

**EXTENSIÓN DE LA METODOLOGÍA DE LA CICLOADICIÓN
INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR A LA SÍNTESIS DE TETRAHIDRO-1-
BENZOAZEPINAS 2-ETINIL SUSTITUIDAS A PARTIR DE 2-ALIL-N-
PROPARGILANILINAS**

CAMILO ANDRÉS MELÉNDEZ BECERRA

**ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA**

2011

**EXTENSIÓN DE LA METODOLOGÍA DE LA CICLOADICIÓN
INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR A LA SÍNTESIS DE TETRAHIDRO-1-
BENZOAZEPINAS 2-ETINIL SUSTITUIDAS A PARTIR DE 2-ALIL-N-
PROPARGILANILINAS**

CAMILO ANDRÉS MELÉNDEZ BECERRA

Trabajo de grado como requisito para optar al título de Químico.

Director

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

Co-Directora

LINA MARÍA ACOSTA QUINTERO, Química, *MSc.*

**ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA**

2011

A la memoria de ALFREDO (Q.E.P.D)

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

Al profesor Alirio Palma Rodríguez por demostrarme que tomé la mejor decisión de mi vida al elegir la Química Orgánica como mi área de especialización y ser mi iniciador y mentor en esta experiencia “sintética” que apenas comienza.

A Lina María Acosta por ser mi guía constante y protagonista durante este largo camino que culmina con el más grande de mis logros.

A COLCIENCIAS por la financiación del presente proyecto de investigación

A Hugo padre, Gloria madre y María Fernanda hermana, mis mejores amigos.

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

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

A mis compañeros del LSO por permitir que la realización de mi trabajo de grado fuese “la experiencia de mi vida” a nivel académico y personal.

A todos, los viejos y buenos amigos que saben que en estos casos sobran las palabras.

A Daniela por T.U.T.M.

ABREVIATURAS

°C	Grados centígrados
cm	Centímetros
COSY	¹ H- ¹ H Correlation Spectroscopy
DMF	Dimetilformamida
eV	Electronvoltios
g	Gramos
g/mol	Gramos por mol
GC-MS	Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas
Hz	Hertzios
H _{ax}	Hidrógeno axial
H _{eq}	Hidrógeno ecuatorial
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LSO	Laboratorio de Síntesis Orgánica
M ⁺	Ion molecular
MHz	Megahertz
mmoles	milimoles
mL	Mililitro
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
nm	Nanómetros
NCI	National Cancer Institute (Estados unidos)
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
P.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protones

RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
THF	Tetrahidrofurano
UIS	Universidad Industrial de Santander
UV	Ultravioleta
UV-VIS	Ultravioleta-visible
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
μM	Micromolar
V.F.	Vibración de Flexión
V.T.	Vibración de Tensión

TABLA DE CONTENIDO

	página
INTRODUCCIÓN	19
1. MARCO TEÓRICO	21
1.1 CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR Y SU USO EN LA CONSTRUCCIÓN DE SISTEMAS HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS	21
1.2 ESTADO DEL ARTE. ESTRATEGIAS SINTÉTICAS EMPLEADAS EN LA CONSTRUCCIÓN DEL NÚCLEO DE LA 1-BENZOAZEPINA	26
1.3 EJEMPLOS DE COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS QUE CONTIENEN EN SU ESTRUCTURA UN FRAGMENTO ALQUINILO EN LA POSICIÓN C-2.	28
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31
3. OBJETIVOS	33
3.1 OBJETIVO GENERAL	33
3.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS	33
4. PARTE EXPERIMENTAL	34
4.1 PREPARACIÓN DE LAS <i>N</i> -ALILANILINAS 1a-g	35
4.2 CONVERSIÓN DE LAS <i>N</i> -ALILANILINAS 1a-g EN SUS REGIOISÓMEROS <i>o</i> -ALILANILINAS 2a-g VÍA TRANSPOSICIÓN AMINO-CLAISEN.	37
4.3 SÍNTESIS DE LAS 2-ALIL- <i>N</i> -PROPARGILANILINAS 3a-g	40
4.4 SÍNTESIS DE LAS 2-ETINIL-1,4-EPOXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 4a-g MEDIANTE LA METODOLOGÍA DE OXIDACIÓN-CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR DE LAS 2-ALIL- <i>N</i> -PROPARGILANILINAS 3a-g	42
4.5 APERTURA REDUCTIVA DE LOS 1,4-EPOXICICLOADUCTOS 4a-g PARA OBTENER LOS <i>cis</i> -2-ETINILTETRAHIDRO-1-	45

	BENZOAZEPIN-4-OLES <u>5a-g</u> .	
5.	ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	48
5.1	SÍNTESIS DE LOS PRECURSORES ESTRATÉGICOS 2-ALIL- <i>N</i> - (PROPIN-2-IL)ANILINAS <u>3a-g</u>	49
5.2	SÍNTESIS DE LAS 2-ETINIL-1,4-EPOXITETRAHIDRO-1- BENZOAZEPINAS <u>4a-g</u> MEDIANTE LA METODOLOGÍA DE OXIDACIÓN-CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR DE LAS 2-ALIL- <i>N</i> -(PROPIN-2-IL)ANILINAS <u>3a-g</u>	60
5.3	APERTURA REDUCTIVA DE LAS 2-ETINIL-1,4- EPOXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS <u>4a-g</u> . SÍNTESIS DE LAS 2-ETINIL-4-HIDROXITETRAHIDRO-1-BENZOZEPINAS <u>5a-g</u>	73
5.4	POTENCIAL ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA	81
6.	DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS	83
	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	84
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
	ANEXOS	92

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Estructura básica de 1,3-dipolos del tipo anión alilo (1) y del tipo anión propargilo/alenilo (2)	21
Figura 2. Estructura general de las nitronas.	23
Figura 3. Quinolinas evaluadas como agentes antiparasitarios	29
Figura 4. Estructura general de las <i>N</i> -alilanilinas 1a-g	35
Figura 5. Estructura general de las <i>orto</i> -alilanilinas 2a-g	37
Figura 6. Estructura general de las <i>orto</i> -alilanilinas- <i>N</i> -propargilanilinas 3a-g	40
Figura 7. Estructura general de las 2-etinil-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas 4a-g	42
Figura 8. Estructura general de los <i>cis</i> -2-etiniltetrahydrobenzoazepin-4-oles 5a-g	45
Figura 9. Espectro de RMN ¹ H de la 2-alil-3,6-dimetil- <i>N</i> -(propin-2-il)anilina 3d .	56
Figura 10. Espectro de correlación homonuclear ¹ H- ¹ H COSY de la 2-alil-3,6-dimetil- <i>N</i> -(propin-2-il)anilina 3d .	57
Figura 11. Espectro de RMN ¹ H de la 6,9-dimetil-2- <i>exo</i> -etinil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina 4d .	70
Figura 12. Espectro de correlación homonuclear ¹ H- ¹ H COSY de la 6,9-dimetil-2- <i>exo</i> -etinil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina 4d .	72
Figura 13. Espectro NOESY de la 6,9-dimetil-2- <i>exo</i> -etinil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina 4d .	72
Figura 14. Espectro de RMN ¹ H de la 6,9-dimetil-2-etinil-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepin-4-ol 5d .	80

LISTA DE ESQUEMAS

	Página
Esquema 1. Preparación de la dihidropirazolo[1,2- <i>a</i>]indazol-3(9 <i>H</i>)-ona (5) mediante cicloadición 1,3-dipolar	22
Esquema 2. Síntesis de derivados de la flavona <i>Chyrin</i> (12) vía la formación de 1,2,3-triazol mediante cicloadición 1,3-dipolar asistida por ultrasonido.	23
Esquema 3. Síntesis de la cortistatina empleando la cicloadición 1,3-dipolar como reacción clave para acceder al precursor (17).	24
Esquema 4. Uso de la cicloadición 1,3-dipolar como paso crucial en la síntesis asimétrica de derivados de la homofenilalanina (22).	25
Esquema 5. Síntesis de tetrahydro-1-benzoazepinas empleando la reacción de cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina.	25
Esquema 6. Síntesis de 1-benzoazepin-2-onas vía la transposición de Beckman de cetoximas	26
Esquema 7. Preparación de 1-benzoazepin-2-onas y 2-benzoazepinonas 3-metil y 3,3-dimetil sustituidas por reordenamiento de las oximas (33) y (34).	27
Esquema 8. Síntesis de diversas 1-benzoazepinas a través de una reacción de hidroaminometilación catalizada por los complejos de rodio (47) y (48).	28
Esquema 9. Ruta de síntesis diseñada por el LSO para acceder a tetrahydro-1-benzoazepinas	32
Esquema 10. Análisis retrosintético de la síntesis de las 2-etiniltetrahydro-1,4-epoxi-1-benzoazepinas (III) y las 2-etinil-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas (IV)	32
Esquema 11. Ruta de síntesis empleada para la construcción de las 1,4-epoxi-2-etinil-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas 4 y las 2-etinil-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas 5	48

Esquema 12.	Obtención de las <i>o</i> -alil-anilinas 1a-g como productos mayoritarios en la reacción de sustitución nucleofílica entre anilinas y cloruro de alilo	49
Esquema 13.	Síntesis de los precursores clave, las 2-alil- <i>N</i> -(propin-2-il)anilinas 3a-g .	50
Esquema 14.	Modos de sustitución de los átomos de cloro en el cloruro de alilo y de bromo en el bromuro de propargilo	51
Esquema 15.	Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las aminas 3a-g .	55
Esquema 16.	Mecanismo propuesto por Murahashi para la oxidación de un grupo amino secundario con peróxido de hidrógeno y tungstanato de sodio.	61
Esquema 17.	Metodología de oxidación-cicloadición 1,3-dipolar implementada para acceder a las 2-etinil-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas 4a-g a partir de las aminas secundarias 3a-g .	62
Esquema 18.	Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los 1,4-epoxiciclooaductos 4a-g .	67
Esquema 19.	Síntesis de las 2-etinil-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas 5a-g por apertura reductiva de los 1,4-epoxiciclooaductos 4a-g .	73
Esquema 20.	Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los aminoalcoholes 5a-g .	77

LISTA DE TABLAS

		Página
Tabla 1.	Actividad antiparasitaria (IC ₅₀) para derivados quinolónicos C-2-sustituidos.	29
Tabla 2.	Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las aminas 3a-g .	52
Tabla 3.	Relación <i>m/z</i> e intensidades relativas de los iones característicos en los espectros de masas de las aminas 3a-g .	54
Tabla 4.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de ¹ H RMN de las aminas 3a-g .	58
Tabla 5.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de ¹³ C de las aminas 3a-g .	59
Tabla 6.	Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 2-etinil-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas 4a-g .	64
Tabla 7.	Relación <i>m/z</i> e intensidades relativas de los iones característicos en los espectros de masas de los 1,4-epoxiciclooaductos 4a-g .	65
Tabla 8.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de ¹ H RMN de las 2-etinil-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas 4a-g .	69
Tabla 9.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de ¹³ C de los 1,4-epoxiciclooaductos 3a-g .	71
Tabla 10.	Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 2-etinil-4-hdroxitetrahydro-1-benzoazepinas 5a-g .	74
Tabla 11.	Relación <i>m/z</i> e intensidades relativas de los iones característicos en los espectros de masas de los 2-etinil-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas 5a-g .	76

Tabla 12.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de ^1H RMN de las 2-etinil-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas 5a-g .	79
Tabla 13.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de ^{13}C de los aminoalcoholes 5a-g .	80
Tabla 14.	Actividad antiproliferativa evaluada para los compuestos 4f , 5g , y 4d (% de crecimiento de células tumorales, Dosis: 10 μM).	81

LISTA DE ANEXOS

		Página
Anexos 1.	Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY y HSQC de la 6-Alil-3-cloro-2-metil-N-propargilanilina <u>3f</u>.	93
Anexo 1.1.	Espectro de IR	93
Anexo 1.2.	Espectro de MS	93
Anexo 1.3.	Espectro de ¹ H RMN	94
Anexo 1.4.	Espectro de ¹³ C RMN	94
Anexo 1.5.	Espectro de ¹ H- ¹ H COSY	95
Anexo 1.6.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC	95
Anexos 2.	Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY, HSQC y NOESY de la 8,9-Dimetil-2-<i>exo</i>-etinil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina <u>4e</u>.	96
Anexo 2.1.	Espectro de IR	96
Anexo 2.2.	Espectro de MS	96
Anexo 2.3.	Espectro de ¹ H RMN	97
Anexo 2.4.	Espectro de ¹³ C RMN	97
Anexo 2.5.	Espectro de ¹ H- ¹ H COSY	98
Anexo 2.6.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC	98
Anexo 2.7.	Espectro NOESY	99
Anexos 3.	Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY y HSQC de la 8-Cloro-9-metil-<i>cis</i>-2-etinil-2,3,4,5-tetrahidro-1<i>H</i>-benzo[<i>b</i>]azepin-4-ol <u>5f</u>.	99
Anexo 3.1.	Espectro de IR	99
Anexo 3.2.	Espectro de MS	100
Anexo 3.3.	Espectro de ¹ H RMN	100
Anexo 3.4.	Espectro de ¹³ C RMN	101
Anexo 3.5.	Espectro de ¹ H- ¹ H COSY	101
Anexo 3.6.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC	102

TÍTULO: EXTENSIÓN DE LA METODOLOGÍA DE LA CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR A LA SÍNTESIS DE TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 2-ETINIL SUSTITUIDAS A PARTIR DE 2-ALIL-N-PROPARGILANILINAS*

Autor: Camilo Andrés Meléndez Becerra**

Palabra Clave: 2-Etinil-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas, Cicloadición intramolecular dipolar-1,3.

Se llevó a cabo la síntesis de 1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas y 4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas caracterizadas estructuralmente por la sustitución en la posición dos con un fragmento etinilo. Para realizar la construcción de estos sistemas moleculares se implementó una estrategia sintética propia de carácter lineal, práctica y versátil que involucra reacciones clásicas como lo son la transposición amino-Claisen y la cicloadición 1,3-dipolar en su versión intramolecular.

Desde el punto de vista sintético, el foco principal de estudio fue la evaluación del efecto que ejerce la sustitución con un fragmento alquínico sobre las 2-alil-N-propargilanilinas (precursores clave) en una de las etapas finales de la ruta diseñada: el proceso de oxidación-cicloadición 1,3-dipolar. A su vez, evaluar el efecto de este tipo particular de sustitución en las propiedades biológicas de los compuestos sintetizados. (Actividad antiparasitaria y antiproliferativa)

La elección de un apéndice de tipo alquínico como fragmento de sustitución en los compuestos de interés está motivada principalmente por la publicación de diversos trabajos en los cuales se presenta a estos fragmentos insaturados como farmacóforos en sistemas moleculares con una comprobada actividad biológica.

A través de la implementación de la ruta de síntesis diseñada, fue posible acceder de forma exitosa a catorce derivados que constituyen dos nuevas series de 1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas y 4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas. Para estos compuestos fue evaluada de forma preliminar su actividad antiproliferativa por parte del *National Cancer Institute* (NCI) de los Estados Unidos contra un panel de 60 líneas tumorales.

* Trabajo de grado.

** Director Alirio Palma Rodríguez, *Ph.D.*, Co-Directora: Lina María Acosta Quintero, *MSc.*, Laboratorio de Síntesis Orgánica. Escuela de Química. Facultad de Ciencias

TITLE: EXTENSION OF THE 1,3-DIPOLAR CYCLOADDITION METHODOLOGY TO THE SYNTHESIS OF 2-ETHYNYL SUBSTITUTED TETRAHYDRO-1-BENZOAZEPINES FROM 2-ALLYL-N-PROPARGYLANILINES*

Author: Camilo Andrés Meléndez Becerra**

Keywords: 2-ethynyltetrahydro-1-benzoazepines, 1,3-dipolar cycloaddition

Synthesis of 1,4-epoxytetrahydro-1-benzoazepines and 4-hydroxytetrahydro-1-benzoazepines, structurally characterized by the substitution at position two with an ethynyl fragment, was carried out. For the construction of these molecular systems it was implemented an own synthetic strategy of linear character, practical and versatile, involving classical reactions such as amino-Claisen transposition and intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition.

From the synthetic point of view, the main focus of study was to evaluate the effect exerted by an alkynyl fragment substitution on the 2-allyl-*N*-propargylanilines (key precursors) in one of the final stages of the design route: the oxidation-1,3-dipolar cycloaddition process. In turn, evaluate the effect of this particular type of substitution on the biological activities (antiparasitic and antiproliferative activities) of the synthesized compounds.

The choice of an alkynyl type appendix as substitution fragment in the compounds of interest is mainly motivated by the publication of several works in which these unsaturated fragments are presented as pharmacophores in molecular systems with a proven biological activity.

By the implementation of the designed synthetic route, it was possible to successfully access fourteen derivatives as two new series of 1,4-epoxytetrahydro-1-benzoazepines and 4-hydroxytetrahydro-1-benzoazepines. For these compounds it was evaluated in a preliminary way, by the *National Cancer Institute* (NCI) in United States, their antiproliferative activity against a panel of 60 tumor cell lines.

* Degree work.

** Director: Alirio Palma Rodríguez, *Ph.D.*, Co-Director: Lina María Acosta Quintero, *MSc.*, Laboratory of Organic Synthesis. Chemistry Department. Science Faculty.

INTRODUCCIÓN

Dentro del amplio campo de la química medicinal, la síntesis orgánica desempeña un papel trascendental al constituir una herramienta imprescindible en la construcción de diversos sistemas moleculares, cuya actividad biológica, en muchos casos, los perfila como genuinos pro-fármacos. Muchas de las estructuras de interés para la química medicinal surgen del diseño molecular de la naturaleza, la cual como producto de la evolución ha producido muchísimos compuestos orgánicos que han resultado ser potentes agentes terapéuticos, útiles para el tratamiento de múltiples patologías que aquejan a los seres vivos.

Al analizar detenidamente la abrumadora cantidad de sustancias orgánicas conocidas tanto de origen natural como sintético, se constata que a pesar de su alta funcionalización y diversidad estructural, la gran mayoría posee una característica común: son representantes de sistemas heterocíclicos. Por el amplio espectro de actividad biológica que los caracteriza, este tipo de sistemas moleculares se han convertido en los modelos sintéticos de mayor interés para la química orgánica y medicinal.

Uno de los sistemas heterocíclicos nitrogenados que ha despertado gran interés en el último medio siglo es el sistema de la tetrahydro-1-benzazepina. En un gran número de estudios se reportan distintas propiedades biológicas de derivados de este heterosistema, entre las cuales destacan la antihipertensiva,^{1,2} la antipsicótica,^{3,4} la antidepresiva,⁵ y la antiviral,⁶ conociéndose también ejemplos de derivados de la 1-benzazepina que resultaron activos como agentes en el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana, VIH.⁷⁻⁹

En las últimas décadas, dentro del estudio del potencial biológico de las tetrahydro-1-benzazepinas, se ha comenzado a evaluar su actividad antiparasitaria (contra diferentes cepas de *Trypanosoma* y *Leishmania*) y antiproliferativa¹⁰⁻¹⁴ encontrándose resultados prometedores que han impulsado el diseño de nuevas metodologías sintéticas dirigidas a la obtención de este tipo de derivados. En concordancia con lo anterior, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander se implementó con éxito una metodología basada en el uso de reacciones clásicas tales como la *transposición amino-*

Claisen y la *cicloadición dipolar-1,3 nitrona-olefina*, con el fin de construir nuevas quimiotecas de tetrahydro-1-benzoazepinas 2,4-disustituidas. Sin embargo, en el gran arsenal de tetrahydro-1-benzoazepinas obtenidas con ayuda de esta metodología, no existe ejemplo alguno en el que el anillo de la tetrahydro-1-benzoazepina se encuentre sustituido con un fragmento etinilo en la posición C-2. La ausencia de este tipo de derivados y el deseo de explorar aun más los alcances sintéticos de la ruta de síntesis diseñada en el LSO, fue la razón principal que motivó la formulación del presente trabajo de investigación.

1. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

1.1 CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR Y SU USO EN LA CONSTRUCCIÓN DE SISTEMAS HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS.

La cicloadición de un 1,3-dipolo a un compuesto con un enlace múltiple para la construcción de anillos heterocíclicos de cinco miembros, es una reacción clásica de la química orgánica, ampliamente utilizada en la preparación de moléculas biológicamente activas, análogas de sustancias extraídas de fuentes naturales. La historia de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar inicia en el año de 1888 cuando Buchner estudió la reacción del éster diazoacético con ésteres α,β -insaturados. Posteriormente, en el año de 1898, las nitronas y los óxidos de nitrilo fueron descubiertos por Beckmann, y Werner y Buss, respectivamente, y a partir de entonces una extensa variedad de 1,3-dipolos ha sido descubierta.¹⁵

Un 1,3-dipolo se define como una estructura de tres átomos $a-b-c$ que contiene una carga negativa y una positiva, y que puede experimentar una reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Básicamente, los 1,3-dipolos se pueden dividir en dos diferentes tipos: los del tipo anión alilo (**1**), y los del tipo anión propargilo/alenilo (**2**). En la figura 1 se muestra la estructura básica de los 1,3-dipolos, así como las correspondientes estructuras de resonancia que se pueden escribir para esas especies moleculares. Los del tipo anión alilo se caracterizan por poseer cuatro electrones en tres orbitales p paralelos. El átomo central b del dipolo puede ser nitrógeno u oxígeno. Los dipolos del tipo anión propargilo/alenilo se caracterizan por poseer un orbital p adicional ortogonal a los orbitales moleculares involucrados en la estructura dipolar y que, por consiguiente, no se encuentra directamente involucrado en las estructuras de resonancia y reacciones experimentadas por el dipolo.

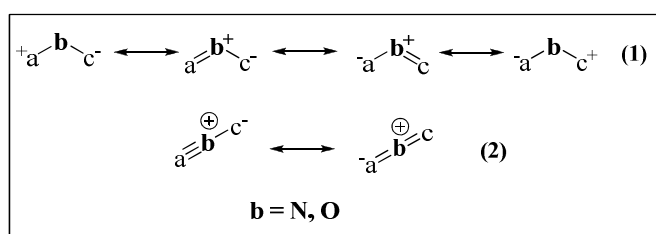
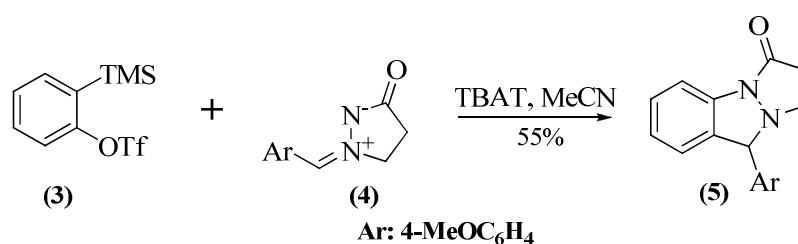


Figura 1. Estructura básica de 1,3-dipolos del tipo anión alilo (**1**) y del tipo anión propargilo/alenilo (**2**)

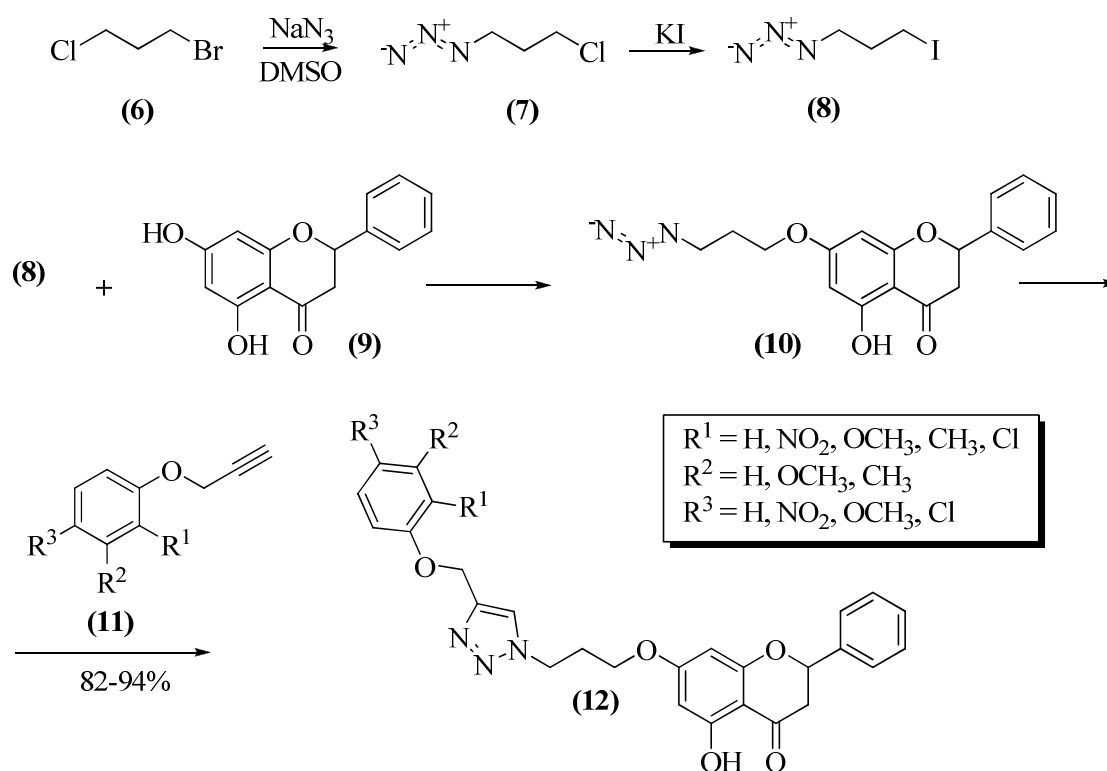
Un ejemplo del empleo de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar en la construcción de heterociclos nitrogenados se presenta a continuación. En este caso, los autores a partir del *o*-(trimetilsilil)fenil triflato (**3**), sintetizaron la 1,2-dihidropirazolo[1,2-*a*]indazol-3(9*H*)-ona (**5**), un compuesto que contiene el anillo de indazol que es la unidad estructural básica de diversos productos naturales y sintéticos de importancia farmacológica; en las condiciones de reacción (**3**) se descompone y genera un bencino (dipolarófilo) que es capturado inmediatamente por (**4**), el cual actúa como 1,3-dipolo¹⁶ (**Esquema 1**).



Esquema 1. Preparación de la dihidropirazolo[1,2-*a*]indazol-3(9*H*)-ona (**5**) mediante cicloadición 1,3-dipolar.

Un trabajo interesante en el cual se describe el uso de 1,3-dipolos de tipo azida aparece en la construcción del núcleo del 1,2,3-triazol, como parte de la síntesis de derivados altamente funcionalizados de la reconocida flavona de origen natural *chyrin* (**12**), un inhibidor de la enzima aromatasas, es el presentado en el esquema 2. En esta metodología el paso clave es la generación del anillo de triazol vía la cicloadición 1,3-dipolar asistida por ultrasonido de la flavona (**10**), que contiene un fragmento azida, al triple enlace del *O*-propargil fenol (**11**), (**Esquema 2**).¹⁷

Una característica estructural que hace a los 1,3-dipolos sustratos valiosos en transformaciones sintéticas, es la posibilidad de acceder a sistemas heterocíclicos en los cuales están presentes dos heteroátomos diferentes. Tal es el caso de las nitronas, que son estructuras zwitteriónicas de *N*-óxidos de iminas. En la figura 2 se muestra la estructura general de las nitronas representada por dos de sus tres híbridos de resonancia, de los cuales, el híbrido (**14**) es, al parecer, la forma reactiva bajo condiciones de cicloadición 1,3-dipolar.



Esquema 2. Síntesis de derivados de la flavona *Chyrin* (12) vía la formación de 1,2,3-triazol mediante cicloadición 1,3-dipolar asistida por ultrasonido.

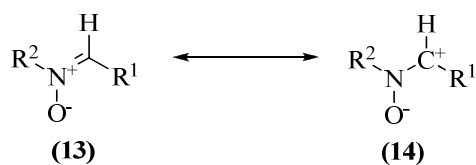
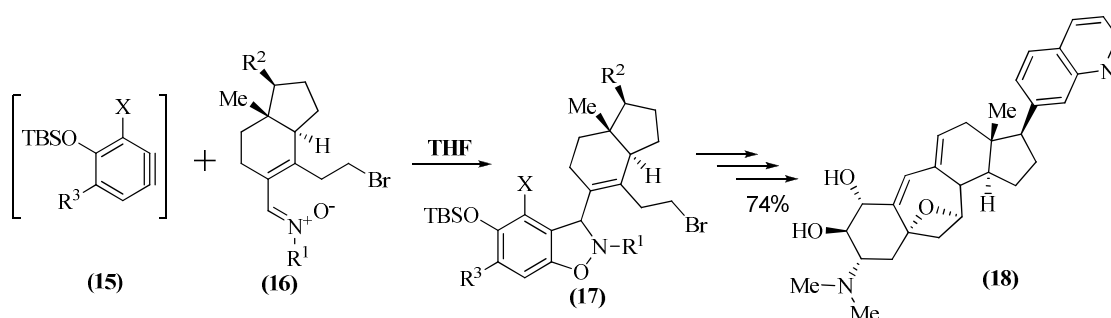


Figura 2. Estructura general de las nitronas.

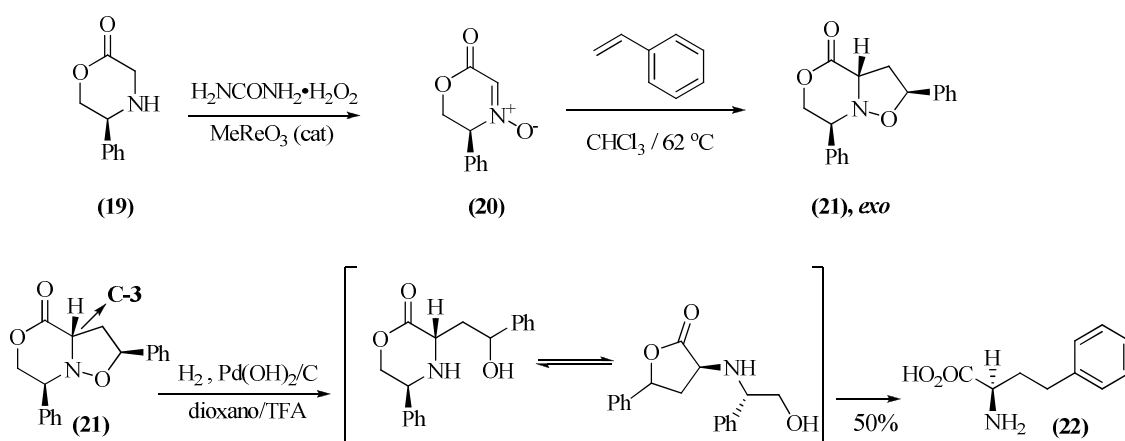
Usualmente, la generación de nitronas se realiza por la condensación de aldehídos con hidroxilaminas *N*-monosustituidas, y por la oxidación de hidroxilaminas *N,N*-disustituidas o de aminas secundarias. Las nitronas tienen un amplio espectro de aplicaciones debido, entre otras causas, a su relativa estabilidad, lo cual las diferencia de la mayoría de los demás 1,3-dipolos que normalmente deben generarse *in situ*. Cuando las nitronas se hallan en la presencia de un alqueno o alquino, experimentan una reacción de cicloadición 1,3-dipolar, un proceso concertado que involucra los 4 electrones π del dipolo y los 2 electrones π del dipolarófilo, dando como resultado isoxazolidinas.¹⁸⁻²⁰

La reacción entre las nitronas y los dipolarófilos constituye la base de diversos métodos sintéticos que conducen a la formación de sistemas moleculares de notoria complejidad estructural. Como ejemplo representativo se puede citar la cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona **(16)** (1,3-dipolo) y el compuesto intermediario de tipo arino **(15)** (dipolarófilo), como etapa inicial de la síntesis de la cortistatina **(18)**, un reconocido neuropéptido tetracíclico (**Esquema 3**).²¹



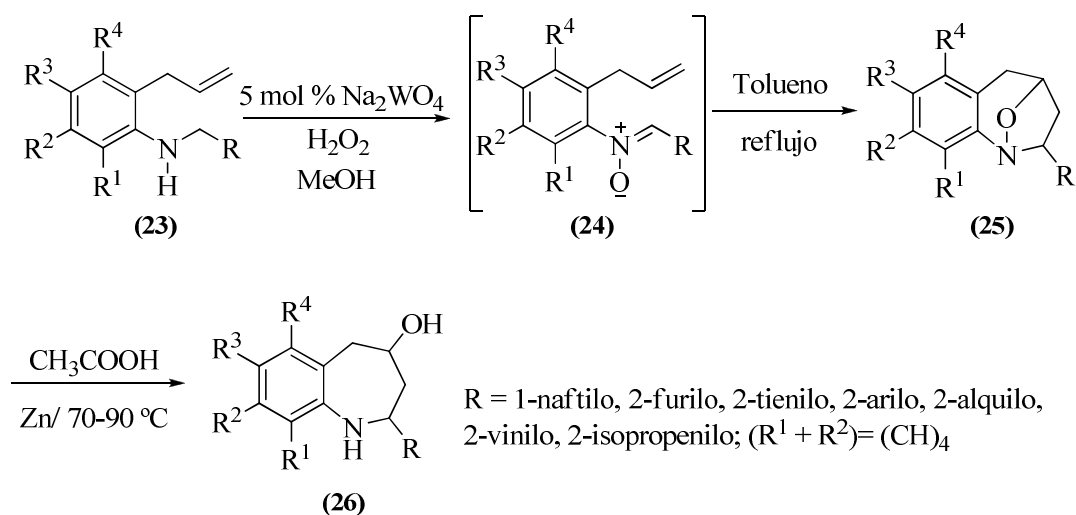
Esquema 3. Síntesis de la cortistatina empleando la cicloadición 1,3-dipolar como reacción clave para acceder al precursor **(17)**.

Una de las características principales de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar es la posibilidad de generar nuevos centros quirales en los productos obtenidos. Este hecho ha impulsado el diseño y desarrollo de diversas metodologías sintéticas para que los procesos de cicloadición transcurran con total control de la regio- y la estereoselectividad. En el esquema 4 se presenta un ejemplo en el cual la reacción de cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina se emplea en una síntesis asimétrica. Así, la síntesis de los derivados de la homofenilalanina **(22)** comienza con la conversión de la (*S*)-5-fenilmorfolin-2-ona **(19)** a la correspondiente nitrona quiral **(20)**, la cual, actuando como 1,3-dipolo y como auxiliar quiral, reacciona con estireno para generar el cicloaducto-*exo* **(21)**. Una vez es conseguida la estereoquímica deseada en C-3 del cicloaducto **(21)**, se obtiene finalmente la homofenilalanina **(22)** mediante un proceso de hidrogenólisis.²²



Esquema 4. Uso de la cicloadición 1,3-dipolar como paso crucial en la síntesis asimétrica de derivados de la homofenilalanina **(22)**.

Como un ejemplo adicional en el cual se emplea la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-olefina para la construcción de heterocíclicos nitrogenados benzofusionados, en el esquema 5 se presenta la ruta sintética diseñada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la UIS. Con la implementación de esta ruta, fue posible abordar con éxito la síntesis de las nuevas series de 1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas **(25)** y tetrahidro-1-benzoazepin-4-oles **(26)** sustituidas en C-2 con variedad de sustituyentes.²³⁻³⁴

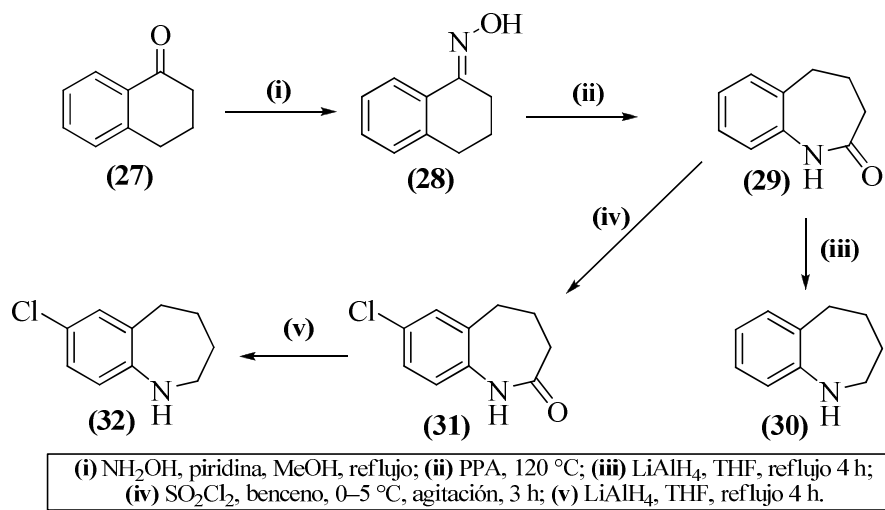


Esquema 5. Síntesis de tetrahidro-1-benzoazepinas empleando la reacción de cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina.

1.2. Estado del arte. Estrategias sintéticas empleadas en la construcción del núcleo de la 1-benzoazepina

La 1-benzoazepina es un heterosistema para cuya construcción se han implementado variados procedimientos que involucran tanto reacciones clásicas como metodologías modernas. Dentro de las reacciones clásicas se encuentra la acilación de Friedel-Crafts,³⁵⁻³⁷ y las condensaciones del tipo aldólica,^{38,39} Claisen,⁴⁰ y Dieckmann.⁴¹⁻⁴⁵ La característica común de estos procedimientos es la generación de un nuevo enlace C-C a través de ciclaciones en su versión intramolecular.

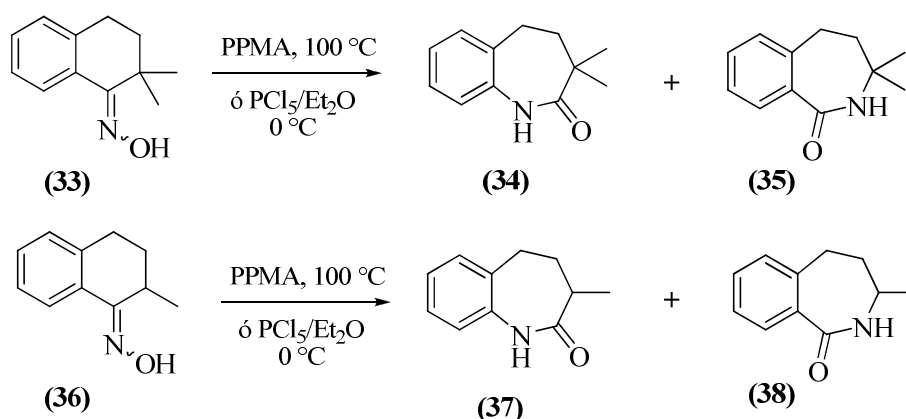
Otros procedimientos sintéticos que encuentran aplicación en la construcción del núcleo de la 1-benzoazepina, son reordenamientos moleculares como el de Beckman.^{46,47} Un ejemplo de este tipo de reordenamiento se encuentra en la preparación de la dihidro-1-benzoazepin-2-ona (**29**) a partir de la α -tetralona (**27**), vía la transposición de la cetoxima (**28**) promovida por ácido polifosfórico. En esta síntesis, el compuesto (**29**) es posteriormente transformado en su correspondiente cloroderivado (**31**) (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de 1-benzoazepin-2-onas vía la transposición de Beckman de cetoximas.

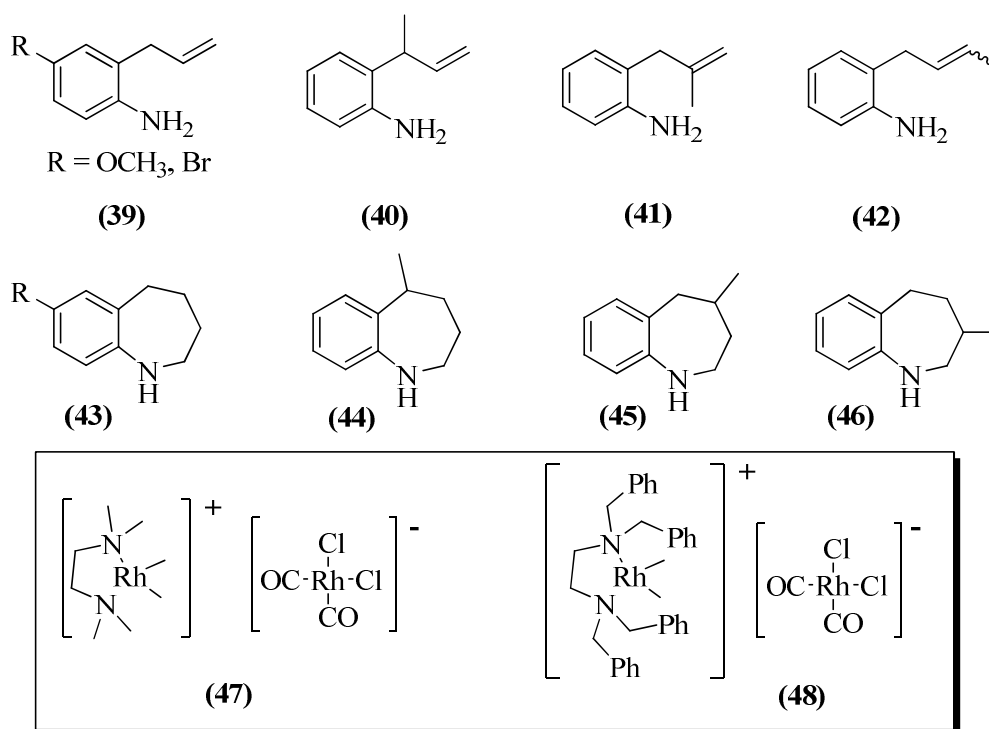
Otros derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina también han sido preparados vía la transposición de Beckman o el reordenamiento de Schmidt. Así, Cho y colaboradores⁴⁸

prepararon las cetoximas **(33)** y **(36)** y luego las hicieron reaccionar con PPMA y/o PCl_5 con el fin de obtener las 1-benzoazepin-2-onas **(34)** y **(37)** (**Esquema 7**). No obstante, dada la estructura de los precursores, la reacción no fue regioselectiva ya que también se formaron las correspondientes 2-benzoazepinonas regioisómeras **(35)** y **(38)**.



Esquema 7. Preparación de 1-benzoazepin-2-onas y 2-benzoazepinonas 3-metil y 3,3-dimetil sustituidas por reordenamiento de las oximas **(33)** y **(34)**.

Algunos procedimientos sintéticos que hacen uso de reacciones modernas han sido implementados para abordar la síntesis de 1-benzoazepinas. Ejemplos de lo mencionado son la reacción de Heck en su versión intramolecular⁴⁹⁻⁵² y la fusión anular por metátesis,⁵³⁻⁵⁵ metodologías que se basan en el uso de complejos de metales de transición como catalizadores. Así, empleando los complejos de rodio **(47)** y **(48)** como catalizadores de una reacción de hidroaminometilación, Okuro y colaboradores⁵⁶ prepararon las 1-benzoazepinas **(43)**, **(44)**, **(45)** y **(46)** a partir de las *o*-alilanilina **(39)**, *o*-(1-metilpropen-2-il)anilina **(40)**, *o*-metililanilina **(41)**, y *o*-(buten-2-il)anilina **(42)**, respectivamente (**Esquema 8**).



Esquema 8. Síntesis de diversas 1-benzazepinas a través de una reacción de hidroaminometilación catalizada por los complejos de rodio (47) y (48).

1.3 Ejemplos de compuestos heterocíclicos biológicamente activos que contienen en su estructura un fragmento alquinilo en la posición C-2.

Son pocos los artículos especializados donde se reporta la síntesis de derivados de sistemas heterocíclicos que presenten dentro de su estructura fragmentos alquinílicos. No obstante, existen algunos reportes relacionados con la influencia que ejerce este tipo de sustituyentes sobre la actividad biológica de dichos sistemas.

Existe un reporte interesante en el cual se evalúa la actividad antiparasitaria contra *L. amazonensis*, *L. infantum*, *T. brucei* y *T. cruzi* de quinolinas sustituidas por fragmentos alquílicos, alquenílicos y alquinílicos en la posición C-2 (**Figura 3**).^{57,58} Los resultados obtenidos mostraron que las quinolinas 2-alquinil sustituidas (49) y (50) fueron

especialmente activas, en comparación con las quinolininas 2-alkil y 2-alkenil-sustituidas **(51)**, **(52)** y **(53)** (Tabla 1).

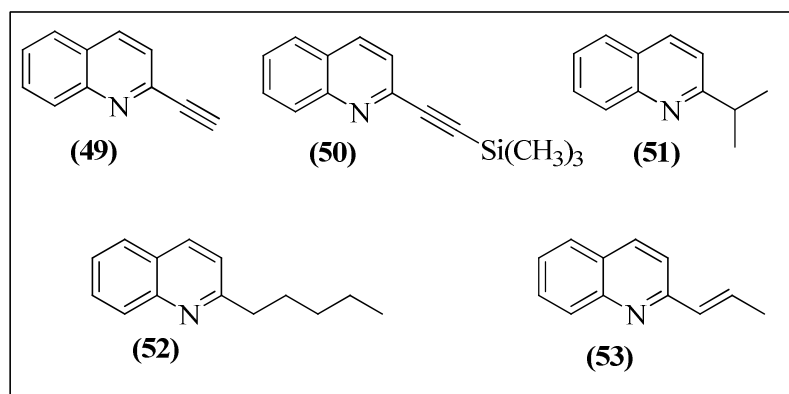


Figura 3. Quinolininas evaluadas como agentes antiparasitarios

Tabla 1. Actividad antiparasitaria (IC_{50}) para derivados quinolínicos C-2-sustituidos.

Compuesto	IC_{50} (μM)			
	<i>Amastigotes L. amazonensis</i>	<i>Amastigotes L. infantum</i>	<i>Tripomastigotes T. brucei</i>	<i>Amastigotes T. cruzi</i>
49	5	32	32	8
50	56	8	32	8
51	200	32	32	32
52	200	16	13	19
53	200	14	32	19
<i>glucantime</i> [®]	20	7	ND	ND
<i>nifurtimox</i>	ND	ND	ND	0.4

Se puede inferir de los datos de la Tabla 1 que el derivado **(49)** es el más activo sobre la forma amastigote de *L. amazonensis*, presentando una concentración inhibitoria IC_{50} de 5 μM , valor menor que el correspondiente para el medicamento de referencia *glucantime*[®], cuyo IC_{50} fue de 20 μM . Al evaluar la actividad antiparasitaria sobre amastigotes de *L. infantum*, se observa que el menor valor de IC_{50} (8 μM) corresponde al derivado **(50)**, y que este valor es muy cercano al correspondiente para el medicamento de referencia *glucantime*[®] (7 μM).

En el caso de la actividad sobre amastigotes de *T. cruzi*, tanto el compuesto **(49)** como el **(50)** fueron los que presentaron la mayor actividad con una IC_{50} de 8 μM , concentración que únicamente fue menor para el fármaco *nifurtimox* que fue empleado como referencia en el estudio ($IC_{50} = 0.4 \mu M$).

Este trabajo de actividad antiparasitaria de heterociclos nitrogenados con un apéndice alquilino en C-2, también sirvió de base para el diseño y posterior síntesis de los productos que son el objeto principal de estudio del presente trabajo de grado.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como ya se mencionó, en el LSO se diseñó y se implementó una ruta de síntesis que ha permitido acceder de forma efectiva y con rendimientos entre aceptables y buenos, a tetrahidro-1-benzoazepinas con una variada funcionalización en la posición C-2 del anillo tetrahidroazepínico (**Esquema 9**).²³⁻³⁴ Los compuestos finales (**25**) y (**26**) sintetizados a través de dicha ruta sintética, han presentado interesantes propiedades ansiolíticas y antiparasitarias contra *T. cruzi* y *L. chagasi*.³²⁻³⁴

El éxito sintético obtenido aplicando la estrategia propuesta, a partir de la cual se ha generado una quimioteca de tetrahidro-1-benzoazepinas constituida por un extenso número de moléculas, que han revelado interesantes propiedades biológicas, ha generado nuevas expectativas para seguir explorando aún más los alcances de la ruta sintética, haciéndola extensiva, esta vez, a la síntesis de tetrahidro-1-benzoazepinas del tipo (**III**) y (**IV**) sustituidas en C-2 con un fragmento etinilo, compuestos que hasta la fecha no han sido descritos en la literatura (**Esquema 10**).

Desde el punto de vista sintético, en esta investigación se desea estudiar la influencia que ejerce el fragmento propargilo sobre la oxidación selectiva de las 2-alil-*N*-(propin-2-il)anilinas (**I**) y sobre la estereoquímica de la subsiguiente cicloadición dipolar-1,3 de las correspondientes nitronas (**II**) que resultan de dicha oxidación.

Teniendo como marco de referencia la actividad biológica de tetrahidro-1-benzoazepinas estrechamente relacionadas sintetizadas en el LSO, en esta investigación también se buscará propiciar la realización de estudios que permitan establecer la influencia del sustituyente propargilo en las propiedades biológicas (antiparasitaria y antiproliferativa) de los compuestos finales de interés (**III**) y (**IV**).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Sintetizar y caracterizar dos nuevas series de 1,4-epoxi-2-etiniltetrahydro-1-benzazepinas y 2-etinil-4-hidroxitetrahydro-1-benzazepinas, para ser estudiadas como potenciales agentes antiparasitarios y antiproliferativos.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.1.1 Sintetizar las mono-*N*-alilanilinas **1a-g**.

3.1.2 Efectuar la transposición amino-Claisen de las *N*-alilanilinas **1a-g** a sus regioisómeros, las *orto*-alilanilinas **2a-g**.

3.1.3 Transformar las *orto*-alilanilinas **2a-g** en los precursores estratégicos, las *orto*-alil-*N*-propargilanilinas **3a-g**.

3.1.4 Convertir las *orto*-alil-*N*-propargilanilinas **3a-g** en los 1,4-epoxiciclooaductos **4a-g**.

3.1.5 Transformar los 1,4-epoxiciclooaductos **4a-g** en los amino-alcoholes **5a-g**.

3.1.6 Realizar la elucidación estructural de todos los productos intermedios y finales sintetizados.

3.1.7 Preparar muestras representativas de los compuestos de las series **4** y **5** para evaluar su actividad antiparasitaria (anti-*T. cruzi* y anti-*L. chagasi*) y antiproliferativa.

4. PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos empleados en las diferentes reacciones fueron de grado para síntesis de las marcas Merck, Aldrich y Fluka. Los disolventes utilizados para las reacciones y como mezclas eluentes para cromatografía en columna fueron de las marcas Merck, Mallinckrodt y J. T. Baker. El tolueno se secó previamente para la realización de algunas reacciones. Para esto se calentó a reflujo sobre hidróxido de potasio en lentejas 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 (CCF), empleando cromatofolios Merck AL TLC de gel de sílice 60 F254. Los cromatofolios 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. Todos los compuestos sintetizados fueron purificados mediante cromatografía en columna, empleando gel de sílice (60 Mesh) como fase estacionaria y mezclas de heptano (hexano)/acetato de etilo como eluente, incrementando gradualmente el gradiente de la polaridad. Las fracciones obtenidas, correspondientes a los productos aislados, fueron concentradas en un rotoevaporador BÜCHI R-200 acoplado a un sistema de vacío BÜCHI V-700.

Todos los compuestos aislados como productos sólidos fueron recristalizados de heptano-acetato de etilo, y su correspondiente punto de fusión (no corregido) fue determinado por triplicado en un fusiómetro MEL TEMP. Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un espectrofotómetro NICOLET AVATER 360 FTIR en pastillas de bromuro de potasio (sustancias sólidas) o celdas de bromuro de potasio (sustancias líquidas). Los cromatogramas y fragmentogramas fueron registrados en un cromatógrafo de gases HP 5890 serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 (70 eV). Los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensional ^1H y ^{13}C , bidimensional de correlación homonuclear (H,H-COSY) y bidimensional de correlación heteronuclear (HMQC/HSQC, HMBC) fueron registrados en un espectrómetro BRUKER ULTRASHIELD-400 empleando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente.

4.1. PREPARACIÓN DE LAS *N*-ALILANILINAS **1a-g**.

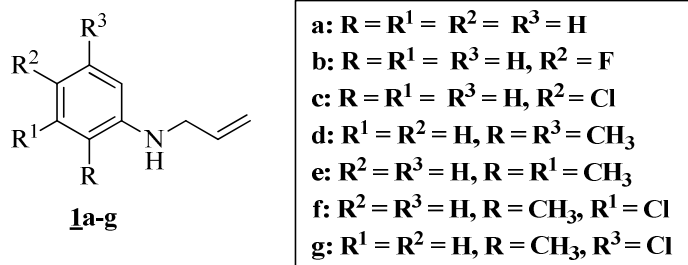


Figura 4. Estructura general de las *N*-alilanolinas **1a-g**

Metodología general

Las anilinas seleccionadas (10 mmoles) fueron disueltas en DMF en un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad, posteriormente se adicionó carbonato de sodio (12 mmoles) y yoduro de potasio KI (15 mol%). A esta solución se adicionó, gota a gota desde un embudo de adición, cloruro de alilo (10 mmoles) disuelto en DMF. La mezcla de reacción se agitó durante un período de 10-22 horas, a temperaturas comprendidas entre 28-40 °C. Una vez finalizó la reacción, se adicionó agua sobre la masa de reacción y la fase orgánica fue aislada de la fase acuosa mediante extracción con cloroformo (3 x 60 mL). La fase orgánica obtenida fue lavada con agua (7 x 120 mL) con el fin de eliminar la DMF, y finalmente se depositó en un erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el cloroformo destilándolo a presión reducida, y el crudo de la reacción fue purificado mediante cromatografía en columna empleando como mezcla eluyente hexano-acetato de etilo (70:1, 40:1). Los productos de *N*-monoalilación fueron aislados, en todos los casos, como aceites amarillos y de baja viscosidad.

4.1.1. *N*-alilanolina: **1a.**²⁶⁻²⁹ De 2.5 g (26.88 mmoles) de anilina, 2.2 mL (26.88 mmoles) de cloruro de alilo, 0.67 g (4.03 mmoles) de KI y 3.42 g (32.25 mmoles) de carbonato de sodio en 20 mL de DMF anhidra, después de 13 horas de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 2.00 g (11.9 mmoles, 56%) del producto de monoalilación **1a**, C₉H₁₁N (133.19 g/mol).

4.1.2. *N*-Alil-4-fluoroanilina 1b.^{23,24,26,27} De 2.5 g (22.52 mmoles) de 4-fluoranolina, 1.72 mL (22.52 mmoles) de cloruro de alilo, 0.56 g (3.37 mmoles) de KI y 2.86 g (27.02 mmoles) de carbonato de sodio en 20 mL de DMF anhidra, después de 11 horas de agitación a 40 °C, se obtuvieron 2.2 g (13 mmoles 59%) del producto de monoalilación 1b, C₉H₁₀FN (151.18 g/mol).

4.1.3. *N*-Alil-4-cloroanilina 1c.^{23,24,26} De 2.5 g (19.69 mmoles) de 4-cloranolina, 1.6 mL (19.69 mmoles) de cloruro de alilo, 0.49 g (2.95 mmoles) de KI y 2.50 g (23.63 mmoles) de carbonato de sodio en 20 mL de DMF anhidra, después de 10 horas de agitación a 40 °C, se obtuvieron 2.30 g (13.78 mmoles 70%) del producto de monoalilación 1c, C₉H₁₀ClN (167.64 g/mol).

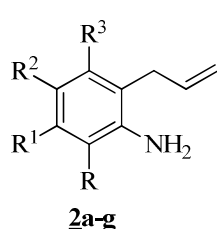
4.1.4. *N*-Alil-2,5-dimetilanilina 1d. De 3.0 g (24.79 mmoles) de 2,5-dimetilanilina, 2.0 mL (24.79 mmoles) de cloruro de alilo, 0.62 g (3.71 mmoles) de KI y 3.15 g (29.75 mmoles) de carbonato de sodio en 25 mL de DMF anhidra, después de 14 horas de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 2.67 g (16.58 mmoles 67%) del producto de monoalilación 1d, C₁₁H₁₅N (161.24 g/mol). IR (líquido) ν_{\max} : 3442 (N-H), 1615 (C=C alilo), 922 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.63 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, 3-H), 6.18 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, 4-H), 6.12 (1H, s, 6-H), 3.5 (2H, d, *J* = 5.4 Hz, N-CH₂), 5.69 (1H, ddt, *J* = 17.1, 10.3, 5.4 Hz, =CH-), 4.89 (1H, dq, *J* = 17.1, 1.5 Hz, =CH_{TRANS}H), 4.87 (1H, dq, 10.3, 5.4, Hz, =CH_{CIS}H), 1.98 (3H, s, 5-CH₃), 1.80 (3H, s, 2-CH₃). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 17.1 (2-CH₃), 21.7 (5-CH₃), 46.6 (N-CH₂), 111 (6-C), 116.3 (=CH₂), 117.8 (4-C), 119.1 (2-C), 130 (3-C), 135.7 (5-C), 138.9 (-CH=), 145.9 (1-C). MS (EI-70 eV) *m/z* (%): 161 (M⁺, 100), 134 (64), 120 (62), 146 (40).

4.1.5. *N*-Alil-2,3-dimetilanilina 1e.²⁷ De 3.0 g (24.79 mmoles) de 2,3-dimetilanilina, 2 mL (24.79 mmoles) de cloruro de alilo, 0.61 g (3.71 mmoles) de KI y 3.15 g (29.75 mmoles) de carbonato de sodio en 25 mL de DMF anhidra, después de 16 horas de agitación a 40 °C, se obtuvieron 2.32 g (14.38 mmoles 58%) del producto de monoalilación 1e, C₁₁H₁₅N (161.24 g/mol).

4.1.6. *N*-Alil-3-cloro-2-metilnilina 1f. ^{27,29} De 3.0 g (21.28 mmoles) de 3-cloro-2-metilnilina, 1.7 mL (21.28 mmoles) de cloruro de alilo, 0.53g (3.19 mmoles) de KI y 2.71 g (25.54 mmoles) de carbonato de sodio en 25 mL de DMF anhidra, después de 22 horas de agitación a 40 °C, se obtuvieron 2.50 g (13.83 mmoles 65%) del producto de monoalilación 1f, C₁₀H₁₂ClN (181.66 g/mol).

4.1.7. *N*-Alil-5-cloro-2-metilnilina 1g. De 3.0 g (21.28 mmoles) de 5-cloro-2-metilnilina, 1.7 mL (21.28 mmoles) de cloruro de alilo, 0.53g (3.19 mmoles) de KI y 2.71 g (25.53 mmoles) de carbonato de sodio en 25 mL de DMF anhidra, después de 13 horas de agitación a 40 °C, se obtuvieron 2.12 g (11.70 mmoles 55%) del producto de monoalilación 1g, C₁₀H₁₂ClN (181.66 g/mol). IR (líquido) ν_{\max} : 3442 (N-H), 1600 (C=C alilo), 917 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.62 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 3-H), 6.95 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 4-H), 3.55 (1H, s, 6-H), 3.8 (2H, d, $J = 5.2$ Hz, N-CH₂), 5.97 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.3, 1.4$ Hz, =CH-), 5.21 (1H, dq, $J = 10.3, 1.4$ Hz, =CH_{CIS}H), 5.29 (1H, dq, $J = 17.2, 1.4$ Hz, =CH_{TRANS}H), 6.62 (3H, s, 2-CH₃). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 46.39 (N-CH₂), 110.7 (6-C), 116.3 (=CH₂), 116.7 (4-C), 120.31 (2-C), 130.8 (3-C), 132.7 (5-C), 134.8 (-CH=), 146.9 (1-C). MS (EI-70 eV) m/z (%): 181 (M⁺, ³⁵Cl, 100), 154 (98), 140 (52), 117 (46).

4.2. CONVERSIÓN DE LAS *N*-ALILANILINAS 1a-g EN SUS REGIOISÓMEROS *o*-ALILANILINAS 2a-g VÍA TRANSPOSICIÓN AMINO-CLAISEN.



- | |
|--|
| <p>a: R = R¹ = R² = R³ = H
 b: R = R¹ = R³ = H, R² = F
 c: R = R¹ = R³ = H, R² = Cl
 d: R¹ = R² = H, R = R³ = CH₃
 e: R² = R³ = H, R = R¹ = CH₃
 f: R² = R³ = H, R = CH₃, R¹ = Cl
 g: R¹ = R² = H, R = CH₃, R³ = Cl</p> |
|--|

Figura 5. Estructura general de las *ortho*-alilanilinas 2a-g

Metodología general

Las *N*-alil-anilinas **1a-g** (10 mmoles) se depositaron en un balón de fondo redondo de 10 mL de capacidad provisto de un condensador y una trampa de humedad (cloruro de calcio). En seguida se adicionó trifluoruro de boro-dietil éter $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (15 mmoles), el cual actuó como catalizador y disolvente de la reacción. La mezcla se calentó en un baño de aceite a una temperatura comprendida entre 130-140 °C durante 5-11 horas. Una vez transcurrido este tiempo, a la masa de reacción se le adicionó una solución saturada de carbonato de sodio hasta un pH ligeramente básico, y la fase orgánica se extrajo con cloroformo (2 x 60 mL). Finalmente, el extracto orgánico fue depositado en un erlenmeyer con sulfato de sodio anhidro. El cloroformo empleado en la extracción fue eliminado mediante destilación a presión reducida, y el crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna empleando mezclas de heptano-acetato de etilo (60:1, 30:1). En todos los casos, los productos de transposición **2a-g** fueron obtenidos como aceites de baja viscosidad y de color marrón.

4.2.1. 2-Alil-anilina 2a. ²⁶⁻²⁹ De 1.0 g (7.52 mmoles) de la *N*-alil-anilina **1a** y 1.41 mL (11.27 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), después de 11 horas de calentamiento a 140 °C, se obtuvieron 0.56 g (4.21 mmoles, 56%) del producto de transposición **2a**, $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}$ (133.19 g/mol).

4.2.2. 2-Alil-4-fluoroanilina 2b. ^{23,24,26,27} De 1.0 g (6.62 mmoles) de la *N*-alil-4-fluoroanilina **1b** y 1.24 mL (9.93 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), después de 10 horas de calentamiento a 140 °C, se obtuvieron 0.52 g (3.44 mmoles, 52%) del producto de transposición **2b**, $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{FN}$ (151.18 g/mol).

4.2.3. 2-Alil-4-cloroanilina 2c. ^{23,24,26} De 1.0 g (6.00 mmoles) de la *N*-alil-4-cloroanilina **1c** y 1.12 mL (8.98 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), después de 10 horas de calentamiento a 140 °C, se obtuvieron 0.55 g (3.30 mmoles, 55%) del producto de transposición **2c**, $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClN}$ (167.64 g/mol).

4.2.4. 2-Alil-3,6-dimetilanilina 2d. De 1.0 g (6.21 mmoles) de la *N*-alil-2,5-dimetilanilina 1d y 1.17 mL (9.32 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter (BF₃·OEt₂), después de 5 horas de calentamiento a 130 °C, se obtuvieron 0.72 g (4.47 mmoles, 72%) del producto de transposición 2d, C₁₁H₁₅N (161.24 g/mol). IR (líquido) ν_{\max} : 3463 (N-H), 3386 (N-H), 1613 (C=C alilo), 913 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.63 (2H, sa, NH₂), 6.91 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, 4-H), 6.62 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, 5-H), 3.93 (2H, dt, *J* = 5.6 Hz, -CH₂-), 5.95 (1H, ddt, *J* = 17.2, 10.2, 5.6 Hz, -CH=), 5.05 (1H, dq, *J* = 17.2, 2.0 Hz, =CH_{cis}H), 5.10 (1H, dq, *J* = 10.2, 5.6 Hz, =CH_{TRANS}H), 2.29 (3H, s, 3-CH₃), 2.19 (3H, s, 6-CH₃). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 17.7 (3-CH₃), 20.0 (6-CH₃), 32.1 (-CH₂-), 115.3 (=CH₂), 143.1 (1-C), 120.2 (4-C), 120.3 (6-C), 121.7 (2-C), 128.2 (5-C), 134.9 (3-C), 135.0 (-CH=). MS (EI-70 eV) *m/z* (%): 161 (M⁺, 84), 146 (100), 131 (56), 91(22).

4.2.5. 6-Alil-2,3-dimetilanilina 2e. ²⁷ De 1.0 g (6.21 mmoles) de la *N*-alil-2,5-dimetilanilina 1e y 1.17 mL (9.32 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter (BF₃·OEt₂), después de 6 horas de calentamiento a 130 °C, se obtuvieron 0.58 g (3.60 mmoles, 58%) del producto de transposición 2e, C₁₁H₁₅N (161.24 g/mol).

4.2.6. 6-Alil-3-cloro-2-metilanilina 2f. ^{27,29} De 1.0 g (5.52 mmoles) de la *N*-alil-3-cloro-2-metilanilina 1f y 1.17 mL (8.29 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter (BF₃·OEt₂), después de 6.5 horas de calentamiento a 130 °C, se obtuvieron 0.6 g (3.31 mmoles, 60%) del producto de transposición 2f, C₁₀H₁₂ClN (181.66 g/mol).

4.2.7. 2-Alil-3-cloro-6-metilanilina 2g. De 1.0 g (5.52 mmoles) de la *N*-alil-5-cloro-2-metilanilina 1g y 1.17 mL (8.29 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter (BF₃·OEt₂), después de 5 horas de calentamiento a 130 °C, se obtuvieron 0.52 g (2.87 mmoles, 52%) del producto de transposición 2g, C₁₀H₁₂ClN (181.66 g/mol). IR (líquido) ν_{\max} : 3395 (N-H), 3471 (N-H), 1620 (C=C alilo), 915 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.89 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 4-H), 6.77 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 5-H), 3.54 (2H, dt, *J* = 5.8, 1.7 Hz, -CH₂-), 5.91 (1H, ddt, *J* = 15.9, 10.2, 5.8 Hz, -CH=), 5.10 (1H, dq, *J* = 10.2, 1.7 Hz, =CH_{cis}H), 5.06 (1H, dq, *J* = 15.9, 1.7

Hz, =CH_{TRANS}H), 2.14 (3H, s, 6-CH₃). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 17.6 (6-CH₃), 33.0 (N-CH₂), 115.9 (=CH₂), 144.6 (1-C), 118.9 (4-C), 120.9 (6-C), 129.2 (2-C), 129.7 (5-C), 132.6 (3-C), 134.3 (-CH=). MS (EI-70 eV) *m/z* (%): 181 (M⁺, ³⁵Cl, 100), 131 (98), 166 (46), 146 (45).

4.3. SÍNTESIS DE LAS 2-ALIL-N-PROPARGILANILINAS **3a-g**.

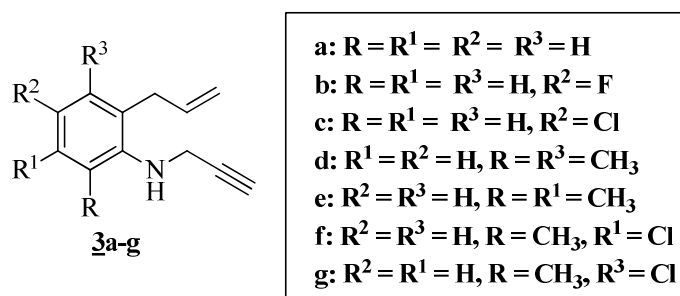


Figura 6. Estructura general de las *orto*-alilanilinas-*N*-propargilanilinas **3a-g**

Metodología general

Las *orto*-alilanilinas **2a-g** (10 mmoles) se disolvieron en 15 mL de DMF en un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad y en seguida se adicionó carbonato de sodio (10 mmoles) y yoduro de potasio KI (5 mol%). A esta mezcla, enfriada a 0 °C en un baño de hielo, se adicionó lentamente, desde un embudo de adición, bromuro de propargilo (10 mmoles, 80% p/p en tolueno) disuelto en 3 mL de DMF anhidra. La mezcla de reacción fue agitada durante un período de 11-27 horas a una temperatura de 28-40 °C. Una vez finalizada la reacción, se adicionó agua y la fase orgánica fue extraída con cloroformo (2 x 60 mL), la fase orgánica se lavó con agua (5 x 120 mL) con el fin de eliminar la DMF remanente. El extracto orgánico se depositó en un erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el cloroformo mediante destilación a presión reducida y el crudo de la reacción fue purificado mediante cromatografía en columna empleando como mezcla eluyente heptano-acetato de etilo (100:1, 70:1). En todos los casos, los productos deseados de mono propargilación **3a-g** fueron aislados como aceites poco viscosos de color marrón.

4.3.1. 2-Alil-*N*-propargilanilina 3a. De 1.0 g (7.52 mmoles) de la 2-alilanilina 2a, 0.85 mL (7.52 mmoles) de bromuro de propargilo, 62 mg (0.37 mmoles) de KI y 0.79 g (7.52 mmoles) de carbonato de sodio, después de 19 horas de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.94 g (5.49 mmoles, 73%) del producto de la mono *N*-propargilación 3a, C₁₂H₁₃N (171.24 g/mol).

4.3.2. 2-Alil-4-flúoro-*N*-propargilanilina 3b. De 1.0 g (6.62 mmoles) de la 2-alil-4-flúoroanilina 3a, 0.75 mL (6.62 mmoles) de bromuro de propargilo, 55 mg (0.33 mmoles) de KI y 0.70 g (6.62 mmoles) de carbonato de sodio en 20 mL de DMF anhidra, después de 14 horas de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 1.00 g (5.30 mmoles, 80%) del producto de la mono *N*-propargilación 2b, C₁₂H₁₂FN (189.23 g/mol).

4.3.3. 2-Alil-4-cloro-*N*-propargilanilina 3c. De 1.0 g (6.00 mmoles) de la 2-alil-4-cloroanilina 2c, 0.65 mL (6.00 mmoles) de bromuro de propargilo, 50 mg (0.33 mmoles) de KI y 0.63 g (6.00 mmoles) de carbonato de sodio en 20 mL de DMF anhidra, después de 14 horas de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.96 g (4.70 mmoles, 78%) del producto de la mono *N*-propargilación 3c, C₁₂H₁₂ClN (205.68 g/mol).

4.3.4. 2-Alil-3,6-dimetil-*N*-propargilanilina 3d. De 1.0 g (6.21 mmoles) de la 2-alil-3,6-dimetilanilina 2d, 0.70 mL (6.21 mmoles) de bromuro de propargilo, 51.60 mg (0.31 mmoles) de KI y 0.56 g (6.21 mmoles) de carbonato de sodio en 20 mL de DMF anhidra, después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, se obtuvo 1.00 g (5.00 mmoles, 81%) del producto de la mono *N*-propargilación 3d, C₁₄H₁₇N (199.29 g/mol).

4.3.5. 6-Alil-2,3-dimetil-*N*-propargilanilina 3e. De 1.0 g (6.21 mmoles) de la 6-alil-2,3-dimetilanilina 2e, 0.70 mL (6.21 mmoles) de bromuro de propargilo, 51.60 mg (0.31 mmoles) de KI y 0.65 g (6.21 mmoles) de carbonato de sodio en 20 mL de DMF anhidra, después de 11 horas de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 1.10 g (5.52 mmoles, 89%) del producto de la mono *N*-propargilación 3e, C₁₄H₁₇N (199.29 g/mol).

4.3.6. 6-Alil-3-cloro-2-metil-*N*-propargilanilina 3f. De 1.0 g (5.52 mmoles) de la 6-alil-3-cloro-2-metil-anilina 2f, 0.61 mL (5.52 mmoles) de bromuro de propargilo, 46 mg de (0.27 mmoles) de KI y 0.59 g (5.50 mmoles) de carbonato de sodio en 20 mL de DMF anhidra, después de 16 horas de agitación a 40 °C, se obtuvieron 1.04 g (4.75 mmoles, 86%) del producto de la mono *N*-propargilación 3f, C₁₃H₁₄ClN (219.71 g/mol).

4.3.7. 2-Alil-3-cloro-6-metil-*N*-propargilanilina 3g. De 1.0 g (5.52 mmoles) de la 2-Alil-3-cloro-6-metil-anilina 2g, 0.61 mL (5.52 mmoles) de bromuro de propargilo, 46 mg de (0.27 mmoles) de KI y 0.59 g (5.50 mmoles) de carbonato de sodio en 20 mL de DMF anhidra, después de 20 horas de agitación a 40 °C, se obtuvieron 0.95 g (4.32 mmoles, 78%) del producto de la mono *N*-propargilación 3g, C₁₃H₁₄ClN (219.71 g/mol).

4.4. SÍNTESIS DE LAS 2-ETINIL-1,4-EPOXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 4a-g MEDIANTE LA METODOLOGÍA DE OXIDACIÓN-CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR DE LAS 2-ALIL-*N*-PROPARGILANILINAS 3a-g

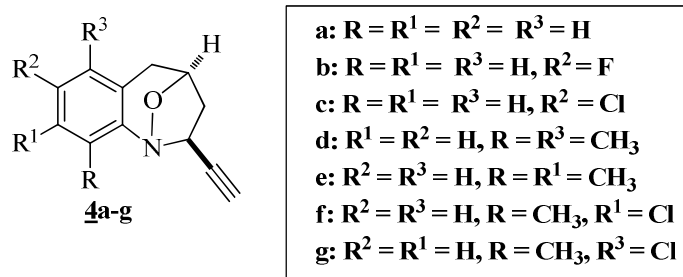


Figura 7. Estructura general de las 2-etinil-1,4-epoxitetrahidro-1-benzazepinas 4a-g

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad se depositó peróxido de hidrógeno (30 mmoles) al 30% y se enfrió en un baño de hielo a 0 °C, inmediatamente se agregó tungstato de sodio dihidratado Na₂WO₄·2H₂O (7 mol%) y la mezcla se agitó. Sobre esta mezcla, desde un embudo de adición se gotearon las 2-alil-*N*-propargilanilinas 3a-g (10

mmoles) previamente disueltas en metanol. Una vez finalizada la adición de las aminas **3a-g**, se retiró el baño de hielo y se permitió que la reacción transcurriera a temperatura ambiente durante un período de 9-40 horas. Finalizada la reacción, se adicionó agua y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, y el extracto orgánico fue depositado en un erlenmeyer con sulfato de sodio anhidro. El acetato de etilo fue eliminado mediante destilación a presión reducida y el residuo orgánico fue disuelto en tolueno y sometido calentamiento (80-110°C) durante un período de 6-15 horas. Transcurrido este tiempo, el tolueno fue eliminado por destilación a presión reducida y el crudo de la reacción purificado por cromatografía en columna empleando como eluyente mezclas de heptano (hexano)/acetato de etilo (70:1, 10:1). Los 1,4-epoxiciclooaductos fueron obtenidos como aceites o como sólidos de color blanco.

4.4.1. 2-*exo*-Etilil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina **4a.** De 1.00 g (5.85 mmoles) de la 2-alil-*N*-propargilanilina **3a**, 1.80 mL (17.5 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30%, 0.14 g (0.41 mmoles, 7 mol%) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, después de 10 horas de agitación a temperatura ambiente y posterior calentamiento en tolueno a 80 °C durante 6 horas, se obtuvieron 0.39 g (2.05 mmoles, 35%) del 1,4-epoxiciclooaducto **4a**, C₁₂H₁₁NO (185.22 g/mol). Aceite amarillo de baja viscosidad. $R_f = 0.32$ (16.6% acetato de etilo/heptano).

4.4.2. 7-Flúoro-2-*exo*-etnil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina **4b.** De 1.00 g (5.29 mmoles) de la 2-alil-4-flúoro-*N*-propargilanilina **3b**, 1.60 mL (15.87 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30%, 0.11 g (0.37 mmoles, 7 mol%) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, después de 9 horas de agitación a temperatura ambiente y posterior calentamiento en tolueno a 80 °C durante 7 horas, se obtuvieron 0.34 g (1.69 mmoles, 32%) del 1,4-epoxiciclooaducto **4b**, C₁₂H₁₀FNO (203.21 g/mol). Aceite amarillo de baja viscosidad. $R_f = 0.20$ (16.6% acetato de etilo/heptano).

4.4.3. 7-Cloro-2-*exo*-etnil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina **4c.** De 1.00 g (4.88 mmoles) de la 2-alil-4-cloro-*N*-propargilanilina **3c**, 1.50 mL (14.63mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30%, 0.12 g (0.34mmoles, 7 mol%) de tungstanato de sodio

dihidratado en 20 mL de metanol, después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente y posterior calentamiento en tolueno a 80 °C durante 12 horas, se obtuvieron 0.32 g (1.46 mmoles, 30%) del 1,4-epoxiciclooaducto **4c**, C₁₂H₁₀ClNO (219.67 g/mol). Aceite amarillo de alta viscosidad. $R_f = 0.63$ (16.6% acetato de etilo/heptano).

4.4.4. 6,9-Dimetil-2-*exo*-etnil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina 4d. De 1.00 g (5.03 mmol) de la 2-alil-3,6-dimetil-*N*-propargilanilina **3d**, 1.52 mL (15.08mmol) de peróxido de hidrógeno al 30%, 0.12 g (0.35 mmol, 7 mol%) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente y posterior calentamiento en tolueno a 100 °C durante 12 horas, se obtuvieron 0.45 g (2.11 mmoles, 42%) del 1,4-epoxiciclooaducto **4d**, C₁₄H₁₅NO (213.28 g/mol). Cristales blancos, pf 110 °C (heptano). $R_f = 0.73$ (16.6% acetato de etilo/heptano).

4.4.5. 8,9-Dimetil-2-*exo*-etnil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina 4e. De 1.00 g (5.02 mmoles) de la 6-alil-2,3-dimetil-*N*-propargilanilina **3e**, 1.52 mL (15.08 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30%, 0.12 g (0.35 mmoles, 7 mol%) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente y posterior calentamiento en tolueno a 100 °C durante 10 horas, se obtuvieron 0.39 g (1.85 mmoles, 37%) del 1,4-epoxiciclooaducto **4e**, C₁₄H₁₅NO (213.28 g/mol). Cristales blancos, pf 105 °C (heptano). $R_f = 0.70$ (16.6% acetato de etilo/heptano).

4.4.6. 8-Cloro-9-metil-2-*exo*-etnil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina 4f. De 1.00 g (4.57 mmoles) de 6-alil-3-cloro-2-metil-*N*-propargilanilina **3f**, 1.38 mL (13.70 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30%, 0.10 g (0.32 mmol, 7 mol%) de tungstanato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente y posterior calentamiento en tolueno a 110 °C durante 12 horas, se obtuvieron 0.41 g (1.78 mmoles, 39%) del 1,4-epoxiciclooaducto **4f**, C₁₃H₁₂ClNO (233.69 g/mol). Cristales blancos, pf 121 °C (heptano). $R_f = 0.36$ (16.6% acetato de etilo/heptano).

4.4.6. 6-Cloro-9-metil-2-*exo*-etnil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina 4g. De 1.00 g (4.57 mmoles) de 2-Alil-3-cloro-6-metil-*N*-propargilanilina **3g**, 1.38 mL (13.70

mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30%, 0.10 g (0.32 mmol, 7 mol%) de tungstato de sodio dihidratado en 20 mL de metanol, después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente y posterior calentamiento en tolueno a 110 °C durante 14 horas, se obtuvieron 0.45 g (1.95 mmoles, 44%) del 1,4-epoxiciclooaducto **4g**, C₁₃H₁₂ClNO (233.69 g/mol). Cristales blancos, pf 135 °C (heptano). *R_f*: 0.4 (16.6% acetato de etilo/heptano).

4.5 APERTURA REDUCTIVA DE LOS 1,4-EPOXICICLOADUCTOS **4a-g** PARA OBTENER LOS *cis*-2-ETINILTETRAHIDRO-1-BENZOAZEPIN-4-OLES **5a-g**.

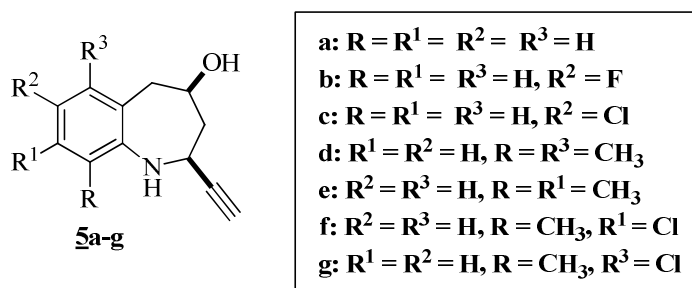


Figura 8. Estructura general de los *cis*-2-etiniltetrahydrobenzoazepin-4-oles **5a-g**

Metodología general

Los 1,4-epoxiciclooaductos **4a-g** (5 mmoles) se depositaron en un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad y a continuación se adicionó zinc en polvo (50 mmoles). La mezcla se enfrió en un baño de hielo hasta 0 °C para posteriormente adicionar ácido acético glacial (30 mmoles) y ácido clorhídrico al 37% (30 mmoles). La mezcla se agitó durante un período de 15–45 minutos y posteriormente se trató con una solución saturada de carbonato de sodio hasta obtener un pH de 7–7.5. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo y se depositó en un erlenmeyer con sulfato de sodio anhidro. El acetato de etilo fue eliminado por destilación a presión reducida y el crudo de la reacción purificado por cromatografía en columna empleando como eluente mezclas de heptano-acetato de etilo (10:1, 1:1). Los amino-alcoholes de interés fueron obtenidos como aceites altamente viscosos o como sólidos de color blanco.

4.5.1. *cis*-2-Etinil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-ol 5a. De 1.00 g (5.40 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **4a**, 3.50 g (54.00 mmoles) de zinc en polvo, 1.85 mL (32.43 mmoles) de ácido acético glacial y 2.70 mL (32.43 mmoles) de ácido clorhídrico al 37%, después de 30 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.91 g (4.86 mmoles, 90%) del amino-alcohol **5a**, C₁₂H₁₃NO (187.24 g/mol), aceite marrón altamente viscoso. *R_f*= 0.33 (50% acetato de etilo/heptano).

4.5.2 7-Flúoro-*cis*-2-etinil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-ol 5b. De 1.00 g (4.93 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **4b**, 3.22 g (49.26 mmoles) de zinc en polvo, 1.70 mL (29.55 mmoles) de ácido acético glacial y 2.45 mL (29.55 mmoles) de ácido clorhídrico al 37%, después de 30 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.96 g (4.67 mmoles, 95%) del amino-alcohol **5b**, C₁₂H₁₂FNO (205.23 g/mol), cristales blancos, pf 73 °C (heptano). *R_f*: 0.43 (50% acetato de etilo/heptano).

4.5.3 7-Cloro-*cis*-2-etinil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-ol 5c. De 1.00 g (4.56 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **4c**, 2.89 g (45.66 mmoles) de zinc en polvo, 1.56 mL (27.40 mmoles) de ácido acético glacial y 2.27 mL (27.40 mmoles) de ácido clorhídrico al 37%, después de 20 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.93 g (4.67 mmoles, 92%) del amino-alcohol **5c**, C₁₂H₁₂ClNO (221.68 g/mol), cristales amarillos, pf 105 °C (heptano). *R_f*= 0.63 (50% acetato de etilo/heptano).

4.5.4 6,9-Dimetil-*cis*-2-etinil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-ol 5d. De 1.00 g (4.70 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **4d**, 3.10 g (46.94 mmoles) de zinc en polvo, 1.74 mL (28.16 mmoles) de ácido acético glacial y 2.33 mL (28.16 mmoles) de ácido clorhídrico al 37%, después de 30 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.95 g (4.42 mmoles, 94%) del amino-alcohol **5d**, C₁₄H₁₇NO (215.29 g/mol), cristales blancos, pf 135 °C (heptano). *R_f*= 0.70 (50% acetato de etilo/heptano).

4.5.5 8,9-Dimetil-*cis*-2-etinil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-ol 5e. De 1.00 g (4.70 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **4e**, 3.10 g (46.94 mmol) de zinc en polvo, 1.74 mL (28.16 mmoles) de ácido acético glacial y 2.33 mL (28.16 mmoles) de ácido clorhídrico al

37%, después de 20 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.90 g (4.18 mmoles, 89%) del amino-alcohol **5e**, C₁₄H₁₇NO (215.29 g/mol), cristales blancos, pf 132 °C (heptano). $R_f = 0.66$ (50% acetato de etilo/heptano).

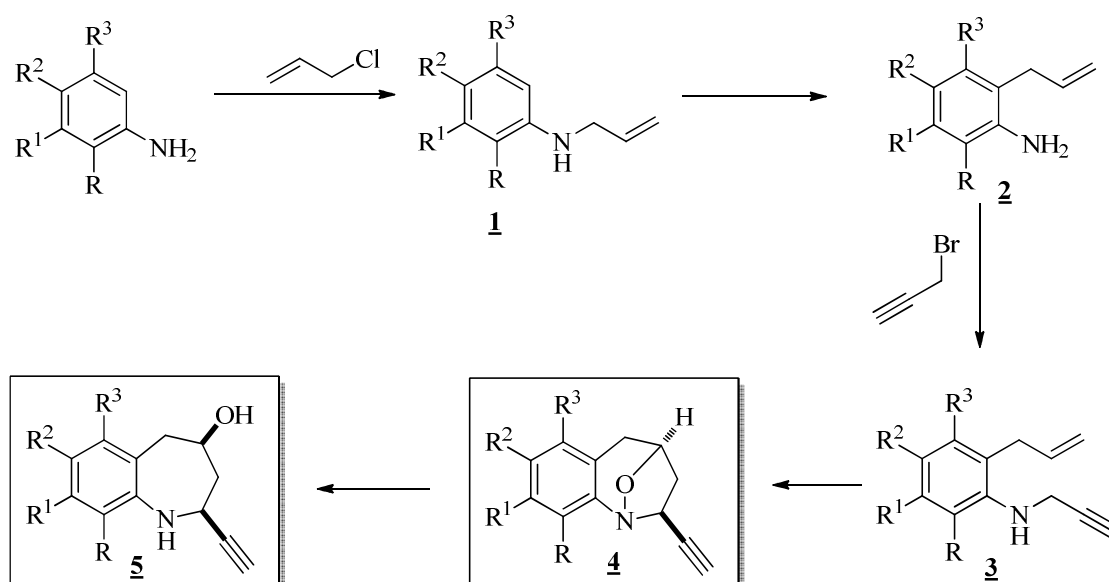
4.5.6 8-Cloro-9-metil-cis-2-etinil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-ol 5f. De 1.00 g (4.29 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **4f**, 2.81 g (42.92 mmoles) de zinc en polvo, 1.47 mL (25.75 mmoles) de ácido acético glacial y 2.13 mL (25.75 mmoles) de ácido clorhídrico al 37%, después de 45 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.90 g (3.86 mmoles, 90%) del amino-alcohol **5f**, C₁₃H₁₄ClNO (235.71 g/mol), cristales blancos, pf 125 °C (heptano). $R_f = 0.46$ (50% acetato de etilo/heptano).

4.5.6 6-Cloro-9-metil-cis-2-etinil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-ol 5g. De 1.00 g (4.29 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **4g**, 2.81 g (42.92 mmoles) de zinc en polvo, 1.47 mL (25.75 mmoles) de ácido acético glacial y 2.13 mL (25.75 mmoles) de ácido clorhídrico al 37%, después de 45 minutos de agitación a 0 °C, se obtuvieron 0.83 g (3.52 mmoles, 82%) del amino-alcohol **5g**, C₁₃H₁₄ClNO (235.71 g/mol), aceite amarillo altamente viscoso. $R_f = 0.3$ (50% acetato de etilo/heptano).

5. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como ya se mencionó, el objetivo central del presente trabajo de investigación consiste en la síntesis de nuevas series de 1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas y 4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas caracterizadas estructuralmente por la sustitución en C-2 con un fragmento etinilo.

Durante el desarrollo de la presente investigación se logró hacer extensiva la estrategia de síntesis planteada en trabajos anteriores por el LSO, y en el marco del diseño metodológico se planteó el estudio del efecto de la sustitución en C-2 con un fragmento alquínico en la estereoselectividad de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, como la etapa clave de la ruta sintética diseñada, la cuál se plasma en el esquema 11.

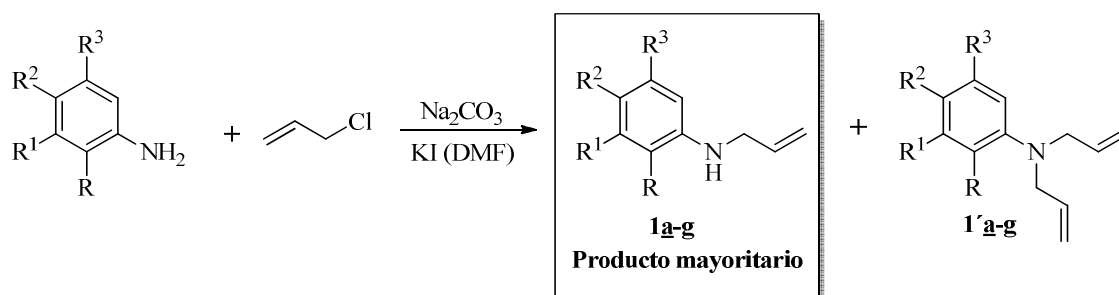


Esquema 11. Ruta de síntesis empleada para la construcción de las 1,4-epoxi-2-etinil-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas **4** y las 2-etinil-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas **5**

A continuación se presenta un análisis detallado de los resultados obtenidos. Cabe resaltar que las reacciones involucradas en las dos primeras etapas han sido descritas previamente en trabajos realizados por el LSO.²³⁻³⁴

5.1 SÍNTESIS DE LOS PRECURSORES ESTRATÉGICOS 2-ALIL-N-(PROPIN-2-IL)ANILINAS **3a-g**.

Para acceder a los precursores estratégicos **3** primero fue necesario preparar la serie de *N*-alilililinas **1a-g** mediante la *N*-alilación de las anilinas seleccionadas (**Esquema 12**). La reacción fue llevada a cabo mezclando cloruro de alilo (agente alquilante) y las correspondientes anilinas en la presencia de carbonato de sodio y yoduro de potasio en DMF como disolvente. En las condiciones de reacción empleadas, además de los productos de la mono *N*-alilación **1a-g**, también se formaron pequeñas cantidades de los productos de la doble *N*-alilación **1'a-g**, los cuales se lograron separar de los primeros durante el proceso de purificación de los crudos de la reacción por cromatografía en columna.



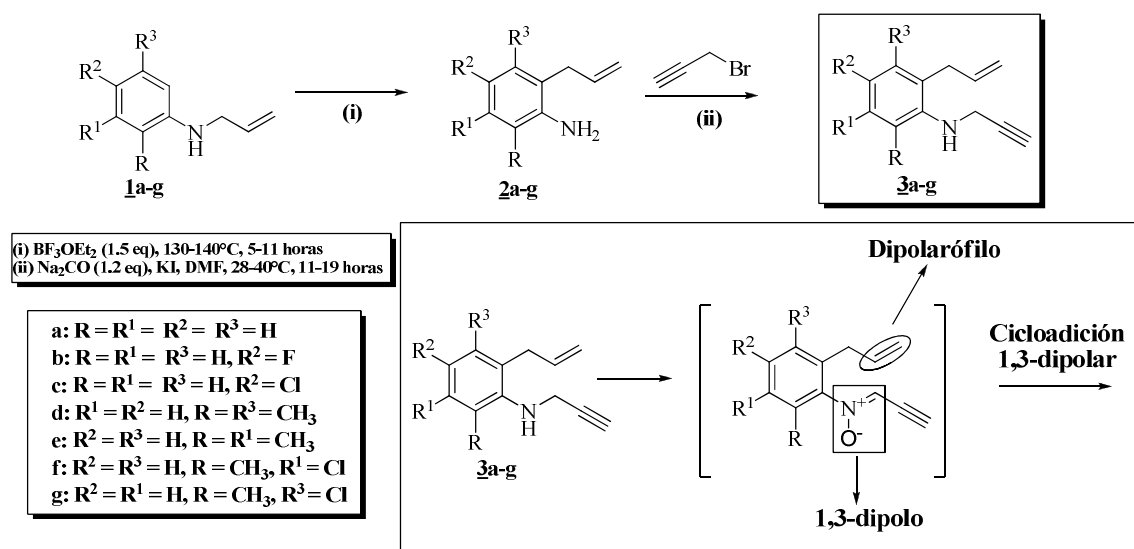
a: $R = R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$; b: $R = R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{F}$; c: $R = R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{Cl}$; d: $R^1 = R^2 = \text{H}$, $R = R^3 = \text{CH}_3$;
e: $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R = R^3 = \text{CH}_3$; f: $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R = \text{CH}_3$, $R^1 = \text{Cl}$;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

Esquema 12. Obtención de las *o*-alilililinas **1a-g** como productos mayoritarios en la reacción de sustitución nucleofílica entre anilinas y cloruro de alilo.

Una vez obtenidas las *N*-alilililinas **1a-g**, éstas fueron sometidas a un proceso de transposición cuyo resultado fue la reubicación del fragmento alilo en la posición *orto* al grupo amino del anillo aromático. La transposición que tiene lugar es del tipo amino-Claisen, y fue realizada calentando las *N*-alilililinas **1a-g** en presencia del complejo ácido de Lewis trifluoruro de boro-dietil éter. En las condiciones de reacción empleadas (130-140 °C, 5- 11 horas), las 2-alilililinas **2a-g** se obtuvieron con buenos rendimientos (52-70%), aunque también se formaron otros productos de descomposición (tipo resinas de color negro) los cuales no fueron identificados estructuralmente.

En el esquema 13 se puede apreciar que las 2-alilililinas **2a-g** juegan un papel importante como productos de partida en la ruta de síntesis propuesta, ya que un grupo amino libre

potencialmente nucleofílico puede ser empleado en la N-propargilación directa con bromuro de propargilo para así acceder a los precursores clave, es decir, las correspondientes 2-alil-N-(propin-2-il)anilinas **3a-g**, cuya oxidación selectiva conduce a la generación de un dipolo de tipo nitrona. Adicionalmente, las *o*-alilanilinas **2a-g** poseen otra característica estructural relevante que es la presencia del fragmento alilo, el cual actúa como dipolarófilo en la posterior reacción intramolecular de cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina.

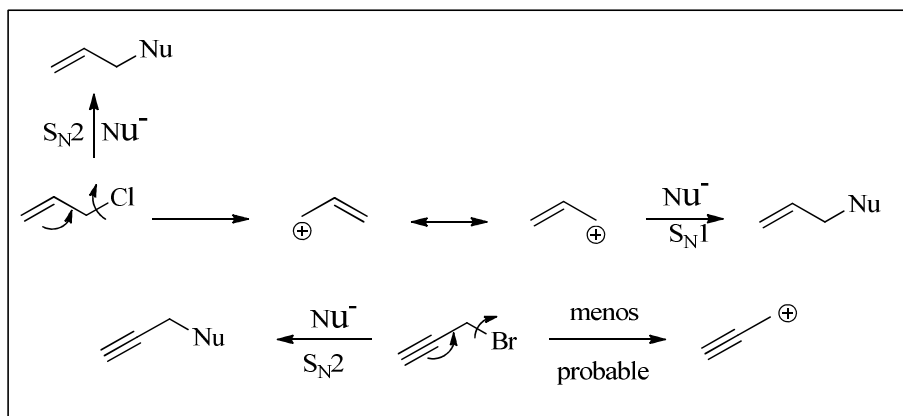


Esquema 13. Síntesis de los precursores clave, las 2-alil-N-(propin-2-il)anilinas **3a-g**.

Como se puede apreciar en el esquema **13**, la síntesis de los precursores **3a-g** se llevó a cabo en condiciones similares a las empleadas en la preparación de las *N*-alilanilinas **1a-g**. Para tal fin se mezclaron cantidades equimolares de las 2-alilanilinas **2a-g** y de bromuro de propargilo en la presencia de carbonato de sodio y pequeñas cantidades de yoduro de potasio (5 mol%) empleando DMF como disolvente.

Dado que un átomo de bromo es mejor grupo saliente que un átomo de cloro, esto debido a que la longitud del enlace C-Br es mayor que la longitud del enlace C-Cl, se esperaba que la reacción de *N*-propargilación fuese considerablemente más rápida que la correspondiente *N*-alilación de las anilinas de partida con cloruro de alilo como agente alquilante. No obstante, se observó que las dos reacciones en mención transcurrieron en períodos de

tiempo similares. Lo anterior puede ser consecuencia de una menor libertad conformacional en el bromuro de propargilo que ocasiona que la densidad electrónica del triple enlace genere un efecto de repulsión notable al nucleófilo atacante (nitrógeno de la anilina) durante el proceso de sustitución. Por otra parte, como consecuencia de la linealidad del fragmento etinilo, el bromuro de propargilo carece de asistencia anquímica por parte de un enlace π , efecto que sí tiene lugar en el caso del cloruro de alilo y que en parte facilita la salida del átomo de cloro por ataque nucleofílico (S_N2) o para generar un carbocatión alílico estabilizado por resonancia, el cual posteriormente reacciona con el nucleófilo (S_N1) (**Esquema 14**).



Esquema 14. Modos de sustitución de los átomos de cloro en el cloruro de alilo y de bromo en el bromuro de propargilo.

De las consideraciones anteriores se infiere que, mientras la reacción de *N*-alilación puede tener lugar por los dos mecanismos de sustitución nucleofílica S_N1 y S_N2 , la *N*-propargilación se realiza preferentemente por un mecanismo de sustitución nucleofílica bimolecular S_N2 .

Todos los productos de mono *N*-propargilación **3a-g** fueron aislados después del correspondiente proceso de purificación por cromatografía en columna, obteniéndose como aceites amarillos y de baja viscosidad con rendimientos entre el 73 y el 89%. Estos precursores también fueron caracterizados mediante espectroscopía de infrarrojo, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (impacto de electrones, 70 eV) y resonancia magnética nuclear protónica y de carbono 13.

En los espectros de infrarrojo (**Anexo 1.1**) se registran diferentes bandas de absorción características que permiten constatar preliminarmente la formación efectiva de los productos deseados. En la región comprendida entre 3380-3424 cm^{-1} se registra una banda de absorción aguda correspondiente a la tensión simétrica del enlace N-H del grupo amino secundario. Esta banda permite inferir que en efecto, la sustitución sobre el grupo amino libre de las 2-alililanilinas **2a-g** durante la reacción con bromuro de propargilo tuvo lugar. La presencia del fragmento alquínico es corroborada por la aparición de una banda de absorción aguda en la región comprendida entre 3298-3299 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión del enlace acetilénico $\text{C}\equiv\text{C-H}$. Adicionalmente aparecen registradas las bandas correspondientes a la vibración de flexión del enlace $=\text{C-H}$ del fragmento alilo en la región comprendida entre 914-921 cm^{-1} y la vibración de tensión de los enlaces $\text{C}=\text{C}$ alílico y $\text{C}=\text{C}$ aromático, en las regiones comprendidas entre 1633-1642 cm^{-1} y 1476-1509 cm^{-1} , respectivamente.

En la tabla 2 se reportan las bandas de absorción en el infrarrojo que son características de la serie de anilinas *N*-propargil sustituidas **3a-g**. De igual forma, en esta tabla se consignan los rendimientos de cada uno de los productos obtenidos.

Tabla 2. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las aminas **3a-g**.

Compuesto	Bandas de absorción (cm^{-1})						Rendimiento (%)
	Vib. T. N-H	Vib. T. C-N	Vib. F. $=\text{C-H}$ alílico	Vib. T. $\text{C}=\text{C}$ alílico	Vib. T. $\text{C}\equiv\text{C-H}$	Vib. T. $\text{C}=\text{C}$ aromático	
3a	3381	1250	917	1637	3298	1478	73
3b	3405	1247	916	1642	3299	1509	80
3c	3424	1259	921	1633	3299	1505	78
3d	3384	1256	914	1637	3299	1495	81
3e	3380	1268	915	1637	3299	1500	89
3f	3409	1257	915	1635	3299	1509	86
3g	3384	1256	914	1637	3299	1476	78

La caracterización por espectrometría de masas también corroboró la formación de los productos de interés; así, en los fragmentogramas (**Anexo 1.2.**) de las aminas **3a-g** se registran los picos de baja y mediana intensidades de los iones moleculares, cuya relación m/z coincide con los pesos moleculares de las correspondientes fórmulas condensadas. La principal fragmentación corresponde a la ruptura α al átomo de nitrógeno, siendo la pérdida de una especie radicalaria de tipo propargilo que da origen a los iones fragmento del tipo 2*H*-dihidroquinolinio Φ_1 . Los iones fragmento Φ_1 sufren subsecuentemente la pérdida de una molécula de hidrógeno y generan los iones fragmento Φ_5 , que en el caso de los derivados **3a** y **3b** constituyen el ión pico de base. Esta fragmentación puede ser explicada por la formación de una especie catiónica de tipo quinolinio altamente estabilizada por el carácter aromático de la misma. Si durante la ruptura α tiene lugar la pérdida de una molécula de propino, entonces se genera el ión fragmento del tipo 1,4-dihidroquinolinio Φ_2 , el cual de forma análoga a Φ_1 , pierde un átomo de hidrógeno y se transforma en el ión quinolinio Φ_5 .

Otra ruptura α característica tiene lugar durante la escisión del enlace entre el átomo de nitrógeno y el anillo aromático. Por esta vía de fragmentación, la pérdida de la especie radicalaria C_3H_4N y de una molécula de acrilonitrilo, C_3H_3N , condicionan la generación de los correspondientes catión y/o catión radical del tipo indanilo Φ_3 (ión pico de base en los fragmentogramas de los compuestos **3d** y **3e**) y Φ_4 , respectivamente.

Finalmente, para los derivados clorados **3c**, **3f** y **3g** el ión pico de base Φ_6 resulta de la pérdida simultánea de un átomo de cloro y del radical propinilo.

En la tabla 3 se reportan los valores de las intensidades relativas de los iones fragmento más característicos registrados en los espectros de masas de las aminas **3a-g**, y en el esquema 15 se proponen las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos.

Con el análisis de los espectros de resonancia magnética protónica (**Anexo 1.3**) y de carbono 13 (**Anexo 1.4**), así como de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear 1H - 1H COSY (**Anexo 1.5**) y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC

(Anexo 1.6), se corroboró de manera inequívoca la formación e identidad estructural de las 2-alil-*N*-(propin-2-il)anilinas **3a-g**.

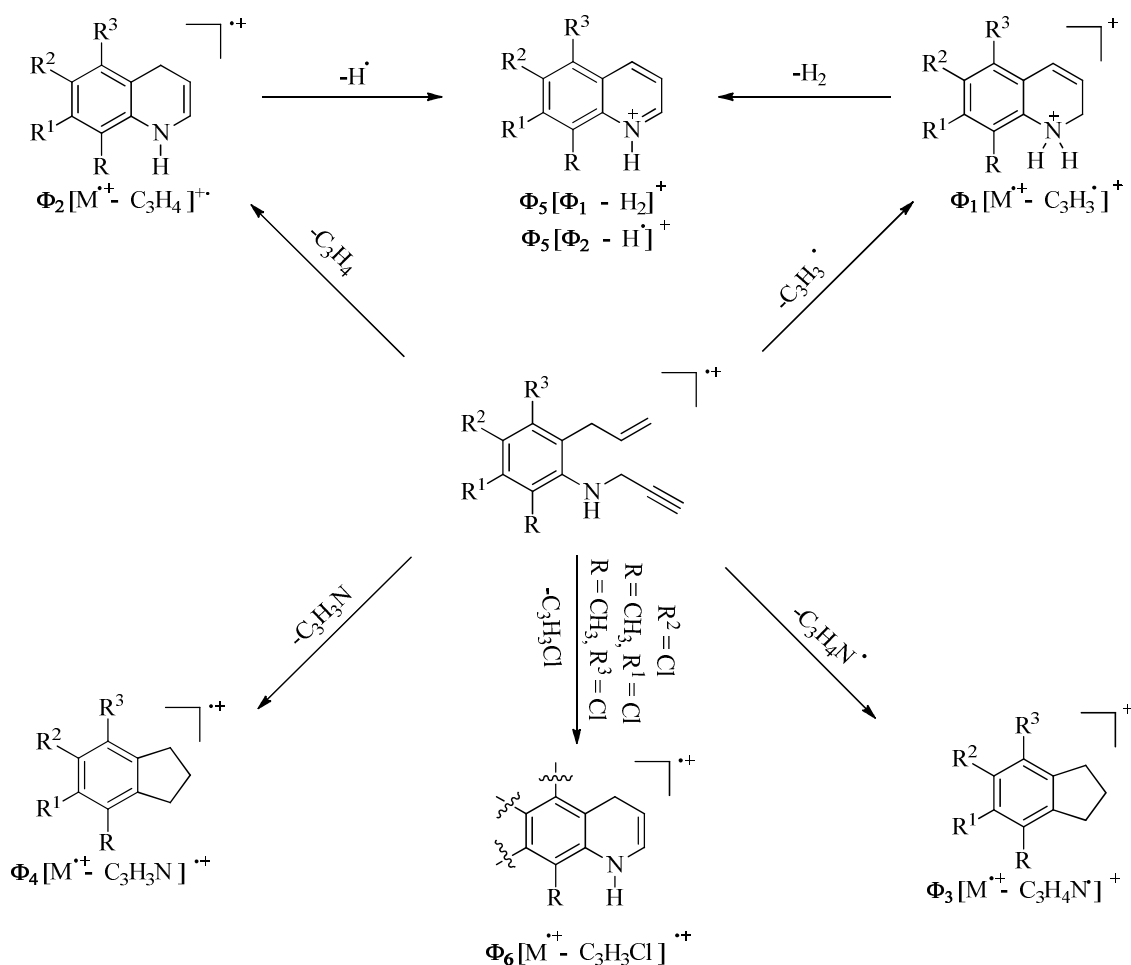
En los espectros de RMN ^1H se registran las señales generadas por los protones aromáticos, alílicos, del fragmento propargilo, así como la señal generada por el protón del grupo amino secundario.

Tabla 3. Relación m/z e intensidades relativas de los iones característicos en los espectros de masas de las aminas **3a-g**.

IONES (I,%)							
<p style="text-align: center;">3a-g</p>							
Compuesto	M^{+}	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5	Φ_6
3a	171 (50)	132 (94) $M^{+} - 39$	131 (26) $M^{+} - 40$	117 (66) $M^{+} - 54$	118 (66) $M^{+} - 53$	130 (100) $\Phi_1 - H_2$ $\Phi_2 - H \cdot$	-----
3b	189 (28)	150 (80) $M^{+} - 39$	149 (26) $M^{+} - 40$	135 (86) $M^{+} - 54$	136 (76) $M^{+} - 53$	148 (100) $\Phi_1 - H_2$ $\Phi_2 - H \cdot$	-----
3c	205 (40) *	166 (50) $M^{+} - 39$	165 (12) $M^{+} - 40$	151 (14) $M^{+} - 54$	152 (44) $M^{+} - 53$	164 (56) $\Phi_1 - H_2$ $\Phi_2 - H \cdot$	131 (100) $M^{+} - 74$
3d	199 (20)	160 (38) $M^{+} - 39$	159 (12) $M^{+} - 40$	145 (100) $M^{+} - 54$	146 (66) $M^{+} - 53$	158 (64) $\Phi_1 - H_2$ $\Phi_2 - H \cdot$	-----
3e	199 (34)	160 (66) $M^{+} - 39$	159 (12) $M^{+} - 40$	145 (100) $M^{+} - 54$	146 (52) $M^{+} - 53$	158 (72) $\Phi_1 - H_2$ $\Phi_2 - H \cdot$	-----
3f	219 (22) *	180 (54) $M^{+} - 39$	179 (12) $M^{+} - 40$	165 (16) $M^{+} - 54$	166 (44) $M^{+} - 53$	178 (62) $\Phi_1 - H_2$ $\Phi_2 - H \cdot$	145 (100) $M^{+} - 74$
3g	219 (38) *	180 (80) $M^{+} - 39$	179 (18) $M^{+} - 40$	165 (44) $M^{+} - 54$	166 (82) $M^{+} - 53$	178 (90) $\Phi_1 - H_2$ $\Phi_2 - H \cdot$	145 (100) $M^{+} - 74$

* Relativo al isótopo ^{35}Cl

Para los protones del grupo alilo, ubicado en la posición *orto* con respecto al átomo de nitrógeno, se registran tres diferentes tipos de señales que son comunes para todos los compuestos de la serie **3a-g**. Así, los protones metilénicos del átomo de carbono unido directamente al anillo de benceno resuenan como doblete-triplete (dt) o como doblete (d), en el caso del derivado **3c**. Estas señales se registran en la región comprendida entre 3.26-3.52 ppm.



Esquema 15. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las aminas **3a-g**.

El protón metínico resuena en todos los casos como un doblete-doblete-triplete (ddt), centrado en el rango 5.93-6.01 ppm. Cada uno de los protones del grupo metileno terminal, ($=CH_AH_B$), genera su propia señal con forma de doblete-cuartete; el protón H_B que es *cis* al

protón metínico resuena a campo ligeramente más bajo (5.07-5.17 ppm), que su homólogo geminal *trans* H_A (4.92-5.13 ppm).

Las señales correspondientes al fragmento propargilo unido directamente al átomo de nitrógeno aportan información contundente sobre la identidad estructural de los compuestos de interés. Para la resonancia de los protones de este fragmento se puede apreciar de forma clara dos efectos anisotrópicos contrarios, a saber: de desprotección ejercido por el átomo de nitrógeno electronegativo y de protección por parte del triple enlace terminal. Por el primer efecto es que los protones metilénicos del átomo de carbono unido al nitrógeno resuenan a campo más bajo que los protones metilénicos del grupo alilo; en todos los casos, dichos protones metilénicos resuenan como un doblete (d) centrado en 3.72-3.97 ppm. Por otra parte, el protón metínico terminal resuena en todos los casos, como un triplete (t) que se registra a campo alto en la región de 2.22-2.24 ppm.

Además de las anteriores señales que son comunes para toda la serie de aminas **3a-g**, en los espectros de RMN 1H también se registran las señales generadas por los protones aromáticos, cuya multiplicidad depende del número de átomos de hidrógeno presentes en el anillo de benceno, es decir, del patrón de sustitución de éste. Para evidenciar lo anterior, a manera de ejemplo, en la figura 9 se reproduce el espectro del derivado **3d** con todas sus señales asignadas.

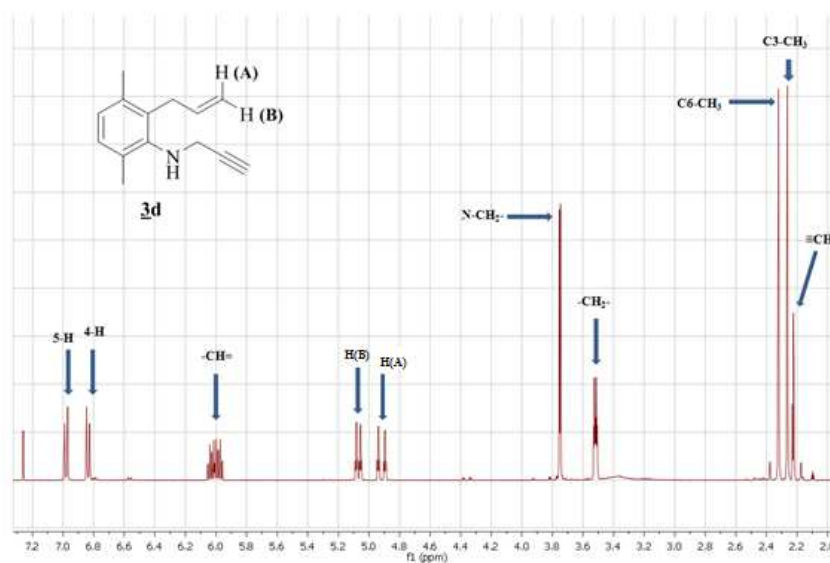


Figura 9. Espectro de RMN 1H de la 2-alil-3,6-dimetil-N-(propin-2-il)anilina **3d**.

El análisis de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY (**Anexo 1.5**) y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC (**Anexo 1.5**) permitió realizar la correcta asignación de los desplazamientos químicos de todos los protones que constituyen cada uno de los derivados de la serie **3a-g** (protones alílicos, aromáticos y correspondientes al fragmento propargilo).

A manera de ejemplo, en la figura 10 se presenta el espectro ^1H - ^1H COSY de la 2-alil-3,6-dimetil-*N*-(propin-2-il)anilina **3d**. Este espectro registra claramente las correlaciones geminales y vecinales de los protones del fragmento alilo: la correlación vecinal entre los protones metilénicos del átomo de carbono unido directamente al anillo de benceno y el protón metínico (línea verde), a su vez, este último presenta una correlación vecinal con cada uno de los protones metilénicos terminales, protón H_B (línea naranja) y protón H_A (línea morada). Asimismo, se observa que cada uno de los protones metilénicos terminales también presentan una correlación vecinal con los protones metilénicos del carbono que está unido al anillo aromático, protón H_B (línea roja) y protón H_A (línea azul).

Por último, se aprecia la correlación entre los protones metilénicos y el protón metínico terminal del fragmento propargilo (línea negra).

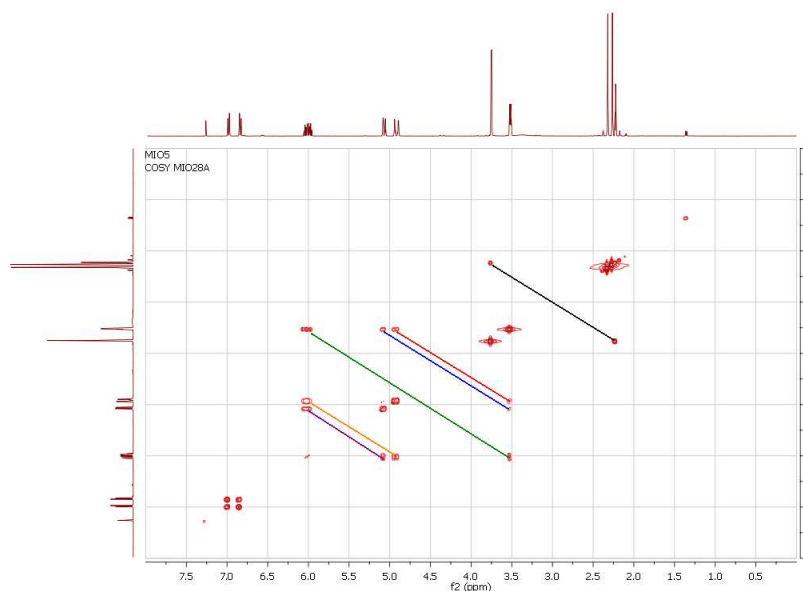


Figura 10. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de la 2-alil-3,6-dimetil-*N*-(propin-2-il)anilina **3d**

En la tabla 4 se registran los valores de los desplazamientos químicos, las constantes de acoplamiento y las multiplicidades de todos los protones que constituyen la serie de aminas **3a-g**.

Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de ^1H RMN de las aminas **3a-g**.

Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades															
<p style="text-align: center;">3a-g</p>															
Compuesto	Protones aromáticos				Protones alílicos				Protones propargilo		Otros protones				
	3-H	4-H	5-H	6-H	-CH ₂ -	-CH=	=CH _A	=CH _B	N-CH ₂ -	≡CH	R	R ¹	R ²	R ³	NH
3a	7.10 dd 7.6, 1.6	6.81 td 7.6, 0.8	7.23 td 8.0, 1.6	6.77 d 8.0	3.33 d 6.0	5.98 ddt 17.2, 10.0, 6.0	5.13 dq 17.2, 1.6	5.17 dq 10.0, 1.6	3.97 d 2.0	2.24 t 2.0	----	----	----	----	3.99 Sa
3b	6.84 dd 9.2, 3.0	----	6.90 td 8.5, 3.0	6.68 dd 8.5, 4.8	3.28 dt 6.0, 1.8	5.93 ddt 17.2, 10.0, 6.0	5.10 dq 17.2, 1.8	5.17 dq 10.0, 1.8	3.92 d 2.4	2.22 t 2.4	----	----	----	----	3.79 Sa
3c	7.06 d 2.6	----	7.15 dd 8.8, 2.6	6.66 d 8.8	3.26 d 6.0	5.92 ddt 17.2, 10.2, 6.0	5.11 dq 17.2, 1.6	5.17 dq 10.2, 1.6	3.93 d 2.2	2.22 t 2.2	----	----	----	----	3.94 Sa
3d	----	6.84 d 7.6	6.98 d 7.6	----	3.52 dt 5.6, 2.0	6.01 ddt 17.2, 10.0, 5.6	4.92 dq 17.2, 2.0	5.07 dq 10.0, 2.0	3.75 d 2.4	2.22 t 2.4	2.32 s	----	----	2.26 s	3.39 Sa
3e	----	6.63 d 7.6	6.86 d 7.6	----	3.52 dt 6.2, 2.0	5.97 ddt 17.6, 9.6, 6.2	5.12 dq 17.6, 2.0	5.16 dq 9.6, 2.0	3.92 d 2.5	2.21 t 2.5	2.29 s	2.1 s	----	----	3.65 Sa
3f	----	7.05 d 8.4	6.94 d 8.4	----	3.44 dt 6.0, 1.6	5.95 ddt 17.2, 10.0, 6.0	5.04 dq 17.2, 1.6	5.13 dq 10.0, 1.6	3.72 d 2.4	2.22 t 2.4	2.37 s	----	----	----	3.53 Sa
3g	----	7.03 d 8.2	6.98 d 8.2	----	3.66 dt 5.4, 1.9	5.99 ddt 17.2, 10.2, 5.4	4.96 dq 17.2, 1.9	5.10 dq 10.2, 1.9	3.77 d 2.4	2.22 t 2.4	2.99 s	----	----	----	3.51 Sa

Al analizar los espectros de ^{13}C RMN (**Anexo 1.4**), HSQC (**Anexo 1.6**) y HMBC, además de realizar de forma inequívoca la asignación de todos los carbonos, hecho que constituye una evidencia adicional de la identidad estructural de las aminas sintetizadas, se pudo corroborar una vez más, la correcta asignación de los protones realizada previamente.

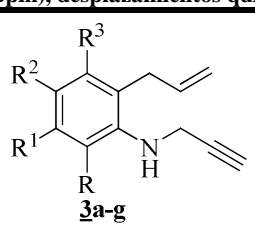
En el espectro de ^{13}C RMN de la amina **3d** tomada como ejemplo se puede apreciar nuevamente el efecto anisotrópico que ejerce la nube electrónica del enlace triple del fragmento propargilo; el efecto de protección de este triple enlace se manifiesta

directamente sobre el desplazamiento químico de los dos carbonos que lo constituyen. El carbono metínico terminal se encuentra considerablemente desplazado hacia campo alto, registrándose su señal en 71.6 ppm, mientras que la señal del carbono cuaternario (C≡), se registra en 82.2 ppm.

Al comparar los desplazamientos químicos de los carbonos metilénicos del fragmento alilo con los del fragmento propargilo, se constata que en el caso del progargilo existe una clara confrontación entre dos efectos anisotrópicos con orientación contraria. Por una parte, el efecto de protección del triple enlace y por otra, el efecto de desprotección del átomo de nitrógeno. Por esta razón, el desplazamiento del carbono metilénico del fragmento propargilo es muy similar al del carbono metilénico del grupo alilo, siendo en algunos casos mayor, y en otros, menor. En el caso de la amina **3d**, los valores de los desplazamientos de los carbonos Ar-CH₂- y N-CH₂- son 32.5 y 38.3 ppm, respectivamente, mientras que en el caso del derivado **3e** los valores correspondientes son 36.0 y 33.6 ppm.

En la tabla 5 se registran los valores de los desplazamientos químicos (constantes de acoplamiento y multiplicidad para el caso del derivado fluorado **3b**), de todos los carbonos que constituyen la serie de aminas sintetizadas.

Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de ¹³C de las aminas **3a-g**.

Desplazamientos químicos (δ , ppm), desplazamientos químicos (J , Hz) y multiplicidades														
 3a-g														
Compuesto	Carbonos aromáticos						Carbonos alílicos			Carbonos propargilo			Otros	
	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C	CH ₂	HC=	=CH ₂	CH ₂	C≡	≡C		
3a	145.1	124.5	130.0	118.5	127.7	111.3	36.4	135.9	116.5	33.6	81.1	71.3	-----	
3b	141.2	126.5 d 6.8	116.7 d 22.5	156.3 d 234.9	113.5 d 21.7	112.3 d 7.7	36.0	135.0	117.0	34.1	81.0	71.3	-----	
3c	143.6	126.2	129.7	123.2	127.3	112.4	36.0	134.9	117.1	33.6	80.6	71.5	-----	
3d	144.9	130.5	135.5	125.3	128.9	128.8	32.5	136.0	115.3	38.3	82.2	71.6	3-CH ₃ 19.9	6-CH ₃ 18.5
3e	142.9	121.4	135.4	120.2	127.2	120.9	36.9	136.5	116.1	39.9	82.1	72.7	2-CH ₃ 13.1	3-CH ₃ 20.7
3f	146.2	129.7	133.7	124.1	128.3	130.8	36.4	136.4	116.4	38.1	81.7	71.9	2-CH ₃ 15.6	
3g	146.4	130.03	132.7	124.3	130.09	130.01	33.5	135.2	115.9	38.1	81.8	72.0	5-CH ₃ 18.6	

5.2 SÍNTESIS DE LAS 2-ETINIL-1,4-EPOXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS **4a-g** MEDIANTE LA METODOLOGÍA DE OXIDACIÓN-CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR DE LAS 2-ALIL-*N*-(PROPIN-2-IL)ANILINAS **3a-g**.

La síntesis de la nueva serie de 2-etinil-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas **4a-g** demuestra, una vez más, el carácter general de la ruta sintética original diseñada en el LSO y, a su vez, pone de manifiesto la versatilidad de las *o*-alilanilinas como bloques de construcción del anillo tetrahydroazepínico.

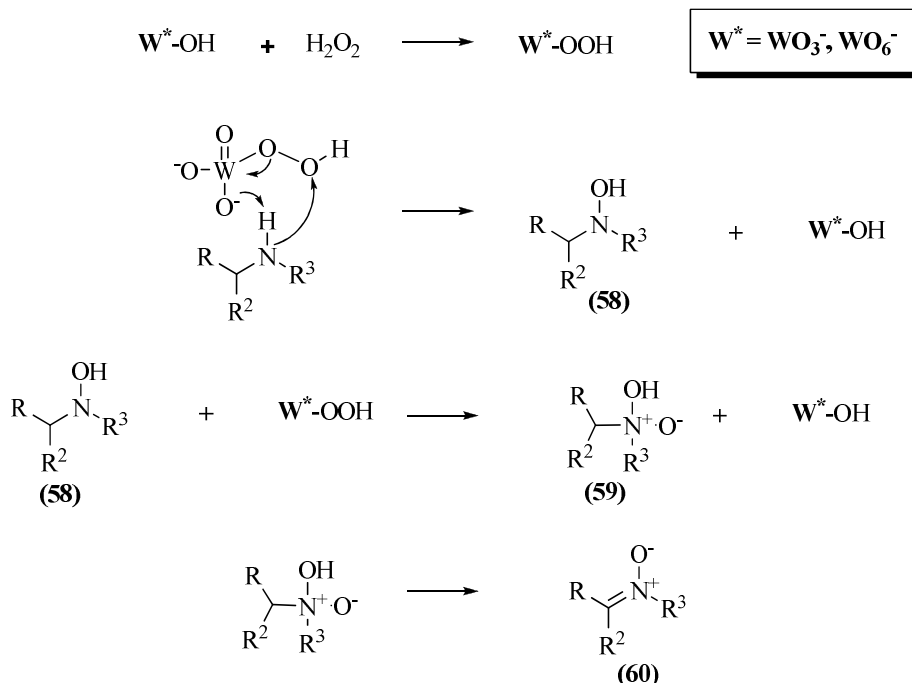
Como se mencionó en el apartado anterior, las 2-alil-*N*-(propin-2-il)anilinas **3a-g** presentan una característica estructural particular al poseer los elementos necesarios para la realización de un proceso intramolecular de cicloadición 1,3-dipolar. Es conocido de la literatura que las aminas secundarias son susceptibles a procesos de oxidación selectiva, a través de los cuales es posible transformarlas en sus correspondientes *N*-óxidos. Un grupo particular de *N*-óxidos lo constituyen los derivados zwitteriónicos insaturados denominados nitronas; estas últimas estructuras, para nuestros intereses particulares, constituyen los 1,3-dipolos que participan en el proceso inducido térmicamente de cicloadición 1,3-dipolar al fragmento olefínico del grupo alilo.

Como se ha resaltado previamente, si bien existen variadas metodologías para realizar la construcción del núcleo de la tetrahydro-1-benzoazepina, la aplicación de la cicloadición 1,3-dipolar para tal fin ha estado restringida a los trabajos del LSO.^{30,33-34}

La metodología empleada para acceder a los 1,4-epoxiciclooaductos **4a-g** consistió, básicamente, en mezclar a temperatura ambiente el agente oxidante peróxido de hidrógeno, el catalizador de la reacción, tungstanato de sodio, y la 2-alil-*N*-(propin-2-il)anilina correspondiente. Una vez finalizada la reacción (control por CCF), fueron eliminados mediante tratamiento con agua y extracción con acetato de etilo el peróxido de hidrógeno residual y el tungstanato de sodio, y el crudo orgánico fue disuelto en tolueno y sometido a calentamiento con el fin de inducir térmicamente el proceso de cicloadición 1,3-dipolar.

La preparación de las correspondientes nitronas intermediarias **3'a-g** se llevó a cabo según la metodología descrita por Murahashi y colaboradores,^{19,20} y también teniendo en cuenta las condiciones de reacción reportadas previamente por el LSO. En el esquema 16 se

muestra el mecanismo descrito por Murahashi para el proceso de oxidación selectiva de un grupo amino secundario que conduce a la formación de la correspondiente nitrona.



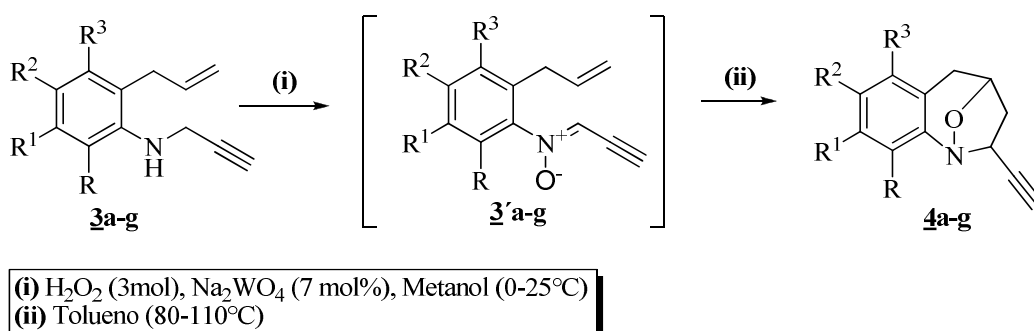
Esquema 16. Mecanismo propuesto por Murahashi para la oxidación de un grupo amino secundario con peróxido de hidrógeno y tungstanato de sodio.

Se puede apreciar que el proceso involucra inicialmente la formación de una *N*-hidroxilamina (58) la cual a través de un subsiguiente proceso oxidativo genera la especie de tipo *N*-hidroxilamina-*N*-óxido (59). Este último, a través de la pérdida de una molécula de agua genera la correspondiente nitrona (60). El aspecto determinante de este mecanismo está relacionado con el hecho de que en todo el proceso la especie catalítica activa es el peroxitungstanato (W*-OOH).

Así pues, la oxidación de las 2-alil-*N*-(propin-2-il)anilinas **3a-g** se llevó a cabo de la siguiente manera: se mezcló en frío el tungstanato de sodio y el peróxido de hidrógeno con el fin de generar el complejo catalítico activo sobre el cual se adicionó la correspondiente 2-alil-*N*-(propin-2-il)anilina disuelta en metanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un período de tiempo comprendido entre 9-16 horas. Al realizar los

correspondientes controles de reacción mediante cromatografía en capa fina, se pudo constatar que esta metodología es más conveniente que la anteriormente implementada en el LSO, en la cual el tungstato de sodio y el agente oxidante se adicionaban por separado. Se pudo apreciar una disminución considerable de productos colaterales derivados de reacciones que pueden experimentar otros fragmentos presentes en la molécula y que igualmente son susceptibles a la oxidación por parte del peróxido de hidrógeno.

Una vez se comprobó la formación de las nitronas, se eliminó del medio de reacción el exceso de peróxido de hidrógeno y el catalizador, y el crudo orgánico remanente, una masa negra viscosa, fue disuelto en tolueno y sometido a calentamiento durante 6-12 horas. Al calentar la solución de tolueno se indujo térmicamente el proceso de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar del dipolo (nitrona) al doble enlace del fragmento alilo, que actúa como dipolarófilo, dando como resultado la generación de los 1,4-epoxiciclooaductos **4a-g** (Esquema 17).



Esquema 17. Metodología de oxidación-cicloadición 1,3-dipolar implementada para acceder a las 2-etinil-1,4-epoxitetrahydro-1-benzazepinas **4a-g** a partir de las aminas secundarias **3a-g**.

Durante el proceso de cicloadición se pudo apreciar una marcada diferencia en los tiempos necesarios para el consumo de las correspondientes nitronas, según fuera el patrón de sustitución sobre el anillo aromático de las aminas precursoras **3a-g**. Sin embargo, el monitoreo constante del curso de la reacción permitió establecer que, al parecer, el factor determinante era la termolabilidad de las nitronas formadas, así como de los productos de cicloadición generados. Se pudo apreciar que si bien los tiempos de reacción más cortos (a menor temperatura, 80 °C) fueron para los derivados **4a-c**, éstos fueron obtenidos con los rendimientos más bajos de toda la serie de 1,4-epoxiciclooaductos sintetizados.

Los controles por CCF también revelaron la formación de diversos productos colaterales (presumiblemente productos de descomposición), cuando las nitronas derivadas de las aminas **3a-c** fueron sometidas a calentamiento en tolueno. Todo lo anterior condujo a que, para estos tres derivados, las temperaturas empleadas fuesen más bajas en comparación con los restantes derivados **4d-g**, los cuales fueron obtenidos con rendimientos un poco mayores (37-42%) después de un calentamiento más severo (100-110 °C) y tiempos de reacción más prolongados.

Una de las principales características de las reacciones de cicloadición (reacciones pericíclicas) es la posibilidad de obtener diferentes regio- y diastereoisómeros. No obstante, como era de esperarse, la cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina derivadas de las aminas **3a-g** se llevó a cabo con un alto grado de regio- y estereoselectividad produciendo un único estereoisómero de los dos posibles (*endo* y *exo*). A partir de los estudios de resonancia magnética nuclear se pudo constatar que, en todos los casos, el cicloaducto que se forma corresponde al isómero *exo*.

Todos los compuestos de la serie **4a-g** fueron caracterizados mediante espectroscopía de infrarrojo, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (impacto de electrones, 70 eV) y resonancia magnética nuclear protónica y de carbono 13.

A partir del análisis de los espectros de IR (**Anexo 2.1**) se pudo constatar preliminarmente la formación de los 1,4-epoxicicloaductos **4a-g**. La primera evidencia se encuentra en la desaparición de la banda de vibración de tensión asimétrica del enlace N-H, característica de las aminas precursoras **3a-g**. Este hecho permite inferir que en efecto, la oxidación inicial del grupo amino secundario tuvo lugar durante la formación de la correspondiente nitrona, que posteriormente experimenta la reacción de cicloadición. La aparición de tres bandas de absorción en las regiones comprendidas entre 1245-1270, 1003-1010 y 1056-1065 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones de tensión de los nuevos enlaces formados C-N, N-O y C-O, respectivamente, constituyen una clara evidencia de la formación del anillo isoxazolidínico en los 1,4-epoxicicloaductos. Finalmente, la aparición de una banda de absorción aguda en la región comprendida entre 3256-3300 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión del enlace acetilénico confirma la presencia del fragmento etinilo.

En la tabla 6 se reportan las bandas de absorción en el infrarrojo que son características de los 1,4-epoxiciclooaductos **4a-g**. De igual forma, en esta tabla se consignan los rendimientos de cada uno de los productos obtenidos.

Tabla 6. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 2-etinil-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas **4a-g**.

Compuesto	Bandas de absorción (cm ⁻¹)					Rendimiento (%)
	Vib. T. A N-O	Vib. T. C-N	Vib. T. C-O	Vib. T. C=C aromático	Vib. T. C≡C-H	
4_a	1009	1270	1065	1482	3289	35
4_b	1009	1249	1061	1488	3300	32
4_c	1007	1245	1060	1476	3299	30
4_d	1003	1259	1060	1487	3281	42
4_e	1003	1270	1056	1487	3292	37
4_f	1010	1270	1060	1462	3270	39
4_g	1003	1267	1060	1460	3256	44

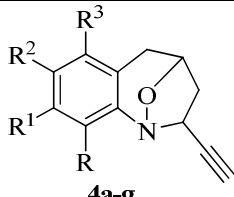
El estudio de los cromatogramas y fragmentogramas (**Anexo 2.2**) obtenidos durante el análisis de **4a-g** por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, aportó evidencia adicional de la formación de los productos esperados. Así pues, en los cromatogramas de los crudos de reacción de oxidación-cicloaddición 1,3-dipolar de las aminas precursoras **3a-g** se registró un único pico cromatográfico correspondiente a un único isómero de la serie de interés **4a-g**.

En los fragmentogramas de **4a-g** se registran los picos de mediana intensidad de los iones moleculares, cuya relación m/z coincide con los pesos moleculares de las correspondientes fórmulas condensadas. La principal fragmentación de los iones moleculares está relacionada con la pérdida de metanal y la correspondiente formación de un catión-radical de tipo dihidroquinolinio Φ_1 , el cual por la pérdida de una especie radicalaria de tipo etinilo genera el catión quinolinio Φ_2 . Este último presenta una ruptura que involucra la pérdida de

una molécula de acetileno, la cual condiciona la formación del ión pico de base para los compuestos **4a-c**, cuya estructura probable es del tipo arilisonitrilo Φ_3 . Otra ruptura posible a partir del ión molecular está representada por la pérdida del radical hidroxilo que conduce a la generación del catión de tipo benzazepinio Φ_4 . A través de una ruptura similar a la retro Diels-Alder, pero con la migración simultánea de un átomo de hidrógeno al átomo de nitrógeno, tiene lugar la formación del catión radical Φ_5 . Este último constituye el ión pico de base para los compuestos **4d-g**.

En la tabla 7 se reportan los valores de las intensidades relativas de los iones fragmentos más característicos registrados en los espectros de masas de los 1,4-epoxicicloadductos **4a-g**, y en el esquema 18 se proponen las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos.

Tabla 7. Relación m/z e intensidades relativas de los iones característicos en los espectros de masas de los 1,4-epoxicicloadductos **4a-g**.

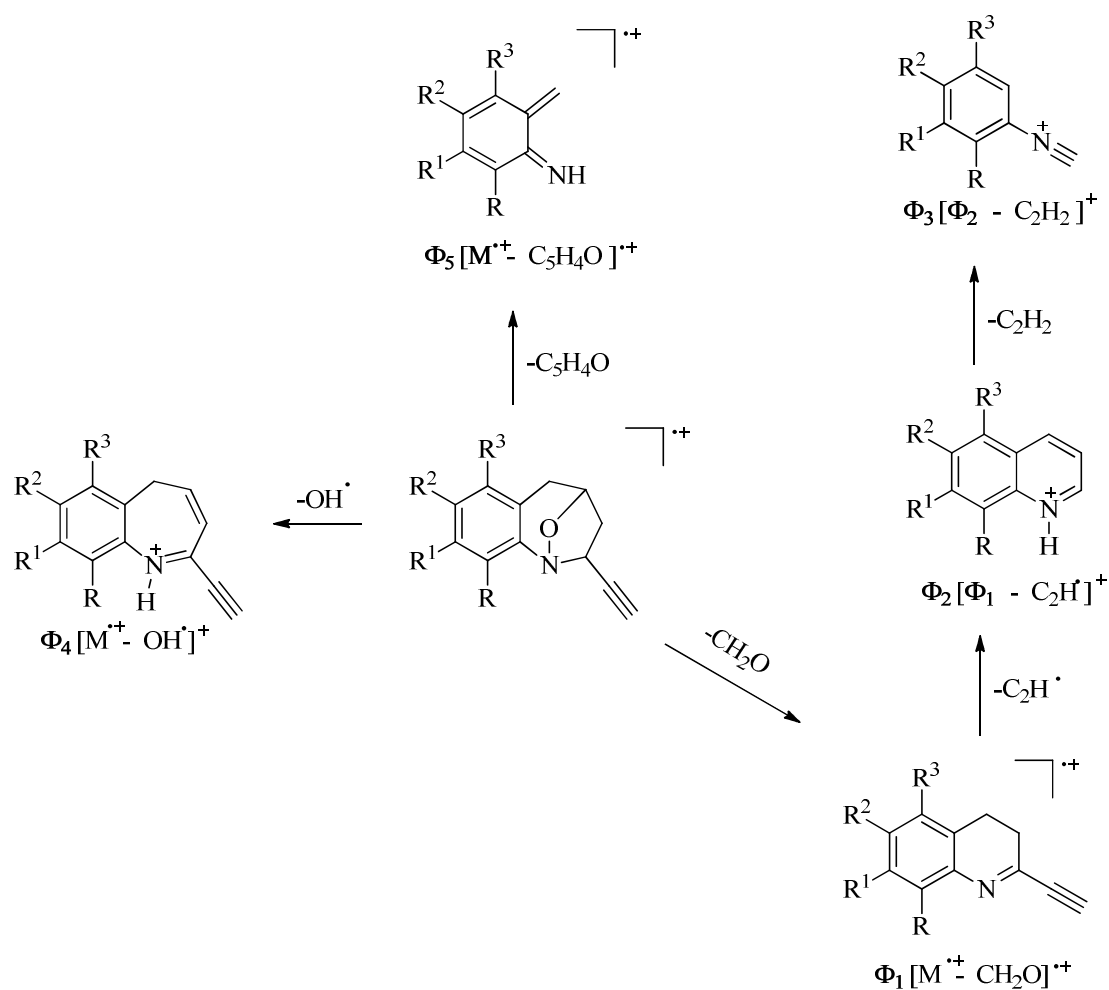
IONES (I,%)						
 4a-g						
Compuesto	M^{+}	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5
4a	185 (65)	155 (34) $M^{+} - 30$	130 (2) $\Phi_1 - 25$	104 (100) $\Phi_2 - 26$	168 (15) $M^{+} - 17$	105 (56) $M^{+} - 80$
4b	203 (48)	173 (24) $M^{+} - 30$	148 (6) $\Phi_1 - 25$	122 (100) $\Phi_2 - 26$	186 (18) $M^{+} - 17$	123 (65) $M^{+} - 80$
4c	219 (54) *	179 (2) $M^{+} - 30$	164 (8) $\Phi_1 - 25$	138 (100) $\Phi_2 - 26$	202 (10) $M^{+} - 17$	139 (84) $M^{+} - 80$
4d	213 (56)	183 (10) $M^{+} - 30$	158 (16) $\Phi_1 - 25$	132 (50) $\Phi_2 - 26$	196 (5) $M^{+} - 17$	133 (100) $M^{+} - 80$
4e	213 (74)	183 (10) $M^{+} - 30$	158 (5) $\Phi_1 - 25$	132 (52) $\Phi_2 - 26$	196 (5) $M^{+} - 17$	133 (100) $M^{+} - 80$
4f	233 (64)	203 (2) $M^{+} - 30$	178 (3) $\Phi_1 - 25$	152 (51) $\Phi_2 - 26$	216 (6) $M^{+} - 17$	153 (100) $M^{+} - 80$
4g	233 (60)	203 (2) $M^{+} - 30$	178 (5) $\Phi_1 - 25$	152 (50) $\Phi_2 - 26$	216 (2) $M^{+} - 17$	153 (100) $M^{+} - 80$

*Relativo al isótopo ^{35}Cl

En los espectros de RMN ^1H (**Anexo 2.3**) se evidencia claramente la desaparición de las señales generadas por los protones del grupo alilo, características de las aminas precursoras, y la aparición de seis señales en la zona alifática (campo alto e intermedio) que integran para los seis protones del anillo azepínico. Basados en los valores de las constantes de acoplamiento de los protones azepínicos y su comparación con los de estructuras similares, se pudo establecer que la estereoquímica de las 2-etinil-1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas **4a-g** es *exo*.

El protón designado como 5- H_A resuena como un doblete (d) centrado en la región comprendida entre 2.39-2.52 ppm, y presenta una constante de acoplamiento de 16.6-16.8 Hz correspondiente al acople con su protón geminal 5- H_B ; este último resuena como doblete-doblete centrado en 3.16-3.41 ppm, multiplicidad que resulta de los acoples con el protón 4-H ($J = 5.2\text{-}5.6$ Hz) y con su protón geminal 5- H_A ($J = 16.6\text{-}16.8$ Hz).

El protón 2-H genera una señal con forma de triplete-doblete (td, para los derivados **4a-c**) o como doblete-doblete-doblete (ddd, para los derivados **4d-g**), la cual está ubicada en 4.33-4.39 ppm, multiplicidad que caracteriza una interacción a 4 enlaces con el protón acetilénico ($J = 2.4$ Hz) y a los acoples con los protones diastereotópicos 3- H_A ($J = 8.8\text{-}9.6$ Hz) y 3- H_B ($J = 8.0\text{-}8.2$ Hz).



Esquema 18. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los 1,4-epoxiciclooaductos **4a-g**.

El protón 4-H resuena como doblete-doblete-doblete (ddd) centrado en 4.82-4.88 ppm, multiplicidad que corresponde a una interacción con el protón 3-H_A ($J = 8.0-8.2$ Hz), con el protón 3-H_B ($J = 2.2-2.4$ Hz) y el protón 5-H_B ($J = 5.2-5.6$ Hz)

El protón 3-H_B resuena como doblete-doblete-doblete (ddd) centrado en 2.84-2.89 ppm con constantes de acoplamiento de 12.0-12.4 Hz, 8.0-8.2 Hz y 2.2-2.4 Hz, valores correspondientes al acople con su protón geminal 3-H_A, y a los acoples con los protones 2-H y 4-H, respectivamente. El protón 3-H_A resuena como doblete-doblete-doblete-doblete (dddd) centrado en 1.93-2.03 ppm, y presenta constantes de acoplamiento de 12.0-12.4 Hz,

8.8-9.6 Hz y 2.2-2.4 Hz, que son característicos para el acople con su protón geminal 3-H_B, y para los acoples axial-axial con 2-H y axial-pseudoecuatorial con 4-H, respectivamente. Se puede apreciar que aunque la constante de acoplamiento entre los protones 3-H_B y 2-H (8.0-8.2 Hz) es inusualmente grande, tratándose de protones con una disposición axial-pseudoecuatorial, la constante de acoplamiento entre los protones 2-H y 3-H_A (8.8-9.6 Hz) es, sin embargo, mayor y acorde con una disposición axial-axial entre éstos. Estos valores refuerzan aun más la estereoquímica *exo* de las 2-etinil-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas **4a-g**.

En la tabla 8 se registran los valores de los desplazamientos químicos, las constantes de acoplamiento y las multiplicidades de todos los protones que constituyen las moléculas de serie de 1,4-epoxicicloadductos **4a-g**, y en la figura 11 se reproduce el espectro del derivado **4d**, seleccionado como ejemplo. En éste se pueden apreciar, además, las asignaciones de los protones aromáticos, cuyas multiplicidades depende del patrón de sustitución del anillo de benceno.

A partir del análisis de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear ¹H-¹H COSY (**Anexo 2.5**) y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC (**Anexo 2.5**) se pudo corroborar la asignación correcta de los desplazamientos químicos de todos los protones de **4a-g**.

Como ejemplo, en la figura 12 se presenta el espectro ¹H-¹H COSY de la 6,9-dimetil-2-*exo*-etinil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina **4d**. En este espectro se registran claramente las correlaciones geminales y vecinales de los protones del anillo azepínico. Se aprecian las correlaciones geminales de los protones 3-H_A/3-H_B (línea azul celeste) y 5-H_A/5-H_B (línea naranja). Se observan también las correlaciones vecinales entre el protón 2-H y los protones 3-H_A (línea negra), 3-H_B (línea azul), y la interacción a cuatro enlaces con el protón acetilénico (línea roja), respectivamente. Por otra parte, también es apreciable la correlación entre el protón 5-H_B y el protón 4-H (línea morada), y entre este último y el protón 3-H_A (línea verde).

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

Desplazamientos químicos (δ , ppm), desplazamientos químicos (J , Hz) y multiplicidades															
<p style="text-align: center;">4a-g</p>															
Compuesto	Protones aromáticos				Protones azepínicos						$\equiv\text{CH}$	Otros protones			
	6-H	7-H	8-H	9-H	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B		R	R ¹	R ²	R ³
4a	7.17-7.07 m				4.36 td 8.8, 2.4	2.85 dddd 12.2, 8.8, 8.0, 1.2	1.97 ddd 12.2, 8.8, 2.4	4.88 ddd 8.0, 5.2, 2.4	2.52 da 16.8	3.41 dd 16.8, 5.2	2.28 t 2.4	----	----	----	----
4b	6.83 dd 8.8, 2.8	----	6.89 td 8.8, 2.8	7.07 dd 8.8, 5.2	4.34 td 9.0, 2.4	2.85 dddd 12.2, 9.0, 8.0, 1.0	1.95 ddd 12.2, 8.2, 2.4	4.85 ddd 8.0, 5.2, 2.4	2.51 da 16.8	3.38 dd 16.8, 5.2	2.28 d 2.4	----	----	----	----
4c	7.10 d 2.4	----	7.11 dd 8.4, 2.4	7.03 d 8.4	4.33 td 8.8, 2.4	2.84 dddd 12.2, 8.8, 8.0, 1.0	1.93 ddd 12.2, 8.2, 2.4	4.85 ddd 8.0, 5.2, 2.4	2.50 da 16.8	3.36 dd 16.8, 5.2	2.29 d 2.4	----	----	----	----
4d	----	6.93 d 8.0	6.95 d 8.0	----	4.39 ddd 9.6, 8.0, 2.4	2.89 dddd 12.0, 9.6, 8.0, 1.4	2.03 ddd 12.0, 8.0, 2.2	4.89 ddd 8.0, 5.6, 2.0	2.39 d 16.8	3.16 dd 16.8, 5.6	2.17 d 2.4	2.39 s	----	----	2.15 s
4e	6.85 d 7.6	6.97 d 7.6	----	----	4.38 ddd 9.2, 8.0, 2.4	2.86 dddd 12.0, 9.2, 8.0, 1.2	2.01 ddd 12.0, 8.0, 2.4	4.82 ddd 8.0, 5.2, 2.2	2.51 da 16.4	3.35 dd 16.4, 5.2	2.15 d 2.4	2.31 s	2.25 s	----	----
4f	6.89 d 8.0	7.17 d 8.0	----	----	4.38 ddd 9.2, 7.6, 2.4	2.88 dddd 12.4, 9.2, 8.0, 1.4	2.0 ddd 12.4, 8.0, 2.2	4.83 ddd 7.6, 5.6, 2.4	2.51 d 16.6	3.33 dd 16.6, 5.6	2.20 d 2.4	2.43 s	----	----	----
4g	----	7.13 d 8.2	6.98 d 8.2	----	4.38 ddd 9.6, 7.6, 2.4	2.91 dddd 12.1, 9.6, 7.8, 0.8	2.01 ddd 12.1, 7.8, 2.2	4.89 ddd 7.8, 5.7, 2.1	2.57 d 17.2	3.22 dd 17.2, 5.7	2.18 d 2.4	2.38 s	----	----	----

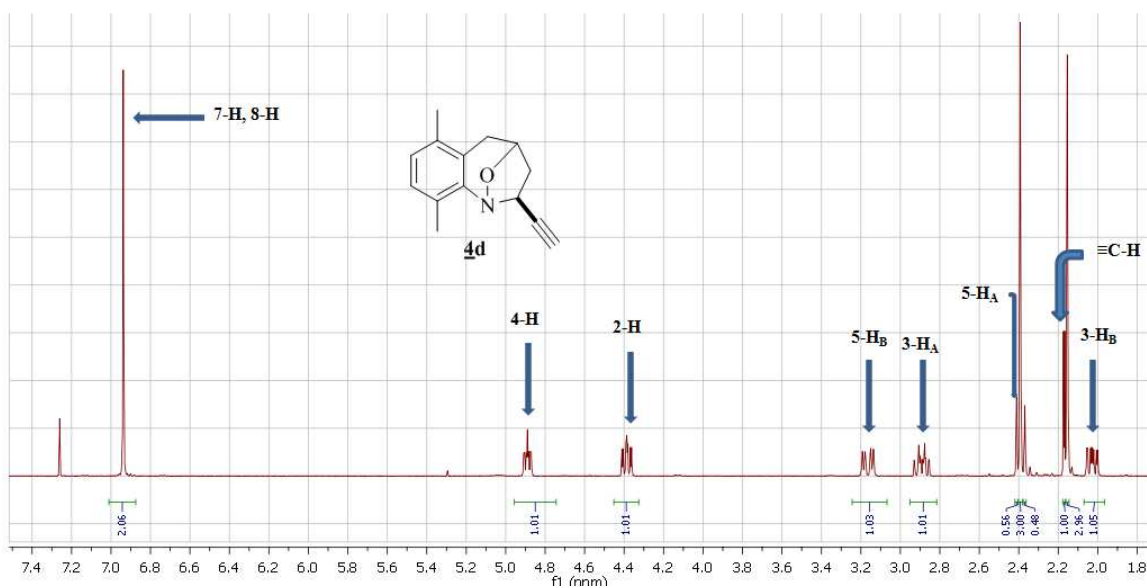
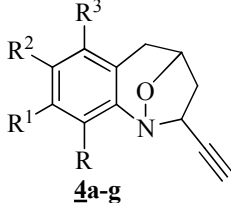


Figura 11. Espectro de RMN ^1H de la 6,9-dimetil-2-*exo*-etnil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina **4d**.

El análisis de los espectros de ^{13}C RMN (**Anexo 2.4**) permitió realizar de forma inequívoca la asignación de todos los carbonos de los 1,4-epoxicicloadductos **4a-g**. En el espectro tomado como ejemplo ilustrativo, correspondiente a **4e**, se puede apreciar el efecto anisotrópico de desprotección de los heteroátomos del anillo isoxasolidínico sobre los carbonos a los cuales se encuentran unidos directamente. Así pues, los carbonos 2-C (61.1 ppm) y 4-C (75.1 ppm) son desplazados hacia campo más bajo comparados con los otros carbonos del anillo tetrahidroazepínico 3-C (41.6 ppm) y 5-C (35.4 ppm). No obstante, y debido al efecto de protección del triple enlace del fragmento etnilo, el carbono 2-C se encuentra menos desplazado que 4-C.

En la tabla 9 se registran los valores de los desplazamientos químicos (constantes de acoplamiento y multiplicidad para el caso del derivado fluorado **4b**), de todos los carbonos que constituyen la serie de 1,4-epoxicicloadductos sintetizada.

Tabla 9. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de ^{13}C de los 1,4-epoxiciclooaductos **3a-g**.

Desplazamientos químicos (δ ppm), desplazamientos químicos (J Hz) y multiplicidades														
 4a-g														
Compuesto	Carbonos aromáticos						Carbonos azeptínicos				Carbonos propargilo		Otros	
	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	2-C	3-C	4-C	5-C	C \equiv	\equiv C		
4a	125.0	129.6	125.3	126.6	125.2	145.5	61.8	40.5	75.6	35.3	78.9	76.1	-----	
4b	127.4	116.3 d 22.4	161.4 d 243.1	112.8 d 22.3	127.2 d 8.5	141.8	62.1	40.9	75.4	35.8	79.2	76.5	-----	
4c	126.9	129.4	131.8	125.6	126.5	144.1	61.7	40.5	75.1	35.1	78.9	76.4	-----	
4d	123.4	134.5	127.5	127.5	131.5	144.2	61.0	42.2	75.1	34.2	79.2	74.2	6-CH ₃ 18.0	9-CH ₃ 18.4
4e	122.2	126.4	127.5	134.7	132.5	144.1	61.1	41.6	75.1	35.4	79.1	74.3	8-CH ₃ 20.1	9-CH ₃ 14.6
4f	123.7	127.6	126.8	132.2	132.4	145.6	61.2	41.6	74.9	35.2	78.6	75.0	9-CH ₃ 15.6	
4g	131.9	132.9	123.8	128.7	126.7	145.8	61.1	42.1	75.10	34.8	78.8	74.7	9-CH ₃ 18.2	

Finalmente, a partir del análisis de los espectros de NOESY (**Anexo 2.7**) se obtuvo evidencia concluyente de la estereoquímica *exo* de los 1,4-epoxiciclooaductos **4a-g**. En la figura 13 se presenta, como ejemplo, el espectro obtenido para **4d**.

Se puede apreciar que no se registra ningún cross-peak (interacción espacial) entre los protones enantiotópicos 2-H y 4-H, un claro indicio de que éstos se encuentran en lados opuestos del anillo en una disposición axial-pseudoecuatorial, según las constantes de acoplamiento que presentan con sus protones vecinos. De esta manera, se concluye que la estereoquímica del 1,4-epoxiciclooaducto es *exo*.

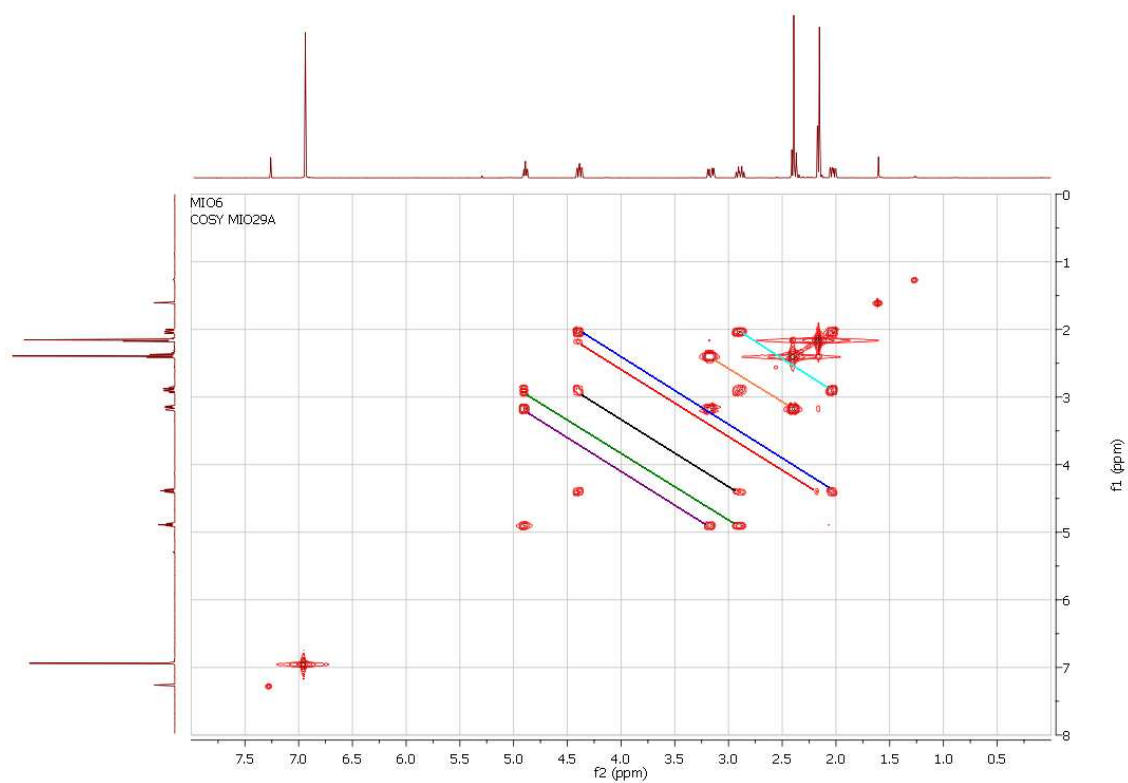


Figura 12. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de la 6,9-dimetil-2-*exo*-etnil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina **4d**.

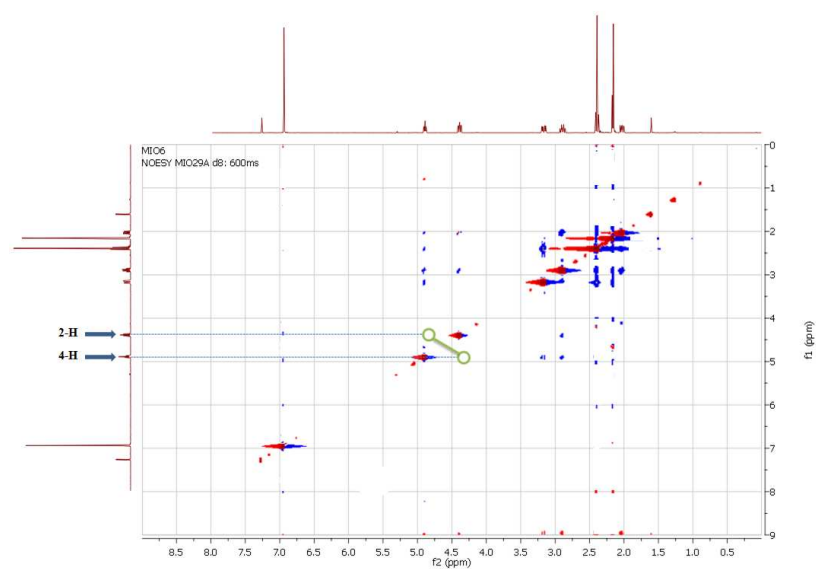
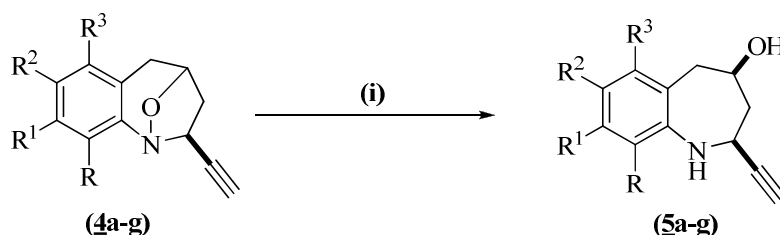


Figura 13. Espectro NOESY de la 6,9-dimetil-2-*exo*-etnil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina **4d**.

5.3 APERTURA REDUCTIVA DE LAS 2-ETINIL-1,4-EPOXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS **4a-g**. SÍNTESIS DE LAS 2-ETINIL-4-HIDROXITETRAHIDRO-1-BENZOZEPINAS **5a-g**.

La síntesis de los productos finales, los aminoalcoholes **5a-g**, se llevó a cabo de manera efectiva y con muy buenos rendimientos mediante la implementación de una metodología muy sencilla, que consistió en disolver los 1,4-epoxiciclooaductos **4a-g** en metanol y a esta solución en agitación, adicionarle zinc en polvo. La mezcla anterior se enfrió hasta cero grados y enseguida se procedió a la adición de ácido acético glacial y ácido clorhídrico al 37% (**Esquema 19**). Bajo las condiciones descritas, los amino-alcoholes **5a-g** fueron obtenidos con rendimientos entre el 89-95% y con tiempos de reacción de apenas 20-45 minutos. En todos los casos, los aminoalcoholes **5a-g** fueron aislados como los únicos productos de la reacción, y como se verá más adelante, el producto aislado correspondió al isómero *cis*.



Reactivos y condiciones de reacción: (i) Zn (10 moles), AcOH glacial (6 moles), 37% HCl (6 moles), MeOH, 0 °C (82-95%).

Esquema 19. Síntesis de las 2-etinil-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas **5a-g** por apertura reductiva de los 1,4-epoxiciclooaductos **4a-g**.

La primera evidencia de la formación de los aminoalcoholes **5a-g** se encontró en el análisis de sus espectros de infrarrojo (**Anexo 3.1**). En la zona comprendida entre 3286-3288 cm^{-1} se registra la aparición de tres bandas de absorción que se solapan y que pertenecen a las vibraciones de tensión de los nuevos enlaces N-H, OH y del enlace acetilénico.

Es evidente también la ausencia de la banda de vibración de tensión del enlace puente N-O propia de los 1,4-epoxiciclooaductos precursores. Adicionalmente, se observa que la banda

de vibración de tensión del enlace C-O se registra en la zona comprendida entre 1026-1034 cm^{-1} .

En la tabla 10 se reportan las bandas de absorción en el infrarrojo que son características de los amino-alcoholes **5a-g**. De igual forma, en esta tabla se consignan los rendimientos de cada uno de los productos obtenidos.

Tabla 10. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 2-etinil-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas **5a-g**.

Compuesto	Bandas de absorción (cm^{-1})					Rendimiento (%)
	Vib. T. N-H	Vib. T. O-H	Vib. T. C=C-H	Vib. T. C-O	Vib. T. C-N	
5a		3286		1034	1245	90
5b		3288		1029	1258	95
5c		3288		1028	1259	92
5d		3288		1026	1258	94
5e		3288		1028	1250	89
5f		3288		1028	1247	90
5g		3288		1029	1248	82

Los espectros de masas de los amino-alcoholes **5a-g** (**Anexo 3.2**) aportan evidencia adicional de la formación de éstos, al registrar los iones moleculares cuya relación m/z coincide con el peso molecular de sus fórmulas condensadas. Las principales fragmentaciones observadas corresponden a un proceso análogo a la ruptura retro Diels-Alder, pero con la migración simultánea de un átomo de hidrógeno al átomo de nitrógeno, y a la pérdida sucesiva de un radical hidroxilo y de una molécula de hidrógeno. La primera de estas rupturas conduce a la formación del catión Φ_1 , el cuál constituye el ión pico de base para los derivados **5d-g**.

La segunda ruptura descrita conduce a la formación del catión Φ_3 , cuya estructura probable es del tipo 3*H*-benzoazepinio; su generación está precedida de la formación del catión Φ_2

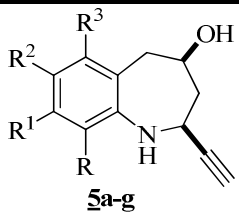
que resulta de la pérdida inicial del radical hidroxilo. Otra fragmentación que se aprecia es la que tiene que ver con la pérdida de una molécula de metanol que conduce a la generación de la especie catión-radical del tipo 1,2-dihidroquinolinio Φ_4 , el cual decae por la pérdida de un átomo de hidrógeno y se transforma en el catión quinolinio Φ_5 . La pérdida de una molécula de acetaldehído tiene como resultado la formación del catión-radical Φ_6 , el cual por una subsiguiente pérdida de un átomo de hidrógeno o un radical etinilo da lugar a la formación de los cationes del tipo 3*H*-indolinio Φ_7 y Φ_8 , respectivamente. Finalmente, una ruptura que involucra un reordenamiento molecular a través de la escisión simultánea de los enlaces α al nitrógeno y al enlace 4-C,5-C conduce a la formación del catión-radical Φ_9 .

En la tabla 11 se reportan los valores de las intensidades relativas de los iones fragmentos más característicos registrados en los espectros de masas de los amino-alcoholes **5a-g**, y en el esquema 20 se proponen las posibles rutas de fragmentación que sufren los iones moleculares de estos compuestos.

A partir de los correspondientes estudios por RMN se obtuvo mayor evidencia de la identidad estructural de los aminoalcoholes **5a-g**. Cabe resaltar, sin embargo, que debido al marcado solapamiento que presentan las señales de los protones azepínicos en los espectros de RMN ^1H (**Anexo 3.3**), el análisis de los espectros de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY (**Anexo 3.5**) y espacial NOESY no aportaron la información necesaria para definir inequívocamente la estereoquímica de **5a-g**.

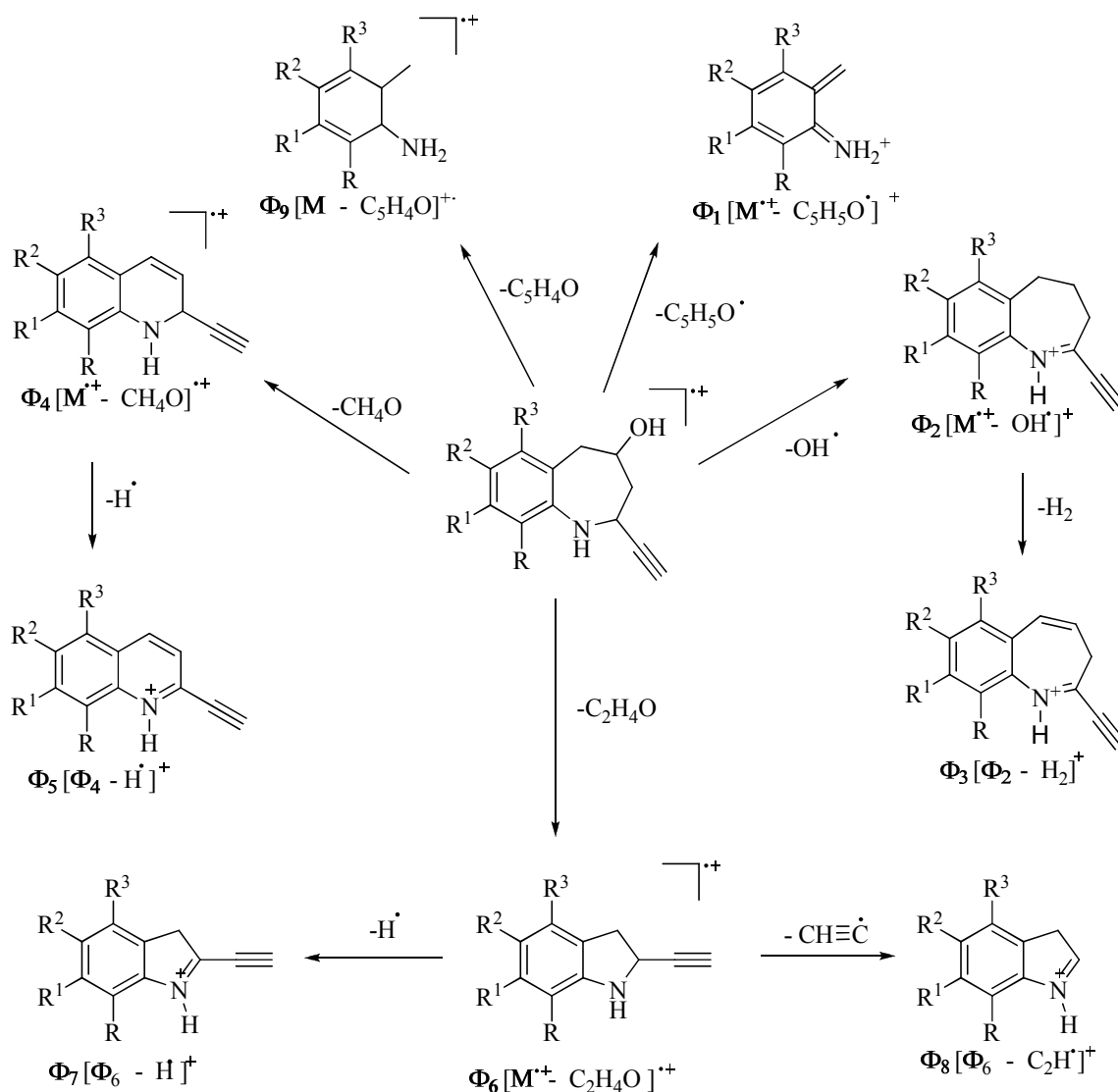
Como primera medida y en comparación con los espectros de los 1,4-epoxiciclooaductos **4a-g** precursores, se puede apreciar que, en general, las señales de los protones en mención se encuentran desplazadas hacia campo más alto, esto como consecuencia de la libración de energía torsional que acompaña la ruptura del enlace puente N-O isoxazolidínico de los ciclooaductos durante la formación de los amino-alcoholes **5a-g**.

Tabla 11. Relación m/z e intensidades relativas de los iones característicos en los espectros de masas de los 2-etinil-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas **5a-g**.

IONES (I,%)										
 <p style="text-align: center;">5a-g</p>										
Compuesto	$M^{+\bullet}$	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5	Φ_6	Φ_7	Φ_8	Φ_9
4a	187 (66)	106 (39) $M^{+\bullet} - 81$	170 (6) $M^{+\bullet} - 17$	168 (100) $\Phi_2 - 2$	155 (3) $M^{+\bullet} - 32$	154 (58) $\Phi_4 - 1$	143 (58) $M^{+\bullet} - 44$	142 (42) $\Phi_6 - 1$	118 (9) $\Phi_6 - 25$	107 (9) $M^{+\bullet} - 80$
4b	205 (54)	124 (66) $M^{+\bullet} - 81$	188 (6) $M^{+\bullet} - 17$	186 (100) $\Phi_2 - 2$	173 (4) $M^{+\bullet} - 32$	172 (68) $\Phi_4 - 1$	161 (73) $M^{+\bullet} - 44$	160 (48) $\Phi_6 - 1$	136 (15) $\Phi_6 - 25$	125 (21) $M^{+\bullet} - 80$
4c	221 (50)	140 (60) $M^{+\bullet} - 81$	204 (6) $M^{+\bullet} - 17$	202 (100) $\Phi_2 - 2$	189 (5) $M^{+\bullet} - 32$	188 (60) $\Phi_4 - 1$	177 (70) $M^{+\bullet} - 44$	176 (48) $\Phi_6 - 1$	152 (10) $\Phi_6 - 25$	141 (19) $M^{+\bullet} - 80$
4d	215 (100)	134 (50) $M^{+\bullet} - 81$	198 (5) $M^{+\bullet} - 17$	196 (80) $\Phi_2 - 2$	183 (5) $M^{+\bullet} - 32$	182 (44) $\Phi_4 - 1$	171 (52) $M^{+\bullet} - 44$	170 (98) $\Phi_6 - 1$	146 (14) $\Phi_6 - 25$	135 (12) $M^{+\bullet} - 80$
4e	215 (100)	134 (46) $M^{+\bullet} - 81$	198 (5) $M^{+\bullet} - 17$	196 (76) $\Phi_2 - 2$	183 (5) $M^{+\bullet} - 32$	182 (42) $\Phi_4 - 1$	171 (46) $M^{+\bullet} - 44$	170 (56) $\Phi_6 - 1$	146 (10) $\Phi_6 - 25$	135 (12) $M^{+\bullet} - 80$
4f	235 (69)*	154 (100) $M^{+\bullet} - 81$	218 (27) $M^{+\bullet} - 17$	216 (82) $\Phi_2 - 2$	203 (6) $M^{+\bullet} - 32$	202 (48) $\Phi_4 - 1$	191 (59) $M^{+\bullet} - 44$	190 (30) $\Phi_6 - 1$	166 (12) $\Phi_6 - 25$	155 (48) $M^{+\bullet} - 80$
4g	235 (72)*	154 (100) $M^{+\bullet} - 81$	218 (25) $M^{+\bullet} - 17$	216 (73) $\Phi_2 - 2$	203 (5) $M^{+\bullet} - 32$	202 (54) $\Phi_4 - 1$	191 (55) $M^{+\bullet} - 44$	190 (34) $\Phi_6 - 1$	166 (10) $\Phi_6 - 25$	155 (48) $M^{+\bullet} - 80$

*Relativo al isótopo ^{35}Cl

Esta disminución de la energía torsional le concede al anillo azepínico recién generado un mayor grado de libertad conformacional, la cual afecta de forma directa los ambientes magnéticos de cada uno de los protones. Otra diferencia considerable entre los espectros de RMN ^1H de los biclos precursores y los aminoalcoholes, es que en los primeros todas las señales se resuelven muy bien, mientras que en los últimos tienden a solaparse.



Esquema 20. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los aminoalcoholes **5a-g**.

Así, a excepción del derivado **5e**, las señales de los protones enantiotópicos 2-H y 4-H se solapan generando un multiplete centrado en la región comprendida entre 4.16-4.06 ppm. De forma similar, en los espectros de los derivados **5e-g** las señales correspondientes a los protones 3-H_{ax} y 3-H_{eq} se solapan y generan un multiplete centrado en 2.25-2.04 ppm; para los derivados restantes, el protón 3-H_{ax} resuena como doblete-doblete-doblete-doblete (dddd, derivados **5a,b**) o como doblete-doblete-doblete (ddd, derivados **5c,d**) centrados en 2.13- 2.09-ppm con una constante de acoplamiento de 13.2-13.6 Hz correspondiente al

acople con su protón geminal 3-H_{eq}, otra de 10.8-11.2 Hz que corresponde, muy probablemente, al acople axial-axial con el protón 4-H, una tercera de 6.4-8.0 Hz que corresponde al acople axial-axial con el protón 2-H, y la última de 3.2-3.9 Hz que puede corresponder al acople de tipo W con el protón 5-H_{ax}.

Para el caso del derivado **5e**, la señal del protón 2-H no se solapa y se registra como un doblete-doblete-doblete con constantes de acoplamiento de 6.4, 4.8 y 2.4 Hz. De estas constantes se puede inferir que la mayor corresponde a una interacción axial-axial, valor que es idéntico al registrado para una de las constantes de acoplamiento del protón 3-H_{ax} en los derivados restantes (6.4-8.0 Hz). Adicionalmente, en el espectro del derivado **5a** se aprecia un desdoblamiento entre el protón 3-H_{ax} y el protón 4-H con una constante de acoplamiento de 10.8 Hz (valor característico para un acople axial-axial). De todo lo anterior se puede inferir que los protones 2-H y 4-H se encuentran en una disposición axial-axial; en consecuencia, la disposición del fragmento etinilo y el grupo hidroxilo es ecuatorial y *cis* entre sí. Con base en trabajos realizados previamente en el LSO²³⁻²⁹ y en los valores de las constantes de acoplamiento que se pudieron determinar, es posible también concluir que el anillo azepínico en solución adopta una conformación de silla.

En la tabla 12 se registran los valores de los desplazamientos químicos, las constantes de acoplamiento y las multiplicidades de los protones presentes en las moléculas de los aminoalcoholes **5a-g**, y en la figura 14 se reproduce el espectro de RMN ¹H del derivado **5d** tomado como ejemplo. En éste se pueden apreciar, además de las asignaciones de los protones azepínicos y acetilénico, las asignaciones de los dos protones aromáticos.

Los espectros de RMN ¹³C (**Anexo 3.4**) complementan la información suministrada por los espectros de RMN ¹H, y corroboran la identidad estructural de los aminoalcoholes **5a-g** al registrar las cuatro señales pertenecientes a los carbonos alifáticos del anillo tetrahydroazepínico. Tomando como ejemplo el derivado **5f**, se aprecia que en el espectro de RMN ¹³C los carbonos 3-C y 5-C se registran en 33.29 ppm y 42.84 ppm respectivamente. De nuevo, debido al efecto anisotrópico de desprotección del nitrógeno y el oxígeno, los carbonos 2-C y 4-C se desplazan hacia campo más bajo y se registran en 44.5 ppm y 65.7 ppm respectivamente.

En la tabla 13 se registran los valores de los desplazamientos químicos (constantes de acoplamiento y multiplicidad para el caso del derivado fluorado **5b**), de todos los carbonos que constituyen la serie de aminoalcoholes sintetizada.

Tabla 12. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de ^1H RMN de las 2-etinil-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas **5a-g**.

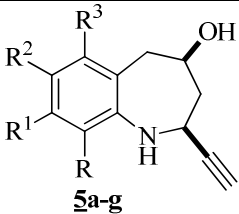
Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades.															
 5a-g															
Compuesto	Protones aromáticos				Protones azepínicos					$\equiv\text{CH}$	Otros protones				
	6-H	7-H	8-H	9-H	2-H	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H _{ax}	5-H _{ax}		5-H _{eq}	R	R ¹	R ²	R ³
5a	7.11 dd 7.6, 1.6	6.93 td 7.6, 1.0	7.12 td 7.6, 1.6	6.79 da 7.6	4.16- 4.07 m	2.12 dddd 13.6, 10.8, 6.4, 3.6	2.18 ddd 13.6, 6.8, 3.6	4.15 ddd 10.8, 6.4, 3.6	2.98 dda 14.0, 6.4	3.01 da 14.0	2.25 d 2.4	---	---	---	---
5b	6.86 dd 9.2, 3.0	---	6.80 td 8.4, 3.0	6.72 dd 8.4, 5.2	4.15- 4.09 m	2.11 dddd 13.2, 11.2, 7.2, 3.6	2.17 ddd 13.2, 6.8, 3.6	4.15-4.09 m	2.94 dda 14.0, 8.0	2.98 da 14.0	2.24 d 2.4	---	---	---	---
5c	7.11 d 2.4	---	7.06 dd 8.2, 2.4	6.70 d 8.2	4.15- 4.09 m	2.09 ddd 13.4, 7.8, 3.6	2.17 ddd 13.4, 7.0, 3.2	4.15-4.09	2.92 dd 14.4, 8.8	2.96 da 14.4	2.25 d 2.4	---	---	---	---
5d	---	6.75 d 7.6	6.93 d 7.6	---	4.15- 4.09 m	2.13 ddd 13.4, 8.0, 3.7	2.06 ddd 13.4, 6.9, 3.9	4.15-4.09 m	3.05 dd 13.8, 9.6	3.03 da 13.8	2.26 d 2.4	2.24 s	---	---	2.32 s
5e	6.90 d 7.6	6.76 d 7.6	---	---	4.06 ddd 6.4, 4.8, 2.4	2.25- 2.08 m	2.25-2.08 m	4.13 ddd 8.6, 6.7, 2.6	2.95 dd 13.6, 8.0	3.01 dd 13.6, 2.6	2.26 d 2.4	2.18 s	2.28 s	---	---
5f	6.92 d 8.1	6.96 d 8.1	---	---	4.16- 4.09 m	2.19- 2.04 m	2.19-2.04 m	4.16-4.09 m	2.97- 2.94 m	2.97- 2.94 m	2.25 d 2.3	2.33 s	---	---	---
5g	---	6.95 d 8.0	6.93 d 8.0	---	4.2- 4.12 m	2.12 ddd 13.4, 7.6, 3.8	2.02 ddd 13.4, 6.8, 3.7,	4.2-4.12 m	3.19 dd 13.7 8.7	3.27 d 13.7	2.25 d 2.3	2.21 s	---	---	---

Tabla 13. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de ^{13}C de los aminoalcoholes **5a-g**.

Desplazamientos químicos (δ ppm), desplazamientos químicos (J Hz) y multiplicidades ^{13}C RMN.														
Compuesto	Carbonos aromáticos						Carbonos azepínicos				Carbonos propargilo		Carbonos Metílicos	
	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	2-C	3-C	4-C	5-C	C \equiv	$\equiv\text{C}$	6-CH ₃	9-CH ₃
5a	128.25	131.98	121.20	122.62	127.7	147.36	45.05	44.65	66.03	43.39	84.4	72.23	-----	
5b	127.4 d 8.2	116.3 d 22.4	161.4 d 243.1	112.8 d 22.3	127.2 d 8.5	141.8	62.1	40.9	75.4	35.8	79.2	76.5	-----	
5c	130.2	131.4	127.2	127.3	122.3	145.7	45.0	44.3	65.7	43.2	83.5	72.6	-----	
5d	127.3	135.7	124.1	128.3	125.5	145.8	44.5	44.1	65.7	36.8	84.5	71.5	6-CH ₃ 20.7	9-CH ₃ 17.8
5e	126.3	128.8	124.0	135.8	126.3	145.7	44.6	44.5	65.8	42.7	84.4	71.6	8-CH ₃ 20.9	6-CH ₃ 13.4
5f	127.5	129.6	122.9	133.1	125.8	146.8	44.5	33.3	65.7	42.8	83.7	72.1	9-CH ₃ 14.45	
5g	129.3	133.1	122.8	126.7	126.4	147.2	44.6	43.5	65.4	37.9	84.1	72.1	9-CH ₃ 17.8	

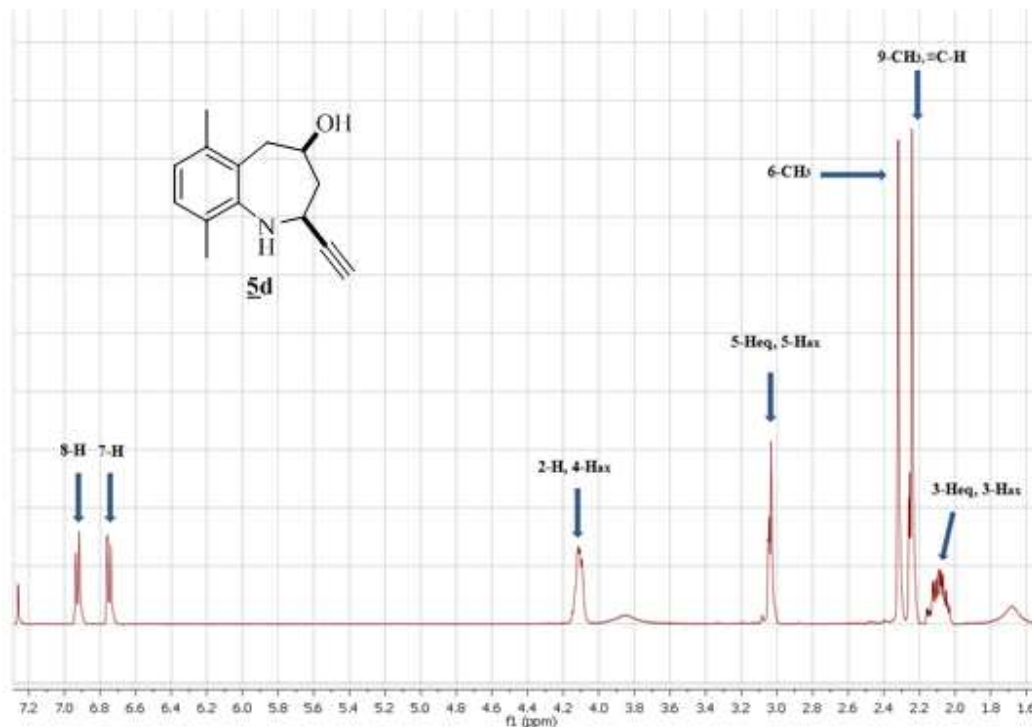


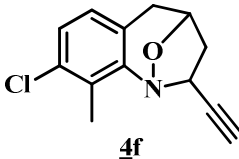
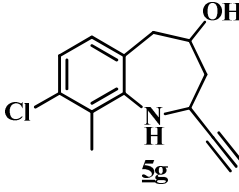
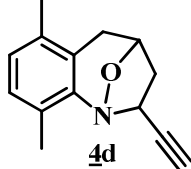
Figura 14. Espectro de RMN ^1H del 6,9-dimetil-2-etinil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-4-ol **5d**.

5.4 POTENCIAL ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA

De forma preliminar, siete de los catorce compuestos sintetizados fueron sometidos a un proceso de preselección por parte del *National Cancer Institute* (NCI) de los Estados Unidos para ser estudiados como posibles agentes antiproliferativos. De éstos, tres fueron seleccionados y se evaluó su actividad a una concentración de 10 μM en el marco de un *screening* inicial sobre un panel de 60 diferentes líneas tumorales humanas, entre las que se incluyen células tumorales de leucemia, melanoma, pulmón, colon, cerebro, ovario, próstata y riñón.

En la tabla 14 se consignan los resultados obtenidos.

Tabla 14. Actividad antiproliferativa evaluada para los compuestos **4f**, **5g**, y **4d** (% de crecimiento de células tumorales, Dosis: 10 μM).

ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA		
Compuesto	Línea celular	% Crecimiento
 <p>4f</p>	Leucemia	
	SR	58.5
	MOLT-4	52.2
	Cáncer Renal	
	UO-31	56.8
 <p>5g</p>	Leucemia	
	K-562	58.5
	MOLT-4	53.9
	SR	52.2
 <p>4d</p>	Cáncer Renal	
	UO-31	49

Se puede apreciar que en general, al evaluar el porcentaje de crecimiento de las células tumorales causantes de la Leucemia y el cáncer renal, los compuestos **4f**, **5g**, y **4d** presentaron una actividad (Relacionada con la inhibición del crecimiento celular) alrededor

del 47.8-51%. Estos resultados preliminares, perfilan a los derivados benzoazepínicos sintetizados como promisorios agentes en el tratamiento de patologías oncológicas.

6. DIVULGACIÓN DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación fueron expuestos a la comunidad científica en el XXIX Congreso Latinoamericano de Química, celebrado en la ciudad de Cartagena de Indias, del 27 de Septiembre al 2 de Octubre de 2010, en la modalidad de póster con el título: **“LAS *orto*-ALILANILINAS COMO PRECURSORES APROPIADOS EN LA PREPARACIÓN EFECTIVA DE NUEVAS SERIES DE 2-ETINILTETRAHIDRO-1,4-EPOXI-1-BENZOAZEPINAS Y 2-ETINIL-4-HIDROXI-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS”**.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En total se sintetizaron catorce nuevos compuestos, los siete 1,4-epoxiciclooaductos **4a-g** y los siete amino-alcoholes **5a-g**, para los cuales, se reportan por primera vez, sus propiedades físicas y espectroscópicas.

Se estableció que la sustitución del átomo de nitrógeno de los precursores clave con un fragmento alquinílico (propargilo), no afecta la estereoselectividad de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, obteniéndose exclusivamente los diastereómeros *exo*.

La apertura reductiva de los 1,4-epoxiciclooaductos transcurrió con un alto grado de estereoselectividad, generando los correspondientes amino-alcoholes con una estereoquímica *cis*.

Se comprobó que el fragmento alquinílico no sufrió ninguna modificación durante las etapas finales de la ruta de síntesis, conservando su identidad estructural.

Se recomienda continuar con el estudio de la actividad antiproliferativa de los derivados de las series **4** y **5** no evaluados hasta el momento en el *National Cancer Institute* (NCI) de los Estados Unidos.

Se recomienda evaluar la actividad antiparasitaria anti-*T. cruzi* y anti-*Leishmania* de todos los derivados de las series **4** y **5**, y a partir de los resultados obtenidos realizar un estudio de la relación estructura-actividad (SAR) con el fin de orientar mejor la síntesis de compuestos análogos, pero con mejorada actividad antiparasitaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Watthey, J. W. H.; Stanton, J. L.; Desai, M.; Babiarz, J. E.; Finnt, B. M. Synthesis and Biological Properties of (Carboxyalkyl)amino-Substituted Bicyclic Lactam Inhibitors of Angiotensin Converting Enzyme. *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 1511-1516.
2. Floyd, D. M.; Kimball, D.; Krapcho, J.; Das, J.; Turk, C. F.; Moquin, R. V.; Lago, M. W.; Duff, K.; Lee, V.; White, R.; Ridgewell, R. E. Moreland, S.; Brittain, R. J.; Normandin, D.; Hedberg, A.; Cucinotta, G. Benzazepinone Calcium Channel Blockers. 2. Structure-Activity and Drug Metabolism Studies Leading to Potent Antihypertensive Agents. Comparison with Benzothiazepinones. *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 756-772.
3. Hino, K., Nagai, Y.; Uno, H., Masuda, Y.; Oka, M.; Karasawa, T. A Novel Class of Potential Central Nervous System Agents. 3-Phenyl-2-(1-piperazinyl)-5H-1-benzazepines. *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 107-117.
4. Zhao, H.; Zhang, X.; Hodgetts, K. Thurkauf, A.; Hammer, J.; Chandrasekhar, J.; Kieltyka, A.; Brodbeck, R.; Rachwal, S.; Primus, R.; Manly, C. Design, Synthesis, and Discovery of 5-Piperazinyl-1,2,6,7-tetrahydro-5H-azepino[3,2,1-hi]indol-4-one Derivatives: A Novel Series of Mixed Dopamine D2/D4 Receptor Antagonist. *Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 701-704.
5. Watthey, J. W. H.; Gavin, G.; Desai, M.; Finn, B. M. Rodebaugh, R. K.; Pattg, S. L. Synthesis and Biological Properties of Thiophene Ring Analogues of Mianserin. *J. Med. Chem.*, **1983**, *26*, 1116-1122.
6. Sudo, K.; Miyazaki, Y.; Kojima, N.; Kobayashi, M.; Suzuki, H.; Shintani, M.; Shimizu, Y. YM-53403, a unique anti-respiratory syncytial virus agent with a novel mechanism of action. *Antiviral Res.*, **2005**, *65*, 125-131.
7. Seto, M.; Miyamoto, N.; Aikawa, K.; Aramaki, Y.; Kanzaki, N.; Iizawa, Y.; Baba, M.; Shiraishi, M. Orally active CCR5 antagonists as anti-HIV-1 agents. Part 3: Synthesis and biological activities of 1-benzazepine derivatives containing a sulfoxide moiety. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 363-386.
8. Ikemoto, T.; Ito, T.; Nishiguchi, A.; Tomimatsu, K. Facile synthesis of 7–10 membered rings by intramolecular condensation using dialkylcarbonate as solvent. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9335–9339.
9. Ikemoto, T.; Ito, T.; Nishiguchi, A.; Miura, S.; Tomimatsu, K. Practical Synthesis of an Orally Active CCR5 Antagonist, 7-{4-[2-(Butoxy)-ethoxy]phenyl}-N-(4-{[methyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]methyl}phenyl)-1-propyl-2,3-dihydro-1H-1-benzazepine-4-carboxamide. *Org. Process. Res. Dev.*, **2005**, *9*, 168-173.

10. Link, A., Kunick, C. d-Fused [1]Benzazepines with Selective in Vitro Antitumor Activity: Synthesis and Structure-Activity Relationships. *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1299-1305.
11. Kunick, C.; Schultz, C.; Lemcke, T.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Jalluri, J. K.; Sausville, E. A.; Leost, M.; Meijer, L. 2-Substituted Paullones: CDK1/Cyclin B-Inhibiting Property and In Vitro Antiproliferative Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 567-569.
12. Tahara, A.; Tsukada, J.; Tomura, Y.; Kusayama, T.; Wada, K.; Ishii, N.; Taniguchi, N.; Suzuki, T.; Yatsu, T.; Uchida, W.; Shibasaki, M. Effects of YM218, a nonpeptide vasopressin V1A receptor-selective antagonist, on human vasopressin and oxytocin receptors. *Pharm. Res.*, **2005**, *51*, 275–281.
13. Tahara, A.; Tsukada, J.; Tomura, Y.; Momose, K.; Suzuki, T.; Yatsu, T.; Shibasaki, M. Effects of YM218, a nonpeptide vasopressin V1A receptor-selective antagonist, on vasopressin-induced growth responses in human mesangial cells. *Eur. J. Pharm.*, **2006**, *538*, 32–38.
14. Tsukada, J.; Tahara, A.; Tomura, Y.; Wada, K.; Kusayama, T.; Ishii, N.; Yatsu, T.; Uchida, W.; Taniguchi, N.; Tanaka, A. Effects of YM471, a nonpeptide AVP V1A and V2 receptor antagonist, on human AVP receptor subtypes expressed in CHO cells and oxytocin receptors in human uterine smooth muscle cells. *Br. J. Pharm.*, **2001**, *133*, 746-754.
15. Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 863-909.
16. Shi, F.; Mancuso, R.; Larock, R. 1,3-Dipolar cycloaddition of arynes with azomethine imines: synthesis of 1,2-dihydropyrazolo[1,2-*a*]indazol-3(9*H*)-ones. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 4067–4070.
17. Jiang, Y.; Chen, X.; Qu, J.; Wang, J.; Yuan, J. Chen, S.; Li, X.; Qu, X. Ultrasonic-assisted synthesis of chrysin derivatives linked with 1,2,3-triazoles by 1,3-dipolar cycloaddition reaction. *Ultrasonics Sonochemistry*, **2010**, *18*, 527-533.
18. Nair, V.; Suja, T. D. Intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reactions in targeted syntheses. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 12247–12275.

19. Murahashi, S.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, Sh. Tungstate-Catalyzed Oxidation of Secondary Amines to Nitrones. α -Substitution of Secondary Amines via Nitrones. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1736-1744.
20. Murahashi, S.; Imada, Y.; Ohtake, H. Tungstate-Catalyzed Decarboxylative Oxidation of N-Alkyl- α -amino Acids: An Efficient Method for Regioselective Synthesis of Nitrones. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6170-6172.
21. Dai, M.; Wang, Z.; Danishefsky, S. A novel α,β -unsaturated nitrone-aryne [3+2] cycloaddition and its application in the synthesis of the cortistatin core. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 6613-6616.
22. Long, A.; Baldwin, S. Enantioselective syntheses of homophenylalanine derivatives via nitrone 1,3-dipolar cycloaddition reactions with styrenes. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 5343-5345.
23. Raysth Martinez, W. Síntesis estereoselectiva de nuevas *cis*-4-hidroxi-2-(1-naftil; 2-furi)tetrahidro-1-benzoazepinas, potenciales agentes ansiolíticos y antiparasitarios. **2007**. Proyecto de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
24. Blanco Jaimes, M. C. Síntesis estereoselectiva de nuevas *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)-tetrahidro-1-benzoazepinas empleando una ruta convergente para acceder a sus precursores clave las *orto*-alilanilinas N-tienil sustituidas. Proyecto de Pregrado. **2007**. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
25. Gómez Ayala, S. L. Las *orto*-alilanilinas N-bencilosustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas. **2006**. Trabajo de Maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
26. Acosta Quintero, L. M. Uso racional de los productos de N-alquenilación de anilinas en la síntesis estereoselectiva de nuevas series de 1,4-epoxi-2-vinil-(isopropenil, estiril)- y *cis*-4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)-tetrahidro-1-benzoazepinas. Bucaramanga, **2008**. Proyecto de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
27. 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. Proyecto de Pregrado. **2010**. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

28. Acosta, L. M. Creación de una nueva quimioteca de tetrahydro-1-benzazepinas sustituidas en C-2 con apéndices de tipo alqueno/etnil, y estudio preliminar de su actividad biológica. Trabajo de maestría. **2010**. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
29. Blanco, M. C. Búsqueda de nuevos y promisorios agentes antiparasitarios derivados de la 4-hidroxí-2-(2'-heteril, 2-alquil)-tetrahydro-1-benzazepina. Trabajo de maestría. **2010**. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
30. Yépez, A.; Palma, A.; Stashenko, E.; Bahsas, A.; Amaro, L. 2-Allyl-N-benzyl substituted α -naphthylamines as building blocks in heterocyclic synthesis. New and efficient syntheses of benzo[e]naphtho[1,2-b]azepine and naphtho[1,2-b]azepine derivatives. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5825-5828.
31. Yépes, A. F. La alquilación intramolecular de Friedel-Crafts y la oxidación de aminas aromáticas secundarias N-sustituidas. Dos metodologías potencialmente útiles en la construcción de los sistemas heterocíclicos de la benzo[e]nafto[1,2-b]azepina y la nafto[1,2-b]azepina. **2004**. Proyecto de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
32. Yépes, A. F. Estudio del potencial sintético de las β -alil- α -naftilaminas N-sustituidas y las N-(2-alilbencil sustituidas)anilinas en la construcción de los sistemas heterocíclicos de la nafto[1,2-b]azepina y la dibenzo(b,e)azepina. Trabajo de Maestría. **2007**. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
33. Palma, A.; Yépes, A.; Leal, S.; Coronado, C.; Escobar, P. Synthesis and in vitro activity of new tetrahydronaphtho[1,2-b]azepine derivatives against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 2360-2363.
34. Gómez-Ayala, S.; Castrillón, J. A.; Palma, A.; Leal, S. M.; Escobar, P.; Bahsas, A. Synthesis, structural elucidation and in vitro antiparasitic activity against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites of novel tetrahydro-1-benzazepine derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4721-4739.
35. MacNeil, S.; Gray, M.; Gusev, D.; Briggs, K.; Sniekus, V. Carbanionic Friedel-Crafts Equivalents, Regioselective Directed *Ortho* and Remote Metalation-C-N Cross Coupling Routes to Acridones and Dibenzo[b,f]azepinones. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 9710-9719.

36. Astill, B. D.; Boekelheide, V. The synthesis of 1-benzazepine Derivatives as Model compounds Related to Apo- β -erythroidine. *Department of Chemistry, University of Rochester.*, **1955**.
37. Cossy, J.; Poitevin, C.; Gomez, D. Synthesis of Spiro[benzazepine-2,4'-piperidine] *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4554.
38. Jarikote, D. V.; Pawar, V. G.; Bhusare, S. R.; Hangarge, R. V.; Vibhute, Y. B.; Pawar, R. P. A Facile Synthesis of 1,3,4,6-tetrahydro-1,6-benzodiazocine-2,5-diones. *Russ. J. Org. Chem.*, **2004**, *40*, 575-577.
39. Kouznetsov, V. and Vargas, L. Synthesis of new spiroheterocycles with cyclooctane fragment. *Heterocycl. Commun.*, **1998**, *4*, 341-344.
40. Ikemoto, T.; Ito, T.; Nishiguchi, A.; Tomimatsu, K. Facile synthesis of 7–10 membered rings by intramolecular condensation using dialkylcarbonate as solvent. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9335-9339.
41. Kunick, C.; Schultz, C.; Lemcke, T.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Jalluri, R. K.; Sausville, E. A.; Leost, M. and Meijer, L. 2-Substituted paullones: CDK1/cyclin Binhibiting property and in vitro antiproliferative activity. *Bioor. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 567-569.
42. Proctor, G. and Thomson, R. Azabenzocycloheptenones. Part II. Dieckmann cyclisation of arylamino-esters. *J. Chem. Soc.*, **1957**, 2312-2314.
43. McCall, I.; Proctor, G. and Purdie, L. Reactions of methyl anthranilate with ethyl γ -bromobutyrate. *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 1126-1128.
44. Kondo, K.; Ogawa, H.; Yamashita, H.; Miyamoto, H.; Tanaka, M.; Nakaya, K.; Kitano, K.; Yamamura, Y.; Nakamura, S.; Onogawa, T.; Mori, T. and Michiaki, T. 7-Chloro-5-hydroxy-1-[2-methyl-4-(2-methylbenzoyl-amino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1- benzazepine (OPC-41061): A potent, orally active nonpeptide arginine vasopressin V2 receptor antagonist. *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, *7*, 1743-1754.
45. Tsunoda, T.; Tanaka, A.; Mase, T. and Sakamoto, S. A New Synthetic Route to YM087, an Arginine Vasopressin Antagonist. *Heterocycles*, **2004**, *63*, 1113-1122.
46. Ren, H.; Zanger, M., Mckee, J. Synthesis of Tetrahydrobenzazepinesulfonamides and Their Rearrangement to Diarylsulfones. *Synth. Commun.*, **2006**, *36*, 355-363.
47. Lowe, J. A.; Hageman, D. L.; Drozda, S. E.; McLean, S.; Bryce, D. K.; Crawford, R. T.; Zorn, S.; Morrone, J.; Bordner, J. 5-Phenyl-3-ureidobenzazepin-2-ones cholecystokinin-B receptor antagonists. *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 3789-3811.

48. Cho, H.; Iwama, Y.; Sugimoto, K.; Mori, S.; Tokuyama, H. Regioselective Synthesis of Heterocycles Containing Nitrogen Neighboring an Aromatic Ring by Reductive Ring Expansion Using Diisobutylaluminum Hydride and Studies on the Reaction Mechanism. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 627–636.
49. Joseph, B.; Joucla, L.; Putey, A. Synthesis of fused heterocycles with a benzazepinone moiety via intramolecular Heck coupling. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8177-8179.
50. Avila-Zárraga, J. G.; Lujan-Montelongo, A.; Covarrubias-Zúñiga, A.; Romero-Ortega, M. New Heck coupling strategies for the synthesis of paullone and dimethylpaullone. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 7987-7989.
51. Di Fabio, R.; Micheli, F.; Baraldi, D.; Bertani, B.; Conti, N.; Dal Forno, G.; Feriani, A.; Donati, D.; Marchioro, C.; Messeri, T.; Missio, A.; Pasquarello, A.; Pentassuglia, G.; Pizzi, D.; Provera, S.; Quaglia, A.; Sabbatini, F. Benzoazepine derivative as potent antagonists of the glycine binding site associated to the NMDA receptor. *Il Farmaco*, **2003**, *58*, 723-738.
52. Qadir, M.; Cobb, J.; Sheldrake, P. W.; Whittall, N.; White, A. J. P.; Hii, K. K.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B. Conformation Analyses, Dynamic behavior and amide bond distortions of medium-sized heterocycles. 1. Partially and fully reduced 1-benzazepines. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1545-1551.
53. Hoyt, S. B.; London, C. and Park, M. Synthesis of substituted 1-benzazepin-2-ones via ring-closing olefin metathesis. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 1911-1913.
54. Dolman, S., Schrock, R.; Hoveyda, A. Enantioselective Synthesis of Cyclic Secondary Amines through Mo-Catalyzed Asymmetric Ring-Closing Metathesis (ARCM). *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4899-4902.
55. Theeraladanon, C.; Arisawa, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. A novel synthesis of substituted quinolines using ring-closing metathesis (RCM): its application to the synthesis of key intermediates for anti-malarial agents. *Tetrahedron.*, **2004**, *60*, 3017-3035.
56. Okuro, K.; Alper, H. Ionic diamine rhodium complex catalyzed hydroaminomethylation of 2-allylanilines. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 4959–4961.
57. Fakhfakh, M.; Fournet, A.; Prina, E.; Franc J.; Franck, X.; Hocquemillera, R.; Figadère, B. Synthesis and Biological Evaluation of Substituted Quinolines: Potential Treatment of Protozoal and Retroviral Co-infections. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 5013–5023.

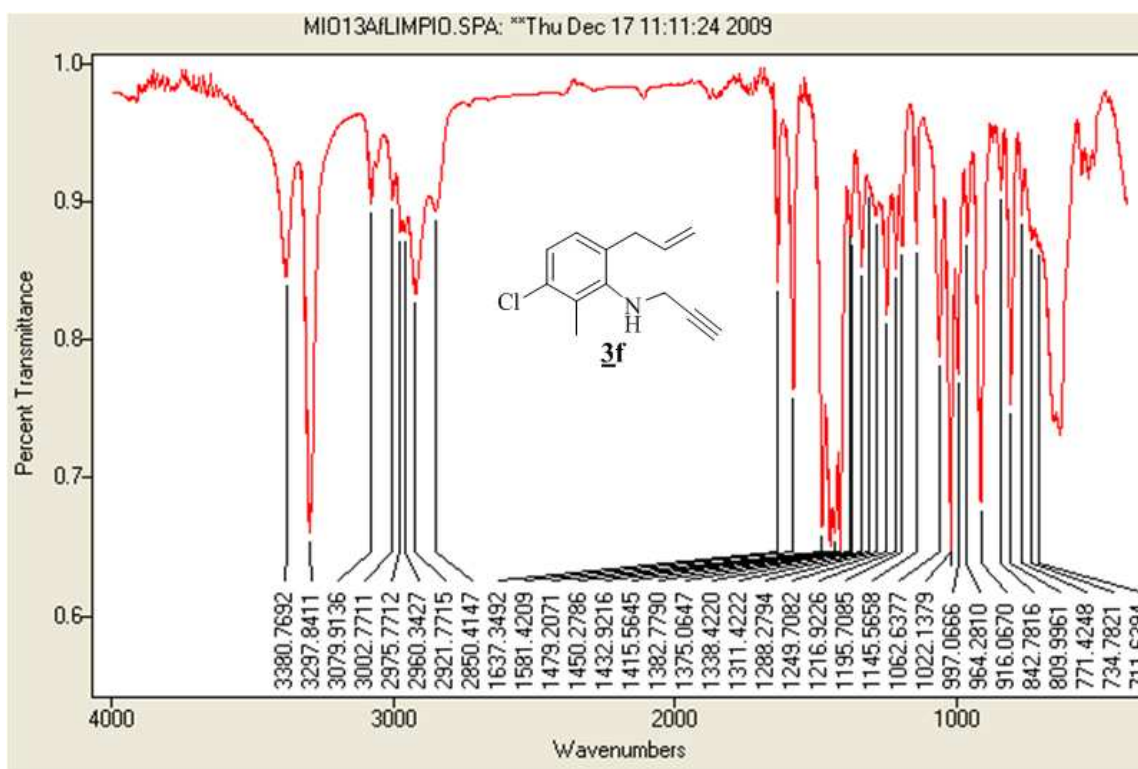
58. Nakayama, H.; Loiseau, P.; Bories, C.; Torres, S.; Alicia, O; Serna, E.; Rojas, A.; Fakhfakh, M.; Franck, X.; Figade`re, B.; Hocquemiller, R.; Fournet, A. Efficacy of Orally Administered 2-Substituted Quinolines in Experimental Murine Cutaneous and Visceral Leishmaniasis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.*, **2005**, *49*, 4950–4956.

ANEXOS

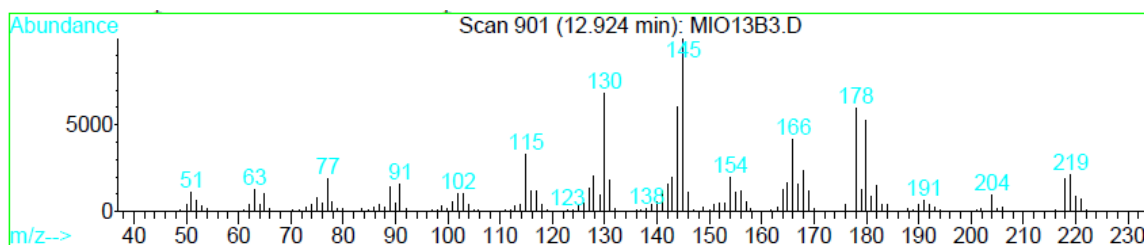
**(ESPECTROS DE IR, MS, RMN ^1H , RMN ^{13}C
 ^1H - ^1H -COSY, HSQC Y NOESY)**

Anexos 1. Espectros IR, MS, RMN ^1H , RMN ^{13}C , ^1H - ^1H COSY y HSQC de la 6-Alil-3-cloro-2-metil-N-propargilanilina **3f.**

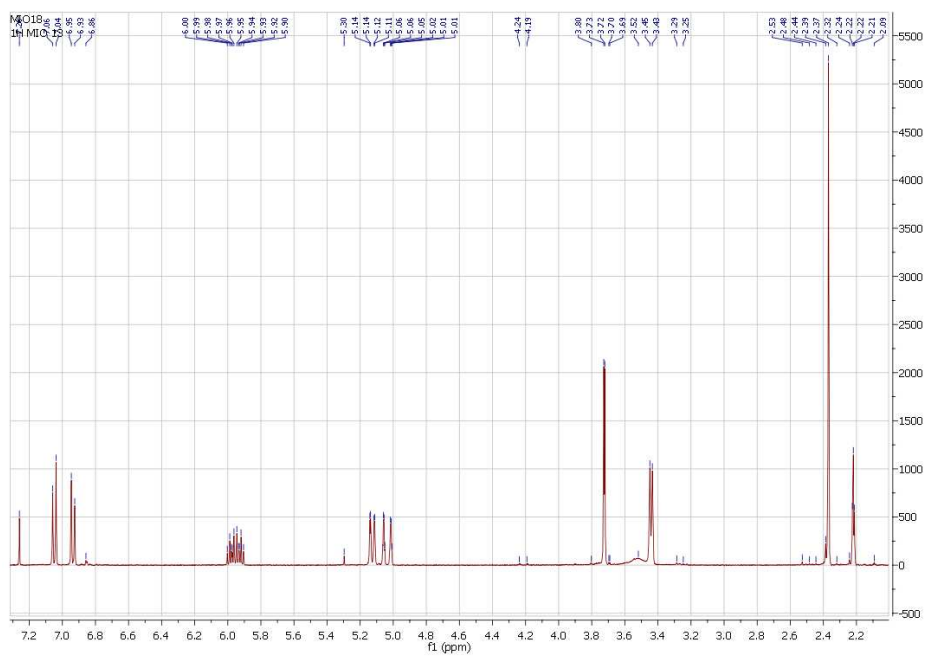
Anexo 1.1 Espectro de IR



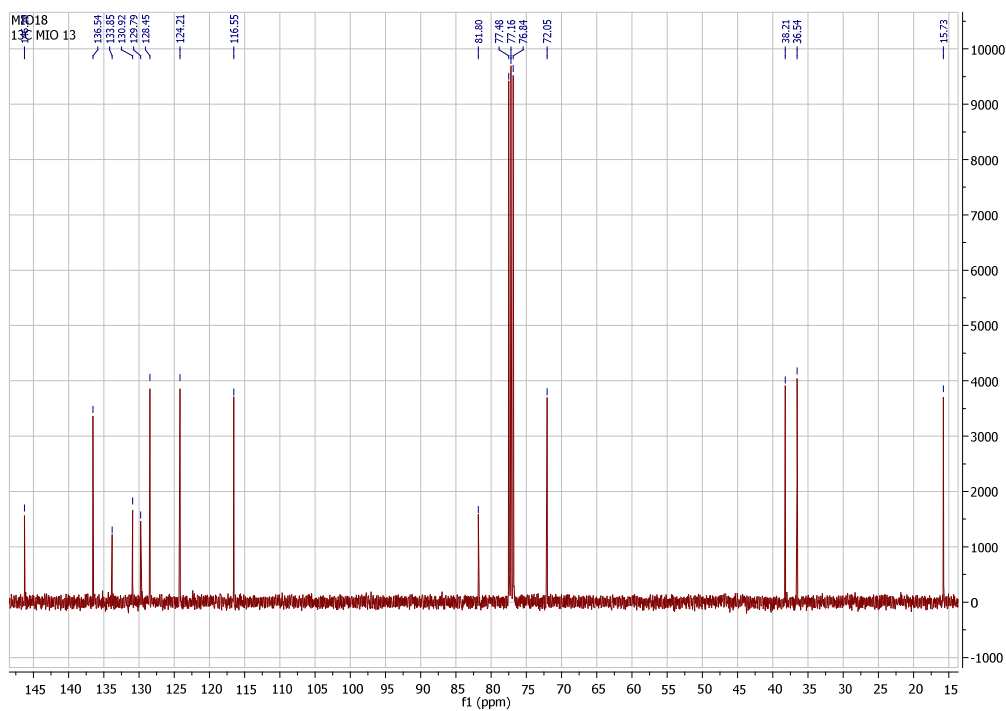
Anexo 1.2 Espectro de MS



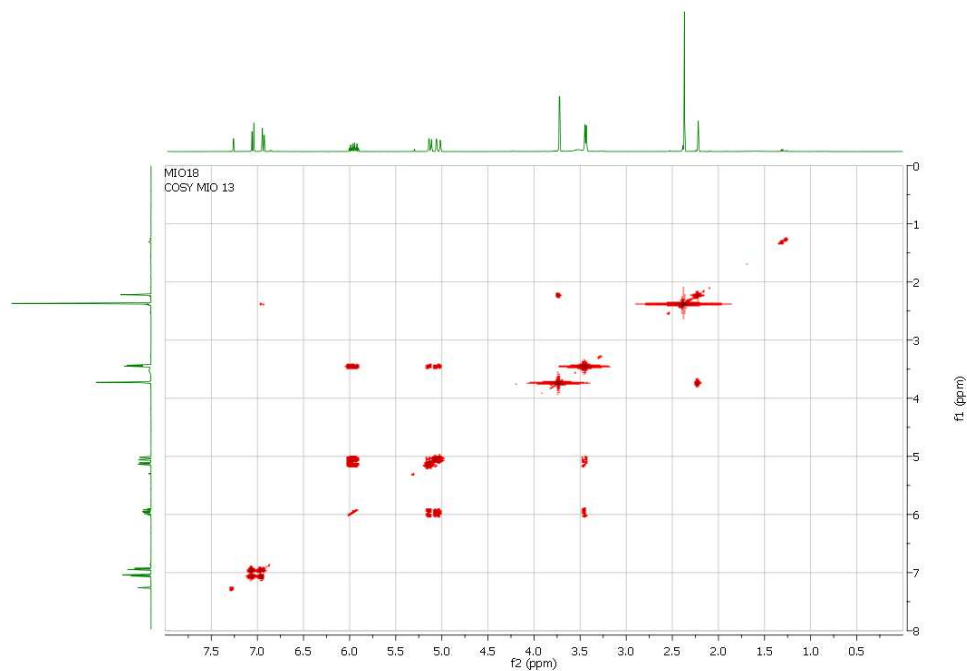
Anexo 1.3 Espectro de ^1H RMN



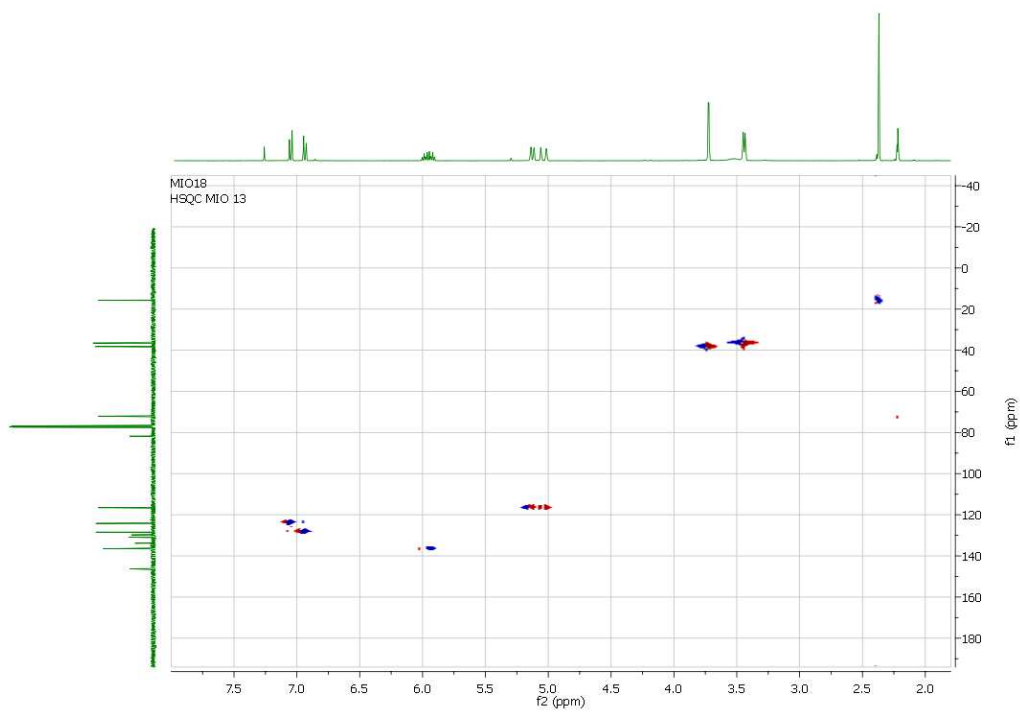
Anexo 1.4 Espectro de ^{13}C RMN



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

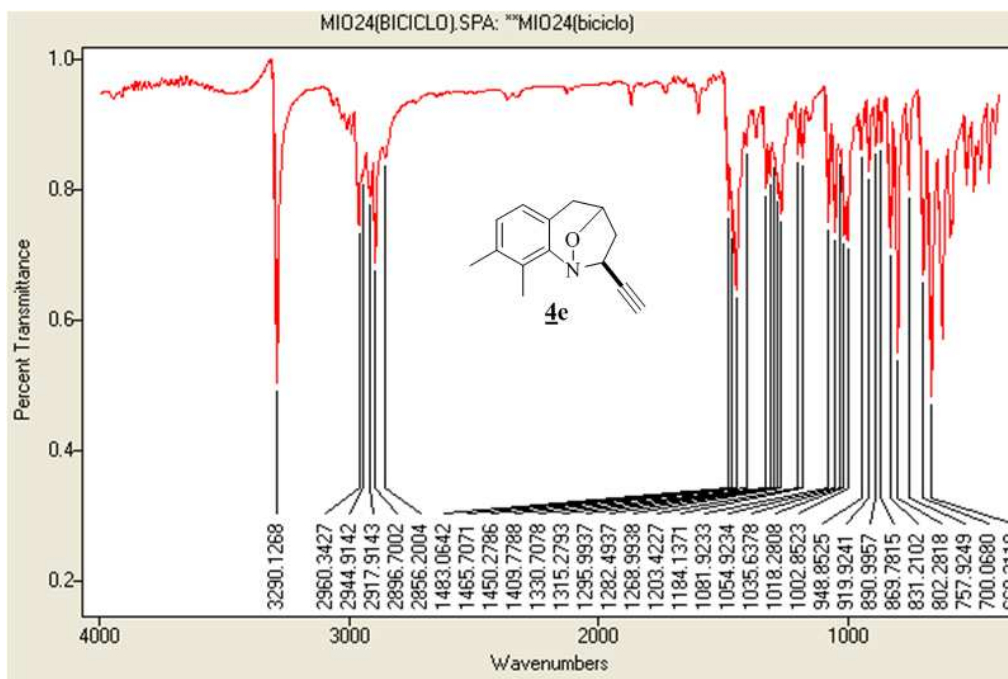


Anexo 1.6 Espectro de correlación heteronuclear HSQC

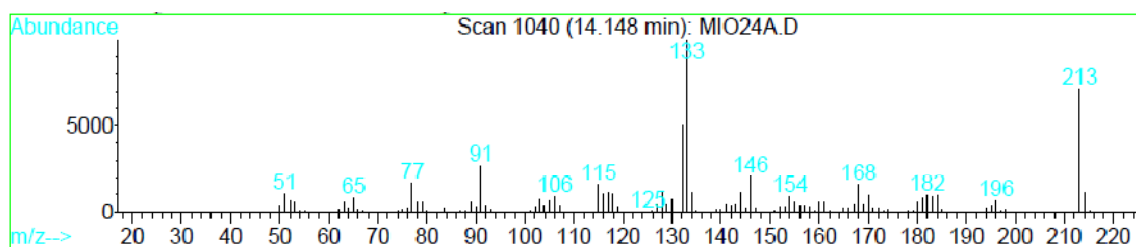


Anexos 2. Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY, HSQC y NOESY de la 8,9-Dimetil-2-*exo*-etnil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina **4e.**

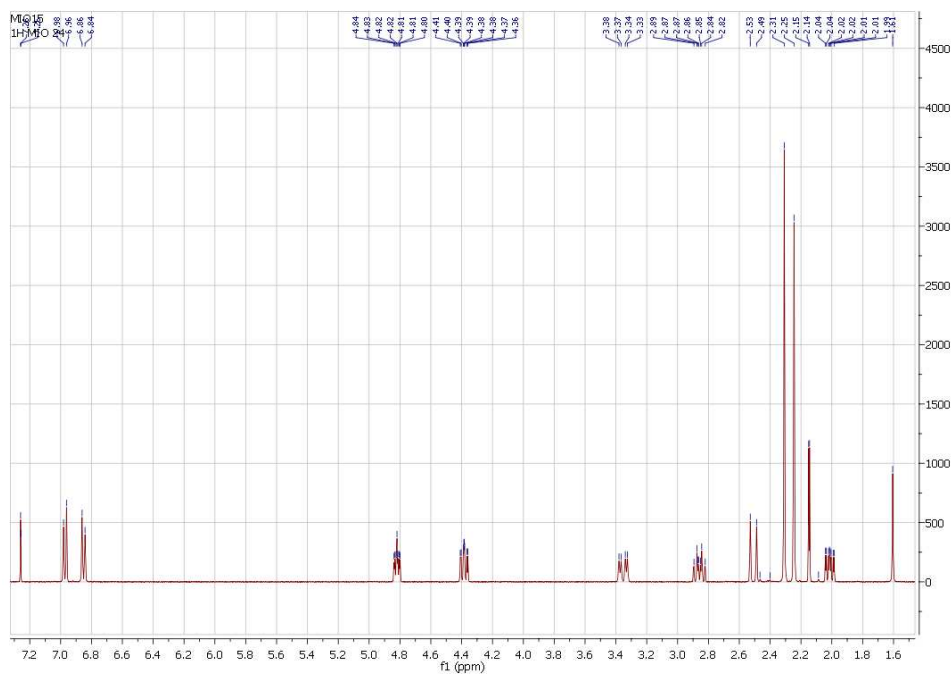
Anexo 2.1 Espectro de IR



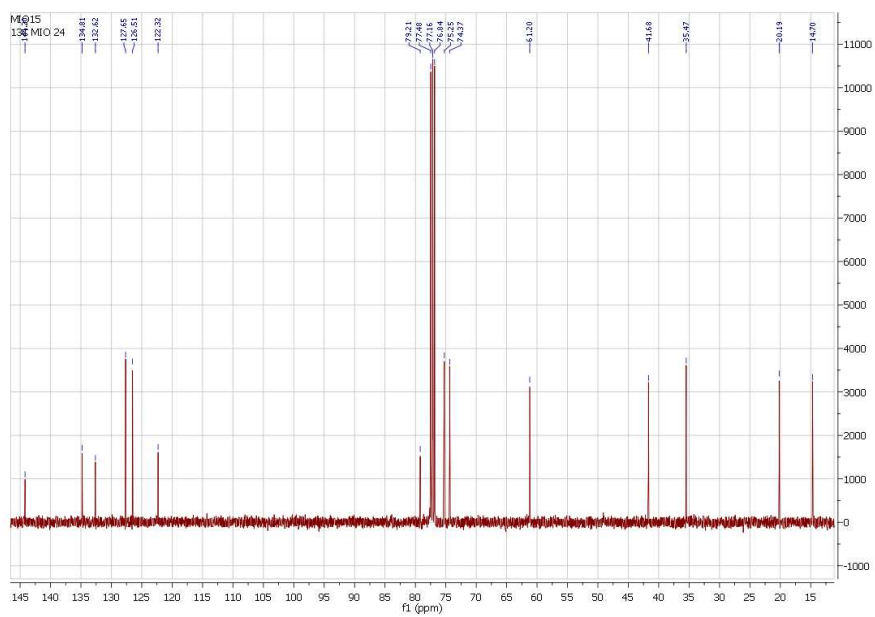
Anexo 2.2 Espectro de MS



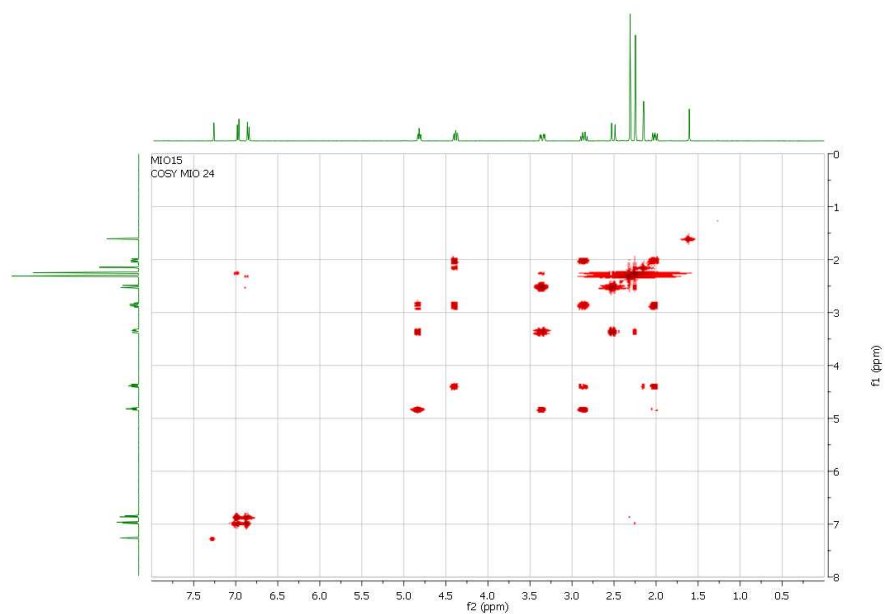
Anexo 2.3 Espectro de ^1H RMN



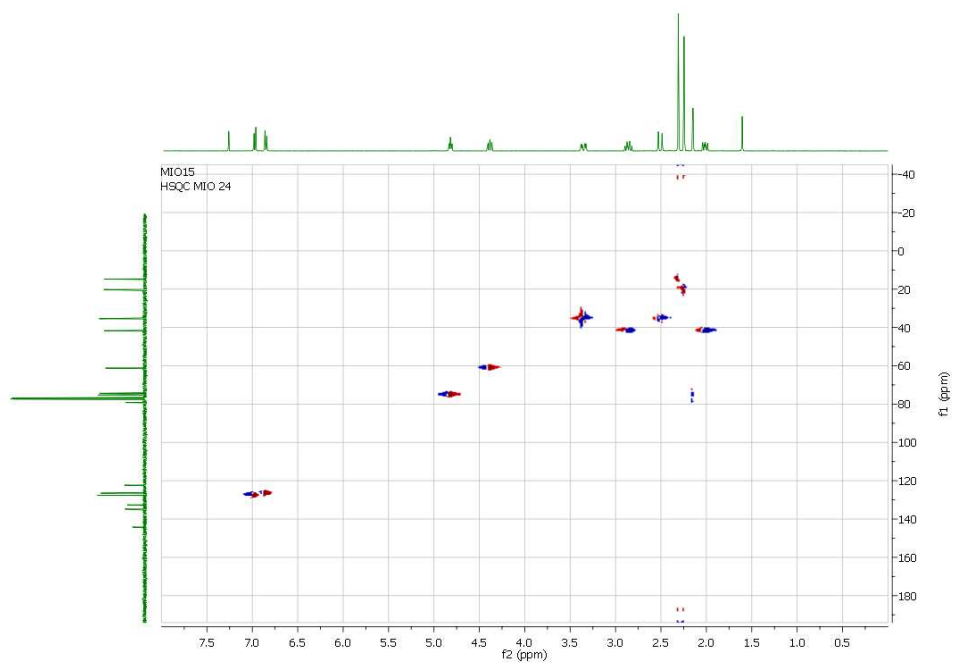
Anexo 2.4 Espectro de ^{13}C RMN



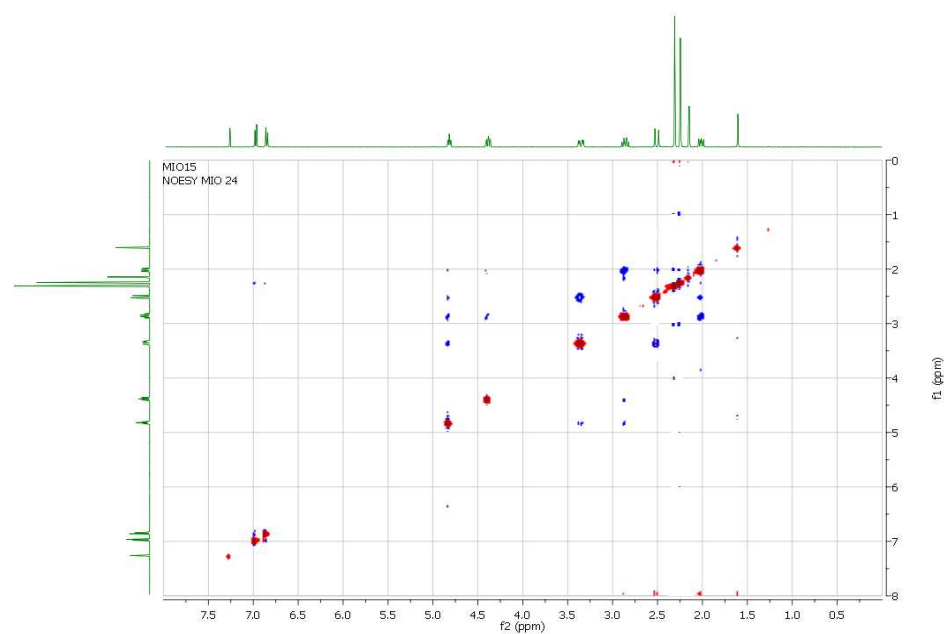
Anexo 2.5 Espectro de ^1H - ^1H COSY



Anexo 2.6 Espectro de correlación heteronuclear HSQC

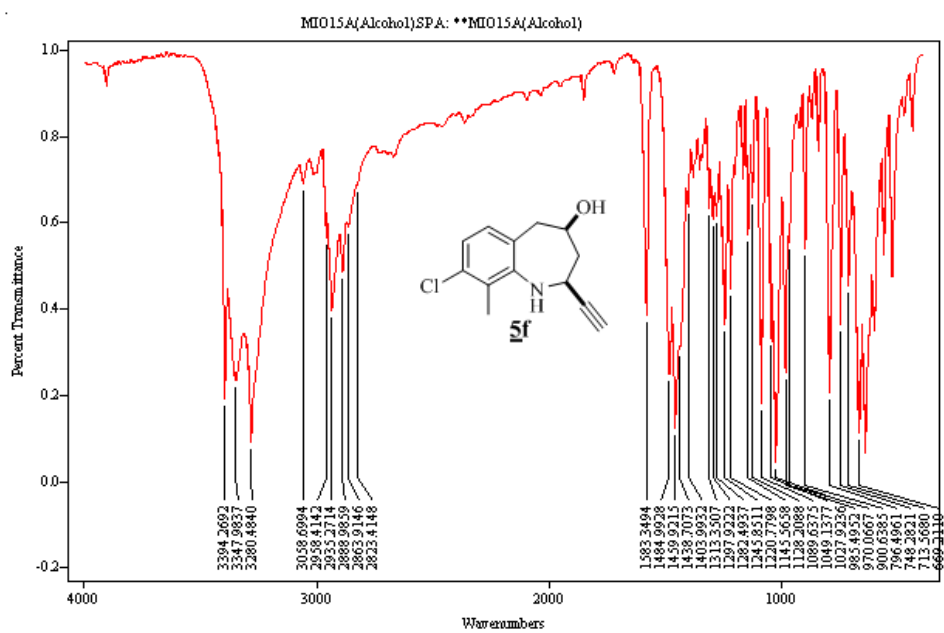


Anexo 2.7 Espectro NOESY

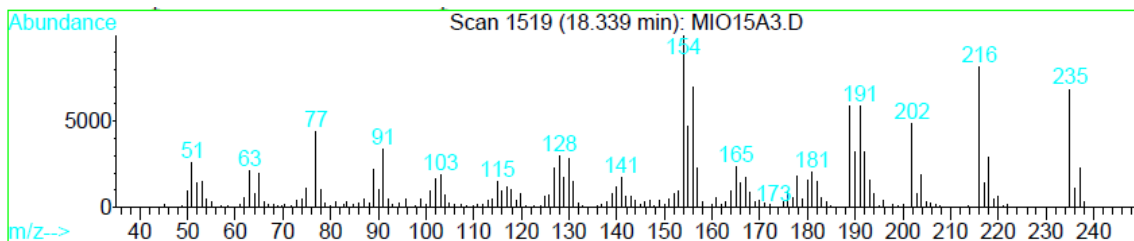


Anexos 3. Espectros IR, MS, RMN ^1H , RMN ^{13}C , ^1H - ^1H COSY y HSQC de la -Cloro-9-metil-*cis*-2-etinil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-ol 5f.

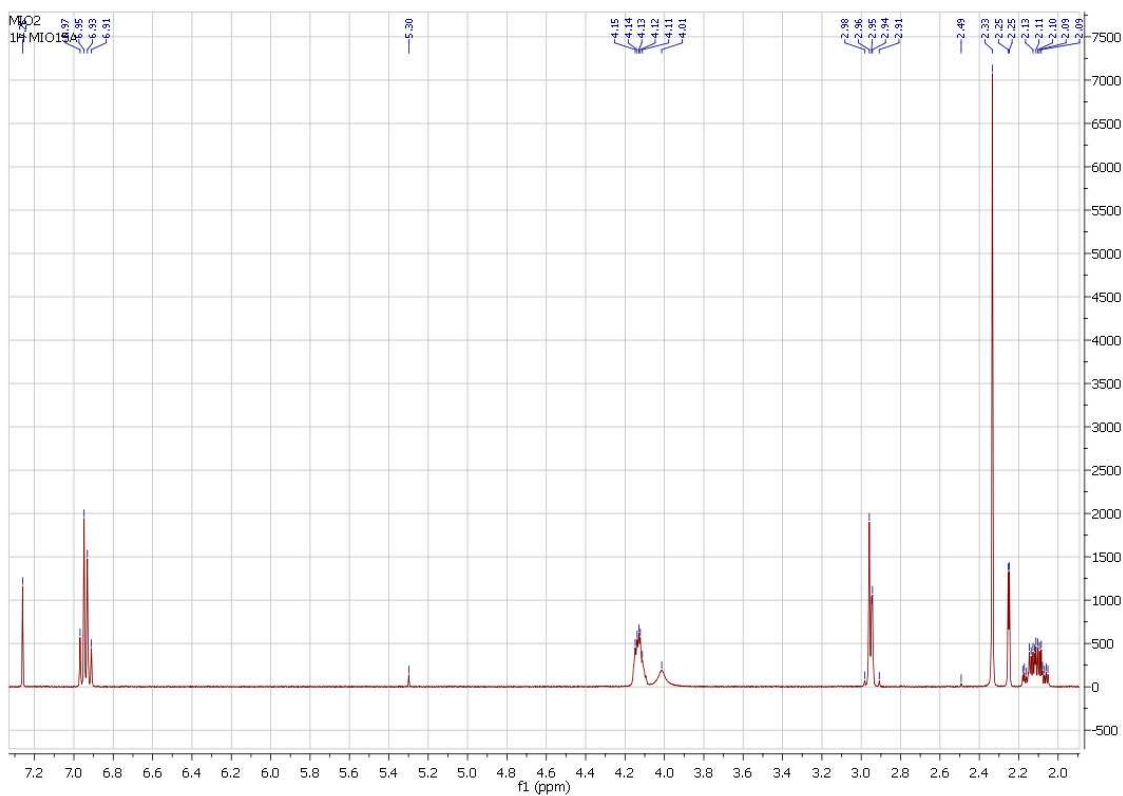
Anexo 3.1 Espectro de IR



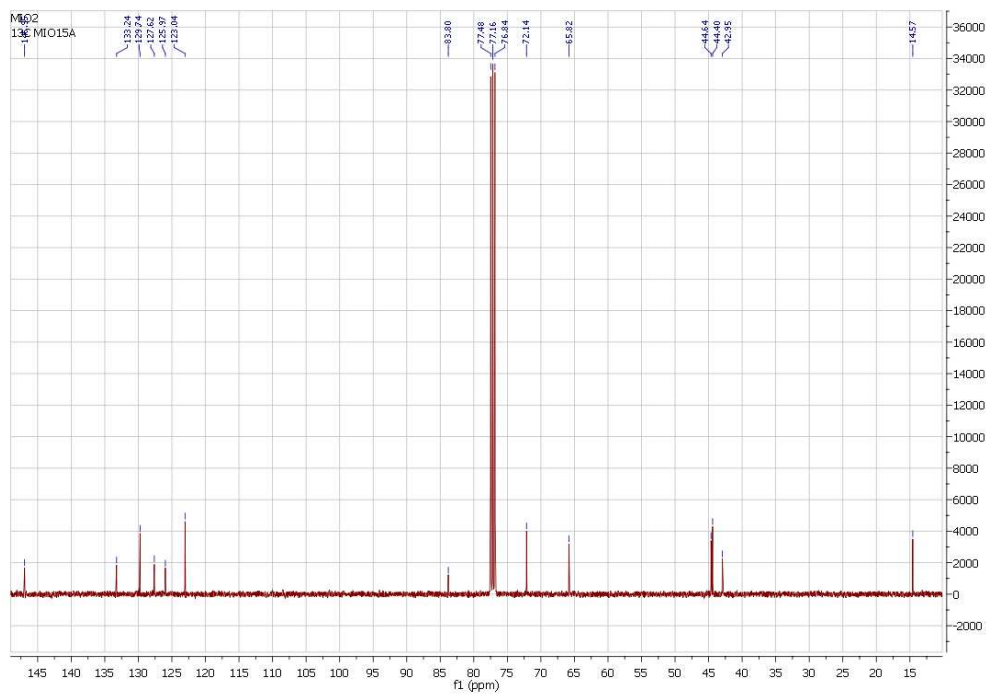
Anexo 3.2 Espectro de MS



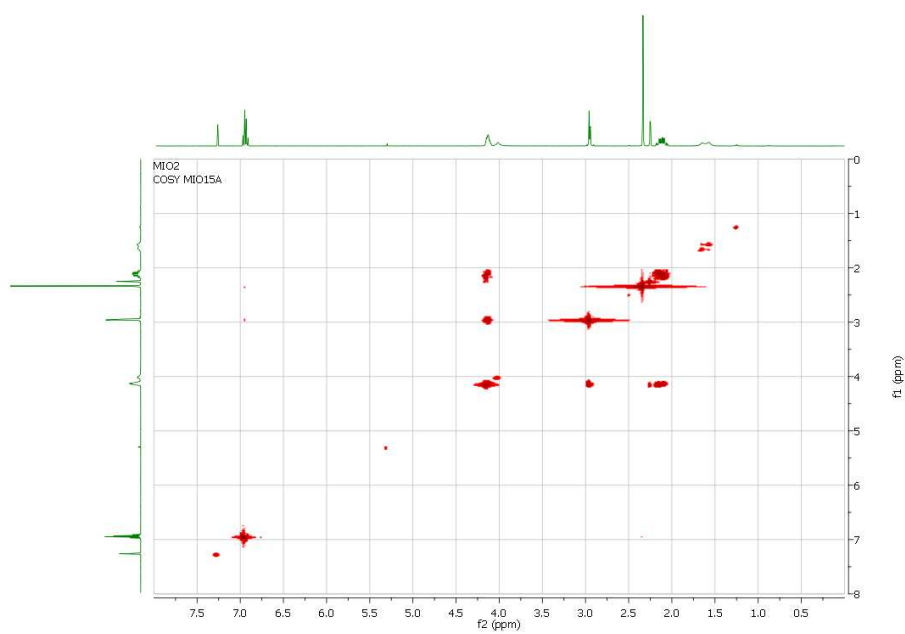
Anexo 3.3 Espectro de ^1H RMN



Anexo 3.4 Espectro de ^{13}C RMN



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



Anexo 3.6 Espectro de correlación heteronuclear HSQC

