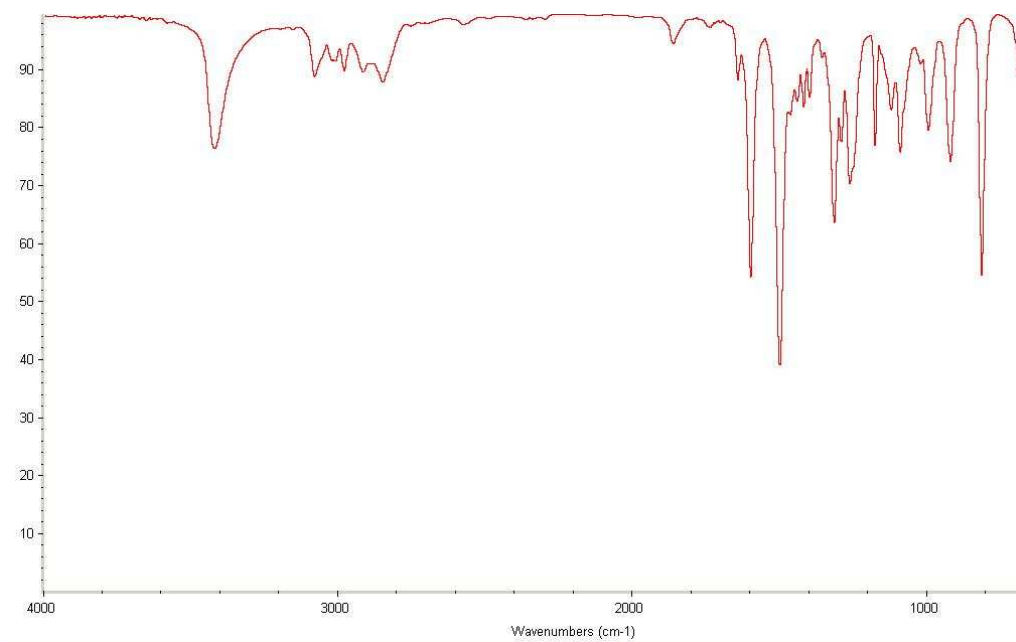
**(ESPECTROS DE INFRARROJO,
GC-MS, RMN ^1H , ^1H , ^1H -COSY, HSQC
Y NOESY)**

ANEXO 1: Espectros de IR, GC-MS, RMN ¹H de la *N*-alilnilina **1a**

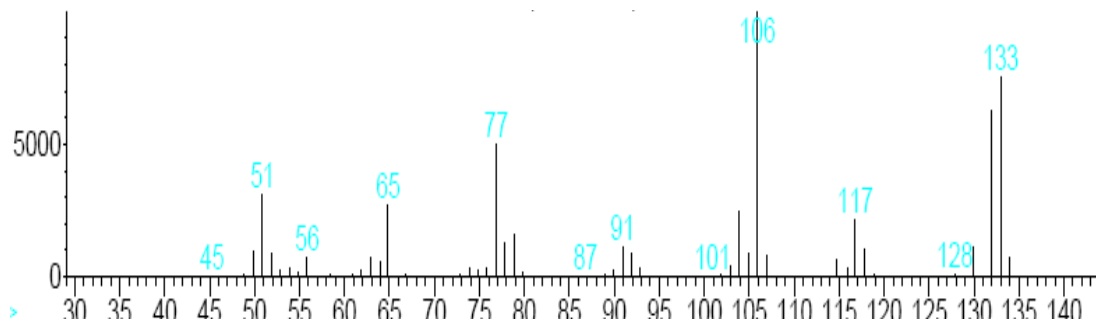
Anexo 1.1. Espectro de infrarrojo de la *N*-alilnilina **1a**



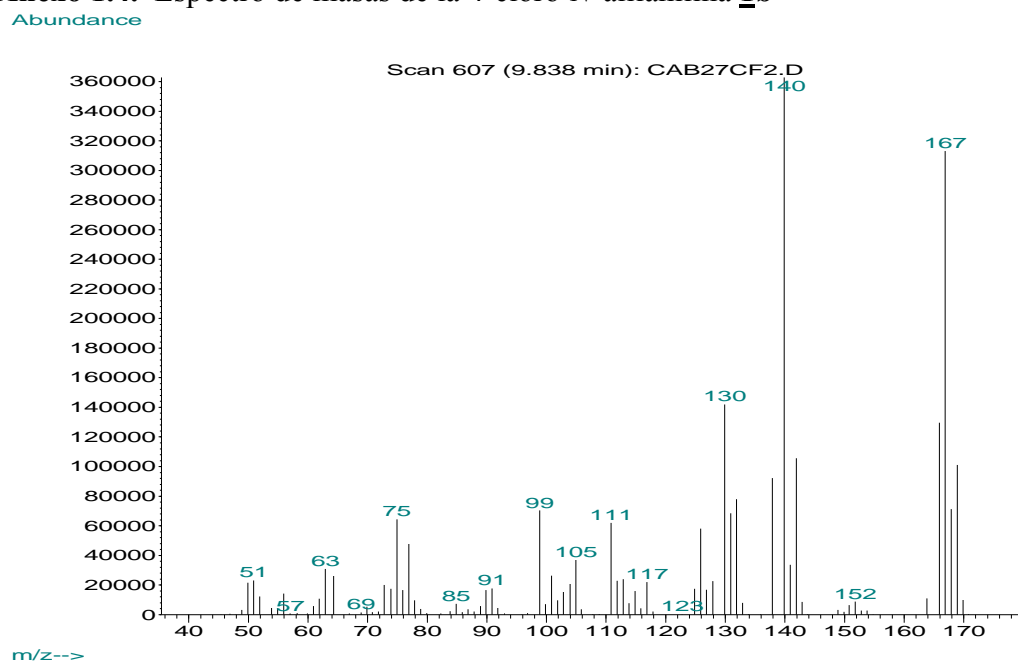
Anexo 1.2. Espectro de infrarrojo de la 4-cloro-*N*-alilnilina **1b**



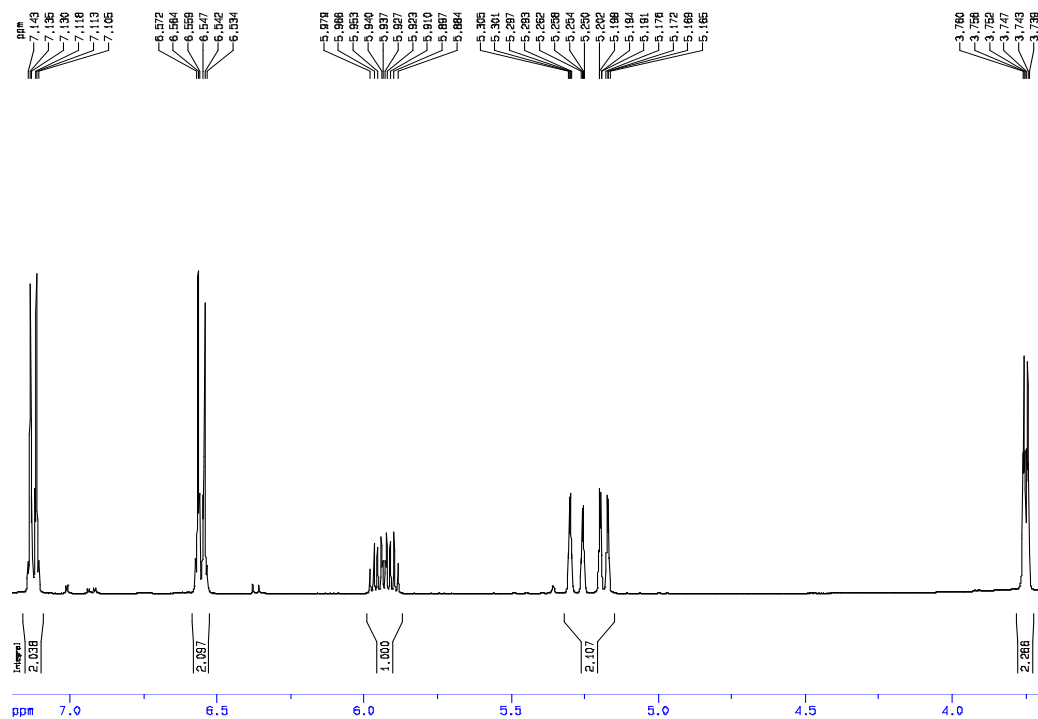
Anexo 1.3. Espectro de masas de la *N*-alilnilina **1a**



Anexo 1.4. Espectro de masas de la 4-cloro-*N*-alilnilina **1b**

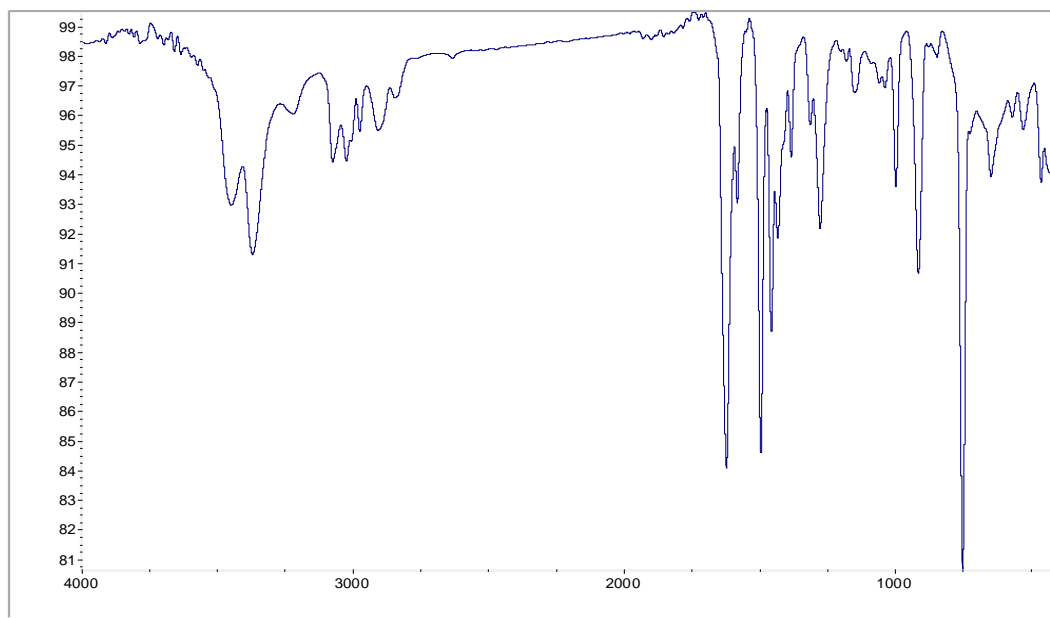


Anexo 1.5. Espectro de RMN ^1H de la 4-cloro-*N*-alilanilina **1b**

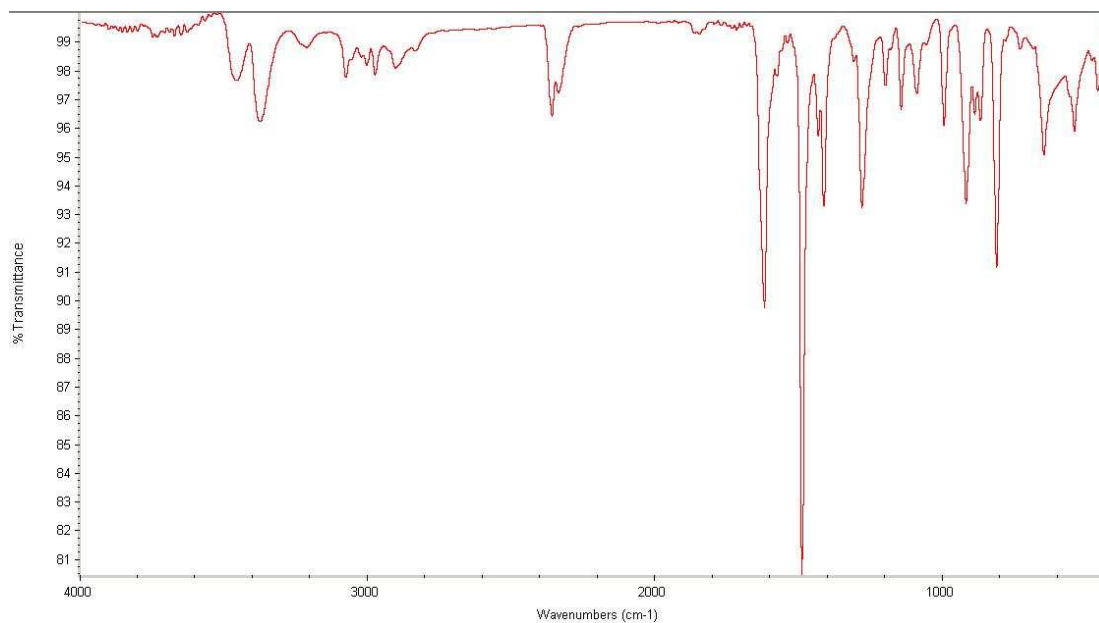


ANEXOS 2: Espectros de IR, GC-MS, RMN ^1H , ^1H , ^1H -COSY de las *orto*-alilanilinas **2a** y **2b**

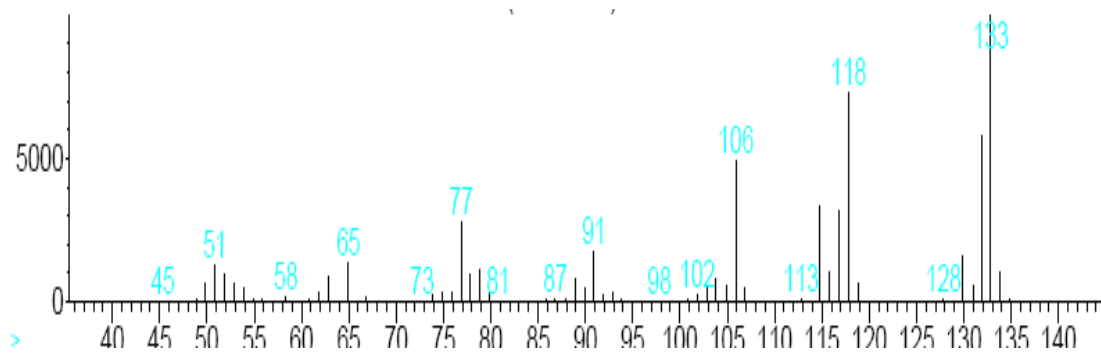
Anexo 2.1. Espectro de infrarrojo de la *orto*-alilanilina **2a**



Anexo 2.2. Espectro de infrarrojo de la 4-cloro-*orto*-alilanilina **2b**

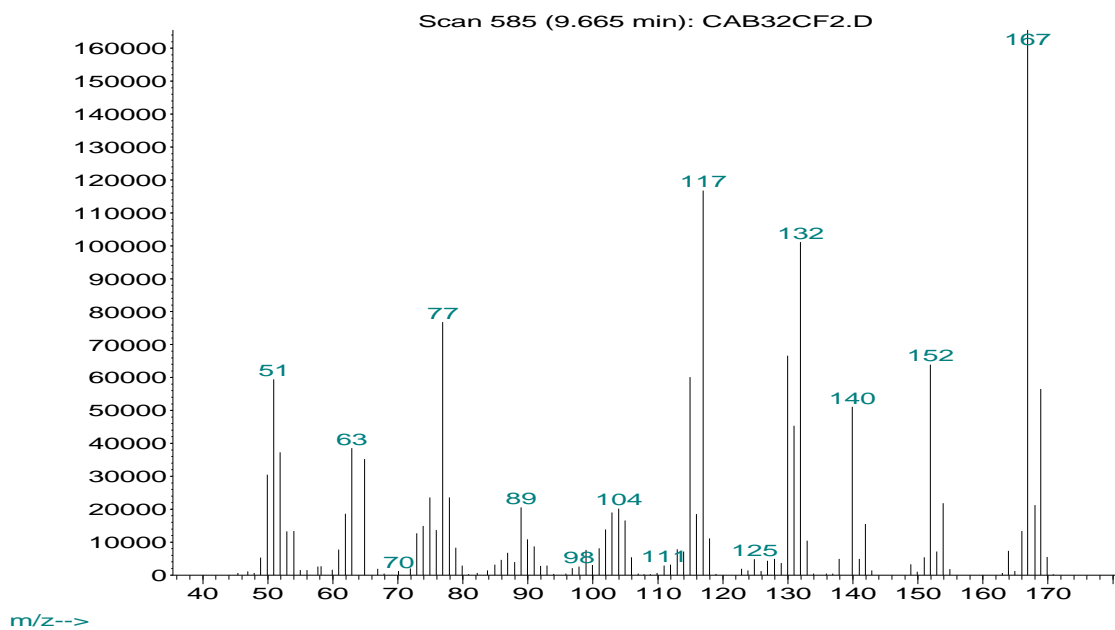


Anexo 2.3. Espectro de masas de la *orto*-alilanilina **2a**

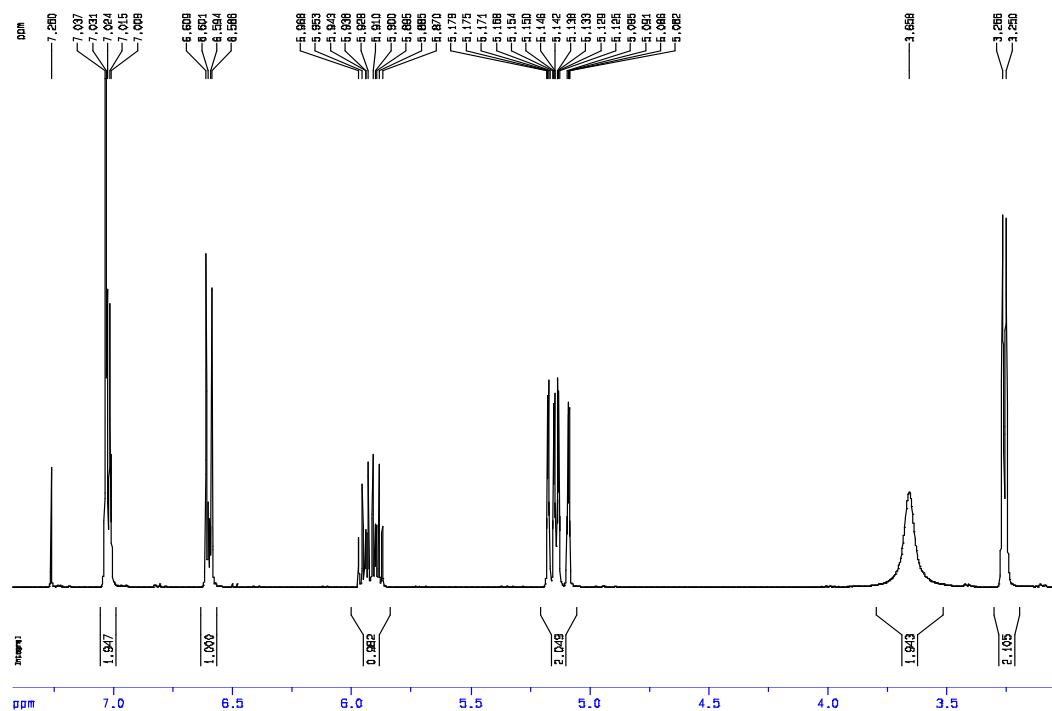


Anexo 2.4. Espectro de masas de la 4-cloro-*orto*-alilanilina **2b**

Abundance

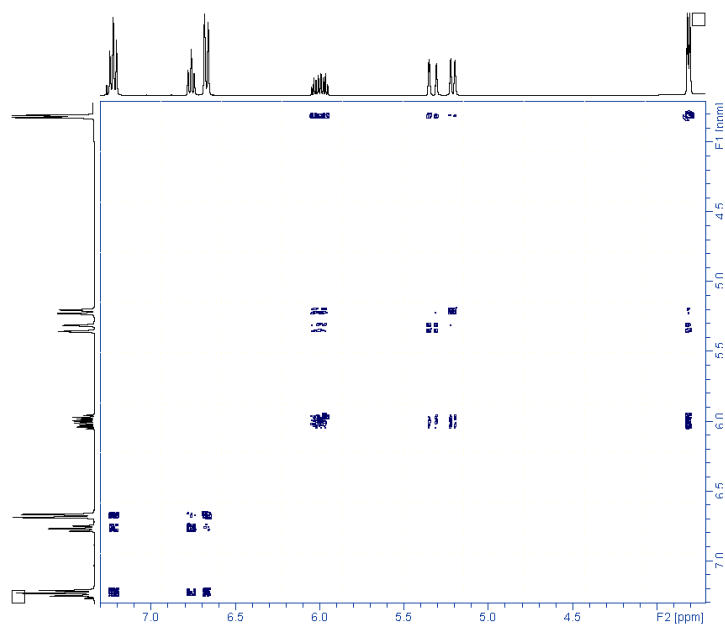


Anexo 2.5. Espectro de RMN ^1H de la 4-cloro-*orto*-alilanilina **2b**

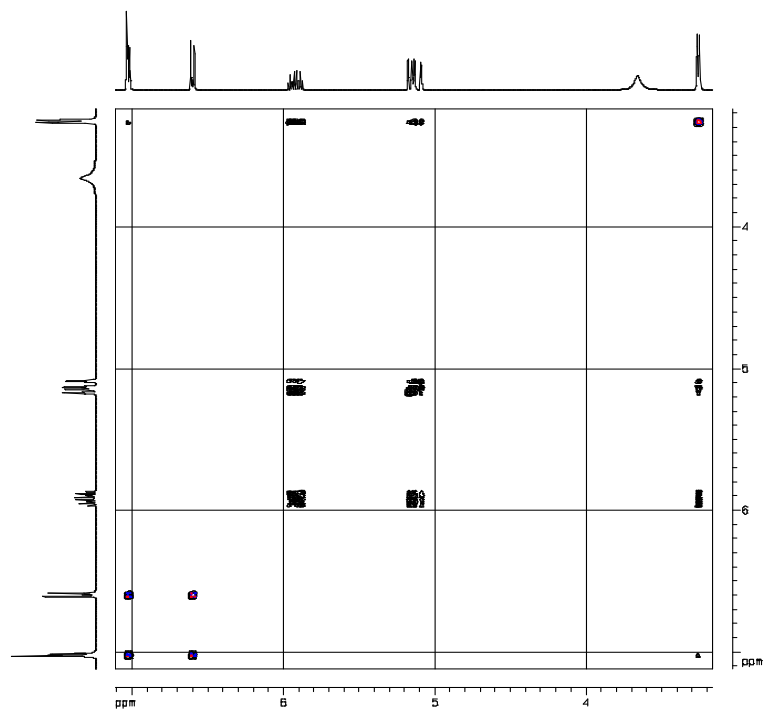


Anexo 2.6. Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY de la *orto*-alilanilina

2a

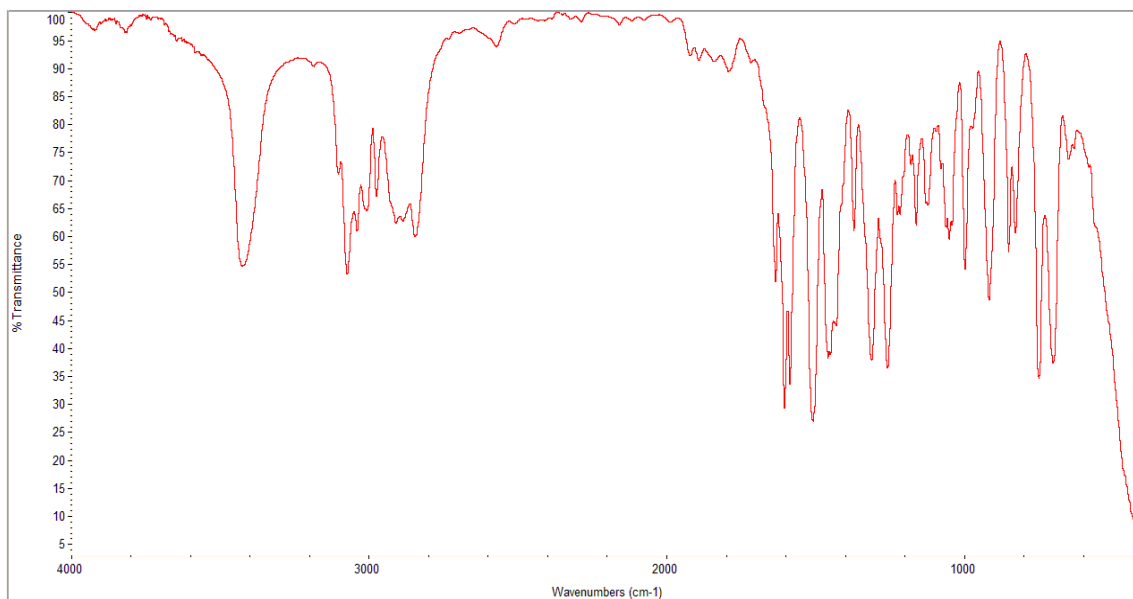


Anexo 2.7. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 4-cloro-*orto*-alilnilia **2b**

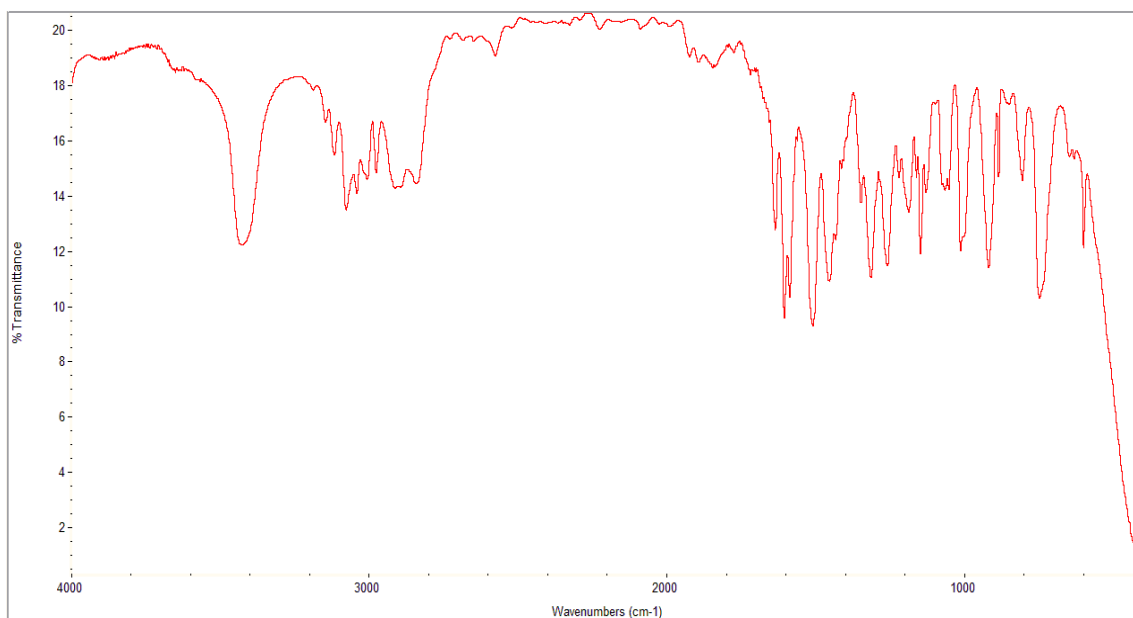


ANEXOS 3: Espectros de IR, GC-MS, RMN ¹H, ¹H,¹H-COSY, HSQC de las *orto*-alil-*N*-(heterilmetil)anilinas **3a y **3d****

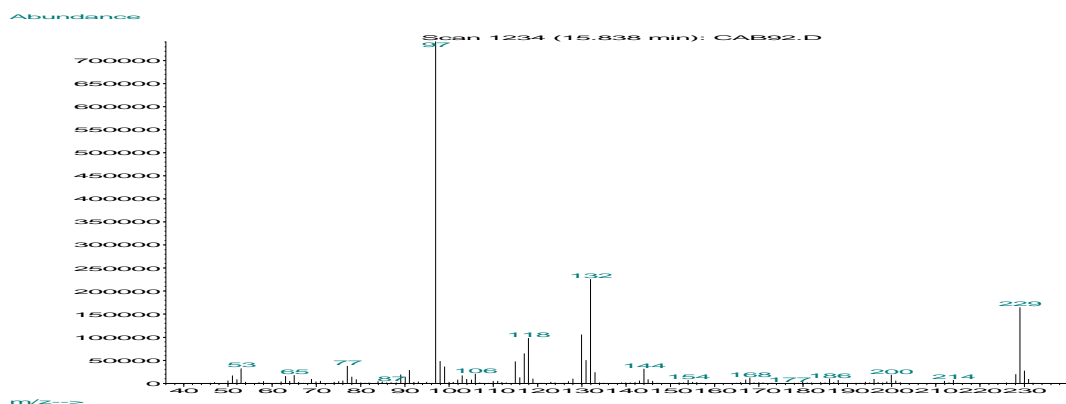
Anexo 3.1. Espectro de infrarrojo de la 2-Alil-*N*-((tiofen-2'-il)metil)anilina **3a**.



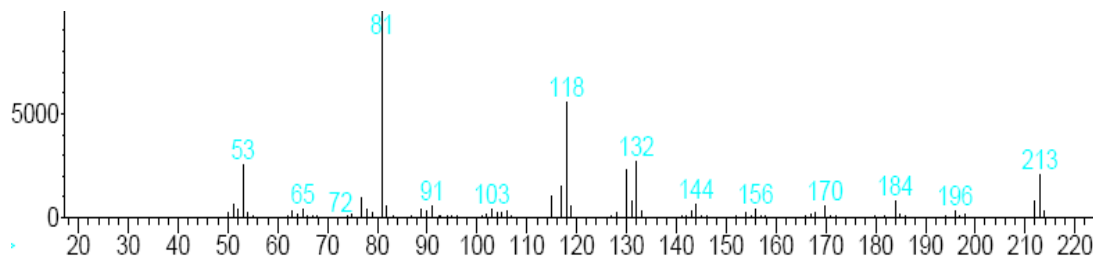
Anexo 3.2. Espectro de infrarrojo de la 2-Alil-*N*-((furan-2'-il)metil)anilina **3d**.



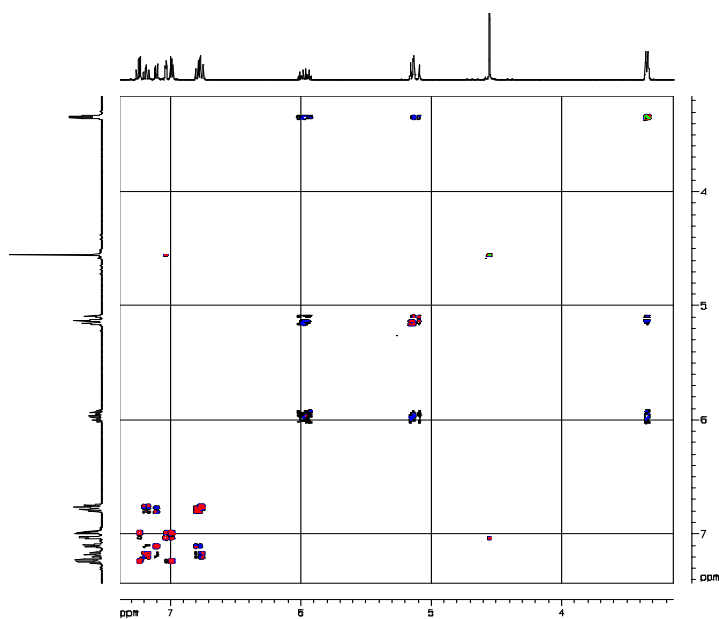
Anexo 3.3. Espectro de masas de la 2-Alil-N-((tiofen-2'-il)metil)anilina **3a**.



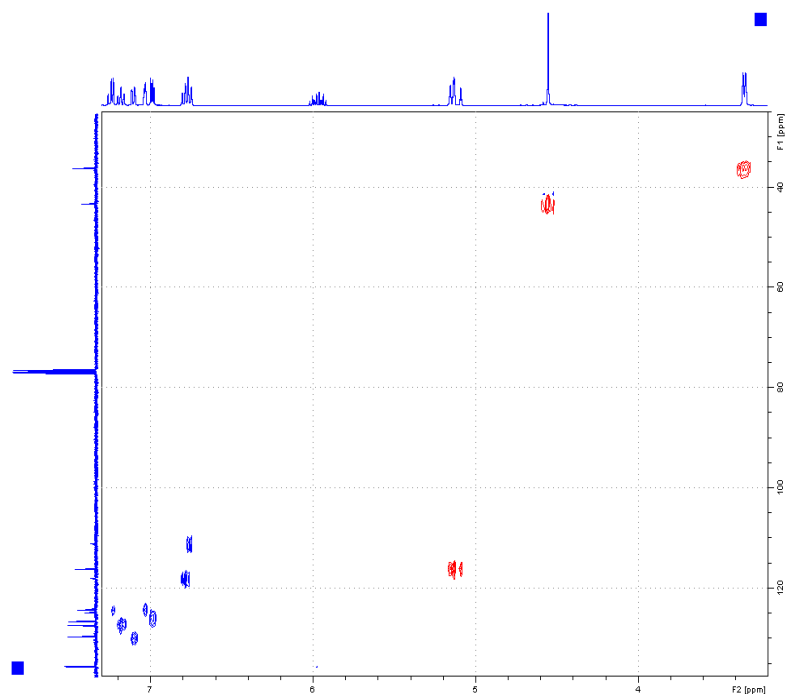
Anexo 3.4. Espectro de masas de la 2-Alil-N-((furan-2'-il)metil)anilina **3d**.



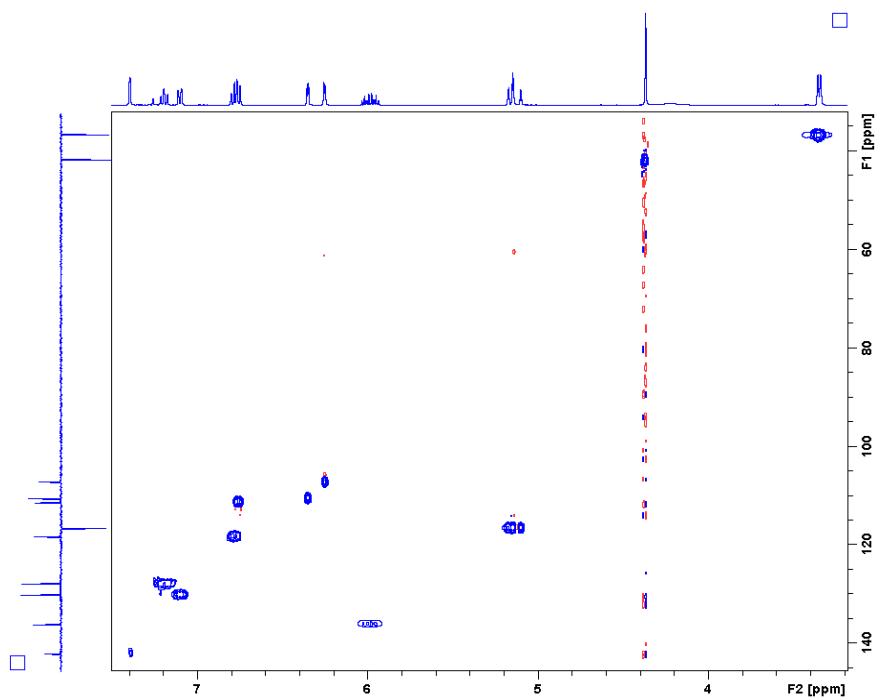
Anexo 3.5. Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY de la 2-Alil-N-((tiofen-2'-il)metil)anilina **3a**.



Anexo 3.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-Alil-*N*-((tiofen-2'-il)metil)anilina **3a**.

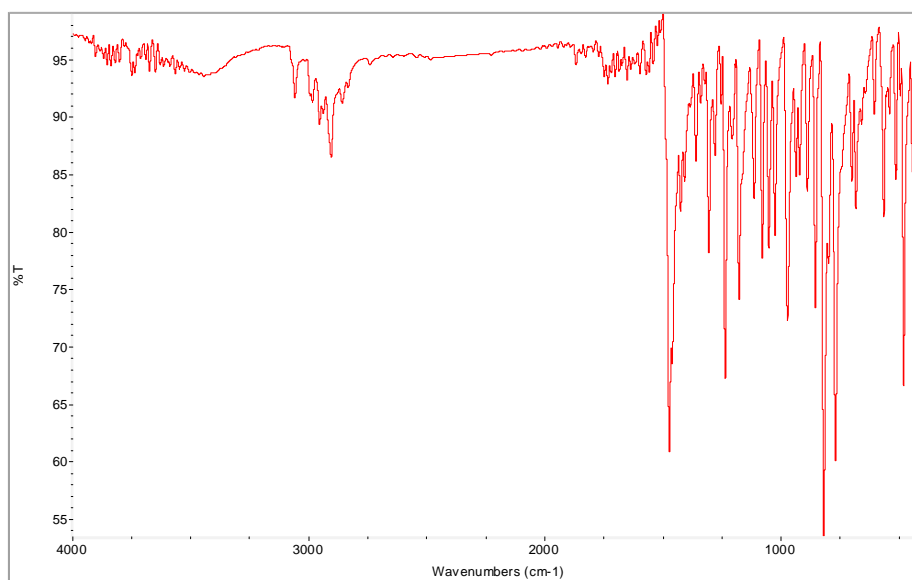


Anexo 3.7. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-Alil-*N*-((furan-2'-il)metil)anilina **3d**.

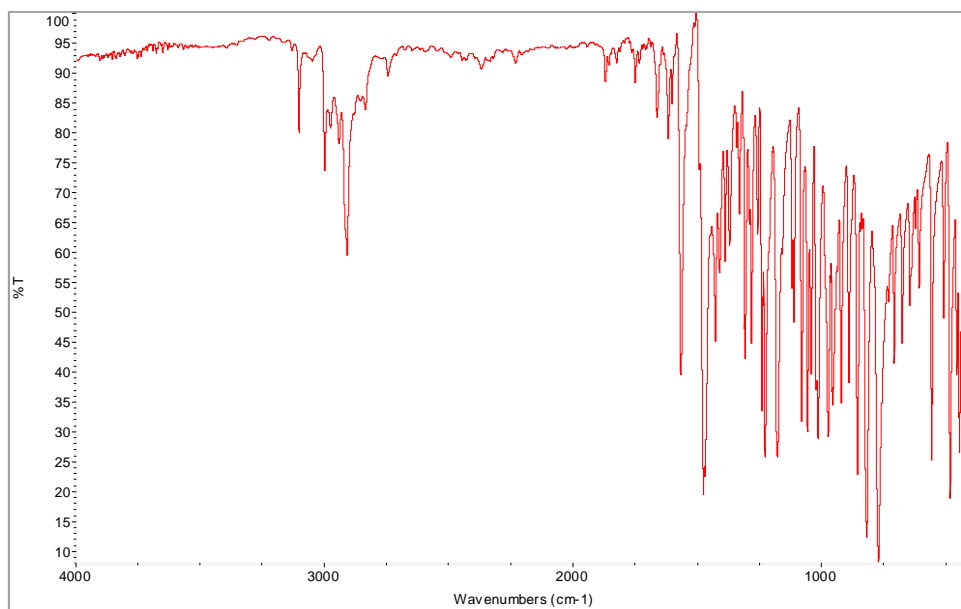


ANEXOS 4: Espectros de IR, GC-MS, RMN ¹H, ¹H,¹H-COSY, HSQC, NOESY de las 1,4-epoxi-2-*exo*-(hetaril)tetrahidro-1-benzazepinas 4f y 4h

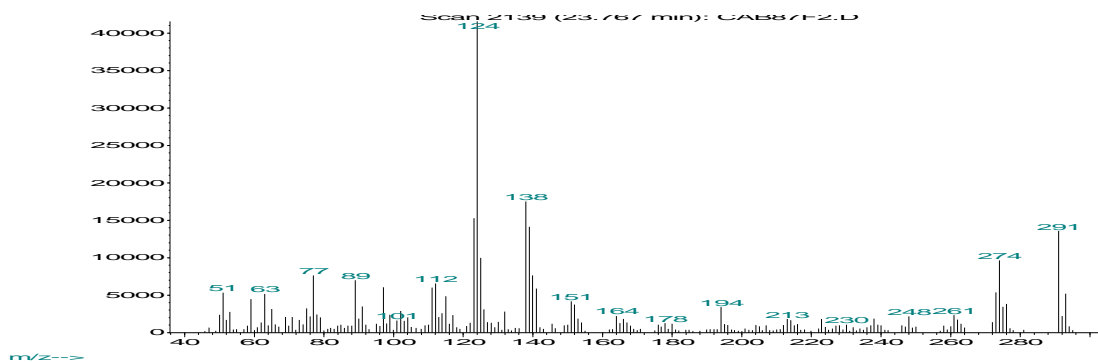
Anexo 4.1. Espectro de infrarrojo de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il) tetrahidro-1-benzazepina 4f



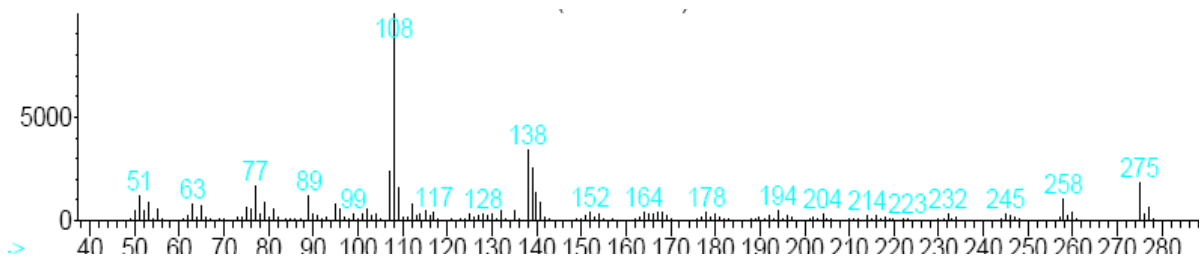
Anexo 4.2. Espectro de infrarrojo de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metilfuran-2'-il) tetrahidro-1-benzazepina 4h



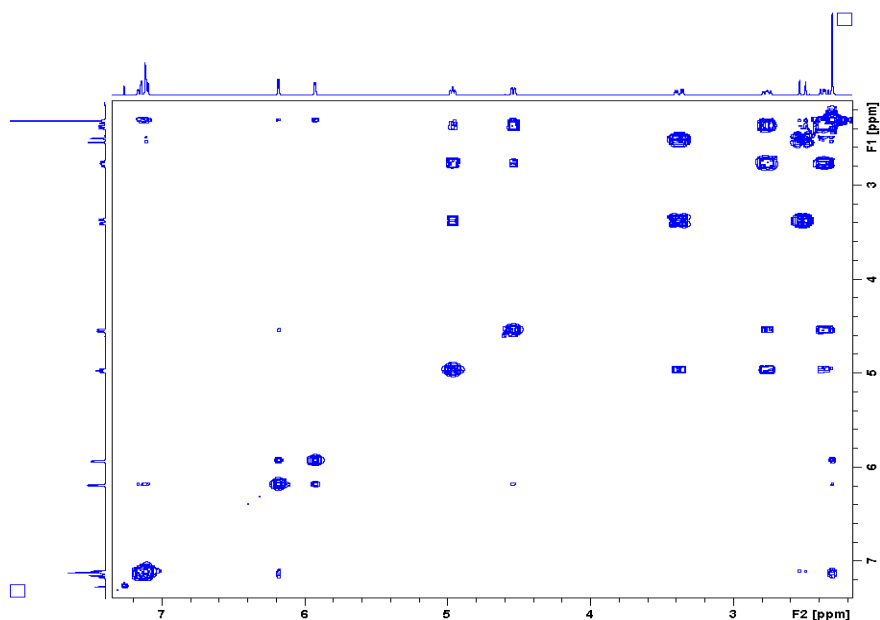
Anexo 4.3. Espectro de masas de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il) tetrahydro-1-benzazepina **4f**



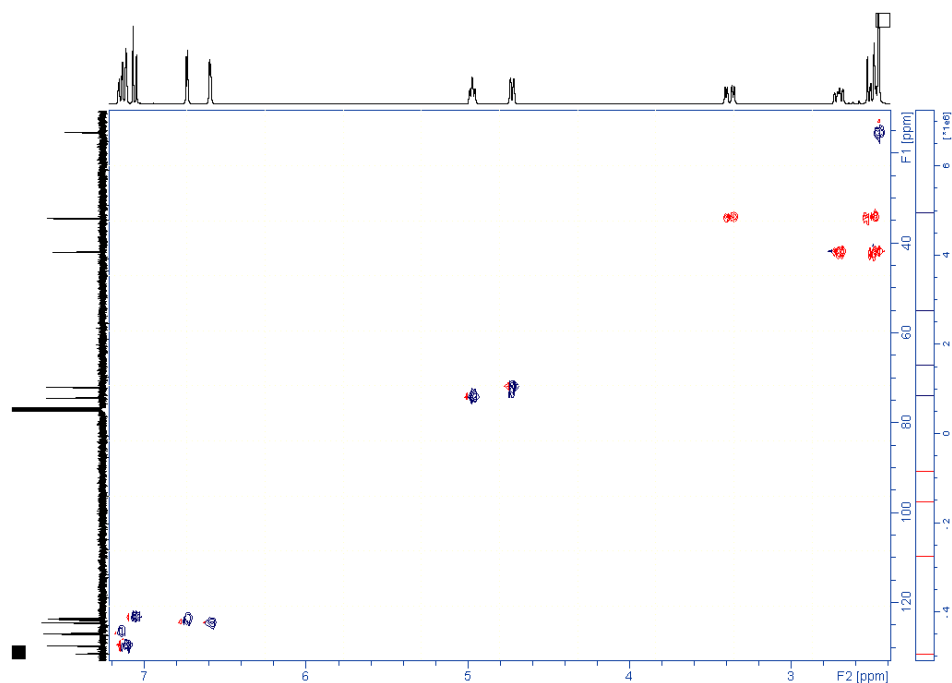
Anexo 4.4. Espectro de masas de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metilfuran-2'-il) tetrahydro-1-benzazepina **4h**



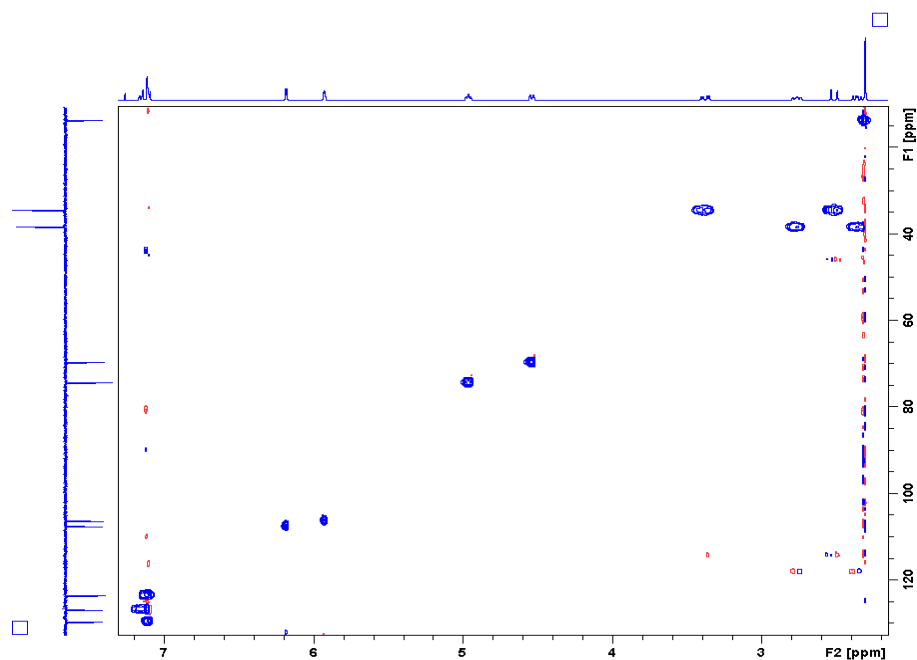
Anexo 4.5. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metilfuran-2'-il) tetrahydro-1-benzazepina **4h**



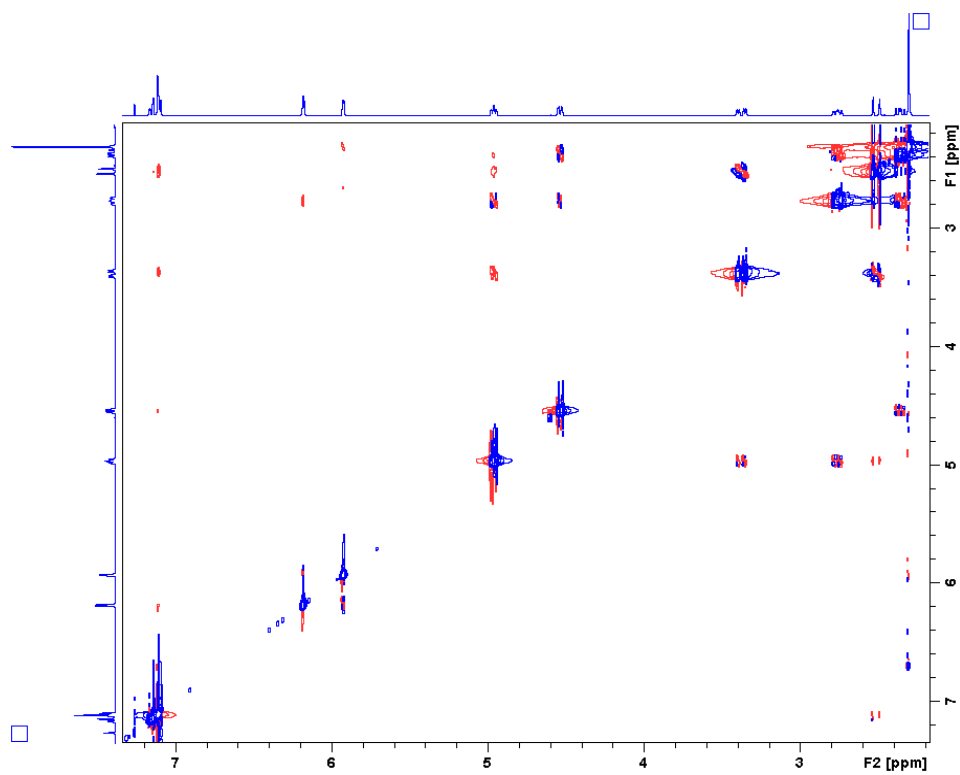
Anexo 4.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il) tetrahidro-1-benzoazepina **4f**



Anexo 4.7. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metilfuran-2'-il) tetrahidro-1-benzoazepina **4h**

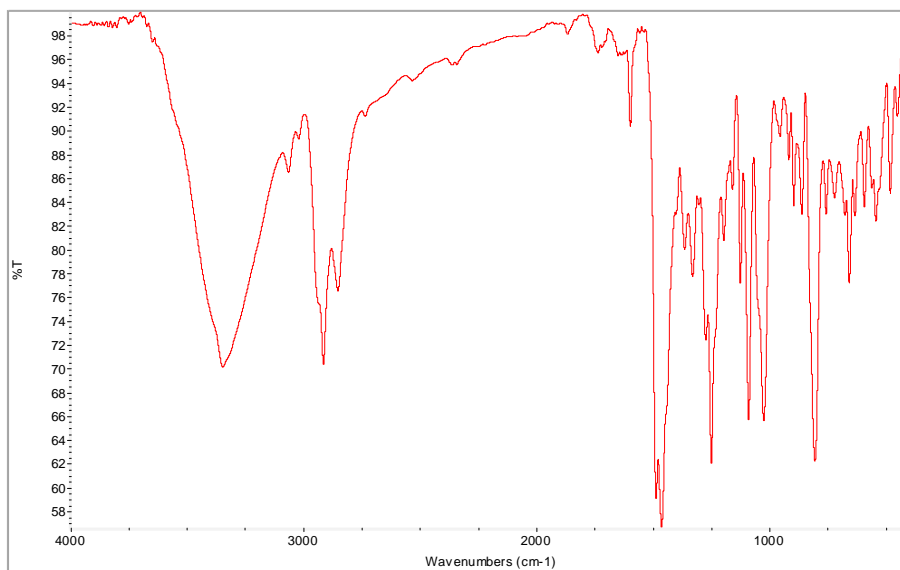


Anexo 4.8. Espectro NOESY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5'-metilfuran-2'-il) tetrahidro-1-benzazepina **4h**

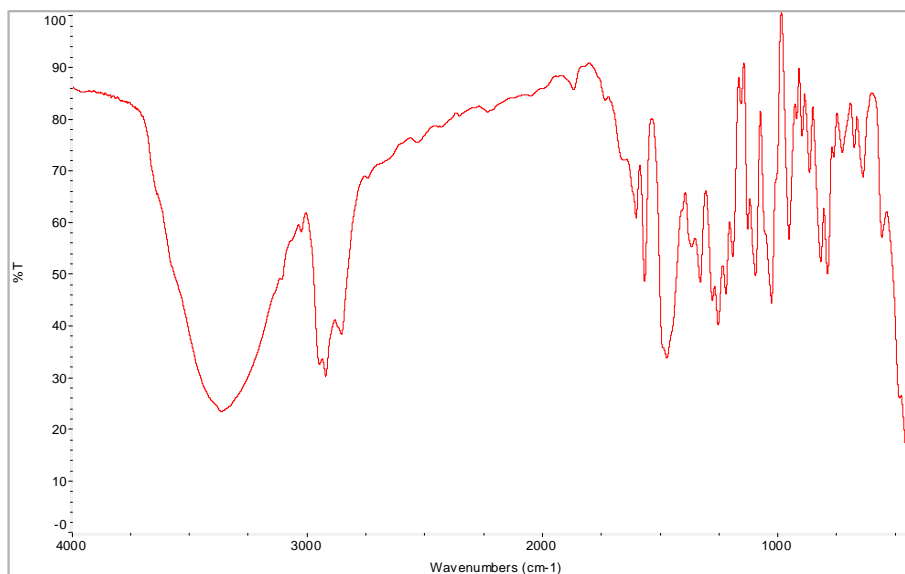


ANEXOS 5: Espectros de IR, GC-MS, RMN ¹H, ¹H,¹H-COSY, HSQC, NOESY de las *cis*-2-hetaril-4-hidroxitetrahidro-1-benzazepinas **5f y **5h****

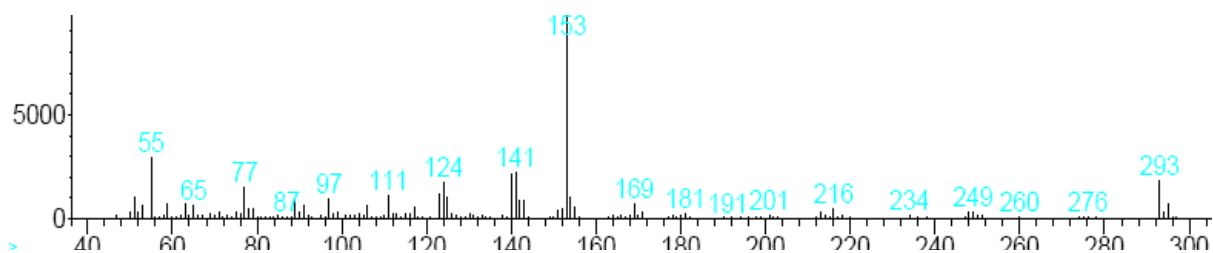
Anexo 5.1. Espectro de infrarrojo de la 7-cloro-*cis*-4-hidroxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(*H*)-benzazepina **5f**.



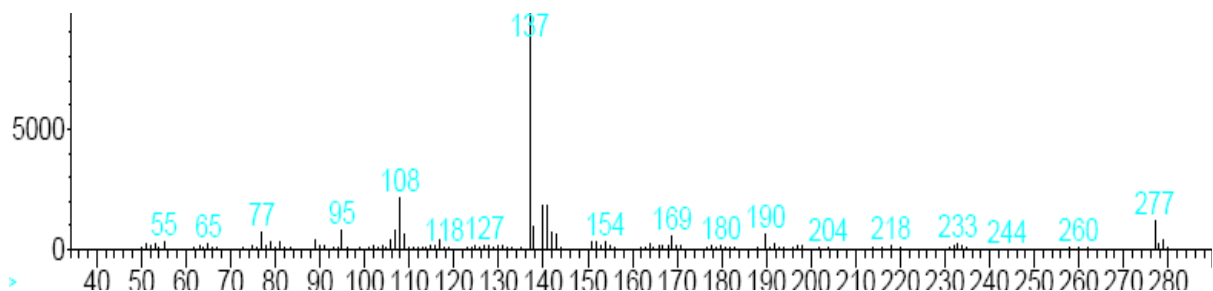
Anexo 5.2. Espectro de infrarrojo de la 7-cloro-*cis*-4-hidroxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(*H*)-benzazepina **5h**.



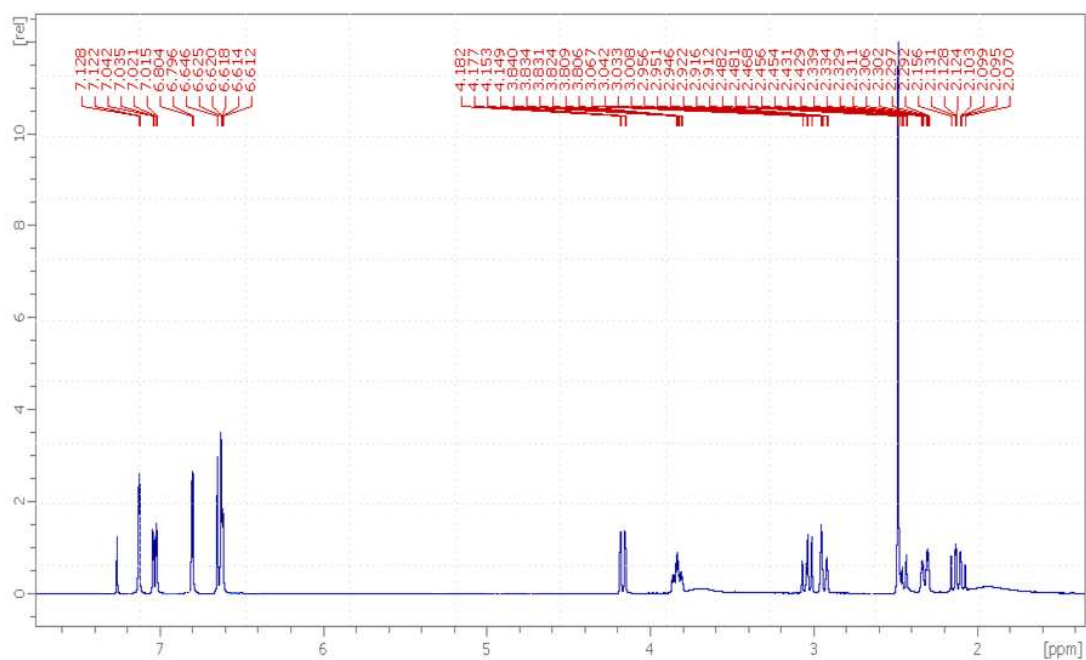
Anexo 5.3. Espectro de masas de la 7-cloro-*cis*-4-hidroxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1(*H*)-benzoazepina **5f**.



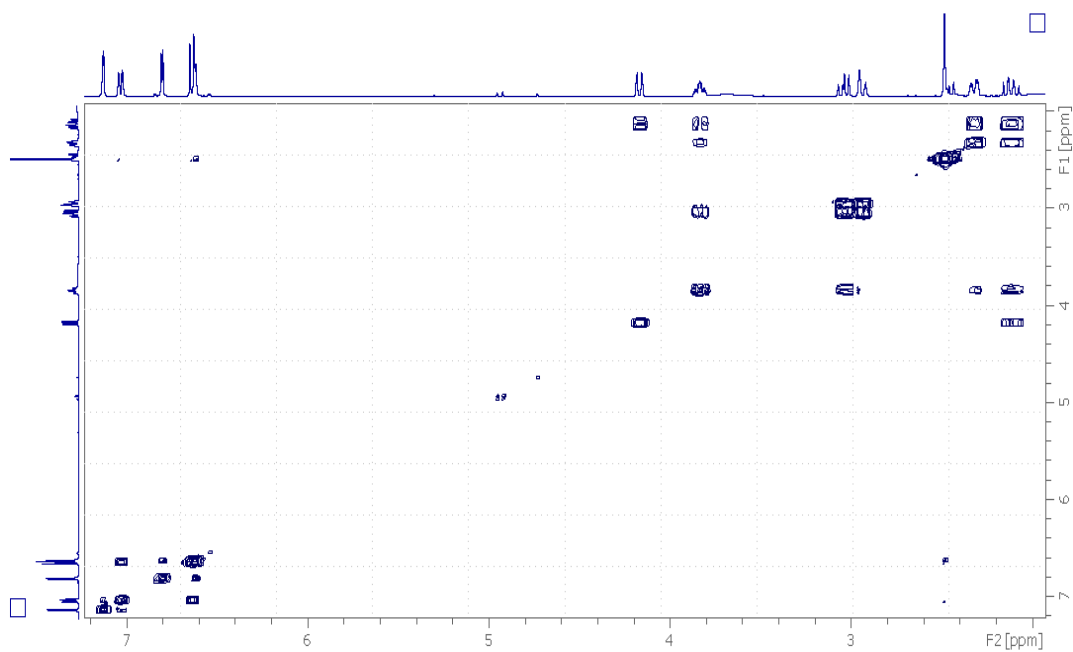
Anexo 5.4. Espectro de masas de la 7-cloro-*cis*-4-hidroxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1(*H*)-benzoazepina **5h**.



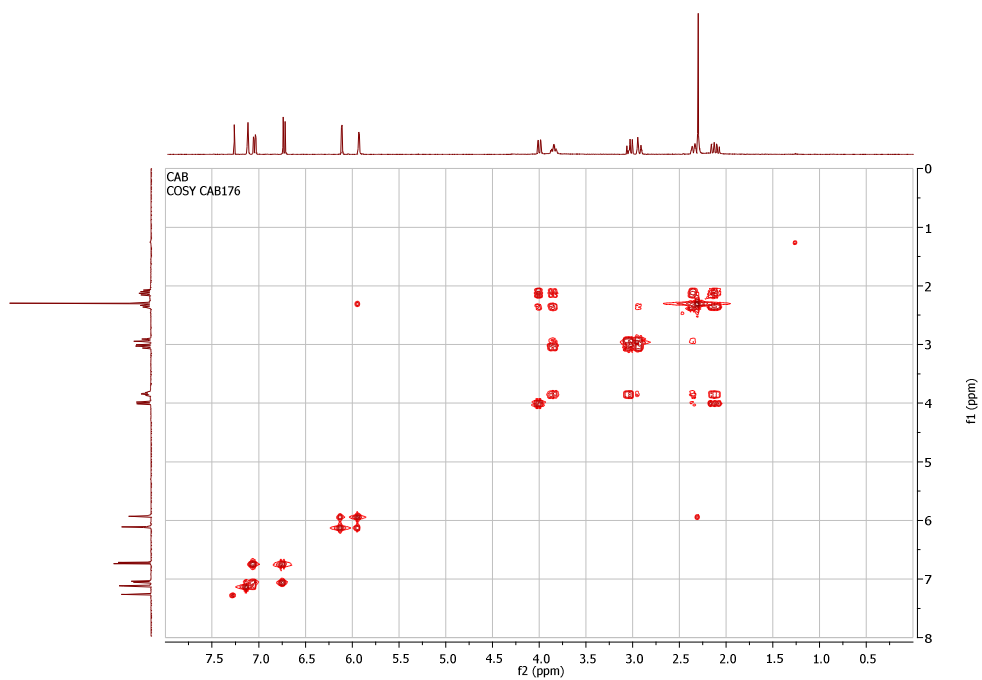
Anexo 5.5. Espectro de RMN ^1H de la 7-cloro-*cis*-4-hidroxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1(*H*)-benzoazepina **5f**.



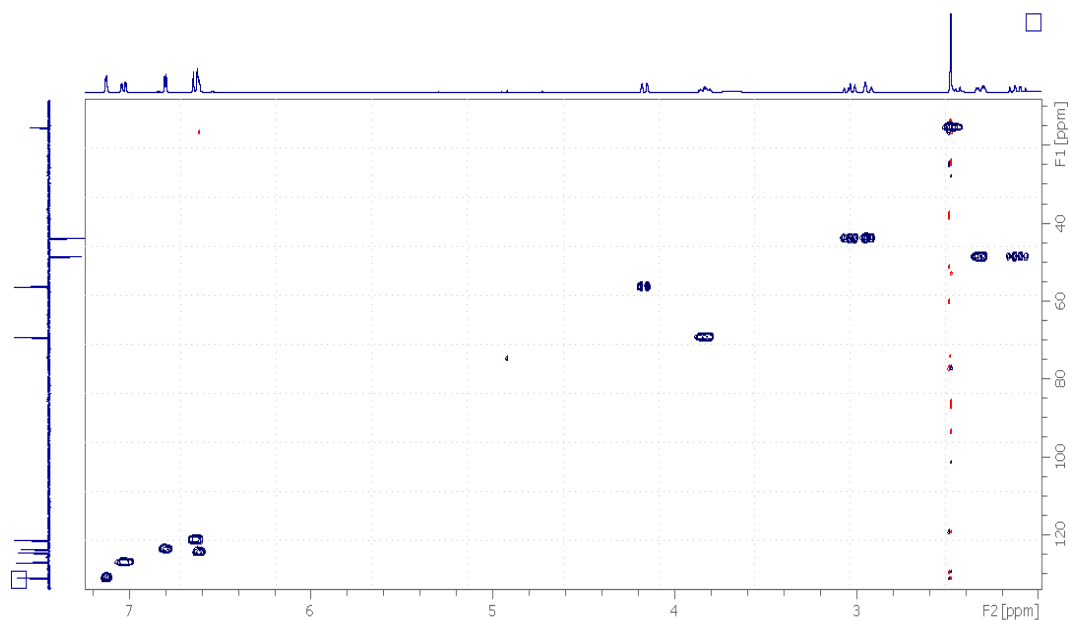
Anexo 5.6. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 7-cloro-*cis*-4-hidroxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepina **5f**.



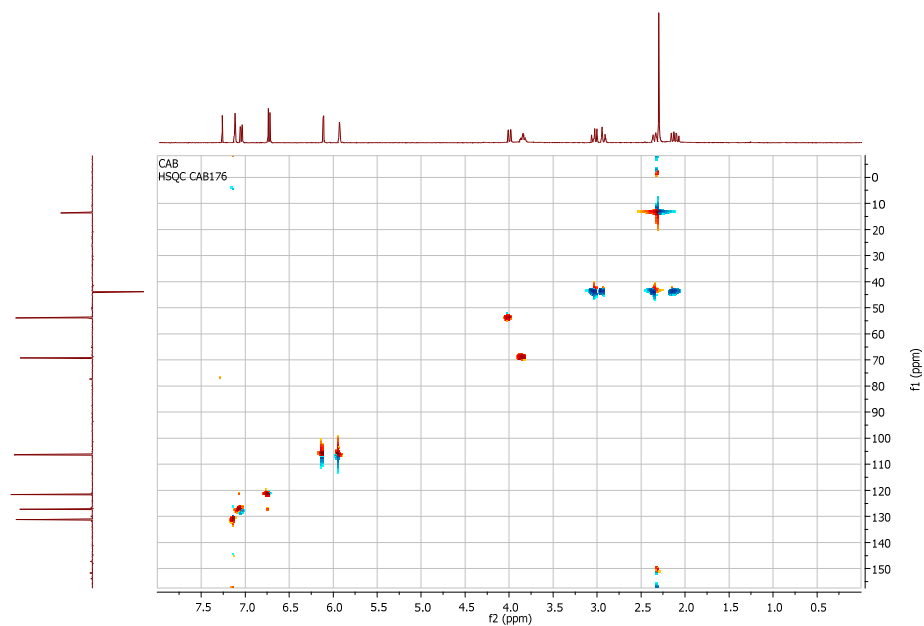
Anexo 5.7. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 7-cloro-*cis*-4-hidroxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepina **5h**.



Anexo 5.8. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 7-cloro-*cis*-4-hidroxi-2-(5'-metiltiofen-2'-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1(1*H*)-benzoazepina **5f**.

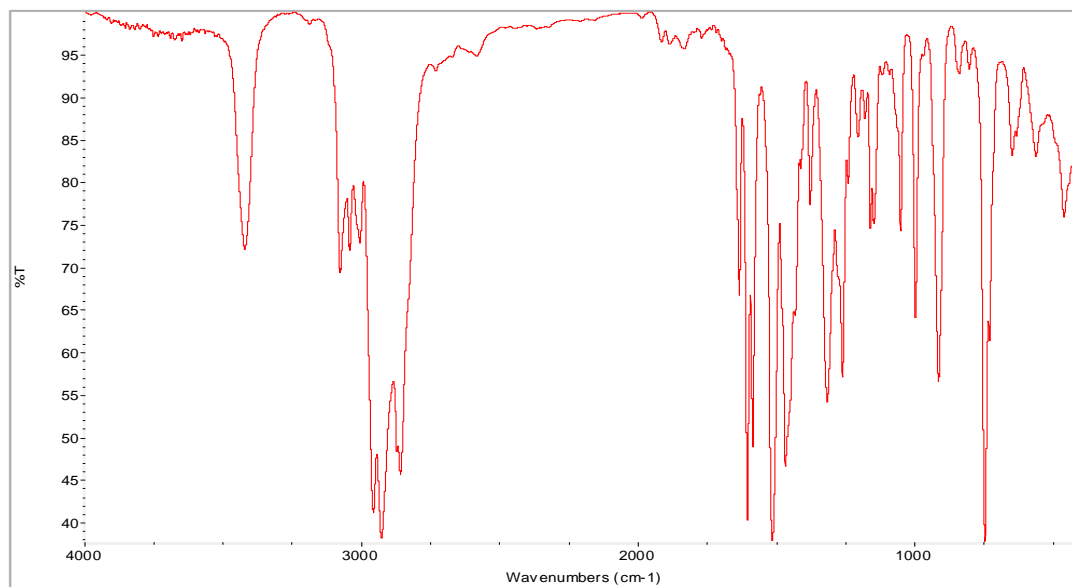


Anexo 5.9. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 7-cloro-*cis*-4-hidroxi-2-(5'-metilfuran-2'-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1(1*H*)-benzoazepina **5h**.

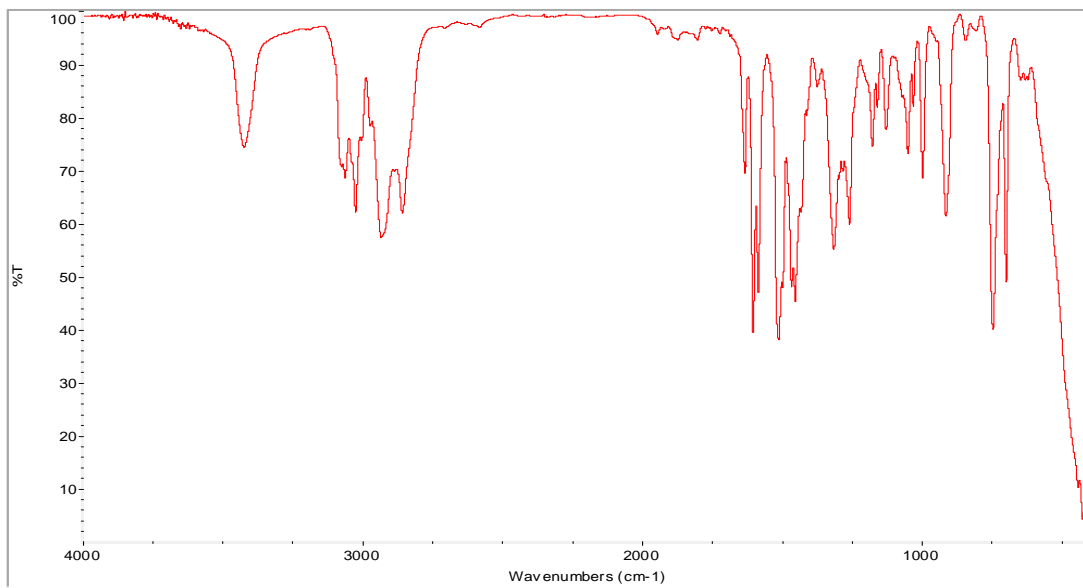


ANEXOS 6: Espectros de IR, GC-MS, RMN ^1H , $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY y HSQC de las 2-alil-*N*-alquilanilina **6b**

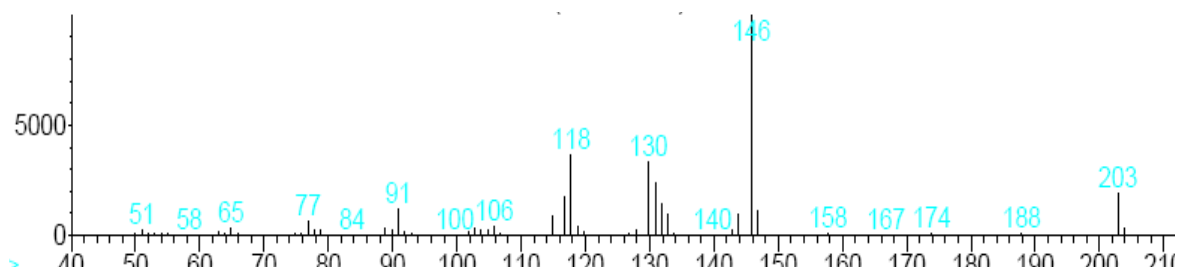
Anexo 6.1. Espectro de infrarrojo de la 2-alil-*N*-alquilanilina **6b**



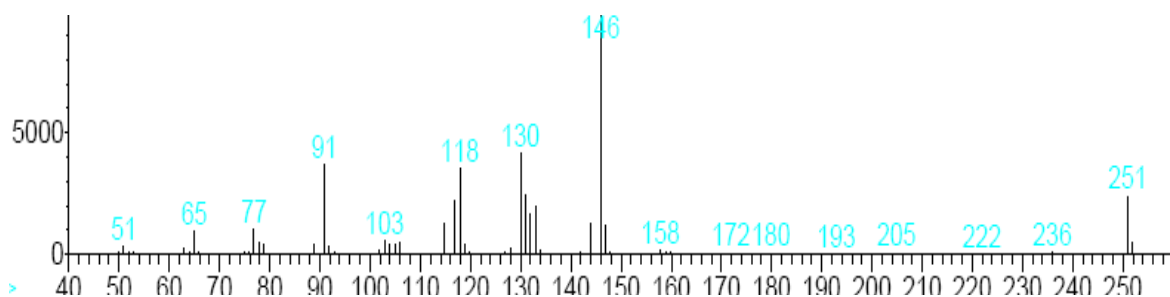
Anexo 6.2. Espectro de infrarrojo de la 2-alil-*N*-alquilanilina **6a**



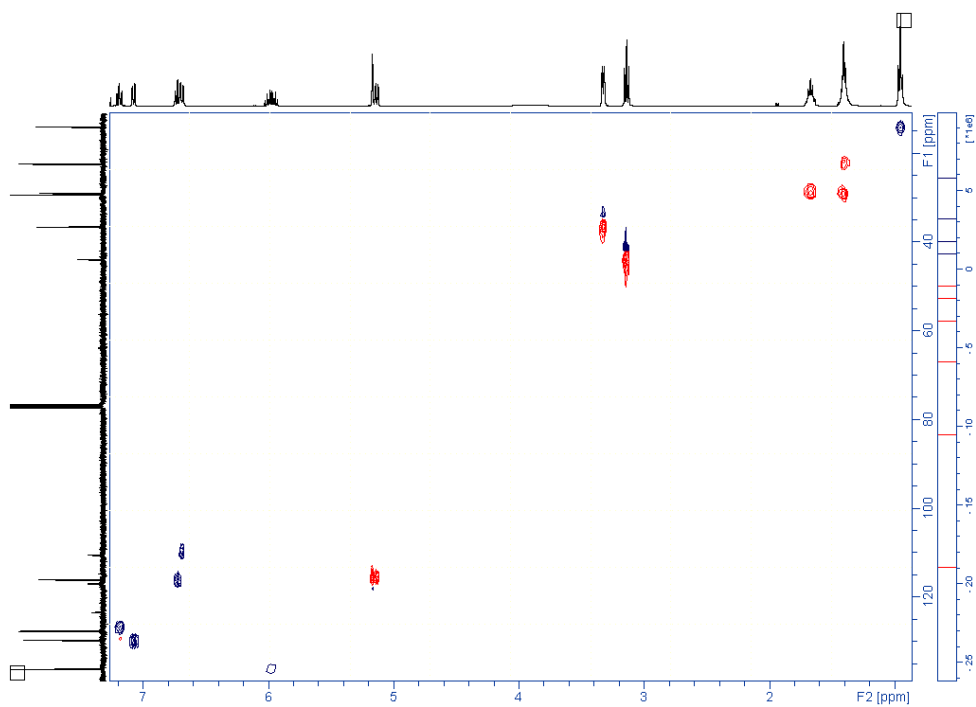
Anexo 6.3. Espectro de masas de la 2-alil-*N*-alquilanilina **6b**



Anexo 6.4. Espectro de masas de la 2-alil-*N*-alquilanilina **6a**

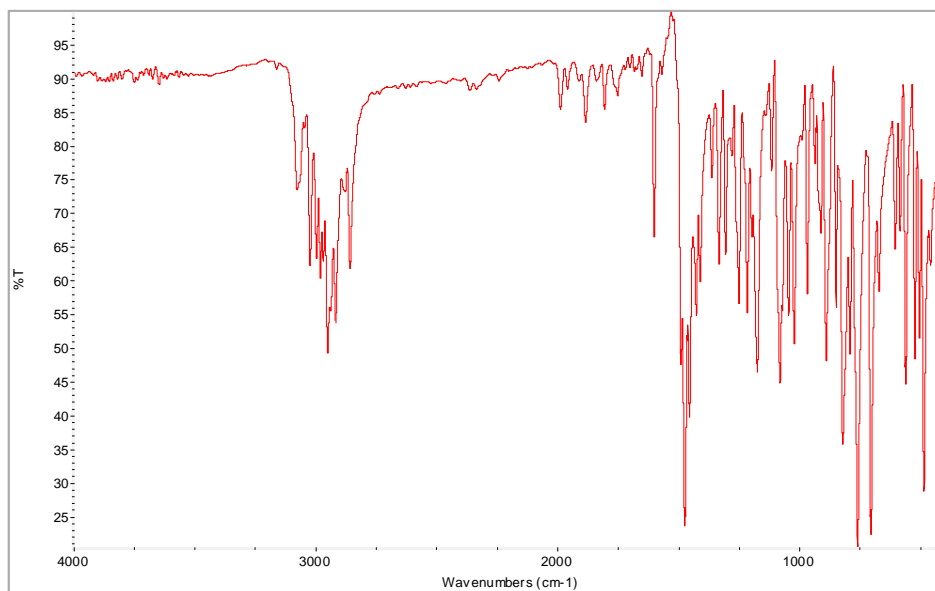


Anexo 6.5. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-alil-*N*-alquilanilina **6b**

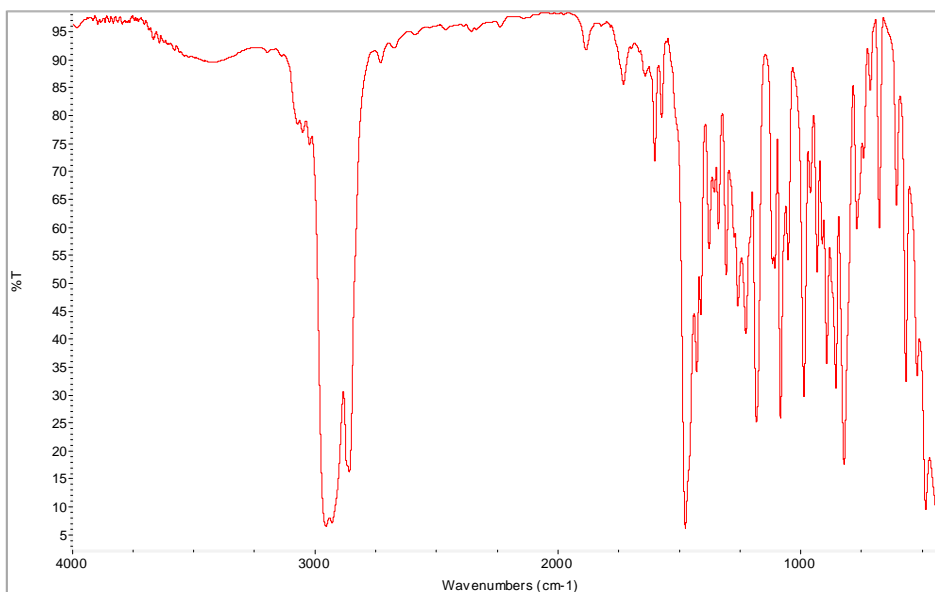


**ANEXOS 7: Espectros de IR, GC-MS, RMN ¹H, ¹H,¹H-COSY, HSQC, NOESY
de las 2-*exo*-(alquil)-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas 7c y 7d**

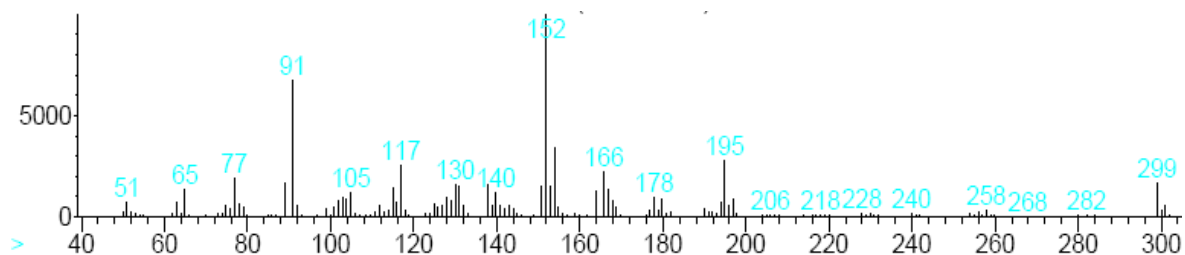
Anexo 7.1. Espectro de infrarrojo de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-*exo*-(2'-feniletíl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina 7c.



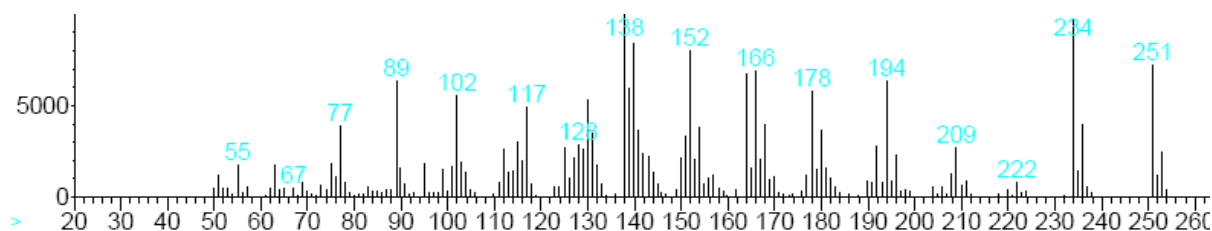
Anexo 7.2. Espectro de infrarrojo de la 2-*exo*-*n*-butil-7-cloro-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina 7d.



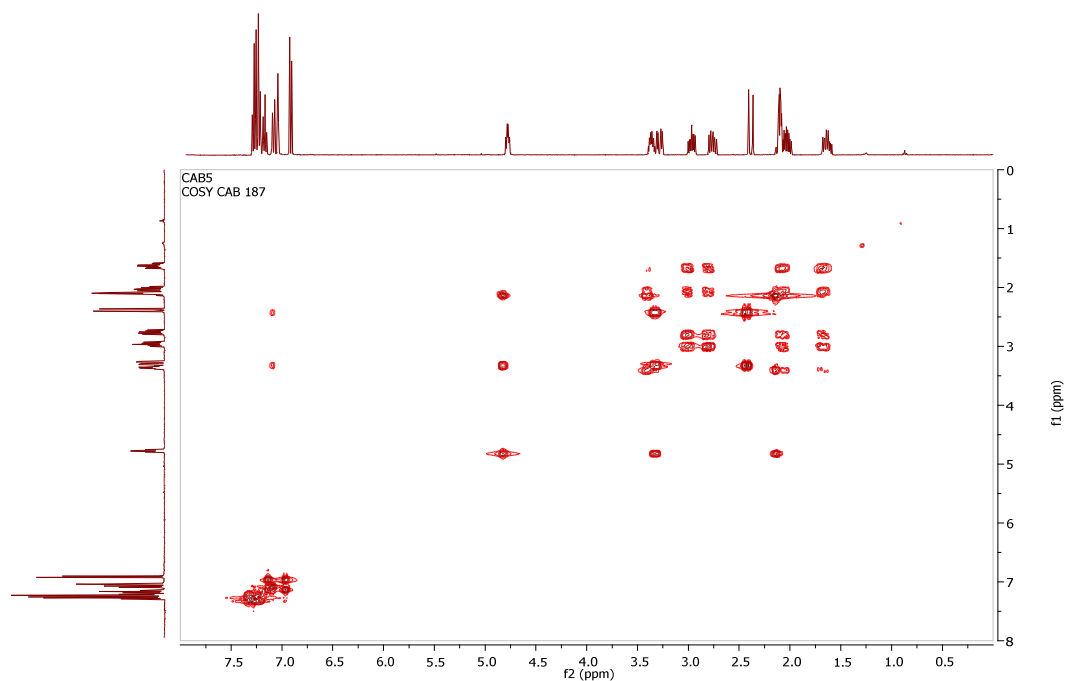
Anexo 7.3. Espectro de masas de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-*exo*-(2'-feniletil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina **7c**.



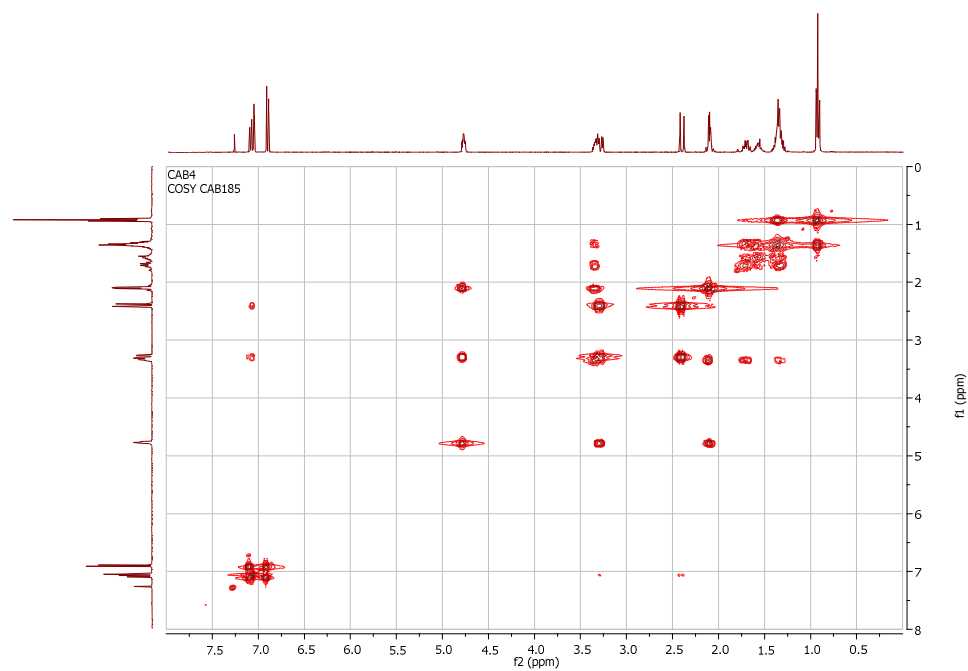
Anexo 7.4. Espectro de masas de la 2-*exo-n*-butil-7-cloro-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina **7d**.



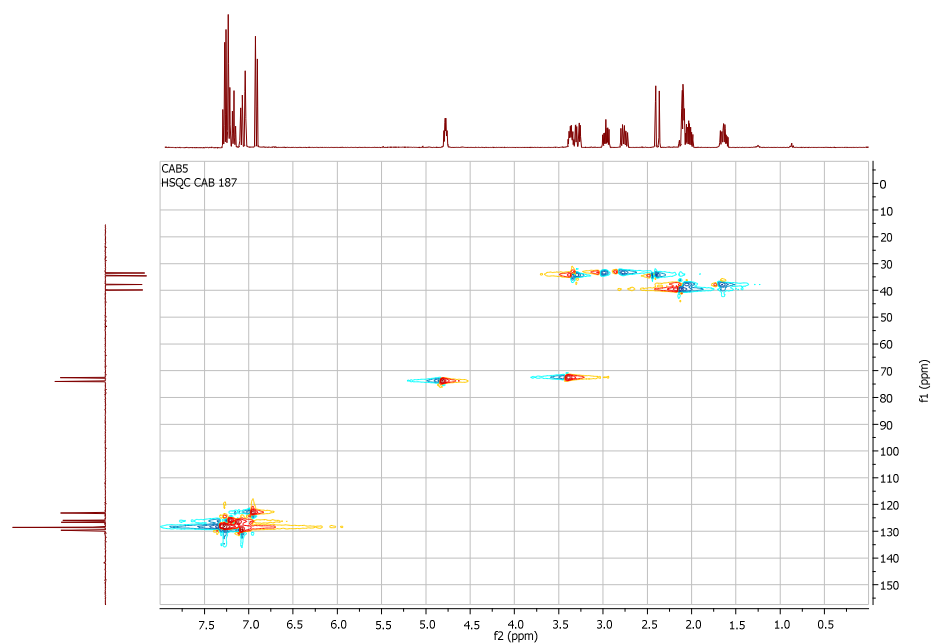
Anexo 7.5. Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-*exo*-(2'-feniletil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina **7c**.



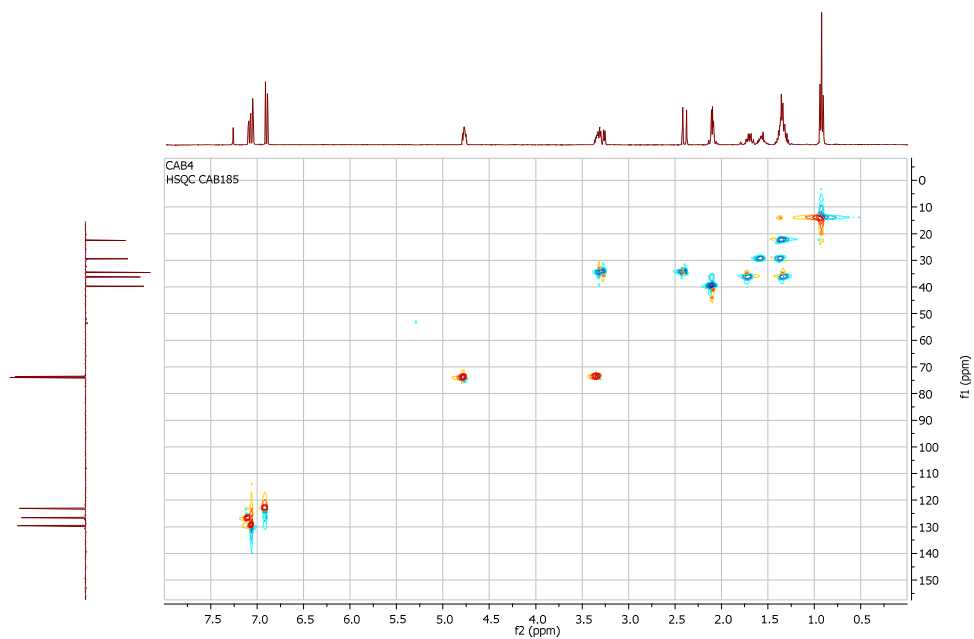
Anexo 7.6. Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY de la 2-*exo-n*-butil-7-cloro-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina **7d**.



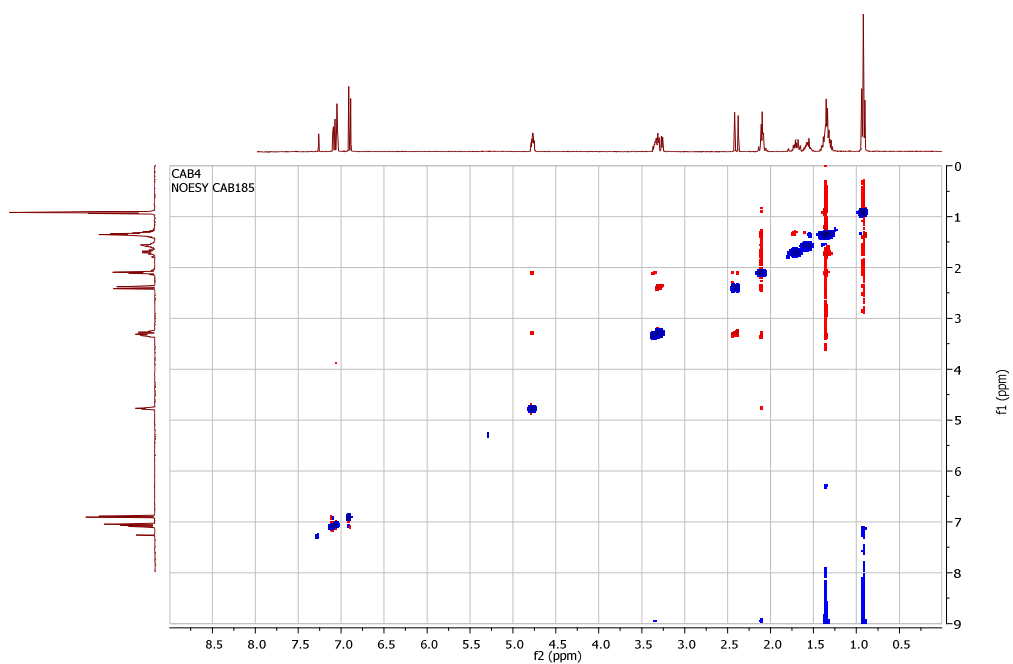
Anexo 7.7. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-*exo*-(2'-feniletil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina **7c**.



Anexo 7.8. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-*exo-n*-butil-7-cloro-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina **7d**.

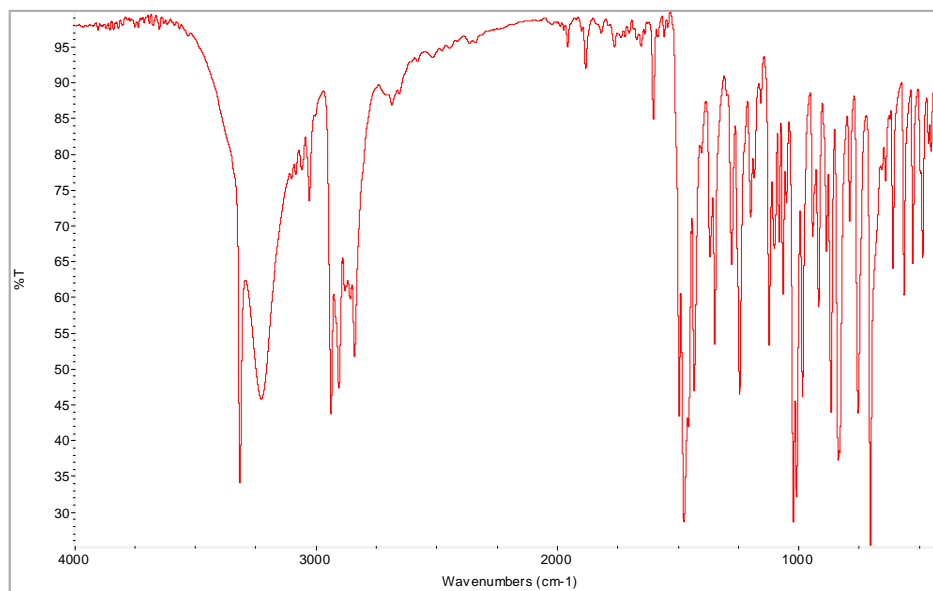


Anexo 7.9. Espectro NOESY de la 2-*exo-n*-butil-7-cloro-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina **7d**.

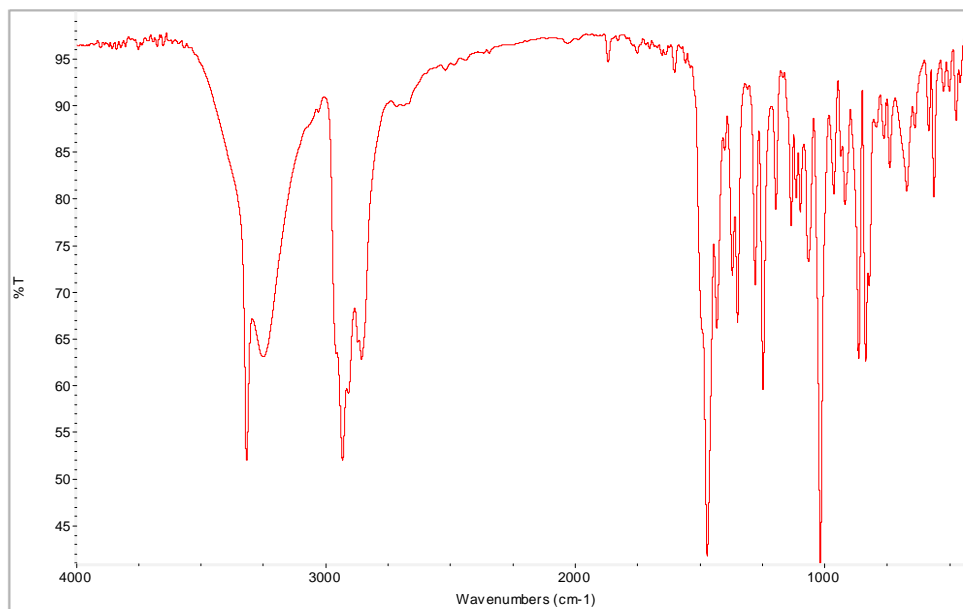


**ANEXOS 8: Espectros de IR, GC-MS, RMN ^1H , ^1H , ^1H -COSY, HSQC, NOESY
de las *cis*-2-(alquil)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas **8c** y **8d****

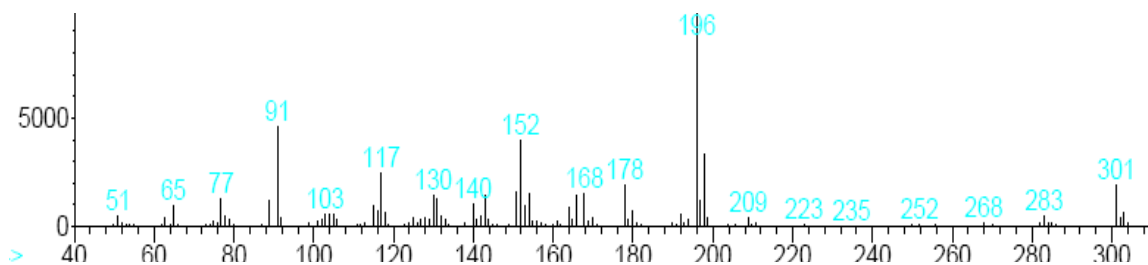
Anexo 8.1. Espectro de infrarrojo de la 7-cloro-*cis*-2-(2'-feniletíl)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1(1*H*)-benzoazepina **8c**



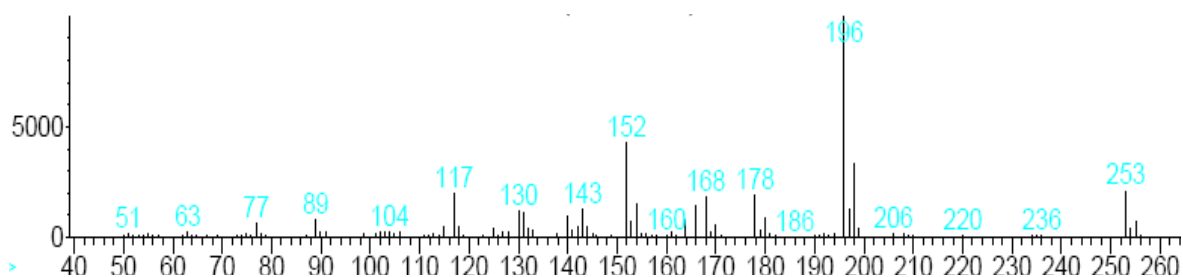
Anexo 8.2. Espectro de infrarrojo de la *cis*-2-(*n*-butil)-7-cloro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1(1*H*)-benzoazepina **8d**.



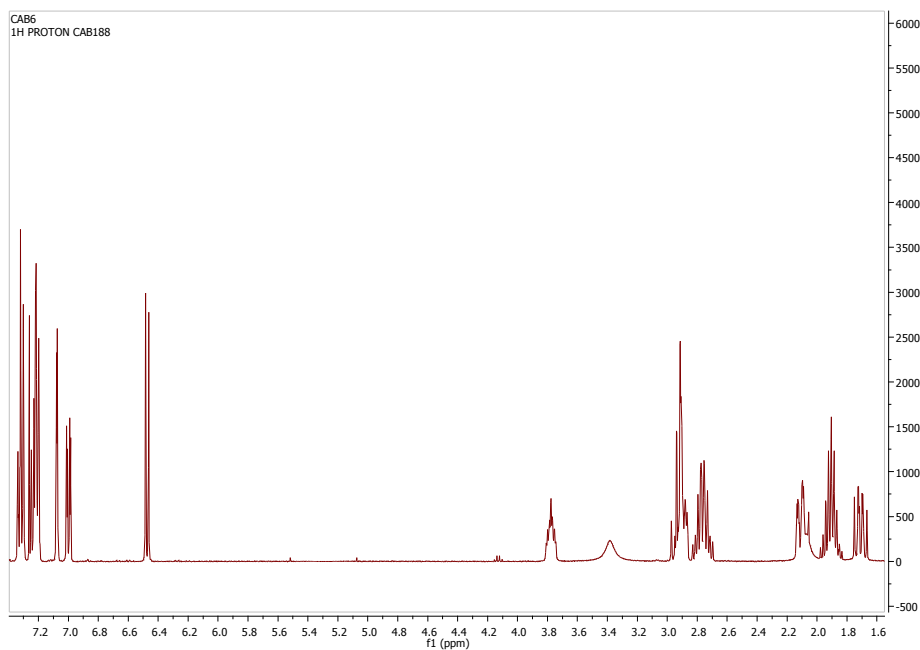
Anexo 8.3. Espectro de masas de la 7-cloro-*cis*-2-(2'-feniletil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1(1*H*)-benzoazepina **8c**



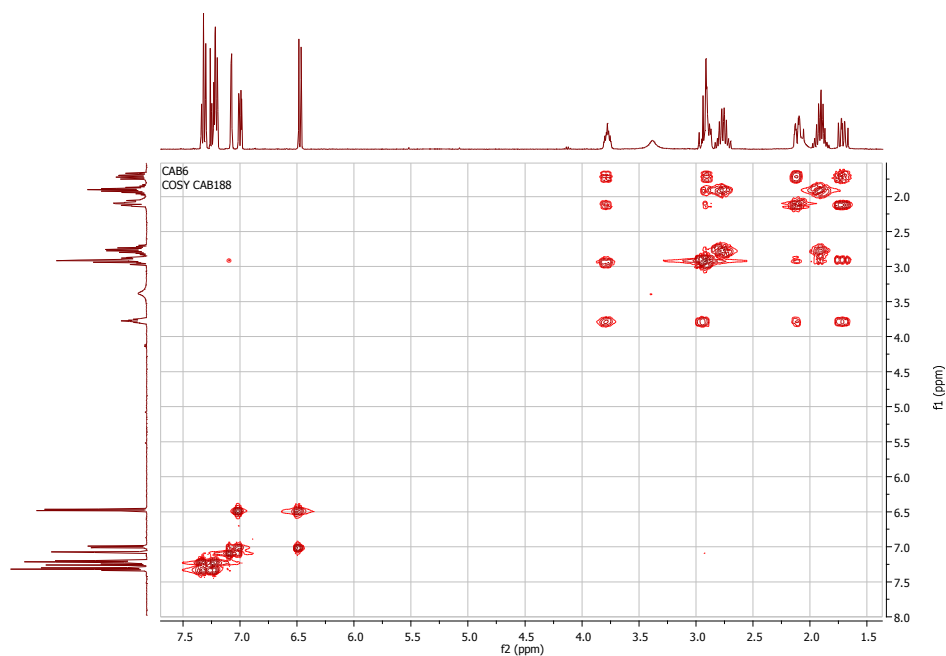
Anexo 8.4. Espectro de masas de la *cis*-2-(*n*-butil)-7-cloro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1(1*H*)-benzoazepina **8d**.



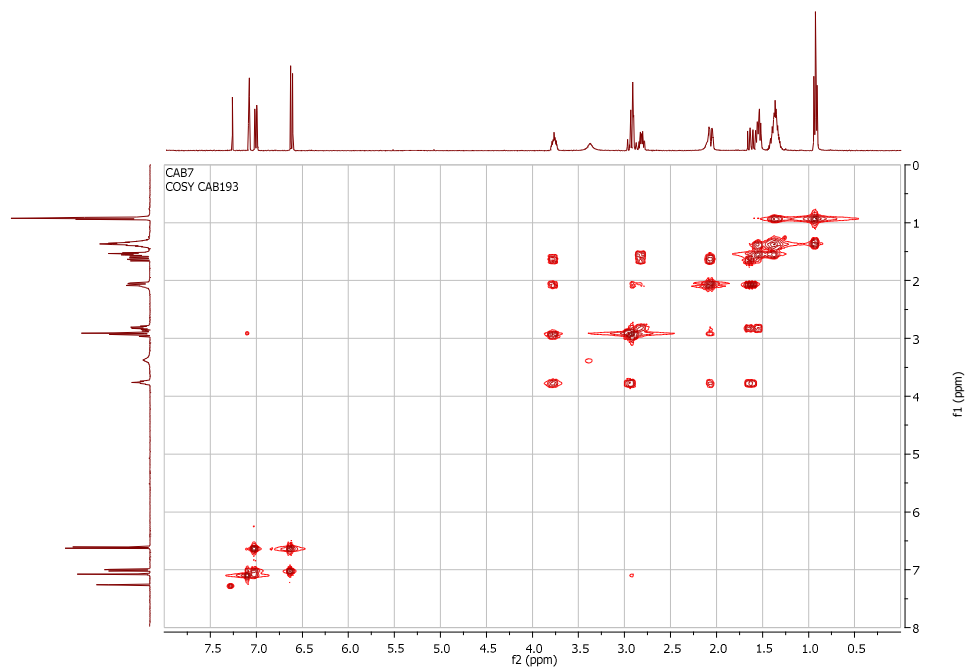
Anexo 8.5. Espectro de RMN ^1H de la 7-cloro-*cis*-2-(2'-feniletil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1(1*H*)-benzoazepina **8c**



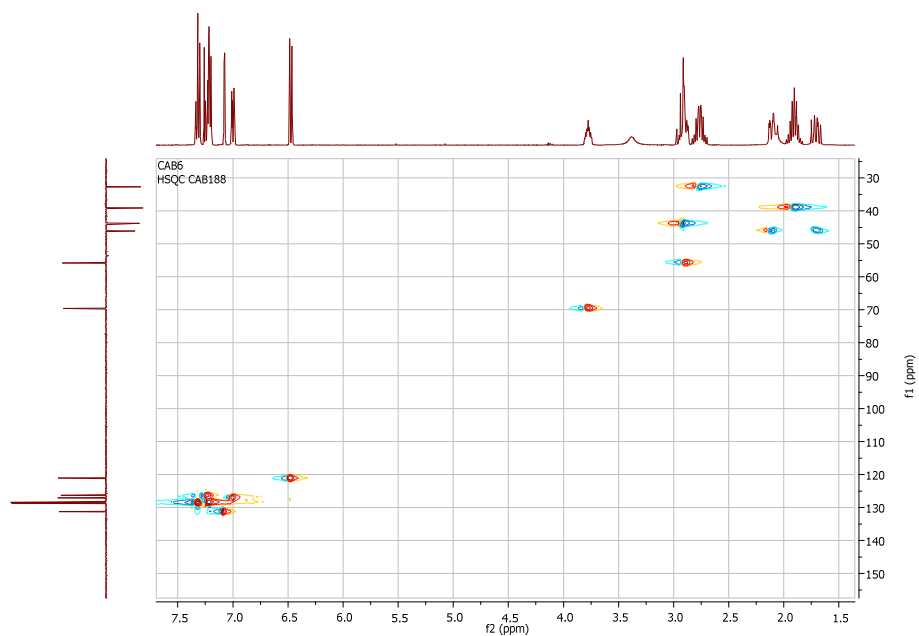
Anexo 8.6. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 7-cloro-*cis*-2-(2'-feniletil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1(*H*)-benzoazepina **8c**



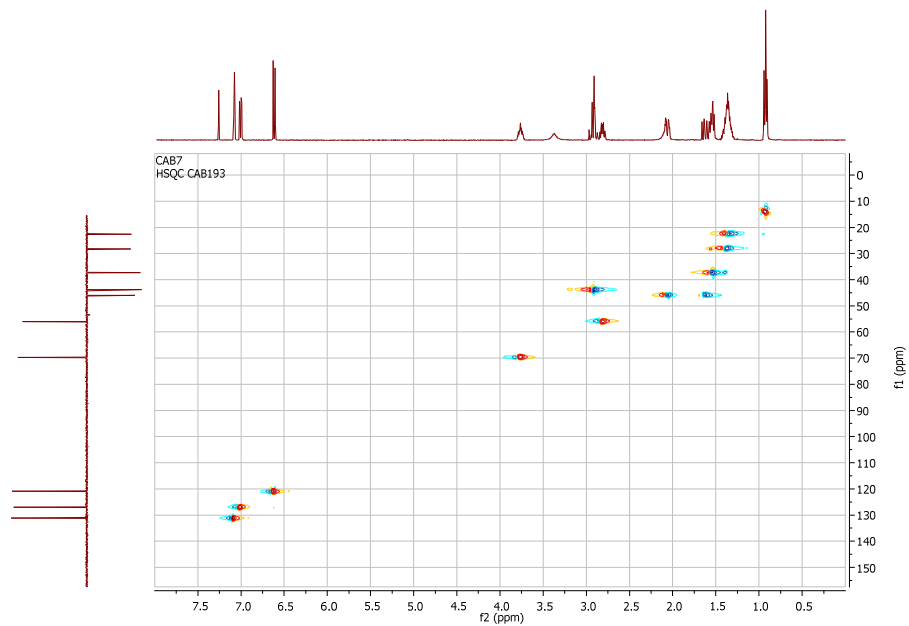
Anexo 8.7. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la *cis*-2-(*n*-butil)-7-cloro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1(*H*)-benzoazepina **8d**.



Anexo 8.8. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 7-cloro-*cis*-2-(2'-feniletil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(*H*)-benzoazepina **8c**



Anexo 8.9. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *cis*-2-(*n*-butil)-7-cloro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(*H*)-benzoazepina **8d**.



Anexo 8.10. Espectro NOESY de la 7-cloro-*cis*-2-(2'-feniletil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepina **8c**

