

**SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE *cis*-4-HIDROXI-2-(2-TIENIL)-
TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS, EMPLEANDO UNA RUTA
CONVERGENTE PARA ACCEDER A SUS PRECURSORES CLAVE, LAS
orto-ALILANILINAS N-TENIL SUSTITUIDAS**

MARIA CAMILA BLANCO JAIMES

**LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA
ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA, 2007**

**SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE *cis*-4-HIDROXI-2-(2-TIENIL)-
TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS, EMPLEANDO UNA RUTA
CONVERGENTE PARA ACCEDER A SUS PRECURSORES CLAVE, LAS
orto-ALILANILINAS N-TENIL SUSTITUIDAS**

MARIA CAMILA BLANCO JAIMES

Trabajo para optar al título de Químico

Director

Dr. Alirio Palma Rodríguez, Ph.D

**LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA
ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA, 2007**

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

A mi papá Nelson Antonio por estar siempre a mi lado brindandome su apoyo, motivación, confianza y amor incondicional a lo largo de toda mi vida.

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

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

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

El Profesor Alirio Palma Rodríguez, por creer en mí, por su confianza, su apoyo, su motivación, por transmitirme el amor y dedicación hacia la química orgánica, por todas las cosas que me ha enseñado, por todo el tiempo invertido en mí y por su invaluable contribución en mi formación no solo profesional sino también personal.

Los profesores Hernando Moncaleano y Rodrigo Abonía, por su colaboración como evaluadores del presente trabajo.

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

El profesor Alí Bahsas de la Universidad de los Andes de Mérida, por la toma de los espectros de RMN y por su valiosa colaboración.

Mis compañeros del Laboratorio de Síntesis Orgánica, Eder, Walter, Julian, Nelson, Sandra, Lina y muy especialmente a Felipe, por su amistad, su compañía, sus ocurrencias y su confianza, por ser no solo mis compañeros de trabajo, por ser mis amigos.

Pollito y Ciro por su gran ayuda, no solo con las animaciones de la presentación, sino también por tantas veces que he recurrido a ellos y a pesar de sus propias ocupaciones, me han colaborado de la mejor manera.

Nata, Toto y Germán por su compañía y amistad incondicional a lo largo de toda la carrera, por escucharme, entenderme y ser más que mis amigos, mis confidentes.

ABREVIATURAS

AVP	Arginina vasopresina
CCF	Cromatografía en capa fina
CDK	Kinasas dependientes de ciclinas
DMF	Dimetilformamida
EPS	Síndrome extrapiramidal
eV	Electronvoltio
g	Gramos
g/mol	Gramos por mol
GC-MS	Cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas
GH	Hormona de crecimiento
Hz	Hertz
H _{ax}	Hidrógeno axial
H _{eq}	Hidrógeno ecuatorial
H _{pseudoeq}	Hidrógeno pseudoecuatorial
HIV	Virus de inmunodeficiencia humana
¹ H, ¹ H-COSY	Correlation Spectroscopy
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
M ⁺	Ion molecular
m/z	Relación masa sobre carga
min	Minutos
mL	Mililitro

NMDA	Receptor <i>N</i> -metil-D-aspartato
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
OMS	Organización mundial de la salud
P.f	Punto de fusión
PPA	Ácido polifosfórico
RCM	Fusión anular por metátesis
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protones
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RSV	Virus sincitial respiratorio
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirido
SNC	Sistema nervioso central
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano

TABLA DE CONTENIDO

	Pag.
INTRODUCCIÓN	1
1. ESTADO DEL ARTE. FUNDAMENTO TEORICO	4
1.1. ASPECTOS BIOLÓGICOS	4
1.1.1 Actividad biológica de las tetrahydro-1-benzoazepinas	4
1.1.2 Actividad biológica de algunos compuestos que contienen en su estructura un anillo de tiofeno	14
1.2. METODOS SINTETICOS PARA LA CONSTRUCCION DEL ANILLO 1-BENZOAZEPINICO	16
1.2.1 Generación de un nuevo enlace C-C	17
1.2.2 Generación de un nuevo enlace C-N	22
1.2.3 Expansión de carbociclos de seis miembros por rearrreglos moleculares	25
1.3. CICLOADICION 1,3-DIPOLAR	27
1.3.1 Aspectos teóricos	27
1.3.2 Ejemplos que ilustran la versatilidad de la cicloadición 1,3-dipolar	29
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
3. OBJETIVOS	36
3.1. OBJETIVO GENERAL	36
3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	36
4. PARTE EXPERIMENTAL	38
4.1. Preparación de las <i>N</i> -alilanilinas 1a-d	39
4.2. Transposición amino-Claisen de las <i>N</i> -alilanilinas 1a-d	41
4.3. Amino-reducción indirecta de las <i>orto</i> -alilanilinas 3a-c con el 2-tiofencarboxaldehído y/o 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído	42
4.4. Oxidación de las 2-alil- <i>N</i> -tenilanilinas 4a-f . Preparación de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahydro-1-benzoazepinas 5a-f .	45

4.5.	Apertura reductiva de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas 5a-f . Obtención de las <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas 6a-f	48
4.6.	Condensación de la 6-alil-3-cloro-2-metilnilina 3d con el 2-tiofencarboxaldehído, 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído, benzaldehído y α -naftilcarboxaldehído	50
4.7.	Análisis de los productos de la reacción de ciclocondensación de las iminas 7a-d con el ácido mercaptoacético. Obtención de los 1,1- <i>bis</i> -aril-1-(2-tienil; 5-bromo-2-tienil; fenil; α -naftil)metanos 8a-d .	52
5.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	54
5.1.	Síntesis de las <i>N</i> -alilnilinas 1a-d	56
5.2.	Transposición amino-Claisen de las <i>N</i> -alilnilinas 1a-d . Obtención de las <i>orto</i> -alilnilinas 3a-d	62
5.3.	Amino-reducción indirecta de las <i>orto</i> -alilnilinas 3a-c con el 2-tiofencarboxaldehído y/o 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído	73
5.4.	Oxidación/cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las 2-alil- <i>N</i> -tenil-anilinas 4a-f . Obtención de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas 5a-f	84
5.5.	Apertura reductiva de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas 5a-f . Obtención de las <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas 6a-f	96
5.6.	Reacción de ciclocondensación de las 6-alil-3-cloro-2-metilnilinas <i>N</i> -metilensustituidas 7a-d con el ácido mercaptoacético. Obtención de los 1,1- <i>bis</i> -aril-1-(2-tienil; 5-bromo-2-tienil; fenil; α -naftil)metanos 8a-d	109
	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	120
	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	122
	ANEXOS	131

LISTA DE FIGURAS

	Pag.
Figura 1. Tetrahidro-1-benzoazepinas que actúan como potentes antagonistas de los receptores V_2 y V_{1a} de la AVP	5
Figura 2. Benzoazepinas tricíclicas que actúan como antagonistas de los receptores de la AVP	6
Figura 3. Antagonista no péptido YLM218 selectivo del receptor V_{1a} de la AVP	7
Figura 4. Agonistas no péptidos del receptor V_2 de la AVP	7
Figura 5. Estructura del agente YM-53403 inhibidor del RSV	8
Figura 6. 1-Benzoazepin-2-onas 3-amidosustituidas que estimulan la liberación de la GH	9
Figura 7. Tetrahidro-1-benzoazepinas con actividad anticancerígena	10
Figura 8. Benazepril, Diltiazem y uno de sus análogos 1-benzoazepínicos	11
Figura 9. 1-Benzoazepinas como antagonistas del receptor CCR5 (agentes anti-HIV-1)	11
Figura 10. Clozapina y 1-benzoazepinas con propiedades antipsicóticas	12
Figura 11. Tetrahidro-1-benzoazepin-2-ona que inhibe la enzima dihidrofolato-reductasa del <i>Trypanosoma cruzi</i>	13
Figura 12. Análogos del mianserin con actividad antidepresiva	13
Figura 13. 1-Benzoazepinas con actividad antiplaquetaria, antiinflamatoria, antimalárica y antagonista del receptor NMDA	14
Figura 14. Compuestos tieno-fusionados con actividad biológica	15
Figura 15. Fármacos que contienen en sus estructuras fragmentos N-tenil o N-tienil	15
Figura 16. Compuestos heterocíclicos tienil sustituidos farmacológicamente activos	16

Figura 17. Algunos compuestos sintetizados con intermediación de la cicloadición intramolecular 3+2-dipolar nitrona-alqueno	31
Figura 18. Estructura de las <i>N</i> -alilanilinas 1a-d y los correspondientes productos <i>N,N</i> -dialilados 2a-d	39
Figura 19. Estructura de las <i>orto</i> -alilanilinas 3a-d	41
Figura 20. Estructura de las 2-alil- <i>N</i> -tenilanilinas 4a-f	42
Figura 21. Estructura de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzazepinas 5a-f	45
Figura 22. Estructura de las <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzazepinas 6a-f	48
Figura 23. Estructura de las 6-alil-3-cloro-2-metilanilinas <i>N</i> -metilén sustituidas 7a-d	50
Figura 24. Estructura de los 1,1- <i>bis</i> -aril-1-fenil (α -naftil, 2-tienil) metanos 8a-d	52
Figura 25. Espectro de RMN ^1H de la 4-cloro- <i>N</i> -alilanilina 1a	60
Figura 26. Espectro de RMN ^1H de la <i>orto</i> -alilanilina 3a	69
Figura 27. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la <i>orto</i> -alilanilina 3a	70
Figura 28. Estructura del producto de isomerización de las <i>orto</i> -alilanilinas	72
Figura 29. Espectro de RMN ^1H de la 4-cloro-2-alil- <i>N</i> -tenilanilina 4a	79
Figura 30. Expansión de la zona aromática (7.30-6.60 ppm) del espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 4-cloro-2-alil- <i>N</i> -tenilanilina 4a	80
Figura 31. Espectro de RMN ^1H de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzazepina 5a	90
Figura 32. Expansión de la región 5.00-2.50 ppm del espectro de $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzazepina 5a	91

Figura 33. Estructuras de los estereoisómeros exo y endo de los cicloaductos 5a-f	92
Figura 34. Espectro NOESY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 5a	93
Figura 35. Espectro de RMN ¹ H de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 6a	103
Figura 36. Expansión de la región 4.60-2.00 ppm del espectro ¹ H- ¹ H-COSY de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepina 6a	103
Figura 37. Estructuras de los isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i> de las 4-hidroxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepinas 6a-f	105
Figura 38. Espectro NOESY de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepinas 6a	106
Figura 39. Efecto de apantallamiento de los grupos alilo y metilo sobre el enlace C=N de los isómeros <i>cis</i> (<i>Z</i>) y <i>trans</i> (<i>E</i>) de la imina 7a	111
Figura 40. Espectro de RMN ¹ H del 1,1- <i>bis</i> -aril-2-tienilmetano 8a	116
Figura 41. Expansión de la región aromática (7.20-6.20 ppm) del espectro ¹ H, ¹ H-COSY del 1,1- <i>bis</i> -aril-2-tienilmetano 8a	117

LISTA DE ESQUEMAS

	Pag.
Esquema 1. Análisis retrosintético simplificado para la construcción del anillo 1-benzoazepínico mediante la generación de un nuevo enlace C-C	17
Esquema 2. Ejemplos de síntesis de 1-benzoazepinas empleando la reacción de Heck.	18
Esquema 3. Síntesis de la hexahidroazepino[3,2,1- <i>hi</i>]indol-4-ona (35) por ciclación intramolecular de Friedel-Crafts	18
Esquema 4. Síntesis de tetrahidro-1-benzoazepinonas(dionas) vía condensación de Dieckmann	19
Esquema 5. Síntesis de derivados 1-benzoazepínicos mediante una reacción intramolecular de tipo Claisen	19
Esquema 6. Síntesis de 1-benzoazepin-3-onas mediante ciclación intramolecular de derivados del alcohol <i>orto</i> -aminobencílico	20
Esquema 7. Síntesis de espiro-1-benzoazepinonas en condiciones de la condensación aldólica intramolecular cruzada	20
Esquema 8. Construcción del anillo dihidro-1-azepínico empleando catalizadores de Grubbs	21
Esquema 9. Síntesis enantioselectivas de 1-benzoazepinas empleando catalizadores quirales de Mo	22
Esquema 10. Análisis retrosintético simplificado para la construcción del anillo 1-benzoazepínico mediante la generación de un enlace C-N	22
Esquema 11. Síntesis de 4,5-dihidro-3 <i>H</i> -1-benzoazepinas en condiciones de la reacción de Heck con posterior ciclocondensación	23

Esquema 12. Síntesis de derivados de 1-benzoazepinas empleando complejos de rodio e iridio	24
Esquema 13. Síntesis de 1-benzoazepinas mediante una reacción de arilaminación intramolecular en condiciones de la reacción de Heck	24
Esquema 14. Síntesis de 1-benzoazepin-2-onas mediante reordenamiento de Beckmann	25
Esquema 15. Síntesis del Tolvaptan vía la reacción de Beckmann	26
Esquema 16. Síntesis de tetrahydrobenzoazepin-2,5-dionas vía la reacción de Schmidt	26
Esquema 17. Elementos estructurales característicos de la cicloadición 1,3-dipolar	27
Esquema 18. Posibles isoxazolidinas estereoisómeras productos de la cicloadición intermolecular 1,3-dipolar de nitronas y alquenos	29
Esquema 19. Síntesis del inhibidor renal poliamídico (80) con intermediación de la cicloadición 1,3-dipolar	30
Esquema 20. Síntesis del antibiótico Acivicin (AT-125) mediante la cicloadición 1,3-dipolar	30
Esquema 21. Síntesis de Oppolzers del alcaloide (+)-lucidulina	31
Esquema 22. Esquema general empleado para la obtención de <i>orto</i> -alilanilinas-N-tenil sustituidas	34
Esquema 23. Análisis retrosintético general de la ruta convergente propuesta para acceder a las tetrahydro-1-benzoazepinas 2-tienil sustituidas	35
Esquema 24. Secuencia de transformaciones empleada para acceder a las <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahydro-1-benzoazepinas 6a-f	55
Esquema 25. Síntesis de 1,1- <i>bis</i> -aril-1-fenil (α -naftil, 2-tienil)metanos	56

Esquema 26. <i>N</i> -Alilación de las anilinas seleccionadas. Preparación de las <i>N</i> -alil-anilinas 1a-d	57
Esquema 27. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las <i>N</i> -alil-anilinas 1a-d	59
Esquema 28. Obtención de las <i>orto</i> -alil-anilinas 3a-d	63
Esquema 29. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las <i>orto</i> -alil-anilinas 3a-d	65
Esquema 30. Posible ruta de fragmentación de los iones moleculares de las <i>orto</i> -alil-anilinas 3a y 3d que da origen al ion ϕ_5	67
Esquema 31. Síntesis de las 2-alil- <i>N</i> -tenil-anilinas 4a-f	73
Esquema 32. Mecanismo simplificado de la reducción de iminas con NaBH ₄	74
Esquema 33. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 2-alil- <i>N</i> -tenil-anilinas 4a-f	77
Esquema 34. Síntesis de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas 5a-f	85
Esquema 35. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas 5a-f	88
Esquema 36. Síntesis de las <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas 6a-f	96
Esquema 37. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepinas 6a-f	98
Esquema 38. Mecanismo simplificado de la desbrominación del anillo de tiofeno	100
Esquema 39. Preparación de las bases de Schiff 7a-d	109
Esquema 40. Secuencia de reacciones para acceder al sistema tetracíclico diseñado. Obtención inesperada de los 1,1- <i>bis</i> -aril-1-(2-tienil; 5-bromo-2-tienil; fenil; α -naftil)metanos 8a-d	112

Esquema 41. Posible mecanismo que explica la formación de los 1,1-*bis*-
aril-1-(2-tienil; 5-bromo-2-tienil; fenil; α -naftil) metanos
8a-d

113

LISTA DE TABLAS

	Pag.
Tabla 1. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las <i>N</i> -alilnilinas <u>1a-d</u>	58
Tabla 2. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las <i>N</i> -alilnilinas <u>1a-d</u>	59
Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las <i>N</i> -alilnilinas <u>1a-d</u>	61
Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las <i>N</i> -alilnilinas <u>1a-d</u>	62
Tabla 5. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las <i>orto</i> -alilnilinas <u>3a-d</u>	64
Tabla 6. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las <i>orto</i> -alilnilinas <u>3a-d</u>	66
Tabla 7. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las <i>orto</i> -alilnilinas <u>3a-d</u>	68
Tabla 8. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las <i>orto</i> -alilnilinas <u>3a-d</u>	71
Tabla 9. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 2-alil- <i>N</i> -tenilnilinas <u>4a-f</u>	76
Tabla 10. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-alil- <i>N</i> -tenilnilinas <u>4a-f</u>	78
Tabla 11. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 2-alil- <i>N</i> -tenilnilinas <u>4a, 4b</u> y <u>4d</u>	82

Tabla 12. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 2-alil- <i>N</i> -tenilanilinas 4a , 4b y 4d	83
Tabla 13. Rendimientos, puntos de fusión y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepinas 5a-f	86
Tabla 14. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas 5a-f	87
Tabla 15. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas 5a , 5b , 5d y 5e	94
Tabla 16. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas 5a , 5b , 5d y 5e	95
Tabla 17. Bandas de absorción características en los espectros de IR de las 4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas 6a-f y sus rendimientos	97
Tabla 18. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas 6a-f	99
Tabla 19. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepinas 6a , 6b , 6d y 6e	107
Tabla 20. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas 6a-f	108

Tabla 21. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las iminas 7a-d	110
Tabla 22. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los 1,1- <i>bis</i> -aril-1-fenil (α -naftil, 2-tienil)metanos 8a-d	115
Tabla 23. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los 1,1- <i>bis</i> -aril-1-fenil (α -naftil, 2-tienil)metanos 8a-d	118
Tabla 24. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los 1,1- <i>bis</i> -aril-1-fenil (α -naftil, 2-tienil)metanos 8a-d	119

LISTA DE ANEXOS

	Pag.
Anexo 1.1. Espectro de infrarrojo de la 4-cloro- <i>N</i> -alilnilina 1a	132
Anexo 1.2. Espectro de infrarrojo de la 3-cloro-2-metil- <i>N</i> -alilnilina 1d	132
Anexo 1.3. Espectro de masas de la 4-cloro- <i>N</i> -alilnilina 1a	133
Anexo 1.4. Espectro de masas de la 3-cloro-2-metil- <i>N</i> -alilnilina 1d	133
Anexo 1.5. Espectro de RMN ^1H de la 4-cloro- <i>N</i> -alilnilina 1a	134
Anexo 1.6. Espectro de RMN ^1H de la 3-cloro-2-metil- <i>N</i> -alilnilina 1d	134
Anexo 2.1. Espectro de infrarrojo de la 4-cloro- <i>orto</i> -alilnilia 3a	135
Anexo 2.2. Espectro de infrarrojo de la 3-cloro-2-metil- <i>orto</i> -alilnilina 3d	135
Anexo 2.3. Espectro de masas de la 4-cloro- <i>orto</i> -alilnilia 3a	136
Anexo 2.4. Espectro de masas de la 3-cloro-2-metil- <i>orto</i> -alilnilina 3d	136
Anexo 2.5. Espectro de RMN ^1H de la 4-cloro- <i>orto</i> -alilnilia 3a	137
Anexo 2.6. Espectro de RMN ^1H de la 3-cloro-2-metil- <i>orto</i> -alilnilina 3d	137
Anexo 3.1. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 4-cloro- <i>orto</i> -alilnilia 3a	138
Anexo 3.2. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 3-cloro-2-metil- <i>orto</i> -alilnilina 3d	138
Anexo 3.3. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 4-cloro- <i>orto</i> -alilnilia 3a	139
Anexo 3.4. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 3-cloro- 2- metil- <i>orto</i> -alilnilina 3d	139
Anexo 4.1. Espectro de infrarrojo de la 4-cloro-2-alil- <i>N</i> -tenilnilina 4a	140
Anexo 4.2. Espectro de infrarrojo de la 4-cloro -2- alil- <i>N</i> - (5-bromo-2- tenilnilina) 4d	140
Anexo 4.3. Espectro de masas de la 4-cloro-2-alil- <i>N</i> -tenilnilina 4a	141

Anexo 4.4. Espectro de masas de la 4-cloro -2- alil- N- (5-bromo-2-tenilanilina) 4d	141
Anexo 4.5. Espectro de RMN ¹ H de la 4-cloro-2-alil-N-tenilanilina 4a	142
Anexo 4.6. Espectro de RMN ¹ H de la 4-cloro -2- alil- N- (5-bromo-2-tenilanilina) 4d	142
Anexo 5.1. Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la 4-cloro-2-alil-N-tenilanilina 4a	143
Anexo 5.2. Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la 4-cloro -2- alil- N-(5-bromo-2-tenilanilina) 4d	143
Anexo 5.3. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 4-cloro-2-alil-N-tenilanilina 4a	144
Anexo 5.4. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 4-cloro -2- alil- N-(5-bromo-2-tenilanilina) 4d	144
Anexo 6.1. Espectro de infrarrojo de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 5a	145
Anexo 6.2. Espectro de infrarrojo de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 5d	145
Anexo 6.3. Espectro de masas de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 5a	146
Anexo 6.4. Espectro de masas de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 5d	146
Anexo 6.5. Espectro de RMN ¹ H de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 5a	147
Anexo 6.6. Espectro de RMN ¹ H de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 5d	147
Anexo 7.1. Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 5a	148
Anexo 7.2. Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 5d	148

Anexo 7.3. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 5a	149
Anexo 7.4. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 5d	149
Anexo 7.5. Espectro NOESY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 5a	150
Anexo 7.6. Espectro NOESY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 5d	150
Anexo 8.1. Espectro de infrarrojo de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 6a	151
Anexo 8.2. Espectro de infrarrojo de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 6d	151
Anexo 8.3. Espectro de masas de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 6a	152
Anexo 8.4. Espectro de masas de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 6d	152
Anexo 8.5. Espectro de RMN ¹ H de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 6a	153
Anexo 8.6. Espectro de RMN ¹ H de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 6d	153
Anexo 9.1. Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 6a	154
Anexo 9.2. Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 6d	154
Anexo 9.3. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 6a	155
Anexo 9.4. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 6d	155

Anexo 9.5. Espectro NOESY de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 6a	156
Anexo 9.6. Espectro NOESY de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina 6d	156
Anexo 10.1 Espectro de infrarrojo de la 6-alil-3-cloro-2-metilanilina <i>N</i> -tenilsustituida 7a	157
Anexo 10.2 Espectro de infrarrojo de la 6-alil-3-cloro-2-metilanilina <i>N</i> -(5-bromo-2-tenil) sustituida 7a	157
Anexo 11.1 Espectro de infrarrojo del 1,1- <i>bis</i> -aril-2-tienilmetano 8a	158
Anexo 11.2 Espectro de RMN ¹ H del 1,1- <i>bis</i> -aril-2-tienilmetano 8a	158
Anexo 11.3 Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY del 1,1- <i>bis</i> -aril-2-tienilmetano 8a	159
Anexo 11.4 Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 1,1- <i>bis</i> -aril-2-tienilmetano 8a	159

TITULO: SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE *cis*-4-HIDROXI-2-(2-TIENIL)-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS, EMPLEANDO UNA RUTA CONVERGENTE PARA ACCEDER A SUS PRECURSORES CLAVE, LAS *orto*-ALILANILINAS N-TENIL SUSTITUIDAS*

Autor: Maria Camila Blanco Jaimes**

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

Las tetrahidro-1-benzoazepinas son compuestos que presentan un amplio espectro de actividad biológica, lo que las ha convertido en dianas de interés científico no solo de químicos orgánicos, sino también de expertos en farmacología. Por esta razón, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS, recientemente se implementó y se comenzaron a estudiar los alcances de una ruta sintética propia, originalmente diseñada para la preparación de *cis*-2-aril-4-hidroxi-tetrahidro-1-benzoazepinas y *cis*-2-aril-4-hidroxitetrahidro-1*H*-nafto[1,2-*b*]-azepinas. Basados en los resultados obtenidos, nos propusimos abordar la síntesis estereoselectiva de una nueva serie de *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas, pero a través de una sutil modificación a la ruta de síntesis original, para posteriormente iniciar el estudio de su potencial actividad ansiolítica y antiparasitaria.

Nuestra ruta sintética se basa en el uso de reacciones clásicas como la transposición amino-Claisen de *N*-alilililinas, la amino-reducción indirecta de *orto*-alilililinas con el 2-tiofencarboxaldehído y/o 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído, la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de *orto*-alilililinas *N*-tenilsustituidas y la escisión reductiva del enlace N-O de cicloaductos isoxazolidínicos.

Por otra parte, durante el estudio e implementación de nuestra ruta de síntesis, surgió un inconveniente al realizar la amino-reducción de la 6-alil-3-cloro-2-metilililina con el 2-tiofencarboxaldehído, como producto de esta reacción solo se obtuvo la correspondiente aldimina y no la amina secundaria esperada. De esta manera, y con el objetivo de acceder a sistemas no reportados en la literatura empleando a las aldimas como precursores, decidimos intentar una ciclocondensación con el ácido mercaptoacético para obtener 4-tiazolidinonas. El análisis de los productos aislados de esta reacción, demostró que no correspondían a las 4-tiazolidinonas, inesperadamente se observó la formación de 1,1'-*bis*-arilmetanos 1-sustituidos, compuestos no reportados en la literatura.

* Trabajo de grado para optar el título de Químico

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

TITLE: STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF *cis*-4-HYDROXY-2-(2-THIENYL) TETRAHYDRO-1-BENZAZEPINES, USING A CONVERGENT ROUTE TO ACCESS TO THEIR KEY PRECURSORS, THE *orto*-ALLYLANILINES N-TENYL SUBSTITUTED*

Author: Maria Camila Blanco Jaimes**

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

The tetrahydro-1-benzazepines are compounds which possess a wide range of biological activity, and received much attention of organic chemists as well as experts in pharmacology. For this reason, at the Laboratory of Organic Synthesis of the UIS, recently has been designed a new route to access to *cis*-2-aryl-4-hydroxytetrahydro-1-benzazepines and *cis*-2-aryl-4-hydroxytetrahydro-1*H*-naphtho[1,2-*b*]-azepines. Based on these results, in the present work we realised the stereoselective synthesis of a new series of *cis*-4-hydroxy-2-(2-thienyl)tetrahydro-1-benzazepines, through a subtle modification of the original route. This allow us to begin the systematic study of their potential activity as ansiolitics and antiparasitic.

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

We also reported the unexpected results obtained in the cycloaddition reaction of the imines derived from 6-allyl-3-chloro-2-methylaniline and 2-thiophencarboxaldehyde (5-bromo-2-thiophencarboxaldehyde, benzaldehyde and α -naphthylcarboxaldehyde) with mercaptoacetic acid in the presence of catalytic amounts of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Analysis of the isolated products showed that they corresponded to 1,1'-bis-arylmethanes, instead of the expected 4-thiazolidinones.

* Paperwork required to obtain chemist tittle

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

INTRODUCCIÓN

En los anales de la química, la química orgánica era percibida como una parte de las ciencias naturales que estudiaba únicamente los compuestos aislados de organismos vivos. Con el tiempo y con el duro trabajo de muchos investigadores, fueron surgiendo un gran número de compuestos obtenidos por vía sintética en los laboratorios. Fue solo a principios del siglo XIX, cuando la síntesis orgánica emerge como una ciencia propia, y comienza a desarrollar los métodos sintéticos necesarios para obtener, de una manera predecible y controlada, prácticamente cualquier compuesto que un químico se pueda imaginar e incluso, los que la madre naturaleza le presenta como modelos dignos de reproducir.

Según la literatura consultada, se han sintetizado más de doce millones de compuestos orgánicos, de los cuales, aproximadamente, el 50-60% son heterociclos. La química de los heterociclos, es una rama de la química orgánica muy estudiada, debido, precisamente, a la gran variedad de sistemas heterocíclicos existentes y sobretodo a la marcada y rica actividad biológica que presentan. Los heterociclos pueden contener uno o más átomos, principalmente de oxígeno, azufre o nitrógeno; los heterociclos nitrogenados son quizás los más difundidos ya que son parte constitutiva de un significativo número de compuestos tanto naturales (alcaloides) como sintéticos, que encontraron aplicaciones útiles en la medicina, la agricultura y otras ramas de la actividad antropogénica.

Se considera que los alcaloides son los compuestos con estructuras heterocíclicas más difundidos en la naturaleza y, por ende, más ampliamente estudiados. Estos compuestos poseen diversos usos, desde antimaláricos como la quinina extraída de la corteza de las quininas (del género *Cinchona*)^{1,2} y la Criptoheptina, aislada de *Cryptolepis sanguinolenta* (un miembro de la familia *Asclepiadaceae*),^{3,4} hasta estimulantes del sistema nervioso central (SNC) como la cafeína, extraída de las

semillas de café (*Cafea arábica*).⁵ Pero los heterociclos nitrogenados de origen natural distan mucho de ser los únicos que presentan actividad biológica, pues en el laboratorio se han diseñado y preparado novedosas moléculas que pueden actuar como anticancerígenos, antitumorales, analgésicos, antimicóticos, antialérgicos, entre otros.⁶

Las azepinas son sistemas fusionados y no fusionados de siete eslabones que hacen parte de la gran familia de heterociclos nitrogenados. Dentro de este grupo encontramos el sistema de la tetrahydro-1-benzazepina, el cual ha sido extensamente estudiado, y a partir del cual se ha preparado un considerable número de derivados con diversas y promisorias propiedades biológicas.

En este rico arsenal de tetrahydro-1-benzazepinas, podemos encontrar derivados que actúan como diuréticos,⁷⁻¹³ antipsicóticos,^{14,15} anticancerígenos,¹⁶⁻²⁰ antihipertensivos,^{21,22} antidepresivos²³ e incluso como agentes activos contra el virus del HIV.^{24,25} Esta riqueza biológica, a su vez, ha impulsado el desarrollo de métodos de síntesis apropiados, que se fundamentan en muchos casos, como veremos mas adelante, en reacciones clásicas bien estudiadas.

Por otra parte, no es muy frecuente encontrar el anillo de tiofeno como sustituyente de otra(s) estructura(s) heterocíclica(s). De los pocos trabajos que encontramos reportados en la literatura que describen este tipo de hetero sistemas, están las 4,5-dihidro-4-(2-tienil)-3H-1,3-benzodiazepinas que actúan como anticonvulsivos y ansiolíticos²⁶ y el fármaco Temocapril,²⁷ utilizado en el tratamiento de la hipertensión.

Llama la atención que en la revisión bibliográfica que realizamos, no se encontró ningún reporte en el que se describa la síntesis de tetrahydro-1-benzazepinas sustituidas en C-2 (o en cualquiera de las otras posiciones del anillo azepínico) con un anillo de tiofeno. La ausencia de información sobre este tipo de derivados fue lo

que motivó la presente investigación. Por lo tanto, se hace necesario, preparar y luego estudiar las propiedades físicas, espectroscópicas y, especialmente, biológicas de las 2-(2-tienil)-tetrahydro-1-benzoazepinas, para así tener una visión objetiva sobre sus posibles aplicaciones útiles.

En el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander (UIS), recientemente se comenzó a estudiar la viabilidad y los alcances de una ruta de síntesis propia, originalmente diseñada para la preparación de derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina y la tetrahydro-1-benzoazepina con posible actividad biológica,²⁸⁻³¹ la cual involucra la transposición amino-Claisen de *N*-alilaminas, la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts y/o la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-olefina de 2-alilanilinas *N*-sustituidas, como las reacciones claves en la síntesis efectiva de los mencionados sistemas heterocíclicos. Basados en los resultados satisfactorios que se han obtenido, en el presente proyecto de investigación se implementó una ruta de síntesis convergente para acceder a los precursores clave (las 2-alilanilinas *N*-tenil sustituidas) de nuestras dianas de interés. Es decir, empleando una ruta convergente, pero involucrando las mismas reacciones clásicas que constituyen la ruta original, se realizó la síntesis estereoselectiva de una nueva serie de *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)-tetrahydro-1-benzoazepinas. De esta manera, estamos contribuyendo con información valiosa sobre estos derivados, especialmente en lo que concierne al estudio de su potencial actividad sobre el sistema nervioso central (actividad ansiolítica) y antiparasitaria.

1. ESTADO DEL ARTE. FUNDAMENTO TEORICO

Como ya se mencionó anteriormente, las 1-benzoazepinas son sistemas ampliamente estudiados, los cuales se han obtenido por diversas rutas sintéticas, empleando diferentes materiales de partida, y se siguen estudiando porque presentan un gran espectro de actividad biológica. Por otra parte, no es mucha la información disponible sobre sistemas heterocíclicos nitrogenados sustituidos en alguna de sus posiciones por un anillo de tiofeno; por lo tanto, la revisión bibliográfica involucrará principalmente los aspectos, tanto biológicos como sintéticos, relacionados con las 1-benzoazepinas, y se incluirán algunos ejemplos de compuestos con actividad biológica donde se encuentra el tiofeno. También se presentarán los aspectos básicos de la cicloadición 1,3-dipolar, por ser la reacción clave que nos permite acceder al anillo azepínico, así como algunos ejemplos que ilustran la versatilidad de dicha reacción.

1.1. ASPECTOS BIOLOGICOS

1.1.1 Actividad biológica de las tetrahydro-1-benzoazepinas

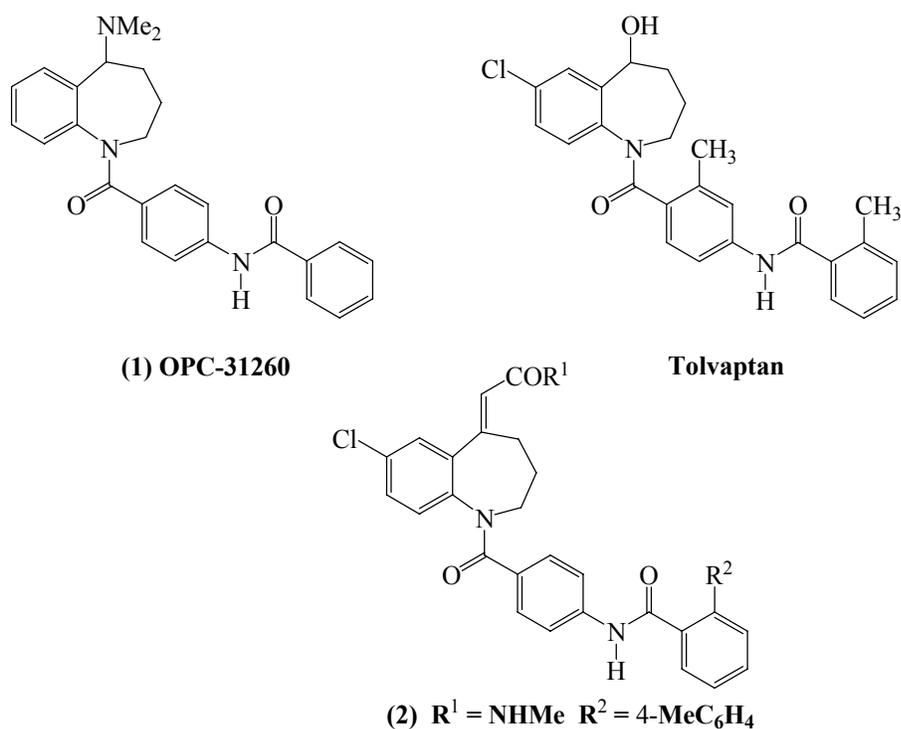
La información que actualmente existe en la literatura relacionada con los derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina es bastante extensa, debido precisamente a los diversos tipos de actividad biológica que presenta este sistema.

Una de las actividades que ha sido estudiada detalladamente, es el efecto antagónico que ejercen algunos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina sobre los receptores V_2 y V_{1a} de la arginina vasopresina (AVP), la cual es una hormona antidiurética liberada por la pituitaria posterior en respuesta al incremento de la osmolalidad plasmática o a la disminución en la presión sanguínea. La principal función de la hormona es controlar las funciones renal y cardiovascular, a través de los receptores V_2 y V_{1a} , respectivamente. Los antagonistas del receptor V_2 pueden ser utilizados

para corregir la retención de líquidos, característica de síndromes como la insuficiencia cardíaca, la cirrosis hepática, las enfermedades pulmonares y la hiponatremia.^{7,8,12}

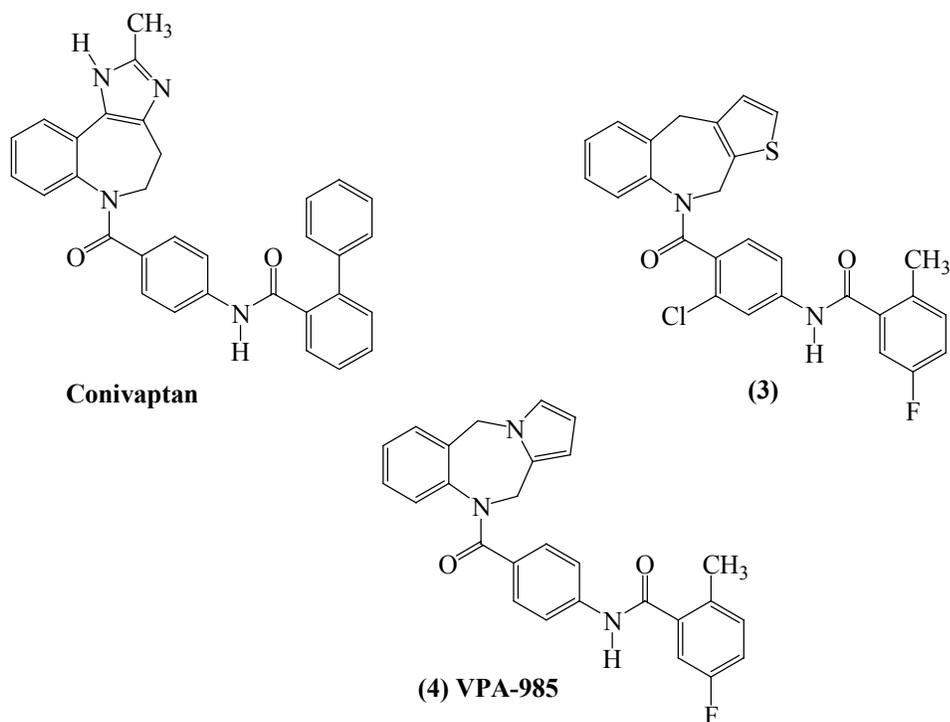
Estudios de correlación estructura-actividad han revelado que la presencia de un benceno fusionado a un anillo nitrogenado de siete miembros, es una excelente combinación que favorece la actividad como antagonistas de los receptores V_2 y V_{1a} . Por esta vía de modelamiento, se ha sintetizado un considerable número de derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina N-benzoilsustituida, que efectivamente poseen alta afinidad hacia dichos receptores. En la Figura 1 se muestran los derivados que han presentado la mayor actividad, entre los cuales se encuentra el Tolvaptan, fármaco considerado como uno de los antagonistas más potentes del receptor V_2 , y el fármaco OPC-31260 (**1**) que es activo por vía oral.^{8, 12, 13}

Figura 1. Tetrahidro-1-benzoazepinas que actúan como potentes antagonistas de los receptores V_2 y V_{1a} de la AVP



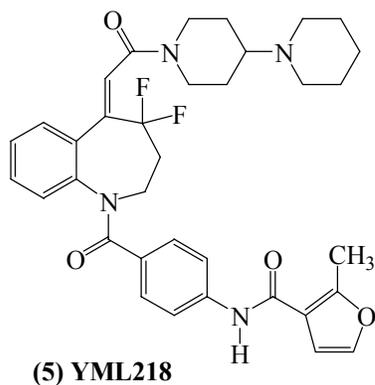
Así mismo, se han estudiado sistemas tricíclicos donde el anillo central de la azepina se encuentra fusionado con diferentes heterociclos. De este grupo de compuestos podemos resaltar el Conivaptan, un fármaco utilizado en el tratamiento de insuficiencias cardiacas, con una estructura de 1-benzoazepina-*d*-imidazolo fusionada, así como los derivados tieno[3,2-*c*]-1-benzoazepina **(3)** y pirrolo[2,1-*c*][1,4]-benzodiazepina VPA-985 **(4)**, que actúan como fuertes antagonistas de los receptores V_2 y V_{1a} .^{7, 9, 32}

Figura 2. Benzoazepinas tricíclicas que actúan como antagonistas de los receptores de la AVP



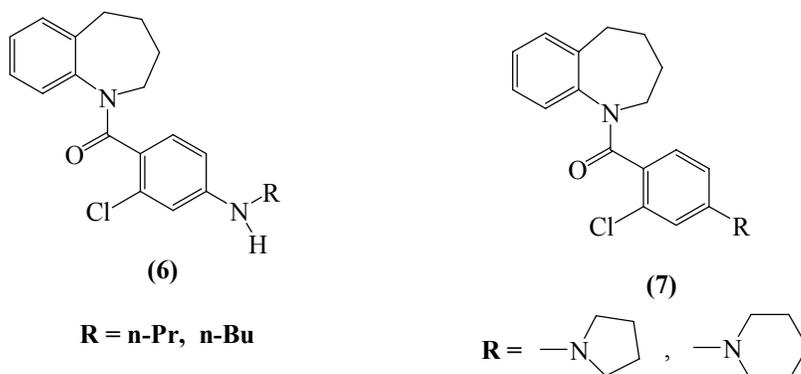
Recientemente, se reportó la síntesis y las propiedades farmacológicas del compuesto YML218 **(5)**, el cual es un antagonista no péptido altamente selectivo del receptor V_{1a} de la AVP, constituyéndose en el antagonista que mayor afinidad y potencia ha presentado hasta la fecha.^{10,11}

Figura 3. Antagonista no péptido YML218 selectivo del receptor V_{1a} de la AVP



Con estos mismos propósitos, también se reportó la síntesis y las propiedades biológicas de los compuestos (6) y (7), que resultaron ser efectivos agonistas no péptidos del receptor V₂ de la AVP, por lo que pueden ser benéficos en el tratamiento de la diabetes insípida, la incontinencia urinaria y la enuresis nocturna.³³

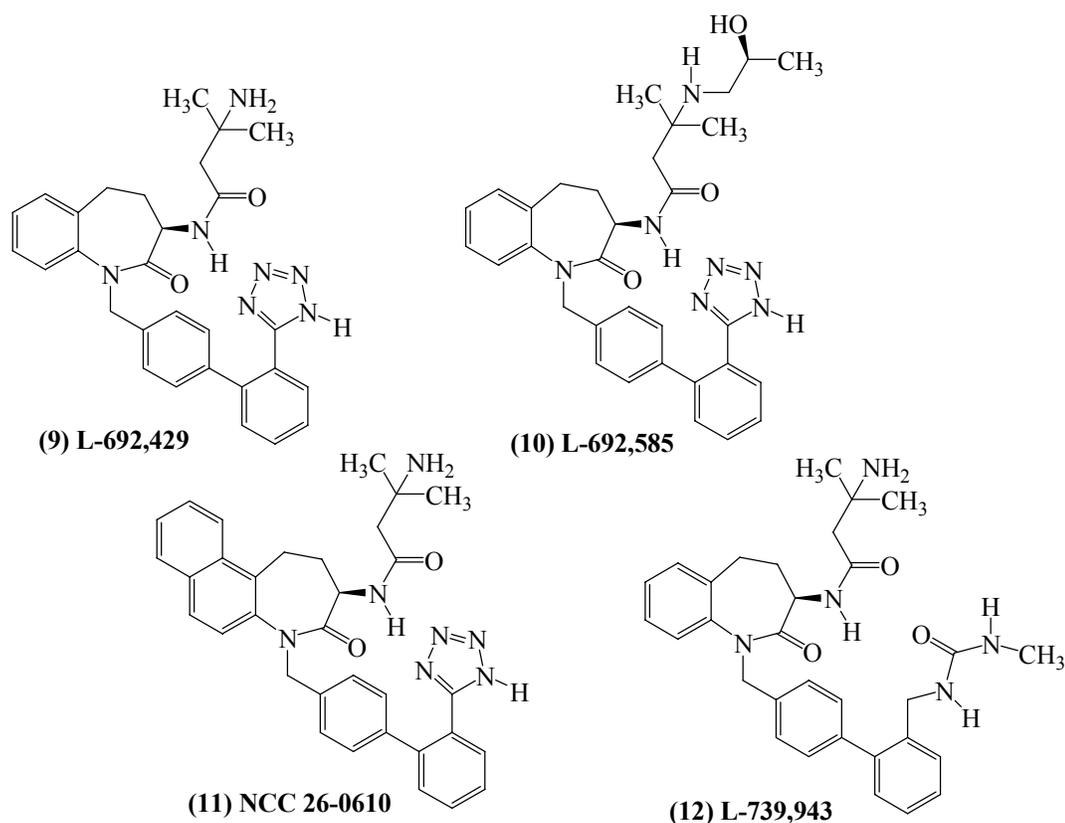
Figura 4. Agonistas no péptidos del receptor V₂ de la AVP



En el 2005, Sudo y colaboradores³⁴ estudiaron otro derivado de la 1-benzazepina N-benzoilsustituida que actúa como un agente inhibidor de la replicación del virus sincitial respiratorio (RSV). Este virus es el causante de la mayoría de las enfermedades respiratorias menores agudas, que afectan desde niños hasta ancianos, y es especialmente peligroso en niños que presentan enfermedades cardíacas congénitas. Recientes estudios han demostrado que la infección ocasionada por RSV

actividad, comparada con la actividad de **(9)**. También se obtuvo el derivado L-739,943 **(12)**, que se diferencia de **(9)** y **(11)** porque se le reemplazó el fragmento 2-tetrazólico del benceno terminal por un fragmento de dimetilurea, modificación que conllevó a un incremento considerable en su actividad al administrarse por vía oral.^{35,36}

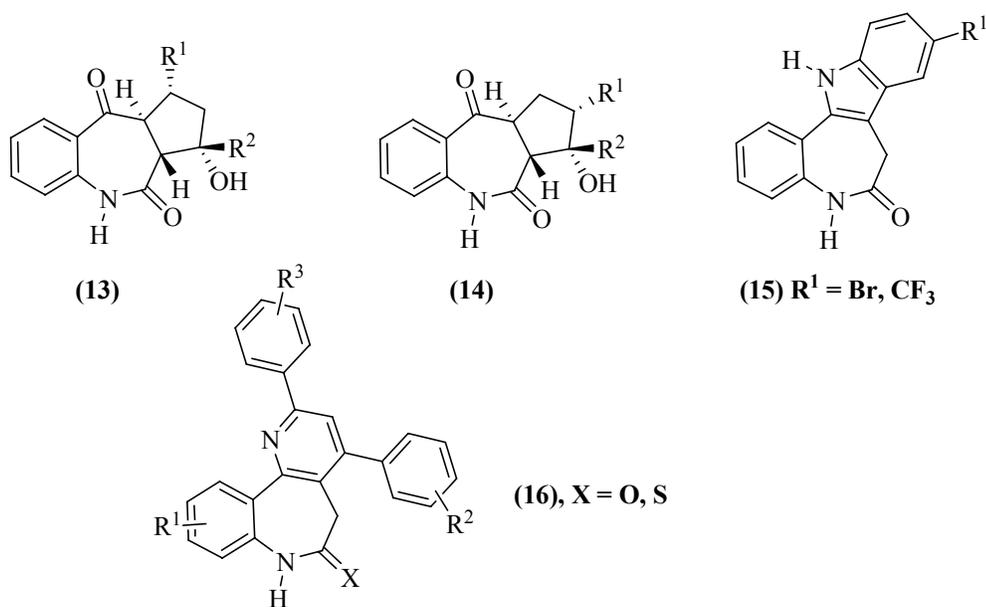
Figura 6. 1-Benzoazepin-2-onas 3-amidosustituidas que estimulan la liberación de la GH



Se han reportado trabajos en los que se describen las propiedades anticancerígenas de un significativo número de derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina, como las moléculas del tipo benzo[*b*]ciclopenta[*e*]azepina **(13)** y **(14)**,¹⁷ indolo[3,2-*d*]-1-benzoazepina (paulones) **(15)**^{16,19,20} y pirido[3,2-*d*]-1-benzoazepina (darpones) **(16)**.¹⁸ Los paulones representan una nueva clase de moléculas pequeñas que inhiben las quinasas dependientes de ciclinas (CDK), que son las que controlan la transmisión de

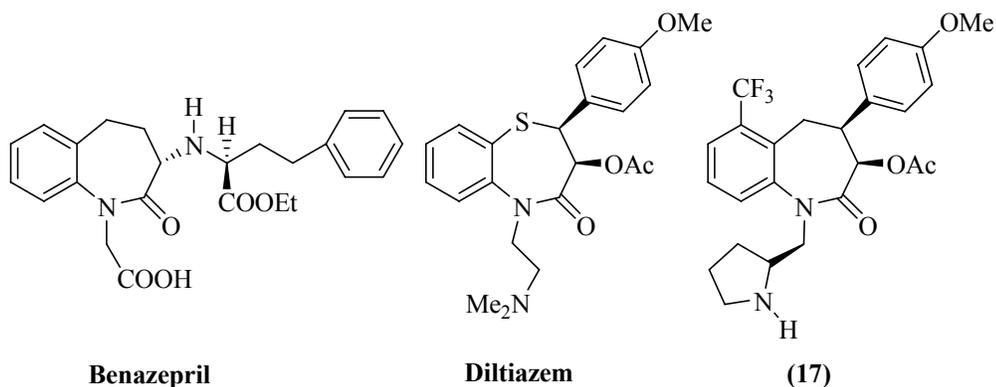
información entre estados sucesivos del ciclo celular; de manera que al inhibir su función, es posible controlar la proliferación de las células cancerígenas. Los darpones inhiben el crecimiento selectivo de células renales cancerígenas *in vitro* e *in vivo*, el mecanismo de su actividad antiproliferativa es todavía desconocido, aunque debido a la similitud estructural con los paulones, se cree que su modo de acción es también a través de las CDK.

Figura 7. Tetrahidro-1-benzazepinas con actividad anticancerígena



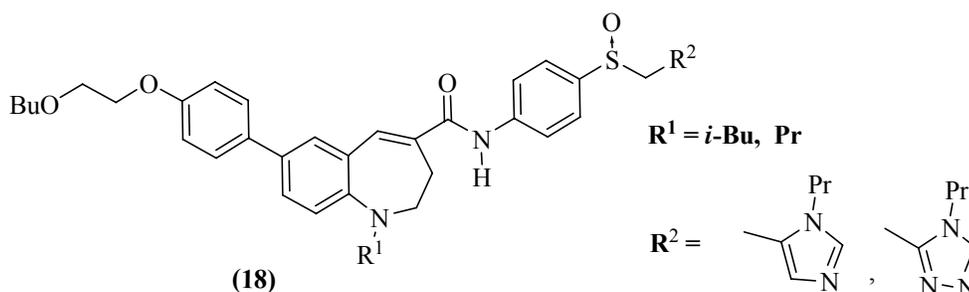
Fármacos como el Benazepril y los análogos del Diltiazem contienen en sus estructuras el esqueleto de la 1-benzazepina. El Benazepril es un potente antihipertensivo que actúa inhibiendo la enzima que convierte la angiotensina (ACE).²¹ Por su parte, el Diltiazem es una benzotiazepina que bloquea los canales del calcio, usado en el tratamiento de la angina y la hipertensión.⁹⁸ A pesar de ser un fármaco bastante utilizado en la terapia clínica, presenta un período relativamente corto de duración, razón que llevó a la creación de sus análogos 1-benzazepínicos (17), para los cuales, se sugiere, que siguen la misma ruta metabólica del Diltiazem en el organismo.²²

Figura 8. Benazepril, Diltiazem y uno de sus análogos 1-benzoazepínicos



Recientemente, se reportó el diseño, síntesis y evaluación de las propiedades biológicas de los derivados 1-propil- y/o 1-isobutil-1-benzoazepinas (**18**) que contienen, además, un grupo sulfóxido.^{24,25} Estos compuestos resultaron ser potentes antagonistas del receptor CCR5 al ser administrados por vía oral. El receptor CCR5 fue identificado como un co-receptor que permite la entrada de los macrófagos del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1), causante del SIDA, hacia las células huésped; de manera que la inhibición de la replicación de dicho agente, permite disminuir la progresión de la enfermedad.

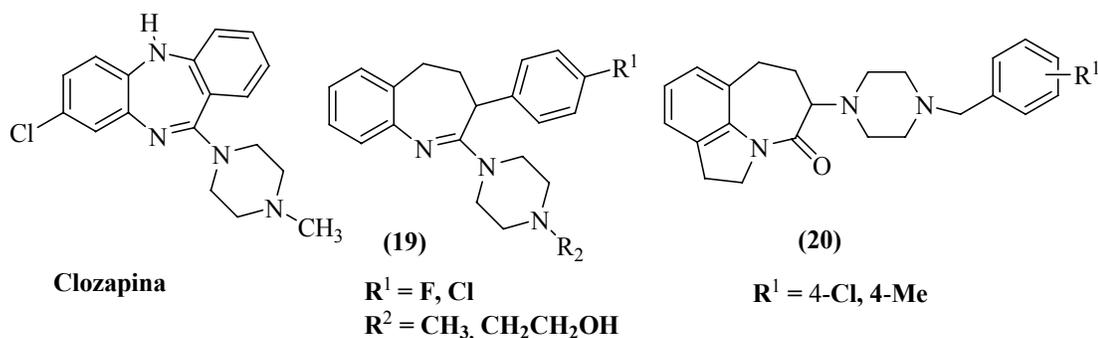
Figura 9. 1-Benzoazepinas como antagonistas del receptor CCR5 (agentes anti-HIV-1)



Existe un considerable número de drogas que actúan sobre el SNC, cuyas moléculas también contienen en su estructura un núcleo azepínico. Infortunadamente, muchas de ellas provocan efectos secundarios como el síndrome extrapiramidal (EPS) y la

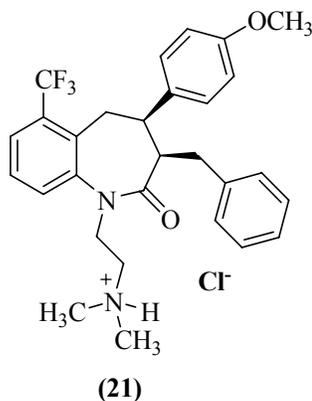
diskinesia tardía.¹⁴ La Clozapina es una benzodiazepina ampliamente utilizada en el tratamiento de la psicosis, debido principalmente a que produce pocos efectos secundarios. La actividad de la Clozapina radica en la alta afinidad que posee hacia los receptores D₄ de la dopamina, lo que ha convertido a dicho receptor en un blanco ideal para el desarrollo de nuevos neurolépticos.¹⁵ Con este propósito se diseñaron y sintetizaron los compuestos del tipo 2-(1-piperazinil)-1-benzoazepina **(19)**,¹⁴ que guardan una estrecha relación estructural con la Clozapina, y los hexahidroazepino[3,2,1-*hi*]indoles **(20)**,¹⁵ que también actúan inhibiendo los receptores D₄ de la dopamina, constituyéndose en una nueva clase de potentes agentes antipsicóticos.

Figura 10. Clozapina y 1-benzoazepinas con propiedades antipsicóticas



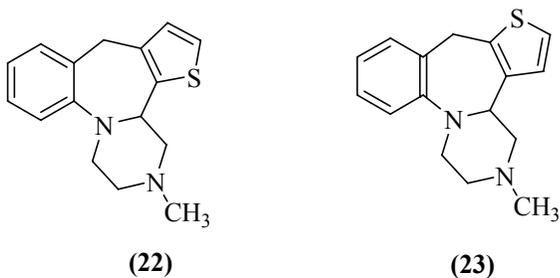
La enfermedad de chagas es causada por el parásito protozoario *Trypanosoma cruzi*. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 16-18 millones de personas se encuentran infectadas por este parásito y cerca de 100 millones están en riesgo.³⁷ Los tratamientos actuales de la enfermedad se basan en el uso de Nifurtimox y/o Benzonidazol, compuestos que presentan efectos secundarios y muestran poca efectividad clínica. Por estas razones y teniendo en cuenta la urgente necesidad de desarrollar nuevos fármacos para el tratamiento de esta enfermedad, Gilbert y colaboradores,³⁷ al evaluar la tetrahidro-1-benzoazepina **(21)** en su forma de clorhidrato, encontraron que resultó ser un potente inhibidor de la enzima dihidrofolato-reductasa del *Trypanosoma cruzi*.

Figura 11. Tetrahidro-1-benzoazepin-2-ona que inhibe la enzima dihidrofolato-reductasa del *Trypanosoma cruzi*



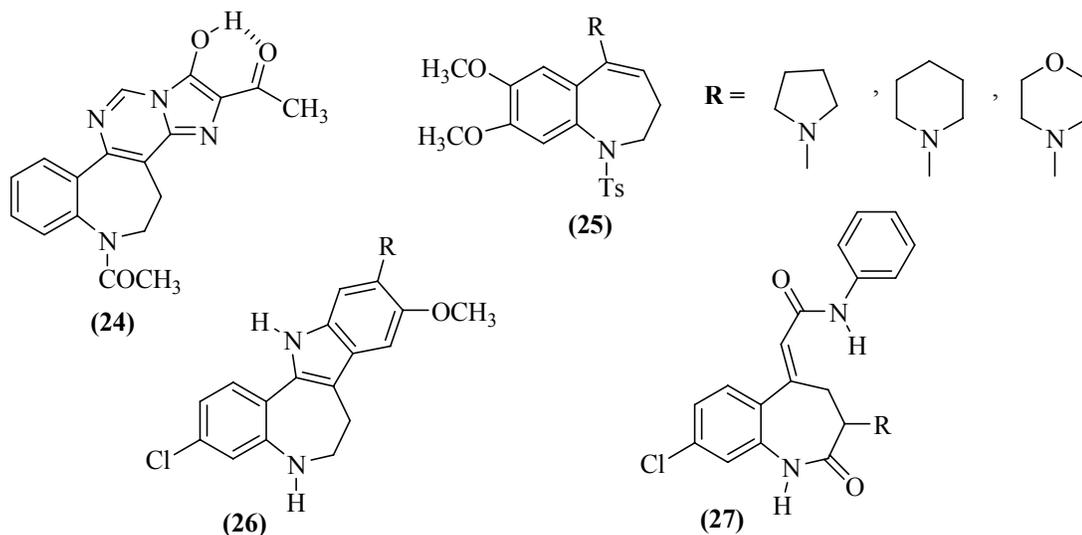
De las 1-benzoazepinas con potente actividad antidepresiva, destacan las 1-benzoazepinas fusionadas en la cara *c* con un tiofeno y en la cara *a* con una piperazina N-metil sustituida (**22**) y (**23**); estos compuestos son análogos del mianserin, fármaco ampliamente utilizado en los tratamientos clínicos.²³

Figura 12. Análogos del mianserin con actividad antidepresiva



En la búsqueda de nuevos derivados 1-benzoazepínicos con actividad farmacológica, se realizó la síntesis de los compuestos (**24**)-(**27**), los cuales presentan diferentes propiedades biológicas. El compuesto (**24**) actúa como un agente antiplaquetario incluso con mayor potencia que la aspirina,^{38,39} el compuesto (**25**) posee actividad como antiinflamatorio,⁴⁰ el compuesto (**26**) como antimalárico,⁴¹ y el compuesto (**27**) es un potente antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA).⁴²

Figura 13. 1-Benzoazepinas con actividad antiplaquetaria, antiinflamatoria, antimalárica y antagonista del receptor NMDA

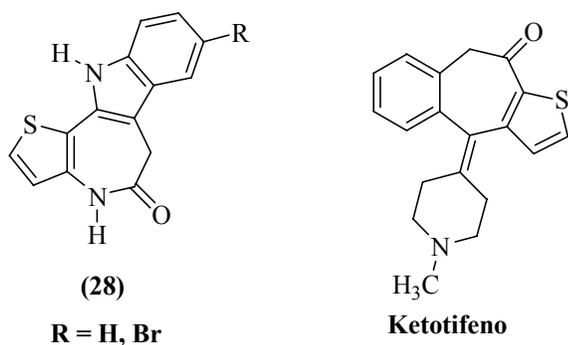


1.1.2 Actividad biológica de algunos compuestos que contienen en su estructura un anillo de tiofeno

Son relativamente pocos los compuestos que contienen un fragmento de tiofeno en su estructura y que presentan algún tipo de actividad biológica. Ya mencionamos dos de estas sustancias, el potente agente YM-53403 (**8**) que inhibe eficientemente la replicación de RSV, y los análogos del mianserin (**22**) y (**23**) que actúan como antidepresivos.

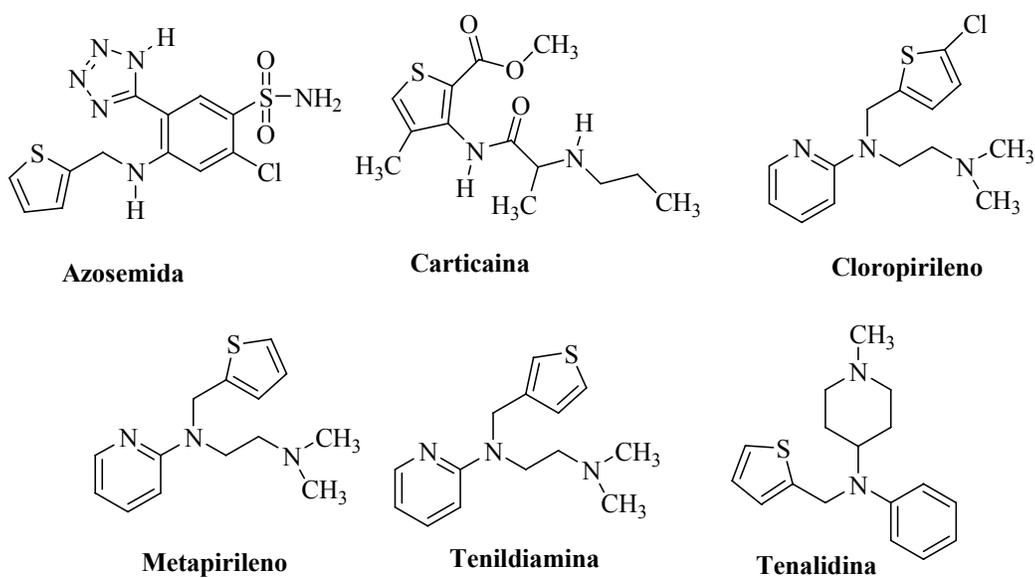
Recientemente, se sintetizaron los análogos tieno-fusionados de los paulones (**28**), los cuales presentaron una interesante actividad sobre células cancerígenas mamarias, impidiendo su proliferación.⁴³ Otro compuesto, en cuya estructura el anillo de tiofeno se encuentra fusionado con un carbociclo de siete eslabones, es el Ketotifeno, un fármaco utilizado como antiasmático y antihistamínico.^{44, 45}

Figura 14. Compuestos tieno-fusionados con actividad biológica



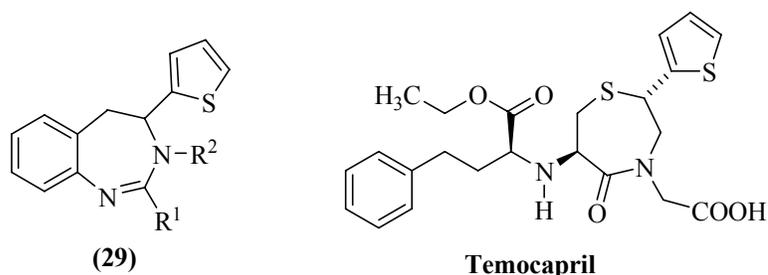
Otros fármacos como la azosemida (potente diurético),⁴⁶ la carticina (anestésico local),⁴⁷ el clorpirileno,^{48,49} el metapirileno,⁵⁰ la tenalidina⁴⁴ y la tenildiamina⁵¹ (todos usados como antihistamínicos), contienen en su estructura fragmentos N-tenil o N-tienil (Figura 15).

Figura 15. Fármacos que contienen en sus estructuras fragmentos N-tenil o N-tienil



Finalmente, en la lista de compuestos heterocíclicos tienil sustituidos, encontramos a las 4,5-dihidro-4-(2-tienil)-3*H*-1,3-benzodiazepinas (**29**), que actúan como anticonvulsivos y ansiolíticos,²⁶ y al fármaco Temocapril que es un potente antihipertensivo.²⁷

Figura 16. Compuestos heterocíclicos tienil sustituidos farmacológicamente activos



Todos los ejemplos mencionados anteriormente, reflejan claramente el amplio espectro farmacológico de las 1-benzodiazepinas, así como la necesidad de perseverar en la búsqueda de nuevos compuestos con mejorada actividad biológica, especialmente aquellos que poseen en su estructura un anillo de tiofeno, debido a la poca información existente sobre ellos.

1.2. METODOS SINTETICOS PARA LA CONSTRUCCION DEL ANILLO 1-BENZOAZEPINICO.

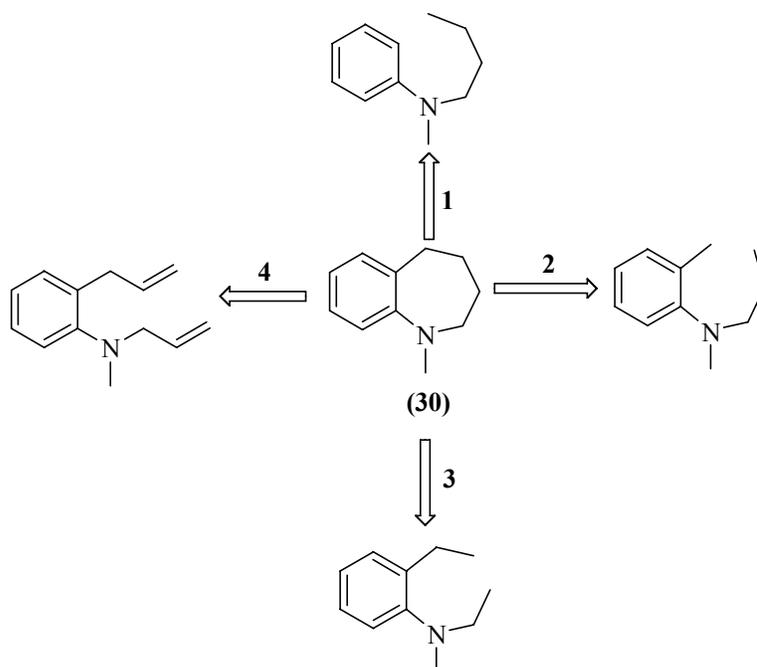
La gran variedad de propiedades farmacológicas que presenta el sistema 1-benzodiazepínico, ha impulsado el desarrollo de nuevas rutas sintéticas para acceder a estos compuestos de una manera cada vez más sencilla y eficiente. De acuerdo con la literatura consultada, la construcción del anillo 1-benzodiazepínico se puede lograr gracias a la implementación de metodologías apropiadas que involucran la generación de un nuevo enlace C-C,^{12,15,19,25,42,52-60,96} un nuevo enlace C-N,⁶²⁻⁶⁸ o rearreglos moleculares con expansión de carbociclos de seis miembros.^{69-75,97} A continuación se presentan algunos ejemplos de cada uno de estos tres tipos de metodologías.

1.2.1 Generación de un nuevo enlace C-C

Los métodos más usados de cierres anulares por acoples C-C, se basan en reacciones clásicas como la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts,¹⁵ la condensación aldólica en su versión intramolecular,⁵² la reacción de Heck, también en su versión intramolecular^{42,53} y la condensación de Dieckmann.^{12,19,54,55,59} Recientemente se comenzó a implementar la fusión anular por metátesis, como un método novedoso para construir anillos azepínicos a través de un acople C-C.⁵⁶⁻⁵⁸

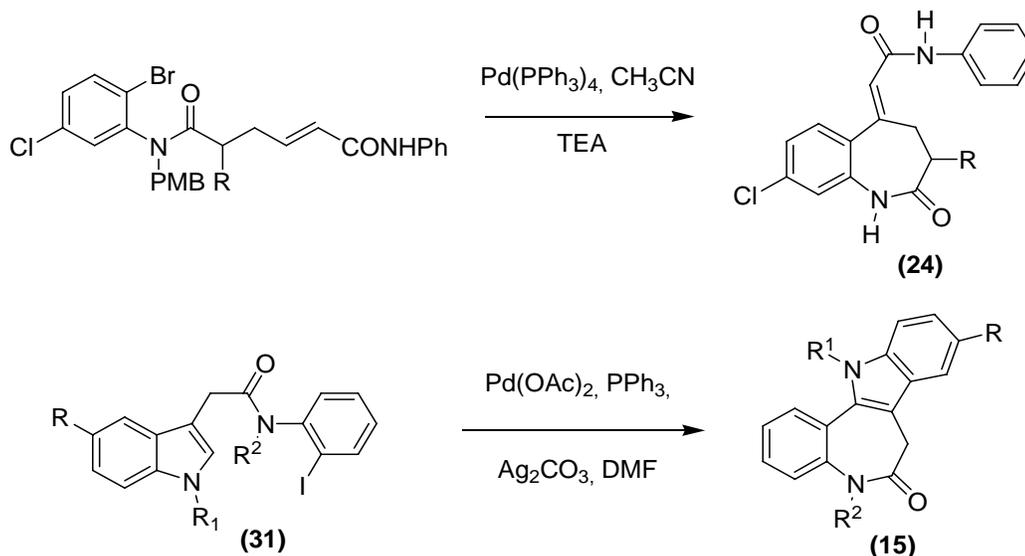
En el esquema 1 se muestra el análisis retrosintético simplificado para la construcción del anillo 1-benzoazepínico (**30**) mediante acoples C-C. El enlace C-C, considerado en la ruta **1**, generalmente se realiza con ayuda de las reacciones de ciclación intramolecular de Heck y de Friedel-Crafts.

Esquema 1. Análisis retrosintético simplificado para la construcción del anillo 1-benzoazepínico mediante la generación de un nuevo enlace C-C



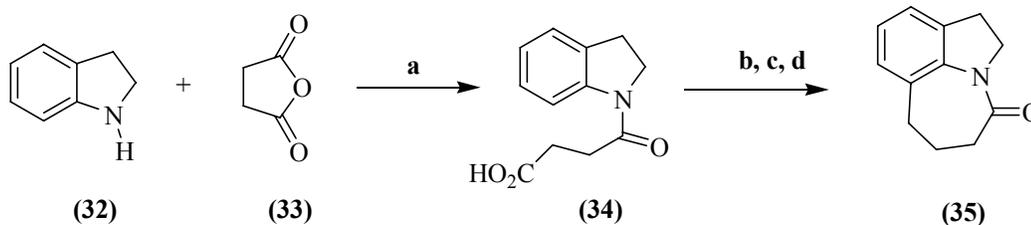
La reacción de Heck, que se fundamenta en el uso de catalizadores de paladio,⁴² se empleó con éxito en la síntesis de los antagonistas del receptor NMDA (**27**). Los alcances de la reacción de Heck también se evidenciaron en la síntesis de los paulones (**15**) a partir de los indoles (**31**), en la presencia de acetato de paladio en dimetilformamida (DMF) y a 100°C.⁵³ (Esquema 2).

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



Por su parte, la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts fue utilizada por Zhao y colaboradores¹⁵ en la construcción del núcleo del hexahidroazepino[3,2,1-*hi*]indol (**35**), unidad estructural básica del antipsicótico (**20**), siguiendo la secuencia de reacciones del esquema 3.

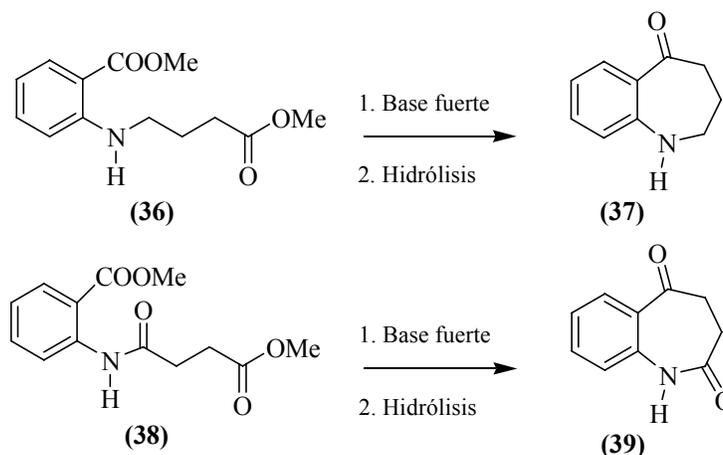
Esquema 3. Síntesis de la hexahidroazepino[3,2,1-*hi*]indol-4-ona (35**) por ciclación intramolecular de Friedel-Crafts**



a : TEA, DCM; b: 1. Cloruro de oxalilo, DMF, DCM; c: AlCl_3 , DCM; d: H_2 , 10% Pd/C, AcOH

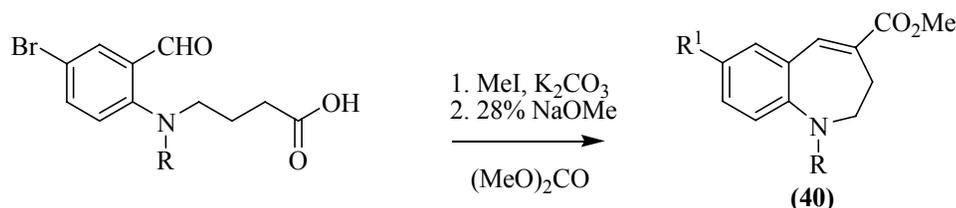
El principal método que se utiliza en la generación de un enlace C-C mediante la ruta **2**, es la condensación intramolecular de Dieckmann. De esta manera, el derivado del ácido antranílico (**36**) en la presencia de bases fuertes, como el hidruro de potasio y el *t*-butóxido de potasio en tolueno, se ciclocondensa produciendo la 1-benzazepin-5-ona (**37**);^{12,19,54} en condiciones similares, el derivado (**38**) al reaccionar con sodio en tolueno produce la 1-benzazepin-2,5-diona (**39**)⁵⁹(Esquema 4).

Esquema 4. Síntesis de tetrahidro-1-benzazepinonas(dionas) vía condensación de Dieckmann



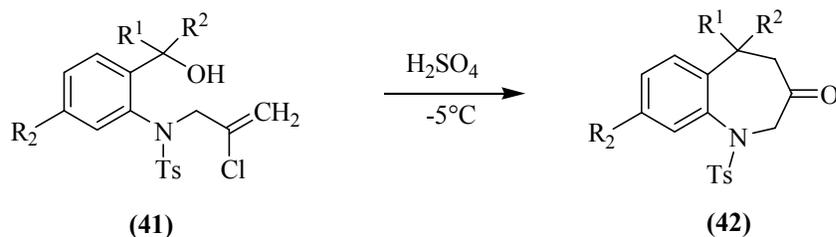
Con un enfoque similar, en el 2005, Ito y colaboradores^{25,60} reportaron la síntesis de los derivados 1-benzazepínicos (**40**), mediante la ciclocondensación de tipo Claisen del ácido γ -(2-formil-4-bromofenil)aminobutanoico catalizada con metóxido de sodio al 28%, utilizando carbonato de dimetilo como solvente (Esquema 5).

Esquema 5. Síntesis de derivados 1-benzazepínicos mediante una reacción intramolecular de tipo Claisen



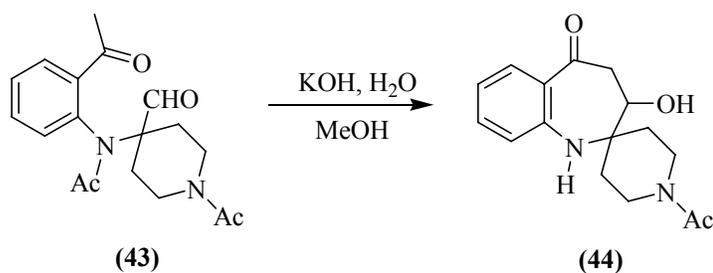
Otra forma de generar el anillo azepínico como resultado de un nuevo enlace C-C, es haciendo reaccionar derivados apropiados del alcohol *orto*-aminobencílico con ácidos minerales. Así, cuando el alcohol **(41)** se trata con ácido sulfúrico concentrado (90%) se cicla produciendo la 1-benzaoazepín-3-ona **(42)**⁶¹ (Esquema 6).

Esquema 6. Síntesis de 1-benzaoazepín-3-onas mediante ciclación intramolecular de derivados del alcohol *orto*-aminobencílico



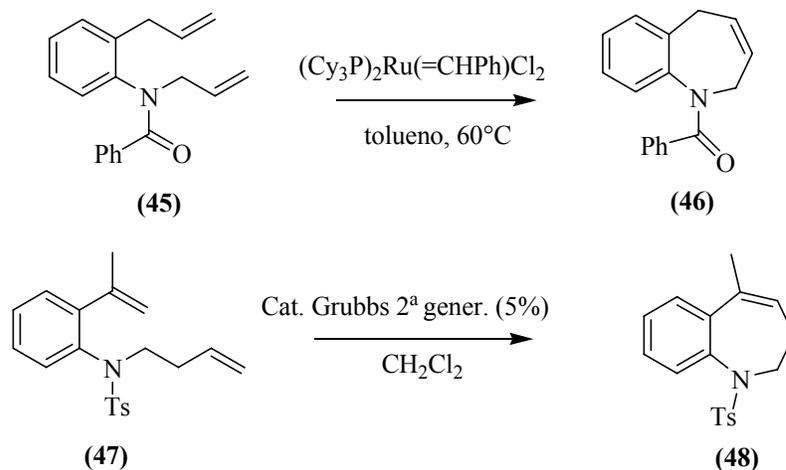
El nuevo enlace C-C involucrado en la ruta **3**, puede ser generado por una condensación aldólica cruzada intramolecular de *orto*-aminoacetofenonas debidamente sustituidas. De esta manera fueron sintetizadas las espiro-1-benzaoazepinonas **(44)** a partir del ceto-aldehído **(43)**, en la presencia de hidróxido de potasio en una solución acuosa de metanol⁵² (Esquema 7).

Esquema 7. Síntesis de espiro-1-benzaoazepinonas en condiciones de la condensación aldólica intramolecular cruzada



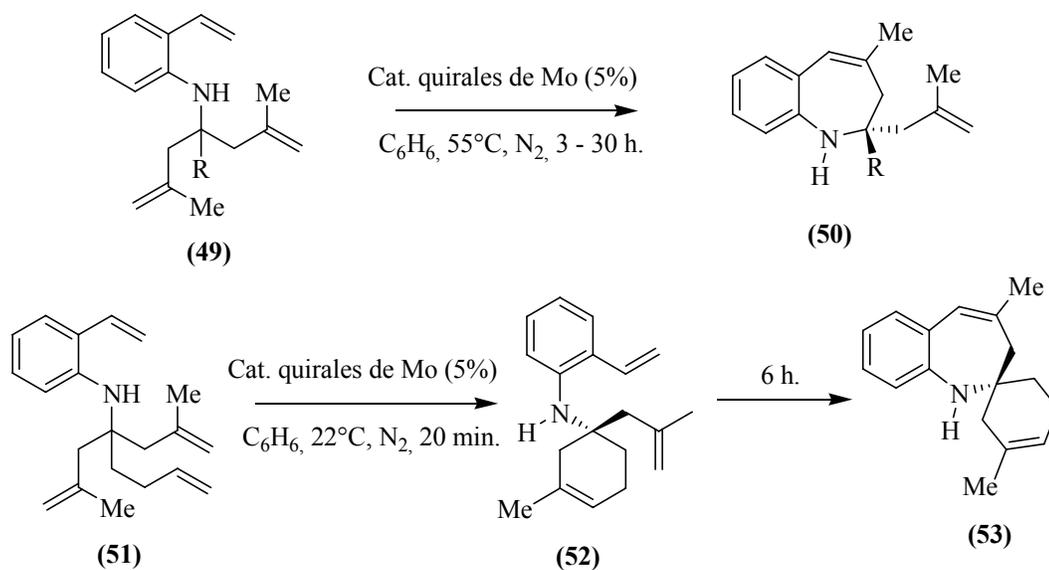
Finalmente, la generación del nuevo enlace C-C por la ruta 4 se puede lograr aplicando la fusión anular por metátesis (RCM), promovida por los catalizadores de Schrock y Grubbs. Esta metodología recientemente se implementó en la síntesis de la dihidro-1-benzoazepina N-benzoil sustituida (**45**), a partir de la *N-orto*-dialililnilina (**46**),⁵⁶ empleando los catalizadores de Grubbs de segunda generación. Otro ejemplo del cierre anular por metátesis utilizando catalizadores de Grubbs, fue reportado por Nishida y colaboradores,⁵⁷ quienes a partir del dieno (**47**) sintetizaron la 5-metil-1,2-dihidro-1(3*H*)-benzoazepina (**48**) (Esquema 8).

Esquema 8. Construcción del anillo dihidro-1-azepínico empleando catalizadores de Grubbs



También se han empleado catalizadores quirales de molibdeno para promover la fusión anular por metátesis. Con este tipo de catalizadores, Schrock y colaboradores⁵⁸ realizaron las síntesis enantioselectiva de las 1,2-dihidro-2-metalil-4-metil-1(3*H*)-benzoazepinas (**50**) y la espiro-1-benzoazepina (**53**), a partir de los trienos (**49**) y los tetraenos (**51**), respectivamente (Esquema 9).

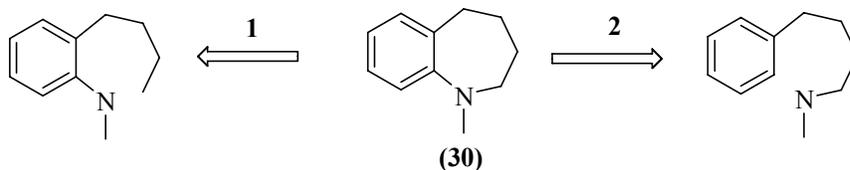
Esquema 9. Síntesis enantioselectiva de 1-benzoazepinas empleando catalizadores quirales de Mo



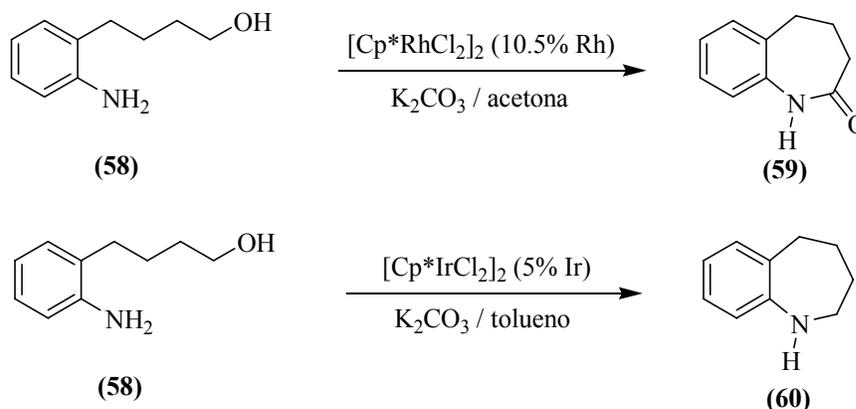
1.2.2 Generación de un nuevo enlace C-N

En términos generales, el anillo de la 1-benzoazepina se puede construir a través de la generación de un enlace C-N por las rutas representadas en el esquema 10.

Esquema 10. Análisis retrosintético simplificado para la construcción del anillo 1-benzoazepínico mediante la generación de un enlace C-N

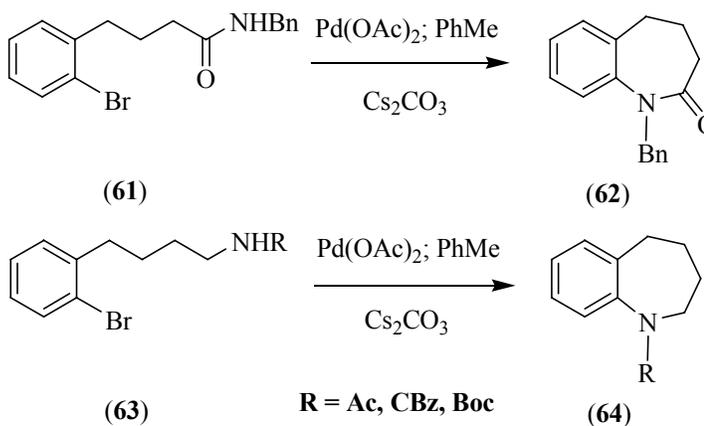


Esquema 12. Síntesis de derivados de 1-benzoazepinas empleando complejos de rodio e iridio



El nuevo enlace C-N por la ruta **2**, puede ser generado mediante una arilaminación intramolecular en condiciones de la reacción de Heck de amidas monosustituidas del ácido γ -(*o*-bromofenil)butírico o 4-(*o*-bromofenil)butanamidas.^{66-68,99} De esta manera se realizó la síntesis de la 1-benzoazepin-2-ona (**62**) y de la tetrahidro-1-benzoazepina (**64**), a partir de las amidas secundarias (**61**) y (**63**), en presencia de acetato de paladio (II) y carbonato de cesio⁶⁶⁻⁶⁸ (Esquema 13).

Esquema 13. Síntesis de 1-benzoazepinas mediante una reacción de arilaminación intramolecular en condiciones de la reacción de Heck

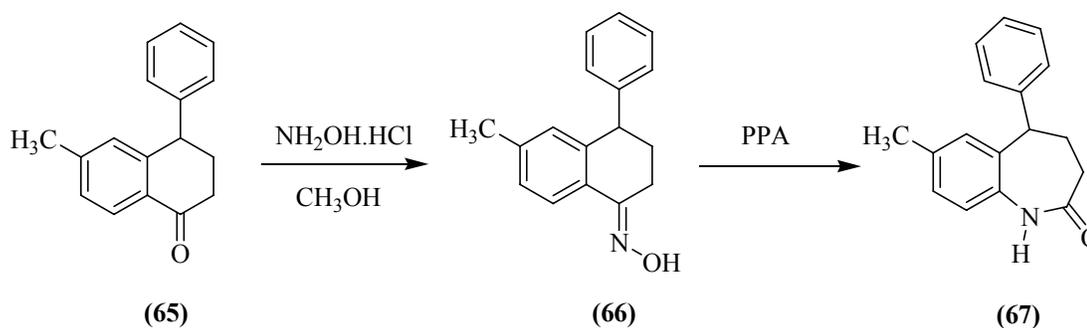


1.2.3 Expansión de carbociclos de seis miembros por rearrreglos moleculares

Esta manera de construir el sistema 1-benzazepínico se fundamenta en las reacciones de Beckmann y Schmidt de 1-tetralonas, las cuales son quizás las más utilizadas en la incorporación eficiente de un átomo de nitrógeno en un sistema cíclico.

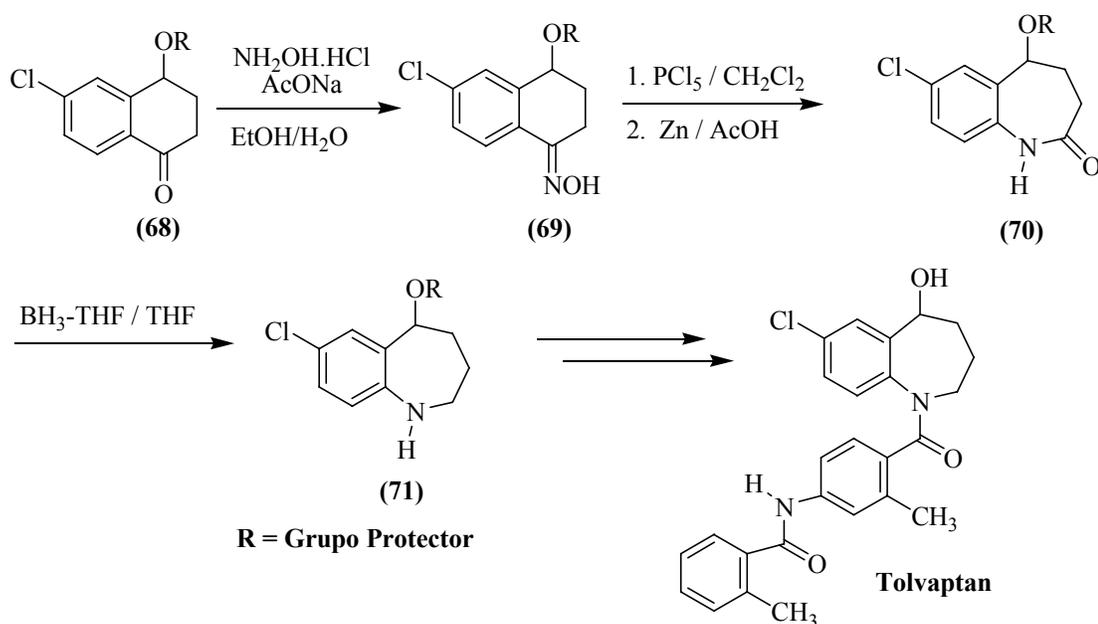
El reordenamiento de Beckmann implica la transposición de oximas en presencia de ácidos, incluyendo los ácidos de Lewis.⁶⁹ Un ejemplo ilustrativo, es la conversión de la oxima (**66**), derivada de la 6-metil-4-feniltetralona (**65**) y el clorhidrato de hidroxilamina, a la 5-fenil-7-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepin-2-ona (**67**),⁷⁰ promovida por el ácido polifosfórico (Esquema 14).

Esquema 14. Síntesis de 1-benzazepin-2-onas mediante reordenamiento de Beckmann



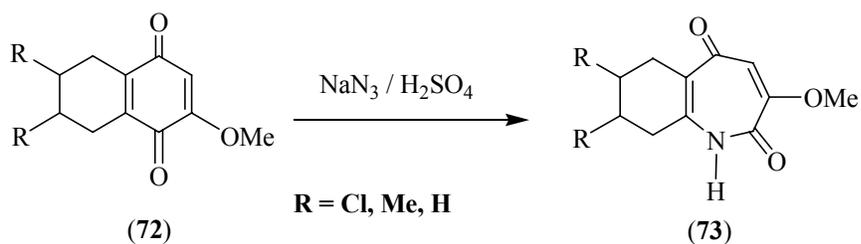
Esta metodología también fue aplicada por Zard y colaboradores⁷¹ en la síntesis de benzazepinas, análogas del fármaco Tolvaptan. Las 1-benzazepinas (**71**) precursoras del Tolvaptan, se prepararon mediante el reordenamiento de Beckmann de las cetoximas (**69**) y posterior reducción de las lactamas (**70**); a su vez, las cetoximas (**69**) resultaron de la condensación de las tetralonas (**68**) con el clorhidrato de hidroxilamina⁷¹ (Esquema 15).

Esquema 15. Síntesis del Tolvaptan vía la reacción de Beckmann



Las tetralonas también son utilizadas en la síntesis de 1-benzoazepinas, pero en las condiciones de la reacción de Schmidt.⁷²⁻⁷⁵ Con ayuda de esta reacción, a partir de las 5,6,7,8-tetrahidro-2-metoxinaftaleno-1,4-dionas (72) y en la presencia de la azida de sodio en ácido sulfúrico, se obtuvieron las tetrahidrobenzoazepin-2,5-dionas (73) (Esquema 16).

Esquema 16. Síntesis de tetrahidrobenzoazepin-2,5-dionas vía la reacción de Schmidt

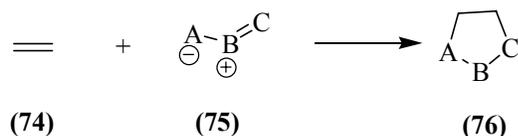


1.3. CICLOADICION 1,3-DIPOLAR

1.3.1 Aspectos teóricos

La cicloadición 1,3-dipolar es una reacción donde dos compuestos orgánicos, un dipolarófilo (74) y un 1,3-dipolo (75), se combinan para formar un heterociclo de cinco miembros (76) (Esquema 17). Fue re-introducida a principios de los años sesenta por el profesor Huisgen. La reacción procede de una manera concertada; es decir, es un proceso que se realiza en una sola etapa, en la que simultáneamente se están generando dos nuevos enlaces σ en un estado de transición cíclico. Esto se evidencia por la alta estereo- y regioespecificidad que caracterizan al proceso.

Esquema 17. Elementos estructurales característicos de la cicloadición 1,3-dipolar



Los 1,3-dipolos contienen una carga positiva y una negativa distribuida sobre tres átomos que poseen 4 electrones π en tres orbitales p paralelos.⁷⁶ Los átomos que comúnmente están incorporados al 1,3-dipolo son nitrógeno, carbono, oxígeno y azufre. Las nitronas (77) son 1,3-dipolos, utilizados ampliamente como valiosos intermediarios en la síntesis de heterociclos. Usualmente, se preparan vía condensación de compuestos carbonílicos con hidroxilaminas *N*-monosustituidas o bien por oxidación de aminas secundarias.⁷⁷⁻⁷⁹

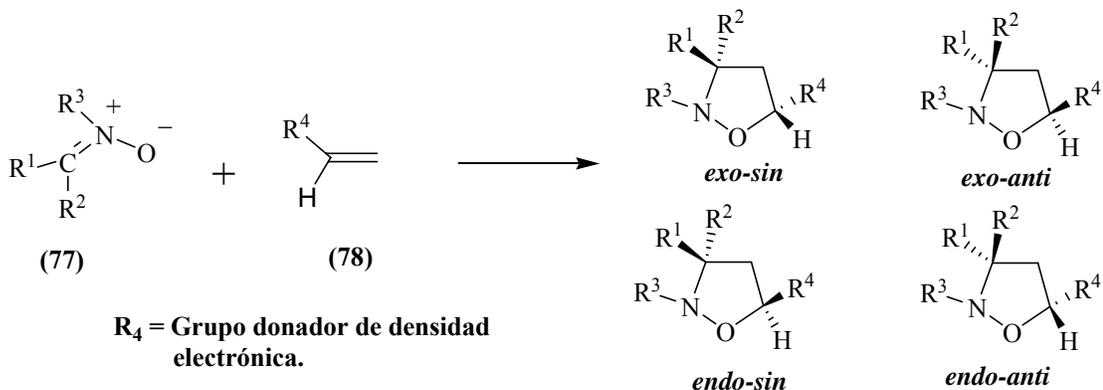
El dipolarófilo, en una cicloadición 1,3-dipolar, es un alqueno reactivo que contiene 2 electrones π . Ejemplos de dipolarófilos son los compuestos carbonílicos α,β -insaturados, los alcoholes alílicos, los haluros de alilo, los éteres vinílicos y los alquinos. El alqueno que actúa como dipolarófilo puede ser mono, di, tri o incluso

tetra sustituido; sin embargo, debido a los efectos estéricos, los alquenos tri y tetrasustituidos, generalmente, presentan baja reactividad.

Las isoxazolidinas son los productos que resultan de la cicloadición intermolecular de las nitronas (**77**) y las olefinas (**78**). El cicloaducto generado durante la aproximación concertada de las especies reaccionantes, depende de la naturaleza del dipolo y del dipolarófilo, es decir, depende tanto de los grupos que se encuentren unidos a estas moléculas, como de su estereoquímica. La mutua aproximación de las especies reaccionantes se da entre el oxígeno de la nitrona y el carbono con el mayor coeficiente electrónico de la olefina, y entre el carbono de la nitrona y el carbono con el menor coeficiente electrónico de la olefina. La aproximación puede ser de modo endo o exo, lo que determina la formación preferencial del producto de control cinético y/o la formación del producto de control termodinámico. La formación del cicloaducto exo se favorece porque presenta menor impedimento estérico y por tanto menor repulsión en el estado de transición, mientras que la formación del cicloaducto endo se puede favorecer porque involucra un estado de transición estabilizado por interacciones secundarias entre orbitales moleculares. Así mismo, la aproximación de la olefina a la nitrona puede darse por la misma cara del sustituyente (*sin*) o bien por el lado opuesto (*anti*), de manera que pueden resultar cuatro posibles estereoisómeros en una cicloadición dipolar. La formación preferencial de uno de ellos, depende como ya se mencionó, de la naturaleza de las especies reaccionante.¹⁰¹ En el esquema 18 se muestran las cuatro posibles isoxazolidinas estereoisómeras como resultado de la cicloadición intermolecular de las nitronas (**77**) y las olefinas (**78**).

Las isoxazolidinas, con relativa facilidad, sufren apertura reductiva del anillo, principalmente por tratamiento con hidrógeno sobre paladio,^{88,89,102} o zinc en ácido acético,^{84,87,90} convirtiéndose en β -aminoalcoholes, los cuales son valiosos precursores en la síntesis de compuestos biológicamente activos, como antibacteriales,^{103,85} e incluso inhibidores de enzimas.¹⁰⁵

Esquema 18. Posibles isoxazolidinas estereoisómeras productos de la cicloadición intermolecular 1,3-dipolar de nitronas y alquenos

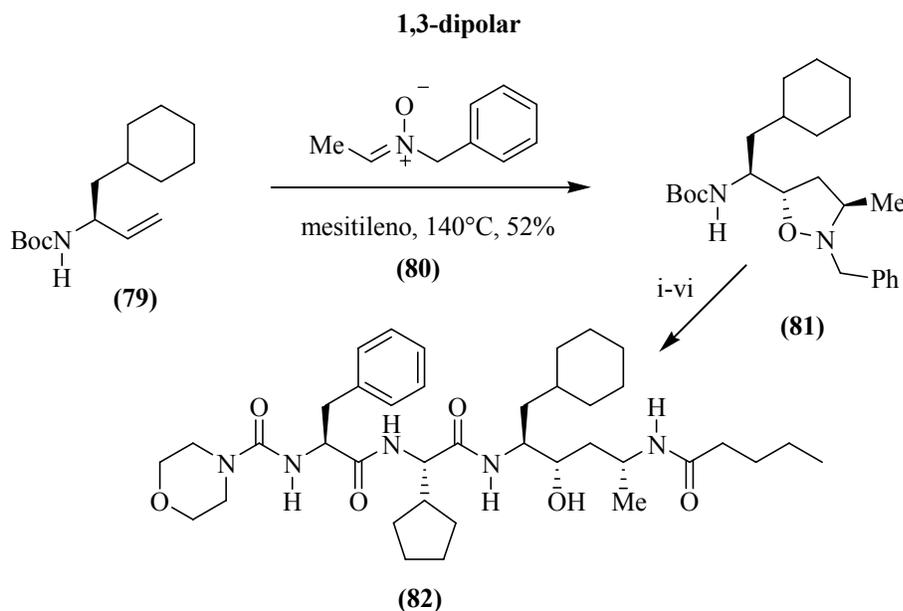


1.3.2 Ejemplos que ilustran la versatilidad de la cicloadición 1,3-dipolar

La versatilidad de la cicloadición 1,3-dipolar entre nitronas y alquenos ha sido fuertemente establecida.^{82,91,92} La importancia de esta reacción radica en su utilidad para obtener isoxazolidinas como intermediarios en la síntesis de una gama de compuestos orgánicos, entre ellos derivados de imidazo[1,2-*a*]piridinas,⁸⁰ pirroloazepinas vía isoxazoloazepinas,⁸¹ piranoquinolinas a partir de acetanilidas,⁸³ quinolizidinas,⁸⁴ isoxazolidinas tetrasustituidas,⁸⁶ espiro-isoxazolidinas,⁸⁵ β -aminoácidos,¹⁰⁶ aminocarbhidratos¹⁰⁷ y alcaloides,⁸⁷⁻⁹⁰ entre otros.

Debido a la alta estereoespecificidad, la cicloadición 1,3-dipolar puede ser utilizada en la síntesis de productos naturales y de moléculas biológicamente activas, que requieren una configuración específica. Con ayuda de este enfoque sintético, en una síntesis multietapas se logró la obtención del novedoso inhibidor renal poliamídico (**82**), usado en el tratamiento de la hipertensión, a partir de la isoxazolidina intermediaria (**81**), que es el producto de la cicloadición intermolecular 3+2 del β -aminoalqueno (**79**) y la nitrona (**80**)¹⁰⁸ (Esquema 19).

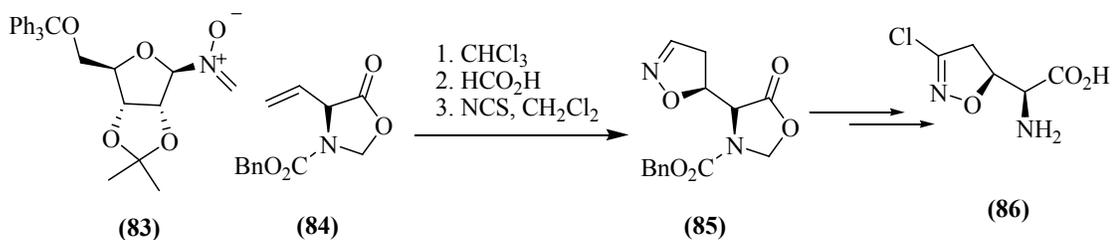
Esquema 19. Síntesis del inhibidor renal poliamídico (82) con intermediación de la cicloadición



- i. HCO_2NH_4 , 10% Pd/C, MeOH, 64°C ; ii. $(\text{BuCO})_2\text{O}$, Et_3N , MeOH;
 iii. 4M HCl, dioxano; iv. (S)-ciclopentilglicina, DCC, HOBT, $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$;
 v. 4 M HCl, dioxano; vi. morfolinocaronil-Phe, DCC, HOBT, $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$

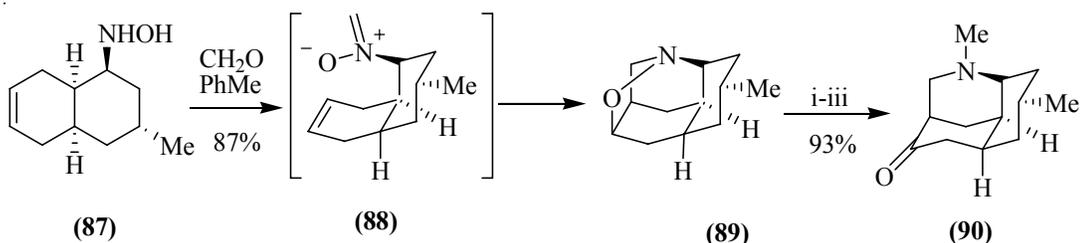
La cicloadición 1,3-dipolar intermolecular también fue empleada por Whitney y colaboradores^{109, 110} en la síntesis del antibiótico Acivicin (AT-125) (86), producido por *Streptomyces sviveus*. El Acivicin (AT-125) (86) se obtiene, después de dos pasos adicionales, a partir de la isoxazolidina (85), producto de la cicloadición 1,3-dipolar intermolecular de la nitrona (83) con el derivado protegido de la vinilglicina (84). (Esquema 20).

Esquema 20. Síntesis del antibiótico Acivicin (AT-125) mediante la cicloadición 1,3-dipolar



El potencial sintético de la cicloadición 1,3-dipolar en su versión intramolecular, se refleja en la síntesis de Oppolzers¹¹¹ del alcaloide (+)-lucidulina (**90**), aislado de *Lycopodium lucidulum*, a partir de la isoxazolidina tricíclica (**89**), según la secuencia de reacciones que se ilustran en el esquema 21.

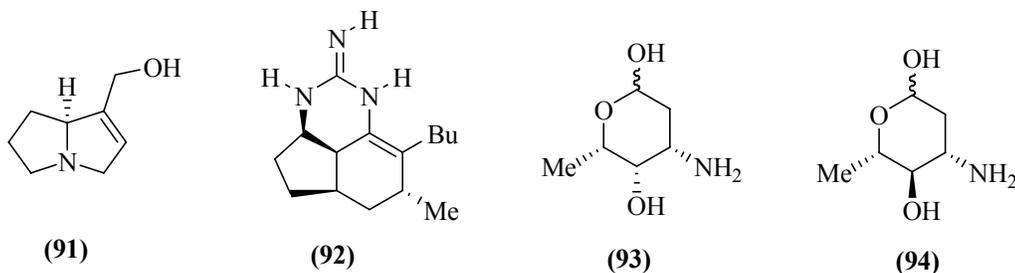
Esquema 21. Síntesis de Oppolzers del alcaloide (+)-lucidulina



i. MeOSO₂F, Et₂O, 0°C; ii. LiAlH₄, THF, 20°C; iii. reactivo de Jones, Me₂CO, 0°C.

La cicloadición intramolecular 3+2-dipolar nitrona-alqueno también ha sido utilizada como paso clave en la síntesis de otro número considerable de importantes compuestos, incluyendo la (-)-supinidina (**91**), perteneciente al grupo de alcaloides pirrolizidínicos con propiedades antiespasmódicas o antitumorales;¹¹² la (-)-ptilocalina (**92**), antibiótico antitumoral aislado de la esponja marina *Ptilocaulis afi. P. spiculjer*;^{100,104} la L-daunosamina (**93**) y la L-acosamina (**94**), aminohexosas que hacen parte de los antibióticos antraciclínicos como el adriamicin,^{95,102} entre otros.

Figura 17. Algunos compuestos sintetizados con intermediación de la cicloadición intramolecular 3+2-dipolar nitrona-alqueno



Cabe resaltar, que aunque la cicloadición 1,3-dipolar nitrona-alqueno es una reacción clásica ampliamente estudiada, su aplicación en la construcción de los núcleos de la tetrahidro-1-benzoazepina³⁰ y la tetrahidro-1*H*-nafto[1,2-*b*]azepina²⁹ solo comenzó a ser explorada recientemente, en nuestro laboratorio.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

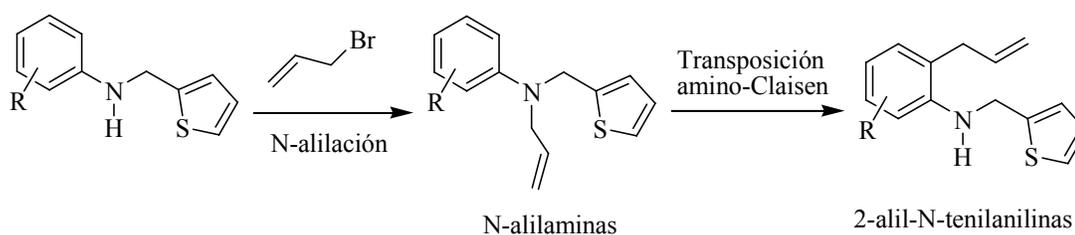
El hecho de que en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS, se haya implementado con éxito una ruta sintética propia para llevar a cabo la síntesis estereoselectiva de nuevas series de *cis*-2-aril-4-hidroxi-tetrahidro-1-benzoazepinas³⁰ y *cis*-2-aril-4-hidroxitetrahidro-1*H*-nafto[1,2-*b*]-azepinas,^{29,31,93} permitió el inicio del estudio de su actividad biológica. Los resultados preliminares de este estudio indican que un número considerable de las moléculas ensayadas revelan buena actividad antiparasitaria (contra el *Tripanosoma cruzi*) y ansiolítica.

A la luz de estos resultados esperanzadores, y con el firme propósito de crear nuevas moléculas (estructuralmente relacionadas con las ya estudiadas) con mejor actividad antiparasitaria y sobre el sistema nervioso central, surgió la idea de funcionalizar el anillo azepínico de las tetrahidro-1-benzoazepinas con un bioisómero del benceno como lo es el anillo de tiofeno. Como ya mencionamos, este tipo de derivados aun no se ha descrito en la literatura química especializada y, por lo tanto, su síntesis se constituye en un reto para nuestro laboratorio y en una tarea de actualidad para los químicos orgánicos que trabajan en la síntesis de nuevos heterociclos.

De acuerdo con nuestra experiencia en el tema que tratamos, al comienzo de la investigación suponíamos que el camino más expedito para acceder a las tetrahidro-1-benzoazepinas 2-tienil sustituidas, también podría ser a través de la previa generación de 2-alil-*N*-tenilanilinas, productos de la transposición amino-Claisen de *N*-alil-*N*-tenilanilinas. Sin embargo, durante el estudio de esta transposición, realizado por uno de los integrantes de nuestro laboratorio (Esquema 22),⁹⁴ se comprobó que en las diferentes condiciones de reacción empleadas, la transposición de las *N*-alil-*N*-tenilanilinas seleccionadas transcurría con descomposición de las moléculas y no con

formación de los productos transpuestos 2-alil-*N*-tenilanilinas. Por lo tanto, si insistimos en que el objetivo principal de nuestra investigación continúa siendo la síntesis estereoselectiva de tetrahidro-1-benzoazepinas 2-tienil sustituidas, entonces debemos primero encontrar una manera alterna de obtener las 2-alil-*N*-tenilanilinas, que son los precursores claves de los productos objeto de estudio en el presente trabajo de grado.

Esquema 22. Esquema general empleado para la obtención de *orto*-alil-anilinas-*N*-tenil sustituidas

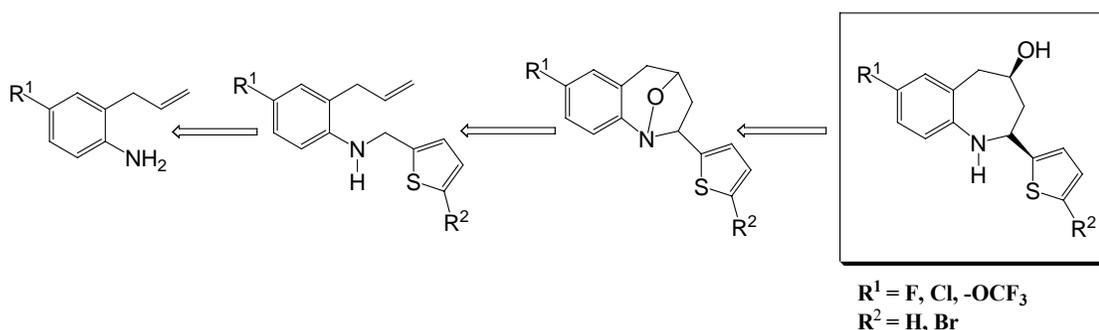


Analizando las diferentes opciones que teníamos a nuestro alcance y que eran factibles de realizar en nuestro laboratorio, llegamos a la conclusión que la mejor manera de acceder a los precursores claves era acudiendo nuevamente a la transposición amino-Claisen, pero de anilinas *N*-monoaliladas. Según este nuevo enfoque, primero debemos introducir el fragmento alilo en la posición *orto* respecto del grupo amino, y luego proceder con la reacción de amino-reducción con el 2-tiofencarboxaldehído y/o 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído. Esta opción de realizar primero la transposición amino-Claisen resulta bastante atractiva, ya que una vez se ha introducido el fragmento alilo en la posición *orto*, se dispone de un grupo amino libre que eventualmente puede ser condensado no solo con el tiofencarboxaldehído sino también con otros aldehídos heterocíclicos aromáticos, dando como resultado una basta gama de tetrahidro-1-benzoazepinas exquisitamente sustituidas en C-2.

El esquema retro-sintético de la ruta convergente diseñada se muestra en el Esquema 23. Como se puede apreciar, se fundamenta en las mismas reacciones clásicas de la ruta original, como son la transposición amino-Claisen, la oxidación de aminas aromáticas secundarias y la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar.

Por lo anterior, nuestra hipótesis de trabajo consiste en demostrar que la ruta alterna que diseñamos, es completamente viable y que su implementación nos conducirá a las dianas de interés de la presente investigación.

Esquema 23. Análisis retrosintético general de la ruta convergente propuesta para acceder a las tetrahidro-1-benzoazepinas 2-tienil sustituidas



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

De esta manera y con el fin de validar la ruta convergente diseñada, nos hemos planteado los siguientes objetivos:

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Realizar la síntesis estereoselectiva de una nueva serie de *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)-tetrahydro-1-benzoazepinas con potencial actividad biológica, a partir de *orto*-alilnilinas *para*-sustituidas.

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 3.2.1 Realizar la *N*-monoalilación de las anilinas seleccionadas.
- 3.2.2 Obtener las *orto*-alilnilinas **3a-d** empleando la transposición amino-Claisen de las *N*-alilnilinas **1a-d**.
- 3.2.3 Realizar la amino-reducción de las *orto*-alilnilinas **3a-c** con el 2-tiofen-carboxaldehído (5-bromo-2-tiofen-carboxaldehído), para obtener las 2-alil-*N*-tenilnilinas **4a-f**, precursores claves de la síntesis propuesta.
- 3.2.4 Preparar las 1,4-epoxitetrahydro-2-(2-tienil)-1-benzoazepinas **5a-f** mediante el proceso secuencial de oxidación/cicloaddición intramolecular 1,3-dipolar de las anilinas secundarias precursoras **4a-f**.
- 3.2.5 Obtener las *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahydro-1-benzoazepinas **6a-f** deseadas mediante la apertura reductiva del cicloadducto isoxazolidínico formado en la etapa anterior.
- 3.2.6 Obtener las aldiminas **7a-d**, derivadas de la condensación de la *orto*-alilnilina **3d** con los aldehídos (hetero)aromáticos tiofen-carboxaldehído, 5-bromo-2-tiofen-carboxaldehído, α -naftil-carboxaldehído y benzaldehído.

- 3.2.7** Estudiar la reacción de ciclocondensación de las iminas **7a-d** con el ácido mercaptoacético.
- 3.2.8** Realizar la elucidación estructural de todos los compuestos sintetizados, empleando las técnicas de IR, GC-MS, RMN ¹H, RMN ¹³C unidimensional y bidimensional.
- 3.2.9** Propiciar el estudio de la actividad antiparasitaria (anti-leishmania y anti-*Tripanosoma cruzi*) y ansiolítica de las *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahydro-1-benzoazepinas **6a-f** y las 1,4-epoxitetrahydro-2-(2-tienil)-1-benzoazepinas **5a-f**.

4. PARTE EXPERIMENTAL

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

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

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

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

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

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

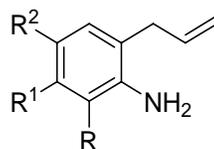
Los espectros de RMN ¹H y ¹³C, así como los espectros bidimensionales de correlación homonuclear (¹H,¹H-COSY) y heteronuclear (HMQC y HMBC), fueron registrados en el espectrómetro BRUKER AM-400, utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃) como solvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

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

- 4.1.1** *N*-Alil-*p*-cloroanilina **1a** y *N,N*-dialil-*p*-cloroanilina **2a**. De 1.70 g (13.30 mmoles) de *p*-cloroanilina, 1.13 mL (1.6 g, 13.30 mmoles) de bromuro de alilo y 1.41 g (13.30 mmoles) de carbonato de sodio en 40 mL de DMF, se obtuvieron 1.54 g (9.19 mmoles, 69%) del producto **1a**, C₉H₁₀ClN (167.5 g/mol); y 0.75 g (3.61 mmoles, 27%) del producto **2a**, C₁₂H₁₄ClN (207.5 g/mol).
- 4.1.2** *N*-Alil-*p*-flúoroanilina **1b** y *N,N*-dialil-*p*-flúoroanilina **2b**. De 2.20 g (19.82 mmoles) de *p*-flúoroanilina, 1.67 mL (2.40 g, 19.82 mmoles) de bromuro de alilo y 2.10 g (19.82 mmoles) de carbonato de sodio en 50 mL de DMF, se obtuvieron 1.60 g (10.60 mmoles, 53%) del producto **1b**, C₉H₁₀FN (151 g/mol); y 0.93 g (4.87 mmoles, 24%) del producto **2b**, C₁₂H₁₄FN (191 g/mol).
- 4.1.3** *N*-Alil-*p*-(trifluorometoxi) anilina **1c** y *N,N*-dialil-*p*-(trifluorometoxi)anilina **2c**. De 1.50 g (8.47 mmoles) de *p*-(trifluorometoxi)anilina, 0.7 mL (1.02 g, 8.47 mmoles) de bromuro de alilo y 0.9 g (8.47 mmoles) de carbonato de sodio en 30 mL de DMF, se obtuvieron 1.27 g (5.85 mmoles, 69%) del producto **1c**, C₁₀H₁₀F₃NO (217 g/mol); y 0.31 g (1.20 mmoles, 24%) del producto **2c**, C₁₃H₁₄F₃NO (257 g/mol).
- 4.1.4** *N*-Alil-3-cloro-2-metilanilina **1d** y *N,N*-dialil-3-cloro-2-metilanilina **2d**. De 2.80 g (19.8 mmoles) de 3-cloro-2-metilanilina, 1.67 mL (2.39 g, 19.8 mmoles) de bromuro de alilo y 2.1 g (19.8 mmoles) de carbonato de sodio en 50 mL de acetona, se obtuvieron 2.8 g (15.4 mmoles, 78%) del producto **1d**, C₁₀H₁₂ClN (181.5 gr/mol); y 0.75 g (3.4 mmoles, 17%) del producto **2d**, C₁₃H₁₆ClN (221.5 gr/mol).

4.2. Transposición amino-Claisen de las *N*-alililinas **1a-d**

Figura 19. Estructura de las *orto*-alililinas **3a-d**



3a: R = R¹ = H, R² = Cl

3b: R = R¹ = H, R² = F

3c: R = R¹ = H, R² = OCF₃

3d: R = CH₃, R¹ = Cl, R² = H

Metodología General

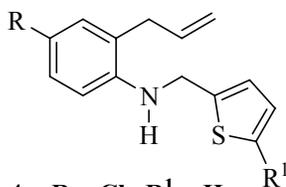
En un balón de fondo redondo de 25 mL de capacidad, se depositaron 6 mmoles de la correspondiente *N*-alililina **1a-d** y 9.00 mmoles del complejo trifluoruro de boro dietil éter. La mezcla se calentó entre 130-140°C durante 8-13 horas. Una vez transcurrió este tiempo, la masa de reacción se trató con una solución saturada de carbonato de sodio hasta alcanzar un pH básico (pH ≈ 8); se extrajo con cloroformo (2 x 50 mL), la fase orgánica se lavó tres veces con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el solvente y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna, empleando como eluyente una mezcla de heptano:acetato de etilo con un incremento gradual de la polaridad (30:1, 20:1). Los productos transpuestos **3a-d** se obtuvieron como aceites amarillos de baja viscosidad.

4.2.1 2-Alil-4-cloroanilina 3a. De 1.40 g (8.36 mmoles) de la *N*-alil-*p*-cloroanilina **1a** y 1.57 mL (1.78 g, 12.50 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, en calentamiento a 140°C durante 12 horas, se obtuvo 1.00 g (5.97 mmoles, 71%) del producto transpuesto **3a**, C₉H₁₀ClN (167.5 gr/mol).

- 4.2.2 2-Alil-4-flúoroanilina 3b.** De 1.60 g (10.60 mmoles) de la *N*-alil-*p*-flúoroanilina 1b y 2.00 mL (2.25 g, 15.70 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, en calentamiento a 140°C durante 12 horas, se obtuvo 1.00 g (6.62 mmoles, 62%) del producto transpuesto 3b, C₉H₁₀FN (151 gr/mol).
- 4.2.3 2-Alil-4-(trifluorometoxi)anilina 3c.** De 1.10 g (5.07 mmoles) de la *N*-alil-*p*-(trifluorometoxi)anilina 1c y 0.95 mL (1.08 g, 7.60 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, en calentamiento a 140°C durante 13 horas, se obtuvieron 0.75 g (3.46 mmoles, 68%) del producto transpuesto 3c, C₁₀H₁₀OF₃N (217 gr/mol).
- 4.2.4 6-Alil-3-cloro-2-metilanilina 3d.** De 1.00 g (5.50 mmoles) de la *N*-alil-3-cloro-2-metilanilina 1d y 1.00 mL (1.17 g, 8.25 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, en calentamiento a 130°C durante 8 horas, se obtuvieron 0.71 g (3.90 mmoles, 71%) del producto transpuesto 3d, C₁₀H₁₂ClN (181.5).

4.3. Amino-reducción indirecta de las *orto*-alilanilinas 3a-c con el 2-tiofencarboxaldehído y/o 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído.

Figura 20. Estructura de las 2-alil-N-tenilanilinas 4a-f



- 4a: R = Cl, R¹ = H**
4b: R = F, R¹ = H
4c: R = OCF₃, R¹ = H
4d: R = Cl, R¹ = Br
4e: R = F, R¹ = Br
4f: R = OCF₃, R¹ = Br

Metodología General

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad, se depositaron 6 mmoles de la correspondiente *orto*-alilnilina **3a-c** y 6.60 mmoles del 2-tiofencarboxaldehído (5-bromo-2-tiofencarboxaldehído) disueltos en 60 mL de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo de 6-8 horas, luego se evaporó el solvente, obteniéndose un aceite amarillo oscuro correspondiente a la base de Schiff, producto de la condensación, la cual fue sometida inmediatamente y sin previa purificación al proceso de reducción. Para llevar a cabo la reducción, la aldimina disuelta en 100 mL de una mezcla de tetrahidrofurano (THF):metanol en relación 7:3 se depositó en un balón de tres bocas de 250 mL y se dejó en agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionaron, en pequeñas porciones, con agitación constante y en baño de hielo, 4 mmoles de borohidruro de sodio por cada mmol de aldimina. Completada la adición del agente reductor, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 6 horas más a temperatura ambiente. Cumplido este tiempo, se adicionaron 60 mL de agua y 4 gotas de HCl al 5%, la mezcla se calentó a reflujo durante 6-8 horas, se dejó enfriar, se trató con una solución saturada de carbonato de sodio hasta alcanzar un pH básico (pH \approx 8-9), se extrajo con cloroformo (2 x 50 mL), la fase orgánica se lavó tres veces con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó el solvente y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna, empleando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo, con un aumento gradual de la polaridad (20:1, 15:1). Las 2-alil-*N*-tenilanilinas **4a-f** se obtuvieron como aceites viscosos de color amarillo.

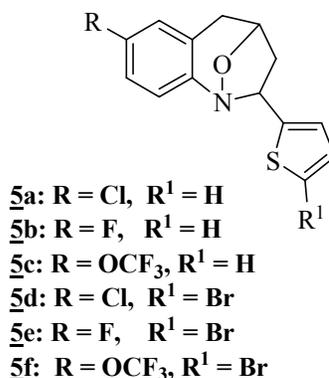
4.3.1 2-Alil-4-cloro-*N*-tenilanilina **4a.** De 1.05 g (6.31 mmoles) de la *orto*-alilnilina **3a**, 0.65 mL (0.78 g, 6.94 mmoles) del 2-tiofencarboxaldehído en 60 mL de etanol, más la posterior adición de 0.95 g (25.24 mmoles) de borohidruro de sodio en 100 mL de la mezcla THF:metanol en relación 7:3, se obtuvieron 1.55 g (5.88 mmoles, 93%) de la 2-alil-*N*-tenilanilina **4a**, C₁₄H₁₄ClNS (263.5 g/mol).

- 4.3.2 2-Alil-4-flúoro-N-tenilanilina 4b.** De 0.84 g (5.55 mmoles) de la *orto*-alilanilina **3b**, 0.57 mL (0.68 g, 6.10 mmoles) del 2-tiofencarboxaldehído en 50 mL de etanol, más la posterior adición de 0.84 g (22.2 mmoles) de borohidruro de sodio en 90 mL de la mezcla de THF: metanol en relación 7:3, se obtuvieron 1.10 g (4.45 mmoles, 80%) de la 2-alil-N-tenilanilina **4b**, C₁₄H₁₄FNS (247 g/mol).
- 4.3.3 2-Alil-4-trifluorometoxi-N-tenilanilina 4c.** De 0.90 g (4.15 mmoles) de la *orto*-alilanilina **3c**, 0.43 mL (0.51 g, 4.56 mmoles) del 2-tiofencarboxaldehído en 50 mL de etanol, más la posterior adición de 0.63 g (16.59 mmoles) de borohidruro de sodio en 90 mL de la mezcla de THF: metanol en relación 7:3, se obtuvieron 1.10 g (3.51 mmoles, 85%) de la 2-alil-N-tenilanilina **4c**, C₁₅H₁₄F₃ONS (313 g/mol).
- 4.3.4 2-Alil-4-cloro-N-(5-bromo-2-tenil)anilina 4d.** De 0.90 g (5.37 mmoles) de la *orto*-alilanilina **3a**, 0.70 mL (1.13 g, 5.91 mmoles) del 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído en 60 mL de etanol, más la posterior adición de 0.81 g (21.48 mmoles) de borohidruro de sodio en 100 mL de la mezcla de THF: metanol en relación 7:3, se obtuvieron 1.51 g (4.41 mmoles, 82%) de la 2-alil-N-tenilanilina **4d**, C₁₄H₁₃ClBrNS (342.5 g/mol).
- 4.3.5 2-Alil-4-flúoro-N-(5-bromo-2-tenil)anilina 4e.** De 0.66 g (4.37 mmoles) de la *orto*-alilanilina **3b**, 0.57 mL (0.92 g, 4.81 mmoles) del 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído en 50 mL de etanol, más la posterior adición de 0.66 g (17.48 mmoles) de borohidruro de sodio en 90 mL de la mezcla de THF: metanol en relación 7:3, se obtuvieron 1.20 g (3.68 mmoles, 84%) de la 2-alil-N-tenilanilina **4e**, C₁₄H₁₃FBrNS (326 g/mol).

4.3.6 2-Alil-4-trifluorometoxi-N-(5-bromo-2-tenil)anilina 4f. De 0.64 g (2.95 mmoles) de la *orto*-alil-anilina 3c, 0.39 mL (0.62 g, 3.24mmoles) del 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído en 35 mL de etanol, más la posterior adición de 0.45 g (11.80 mmoles) de borohidruro de sodio en 80 mL de la mezcla de THF: metanol en relación 7:3, se obtuvieron 1.04 g (2.65 mmoles, 90%) de la 2-alil-N-tenilanilina 4f, C₁₅H₁₃F₃BrNOS (392 g/mol).

4.4. Oxidación de las 2-alil-N-tenilanilinas 4a-f. Preparación de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas 5a-f.

Figura 21. Estructura de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas 5a-f



Metodología General

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositaron 4 mmoles de la respectiva 2-alil-N-tenilanilina 4a-f, 0.2 mmoles de tungstato de sodio dihidratado (5% molar) y 20 mL de metanol. A esta solución en agitación vigorosa, se adicionaron, gota a gota y con enfriamiento a 0°C, 12 mmoles de peróxido de hidrógeno al 30%. Una vez terminada la adición del agente oxidante, la masa de reacción se agitó por 2 horas a 0°C, posteriormente se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 18-20 horas más. El solvente fue rotaevaporado y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL), la fase orgánica se lavó tres veces con agua y

se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el solvente, el residuo se disolvió en 30 mL de tolueno y se calentó a reflujo durante 6-8 horas; finalmente, se eliminó el solvente y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de heptano:acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (15:1, 10:1). Los cicloaductos **5a**, **5c-f** se obtuvieron como sustancias cristalinas de color blanco-amarillo y el cicloaducto **5b** como una sustancia muy viscosa de color café.

4.4.1 7-Cloro-1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepina 5a. De 1.45 g (5.50 mmoles) de la 2-alil-4-cloro-*N*-tenilnilina **4a**, 1.7 mL (1.87 g, 16.5 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.091 g (0.275 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, se obtuvieron 0.94 g (3.39 mmoles, 62%) del cicloaducto isoxazolidínico **5a**, C₁₄H₁₂ClNOS (277.5 g/mol); **P.f.** (no corregido) 73°C.

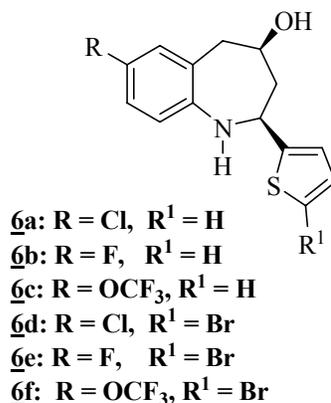
4.4.2 7-Flúoro-1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepina 5b. De 0.90 g (3.64 mmoles) de la 2-alil-4-flúoro-*N*-tenilnilina **4b**, 1.13 mL (1.24 g, 10.92 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.060 g (0.182 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, se obtuvieron 0.50 g (1.92 mmoles, 53%) del cicloaducto isoxazolidínico **5b**, C₁₄H₁₂FNOS (261 g/mol).

4.4.3 7-Trifluorometoxi-1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepina 5c. De 0.95 g (3.04 mmoles) de la 2-alil-4-trifluorometoxi-*N*-tenilnilina **4c**, 0.94 mL (1.03 g, 9.11 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.050 g (0.152 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, se obtuvieron 0.67 g (2.05 mmoles, 67%) del cicloaducto isoxazolidínico **5c**, C₁₅H₁₂F₃NO₂S (327 g/mol); **P.f.** (no corregido) 90°C.

- 4.4.4 7-Cloro-1,4-epoxi-2-(5-bromo-2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepina 5d.** De 1.40g (4.09 mmoles) de la 2-alil-4-cloro-*N*-(5-bromo-2-tenil)anilina **4d**, 1.26 mL (1.39 g, 12.27 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.067 g (0.205 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, se obtuvieron 0.93 g (2.61 mmoles, 64%) del cicloaducto isoxazolidínico **5d**, C₁₄H₁₁ClBrNOS (356.5 g/mol); **P.f.** (no corregido) 89°C.
- 4.4.5 7-Flúoro-1,4-epoxi-2-(5-bromo-2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepina 5e.** De 1.00g (3.07 mmoles) de la 2-alil-4-flúoro-*N*-(5-bromo-2-tenil)anilina **4e**, 0.95 mL (1.04 g, 9.20 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.051 g (0.153 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 15 mL de metanol, se obtuvieron 0.64 g (1.88 mmoles, 61%) del cicloaducto isoxazolidínico **5e**, C₁₄H₁₁FBrNOS (340 g/mol); **P.f.** (no corregido) 107-108°C.
- 4.4.6 7- Trifluorometoxi -1,4- epóxi -2- (5-bromo-2-tienil) tetrahidro -1-benzoazepina 5f.** De 0.84 g (2.14 mmoles) de la 2-alil-4-trifluorometoxi-*N*-(5-bromo-2-tenil)anilina **4f**, 0.66 mL (0.73 g, 6.42 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.035 g (0.107 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 15 mL de metanol, se obtuvieron 0.53 g (1.31 mmoles, 61%) del cicloaducto isoxazolidínico **5f**, C₁₅H₁₁F₃BrNO₂S (406 g/mol); **P.f.** (no corregido) 99°C.

4.5. Apertura reductiva de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas 5a-f. Obtención de las *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas 6a-f.

Figura 22. Estructura de las *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas 6a-f



Metodología General

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositaron 0.5 mmoles de la respectiva 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepina 5a-f, 4.0 mmoles de zinc en polvo y 15 mL (0.21 moles) de ácido acético al 80%. La masa de reacción se calentó entre 75-80°C durante 25-30 horas. Posteriormente, se trató con una solución de hidróxido de amonio al 30% hasta un pH básico (pH \approx 7.5-8) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL); la fase orgánica se lavó tres veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (5:1, 2:1). Las tetrahidro-1-benzoazepinas 6a-f se obtuvieron como sustancias sólidas, vítreas de color amarillo.

4.5.1 *cis*-7-Cloro-4-hidroxi-2-(2-tienil)-tetrahidro-1-benzoazepina 6a. De 0.5 g (1.8 mmoles) de la 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepina 5a, 0.94 g (14.4 mmoles) de zinc en polvo y 35 mL (0.50 moles) de ácido acético al 80%, se obtuvieron 0.38 g (1.36 mmoles, 76%) de la tetrahidro-1-benzoazepina 6a, C₁₄H₁₄ClNOS (279.5 g/mol).

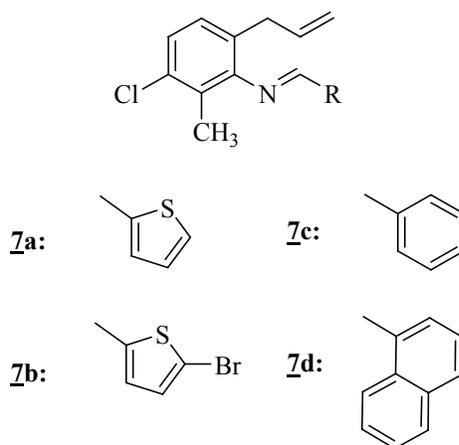
- 4.5.2** *cis*-7-Flúoro-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepina **6b**. De 0.10 g (0.383 mmoles) de la 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepina **5b**, 0.20 g (3.06 mmoles) de zinc en polvo y 15 mL (0.21 moles) de ácido acético al 80%, se obtuvieron 0.052 g (0.200 mmoles, 52%) de la tetrahidro-1-benzoazepina **6b**. C₁₄H₁₄FNOS (263 g/mol).
- 4.5.3** *cis*-7-Trifluorometoxi-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepina **6c**. De 0.24 g (0.734 mmoles) de la 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepina **5c**, 0.38 g (5.87 mmoles) de zinc en polvo y 25 mL (0.35 moles) de ácido acético al 80%, se obtuvieron 0.170 g (0.517 mmoles, 70%) de la tetrahidro-1-benzoazepina **6c**. C₁₅H₁₄F₃NO₂S (329 g/mol).
- 4.5.4** *cis*-7-Cloro-4-hidroxi-2-(5-bromo-2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepina **6d**. De 0.32 g (0.9 mmoles) de la 1,4-epoxi-2-(5-bromo-2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepina **5d**, 0.47 g (7.20 mmoles) de zinc en polvo y 30 mL (0.42 moles) de ácido acético al 80%, se obtuvieron 0.27 g de una mezcla, cuyo análisis por GC-MS y RMN indica que se trata de dos compuestos: la *cis*-7-cloro -4- hidroxi -2- (5-bromo-2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina **6d**, C₁₄H₁₃ClBrNOS (358.5 g/mol); y el producto de la desbrominación que corresponde a la *cis*-7-cloro-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepina **6a**; los anteriores productos se obtuvieron en una relación 2.3:1.
- 4.5.5** *cis*-7-Flúoro-4-hidroxi-2-(5-bromo-2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepina **6e**. De 0.20g (0.59 mmoles) de la 1,4-epoxi-2-(5-bromo-2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepina **5e**, 0.31 g (4.72 mmoles) de zinc en polvo y 20 mL (0.28 moles) de ácido acético al 80%, se obtuvieron 0.11 g de una mezcla, cuyo análisis por GC-MS y RMN indica que se trata de dos compuestos: la *cis*-7-flúoro -4- hidroxi -2- (5-bromo-2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina **6e**, C₁₄H₁₃FBrNOS (342 g/mol); y el producto de la desbrominación que

corresponde a la *cis*-7-flúoro-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepina **6b**; los anteriores productos se obtuvieron en una relación 1:1.2.

4.5.6 *cis*- 7 – Trifluorometoxi – 4 – hidroxi – 2 - (5 – bromo – 2 - tienil) tetrahidro –1-benzoazepina 6f. De 40 mg (0.098 mmoles) de la 1,4-epoxi-2-(5-bromo-2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepina **5f**, 51.3 mg (0.784 mmoles) de zinc en polvo y 5 mL (0.07 moles) de ácido acético al 80%, se obtuvieron 30 mg de una mezcla, cuyo análisis por GC-MS indica que se trata de dos compuestos: la *cis*-7-trifluorometoxi-4-hidroxi-2-(5-bromo-2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepina **6f**, C₁₅H₁₃F₃BrNO₂S (407 g/mol); y el producto de la desbrominación que corresponde a la *cis*-7-trifluorometoxi-4-hidroxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina **6c**.

4.6. Condensación de la 6-alil-3-cloro-2-metilanilina 3d con el 2-tiofencarboxaldehído, 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído, benzaldehído y α -naftilcarboxaldehído.

Figura 23. Estructura de las 6-alil-3-cloro-2-metilanilinas *N*-metilensustituidas **7a-d**



Metodología General

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad, se depositaron 2 mmoles de la 6-alil-3-cloro-2-metilanilina **3d** y 2.0-2.2 mmoles del correspondiente aldehído en 30 mL de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6-8 horas, se dejó enfriar y se rotaevaporó el solvente. Las iminas **7a,b** se purificaron por cromatografía en columna con el fin de eliminar el exceso de aldehído empleado para su obtención, utilizando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo, con un incremento gradual de la polaridad (30:1, 20:1). Las iminas **7c-d** no fueron sometidas al proceso de purificación ya que la relación de anilina:aldehído fue 1:1. Las iminas **7a-d** se obtuvieron como sustancias viscosas de color marrón.

4.6.1 6-Alil-3-cloro-2-metil-N-(2-tieniliden)anilina 7a. De 0.65 g (3.58 mmoles) de la 6-alil-3-cloro-2-metilanilina **3d** y 0.37 mL (0.44 g, 3.94 mmoles) del 2-tiofencarboxaldehído en 60 mL de etanol, se obtuvieron 0.95 g de la imina **7a** (3.45 mmoles, 96%), C₁₅H₁₄ClNS (275.5 g/mol).

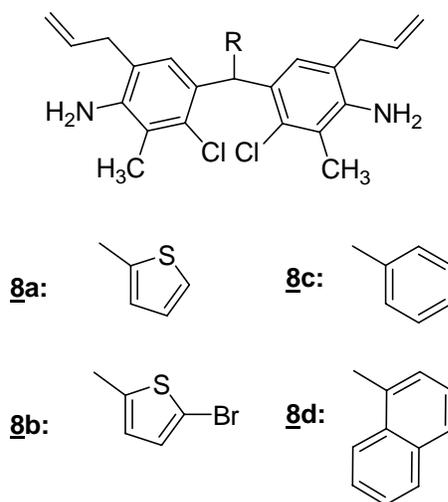
4.6.2 6-Alil-3-cloro-2-metil-N-(5-bromo-2-tieniliden)anilina 7b. De 0.43 g (2.37 mmoles) de la 6-alil-3-cloro-2-metilanilina **3d** y 0.31 mL (0.50 g, 2.61 mmoles) del 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído en 40 mL de etanol, se obtuvieron 0.80 g de la imina **7b** (2.26 mmoles, 95%), C₁₅H₁₃ClBrNS (354.5 g/mol).

4.6.3 6-Alil-3-cloro-2-metil-N-bencilidenanilina 7c. De 0.40 g (2.20 mmoles) de la 6-alil-3-cloro-2-metilanilina **3d** y 0.22 mL (0.23 g, 2.20 mmoles) de benzaldehído en 35 mL de etanol, se obtuvieron 0.50 g de la imina **7c** (1.86 mmoles, 85%), C₁₇H₁₆ClN (269.5 g/mol).

4.6.4 6-Alil-3-cloro-2-metil-N-(α -naftiliden)anilina 7d. De 0.33 g (1.82 mmoles) de la 6-alil-3-cloro-2-metilanilina 3d y 0.25 mL (0.28 g, 1.82 mmoles) de α -naftilcarboxaldehído en 25 mL de etanol, se obtuvieron 0.50 g de la imina 7d (1.56 mmoles, 86%), C₂₁H₁₈ClN (319.5 g/mol).

4.7. Obtención de los 1,1-bis-aril-1-(2-tienil; 5-bromo-2-tienil; fenil; α -naftil)metanos 8a-d.

Figura 24. Estructura de los 1,1-bis-aril-1-fenil (α -naftil, 2-tienil)metanos 8a-d.



En un balón de fondo redondo de 25 mL de capacidad, se depositaron 0.7 mmoles de la respectiva aldimina 7a-d, 0.77 mmoles de ácido mercaptoacético y cantidades catalíticas de trifluoruro de boro dietil éter en 10 mL de tolueno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6-8 horas; transcurrido este tiempo, la masa de reacción se trató con una solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La fase orgánica se lavó tres veces con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna, empleando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo con

incremento gradual de la polaridad (5:1, 2:1, 1:1). Los productos **8a-d** se obtuvieron como sustancias cristalinas de color blanco o amarillo.

4.7.1 1,1- [bis(5:5'-Dialil-4:4'-diamino-2:2'-dicloro-3:3'-dimetil)fenil]-1-(2-tienil) metano 8a. De 0.2 g (0.72 mmoles) de la imina **7a**, 0.07 mL (0.09 g, 0.79 mmoles) de ácido mercaptoacético y cantidades catalíticas de trifluoruro de boro dietil éter en 10 mL de tolueno, se obtuvieron 0.08 g (0.18 mmoles, 25%) del producto **8a**, $C_{25}H_{26}Cl_2N_2S$ (457 g/mol); **P.f.** 139°C.

4.7.2 1,1- [bis (5:5'-Dialil-4:4'-diamino-2:2'-dicloro-3:3'-dimetil)fenil] -1-(5-bromo-2-tienil)metano 8b. De 0.18 g (0.51 mmoles) de la imina **7b**, 0.051 mL (0.064 g, 0.56 mmoles) de ácido mercaptoacético y cantidades catalíticas de trifluoruro de boro dietil éter en 10 mL de tolueno, se obtuvieron 0.07 g (0.13 mmoles, 25%) del producto **8b**, $C_{25}H_{25}Cl_2BrN_2S$ (536 g/mol).

4.7.3 1,1- [bis (5:5'-Dialil-4:4'-diamino-2:2'-dicloro-3:3'-dimetil)-fenil] -1-fenil-metano 8c. De 0.25 g (0.93 mmoles) de la imina **7c**, 0.092 mL (0.12 g, 1.02 mmoles) de ácido mercaptoacético y cantidades catalíticas de trifluoruro de boro dietil éter en 15 mL de tolueno, se obtuvieron 0.14 g (0.31 mmoles, 33%) del producto **8c**, $C_{27}H_{28}Cl_2N_2$ (451 g/mol); **P.f.** 131-132°C.

4.7.4 1,1- [bis [(5:5'-Dialil-4:4'-diamino-2:2'-dicloro-3:3'-dimetil) fenil] -1-(α -naftil)metano 8d. De 0.30g (0.94 mmoles) de la imina **7d**, 0.093 mL (0.12 g, 1.03 mmoles) de ácido mercaptoacético y cantidades catalíticas de trifluoruro de boro dietil éter en 15 mL de tolueno, se obtuvieron 0.15 g (0.30 mmoles, 32%) del producto **8d**, $C_{31}H_{30}Cl_2N_2$ (501 g/mol); **P.f.** 149-150°C.

5. DISCUSION DE RESULTADOS

De la revisión bibliográfica que soporta la presente investigación, queda claro que las 1-benzoazepinas han sido ampliamente estudiadas principalmente por la gran diversidad de propiedades fármaco-biológicas que poseen. Estas extraordinarias propiedades las convirtieron en dianas de interés científico no solo de químicos orgánicos, sino también de farmacólogos y médicos, impulsando el diseño de nuevas rutas de síntesis para acceder a derivados no descritos de este promisorio e interesante sistema, y permitiendo que su estudio continúe siendo vigente en la actualidad.

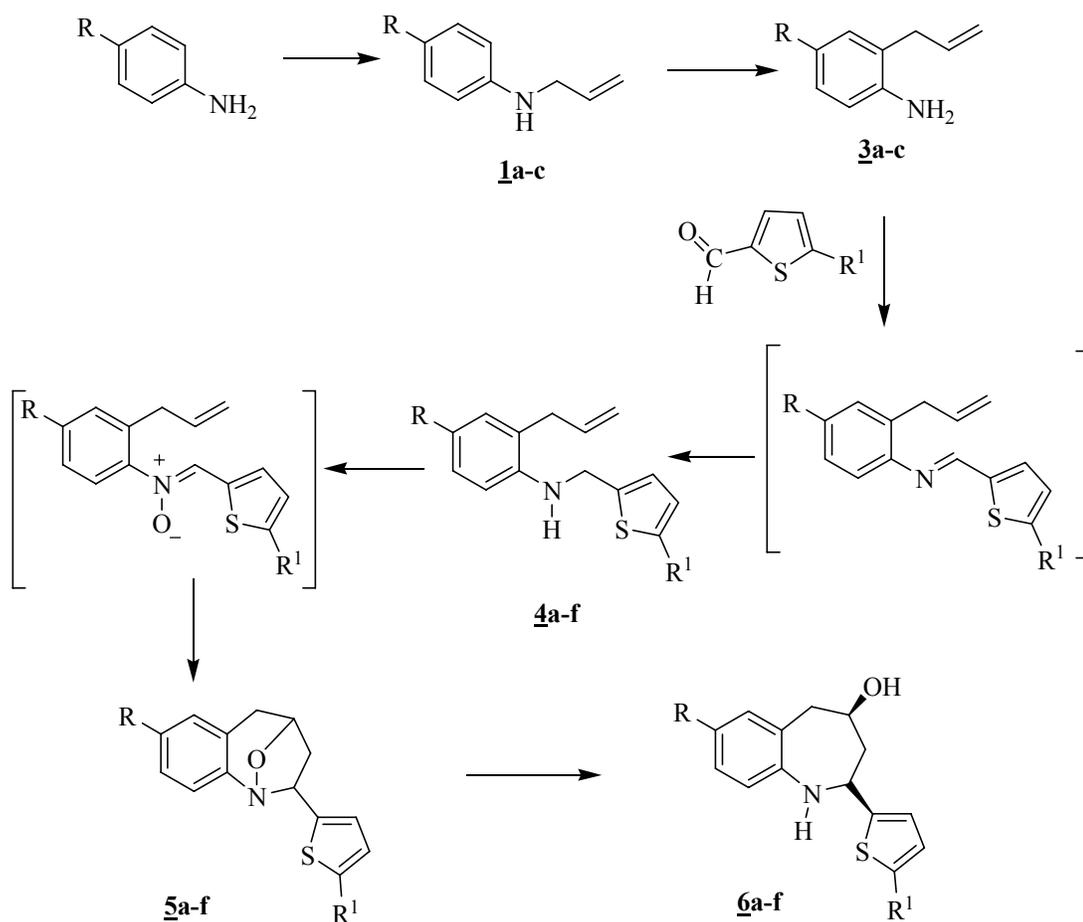
En el marco teórico también resaltamos el hecho particular de que prácticamente no existe información relacionada con 1-benzoazepinas tienil sustituidas, por lo que se hace necesario la síntesis y el estudio pormenorizado de las propiedades de este tipo de derivados.

Por otra parte, al describir las diferentes rutas de síntesis y la rica variedad de sustratos de partida empleados en la construcción del anillo de la tetrahydro-1-benzoazepina, también nos esforzamos en dejar bien claro que las *orto*-alil-*N*-tenilanilinas no han sido utilizadas como precursores clave en la síntesis de tetrahydro-1-benzoazepinas, y que la cicloadición 1,3-dipolar nitrona-alqueno no se ha empleado como estrategia de síntesis en el cierre anular que da origen a esta unidad estructural heterocíclica.

En el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS, recientemente se comenzó a implementar la cicloadición 1,3-dipolar como paso clave en la síntesis estereoselectiva de *cis*-2-aril-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas³⁰ y *cis*-2-aril-4-hidroxitetrahydro-1*H*-nafto[1,2-*b*]-azepinas,^{29,93} a partir de *orto*-alilanilinas *N*-bencilo sustituidas y β -alil- α -naftilaminas *N*-bencilo sustituidas, respectivamente. Con base

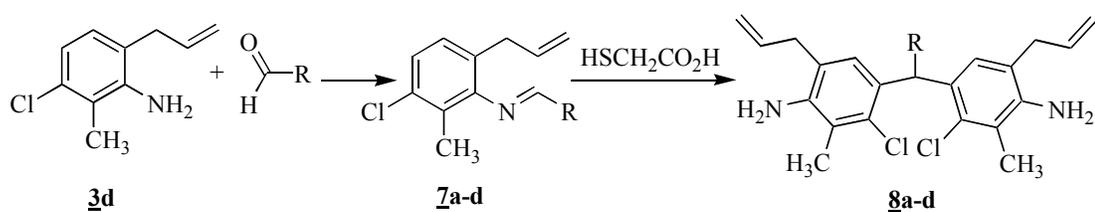
en los resultados obtenidos y con el propósito de expandir el carácter general de nuestra ruta de síntesis, en el presente trabajo de grado nos planteamos la síntesis de una nueva serie de *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas a partir de *orto*-alil-*N*-tenilanilinas, las cuales se prepararon mediante una sutil modificación a la ruta de síntesis diseñada originalmente. En el esquema 24 se puede observar la secuencia de transformaciones empleada para acceder a nuestro sistema de interés.

Esquema 24. Secuencia de transformaciones empleada para acceder a las *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas 6a-f



Asimismo, en este capítulo discutiremos los resultados obtenidos al intentar la reacción de ciclocondensación de las bases de Schiff derivadas de la 6-alil-3-cloro-2-metilnilina y los aldehídos aromáticos 2-tiofencarboxaldehído, benzaldehído y α -naftilcarboxaldehído con el ácido mercaptoacético, reacción que, inesperadamente para nosotros, resultó en la formación de los 1,1-*bis*-aril-1-fenil (α -naftil, 2-tienil) metanos **8a-d** (Esquema 25).

Esquema 25. Síntesis de 1,1-*bis*-aril-1-fenil (α -naftil, 2-tienil)metanos

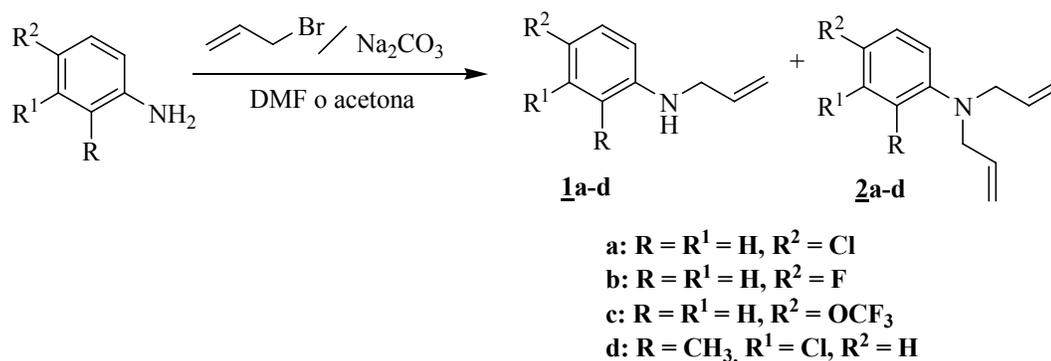


5.1. Síntesis de las *N*-alilnilinas **1a-d**

Las *N*-alilnilinas de partida **1a-d**, resultaron de la reacción de *N*-alilación de las anilinas seleccionadas, empleando el bromuro de alilo como agente alquilante y DMF o acetona anhidra como solvente, en presencia de carbonato de sodio (Na₂CO₃) y a temperatura ambiente (Esquema 26). En las condiciones de reacción utilizadas, es prácticamente imposible controlar la formación colateral de los productos de doble *N*-alilación **2a-d**, cuyas características físicas y espectroscópicas no serán reportadas en el presente trabajo debido a que no representan ningún interés en nuestra investigación. Sin embargo, para favorecer la formación preferencial de las anilinas monoaliladas **1a-d**, decidimos trabajar únicamente con anilinas sustituidas en la posición *para* y *orto/meta* con grupos desactivantes del anillo aromático y capaces de disminuir la basicidad del átomo de nitrógeno, con lo cual su par de electrones se hace menos susceptible al ataque de especies electrofílicas como el bromuro de alilo.

Adicionalmente, decidimos evitar el exceso de bromuro de alilo en el medio de reacción, trabajando con una cantidad equimolar, la cual fue adicionada lentamente a la solución de anilina. De esta manera, buscábamos que la cantidad de anilina en el medio de reacción siempre estuviera en exceso con respecto al agente alquilante. La temperatura también es un factor determinante en la formación de los productos, las altas temperaturas favorecen la doble alilación, razón por la cual, en todos los casos, la adición del agente alquilante se realizó a 0° C y luego la masa de reacción se llevó a temperatura ambiente.

Esquema 26. *N*-Alilación de las anilinas seleccionadas. Preparación de las *N*-alilanilinas **1a-d**



Las *N*-alilanilinas **1a-d** fueron purificadas por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de heptano:acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad (40:1, 30:1), se obtuvieron como aceites amarillos de baja viscosidad con rendimientos del 78-53%, mientras que los productos dialilados **2a-d** se obtuvieron como aceites incoloros de baja viscosidad con rendimientos del 27-17%.

La caracterización estructural de los derivados monoalilados se realizó por espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas y por resonancia magnética nuclear.

En los espectros de IR (anexos 1.1 y 1.2) se puede observar claramente la banda de absorción de la vibración de tensión del grupo N-H en 3444-3418 cm^{-1} , característica de aminas secundarias, así como las bandas de absorción de mediana intensidad correspondientes al fragmento alílico: la vibración de tensión del enlace C=C en 1613-1594 cm^{-1} y la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H en 921-919 cm^{-1} . Los rendimientos y las bandas de absorción más características en los espectros de infrarrojo de estos compuestos se reportan en la tabla 1.

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

Compuesto	Bandas de Absorción (cm^{-1})				Rendimientos %
	Vib. T.A N-H	Vib. T. C=C alílico	Vib. T. C=C	Vib. F. =C-H alílico	
1a	3420	1599	1500	919	69
1b	3418	1613	1512	921	53
1c	3426	1612	1516	920	69
1d	3444	1594	1500	919	78

En los espectros de masas (anexos 1.3 y 1.4), se registran los picos de alta intensidad (85-100 %) de los iones moleculares que corresponden a las fórmulas condensadas, que confirman la formación de las *N*-alilnilinas. La principal fragmentación que experimentan los iones moleculares involucra al fragmento alilo, siendo la pérdida de 27 unidades la que da origen a los iones fragmento (picos de base) con una relación masa carga (m/z) de 140, 124 y 190. Para el compuesto **1d**, su ión molecular también representa el pico de base con m/z 181. En el esquema 27 se presentan las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de los productos monoalilados, mientras que en la tabla 2 se relacionan los iones mas característicos registrados en los espectros de masas y sus intensidades relativas.

Esquema 27. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las *N*-alilililinas **1a-d**

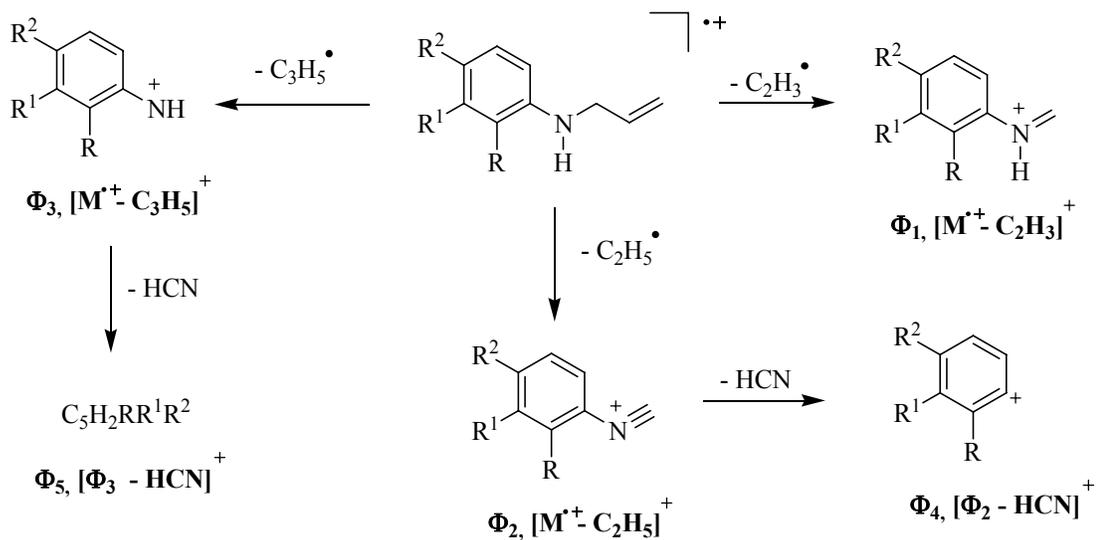


Tabla 2. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *N*-alilililinas **1a-d**

IONES (I, %)						
Compuesto	M^{*+}	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4	ϕ_5
1a	167 (85) *	140 (100) $M^{*+} - 27$	138 (25) $M^{*+} - 29$	126 (16) $M^{*+} - 41$	111 (19) $\phi_2 - 27$	99 (21) $\phi_3 - 27$
1b	151 (85)	124 (100) $M^{*+} - 27$	122 (24) $M^{*+} - 29$	110 (20) $M^{*+} - 41$	95 (29) $\phi_2 - 27$	83 (38) $\phi_3 - 27$
1c	217 (92)	190 (100) $M^{*+} - 27$	188 (29) $M^{*+} - 29$	176 (18) $M^{*+} - 41$	161 (6) $\phi_2 - 27$	149 (12) $\phi_3 - 27$
1d	181 (100) *	154 (93) $M^{*+} - 27$	152 (42) $M^{*+} - 29$	140 (53) $M^{*+} - 41$	125 (14) $\phi_2 - 27$	113 (4) $\phi_3 - 27$

* relativo al isótopo ^{35}Cl

El análisis de los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C corrobora inequívocamente la estructura de los productos esperados. Así, en los espectros de RMN ^1H (anexos 1.5 y 1.6) se observan las señales características de los protones del fragmento alilo: los protones metilénicos ($-\text{CH}_2-$) se registran como un doblete de triplete (dt) en 3.83-3.74 ppm, en las regiones de 5.34-5.15 ppm y 6.04-5.88 ppm se localizan dos multipletes correspondientes a los protones terminales ($=\text{CH}_2$) y metínicos ($=\text{CH}-$), respectivamente. Por tratarse en su mayoría, de anilinas *para*-sustituidas, las señales de los protones aromáticos aparecen como sistemas AB, es decir, como dobletes. Así, los protones 2-H / 6-H que se solapan mutuamente se registran en 6.59 y 6.55 ppm, y los protones 3-H / 5-H resuenan en 7.14 y 7.04 ppm. En el caso de la *N*-alilililina **1d** que contiene un anillo aromático sustituido en las posiciones 2 y 3, las señales de los protones 6-H y 4-H aparecen como dobletes centrados en 6.80 y 6.53 ppm, respectivamente, mientras que el protón 5-H resuena como un triplete centrado en 7.04 ppm. En la figura 25 se puede apreciar el espectro de RMN ^1H del compuesto **1a** y en la tabla 3 se reportan los desplazamientos químicos, las multiplicidades y las constantes de acoplamiento de los protones pertenecientes a las *N*-alilililinas **1a-d**.

Figura 25. Espectro de RMN ^1H de la 4-cloro-*N*-alilililina **1a**

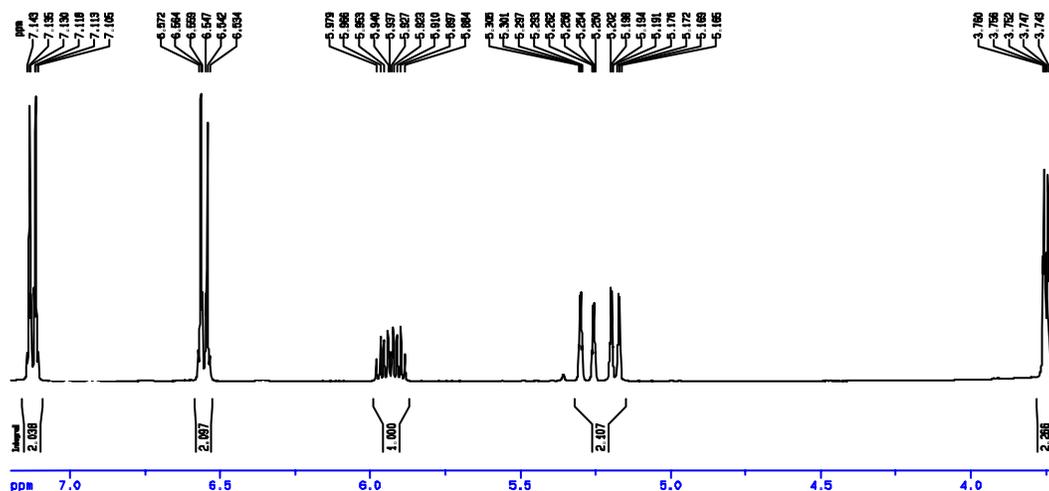
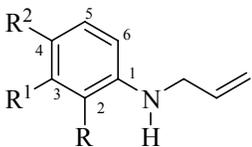
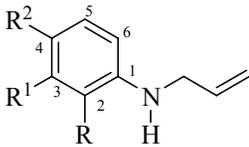


Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las *N*-alilanilinas **1a-d**

Desplazamientos Químicos de los Protones (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J, Hz)									
									
Compuesto	Protones alílicos			Protones aromáticos					Otros Protones
	-CH ₂ -	=CH ₂	=CH-	2-H	6-H	4-H	3-H	5-H	R
1a	3.74 dt 5.2, 1.6	5.30- 5.15 m	6.00- 5.88 m	6.55 d 8.0		—	7.14 d 8.8		—
1c	3.77 dt 5.2, 1.6	5.32- 5.17 m	5.99- 5.89 m	6.59 d 9.2		—	7.04 d 9.2		—
1d	3.83 d 5.2	5.34- 5.21 m	5.96- 6.04 m	—	6.80 d 8.0	6.53 d 8.0	—	7.04 t 8.0	2.25 s

La interpretación de los espectros de RMN ^{13}C , HMBC y HSQC permitió la asignación de los desplazamientos químicos de todos los carbonos. De estos espectros se concluye que las señales registradas en 46.9-46.8, 116.9-116.6 y 135.0-134.7 ppm constituyen la prueba fehaciente que confirma la estructura de los productos **1a-d**, por corresponder a los carbonos alílicos (-CH₂-), (=CH₂) y (=CH-), respectivamente. En la tabla 4 se reportan los desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las *N*-alilanilinas.

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

Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)											
											
Comp.	Carbonos alílicos			Carbonos aromáticos						Otros Carbonos	
	-CH ₂ -	=CH ₂	=CH-	1-C	2-C	6-C	4-C	3-C	5-C	R	R ²
1a	46.8	116.7	135.0	146.6	114.3		122.3	129.3		—	—
1c	46.9	116.9	135.0	146.8	113.5		140.8	122.3		—	120.9 q 250 OCF ₃
1d	46.8	116.6	134.7	147.3	119.7	118.2	108.6	135.2	127.3	13.6 CH ₃	—

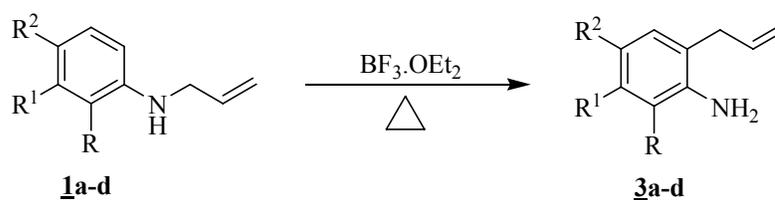
5.2. Transposición amino-Claisen de las *N*-alililinas **1a-d**. Obtención de las *orto*-alililinas **3a-d**

Una vez obtenidas y caracterizadas, las *N*-alililinas **1a-d** fueron sometidas a una transposición amino-Claisen con el fin de convertirlas en sus regioisómeros, las *orto*-alililinas **3a-d**.

La transposición amino-Claisen es un tipo de reacción sigmatrópica, es decir es un proceso concertado en el que se rompen y forman enlaces σ y π simultáneamente.¹¹³ Inicialmente, este tipo de reordenamiento era inducido térmicamente a temperaturas bastante elevadas (200-350°C),¹¹⁴ pero posteriormente el uso de ácidos de Lewis (BF₃·OEt₂, ZnCl₂, TiCl₄) como catalizadores, permitió reducir la temperatura de la reacción y mejorar los rendimientos.^{115,116} Se ha propuesto que el efecto positivo de los ácidos de Lewis sobre la transposición, se debe a que el átomo electrodeficiente (B, Zn, Ti) presente en cada uno de ellos coordina con el par de electrones del átomo de nitrógeno, restándole densidad electrónica, y favoreciendo así el reordenamiento.¹¹⁷

En el caso de las *N*-alilanilinas **1a-d**, su transposición tiene lugar al calentarlas durante 8-13 horas entre 130-140°C, en la presencia de cantidades equimolares del ácido de Lewis trifluoruro de boro dietil éter, el cual actúa como catalizador y al mismo tiempo como solvente (Esquema 28).

Esquema 28. Obtención de las *orto*-alilanilinas **3a-d**



Durante el desarrollo del trabajo y con el fin de establecer las mejores condiciones de reacción, para cada derivado se realizaron experimentos con diferentes relaciones estequiométricas de trifluoruro de boro dietil éter : *N*-alilanilina; de estos ensayos se pudo observar, en todos los casos, que los mejores rendimientos se obtenían cuando se empleaba un exceso de 0.5 equivalentes del catalizador ácido.

Las *orto*-alilanilinas **3a-d** fueron purificadas por cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad (30:1, 20:1). Se obtuvieron como aceites amarillos de baja viscosidad con rendimientos del 71-62%.

La primera prueba analítica que evidencia la formación de los productos transpuestos **3a-d** la encontramos en los espectros de IR (anexos 2.1 y 2.2), donde claramente se puede observar la aparición de las bandas de absorción anchas características para aminas primarias, correspondientes a las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica del enlace N-H, localizadas en la región de 3482-3441 cm^{-1} y 3398-3370 cm^{-1} , respectivamente. Así mismo, se observa que las bandas de vibración del fragmento alílico, que aparecen en 1635-1622 cm^{-1} (vibración de tensión del enlace C=C) y 920-917 cm^{-1} (vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H), permanecen prácticamente inalteradas. En la tabla 5 se reportan los rendimientos y las bandas de absorción características en los espectros de IR de las *orto*-alilanilinas.

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

Compuesto	Bandas de Absorción (cm^{-1})					Rendimientos %
	Vib. T. A N-H	Vib. T. S N-H	Vib. T. C=C alílico	Vib. T. C=C	Vib. F. =C-H alílico	
3a	3457	3379	1622	1490	917	71
3b	3441	3370	1635	1501	918	62
3c	3467	3386	1628	1503	920	68
3d	3482	3398	1622	1473	917	71

Los espectros de masas (anexos 2.3 y 2.4) confirman la formación de los productos transpuestos **3a-d** al registrar los picos de los iones moleculares correspondientes a sus fórmulas condensadas, los cuales para las *orto*-alililanilinas **3a-c** también constituyen los picos de base. Los iones moleculares presentan un reordenamiento característico que da origen a una estructura cíclica de tipo 2-metil-dihidroindol, a partir de la cual tiene lugar una ruptura β , con respecto al nitrógeno, con pérdida del grupo metilo (15 unidades), lo que condiciona la formación de los iones fragmento con m/z 152, 136, 202 y 166 de mediana y alta intensidad. Este tipo de fragmentación permite diferenciar los productos transpuestos de sus precursores, ya que en los espectros de masas de estos últimos no se observa la pérdida de 15 unidades. En la tabla 6 se registran los iones característicos y sus intensidades relativas presentes en los espectros de masas, y en el esquema 29 se propone el posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las *orto*-alililanilinas **3a-d**.

Esquema 29. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las *orto*-alililanilinas **3a-d**

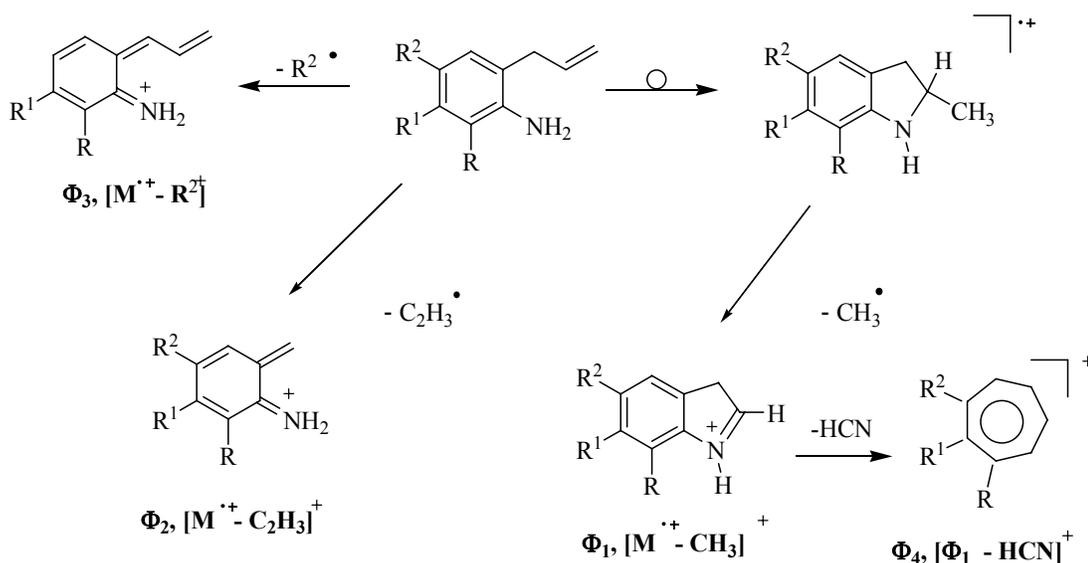


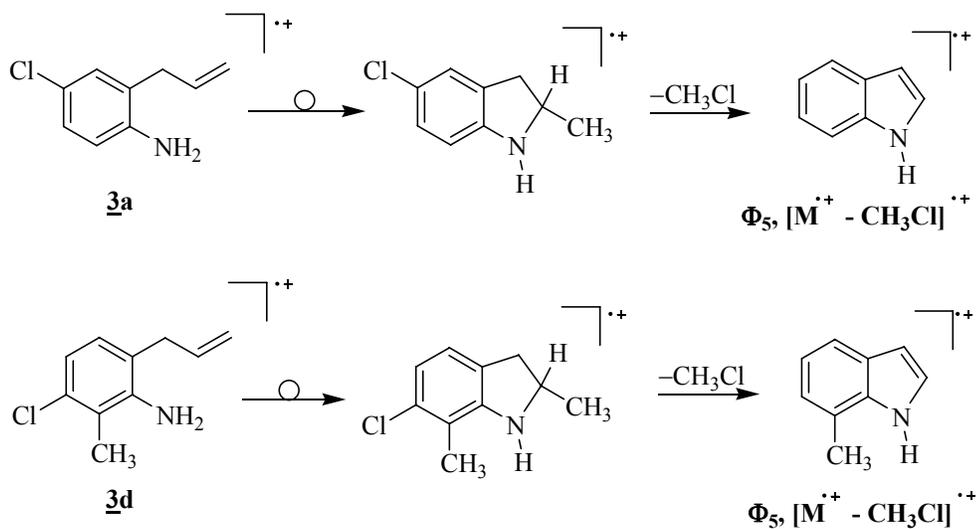
Tabla 6. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *orto*-alililanilinas **3a-d**

IONES (I, %)						
Compuesto	M ^{•+}	φ ₁	φ ₂	φ ₃	φ ₄	φ ₅
3a	167 (100) *	152 (35) M ^{•+} - 15	140 (25) M ^{•+} - 27	132 (56) M ^{•+} - 35 (Cl)	125 (3) φ ₁ - 27	117 (63) M ^{•+} - 50 (CH ₃ Cl)
3b	151 (100)	136 (74) M ^{•+} - 15	124 (45) M ^{•+} - 27	132 (4) M ^{•+} - 19 (F)	109 (22) φ ₁ - 27	—
3c	217 (100)	202 (32) M ^{•+} - 15	190 (21) M ^{•+} - 27	132 (37) M ^{•+} - 85 (OCF ₃)	175 (2) φ ₁ - 27	—
3d	181 (92) *	166 (51) M ^{•+} - 15	154 (30) M ^{•+} - 27	146 (40) M ^{•+} - 35 (Cl)	139 (3) φ ₁ - 27	131 (100) M ^{•+} - 50 (CH ₃ Cl)

* relativo al isótopo ³⁵Cl

En el caso de los productos transpuestos **3a** y **3d** que contienen un átomo de cloro como sustituyente en una de las posiciones del anillo de benceno, se presenta la pérdida de 50 unidades a partir del ion molecular, que corresponde a la escisión sucesiva de los radicales metilo y cloro, originando, después de un reordenamiento electrónico, un catión radical tipo indolinio. En el esquema 30 se presenta la posible ruta de fragmentación de los iones moleculares de estos dos derivados que da origen a la mencionada especie catiónica, que para el compuesto **3d** constituye el pico de base.

Esquema 30. Posible ruta de fragmentación de los iones moleculares de las *orto*-alilanilinas **3a y **3d** que da origen al ion Φ_5**



El análisis de los espectros de RMN ^1H (anexos 2.5 y 2.6) y RMN ^{13}C , así como de los experimentos bidimensionales $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY (anexo 3.1 y 3.2), HSQC (anexo 3.3 y 3.4) y HMBC, permitió corroborar la migración del fragmento alílico desde el átomo de nitrógeno hasta la posición *orto* libre del anillo aromático. Así, en los espectros de RMN ^1H (Tabla 7) se observa claramente la desaparición de la señal correspondiente al protón 2-H (6-H), siendo esto un indicativo de que dicha posición del anillo fue sustituida. También se aprecia un considerable desplazamiento de las señales del fragmento alílico hacia campo más alto, en especial los protones metilénicos ($-\text{CH}_2-$) que ahora resuenan en el rango de 3.29-3.26 ppm, aproximadamente 0.5 ppm más hacia campo alto comparados con sus protones homólogos en los precursores, que como ya constatamos resuenan en 3.83-3.74 ppm; este desplazamiento hacia campo alto tiene su causa en la desaparición del efecto anisotrópico de desprotección que ejercía el átomo de nitrógeno electronegativo sobre los protones metilénicos en los compuestos precursores.

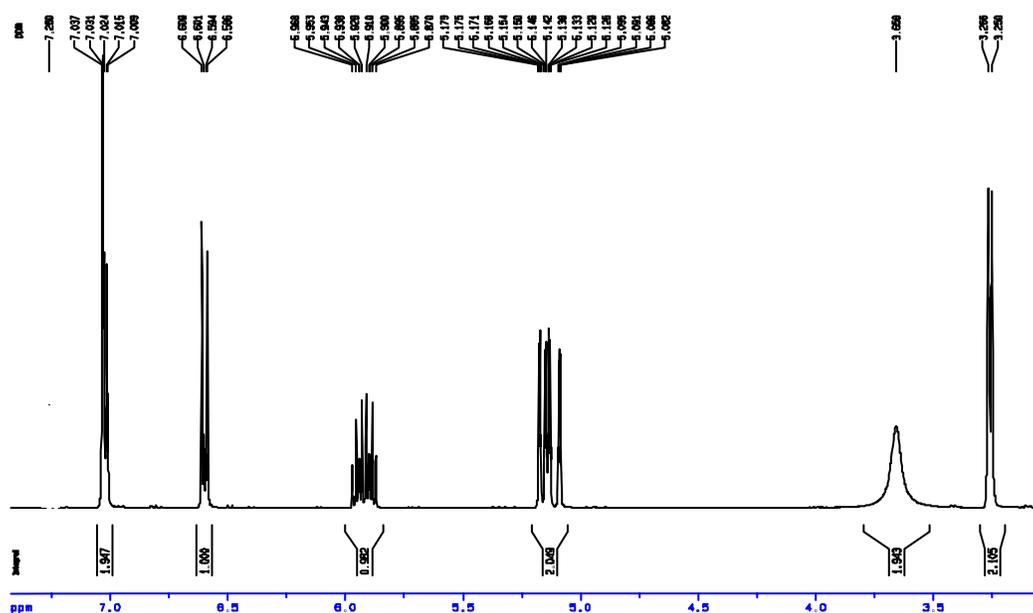
En la figura 26 se muestra el espectro de RMN ^1H del producto transpuesto **3a**, donde se puede apreciar, además de las señales características ya mencionadas, la aparición de una banda ancha centrada en 3.66 ppm que corresponde a la señal de los protones del grupo amino primario. La aparición de esta señal es prueba suficiente de la presencia de una amina primaria en la molécula y, por lo tanto, confirma la formación de las *orto*-alililanilinas **3a-d**.

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

Desplazamientos Químicos de los Protones (δ , ppm)									
Comp.	Protones alílicos			Protones aromáticos				Otros Protones	
	-CH ₂ -	=CH ₂	=CH-	6-H	5-H	4-H	3-H	NH ₂	R
3a	3.26 d 6.4	5.18- 5.10 m	5.97- 5.90 m	6.60 d 9.2	7.02 dd 9.2, 3.0	—	7.04 d 3.0	3.66 br. s	—
3b	3.28 d 6.0	5.18- 5.07 m	5.98- 5.89 m	6.63 ddd 8.0, 5.0, 0.8	6.79 td 8.4, 2.8	—	6.78 d 8.4	3.44 br. s	—
3c	3.28 d 6.0	5.20- 5.09 m	5.98- 5.88 m	6.65 d 6.0	6.94 d 6.0	—	6.93 s	3.66 br. s	—
3d	3.29 d 6.0	5.18- 5.10 m	5.97- 5.89 m	—	6.86 d 8.0	6.80 d 8.0	—	3.78 br. s	2.27 s CH ₃

En el caso de los productos **3a-c**, las señales de los protones 5-H y 3-H, que en los espectros de los precursores aparecían superpuestas en un solo doblete, se resuelven y se registran en 7.02-6.79 ppm como dobletes o multipletes con forma de doblete de doblete o triplete de doblete, y en 7.04-6.78 ppm como un singulete o doblete, respectivamente, mientras que los protones 6-H resuenan en 6.65-6.60 ppm como un doblete o doblete de doblete. De esta manera, se evidencia la pérdida de simetría del anillo de benceno, ocasionada por la presencia del fragmento alilo en la posición *orto* al nitrógeno exocíclico.

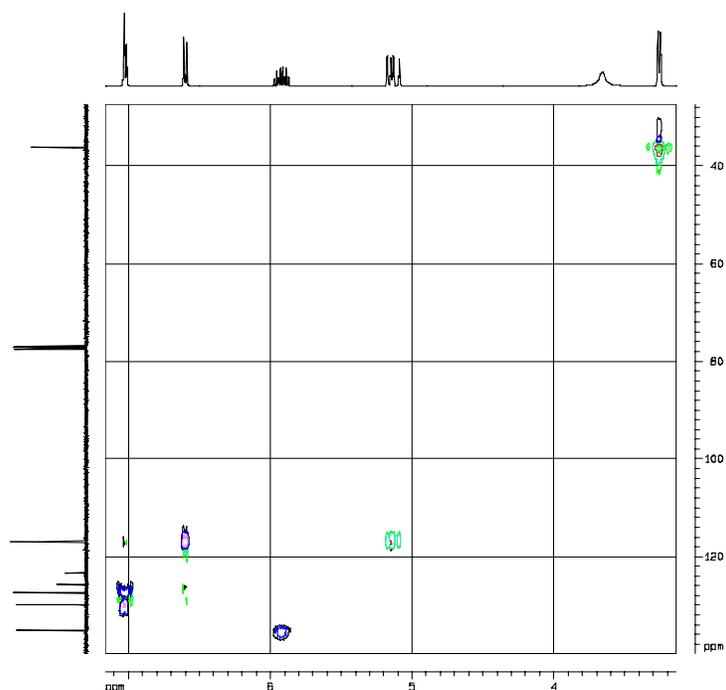
Figura 26. Espectro de RMN ^1H de la *orto*-alilanilina **3a**



La asignación de los desplazamientos químicos de los carbonos (Tabla 8) se realizó con ayuda de los espectros de RMN ^{13}C , HMBC y HSQC. En los dos primeros tipos de espectros se pudo evidenciar la aparición de una nueva señal de un carbono cuaternario aromático correspondiente al carbono 6-C (para el compuesto **3d**) o 2-C (para los compuestos **3a-c**) que es el carbono que está conectado al fragmento alilo. Al igual que los desplazamientos químicos de los protones metilénicos, y por la misma causa, las señales de los carbonos metilénicos también se encuentran desplazadas hacia campo más alto, en comparación con los de sus homólogos en los

precursores. Así, los carbonos metilénicos, que en los espectros de las *N*-alilililinas aparecían en 46.9-46.8 ppm, ahora se registran en 36.6-36.2 ppm. La asignación de los carbonos cuaternarios se realizó con los espectros de correlación heteronuclear HMBC en los que se observan las correlaciones a tres enlaces entre los protones metilénicos (-CH₂-) y el carbono C-1, y entre éste y los hidrógenos *meta* H-5 y H-3 (para los compuestos **3a-c**); entre el protón metínico (-CH=) y el carbono C-2 (C-6 para el compuesto **3d**), y entre éste y los protones H-6 (para los compuestos **3a-c**) o H-4 (para el compuesto **3d**). Con este mismo tipo de correlación heteronuclear a larga distancia se asignaron los carbonos cuaternarios C-4 (para los compuestos **3a-c**), y C-2 y C-3 (para el compuesto **3d**). En la figura 27 se reproduce el espectro de HSQC del producto transpuesto **3a**, donde se aprecia la correlación de las señales de los carbonos alifáticos (36.2 ppm, -CH₂-), olefínicos (116.8 ppm, =CH₂ y 135.1 ppm, -CH=), y aromáticos (116.9 ppm, 6-C, 127.3 ppm, 5-C y 129.9 ppm, 3-C) con las señales de sus correspondientes protones.

Figura 27. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *orto*-alilililina **3a**



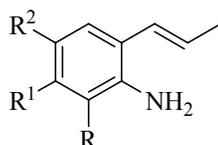
Como es sabido, el átomo de flúor posee espín, motivo por el cual cuando se irradia se desdobra con los átomos de carbono enlazados directamente a él e incluso con los átomos de carbono y de hidrógeno localizados a más de dos-tres enlaces. Por eso, en el espectro de RMN ^{13}C del producto transpuesto **3b**, los carbonos 3-C, 4-C, 5-C y 6-C se registran como dobletes centrados en 116.6, 156.8, 113.8, y 116.9 ppm, respectivamente.

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

Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)											
Comp.	Carbonos alílicos			Carbonos aromáticos						Otros Carbonos	
	-CH ₂ -	=CH ₂	=CH-	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C	R	R ²
3a	36.2	116.8	135.1	143.5	125.7	129.9	123.4	127.3	116.9	—	—
3b	36.2	116.8	135.2	140.5	126.1 d 10	116.6 d 20	156.8 d 230	113.8 d 20	116.9	—	—
3c	36.2	117.0	135.0	141.7	125.3	123.1	143.5	120.5	116.3	—	120.9 q 250
3d	36.6	116.5	135.6	144.3	120.0	133.1	118.9	128.2	121.9	14.0	—

Finalmente, cabe mencionar que durante la estandarización de las condiciones de la transposición se realizaron experimentos a diferentes temperaturas y tiempos de reacción. En estos experimentos se observó que al emplear temperaturas superiores a los 140°C, el fragmento alilo (2-propenilo) de los productos transpuestos, parcialmente se isomerizaba al fragmento 1-propenilo (figura 28); en los espectros de masas, el producto de isomerización presenta el mismo patrón de fragmentación de los iones moleculares de las *orto*-alilanilinas, pero tiempos de retención diferentes, lo que permitió su detección en los análisis GC-MS.

Figura 28. Estructura del producto de isomerización de las *orto*-alilanilinas

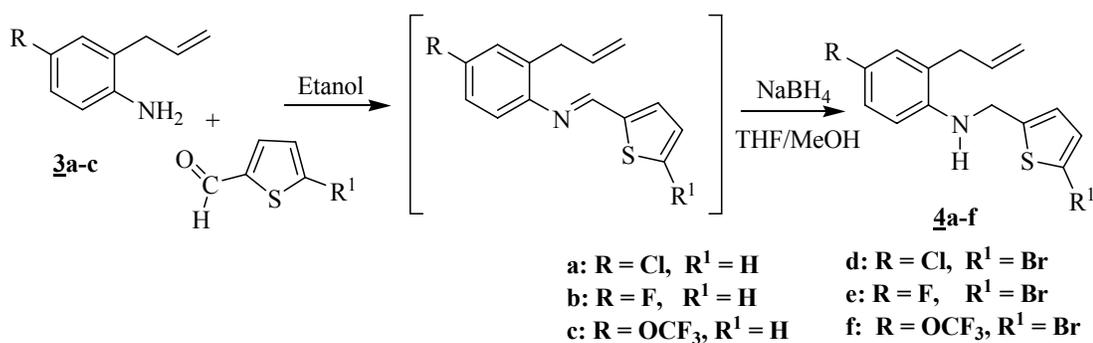


En particular, la isomerización parcial de **3b** se presentó incluso a 140°C, posiblemente debido al prolongado calentamiento. La completa identificación del producto transpuesto y su isómero se realizó con ayuda de los espectros de RMN ^1H y ^1H , ^1H -COSY, en los que, además de las señales propias del producto transpuesto, se pueden observar las señales de menor intensidad del fragmento 1-propenilo. Así, la señal que se registra en forma de doblete en 1.90 ppm, con una constante de acoplamiento de 6.8 Hz, corresponde a los protones del grupo metilo; el protón metínico del carbono adyacente al anillo aromático resuena en forma de doblete centrado en 6.38 ppm con una constante de acoplamiento *trans* de 16 Hz, mientras que en la región de 6.15-6.08 ppm resuena el protón metínico adyacente al grupo metilo en forma de multiplete; en la región aromática se observa la duplicación de las señales de los protones aromáticos. Si bien se intentó separar individualmente estos isómeros por cromatografía en columna, su separación fue imposible, por lo que el rendimiento de **3b** (62%), en realidad, corresponde a la mezcla con su isómero, el cual representa el 15%, según el análisis de cromatografía de gases.

5.3. Amino-reducción indirecta de las *orto*-alilanilinas **3a-c** con el 2-tiofencarboxaldehído y/o 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído

Las 2-alil-*N*-tenilanilinas **4a-f** resultaron de la condensación de las *orto*-alilanilinas **3a-c** con el 2-tiofencarboxaldehído y/o 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído en etanol anhidro y la posterior reducción de las iminas formadas, empleando NaBH₄ en THF/MeOH¹¹⁸ (Esquema 31).

Esquema 31. Síntesis de las 2-alil-*N*-tenilanilinas **4a-f**

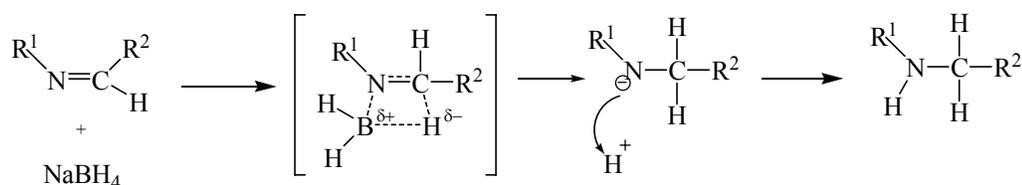


Es preciso resaltar las posibilidades sintéticas que ofrecen las *orto*-alilanilinas, pues al tener un grupo amino libre éste se puede utilizar en la condensación con diversos aldehídos, obteniendo así una rica variedad de 2-alilanilinas *N*-sustituidas que eventualmente podrían conducir a diferentes heterosistemas, incluidas las 1-benzazepinas 2-sustituidas que buscamos en esta investigación.

La reacción entre aldehídos o cetonas y aminas primarias o secundarias en presencia de agentes reductores, es conocida como amino-reducción y es una de las herramientas más usadas en la síntesis de diferentes tipos de aminas. La amino-reducción es directa cuando se mezcla la amina con el compuesto carbonílico y el agente reductor en el mismo paso, y es considerada indirecta cuando la reacción implica la previa formación de la imina con posterior reducción, en dos pasos separados.¹¹⁹ El NaBH₄ es un agente reductor económico, de fácil manipulación y

muy empleado en la obtención de aminas secundarias; su acción reductora se debe a que libera iones hidruro altamente básicos que están habilitados para realizar un ataque nucleofílico sobre el carbono electrodeficiente del grupo imino, lo que provoca el desplazamiento de un par de electrones hacia el nitrógeno y por lo tanto el incremento de su susceptibilidad al ataque de electrófilos, que en este caso son los protones provenientes de un solvente prótico¹¹⁹ (Esquema 32).

Esquema 32. Mecanismo simplificado de la reducción de iminas con NaBH₄



De este mecanismo simplificado queda claro que los sustituyentes del nitrógeno y del carbono no deben ser demasiado voluminosos porque pueden impedir la acción reductora del NaBH₄. Es quizás esta la razón por la cual la reducción de nuestras aldiminas presentó algunos inconvenientes, pues al estar el átomo de nitrógeno conectado a un anillo de benceno que se encuentra sustituido en la posición 2 con un grupo alilo relativamente voluminoso, éste podría crear, en principio, cierto grado de impedimento estérico que dificultaría el acceso del ion hidruro al centro de electrodeficiencia. En el caso de las iminas derivadas de la condensación de las *orto*-alilanilinas **3a-c** con el 2-tiofencarboxaldehído y/o el 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído, dichos inconvenientes fueron superados mediante la búsqueda de relaciones estequiométricas y condiciones de reacción apropiadas: se emplearon diferentes relaciones molares de NaBH₄ : imina, se varió la temperatura de reacción, la cantidad de solvente, e incluso el tipo de solvente. Establecimos que una relación 4:1 de NaBH₄ : imina a 0°C en una mezcla de THF/MeOH (7/3), eran las mejores condiciones para lograr el mayor grado de conversión de imina a la correspondiente amina secundaria.

La imina derivada de la *orto*-alil-anilina **3d** y el 2-tiofencarboxaldehído representó un caso especial, ya que en ninguna de las condiciones de reacción probadas se logró su reducción. La poca reactividad de esta imina frente a la acción de los agentes reductores empleados (NaBH_4 y Bu_3SnH), la explicamos en términos del fuerte apantallamiento que ejercen simultáneamente los grupos alilo y metilo sobre el enlace azometínico, pues al ocupar estos grupos las dos posiciones *orto* respecto del nitrógeno imínico, imposibilitan el ataque del ion hidruro a cualquiera de las dos caras de dicho enlace. Por esta razón, decidimos explorar la reactividad de esta imina frente a otros reactivos, incluido el ácido mercaptoacético en la reacción de ciclocondensación. Los interesantes resultados de esta reacción serán discutidos en la sección 5.6.

Las 2-alil-*N*-tenilanilinas **4a-f** fueron purificadas por cromatografía en columna, empleando como eluyente una mezcla de heptano:acetato de etilo, con un aumento gradual de la polaridad (20:1, 15:1), se obtuvieron como aceites viscosos de color amarillo con rendimientos del 80-93%.

Sus espectros de IR (anexos 4.1 y 4.2) confirman la desaparición de las bandas de absorción del enlace N-H propias de aminas primarias, y la aparición de una banda de absorción aguda correspondiente a la vibración de tensión asimétrica de un grupo amino secundario, N-H, en $3433\text{-}3417\text{ cm}^{-1}$. También registran las bandas de absorción del grupo alilo, en $1635\text{-}1599\text{ cm}^{-1}$ la vibración de tensión del enlace C=C y en $921\text{-}918\text{ cm}^{-1}$ la flexión fuera del plano del enlace =C-H. Adicionalmente, las bandas correspondientes a la vibración del enlace C-N se observan en $1267\text{-}1245\text{ cm}^{-1}$, mientras que las bandas de vibración fuera del plano del enlace C-H del tiofeno aparecen en $869\text{-}853\text{ cm}^{-1}$. La presencia en los espectros de IR de las anteriores bandas de absorción, constituye la primera prueba que confirma la formación de las 2-alil-*N*-tenilanilinas deseadas. En la tabla 9 se relacionan los rendimientos y las principales bandas de absorción en los espectros de IR de las aminas secundarias **4a-f**.

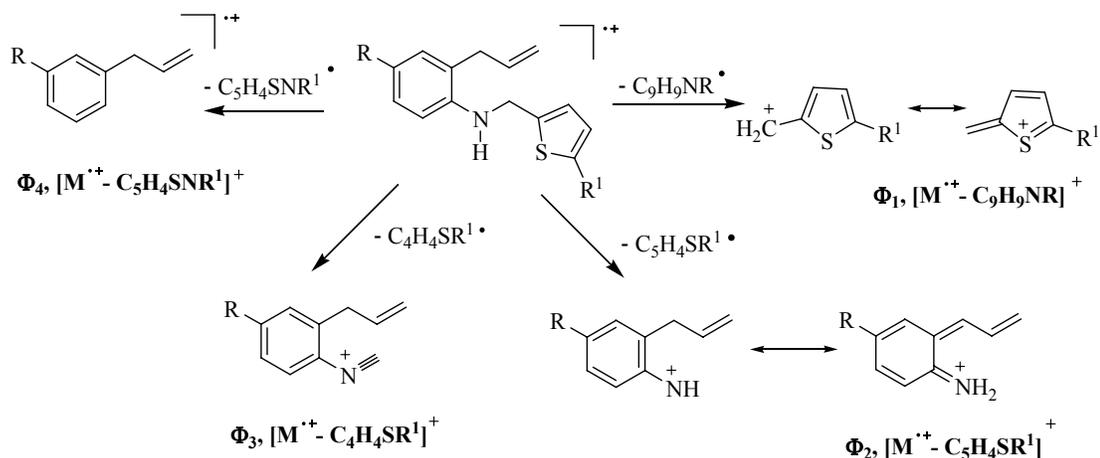
Tabla 9. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 2-alil-*N*-tenilanilinas **4a-f**

Compuesto	Bandas de Absorción (cm ⁻¹)						Rendimientos %
	Vib. T. A.	Vib. T.	Vib. T.	Vib. T.	Vib. F.	Vib. F.	
	N-H	C=C Alílico	C=C	C-N	=C-H Alílico	C-H Tiofeno	
4a	3425	1635	1504	1261	920	920 / 853	93
4b	3417	1614	1509	1267	918	918 / 867	80
4c	3426	1612	1514	1257	920	920 / 867	85
4d	3433	1599	1505	1259	920	920 / 869	82
4e	3417	1617	1505	1245	919	919 / 868	84
4f	3426	1612	1516	1259	921	921 / 868	90

Los espectros de masas (anexos 4.3 y 4.4) registran los picos de baja intensidad de los iones moleculares que corroboran los pesos de las fórmulas condensadas de los compuestos **4a-f**. La principal fragmentación que presentan los iones moleculares es la ruptura α al nitrógeno con formación de los iones tenilo (m/z 97) o 5-bromotenilo (m/z 175) como picos de base. En el caso de los iones moleculares de los derivados **4d-f** en los que tiene lugar la formación del ion 5-bromotenilo, el pico de base lo constituye el ion correspondiente al isótopo ⁸¹Br (m/z 177), cuya intensidad se debe, además de la gran abundancia isotópica, a las contribuciones de los isótopos ³⁷Cl y ³⁴S.

La ruptura α también da origen a los iones fragmento de tipo *orto*-alililanilinio con m/z 166, 150 y 216, según esté el anillo de benceno sustituido en la posición 4 con cloro, flúor o el grupo trifluorometoxi, respectivamente. En el esquema 33 se presentan las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de las 2-alil-*N*-tenilanilas **4a-f**, mientras que los principales iones y sus intensidades relativas se registran en la tabla 10.

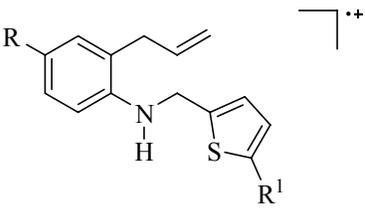
Esquema 33. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 2-alil-N-tenilanilinas 4a-f



La elucidación estructural definitiva de las 2-alil-N-tenilanilinas se realizó con ayuda de los espectros de resonancia magnética nuclear, que incluyeron los experimentos unidimensionales RMN ¹H (anexos 4.5 y 4.6), RMN ¹³C, y los bidimensionales ¹H,¹H-COSY (anexos 5.1 y 5.2), HMBC y HSQC (anexos 5.3 y 5.4).

En los espectros de RMN ¹H se observa claramente la desaparición del singulete ancho generado por los protones del grupo amino primario, que en los espectros de los precursores se registraba en el rango de 3.78-3.44 ppm, lo cual constituye un fuerte indicio de que la amino-reducción de las *orto*-alilanilinas con el 2-tiofencarboxaldehído y/o 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído ocurrió satisfactoriamente. En la región alifática de los espectros se observa, además del doblete generado por los protones del grupo metileno alílico (3.29-3.26 ppm), la aparición de un singulete angosto en 4.52-4.43 ppm que corresponde a los protones metilénicos que conectan al átomo de nitrógeno con el anillo de tiofeno; el hecho de que estos protones resuenen a campo intermedio se debe al efecto anisotrópico de desprotección que ejerce el nitrógeno electronegativo sobre ellos.

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

IONES (I, %)					
					
Compuesto	M ^{•+}	ϕ ₁	ϕ ₂	ϕ ₃	ϕ ₄
4a	263 (13) *	97 (100) M ^{•+} - 166	166 (6) M ^{•+} - 97	178 (1) M ^{•+} - 85	152 (3) M ^{•+} - 111
4b	247 (10)	97 (100) M ^{•+} - 150	150 (10) M ^{•+} - 97	162 (3) M ^{•+} - 85	136 (7) M ^{•+} - 111
4c	313 (17)	97 (100) M ^{•+} - 216	216 (9) M ^{•+} - 97	228 (2) M ^{•+} - 85	202 (3) M ^{•+} - 111
4d	341 (13) * [†]	175 (97) [†] M ^{•+} - 166 177 (100) [‡]	166 (9) M ^{•+} - 175	178 (7) M ^{•+} - 163	152 (5) M ^{•+} - 189
4e	325 (11) [†]	175 (99) [†] M ^{•+} - 150 177 (100) [‡]	150 (8) M ^{•+} - 175	162 (2) M ^{•+} - 163	136 (9) M ^{•+} - 189
4f	391 (9) [†]	175 (97) [†] M ^{•+} - 216 177 (100) [‡]	216 (14) M ^{•+} - 175	228 (2) M ^{•+} - 163	202 (9) M ^{•+} - 189

* relativo al isótopo ³⁵Cl

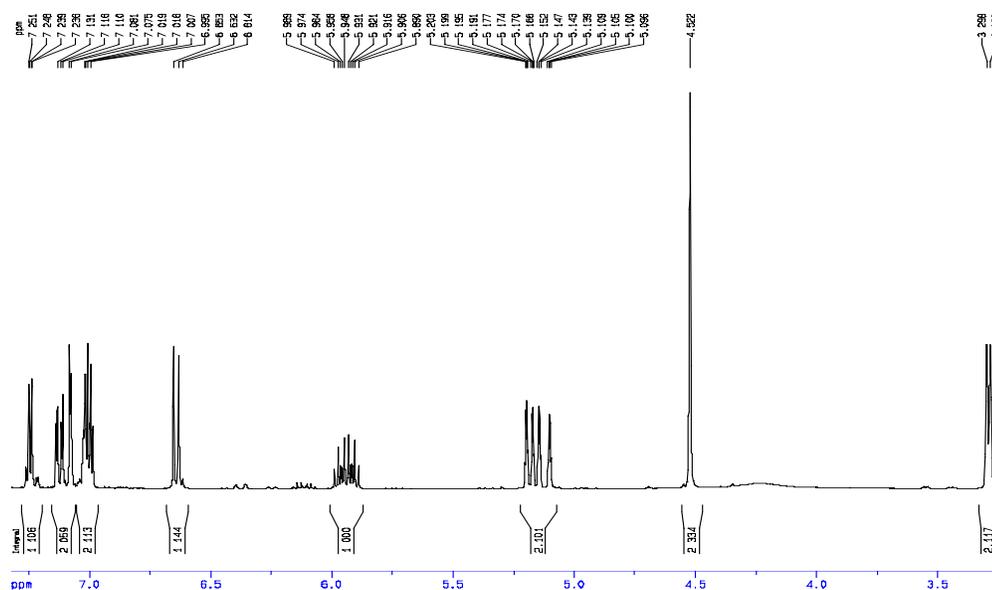
† relativo al isótopo ⁷⁹Br

‡ relativo al isótopo ⁸¹Br

Como ejemplo ilustrativo, en la figura 29 reproducimos el espectro de RMN ^1H de la 2-alil-4-cloro-*N*-tenilanilina **4a**, en el que también se pueden apreciar con claridad las señales generadas por los protones del benceno y del tiofeno, siendo la presencia de estas señales la principal prueba de la formación de los compuestos que estamos tratando. El análisis de este espectro revela que los protones del tiofeno 3'-H, 4'-H y 5'-H resuenan como dobletes de dobletes (dd) en 7.02, 7.25 y 6.99 ppm, respectivamente, en tanto que los protones del benceno 3-H, 5-H y 6-H resuenan como doblete (d) en 7.08 ppm, doblete de doblete (dd) en 7.12 ppm y doblete (d) en 6.64 ppm, respectivamente.

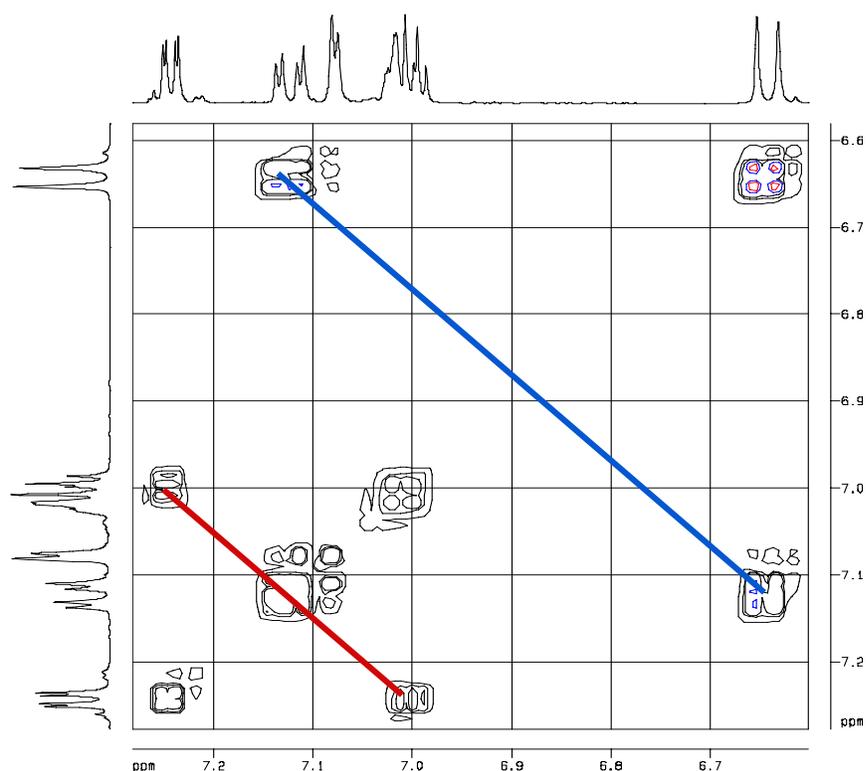
Cuando el anillo de tiofeno está sustituido con el átomo de bromo en la posición 5 como es el caso del derivado **4d**, la asignación de los desplazamientos químicos de los protones 3'-H y 4'-H se simplifica ya que en el espectro resuenan como un sistema de espines AB, que debido al efecto de protección del átomo de bromo, sus señales sufren un ligero desplazamiento a campo alto, en comparación con sus homólogos en ausencia de bromo; por ser un sistema de protones AB, éstos resuenan en forma de dobletes centrados en 6.75 y 6.91 ppm, respectivamente.

Figura 29. Espectro de RMN ^1H de la 2-alil-4-cloro-*N*-tenilanilina **4a**



La completa y correcta asignación de los desplazamientos químicos de los protones (Tabla 11), se logró con la interpretación de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear y heteronuclear. Con los espectros $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY establecimos las correlaciones geminales y vecinales de los protones alílicos, así como las correlaciones entre los protones aromáticos de los anillos de benceno y tiofeno. Como ejemplo, en la figura 30 se presenta una expansión de la zona aromática (7.30-6.60 ppm) del espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 2-alil-4-cloro-*N*-tenilanilina **4a**, en la que la correlación entre el multiplete de los protones 3'-H y 5'-H con el protón 4'-H del tiofeno está resaltada en rojo, y en azul, la correlación entre los protones 5-H y 6-H del benceno.

Figura 30. Expansión de la zona aromática (7.30-6.60 ppm) del espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 2-alil-4-cloro-*N*-tenilanilina **4a**



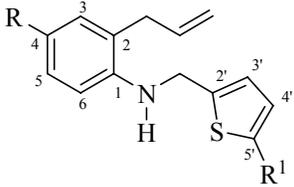
El análisis de los espectros de RMN ^{13}C , HMBC y HSQC, permitió la asignación de los desplazamientos químicos de todos los carbonos (Tabla 12). Estos espectros reafirman la formación de los productos esperados, al registrar las señales de los carbonos del fragmento alílico, la señal del carbono metilénico que sirve de puente entre el nitrógeno y el anillo de tiofeno, seis señales pertenecientes a los carbonos del anillo de benceno y cuatro señales generadas por los carbonos aromáticos del tiofeno, que para el caso del espectro de RMN ^{13}C del derivado **4a**, están localizadas en 142.5 ppm (2'-C), 125.3 ppm (3'-C), 124.8 (4'-C) y 127.0 ppm (5'-C).

En el caso del derivado **4b** que contiene un átomo de flúor en la posición 4 del anillo de benceno, las señales de los carbonos de este anillo se desdoblan a causa del spín del átomo flúor, por lo que se registran como dobletes centrados en 116.8 ppm (3-C), 156.3 ppm (4-C) y 113.6 ppm (5-C).

Tabla 11. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 2-alil-N-tenilanilinas **4a**, **4b** y **4d**

Desplazamientos Químicos (δ , ppm), Multiplicidades y Constantes de Acoplamiento (J, Hz) de los Protones										
Compuesto	Protones alílicos			Protones N-CH ₂ -	Protones del benceno			Protones del tiofeno		
	-CH ₂ -	=CH ₂	=CH-	-CH ₂ -	3-H	5-H	6-H	3'-H	4'-H	5'-H
4a	3.29 d 6.0	5.20 - 5.09 m	6.00 - 5.89 m	4.52 s	7.08 d 2.4	7.12 dd 8.4, 2.4	6.64 d 8.4	7.02 dd 4.6, 1.2	7.25 dd 4.8, 1.2	6.99 dd 4.8, 2.8
4b	3.29 d 6.0	5.17 - 5.05 m	6.00 - 5.88 m	4.50 s	6.84 d 8.8		6.65 dd 8.8, 4.8	7.02 dd 3.6, 1.2	7.23 dd 4.8, 2.0	6.98 dd 4.8, 1.6
4d	3.27 d 6.0	5.2 - 5.07 m	5.97 - 5.86 m	4.43 s	7.06 d 1.6	7.10 dd 8.8, 2.4	6.58 d 8.4	6.75 d 3.4	6.91 d 3.6	—

Tabla 12. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 2-alil-N-tenilanilinas **4a**, **4b** y **4d**

Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)														
														
Compuesto	Carbonos alílicos			Carbono Metilénico	Carbonos benceno						Carbonos tiofeno			
	-CH ₂ -	=CH ₂	=CH-	N-CH ₂ -	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C
4a	36.2	117.2	135.0	43.7	144.2	125.9	129.7	122.7	127.4	112.2	142.5	125.3	124.8	127.0
4b	36.3	117.1	135.2	44.2	141.7	126.4	116.8 d (20)	156.3 d (230)	113.6 d (20)	112.4	142.7	125.2	124.8	127.0
4d	36.2	117.3	135.0	43.9	144.5	126.1	129.9	123.2	127.4	11.4	143.8	125.4	129.8	111.2

5.4. Oxidación/cicloaddición intramolecular 1,3-dipolar de las 2-alil-*N*-tenil-anilinas **4a-f**. Obtención de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas **5a-f**

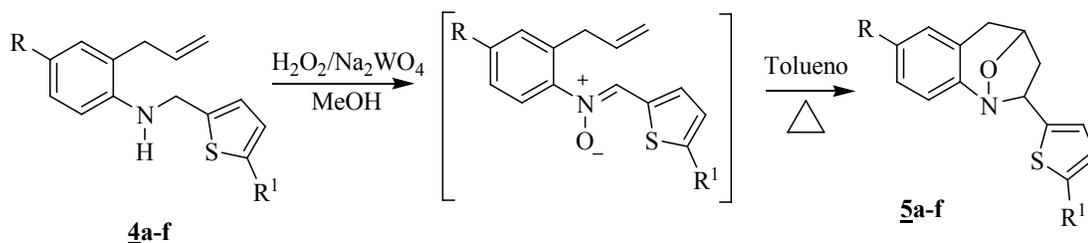
Las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas **5a-f** fueron los productos finales de dos reacciones clásicas ampliamente utilizadas en la síntesis orgánica, la oxidación de aminas secundarias y la cicloaddición intramolecular 1,3-dipolar. La primera se utiliza para preparar nitronas, proceso que generalmente es catalizado con sales de tungsteno,^{78,79} y la segunda describe la cicloaddición de dipolos, como las nitronas, a especies olefinicas que conduce a la generación de un anillo de isoxazolidina. Es por su gran versatilidad que esta última reacción ha sido empleada en la síntesis de numerosos compuestos biológicamente activos.^{85,103,105}

En este sentido, las 2-alil-*N*-tenil-anilinas **4a-f** las podemos considerar como los precursores ideales de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepinas **5a-f**, ya que poseen en su estructura un grupo amino secundario fácilmente oxidable y, además, un fragmento olefinico que puede reaccionar con la nitrona previamente formada. Para llevar a cabo estos dos procesos, inicialmente las aminas **4a-f** se disolvieron en metanol y se hicieron reaccionar, durante 18-20 horas a temperatura ambiente, con peróxido de hidrógeno al 30% en presencia de tungstano de sodio (5% molar) como catalizador. Una vez transcurrido este tiempo y después de eliminar el solvente y el catalizador, se obtuvo una masa vítrea de color negro que no fue analizada espectroscópicamente y que muy probablemente correspondía a las nitronas de las aminas **4a-f**. Posteriormente, este residuo orgánico se disolvió en tolueno y se calentó a reflujo durante 6-8 horas, con el fin de inducir térmicamente la cicloaddición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona generada y el fragmento alílico del anillo de benceno (Esquema 34).

Las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas **5a-f** fueron purificadas por cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla de heptano:acetato de

etilo con incremento gradual de la polaridad (15:1, 10:1). De esta manera, los cicloaductos **5a**, **5c-f** se obtuvieron como sustancias cristalinas de color blanco y amarillo, mientras que el cicloaducto **5b** resultó ser sustancia vítrea de color café; sus rendimientos oscilaron entre 67-53 %.

Esquema 34. Síntesis de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas **5a-f**



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

Los espectros de IR (anexos 6.1 y 6.2) constituyen la primera prueba que confirma la formación de **5a-f**, ya que revelan que tanto la banda de absorción del enlace N-H como las bandas de vibración de tensión del enlace C=C y flexión fuera del plano del enlace =C-H pertenecientes al fragmento alílico, desaparecieron. En cambio, se observan dos bandas de mediana intensidad, en $979\text{-}967\text{ cm}^{-1}$ la vibración del enlace N-O, y en $1051\text{-}1045\text{ cm}^{-1}$ la del enlace C-O, que indican que el átomo de oxígeno hace de puente entre el nitrógeno y un carbono, en una estructura cíclica. En la tabla 13 se reportan los rendimientos, los puntos de fusión (no corregidos) y las bandas de absorción características en los espectros de IR de los cicloaductos **5a-f**.

Tabla 13. Rendimientos, puntos de fusión y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas 5a-f

Compuesto	Bandas de Absorción (cm ⁻¹)					Rendimientos %	P. F. (°C)
	Vib. T. C=C	Vib. T. C-N	Vib. T. C-O	Vib. T. N-O	Vib. F. C-H Tiofeno		
<u>5a</u>	1474	1234	1048	979	922 / 853	62	73
<u>5b</u>	1489	1250	1048	965	900 / 850	53	—
<u>5c</u>	1488	1254	1045	968	922 / 856	67	90
<u>5d</u>	1472	1256	1047	967	922 / 855	64	89
<u>5e</u>	1484	1249	1051	979	900 / 859	61	107-108
<u>5f</u>	1489	1271	1046	963	917 / 855	61	99

El análisis de los compuestos 5a-f por GC-MS reveló, en todos los casos, la presencia de un solo isómero cuyos iones moleculares coinciden con el peso molecular de las fórmulas condensadas de los productos esperados.

La fragmentación característica de los iones moleculares de los cicloaductos isoxazolidínicos 5a-f (anexos 6.3 y 6.4), involucra en primera instancia la pérdida de una molécula de formaldehído, lo que condiciona la formación de los cationes radical 2-tienildihidroquinolinio con una relación m/z 247, 231, 297, 325, 309 y 375, dependiendo de cada derivado; posteriormente dichos iones pierden el fragmento tienilo originando los iones quinolinio, a partir de los cuales, en todos los casos, por pérdida de una molécula de acetileno, se obtienen los iones fragmento pico de base con relación m/z 138, 122 y 188, según se encuentren sustituidos en el anillo de benceno con cloro, flúor o con el grupo trifluorometoxi, respectivamente. Los iones moleculares también sufren la pérdida de un radical hidroxilo (17 unidades), originando los iones 2*H*-benzoazepinio con una relación m/z 260, 244, 310, 338, 322

y 388. En la tabla 14 se relacionan los iones más característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas, y en el esquema 35 se propone el posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los cicloaductos **5a-f**.

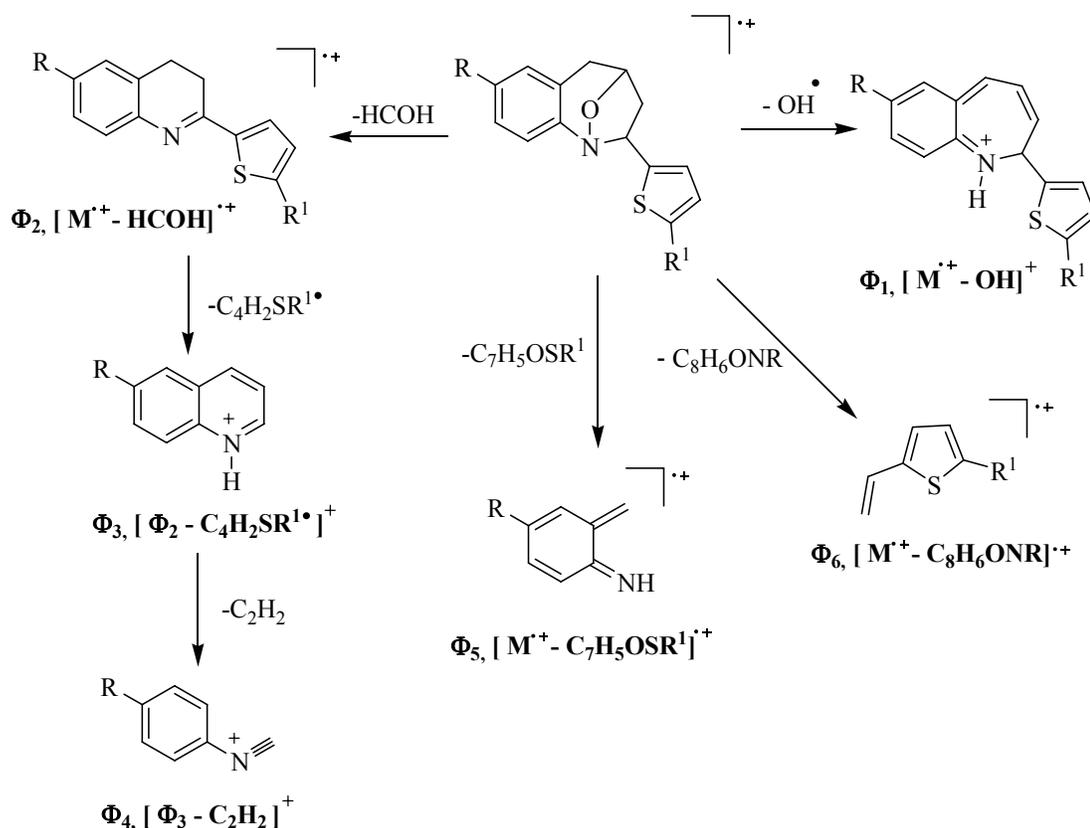
Tabla 14. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas **5a-f**

IONES (I, %)							
Comp.	M ^{•+}	φ ₁	φ ₂	φ ₃	φ ₄	φ ₅	φ ₆
5a	277 (37) [*]	260 (16) M ^{•+} - 17	247 (10) M ^{•+} - 30	164 (5) φ ₂ - 83	138 (100) φ ₃ - 26	139 (73) M ^{•+} - 138	110 (44) M ^{•+} - 167
5b	261 (32)	244 (15) M ^{•+} - 17	231 (11) M ^{•+} - 30	148 (7) φ ₂ - 83	122 (100) φ ₃ - 26	123 (56) M ^{•+} - 138	110 (32) M ^{•+} - 151
5c	327 (42)	310 (21) M ^{•+} - 17	297 (14) M ^{•+} - 30	214 (7) φ ₂ - 83	188 (100) φ ₃ - 26	189 (61) M ^{•+} - 138	110 (28) M ^{•+} - 217
5d	355 (10) ^{*†}	338 (6) M ^{•+} - 17	325 (2) M ^{•+} - 30	164 (7) φ ₂ - 161	138 (100) φ ₃ - 26	139 (81) M ^{•+} - 216	188 (31) M ^{•+} - 167
5e	339 (13) [†]	322 (6) M ^{•+} - 17	309 (3) M ^{•+} - 30	148 (9) φ ₂ - 161	122 (100) φ ₃ - 26	123 (76) M ^{•+} - 216	188 (27) M ^{•+} - 151
5f	405 (19) [†]	388 (13) M ^{•+} - 17	375 (7) M ^{•+} - 30	214 (6) φ ₂ - 161	188 (100) φ ₃ - 26	189 (60) M ^{•+} - 216	188 (100) M ^{•+} - 217

* relativo al isótopo ³⁵Cl

† relativo al isótopo ⁷⁹Br

Esquema 35. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzozepinas $\underline{5a-f}$

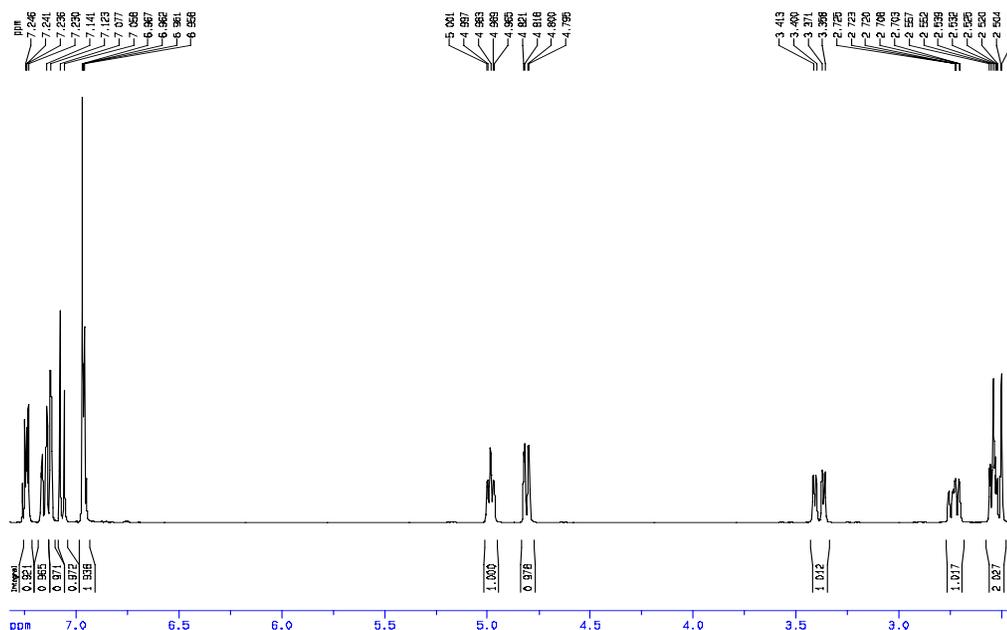


Los experimentos de resonancia magnética nuclear confirman lo observado en los análisis de GC-MS, al indicar la presencia de un solo estereoisómero de los dos posibles que se pueden formar durante la cicloadición 1,3-dipolar, con lo cual se ratifica el alto grado de estereoselectividad que caracteriza a dicho proceso.

La interpretación de los espectros de RMN ^1H (anexos 6.5 y 6.6), RMN ^{13}C , ^1H , ^1H -COSY (anexos 7.1 y 7.2), HMBC, HSQC (anexos 7.3 y 7.4) y NOESY (anexos 7.5 y 7.6), además de ratificar la formación de un solo estereoisómero, reafirman, sin lugar a dudas, la obtención de los cicloaductos deseados y, más importante aún, permiten establecer la estereoquímica del isómero formado.

Antes de analizar la estereoquímica de los productos aislados, asignaremos los desplazamientos químicos de todos los protones y carbonos de los cicloaductos isoxazolidínicos (Tablas 15 y 16). La asignación de los protones se hizo tomando como referencia el espectro de RMN ^1H de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahydro-1-benzoazepina **5a**, el cual reproducimos en la figura 31. En la región de campo alto e intermedio de este espectro, claramente se aprecian 6 tipos de señales que integran para 6 protones alifáticos que pertenecen a los carbonos del anillo tetrahydroazepínico; el protón designado como 3- H_A resuena en forma de doblete de doblete (ddd) centrado en 2.53 ppm, con constantes de acoplamiento de 13.0, 8.0 y 2.0 Hz que caracterizan al acoplamiento geminal y a los acoplamientos vecinales con los protones 2-H y 4-H, respectivamente. El protón que designamos como 5- H_A resuena en la misma región en forma de doblete centrado en 2.52 ppm, con una constante de acoplamiento geminal de 16.8 Hz; la ausencia de una constante de acoplamiento con el protón vecinal 4-H, se podría interpretar como que estos protones se eclipsan mutuamente, por lo que el ángulo diedro entre ellos tiende a un valor muy pequeño, lo que trae como consecuencia que no se acoplen. El multiplete que se registra en la región de 2.76-2.70 ppm es generado por el protón que designamos como 3- H_B , mientras que el doblete de doblete (dd) centrado en 3.39 ppm, con constantes de acoplamiento geminal de 16.8 Hz ($J^2_{5-\text{H}_\text{A}, 5-\text{H}_\text{B}}$) y vecinal de 5.2 Hz ($J^3_{5-\text{H}_\text{B}, 4-\text{H}}$), fue asignado al protón 5- H_B . En la parte intermedia del espectro se observa otro doblete de doblete (dd) centrado en 4.81 ppm, con constantes de acoplamiento vecinales de 8.4 Hz ($J^3_{2-\text{H}, 3-\text{H}_\text{A}}$) y 2.0 Hz ($J^3_{2-\text{H}, 3-\text{H}_\text{B}}$), asignado al protón metínico 2-H; desplazada un poco más hacia campo bajo, a 4.98 ppm, se observa otra señal con forma de triplete de doblete (td), asignada al segundo protón metínico 4-H. En la región aromática del espectro se registran señales que integran para 6 protones. Su análisis indica que el doblete de doblete (dd) centrado en 7.24 ppm es generado por el protón 4'-H, y que los dobletes centrados en 6.96 y 6.95 ppm pertenecen a los protones 3'-H y 5'-H. Asimismo, el doblete de doblete (dd) centrado en 7.15 ppm fue asignado al protón 8-H, mientras que los dobletes centrados en 7.12 y 7.07 ppm fueron asignados como pertenecientes a los protones 6-H y 9-H, respectivamente.

Figura 31. Espectro de RMN ^1H de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahydro-1-benzazepina **5a**

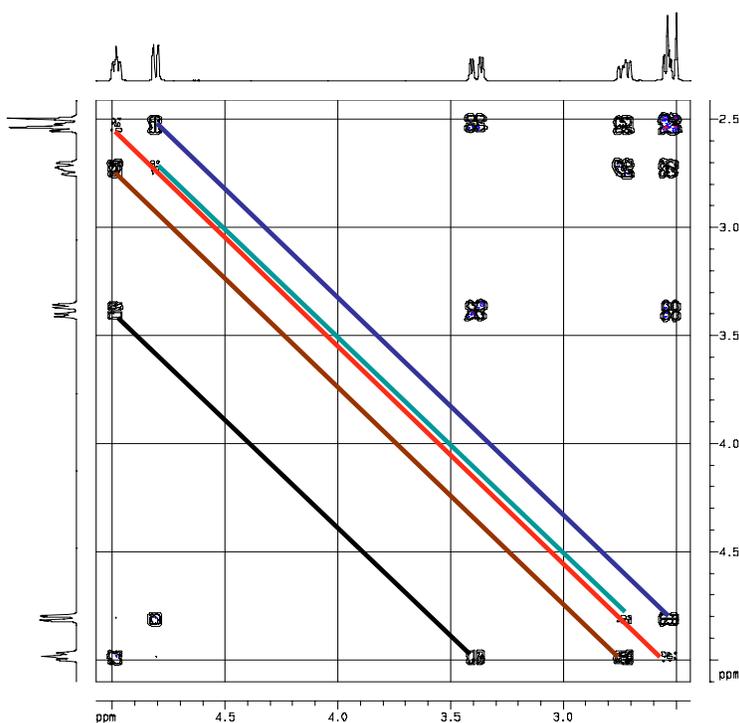


Es necesario anotar que las anteriores asignaciones fueron posibles gracias a las correlaciones que los protones presentan en el espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY. Como ilustración, en la figura 32 ofrecemos una expansión de la región comprendida entre 5.00-2.50 ppm del espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del cicloaducto **5a**, en la que resaltamos las correlaciones entre: el protón 2-H y los protones 3- H_A (línea azul) y 3- H_B (línea verde), y entre el protón 4-H y los protones 5- H_B (línea negra), 3- H_B (línea marrón) y 3- H_A (línea roja).

La formación de los cicloaductos isoxazolidínicos quedó plenamente confirmada con la interpretación de los espectros de RMN ^{13}C , HMBC y HSQC, que permitió la asignación inequívoca de los desplazamientos químicos de todos los carbonos (Tabla 16). En los espectros de RMN ^{13}C se registran las señales de los 4 carbonos alifáticos del anillo tetrahydroazepínico, localizadas en 72.1-71.9 ppm (2-C), 42.5-42.1 ppm (3-C), 74.7-74.5 ppm (4-C) y 34.9-34.6 ppm (5-C). También se observan las cuatro señales generadas por los carbonos del anillo de tiofeno, localizadas en 149.0-147.2 ppm (2'-C), 124.1-124.0 ppm (3'-C) y 129.3-125.0 ppm (4'-C); para el caso de los

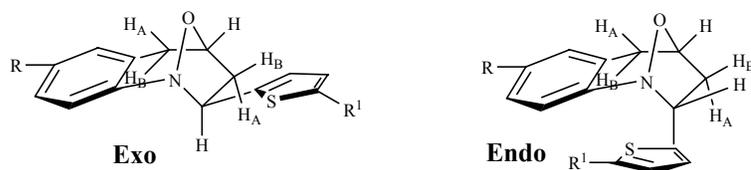
cicloadductos **5a,b**, la señal del carbono 5'-C aparece 126.7 ppm, mientras que en los derivados **5d,e** esta señal se encuentra ligeramente desplazada a campo más alto debido al efecto de protección que ejerce el átomo de bromo, localizándose en 111.9 ppm.

Figura 32. Expansión de la región 5.00-2.50 ppm del espectro de $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzazepina **5a**



Para establecer la estereoquímica de los cicloadductos aislados fue necesario recurrir al experimento NOESY. En todos los casos, se logró determinar que el cicloadducto generado y aislado correspondía al estereoisómero exo, que es al mismo tiempo el estereoisómero termodinámicamente más estable, cuya formación pudo haberse visto favorecida por el menor impedimento estérico que presentaba el estado de transición que lo originó. En ningún caso se detectó la formación del estereoisómero endo. En la figura 33 se muestran las estructuras de los estereoisómeros endo y exo de los cicloadductos isoxazolidínicos.

Figura 33. Estructuras de los estereoisómeros exo y endo de los cicloaductos 5a-f



En la figura 34 se reproduce el espectro NOESY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzazepina **5a**, en el que se puede observar que no existe ninguna interacción espacial entre los protones metínicos 4-H y 2-H, significando esto que los dos protones están ubicados en lados opuestos del plano del anillo isoxazolidínico, con lo cual se confirma la estereoquímica exo; estereoquímica que queda ratificada por la interacción espacial entre el protón 2-H y el protón aromático 8-H, que difícilmente tendría lugar en el estereoisómero endo. Así las cosas, en el ciclo isoxazolidínico la disposición del protón 4-H es pseudoecuatorial, en oposición a la disposición axial del protón 2-H, mientras que la disposición del sustituyente 2-tienilo es ecuatorial, tal como se muestra en la estructura general que aparece en la figura 33.

En el espectro NOESY también se puede apreciar la magnitud de las interacciones espaciales que presenta el protón 2-H con los protones 3-H_A y 3-H_B, la intensidad de estas interacciones indica la proximidad entre ellos y, por lo tanto, la mutua disposición espacial. Adicionalmente, nos revela que los protones 3-H_A y 2-H están ubicados del mismo lado del plano del anillo isoxazolidínico, mientras que el protón 3-H_B tiene una orientación pseudoecuatorial opuesta a la del protón axial 2-H. Una prueba indirecta de la disposición pseudoecuatorial del protón 3-H_B, es la interacción espacial que presenta con el protón 3'-H del anillo de tiofeno, anillo que, como ya anotamos, tiene una disposición ecuatorial.

Como resultado del anterior análisis es posible afirmar que la cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de las nitronas, productos de la oxidación de las 2-alil-*N*-tenilanilinas **4a-f**, con el fragmento alílico, es regioespecífica y altamente estereoselectiva con formación de los cicloaductos exo.

Figura 34. Espectro NOESY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina **5a**

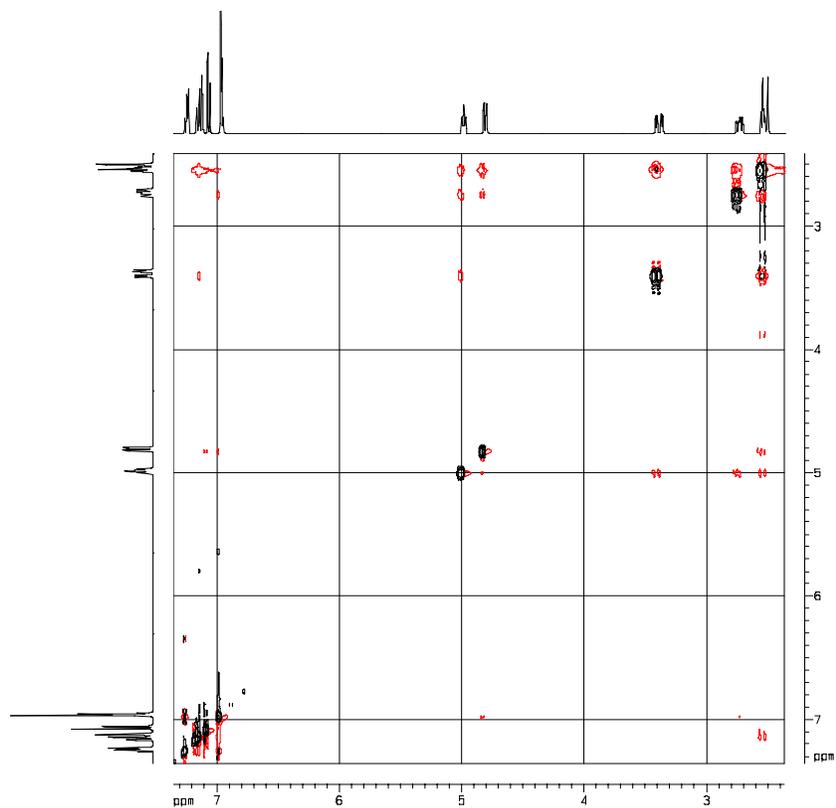


Tabla 15. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahydro-1-benzazepinas 5a, 5b, 5d y 5e

Desplazamientos Químicos de los Protones (δ , ppm)												
Comp.	Protones azepínicos						Protones del benceno			Protones del tiofeno		
	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	6-H	8-H	9-H	3'-H	4'-H	5'-H
<u>5a</u>	4.81 dd 8.4, 2.0	2.53 ddd 13.0, 8.0, 2.0	2.76-2.70 m	4.98 td 7.2, 1.6	2.52 d 16.8	3.39 dd 16.8, 5.2	7.12 d 2.0	7.15 dd 8.4, 2.0	7.07 d 8.4	6.96 d 4.4	7.24 dd 4.4, 4.0	6.95 d 4.0
<u>5b</u>	4.80 dd 8.2, 2.2	2.54 ddd 13.0, 8.0, 2.0	2.76-2.70 m	4.98 td 7.0, 0.8	2.53 d 16.8	3.40 dd 16.8, 5.2	6.83 dd 8.8, 3.3	6.88 dd 8.8, 3.3	7.10 dd 8.4, 5.2	6.96 d 4.4	7.24 dd 4.0, 4.4	6.95 d 4.0
<u>5d</u>	4.70 dt 8.4, 2.0, 1.2	2.49 ddd 13.0, 8.0, 2.0	2.70-2.63 m	4.95 td 7.4, 2.2	2.50 d 16.8	3.37 dd 16.8, 5.2	7.11 d 2.2	7.15 dd 8.4, 2.2	7.03 d 8.4	6.68 dd 4.0, 1.2	6.89 d 4.0	—
<u>5e</u>	4.70 dt 8.2, 2.2, 1.2	2.50 ddd 13.0, 8.0, 2.0	2.70-2.63 m	4.95 td 7.0, 1.2	2.52 d 16.8	3.38 dd 16.8, 5.2	6.83 dd 8.6, 3.0	6.87 dd 8.6, 3.3	7.06 dd 8.6, 5.2	6.68 dd 4.0, 1.2	6.89 d 4.0	—

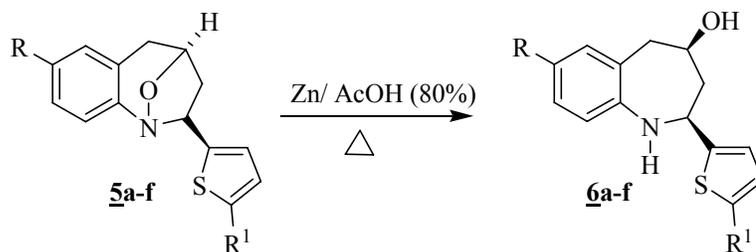
Tabla 16. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahydro-1-benzoazepinas 5a, 5b, 5d y 5e

Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)														
Comp.	Carbonos azepínicos				Carbonos del benceno						Carbonos del tiofeno			
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C
<u>5a</u>	71.9	42.4	74.6	34.6	127.1	129.9	131.5	127.0	123.6	148.3	147.2	124.1	125.0	126.7
<u>5b</u>	71.9	42.5	74.5	34.9	127.3 d 10	116.3 d 20	160.8 d 250	113.7 d 20	123.9 d 10	145.7	147.4	124.0	125.0	126.7
<u>5d</u>	72.0	42.1	74.7	34.6	127.1	129.8	131.7	127.0	123.6	147.8	148.8	124.1	129.3	111.9
<u>5e</u>	72.1	42.1	74.6	34.9	127.2 d 10	116.3 d 30	160.9 d 240	113.8 d 20	123.8 d 10	145.2	149.0	124.1	129.3	111.9

5.5. Apertura reductiva de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas **5a-f**. Obtención de las *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas **6a-f**

Las *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas **6a-f**, fueron los productos que resultaron de la apertura reductiva del enlace N-O de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas **5a-f**, apertura que tiene lugar cuando se calientan los cicloadductos en ácido acético y en la presencia de zinc en polvo^{84,87,90} (Esquema 36). Después de 25-30 horas de calentamiento y del respectivo tratamiento de la masa de reacción, el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (5:1, 2:1). Las tetrahidro-1-benzoazepinas **6a-f** se obtuvieron como sustancias sólidas o vítreas de color amarillo.

Esquema 36. Síntesis de las *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas **6a-f**



El primer indicio de que la escisión del enlace N-O tuvo lugar, se encuentra en los espectros de IR (anexos 8.1 y 8.2), que revelan la presencia de una banda de absorción ancha localizada en la región de 3352-3346 cm^{-1} , que corresponde al solapamiento de las bandas de vibración de tensión de los enlaces O-H y N-H. En los espectros también se aprecian las bandas de vibración de los enlaces C-N y C-O, así como las bandas de vibración fuera del plano del enlace C-H del tiofeno. En la tabla 17 se relacionan las principales bandas de absorción presentes en los espectros de IR de las tetrahidro-1-benzoazepinas **6a-f** y sus rendimientos.

Tabla 17. Bandas de absorción características en los espectros de IR de las 4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzazepinas 6a-f y sus rendimientos

Comp.	Bandas de Absorción (cm ⁻¹)					Rendimientos (%)
	Vib. T.A. N-H / Vib. T. O-H	Vib. T. C=C	Vib. T. C-N	Vib. T. C-O	Vib. F. C-H Tiofeno	
<u>6a</u>	3347	1466	1250	1024	917 / 860	76
<u>6b</u>	3346	1503	1245	1023	898 / 866	52
<u>6c</u>	3351	1504	1248	1024	899 / 861	70
<u>6d</u>	3347	1480	1249	1024	917 / 861	91*
<u>6e</u>	3352	1503	1250	1025	897 / 865	64*
<u>6f</u>	3350	1503	1248	1025	900 / 861	76*

* corresponde a la mezcla con su producto desbrominado

Los espectros de masas de los productos 6a-f (anexos 8.3 y 8.4) confirman la reducción del enlace N-O de los cicloaductos isoxazolidínicos, al registrar los picos de los iones moleculares que coinciden con los pesos moleculares de sus fórmulas condensadas. Sin embargo, el análisis por CG de los compuestos 6d-f reveló la presencia, en cada uno de sus cromatogramas, de dos picos con diferentes tiempos de retención correspondientes a dos productos distintos; en todos los casos, el primer pico al pasar a la cámara de ionización es registrado como un ion molecular con un peso molecular igual al del correspondiente amino-alcohol esperado, mientras que el segundo pico es registrado como un ion molecular con un peso molecular igual al del correspondiente amino-alcohol desbrominado, siendo su patrón de fragmentación idéntico al de los iones moleculares de 6a-c.

La presencia de estos dos productos sugiere que durante la reacción de reducción del enlace N-O, simultáneamente ocurre la desbrominación parcial de los amino-alcoholes formados 6d-f. Por las áreas de los picos cromatográficos fue fácil establecer que estos productos se encontraban en una relación de 2.3:1 y 1:1.2 según se encuentre sustituida la posición 7 del anillo de benceno con cloro o flúor, respectivamente.

La principal fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos está determinada por la ruptura de los enlaces β al anillo de benceno, que también son los enlaces β al átomo de oxígeno y α al átomo de nitrógeno. De esta forma, cuando la carga del ion molecular (catión radical) queda ubicada sobre el oxígeno, se produce la ruptura que da origen a los iones con una relación m/z 139 y 217, que para **6a** y **6c** constituyen los fragmentos picos de base; por otra parte, cuando la carga del ion molecular (catión radical) queda ubicada sobre el átomo de nitrógeno, ocurre la ruptura que origina los iones fragmento con una relación m/z 140, 124 y 190, que corresponde al pico de base para **6b**, **6d** y **6e**. En el esquema 37 se propone el posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de **6a-f**, y en la tabla 18 se reportan los iones más característicos y sus intensidades relativas.

Esquema 37. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepinas **6a-f**

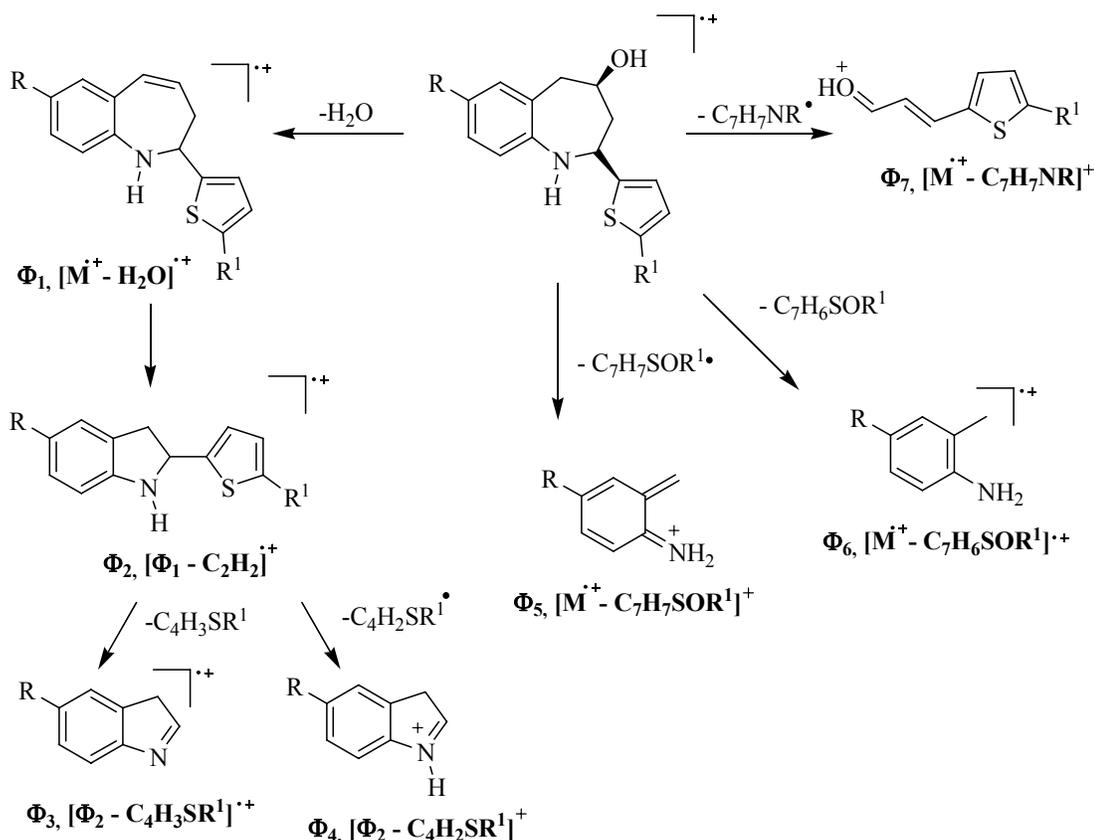


Tabla 18. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas 6a-f

IONES (I, %)								
Comp	M ⁺⁺	φ ₁	φ ₂	φ ₃	φ ₄	φ ₅	φ ₆	φ ₇
<u>6a</u>	279 (23) [*]	261 (<1) M ⁺⁺ - 18	235 (7) φ ₁ - 26	152 (8) φ ₂ - 83	151 (10) φ ₂ - 84	140 (62) M ⁺⁺ - 139	141 (58) M ⁺⁺ - 138	139 (100) M ⁺⁺ - 140
<u>6b</u>	263 (30)	245 (<1) M ⁺⁺ - 18	219 (12) φ ₁ - 26	136 (22) φ ₂ - 83	135 (23) φ ₂ - 84	124 (100) M ⁺⁺ - 139	125 (96) M ⁺⁺ - 138	139 (96) M ⁺⁺ - 124
<u>6c</u>	329 (61)	311 (<1) M ⁺⁺ - 18	285 (13) φ ₁ - 26	202 (9) φ ₂ - 83	201 (14) φ ₂ - 84	190 (63) M ⁺⁺ - 139	191 (68) M ⁺⁺ - 138	139 (100) M ⁺⁺ - 190
<u>6d</u>	357 (13) ^{*†}	339 (<1) M ⁺⁺ - 18	313 (2) φ ₁ - 26	152 (9) φ ₂ - 161	151 (10) φ ₂ - 162	140 (100) M ⁺⁺ - 217	141 (92) M ⁺⁺ - 216	217 (73) M ⁺⁺ - 140
<u>6e</u>	341 (13) [†]	323 (<1) M ⁺⁺ - 18	297 (<1) φ ₁ - 26	136 (19) φ ₂ - 161	135 (16) φ ₂ - 162	124 (100) M ⁺⁺ - 217	125 (98) M ⁺⁺ - 216	217 (43) M ⁺⁺ - 124

* relativo al isótopo ³⁵Cl

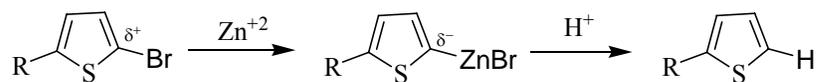
† relativo al isótopo ⁷⁹Br

La pérdida del átomo de bromo que tiene lugar durante la formación de los aminoalcoholes 6d-f, en principio, es fácil de explicar si se consideran las posibles reacciones que puede dar cada una de las sustancias presentes en el medio de reacción. Según la metodología utilizada, se requiere la presencia de zinc y solución de ácido acético para promover el proceso de reducción deseado, pero estos dos

reactivos, además de generar el hidrógeno que se consume en la apertura reductiva del anillo isoxazolidínico, también producen acetato de zinc, $(\text{AcO})_2\text{Zn}$, sal en la que el zinc se encuentra en un estado de oxidación de +2. Es en este estado de oxidación que ciertas sales de zinc, reaccionan con bromuros de arilo para generar compuestos organometálicos del tipo bromuro de arilzinc,¹²⁰ los cuales pueden actuar como nucleófilos atacando centros electrodeficientes y/o como bases, atrapando protones, con lo cual se estaría reduciendo el bromuro de arilo original. Así también ocurre la reducción de haluros de alquilo o arilo con hidruro de tributilestaño¹²¹ y/o con metales de transición como el paladio^{122,123} y el indio,¹²⁴ cuando se trabaja en un medio ácido.

Volviendo a la desbrominación de los productos **6d-f**, y teniendo en cuenta las anteriores consideraciones, creemos que ésta tiene lugar a través de la formación temporal del complejo bromuro de tienilzinc, el cual se hidroliza (protona) por la acción de la solución de AcOH, formando los productos desbrominados **6a-c**, de manera análoga la desbrominación del anillo de tiofeno se ilustra en el esquema 38. La formación del complejo bromuro de tienilzinc se ve favorecida por la electroexcedencia del anillo de tiofeno.

Esquema 38. Mecanismo simplificado de la desbrominación del anillo de tiofeno



Como los cicloaductos bromados estuvieron expuestos por tiempo prolongado a la acción de zinc/AcOH, surgió la siguiente pregunta: ¿Ocurre la desbrominación antes de la apertura del anillo isoxazolidínico o después de su apertura? Para dar respuesta a este interrogante, realizamos el análisis por GC-MS de los productos de partida recuperados (compuestos **6d** y **6e**), los cuales, como suponíamos, resultaron ser una mezcla de los cicloaductos bromados y desbrominados, cuya separación individual

por cromatografía en columna sobre gel de sílice, al igual que la de los aminoalcoholes bromados y desbrominados, fue imposible, a pesar de intentarlo reiteradas veces. Los espectros de masas de estos compuestos registran dos iones moleculares que difieren en 78 unidades, con lo cual comprobamos que se trataba del cicloaducto original y de su producto desbrominado, en proporciones de 1.0:2.5 y 1.0:3.6, respectivamente, según sus áreas cromatográficas. Lo anterior no excluye la posibilidad de que los aminoalcoholes también sufran la desbrominación. Lo que sí logramos demostrar es que los cicloaductos bromados pierden el átomo de bromo en un alto porcentaje, simultáneamente con la apertura reductiva.

La formación de los aminoalcoholes y su estereoquímica se comprobó inequívocamente con el análisis de sus espectros de RMN ^1H (tabla 19, anexos 8.5 y 8.6), RMN ^{13}C (tabla 20), ^1H , ^1H -COSY (anexos 9.1 y 9.2), HSQC (anexos 9.3 y 9.4), HMBC y NOESY (anexos 9.5 y 9.6).

Así, en la región de campo alto e intermedio de los espectros de RMN ^1H , perfectamente se distinguen 6 grupos de señales que integran para los 6 protones alifáticos conectados a los carbonos secundarios y terciarios del anillo tetrahydroazepínico. Estas señales se encuentran bastante desplazadas a campo alto, si se comparan con las señales de los mismos protones pero en los espectros de los cicloaductos precursores. Esta notable diferencia en los desplazamientos químicos la podemos explicar en términos de la liberación de la energía torsional (conformacional) que tiene lugar cuando se escinde el enlace N-O de los cicloaductos para generar el anillo azepínico, conformacionalmente libre de tensiones angulares.

Para la asignación de los desplazamientos químicos de los protones, escogimos como modelo el espectro de RMN ^1H de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahydro-1-benzoazepina **6a**, que reproducimos en la figura 35. El doblete de doblete (dd) que se registra en 4.27 ppm fue asignado al protón 2- H_{ax} , el cual presenta una constante de acoplamiento axial-axial grande de 11.6 Hz con el protón vecinal 3- H_{ax} , y una

constante de acoplamiento axial-ecuatorial pequeña de 2.0 Hz con el otro protón vecinal 3-H_{eq}. El multiplete con forma de triplete de doblete de doblete (tdd), centrado en 3.84 ppm y con constantes de acoplamiento de 10.0 ($J^3_{4\text{-Hax},5\text{-Hax}}$), 3.8 ($J^3_{4\text{-Hax},3\text{-Heq}}$) y 2.4 ($J^3_{4\text{-Hax},5\text{-Heq}}$) Hz, se asignó al protón 4-H_{ax}. El doblete de doblete que se encuentra centrado en 3.06 ppm fue asignado al protón 5-H_{ax}; éste presenta dos constantes de acoplamiento, una geminal de 13.8 Hz ($J^2_{5\text{-Hax},5\text{-Hpseudoeq}}$) y una axial-axial de 10.4 Hz ($J^3_{5\text{-Hax},4\text{-Hax}}$). La señal que aparece centrada en 2.94 ppm y que tiene la forma de un doblete de triplete (dt) fue asignada al protón 5-H_{pseudoeq}; éste presenta una constante de acoplamiento geminal de 13.8 Hz, y otra pequeña de 2.0 Hz con el protón vecinal 4-H_{ax}. La señal con forma de doblete de doblete de triplete (ddt) que se encuentra centrada en 2.34 ppm fue asignada como perteneciente al protón 3-H_{eq}; éste presenta una constante de acoplamiento grande de 12.9 Hz con su protón geminal 3-H_{ax}, y dos constantes de acoplamiento ecuatorial-axial pequeñas, una de 3.9 Hz con el protón vecinal 4-H_{ax} y la otra de 2.0 Hz con el protón vecinal 2-H_{ax}. Por último, en la zona de campo más alto del espectro se encuentra la señal que fue asignada al protón 3-H_{ax}; este protón genera una señal centrada en 2.16 ppm que tiene forma de doblete-doblete-doblete-doblete, con constantes de acoplamiento de 12.9 ($J^2_{3\text{-Hax},3\text{-Heq}}$), 11.5 ($J^3_{3\text{-Hax},2\text{-Hax}}$), 10.0 ($J^3_{3\text{-Hax},4\text{-Hax}}$) y 1.2 Hz; el valor de esta última constante de acoplamiento puede corresponder al acople a larga distancia que presenta con el protón aromático 3'-H.

La asignación de los desplazamientos químicos de cada uno de los anteriores protones fue posible gracias a las correlaciones H,H que ellos presentan en el espectro de correlación homonuclear ¹H,¹H-COSY. Aunque en la expansión de la región 4.60-2.00 ppm del espectro ¹H,¹H-COSY del amino-alcohol **6a** que reproducimos en la figura 36, se observan perfectamente las correlaciones de los seis protones alifáticos, solo hemos resaltado las correlaciones entre los protones 2-H_{ax}-3-H_{ax} (línea azul) y 4-H_{ax}-5-H_{ax}, (línea roja), ya que la magnitud de estas interacciones es un buen indicativo de la estereoquímica de los amino-alcoholes formados.

Figura 35. Espectro de RMN¹H de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahydro-1-benzazepina 6a

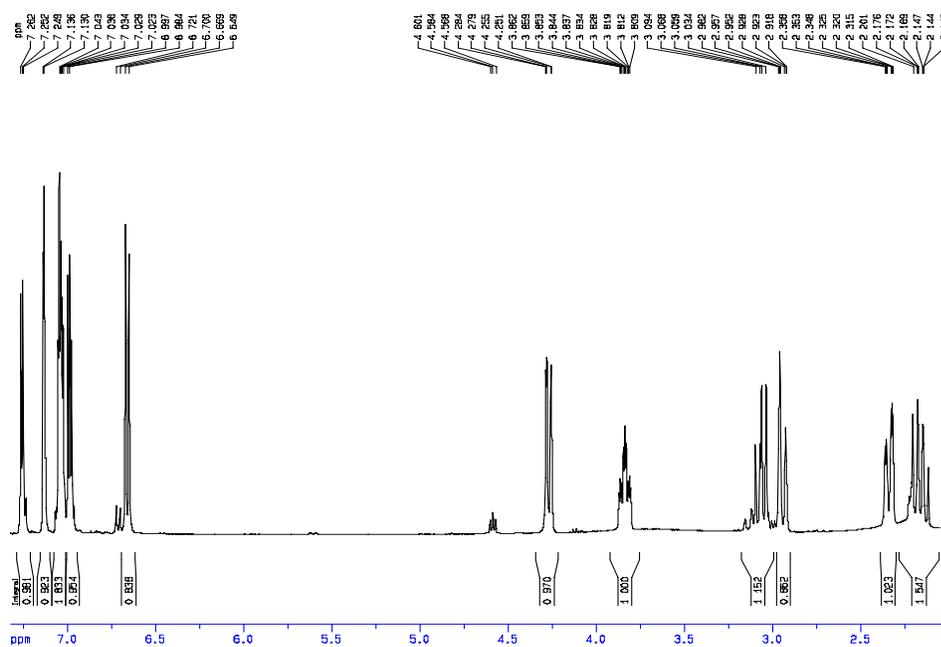
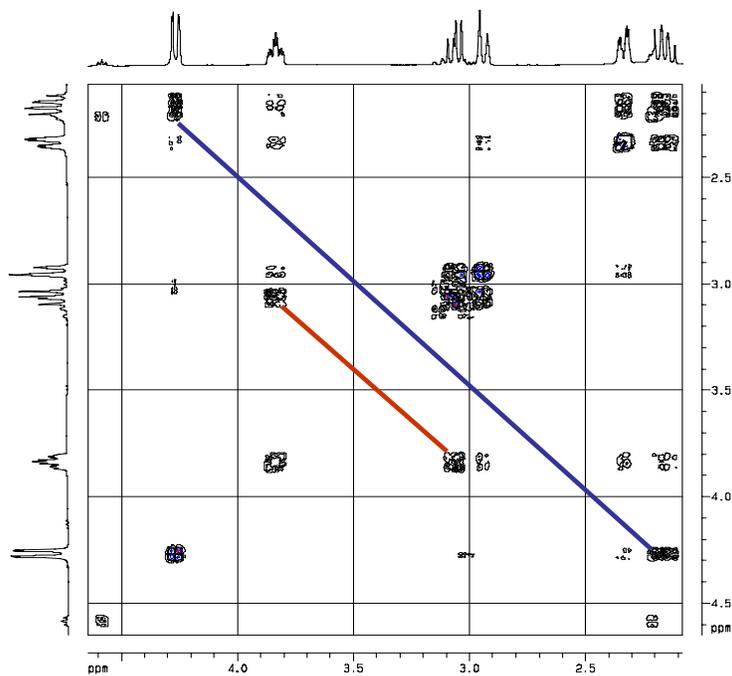


Figura 36. Expansión de la región 4.60-2.00 ppm del espectro ¹H-¹H-COSY de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahydro-1-benzazepina 6a



Es importante resaltar que, a diferencia de lo observado en los espectros de los cicloaductos precursores, el protón metínico 4-H de los amino-alcoholes resuena a campo más alto que su protón homólogo 2-H, siendo ésta la consecuencia directa de la pérdida de energía torsional que sufrió el cicloaducto.

En la región aromática del espectro, entre 7.26-6.60 ppm, se pueden distinguir 5 grupos de señales que integran para 6 protones, de los cuales tres pertenecen al anillo de tiofeno y los tres restantes, al anillo de benceno, siendo sus desplazamientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento las siguientes: 6-H (7.13 ppm, d, $J = 2.4$ Hz); 8-H (7.03 ppm, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz); 9-H (6.66 ppm, d, $J = 8.0$ Hz).

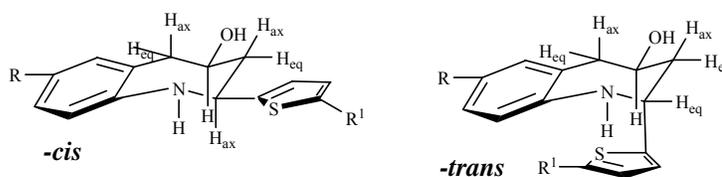
Por otro lado, el análisis cuidadoso de los espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C y $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de los compuestos **6d** y **6e**, confirma la presencia del amino-alcohol esperado junto con su producto desbrominado **6a** y **6b**.

Una vez establecida la estereoquímica de los cicloaductos, queda también establecida la estereoquímica de los amino-alcoholes formados, pues es bien conocido que la apertura reductiva del anillo isoxazolidínico es estereoespecífica. De ahí que si la estereoquímica de los cicloaductos es *exo*, la de los productos de la apertura reductiva (amino-alcoholes) debe ser *cis*. Una primera evidencia, aunque indirecta, de que los grupos 2-arilo y 4-hidroxilo del anillo tetrahidro-1-benzoazepínico son *cis* entre sí (2-tienil_{eq}, 4-OH_{eq}), la encontramos en los valores de las constantes de acoplamiento de los protones metínicos 2-H y 4-H. Sin embargo para confirmar de manera definitiva la estereoquímica de las 4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas tuvimos que recurrir a los experimentos NOESY, los cuales revelaron con nitidez la interacción espacial entre los protones 2-H y 4-H. Esta interacción espacial indica que los dos protones están orientados del mismo lado del plano del anillo tetrahidro-1-benzoazepínico; además, si se tiene en cuenta los valores de las constantes de acoplamiento de sus señales, entonces cada uno de ellos debe necesariamente tener

una disposición axial en el anillo heterocíclico, con lo que se demuestra la orientación ecuatorial de los grupos 4-OH y 2-tienilo. De lo anterior se concluye que las nuevas tetrahydro-1-benzazepinas 2,4-disustituidas tienen una estereoquímica *cis*.

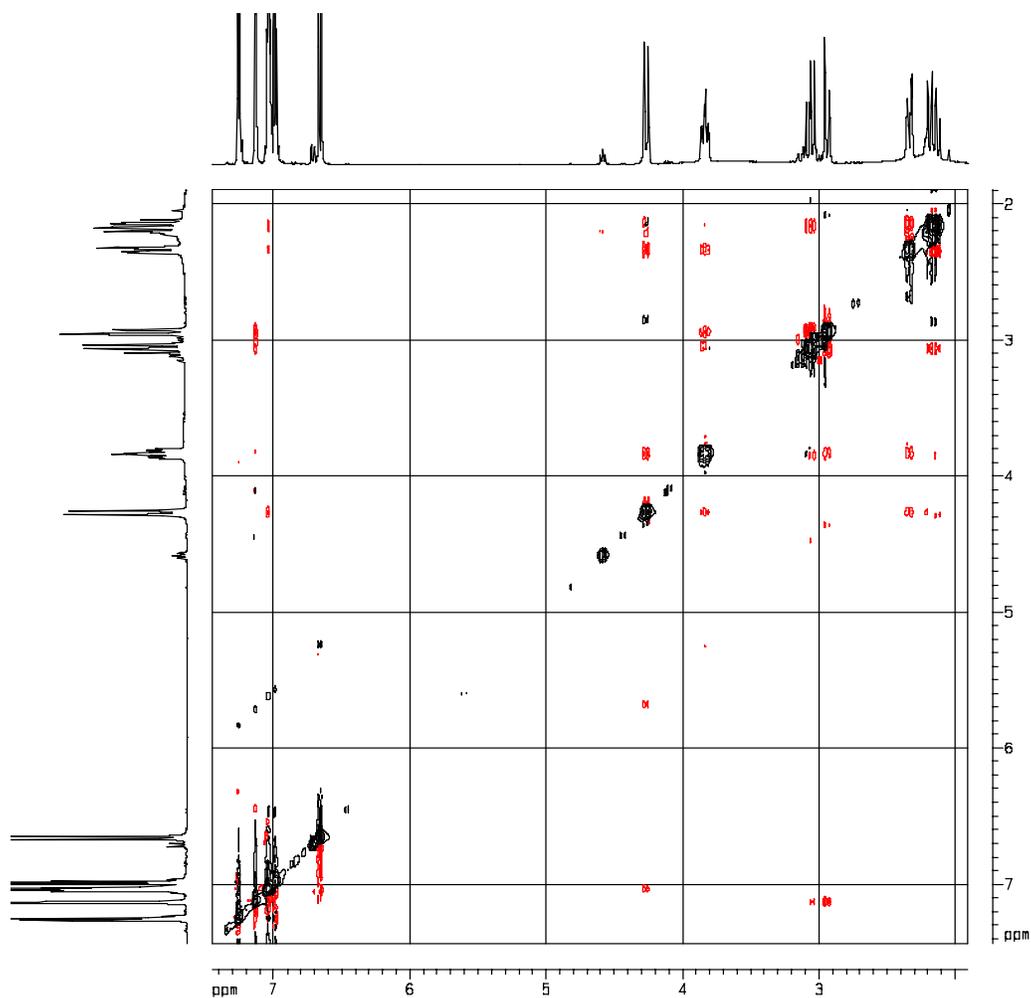
Si la estereoquímica de las nuevas tetrahydro-1-benzazepinas fuera *trans*, dicha interacción espacial difícilmente se apreciaría en el espectro NOESY, porque en este caso los protones 2-H y 4-H estarían ubicados en lados opuestos del plano de la molécula. En la Figura 37 se muestran las formas isoméricas *cis* y *trans* de las 4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahydro-1-benzazepinas **6a-f**.

Figura 37. Estructuras de los isómeros *cis* y *trans* de las 4-hidroxi-2-(2-tienil) tetrahydro-1-benzazepinas **6a-f**



Para finalizar, en la figura 38 reproducimos el espectro NOESY de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-tienil) tetrahydro-1-benzazepinas **6a**, donde se registra, además de la ya mencionada interacción espacial entre los protones 2-H y 4-H, la interacción espacial entre los protones 5-H_{ax} y 3-H_{ax}, un claro indicativo de que el anillo de la tetrahydro-1-benzazepina en solución adopta una conformación de silla.

Figura 38. Espectro NOESY de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzazepinas 6a



El análisis realizado demuestra que las 4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzazepinas presentan una estereoquímica *cis*, ratificando así la estereoespecificidad que caracteriza la apertura reductiva del enlace N-O de los cicloaductos isoxazolidínicos, lo que, a su vez, corrobora que se trataba de los cicloaductos *exo*.

Tabla 19. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las *cis*- 4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahydro-1-benzoazepinas **6a, **6b**, **6d** y **6e****

Desplazamientos Químicos de los Protones (δ , ppm)												
Comp.	Protones azepínicos						Protones del benceno			Protones del tiofeno		
	2-H _{ax}	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H _{ax}	5-H _{ax}	5-H _{pseudoeq}	6-H	8-H	9-H	3'-H	4'-H	5'-H
6a	4.27 dd 11.6, 2.0	2.16 dddd 12.9, 11.5, 10.0, 1.2	2.34 ddt 12.9, 3.9, 2.0	3.84 tdd 10.0, 4.0, 2.0	3.06 dd 13.8, 10.4	2.94 dt 13.8, 2.0	7.13 d 2.4	7.03 dd 8.0, 2.4	6.66 d 8.0	7.03 dd 5.2, 1.0	6.98 dd 5.2, 4.0	7.26 dd 4.0, 1.0
6b	4.24 dd 11.6, 1.6	2.15 dddd 12.9, 11.9, 10.0, 1.1	2.34 ddt 12.9, 3.9, 1.9	3.83 tdd 10.0, 4.0, 2.0	3.11 dd 13.6, 10.4	2.92 dt 13.6, 2.0	6.87 dd 8.8, 2.8	6.78 dd 8.4, 2.8	6.67 dd 8.4, 4.8	7.04 dd 3.4, 0.6	6.98 dd 5.2, 3.6	7.25 dd 5.2, 0.6
6d	4.17 dd 11.2, 1.6	2.09 ddd 13.1, 11.2, 10.0	2.31 ddt 13.1, 3.9, 2.0	3.70 tdd 10.0, 4.0, 1.0	3.03 dd 13.6, 10.0	2.96 dt 13.6, 2.0	7.13 d 2.0	7.04 dd 8.0, 2.0	6.66 d 8.0	6.79 d 3.6	6.92 d 3.6	—
6e	4.15 dd 11.6, 1.6	2.06 ddd 12.9, 11.6, 10.0	2.31 ddt 12.9, 3.9, 1.9	3.80 tdd 10.0, 4.0, 2.0	3.07 dd 13.2, 10.8	2.90 dt 13.2, 2.0	6.87 dd 8.8, 2.8	6.78 td 8.0, 3.0	6.73 dd 8.0, 4.0	6.78 d 3.6	6.92 d 3.6	—

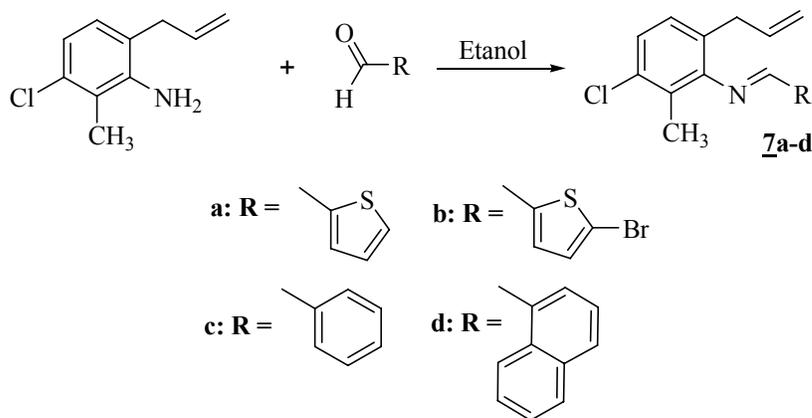
Tabla 20. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahydro-1-benzoazepinas **6a-f**

Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)														
Comp.	Carbonos azepínicos				Carbonos benceno						Carbonos tíoeno			
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C
6a	56.3	46.3	69.4	44.0	130.1	131.3	127.0	127.4	121.7	147.2	147.0	124.2	126.8	124.6
6b	56.5	49.1	69.5	44.2	130.5	117.9 20	158.4 240	113.8 20	121.7 10	144.5	147.3	124.0	126.8	124.5
6d	56.3	48.6	69.2	44.0	130.1	131.3	127.3	127.5	121.8	146.5	148.7	124.6	129.5	111.6
6e	56.8	48.9	69.3	44.1	130.5	118.9 20	158.4 240	114.1 20	121.7 10	144.2	148.9	124.4	129.5	111.5

5.6. Reacción de ciclocondensación de las 6-alil-3-cloro-2-metilanilinas *N*-metilensustituidas **7a-d** con el ácido mercaptoacético. Obtención de los 1,1-bis-aril-1-(2-tienil; 5-bromo-2-tienil; fenil; α -naftil)metanos **8a-d**

Las 6-alil-3-cloro-2-metilanilinas *N*-metilensustituidas **7a-d**, fueron los productos que se obtuvieron de la reacción de condensación de la *orto*-alilanilina **3d** con los aldehídos aromáticos 2-tiofencarboxaldehído, 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído, benzaldehído y α -naftilcarboxaldehído, respectivamente (Esquema 39). Estas aldminas se purificaron por cromatografía en columna con el fin de eliminar el exceso de aldehído empleado en su obtención, utilizando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo, con un incremento gradual de la polaridad (30:1, 20:1). Se obtuvieron como sustancias viscosas de color marrón, con rendimientos del 96-85%.

Esquema 39. Preparación de las bases de Schiff **7a-d**



La formación de las aldminas **7a-d** se confirmó únicamente con ayuda de los espectros de IR (anexo 10.1 y 10.2), en los que claramente se pone de manifiesto la desaparición de las bandas de tensión asimétrica y simétrica del grupo N-H perteneciente a la *orto*-alilanilina precursora; también permiten constatar la presencia de las bandas de absorción características del fragmento alilo, en 1639-1629 cm^{-1} la banda de vibración de tensión del enlace C=C y en 914-912 cm^{-1} la vibración fuera

del plano del enlace =C-H. El incremento en la intensidad de la banda de absorción que se registra en 1639-1629 cm⁻¹ es debido a vibración de tensión del nuevo enlace azometínico C=N. En la tabla 21 se registran los rendimientos y las principales bandas de absorción presentes en los espectros de IR de las iminas **7a-d**.

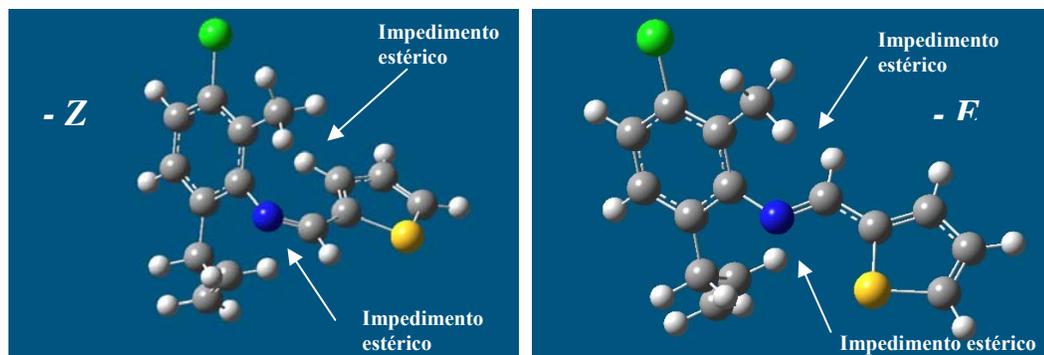
Tabla 21. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las iminas 7a-d

Compuesto	Bandas de Absorción (cm ⁻¹)			Rendimientos %
	Vib. T. C=N / Vib. T. C=C alílico	Vib. T. C=C	Vib. F. =C-H alílico	
7a	1634	1578	913	96
7b	1329	1579	914	95
7c	1639	1578	914	85
7d	1639	1578	912	86

En la sección 5.3 se comentó que pese a los intentos de reducir las iminas **7a** y **7b** utilizando diferentes condiciones de reacción y diferentes agentes reductores, no fue posible obtener las respectivas *orto*-alil-*N*-tenilanilinas debido a que tanto el grupo alilo como el metilo ejercen un fuerte efecto de apantallamiento que impide el acceso del ión hidruro al carbono electrodeficiente del enlace imínico.

Es necesario tener en cuenta que las iminas **7a-d** representan mezclas de sus formas isoméricas *cis* (*Z*) y *trans* (*E*). Por tanto, si no se detectó ningún producto de la reducción, es porque el enlace C=N en ambos isómeros geométricos estaba igualmente impedido. Esto es justamente lo que se observa en las estructuras minimizadas de los isómeros de la imina **7a** que reproducimos en la figura 39.

Figura 39. Efecto de apantallamiento de los grupos alilo y metilo sobre el enlace C=N de los isómeros *cis* (*Z*) y *trans* (*E*) de la imina **7a**

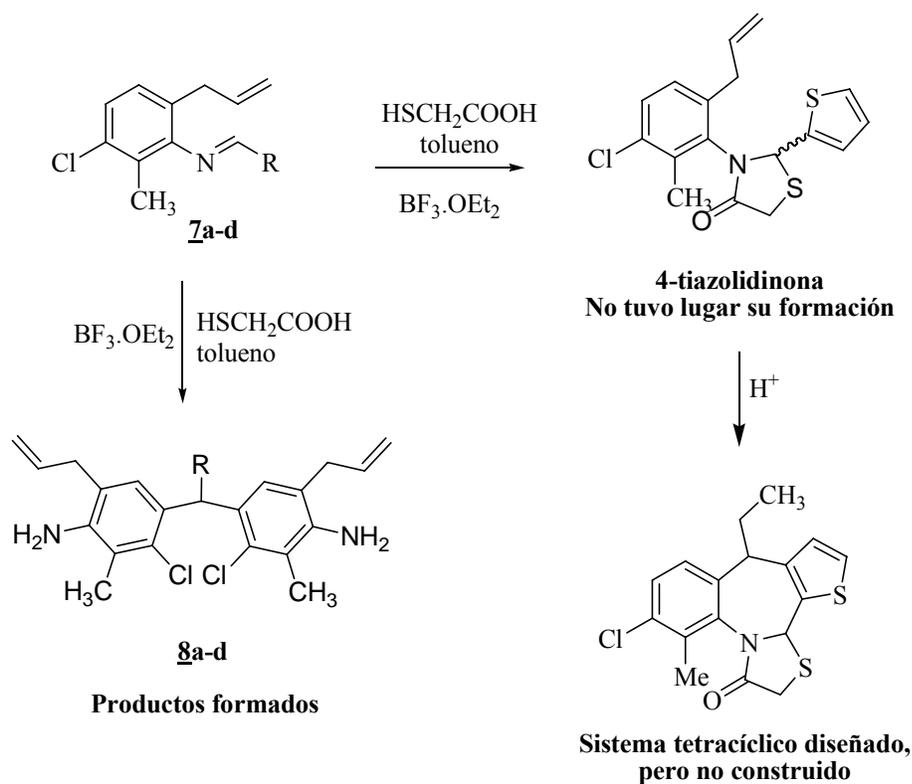


A la luz de estos resultados, decidimos no continuar con los intentos de reducción de estas iminas, pero centramos nuestros esfuerzos en la búsqueda de condiciones que nos permitieran transformarlas en un nuevo sistema tetracíclico constituido por un anillo de 4-tiazolidinona fusionado a un anillo de benzotienoazepina, para lo cual se requería realizar primero su ciclocondensación con el ácido mercaptoacético y el producto obtenido someterlo después a un proceso de ciclación intramolecular en las condiciones de la alquilación de Friedel-Crafts (Esquema 40).

Con lo anterior en mente, procedimos con la reacción de ciclocondensación de las iminas con el ácido mercaptoacético para generar las correspondientes 4-tiazolidinonas 2,3-diarilsustituídas. Para tal fin, las aldiminas **7a-d** y el ácido mercaptoacético se disolvieron en tolueno y en la presencia de cantidades catalíticas de trifluoruro de boro dietil éter ($\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$) se calentaron a reflujo durante 6-8 horas; una vez transcurrido este tiempo y después del respectivo tratamiento de la masa de reacción, el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna, empleando como eluyente una mezcla de heptano:acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (3:1, 2:1, 1:1).

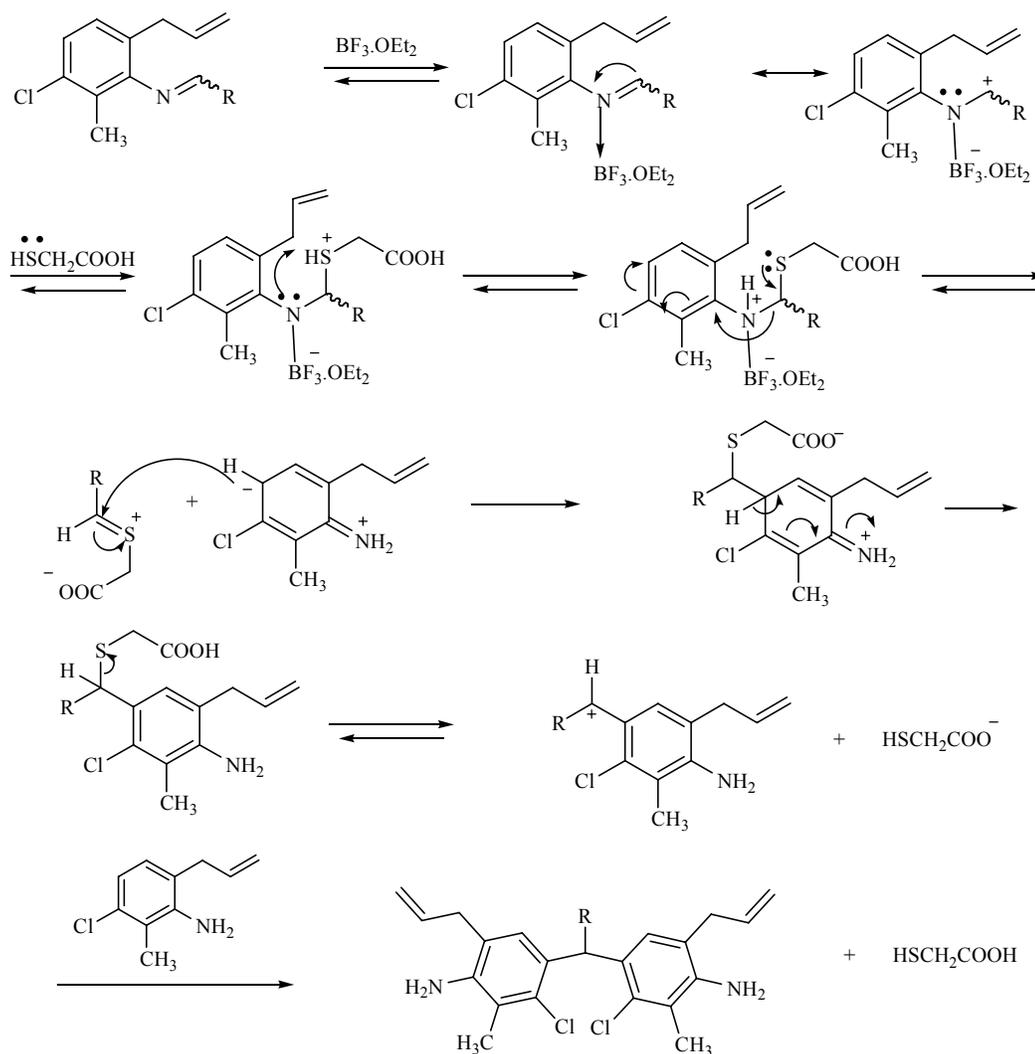
A pesar de que la reacción entre iminas y ácidos α -mercaptoalcanoicos es, quizás, el método más versátil y más frecuentemente usado en la preparación de 4-tiazolidinonas,¹²⁵⁻¹²⁷ en nuestro caso los productos que se formaron no correspondieron a las 4-tiazolidinonas que esperábamos. En su lugar, y de manera inesperada para nosotros, se obtuvieron compuestos completamente diferentes que posteriormente fueron identificados como los 1,1-*bis*-aril-1-(2-tienil; 5-bromo-2-tienil; fenil; α -naftil)metanos **8a-d**; estos nuevos compuestos fueron aislados como sustancias cristalinas de color blanco o amarillo, con rendimientos del 33-25% (Esquema 40). Con estos inesperados resultados, decidimos concluir también nuestros intentos por construir el nuevo sistema tetracíclico que habíamos ideado.

Esquema 40. Secuencia de reacciones para acceder al sistema tetracíclico diseñado. Obtención inesperada de los 1,1-*bis*-aril-1-(2-tienil; 5-bromo-2-tienil; fenil; α -naftil)metanos **8a-d**



Todo parece indicar que es nuevamente el efecto de apantallamiento que ejercen los grupos alilo y metilo sobre el enlace C=N, el responsable del inusual comportamiento de las iminas estudiadas frente al ácido mercaptoacético, pues de otra manera no se entiende cómo una reacción que está bien descrita en la literatura, falle en todas las ocasiones que nosotros lo intentamos. Una explicación racional de la manera como ocurrió la formación de los 1,1-*bis*-aril-1-(2-tienil; 5-bromo-2-tienil; fenil; α -naftil) metanos **8a-d** la damos en el mecanismo que proponemos y que describimos en el esquema 41.

Esquema 41. Posible mecanismo que explica la formación de los 1,1-*bis*-aril-1-(2-tienil; 5-bromo-2-tienil; fenil; α -naftil) metanos **8a-d**



Nosotros suponemos que debido al calentamiento de la masa de reacción, comienza a tomar forma una interacción de coordinación entre el nitrógeno imínico y el ácido de Lewis que actúa como catalizador, que conlleva a una mayor electrodeficiencia del carbono vecino y, por tanto, a una mayor probabilidad de que sea atacado por el azufre nucleofílico del ácido mercaptoacético. Es justamente la adición nucleofílica del azufre al átomo de carbono imínico y la imposibilidad del subsiguiente proceso de condensación entre los grupos amino y carboxilo, por el efecto de apantallamiento que ejercen los grupos alilo y metilo, lo que desencadena la cascada de reacciones que describimos en el mecanismo propuesto y que concluyen con la formación de los compuestos inesperados.

Con el fin de obtener elementos de juicio que ayudaran en cierta medida, a confirmar la validez del mecanismo propuesto, hicimos reaccionar las iminas con el ácido mercaptoacético en diferentes condiciones de reacción. Logramos establecer que la presencia simultánea del catalizador ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) y del ácido mercaptoacético es indispensable para la formación de los productos obtenidos. Cuando se hizo reaccionar la imina con el ácido mercaptoacético en ausencia del catalizador, no se observó cambio alguno en la imina de partida; tampoco se observó cambio alguno cuando se eliminó el ácido mercaptoacético y se calentó la imina en la presencia del catalizador. De estas observaciones, podemos concluir que los productos aislados no son fruto de la casualidad, pero sí de un comportamiento general propio de una imina aromática, sustituida en las dos posiciones *orto* con grupos capaces de generar impedimento estérico, cuando reacciona con ácidos α -mercaptoalcanoicos en la presencia de ácidos de Lewis.

La primera prueba analítica con indicación clara de que los productos aislados no correspondían a las 4-tiazolidinonas esperadas, provino de las bandas de vibración asimétrica y simétrica del enlace N-H que se observan en los espectros de IR (anexo 11.1). Estas bandas de absorción, que se encuentran localizadas en $3482\text{-}3456\text{ cm}^{-1}$ y $3396\text{-}3371\text{ cm}^{-1}$, confirman la presencia de grupos amino primarios en los

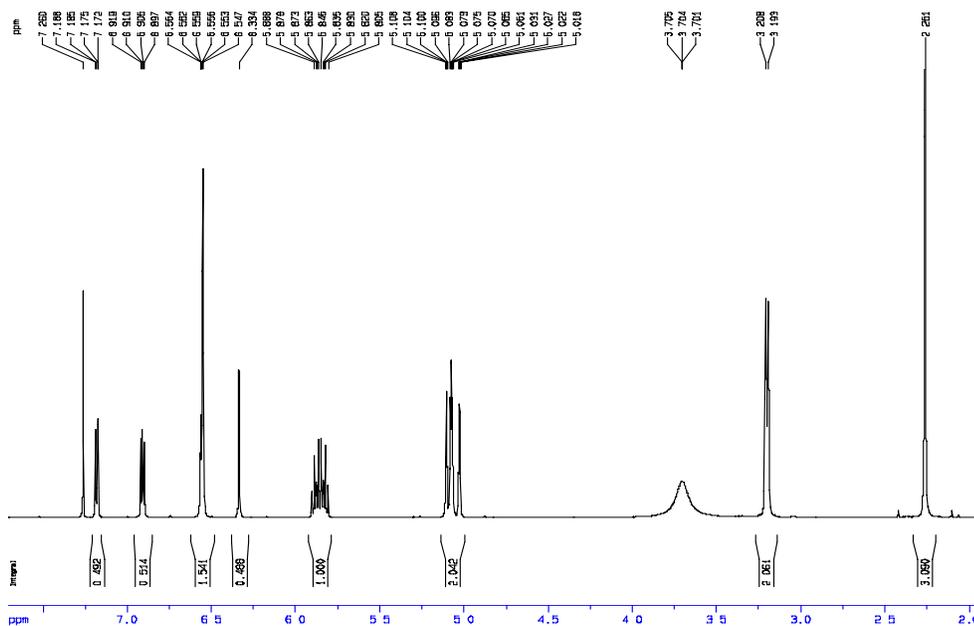
compuestos **8a-d**. Las bandas de absorción características que genera el fragmento alilo, también se registran en los espectros. En la tabla 22 se reportan los rendimientos y las principales bandas de absorción presentes en los espectros IR de los 1,1-*bis*-aril-1-(2-tienil; 5-bromo-2-tienil; fenil; α -naftil)metanos **8a-d**.

Tabla 22. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los 1,1-*bis*-aril-1-fenil (α -naftil, 2-tienil)metanos **8a-d**

Compuesto	Bandas de Absorción (cm ⁻¹)					Rendimientos %
	Vib. T. A N-H	Vib. T. S. N-H	Vib. T. C=C alílico	Vib. T. C=C	Vib. F. =C-H alílico	
8a	3482	3390	1622	1574	916	25
8b	3480	3396	1629	1582	917	25
8c	3456	3371	1625	1582	917	33
8d	3472	3391	1621	1574	915	32

Los experimentos de resonancia magnética nuclear confirman inequívocamente la formación de los productos **8a-d**. Así, a campo alto e intermedio de los espectros de RMN ¹H (anexo 11.2) se observan 4 grupos de señales que integran para 16 protones, correspondientes a los 6 protones de los dos grupos metilo que debido a la simetría de la molécula resuenan como un singulete en 2.30-2.26 ppm, y a los 10 protones alílicos; los protones metilénicos (-CH₂-) generan un doblete centrado en 3.20-3.13 ppm, mientras que en las regiones de 5.02-4.95 ppm y 5.90-5.74 ppm se localizan las señales con forma de multiplete generadas por los protones metilénicos terminales (=CH₂) y metínicos (=CH-), respectivamente. El singulete ancho que se observa en 4.00-3.70 ppm es generado por los protones del grupo amino. En la zona aromática del espectro, a 6.87-6.18 ppm, se encuentra un singulete agudo que corresponde al protón metínico. En la figura 40 se reproduce el espectro de RMN ¹H del 1,1-*bis*-aril-2-tienilmetano **8a**, en donde se pueden observar todas las señales mencionadas.

Figura 40. Espectro de RMN ^1H del 1,1-bis-aril-2-tienilmetano **8a**



Los protones aromáticos 6-H y 6'-H resuenan como un singlete localizado en 6.55-6.38 ppm. La correcta asignación de los desplazamientos químicos de los protones se realizó con ayuda de los espectros de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY (anexo 11.3) y heteronuclear HMBC y HSQC (anexo 11.4). A modo de ilustración, en la figura 41 se reproduce una expansión de la región aromática (7.20-6.20 ppm) del espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del 1,1-bis-aril-2-tienilmetano **8a**, en la que se aprecia que la señal correspondiente a los protones 6-H/6'-H no presenta ningún acople con otros protones aromáticos, aunque sí una correlación a larga distancia con el protón metínico, mientras que el protón 3''-H del anillo de tiofeno acopla con su vecino 4''-H (línea azul), que, a su vez, acopla con el protón 5''-H (línea roja).

Finalmente, la asignación de los desplazamientos químicos de los carbonos se realizó con la interpretación de los espectros de RMN ^{13}C , HMBC y HSQC. En los primeros se registran las señales correspondientes a los carbonos del fragmento alílico en 36.8 ppm ($-\text{CH}_2-$), 116.3 ppm ($=\text{CH}_2$) y 135.9 ppm ($-\text{CH}=\text{}$), así como las señales generadas por los carbonos de los anillos de benceno, las cuales se localizan en 131.3

(1-C/1'-C), 133.3 (2-C/2'-C), 120.7 (3-C/3'-C), 142.8 (4-C/4'-C), 121.4 (5-C/5'-C) y 129.1 (6-C/6'-C) ppm, respectivamente. En las tablas 23 y 24 se reportan los desplazamientos químicos de los protones y carbonos de los 1,1-*bis*-aril-1-(2-tienil; 5-bromo-2-tienil; fenil; α -naftil)metanos **8a-d**.

Figura 41. Expansión de la región aromática (7.20-6.20 ppm) del espectro $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY del 1,1-*bis*-aril-2-tienilmetano **8a**

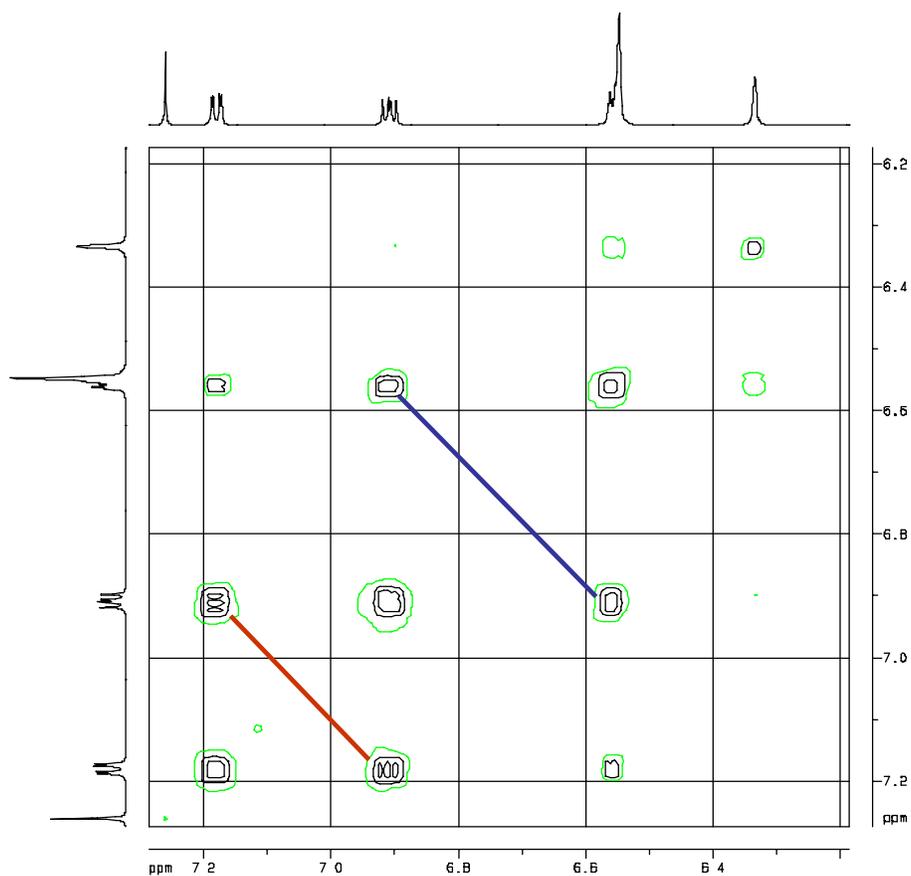


Tabla 23. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los 1,1-bis-aril-1-fenil (α -naftil, 2-tienil)metanos **8a-d**

Desplazamientos Químicos de los Protones (δ , ppm)														
Comp.	Protones alílicos			Protones Benceno	Otros Protones			Protones del grupo R						
	-CH ₂ -	=CH ₂	=CH-	6-H, 6'-H	CH ₃	CH	NH ₂	2''-H	3''-H	4''-H	5''-H	6''-H	7''-H	8''-H
8a	3.20 d 6.0	5.02-5.11 m	5.81-5.89 m	6.55 s	2.26 s	6.33 s	3.70 br. s	—	6.55-6.58 m	6.91 dd 5.5, 2.5	7.18 dd 5.0, 1.0	—	—	—
8c	3.19 d 6.0	5.11-5.01 m	5.90-5.81 m	6.40 s	2.27 s	6.18 s	3.70 br. s	7.04 d 7.2	7.29-7.24 m	7.21 d 7.2	7.29-7.24 m	7.04 d 7.2	—	—
8d	3.13 d 3.0	5.07-4.95 m	5.85-5.74 m	6.38 s	2.30 m	6.87 s	4.0 br. s	6.87 d 7.2	7.35-7.30 t 7.2	7.73 d 8.0	7.85-7.82 m	7.45 – 7.40 m		7.95-7.90 m

Tabla 24. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los 1,1-bis-aril-1-fenil (α -naftil, 2-tienil) metanos **8a-d**

Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)																					
Comp.	Carbonos alílicos			Carbonos del benceno						Otros Carbonos		Carbonos del grupo R									
	CH ₂ -	=CH ₂	=CH-	1-C, 1'-C	2-C 2'-C	3-C 3'-C	4-C 4'-C	5-C 5'-C	6-C 6'-C	CH ₃	CH	1''-C	2''-C	3''-C	4''-C	5''-C	6''-C	7''-C	8''-C	4a''-C	8a''-C
8a	36.8	116.3	135.9	131.3	133.3	120.7	142.8	121.4	129.1	14.8	46.2	—	147.7	126.5	124.4	135.9	—	—	—	—	—
8c	36.8	116.2	135.9	131.3	133.7	120.9	142.3	121.4	129.8	14.8	51.2	143.3	129.7	128.2	126.1	128.2	129.7	—	—	—	—
8d	36.7	116.2	135.9	131.0	133.6	121.2	142.2	121.7	130.0	14.9	47.8	139.7	126.7	125.3	127.2	128.7	125.4	126.2	124.5	134.1	132.2

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los resultados obtenidos en el presente trabajo de grado demuestran claramente que la ruta sintética alterna planteada, que involucra el uso de reacciones clásicas como la transposición amino-Claisen y la cicloadición 1,3-dipolar, es viable y permite acceder con éxito a una nueva serie de tetrahidro-1-benzoazepinas 2-tienilsustituidas, principal objetivo de nuestra investigación.

Se logró obtener los productos transpuestos de las respectivas *N*-alilanilinas con rendimientos hasta del 71%, los cuales son bastante satisfactorios y poco usuales en reordenamientos sigmatrópicos de este tipo.

Se estableció que la reducción de las aldiminas, productos de la condensación de las *orto*-alilanilinas con el 2-tiofencarboxaldehído y/o 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído, es difícil de realizar debido al impedimento estérico que ejercen los grupos alilo y metilo sobre el enlace azometínico $-C=N-$. Sin embargo, para las iminas que no contienen estos dos sustituyentes, se determinó que las mejores condiciones de reacción que permiten acceder a las *orto*-alil-*N*-tenilanilinas, es empleando una relación 4:1 de $NaBH_4$: imina a 0°C en una mezcla de THF/MeOH (7/3).

Comprobamos que las *orto*-alil-*N*-tenilanilinas son sustratos idóneos en la construcción de un anillo isoxazolidínico vía la cicloadición 1,3-dipolar. De esta manera, se obtuvieron seis nuevas 1,4-epoxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepinas con rendimientos hasta del 67%, las cuales presentaron una estereoquímica exclusivamente *exo*.

La escisión reductiva del enlace N-O de los cicloaductos isoxazolidinicos transcurrió de una manera completamente estereoespecífica con formación exclusiva de las *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahydro-1-benzoazepinas, compuestos aun no descritos en la literatura. En el caso de los derivados bromados, además de la obtención de los amino-alcoholes esperados, se observó la formación de los correspondientes productos desbromados, como resultado de la reducción del complejo intermediario bromuro de tienilzinc que también se genera en el medio de reacción.

La reacción de ciclocondensación de las aldiminas *orto,orto'*-alquilo disustituidas con el ácido mercaptoacético catalizada por el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, dio como resultado la formación inesperada de 1,1-*bis*-aril-1-fenil-(α -naftil, 2-tienil, 5-bromo-2-tienil)metanos.

Como recomendaciones, proponemos ampliar los alcances de la ruta alterna diseñada con la síntesis de un mayor número de derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina 2-tienilsustituída, con el fin de propiciar el estudio sistemático de sus propiedades biológicas.

También se recomienda explotar la versatilidad de las *orto*-alilánilinas, condensando su grupo amino con una amplia gama de aldehídos aromáticos, heterocíclicos e incluso alifáticos, con lo cual se lograría un mayor alcance de la ruta de síntesis diseñada originalmente.

Con el fin de estudiar mas a fondo el mecanismo de la formación de los 1,1-*bis*-aril-1-fenil-(α -naftil, 2-tienil, 5-bromo-2-tienil)metanos, se recomienda el uso de aldiminas *orto*-sustituidas con grupos diferentes a los usados en el presente trabajo, así como el estudio de la reacción cuando la posición *orto* se encuentra libre y cuando la posición *para* (donde se da la sustitución electrofílica aromática que origina los productos) está ocupada.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kinsley-Scott, R. and Norton, S. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2003**, 49, 499-502.
2. Krettli, A.U.; Andrade-Neto, V.; Brandão, M.; Stehmann, J.R. and Oliveira, L.A. *Journal of Ethnopharmacology*, **2003**, 87, 253–256.
3. Bierer D.J. and Zhang, P. *Nat. Prod.* **2000**, 63, 643-645.
4. Houghton, P.; Paulo, A. and Gomes, T. *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 10, 1485-1491.
5. Ribeiro, J.A.; Sebastião, A.M. and Mendonça, A. *Progress in Neurobiology*, **2003**, 68, 377–392.
6. Palma, A. and Kouznetsov, V. *Química básica de los heterociclos y su importancia práctica.* **1997**. Ediciones UIS.
7. Aranapakam, V.; Albright, J. D.; Grosu, G. T.; Chan, P. S.; Coupet, J.; Saunders, T.; Ru, X. and Mazandarani, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 1733-1736.
8. Ogawa, H.; Yamashita, H.; Kondo, K.; Yamamura, Y.; Miyamoto, H.; Kan, K.; Kitano, K.; Tanaka, M.; Nakaya, K.; Nakamura, S.; Mori, T.; Tominaga, M. and Yabuuchi, Y. *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 3547-3555.
9. Sum, F.; Dusza J.; Delos Santos, E.; Grosu, G.; Reich, M.; Du, X.; Albright J. D.; Chan, P.; Coupet, J.; Ru, X.; Mazandarani H. and Saunders T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 2195–2198.
10. Tahara, A.; Tsukada, J.; Tomura, Y.; Kusayama, T.; Wada, K.; Ishii, N.; Taniguchi, N.; Suzuki, T.; Yatsu, T.; Uchida, W. and Shibasaki, M. *Vascular Pharmacology*, **2005**, 42, 47-55.
11. Tahara, A.; Tsukada, J.; Tomura, Y.; Kusayama, T.; Wada, K.; Ishii, N.; Taniguchi, N.; Suzuki, T.; Yatsu, T.; Uchida, W. and Shibasaki, M. *Pharmac. Res.*, **2005**, 51, 275-281.

12. Kondo, K.; Ogawa, H.; Yamashita, H.; Miyamoto, H.; Tanaka, M.; Nakaya, K.; Kitano, K.; Yamamura, Y.; Nakamura, S.; Onogawa, T.; Mori, T. and Tominaga, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, *7*, 1743-1754.
13. Taniguchi, N.; Tanaka, A.; Matsuhisa, A.; Sakamoto, K.; Koshio, H. and Yatsu, T. U.S. 5,710,150. **1998**.
14. Hino, K.; Nagai, Y.; Uno, H.; Masuda, Y.; Oka, M. and Karasawa, T. *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 107-117.
15. Zhao, H.; Zhang, X.; Hodgetts, K.; Thurkauf, A.; Hammer, J.; Chandrasekhar, J.; Kieltyka, A.; Brodbeck, R.; Rachwal, A.; Primus, R. and Manly, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 701-704.
16. Kunick, C. and Link, A. *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1299-1305.
17. Kunick, C.; Bleeker, C.; Prühs, C.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Kubbutatc, M. H. G. and Link, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 2148-2153.
18. Kunick, C. and Schultz, Ch.; Link, A. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2001**, *334*, 163.
19. Kunick, C.; Schultz, Ch.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Sausville, E. A. and Meijer, L. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 2909-2919.
20. 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*, 567-569.
21. Watthey, J. W. H.; Stanton, J. L.; Desai, M.; Babiarz, J. E. and Finn, B. M. *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 1511-1516.
22. Floyd, D.; Kimball, D.; Krapcho, J.; Das, J.; Turk, C. F.; Moquin, R. V.; Lago, M. W.; Duff, K. J.; Lee, V. G.; White, R. E.; Ridgewell, R. E.; Moreland, S.; Brittain, R. J.; Normandin, D. E.; Hedberg, A. and Cucinotta, G. *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 756-772.
23. Watthey, J.; Gavin, T.; Desai, M.; Finn, B.; Rodebough, R. and Patt, S. *J. Med. Chem.*, **1983**, *26*, 1116-1122
24. Seto, M.; Miyamoto, N.; Aikawa, K.; Aramaki, Y.; Kanzaki, N.; Iizawa, Y.; Baba, M. and Shiraishi, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 363-386.

25. Ikemoto, T.; Ito, T.; Nishiguchi, A. and Kiminori T. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9335–9339
26. Martin, L.; Payack, J. and Brucato, S. U.S. 5,510,346. **1996**.
27. Yanagisawa, H.; Ishihara, S.; Ando, A.; Kanazaki, T.; Miyamoto, S.; Koike, H.; Iijima, Y.; Oizumi, K.; Matsushita, Y. and Hatat, T. *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 1984-1991.
28. Palma, A.; Barajas, J.; Kouznetsov, V.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. *Synlett.*, **2004**, *15*, 2721-2724.
29. Palma, A.; Yépez, A. F.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5825-5828.
30. Palma, A.; Gómez, S. L.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. M. *Synlett*, **2006**, *14*, 2275-2277.
31. Palma, A.; Yépez, A. F.; Fontela, J.A.; Gato, A.; Marini, L. and Gómez, S.L. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **2006**, *28*, 105-121.
32. Annual Review 2002: Cardiovascular Drugs. *Drugs Fut.*, **2002**, *27*, 72.
33. Kondo, K.; Opawa, H.; Shinohara, T.; Kurimura, M.; Tanada, Y.; Kan, K.; Yamashita, H.; Nakamura, S.; Hirano, T.; Yamamura, Y.; Mori, T.; Tominaga, M. and Itai, A. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 4388-4397.
34. Sudo, K.; Miyazaki, Y.; Kojima, N.; Kobayashi, M.; Suzuki, H.; Shintani, M. and Shimizu, Y. *Antiviral Res.*, **2005**, *65*, 125–131.
35. 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.; Schlein, K.; Leung, K.; Chen, Z.; Lee Chiu, S.; Feeney, W.; Cunningham, D. and Smith, R. *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1716-1728.
36. Ankersen, M. *Progr. Med. Chem.*, **2002**, *39*, 173.
37. Gilbert, I. H; Zuccotto, F.; Zvelebil, M.; Brun, R.; Chowdhury, S. F.; Di Lucrezia, R.; Leal, I.; Maes, L.; Ruiz-Perez, L. M. and Pacanowska, D. G.. *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, *36*, 395-405.
38. Fray, J.; Cooper, K.; Parry, J.; Richardson, K. and Steelet, J. *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 3514-3523.

39. Nagamatsu, T.; Hantani, Y.; Sasaki, K.; Ohtono, H.; Nakayama, T. and Hirota, T. *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, *30*, 233.
40. Nagarapu, L. and Rao, N. V. *Ind. J. Chem. Sect. B*, **2002**, *41*, 1086.
41. Koh, H.; Go, M. and Ngiam, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, *42*, 1084.
42. Di Fabio, R.; Micheli, F.; Baraldi, D.; Bertani, B.; Conti, N.; Dal Forno, G.; Feriani, A.; Donati, D.; Marchioro, C.; Messeri, T.; Missio, A.; Pasquarello, A.; Pentassuglia, G.; Pizzi, D.; Provera, S.; Quaglia, A. and Sabbatini, F. *Il Farmaco* **2003**, *58*, 723-738.
43. Bagrel, D.; Brault, L.; Migianu, E.; Néguesque, A.; Battaglia, E. and Kirsch, G. *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, *40*, 757-763.
44. Kleemann, A.; Engel, J.; Kutscher, B. and Reischert, D. *Pharmaceutical Substances: Synthesis, Patents, Applications*. Thieme. 3rd edition. New York. 1999.
45. Bourquin, J.; Schwarb, G. and Waldvogel, E. U.S. 3,682,930. **1972**.
46. Popelak, A.; Lerch, A.; Stach, K.; Roesch, E. and Hardebeck, K. U.S. 3,665,002. **1972**.
47. Ruschig, H.; Schorr, M.; Muschaweck, R. and Rippel, R. U.S. 3,855,243. **1974**.
48. Clark, J. H.; Clapp, R. C.; Vaughan, J. R.; Sutherland, L. H.; Winterbottom, R.; Anderson, G. W.; Forsythe, J. D.; Blodinger, J.; Eberlin, S. L. and English, J. P. *J. Org. Chem.*, **1949**, *14*, 216-227.
49. Clapp, R. C.; Clark, J. H.; Vaughan, J. R.; English, J. P. and Anderson, G. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 1549.
50. Weston, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 980-981.
51. Campaign, E. and Lestjer, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 333-335.
52. Cossy, J.; Poitevin, C. and Gomez, D. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4554-4557.
53. Joseph, B.; Joucla, L. and Putey, A. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8177-8179.
54. Astill, B. and Bockelheide, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 4079.
55. Kasparek, S. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1974**, *17*, 45.

56. Hii, K.; Qadir, M.; Cobb, J.; Sheldrake, P.; Whittall, N.; White, A.; Horton, P. and Hursthouse, M. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1545-1551.
57. Nishida, A.; Nakagawa, M. Theeraladanon, C. and Arisawa, M.; *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 3017-3035
58. Schrock, R; Hoveyda, A. and Dolman, S.; *Org. Lett.*, **2003**, Vol. 5, No. 25, 4899-4902.
59. Cooke, R. and Haynes, H. *Aust. J. Chem.*, **1958**, 225.
60. Ito, T.; Ikemoto, T.; Nishiguchi, A.; Miura, S. and Tomimatsu, K. *Org. Proc. Res. Dev.*, **2005**, *9*, 168-173.
61. Lansbury, P. and Scharf, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 536-537.
62. Dyker, G. and Markwitz, H. *Synthesis*, **1998**, *12*, 1750.
63. Fujita, K.; Yamamoto, K. and Yamaguchi, R. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2691-2694.
64. Scheneider, R.; Omar-Amrani, R.; Thomas, A.; Brenner, E. and Fort, Y. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2311-2314.
65. Yamamoto, K. Fujita, K.; Takahashi, Y.; Owaki, M.; and Yamaguchi, R. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2785-2788.
66. Buchwald, S. and Yang, B. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 35-37.
67. Wolfe, J.; Rennels, R. and Buchwald, S. *Tetrahedron*, **1996**, *51*, 7525.
68. Yet, Larry. *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 8, 2963-3007.
69. Yamamoto, H.; Maruoka, K.; Miyazaki, T.; Ando, M.; Matsumura, Y.; Sakane, S.; Hattori, K. and *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2831-2843.
70. Lowe, J. A.; Hageman, D. L.; Drozda, S. E.; McLean, S.; Bryce, D. K.; Crawford, R. T.; Zorn, S.; Morrone, J. and Bordner, J. *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 3789-3811.
71. Zard, S.; Cordero-Vargas, A. and Quiclet-Sire B. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 6165-6173.
72. Grunewald, G.; Dahanukar, V.; Ching, P. and Criscione, K. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 3539-3546.
73. Guzikowski, A.; Hawkinson, J.; Weber, E. and Keana, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, *5*, 2747-2748.

74. Pessoa-Mahana, H. and Valderrama, J. A. *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 3481.
75. Keana, J.; Guzikowski, A.; Whittemore, E.; Woodward, R. and Weber, E. J. *Med. Chem.*, **1997**, *40*, 2424-2429.
76. Huisgen, R. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2291.
77. Forcato, M.; Nugent, W. and Licini, G. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 49-52.
78. Murahashi, S.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T. and Watanabe, Sh. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1736-1744.
79. Murahashi, Sh.; Imada, Y. and Ohtake, H. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6170-6172.
80. Basso, D.; Broggin, G.; Passarella, D.; Pilati, T.; Terraneo, A. and Zecchi, G. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4445-4450.
81. García, J.; Andrés J.; Fraile, A.; Martín, A. and Martín, M. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 4653-4656.
82. Banerji, A. and Sengupta P. *J. Indian Inst. Sci.*, **2001**, *81*, 313-323.
83. Bhuyan, P.; Kalita, P. and Baruah, B. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 7779-7782.
84. Tufariello, J. and Gatrone, R. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 31, 2753 - 2756.
85. Perumal, S.; Kumar, R.; Kagan, H. and Guillot, R. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 52, 12380-12391.
86. Muthusubramanian, S.; Sridharan, V.; Sivasubramanian, S. and Polborn, K. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 8881-8892.
87. Goti, A.; Cardona, F.; Faggi, E.; Liguori, F. and Cacciarini, M. *Tetrahedron Letts.*, **2003**, *44*, 2315-2318.
88. Wightman, R. and McCalg, A. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 24, 3939-4942.
89. White, J. and Schiehser, G. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 46, 5587-5590.
90. Iida, H. and Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 20, 1913 - 1914.
91. March, P.; Figueredo, M. and Font, J. *Heterocycles*, **1999**, *50*, 1213.
92. Merino, P.; Revuelta, J.; Tejero, T.; Chiacchio, U.; Rescifina, A. and Romeo, G. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 3581-3592.

93. Yepes, A. F. La alquilación intramolecular de Friedel-Crafts y la oxidación de aminas aromáticas secundarias N-sustituidas. Dos metodologías potencialmente útiles en la construcción de los sistemas heterocíclicos de la benzo[*e*]nafto[1,2-*b*]azepina y la nafto[1,2-*b*]azepina. Tesis de Pregrado. **2004**. UIS.
94. Gómez Ayala, S. L. Estudio exploratorio de la viabilidad de una ruta alterna basada en la transposición amino-Claisen de *N*-alil-*N*-aril-*N*-tenilaminas para acceder a las 2,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*e*]benzo-1-azepinas. Tesis de Pregrado. **2003**. UIS.
95. Wovkulich, P.M. and Uskokovic, M.R. *J. Am Chem. Soc.*, **1981**,103, 3956-3958.
96. Zard, S. and Gagosz, F. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4345-4348.
97. Sasatani, S.; Miyazaki, T.; Maruoka, K. and Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 4711.
98. Floyd, D.; Moquin, R.; Atwal, K.; Ahmed, S.; Spergel, S.; Gougoutas, J. and Malley, M. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5572-5579.
99. Hii, K. K. (Mimi).; Qadir, M.; Priestley, R. E.; Rising, T. W. D. F.; Gelbrich, Th.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Sheldrake, P. W. and Whittall, N. *Tetrahedron*, **2003**, 44, 3675-3678.
100. Roush, W.R. and Walt, A.E. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 3463-3478.
101. Frederickson, M. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 403-425.
102. Wovkulich, P. and Uskokovic, M. R. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 17, 3455 -3462.
103. Rangappa, K.; S Ravi Kumar, K. R. and Mallesha, H. *Synthetic Comm.*, **2003**, 33, 9, 1545–1555.
104. Roush, W.R. and Walts, A.E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 721-723.
105. Piotrowska, Dorota G. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5363–5366.
106. Piotrowska, Dorota G. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 52, 12306-12317.
107. Osborn, H.; Gemmell, N. and Harwood, L. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2419–2438.

108. Ferrier, R.J.; Furneaux, R.H.; Prasit, P.; Tyler, P.C.; Brown, K.L.; Gainsford, G.J. and Diehl, J.W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 1621- 1628.
109. Whitney, R.A.; Mzengeza, S. and Yang, C.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 276-277.
110. Whitney, R.A. and Mzengeza, S. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4074-4081.
111. Oppolzer, W. and Petrzilka, M. *Helv. Chim. Acta*, **1978**, 61, 2755-2762.
112. Hassner, A.; Singh, S.; Shatma, R. and Maurya, R. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 2317-2324.
113. Lutz, R. *Chem. Rev.*, **1984**, 84, 205.
114. Carnahan, F. L. and Hurd, C. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1930**, 52, 4586-4595.
115. Kishi, Y.; Takamatsu, N. and Inoue, S. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 48, 4661-4664.
116. Hill, R. and Kbatrri, H. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 45, 4337-4340.
117. Hurd, C. D. And Jenkins, W. *J. Org. Chem.*, **1957**, 22, 1418-1423.
118. Lee C. and Won D. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1969–1972
119. Abdel-Magid, A.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A. and Shah, R.D. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849-3862
120. Perichon, J.; Kazmierski, I. ; Gosmini, C. and Paris, J-M. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 6417–6420
121. Menapace, L. W.; Loewenthal, M, B.; Kosciielecki, J.; Tucker, L.; Passaro, L. C.; Montalbano, R.; Frank, A. J.; Marrantino, J. and Brunner, J. *Organometallics*, **2002**, 21, 3066-3068
122. Hartwig, J. F. and Roy, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13944-13945
123. Boukherroub, R.; Chatgialloglu, C. and Manuel, G. *Organometallics* **1996**, 15, 1508-1510
124. Ranu, B. C.; Samanta, S. and Guchhait, S. K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4102-4103
125. Brown, F. C. *Chem. Rev.*, **1961**, 61, 463-521
126. Diurno, M. V.; Mazzoni, O.; Piscopo, E.; Calignano, A.; Giordano, F.; Bolognese, A. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 2910-2912.

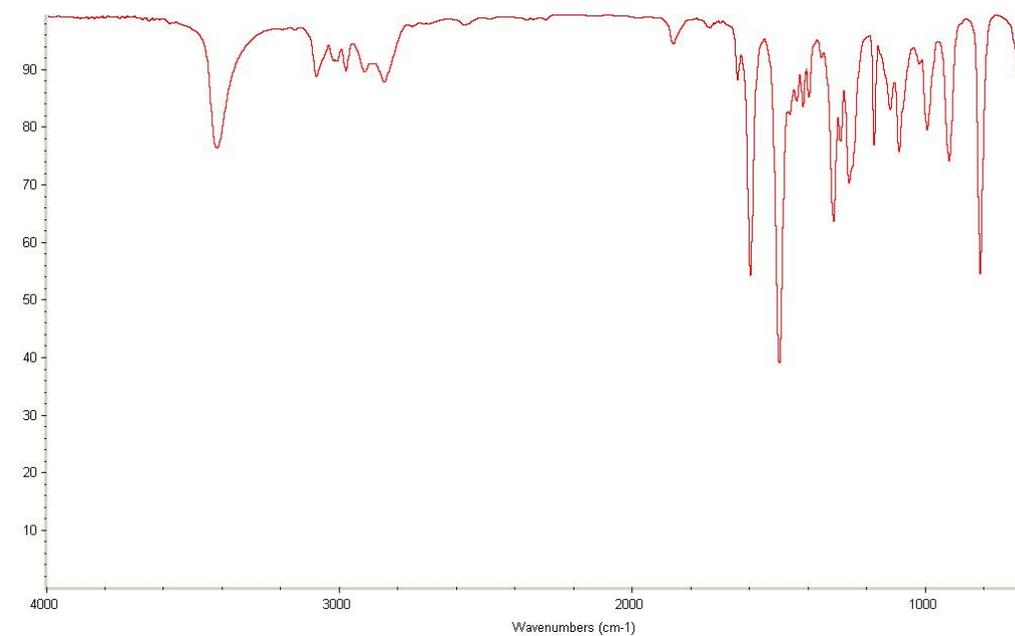
127. Goel, B.; Ram, T.; Tyagi, R.; Bansal, E.; Kumar, A.; Mukherjee, D.; Sinha, J. N. *Eur. J. Med. Chem.*, **1999**, *34*, 265-269.

ANEXOS

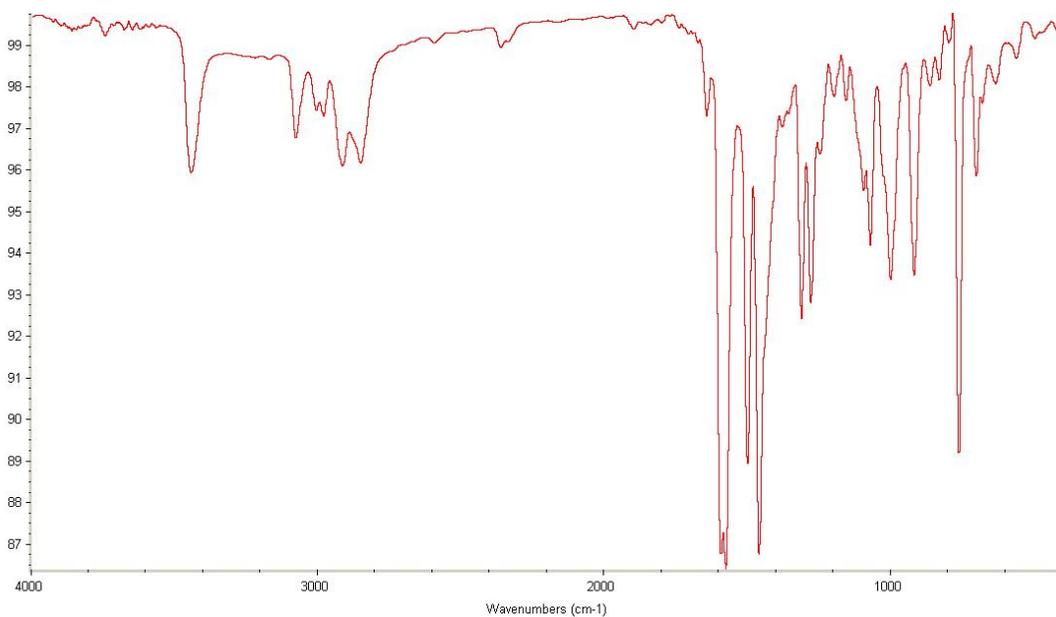
**(ESPECTROS DE INFRARROJO,
GC-MS, RMN ^1H , ^1H , ^1H -COSY, HSQC
Y NOESY)**

ANEXO 1: Espectros de IR, GC-MS, RMN ¹H de las *N*-alililinas **1a** y **1d**

Anexo 1.1. Espectro de infrarrojo de la 4-cloro-*N*-alililina **1a**

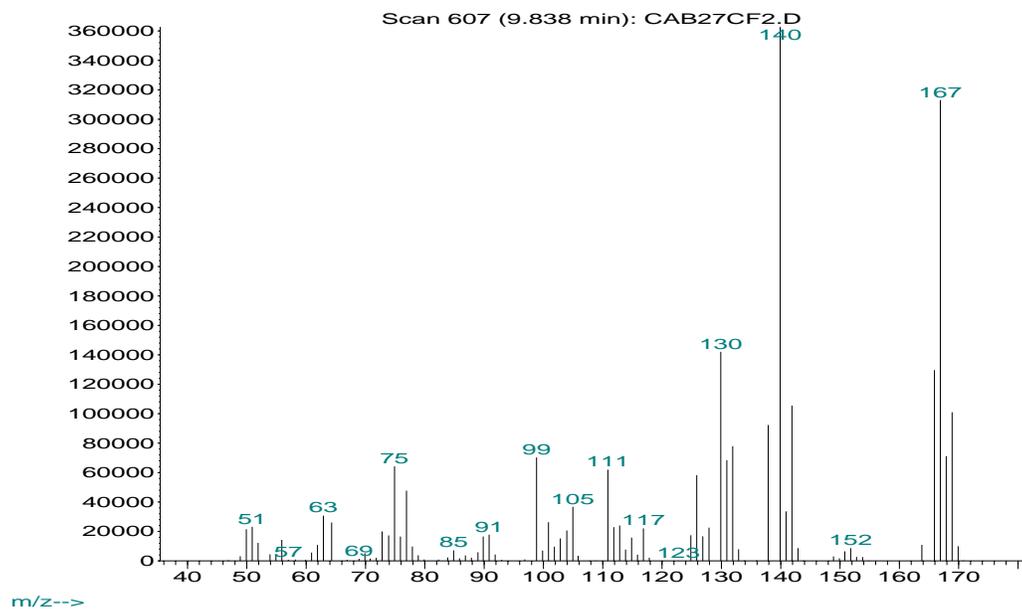


Anexo 1.2. Espectro de infrarrojo de la 3-cloro-2-metil-*N*-alililina **1d**



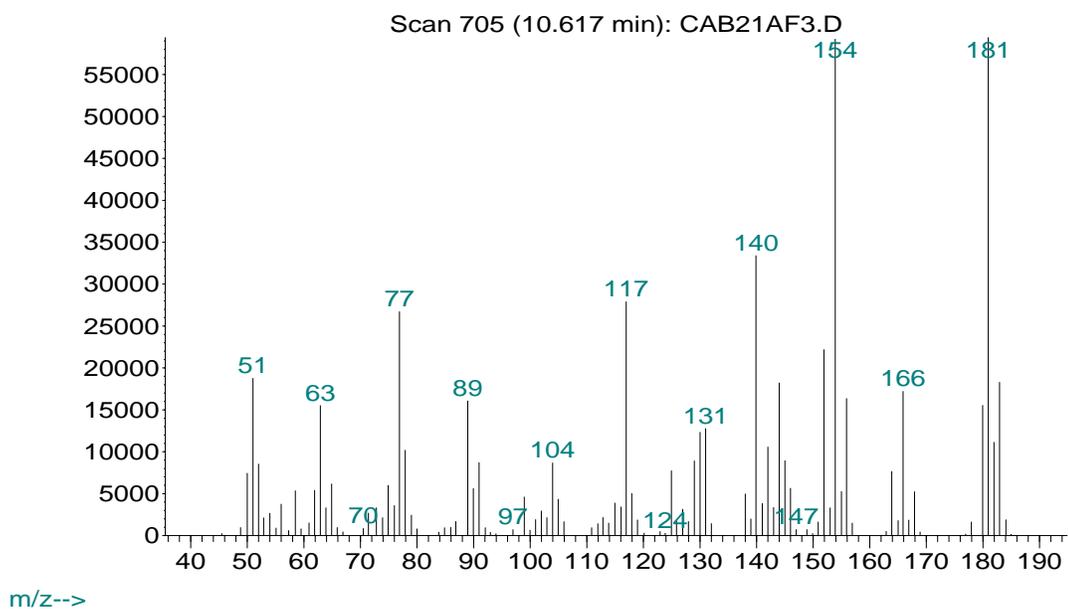
Anexo 1.3. Espectro de masas de la 4-cloro-*N*-alilnilina **1a**

Abundance

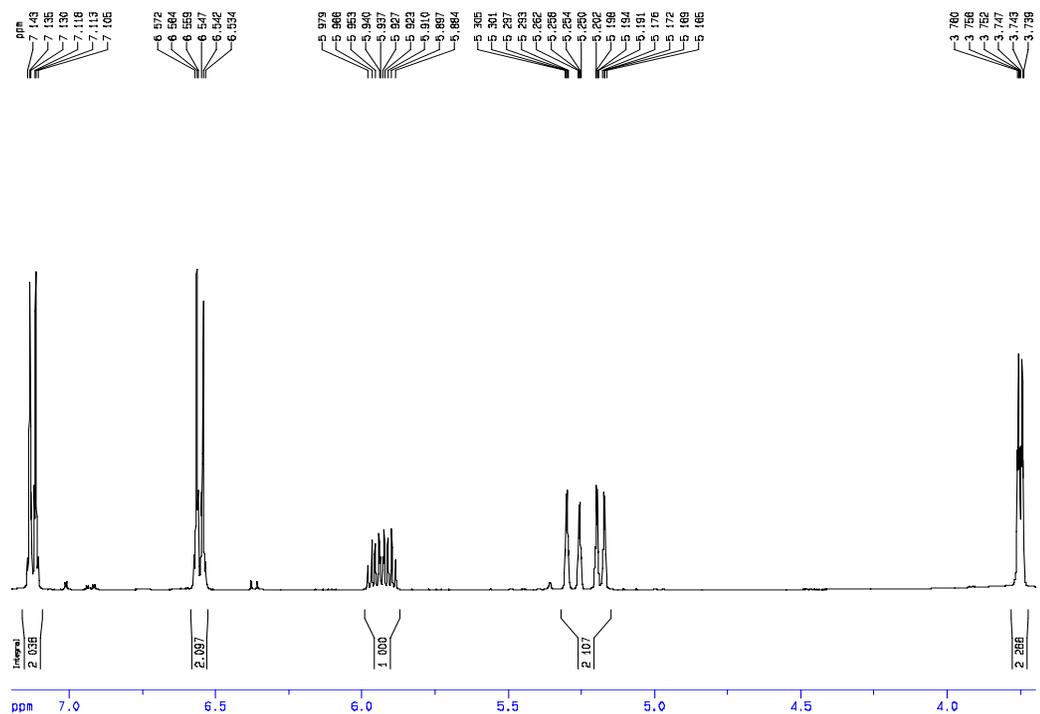


Anexo 1.4. Espectro de masas de la 3-cloro-2-metil-*N*-alilnilina **1d**

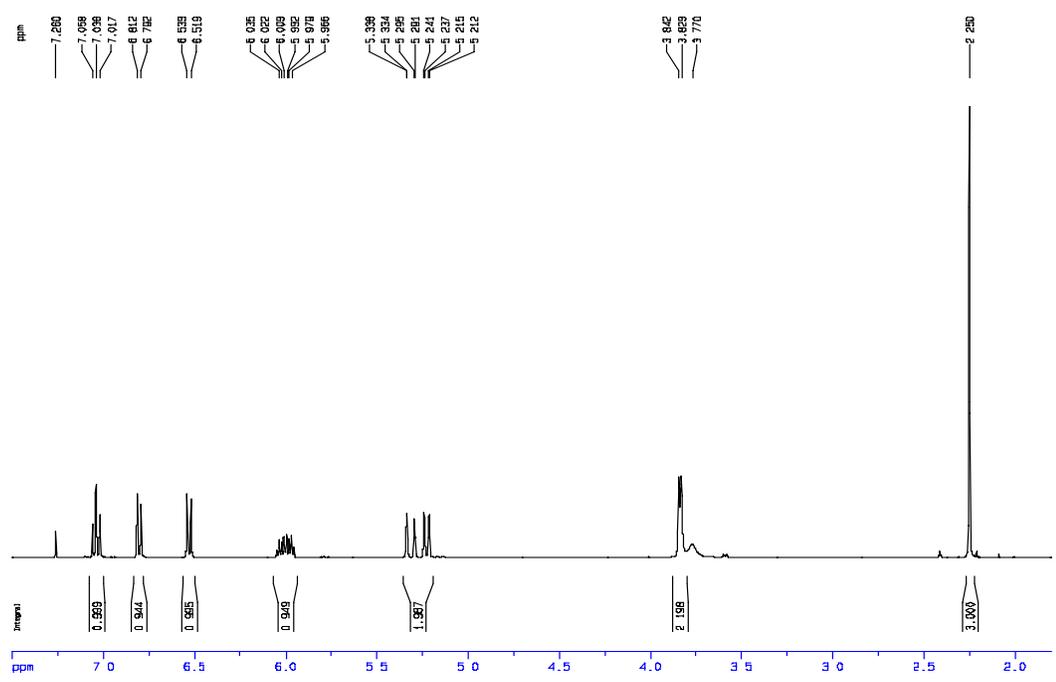
Abundance



Anexo 1.5. Espectro de RMN ^1H de la 4-cloro-*N*-alililina **1a**

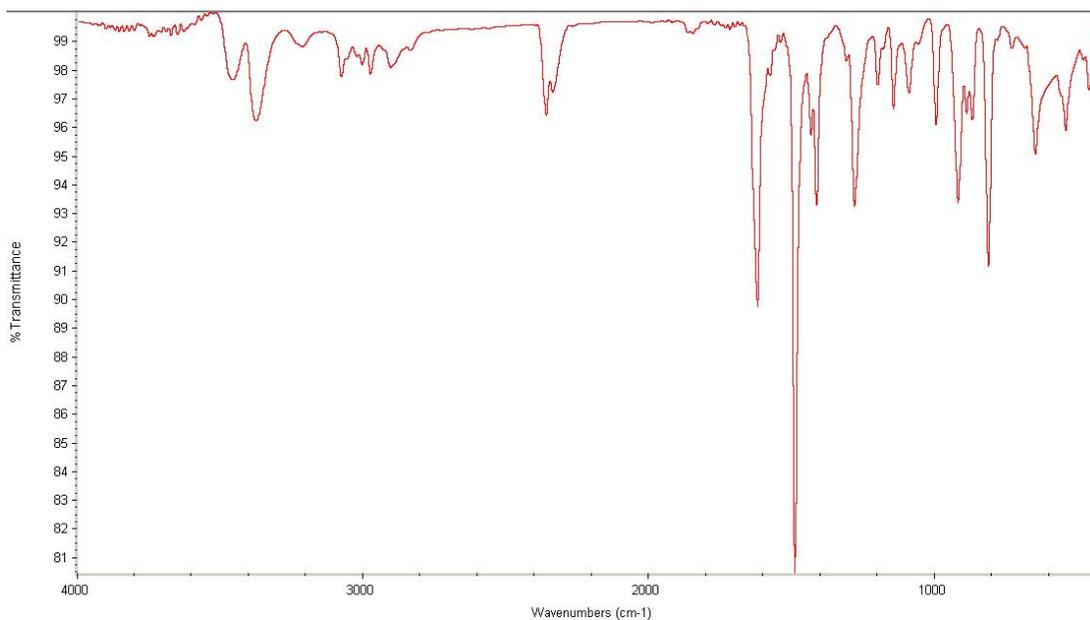


Anexo 1.6. Espectro de RMN ^1H de la 3-cloro-2-metil-*N*-alililina **1d**

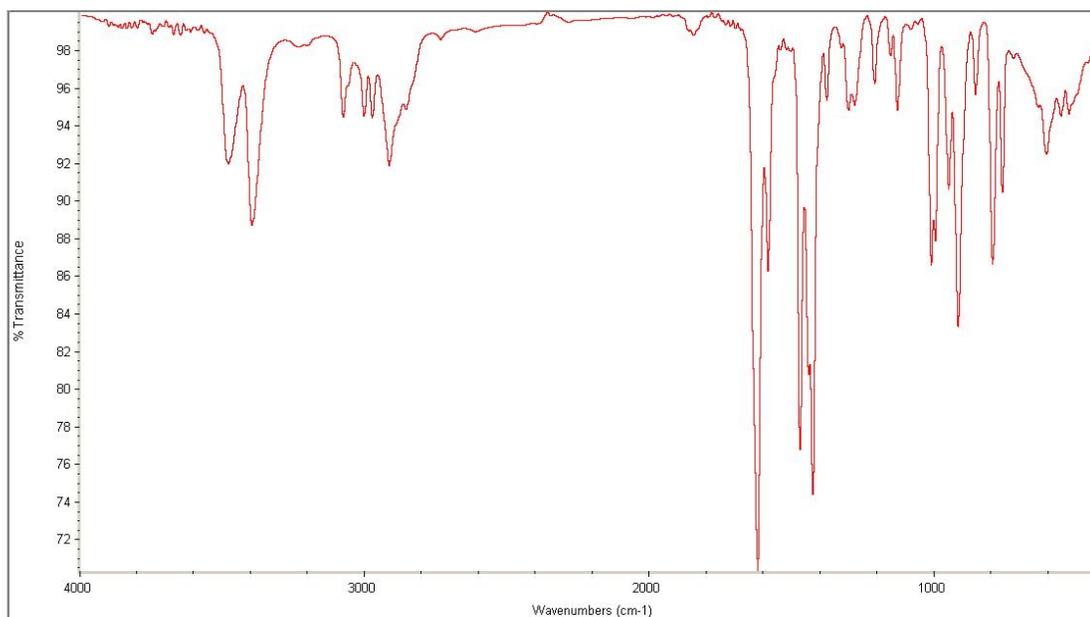


ANEXOS 2 Y 3: Espectros de IR, GC-MS, RMN ^1H , ^1H , ^1H -COSY, HSQC de las *orto*-alilanilinas **3a y **3d****

Anexo 2.1. Espectro de infrarrojo de la 4-cloro-*orto*-alilanilia **3a**

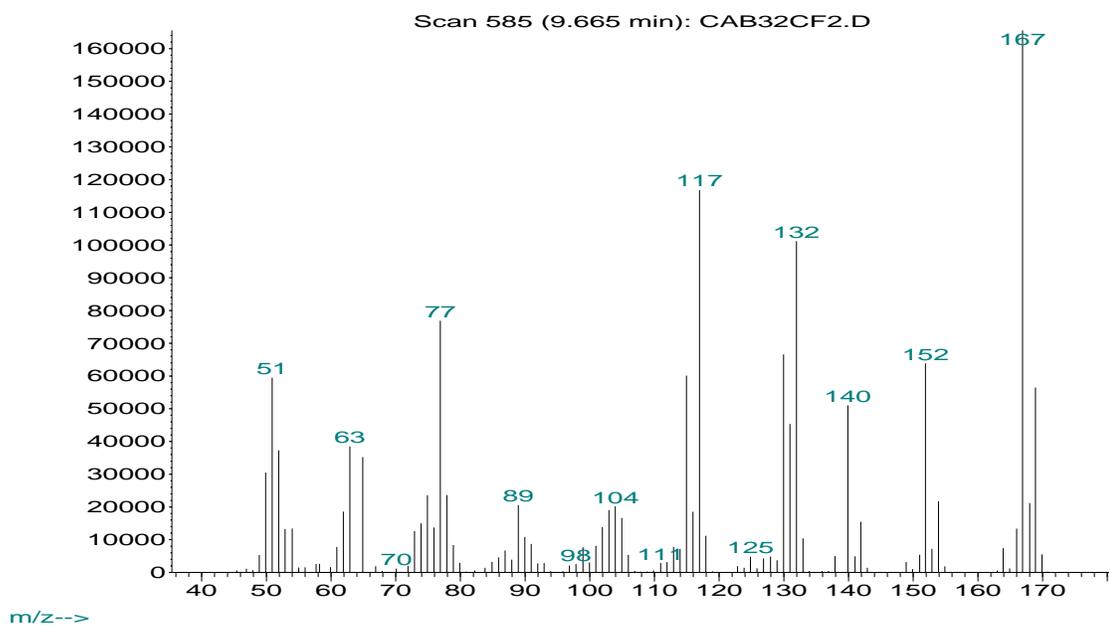


Anexo 2.2. Espectro de infrarrojo de la 3-cloro-2-metil-*orto*-alilanilina **3d**



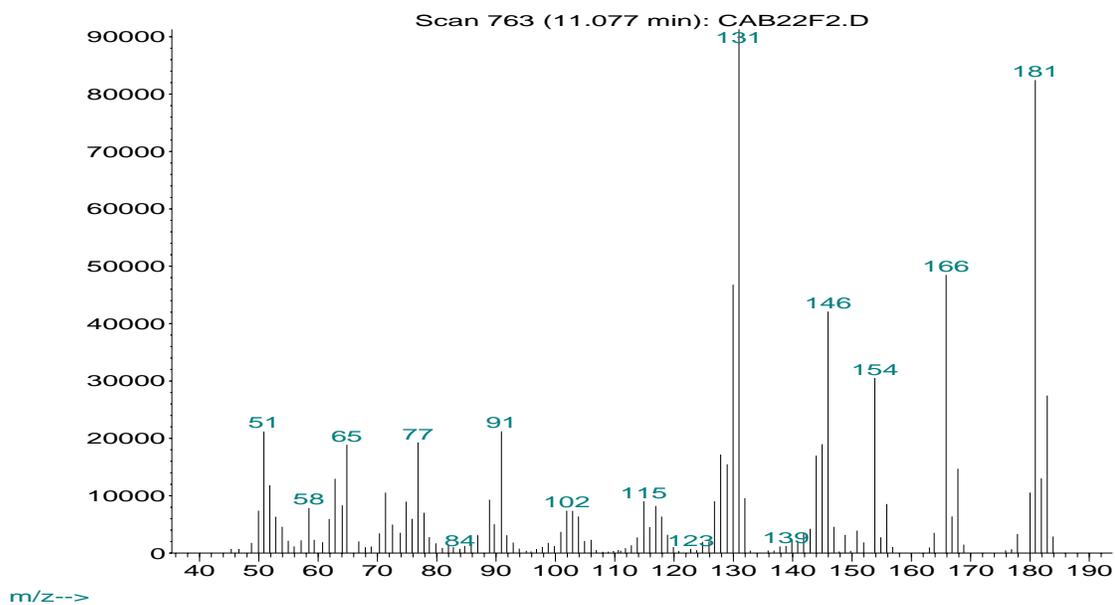
Anexo 2.3. Espectro de masas de la 4-cloro-*orto*-alilanilia **3a**

Abundance

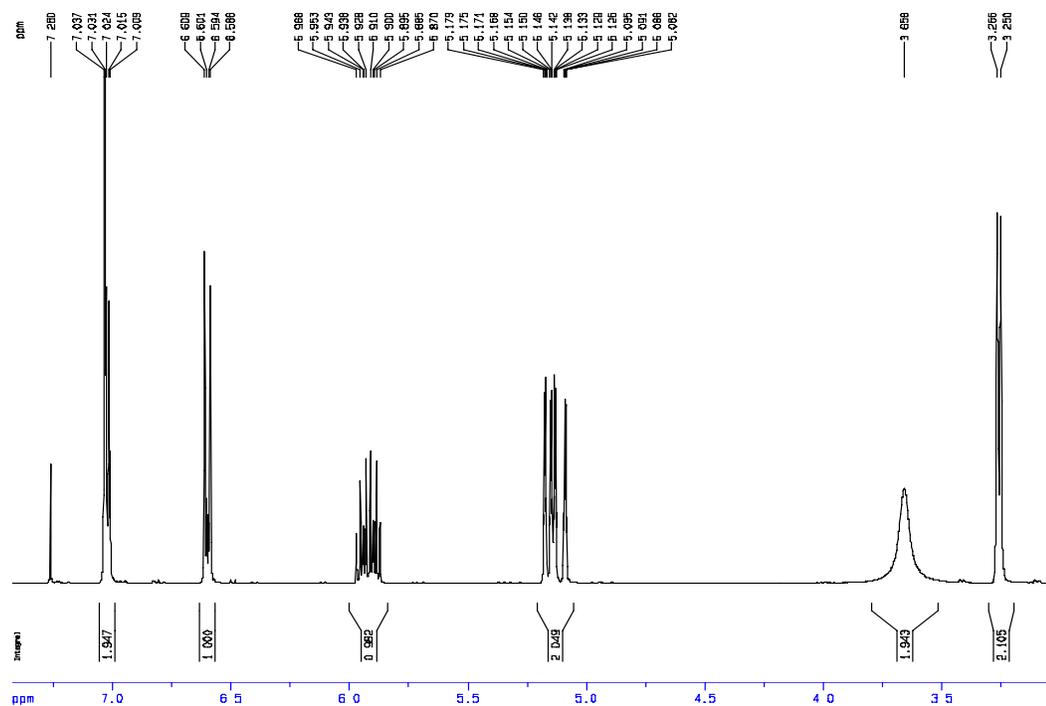


Anexo 2.4. Espectro de masas de la 3-cloro-2-metil-*orto*-alilanilina **3d**

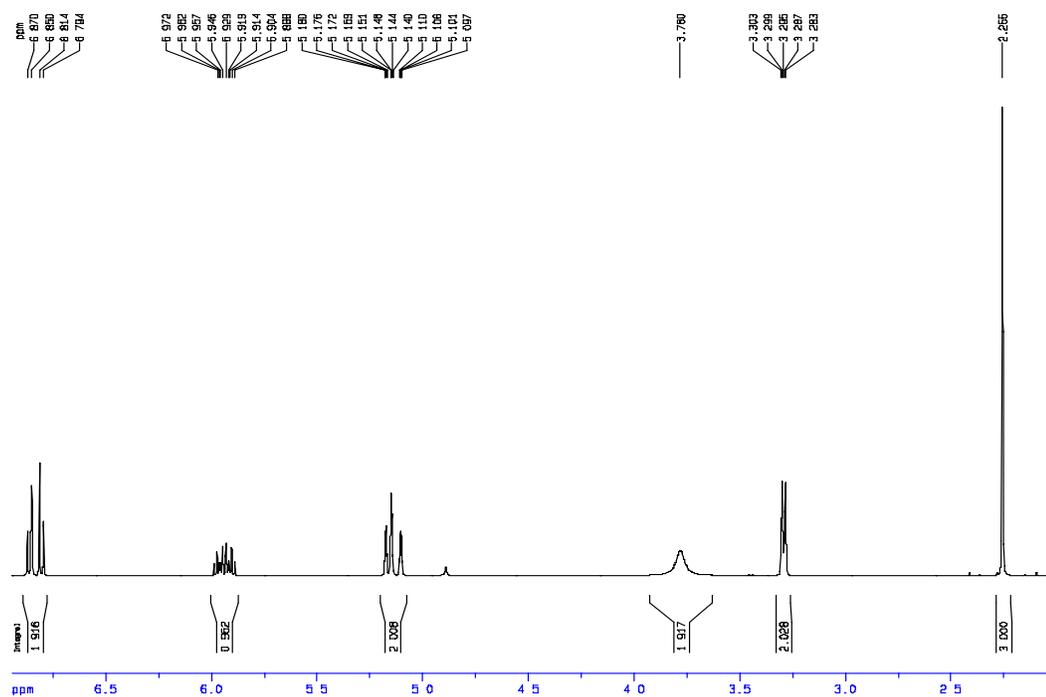
Abundance



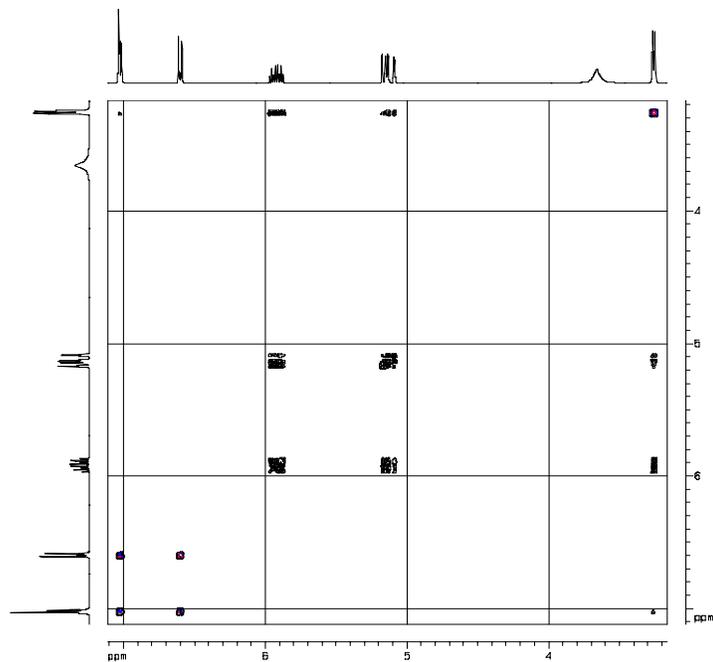
Anexo 2.5. Espectro de RMN ^1H de la 4-cloro-*orto*-alilanilia **3a**



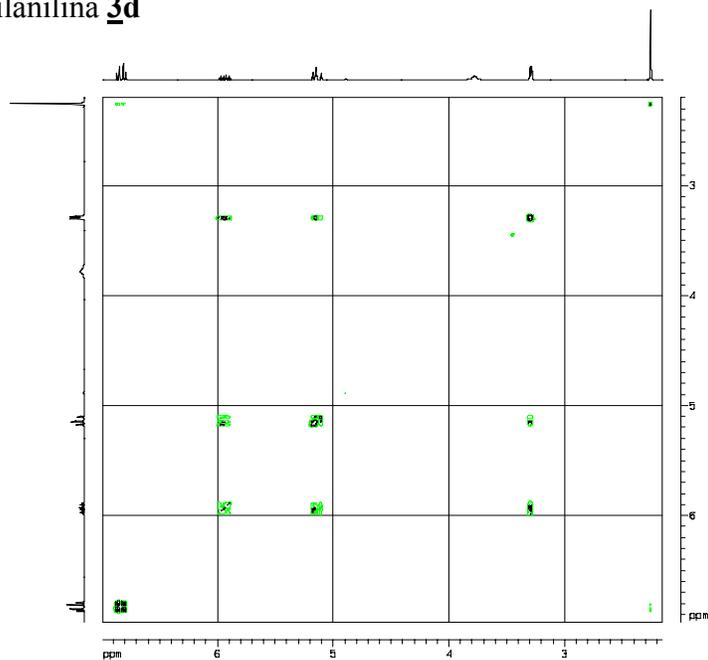
Anexo 2.6. Espectro de RMN ^1H de la 3-cloro-2-metil-*orto*-alilanilina **3d**



Anexo 3.1. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY de la 4-cloro-*orto*-alilanilina **3a**

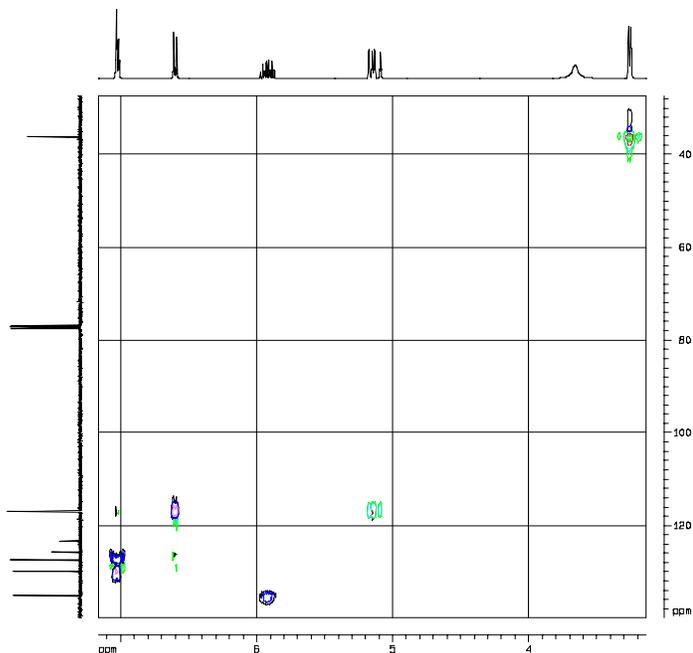


Anexo 3.2. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY de la 3-cloro-2-metil-*orto*-alilanilina **3d**

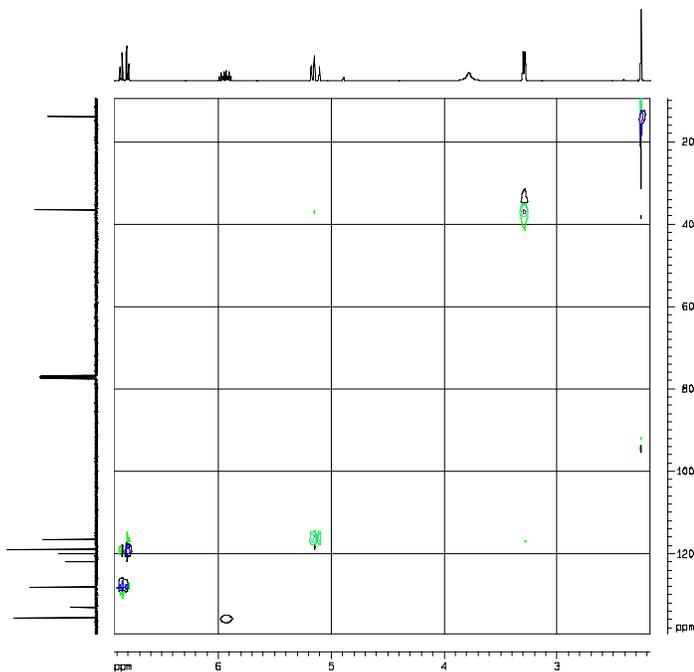


Anexo 3.3. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 4-cloro- *orto*-alilanilina

3^a

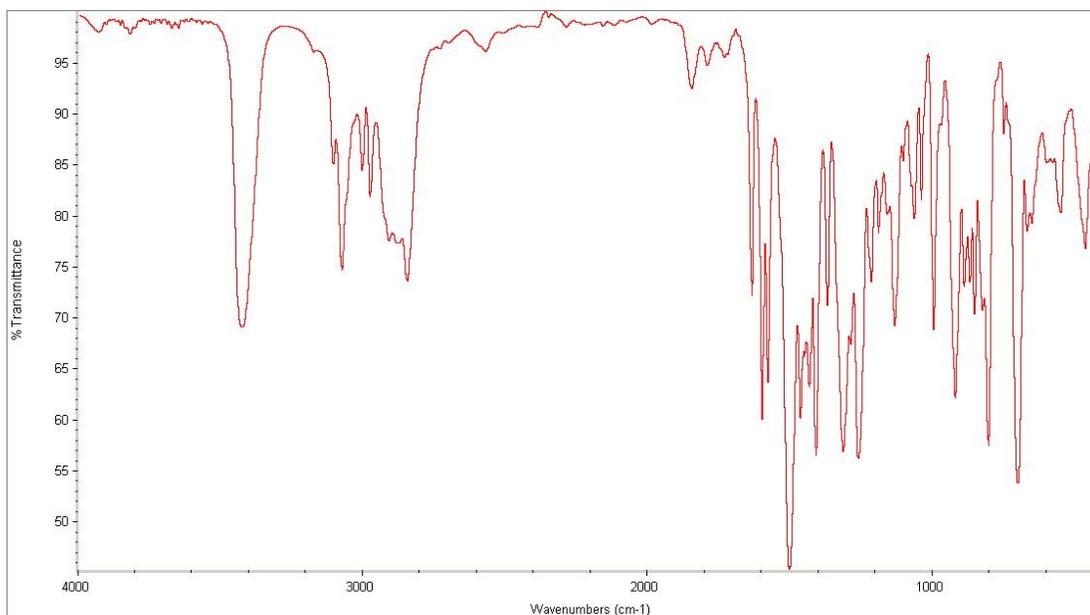


Anexo 3.4. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 3-cloro- 2-metil-*orto*-alilanilina 3d

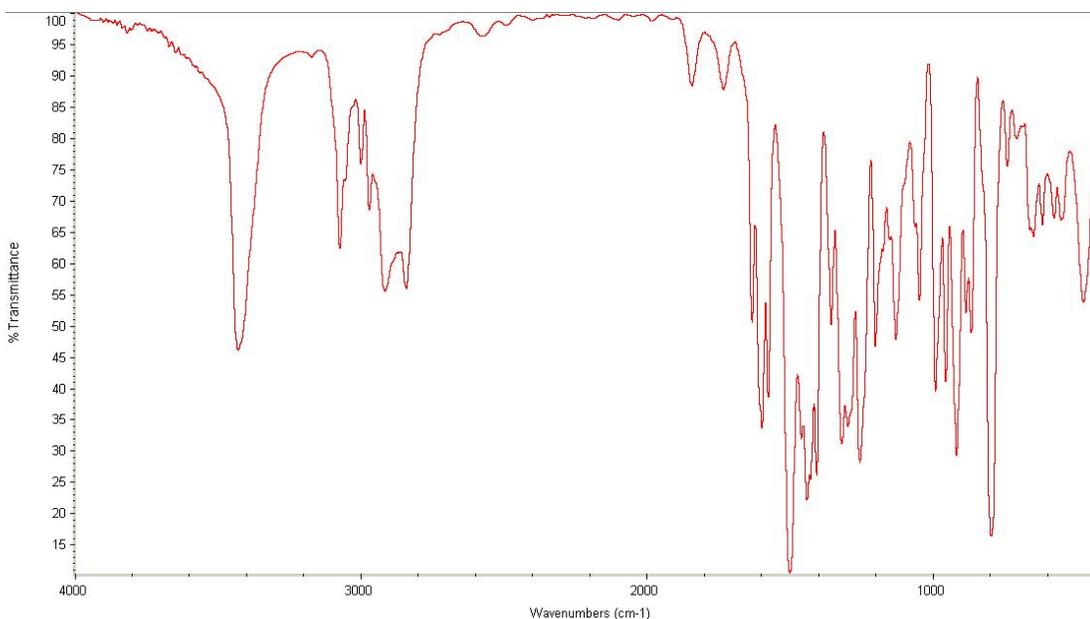


ANEXOS 4 Y 5: Espectros de IR, GC-MS, RMN ^1H , $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY, HSQC de las *orto*-alil-*N*-tenilanilinas **4a y **4d****

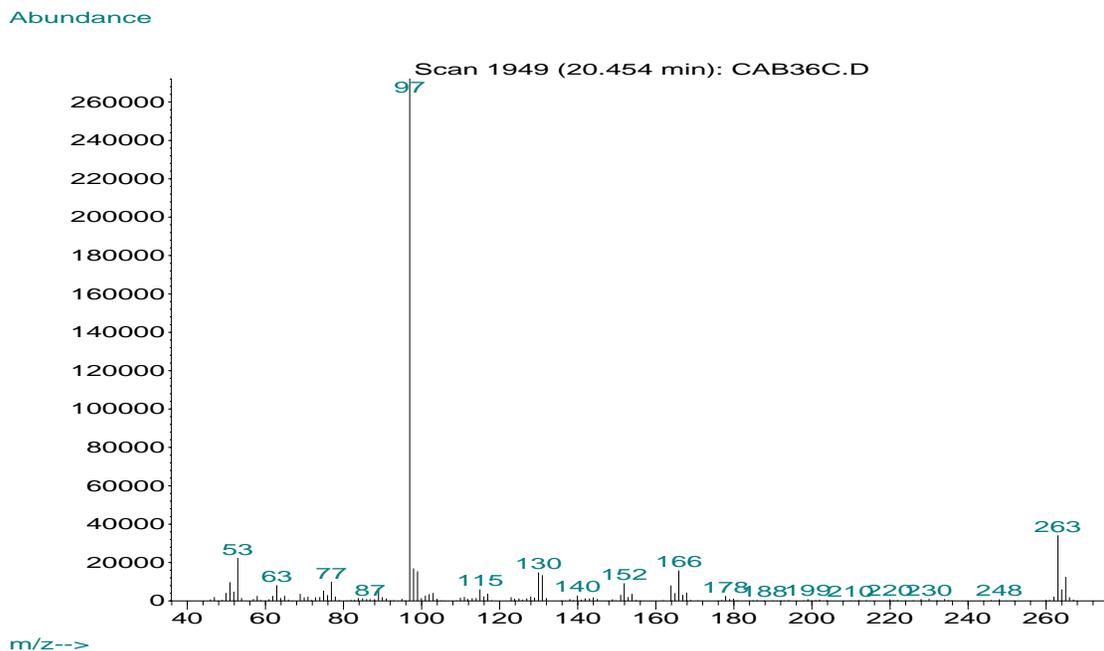
Anexo 4.1. Espectro de infrarrojo de la 4-cloro-2-alil-*N*-tenilanilina **4a**



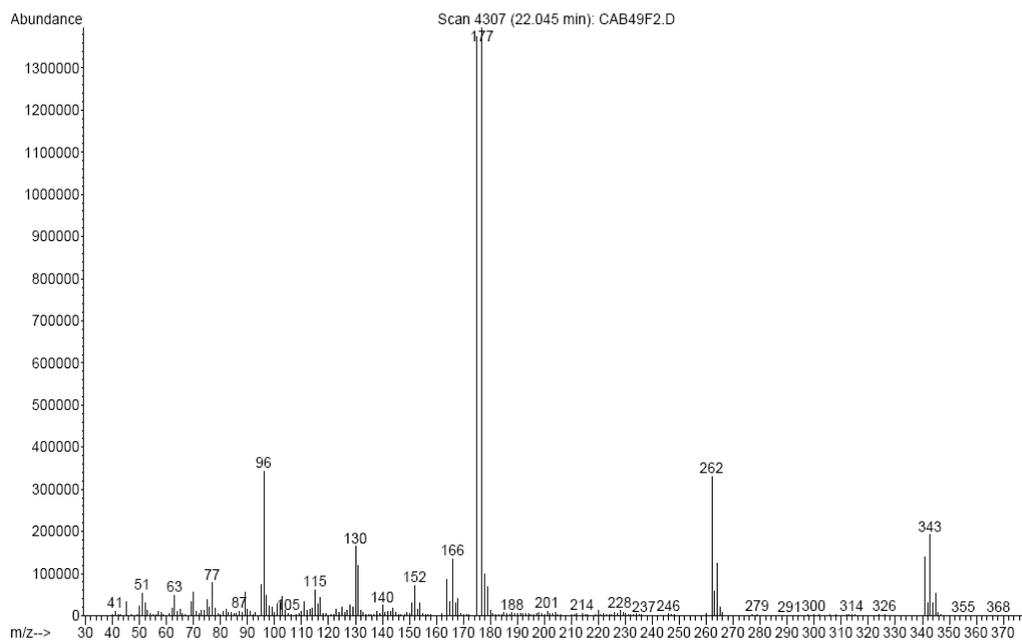
Anexo 4.2. Espectro de infrarrojo de la 4-cloro-2-alil-*N*-(5-bromo-2-tenilanilina) **4d**



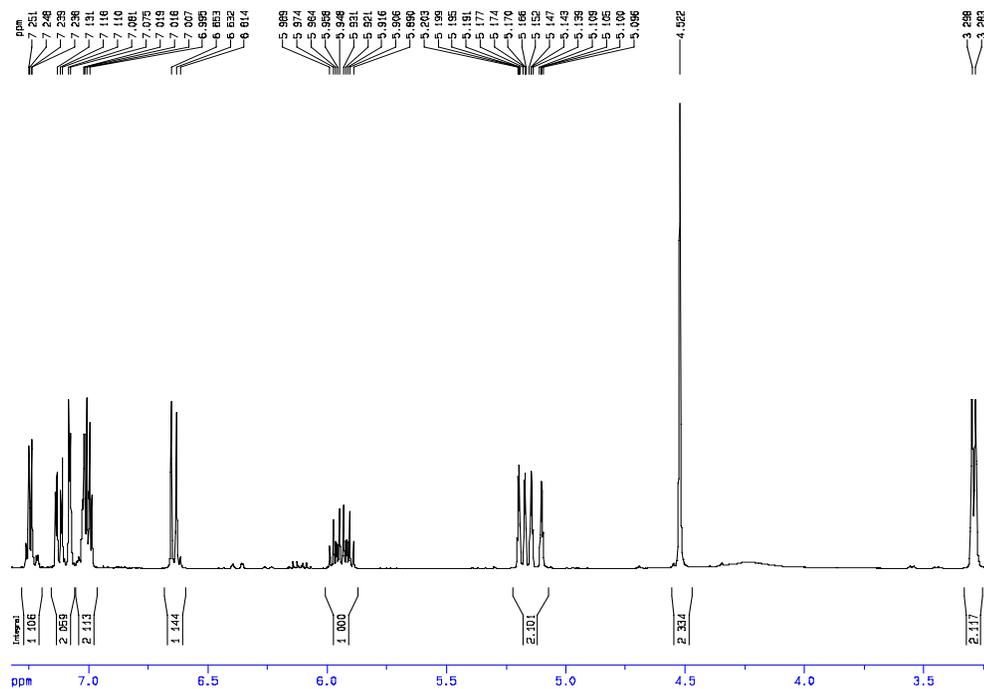
Anexo 4.3. Espectro de masas de la 4-cloro-2-alil-*N*-tenilanilina **4a**



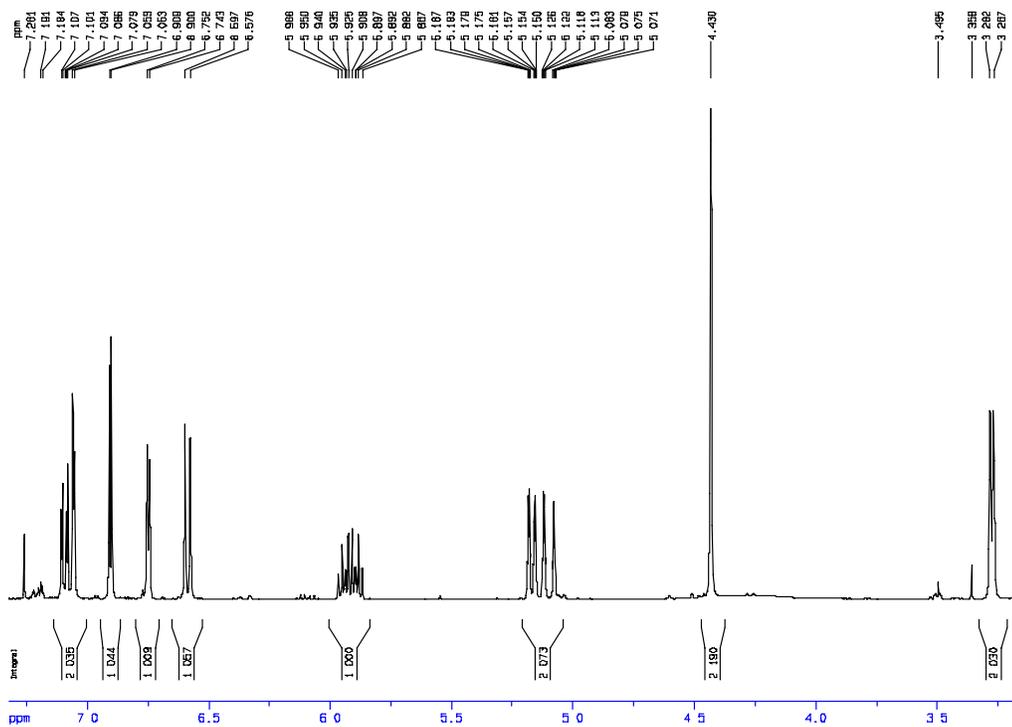
Anexo 4.4. Espectro de masas de la 4-cloro -2- alil- N- (5-bromo-2-tenilanilina) **4d**



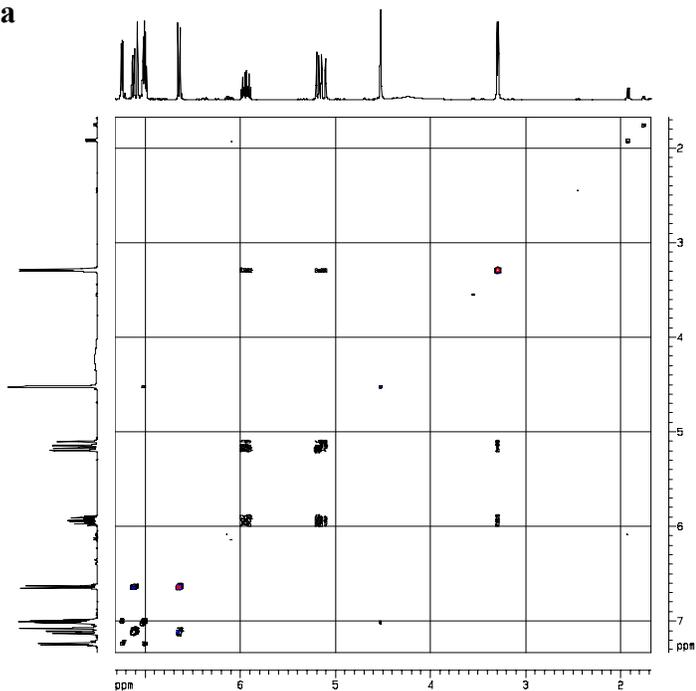
Anexo 4.5. Espectro de RMN ^1H de la 4-cloro-2-alil-N-tenilanilina **4a**



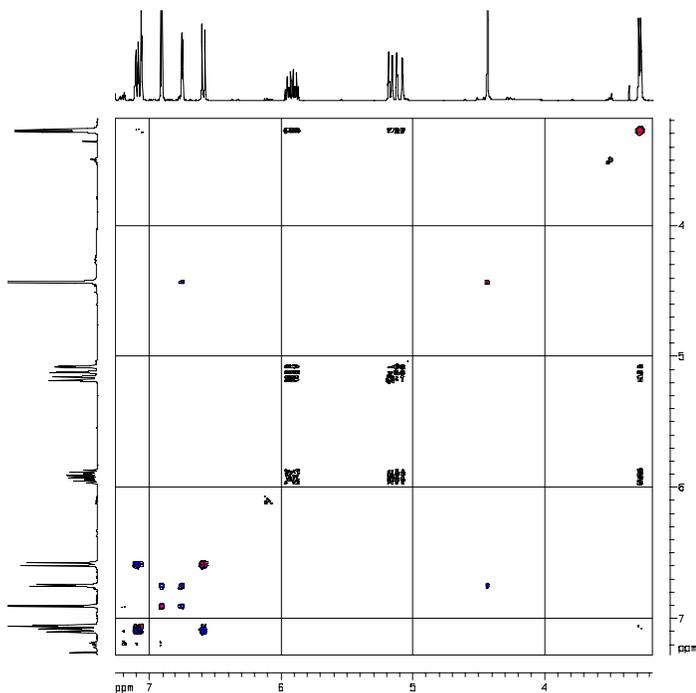
Anexo 4.6. Espectro de RMN ^1H de la 4-cloro-2-alil-N-(5-bromo-2-tenilanilina) **4d**



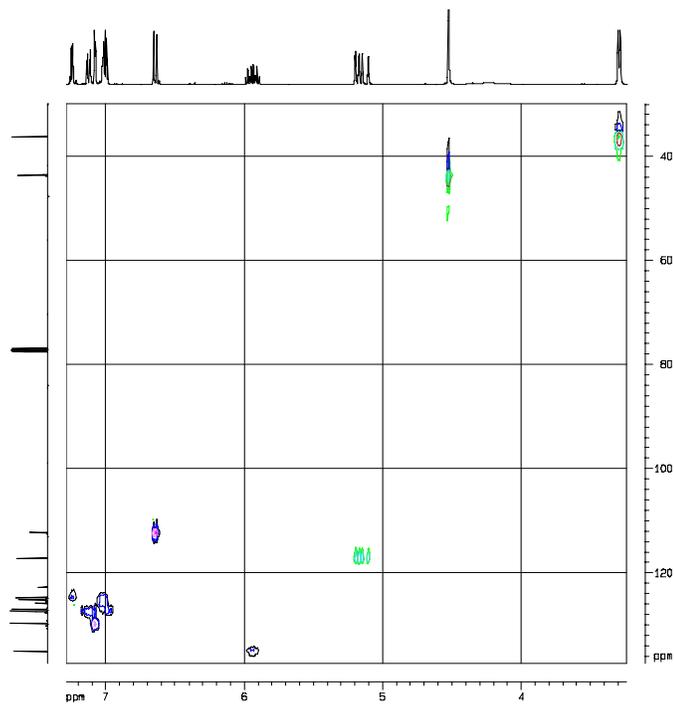
Anexo 5.1. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 4-cloro-2-alil-*N*-tenilanilina **4a**



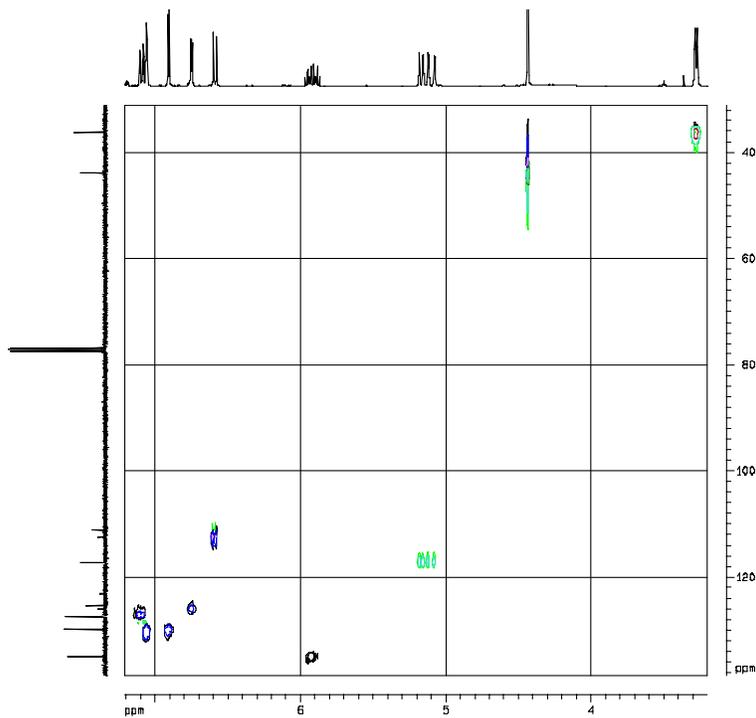
Anexo 5.2. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 4-cloro -2- alil-*N*-(5-bromo-2-tenilanilina) **4d**



Anexo 5.3. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 4-cloro-2-alil-*N*-tenilanilina **4a**

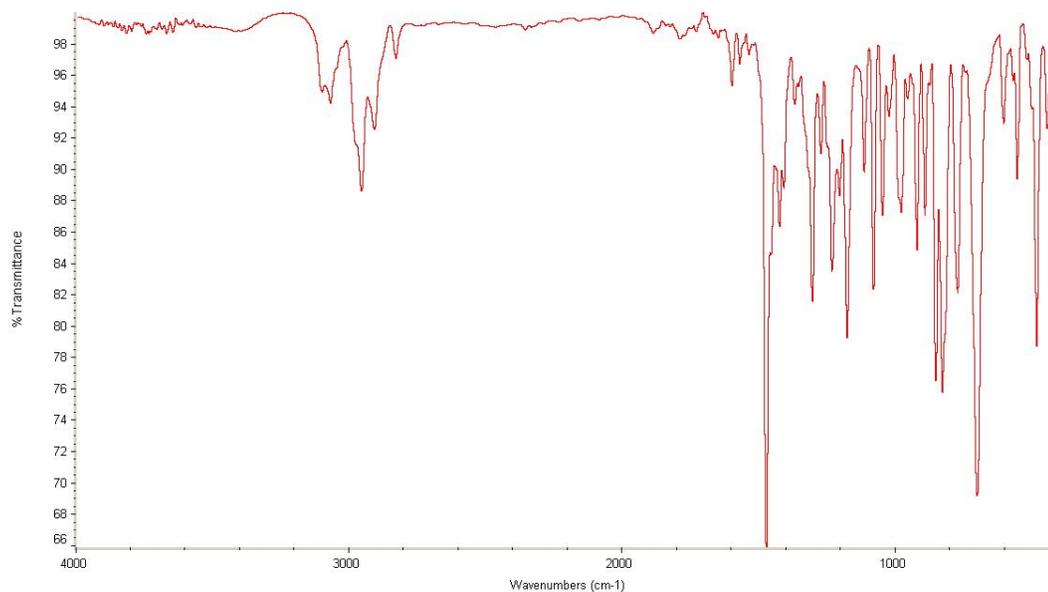


Anexo 5.4. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 4-cloro -2- alil- *N*-(5-bromo-2-tenilanilina) **4d**

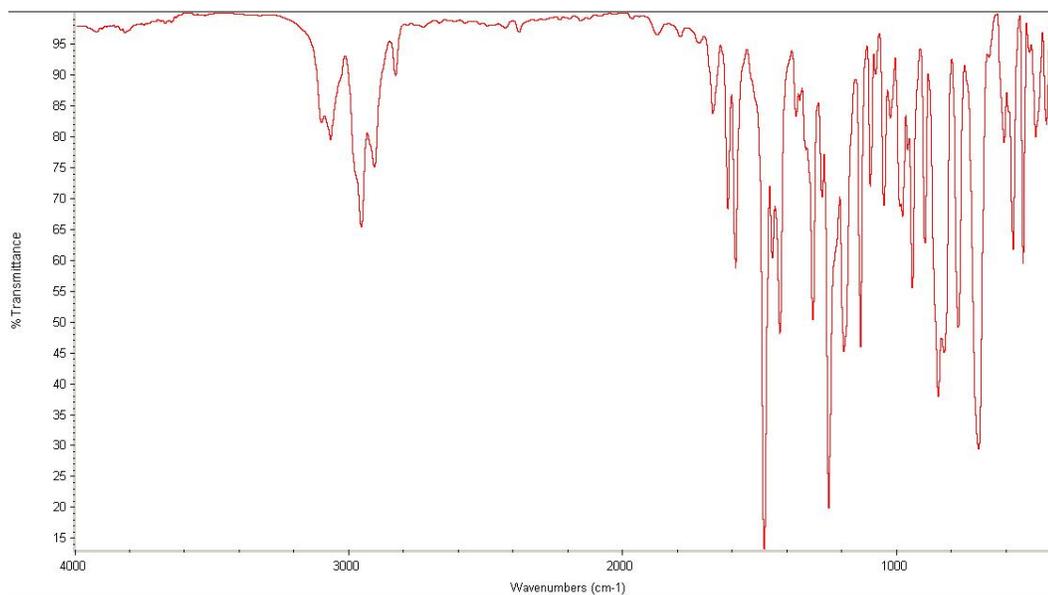


ANEXOS 6 Y 7: Espectros de IR, GC-MS, RMN ^1H , ^1H , ^1H -COSY, HSQC, NOESY de las 1,4-epoxi-2-(2-tienil) tetrahydro-1-benzoazepinas 5a y 5d

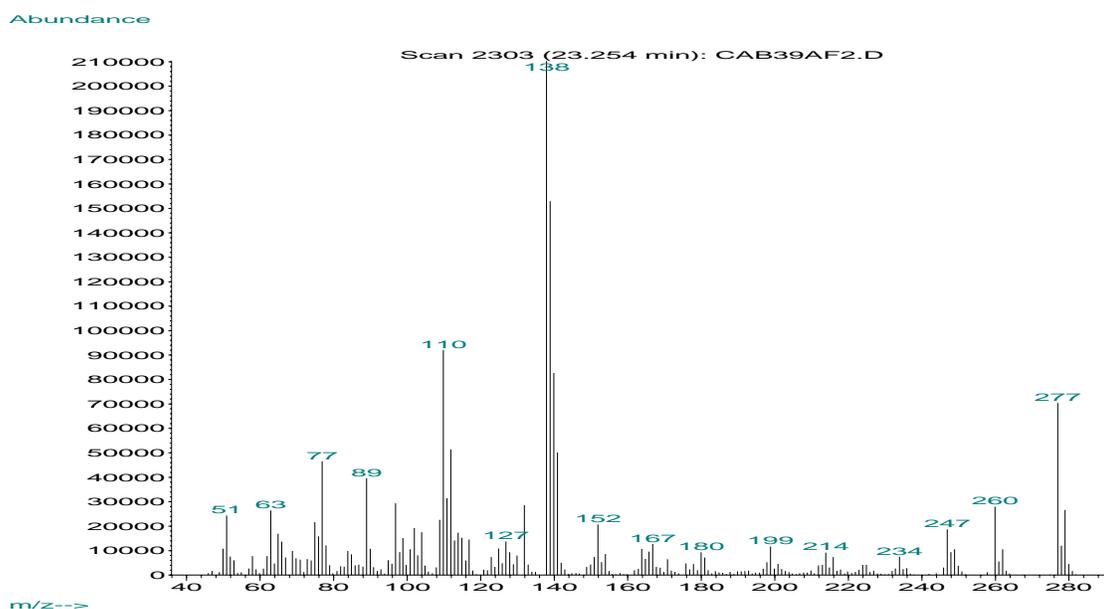
Anexo 6.1. Espectro de infrarrojo de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2-tienil) tetrahydro-1-benzoazepina 5a



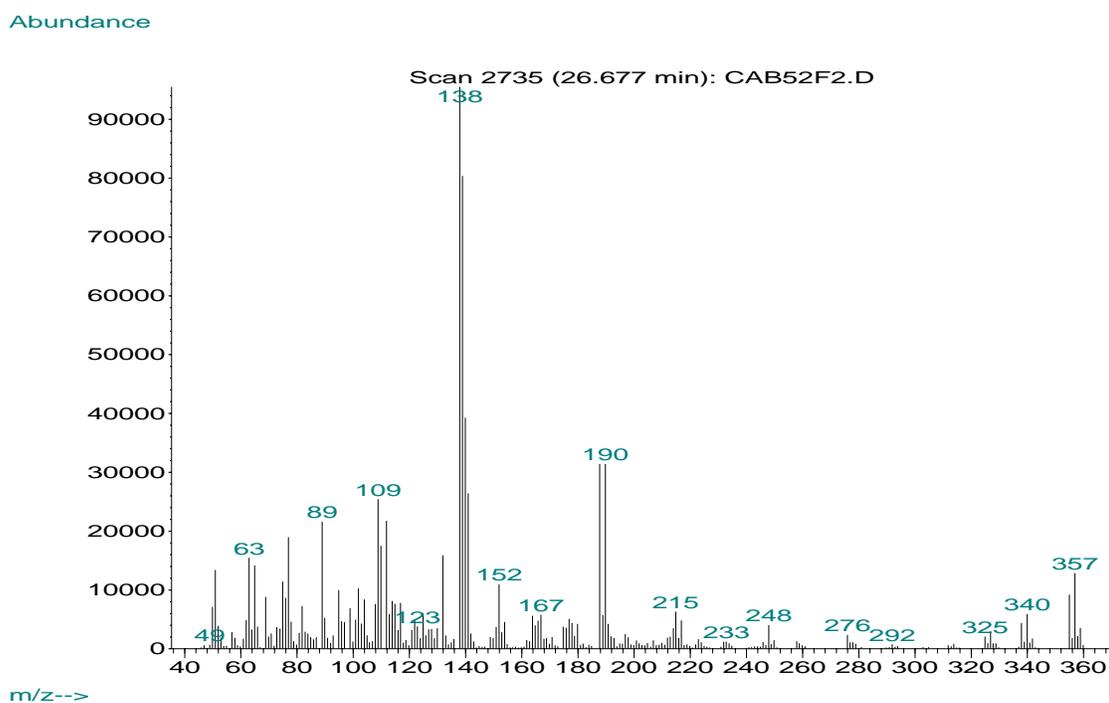
Anexo 6.2. Espectro de infrarrojo de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahydro-1-benzoazepina 5d



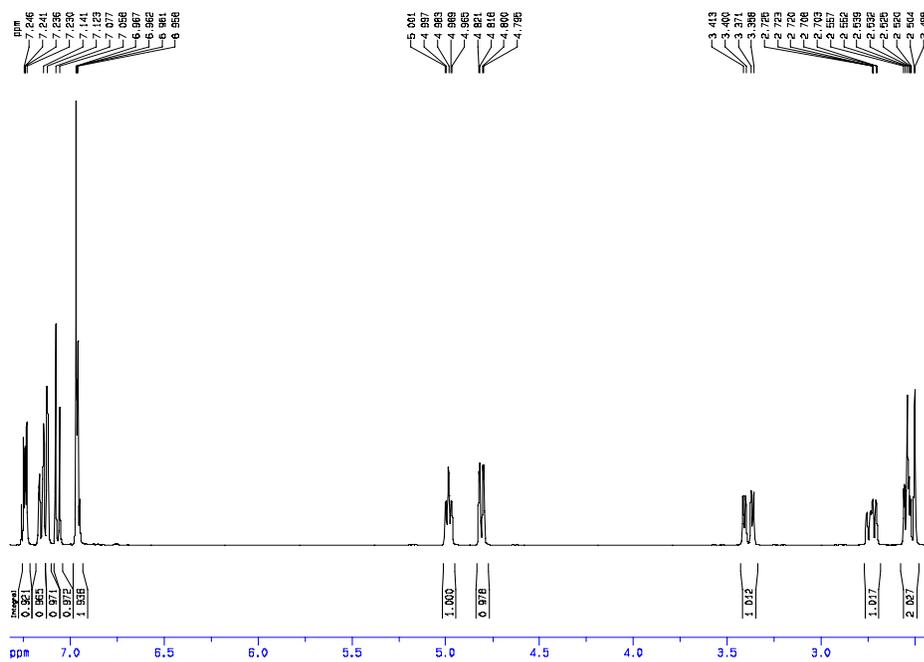
Anexo 6.3. Espectro de masas de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2-tienil) tetrahydro-1-benzazepina **5a**



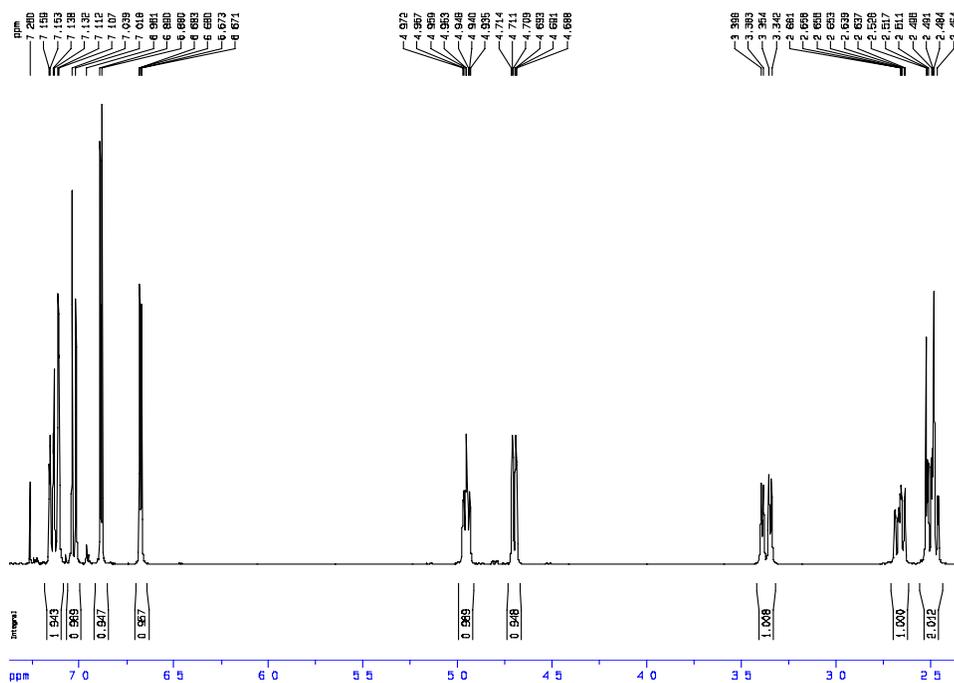
Anexo 6.4. Espectro de masas de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahydro-1-benzazepina **5d**



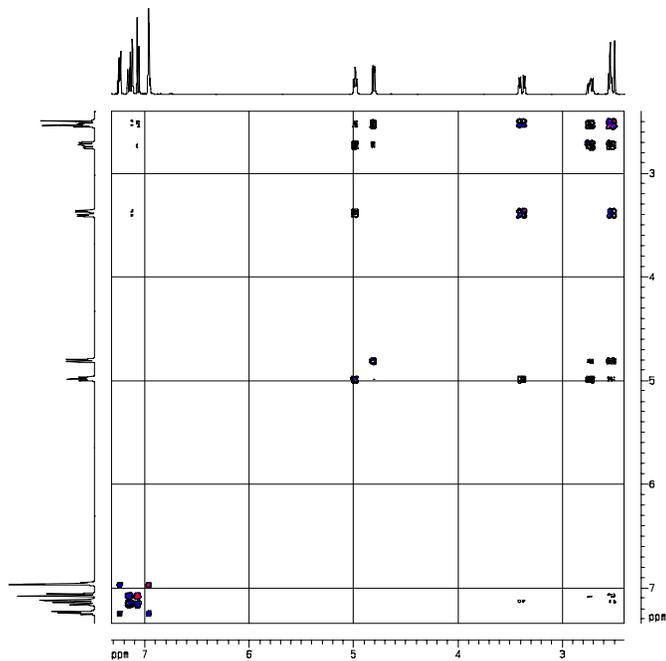
Anexo 6.5. Espectro de RMN ^1H de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2-tienil) tetrahydro-1-benzoazepina **5a**



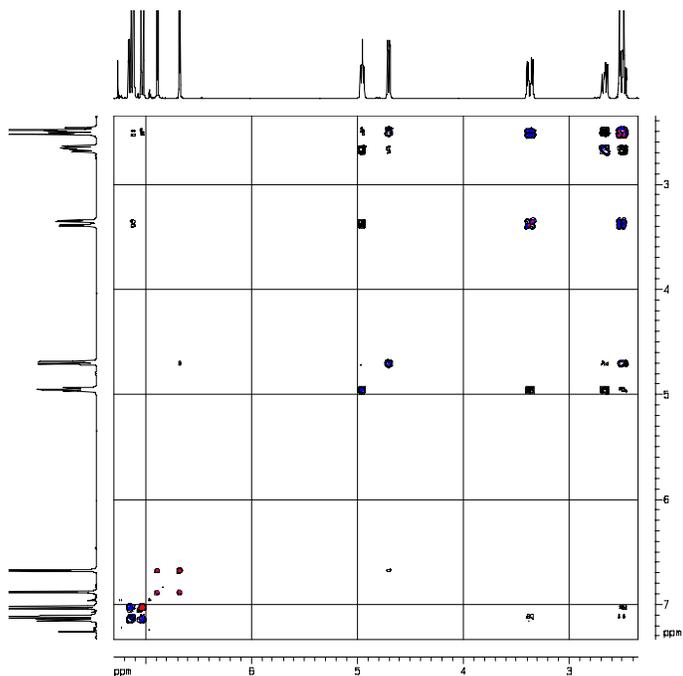
Anexo 6.6. Espectro de RMN ^1H de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahydro-1-benzoazepina **5d**



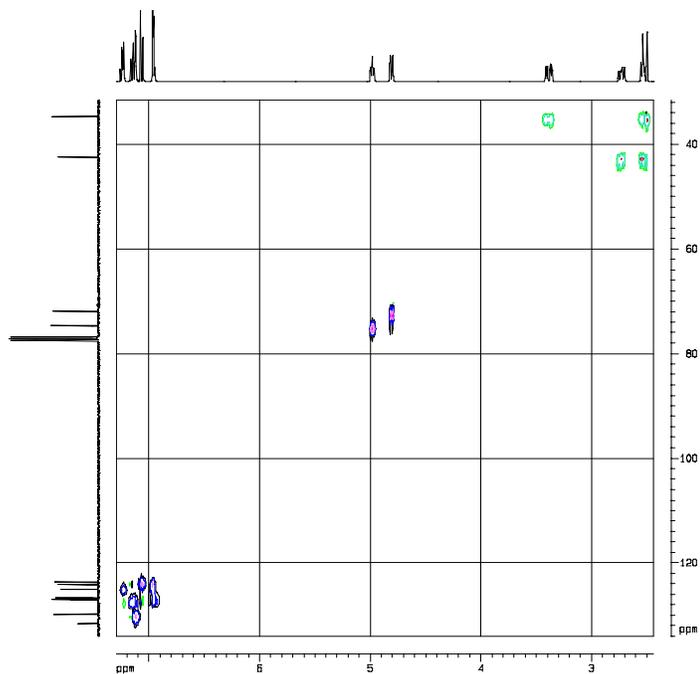
Anexo 7.1. Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzazepina **5a**



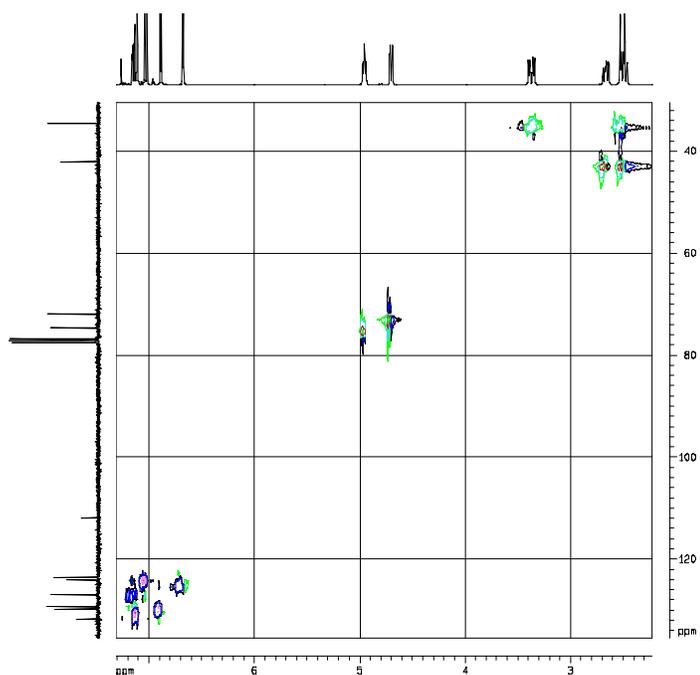
Anexo 7.2. Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahidro-1-benzazepina **5d**



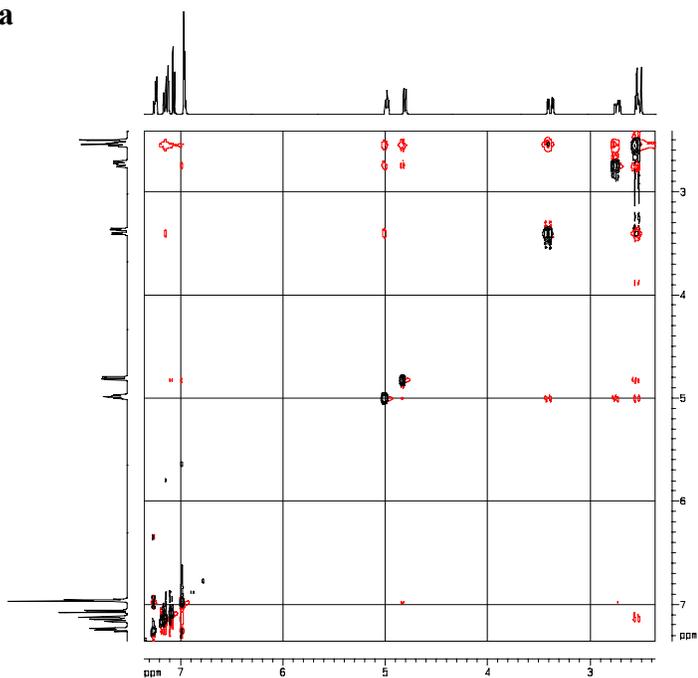
Anexo 7.3. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina **5a**



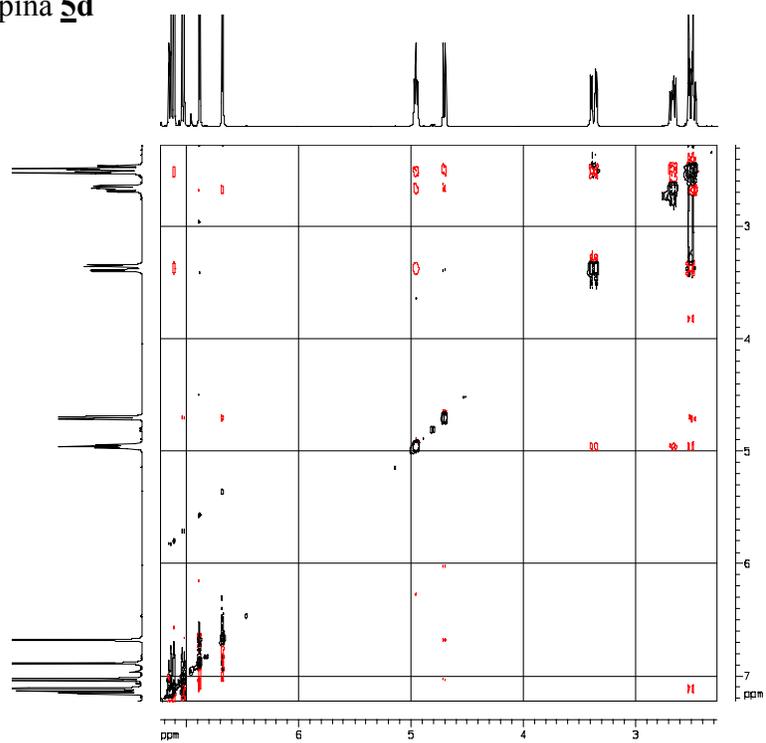
Anexo 7.4. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina **5d**



Anexo 7.5. Espectro NOESY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(2-tienil) tetrahydro-1-benzoazepina **5a**

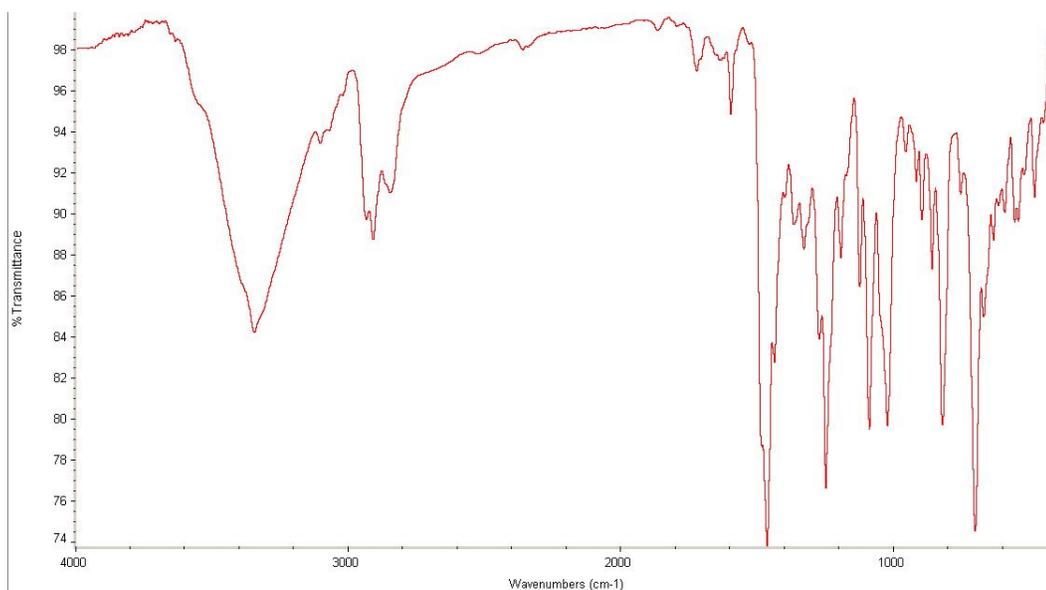


Anexo 7.6. Espectro NOESY de la 7-cloro-1,4-epoxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahydro-1-benzoazepina **5d**

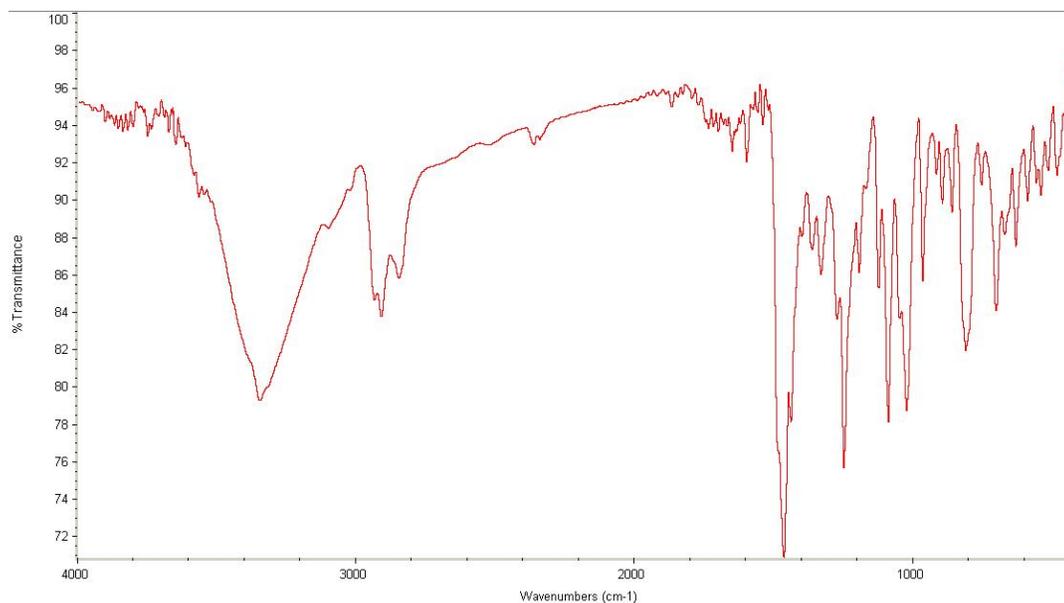


ANEXOS 8 Y 9: Espectros de IR, GC-MS, RMN ^1H , ^1H , ^1H -COSY, HSQC, NOESY de las 4-hidroxi-2-(2-tienil) tetrahydro-1-benzazepinas **6a y **6d****

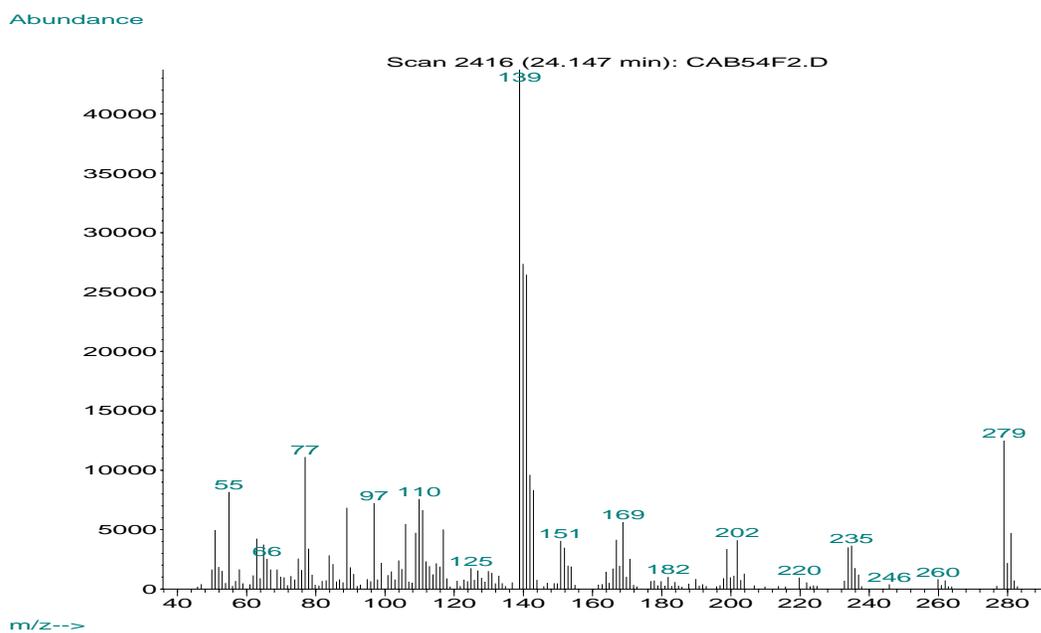
Anexo 8.1. Espectro de infrarrojo de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-tienil) tetrahydro-1-benzazepina **6a**



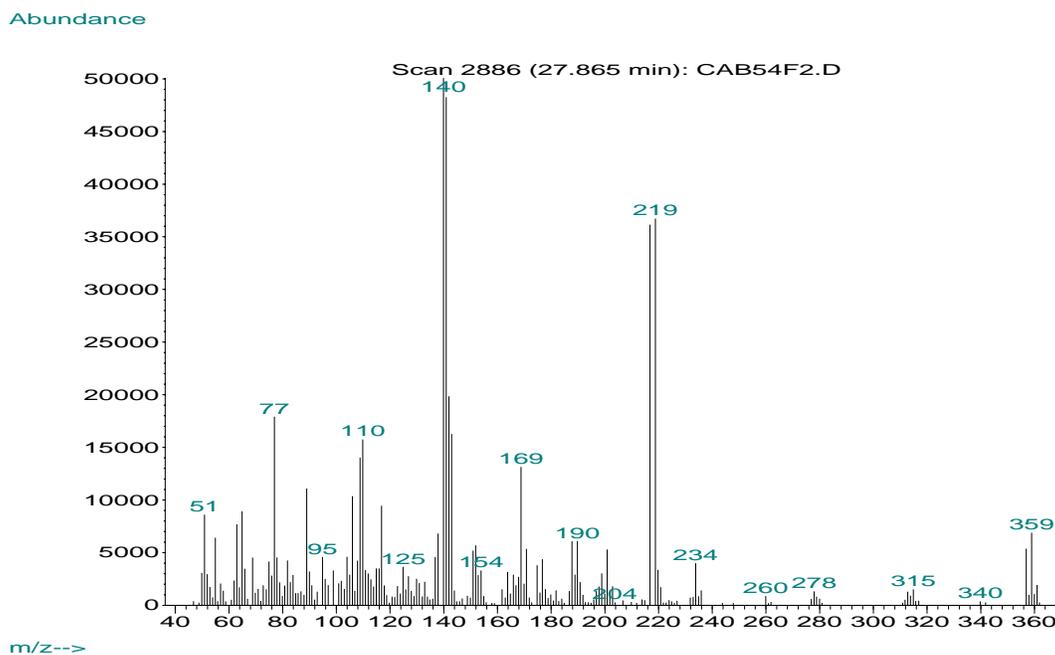
Anexo 8.2. Espectro de infrarrojo de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahydro-1-benzazepina **6d** y su producto desbrominado



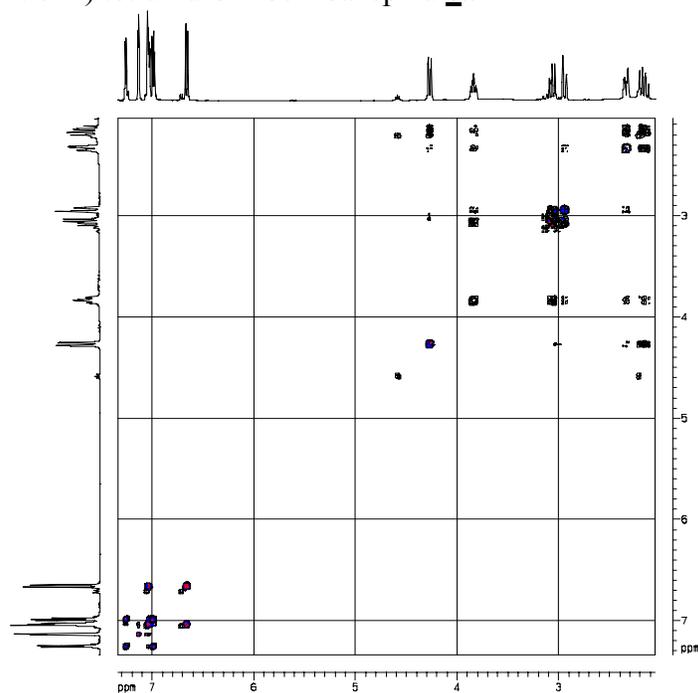
Anexo 8.3. Espectro de masas de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-tienil) tetrahydro-1-benzazepina **6a**



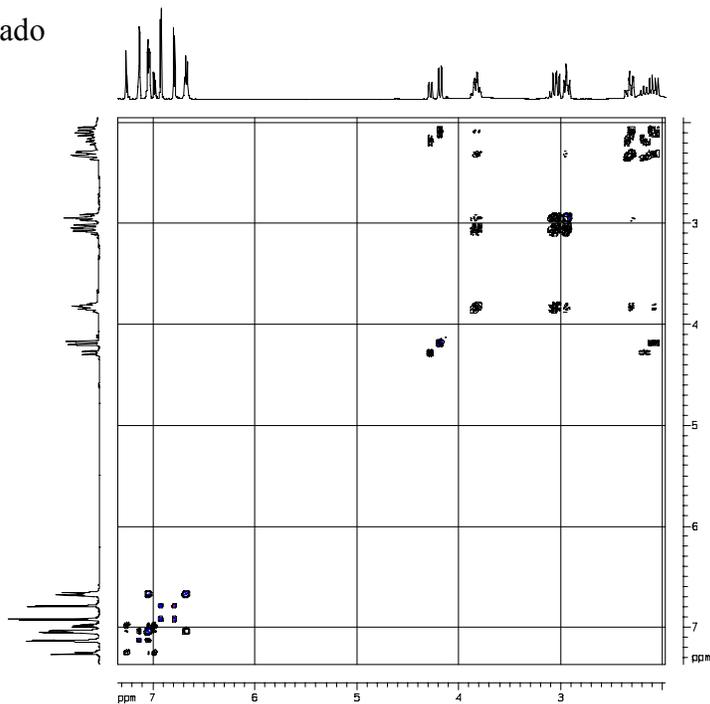
Anexo 8.4. Espectro de masas de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahydro-1-benzazepina **6d**



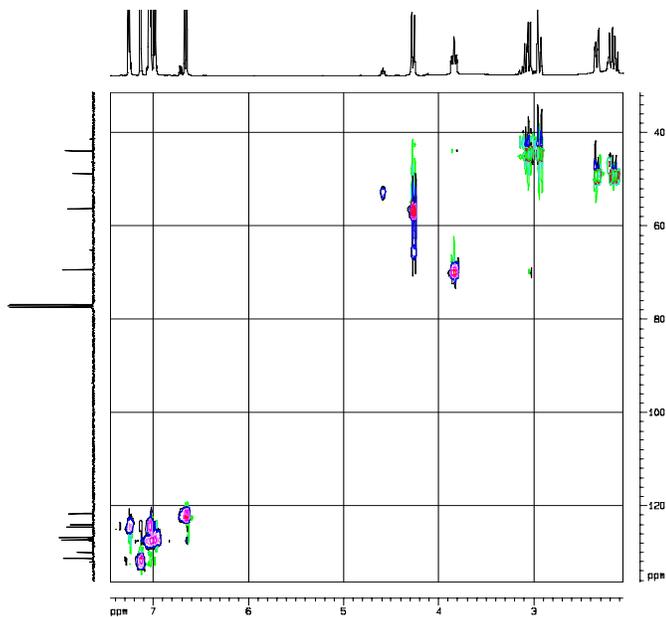
Anexo 9.1. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina **6a**



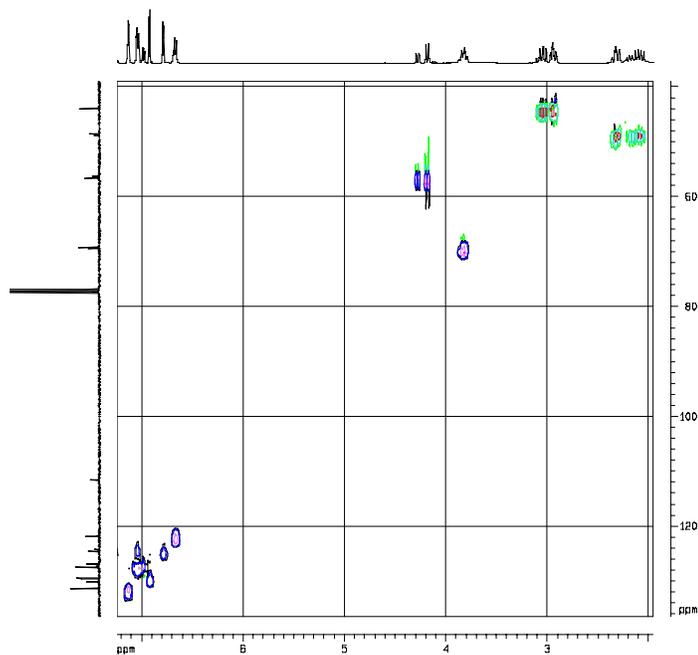
Anexo 9.2. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahidro-1-benzoazepina **6d** y su producto desbrominado



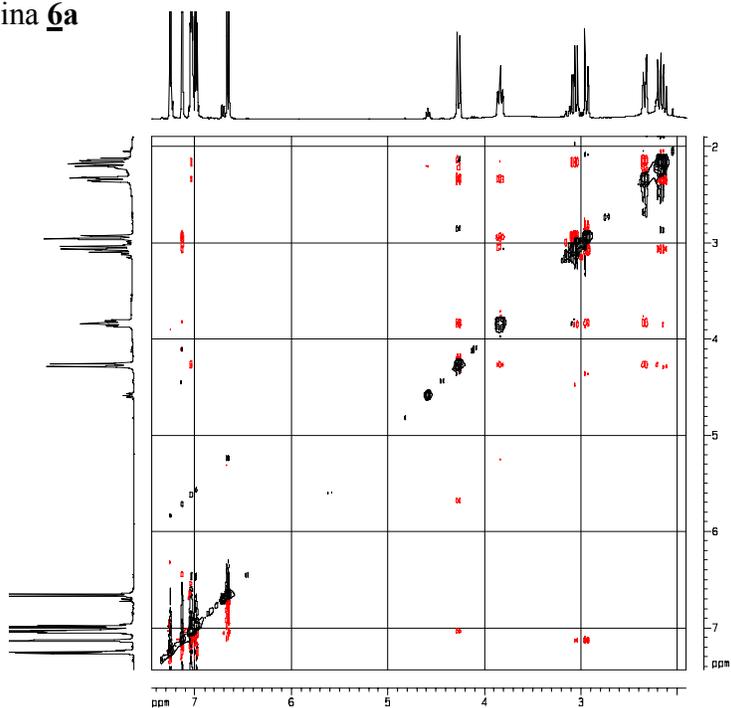
Anexo 9.3. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-tienil) tetrahydro-1-benzoazepina **6a**



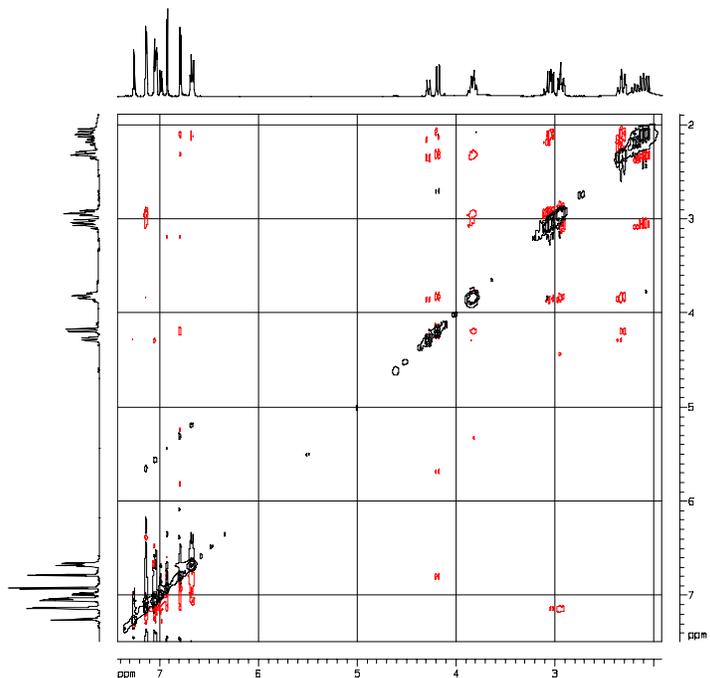
Anexo 9.4. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahydro-1-benzoazepina **6d** y su producto desbrominado



Anexo 9.5. Espectro NOESY de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-tienil) tetrahydro-1-benzoazepina **6a**

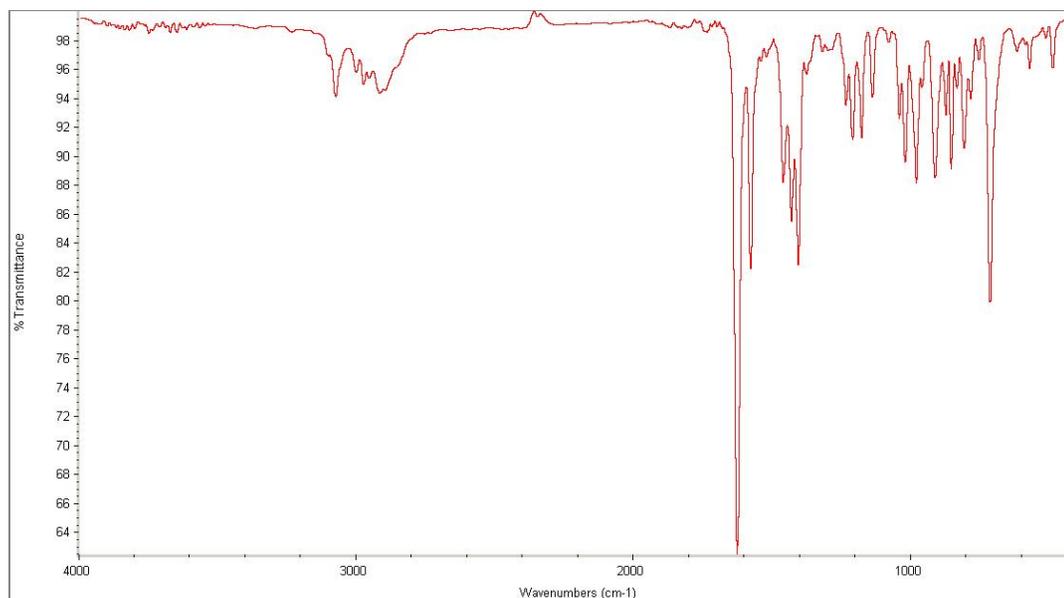


Anexo 9.6. Espectro NOESY de la 7-cloro-4-hidroxi-2-(5-bromo-2-tienil) tetrahydro-1-benzoazepina **6d** y su producto desbrominado

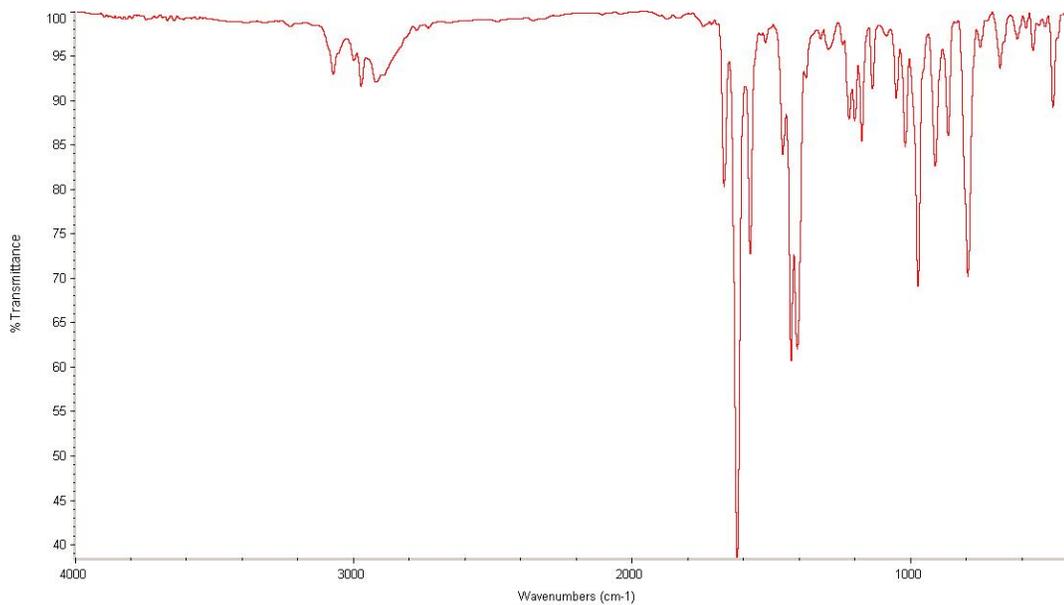


**ANEXO 10: Espectros de IR de las 6-alil-3-cloro-2-metilnilina *N*-sustituidas
7a y 7b**

Anexo 10.1 Espectro de infrarrojo de la 6-alil-3-cloro-2-metilnilina *N*-tenilsustituida 7a

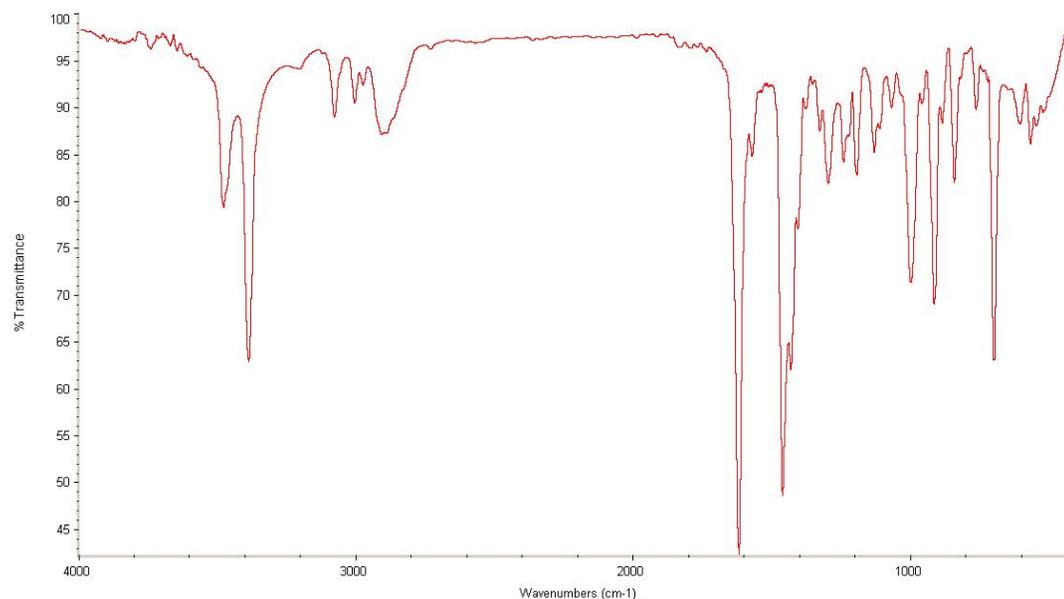


Anexo 10.2 Espectro de infrarrojo de la 6-alil-3-cloro-2-metilnilina *N*-(5-bromo-2-tenil) sustituida 7b

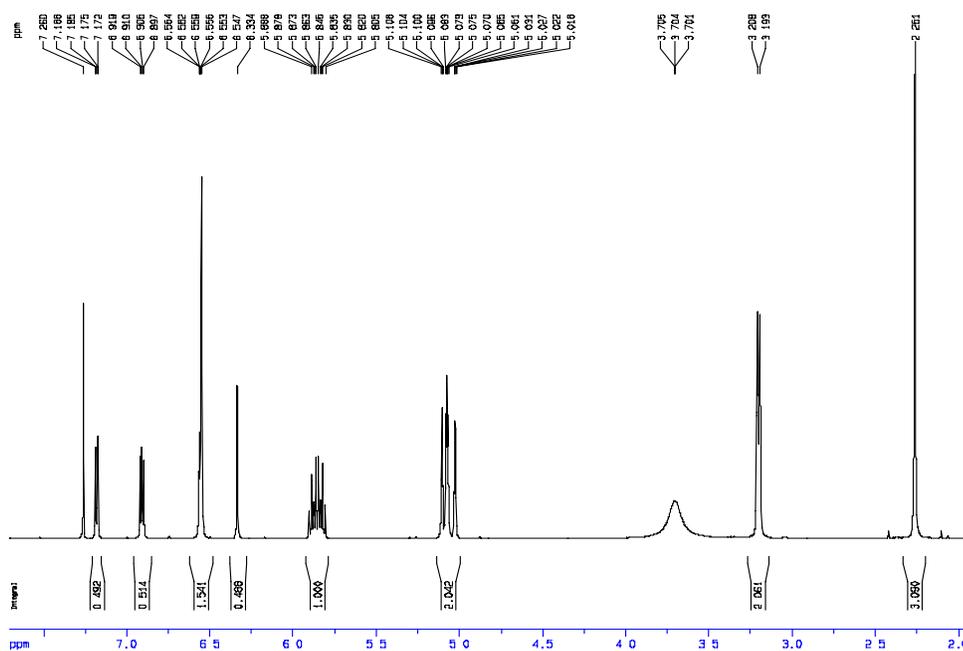


ANEXO 11: Espectros de IR, RMN ¹H, ¹H,¹H-COSY, HSQC del 1,1-*bis*-aril-2-tienilmetano **8a**

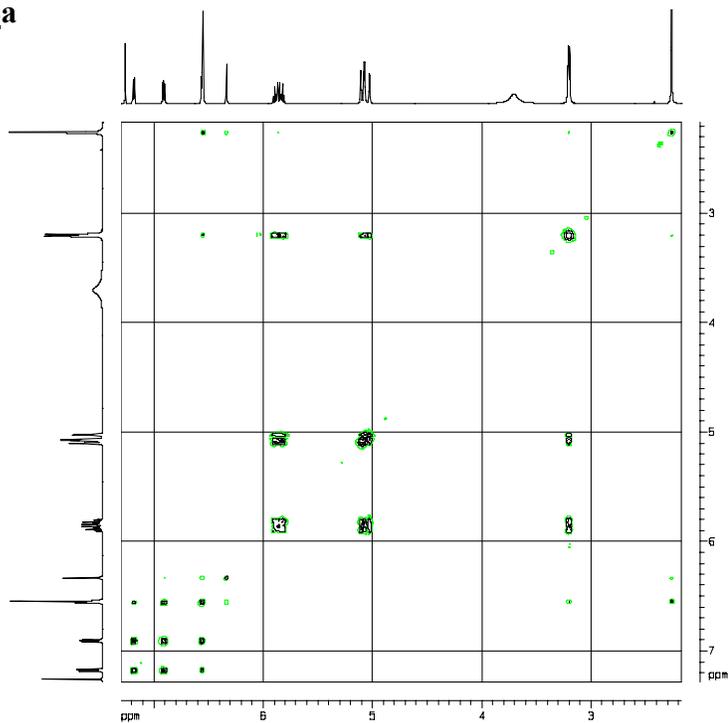
Anexo 11.1 Espectro de infrarrojo del 1,1-*bis*-aril-2-tienilmetano **8a**



Anexo 11.2 Espectro de RMN ¹H del 1,1-*bis*-aril-2-tienilmetano **8a**



Anexo 11.3 Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del 1,1-*bis*-aril-2-tienilmetano **8a**



Anexo 11.4 Espectro de correlación heteronuclear HSQC del 1,1-*bis*-aril-2-tienilmetano **8a**

