

**CREACIÓN DE UNA NUEVA QUIMIOTECA DE TETRAHIDRO-1-
BENZOAZEPINAS SUSTITUIDAS EN C-2 CON APÉNDICES DE TIPO
ALQUENILO/ETINILO, Y ESTUDIO PRELIMINAR DE SU ACTIVIDAD
BIOLÓGICA**

LINA MARÍA ACOSTA QUINTERO

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

**CREACIÓN DE UNA NUEVA QUIMIOTECA DE TETRAHIDRO-1-
BENZOAZEPINAS SUSTITUIDAS EN C-2 CON APÉNDICES DE TIPO
ALQUENILO/ETINILO, Y ESTUDIO PRELIMINAR DE SU ACTIVIDAD
BIOLÓGICA**

LINA MARÍA ACOSTA QUINTERO

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

**Director
ALIRIO PALMA RODRÍGUEZ
Químico, Ph.D**

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

A mi madre Gladys y mi abuela Elizabeth, dos grandes mujeres.

A mi padre José Domingo, que con su duro trabajo ha permitido que mis sueños se hagan realidad.

A mi abuelo Jorge, cuyo espíritu siempre me acompaña.

A quien ha sido hasta ahora el más grande amor de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

La autora expresa sus agradecimientos:

Al profesor Alirio Palma, por su dedicación, dirección y sus valiosos aportes para llevar a feliz término este trabajo de investigación.

A COLCIENCIAS por la total financiación del presente trabajo de investigación (proyecto No. 1102-408-20563, Contrato RC 291-2007).

A la doctora Elena Stashenko por la colaboración en la toma de los espectros de masas.

Al profesor Alí Bhasas de la Universidad de los Andes, Mérida-Venezuela, y a Mary Helena del Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la UIS, por la toma de los espectros de RMN.

Al profesor Justo Cobo de la Universidad de Jaén, España, por la resolución de las estructuras tridimensionales por el método de rayos X de monocristal.

A la doctora Patricia Escobar y su estudiante Sandra Leal, por la evaluación de la actividad antiparasitaria de un considerable número de los compuestos sintetizados.

Al doctor Carlos Conde, director del Laboratorio de Neurociencias y Comportamiento de la UIS, y a la Magíster Johanna Celedón, por llevar a cabo los ensayos de actividad ansiolítica de algunos de los productos finales sintetizados.

A mis compañeros, incluidos aquellos que ya no están, pero que han sido parte del Laboratorio de Síntesis Orgánica durante mi estadía en éste, y a aquellos que en este momento hacen parte del grupo.

ABREVIATURAS

ACE	Enzima convertidora de la angiotensina
AVP	Arginina Vasopresina
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
BSA	<i>N,O</i> -Bis(trimetilsilil)acetamida
Bz	Benzoilo
°C	Grados centígrados
CC ₅₀	Concentración citotóxica media
CCF	Cromatografía de capa fina
CDKs	Quinasas dependientes de ciclinas
CI ₅₀	Concentración Inhibitoria Media
CINTROP	Centro de Investigaciones de Enfermedades Tropicales
COSY ¹ H- ¹ H	Correlation Spectroscopy
DCM	Diclorometano
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DOS	Diverse Oriented Synthesis (Síntesis Orientada Diversificada)
eV	Electrón voltio
g	Gramos
g/mol	Gramos por mol
GC-MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
Hz	Hertz
H _{ax}	Hidrógeno axial
H _{eq}	Hidrógeno ecuatorial
H _{pseudoeq}	Hidrógeno pseudoecuatorial
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond correlation
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento

LSO	Laboratorio de Síntesis Orgánica
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
LXR	Liver X Receptor (Receptor X del hígado)
M ⁺	Ion molecular
<i>m/z</i>	Relación masa sobre carga
min	Minutos
MeOH	Metanol
mL	Mililitros
MTT	Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
OMS	Organización mundial de la salud
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
PPA	Ácido polifosfórico
RCM	Fusión anular por metátesis
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protones
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
SNC	Sistema nervioso central
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TOS	Target Oriented Synthesis (Síntesis Orientada a un blanco)
Ts	Tosilo
UV	Ultravioleta
UV-VIS	Ultravioleta-Visible
μM	Micromolar
V.F.	Vibración de Flexión
V.T.	Vibración de Tensión

TABLA DE CONTENIDO

	Págin
	a
INTRODUCCIÓN	1
1. MARCO TEÓRICO	4
1.1. ESTADO DEL ARTE. MÉTODOS DE SÍNTESIS DEL SISTEMA HETEROCÍCLICO DE LA TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA	4
1.2. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR	10
1.2.1 Uso de las <i>orto</i> -alilanilinas en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar para la construcción de heterociclos nitrogenados	14
2. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE DERIVADOS REPRESENTATIVOS DE LA TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA	15
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
4. OBJETIVOS	24
4.1 OBJETIVO GENERAL	24
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
5. PARTE EXPERIMENTAL	25
5.1. PREPARACION DE LAS <i>N,N</i> -DIALILANILINAS 1a-e Y LAS <i>N</i> -ALILANILINAS 2a-f	26
5.2. TRANSPOSICIÓN AMINO-CLAISEN DE LAS <i>N,N</i> -DIALILANILINAS 1a-f Y LAS <i>N</i> -ALILANILINAS 2a-f	29
5.3. OBTENCIÓN DE LAS 2-ALIL- <i>N</i> -ALQUENIL (PROPARGIL) ANILINAS 5a-u	31
5.3.1. Metodología general para la reacción de metalilación de las 2-alilanilinas 4a-f . Obtención de las 2-alil- <i>N</i> -(2-metilalil)anilinas 5a-f	32
5.3.2. Metodología general para la reacción de propargilación de las 2-alilanilinas 4a,b y 4d . Obtención de las 2-alil- <i>N</i> -(propin-2-il)anilinas 5g-i	33
5.3.3. Metodología general para la reacción de prenilación de las 2-alilanilinas 4a-e . Obtención de las 2-alil- <i>N</i> -(3-metilbuten-2-il)anilinas 5j-n	34
5.3.4. Metodología general para la reacción de cinamilación de las 2-alilanilinas 4a-e . Obtención de las 2-alil- <i>N</i> -(<i>trans</i> -cinamil)anilinas 5o-s .	35
5.3.5. Metodología general para la reacción de amino-reducción indirecta del	37

	<i>trans</i> -hexenal con las 2-alil-anilinas 4b y 4d . Obtención de las 2-alil- <i>N</i> -(<i>trans</i> -hexen-2-il)anilinas 5t,u .	
5.4.	OXIDACIÓN-CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR DE LAS 2-ALIL- <i>N</i> -ALQUENIL(PROPARGIL)ANILINAS 3a-e Y 5a-u . OBTENCIÓN DE LAS 2-ALQUENIL(ETINIL)-1,4-EPOXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 6a-n, 600'-zz'	38
5.5.	APERTURA REDUCTIVA DE LAS 1,4-EPOXI-2-ALQUENIL(PROPARGIL)—TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 6a-m, 6nn'-yy' . OBTENCIÓN DE LAS 2-ALQUENIL(ETINIL)-4-HIDROXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 7a-n Y 700'-zz'	47
6.	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	54
6.1.	PREPARACIÓN DE LOS PRECURSORES ESTRATÉGICOS, LAS 2-ALIL- <i>N</i> -ALQUENIL(PROPARGIL)ANILINAS 3a-e Y 5a-u	55
6.2.	OBTENCIÓN DE LAS 2-ALQUENIL(ETINIL)-1,4-EPOXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 6a-n , Y 600'-zz' . OXIDACIÓN-CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR DE LAS 2-ALIL- <i>N</i> -ALQUENIL-(PROPARGIL)ANILINAS 3a-e Y 5a-u .	74
6.3.	APERTURA REDUCTIVA DE LAS 1,4-EPOXI-2-ALQUENIL(PROPARGIL)—TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 6a-n, 600'-yy' . OBTENCIÓN DE LAS 2-ALQUENIL(ETINIL)-4-HIDROXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 7a-n y 700'-zz'	104
7.	ESTUDIO DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS NUEVAS TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS SINTETIZADAS	138
7.1.	ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA	138
7.2.	ACTIVIDAD ANSIOLÍTICA	144
7.3.	POTENCIAL ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA	145
8.	DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS	145
	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	147
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	149
	ANEXOS	160

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Tipos de 1,3-dipolos y sus estructuras de resonancia	11
Figura 2. Tipos de interacción HOMO-LUMO, según Sustman	13
Figura 3. Derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina con propiedades anticancerígenas	16
Figura 4. Paulonas inhibitoras del crecimiento de amastigotes de <i>Leishmania donovani</i>	17
Figura 5. Tetrahydro-1-benzoazepin-2-ona que inhibe la enzima dihidrofolatoreductasa del <i>Trypanosoma cruzi</i>	17
Figura 6. Tetrahidronafto[1,2- <i>b</i>]azepinas y tetrahydro-1-benzoazepinas con actividad antiparasitaria y sobre el sistema nervioso central	18
Figura 7. Tetrahydro-1-benzoazepinas con actividad sobre el receptor V ₂ de la AVP	19
Figura 8. Antagonistas del receptor V _{1a} de la AVP derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina	19
Figura 9. Espiro-benzoazepinas como antagonistas duales de los receptores de la AVP	20
Figura 10. Fármacos antihipertensivos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepin-2-ona	20
Figura 11. Clozapina y 1-benzoazepinas moduladoras de los receptores dopaminérgicos D ₃ y D ₄	21
Figura 12. Mianserin y análogos relacionados con actividad antidepresiva	21
Figura 13. Tetrahydro-1-benzoazepinas que actúan como moduladores de la β-secretasa	22
Figura 14. Tetrahydro-1-benzoazepinas que actúan como moduladores del receptor nuclear LXR	22
Figura 15. Librería de 1,4-epoxi- y 4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas sintetizadas en el LSO	23
Figura 16. Estructura general de las <i>N,N</i> -dialilnilinas 1a-e y las <i>N</i> -alilnilinas 2a-f	26
Figura 17. Estructura general de las 2, <i>N</i> -dialilnilinas 3a-e y las 2-alilnilinas	29

	<u>4a-f</u>	
Figura 18.	Estructura general de las 2-alil- <i>N</i> -alquenil(propargil)anilinas <u>5a-u</u>	31
Figura 19.	Estructura general de las 2-alquenil(etinil)tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepinas <u>6a-n, 6oo'-zz'</u>	38
Figura 20.	Estructura general de las 2-alquenil(etinil)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas <u>7a-n, 7oo'-zz'</u>	47
Figura 21.	Comparación de los espectros de RMN ¹ H de la 2-alil- <i>N</i> -(3-metilbuten-2-il)anilina <u>5j</u> y la 2-alil- <i>N</i> -cinamilanilina <u>5o</u>	65
Figura 22.	Espectro de correlación homonuclear COSY ¹ H- ¹ H 2-alil- <i>N</i> -(3-metilbuten-2-il)anilina <u>5j</u>	66
Figura 23.	Comparación de los desplazamientos químicos y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ¹ H de los 2- <i>exo</i> -alquenil-1,4-epoxiciclooaductos <u>6e, 6j</u> y <u>6x</u>	85
Figura 24.	Comparación de los desplazamientos químicos y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ¹ H de los 1,4-epoxiciclooaductos diastereómeros <u>6ss'</u>	86
Figura 25.	Expansión de la región comprendida entre 1.5-5.1 ppm del espectro de correlación homonuclear COSY ¹ H- ¹ H de la 6,8-dimetil-2- <i>exo</i> -(2-metilprop-1-en-1-il)-1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepina <u>6s</u>	87
Figura 26.	Espectros NOESY de las 1,4-epoxi-2-estiril-tetrahidro-1-benzoazepinas <u>6tt'</u>	88
Figura 27.	Estructuras moleculares resueltas por rayos X de monocristal de las 1,4-epoxi-2-alqueniltetrahidro-1-benzoazepinas <u>6a, 6i, 6k, 6q, 6rr'</u> y <u>6uu',vv'</u>	101
Figura 28.	Celdillas unidad de los 1,4-epoxiciclooaductos <u>6a, 6k</u> y <u>6vv'</u>	102
Figura 29.	Parte de la estructura cristalina de <u>6a</u> mostrando la formación de puentes de hidrógeno	103
Figura 30.	Parte de la estructura cristalina de <u>6q, 6r'</u> y <u>6u'</u> mostrando la formación de puentes de hidrógeno de tipo C-H [⋯] O	103
Figura 31.	Dímeros de las moléculas <u>6i</u> y <u>6r</u> formados por interacciones de puente de hidrógeno	104
Figura 32.	Comparación de los desplazamientos químicos y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ¹ H de los 2- <i>cis</i> -alquenil-4-	119

	hidroxitetrahydro-1-benzazepinas 7e , 7j y 7s	
Figura 33.	Comparación de los desplazamientos químicos y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ¹ H de los 2-(<i>E</i>)-estiril-4-hidroxitetrahydro-1-benzazepinas estereoisómeras 7tt'	120
Figura 34.	Equilibrio conformacional del <i>trans</i> -2-((<i>E</i>)-estiril)-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepin-4-ol 7t'	121
Figura 35.	Espectro de correlación homonuclear COSY ¹ H- ¹ H del <i>trans</i> -2-((<i>E</i>)-estiril)-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepin-4-ol 7t'	122
Figura 36.	Espectros NOESY de las 2-((<i>E</i>)-estiril)-4-hidroxitetrahydro-1-benzazepinas estereoisómeras 7tt'	124
Figura 37.	Estructuras moleculares de las 4-hidroxi-2-vinil-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepinas 7a-c resueltas por rayos X de monocristal	136
Figura 38.	Celdillas unidad de las 4-hidroxi-2-vinil-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepinas 7a-c	137
Figura 39.	Agregados supramoleculares de los aminoalcoholes 7a y 7c	138
Figura 40.	Formas parasitarias de <i>T. cruzi</i> y <i>L. chagasi</i>	139

LISTA DE ESQUEMAS

	Página
Esquema 1. Síntesis de 1-benzoazepin-2,5-dionas empleando la condensación de Dieckmann	4
Esquema 2. Síntesis de la espirotetrahydro-1-benzoazepinona (8) en condiciones de la condensación aldólica intramolecular cruzada y posterior reducción con Pd/C	5
Esquema 3. Síntesis del Tolvaptan vía la reacción de Beckmann	6
Esquema 4. Síntesis de la 2-benzoazepina 2-vinil sustituida (17) empleando la transposición de Beckmann	6
Esquema 5. Síntesis de 1-benzoazepin-2-onas vía la metodología RCM	7
Esquema 6. Síntesis de paulonas mediante la reacción intramolecular de Heck	7
Esquema 7. Síntesis de 3,4-dihidro-1 <i>H</i> -1-benzoazepin-2,5-dionas mediante acilación intramolecular de Friedel-Crafts	8
Esquema 8. Síntesis de 1,4-epoxitetrahydro-1-benzo(nafto)azepinas por cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de nitronas derivadas de <i>orto</i> -alilánilinas <i>N</i> -sustituidas	8
Esquema 9. Síntesis de tetrahydro-1-benzoazepinas 2-alkil(aril) sustituidas mediante arilaminación mediada por complejos de paladio	9
Esquema 10. Síntesis de la tetrahydro-1-benzoazepina por <i>N</i> -heterociclación del alcohol γ -(2-aminofenil)butírico con un catalizador de iridio	9
Esquema 11. Síntesis de Namba y Hara de la tetrahydro-1-benzoazepina 2-vinil sustituida	10
Esquema 12. Reacción general de cicloadición 1,3-dipolar	11
Esquema 13. Isoxazolidinas diastereómeras productos de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre un alqueno y una nitrona	12
Esquema 14. Regioselectividad observada en la reacción de	13

	cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina durante la síntesis de la 2-metil-3,5-difenilisoaxazolidina (50)	
Esquema 15.	Cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de azodiamido ésteres a un fragmento alilo promovida por complejos de rodio	14
Esquema 16.	Generación de isomuchnonas y sus productos de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar	16
Esquema 17.	Generación de sidnonas y sus productos de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar	16
Esquema 18.	Las <i>o</i> -alilánilinas <i>N</i> -alquénil sustituidas como precursores estratégicos en la síntesis de las nuevas series de derivados de las tetrahidro-1-benzoazepinas C y D	24
Esquema 19.	Secuencia de reacciones empleada en la síntesis de las 2-alquénil(etinil)-1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas 6 , y de las 2-alquénil(etinil)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas 7	55
Esquema 20.	Preparación de los precursores claves 3a-e y 5a-u	56
Esquema 21.	Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las <i>orto</i> -alil- <i>N</i> -alquénil(propargil)anilinas 3a-e y 5a-u	61
Esquema 22.	Preparación de los 1,4-epoxicicloadductos 6a-n y 6oo'-zz'	75
Esquema 23.	Mecanismo propuesto por Murahashi para la oxidación de aminas secundarias con peróxido de hidrógeno y tungstanato de sodio	77
Esquema 24.	Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los 1,4-epoxicicloadductos 6a-n y 6oo'-zz'	81
Esquema 25.	Síntesis de las 2-alquénil(etinil)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas 7a-z y 7o'-z'	106
Esquema 26.	Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas	109

	<u>7d,e, 7g, 7i-k, 7oo'-ss' y 7yy'-zz'</u>	
Esquema 27.	Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas	110
	<u>7l-n</u>	
Esquema 28.	Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas	111
	<u>7tt''-xx'</u>	

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 2-alil- <i>N</i> -alquenil(propargil)anilinas <u>3d,e</u> , <u>5b</u> , <u>5d-o</u> y <u>5r-u</u>	60
Tabla 2. Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las <i>orto</i> -alil- <i>N</i> -alquenil(propargil) anilinas <u>3d,e</u> , <u>5b</u> , <u>5d-o</u> y <u>5r-u</u>	62
Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las <i>orto</i> -alil- <i>N</i> -alil(metalil)anilinas <u>3d,e</u> , <u>5b</u> , <u>5d-f</u>	68
Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las <i>orto</i> -alil- <i>N</i> -propargil(3-metilbuten-2-il)anilinas <u>5g-n</u>	69
Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las <i>orto</i> -alil- <i>N</i> - <i>trans</i> -cinamil(<i>trans</i> -hexen-2-il)anilinas <u>5o</u> , <u>5r-u</u>	70
Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las <i>orto</i> -alil- <i>N</i> -alil(metalil)anilinas <u>3d,e</u> , <u>5b</u> , <u>5d-f</u>	71
Tabla 7. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las <i>orto</i> -alil- <i>N</i> -propargil(3-metilbuten-2-il)anilinas <u>5g-n</u>	72
Tabla 8. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las <i>orto</i> -alil- <i>N</i> - <i>trans</i> -cinamil(<i>trans</i> -2-hexenil)anilinas <u>5o</u> y <u>5r-u</u>	73
Tabla 9. Rendimientos y bandas de absorción características de las	78

	1,4-epoxiciclooaductos 6d,e , 6g , 6i , 6k-n , 6oo'-tt' y 6ww'-zz' en la región del infrarrojo	
Tabla 10.	Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los 1,4-epoxiciclooaductos 6d,e , 6g , 6i-n , 6oo'-tt' , 6ww'-zz'	80
Tabla 11.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los protones de los 1,4-epoxiciclooaductos 6d,e , 6g , 6i-n	89
Tabla 12.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los protones de los 1,4-epoxiciclooaductos 6oo'-ss'	91
Tabla 13.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los protones de los 1,4-epoxiciclooaductos 6tt'-xx'	93
Tabla 14.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los protones de los 1,4-epoxiciclooaductos 6yy'-zz'	95
Tabla 15.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los carbonos de los 1,4-epoxiciclooaductos 6d,e , 6g , 6i-n	96
Tabla 16.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los carbonos de los 1,4-epoxiciclooaductos 6oo'-ss'	97
Tabla 17.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los carbonos de los 1,4-epoxiciclooaductos 6tt' , 6ww' -xx'	98
Tabla 18.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los carbonos de los 1,4-epoxiciclooaductos 6yy' y 6zz'	99
Tabla 19.	Datos cristalográficos de los ciclooaductos 6a , 6i , 6k , 6q , 6rr' , 6uu' y 6vv' determinados por rayos X de monocristal	105
Tabla 20.	Rendimientos y bandas de absorción características de las	107

	nuevas 2-alquenil(etinil)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas 7d,e, 7g, 7l-n, 7oo'-zz' en la región del infrarrojo	
Tabla 21.	Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) registrados en los espectros de masas de las nuevas <i>cis</i> -4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)tetrahydro-1-benzoazepinas 7d,e, 7g y 7i-k	112
Tabla 22.	Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) registrados en los espectros de masas de las nuevas <i>cis</i> -4-hidroxi-2-etiniltetrahydro-1-benzoazepinas 7l-n	113
Tabla 23.	Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) registrados en los espectros de masas de las nuevas 4-hidroxi-2-(2-metilprop-1-en-1-il)tetrahydro-1-benzoazepinas 7oo'-7ss'	114
Tabla 24.	Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) registrados en los espectros de masas de las 4-hidroxi-2- <i>trans</i> -estiriltetrahydro-1-benzazepinas 7tt'-xx'	115
Tabla 25.	Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) registrados en los espectros de masas de las 4-hidroxi-2- <i>trans</i> -(1-pentenil)tetrahydro-1-benzoazepinas 7yy'-7zz'	116
Tabla 26.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los protones de los tetrahydro-1-benzoazepinolos 7d,e,g,i-n	125
Tabla 27.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los protones de los tetrahydro-1-benzoazepinolos 7oo'-ss'	127
Tabla 28.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los protones de los tetrahydro-1-benzoazepinolos 7tt'-xx'	129
Tabla 29.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los protones de los tetrahydro-1-benzoazepinolos 7yy'-zz'	131
Tabla 30.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y	132

	constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos de los tetrahidro-1-benzazepinolos 7d,e,g,i-n	
Tabla 31.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos de los tetrahidro-1-benzazepinolos 7oo'-ss'	133
Tabla 32.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos de los tetrahidro-1-benzazepinolos 7tt'-7xx'	134
Tabla 33.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos de los tetrahidro-1-benzazepinolos 7yy'-zz'	135
Tabla 34.	Datos cristalográficos de los tetrahidro-1-benzazepinolos 7a-c determinados por rayos X de monocristal	137
Tabla 35.	Actividad antiparasitaria <i>in vitro</i> contra <i>T. cruzi</i> y citotoxicidad sobre células Vero de las tetrahidro-1-benzazepinas-2-alquenil sustituidas 6a-i, 6k, 6qq', 6u, 6vv', 7a-i, 7k y 7q	142
Tabla 36.	Actividad antiparasitaria <i>in vitro</i> contra <i>L. chagasi</i> y citotoxicidad sobre células THP-1 de las tetrahidro-1-benzazepinas-2-alquenil sustituidas 6a-i, 6k, 6qq', 6u, 6vv', 7a-i, 7k y 7q	143

LISTA DE ANEXOS

		Página
Anexos 1.	Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY y HSQC de la 2-Alil-3,5-dimetil-N-(2-metilalil)anilina <u>5e</u>	161
Anexo 1.1.	Espectro de IR	161
Anexo 1.2.	Espectro de MS	161
Anexo 1.3.	Espectro de RMN ¹ H	162
Anexo 1.4.	Espectro de RMN ¹³ C	162
Anexo 1.5.	Espectro de correlación homonuclear ¹ H- ¹ H COSY	163
Anexo 1.6.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC	163
Anexos 2.	Espectros IR, MS, RMN ¹³C y HSQC de la 2-alil-N-(3-metilbuten-2-il)anilina <u>5j</u>	164
Anexo 2.1.	Espectro de IR	164
Anexo 2.2.	Espectro de MS	164
Anexo 2.3.	Espectro de RMN ¹³ C	165
Anexo 2.4.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC	165
Anexos 3.	Espectros IR, MS, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY y HSQC de la 2-alil-N-cinamilanilina <u>5o</u>	166
Anexo 3.1.	Espectro de IR	166
Anexo 3.2.	Espectro de MS	166
Anexo 3.3.	Espectro de RMN ¹³ C	167
Anexo 3.4.	Espectro de correlación homonuclear ¹ H- ¹ H COSY	167
Anexo 3.5.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC	168
Anexos 4.	Espectros IR, MS, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY y HSQC 6,8-Dimetil-2-exo-vinil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>] azepina <u>6e</u>	168
Anexo 4.1.	Espectro de IR	168
Anexo 4.2.	Espectro de MS	169
Anexo 4.3.	Espectro de RMN ¹³ C	169
Anexo 4.4.	Espectro de correlación homonuclear ¹ H- ¹ H COSY	170
Anexo 4.5.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC	170
Anexos 5.	Espectros IR, MS, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY, HSQC	171

	y NOESY de la 6,8-Dimetil-2-<i>exo</i>-(prop-1-en-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina <u>6j</u>	
Anexo 5.1.	Espectro de IR	171
Anexo 5.2.	Espectro de MS	171
Anexo 5.3.	Espectro de RMN ¹³ C	172
Anexo 5.4.	Espectro de correlación homonuclear ¹ H- ¹ H COSY	172
Anexo 5.5.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC	173
Anexo 5.6.	Espectro NOESY	173
Anexos 6.	Espectros IR, MS, RMN ¹³C, HSQC y NOESY de la 6,8-Dimetil-2-<i>exo</i>-(2-metilpropen-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepinas <u>6s</u>	174
Anexo 6.1.	Espectro de IR	174
Anexo 6.2.	Espectro de MS	174
Anexo 6.3.	Espectro de RMN ¹³ C	175
Anexo 6.4.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC	175
Anexo 6.5.	Espectro NOESY	176
Anexos 7.	Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY y HSQC de las 2-<i>exo</i>- y 2-<i>endo</i>-((<i>E</i>)-Estiril)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepinas <u>6t</u> y <u>6t'</u>	176
Anexo 7.1.	Espectro de IR de <u>6t</u>	176
Anexo 7.2.	Espectro de IR de <u>6t'</u>	177
Anexo 7.3.	Espectro de MS de <u>6t</u>	177
Anexo 7.4.	Espectro de MS de <u>6t'</u>	178
Anexo 7.5.	Espectro de RMN ¹ H de <u>6t</u>	178
Anexo 7.6.	Espectro de RMN ¹ H de <u>6t'</u>	179
Anexo 7.7.	Espectro de RMN ¹³ C de <u>6t</u>	179
Anexo 7.8.	Espectro de RMN ¹³ C de <u>6t'</u>	180
Anexo 7.9.	Espectro de correlación homonuclear ¹ H- ¹ H COSY de <u>6t</u>	180
Anexo 7.10.	Espectro de correlación homonuclear ¹ H- ¹ H COSY de <u>6t'</u>	181
Anexo 7.11.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC de <u>6t</u>	181
Anexo 7.12.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC de <u>6t'</u>	182

Anexos 8.	Espectros IR, MS, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY y HSQC del 6,8-Dimetil-<i>cis</i>-2-vinil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[<i>b</i>]azepin-4-ol <u>7e</u>	182
Anexo 8.1.	Espectro de IR	182
Anexo 8.2.	Espectro de MS	183
Anexo 8.3.	Espectro de RMN ¹³ C	183
Anexo 8.4.	Espectro de correlación homonuclear ¹ H- ¹ H COSY	184
Anexo 8.5.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC	184
Anexos 9.	Espectros IR, MS, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY, HSQC y NOESY del 6,8-Dimetil-<i>cis</i>-2-(prop-1-en-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[<i>b</i>]azepin-4-ol <u>7j</u>	185
Anexo 9.1.	Espectro de IR	185
Anexo 9.2.	Espectro de MS	185
Anexo 9.3.	Espectro de RMN ¹³ C	186
Anexo 9.4.	Espectro de correlación homonuclear ¹ H- ¹ H COSY	186
Anexo 9.5.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC	187
Anexo 9.6.	Espectro NOESY	187
Anexos 10.	Espectros IR, MS, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY y HSQC de las <i>cis</i>-2- y <i>trans</i>-2-((<i>E</i>)-Estiril)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[<i>b</i>]azepin-4-oles <u>7t</u> y <u>7t'</u>	188
Anexo 10.1.	Espectro de IR de <u>7t</u>	188
Anexo 10.2.	Espectro de IR de <u>7t'</u>	188
Anexo 10.3.	Espectro de MS de <u>7t</u>	189
Anexo 10.4.	Espectro de MS de <u>7t'</u>	189
Anexo 10.5.	Espectro de RMN ¹³ C de <u>7t</u>	190
Anexo 10.6.	Espectro de RMN ¹³ C de <u>7t'</u>	190
Anexo 10.7.	Espectro de correlación homonuclear ¹ H- ¹ H COSY de <u>7t</u>	191
Anexo 10.8.	Espectro de correlación homonuclear ¹ H- ¹ H COSY de <u>7t'</u>	191
Anexo 10.9.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC de <u>7t</u>	192
Anexo 10.10.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC de <u>7t'</u>	192

CREACIÓN DE UNA NUEVA QUIMIOTECA DE TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS SUSTITUIDAS EN C-2 CON APÉNDICES DE TIPO ALQUENILO/ETINILO, Y ESTUDIO PRELIMINAR DE SU ACTIVIDAD BIOLÓGICA*

Autor: Lina María Acosta Quintero**

Palabras Clave: Tetrahidro-1-benzoazepinas, transposición amino-Claisen, *orto*-alilánilinas, cicloadición 1,3-dipolar intramolecular, nitronas, apertura reductiva, cicloadductos, actividad antiparasitaria, actividad ansiolítica, actividad anticancerígena.

En previos trabajos realizados en el LSO, se describió la síntesis estereoselectiva de múltiples derivados de la 1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepina y de la 4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepina con funcionalización variada en la posición C-2 del anillo azepínico, con los que se logró crear una librería de compuestos con una amplia diversidad estructural, que resultó de la unión de diferentes apéndices a un esqueleto molecular común, que en este caso es el anillo de la tetrahidro-1-benzoazepina.

Estudios de actividad biológica de derivados de las series 2-*exo*-aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas, 2-*exo*-aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas, 2-*exo*-(2-tienil; 2-furil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas, y sus correspondientes productos de reducción (tetrahidro-1-benzoazepinoles), permitieron identificar varias moléculas con promisorias actividades ansiolítica y antiparasitaria contra *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*.

Motivados por estos interesantes antecedentes y también por el deseo de profundizar aún más en el estudio de las características estructurales y potencial biológico de este tipo de compuestos nuevos, se planteó la presente investigación que arrojó resultados con los que se comprobó una vez más la versatilidad de la ruta de síntesis que fue diseñada en el LSO, mediante la síntesis exitosa de nuevas series de tetrahidro-1-benzoazepinas sustituidas, esta vez, en C-2 con varios apéndices de tipo alquenilo y etinilo, con lo cual se incrementó el número de derivados existentes de este heterosistema, para así tener una visión más clara de las posibles aplicaciones útiles de los compuestos diseñados. Adicionalmente, los resultados preliminares del estudio de la actividad antiparasitaria y ansiolítica de algunos de los compuestos sintetizados, son nuevos elementos que ayudarán a entender mejor la influencia que ejerce la naturaleza de los sustituyentes en C-2 del anillo azepínico sobre las propiedades biológicas de las correspondientes tetrahidro-1-benzoazepinas, elementos que bien podrían servir de fundamento para la elaboración de un estudio más sofisticado de la relación estructura-actividad.

*Trabajo de investigación para optar al título de Magíster en Química.

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

CONSTRUCTION OF A NEW LIBRARY OF TETRAHYDRO-1-BENZAZEPINES SUBSTITUTED AT C-2 WITH ALKENYL/ETHINYL APPENDICES AND PRELIMINARY STUDY OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY*

Author: Lina María Acosta Quintero**

KEY WORDS: Tetrahydro-1-benzazepine, aza-Claisen rearrangement, *ortho*-allylanilines, 1,3-dipolar intramolecular cycloaddition, nitron, reductive cleavage, 1,4-epoxy-cycloadducts, antiparasitic activity, anxiolytic activity, anticancer activity.

Earlier works realized in LSO described the stereoselective synthesis of many 1,4-epoxy-tetrahydro-1-benzazepine and 4-hydroxytetrahydro-1-benzazepine derivatives with diverse functionalization at C-2 of the azepine ring. With these results it was possible to built a library of compounds with a broad structural diversity, which resulted from the union of different attachments to a common molecular skeleton, which in this case is the tetrahydro-1-benzoazepine ring.

Studies of biological activity of derivatives of the 2-exo-aryl-1,4-epoxy-2,3,4,5-tetrahidronaphto[1,2-b]azepine, 2-exo-aryl-1,4-epoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepine, 2-exo-(2-thienyl, 2-furyl)-1,4-epoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepines series and their reduced amino-alcohols namely tetrahydro-1-benzazepinols, allowed the identification of several promising molecules with anxiolytic and anti-parasitic activities against both *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites.

Motivated by these interesting results and also by the desire to continue studying the structural features and biological potential of such new compounds, the present investigation yielded results which proved once more the versatility of the synthetic pathway that was designed in the LSO, with a successful synthesis of new series of tetrahydro-1-benzazepines substituted now at C-2 with several appendices of the type alkenyl and ethynyl, increasing in this way the number of existing molecules containing the tetrahydro-1-benzazepine ring in order to have a clearer picture of potential useful applications of the designed compounds. Additionally, preliminary results of the study of antiparasitic and anxiolytic activities of some of the synthesized compounds proved new elements that will help better understand the influence of the nature of the substituents at C-2 on the biological properties of the tetrahydro-1-benzazepines, elements that could also serve as a basis for developing a more sophisticated quantum structure-activity relationship.

*Paperwork required to obtain the degree of Magister in Chemistry.

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

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las “denominadas” enfermedades tropicales afectan a más de mil millones de personas en todo el mundo, y causan cerca de 550000 muertes cada año. A pesar de que estas enfermedades constituyen un enorme problema de salud pública, el desarrollo de investigaciones encaminadas a la búsqueda de agentes quimioterapéuticos para su tratamiento ha sido relegado a un segundo plano, por ser enfermedades endémicas de países subdesarrollados, lo cual las hace prácticamente invisibles para las sociedades con elevados niveles de vida. Dentro de las enfermedades tropicales existe un grupo cuyos agentes etiológicos pertenecen a la familia tripanosomatida, que son responsables de infecciones que proliferan principalmente en áreas rurales de pobreza extrema. En particular, los parásitos del género *Trypanosoma* son los responsables de la enfermedad de Chagas en Suramérica y de la enfermedad del sueño en el continente africano, mientras los del género *Leishmania* son responsables de severas infecciones cutáneas y viscerales en África, Asia y América Latina.¹

Todas estas enfermedades comparten una historia similar en cuanto a su tratamiento y control. El desarrollo de una vacuna ha sido imperativo por décadas, pero hasta la fecha parece poco probable, dado el extremo grado de variación antigénica que muestran estos parásitos. Por consiguiente, la quimioterapia continúa siendo la única opción para el tratamiento y control de la infección una vez adquirida, aunque, infortunadamente, ninguna de las diferentes estrategias quimioterapéuticas usadas hasta el momento ha demostrado ser lo suficientemente exitosa. El tratamiento de las infecciones tripanosomatidas se realiza con drogas descubiertas medio siglo atrás, las cuales tienen un sinnúmero de aspectos negativos tales como baja eficacia, alta toxicidad y una creciente resistencia.¹ Teniendo en cuenta estas limitaciones, es evidente que se requiere urgentemente desarrollar nuevos agentes quimioterapéuticos que puedan emplearse en el tratamiento efectivo de estas enfermedades.

Para llevar a cabo la tarea de crear nuevas moléculas orgánicas con potencial fármaco-biológico, se recurre a la síntesis orgánica. Con ayuda de esta herramienta creativa, el químico sintético orienta su accionar hacia el desarrollo de moléculas preferentemente pequeñas, pero que puedan ejercer efectos importantes sobre las funciones de las macromoléculas que constituyen parte esencial de los seres vivos, convirtiéndose de esta manera en potenciales agentes farmacológicos para proteger y restaurar la salud, y en blancos valiosos de investigación para entender procesos vitales.

Los químicos sintéticos contribuyen en el desarrollo de este tipo de compuestos usando tres aproximaciones generales. La primera estrategia empleada es la síntesis orientada hacia un blanco (TOS), la cual permite acceder a pequeñas moléculas provenientes de la naturaleza, con útiles propiedades biológicas. Los compuestos naturales pueden ser aislados de múltiples fuentes y una vez sus estructuras han sido determinadas, se convierten en blancos para la síntesis orgánica. La segunda estrategia emplea la química combinatoria que ayuda a explorar un amplio número de compuestos estructuralmente relacionados, para los cuales se presume que tienen propiedades útiles. El punto de inicio en este tipo de estrategia puede ser un producto natural, una droga conocida o una estructura diseñada racionalmente. Este tipo de estrategia, mediante la cual muchas veces se sintetizan análogos de productos naturales o de drogas conocidas, ha conducido a avances importantes en la química y las ciencias de la salud. La tercera estrategia sintética se conoce como síntesis orientada a la diversidad (DOS), la cual al contrario de las dos estrategias anteriores, se enfoca en la creación de librerías de compuestos estructuralmente diversos usando materiales de partida simples. La máxima diversidad estructural planteada en la DOS se logra considerando tres elementos distintos de diversidad: apéndices, estereoquímica y esqueleto, siendo la modificación de los apéndices la estrategia más sencilla para lograr la diversidad molecular.^{2,3}

Dentro de los compuestos orgánicos que han revelado promisorias propiedades farmacológicas, se encuentran las tetrahydro-1-benzodiazepinas, las cuales han sido y son extensamente estudiadas desde los puntos de vista sintético y biológico. Del rico arsenal de derivados de la tetrahydro-1-benzodiazepina, sobresalen moléculas que actúan como anticancerígenos,⁴⁻¹⁰ moduladores de los receptores de la enzima arginina-vasopresina,¹¹⁻²⁵ antihipertensivos,²⁶⁻²⁸ antipsicóticos,^{29,30} antidepresivos,³¹⁻³² y como agentes antiparasitarios contra parásitos de los géneros *Leishmania*^{7,33} y *Trypanosoma*.³⁴

El Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la UIS, desde su creación, ha enfocado su quehacer en el estudio de la química de sistemas heterocíclicos nitrogenados benzofusionados, con miras a la generación de compuestos biológicamente activos. En particular, en previos trabajos realizados en el LSO, se describió la síntesis estereoselectiva de múltiples derivados de la 1,4-epoxitetrahydro-1-benzodiazepina y de la 4-hidroxitetrahydro-1-benzodiazepina³⁵⁻⁴⁵ con funcionalización variada en la posición C-2 del anillo diazepínico, con los que se logró crear una librería de compuestos con una amplia diversidad estructural, que resultó de la unión de diferentes apéndices a un esqueleto molecular común, que en este caso es el anillo de la tetrahydro-1-benzodiazepina.

Estudios de actividad biológica de derivados de las series 2-*exo*-aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas, 2-*exo*-aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas, 2-*exo*-(2-tienil; 2-furil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas, y sus correspondientes productos de reducción (tetrahidro-1-benzoazepinoles), permitieron identificar varias moléculas con promisorias actividades ansiolítica^{46,47} y antiparasitaria contra *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*.^{48,49}

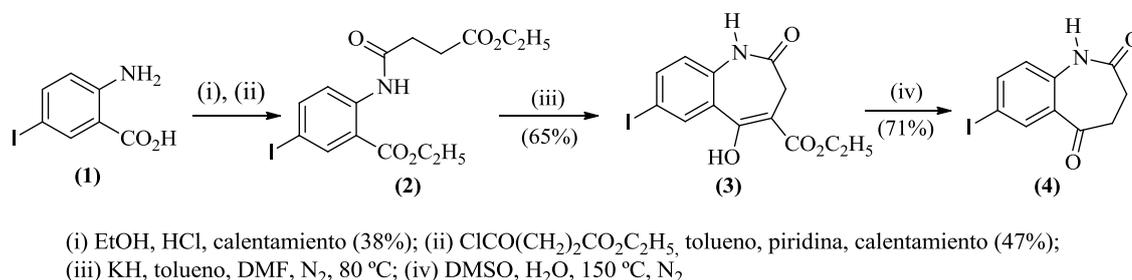
Motivados por estos interesantes antecedentes y también por el deseo de profundizar aún más en el estudio de las características estructurales y potencial biológico de este tipo de compuestos nuevos, se planteó la presente investigación que arrojó resultados con los que se comprobó una vez más la versatilidad de la ruta de síntesis que fue diseñada en el LSO, mediante la síntesis exitosa de nuevas series de tetrahidro-1-benzoazepinas sustituidas, esta vez, en C-2 con varios apéndices de tipo alqueno y etinilo, con lo cual se incrementó el número de derivados existentes de este heterosistema, para así tener una visión más clara de las posibles aplicaciones útiles de los compuestos diseñados. Adicionalmente, los resultados preliminares del estudio de la actividad antiparasitaria y ansiolítica de algunos de los compuestos sintetizados, son nuevos elementos que ayudarán a entender mejor la influencia que ejerce la naturaleza de los sustituyentes en C-2 del anillo azepínico sobre las propiedades biológicas de las correspondientes tetrahidro-1-benzoazepinas, elementos que bien podrían servir de fundamento para la elaboración de un estudio más sofisticado de la relación estructura-actividad.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. ESTADO DEL ARTE. MÉTODOS DE SÍNTESIS DEL SISTEMA HETEROCÍCLICO DE LA TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA

Las tetrahidro-1-benzoazepinas se pueden sintetizar por diversas rutas sintéticas clásicas y modernas, las cuales involucran la generación de un nuevo acople C-C y/o C-N en la etapa clave de la síntesis. Entre las metodologías empleadas para construir este heterosistema a través de la generación de un acople C-C, se encuentran la condensación de Dieckmann,^{8,50-53} la condensación aldólica intramolecular,⁵⁴ la reacción de Heck en su versión intramolecular,⁵⁵⁻⁵⁸ y la fusión anular por metátesis,⁵⁹ entre otras. Asimismo, los reordenamientos moleculares de Beckmann y Schmidt,^{13,60-63} que corresponden a una expansión anular de oximas o azidas de la 1-tetralona con inserción en el nuevo sistema anular de un átomo de nitrógeno exocíclico, también han sido utilizados. A continuación se presentan algunos ejemplos representativos de las metodologías anteriormente mencionadas.

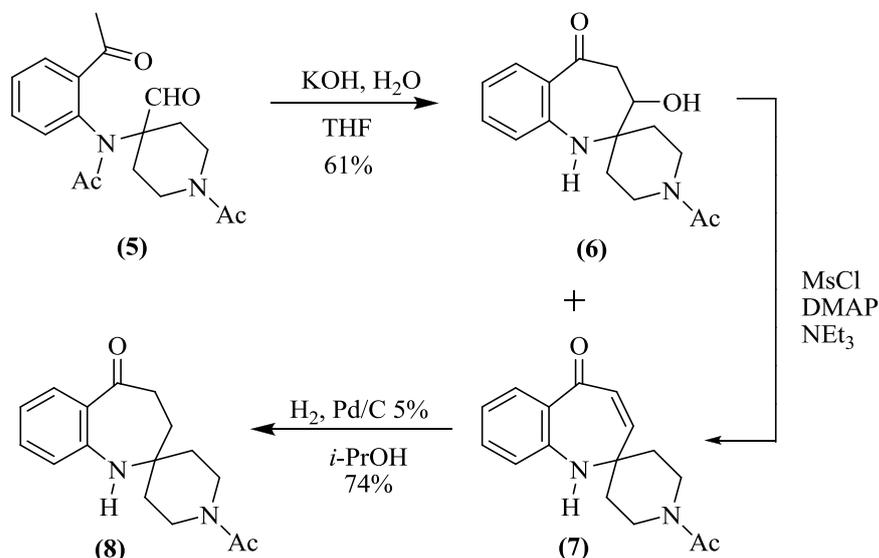
Para llevar a cabo la condensación de Dieckmann,^{8,50-53} se usan derivados apropiados del ácido antranílico, como por ejemplo la anilida-diéster (**2**), la cual por calentamiento en presencia de hidruro de potasio en tolueno o DMF genera el correspondiente enolato, que es la especie intermediaria que promueve la ciclocondensación que resulta en la formación de la 1-benzoazepin-2-ona (**3**); su posterior descarboxilación la convierte en la 1-benzoazepin-2,5-diona (**4**) (Esquema 1), que es utilizada como precursor en la síntesis de las llamadas paulonas.⁸ Esta clase de ciclocondensación se ha llevado a cabo empleando diversos sustratos y diferentes catalizadores básicos y disolventes como *t*-butóxido de potasio en tolueno,^{50,52,53} e hidruro de sodio o potasio en tolueno /DMF.^{8,51}



Esquema 1. Síntesis de 1-benzoazepin-2,5-dionas empleando la condensación de Dieckmann

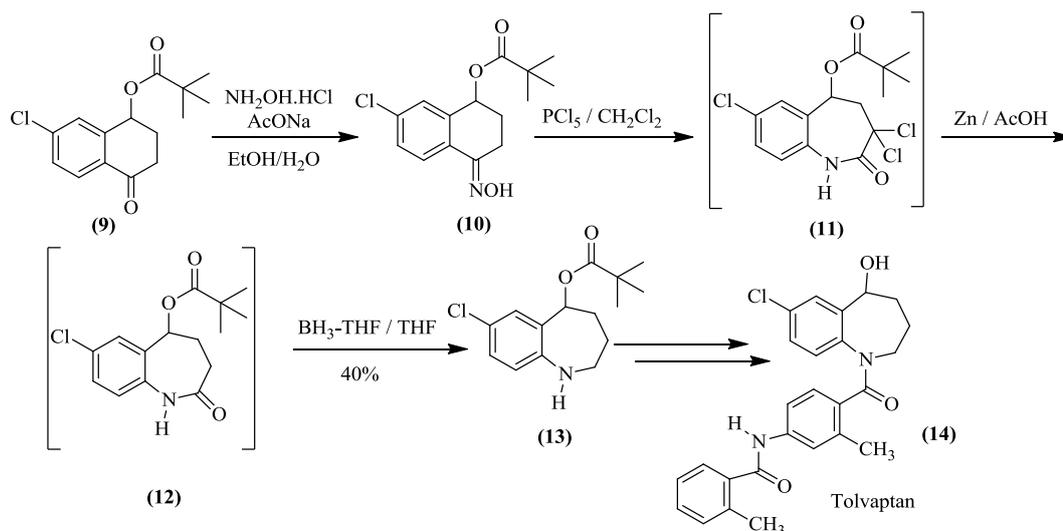
El anillo de la tetrahidro-1-benzoazepina también puede ser construido utilizando la condensación aldólica mixta en su versión intramolecular. Con ayuda de esta metodología y

partiendo de la *orto*-amidoacetofenona (**5**), se sintetizó la espiro-tetrahidro-1-benzoazepin-5-ona (**8**), a través de la 3-hidroxi-benzoazepinona (**6**) y la benzoazepinona α,β -insaturada (**7**), producto de la deshidratación de la primera (Esquema 2).⁵⁴



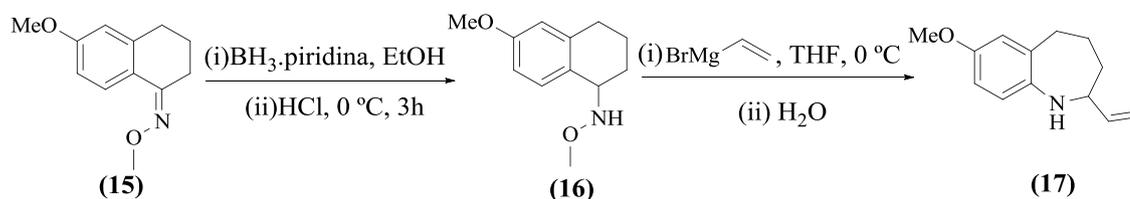
Esquema 2. Síntesis de la espiro-tetrahidro-1-benzoazepinona (8**) en condiciones de la condensación aldólica intramolecular cruzada y posterior reducción con Pd/C**

Un método práctico para la preparación de tetrahidro-1-benzoazepinas es el reordenamiento de Beckmann,^{13,60-63} proceso que involucra la conversión de oximas de tetralonas a benzolactamas en presencia de ácidos de Brønsted o Lewis; la posterior reducción del grupo lactámico produce el respectivo derivado de la tetrahidro-1-benzoazepina. Aunque esta transformación es muy efectiva, adolece de una severa limitación en cuanto a la preparación y funcionalización de las tetralonas de partida. Empleando esta aproximación sintética, Zard y colaboradores realizaron la síntesis del fármaco Tolvaptan (**14**),¹³ preparando inicialmente la tetrahidro-1-benzoazepina (**13**), precursora del mencionado fármaco, mediante el reordenamiento de Beckmann de la cetoxima (**10**) y la posterior reducción de la benzolactama (**12**) (Esquema 3).¹³



Esquema 3. Síntesis del Tolvaptan vía la reacción de Beckmann

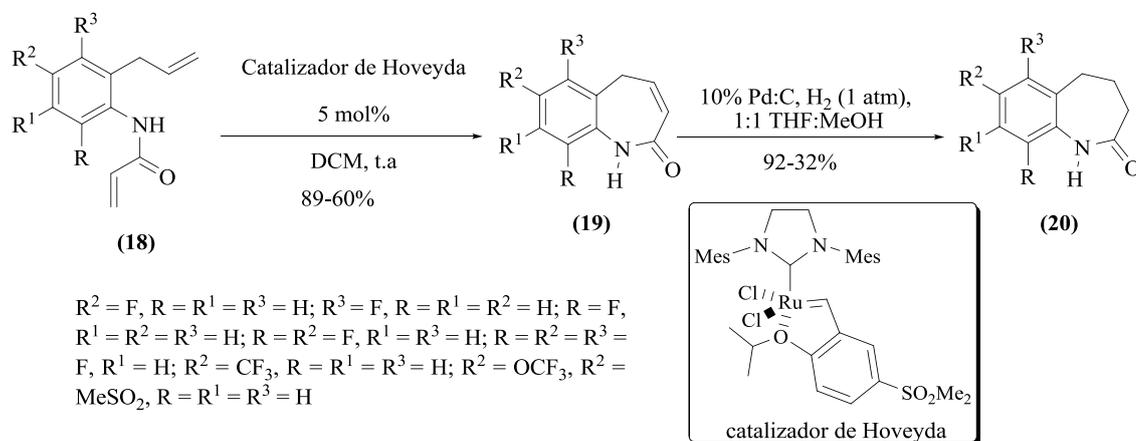
La transposición de Beckmann también fue la metodología seleccionada por Casara y colaboradores para preparar la tetrahidro-1-benzazepina 2-vinil sustituida (17), empleada como precursora en la síntesis de sistemas tricíclicos proapoptóticos.⁶³ En este caso, se partió de la O-metilhidroxilamina (16), la cual en presencia de bromuro de vinil magnesio experimenta la expansión del anillo de seis miembros a uno de siete con la consecuente inserción de un átomo de nitrógeno al nuevo sistema anular (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de la 2-benzazepina 2-vinil sustituida (17) empleando la transposición de Beckmann

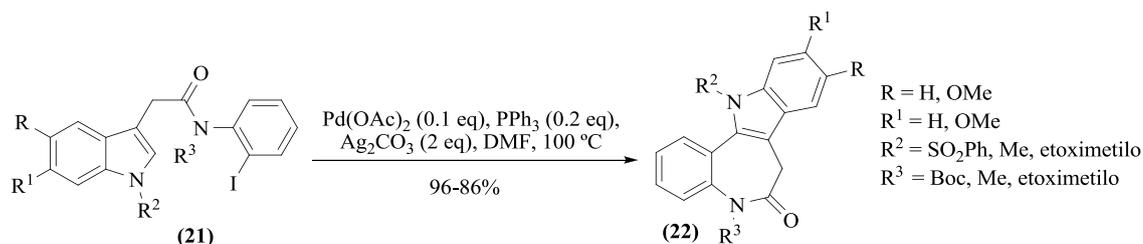
Los complejos de metales de transición también han jugado un papel muy importante en la síntesis de heterociclos nitrogenados benzofusionados. Son de especial importancia los complejos de paladio empleados en la reacción de Heck, y una familia de catalizadores de rutenio y molibdeno, conocidos comercialmente como catalizadores de Grubbs y de Schrock, respectivamente, que son muy efectivos para generar acoples C-C en la reacción de fusión anular por metátesis (RCM). En las dos últimas décadas, la RCM se convirtió en una formidable metodología para realizar la construcción de una gran variedad de heterociclos nitrogenados a partir de alquenil enamidas. Esta metodología fue la seleccionada por Hoyt y colaboradores para

sintetizar las 1-benzoazepin-2-onas (**19**), empleando como sustratos de partida las *o*-alilanilinas *N*-acriloil sustituidas (**18**) y el catalizador de Hoveyda. Posteriormente, los autores llevaron a cabo la hidrogenación selectiva del doble enlace C=C los compuestos (**19**) para obtener las tetrahydro-1-benzoazepin-2-onas (**20**) (Esquema 5).⁵⁹



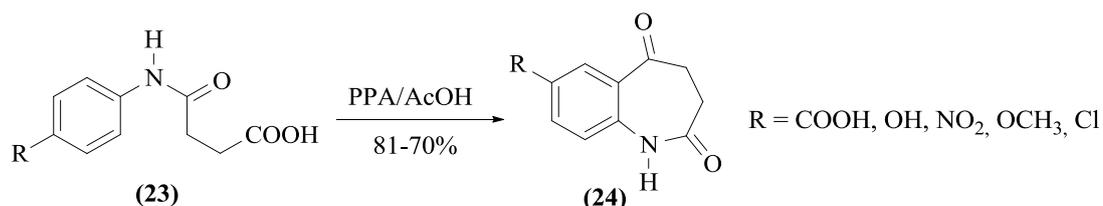
Esquema 5. Síntesis de 1-benzoazepin-2-onas vía la metodología RCM

Con ayuda de la reacción de Heck en su versión intramolecular, Joseph y colaboradores en el año 2005 sintetizaron las paulonas (**22**),⁵⁵ reconocidos agentes antiproliferativos, usando como sustratos de partida las anilidas del ácido 2-(indol-3'-il)acético (**21**) y el sistema catalítico acetato de paladio/ trifenilfosfina en DMF como promotor del nuevo acople C-C (Esquema 6). Avila-Zárraga y colaboradores también prepararon paulonas a través de un acoplamiento intramolecular de tipo Heck, empleando, en este caso, los mismos sustratos de partida y acetato de paladio, pero carbonato de cesio en DMF.⁵⁶



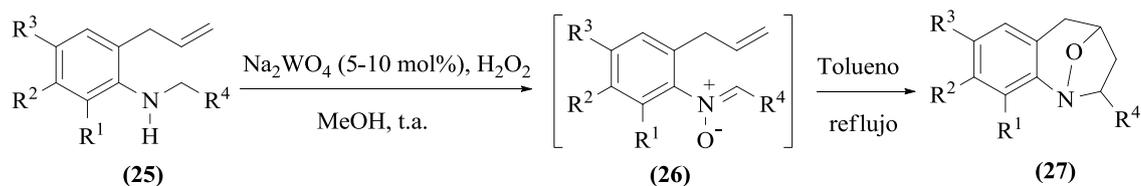
Esquema 6. Síntesis de paulonas mediante la reacción intramolecular de Heck

Metodologías mucho más clásicas como la acilación y la alquilación intramoleculares de Friedel-Crafts también se han empleado en la formación de un nuevo enlace C-C para generar un anillo nitrogenado benzofusionado de siete miembros.⁶⁴⁻⁶⁸ Por ejemplo, como resultado de una típica acilación intramolecular de Friedel-Crafts, las 3,4-dihidro-1*H*-1-benzoazepin-2,5-dionas (**24**) fueron preparadas calentando las monoamidas *N*-arilsustituidas del ácido succínico (**23**) con ácido polifosfórico (PPA) en ácido acético (Esquema 7).⁶⁴



Esquema 7. Síntesis de 3,4-dihidro-1H-1-benzoazepin-2,5-dionas mediante acilación intramolecular de Friedel-Crafts

El Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS también ha incursionado de manera exitosa en la construcción de azaheterociclos benzo- y nafto-fusionados de siete miembros del tipo (27), empleando un enfoque diferente basado en la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas (26), derivadas de la oxidación selectiva de las 2-alilanilinas(α -naftilaminas)-*N*-sustituidas (25), como la etapa fundamental en la que tiene lugar la generación del nuevo enlace C-C (Esquema 8).³⁵⁻⁴⁵

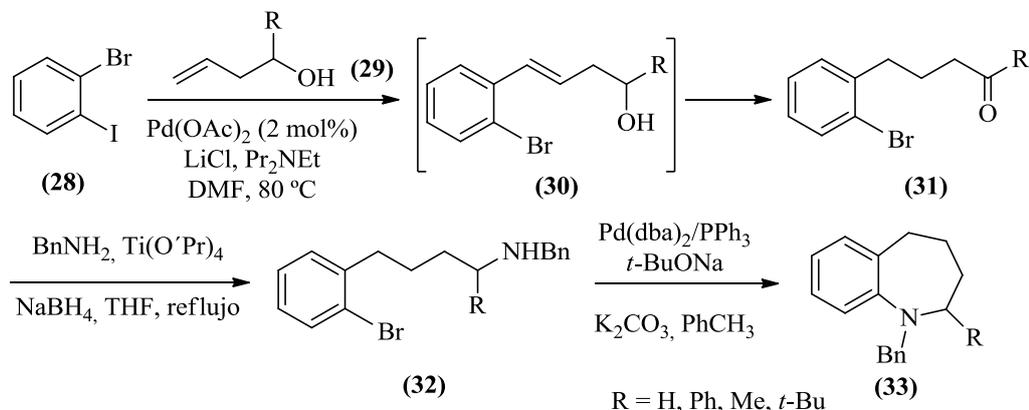


R¹ + R² = (CH)₄; R¹ = R² = R³ = H; R³ = halógeno, CH₃, OCH₃, OCF₃; R⁴ = Ar, 2-tienilo, 2-furilo, 1-naftilo

Esquema 8. Síntesis de 1,4-epoxitetrahydro-1-benzo(nafto)azepinas por cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de nitronas derivadas de *ortho*-alilanilinas *N*-sustituidas

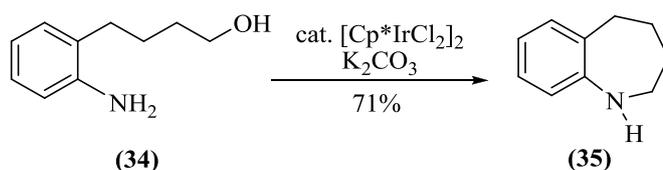
La otra estrategia utilizada para preparar tetrahydro-1-benzoazepinas es a través de metodologías que involucran la generación de un nuevo enlace C-N.⁶⁹⁻⁷⁸ Por ejemplo, Hii y colaboradores reportaron el uso de catalizadores de paladio para promover en dos procesos diferentes, la generación de un nuevo enlace C-C y un nuevo enlace C-N, con lo cual lograron la síntesis de las tetrahydro-1-benzoazepinas 2-aryl(alquil)-sustituidas (33).⁶⁹ La síntesis comienza con la conversión del 2-yodobromobenceno (28) en los compuestos carbonílicos γ -(2-bromofenil)-sustituidos (31) mediante una reacción de isomerización de tipo Heck-tandem, en la que tiene lugar la sustitución del átomo de yodo por el fragmento homoalílico del alcohol (29) y la concomitante isomerización del enol resultante (no aislado) (30) a la forma ceto (31). En esencia, este es un proceso de autooxidación-reducción promovido por el paladio metálico durante su ciclo catalítico (Pd²⁺ → Pd⁰ → Pd²⁺). Posteriormente, los compuestos carbonílicos intermediarios (31) fueron sometidos a una aminación reductiva con bencilamina para generar los precursores estratégicos (32), los cuales en una subsiguiente reacción de arilaminación

promovida nuevamente por complejos de paladio, fueron transformados en las 1-benzoazepinas (33), vía la generación del nuevo enlace carbono-nitrógeno (Esquema 9).



Esquema 9. Síntesis de tetrahidro-1-benzoazepinas 2-alkil(aril) sustituidas mediante arilaminación mediada por complejos de paladio

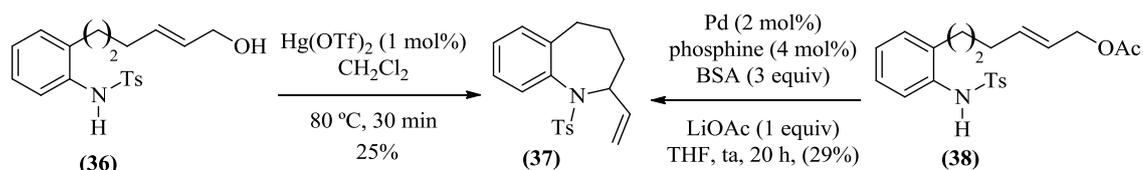
La generación de un nuevo acople C-N que resulte en la formación de 1-benzoazepinas puede ser promovida por catalizadores de metales diferentes del paladio, a través de un proceso conocido como N-heterociclación oxidativa. Esta reacción que es similar a una aminación reductiva de compuestos carbonílicos, se lleva a cabo de manera intramolecular entre un grupo amino y un carbono sustituido por un grupo hidroxilo que *in situ* se oxida a una función aldehído por acción de ciertos catalizadores de iridio, níquel, rodio y mercurio.⁷³⁻⁷⁶ Un ejemplo de estas síntesis es el reportado por Fujita y colaboradores en el año 2002, quienes realizaron la N-heterociclación oxidativa del aminoalcohol (34) con el sistema catalítico pentametilciclopentadienil (Cp*) iridio $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$, para obtener la tetrahidro-1-benzoazepina (35)⁷⁴ (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis de la tetrahidro-1-benzoazepina por N-heterociclación del alcohol γ -(2-aminofenil)butírico con un catalizador de iridio

Por último, la ciclación intramolecular de *orto*-alquenilanilinas catalizada por complejos de metales de transición y/o el ácido de Lewis triflato de mercurio, se empleó en la preparación de la tetrahidro-1-benzoazepina 2-vinil sustituida (37), que es un compuesto estructuralmente relacionado con los sintetizados en la presente investigación.⁷⁶⁻⁷⁷ En la síntesis de (37), Namba utilizó el ácido de Lewis Hg(OTf)_2 como promotor de la ciclación del alcohol 5-(2-*N*-

tosilanilino)hexen-2-ílico (**36**) y, al mismo tiempo, como promotor de la deshidratación de la tetrahidro-1-benzazepina 2-(2'-hidroxietil)sustituida intermediaria que inicialmente se forma;⁷⁶ esta ciclación del tipo 7-*exo-trig* es similar a la reacción de amino-mercuración-desmercuración (reducción del mercurio (2⁺) a mercurio (0)) entre aminas y olefinas. El compuesto (**37**) también fue sintetizado por Hara, pero promoviendo la ciclación de la *N*-tosil-*orto*-hexenilacetato-anilina (**38**) con un complejo de paladio (0) (Esquema 11).⁷⁷



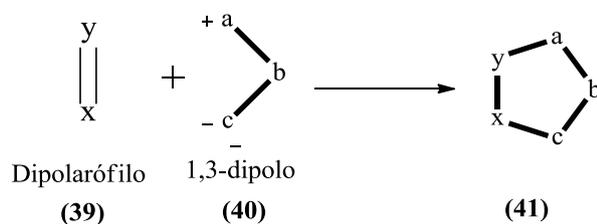
Esquema 11. Síntesis de Namba y Hara de la tetrahidro-1-benzoazepina 2-vinil sustituida

1.2. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR

La cicloadición concertada de un 1,3-dipolo a un dipolarófilo para la construcción de un anillo de cinco miembros, es una reacción clásica de la química orgánica que ha sido extensamente empleada en la preparación de moléculas biológicamente activas, análogas de sustancias extraídas de fuentes naturales. La historia de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar inicia en el año de 1888 cuando Büchner estudió la reacción del éster diazoacético con ésteres α,β -insaturados. Posteriormente, en el año de 1898, las nitronas y los óxidos de nitrilo fueron descubiertos por Beckmann, y Werner y Buss, respectivamente, y a partir de entonces una extensa variedad de 1,3-dipolos ha sido descubierta. No obstante, sólo unos pocos 1,3-dipolos encontraron aplicación en la síntesis orgánica durante los 70 años posteriores al descubrimiento del éster diazoacético, postergándose su aplicación general hasta la década de 1960 cuando Huisgen desarrolló estudios sistemáticos en el área de las cicloadiciones 1,3-dipolares.⁷⁹

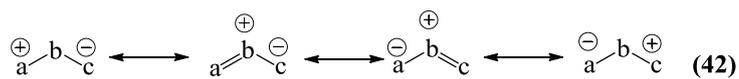
Es un hecho reconocido que las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar hacen parte del conjunto de reacciones pericíclicas, que son procesos concertados que ocurren en una sola etapa en la que simultáneamente se están generando dos nuevos enlaces σ en un estado de transición cíclico. Estas reacciones se explican bien con ayuda de los principios de la simetría orbital introducidos por Woodward y Hoffmann, y la teoría de los orbitales de frontera, desarrollada por Fukui; esta última teoría también ayuda a explicar el alto grado de regio- y estereoselectividad que caracteriza a este tipo de reacciones. En las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar interviene un dipolo, que es un compuesto con cuatro electrones π en un sistema conjugado, y un dipolarófilo,

que es un compuesto con dos electrones π tales como un alqueno, un alquino, o moléculas que poseen grupos funcionales heteroatómicos relacionados (como carbonilos y nitrilos), los cuales pueden interactuar (mutua aproximación coplanar) de forma inter- o intramolecular, para generar un anillo de cinco miembros (Esquema 12).⁸⁰

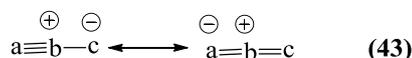


Esquema 12. Reacción general de cicloadición 1,3-dipolar

Un 1,3-dipolo se define como una estructura de tres átomos $a-b-c$ que contiene una carga negativa y una positiva en sus extremos. Los 1,3-dipolos pueden dividirse en dos diferentes tipos: los del tipo anión alilo (**42**), y los del tipo anión propargilo/alenilo (**43**) (Figura 1). Los del tipo anión alilo se caracterizan por poseer cuatro electrones en tres orbitales p paralelos. El átomo central b del dipolo puede ser nitrógeno, oxígeno o azufre. Los dipolos del tipo anión propargilo/alenilo se caracterizan por poseer un orbital π adicional que es ortogonal a los orbitales moleculares involucrados en la estructura dipolar y que, por consiguiente, no se encuentra directamente involucrado en las estructuras de resonancia ni en las reacciones experimentadas por el dipolo. En este tipo de dipolos, el átomo central está limitado al nitrógeno.⁸¹



Anión de tipo alílico

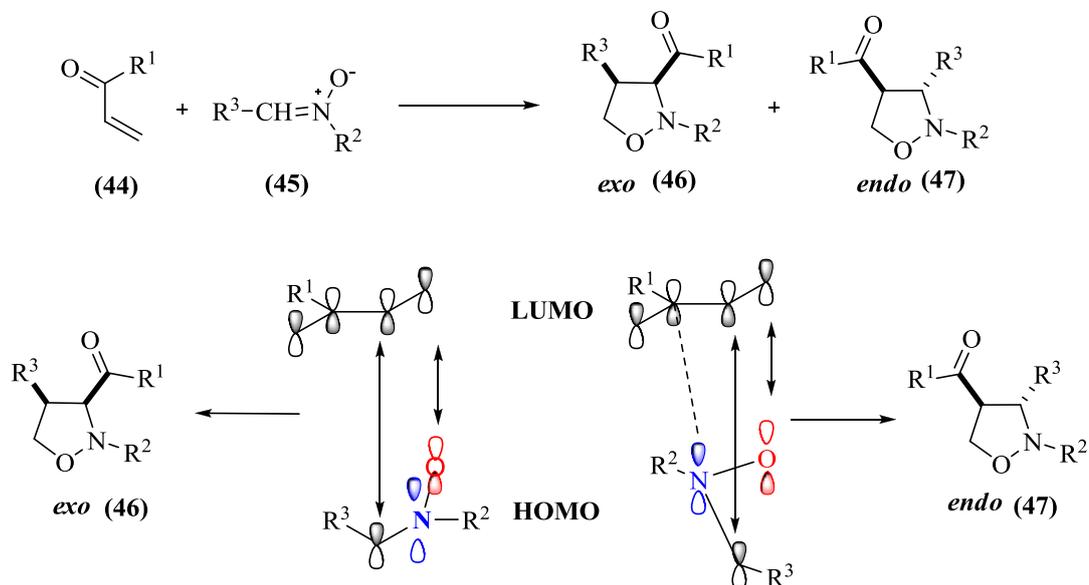


Anión de tipo propargílico/alenílico

Figura 1. Tipos de 1,3-dipolos y sus estructuras de resonancia

En estos dos grupos se encuentra un gran número de 1,3-dipolos, destacándose, entre éstos, las nitronas, que son dipolos del tipo anión alílico. Estos compuestos se preparan generalmente por condensación de aldehídos con hidroxilaminas N-monosustituidas,⁷⁹ y también a través de la oxidación de hidroxilaminas N,N-disustituidas,⁷⁹ o de aminas secundarias.^{82,83}

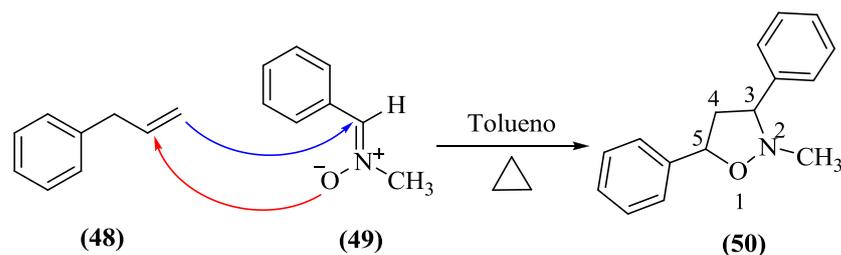
La reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre una nitrona y un alqueno conduce a la formación de una isoxazolidina, y puede ocurrir con la mutua aproximación de los dos sustratos en dos sentidos diferentes (estados de transición diferentes), dando como resultado mezclas enantioméricas de dos diastereómeros, *endo* y *exo* (Esquema 13).



Esquema 13. Isoxazolidinas isómeras productos de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre un alqueno y una nitrona

El estado de transición que conduce al cicloaducto *endo* es estabilizado por pequeñas interacciones de orbitales π secundarios, mientras el estado de transición que conduce al cicloaducto *exo* carece de esta estabilización (Esquema 13). No obstante lo anterior, los factores estéricos también juegan un papel determinante en la estereoquímica del cicloaducto formado, siendo ésta definida por el patrón de sustitución de las especies involucradas en la cicloadición.^{80,84}

Al igual que la estereoselectividad, la regioselectividad de estas reacciones está controlada por los efectos estéricos y electrónicos, siendo estos últimos los más importantes. La cicloadición de una nitrona a un alqueno monosustituido con un grupo voluminoso transcurre de manera tal que se forma un enlace entre el átomo de oxígeno de la nitrona y el átomo de carbono más sustituido del alqueno, generando el isómero 5-sustituido (Esquema 14).⁸⁵



Esquema 14. Regioselectividad observada en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina durante la síntesis de la 2-metil-3,5-difenilisoxazolidina (50)

El estado de transición y por ende el mecanismo del proceso de cicloadición, es controlado por los orbitales moleculares de frontera (FMO) de los sustratos, lo cual implica una interacción de tipo LUMO-dipolo y HOMO-dipolarófilo o LUMO-dipolarófilo y HOMO-dipolo, que depende en gran medida, de la naturaleza y la estereoquímica de los sustratos, y también de los factores estéricos y electrónicos. Sustman⁸⁶ clasificó la reacción de cicloadición 1,3-dipolar en tres tipos, basados en las energías relativas de los FMO entre el dipolo y el dipolarófilo (Figura 2). En la reacción tipo I, la interacción predominante de los FMO es la del HOMO del dipolo con el LUMO del dipolarófilo. En la reacción tipo II, la poca diferencia en las energías relativas de los FMO en el dipolo y en el dipolarófilo determina que la interacción de ambos HOMO-LUMO sea importante y, por tanto, igualmente probable. En la reacción tipo III, la interacción predominante de los FMO es la del LUMO del dipolo con el HOMO del dipolarófilo.⁸⁶⁻⁸⁹

Cuando el dipolarófilo posee grupos ricos en electrones, las nitronas se adicionan a éste en forma regioselectiva, generando preferentemente el isómero 5-sustituido; en este caso, la interacción es de tipo LUMO-dipolo y HOMO-dipolarófilo (demanda inversa de electrones), y el LUMO del dipolo tiene un coeficiente electrónico grande sobre el átomo de carbono y el HOMO del dipolarófilo (alqueno) tiene un coeficiente electrónico mayor en el carbono terminal. En contraste, cuando el alqueno posee grupos electroattractores fuertes, la interacción es de tipo HOMO-dipolo y LUMO-dipolarófilo (demanda normal de electrones).⁸⁴ El HOMO del dipolo posee en este caso un coeficiente electrónico mayor en el átomo de oxígeno, y el LUMO del dipolarófilo tiene un mayor coeficiente en el átomo de carbono terminal del alqueno.⁸⁵

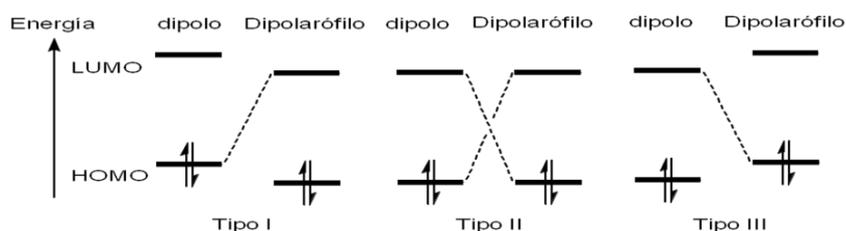
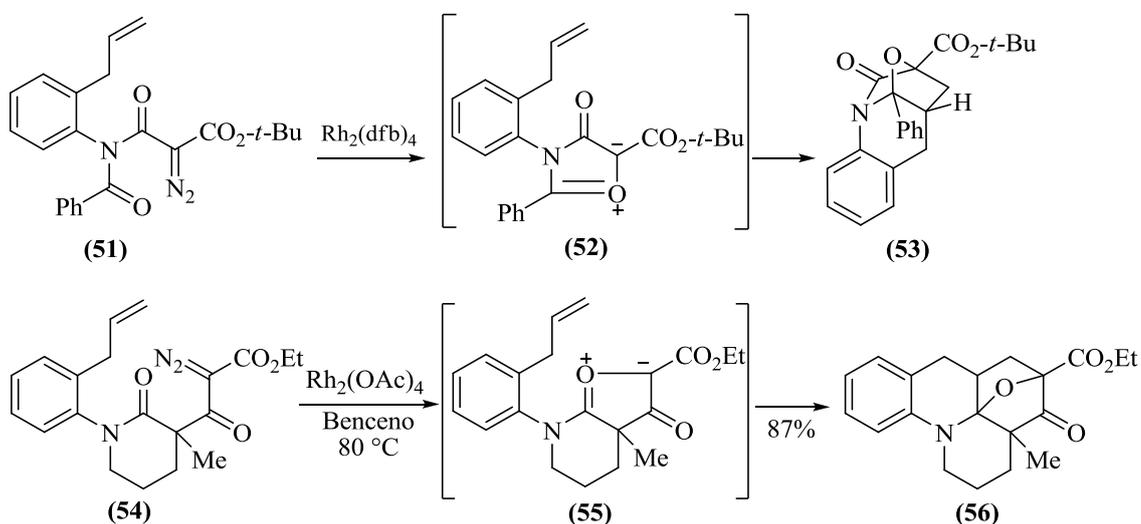


Figura 2. Tipos de interacción HOMO-LUMO, según Sustman

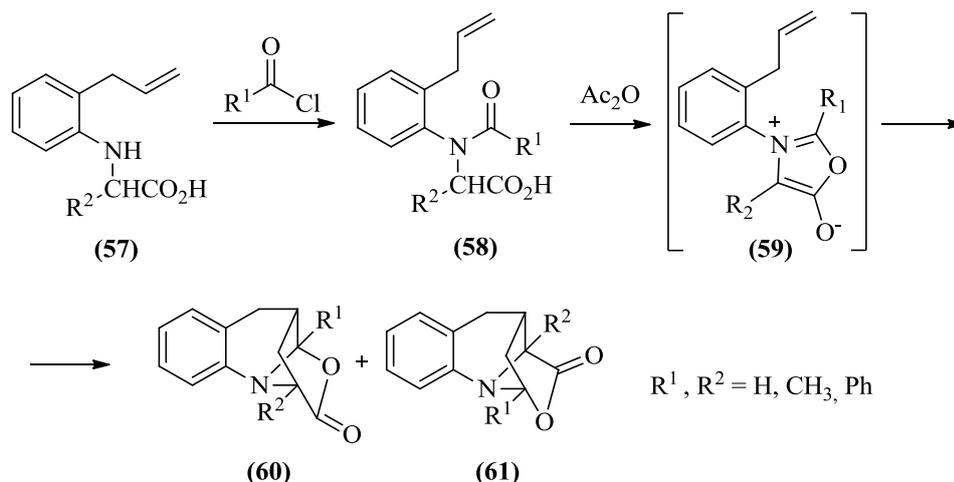
1.2.1. Uso de las *orto*-alilanilinas en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar para la construcción de heterociclos nitrogenados

Especies dipolares derivadas de *o*-alilanilinas han sido empleadas exitosamente en procesos de cicloadición 1,3-dipolar promovidos por ciertos complejos de rodio, para generar sistemas policíclicos nitrogenados como los que se ilustran en el esquema 15. Por ejemplo, cuando los azo-diamido ésteres (**51**)^{90,91} y (**54**)⁹² son expuestos a cantidades catalíticas de complejos de Rh (II), se forman carbenoides de rodio que son atacados por un oxígeno amídico y generan dipolos de tipo isomunchnona (**52**) o de tipo iluro de carbonilo (**55**); estas especies reactivas rápidamente experimentan una reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar con el doble enlace terminal del fragmento alilo que actúa como dipolarófilo, con formación de los correspondientes cicloadductos (**53**) y (**56**) (Esquema 15).



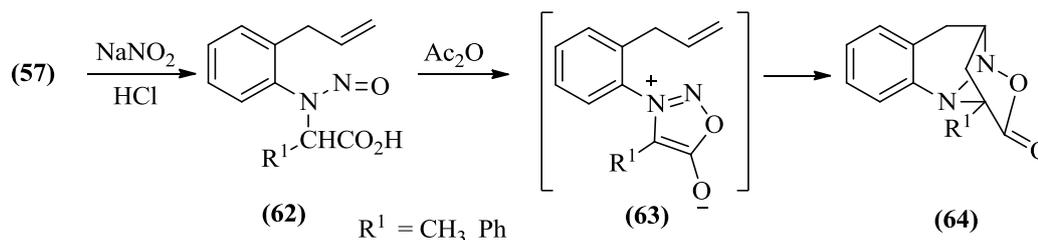
Esquema 15. Cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de azo-diamido ésteres a un fragmento alilo promovida por complejos de rodio

Las isomunchnonas, que son compuestos de tipo mesoiónico, pueden generarse, además, por ciclodeshidratación de *N*-(acil, benzoil, formil)- α -aminoácidos con anhídrido acético.^{93,94} Así por ejemplo, la ciclodeshidratación de las *N*-(*o*-alilfenil)alaninas *N*-acil sustituidas (**58**) produce las muchnonas intermedias (**59**), las cuales posteriormente sufren *in situ* una cicloadición intramolecular 1,3-dipolar que resulta en la formación de una mezcla de los cicloadductos (**60**) (oxazolo[3,4-*a*]quinolin-3(3*aH*)-ona) y (**61**) (oxazolo[3,2-*a*]quinolin-2(1*H*)-ona) (Esquema 16).



Esquema 16. Generación de muchnonas y sus productos de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar

Por otra parte, cuando los aminoácidos del tipo (57) son tratados con ácido nitroso se generan los correspondientes N-nitroso aminoácidos (62), los cuales al ser calentados en anhídrido acético se transforman en las oxadiazolo[3,2-*a*]cinolinas (64) (Esquema 17). Se ha propuesto que esta reacción procede a través del dipolo intermediario de tipo sidnona (63).⁹⁴⁻⁹⁶



Esquema 17. Generación de sidnonas y sus productos de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar

2. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE DERIVADOS REPRESENTATIVOS DE LA TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA

Tal como se registró en la introducción, las tetrahidro-1-benzoazepinas se caracterizan porque poseen un amplio espectro de actividad biológica, encontrándose derivados que actúan como anticancerígenos, analgésicos, diuréticos, antihipertensivos, anticonvulsivos y antibacteriales, entre otros.

Como agentes antitumorales pueden citarse, de manera especial, los derivados de la 1-benzoazepin-2,5-diona. El descubrimiento de la efectividad de estos compuestos para contrarrestar la proliferación de células anormales data de principios de los años 60, cuando se reportó que la 7,8-dimetil-1-benzoazepin-2,5-diona (65) inhibe el crecimiento de células del

sarcoma de Crocker en ratones.⁴ Esfuerzos posteriores, dirigidos hacia la búsqueda de análogos de esta molécula, condujeron al hallazgo de nuevos compuestos que conservaban esta propiedad como, por ejemplo, la benzoazepin-2,5-diona espiroanelada (**66**),⁴ las indolo[3,2-*d*]benzoazepinas (**67**) (paulonas),⁶⁻⁸ las 1-aryl-4,6-dihidropirazolo[3,4-*d*][1]benzazepin-5(1*H*)-ones (**68**),⁹ la pirrolo[2,3-*d*]benzoazepina (**69**),⁴ las moléculas del tipo benzo[*b*]ciclopenta[*e*]azepindiona (**70**),⁵ las 2,4-diarilpirido[3,2-*d*]benzoazepin-6-onas (**71**)⁴ y sus correspondientes tionas (**72**) (darponas),⁴ (Figura 3).

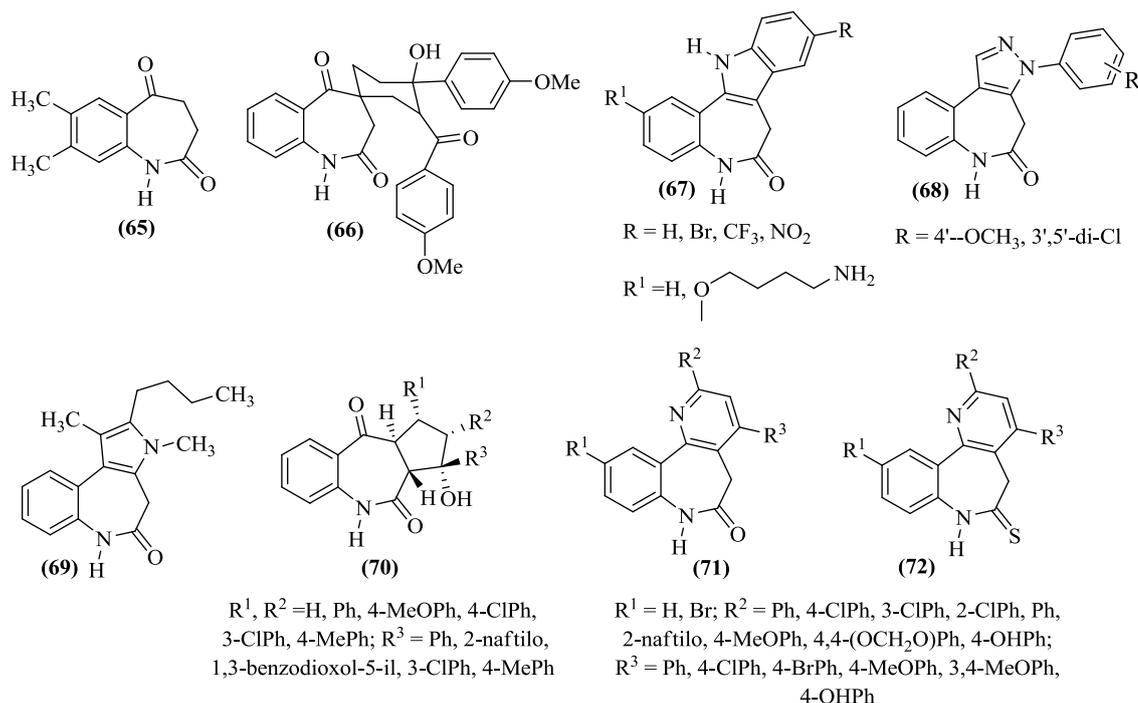


Figura 3. Derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina con propiedades anticancerígenas

Investigaciones encaminadas a determinar el modo de acción de las paulonas, revelaron que la actividad de éstas está estrechamente relacionada con la inhibición de las quinasas dependientes de ciclinas (CDKs), una familia de enzimas involucradas en la regulación del ciclo celular, y cuya sobreexpresión ha sido asociada con la aparición de diversos tipos de cáncer.¹⁰ En un estudio publicado en el año 2002, Meijer y colaboradores demostraron que este tipo de compuestos también tiene la capacidad de inhibir completamente el crecimiento de promastigotes de *Leishmania mexicana in vitro*,⁷ siendo éste uno de los pocos trabajos en el que se reporta la actividad anti-*Leishmania* de derivados de la 1-benzoazepina. Posteriormente, en el 2008 Kunick y colaboradores encontraron que la serie de 2-(3-aryl-3-oxopropenil)-9-*tert*-butilpaulonas (**73**), son efectivos inhibidores del crecimiento de amastigotes axénicos e intracelulares de *Leishmania donovani*, constituyéndose, por tanto, en un nuevo tipo de agentes antileishmaniales promisorios (Figura 4).³³

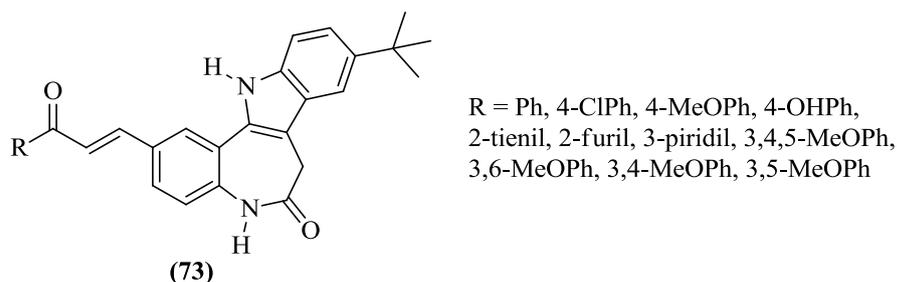


Figura 4. Paulonas inhibidoras del crecimiento de amastigotes de *Leishmania donovani*

Otra enfermedad de origen parasitario de gran repercusión en los países subdesarrollados es la enfermedad de Chagas, que es causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 15 millones de personas se encuentran infectadas por este parásito y cerca de 28 millones están en riesgo. Los tratamientos actuales de la enfermedad se basan en el uso de nifurtimox y/o benznidazol; sin embargo, estos fármacos presentan severos efectos secundarios y muestran poca efectividad clínica. Por estas razones y teniendo en cuenta la urgente necesidad de crear nuevos y mejores fármacos para el tratamiento efectivo de esta enfermedad, Gilbert y colaboradores,³⁴ al evaluar el clorhidrato de la tetrahydro-1-benzoazepin-2-ona N-(2-dimetilaminoetil) sustituida (**74**) (Figura 5), encontraron que este compuesto actúa como un potente inhibidor de la enzima dihidrofolato-reductasa del *Trypanosoma cruzi*.

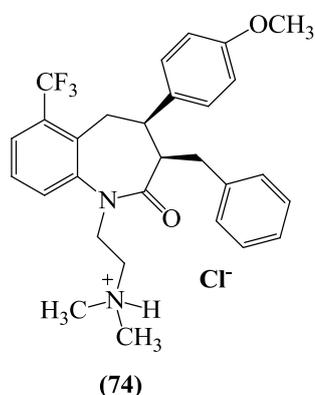


Figura 5. Tetrahydro-1-benzoazepin-2-ona que inhibe la enzima dihidrofolato-reductasa del *Trypanosoma cruzi*

En la búsqueda de nuevos agentes antiparasitarios, Palma y colaboradores realizaron la síntesis de las tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas (**75**), (**76**) y tetrahydrobenzoazepinas (**77**) y (**78**) (Figura 6), la mayoría de las cuales en ensayos *in vitro*, mostraron una significativa actividad antiparasitaria contra *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*, y además presentaron una baja o nula citotoxicidad cuando se evaluaron frente a las células de mamífero VERO y THP-1.^{48,49} Llama

también la atención que derivados de las series (75) y (76), en ensayos *in vivo* sobre ratones de experimentación, revelaron interesantes propiedades sobre el sistema nervioso central (ansiolítica, sedante y antipirética).^{46,47}

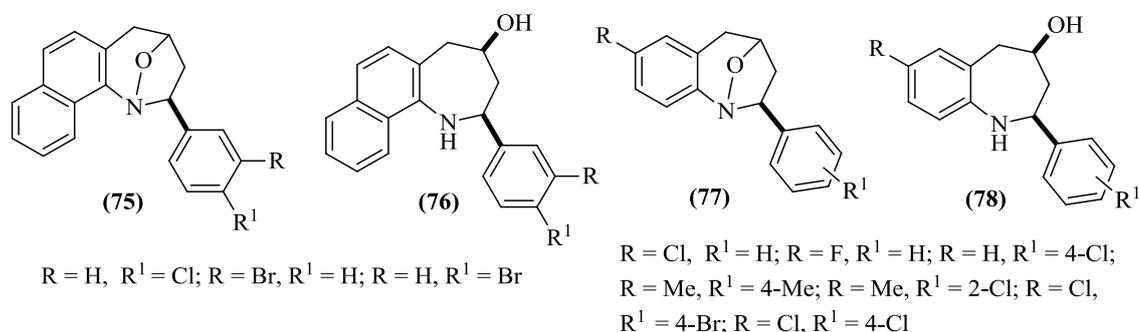


Figura 6. Tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas y tetrahidro-1-benzoazepinas con actividad antiparasitaria y sobre el sistema nervioso central

Por otra parte, se ha descrito un amplio número de derivados N-aroilo sustituidos de la tetrahidro-1-benzoazepina que resultaron ser efectivos antagonistas o agonistas de los receptores V_{1a} y V₂ de la hormona arginina-vasopresina (AVP).¹¹⁻²⁵ La arginina-vasopresina es una hormona antidiurética, liberada de la pituitaria posterior como respuesta al incremento de la osmolaridad plasmática o por la disminución del volumen sanguíneo y la presión sanguínea. El receptor V_{1a} es de tipo vascular, mientras el V₂ es de tipo renal epitelial. Uno de los roles clave de la arginina-vasopresina tiene que ver con el control del balance de NaCl.¹¹ Extensas investigaciones en este campo condujeron al diseño y desarrollo de fármacos 1-benzoazepínicos como el Tolvaptan (14)¹³ y el OPC-31260 (79),¹⁴ que actúan como antagonistas del receptor V₂ (Figura 7). También se estableció que el compuesto conocido como OPC-51803 (80)¹⁶ y la serie de tetrahidro-1-benzoazepinas N-aroilo sustituidas (81)¹⁵ son efectivos agonistas del receptor V₂. Más recientemente se reportó que el compuesto (82) presenta una mejor actividad que los anteriores, lo que lo convierte en un prometedor candidato para uso clínico.¹⁷

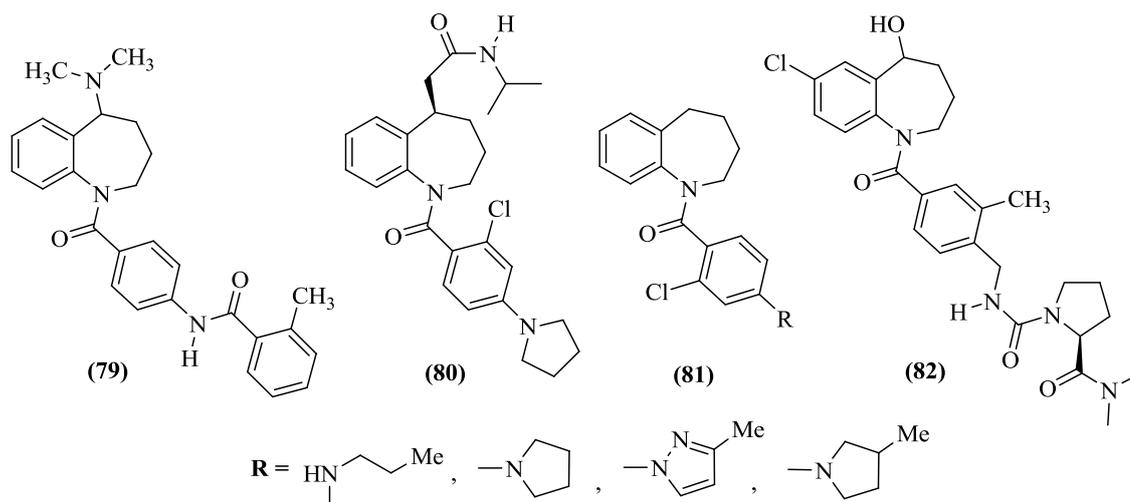


Figura 7. Tetrahidro-1-benzazepinas con actividad sobre el receptor V_2 de la AVP

Entre los compuestos que actúan como antagonistas del receptor V_{1a} se encuentra el denominado YM-35471 (**83**),¹⁸ que también es un potente antagonista del receptor V_2 . Usando como modelo este compuesto, y con el fin de potenciar su selectividad y afinidad hacia los receptores V_{1a} , se diseñaron y se sintetizaron los análogos (**84**),¹⁹ (**85**)²⁰ y (**86**)²¹⁻²³ (Figura 8), destacándose el último (identificado como YM-218) por su alta afinidad y selectividad, cuando es suministrado por vía oral.

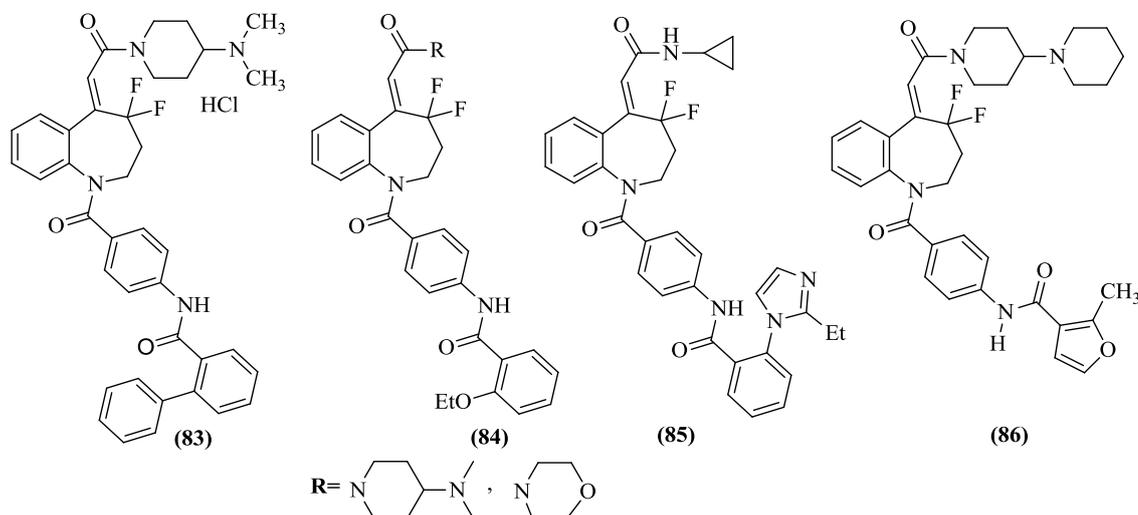


Figura 8. Antagonistas del receptor V_{1a} de la AVP derivados de la tetrahidro-1-benzazepina

Las espiro-benzazepinas (**87**) (Figura 9) también resultaron ser potentes antagonistas de los receptores de la AVP, pero se diferencian de los anteriormente mencionados porque son antagonistas duales de los receptores V_{1a} y V_2 , propiedad que les confiere un gran potencial para

ser usados como fármacos, especialmente en el tratamiento de fallas cardíacas congestivas y desórdenes renales.^{24,25}

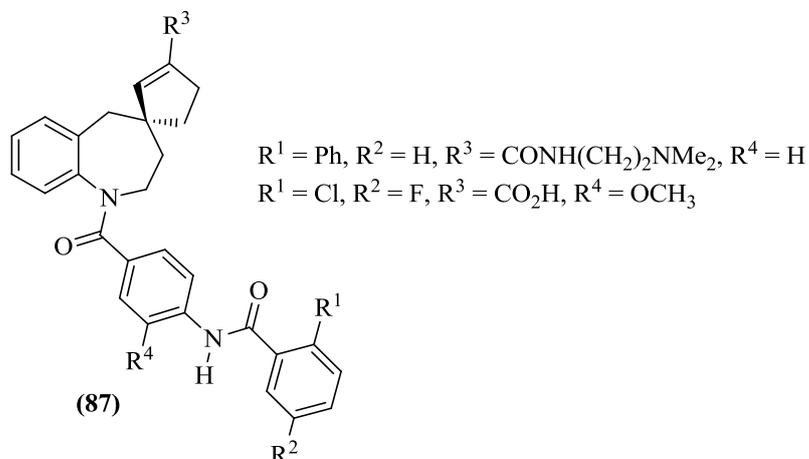


Figura 9. Espiro-benzoazepinas como antagonistas duales de los receptores de la AVP

Otros compuestos de uso clínico que contienen el anillo de la tetrahydro-1-benzoazepina son los antihipertensivos (88) y (89). El primero es conocido como benazepril y actúa inhibiendo la enzima convertidora de la angiotensina (ACE),²⁶ mientras que el segundo es un análogo desulfurado del conocido fármaco diltiazem (90) (Figura 10). El mecanismo de acción de estas dos moléculas se basa en el bloqueo de los canales de calcio.^{27,28}

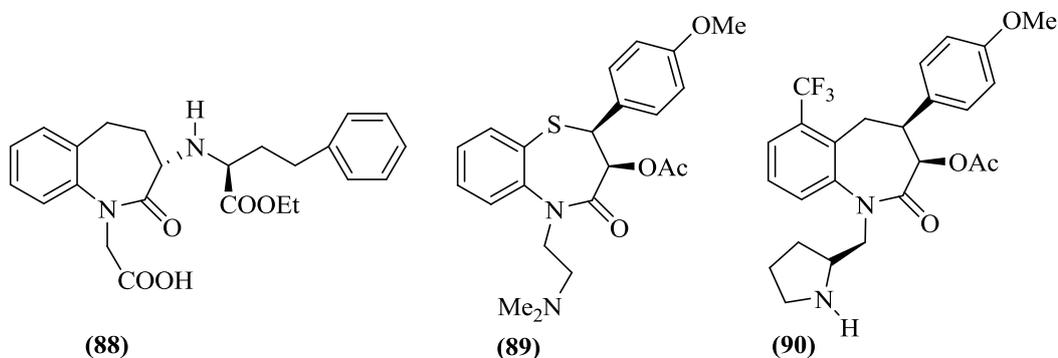


Figura 10. Fármacos antihipertensivos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepin-2-ona

Existe un considerable número de drogas que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC), cuyas moléculas también contienen en su estructura un núcleo azepínico. Algunas actúan modulando los receptores D₄ y D₃ de la dopamina, lo que ha convertido a dicho receptor en un blanco idóneo para el desarrollo de nuevos neurolépticos, que son fármacos para el tratamiento de desórdenes psiquiátricos tales como la psicosis y la esquizofrenia.²⁹ Un reconocido fármaco empleado en el tratamiento de la psicosis es la clozapina (91), una dibenzodiazepina cuyo modo de acción se basa en la modulación de los receptores D₄, una propiedad biológica que poseen

también las 2,3,6,7-tetrahydroazepino[3,2,1-*hi*]indol-4(1*H*)-onas (**92**).²⁹ Por su parte, la 2,5-benzoazepindiona (**93**) resultó ser un potente antagonista, capaz de inhibir selectivamente el receptor D₃ de la dopamina (Figura 11).³⁰

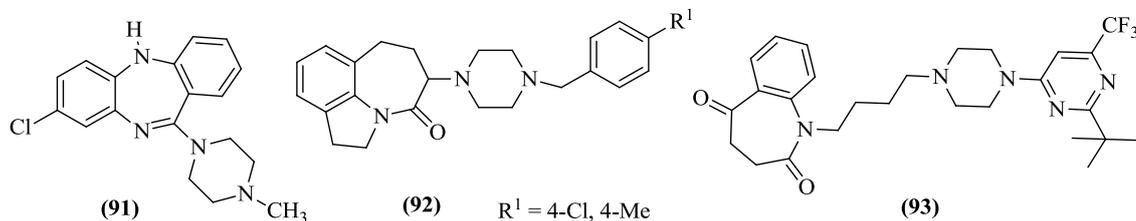


Figura 11. Clozapina y 1-benzoazepinas moduladoras de los receptores dopaminérgicos D₃ y D₄

De las 1-benzoazepinas con potente actividad antidepresiva, sobresalen las que se encuentran fusionadas en la cara *c* con un tiofeno y en la cara *a* con una piperazina N-metil sustituida tales como (**97**) y (**98**).³¹ Estos compuestos se pueden considerar como bioisómeros del mianserin (**94**), que es un fármaco ampliamente utilizado en los tratamientos clínicos de la depresión,³² y cuyo perfil farmacológico está caracterizado por sus propiedades antagónicas sobre los receptores 5-HT₂, 5-HT₃ y H₁. Los análogos del mianserin (**95**),³² (**96**),³² (**97**)³¹ y (**98**)³¹ (Figura 12), también presentaron efectos neuroquímicos similares.

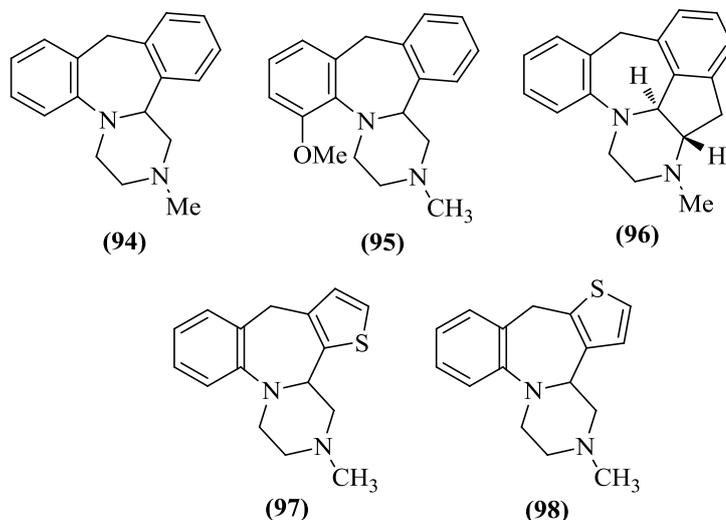


Figura 12. Mianserin y análogos relacionados con actividad antidepresiva

Otro ejemplo de tetrahydro-1-benzoazepinas con actividad sobre el sistema nervioso central lo constituyen los compuestos (**99**) (Figura 13), que son efectivos moduladores de la β-secretasa, una enzima relacionada con la enfermedad neurodegenerativa de Alzheimer.⁹⁷

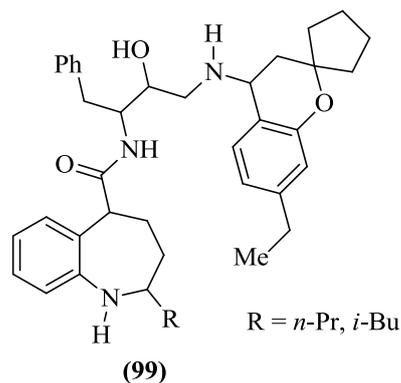


Figura 13. Tetrahidro-1-benzodiazepinas que actúan como moduladores de la β -secretasa

Por último, recientemente se patentaron las tetrahidro-1-benzodiazepinas 2-alkil sustituidas (**100**) (Figura 14), para las cuales se comprobó que actúan como moduladores efectivos de los receptores nucleares del receptor X del hígado (LXR); este receptor está involucrado en el metabolismo y catabolismo del colesterol, por lo que su modulación puede ser utilizada como estrategia en el tratamiento de enfermedades relacionadas con niveles anormales de colesterol y triglicéridos.⁹⁸

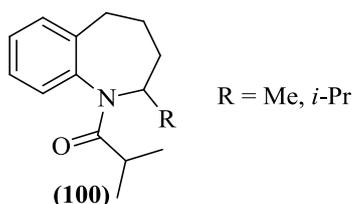


Figura 14. Tetrahidro-1-benzodiazepinas que actúan como moduladores del receptor nuclear LXR

Todos los ejemplos que recién se presentaron reflejan el papel trascendental que han jugado y continúan jugando los derivados de la tetrahidro-1-benzodiazepina, como fuente de inspiración para el diseño y desarrollo de novedosos compuestos con aplicaciones útiles en la medicina; razón por la cual, todo esfuerzo que esté encaminado hacia el logro de este noble objetivo, estará plenamente justificado.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Al estudiar y reconocer el gran potencial biológico de las tetrahidro-1-benzodiazepinas, se valora mejor y se justifica más el permanente interés que muestran los químicos sintéticos en el diseño de metodologías que permitan acceder a nuevos derivados de este heterosistema. En este sentido, buena parte del trabajo que se desarrolla en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO), ha estado dirigido hacia el logro de este objetivo, explotando, en este caso, de manera eficiente

y racional los alcances de una ruta de síntesis propia que se basa en la versatilidad química de las *orto*-alilanilinas: estos compuestos que generalmente se obtienen por una transposición amino-Claisen de *N*-alilanilinas, se han constituido en precursores estratégicos para construir el núcleo de la tetrahidro-1-benzoazepina 2,4-disustituido.³⁵⁻⁴⁵

La ruta de síntesis originalmente diseñada ha demostrado ser efectiva para llevar a cabo una síntesis orientada diversificada, puesto que realizando sutiles modificaciones a la misma, ha sido posible ampliar el número de aminas aromáticas secundarias (precursores estratégicos), y, a partir de éstas, crear una librería de compuestos que abarca un vasto número de derivados de los tipos 1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepina (**A**) y 4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepina (**B**). La diversificación estructural de este esqueleto heterocíclico se ha logrado a través de la introducción de diferentes apéndices en la posición C-2 del anillo tetrahidrobenzoazepínico, y de diferentes sustituyentes en el anillo de benceno (Figura 15). En el plano biológico, resulta interesante el hecho de que algunos de los derivados de las series sintetizadas en trabajos previos, mostraron promisorias actividades ansiolítica^{46,47} y antiparasitaria contra *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*, así como una baja o nula toxicidad cuando se evaluaron sobre células de mamífero VERO y THP-1.^{48,49}

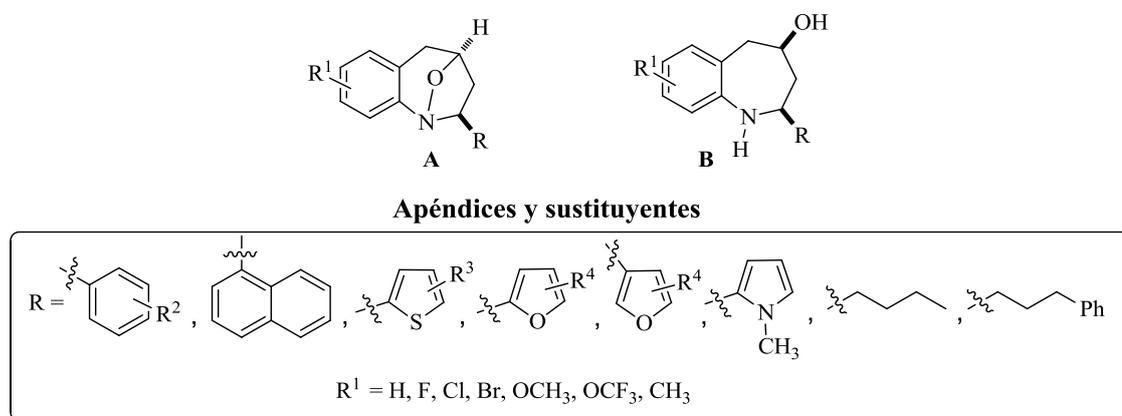
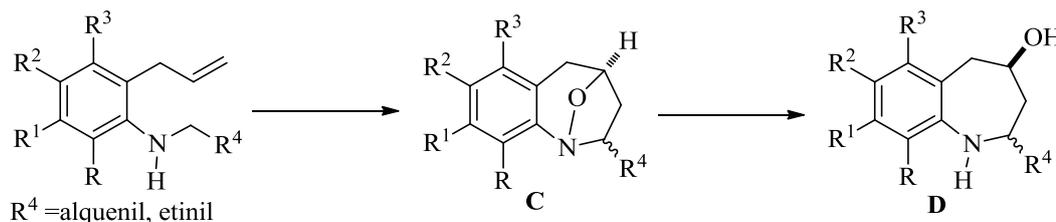


Figura 15. Librería de 1,4-epoxi- y 4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas sintetizadas en el LSO

Con base en estos antecedentes, y con miras a ampliar el grado de diversidad estructural del anillo de la tetrahidro-1-benzoazepina y, por ende, el número de moléculas nuevas de la quimioteca desarrollada en el LSO, en esta investigación se planteó como objeto principal de estudio la posibilidad de sintetizar nuevas series de derivados de la 1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepina sustituidos en la posición C-2 por diferentes fragmentos vinílicos y por el fragmento etinilo, para luego adelantar el estudio de su actividad biológica, especialmente su actividad ansiolítica y su actividad contra parásitos de *Leishmania chagasi* y *Trypanosoma cruzi*.

Para cumplir con lo planteado, se eligió la ruta de síntesis que se presenta en el esquema 18, en la que nuevamente se parte de *o*-alilanilinas, pero esta vez sustituidas sobre el átomo de nitrógeno por fragmentos (apéndices) de tipo alílico y propargilo. En consecuencia, el problema que se estudió en el presente trabajo de investigación consistió en corroborar la validez y generalidad de la ruta de síntesis diseñada, así como verificar que las *o*-alilanilinas *N*-alquenil(etinil) sustituidas son sustratos de partida apropiados para acceder a las nuevas series de tetrahidro-1-benzoazepinas 2-alquenil(etinil) sustituidas **C** y **D** (Esquema 18).



Esquema 18. Las *o*-alilanilinas *N*-alquenil sustituidas como precursores estratégicos en la síntesis de las nuevas series de derivados de las tetrahidro-1-benzoazepinas **C y **D****

Para resolver el problema planteado, se establecieron los siguientes objetivos:

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Estudiar el potencial sintético de las 2-alilanilinas-*N*-alquenil sustituidas como bloques estructurales apropiados en la síntesis de nuevas moléculas biológicamente activas, derivadas de la 1,4-epoxi-2-alquenil(etinil)tetrahidro-1-benzoazepina y la 2-alquenil(etinil)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepina.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 5.1.1. Sintetizar las *N*,2-dialilanilinas **3** y las 2-alilanilinas **4**.
- 5.1.2. Sintetizar las 2-alil-*N*-alquenil(propargil)anilinas **5**.
- 5.1.3. Realizar la conversión de las *orto*-alilanilinas **3** y **5** a las 1,4-epoxi-2-alquenil(etinil)-tetrahidro-1-benzoazepinas **6** y 2-alquenil(etinil)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas **7**.
- 5.1.4. Realizar la caracterización estructural de todos los compuestos sintetizados.
- 5.1.5. Iniciar el estudio de la actividad antiparasitaria (contra *T. cruzi* y *L. chagasi*), y ansiolítica de derivados representativos de las series **6** y **7**.

5. PARTE EXPERIMENTAL

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

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

Todos los productos intermedios y finales se purificaron por cromatografía en columna, empleando como adsorbente sílica gel (60-230 Mesh) y como eluyente mezclas de heptano: acetato de etilo en diferentes proporciones de volumen a volumen. El solvente se eliminó a presión reducida en un rotoevaporador Büchi B-169.

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

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

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

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H,¹H-COSY, HMBC, HMQC y HSQC) se registraron en los espectrómetros Bruker AM-400 MHz y Bruker Avance III ULTRASHIELD 400 MHz, empleando cloroformo deuterado (CDCl₃) como solvente. Los desplazamientos químicos (δ) de los protones y carbonos se reportan en partes por millón (ppm), mientras que las constantes de acoplamiento (J) se reportan en hertzios.

Algunas de las sustancias cristalinas fueron resueltas por difracción de rayos X. Los difractogramas de los monocristales se tomaron en un difractor Bruker-Nonius Cappa CCD.

5.1. PREPARACION DE LAS *N,N*-DIALILANILINAS **1a-e** Y LAS *N*-ALILANILINAS **2a-f**

2a-f

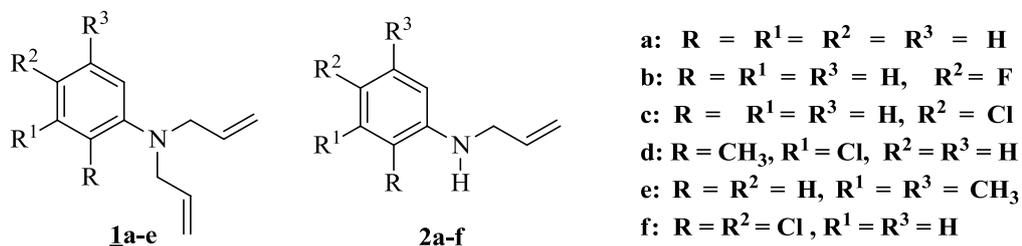


Figura 16. Estructura general de las *N,N*-diallanilinas **1a-e** y las *N*-alilanilinas **2a-f**

Metodología general

Las anilinas utilizadas (10 mmoles) se disolvieron en 30 mL de dimetilformamida (DMF) y a estas soluciones se adicionó carbonato de sodio (15 mmoles) y yoduro de potasio (5% molar). A estas suspensiones en agitación y enfriamiento en un baño de hielo, muy lentamente se goteó de un embudo de adición el agente alquilante cloruro de alilo (12 mmoles) disuelto en 10 mL de DMF. Concluida la adición del agente alquilante, las mezclas de reacción se continuaron agitando en el rango de temperatura de 35-45 °C durante 20 a 50 horas con agitación constante. En estas condiciones de reacción se formaron tanto el producto de la doble *N*-alilación como de la mono *N*-alilación, favoreciéndose el segundo. Finalizadas las reacciones, se vertió agua sobre las masas de reacción y los productos se extrajeron de las fases acuosas con cloroformo (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 150 mL) y luego se depositó en un erlenmeyer con sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando como eluente una mezcla de heptano: acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (70:1, 30:1). Los productos de doble alilación se aislaron como aceites incoloros de baja viscosidad y los productos monoalilados como aceites amarillos, también de baja viscosidad.

De la serie de compuestos que se describirán a continuación, los derivados **1a**, **1b**, **1c**, **2a**, **2b**, **2c**, **2d** y **2e** fueron sintetizados y caracterizados en trabajos previos realizados en el Laboratorio de Síntesis Orgánica,⁴⁰⁻⁴⁵ sus propiedades espectroscópicas (IR, MS y RMN ¹H y ¹³C) coinciden en su totalidad con las reportadas en los mencionados trabajos, razón por la cual se omiten en el presente documento.

5.1.1. *N,N*-Diallanilina **1a⁴² y *N*-Alilanilina **2a**.⁴²⁻⁴⁵** De 5.00 g (53.76 mmoles) de anilina, 5.26 mL (4.94 g, 64.52 mmoles) de cloruro de alilo, 8.55 g (80.64 mmoles) de carbonato de sodio y 0.44 g de KI en 30 mL de DMF, después de 15 horas de

agitación constante a 35 °C, se obtuvieron 1.86 g (10.75 mmoles, 26%) del producto **1a**, C₁₂H₁₅N (173 g/mol), y 4.73 g (35.56 mmoles, 66%) del producto **2a**, C₉H₁₁N (133 g/mol).

5.1.2. *N,N*-Dialil-4-flúoroanilina **1b**⁴² y *N*-Alil-4-flúoroanilina **2b**.^{40-42,44} De 5.00 g (45.05 mmoles) de *p*-flúoroanilina, 4.41 mL (4.14 g, 54.05 mmoles) de cloruro de alilo, 7.16 g (67.57 mmoles) de carbonato de sodio y 0.37 g de KI en 30 mL de DMF, después de 15 horas de agitación constante a 40 °C, se obtuvieron 1.64 g (8.59 mmoles, 24%) del producto **1b**, C₁₂H₁₄FN (191 g/mol), y 4.35 g (28.81 mmoles, 64%) del producto **2b**, C₉H₁₀FN (151 g/mol).

5.1.3. *N,N*-Dialil-4-cloroanilina **1c**⁴² y *N*-Alil-4-cloroanilina **2c**.⁴⁰⁻⁴⁴ De 5.00 g (39.37 mmoles) de *p*-cloroanilina, 3.85 mL (3.62 g, 47.24 mmoles) de cloruro de alilo, 6.26 g (59.06 mmoles) de carbonato de sodio y 0.33 g de KI en 30 mL de DMF, después de 20 horas de agitación constante a 45 °C, se obtuvieron 1.57 g (7.58 mmoles, 24%) del producto **1c**, C₁₂H₁₄ClN (207 g/mol), y 4.33 g (25.93 mmoles, 66%) del producto **2c**, C₉H₁₀ClN (167 g/mol).

5.1.4. *N,N*-Dialil-3-cloro-2-metilanilina **1d** y *N*-Alil-3-cloro-2-metilanilina **2d**.^{44,45} De 5.00 g (35.46 mmoles) de 3-cloro-2-metilanilina, 3.47 mL (3.26 g, 42.55 mmoles) de cloruro de alilo, 5.64 g (53.19 mmoles) de carbonato de sodio y 0.29 g de KI en 30 mL de DMF, después de 48 horas de agitación constante a 40 °C, se obtuvieron 1.32 g (5.97 mmoles, 21%) del producto **1d**, C₁₃H₁₆ClN (221 g/mol), y 3.98 g (21.99 mmoles, 62%) del producto **2d**, C₁₀H₁₂ClN (181 g/mol). **1d**: IR (líquido) ν_{\max} : 1641 (C=C alilo), 1521 (C=C aromático), 917 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.10 (1H, d.a, *J* = 7.6 Hz, 4-H), 7.06 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, 5-H), 6.94 (1H, d.a, *J* = 7.6 Hz, 6-H), 5.79 (2H, ddt, *J* = 17.2, 10.2, 5.9 Hz, CH=), 5.18 (2H, dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, =CH_{TRANS}H), 5.14 (2H, dq, *J* = 10.2, 1.6 Hz, =CH_{CIS}H), 3.58 (4H, d, *J* = 5.9 Hz, N-CH₂), 2.40 (3H, s, 2-CH₃). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 151.5 (1-C), 135.7 (3-C), 134.6 (CH=), 132.4 (2-C), 126.2 (5-C), 124.3 (4-C), 120.6 (6-C), 117.6 (=CH₂), 56.0 (-N-CH₂), 15.5 (2-CH₃). MS (EI-70 eV) *m/z* (%): 221 (M⁺, ³⁵Cl, 100), 194 (97), 152 (83), 144 (84), 117 (99).

5.1.5. *N,N*-Dialil-3,5-dimetilanilina **1e** y *N*-Alil-3,5-dimetilanilina **2e**. De 5.00 g (41.32 mmoles) de 3,5-dimetilanilina, 4.04 mL (3.79 g, 49.59 mmoles) de cloruro de alilo,

6.57 g (61.98 mmoles) de carbonato de sodio y 0.34 g de KI en 30 mL de DMF, después de 48 horas de agitación constante a temperatura ambiente, se obtuvieron 1.60 g (7.96 mmoles, 24%) del producto **1e**, C₁₄H₁₉N (201 g/mol), y 3.88 g (24.10 mmoles, 58%) del producto **2e**, C₁₁H₁₅N (161 g/mol). **1e**: IR (líquido) ν_{\max} : 1641 (C=C alilo), 1482 (C=C aromático), 918 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.41 (1H, s.a, 4-H), 6.39 (2H, s.a, 2-H, 6-H), 5.90 (2H, ddt, $J = 17.2, 10.2, 4.4$ Hz, -CH=), 5.22 (2H, dq, $J = 17.2, 1.4$ Hz, =CH_{TRANS}H), 5.18 (2H, dq, $J = 10.2, 1.4$ Hz, =CH_{CIS}H), 3.93 (4H, dt, $J = 4.4, 1.4$ Hz, N-CH₂), 2.30 (6H, s, 3-CH₃, 5-CH₃). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 149.0 (1-C), 134.3 (=CH), 138.7 (5-C, 3-C), 118.5 (4-C), 116.0 (=CH₂), 110.4 (2-C, 6-C), 52.7 (N-CH₂). MS (EI-70 eV) m/z (%): 201 (M⁺, 100), 186 (30), 174 (84), 158 (30), 144 (58), 133 (59), 132 (72), 105 (60), 91 (39), 77 (36). **2e**: IR (líquido) ν_{\max} : 3408 (-N-H), 1643 (C=C alilo), 1603 (C=C aromático), 920 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.42 (1H, s, 4-H), 6.31 (2H, s, 2-H, 6-H), 5.99 (2H, ddt, $J = 17.2, 10.2, 5.4$ Hz, -CH=), 5.31 (1H, dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, =CH_{TRANS}H), 5.19 (1H, dq, $J = 10.2, 1.6$ Hz, =CH_{CIS}H), 3.79 (2H, dt, $J = 5.4, 1.6$ Hz, N-CH₂). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 148.6 (1-C), 139.2 (3-C, 5-C), 135.3 (=CH), 116.6 (=CH₂), 112.1 (4-C), 110.6 (2-C, 6-C), 52.3 (N-CH₂). MS (EI-70 eV) m/z (%): 161 (M⁺, 100), 134 (99), 132 (19), 120 (8), 105 (22), 93 (8).

5.1.6. N-Alil-2,4-dicloroanilina 2f. De 5.00 g (31.06 mmoles) de 2,4-dicloroanilina, 3.04 mL (2.85 g, 37.27 mmoles) de cloruro de alilo, 4.94 g (46.58 mmoles) de carbonato de sodio y 0.26 g de KI en 30 mL de DMF, después de 72 horas de agitación constante a 40 °C, se obtuvieron 4.53 g (22.54 mmoles, 73%) del producto **2f**, C₉H₉Cl₂N (201 g/mol). **2f**: IR (líquido) ν_{\max} : 3426 (-N-H), 1645 (C=C alilo), 1512 (C=C aromático), 922 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.25 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, 3-H), 7.09 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 5-H), 6.56 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 6-H), 5.93 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.3, 5.2$ Hz, -CH=), 5.28 (1H, dq, $J = 17.2, 1.5$ Hz, =CH_{TRANS}H), 5.21 (1H, dq, $J = 10.3, 1.5$ Hz, =CH_{CIS}H), 3.82 (2H, dt, $J = 5.2, 1.5$ Hz, N-CH₂). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 142.7 (1-C), 134.4 (=CH), 128.8 (3-C), 127.8 (5-C), 121.4 (4-C), 119.5 (2-C), 116.8 (=CH₂), 112.2 (6-C), 46.3 (N-CH₂).

5.2. TRANSPOSICION AMINO-CLAISEN DE LAS *N,N*-DIALILANILINAS **1a-f** Y LAS *N*-ALILANILINAS **2a-f**

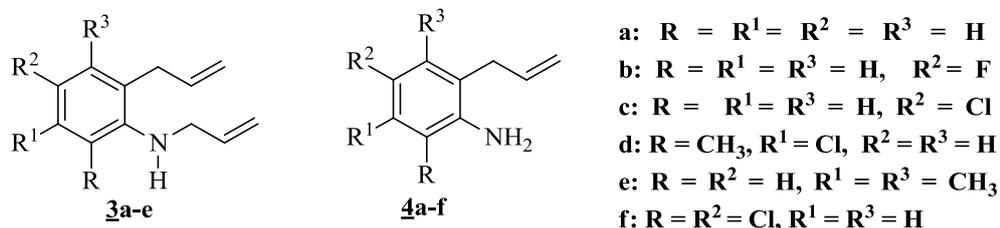


Figura 17. Estructura general de las *N,2*-dialilililinas **3a-e** y las 2-alililililinas **4a-f**

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 10 mL de volumen provisto de un condensador conectado a una trampa de humedad, se depositaron 10 mmoles de las correspondientes *N*-alililililinas **1** o **2**. A continuación se adicionó el complejo trifluoruro de boro-dietil éter (BF₃·OEt₂) como catalizador del proceso de transposición (10 mmoles con las *N,N*-dialililililinas **1** y 15 mmoles con las *N*-alililililinas **2**), y cada mezcla se calentó entre 120-140 °C durante 1-8 horas. Transcurrido este tiempo, la correspondiente masa de reacción se trató con una solución saturada de carbonato de sodio hasta alcanzar un pH ≈ 8, y luego los productos de la reacción se extrajeron de la fase acuosa con cloroformo (2 x 100 mL). El extracto orgánico se lavó con suficiente agua y luego se depositó en un erlenmeyer con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó y el residuo orgánico fue sometido a purificación por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando como eluyente mezclas de heptano: acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (100:1, 70:1 en el caso de las *N,2*-dialililililinas **3a-e**, y 50:1, 10:1 para las 2-alililililinas **4a-f**). Los productos transpuestos se obtuvieron como aceites amarillos de baja viscosidad.

De estas series de compuestos, los derivados **3a**, **3b**, **3c**, **4a**, **4b**, **4c**, **4d** y **4e** fueron sintetizados y caracterizados en trabajos previos realizados en el Laboratorio de Síntesis Orgánica,⁴⁰⁻⁴⁵ sus propiedades espectroscópicas (IR, MS y RMN ¹H y ¹³C) coinciden en su totalidad con las reportadas anteriormente, razón por la cual se omiten en el presente documento.

5.2.1. *N,2*-Dialililililina **3a.**⁴² De 1.00 g (5.78 mmoles) de la *N,N*-dialililililina **1a** y 0.72 mL (0.82 g, 5.78 mmoles) de BF₃·OEt₂, después de 4 horas de calentamiento a 135 °C, se obtuvieron 0.62 g (3.58 mmoles, 62%) del producto transpuesto **3a**, C₁₂H₁₅N (173 g/mol).

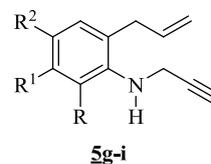
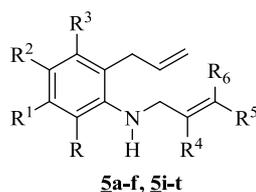
- 5.2.2. *N*,2-Dialil-4-flúoroanilina 3b.**⁴² De 1.00 g (5.24 mmoles) de la *N,N*-dialil-4-flúoroanilina 1b y 0.65 mL (0.74 g, 5.24 mmoles) de BF₃·OEt₂, después de 4 horas de calentamiento a 140 °C, se obtuvieron 0.63 g (3.30 mmoles, 63%) del producto transpuesto 3b, C₁₂H₁₄FN (191 g/mol).
- 5.2.3. *N*,2-Dialil-4-cloroanilina 3c.**⁴² De 1.00 g (4.83 mmoles) de la *N,N*-dialil-4-cloroanilina 1c y 0.60 mL (0.68 g, 4.83 mmoles) de BF₃·OEt₂, después de 4 horas de calentamiento a 140 °C, se obtuvieron 0.66 g (3.19 mmoles, 66%) del producto transpuesto 3c, C₁₂H₁₄ClN (207 g/mol).
- 5.2.4. *N*,6-Dialil-3-cloro-2-metil-anilina 3d.** De 1.00 g (4.52 mmoles) de la *N,N*-dialil-3-cloro-2-metil-anilina 1d y 0.57 mL (0.64 g, 4.52 mmoles) de BF₃·OEt₂, después de 2 horas de calentamiento a 130 °C, se obtuvieron 0.65 g (2.94 mmoles, 65%) del producto transpuesto 3d, C₁₃H₁₆ClN (221 g/mol).
- 5.2.5. *N*,2-Dialil-3,5-dimetil-anilina 3e.** De 1.00 g (4.98 mmoles) de la *N,N*-dialil-3,5-dimetil-anilina 1e y 0.62 mL (0.70 g, 4.98 mmoles) de BF₃·OEt₂, después de 1 hora de calentamiento a 130 °C, se obtuvieron 0.70 g (3.48 mmoles, 70%) del producto transpuesto 3e, C₁₄H₁₉N (201 g/mol).
- 5.2.6. 2-Alil-anilina 4a.**^{40,42-44} De 1.00 g (7.52 mmoles) de la *N*-alil-anilina 2a y 1.41 mL (1.59 g, 11.28 mmoles) de BF₃·OEt₂, después de 7 horas de calentamiento a 135 °C, se obtuvieron 0.65 g (4.89 mmoles, 65%) del producto transpuesto 4a, C₉H₁₁N (133 g/mol).
- 5.2.7. 2-Alil-4-flúoroanilina 4b.**^{40,42-44} De 1.00 g (6.62 mmoles) de la *N*-alil-4-flúoroanilina 2b y 1.25 mL (1.41 g, 9.93 mmoles) de BF₃·OEt₂, después de 8 horas de calentamiento a 140 °C, se obtuvieron 0.68 g (4.50 mmoles, 68%) del producto transpuesto 4b, C₉H₁₀FN (151 g/mol).
- 5.2.8. 2-Alil-4-cloroanilina 4c.**⁴⁰⁻⁴⁴ De 1.00 g (5.99 mmoles) de la *N*-alil-4-cloroanilina 2c y 1.13 mL (1.27 g, 8.98 mmoles) de BF₃·OEt₂, después de 8 horas de calentamiento a 140 °C, se obtuvieron 0.70 g (4.19 mmoles, 70%) del producto transpuesto 4c, C₉H₁₀ClN (167 g/mol).

5.2.9. 6-Alil-3-cloro-2-metilanilina 4d.^{44,45} De 1.00 g (5.52 mmoles) de la *N*-alil-2-metil-3-cloroanilina **2d** y 1.04 mL (1.18 g, 8.29 mmoles) de BF₃·OEt₂, después de 6 horas calentamiento a 130 °C, se obtuvieron 0.73 g (4.03 mmoles, 73%) del producto transpuesto **4d**, C₁₀H₁₂ClN (181 g/mol).

5.2.10. 2-Alil-3,5-dimetilanilina 4e.⁴⁵ De 1.00 g (6.21 mmoles) de la *N*-alil-3,5-dimetilanilina **2e** y 1.16 mL (1.32 g, 9.32 mmoles) de BF₃·OEt₂, después de 6 horas calentamiento a 130 °C, se obtuvieron 0.76 g (4.72 mmoles, 76%) del producto transpuesto **4e**, C₁₁H₁₅N (161 g/mol).

5.2.11. 2-Alil-4,6-dicloroanilina 4f. De 1.00 g (4.98 mmoles) de la *N*-alil-2,4-dicloroanilina **2f** y 0.93 mL (1.06 g, 7.46 mmoles) de BF₃·OEt₂, después de 6 horas calentamiento a 120 °C, se obtuvieron 0.58 g (2.89 mmoles, 58%) del producto transpuesto **4f**, C₉H₉Cl₂N (201 g/mol). IR (líquido) ν_{\max} : 3480 (N-H), 3389 (N-H), 1624 (C=C alilo), 921 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.18 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, 5-H), 6.95 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, 3-H), 5.90 (1H, ddt, *J* = 17.2, 10.2, 6.1 Hz, -CH=), 5.18 (1H, dq, *J* = 10.2, 1.6 Hz, =CH_{CIS}H), 5.12 (1H, dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, =CH_{TRANS}H), 4.10 (2H, s.a., -NH₂), 3.28 (2H, d, *J* = 6.1 Hz, -CH₂-). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 140.3 (1-C), 134.4 (CH=), 128.5 (3-C), 127.2 (5-C), 126.4 (2-C), 122.6 (4-C), 120.2 (6-C), 117.5 (=CH₂), 36.7 (-CH₂-). MS (EI-70 eV) *m/z* (%): 201 (M⁺, ³⁵Cl, 93), 186 (74), 151 (80), 131 (100), 130 (80).

5.3. OBTENCIÓN DE LAS 2-ALIL-*N*-ALQUENIL(PROPARGIL)ANILINAS **5a-u**



5a: R = R¹ = R² = R³ = R⁵ = R⁶ = H, R⁴ = CH₃

5b: R = R¹ = R³ = R⁵ = R⁶ = H, R² = F, R⁴ = CH₃

5c: R = R¹ = R³ = R⁵ = R⁶ = H, R² = Cl, R⁴ = CH₃

5d: R = R⁴ = CH₃, R¹ = Cl, R² = R³ = R⁵ = R⁶ = H

5e: R¹ = R³ = R⁴ = CH₃, R² = R⁵ = R⁶ = H

5f: R = R² = Cl, R¹ = R³ = R⁵ = R⁶ = H, R⁴ = CH₃

5g: R = R¹ = R² = R³ = H

5h: R = R¹ = R³ = H, R² = F

5i: R = CH₃, R¹ = Cl, R² = R³ = H

5j: R = R¹ = R² = R³ = R⁴ = H, R⁵ = R⁶ = CH₃

5k: R = R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = F, R⁵ = R⁶ = CH₃

5l: R = R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = Cl, R⁵ = R⁶ = CH₃

5m: R = R⁵ = R⁶ = CH₃, R¹ = Cl, R² = R³ = R⁴ = H

5n: R¹ = R³ = R⁵ = R⁶ = CH₃, R = R² = R⁴ = H

5o: R = R¹ = R² = R³ = R⁴ = R⁶ = H, R⁵ = Ph

5p: R = R¹ = R³ = R⁴ = R⁶ = H, R² = F, R⁵ = Ph

5q: R = R¹ = R³ = R⁴ = R⁶ = H, R² = Cl, R⁵ = Ph

5r: R = CH₃, R¹ = Cl, R² = R³ = R⁴ = R⁶ = H, R⁵ = Ph

5s: R¹ = R³ = CH₃, R = R² = R⁴ = R⁶ = H, R⁵ = Ph

5t: R = R¹ = R³ = R⁴ = R⁶ = H, R² = F, R⁵ = propil

5u: R = CH₃, R¹ = Cl, R² = R³ = R⁴ = R⁶ = H, R⁵ = propil

Figura 18. Estructura general de las 2-alil-*N*-alquenil(propargil)anilinas **5a-u**

5.3.1. Metodología general para la reacción de metalilación de las 2-alilanilinas **4a-f**.

Obtención de las 2-alil-N-(2-metilalil)anilinas **5a-f**

Las 2-alilanilinas **4a-f** (10 mmoles) se disolvieron en 30 mL de DMF y sobre estas soluciones se agregó carbonato de sodio (10 mmoles) y yoduro de potasio (5 mol %). A estas suspensiones en agitación y a temperatura ambiente, gota a gota, se adicionó el cloruro de metalilo (10 mmoles). Concluida la adición del agente alquilante, las mezclas de reacción se continuaron agitando a temperatura ambiente, hasta que no hubo avance significativo en el consumo de las 2-alilanilinas. A continuación, cada masa de reacción se trasvasó a un vaso con agua y los productos orgánicos se extrajeron con cloroformo (3 x 50 mL), la fase orgánica se lavó varias veces con suficiente agua para eliminar los residuos de DMF y luego se depositó en un erlenmeyer con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, usando como eluente mezclas de heptano: acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (90:1, 60:1), aislándose, en todos los casos, los productos esperados como aceites amarillos de baja viscosidad.

De estas series de compuestos, los derivados **5a** y **5c** fueron previamente sintetizados y caracterizados.⁴² Sus propiedades espectroscópicas (IR, MS y RMN ¹H y ¹³C) coinciden con las ya reportadas, razón por la cual, en el presente documento no se reportan.

5.3.1.1 2-Alil-N-(2-metilalil)anilina **5a.**⁴² De 1.00 g (7.52 mmoles) de la 2-alilanilina **4a**, 0.73 mL (0.68 g, 7.52 mmoles) de 3-cloro-2-metilpropeno, 62 mg de KI y 0.80 g (7.52 mmoles) de carbonato de sodio, después de 12 horas de agitación, se obtuvieron 1.03 g (5.51 mmoles, 73%) del producto **5a**, C₁₃H₁₇N (187 g/mol).

5.3.1.2. 2-Alil-4-flúoro-N-(2-metilalil)anilina **5b.** De 1.00 g (6.62 mmoles) de la 2-alil-4-flúoroanilina **4b**, 0.64 mL (0.60 g, 6.62 mmoles) de 3-cloro-2-metilpropeno, 55 mg de KI y 0.70 g (6.62 mmoles) de carbonato de sodio, después de 14 horas de agitación, se obtuvieron 1.01 g (4.93 mmoles, 75%) del producto **5b**, C₁₃H₁₆FN (205 g/mol).

5.3.1.3. 2-Alil-4-cloro-N-(2-metilalil)anilina **5c.**⁴² De 1.00 g (5.99 mmoles) de la 2-alil-4-cloroanilina **4c**, 0.58 mL (0.54 g, 5.99 mmoles) de 3-cloro-2-metilpropeno, 50 mg de KI y 0.63 g (5.99 mmoles) de carbonato de sodio, después de 12 horas de agitación, se obtuvieron 1.06 g (4.80 mmoles, 80%) del producto **5c**, C₁₃H₁₆ClN (221 g/mol).

5.3.1.4. 6-Alil-3-cloro-2-metil-N-(2-metilalil)anilina 5d. De 1.00 g (5.52 mmoles) de la 6-alil-3-cloro-2-metil-anilina 4d, 0.54 mL (0.50 g, 5.52 mmoles) de 3-cloro-2-metilpropeno, 46 mg de KI y 0.59 g (5.52 mmoles) de carbonato de sodio, después de 20 horas de agitación, se obtuvieron 0.90 g (3.81 mmoles, 69%) del producto 5d, C₁₄H₁₈ClN (235 g/mol).

5.3.1.5. 2-Alil-3,5-dimetil-N-(2-metilalil)anilina 5e. De 1.00 g (6.21 mmoles) de la 2-alil-3,5-dimetil-anilina 4e, 0.60 mL (0.56 g, 6.21 mmoles) de 3-cloro-2-metilpropeno, 52 mg de KI y 0.66 g (6.21 mmoles) de carbonato de sodio, después de 16 horas de agitación, se obtuvieron 0.89 g (4.14 mmoles, 67%) del producto 5e, C₁₅H₂₁N (215 g/mol).

5.3.1.6. 2-Alil-4,6-dicloro-N-(2-metilalil)anilina 5f. De 1.00 g (4.98 mmoles) de la 2-alil-4,6-dicloro-anilina 4f, 0.48 mL (0.45 g, 4.98 mmoles) de 3-cloro-2-metilpropeno, 41 mg de KI y 0.53 g (4.98 mmoles) de carbonato de sodio, después de 20 horas de agitación, se obtuvieron 1.12 g (4.38 mmoles, 88%) del producto 5f, C₁₃H₁₅Cl₂N (255 g/mol).

5.3.2. Metodología general para la reacción de propargilación de las 2-alilanilinas 4a,b y 4d. Obtención de las 2-alil-N-(propin-2-il)anilinas 5g-i

Las 2-alilanilinas 4a,b y 4d (10 mmoles) se disolvieron en 25 mL de DMF y sobre estas soluciones se agregó carbonato de sodio (10 mmoles) y yoduro de potasio (5 mol %). A estas suspensiones en agitación y enfriamiento en un baño de hielo, se adicionó, gota a gota, el bromuro de propargilo (10 mmoles). Concluida la adición del agente alquilante, las mezclas de reacción se continuaron agitando a temperatura ambiente (en el caso de 4d, se calentó hasta 40 °C), hasta que no hubo avance significativo en el consumo de las 2-alilanilinas. A continuación, cada masa de reacción se trasvasó a un vaso con agua y los productos orgánicos se extrajeron con cloroformo (3 x 50 mL), la fase orgánica se lavó varias veces con suficiente agua para eliminar los residuos de DMF y luego se depositó en un erlenmeyer con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, usando como eluyente mezclas de heptano: acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (100:1, 50:1), aislándose, en todos los casos, los productos esperados 5g-i como aceites amarillos de baja viscosidad.

5.3.2.1. 2-Alil-N-(propin-2-il)anilina 5g. De 1.00 g (7.52 mmoles) de la 2-alil-anilina **4a**, 0.67 mL (0.89 g, 7.52 mmoles) de bromuro de propargilo, 62 mg de KI y 0.80 g (7.52 mmoles) de carbonato de sodio, después de 19 horas de agitación, se obtuvieron 0.94 g (5.49 mmoles, 73%) del producto **5g**, C₁₂H₁₃N (171 g/mol).

5.3.2.2. 2-Alil-4-flúoro-N-(propin-2-il)anilina 5h. De 1.00 g (6.62 mmoles) de la 2-alil-4-flúoroanilina **4b**, 0.59 mL (0.79 g, 6.62 mmoles) de bromuro de propargilo, 55 mg de KI y 0.70 g (6.62 mmoles) de carbonato de sodio, después de 14 horas de agitación, se obtuvo 1.00 g (5.30 mmoles, 80%) del producto **5h**, C₁₂H₁₂FN (189 g/mol).

5.3.2.3. 6-Alil-3-cloro-2-metil-N-(propin-2-il)anilina 5i. De 1.00 g (5.52 mmoles) de la 6-alil-3-cloro-2-metil-anilina **4d**, 0.49 mL (0.66 g, 5.52 mmoles) de bromuro de propargilo, 46 mg de KI y 0.59 g (5.52 mmoles) de carbonato de sodio, después de 16 horas de agitación, se obtuvieron 1.04 g (4.75 mmoles, 86%) del producto **5i**, C₁₃H₁₄ClN (219 g/mol).

5.3.3. Metodología general para la reacción de prenilación de las 2-alil-anilinas 4a-e. Obtención de las 2-alil-N-(3-metilbuten-2-il)anilinas 5j-n

Las 2-alil-anilinas **4a-e** (10 mmoles) se disolvieron en 30 mL de DMF y sobre estas soluciones se agregó carbonato de sodio (10 mmoles). A estas suspensiones en agitación y enfriamiento en un baño de hielo, gota a gota, se adicionó de un embudo de adición el 1-bromo-3-metilbuten-2-eno (10 mmoles). Concluida la adición del agente alquilante, las mezclas de reacción se continuaron agitando hasta que no hubo avance significativo en los consumos de las *orto*-alil-anilinas. A continuación, cada una de las masas de reacción se vertió en un vaso con agua y los productos orgánicos se extrajeron con cloroformo (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con suficiente agua para eliminar los residuos de DMF y luego se trasvaso a un erlenmeyer con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, usando como eluyente mezclas de heptano: acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (90:1, 60:1), aislándose, en todos los casos, los productos esperados como aceites amarillos de baja viscosidad.

5.3.3.1. 2-Alil-N-(3-metilbuten-2-il)anilina 5j. De 1.00 g (7.52 mmoles) de la 2-alil-anilina **4a**, 0.87 mL (1.12 g, 7.52 mmoles) de 1-bromo-3-metilbuten-2-eno y 0.80 g (7.52 mmoles) de carbonato de sodio, después de 3 horas de agitación, se obtuvieron 0.98 g (4.89 mmoles, 65%) del producto **5j**, C₁₄H₁₉N (201 g/mol).

5.3.3.2. 2-Alil-4-flúoro-*N*-(3-metilbuten-2-il)anilina 5k. De 1.00 g (6.62 mmoles) de la 2-alil-4-flúoroanilina 4b, 0.76 mL (0.99 g, 6.62 mmoles) de 1-bromo-3-metilbuten-2-eno y 0.70 g (6.62 mmoles) de carbonato de sodio, después de 3 horas de agitación, se obtuvieron 0.90 g (4.11 mmoles, 62%) del producto 5k, C₁₄H₁₈FN (219 g/mol).

5.3.3.3. 2-Alil-4-cloro-*N*-(3-metilbuten-2-il)anilina 5l. De 1.00 g (5.99 mmoles) de la 2-alil-4-cloroanilina 4c, 0.69 mL (0.89 g, 5.99 mmoles) de 1-bromo-3-metilbuten-2-eno y 0.63 g (5.99 mmoles) de carbonato de sodio, después de 3 horas de agitación, se obtuvieron 0.79 g (3.36 mmoles, 56%) del producto 5l, C₁₄H₁₈ClN (235 g/mol).

5.3.3.4. 6-Alil-3-cloro-2-metil-*N*-(3-metilbuten-2-il)anilina 5m. De 1.00 g (5.52 mmoles) de la 6-alil-3-cloro-2-metil-anilina 4d, 0.64 mL (0.82 g, 5.52 mmoles) de 1-bromo-3-metilbuten-2-eno y 0.59 g (5.52 mmoles) de carbonato de sodio, después de 6 horas de agitación, se obtuvieron 0.87 g (3.48 mmoles, 70%) del producto 5m, C₁₅H₂₀ClN (249 g/mol).

5.3.3.5. 2-Alil-3,5-dimetil-*N*-(3-metilbuten-2-il)anilina 5n. De 1.00 g (6.21 mmoles) de la 2-alil-anilina 4e, 0.72 mL (0.93 g, 6.21 mmoles) de 1-bromo-3-metilbuten-2-eno y 0.66 g (6.21 mmoles) de carbonato de sodio, después de 2 horas de agitación, se obtuvieron 0.85 g (3.73 mmoles, 60%) del producto 5n, C₁₆H₂₃N (229 g/mol).

5.3.4. Metodología general para la reacción de cinamilación de las 2-alil-anilinas 4a-e. Obtención de las 2-alil-*N*-(*trans*-cinamil)anilinas 5o-s.

Las 2-alil-anilinas 4a-e (10 mmoles) se disolvieron en 30 mL de DMF y a estas soluciones se agregaron 10 mmoles de carbonato de sodio y yoduro de potasio (5% mol). A estas suspensiones en agitación y a temperatura ambiente, se adicionaron, gota a gota, 10 mmoles de cloruro de cinamilo (isómero *trans*). Concluida la adición del agente de cinamilación, las mezclas de reacción se continuaron agitando a temperatura ambiente hasta que no hubo avance significativo en los consumos de las *orto*-alil-anilinas. A continuación, cada una de las masas de reacción se vertió en un vaso con agua y los productos orgánicos se extrajeron con cloroformo (3 x 50 mL); la fase orgánica se lavó varias veces con suficiente agua para eliminar los residuos de DMF y luego se trasvasó a un erlenmeyer con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, usando

como eluente mezclas de heptano: acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (80:1, 50:1), aislándose, en todos los casos, los productos esperados como aceites amarillos y viscosos.

De estas series de compuestos, los derivados **5p** y **5q** fueron previamente sintetizados y caracterizados.⁴² Sus propiedades espectroscópicas (IR, MS y RMN ¹H y ¹³C) coinciden con las ya reportadas, razón por la cual, en el presente documento no se reportan.

5.3.4.1. 2-Alil-N-(trans-cinamil)anilina 5o. De 1.00 g (7.52 mmoles) de la 2-alil-anilina **4a**, 1.05 mL (1.15 g, 7.52 mmoles) de cloruro de *trans*-cinamilo y 0.80 g (7.52 mmoles) de carbonato de sodio, después de 24 horas de agitación, se obtuvieron 1.37 g (5.49 mmoles, 65%) del producto **5o**, C₁₈H₁₉N (249 g/mol).

5.3.4.2. 2-Alil-4-flúoro-N-(trans-cinamil)anilina 5p.⁴² De 1.00 g (6.62 mmoles) de la 2-alil-4-flúoroanilina **4b**, 0.92 mL (1.01 g, 6.62 mmoles) de cloruro de *trans*-cinamilo y 0.70 g (6.62 mmoles) de carbonato de sodio, después de 24 horas de agitación, se obtuvieron 1.20 g (4.50 mmoles, 68%) del producto **5p**, C₁₈H₁₈FN (267 g/mol).

5.3.4.3. 2-Alil-4-cloro-N-(trans-cinamil)anilina 5q.⁴² De 1.00 g (5.99 mmoles) de la 2-alil-4-cloroanilina **4c**, 0.83 mL (0.91 g, 5.99 mmoles) de cloruro de cinamilo y 0.63 g (6.62 mmoles) de carbonato de sodio, después de 21 horas de agitación, se obtuvieron 1.07 g (3.77 mmoles, 63%) del producto **5q**, C₁₈H₁₈ClN (283 g/mol).

5.3.4.4. 6-Alil-3-cloro-2-metil-N-(trans-cinamil)anilina 5r. De 1.00 g (5.52 mmoles) de la 6-alil-3-cloro-2-metil-anilina **4d**, 0.77 mL (0.84 g, 5.52 mmoles) de cloruro de cinamilo y 0.59 g (5.52 mmoles) de carbonato de sodio, después de 32 horas de agitación, se obtuvieron 1.18 g (3.98 mmoles, 72%) del producto **5r**, C₁₉H₂₀ClN (297 g/mol).

5.3.4.5. 2-Alil-3,5-dimetil-N-(trans-cinamil)anilina 5s. De 1.00 g (6.21 mmoles) de la 2-alil-3,5-dimetilanilina **4e**, 0.86 mL (0.95 g, 6.21 mmoles) de cloruro de *trans*-cinamilo y 0.66 g (6.21 mmoles) de carbonato de sodio, después de 22 horas de agitación, se obtuvieron 1.14 g (4.10 mmoles, 66%) del producto **5s**, C₂₀H₂₃N (277 g/mol).

5.3.5. Metodología general para la reacción de amino-reducción indirecta del *trans*-hexenal con las 2-alilanilinas **4b** y **4d**. Obtención de las 2-alil-*N*-(*trans*-hexen-2-il)anilinas **5t,u**

En un balón de fondo redondo de tres bocas de 250 mL de capacidad se depositaron, por separado, las 2-alilanilinas **4b** y **4d** (10 mmoles), el *trans*-hexenal (10 mmoles) y pequeñas cantidades de tamiz molecular, el cual se empleó en esta reacción como agente deshidratante. Cada una de las mezclas de reacción se mantuvo a temperatura ambiente y con agitación constante hasta que los reactivos se consumieron completamente, o no hubo avance significativo en sus consumos. Las aldminas resultantes, en forma de aceites marrones viscosos y sin purificación previa, fueron sometidas inmediatamente al proceso de reducción. Para este fin, inicialmente se disolvieron en 70 mL de metanol anhidro y luego se les adicionó lentamente y en pequeñas porciones, el agente reductor borohidruro de sodio (40 mmoles). Finalizada la adición del agente reductor, cada una de las mezclas de reacción se dejó en agitación durante 5 horas más. Finalmente, se adicionaron 80 mL de agua a las masas de reacción, y éstas se calentaron a reflujo por 4 horas. Los productos de la reducción se extrajeron de la fase acuosa con cloroformo (2 x 100 mL), y la fase orgánica se lavó con agua y luego ésta se trasvasó a un erlenmeyer con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó y el residuo orgánico remanente se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, empleando como eluyente mezclas de heptano: acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (80:1, 50:1). Las aminas **5t,u** se aislaron como aceites amarillos de baja viscosidad.

5.3.5.1. 2-Alil-4-flúoro-*N*-(*trans*-hexen-2-il)anilina **5t.** De 1.00 g (6.62 mmoles) de la 2-alil-4-flúoroanilina **4b** y 0.77 mL (0.65 g, 6.62 mmoles) de *trans*-hexenal, después de 2.5 horas de agitación constante a temperatura ambiente y de la adición posterior de 1.01 g (26.49 mmoles) de NaBH₄ en 70 mL de MeOH, se obtuvieron 1.37 g (5.89 mmoles, 89%) del producto **5t**, C₁₅H₂₀FN (233 g/mol).

5.3.5.2. 6-Alil-3-cloro-2-metil-*N*-(*trans*-hexen-2-il)anilina **5u.** De 1.00 g (5.52 mmoles) de la 6-alil-3-cloro-2-metilanilina **4d** y 0.64 mL (0.54 g, 5.52 mmoles) de *trans*-hexenal, después 6 horas de agitación constante a temperatura ambiente y de la adición posterior de 0.84 g (22.09 mmoles) de NaBH₄ en 70 mL de MeOH, se obtuvieron 0.91 g (3.46 mmoles, 63%) del producto **5u**, C₁₆H₂₂ClN (263 g/mol). En este caso se recuperaron 0.23 g (1.27 mmoles) de la 2-alilanilina de partida.

5.4. OXIDACIÓN-CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR DE LAS 2-ALIL-N-ALQUENIL(PROPARGIL)ANILINAS 3a-e Y 5a-u. OBTENCIÓN DE LAS 2-ALQUENIL(ETINIL)-1,4-EPOXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 6a-n, 600'-zz'



- 6a:** R = R¹ = R² = R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H
6b: R = R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H, R² = F
6c: R = R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H, R² = Cl
6d: R = CH₃, R¹ = Cl, R² = R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H
6e: R¹ = R³ = CH₃, R = R² = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H
6f: R = R¹ = R² = R³ = R⁵ = R⁶ = H, R⁴ = CH₃
6g: R = R¹ = R³ = R⁵ = R⁶ = H, R² = F, R⁴ = CH₃
6h: R = R¹ = R³ = R⁵ = R⁶ = H, R² = Cl, R⁴ = CH₃
6i: R = R⁴ = CH₃, R¹ = Cl, R² = R³ = R⁵ = R⁶ = H
6j: R¹ = R³ = R⁴ = CH₃, R = R² = R⁵ = R⁶ = H
6k: R = R² = Cl, R¹ = R³ = R⁵ = R⁶ = H, R⁴ = CH₃
6l: R = R¹ = R² = R³ = H
6m: R = R¹ = R³ = H, R² = F
6n: R = CH₃, R¹ = Cl, R² = R³ = H
60,0': R = R¹ = R² = R³ = R⁴ = H, R⁵ = R⁶ = CH₃
6p,p': R = R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = F, R⁵ = R⁶ = CH₃
6q,q': R = R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = Cl, R⁵ = R⁶ = CH₃
6r,r': R = R⁵ = R⁶ = CH₃, R¹ = Cl, R² = R³ = R⁴ = H
6s,s': R¹ = R³ = R⁵ = R⁶ = CH₃, R = R² = R⁴ = H
6t,t': R = R¹ = R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H, R⁶ = Ph
6u,u': R = R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = H, R² = F, R⁶ = Ph
6v,v': R = R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = H, R² = Cl, R⁶ = Ph
6w,w': R = CH₃, R¹ = Cl, R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H, R⁶ = Ph
6x,x': R¹ = R³ = CH₃, R = R² = R⁴ = R⁵ = H, R⁶ = Ph
6y,y': R = R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = H, R² = F, R⁶ = propil
6z,z': R = CH₃, R¹ = Cl, R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H, R⁶ = propil

Figura 19. Estructura general de las 2-alkenil(etinil)tetrahidro-1,4-epoxybenzo[b]azepinas 6a-n, 600'-zz'

Metodología general

Para la preparación de los 1,4-epoxicicloadductos 6a-n, 600'-zz', las *orto*-alilanilinas 3a-e y 5a-u (10 mmoles) disueltas en metanol y en agitación permanente se enfriaron en un baño de hielo. A continuación, a estas soluciones metanólicas se adicionó tungstano de sodio (10 mol %) y solución de peróxido de sodio al 30% (30 mmoles). Las mezclas resultantes se agitaron a 0 °C por 2 horas y adicionalmente 4-14 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción de oxidación se vertió agua sobre la masa de reacción y el catalizador y el exceso de peróxido de hidrógeno junto con el metanol fueron removidos de la mezcla de reacción por extracción con acetato de etilo (3x50 mL). Los residuos orgánicos que quedaron se disolvieron, por separado, en 30 mL de tolueno, y luego se calentaron a 80-110 °C durante 6-72 horas. Transcurrido este tiempo, el tolueno se eliminó a presión reducida y los productos crudos se purificaron por cromatografía en columna sobre sílica gel, usando mezclas de heptano: acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (60:1, 5:1).

De estas series de compuestos, los derivados **6a**, **6b**, **6c**, **6f**, **6h**, **6uu'** y **6vv'** fueron previamente sintetizados y caracterizados.⁴² Sus propiedades espectroscópicas (IR, MS y RMN ¹H y ¹³C) coinciden con las ya reportadas, razón por la cual, no se reportan en el presente documento.

5.4.1. 2-*exo*-Vinil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina **6a.**⁴² De 1.00 g (5.78 mmoles) de la *N*,2-dialilnilina **3a**, 1.74 mL (1.97 g, 17.34 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.191 g (0.58 mmoles, 10 mol %) de tungstato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 6 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 4 horas a 80 °C, se obtuvieron 0.63 g (3.35 mmoles, 58%) del 1,4-epoxicicloadducto **6a**, C₁₂H₁₃NO (187 g/mol). Cristales blancos, pf 62 °C (heptano). *R_f*: 0.32 (7% acetato de etilo/heptano).

5.4.2. 7-Flúoro-2-*exo*-vinil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina **6b.**⁴² De 1.00 g (5.24 mmoles) de la *N*,2-dialil-4-flúoroanilina **3b**, 1.58 mL (1.78 g, 15.71 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.173 g (0.52 mmoles, 10 mol %) de tungstato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 6 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 4 horas a 80 °C, se obtuvieron 0.52 g (2.54 mmoles, 48%) del 1,4-epoxicicloadducto **6b**, C₁₂H₁₂FNO (205 g/mol). Aceite marrón y poco viscoso. *R_f*: 0.29 (7% acetato de etilo/heptano).

5.4.3. 7-Cloro-2-*exo*-vinil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina **6c.**⁴² De 1.00 g (4.83 mmoles) de la *N*,2-dialil-4-cloroanilina **3c**, 1.45 mL (1.64 g, 14.49 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.159 g (0.48 mmoles, 10 mol %) de tungstato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 6 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 4 horas a 80 °C, se obtuvieron 0.53 g (2.42 mmoles, 50%) del 1,4-epoxicicloadducto **6c**, C₁₂H₁₂ClNO (221 g/mol). Aceite amarillo pálido y poco viscoso. *R_f*: 0.32 (7% acetato de etilo/heptano).

5.4.4. 8-Cloro-9-metil-2-*exo*-vinil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina **6d.** De 1.00 g (4.52 mmoles) de la *N*,6-dialil-3-cloro-2-metilnilina **3d**, 1.36 mL (1.54 g, 13.57 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.149 g (0.45 mmoles, 10 mol %) de tungstato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 72 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 7 horas a 110 °C, se obtuvieron 0.61 g (2.58 mmoles, 57%) del 1,4-epoxicicloadducto **6d**, C₁₃H₁₄ClNO (235 g/mol). Aceite amarillo pálido y poco viscoso. *R_f*: 0.39 (7% acetato de etilo/heptano).

- 5.4.5. 6,8-Dimetil-2-*exo*-vinil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina 6e.** De 1.00 g (4.98 mmoles) de la 2,*N*-dialil-3,5-dimetilanilina 3e, 1.50 mL (1.69 g, 14.93 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.164 g (0.50 mmoles, 10 mol %) de tungstato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 8 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 5 horas a 80 °C, se obtuvieron 0.59 g (2.74 mmoles, 55%) del 1,4-epoxiciclooaducto 6e, C₁₄H₁₇NO (215 g/mol). Aceite amarillo pálido y poco viscoso. *R_f*: 0.31 (7% acetato de etilo/heptano).
- 5.4.6. 2-*exo*-(Prop-1-en-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina 6f.**⁴² De 1.00 g (5.35 mmoles) de la 2-alil-*N*-(2-metilalil)anilina 5a, 1.61 mL (1.82 g, 16.04 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.176 g (0.54 mmoles, 10 mol %) de tungstato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 6 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 4 horas a 80 °C, se obtuvieron 0.53 g (2.62 mmoles, 49%) del 1,4-epoxiciclooaducto 6f, C₁₃H₁₅NO (201 g/mol). Aceite amarillo y viscoso. *R_f*: 0.45 (7% acetato de etilo/heptano).
- 5.4.7. 7-Flúoro-2-*exo*-(prop-1-en-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina 6g.** De 1.00 g (4.88 mmoles) de la 2-alil-4-flúoro-*N*-(2-metilalil)anilina 5b, 1.45 mL (1.66 g, 14.63 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.161 g (0.49 mmoles, 10 mol %) de tungstato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 6 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 4 horas a 80 °C, se obtuvieron 0.53 g (2.44 mmoles, 50%) del 1,4-epoxiciclooaducto 6g, C₁₃H₁₄FNO (219 g/mol). Aceite amarillo y viscoso. *R_f*: 0.45 (7% acetato de etilo/heptano).
- 5.4.8. 7-Cloro-2-*exo*-(prop-1-en-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina 6h.**⁴² De 1.00 g (4.52 mmoles) de la 2-alil-4-cloro-*N*-(2-metilalil)anilina 5c, 1.36 mL (1.54 g, 13.57 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.149 g (0.45 mmoles, 10 mol %) de tungstato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 6 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 4 horas a 80 °C, se obtuvieron 0.55 g (2.35 mmoles, 52%) del 1,4-epoxiciclooaducto 6h, C₁₃H₁₄ClNO (235 g/mol). Aceite amarillo y viscoso. *R_f*: 0.49 (7% acetato de etilo/heptano).
- 5.4.9. 8-Cloro-9-metil-2-*exo*-(prop-1-en-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina 6i.** De 1.00 g (4.26 mmoles) de la 6-alil-3-cloro-2-metil-*N*-(2-metilalil)anilina 5d, 1.28

mL (1.45 g, 12.77 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.140 g (0.43 mmoles, 10 mol %) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 72 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 7 horas a 110 °C, se obtuvieron 0.69 g (2.77 mmoles, 65%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6i**, C₁₄H₁₆ClNO (249 g/mol). Cristales blancos, pf 94 °C (heptano). *R_f*: 0.52 (7% acetato de etilo/heptano).

5.4.10. 6,8-Dimetil-2-*exo*-(prop-1-en-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina **6j.**

De 1.00 g (4.65 mmoles) de la 2-alil-3,5-dimetil-*N*-(2-metilalil)anilina **5e**, 1.40 mL (1.58 g, 13.95 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.153 g (0.47 mmoles, 10 mol %) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 7 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 8 horas a 80 °C, se obtuvieron 0.64 g (2.79 mmoles, 60%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6j**, C₁₅H₁₉NO (229 g/mol). Aceite amarillo y viscoso. *R_f*: 0.40 (7% acetato de etilo/heptano).

5.4.11. 7,9-Dicloro-2-*exo*-(prop-1-en-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina **6k.**

De 1.00 g (3.92 mmoles) de la 2-alil-4,6-dicloro-*N*-(2-metilalil)anilina **5f**, 1.18 mL (1.33 g, 11.76 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.129 g (0.39 mmoles, 10 mol %) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 72 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 7 horas a 110 °C, se obtuvieron 0.66 g (2.47 mmoles, 63%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6k**, C₁₃H₁₃Cl₂NO (269 g/mol). Cristales blancos, pf 97 °C (heptano). *R_f*: 0.45 (7% acetato de etilo/heptano).

5.4.12. 2-*exo*-Etilil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina **6l.**

De 1.00 g (5.85 mmoles) de la 2-alil-*N*-(propin-2-il)anilina **5g**, 1.76 mL (1.99 g, 17.54 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.193 g (0.58 mmoles, 10 mol %) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 10 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 6 horas a 80 °C, se obtuvieron 0.38 g (2.05 mmoles, 35%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6l**, C₁₂H₁₁NO (185 g/mol). Aceite amarillo y poco viscoso. *R_f*: 0.32 (17% acetato de etilo/heptano).

5.4.13. 7-Flúoro-2-*exo*-etilil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina **6m.**

De 1.00 g (5.29 mmoles) de la 2-alil-4-flúoro-*N*-(propin-2-il)anilina **5h**, 1.59 mL (1.80 g, 15.87 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.174 g (0.53 mmoles, 10 mol %) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 9 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 7 horas a 80 °C, se obtuvieron 0.34 g (1.69

mmoles, 32%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6m**, C₁₂H₁₀FNO (203 g/mol). Aceite amarillo y poco viscoso. *R_f*: 0.20 (17% acetato de etilo/heptano).

5.4.14. 8-Cloro-9-metil-2-*exo*-etinil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina **6n.** De 1.00 g (4.57 mmoles) de la 6-alil-3-cloro-2-metil-*N*-(propin-2-il)anilina **5i**, 1.38 mL (1.55 g, 13.70 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.15 g (0.46 mmoles, 10 mol %) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 16 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 12 horas a 110 °C, se obtuvieron 0.41 g (1.78 mmoles, 39%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6n**, C₁₃H₁₂ClNO (233 g/mol). Cristales blancos, pf 121 °C (heptano). *R_f*: 0.36 (17% acetato de etilo/heptano).

5.4.15. 2-*exo*- y 2-*endo*-(2-Metilpropen-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepinas **6o y **6o'**.** De 1.00 g (4.98 mmoles) de la 2-alil-*N*-(3-metilbuten-2-il)anilina **5j**, 1.50 mL (1.69 g, 14.93 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.164 g (0.50 mmoles, 10 mol %) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 12 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno a 110 °C durante 6 horas, se obtuvieron 0.41 g (1.91 mmoles, 38%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6o** (isómero *exo*), C₁₄H₁₇NO (215 g/mol), cristales blancos, pf 78 °C (heptano), *R_f*: 0.54 (7% acetato de etilo/heptano), y 0.17 g (0.79 mmoles, 16%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6o'** (isómero *endo*), C₁₄H₁₇NO (215 g/mol), cristales blancos, pf 41 °C (heptano), *R_f*: 0.43 (7% acetato de etilo/heptano). Estos dos diastereoisómeros se aislaron de manera individual durante el proceso de purificación por cromatografía en columna, encontrándose que el isómero *exo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 15:1 (v/v), mientras el isómero *endo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 5:1 (v/v).

5.4.16. 7-Flúoro-2-*exo*- y 7-flúoro-2-*endo*-(2-metilpropen-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepinas **6p y **6p'**.** De 1.00 g (4.57 mmoles) de la 2-alil-4-flúoro-*N*-(3-metilbuten-2-il)anilina **5k**, 1.37 mL (1.55 g, 13.70 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.151 g (0.46 mmoles, 10 mol %) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 8 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno a 110 °C durante 6 horas, se obtuvieron 0.37 g (1.60 mmoles, 35%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6p** (isómero *exo*), C₁₄H₁₆FNO (233 g/mol), cristales blancos, pf 72 °C (heptano), *R_f*: 0.50 (7% acetato de etilo/heptano), y 0.15 g (0.64 mmoles, 14%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6p'** (isómero *endo*), C₁₄H₁₆FNO (233 g/mol), cristales blancos, pf 66 °C (heptano), *R_f*: 0.46 (7% acetato de etilo/heptano). Estos dos estereoisómeros se

aislaron de manera individual durante el proceso de purificación por cromatografía en columna, encontrándose que el isómero *exo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 15:1(v/v), mientras el isómero *endo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 5:1(v/v).

5.4.17. 7-Cloro-2-*exo*- y 7-cloro-2-*endo*-(2-metilpropen-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepinas **6q y **6q'**.** De 1.00 g (4.26 mmoles) de la 2-alil-4-cloro-*N*-(3-metilbuten-2-il)anilina **5l**, 1.28 mL (1.45 g, 12.77 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.140 g (0.43 mmoles, 10 mol %) de tungstato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 8 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno a 110 °C durante 6 horas, se obtuvieron 0.42 g (1.70 mmoles, 40%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6q** (isómero *exo*), C₁₄H₁₆ClNO (249 g/mol), cristales blancos, pf 94 °C (heptano), *R_f*: 0.57 (7% acetato de etilo/ heptano), y 0.20 g (0.80 mmoles, 19%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6q'** (isómero *endo*), C₁₄H₁₆ClNO (249 g/mol), cristales blancos, pf 110 °C (heptano), *R_f*: 0.50 (7% acetato de etilo/ heptano). Estos dos estereoisómeros se aislaron de manera individual durante el proceso de purificación por cromatografía en columna, encontrándose que el isómero *exo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato 15:1 (v/v), mientras el isómero *endo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 5:1(v/v).

5.4.18. 8-Cloro-9-metil-2-*exo*- y 8-cloro-9-metil-2-*endo*-(2-metilpropen-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepinas **6r y **6r'**.** De 1.00 g (4.02 mmoles) de la 6-alil-3-cloro-2-metil-*N*-(3-metilbuten-2-il)anilina **5m**, 1.21 mL (1.37 g, 12.05 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.132 g (0.40 mmoles, 10 mol %) de tungstato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 72 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno a 110 °C durante 6 horas, se obtuvieron 0.42 g (1.60 mmoles, 40%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6r** (isómero *exo*), C₁₅H₁₈ClNO (263 g/mol), cristales blancos, pf 94 °C (heptano), *R_f*: 0.61 (7% acetato de etilo/ heptano), y 0.16 g (0.60 mmoles, 15%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6r'** (isómero *endo*), C₁₅H₁₈ClNO (263 g/mol), cristales blancos, pf 107 °C (heptano), *R_f*: 0.47 (7% acetato de etilo/ heptano). Estos dos estereoisómeros se aislaron de manera individual durante el proceso de purificación por cromatografía en columna, encontrándose que el isómero *exo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 50:1 (v/v), mientras el isómero *endo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 20:1(v/v).

5.4.19. 6,8-Dimetil-2-*exo*- y 6,8-dimetil-2-*endo*-(2-metilpropen-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepinas **6s y **6s'**.** De 1.00 g (4.37 mmoles) de la 2-alil-3,5-dimetil-*N*-(3-metilbuten-2-il)anilina **5n**, 1.31 mL (1.48 g, 13.10 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.144 g (0.44 mmoles, 10 mol %) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 8 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno a 110 °C durante 6 horas, se obtuvieron 0.37 g (1.52 mmoles, 35%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6s** (isómero *exo*), C₁₆H₂₁NO (243 g/mol), cristales blancos, pf 87 °C (heptano), *R_f*: 0.57 (7% acetato de etilo/ heptano), y 0.12 g (0.48 mmoles, 11%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6s'** (isómero *endo*), C₁₆H₂₁NO (263 g/mol), cristales blancos, pf 76 °C (heptano), *R_f*: 0.50 (7% acetato de etilo/heptano). Estos dos estereoisómeros se aislaron de manera individual durante el proceso de purificación por cromatografía en columna, encontrándose que el isómero *exo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 50:1 (v/v), mientras el isómero *endo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 20:1 (v/v).

5.4.20. 2-*exo*- y 2-*endo*-(*trans*-Estiril)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepinas **6t y **6t'**.** De 1.00 g (4.02 mmoles) de la 2-alil-*N*-(*trans*-cinamil)anilina **5o**, 1.21 mL (1.37 g, 12.05 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.132 g (0.40 mmoles, 10 mol %) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 36 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno a 110 °C durante 12 horas, se obtuvieron 0.51 g (1.93 mmoles, 48%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6t** (isómero *exo*), C₁₈H₁₇NO (263 g/mol), cristales blancos, pf 92 °C (heptano), *R_f*: 0.44 (7% acetato de etilo/heptano), y 0.15 g (0.56 mmoles, 14%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6t'** (isómero *endo*), C₁₈H₁₇NO (263 g/mol), cristales blancos, pf 115 °C (heptano), *R_f*: 0.29 (7% acetato de etilo/heptano). Estos dos estereoisómeros se aislaron de manera individual durante el proceso de purificación por cromatografía en columna, encontrándose que el isómero *exo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 30:1 (v/v), mientras el estereoisómero *endo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 5:1 (v/v).

5.4.21. 7-Flúoro-2-*exo*- y 7-flúoro-2-*endo*-(*trans*-estiril)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepinas **6u y **6u'**.**⁴² De 1.00 g (3.75 mmoles) de la 2-alil-4-flúoro-*N*-(*trans*-cinamil)anilina **5p**, 1.13 mL (1.27 g, 11.24 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.123 g (0.38 mmoles, 10 mol %) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 36 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno a 110 °C durante 12 horas, se obtuvieron 0.55 g (1.95 mmoles, 52%) del 1,4-epoxiciclooaducto

6u (isómero *exo*), C₁₈H₁₆FNO (281 g/mol), cristales blancos, pf 146 °C (heptano), *R_f*: 0.44 (7% acetato de etilo/heptano), y 0.21 g (0.75 mmoles, 20%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6u'** (isómero *endo*), C₁₈H₁₆FNO (281 g/mol), cristales rojos claros, pf 135 °C (heptano), *R_f*: 0.25 (7% acetato de etilo/heptano). Estos dos estereoisómeros se aislaron de manera individual durante el proceso de purificación por cromatografía en columna, encontrándose que el isómero *exo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 15:1 (v/v), mientras el isómero *endo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 5:1 (v/v).

5.4.22. 7-Cloro-2-*exo*- y 7-cloro-2-*endo*-(*trans*-estiril)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepinas 6v y 6v'.⁴² De 1.00 g (3.53 mmoles) de la 2-alil-4-cloro-*N*-(*trans*-cinamil)anilina **5q**, 1.06 mL (1.20 g, 10.60 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.117 g (0.35 mmoles, 10 mol %) de tungstato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 32 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno a 110 °C durante 12 horas, se obtuvieron 0.57 g (1.91 mmoles, 54%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6v** (isómero *exo*), C₁₈H₁₆ClNO (297 g/mol), cristales blancos, pf 142 °C (heptano), *R_f*: 0.46 (7% acetato de etilo/heptano), y 0.26 g (0.88 mmoles, 25%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6v'** (isómero *endo*), C₁₈H₁₆ClNO (297 g/mol), cristales blancos, pf 130 °C (heptano) *R_f*: 0.33 (7% acetato de etilo/heptano). Estos dos estereoisómeros se aislaron de manera individual durante el proceso de purificación por cromatografía en columna, encontrándose que el isómero *exo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 15:1 (v/v), mientras el estereoisómero *endo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 5:1 (v/v).

5.4.23. 8-Cloro-9-metil-2-*exo*- y 8-cloro-9-metil-2-*endo*-(*trans*-estiril)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepinas 6w y 6w'. De 1.00 g (3.37 mmoles) de la 6-alil-3-cloro-2-metil-*N*-(*trans*-cinamil)anilina **5r**, 1.01 mL (1.14 g, 10.10 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.111 g (0.34 mmoles, 10 mol %) de tungstato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 72 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno a 110 °C durante 12 horas, se obtuvieron 0.48 g (1.55 mmoles, 46%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6w** (isómero *exo*), C₁₉H₁₈ClNO (311 g/mol), cristales blancos, pf 161 °C (heptano), *R_f*: 0.47 (7% acetato de etilo/heptano), y 0.20 g (0.64 mmoles, 19%) del 1,4-epoxiciclooaducto **6w'** (isómero *endo*), C₁₉H₁₈ClNO (311 g/mol), cristales blancos, pf 142 °C (heptano), *R_f*: 0.32 (7% acetato de etilo/heptano). Estos dos estereoisómeros se aislaron de manera individual durante el proceso de purificación por

cromatografía en columna, encontrándose que el isómero *exo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 40:1 (v/v), mientras el isómero *endo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 15:1 (v/v).

- 5.4.24. 6,8-Dimetil-2-*exo*- y 6,8-dimetil-2-*endo*-(*trans*-estiril)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepinas 6x y 6x'.** De 1.00 g (3.61 mmoles) de la 2-alil-3,5-dimetil-*N*-(*trans*-cinamil)anilina 5s, 1.09 mL (1.23 g, 10.83 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.119 g (0.36 mmoles, 10 mol %) de tungstato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 24 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno a 110 °C durante 12 horas, se obtuvieron 0.47 g (1.62 mmoles, 45%) del 1,4-epoxiciclooaducto 6x (isómero *exo*), C₂₀H₂₁NO (291 g/mol), cristales blancos, pf 123 °C (heptano), *R_f*: 0.37 (7% acetato de etilo/heptano), y 0.19 g (0.65 mmoles, 18%) del 1,4-epoxiciclooaducto 6x' (isómero *endo*), C₂₀H₂₁NO (291 g/mol), cristales blancos, pf 136 °C (heptano), *R_f*: 0.29 (7% acetato de etilo/heptano). Estos dos estereoisómeros se aislaron de manera individual durante el proceso de purificación por cromatografía en columna, encontrándose que el isómero *exo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 40:1 (v/v), mientras el isómero *endo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 15:1 (v/v).
- 5.4.25. 7-Flúoro-2-*exo*- y 7-flúoro-2-*endo*-(*trans*-penten-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepinas 6y y 6y'.** De 1.00 g (4.29 mmoles) de la 2-alil-4-flúoro-*N*-(*trans*-hexen-2-il)anilina 5t, 1.29 mL (1.46 g, 12.88 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.142 g (0.43 mmoles, 10 mol %) de tungstato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 8 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno a 70 °C durante 12 horas, se obtuvieron 0.32 g (1.29 mmoles, 30%) del 1,4-epoxiciclooaducto 6y (isómero *exo*), C₁₅H₁₈FNO (247 g/mol), aceite marrón y viscoso, *R_f*: 0.35 (7% acetato de etilo/ heptano), y 0.11 g (0.43 mmoles, 10%) del 1,4-epoxiciclooaducto 6y' (isómero *endo*), C₁₅H₁₈FNO (247 g/mol), aceite marrón y viscoso, *R_f*: 0.26 (7% acetato de etilo/ heptano). Estos dos estereoisómeros se aislaron de manera individual durante el proceso de purificación por cromatografía en columna, encontrándose que el isómero *exo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 15:1 (v/v), mientras el isómero *endo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 5:1 (v/v).

5.4.26. 8-Cloro-9-metil-2-*exo*- y 8-cloro-9-metil-2-*endo*-(*trans*-penten-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[b]azepinas 6z y 6z'. De 1.00 g (3.80 mmoles) de la 6-alil-3-cloro-2-metil-*N*-(*trans*-hexen-2-il)anilina 5u, 1.14 mL (1.29 g, 11.41 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.125 g (0.38 mmoles, 10 mol %) de tungstato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 12 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno a 70 °C durante 12 horas, se obtuvieron 0.29 g (1.06 mmoles, 28%) del 1,4-epoxiciclooaducto 6z (isómero *exo*), C₁₆H₂₀ClNO (277 g/mol), aceite marrón y viscoso, *R_f*: 0.38 (7% acetato de etilo/ heptano), y 0.14 g (0.49 mmoles, 13%) del 1,4-epoxiciclooaducto 6z' (isómero *endo*), C₁₆H₂₀ClNO (277 g/mol), aceite marrón y viscoso, *R_f*: 0.33 (7% acetato de etilo/ heptano). Estos dos estereoisómeros se aislaron de manera individual durante el proceso de purificación por cromatografía en columna, encontrándose que el isómero *exo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 15:1 (v/v), mientras el isómero *endo* eluyó con una mezcla de heptano: acetato de etilo 5:1 (v/v).

5.5. APERTURA REDUCTIVA DE LAS 1,4-EPOXI-2-ALQUENIL(PROPARGIL) TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 6a-m, 6nn'-yy'. OBTENCION DE LAS 2-ALQUENIL(ETINIL)-4-HIDROXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 7a-n y 7oo'-zz'



7a: R = R¹ = R² = R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H
7b: R = R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H, R² = F
7c: R = R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H, R² = Cl
7d: R = CH₃, R¹ = Cl, R² = R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H
7e: R¹ = R³ = CH₃, R = R² = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H
7f: R = R¹ = R² = R³ = R⁵ = R⁶ = H, R⁴ = CH₃
7g: R = R¹ = R³ = R⁵ = R⁶ = H, R² = F, R⁴ = CH₃
7h: R = R¹ = R³ = R⁵ = R⁶ = H, R² = Cl, R⁴ = CH₃
7i: R = R⁴ = CH₃, R¹ = Cl, R² = R³ = R⁵ = R⁶ = H
7j: R¹ = R³ = R⁴ = CH₃, R = R² = R⁵ = R⁶ = H
7k: R = R² = Cl, R¹ = R³ = R⁵ = R⁶ = H, R⁴ = CH₃
7l: R = R¹ = R² = R³ = H
7m: R = R¹ = R³ = H, R² = F

7n: R = CH₃, R¹ = Cl, R² = R³ = H
7o,o': R = R¹ = R² = R³ = R⁴ = H, R⁵ = R⁶ = CH₃
7p,p': R = R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = Cl, R⁵ = R⁶ = CH₃
7q,q': R = R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = F, R⁵ = R⁶ = CH₃
7r,r': R = R⁵ = R⁶ = CH₃, R¹ = Cl, R² = R³ = R⁴ = H
7s,s': R¹ = R³ = R⁵ = R⁶ = CH₃, R = R² = R⁴ = H
7t,t': R = R¹ = R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H, R⁶ = Ph
7u,u': R = R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = H, R² = Cl, R⁶ = Ph
7v,v': R = R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = H, R² = F, R⁶ = Ph
7w,w': R = CH₃, R¹ = Cl, R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H, R⁶ = Ph
7x,x': R¹ = R³ = CH₃, R = R² = R⁴ = R⁵ = H, R⁶ = Ph
7y,y': R = R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = H, R² = F, R⁶ = propil
7z,z': R = CH₃, R¹ = Cl, R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H, R⁶ = propil

Figura 20. Estructura general de las 2-alkenil(etinil)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas 7a-n, 7oo'-zz'

Metodología general

A una solución de los correspondientes 1,4-epoxiciclooaductos **6a-n**, **6oo'-zz'** (10 mmoles) en MeOH (25 mL), previamente enfriada en un baño de hielo, se adicionó ácido acético glacial (70 mmol), zinc en polvo (100 mmol) y ácido clorhídrico (37% HCl, 70 mmol). Cada una de las mezclas de reacción se agitó a 0 °C hasta que los ciclooaductos se consumieron completamente. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el exceso de zinc, luego se trató con una solución saturada de hidróxido de amonio hasta un pH 7.5, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro en un erlenmeyer y luego se eliminó el solvente a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, usando mezclas de heptano: acetato de etilo con aumento gradual del gradiente de la polaridad (10:1 a 1:1).

De estas series de compuestos, los derivados **7a**, **7b**, **7c**, **7f** y **7h** fueron previamente sintetizados y caracterizados.⁴² Sus propiedades espectroscópicas (IR, MS y RMN ¹H y ¹³C) coinciden en su con las ya reportadas, razón por la cual, no se reportan en el presente documento.

- 5.5.1. cis-2-Vinil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-ol 7a.**⁴² De 1.00 g (5.35 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **6a**, 3.50 g (53.48 mmoles) de Zn en polvo, 2.14 mL (2.25 g, 37.43 mmoles) de ácido acético glacial y 3.06 mL (3.64 g, 37.43 mmoles) de 37% HCl, después de 30 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.94 g (4.97 mmoles, 93%) del amino-alcohol **7a**, C₁₂H₁₅NO (189 g/mol), cristales blancos, pf 103 °C (heptano), *R_f* : 0.28 (33% acetato de etilo/ heptano).
- 5.5.2. 7-Flúoro-cis-2-vinil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-ol 7b.**⁴² De 1.00 g (4.88 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **6b**, 3.19 g (48.78 mmoles) de Zn en polvo, 1.95 mL (2.05 g, 34.15 mmoles) de ácido acético glacial y 2.79 mL (3.32 g, 34.15 mmoles) de 37% HCl, después de 30 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.94 g (4.54 mmoles, 93%) del amino-alcohol **7b**, C₁₂H₁₄FNO (207 g/mol), cristales blancos, pf 127 °C (heptano), *R_f*: 0.26 (33% acetato de etilo/ heptano).
- 5.5.3. 7-Cloro-cis-2-vinil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-ol 7c.**⁴² De 1.00 g (4.53 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **6c**, 2.96 g (45.25 mmoles) de Zn en polvo, 1.81 mL (1.90 g, 31.67 mmoles) de ácido acético glacial y 2.59 mL (3.08 g, 31.67 mmoles) de 37% HCl, después de 30 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.96 g (4.30

mmoles, 95%) del amino-alcohol **7c**, C₁₂H₁₄ClNO (223 g/mol), cristales blancos, pf 118 °C (heptano), *R_f*: 0.28 (33% acetato de etilo/ heptano).

5.5.4. 8-Cloro-9-metil-cis-2-vinil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-ol 7d. De 1.00 g (4.26 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **6d**, 2.78 g (42.55 mmoles) de Zn en polvo, 1.70 mL (1.79 g, 29.79 mmoles) de ácido acético glacial y 2.44 mL (2.90 g, 29.78 mmoles) de 37% HCl, después de 2 horas de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.95 g (4.00 mmoles, 94%) del amino-alcohol **7d**, C₁₃H₁₆ClNO (237 g/mol), cristales blancos, pf 63 °C (heptano), *R_f*: 0.33 (33% acetato de etilo/ heptano).

5.5.5. 6,8-Dimetil-cis-2-vinil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-ol 7e. De 1.00 g (4.65 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **6e**, 3.04 g (46.51 mmoles) de Zn en polvo, 1.86 mL (1.95 g, 32.56 mmoles) de ácido acético glacial y 2.66 mL (3.17 g, 32.56 mmoles) de 37% HCl, después de 1 hora de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.95 g (4.37 mmoles, 94%) del amino-alcohol **7e**, C₁₄H₁₉NO (217 g/mol), cristales blancos, pf 99 °C (heptano), *R_f*: 0.30 (33% acetato de etilo/ heptano).

5.5.6. cis-2-(Prop-1-en-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-ol 7f.⁴² De 1.00 g (4.98 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **6f**, 3.25 g (49.75 mmoles) de Zn en polvo, 1.99 mL (2.09 g, 34.83 mmoles) de ácido acético glacial y 2.85 mL (3.39 g, 34.83 mmoles) de 37% HCl, después de 30 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.91 g (4.48 mmoles, 90%) del amino-alcohol **7f**, C₁₃H₁₇NO (203 g/mol), aceite marrón y viscoso, *R_f*: 0.32 (33% acetato de etilo/ heptano).

5.5.7. 7-Flúoro-cis-2-(prop-1-en-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-ol 7g. De 1.00 g (4.57 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **6g**, 2.99 g (45.66 mmoles) de Zn en polvo, 1.83 mL (1.92 g, 31.96 mmoles) de ácido acético glacial y 2.61 mL (3.11 g, 31.96 mmoles) de 37% HCl, después de 30 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.94 g (4.25 mmoles, 93%) del amino-alcohol **7g**, C₁₃H₁₆FNO (221 g/mol), aceite marrón y viscoso, *R_f*: 0.32 (33% acetato de etilo/ heptano).

5.5.8. 7-Cloro-cis-2-(prop-1-en-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-ol 7h.⁴² De 1.00 g (4.26 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **6h**, 2.78 g (42.55 mmoles) de Zn en polvo, 1.70 mL (1.79 g, 29.79 mmoles) de ácido acético glacial y 2.44 mL (2.90 g, 29.79 mmoles) de 37% HCl, después de 30 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron

0.93 g (3.91 mmoles, 92%) del amino-alcohol **7h**, C₁₃H₁₆ClNO (237 g/mol), aceite marrón y viscoso, R_f: 0.35 (33% acetato de etilo/ heptano).

5.5.9. 8-Cloro-9-metil-cis-2-(prop-1-en-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-ol 7i.

De 1.00 g (4.02 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **6i**, 2.63 g (40.16 mmoles) de Zn en polvo, 1.61 mL (1.69 g, 28.11 mmoles) de ácido acético glacial y 2.30 mL (2.74 g, 28.11 mmoles) de 37% HCl, después de 2 horas de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.91 g (3.61 mmoles, 90%) del amino-alcohol **7i**, C₁₄H₁₈ClNO (251 g/mol), cristales blancos, pf 101 °C (heptano), R_f: 0.33 (33% acetato de etilo/ heptano).

5.5.10. 6,8-Dimetil-cis-2-(prop-1-en-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-ol 7j.

De 1.00 g (4.37 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **6j**, 2.86 g (43.67 mmoles) de Zn en polvo, 1.75 mL (1.83 g, 30.57 mmoles) de ácido acético glacial y 2.50 mL (2.97 g, 30.57 mmoles) de 37% HCl, después de 1 hora de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.96 g (4.15 mmoles, 95%) del amino-alcohol **7j**, C₁₅H₂₁NO (231 g/mol), aceite marrón y viscoso, R_f: 0.37 (33% acetato de etilo/ heptano).

5.5.11. 7,9-Dicloro-cis-2-(prop-1-en-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-ol 7k.

De 1.00 g (3.72 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **6k**, 2.43 g (37.17 mmoles) de Zn en polvo, 1.49 mL (1.56 g, 26.02 mmoles) de ácido acético glacial y 2.13 mL (2.53 g, 26.02 mmoles) de 37% HCl, después de 2 horas de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.91 g (3.34 mmoles, 90%) del amino-alcohol **7k**, C₁₃H₁₅Cl₂NO (271 g/mol), aceite marrón y viscoso, R_f: 0.44 (33% acetato de etilo/ heptano).

5.5.12. cis-2-Etilil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-ol 7l.

De 1.00 g (5.40 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **6l**, 3.53 g (54.05 mmoles) de Zn en polvo, 2.16 mL (2.27 g, 37.84 mmoles) de ácido acético glacial y 3.09 mL (3.68 g, 37.84 mmoles) de 37% HCl, después de 30 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.91 g (4.86 mmoles, 90%) del amino-alcohol **7l**, C₁₂H₁₃NO (187 g/mol), aceite marrón y viscoso, R_f: 0.33 (50% acetato de etilo/ heptano).

5.5.13. 7-Flúoro-cis-2-etinil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-ol 7m.

De 1.00 g (4.93 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **6m**, 3.22 g (49.26 mmoles) de Zn en polvo, 1.97 mL (2.07 g, 34.48 mmoles) de ácido acético glacial y 2.82 mL (3.36 g, 34.48 mmoles) de 37% HCl, después de 30 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.96 g (4.67

mmoles, 95%) del amino-alcohol **7m**, C₁₂H₁₂FNO (205 g/mol), cristales blancos, pf 73 °C (heptano), R_f: 0.43 (50% acetato de etilo/ heptano).

5.5.14. 8-Cloro-9-metil-cis-2-etinil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-ol 7n. De 1.00 g (4.29 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **6n**, 2.81 g (42.92 mmoles) de Zn en polvo, 1.72 mL (1.80 g, 30.04 mmoles) de ácido acético glacial y 2.46 mL (2.92 g, 30.04 mmoles) de 37% HCl, después de 45 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.91 g (3.86 mmoles, 90%) del amino-alcohol **7n**, C₁₃H₁₄ClNO (235 g/mol), cristales blancos, pf 135 °C (heptano), R_f: 0.46 (50% acetato de etilo/ heptano).

5.5.15. cis-2- y trans-2-(2-Metilprop-1-en-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-oles 7o y 7o'. De 1.00 g (4.65 mmoles) de cada uno de los 1,4-epoxiciclooaductos **6o** y **6o'** (por separado), 3.04 g (46.51 mmoles) de Zn en polvo, 1.86 mL (1.95 g, 32.56 mmoles) de ácido acético glacial y 2.66 mL (3.17 g, 32.56 mmoles) de 37% HCl, -después de 30 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.97 g (4.47 mmoles, 96%) del amino-alcohol **7o**, C₁₄H₁₉NO (217 g/mol), cristales blancos, pf 86 °C (heptano), R_f: 0.31 (33% acetato de etilo/ heptano), y 0.91 g (4.19 mmoles, 90%) del amino-alcohol **7o'**, C₁₄H₁₉NO (217 g/mol), aceite transparente y viscoso, R_f: 0.39 (33% acetato de etilo/ heptano).

5.5.16. 7-Flúoro-cis-2- y 7-flúoro-trans-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-oles 7p y 7p'. De 1.00 g (4.29 mmoles) de cada uno de los 1,4-epoxiciclooaductos **6p** y **6p'** (por separado), 2.81 g (42.92 mmoles) de Zn en polvo, 1.72 mL (1.80 g, 30.04 mmoles) de ácido acético glacial y 2.46 mL (2.92 g, 30.04 mmoles) de 37% HCl, después de 30 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.95 g (4.03 mmoles, 94%) del amino-alcohol **7p**, C₁₄H₁₈FNO (235 g/mol), cristales blancos, pf 71 °C (heptano), R_f: 0.38 (33% acetato de etilo/ heptano), y 0.93 g (3.95 mmoles, 92%) del amino-alcohol **7p'**, C₁₄H₁₈FNO (235 g/mol), cristales blancos, pf 75 °C (heptano), R_f: 0.39 (33% acetato de etilo/ heptano).

5.5.17. 7-Cloro-cis-2- y 7-cloro-trans-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-oles 7q y 7q'. De 1.00 g (4.02 mmoles) de cada uno de los 1,4-epoxiciclooaductos **6q** y **6q'** (por separado), 2.63 g (40.16 mmoles) de Zn en polvo, 1.61 mL (1.69 g, 28.11 mmoles) de ácido acético glacial y 2.30 mL (2.73 g, 28.11 mmoles) de 37% HCl, después de 30 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.95 g (3.78

mmoles, 94%) del amino-alcohol **7q**, C₁₄H₁₈ClNO (251 g/mol), cristales blancos, pf 95 °C (heptano), R_f: 0.41 (33% acetato de etilo/ heptano), y 0.92 g (3.65 mmoles, 91%) del amino-alcohol **7q'**, C₁₄H₁₈ClNO (251 g/mol), aceite incoloro y viscoso, R_f: 0.46 (33% acetato de etilo/ heptano).

5.5.18. 8-Cloro-9-metil-cis-2- y 8-cloro-9-metil-trans-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-ol 7r y 7r'. De 1.00 g (3.80 mmoles) de cada uno de los 1,4-epoxiciclooaductos **6r** y **6r'** (por separado), 2.49 g (38.02 mmoles) de Zn en polvo, 1.52 mL (1.60 g, 26.61 mmoles) de ácido acético glacial y 2.18 mL (2.59 g, 26.61 mmoles) de 37% HCl, después de 2 horas de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.97 g (3.65 mmoles, 96%) del amino-alcohol **7r**, C₁₅H₂₀ClNO (265 g/mol), cristales blancos, pf 105 °C (heptano), R_f: 0.45 (33% acetato de etilo/ heptano), y 0.91 g (3.42 mmoles, 90%) del amino-alcohol **7r'**, C₁₅H₂₀ClNO (265 g/mol), aceite incoloro y viscoso, R_f: 0.50 (33% acetato de etilo/ heptano).

5.5.19. 6,8-Dimetil-cis-2- y 6,8-dimetil-trans-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-oles 7s y 7s'. De 1.00 g (4.12 mmoles) de cada uno de los 1,4-epoxiciclooaductos **6s** y **6s'** (por separado), 2.69 g (41.15 mmoles) de Zn en polvo, 1.65 mL (1.73 g, 28.81 mmoles) de ácido acético glacial y 2.36 mL (2.80 g, 28.81 mmoles) de 37% HCl, después de 1 hora de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.95 g (3.87 mmoles, 94%) del amino-alcohol **7s**, C₁₆H₂₃NO (245 g/mol), cristales blancos, pf 116 °C (heptano), R_f: 0.38 (33% acetato de etilo/ heptano), y 0.93 g (3.79 mmoles, 92%) del amino-alcohol **7s'**, C₁₆H₂₃NO (245 g/mol), aceite incoloro y viscoso, R_f: 0.44 (33% acetato de etilo/ heptano).

5.5.20. cis-2- y trans-2-((E)-Estiril)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-oles 7t y 7t'. De 1.00 g (3.80 mmoles) de cada uno de los 1,4-epoxiciclooaductos **6t** y **6t'** (por separado), 2.49 g (38.02 mmoles) de Zn en polvo, 1.52 mL (1.60 g, 26.62 mmoles) de ácido acético glacial y 2.18 mL (2.59 g, 26.62 mmoles) de 37% HCl, después de 30 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.93 g (3.50 mmoles, 92%) del amino-alcohol **7t**, C₁₈H₁₉NO (265 g/mol), cristales blancos, pf 114 °C (heptano), R_f: 0.32 (33% acetato de etilo/ heptano), y 0.92 g (3.46 mmoles, 91%) del amino-alcohol **7t'**, C₁₈H₁₉NO (265 g/mol), aceite incoloro y viscoso, R_f: 0.31 (33% acetato de etilo/ heptano).

- 5.5.21. 7-Flúoro-*cis*-2- y 7-flúoro-*trans*-2-((*E*)-estiril)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-oles 7u y 7u'.** De 1.00 g (3.56 mmoles) de cada uno de los 1,4-epoxiciclooaductos 6u y 6u' (por separado), 2.33 g (35.59 mmoles) de Zn en polvo, 1.42 mL (1.49 g, 24.91 mmoles) de ácido acético glacial y 2.04 mL (2.42 g, 24.91 mmoles) de 37% HCl, después de 30 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.94 g (3.31 mmoles, 93%) del amino-alcohol 7u, C₁₈H₁₈FNO (283 g/mol), cristales blancos, pf 137 °C (heptano), *R_f*: 0.39 (33% acetato de etilo/ heptano), y 0.92 g (3.24 mmoles, 91%) del amino-alcohol 7u', C₁₈H₁₈FNO (283 g/mol), aceite incoloro y viscoso, *R_f*: 0.27 (33% acetato de etilo/ heptano).
- 5.5.22. 7-Cloro-*cis*-2- y 7-cloro-*trans*-2-((*E*)-estiril)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-oles 7v y 7v'.** De 1.00 g (3.37 mmoles) de cada uno de los 1,4-epoxiciclooaductos 6v y 6v' (por separado), 2.20 g (33.67 mmoles) de Zn en polvo, 1.35 mL (1.41 g, 23.57 mmoles) de ácido acético glacial y 1.93 mL (2.29 g, 23.57 mmoles) de 37% HCl, después de 30 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.96 g (3.20 mmoles, 95%) del amino-alcohol 7v, C₁₈H₁₈ClNO (299 g/mol), cristales blancos, pf 123 °C (heptano), *R_f*: 0.43 (33% acetato de etilo/ heptano), y 0.93 g (3.10 mmoles, 92%) del amino-alcohol 7v', C₁₈H₁₈ClNO (299 g/mol), aceite transparente y viscoso, *R_f*: 0.34 (33% acetato de etilo/ heptano).
- 5.5.23. 8-Cloro-9-metil-*cis*-2- y 8-cloro-9-metil-*trans*-2-((*E*)-estiril)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-oles 7w y 7w'.** De 1.00 g (3.22 mmoles) de cada uno de los 1,4-epoxiciclooaductos 6w y 6w' (por separado), 2.10 g (32.15 mmoles) de Zn en polvo, 1.29 mL (1.35 g, 22.51 mmoles) de ácido acético glacial y 1.84 mL (2.19 g, 22.51 mmoles) de 37% HCl, después de 2 horas de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.86 g (2.86 mmoles, 85%) del amino-alcohol 7w, C₁₉H₂₀ClNO (313 g/mol), cristales blancos, pf 138 °C (heptano), *R_f*: 0.39 (33% acetato de etilo/ heptano), y 0.83 g (2.76 mmoles, 82%) del amino-alcohol 7w', C₁₉H₂₀ClNO (313 g/mol), aceite incoloro y viscoso, *R_f*: 0.34 (33% acetato de etilo/ heptano).
- 5.5.24. 6,8-Dimetil-*cis*-2- y 6,8-dimetil-*trans*-2-((*E*)-estiril)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-oles 7x y 7x'.** De 1.00 g (3.44 mmoles) de cada uno de los 1,4-epoxiciclooaductos 6x y 6x' (por separado), 2.25 g (34.36 mmoles) de Zn en polvo, 1.38 mL (1.44 g, 24.05 mmoles) de ácido acético glacial y 1.97 mL (2.34 g, 24.05 mmoles) de 37% HCl, después de 1 hora de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.94 g (3.20 mmoles,

93%) del amino-alcohol **7x**, C₂₀H₂₃NO (293 g/mol), cristales blancos, pf 124 °C (heptano), *R_f*: 0.36 (33% acetato de etilo/ heptano), y 0.92 g (3.13 mmoles, 91%) del amino-alcohol **7x'**, C₂₀H₂₃NO (293 g/mol), cristales blancos, pf 105 °C (heptano), *R_f*: 0.38 (33% acetato de etilo/ heptano).

5.5.25. 7-Flúoro-*cis*-2- y 7-flúoro-*trans*-2-((*E*)-pent-1-en-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-oles 7y y 7y'. De 1.00 g (4.05 mmoles) de cada uno de los 1,4-epoxiciclooaductos **6y** y **6y'** (por separado), 2.65 g (40.49 mmoles) de Zn en polvo, 1.62 mL (1.70 g, 28.34 mmoles) de ácido acético glacial y 2.32 mL (2.75 g, 28.34 mmoles) de 37% HCl, después de 30 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.96 g (3.85 mmoles, 95%) del amino-alcohol **7y**, C₁₅H₂₀FNO (249 g/mol), cristales blancos, pf 68 °C (heptano), *R_f*: 0.30 (33% acetato de etilo/ heptano), y 0.91 g (3.64 mmoles, 90%) del amino-alcohol **7y'**, C₁₅H₂₀FNO (249 g/mol), aceite incoloro y viscoso, *R_f*: 0.35 (33% acetato de etilo/ heptano).

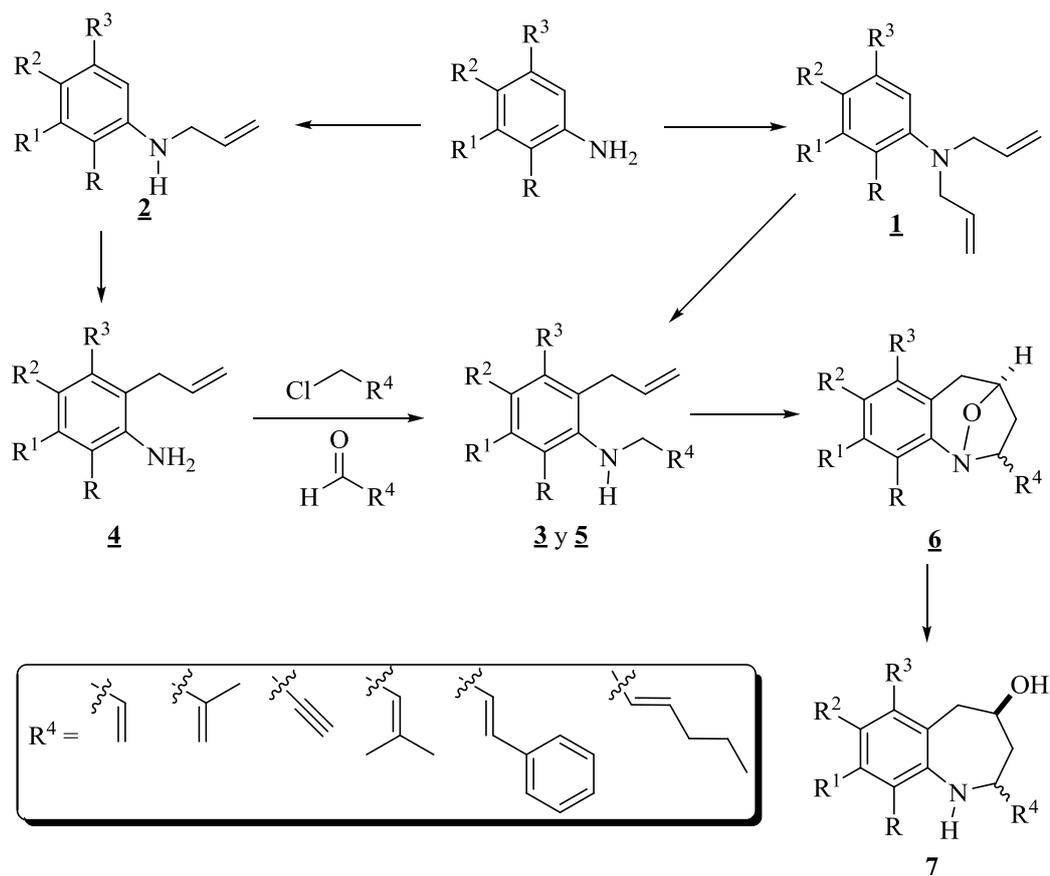
5.5.26. 8-Cloro-9-metil-*cis*-2- y 8-cloro-9-metil-*trans*-2-((*E*)-pent-1-en-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-oles 7z y 7z'. De 1.00 g (3.61 mmoles) de cada uno de los 1,4-epoxiciclooaductos **6z** y **6z'** (por separado), 2.36 g (36.10 mmoles) de Zn en polvo, 1.45 mL (1.52 g, 25.27 mmoles) de ácido acético glacial y 2.07 mL (2.46 g, 25.27 mmoles) de 37% HCl, después de 45 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.95 g (3.39 mmoles, 94%) del amino-alcohol **7z**, C₁₆H₂₂ClNO (279 g/mol), aceite incoloro y viscoso *R_f*: 0.27 (33% acetato de etilo/ heptano), y 0.87 g (3.10 mmoles, 86%) del amino-alcohol **7z'**, C₁₆H₂₂ClNO (279 g/mol), aceite incoloro y viscoso, *R_f*: 0.35 (33% acetato de etilo/ heptano).

6. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Tal como quedó consignado en la introducción, el objeto de estudio en este trabajo de investigación fue definido sobre la posibilidad real de llevar a feliz término la síntesis de nuevas series de 1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas y sus productos de apertura reductiva sustituidos en la posición C-2 con fragmentos de tipo alquenilo y etinilo. Esta clase de compuestos es nueva, por lo que su síntesis, además de extender los alcances de la ruta sintética original, generó valiosa información sobre sus propiedades físico-químicas y espectroscópicas, indispensables para el subsiguiente estudio de sus propiedades biológicas. Adicionalmente, en el plano sintético se obtuvo información también valiosa, sobre la influencia que ejercen los

sustituyentes alquénlicos del átomo de nitrógeno de las *orto*-alililanilinas sobre la estereoselectividad de la reacción de oxidación-cicloaddición 1,3-dipolar nitrona-olefina.

Antes de entrar a discutir los detalles de las diferentes transformaciones químicas que condujeron a las dianas de interés, denominadas como 2-alquenil(etinil)-1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas **6** y 2-alquenil(etinil)tetrahidro-1-benzoazepin-4-oles **7**, respectivamente, en el esquema 19 se presenta el enfoque sintético general y racional que hizo posible sus síntesis.



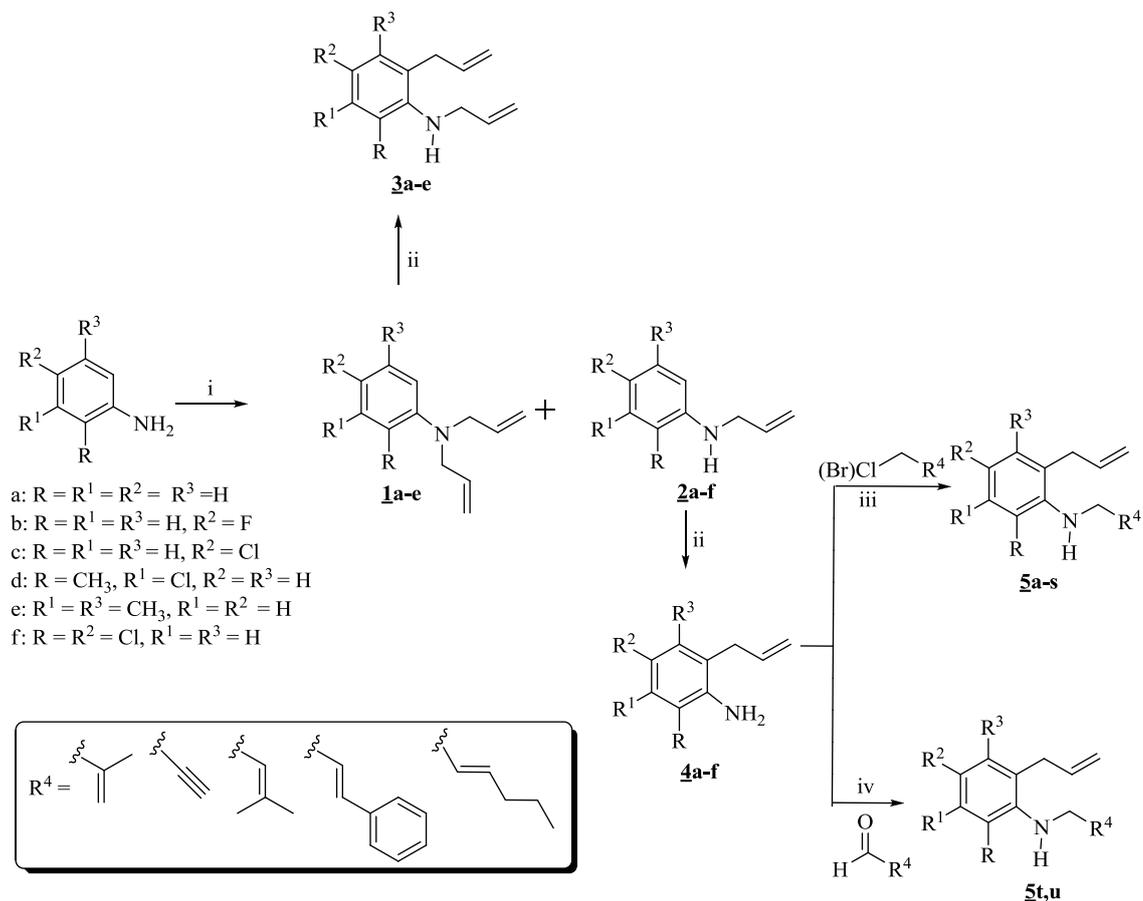
Esquema 19. Secuencia de reacciones empleada en la síntesis de las 2-alquenil(etinil)-1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas **6**, y de las 2-alquenil(etinil)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas **7**

6.1. PREPARACIÓN DE LOS PRECURSORES ESTRATEGICOS, LAS 2-ALIL-*N*-ALQUENIL(PROPARGIL)ANILINAS **3a-e** Y **5a-u**

La preparación de estos precursores se inició con la *N*-alilación de las anilinas seleccionadas, empleando para tal fin el cloruro de alilo. Esta reacción de sustitución nucleofílica (reacción clásica de Hofmann) se realizó en la presencia de carbonato de sodio y cantidades catalíticas de yoduro de potasio, y en DMF como solvente. Aunque en las condiciones de reacción utilizadas se formaron los productos de la doble y de la mono *N*-alilación, los segundos fueron los

productos mayoritarios. Es pertinente anotar que en trabajos previos realizados en el LSO, la mayoría de las *N*-alilililinas⁴⁰⁻⁴⁵ y *N,N*-dialilililinas⁴² habían sido preparadas, y se había discutido la metodología empleada para su preparación y ejemplificado la manera como se realizó su caracterización espectroscópica, razón por la cual, en el presente trabajo estos aspectos no se discutirán.

El siguiente paso consistió en la conversión de las *N*-alilililinas **1** y **2** en los precursores claves **3a-e** y **5a-u**, transformación que es completamente viable mediante una transposición amino-Claisen que permite reubicar el fragmento alilo en la posición *orto* al grupo amino, quedando éste disponible (bien sea como grupo amino primario o como grupo amino secundario) para ser modificado adecuadamente, si es primario en una subsiguiente reacción de *N*-alquencilación con un agente apropiado, o condensación con un compuesto carbonílico, tal como se ilustra en el esquema 20.



Reactivos y condiciones: (i) cloruro de alilo (1.2 eq), Na_2CO_3 (1.5 eq), 35-45 °C, 20-50 h, DMF; (ii) $BF_3 \cdot OEt_2$ (1-1.5 equiv), 120-140 °C, 1-8 h; (iii) Agente alquencilante (1 mol), Na_2CO_3 (1 mol), DMF, 0-40 °C, 2-32 h, (iv) (a) *trans*-hexenal (1 mol), tamiz molecular, (b) MeOH/ $NaBH_4$ (4 mol), (c) H_2O , reflujo, 4 horas.

Esquema 20. Preparación de los precursores claves **3a-e y **5a-u****

Así, la transposición amino-Claisen de las *N,N*-dialilililinas **1a-e** a sus correspondientes regioisómeros 2-alil sustituidos **3a-e**, se realizó calentando los primeros por tiempos prolongados en la presencia de cantidades equimolares del complejo catalítico trifluoruro de boro dietil éter. Las *N,2*-dialilililinas **3a-e** se aislaron como aceites amarillos y de baja viscosidad, después de haber sido purificadas por cromatografía en columna, con rendimientos entre el 70-62%. De la poca diferencia en los rendimientos de los diferentes regioisómeros, se puede inferir que éstos no fueron afectados significativamente por el patrón de sustitución del anillo de benceno de las anilinas.

Si bien el patrón de sustitución de las anilinas no insidió sobre el rendimiento de los productos transpuestos esperados, la presencia de otros productos colaterales, principalmente el producto de la isomerización del doble enlace, indolinas y el producto de la doble transposición, cuyas formaciones se verificaron mediante el análisis por RMN ¹H y GC-MS de los crudos de reacción y de las fracciones aisladas durante la purificación por cromatografía en columna, sí influyó negativamente.

En la búsqueda de mejores condiciones para hacer más efectiva la transposición de las *N,N*-dialilililinas, se decidió utilizar la misma cantidad molar del ácido de Lewis (1.5 equivalentes) que comúnmente se ha utilizado en el LSO para promover la transposición de las mono *N*-alilililinas con altos rendimientos. Los experimentos preliminares realizados con esta relación molar mostraron que en lugar de incrementarse el rendimiento del producto transpuesto deseado, se generaba exclusivamente el producto de la doble transposición; lo mismo ocurría cuando se incrementaba la temperatura y/o el tiempo de la reacción. Finalmente, se determinó que usando 1 equivalente del ácido de Lewis, los tiempos de reacción y temperaturas más apropiados para obtener los productos deseados con buenos rendimientos eran de 1-4 horas y de 130-140 °C.

De manera similar, para preparar las anilinas *N*-alquenil sustituidas **5a-u** fue necesario transponer previamente las mono *N*-alilililinas **2a-f**. En este caso, los mejores rendimientos de los productos transpuestos **4a-f** se consiguieron empleando 1.5 equivalentes de BF₃.OEt₂, tiempos de reacción de 6-8 horas y temperaturas en el rango de 120-140 °C. Bajo estas condiciones, los regioisómeros 2-alil sustituidos **4a-f** se aislaron de las masas de reacción como aceites amarillos y de baja viscosidad, y con rendimientos del 76-58%. Al igual que para las *N,N*-dialilililinas, también se registraron pequeñas cantidades de productos colaterales en los

crudos de reacción, representados por el producto de isomerización del doble enlace e indolinas, éstas últimas como producto de la ciclación intramolecular sobre el átomo de nitrógeno.

Una vez preparadas las *orto*-alilanilinas **4a-f**, éstas fueron sometidas a reacciones de alquenilación con agentes apropiados para transformarlas en las anilinas N-alquenil sustituidas **5a-s**. En esta investigación se utilizaron cuatro agentes de alquenilación diferentes, a saber: el 3-cloro-2-metilpropeno, el bromuro de propargilo, el 1-bromo-3-metilbuten-2-eno y el cloruro de cinamilo. El procedimiento típico para estas reacciones consistió en la adición muy lenta de cantidades equimolares de estos agentes a las respectivas *orto*-alilanilinas disueltas en DMF, y en la presencia de carbonato de sodio. Los tiempos de reacción y temperaturas empleadas dependieron principalmente de la reactividad intrínseca de cada uno de los agentes de alquenilación, y también de la influencia que ejercen los sustituyentes sobre la basicidad del nitrógeno de la anilina. Así, tanto las metalilaciones como las propargilaciones y las cinamilaciones que condujeron a las aminas **5a-f**, **5g-i**, y **5o-s**, respectivamente, se efectuaron a temperatura ambiente (excepto para la propargilación de la anilina **4d**), empleando cantidades catalíticas de KI para promover (acelerar) el proceso de sustitución nucleofílica, y duraron entre 12-32 horas. Por el contrario, la reacción de prenilación con la que se prepararon las aminas **5j-n**, transcurrió mucho más rápido, entre 2-6 horas, en baño de hielo y sin la asistencia de KI. Las anteriores observaciones están en concordancia con lo que se conoce de los agentes alquenilantes, es decir, que la reactividad de los agentes alquenilantes clorados, en este caso 3-cloro-2-metilpropeno y cloruro de cinamilo, es menor que la del 1-bromo-3-metilbuten-2-eno, dado que el bromo es un mejor grupo saliente que el cloro, y, por tanto, más reactivo en las reacciones de sustitución nucleofílica. La reactividad del bromuro de propargilo fue similar a la de los cloruros utilizados, pero menor que la del 1-bromo-3-metilbuten-2-eno debido, posiblemente, a la linealidad de la molécula por efecto del triple enlace que crea una barrera electrónica adversa para el nucleófilo que ataca al centro electrodeficiente, y a la ausencia de la asistencia anquímica que caracteriza a los haluros de tipo alilo.

En cuanto a la reactividad de las anilinas, se constató que la presencia de un grupo metilo o de un átomo de cloro en el carbono adyacente al grupo amino, retarda la reacción de sustitución nucleofílica (efecto *orto* sobre la basicidad de las anilinas) y favorece sustancialmente la formación del producto de mono N-alquenilación. Una vez finalizadas las reacciones, los productos crudos fueron sometidos a purificación por cromatografía en columna sobre sílica gel, aislándose como aceites amarillos y de baja viscosidad con rendimientos del 88-56%.

En el caso de las aminas **5t,u**, éstas se prepararon por amino reducción indirecta del *trans*-hexenal con las *o*-alil-anilinas **4b** y **4d**. Este proceso involucró la formación previa de la correspondiente aldimina, para lo cual los dos componentes se mezclaron a temperatura ambiente en ausencia de solvente y en la presencia de pequeñas cantidades de tamiz molecular (agente deshidratante). Estas condiciones se emplearon con el fin de reducir al máximo la formación del producto de adición de Michael, el cual no se registró en ninguno de los dos casos. Una vez verificada por CCF la formación de las aldiminas, éstas se disolvieron en MeOH anhidro y se sometieron inmediatamente a una reducción del enlace imínico usando exceso del agente reductor borohidruro de sodio (4 equivalentes). Las 2-alil-*N*-(*trans*-hexen-2-il)anilinas **5t,u** se aislaron, después de la purificación cromatográfica de los crudos de reacción, como aceites amarillos de baja viscosidad y con rendimientos del 89 y 63%, respectivamente.

Los precursores estratégicos **3a-e** y **5a-u** se caracterizaron por espectroscopía de infrarrojo, espectrometría de masas por impacto de electrones (70 eV) y por resonancia magnética nuclear. Las bandas de absorción que se registran en los espectros de IR (anexos 1.1, 2.1 y 3.1), constituyen la primera prueba de que la formación de las aminas esperadas tuvo lugar, siendo la banda de absorción aguda ubicada en 3440-3372 cm⁻¹, característica de un grupo amino secundario, N-H, la más informativa de ellas. Adicionalmente, se observan las bandas de absorción características para el fragmento alilo, la banda de vibración de tensión del enlace C=C en 1634-1642 cm⁻¹, y la de vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H en 912-922 cm⁻¹. Para las anilinas *N*-propargiladas **5g-i**, además de las anteriores bandas de absorción, en sus espectros se observa una banda de absorción aguda en la región de 3292-3299 cm⁻¹ que es característica para la vibración de tensión del enlace acetilénico C≡C-H. En la tabla 1 se reportan las bandas de absorción en el infrarrojo más características para las aminas sintetizadas por primera vez, **3d,e**, **5b**, **5d-o** y **5r-u**, así como los rendimientos con que se obtuvieron, después de su purificación por cromatografía en columna.

En los espectros de masas (anexos 1.2, 2.2 y 3.2) de **3a-e** y **5a-u** se registran los picos de baja y mediana intensidades de los iones moleculares, que coinciden con sus fórmulas condensadas. La principal fragmentación de los iones moleculares es la ruptura α al átomo de nitrógeno, asociada con la pérdida del correspondiente fragmento alqueno en forma de radical o en forma de molécula neutra. Estas escisiones dan origen a los iones fragmento Φ_2 del tipo catión 2*H*-dihidroquinolinio con un rango bastante diverso de intensidades (91-18%) y con una relación *m/z* 132, 150, 166, 180, 160 y 200, según corresponda, y a los iones fragmento Φ_3 del tipo catión-radical 4*H*-dihidroquinolinio con una relación *m/z* 131, 149, 165, 179, 159 y 199. Estos

dos tipos de especies cargadas experimentan subsecuentemente la pérdida de una molécula o de un átomo de hidrógeno para generar los iones Φ_4 con una estructura de catión 1H-quinolinio que, en el caso de las aminas **5b**, **5g**, **5h** y **5t**, corresponden a los iones picos de base. En el caso de las aminas N-cinamiladas **5o-s**, y N-preniladas **5j-n**, el proceso de esta ruptura α al heteroátomo conduce además, a la formación de los cationes complementarios Φ_{10} , cinamilo (m/z 117), y prenilo ($m/z = 69$), respectivamente, especies que están altamente estabilizadas por resonancia y que constituyen el ión pico de base de las aminas cinamiladas **5o-s**, y preniladas **5l,m**.

Tabla 1. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 2-alil-N-alquenil(propargil)anilinas **3d,e, **5b**, **5d-o** y **5r-u****

Compuesto	Bandas de absorción (cm ⁻¹)						Rendimientos (%)
	Vib. T. A. N-H	Vib. T. C=C alílico	Vib. F. =C-H alílico	Vib. T. C=C aromático	Vib. T. C-N	Vib. T. =C-H	
3d	3380	1638	917	1506	1220	-----	65
3e	3432	1636	915	1512	1233	-----	70
5b	3440	1637	919	1505	1217	-----	75
5d	3372	1637	918	1500	1243	-----	69
5e	3440	1634	922	1512	1235	-----	67
5f	3386	1640	920	1560	1236	-----	88
5g	3381	1637	917	1478	1250	3298	73
5h	3405	1642	916	1510	1247	3299	80
5i	3409	1635	915	1509	1257	3292	86
5j	3420	1639	914	1509	1257	-----	65
5k	3417	1637	916	1509	1249	-----	62
5l	3425	1639	919	1503	1252	-----	56
5m	3375	1637	915	1481	1248	-----	70
5n	3419	1634	912	1509	1259	-----	60
5o	3432	1638	915	1510	1254	-----	65
5r	3375	1637	916	1495	1248	-----	72
5s	3429	1634	913	1510	1255	-----	66
5t	3420	1637	917	1510	1270	-----	89
5u	3379	1637	915	1515	1249	-----	63

La ruptura α al nitrógeno por el enlace entre éste y el anillo de benceno, también es común para estos iones moleculares. Al igual que en la ruptura anteriormente descrita, el fragmento que se escinde también se pierde en forma de radical, en cuyo caso se generan los iones Φ_6 (m/z 117, 135, 151, 165, 145 y 200), o bien como molécula neutra, en cuyo caso se generan los iones Φ_5 (m/z 118, 136, 152, 166, 146 y 201). Los iones Φ_5 cuya estructura probable es la de un catión radical indanilo, constituyen los iones picos de base de las aminas N-preniladas **5j,k** y **5n**, mientras que los iones Φ_6 representan al ión pico de base de las aminas N-alilada **3e** y N-metalilada **5e**.

En el caso de las aminas **3d**, **5d**, **5f**, **5i** y **5u**, que contienen en su estructura cloro, el ión pico de base resulta de la pérdida simultánea de un radical cloro y un radical alquenilo (probablemente

Tabla 2. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *orto*-alil-*N*-alquienil(propargil)anilinas **3d,e**, **5b**, **5d-o** y **5r-u**

IONES(I, %)											
Compuesto	M^{+}	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5	Φ_6	Φ_7	Φ_8	Φ_9	Φ_{10}
3d	221 (20)*	-----	180 (42) $M^{+}-41$	179 (21) $M^{+}-42$	178 (67) Φ_2-2 Φ_3-1	166 (15) $M^{+}-55$	165 (15) $M^{+}-56$	145 (100) $M^{+}-76$	144 (63) Φ_7-1	130 (49) Φ_7-15	-----
3e	201 (36)	-----	160 (56) $M^{+}-41$	159 (32) $M^{+}-42$	158 (86) Φ_2-2 Φ_3-1	146 (43) $M^{+}-55$	145 (100) $M^{+}-56$	-----	-----	-----	-----
5b	205 (35)	-----	150 (77) $M^{+}-55$	149 (62) $M^{+}-56$	148 (100) Φ_2-2 Φ_3-1	136 (76) $M^{+}-69$	135 (55) $M^{+}-70$	-----	-----	-----	-----
5d	235 (15)*	-----	180 (45) $M^{+}-55$	179 (27) $M^{+}-56$	178 (56) Φ_2-2 Φ_3-1	166 (35) $M^{+}-69$	165 (12) $M^{+}-70$	145 (100) $M^{+}-90$	144 (58) Φ_7-1	130 (41) Φ_7-15	-----
5e	215 (42)	-----	160 (83) $M^{+}-55$	159 (59) $M^{+}-56$	158 (94) Φ_2-2 Φ_3-1	146 (79) $M^{+}-69$	145 (100) $M^{+}-70$	-----	-----	-----	-----
5f	255 (12)*	-----	200 (65) $M^{+}-55$	199 (48) $M^{+}-56$	198 (70) Φ_2-2 Φ_3-1	186 (15) $M^{+}-69$	185 (1) $M^{+}-70$	165 (100) $M^{+}-90$	164 (69) Φ_7-1	130 (70) Φ_7-15	-----
5g	171(53)	-----	132(92) $M^{+}-39$	131(20) $M^{+}-40$	130(100) Φ_2-2 Φ_3-1	118(65) $M^{+}-53$	117(65) $M^{+}-54$	-----	-----	-----	-----
5h	189 (48)	-----	150 (79) $M^{+}-39$	149 (23) $M^{+}-40$	148 (100) Φ_2-2 Φ_3-1	136 (74) $M^{+}-53$	135 (85) $M^{+}-54$	-----	-----	-----	-----
5i	219 (21)*	-----	180 (52) $M^{+}-39$	179 (14) $M^{+}-40$	178 (60) Φ_2-2 Φ_3-1	166 (40) $M^{+}-53$	165 (20) $M^{+}-54$	145 (100) $M^{+}-74$	144 (60) Φ_7-1	130(68) Φ_7-15	-----
5j	201 (48)	133 (41) $M^{+}-68$	132 (90) $M^{+}-69$	131 (32) $M^{+}-70$	130 (69) Φ_2-2 Φ_3-1	118 (100) $M^{+}-83$	117 (35) $M^{+}-84$	-----	-----	-----	69 (48) $M^{+}-132$

Continuación tabla 2.

Compuesto	M ⁺	Φ ₁	Φ ₂	Φ ₃	Φ ₄	Φ ₅	Φ ₆	Φ ₇	Φ ₈	Φ ₉	Φ ₁₀
<u>5k</u>	219 (52)	151 (86) M ⁺ - 68	150 (55) M ⁺ - 69	149 (23) M ⁺ - 70	148 (38) Φ ₂ - 2 Φ ₃ - 1	136 (100) M ⁺ - 83	135 (24) M ⁺ - 84	-----	-----	-----	69 (63) M ⁺ - 150
<u>5l</u>	235 (67)*	167 (58) M ⁺ - 68	166 (46) M ⁺ - 69	165 (26) M ⁺ - 70	164 (47) Φ ₂ - 2 Φ ₃ - 1	152 (87) M ⁺ - 83	151 (19) M ⁺ - 84	-----	-----	-----	69 (100) M ⁺ - 167
<u>5m</u>	249 (39)*	181 (36) M ⁺ - 68	180 (39) M ⁺ - 69	179 (42) M ⁺ - 70	178 (44) Φ ₂ - 2 Φ ₃ - 1	166 (73) M ⁺ - 83	165 (1) M ⁺ - 84	145 (42) M ⁺ - 104	144 (38) Φ ₇ - 1	130 (30) Φ ₇ - 15	69 (100) M ⁺ - 180
<u>5n</u>	229 (57)	161 (15) M ⁺ - 68	160 (56) M ⁺ - 69	159 (26) M ⁺ - 70	158 (57) Φ ₂ - 2 Φ ₃ - 1	146 (100) M ⁺ - 83	145 (54) M ⁺ - 84	-----	-----	-----	69 (18) M ⁺ - 160
<u>5o</u>	249 (18)	-----	132 (18) M ⁺ - 117	131 (17) M ⁺ - 118	130 (36) Φ ₂ - 20 Φ ₃ - 1	118 (33) M ⁺ - 131	117 (100) M ⁺ - 132	-----	-----	-----	117 (100) M ⁺ - 132
<u>5r</u>	297 (9)*	-----	180 (39) M ⁺ - 117	179 (5) M ⁺ - 118	178 (22) Φ ₂ - 2 Φ ₃ - 1	166 (9) M ⁺ - 131	165 (5) M ⁺ - 132	145 (9) M ⁺ - 152	144 (6) Φ ₇ - 1	130 (9) Φ ₇ - 15	117 (100) M ⁺ - 180
<u>5s</u>	277 (58)	-----	160 (44) M ⁺ - 117	159 (32) M ⁺ - 118	158 (62) Φ ₂ - 2 Φ ₃ - 1	146 (65) M ⁺ - 131	145 (44) M ⁺ - 132	-----	-----	-----	117 (100) M ⁺ - 160
<u>5t</u>	233 (41)	151 (32) M ⁺ - 82	150 (91) M ⁺ - 83	149 (41) M ⁺ - 84	148 (100) Φ ₂ - 2 Φ ₃ - 1	136 (71) M ⁺ - 97	135 (45) M ⁺ - 98	-----	-----	-----	-----
<u>5u</u>	263 (35)*	181 (18) M ⁺ - 82	180 (69) M ⁺ - 83	179 (35) M ⁺ - 84	178 (94) Φ ₂ - 2 Φ ₃ - 1	166 (65) M ⁺ - 83	165 (12) M ⁺ - 84	145 (100) M ⁺ - 118	144 (71) Φ ₇ - 1	130 (53) Φ ₇ - 15	-----

*Relativo al isótopo ³⁵Cl

Los espectros de RMN ^1H (anexo 1.3 y figura 21) y RMN ^{13}C (anexos 1.4, 2.3 y 3.3), en conjunto con los espectros bidimensionales de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY (anexos 1.5 y 3.4 y figura 22), y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC (anexos 1.6, 2.4 y 3.5), corroboran la formación de las aminas **3a-e** y **5a-u**. En sus espectros de RMN ^1H , se registran las señales generadas por los protones del fragmento alílico enlazado al carbono C-2 (o C-6), así como las correspondientes al fragmento alqueno o propargilo conectados al átomo de nitrógeno. Las señales generadas por los protones del fragmento *orto*-alilo son comunes a todo el conjunto de compuestos, apareciendo en los espectros de la siguiente manera: los protones del metileno enlazado directamente al anillo de benceno resuenan como un doblete (d) o como un doblete triplete (dt) centrado en 3.44-3.26 ppm, los metínicos resuenan como un multiplete (m) centrado en 6.04-5.91 ppm, en el caso de las aminas **3a-e**, y como un doblete-doblete-triplete (ddt) centrado en 5.98-5.89 ppm, para las aminas **5a-u**, y los protones *cis* y *trans* del metileno terminal ($=\text{CH}_2$) de las aminas **5a-u** resuenan como dobletes-cuartetes (dq) centrados en 5.18-5.04 ppm y 5.17-5.01 ppm, respectivamente, mientras que para las aminas **3a-e**, las señales de estos protones se solapan y generan un multiplete en 5.17-5.02 ppm.

En todos los espectros de estas series de compuestos se observa una señal que está ubicada a campo más bajo (3.98-3.43 ppm) que la generada por los protones del metileno *orto*-alílico, y que fue asignada como perteneciente a los protones del grupo metileno que une al átomo de nitrógeno con el resto del fragmento insaturado. La multiplicidad de esta señal varía con la naturaleza del sustituyente, así: para las aminas *N*-aliladas **3a-e** aparece como un doblete triplete (dt), para las *N*-metaliladas **5d-f** como un singulete (s) (excepto para **5b** que se registra como un doblete), para las *N*-propargiladas **5g-i** y *N*-hexeniladas **5t,u** como un doblete (d), y finalmente para las *N*-cinamiladas **5o-r** como un doblete doblete (dd). Estos protones resuenan a campo más bajo que los del metileno *orto*-alílico debido al efecto anisotrópico de desprotección que ejerce el átomo de nitrógeno sobre ellos.

Además de las anteriores señales que son comunes en todos los espectros, cada grupo de sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno genera otras señales muy particulares que dan pruebas irrefutables de su identidad. Como ejemplo comparativo, en la figura 21 se reproducen los espectros de RMN ^1H de la 2-alil-*N*-(3-metilbuten-2-il)anilina **5j** y de la 2-alil-*N*-cinamilanilina **5o**. En estos espectros se aprecia muy bien que las multiplicidades y los desplazamientos químicos de los protones alílicos y aromáticos de la anilina de ambas aminas se diferencian muy poco. Lo distintivo en cambio, son las señales pertenecientes a los protones del fragmento prenilo, en el espectro de **5j**, y las señales generadas por los protones del fragmento cinamilo, en

el espectro de **5o**. Así, para **5j** se observan dos singuletes anchos (s.a) centrados en 1.77 y 1.72 ppm, que se asignaron como pertenecientes a los protones de los grupos metilos designados como CH_{3(A)} y CH_{3(B)}, respectivamente, y un multiplete (m) centrado en 5.36 ppm, generado por el protón metínico. Para **5o** se ve que el protón metínico adyacente al metileno resuena como un doblete-triplete (dt) centrado en 6.36 ppm, mientras que el adyacente al anillo de benceno resuena como un doblete (d) centrado en 6.63 ppm. Estos dos protones tienen una constante de acoplamiento de 15.9 Hz, valor que es característico para un acople entre protones olefínicos *trans*. Adicionalmente, en este espectro se aprecian los tres grupos de señales generadas por los protones aromáticos del fragmento cinamilo que integran para cinco protones. A campo más alto, en 7.25 ppm, resuena el protón 4'-H, mientras los restantes protones 2'-H/6'-H y 3'-H/5'-H resuenan en 7.39 ppm y 7.33 ppm, respectivamente.

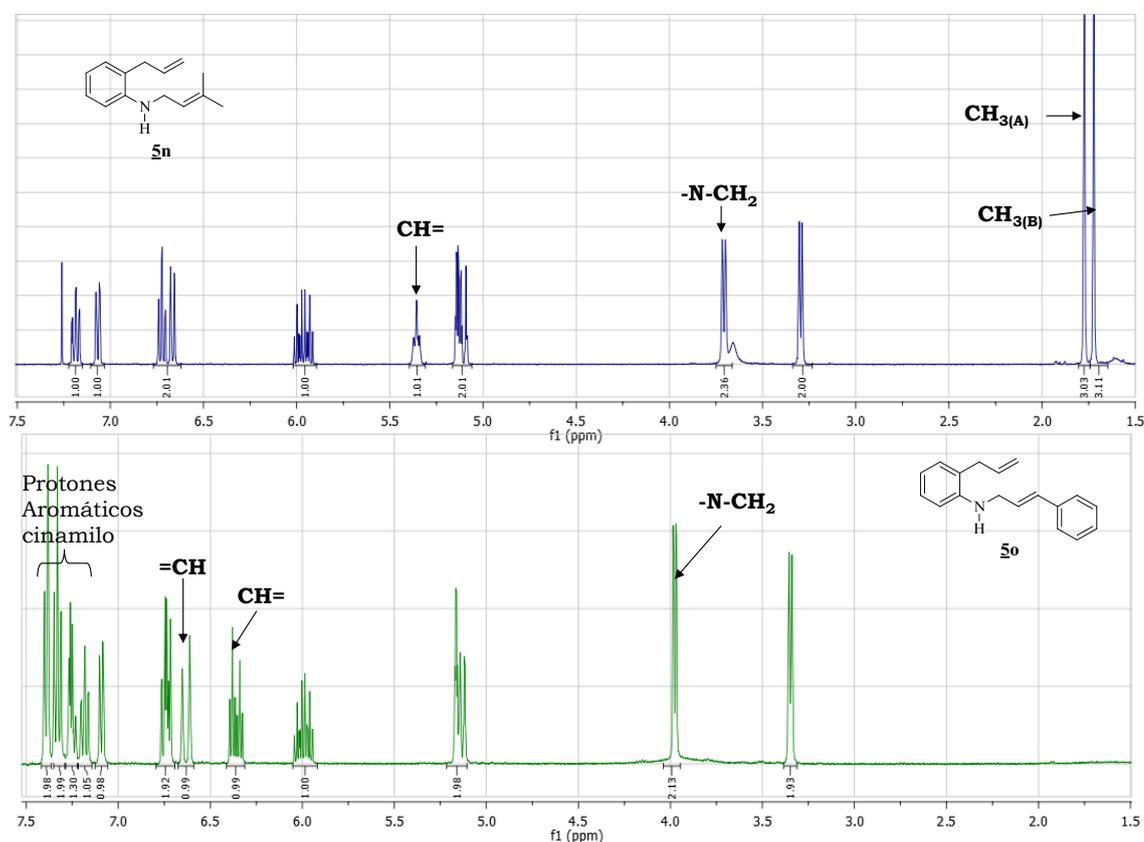


Figura 21. Comparación de los espectros de RMN ¹H de la 2-*alil-N*-(3-metilbuten-2-il)anilina **5j y la 2-*alil-N*-cinamilanilina **5o****

La correcta asignación de los desplazamientos químicos de todos los protones, se realizó con el análisis de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear ¹H-¹H COSY y de correlación heteronuclear ¹H-¹³C HSQC y HMBC. Con el primero fue posible establecer las correlaciones geminales y vecinales de los protones alílicos, de los protones aromáticos y de los

protones del fragmento alqueno (propargilo). Como ejemplo ilustrativo, en la figura 22 se presenta el espectro ^1H - ^1H COSY de la amina **5j**, en el que se resaltan con líneas coloreadas las mutuas correlaciones de los protones de los fragmentos anteriormente mencionados, así: para el fragmento alílico, las correlaciones vecinales que presenta el protón metínico ($\text{CH}=\text{}$) con los protones del carbono metilénico que está conectado al anillo de benceno (línea negra), y con los protones metilénicos terminales ($=\text{CH}_2$) (línea naranja), y la de estos últimos con los metilénicos (CH_2) (línea morada, interacción espacial a cuatro enlaces de tipo W); para el fragmento prenilo, las correlaciones que presentan los protones metilénicos (N-CH_2) con los dos grupos metilo (línea azul), y con el protón metínico (línea marrón), y la de este último con los dos grupos metilo (línea verde).

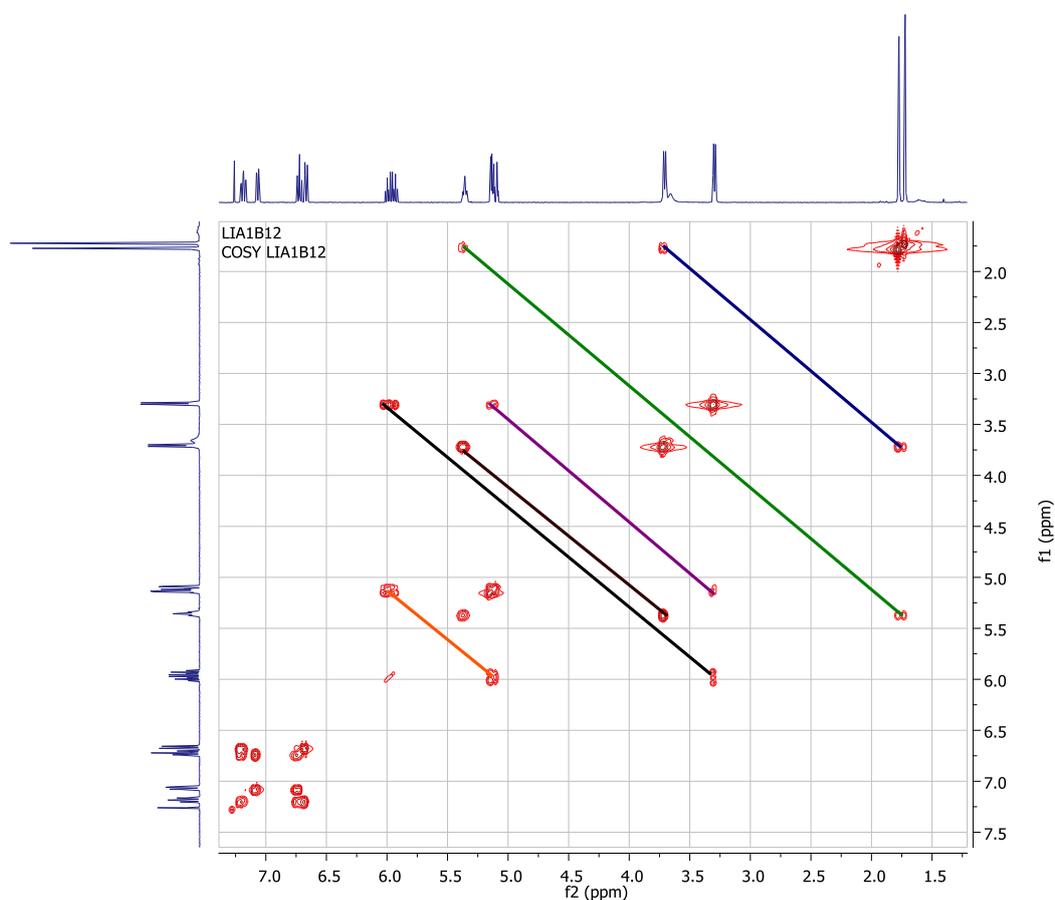


Figura 22. Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H 2-alil-*N*-(3-metilbuten-2-il)anilina **5j**

Los desplazamientos químicos de todos los protones de las nuevas aminas sintetizadas **3d,e**, **5b**, **5d-o** y **5r-u** junto con sus multiplicidades y los valores de las constantes de acoplamiento, se reportan en las tablas 3, 4 y 5.

El análisis de los espectros de RMN ^{13}C , HSQC y HMBC permitió la asignación inequívoca de los desplazamientos químicos de todos los carbonos, reconfirmándose así la identidad de los productos aislados. Se constató que en los espectros de RMN ^{13}C de estas aminas, además de las señales de los carbonos del fragmento alilo y del anillo de benceno de las anilinas, se registran las señales generadas por los carbonos del correspondiente fragmento N-alquénico (etinilo). En el caso de la amina **5j**, tomada como ejemplo, las señales adicionales que se observan corresponden a las generadas por los cinco carbonos del fragmento prenilo, así: el carbono metilénico sp^3 resuena en 47.3 ppm, los metílicos $\text{CH}_{3(\text{A})}$ y $\text{CH}_{3(\text{B})}$ en 25.9 y 18.0 ppm, respectivamente, el metínico en 122.2 ppm y el carbono cuaternario del doble enlace, en 135.4 ppm.

Es de resaltar que, como consecuencia del efecto de protección que ejerce la nube de densidad electrónica del triple enlace, las señales de los carbonos del fragmento propargilo de las aminas **5g-i** están notablemente desplazadas hacia campo alto, en comparación con las señales generadas por los carbonos de los otros fragmentos alquénicos (vinilo, metalilo, cinamilo, prenilo y 2-pentenilo).

Los desplazamientos químicos de todos los carbonos de las nuevas aminas sintetizadas **3d,e**, **5b**, **5d-o** y **5r-u**, junto con sus multiplicidades y los valores de las constantes de acoplamiento (para las aminas fluoradas), se encuentran tabulados en las tablas 5, 6 y 7

Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ , pp m), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las *orto*-alil-*N*-alil(metalil)anilinas 3d, 5b, 5d-f

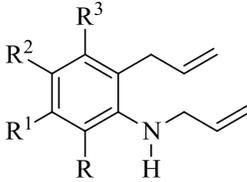
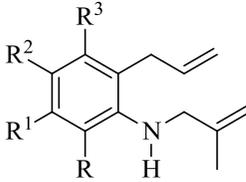
Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones															
		 <p><u>3d,e</u></p>				 <p><u>5b, 5d-f</u></p>									
Compuesto	Protones N-alilo (metalilo)					Protones 2-alilo				Protones aromáticos				Otros protones	
	N-CH ₂	CH=	=CH _{CIS} H	=CH _{TRANS} H	CH ₃	-CH ₂	CH=	=CH _{CIS} H	=CH _{TRANS} H	3-H	4-H	5-H	6-H		
<u>3d</u>	3.54 dt 5.9, 1.3	6.04-5.91 m	5.31-5.14 m		-----	3.37 d 6.1	6.04-5.91 m	5.14-5.02 m	5.14-5.02 m	6.94 d 8.2	7.03 d 8.2	-----	-----	2.37 s 2-CH ₃	-----
<u>3e</u>	3.79 dt 5.3, 1.7	6.00-5.91 m	5.28-5.06 m		-----	3.34 dt 5.7, 1.6	6.00-5.91 m	5.17-5.03 m	5.17-5.03 m	-----	6.48 s	-----	6.38 s	2.26 s 3-CH ₃	2.29 s 5-CH ₃
<u>5b</u>	3.68 d 6.1	-----	4.93 s.a	4.89 s.a	1.79 d 0.4	3.30 d 6.2	5.93 ddt, 17.1, 10.2, 6.2	5.16 dq 10.2, 1.5	5.13 dq 17.1, 1.5	6.85 dd 8.3, 3.0	-----	6.82- 6.80 m	6.54 dd 8.3, 4.8	-----	-----
<u>5d</u>	3.43 s	-----	5.07 s.a	4.92 s.a	1.83 s.a	3.37 d 6.1	5.96 ddt 17.1, 10.1, 6.1	5.12 dq 10.1, 1.5	5.05 dq 17.1, 1.5	-----	7.02 d 8.2	6.93 d 8.2	-----	2.36 s 2-CH ₃	-----
<u>5e</u>	3.67 s	-----	4.94 s.a	4.88 s.a	1.79 s.a	3.32 dt 5.7, 2.0	5.90 ddt 17.0, 10.3, 5.7	5.06 dq 10.3, 2.0	5.02 dq 17.0, 2.0	-----	6.45 s	-----	6.31 s	2.26 s 3-CH ₃	2.25 s 5-CH ₃
<u>5f</u>	3.54 s	-----	5.02 s.a	4.89 s.a	1.80 s.a	3.40 d 6.3	5.93 ddt 17.1, 10.1, 6.3	5.16 dq 10.1, 1.6	5.10 dq 17.1, 1.6	7.04 d 2.4	-----	7.22 d 2.4	-----	-----	-----

Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las *orto*-alil *N*-propargil(3-metilbuten-2-il)anilinas $\underline{5g-n}$

Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones														
Compuesto	Protones propargilo (prenilo)				Protones 2-alilo				Protones aromáticos				Otros protones	
	N-CH ₂	CH _{3(A)}	CH _{3(B)}	CH	-CH ₂	CH=	=CH _{CIS}	=CH _{TRANS}	3-H	4-H	5-H	6-H		
$\underline{5g}$	3.97 d 2.0	-----	-----	2.24 t 2.0	3.33 d 6.0	5.98 ddt 17.2, 10.0, 6.0	5.17 dq 10.0, 6.0	5.13 dq 17.2, 1.6	7.10 dd 7.6, 1.6	6.81 td 7.6, 0.8	7.23 td 8.0, 1.6	6.77 d 8.0	-----	-----
$\underline{5h}$	3.92 d 2.4	-----	-----	2.22 t 2.4	3.28 dt 6.0, 1.8	5.93 ddt 17.2, 10.0, 6.0	5.17 dq 10.0, 1.8	5.10 dq 17.2, 1.8	6.84 dd 9.2, 3.0	-----	6.90 dd 8.5, 3.0	6.68 dd 8.5, 4.8	-----	-----
$\underline{5i}$	3.72 d 2.4	-----	-----	2.22 t 2.4	3.44 dt 6.0, 1.6	5.95 ddt 17.2, 10.1, 6.0	5.13 dq 10.1, 1.6	5.03 dq 17.2, 1.6	-----	7.05 d 8.4	6.94 d 8.4	-----	2.37 s 2-CH ₃	-----
$\underline{5j}$	3.71 d 6.7	1.77 s.a	1.72 s.a	5.38-5.33 m	3.30 dt 6.2, 1.7	5.96 ddt 17.0, 10.3, 6.2	5.13 dq 10.3, 1.7	5.10 dq 17.0, 1.7	7.07 dd 7.4, 1.3	6.72 td 7.4, 1.2	7.19 td 7.4, 1.3	6.67 dd 7.4, 1.2	-----	-----
$\underline{5k}$	3.67 d 6.7	1.76 s.a	1.71 s.a	5.38-5.36 m	3.26 d 6.2	5.93 ddt 17.1, 10.2, 6.2	5.16 dq 10.2, 1.6	5.11 dq 17.1, 1.6	6.88 dd 8.6, 3.0	-----	6.83 td 8.6, 3.0	6.59 dd 8.6, 4.8	-----	-----
$\underline{5l}$	3.68 d 7.3	1.74 s.a	1.68 s.a	5.33-5.29 m	3.24 d 6.2	5.90 ddt 17.1, 10.2, 6.2	5.15 dq 10.2, 1.6	5.10 dq 17.1, 1.6	7.03 d 2.4	-----	7.10 dd 8.6, 2.4	6.58 d 8.6	-----	-----
$\underline{5m}$	3.47 d 7.1	1.74 s.a	1.65 s.a	5.37-5.33 m	3.36 dt 6.1, 1.7	5.94 ddt 17.1, 10.1, 6.1	5.11 dq 10.1, 1.7	5.02 dq 17.1, 1.7	-----	7.00 d 8.2	6.91 d 8.2	-----	2.37 s 2-CH ₃	-----
$\underline{5n}$	3.67 d 6.6	1.77 s.a	1.71 s.a	5.38-5.34 m	3.30 dt 5.7, 1.6	5.89 ddt 17.0, 10.2, 5.7	5.04 dq 10.2, 1.6	5.01 dq 17.0, 1.6	-----	6.47 s	-----	6.39 s	2.29 s 5-CH ₃	2.25 s 3-CH ₃

Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las *orto*-alil-*N*-*trans*-cinamil(*trans*-hexen-2-il)anilinas $\underline{5o}$, $\underline{5r-u}$

Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones																			
Compuesto	Protones cinamilo (2-pentenilo)									Protones 2-alilo				Protones aromáticos				Otros protones	
	N-CH ₂	CH=	=CH	2'-H/ 6'-H	3'-H/ 5'-H	4'-H	4'-CH ₂	5'-CH ₂	6'-CH ₃	-CH ₂	CH=	=CH _{CIS} H	=CH _{TRANS} H	3-H	4-H	5-H	6-H		
$\underline{5o}$	3.98 dd 5.7, 1.4	6.36 dt 15.8, 5.7	6.63 d 15.8	7.39 dd 7.6, 1.6	7.33 td 7.6, 1.6	7.25 tt 7.6, 1.6	-----	-----	-----	3.35 d 6.1	5.99 ddt 16.5, 10.4, 6.1	5.16 dq 10.4, 1.7	5.13 dq 16.5, 1.7	7.09 dd 8.0, 1.5	6.75 td 8.0, 1.5	7.18 td 8.0, 1.5	6.73 d 8.0	-----	-----
$\underline{5r}$	3.70 dd 6.4, 1.6	6.35 dt 16.0, 6.4	6.62 d 16.0	7.40 dd 7.2, 1.6	7.34 td 7.2, 1.6	7.26 tt 7.2, 1.6	-----	-----	-----	3.40 dt 6.4, 1.6	5.97 ddt 17.2, 10.2, 6.4	5.13 dq 10.2, 1.6	5.04 dq 17.2, 1.6	-----	7.04 d 8.0	6.95 d 8.0	-----	2.41 s 2-CH ₃	-----
$\underline{5s}$	3.95 dd 5.7, 1.4	6.37 dt 15.8, 5.7	6.63 d 15.8	7.40 d.a 7.3	7.33 t 7.3	7.26 tt 7.3, 1.6	-----	-----	-----	3.35 dt 5.6, 1.8	5.93 ddt 17.0, 10.3, 5.6	5.07 dq 10.3, 1.8	5.04 dq 17.0, 1.8	-----	6.50 s	-----	6.45 s	2.27 s 3-CH ₃	2.29 s 5-CH ₃
$\underline{5t}$	3.67 d.a 5.6	5.57 dt 15.2, 5.6	5.68 dt 15.2, 6.6	-----	-----	-----	2.02 dd 14.7, 6.6	1.40 dq 14.7, 7.3	0.90 t 7.3	3.26 d 6.0	5.92 ddt 17.2, 10.2, 6.0	5.18 dq 10.2, 1.6	5.10 dq 17.2, 1.6	6.56 dd 8.6, 2.8	-----	6.84 td 8.4, 2.8	6.80 dd 8.4, 4.8	-----	-----
$\underline{5u}$	3.46 d.a 6.0	5.57 dt 15.6, 6.0	5.65 dt 15.6, 6.6	-----	-----	-----	2.02 dd 14.6, 6.6	1.40 dq 14.6, 7.2	0.91 t 7.2	3.38 d 6.0	5.94 ddt 17.2, 10.0, 6.0	5.12 dq 10.0, 1.6	5.03 dq 17.2, 1.6	-----	7.00 d 8.4	6.91 d 8.4	-----	2.36 s 2-CH ₃	-----

Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las *orto*-alil-*N*-alil(metalil)anilinas 3d,e, 5b, 5d-f

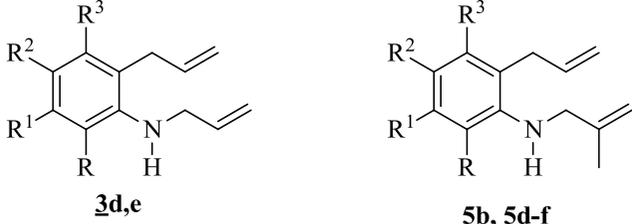
Desplazamientos químicos de los carbonos (δ , ppm)																
																
Compuesto	Carbonos <i>N</i> -alilo (metalilo)					Carbonos 2-alilo			Carbonos aromáticos						Otros carbonos	
	CH ₂	C=	CH=	=CH ₂	CH ₃	CH ₂	CH=	=CH ₂	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C		
<u>3d</u>	52.1	-----	136.8	116.4	-----	36.7	136.3	116.3	147.7	130.2	128.4	123.4	133.9	129.3	-----	15.4 2-CH ₃
<u>3e</u>	47.1	-----	135.7	115.6	-----	31.6	136.1	116.3	146.6	119.4	137.1	121.0	136.9	110.3	21.9 5-CH ₃	20.4 3-CH ₃
<u>5b</u>	50.6	141.4	-----	110.2	20.7	36.4	135.4	117.0	142.5	125.1 d 10.1	116.6 d 22.4	156.7 d 231.0	113.5 d 21.5	111.4	-----	-----
<u>5d</u>	55.2	144.0	-----	111.3	21.0	36.5	136.9	116.3	147.9	129.3	133.8	123.3	128.4	130.2	15.6 2-CH ₃	-----
<u>5e</u>	50.1	143.0	-----	110.8	20.2	31.6	135.5	115.4	145.4	118.9	136.8	120.5	136.6	109.8	21.6 5-CH ₃	20.8 3-CH ₃
<u>5f</u>	54.9	143.6	-----	111.8	20.8	36.2	136.1	117.2	143.1	134.7	129.3	127.7	127.4	126.9	-----	-----

Tabla 7. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las *orto*-alil-*N*-propargil(3-metilbuten-2-il)anilinas **5g-n**

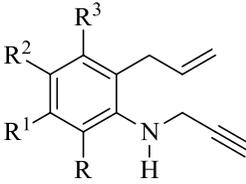
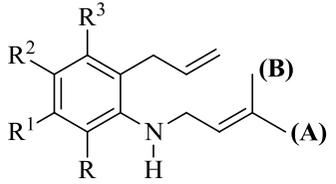
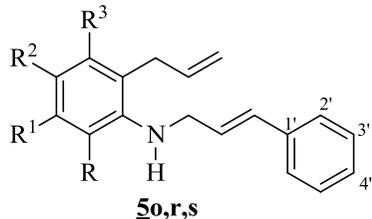
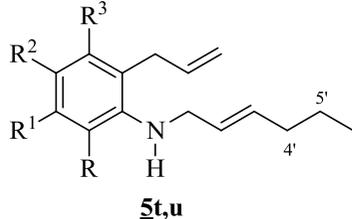
Desplazamientos químicos de los carbonos (δ , ppm)																
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>5g-i</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>5j-n</p> </div> </div>																
Compuesto	Carbonos propargilo (prenilo)					Carbonos 2-alilo			Carbonos aromáticos						Otros carbonos	
	N-CH ₂	CH ₃ (A)	CH ₃ (B)	CH	C=(C≡)	CH ₂	=CH	=CH ₂	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C		
5g	33.6	-----	-----	71.3	81.1	36.4	135.9	116.5	145.1	124.5	130	118.5	127.7	111.3	-----	-----
5h	34.1	-----	-----	71.3	81.0	36.0	135.0	117.0	141.2	126.5 d 6.8	116.7 d 22.5	156.3 d 234.9	113.5 d 21.7	123.3 d 7.7	-----	-----
5i	38.1	-----	-----	71.9	81.7	36.4	136.4	116.4	146.2	129.7	133.7	124.1	128.3	130.8	15.6 2-CH ₃	-----
5j	42.0	25.8	18.1	121.7	135.7	36.5	136.1	116.2	146.5	123.6	129.7	117.2	127.7	110.6	-----	-----
5k	42.8	25.8	18.1	121.6	136.0	36.1	135.3	116.9	142.8	125.7 d 6.7	116.5 d 22.5	155.9 d 233.6	113.5 d 21.4	111.7 d 7.1	-----	-----
5l	42.4	25.8	18.2	121.2	136.3	36.1	135.2	117.0	144.8	126.7	129.5	125.6	127.4	112.1	-----	-----
5m	47.3	25.9	18.0	122.4	135.4	36.6	136.7	116.4	148.0	129.2	133.8	123.2	128.3	130.1	15.9 2-CH ₃	-----
5n	42.3	25.7	18.1	121.9	135.5	31.3	135.3	115.1	146.7	118.9	136.6	120.4	136.6	109.8	20.0 3-CH ₃	21.5 5-CH ₃

Tabla 8. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las *orto*-alil-*N*-*trans*-cinamil(*trans*-2-hexenil)anilinas **5o** y **5r-u**

Desplazamientos químicos de los carbonos (δ , ppm)																					
 <p style="text-align: center;">5o,r,s</p>											 <p style="text-align: center;">5t,u</p>										
Compuesto	Carbonos cinamilo (2-pentenilo)										Carbonos 2-alilo			Carbonos aromáticos						otros carbonos	
	N-CH ₂	CH=	=CH	1'-C	2'-C/ 6'-C	3'-C/ 5'-C	4'-C	4'-CH ₂	5'-CH ₂	CH ₃	CH ₂	=CH	=CH ₂	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C		
5o	46.1	127.1	131.5	136.9	126.4	128.6	127.5	-----	-----	-----	36.5	136.1	116.3	146.1	123.8	129.9	117.5	127.8	110.9	-----	-----
5r	51.5	127.6	131.5	136.9	126.4	128.6	127.5	-----	-----	-----	36.5	136.6	116.4	147.4	129.3	133.8	123.4	128.3	130.1	15.8 2-CH ₃	-----
5s	46.5	127.5	131.4	136.7	126.5	128.6	127.6	-----	-----	-----	31.4	135.4	115.4	146.4	119.2	136.9	120.9	137.1	110.1	20.1 3-CH ₃	21.7 5-CH ₃
5t	46.5	126.5	133.3	-----	-----	-----	-----	34.4	22.4	13.6	36.1	135.2	116.8	142.5	125.4 d 7.0	116.4 d 22.4	155.7 d 237.0	113.3 d 21.5	111.6 d 7.7	-----	-----
5u	51.5	127.8	133.2	-----	-----	-----	-----	34.4	22.4	13.7	36.6	136.6	116.3	147.7	129.1	133.7	123.1	128.2	129.9	15.8 2-CH ₃	-----

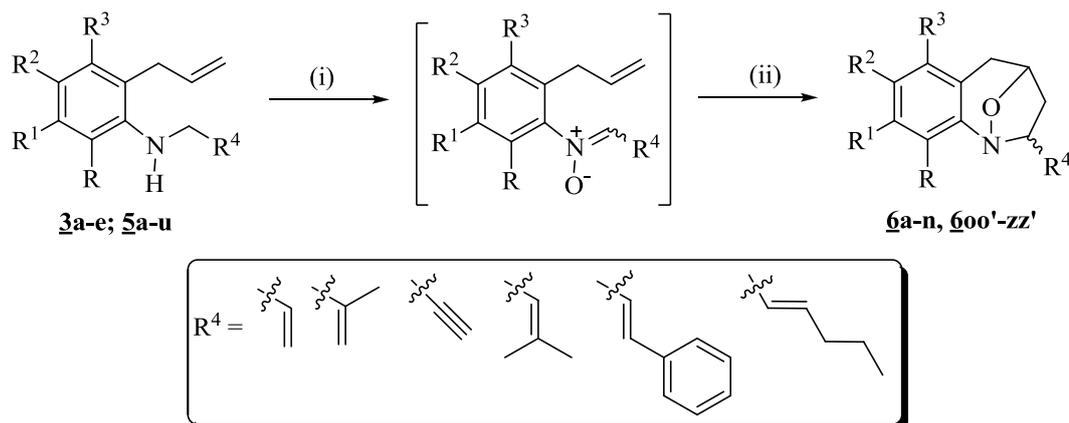
6.2. OBTENCIÓN DE LAS 2-ALQUENIL(ETINIL)-1,4-EPOXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS *exo* **6a-n**, **6o-z** Y *endo* **6o'-z'**. OXIDACIÓN-CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR DE LAS 2-ALIL-N-ALQUENIL-(PROPARGIL)ANILINAS **3a-e** Y **5a-u**.

En esta etapa de la ruta de síntesis implementada, fue donde efectivamente se pudo constatar, una vez más, el gran potencial sintético de las *orto*-alil-anilinas como precursores estratégicos de los 1,4-epoxiciclooaductos diseñados. Para el caso particular de las 2-alil-*N*-alquenil-(propargil)anilinas **3a-e** y **5a-u**, el hecho de contar con un grupo amino secundario en su estructura, las hace susceptibles a procesos de oxidación selectiva para generar sus correspondientes nitronas, las cuales, por su alto grado de reactividad, pueden participar en reacciones térmicamente inducidas de cicloadición 1,3-dipolar a dipolarófilos de tipo olefínico; ese papel de dipolarófilo, lo puede jugar el fragmento alilo de la posición *orto*. El resultado de esa interacción intramolecular entre el fragmento de nitrona y el apéndice *orto*-alilo, fue la generación de las nuevas series de 1,4-epoxiciclooaductos **6a-n**, **6o-z** y **6o'-z'**.

Desde el punto de vista metodológico, la conversión de los intermediarios clave **3a-e** y **5a-u** a los 1,4-epoxiciclooaductos **6a-n** y **6o'-zz'**, se llevó a cabo disolviendo los primeros en metanol y tratando esta solución metanólica con un exceso de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) al 30%, en la presencia de cantidades catalíticas (10 mol%) de tungstanato de sodio, de acuerdo con la metodología reportada por Murahashi.^{82,83} En estas condiciones de reacción ocurrió la oxidación selectiva del fragmento -NH-CH₂- que originó las correspondientes nitronas, cuya formación fue monitoreada mediante CCF, observando el consumo de las *orto*-alil-anilinas de partida. Una vez concluido el proceso de oxidación, el catalizador y el exceso de peróxido de hidrógeno junto con el metanol fueron removidos de la mezcla de reacción por extracción, y el residuo orgánico remanente fue disuelto en tolueno y posteriormente calentado para promover su cicloadición intramolecular 1,3-dipolar con el fragmento alílico conectado a la posición *orto* del anillo de benceno (Esquema 22).

Durante el monitoreo del proceso de oxidación se encontró que el patrón de sustitución del anillo de benceno de los intermediarios clave, ejerce una considerable influencia en la velocidad de formación de las nitronas; así, fue fácil determinar que en cada una de las series de aminas, las 5,6- y 4,6-disustituidas (**3d**, **5d**, **5f**, **5i**, **5m**, **5r** y **5u**) requirieron de tiempos de reacción más prolongados que sus congéneres 3,5-disustituidas y 4-sustituidas, debido, presumiblemente, a factores estéricos asociados con la presencia de un grupo metilo o un átomo de cloro en la

posición C-6, que inhiben la oxidación efectiva del fragmento $-\text{CH}_2\text{-NH}-$. Con ayuda del control de las reacciones por CCF, fue también fácil establecer que el consumo íntegro de las nitronas generadas en el proceso de oxidación ocurrió en un tiempo de 4-12 horas de calentamiento en tolueno, produciendo los correspondientes 1,4-epoxicicloaductos *exo* **6a-z** con rendimientos del 65-28%, y los *endo* **6o'-z'** con rendimientos del 25-10%, previa purificación por cromatografía en columna.



Reactivos y condiciones: (i) H_2O_2 (3 mol), Na_2WO_4 (10 mol%), MeOH, 0-25 °C, 6-72 h;
(ii) Tolueno, 80-110 °C, 4-12 h.

Esquema 22. Preparación de los 1,4-epoxicicloaductos *exo* 6a-n y *exo/endo* 6oo'-zz'

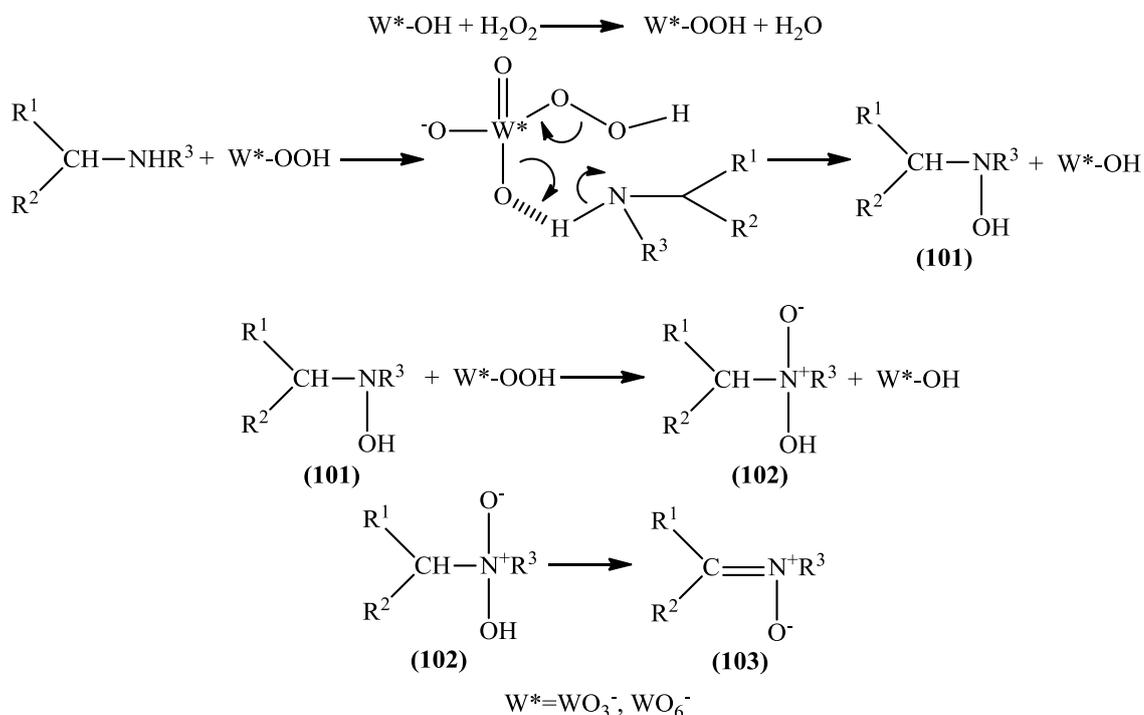
Es importante anotar que durante el monitoreo por CCF de las reacciones de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas derivadas de las aminas *N*-alilsustituidas **3a-e**, *N*-metalil sustituidas **5a-f** y *N*-propargil sustituidas **5g-i**, se observó únicamente la formación de uno de los dos posibles 1,4-epoxicicloaductos diastereómeros esperados, cuya estereoquímica, después de los correspondientes análisis por resonancia magnética nuclear y, en algunos casos, por difracción de rayos X de monocristal, fue inequívocamente establecida como la correspondiente al cicloaducto *exo*. En contraste, la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas derivadas de las aminas *N*-preniladas **5j-n**, *N-trans*-cinamiladas **5o-s** y *N-trans*-hexenil sustituidas **5t,u**, tuvo lugar con formación de los dos posibles diastereómeros (*exo* y *endo*), los cuales, por fortuna, se separaron efectivamente mediante cromatografía en columna utilizando como soporte sólido sílica gel y como eluente mezclas de heptano: acetato de etilo, dado que dichos productos presentan una diferencia considerable en sus R_f . En todos los casos se aisló como producto mayoritario el cicloaducto *exo*, y como producto minoritario, el cicloaducto *endo*.

De la literatura se conoce que en solución, las nitronas asimétricas pueden existir en un equilibrio dinámico entre sus formas isómeras *Z* y *E*, siendo en la mayoría de los casos, la nitrona *Z* la más estable, y que la cicloadición dipolar 1,3 de cada una de esas nitronas isómeras a un dipolarófilo produce su correspondiente cicloaducto diastereómero *exo* y *endo*, respectivamente.⁸⁸ Sin embargo, esto no fue lo que se encontró en la cicloadición intramolecular de las nitronas provenientes de las aminas **3a-e** y **5a-i**. En este caso, y asumiendo que las nitronas isómeras generadas durante la oxidación se encontraban en equilibrio dinámico, se podría suponer que el proceso de la conversión de la nitrona *E* a la *Z* fue más rápido que el proceso de su cicloadición 1,3-dipolar; de esta manera, solamente la nitrona *Z* fue la que sufrió la cicloadición y generó el producto de control termodinámico (cicloaducto *exo*). Se asume también que en el caso de las nitronas provenientes de las aminas **5j-u**, el proceso de cicloadición de cada una de ellas prevaleció sobre la conversión de la nitrona *E* a la nitrona *Z*; el resultado fue que se generó tanto el producto de control termodinámico (cicloaducto *exo*) como el de control cinético (cicloaducto *endo*).

De estas series de 1,4-epoxicicloaductos, previamente se habían preparado los compuestos *exo* **6a**, **6b**, **6c**, **6f**, **6h**, y los compuestos *exo/endo* **6u/6u'** y **6v/6v'**,⁴² de los cuales, los cicloaductos **6a-c,f** se aislaron entonces con rendimientos moderados del 33-18%. Con el fin de buscar condiciones de reacción más apropiadas que permitieran mejorar los rendimientos con que se obtienen estos compuestos, en la presente investigación se decidió sintetizarlos nuevamente, realizando una sutil modificación en la metodología de la oxidación que consistió en mezclar el peróxido de hidrógeno con el tungstanato de sodio, en vez de adicionar estos dos reactivos por separado a las aminas previamente disueltas en metanol y enfriadas en un baño de hielo. Con la implementación de esta sutil modificación, se logró incrementar considerablemente los rendimientos de estos compuestos (58-49%), y la del resto de 1,4-epoxicicloaductos que se reportan en esta investigación.

La metodología empleada para preparar las nitronas fue desarrollada originalmente por Murahashi y colaboradores, quienes propusieron un mecanismo mediante el cual explican la manera como transcurre el proceso de oxidación de aminas secundarias (Esquema 23).⁸² Según este mecanismo, las especies que preceden la generación de las nitronas isómeras *Z* y *E* (**103**) corresponden a la hidroxilamina (**101**) y a la *N*-hidroxilamina-*N*-óxido (**102**). En esta reacción, el catalizador activo es el peroxitungstanato (W-OOH) que resulta de la reacción entre el tungstanato de sodio y el peróxido de hidrógeno.

Se presume entonces, que mezclando el tungstanato de sodio con el peróxido de hidrógeno antes de la adición de estos reactivos a las aminas, ocurre la formación del peroxitungstanato, que es la especie catalítica activa, mejorando así la eficiencia de la reacción, y disminuyendo las reacciones colaterales que pueden experimentar otros fragmentos presentes en las aminas empleadas, que también son susceptibles a procesos oxidativos.



Esquema 23. Mecanismo propuesto por Murahashi para la oxidación de aminas secundarias con peróxido de hidrógeno y tungstanato de sodio

Al igual que para las aminas precursoras, la identidad de cada uno de los cicloaductos formados *exo* **6a-n** y *exo/endo* **6o-z/6o'-z'**, se determinó con el análisis de sus espectros de IR, MS (IE-70 eV) y RMN, y mediante la resolución de las estructuras tridimensionales por rayos X de monocristal, en los casos en que fue posible hacer crecer cristales con buenos hábitos cristalinos.⁹⁹⁻¹⁰²

Una primera evidencia de la formación de los cicloaductos **6a-n** y **6o'-zz'**, se obtuvo del análisis de sus espectros de IR (anexos 4.1, 5.1, 6.1, 7.1 y 7.2), en los cuales se comprueba la desaparición de la banda de vibración de tensión asimétrica del enlace N-H, característica para las aminas precursoras. En cambio, se registran dos nuevas bandas que sugieren la generación de un enlace C-O y otro N-O: la banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión del primero se registra en 1074-1035 cm⁻¹, mientras que la de vibración de tensión del enlace N-O aparece en 1010-969 cm⁻¹. Adicionalmente, dependiendo del sustituyente en la posición C-2

del anillo tetrahydrobenzoazepínico, los espectros de IR de cada serie de cicloaductos registran bandas características. Así, la banda de vibración de tensión del enlace C=C sp² en 1676-1637 cm⁻¹, es común en todos los espectros de los cicloaductos con un sustituyente alquénico (*exo* **6a-k** y *exo/endo* **6o-z/6o'-z'**), mientras que en los espectros de los cicloaductos *exo* **6l-n** que están sustituidos por el fragmento etínico, es característica la banda de vibración de tensión del enlace ≡C-H en 3300-3267 cm⁻¹. Finalmente, en los espectros de los cicloaductos *exo* **6a-k** se registra una banda de absorción en 919-897 cm⁻¹ que es generada por la vibración de flexión del enlace C=CH₂, mientras que en los espectros de los compuestos *exo/endo* **6t-z/6t'-z'** es característica la banda ubicada en 988-942 cm⁻¹, que corresponde a la vibración de tensión del doble enlace *trans* disustituido. En la tabla 9 se reportan los rendimientos, así como las bandas de absorción características en la región del infrarrojo para los compuestos sintetizados por primera vez **6d,e**, **6g**, **6i**, **6k-n**, **6o-t/6o'-t'** y **6w-z/6w'-z'**.

Tabla 9. Rendimientos y bandas de absorción características de las 1,4-epoxicicloaductos **6d,e, **6g**, **6i**, **6k-n**, **6o-t/6o'-t'** y **6w-z/6w'-z'** en la región del infrarrojo**

Compuesto	Bandas de absorción (cm ⁻¹)								Rendimientos (%)
	Vib. T. C=C aromático	Vib. T. C-N	Vib. T. C-O	Vib. T. N-O	Vib. F. C=CH ₂ alquénico	Vib. T. C=C alquénico	Vib. T. CH=CH <i>trans</i>	Vib. T. ≡C-H	
6d	1467	1267	1048	996	917	1642	-----	-----	57
6e	1482	1272	1053	990	919	1641	-----	-----	55
6g	1486	1249	1056	981	907	1658	-----	-----	50
6i	1467	1274	1067	984	902	1650	-----	-----	65
6j	1482	1271	1061	982	897	1651	-----	-----	60
6k	1446	1279	1058	976	905	1648	-----	-----	63
6l	1482	1270	1065	1009	-----	-----	-----	3289	35
6m	1488	1249	1061	1009	-----	-----	-----	3300	32
6n	1460	1268	1060	990	-----	-----	-----	3267	39
6o	1480	1263	1051	984	-----	1657	-----	-----	38
6o'	1482	1250	1052	981	-----	1670	-----	-----	16
6p	1485	1250	1051	983	-----	1668	-----	-----	35
6p'	1486	1245	1052	987	-----	1670	-----	-----	14
6q	1474	1255	1052	979	-----	1656	-----	-----	40
6q'	1475	1260	1051	983	-----	1673	-----	-----	19
6r	1475	1274	1051	976	-----	1676	-----	-----	40
6r'	1473	1276	1051	977	-----	1674	-----	-----	15
6s	1479	1276	1055	971	-----	1661	-----	-----	35
6s'	1482	1277	1053	972	-----	1663	-----	-----	11
6t	1481	1271	1072	976	-----	1657	952	-----	48
6t'	1481	1246	1073	1010	-----	1657	968	-----	14
6w	1490	1275	1074	983	-----	1639	977	-----	46
6w'	1452	1268	1056	990	-----	1649	968	-----	19
6x	1483	1263	1070	1000	-----	1651	976	-----	45
6x'	1482	1267	1050	978	-----	1657	988	-----	18
6y	1475	1271	1035	990	-----	1650	970	-----	30
6y'	1487	1250	1049	969	-----	1637	942	-----	10
6z	1480	1255	1053	972	-----	1640	945	-----	28
6z'	1476	1269	1045	979	-----	1642	946	-----	13

El análisis por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas de los compuestos **6a-n** y **6o-z/6o'-z'**, aportó pruebas adicionales de la identidad de éstos, y corroboró que el

proceso de cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas provenientes de las aminas **3a-e** y **5a-i** transcurrió con formación de un único diastereoisómero, al registrar un único pico cromatográfico en sus cromatogramas. En contraste, el análisis de los crudos de reacción de cicloadición 1,3 dipolar de las nitronas generadas a partir de las aminas **5j-u**, registró dos productos que eluyeron de la columna cromatográfica con diferentes tiempos de retención. Estos dos compuestos que fueron aislados individualmente durante el proceso de purificación por cromatografía en columna, representan a pares de diastereoisómeros porque en sus espectros de masas se registran con los mismos iones moleculares que presentan patrones de fragmentación idénticos, y, además, porque las intensidades de los iones fragmentos tampoco presentan diferencias significativas.

En los espectros de masas de **6a-n** y **6o-z/6o'-z'** (anexos 4.2, 5.2, 6.2, 7.3 y 7.4) se registran los iones moleculares que coinciden con los pesos moleculares de las fórmulas condensadas de los cicloadductos esperados. La fragmentación principal de estos iones moleculares involucra la eliminación de una molécula de metanal, lo que condiciona la generación de un catión radical de tipo dihidroquinolinio, Φ_2 , el cual a continuación, experimenta la pérdida del sustituyente ubicado en la posición C-2 del anillo azepínico y genera un catión de tipo quinolinio Φ_3 , a partir del cual, por la pérdida de una molécula de acetileno, se origina el ión pico de base de los cicloadductos **6g**, **6k**, **6l,m**, **6o-q /6o'-q'**, **6t/6t'** y **6y/6y'**, cuya estructura probable es la de un catión arilisonitrilio (Φ_5). Para los cicloadductos **6d,e**, **6i,j**, **6n**, **6r-s/6r'-s'** y **6z/6z'**, el ión pico de base Φ_4 , se origina desde el ión molecular como consecuencia de una ruptura análoga a la retro Diels-Alder, pero con migración de un átomo de hidrógeno al átomo de nitrógeno. Los iones moleculares de los cicloadductos 2-estiril sustituidos **6t-x/6 t'-x'** experimentan, adicionalmente, la pérdida de 133, 151, 167, 181 y 161 unidades de masa, según el sustituyente del anillo de benceno, que condiciona la formación del ión fragmento Φ_6 con una relación m/z 130, que corresponde al ión pico de base del par de diastereómeros **6w/6w'**, y que también se registra como un ión fragmento de alta y mediana intensidades para los demás compuestos de esta serie (**6t-v/6t'-v'** y **6x/6x'**).

Los iones fragmento más característicos registrados en los espectros de masas junto con sus intensidades relativas, de cada uno de los nuevos 1,4-epoxicicloadductos, se presentan en la tabla 10, en tanto que las posibles rutas de fragmentación que experimentan los iones moleculares de estos compuestos se ilustran en el esquema 24.

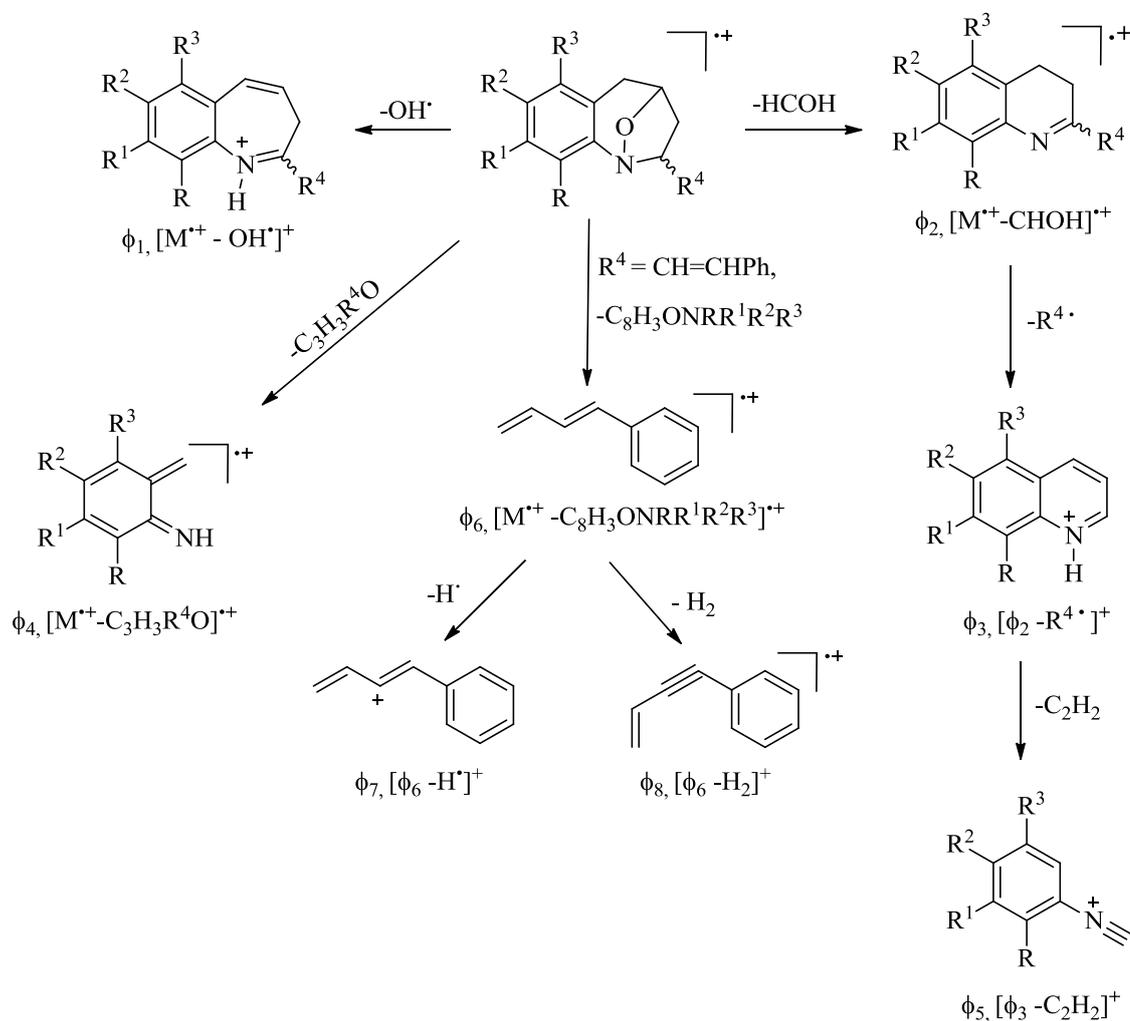
Tabla 10. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los 1,4-epoxycicloaductos *exo* **6d, **6e**, **6g**, **6i-n**, *exo/endo* **6o-t**/**6o'-t'**, **6w-z**/**6w'-z'****

IONES (I, %)									
Compuesto	M ⁺	Φ ₁	Φ ₂	Φ ₃	Φ ₄	Φ ₅	Φ ₆	Φ ₇	Φ ₈
6d	235 (52)*	218 (15) M ⁺ -17	205 (11) M ⁺ -30	178 (9) Φ ₂ -27	153 (100) M ⁺ -82	152 (55) Φ ₃ -26	-----	-----	-----
6e	215 (53)	198 (24) M ⁺ -17	185 (9) M ⁺ -30	158 (9) Φ ₂ -27	133 (100) M ⁺ -82	132 (62) Φ ₃ -26	-----	-----	-----
6g	219 (55)	202 (6) M ⁺ -17	189 (2) M ⁺ -30	148 (16) Φ ₂ -41	123 (49) M ⁺ -96	122 (100) Φ ₃ -26	-----	-----	-----
6i	249 (47)*	232 (3) M ⁺ -17	219 (1) M ⁺ -30	178 (3) Φ ₂ -41	153 (100) M ⁺ -96	152 (58) Φ ₃ -26	-----	-----	-----
6j	229 (55)	212 (9) M ⁺ -17	199 (1) M ⁺ -30	158 (4) Φ ₂ -41	133 (100) M ⁺ -96	132 (53) Φ ₃ -26	-----	-----	-----
6k	269 (59)*	252 (3) M ⁺ -17	239 (3) M ⁺ -30	198 (18) Φ ₂ -41	173 (79) M ⁺ -96	172 (100) Φ ₃ -26	-----	-----	-----
6l	185 (65)	168 (15) M ⁺ -17	155 (34) M ⁺ -30	130 (2) Φ ₂ -25	105 (56) M ⁺ -80	104 (100) Φ ₃ -26	-----	-----	-----
6m	203 (48)	186 (18) M ⁺ -17	173 (24) M ⁺ -30	148 (6) Φ ₂ -25	123 (65) M ⁺ -80	122 (100) Φ ₃ -26	-----	-----	-----
6n	233 (64)*	216 (6) M ⁺ -17	203 (2) M ⁺ -30	178 (3) Φ ₂ -25	153 (100) M ⁺ -80	152 (51) Φ ₃ -26	-----	-----	-----
6o	215 (38)	198 (27) M ⁺ -17	185 (1) M ⁺ -30	130 (24) Φ ₂ -55	105 (43) M ⁺ -110	104 (100) Φ ₃ -26	-----	-----	-----
6o'	215 (42)	198 (27) M ⁺ -17	185 (1) M ⁺ -30	130 (21) Φ ₂ -55	105 (43) M ⁺ -110	104 (100) Φ ₃ -26	-----	-----	-----
6p	233 (27)	216 (15) M ⁺ -17	203 (1) M ⁺ -30	148 (19) Φ ₂ -55	123 (46) M ⁺ -110	122 (100) Φ ₃ -26	-----	-----	-----
6p'	233 (24)	216 (15) M ⁺ -17	203 (1) M ⁺ -30	148 (21) Φ ₂ -55	123 (45) M ⁺ -110	122 (100) Φ ₃ -26	-----	-----	-----
6q	249 (41)*	232 (18) M ⁺ -17	219 (1) M ⁺ -30	164 (15) Φ ₂ -55	139 (58) M ⁺ -110	138 (100) Φ ₃ -26	-----	-----	-----
6q'	249 (40)*	232 (21) M ⁺ -17	219 (1) M ⁺ -30	164 (15) Φ ₂ -55	139 (57) M ⁺ -110	138 (100) Φ ₃ -26	-----	-----	-----
6r	263 (46)*	246 (24) M ⁺ -17	233 (1) M ⁺ -30	178 (15) Φ ₂ -55	153 (100) M ⁺ -110	152 (62) Φ ₃ -26	-----	-----	-----
6r'	263 (47)*	246 (30) M ⁺ -17	233 (1) M ⁺ -30	178 (18) Φ ₂ -55	153 (100) M ⁺ -110	152 (61) Φ ₃ -26	-----	-----	-----
6s	243 (56)	226 (27) M ⁺ -17	213 (1) M ⁺ -30	158 (12) Φ ₂ -55	133 (100) M ⁺ -110	132 (50) Φ ₃ -26	-----	-----	-----
6s'	243 (45)	226 (24) M ⁺ -17	213 (1) M ⁺ -30	158 (15) Φ ₂ -55	133 (100) M ⁺ -110	132 (53) Φ ₃ -26	-----	-----	-----
6t	263 (45)	246 (48) M ⁺ -17	233 (12) M ⁺ -30	130 (74) Φ ₂ -103	105 (61) M ⁺ -158	104 (100) Φ ₃ -26	130 (74) M ⁺ -133	129 (53) Φ ₆ -1	128 (30) Φ ₆ -2
6t'	263 (45)	246 (49) M ⁺ -17	233 (11) M ⁺ -30	130 (75) Φ ₂ -103	105 (62) M ⁺ -158	104 (100) Φ ₃ -26	130 (75) M ⁺ -133	129 (55) Φ ₆ -1	128 (33) Φ ₆ -2
6w	311 (23)*	294 (18) M ⁺ -17	281 (16) M ⁺ -30	178 (24) Φ ₂ -103	153 (72) M ⁺ -158	152 (48) Φ ₃ -26	130 (100) M ⁺ -181	129 (73) Φ ₆ -1	128 (45) Φ ₆ -2

Continuación tabla 10.

Compuesto	M ⁺	Φ ₁	Φ ₂	Φ ₃	Φ ₄	Φ ₅	Φ ₆	Φ ₇	Φ ₈
<u>6w</u> ⁺	311 (21)*	294 (20) M ⁺ -17	281 (18) M ⁺ -30	178 (12) Φ ₂ -103	153 (69) M ⁺ -158	152 (42) Φ ₃ -26	130 (100) M ⁺ -181	129 (74) Φ ₆ -1	128 (54) Φ ₆ -2
<u>6x</u>	293 (49)	276 (2) M ⁺ -17	263 (2) M ⁺ -30	160 (15) Φ ₂ -103	135 (27) M ⁺ -158	134 (100) Φ ₃ -26	130 (24) M ⁺ -181	129 (15) Φ ₆ -1	128 (10) Φ ₆ -2
<u>6x</u> ⁺	293 (48)	276 (3) M ⁺ -17	263 (1) M ⁺ -30	160 (5) Φ ₂ -103	135 (20) M ⁺ -158	134 (100) Φ ₃ -26	130 (22) M ⁺ -181	129 (12) Φ ₆ -1	128 (10) Φ ₆ -2
<u>6y</u>	247 (15)	230 (9) M ⁺ -17	217 (1) M ⁺ -30	148 (24) Φ ₂ -69	123 (49) M ⁺ -124	122 (100) Φ ₃ -26	-----	-----	-----
<u>6y</u> ⁺	247 (27)	230 (15) M ⁺ -17	217 (1) M ⁺ -30	148 (22) Φ ₂ -69	123 (61) M ⁺ -124	122 (100) Φ ₃ -26	-----	-----	-----
<u>6z</u>	277 (33)*	260 (21) M ⁺ -17	247 (1) M ⁺ -30	178 (9) Φ ₂ -69	153 (100) M ⁺ -124	152 (50) Φ ₃ -26	-----	-----	-----
<u>6z</u> ⁺	277 (30)*	260 (21) M ⁺ -17	247 (1) M ⁺ -30	178 (15) Φ ₂ -69	153 (100) M ⁺ -124	152 (54) Φ ₃ -26	-----	-----	-----

*Relativo al isótopo ³⁵Cl



Esquema 24. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los 1,4-epoxiciclooaductos *exo* 6a-n y *exo/endo* 6o-z/6o'-z'

Los experimentos de RMN de alta resolución confirmaron inequívocamente la estructura de los cicloaductos esperados, y adicionalmente ayudaron a determinar la estereoquímica que cada uno de éstos presenta. En el caso de los compuestos **6a-n**, se estableció que éstos corresponden al isómero *exo*, mientras que para los compuestos **6o-z/6o'-z'**, se determinó que éstos se formaron como pares de diastereoisómeros *exo-endo*, corroborándose así lo que se había encontrado en el análisis por cromatografía de gases y espectrometría de masas.

En primera instancia, en los espectros de RMN ¹H (anexos 7.5 y 7.6 y figura 23) de todos los cicloaductos **6a-n** y **6o-z/6o'-z'**, se aprecia claramente la desaparición de las señales generadas por los protones del fragmento alilo, que son las señales más características de las aminas precursoras, pero se registran, en cambio, en la región de campo alto e intermedio de los espectros, seis señales que integran para los seis protones pertenecientes al anillo tetrahidroazepínico.

En los espectros de los cicloaductos *exo* **6a-z**, el protón designado como 5-H_A resuena como un doblete (d) centrado en 2.56-2.27 ppm con constantes de acoplamiento de 16.9-16.3 Hz, valor que corresponde al acople geminal con el protón designado como 5-H_B. Este último protón resuena como un doblete de doblete (dd) centrado en 3.46-3.11 ppm con constantes de acoplamiento de 16.9-16.3 Hz con su protón geminal y de 5.8-5.2 Hz, que es un valor característico para un acople vecinal axial-pseudoecuatorial con el protón 4-H. El protón designado como 3-H_A resuena en forma de doblete doblete doblete (ddd) centrado en 2.33-1.97 ppm con constantes de acoplamiento de 12.8-12.2 Hz, 9.0-7.5 Hz y 2.6-1.4 Hz, valores característicos para el acoplamiento geminal con 3-H_B y los acoplamientos vecinales axial-axial con 2-H y axial-pseudoecuatorial con 4-H, respectivamente. El doblete doblete doblete doblete (dddd) centrado en 2.88-2.21 ppm con constantes de acoplamiento de 12.8-12.2 Hz (acople geminal con 3-H_A), 8.0-7.3 Hz (acople ecuatorial-pseudoecuatorial con 4-H), 2.9-2.2 Hz (acople ecuatorial-axial con 2-H) y 1.4-1.0 Hz (acople de tipo W con 5-H_B), fue asignado como perteneciente al protón 3-H_B. Como una excepción, para los compuestos **6r**, **6t** y **6x**, las señales generadas por los dos protones 3-H se solapan y generan un multiplete.

Las señales generadas por los protones 2-H y 4-H se registran en la zona intermedia de los espectros, este último es el que resuena hacia campo más bajo, registrándose su señal como un doblete doblete doblete centrado en 4.97-4.83 ppm. La multiplicidad de esta señal se explica si se tiene en cuenta que este protón acopla con los protones vecinos 3-H_A, 3-H_B y 5-H_B. Finalmente, el protón 2-H resuena en 4.38-3.85 ppm y genera una señal cuya multiplicidad varía

dependiendo del sustituyente en C-2 del anillo tetrahydrobenzoazepínico (isoxazolidínico). Así, mientras que para los cicloadductos sustituidos en C-2 con los fragmentos vinilo (**6d,e**), 2-metilprop-1-en-1-ilo (**6p** y **6r**), estirilo (**6t**, **6w** y **6x**) y 1-pentenilo (**6y,z**), esta señal se registra como un doblete doblete doblete (ddd), para los cicloadductos 2-isopropenil sustituidos (**6g** y **6i-k**) la señal está representada por un doblete doblete (dd), para los cicloadductos 2-etinil sustituidos (**6l** y **6n**), por un doblete triplete (dt), y para los cicloadductos **6q** y **6s**, por un triplete doblete (td). Sin embargo, a pesar de la variación en la multiplicidad de esta señal, persisten dos valores de constantes de acoplamiento característicos para los acoplos axial-axial con 3-H_A (9.0-6.9 Hz) y axial-ecuatorial con 3-H_B (2.9-2.2 Hz). Con base en los valores de estas últimas constantes de acoplamiento, fue posible deducir que el protón 2-H en el anillo tetrahydro-1-benzoazepínico (isoxazolidínico) presenta una disposición axial, orientación que es enteramente congruente con una estereoquímica *exo* de los cicloadductos **6a-z**.

Para los 1,4-epoxycicloadductos 2-etinil sustituidos **6l-n**, el valor de la constante de acoplamiento del protón 2-H con el protón 3-H_B es de aproximadamente 8.0 Hz, que es un valor inusualmente alto para un acople axial-ecuatorial. Sin embargo, a partir de la información obtenida del análisis de sus espectros de correlación espacial NOESY, en los que no se observa un cross peak entre estos dos protones, tentativamente se infiere que estos cicloadductos también presentan una estereoquímica *exo*. El aumento en el valor de la constante de acoplamiento entre 2-H y 3-H_B es la consecuencia directa de la presencia del fragmento etinilo en C-2, cuya estructura lineal ocasiona un cambio en la conformación del anillo tetrahydrobenzoazepínico, y por ende, una variación del ángulo diedro entre estos dos protones.

En los espectros de RMN ¹H de todos los cicloadductos, además de las anteriores señales, se registran las pertenecientes a los protones de los fragmentos alquénlicos en C-2. Como ejemplo comparativo, en la figura 23 se reproducen los espectros de RMN ¹H de los cicloadductos **6e**, **6j** y **6x**, en los cuales es posible diferenciar las señales generadas por los protones azepínicos, de las generadas por los protones de los sustituyentes en C-2.

De otra parte, el análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear de **6o'-z'** reveló que éstos también correspondían a 1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas, pero con una estereoquímica *endo*. Las diferencias y similitudes en los desplazamientos químicos y multiplicidades de los protones del anillo azepínico (isoxazolidínico) y los del fragmento alquénlico, se pueden apreciar con nitidez en los dos espectros de RMN ¹H del par de diastereómeros *exo/endo* **6s/6s'**, que fueron escogidos como modelo y que se reproducen en la

figura 24. En estos espectros se constata que las señales generadas por los protones diastereotópicos 5-H_AH_B y por el protón 4-H de los dos diastereómeros, no presentan diferencias significativas entre sí; en cambio, los desplazamientos químicos y multiplicidades de los protones diastereotópicos 3-H_AH_B, 2-H y protón metínico de la olefina sustituyente de ambos isómeros, sí presentan diferencias considerables, hecho que permite deducir que los dos compuestos tienen una misma estructura, pero una estereoquímica diferente. Así, mientras que la señal del protón 3-H_B del cicloaducto *exo* se registra como un doblete doblete doblete (ddd), en el cicloaducto *endo* se registra como un doblete triplete (dt) con constantes de acoplamiento de 12.0 Hz (acople geminal) y de 8.4 Hz (acople con 2-H y 4-H), lo que indica que la disposición espacial del protón 2-H cambió, y que ahora la interacción de éste con 3-H_B es mucho mayor que la observada en el cicloaducto *exo* (${}^3J_{3\text{-HB},2\text{-H}} = 2.9\text{-}2.2$ Hz).

Adicionalmente, la multiplicidad de la señal del protón 2-H varía con la estereoquímica del cicloaducto, siendo un cuartete (q) con una constante de acoplamiento de 8.4 Hz para el isómero *endo* **6s'**, lo cual indica que establece interacciones de igual magnitud con todos los protones con que acopla, y un triplete doblete (td) con constantes de acoplamiento de 8.5 y 2.5 Hz para el cicloaducto *exo* **6s**, la primera constante caracteriza a las interacciones con el protón 3-H_A y metínico, mientras que la segunda, a la interacción con el protón 3-H_B. De otra parte, la señal del protón 3-H_A del cicloaducto *endo* se ve notablemente desplazada hacia campo alto (aproximadamente 0.6 ppm), comparada con la del cicloaducto *exo*, debido a que este protón cae en el cono de protección de la nube electrónica π del doble enlace del fragmento olefínico, cuya disposición es axial en el cicloaducto *endo*; caso contrario ocurre con el protón 3-H_B que debido al efecto de desprotección anisotrópica que ejerce la misma nube electrónica π del doble enlace del fragmento olefínico, su señal se desplaza a campo más bajo (aproximadamente 0.4 ppm), comparada con la que se observa para el cicloaducto *exo*. Igualmente, al tener el fragmento alquénico una disposición axial en el cicloaducto *endo*, su protón metínico (=CH) probablemente cae en la zona de protección de la nube de densidad electrónica del anillo de benceno y resuena a campo mucho más alto (aproximadamente 1.0 ppm) que su protón homólogo del cicloaducto *exo*.

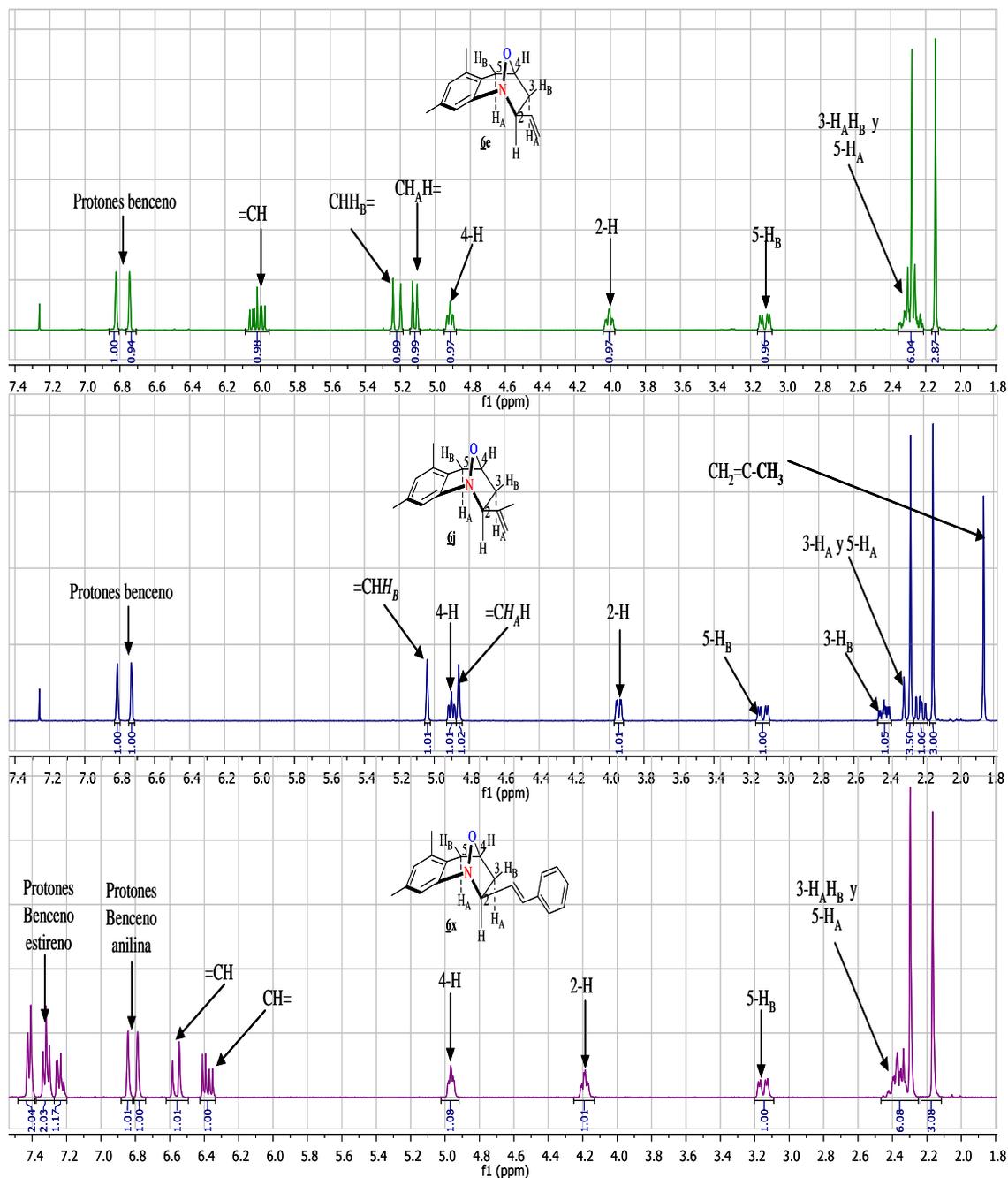


Figura 23. Comparación de los desplazamientos químicos y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los 2-*exo*-alquenil-1,4-epoxicicloadductos **6e, **6j** y **6x****

Por último, es importante anotar que durante los procesos consecutivos de oxidación y cicloadición 1,3-dipolar, la estereoquímica del fragmento estirilo y 1-pentenilo no sufrió ninguna modificación; es decir, permanecieron con la estereoquímica *E*, la cual quedó confirmada con los valores de las constantes de acoplamiento tipo *trans* de los protones implicados.

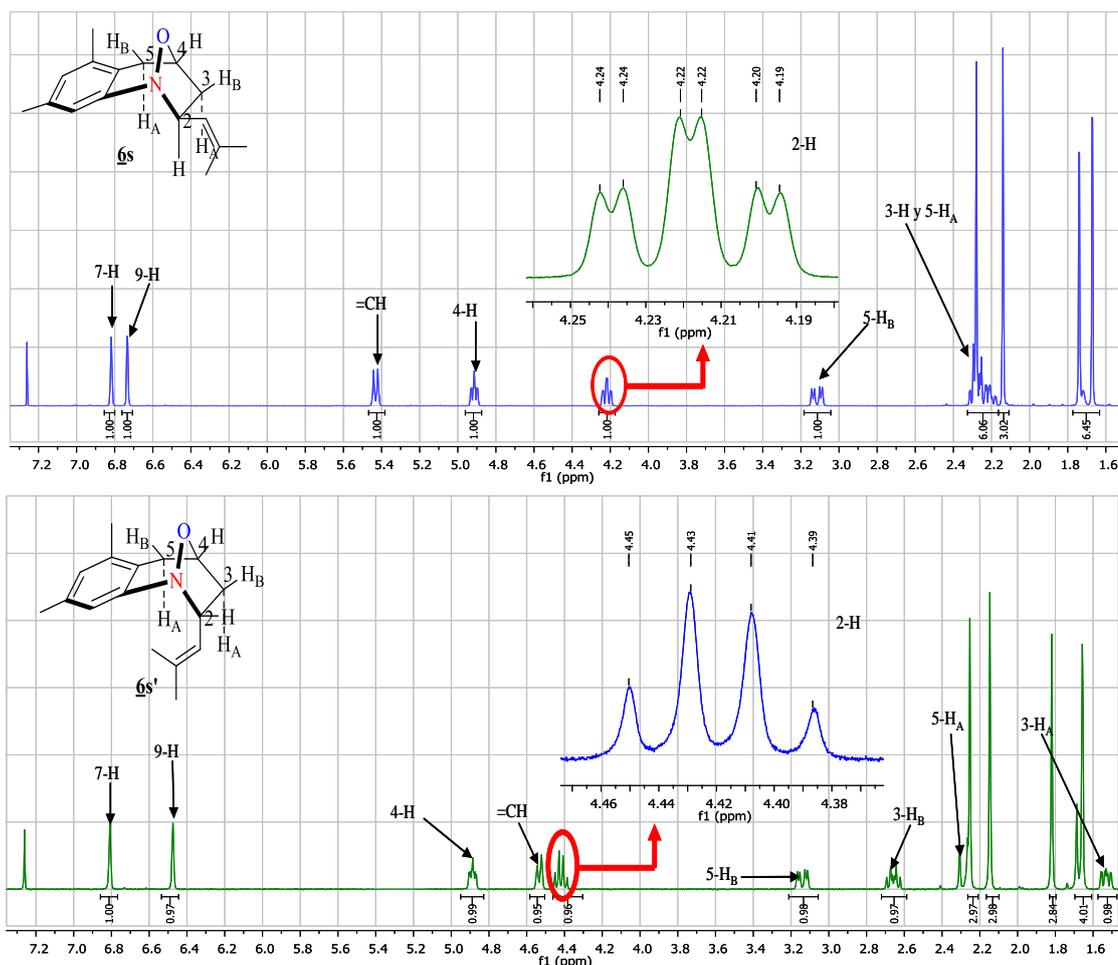


Figura 24. Comparación de los desplazamientos químicos y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los 1,4-epoxicicloaductos diastereómeros **6s'**

Todas las asignaciones de los desplazamientos químicos de los protones se corroboraron con ayuda de interacciones registradas en los espectros de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H (anexos 4.4, 5.4, 7.9 y 7.10). Como ejemplo, en la figura 25 se reproduce una expansión de la región del espectro del cicloaducto **6s** en la que resuenan los protones azepínicos. En esta figura se resaltan con líneas coloreadas las correlaciones existentes entre dichos protones: las correlaciones geminales entre 5-H_A y 5-H_B (línea amarilla) y entre 3-H_A y 3-H_B (línea verde), las correlaciones vecinales entre los protones 2-H y 3-H (línea azul), y entre el protón 4-H con el 5-H_A (línea roja) y con el 5-H_B (línea morada).

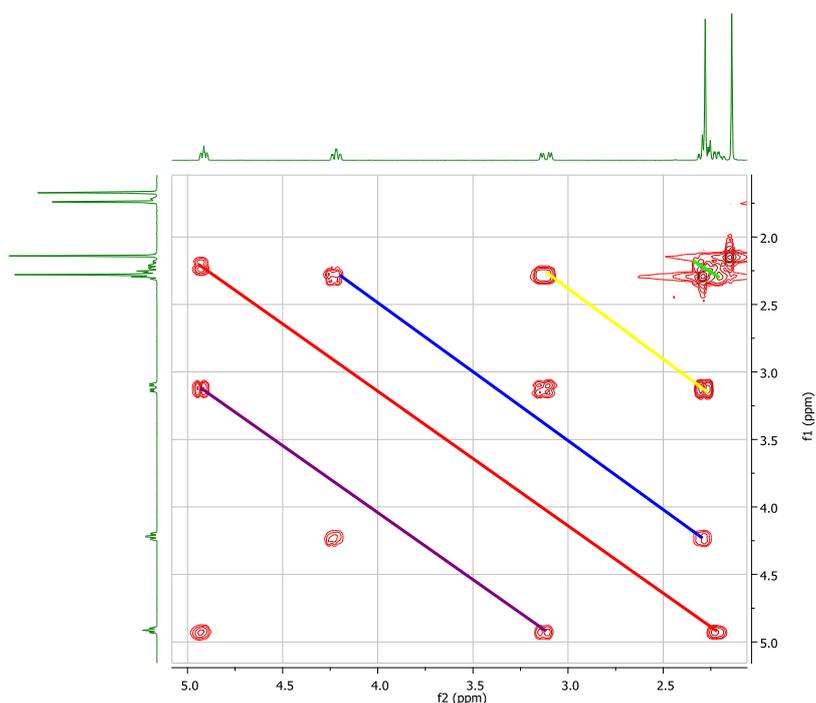


Figura 25. Expansión de la región comprendida entre 1.5-5.1 ppm del espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H de la 6,8-dimetil-2-*exo*-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepina **6s**

En los espectros de RMN ^{13}C de los cicloaductos (anexos 4.3, 5.3, 6.3, 7.7 y 7.8), las señales que dan prueba de su formación son las generadas por los 4 carbonos sp^3 del anillo tetrahydroazepínico. En el caso particular de los estereoisómeros **6ss'**, tomados como ejemplo, estas señales se registran de la siguiente manera: el carbono 2-C en 70.7 y 68.6 ppm, el 3-C en 41.9 y 41.1 ppm, el 4-C en 74.8 y 75.7 ppm, y el 5-C en 33.1 y 34.1 ppm, respectivamente. Es de destacar, además, que la señal generada por el carbono metínico del apéndice olefínico se registra en 128.1 ppm en el caso de **6s**, pero se desplaza 7.2 ppm hacia campo más alto (120.9 ppm) en el caso de **6s'**, con lo cual se ratifica que estos dos compuestos son estereoisómeros.

La información extraída del análisis de los espectros de correlación espacial NOESY (anexos 5.6 y 6.5) de los cicloaductos formados, proporcionó información acerca de la estereoquímica de los mismos. En los espectros NOESY de las 1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas *exo* **6a-z** no se registra la interacción espacial entre los protones 2-H y 4-H, como era de esperarse dada la estereoquímica *exo* que se le asignó a estos compuestos, pero en cambio, en los espectros de los cicloaductos *endo* **6o'-z'**, aunque muy tenue, el cross-peak que indica esta interacción espacial si está presente, lo cual es un claro indicativo de que los protones 2-H y 4-H deben estar del mismo lado del anillo heterocíclico. Asimismo, en los espectros NOESY de los cicloaductos *exo*

se evidencia una interacción espacial entre el protón 2-H y el protón aromático 9-H, interacción que con menor probabilidad se podría observar si el primero tuviera una disposición ecuatorial; esta interacción espacial no se observa definitivamente en los espectros NOESY de los compuestos *endo* **6o'-z'**, lo cual es una prueba indirecta de la disposición ecuatorial del protón 2-H en dichos cicloaductos. Como ejemplo representativo, en la figura 26 se reproducen los espectros NOESY del par de estereoisómeros **6t/6t'**, en los cuales las intersecciones de las líneas rosada y naranja representan las zonas de los espectros en donde deberían aparecer (o aparecen) los cross peaks simétricos de las interacciones espaciales entre 2-H y 4-H, y entre 2-H y 9-H, respectivamente.

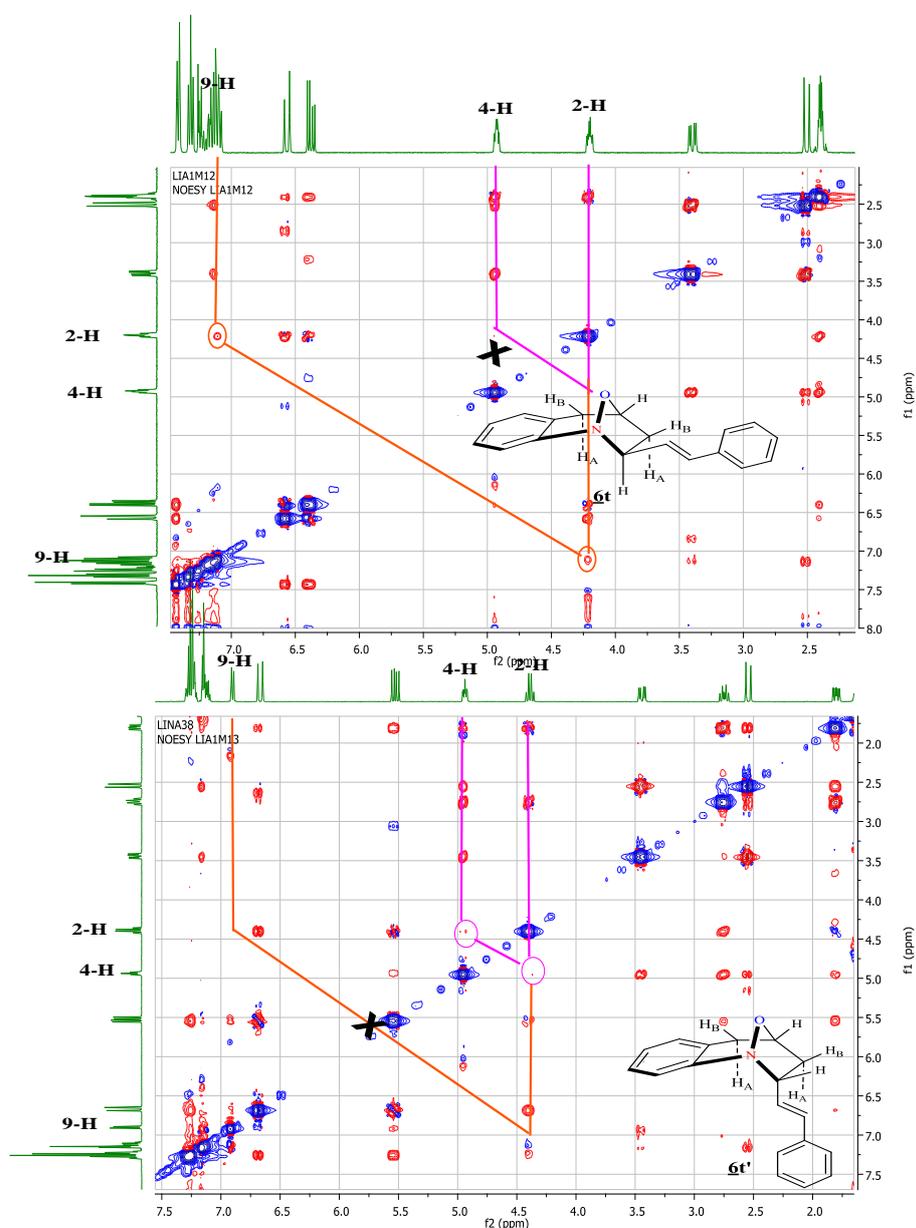
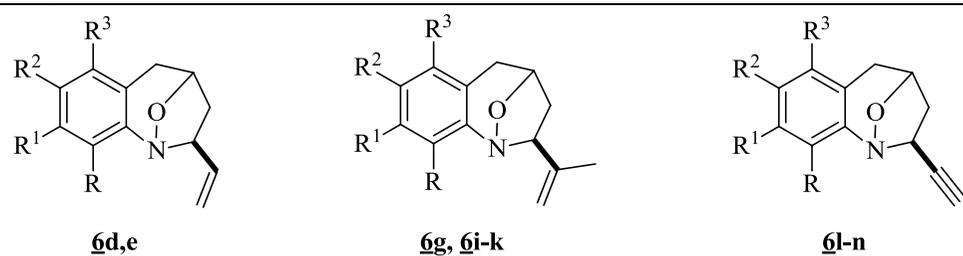


Figura 26. Espectros NOESY de las 1,4-epoxi-2-*trans*-estiril-tetrahydro-1-benzoazepinas **6tt'**

Tabla 11. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones de los 1,4-epoxiciclooaductos **6d**, **6e**, **6g**, **6i-n**

Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones																
																
Compuesto	Protones benceno				Protones azepínicos						Protones vinilo/isopropenilo/etinilo				Otros protones metílicos	
	6-H	7-H	8-H	9-H	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	CH=(=CH)	=CH _A H	=CH _B	CH ₃		
6d	6.85 d 8.1	7.10 d 8.1	-----	-----	3.89 ddd 8.3, 6.9, 2.4	2.23 ddd 12.6, 8.3, 2.0	2.33 dddd 12.6, 7.6, 2.4, 1.3	4.87 ddd 7.6, 5.3, 2.0	2.40 d.a 16.7	3.30 dd 16.7, 5.3	5.97 ddd 17.2, 10.3, 6.9	5.26 dt 17.2, 1.3	5.13 dt 10.3, 1.3	-----	2.36 s 9-CH ₃	-----
6e	-----	6.84 s	-----	6.76 s	4.02 ddd 8.3, 7.1, 2.4	2.23 ddd 12.6, 8.3, 2.0	2.33 dddd 12.6, 7.5, 2.4, 1.1	4.91 ddd 7.5, 5.5, 2.0	2.54 d.a 16.7	3.11 dd 16.7, 5.5	6.03 ddd 17.2, 10.3, 7.1	5.23 dt 17.2, 1.9	5.15 dt 10.3, 1.9	-----	2.27 s 8-CH ₃	2.13 s 6-CH ₃
6g	6.79 dd 8.4, 2.8	-----	6.84 dd 8.6, 2.8	6.99 dd 8.6, 5.3	3.89 dd 8.7, 2.2	2.23 ddd 12.7, 8.7, 1.7	2.44 dddd 12.7, 7.8, 2.2, 1.3	4.83 ddd 7.8, 5.5, 1.7	2.47 d.a 16.8	3.33 dd 16.8, 5.5	-----	5.03 d 0.7	4.86 d 1.3	1.84 s	-----	-----
6i	6.86 d 8.2	7.10 d 8.2	-----	----- -	3.85 dd 8.8, 2.4	2.22 ddd 12.5, 8.8, 1.4	2.42 dddd 12.5, 7.4, 2.4, 1.0	4.84 ddd 7.4, 5.6, 1.4	2.43 d.a 16.6	3.31 dd 16.6, 5.6	-----	5.11 d 0.6	4.87 s.a	1.83 s	2.35 s 9-CH ₃	-----
6j	----- -	6.83 s	-----	6.73 s	3.94 dd 8.9, 2.9	2.22 ddd 12.5, 8.9, 1.6	2.43 dddd 12.5, 7.5, 2.9, 1.3	4.90 ddd 7.5, 5.4, 1.6	2.29 d.a 16.5	3.12 dd 16.5, 5.4	-----	5.04 dd 1.8, 0.9	4.86 d 1.4	1.86 s	2.27 6-CH ₃	2.15 8-CH ₃

Continuación tabla 11.

Compuesto	Protones benceno				Protones azepínicos						Protones vinilo/isopropenilo/etinilo				Otros protones metílicos	
	6-H	7-H	8-H	9-H	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	CH=(CH)	=CH _A H	=CH _B H	CH ₃		
6k	7.01 d 2.1	-----	7.22 d 2.1	-----	3.95 dd 8.3, 2.7	2.15 ddd 12.8, 8.3, 1.6	2.50 dddd 12.8, 7.5, 2.7, 1.2	4.86 ddd 7.5, 5.8, 1.6	2.44 d.a 16.9	3.33 dd 16.9, 5.8	-----	5.09 s.a	4.92 s.a	1.89 s	-----	
6l	7.17-7.07 m				4.36 td 8.8, 2.4	1.97 ddd 12.2, 8.8, 2.4	2.85 dddd 12.2, 8.8, 8.0, 1.2	4.88 ddd 8.0, 5.2, 2.4	2.52 d.a 16.8	3.41 dd 16.8, 5.2	2.28 t 2.4	-----	-----	-----	-----	-----
6m	6.83 dd 8.8, 2.8	-----	6.89 td 8.8, 2.8	7.07 dd 8.8, 5.2	4.34 td 9.0, 2.4	2.85 dddd 12.2, 9.0, 8.0, 1.0	1.95 ddd 12.2, 8.2, 2.4	4.85 ddd 8.0, 5.2, 2.4	2.51 da 16.8	3.38 dda 16.8, 5.2	2.28 d 2.4	-----	-----	-----	-----	-----
6n	6.89 d 8.2	7.17 d 8.2	-----	-----	4.38 ddd 9.2, 7.9, 2.4	2.00 ddd 12.2, 7.9, 2.2	2.88 dddd 12.2, 9.2, 7.7, 1.3	4.83 ddd 7.7, 5.4, 2.2	2.51 d.a 16.6	3.33 dd 16.6, 5.4	2.20 t 2.4	-----	-----	-----	-----	-----

Tabla 12. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones de los 1,4-epoxiciclooaductos $\underline{600}$ '-ss'

Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones															
Compuesto	Protones benceno				Protones azepínicos						Protones prenilo			Otros protones metílicos	
	6-H	7-H	8-H	9-H	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	CH=	CH _{3(A)}	CH _{3(B)}		
$\underline{600}$	7.08 dd 7.6, 1.3	7.11 td 7.6, 1.3	7.15 td 7.6, 1.3	7.04 dd 7.6, 1.3	4.22 td 8.1, 2.2	2.25 ddd 12.3, 8.1, 2.0	2.31 dddd 12.3, 7.6, 2.2, 1.2	4.87 ddd 7.6, 5.4, 2.0	2.46 d 16.5	3.35 dd 16.5, 5.4	5.43 dt 8.1, 1.2	1.74 d 1.2	1.67 d 1.2	-----	-----
$\underline{600}'$	7.13-7.06 m			6.78 dd 7.8, 1.3	4.43 q 8.0	1.57 ddd 12.5, 8.0, 2.4	2.67 dddd 12.5, 8.0, 7.5, 1.1	4.85 ddd 7.5, 5.2, 2.4	2.47 d 16.4	3.39 dd 16.4, 5.2	4.42 dt 8.1, 1.3	1.82 t 1.2	1.65 d 1.0	-----	-----
$\underline{60p}$	6.79 dd 8.9, 2.8	-----	6.84 td 8.6, 2.8	7.01 dd 8.6, 5.3	4.16 td 8.5, 2.2	2.30 ddd 12.4, 8.5, 2.1	2.22 dddd 12.4, 7.6, 2.2, 1.3	4.84 ddd 7.6, 5.6, 2.1	2.44 d 16.7	3.33 dd 16.7, 5.6	5.41 dt 8.8, 1.1	1.73 d 0.9	1.66 d 1.3	-----	-----
$\underline{60p}'$	6.81-6.72 m				4.39 q 8.0	1.55 ddd 12.4, 8.0, 2.4	2.67 dt 12.4, 8.0	4.82 ddd 8.0, 5.3, 2.4	2.46 d 16.5	3.36 dd 16.5, 5.3	4.45 dt 8.8, 1.2	1.81 s.a	1.65 s.a	-----	-----
$\underline{60q}$	7.07 d 2.3	-----	7.11 dd 8.4, 2.3	6.98 d 8.4	4.18 ddd 8.5, 7.5, 2.4	2.24 ddd 12.5, 7.5, 2.4	2.29 dddd 12.5, 7.3, 2.4, 1.0	4.86 ddd 7.3, 5.5, 2.4	2.44 d 16.7	3.32 dd 16.7, 5.5	5.40 dt 8.5, 1.3	1.73 s.a	1.66 s.a	-----	-----

Continuación tabla 12.

Compuesto	Protones benceno				Protones azepínicos						Protones prenilo			Otros protones metílicos	
	6-H	7-H	8-H	9-H	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	CH=	=CH _{3(A)}	=CH _{3(B)}		
<u>6q'</u>	7.09 s.a	-----	7.05 dd 8.4, 2.1	6.73 d 8.4	4.45 q 7.6	1.57 ddd 12.3, 7.6, 2.1	2.69 dt 12.3, 7.6	4.84 ddd 7.6, 5.2, 2.1	2.46 d 16.7	3.39 dd 16.7, 5.2	4.45 dt 7.6, 1.3	1.82 s.a	1.65 s.a	-----	-----
<u>6r</u>	6.86 d 8.2	7.10 d 8.2	-----	-----	4.11 ddd 9.2, 7.2, 2.5	2.28-2.17 m		4.86 ddd 7.4, 5.3, 2.1	2.40 d 16.6	3.31 dd 16.6, 5.3	5.46 d 9.2	1.75 s.a	1.64 s.a	2.34 s 9-CH ₃	-----
<u>6r'</u>	6.87 d 8.1	7.12 d 8.1	-----	-----	4.52- 4.46 m	1.58 ddd 12.5, 7.7, 2.2	2.66 dt 12.5, 7.7	4.80 ddd 7.7, 5.4, 2.2	2.47 d 16.5	3.32 dd 16.5, 5.4	4.52-4.46 m	1.81 s.a	1.63 s.a	2.18 s 9-CH ₃	-----
<u>6s</u>	-----	6.82 s	-----	6.73 s	4.22 td 8.5, 2.5	2.28 ddd 12.2, 8.5, 2.0	2.21 dddd 12.2, 7.6, 2.5, 1.2	4.91 ddd 7.6, 5.5, 2.0	2.27 d 16.6	3.12 dd 16.6, 5.5	5.43 dt 8.5, 1.3	1.74 s.a	1.67 s.a	2.23 s 6-CH ₃	2.28 s 8-CH ₃
<u>6s'</u>	-----	6.81 s	-----	6.47 s	4.42 q 8.4	1.53 ddd 12.0, 8.4, 2.3	2.66 dt 12.0, 8.4	4.89 ddd 8.4, 5.5, 2.3	2.29 d 16.3	3.14 dd 16.3, 5.5	4.53 dt 8.0, 1.2	1.82 s.a	1.66 s.a	2.15 s 6-CH ₃	2.25 s 8-CH ₃

Tabla 13. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones de los 1,4-epoxicicloalquilos $\underline{6t}$ '-xx'

Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones																	
Compuesto	Protones benceno				Protones azepínicos						Protones del estirilo					Otros protones	
	6-H	7-H	8-H	9-H	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	CH=	=CH	2'-H/ 6'-H	3'-H/ 5'-H	4'-H		
$\underline{6t}$	7.13 dd 7.4, 2.4	7.14 td 7.4, 1.6	7.16 td 7.4, 2.4	7.09 dd 7.4, 1.6	4.20 ddd 8.5, 7.2, 2.3	2.45-2.35 m		4.93 ddd 8.8, 5.6, 2.6	2.51 d 16.8	3.40 dd 16.8, 5.6	6.38 dd 16.0, 7.2	6.57 d 16.0	7.41 dd 7.4, 1.6	7.32 td 7.4, 1.6	7.23 tt 7.4, 1.6	----	-----
$\underline{6t}'$	7.18-7.11 m			6.92 d 7.2	4.41 q 8.3	1.82 ddd 12.4, 8.3, 2.4	2.77 dtd 12.4, 8.3, 1.2	4.96 ddd 8.3, 5.2, 2.4	2.56 d 16.4	3.46 dd 16.4, 5.2	5.54 dd 16.0, 8.8	6.69 d 16.0	7.31-7.22 m			-----	-----
$\underline{6w}$	6.88 d 8.0	7.13 d 8.0	-----	-----	4.08 ddd 8.2, 7.6, 2.4	2.33 ddd 12.8, 8.2, 2.2	2.41 dddd 12.8, 7.6, 2.4, 1.3	4.92 ddd 7.6, 5.8, 2.2	2.45 d 16.4	3.35 dd 16.4, 5.8	6.36 dd 16.0, 7.6	6.60 d 16.0	7.43 dd 7.2, 1.6	7.33 td 7.2, 1.6	7.25 tt 7.2, 1.6	2.39 s 9-CH ₃	-----
$\underline{6w}'$	6.93 d 8.0	7.18 d 8.0	-----	-----	4.41 q 8.6	1.78 ddd 12.4, 8.6, 2.2	2.75 dtd 12.4, 8.6, 1.2	4.87 ddd 8.6, 5.6, 2.2	2.53 d 16.8	3.38 dd 16.8, 5.6	5.46 dd 15.6, 8.6	6.70 d 15.6	7.20 dd 7.2, 1.6	7.29 td 7.2, 1.6	7.23 tt 7.2, 1.6	2.25 s 9-CH ₃	-----

Continuación tabla 13.

Compuesto	Protones benceno				Protones azepínicos						Protones del estirilo					Otros protones	
	6-H	7-H	8-H	9-H	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	CH=	=CH	2'-H/ 6'H	3'-H/ 5'H	4'-H		
<u>6x</u>	-----	6.84 s	-----	6.79 s	4.19 ddd 8.5, 7.6, 2.9	2.45-2.30 m		4.97 ddd 7.4, 5.6, 2.4	2.36 d 16.6	3.15 dd 16.6, 5.6	6.38 dd 16.0, 7.6	6.56 d 16.0	7.42 dd 7.4, 1.6	7.32 td 7.4, 1.6	7.23 tt 7.4, 1.6	2.17 s 6-CH ₃	2.30 s 8-CH ₃
<u>6x'</u>	-----	6.60 s	-----	6.86 s	4.37 q 8.6	2.74 dt 12.4, 8.6	1.76 ddd 12.4, 8.0, 2.2	5.00 ddd 7.8, 5.2, 2.2	2.36 d 16.4	3.19 dd 16.4, 5.2	5.57 dd 15.8, 8.8	6.66 d 15.8	7.31-7.21 m			2.17 s 6-CH ₃	2.30 s 8-CH ₃

Tabla 14. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones de los 1,4-epoxiciclooaductos $\underline{6y}$ '- \underline{zz} '

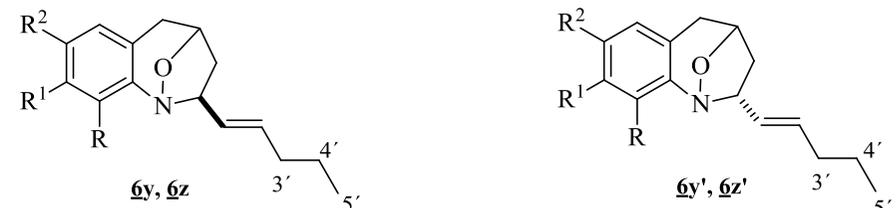
Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones																	
																	
Compuesto	Protones benceno				Protones azepínicos						Protones del 1-pentenilo					Otros protones	
	6-H	7-H	8-H	9-H	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	CH=	=CH	3'-CH ₂	4'-CH ₂	5'-g-CH ₃		
$\underline{6y}$	6.78 dd 8.8, 2.8	-----	6.83 td 8.8, 2.8	7.00 dd 8.8, 5.2	3.92 ddd 7.6, 6.4, 2.4	2.24 ddd 12.4, 7.6, 2.4	2.30 dddd 12.4, 7.8, 2.4, 1.2	4.83 ddd 7.8, 5.6, 2.4	2.44 d.a 16.8	3.32 dd 16.8, 5.6	5.63 dd. a 15.2, 6.4	5.58 dd. a 15.2, 5.6	2.06-1.99 m	1.47-1.37 m	0.91 t 7.2	-----	-----
$\underline{6y}'$	6.83-6.78 m				4.17 q 8.4	1.63 ddd 12.4, 8.4, 2.4	2.64 dtd 12.4, 8.4, 1.3	4.83 ddd 8.4, 5.4, 2.4	2.46 d.a 16.6	3.36 dd 16.6, 5.4	4.79 ddt 15.2, 8.4, 1.2	5.75 dt 15.2, 6.8	1.92 ddd 14.6, 6.8, 1.2	1.32 dt 14.6, 7.4	0.84 t 7.4	-----	-----
$\underline{6z}$	6.85 d 8.4	7.09 d 8.4	-----	-----	3.85 ddd 8.0, 6.0, 2.8	2.20 ddd 12.6, 8.0, 2.0	2.28 dddd 12.6, 7.6, 2.8, 1.4	4.85 ddd 7.6, 5.6, 2.0	2.39 d.a 16.8	3.30 dd 16.8, 5.6	5.64 dd. a 15.2, 6.0	5.60 dd. a 15.2, 5.2	2.06-2.00 m	1.45-1.40 m	0.91 t 7.4	2.35 s 9-CH ₃	-----
$\underline{6z}'$	6.88 d 8.0	7.13 d 8.0	-----	-----	4.21 q 8.6	1.65 ddd 12.4, 8.6, 2.3	2.63 dtd 12.4, 8.6, 1.4	4.80 ddd 8.6, 5.6, 2.3	2.46 d.a 16.6	3.32 dd 16.6, 5.6	4.77 ddt 15.2, 8.6, 1.2	5.79 dt 15.2, 6.8	1.98-1.82 m	1.36-1.26 m	0.84 t 7.6	2.26 s 9-CH ₃	-----

Tabla 15. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos de los 1,4-epoxicicloaductos 6d,e, 6g, 6i-n

n

Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos																
Compuesto	Carbonos benceno						Carbonos azepínicos				Carbonos vinilo/isopropenilo/etinilo				Otros carbonos metílicos	
	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	2-C	3-C	4-C	5-C	CH=(CH)	=CH ₂	C=(C≡)	CH ₃		
<u>6d</u>	123.4	127.8	126.0	128.9	132.3	149.4	73.1	40.1	74.6	34.4	139.4	114.7	-----	-----	13.7	-----
<u>6e</u>	120.3	137.5	128.0	136.0	120.1	149.9	74.7	40.5	74.8	33.1	140.2	114.5			20.9	18.5
<u>6g</u>	127.5 d 8.1	116.2 d 22.3	160.6 d 242.4	113.4 d 22.4	123.4 d 8.5	147.0 d 2.7	76.9	38.9	74.4	34.9	-----	111.3	145.6	19.8	-----	-----
<u>6i</u>	123.7	127.9	126.0	132.5	129.2	150.5	75.6	39.3	74.7	34.5	-----	111.3	145.3	19.4	14.0	-----
<u>6j</u>	120.4	137.4	128.0	136.0	119.9	150.7	77.0	39.2	74.9	32.9	-----	111.0	145.9	19.7	21.0	18.5
<u>6k</u>	129.1	128.3	130.9	127.4	127.9	146.1	75.5	38.4	74.6	34.6	-----	111.9	144.9	20.0	-----	-----
<u>6l</u>	125.0	129.6	125.3	126.6	125.2	145.5	61.8	40.5	75.6	35.3	76.1	-----	78.9	-----	-----	-----
<u>6m</u>	127.4 d 8.2	116.3 d 22.4	161.4 d 243.1	112.8 d 22.3	127.2 d 8.5	141.8	62.1	40.9	75.4	35.8	76.5	-----	79.2	-----	-----	-----
<u>6n</u>	123.7	127.5	126.8	132.2	132.4	145.6	61.2	41.6	74.9	35.2	74.9	-----	78.6	-----	15.7	-----

Tabla 16. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos de los 1,4-epoxicicloaductos $\underline{600}$ '-ss'

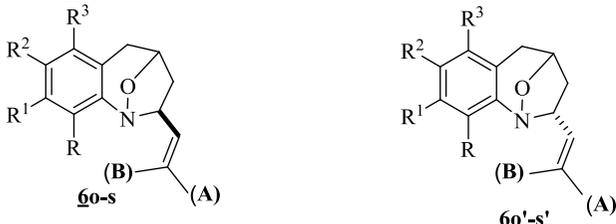
Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos																
																
Compuesto	Carbonos benceno						Carbonos azepínicos					Carbonos prenilo			Otros carbonos metílicos	
	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	2-C	3-C	4-C	5-C	CH=	CH _{3(A)}	CH _{3(B)}	=C		
$\underline{60}$	125.2	129.8	125.8	126.5	121.8	150.3	70.8	41.3	74.7	34.8	127.9	25.6	18.3	132.8	-----	-----
$\underline{60}'$	125.7	129.7	125.3	125.7	124.5	146.2	68.8	40.6	75.7	35.8	120.7	25.8	18.8	138.9	-----	-----
$\underline{6p}$	126.8	129.7	131.1	127.4	123.2	148.9	71.0	41.4	74.3	34.8	126.8	25.7	18.4	133.3	-----	-----
$\underline{6p}'$	127.8	129.7	131.2	125.9	125.7	144.6	69.0	40.7	75.4	35.7	120.3	25.9	18.9	140.0	-----	-----
$\underline{6q}$	127.3 d 8.1	116.2 d 22.2	160.6 d 242.5	113.5 d 22.4	123.4 d 8.4	146.4 d 2.6	71.0	41.5	74.2	35.1	127.9	25.7	18.3	133.1	-----	-----
$\underline{6q}'$	127.7 d 8.0	112.4 d 22.2	160.6 d 242.1	116.0 d 22.1	125.9 d 8.3	142.0	68.7	40.6	75.1	35.9	120.5	25.8	18.8	139.3	-----	-----
$\underline{6r}$	123.5	128.0	125.9	132.0	129.0	149.8	69.5	41.6	74.6	34.7	127.6	25.7	18.2	132.5	13.8 9-CH ₃	-----
$\underline{6r}'$	124.5	127.8	126.2	132.3	131.6	146.1	68.7	41.4	75.1	35.9	120.3	25.9	18.6	139.3	14.9 9-CH ₃	-----
$\underline{6s}$	120.3	137.5	128.0	136.0	119.9	150.1	70.7	41.9	74.8	33.1	128.1	25.6	18.5	132.6	18.3 6-CH ₃	21.1 8-CH ₃
$\underline{6s}'$	120.9	137.2	128.0	134.7	122.7	145.8	68.6	41.1	75.7	34.1	120.9	25.7	18.8	138.5	18.5 9-CH ₃	21.0 8-CH ₃

Tabla 17. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos de los 1,4-epoxycicloadductos $\underline{6t}$, $\underline{6ww}$ –

\underline{xx}

Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos																		
Compuesto	Carbonos benceno						Carbonos azepínicos				Carbonos del estirilo						Otros carbonos metílicos	
	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	2-C	3-C	4-C	5-C	CH=	=CH	1'-C	2'-C/ 6'-C	3'-C/ 5'-C	4'-C		
$\underline{6t}$	125.2	129.8	126.0	127.5	121.9	150.1	74.5	40.8	74.8	34.7	131.5	129.8	136.8	126.5	128.5	126.6	-----	-----
$\underline{6t'}$	125.8	130.0	125.8	126.2	124.2	145.9	73.4	40.1	76.0	35.7	125.3	134.8	136.5	126.5	128.6	127.9	-----	-----
$\underline{6w}$	123.4	127.8	126.0	132.4	129.0	149.5	74.9	40.8	74.7	34.5	130.9	129.8	136.7	126.5	128.6	127.5	13.8 9-CH ₃	-----
$\underline{6w'}$	124.4	128.1	128.0	132.5	131.0	145.7	73.6	41.1	75.2	35.6	124.6	135.4	136.3	126.4	128.7	126.5	15.0 9-CH ₃	-----
$\underline{6x}$	120.4	137.6	128.3	136.2	120.2	150.0	74.6	41.4	75.0	33.1	131.8	129.8	137.0	126.6	128.6	127.6	18.5 6-CH ₃	21.1 8-CH ₃
$\underline{6x'}$	121.0	137.5	128.4	135.2	122.3	145.6	73.3	40.6	76.0	34.1	125.9	134.5	136.7	126.5	128.6	127.8	18.5 6-CH ₃	21.0 8-CH ₃

Tabla 18. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos de los 1,4-epoxicicloaductos $\underline{6y}$ ' y $\underline{6z}$ '

Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos																	
Compuesto	Carbonos benceno						Carbonos azepínicos				Carbonos 1-pentenilo					Otros protones metílicos	
	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	2-C	3-C	4-C	5-C	CH=	=CH	3'-CH ₂	4'-CH ₂	5'-CH ₃		
$\underline{6y}$	127.2 d 8.2	116.1 d 22.2	160.5 d 242.4	113.4 d 22.3	123.4 d 8.4	146.2 d 2.7	74.1	40.5	74.6	34.9	131.8	131.3	34.3	22.2	13.7	-----	-----
$\underline{6y}'$	127.8 d 8.1	116.1 d 22.2	160.7 d 242.5	112.5 d 22.3	125.8 d 8.3	141.7 d 2.7	73.2	39.7	75.2	35.9	125.5	137.0	34.4	22.1	13.6	-----	-----
$\underline{6z}$	123.4	127.2	125.8	132.3	128.9	149.7	73.2	40.5	74.6	34.4	131.5	131.3	34.2	22.3	13.7	13.8 9-CH ₃	-----
$\underline{6z}'$	124.4	127.8	126.3	132.3	131.1	145.8	73.6	40.9	74.9	35.6	125.0	137.2	34.4	22.1	13.7	15.3 9-CH ₃	-----

Afortunadamente, la resolución por rayos X de monocristal de los cicloaductos **6a**, **6i**, **6k**, **6q**, **6r**, **6r'**, **6u**, **6u'**, **6v** y **6v'** permitió la elucidación de su estructura molecular tridimensional, determinándose así inequívocamente sus estructuras y sus estereoquímicas.¹⁰⁶ Este estudio se realizó en el Grupo de Investigación en Compuestos de Interés Biológico (GICIB), adscrito a la Universidad de Jaén, en España. En la figura 27 se presentan las estructuras resueltas de estos compuestos, en las cuales están asignadas las orientaciones espaciales precisas de todos los átomos, que coinciden con las determinadas mediante la interpretación sus espectros de resonancia magnética nuclear. De estas estructuras moleculares tridimensionales se concluye que los compuestos **6a**, **6i**, **6k**, **6q**, **6r**, **6u** y **6v** presentan una estereoquímica *exo*, es decir, que el fragmento alquenilo unido al carbono C-2 del anillo azepínico tiene una orientación ecuatorial, y por tanto el protón 2-H unido a este mismo carbono está dispuesto de manera axial. En contraste, los cicloaductos **6r'**, **6u'** y **6v'** corresponden a los diastereómeros *endo* de **6r**, **6u** y **6v**, respectivamente, es decir, que el apéndice alquenílico en C-2 está dispuesto de manera axial. La estereoquímica de los cicloaductos está en concordancia con la orientación determinada para los grupos alquenilos ubicados en C-2, en relación con el sistema bicíclico fusionado, que se define por el ángulo de torsión N1-C2-C21-C22, ángulo que para los isómeros *exo* presenta un valor comprendido entre -6.3 y 146.9° (siendo el límite inferior bastante inusual), y para los *endo*, un valor entre -101.4 y -108.4°. Para los cicloaductos **6u'** y **6v**, y **6v'** se determinó, adicionalmente, el ángulo de torsión C21-C22-C221-C222 que define la orientación del grupo fenilo del fragmento estirilo, encontrándose valores de -1.45°, 22.7° y 3.5°, respectivamente. Nótese que **6u'** y **6v'** presentan valores muy similares, lo cual coincide con el hecho de que comparten una estereoquímica *endo*.

Los estudios de cristalografía permitieron determinar, además, que el compuesto **6r'** cristaliza en un sistema triclinico, mientras que el **6v'** lo hace en un sistema ortorrómbico, y todos los demás, en un sistema monoclinico. Los compuestos **6a**, **6i**, **6q**, **6r** y **6r'** cristalizaron todos como mezclas racémicas en grupos espaciales centrosimétricos ($P2_1/n$ en el caso de **6a**, **6i** y **6r**, $P2_1/c$ para **6q**, $\bar{P}1$ para **6r'**), y los diastereómeros *exo/endo* **6v/6v'** como gemelos racémicos en los grupos espaciales $P2_1$ y $P2_12_12_1$, respectivamente. En contraste, **6k** cristalizó como un gemelo de inversión en el grupo espacial $P2_1$, mientras que cada uno de los miembros del par diastereomérico **6u/6u'** fueron los únicos que formaron cristales enantioméricamente puros, cristalizando ambos en el mismo grupo espacial de **6k**. Dado que la síntesis empleada para acceder a estos compuestos no involucró el uso de reactivos o solventes capaces de impartir enantioselectividad al proceso, se esperaría que todos se hallan formado como verdaderos racematos, y que la resolución halla sido producto del proceso de recristalización, durante el

cual se obtuvieron algunos cristales enantioméricamente puros. En la figura 28 se presentan, como ejemplo, las celdillas unidad de los cicloaductos **6a**, **6k** y **6v** y **6v'**, mientras que en la tabla 19 se reportan los datos deducidos a partir del estudio cristalográfico, éstos son: la fórmula molecular, el peso molecular, el sistema de cristalización, el grupo espacial, los parámetros de celda (ejes cristalográficos a, b y c, y ángulos α , β y γ), volumen de celda (V), número de moléculas por celda unidad (Z), y ángulo de torsión N1-C2-C21-C22 para cada uno de los compuestos resueltos.

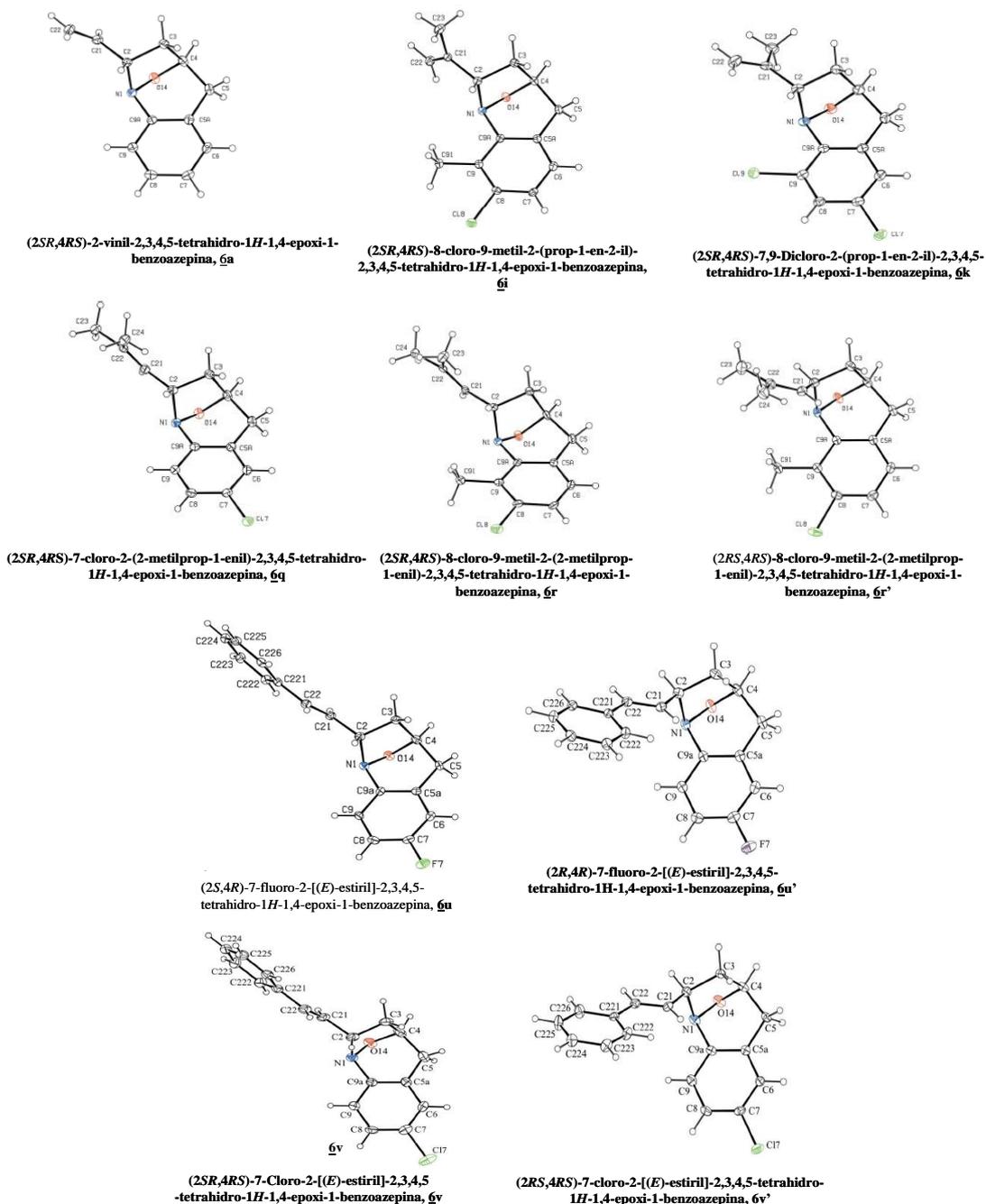


Figura 27. Estructuras moleculares resueltas por rayos X de monocristal de las 1,4-epoxi-2-alkeniltetrahidro-1-benzazepinas **6a**, **6i**, **6k**, **6q**, **6r**, **6r'** y **6u-v**, **6u'-v'**

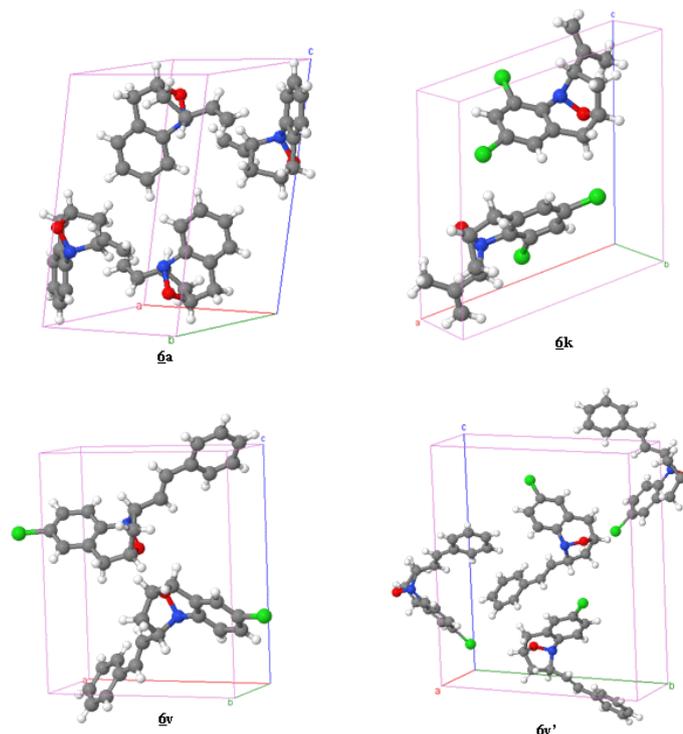


Figura 28. Celdillas unidad de los 1,4-epoxicicloadductos **6a**, **6k** y **6v** y **6v'**

La agregación supramolecular de los cicloadductos **6a**, **6i**, **6k**, **6q**, **6r**, **6r'** y **6u'** depende de la formación de puentes de hidrógeno de tipo C-H \cdots O y C-H \cdots π (areno). En el caso del compuesto **6a**, las moléculas están unidas por dos puentes de hidrógeno C-H \cdots π (areno) independientes, en los cuales C6 o C22 actúa como átomo donador, y forman láminas en las que las moléculas que las conforman tienen una misma configuración. Las moléculas de la (2*SR*,4*RS*)-7-cloro-2-(2-metilprop-1-enil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-epoxi-1-benzoazepina **6q**, así como las del distereómero *endo* **6r'** y las del diastereómero **6u'**, están enlazadas, en cambio, mediante un solo enlace C-H \cdots O, y forman cadenas simples donde todas las moléculas en una cadena dada presentan la misma configuración.

Por el contrario, las moléculas de la (2*SR*,4*RS*)-8-cloro-9-metil-2-(2-metilprop-1-enil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-epoxi-1-benzoazepina **6r**, están enlazadas como dímeros centro-simétricos mediante un enlace C-H \cdots π (areno). Las interacciones entre moléculas del cicloadducto **6i** también conducen a la formación de dímeros centro-simétricos, pero éstos se forman a través de un enlace C-H \cdots O. De otra parte, la (2*SR*,4*RS*)-7,9-dicloro-2-(prop-1-en-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-epoxi-1-benzoazepina **6k** resultó ser un gemelo de inversión que contiene los dos posibles enantiómeros (2*S*,4*R*) y (2*R*,4*S*), y presenta un enlace de tipo C-H \cdots O entre moléculas de una configuración dada para formar cadenas.

En el caso del cicloaducto 2-estiril sustituido **6v**, además de una interacción de tipo C-H \cdots O, se presenta un puente de hidrógeno de tipo C-H \cdots N. La agregación de las moléculas de su diastereómero **6v'** se realiza a través de un enlace C-H \cdots N entre dos centros, y de un enlace C-H \cdots (O,N) entre tres centros. Finalmente, las moléculas de la (2*S*,4*R*)-7-flúoro-2-[(*E*)-estiril]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-epoxi-1-benzoazepina **6u** están unidas por medio de dos enlaces C-H \cdots O y tres enlaces C-H \cdots π (areno), en un arreglo tridimensional de puentes de hidrógeno más complejo que el que exhiben los demás cicloaductos. En las figuras 29, 30 y 31 se reproducen los fragmentos de las estructuras cristalinas de algunos de los compuestos, en las cuales se observan claramente los agregados que se establecen entre sus moléculas y se indican con líneas punteadas los enlaces de hidrógeno.

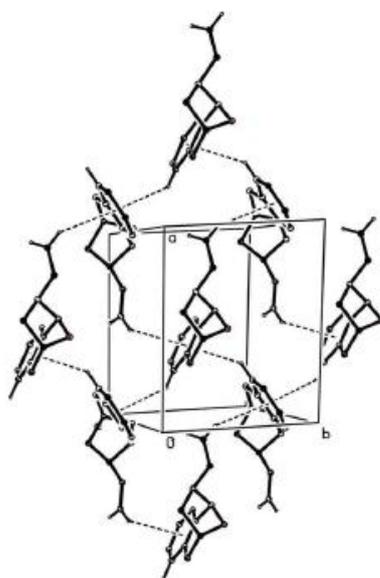


Figura 29. Parte de la estructura cristalina de **6a** mostrando la formación de puentes de hidrógeno

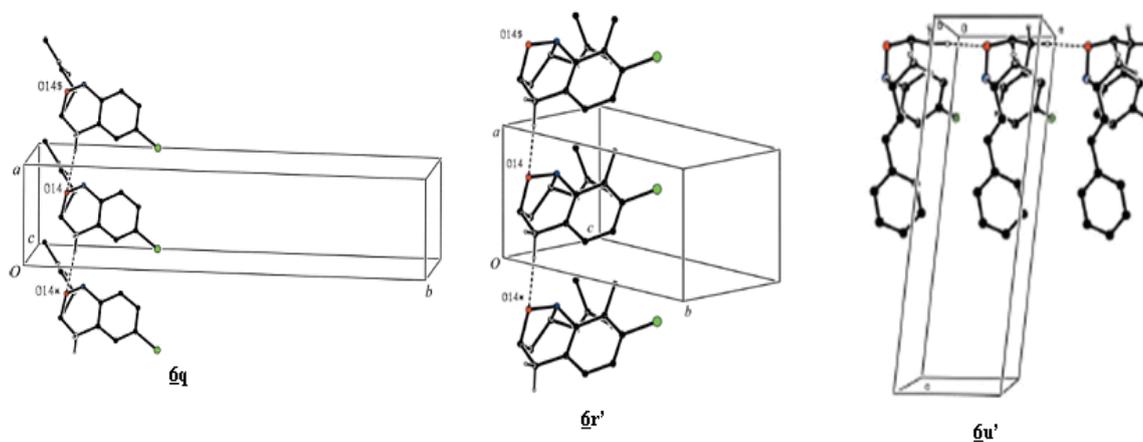


Figura 30. Parte de la estructura cristalina de **6q**, **6r'** y **6u'** mostrando la formación de puentes de hidrógeno de tipo C-H \cdots O

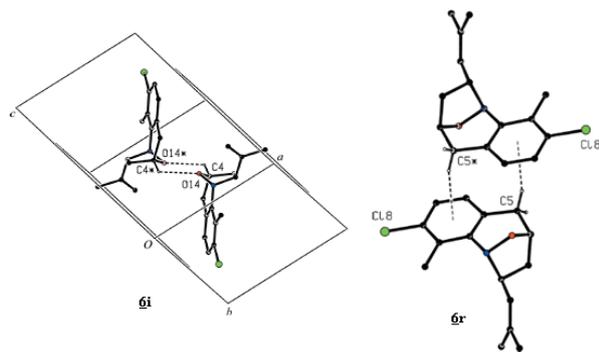


Figura 31. Dímeros de las moléculas **6i** y **6r** formados por interacciones de puente de hidrógeno

6.3. APERTURA REDUCTIVA DE LAS 1,4-EPOXI-2-ALQUENIL(PROPARGIL) TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS **6a-z**, **6o'-z'**. OBTENCION DE LAS 2-ALQUENIL(ETINIL)-4-HIDROXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS **7a-n** y **7oo'-zz'**

La preparación de los amino-alcoholes diseñados como objetivo principal de esta investigación, se intentó inicialmente implementando un protocolo reportado en la literatura, en el que la apertura reductiva del enlace de puente isoxazolidínico N-O lo realizan calentado los correspondientes cicloaductos en una solución de ácido acético al 80% y cinc en polvo.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Aunque esta metodología funcionó satisfactoriamente para la apertura reductiva de algunos cicloaductos de las series **6a-k**,⁴² no resultó efectiva para la apertura reductiva de las otras series de 1,4-epoxicicloaductos **6l-z** y **6o'-z'**.

Así por ejemplo, cuando se intentó preparar los amino-alcoholes 2-estiril sustituidos **7u** y **7v** por calentamiento a una temperatura de 80 °C de sus correspondientes cicloaductos **6u** y **6v**, se necesitaron 24 y 72 horas para que éstos se consumieran, pero en lugar de los amino-alcoholes esperados, se formaron otros productos colaterales en una mezcla compleja y difícil de purificar.⁴² Sin embargo, mediante la purificación cuidadosa por cromatografía en columna del crudo de la reacción de la apertura reductiva del cicloaducto **6u**, se logró aislar con muy bajo rendimiento (8%) unos cristales de color beige, que al ser analizados por rayos X de monocristal se encontró que éstos correspondían a un conglomerado de productos, entre los cuales se identificaron el producto de O-acetilación del amino-alcohol formado, y varios productos resultantes de la isomerización del doble enlace del fragmento estirilo. Adicionalmente, cuando se intentó preparar el amino-alcohol 9-metil sustituido **7d** aplicando la misma metodología, la

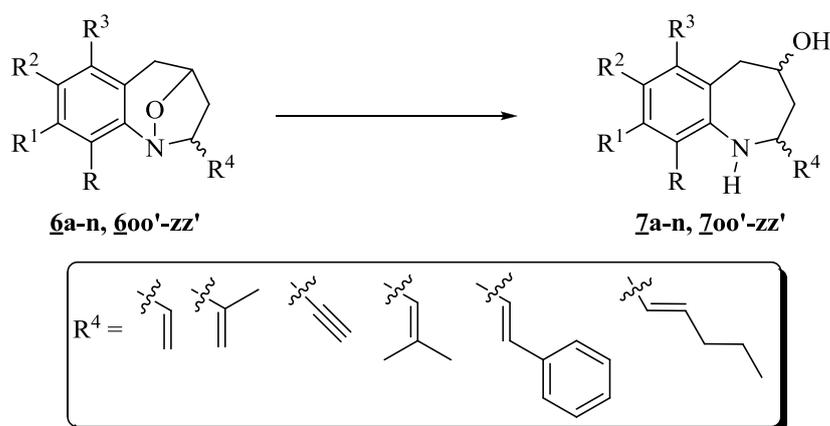
Tabla 19. Datos cristalográficos de los cicloaductos 6a, 6i, 6k, 6q, 6rr', 6uu' y 6vv' determinados por rayos X de monocristal

Compuesto	<u>6a</u>	<u>6i</u>	<u>6k</u>	<u>6q</u>	<u>6r</u>	<u>6r'</u>	<u>6u</u>	<u>6u'</u>	<u>6v</u>	<u>6v'</u>
Fórmula molecular	C ₁₂ H ₁₃ NO	C ₁₄ H ₁₆ CINO	C ₁₃ H ₁₃ Cl ₂ NO	C ₁₄ H ₁₆ CINO	C ₁₅ H ₁₈ CINO	C ₁₅ H ₁₈ CINO	C ₁₈ H ₁₆ FNO	C ₁₈ H ₁₆ FNO	C ₁₈ H ₁₆ CINO	C ₁₈ H ₁₆ CINO
PM	187.23	249.73	270.14	249.73	263.75	263.75	281.32	281.32	297.77	297.77
Red cristalina	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Ortorrómbico
Grupo espacial	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n	P2 ₁	P2 ₁ /c	P2 ₁ /n	$\overline{P1}$	P2 ₁	P2 ₁	P2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	9.8070	8.6828	10.4753	5.6445	11.0631	5.2890	10.052	5.4172	10.5798	5.2855
b (Å)	7.3982	10.1456	5.4759	25.744	5.7212	9.3076	5.299	8.0164	5.3448	15.649
c (Å)	13.738	14.2976	10.9632	8.3894	21.203	13.551	12.976	16.2310	12.873	17.880
α (°)	90.000	90.000	90.000	90.000	90.000	94.554	90.000	90.000	90.000	90.000
β (°)	105.441	107.587	105.791	95.124	102.587	94.684	91.10	96.745	90.204	90.000
γ (°)	90.000	90.000	90.000	90.000	90.000	97.298	90.000	90.000	90.000	90.000
V (Å³)	960.8	1200.6	605.13	1214.2	1309.8	656.7	691.1	699.98	727.9	1478.9
Z	4	4	2	4	4	2	2	2	2	4
Angulo de torsión (°) N1-C2-C21- C22	126.62	115.5	-6.3	146.9	144.9	-108.4	ND*	-104.56	137.8	-101.4

*ND = No determinado; a = longitud del eje cristalográfico a; b = longitud del eje cristalográfico b; c = longitud del eje cristalográfico c; α = ángulo entre las caras b y c de la celda unidad; β = ángulo entre las caras a y c de la celda unidad; γ = ángulo entre las caras b y c de la celda unidad; V = Volumen de la celda unidad; Z = número de moléculas por celda unidad.

apertura reductiva de su cicloaducto no transcurrió satisfactoriamente, incluso después de calentarlo en ácido acético por tiempo prolongado.

A luz de estos resultados poco halagüeños, se decidió realizar la apertura reductiva de los cicloaductos sintetizados empleando condiciones diferentes, las cuales, básicamente, consistieron en disolver los cicloaductos en metanol y a esta solución metanólica adicionarle cinc en polvo como sistema reductor y una mezcla de ácido acético glacial y ácido clorhídrico concentrado (37%), a una temperatura de 0 °C (Esquema 25). Afortunadamente, bajo estas nuevas condiciones, las 2-alquenil(etinil)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas *cis* **7a-z** y *trans* **7o'-z'** se obtuvieron rápidamente y de una manera muy efectiva, con excelentes rendimientos del 96-82%, después de que los residuos orgánicos de cada apertura reductiva fueron purificados por cromatografía en columna, empleando sílica gel como soporte sólido. Cabe mencionar que dada la eficiencia de las nuevas condiciones de reacción, se decidió preparar nuevamente los amino-alcoholes **7a**, **7b**, **7c**, **7f** y **7h** que habían sido previamente sintetizados y caracterizados,⁴² obteniéndose estos productos con rendimientos mucho más altos (95-90%).



Reactivos y condiciones: (i) Zn (10 mol), 37% HCl (10 mol), AcOH glacial (10 mol), MeOH, 0 °C, 0.5-2 h, agitación

Esquema 25. Síntesis de las 2-alquenil(etinil)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas **7a-z y **7o'-z'****

Los espectros de IR (anexos 8.1, 9.1, 10.1 y 10.2) de los productos aislados proporcionan la evidencia espectroscópica inicial de la transformación de los 1,4-epoxicicloaductos **6a-z** y **6o'-z'** en los respectivos tetrahidro-1-benzoazepinolos **7a-z** y **7o'-z'**, ya que en la zona de frecuencias altas, entre 3411-3238 cm⁻¹, se registran las bandas de absorción intensas generadas por las vibraciones de tensión de los grupos N-H y O-H, que para la mayoría de los compuestos se solapan y se registran como una banda ancha. Son particulares los espectros de **7n**, **7u**, **7w**, **7x'** y **7y**, en los cuales estas dos bandas logran resolverse, registrándose la banda generada por

la vibración de tensión del enlace N-H como una banda de absorción aguda e intensa ubicada a números de onda mayores que la banda generada por la vibración del enlace O-H, la cual, al contrario de la anterior, se registra como una banda ancha muy intensa. En todos los espectros también se observan las bandas de tensión de los enlaces C-N en 1272-1229 cm^{-1} y C-O en 1061-1014 cm^{-1} . En la tabla 20 se reportan los rendimientos y las bandas de absorción más características en la región del infrarrojo de los espectros de los nuevos amino-alcoholes **7d,e,g,k-n, 7o-z y 7o'-z'**.

Tabla 20. Rendimientos y bandas de absorción características de las nuevas 2-alquencil(etinil)-4-hidroxitetrahidro-1-benzozepinas **7d,e, 7g, 7l-n, 7oo'-zz' en la región del infrarrojo**

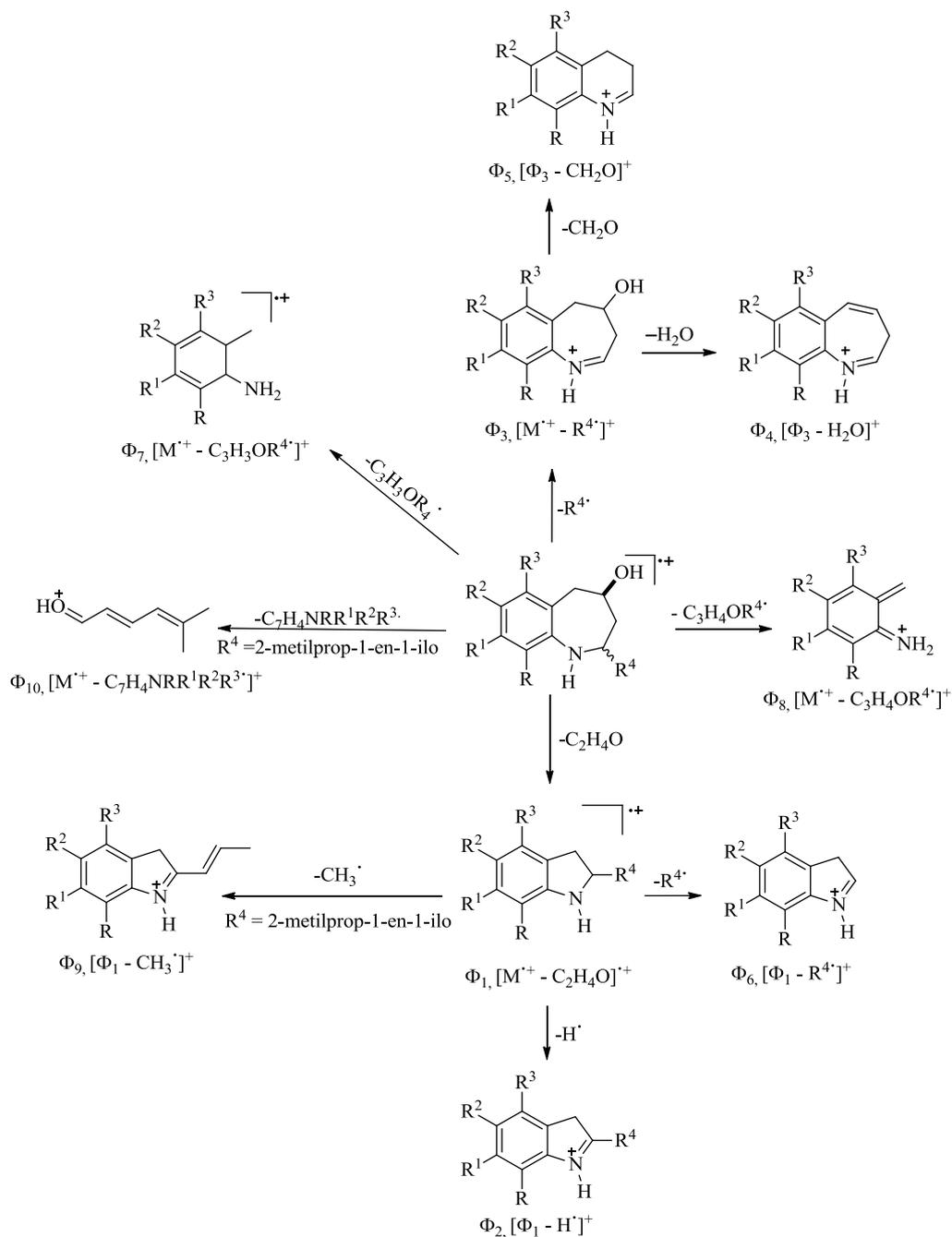
Compuesto	Bandas de absorción (cm^{-1})				Rendimientos (%)
	Vib. T. A. N-H/	Vib. T. O-H	Vib. T. C-N	Vib. T. C-O	
7d	3397		1257	1018	94
7e	3274		1229	1029	94
7g	3350		1250	1041	93
7i	3396		1261	1014	90
7j	3346		1264	1035	95
7k	3360		1267	1042	90
7l	3286		1245	1034	90
7m	3288		1258	1029	95
7n	3394	3347	1247	1028	90
7o	3347		1253	1015	96
7o'	3348		1252	1061	90
7p	3347		1251	1015	94
7p'	3344		1251	1054	92
7q	3355		1251	1014	94
7q'	3356		1252	1051	91
7r	3405		1270	1053	96
7r'	3402		1269	1054	90
7s	3355		1264	1030	94
7s'	3354		1262	1029	92
7t	3318		1241	1019	92
7t'	3345		1254	1060	91
7u	3319	3288	1261	1019	93
7u'	3348		1252	1053	91
7v	3400		1244	1033	95
7v'	3407		1255	1050	92
7w	3411	3238	1261	1020	85
7w'	3395		1265	1054	82
7x	3273		1255	1026	93
7x'	3317	3238	1272	1044	91
7y	3320	3283	1255	1027	95
7y'	3353		1251	1053	90
7z	3367		1262	1019	94
7z'	3400		1261	1052	86

Los espectros de masas (anexos 8.2, 9.2, 10.3 y 10.4) confirman la formación de **7a-n** y **7oo'-zz'**, al registrar los iones moleculares que coinciden con los pesos moleculares de los productos esperados, y que en el caso de **7d** corresponde al ión pico de base. Al analizar las fragmentaciones principales de los iones moleculares de estos compuestos, se constata que el sustituyente en la posición C-2 del anillo tetrahydrobenzozepínico juega un papel importante en

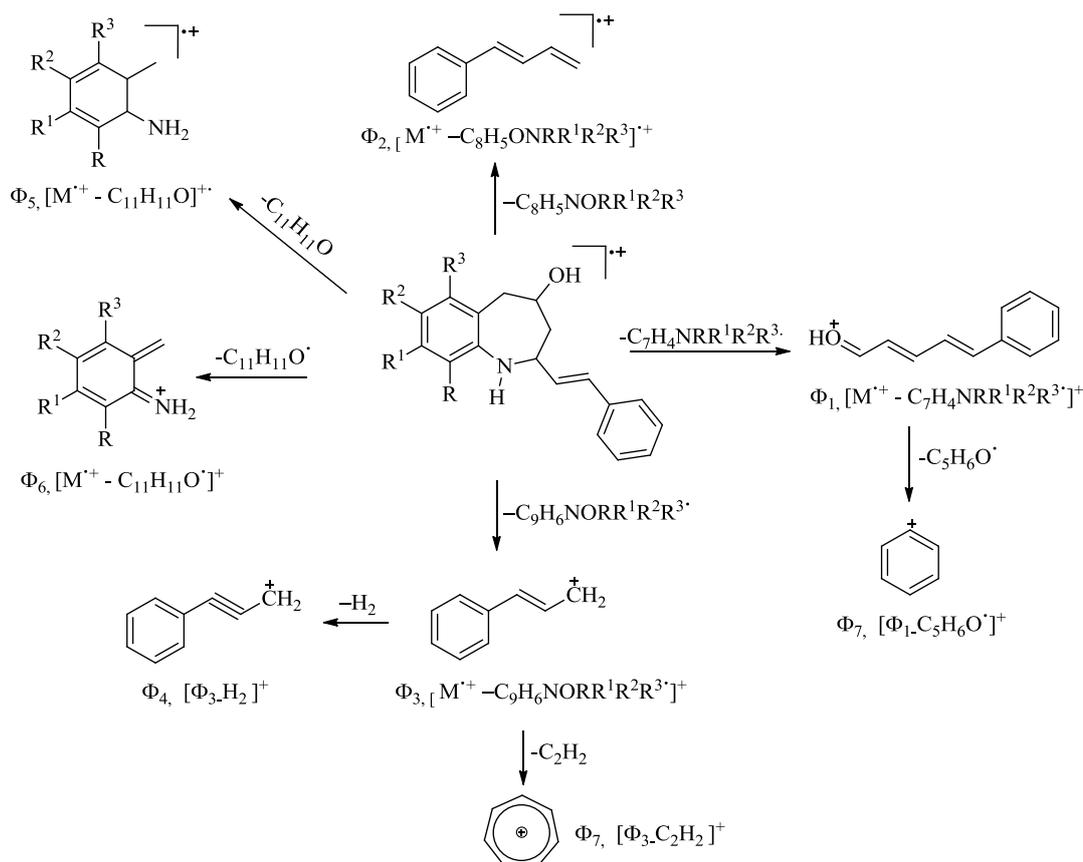
dichas fragmentaciones (Esquema 25). En todos los espectros de estos compuestos se registran los iones fragmento que resultan de una ruptura análoga a la *retro*-Diels-Alder, pero con migración de un átomo de hidrógeno β al átomo de nitrógeno, los cuales presentan una relación $m/z = 106, 124, 140, 154, 134$ y 174 , según la sustitución del anillo de benceno de la tetrahidrobenzoazepina. Estos iones fragmento son los iones picos de base de **7n** y de los pares de estereoisómeros **7r-u**, **7r'-u'**, **7w-x**, **7w'-x'**, **7z** y **7z'**. Así, los tetrahidro-1-benzoazepinolos 2-vinil, 2-(2-metilpropen-2-il), 2-(2-metilprop-1-en-1-il) y 2-(1-pentenil) sustituidos exhiben el mismo patrón de fragmentación, aunque diferentes intensidades de los iones fragmento que se generan de dicha fragmentación. En el caso de los 2-vinil y 2-(2-metilpropen-2-il) sustituidos, la pérdida de una molécula de acetaldehído y la subsiguiente eliminación del radical alqueno ubicado en C-2, dan origen al ión Φ_6 , cuya estructura probable es la de un catión 3*H*-indolinio con relaciones $m/z = 146, 136, 166$ y 186 , según corresponda, el cual, a su vez, es el pico de base de **7e**, **7g** y **7i-k**.

Para las dos parejas de diastereoisómeros 2-(1-pentenil) sustituidos *cis/trans* **7y-z/7y'-z'**, la principal fragmentación de sus iones moleculares está asociada con la pérdida consecutiva de la cadena alquénica 2-(1-pentenilo) y de una molécula de agua, fragmentación que da origen al ión Φ_4 con una estructura probable de un ión 3*H*-benzoazepinio; este ión fragmento es el ión pico de base del par diastereomérico **7y/7y'**. Finalmente, en los espectros de masas de los tetrahidro-1-benzoazepinolos 2-(2-metilprop-1-en-1-il) sustituidos **7o-s/7o'-s'**, se registran dos iones fragmento, designados como Φ_9 y Φ_{10} , que son exclusivos de estos compuestos. El primero, que se genera desde Φ_1 por pérdida de un radical metilo, constituye el pico de base de las parejas de estereoisómeros **7o-p/7o'-p'**, mientras que el segundo, que se genera directamente desde el ión molecular por una ruptura análoga a la *retro*-Diels-Alder, representa al pico de base de la pareja de estereoisómeros **7q/7q'**.

En los espectros de los compuestos 2-etinil sustituidos **7l-n**, aunque se registran también los iones fragmento que se generan de la pérdida de una molécula de acetaldehído, ión Φ_5 , y de la subsiguiente pérdida de un átomo de hidrógeno, ión Φ_6 , o bien de un radical etinilo, ión Φ_7 , los iones de mayor intensidad son los que se generan de las pérdidas consecutivas de un radical hidroxilo y de una molécula de hidrógeno; este ión fragmento con una estructura probable de catión 3*H*-benzoazepinio, fue designado como Φ_2 y es el ión pico de base de los compuestos **7l,m** (Esquema 26).



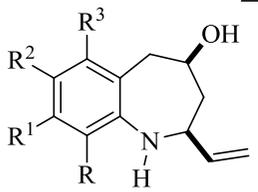
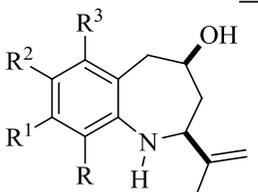
Esquema 26. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 4-hidroxi-tetrahydro-1-benzazepinas $\underline{7d,e}$, $\underline{7g}$, $\underline{7i-k}$, $\underline{7o-s/7o'-s'}$ $\underline{7y-z/7y'-z'}$



Esquema 28. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 4-hidroxi-tetrahydro-1-benzoazepinas $\underline{7t-x}/\underline{7t'}-x'$

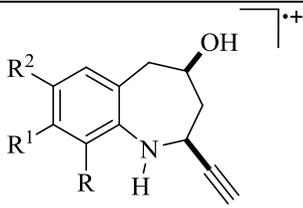
Tal como se procedió con los 1,4-epoxiciclooaductos precursores, la determinación de la identidad estructural y de la estereoquímica de cada uno de los tetrahidro-1-benzoazepinos aislados, se realizó mediante el análisis riguroso de éstos por resonancia magnética nuclear monodimensional y bidimensional. Con estos experimentos fue posible, además, determinar que las aperturas reductivas de los ciclooaductos transcurrieron con total estereoselectividad; es decir, cuando se partió de ciclooaductos con una estereoquímica *exo*, se formaron exclusivamente los correspondientes amino-alcoholes con una estereoquímica *cis* en la que los sustituyentes alqueno (etinilo) en C-2 y el hidroxilo en C-4 son ecuatoriales, y cuando se partió de ciclooaductos con una estereoquímica *endo*, se formaron de manera exclusiva los correspondientes amino-alcoholes con una estereoquímica *trans* en la que los sustituyentes alqueno en C-2 son ecuatoriales, pero el grupo hidroxilo en C-4 es pseudoaxial.

Tabla 21. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) registrados en los cromatogramas y espectros de masas de las nuevas *cis*-4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)tetrahidro-1-benzazepinas **7d, **7g** y **7i-k****

IONES (I, %)										
										
Compuesto	M ⁺	Φ ₁	Φ ₂	Φ ₃	Φ ₄	Φ ₅	Φ ₆	Φ ₇	Φ ₈	
7d	237 (100)*	193(27) M ⁺ -44	192 (66) Φ ₁ -1	210 (9) M ⁺ -27	192 (66) Φ ₃ -18	178 (66) Φ ₃ -32	166 (79) Φ ₁ -27	155 (15) M ⁺ -82	154 (55) M ⁺ -83	
7e	217 (57)	173(30) M ⁺ -44	172 (68) Φ ₁ -1	190 (6) M ⁺ -27	172 (68) Φ ₃ -18	158 (78) Φ ₃ -32	146 (100) Φ ₁ -27	135 (9) M ⁺ -82	134 (48) M ⁺ -83	
7g	221 (51)	177 (9) M ⁺ -44	176 (18) Φ ₁ -1	180 (33) M ⁺ -41	162 (37) Φ ₃ -18	148 (15) Φ ₃ -32	136 (100) Φ ₁ -41	125 (6) M ⁺ -96	124 (25) M ⁺ -97	
7i	251 (55)*	207 (9) M ⁺ -44	206 (12) Φ ₁ -1	210 (32) M ⁺ -41	192 (27) Φ ₃ -18	178 (12) Φ ₃ -32	166 (100) Φ ₁ -41	155 (2) M ⁺ -96	154 (30) M ⁺ -97	
7j	231 (35)	187 (9) M ⁺ -44	186 (9) Φ ₁ -1	190 (21) M ⁺ -41	172 (34) Φ ₃ -18	158 (21) Φ ₃ -32	146 (100) Φ ₁ -41	135 (21) M ⁺ -96	134 (24) M ⁺ -97	
7k	271 (72)*	227(12) M ⁺ -44	226 (21) Φ ₁ -1	230 (64) M ⁺ -41	212 (24) Φ ₃ -18	198 (24) Φ ₃ -32	186 (100) Φ ₁ -41	175 (18) M ⁺ -96	174 (52) M ⁺ -97	

*Relativo al isótopo de ³⁵Cl

Tabla 22. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) registrados en los cromatogramas y espectros de masas de las nuevas *cis*-4-hidroxi-2-etiniltetrahydro-1-benzoazepinas 7l-n

IONES (I, %)										
										
Compuesto	M ⁺	Φ ₁	Φ ₂	Φ ₃	Φ ₄	Φ ₅	Φ ₆	Φ ₇	Φ ₈	Φ ₉
<u>7l</u>	187(66)	170 (6) M ⁺ -17	168(100) Φ ₁ -2	155 (3) M ⁺ -32	154 (40) Φ ₃ -1	143(58) M ⁺ -44	142 (42) Φ ₅ -1	118(9) Φ ₅ -25	107(9) M ⁺ -80	106(39) M ⁺ -81
<u>7m</u>	205 (54)	188 (6) M ⁺ -17	186 (100) Φ ₁ -2	173 (4) M ⁺ -32	172 (68) Φ ₃ -1	161 (73) M ⁺ -44	160 (48) Φ ₅ -1	136 (15) Φ ₅ -25	125 (21) M ⁺ -80	124 (66) M ⁺ -81
<u>7n</u>	235 (69)*	218 (27) M ⁺ -17	216 (82) Φ ₁ -2	203(6) M ⁺ -32	202 (48) Φ ₃ -1	191 (59) M ⁺ -44	190 (30) Φ ₅ -1	166 (12) Φ ₅ -25	155 (48) M ⁺ -80	154 (100) M ⁺ -81

*Relativo al isótopo de ³⁵Cl

Tabla 23. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) registrados en los cromatogramas y espectros de masas de las nuevas 4-hidroxi-2-(2-metilprop-1-en-1-il)tetrahydro-1-benzoazepinas 7o-s y 7o'-s'

IONES (I, %)											
Compuesto	M ⁺	Φ ₁	Φ ₂	Φ ₃	Φ ₄	Φ ₅	Φ ₆	Φ ₇	Φ ₈	Φ ₉	Φ ₁₀
<u>7o</u>	217 (74)	173(21) M ⁺ -44	172 (42) Φ ₁ -1	162 (2) M ⁺ -55	144 (15) Φ ₃ -18	130 (43) Φ ₃ -32	118 (42) Φ ₁ -55	107 (53) M ⁺ -110	106 (78) M ⁺ -111	158 (100) Φ ₁ -15	111 (18) M ⁺ -106
<u>7o'</u>	217 (75)	173(24) M ⁺ -44	172 (42) Φ ₁ -1	162 (2) M ⁺ -55	144 (17) Φ ₃ -18	130 (44) Φ ₃ -32	118 (42) Φ ₁ -55	107 (54) M ⁺ -110	106 (81) M ⁺ -111	158 (100) Φ ₁ -15	111 (18) M ⁺ -106
<u>7p</u>	235 (67)	191(27) M ⁺ -44	190 (36) Φ ₁ -1	180 (2) M ⁺ -55	162 (3) Φ ₃ -18	148 (45) Φ ₃ -32	136 (48) Φ ₁ -55	125 (64) M ⁺ -110	124 (80) M ⁺ -111	176 (100) Φ ₁ -15	111 (47) M ⁺ -124
<u>7p'</u>	235 (72)	191(21) M ⁺ -44	190(39) Φ ₁ -1	180 (2) M ⁺ -55	162 (3) Φ ₃ -18	148 (45) Φ ₃ -32	136 (42) Φ ₁ -55	125 (70) M ⁺ -110	124 (83) M ⁺ -111	176 (100) Φ ₁ -15	111 (51) M ⁺ -124
<u>7q</u>	251 (72)*	207(27) M ⁺ -44	206 (36) Φ ₁ -1	196 (3) M ⁺ -55	178 (6) Φ ₃ -18	164 (42) Φ ₃ -32	152 (39) Φ ₁ -55	141 (84) M ⁺ -110	140 (98) M ⁺ -111	192 (97) Φ ₁ -15	111 (100) M ⁺ -140
<u>7q'</u>	251 (72)*	207(24) M ⁺ -44	206 (36) Φ ₁ -1	196 (3) M ⁺ -55	178 (6) Φ ₃ -18	164 (39) Φ ₃ -32	152 (39) Φ ₁ -55	141 (84) M ⁺ -110	140 (90) M ⁺ -111	192 (89) Φ ₁ -15	111 (100) M ⁺ -140
<u>7r</u>	265 (50)*	221(15) M ⁺ -44	220 (24) Φ ₁ -1	210 (4) M ⁺ -55	192 (6) Φ ₃ -18	178 (30) Φ ₃ -32	166 (30) Φ ₁ -55	155 (58) M ⁺ -110	154 (100) M ⁺ -111	206 (57) Φ ₁ -15	111 (44) M ⁺ -154
<u>7r'</u>	265 (49)*	221(15) M ⁺ -44	220 (33) Φ ₁ -1	210 (4) M ⁺ -55	192 (6) Φ ₃ -18	178 (33) Φ ₃ -32	166 (28) Φ ₁ -55	155 (60) M ⁺ -110	154 (100) M ⁺ -111	206 (56) Φ ₁ -15	111 (45) M ⁺ -154
<u>7s</u>	245 (65)	201(24) M ⁺ -44	200 (40) Φ ₁ -1	190 (2) M ⁺ -55	172 (12) Φ ₃ -18	158 (37) Φ ₃ -32	146 (36) Φ ₁ -55	135 (33) M ⁺ -110	134 (100) M ⁺ -111	186 (58) Φ ₁ -15	111 (3) M ⁺ -134
<u>7s'</u>	245 (49)	201(18) M ⁺ -44	200 (33) Φ ₁ -1	190 (2) M ⁺ -55	172 (9) Φ ₃ -18	158 (30) Φ ₃ -32	146 (32) Φ ₁ -55	135 (33) M ⁺ -110	134 (100) M ⁺ -111	186 (48) Φ ₁ -15	111 (3) M ⁺ -134

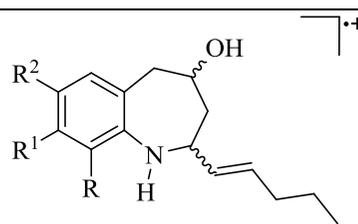
*Relativo al isótopo de ³⁵Cl

Tabla 24. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) registrados en los cromatogramas y espectros de masas de las 4-hidroxi-2-*trans*-estiriltetrahydro-1-benzazepinas $\underline{7}t$ -x y $\underline{7}t'$ -x'

IONES (I, %)									
Compuesto	M ⁺	Φ ₁	Φ ₂	Φ ₃	Φ ₄	Φ ₅	Φ ₆	Φ ₇	Φ ₈
$\underline{7}t$	265 (48)	159 (21) M ⁺ -106	130 (54) M ⁺ -135	117 (84) M ⁺ -148	115 (39) Φ ₃ -2	107 (52) M ⁺ -158	106 (100) M ⁺ -159	91 (63) Φ ₃ -26	77 (42) Φ ₁ -82
$\underline{7}t'$	265 (48)	159 (21) M ⁺ -106	130 (54) M ⁺ -135	117 (81) M ⁺ -148	115 (45) Φ ₃ -2	107 (51) M ⁺ -158	106 (100) M ⁺ -159	91 (66) Φ ₃ -26	77 (39) Φ ₁ -82
$\underline{7}u$	283 (62)	159 (48) M ⁺ -124	130 (33) M ⁺ -153	117 (21) M ⁺ -166	115 (48) Φ ₃ -2	125 (64) M ⁺ -158	124 (100) M ⁺ -159	91 (69) Φ ₃ -26	77 (33) Φ ₁ -82
$\underline{7}u'$	283 (60)	159 (45) M ⁺ -124	130 (15) M ⁺ -153	117 (21) M ⁺ -166	115 (48) Φ ₃ -2	125 (64) M ⁺ -158	124 (100) M ⁺ -159	91 (71) Φ ₃ -26	77 (36) Φ ₁ -82
$\underline{7}v$	299 (33)*	159 (61) M ⁺ -140	130 (24) M ⁺ -169	117 (48) M ⁺ -182	115 (68) Φ ₃ -2	141 (57) M ⁺ -158	140 (82) M ⁺ -159	91 (100) Φ ₃ -26	77 (72) Φ ₁ -82
$\underline{7}v'$	299 (27)*	159 (51) M ⁺ -140	130 (33) M ⁺ -169	117 (42) M ⁺ -182	115 (68) Φ ₃ -2	141 (49) M ⁺ -158	140 (73) M ⁺ -159	91 (100) Φ ₃ -26	77 (78) Φ ₁ -82
$\underline{7}w$	313 (36)*	159 (39) M ⁺ -154	130 (38) M ⁺ -183	117 (21) M ⁺ -196	115 (44) Φ ₃ -2	155 (41) M ⁺ -158	154 (100) M ⁺ -159	91 (75) Φ ₃ -26	77 (36) Φ ₁ -82
$\underline{7}w'$	313 (24)*	159 (9) M ⁺ -154	130 (36) M ⁺ -183	117 (24) M ⁺ -196	115 (57) Φ ₃ -2	155 (33) M ⁺ -158	154 (100) M ⁺ -159	91 (85) Φ ₃ -26	77 (53) Φ ₁ -82
$\underline{7}x$	293 (51)	159 (6) M ⁺ -134	130 (18) M ⁺ -163	117 (9) M ⁺ -176	115 (24) Φ ₃ -2	135 (26) M ⁺ -158	134 (100) M ⁺ -159	91 (30) Φ ₃ -26	77 (12) M ⁺ -216
$\underline{7}x'$	293 (51)	159 (6) M ⁺ -134	130 (18) M ⁺ -163	117 (9) M ⁺ -176	115 (24) Φ ₃ -2	135 (26) M ⁺ -158	134 (100) M ⁺ -159	91 (32) Φ ₃ -26	77 (15) Φ ₁ -82

* Relativo al isótopo de ³⁵Cl

Tabla 25. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) registrados en los cromatogramas y espectros de masas de las 4-hidroxi-2-*trans*-(1-pentenil)tetrahydro-1-benzozepinas \underline{y} - z y \underline{y}' - z'

IONES (I, %)									
									
Compuesto	M^+	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5	Φ_6	Φ_7	Φ_8
\underline{y}	249 (54)	205 (12) M^+-44	204 (12) Φ_1-1	180 (3) M^+-69	162 (100) Φ_3-18	148 (21) Φ_3-32	136 (34) Φ_1-69	125 (38) M^+-124	124 (50) M^+-125
\underline{y}'	249 (44)	205 (12) M^+-44	204 (12) Φ_1-1	180 (3) M^+-69	162 (100) Φ_3-18	148 (27) Φ_3-32	136 (34) Φ_1-69	125 (36) M^+-124	124 (50) M^+-125
\underline{z}	279 (76)*	235 (12) M^+-44	234 (18) Φ_1-1	210 (2) M^+-69	192 (93) Φ_3-18	178 (36) Φ_3-32	166 (39) Φ_1-69	155 (43) M^+-124	154 (100) M^+-125
\underline{z}'	279 (57)*	235 (10) M^+-44	234 (18) Φ_1-1	210 (9) M^+-69	192 (57) Φ_3-18	178 (33) Φ_3-32	166 (63) Φ_1-69	155 (39) M^+-124	154 (100) M^+-125

*Relativo al isótopo ^{35}Cl

La identificación estructural de los nuevos amino-alcoholes se inició con el análisis de sus espectros de RMN ^1H . Así, en la región alifática de los espectros de **7a-z** y **7o'-z'** (figuras 32 y 33) se registran 6 señales que integran para seis protones y que, sin lugar a dudas, pertenecen a los protones del anillo tetrahydroazepínico. Lo primero que se advierte al analizar y comparar estas señales con las generadas por los protones de sus cicloaductos precursores, es que, con excepción de la señal del protón 5-H_{ax} , las otras cinco señales, se hallan desplazadas a campo más alto. Este desplazamiento hacia campo más alto, es la consecuencia directa de la liberación de energía torsional que acompañó al proceso de escisión del enlace de puente N-O de los cicloaductos que condujo a la generación de un verdadero anillo tetrahydroazepínico, en el que las tensiones conformacionales son mucho más pequeñas.

A continuación se describen los desplazamientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento que presentan los protones azepínicos en la gran mayoría de los espectros de los amino-alcoholes **7a-z** con una estereoquímica *cis*. El protón 5-H_{ax} resuena como un doblete doblete (dd) centrado en 3.05-2.84 ppm con constantes de acoplamiento de 14.0-13.5 Hz y 10.0-8.0 Hz, valores que corresponden a los acoples con su protón geminal 5-H_{eq} y con el protón vecinal 4-H_{ax} , respectivamente. El protón 5-H_{eq} resuena, en la mayoría de los casos, como un doblete triplete (dt) centrado en 3.14-2.85 ppm con constantes de acoplamiento de 14.0-13.5 Hz y 2.5-1.5 Hz, ya que, además del acople geminal, presenta un acople vecinal axial-ecuatorial con el protón 4-H_{ax} . La señal del protón 3-H_{ax} es la que está ubicada hacia campo más alto, en 2.11-1.74 ppm, y se registra como doblete doblete doblete (ddd) con constantes de acoplamiento de 13.2-12.7 Hz, 11.9-9.9 Hz y 10.4-7.2 Hz, valores que son característicos para un acoplamiento geminal con 3-H_{eq} y para acoplamientos axial-axial con los protones vecinales 2-H_{ax} y 4-H_{ax} , respectivamente. El doblete doblete de dobletes (ddd) centrado en 2.20-2.00 ppm, fue asignado como perteneciente al protón 3-H_{eq} ; este protón presenta una constante de acoplamiento geminal de 13.2-12.7 Hz, otra constante de 6.8-3.6 Hz (acople ecuatorial-axial con 4-H_{ax}), y una tercera de 3.8-1.2 Hz (acople ecuatorial-axial con 2-H_{ax}).

De todas las señales pertenecientes al anillo tetrahydroazepínico, las de los protones metínicos 2-H y 4-H son las que están desplazadas hacia campo más bajo. Las señales generadas por el protón 4-H se ubican en el rango de 3.88-3.74 ppm, registrándose usualmente como un doblete doblete doblete debido a los acoples con sus dos vecinos axiales 5-H_{ax} y 3-H_{ax} , y con sus dos vecinos ecuatoriales 5-H_{eq} y 3-H_{eq} . Finalmente, el protón diastereotópico 2-H resuena en 3.66-3.32 ppm como un doblete doblete doblete para los benzoazepinoles sustituidos en C-2 con los fragmentos vinilo (**7d,e**), 2-metilprop-1-en-1-ilo (**7o-s**), estirilo (**6t-x**) y 1-pentenilo (**6y,z**), y

como un doblete doblete, en el caso de los isopropenil sustituidos (**7g** y **7i-k**). La señal de este protón muestra en todos los casos, dos valores de constantes de acoplamiento característicos para los acoplos axial-axial con 3-H_{ax} (11.3-9.9 Hz) y axial-ecuatorial con 3-H_{eq} (2.5-1.2 Hz).

Con base en estos valores de las constantes de acoplamiento, fue que se determinó que tanto el protón 2-H como el protón 4-H en el anillo tetrahydroazepínico en una conformación de silla, presentan una disposición axial; en consecuencia, la orientación de los sustituyentes alqueno en C-2 y el grupo hidroxilo en C-4 es ecuatorial, pero *cis* entre si. Una vez quedó definida la estereoquímica *cis* de las nuevas 2-alquenoil-4-hidroxitetrahydro-1-benzazepinas, quedó automáticamente corroborada la estereoquímica *exo* de los 1,4-epoxicicloadductos precursores.

Para los tetrahydro-1-benzazepinolos 2-etinil sustituidos **7l-n**, si bien se corroboró su identidad estructural mediante el análisis de los espectros de RMN ¹H, no fue posible confirmar inequívocamente su estereoquímica, dado que las señales de los protones azepínicos 3-H_{ax} y 3-H_{eq}, así como las de los protones diastereotópicos 5-H_{ax} y 5-H_{eq} y las de los 2-H y 4-H, se solapan generando multipletes en los que no se pudo medir las correspondientes constantes de acoplamiento. Vale la pena mencionar que los cicloadductos precursores tampoco fueron caracterizados completamente, aunque tentativamente su estereoquímica se definió como *exo*. Para determinar inequívocamente la estereoquímica de estos compuestos es necesario realizar su correspondiente estudio por difracción de rayos X.

Con el fin de ilustrar los desplazamientos químicos y las multiplicidades de los protones azepínicos de **7a-z**, en la figura 32 a modo de ejemplo comparativo, se reproducen los espectros de RMN ¹H de los tetrahydro-1-benzazepinolos 6,8-dimetil sustituidos **7e**, **7j** y **7s**, en los cuales también se aprecian muy bien las señales generadas por los protones de los respectivos fragmentos alquenoílicos en C-2.

Asimismo, el análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear de los productos **7o'-z'** dio pruebas contundentes para identificarlos como los estereoisómeros *trans* de los *cis*-tetrahydro-1-benzazepinolos **7o-z**. Las diferencias y similitudes en los desplazamientos químicos y multiplicidades de los protones del anillo azepínico y del fragmento alquenoílico, se pueden apreciar con nitidez en los dos espectros de RMN ¹H del par de estereoisómeros **7t/7t'**, que fueron escogidos como modelo y que se reproducen en la figura 33. Al compararlos, inmediatamente se constata que existen menos diferencias entre ellos que las que existen entre los espectros de sus correspondientes cicloadductos diastereoisómeros *exo/endo* ya analizados.

Lo que llama más la atención es que no se observan diferencias significativas en los desplazamientos químicos y multiplicidades de las señales generadas por los protones del fragmento estirilo ni en las de los protones 5-H_{ax}H_{eq} y/o 3-H_{ax}H_{eq}, pero si son notables los cambios en las señales generadas por los protones 2-H y 4-H directamente implicados en la definición de la estereoquímica.

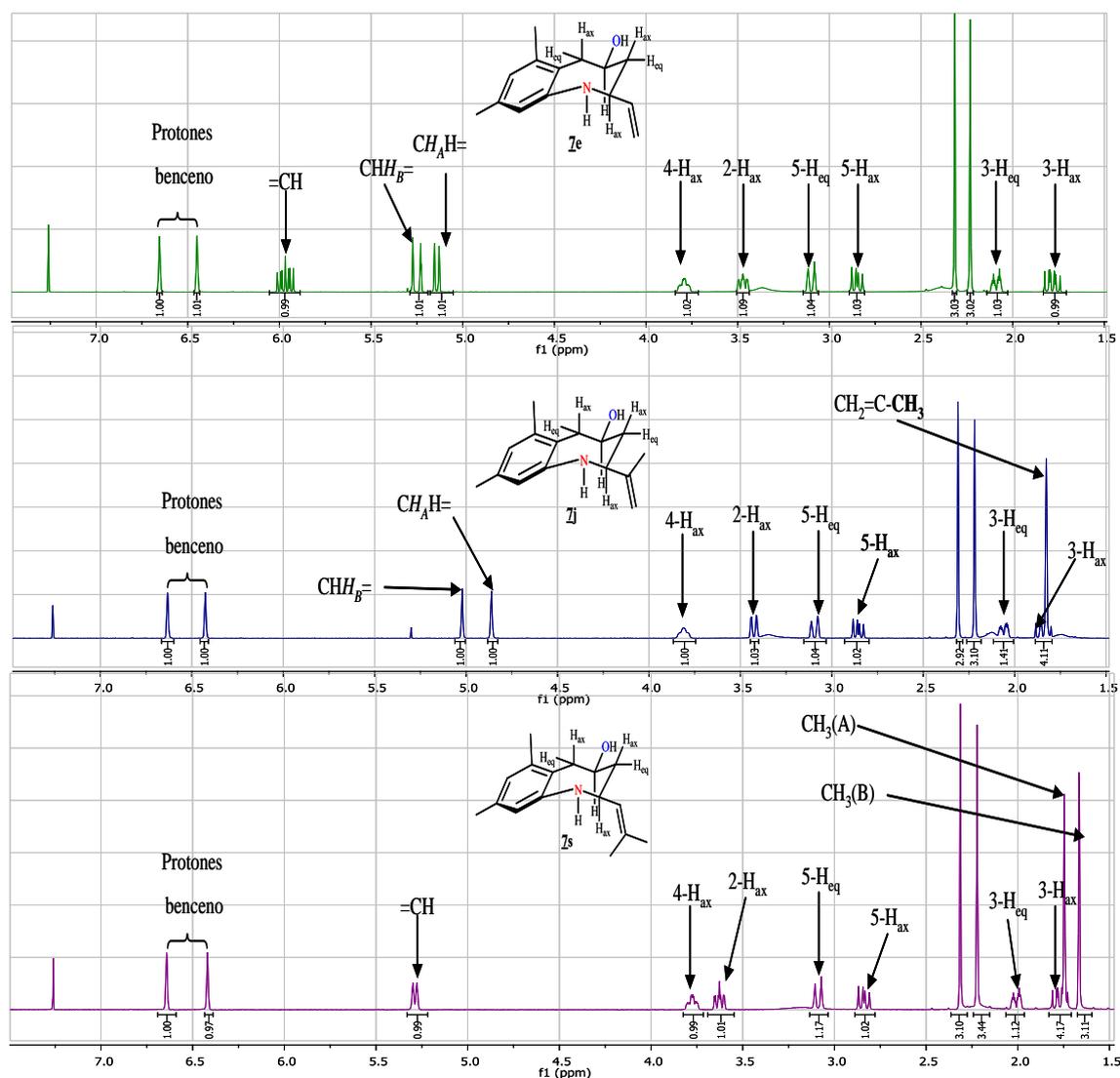


Figura 32. Comparación de los desplazamientos químicos y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ¹H de los 2-*cis*-alquenil-4-hidroxitetrahydro-1-benzazepinas **7e, **7j** y **7s****

En primera instancia, las señales de los protones 2-H y 4-H del amino-alcohol *trans* están desplazadas hacia campo más bajo que las del amino-alcohol *cis*. Asimismo, la multiplicidad del protón 4-H varía de un doblete doblete doblete perfectamente definido en el isómero *cis* **7t**, a un multiplete en el isómero *trans* **7t'**. La señal del protón 2-H por su parte, tiene la misma multiplicidad de doblete doblete doblete en los dos isómeros, y constantes de acoplamiento

similares de 11.2 y 10.8 Hz (acoples con el protón 3- H_{ax}), 8.0 y 8.1 Hz (acoples con el protón metínico del estirilo), y 2.0 y 2.8 Hz (acoples con el protón 3- H_{eq}), para **7t** y **7t'**, respectivamente.

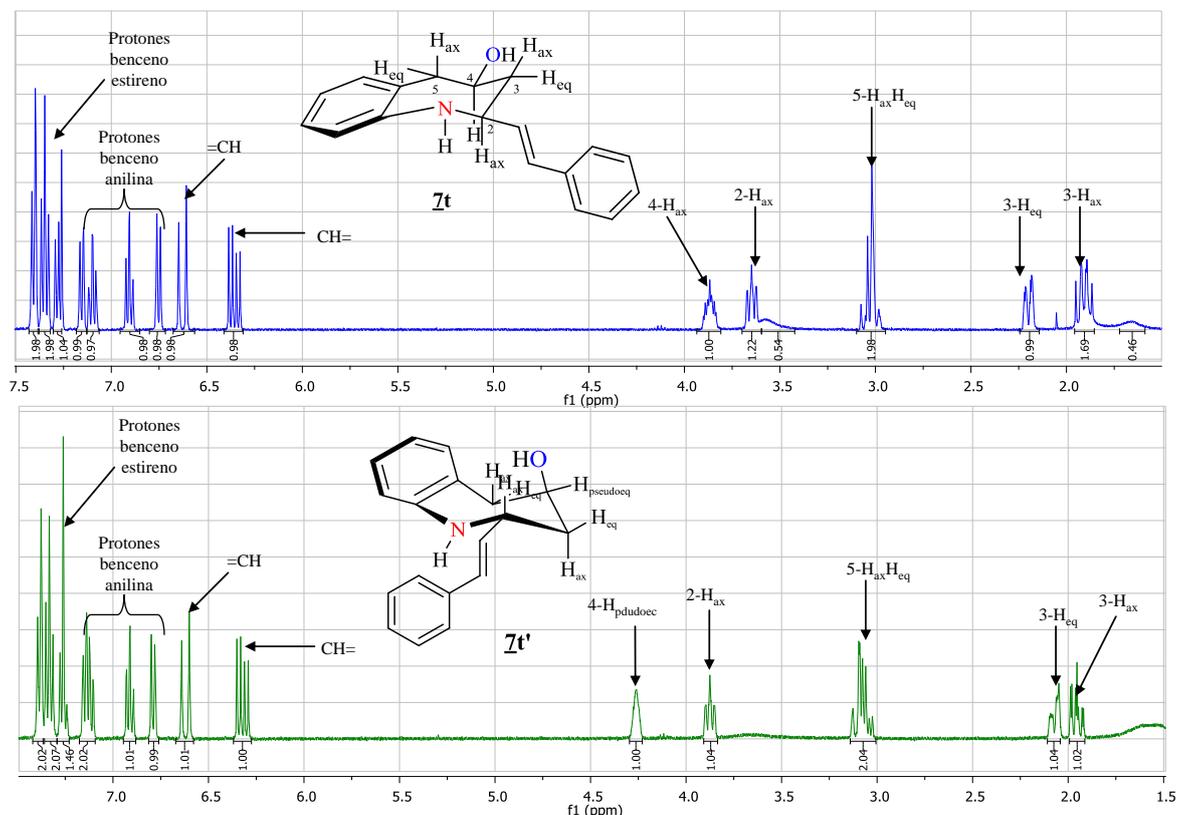


Figura 33. Comparación de los desplazamientos químicos y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los 2-(*E*)-estiril-4-hidroxitetrahidro-1-benzazepinas estereoisómeras **7t/7t'**

Nótese que la constante de acoplamiento entre los protones 2-H y 3- H_{ax} del amino-alcohol **7t'**, en comparación con la que presentan en el amino-alcohol **7t**, no disminuyó notablemente, solamente 0.4 ppm. Ahora bien, si se toma en cuenta el hecho irrefutable que durante la apertura reductiva de los 1,4-epoxicicloadductos los sustituyentes del carbono C-2 no sufren ningún cambio direccional, ya que el cambio ocurre sólo en el carbono C-4, entonces este valor de la constante de acoplamiento resulta ser bastante inusual para un acople ecuatorial-axial, lo cual refuerza la suposición que la disposición del protón 2-H en **7t'** también debe ser axial y no ecuatorial. La aparición de este valor alto de la constante de acoplamiento ($^3J_{2-H,3-H_{ax}}$), se puede explicar si se tiene en cuenta, por otro lado, el equilibrio conformacional que tiene lugar cuando se genera el amino-alcohol (Figura 34). Así las cosas, **7t'** puede existir en dos conformaciones, una que es la esperada, en la cual el sustituyente estirilo es axial y el protón 2-H es ecuatorial (conformación **I**), y otra en la cual se invierten estas disposiciones relativas (conformación **II**).

Pero al ocurrir la conversión de **I** a **II**, también se produce un cambio direccional de los sustituyentes en C-4, de donde resulta que el grupo hidroxilo que es ecuatorial en la conformación **I**, ahora es pseudoaxial en la conformación **II**, y su protón gemelo, por tanto, aparece en una disposición pseudoecuatorial.

Al parecer, la disposición *trans*-ecuatorial-axial del fragmento alqueno en C-2 e hidroxilo en C-4 le confiere mayor estabilidad termodinámica a la conformación **II** que la que le confiere la disposición *trans*-axial-ecuatorial de estos mismos sustituyentes a la conformación **I**, y es justamente esta conformación **II** en forma de semisilla, la que mejor explica los valores encontrados para los acoplos entre 2-H y 3-H_{ax}, y entre 4-H y sus vecinos 5-H_{ax} y 3-H_{ax}. La conversión preferencial de **I** en **II** y no al revés, ocurre en solución por las interacciones de repulsión estérica del fragmento voluminoso del estirilo y de la benzoazepina, cuando el fragmento estirilo está dispuesto de manera axial.

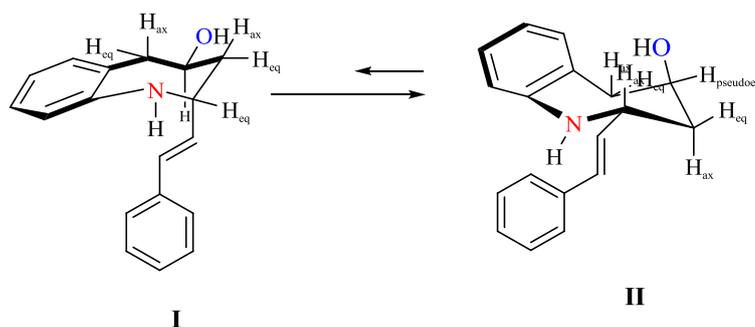


Figura 34. Equilibrio conformacional del *trans*-2-((*E*)-estiril)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-ol **7t'**

La orientación pseudoecuatorial del protón 4-H se puede inferir, finalmente, de los valores de las constantes de acoplamiento con los protones 3-H_{ax} y 5-H_{ax}, que para el caso del isómero que se está analizando, son de 3.0 y 6.8 Hz, respectivamente.

Del anterior análisis se concluye que mientras el protón 2-H es axial, el protón 4-H es pseudoecuatorial, pero *trans* entre sí en una conformación de semisilla del anillo tetrahydroazepínico. En consecuencia, el sustituyente alqueno en C-2 es ecuatorial, mientras que el grupo hidroxilo en C-4 es pseudoaxial, pero también *trans* entre sí. De esta manera, se corrobora también que la estereoquímica de los 1,4-epoxiciclooaductos precursores, era la *endo*. Esta estereoquímica *trans* fue la que se encontró para todos los tetrahidro-1-benzoazepinoles **7o'-z'**.

Por último, es importante dejar constancia que en las reacciones de apertura reductiva, a pesar de que se promovieron con ácido clorhídrico, el doble enlace del fragmento alqueno no sufrió ninguna transformación química, ni se alteró tampoco la estereoquímica *E* de los fragmentos estirilo y 1-pentenilo.

Las asignaciones inequívocas de todos los protones se corroboraron con la interpretación de los espectros de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H (anexos 8.4, 9.4, 10.7 y 10.8). Como ejemplo, en la figura 35 se reproduce el espectro COSY del *trans*-2-((*E*)-estiril)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]-azepin-4-ol **7t'**, en el cual se resaltan con líneas coloreadas las interacciones vecinales y espaciales que se dan entre los protones alifáticos del anillo tetrahydroazepínico. La línea amarilla representa a la correlación geminal entre los protones 3- H_{ax} y 3- H_{eq} , la correlación espacial a cuatro enlaces de tipo W entre los protones 5- H_{eq} y 3- H_{eq} se indica con la línea verde, las líneas azul y café representan a las interacciones vecinales del protón 2- H_{ax} con 3- H_{ax} y 3- H_{eq} , respectivamente. Las interacciones del protón 4-H con sus protones vecinos se resaltan con las líneas rosada, morada y gris: la primera corresponde a la correlación con el protón 3- H_{ax} , la segunda a la correlación con el protón 3- H_{eq} y la última, a la interacción con sus dos vecinos 5-H. Finalmente, la interacción entre los protones metínicos del fragmento estirilo $\text{CH}=\text{}$ y 2-H, se representa con la línea naranja.

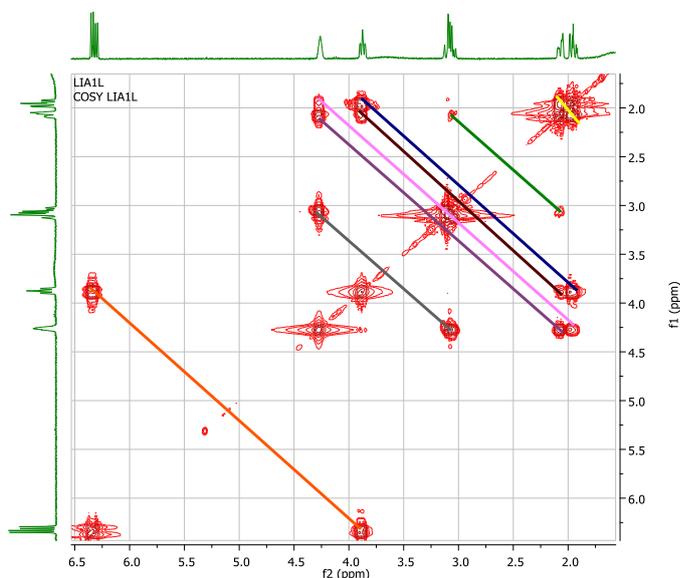


Figura 35. Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H del *trans*-2-((*E*)-estiril)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-ol **7t'**

Los espectros de RMN ^{13}C (anexos 8.3, 9.3, 10.5 y 10.6) complementan la información suministrada por los espectros de RMN ^1H , al registrar las cuatro señales pertenecientes a los carbonos alifáticos del anillo de la tetrahidroazepina. En los espectros del par de estereoisómeros **7t/7t'** tomados como ejemplo, los carbonos metilénicos 3-C y 5-C resuenan en 46.5 y 44.4 ppm y en 44.4 y 41.8 ppm, mientras que los carbonos metínicos 2-C y 4-C se registran en 58.7 y 54.8 ppm y en 69.8 y 65.6 ppm, respectivamente. Adviértase que los desplazamientos químicos de los carbonos del estereoisómero *trans*, en general, están ligeramente desplazados a campo más alto, que los de su isómero *cis*.

La estereoquímica de los tetrahidro-1-benzoazepinolos **7a-z** y **7o'-z'**, también se determinó de manera inequívoca sobre la base del análisis de sus espectros de correlación espacial NOESY. A manera de ejemplo representativo, en la figura 36 se reproducen los espectros del par de estereoisómeros **7t/7t'**. Para la determinación de la estereoquímica se partió del hecho conocido y ya expuesto, de que la reacción de apertura reductiva de los cicloaductos es altamente estereoespecífica, así que si se parte de cicloaductos *exo*, entonces los amino-alcoholes que se generen en dicha reacción deberán tener una estereoquímica exclusivamente *cis*, lo cual significa que los sustituyentes 2-alqueno(etinilo) y 4-hidroxilo comparten la misma orientación espacial, como la comparten también los protones 2-H y 4-H, pero opuesta a la de los sustituyentes gemelos. Análogamente, si se parte de cicloaductos *endo*, los amino-alcoholes que se generen deberán tener una estereoquímica exclusivamente *trans*. La validez de las anteriores premisas se pueden constatar con la fuerte interacción espacial entre los protones metínicos 2-H y 4-H (resaltada en morado) que se registra en el espectro NOESY de **7t**, pero que no se registra en el espectro de **7t'**, siendo esto un claro indicativo de que en el primer caso estos protones están orientados del mismo lado del plano del anillo tetrahidroazepínico, mientras que en el estereoisómero *trans* tienen orientaciones opuestas. Finalmente, en los espectros NOESY de estos dos compuestos se observa claramente la interacción espacial bien definida entre los protones 3- H_{ax} y 5- H_{ax} , en el caso del isómero *cis*, y 3- H_{ax} y 5- H_{eq} (resaltadas con la línea verde de los espectros), las cuales son posibles si el anillo tetrahidroazepínico adopta una conformación de silla, en el caso del isómero **7t**, y de semisilla, cuando se trata de **7t'**.

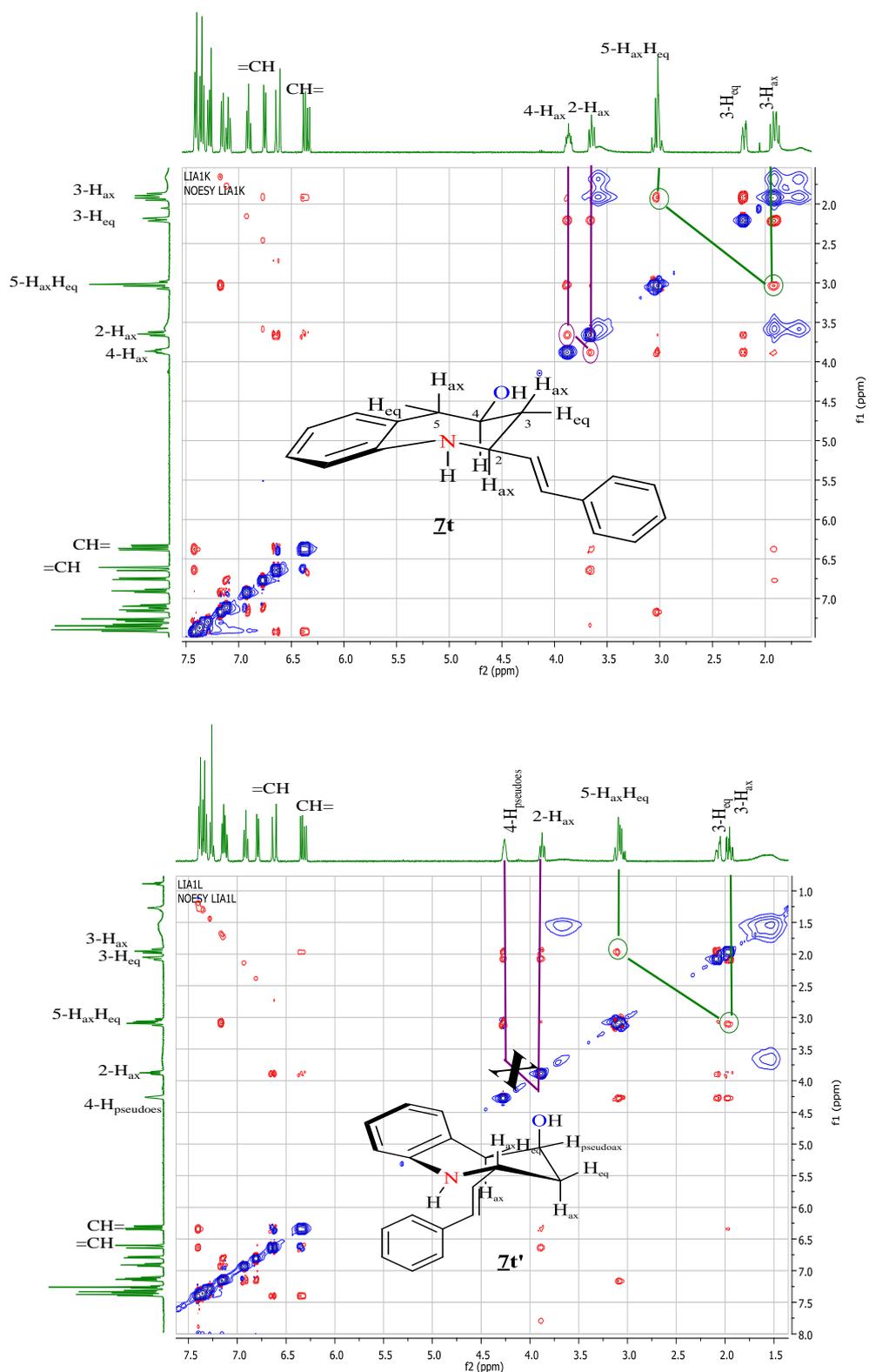


Figura 36. Espectros NOESY de las 2-((*E*)-estiril)-4-hidroxitetrahydro-1-benzazepinas estereoisómeras **7t**/**7t'**

Tabla 26. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones de los tetrahidro-1-benzoazepinolos

7d,e,g,i-n

Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones																
Compuesto	Protones benceno				Protones azepínicos						Protones vinilo/isopropenilo/etinilo				Otros protones metílicos	
	6-H	7-H	8-H	9-H	2-H _{ax}	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H _{ax}	5-H _{ax}	5-H _{eq}	CH(=CH)	=CH _A H	=CH _B H	CH ₃		
<u>7d</u>	6.91 s.a		-----	-----	3.39 ddd, 9.9, 7.5, 1.9	1.75 ddd, 12.7, 9.9, 9.4	2.10 ddd 12.7, 4.5, 1.9	3.79 ddd 9.4, 4.5, 2.0	2.94 dd 12.0, 9.4	2.90 dt 12.0, 2.0	6.01 ddd 17.4, 10.3, 7.5	5.28 d 17.4	5.17 d 10.3	-----	2.27 s 9-CH ₃	-----
<u>7e</u>	-----	6.66 s	-----	6.46 s	3.48 ddd, 11.2, 7.4, 2.4	1.79 ddd, 12.9, 11.2, 9.3	2.10 ddd 12.9, 4.1, 2.4, 1.8	3.80 ddd 9.3, 4.1, 2.2	2.86 dd 13.8, 9.3	3.11 dt, 13.8, 2.2	5.98 ddd 17.4, 10.3, 7.4	5.26 dt, 17.4, 1.1	5.15 dd 10.3, 1.1	-----	2.33 s 6-CH ₃	2.24 s 8-CH ₃
<u>7g</u>	6.84 dd 9.1, 2.8	-----	6.76 td 8.4, 2.8	6.65 dd 8.4, 5.0	3.32 dd 11.3, 1.2	1.85 ddd 12.8, 11.3, 10.0	2.10 ddd 12.8, 3.9, 1.2	3.77 ddd 10.0, 3.9, 2.2	2.99 dd 13.6, 10.0	2.89 dt 13.6, 2.2	-----	5.03 s.a	4.88 t 1.4	1.84 s.a	-----	-----
<u>7i</u>	6.91 d 8.2	6.88 d 8.2	-----	-----	3.35 dd 11.3, 1.3	1.84 ddd 12.7, 11.3, 9.5	2.08 ddd 12.7, 4.1, 1.3	3.79 ddd 9.5, 4.1, 2.2	2.99 dd 13.6, 9.5	2.89 dt 13.6, 2.2	-----	5.07 s.a	4.91 t 1.4	1.86 s	2.26 s 9-CH ₃	-----
<u>7j</u>	-----	6.63 s	-----	6.43 s	3.43 dd 11.3, 2.0	1.85 ddd 13.1, 11.3, 9.4	2.06 ddd 13.1, 3.9, 2.0	3.81 ddd 9.2, 3.9, 2.0	2.86 dd 13.9, 9.2	3.09 dt 13.9, 2.0	-----	5.02 s.a	4.86 t 1.4	1.83 s	2.31 s 6-CH ₃	2.22 s 8-CH ₃

Continuación tabla 26.

Compuesto	Protones benceno				Protones azepínicos						Protones vinilo/isopropenilo/etnilo				Otros protones metílicos	
	6-H	7-H	8-H	9-H	2-H _{ax}	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H _{ax}	5-H _{ax}	5-H _{eq}	CH=(≡CH)	=CH _A H	=CHH _B	CH ₃		
7k	7.01 d 2.4	-----	7.21 d 2.4	-----	3.41 dd 11.2, 1.2	1.84 ddd 13.2, 11.2, 9.7	2.10 ddd 13.2, 4.0, 1.2	3.88 ddd 9.7, 4.0, 2.5	2.91 dd 13.6, 8.8	3.00 dt 13.6, 2.5	-----	5.09 s.a	4.92 t 1.4	1.86 s	-----	-----
7l	7.11 dd 7.6, 1.6	6.93 td 7.6, 1.0	7.12 td 7.6, 1.6	6.79 da 7.6	4.16- 4.07 m	2.21-2.07 m		4.16-4.07 m	3.01-2.92 m		2.25 d 2.4	-----	-----	-----	-----	----- -
7m	6.86 dd 9.2, 3.0	-----	6.80 td 8.4, 3.0	6.72 dd 8.4, 5.2	4.15- 4.09 m	2.11 dddd 13.2, 11.2, 7.2, 3.6	2.17 ddd 13.2, 6.8, 3.8	4.15-4.09 m	2.94 dd 14.0, 8.0	2.98 da 14.0	2.24 d 2.4	-----	-----	-----	-----	----- -
7n	6.92 d 8.1	6.96 d 8.1	-----	-----	4.16- 4.09 m	2.19-2.04 m		4.16-4.09 m	2.97-2.94 m		2.25 d 2.3	-----	-----	-----	2.33 s 9-CH ₃	-----

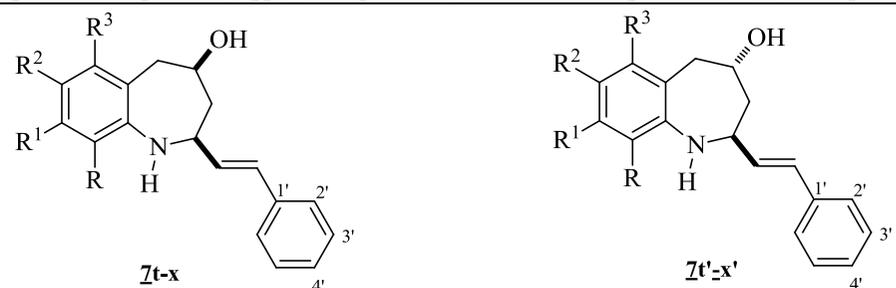
Tabla 27. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones de los tetrahidro-1-benzoazepinolos $\underline{7o-s}$ y $\underline{7o'-s'}$

Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones															
Compuesto	Protones benceno				Protones azepínicos						Protones prenilo			Otros protones metílicos	
	6-H	7-H	8-H	9-H	2-H _{ax}	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H _{ax} /4-H _{pseudoeq}	5-H _{ax}	5-H _{eq}	CH=	CH _{3(A)}	CH _{3(B)}		
$\underline{7o}$	7.12 dd 7.5, 1.3	6.87 td 7.5, 1.2	7.07 td 7.5, 1.3	6.70 dd 7.5, 1.2	3.60 ddd 11.2, 8.4, 2.0	1.77 ddd 12.8, 11.2, 10.0	2.02 ddt 12.8, 3.8, 2.0	3.79 ddd 10.0, 3.8, 2.5	2.99 dd 13.7, 9.4	2.93 dt 13.7, 2.5	5.30 ddt 8.4, 2.6, 1.3	1.74 d 1.3	1.66 d 1.3	-----	-----
$\underline{7o'}$	7.11 dd 7.5, 1.4	6.88 td 7.4, 1.2	7.09 td 7.5, 1.4	6.75 d 7.5	3.84 ddd 10.7, 8.7, 2.4	1.81 ddd 13.9, 10.7, 2.9	1.91 ddt 13.9, 3.2, 2.4	4.23-4.18 m	3.06 dd 13.9, 6.3	3.02 dd 14.0, 2.5	5.27 ddt 8.7, 2.9, 1.5	1.74 d 1.1	1.68 d 1.2	-----	-----
$\underline{7p}$	6.83 dd 9.1, 2.9	-----	6.74 td 8.4, 2.9	6.63 dd 8.4, 5.0	3.52 ddd 10.8, 8.5, 2.0	1.75 ddd 12.8, 10.8, 9.9	2.00 ddd 12.8, 4.0, 2.0	3.74 ddd 10.0, 4.0, 2.5	2.97 dd 13.5, 9.5	2.85 dt 13.5, 2.5	5.27 ddt 8.5, 2.7, 1.3	1.73 d 1.3	1.65 d 1.3	-----	-----
$\underline{7p'}$	6.85 dd 9.0, 2.8	-----	6.78 td 8.3, 2.8	6.68 dd 8.3, 5.1	3.78 ddd 10.8, 8.5, 2.3	1.79 ddd 13.9, 10.8, 2.8	1.89 ddd 13.9, 4.2, 2.3	4.23-4.18 m	2.95 dd 14.0, 6.0	3.04 d.a 14.0	5.24 ddt 8.5, 2.6, 1.3	1.73 d 1.3	1.67 d 1.3	-----	-----
$\underline{7q}$	7.10 d 2.4	-----	7.01 dd 8.3, 2.4	6.62 d 8.3	3.57 ddd 10.8, 8.6, 2.1	1.76 ddd 13.0, 10.8, 9.5	2.01 ddt 13.0, 3.6, 2.1	3.77 ddd 9.5, 3.6, 2.8	2.95 dd 13.6, 9.5	2.88 dt 13.6, 2.8	5.28 ddt 8.6, 2.7, 1.4	1.74 d 1.4	1.66 d 1.4	-----	-----

Continuación tabla 27.

Compuesto	Protones benceno				Protones azepínicos						Protones prenilo			Otros protones metílicos	
	6-H	7-H	8-H	9-H	2-H	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H _{ax} /4-H _{pseudoeq}	5-H _{ax}	5-H _{eq}	CH=	=CH _{3(A)}	=CH _{3(B)}		
<u>7q'</u>	7.10 d 2.4	-----	7.03 dd 8.3, 2.4	6.66 d 8.3	3.84 td 8.5, 4.3	1.81 ddd 14.0, 10.7, 3.0	1.89 dt 14.0, 2.8	4.24-4.18 m	3.02-2.93 m		5.24 ddt 8.5, 3.0, 1.5	1.73 d 0.9	1.67 d 1.1	-----	-----
<u>7r</u>	6.92 d 8.2	6.89 d 8.2	-----	-----	3.55 ddd 11.1, 9.0, 2.1	1.74 ddd 12.8, 11.1, 9.6	2.01 ddd 12.8, 4.0, 2.1	3.77 s.a	2.93-2.89 m		5.33 ddt 9.0, 2.8, 1.3	1.77 d 1.4	1.67 d 1.4	2.24 s 9-CH ₃	-----
<u>7r'</u>	6.91 d 8.4	6.88 d 8.4	-----	-----	3.84 td 9.1, 4.1	1.87-1.67 m		4.18 ddd 8.8, 8.4, 4.4	3.02-2.90 m		5.29 ddt 9.2, 2.8, 1.2	1.75 d 1.2	1.68 d 1.2	2.26 s 9-CH ₃	-----
<u>7s</u>	-----	6.64 s	-----	6.42 s	3.63 ddd 11.0, 8.5, 2.5	1.77 ddd 12.9, 11.0, 9.6	2.01 ddd 12.9, 4.1, 2.5, 2.0	3.78 tdd 9.6, 4.1, 2.0	2.84 dd 13.9, 9.6	3.09 dt 13.9, 2.0	5.29 ddt 8.5, 2.7, 1.2	1.75 d 1.2	1.67 d 1.2	2.31 s 6-CH ₃	2.22 s 8-CH ₃
<u>7s'</u>	-----	6.63 s	-----	6.44 s	3.81 td 8.5, 4.1	1.86-1.76 m		4.21 ddd 7.8, 5.7, 3.8	2.84 dd 14.0, 7.8	3.22 dd 14.0, 1.3	5.6 ddt 8.5, 2.8, 1.4	1.74 d 1.4	1.68 d 1.4	2.30 s 6-CH ₃	2.23 s 8-CH ₃

Tabla 28. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones de los tetrahidro-1-benzoazepinoles $\underline{7t-x}$ y $\underline{7t'-x'}$

Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones																	
																	
Compuesto	Protones benceno				Protones azepínicos						Protones del estirilo					Otros protones	
	6-H	7-H	8-H	9-H	2-H _{ax}	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H _{ax} /4-H _{pseudoeq}	5-H _{ax}	5-H _{eq}	CH=	=CH	2'-H/6'-H	3'-H/5'-H	4'-H		
$\underline{7t}$	7.15 dd 8.0, 1.2	6.91 td 8.0, 1.1	7.10 td 8.0, 1.2	6.75 dd 8.0, 1.1	3.65 ddd 11.2, 8.0, 2.0	1.91 ddd 12.8, 11.2, 10.0	2.20 ddd 12.8, 4.0, 2.0	3.87 ddd 10.0, 4.0, 2.0	3.05 dd 13.6, 8.8	3.00 dt 13.6, 2.0	6.36 dd 16.0, 8.0	6.63 d 16.0	7.41 dd 7.2, 1.2	7.35 td 7.2, 1.2	7.28 tt 7.2, 1.2	-----	-----
$\underline{7t'}$	7.15 dd 7.6, 1.6	6.91 td 7.6, 1.2	7.12 td 7.6, 1.6	6.79 dd 7.6, 1.2	3.88 ddd 10.8, 8.1, 2.8	1.95 ddd 13.8, 10.8, 3.0	2.07 ddd 13.8, 4.0, 2.8	3.93-3.87 m	3.05 dd 14.0, 6.8	3.11 dd 14.0, 2.0	6.32 dd 15.8, 8.0	6.62 d 15.8	7.38 dd 7.2, 1.6	7.33 td 7.2, 1.6	7.26 tt 7.2, 1.6	-----	-----
$\underline{7u}$	6.87 dd 9.2, 2.8	-----	6.78 td 8.4, 2.8	6.69 dd 8.4, 5.8	3.57 ddd 11.1, 8.0, 2.0	1.88 ddd 12.8, 11.1, 10.1	2.18 ddt 12.8, 4.0, 2.0	3.83 ddd 10.1, 4.0, 2.0	3.03 dd 13.6, 10.1	2.92 dt 13.6, 2.0	6.33 dd 15.6, 8.0	6.61 d 15.6	7.40 dd 7.6, 1.6	7.35 td 7.6, 1.6	7.28 tt 7.6, 1.6	-----	-----
$\underline{7u'}$	6.88 dd 9.2, 3.0	-----	6.81 td 8.4, 3.0	6.72 dd 8.4, 5.8	3.83 ddd 10.4, 8.0, 2.4	1.93 ddd 13.6, 10.4, 2.8	2.06 ddd 13.6, 2.4, 1.2	4.27, 4.23 m	2.98 dd 14.0, 6.8	3.09 d 14.0	6.30 dd 16.0, 8.0	6.62 d 16.0	7.37 dd 7.6, 1.6	7.33 td 7.6, 1.6	7.26 tt 7.6, 1.6	-----	-----

Continuación tabla 28.

Compuesto	Protones benceno				Protones azepínicos						Protones del estirilo					Otros protones	
	6-H	7-H	8-H	9-H	2-H _{ax}	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H _{ax} / 4-H _{pseudoe} a	5-H _{ax}	5-H _{eq}	CH=	=CH	2'-H/ 6'H	3'-H/ 5'H	4'-H		
<u>7v</u>	7.13 d 2.4	-----	7.04 dd 8.4, 2.4	6.69 d 8.4	3.61 ddd 11.2, 7.8, 2.0	1.88 ddd 13.0, 11.2, 10.0	2.19 ddd 13.0, 3.6, 2.0	3.85 ddd 13.0, 9.2, 3.6	2.99 dd 13.6, 9.2	2.94 dt 16.6, 2.0	6.32 dd 16.0, 7.8	6.62 d 16.0	7.40 dd 8.0, 1.6	7.34 td 8.0, 1.6	7.27 tt 8.0, 1.6	-----	-----
<u>7v'</u>	7.12 d 2.4	-----	7.06 dd 8.4, 2.4	6.70 d 8.4	3.88 ddd 10.4, 8.0, 2.8	1.95 ddd 14.0, 10.4, 3.2	2.05 ddd 14.0, 4.8, 2.8	4.27- 4.23 m	2.99 dd 14.0, 7.0	3.05 dd 14.0, 2.8	6.29 dd 16.0, 8.0	6.62 d 16.0	7.38 dd 7.6, 1.6	7.33 td 7.6, 1.6	7.26 tt 7.6, 1.6	-----	-----
<u>7w</u>	6.92 d 8.0	6.95 d 8.0	-----	-----	3.59 ddd 10.4, 8.0, 1.6	1.88 ddd 12.8, 11.2, 10.4	2.19 ddd 12.8, 4.3, 1.6	3.85 ddd 11.2, 8.8, 4.3	3.00 dd 13.6, 8.8	2.97 dt 13.6, 1.5	6.38 dd 15.6, 8.0	6.64 d 15.6	7.42 dd 7.2, 1.6	7.36 td 7.2, 1.6	7.29 tt 7.2, 1.6	2.29 s 9-CH ₃	-----
<u>7w'</u>	6.93 s		-----	-----	3.88 11.2, 8.0, 2.8	2.04-1.93 m		3.91- 3.85 m	3.00 dd 14.0, 7.2	3.07 dd 14.0, 2.8	6.33 dd 16.0, 8.0	6.65 d 16.0	7.40 dd 7.6, 1.2	7.35 td 7.2, 1.2	7.27 tt 7.2, 1.2	2.30 s 9-CH ₃	-----
<u>7x</u>	-----	6.67 s.a	-----	6.47 s.a	3.66 ddd 11.2, 8.0, 2.4	1.90 ddd 12.9, 11.2, 9.2	2.16 ddd 12.9, 4.0, 2.4	3.85 ddd 9.2, 4.0, 2.0	2.91 dd 14.0, 9.2	3.14 d.a 14.0	6.34 dd 16.0, 8.0	6.61 d 16.0	7.41 dd 7.2, 1.6	7.35 t 7.2	7.28 tt 7.2, 1.6	2.34 s 6-CH ₃	2.24 s 8-CH ₃
<u>7x'</u>	-----	6.66 s	-----	6.49 s	3.86 ddd 10.4, 8.0, 3.4	1.96 m		4.27- 4.23 m	3.22 dd 14.1, 7.7	2.93 dd 14.1, 2.2	6.30 dd 15.6, 8.0	6.60 d 15.6	7.39 dd 7.2, 1.2	7.34 t 7.2	7.27 tt 7.2, 1.2	2.33 s 6-CH ₃	2.25 s 8-CH ₃

Tabla 29. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones de los tetrahidro-1-benzoazepínoles \underline{Zy} - \underline{z} y $\underline{Zy'}$ - $\underline{z'}$

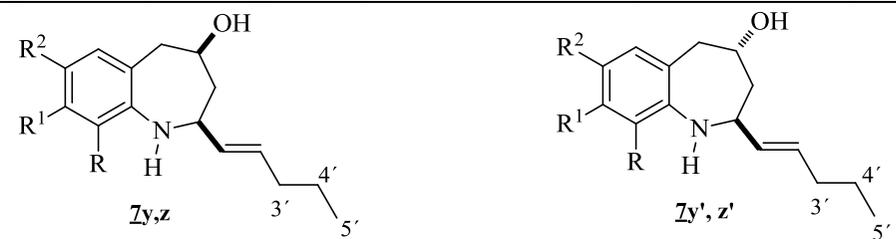
Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones																	
																	
Compuesto	Protones benceno				Protones azepínicos						Protones del 1-pentenilo					Otros protones	
	6-H	7-H	8-H	9-H	2-H _{ax}	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H _{ax} /4-H _{pseudoeq}	5-H _{ax}	5-H _{eq}	CH=	=CH	3'-CH ₂	4'-CH ₂	5'-CH ₃		
\underline{Zy}	6.83 dd 9.2, 3.0	-----	6.75 td 8.6, 3.0	6.65 dd 8.6, 5.0	3.34 ddd 11.2, 7.6, 2.0	1.75 ddd 12.8, 11.2, 9.8	2.08 ddt 12.8, 3.8, 2.0	3.76 tt 13.2, 3.8	2.97 dd 13.6, 10.0	2.86 dt 13.6, 2.0	5.57 dd 15.6, 7.6	5.68 dt 15.6, 6.8	2.02 dd 14.6, 6.8	1.42 dt 14.6, 7.4	0.91 t 7.4	-----	-----
$\underline{Zy'}$	6.84 dd 9.2, 2.8	-----	6.76 td 8.4, 2.8	6.69 dd 8.4, 5.2	3.57 ddd 10.8, 7.6, 2.4	1.80 ddd 13.8, 10.8, 2.8	1.95 dddd 13.8, 3.2, 2.4, 0.8	4.19 ddd 7.2, 5.2, 2.4	2.93 ddd 14.2, 7.2, 0.8	3.02 dd 14.2, 1.8	5.52 ddt 15.2, 7.6, 1.2	5.66 dt 15.2, 6.8	2.00 dd 14.8, 6.8	1.39 tq 14.8, 7.2	0.90 t 7.2	-----	-----
\underline{Zz}	6.88 d 8.0	6.89 d 8.0	-----	-----	3.33 ddd 11.2, 7.2, 2.0	1.74 ddd 12.8, 11.2, 10.0	2.08 ddd 12.8, 3.9, 2.0	3.75 ddd 10.0, 7.2, 2.4	2.96-2.88 m		5.62 ddt 15.2, 7.2, 1.3	5.70 dt 15.2, 6.8	2.04 dd 14.6, 6.8	1.42 dq 14.6, 7.4	0.92 t 7.4	2.26 s 9-CH ₃	-----
$\underline{Zz'}$	6.90 d 7.5	6.98 d 7.5	-----	-----	3.62 ddd 10.2, 7.8, 2.8	1.83 ddd 13.8, 10.4, 3.4	1.90 dt.a 13.8, 3.6	4.18 td 7.6, 4.0	2.95 dd 13.6, 6.0	3.00 dt 13.6, 2.6	5.57 ddt 15.4, 7.8, 1.0	5.69 dt 15.4, 6.8	2.02 ddd 14.4, 6.8, 0.8	1.41 dq 14.8, 7.4	0.91 t 7.4	2.27 s 9-CH ₃	-----

Tabla 30. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos de los tetrahidro-1-benzoazepinolos

7d,e,g,i-n

Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos																
Compuesto	Carbonos benceno						Carbonos azepínicos				Carbonos vinilo/isopropenilo/etinilo				Otros carbonos metílicos	
	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	2-C	3-C	4-C	5-C	CH=(=CH)	=CH ₂	C=(C≡)	CH ₃		
<u>7d</u>	127.1	129.4	122.1	132.9	124.4	148.4	58.5	45.5	69.5	43.4	140.4	115.7	-----	-----	14.4 9-CH ₃	-----
<u>7e</u>	123.9	137.6	125.0	136.3	119.0	149.0	59.2	45.5	69.4	37.8	140.9	115.2	-----	-----	20.8 6-CH ₃	20.8 8-CH ₃
<u>7g</u>	130.0 d 8.0	117.9 d 22.0	158.1 d 238.0	113.7 d 22.0	121.1 d 8.0	145.5	62.3	45.3	69.8	44.4	-----	111.6	148.1	19.5	-----	-----
<u>7i</u>	126.9	129.6	121.9	133.1	124.3	148.8	61.6	44.5	69.8	44.1	-----	111.9	148.1	19.5	14.4 9-CH ₃	-----
<u>7j</u>	123.7	137.7	124.6	136.3	118.6	149.3	61.9	44.0	69.8	37.7	-----	111.2	148.2	19.3	20.8 8-CH ₃	19.9 6-CH ₃
<u>7k</u>	130.3	129.8	125.0	127.1	124.3	144.1	61.0	43.8	69.2	43.7	-----	112.2	147.1	19.3	-----	-----
<u>7l</u>	128.3	132.0	121.2	122.6	127.7	147.4	45.1	44.7	66.0	43.4	72.2	-----	84.4	-----	-----	-----
<u>7m</u>	130.9 d 7.3	118.5 d 22.1	158.9 d 238.9	114.1 d 21.8	122.6 d 8.0	143.5	45.5	45.0	66.2	43.6	72.8	-----	84.1	-----	-----	-----
<u>7n</u>	127.0	129.6	122.9	133.1	125.9	146.8	44.5	44.3	65.7	42.8	72.0	-----	83.7	-----	14.5 9-CH ₃	-----

Tabla 31. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos de los tetrahidro-1-benzazepinolos $\underline{7o-s}$ y $\underline{7o'-s'}$

Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos																	
Compuesto	Carbonos benceno						Carbonos azepínicos					Carbonos prenilo				Otros carbonos metílicos	
	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	2-C	3-C	4-C	5-C	CH=	CH _{3(A)}	CH _{3(B)}	=C			
$\underline{7o}$	128.3	131.6	121.7	127.5	120.1	149.6	54.5	46.8	70.0	44.6	128.0	25.7	18.5	134.6	-----	-----	
$\underline{7o'}$	127.0	132.6	121.8	127.8	120.0	149.0	50.2	44.4	65.9	41.5	127.8	25.6	18.3	134.3	-----	-----	
$\underline{7p}$	130.3	113.6 d 21.9	158.0 d 253.0	117.9 d 22.0	121.0 d 8.0	145.5	54.8	46.8	69.8	44.4	127.8	25.7	18.5	134.7	-----	-----	
$\underline{7p'}$	129.5 d 7.3	118.8 d 21.9	158.0 d 238.0	118.8 d 21.9	120.9 d 8.2	145.0	50.4	44.5	65.6	41.5	127.6	25.6	18.4	134.4	-----	-----	
$\underline{7q}$	129.8	131.1	126.1	127.1	121.1	147.9	54.4	46.4	69.9	44.0	127.6	25.6	18.4	134.8	-----	-----	
$\underline{7q'}$	129.1	132.0	126.1	127.4	121.0	148.0	50.1	44.2	65.7	41.4	127.5	25.5	18.4	134.6	-----	-----	
$\underline{7r}$	127.0	129.5	121.8	132.8	124.2	148.8	54.0	46.3	69.7	44.1	127.6	25.7	18.4	134.7	14.3 9-CH ₃	-----	
$\underline{7r'}$	125.9	130.3	121.6	133.2	124.2	148.4	50.0	44.2	65.7	41.4	127.6	25.7	18.3	134.4	14.4 9-CH ₃	-----	
$\underline{7s}$	124.0	137.7	124.9	136.3	118.9	149.5	54.7	46.2	69.7	37.9	128.1	25.6	18.5	134.4	20.8 6-CH ₃	20.8 8-CH ₃	
$\underline{7s'}$	122.4	138.7	124.8	136.6	118.8	149.3	50.6	44.3	65.9	35.1	128.1	25.6	18.4	134.0	20.7 6-CH ₃	20.8 8-CH ₃	

Tabla 32. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos de los tetrahidro-1-benzazepinolos $\underline{7t-x}$ y $\underline{7t'-x'}$

Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos																		
Compuesto	Carbonos benceno						Carbonos azepínicos				Carbonos del estirilo				Otros carbonos metílicos			
	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	2-C	3-C	4-C	5-C	CH=	=CH	1'-C	2'-C/ 6'-C	3'-C/ 5'-C	4'-C		
$\underline{7t}$	128.0	131.6	121.8	127.4	120.2	148.7	58.7	46.5	69.8	44.4	131.8	130.9	136.5	126.5	128.7	127.9	-----	-----
$\underline{7t'}$	127.0	132.5	121.8	127.8	120.2	148.4	54.8	44.4	65.6	41.8	132.0	130.8	136.6	126.4	128.7	127.9	-----	-----
$\underline{7u}$	130.2 d 7.4	117.8 d 21.9	158.1 d 242.3	113.6 d 21.8	121.2 d 7.9	144.8	59.0	46.6	69.5	44.1	131.6	131.0	136.4	126.5	128.7	128.0	-----	-----
$\underline{7u'}$	129.5 d 7.3	118.7 d 21.9	158.1 d 238.3	113.9 d 21.7	121.2 d 7.9	144.3	54.8	44.3	65.4	42.6	131.8	130.9	136.5	126.4	128.7	127.9	-----	-----
$\underline{7v}$	129.7	131.2	120.4	127.2	121.4	147.3	58.7	46.3	69.4	44.0	131.4	131.2	136.3	126.5	128.7	128.0	-----	-----
$\underline{7v'}$	129.1	131.9	126.3	127.5	121.3	146.8	54.6	44.1	65.5	41.6	131.6	131.0	136.5	126.4	128.7	127.9	-----	-----
$\underline{7w}$	127.1	129.4	122.1	132.9	124.6	148.3	58.3	45.8	69.4	43.8	131.5	131.3	136.3	126.5	128.7	128.1	14.7 9-CH ₃	-----
$\underline{7w'}$	126.1	130.1	122.0	133.4	124.5	147.8	54.5	43.8	65.5	41.3	131.7	131.1	136.5	126.5	128.7	128.0	14.7 9-CH ₃	-----
$\underline{7x}$	123.9	137.7	125.0	136.6	119.1	148.8	59.0	45.7	69.4	37.8	131.9	130.8	136.4	126.5	128.7	127.9	20.8 6-CH ₃	20.8 6-CH ₃
$\underline{7x'}$	122.6	138.6	124.9	136.7	119.0	148.5	55.1	43.8	65.7	35.2	132.2	130.6	136.7	126.4	128.7	127.8	20.9 6-CH ₃	20.7 6-CH ₃

Tabla 33. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos de los tetrahidro-1-benzoazepínoles $\underline{Zy-z}$ y $\underline{Zy'-z'}$

Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos																		
Compuesto	Carbonos benceno						Carbonos azepínicos					Carbonos 1-pentenilo					Otros protones metílicos	
	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	2-C	3-C	4-C	5-C	CH=	=CH	3'-CH ₂	4'-CH ₂	5'-CH ₃			
\underline{Zy}	130.0 d 7.3	117.7 d 22.0	157.6 d 237.9	113.5 d 21.7	121.1 d 7.9	145.1 d 2.3	58.7	46.8	69.6	44.2	132.6	132.2	34.3	22.3	13.6	-----	-----	
$\underline{Zy'}$	129.3 d 7.3	118.7 d 21.9	158.0 d 237.9	113.8 d 21.7	121.0 d 7.9	144.6	54.6	44.5	65.5	41.6	132.6	132.1	34.4	22.3	13.7	-----	-----	
\underline{Zz}	127.1	129.4	121.9	133.2	124.3	148.7	58.2	46.0	69.5	45.9	132.7	132.6	34.3	22.3	13.6	14.4 9-CH ₃	-----	
$\underline{Zz'}$	126.0	130.1	121.7	133.4	124.2	148.2	54.3	44.0	65.6	41.3	132.7	132.4	34.3	22.3	13.6	14.6 9-CH ₃	-----	

Adicionalmente, la estereoquímica de los centros estereogénicos y la conformación del anillo tetrahydroazepínico de los compuestos **7a-c** fueron reconfirmadas por su resolución estructural por rayos X de monocristal, tal como se puede apreciar en la figura 37, en la cual se reproducen las estructuras moleculares tridimensionales resueltas para estos amino-alcoholes.^{102,106} Este estudio se realizó en el Grupo de Investigación en Compuestos de Interés Biológico (GICIB), adscrito a la Universidad de Jaén, en España. De estas estructuras moleculares tridimensionales se evidencia que los compuestos **7a-c** presentan una estereoquímica *cis*, es decir, que el fragmento vinilo unido al carbono C-2 del anillo azepínico tiene una orientación ecuatorial al igual que el grupo hidroxilo de C-4. La conformación de la molécula está determinada por la forma que adopta el anillo azepínico, y por la orientación del sustituyente vinilo con respecto a este anillo, orientación que se determinó mediante la medición de los ángulos de torsión N1-C2-C21-C22, y que junto con otros parámetros cristalográficos ratifica que el anillo heterocíclico adopta una conformación de silla, conformación que ya se había deducido con ayuda de la información sustraída de los espectros NOESY y de las constantes de acoplamiento de los protones de estos compuestos.

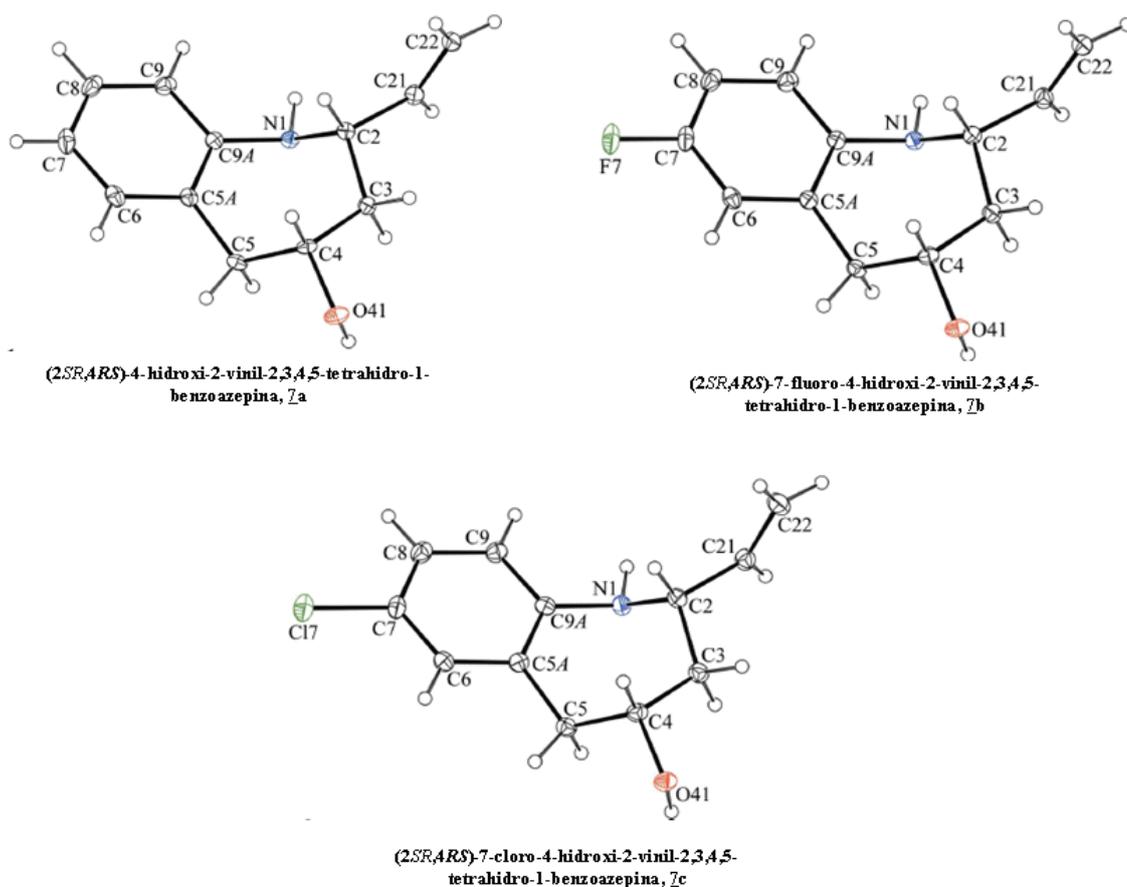


Figura 37. Estructuras moleculares de las 4-hidroxi-2-vinil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas **7a-c** resueltas por rayos X de monocristal

Todos los tres compuestos cristalizaron en el sistema monoclinico y en el grupo espacial centrosimétrico $P2_1/n$, lo que significa que todos corresponden a mezclas racémicas, con una configuración $2SR,4RS$. En la figura 38 se presentan las celdillas unidad de estos aminoalcoholes, mientras que en la tabla 34 se reportan los datos deducidos a partir del estudio cristalográfico (longitudes de los ejes cristalográficos a , b y c , ángulo β , volumen de celda (V), número de ocupación (Z), y ángulo de torsión $N1-C2-C21-C22$), para cada uno de los compuestos resueltos.

Tabla 34. Datos cristalográficos de los tetrahidro-1-benzoazepinolos $7a-c$ determinados por rayos X de monocristal

Compuesto	$7a$	$7b$	$7c$
Fórmula molecular	$C_{12}H_{15}NO$	$C_{12}H_{14}FNO$	$C_{12}H_{14}ClNO$
PM	189.25	207.24	223.69
Red cristalina	Monoclinico	Monoclinico	Monoclinico
Grupo espacial	$P2_1/n$	$P2_1/n$	$P2_1/n$
a (Å)	10.3466	10.5258	11.0850
b (Å)	7.488	7.4501	7.4214
c (Å)	13.227	13.251	13.4588
β (°)	92.94	93.441	94.721
V (Å ³)	1023.4	1037.2	1103.4
Z	4	4	4
Angulo de torsión (°) N1-C2-C21-C22	138.18	135.5	132.4

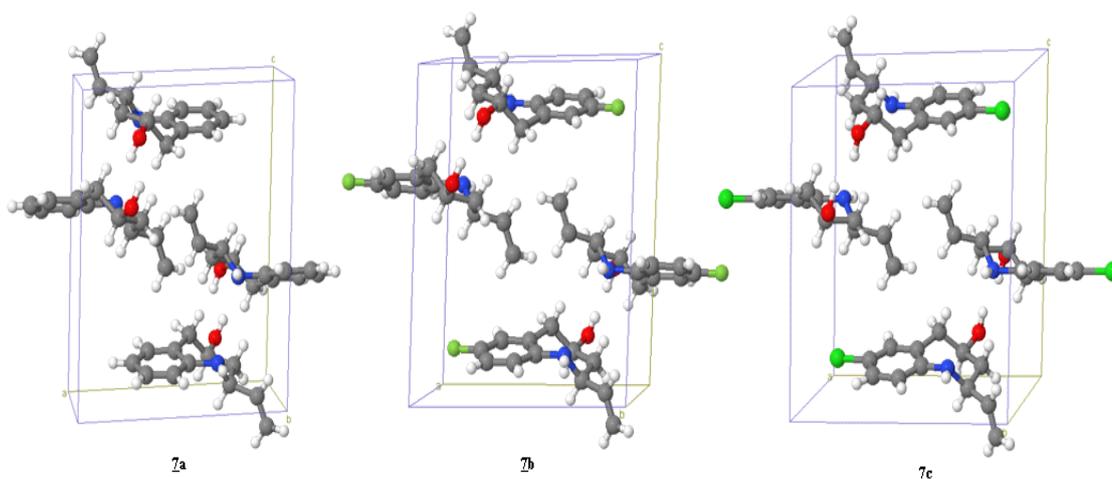


Figura 38. Celdillas unidad de las 4-hidroxi-2-vinil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas $7a-c$

La agregación supramolecular de estos compuestos está determinada por una combinación de dos enlaces de hidrógeno, uno de tipo N-H \cdots O y otro de tipo O-H \cdots N, en los cuales participa el átomo del grupo amino, N1, y el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo, O41, así como los protones enlazados a estos dos átomos. En los compuestos **7a,b**, se da, además, una interacción de tipo C-H \cdots π (areno). En las figura 39 se reproducen fragmentos de las estructuras cristalinas de **7a** y **7c**, en las cuales se observan claramente los agregados que se establecen entre sus moléculas, y se indican con líneas punteadas los puentes de hidrógeno que propician la formación de estos agregados.

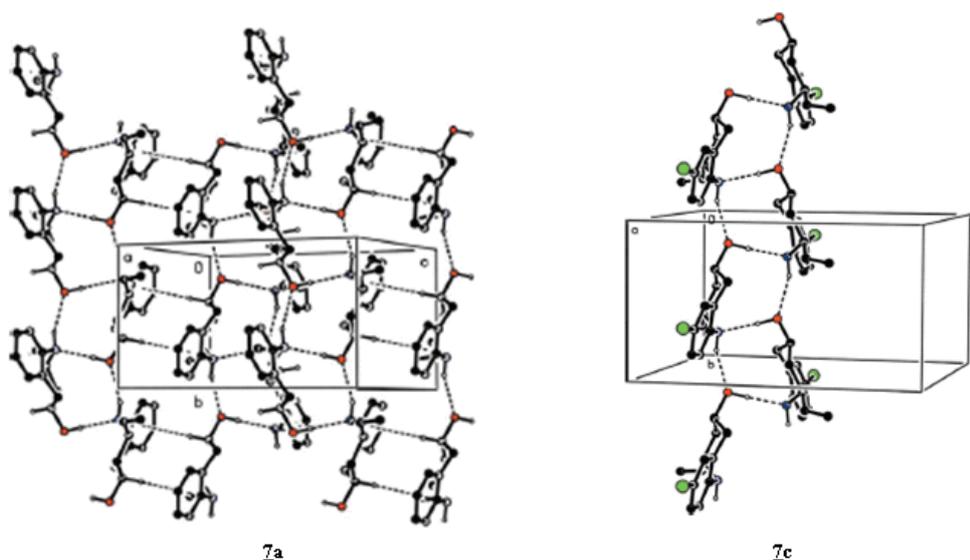


Figura 39. Agregados supramoleculares de los aminoalcoholes **7a** y **7c**

7. ESTUDIO DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS NUEVAS TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS SINTETIZADAS

7.1. ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA

El *Trypanosoma cruzi* y la *Leishmania chagasi* son protozoos flagelados pertenecientes a la familia Trypanosomatidae. Estos parásitos tienen un ciclo de vida, a través del cual presentan diferentes formas. En el caso del *T. cruzi* las formas que se han identificado son: epimastigotes, amastigotes intracelulares y tripomastigotes. Los epimastigotes constituyen la forma extracelular del parásito, y se encuentran en el intestino del vector (y en medios de cultivo); en esta forma el parásito posee un flagelo, mientras que el amastigote es la forma intracelular replicativa, de forma redondeada y carente de flagelo libre (Figura 39). El tripomastigote

metacíclico es la forma infectiva no replicativa y se caracteriza por tener una forma alargada y un flagelo con membrana ondulante. Los parásitos *Leishmania* presentan dos formas morfológicas: el promastigote y el amastigote. La forma promastigote que es la que está presente en el intestino del vector, es móvil y posee flagelo sin membrana ondulante, en tanto que la forma amastigote es intracelular, se localiza en el hospedero y no posee flagelo libre (Figura 40).

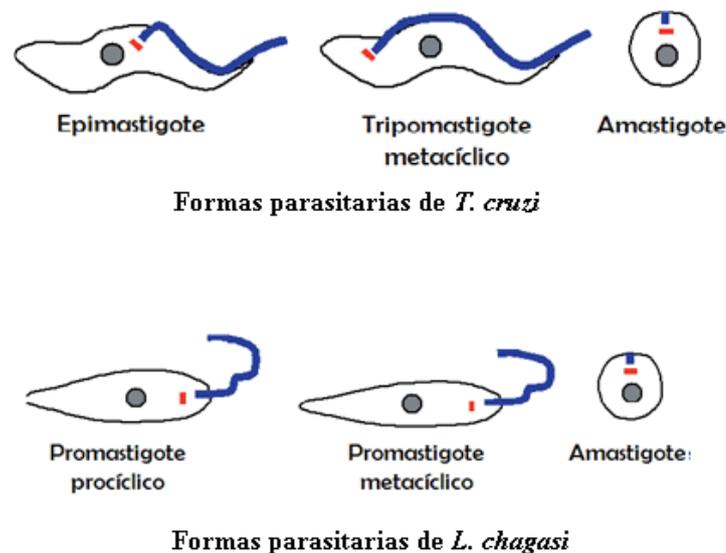


Figura 40. Formas parasitarias de *T. cruzi* y *L. chagasi*

Como se mencionó en la introducción de este documento, estos dos parásitos son los responsables de dos graves enfermedades que constituyen un serio problema de salud pública en muchos países tropicales y subtropicales, y que afectan a millones de personas que habitan principalmente en áreas rurales de pobreza extrema. El parásito *T. cruzi* es responsable de la enfermedad de Chagas, que es transmitida a los humanos y a otros reservorios mamíferos a través de las heces de insectos vectores, triatominos hematófagos, mientras que el parásito *L. chagasi* es responsable de un conjunto de infecciones denominadas Leishmaniasis, que se transmiten a los humanos a través de la picadura de mosquitos hembras del género *Lutzomia* en el Nuevo Mundo y *Phlebotomus* en el Viejo Mundo.

El tratamiento de la leishmaniasis se ha basado por muchos años en el uso de drogas de antimonio pentavalente. La amfotericina B, la paromomicina, la pentamidina y la miltefosina se emplean también en la quimioterapia de esta enfermedad. La enfermedad de Chagas se trata con principalmente con dos drogas, el nifurtimox y el benznidazol. Todos los tratamientos actuales para estas dos patologías presentan severas limitaciones, como son su administración parenteral,

su pobre eficacia, su elevada toxicidad, y el largo tiempo que requiere el tratamiento, entre otras.

Por las anteriores razones, se hace evidente la necesidad urgente de diseñar y sintetizar nuevos compuestos con potente actividad contra este tipo de parásitos. Si bien, son pocos los reportes donde se cita este tipo de actividad para compuestos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina, son remarcables en este contexto los trabajos desarrollados recientemente en el LSO conjuntamente con el CINTROP (Centro de Investigaciones en Enfermedades Tropicales), los cuales permitieron identificar varias moléculas derivadas de la tetrahydro-nafto[1,2-*b*]azepina y de la tetrahydro-1-benzoazepina, con promisoría actividad contra *T. cruzi* y *L. chagasi*.^{48,49}

Estos resultados esperanzadores fueron los que motivaron el estudio de la actividad antiparasitaria de un número considerable de los nuevos derivados de la 1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepina y de la 4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepina sintetizados en el presente trabajo de investigación, los cuales se purificaron rigurosamente y fueron enviados al CINTROP para evaluar *in vitro* su actividad contra parásitos de *T. cruzi* y *L. chagasi*.

En total se estudiaron 26 de los 76 productos finales sintetizados (cicloadductos y aminoalcoholes). Los cicloadductos sometidos a evaluación fueron las 2-*exo*-vinil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepinas **6a-e**, las 2-*exo*-(prop-1-en-2-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepinas **6f-i**, **6k**, las 7-cloro-2-(2-metilpropen-1-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepinas **6qq'** y las 2-(*E*)-estiril-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepinas **6u** y **6vv'**. Los aminoalcoholes evaluados fueron los *cis*-2-vinil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-oles **6a-e**, los *cis*-2-(prop-1-en-2-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-oles **7f-i**, **7k** y el 7-cloro-*cis*-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-ol **7q**.

Los anteriores compuestos fueron evaluados contra las formas libres (epimastigotes y promastigotes), y sobre amastigotes intracelulares de los dos parásitos (*T. cruzi* y *L. chagasi*). También se determinó la citotoxicidad de estos compuestos sobre células de mamífero, VERO y THP-1, que corresponden a células renales epiteliales de mono verde africano y monocitos humanos derivados de leucemia monocítica aguda, respectivamente. La anfotericina B y el nifurtimox fueron utilizados como los medicamentos de referencia.

Los ensayos con los parásitos y las células de mamífero se realizaron por triplicado, utilizando diferentes diluciones en DMSO de los compuestos y los fármacos de referencia. Para los ensayos sobre las formas libres de los parásitos, las cepas de *T. cruzi* y *L. chagasi* se trataron en

todos los casos durante 72 horas a 27 °C, y para los ensayos sobre las formas amastigotes, así como para los ensayos de citotoxicidad, las células se trataron durante 72 horas a 37 °C con cada uno de los compuestos. La actividad de los compuestos ensayados se determinó como el porcentaje de células infectadas y la citotoxicidad se estableció con el método colorimétrico del MTT. La actividad antiparasitaria se expresa por medio de la concentración inhibitoria CI_{50} y CI_{90} , que es la concentración requerida para inhibir el 50% y 90% de los parásitos; la citotoxicidad se expresa mediante la concentración citotóxica CC_{50} , que es la concentración requerida para matar el 50% de las células de mamífero. Los compuestos con valores de $CI_{50} > 50 \mu\text{M}$ y $CI_{90} > 100 \mu\text{M}$ se consideraron como no activos, y aquellos con valores de $CC_{50} < 100 \mu\text{M}$ se consideraron citotóxicos. En las tablas 34 y 35 se presentan los resultados obtenidos durante la evaluación de la actividad antiparasitaria contra *T. cruzi* y *L. chagasi*, respectivamente.

Como puede inferirse de los datos que aparecen en las tablas 34 y 35, de los 26 nuevos compuestos evaluados, 16 resultaron activos contra las formas epimastigote y promastigote de *T. cruzi* y *L. chagasi*. En los ensayos contra la forma libre de *T. cruzi*, dos 1,4-epoxiciclooaductos, **6d** y **6v**, resultaron activos, mostrando valores de CI_{50} de 36.06 y 28.95 μM , y de CI_{90} de 95.41 y 67.43 μM , respectivamente. Asimismo, resultaron activos sobre esta forma de *T. cruzi* diez aminoalcoholes (**7a-i** y **7q**), con valores de CI_{50} que oscilan entre 4.89 y 22.00 μM y CI_{90} entre 12.53 y 95.41 μM . Contra la forma libre de *L. chagasi* ocho compuestos resultaron activos, tres ciclooaductos (**6q**, **6q'** y **6v**), con valores de CI_{50} en el rango 47.33-22.10 μM y valores de CI_{90} en el rango 52.29-96.14 μM , y cinco amino-alcoholes (**7b,c**, **7f**, **7h** y **7k**), cuyos valores de CI_{50} oscilan entre 2.15 y 43.46 μM y los de CI_{90} entre 8.31 y 63.56 μM . Cuatro de los compuestos evaluados (**7b,c**, **7f** y **7h**) resultaron activos contra las formas libres de ambos parásitos.

Al evaluar la actividad de los compuestos sobre las formas intracelulares de los parásitos se encontró que solo uno de éstos (**6q**) presenta una actividad moderada sobre amastigotes de *L. chagasi*, con CI_{50} 47.36 μM y CI_{90} 83.68 μM . Este compuesto también había resultado activo contra la forma libre del parásito. Ninguno de los compuestos evaluados resultó activo contra los amastigotes de *T. cruzi*.

En los ensayos sobre células de mamíferos, solo uno de los compuestos evaluados (**7i**, CC_{50} 88.86 μM) mostró una citotoxicidad moderada sobre células Vero. Los demás compuestos mostraron una muy baja citotoxicidad, registrándose el valor mínimo de CC_{50} en 214.42 μM .

Tabla 35. Actividad antiparasitaria *in vitro* contra *T. cruzi* y citotoxicidad sobre células Vero de las tetrahydro-1-benzoazepinas-2-alquenil sustituidas **6a-i, **6k**, **6q**, **6q'**, **6u**, **6v**, **6v'**, **7a-i**, **7k** y **7q****

Compuesto	μM				
	Epimastigotes de <i>T. cruzi</i>		Amastigotes de <i>T. cruzi</i>		Células Vero
	CI ₅₀	CI ₉₀	CI ₅₀	CI ₉₀	CC ₅₀
6a	>1602	>1602	>534	>534	2928.54
6b	416.65	>487	>487	>1462	>1462
6c	91.40	361.02	273.68	438.47	>452
6d	36.06	95.41	222.86	>424	>1273
6e	79.42	>464	305.68	>464	>1393
6f	105.73	>497	>497	>497	>1491
6g	137.37	>1638	>456	>456	1593.66
6h	182.94	636.54	262.27	>424	862.41
6i	>1201	>1201	>400	>400	>2402
6k	99.13	>1444	289.73	>370	>1110
6q	73.88	191.76	170.46	262.83	146.59
6q'	10.46	703.37	94.50	191.20	810.96
6u	388.38	>355	>118	>118	>355
6v	28.95	67.43	>112	>112	144.13
6v'	24.51	231.82	>112	>112	>336
7a	11.11	46.08	>176	>176	>528
7b	8.45	32.75	409.38	>483	>483
7c	6.59	16.09	56.68	230.40	>447
7d	22.00	67.77	90.94	>140	440.71
7e	6.26	20.52	>460	>460	>1309
7f	12.86	27.54	229.44	>451	>451
7g	11.71	17.08	431.37	>451.94	467.39
7h	4.89	12.53	133.43	157.98	>451
7i	15.09	29.55	>132.27	>132.27	88.86
7k	33.77	264.96	>127.68	>367	348.27
7q	5.86	23.63	112.92	>132	184.75
Nifurtimox	3.97	5.33	1.57	8.29	65.25

Al analizar la relación entre la estructura y la actividad de las tetrahydro-1-benzoazepinas sintetizadas frente a la forma extracelular de *T. cruzi*, se concluye que los amino-alcoholes resultaron ser más activos que los 1,4-epoxicicloadductos. De las moléculas evaluadas la más activa resultó ser la **7h**, que contiene un átomo de cloro en la posición C-7 y está sustituida en C-2 por el fragmento isopropenilo, seguida de la molécula **7q**, también sustituida por un átomo de cloro en C-7, y por el fragmento prenilo en C-2. Asimismo, muestra una actividad importante, aunque menor que la de los dos anteriores, el derivado **7c**, que está sustituido en C-2 por el fragmento vinilo, pero que conserva el átomo de Cl en C-7. Adviértase además, que los derivados **7c** y **7h** presentaron una mayor actividad que la de sus análogos **7a** y **7f** que no presentan sustitución en C-7.

De todo lo anterior se deduce entonces, que la introducción de un átomo de cloro en la posición C-7 potencia la actividad anti-*T. cruzi* de los amino-alcoholes evaluados. La introducción de un segundo átomo de cloro en la posición C-9 (derivado **7k**), por el contrario disminuye drásticamente la capacidad inhibitoria de las tetrahydro-1-benzoazepinas. Finalmente, es de resaltar que de los dos diastereómeros **6v** y **6v'**, el primero fue el que resultó ser activo,

indicando esto que la estereoquímica de los cicloaductos también juega un papel importante en la manifestación de su actividad.

Tabla 36. Actividad antiparasitaria *in vitro* contra *L. chagasi* y citotoxicidad sobre células THP-1 de las tetrahidro-1-benzoazepinas-2-alquenil sustituidas 6a-i, 6k, 6qq', 6u, 6vv', 7a-i, 7k y 7q

Compuesto	μM				
	Promastigotes de <i>L. chagasi</i>		Amastigotes de <i>L. chagasi</i>		Células THP-1
	CI ₅₀	CI ₉₀	CI ₅₀	CI ₉₀	CC ₅₀
<u>6a</u>	>1602	>1602	>1602	>1602	799.55
<u>6b</u>	>1462	>1462	>487	>487	>1462
<u>6c</u>	214.86	>451	>150	>150	>451
<u>6d</u>	62.70	87.23	>424	>424	>1273
<u>6e</u>	>1393	>1393	173.72	>465	887.03
<u>6f</u>	>1491	>1491	>1491	>1491	1027.23
<u>6g</u>	249.62	1113.34	>456	>456	481.77
<u>6h</u>	125.03	945.10	126.98	>424	413.69
<u>6i</u>	>1201	>1201	162.21	202.57	>2402
<u>6k</u>	67.81	>370	175.12	>370	>1110
<u>6q</u>	47.33	96.14	47.36	83.68	214.42
<u>6q'</u>	27.14	79.68	174.78	>400	420.44
<u>6u</u>	26.09	>355	>355	>355	>355
<u>6v</u>	51.58	125.19	>336	>336	>1007
<u>6v'</u>	22.10	52.29	>336	>336	>1007
<u>7a</u>	11.20	121.53	>176	>176	>528
<u>7b</u>	3.13	9.89	>161	>161	>483
<u>7c</u>	2.15	8.31	>149	>149	>447
<u>7d</u>	117.19	>421	>140	>140	>1262
<u>7e</u>	422.53	>460	>460	>460	>460
<u>7f</u>	4.82	14.56	>164	>164	>492
<u>7g</u>	137.03	164.32	>452	>452	747.82
<u>7h</u>	12.02	60.36	>140	>140	475.46
<u>7i</u>	106.22	162.38	>132	>132	371.40
<u>7k</u>	43.46	63.56	127.68	>367	240.88
<u>7q</u>	45.12	236.30	>132	>132	378.71
Anfotericina B	0.03	0.04	0.06	0.15	29.68

En cuanto a la actividad anti-*leishmania*, a pesar de que entre los compuestos que resultaron activos hay tanto 1,4-epoxicicloaductos como amino-alcoholes, se nota que en términos generales los segundos muestran menores valores de CI₅₀. En este estudio, la molécula más activa resultó ser la 7c, que también fue de las más activas contra *T. cruzi*. La actividad frente a *L. chagasi* también se ve favorecida por la presencia de un átomo de Cl. Todos los cicloaductos activos son clorados, incluyendo el que resultó activo contra los amastigotes intracelulares; asimismo, buena parte de los amino-alcoholes activos también son clorados. Nuevamente, se observa que la introducción de un segundo átomo de cloro en el anillo de benceno disminuye la actividad.

Hay que mencionar que se observa una diferencia entre las actividades que mostraron los pares de diastereómeros 6q/6q' y 6v/6v', resultando mejor la actividad de los isómeros *endo* (6q' y

6v'), aunque fue justamente el compuesto **6q** el que resultó activo sobre la forma intracelular de la *leishmania*.

Los resultados obtenidos en este estudio, no son muy concluyentes sobre la influencia que ejerce el apéndice en C-2 y los sustituyentes en el anillo de benceno sobre la actividad de los compuestos ensayados.

7.2. ACTIVIDAD ANSIOLÍTICA

Debido a que la presente investigación se realizó en los marcos de un macroproyecto financiado por Colciencias relacionado con la búsqueda de nuevos agentes activos sobre el sistema nervioso central, se decidió seleccionar algunas de las moléculas sintetizadas para ensayarlas *in vivo* sobre ratones de experimentación y determinar su actividad ansiolítica. Para tal fin, se escogieron las moléculas **6a**, **6p** y **6u**, como representantes de tres de las seis series de 1,4-epoxiciclooaductos sintetizados. Este estudio se realizó en el Laboratorio de Neurociencias y Comportamiento de la UIS.

Los experimentos se llevaron a cabo empleando la prueba del laberinto en cruz elevado (LCE), y como animales de experimentación ratones Wistar-UIS con pesos de 210±30 gramos. Como droga de referencia se empleó el diazepam (DZP) en una dosis de 2 mg/Kg, y como control ansiogénico el pentilentetrazol (PTZ) en una dosis de 20 mg/Kg. Las moléculas seleccionadas fueron suspendidas en una solución salina (SSN) al 0.9% (p/v) y se evaluaron en dosis de 5 y 10 mg/Kg. El volumen de aplicación fue de 1 mL/Kg para todos los medicamentos. Cada animal fue inyectado por vía intraperitoneal 30 minutos antes de la exposición al laberinto, y posteriormente fue ubicado gentilmente en el centro del laberinto con su cabeza orientada hacia uno de los brazos cerrados, permitiendo su exploración libre durante 5 minutos. Los parámetros comportamentales analizados en el LCE fueron el porcentaje de la frecuencia de entradas a los brazos abierto (%EBA), y el porcentaje del tiempo de permanencia en los brazos abiertos (%TBA), que suelen incrementarse significativamente cuando la molécula evaluada presenta actividad ansiolítica. Todas las sesiones de exposición al LCE fueron monitoreadas y grabadas mediante un circuito cerrado de televisión y un sistema de VHS para posterior registro y análisis de comportamientos, utilizando el PROSTCOM, un conjunto de programas computacionales diseñados para tal fin.

Infortunadamente, ninguna de las tres moléculas, a las dosis que se evaluaron, fue capaz de afectar de manera significativa las variables comportamentales determinadas (%EBA y %TBA), es decir que no mostraron ningún efecto ansiolítico, razón por la cual se decidió no continuar con la evaluación de otros compuestos análogos de estas series.

7.3. POTENCIAL ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA

Cuarenta y cuatro de las estructuras de los nuevos compuestos sintetizados fueron sometidas al proceso de preselección del Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos (NCI), y de éstas, treinta y una fueron seleccionadas. En la actualidad está siendo evaluada la actividad antiproliferativa de las moléculas seleccionadas a una concentración de 10 μ M (screening inicial) sobre un panel de 60 diferentes líneas tumorales humanas, entre las que se incluyen células tumorales de leucemia, melanoma, pulmón, colón, cerebro, ovario, próstata y riñón. Los cicloaductos seleccionados fueron las 2-*exo*-vinil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepinas **6a-c** y **6e**; las 2-*exo*-(prop-1-en-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepinas **6g-k**; 8-cloro-9-metil-2-*exo*-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina **6n**; las 2-*exo*-(2-metilpropen-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxi-benzo[*b*]azepinas **6o** y **6q-s**, y las 2-*exo*-((*E*)-estiril)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepinas **6u-x**. Los amino-alcoholes seleccionados fueron los *cis*-2-vinil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-oles **7a,b** y **7e**; los *cis*-2-(prop-1-en-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-oles **7g-k**; los *cis*-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-oles **7o** y **7q-s**, y el 8-cloro-9-metil-*cis*-2-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-ol **7n**.

8. DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS

- Una parte de los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación fue expuesta a la comunidad científica de químicos en los siguientes congresos de química:
- ❖ XV Congreso Colombiano de Química, Bogotá D.C, Octubre 29 – 31, 2008. Ponencia. **“USO RACIONAL DE LOS PRODUCTOS DE N-ALQUENILACIÓN DE ANILINAS EN LA SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE NUEVAS SERIES DE 1,4-EPOXI-2-VINIL(ISOPROPENIL)- Y *cis*-4-HIDROXI-2-VINIL(ISOPROPENIL)-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS”.**

- ❖ XXIX Congreso Latinoamericano de Química, Cartagena de Indias, Septiembre 27-Octubre 2 de 2010. Ponencia. **“SÍNTESIS EFECTIVA DE NUEVAS 2-(2-METILPROP-1-ENIL)TETRAHIDRO-1,4-EPOXIBENZO[b]AZEPINAS Y 4-HIDROXI-2-(2-METILPROP-1-ENIL) TETRAHIDROBENZO[b]AZEPINAS”**.

- ❖ XXIX Congreso Latinoamericano de Química, Cartagena de Indias, Septiembre 27-Octubre 2 de 2010. Póster. **“LAS *orto*-ALILANILINAS COMO PRECURSORES APROPIADOS EN LA PREPARACIÓN EFECTIVA DE NUEVAS SERIES DE 2-ETINILTETRAHIDRO-1,4-EPOXI-1-BENZOAZEPINAS Y 2-ETINIL-4-HIDROXI-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS”**.

- Los estudios de rayos X de monocristal fueron presentados a la comunidad científica internacional en 4 artículos que fueron publicados en la revista internacional *A1 Acta Crystallographica Section C*.^{99-101,106}

- La descripción de la síntesis y la elucidación estructural de los 2-*exo*-vinil(isopropenil)-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas **6a-k** y *cis*-2-vinil(isopropenil)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas **7a-k** fue publicada en la revista internacional *A1 Tetrahedron*.¹⁰²

- Finalmente, se encuentra en proceso de evaluación para ser publicado en la revista colombiana *Biomédica*, el artículo titulado **“EVALUACIÓN DE EFECTOS ANSIOLÍTICOS DE TRES NUEVAS MOLÉCULAS DEL TIPO 1,4-EPOXI-2-FENIL(2-ESTIRIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS Y CIS-4-HIDROXI-2-(1'-NAFTIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA EN RATAS EXPUESTAS AL LABERINTO EN CRUZ ELEVADO”** (Autores: Johanna Celedón, Carlos M. Sanabria, Sandra L. Gómez-Ayala, Lina M. Acosta, Alirio Palma y Carlos Conde), en el cual se reportan los resultados del estudio de actividad ansiolítica de uno de los compuestos sintetizados en este trabajo de investigación.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- ❖ Los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación ratifican la validez y el carácter general de la ruta sintética propia implementada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica como una valiosa estrategia para la síntesis de derivados no descritos de la tetrahydro-1-benzazepina, con la que se logró crear una nueva quimioteca de tetrahydro-1-benzazepinas 2-alquienil(etinil) sustituidas, cumpliendo así con el principal objetivo planteado al inicio de la investigación. En total se obtuvieron 76 tetrahydro-1-benzazepinas entre los 1,4-epoxicicloadductos **6a-z** y **6o'-n'** y sus correspondientes amino-alcoholes **7a-z** y **7o'-n'**, de los cuales 14 habían sido sintetizados previamente y 62 son nuevos, reportándose sus propiedades físicas y espectroscópicas por primera vez.
- ❖ Se demostró que las *orto*-alilanilinas-*N*-alquienil sustituidas también son precursores efectivos para la construcción del anillo de la 1,4-epoxitetrahydro-1-benzazepina sustituida en C-2 por apéndices alquenílicos, a través de la secuencia de reacciones de oxidación-cicloaddición intramolecular 1,3-dipolar.
- ❖ Se estableció que la estereoselectividad de la cicloaddición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas derivadas de *orto*-alilanilinas es dependiente de la naturaleza del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno, encontrándose que mientras las *orto*-alilanilinas *N*-alil-, *N*-metalil y *N*-etinil sustituidas dan origen exclusivamente a cicloadductos *exo*, las *orto*-alilanilinas-*N*-prenil, *N*-((*E*)-cinamil), y *N*-(*trans*-hexen-2-il) sustituidas generan una mezcla de diastereómeros *exo* y *endo*, siendo el isómero *exo* el mayoritario en todos los casos.
- ❖ Bajo las nuevas condiciones empleadas, el proceso de apertura reductiva del enlace de puente N-O de las 1,4-epoxitetrahydro-1-benzazepinas sintetizadas transcurrió muy fácilmente, con excelentes rendimientos y con completa estereoespecificidad. Así, la apertura reductiva de los cicloadductos *exo* produjo exclusivamente los correspondientes amino-alcoholes *cis*, y la apertura reductiva de los cicloadductos *endo* condujo a la formación exclusiva de los amino-alcoholes *trans*.
- ❖ Para los amino-alcoholes con una estereoquímica *cis*, se determinó que el anillo tetrahydroazepínico adopta una conformación de silla en la que los sustituyentes alquienilo en C-2 e hidroxilo en C-4 son ecuatoriales, y para los que presentan una estereoquímica *trans* se determinó que el anillo azepínico adopta una conformación de semisilla en la que

estos dos sustituyentes están dispuestos de manera ecuatorial y pseudoaxial, respectivamente.

- ❖ Se comprobó que durante todo el proceso de síntesis, los apéndices olefínicos en C-2 no sufrieron ninguna transformación química, y que la estereoquímica *E* de los fragmentos estirilo y 1-pentenilo se conservó.
- ❖ Se realizó el estudio de la actividad antiparasitaria *in vitro* de 26 derivados representativos de los nuevos compuestos, hallándose que 16 de ellos mostraron importante actividad contra las formas libres de *T. cruzi* y *L. chagasi*. Uno de los compuestos (**6q**) presentó actividad moderada sobre amastigotes intracelulares de *L. chagasi*. Se determinó asimismo, que estos compuestos no son citotóxicos para las células de mamífero VERO y THP-1, utilizadas en este estudio.
- ❖ Se recomienda evaluar las actividades anti-*T. cruzi* y anti-*Leishmania* de las tetrahydro-1-benzoazepinas para las cuales éstas no han sido establecidas, con el fin de determinar la influencia de la variación del sustituyente alquenílico en C-2 sobre su actividad.
- ❖ El ensayo del laberinto en cruz elevado con el cual se evaluaron los derivados **6a**, **6p** y **6u** mostró que estas moléculas no presentan actividad ansiolítica, por lo cual no se recomienda continuar con el estudio de este tipo de actividad.
- ❖ Con el fin explorar las posibles aplicaciones útiles de los nuevos 1,4-epoxicicloalquilos y amino-alcoholes sintetizados, se recomienda enfatizar en la determinación de su actividad antiproliferativa en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cavalli, A. and Bolognesi, M. L. Neglected Tropical Diseases: Multi-target-directed ligands in the search for novel lead candidates against *Trypanosoma* and *Leishmania*. *J. Med. Chem.*, **2009**, *23*, 7339-7359.
2. Burke, M. D. and Schreiber, S. L. A Planning strategy for diversity-oriented synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 46-58.
3. Schreiber, S. L. Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery. *Science*, **2000**, *287*, 1964-1969.
4. Link, A. and Kunick, C. d-Fused [1]Benzazepines with selective in vitro antitumor activity: synthesis and structure-activity relationships. *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1299-1305.
5. Kunick, C.; Bleeker, C.; Prühs, C.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Kubbutatc, M. H. G. and Link, A. Matrix compare analysis discriminates subtle structural differences in a family of novel antiproliferative agents, diaryl-3-hydroxy-2,3,3a,10a-tetrahydro-benzo[b]-cyclopenta[e]azepine-4,10(1*H*,5*H*)-diones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 2148-2153.
6. Kunick, C.; Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Sausville, E. A. and Meijer, L. Paullones, a series of cyclin-dependent kinase inhibitors: synthesis, evaluation of CDK1/Cyclin B inhibition, and in vitro antitumor activity. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 2909-2919.
7. Knockaert, M.; Wieking, K.; Schmitt, S.; Leost, M.; Grant, K. M.; Mottram, J. C.; Kunick, C. and Meijer, L. Intracellular targets of Paullones. *J. Biol. Chem.*, **2002**, *277*, 25493-25501.
8. Kunick, C.; Schultz, C.; Lemcke, T.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Jalluri, R. K.; Sausville, E. A.; Leost, M. and Meijer, L. 2-Substituted paullones: CDK1/cyclin B-inhibiting property and in vitro antiproliferative activity. *Bioor. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 567-569.
9. Kohfeld, S.; Jones, P.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Kubbutat, H. and Kunick, C. 1-Aryl-4,6-dihydropyrazolo[4,3-d][1]benzazepin-5(1*H*)-ones: A new class of antiproliferative agents with selectivity for human leukemia and breast cancer cell lines. *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 1317-1324.
10. Sausville, E. A.; Zaharevitz, D.; Gussio, R.; Meijer, L.; Louarn-Leost, M.; Kunick, C.; Schultz, R.; Lahusen, T.; Headlee, D.; Stinson, S.; Arbuck, S. G. and Senderowicz, A. Cyclin-dependent kinases: initial approaches to exploit a novel therapeutic target. *Pharmacol. Ther.*, **1999**, *82*, 285-292.

11. Aranapakam, V.; J. Albright, D.; Grosu, G.; Chan, P.; Coupet, J.; Saunders, T.; Ru, X. and Mazandarani, H. 4,10-Dihydro-5*H*-thieno[3,2-*c*][1]benzazepine derivatives and 9,10-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*] [1]benzazepine derivatives as orally active arginine vasopressin receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, *9*, 1733-1736.
12. 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. Orally active, nonpeptide vasopressin V₂ receptor antagonists: A novel series of 1-[4-(Benzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepines and related compounds. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 3547-3555.
13. Cordero-Vargas, A.; Quiclet-Sire, B. and Zard, S. Flexible approach for the preparation of substituted benzazepines: Application to the synthesis of tolvaptan. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 6165-6173.
14. Matsubara, J.; Kitano, K.; Otsubo, K.; Kawano, Y.; Ohtani, T.; Bando, M.; Kido, M.; Uchida, M. and Tabusa, F. Enantioselective Synthesis of the metabolites of vasopressin V₂ receptor antagonist OPC-31260 via lipase-catalyzed transesterification. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 4667-4682.
15. Kondo, K.; Ogawa, H.; Shinohara, T.; Kurimura, M.; Tanada, Y.; Kan, K.; Yamashita, H.; Nakamura, S.; Hirano, T.; Yamamura, Y.; Mori, T.; Michiaki, T. and Itail, A. Novel design of nonpeptide AVP V₂ receptor agonists: Structural requirements for an agonist having 1-(4-aminobenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepine as a template. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 4388-4397.
16. Kondo, K.; Kan, K.; Tanada, Y.; Bando, M.; Shinohara, T.; Kurimura, M.; Ogawa, H.; Nakamura, S.; Hirano, T.; Yamamura, Y.; Maseru, K.; Mori, T. and Tominaga, M. Characterization of orally active nonpeptide vasopressin V₂ receptor agonist. Synthesis and biological evaluation of both the (5*R*)- and (5*S*)-enantiomers of 2-[1-(2-chloro-4-pyrrolidin-1-yl-benzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-5-yl]-*N*-isopropyl-acetamide. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 3805-3808.
17. Yea, C.; Allan, C.; Ashworth, E.; Barnett, J.; Baxter, A.; Broadbridge, J.; Franklin, R.; Hampton, S.; Hudson, P.; Horton, J.; Jenkins, P.; Penson, A.; Pitt, G.; Riviere, P.; Robson, P.; Rooker, D.; Semple, G.; Sheppard, A.; Haigh, R. and Roe, M. New Benzylureas as a Novel Series of Potent, Nonpeptidic Vasopressin V₂ Receptor Agonists. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 8124-8134.
18. Shimada, Y.; Taniguchi, N.; Matsuhisa, A.; Sakamoto, K.; Yatsu, T. and Tanaka, A. Highly potent and orally active non-peptide arginine vasopressin antagonists for both V_{1a} and V₂ receptors: Synthesis and pharmacological properties of 4'-[(4,4-difluoro-5-

- methylidene-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-1-yl)carbonyl]-2-phenylbenzanilide derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, **2000**, *48*, 1644-1651.
19. Shimada, Y.; Taniguchi, N.; Matsuhisa, A.; Yatsu, T.; Tahara, A. and Tanaka, A. Preparation of non-peptide, highly potent and selective antagonists of arginine vasopressin V_{1a} receptor by introduction of alkoxy Groups. *Chem. Pharm. Bull.*, **2003**, *51*, 1075-1080.
 20. Yoshiaki, S.; Akane, H.; Taniguchi, N.; Matsuhisa, A.; Kawano, N.; Kikuchi, K.; Yatsu, T.; Tahara, A.; Tomura, Y.; Kusayama, T.; Wada, K.; Tsukada, J.; Tsunoda, T. and Tanaka, A. Preparation of highly potent and selective non-peptide antagonists of the arginine vasopressin V_{1a} receptor by introduction of a 2-ethyl-1*H*-1-imidazolyl group. *Chem. Pharm. Bull.*, **2005**, *53*, 764-769.
 21. Tahara, A.; Tsukada, J.; Tomura, Y.; Momose, K.; Suzuki, T.; Yatsu, T. and Shibasaki, M. Effects of YM218, a nonpeptide vasopressin V_{1a} receptor-selective antagonist, on vasopressin-induced growth responses in human mesangial cells. *Eur. J. Pharm.*, **2006**, *538*, 32-38.
 22. Tsukada, J.; Tahara, A.; Tomura, Y.; Kusayama, T.; Wada, K.; Ishii, N.; Taniguchi, N.; Suzuki, T.; Yatsu, T.; Uchida, W.; Shibasaki, M. Pharmacologic properties of YM218, a novel, potent, nonpeptide vasopressin V_{1a} receptor-selective antagonist. *Vascular Pharm.*, **2005**, *42*, 47-55.
 23. Tahara, A.; Tsukada, J.; Tomura, Y.; Kusayama, T.; Wada, K.; Ishii, N.; Taniguchi, N.; Suzuki, T.; Yatsu, T.; Uchida, W. and Shibasaki, M. Effects of YM218, a nonpeptide vasopressin V_{1a} receptor-selective antagonist, on human vasopressin and oxytocin receptors. *Pharm. Res.*, **2005**, *51*, 275-281.
 24. Xiang, M. A.; Chen, R. H.; Demarest, K. T.; Gunnet, J.; Look, R.; Hageman, W.; Murray, W. V.; Combs, D. W.; Rybczynski, P. J. and Patel, M. Synthesis and evaluation of nonpeptide substituted spirobenzazepines as potent vasopressin antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 3143-3147.
 25. Xiang, M. A.; Rybczynski, P. J.; Patel, M.; Chen, R. H.; McComsey, D. F.; Zhang, H.; Gunnet, J. W.; Look, R.; Wang, Y.; Minor, L. K.; Zhong, H. M.; Villani, F. J.; Demarest, K. T.; Damiano, B. P. and Maryanoff, B. E. Next-generation spirobenzazepines: Identification of RWJ-676070 as a balanced vasopressin V_{1a}/V₂ receptor antagonist for human clinical studies. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 6623-6628.

26. Watthey, J. W. H.; Stanton, J. L.; Desai, M.; Babiarz, J. E. and Finn, B. M. Synthesis and biological properties of (carboxyalkyl)amino-substituted bicyclic lactam inhibitors of angiotensin converting enzyme. *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 1511-1516.
27. Floyd, D.; Moquin, R.; Atwal, K.; Ahmed, S.; Gougoutas, J. and Malley, M. Synthesis of benzazepinone and 3-methylbenzothiazepinone analogs of diltiazem. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5572-5579.
28. 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. Benzazepinone calcium channel blockers. 5. Effects on antihypertensive activity associated with N1 and aromatic substituents. *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 756-772.
29. Zhao, H.; Zhang, X.; Hodgetts, K.; Thurkauf, A.; Hammer, J.; Chandrasekhar, J.; Kieltyka, A.; Brodbeck, R.; Rachwal, A.; Primus, R. and Manly, C. Design, Synthesis, and Discovery of 5-piperazinyl-1,2,6,7-tetrahydro-5H-azepino[3,2,1-hi]indol-4-one derivatives: A novel series of mixed dopamine D₂/D₄ receptor antagonist. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 701-704.
30. Geneste, H.; Backfisch, G.; Braje, W.; Delzer, J.; Haupt, A.; Hutchins, C.; King, L.; Lubisch, W.; Steiner, G.; Teschendorf, H.; Ungera, L. and Wernet, W. Synthesis and SAR of highly potent and selective dopamine D₃-receptor antagonists: Quinolin(di)one and benzazepin(di)one derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 658-662.
31. Watthey, J.; Gavin, T.; Desai, M.; Finn, B.; Rodebough, R. and Patt, S. Synthesis and biological properties of thiophene ring analogues of mianserin. *J. Med. Chem.*, **1983**, *26*, 1116-1122.
32. Hirst, W.; Abrahamsen, B.; Blaney, F. E.; Calver, A. R.; Aloj, L.; Price, G. W. and Medhurst, A. D. Differences in the central nervous system distribution and pharmacology of the mouse 5-hydroxytryptamine-6 receptor compared with rat and human receptors investigated by radioligand binding, site-directed mutagenesis, and molecular modeling. *Mol. Pharmacol.*, **2003**, *64*, 1295-1308.
33. Reichwald, C.; Shimony, O.; Dunkel, U.; Sacerdoti, N.; Jaffe, C. L. and Kunick, C. 2-(3-Aryl-3-oxopropen-1-yl)-9-tert-butyl-paullones: A new antileishmanial chemotype. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 659-665.
34. Gilbert, I. H.; Zuccotto, F.; Zvelebil, M.; Brun, R.; Chowdhury, S. F.; Di Lucrezia, R.; Leal, I.; Maes, L.; Ruiz-Perez, L. M. and Pacanowska, D. G. Novel inhibitors of *Trypanosoma cruzi* dihydrofolate reductase. *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, *36*, 395-405.

35. Palma, A.; Yépez, A. F.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. 2-Allyl-*N*-benzyl substituted α -naphthylamines as building blocks in heterocyclic synthesis. New and efficient syntheses of benz[*e*]naphtho[1,2-*b*]azepine and naphtho[1,2-*b*]azepine derivatives. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5825-5828.
36. Palma, A.; Gómez, S. L.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. M. Sequential amino-claisen rearrangement/intramolecular 1,3-Dipolar cycloaddition/ reductive cleavage approach to the stereoselective synthesis of *cis*-4-hydroxy-2-aryl-2,3,4,5-tetrahydro-1(*1H*)-benzazepines. *Synlett*, **2006**, *14*, 2275-2277.
37. Yepes, A. F. La alquilación intramolecular de Friedel-Crafts y la oxidación de aminas 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. Bucaramanga, **2004**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
38. Gómez, S. L. Las *orto*-alilnilinas N-bencilo sustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas. **2007**. Trabajo de Maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
39. Yépes, A. F. Estudio del potencial sintético de las β -alil- α -naftilamina *N*-sustituidas y las *N*-(2-alilbencilsustituido)anilinas en la construcción de los sistemas heterocíclicos de la nafto[1,2-*b*]azepina y la dibenzo[*b,e*]azepina. Bucaramanga, **2007**. Trabajo de Maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
40. Blanco, M. C. Síntesis estereoselectiva de *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)-tetrahydro-1-benzoazepinas, empleando una ruta convergente para acceder a sus precursores claves, las *orto*-alilnilinas N-tenil sustituidas. **2007**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
41. Raysth, W. Preparación de *orto*-alilnilinas y su uso racional en la síntesis estereoselectiva de dos nuevas series de *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-futil)-tetrahydro-1-benzoazepinas. **2007**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
42. Acosta, L. M. Uso racional de los productos de N-alquenilacion de anilinas en la síntesis estereoselectiva de nuevas series de 1,4-exoxi-2-vinil(isopropenil, estiril) y *cis*-4-hidroxi-2-vinil (isopropenil)-tetrahydro-1-benzoazepinas. **2008**. Tesis de Pregrado.

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

43. Castrillón, J. A. Efecto de los sustituyentes en las posiciones 2'-C y 2'-C/6'C del benceno bencílico de las *orto*-alil-*N*- arilmetilanilinas sobre las reacciones de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar y apertura reductiva. Síntesis estereoselectiva y elucidación estructural de nuevos derivados de la 2-aril-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepina. Bucaramanga, **2009**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
44. Blanco, M. C. Búsqueda de nuevos y promisorios agentes antiparasitarios derivados de la 4-hidroxi-2-(2'-heteril, 2'-alquil)-tetrahydro-1-benzoazepina. **2010**. Trabajo de Maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
45. Sanabria, C. M. Síntesis estereoselectiva y elucidación estructural de nuevos derivados de la serie *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil)-tetrahydro-1-benzoazepina con potencial actividad antiparasitaria y ansiolítica. **2010**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
46. Fontenla, J. A.; Gato, A.; Marini, L.; Palma, A.; Gómez, S. L. and Yepéz, A. F. Anxiolytic-like effects of azepine derivatives. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **2006**, 28, suppl. 2, 106.
47. Marini, L.; Fontenla, J. A.; Palma, A.; Gómez, S. L. and Yepéz, A. F. Anxiolytic/hypnotic and miorelaxant activities of azepine derivatives. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **2008**, 30, suppl. 2, 155.
48. Palma, A.; Yépes, A. F.; Leal, S. M.; Coronado C. A.; Escobar, P. Synthesis and in vitro activity of new tetrahydronaphtho[1,2-*b*]azepine derivatives against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 2360-2363.
49. Gómez, S.; Castrillón, J. A.; Palma, A.; Leal, S. M.; Escobar, P. and Bahsas, A. Synthesis, structural elucidation and in vitro antiparasitic activity against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites of novel tetrahydro-1-benzazepine derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 4721-4739.
50. Proctor, G. and Thomson, R. Azabenzocycloheptenones. Part II. Dieckmann cyclisation of arylamino-esters. *J. Chem. Soc.*, **1957**, 2312-2314.
51. McCall, I.; Proctor, G. and Purdie, L. Reactions of methyl anthranilate with ethyl γ -bromobutyrate. *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 1126-1128.

52. Kondo, K.; Ogawa, H.; Yamashita, H.; Miyamoto, H.; Tanaka, M.; Nakaya, K.; Kitano, K.; Yamamura, Y.; Nakamura, S.; Onogawa, T.; Mori, T. and Michiaki, T. 7-Chloro-5-hydroxy-1-[2-methyl-4-(2-methylbenzoyl-amino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepine (OPC-41061): A potent, orally active nonpeptide arginine vasopressin V₂ receptor antagonist. *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, *7*, 1743-1754.
53. Tsunoda, T.; Tanaka, A.; Mase, T. and Sakamoto, S. A New Synthetic Route to YM087, an Arginine Vasopressin Antagonist. *Heterocycles*, **2004**, *63*, 1113-1122.
54. Cossy, J.; Poitevin, C. and Gomez, D. Synthesis of spiro[benzazepine-2,4'-piperidine]. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4554-4557.
55. Joseph, B.; Joucla, L. and Putey, A. Synthesis of fused heterocycles with a benzazepinone moiety via intramolecular Heck coupling. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8177-8179.
56. Avila-Zárraga, J. G.; Lujan-Montelongo, A.; Covarrubias-Zúñiga, A. and Romero-Ortega, M. New Heck coupling strategies for the synthesis of paullone and dimethyl paullone. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 7987-7989.
57. 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. Benzoazepine derivative as potent antagonists of the glycine binding site associated to the NMDA receptor. *Il Farmaco*, **2003**, *58*, 723-738.
58. Qadir, M.; Cobb, J.; Sheldrake, P. W.; Whittall, N.; White, A. J. P.; Hii, K. K.; Horton, P. N. and Hursthouse, M. B. Conformation analyses, dynamic behavior and amide bond distortions of medium-sized heterocycles. 1. Partially and fully reduced 1-benzazepines. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1545-1551.
59. Hoyt, S. B.; London, C. and Park, M. Synthesis of substituted 1-benzazepin-2-ones via ring-closing olefin metathesis. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 1911-1913.
60. Lowe, J. A.; Hageman, D. L.; Drozda, S. E.; McLean, S.; Bryce, D. K.; Crawford, R. T.; Zorn, S.; Morrone, J. and Bordner, J. 5-Phenyl-3-ureidobenzazepin-2-ones cholecystokinin-B receptor antagonists. *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 3789-3811.
61. Hino, K.; Nagai, Y. and Uno, H. Agents acting on the central nervous system. Synthesis of 3-phenyl-2-piperazinyl-1-benzazocines, 3-substituted-2-piperazinyl-1-benzazepines and related compounds. *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, *36*, 2386-2400.
62. Ren, H.; Zanger, M. and McKee, J. R. Synthesis of tetrahydrobenzazepinesulfonamides and their rearrangement to diarylsulfones. *Synth. Commun.*, **2006**, *36*, 355-363.

63. Casara, P.; Le Diguarher, T.; Geneste, O. and Hickman, J. New tricyclic derivatives, their preparation as pro-apoptotic and antitumor agents and their pharmaceutical compositions containing them. *Eur. Pat. Appl.* EP1953161 (2008).
64. Jarikote, D. V.; Pawar, V. G.; Bhusare, S. R.; Hangarge, R. V.; Vibhute, Y. B. and Pawar, R. P. A Facile Synthesis of 1,3,4,6-tetrahydro-1,6-benzodiazocine-2,5-diones. *Russ. J. Org. Chem.*, **2004**, *40*, 575-577.
65. Zhao, H.; Zhang, X.; Hodgetts, K.; Thurkauf, A.; Hammer, J.; Chandrasekhar, J.; Kieltyka, A.; Brodbeck, R.; Rachwal, A.; Primus, R. and Manly, C. Design, synthesis, and discovery of 5-piperazinyl-1,2,6,7-tetrahydro-5H-azepino[3,2,1-hi]indol-4-one derivatives: A novel series of mixed dopamine D2/D4 receptor antagonist. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 701-704.
66. Astill, B. and Bockelheide, V. The Synthesis of 1-benzazepine derivatives as model compounds related to apo- β -erythroidine1. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 4079-4084.
67. Kasperek, S. 1-, 2-, and 3-Benzazepines. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1974**, *17*, 45-98.
68. Kouznetsov, V. and Vargas, L. Synthesis of new spiroheterocycles with cyclooctane fragment. *Heterocycl. Commun.*, **1998**, *4*, 341-344.
69. Hii, K. K.; Qadir, M.; Priestley, R. E.; Rising, T. W. D. F.; Gelbrich, T.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Sheldrake, P. W. and Whittall, N. Synthesis of 2-substituted 1-benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepines by palladium catalysis. Observation of a competitive hydride elimination pathway. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3675-3678.
70. Yang, B. H. and Buchwald, S. L. The development of efficient protocols for the palladium-catalyzed cyclization reactions of secondary amides and carbamates. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 35-37.
71. Cropper, E. L.; Yuen, A.; Ford, A.; White, A. J. P. and Hii, K. K. Delineating ligand effects in intramolecular aryl amidation reactions: formation of a novel spiroheterocycle by a tandem cyclisation process. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 525-530.
72. Bunce, R.; Jonhson, L. and Holt, E. Diastereoselective synthesis of substituted 2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine-5-carboxylic esters by a tandem reduction-reductive amination reaction. *J. Heterocyclic Chem.*, **2004**, *41*, 563-568.
73. Fujita, K.; Takahashi, Y.; Owaki, M.; Yamamoto, K. and Yamaguchi, R. Synthesis of five-, six-, and seven-membered ring lactams by Cp*Rh complex-catalyzed oxidative N-heterocyclization of amino alcohols. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2785-2788.
74. Fujita, K.; Yamamoto, K. and Yamaguchi, R. Oxidative cyclization of amino alcohols catalyzed by a Cp*Ir complex. Synthesis of indoles, 1,2,3,4-tetrahydroquinolines, and 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepine. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2691-2694.

75. Omar-Amrani, R.; Thomas, A.; Brenner, E.; Schneider, R. and Fort, Y. Efficient nickel-mediated intramolecular amination of aryl chlorides. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2311-2314.
76. Namba, K.; Nakagawa, Y.; Yamamoto, H.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. Hg(OTf)₂-catalyzed cyclization of *N*-tosylanilinoallylic alcohols to 2-vinylindolines. *Synlett*, **2008**, 1719-1723.
77. Hara, O.; Koshizawa, T.; Makino, K.; Kunimune, I.; Namiki, A.; Hamada, Y. Synthesis of 2,6-dimethyl-9-aryl-9-phosphabicyclo[3.3.1]nonanes: their application to asymmetric synthesis of chiral tetrahydroquinolines and relatives. *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 6170-6181.
78. Ohtani, T.; Kawano, Y.; Kitano, K.; Matsubara, J.; Komatsu, M.; Uchida, M.; Tabusa, Y. and Nagaro, Y. Efficient Synthesis of Functionalized Benzazepine Derivatives Utilizing Intramolecular Mitsunobu Reaction. *Heterocycles*, **2005**, *66*, 481-502.
79. Nair, V. and Suja, T. D. Intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reactions in targeted syntheses. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 12247-12275.
80. Pellissier, H. Asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 3235-3285.
81. Gothelf, K. V. and Jørgensen, K. A. Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 863-909.
82. Murahashi, S.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T. and Watanabe, S. Tungstate-catalyzed oxidation of secondary amines to nitrones. alpha-Substitution of secondary amines via nitrones. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1736-1744.
83. Murahashi, S.; Imada, Y. and Ohtake, H. Tungstate-satalyzed decarboxylative oxidation of *N*-alkyl-alpha-amino acids: An efficient method for regioselective synthesis of nitrones. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6170-6172.
84. Frederickson, M. Optically active isoxazolidines via asymmetric cycloaddition reactions of nitrones with alkenes: Applications in organic synthesis. *Tetrahedron*. **1997**, *53*, 403-425.
85. Kobayashi, S.; Jørgensen, K. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of nitrones. *John Wiley & Sons*, USA, 2001, pp.216-218.
86. Sustmann, R. A simple model for substituent effects in cycloaddition reactions. I. 1,3-dipolar cycloadditions. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, *12*, 2717-2720.
87. Kobayashi, S.; Jorgensen, K. A. Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis. 1st ed. *Wiley-VCH*. Weinheim. 2001. 213, pp. 321.

88. Staffan K. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides, Thiocarbonyl Ylides, and Nitrones. Doctoral thesis, Royal Institute of Technology, Estocolmo. **2003**. <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:kth:diva-3524>.
89. Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R. and Lusku, L. J. Origin of reactivity, regioselectivity, and periselectivity in 1,3-dipolar cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301-7315.
90. Padwa, A.; Austin, D. J.; Price, A. T. and Weingarten, M. D. Studies on the intramolecular cycloaddition reaction of isomünchnones derived from N-alkenyl substituted diazoimides. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 3247-3260.
91. Padwa, A.; Austin, D. J. and Price, A. T. Synthesis of polyheterocyclic ring compounds by the intramolecular cycloaddition of N-alkenyl substituted diazoimides. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7159-7162.
92. Padwa, A. and Price, A. T. Synthesis of the pentacyclic skeleton of the aspidosperma alkaloids using rhodium carbenoids as reactive intermediates. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 556-565.
93. Padwa, A.; Lim, R.; MacDonald, J. G.; Gingrich, H. L. and Kellar, S. M. Intramolecular münchnone cycloadditions: preparation and chemistry of the intramolecular dipolar cycloadducts. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3816-3823.
94. Padwa, A.; Gingrich, H. L. and Lim, R. Regiochemistry of intramolecular münchnone cycloadditions: preparative and mechanistic implications. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2447-2456.
95. Meier, H.; Heimgartner, H. and Schmid, H. Thermal and photochemically induced intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reactions of 4-phenyl-3-(2-allylphenyl)-sydnone. *Helv. Chim. Acta*, **1977**, *60*, 1087-1090.
96. Bieri, J. H.; Meier, H. and Heimgartner, H. The crystal structure of a bridged 1,2,3-oxadiazolidin-5-one derivative. *Helv. Chim. Acta*, **1978**, *61*, 1091-1095.
97. Zhong, W.; Hitchcock, S.; Albrecht, B. K.; Bartberger, M.; Brown, J.; Brown, R.; Chaffee, S.; Cheng, Y.; Croghan, M.; Graceffa, R.; Harried, S.; Hickman, D.; Horne, D.; Hungate, R.; Judd, T.; Kaller, M.; Kreiman, C.; La, D.; Lopez, P.; Masse, C.; Monenschein, H.; Nguyen, T.; Nixey, T.; Patel, V.; Pennington, L.; Weiss, M.; Xue, Q. and Yang, B. Preparation of 2-hydroxy-1,3-diaminoalkanes including spiro substituted chroman derivatives as β -secretase modulators and their use for treatment Alzheimer's disease and related condition. PTC Int. Appl. WO 2007061670 (**2007**).

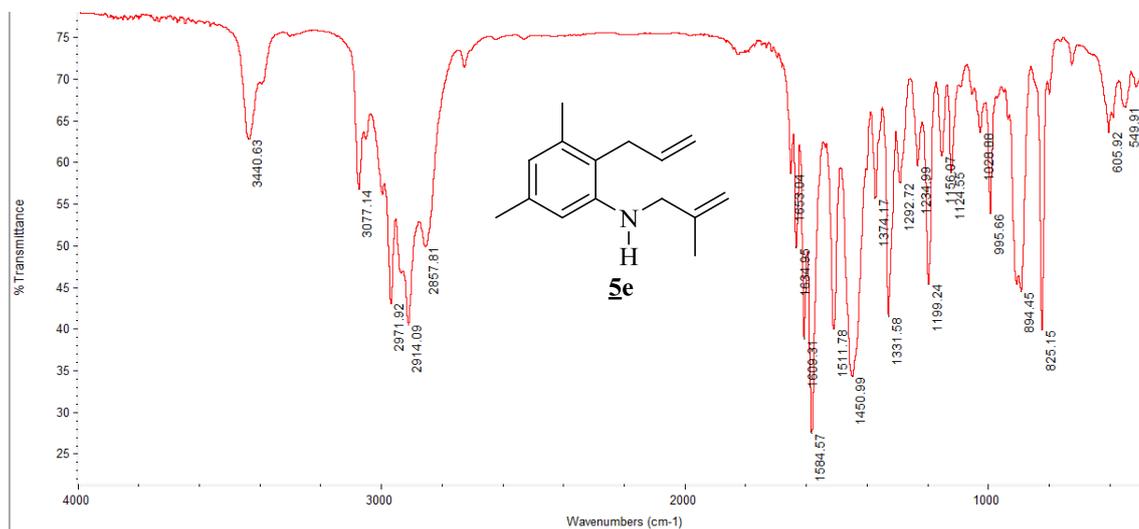
98. Chao, H.; Tuerdi, H.; Kick, E. and Yang, W. U.S. Benzazepine derivatives as LXR modulators and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of various diseases. US Pat. Appl. US20070093470 (2007).
99. Acosta, L. M.; Bahsas, A.; Palma, A.; Cobo, J.; Low, J. N. and Glidewell, C. Three styryl-substituted tetrahydro-1,4-epoxy-1-benzazepines: configurations, conformations and hydrogen-bonded chains. *Acta Cryst.*, **2008**, *C64*, o514–o518.
100. Acosta, L. M.; Palma, A.; Bahsas, A.; Cobo, J. and Glidewell, C. A three-dimensional hydrogen-bonded framework in (2S*,4R*)-7-fluoro-2-exo-[(E)-styryl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-epoxy-1-benzazepine. *Acta Cryst.*, **2010**, *C66*, o206–o208.
101. Acosta, L. M.; Palma, A.; Bahsas, A.; Cobo, J. and Glidewell, C. Hydrogen-bonded dimers, chains and rings in six differently substituted 2-vinyltetrahydro-1,4-epoxy-1-benzazepines. *Acta Cryst.*, **2010**, *C66*, o209–o214.
102. Acosta, L. M.; Palma, A. and Bahsas, A. Rational use of substituted *N*-allyl and *N,N*-diallylanilines in the stereoselective synthesis of novel 2-alkenyltetrahydro-1-benzazepines. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 8392-8401.
103. Tufariello, J. and Gatrone, R. Unsymmetrical diene-nitrone cycloadditions. A synthesis of the quinolizidine nucleus. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 2753-2756.
104. Goti, A.; Cardona, F.; Faggi, E.; Liguori, F. and Cacciarini, M. Total syntheses of hyacinthacine A₂ and 7-deoxycasuarine by cycloaddition to a carbohydrate derived nitron. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2315-2318.
105. Iida, H. and Kibayashi, C. Synthesis of (±)-julandine and (±)-cryptopleurine. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 1913-1914.
106. Acosta, L. M.; Bahsas, A.; Palma, A.; Cobo, J.; Hursthouse, M. B. and Glidewell, C. 4-Hydroxy-2-vinyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepine and its 7-fluoro and 7-chloro analogues are isomorphous but not strictly isostructural. *Acta Cryst.*, **2009**, *C65*, o92–o96.
107. McConville, M.J.; Souza, D.; Saunders, E.; Likic, V. and Naderer, T. Living in a phagolysosome; metabolism of leishmania amastigotes. *Trends in Parasitology*, **2007**; *23*: 367-375.

ANEXOS

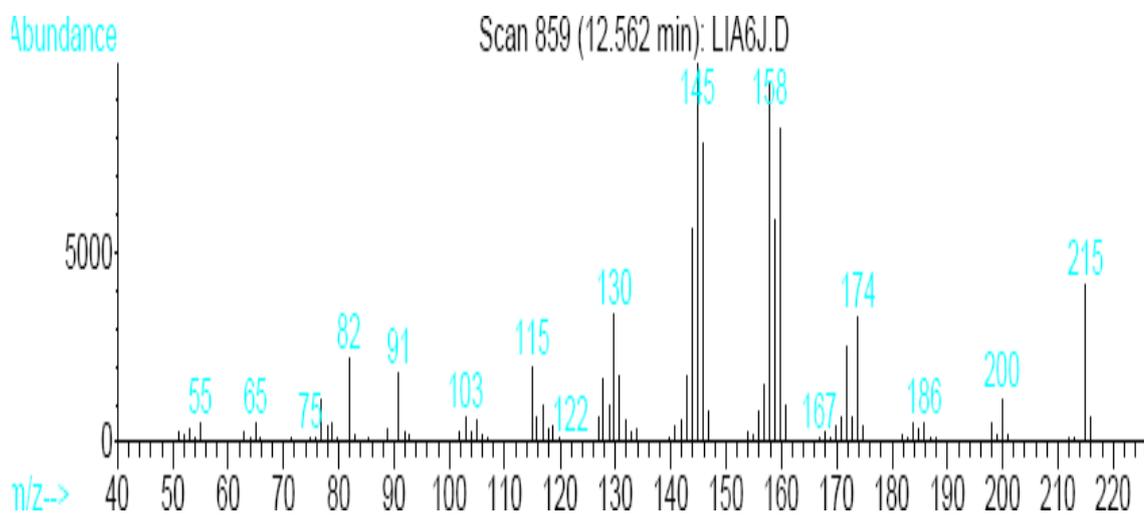
**(ESPECTROS DE IR, MS, RMN ^1H , RMN ^{13}C
 ^1H , ^1H -COSY, HSQC Y NOESY)**

Anexos 1: Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY y HSQC de la 2-Alil-3,5-dimetil-N-(2-metilalil)anilina 5e

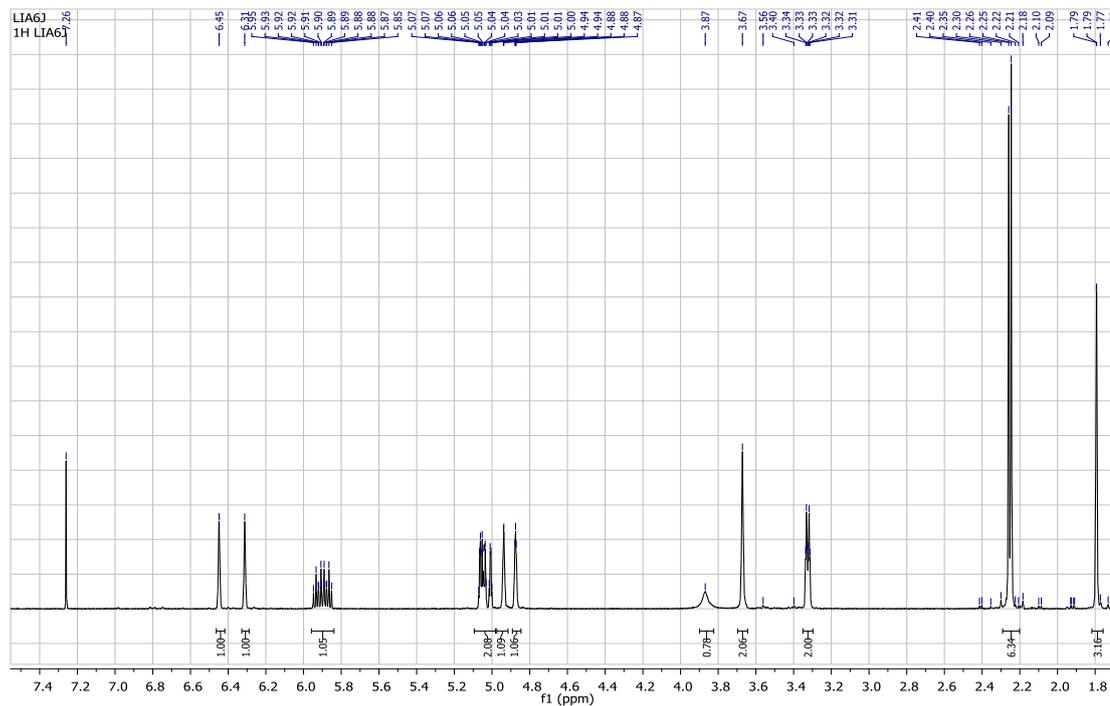
Anexo 1.1. Espectro de IR



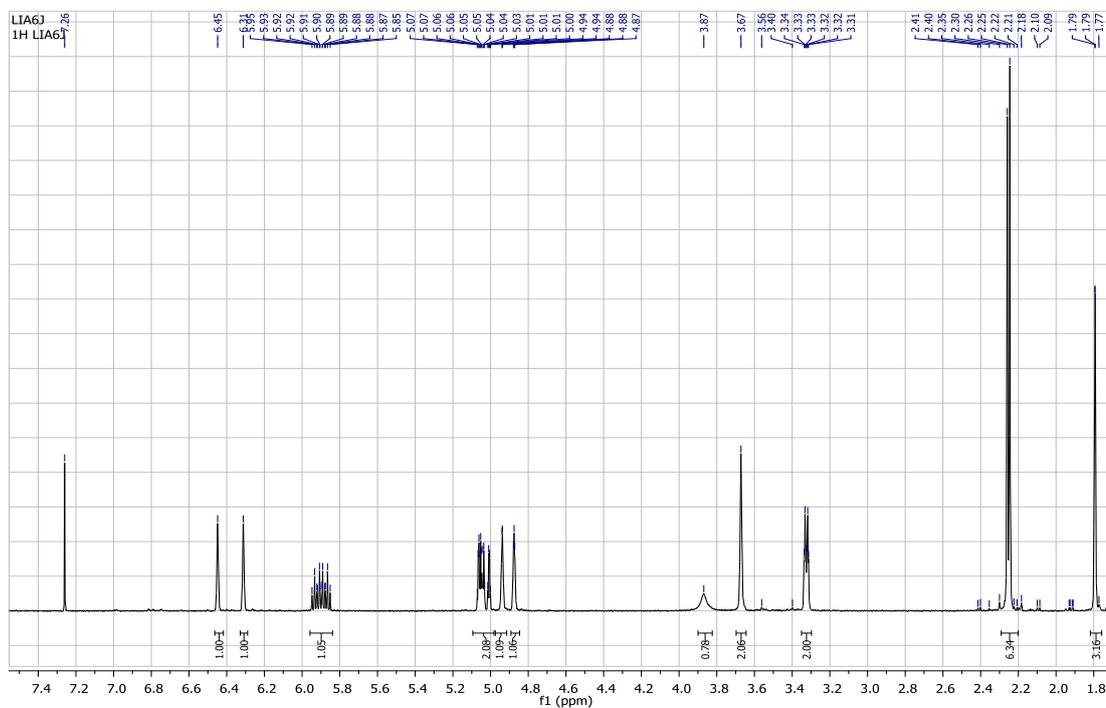
Anexo 1.2. Espectro de MS



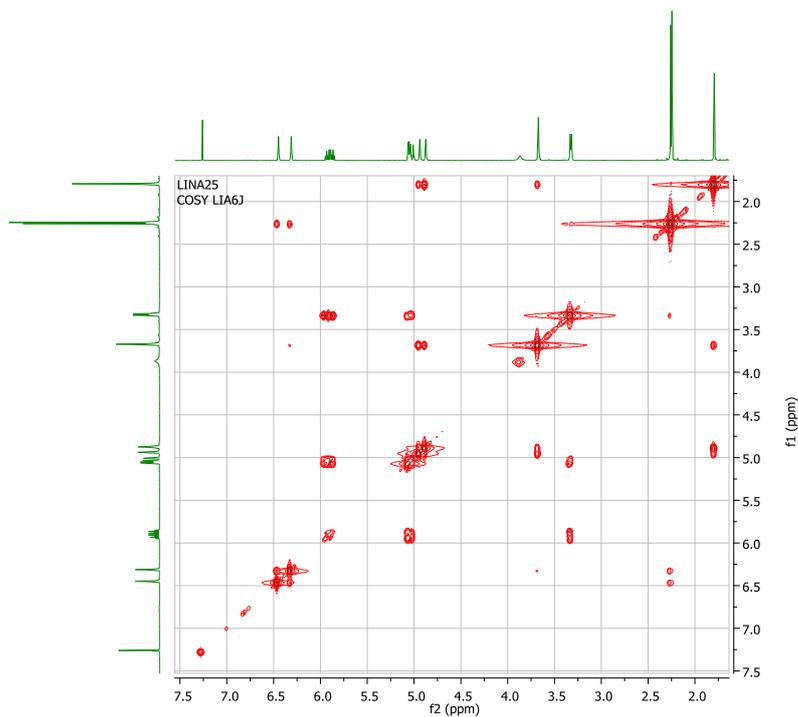
Anexo 1.3. Espectro de RMN ¹H



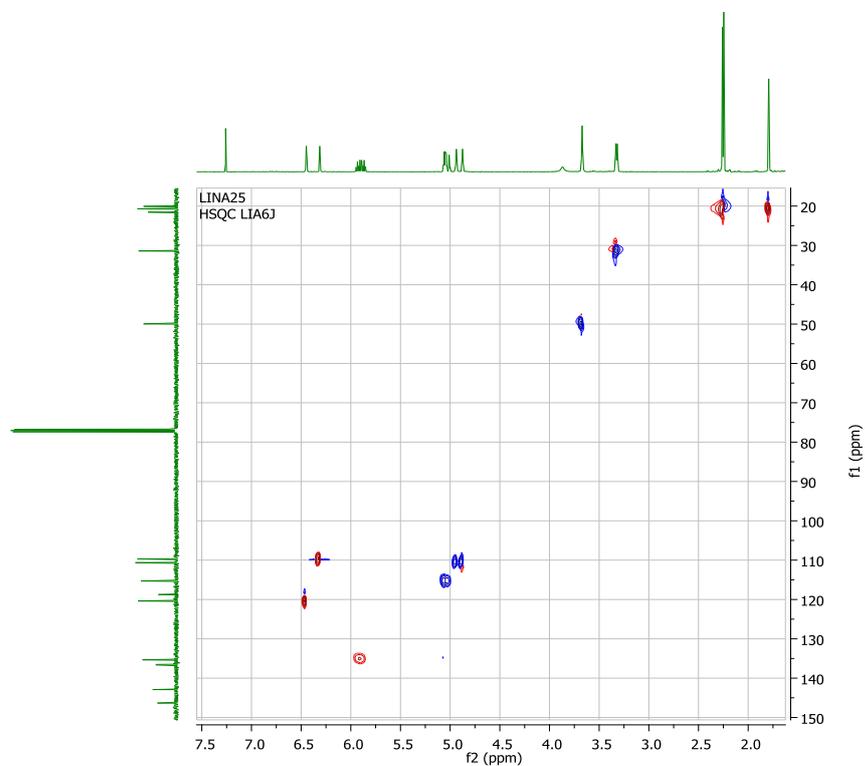
Anexo 1.4. Espectro de RMN ¹³C



Anexo 1.5. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY

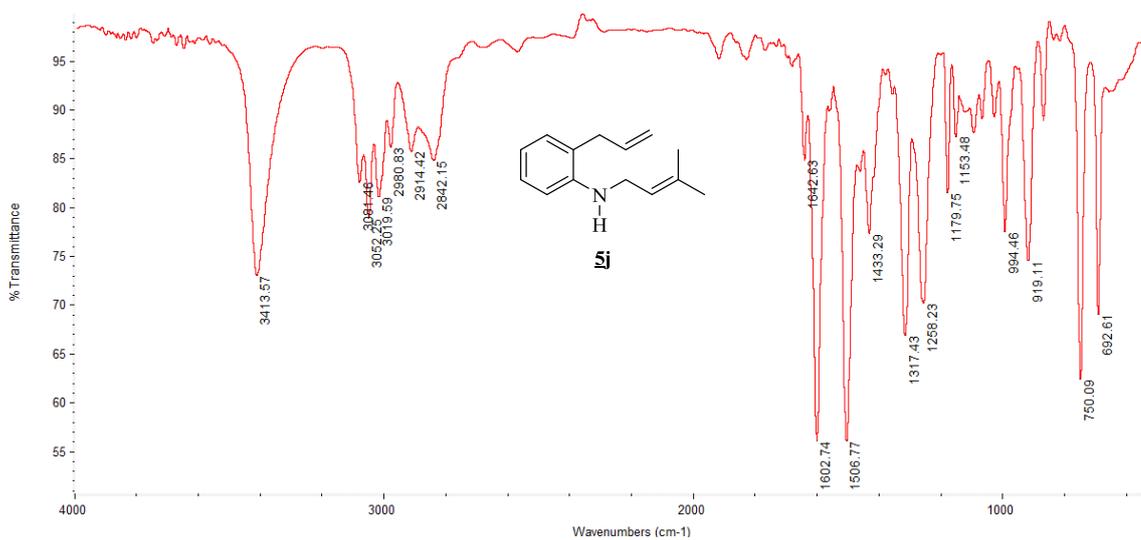


Anexo 1.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC

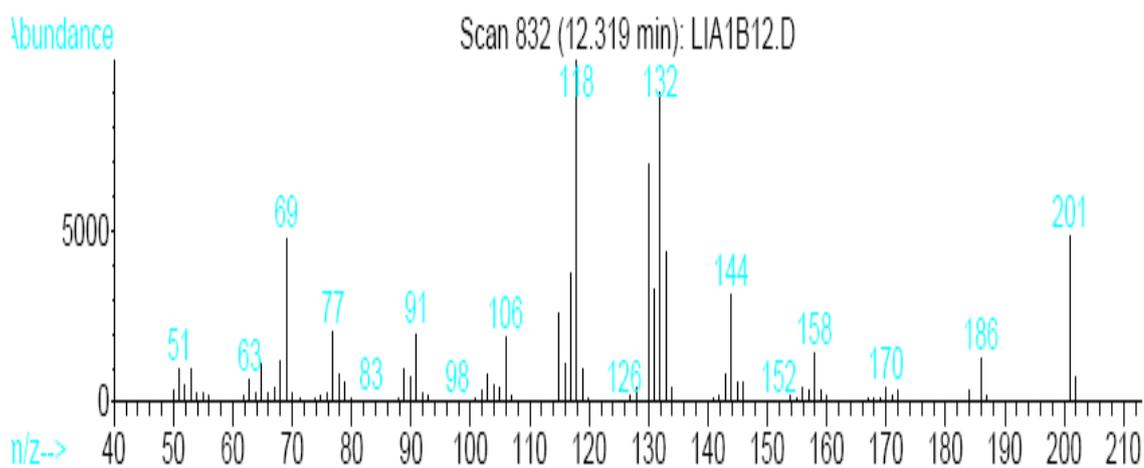


Anexos 2: Espectros IR, MS, RMN ¹³C y HSQC de la 2-alil-N-(3-metilbuten-2-il)anilina 5j

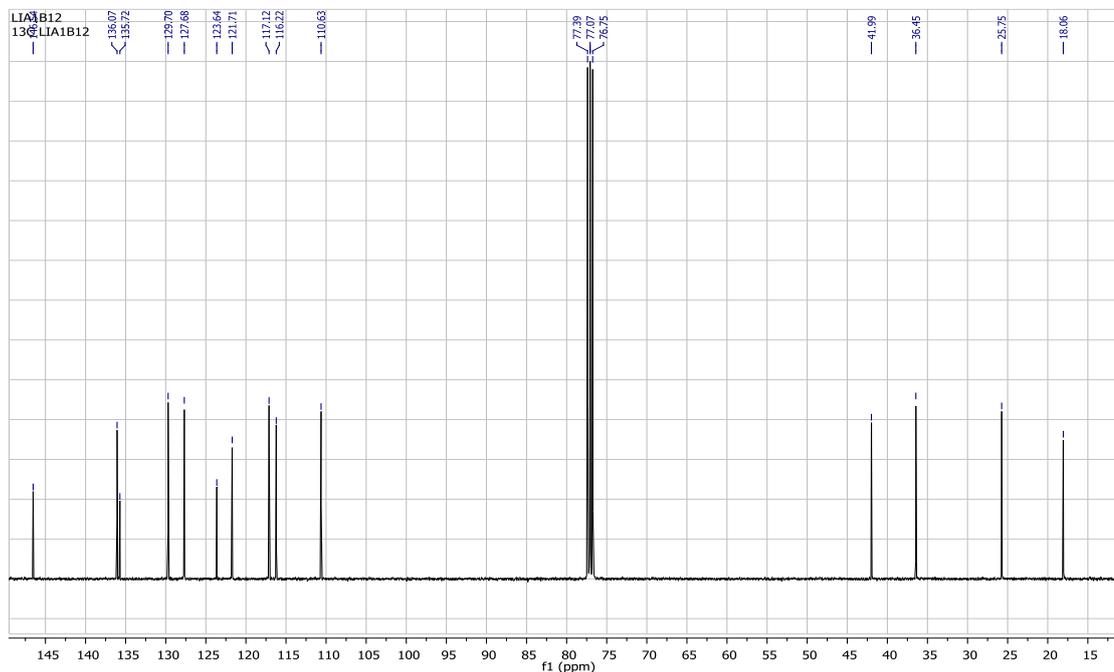
Anexo 2.1. Espectro de IR



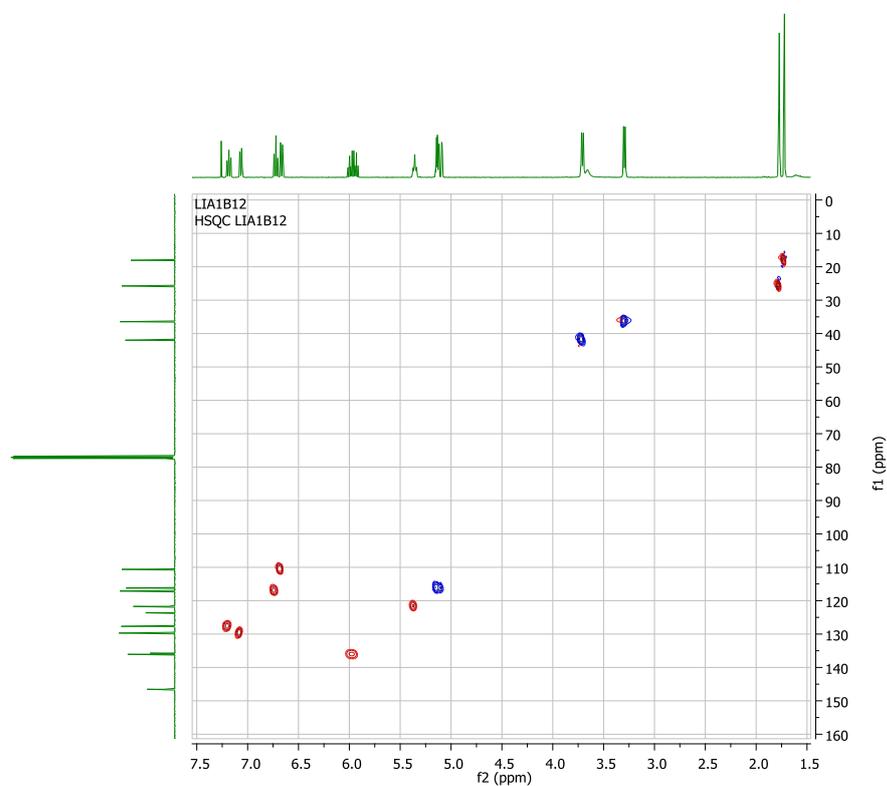
Anexo 2.2. Espectro de MS



Anexo 2.3. Espectro de RMN ^{13}C

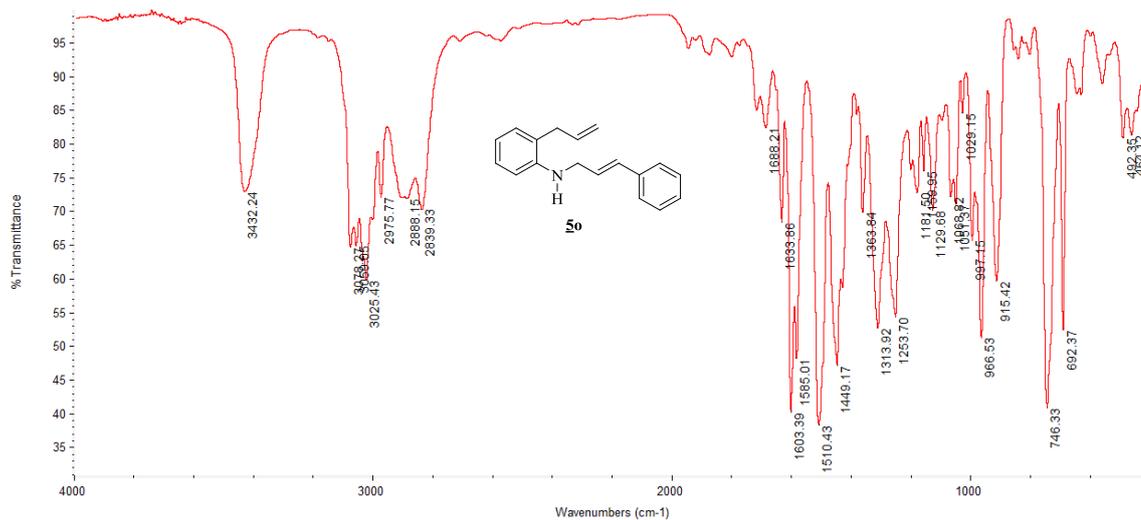


Anexo 2.4. Espectro de correlación heteronuclear HSQC

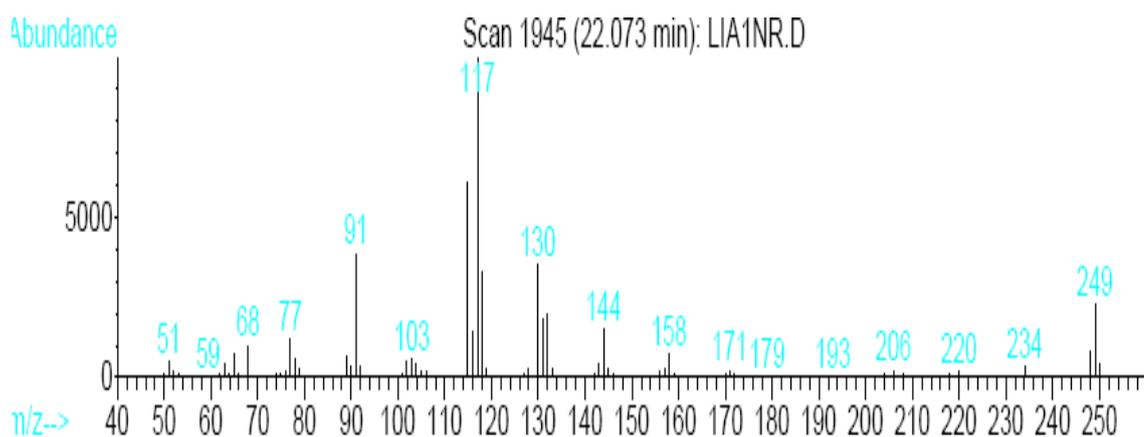


Anexos 3: Espectros IR, MS, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY y HSQC de la 2-*alil-N*-cinamilanilina **5o**

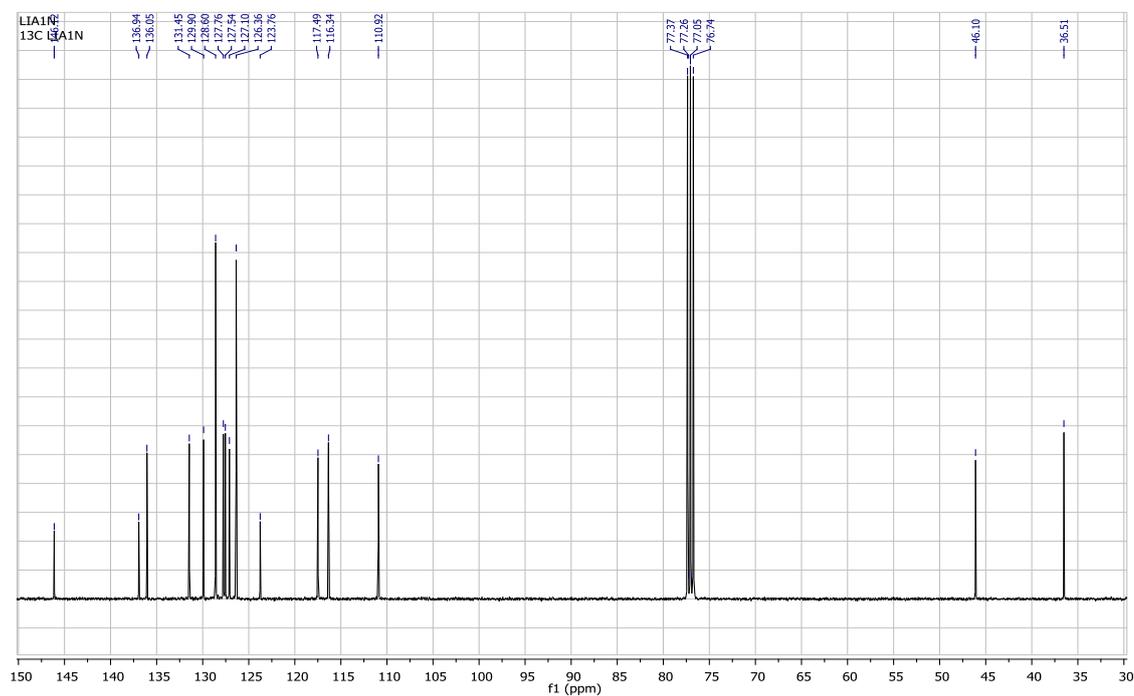
Anexo 3.1. Espectro de IR



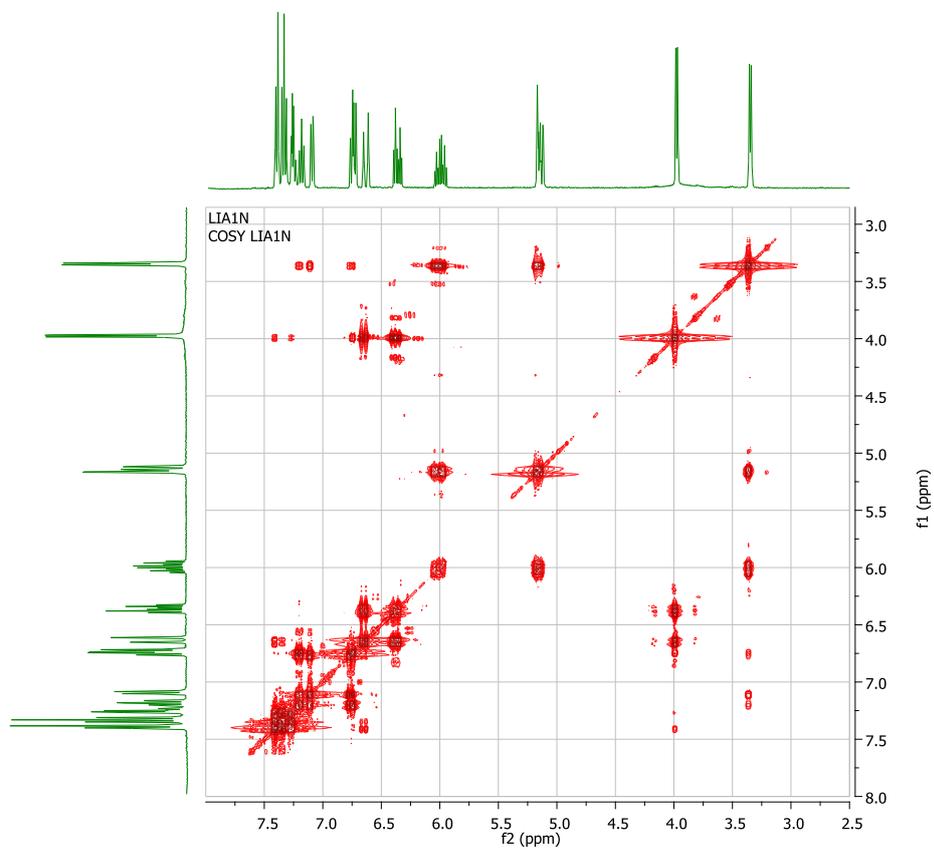
Anexo 3.2. Espectro de MS



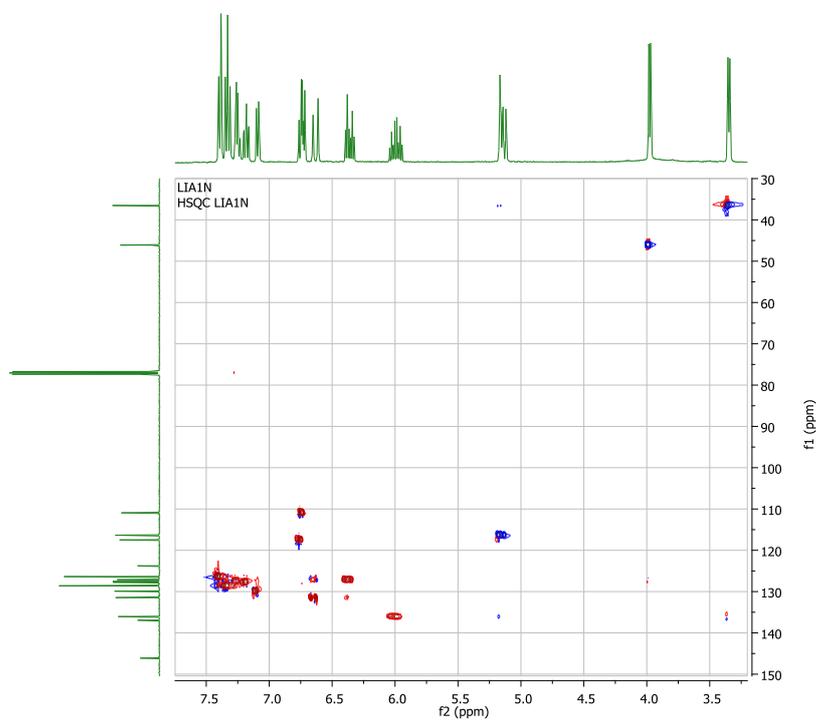
Anexo 3.3. Espectro de RMN ^{13}C



Anexo 3.4. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY

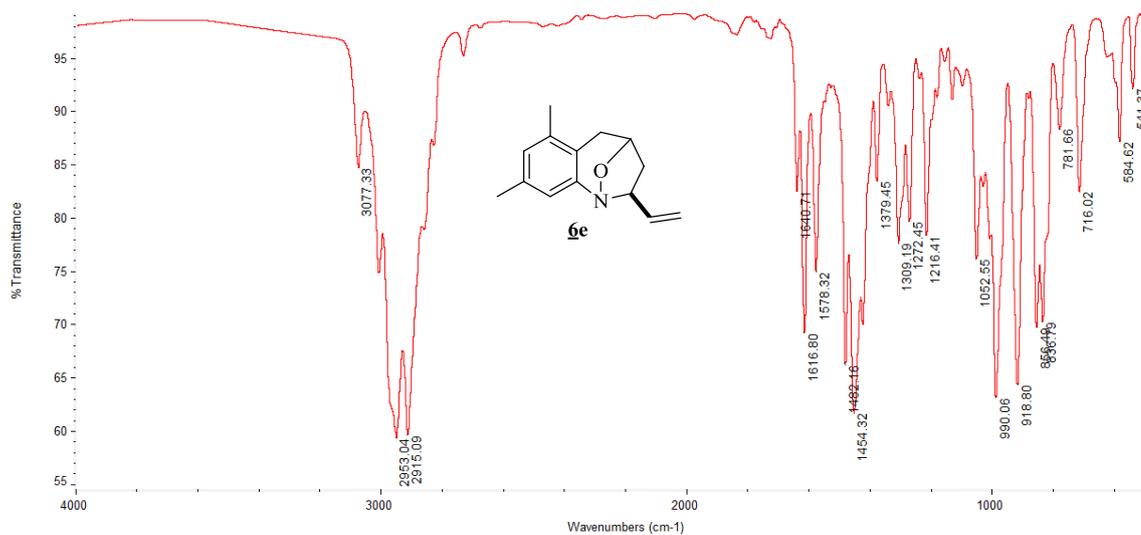


Anexo 3.5. Espectro de correlación heteronuclear HSQC

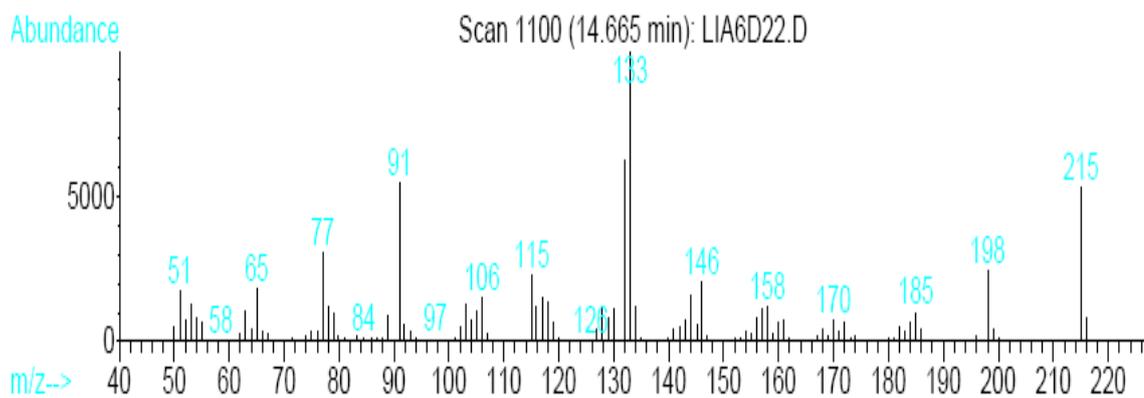


Anexos 4: Espectros IR, MS, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY y HSQC 6,8-Dimetil-2-exo-vinil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[b]azepina **6e**

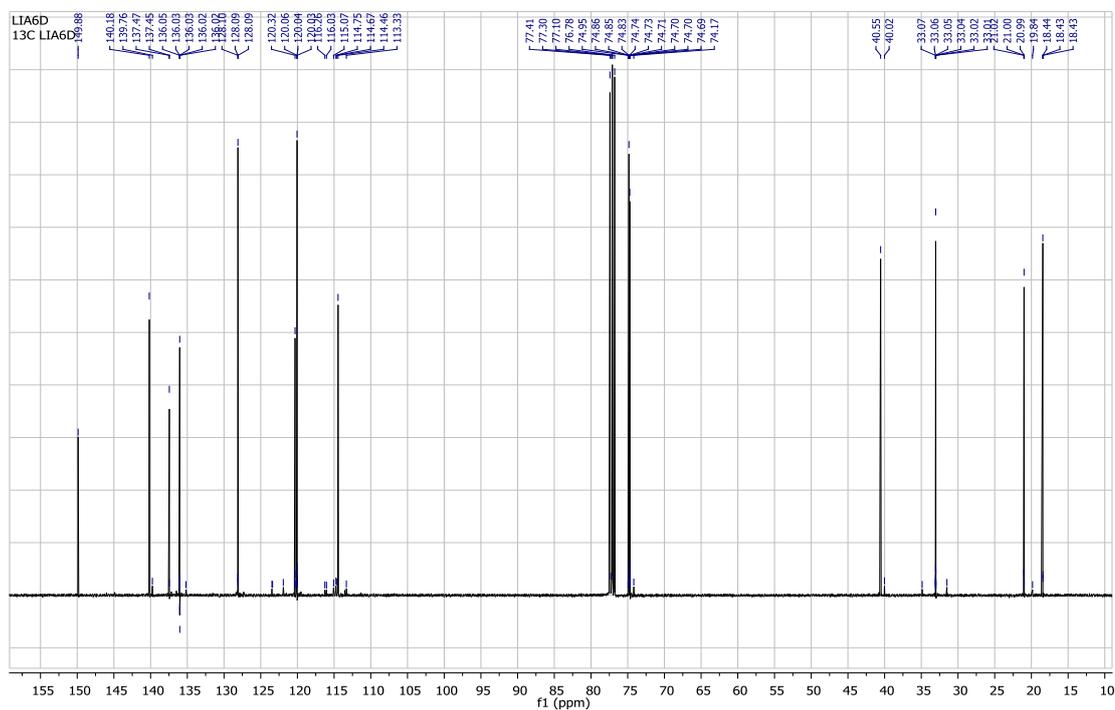
Anexo 4.1. Espectro de IR



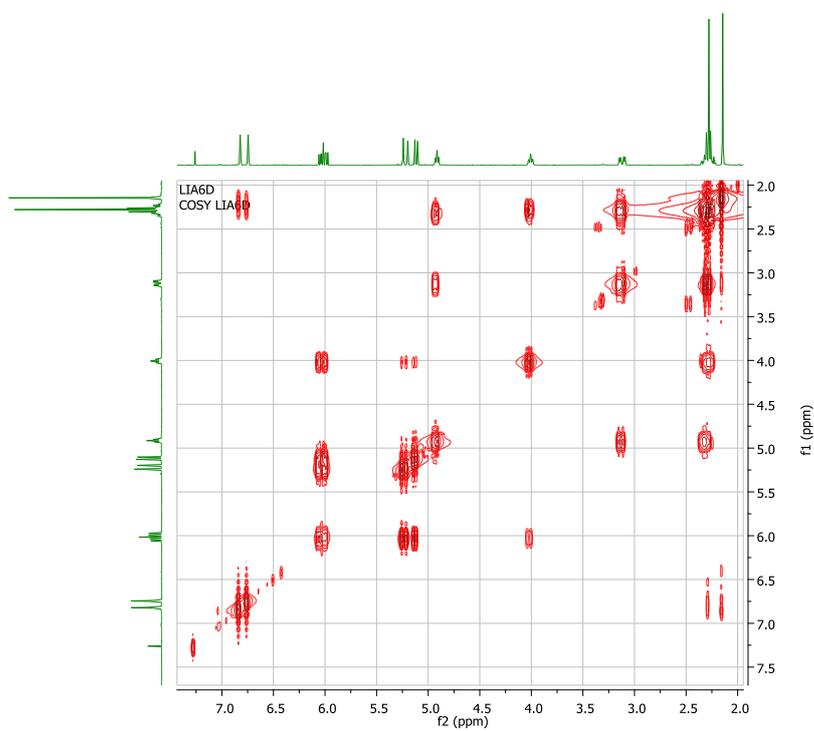
Anexo 4.2. Espectro de MS



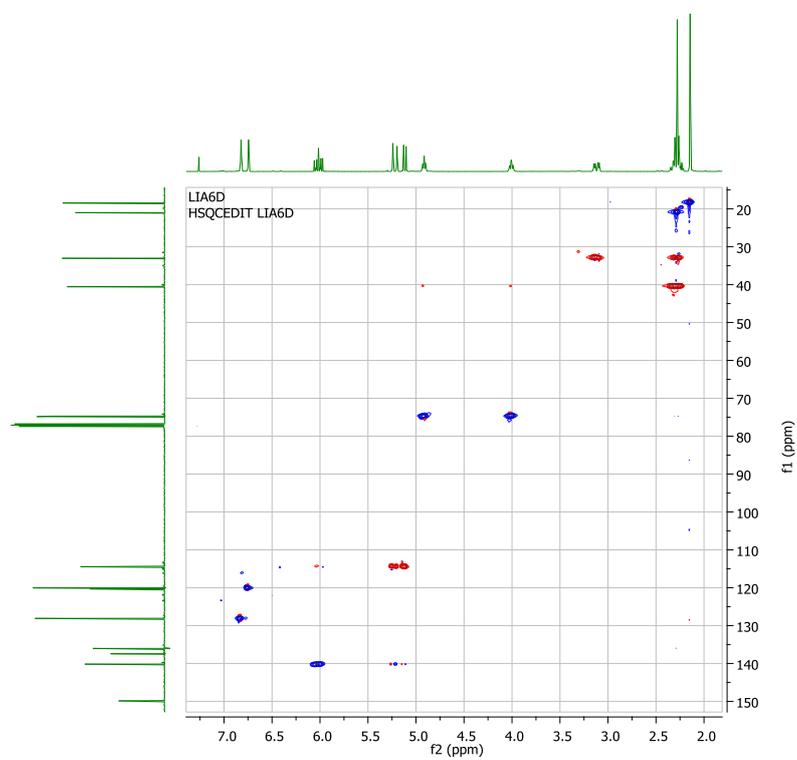
Anexo 4.3. Espectro de RMN ^{13}C



Anexo 4.4. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY

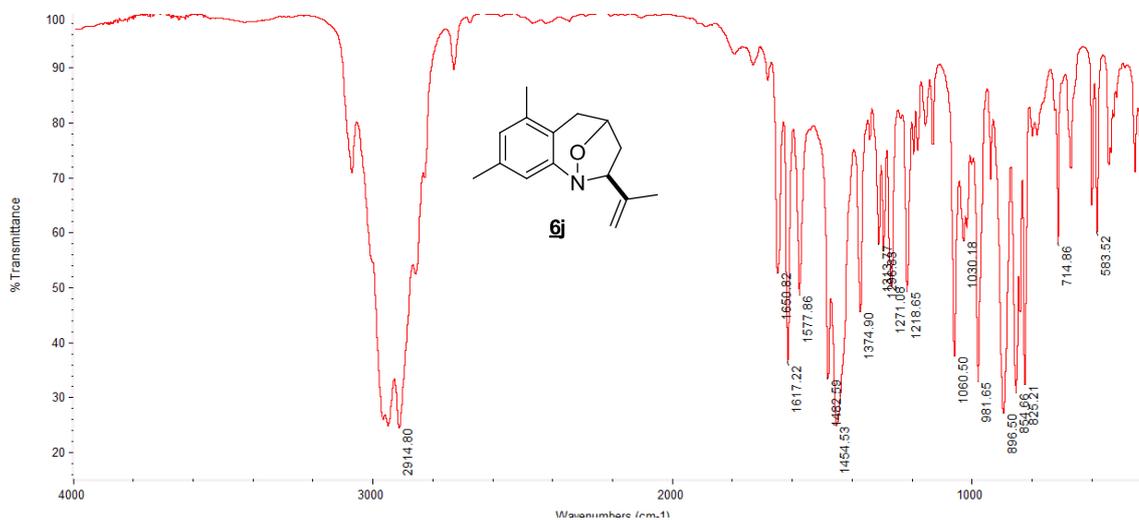


Anexo 4.5. Espectro de correlación heteronuclear HSQC

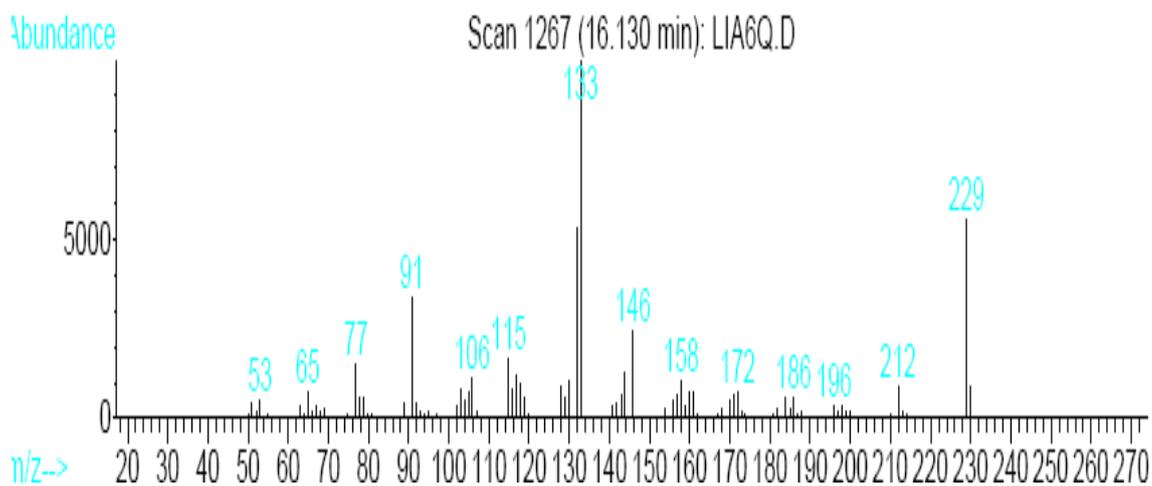


Anexos 5: Espectros IR, MS, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY, HSQC y NOESY de la 6,8-Dimetil-2-*exo*-(prop-1-en-2-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina **6j**

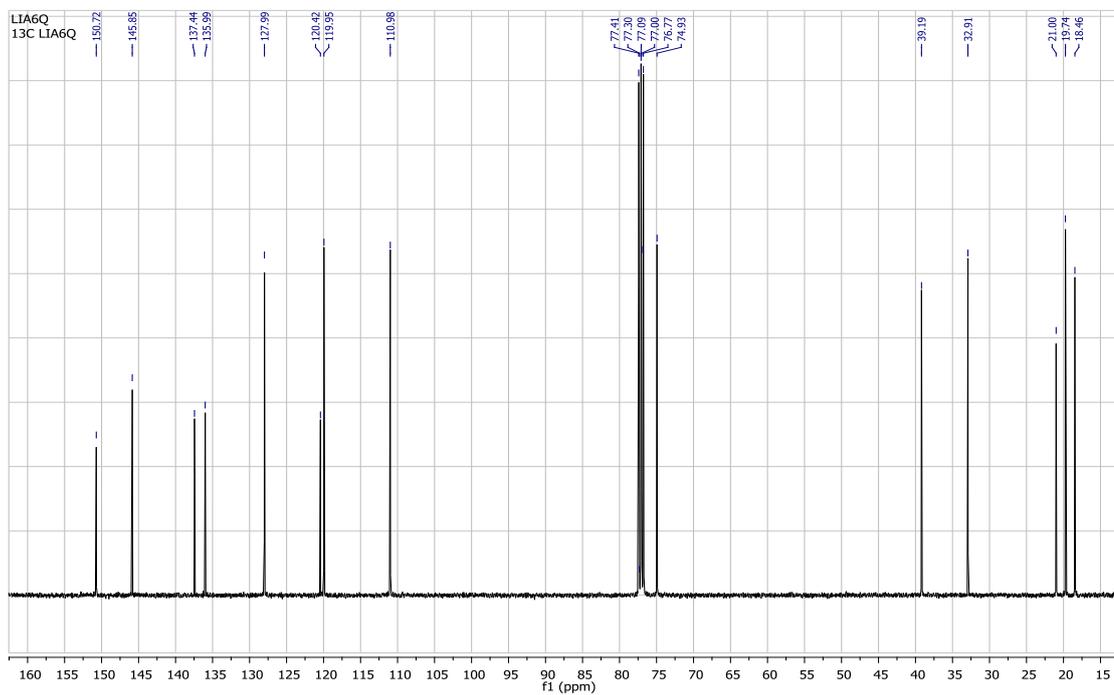
Anexo 5.1. Espectro de IR



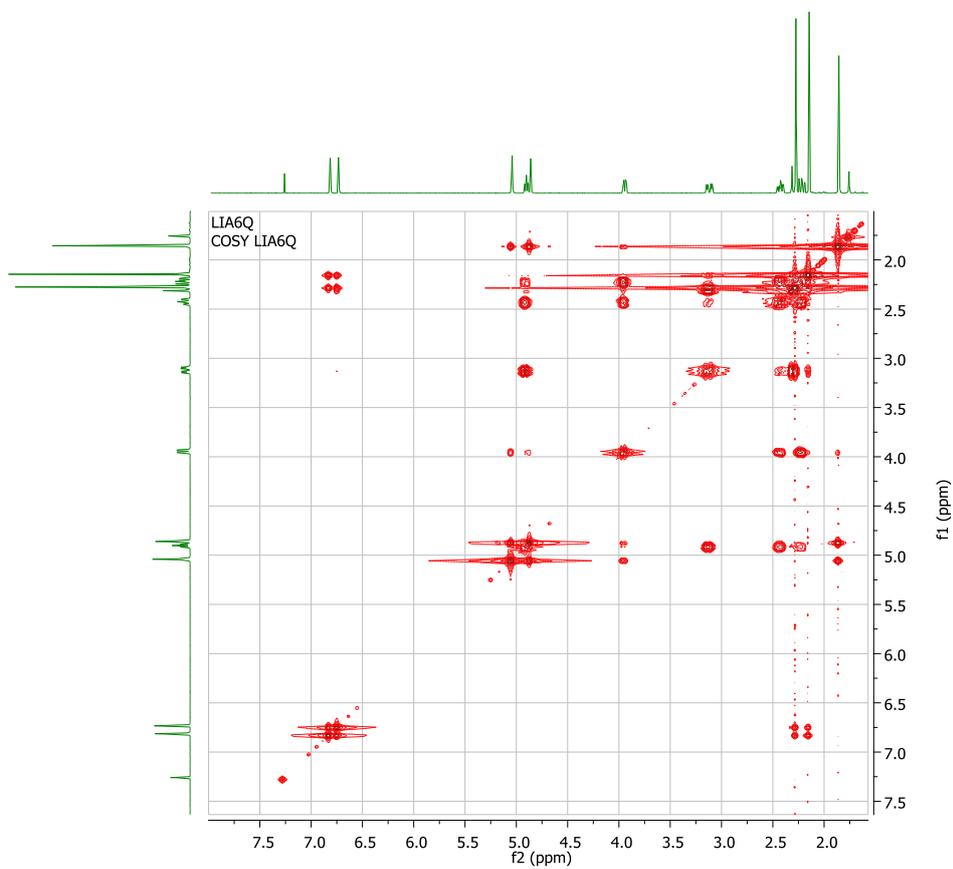
Anexo 5.2. Espectro de MS



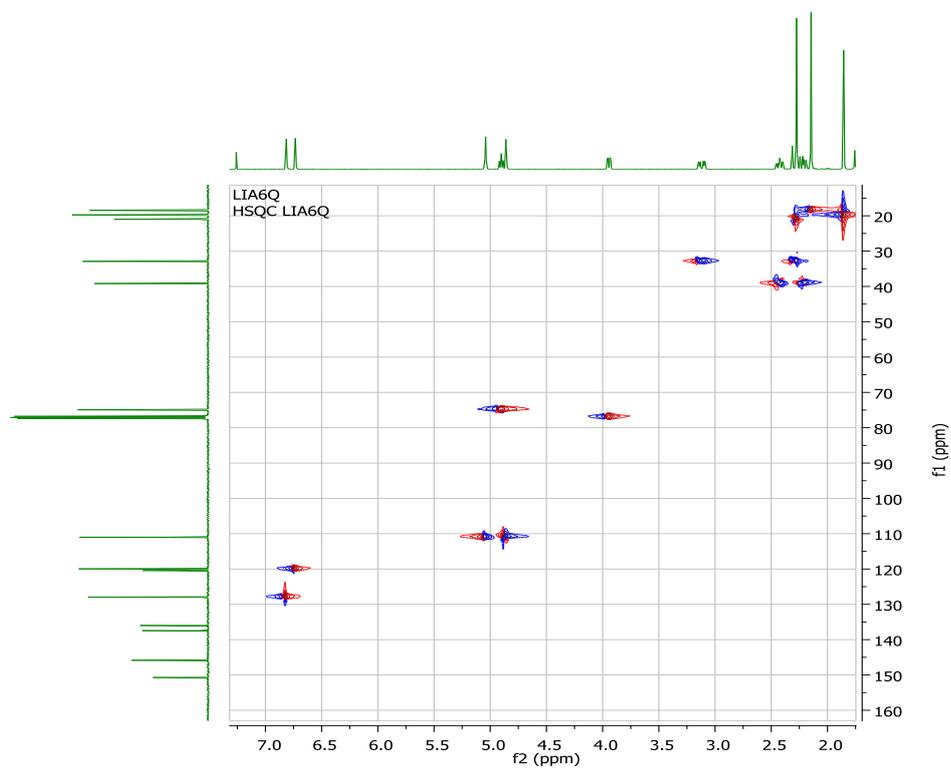
Anexo 5.3. Espectro de RMN ^{13}C



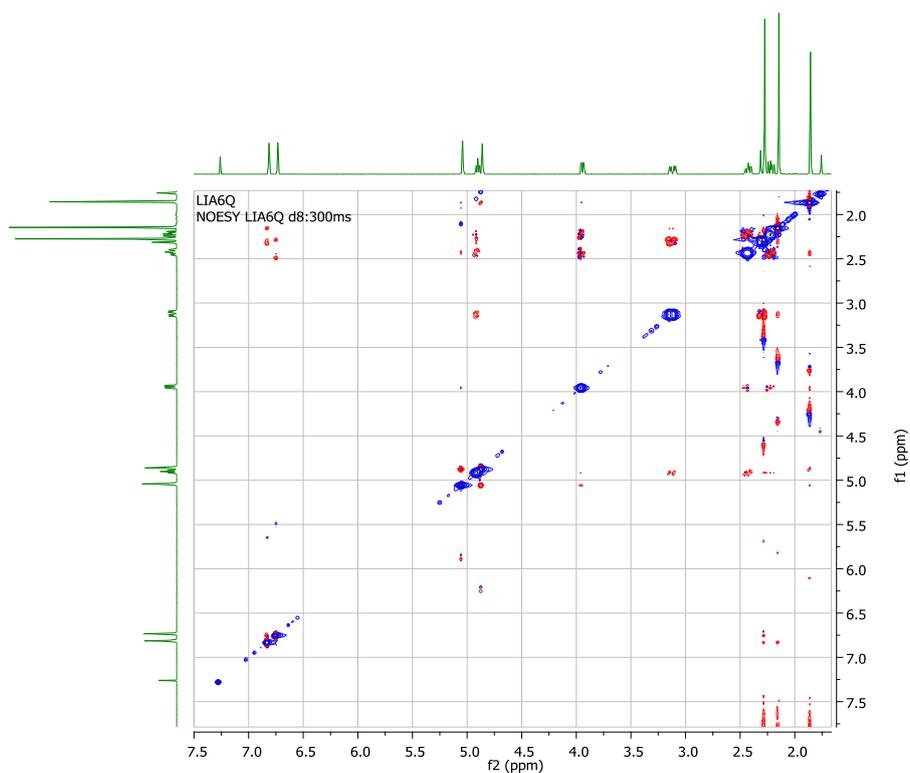
Anexo 5.4. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY



Anexo 5.5. Espectro de correlación heteronuclear HSQC

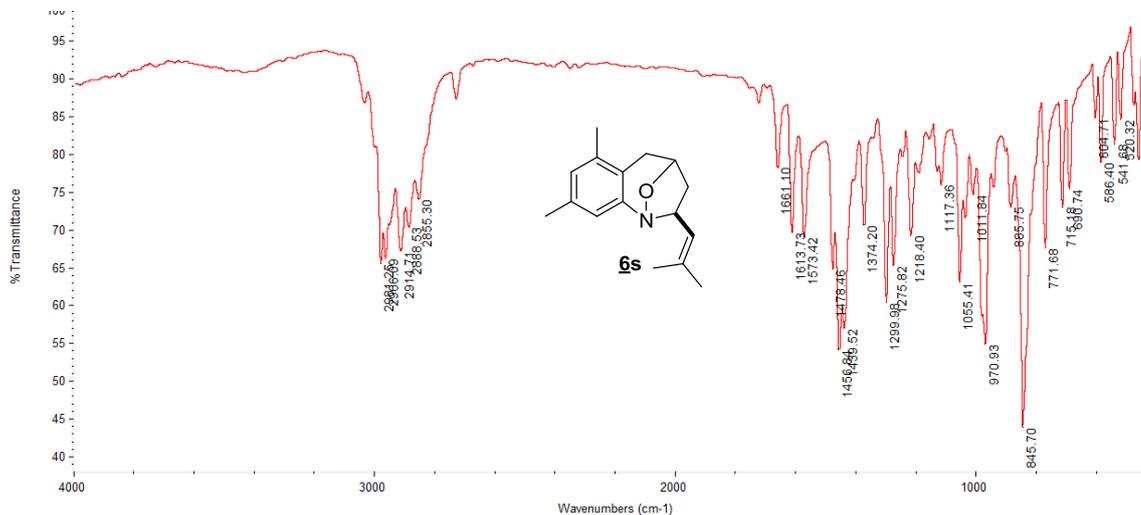


Anexo 5.6. Espectro NOESY

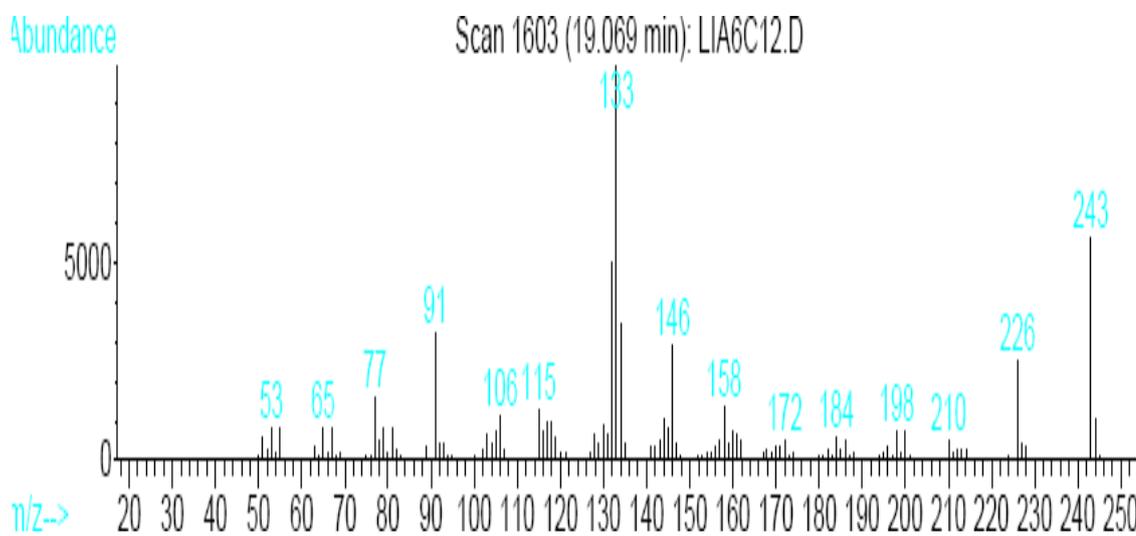


Anexos 6: Espectros IR, MS, RMN ¹³C, HSQC y NOESY de la 6,8-Dimetil-2-*exo*-(2-metilpropen-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepinas 6s

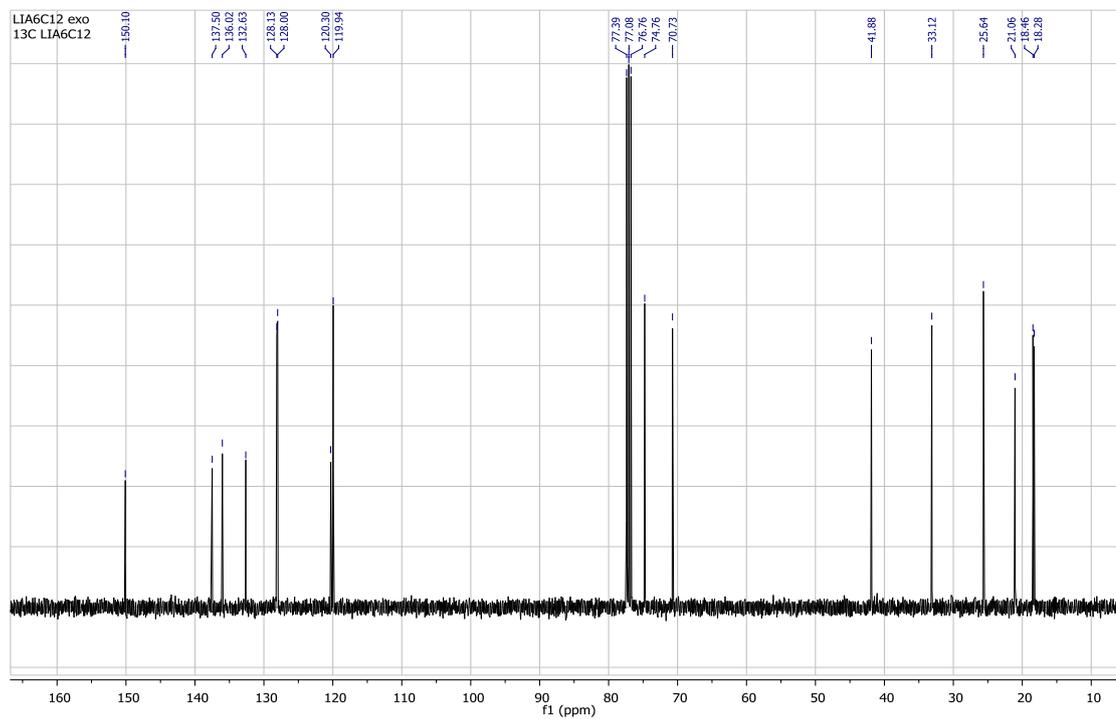
Anexo 6.1. Espectro de IR



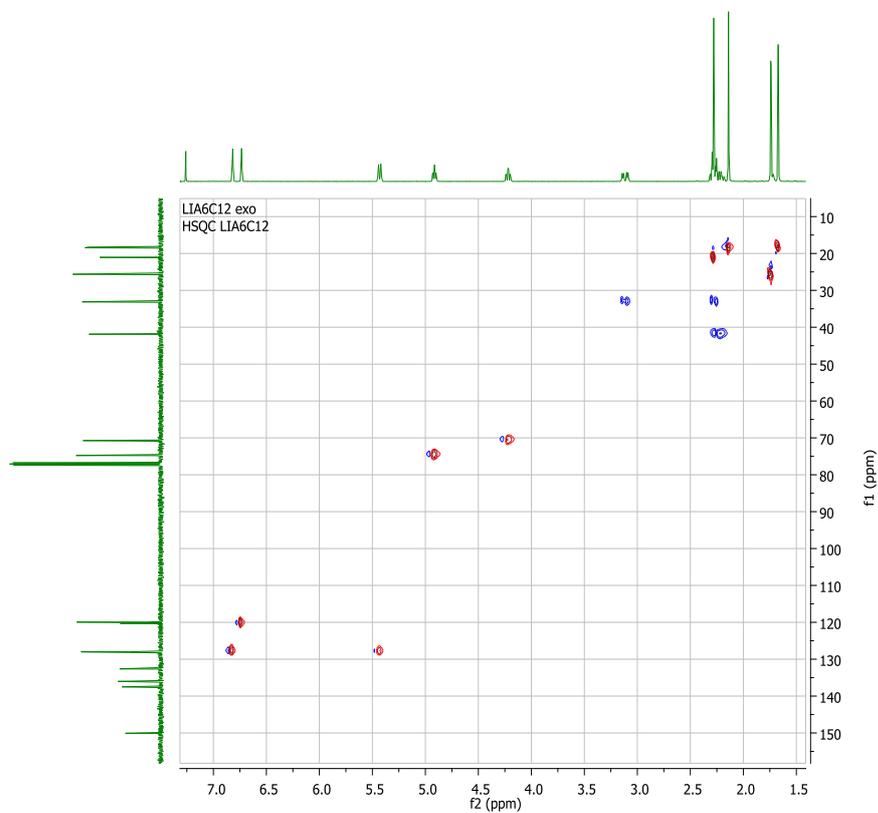
Anexo 6.2. Espectro de MS



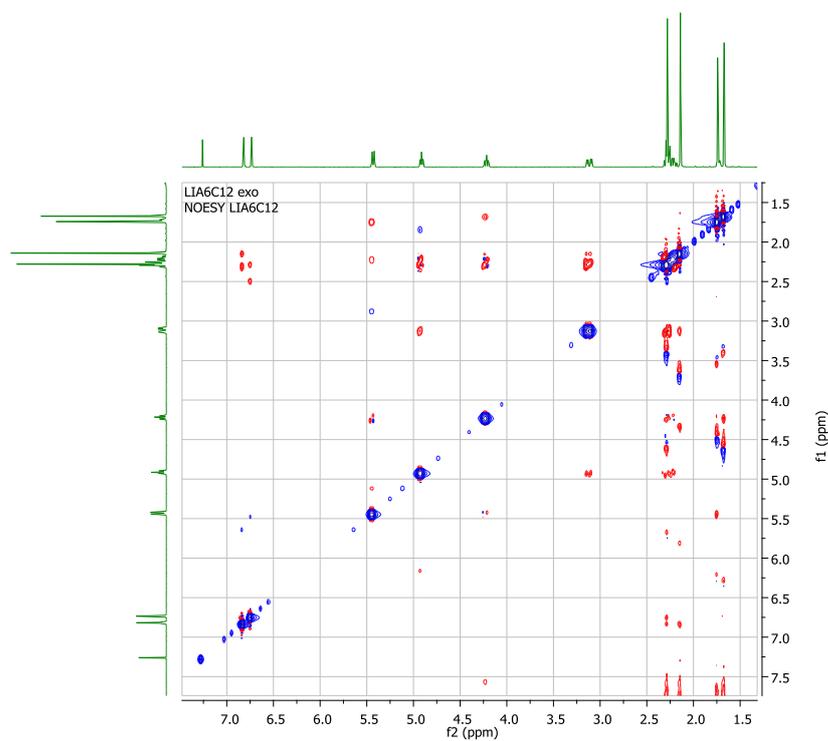
Anexo 6.3. Espectro de RMN ^{13}C



Anexo 6.4. Espectro de correlación heteronuclear HSQC

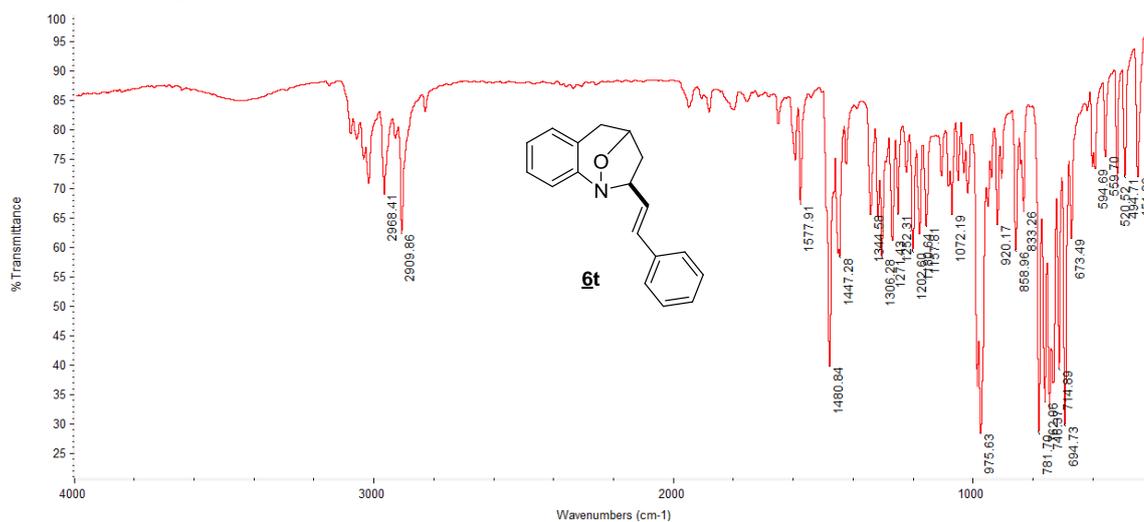


Anexo 6.5. Espectro NOESY

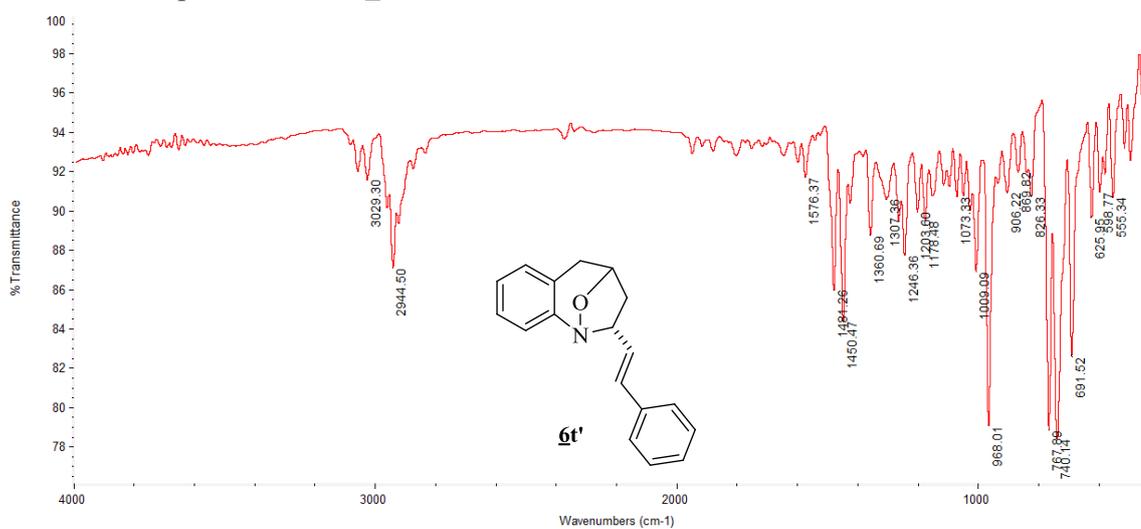


Anexos 7: Espectros IR, MS, RMN ^1H , RMN ^{13}C , ^1H - ^1H COSY y HSQC de las 2-*exo*- y 2-*endo*-((*E*)-Estiril)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepinas 6t y 6t'

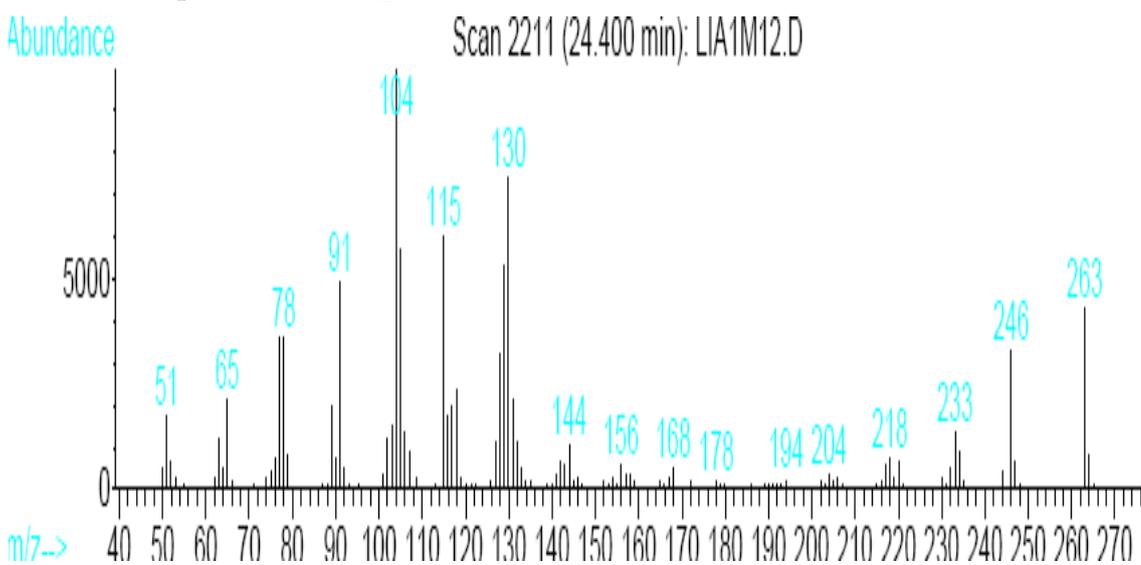
Anexo 7.1. Espectro de IR de 6t



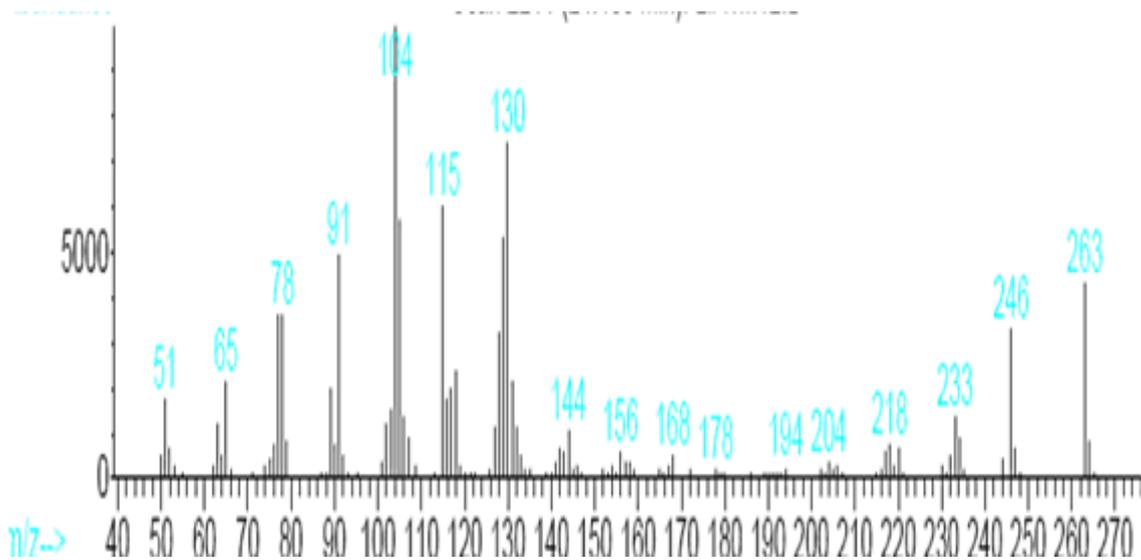
Anexo 7.2. Espectro de IR de **6t'**



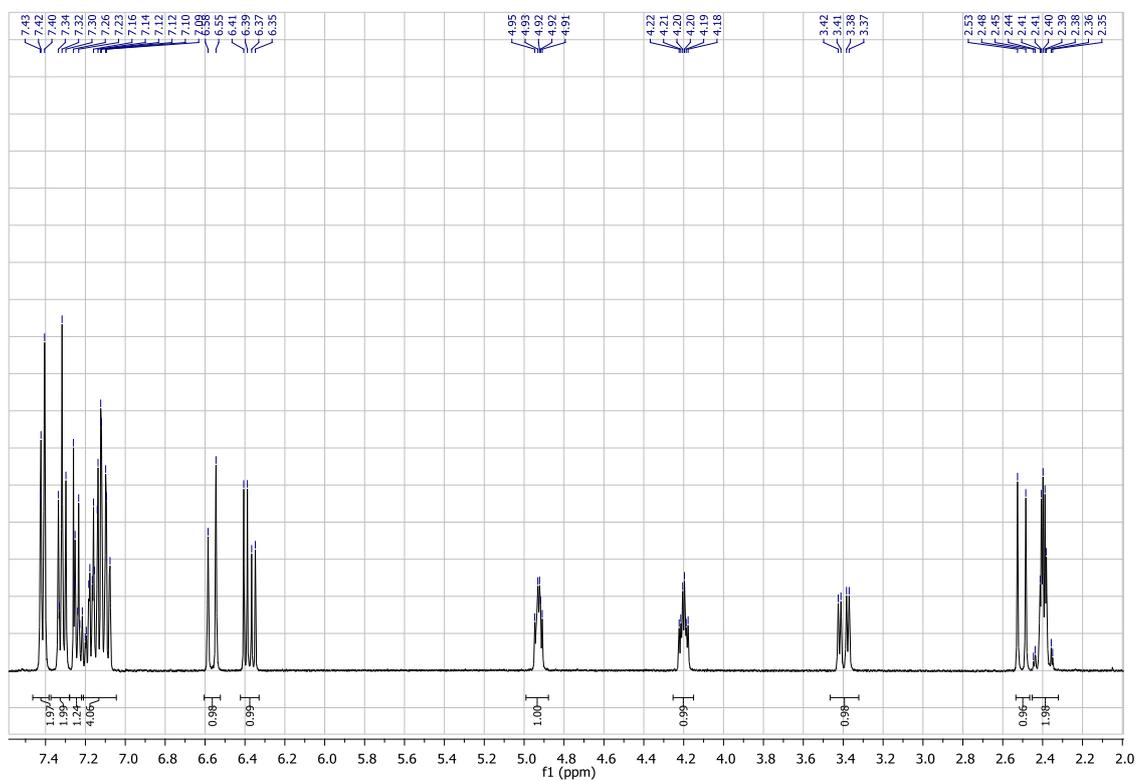
Anexo 7.3. Espectro de MS de **6t**



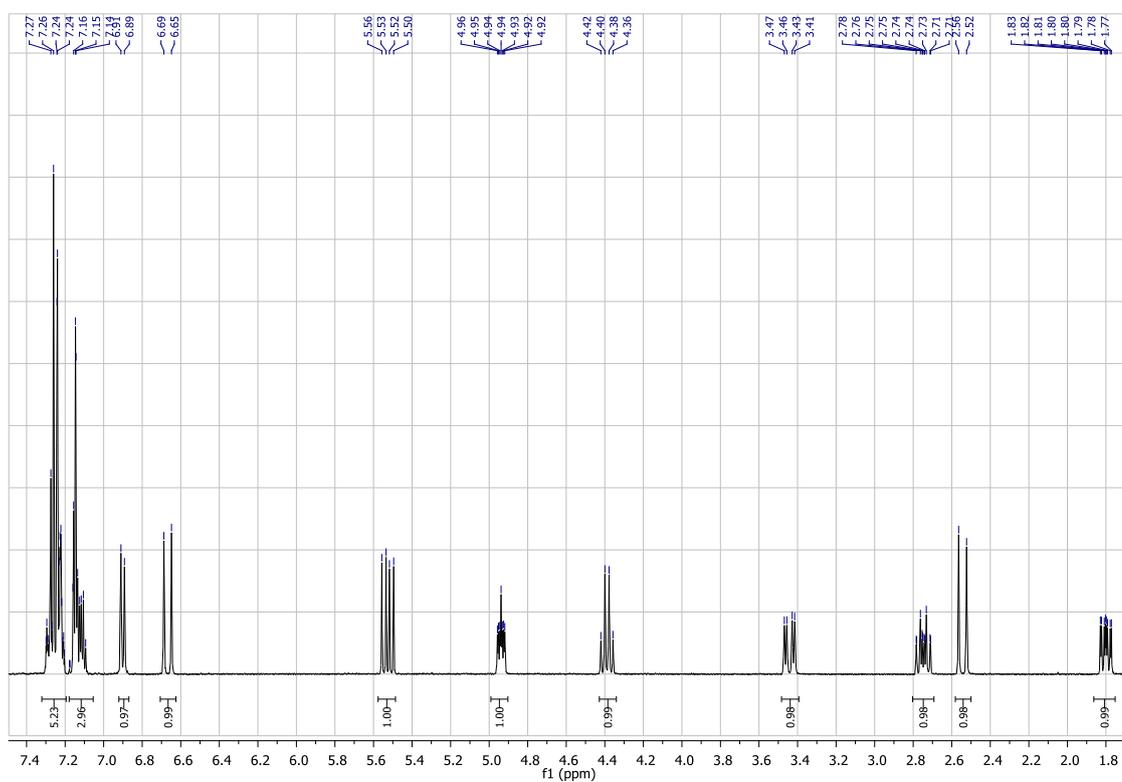
Anexo 7.4. Espectro de MS de **6t'**



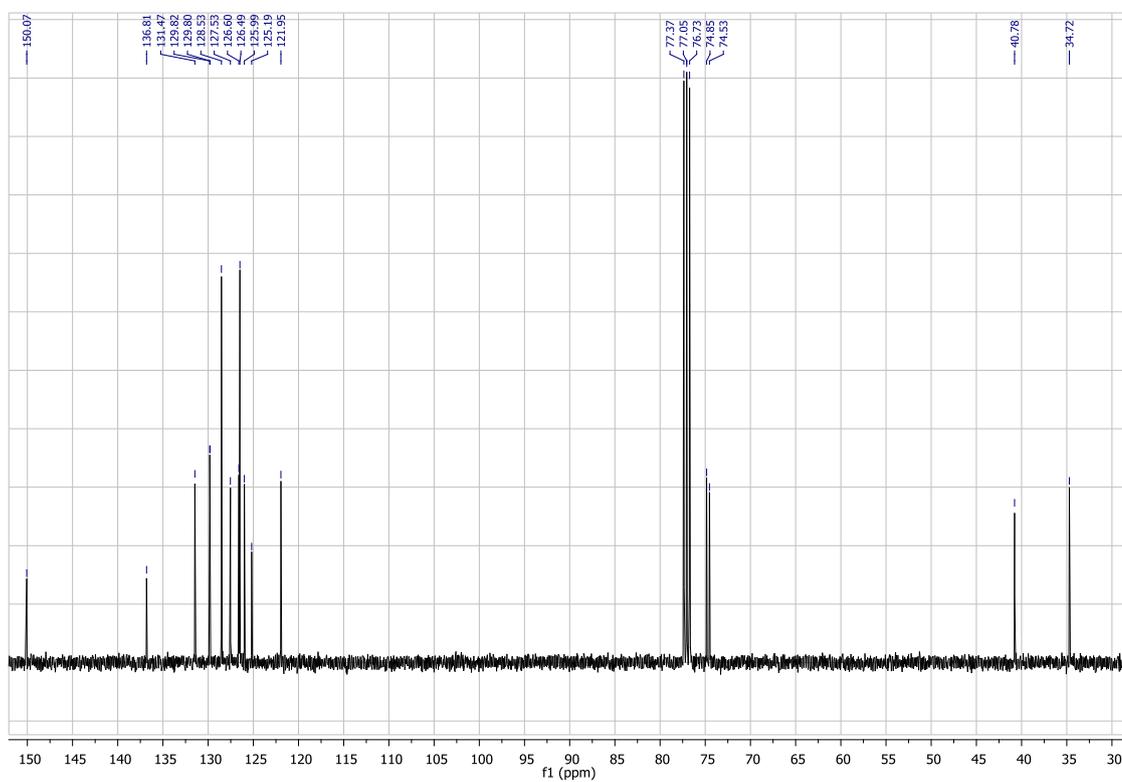
Anexo 7.5. Espectro de RMN ¹H de **6t**



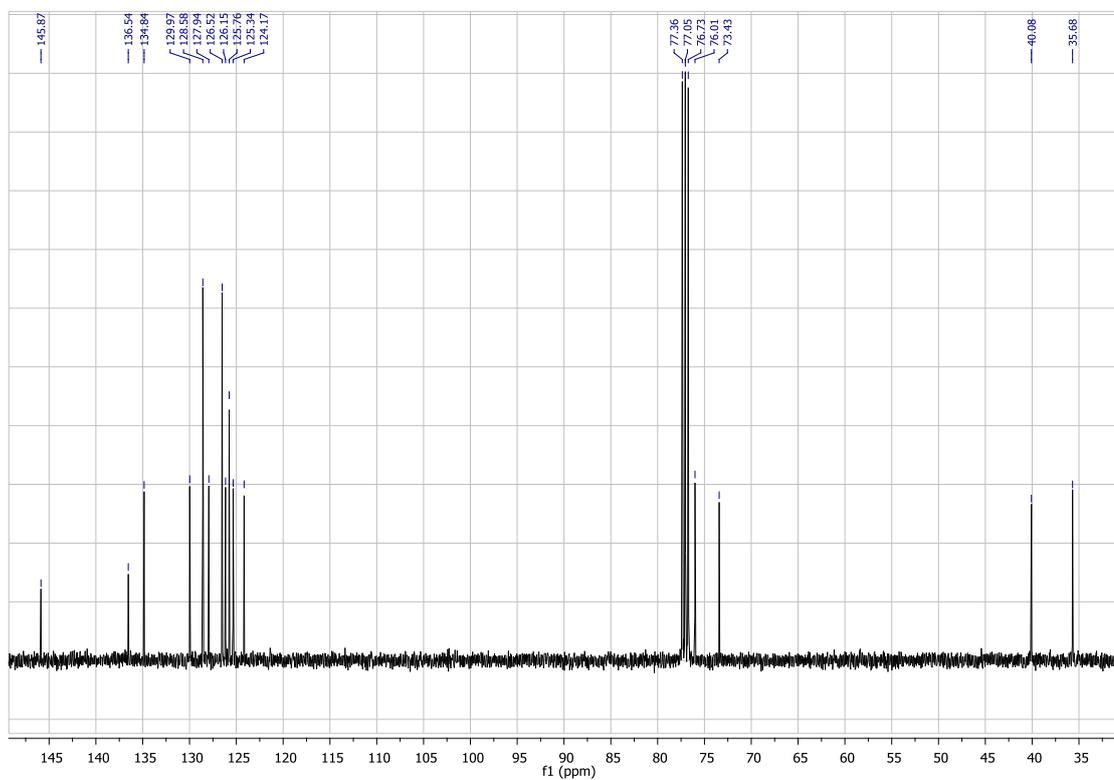
Anexo 7.6. Espectro de RMN ^1H de **6t'**



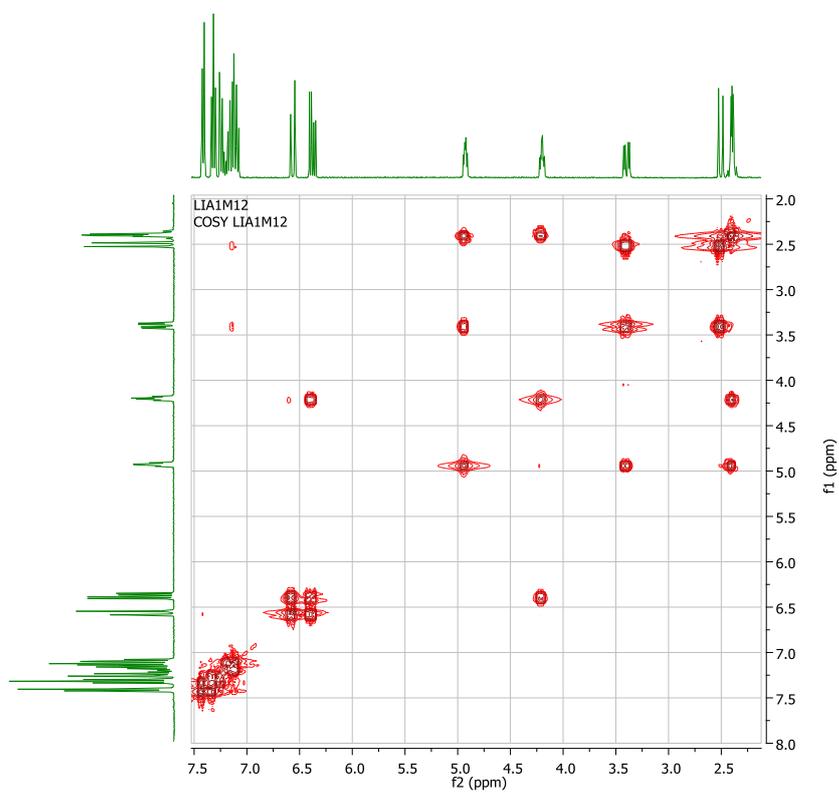
Anexo 7.7. Espectro de RMN ^{13}C de **6t**



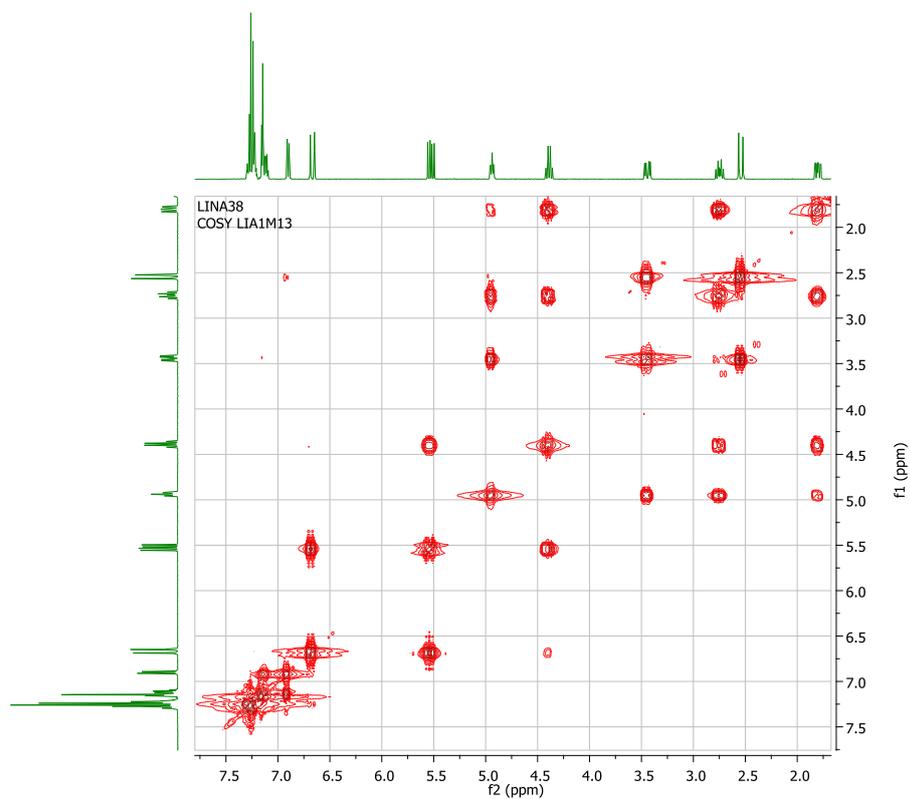
Anexo 7.8. Espectro de RMN ^{13}C de **6t**,



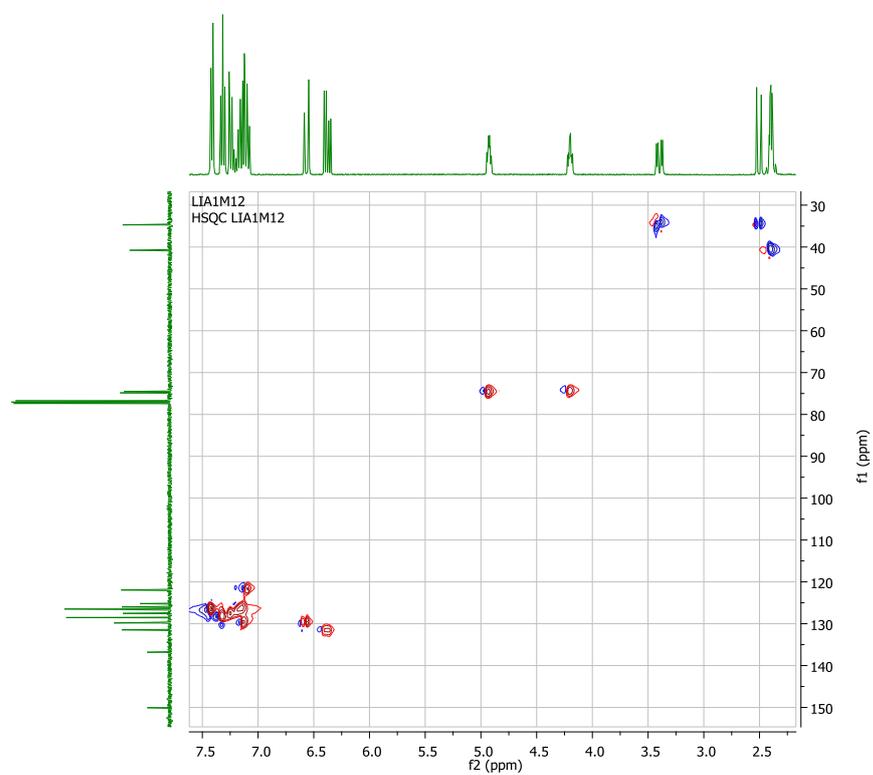
Anexo 7.9. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de **6t**



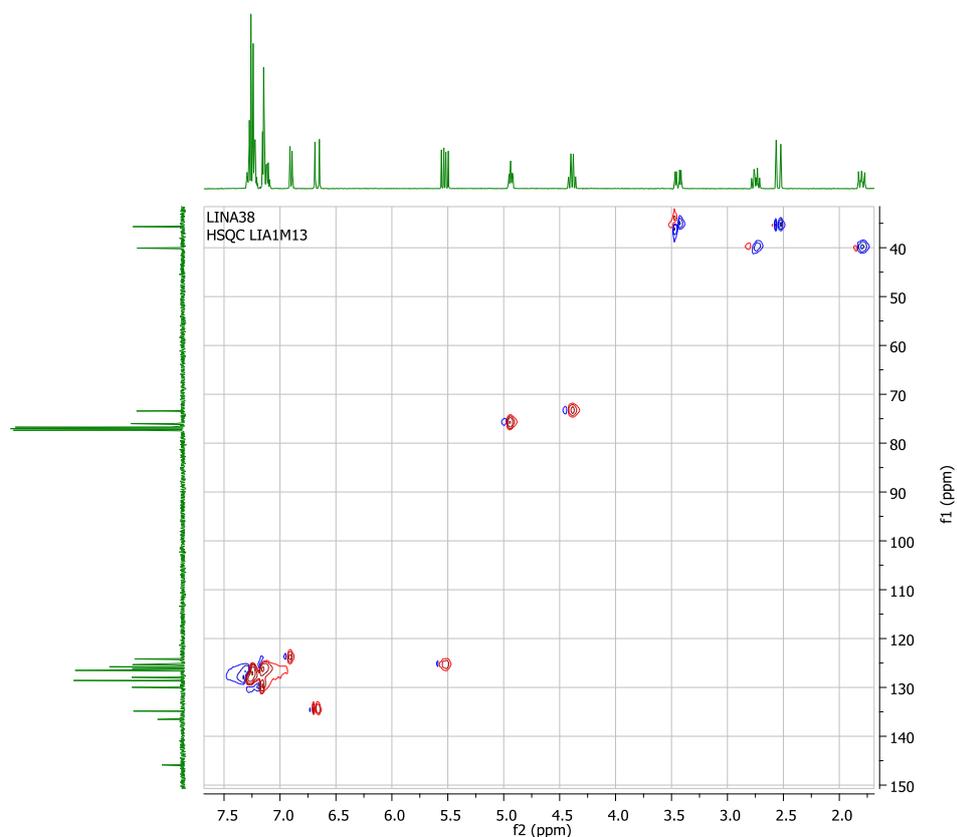
Anexo 7.10. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de **6t**'



Anexo 7.11. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de **6t**

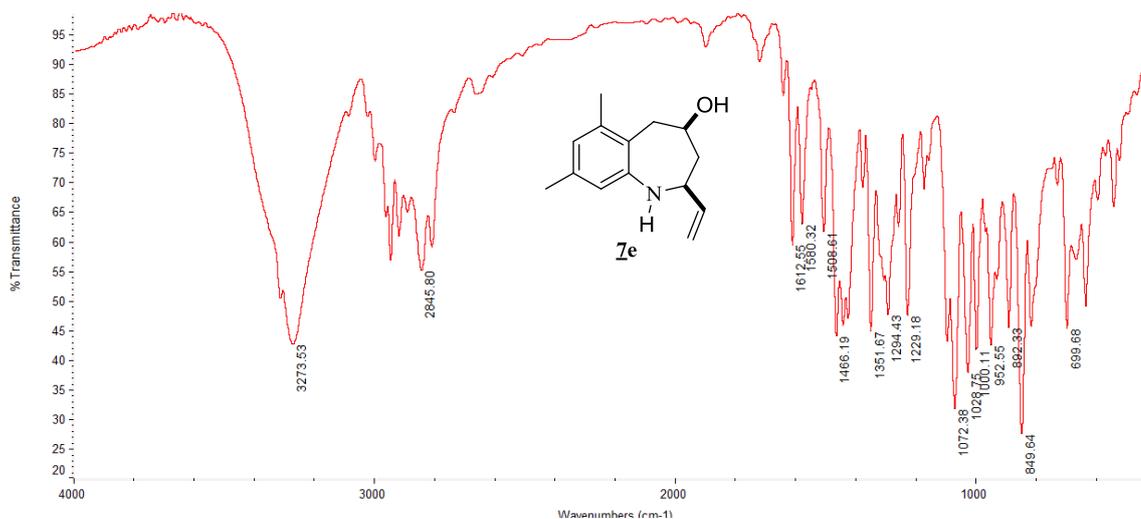


Anexo 7.12. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de **6t'**

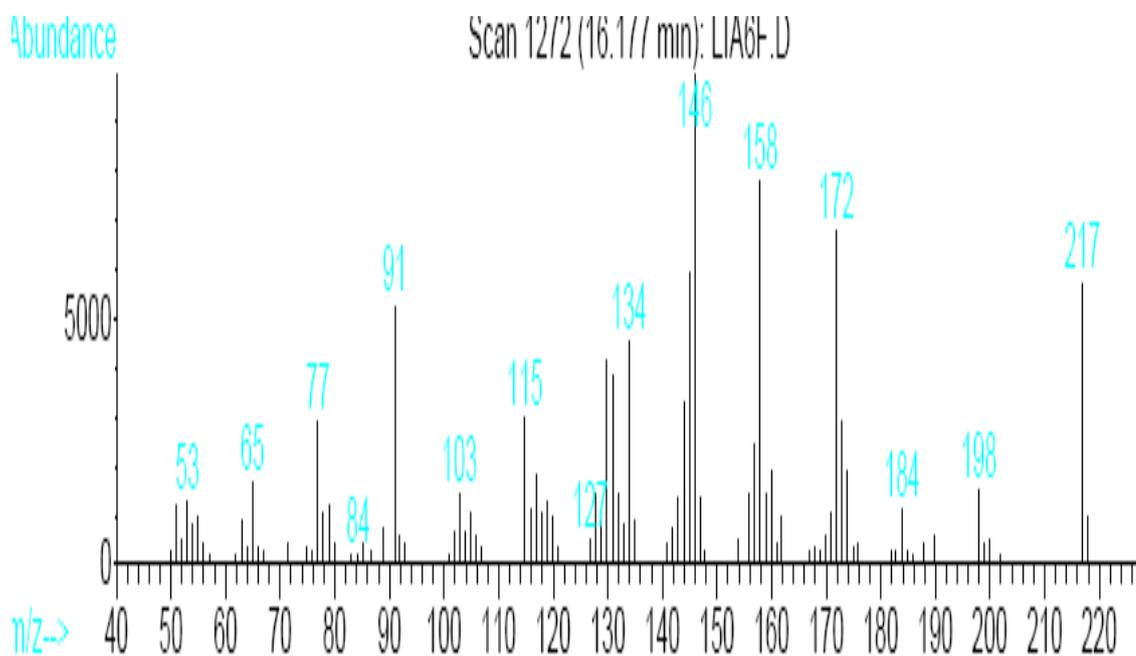


Anexos 8: Espectros IR, MS, RMN ^{13}C , ^1H - ^1H COSY y HSQC del 6,8-Dimetil-*cis*-2-vinil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-ol **7e**

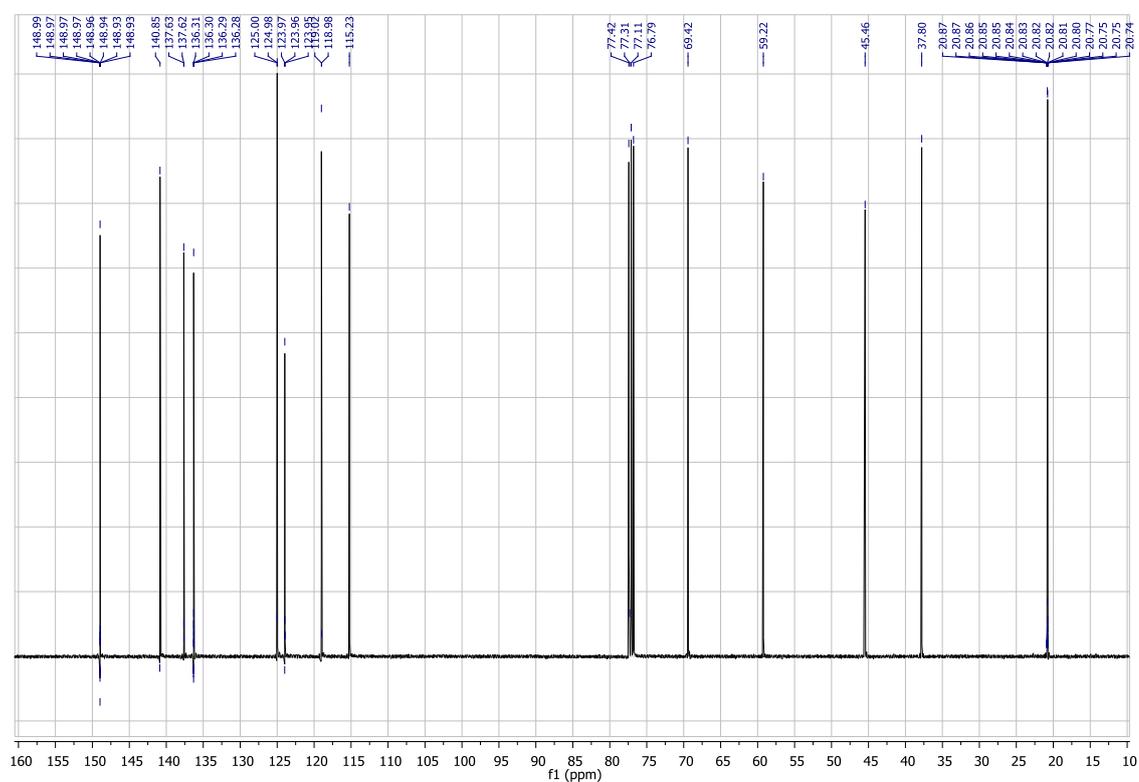
Anexo 8.1. Espectro de IR



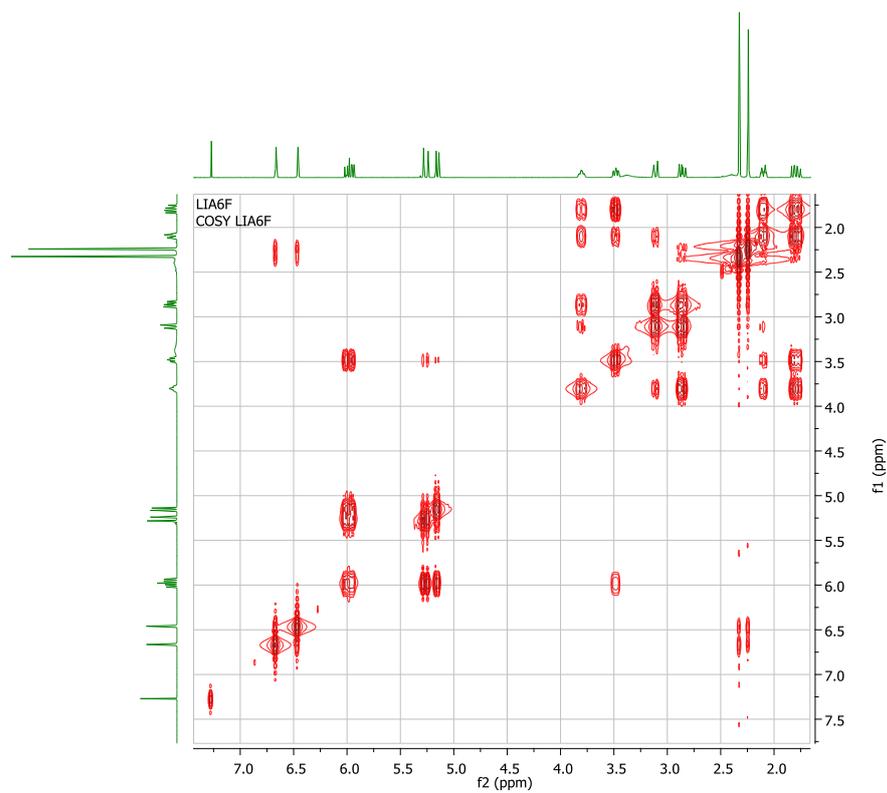
Anexo 8.2. Espectro de MS



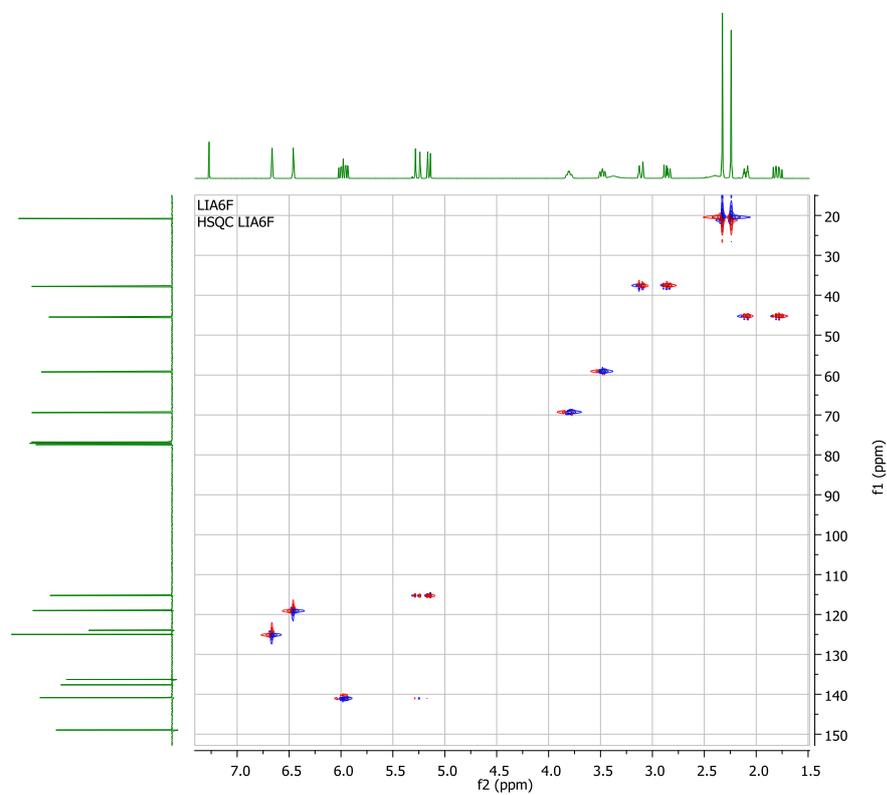
Anexo 8.3. Espectro de RMN ^{13}C



Anexo 8.4. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY

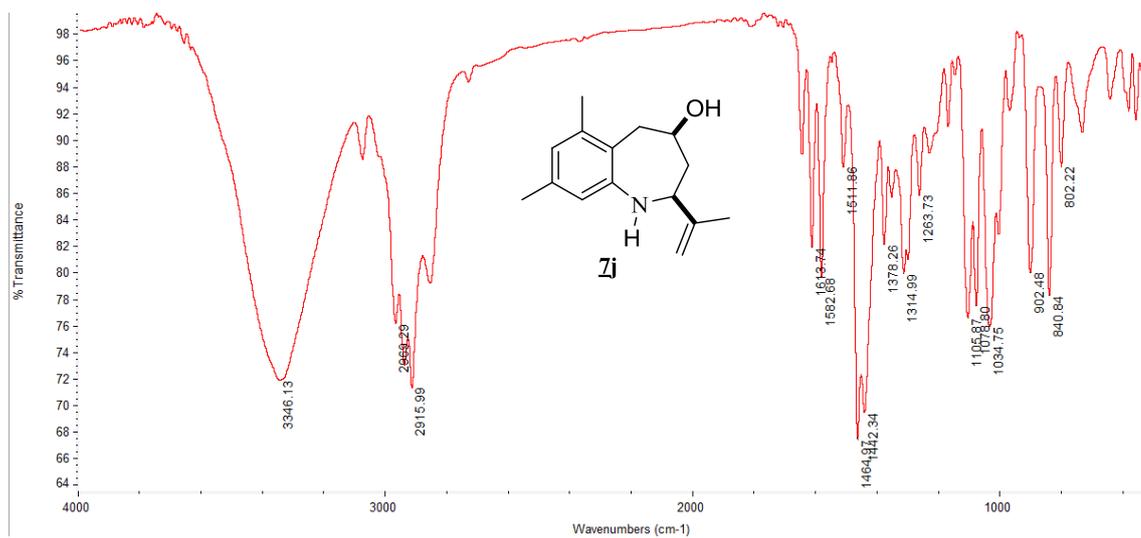


Anexo 8.5. Espectro de correlación heteronuclear HSQC

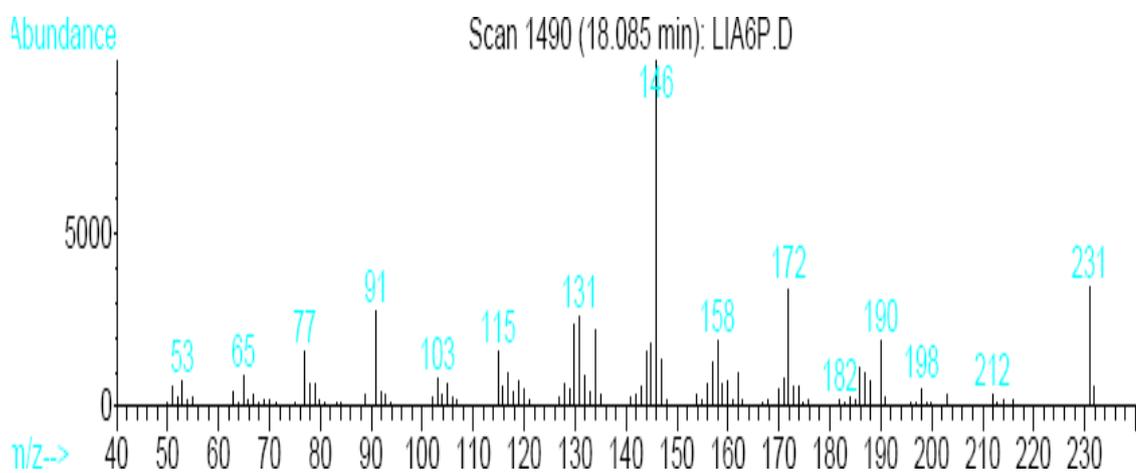


Anexos 9: Espectros IR, MS, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY, HSQC y NOESY del 6,8-Dimetil-*cis*-2-(prop-1-en-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-ol **Zj**

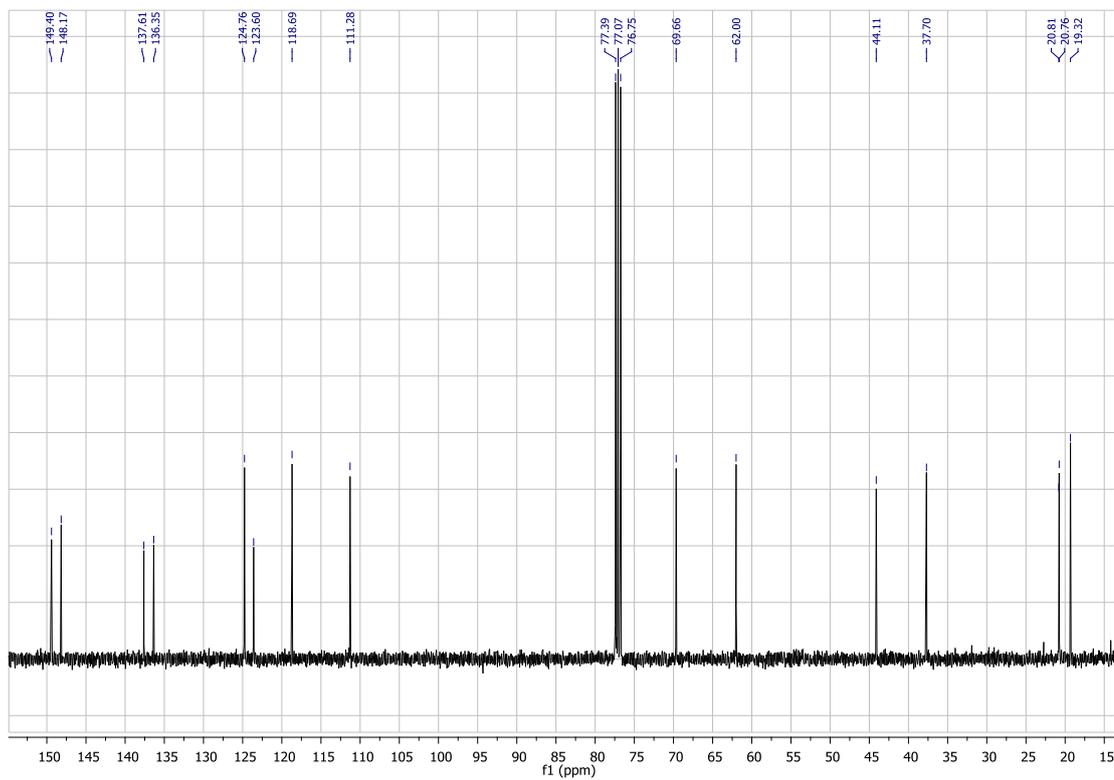
Anexo 9.1. Espectro de IR



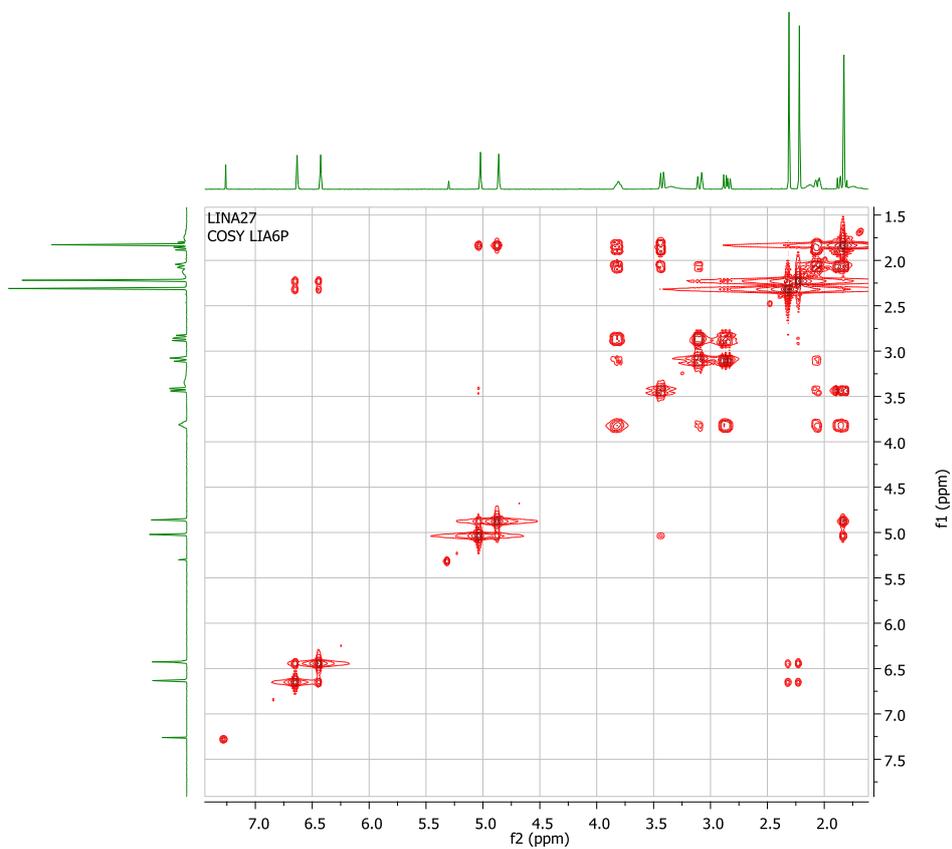
Anexo 9.2. Espectro de MS



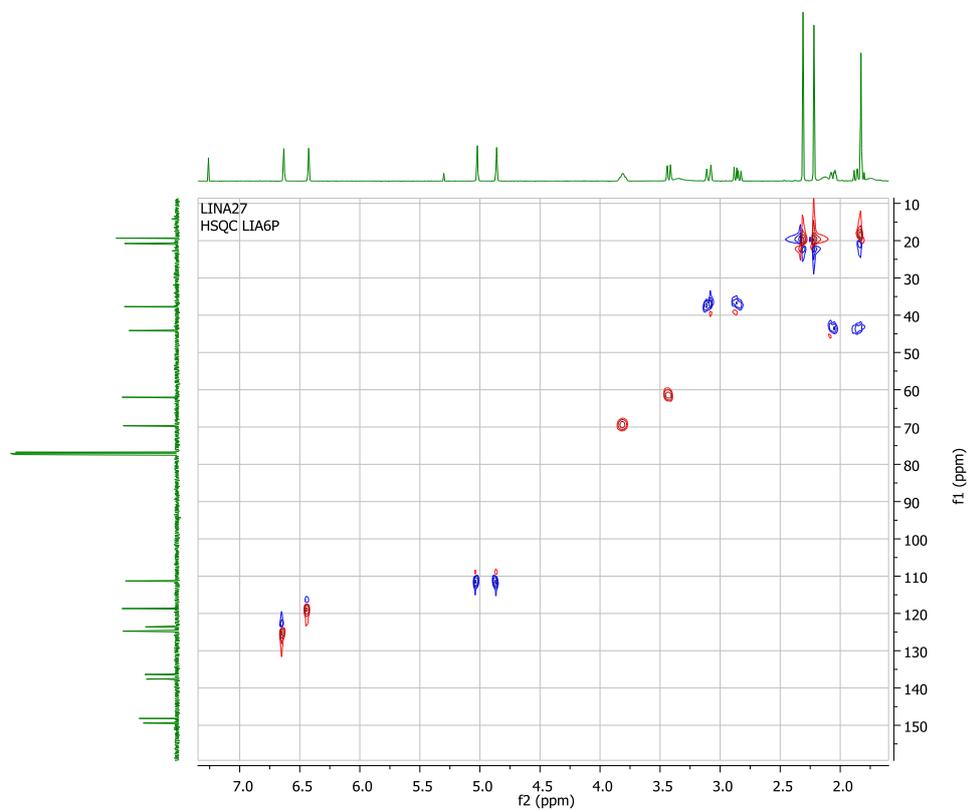
Anexo 9.3. Espectro de RMN ^{13}C



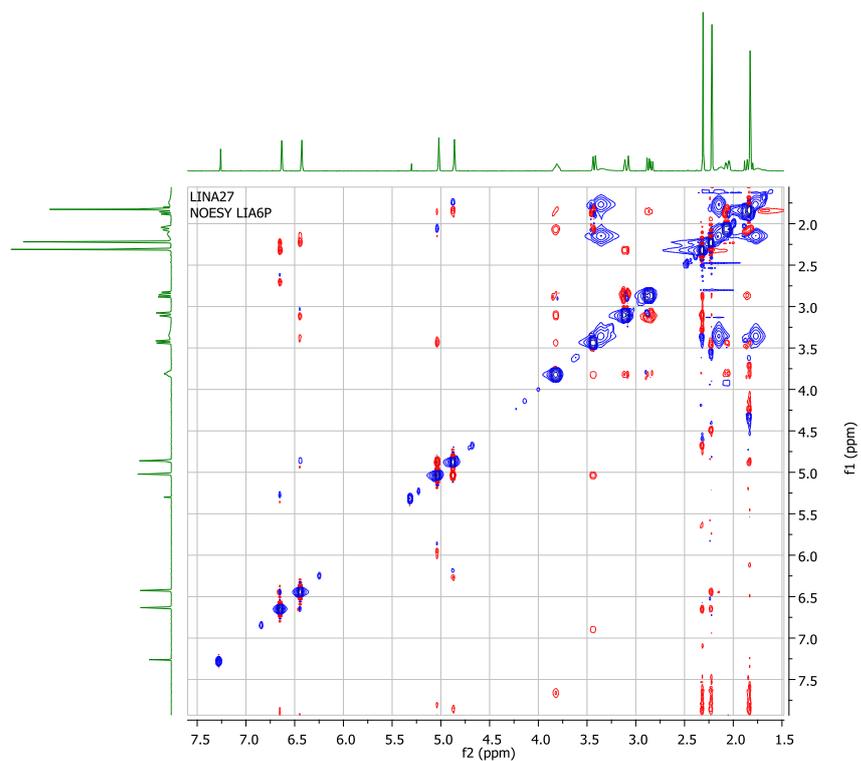
Anexo 9.4. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY



Anexo 9.5. Espectro de correlación heteronuclear HSQC

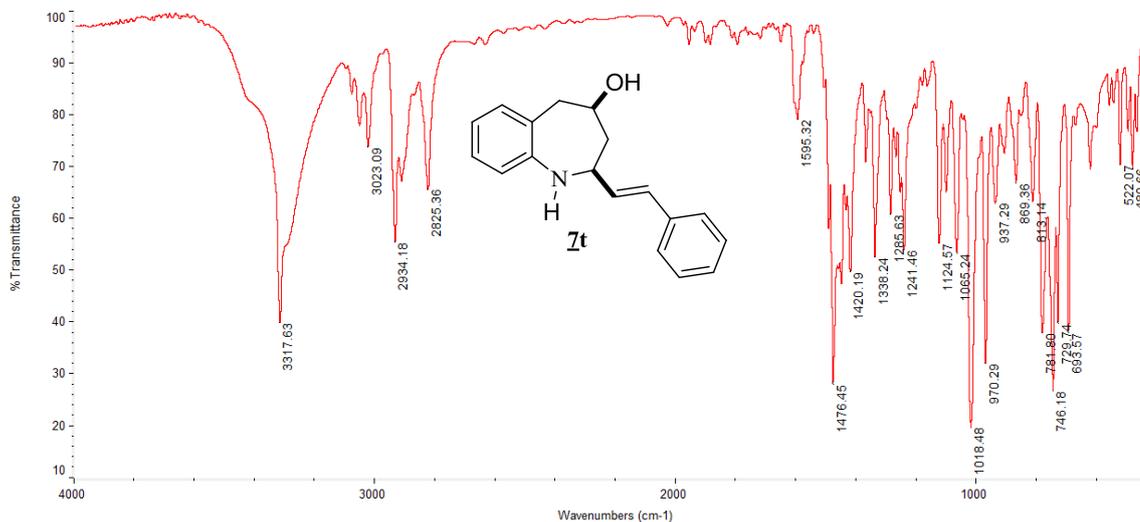


Anexo 9.6. Espectro NOESY

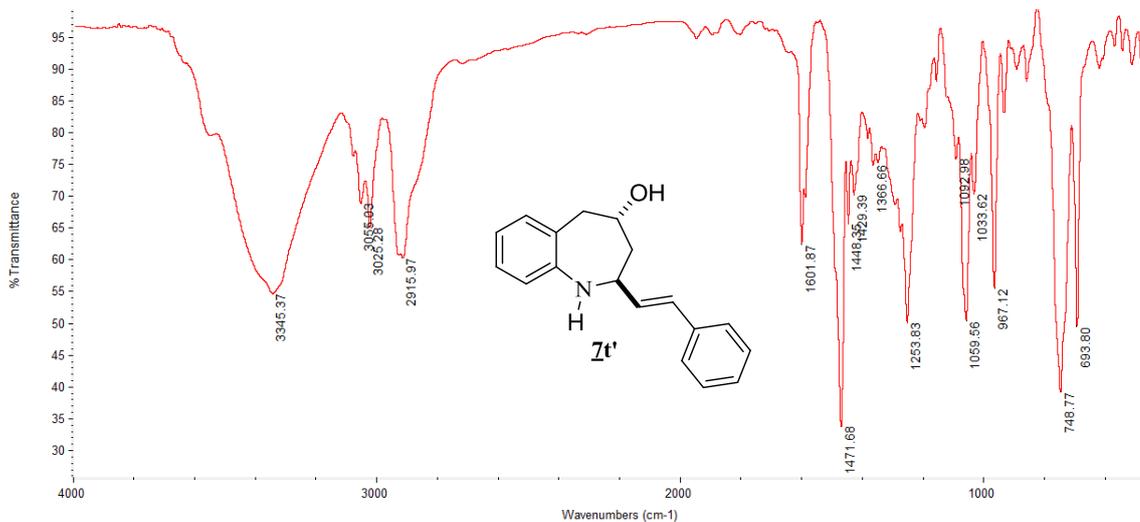


Anexos 10: Espectros IR, MS, RMN ^{13}C , ^1H - ^1H COSY y HSQC de las *cis*-2- y *trans*-2-((*E*)-Estiril)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-oles **7t** y **7t'**

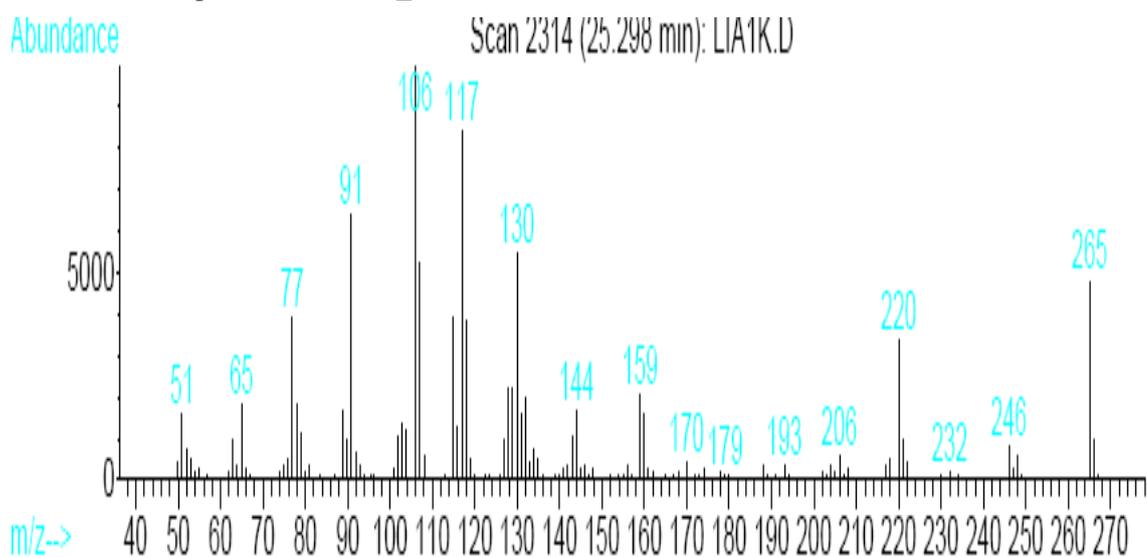
Anexo 10.1. Espectro de IR de **7t**



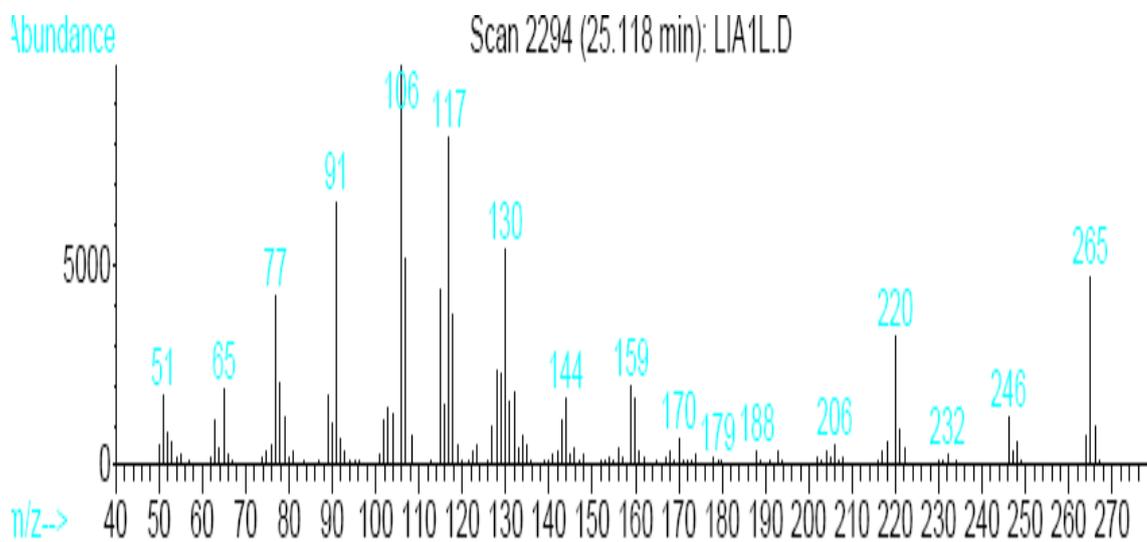
Anexo 10.2. Espectro de IR de **7t'**



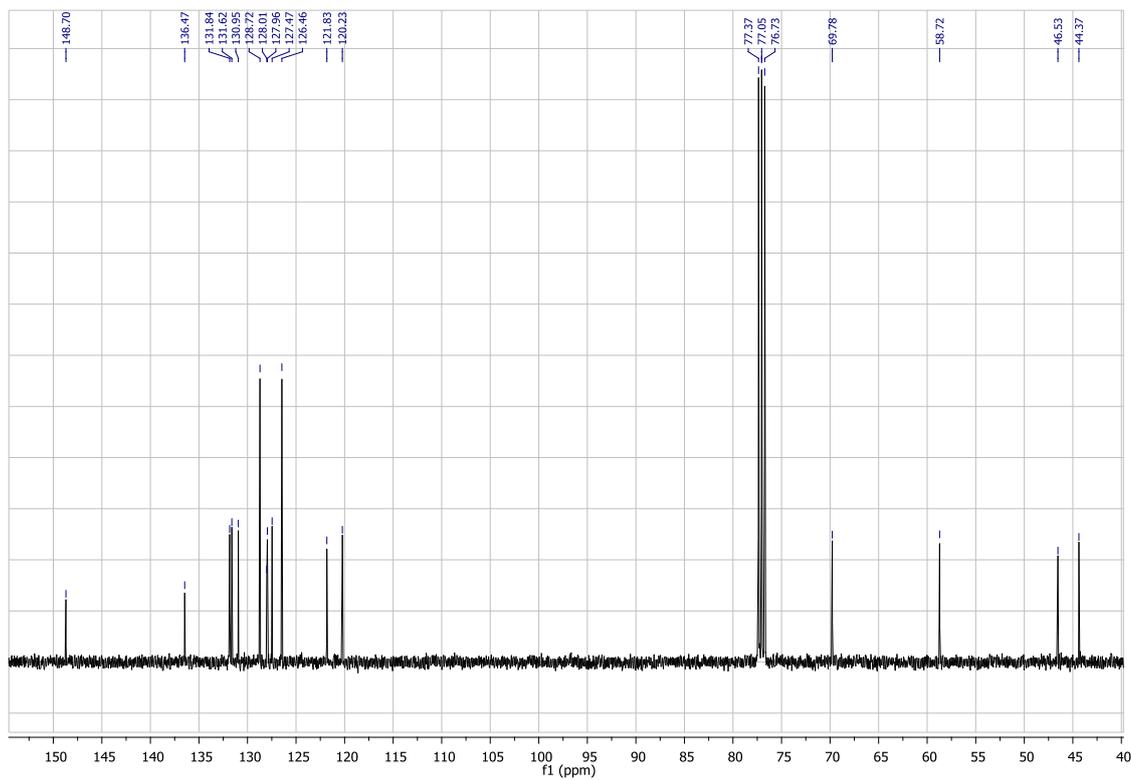
Anexo 10.3. Espectro de MS de 7t



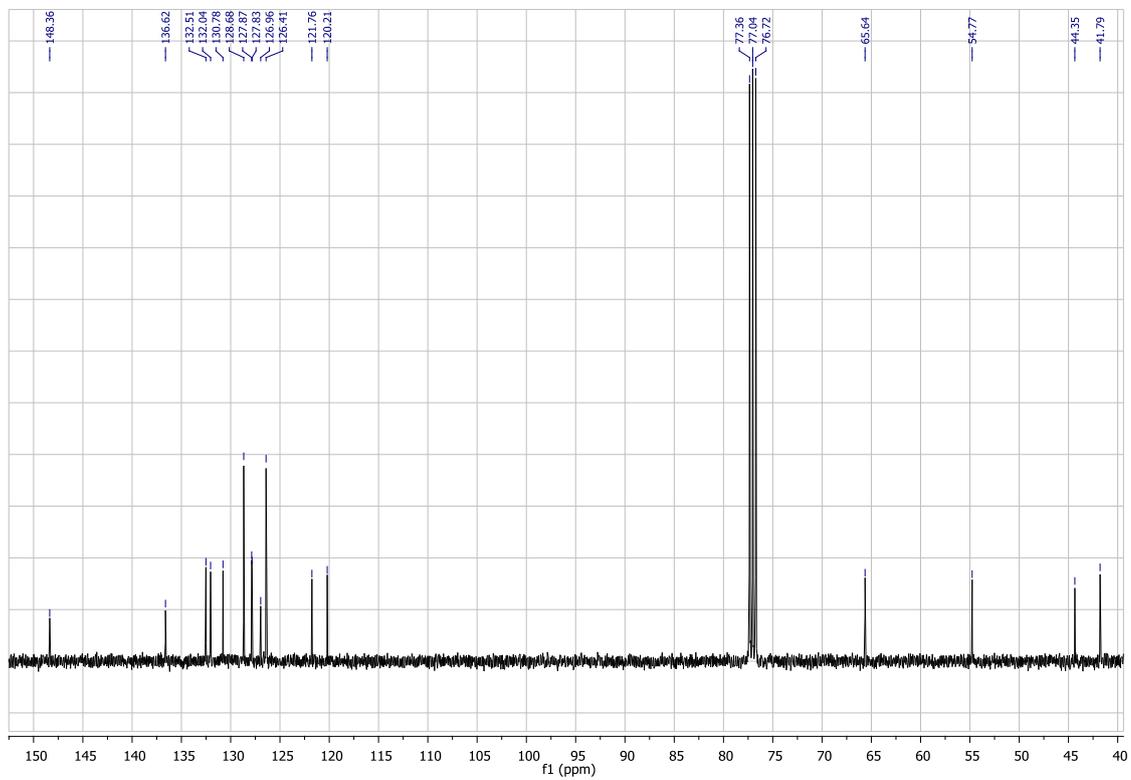
Anexo 10.4. Espectro de MS de 7t'



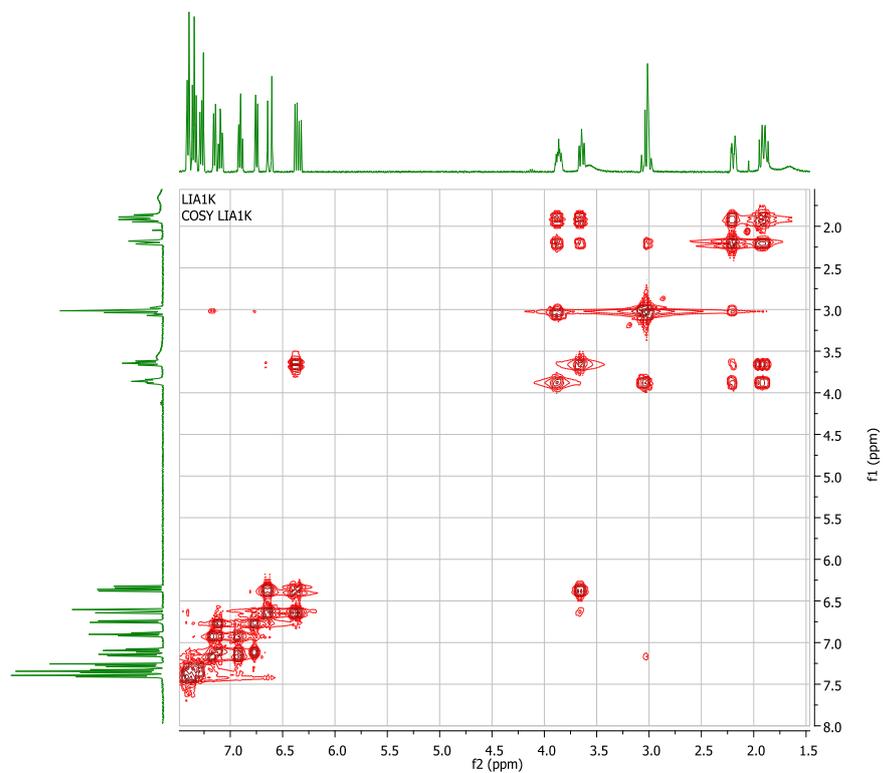
Anexo 10.5. Espectro de RMN ^{13}C de **7t**



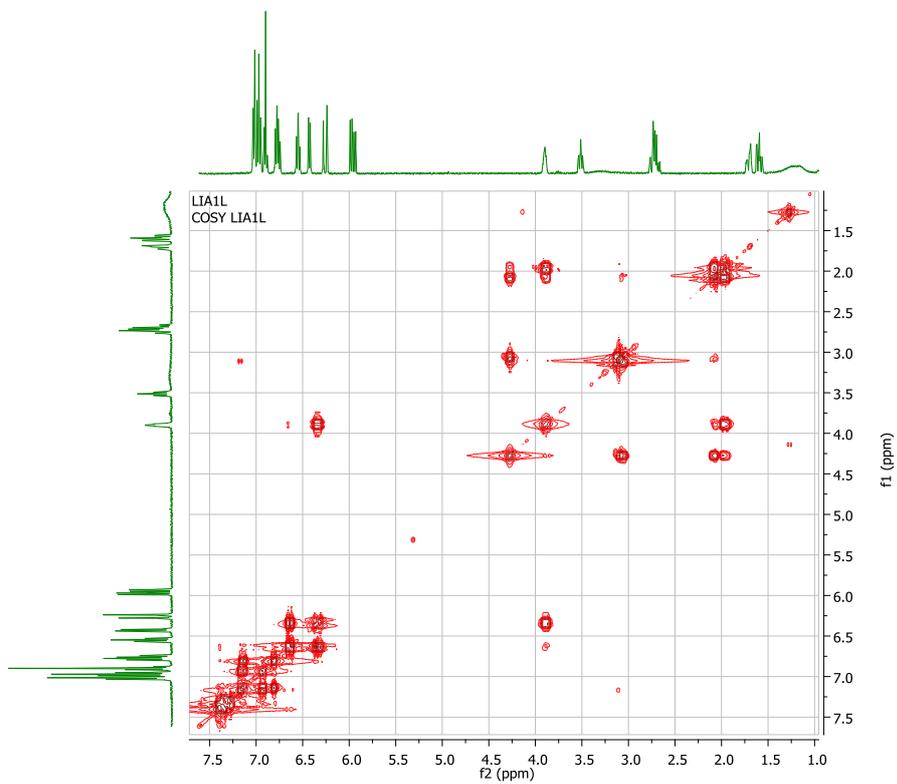
Anexo 10.6. Espectro de RMN ^{13}C de **7t'**



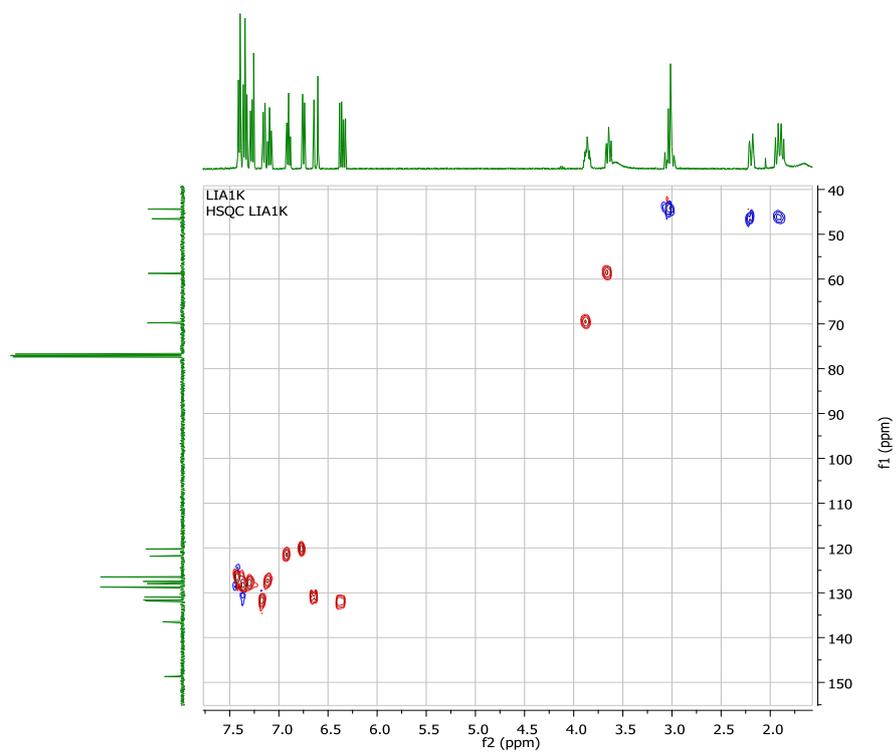
Anexo 10.7. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de **7t**



Anexo 10.8. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de **7t'**



Anexo 10.9. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de 7t



Anexo 10.10. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de 7t'

