

**EFFECTO DE LOS SUSTITUYENTES EN LAS POSICIONES 2'-C Y 2'-C/6'-C DEL
BENCENO BENCÍLICO DE LAS *orto*-ALIL-N-ARILMETILANILINAS SOBRE LAS
REACCIONES DE CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR Y APERTURA
REDUCTIVA. SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA Y ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE
NUEVOS DERIVADOS DE LA 2-ARIL-4-HIDROXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA**

JULIAN ALEXANDER CASTRILLÓN MURCIA

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA-ESCUELA DE QUÍMICA
BUCARAMANGA
Abril, 2009**

**EFFECTO DE LOS SUSTITUYENTES EN LAS POSICIONES 2'-C Y 2'-C/6'-C DEL
BENCENO BENCÍLICO DE LAS *orto*-ALIL-N-ARILMETILANILINAS SOBRE LAS
REACCIONES DE CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR Y APERTURA
REDUCTIVA. SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA Y ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE
NUEVOS DERIVADOS DE LA 2-ARIL-4-HIDROXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA**

JULIAN ALEXANDER CASTRILLÓN MURCIA

Trabajo de grado para optar al título de Químico

Director

Alirio Palma Rodríguez

Químico, *Ph.D.*

Codirectora

Sandra Liliana Gómez Ayala

Química, *M.Sc.*

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA-ESCUELA DE QUÍMICA

BUCARAMANGA

Abril, 2009

A mis padres, en especial a mi madre Viltrida Murcia (QEPD)
a quien le debo todo lo que soy

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

El profesor Alirio Palma Rodríguez, director de la presente investigación, por darme la oportunidad de conocer el grandioso mundo de la química orgánica sintética, por su gran paciencia, dedicación y sobretodo, por su invaluable contribución en todo momento a mi formación como profesional.

A Sandra Liliana Gómez Ayala por su continua colaboración como codirectora.

El profesor Alí Bahsas de la Universidad de los Andes de Mérida (Venezuela), por la toma de los espectros de RMN y por todo el tiempo valioso que le dedica al tratamiento de los datos obtenidos.

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

A mis compañeros de laboratorio, en especial a Nelson y Lina Maria, por su aprecio y apoyo incondicional.

ABREVIATURAS

br	Broad
°C	Grados centígrados
CCF	Cromatografía en capa fina
CCR5	Receptor quimioquina beta 5
CD	Cicloadición 1,3-dipolar
CDK	Quinasas dependientes de ciclinas
COSY ¹ H, ¹ H	Correlation spectroscopy
cm	Centímetros
d	doblete
dd	doblete de doblete
ddt	doblete de doblete de triplete
dq	doblete de cuartete
DMF	Dimetilformamida
eV	Electrón voltio
FMO	Orbital molecular frontera
g	Gramos
GSK-3	Glucógeno sintasa quinasa 3
g/mol	Gramos por mol
H _{ax}	Hidrógeno axial
H _{eq}	Hidrógeno ecuatorial
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Multiplete
M ⁺	Ion molecular
MDH	Malato deshidrogenasa
MHz	Megahertz
mL	Mililitros

mmol	Milimoles
MS	Espectrometría de masas
m/z	Relación masa sobre carga
one-pot	en un solo pote
P.f.	Punto de fusión
ppm	partes por millón
RDA	Retro Diels-Alder
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN ^1H	Resonancia magnética nuclear de protones
RMN ^{13}C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
s	singulete
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC	Sistema nervioso central
δ	Desplazamiento químico (ppm)
t	triplete
td	triplete de doblete
TLC	Thin Layer Chromatography
TMS	Tetrametilsilano
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
ν	Longitud de onda (cm^{-1})

TABLA DE CONTENIDO

	Página
INTRODUCCIÓN	1
1. ESTADO DEL ARTE	2
1.1 IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE LOS DERIVADOS DE LA 1-BENZOAZEPINA	2
1.2 ASPECTOS SINTÉTICOS	9
1.2.1 <i>Métodos de Síntesis Utilizados en la Preparación de 1-Benzoazepinas</i>	9
1.2.2 <i>Reacción de Aminación Reductiva</i>	9
1.2.3 <i>Cicloadición 1,3-dipolar Nitrona-Olefina</i>	10
1.2.4 <i>Apertura Reductiva de Isoxazolidinas</i>	12
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO	13
3. OBJETIVOS	16
3.1 OBJETIVO GENERAL	16
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
4. PARTE EXPERIMENTAL	17
4.1 PREPARACIÓN DE LAS ANILINAS PRECURSORAS <i>N</i> -ALIL- <i>N</i> -BENCIL- ANILINAS 1a-c Y 2-ALILANILINAS 2a-b	18
4.2 PREPARACIÓN DE LAS 2-ALIL- <i>N</i> -BENCILANILINAS 3a-i	18
4.3 OXIDACIÓN DE LAS 2-ALIL- <i>N</i> -BENCILANILINAS 3a-i	23
4.4 APERTURA REDUCTIVA DE LOS 1,4-EPOXI-CICLOADUCTOS 4a-i	26
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	29
5.1 PREPARACIÓN DE LAS 2-ALIL- <i>N</i> -BENCILANILINAS 3a-i	29
5.2. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LAS 2- <i>exo</i> -ARIL-1,4-EPOXI- 2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 4a-i	35
5.3. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LAS <i>cis</i> -2-ARIL-4-HIDROXI- 2,3,4,5-TETRAHIDRO-1(1 <i>H</i>)-BENZOAZEPINAS 5a-i	46
CONCLUSIONES	55
RECOMENDACIONES	56
BIBLIOGRAFÍA	57
ANEXOS	66

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Derivados de la 1,2-dihidro-7,8-dimetoxi- <i>N</i> -(<i>p</i> -tosil)-1-benzoazepina con potente actividad analgésica y anti-inflamatoria	3
Figura 2. 1-Benzoazepinonas que actúan como inhibidores del canal de sodio Nav1.7 y antagonistas de los receptores de la dopamina	3
Figura 3. Agentes terapéuticos benazepril, diltiazem y sus análogos relacionados, y el SLV-306	4
Figura 4. 1-Benzoazepinas con actividad anticancerígena	5
Figura 5. Paulonas con actividad antiproliferativa	6
Figura 6. Darponas activas contra diferentes líneas de células tumorales	7
Figura 7. 1-Benzoazepinonas que estimulan la liberación de la hormona de crecimiento en mamíferos	7
Figura 8. 1,4-Epoxitetrahidronafto[1,2- <i>b</i>]azepinas y 1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas con actividad antiparasitaria	8
Figura 9. Estado de transición de una CD-1,3 propuesto por LeBel y colaboradores	11
Figura 10. Estructura general de la <i>N</i> -alil- <i>N</i> -bencilanilinas 1a-c y las 2-alilanilinas 2a,b	18
Figura 11. Estructura general de las 2-alil- <i>N</i> -bencilanilinas 3a-i	18
Figura 12. Estructura general de las 2- <i>exo</i> -aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas 4a-i	23
Figura 13. Estructura general de las <i>cis</i> -2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepinas 5a-i	26
Figura 14. Espectro de ¹ H- ¹ H – COSY del cicloaducto 4g	40
Figura 15. Estructura tridimensional resuelta por rayos X de monocristal de la 2- <i>exo</i> -aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4a	41
Figura 16. Estructura tridimensional resuelta por rayos X de monocristal de la 2- <i>exo</i> -aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4b	41
Figura 17. Estructura tridimensional resuelta por rayos X de monocristal de la 2- <i>exo</i> -aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4g	42
Figura 18. Espectro de ¹ H- ¹ H – COSY del amino-alcohol 5e	49
Figura 19. Espectro NOESY de la 7-cloro- <i>cis</i> -2-(2'-fluorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina 5e	50

LISTA DE ESQUEMAS

		Página
Esquema 1.	Aminación reductiva directa	9
Esquema 2.	Aminación reductiva indirecta	10
Esquema 3.	Obtención de isoxazolidinas por cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina	10
Esquema 4.	Oxidación selectiva de aminas secundarias para la obtención de nitronas	11
Esquema 5.	Reacción de cicloadición 1,3-dipolar one-pot en solventes iónicos	12
Esquema 6.	Apertura reductiva de isoxazolidinas con yoduro de samario	13
Esquema 7.	Apertura reductiva de isoxazolidinas con Zn/HCl	13
Esquema 8.	Ruta de síntesis original empleada en el LSO para la construcción del esqueleto de la tetrahidro-1-benzoazepina	14
Esquema 9.	Ruta alterna diseñada para la síntesis de los nuevos derivados de la 2-aril-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepina	15
Esquema 10.	Ruta de síntesis empleada para acceder a las nuevas 2- <i>exo</i> -aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4a-i y <i>cis</i> -2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepinas 5a-i	30
Esquema 11.	Metodología 1: Reacción de transposición amino-Claisen de las <i>N</i> -alil- <i>N</i> -bencilanilinas 1a-c para obtener los compuestos transpuestos 3a-c	31
Esquema 12.	Metodología 2: Reacción de aminación reductiva indirecta para obtener los precursores 3d-f	32
Esquema 13.	Metodología 3: Reacción de <i>N</i> -bencilación de 2-alil-anilinas en fase sólida. Preparación de los compuestos 3g-i	33
Esquema 14.	Posible patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los productos 3a-i	34
Esquema 15.	Obtención de las 2- <i>exo</i> -aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas 4a-i	35
Esquema 16.	Posible patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los cicloaductos 4a-i	39
Esquema 17.	Síntesis de las nuevas <i>cis</i> -2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepinas 5a-i	46
Esquema 18.	Posible patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las <i>cis</i> -2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepinas 5a-i	48

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2- <i>exo</i> -aril-1,4-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas 4a-i	38
Tabla 2. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 2- <i>exo</i> -aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas 4a-i	43
Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 2- <i>exo</i> -aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas 4a-i	45
Tabla 4. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las <i>cis</i> -2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(<i>1H</i>)-benzoazepinas 5a-i	51
Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las <i>cis</i> -2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(<i>1H</i>)-benzoazepinas 5a-i	52
Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las <i>cis</i> -2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(<i>1H</i>)-benzoazepinas 5a-i	54

LISTA DE ANEXOS

	Página
Anexos 1. ESPECTROS DE IR, EM y RMN DE LA <i>ORTO</i>-ALIL-<i>N</i>-BENCILANILINA	
<u>3g</u>	67
Anexo 1.1 Espectro de IR	67
Anexo 1.2 Espectro de MS	67
Anexo 1.3 Espectro de RMN ^1H	68
Anexo 1.4 Espectro de ^{13}C	68
Anexo 1.5 Espectro de ^1H - ^1H -COSY	69
Anexo 1.6 Espectro de HSQC	69
Anexo 1.7 Espectro de HMBC	70
Anexos 2. ESPECTROS DE IR, EM Y RMN DEL CICLOADUCTO <u>4g</u>	70
Anexo 2.1 Espectro de IR	70
Anexo 2.2 Espectro de MS	71
Anexo 2.3 Espectro de RMN ^1H	71
Anexo 2.4 Espectro de RMN ^{13}C	72
Anexo 2.5 Espectro de ^1H - ^1H -COSY	72
Anexo 2.6 Espectro de HSQC	73
Anexo 2.7. Espectro de HMBC	73
Anexos 3. ESPECTROS DE IR, EM Y RMN DE LA TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA	
<u>5d</u>	74
Anexo 3.1 Espectro de IR	74
Anexo 3.2 Espectro de MS	74
Anexo 3.3 Espectro de RMN ^1H	75
Anexo 3.4 Espectro de RMN ^{13}C	75
Anexo 3.5 Espectro de ^1H - ^1H -COSY	76
Anexo 3.6 Espectro de HSQC	76
Anexo 3.7 Espectro de HMBC	77

TÍTULO: EFECTO DE LOS SUSTITUYENTES EN LAS POSICIONES 2'-C Y 2'-C/6'-C DEL BENCENO BENCÍLICO DE LAS *orto*-ALIL-*N*-ARILMETILANILINAS SOBRE LAS REACCIONES DE CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR Y APERTURA REDUCTIVA. SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA Y ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE NUEVOS DERIVADOS DE LA 2-ARIL-4-HIDROXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA*

Autor: Julian Alexander Castrillón Murcia**

Palabras clave: Tetrahidro-1-benzoazepinas, transposición amino-Claisen, *orto*-alilililinas, cicloadición 1,3-dipolar intramolecular, nitronas, apertura reductiva, cicloaductos.

El sistema heterocíclico de la tetrahidro-1-benzoazepina ha sido blanco de múltiples investigaciones desarrolladas en los campos de la química sintética y la farmacología, debido a las promisorias actividades que muchos derivados revelan. Por este motivo en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad industrial de Santander se ha realizado la síntesis de múltiples derivados de este heterosistema por medio de rutas sintéticas propias que involucran como etapas fundamentales la transposición amino-Claisen de *N*-alilililinas y la oxidación-cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de aminas secundarias, para generar 1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas. Esta ruta sintética permite una gran funcionalización de la posición 2 del anillo tetrahidro-1-azepínico, y hasta la fecha se han sintetizado derivados 2-aril, 2-(1-naftil), 2-(2-furil), 2-(2-tienil), 2-vinil, 2-isoprenil y 2-estiril. Los compuestos obtenidos han sido sometidos a estudios de bioactividad como agentes anti *T.cruzi* y anti *L.chagasi*, encontrándose resultados satisfactorios.

Dados estos interesantes antecedentes y con el deseo de profundizar aún más en la comprensión de las características estructurales y potencial biológico de este tipo de derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina, en el presente trabajo de grado se propuso sintetizar nuevos derivados de la 2-*exo*-aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina y *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepinas, sustituidos en las posiciones 2' y 2'/6'. Se abordó de igual forma, el estudio de las propiedades espectroscópicas y físicas de las nuevas tetrahidro-1-benzoazepinas sintetizadas, así como las de cada uno de los compuestos intermediarios que resultaron en las diferentes etapas de la ruta sintética empleada. En total se prepararon nueve (9) 1,4-epoxi-2-ariltetrahidro-1-benzoazepinas y nueve (9) 4-hidroxi-2-ariltetrahidro-1-benzoazepinas, cuyas características físicas y espectroscópicas se reportan por primera vez.

*Trabajo de grado para optar al título de Químico

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

TITLE: SUBSTITUENT EFFECT AT THE POSITIONS 2'-C AND 2'-C/6'-C OF BENZYLIC BENZENE OF THE *ortho*-ALLYL-*N*-ARYLMETHYLANILINES IN THE 1,3-DIPOLAR INTRAMOLECULAR CYCLOADDITION AND REDUCTIVE CLEAVAGE. STEREOSELECTIVE SYNTHESIS AND STRUCTURAL ELUCIDATION OF NEW 2-ARYL-4-HYDROXYTETRAHYDRO-1-BENZAZEPINE DERIVATIVES *

Author: Julian Alexander Castrillón Murcia**

Keywords: Tetrahydro-1-benzazepines, amino-Claisen rearrangement, *ortho*-allylanilines, 1,3-dipolar intramolecular cycloaddition, nitrotes, reductive opening, cycloadducts.

The Heterocyclic system of the tetrahydro-1-benzazepine has been studied by chemist and pharmacologist because several derivatives of this heterocyclic unit have been found to possess useful pharmacological activities. For this reason the Laboratorio de Síntesis Orgánica, has synthesized a considerable number of derivatives of this heterosystem through sequence of classical reactions, in which the aromatic amino Claisen rearrangement of *N*-allylanilines and 1,3-dipolar cycloaddition of the secondary amines are the key steps. The above sequence of reactions allows synthesized a wide number of derivatives which are different in the substituent at the 2-C positions of the azepine ring. Until now, it has been prepared 1,4-epoxytetrahydro-1-benzazepines substituted at this positions by an aryl, heteroaryl and alkyl fragments. The synthesized compounds have been evaluated like agents against *T. Curzi* and *L. chagasi*, and the results obtained in this area are very interesting and promising.

Given this valuable background and a desire to further develop the understanding of the structural characteristics and biological potential such derivatives of the tetrahydro-1-benzazepine, in this paper it is proposed to synthesize new derivatives of the 2-*exo*-aryl-1,4-epoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepine and *cis*-2-aryl-4-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1(1*H*)-benzazepines, substituted in the positions 2' and 2'/6'. Addressed in the same way, the study of physical and spectroscopic properties of new tetrahydro-1-benzazepines synthesized, as well as each of the intermediate compounds that were at different stages of the synthetic route employed. Were prepared in total nine (9) 1,4-epoxy-2-aryltetrahydro-1-benzazepines and nine (9) 4-hydroxy-2-aryltetrahydro-1-benzazepines, whose physical and spectroscopic characteristics are reported for the first time.

*Paperwork required to obtain Chemist title

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

INTRODUCCIÓN

Las 1-benzoazepinas parcialmente reducidas son sistemas heterocíclicos nitrogenados de procedencia sintética (en su mayoría), que han sido estudiados sistemáticamente desde la década de los años 60, por los químicos heterociclistas y farmacólogos debido a sus promisorias actividades farmacobiológicas, destacándose su potente acción sobre los sistemas cardiovascular (actividad cardiotónica y antiarrítmica) y nervioso central (actividad antidepresiva, ansiolítica y anoréxica). También han encontrado importantes aplicaciones como anestésicos locales, bactericidas y, además, como efectivos fungicidas.

Si bien en la literatura especializada se han descrito suficientes métodos de síntesis de derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina, la mayoría de éstos se basan en el uso de sustancias de partida que son poco asequibles (por su dificultad para sintetizarlas) y, además, muy costosas, lo cual limita los alcances sintéticos de dichos métodos. Por otra parte, el potencial farmacológico que posee este sistema heterocíclico ha sido fuente de permanente inspiración de los químicos orgánicos en el diseño de rutas sintéticas más sencillas y más eficientes para obtener novedosos derivados con propiedades útiles, que en el futuro bien podrían ser puestas al servicio, principalmente, de la medicina.

Es en este contexto que a lo largo de los últimos cuatro años, el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la UIS ha venido desarrollando sus actividades de investigación, primero diseñando y luego implementando una ruta de síntesis muy sencilla y versátil para preparar nuevas series de 2-aril-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas, compuestos que revelaron interesantes propiedades farmacológicas como agentes ansiolíticos y anti-parasitarios. La ruta diseñada se fundamenta en el uso de reactivos comerciales no costosos (anilinas y aldehídos), y en el potencial sintético que ofrecen las *orto*-alil-*N*-bencil-sustituido-anilinas como bloques de construcción del anillo tetrahydro-1-azepínico mediante la secuencia de reacciones de oxidación selectiva-cicloadición intramolecular 1,3-dipolar.

Como una continuación de los trabajos previos que se han desarrollado en el LSO, en el presente proyecto de grado se plantea la viabilidad de una ruta alterna para sintetizar nuevas 2-aril-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas, en las que el anillo de benceno de la posición 2-C del núcleo tetrahydro-1-azepínico estará doblemente sustituido en las posiciones 2'-C y 6'-C, con el fin de

describir sus propiedades físico-químicas y espectroscópicas, y también para propiciar el estudio de su potencial actividad antiparasitaria y ansiolítica.

1. ESTADO DEL ARTE

En la presente revisión bibliográfica se presentará un breve panorama de las aplicaciones farmacológicas de aquellas sustancias que poseen en su estructura el núcleo de la 1-benzazepina. Este tipo de derivados han sido intensamente estudiados a nivel fármaco-biológico desde hace más de tres décadas, pero a medida que se ha avanzado en las investigaciones no deja de sorprender a la comunidad científica por su variado y amplio espectro de actividades.

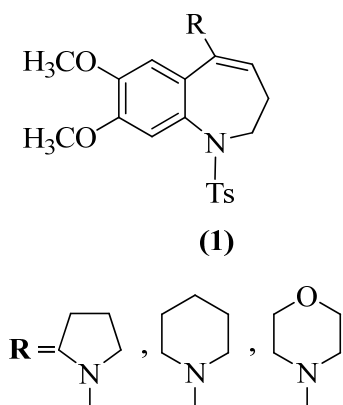
Este rico potencial biológico también ha sido fuente de inspiración de químicos, y justifica el hecho de que en la actualidad se dediquen muchos esfuerzos y recursos al diseño y puesta en marcha de rutas sintéticas eficaces para obtener más tetrahydro-1-benzazepinas con actividad mejorada y exquisita arquitectura molecular. Es por esto que en el LSO se está implementando y perfeccionando a la vez, desde hace varios años, una ruta de síntesis propia, sencilla y versátil para la preparación de derivados no descritos de la tetrahydro-1-benzazepina con potencial actividad antiparasitaria y sobre el sistema nervioso central.

En esta revisión también se presenta una descripción de las reacciones de amino-reducción, generación de nitronas con posterior cicloadición 1,3-dipolar y apertura reductiva de anillos isoxazolidínicos, las cuales constituyen la base teórico-experimental de la ruta de síntesis utilizada en este trabajo.

1.1 IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE LOS DERIVADOS DE LA 1-BENZOAZEPINA

Las 1-benzazepinas se destacan dentro de la gran familia de compuestos nitrogenados benzofusionados de siete eslabones debido a la rica diversidad de actividades que presentan, por lo que se han convertido en motivos estructurales interesantes en química medicinal. Por ejemplo, las 1,2-dihidro-7,8-dimetoxi-5-(pirrolidinil-1/piperidinil-1/morfolinil-4)-*N*-(*p*-tosil)-1(3*H*)benzazepinas (**1**) fueron sintetizadas para evaluar su actividad analgésica y anti-inflamatoria¹ (Figura 1).

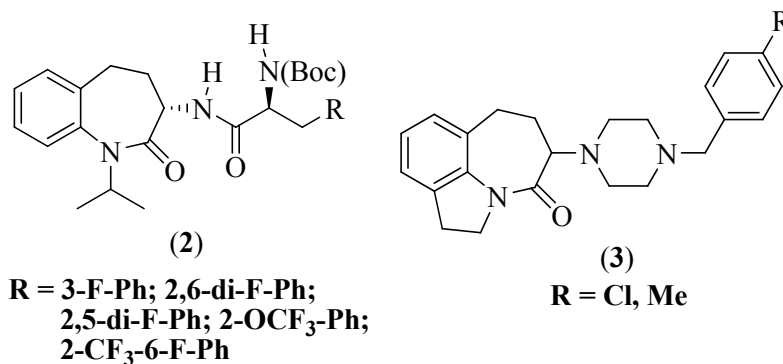
Figura 1. Derivados de la 1,2-dihidro-7,8-dimetoxi-N-(p-tosil)-1-benzoazepina con potente actividad analgésica y anti-inflamatoria



Entre las 1-benzoazepinas más estudiadas, se encuentran las que poseen grupos carbonilo en las posiciones 2 (lactamas) y/o 5. Recientemente, se describieron las nuevas 1-benzoazepin-2-onas (**2**) (Figura 2) como potentes inhibidores del canal de sodio Nav1.7. Dicho canal, está implicado en la transmisión de las señales de dolor desde las neuronas nociceptivas periféricas. Los bloqueadores o inhibidores del canal de sodio Nav1.7 son, por lo tanto, de utilidad en el tratamiento de un número considerable de condiciones somáticas relacionadas con el dolor.^{2,3}

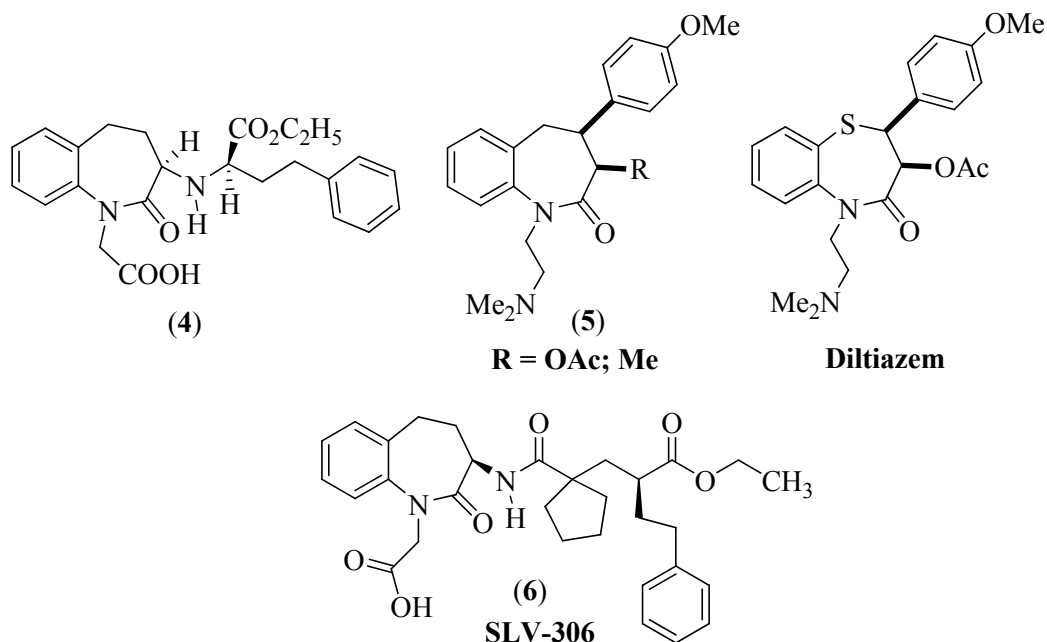
Desde hace mucho tiempo, se presume que la dopamina está implicada en la fisiopatología de la esquizofrenia.⁴ Con el propósito de ofrecer nuevas dianas para estudiar esta enfermedad degenerativa del sistema nervioso central, Zhao y colaboradores sintetizaron e identificaron una nueva serie de antagonistas de los receptores D₂/D₄ de la dopamina, las 5-(piperazinil-1)-1,2,6,7-tetrahidro-5*H*-azepino[3,2,1-*hi*]indol-4-onas (**3**) (Figura 2).

Figura 2. 1-Benzoazepinonas que actúan como inhibidores del canal de sodio Nav1.7 y antagonistas de los receptores de la dopamina



Fármacos como el antihipertensivo benazepril (**4**),⁵⁻⁸ los análogos del diltiazem (**5**),⁹⁻¹¹ y el SLV-306 (**6**),^{12,13} contienen en su estructura el esqueleto de la 1-benzoazepin-2-ona (Figura 3). Durante el metabolismo del benazepril, el clorhidrato de benazepril, un profármaco, es transformado en benazeprilato por el desdoblamiento de la función éster causado por las esterasas hepáticas, sustituyéndola por un átomo de hidrógeno para formar la molécula activa *in vivo* que inhibe la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Se han obtenido serias evidencias que apuntan a que el sistema renina-angiotensina participa activamente en la fisiopatología de varias enfermedades prevalentes como la hipertensión, las insuficiencias cardíaca y renal, y la nefropatía diabética.⁵⁻⁸ El diltiazem es otro agente terapéutico cuya acción consiste en bloquear los canales de calcio, por lo que se usa para tratar la hipertensión, la angina de pecho y las arritmias. Como resultado de los numerosos estudios sobre las propiedades químicas y biológicas de esta benzotioazepinona, se lograron crear sus análogos 1-benzoazepinónicos (**5**), de los cuales se sabe que siguen la misma ruta metabólica del diltiazem en el organismo.⁹⁻¹¹ El SLV-306 (**6**) sobresale por su eficacia en el tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia cardíaca congestiva.^{12,13}

Figura 3. Agentes terapéuticos benazepril, diltiazem y sus análogos relacionados, y el SLV-306

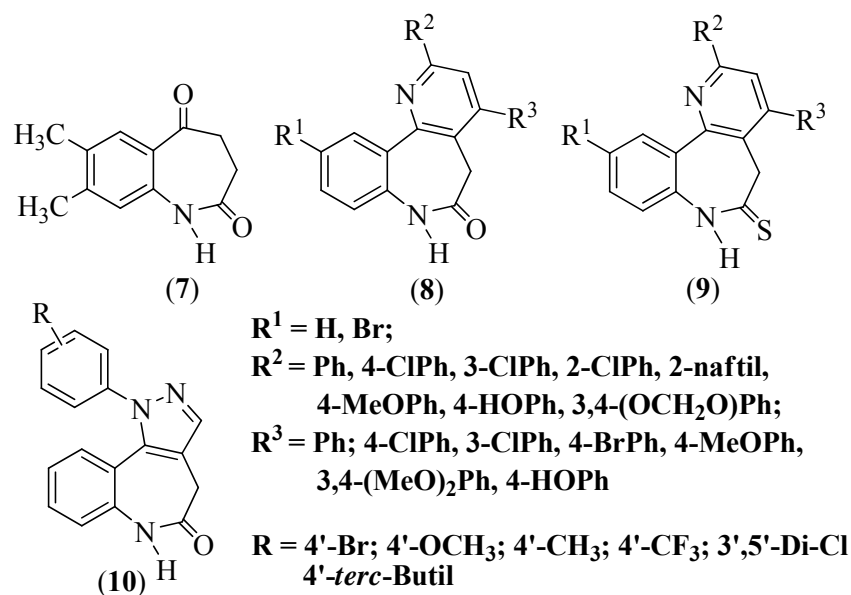


Varias series de derivados *d*-heterociclo fusionados de la 1-benzoazepinona (**7**),¹⁴ como las 2,4-diarilpirido[3,2-*d*][1]-benzoazepin-6-onas (**8**) y las 2,4-diarilpirido[3,2-*d*][1]-benzoazepin-6-tionas (**9**) (Figura 4), fueron sintetizadas para evaluar su actividad anticancerígena,¹⁴⁻¹⁷ comprobándose que poseen una especial selectividad por las células cancerígenas renales. Estudios

similares también revelaron que las 1-aril-4,6-dihidropirazolo[4,3-*d*][1]-benzoazepin-5(*1H*)-onas (**10**)¹⁸ inhiben el crecimiento de diferentes clases de células tumorales, razón por la cual fueron seleccionadas para posteriores ensayos *in vivo* en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos.

Las paulonas son un conjunto de indolo[3,2-*d*]-1-benzoazepin-2-onas que han sido estudiadas como inhibidores de las enzimas quinasas dependientes de ciclinas (en inglés, CDK). Las CDK tienen como función regular correctamente la evolución del ciclo celular y, por lo tanto, representan blancos atractivos para el desarrollo de drogas que pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades de tipo proliferativo.¹⁹⁻²⁵ Los estudios de la relación estructura-actividad así como ensayos específicos han revelado que las paulonas (**11**) (Figura 5), como la kenpaulona y la alsterpaulona, son potentes inhibidores de las CDK y poseen actividad anticancerígena *in vitro*.¹⁹⁻²³

Figura 4. 1-Benzoazepinas con actividad anticancerígena

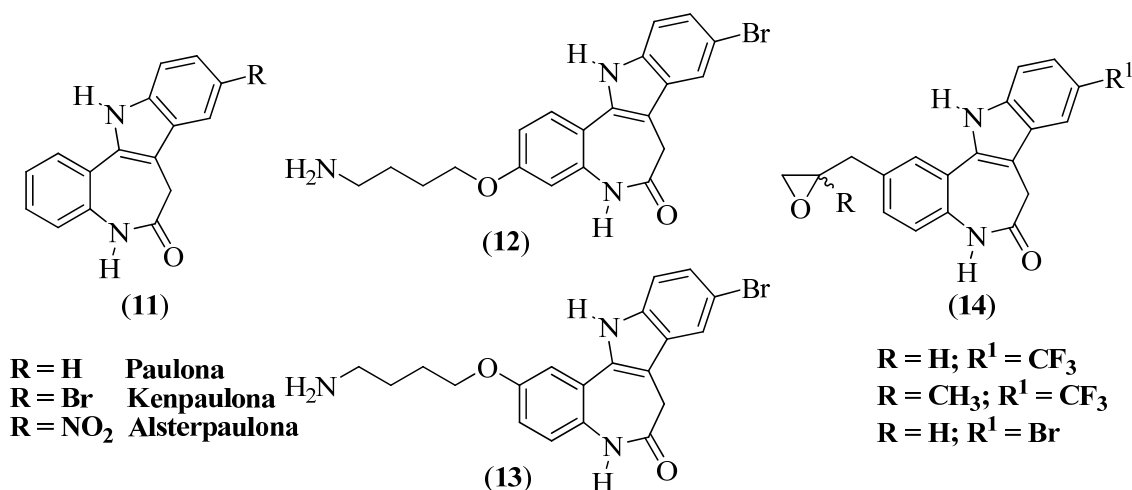


Desde el año 2002, se han realizado numerosos estudios para identificar nuevos blancos intracelulares de las paulonas. Entre estos blancos se encuentran la glucógeno sintasa quinasa 3 (en inglés, GSK-3)²⁶⁻³¹ y la malato deshidrogenasa (en inglés, MDH) mitocondrial del parásito *Leishmania mexicana*^{26,27} y *Leishmania donovani*.²⁸ Los inhibidores de la enzima GSK-3 pueden ser usados en el tratamiento de enfermedades como el Alzheimer, el desorden afectivo bipolar y la diabetes.³⁰⁻³² Los correspondientes estudios biológicos mostraron que la C-3-paulona (**12**) y la gwennpaulona (**13**) inhiben la CDK y la GSK-3 (Figura 5). Además, la paulona (**13**) inhibe la MDH mitocondrial, impidiendo, por lo tanto, el crecimiento del parásito.²⁶ Debido a la baja solubilidad de

la alsterpaulona en agua, Greenwald y colaboradores, a partir de ésta y el polietilenglicol, sintetizaron dos nuevas sustancias (profármacos) para aumentar la solubilidad de la paulona y permitir así su administración por vía intravenosa.³³

La introducción de cadenas laterales que contienen un fragmento epoxídico en el esqueleto de la kenpaulona y de la 9-trifluorometilpaulona, mejoraron la actividad antiproliferativa de los nuevos derivados (14) (Figura 5) contra diferentes líneas de células tumorales.³⁴ De igual manera, los complejos metálicos de las paulonas han presentado una mayor solubilidad, biodisponibilidad y actividad antiproliferativa que las paulonas libres.³⁵⁻³⁷

Figura 5. Paulonas con actividad antiproliferativa



Las darponas (15) son una clase de compuestos que, al igual que las paulonas, son de gran interés para la medicina por su acentuada actividad antiproliferativa. En el año 2007 se publicó la síntesis de las nuevas darponas aminobutoxiladas (16) y (17) (Figura 6), que presentaron actividad anticancerígena sobre diferentes líneas de células tumorales.³⁸

En la década de los 90's se llevó a cabo la síntesis de la 1-benzoazepin-2-ona-3-amidosustituída (18) conocida como L-692,429 (Figura 7), que al ser administrada por vía intravenosa estimula la liberación de la hormona de crecimiento en mamíferos. Los estudios de la relación estructura-actividad que se realizaron con la molécula (18), permitieron predecir e identificar sus farmacóforos claves.³⁹⁻⁴⁵ De esta manera, se crearon las benzolactamas L-739,943 (19) y L-692,585 (20), y la naftolactama NNC 26-0610 (21), las cuales mostraron un incremento de 2 a 20 veces en actividad,

comparada con la del prototipo L-692,429 (**18**).⁴¹ Dicho prototipo también fue utilizado como precursor en la síntesis de benzolactamas macrocíclicas con igual o mayor actividad.⁴⁶

Figura 6. Darponas activas contra diferentes líneas de células tumorales

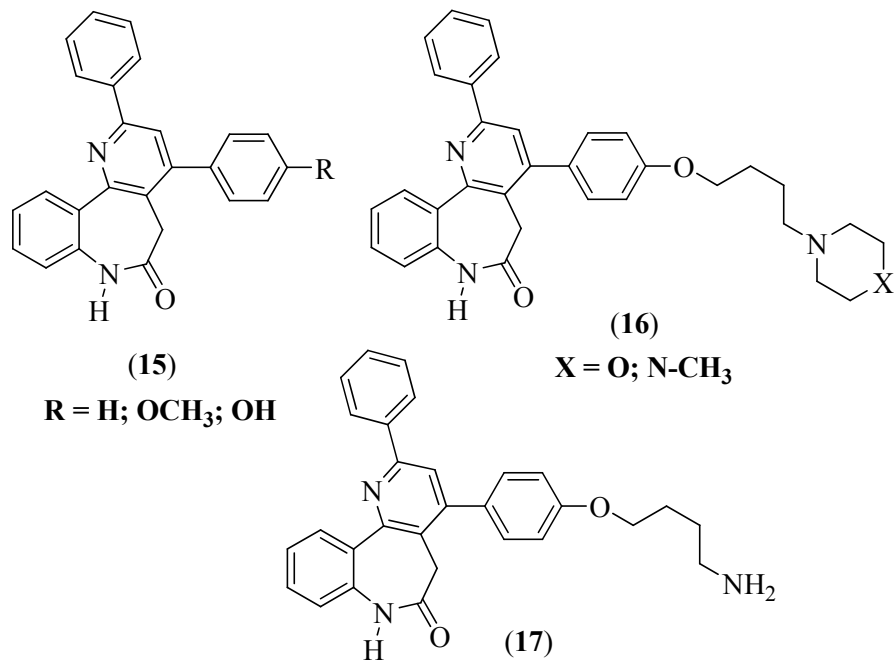
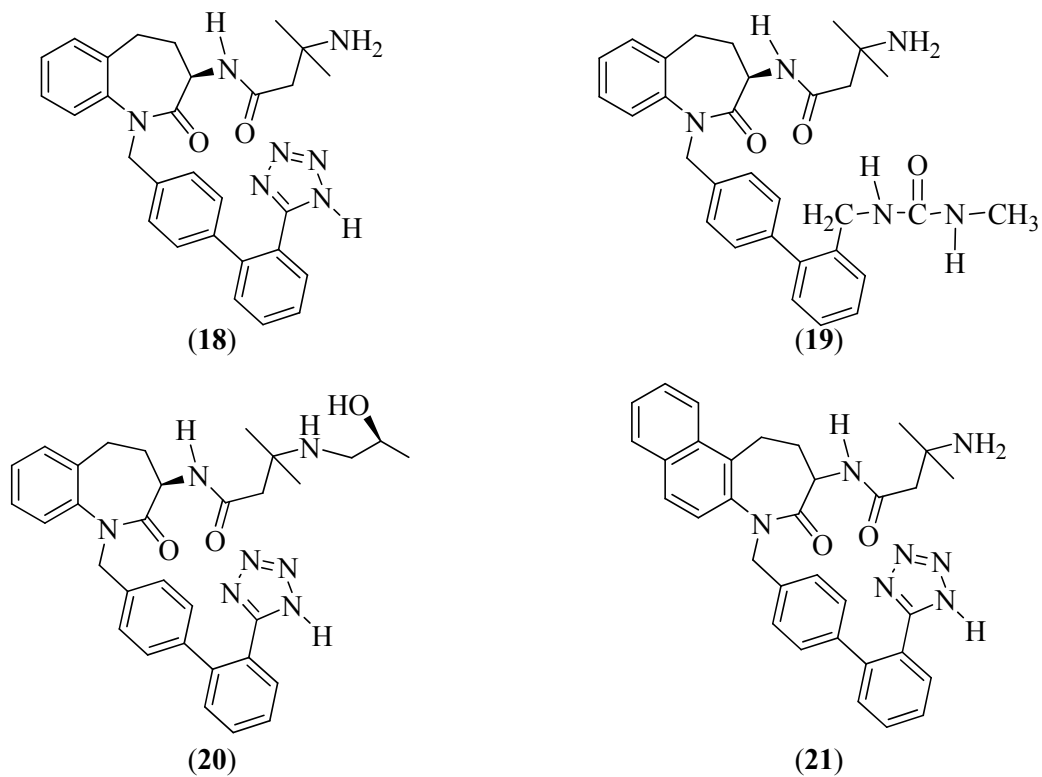


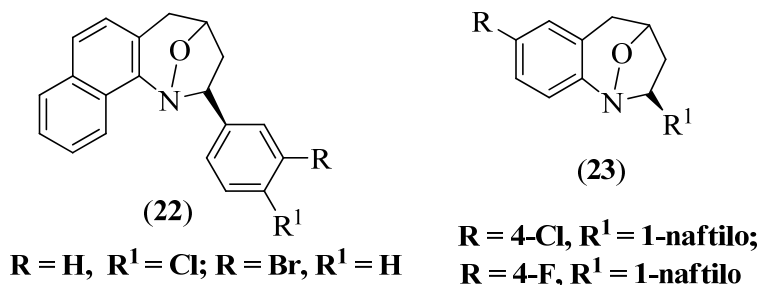
Figura 7. 1-Benzazepinonas que estimulan la liberación de la hormona de crecimiento en mamíferos



El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), es el agente que causa el SIDA. El receptor quimioquina beta 5 (en inglés, CCR5), es una proteína que se encuentra en la superficie de una amplia gama de células que incluyen las T y los macrófagos. El VIH-1 penetra al interior de la célula a través del receptor CCR5, que, a su vez, es empleado por el virus para acoplar su cubierta viral a la célula huésped. Al descubrirse este mecanismo, los investigadores comenzaron a centrar su atención en los antagonistas de este receptor como potenciales agentes antivirales (anti-VIH-1). Para tales fines, científicos japoneses lograron sintetizar y realizar el estudio biológico de derivados de la 1-propil(1-isobutil)-1-benzoazepina, los cuales resultaron ser antagonistas activos por vía oral del receptor CCR5.⁴⁷⁻⁵⁰

Las 1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas (**22**) (Figura 8), en ensayos biológicos *in vitro*, mostraron una significativa actividad antiparasitaria contra el *Trypanosoma cruzi* y la *Leishmania chagasi*.⁵¹ Llama también la atención que este mismo tipo de derivados en ensayos *in vivo* sobre ratones de experimentación, revelaron interesantes propiedades sobre el sistema nervioso central (ansiolítica, sedante y antipirética).^{51,52} Asimismo, análogos de (**22**) como las 1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas (**23**), fueron activos contra epimastigotes de *T. cruzi* y promastigotes de *L. chagasi* y contra la forma intracelular de *T. cruzi*, sin presentar toxicidad sobre células VERO.^{51,53-55}

Figura 8. 1,4-Epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas y 1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas con actividad antiparasitaria



Todos los anteriores ejemplos reflejan claramente la importancia fármaco-biológica de las 1-benzoazepinas, de ahí que el diseño y puesta en marcha de metodologías alternas que permitan acceder a moléculas bioactivas nuevas de este heterosistema, es una tarea actual y pertinente que está plenamente justificada.

1.2 ASPECTOS SINTÉTICOS

1.2.1 Métodos de Síntesis Utilizados en la Preparación de 1-Benzoazepinas

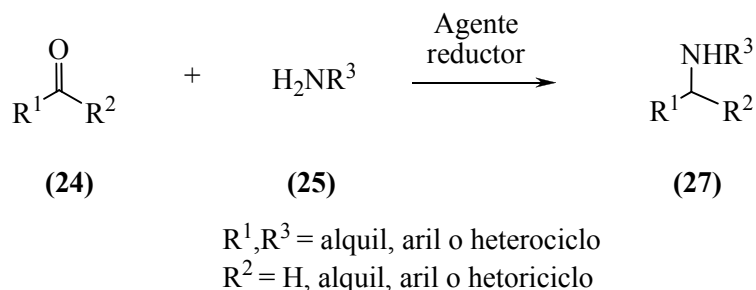
El anillo 1-benzoazepínico (funcionalizado y no funcionalizado) se puede construir mediante la implementación de rutas sintéticas clásicas y modernas que involucran la generación de un enlace C-C^{4,19,22,29,47,54-67} y C-N^{9,24,68,69-86} en sustratos apropiados previamente sintetizados (en muchos casos), y en la expansión de anillos saturados de seis miembros^{87,88} como las tetralonas, mediante reordenamientos moleculares como las transposiciones de Beckmann^{13,88-95} y de Schmidt.^{26,96-102}

No se presenta un análisis de estos métodos debido a que ya están descritos y consignados en trabajos de grado y de investigación previamente realizados en el LSO.^{51,103-106} En su lugar, se incluyó una breve descripción de las reacciones que se utilizaron para acceder a los productos intermedios y finales de interés, y que constituyen la base de la metodología diseñada y desarrollada en el LSO para crear el sistema de la tetrahydro-1-benzoazepina 2-aryl-4-hydroxy disustituido.

1.2.2 Reacción de Aminación Reductiva

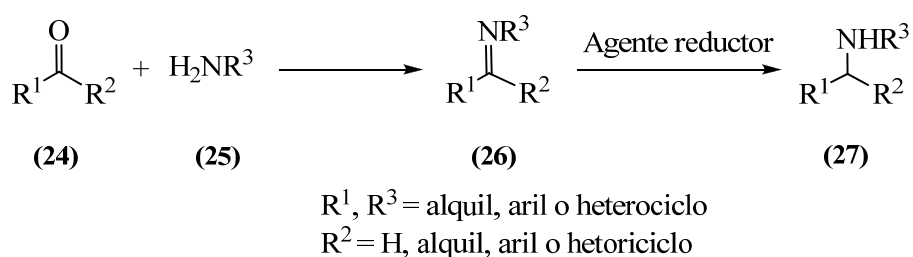
La generación de aminas secundarias a partir de aldehídos y/o cetonas representa un método importante en la síntesis orgánica, debido a su versatilidad para la preparación de precursores de fármacos y agroquímicos.^{107,108} En la aminación reductiva se pueden emplear dos métodos, el directo y el indirecto. El método directo permite la conversión del compuesto carbonílico (**24**) a la amina secundaria (**27**) por tratamiento con la amina primaria (**25**) y un agente reductor adecuado, en una operación sencilla y sin aislar ningún intermediario imínico o sal de iminio (Esquema 1).

Esquema 1. Aminación reductiva directa



En el método indirecto, se obtiene la amina secundaria mediante la reducción de una imina (**26**) aislada en un paso previo (Esquema 2). Se han utilizado como agentes reductores efectivos para esta reacción, el hidrógeno molecular (hidrogenación catalítica),¹⁰⁹ el cianoborohidruro de sodio (NaBH₃CN),¹¹⁰ el cianoborohidruro de litio (LiBH₃CN),¹¹¹ el sistema cianoborohidruro de tetrabutilamonio ((n-Bu)₄NBH₃CN),¹¹² el triacetoxiborohidruro de sodio (NaBH(OAc)₃),¹¹³ el complejo NaBH₄-NiCl₂,¹¹⁴ el sistema NaBH₄-H₂SO₄,¹¹⁵ el borohidruro de sodio y la resina de intercambio iónico,¹¹⁶ y zinc en solución de ácido acético Zn-AcOH,¹¹⁷ entre otros.

Esquema 2. Aminación reductiva indirecta

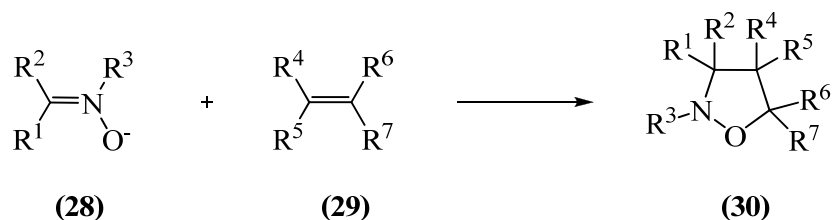


Adicionalmente, Cho y Kang reportaron ejemplos de amino-reducción directa de un número significativo y variado de aldehídos en condiciones libres de solventes, pero empleando borohidruro de sodio y un ácido prótico como el bórico, el *p*-toluenosulfónico monohidratado o el benzoico.¹¹⁸

1.2.3 Cicloadición 1,3-Dipolar Nitrona-Olefina

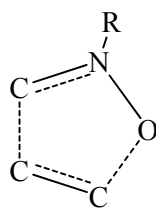
La cicloadición 1,3-dipolar (CD-1,3) es una de las reacciones más utilizadas en la síntesis de heterociclos nitrogenados-oxigenados de cinco miembros. De manera particular, los dipolos tipo anión alilo como las nitronas (**28**), son ampliamente usados en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar con alquenos (**29**) (dipolarófilos) para obtener isoxazolidinas polifuncionalizadas (**30**) (Esquema 3).¹¹⁹⁻¹⁴⁰

Esquema 3. Obtención de isoxazolidinas por cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina



La CD-1,3 transcurre como un proceso concertado que se realiza en una sola etapa, en la que simultáneamente se están generando dos nuevos enlaces σ en un estado de transición cíclico (31) (Figura 9)¹¹⁹ muy ordenado que a menudo permite predecir la regio- y estereoquímica preferencial de la reacción; estas predicciones se realizan considerando factores estéricos y electrónicos.¹²⁰ La regioquímica y la estereoselectividad del proceso de CD-1,3 también se pueden predecir y explicar satisfactoriamente con ayuda de la Teoría del Orbital Molecular Frontera (FMO).¹²¹

Figura 9. Estado de transición de una CD-1,3 propuesto por LeBel y colaboradores

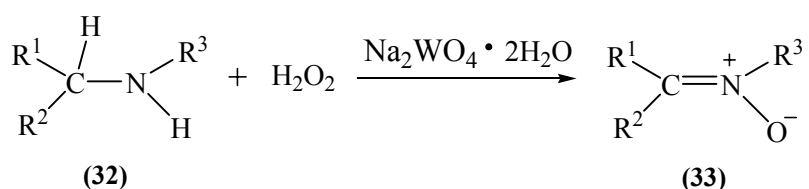


(31)

Contrario a la mayoría de dipolos, las nitronas, en muchos casos por su estabilidad bajo condiciones normales, no necesitan prepararse *in situ* para llevar a cabo la reacción de cicloadición.

Existen varios procedimientos que se emplean para la preparación de nitronas; entre ellos se encuentran: la condensación de compuestos carbonílicos con hidroxilaminas *N*-sustituidas, la alquilación de oximas, la oxidación de *N,N*-dialquilhidroxilaminas, iminas y aminas, y la reducción de nitroalcanos y nitroarenos en presencia de aldehídos.^{122,125,127,138,144-147} Algunos de estos métodos producen un número limitado de nitronas y otros utilizan catalizadores costosos. Sin embargo, la metodología desarrollada por Murahashi y colaboradores¹²² que consiste en la oxidación selectiva de aminas secundarias (32), además de ser muy sencilla, permite la síntesis en excelentes rendimientos de una amplia gama de nitronas (33) (Esquema 4). Es esta metodología, aunque con algunas sutiles modificaciones, la que se implementó en la presente investigación.

Esquema 4. Oxidación selectiva de aminas secundarias para la obtención de nitronas

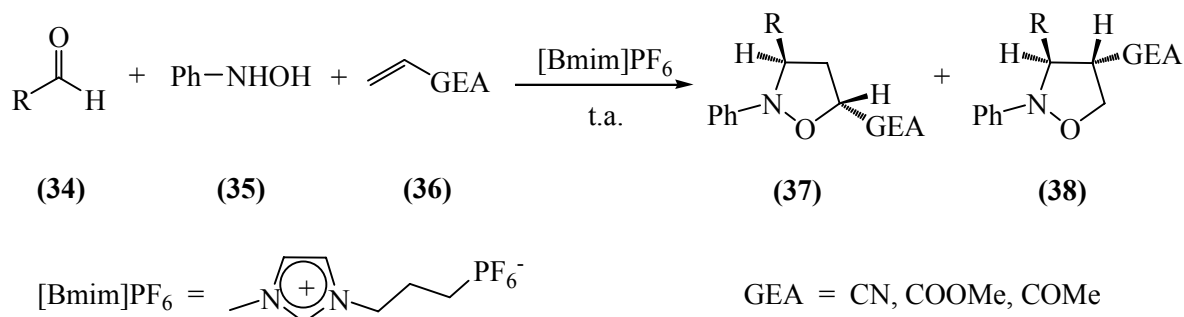


Debido a la versatilidad de las reacciones de cicloadición de nitronas con alquenos, éstas se pueden utilizar convenientemente para la síntesis asimétrica de moléculas de importancia farmacéutica.¹²³⁻¹⁴⁷ En cuanto a las condiciones de reacción, se ha reportado el uso de tolueno y/o benceno a diferentes temperaturas,^{127,132,134,141,143} y también el uso de ácidos de Lewis para catalizar el proceso de cicloadición.^{124,132,135} Mas recientemente, Yadav y colaboradores propusieron el uso de solventes iónicos en la síntesis multi-componentes one-pot de las isoxazolidinas (**37**) y (**38**) a partir de los aldehídos (**34**), la hidroxilanilina (**35**) y los sistemas α,β -insaturados (**36**) (Esquema 5).¹³¹ Por otra parte, Dujardin y Dhal llevaron a cabo la cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina de forma eficiente en condiciones libres de solvente.¹³⁹

1.2.4 Apertura Reductiva de Isoxazolidinas

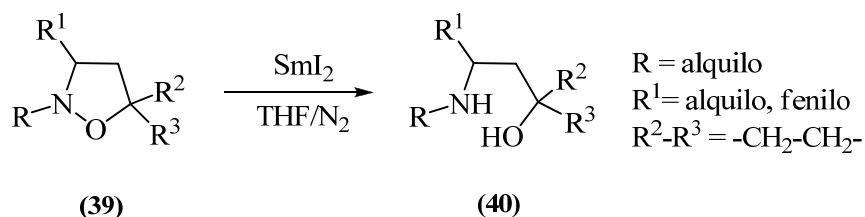
La reducción del enlace N-O del anillo isoxazolidínico es un proceso de gran relevancia en la síntesis orgánica ya que constituye una de las etapas clave para acceder a novedosos γ -aminoalcoholes de interés farmacológico.^{148,149}

Esquema 5. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar one-pot en solventes iónicos



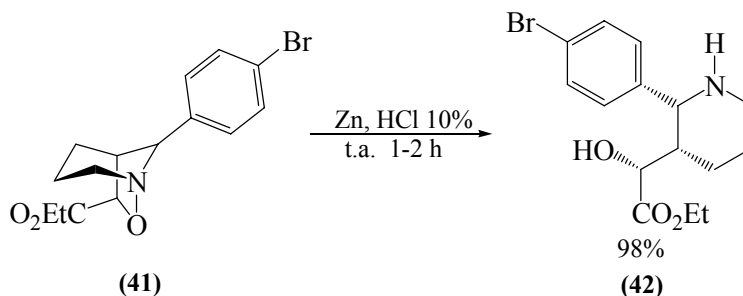
Las isoxazolidinas pueden ser reducidas con zinc en ácido acético,^{132,150} por hidrogenación catalítica con paladio soportado sobre carbono,^{133,136,143} o con hidróxido de paladio¹⁵¹ y con molibdeno hexacarbonilo ($\text{Mo}(\text{CO})_6$).^{152,153} Pero, en algunos casos, la reacción de apertura reductiva del anillo isoxazolidínico no ocurre de forma satisfactoria, por lo que los investigadores se han visto forzados a modificar las condiciones de reacción existentes o a explorar la eficiencia de nuevos catalizadores. Fue así como Brandi y colaboradores utilizaron el yoduro de samario (II) para reducir satisfactoriamente las 5-espirociclopropano isoxazolidinas (**39**) a sus correspondientes aminoalcoholes (**40**)¹⁴³ (Esquema 6).

Esquema 6. Apertura reductiva de isoxazolidinas con yoduro de samario



También Stephens y colaboradores, quienes habían realizado la apertura reductiva de un número considerable de piperidin-isoxazolidinas con H₂, Pd/C en *t*-butanol/agua, tuvieron que utilizar el sistema Zn/HCl (10%) para poder efectuar la reducción del *p*-bromofenil derivado (**41**) a su correspondiente 1,3-amino-alcohol (**42**), el cual lo obtuvieron en excelente rendimiento y con mayor estereoselectividad (Esquema 7).¹⁴³

Esquema 7. Apertura reductiva de isoxazolidinas con Zn/HCl



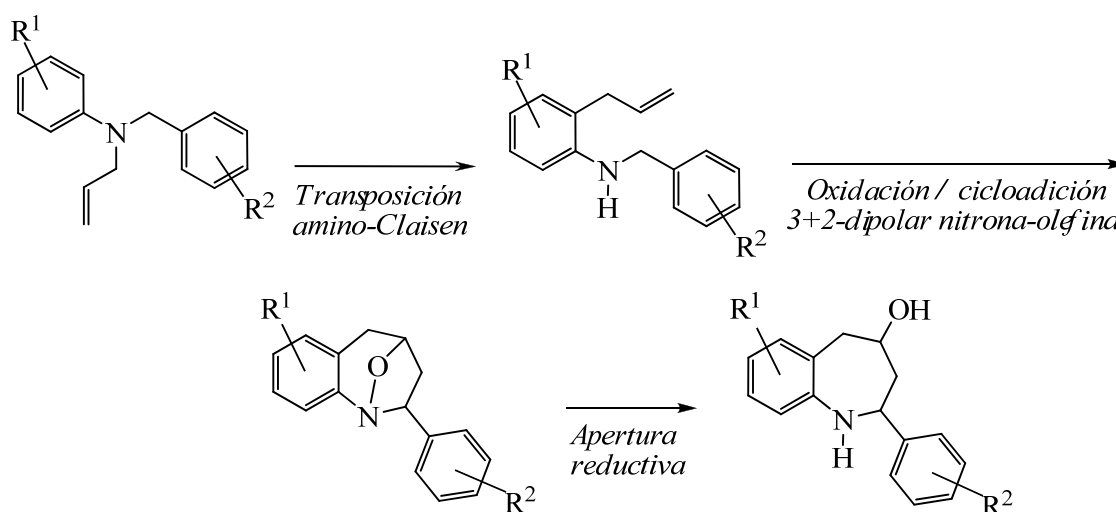
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION DEL PROYECTO

Como ya se mencionó, en el LSO se implementó con éxito una ruta de síntesis muy sencilla y versátil que involucra dos reacciones primordiales, la transposición amino-Claisen de *N*-alil-*N*-bencil-sustituido anilinas y la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-alqueno, para construir el anillo tetrahidro-1-benzoazepínico (Esquema 8). Con ayuda de esta ruta sintética, se logró la síntesis estereoselectiva de dos series nuevas de *cis*-2-aryl-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepinas¹⁰³ y *cis*-2-aryl-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas,⁵¹ cuyas características físico-químicas y espectroscópicas se reportaron por primera vez.

Los resultados obtenidos hasta el momento relacionados con el carácter general de la ruta de síntesis diseñada, sumados a las promisorias actividades como agentes antiparasitarios y ansiolíticos que se

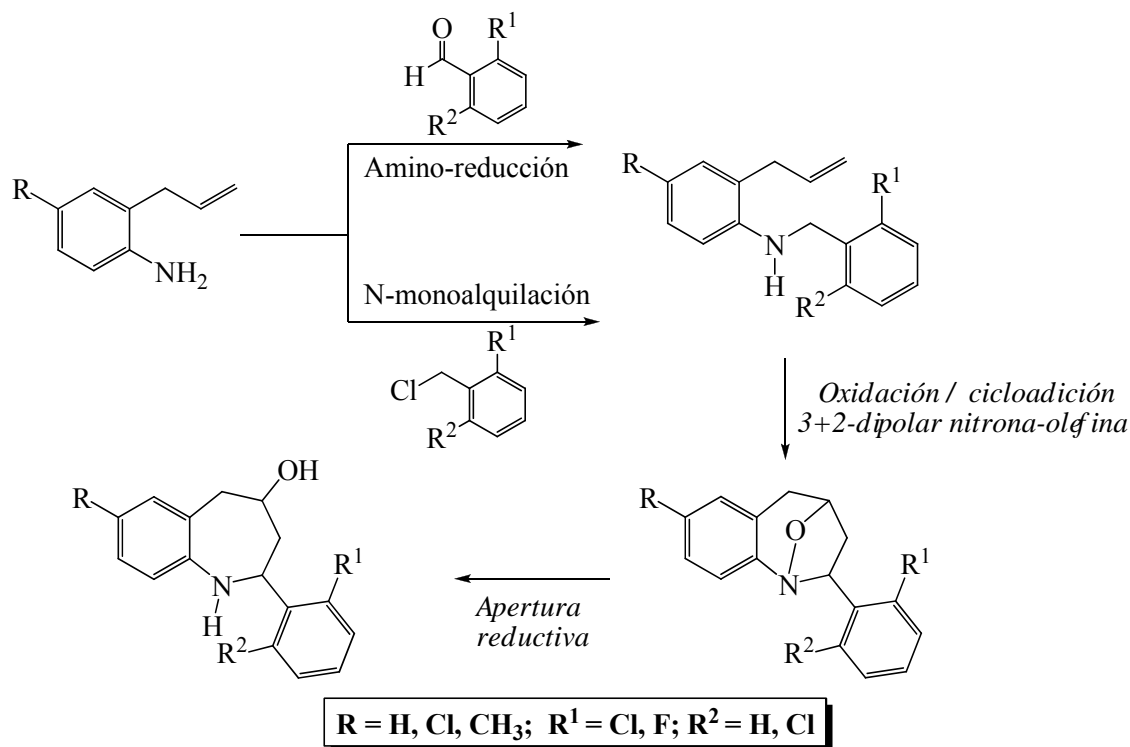
han descubierto para un significativo número de derivados de las nuevas series sintetizadas,^{52,54,55} ha sido motivo suficiente para continuar explorando otras alternativas que permitan ampliar los horizontes de la ruta sintética, como la creación de los nuevos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina 2,4-disustituida cuya estructura general se presenta en el esquema 9. Estos derivados aún no están descritos en la literatura, razón por la cual se hace imprescindible no sólo desarrollar su síntesis sino también describir en detalle sus propiedades físico-químicas y espectroscópicas, para luego iniciar su estudio biológico, dos de los objetivos primordiales del presente trabajo.

Esquema 8. Ruta de síntesis original empleada en el LSO para la construcción del esqueleto de la tetrahydro-1-benzoazepina



Como se puede observar, la secuencia de reacciones en el esquema 9 es diferente a la propuesta en la ruta original (Esquema 8). Este sutil cambio en el orden de la secuencia de reacciones, se realizó porque infortunadamente la transposición amino-Claisen de algunas *N*-alil-*N*-(2'-bencil-sustituido y 2'-/6'-bencil-disustituido)-anilinas genera muchos productos de descomposición, lo cual afecta drásticamente el rendimiento de los productos de interés. Para obviar esta dificultad y lograr la síntesis de los precursores claves, se propone, por tanto, primero realizar la transposición amino-Claisen de *N*-alil-anilinas para obtener las correspondientes *orto*-alil-anilinas y luego, aprovechando la presencia del grupo amino primario de la anilina, llevar a cabo la amino-reducción de los benzaldehídos 2- y 2,6-disustituidos seleccionados o alternativamente, la mono-*N*-bencilación del grupo amino con halogenuros de bencilo apropiados. Así pues, en esta etapa se busca establecer cual de los dos procesos propuestos, amino-reducción de benzaldehídos 2- y 2,6-disustituidos vs mono-bencilación de *orto*-alil-anilinas, será el más conveniente para acceder a los precursores claves de las dianas finales diseñadas.

Esquema 9. Ruta alterna diseñada para la síntesis de los nuevos derivados de la 2-aril-4-hidroxitetrahidro-1-benzazepina



Adicionalmente, en este trabajo de grado se quiere evaluar la influencia que pueden ejercer los sustituyentes en las posiciones 2- y 2,6- del anillo de benceno bencílico en las reacciones de oxidación y posterior cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las *orto*-alilalanilinas-*N*-bencilo sustituidas, pero especialmente sobre la estereoquímica de esta última. Es decir, se desea verificar si los potenciales cicloaductos que resulten de esta reacción poseen la misma estereoquímica *exo* que se ha observado para otros cicloaductos estructuralmente relacionados, reportados en anteriores trabajos.^{51,103}

En consecuencia con lo anterior, la realización del presente trabajo de grado dependerá de la acertada solución que se le dé a estos dos aspectos, que son, en definitiva, los pasos claves de la ruta de síntesis diseñada.

De esta manera, se espera crear nuevas moléculas cuyas propiedades físico-químicas y espectroscópicas serán estudiadas, y posteriormente sometidas a ensayos biológicos *in vivo* e *in vitro* para conocer su potencial acción sobre el SNC (actividad ansiolítica) y su actividad anti-

parasitaria (anti-*Trypanosoma cruzi* y anti-*Leishmania*). Desde esta perspectiva, todo esfuerzo que conduzca al logro de estos objetivos, estará plenamente justificado.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Estudiar el papel que ejerce la 2,6-disustitución del anillo de benceno bencílico de las *orto*-alil-*N*-arilmetilanilinas en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar, como etapa clave en la síntesis de nuevas tetrahydro-1-benzoazepinas 2,4-disustituidas.

Desarrollar nuevas 2-aril-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas y 2-aril-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas para ser caracterizadas y posteriormente evaluadas como potenciales agentes antiparasitarios y ansiolíticos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Sintetizar las *orto*-alil-anilinas requeridas.

3.2.2 Transformar las *orto*-alil-anilinas en los precursores clave, las *orto*-alil-*N*-arilmetilanilinas.

3.2.3 Realizar la oxidación selectiva/cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las *orto*-alil-*N*-arilmetilanilinas.

3.2.4 Convertir las 2-aril-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas en las correspondientes 2-aril-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas.

3.2.5 Caracterizar todos los compuestos sintetizados por los métodos físico-químicos de elucidación estructural convencionales (IR, RMN ^1H , ^{13}C , H,H-COSY, HMBC, HMQC y GC-MS).

3.2.6 Preparar muestras representativas de las series 1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepina y 2-aril-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepina para ser evaluadas en ensayos contra *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*, y como agentes ansiolíticos.

4. PARTE EXPERIMENTAL

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

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

Los productos obtenidos en cada una de las etapas de las diferentes síntesis se purificaron por cromatografía en columna, empleando sílica gel (60 Mesh) como adsorbente y mezclas de heptano: acetato de etilo como eluente con un incremento gradual del gradiente de polaridad. En todos los casos, el solvente se eliminó con un rotoevaporador Büchi R-200 a presión reducida.

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

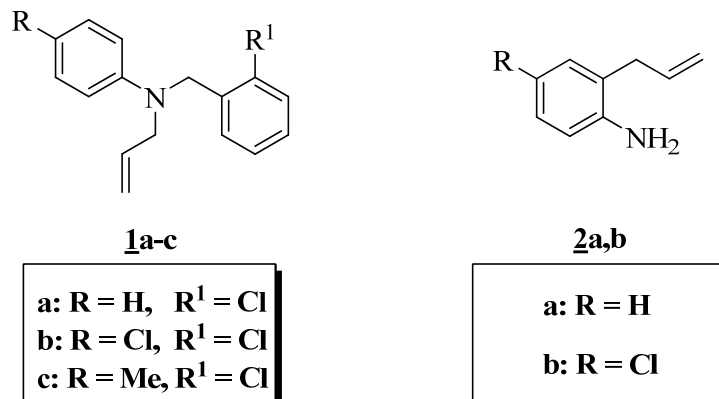
Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro NICOLET AVATAR 360 FTIR, empleando pastillas de bromuro de potasio para las sustancias sólidas y ventanas de cloruro de cesio para las sustancias líquidas.

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

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ^1H , RMN ^{13}C , ^1H , ^1H -COSY, HMQC (HSQC) y HMBC se registraron en un espectrómetro Bruker AM-400 MHz RMN ^1H y 100 MHz RMN ^{13}C , empleando cloroformo deuterado (CDCl_3) como solvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

4.1 PREPARACIÓN DE LAS ANILINAS PRECURSORAS *N*-ALIL-*N*-BENCIL-ANILINAS 1a-c Y 2-ALILANILINAS 2a,b

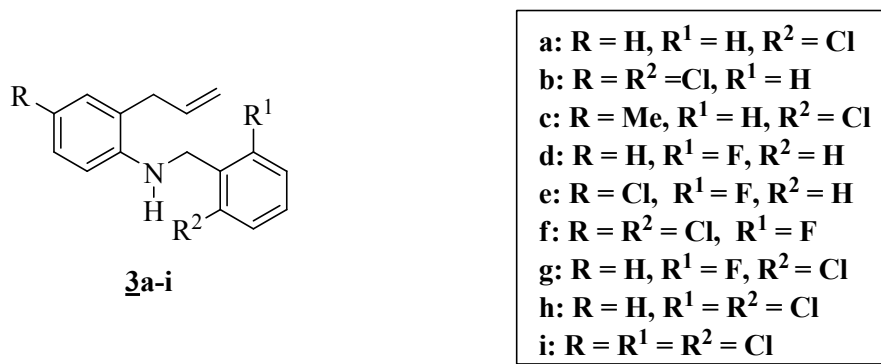
Figura 10. Estructura general de las *N*-alil-*N*-bencilanilinas 1a-c y las 2-alilanilinas 2a,b



Las anilinas precursoras (Figura 10) fueron sintetizadas conforme a protocolos generales estandarizados en trabajos previos realizados en el Laboratorio de Síntesis Orgánica. Las *N*-alil-*N*-bencilanilinas fueron obtenidas en las condiciones reportadas por Gómez Ayala S. L. (Tesis de Maestría),¹⁰³ mientras que las 2-alilanilinas se prepararon en las condiciones reportadas por Blanco C. (Trabajo de grado).¹⁰⁴ Las características físicas y espectroscópicas de estos precursores son idénticas a las reportadas por los mencionados autores, razón por la cual en este trabajo se omiten.

4.2 PREPARACION DE LAS 2-ALIL-*N*-BENCILANILINAS 3a-i

Figura 11. Estructura general de las 2-alil-*N*-bencilanilinas 3a-i



Metodología 1

En un balón de fondo redondo de 25 mL de volumen, conectado a un refrigerante provisto con trampa de humedad (CaCl₂), se depositaron 1.0 – 1.5 g de *N*-alil-*N*-bencilanilina 1a-c y 0.62 – 1.30 mL de BF₃•OEt₂; la mezcla fue calentada a 140-144 °C durante 5-7 h. Transcurrido este tiempo de

reacción, la mezcla se llevó a temperatura ambiente, se trató con una solución saturada de Na_2CO_3 hasta un pH 8-9, y luego se extrajo con cloroformo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 anhidro, el solvente se destiló y el residuo que quedó se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando n-heptano como eluyente, para obtener los productos correspondientes a la transposición amino-Claisen **3a-c**.

Metodología 2

En un balón de fondo redondo de 100 mL de volumen se mezclaron 2 g de 2-alilnilina **2a,b**, 1.47-1.99 g de un benzaldehído *orto*-halógeno-sustituido y 10 g de Al_2O_3 neutro. La mezcla fue homogenizada mediante agitación vigorosa a temperatura ambiente, siendo monitoreado el avance de la reacción por TLC. Transcurrida la reacción, la mezcla fue lavada con 150 mL de cloroformo y filtrada en un embudo Büchner, el solvente fue destilado y el crudo obtenido fue disuelto en metanol anhidro. A continuación, a esta solución metanólica lentamente se adicionaron 2.71-3.42 g de NaBH_4 en pequeñas porciones. Cuando fue adicionado todo el agente reductor, la mezcla de reacción fue agitada vigorosamente durante 3 h más y monitoreado el curso de la reducción por TLC. Finalizada la reacción, a la mezcla se adicionaron 120 mL de agua y se calentó a ebullición por 5 h, al cabo de las cuales se realizó una extracción con cloroformo (2 x 40 mL). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El cloroformo fue destilado y el residuo purificado por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando n-heptano como eluyente, para obtener los correspondientes productos de la amino-reducción **3d-f**.

Metodología 3

En un balón de fondo redondo de 250 mL de volumen se mezclaron 1.00-1.15 g de 2-alilnilina **2a,b**, 1.16-1.79 g de un derivado del cloruro de bencilo 2-halógeno o 2,6-dihalógeno sustituido, 0.63-0.92 g de Na_2CO_3 y 5.0 g de SiO_2 neutro. La mezcla de reacción se homogenizó mediante agitación vigorosa a temperatura ambiente, y el avance de la reacción fue monitoreado por TLC. Finalizada la reacción, la mezcla fue lavada con 150 mL de cloroformo y filtrada en un embudo Büchner, el solvente fue destilado y el crudo purificado por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando como eluyente n-heptano, para obtener los productos de la mono *N*-bencilación **3g-i**.

4.2.1 2-Alil-*N*-(2'-clorofenil)anilina 3a. De 1.0 g (3.89 mmol) de la *N*-alil-*N*-bencilanilina **1a** y 0.62 mL (5.83 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, después de 5h de calentamiento a 140-142 °C, se obtuvieron 0.64 gr (64%) de un aceite viscoso amarillo que corresponde al compuesto **3a**. IR (CsCl): 3440, 1634, 1508, 916 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.44 – 7.40 (2H, m, 4'-H,

6'-H), 7.25 (1H, q, $J = 7.40$ Hz, 5'-H), 7.24 (1H, d, $J = 9.28$ Hz, 3'-H), 7.18 (1H, td, $J = 7.96, 1.50$ Hz, 5-H), 7.15 (1H, dd, $J = 6.78, 1.50$, 3-H), 6.78 (1H, td, $J = 7.40, 1.00$ Hz, 4-H), 6.61 (1H, d, $J = 7.96$ Hz, 6-H), 6.09 – 5.99 (1H, m, CH=), 5.22 – 5.15 (2H, m, CH₂=), 4.51 (2H, s, N-CH₂), 3.41 (2H, d, $J = 6.12$ Hz, CH₂-). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 145.54 (1-C), 136.55 (1'-C), 135.92 (CH=), 133.22 (2'-C), 129.90 (3-C), 129.45 (4'-C), 128.88 (6'-C), 128.29 (5'-C), 127.68 (5-C), 126.86 (3'-C), 123.77 (2-C), 117.68 (4-C), 116.38 (CH₂=), 110.99 (6-C), 45.74 (N-CH₂-), 36.48 (CH₂-). MS m/z (%): 257 [M⁺, 32], 229 [M⁺ -28, 1], 146 [M⁺ -111, 16], 132 [M⁺ -125, 100], 130 [M⁺ -127, 25], 117 [M⁺ -140, 22], 115 [M⁺ -132, 34].

4.2.2 2-Alil-4-cloro-*N*-(2'-clorofenil)anilina 3b. De 1.2 g (4.11 mmol) de la *N*-alil-*N*-bencilanilina 1b y 1.30 mL (10.00 mmol) de BF₃•OEt₂, después de 7h de calentamiento a 142-144 °C, se obtuvieron 0.86 g (72%) de un aceite poco viscoso amarillo que corresponde al compuesto 3b. IR (CsCl): 3444, 1635, 1505, 919 cm⁻¹. MS m/z (%): 291 [M⁺, 77], 263 [M⁺ -28, 2], 131 [M⁺ -160, 100], 180 [M⁺ -111, 13], 166 [M⁺ -125, 67], 164 [M⁺ -127, 16], 151 [M⁺ -140, 6], 125 [M⁺ -166, 91].

4.2.3 2-Alil-*N*-(2'-clorofenil)-4-metilanilina 3c. De 1.5 g (5.52 mmol) de la *N*-alil-*N*-bencilanilina 1c y 1.05 mL (8.29 mmol) de BF₃•OEt₂, después de 7h de calentamiento a 142 °C, se obtuvieron 1.10 g (70%) de un aceite poco viscoso amarillo que corresponde al compuesto 3c. IR (CsCl): 3437, 1634, 1514, 914 cm⁻¹. MS m/z (%): 271 [M⁺, 42], 243 [M⁺ -28, 1], 160 [M⁺ -111, 10], 146 [M⁺ -125, 100], 144 [M⁺ -127, 24], 131 [M⁺ -140, 51], 125 [M⁺ -146, 29].

4.2.4 2-Alil-*N*-(2'-fluorofenil)anilina 3d. De 2.0 g (15.0 mmol) de la 2-alilanilina 2a, 1.86 g (15.0 mmol) de 2-fluorobenzaldehído y 10.0 g de Al₂O₃ se obtuvo la correspondiente imina, la cual sin ninguna purificación fue disuelta en 100 mL de metanol anhidro y reducida con 3.42 g (90.0 mmol) de NaBH₄. Después del correspondiente tratamiento de la masa de reacción y purificación del residuo orgánico, se obtuvieron 2.20 g (61%) de un líquido incoloro que fue identificado como el compuesto 3d. IR (CsCl): 3439, 1634, 1510, 916 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.37 (1H, td, $J = 7.54, 1.42$ Hz, 6'-H), 7.28 (1H, m, 4'-H), 7.16 (1H, td, $J = 7.80, 1.28$ Hz, 5-H), 7.13 (1H, m, 5'-H), 7.11 (1H, dd, $J = 7.40, 1.28$ Hz, 3-H), 7.09 (1H, m, 3'-H), 6.76 (1H, td, $J = 7.40, 1.04$ Hz, 4-H), 6.68 (1H, d, $J = 7.80$ Hz, 6-H), 6.0 (1H, ddt, $J = 17.00, 10.10, 1.7$ Hz, CH=), 5.17 (1H, dq, $J = 10.10, 1.7$ Hz, CH₂=),

5.14 (1H, dq, $J = 17.0, 1.7$ Hz, CH₂=), 4.46 (2H, s, N-CH₂), 3.37 (2H, d, $J = 6.16$ Hz, CH₂-). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 161.05 (d, $J = 244.30$ Hz, 2'-C), 145.86 (1-C), 136.09 (CH=), 130.06 (3-C), 129.46 (d, $J = 4.43$ Hz, 4'-C), 128.86 (d, $J = 8.06$ Hz, 6'-C), 127.85 (5-C), 126.41 (d, $J = 14.35$ Hz, 1'-C), 124.30 (d, $J = 3.55$ Hz, 5'-C), 124.00 (2-C), 117.87 (4-C), 116.48 (CH₂=), 115.43 (d, $J = 21.30$ Hz, 3'-C), 111.08 (6-C), 41.86 (d, $J = 4.34$ Hz, N-CH₂-), 36.64 (CH₂-). GC/MS m/z (%): 241 [M⁺, 42], 213 [M⁺ -28, 2], 146 [M⁺ -95, 8], 132 [M⁺ -109, 100], 130 [M⁺ -111, 23], 117 [M⁺ -124, 23], 109 [M⁺ -132, 51].

4.2.5 2-Alil-4-cloro-*N*-(2'-fluorofenil)anilina 3e. De 2.0 g (11.9 mmol) de 2-alil-4-cloro-anilina 2b, 1.47 g (11.9 mmol) de 2-fluorobenzaldehído y 10.0 g de Al₂O₃ se obtuvo la correspondiente imina, la cual sin ninguna purificación fue disuelta en 100 mL de metanol anhidro y reducida con 2.71 g (71.4 mmol) de NaBH₄. Después del correspondiente tratamiento de la masa de reacción y purificación del residuo orgánico, se obtuvieron 1.99 g (61%) de un líquido incoloro que fue identificado como el compuesto 3e. IR (CsCl): 3443, 1628, 1505, 920 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.31 (1H, dd, $J = 8.80, 1.40$ Hz, 6'-H), 7.29 – 7.24 (1H, m, 4'-H), 7.11 (1H, td, $J = 8.8, 1.04$ Hz, 5'-H), 7.08 (1H, dd, $J = 8.40, 1.30$ Hz, 5-H), 7.07 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 3'-H), 7.05 (1H, d, $J = 1.30$ Hz, 3-H), 6.56 (1H, d, $J = 8.40$ Hz, 6-H), 5.99 – 5.89 (1H, m, CH=), 5.19 – 5.01 (2H, m, CH₂=), 4.41 (2H, s, N-CH₂), 3.31 (2H, d, $J = 6.12$ Hz, CH₂-). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 160.87 (d, $J = 244.41$ Hz, 2'-C), 144.12 (1-C), 134.96 (CH=), 129.59 (3-C), 129.24 (d, $J = 4.40$ Hz, 4'-C), 128.92 (d, $J = 8.00$ Hz, 6'-C), 127.27 (5-C), 125.70 (d, $J = 15.99$ Hz, 1'-C), 125.20 (2-C), 124.20 (d, $J = 3.56$ Hz, 5'-C), 122.40 (4-C), 116.99 (CH₂=), 115.37 (d, $J = 21.23$ Hz, 3'-C), 112.07 (6-C), 41.82 (N-CH₂), 36.06 (CH₂-). MS m/z (%): 275 [M⁺, 15], 247 [M⁺ -28, 1], 131 [M⁺ -144, 74], 180 [M⁺ -95, 2], 166 [M⁺ -109, 100], 164 [M⁺ -111, 9], 151 [M⁺ -124, 12], 109 [M⁺ -166, 58].

4.2.6 2-Alil-4-cloro-*N*-(6'-cloro-2'-fluorofenil)anilina 3f. De 2.0 g (11.9 mmol) de 2-alil-4-cloroanilina 2b, 1.99 g (11.9 mmol) de 6-cloro-2-fluorobenzaldehído y 10.0 g de Al₂O₃ se obtuvo la correspondiente imina, la cual sin ninguna purificación fue disuelta en 100 mL de metanol anhidro y reducida con 2.71 g (71.4 mmol) de NaBH₄. Después del correspondiente tratamiento de la masa de reacción y purificación del residuo orgánico, se obtuvieron 2.58 g (70%) de un líquido incoloro que fue identificado como el compuesto 3f. IR (CsCl): 3422, 1637, 1506, 920 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.23 – 7.19 (2H, m, 4'-H, 5'-H), 7.14 (1H, dd, $J = 8.60, 2.50$ Hz, 5-H), 7.03 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, 3-H), 7.01 (1H, dd,

$J = 9.3, 5.0$ Hz, 3'-H), 6.82 (1H, d, $J = 8.60$ Hz, 6-H), 5.89 (1H, ddt, $J = 17.10, 10.10, 1.40$ Hz, CH=), 5.14 (1H, dq, $J = 10.10, 1.40$ Hz, CH₂=), 5.06 (1H, dq, $J = 17.10, 1.40$ Hz, CH₂=), 4.48 (2H, d, $J = 1.2$ Hz, N-CH₂), 3.23 (2H, d, $J = 6.20$ Hz, CH₂-). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 161.71 (d, $J = 247.00$ Hz, 2'-C), 144.14 (1-C), 135.67 (d, $J = 6.00$ Hz, 6'-C), 135.04 (CH=), 129.72 (d, $J = 4.00$ Hz, 4'-C), 129.64 (3-C), 127.42 (5'-C), 126.27 (5-C), 125.76 (2-C), 125.73 (4-C), 124.66 (d, $J = 18.00$ Hz, 1'-C), 117.14 (CH₂=), 114.47 (d, $J = 24.00$ Hz, 3'-C), 112.48 (6-C), 39.67 (d, $J = 3.00$ Hz, N-CH₂-), 36.06 (CH₂-). MS m/z (%): 309 [M⁺, 25], 281 [M⁺ -28, 1], 131 [M⁺ -178, 100], 180 [M⁺ -129, 6], 166 [M⁺ -143, 54], 164 [M⁺ -145, 15], 151 [M⁺ -158, 6], 143 [M⁺ -166, 68].

4.2.7 2-Alil-N-(6'-cloro-2'-fluorofenil)anilina 3g. De 1.0 g (7.5 mmol) de 2-alilnilina **2a**, 1.34 g (7.5 mmol) de cloruro de 6-cloro-2-fluorobencilo, 0.79 g (7.5 mmol) de Na₂CO₃ y 5.0 g de SiO₂, después del correspondiente tratamiento de la masa de reacción y purificación del residuo orgánico, se obtuvieron 1.03 g (50%) de un líquido incoloro que corresponde al compuesto **3g**. IR (CsCl): 3419, 1634, 1512, 916 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.24 – 7.19 (3H, m, 4'-H, 5'-H, 5-H), 7.08 (1H, dd, $J = 7.24, 0.64$ Hz, 3-H), 7.02 (1H, m, 3'-H), 6.94 (1H, d, $J = 8.12$ Hz, 6-H), 6.76 (1H, t, $J = 7.40$ Hz, 4-H), 5.96 (1H, ddt, $J = 17.16, 10.16, 6.2$ Hz, CH=), 5.12 (1H, dq, $J = 10.16, 1.60$ Hz, CH₂=), 5.08 (1H, dq, $J = 17.16, 1.60$ Hz, CH₂=), 4.53 (2H, s, N-CH₂), 3.30 (2H, d, $J = 6.20$ Hz, CH₂-). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 161.77 (d, $J = 247.47$ Hz, 2'-C), 145.71 (1-C), 136.00 (CH=), 135.76 (d, $J = 5.00$ Hz, 6'-C), 130.02 (3-C), 129.51 (d, $J = 9.70$ Hz, 4'-C), 127.84 (5-C), 125.68 (d, $J = 3.45$ Hz, 5'-C), 125.11 (d, $J = 18.01$ Hz, 1'-C), 124.50 (2-C), 118.04 (4-C), 116.48 (CH₂=), 114.43 (d, $J = 23.18$ Hz, 3'-C), 111.30 (6-C), 39.55 (d, $J = 3.39$ Hz, N-CH₂-), 36.48 (CH₂-). MS m/z (%): 275 [M⁺, 21], 247 [M⁺ -28, 1], 146 [M⁺ -129, 6], 132 [M⁺ -143, 100], 130 [M⁺ -145, 23], 117 [M⁺ -158, 25], 143 [M⁺ -132, 27].

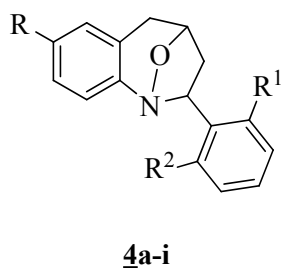
4.2.8 2-Alil-N-(2',6'-diclorofenil)anilina 3h. De 1.15 g (8.71 mmol) de 2-alilnilina **2a**, 1.79 g (8.71 mmol) de cloruro de 2,6-diclorobencilo, 0.92 g (8.71 mmol) de Na₂CO₃ y 5.0 g de SiO₂, después del correspondiente tratamiento de la masa de reacción y purificación del residuo orgánico, se obtuvieron 2.03 g (80%) de un líquido incoloro que corresponde al compuesto **3h**. IR (CsCl): 3394, 1634, 1509, 915 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.35 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 3'-H, 5'-H), 7.24 (1H, td, $J = 7.92, 1.24$ Hz, 5-H), 7.20 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, 4'-H), 7.08 (1H, dd, $J = 7.40, 1.24$ Hz, 3-H), 6.95 (1H, d, $J = 7.96$ Hz, 6-H), 6.78 (1H, td, $J = 7.40, 0.92$ Hz, 4-H), 5.95 (1H, ddt, $J = 17.13, 10.08, 1.60$ Hz, CH=), 5.10 (1H, dq, $J = 10.08,$

1.60 Hz, CH₂=), 5.06 (1H, dq, *J* = 17.13, 1.60 Hz, CH₂=), 4.60 (2H, s, N-CH₂-), 3.29 (2H, d, *J* = 6.20 Hz, CH₂-). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 146.10 (1-C), 136.28 (2'-C, 6'-C), 136.01 (CH=), 134.92 (1'-C), 129.46 (3-C), 129.97 (4'-C), 128.66 (3'-C, 5'-C), 127.82 (5-C), 124.58 (2-C), 118.04 (4-C), 116.48 (CH₂=), 111.56 (6-C), 44.08 (N-CH₂-), 36.45 (CH₂-). MS *m/z* (%): 291 [M⁺, 13], 263 [M⁺ -28, 1], 146 [M⁺ -146, 5], 132 [M⁺ -159, 100], 130 [M⁺ -161, 25], 117 [M⁺ -174, 22], 159 [M⁺ -132, 23].

4.2.9 2-Alil-4-cloro-*N*-(2',6'-diclorofenil)anilina 3i. De 1.0 g (5.97 mmol) de 2-alil-4-cloroanilina **2b**, 1.16 g (5.97 mmol) de cloruro de 2,6-diclorobencilo, 0.63 g (5.94 mmol) de Na₂CO₃ y 5.0 g de SiO₂, después del correspondiente tratamiento de la masa de reacción y purificación del residuo orgánico, se obtuvieron 1.22 g (63%) de un sólido amarillo pálido que corresponde al compuesto **3i**. p.f. 70-71 °C. IR (KBr): 3399, 1629, 1503, 912 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.33 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.19 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, 4'-H), 7.16 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 5-H), 7.03 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, 3-H), 6.84 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 6-H), 5.90-5.83 (1H, m, CH=), 5.12 (1H, dq, *J* = 10.08, 1.6 Hz, CH₂=), 5.05 (1H, dq, *J* = 17.13, 1.60 Hz, CH₂=), 4.55 (2H, s, N-CH₂-), 3.22 (2H, d, *J* = 6.2 Hz, CH₂-). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 144.43 (1-C), 136.24 (2'-C, 6'-C), 135.07 (CH=), 134.44 (1'-C), 129.68 (4'-C), 129.64 (3-C), 128.72 (3'-C, 5'-C), 127.42 (5-C), 126.41 (2-C), 122.86 (4-C), 117.15 (CH₂=), 112.87 (6-C), 44.23 (N-CH₂-), 36.05 (CH₂-). MS *m/z* (%): 325 [M⁺, 14], 131 [M⁺ -194, 100], 180 [M⁺ -145, 8], 166 [M⁺ -159, 71], 164 [M⁺ -161, 14], 151 [M⁺ -174, 5], 159 [M⁺ -166, 44].

4.3 OXIDACION DE LAS 2-ALIL-*N*-BENCILANILINAS 3a-i

Figura 12. Estructura general de las 2-*exo*-aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas 4a-i



a: R = H, R ¹ = H, R ² = Cl
b: R = R ² = Cl, R ¹ = H
c: R = Me, R ¹ = H, R ² = Cl
d: R = H, R ¹ = F, R ² = H
e: R = Cl, R ¹ = F, R ² = H
f: R = R ² = Cl, R ¹ = F
g: R = H, R ¹ = F, R ² = Cl
h: R = H, R ¹ = R ² = Cl
i: R = R ¹ = R ² = Cl

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 100 mL de volumen se adicionaron 0.86-2.20 g de las correspondientes 2-alil-*N*-bencilanilina **3a-i**, cantidades catalíticas de Na₂WO₄·2H₂O (7-10% molar), y 20-44 mL de metanol o una mezcla de metanol-nitrometano (10:1, v/v). A esta suspensión metanólica se le adicionó, gota a gota, 0.89-2.0 mL de H₂O₂ al 30% v/v, con agitación constante y a 0 °C; después de adicionado el peróxido, la mezcla de reacción fue agitada vigorosamente a temperatura ambiente hasta que el producto de partida se consumió. Concluida la reacción, la mezcla fue vertida sobre agua y luego se realizó una extracción con acetato de etilo (2 x 50 mL); la fase orgánica combinada fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente fue destilado a presión reducida. El crudo de la reacción fue disuelto en 100 mL de tolueno o acetato de etilo y la solución calentada a 50-100 °C durante 8 h, después de las cuales el solvente fue destilado a presión reducida, y el residuo orgánico purificado por cromatografía en columna sobre silica gel (n-heptano/acetato de etilo, 100:1, 80:1, 60:1), para obtener los correspondientes productos de cicloadición **4a-i**.

4.3.1 2-*exo*-(2'-Clorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4a. De 2.20 g (8.56 mmol) de 2-alil-*N*-bencilanilina **3a**, 2.59 mL (25.6 mmol) de H₂O₂ (30%), 0.19 g (0.59 mmol) de Na₂WO₄ en 40 mL de metanol, y después de 30 h de agitación a temperatura ambiente, se obtuvo un residuo orgánico resinoso que fue disuelto en tolueno y calentado durante 8 h a 90-100 °C. Después de la purificación de la masa de reacción, se obtuvieron 0.98 g (63%) de un sólido blanco que fue caracterizado como el compuesto **4a**. p.f. 112-114 °C. IR (KBr): 3071, 1480, 1032, 750 cm⁻¹. MS *m/z* (%): 271 [M⁺, 50].

4.3.2 7-Cloro-2-*exo*-(2'-clorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4b. De 1.0 g (3.42 mmol) de 2-alil-*N*-bencilanilina **3b**, 1.16 mL (10. mmol) de H₂O₂ (30%), 0.056 g (0.17 mmol) de Na₂WO₄ en 40 mL de metanol, y después de 30 h de agitación a temperatura ambiente, se obtuvo un residuo orgánico resinoso que fue disuelto en tolueno y calentado durante 8 h a 60-70 °C. Después de la purificación de la masa de reacción, se obtuvieron 0.52 g (50%) de un sólido blanco que fue caracterizado como el compuesto **4b**. p.f. 167-169 °C. IR (KBr): 3078, 1473, 1030, 752 cm⁻¹. MS *m/z* (%): 305 [M⁺, 20].

4.3.3 2-*exo*-(2'-Clorofenil)-1,4-epoxi-7-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4c. De 1.2 g (4.42 mmol) de 2-alil-*N*-bencilanilina **3c**, 1.50 mL (13.0 mmol) de H₂O₂ (30%), 0.15 g (0.44 mmol) de Na₂WO₄ en 40 mL de metanol, y después de 30 h de agitación a temperatura

ambiente, se obtuvo un residuo orgánico resinoso que fue disuelto en tolueno y calentado durante 8 h a 60-70 °C. Después de la purificación de la masa de reacción, se obtuvieron 0.64 g (51%) de un sólido blanco que fue caracterizado como el compuesto **4c**. p.f. 122-124 °C. IR (KBr): 3067, 1491, 1036, 750 cm⁻¹. MS *m/z* (%): 285 [M⁺, 51].

4.3.4 2-*exo*-(2'-Fluorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4d. De 1.89 g (7.86 mmol) de 2-alil-*N*-bencilanilina **3d**, 2.0 mL (0.02 mmol) de H₂O₂ (30%), 0.26 g (0.78 mmol) de Na₂WO₄ en 40 mL de metanol y 2.0 mL de nitrometano, y después de 29 h de agitación a temperatura ambiente, se obtuvo un residuo orgánico resinoso que fue disuelto en tolueno y calentado durante 8 h a 50 °C. Después de la purificación de la masa de reacción, se obtuvieron 1.26 g (63%) de un líquido amarillo pálido viscoso que con el tiempo solidificó, el cual fue caracterizado como el compuesto **4d**. p.f. 54-55 °C. IR (KBr): 3067, 1483, 1028, 757 cm⁻¹. MS *m/z* (%): 255 [M⁺, 43].

4.3.5 7-Cloro-2-*exo*-(2'-fluorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4e. De 0.96 g (3.49 mmol) de 2-alil-*N*-bencilanilina **3e**, 1.26 mL (12.6 mmol) de H₂O₂ (30%), 0.097 g (0.295 mmol) de Na₂WO₄ en 20 mL de metanol, y después de 80 h de agitación a temperatura ambiente, se obtuvo un residuo orgánico resinoso que fue disuelto en tolueno y calentado durante 8 h a 80 °C. Después de la purificación de la masa de reacción, se obtuvieron 0.46 g (46%) de un líquido amarillo pálido viscoso que con el tiempo solidificó, el cual fue caracterizado como el compuesto **4e**. p.f. 86-87 °C. IR (KBr): 3068, 1481, 1027, 757 cm⁻¹. MS *m/z* (%): 289 [M⁺, 32].

4.3.6 7-Cloro-2-*exo*-(6'-cloro-2'-fluorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4f. De 1.3 g (4.18 mmol) de 2-alil-*N*-bencilanilina **3f**, 1.3 mL (13.0 mmol) de H₂O₂ (30%), 0.13 g (0.418 mmol) de Na₂WO₄ en 20 mL de metanol, y después de 100 h de agitación a temperatura ambiente, se obtuvo un residuo orgánico resinoso que fue disuelto en tolueno y calentado durante 8 h a 70 °C. Después de la purificación de la masa de reacción, se obtuvieron 0.67 g (50%) de un sólido blanco que fue caracterizado como el compuesto **4f**. p.f. 156-157 °C. IR (KBr): 3096, 1455, 1026, 784 cm⁻¹. MS *m/z* (%): 323 [M⁺, 17].

4.3.7 2-*exo*-(6'-Cloro-2'-fluorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4g. De 1.6 g (5.79 mmol) de 2-alil-*N*-bencilanilina **3g**, 1.75 mL (17.3 mmol) de H₂O₂ (30%), 0.18 g (0.57 mmol) de Na₂WO₄ en 34 mL de metanol y 3.4 mL de nitrometano, y después de 30 h

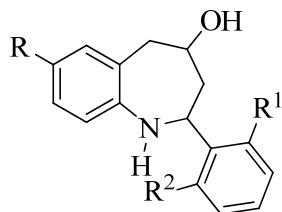
de agitación a temperatura ambiente, se obtuvo un residuo orgánico resinoso que fue disuelto en acetato de etilo y calentado durante 8 h a 50 °C. Después de la purificación de la masa de reacción, se obtuvieron 1.08 g (65%) de un sólido blanco que fue caracterizado como el compuesto **4g**. p.f. 160-161 °C. IR (KBr): 3090, 1457, 1025, 801 cm⁻¹. MS *m/z* (%): 289 [M⁺, 32].

4.3.8 2-*exo*-(2',6'-Diclorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4h. De 0.86 g (2.97 mmol) de 2-alil-*N*-bencilanilina **3h**, 0.89 mL (8.91 mmol) de H₂O₂ (30%), 0.097 g (0.29 mmol) de Na₂WO₄ en 44 mL de metanol y 4.4 mL de nitrometano, y después de 168 h de agitación a temperatura ambiente, se obtuvo un residuo orgánico resinoso que fue disuelto en acetato de etilo y calentado durante 8 h a 70 °C. Después de la purificación de la masa de reacción se obtuvieron 0.72 g (65%) de un sólido blanco (p.f. 171-172 °C) que fue caracterizado como el compuesto **4h**. IR (KBr): 3078, 1458, 1021, 796 cm⁻¹. GC/MS *m/z* (%): 305 [M⁺, 8]

4.3.9 7-Cloro-2-*exo*-(2',6'-diclorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina 4i. De 1.09 g (3.33 mmol) de 2-alil-*N*-bencilanilina **3i**, 1.0 mL (10.0 mmol) de H₂O₂ (30%), 0.11 g (0.33 mmol) de Na₂WO₄ en 40 mL de metanol y 4.0 mL de nitrometano, y después de 192 h de agitación a temperatura ambiente, se obtuvo un residuo orgánico resinoso que fue disuelto en acetato de etilo y calentado durante 8 h a 70 °C. Después de la purificación de la masa de reacción, se obtuvieron 0.7 g (70%) de un sólido blanco que fue caracterizado como el compuesto **4i**. p.f. 155-156 °C. IR (KBr): 3052, 1470, 1024, 776 cm⁻¹. MS *m/z* (%): 339 [M⁺, 9].

4.4 APERTURA REDUCTIVA DE LOS 1,4-EPOXI-CICLOADUCTOS (**4a-i**)

Figura 13. Estructura general de las *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepinas **5a-i**



5a-i

a: R = H, R ¹ = H, R ² = Cl
b: R = R ² = Cl, R ¹ = H
c: R = Me, R ¹ = H, R ² = Cl
d: R = H, R ¹ = F, R ² = H
e: R = Cl, R ¹ = F, R ² = H
f: R = R ² = Cl, R ¹ = F
g: R = H, R ¹ = F, R ² = Cl
h: R = H, R ¹ = R ² = Cl
i: R = R ¹ = R ² = Cl

Metodología 1

En un balón de fondo redondo de 100 mL de volumen se adicionaron 10-50 mL de ácido acético al 80% y 0.22-0.76 g del respectivo cicloaducto **4a-f, h**, la mezcla fue homogenizada por medio de agitación vigorosa. A esta mezcla se adicionaron 0.46-0.90 g de cinc en polvo y se calentó a 66-90 °C durante 8-72 h, al cabo de las cuales la masa de reacción fue retirada del calentamiento y posteriormente fue tratada con una solución concentrada de KOH y llevada a un pH 8-9. Se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL), y los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se destiló a presión reducida, y el residuo purificado por cromatografía en columna sobre sílica gel (n-heptano/acetato de etilo, 30:1, 20:1, 5:1, 2:1), para obtener los correspondientes amino-alcoholes **5a-f, h**.

Metodología 2

En un balón de fondo redondo de 100 mL de volumen se adicionaron 0.4 mL de ácido clorhídrico, 0.2 mL de ácido acético glacial, 20-40 mL de metanol y 0.17-0.25 g del respectivo cicloaducto **4g, i**. A esta mezcla homogenizada mediante agitación vigorosa, se adicionaron 0.4-0.96 g de cinc en polvo; la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, al cabo de las cuales se trató con una solución de KOH hasta un pH 8-9, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL); los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente fue removido a presión reducida, y el residuo orgánico purificado por cromatografía en columna sobre sílica gel (n-heptano/acetato de etilo, 20:1, 10:1, 5:1, 2:1), para obtener los correspondientes amino-alcoholes **5g, i**.

4.4.1 *cis*-2-(2'-Clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina **5a**. De 0.45 g (1.68 mmol) del 1,4-epoxi-cicloaducto **4a**, 0.65 g (10 mmol) de cinc en polvo en 10 mL de ácido acético al 80%, y después de 6.5 h de calentamiento a 66-68 °C, se obtuvieron 0.35 g (76%) de un sólido blanco, que fue caracterizado como el amino-alcohol **5a**. p.f. 141-142 °C. IR (KBr): 3278, 1026, 763 cm⁻¹. MS *m/z* (%): 273 [M⁺, 73].

4.4.2 7-Cloro-*cis*-2-(2'-clorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina **5b**. De 0.15 g (0.50 mmol) del 1,4-epoxi-cicloaducto **4b**, 0.26 g (3.92 mmol) de cinc en polvo en 10 mL de ácido acético al 80 %, y después de 8 h de calentamiento a 80-90 °C, se obtuvieron 0.12 g

(77%) de un sólido blanco, que fue caracterizado como el amino-alcohol **5b**. p.f. 132-134 °C. IR (KBr): 3280, 1017, 752 cm^{-1} . MS m/z (%): 307 [M^{++} , 79].

4.4.3 7-Metil-cis-2-(2'-clorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 5c. De 0.22 g (0.78 mmol) del 1,4-epoxi-cicloadducto **4c**, 0.47 g (7.14 mmol) de cinc en polvo en 10 mL de ácido acético al 80%, y después de 13 h de calentamiento a 80-90 °C, se obtuvieron 0.17 g (75%) de un sólido blanco, que fue caracterizado como el amino-alcohol **5c**. p.f. 128-130 °C. IR (KBr): 3283, 1018, 752 cm^{-1} . MS m/z (%): 287 [M^{++} , 85].

4.4.4 cis-2-(2'-Fluorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 5d. De 0.69 g (2.72 mmol) del 1,4-epoxi-cicloadducto **4d**, 1.78 g (27.2 mmol) de cinc en polvo en 40 mL de ácido acético al 80 %, y después de 24 h de calentamiento a 80 °C, se obtuvieron 0.4 g (70 %) de un sólido blanco, que fue caracterizado como el amino-alcohol **5d**. p.f. 89-90 °C. IR (KBr): 3355, 1021, 758 cm^{-1} . MS m/z (%): 257 [M^{++} , 83].

4.4.5 7-Cloro-cis-2-(2'-fluorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 5e. De 0.41 g (1.42 mmol) del 1,4-epoxi-cicloadducto **4e**, 0.78 g (12.00 mmol) de cinc en polvo en 10 mL de ácido acético al 80 %, y después de 24 h de calentamiento a 80 °C, se obtuvieron 0.28 g (70 %) de un sólido blanco, que fue caracterizado como el amino-alcohol **5e**. p.f. 124-125 °C. IR (KBr): 3393, 1026, 758 cm^{-1} . MS m/z (%): 291 [M^{++} , 100].

4.4.6 7-Cloro-cis-2-(6'-cloro-2'-fluorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 5f. De 0.34 g (1.04 mmol) del 1,4-epoxi-cicloadducto **4f**, 0.90 g (14.00 mmol) de cinc en polvo en 40 mL de ácido acético al 80 %, y después de 72 h de calentamiento a 80 °C, se obtuvieron 0.25 g (76%) de un sólido marrón, que fue caracterizado como el amino-alcohol **5f**. p.f. 111-112 °C. IR (KBr): 3361, 1030, 784 cm^{-1} . MS m/z (%): 325 [M^{++} , 72].

4.4.7 cis-2-(6'-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 5g. De 0.06 g (0.20 mmol) del 1,4-epoxi-cicloadducto **4g** y 0.4 g (6.11 mmol) de cinc en polvo, en una mezcla de metanol (20 mL), ácido acético glacial (0.2 mL) y ácido clorhídrico concentrado (0.1 mL), y después de 24 h de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.067 g (97 %) de un sólido marrón pálido, que fue caracterizado como el amino-alcohol **5g**. p.f. 55-56 °C. IR (KBr): 3349, 1029, 757. MS m/z (%): 291 [M^{++} , 38].

- 4.4.8** *cis*-2-(2',6'-Diclorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1*H*)-benzoazepina **5h**. De 0.07 g (0.23 mmol) del 1,4-epoxi-ciclooaducto **5h**, 0.46 g (7.1 mmol) de cinc en polvo en 30 mL de ácido acético al 80 %, y después de 24 h de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.06 g (85 %) de un sólido marrón pálido, que fue caracterizado como el amino-alcohol **5h**. p.f. 67-68 °C. IR (KBr): 3351, 1029, 767. MS *m/z* (%): 307 [M⁺, 18].
- 4.4.9** 7-Cloro-*cis*-2-(2',6'-Diclorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1*H*)-benzoazepina **5i**. De 0.25 g (0.73 mmol) del 1,4-epoxi-ciclooaducto **4i** y 0.96 g (20 mmol) de cinc en polvo, en una mezcla de metanol (20 mL), ácido acético glacial (0.2 mL) y ácido clorhídrico concentrado (0.4 mL), y después de 24 h de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.24 g (96 %) de un sólido amarillo pálido, que fue caracterizado como el amino-alcohol **5i**. p.f. 60-61 °C. IR (KBr): 3360, 1028, 778 cm⁻¹. MS *m/z* (%): 341[M⁺, 31].

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En esta sección se presenta un análisis de los resultados obtenidos durante la realización de cada una de las etapas que constituyen la ruta de síntesis empleada. Como se verá más adelante, buena parte del análisis está dedicada a la elucidación estructural de los productos intermediarios y finales de interés.

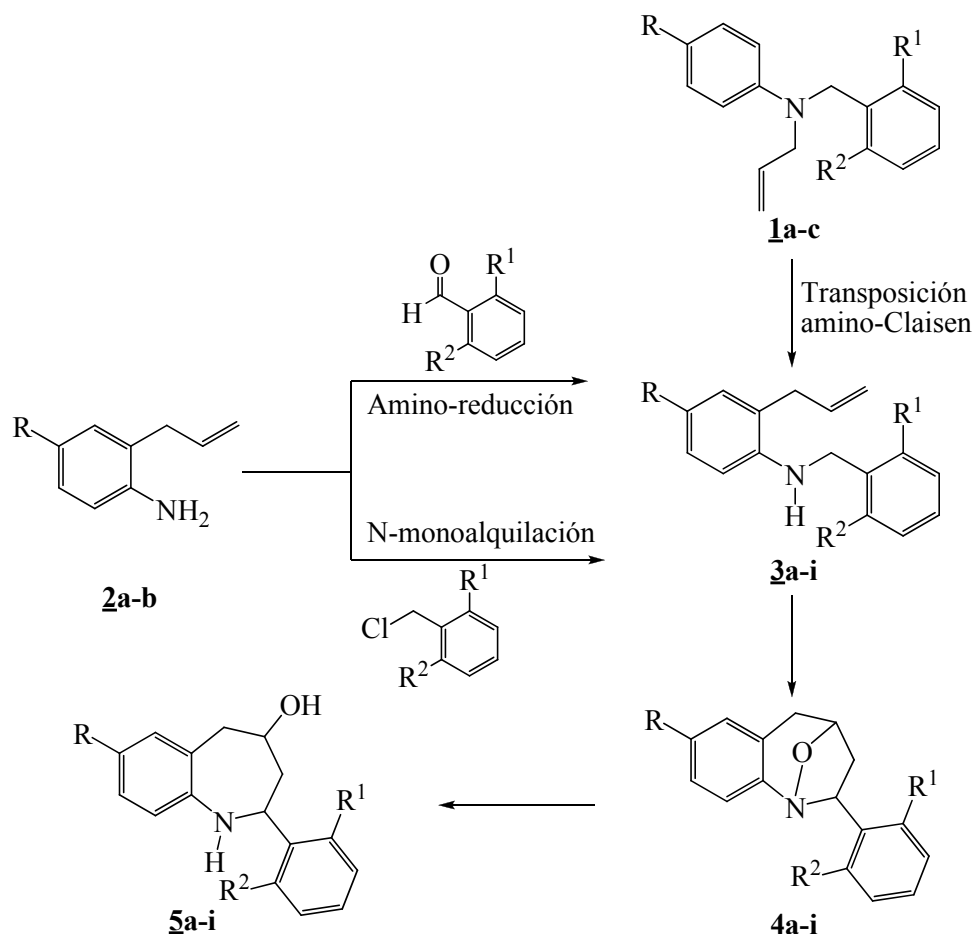
Para iniciar, en el esquema 10 se muestra la ruta general de síntesis utilizada para construir las moléculas nuevas propuestas. En este esquema se observa que la preparación de los precursores claves, las 2-alil-*N*-bencilanilinas **3a-i**, se puede realizar por tres vías convergentes. Este enfoque sintético constituye una ventaja ya que permite, por un lado, el uso de diferentes clases de reactivos y, por otro lado, de diferentes metodologías para acceder a los precursores estratégicos, a partir de los cuales, a su vez, se accede a los productos finales objeto de investigación del presente proyecto de grado.

5.1 PREPARACIÓN DE LAS 2-ALIL-*N*-BENCILANILINAS **3a-i**

La síntesis de las 2-alil-*N*-bencilanilinas **3a-i** se llevó a cabo utilizando tres metodologías: La metodología 1, que históricamente fue la primera que se implementó en el LSO, consiste en una reacción de transposición sigmatrópica amino-Claisen de *N*-alil-*N*-bencilanilinas apropiadas. Con

ayuda de esta metodología se transformaron las *N*-alil-*N*-bencilanilinas **1a-c** a sus regioisómeros 2-alil-*N*-bencilanilinas **3a-c** (Esquema 11). La metodología 2 (Esquema 12), consiste en una reacción de aminación reductiva indirecta de aldehídos aromáticos con *orto*-alilililinas y un agente reductor apropiado. A través de esta metodología se prepararon las 2-alil-*N*-bencilanilinas **3d-f**. La metodología 3 (Esquema 13), se basa en la reacción de mono-*N*-bencilación de *orto*-alilililinas, y fue implementada para preparar las 2-alil-*N*-bencilanilinas **3g-i**.

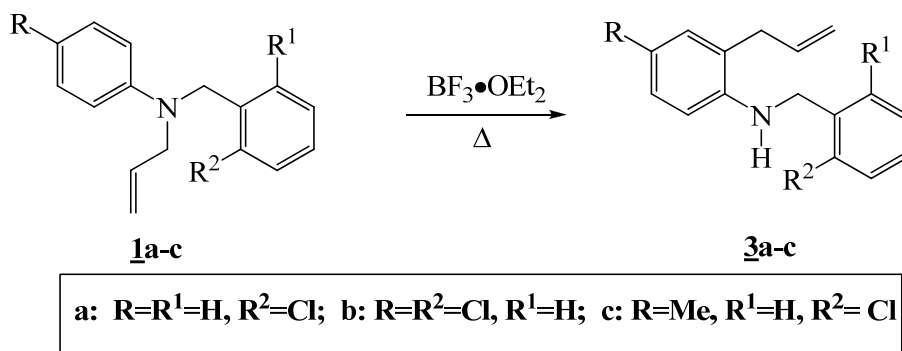
Esquema 10. Ruta de síntesis empleada para acceder a las nuevas 2-*exo*-aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepinas **4a-i y *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(*H*)-benzazepinas **5a-i****



Para realizar la transformación de las *N*-alil-*N*-bencilanilinas **1a-c** a sus regioisómeros **3a-c**, se requiere que las primeras sean calentadas durante períodos de tiempo prolongados en la presencia de un catalizador ácido, en este caso del complejo trifluoruro de boro-dietil éter (Esquema 11). Se estableció que una relación molar de 0.4-0.6:1.0 (*N*-alilililina : catalizador ácido), y un calentamiento entre 140-144 °C durante 5-7 h fueron las condiciones de reacción que arrojaron los

mejores rendimientos de los productos transpuestos (72-60 %). Los rendimientos obtenidos no presentan variación significativa con los reportados previamente por Gómez Ayala S. L.,¹⁰³ de lo cual se puede inferir que la presencia de un átomo de cloro en la posición 2 del benceno bencílico poco o nada influye en el curso normal de la transposición. Por el contrario, mayores o menores cantidades del ácido de Lewis así como mayores temperaturas, afectan de manera considerable los rendimientos de los productos transpuestos, en parte debido a la formación de productos colaterales de difícil separación y caracterización individual, y en parte por la conversión incompleta y/o descomposición de los sustratos de partida.

Esquema 11. Metodología 1: Reacción de transposición amino-Claisen de las *N*-alil-*N*-bencilanilinas 1a-c para obtener los compuestos transpuestos 3a-c

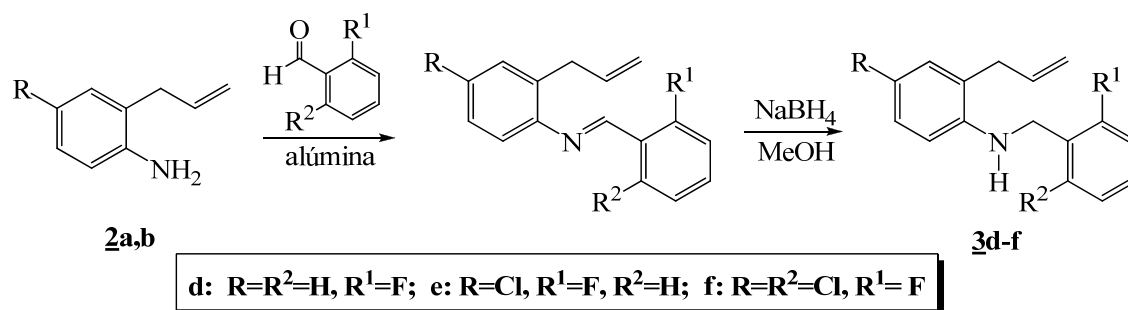


En la preparación de los precursores **3d-f** por la metodología 2 (Esquema 12), inicialmente se hicieron reaccionar (por separado), en fase sólida sobre alúmina (Al_2O_3) y a temperatura ambiente, las 2-alilanilinas **2a,b** con los componentes carbonílicos 2-fluorobenzaldehído y 6-cloro-2-fluorobenzaldehído (ver sección 4.2.4.-4.2.6). La formación de los productos de la condensación, es decir, las correspondientes iminas, se corroboró por CCF; estas iminas se extrajeron por filtración, lavando la alúmina con cloroformo que posteriormente fue eliminado por destilación. Las iminas obtenidas de esta manera, a continuación, se sometieron a un proceso de reducción en metanol anhidro y a temperatura ambiente con el agente reductor borohidruro de sodio (NaBH_4). En estas condiciones, los productos de la reducción **3d-f** se obtuvieron con rendimientos del 70-61%, después de su purificación por cromatografía en columna, y representan aceites incoloros.

Si bien es cierto que las aminas deseadas se obtuvieron con rendimientos entre moderados y buenos, éstos no se pudieron mejorar porque en el proceso inicial de condensación los componentes amínicos y carbonílicos no se consumían completamente, y también porque quedaban pequeñas cantidades de iminas durante la etapa de su reducción. Para obviar estos dos inconvenientes, se

intentó realizar la completa condensación a mayor temperatura en fase sólida y/o a reflujo en etanol utilizando un exceso de la *orto*-alilanilina con respecto al aldehído o viceversa. Infortunadamente, estos intentos no dieron los resultados esperados.

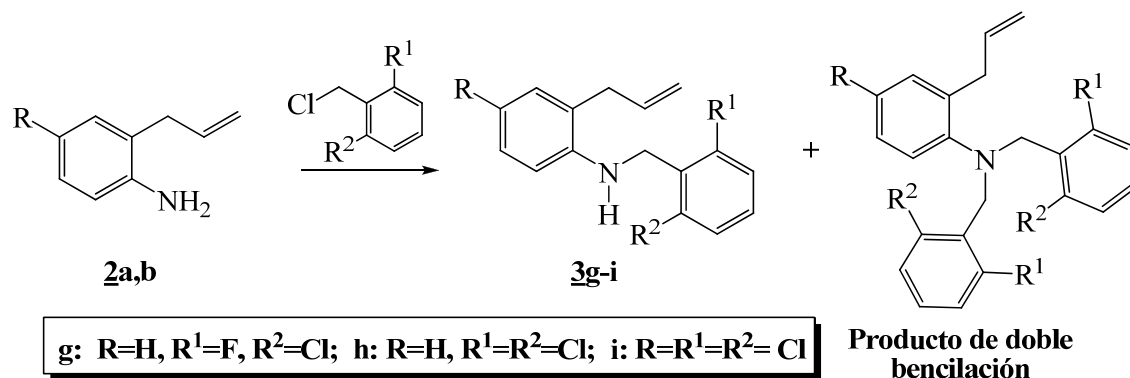
Esquema 12. Metodología 2: Reacción de aminación reductiva indirecta para obtener los precursores 3d-f



Por esta razón, y teniendo como referencia los resultados obtenidos por Acosta, L.¹⁰⁶ en las reacciones de N-metalilación y cinamilación de *orto*-alilanilinas, se decidió implementar la metodología 3 (Esquema 13) con la cual se esperaba convertir directamente las 2-alilanilinas 2a,b en sus respectivos derivados N-bencilados 3g-i, mediante una simple reacción de *N*-bencilación. Para tal propósito, se utilizaron como agentes de bencilación los cloruros de 2-flúoro-6-clorobencilo y 2,6-diclorobencilo, los cuales se hicieron reaccionar a temperatura ambiente con 2a,b en fase sólida sobre silica gel (SiO₂), y en la presencia de cantidades equimolares de carbonato de sodio (Na₂CO₃).

El curso de las reacciones se verificó por CCF. Se comprobó que en las condiciones de reacción seleccionadas, el cloruro de 2-flúoro-6-clorobencilo es más reactivo (más susceptible a la sustitución nucleofílica) frente a las *orto*-alilanilinas, lo cual explica la formación concurrente de pequeñas cantidades del producto colateral N,N-dibencilado; mientras que con el cloruro de 2,6-diclorobencilo la reacción transcurrió muy lentamente y con formación exclusiva del producto de mono-*N*-bencilación. En este caso, al parecer, la presencia simultánea de los átomos de cloro en las dos posiciones *orto* respecto del metileno clorado crea, además de impedimento estérico, suficiente densidad electrónica que dificulta el ataque nucleofílico efectivo del átomo de nitrógeno al carbono metilénico electrodeficiente.

Esquema 13. Metodología 3: Reacción de *N*-bencilación de 2-alilanilinas en fase sólida. Preparación de los compuestos **3g-i**



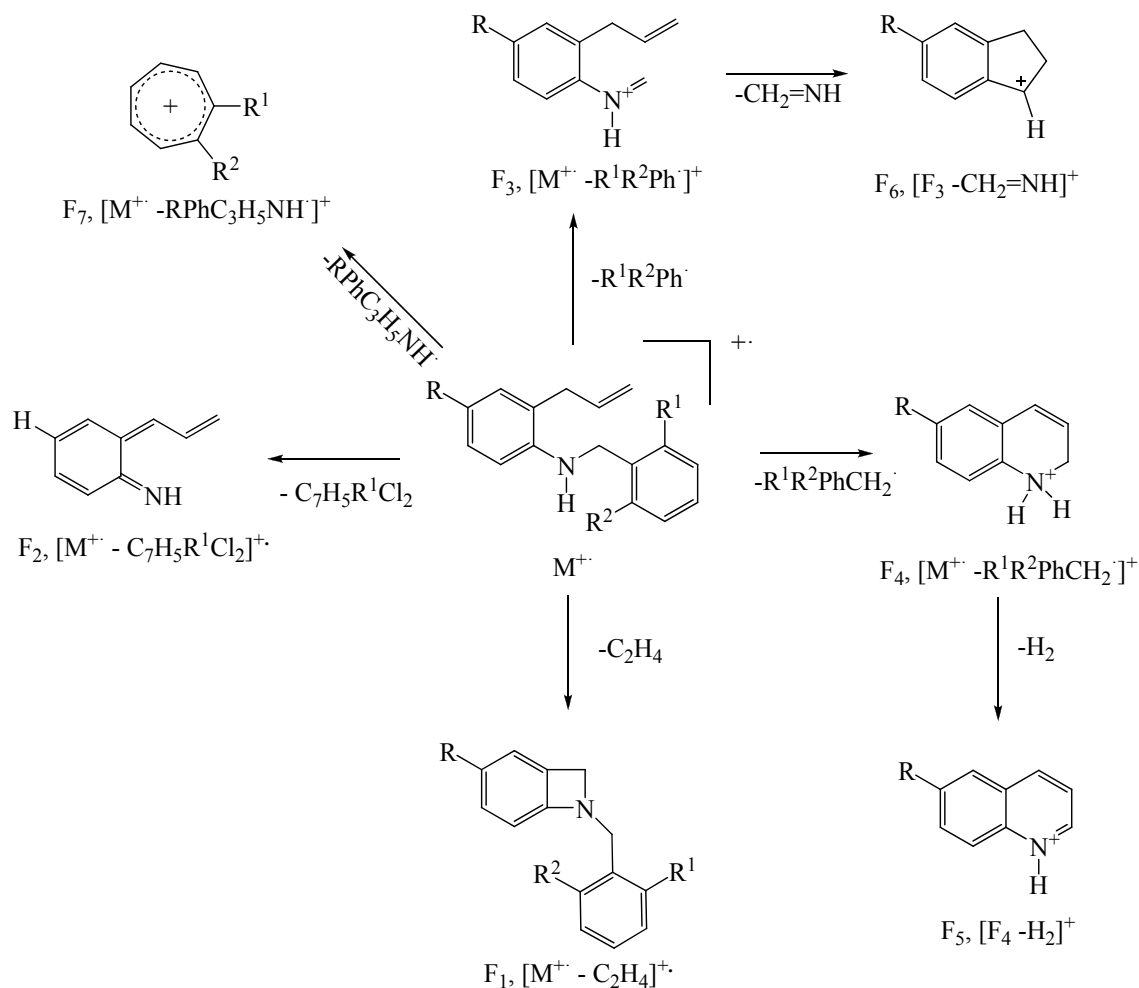
Todos los productos de *N*-bencilación **3a-i** fueron completamente caracterizados por espectroscopía de infrarrojo, espectrometría de masas y por resonancia magnética nuclear de alta resolución; los datos espectroscópicos se reportan en la sección 4.2 de la parte experimental.

En los espectros de IR (Anexo 1.1) de estos compuestos se observa la banda de absorción de la vibración de tensión del grupo N-H en la región de 3435-3430 cm^{-1} , característica de aminas secundarias; también se evidencian las bandas de absorción del fragmento alílico en: 1636-1635 cm^{-1} para la vibración de tensión del enlace C=C, y 915-913 cm^{-1} , para la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H.

Los espectros de masas corroboran la formación de los productos **3a-i** (Anexo 1.2), al registrar los picos de los iones moleculares correspondientes a las fórmulas condensadas. La fragmentación principal de los iones moleculares de estos compuestos no sigue exactamente el mismo patrón. Así, mientras los iones moleculares de los derivados que contienen dos átomos de cloro en su estructura **3b**, **3f**, **3i**, uno en la posición *para* de la anilina y el otro en la posición *orto* del benceno bencilico, se caracterizan porque presentan, muy probablemente, una ruptura α que condiciona la pérdida del fragmento bencilico y, seguidamente, pérdida del átomo de *para*-cloro para generar el ión pico de base con una relación m/z de 131, los iones moleculares de los derivados **3a**, **3c-3e**, **3g**, **3h** se caracterizan porque generan directamente el ión pico de base por pérdida del fragmento bencilico, resultado de una ruptura α cuya estructura más probable es la de un ión quinolinio. El posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de **3a-i** se propone en el esquema 14.

Esquema 14. Posible patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los productos

3a-i



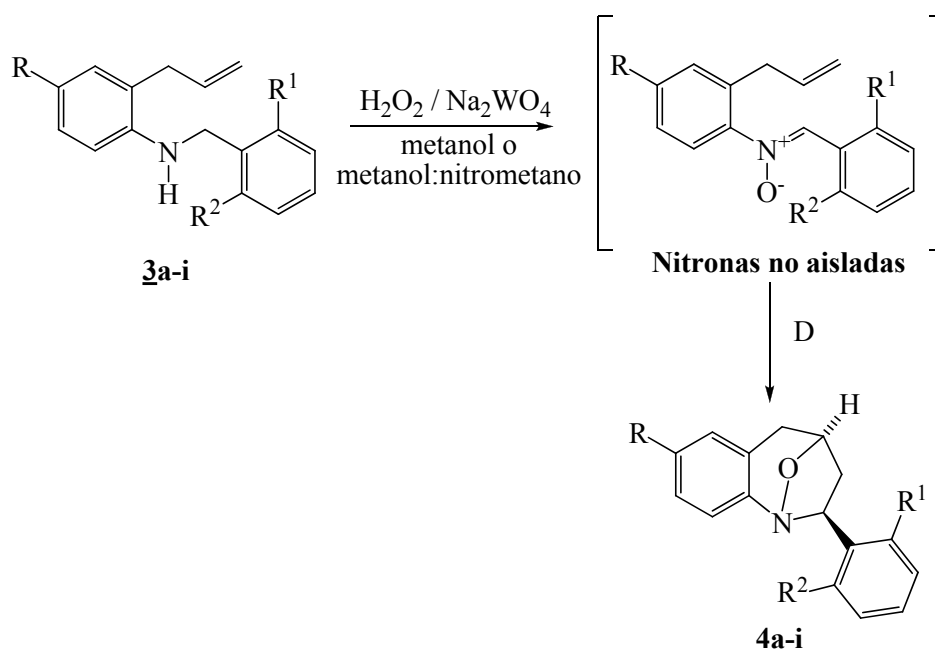
Las estructuras de las 2-aliil-*N*-bencilanilinas **3a-i** fueron plenamente confirmadas después de un análisis minucioso de los espectros de RMN 1H y RMN ^{13}C (ver sección 4.2 de la parte experimental, y espectros del Anexo 1), que fue complementado con la información registrada en los espectros de correlación homonuclear $^1H, ^1H$ -COSY y de correlación heteronuclear HMQC (HSQC) y HMBC.

En los espectros de RMN 1H (Anexo 1.3) se observan las señales generadas por los protones del fragmento alílico y los protones bencílicos con sus multiplicidades características. Los primeros resuenan a 6.09-5.83 ppm (protón metínico, $-CH=$), a 5.22-5.08 ppm (protones metilénicos terminales, $=CH_2$) y a 3.41-3.22 ppm (protones metilénicos, $-CH_2-$); los protones bencílicos $N-CH_2-$ resuenan a 4.60-4.41 ppm.

5.2 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LAS 2-*exo*-ARIL-1,4-EPOXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS **4a-i**

Una vez obtenidos y purificados, los precursores clave **3a-i** son sometidos a un proceso de oxidación selectiva siguiendo la metodología propuesta por Murahashi,¹²² para generar *in situ* la correspondiente nitrona, la cual después de ser eliminado el exceso de agente oxidante se somete a calentamiento en un solvente apropiado para promover su cicloadición intramolecular 1,3-dípolar (ver sección 4.3), tal como se muestra en el esquema 15.

Esquema 15. Obtención de las 2-*exo*-aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas **4a-i**



Los cicloaductos **4a-c** se obtuvieron en las condiciones tradicionalmente usadas en el laboratorio. Por CCF se verificó que en aproximadamente 30-35 horas de agitación de la masa de reacción (sustrato, agente oxidante, catalizador), el proceso de oxidación de las aminas secundarias **3a-c** se detiene y no avanza más. El calentamiento del residuo orgánico que contiene las nitronas se realizó entre 80-100 °C en tolueno, obteniéndose, después de la purificación por cromatografía en columna, los 1,4-epoxi-cicloaductos **4a-c** con rendimientos entre el 60-50 %, junto con pequeñas cantidades de los productos de partida. Los cicloaductos **4e**, **4f** también se prepararon de la manera recién descrita, pero se requirieron cerca de 100 h de agitación de la masa de reacción para observar considerable conversión de las aminas **3e** y **3f** a sus respectivas nitronas. Al final, los cicloaductos

4e y **4f** se obtuvieron con rendimientos del 46 y 50%, respectivamente, junto con cantidades significativas de las aminas de partida y otros productos resinosos colaterales de difícil separación.

Con estos resultados, se hizo evidente que la presencia de halógenos (cloro o fluro) en la posición *orto* del anillo de benceno bencílico influye dramáticamente en el proceso de oxidación del enlace NH-CH₂- que conduce a la nitrona, y, quizás aún más, por los impedimentos estéricos, en el curso normal de la cicloadición intramolecular de la nitrona recién formada. Por esta razón, para continuar con la síntesis de los 1,4-epoxi-cicloaductos restantes, se hizo indispensable hacer algún tipo de modificación a la metodología usada.

Al realizar una revisión bibliográfica en bases de datos y revistas especializadas sobre nitronas y la reacción de cicloadición de éstas en las versiones inter- e intramoleculares, no se encontraron variaciones importantes en las metodologías descritas, salvo que algunos autores usaban ácidos de Lewis como catalizadores de la cicloadición intermolecular^{124,132,135} y otros que la realizaban sin solvente.¹³⁹ Por consiguiente, se realizaron ensayos para promover la oxidación de la 2-alil-N-bencilanilina **3d** con varias relaciones molares de peróxido de hidrógeno y de catalizador usando acetona como solvente,¹²² pero no hubo modificación de la amina, aun después de 50 horas de agitación. Sorpresivamente, cuando la oxidación de **3d** se realizó en una mezcla de metanol y nitrometano en una proporción 20:1 (v/v), respectivamente, se observó (por CCF) que al cabo de 30 horas de agitación la amina se había consumido de manera considerable y que la mancha de su respectiva nitrona se quedaba prácticamente en el punto de partida de la placa cromatográfica. Mejor resultado se obtuvo cuando la oxidación se realizó en la misma mezcla de solventes, pero en una relación 10:1; en este caso, la conversión de la amina a la nitrona requirió de 29 horas de agitación de la masa de reacción. El 1,4-epoxi-cicloaducto **4d** se obtuvo con un rendimiento del 63%, después de 8 horas de calentamiento (50 °C) en tolueno de su nitrona precursora, y de la correspondiente purificación por cromatografía en columna. En estas nuevas condiciones, son pocos los productos colaterales que se forman, lo cual facilita el proceso de purificación del cicloaducto. La elección de un cosolvente como el nitrometano fue motivada por el hecho de que éste posee una constante dieléctrica alta, lo cual eventualmente debe favorecer el desempeño del ión tungstano (WO_4^{2-}) como catalizador, a la hora de interactuar con el peróxido de hidrógeno para generar el complejo reactivo encargado de desencadenar el proceso de oxidación de la amina secundaria que culmina con la formación de la nitrona (en realidad, nitronas isómeras Z y E).

Otra variante que se incluyó en la metodología alterna consistió en cambiar el solvente utilizado en la etapa de calentamiento, es decir, en el proceso de cicloadición de la nitrona. En este caso, se reemplazó el tolueno por el acetato de etilo. Aunque no hay indicios sólidos que determinen la naturaleza del solvente más adecuado para promover térmicamente la cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina, la mayoría de los autores reportan el uso de tolueno o benceno,^{127,132,134,141,143} sólo Yadav y colaboradores¹³¹ utilizaron solventes iónicos.

Teniendo en consideración lo antes expuesto, se tomó la determinación de modificar el sistema de solventes tanto en la etapa de oxidación como en la etapa de calentamiento, para obtener los cicloaductos **4g-i**. Estas modificaciones, además de racionales, fueron muy acertadas ya que agilizaron notoriamente la conversión de las aminas a las nitronas, y las nitronas a los cicloaductos, obteniéndose estos últimos con rendimientos que oscilaron entre el 70-65 %, que son rendimientos superiores a los obtenidos para sus homólogos **4a-f**, a pesar de que las aminas precursoras tenían un fragmento bencílico con doble sustitución en las posiciones 2 y 6 del anillo aromático que podría presentar mayores obstáculos (impedimento estérico) durante los procesos de oxidación y de cicloadición.

Los cicloaductos **4a-i** fueron caracterizados por espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas, RMN de protones y carbono-13 y, en algunos casos, por difracción de rayos X de monocristal. Los espectros de infrarrojo (Anexo 2.1) no presentan las bandas de absorción correspondientes a los grupos N-H y alilo, características de los precursores, pero sí se observan las bandas correspondientes a la vibración de tensión del enlace -C-O-, en la región de 1021-1036 cm⁻¹, y la vibración de tensión del enlace -N-O-, en la región de 980-1000 cm⁻¹.

Los espectros de masas corroboran la formación de los productos **4a-i** (Anexo 2.2), al registrar los picos de los iones moleculares de baja y mediana intensidades (8-51%), que coinciden con los pesos de las fórmulas condensadas. En todos los compuestos, desde el correspondiente ión molecular, por la posible pérdida de radical CHO[•], se generan los iones fragmento, designados como ϕ_2 , cuya estructura más probable es la de un ión dihidroquinolinio. Estos iones fragmento decaen por las sucesivas pérdidas de una molécula de benceno (R₁R₂Ph) y de acetileno, y condicionan la generación de los iones fragmento de tipo quinolinio, ϕ_3 , y arilisonitrilio, ϕ_5 ; este último catión es el ión pico de base. En la tabla 1 se reportan los iones más característicos y sus intensidades relativas, registrados en los espectros de masas de los cicloaductos **4a-i**. Adicionalmente, en el esquema 16 se propone un posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de este tipo de compuestos.

Tabla 1. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-*exo*-aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas **4a-i**

Iones (I,%)								
No	M ⁺	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4	ϕ_5	ϕ_6	ϕ_7
4a	271 (50)	254 (19)	242 (2)	228 (2)	130 (4)	104 (100)	91 (25)	77 (26)
4b	305 (20)	288 (7)	276 (1)	262 (1)	164 (5)	138 (100)	125 (12)	111 (4)
4c	285 (51)	268 (18)	256 (2)	242 (4)	144 (4)	118 (100)	91 (18)	77 (19)
4d	255 (43)	238 (15)	226 (4)	212 (5)	130 (4)	104 (100)	91 (17)	77 (15)
4e	289 (32)	272 (8)	260 (4)	246 (3)	164 (3)	138 (100)	125 (6)	111 (2)
4f	323 (17)	306 (3)	294 (1)	280 (1)	164 (3)	138 (100)	125 (6)	111(4)
4g	289 (32)	272 (7)	260 (1)	246 (3)	130 (4)	104 (100)	91 (10)	77 (10)
4h	305 (8)	288 (4)	276 (1)	262 (2)	130 (1)	104 (100)	91 (25)	77 (18)
4i	339 (9)	324 (2)	312 (1)	298 (1)	164 (4)	138 (100)	125 (9)	111 (4)

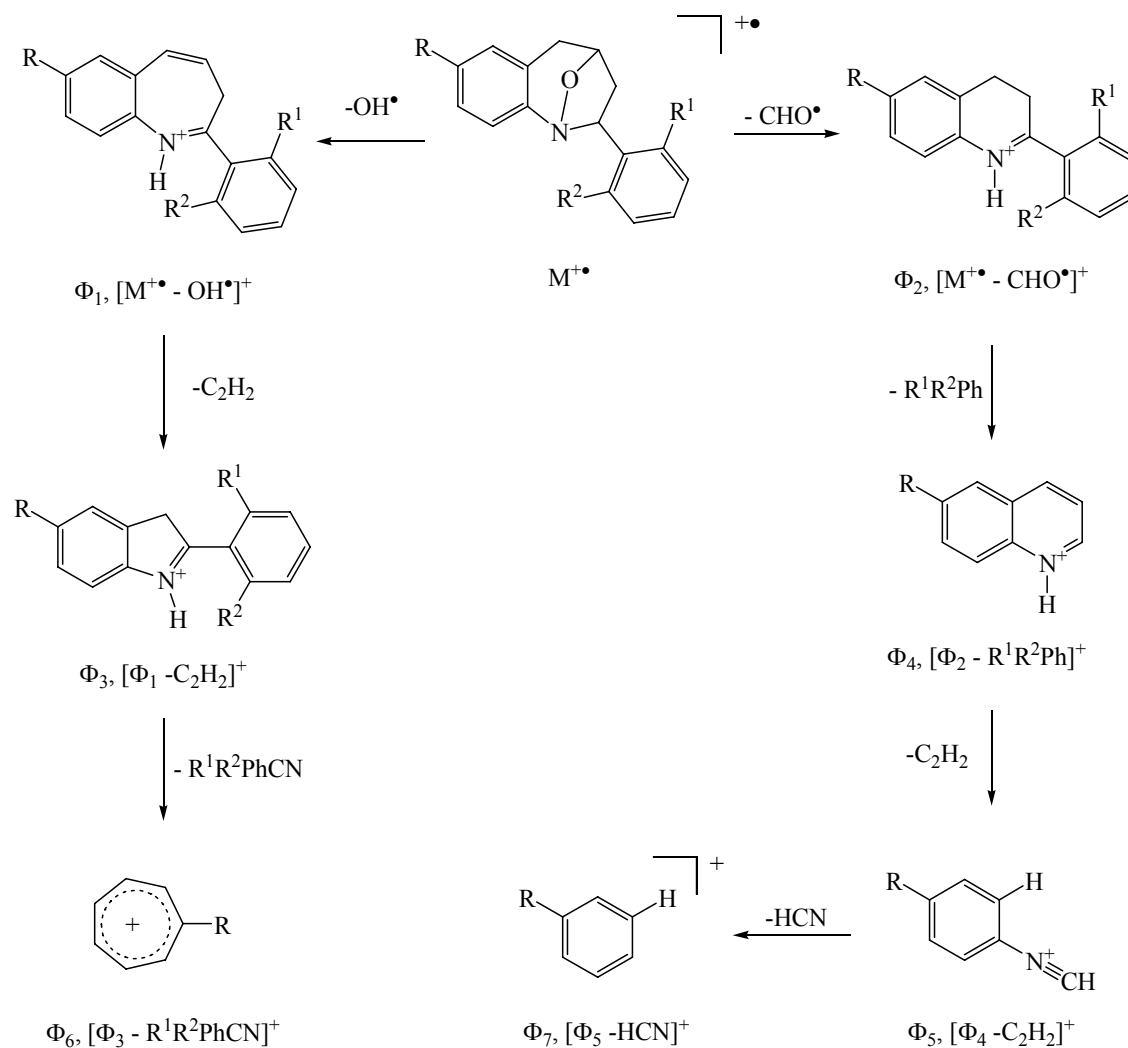
Los espectros de RMN no sólo confirman la estructura y la estereoquímica de los cicloaductos esperados sino que adicionalmente suministran información valiosa de la influencia que ejercen los sustituyentes halogenados presentes en el anillo de benceno enlazado al carbono C-2, sobre el entorno electrónico (desplazamientos químicos) de los protones 3-H_AH_B y 2-H.

La asignación inequívoca de los desplazamientos químicos de todos los protones y carbonos presentes en las moléculas **4a-i** (Tablas 2 y 3) se corroboró con el análisis de los espectros de correlación homonuclear ¹H,¹H-COSY (Anexo 2.5) y heteronuclear HSQC (Anexo 2.6) y HMBC (Anexo 2.7).

Como ejemplo representativo de esta serie de derivados, se analiza el espectro ¹H, ¹H-COSY del cicloaducto **4g** (Figura 14) en el cual se observan las correlaciones geminales de los protones 3-H_A / 3-H_B (2.39 y 3.07 ppm, respectivamente, línea punteada), y 5-H_A / 5-H_B (2.58 y 3.45 ppm,

respectivamente, línea punteada), así como las correlaciones vecinales entre los protones 4-H (5.11 ppm) / 3-H_B, 4-H / 5-H_B, y 2-H (5.17 ppm) / 3-H_A, (líneas rectángulos).

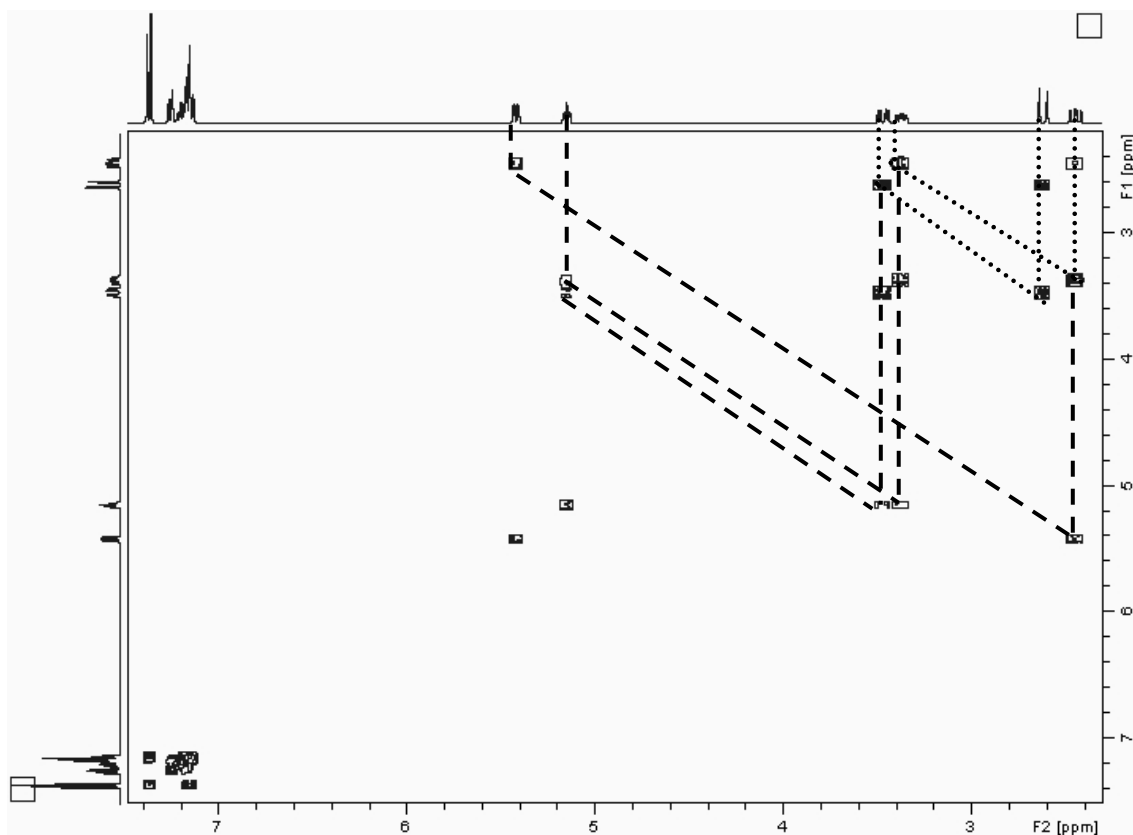
Esquema 16. Posible patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los cicloaductos 4a-i



La estereoquímica *exo* de los cicloaductos obtenidos se estableció mediante la comparación de las multiplicidades y valores de las constantes de acoplamiento de los protones azepínicos, especialmente de los protones 2-H y 3-H_AH_B, con los de moléculas análogas ya descritas^{104,155}. Adicionalmente, la estereoquímica *exo* quedó completamente establecida, en el caso particular de los cicloaductos **4a**, **4b** y **4g**, al lograrse su resolución por rayos X, empleando la técnica del monocristal, que permitió definir las orientaciones espaciales de todos los átomos dentro de la estructura molecular tridimensional de los mismos. Mediante este estudio cristalográfico también se

pudo establecer que en los tres estereoisómeros el anillo isoxazolidínico de cinco miembros adopta una conformación de semi-silla, y el anillo de seis miembros isoxazínico adopta una conformación que es intermedia entre una forma de semi-silla y una de sobre-carta (Figuras 15-17).

Figura 14. Espectro de ^1H - ^1H – COSY del cicloaducto **4g**



Al analizar los valores de los desplazamientos químicos de los protones alifáticos reportados en la tabla 2, se puede ver el grado de desprotección que sufren los protones 2-H y 3-H_B por causa de la presencia de los átomos de fluro y/o cloro en las posiciones 2' y 2',6' del anillo de benceno. En estos cicloaductos, el protón estereogénico 2-H resuena a campo más bajo de lo observado en otras moléculas análogas ya descritas¹⁵⁵, generando una señal que, en algunos casos, se solapa con la señal del otro protón estereogénico 4-H, lo que dificulta sus asignaciones individuales y el cálculo de las correspondientes constantes de acoplamiento, e incluso resuena a campo más bajo que este último. Asimismo, mientras que en los espectros de otras moléculas análogas las señales de los protones 3-H_A y 3-H_B se solapan y aparecen a campo alto,¹⁰³ en estos cicloaductos presentan una clara diferenciación en sus entornos electrónicos, nuevamente causada por la vecindad de los átomos de cloro y/o fluro, por lo que sus desplazamientos químicos son bien definidos. A juzgar

por los valores de sus desplazamientos químicos, es el protón 3-H_B el que sufre mayor desprotección por parte de los halógenos. Esta clara diferenciación en sus desplazamientos químicos permitió sus asignaciones inequívocas, las cuales, como ya quedó anotado, fueron corroboradas con los espectros de correlación homonuclear ¹H-¹H-COSY.

Figura 15. Estructura tridimensional resuelta por rayos X de monocristal de la 2-*exo*-aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina **4a**

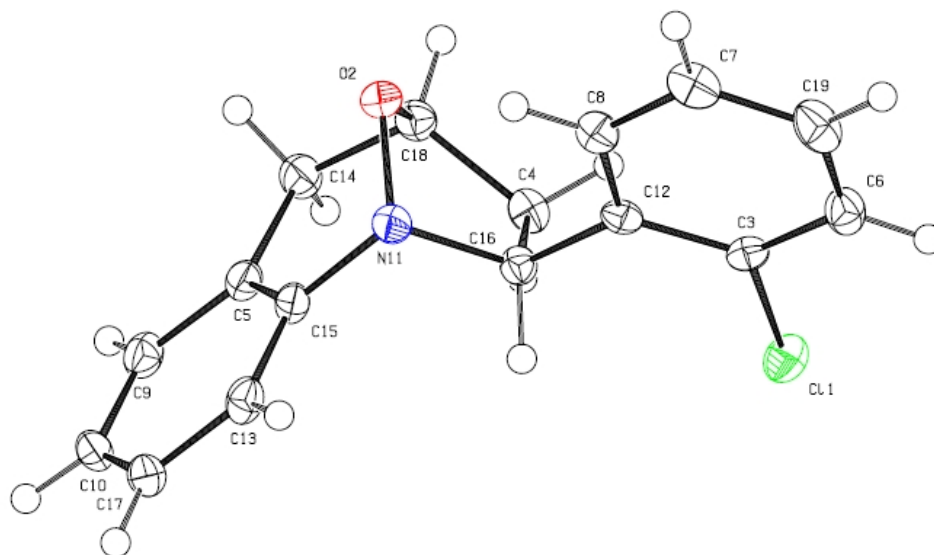


Figura 16. Estructura tridimensional resuelta por rayos X de monocristal de la 2-*exo*-aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina **4b**

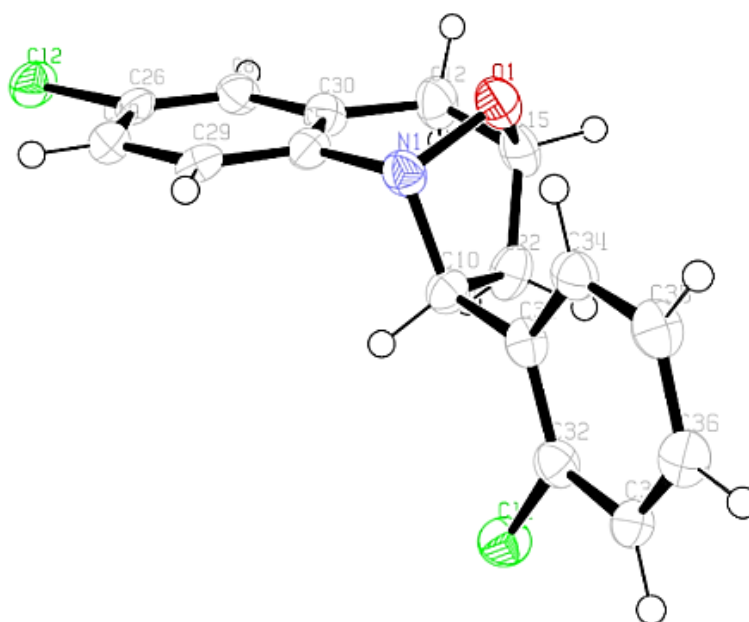


Figura 17. Estructura tridimensional resultada por rayos X de monocristal de la 2-*exo*-aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina **4g**

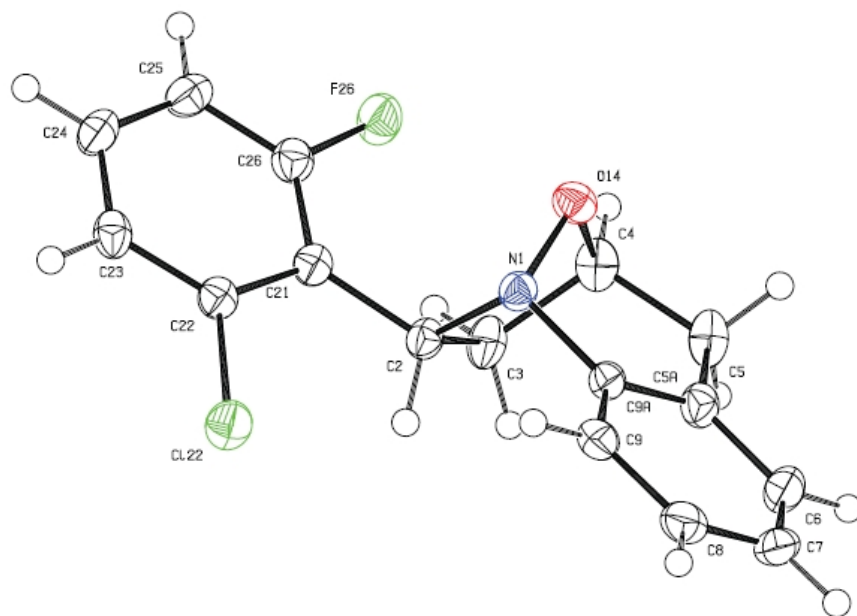


Tabla 2. desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 2-*exo*-aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas **4a-i**

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS PROTONES (δ , ppm)															
No	Protones Aromáticos								Protones Azepínicos						Otros Protone s
	6-H	7-H	8-H	9-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	R
4a	7.21-7.16 m			7.10 dd 8.1; 2.0	7.32 dd 7.4; 1.1	7.22 td 7.5; 1.5	7.35 td 7.8; 1.1	7.90 dd 7.7; 1.5	4.94-4.91 m	2.50 ddd 12.7; 2.8; 1.2	2.74 dddd 12.7; 8.6; 4.2; 1.6	4.94-4.91 m	2.58 d 16.6	3.44 dd 16.6; 5.3	-
4b	7.15 s	-	7.16 d 6.5	7.03 dd 9.0; 3.3	7.31 dd 7.12; 0.9	7.22 td 7.7; 1.6	7.34 td 7.8; 0.9	7.84 dd 7.8; 1.4	4.86 dd 8.6; 2.6	2.49 ddd 12.8; 1.2; 2.8	2.70 dddd 12.8; 8.6; 1.6; 4.2	4.90 td 6.2; 0.8	2.55 d 16.8	3.39 dd 16.8; 5.4	-
4c	6.99 br. s	-	6.98 d 6.4	6.98 d 6.4	7.35 td 7.8; 1.1	7.22 td 7.7; 1.7	7.32 dd 7.6; 1.2	7.89 dd 7.8; 1.6	4.89 dd 8.8; 2.8	2.73 dddd 12.8; 8.7; 7.4; 1.7	2.48 m	4.89 dd 8.8; 2.8	2.54 d 16.7	3.40 dd 16.6; 5.4	2.34 s
4d	7.22-7.15 m			7.10 dd 6.4; 1.7	7.04 ddd 10.3; 8.2; 1.2	7.27 m	7.22-7.15 m	7.80 td 7.6; 1.7	4.91 br. d 7.84	2.58-2.52 m	2.66 ddd 12.7; 8.5; 1.9	4.96 ddd 6.8; 5.4; 1.2	2.57 d 16.6	3.44 dd 16.6; 5.4	-

Continuación tabla 2

No	Protones Aromáticos								Protones Azepínicos						Otros Protone s
	6-H	7-H	8-H	9-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	R
4e	7.14 s	-	7.15 d 7.7	7.0 d 7.7	7.04 td 7.8; 1.0	7.25 m	7.18 td 7.6; 1.0	7.74 td 7.7; 1.5	4.84 d 6.4	2.62-2.54 m		4.93 td 7.2; 1.8	2.54 d 16.7	3.39 dd 16.7; 5.4	-
4f	7.13 s	-	7.27-7.15 m		7.01 ddd 8.0; 7.7; 1.5	7.23 td 8.4; 3.2	7.26 dd 8.1; 4.0	-	5.13-5.08 m	2.37 dddd 11.2; 8.8; 4.7; 2.3	3.11-3.06 m	5.13-5.08 m	2.56 d 16.6	3.42 dd 16.6; 5.1	-
4g	7.15 dd 6.7; 1.2	7.26-7.12 m			7.00 ddd 8.1; 7.9; 1.4	7.26-7.12 m		-	5.17 dd 8.7; 0.9	2.39 dddd 13.2; 8.8; 4.7; 2.2	3.07 ddd 12.6; 7.7; 2.1	5.11 ddd 7.3; 5.2; 2.0	2.58 d 16.4	3.45 dd 16.4; 5.1	-
4h	7.19-7.13 m		7.19 td 6.48; 2.5	7.25 dd 8.0; 1.0	7.37 d 8.0	7.19-7.13 m	7.37 d 8.0	-	5.41 dd 9.3; 3.0	2.44 ddd 12.9; 9.3; 1.9	3.37 dddd 12.9; 7.5; 3.0; 1.1	5.14 ddd 7.40; 7.36; 1.8	2.61 d 16.57	3.46 dd 16.57; 5.4	-
4i	7.17-7.13 m	-	7.17-7.13 m	7.18 dd 7.9; 0.6	7.37 d 8.0	7.17-7.13 m	7.37 d 8.0	-	5.36 dd 9.24; 3.1	2.41 ddd 12.9; 9.3; 1.9	3.37 dddd 12.9; 7.5; 3.1; 1.2	5.13 ddd 7.36; 5.64; 1.8	2.59 d 16.73	3.42 dd 16.73; 5.28	-

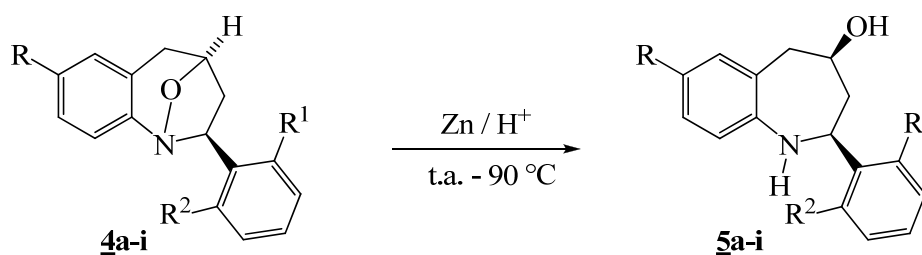
Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 2-*exo*-aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas **4a-i**

No	Carbonos Aromáticos												Carbonos Azepínicos				Otros Carbonos
	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C	6'-C	2-C	3-C	4-C	5-C	R
4a	125.27	129.77	126.08	126.62	122.01	150.26	141.08	131.99	126.89	128.03	129.06	127.82	72.45	42.42	75.04	34.60	-
4b	127.25	129.63	131.31	126.84	123.40	148.81	140.71	131.99	126.93	127.17	129.12	127.70	72.42	42.37	74.56	34.50	-
4c	125.07	130.39	135.82	127.41	121.95	148.01	141.37	132.16	129.19	128.13	127.04	128.01	72.68	42.67	76.17	34.77	21.13
4d	125.35	129.91	126.23	126.77	122.11	150.42	130.84	159.93	115.03	128.58	124.29	127.97	68.98	42.06	75.10	34.75	-
4e	128.13	130.57	132.26	127.77	124.29	149.93	131.32	160.90	115.82	129.53	125.09	128.04	69.41	42.27	75.08	34.88	-
4f	128.24	130.57	132.24	127.71	124.27	149.69	127.47	162.85	126.57	130.45	116.63	136.90	71.15	38.39	75.77	35.21	-
4g	125.47	129.93	126.20	126.71	122.14	150.28	127.05	161.90	115.88	129.49	125.77	136.13	70.75	38.20	75.77	35.12	-
4h	125.63	129.11	126.23	126.65	122.24	151.28	135.91	136.08	130.07	129.87	130.07	136.08	72.19	38.36	76.15	34.73	-
4i	127.62	129.29	131.53	126.88	123.58	149.71	135.47	136.08	130.11	129.76	130.11	136.08	72.17	38.38	75.72	34.59	-

5.3 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LAS *cis*-2-ARIL-4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1(1*H*)-BENZOAZEPINAS 5a-i

En la etapa final de la ruta sintética se efectuó la apertura reductiva del enlace cabeza de puente N-O de los cicloaductos 4a-i, con el fin de acceder a las nuevas *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepinas 5a-i (Esquema 17). La apertura reductiva de los compuestos 4a-f, 4h se realizó utilizando como sistema de reducción cinc en polvo en ácido acético al 80% ^{132,150} (metodología 1, ver sección 4.4). Para ello, los cicloaductos fueron disueltos en ácido acético que ya contenía el cinc y luego la mezcla de reacción se sometió a un calentamiento entre 66-90 °C durante 8-72 h. En estas condiciones, los compuestos 5a-e se obtuvieron con rendimientos aceptables y la reacción no produjo compuestos colaterales, lo que facilitó su purificación; aunque el compuesto 5f se obtuvo con un buen rendimiento, la conversión del cicloaducto de partida fue muy pobre, y adicionalmente en la reacción se generaron producto colaterales que dificultaron su purificación. A la luz de estos resultados y con el propósito de mejorar la conversión del cicloaducto y el rendimiento del amino-alcohol, se intentó realizar la apertura del 1,4-epoxi-cicloaducto 4h utilizando el mismo sistema reductor cinc-ácido acético pero a temperatura ambiente, obteniéndose así un mejor rendimiento y pureza del amino-alcohol 5h, pero un pésimo porcentaje de conversión de 4h.

Esquema 17. Síntesis de las nuevas *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepinas



Nuevamente, con el fin de mejorar los rendimientos de los productos finales, se decidió implementar con ciertas modificaciones las condiciones de reducción de oxazolidinas reportadas por Liu y Stephens¹⁴³ (metodología 2, sección 4.4). En este caso se utilizó ácido clorhídrico concentrado, ácido acético y cinc en polvo en metanol como cosolvente, a temperatura ambiente. Con estas condiciones, inicialmente, se intentó la apertura reductiva del cicloaducto 4g (ver sección 4.4.7), generándose el correspondiente amino-alcohol 5g en bajo rendimiento y luego de un prolongado tiempo de reacción; entonces, se incrementó el volumen del ácido clorhídrico para llevar a cabo la apertura reductiva del cicloaducto 4i (Sección 4.4.9), obteniéndose el

correspondiente amino-alcohol **5i** con un mayor rendimiento (96%) y mayor pureza (no se observaron productos colaterales).

La escisión reductiva de los 1,4-epoxi-cicloadductos se pudo comprobar con ayuda de los espectros de IR de los productos aislados (Anexo 3.1), en los que se observan, en la región de 3393-3278 cm^{-1} , dos bandas de absorción anchas e intensas que se solapan y que sólo pueden corresponder a las vibraciones de tensión de los grupos $-\text{OH}$ y $-\text{NH}$. Los rendimientos y las principales bandas de absorción que se registran en los espectros de IR de los amino-alcoholes **5a-i** se reportan en la sección 4.3.

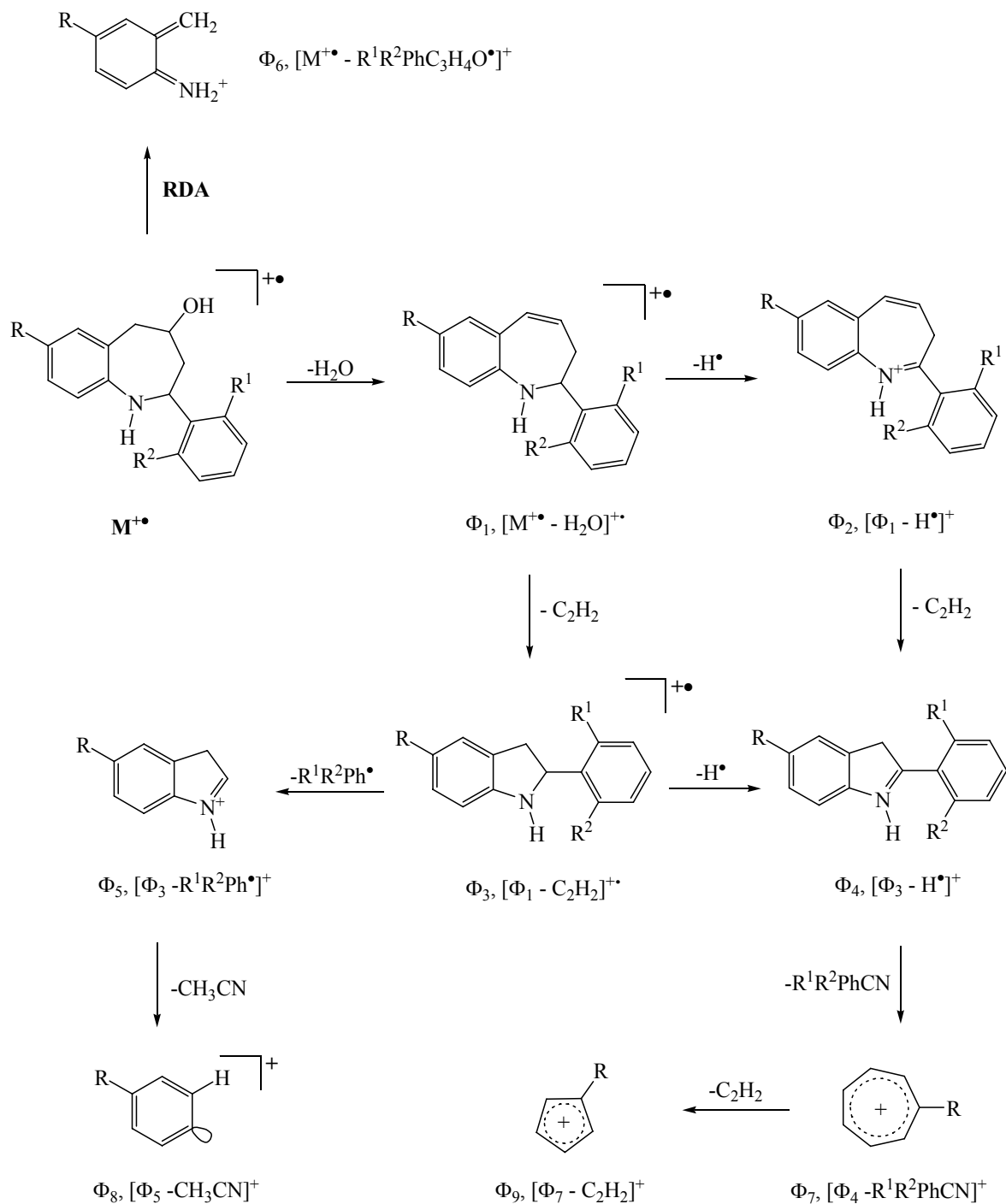
Los espectros de masas (Anexo 3.2) registran los picos de los iones moleculares que corroboran los pesos moleculares de las tetrahydro-1-benzoazepinas esperadas. Para los compuestos **5a-c** y **5f-i**, el pico de base se genera probablemente por la pérdida inicial de una molécula de agua con formación del catión radical dihydrobenzoazepinilio ϕ_1 , el cual al perder una molécula de acetileno se degrada al catión radical indolinilio ϕ_3 ; de este catión radical se genera probablemente el ión pico de base ϕ_5 cuando pierde el radical arilo $\text{R}^1\text{R}^2\text{Ph}$. Para el alcohol **5d**, el ión pico de base ϕ_4 se puede generar cuando el catión radical indolinilio ϕ_3 pierde un átomo de hidrógeno. Finalmente, el ión pico de base para el compuesto **5e** corresponde al mismo ión molecular. En el esquema 18 se presenta el posible patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las tetrahydro-1-benzoazepinas **5a-i**, y en la tabla 4 se reportan los iones más característicos junto con sus intensidades relativas en los espectros de masas.

La apertura del anillo isoxazolidínico con la consiguiente formación del anillo tetrahydroazepínico se corroboró inequívocamente con la información suministrada por los espectros de RMN de alta resolución (Anexo 3.3). Como ejemplo representativo de esta serie de derivados, se analiza el espectro de ^1H , ^1H -COSY del amino-alcohol **5e** (Figura 18) en el cual se observan las correlaciones geminales de los protones $3\text{-H}_{\text{eq}} / 3\text{-H}_{\text{ax}}$ cuyas señales se solapan (multiplete entre 2.21-2.13 ppm, circunferencia), y $5\text{-H}_{\text{eq}} / 5\text{-H}_{\text{ax}}$ (2.96 y 3.43 ppm, respectivamente, línea punteada), así como las correlaciones vecinales entre los protones $4\text{-H}_{\text{ax}} / 3\text{-H}_{\text{ax}}$, $4\text{-H}_{\text{ax}} / 5\text{-H}_{\text{eq}}$, $4\text{-H}_{\text{ax}} / 5\text{-H}_{\text{ax}}$, y 2-H_{ax} (4.31 ppm) / 3-H_{ax} , (líneas rectángulos).

Al analizar los valores de los desplazamientos químicos de los protones alifáticos reportados en la tabla 5, se puede observar que los protones azepínicos sufren un desplazamiento a campo alto si se compara con sus protones similares en los cicloadductos; esta es justamente la consecuencia directa

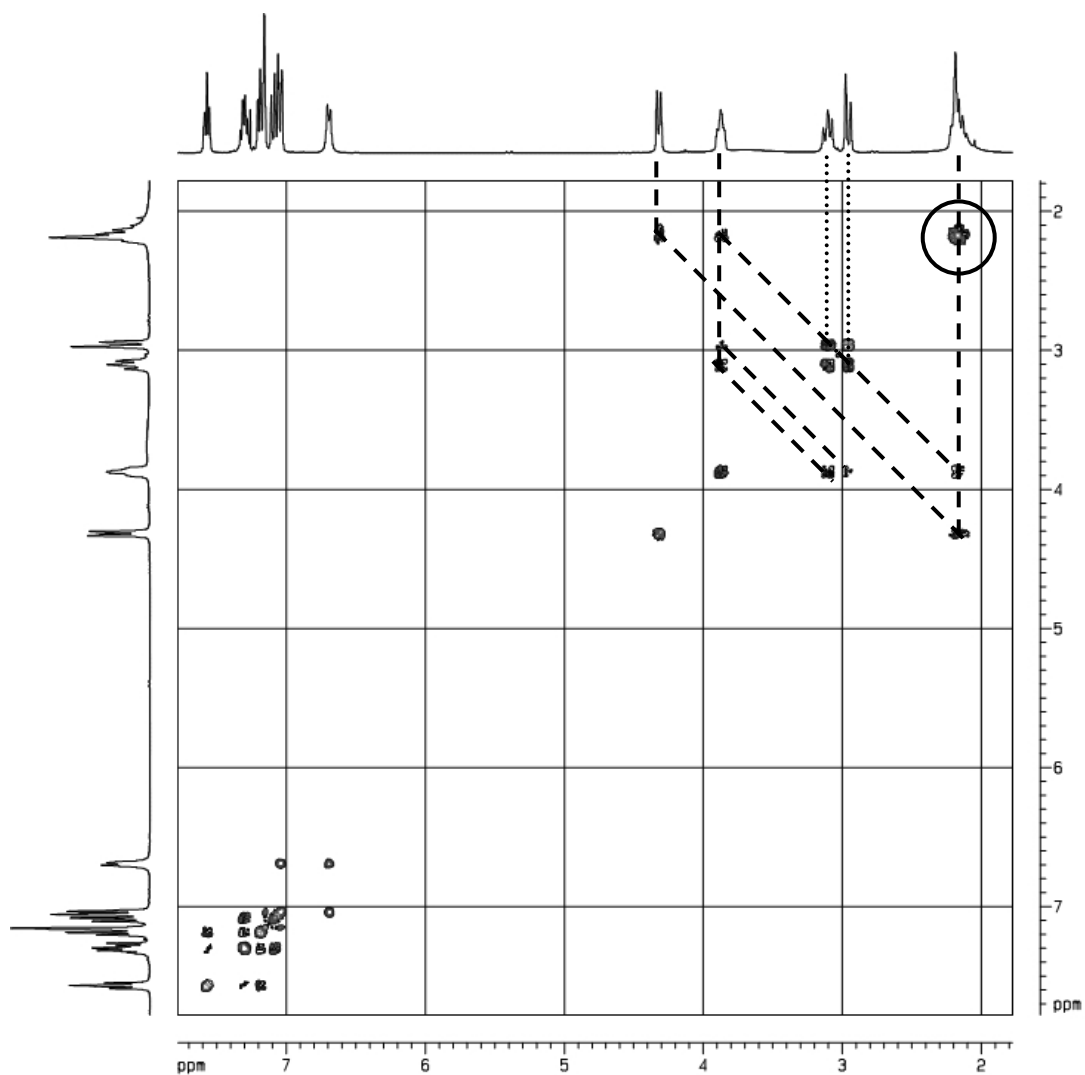
de la liberación de energía torsional (conformacional) cuando se escinde el enlace N-O cabeza de puente de los cicloaductos, lo cual conlleva a que disminuyan las interacciones entre los protones alifáticos y el fragmento arilo.

Esquema 18. Posible patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(*H*)-benzoazepinas 5a-i



Sin embargo, la presencia de los átomos de fluor y/o cloro en las posiciones 2' y 2',6' del anillo de benceno, ejerce también un considerable efecto de desprotección sobre los protones 2-H y 4-H, lo que ocasiona que dichos protones resuenen campo más bajo del que se había observado en espectros de otras moléculas análogas.¹⁰³

Figura 18. Espectro de ^1H - ^1H – COSY del amino-alcohol 5e



Para ilustrar la manera como se determinó la estereoquímica de los nuevos amino-alcoholes, se tomó como ejemplo representativo el espectro de correlación espacial NOESY del amino-alcohol 5e (figura 19), donde se puede observar una pequeña interacción espacial (cross peak) entre los protones 2-H y 4-H (circunferencias), lo cual significa que ambos protones están orientados del mismo lado del anillo, y si tenemos en cuenta los valores de las constantes de acoplamiento que

presentan sus señales, fácilmente se infiere que ambos son protones axiales y, por consiguiente, los sustituyentes 2-Ar y 4-OH ocupan posiciones ecuatoriales. Este análisis permite concluir de manera contundente que la estereoquímica de las nuevas 2-aryl-4-hidroxitetrahydro-1-benzazepinas es exclusivamente *cis*, ratificándose de esta manera que la apertura del cicloaducto es estereoespecífica, y que la estereoquímica del cicloaducto es *exo*. Del experimento NOESY también se puede deducir la conformación más estable que presenta el anillo azepínico. La interacción espacial (cross peak) entre los protones axiales 3-H y 5-H (cuadrados) es un indicio claro de que la conformación preferida es la de silla.

Figura 19. Espectro NOESY de la 7-cloro-*cis*-2-(2'-fluorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1(1H)-benzoazepina **5e**

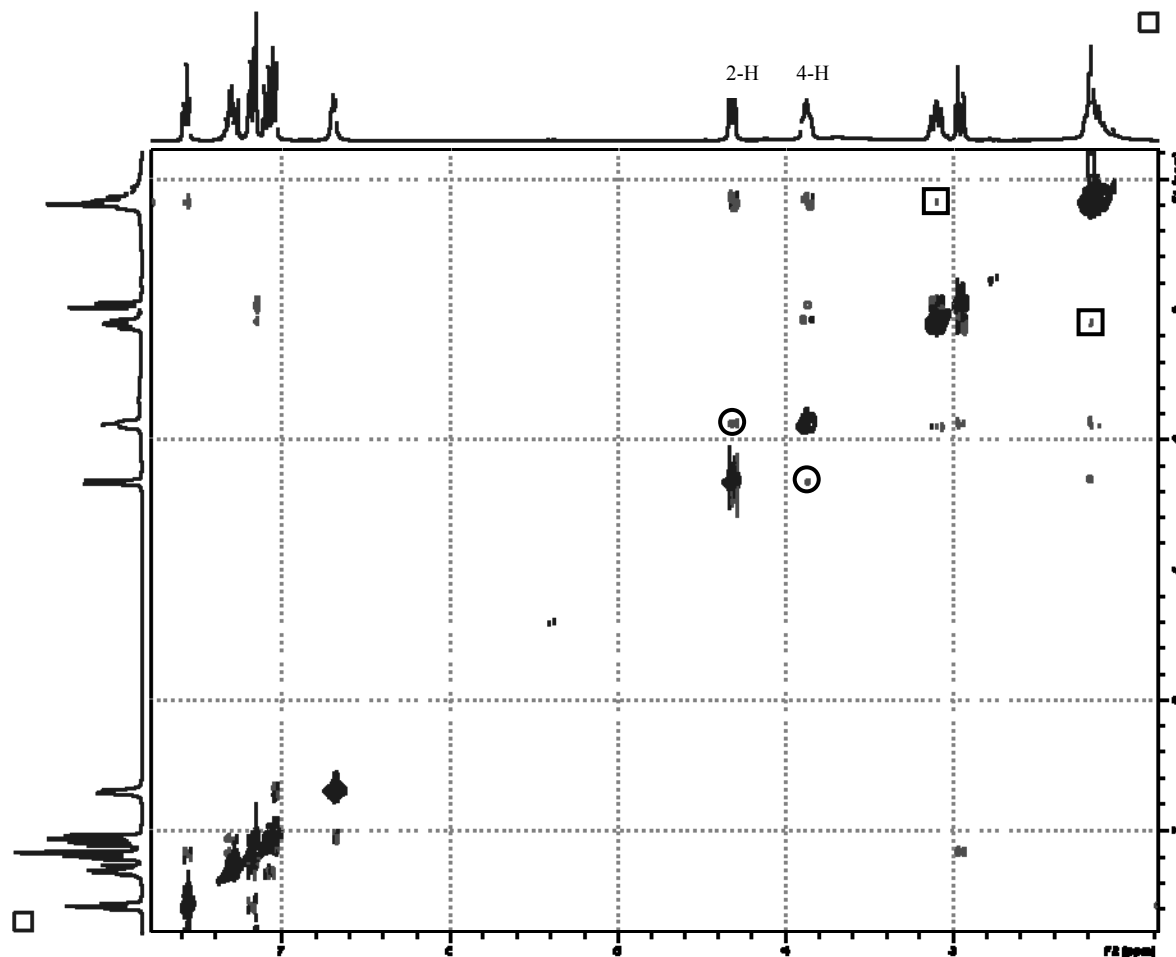
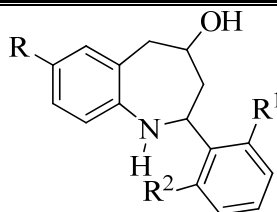


Tabla 4. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(*H*)-benzoazepinas **5a-i**

Iones (I,%)										
No	M ⁺	Φ ₁	Φ ₂	Φ ₃	Φ ₄	Φ ₅	Φ ₆	Φ ₇	Φ ₈	Φ ₉
5a	273 (73)	256 (11)	254 (10)	229 (39)	228 (29)	118 (100)	106 (48)	91 (26)	77 (33)	65 (15)
5b	307 (79)	290 (12)	288 (8)	263 (69)	262 (23)	152 (100)	140 (69)	125 (24)	111 (5)	99 (7)
5c	287 (85)	270 (9)	268 (8)	243 (44)	242 (27)	132 (100)	120 (60)	105 (9)	91 (4)	79 (6)
5d	257 (83)	239 (3)	238 (16)	213 (78)	212 (100)	118 (87)	106 (48)	91 (19)	77 (13)	65 (5)
5e	291 (100)	273 (2)	272 (12)	246 (85)	245 (64)	152 (68)	140 (48)	125 (9)	111 (3)	99 (4)
5f	325 (72)	307 (2)	306 (7)	281 (58)	280 (21)	152 (100)	140 (44)	155 (10)	111 (4)	99 (9)
5g	291 (38)	273 (1)	272 (5)	247 (28)	246 (19)	118 (100)	106 (34)	91 (24)	77 (15)	65 (10)
5h	307 (18)	289 (1)	288 (4)	263 (13)	262 (5)	118 (100)	106 (22)	91 (23)	77 (15)	65 (10)
5i	341 (31)	324 (6)	322 (4)	297 (25)	296 (5)	152 (100)	140 (31)	125 (13)	111 (10)	99 (11)

Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las *cis*-2-aryl-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(*H*)-benzoazepinas **5a-i**.

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS PROTONES (δ , ppm)



No	Protones Aromáticos								Protones Azepínicos						Otros Protone s
	6-H	7-H	8-H	9-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'H	2H	3-H _{eq}	3-H _{ax}	4-H	5-H _{ax}	5-H _{eq}	R/NH
5a	7.20 dd 7.4; 1.1	6.95 t 7.4	7.13 td 7.5; 1.1	6.80 Br. s	7.41 dd 7.8; 1.3	7.26 td 7.4; 1.3	7.33 t 7.6	7.69 dd 7.8; 1.3	4.45 d 11.4	2.26 ddt 12.7; 3.7; 1.9	2.10 ddd 12.7; 11.4; 9.9	3.92 tt 9.9; 2.9	3.15 dd 13.5; 9.9	3.02 dt 13.5; 2.0	-
5b	7.16 d 2.4	-	7.05 dd 8.3; 2.4	6.71 d 8.3	7.41 dd 7.88; 1.3	7.27 dd 7.8; 2.0	7.33 td 7.54; 1.2	7.64 dd 7.7; 1.5	4.39 dd 11.4; 1.6	2.24 ddt 12.7; 3.8; 1.9	2.07 t 11.2	3.89 tdd 10.2; 3.6; 1.0	3.09 dd 13.3; 10.2	2.95 dt 13.6; 2.0	-
5d	7.18 d 7.5	6.93 td 7.4; 1.0	7.12-7.07 m	6.74 d 7.5	7.12-7.07 m	7.31 m	7.21 td 7.6; 1.0	7.61 td 7.6; 1.7	4.36 dd 10.9; 2.5	2.21 ddt 12.7; 4.0; 2.4	2.14 ddd 12.7; 11.5; 10.2	3.89 tdd 9.9; 4.1; 2.5	3.14 dd 13.5; 10.3	3.02 dt 13.5; 2.0	-

Continuación tabla 5

No	Protones Aromáticos								Protones Azeptínicos						Otros Proto nes
	6-H	7-H	8-H	9-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'H	2H	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H	5-H _{ax}	5-H _{eq}	R/NH
<u>5e</u>	7.15 d 2.1	-	7.04 dd 7.0	6.69 d 8.0	7.10 d 9.8	7.31 qd 7.4; 1.6	7.18 t 7.5	7.58 td 7.5; 1.3	4.31 dd 10.7; 2.4	2.62-2.54 m		3.87 tdd 10.5; 2.9; 2.1	3.43 dd 13.6; 10.5	2.96 d 13.6	-
<u>5f</u>	7.15 d 2.1	-	7.03 dd 8.4; 2.1	6.64 d 8.4	7.05 ddd 10.2; 6.8; 2.5	7.26-7.22 m		-	4.65 d 11.68	2.14 ddd 12.7; 11.9; 9.6	2.53 ddt 11.0; 1.0; 0.5	3.94 tdd 8.9; 4.7; 3.9	3.11-3.02 m		-
<u>5g</u>															-
<u>5h</u>	7.16 d 8.04	6.89 td 7.4; 1.0	7.08 td 7.6; 1.4	6.69 d 7.8	7.40 d 7.3	7.18 t 8.0	7.40 d 7.3	-	5.06 dd 11.7; 2.2	2.02 ddd 13.1; 11.7; 2.18	2.77 ddt 13.0; 4.1; 1.2	4.03 tt 8.16; 1.4	3.16 dd 14.0; 2.0	3.12 dt 14.1; 3.3	-
<u>5i</u>	7.13 d 2.2	-	7.02 dd 8.4; 2.2	6.61 d 8.36	7.35 d 8.0	7.17 t 8.0	7.35 d 8.0	-	5.02 dd 11.68; 1.76	2.01 ddd 13.1; 4.4; 1.7	2.74 dt 9.1; 3.7	4.05-3.97 m	3.11 br. d 12.8	3.05 dt 14.2; 8.2	3.61 Br. s

Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(*H*)-benzoazepinas 5a-i.

No	Carbonos Aromáticos												Carbonos Azepínicos				Otros Carbonos
	5 _a -C	6-C	7-C	8-C	9-C	9 _a -C	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C	6'-C	2-C	3-C	4-C	5-C	R
<u>5a</u>	128.24	131.53	122.00	127.54	120.51	149.02	141.9	132.65	129.81	1228.78	127.50	127.14	56.30	46.59	69.96	44.65	-
<u>5b</u>	130.20	131.27	127.0	127.38	121.84	148.0	141.6	132.83	130.02	129.09	127.74	127.24	56.51	46.34	69.77	44.37	-
<u>5d</u>	128.33	131.69	122.23	127.60	120.47	149.14	131.44 d 13.5	159.45 d 245.0	115.83 d 22.2	129.25 d 8.3	124.84 d 3.5	127.39 d 3.9	53.16 d 2.5	47.05	69.99	44.62	-
<u>5e</u>	130.18	131.31	127.07	127.38	121.79	147.81	130.83	159.47 d 245.2	115.93 d 22.0	129.51 d 8.3	124.91 d 3.5	127.36 d 4.4	53.33	46.66	69.68	44.17	-
<u>5f</u>	129.77	126.59	127.33	127.33	121.40	147.73	128.65 d 16.2		115.78 d 23.53	129.76	129.64	134.26 d 7.11	55.33	43.72	70.42	43.41	-
<u>5g</u>																	-
<u>5h</u>	128.85	131.89	121.59	127.55	119.93	148.84	130.00	138.08	129.21	127.28	129.21	138.08	57.23	41.47	70.45	43.46	-
<u>5i</u>	128.94	131.42	126.07	127.32	121.03	147.48	134.60	137.85	130.42	129.34	130.42	137.85	57.05	41.13	70.12	43.02	-

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el presente trabajo de grado ratifican la validez y el carácter general de la ruta sintética propia implementada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica como una valiosa estrategia para la preparación de derivados no descritos de la tetrahidro-1-benzoazepina 2,4-disustituidas.

Se determinó que la 2,6-disustitución del anillo de benceno de los benzaldehídos y de los cloruros de bencilo, afecta negativamente el proceso de aminación reductiva y *N*-bencilación de *orto*-alil-anilinas, ya que los rendimientos de estas reacciones no fueron satisfactorios.

Se estableció que la 2,6-disustitución del anillo de benceno bencílico de las *orto*-alil-*N*-arilmetilanilinas, disminuye la reactividad hacia el proceso de oxidación-cicloaddición intramolecular 1,3-dipolar, lo cual se refleja en tiempos de reacción más prolongados.

La estereoselectividad del proceso de cicloaddición 1,3-dipolar de *orto*-alil-*N*-arilmetilanilinas-*N*-óxido, no se ve afectada con la 2,6-disustitución del anillo de benceno bencílico, formándose en todos los casos el cicloadducto *exo*.

El sistema metanol-nitrometano disminuye el tiempo de reacción en el proceso de oxidación, sin que se generen productos colaterales.

Se encontró que el sistema reductor Zn-ácido acético no es adecuado para llevar a cabo la escisión reductiva del enlace N-O de los cicloadductos 2,6-disustituidos, dado que éstos presentaron cierto grado de descomposición.

El proceso de apertura reductiva del enlace N-O de las 1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas **4g** - **4i**, empleando como sistema reductor Zn-ácido acético-HCl-metanol transcurre satisfactoriamente, ya que los rendimientos y tiempos de reacción superaron las expectativas.

En total se sintetizaron 9 cicloadductos del tipo 2-*exo*-aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina y 9 amino-alcoholes del tipo *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(*H*)-benzoazepina, cuyas características físicas y espectroscópicas se reportan por primera vez.

Se prepararon y enviaron muestras representativas de los 1,4-epoxi-cicloaductos y amino-alcoholes, para ser evaluados como antiparasitarios y ansiolíticos.

RECOMENDACIONES

Explorar nuevas alternativas para llevar a cabo el proceso de amino-reducción entre *orto*-alilanilinas y benzaldehidos 2,6-disustituídos, con el fin de mejorar los rendimientos.

Utilizar el sistema metanol-nitrometano para la oxidación de aminas secundarias, ya que su implementación en este trabajo fue satisfactoria.

Implementar el sistema reductor Zn-ácido acético-HCl-metanol para los procesos reductivos que impliquen escisión de un enlace N-O isoxazolidínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nagarapu, L. and Rao, N. V. *Ind. J. Chem. Sect. B*, **2002**, *41*, 1086.
2. Hoyt, S. B.; London, C.; Gorin, D.; Wyvratt, M.; Fisher, M. H.; Abbadie, C.; Felix, J. P.; Garcia, M. L.; Li, X.; Lyons, K.; McGowan, E.; MacIntyre, E.; Martin, W.; Priest, B. T.; Ritter, A.; Smith, M.; Warren, V.; Williams, B.; Kaczorowski, G. J. and Parsons, W. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 4630.
3. Williams, B. S.; Felix, J. P.; Priest, B. T.; Brochu, R. M.; Dai, K.; Hoyt, S. B.; London, C.; Tang, Y. S.; Duffy, J. L.; Parsons, W. H.; Kaczorowski, G. J. and Garcia, M. L. *Biochemistry*, **2007**, *46*, 14693.
4. 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.
5. Kwo-Chang, U.; Lung-Chun, L.; Wen-Chol, V.; Ming-Cheng, L.; Yen-Bin, L.; Ho-Ming, S.; Po-Yuan, C.; Tsung-Hsien, L.; Wei-Liang, C.; Chau-Chung, W.; Wen-Ter, L. and Chung-Sheng, L. *Blood Pressure*, Supplement **2008**, *17*, 24.
6. Jamerson, K.; Weber, M. A.; Bakris, G. L.; Dahlöf, B.; Pitt, B.; Shi, V.; Hester, A.; Gupte, J.; Gatlin, M. and Velazquez, E. J. *New. Engl. J. Med*, **2008**, *359*, 2417.
7. Scott, L. J. and McCormack, P. L. *Drugs*, **2008**, *68*, 1239.
8. De Gasparo, M.; Webb, R. L.; Cohen, D. S. PCT Int. Appl. WO 96 31,234. *Chem. Abstr.*, **1996**, *125*, 339103r.
9. Floyd, D.; Moquin, R.; Atwal, K.; Ahmed, S.; Spergel, S.; Gougoutas, J. and Malley, M. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5572.
10. De Waterbeemd, H.; Smith, D.; Beaumont, K. and Walker, D. *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 1313.
11. Molina, A. J.; Prieto, J. G.; Merino, G.; Mendoza, G.; Real, R.; Pulido, M. M. and Alvarez, A. I. *Life Sciences*, **2007**, *80*, 397.
12. Dickstein, K.; de Voogd, H. J.; Miric, M. P.; Willenbrock, R.; Mitrovic, V.; Pacher, R.; and Koopman, P. A. *Am. J. Cardiol.*, **2004**, *94*, 237.
13. Sorbera, L.A.; Leeson, P.A.; Castañer, J. *Drugs Fut.*, **2002**, *27*, 27.
14. Kunick, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1991**, *324*, 579.
15. Kunick, C. and Link, A. *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, *32*, 803.
16. Link, A.; Kunick, C. and Zaharevitz, D. *Pharmazie*, **1999**, *54*, 163.

17. Link, A. and Kunick, C. *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1299.
18. Kohfeld, S.; Jones, P. G.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Kubbutat, H. G. and Kunick, C. *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 1317.
19. Schultz, Ch.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Sausville, E. A.; Meijer, L. and Kunick, C. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 2909.
20. Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Leost, M.; Senderowicz, A. M.; Lahusen, T. and Kunick, C. *CancerRes.*, **1999**, *59*, 2566.
21. Sielecki, T. M.; Boylan, J. F.; Benfield, P. and Trainor, G. L. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 1.
22. Kunick, C.; Schultz, Ch.; 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.
23. Lahusen, T.; De Siervi, A.; Kunick, C. and Senderowicz A. M. *Molecular Carcinogenesis*, **2003**, *36*, 183.
24. Baudoin, O.; Cesario, M.; Guénard, D. And Guéritte, F. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1199.
25. Wieking, K.; Knockaert, M.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Meijer, L. and Kunick, C. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2002**, *7*, 311.
26. Knockaert, M.; Wieking, K.; Schmitt, S.; Leost, M.; Grant, K.; Mottram, J. C.; Kunick, C. and Meijer, L. *J. Biol. Chem.*, **2002**, *277*, 25493.
27. Grant, K. M.; Dunion, M. H.; Yardley, V.; Skaltsounis, A.; Marko, D.; Eisenbrand, G.; Croft, S. L.; Meijer, L. and Mottram J. C. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **2004**, *48*, 3033.
28. Reichwald, C.; Shimony, O.; Dunkel, U.; Sacerdoti-Sierra, N.; Jaffe, C. L.; and Kunick, C. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 659.
29. Kunick, C.; Lauenroth, K.; Wieking, K.; Xie, X.; Schultz, C.; Gussio, R.; Zaharevitz, D.; Leost, M.; Meijer, L.; Weber, A.; Jorgensen, F. S. and Lemcke, T. *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 22.
30. Meijer, L.; Flajolet, M. and Greengard, P. *Trends Pharmacol. Sci.*, **2004**, *25*, 471.
31. Doble, B. W. and Woodgett, J. R. *Journal of Cell Science*, **2003**, *116*, 1175.
32. Stukenbrock, H.; Mussmann, R.; Geese, M.; Ferandin, Y.; Lozach, O.; Lemcke, T.; Kegel, S.; Lomow, A.; Burk, U.; Dohrmann, C.; Meijer, L.; Austen, M. and Kunick, C. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 2196.

33. Greenwald, R. B.; Zhao, H.; Xia, J.; Wu, D.; Nervi, S.; Stinson, S. F.; Majerova, E.; Bramhall, C. and Zaharevitz, D. W. *Bioconjugate Chem.*, **2004**, *15*, 1076.
34. Xie, X.; Lemcke, T.; Gussio, R.; Zaharevitz, D. W.; Leost, M.; Meijer, L. and Kunick, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 655.
35. Dobrov, A.; Arion, V. B.; Kandler, N.; Ginzinger, W.; Jakupec, M. A.; Rufinska, A.; Keyserlingk, N.; Galanski, M.; Kowol, C. and Keppler, B. K. *Inorg. Chem.*, **2006**, *45*, 1945.
36. Schmidt, W. F.; Zorbas-Seifried, S.; John, R. O.; Arion, V. B.; Jakupec, M. A.; Roller, A.; Galanski, M.; Chiorescu, I.; Zorbas, H. and Keppler, B. K. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 3645.
37. Schmidt, W. F.; John, R. O.; Mühlgassner, G.; Heffeter, P.; Jakupec, M. A.; Galanski, M.; Berger, W.; Arion, V. B. and Keppler, B. K. *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 6343.
38. Prüş, C. and Kunick, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 1850.
39. Schoen, W. R.; Pisano, J. M.; Prendergast, K.; Wyvratt, Jr., M. J.; Fisher, M. H.; Cheng, K.; Chan, W. W.-S.; Butler, B.; Smith, R. G. and Ball, R. G. *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 897.
40. DeVita, R. J. and Wyvratt, M. J. *Drugs Fut.*, **1996**, *21*, 273.
41. DeVita, R. J.; Bochis, R.; Frontier, A.; Kotliar, A.; Fisher, M.; Shoen, W.; Wyvratt, M.; Cheng, K.; Chan, W.; Butler, B.; Jacks, T.; Hickey, G.; Schleim, K.; Leung, K.; Chen, Z.; Lee Chiu, S.; Feeney, W.; Cunningham, D. and Smith, R. *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1716.
42. Smith, R. G.; Cheng, K.; Schoen, W. R.; Pong, Sh.-Sh.; Hickey, G.; Jacks, T.; Butler, B.; Chan, W. W.-S.; Chaung, L.-Y.P.; Juduth, F.; Taylor, J.; Wyvratt, M. J. and Fisher, M. *Science*, **1993**, *260*, 1640.
43. Ankersen, M. *Progr. Med. Chem.*, **2002**, *39*, 173.
44. Holst, B.; Brandt, E.; Bach, A.; Heding, A. and Schwartz, T. W. *Molecular Endocrinology*, **2005**, *19*, 2400.
45. Severinsen, R.; Lau, J. F.; Bondensgaard, K.; Hansen, B. S. ; Begtrup M. and Ankersen M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 317.
46. DeVita, R. J.; Frontier, A. L. ; Schoen, W. R.; Wyvratt, M. J.; Fisher, M. H.; Cheng, K.; Chan, W. W.-S.; Butler, B. S. and Smith, R. G. *Helv. Chim. Acta*, **1997**, *80*, 1244.
47. Ikemoto, T.; Ito, T.; Nishiguchi, A. and Tomimatsu, K. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9335.
48. Seto, M.; Miyamoto, N.; Aikawa, K.; Aramaki, Y.; Kanzaki, N.; Iizawa, Y.; Baba, M. and Shiraishi, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 363.
49. Ikemoto, T.; Ito, T.; Nishiguchi, A.; Miura, S. and Tomimatsu, K. *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, *9*, 168.
50. Seto, M.; Aikawa, K.; Miyamoto, N.; Aramaki, Y.; Kanzaki, N.; Takashima, K.; Kuze, Y.; Iizawa, Y.; Baba, M. and Shiraishi, M. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 2037.

51. Yepes Pérez, A. F. Estudio del potencial sintético de las β -alil- α -naftilamina *N*-sustituidas y las *N*-(2-alilbencilsustituido)anilinas en la construcción de los sistemas heterocíclicos de la nafto[1,2-*b*]azepina y la dibenzo[*b,e*]azepina. Bucaramanga, **2007**. Tesis de maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
52. Marini, L.; Fontenla, J.A.; Palma, A.; Gómez, S. L. and Yépez, F., *Method. Find. Exp. Clin.*, **2008**, 30(2), 155.
53. 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**.
54. Leal, S.; Escobar, P.; Gómez, S. L. and Palma, A. 4th World Congress on Leishmaniasis, Lucknow, India, **2009**.
55. Palma, A.; Yépes, A.; Leal, S.; Coronado, C. and Escobar, P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 2360.
56. Garofalo, A.; Ragno, G.; Campiani, G.; Brizzi, A.; Nacci, V. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 9351.
57. Cossy, J.; Poitevin, C. and Gomez, D. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4554.
58. Ishikawa, T.; Manabe, S.; Aikawa, T.; Kudo, T. and Saito, S. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2361.
59. Lewin, A. H.; Szewczyk, J.; Wilson, J. W. and Carrol, F. I. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 7144.
60. Lakatos, S. A.; Luzikov, Y. and Preobrazhenskaya, M. N. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 8241.
61. Boeglin, D.; Bonnet, D. and Hibert, M. *J. Comb. Chem.*, **2007**, 9, 487.
62. Avila-Zárraga, J. G.; Lujan-Montelongo, A.; Covarrubias-Zúñiga, A. and Romero-Ortega, M. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 7987.
63. Joucla, L.; Putey, A. and Joseph, B. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 8177.
64. Cropper, E. L.; White, A.; Ford, A. and Hii, K. K. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1732.
65. Gauffre, J. -C.; Grignon-Dubois, M.; Rezzonico, B. and Léger, J. -M. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 4696.
66. Sariöz, Ö. and Abdullah M. I. *Russ. J. Org. Chem.*, **2006**, 42, 879.
67. Armesto, D.; Caballero, O.; Ortiz, M. J.; Agarrabeitia, A. R.; Martin-Fontecha, M. and Torres, M. R. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 6661.
68. Cheng, Y.; Yang, H. and Meth-Cohn O. *Chem. Commun.*, **2003**, 90.
69. 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.
70. Zhang, P. and Bierer, D. *J. Nat. Prod.*, **2000**, 63, 643.
71. Wipf, P.; Kim, Y. and Goldstein, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 1106.

72. Yet, L. *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 2963.
73. Dyker, G. and Markwitz, H. *Synthesis*, **1998**, *12*, 1750.
74. El Ali, B.; Okuro, K.; Vasapollo, G. and Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4264.
75. Qadir, M.; Priestley, R. E.; Rising, T. W. D. F.; Gelbrich, Th.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Sheldrake, P. W.; Whittall, N. and Hii K. K. *Tetrahedron*, **2003**, *44*, 3675.
76. Keenan, R. M.; Callahan, J. F.; Samanen, J. M.; Bondinell, W. E.; Calvo, R. R.; Chen, L.; DeBrosse, C.; Eggleston, D. S. and Haltiwanger, R. C. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 545.
77. Kohara, T.; Tanaka, H.; Kimura, K.; Fujimoto, T.; Yamamoto, I. and Arita, M. *Synthesis*, **2002**, 355.
78. Yang, B. and Buchwald, S. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 35.
79. Wolfe, J.; Rennels, R. and Buchwald, S. *Tetrahedron*, **1996**, *51*, 7525.
80. Fujita, K.; Yamamoto, K. and Yamaguchi, R. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2691.
81. Omar-Amrani, R.; Thomas, A.; Brenner, E.; Schneider, R. and Fort, Y. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2311.
82. Fujita, K.; Takahashi, Y.; Owaki, M.; Yamamoto, K. and Yamaguchi, R. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2785.
83. Park, Y. S.; Yum, E. K.; Basu, A. and Beak, P. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2667.
84. Wirt, U.; Fröhlich R. and Wünsch, B. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2199.
85. Yamamoto, H.; Pandey, G.; Asai, Y.; Nakano, M.; Kinoshita, A.; Namba, K.; Imagawa, H. and Nishizawa, M. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4029.
86. Yang, M. G.; Shi, J.; Modi, D. P.; Wells, J.; Cochran, B. M.; Wolf, M. A.; Thompson, L. A.; Ramanjulu, M. M.; Roach, A. H.; Zaczek, R.; Robertson, D. W.; Wexler, R. R. and Olson, R. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 3910.
87. Boto, A.; Hernández, D. Hernández, R. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 5287.
88. Jean-Gérard, L.; Pauvert, M.; Collet, S.; Guingant, A. and Evain, M. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 11250.
89. Yadav, J. S.; Subba, B. V.; Gupta, M. K.; Prabhakar, A. and Jagadeesh, B. *Chem. Commun.*, **2004**, 2124.
90. 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.
91. Sawa, Y.; Kato, T.; Masuda, T.; Hori, M. and Fujimura, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1975**, *23*, 1917.
92. Loev, B.; Greenwald, R. B.; Goodman, M. M. and Zirkle, C. L. *J. Med. Chem.*, **1971**, *14*, 849.

93. Kukla, M. J. *J. Heterocycl. Chem.*, **1977**, *14*, 933.
94. Hino, K.; Nagai, Y.; Uno, H.; Masuda, Y.; Oka, M. and Karasawa, T. *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 107.
95. Hino, K.; Nagai, Y. and Uno, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, *36*, 2386.
96. Ren, H.; Zanger, M. and McKee, J. R. *Synth. Commun.*, **2006**, *36*, 355.
97. Guzikowski, A.; Hawkinson, J.; Weber, E. and Keana, J. F. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, *5*, 2747.
98. Guzikowski, A.; Whittemore, E.; Woodward, R.; Weber, E. and Keana, J. *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 2424.
99. Guzikowski, A.; Cai, S.; Espitia, S.; Hawkinson, J.; Huettner, J.; Nogales, D.; Tran, M.; Woodward, R.; Weber, E. and Keana, J. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 4643.
100. Valderrama, J. A.; Pessoa-Mahana, H. and Tapia, R. *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 629.
101. Di Santo, R.; Costi, R.; Massa, S. and Artico, M. *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 1839.
102. Pessoa-Mahana, H. and Valderrama, J. A. *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 3481.
103. Gómez Ayala, S. L. Las *orto*-alilánilinas *N*-bencilosustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas. Bucaramanga, **2006**. Tesis de maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
104. Blanco Jaimes, M. C. Síntesis estereoselectiva de *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)-tetrahydro-1-benzoazepinas, empleando una ruta convergente para acceder a sus precursores clave, las *orto*-alilánilinas *N*-tenil sustituidas. Bucaramanga, **2007**. Tesis de pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
105. Raysth Martínez, W. Preparación de *orto*-alilánilinas y su uso racional en la síntesis estereoselectiva de dos nuevas series de *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-furyl)tetrahydro-1-benzoazepinas. Bucaramanga, **2007**. Tesis de pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
106. Acosta Quintero, L. Uso racional de los productos de *N*-alquencilación de anilinas en la síntesis estereoselectiva de nuevas series de 1,4-epoxi-2-vinil(isopropenil,estiril)- y *cis*-4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)-tetrahydro-1-

- benzoazepinas. Bucaramanga, **2008**. Tesis de pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuelas de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
- 107.** Samuelson, G. *Drugs of Natural Origins*, Swedish Pharmaceutical : Stockholm, **1992**, 214.
 - 108.** Sharp, D. B. In herbicides: Chemistry, Degradation and Mode of Action 1988, Chapter 7, 335.
 - 109.** Rylabder, P.N. *Hydrogenation Methods*; Academic : New York, **1985**.
 - 110.** Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2897.
 - 111.** Borch, R. F.; Bernstein, M. D. and Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 3996.
 - 112.** Hutchins, R. O.; Markowitz, M. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3571.
 - 113.** Abdel-Magaid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A. ; Sarah, R. D. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3849.
 - 114.** Perissamy, M.; Devasagayaraj, A.; Satyanarayana, N.; Narayana, C. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 565.
 - 115.** Verado, G. ; Giumanini, A. G. ; Strazzolini, P. ; Poiana, M. *Synthesis*, **1993**, 121.
 - 116.** Yoon, N. M. ; Kim, E.G. ; Son, H. S. ; Choi, J. *Synth. Commun.*, **1993**, *23*, 1595.
 - 117.** Miccovic, I. V. ; Ivanovic, M. D. ; Piatak, D. M. ; Bojic, V. D., *Synthesis* **1991**, 1043.
 - 118.** Cho, B. T. ; Kang, S. K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5725.
 - 119.** LeBel, N.; Post, M. and Whang, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3759.
 - 120.** Pearson, W. H. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, Wiley, New York, **2002**.
 - 121.** Fukui, K., *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 57.
 - 122.** Murahashi, S.; Mitsui, H. ; Shiota, T. ; Tsuda, T. and Watanabe, S. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1736.
 - 123.** Gothelf, K. V. and Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 863.
 - 124.** Jones, A. D. ; Knight, D. W. and Thornton, S. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 3337.
 - 125.** Stappers, F. ; Broeckx, R. ; Leurs, S. ; Van den Bergh, L. ; Agten, J. ; Lambrechts, A. ; Van den Heuvel, D. and De Smaele, D. *Org. Process Res. Dev.*, **2002**, *6*, 911.
 - 126.** Aggarwal, V. K. ; Roseblade, S. and Alexander, R. *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 684.
 - 127.** Mobinikhaledi, A. ; Foroughifar, N. and Kalate, Z. *Turk. J. Chem.*, **2005**, *29*, 147.
 - 128.** Cardona F. and Goti, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7832.
 - 129.** Bokach, N. A. and Kukushkin, V. Y. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.*, **2006**, *55*, 1869.

130. Merino, P. ; Tejero, T. ; Chiacchio, U. ; Romeo, G. and Rescifina, A. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 1448.
131. Yadav, J. S. ; Reddy, B. V. ; Sreedhar, P. ; Murty, Ch. V. ; Mahesh, G. ; Kondaji, G. and Nagaiah, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 270, 160.
132. Nair, V. and Suja, T. D. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 12247.
133. Chakraborty, C. ; Vyavahare, V. P. and Dhavale, D. D. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 11984.
134. Pellissier, H. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 3235.
135. Domingo, L. R. ; Benchouk, W. and Mekelleche, S. M. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 4464.
136. Yong, S. R. ; Ung, A. T. ; Pyne, S. G. ; Skeleton, B. W. and White, A. H. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 5579.
137. Kolarovic, A. ; Fisera, L. ; Toma, S. ; Prónayová, N. and Koós M. *Polish J. Chem.*, **2007**, 81, 1963.
138. Andrade, M. M. ; Barros, M. T. ; Pinto, R. C. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 10521.
139. Nguyen, T. B. ; Martel, A. ; Dhal, R. and Dujardin, G. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 2621.
140. Jiao, P. ; Nakashima, D. and Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 2411.
141. Liautard, V. ; Desvergnés, V. and Martin, O. R. *Tetrahedron : Asymmetry*, **2008**, 19, 1999.
142. Stathakis, C. I. and Gallos, J. K. *Tetrahedron lett.*, **2008**, 49, 6804.
143. Stephens, B. E. and Liu, F. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 254.
144. Adams, J. P. and Box, D. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 749.
145. Somasundaran, N. and Srinivasan, C. *Tetrahedron lett.*, **1998**, 39, 3547.
146. Colacino, E. ; Nun, P. ; Colacino, F. M. ; Martinez, J. and Lamaty F. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 5569.
147. Frederickson, M. *Tetrahedron*, **1997**, 23, 403.
148. Hashiguchi, S.; Kawada, A. and Natsugari, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 2435.
149. Knapp, S. *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 1859.
150. Marcus, J. ; Brussee, J. and Gen, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 2513.
151. Bruche, L. ; Arnone, A. ; Bravo, P. ; Panzeri, W. ; Pesenti, C. and Viani, F. *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 1665.
152. Cicchi, S. ; Goti, A. ; Brandi, A. ; Guarna, A. and De Sarlo, F. *Tetrahedron lett.*, **1990**, 31, 3351.
153. Morita, N. ; Fukui, K. ; Irikuchi, J. ; Sato, H. ; Takano, Y. ; Okamoto, I. ; Ishibashi, H. and Tamura, O. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 7164.
154. Revuelta, J. ; Cicchi, S. and Brandi A. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 8375.

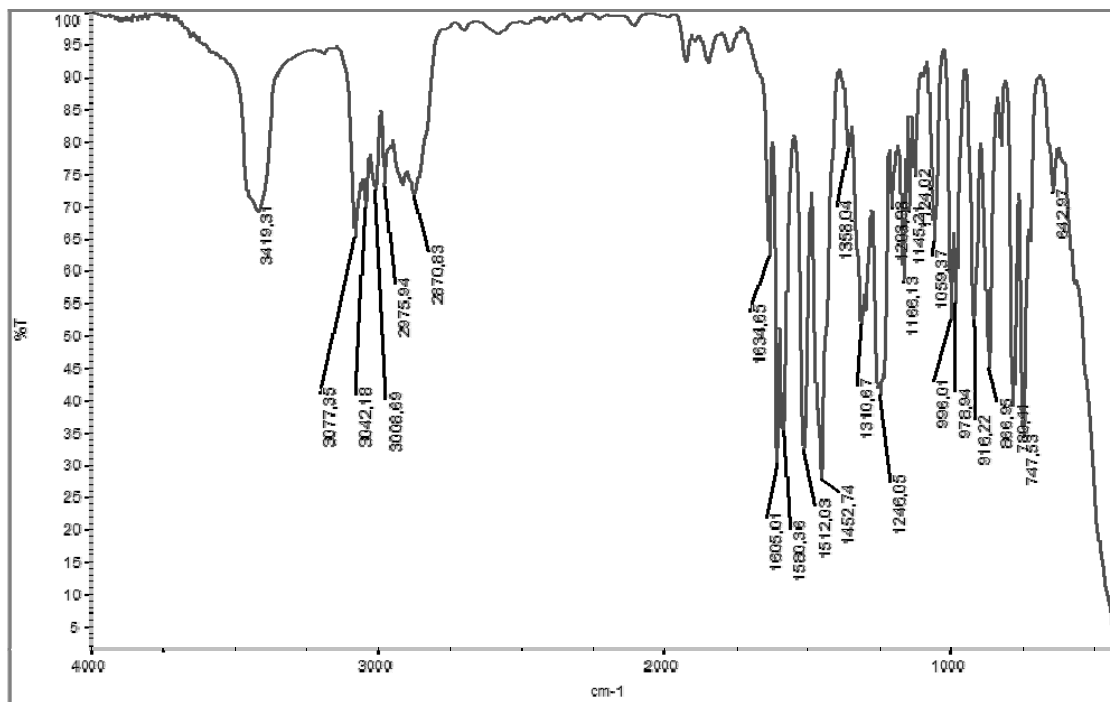
- 155.** Gómez, S. L. ; Stashenko, E. ; Palma, A. ; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. M., *Synlett*, **2006**, *14*, 2275.

ANEXOS

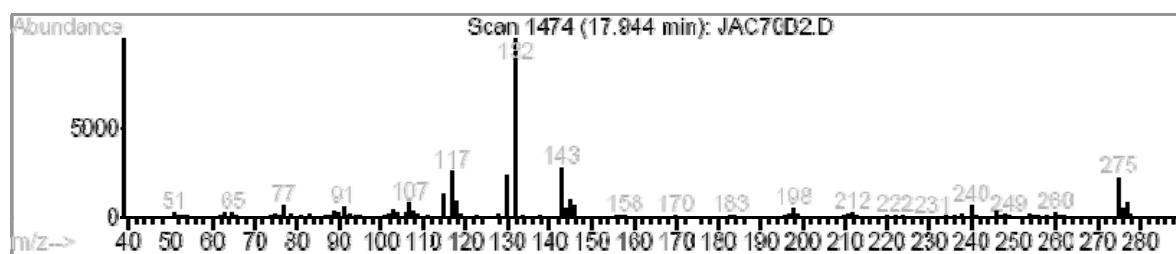
**ESPECTROS DE IR, CG-EM, RMN ^1H ^{13}C DE LOS COMPUESTOS OBTENIDOS
EN EL PRESENTE TRABAJO DE GRADO**

ANEXOS 1. ESPECTROS DE IR, EM Y RMN DE LA *orto*-ALIL-*N*-BENCILANILINA **3g**

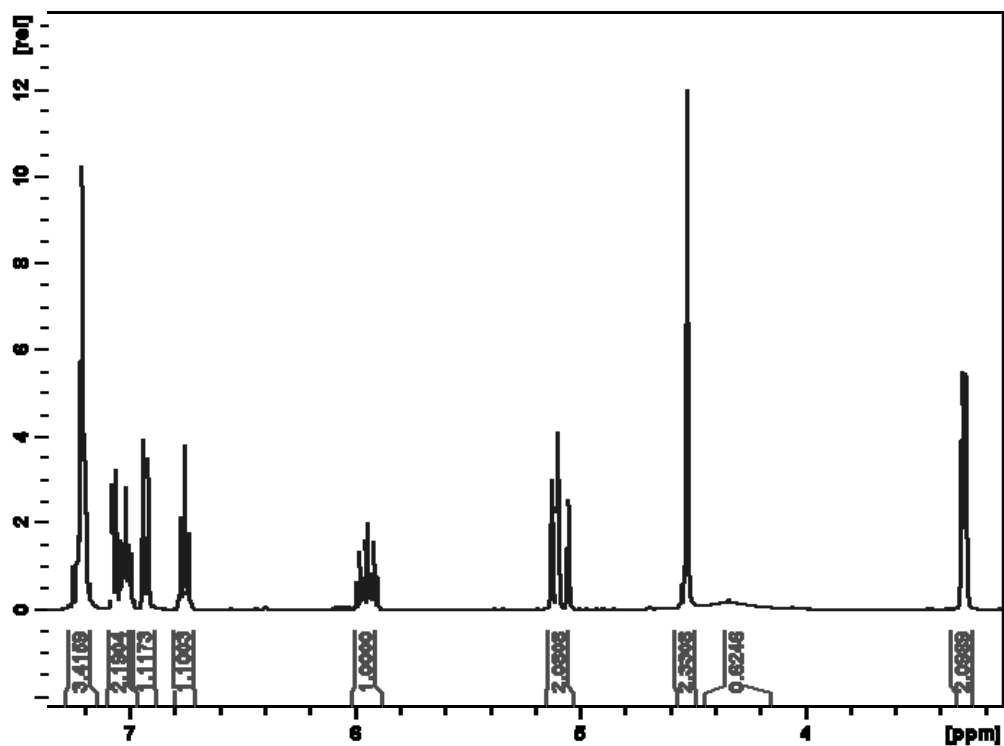
Anexo 1.1 Espectro de IR



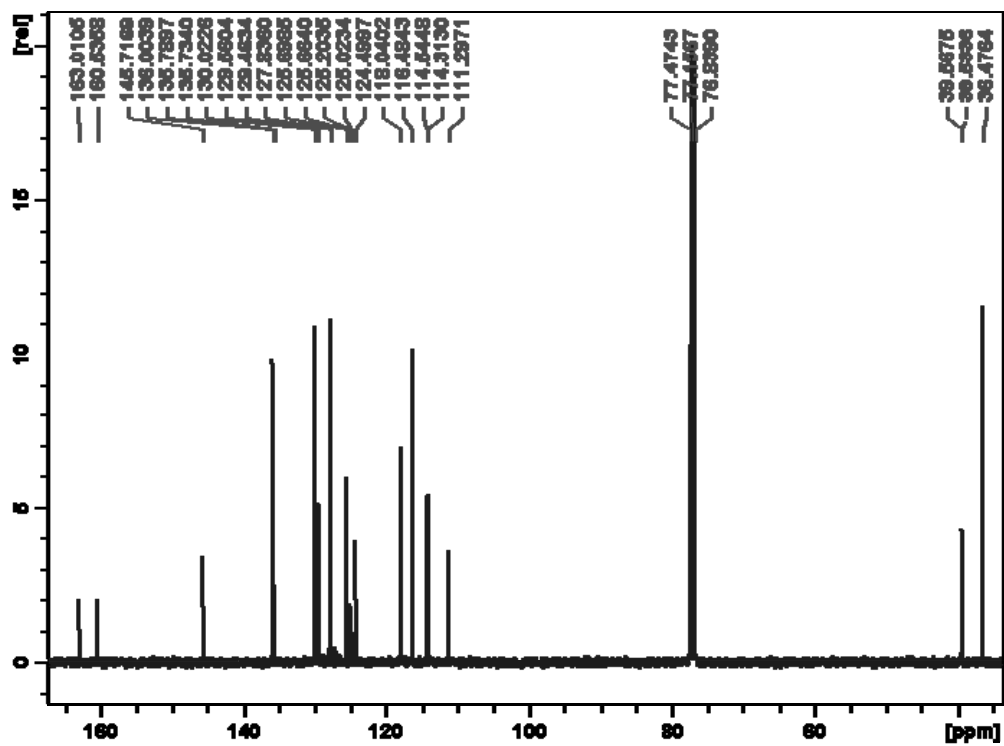
Anexo 1.2 Espectro de EM



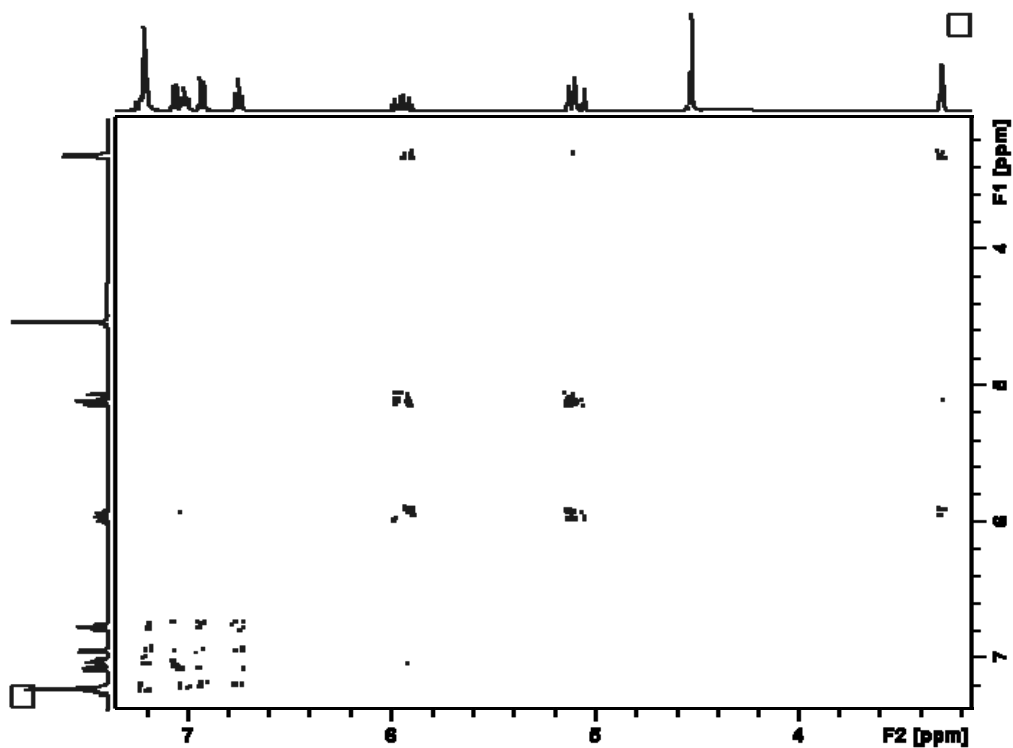
Anexo 1.3 Espectro de RMN ^1H



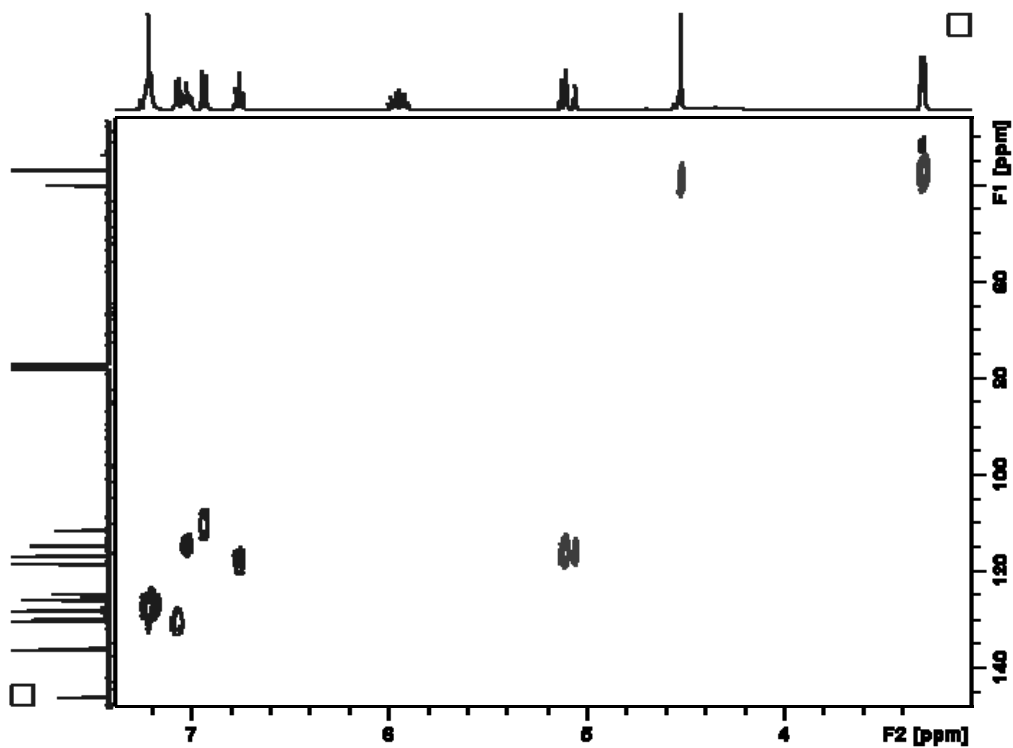
Anexo 1.4 Espectro de RMN ^{13}C



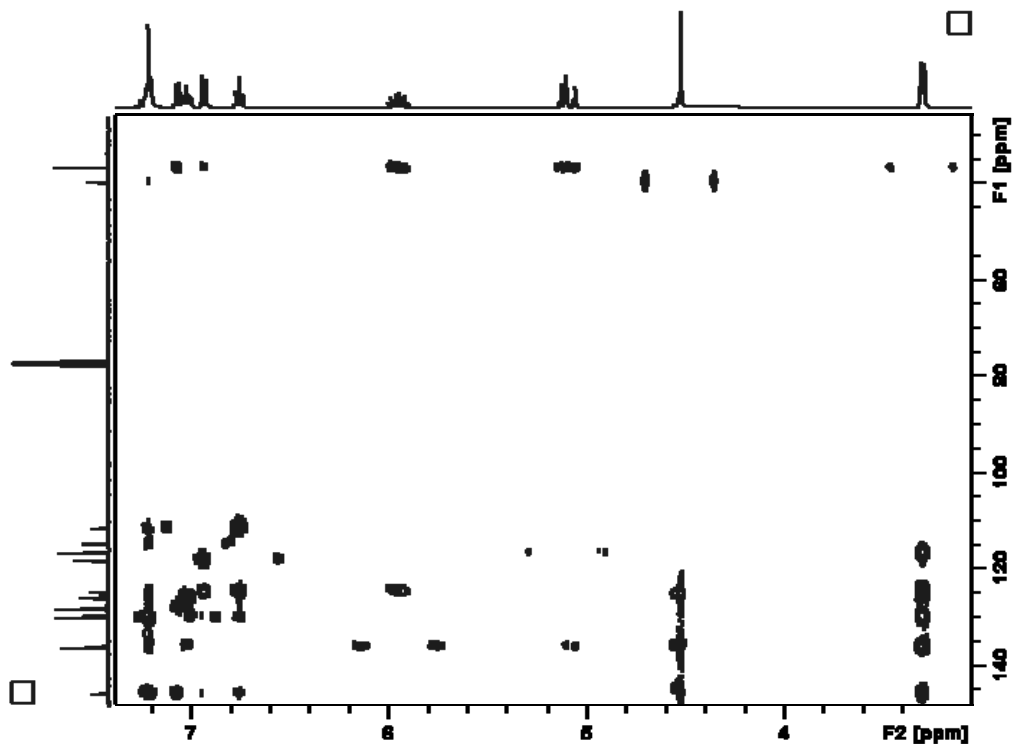
Anexo 1.5 Espectro de ^1H - ^1H -COSY



Anexo 1.6 Espectro de HSQC

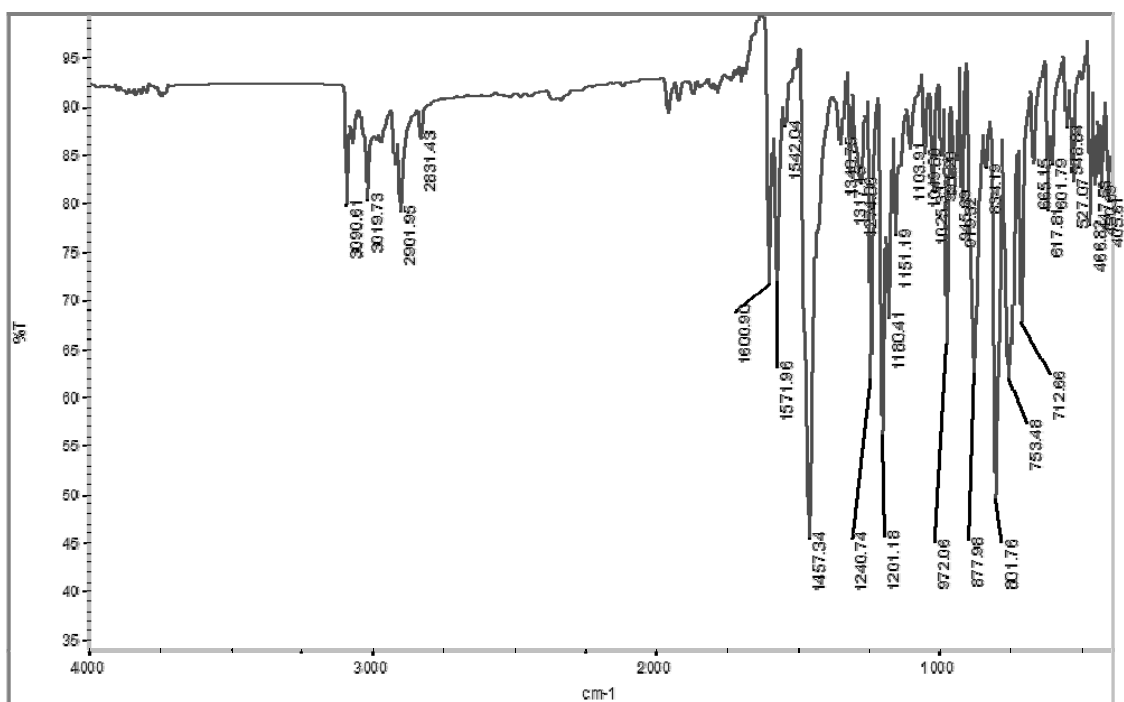


Anexo 1.7 Espectro de HMBC

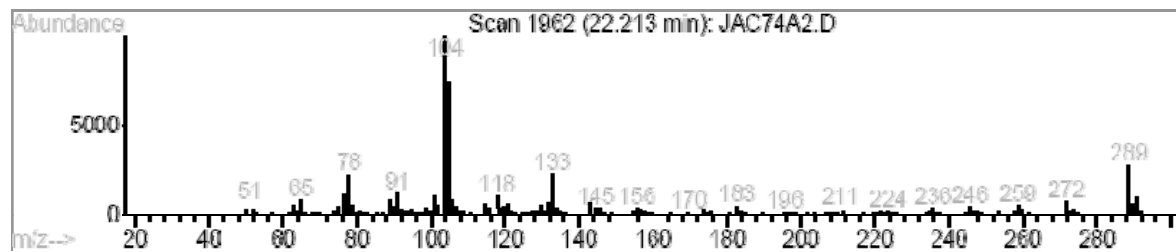


ANEXOS 2. ESPECTROS DE IR, EM Y RMN DEL CICLOADUCTO 4g

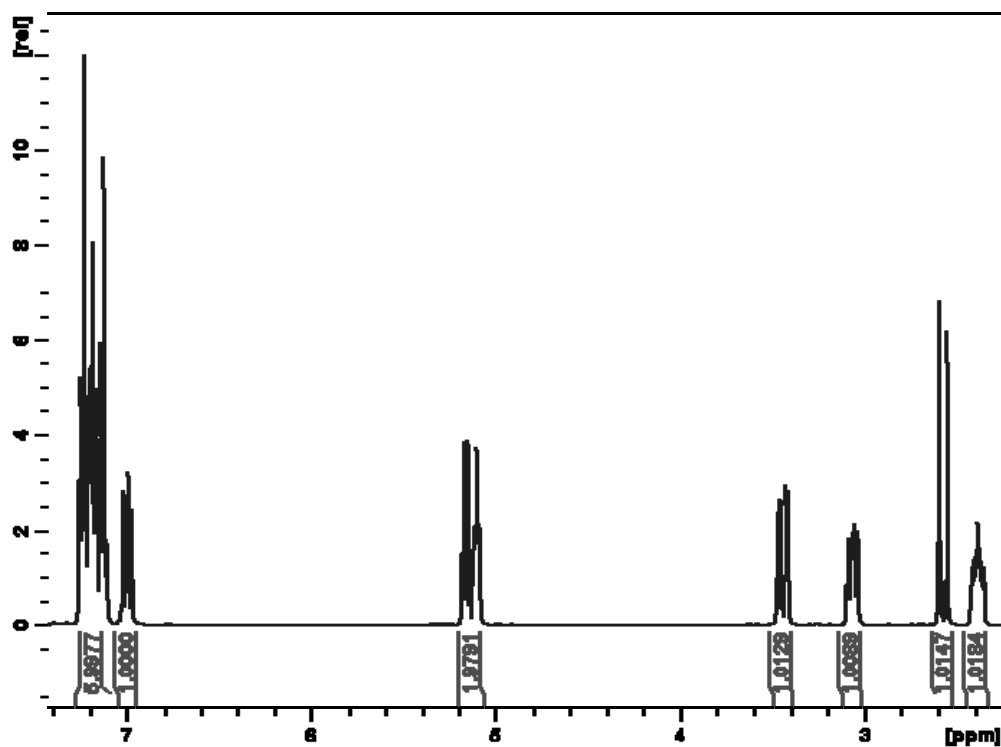
Anexo 2.1 Espectro de IR



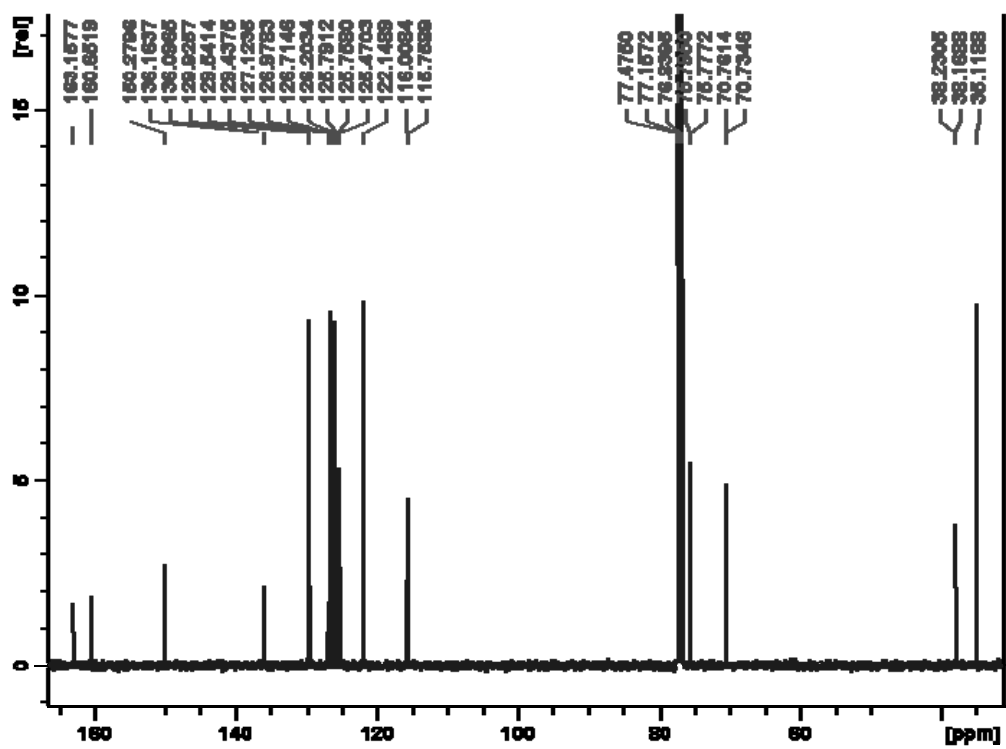
Anexo 2.2 Espectro de EM



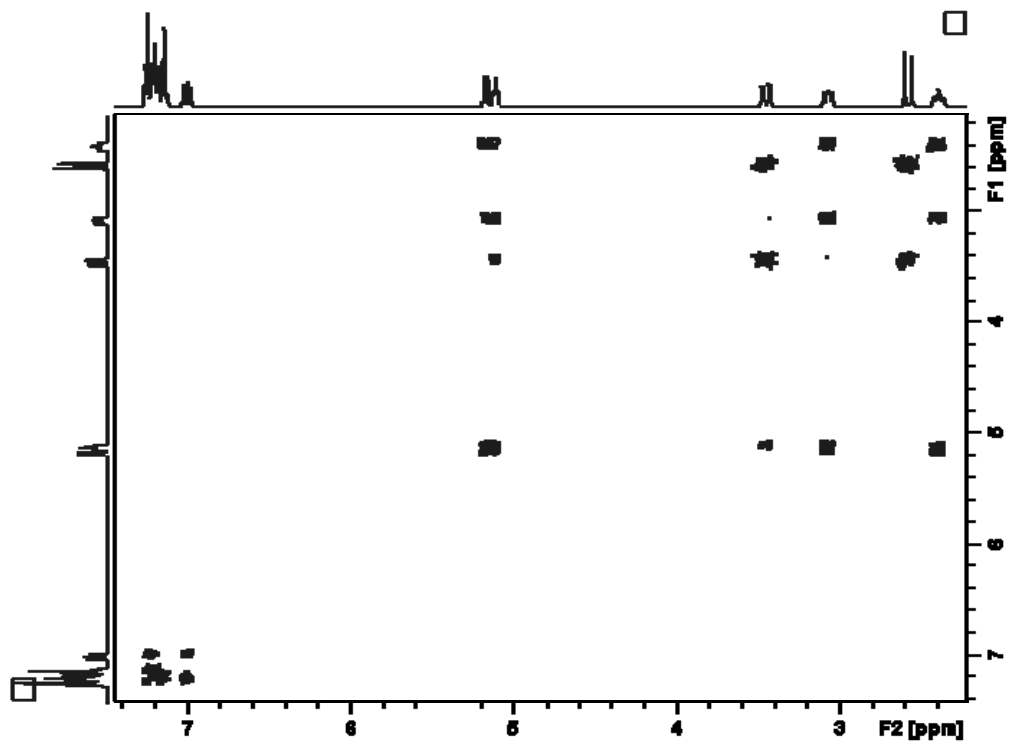
Anexo 2.3 Espectro de RMN ¹H



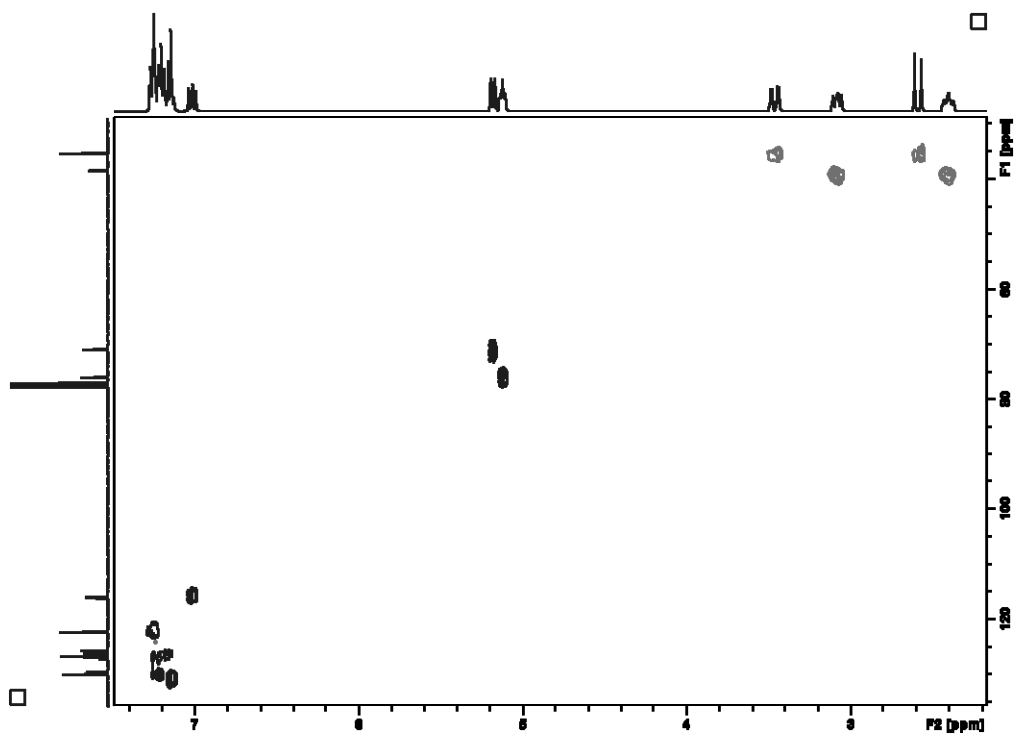
Anexo 2.4 Espectro RMN ^{13}C



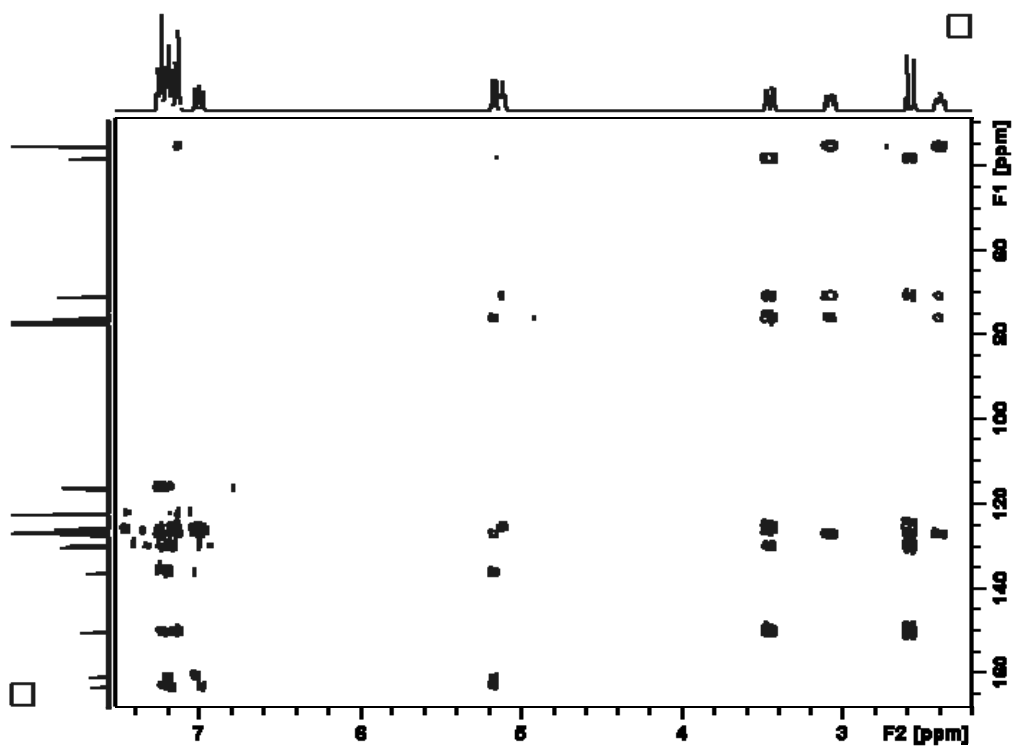
Anexo 2.5 Espectro de ^1H - ^1H -COSY



Anexo 2.6 Espectro de HSQC

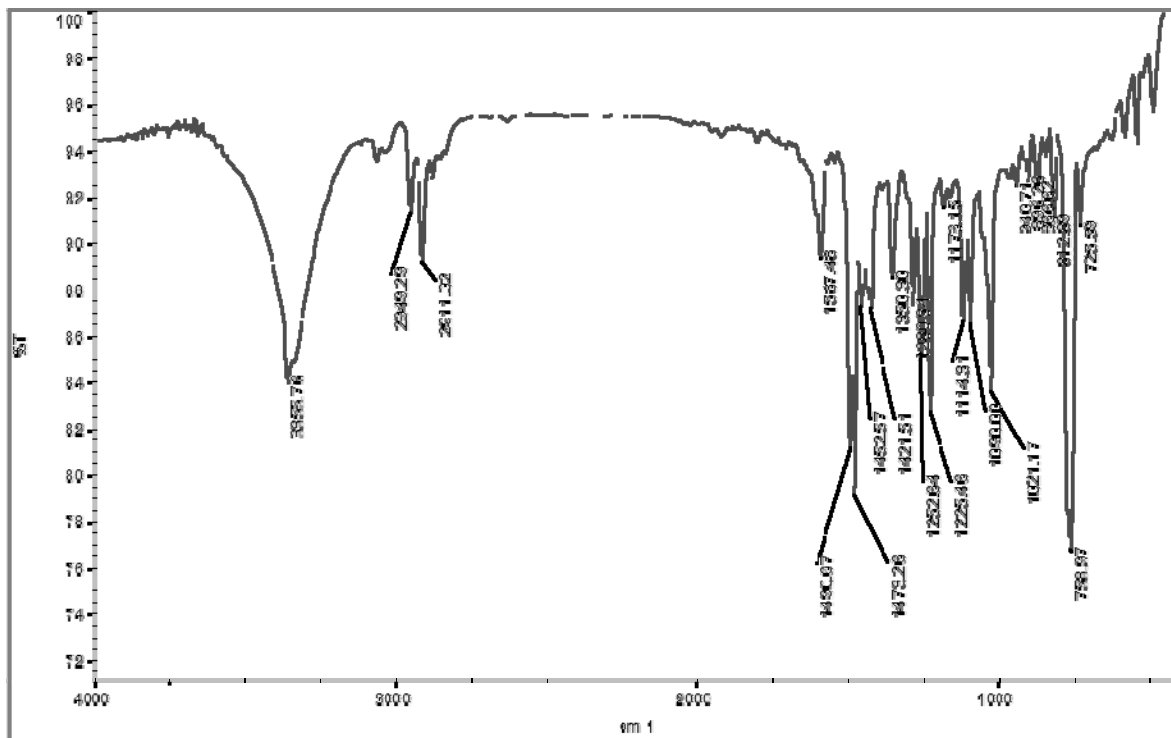


Anexo 2.7 Espectro de HMBC

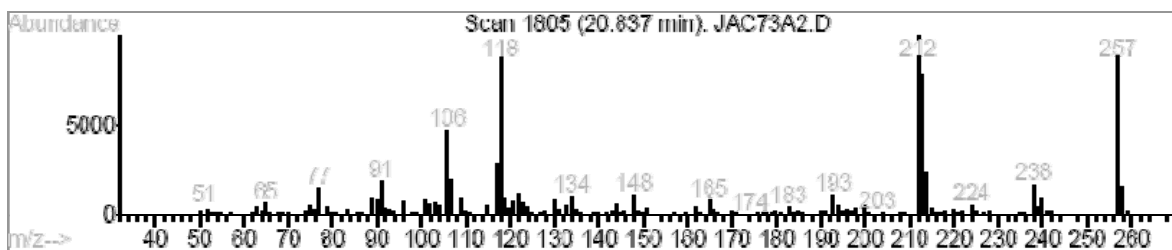


ANEXOS 3. ESPECTROS DE IR, EM Y RMN DE LA TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA 5d

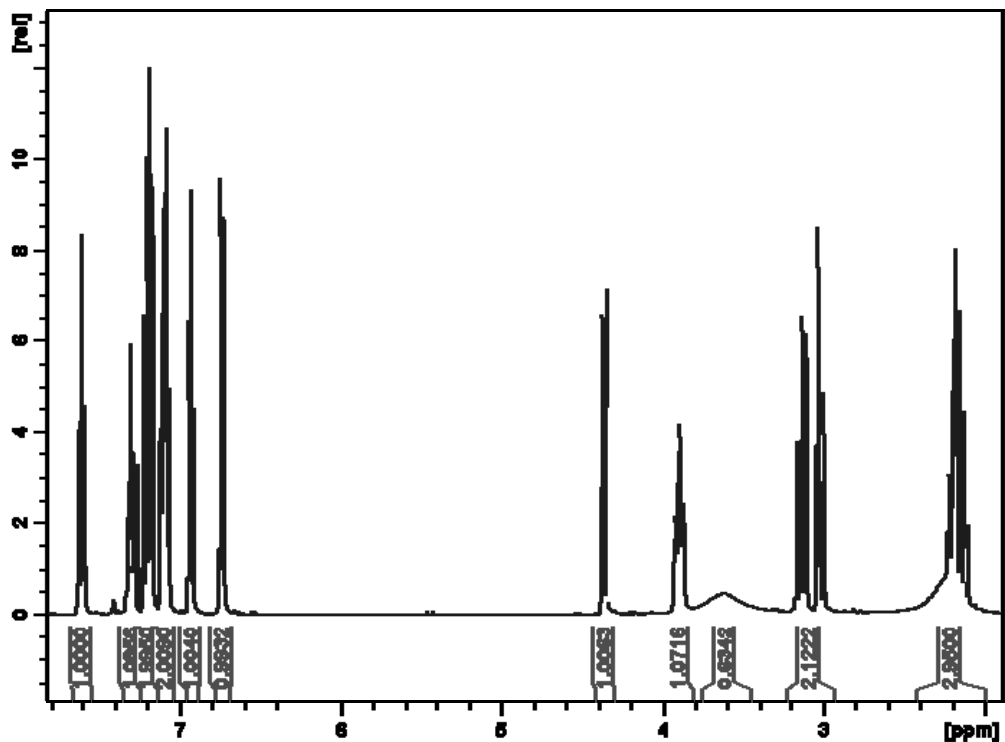
Anexo 3.1 Espectro de IR



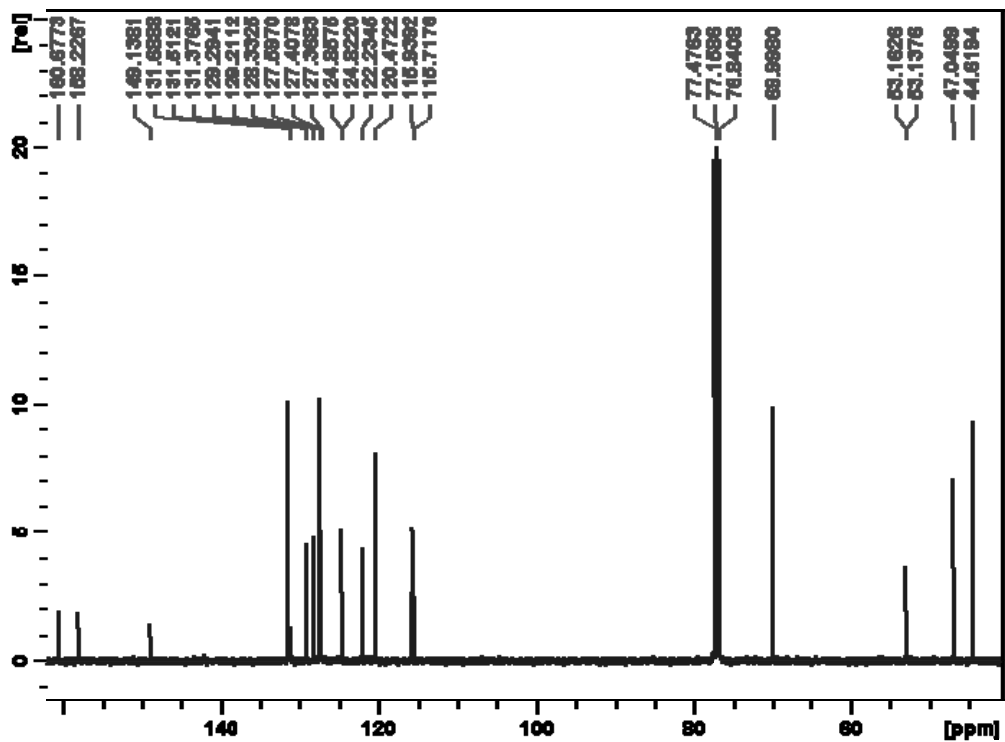
Anexo 3.2 Espectro de EM



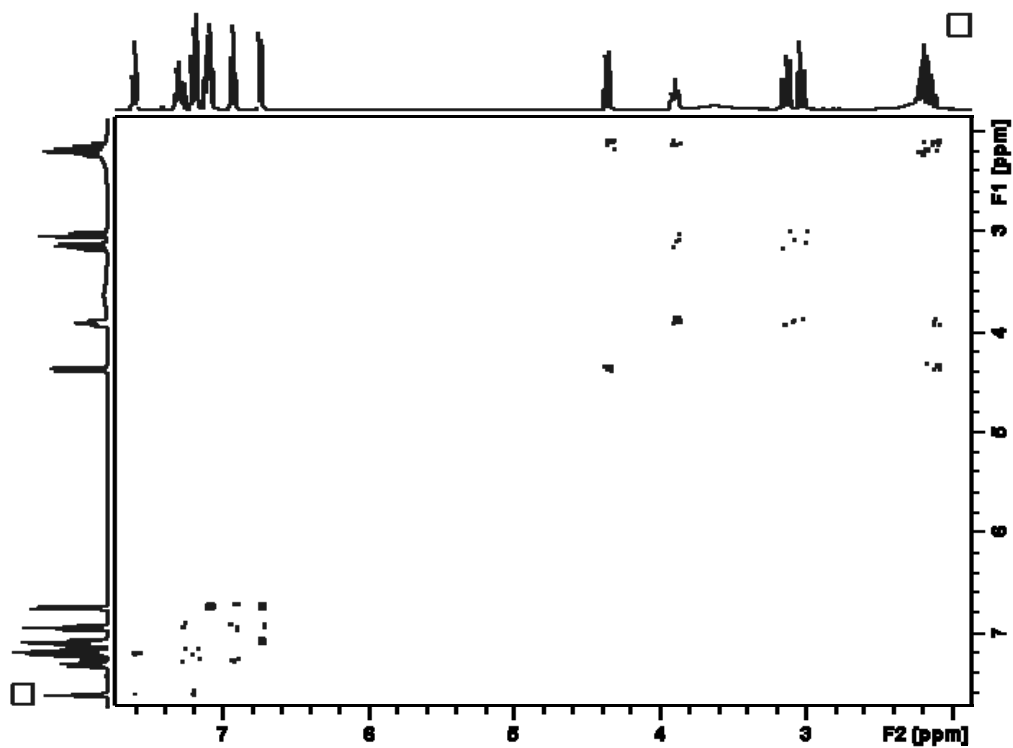
Anexo 3.3 Espectro de RMN ^1H



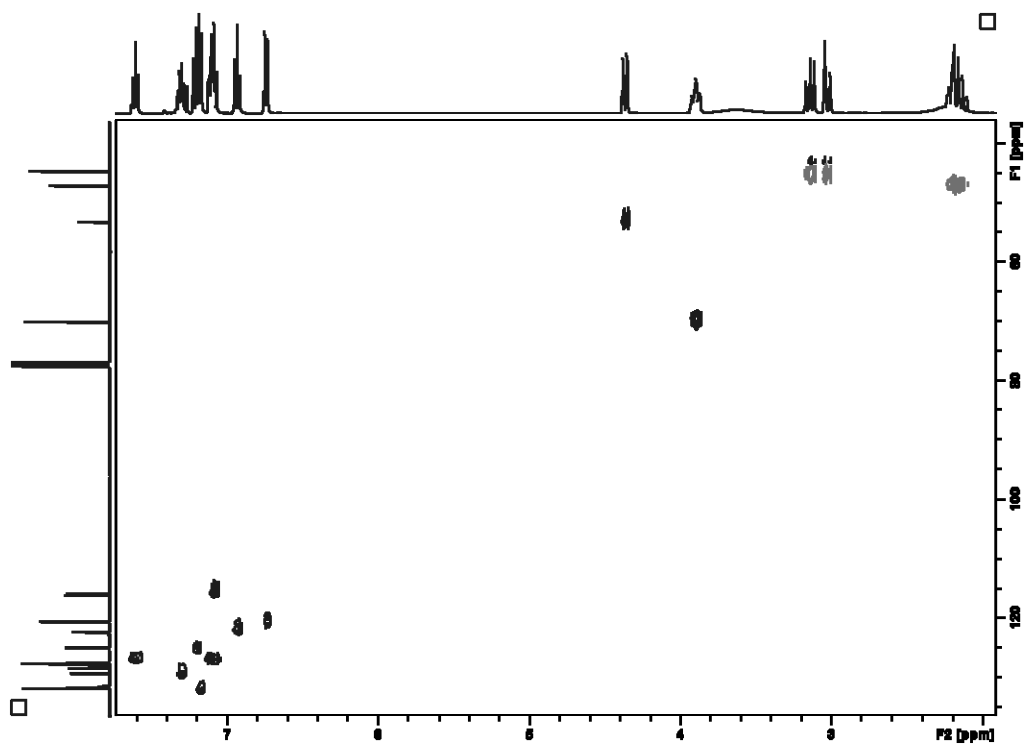
Anexo 3.4 Espectro de RMN ^{13}C



Anexo 3.5 Espectro de ^1H - ^1H -COSY



Anexo 3.6 Espectro de HSQC



Anexo 3.7 Espectro de HMBC

