

**LA CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR COMO ETAPA CLAVE
EN LA SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE α -AMINOÁCIDOS DERIVADOS DE
LA 4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA**

SERGIO ANDRÉS GUERRERO PARDO

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA

BUCARAMANGA

2013

**LA CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR COMO ETAPA CLAVE
EN LA SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE α -AMINOÁCIDOS DERIVADOS DE
LA 4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA**

SERGIO ANDRÉS GUERRERO PARDO

Trabajo de grado para optar al título de Químico

Director

ALIRIO PALMA RODRÍGUEZ, Ph.D

Co-Director

CARLOS MARIO SANABRIA SÁNCHEZ, Químico

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA

BUCARAMANGA

2013

**Isabel Pardo Murcia y mi hermano
Camilo Ernesto Guerrero Pardo,
lo máspreciado que tengo en la vida.**

**A mi padre Roso Guerrero Gómez y mí
abuela materna Isabel Murcia Días,
que descansen en la paz del Señor.**

A mi familia, mi gran tesoro.

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos:

Al profesor Alirio Palma Rodríguez, quien además de ser mi maestro todos estos años en el conocimiento de la Química Orgánica y darme la oportunidad de pertenecer a su grupo de investigación, ha estado ahí para apoyar mi desarrollo profesional y personal.

A Carlos Mario Sanabria Sánchez, por su apoyo, conocimiento y paciencia, lo cual contribuyó a mi aprendizaje en el laboratorio y a tener las bases suficientes para poder desarrollar este proyecto de grado.

A la profesora Elena Stashenko del Laboratorio de Cromatografía de la UIS por la toma de los espectros de CG-MS.

Al profesor Enrique Mejía y Ángela María Vásquez del Laboratorio de Espectrometría de Masas de la UIS, por la toma de los espectros de ESI-MS.

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

A Alejandro Torres y Mónica Hernández del Laboratorio Instrumental de Análisis Químico de la UIS, por la colaboración en la toma de los espectros de IR.

Al profesor Justo Cobo Domingo de la universidad de Jaén, España, por la resolución de las estructuras de rayos X por el método del monocristal.

Los profesores Juan Manuel Urbina Gonzáles y Hernando Moncaleano Rodríguez, por su colaboración como evaluadores del presente trabajo de investigación.

A mis compañeras de laboratorio Síntesis Orgánica, Lina María Acosta y Adriana, Luque por su amistad y colaboración en esta etapa de mi existencia y a los “señores” Jorge Jurado y Jefferson Mateus, por hacer más entretenidos mis días laborales en el LSO.

A mis amigos de siempre: Laura Juliana Castellanos, Carlos Andrés Martínez, Andrés Ramírez Restrepo, Cinthia Verónica Chaparro, Eduardo Ravelo, Eliana Berincore, Natalie Gómez, David Jaimes, Laura Zambrano, Diana Manrique, Heidy Quitian, José Quintana, Elkin Sanabria, Alexander Rey... por estar ahí en las buenas y en las malas.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	23
1. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.	24
1.1. Construcción del núcleo de la tetrahydro-1-benzoazepina.	24
1.2. α -Aminoácidos.	29
1.3. Sistemas análogos a los ácidos 4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepino-2-carboxílicos.	31
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	34
3. OBJETIVOS	36
3.1. Objetivo general.	36
3.2. Objetivos específicos.	36
4. PARTE EXPERIMENTAL	37
4.1. Preparación de las <i>N</i> -alilánilinas 1a-f y las 2-alilánilinas 2a-f .	38
4.2. Síntesis de los metil(etil)2-((2-alilaril)amino)acetatos 3a-f .	39
4.3. Obtención de los (2 <i>SR</i> ,4 <i>RS</i>)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-epoxibenzo [<i>b</i>]azepina-2-carboxilatos de metilo (etilo) 4a-f .	41
4.4. Síntesis de los <i>cis</i> -4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo [<i>b</i>]azepina-2-carboxilatos de metilo (etilo) 5a-f .	44
4.5. Preparación de los ácidos <i>cis</i> -4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxílicos 6a-e .	46
5. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	49
5.1. Preparación de las 2-alilánilinas 2a-f .	50
5.2. Síntesis de los metil(etil)2-((2-alilaril)amino)acetatos 3a-f .	51

5.3. Obtención de los (2 <i>SR</i> ,4 <i>RS</i>)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilatos de metilo (etilo) <u>4a-f</u> .	60
5.4. Síntesis de los <i>cis</i> -4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilatos de metilo (etilo) <u>5a-f</u> .	72
5.5. Preparación de los ácidos <i>cis</i> -4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxílicos <u>6a-e</u> .	93
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	107
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109
BIBLIOGRAFÍA	115
ANEXOS	122

ABREVIATURAS

ATR	Attenuated Total Reflection
CINTROP	Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales
CDCl_3	Cloroformo deuterado
J	Contante de acoplamiento
COSY ^1H - ^1H	Correlation Spectroscopy
CG-MS	Cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas
CCF	Cromatografía en capa fina
DMF	Dimetilformamida
DMSO- D_6	Dimetilsulfóxido deuterado
EI	Electron impact
eV	Electrón voltios
ESI	Electrospray ionization
MS	Espectrometría de masas
$^\circ\text{C}$	Grados centígrados
g	Gramos
Hz	Hertzios
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
H_{ax}	Hidrógeno axial
H_{eq}	Hidrógeno ecuatorial
IR	Infrarrojo
M^{*+}	Ion molecular
LSO	Laboratorio de Síntesis Orgánica
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
mmol	Milimoles
min	Minutos

nm	Nanómetros
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
N	Normal
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
FOM	Orbital molecular de frontera
ppm	Partes por millón
P.f.	Punto de fusión
R_f	Ratio of Front
QSAR	relación cuantitativa estructura actividad
RMN ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de protones
THF	Tetrahidrofurano
V.F.	Vibración de flexión
V.T.	Vibración de tensión

LISTA DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1.	Moléculas con actividad antiparasitaria y sobre el sistema nervioso central obtenidas en el LSO.	29
Figura 2.	α -Amino-ácidos no proteicos.	30
Figura 3.	α -Amino-ácidos cíclicos con actividad biológica.	30
Figura 4.	Sistemas análogos de los ácidos tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepino-2-carboxílicos.	31
Figura 5.	Estructura del ácido tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepino-4-carboxílico.	32
Figura 6.	Compuestos con actividad biológica derivados del ácido 2-oxotetrahydro-benzo[<i>b</i>]azepin-fórmico.	32
Figura 7.	Compuesto probado como inhibidor de las proteínas JAK-2 y JAK-3.	34
Figura 8.	Estructuras generales de las <i>N</i> -alililanilinas 1a-f y las 2-alililanilinas 2a-f .	38
Figura 9.	Estructura general de los metil(etil)2-((2-alilaril)amino)acetatos 3a-f .	39
Figura 10.	Estructura general de los (2 <i>SR</i> ,4 <i>RS</i>)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilatos de metilo (etilo) 4a-f .	41
Figura 11.	Estructura general de los <i>cis</i> -4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilatos de metilo (etilo) 5a-f .	44
Figura 12.	Estructura general de los ácidos <i>cis</i> -4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxílicos 6a-e .	46
Figura 13.	Espectro de RMN ¹ H del 2-((fenil)amino)acetato de metilo 3a (CDCl ₃ , 400 MHz).	56
Figura 14.	Espectro de RMN ¹ H del tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilato 4a (CDCl ₃ , 400MHz).	65

Figura 15.	Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY del tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilato 4a .	66
Figura 16.	Espectro NOESY del tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilato 4a .	68
Figura 17.	Estructura molecular resuelta por rayos X de monocristal del <i>exo</i> -1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilato de metilo 4a .	68
Figura 18.	Espectro de RMN ^1H del 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilato 5a (CDCl_3 , 400 MHz).	78
Figura 19.	Expansión de la zona alifática del espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de 5a .	79
Figura 20.	Expansión de la zona alifática del espectro NOESY de 5a .	80
Figura 21.	Estructura molecular resuelta por rayos X de monocristal del 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilato 5a .	81
Figura 22.	Espectro de RMN ^1H de la 5,6-dihidro-1 <i>H</i> -2,5-metanobenzo[<i>e</i>][1,4]oxazocin-3(2 <i>H</i>)-ona 5'a (CDCl_3 , 400 MHz).	87
Figura 23.	Expansión de la zona alifática del espectro ^1H - ^1H COSY de la 5,6-dihidro-1 <i>H</i> -2,5-metanobenzo[<i>e</i>][1,4]oxazocin-3(2 <i>H</i>)-ona 5'a .	88
Figura 24.	Estructura minimizada y ángulos diedros calculados entre los diferentes protones azepínicos de la γ -lactona 5'a empleando la aplicación <i>ChemBio3D Ultra</i> .	89
Figura 25.	Expansión de la zona alifática del espectro NOESY de la 5,6-dihidro-1 <i>H</i> -2,5-metanobenzo[<i>e</i>][1,4]oxazocin-3(2 <i>H</i>)-ona 5'a .	92
Figura 26.	Formas protonada y zwitter-ión de los α -amino-ácidos 6a–e .	94
Figura 27.	Espectro de RMN ^1H del ácido 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxílico 6a (DMSO-D_6 , 400 MHz).	99

Figura 28.	Expansión de la zona alifática del espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H de 6a .	100
Figura 29.	Estructura minimizada y ángulos diedros calculados entre los diferentes protones azepínicos del α -amino-ácido 6a empleando la aplicación <i>ChemBio3D Ultra</i> .	101
Figura 30.	Expansión de la zona alifática del espectro NOESY de 6a .	103
Figura 31.	Estructura molecular resuelta por rayos X de monocristal del ácido <i>cis</i> -4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxílico 6a .	103

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Ruta sintética diseñada e implementada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) para la creación de quimiotecas de tetrahydro-1-benzoazepinas 2,4-disustituidas.	26
Esquema 2. Métodos de obtención de los precursores estratégicos (1).	27
Esquema 3. Oxidación selectiva y posterior cicloadición 1,3-dipolar de los precursores estratégicos (1).	28
Esquema 4. Ruta sintética empleada en la obtención del tetrahydro-1-benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilato (26).	33
Esquema 5. Análisis retrosintético para acceder a los α -amino-ácidos de la tetrahydro-1-benzoazepina <u>6</u> .	35
Esquema 6. Ruta de síntesis empleada para acceder a los ácidos 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxílicos <u>6</u> .	49
Esquema 7. Preparación de los sustratos de partida, las 2-alilanilinas <u>2a-f</u> .	50
Esquema 8. Preparación de los precursores estratégicos <u>3a-f</u> .	51
Esquema 9. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de la amina <u>3a-f</u> .	55
Esquema 10. Metodología general de obtención de los tetrahydro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepinas-2-carboxilatos <u>4a-f</u> .	61
Esquema 11. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los tetrahydro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilatos <u>4a-f</u> .	63
Esquema 12. Preparación de los 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilatos de metilo(etilo) <u>5a-f</u> .	72

Esquema 13.	Formación de las γ -lactonas tricíclicas	73
Esquema 14.	Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilatos 5a–f .	76
Esquema 15.	Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 5,6-dihidro-1 <i>H</i> -2,5-metanobenzo[<i>e</i>][1,4]oxazocin-3(2 <i>H</i>)-onas 5'a,b,f .	85
Esquema 16.	Preparación de los ácidos 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxílicos 6a–e .	93
Esquema 17.	Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los ácidos 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxílicos 6a–e .	97

LISTADO DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Bandas de absorción características en los espectros IR de las aminas 3a-f .	52
Tabla 2. Relación m/z e intensidades relativas (%) de los iones característicos registrados en los espectros de masas de 3a-f .	54
Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros RMN ^1H de 3a-f .	58
Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los espectros RMN ^{13}C de 3a-f .	59
Tabla 5. Bandas de absorción características en los espectros IR de los metil(etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepino-2-carboxilatos 4a-f .	62
Tabla 6. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los 1,4-epoxiciclooaductos 4a-f .	63
Tabla 7. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de ^1H RMN de los 1,4-epoxiciclooaductos 4a-f .	70
Tabla 8. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de ^{13}C RMN de los 1,4-epoxiciclooaductos 4a-f .	71
Tabla 9. Bandas de absorción características en los espectros IR de los metil(etil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilatos 5a-f .	74
Tabla 10. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los amino-alcoholes 5a-f .	75

Tabla 11.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los amino-alcoholes 5a–f .	82
Tabla 12.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los amino-alcoholes 5a–f .	83
Tabla 13.	Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las γ -lactonas tricíclicas 5'a,b,f .	85
Tabla 14.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de 5'a,b,f .	91
Tabla 15.	Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de 5'a,b,f .	91
Tabla 16.	Bandas de absorción características en los espectros IR de los α -amino-ácidos 6a–e .	95
Tabla 17.	Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los α -amino-ácidos 6a–e .	96
Tabla 18.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los ácidos 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxílicos 6a–e .	105
Tabla 19.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los ácidos 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxílicos 6a–e .	106

LISTADO DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Espectros de IR, MS, RMN ¹³C, HMBC del 2-((fenil)amino) acetato de metilo <u>3a</u>.	122
Anexo A1 Espectro de IR.	122
Anexo A2 Espectro de masas (EI, 70 eV). 205.25 g/mol (C ₁₂ H ₁₅ NO ₂).	122
Anexo A3 Espectro de ¹³ C RMN (CDCl ₃ , 125 MHz).	123
Anexo A4 Espectro de correlacion heteronuclear HMBC.	123
Anexo B. Espectros de IR, MS, RMN ¹³C, HMBC del tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilato de metilo <u>4a</u>.	124
Anexo B1 Espectro de IR.	124
Anexo B2 Espectro de masas (EI, 70 eV). 219.24 g/mol (C ₁₂ H ₁₃ NO ₃).	124
Anexo B3 Espectro de ¹³ C RMN (CDCl ₃ , 125 MHz).	125
Anexo B4 Espectro de correlacion heteronuclear HMBC.	125
Anexo C. Espectros de IR, MS, RMN ¹³C, HMBC del 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1<i>H</i>-benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilato de metilo <u>5a</u>.	126
Anexo C1 Espectro de IR.	126
Anexo C2 Espectro de masas (EI, 70 eV). 221.25 g/mol (C ₁₂ H ₁₅ NO ₃).	126
Anexo C3 Espectro de ¹³ C RMN (CDCl ₃ , 125 MHz).	127
Anexo C4 Espectro de correlacion heteronuclear HMBC.	127
Anexo D. Espectros de MS, RMN ¹³C, HMBC de la 5,6-dihidro-1<i>H</i>-2,5-metanobenzo[<i>e</i>][1,4]oxazocin-3(2<i>H</i>)-ona <u>5'a</u>.	128
Anexo D1 Espectro de masas (EI, 70 eV).189.21 g/mol (C ₁₁ H ₁₁ NO ₂).	128
Anexo D2 Espectro de ¹³ C RMN (CDCl ₃ , 125 MHz).	128
Anexo D3 Espectro de correlacion heteronuclear HMBC.	129

Anexo E.	Espectros de MS, RMN ¹³C, HMBC del ácido 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepina-2-carboxílico 6a.	129
Anexo E1	Espectro de IR.	129
Anexo E2	Espectro de masas (ESI). <i>Fullscan</i> 207.23 g/mol (C ₁₁ H ₁₃ NO ₃).	130
Anexo E3	Espectro de masas (ESI). Fragmentación ion molecular desprotonado.	130
Anexo E4	Espectro de ¹³ C RMN. (DMSO-D ₆ , 125 MHz)	130
Anexo E5	Espectro de correlacion heteronuclear HMBC.	131

TÍTULO: LA CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR COMO ETAPA CLAVE EN LA SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE α -AMINOÁCIDOS DERIVADOS DE LA 4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA*

Autor: Sergio Andrés Guerrero Pardo. **

Palabras clave: Tetrahidro-1-benzoazepinas, cicloadición intramolecular 1,3-dipolar, α -aminoácidos.

Se realizó la síntesis de cinco nuevos ácidos *cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxílicos, tres nuevos *cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilatos y tres nuevos (2*SR*,4*RS*)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilatos, cuyas propiedades físico-químicas y espectroscópicas se reportan por primera vez, mediante la implementación de una ruta de síntesis diseñada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO), la cual se basa en reacciones clásicas como la cicloadición 1,3-dipolar intramolecular, apertura reductiva de enlace puente N-O de cicloaductos isoxazolidínicos e hidrólisis básica.

Desde el punto de vista sintético, el foco principal de estudio fue la evaluación del efecto ejercido por un fragmento alquil carboxilato sobre los 2-((2-alilfenil)amino)acetatos (precursores clave) en el proceso de oxidación-cicloadición 1,3-dipolar y la influencia del mismo sobre la estereoquímica de los productos generados. La elección de derivatizar el núcleo de la tetrahidro-1-benzoazepina con un apéndice carboxílico en la posición C-2, fue con el objetivo de acceder a un sistema de tipo α -amino-ácido rígido, el cual por sus características estructurales y el estudio acerca de los mismos, puede presentar una promisoriosa actividad farmacológica. Dada la síntesis y la caracterización de los nuevos compuestos obtenidos por el LSO, se esperan que estos sean estudiados como agentes anticancerígenos, antiparasitarios y/o algún otro tipo de actividad biológica, con el fin de poder orientar mejor la síntesis de nuevos análogos estructurales.

*Trabajo de grado para optar al título de Químico

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica. Director: Alirio Palma Rodríguez, Ph.D. Co-director: Carlos Mario Sanabria Sánchez, Químico.

TITLE: 1,3-DIPOLAR INTRAMOLECULAR CYCLOADDITION AS KEY STAGE IN THE STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF α -AMINO DERIVATIVES OF 4-HYDROXY-2,3,4,5-TETRAHYDRO-1-BENZAZEPINE *

Author: Sergio Andres Guerrero Pardo. **

Keywords: Tetrahydro-1-benzazepines, intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition, α -amino acids.

The synthesis of five new acids *cis*-4-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepine-2-carboxylic, three new *cis*-4-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepine-2-carboxylate and three new (2*SR*,4*RS*)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-epoxybenzo[*b*]azepine-2-carboxylates was performed. Physical-chemical and spectroscopic properties were reported for first time, through the implementation of a synthetic route designed by the Laboratory of Organic Synthesis (LSO).

The synthetic route is based on classical reactions such as intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition, reductive opening of N-O link bridge of isoxazolidine cycloadducts and basic hydrolysis. From a synthetic standpoint, the primary focus of this study was to evaluate the effect exerted by a fragment of the alkyl carboxylate 2-((2-allylphenyl) amino) acetate (key precursors) in the oxidation process by 1,3-dipolar cycloaddition, and the influence on the stereochemistry of the generated products. The choice of the core tetrahydro-1-benzazepine with a carboxylic appendix at C-2 position had the purpose of accessing an α -amino-acid rigid system-type, which its structural features may present a promising pharmacological activity. Given the synthesis and characterization of new compounds obtained by the LSO, we expect them to be studied as anticancer agents, anti-parasite and / or some other type of biological activity, in order to better guide the synthesis of new structural analogs.

* Paperwork required to obtain degree of Chemist title

** Science Faculty, Chemistry Department. Laboratory of Organic Synthesis. Director Alirio Palma Rodríguez, Ph. D. Co-director Carlos Mario Sanabria Sánchez, Chemist.

INTRODUCCIÓN

Los sistemas heterocíclicos nitrogenados constituyen un área muy importante de la química heterocíclica que está en permanente estudio debido a su amplia diseminación en la naturaleza, donde se encuentran como bloques estructurales fundamentales de moléculas biológicamente activas tales como alcaloides, antibióticos, así como de muchos medicamentos sintéticos que son actualmente utilizados como antihipertensivos, anti-cancerígenos y agentes ansiolíticos, entre otras múltiples aplicaciones. Es tal la importancia de esta clase de compuestos, que un porcentaje muy significativo de todas las publicaciones científicas en química orgánica está dedicado al estudio de compuestos heterocíclicos nitrogenados, por lo que no ha de sorprender, que de los 39 nuevos fármacos aprobados en 2012 por el Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER), ¹ más del 50% presentan en su estructura al menos un átomo de nitrógeno en anillos de cinco, seis o siete miembros, y un 28% contienen estos heterosistemas íntimamente ligados y/o fusionados a un anillo aromático.

Dentro de la gran variedad de sistemas heterocíclicos nitrogenados benzofusionados, las tetrahydro-1-benzoazepinas han despertado un gran interés en la comunidad científica de químicos orgánicos y farmacólogos por su amplio espectro de bio-actividades. Dentro de esta familia de compuestos, muchos han resultado ser efectivos agentes ³ antihipertensivos, ² antipsicóticos, ³ antidepresivos, ^{4,5} analgésicos, ⁶ antiproliferativos ⁷ y antiparasitarios, ⁸ entre otras interesantes manifestaciones farmacológicas.

La marcada bioactividad que presentan los compuestos que poseen el núcleo de la tetrahydro-1-benzoazepina como unidad estructural básica, fue la motivación principal que llevó al Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad industrial de Santander a realizar la construcción de sendas quimiotecas de tetrahydro-1-benzoazepinas 2,4-disustituidas, empleando una ruta sintética lineal basada en reacciones clásicas como la cicloadición 1,3-dipolar de nitronas

derivadas de *orto*-alilanilinas *N*-sustituidas con variedad de fragmentos moleculares. En los marcos de este trabajo de síntesis dispendioso se logró la síntesis efectiva de varias moléculas con relevante actividad contra parásitos de *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*,^{9,10} y otras con excelente actividad sobre el sistema nervioso central.^{11,12}

Teniendo en consideración los anteriores resultados y deseando seguir profundizando en el estudio de las características estructurales y del potencial biológico de esta clase de compuestos, en el presente trabajo de grado se realizó el diseño y la síntesis de una nueva serie de tetrahidro-1-benzoazepinas sustituidas en C-2 por un fragmento carboxílico que le confiere características de α -amino-ácidos rígidos, los cuales próximamente serán propuestos al National Cancer Institute (NCI) de los Estados Unidos para ser evaluados como agentes anticancerígenos, y al CINTROP de la UIS para ser evaluados como agentes antichagásicos.

1. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

En esta revisión bibliográfica se presentará una sinopsis de las rutas de síntesis empleadas en la construcción del núcleo de la tetrahidro-1-benzoazepina, y se hará énfasis en la ruta sintética propia diseñada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica. Además se presentará una descripción general de los α -amino-ácidos y su importancia farmacológica. Por último, serán citados algunos ejemplos de análogos estructurales de los compuestos objeto de estudio.

1.1 Construcción del núcleo de la tetrahidro-1-benzoazepina.

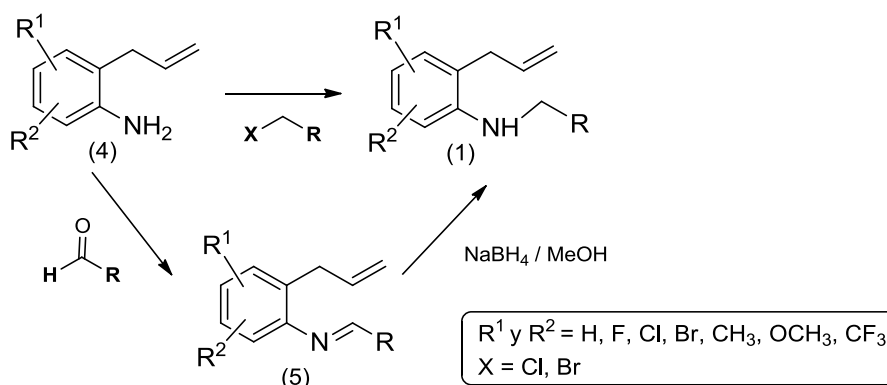
La gran mayoría de las estrategias sintéticas empleadas para construir el anillo de la tetrahidro-1-benzoazepina se fundamenta en transformaciones químicas que conducen, de manera intramolecular, a la generación de nuevos enlaces C–C o

C–N. Como ejemplos representativos de esas metodologías se pueden citar la condensación de Dieckmann,¹³ la fusión anular por metátesis,¹⁴ las reacciones de alquilación o acilación intramoleculares de Friedel-Crafts,^{15,16} la condensación aldólica,¹⁷ la reacción de Heck en su versión intramolecular,¹⁸ la reacción de *N*-heterociclación a grupos hidroxilos,¹⁹ carboxilatos²⁰ o carbonílicos,²¹ y la transposición de Beckmann,²² entre otras tantas.

Cada uno de estos métodos de construcción reportados en la literatura especializada han sido recopilados, analizados y tenidos en cuenta en trabajos de investigación realizados previamente en el LSO;²³⁻³⁰ por esta razón aquí no se profundizará en ellos.

La metodología sintética diseñada e implementada por Palma y colaboradores para la síntesis de tetrahydro-1-benzoazepinas 2,4-disustituidas, emplea como paso clave de la síntesis, la generación concertada de dos nuevos enlaces C–C y C–O a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de los *N*-óxidos derivados de las *orto*-alilanilinas *N*-sustituidas (1), proceso que conduce a las 1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas (2), las cuales por la reducción del enlace puente N-O, son transformadas en los γ -amino-alcoholes o 4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas (3), (Esquema 1).

La versatilidad de esta ruta de síntesis consiste en la diversidad estructural de los apéndices dispuestos en C-2 del anillo azepínico. Cada uno de los apéndices que aparece representado en el recuadro del Esquema 1, hadado origen a una batería de compuestos (quimioteca) con sus respectivas propiedades físicas y espectroscópicas, y como lo han demostrado algunos estudios de actividad antiparasitaria con manifestaciones biológicas parecidas.³¹

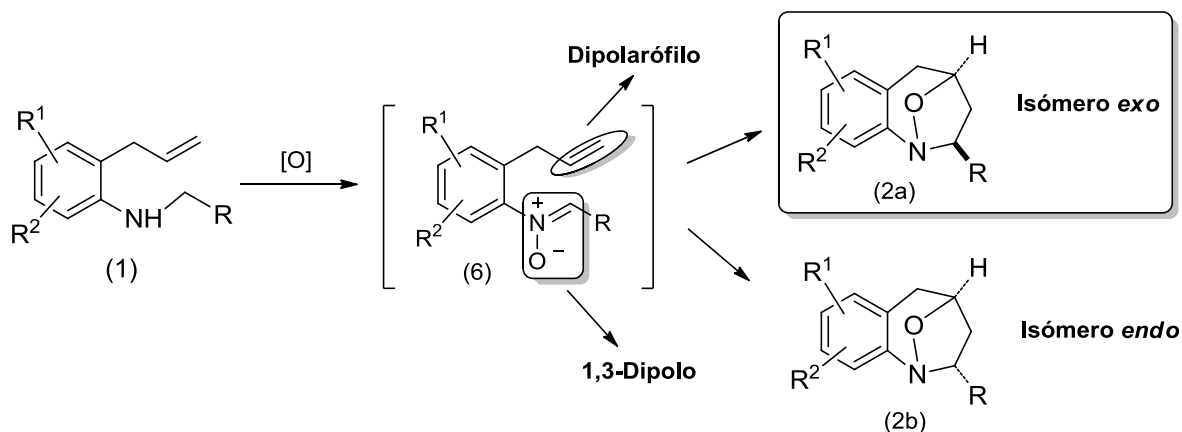


Esquema 2. Métodos de obtención de los precursores estratégicos (1).

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar es la etapa de mayor importancia para acceder a los 1,4-epoxicicloadductos (2), ya que por medio de ésta es posible la construcción efectiva del anillo de la tetrahydroazepina. Esta reacción clásica consiste en la interacción de un dipolarófilo (fragmento formado por dos átomos dispuestos con dos electrones π en su estructura) y un 1,3-dipolo (estructura constituida de tres átomos y cuatro electrones π dispuestos en un sistema conjugado y polarizado), los cuales se combinan para formar sistemas cíclicos de cinco miembros. Esta reacción procede de forma concertada, en donde la generación de los dos nuevos enlaces σ se da en un único estado de transición cíclico ordenado, el cual depende de factores estéricos y electrónicos, y principalmente de las interacciones de los orbitales moleculares de frontera (FMO) de los sustratos de partida (dipolarófilo y 1,3-dipolo). Estos factores influyen en la estereoquímica de los cicloadductos resultantes, y dependiendo de las condiciones de reacción, pueden favorecerla formación preferencial de uno de los posibles cicloadductos (*endo* o *exo*).^{32,33}

Para el caso de los trabajos realizados en el LSO, se implementó este tipo de metodología en su versión intramolecular, en la que, como consecuencia de la generación del anillo de 5 miembros, se forma también el anillo azepínico. Para obtener los elementos que participan en la cicloadición 1,3-dipolar, se optó por la oxidación selectiva del enlace N-CH₂ de las *orto*-alilanilinas *N*-metilsustituidas (1),

que conduce a las respectivas nitronas (Esquema 3). Las condiciones empleadas para la obtención de las nitronas fueron las mismas reportadas por Murahashi y colaboradores, es decir, peróxido de hidrógeno y cantidades catalíticas de wolframato de sodio en un disolvente polar.³⁴



Esquema 3. Oxidación selectiva y posterior cicloadición 1,3-dipolar de los precursores estratégicos (1).

En la gran mayoría de los trabajos sobre cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de nitronas derivadas de (1) realizados en el LSO, se ha observado un alto grado de estereoselectividad representada por la formación exclusiva de los 1,4-epoxicicloadductos *exo* (2a).^{35,36} Sólo en trabajos realizados con nitronas derivadas de *orto*-alilanilinas *N*-prenil, *N-trans*-cinamil y *N-trans*-hexenil sustituidas, se observó la formación de los dos diastereómeros (2a) y (2b), siendo de todas maneras, el isómero *exo* (2a) el predominante.^{26,37}

Cabe resaltar que el anterior enfoque sintético también ha sido aplicado para la construcción del sistema de la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina.^{30,38}

Para finalizar, es pertinente anotar que con la ruta de síntesis diseñada e implementada en el LSO, se lograron crear derivados del tipo naftoazepínico (7), (8) y benzoazepínico (9), (10), (Figura 1), que en ensayos *in vitro* mostraron una considerable actividad antiparasitaria contra *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*,^{9,10} y una muy baja citotoxicidad frente a células de mamíferos VERO. Los

compuestos (7) y (8) también revelaron propiedades interesantes sobre el sistema nervioso central (acción ansiolítica y sedante).^{11,12}

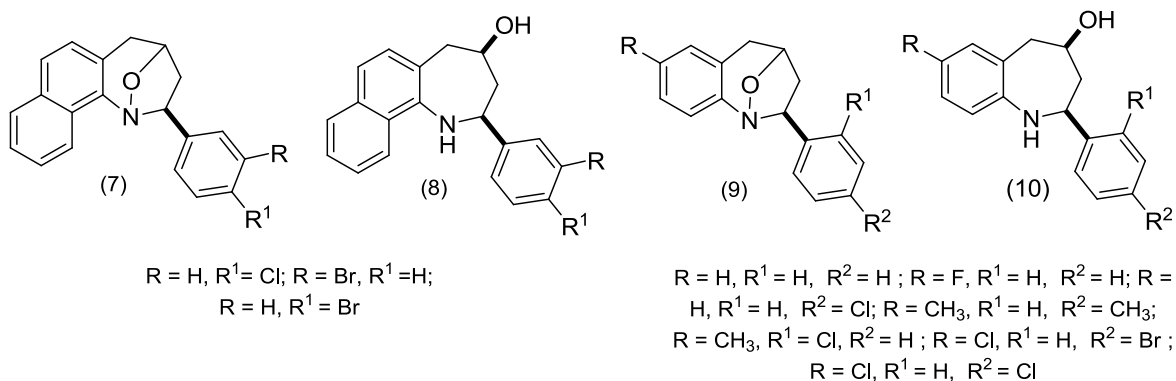


Figura 1. Moléculas con actividad antiparasitaria y sobre el sistema nervioso central obtenidas en el LSO.

1.2 α -Aminoácidos

Desde el punto de vista estructural, un α -amino-ácido es una molécula que posee un grupo amino y un grupo carboxilo unido a un mismo carbono, el cual puede contener una o dos cadenas carbonadas lateral es que le confieren su individualidad y sus características. Estos además de ser los bloques estructurales de las proteínas, y ser metabolitos energéticos, cumplen funciones biológicas esenciales ya que intervienen en los procesos de comunicación intercelulares y pueden ser intermediarios en la síntesis de compuestos vitales para el organismo.³⁹ Además de los 20 aminoácidos estándar (implicados en la síntesis ribosomática de proteínas), se encuentran alrededor de 700 amino-ácidos dispuestos de forma libre, cada uno con una función específica. Por ejemplo, los α -aminoácidos no proteicos como la S-adenosil metionina (11), que se encarga de proveer grupos metilo en la célula, son empleados en la biosíntesis de hormonas y neurotransmisores; y la L-Dopa (12), es la precursora de la dopamina en el cerebro⁴⁰ (Figura 2).

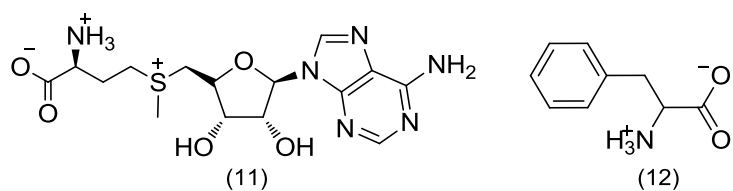


Figura 2. α -Amino-ácidos no proteicos.

Por el gran potencial que presentan estas biomoléculas, son ampliamente usadas en la industria farmacéutica, ya sea a través de la extracción y modificación de aminoácidos naturales o por la construcción de análogos sintéticos. Debido a la variedad estructural que presentan estos sistemas, los α -amino-ácidos rígidos poseen una ventaja sustancial, ya que al ser moléculas con una libertad conformacional limitada, presentan una mayor afinidad ante un receptor dado, su selectividad aumenta y se hacen menos susceptibles ante una degradación enzimática.⁴¹ De este tipo particular de compuestos se pueden mencionar: El ácido pipecólico (13), el cual posee actividad neuroléptica, antihipertensiva, antiinflamatoria, antitumoral y anticonvulsiva;⁴² la cefalexina (14), que es un antibiótico de tipo β -lactámico,⁴³ y la (S)-4-metilenprolina (15), la cual es un potente inhibidor enzimático, particularmente de la prolina deshidrogenasa⁴⁴ (Figura 3).

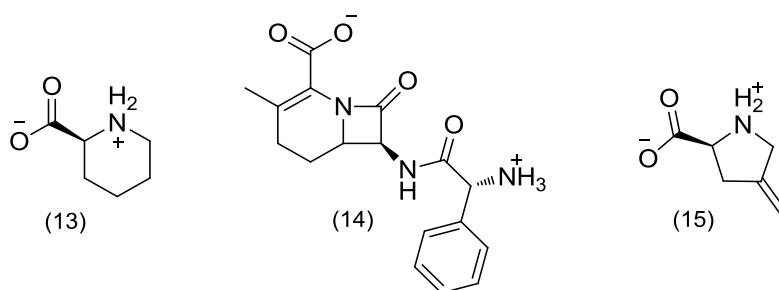


Figura 3. α -Amino-ácidos cíclicos con actividad biológica.

Además de las aplicaciones que presentan los amino-ácidos rígidos en forma libre, también pueden ser utilizados en la construcción de peptidomiméticos

(compuestos basados en estructuras peptídicas modificadas) con el fin de mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de un péptido nativo.⁴⁵⁻⁴⁷

1.3. Sistemas análogos a los ácidos 4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepino-2-carboxílicos.

La información reportada en la literatura especializada acerca de la existencia de moléculas derivadas de la tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepina que presenten dentro de su estructura un fragmento carboxílico es muy escasa, por no decir inexistente; son relativamente más comunes los reportes sobre sus isómeros 2- y 3-benzoazepínicos. Los trabajos más relevantes solo describen metodologías sintéticas para acceder a ácidos de tipo tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azepino-3-carboxílico (16)⁴⁸ y tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepino-2-carboxílico (17);⁴¹ este último fue empleado como precursor para la síntesis del compuesto (18), el cual presentó una moderada actividad como antagonista de la hormona peptídica colecistoquinina CCK₂, (Figura 4).

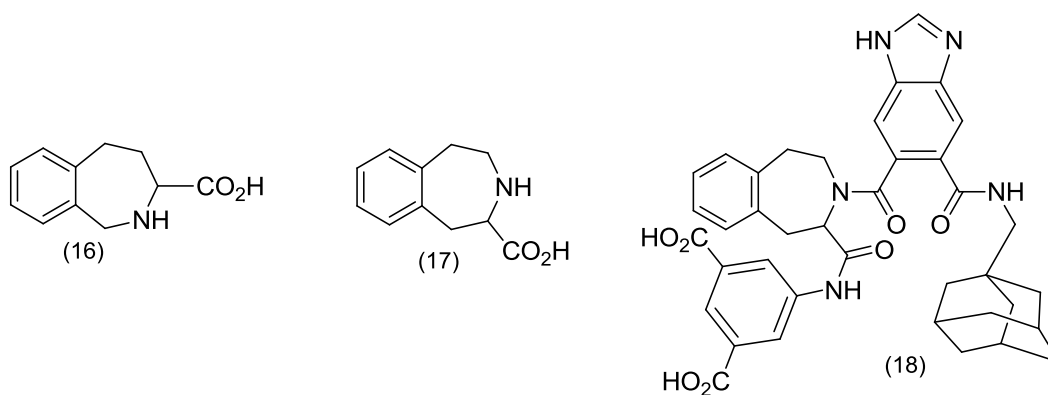


Figura 4. Sistemas análogos de los ácidos tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepino-2-carboxílicos.

Por otra parte, de los sistemas afines a las benzo[*b*]azepinas como aminoácidos, se pueden encontrar reportes donde el fragmento carboxílico se encuentra dispuesto en el anillo azepínico en las posiciones C-2,^{49,50} C-4⁵¹ o en el nitrógeno, pero como un fragmento metilencarboxílico.⁵²⁻⁵⁵

Son muy pocos los reportes encontrados sobre las benzo[*b*]azepinas con un grupo carboxilo en C-4; uno de estos reportes fue realizado en el año de 1990 por Gerard LeClerc y colaboradores.⁵¹ Ellos patentaron la síntesis de sistemas rígidos benzofusionados derivados del ácido gama-aminobutírico (γ -aminoácido), con el fin de probarlos como agentes estimulantes de la bomba corneal endotelial para desinflamar la córnea y garantizar su buen funcionamiento durante un procedimiento quirúrgico ocular. De los compuestos sintetizados se probó la benzo[*b*]azepina (19) (Figura 5), pero ésta no dio un buen resultado.

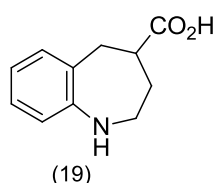


Figura 5. Estructura del ácido tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepino-4-carboxílico.

Otro tipo de sistema más estudiado, aunque propiamente no es un amino-ácido, es el correspondiente al ácido 2-oxo-tetrahydrobenzo[*b*]azepin-formico (20), (Figura 6). Moléculas con estas características estructurales han resultado ser eficaces agentes anti-hipertensivos, como los compuestos SLV-306 (21)⁵² y el benazepril (22).⁵³ Además, estudios más recientes han demostrado que derivados de este sistema, como el compuesto (23), actúan como activantes alostéricos de la 3-fosfoinositida dependiente de quinasa-1 (PDK1), una proteína implicada en los procesos del control de la proliferación y de la supervivencia celular.⁵⁴

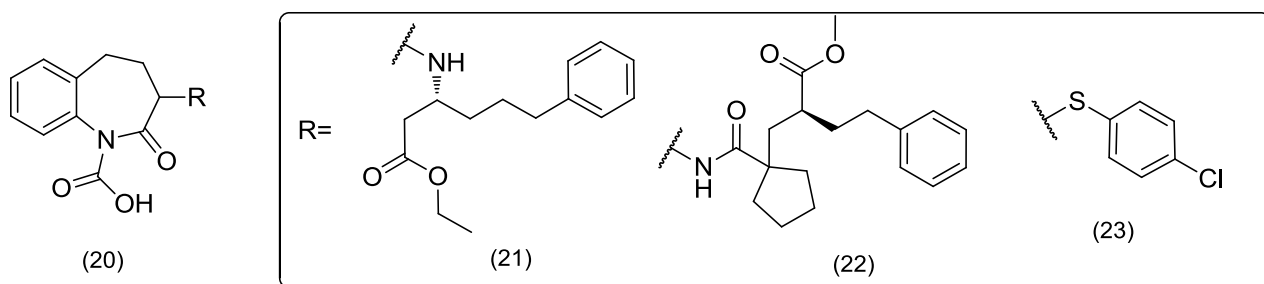
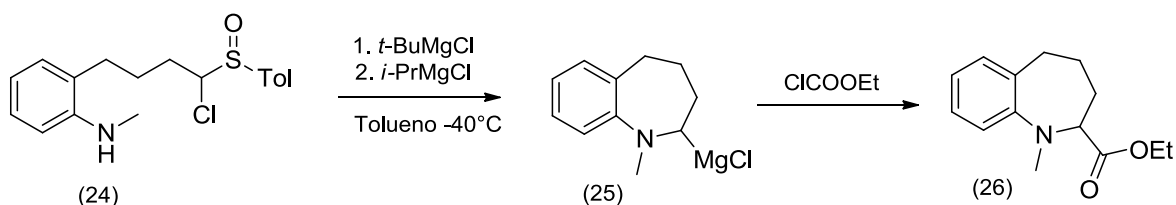


Figura 6. Compuestos con actividad biológica derivados del ácido 2-oxotetrahydrobenzo[*b*]azepin-fórmico.

Como ya se mencionó, de los sistemas benzo[*b*]azepino-2-carboxílicos no existe información sobre sus métodos de síntesis y mucho menos, sobre su actividad biológica. Sin embargo, se encontró una metodología para acceder a sistemas tetrahidro-1-benzo[*b*]azepino-2-carboxilatos (26).⁴⁹ La obtención de este análogo estructural fue reportado por Mitsunaga y colaboradores, en la cual el (2-amino-fenil)-1-clorobutil-*p*-tolil sulfóxido (24), es tratado sucesivamente con cloruro de *t*-butil magnesio y cloruro de *i*-propil magnesio, dando como resultado la formación de la especie (25), la cual posteriormente al adicionarse cloroformiato de etilo, da la formación de (26).



Esquema 4. Ruta sintética empleada en la obtención del tetrahidro-1-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato (26).

Por otra parte, del estudio de la actividad biológica de análogos estructurales derivados de nuestro sistema de interés, sólo se encontró un reporte realizado en el 2010 por Yousseff Bennani y colaboradores,⁵⁰ que corresponde a una patente de la síntesis de sistemas tetracíclicos del ácido benzo[*b*]azepino-2-carboxílico, los cuales fueron probados como inhibidores de las proteínas Janus quinasa JAK-2 y JAK-3, proteínas que están implicadas en desordenes mieloproliferativos como la leucemia. Entre las sustancias probadas, el compuesto (27), (Figura 7), presentó una buena actividad, con concentración de inhibición en el rango de 0.25 a 2.5 micromolar.

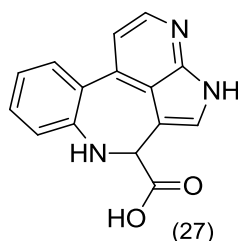


Figura 7. Compuesto probado como inhibidor de las proteínas JAK-2 y JAK-3.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

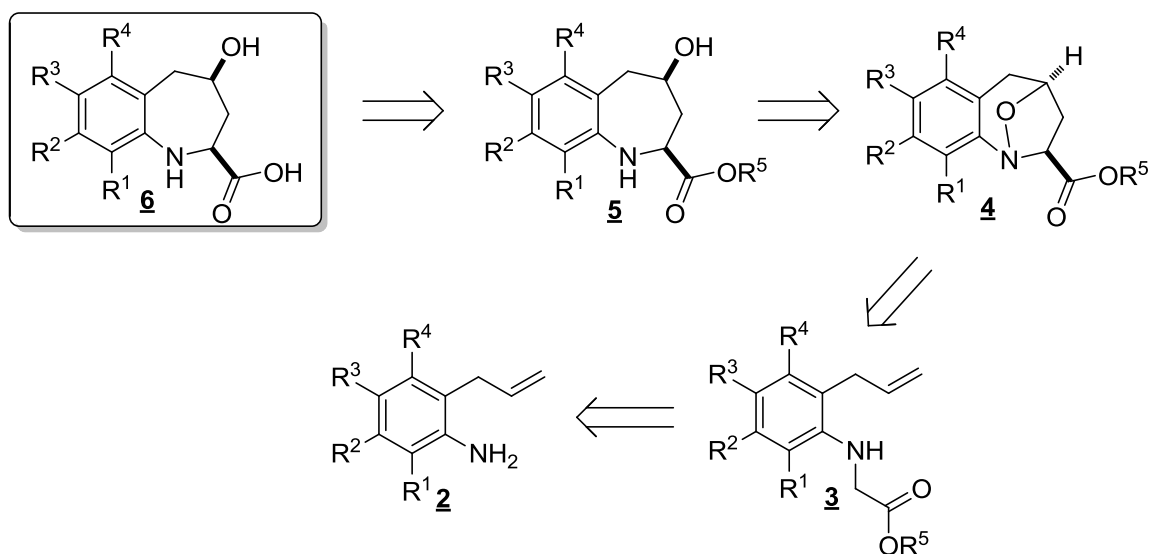
Sobre el sistema de la tetrahydro-1-benzoazepina se ha acumulado un amplio conocimiento en la literatura especializada tanto de sus métodos de preparación como de la actividad biológica de sus múltiples derivados. El potencial farmacofórico de este núcleo estructural es lo que ha impulsado en gran medida, el desarrollo de nuevas metodologías para acceder a moléculas desconocidas con propiedades únicas otorgadas por su constitución estructural.

En nuestro caso, la funcionalización del sistema tetrahydro-1-azepínico con un fragmento carboxílico en la posición C-2, abre la posibilidad de obtener un sistema de tipo α -amino-ácido rígido, el cual por las características ya expuestas, puede llegar a revelar interesantes propiedades farmacológicas. Sin embargo, como se constató en la revisión bibliográfica, no existen métodos de preparación de esta clase de compuestos, y por ende, ninguna información sobre sus propiedades físicas y espectroscópicas, y mucho menos, sobre su potencial biológico. Por esta razón y con el propósito de propiciar la generación de nuevo conocimiento y así llenar, en parte, el vacío de información existente sobre α -aminoácidos de la tetrahydro-1-benzoazepina, una vez más se pone a prueba la versatilidad y alcances de la ruta sintética diseñada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander, para demostrar que con ayuda de esta ruta de síntesis, es factible la construcción de una nueva quimioteca de

esta interesante y desconocida clase de derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina.

Para llevar a cabo dicho propósito se partió de *orto*-alilanilinas **2**, que como se ha demostrado en anteriores investigaciones, son precursores idóneos en la síntesis de múltiples derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina, ^{23-29,35-37} tetrahidronafto [1,2-*b*]azepina, ^{30,38} dihidrodibenzo[*b,e*]azepina, ⁵⁶ dihidrodibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3-(2*H*)-ona, ⁵⁷ dihidrobenzoazepino[3,2,1-*i,j*]quinolina, ⁵⁸ y dihidropirrolo-[1,2-*a*]quinolina. ⁵⁹

La hipótesis del presente trabajo de investigación consiste en comprobar que a partir de las *orto*-alilanilinas **2** y siguiendo la secuencia de transformaciones químicas que se muestran en el análisis retro-sintético del Esquema 5, se puede acceder a los derivados de los α -amino-ácidos de la tetrahidro-1-benzoazepina diseñados.



Esquema 5. Análisis retrosintético para acceder a los α -amino-ácidos de la tetrahidro-1-benzoazepina **6**.

La información que se genere en este Trabajo de Grado sobre su síntesis, sus características espectroscópicas y estructurales y posteriormente, sobre sus propiedades biológicas, será de gran interés para las químicas heterocíclica y medicinal. En consecuencia, todo esfuerzo que se haga para lograr estos propósitos, estará plenamente justificado.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general.

Realizar la síntesis, la caracterización estructural y la determinación de la estereoquímica de la nueva serie de ácidos 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxílicos 6.

3.2 Objetivos específicos.

3.2.1. Sintetizar los precursores estratégicos, las *orto*-alilanilinas 2.

3.2.2. Convertir las *orto*-alilanilinas 2 en los 2-((2-alilaril)amino)acetatos de metilo(etilo) 3.

3.2.3. Preparar los 1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilatos 4 y sus productos de apertura reductiva 5.

3.2.4. Realizar la hidrólisis de los α -amino-ésteres 5 para obtener los α -amino-ácidos finales 6.

3.2.5. Realizar la caracterización de todos los compuestos sintetizados con ayuda de los métodos físico-químicos de elucidación estructural convencionales, tales como: Espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas, y resonancia magnética nuclear (RMN ^1H , ^{13}C) unidimensional y bidimensional.

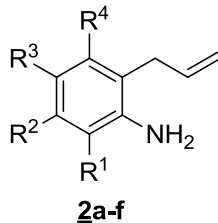
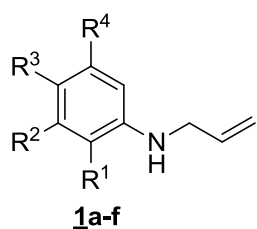
4. PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos empleados en las diferentes reacciones fueron de grado para síntesis de las marcas Merck y Aldrich. Los disolventes utilizados para las reacciones y para la purificación por cromatografía en columna de los productos sintetizados fueron de las marcas Merck, Mallinckrodt y J. T. Baker. El tolueno se secó previamente para la realización de algunas reacciones, calentándolo a reflujo sobre lentejas de hidróxido de potasio durante 5 horas; posteriormente se destiló y se recogió sobre láminas de sodio metálico. El control del avance de las reacciones fue realizado mediante cromatografía de capa fina, empleando cromatofolios Merck AL TLC de sílice 60 F254, los cuales fueron revelados en una cámara UV-VIS SPECTROLINE MODEL ENF-260C a las longitudes de onda de 366 y 254 nm, y/o en una cámara de yodo o con revelador de ácido fosfomolibdico. Todos los compuestos sintetizados (intermedios y finales) fueron purificados mediante cromatografía en columna, empleando como fase estacionaria gel de sílice (70-230 y 230-400 Mesh) y mezclas de heptano(hexano)–acetato de etilo como fase móvil. Las fracciones obtenidas, correspondientes a los productos aislados, fueron concentradas en un rotaevaporador marca BÜCHI R-200 acoplado a un sistema de vacío marca BÜCHI V-700.

Todos los compuestos aislados como productos sólidos fueron recrystalizados de heptano–acetato de etilo o acetato de etilo–etanol, y el valor de sus correspondientes puntos de fusión (no corregidos) corresponde al promedio de tres mediciones consecutivas realizadas en un fusiómetro MEL TEMP1201D. Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un espectrofotómetro NICOLET AVATAR 360 FTIR o en un espectrofotómetro BRUKER TENSOR 27, en una celda equipada con ventanas de bromuro de potasio (para las sustancias líquidas) o con un módulo de platino ATR (para las sustancias sólidas). Los cromatogramas y fragmentogramas de las sustancias analizadas fueron registrados en un

cromatógrafo de gases HP 5890 serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 (70 eV), o en un equipo Bruker amaZon X acoplado a un detector de trampa iónica de masas selectiva de baja resolución (ESI-MS). Los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensional RMN ^1H y ^{13}C , así como los espectros bidimensionales de correlación homonuclear ($^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY) y heteronuclear (HSQC, HMBC) fueron registrados en un espectrómetro BRUKER Avance III-400, empleando cloroformo o dimetilsulfóxido deuterado como disolventes.

4.1 PREPARACIÓN DE LAS *N*-ALILANILINAS **1a-f** Y LAS 2-ALILANILINAS **2a-f**.



- a: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$
 b: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{CH}_3$
 c: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{F}$
 d: $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$
 e: $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{Cl}, \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$
 f: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Cl}$

Figura 8. Estructuras generales de las *N*-alililanilinas **1a-f** y las 2-alililanilinas **2a-f**.

Las *N*-alililanilinas **1a-f** y las 2-alililanilinas **2a-f** (Figura 8) fueron sintetizadas según las condiciones experimentales establecidas en anteriores trabajos realizados en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO),^{26,27,36,37} las características físicas y espectroscópicas de estos compuestos son idénticas a las reportadas en dichos trabajos, por lo cual no se incluyen en este manuscrito.

4.2 SÍNTESIS DE LOS METIL(ETIL)2-((2-ALILARIL)AMINO)ACETATOS **3a-f**.

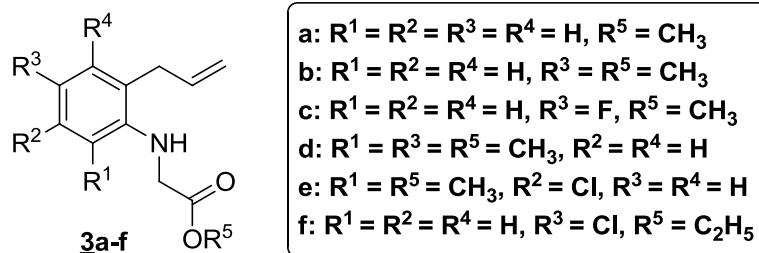


Figura 9. Estructura general de los metil(etil)2-((2-alilaril)amino)acetatos **3a-f**.

Metodología general.

A una mezcla de las 2-alilanilinas **2a-f** (20 mmoles), carbonato de sodio (24 mmoles) y yoduro de potasio (1 mmoles) en 15 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF), se adicionó el agente alquilante bromoacetato de metilo (etilo) (20 mmoles); la mezcla de reacción fue agitada durante 5–11 horas a 60°C. Concluida la reacción (control por CCF), la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le adicionó agua (50 mL) y se extrajo con cloroformo (3 x 70 mL); después, la fase orgánica se lavó con agua (10 x 200 mL) con el fin de eliminar el remanente de DMF, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida y el crudo de la reacción fue purificado por cromatografía en columna, empleando como eluente mezclas de heptano–acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (80:1 hasta 50:1). Los productos deseados **3a-f** (Figura 9) se aislaron, en su mayoría, como aceites viscosos y de color amarillo pálido.

4.2.1 2-((2-Alilfenil)amino)acetato de metilo 3a: De 3.11 g (23.35 mmoles) de **2a**, 2.16 mL (23.35 mmoles) de bromoacetato de metilo, 2.97 g (28.02 mmoles) de carbonato de sodio y 0.20 g (1.17 mmoles) de yoduro de potasio, y después de 8.5 horas de agitación, se obtuvieron 3.83 g (18.68 mmoles, 80%) de **3a**, $C_{12}H_{15}NO_2$ (205.25 g/mol).

4.2.2 2-((2-Alil-4-metilfenil)amino)acetato de metilo 3b: De 3.38 g (22.96mmoles) de 2b, 2.13 mL (22.96 mmoles) de bromoacetato de metilo, 2.92 g (27.55 mmoles) de carbonato de sodio y 0.19 g (1.15 mmoles) de yoduro de potasio, y después de 8.5 horas de agitación, se obtuvieron 4.13 g (18.81 mmoles, 82%) de 3b, C₁₃H₁₇NO₂ (219.28 g/mol).

4.2.3 2-((2-Alil-4-fluorofenil)amino)acetato de metilo 3c: De 2.57 g (17.00 mmoles) de 2c, 1.58 mL (17.0 mmoles) de bromoacetato de metilo, 2.16 g (20.40 mmoles) de carbonato de sodio y 0.14 g (0.85 mmoles) de yoduro de potasio, y después de 10.5 horas de agitación, se obtuvieron 2.50 g (11.22 mmoles, 66%) de 3c, C₁₂H₁₄FNO₂ (223.24 g/mol).

4.2.4 2-((2-Alil-4,6-dimetilfenil)amino)acetato de metilo 3d: De 0.93 g (5.77 mmoles) de 2d, 0.53 mL (5.77 mmoles) de bromoacetato de metilo, 0.73 g (6.92 mmoles) de carbonato de sodio y 0.04 g (0.28 mmoles) de yoduro de potasio, y después de 5 horas de agitación, se obtuvieron 0.98 g (4.21 mmoles, 73%) de 3d, C₁₄H₁₉NO₂ (233.31 g/mol).

4.2.5 2-((6-Alil-3-cloro-2-metilfenil)amino)acetato de metilo 3e: De 1.74 g (9.58 mmoles) de 2e, 0.89 mL (9.58 mmoles) de bromoacetato de metilo, 1.22 g (11.50 mmoles) de carbonato de sodio y 0.08 g (0.48 mmoles) de yoduro de potasio, y después de 11 horas de agitación, se obtuvieron 1.63 g (6.42 mmoles, 67%) de 3e, C₁₃H₁₆ClNO₂ (253.72g/mol).

4.2.6 2-((2-Alil-4-clorofenil)amino)acetato de etilo 3f: De 2.55 g (15.21 mmoles) de 2f, 1.69 mL (15.21 mmoles) de bromoacetato de etilo, 1.93 g (18.25 mmoles) de carbonato de sodio y 0.12 g (0.76 mmoles) de yoduro de potasio, y después de 7 horas de agitación, se obtuvieron 2.97 g (11.71 mmoles, 77%) de 3f, C₁₃H₁₆ClNO₂ (253.72 g/mol), como un sólido amarillo.

4.3 OBTENCIÓN DE LOS (2*SR*,4*RS*)-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1,4-EPOXI BENZO[*b*]AZEPINA-2-CARBOXILATOS DE METILO (ETILO) **4a-f**.

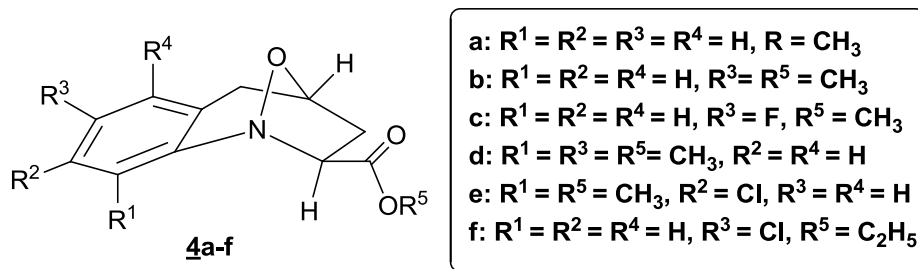


Figura 10. Estructura general de los (2*SR*,4*RS*)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilatos de metilo (etilo) **4a-f**.

Metodología general

A una mezcla de solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (40 mmoles) y tungstano de sodio dihidratado ($Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$) (1.0 mmol) disueltos en 4 mL de metanol, enfriada sobre un baño de agua-hielo y con agitación magnética, se adicionó, gota a gota, los correspondientes 2-((2-*alilaril*)amino)acetatos **3a-f** (10 mmoles) disueltos en 20 mL de metanol. Después de la adición de **3a-f**, cada una de las mezclas de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y a esta temperatura se agitó durante 10 a 32 horas, hasta que se consumió totalmente el precursor (control por CCF); una vez finalizada la reacción de oxidación, se agregó agua al crudo, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El acetato de etilo se destiló a presión reducida quedando un residuo orgánico negro que se disolvió en 10 mL de tolueno anhidro, y esta solución se calentó a reflujo durante 5–10 horas. Transcurrido este tiempo, se eliminó el tolueno por destilación a presión reducida y el residuo orgánico remanente se purificó por cromatografía en columna, empleando como eluente mezclas de heptano–acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (10:1 hasta 3:1). Los 1,4-epoxiciclooaductos **4a-f** (Figura

10) se obtuvieron como sólidos (excepto **4f**), los cuales se recrystalizaron de heptano.

4.3.1 (2SR,4RS)-2,3,4,5-Tetrahidro-1,4-epoxibenzo[b]azepina-2-carboxilato de metilo 4a: De 3.58 g (17.44 mmoles) de **3a**, 7.06 mL (69.77 mmoles) de peróxido de hidrógeno, 0.57 g (1.74 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado, y 18 horas de agitación a temperatura ambiente de la anterior mezcla de reacción, seguido de 6 horas de calentamiento a reflujo en tolueno de la nitrona generada, se obtuvieron 1.83 g (8.37 mmoles, 48%) del 1,4-epoxiciclooaducto **4a**, C₁₂H₁₃NO₃ (219.24 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 115–116 °C, R_f = 0.22 (25% acetato de etilo–heptano).

4.3.2 (2SR,4RS)-7-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[b]azepina-2-carboxilato de metilo 4b: De 1.58 g (7.20 mmoles) de **3b**, 2.91 mL (28.82 mmoles) de peróxido de hidrógeno, 0.24 g (0.72 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado, y 12 horas de agitación a temperatura ambiente de la anterior mezcla de reacción, seguido de 6 horas de calentamiento a reflujo en tolueno de la nitrona generada, se obtuvieron 0.81 g (3.46 mmoles, 48%) del 1,4-epoxiciclooaducto **4b**, C₁₃H₁₅NO₃ (233.26 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 86–87 °C, R_f = 0.24 (25% acetato de etilo–heptano).

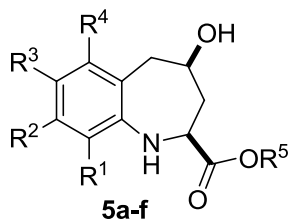
4.3.3 (2SR,4RS)-7-Fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[b]azepina-2-carboxilato de metilo 4c: De 1.83 g (8.20 mmoles) de **3c**, 3.32 mL (32.79 mmoles) de peróxido de hidrógeno, 0.27 g (0.82 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado, y 19 horas de agitación a temperatura ambiente de la anterior mezcla de reacción, seguido de 12 horas de calentamiento a reflujo en tolueno de la nitrona generada, se obtuvieron 0.99 g (4.18 mmoles, 51%) del 1,4-epoxiciclooaducto **4c**, C₁₂H₁₂FNO₃ (237.23 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 98–99°C, R_f = 0.29 (25% acetato de etilo–heptano).

4.3.4 (2SR,4RS)-7,9-Dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[b]azepina-2-carboxilato de metilo 4d: De 0.99 g (4.23 mmoles) de **3d**, 1.72 mL (16.97 mmoles) del peróxido de hidrógeno, 0.139 g (0.42 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado, y 10 horas de agitación a temperatura ambiente de la anterior mezcla de reacción, seguido de 5 horas de calentamiento a reflujo en tolueno de la nitrona generada, se obtuvieron 0.47 g (1.90 mmoles, 45%) del 1,4-epoxiciclooaducto **4d**, $C_{14}H_{17}NO_3$ (247.29 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 114–115°C, $R_f = 0.32$ (25% acetato de etilo–heptano).

4.3.5 (2SR,4RS)-8-Cloro-9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[b]azepina-2-carboxilato de metilo 4e: De 1.02 g (4.02 mmoles) de **3e**, 1.63 mL (16.08 mmoles) de peróxido de hidrógeno, 0.133 g (0.40 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado, y 32 horas de agitación a temperatura ambiente de la anterior mezcla de reacción, seguido de 8 horas de calentamiento a reflujo en tolueno de la nitrona generada, se obtuvieron 0.52 g (1.93 mmoles, 48%) del 1,4-epoxiciclooaducto **4e**, $C_{13}H_{14}ClNO_3$ (267.71 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 110–112 °C, $R_f = 0.19$ (25% acetato de etilo–heptano).

4.3.6 (2SR,4RS)-7-Cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[b]azepina-2-carboxilato de etilo 4f: De 1.00 g (3.94 mmoles) de **3f**, 1.60 mL (15.76 mmoles) de peróxido de hidrógeno, 0.15 g (0.39 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado, y 31 horas de agitación a temperatura ambiente de la anterior mezcla de reacción, seguido de 8 horas de calentamiento a reflujo en tolueno de la nitrona generada, se obtuvieron 0.58 g (2.18 mmoles, 55%) del 1,4-epoxiciclooaducto **4f**, $C_{13}H_{14}ClNO_3$ (267.71 g/mol). Aceite viscoso de color anaranjado, $R_f = 0.28$ (25% acetato de etilo–heptano).

4.4 SÍNTESIS DE LOS *cis*-4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1H-BENZO[*b*]AZEPINA-2-CARBOXILATOS DE METILO(ETILO) **5a-f**.



- a: $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$, $R^5 = CH_3$
b: $R^1 = R^2 = R^4 = H$, $R^3 = R^5 = CH_3$
c: $R^1 = R^2 = R^4 = H$, $R^3 = F$, $R^5 = CH_3$
d: $R^1 = R^3 = R^5 = CH_3$, $R^2 = R^4 = H$
e: $R^1 = R^5 = CH_3$, $R^2 = Cl$, $R^3 = R^4 = H$
f: $R^1 = R^2 = R^4 = H$, $R^3 = Cl$, $R^5 = C_2H_5$

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

Metodología general.

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositaron 2 mmoles del respectivo 1,4-epoxiciclooaducto **4a-f** disueltos en 10 mL de metanol; esta solución se enfrió en un baño de hielo hasta 0°C, y luego, con agitación vigorosa, se le agregó zinc en polvo (40 mmoles), ácido acético glacial (28 mmoles) y ácido clorhídrico al 37% (28 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante un período de 40 minutos a 6 horas, después de los cuales se le agregó agua y se trató con una solución de hidróxido de amonio hasta un pH \approx 7.0-7.5. El exceso de zinc se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El crudo de la reacción fue purificado por cromatografía en columna, empleando como eluyente mezclas de heptano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (3:1 hasta 1:1). Los amino-ésteres de interés **5a-f** fueron obtenidos como sólidos, los cuales se recrystalizaron de heptano-acetato de etilo.

4.4.1 *cis*-4-Hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato de metilo 5a :De 1.24 g (5.66 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto 4a, 7.39 g (113.12 mmoles) de zinc en polvo, 4.53 mL (79.24 mmoles) de ácido acético glacial y 6.56 mL (79.24 mmoles) de ácido clorhídrico, y después de 80 minutos de agitación, se obtuvieron 1.09 g (4.92 mmoles, 87%) del amino-éster 5a, C₁₂H₁₅NO₃ (221.25 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 125–126°C, R_f 0.25 (50% acetato de etilo–heptano).

4.4.2 *cis*-4-Hidroxi-7-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato de metilo 5b: De 0.76 g (3.26 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto 4b, 4.26 g (65.16 mmoles) de zinc en polvo, 2.61 mL (45.64 mmoles) de ácido acético glacial y 3.78 mL (45.64 mmoles) de ácido clorhídrico, y después de 2 horas de agitación, se obtuvieron 0.69 g (2.93 mmoles, 90%) del amino-éster 5b, C₁₃H₁₇NO₃ (235.28 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 132–133°C, R_f 0.23 (50% acetato de etilo–heptano).

4.4.3 *cis*-7-Fluoro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato de metilo 5c: De 0.48 g (2.02 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto 4c, 2.64 g (40.46 mmoles) de zinc en polvo, 1.62 mL (28.33 mmoles) de ácido acético glacial y 2.34 mL (28.33 mmoles) de ácido clorhídrico, y después de 40 minutos de agitación, se obtuvieron 0.43 g (1.82 mmoles, 90%) del amino-éster 5c, C₁₂H₁₄FNO₃ (239.24 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 108–109°C, R_f 0.20 (50% acetato de etilo–heptano).

4.4.4 *cis*-7,9-Dimetil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato de metilo 5d: De 0.11 g (0.45 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto 4d, 0.58 g (8.90 mmoles) de zinc en polvo, 0.36 mL (6.23 mmoles) de ácido acético glacial y 0.52 mL (6.23 mmoles) de ácido clorhídrico, y después de 4 horas de agitación, se obtuvieron 0.09 g (3.82 mmoles, 85%) del amino-éster 5d, C₁₄H₁₉NO₃ (249.31 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 122–123°C, R_f 0.27 (50% acetato de etilo–heptano).

4.4.5 *cis*-8-Cloro-9-metil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilatode metilo 5e: De 0.09 g (0.34 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto 4e, 0.44 g (6.72 mmoles) de zinc en polvo, 0.27 mL (4.71 mmoles) de ácido acético glacial y 0.39 mL (4.71 mmoles) de ácido clorhídrico, y después de 6 horas de agitación, se obtuvieron 0.07 g (0.26 mmoles, 75%) del amino-éster 5e, C₁₃H₁₆NO₃ (269.72 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 89–90°C, R_f=0.27 (50% acetato de etilo–heptano).

4.4.6 *cis*-7-Cloro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato de etilo 5f: De 0.38 g (1.42 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto 4f, 1.85 g (28.39 mmoles) de zinc en polvo, 1.14 mL (19.87 mmoles) de ácido acético glacial y 1.74 mL (19.87 mmoles) de ácido clorhídrico, y después de 1 hora de agitación, se obtuvieron 0.34 g (1.25 mmoles, 88%) del amino-éster 5f, C₁₃H₁₆NO₃ (269.72 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 103–105 °C, R_f=0.43 (50% acetato de etilo–heptano).

4.5 PREPARACION DE LOS ÁCIDOS *cis*-4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1*H*-BENZO[*b*]AZEPINA-2-CARBOXÍLICOS 6a–e.

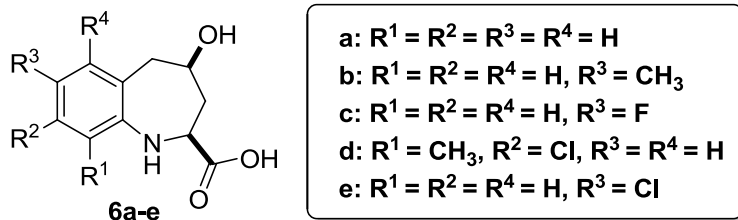


Figura 12. Estructura general de los ácidos *cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepina-2-carboxílicos 6a–e.

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 25 mL se depositó el respectivo amino-éster 5a–c,e,f (0.50 mmoles) disuelto en 1.0 mL de metanol. A esta solución metanólica se adicionó solución de hidróxido de sodio 1N (0.55 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 30–90 minutos, después de los cuales se agregó agua

destilada, se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 1N hasta un pH ácido ($\text{pH} \approx 3-3.5$) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 mL); la fase orgánica se lavó tres veces con suficiente agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el acetato de etilo por destilación a presión reducida, y el crudo de la reacción se recrystalizó de acetato de etilo-etanol. Los alfa-amino-ácidos de interés **6a-e** (Figura 12) fueron obtenidos como sustancias sólidas.

4.5.1 Ácido *cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-2-carboxílico 6a: De 0.19 g (0.86 mmoles) del amino-éster **5a**, 0.94 mL (0.94 mmoles) de hidróxido de sodio 1N, y después de 30 minutos de agitación, se obtuvieron 0.15 g (0.72 mmoles, 84%) de **6a**, $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (207.23 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 164–165°C, $R_f = 0.22$ (0.99% ácido acético-acetato de etilo).

4.5.2 Ácido 7-metil-*cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-2-carboxílico 6b: De 0.22 g (0.94 mmoles) del amino-éster **5b**, 1.03 mL (1.03 mmoles) de hidróxido de sodio 1N, y después de 45 minutos de agitación, se obtuvieron 0.19 g (0.87 mmoles, 93%) de **6b**, $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (221.25 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 168–170°C, $R_f = 0.20$ (0.99% ácido acético-acetato de etilo).

4.5.3 Ácido 7-fluoro-*cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-2-carboxílico 6c: De 0.14 g (0.58 mmoles) del amino-éster **5c**, 0.64 mL (0.64 mmoles) de hidróxido de sodio 1N, y después de 90 minutos de agitación, se obtuvieron 0.13 g (0.57 mmoles, 96%) de **6c**, $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FNO}_3$ (225.22 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 165–166°C, $R_f = 0.22$ (0.99% ácido acético-acetato de etilo).

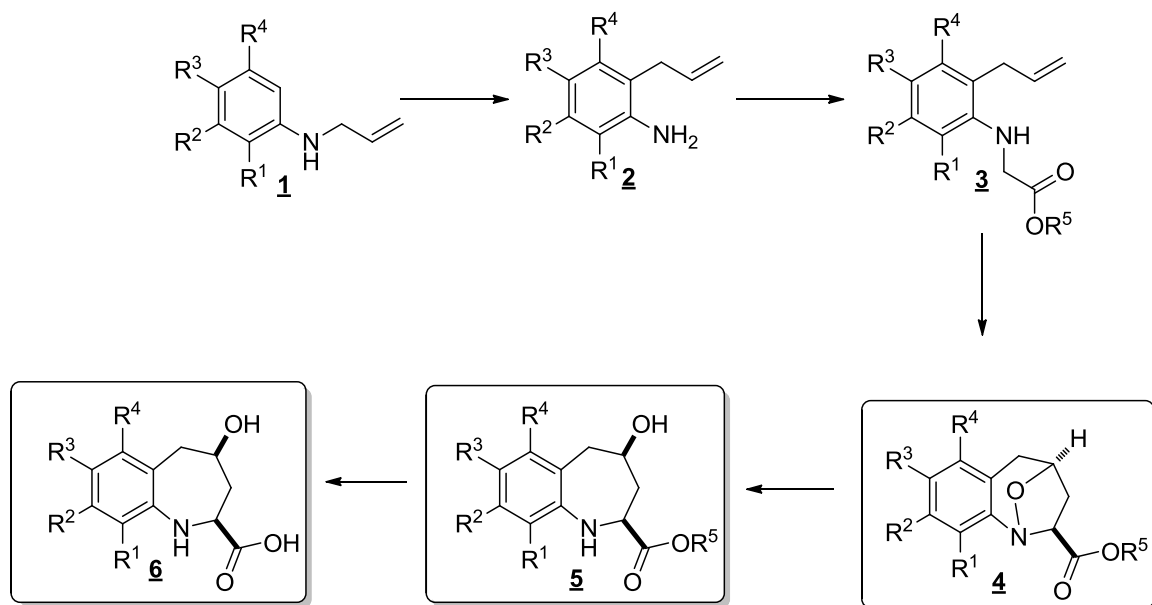
4.5.4 Ácido 8-cloro-9-metil-*cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-2-carboxílico 6d: De 0.07 g (0.26 mmoles) del amino-éster **5e**, 0.28 mL (0.28 mmoles) de hidróxido de sodio 1N, y después de 40 minutos de agitación, se obtuvieron 0.051 g (0.20 mmoles, 77%) de **6d**, $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$ (255.70 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 144–146°C, $R_f = 0.26$ (0.99% ácido acético-acetato de etilo).

4.5.5 Ácido 7-cloro-*cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxílico 6e: De 0.15 g (0.56 mmoles) del amino-éster 5f, 0.61 mL (0.61 mmoles) de hidróxido de sodio 1N, y después de 80 minutos de agitación, se obtuvieron 0.13g (0.53 mmoles, 97%) de 6e, C₁₁H₁₂ClNO₃(241.67 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 209–211 °C, R_f =0.20 (0.99% ácido acético–acetato de etilo).

5. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Como se mencionó anteriormente, el objetivo central de este trabajo de investigación consistió en la síntesis de una serie de ácidos del tipo 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxílicos 6, los cuales por su

conectividad en el esqueleto carbonado, se pueden considerar como una nueva clase de α -amino-ácidos rígidos de la tetrahydro-1-benzoazepina. Para acceder a estos novedosos alfa-amino-ácidos fue necesario primero realizar la síntesis y la completa elucidación estructural de sus precursores inmediatos, los 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilatos **4** y los 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilatos **5**, un reto sintético que se logró con la ayuda de la secuencia de transformaciones químicas del Esquema 6.



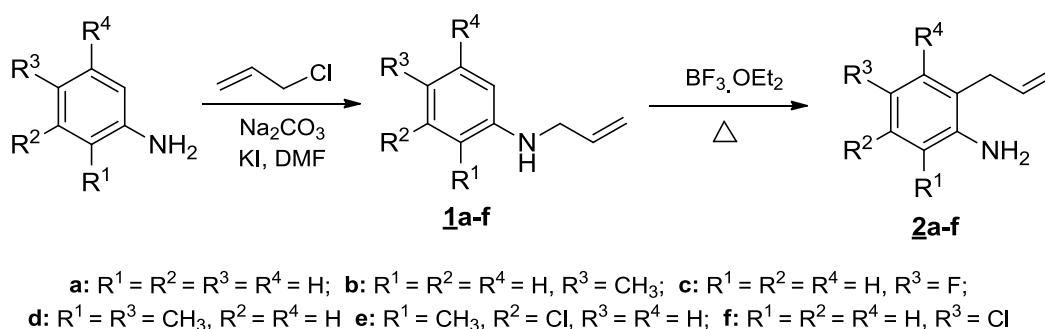
Esquema 6. Ruta de síntesis empleada para acceder a los ácidos 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxílicos **6**.

A continuación se presenta un análisis detallado de los resultados obtenidos en cada una de estas transformaciones.

5.1 PREPARACIÓN DE LAS 2-ALILANILINAS **2a-f**.

Para abordar la síntesis de los precursores estratégicos **3a-f**, fue necesaria la preparación previa de las 2-alilanilinas **2a-f**, utilizadas como los verdaderos sustratos de partida de los productos de interés diseñados. Para este fin, se

seleccionaron seis anilinas comerciales (el criterio de selección fue su disponibilidad inmediata en el LSO), las cuales se sometieron a una reacción de *N*-alilación con el cloruro/bromuro de alilo (agente alquilante) en la presencia de carbonato de sodio y en DMF como disolvente, para transformarlas en las correspondientes *N*-alililinas **1a-f**; estos derivados al ser calentados con cantidades equimolares del ácido de Lewis trifluoruro de boro–diel éter (BF₃.OEt₂) sufrieron una transposición amino-Claisen, generando, con buenos rendimientos, sus regio-isómeros **2a-f** requeridos (Esquema 7).



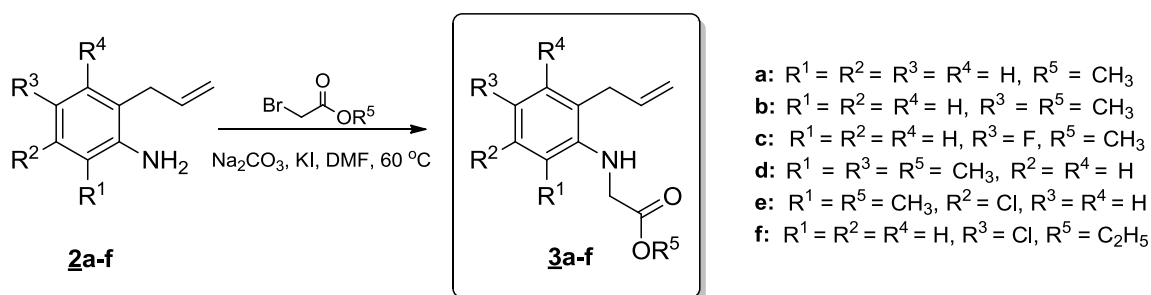
Esquema 7. Preparación de los sustratos de partida, las 2-alililinas **2a-f**.

Los detalles de la síntesis de los productos **1a-f** y **2a-f**, así como los de sus datos físicos y espectroscópicos no serán analizados en este documento, ya que este análisis está recopilado en trabajos de grado anteriores realizados en el LSO.
26,27,36,37

5.2 SÍNTESIS DE LOS 2-((2-ALILARIL)AMINO)ACETATOS DE METILO (ETILO) **3a-f**.

La preparación de los precursores estratégicos **3a-f** se realizó aplicando la misma metodología que se empleó para la preparación de las *N*-alililinas **1a-f**, es decir, mediante una reacción de sustitución nucleofílica *S_n2*, pero en este caso empleando el bromoacetato de metilo (etilo) como el agente alquilante. Las *orto*-alililinas **2a-f** y el agente alquilante se hicieron reaccionar en proporciones

equimolares en DMF (Esquema 8), pero debido a que los agentes alquilantes (bromoacetato de metilo y bromoacetato de etilo) mostraron muy poca reactividad frente a **2a-f** en el rango de temperatura de 25 a 50 °C, se hizo necesario adicionar pequeñas cantidades de yoduro de potasio a las mezclas de reacción para que *in situ* promoviera la sustitución del bromo y generara el correspondiente yoduro, que es mucho más propenso a la reacción de sustitución nucleofílica; sin embargo, para lograr una buena conversión de **2a-f** a **3a-f** se tuvieron que calentar las mezclas de reacción a 60 °C durante cinco a once horas. En estas condiciones de reacción, y tras la respectiva purificación de los crudos de reacción por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se obtuvieron los productos de interés **3a-f** con rendimientos del 67 al 82% (ver parte experimental).



Esquema 8. Preparación de los precursores estratégicos **3a-f**.

Los productos de *N*-alquilación **3a-f** fueron caracterizados mediante espectroscopia de infrarrojo, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas y por resonancia magnética nuclear de protones y carbono 13.

En los espectros de infrarrojo (Anexo A1) se registran diferentes bandas de absorción características que permiten, de manera preliminar, corroborar la identidad de los productos deseados; así, en la región comprendida entre 3384–3417 cm⁻¹ se registra una banda de absorción que corresponde a la vibración de tensión del grupo N-H, característica de aminas secundarias, y en la región entre 1742–1745 cm⁻¹ se registra una banda intensa aguda que corresponde a la vibración de tensión del enlace C=O del grupo alquil éster; estas dos bandas de

absorción son las más informativas y, por tanto, las que indican que la *N*-alquilación de los sustratos de partida **2a–f** transcurrió satisfactoriamente. También se pueden observar las bandas típicas correspondientes a la vibración de tensión del enlace C=C, en 1637 cm⁻¹, y la vibración de flexión del enlace =C-H, entre 911–920 cm⁻¹, ambas pertenecientes al fragmento alilo. Las bandas de absorción características en los espectros de infrarrojo de estos compuestos se reportan en la Tabla 1.

Tabla 1. Bandas de absorción características en los espectros IR de las aminas **3a–f**.

Compuesto	Bandas de absorción				
	Vib. T. N–H	Vib. T. C=O	Vib. T. C=C Alílico	Vib. F. =C–H Alílico	Vib. T. C=C Aromático
3a	3417	1742	1637	913	1513
3b	3414	1743	1637	911	1516
3c	3414	1744	1637	916	1511
3d	3384	1745	1637	915	1483
3e*	3386	1745	1637	918	1487
3f *	3417	1742	1637	920	1508

*Espectros tomados en el espectrofotómetro NICOLET AVATAR 360 FTIR del Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad Industrial de Santander.

El análisis de los compuestos por espectrometría de masas tomados (EI, 70 eV) (Anexo A2) también evidenció la formación de los productos de interés **3a–f**, ya que en los espectros se registran los picos de los iones moleculares cuya relación *m/z* coincide con las masas nominales de las correspondientes fórmulas condensadas. La fragmentación los iones moleculares de las moléculas analizadas se realiza, al parecer, por tres rutas de degradación diferentes a partir del catión radical libre **M⁺** y/o de su forma reorganizada **M_R⁺**, que corresponde a una estructura del tipo metil(etil)-2-(2-metilindolil-1-il)acetato.

Como se observa en el Esquema 9, el catión radical **M_R⁺** puede sufrir tanto una ruptura α como una ruptura β con respecto al nitrógeno; si se da la ruptura β, se

elimina una especie radicalaria de 59(73) unidades de masa generando el catión de tipo 2-metil-1-metilen-1-indolinio $\Phi 1$, el cual corresponde al ion pico de base en todos los fragmentogramas analizados. Cuando tiene lugar la ruptura α , también se observa la pérdida de una especie radicalaria, pero esta vez de 73 (87) unidades de masa, lo que condiciona la generación del carbocatión 2-metil-3H-1-indolinio $\Phi 2$, el que en una subsiguiente fragmentación pierde un metileno y se cicla generando el catión $\Phi 5$.

Para el catión radical $M^{\cdot+}$ se favorece una ruptura α que causa la pérdida de una molécula de acetato de metilo (etilo), y se convierte, por reordenamiento molecular, en el catión radical 1,4-dihidroquinolinio $\Phi 3$, el cual, a su vez, por la pérdida de un átomo de hidrógeno, se transforma en el catión de tipo quinolinio $\Phi 4$.

En la Tabla 2 se reportan los valores de las intensidades relativas de los iones característicos registrados en los espectros de masas de los precursores **3a-f**, y en el Esquema 9 se propone la posible ruta de fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos.

El análisis de los espectros de RMN 1H y RMN ^{13}C , (Anexo A3) así como de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear 1H - 1H COSY y heteronuclear HMBC (Anexo A4) y HSQC, ratificó de manera inequívoca la identidad estructural de **3a-f**. Las señales correspondientes al fragmento alquíl acetato unido directamente al nitrógeno, aportan información contundente sobre la formación de los compuestos esperados. En primera instancia, los protones metilénicos adyacentes al grupo amino resuenan como un singulete, (s), centrado en 3.75–3.91 ppm; el hecho de que la señal de estos protones sea un singulete indica que se trata de protones magnéticamente equivalentes, y que no hay restricciones apreciables en la rotación en torno al enlace N-CH₂-COOR⁵.

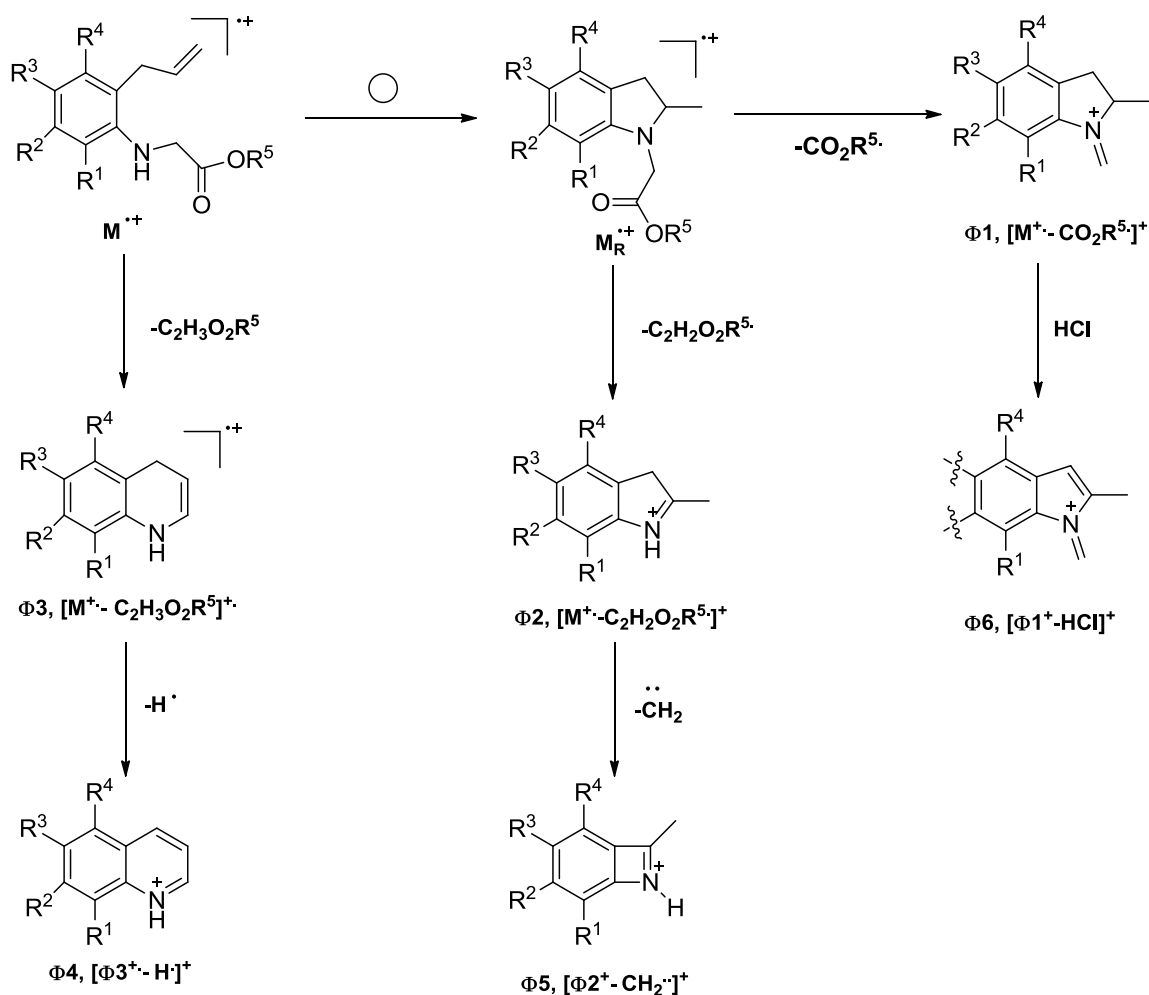
Tabla 2. Relación m/z e intensidades relativas (%) de los iones característicos registrados en los espectros de masas de **3a-f**.

COMPUESTO	M*	Φ1	Φ2	Φ3	Φ4	Φ5	Φ6
3a	205 (47)	146 (100)	132 (13)	131 (34)	130 (44)	118 (41)	---
3b	219 (50)	160 (100)	146 (9)	145 (44)	144 (50)	130 (27)	---
3c	223 (51)	164 (100)	150 (8)	149 (30)	148 (47)	136 (46)	---
3d	233 (44)	174 (100)	160 (11)	159 (35)	158 (42)	146 (26)	---
3e*	253 (29)	194 (100)	180 (56)	179 (11)	178 (33)	166 (8)	158 (39)
3f*	253 (49)	180 (100)	166 (11)	165 (7)	164 (23)	150 (20)	144 (40)

*Relativo al isótopo de ³⁵Cl

Los protones de los grupos alquilo presentes en la función éster generan una señal en forma de singulete, (s), ubicado entre 3.76–3.80 ppm, para el caso de **3a–e**, mientras que para el caso del **3f**, generan dos señales características, un cuartete, (q), en 4.24 ppm debido a los protones metilénicos adyacentes al átomo de oxígeno, y un triplete, (t), centrado en 1.72 ppm, generado por los protones del grupo metilo terminal.

Para los protones del grupo alilo se registran tres diferentes tipos de señales que son comunes para todos los compuestos **3a–f**. Así, los protones metilénicos del átomo de carbono unido directamente al anillo de benceno resuenan como doblete de triplete, (dt), o doblete ancho, (da), (en el caso del derivado **3a**), en la región comprendida entre 3.30–3.44 ppm; el protón metínico resuena, en todos los casos, como un doblete doblete triplete, (ddt), entre 5.92–5.98 ppm. Finalmente, cuando se analizan las señales del grupo metilénico terminal, se advierte que cada uno de los protones genera su propia señal con forma de doblete cuartete, (dq), siendo el protón **H_{cis}** (con respecto al protón metínico-CH=) el que resuena a campo ligeramente más bajo (5.11–5.19 ppm), en comparación con su homólogo geminal **H_{trans}** (5.07–5.17 ppm); la excepción la constituye el producto **3a** en el que las señales de los protones se solapan generando un multiplete, (m), el cual se registra entre 5.16–5.22 ppm.



Esquema 9. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las aminas **3a-f**.

Además de las señales antes mencionadas, en los espectros de RMN 1H también se registran las señales generadas por los protones aromáticos presentes en las moléculas, cuya multiplicidad depende del número de átomos de hidrógeno del anillo de benceno, es decir, del grado y patrón de sustitución de éste. Cabe señalar que los desplazamientos químicos de todos los protones fue corroborado con ayuda de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear COSY, y heteronuclear HMBC y HSQC. Como ejemplo representativo, en la Figura 13 se

reproduce el espectro del derivado **3a** con todas las señales de sus protones asignadas.

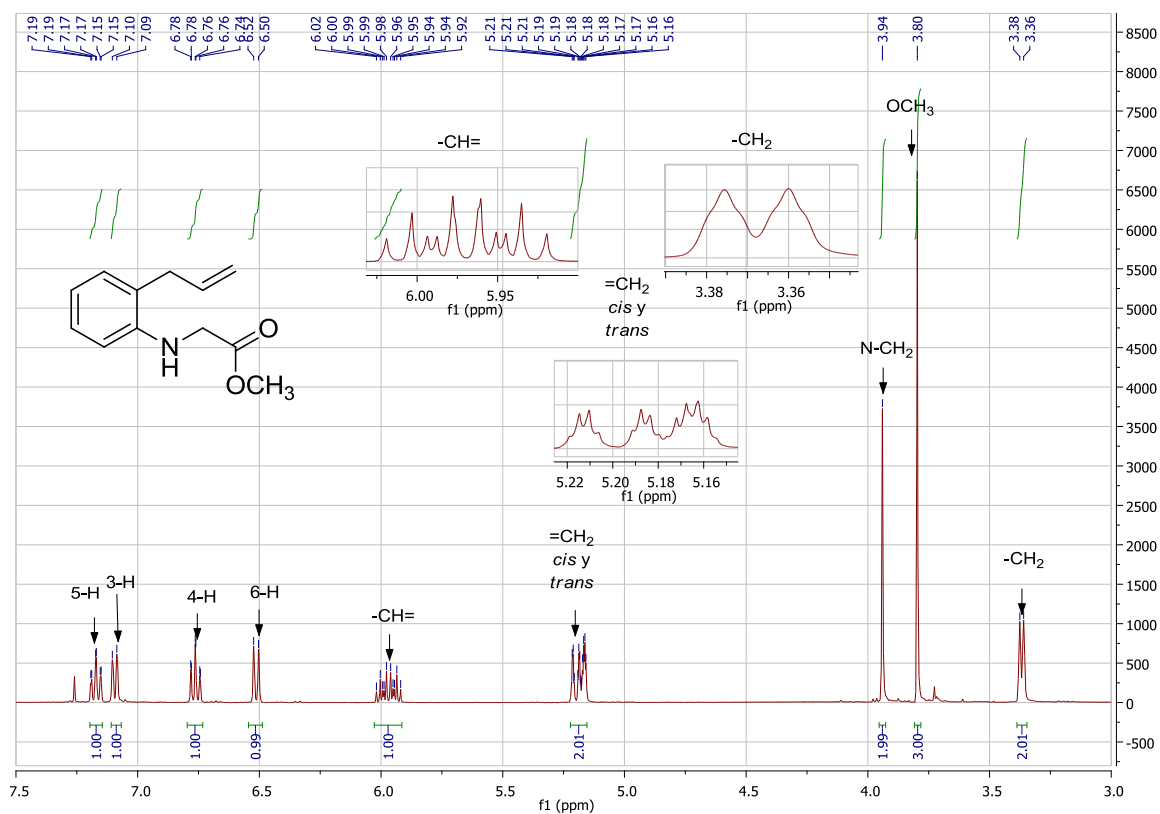


Figura 13. Espectro de RMN ¹H del 2-((fenil)amino)acetato de metilo **3a** (CDCl₃, 400 MHz).

La asignación de los desplazamientos químicos de todos los carbonos se realizó con la interpretación de las señales presentes en los espectros de RMN ¹³C y DEPT-135, asignaciones que, al igual que la de los protones, fueron corroboradas con ayuda de los espectros de correlación heteronuclear HMBC y HSQC.

En las Tablas 3 y 4 se registran los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de los protones y carbonos presentes en las moléculas de la serie de *orto*-alililanilinas **3a-f**.

Tabla 3 Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN¹H de **3a–f**.

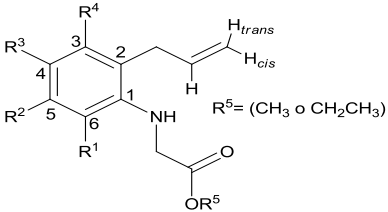
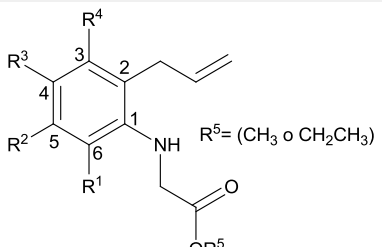
Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz)															
															
Compuesto	Protones alílicos				Protones N-CH ₂	Protón N-H	Protones R ⁵			Protones aromáticos				Otros protones	
	-CH ₂	=CH-	=CH ₂ (H-trans)	=CH ₂ (H-cis)	-CH ₂ -		OCH ₂ CH ₃		OCH ₃	3-H	4-H	5-H	6-H	R ¹ (CH ₃)	R ³ (CH ₃)
							CH ₂	CH ₃	CH ₃						
3a	3.37 da 6.3	5.97 ddt 16.8, 10.1, 6.3	5.22-5.16 M		3.94 s	---	--	---	3.80 s	7.09 dd 7.6, 1.2	6.76 td 7.6, 1.0	7.17 td 8.0, 1.2	6.51 da 8.0	---	--
3b	3.33 dt 6.3, 1.6	5.96 ddt 16.4, 10.2, 6.3	5.14 dq 16.4, 1.6	5.18 dq 10.2, 1.6	3.91 s	---	---	---	3.78 s	6.91 d 1.4	--	6.96 dd 8.1, 1.4	6.43 d 8.1	---	2.25 s
3c	3.32 dt 6.4, 1.6	5.93 ddt 17.2, 10.4, 6.4	5.17 dq 17.2, 1.6	5.19 dq 10.4, 1.6	3.88 s	---	---	---	3.78 s	6.86 dd 8.0, 3.0	---	6.84 td 8.0, 3.0	6.41 da 8.0,	---	---
3d	3.44 dt 6.4, 1.6	5.98 ddt 17.0, 10.6, 6.4	5.09 dq 17.0, 1.6	5.11 dq 10.6, 1.6	3.75 s	3.31 s	---	---	3.76 s	6.82 d 1.6	---	6.87 d 1.6	--	2.29 s	2.25 s
3e	3.44 dt 6.0, 1.6	5.94 ddt 17.2, 10.0, 6.0	5.07 dq 17.2, 1.6	5.12 dq 10.0, 1.6	3.75 s	---	---	---	3.76 s	6.91 d 8.2	7.0 d 8.2	---	---	2.35 s	--
3f	3.30 dt 6.2, 1.6	5.92 ddt 17.1, 10.1, 6.2	5.16 dq 17.1, 1.6	5.18 dq 10.1, 1.6	3.88 s	---	4.24 q 7.2	1.72 t 7.2	---	7.05 d 2.5	---	7.10 dd 8.6, 2.5	6.41 d 8.6	---	---

Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de **3a-f**.

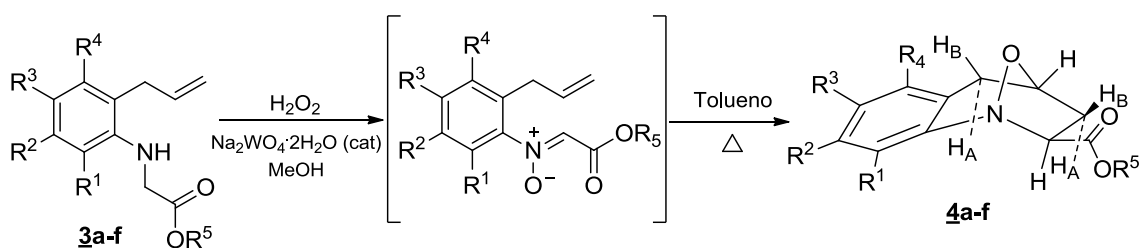
Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades																
																
Compuestos	Carbonos alílicos			N-CH ₂	C=O	Carbonos OR ⁵			Carbonos aromáticos						Otros carbonos	
	CH ₂	=CH	=CH ₂			OCH ₂ CH ₃		OCH ₃	C1	C2	C3	C4	C5	C6	R ¹ CH ₃	R ³ CH ₃
						CH ₂	CH ₃	-CH ₃								
3a	36.5	135.7	116.6	45.7	171.7	--	--	52.3	145.1	124.2	130.0	118.1	127.8	110.5	--	--
3b	36.6	136.0	116.6	46.1	172.0	--	--	52.3	142.9	127.5	131.0	124.5	128.1	110.9	--	20.5
3c	36.2	134.8	117.2	46.1	171.7	---	---	52.3	141.4 d 1.9	126.1 d 6.7	116.8 d 22.7	156.0 d 235.7	113.5 d 21.8	111.2 d 7.7	--	---
3d	36.5	137.1	116.0	50.4	172.7	---	--	52.1	142.8	131.0	128.8	131.9	130.3	130.1	18.6	20.6
3e	36.4	136.4	116.4	50.3	172.5	--	---	52.3	147.1	129.5	128.4	123.3	133.8	128.2	16.0	---
3f	36.2	134.9	117.3	46.0	171.0	61.6	14.2	---	143.8	127.4	126.0	122.7	129.8	111.6	--	----

5.3 OBTENCIÓN DE LOS (2SR,4RS)-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1,4-EPOXI BENZO[*b*]AZEPINA-2-CARBOXILATOS DE METILO(ETILO) **4a-f**.

En esta etapa de la ruta de síntesis se evidenció el por qué los α -amino-ésteres **3a-f** son los precursores idóneos de los 1,4-epoxicicloadductos diseñados. Por un lado, el hecho de que los 2-((2-alilaril)amino)acetatos **3a-f** posean en su estructura un grupo amino secundario unido a un fragmento metilénico que es susceptible a una oxidación que lo convierte en sus correspondientes nitronas (1,3-dipolos), y por otro lado, la presencia de un fragmento olefínico en la posición *orto* con respecto al grupo amino, el cual puede actuar como dipolarófilo y reaccionar con la nitrona previamente formada, le confiere a estas *orto*-alilanilinas las características de verdaderos bloques de construcción de los cicloadductos **4a-f**, mediante una cicloadición dipolar-1,3 nitrona-olefina en su versión intramolecular.

Para la realización de la secuencia de oxidación-cicloadición 1,3-dipolar de las aminas secundarias **3a-f**, se siguió la metodología reportada por Murahashi y colaboradores,³⁴ en la cual la oxidación es realizada con solución de peróxido de hidrógeno al 30% y tungstato de sodio dihidratado como catalizador. Así, tan pronto como se observó la desaparición (consumo) de las aminas **3a-f** (entre 10 y 32 horas, control por CCF), se adicionó agua sobre la mezclas de reacción y se extrajo con acetato de etilo, esto con el fin de eliminar el peróxido de hidrógeno y el tungstato de sodio remanentes, y los crudos de las reacciones (nitronas) fueron disueltos en tolueno y sometidos a calentamiento durante 5-12 horas para promover el proceso de cicloadición que condujo a los 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilatos **4a-f** (Esquema 10).

Estos compuestos fueron aislados de los crudos de reacción por cromatografía en columna como sólidos blancos y/o aceites viscosos de color anaranjado con rendimientos del 45 a 55 % (ver Parte Experimental).



Esquema 10. Metodología general de obtención de los tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepinas-2-carboxilatos **4a-f**.

La caracterización estructural de **4a-f** se realizó empleando las técnicas analíticas convencionales, es decir, espectroscopia de infrarrojo, cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear unidimensional y bidimensional. A partir de los espectros de IR (Anexo B1) se pudo constatar, preliminarmente, la formación de **4a-f**. Como primera evidencia, se observa la desaparición de la banda de vibración de tensión del enlace N-H y las bandas de vibración de tensión del enlace C=C y de vibración de flexión del enlace =C-H propias del fragmento alilo; estas bandas son características en los espectros de las aminas precursoras. Así mismo, la aparición de dos nuevas bandas de absorción en las regiones comprendidas entre 1028–1054 y 938–990 cm^{-1} sugieren la generación de un enlace C–O y otro N–O, lo cual constituye una clara evidencia de la formación del anillo isoxazolidínico. Finalmente, se observó que la banda de vibración de tensión del enlace C=O del grupo éster no sufrió ninguna alteración y se registra entre 1732–1743 cm^{-1} . En la Tabla 5 se reportan las bandas de absorción más características en los espectros de IR de **4a-f**.

El análisis por espectrometría de masas también (EI, 70 eV) (Anexo B2) evidenció la formación de los productos de interés **4a-f**. En los fragmentogramas se registraron picos de alta intensidad de los iones moleculares, cuya relación m/z coincide con los pesos moleculares de las correspondientes fórmulas condensadas. Estos iones en la mayoría de los casos (derivados **4a-d** y **4f**), son el ion pico de base.

Tabla 5. Bandas de absorción características en los espectros IR de los tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilatos **4a-f**.

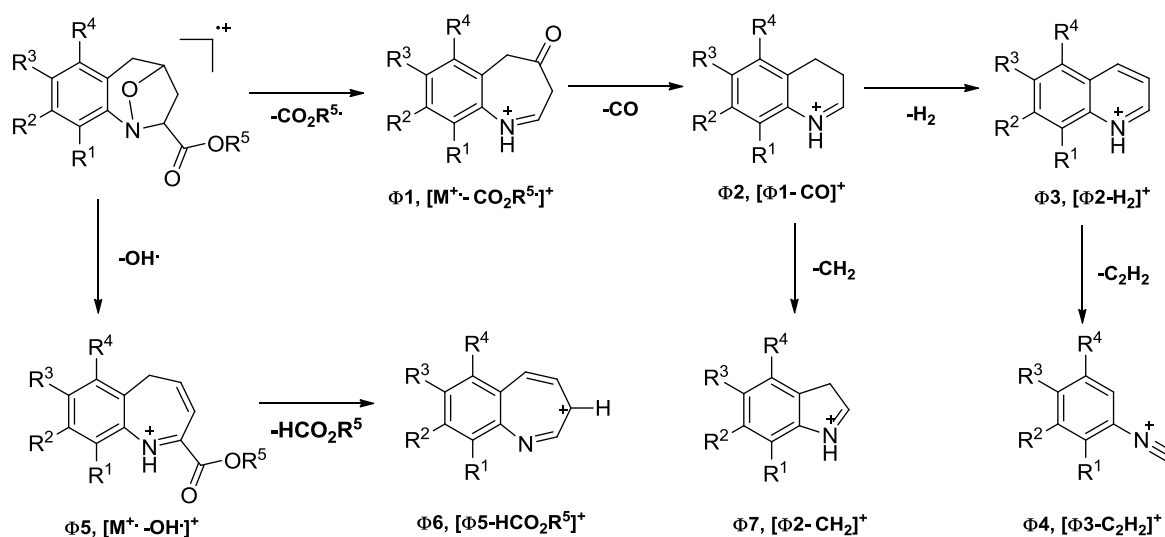
Compuesto	Bandas de absorción (cm ⁻¹)				
	Vib. T. C=O	Vib. T. C=C Aromático	Vib. T. C-N	Vib. T. C-O	Vib. T. N-O
4a	1742	1481	1279	1034	986
4b	1740	1488	1277	1035	990
4c	1743	1485	1280	1035	984
4d	1732	1448	1276	1032	938
4e	1736	1441	1283	1028	990
4f	1739	1474	1278	1054	955

La principal fragmentación de los iones moleculares involucra en primera instancia, una ruptura β con respecto al átomo de nitrógeno representada con la pérdida de una especie radicalaria de 59 (73) unidades de masa, que condiciona la generación del catión tipo 4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-benzo[*b*]azepinio $\Phi 1$, el cual es el ion pico de base para **4e**. Del catión $\Phi 1$ se produce la eliminación de monóxido de carbono para dar paso a un catión dihidroquinolinio $\Phi 2$; éste por substracción de dos átomos de hidrógeno, origina el catión $\Phi 3$, el cual, a su vez, por la pérdida de una molécula de acetileno se transforma en el catión de tipo aril-isonitrilio $\Phi 4$. Por otro canal de fragmentación, el catión $\Phi 2$ pierde una molécula de metileno y se transforma en el catión de tipo 3*H*-indolinio $\Phi 7$. Otra posible ruta de fragmentación se da a partir del ion molecular por la pérdida de un radical hidroxilo, que condiciona la aparición del catión 2-(alcoxicarbonil)-5*H*-benzo[*b*]azepinio $\Phi 5$ de muy baja intensidad, el cual, a su vez, por la pérdida de formiato de metilo (etilo) y subsecuente reordenamiento electrónico se transforma en el catión $\Phi 6$. En la Tabla 6 se reportan los valores de las intensidades relativas de los iones fragmentos más característicos registrados en los espectros de **4a-f**, y en el Esquema 11 se propone la posible ruta de fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos.

Tabla 6. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los 1,4-epoxicicloaductos **4a-f**.

COMPUESTO	M ⁺	Φ1	Φ2	Φ3	Φ4	Φ5	Φ6	Φ7
4a	219 (100)	160 (79)	132 (31)	130 (96)	104 (50)	202 (2)	142 (11)	118 (31)
4b	233 (100)	174 (63)	146 (39)	144 (63)	118 (56)	216 (1)	156 (9)	132 (34)
4c	237 (100)	178 (69)	150 (37)	148 (93)	122 (63)	220 (1)	160 (7)	136 (31)
4d	247 (100)	188 (95)	160 (57)	158 (64)	132 (43)	230 (1)	170 (7)	146 (58)
4e*	267 (76)	208 (100)	180 (61)	178 (69)	152 (36)	250 (2)	190 (13)	166 (54)
4f*	267* (100)	194 (91)	166 (69)	164 (98)	138 (70)	236 (1)	176 (26)	152 (80)

*Relativo al isótopo de ³⁵Cl



Esquema 11. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los tetrahidro-1,4-epoxicicloaductos **4a-f**.

En la información obtenida de la interpretación de los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C (Anexo B3), se corrobora fehacientemente que la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas intermedias no aisladas transcurrió satisfactoriamente. A continuación se presenta una descripción general de la forma como se asignaron los desplazamientos químicos de todos los protones.

Como modelo para la identificación de este tipo de moléculas, se escogió el espectro del 1,4-epoxiciclooaducto **4a**, el cual se reproduce en la Figura 14. Para comenzar, en la región de campo alto e intermedio, se observa la presencia de 7 tipos de señales que integran para 9 protones alifáticos, de los cuales 6 fueron asignados como pertenecientes a los carbonos del anillo tetrahydroazepínico, y los otros tres al grupo metilo del sustituyente carboxilato. En cuanto a la asignación individual de cada una de las 6 señales mencionadas, se procedió de la siguiente manera: el protón designado como 5- H_A resuena como un doblete (d) centrado en 2.51 ppm con una constante de acoplamiento de 16.8 Hz, la cual corresponde al acople con su protón geminal 5- H_B ; este último resuena en 3.38 ppm como un doblete de doblete (dd), multiplicidad generada por el acople con el protón vecinal 4-H ($J = 5.2$ Hz) y con su protón geminal 5- H_A ($J = 16.8$ Hz). La señal del protón 2-H corresponde al doblete de doblete centrado en 4.14 ppm, y ésta es generada por el acoplamiento con sus protones vecinales 3- H_A ($J = 8.8$ Hz) y 3- H_B ($J = 2.4$ Hz). El protón 4-H resuena como un doblete doblete doblete centrado en 4.92 ppm, multiplicidad que corresponde a las interacciones con el protón 3- H_B ($J = 7.6$ Hz), con el protón 5- H_B ($J = 5.2$ Hz) y con el protón 3- H_B ($J = 1.6$ Hz). El protón 3- H_A resuena como un doblete doblete doblete centrado en 2.29 ppm, multiplicidad que resulta del acoplamiento con su protón geminal 3- H_B ($J = 12.8$ Hz) y de los acoples con los protones vecinales 2-H ($J = 8.8$ Hz) y 4-H ($J = 1.6$ Hz), respectivamente. Por último, el protón 3- H_B resuena como un doblete doblete doblete doblete (dddd) centrado en 2.92–2.99 ppm, y presenta constantes de acoplamiento de 12.8 Hz (acople geminal con 3- H_A), 7.8 Hz (acople con 4-H), 2.4 Hz (acople con 2-H) y 1.2 Hz (acople de tipo W con 5- H_B).

Además de las anteriores señales, en 3.82 ppm se observa un singulete que es generado por los protones del grupo metoxilo de la función éster en C-2. En la región aromática del espectro se registran las señales de los cuatro protones aromáticos, cada uno con su correspondiente multiplicidad. En la Tabla 7 se registran los valores de los desplazamientos químicos y las multiplicidades de todos los protones en los espectros de **4a-f**.

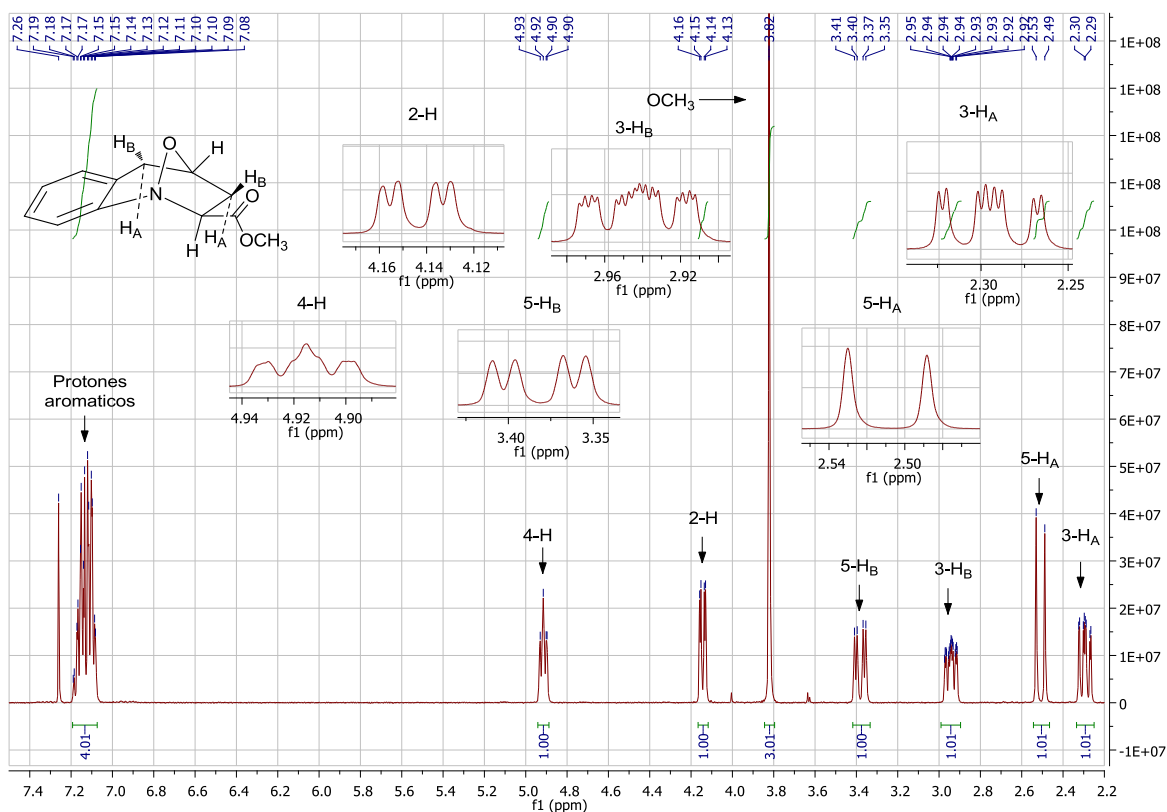


Figura 14. Espectro de RMN ^1H del tetrahydro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilato **4a** (CDCl_3 , 400MHz).

El análisis de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY y de correlación heteronuclear HMBC (Anexo B4) y HSQC, corroboró la correcta asignación de los desplazamientos químicos de todos los protones de cada uno de los derivados de la serie **4a-f**. Como ilustración, en la Figura 15 se presenta una expansión del espectro ^1H - ^1H COSY del tetrahydro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilato **4a**, en el que se registran claramente las

correlaciones de los protones del anillo azepínico: las correlaciones gemíales de los protones 3-H_A/3-H_B (línea azul) y 5-H_A/5-H_B (línea roja), las correlaciones vecinales del protón 2-H con 3-H_A (línea celeste) y 3-H_B (línea amarilla), las correlaciones vecinales del protón 4-H con 5-H_B (línea verde oscuro), 3-H_A (línea gris) y 3-H_B (línea rosada). Además de los acoplamientos gemíales y vecinales ya mencionados, se alcanza a observar el acoplamiento de tipo W entre el protón 5-H_B y el protón 3-H_B (línea verde clara).

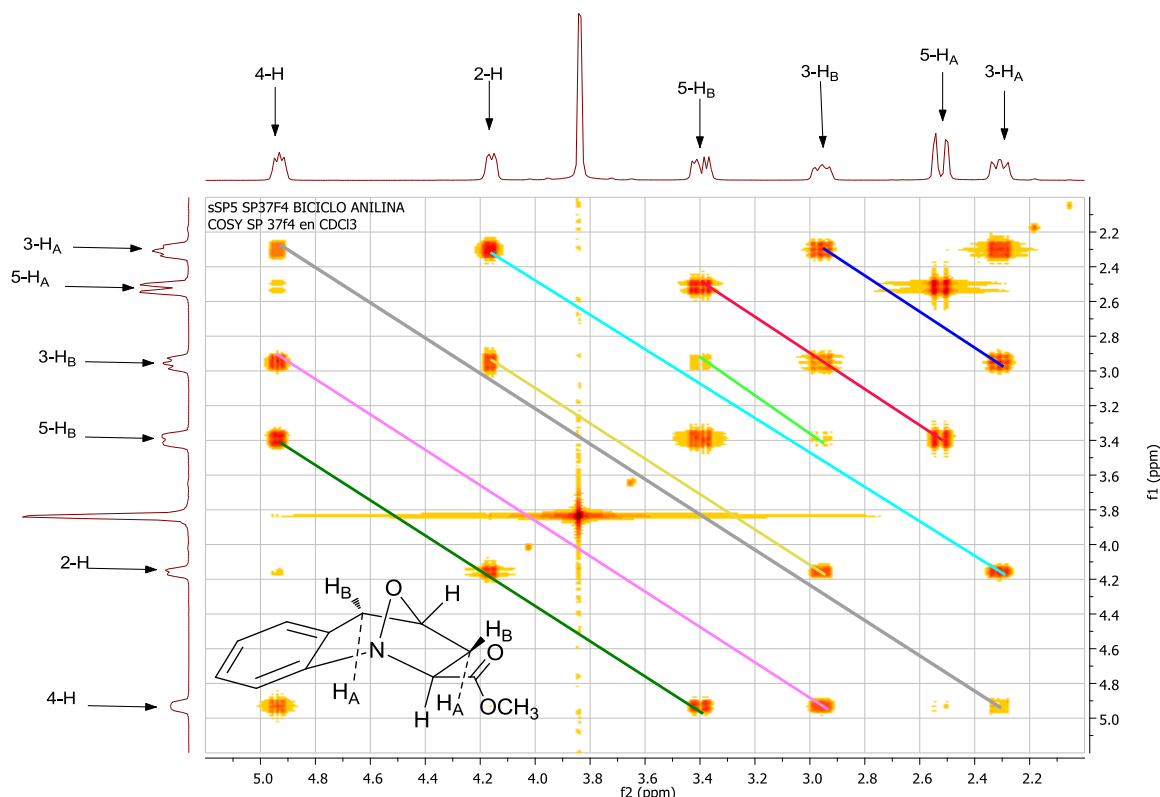


Figura 15. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY del tetrahydro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilato **4a**.

El análisis de los espectros de ^{13}C RMN y los bidimensionales de correlación heteronuclear HSQC y HMBC corroboró la inequívoca asignación de todos los carbonos que constituyen el esqueleto carbonado de los 1,4-epoxicicloadductos **4a-f**. Como aspecto probatorio importante, se puede destacar la desaparición de las señales de los carbonos alílicos presentes en los precursores **3a-f** y la

aparición de 4 nuevas señales pertenecientes al recién formado anillo azepínico, de los cuales, los carbonos 2-C (71.6–73.2 ppm) y 4-C (74.1–75.0 ppm) se encuentran ubicados a campo más bajo que los carbonos 3-C (36.4–36.9 ppm) y 5-C (34.1–34.3 ppm); en este caso se puede apreciar el efecto anisotrópico de desprotección de los heteroátomos del anillo isoxazolidínico sobre los carbonos C-2 y C-4 a los cuales se encuentran unidos directamente. Con respecto a la función éster, las señales del carbono del grupo metóxilo, en el caso de los derivados **4a–e**, se encuentran entre 52.8–52.9 ppm, mientras que en el derivado **4f**, los carbonos OCH₂ y CH₃ se encuentran en 61.8 y 14.2 ppm, respectivamente. Por último, los desplazamientos de los carbonos carbonílicos se encuentran entre 170.5–171.5 ppm. En la Tabla 8 se registran los valores de los desplazamientos químicos (constantes de acoplamiento y multiplicidades para el caso del derivado fluorado **4c**), de todos los carbonos que constituyen la serie de los cicloaductos sintetizados.

Al comparar los desplazamientos químicos de los protones azepínicos y sus constantes de acoplamiento con los valores obtenidos para los mismos protones en compuestos análogos en los que se ha establecido la estereoquímica de los centros estereogénicos C-2 y C-4,^{26, 28, 35-37} se encontró que son muy similares. Sobre esta sólida base, se puede afirmar que los 1,4-epoxicicloaductos aislados **4a–f** corresponden también a los estereo-isómeros *exo*. La determinación de la estereoquímica *exo* se ve reforzada por el hecho de que en los espectros NOESY no se observa ninguna señal cruzada (cross-signal) entre los protones terciarios 2-H y 4-H, que son los que definen la estereoquímica. La ausencia de esta interacción es una clara indicación de que esos dos protones se encuentran en lados opuestos del anillo isoxazolidínico. Para ilustrar lo anterior, en la Figura 16 se reproduce el espectro NOESY de **4a**.

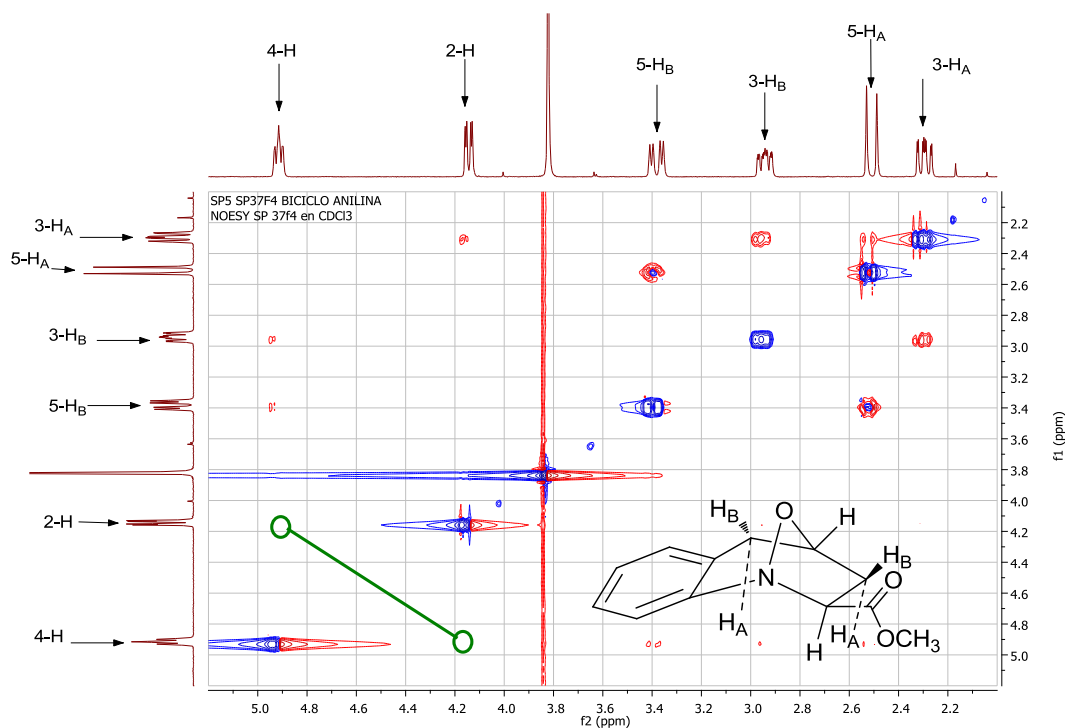


Figura 16. Espectro NOESY del tetrahydro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilato **4a**.

La resolución ($R= 4.9$) del cicloaducto *exo* **4a** por rayos X, empleando la técnica del monocristal, permitió la elucidación de su estructura molecular tridimensional. Así, en la Figura 17 se observan claramente las orientaciones espaciales precisas de todos los átomos, que coinciden con las determinadas mediante la interpretación del espectro de NOESY de este compuesto.

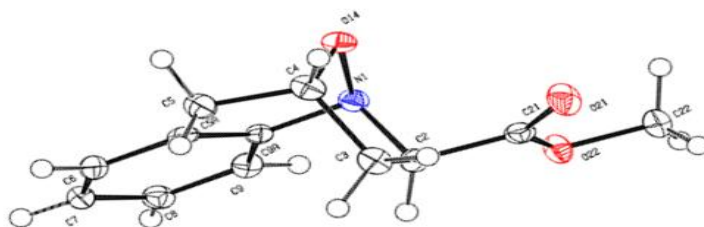


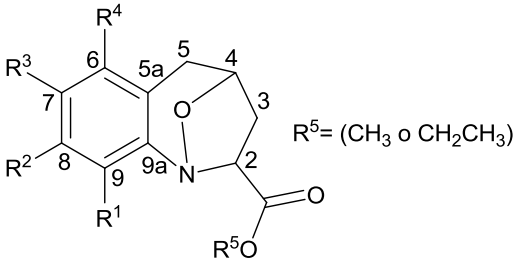
Figura 17. Estructura molecular resuelta por rayos X de monocristal del *exo*-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilato de metilo **4a**.

De otro lado, el análisis de los crudos de reacción no reveló la presencia del isómero *endo*; en consecuencia, se concluye que el proceso de cicloadición de las nitronas intermedias fue altamente estereoselectivo, con la formación exclusiva de los isómeros *exo*.

Tabla 7. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los 1,4-epoxicicloadductos **4a-f**.

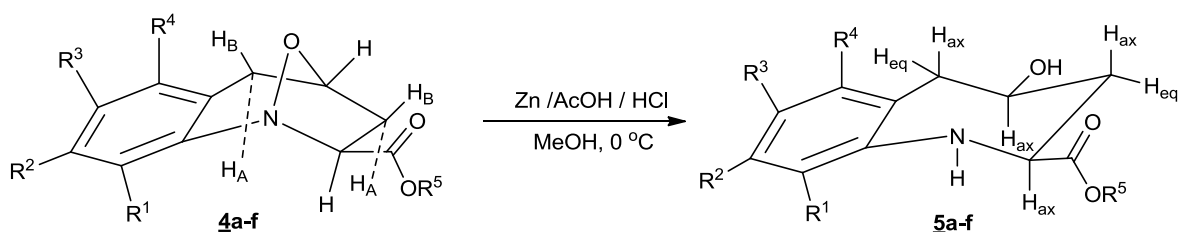
Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades															
Compuestos	Protones azepínicos						Protones R ⁵			Protones aromáticos				Otros protones	
	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	CH ₂ CH ₃		CH ₃	6-H	7-H	8-H	9-H	R ¹	R ³
							CH ₂	CH ₃	CH ₃						
4a	4.14 dd 8.8, 2.4	2.29 ddd 12.8, 8.8, 1.6	2.94 dddd 12.8, 7.8, 2.4, 1.2	4.92 ddd 7.8, 5.2, 1.6	2.51 d 16.8	3.38 dd 16.8, 5.2	--	--	3.82 s	7.09 dd 7.4, 1.6	7.12 td 7.4, 1.8	7.17 td 7.4, 1.6	7.11 dd 7.4, 1.8	---	----
4b	4.11 dd 9.0, 2.6	2.28 ddd 12.8, 9.0, 1.8	2.92 dddd 12.8, 7.8, 2.6, 1.0	4.89 ddd 7.8, 5.4, 1.8	2.46 da 16.8	3.33 dd 16.8, 5.4	--	--	3.81 s	6.90 sa	--	6.96 dd 8.0, 1.0	7.0 d 8.0	---	2.28 s
4c	4.09 dd 9.0, 2.8	2.28 ddd 12.8, 9.0 1.6	2.94 dddd 12.8, 7.8, 2.8, 1.2	4.84 ddd 7.8, 5.2, 1.6	2.49 da 16.8	3.35 dd 16.8, 5.2	--	--	3.81 s	6.80 dd 8.8, 2.8	---	6.85 td 8.8, 2.8	7.08 dd 8.8, 5.2	---	----
4d	4.00 dd 9.2, 2.6,	2.21 ddd 12.8, 9.2, 2.0	2.97 dddd 12.8, 7.6, 2.6, 1.2	4.90 ddd 7.6, 5.6, 2.0	2.44 da 16.6	3.33 dd 16.6, 5.6	---	---	3.82 s	6.74 s	---	6.83 s	---	2.34 s	2.25 s
4e	4.01 dd 8.8, 2.4	2.18 ddd 12.8, 8.8, 1.6	2.99 dddd 12.8, 7.8, 2.4, 1.2	4.91 ddd 7.8, 5.2, 1.6	2.45 d 16.8	3.33 dd 16.8, 5.2	--	--	3.83 s	6.87 d 8.2	7.13 d 8.2	---	--	2.43 s	---
4f	4.06 dd 8.8, 2.8	2.26 ddd 12.8, 8.8, 1.8	2.92 dddd 12.8, 7.8, 2.8, 1.2	4.89 ddd 7.8, 5.2, 1.8	2.48 da 16.8	3.34 dd 16.8, 5.2	4.32- 4.19 m	1.32 t 7.2	--	7.09 d 2.0	--	7.13 dd 8.4, 2.0	7.05 d 8.4	---	---

Tabla 8. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los 1,4-epoxicicloadductos **4a-f**.

Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades																
																
Compuesto	Carbonos azepínicos				C=O	Carbonos R ⁵			Carbonos aromáticos					Otros carbonos		
	C2	C3	C4	C5		CH ₂ CH ₃		CH ₃	C5a	C6	C7	C8	C9	C9a	R ¹	R ³
						CH ₂	CH ₃	CH ₃							CH ₃	CH ₃
4a	73.1	36.9	74.7	34.3	171.4	--	--	52.9	125.1	129.9	126.5	126.8	121.9	149.1	--	--
4b	73.2	36.9	74.7	34.3	171.5	--	--	52.8	124.7	130.3	126.2	127.4	121.7	146.7	--	21.0
4c	73.0	36.9	74.1	34.5	171.2	--	--	52.9	127.3 d 8.2	116.3 d 22.7	160.8 d 245.0	113.7 d 22.7	123.5 d 8.7	145.1 d 2.8	--	--
4d	71.7	36.5	75.0	34.4	171.5	---	--	52.8	124.4	127.8	135.4	129.1	130.4	145.1	16.6	20.9
4e	71.6	36.4	74.7	34.1	171.1	--	--	52.9	123.4	127.9	126.6	132.6	129.2	148.5	13.7	--
4f	73.1	36.9	74.2	34.2	170.5	61.8	14.2	--	127.1	129.7	131.6	126.9	123.4	147.8	--	--

5.4 SÍNTESIS DE LOS *cis*-4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1*H*-BENZO[*b*] AZEPINA-2-CARBOXILATOS DE METILO(ETILO) 5a-f.

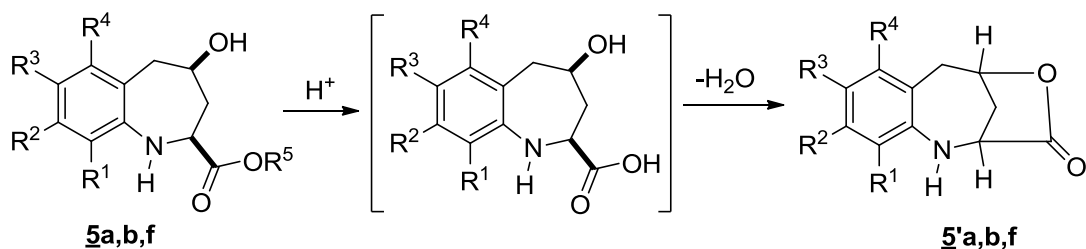
En esta etapa de la ruta sintética planteada, los 1,4-epoxiciclooaductos 4a-f fueron sometidos a un proceso de apertura reductiva del anillo isoxazolidínico, para así acceder a los respectivos amino-alcoholes 5a-f. Para este fin se empleó una metodología sencilla y ampliamente estudiada en el LSO, en la cual los precursores 4a-f disueltos en metanol a 0°C fueron tratados con zinc en polvo, ácido acético glacial y ácido clorhídrico concentrado. En estas condiciones de reacción, la completa apertura reductiva del enlace N–O transcurrió entre 40 minutos y 6 horas (ver parte experimental), produciendo los amino-alcoholes esperados 5a-f con rendimientos del 75–90% (Esquema 12).



Esquema 12. Preparación de los 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilatos de metilo(etilo) 5a-f.

Es necesario aclarar que la apertura reductiva de los 1,4-epoxiciclooaductos 4c-e transcurrió muy limpia sin formación de otros productos colaterales, pero cuando la apertura reductiva de los 1,4-epoxiciclooaductos 4a, 4b y 4f se controló por CCF, se observó que justo por encima de la mancha de los correspondientes amino-alcoholes aparecía otra mancha muy tenue que indicaba la formación de un nuevo producto. Afortunadamente, durante la purificación por cromatografía en columna de los crudos de reacción, se logró la separación individual de cada uno de los amino-alcoholes 5a, 5b y 5f y de los tres productos colaterales (1, 1, y 2%, respectivamente), cuyo análisis detallado reveló que se trataba de las γ -lactonas tricíclicas 5'a,b,f, nombradas como las 5,6-dihidro-1*H*-2,5-metano benzo[*e*][1,4]oxazocin-3(2*H*)-onas. La formación de estas γ -lactonas se puede

explicar a través de la hidrólisis parcial que sufrieron los α -amino-ésteres **5a,b,f** y la subsiguiente esterificación intramolecular de los respectivos α -amino-ácidos; los dos procesos anteriores (hidrólisis y lactonización) fueron catalizados por el medio fuertemente ácido en que se realizó la apertura reductiva (Esquema 13).



Esquema 13. Formación de las γ -lactonas tricíclicas **5'a**, **5'b** y **5'f**.

La identificación de los nuevos amino-alcoholes **5a-f** se efectuó mediante espectroscopia de infrarrojo, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, y resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C . En los espectros de infrarrojo (Anexo C1) se puede apreciar en primera medida, la desaparición de la banda de la vibración de tensión del enlace N–O ubicada entre $938\text{--}990\text{ cm}^{-1}$, característica en los espectros de los precursores, y la aparición de dos bandas de absorción que corresponden a las vibraciones de tensión de los enlaces N–H ($3451\text{--}3551\text{ cm}^{-1}$) y O–H ($3324\text{--}3416\text{ cm}^{-1}$); estas dos bandas de absorción en los espectros de **5b** y **5c** se solapan generando una señal ancha que aparece en 3281 cm^{-1} (**5b**) y 3349 cm^{-1} (**5c**), respectivamente. La presencia de estas bandas de absorción es una evidencia clara de que la apertura reductiva de los 1,4-epoxicicloaductos tuvo lugar. Otras bandas características en los espectros IR de los amino-alcoholes aislados, son las de vibración de tensión de los enlaces C=O, C–N, C–O y C=C aromático, las cuales también estaban presentes en los espectros de los 1,4-epoxicicloaductos precursores. En la Tabla 9 se reportan las bandas de absorción características en los espectros IR de **5a-f**.

Tabla 9. Bandas de absorción características en los espectros IR de los 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilatos de metilo(etilo) **5a–f**.

Compuesto	Bandas de absorción (cm ⁻¹)					
	Vib. T. N–H	Vib. T. O–H	Vib. T. C=O	Vib. T. C=C Aromático	Vib. T. C–N	Vib. T. C–O
5a	3541	3324	1713	1471	1286	1039
5b	3281		1742	1454	1277	1027
5c	3349		1727	1439	1231	1038
5d	3551	3372	1723	1483	1263	1040
5e	3515	3416	1711	1458	1275	1020
5f	3451	3341	1717	1478	1262	1031

El análisis por espectrometría de masas (Anexo C2) (EI, 70 eV) de los productos aislados también corroboró su formación, al registrar los picos de los iones moleculares de mediana intensidad que coinciden con la relación *m/z* de la masa nominal de cada una de las fórmulas condensadas de **5a–f**.

Al analizar las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares, se advierte que la principal fragmentación involucra la pérdida del fragmento carboxilato en forma de radical, pérdida que condiciona la generación del catión de tipo 4-hidroxi-4,5-dihidro-3*H*-benzo[*b*]azepinio **Φ1**, que es el ion pico de base en esta serie de compuestos. Del catión **Φ1** se puede dar tanto la pérdida de una molécula de agua como la de una molécula de formaldehído; cuando se da la deshidratación, se genera el catión 3*H*-benzo[*b*]azepinio **Φ2**, el cual, a su vez, decae por la pérdida de una molécula de acetileno y se transforma en el catión 3*H*-indolinio **Φ3**. Con la pérdida de formaldehído y posterior reordenamiento, **Φ1** se transforma en el catión 3,4-dihidroquinolinio **Φ4**. Otra ruta de fragmentación de los iones moleculares involucra un proceso de transesterificación intramolecular acompañado de la pérdida de una molécula de metanol (etanol) que da origen al catión radical de la γ -lactonatricíclica **Φ5**.

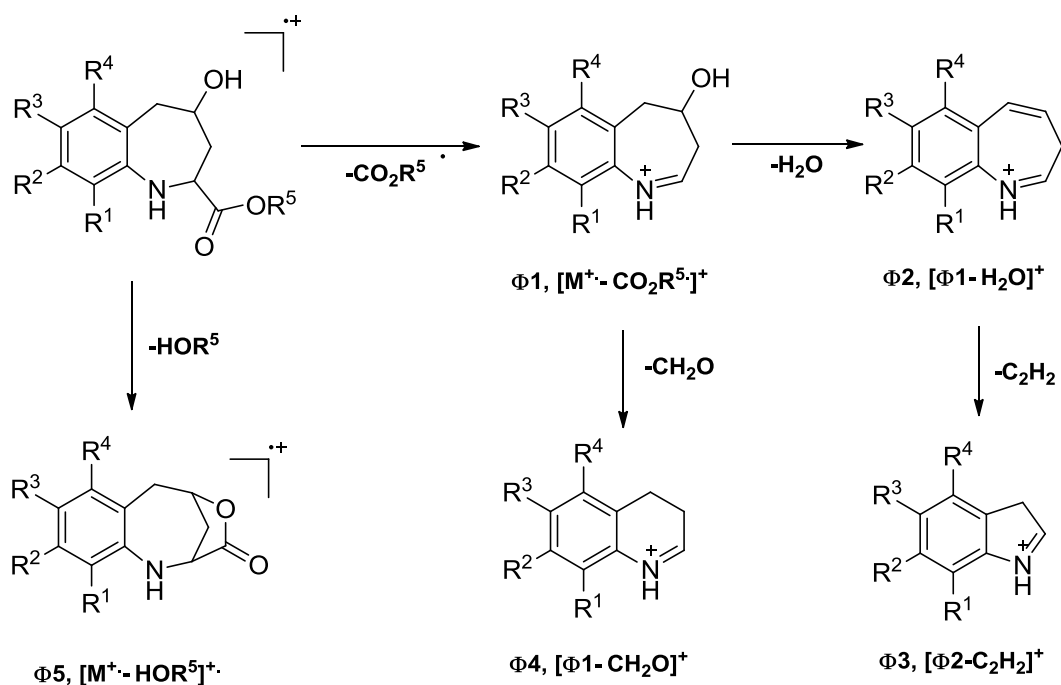
En la Tabla 10 se reportan los valores de las intensidades relativas de los iones fragmento característicos registrados en los espectros de masas de los amino-alcoholes **5a–f**, y en el Esquema 14 se proponen las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos.

Tabla 10. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los amino-alcoholes **5a–f**.

COMPUESTO	M ⁺	Φ1	Φ2	Φ3	Φ4	Φ5
5a	221 (34)	162 (100)	144 (53)	118 (70)	132 (31)	189 (9)
5b	235 (43)	176 (100)	158 (39)	132 (60)	146 (24)	203 (5)
5c	239 (29)	180 (100)	162 (54)	136 (59)	150 (30)	207 (9)
5d	249 (43)	190 (100)	172 (49)	146 (89)	160 (29)	217 (9)
5e*	269* (41)	210 (100)	192 (29)	166 (51)	180 (20)	237 (4)
5f*	269* (20)	196 (100)	178 (29)	152 (36)	166 (23)	223 (3)

*Relativo al isótopo de ³⁵Cl

Finalmente, con la interpretación de los espectros monodimensionales y bidimensionales de RMN ¹H y ¹³C (Anexo C3) de **5a–f**, se logró la completa elucidación de sus estructuras y la determinación de su estereoquímica. Al analizar los espectros de RMN ¹H de estos compuestos, lo primero que se puede observar es que, al igual que en los de sus precursores **4a–f**, se registra la misma cantidad de señales en la región alifática, pero desplazadas, en su mayoría, a campo más alto. Este desplazamiento de las señales de los protones azepínicos hacia campo más alto, es la consecuencia directa de la liberación de energía torsional que tiene lugar durante la ruptura del enlace puente N–O isoxazolidínico de los 1,4-epoxiciclooaductos, y que da origen a un anillo de siete miembros menos tensionado.



Esquema 14. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilatos **5a–f**.

La asignación detallada de las señales generadas por cada uno de los protones presentes en **5a–f** se realizó de la siguiente manera: el protón 2-H resuena en todos los casos, como un doblete-doblete (dd) centrado en 3.59–3.69 ppm, con constantes de acoplamiento de 11.0–11.6 Hz y 2.3–2.8 Hz, que son valores típicos para un acople axial-axial y otro axial-ecuatorial con sus protones vecinales 3- H_{ax} y 3- H_{eq} , respectivamente. El protón 4-H resuena como un triplete doblete doblete (tdd) ubicado en 3.88–3.91 ppm, multiplicidad que resulta del acoplamiento axial-axial (de magnitud similar) con los protones 3- H_{ax} y 5- H_{ax} ($J = 9.0\text{--}9.2$ Hz), y de los acoplamientos axial-ecuatorial con el protón 3- H_{eq} ($J = 4.0\text{--}4.8$ Hz) y con el protón 5- H_{eq} ($J = 2.8$ Hz). Las señales de los protones 5- H_{ax} y 5- H_{eq} en el espectro de **5a** se solapan y generan un multiplete ubicado en 2.97–3.04 ppm; para el resto de amino-alcoholes, las señales generadas por estos dos protones, a pesar de su proximidad, se pueden diferenciar muy bien. Así, el protón 5- H_{ax} resuena como un

doblete doblete centrado en 2.97–3.00 ppm, con constantes de acoplamiento de 13.6–14.4 Hz con su protón geminal 5-H_{eq}, y de 9.0–9.2 Hz con su protón vecinal 4-H. El protón 5-H_{eq} en los espectros de los derivados **5c–f** resuena como un doblete ancho (da) ubicado en 2.92–2.96 ppm, resultado del acople con su protón geminal 5-H_{ax} ($J = 13.6–14.4$ Hz), mientras que en el espectro de **5b** resuena como un doblete doblete doblete centrado en 2.93 ppm, multiplicidad que resulta de los acoplamientos con su protón geminal ($J = 13.8$ Hz) y su protón vecinal 4-H ($J = 2.8$ Hz), y de un acoplamiento tipo W con el protón 3-H_{eq} ($J = 1.6$ Hz), el cual se observa muy bien en el espectro COSY. El protón 3-H_{eq} genera señales con forma de doblete doblete doblete (ddd), y/o doblete doblete doblete doblete (dddd) centrados en 2.54–2.56 ppm, multiplicidades que resultan de las interacciones con su protón geminal 3-H_{ax} ($J = 13.0–13.2$ Hz), y sus protones vecinales 4-H ($J = 4.0–4.8$ Hz), y 2-H ($J = 2.3–2.8$ Hz), y de manera excepcional para el derivado **5b**, con el protón 5-H_{eq} ($J = 1.6$ Hz) a través de un acoplamiento de tipo W. Por su parte, el protón 3-H_{ax} resuena como un doblete doblete doblete (ddd) centrado en 1.86–1.93 ppm, cuyas constantes de acoplamiento están en correspondencia con las que ya se reportaron para los acoples que presentan los protones 3-H_{eq}, 2-H y 4-H con este protón.

Además de las señales de los seis protones azepínicos recién analizadas, en los espectros también se registran las señales que generan los protones del fragmento alquíl acetato y los protones aromáticos, cuyas multiplicidades están determinadas por la naturaleza del sustituyente alquilo (metilo y/o etilo) y por el grado de sustitución del anillo de benceno. A modo de ejemplo, en la Figura 18 se reproduce el espectro de RMN ¹H de **5a** con las asignaciones para cada uno de los protones que constituyen la molécula.

El análisis de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear ¹H-¹H COSY y de correlación heteronuclear HMBC (Anexo C4) y HSQC, facilitó la correcta e inequívoca asignación de los desplazamientos químicos de todos los protones de cada uno de los derivados de la serie **5a–f**.

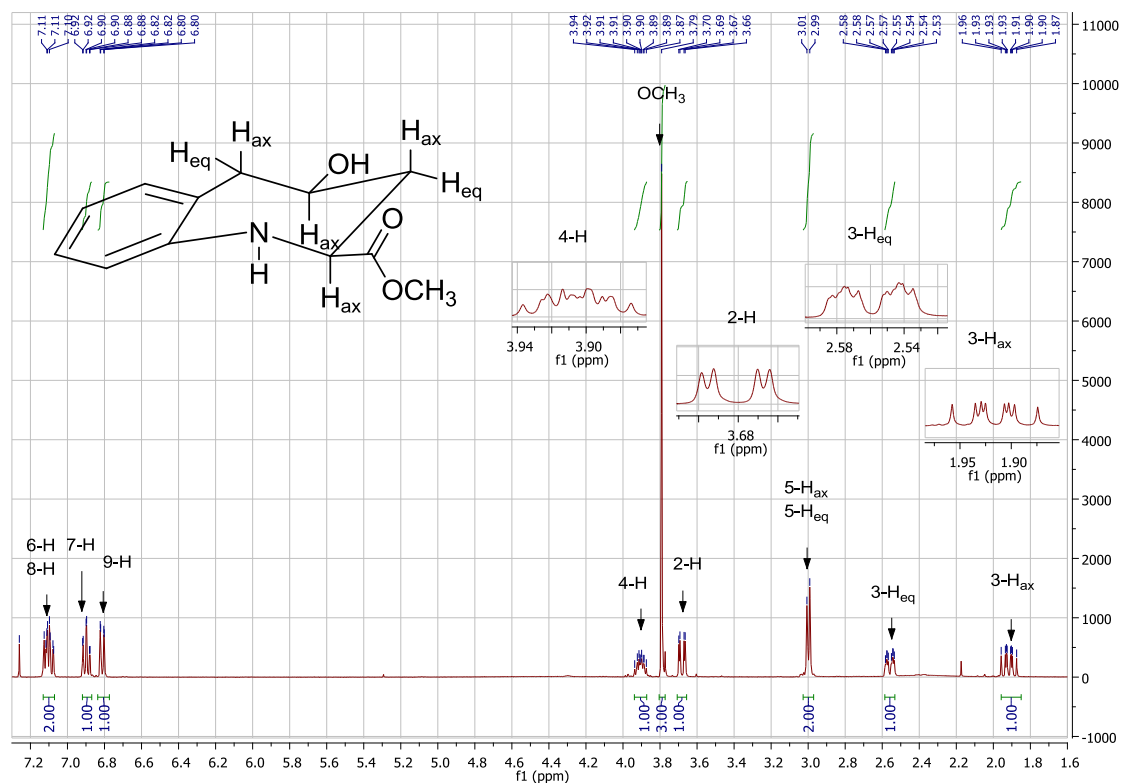


Figura 18. Espectro de RMN ^1H del 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-2-carboxilato **5a** (CDCl_3 , 400 MHz).

Como ilustración, en la Figura 19 se presenta una expansión de la zona alifática del espectro ^1H - ^1H COSY de **5a**, en la que se pueden apreciar las distintas correlaciones entre los protones azepínicos de interés: la correlación entre los protones geminales 3- H_{ax} y 3- H_{eq} (línea roja), las correlaciones entre 2-H y sus protones vecinales 3- H_{ax} (línea verde) y 3- H_{eq} (línea celeste), y las correlaciones entre 4-H y sus protones vecinales 3- H_{ax} (línea azul), 3- H_{eq} (línea verde claro) y 5- H_{ax} 5- H_{eq} (línea marrón).

En la tabla 11 se registran los valores de los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de todos los protones en los espectros de **5a-f**.

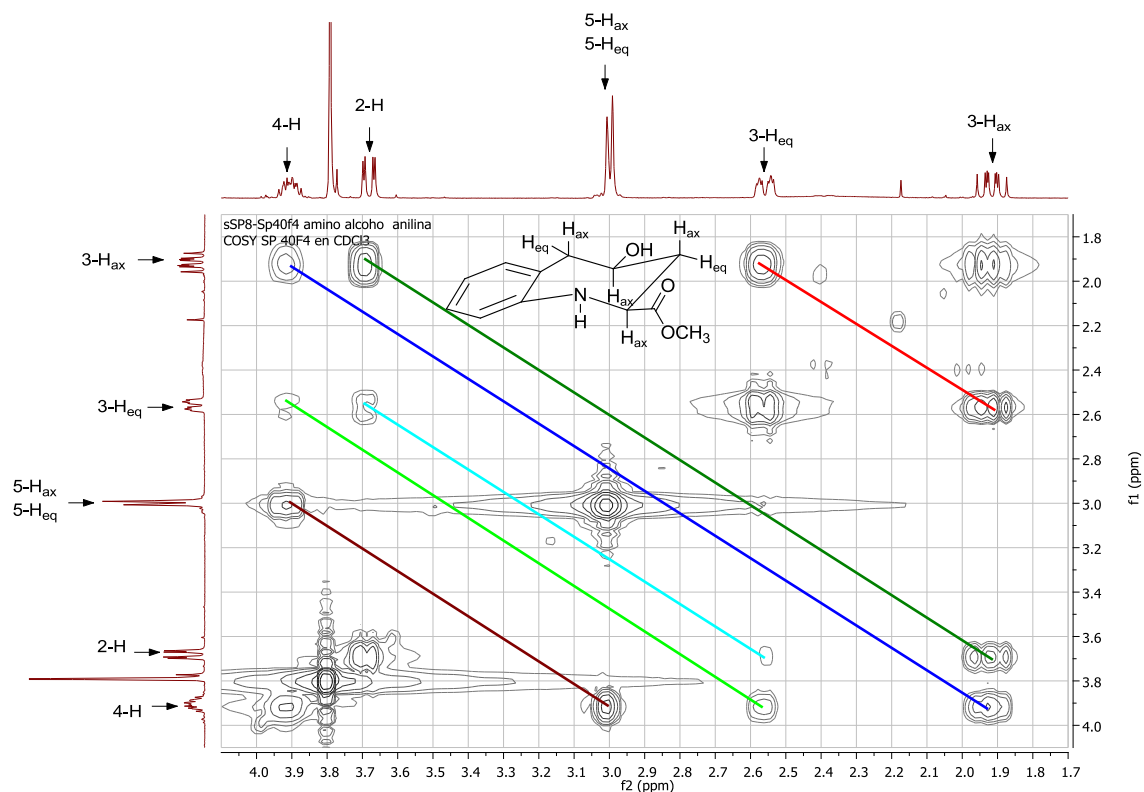


Figura 19. Expansión de la zona alifática del espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de **5a**.

Como ya se anotó, los valores encontrados para las constantes de acoplamiento entre los protones 2-H y 4-H con respecto al protón 3- H_{ax} son propios para interacciones de tipo trans axial-axial, y representan, en principio, una evidencia indirecta de la disposición ecuatorial-ecuatorial de los grupos carboxilato e hidroxilo conectados a los carbonos C-2 y C-4 del anillo azepínico. En consecuencia, la estereoquímica de los amino-alcoholes **5a-f** es 2,4-*cis*, que era la estereoquímica esperada, si se tiene en consideración que la apertura de los *exo*-cicloadductos precursores es estéreo-específica. La estereoquímica 2,4-*cis* de **5a-f** se corroboró con la ayuda de los espectros NOESY, en los que claramente se registra el *cross-peak* entre los protones 4-H y 2-H. Adicionalmente, la interacción espacial que se registra entre los protones 3- H_{ax} y 5- H_{ax} indica que en

solución el anillo de la tetrahydroazepina adopta una conformación de silla (Figura 20).

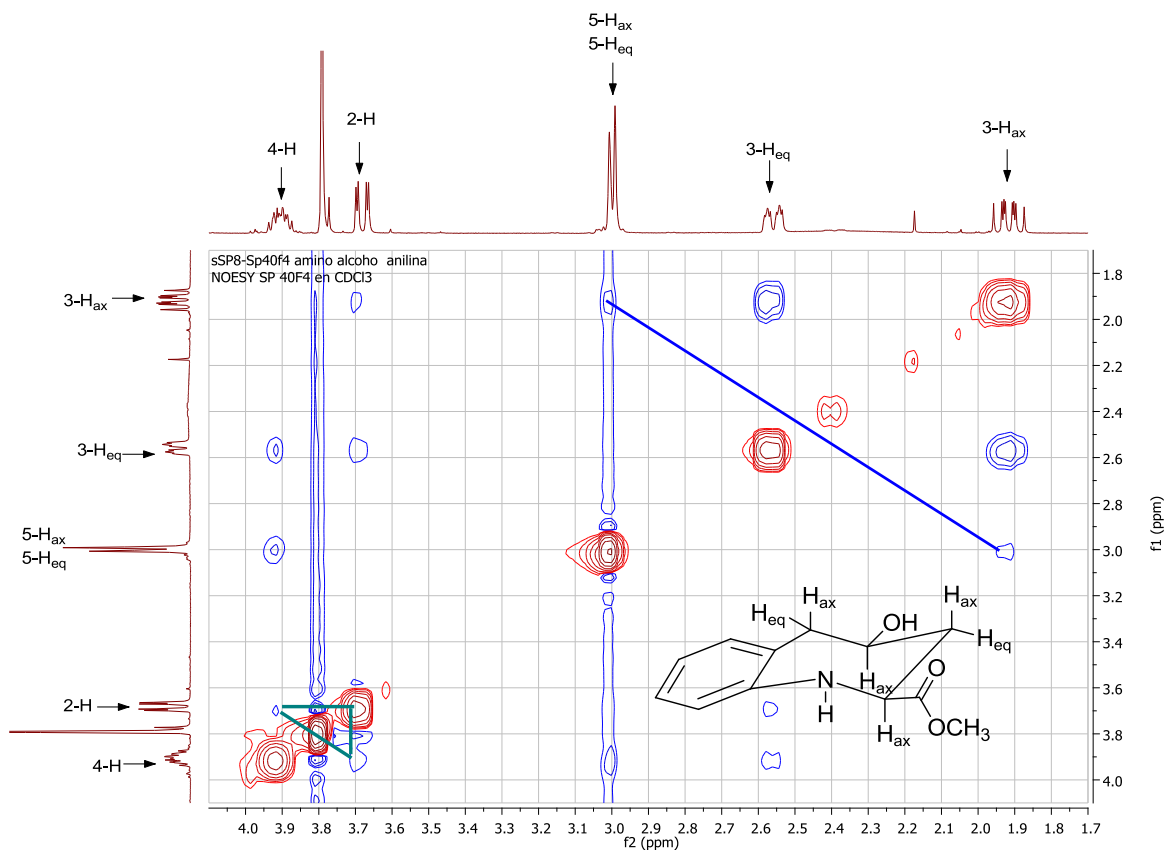


Figura 20. Expansión de la zona alifática del espectro NOESY de **5a**.

El análisis de los espectros de RMN ¹³C también corroboró la formación de los productos de interés **5a–f**. Como era de esperar, en los espectros se observa la misma cantidad de señales que en los espectros de los 1,4-epoxiciclooaductos precursores **4a–f**, pero ahora los carbonos 2-C y 4-C se encuentran desplazados a campo más alto, a 57.3–57.8 ppm (C-2) y 58.9–69.5 ppm (C-4), mientras que los carbonos C-3 y C-5 están desplazados a campo más bajo, a 40.4–42.2 ppm (C-3) y 41.1–43.6 ppm (C-5). En la Tabla 12 se registran los valores de los desplazamientos químicos (constantes de acoplamiento y multiplicidad para el caso del derivado fluorado **5c**), de todos los carbonos que constituyen las moléculas de la serie de amino-alcoholes sintetizados.

La estereoquímica de los centros estereogénicos y conformación del anillo tetrahydroazepínico fueron confirmadas por la resolución estructural del α -aminoéster **5a** ($R = > 7.0\%$) por rayos X de monocristal tal como se aprecia en la Figura 21, que reproduce la estructura molecular tridimensional de **5a**.

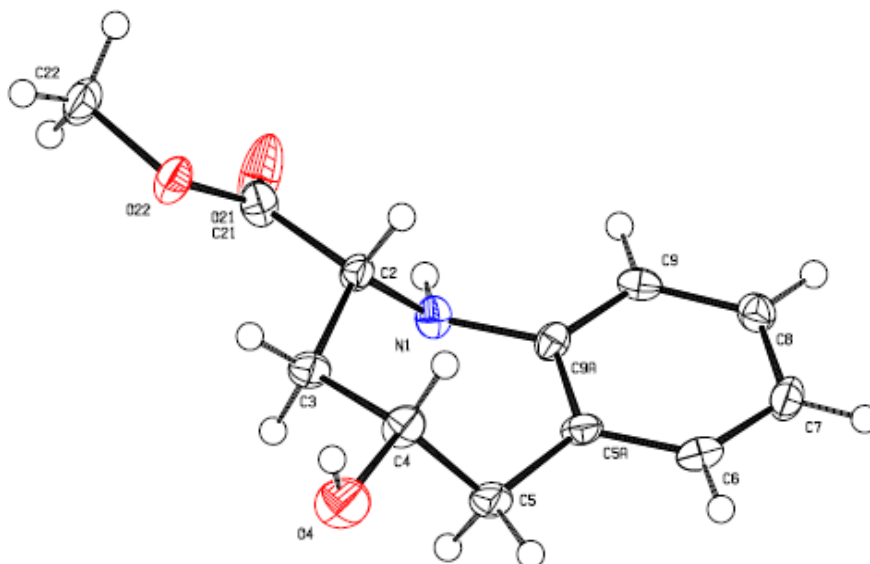


Figura 21. Estructura molecular resuelta por rayos X de monocristal del 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato **5a**.

Tabla 11. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los amino-alcoholes **5a–f**.

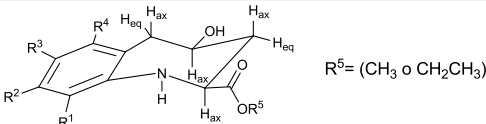
Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades															
															
Compuesto	Protones azepínicos						Protones R ^b			Protones aromáticos				Otros protones	
	2-H	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H	5-H _{ax}	5-H _{eq}	-OCH ₂ CH ₃		-OCH ₃	6-H	7-H	8-H	9-H	R ¹	R ³
							CH ₂ -	CH ₃	-CH ₃						
5a	3.69 dd 11.3, 2.4	1.92 ddd 13.0, 11.3, 9.1	2.56 ddd 13.0, 4.8, 2.4	3.91 tdd 9.1, 4.8 2.8	3.04–2.97 m		--	--	3.79 s	7.12 da 7.6	6.90 td 7.6, 1.0	7.09 td 7.6, 1.6	6.81 dd 7.6, 1.0	--	--
5b	3.64 dd 11.2, 2.4	1.91 ddd 13.0, 11.2, 9.0	2.55 dddd 13.0, 4.0, 2.4, 1.6	3.88 tdd 9.0, 4.0, 2.8	2.99 dd 13.8, 9.0	2.93 ddd 13.8, 2.8, 1.6	---	---	3.79 s	6.93 d 1.8	--	6.90 dd 7.8,1. 8	6.72 d 7.8	---	2.25 s
5c	3.62 dd 11.2, 2.4	1.91 ddd 13.0, 11.2, 9.2	2.54 ddd 13.0, 4.0, 2.4,	3.88 tdd 9.2, 4.0, 2.8	2.99 dd 13.8, 9.2	2.92 da 13.8	---	---	3.78 s	6.84 dd 9.1, 2.5	---	6.79 dd 8.6, 2.6	6.75 dd 8.6, 5.4	---	---
5d	3.59 dd 11.5, 2.3	1.89 ddd 13.0, 11.5, 9.1	2.56 ddd 13.0, 4.1, 2.3	3.89 tdd 9.1, 4.1, 2.8	3.00 dd 13.6, 9.1	2.93 da 13.6	--	--	3.81 s	6.84 sa	--	6.82 sa	--	2.24 s	2.23 s
5e	3.63 dd 11.6, 2.2	1.86 ddd 13.0, 11.6, 9.1	2.56 ddd 13.0, 4.0 2.2	3.90 tdd 9.1, 4.0 2.8	3.00 dd 13.8, 9.1	2.95 da 13.8	--	--	3.80 s	6.88 d 8.2	6.91 d 8,2	--	--	2.35 s	--
5f	3.62 dd 11.0, 2.8	1.89 ddd 13.2, 11.0, 9.0	2.55 ddd 13.2, 4.0, 2.8	3.89 tdd 9.0, 4.0, 2.8	2.97 dd 14.4, 9.0	2.96 da 14.4	4.20– 4.28 m	1.30 t 7.2	--	7.08 d 2.4	---	7.03 dd 8.0, 2.4	6.73 d 8.0	---	---

Tabla 12. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los amino-alcoholes **5a–f**.

Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades																
<p style="text-align: right;">$\text{R}^5 = (\text{CH}_3 \text{ o } \text{CH}_2\text{CH}_3)$</p>																
Compuest o	Carbonos azepínicos				C=O	Carbonos OR ⁵			Carbonos aromáticos						Otros carbonos	
	C2	C3	C4	C5		OCH ₂ CH ₃		OCH ₃	C5a	C6	C7	C8	C9	C9a	R ¹	R ³
						CH ₂	CH ₃	CH ₃							CH ₃	
5a	57.6	42.0	69.2	43.5	173.4	--	--	52.9	128.1	132.3	122.1	127.6	120.3	147.6	--	--
5b	57.8	42.2	69.3	43.5	173.5	--	--	52.8	128.1	132.2	131.5	128.0	120.3	145.1	--	20.6
5c	57.8	42.0	69.0	43.4	173.4	--	--	53.0	130.5 d 7.5	118.0 d 22.2	158.3 d 240.1	113.9 d 22.0	121.5 d 8.1	143.7 d 2.3	--	--
5d	57.3	42.2	69.5	43.6	173.9	--	--	52.9	128.4	129.8	126.9	130.1	131.1	143.7	17.7	20.6
5e	53.7	40.4	64.9	41.1	174.6	--	--	52.9	125.8	130.0	122.1	133.4	124.9	147.1	14.3	--
5f	57.5	41.7	58.9	43.2	172.8	62.1	14.2	---	129.8	131.7	126.6	127.3	121.4	146.2	--	--

Ahora bien, con respecto a las 5,6-dihidro-1*H*-2,5-metanobenzo[*e*][1,4]oxazocin-3(2*H*)-onas **5'a**, **5'b** y **5'f**, éstas también fueron analizadas detalladamente por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (EI, 70eV) (Anexo D1) y por resonancia magnética nuclear monodimensional (RMN ¹H y ¹³C (Anexo D2)) y bidimensional (¹H-¹H COSY, HMBC (Anexo D3), HSQC y NOESY).

En los espectros de masas de estos compuestos se registran los picos de mediana intensidad de sus iones moleculares, cuyas relaciones *m/z* coinciden con las masas nominales de cada una de sus fórmulas condensadas. La fragmentación principal de los iones moleculares involucra la pérdida de dióxido de carbono que condiciona la generación del catión radical $\Phi 1$, el cual por la pérdida de un átomo de hidrógeno se transforma en el catión 5*H*-benzoazepinio $\Phi 2$, que es el ion pico de base en todos los casos. El catión $\Phi 2$ presenta tres canales de fragmentación; por el primero pierde una molécula de metileno y se transforma en el ión quinolinio $\Phi 3$, por el segundo pierde una molécula de acetileno para generar el catión 3*H*-indolinio $\Phi 4$, y por el tercero pierde una molécula de ácido cianhídrico para generar el catión arilpropenilo $\Phi 5$.

En la Tabla 13 se reportan los valores de las intensidades relativas de los iones fragmentos más característicos registrados en los espectros de las γ -lactonas **5'a,b,f**, y en el Esquema 15 se propone la posible ruta de fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos.

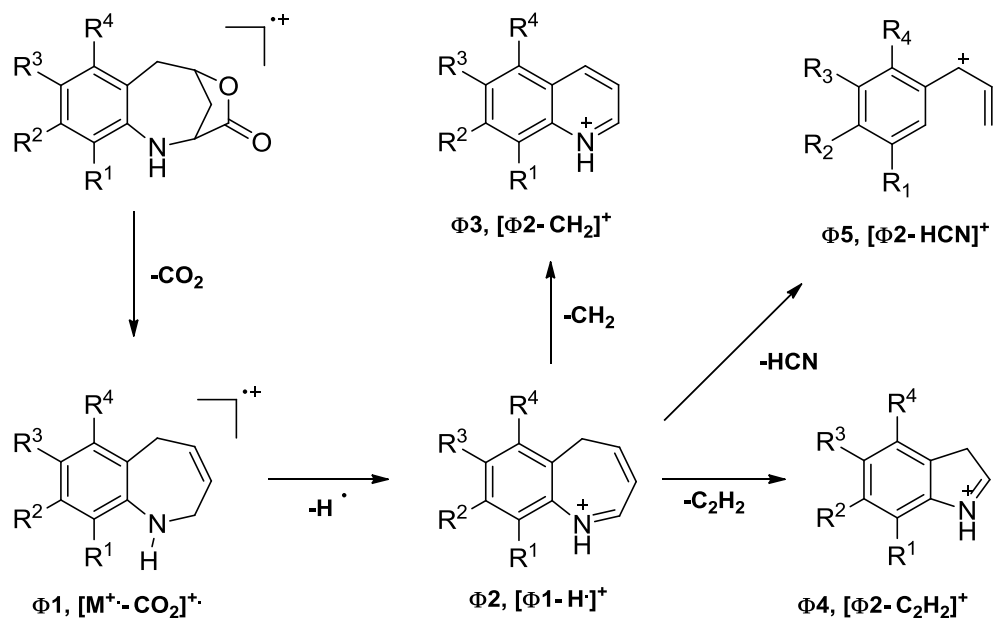
En la zona alifática de los espectros de RMN ¹H de estas tres lactonas se registran 6 tipos de señales características, las cuales son generadas por los protones presentes en el anillo azepínico, pero no se registra(n) la(s) señal(es) del grupo alquil carboxilato (metoxilo y/o etoxilo). La ausencia de esta(s) señal(es) es(son) un claro indicativo de que una parte de los recién formados α -amino-ésteres **5a**, **5b** y **5f** sufrió un proceso de lactonización (ver Esquema 13). Así mismo, cuando se comparan los desplazamientos químicos y las multiplicidades de los seis protones azepínicos de estas tres lactonas con sus protones congéneres en los

precursores **5a**, **5b** y **5f**, se advierte que los seis primeros resuenan a campo más bajo, especialmente el protón 4-H, que sus multiplicidades son diferentes debido a que tienen un ambiente magnético diferente, y que las señales de los dos protones 5-CH₂ ahora aparecen distanciadas una de otra.

Tabla 13. Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las γ -lactonas tricíclicas **5a,b,f**.

COMPUESTO	M ⁺	Φ 1	Φ 2	Φ 3	Φ 4	Φ 5
5'a	189 (51)	145 (14)	144 (100)	130 (36)	118 (50)	117 (49)
5'b	203 (54)	159 (12)	158 (100)	144 (34)	132 (50)	131 (49)
5'f*	223* (51)	179 (19)	178 (100)	164 (32)	152 (33)	151 (40)

*Relativo al isótopo de ³⁵Cl



Esquema 15. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 5,6-dihidro-1H-2,5-metanobenzo[e][1,4]oxazocin-3(2H)-onas **5a,b,f**.

La asignación de las señales registradas en los espectros de RMN ^1H se realizó de la siguiente manera: el doblete ancho centrado en 3.93–3.95 ppm fue asignado como perteneciente al protón 2-H, el cual sólo acopla significativamente con el protón designado como 3- H_B ($J = 7.6$ Hz); el doblete doblete doblete (ddd) centrado en 5.07–5.09 ppm se le asignó al protón 4-H, el cual acopla con los protones vecinales 3- H_B ($J = 7.6$ Hz), 5- H_B ($J = 5.7$ – 5.9 Hz) y 5- H_A ($J = 0.8$ – 1.0 Hz); el doblete doblete doblete (ddd) que aparece centrado en 3.43–3.49 ppm se le asignó al protón designado como 5- H_B , el cual presenta acoples con 5- H_A ($J = 16.6$ – 16.8 Hz), 4-H ($J = 5.7$ – 5.9 Hz), y con el protón 3- H_B a través de una interacción de tipo W ($J = 1.6$ – 1.9 Hz); al protón designado como 5- H_A se le asignó el doblete ancho (da) y/o doblete doblete que están centrados en 3.01–3.05 ppm; el doblete triplete doblete (dtd) centrado en 2.73–2.74 ppm fue asignado al protón 3- H_B , el cual presenta acoples con su protón geminal 3- H_A ($J = 13.0$ – 13.1 Hz), con los protones vecinales 2-H y 4-H ($J = 7.6$ Hz), y una interacción de tipo W con el protón 5- H_B ($J = 1.6$ – 1.9 Hz).

Además de las señales ya mencionadas, en los espectros también se registran las de los protones aromáticos, cuyas multiplicidades están definidas por el grado de sustitución del anillo de benceno. Como ejemplo representativo, en la Figura 22 se reproduce el espectro de la lactona **5'a** con las asignaciones para todos los protones presentes en la molécula.

La asignación inequívoca de todas las señales mencionadas anteriormente fue corroborada con la interpretación de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC. Como ilustración, en la Figura 23 se reproduce una expansión de la zona alifática del espectro ^1H - ^1H COSY de **5'a**, en la que se aprecian muy bien las correlaciones que cada uno de los protones presenta: las correlaciones entre los protones geminales 3- H_A /3- H_B (línea fucsia), y 5- H_A /5- H_B (línea verde claro), las correlaciones entre los protones vecinales 3- H_B /2-H (línea verde oscuro), 3- H_A /2-H (línea negra), 3- H_B /4-H (línea amarilla), 5- H_B /4-H (línea azul), y 5- H_A /4-H (línea

roja), y por último, las interacciones de tipo W entre los protones 3-H_B/5-H_B (línea marrón), y 2-H/4-H (línea rosada), y otra interacción a 4 enlaces entre 3-H_A/5-H_B (línea gris).

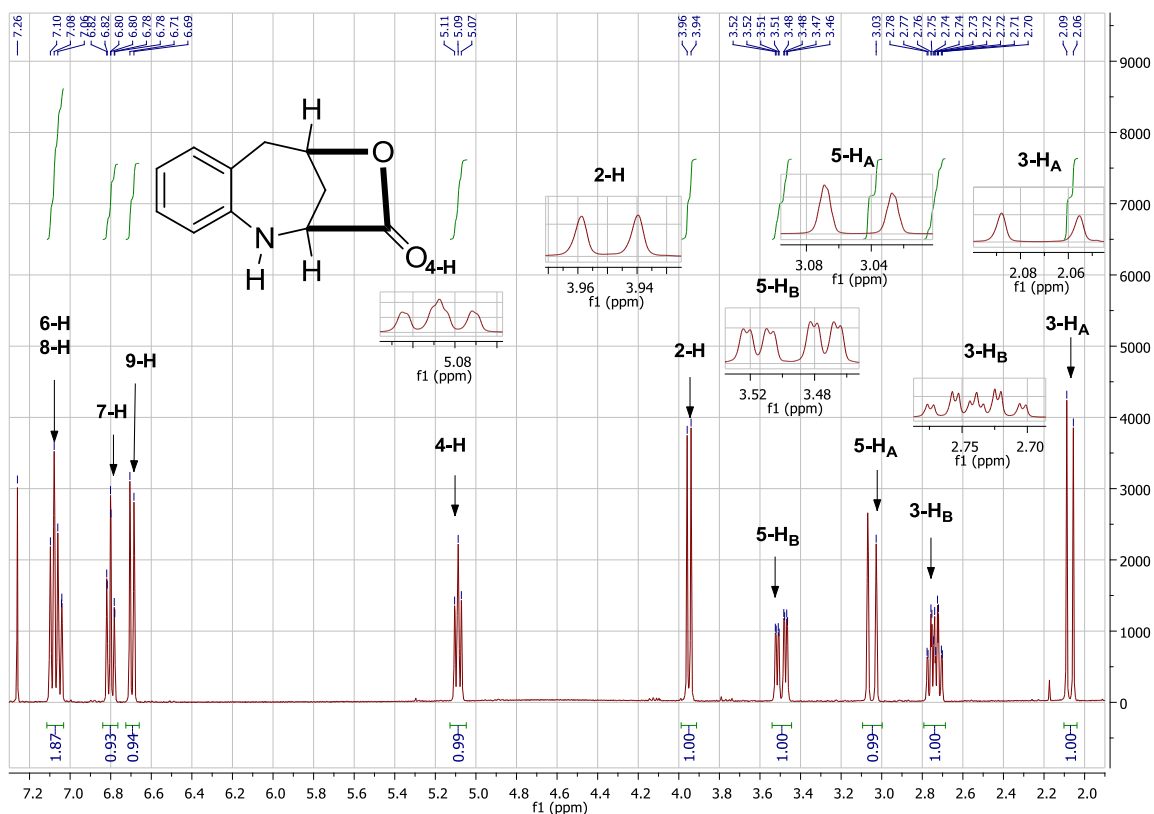


Figura 22. Espectro de RMN ¹H de la 5,6-dihidro-1H-2,5-metanobenzo[e][1,4]oxazocin-3(2H)-ona **5'a** (CDCl₃, 400 MHz).

Con el propósito de explicar mejor los valores de las constantes de acoplamiento que presentan los seis protones azepínicos de estas lactonas, se decidió realizar la minimización de la estructura tridimensional de **5'a** y con esa estructura minimizada calcular los ángulos diedros entre los protones geminales y vecinales, para luego correlacionar los valores de estos ángulos con las correspondientes constantes de acoplamiento. Para tal fin se utilizó la aplicación *ChemBio3D Ultra* del programa *ChemBio Office 2008*, y los resultados obtenidos son los que se muestran en la Figura 24.

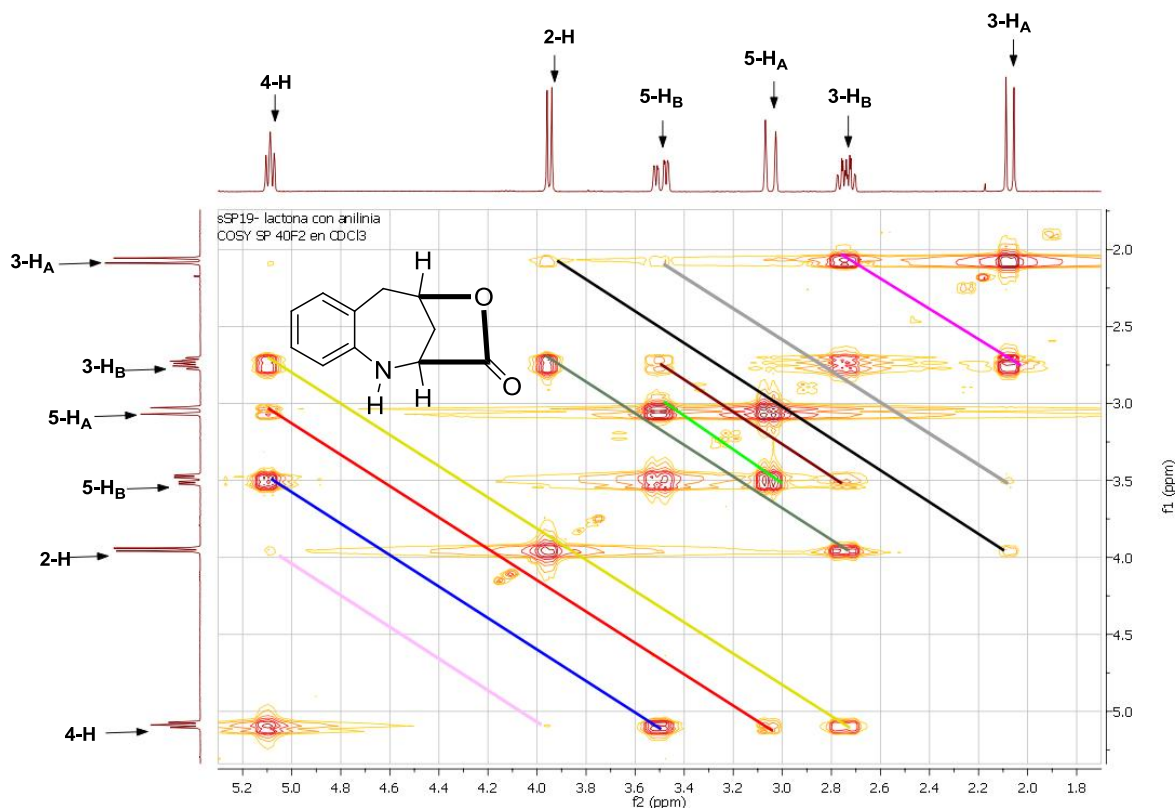


Figura 23. Expansión de la zona alifática del espectro ¹H-¹H COSY de la 5,6-dihidro-1*H*-2,5-metanobenzo[*e*][1,4]oxazocin-3(2*H*)-ona **5'a**.

Es bien conocido que el acoplamiento de dos protones que interactúan es transmitido a través de los enlaces, específicamente, por los electrones en los orbitales enlazantes, y que la magnitud de dicha constante dependerá en gran medida del grado de solapamiento de los orbitales involucrados, dicho de otra forma, de la relación geométrica de los enlaces que conectan los dos protones y, en especial, del ángulo diedro entre ellos. En los casos donde los protones implicados están dispuestos de forma eclipsada (ángulo diedro 0°) o alternada (ángulo diedro 180°), se logra la mayor superposición de los orbitales atómicos, lo cual tendrá como resultado el mayor valor de acoplamiento; el solapamiento de los orbitales es mínimo y, por ende, la constante de acoplamiento será casi nula, cuando los átomos se encuentran dispuestos de forma perpendicular (ángulo diedro 90°).⁶⁰

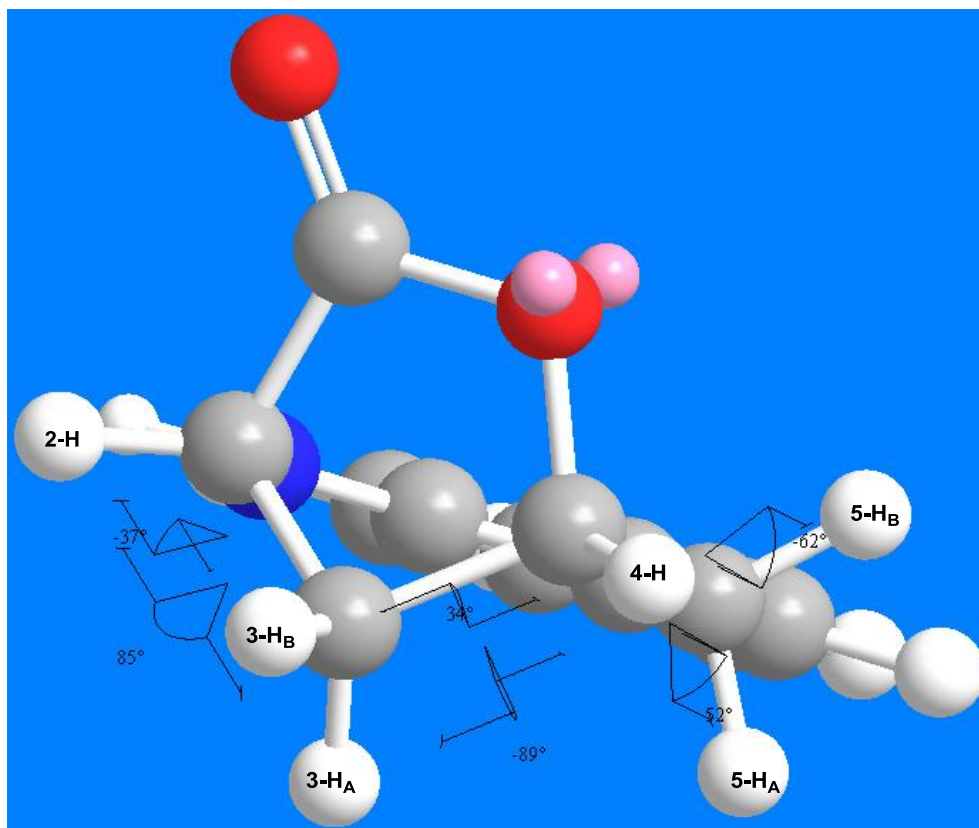


Figura 24. Estructura minimizada y ángulos diedros calculados entre los diferentes protones azepínicos de la γ -lactona **5'a** empleando la aplicación *ChemBio3D Ultra*.

Con esta breve anotación se podrá entonces, comprender mejor las multiplicidades de las señales generadas por los protones 2-H, 3-H_A y 4-H, y sus correspondientes valores de la constante J . En el caso del protón 3-H_A, teóricamente se esperaría que éste genere una señal con forma de doblete doblete doblete (ddd), producto de los acoplos con su protón geminal 3-H_B y con sus protones vecinales 2-H y 4-H, pero como se muestra en la Figura 24, los ángulos diedros calculados para 3H_A-C₃-C₂-2H y 3H_A-C₃-C₄-4H están cercanos a 90°, por lo que los valores de las constantes de acoplamiento también serán muy cercanas a cero. Esta es, muy posiblemente, la causa por la cual el protón 3-H_A resuena como un doblete ancho. Aplicando este mismo razonamiento, se

entenderá mejor el por qué el protón 2-H resuena como un doblete ancho y no como un doblete doblete, y por qué el protón 4-H sólo acopla con sus vecinos 5-H_AH_B y 3-H_B, pero no con 3-H_A (ver Figura 22).

En la Tabla 14 se registran los valores de los desplazamientos químicos, y las multiplicidades con sus constantes de acoplamiento de todos los protones en los espectros de RMN ¹H de **5'a,b,f**.

Con el análisis de los espectros de RMN ¹³C también se pudo corroborar la identidad de las tres γ -lactonas, al registrar éstos las señales de todos los carbonos que constituyen el esqueleto carbonado de cada una de las moléculas. Al comparar los desplazamientos químicos de los carbonos del anillo azepínico con los carbonos congéneres de los precursores **5a,b,f** se advierte que tanto el carbono lactónico como el C-4 están desplazados a campo más bajo, especialmente el C-4, y que los carbonos C-2, C-3 y C-5 están ligeramente desplazados a campo más alto. También es evidente la ausencia de(l) (los) carbono(s) del grupo alcóxido. La conectividad o fusión de los anillos lactónico y azepínico se corroboró con las correlaciones a tres enlaces que se observan en los espectros de correlación heteronuclear HMBC. En la Tabla 15 se reportan los valores de los desplazamientos químicos de todos los carbonos que constituyen las moléculas de las tres γ -lactonas aisladas.

Finalmente, en los espectros de NOESY se registran las interacciones espaciales entre los distintos protones alifáticos presentes en las moléculas de **5'a,b,f**, dentro de las cuales no se observa ningún cross-peak entre los protones 4-H y 2-H (línea punteada verde). La ausencia de esta señal cruzada, indica que dichos protones están en lados opuestos del anillo de la 2,5-metanobenzo[e][1,4]oxazocin-3(2H)-ona, y al mismo tiempo corrobora la estereoquímica 2,4-*cis* de los amino-ácidos progenitores. Como ejemplo, en la Figura 25 se reproduce una expansión de la zona de campo medio y alto del espectro NOESY de la γ -lactona tricíclica **5'a**.

Tabla 14. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de **5'a,b,f**.

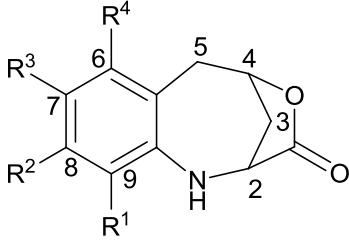
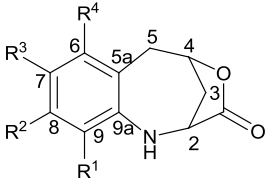
Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades											
											
Compuesto	Protones azepínicos						Protones aromáticos				Otros protones
	2-H	3-H _B	3-H _A	4-H	5-H _B	5-H _A	6-H	7-H	8-H	9-H	R ³
5a'	3.95 da 7.6	2.74 dtd 13.0, 7.6, 1.8	2.07 da 13.0	5.09 ddd 7.6, 5.8, 0.8	3.49 ddd 16.7, 5.8, 1.8	3.05 da 16.7	7.09 da 7.6	6.80 td 7.6, 1.0	7.05 td 7.6, 1.6	6.70 td 7.6, 1.0	---
5b'	3.93 da 7.6	2.73 dtd 13.0, 7.6, 1.9	2.07 da 13.0	5.07 ddd 7.6, 5.9, 0.8	3.44 ddd 16.6, 5.9, 1.9	3.02 da 16.6	6.89 sa	--	6.88 dd 8.0, 1.6	6.61 d 8.0	2.21 s
5f'	3.94 da 7.6	2.74 dtd 13.0, 7.6, 1.6	2.05 da 13.0	5.07 ddd 7.6, 5.7 1.0	3.43 ddd 16.8, 5.7, 1.6	3.01 dd 16.8, 1.0	7.06 d 2.4	--	7.00 dd 8.6, 2.4	6.62 d 8.6	

Tabla 15. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de **5'a,b,f**.

Desplazamientos químicos (δ , ppm)												
												
Compuesto	Carbonos azepínicos				C=O	Carbonos aromáticos						Otros carbonos
	C2	C3	C4	C5		C5a	C6	C7	C8	C9	C9a	R ³ CH ₃
5a'	53.4	38.2	76.5	42.0	176.6	119.7	127.7	120.5	133.6	119.3	143.9	---
5b'	53.4	38.3	76.3	41.8	176.5	119.5	133.9	129.7	128.5	119.3	141.3	20.3
5c'	53.2	38.0	76.1	41.6	176.0	121.2	132.8	124.9	127.6	120.6	142.6	---

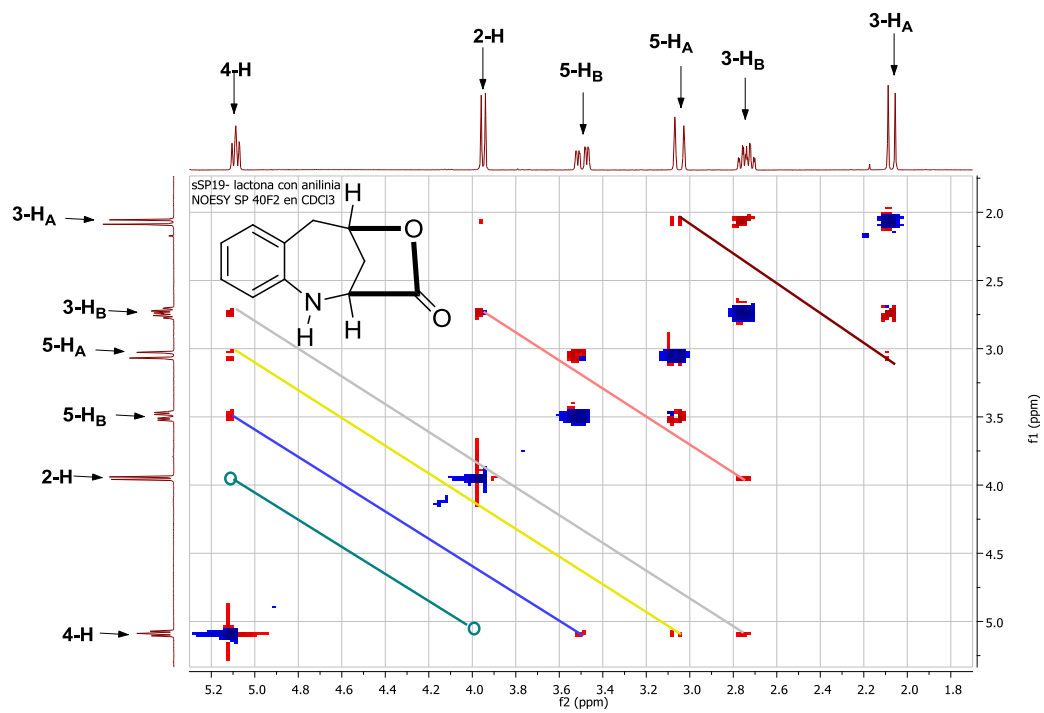
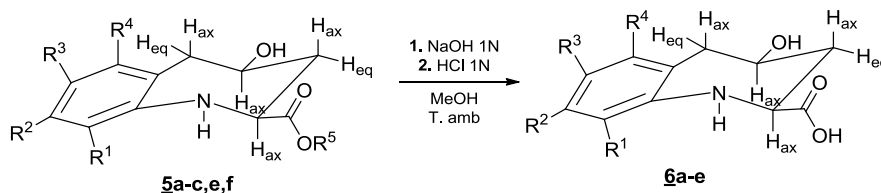


Figura 25. Expansión de la zona alifática del espectro NOESY de la 5,6-dihidro-1*H*-2,5-metabenzo[*e*][1,4]oxazocin-3(2*H*)-ona **5'a**.

5.5 PREPARACIÓN DE LOS ÁCIDOS *cis*-4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1*H*-BENZO[*b*]AZEPINA-2-CARBOXÍLICOS **6a–e**.

En la última etapa de la ruta de síntesis se llevó a cabo la preparación de los α -amino-ácidos **6a–e**, compuestos que constituyen el objetivo principal del presente trabajo de grado. La preparación de estos compuestos se realizó de una manera sencilla y eficiente, disolviendo los precursores **5a–c,e,f** en metanol y luego tratándolos con una solución de NaOH 1N a temperatura ambiente y con agitación constante; es decir, a través de una simple hidrólisis básica (Esquema 16). Terminada la hidrólisis (control por CCF), la respectiva mezcla de reacción se aciduló con una solución de HCl 1N (ver parte experimental) hasta un pH \approx 3.5–3.0. De esta manera fue posible obtener los productos deseados con buenos rendimientos (77–97%) y con tiempos de reacción de 30 a 90 minutos.



Esquema 16. Preparación de los ácidos 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxílicos **6a–e**.

Cabe resaltar que la hidrólisis de los α -amino-ésteres se realizó en medio básico con el fin de evitar la posible lactonización de los 4-hidroxi- α -amino-ácidos resultantes, que es una reacción colateral que puede tener lugar si el medio de reacción es ácido tal como se pudo observar durante la síntesis de los aminoalcoholes **5a**, **5b** y **5f** (ver sección 5.4).

La identificación de los α -amino-ácidos **6a–e**, se efectuó mediante espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear de protones y carbono 13. Dada la naturaleza altamente polar de los compuestos obtenidos, éstos no fueron analizados por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, sino mediante espectrometría de masas por ionización

por Electrospray (ESI-MS) por inyección directa en el modo negativo; además, para la toma de los espectros de RMN, fue necesario el uso de dimetilsulfóxido-D₆ como solvente.

El análisis de los espectros de infrarrojo (Anexo E1) permitió establecer la formación de los α -amino-ácidos esperados, los cuales se presentan en su forma zwitter-iónica y en su forma protonada (Figura 26); esta última forma se debe, muy posiblemente, al pH bajo de la solución de donde fueron aislados. Como evidencia, en los espectros se puede ver para la vibración de tensión del enlace C=O una banda aguda, la cual se encuentra ubicada a dos rangos diferentes de longitud de onda (1721 cm^{-1} y $1613\text{--}1584\text{ cm}^{-1}$), estos valores corresponden a la vibración del enlace doble carbono oxígeno presente en la función carboxílica en sus formas neutra (derivados **6a** y **6d**) y/o aniónica (carboxilato) (derivados **6b**, **6c** y **6e**).

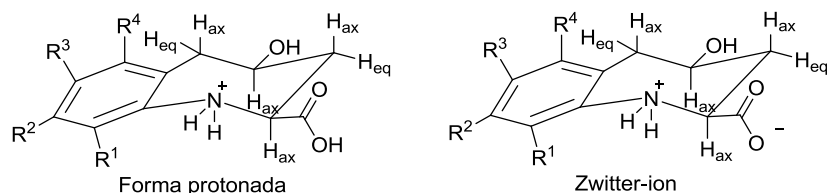


Figura 26. Formas protonada y zwitter-ión de los α -amino-ácidos **6a–e**.

Además, en la región comprendida entre $3289\text{--}3411\text{ cm}^{-1}$ se registran dos (o tres) bandas de absorción, las cuales se encuentran solapadas y corresponden a la vibración de tensión de los enlaces N–H del grupo amino protonado y O–H del alcohol secundario, o eventualmente del enlace O–H de la función carboxílica. Otras bandas características de los amino-ácidos obtenidos son las vibraciones de tensión de los enlaces C–N ($1239\text{--}1274\text{ cm}^{-1}$), C–O ($1014\text{--}1041\text{ cm}^{-1}$) y C=C aromático ($1453\text{--}1489\text{ cm}^{-1}$), que también se registran en los espectros de los amino-alcoholes precursores. En la Tabla 16 se reportan las bandas de absorción características en el infrarrojo de **6a–e**.

Tabla 16. Bandas de absorción características en los espectros IR de los α -amino-ácidos **6a–e**.

Compuesto	Bandas de absorción (cm ⁻¹)						
	Vib. T. N–H Protonado	Vib. T. O–H	Vib. T. COO–H	Vib. T. C=O	Vib. T. C=C Aromático	Vib. T. C–N	Vib. T. C–O
6a		3292		1721	1467	1259	1028
6b	3390		--	1613	1449	1239	1041
6c	3411		--	1592	1453	1253	1041
6d		3408		1721	1458	1267	1014
6e	3289		--	1584	1489	1274	1034

El análisis de los espectros de masas también aporta evidencia adicional que confirma la formación de los productos esperados. Como se mencionó anteriormente, el análisis de estos compuestos se realizó empleando la técnica de ElectroSpray en modo negativo como método de ionización, la cual ocasiona que los iones moleculares sean observados en su forma desprotonada (M-1); además, como la muestra fue introducida por inyección directa, en el *fullscan* (Anexo E2) se evidencia la presencia de aductos, especialmente de sodio, e impurezas del solvente empleado (metanol).

Cuando se realiza la fragmentación de los iones moleculares desprotonados (Anexo E3) se observa que el patrón de fragmentación de éstos es similar al encontrado por medio de la ionización por impacto de electrones, pero en el caso particular de ESI-MS en modo negativo, los iones registrados son fragmentos cargados negativamente.

Las posibles rutas de fragmentación de **6a–e** se exponen a continuación: del ion molecular desprotonado **M⁻** se dan dos rutas principales de fragmentación, las cuales involucran las pérdidas de agua y de dióxido de carbono, respectivamente. Con la pérdida de una molécula de agua se genera la especie 2,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepino-2-carboxilato **Φ1**, que en la mayoría de las moléculas estudiadas corresponde al ión pico de base; del anión **Φ1** se derivan los iones fragmento **Φ2** y

Φ3, el primero por la pérdida de una molécula de etileno y su reordenamiento al anión 2-indolcarboxilato, y el segundo, por la pérdida de una molécula de CO₂. Por la segunda ruta de fragmentación ocurre la pérdida de dióxido de carbono y se genera el anión de tipo 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-olato **Φ4**, el cual decae por la pérdida de una molécula de acroleína (56 unidades de masa) y la simultánea migración de un átomo de hidrógeno al nitrógeno, convirtiéndose en el anión de tipo *orto*-aminobencilio **Φ5**, que para el caso de **6d**, es el ión pico de base.

En la Tabla 17 se reportan los valores de las intensidades relativas de los iones fragmento característicos registrados en los espectros de **6a–e**, y en el Esquema 17 se proponen las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos.

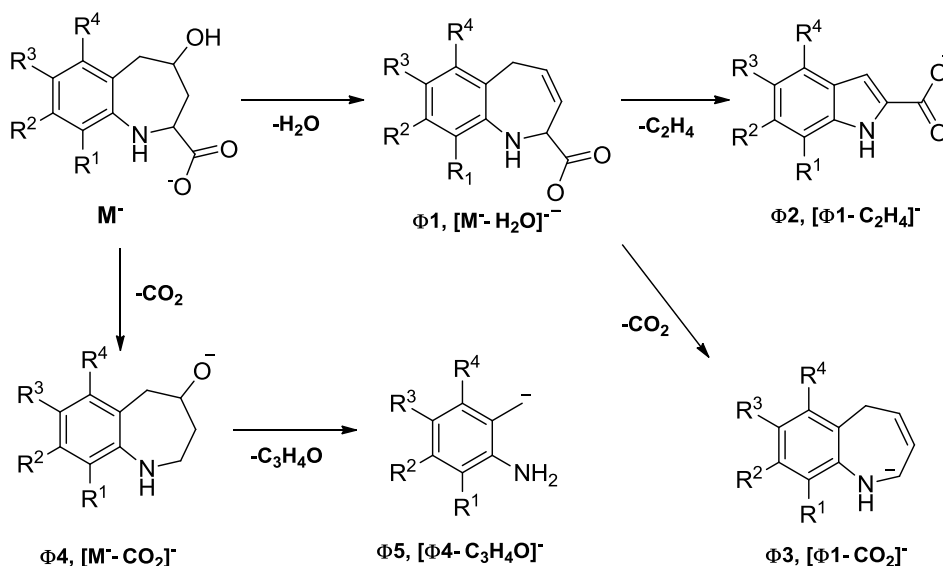
Tabla 17. Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los α-amino-ácidos **6a–e**.

COMPUESTO	M ⁺	Φ1	Φ2	Φ3	Φ4	Φ5
6a	206	188 (100)	160 (41)	144 (16)	162 (9)	106 (40)
6b	220	202 (100)	174 (38)	158 (17)	176 (9)	120 (59)
6c	224	206 (100)	178 (8)	162 (18)	180 (6)	124 (24)
6d*	254*	236 (26)	208 (9)	192 (20)	210 (3)	154 (100)
6e*	240*	222 (100)	194 (20)	178 (15)	196 (7)	140 (36)

*Relativo al isótopo de ³⁵Cl

Finalmente, con la interpretación de los espectros monodimensionales y bidimensionales de RMN ¹H y ¹³C (Anexo E4) de **6a–e**, se logró la completa elucidación de sus estructuras y la determinación de su estereoquímica. Al realizar el análisis de los espectros de RMN ¹H se puede constatar que la hidrólisis de los respectivos amino-alcoholes **5a–c,e,f** transcurrió completamente, siendo la

ausencia de la(s) señal(es) correspondiente(s) al grupo alcóxido la principal evidencia. También se puede observar que las señales de los protones azepínicos ahora se encuentran levemente desplazadas a campo más alto, y que para estos sistemas la presencia del protón del grupo hidroxilo en C-4 es mucho más evidente. Por otra parte, algunas señales no presentan una buena resolución, por lo que en algunos casos, no se alcanzan a ver todos los acoplamientos que presentan o éstos se solapan al punto de ser observados sólo como multipletes; además, la señal característica para los protones del grupo amino protonado, ubicada entre 6.0–8.5 ppm y registrada generalmente como un singulete ancho, no fue observada en los espectros RMN ^1H .⁶¹



Esquema 17. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los ácidos 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepina-2-carboxílicos **6a–e**.

La asignación detallada de cada una de las señales registradas en los espectros se presenta a continuación: el protón 2-H se observa como doblete doblete (dd) o doblete ancho (da) centrados en 2.97–3.45 ppm, y presenta constantes de acoplamiento de 11.5–11.7 Hz y 1.2–1.6 Hz (para los derivados **6a** y **6d**) con sus protones vecinales 3- H_{ax} / H_{eq} , respectivamente. Los protones 5- H_{ax} y 5- H_{eq} están ubicados en 2.53–2.65 ppm y 2.74–2.82 ppm, respectivamente, siendo el protón

5-H_{eq} el que resuena como un doblete ancho (da), resultado del acoplamiento con su protón geminal 5-H_{ax} ($J= 12.8\text{--}13.2$ Hz), mientras que el protón 5-H_{ax} resuena, en todos los casos, como un doblete doblete (dd), porque además de acoplar con su protón geminal, acopla también con su protón vecinal 4-H ($J = 9.6\text{--}10.7$ Hz). El protón 3-H_{ax} se observa como un aparente doblete doblete (dd) centrado en 1.39–1.58 ppm, con constantes de acoplamiento de 12.1–12.6 Hz y 11.5–11.7 Hz, valores que corresponden a las interacciones geminal con 3-H_{eq} y vecinal con el protón 2-H; el protón 3-H_{eq} resuena como un doblete de triplete (dt) y/o como un doblete ancho (da) centrados en 2.37–2.62 ppm, multiplicidades que resultan del acople con su protón geminal 3-H_{ax} ($J= 12.1\text{--}12.6$ Hz) y de los acoples con sus protones vecinales 2-H y 4-H ($J= 1.2\text{--}1.6$ Hz, para los derivados **6a** y **6d**). Infortunadamente, la señal del protón 4-H no se resuelve con claridad, razón por la cual se reporta como un multiplete centrado entre 3.45–3.60 ppm.

Además de las señales ya mencionadas, se pudo observar el protón del grupo hidroxilo como un singulete ancho (sa) ubicado entre 4.91–5.00 ppm, y también como un singulete ancho (sa) centrado en 13.1–13.3 ppm la señal correspondiente al protón de la función carboxílica, pero solo para los derivados **6a** y **6d**; cabe resaltar que en los espectros de IR de estos dos derivados fue que se observó la banda de tensión del grupo carbonílico de la función carboxílica neutra, lo cual ratifica que éstos se encuentran en su forma protonada y no en su forma zwitteriónica, como sí lo están los derivados **6b**, **6c** y **6e**. Por último, en los espectros de resonancia se registran todos los protones aromáticos, cuyas multiplicidades están determinadas por el grado de sustitución del anillo de benceno. A modo de ejemplo, en la Figura 27 se reproduce el espectro de RMN ¹H de **6a** con las asignaciones de cada uno de los protones que constituyen la molécula.

En Tabla 18 se registran los valores de los desplazamientos químicos, y las multiplicidades con sus constantes de acoplamiento de todos los protones observados en los espectros de RMN ¹H de **6a–e**.

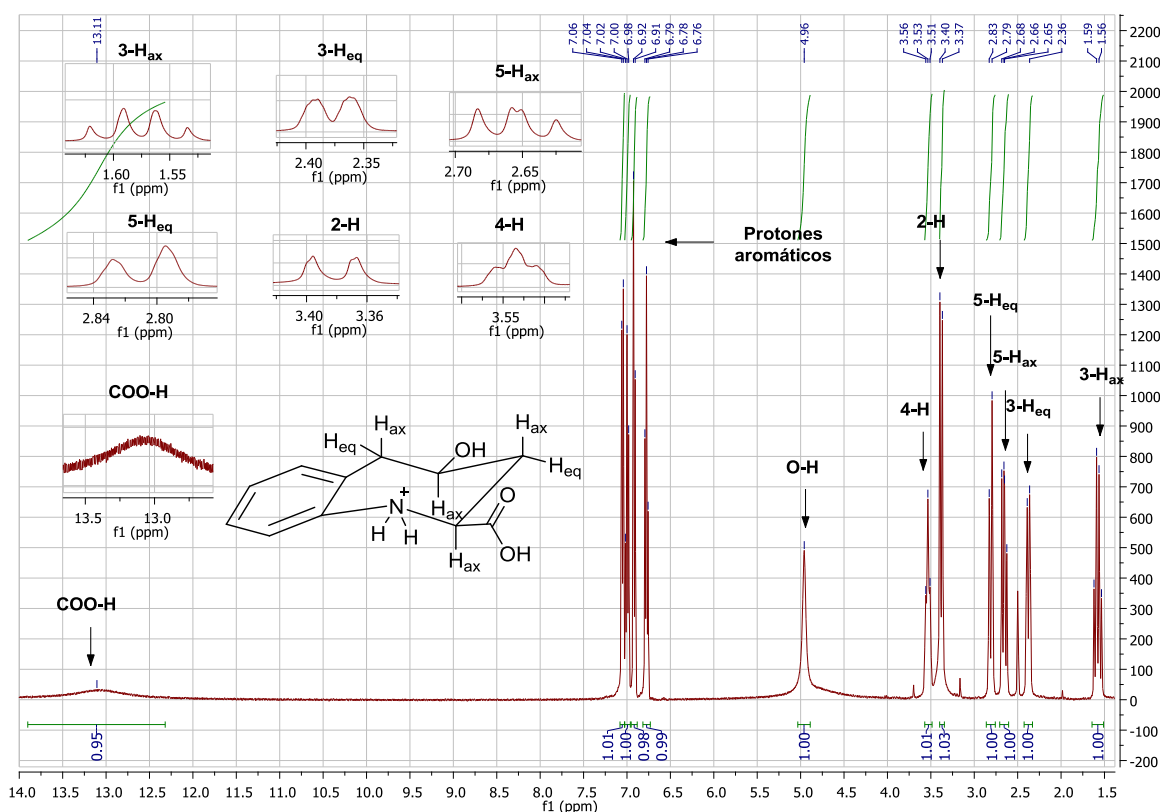


Figura 27. Espectro de RMN ^1H del ácido 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro benzo[*b*]azepina-2-carboxílico **6a** (DMSO- D_6 , 400 MHz).

El análisis de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H y de correlación heteronuclear HMBC (Anexo E5) y HSQC, permitió la correcta e inequívoca asignación de los desplazamientos químicos de todos los protones de cada uno de los derivados de la serie **6a-e**. A modo de ejemplo, en la Figura 28 se presenta una expansión de la zona alifática del espectro COSY ^1H - ^1H del derivado **6a**. En ésta se pueden apreciar las correlaciones entre los protones geminales 3-H_{ax}H_{eq} (línea azul) y 5-H_{ax}H_{eq} (línea roja), las correlaciones entre los protones vecinales 2-H con 3-H_{ax} (línea gris) y con 3-H_{eq} (línea verde clara), y entre 4-H con 5-H_{ax} (línea celeste), 5-H_{eq} (línea morada), 3-H_{eq} (línea amarilla) y con 3-H_{ax} (línea verde oscura).

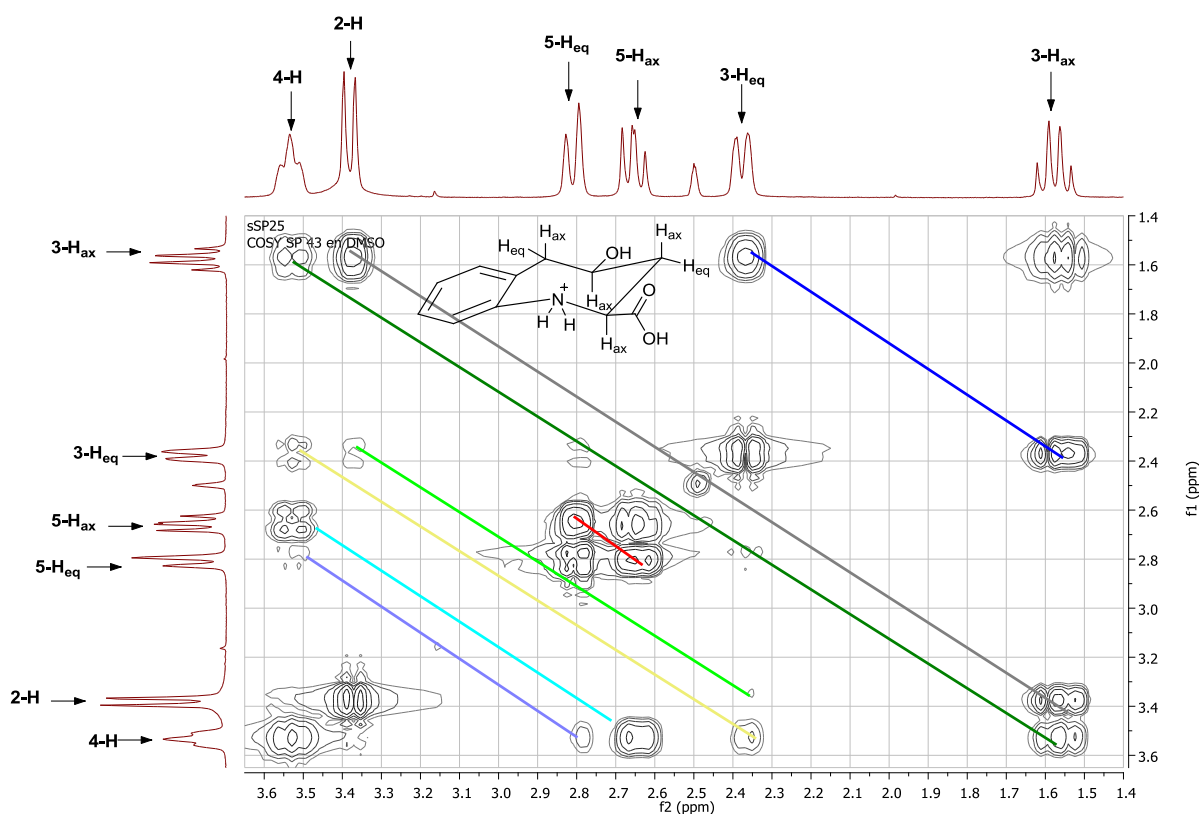


Figura 28. Expansión de la zona alifática del espectro de correlación homonuclear COSY ¹H-¹H de **6a**.

Si se observa con detenimiento el anterior espectro bidimensional, se notará que el protón 3-H_{ax} además de las interacciones con los protones 3-H_{eq} y 2-H (reportadas en el análisis RMN ¹H), presenta también una correlación de igual magnitud con el protón 4-H, lo cual no es concordante con la señal que se registra en el espectro (dd); además, para el caso de la multiplicidad de 4-H, a causa de todas las interacciones que éste presenta con sus protones vecinales, éstas terminan solapándose y como consecuencia no hay la suficiente resolución para asignarle a la señal una multiplicidad definida.

Con la intención de dar una explicación a estas aparentes incongruencias, y poder, además, determinar la multiplicidad esperada para cada uno de estos dos protones, así como comprender mejor los valores de las constantes de

acoplamiento encontrados para los seis protones azepínicos, se realizó la minimización de la estructura tridimensional de **6a** de la misma forma que se realizó para la γ -lactona **5'a** (ver sección 5.4), y se calcularon los ángulos diedros entre los diferentes protones azepínicos. Los resultados obtenidos son los que se muestran en la figura 29.

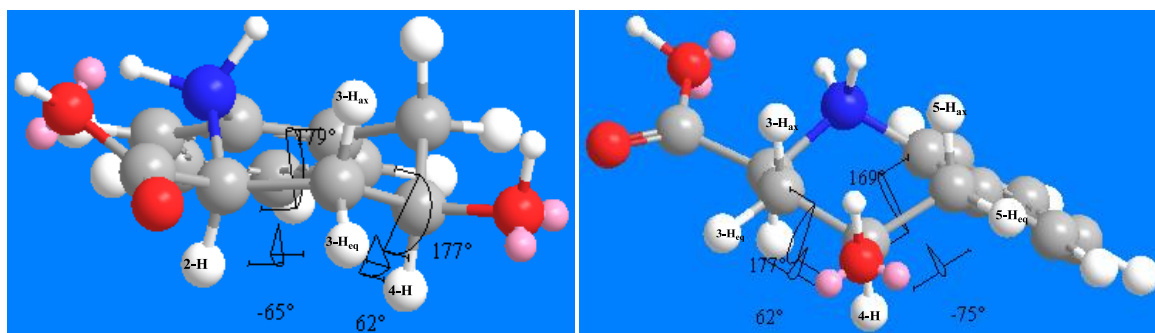


Figura 29. Estructura minimizada y ángulos diedros calculados entre los diferentes protones azepínicos del α -amino-ácido **6a** empleando la aplicación *ChemBio3D Ultra*.

De la Figura de la izquierda se aprecia que los ángulos diedros calculados para $3H_{ax}-C_3-C_2-2H_{ax}$ (179°) y $3H_{ax}-C_3-C_4-4H_{ax}$ (177°), son prácticamente iguales, por lo que se esperaría que la señal correspondiente al protón $3-H_{ax}$, en todos los casos, fuese un doblete triplete (dt), generado por los acoplamientos con el protón $3-H_{eq}$ y con los protones $2-H$ y $4-H$. La razón por la cual éste se observa como un doblete doblete (dd), puede deberse a las condiciones experimentales en las que fueron tomados los espectros (número de scans y concentración de las muestras), condiciones que no permitieron la suficiente resolución para que los acoplamientos que tienen lugar se vieran con suficiente claridad, registrándose solamente la señal que se observa en los espectros.

En el caso del protón $4-H$ y relacionando la magnitud de la constante de acoplamiento con respecto al valor del ángulo diedro, se esperaría que éste

presente dos acoplamiento fuertes con los protones 3-H_{ax} (177°) y 5-H_{ax} (169°) y dos acoplamiento débiles con los protones 3-H_{eq} (62°) y 5-H_{eq} (-75°) (ver figura de la derecha). En este caso, los ángulos diedros entre 4H_{ax}-C₄-C₃-3H_{ax} y 4H_{ax}-C₄-C₅-5H_{ax}, de un lado, y entre 4H_{ax}-C₄-C₃-5H_{eq} y 4H_{ax}-C₄-C₅-5H_{eq}, de otro lado, aunque cercanos en magnitud, no son equivalentes, por lo que se esperaría que el protón 4-H resuene como un doblete doblete doblete doblete (dddd), y no como el aparente triplete ancho que se registra en los espectros. Entre el protón 4-H y 5-H_{eq} no se observa una constante de acoplamiento significativa, por lo que el multiplete generado para 4-H podría corresponder a un aparente doblete doblete doblete (ddd) con constantes de acoplamiento entre 11.5–11.7 Hz, 9.6–10.7 Hz y 1.2–1.6 Hz (en el caso de **6a** y **6d**), respectivamente.

Teniendo en consideración que la constante de acoplamiento entre el protón 2-H y el protón 3-H_{ax} ($J = 11.5\text{--}11.7$ Hz) es un valor típico para un acople trans-axial-axial, y que durante el proceso de la hidrólisis de los α -amino-ésteres no se afectó la estereoquímica de los centros quirales C-2 y C-4, se puede, entonces, suponer con fundamento que la estereoquímica de los α -amino-ácidos también se debe a 2,4-*cis*, es decir, los grupos carboxilo e hidróxilo en C-2 y C-4 deben ser ecuatoriales y *cis* entre sí, tal como sus precursores. Esta suposición se pudo corroborar con ayuda de los espectros de correlación espacial NOESY, en los que se observa perfectamente el cross-peak entre los protones 2-H y 4-H (línea amarilla); en éstos también se observa una señal cruzada entre los protones 3-H_{ax} y 5-H_{ax} (línea verde) que indica que en solución (DMSO-D₆) el anillo de la tetrahidroazepina adopta una conformación de silla.

Como ejemplo en la Figura 30 se reproduce una expansión del espectro NOESY de **6a**, en la que, además de las interacciones espaciales ya mencionadas, se observa que los protones 2-H y 4-H no presentan ninguna interacción apreciable con el protón 3-H_{ax} debido a que justamente tienen una disposición *trans*-axial-axial entre sí, con lo cual se demuestra indirectamente que los grupos hidroxilo y carboxilo ocupan posiciones ecuatoriales en el anillo de la tetrahidroazepina.

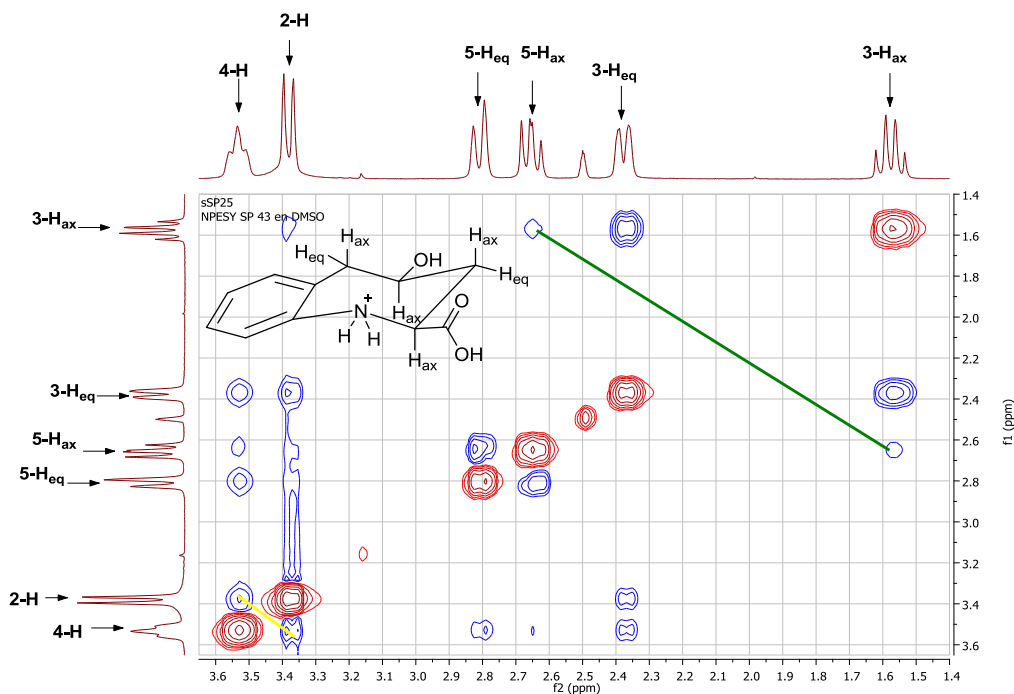


Figura 30. Expansión de la zona alifática del espectro NOESY de **6a**.

La estereoquímica de los centros estereogénicos y conformación del anillo tetrahidrozepínico fueron confirmadas por la resolución estructural del α -aminoácido **6a** ($R= 5.5$) por rayos X de monocristal tal como se aprecia en la Figura 31, que reproduce la estructura molecular tridimensional de **6a**.

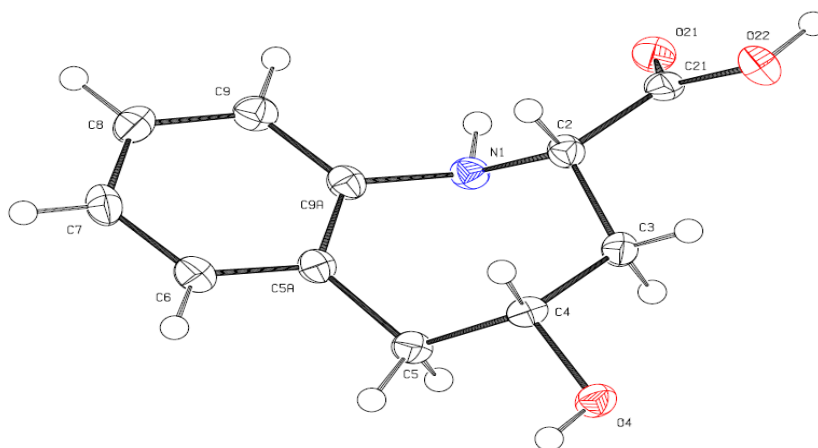


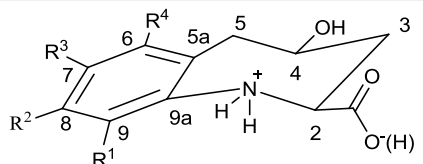
Figura 31. Estructura molecular resuelta por rayos X de monocristal del ácido *cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepina-2-carboxílico **6a**.

Por último, el análisis de los espectros de RMN ^{13}C también corroboró la formación de **6a-e**. La asignación inequívoca de los desplazamientos químicos de cada uno de los carbonos que constituyen las moléculas analizadas se realizó con ayuda de los espectros de correlación heteronuclear HSQC y HMBC, y sus valores se reportan en la Tabla 19.

Tabla 18. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los ácidos 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxílicos **6a–e**.

Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades														
Compuesto	Protones azepínicos						Protón OH	Protón COOH	Protones aromáticos				Otros protones	
	2-H	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H	5-H _{ax}	5-H _{eq}			6-H	7-H	8-H	9-H	R ¹	R ³
6a	3.38 dd 11.6, 1.2	1.58 dd 12.6, 11.6	2.38 dt 12.6, 1.2	3.51– 3.56 m	2.65 dd 13.2, 10.2	2.81 da 13.2	4.96 sa	13.1 sa	7.05 d 7.4	6.77 td 7.4, 1.0	7.00 td 7.4, 1.0	6.92 d 8.0	--	--
6b	3.31 da 11.5	1.56 dd 12.4, 11.5	2.37 da 12.4,	3.47– 3.52 m	2.64 dd 13.0, 10.7	2.74 da 13.0	4.94 sa	--	6.86 sa	--	6.80 sa	6.80 sa	--	2.17 s
6c	2.91 da 11.6	1.41 dd 12.3, 11.6	2.57 da 12.3	3.45– 3.50 m	2.59 dd 12.8, 9.6	2.77 da 12.8	4.95 sa	--	6.86 dd 9.6, 2.0	--	6.72–6.80 m		--	--
6d	3.45 dd 11.7, 1.6	1.55 dd 12.4, 11.7	2.40 dt 12.4, 1.6	3.55– 3.60 m	2.64 dd 13.0, 9.6	2.82 da 13.0	5.00 sa	13.3 sa	6.94 d 8.0	6.87 d 8.0	--	--	2.25 s	--
6e	2.97 da 11.6	1.39 dd 12.1, 11.6	2.62 da 12.1	3.50– 3.54 m	2.53 dd 12.8, 9.6	2.82 da 12.8	4.91 sa	--	7.04 d 2.0	--	6.95 dd 8.4, 2.0	6.77 d 8.4	--	--

Tabla 19. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los ácidos 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxílicos **6a–e**.

Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades													
													
Compuesto	Carbonos azepínicos				COOH	Carbonos aromáticos						Otros carbonos	
	C2	C3	C4	C5		C5a	C6	C7	C8	C9	C9a	R ¹	R ³
												CH ₃	CH ₃
6a	57.4	42.9	68.2	44.5	174.3	128.8	131.0	120.9	127.0	120.2	148.7	--	--
6b	57.7	43.2	68.3	44.5	174.4	128.9	131.5	129.7	127.4	120.3	146.3	--	20.3
6c	59.7	43.5	69.0	44.6	176.6	130.9 d 7.3	117.0 d 21.5	156.4 d 234.8	112.8 d 21.5	120.5 d 7.6	146.8	--	--
6d	56.6	41.9	67.9	43.7	174.6	128.5	129.4	121.1	131.4	124.3	148.2	14.1	--
6e	59.5	43.3	69.3	44.5	176.5	123.1	130.7	130.7	126.7	121.1	149.5	--	--

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En total se sintetizaron 11 nuevos compuestos: tres 1,4-epoxiciclooaductos **4d-f**, tres amino-alcoholes **5d-f**, y cinco α -amino-ácidos **6a-e**, para los cuales se reportan por primera vez, sus propiedades físicas y espectroscópicas.

Se comprobó que la sustitución del átomo de nitrógeno de los precursores clave con un fragmento carboxilato (acetato de metilo o de etilo), no afecta la estéroselectividad de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas generadas *in situ*, obteniéndose exclusivamente los 1,4-epoxiciclooaductos *exo*.

Las aperturas reductivas de los 1,4-epoxiciclooaductos *exo* transcurrieron con total estéreespecificidad, generando los correspondientes amino-alcoholes con una estereoquímica *cis*. En el proceso de apertura reductiva de los ciclooaductos **4a,b,f** también se observó la formación colateral de las γ -lactonas tricíclicas **5'a,b,f**, además de los amino-alcoholes esperados **5a,b,f**.

La hidrólisis de los α -amino-alcoholes **5** en condiciones básicas y acidulación posterior de la masa de reacción, condujo a la formación exclusiva de los α -aminoácidos **6** sin que se modificara la estereoquímica de los centros quirales, y sin la formación de ningún producto colateral.

Se recomienda evaluar la actividad antitumoral de los derivados de las series **4**, **5**, y **6** a través del programa desarrollado por el *National Cancer Institute* (NCI) de los Estados Unidos.

Se recomienda evaluar la actividad antiparasitaria contra parásitos de *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi* en el Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales (CINTROP) de la Universidad Industrial de Santander.

Se recomienda realizar un estudio de relación cuantitativa estructura actividad (QSAR) de los datos obtenidos de la actividad antiploriferativa, antiparasitaria y/o algún otro tipo de actividad biológica estudiada de los derivados de las series 4, 5, y 6, con el fin de orientar mejor la síntesis de compuestos análogos.

Por último, se recomienda utilizar los α -amino-ácidos 6 como hormas moleculares para desarrollar la síntesis de sistemas diazatetracíclicos de la tetrahydro-1-benzoazepina, como los sistemas octahydrobenzo[*f*]pirazino[1,2-*a*]azepin-6-ol, tetrahydro-3*H*-benzo[*f*]imidazo[1,5-*a*]azepin-5-ol y tetrahydro-1*H*-benzo[*f*]imidazo[1,2-*a*]azepin-5-ol, sistemas heterocíclicos no descritos en la literatura especializada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH FAD, 2012 Novel new drugs summary, January, 2013.
2. Floyd, D.; Kimball, D.; Krapcho, J.; Das, J.; Turk, C. F.; Monquin, R. V.; Lago, M. W.; Duff, K. J.; Lee, V. G.; White, R. E.; Ridgewell, R. E.; Moreland, S.; Brittain, R. J.; Normandin, D. E.; Hedberg, A. and Cucinotta, G. *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 756–772.
3. Hino, K.; Nagai, Y.; Uno, H.; Masuda, Y.; Oka, M. and Karasawa, T. *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 107–117.
4. Watter, J. W. H.; Stanton, J. L.; Desai, M.; Babiarz, J. and Finn, B. *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 1511–1516.
5. Hirts, W.; Abrahamsen, B.; Blaney, F. E.; Calver, A. R. ; Aloj, L.; Preece, G.W. and Medhurst, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 658–662.
6. Hoyt, S. B.; London, C.; Gorin, D.; Wyvratt, M.; Fisher, M. H.; Abbadie, C.; Felix, J. P.; Garcia, M. L.; Li, X.; Lyons, K.; McGowan, E.; Macintyre, E.; Martin, W.; Priest, B. T.; Ritter, A.; Smith, M.; Warren, V.; Williams, B.; Kaczorowski, G. J. and Parsons, W. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 4630–4634.
7. Kunick, C.; Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Sausville, E. A. and Meijer, L. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 2909–2919.
8. Zuccoto, F.; Zvelebil, M. and Brun, R. *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, *36*, 395–405.
9. Palma, A.; Yépez, A. F.; Leal, S. M.; Coronado, C. A. and Escobar, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 2360–2360.
10. Gómez, S.; Castrillón J. A.; Palma, A.; Leal, S. M.; Escobar, P. and Bahsas, A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 4721–4739.
11. Fontela, J. A.; Gato, A.; Marini, L.; Palma, A.; Gómez, S. and Yépez, A. F. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **2006**, *28*, suppl. 2, 106.

12. Marini, L.; Fontela, J. A.; Palma, A.; Gómez, S. and Yépez, A. F. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol*, **2008**, *30*, suppl. 2, 155.
13. Tsunoda, T.; Tanaka, A.; Mase, T. and Sakamoto, S. A. *Heterocycles*, **2004**, *63*, 1113–1122
14. Hoyt, S.; London, C. and Park, M. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 191–193.
15. Proctor, W.; Ross, I. and Tapia, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1972**, 1803–1807.
16. Zhao, H.; Zhang, X.; Hodgetts, K.; Thurkauf, A.; Chandrasekhar, J.; Kieltyka, A.; Brodbeck, R.; Rachwal, A.; Primus, R. and Manly, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 701–704.
17. Jarikote, D.; Pawar, V. G.; Bhusare, S. R.; Hangarge, R. V.; Vibhute, Y. B. and Pawar, R. P. *J. Org. Chem.*, **2004**, *40*, 575–577.
18. Qadir, M.; Sheldrake, P.; Whittall, N.; White, A.; Hii, K.; Horton, P. and Hursthouse, M. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1545–1551.
19. Fujita, K.; Yacamoto, K. and Yamaguchi, R. *Org. Lett.*, **2002**, *16*, 2691–2694.
20. Jimball, D.; Floyd, D.; Das, J.; Hunt, J.; Krapcho, J.; Rovnyak, G.; Duff, K.; Lee, V. and Moquin, R. *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 780–793.
21. Anastasiou, D. and Jackson, R. *J. Chem. Soc. Commun.*, **1990**, 1205–1206.
22. Cordero, A.; Quiclet-Sire, B. and Zard, S. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 6165–6173.
23. Raysth-Martínez, W. Preparación de *orto*-alilanilinas y su uso racional en la síntesis estereoselectiva de dos nuevas series de *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-furyl)tetrahidro-1-benzoazepinas. Bucaramanga, **2007**. Trabajo de grado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
24. Castrillón-Murcia, J. Efecto de los sustituyentes en la posición 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 esterereoselectiva y elucidación estructural de nuevos derivados de la 2-aril-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepina. Bucaramanga, **2009**. Trabajo de

- grado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
25. Sanabria, C. M. Síntesis estereoselectiva y elucidación estructural de nuevos derivados de la serie *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil)tetrahidro-1-benzoazepina con potencial actividad antiparasitaria y ansiolítica. Bucaramanga, **2010**. Trabajo de grado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
26. Acosta, L. M. Creación de una nueva quimioteca de tetrahidro-1-benzoazepinas sustituidas en C-2 con apéndices de tipo alquénil/etnil, y estudio preliminar de su actividad biológica. Bucaramanga, **2010**. Trabajo de Maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
27. Blanco, M. C. Búsqueda de nuevos y promisorios agentes antiparasitarios derivados de la 4-hidroxi-2-(2'-hetaril,2-alquil)-tetrahidro-1-benzoazepina. Bucaramanga, **2010**. Trabajo de Maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
28. Gómez-Ayala, S. L. Síntesis y elucidación estructural de series no descritas de tetrahidro-1-benzoazepinas y pirrolo[1,2-*a*]quinolinas, y estudio de sus potenciales actividades antiparasitaria, ansiolítica y anticancerígenas. Bucaramanga, **2011**. Tesis Doctoral. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
29. Meléndez-Becerra, C. Extensión de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar a la síntesis de tetrahidro-1-benzoazepinas 2-etnil sustituidas a partir de 2-alil-*N*-propargilanilinas. Bucaramanga, **2011**. Trabajo de grado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

30. Yépes-Pérez, A. F. Diseño y síntesis de nuevos y promisorios agentes antiparasitarios y antitumorales derivados de 1,4-epoxi-2-aryl(heteroaril; alquil) tetrahidronafto[1,2*b*]azepinas y sus productos de apertura reductiva. Bucaramanga, **2011**. Tesis de Doctoral. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
31. Leal-Pinto, S. M. Actividad antiparasitaria y citotóxica de derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina, dihidrodibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3-ona y tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina contra *Trypanosoma cruzi* y *Leishmanias*. Bucaramanga, **2010**. Trabajo de Maestría en Ciencias Básicas. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de Ciencias Básicas.
32. Padwa, A. and Pearson, W. H. Synthetic applications of 1,3-dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products. John Wiley & Sons, Inc., **2002**, New York, pags. 1–10.
33. Pellissier, H. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 3235–3285.
34. Murahashi, S. I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T. and Watanabe, S. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1736–1744.
35. Palma, A.; Gómez, S.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro, J. *Synlett*, **2006**, 2275–2277.
36. Acosta, L. M.; Palma, A. and Bahsas, A. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 8392–8401.
37. Acosta, L. M.; Palma, A.; Nogeras, M. and Cobo, J. *Synthesis*, **2012**, 44, 3765–3782.
38. Yépez, A.; Palma, A.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5825–5828.
39. Voet, D. and Voet, J. G. Bioquímica, tercera Ed. Médica Panamericana, **2004**, Madrid España, Vol. 1, pags. 71–83.
40. Barrett, G. C. and Elmore, D. T. Amino Acids and Peptides. Cambridge University Press **2004**, Cambridge UK, pags. 1–19.

41. Gibson, S. E.; Guillo, N.; Jones, J. O.; Buck, I. M.; Kalindjian, S. B. and Tozer, M. J. *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, *37*, 379–389.
42. Guillena-Townley, G. Síntesis de alfa-aminoácidos a partir del ácido piroglutámico y de derivados imínicos de efedrina. Alicante, **2000**. Tesis Doctoral. Universidad de Alicante. Facultad de Ciencias. Departamento de Química Orgánica.
43. Hideyuki, M.; Yasushi, T. and Hiroshi, K. US Pat. 4,250,166. **1981**
44. Manfre, F.; Kern, J. M. and Biellmann, J. F. *J. Org. Chem.*, 1992, *57*, 2060–2065.
45. Jiménez-Perez, N. Estudio de pseudopéptidos β -lactámicos conformacionalmente restringidos. Aplicación al diseño de análogos del neuroléptico PLG. País Vasco, **2009**. Tesis doctoral. Universidad del País Vasco. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Química Orgánica.
46. Park, J. and Mark, K. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8629–8659.
47. Trabocchi, A.; Scarpi, D. and Guarna, A. *Amino acids*, **2008**, *34*, 1–24.
48. Martins, J.; Rompaey, K.; Wittmann, G.; Tomboly, C.; Toth, G.; De Kimpe, N. and Tourwe, D. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 2884–2886.
49. Mitsunaga, S.; Ohbayashi, T.; Sugiyama, S.; Saitou, T.; Tadokoro, M. and Satoh, T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 1697–1708.
50. Bennani, Y.; Wang, T.; Salituro, F. and Duffy, J. US Pat. 2010/0081645 A1. **2010**.
51. LeClerc, G.; Ruhland, B.; Andermann, G.; Burlet, G. and Dietz, M. US Pat. 4,952,573, 1990.
52. Sorbera, L. A.; Leeson, P. A. and Castañer, J. *Drugs Fut.*, **2002**, *27*, 27–31.
53. De Gasparo, M.; Webb, R. L. and Cohen, D. S. *Chem. Abstr.*, **1996**, *125*, 339103r.
54. Wei, L.; Gao, X.; Warne, R.; Hao, X.; Bussiere, D.; Gu, X.; Uno, T. and Liu, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 3897–3902.
55. Nicholls, A. and Allewood, P. *Bioorg. Chem.*, **1994**, 300–317.

56. Palma, A.; Barajas, J.; Kouznetsov, V.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. *Synlett*, **2004**, 2721–2724.
57. Palma, A.; Galeano, N. and Bahsas, A. *Synthesis*, **2010**, 1291–1302.
58. Sanabria-Chanaga, E. Preparación y caracterización de nuevos derivados del ester etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinilina-2-carboxílico. Bucaramanga, **2011**. Trabajo de grado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
59. Orejarena-Pacheco, J. Las *orto*-alilanilinas como bloques primarios de construcción del sistema tricíclico de la dihidropirroloquinolina. Síntesis y caracterización de nuevos derivados de la 4-metil-4,5-dihidropirrol[1,2-*a*]quinolina. Bucaramanga, **2011**. Trabajo de grado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
60. Jacobsen, N, E. NMR spectroscopy explained: simplified theory, applications and examples for organic chemistry and structural biology. Wiley. **2007** Hoboken NJ, pags. 52–54.
61. Silverstien, R.; Wedstein, F. and Kiemle, D. Spectrometric identification of organic compounds. Seventh edition. Wiley, **2005**. New York, pags. 171–173.

BIBLIOGRAFÍA

Acosta, L. M. Creación de una nueva quimioteca de tetrahydro-1-benzoazepinas sustituidas en C-2 con apéndices de tipo alquénil/etnil, y estudio preliminar de su actividad biológica. Bucaramanga, **2010**. Trabajo de Maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

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

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

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

Barrett, G. C. and Elmore, D. T. *Amino Acids and Peptides*. Cambridge University Press **2004**, Cambridge UK, pags. 1–19.

Bennani, Y.; Wang, T.; Salituro, F. and Duffy, J. US Pat. 2010/0081645 A1. **2010**.

Blanco, M. C. Búsqueda de nuevos y promisorios agentes antiparasitarios derivados de la 4-hidroxi-2-(2'-hetaril,2-alquil)-tetrahydro-1-benzoazepina. Bucaramanga, **2010**. Trabajo de Maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

Castrillón-Murcia, J. Efecto de los sustituyentes en la posición 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**. Trabajo de grado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

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

De Gasparo, M.; Webb, R. L. and Cohen, D. S. *Chem. Abstr.*, **1996**, *125*, 339103r.

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

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

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

Gibson, S. E.; Guillo, N.; Jones, J. O.; Buck, I. M.; Kalindjian, S. B. and Tozer, M. J. *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, *37*, 379–389.

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

Gómez-Ayala, S. L. Síntesis y elucidación estructural de series no descritas de tetrahydro-1-benzoazepinas y pirrolo[1,2-a]quinolinas, y estudio de sus potenciales actividades antiparasitaria, ansiolítica y anticancerígenas. Bucaramanga, **2011**. Tesis Doctoral. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

Guillena-Townley, G. Síntesis de alfa-aminoácidos a partir del ácido piroglutámico y de derivados imínicos de efedrina. Alicante, **2000**. Tesis Doctoral. Universidad de Alicante. Facultad de Ciencias. Departamento de Química Orgánica.

Hideyuki, M.; Yasushi, T. and Hiroshi, K. US Pat. 4,250,166. **1981**

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

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

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

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

Jacobsen, N, E. NMR spectroscopy explained: simplified theory, applications and examples for organic chemistry and structural biology. Wiley. **2007** Hoboken NJ, pags. 52–54.

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

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

Jiménez-Perez, N. Estudio de pseudopéptidos β -lactámicos conformacionalmente restringidos. Aplicación al diseño de análogos del neuroléptico PLG. País Vasco, **2009**. Tesis doctoral. Universidad del País Vasco. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Química Orgánica.

Kunick, C.; Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Sausville, E. A. and Meijer, L. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 2909–2919.

Leal-Pinto, S. M. Actividad antiparasitaria y citotóxica de derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina, dihidrodibenzo[*c*,*f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3-ona y tetrahidronafto

[1,2-*b*]azepina contra *Trypanosoma cruzi* y *Leishmanias*. Bucaramanga, **2010**. Trabajo de Maestría en Ciencias Básicas. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de Ciencias Básicas.

LeClerc, G.; Ruhland, B.; Andermann, G.; Burlet, G. and Dietz, M. US Pat. 4,952,573, 1990.

Manfre, F.; Kern, J. M. and Biellmann, J. F. *J. Org. Chem.*, 1992, *57*, 2060–2065.

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

Martins, J.; Rompaey, K.; Wittmann, G.; Tomboly, C.; Toth, G.; De Kimpe, N. and Tourwe, D. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 2884–2886.

Meléndez-Becerra, C. Extensión de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar a la síntesis de tetrahidro-1-benzoazepinas 2-etinil sustituidas a partir de 2-alil-*N*-propargilanilinas. Bucaramanga, **2011**. Trabajo de grado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

Mitsunaga, S.; Ohbayashi, T.; Sugiyama, S.; Saitou, T.; Tadokoro, M. and Satoh, T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 1697–1708.

Murahashi, S. I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T. and Watanabe, S. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1736–1744.

Nicholls, A. and Allewood, P. *Bioorg. Chem.*, **1994**, 300–317.

Orejarena-Pacheco, J. Las *orto*-alilanilinas como bloques primarios de construcción del sistema tricíclico de la dihidropirroloquinolina. Síntesis y caracterización de nuevos derivados de la 4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolina. Bucaramanga, **2011**. Trabajo de grado. Universidad Industrial de

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

Padwa, A. and Pearson, W. H. Synthetic applications of 1,3-dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products. John Wiley & Sons, Inc., **2002**, New York, pags. 1–10.

Palma, A.; Barajas, J.; Kouznetsov, V.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. *Synlett*, **2004**, 2721–2724.

Palma, A.; Galeano, N. and Bahsas, A. *Synthesis*, **2010**, 1291–1302.

Palma, A.; Gómez, S.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro, J. *Synlett*, **2006**, 2275–2277.

Palma, A.; Yépez, A. F.; Leal, S. M.; Coronado, C. A. and Escobar, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 2360–2360.

Park, J. and Mark, K. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 8629–8659.

Pellissier, H. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 3235–3285.

Proctor, W.; Ross, I. and Tapia, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1972**, 1803–1807.

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

Raysth-Martínez, W. Preparación de *orto*-alilanilinas y su uso racional en la síntesis estereoselectiva de dos nuevas series de *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-furyl)tetrahidro-1-benzoazepinas. Bucaramanga, **2007**. Trabajo de grado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

Sanabria, C. M. Síntesis estereoselectiva y elucidación estructural de nuevos derivados de la serie *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil)tetrahidro-1-benzoazepina con potencial actividad antiparasitaria y ansiolítica. Bucaramanga, **2010**. Trabajo de grado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

Sanabria-Chanaga, E. Preparación y caracterización de nuevos derivados del ester etílico del ácido 10-etil-1-oxo-5,10-dihidro-1*H*-benzo[5,6]azepino[3,2,1-*i,j*]quinilina-2-carboxílico. Bucaramanga, **2011**. Trabajo de grado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

Silverstien, R.; Wedstein, F. and Kiemle, D. Spectrometric identification of organic compounds. Seventh edition. Wiley, **2005**. New York, pags. 171–173.

Sorbera, L. A.; Leeson, P. A. and Castañer, J. *Drugs Fut.*, **2002**, 27, 27–31.

Trabocchi, A.; Scarpi, D. and Guarna, A. *Amino acids*, **2008**, 34, 1–24.

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

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH FAD, 2012 Novel new drugs summary, January, 2013.

Voet, D. and Voet, J. G. Bioquímica, tercera Ed. Médica Panamericana, **2004**, Madrid España, Vol. 1, pags. 71–83.

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

Wei, L.; Gao, X.; Warne, R.; Hao, X.; Bussiere, D.; Gu, X.; Uno, T. and Liu, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 3897–3902.

Yépes-Pérez, A. F. Diseño y síntesis de nuevos y promisorios agentes antiparasitarios y antitumorales derivados de 1,4-epoxi-2-aryl(heteroaril; alquil) tetrahidronafto[1,2*b*]azepinas y sus productos de apertura reductiva. Bucaramanga, **2011**. Tesis de Doctoral. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

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

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

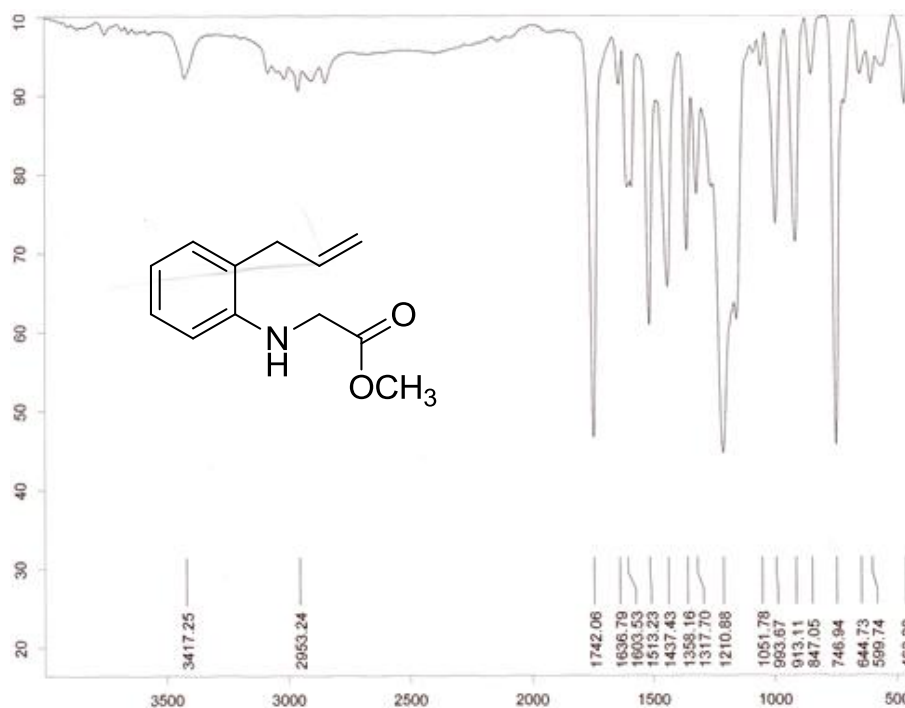
Zuccoto, F.; Zvelebil, M. and Brun, R. *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, *36*, 395-405.

ANEXOS

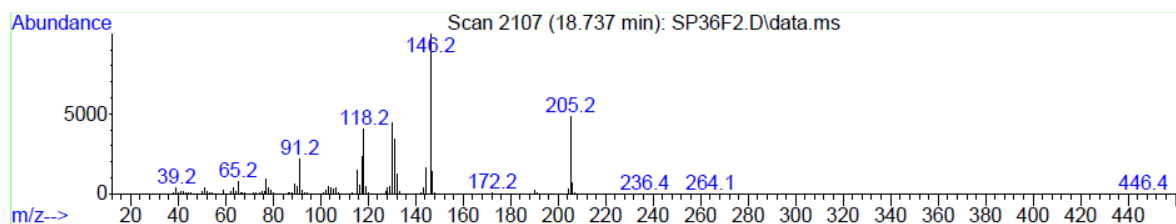
(ESPECTROS DE IR, MS, RMN ^{13}C , HMBC)

ANEXO A. ESPECTROS DE IR, MS, RMN ^{13}C , HMBC DEL 2-((FENIL)AMINO) ACETATO DE METILO **3a**

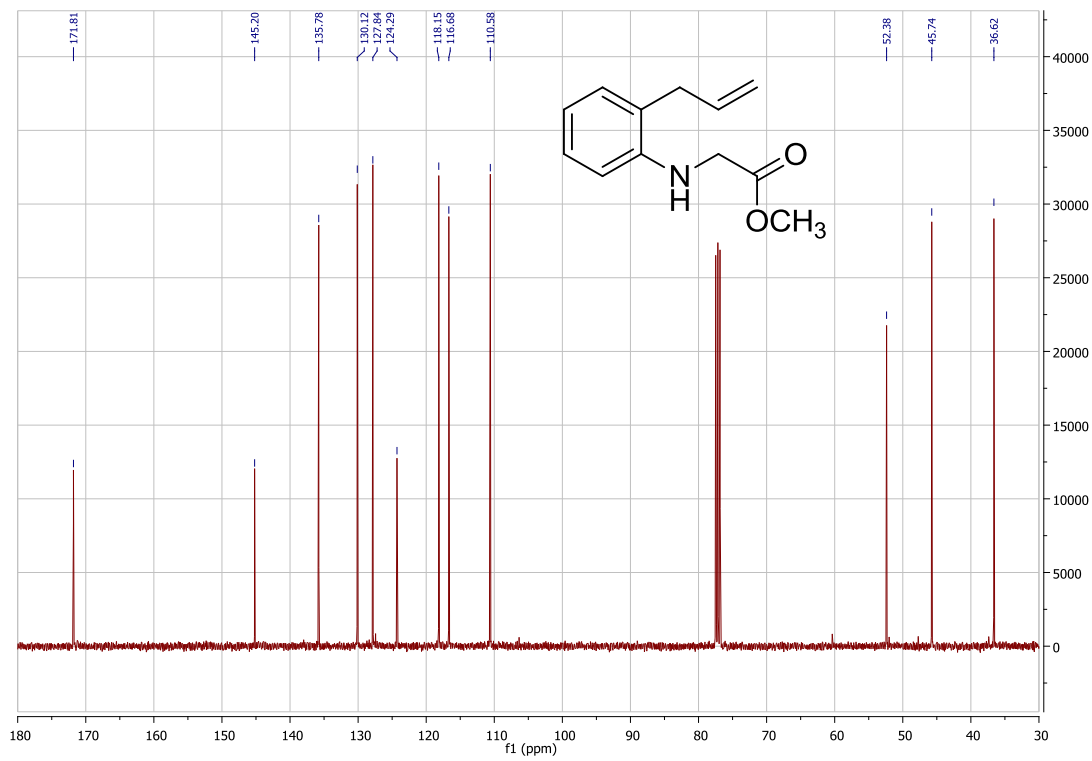
Anexo A1 Espectro de IR.



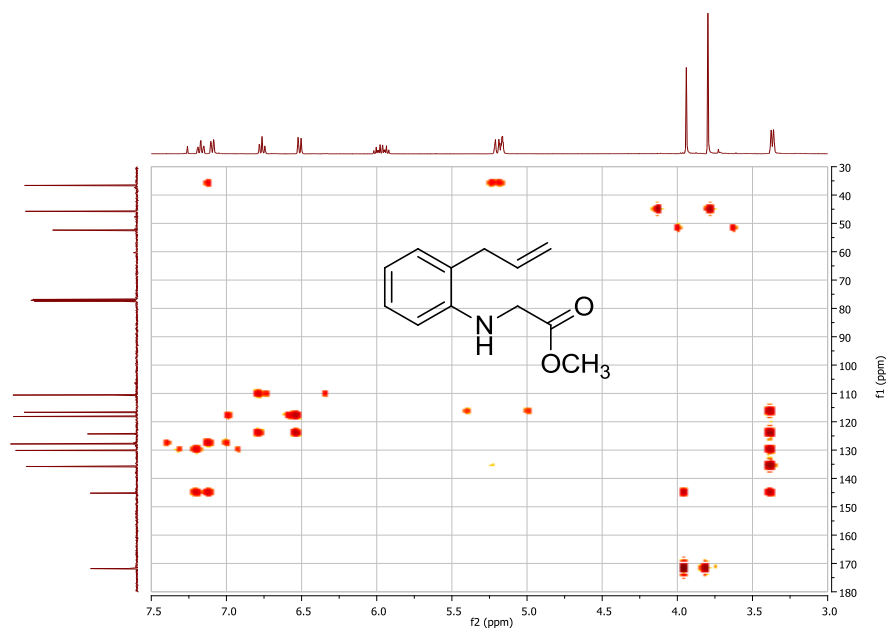
Anexo A2 Espectro de masas (EI, 70 eV). 205.25 g/mol ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$).



Anexo A3 Espectro de ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz).

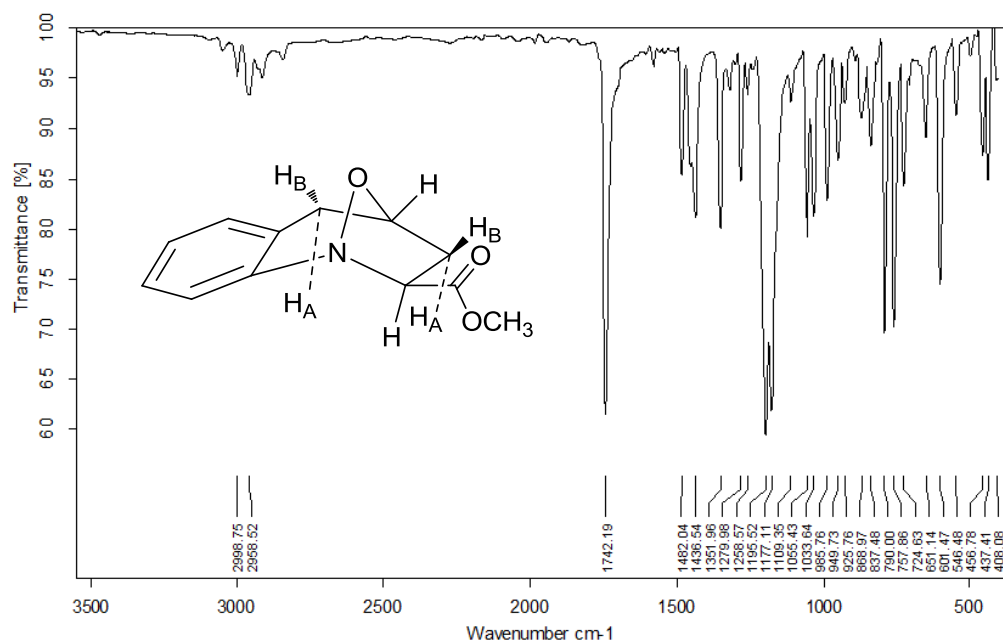


Anexo A4 Espectro de correlacion heteronuclear HMBC.

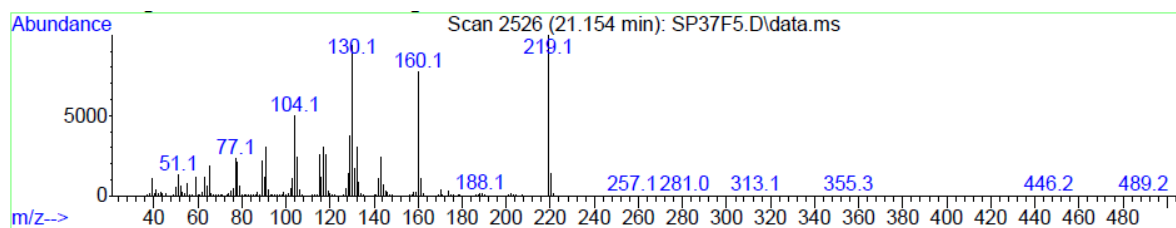


ANEXO B. ESPECTROS DE IR, MS, RMN ¹³C, HMBC DEL TETRAHIDRO-1,4-EPOXIBENZO[b]AZEPINA-2-CARBOXILATO DE METILO 4a.

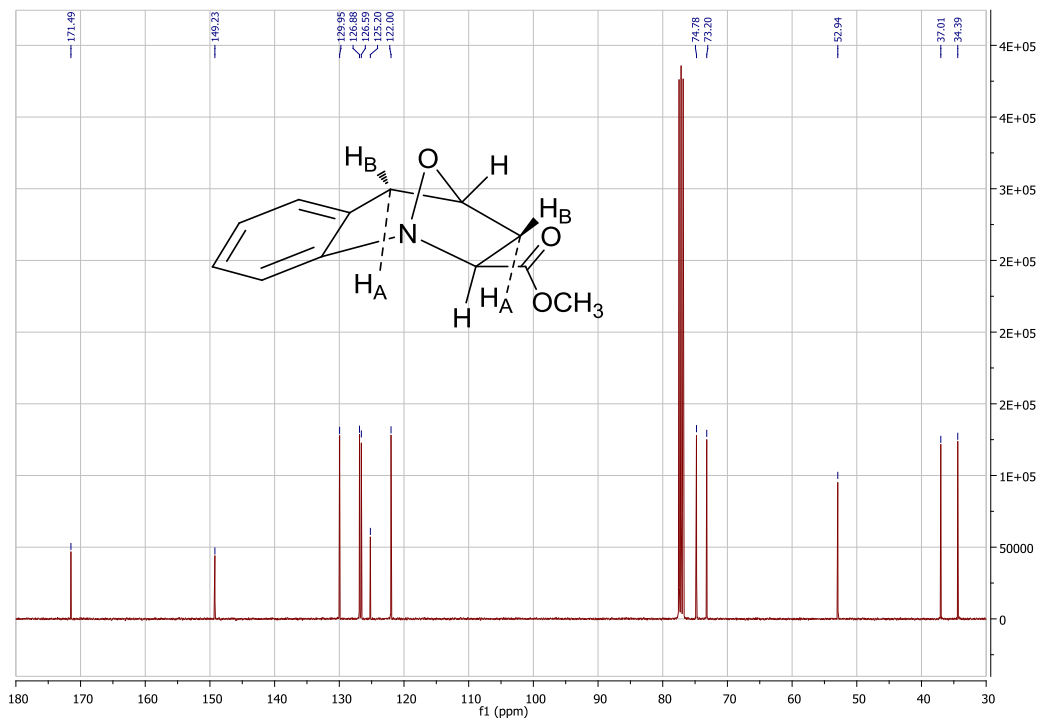
Anexo B1 Espectro de IR.



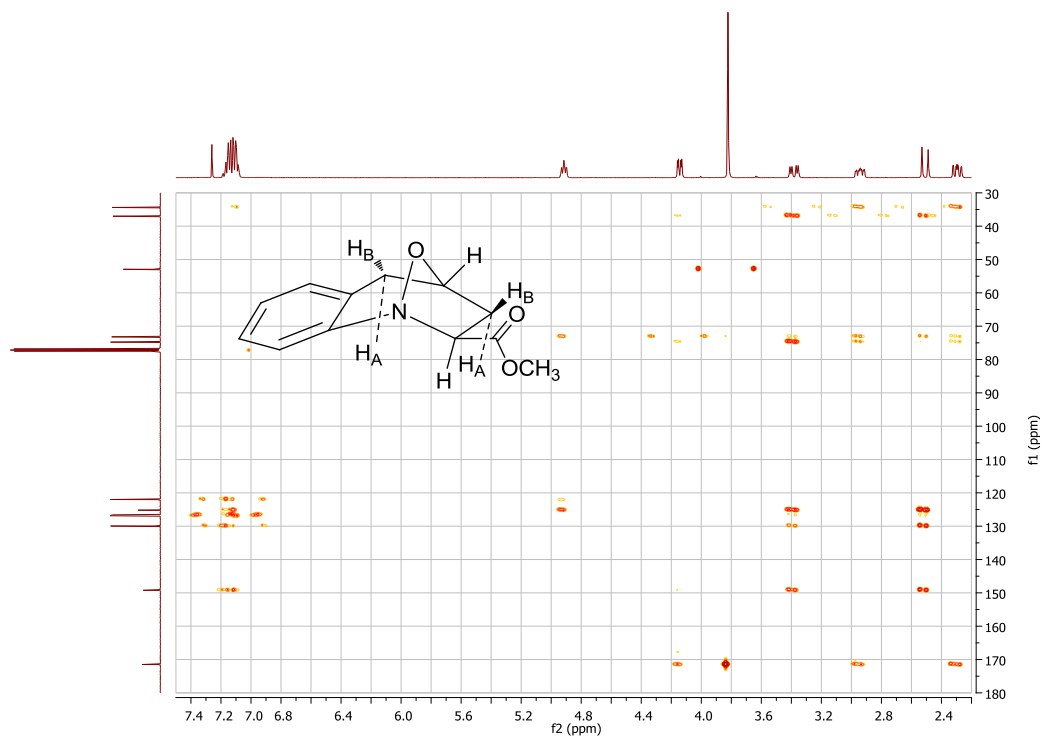
Anexo B2 Espectro de masas (EI, 70 eV). 219.24 g/mol (C₁₂H₁₃NO₃).



Anexo B3 Espectro de ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz).

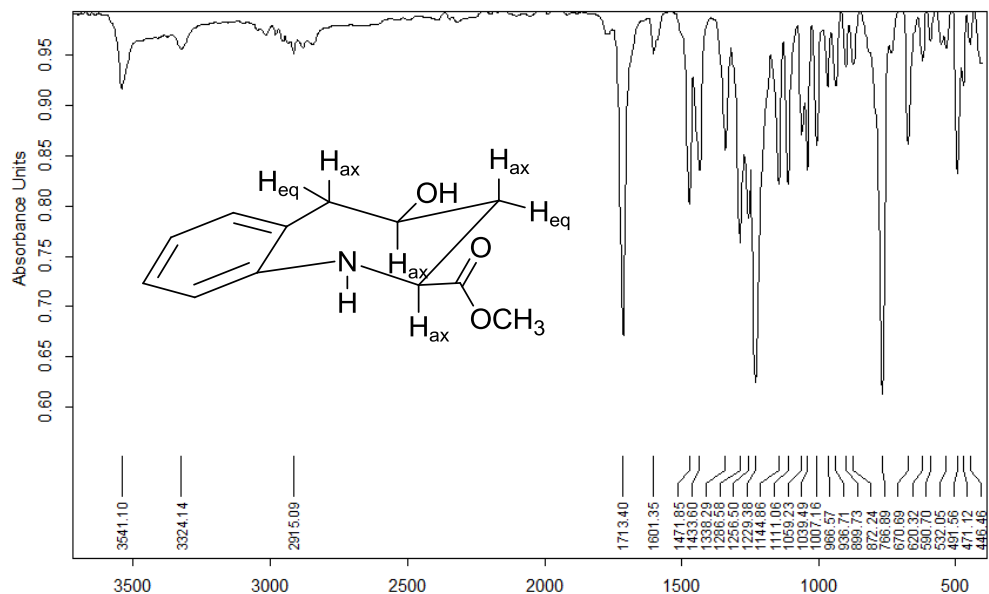


Anexo B4 Espectro de correlacion heteronuclear HMBC.

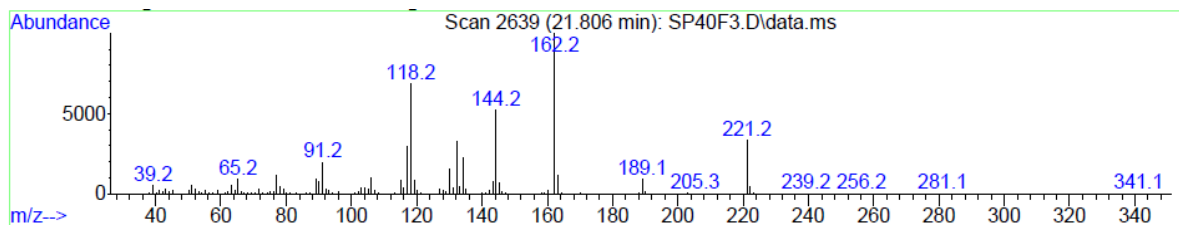


ANEXO C. ESPECTROS DE IR, MS, RMN ¹³C, HMBC DEL 4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1H-BENZO[b]AZEPINA-2-CARBOXILATO DE METILO 5a.

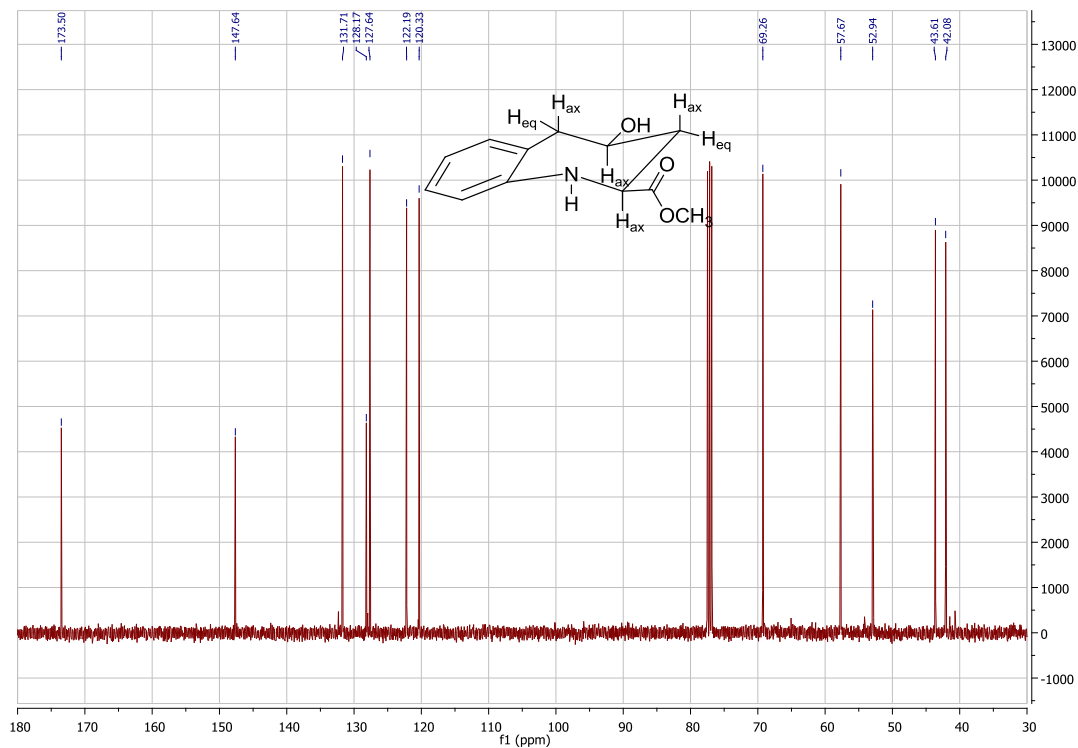
Anexo C1 Espectro de IR.



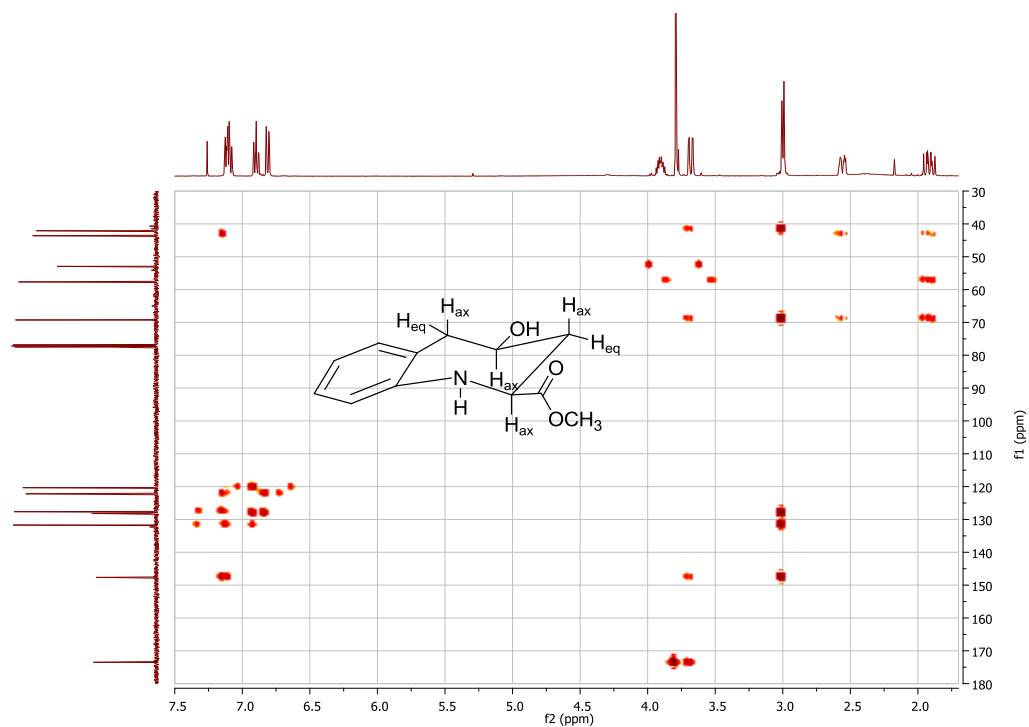
Anexo C2 Espectro de masas (EI, 70 eV). 221.25 g/mol (C₁₂H₁₅NO₃).



Anexo C3 Espectro de ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz).

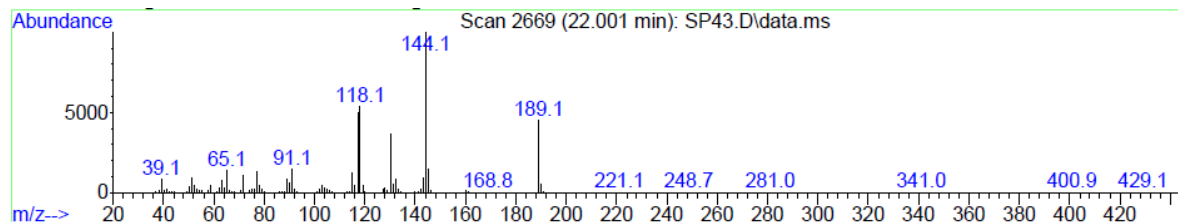


Anexo C4 Espectro de correlacion heteronuclear HMBC.

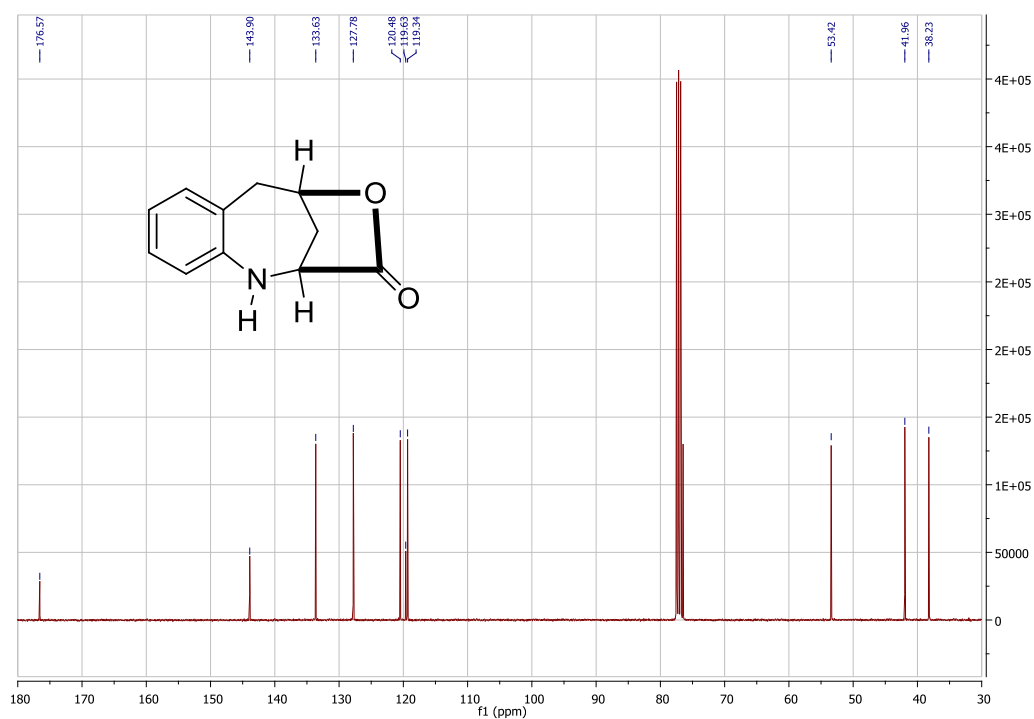


ANEXO D. ESPECTROS DE MS, RMN ¹³C, HMBC DE LA 5,6-DIHIDRO-1H-2,5-METANOBENZO[e][1,4]OXAZOCIN-3(2H)-ONA 5'a.

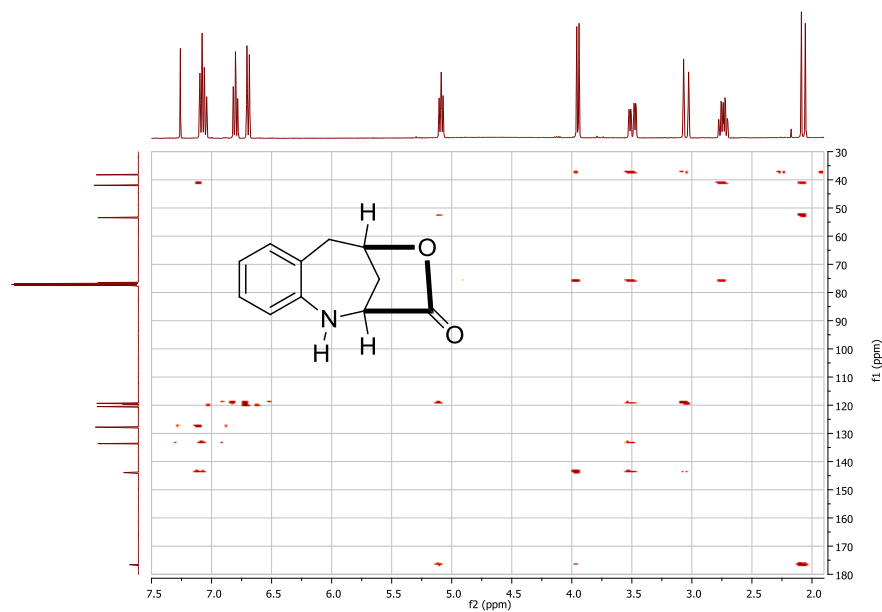
Anexo D1 Espectro de masas (EI, 70 eV). 189.21 g/mol (C₁₁H₁₁NO₂).



Anexo D2 ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz).

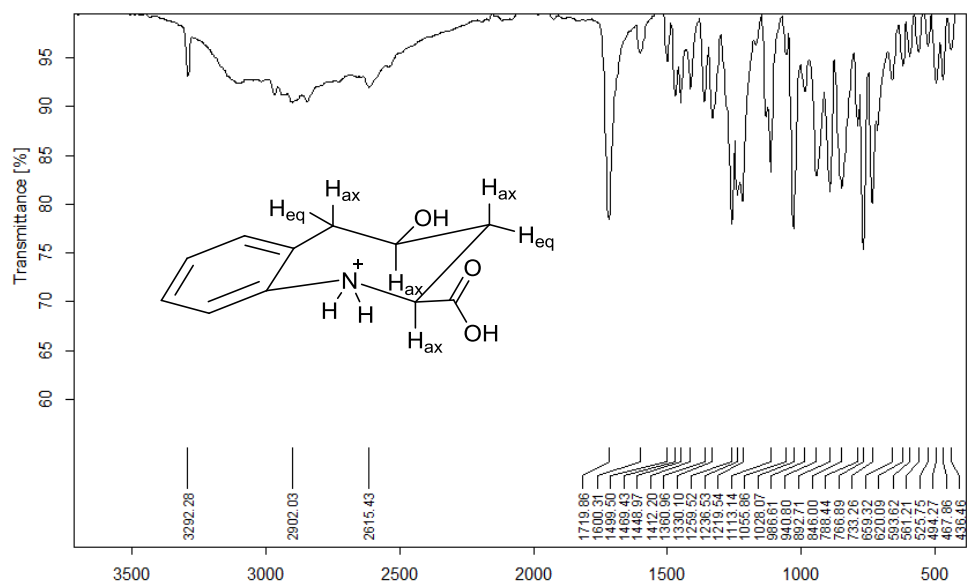


Anexo D3 Espectro de correlacion heteronuclear HMBC.

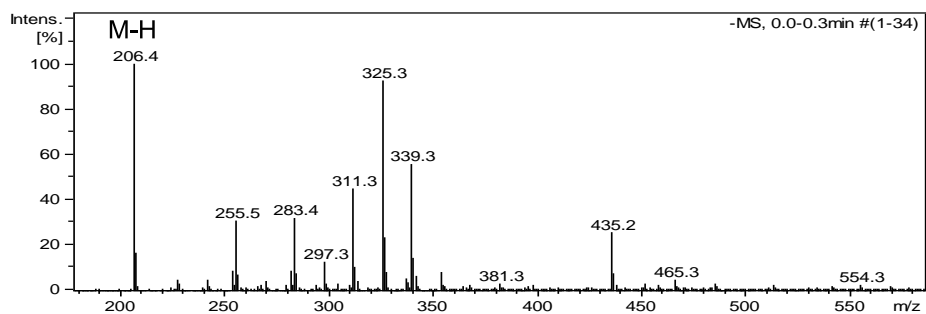


ANEXO E. ESPECTROS DE MS, RMN ¹³C, HMBC DEL ÁCIDO 4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDROBENZO[*b*]AZEPINA-2-CARBOXÍLICO 6a.

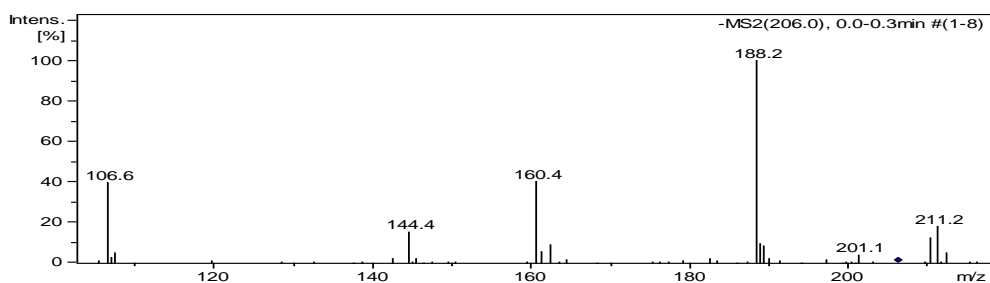
Anexo E1 Espectro de IR.



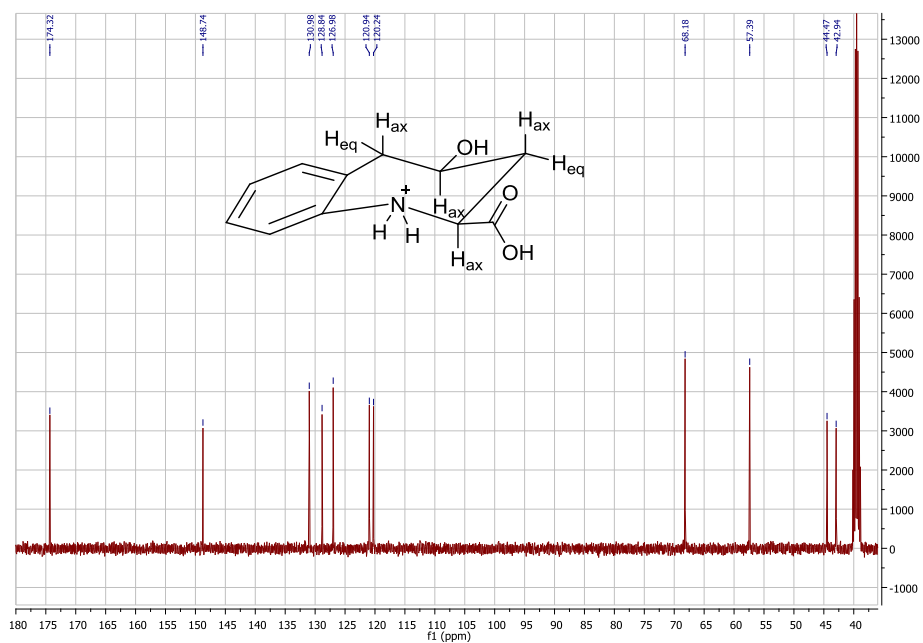
Anexo E2 Espectro de masas (ESI). *Fullscan* 207.23 g/mol (C₁₁H₁₃NO₃).



Anexo E3 Espectro de masas (ESI). Fragmentación ion molecular desprotonado.



Anexo E4 Espectro de ¹³C RMN. (DMSO-D₆, 125 MHz).



Anexo E5 Espectro de correlacion heteronuclear HMBC.

