

**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**

LINA MARÍA ACOSTA QUINTERO

**LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA
ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA, 2008**

**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**

LINA MARÍA ACOSTA QUINTERO

Trabajo para optar al título de Químico

Director

ALIRIO PALMA RODRÍGUEZ

Químico, Ph.D

**LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA
ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA, 2008**

A mis padres Gladys y José Domingo,
por su amor, dedicación y apoyo constante
a lo largo de toda mi vida.

A mis abuelos Jorge y Elizabeth,
con quienes pasé gran parte de mi vida
y a quienes debo mucho de lo que soy.

AGRADECIMIENTOS

La autora expresa sus agradecimientos a:

El profesor Alirio Palma, director de la presente investigación por introducirme en el fascinante mundo de la química sintética y transmitirme una pequeña parte de sus vastos conocimientos en el área.

El centro de excelencia CENIVAM por la financiación de la presente investigación.

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

Al profesor Alí Bhasas de la Universidad de los Andes, Mérida-Venezuela, por la toma de los espectros de RMN.

Muy especialmente al profesor Justo Cobo de la Universidad de Jaén, España, por la resolución de las estructuras de rayos X por el método del monocristal, porque sé que algunos de los cristales le tomaron mucho trabajo.

A la doctora Patricia Escobar, quien ejecuta los ensayos de actividad antiparasitaria de los compuestos sintetizados.

A mis compañeros de Laboratorio, pero muy especialmente a Julián, cuya amistad y colaboración ha sido incondicional desde mi llegada al LSO.

A Carolina Chacín, mi amiga incondicional a pesar de la distancia, con quien he compartido tantos momentos a lo largo de mi vida universitaria.

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIBN	Azoisobutironitrilo
AMPA	Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metiloxazol-4-propiónico
AVP	Arginina Vasopresina
BMIM	Hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonil
Bz	Benzoilo
°C	Grados centígrados
CCF	Cromatografía de capa fina
CDK	Quinasas dependientes de ciclinas
COSY ^1H - ^1H	Correlation Spectroscopy
DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMA	Dimetilamina
DMF	Dimetilformamida
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
EH	2-etilhexanoato
dppb	1,3-bis(difenilfosfino)butano
eV	Electronvoltio
g	Gramos
g/mol	Gramos por mol
Fmoc	9-Fluorenilmetoxicarbonil
GC-MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
Hz	Hertz
H _{ax}	Hidrógeno axial
H _{eq}	Hidrógeno ecuatorial
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond correlation
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
IMes	<i>N,N</i> -bis(2,4,6-trimetilfenil)-imidazol-2-ilideno

IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
M ⁺	Ion molecular
<i>m/z</i>	Relación masa sobre carga
min	Minutos
MeOH	Metanol
mL	Mililitros
ND	Neodecanoato
NMDA	<i>N</i> -metil-D-aspartato
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
NPSP	<i>N</i> -fenilselenoftalimida
OMS	Organización mundial de la salud
PAMAM	Poliamidoamino
p.f	Punto de fusión
pfb	Perfluorobutirato
PIFA	Fenilyoduro(III)-bis-trifluoroacetato
PMB	p-metoxibencil
PPA	Ácido polifosfórico
Pth	Ftaloil
RCM	Fusión anular por metátesis
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protones
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC	Sistema nervioso central
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
Ts	Tosilo
T _R	Tiempo de retención
UV	Ultravioleta
UV-VIS	Ultravioleta-Visible
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
V.F	Vibración de Flexión
V.T	Vibración de Tensión

TABLA DE CONTENIDO

	Página
INTRODUCCION	1
1. ESTADO DEL ARTE	3
1.1. USO DE LAS <i>orto</i> -ALILANILINAS EN LA CONSTRUCCION DE LOS SISTEMAS HETEROCICLICOS DEL INDOL, LA QUINOLINA, LA 1-BENZOAZEPINA Y LA 1-BENZOAZOCINA	3
1.1.1. Síntesis de indolinas e indoles	3
1.1.2. Síntesis de quinolinas, 1-benzoazepinas y sus análogos no aromáticos	16
1.1.3. Síntesis de benzoazocinas	22
1.2. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS DERIVADOS DE LA 1-BENZOAZEPINA	24
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	31
2.1. OBJETIVO GENERAL	34
2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	34
3. PARTE EXPERIMENTAL	35
3.1. PREPARACION DE LAS <i>N,N</i> -DIALILANILINAS 1a-c Y LAS <i>N</i> -ALILANILINAS 2a-c	36
3.2. TRANSPOSICION AMINO-CLAISEN DE LAS <i>N,N</i> -DIALILANILINAS 1a-c Y LAS <i>N</i> -ALILANILINAS 2a-c	38
3.3. PREPARACION DE LAS 2-ALIL- <i>N</i> -METALILANILINAS 5a-b	40
3.4. PREPARACION DE LAS 2-ALIL- <i>N</i> -CINAMILANILINAS 6a-b	41
3.5. OXIDACION-CICLOADICION INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR DE LAS <i>N</i> , 2-DIALILANILINAS 3a-c , LAS 2-ALIL- <i>N</i> -METALILANILINAS 5a,b Y LAS 2-ALIL- <i>N</i> -CINAMILANILINAS 6a,b . OBTENCION DE LAS 1,4-EPOXI-2-VINIL(ISOPROPENIL, ESTIRIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 7a-i	43
3.6. APERTURA REDUCTIVA DE LAS 1,4-EPOXI-2-VINIL(ISOPROPENIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 7a-e . OBTENCION DE LAS <i>cis</i> -4-HIDROXI-2-VINIL(ISOPROPENIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 8a-e	46
4. DISCUSION DE RESULTADOS	48
4.1. SINTESIS DE LAS <i>N,N</i> -DIALILANILINAS 1a-c Y LAS <i>N</i> -ALILANILINAS 2a-c	49
4.2. TRANSPOSICION AMINO-CLAISEN DE LAS <i>N,N</i> -DIALILANILINAS	56

	1a-c Y LAS <i>N</i> -ALILANILINAS 2a-c	
4.3.	PREPARACION DE LAS 2-ALIL- <i>N</i> -METALILANILINAS 5a,b Y LAS 2-ALIL- <i>N</i> -CINAMILANILINAS 6a,b	65
4.4.	OXIDACION-CICLOADICION INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR DE LAS 2, <i>N</i> -DIALILANILINAS 3a-c , LAS 2-ALIL- <i>N</i> -METALILANILINAS 5a,b Y LAS 2-ALIL- <i>N</i> -CINAMILANILINAS 6a,b . OBTENCION DE LAS 1,4-EPOXI-2-VINIL(ISOPROPENIL, ESTIRIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 7a-i	77
4.5	APERTURA REDUCTIVA DE LAS 1,4-EPOXI-2-VINIL(ISOPROPENIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 7a-e . OBTENCION DE LAS <i>cis</i> -4-HIDROXI-2-VINIL(ISOPROPENIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 8a-e	94
	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	110
	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	112
	ANEXOS	119

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Benzatastinas E, F y G	3
Figura 2. Fármacos anticancerígenos derivados de la vindolina	4
Figura 3. Estructuras de los agentes anticancerígenos duocarmicina y adozelesina	4
Figura 4. Estructuras de la indapamida y la pravadolina	4
Figura 5. Derivados de la 1-benzoazepin-2,5-diona con propiedades anticancerígenas	25
Figura 6. Derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina antagonistas del receptor V ₂ de la AVP	26
Figura 7. Derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina antagonistas del receptor V _{1a} de la AVP	27
Figura 8. Derivados tricíclicos fusionados de la dihidro-1-benzoazepina antagonistas del receptor V _{1a} de la AVP	27
Figura 9. Benzoazepinas espirocíclicas antagonistas duales de los receptores de la AVP	27
Figura 10. Clozapina y 1-benzoazepinas con propiedades neurolépticas	28
Figura 11. Análogos del mianserin con actividad antidepresiva	28
Figura 12. Fármacos antihipertensivos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepin-2-ona	29
Figura 13. Tetrahydro-1-benzoazepin-2-ona que inhibe la enzima dihidrofolato-reductasa del <i>Trypanosoma cruzi</i>	29
Figura 14. Derivados de la 1-benzoazepina antagonistas de la glicina	30
Figura 15. Dihidro-1-benzoazepinas con actividad anti-VIH	30
Figura 16. Estructura de las <i>N,N</i> -dialilililinas 1a-c y las <i>N</i> -alilililinas 2a-c	36
Figura 17. Estructura de las <i>N,2</i> -dialilililinas 3a-c y las 2-alilililinas 4a-c	38
Figura 18. Estructura de las 2-alil- <i>N</i> -metalilililinas 5a-b	40
Figura 19. Estructura de las 2-alil- <i>N</i> -cinamilililinas 6a-b	41
Figura 20. Estructura de las 1,4-epoxi-2-vinil(isopropenil, estiril)tetrahydro-1-benzoazepinas 7a-i	43
Figura 21. Estructura de las <i>cis</i> -4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)tetrahydro-1-benzoazepinas 8a-e	46
Figura 22. Espectro de RMN ¹ H de la <i>N,N</i> -dialil-4-cloroanilina 1c	54
Figura 23. Espectro de RMN ¹ H de la <i>N</i> -alil-4-cloroanilina 2c	55

LISTA DE ESQUEMAS

		Página
Esquema 1.	Síntesis de <i>N</i> -aril-2-bencilindolinas mediante la metodología de carboaminación de alquenos	6
Esquema 2.	Síntesis de <i>N</i> -aril-2-alilindolinas y 2-bencilindolinas a través de la metodología de carboaminación de alquenos	6
Esquema 3.	Ciclación oxidativa tandem de <i>orto</i> -alililánilidas α,β -insaturadas catalizada por complejos de paladio (II)	7
Esquema 4.	Carboaminación de <i>o</i> -alililánilinas <i>N</i> -bencenosulfonil y <i>N</i> -benzoil sustituidas catalizada por sales de cobre (II)	7
Esquema 5.	Síntesis de lactamas tetracíclicas mediante la metodología de carboaminación catalizada por sales de cobre (II)	8
Esquema 6.	Diaminación de <i>o</i> -alililánilinas <i>N</i> -sustituidas catalizada por neodecanoato de cobre	8
Esquema 7.	Generación de indolinas e indoles por fótólisis de <i>o</i> -alililánilinas	9
Esquema 8.	Síntesis de indoles por aminopaladación de <i>orto</i> -alililánilinas	10
Esquema 9.	Síntesis de la 2-cinamilindolina por acople intermolecular de <i>orto</i> -metalilánilidas y bromuro de estirilo promovido por sales de paladio	10
Esquema 10.	Síntesis de la 2-vinilindolina por aminopaladación de <i>o</i> -crotil- <i>N</i> -tosilánilina	11
Esquema 11.	Síntesis de la 2-metilindolina por hidroaminación de <i>orto</i> -alililánilinas catalizada por complejos de paladio	12
Esquema 12.	Aminohalogenación de alquenos catalizada por sales de paladio (II)	12
Esquema 13.	Aminoacetoxilación de alquenos catalizada por sales de paladio (II)	12
Esquema 14.	Amidohidroxilación de 2-alililánilinas mediada por PIFA	13
Esquema 15.	Síntesis de pirroloindolinas por el método de Danishefsky	14
Esquema 16.	Síntesis de un análogo estructural de las mitomicinas	14
Esquema 17.	Uso de compuestos de selenio en la síntesis de indolinas	15
Esquema 18.	Síntesis en fase sólida de indoles e indolinas a partir de <i>orto</i> -alililánilinas	16
Esquema 19.	Síntesis de dihidroquinolinas mediante ciclación de <i>o</i> -	17

	alilánilinas catalizada por Pd(OAc) ₂	
Esquema 20.	Productos de la ciclocarbonilación de <i>o</i> -alilánilinas y la 2-alil- α -naftilamina	18
Esquema 21.	Hidroformilación de <i>o</i> -alilánilinas catalizada por complejos de rodio	18
Esquema 22.	Cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de azo-diamido ésteres con un fragmento alilo promovida por complejos de rodio	19
Esquema 23.	Generación de isomuchnonas y sus productos de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar	19
Esquema 24.	Generación de sidnonas y sus productos de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar	19
Esquema 25.	Síntesis de 1,4-epoxitetrahydro-1-benzo(nafto)azepinas por cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de nitronas derivadas de <i>orto</i> -alilánilinas N-sustituidas	20
Esquema 26.	Síntesis de derivados de la 1,4-dihidroquinolina utilizando la metodología de la fusión anular por metátesis	21
Esquema 27.	Síntesis de la <i>N</i> -benzoildihidro-1-benzoazepina (99) vía RCM	21
Esquema 28.	Síntesis de 1-benzoazepin-2-onas por ciclación radicalaria de <i>N</i> -(2-alilfenil)-2,2-dicloroacetamidas	22
Esquema 29.	Uso de los catalizadores de Grubbs en la síntesis de precursores de análogos estructurales del fármaco anticoagulante CVS 1778 (105)	23
Esquema 30.	Síntesis de dihidrobenzoazocinas vía RCM catalizada por complejos de titanio	23
Esquema 31.	Síntesis de tetrahydro-1-benzoazocin-2-onas vía ciclación radicalaria de 2,2-bis-(feniltio)- <i>N</i> -[<i>o</i> -(prop-2-enil)fenil]acetamidas	23
Esquema 32.	Síntesis de 6-alcoxi-2-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-2 <i>H</i> -benz-1,3-oxazocinas mediante una-ciclofuncionalización de <i>o</i> -alil- <i>N</i> -BOC-anilinas inducida por bromo	24
Esquema 33.	Análisis retro-sintético de la ruta propuesta para acceder a las nuevas 4-hidroxi-2-viniltetrahydro-1-benzoazepinas	32
Esquema 34.	Análisis retro-sintético de la ruta propuesta para acceder a las nuevas 4-hidroxi-2-isopropenil(estiril)tetrahydro-1-benzoazepinas	33

Esquema 35.	Secuencia de reacciones conducentes a la generación de 1,4-epoxi-2-vinil(isopropenil, estiril)tetrahidro-1-benzoazepinas y <i>cis</i> -4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)tetrahidro-1-benzoazepinas	49
Esquema 36.	Preparación de las <i>N,N</i> -dialilililinas 1a-c y las <i>N</i> -alilililinas 2a-c	50
Esquema 37.	Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las <i>N,N</i> -dialilililinas 1a-c	53
Esquema 38.	Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las <i>N</i> -alilililinas 2a-c	53
Esquema 39.	Transposición amino-Claisen de las <i>N,N</i> -dialilililinas 1a-c y las <i>N</i> -alilililinas 2a-c	57
Esquema 40.	Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 2-alilililinas 4a-c	61
Esquema 41.	Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las <i>N</i> ,2-dialilililinas 3a-c	61
Esquema 42.	Preparación de las 2-alil- <i>N</i> -metalilililinas 5a,b y las 2-alil- <i>N</i> -cinamilililinas 6a,b	65
Esquema 43.	Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las <i>N</i> -alil-2-metalilililinas 5a,b	70
Esquema 44.	Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las <i>N</i> -alil-2-cinamilililinas 6a,b	72
Esquema 45.	Isoxazolidinas diastereómeras resultantes de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre un alqueno y una nitrona	82
Esquema 46.	Síntesis de las 1,4-epoxi-2-vinil(isopropenil, estiril)-1-tetrahidrobenzoazepinas 7a-i vía oxidación-cicloadición intramolecular 1,3-dipolar	83
Esquema 47.	Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 1,4-epoxi-2-vinil(isopropenil, estiril)tetrahidro-1-benzoazepinas 7a-i	86
Esquema 48.	Obtención de las <i>cis</i> -4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)-tetrahidro-1-benzoazepinas 8a-e por apertura reductiva de los cicloadductos 7a-e	94
Esquema 49.	Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)tetrahidro-1-benzoazepinas 8a-e	100

LISTA DE TABLAS

		Página
Tabla 1.	Rendimientos y las bandas de absorción características de las <i>N,N</i> -dialilililinas 1a-c y las <i>N</i> -alilililinas 2a-c en la región infrarroja	51
Tabla 2.	Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las <i>N,N</i> -alilililinas 1a-c	52
Tabla 3.	Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las <i>N</i> -alilililinas 2a-c	52
Tabla 4.	Desplazamientos químicos de los protones (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) en los espectros de RMN ¹ H de las anilinas 1a-c y 2a-c	55
Tabla 5.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ¹³ C de las anilinas 1a-c y 2a-c	56
Tabla 6.	Rendimientos y bandas de absorción características de las <i>N,2</i> -dialilililinas 3a-c y las 2-alilililinas 4a-c en la región infrarroja	59
Tabla 7.	Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-alilililinas 4a-c	60
Tabla 8.	Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las <i>N,2</i> -dialilililinas 3a-c	62
Tabla 9.	Desplazamientos químicos de los protones (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) en los espectros de RMN ¹ H de las <i>orto</i> -alilililinas 3a-c y 4a-c	66
Tabla 10.	Desplazamientos químicos de los carbonos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) en los espectros de RMN ¹³ C de las <i>orto</i> -alilililinas 3a-c y 4a-c	67
Tabla 11.	Rendimientos y bandas de absorción características de las 2-alil- <i>N</i> -metalilililinas 5a,b y las 2-alil- <i>N</i> -cinamilililinas 6a,b en la región infrarroja	69
Tabla 12.	Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-alil- <i>N</i> -metalilililinas 5a,b	71
Tabla 13.	Tiempos de retención, porcentajes de los isómeros presentes en la mezcla, iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-alil- <i>N</i> -cinamilililinas 6a,b	73

Tabla 14.	Desplazamientos químicos de los protones (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN ^1H de las aminas 5a,b y 6a,b	78
Tabla 15.	Desplazamientos químicos de los carbonos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN ^{13}C de las aminas 5a,b	79
Tabla 16.	Desplazamientos químicos de los carbonos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN ^{13}C de las aminas 6a,b	80
Tabla 17.	Rendimientos y bandas de absorción características de las 1,4-epoxi-2-vinil(isopropenil, estiril)tetrahidro-1-benzazepinas 7a-i en la región infrarroja	84
Tabla 18.	Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 1,4-epoxi-2-vinil(isopropenil, estiril)-tetrahidro-1-benzazepinas 7a-i	87
Tabla 19.	Desplazamientos químicos de los protones (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN ^1H de los cicloaductos 7a-e	95
Tabla 20.	Desplazamientos químicos de los protones (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN ^1H de los cicloaductos 7f-i	96
Tabla 21.	Desplazamientos químicos de los carbonos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN ^{13}C de los cicloaductos 7a-e	97
Tabla 22.	Desplazamientos químicos de los carbonos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN ^{13}C de los cicloaductos 7f-i	98
Tabla 23.	Rendimientos y bandas de absorción características de las 4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)tetrahidro-1-benzazepinas 8a-e en la región infrarroja	99
Tabla 24.	Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)tetrahidro-1-benzazepinas 8a-e	101
Tabla 25.	Desplazamientos químicos de los protones (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN ^1H de los amino-alcoholes 8a-e	108

Tabla 26. Desplazamientos químicos de los carbonos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN ^{13}C de los amino-alcoholes **8a-e**

109

LISTA DE ANEXOS

	Página
ANEXO 1. ESPECTROS DE IR DE LA <i>N,N</i>-DIALIL-4-CLOROANILINA <u>1c</u>	
Anexo 1.1. Espectro de IR	120
ANEXO 2. ESPECTROS DE IR Y MS DE LA LA <i>N</i>-ALIL-4-CLOROANILINA <u>2c</u>	120
Anexo 2.1. Espectro de IR	120
ANEXO 3. ESPECTROS DE IR, MS, RMN ¹H, COSY ¹H-¹H Y HSQC DE LA <i>N</i>,2-DIALIL-4-FLUOROANILINA <u>3b</u>	
Anexo 3.1. Espectro de IR	122
Anexo 3.2. Espectro de MS	123
Anexo 3.3. Espectro de RMN ¹ H	124
Anexo 3.4. Espectro de correlación homonuclear COSY ¹ H- ¹ H	125
Anexo 3.5. Espectro de correlación heteronuclear HSQC	126
ANEXO 4. ESPECTROS DE IR, MS, RMN ¹H, COSY ¹H-¹H Y HSQC DE LA 2-ALIL-4-FLUOROANILINA <u>4b</u>	
Anexo 4.1. Espectro de IR	122
Anexo 4.2. Espectro de MS	123
Anexo 4.3. Espectro de RMN ¹ H	124
Anexo 4.4. Espectro de correlación homonuclear COSY ¹ H- ¹ H	125
Anexo 4.5. Espectro de correlación heteronuclear HSQC	126
ANEXO 5. ESPECTROS DE IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H Y HSQC DE LA 2-ALIL-<i>N</i>-METALILANILINA <u>5a</u>	
Anexo 5.1. Espectro de IR	127
Anexo 5.2. Espectro de MS	127
Anexo 5.3. Espectro de RMN ¹ H	128
Anexo 5.4. Espectro de correlación homonuclear COSY ¹ H- ¹ H	128
Anexo 5.5. Espectro de RMN ¹³ C	129
Anexo 5.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC	129
ANEXO 6. ESPECTROS DE IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H Y HSQC DE LA 2-ALIL-<i>N</i>-CINAMIL-4-FLUOROANILINA <u>6a</u>	
Anexo 6.1. Espectro de IR	130
Anexo 6.2. Espectro de MS del isómero <i>trans</i> de la 2-alil- <i>N</i> -cinamil-4-fluoroanilina <u>6b</u>	130

Anexo 6.3.	Espectro de RMN ¹ H	131
Anexo 6.4.	Espectro de correlación homonuclear COSY ¹ H- ¹ H	131
Anexo 6.5.	Espectro de RMN ¹³ C	132
Anexo 6.6.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC	132
ANEXO 7.	ESPECTROS DE IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H Y NOESY DE LA <i>exo</i>-7-CLORO-1,4-EPOXI-2-VINILTETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA <u>7c</u>	
Anexo 7.1.	Espectro de IR	133
Anexo 7.2.	Espectro de MS	133
Anexo 7.3.	Espectro de RMN ¹ H	134
Anexo 7.4.	Espectro de correlación homonuclear COSY ¹ H- ¹ H	134
Anexo 7.5.	Espectro de RMN ¹³ C	135
Anexo 7.6.	Espectro NOESY	135
ANEXO 8.	ESPECTROS DE IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H, HSQC, HMBC Y NOESY DE LA <i>exo</i>-1,4-EPOXI-2-(ISOPROPENIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA <u>7d</u>	
Anexo 8.1.	Espectro de IR	136
Anexo 8.2.	Espectro de MS	136
Anexo 8.3.	Espectro de RMN ¹ H	137
Anexo 8.4.	Espectro de correlación homonuclear COSY ¹ H- ¹ H	137
Anexo 8.5.	Espectro de RMN ¹³ C	138
Anexo 8.6.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC	138
Anexo 8.7.	Espectro de correlación heteronuclear HMBC	139
Anexo 8.8.	Espectro NOESY	139
ANEXO 9.	ESPECTROS DE IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H, HSQC, HMBC Y NOESY DE LA <i>exo</i>-7-FLUORO-1,4-EPOXI-2-ESTIRILTETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA <u>7f</u>	
Anexo 9.1.	Espectro de IR	140
Anexo 9.2.	Espectro de MS	140
Anexo 9.3.	Espectro de RMN ¹ H	141
Anexo 9.4.	Espectro de correlación homonuclear COSY ¹ H- ¹ H	141
Anexo 9.5.	Espectro de RMN ¹³ C	142
Anexo 9.6.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC	142
Anexo 9.7.	Espectro de correlación heteronuclear HMBC	143
Anexo 9.8.	Espectro NOESY	143
ANEXO 10.	ESPECTROS DE IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H,	

HSQC, HMBC Y NOESY DE LA *endo*-7-FLUORO-1,4-EPOXI-2-ESTIRILTETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA 7g

Anexo 10.1.	Espectro de IR	144
Anexo 10.2.	Espectro de MS	144
Anexo 10.3.	Espectro de RMN ¹ H	145
Anexo 10.4.	Espectro de correlación homonuclear COSY ¹ H- ¹ H	145
Anexo 10.5.	Espectro de RMN ¹³ C	146
Anexo 10.6.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC	146
Anexo 10.7.	Espectro de correlación heteronuclear HMBC	147
Anexo 10.8.	Espectro NOESY	147
ANEXO 11.	ESPECTROS DE IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H, HSQC, HMBC Y NOESY DE LA <i>cis</i>-4-HIDROXI-2-VINILTETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA <u>8a</u>	
Anexo 11.1.	Espectro de IR	148
Anexo 11.2.	Espectro de MS	148
Anexo 11.3.	Espectro de RMN ¹ H	149
Anexo 11.4.	Espectro de correlación homonuclear COSY ¹ H- ¹ H	149
Anexo 11.5.	Espectro de RMN ¹³ C	150
Anexo 11.6.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC	150
Anexo 11.7.	Espectro de correlación heteronuclear HMBC	151
Anexo 11.8.	Espectro NOESY	151
ANEXO 12.	ESPECTROS DE IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H, HMQC, HMBC Y NOESY DE LA <i>cis</i>-4-HIDROXI-2-(ISOPROPENIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA <u>8d</u>	
Anexo 12.1.	Espectro de IR	152
Anexo 12.2.	Espectro de MS	152
Anexo 12.3.	Espectro de RMN ¹ H	153
Anexo 12.4.	Espectro de correlación homonuclear COSY ¹ H- ¹ H	153
Anexo 12.5.	Espectro de RMN ¹³ C	154
Anexo 12.6.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC	154
Anexo 12.7.	Espectro de correlación heteronuclear HMBC	155
Anexo 12.8.	Espectro NOESY	155

TÍTULO: 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*

Autor: Lina María Acosta Quintero**

Palabras Clave: Tetrahidro-1-benzoazepinas, transposición amino-Claisen, *orto*-alililanilinas, cicloadición 1,3-dipolar intramolecular, nitronas, apertura reductiva, cicloadductos.

El sistema heterocíclico nitrogenado de la tetrahidro-1-benzoazepina ha sido blanco de múltiples investigaciones desarrolladas en los campos de la química sintética y la farmacología, debido a las promisorias actividades que muchos de sus derivados revelan. El Laboratorio de Síntesis Orgánica desde su creación, se ha interesado en el desarrollo de protocolos que permitan acceder a derivados no reportados de este heterosistema. Con este propósito, recientemente, se diseñó e implementó una ruta sintética propia que involucra como etapas fundamentales la transposición amino-Claisen de *N*-alililanilinas y la oxidación-cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de aminas secundarias, para generar 1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas. Esta ruta sintética permite una gran funcionalización de la posición 2 del anillo tetrahidro-1-azepínico, y hasta la fecha se han sintetizado derivados 2-aril, 2-(1-naftil), 2-(2-furil) y 2-(2-tienil)-sustituidos. Los compuestos obtenidos han sido sometidos a estudios de bioactividad como agentes anti *T.cruzi* y anti *L.chagasi*, encontrándose resultados prometedores.

Dados estos interesantes antecedentes y con el deseo de profundizar aún más en la comprensión de las características estructurales y potencial biológico de este tipo de derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina, y también para seguir evaluando el alcance sintético de la ruta de síntesis diseñada, en el presente trabajo de grado se abordó la síntesis de representantes de las nuevas series de la 1,4-epoxi-2-vinil(isopropenil; estiril)tetrahidro-1-benzoazepina y 4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)tetrahidro-1-benzoazepina, empleando de forma racional los productos de la mono- y di-*N*-alilación de anilinas *para*-sustituidas. Se abordó de igual forma, el estudio de las propiedades espectroscópicas y físicas de las nuevas tetrahidro-1-benzoazepinas sintetizadas, así como las de cada uno de los compuestos intermediarios que resultaron en las diferentes etapas de la ruta sintética empleada. En total se prepararon nueve (9) 1,4-epoxi-2-vinil(isopropenil; estiril)tetrahidro-1-benzoazepinas y cinco (5) 4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)tetrahidro-1-benzoazepinas, cuyas características físicas y espectroscópicas se reportan por primera vez.

*Trabajo de grado para optar al título de Químico.

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

RATIONAL USE OF THE N-ALQUENYLATION OF ANILINE PRODUCTS IN THE STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF THE NEW SERIES OF 1,4-EPOXY-2-VINY(L)ISOPROPENYL, ESTIRYL)- AND *cis*-4-HYDROXY-2-VINY(L)ISOPROPENYL)-TETRAHYDRO-1-BENZAZEPINES*

Author: Lina María Acosta Quintero**

Key Words: Tetrahydro-1-benzazepines, amino-Claisen rearrangement, *ortho*-allylanilines, 1,3-dipolar intramolecular cycloaddition, nitrones, reductive cleavage, cycloadducts.

The tetrahydro-1-benzazepine, a nitrogen heterocyclic system, has been studied by chemists and pharmacologists because several derivatives of this heterocyclic unit have been found to possess useful pharmacological activities.

Since it was founded, the Laboratorio de Síntesis Orgánica, has been interested in the development of new protocols to allow the synthesis of new derivatives of this heterosystem. For this purpose, recently, it was designed a sequence of classical reactions, in which the aromatic amino-Claisen rearrangement of *N*-allylanilines and the 1,3-dipolar cycloaddition of secondary amines are the key steps. The above sequence of reactions allows synthesizing a wide number of derivatives which are different in the substituent at the C-2 position of the azepine ring. Until now, it has been prepared 1,4-epoxytetrahydro-1-benzazepines substituted at this position by an aryl and a heteryl fragments. The synthesized compounds have been evaluated like agents against *T. cruzi* and *L. chagasi*, and the results obtained in this area are very interesting and promising.

Based on these previous works, we have tried to extend this methodology to *N*-allyl- and *N,N*-diallylanilines as appropriate precursors to new series of 1,4-epoxy-2-vinyl(isopropenyl; estiryl)tetrahydro-1-benzazepines and 4-hydroxy-2-vinyl(isopropenyl)tetrahydro-1-benzazepines. We also reported the physical and spectroscopic properties of the all synthesized compounds.

*Paperwork required to obtain chemist title.

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

INTRODUCCION

Los compuestos heterocíclicos se hallan ampliamente difundidos en la naturaleza y muchos de ellos tienen una importancia trascendental para los sistemas vivos, actuando como componentes claves de procesos biológicos. Las bases de los ácidos nucleicos, por ejemplo, que son derivados de los sistemas anulares de la pirimidina y la purina, son imprescindibles para el mecanismo de replicación del ADN. Se puede encontrar sistemas heterocíclicos en moléculas de productos naturales tales como vitaminas, hormonas, antibióticos, alcaloides, así como en productos farmacéuticos, herbicidas, y otras sustancias de uso técnico. La importancia incuestionable de estos compuestos se ve reflejada en el impresionante impacto positivo que han jugado en el desarrollo de la química orgánica como ciencia independiente, la bioquímica, la química medicinal y otras ramas afines del conocimiento químico.

En la rica y variada familia de los sistemas heterociclos conocidos está el de la tetrahydro-1-benzazepina, sistema heterocíclico nitrogenado extensamente estudiado por los químicos orgánicos sintéticos y por los farmacólogos debido a que muchos de sus derivados han revelado promisorias propiedades farmacológicas. En este grupo de derivados se encuentran moléculas que actúan como diuréticos, antipsicóticos, anticancerígenos, antihipertensivos, antidepresivos y como agentes activos en el tratamiento del VIH, entre otras.

El uso de derivados de la tetrahydro-1-benzazepina en el diseño de medicamentos, los ha convertido en blanco de sumo interés de quienes se dedican a la ciencia de la química sintética, razón por la cual muchas de las investigaciones efectuadas en esta área han sido dirigidas hacia el desarrollo e implementación de nuevos y más eficientes protocolos para la síntesis de novedosas moléculas con arquitectura molecular exquisita y propiedades biológicas específicas mejoradas. En este contexto se halla enmarcado el trabajo desarrollado en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la UIS, el cual desde sus orígenes se ha interesado en el estudio de la química de los compuestos heterocíclicos nitrogenados, pero de manera especial y sistemática en la obtención de derivados de la tetrahydro-1-benzazepina, con miras a la generación de compuestos biológicamente activos. En previos trabajos realizados en el LSO se ha descrito la síntesis y se ha propiciado la evaluación de la actividad farmacológica de más de medio centenar de moléculas de las series *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas, *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepinas, y *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil; 2-furil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepinas, como promisorios agentes ansiolíticos y anti-parasitarios contra el *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*.

Motivados por estos interesantes antecedentes y por el deseo de profundizar aún más en la comprensión de las características estructurales y potencial biológico de este tipo de derivados de la tetrahydro-1-benzazepina, y también para seguir evaluando el alcance sintético de la ruta de síntesis diseñada, en el presente trabajo de grado se abordó la preparación de nuevas series de derivados de la 1,4-epoxi-2-vinil(isopropenil, estiril)tetrahydro-1-benzazepina y 4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)tetrahydro-1-benzazepina, para luego propiciar su estudio biológico. El presente trabajo también estuvo motivado por el hecho de que en la revisión bibliográfica exhaustiva que realizamos, no se encontró ningún reporte en el que se describa la síntesis de esta nueva clase de derivados.

Así pues, en este trabajo se describirá, por primera vez, la síntesis de representantes de las mencionadas series, empleando de forma racional, para tal propósito, el reordenamiento aromático amino-Claisen y la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-olefina. Se abordará de igual forma, el estudio de las propiedades espectroscópicas y físicas de las nuevas tetrahydro-1-benzazepinas sintetizadas, así como las de cada uno de los compuestos intermediarios que resultan en las diferentes etapas de la ruta sintética empleada. La información obtenida será, sin lugar a dudas, de interés para la química heterocíclica y la química medicinal, y al mismo tiempo permitirá tener una visión más clara sobre sus posibles aplicaciones útiles.

1. ESTADO DEL ARTE

Dado que el principal objetivo del presente trabajo de grado consiste en seguir estudiando el potencial sintético de las *orto*-alilanilinas como nuevos pilares en la construcción del núcleo de la tetrahydro-1-benzoazepina, resulta, entonces, pertinente dedicar el marco teórico a resaltar la versatilidad sintética que estos sustratos han revelado en la síntesis efectiva de sistemas heterocíclicos nitrogenados benzofusionados de cinco, seis, siete y ocho miembros.

Adicionalmente, se presentará una brevísima descripción del amplio espectro de actividad biológica que caracteriza a los derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina, información que ayudará a entender mejor el porqué este sistema heterocíclico se ha convertido en el blanco de múltiples investigaciones, enmarcadas dentro de las químicas heterocíclica y medicinal.

1.1. USO DE LAS *orto*-ALILANILINAS EN LA CONSTRUCCION DE LOS SISTEMAS HETEROCICLICOS DEL INDOL, LA QUINOLINA, LA 1-BENZOAZEPINA Y LA 1-BENZOAZOCINA

1.1.1. Síntesis de indolinas e indoles

El anillo de la indolina y el de su análogo aromático, el indol, es frecuente encontrarlos como parte constitutiva de la estructura global de productos aislados de fuentes naturales, muchos de los cuales pertenecen a la familia de los alcaloides. Como es conocido, los alcaloides se caracterizan por ser moléculas bioactivas, propiedad que los convierte en dianas de sumo interés para la química de los productos naturales y farmacéutica. En el caso de los alcaloides del indol, se tiene un número bastante extenso de reportes en los cuales se describen las variadas bioactividades y la extraordinaria arquitectura molecular de este tipo de compuestos. Por ejemplo, en el año de 1997 se reportó el aislamiento y caracterización de una serie de alcaloides, denominados benzatastinas E, F y G (Figura 1), los cuales presentan una actividad protectora de las células neuronales, siendo útiles en la prevención de daños cerebrales asociados con una alta liberación de L-glutamato, en los casos de isquemia cerebral.¹

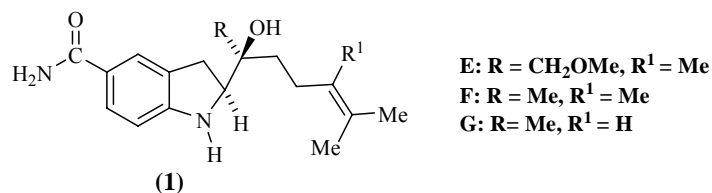


Figura 1. Benzatastinas E, F y G

Otro grupo de alcaloides conocidos como aspidoespermas, de los cuales la vindolina (2) es uno de sus representantes, dio origen a varios medicamentos de uso clínico como es el caso de los reconocidos fármacos vinblastina (3) y vincristina (4), empleados como agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer.²

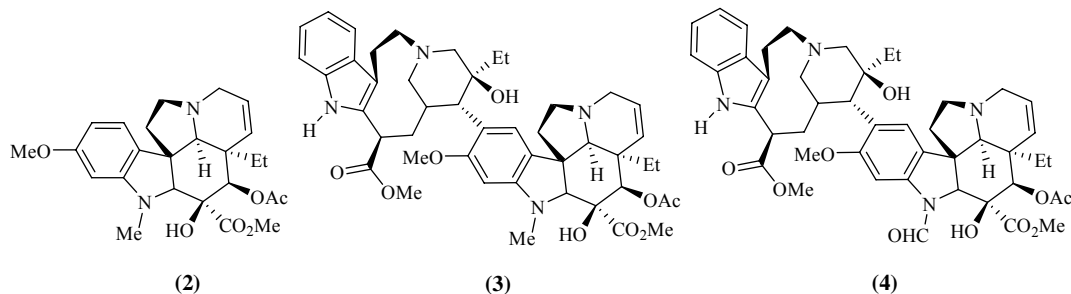


Figura 2. Fármacos anticancerígenos derivados de la vindolina

Otros dos agentes anticancerígenos importantes que contienen en su estructura el anillo del indol, son la duocarmicina (5) y la adozelesina (6) (Figura 3). El mecanismo de acción de estos fármacos se basa en su capacidad de actuar como agentes alquilantes selectivos de la adenina, inhibiendo así el proceso de replicación del ADN.³

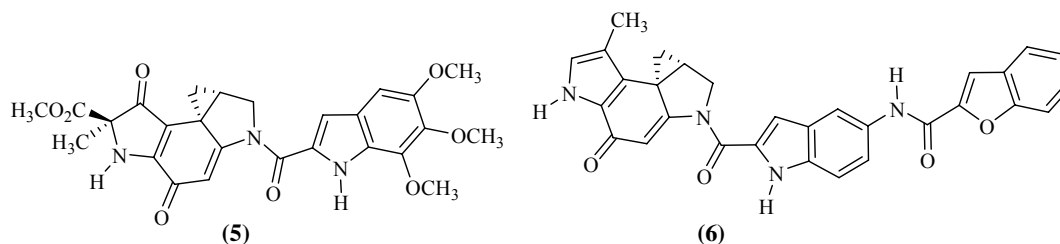


Figura 3. Estructuras de los agentes anticancerígenos duocarmicina y adozelesina

La indapamida (7), un reconocido agente antihipertensivo y diurético,^{4,5} y el analgésico pravadolina (8),⁵ son ejemplos de derivados del indol con arquitecturas verdaderamente sencillas (Figura 4).

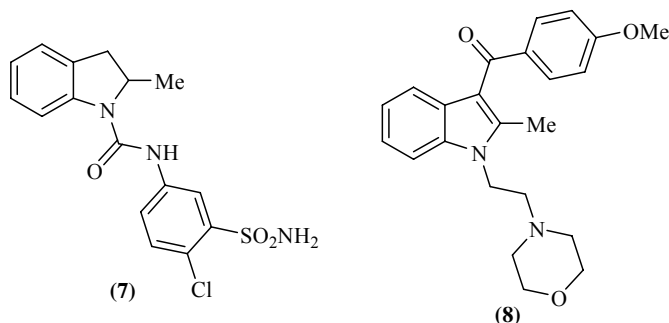


Figura 4. Estructuras de la indapamida y la pravadolina

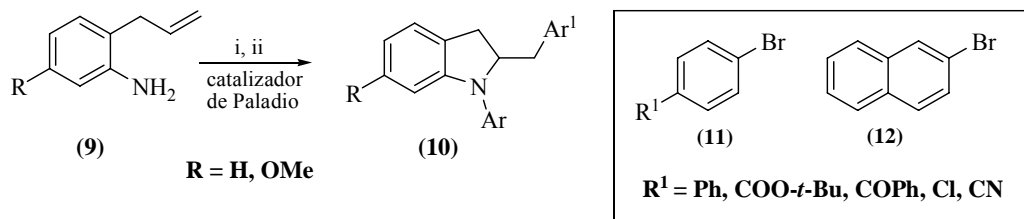
Dada la abundancia de este sistema heterocíclico en la naturaleza así como su relevancia dentro de la química medicinal, el diseño de rutas sintéticas que permitan su construcción ha sido siempre de gran interés para los químicos orgánicos. Es por esta razón que se conocen metodologías tan antiguas como la desarrollada por Fischer en el año 1883, mediante la cual es posible acceder al indol partiendo de arilhidrazonas de aldehídos o cetonas, intermediarios que en la presencia de ácido polifosfórico (PPA) o de un ácido Lewis son transformados en los correspondientes indoles sustituidos en las posiciones 2 y 3.

Entre otras metodologías clásicas que han sido ampliamente explotadas, está la síntesis de Madelung que emplea como sustratos de partida las *N*-acil-*o*-toluidinas; la síntesis de Reissert que parte de derivados del ácido *o*-fenilpirúvico; y la síntesis de Nenitzescu en la cual se utilizan 1,4-benzoquinonas y 3-aminocrotonatos como materiales de partida. Además de estas metodologías clásicas, existe un amplio arsenal de métodos que frecuentemente son utilizados para llevar a cabo la síntesis de indoles polifuncionalizados, pero que por no tener relación directa con los objetivos de nuestra investigación, no serán descritos en esta breve revisión.

Sólo se va a enfatizar en el uso de las *orto*-alililanilinas en la construcción de este heterosistema. De los trabajos publicados en los que se describe el uso de las *orto*-alililanilinas como precursores claves, se deduce que la construcción del anillo indólico y su funcionalización se puede realizar a través de la generación de un nuevo acople C-N y/o a través de la generación simultánea de dos enlaces C-N, dos enlaces C-C o un enlace C-N y otro C-C.

La conversión de una *orto*-alililanilina en una indolina a través de la generación simultánea e intramolecular de un enlace C-C y otro C-N, suele llevarse a cabo empleando catalizadores de paladio, aplicando la metodología conocida como carboaminación de alquenos.^{6,7,8} De esta manera, a partir de las *orto*-alililanilinas (**9**) y los bromuros de arilo (**11**) o bromuro de naftilo (**12**), Wolfe y colaboradores obtuvieron las *N*-aril-2-bencilindolinas (**10**). Este proceso puede visualizarse de manera global como una arilación tandem de la 2-alililanilina, que consta de tres transformaciones consecutivas que ocurren en un solo paso en el que se da la formación de los nuevos enlaces mencionados. En esta serie de reacciones la amina primaria experimenta, inicialmente, una *N*-arilación promovida por un complejo de paladio (0) con un ligando de monofosfina. La introducción selectiva de una segunda molécula de bromuro de arilo (**11**) o bromuro de naftilo (**12**), que corresponde al proceso de carboaminación, se hace viable con la posterior adición de un ligando de bifosfina a la mezcla de reacción; el ligando de bifosfina actúa de tal manera que ocasiona la modificación

in situ de la estructura del catalizador original, conduciendo el proceso hacia la generación del heterociclo de interés⁶ (Esquema 1).

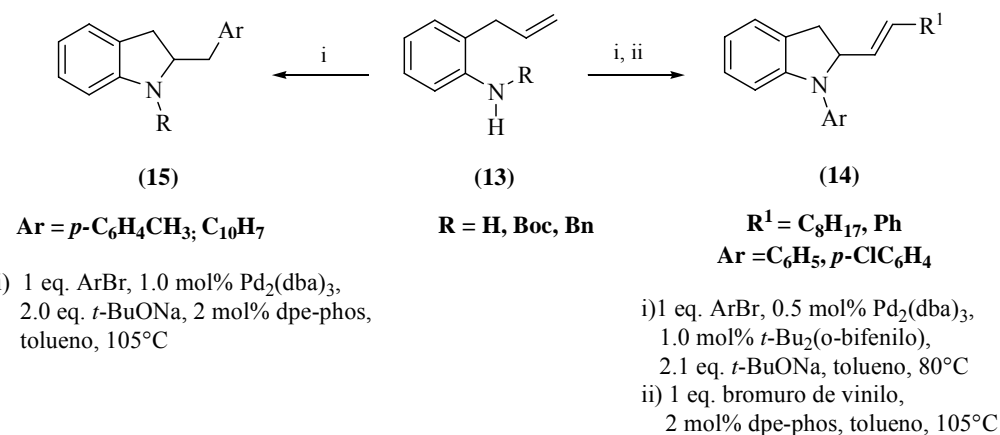


i) 1 eq. ArBr, 0.5 mol% Pd₂(dba)₃, 1.0 mol% *t*-Bu₂(*o*-bifenilo), 2.1 eq. *t*-BuONa, tolueno, 80°C

ii) 1 eq. Ar¹Br, 2 mol% dpe-phos, tolueno, 105°C

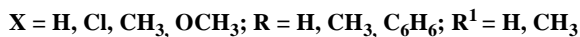
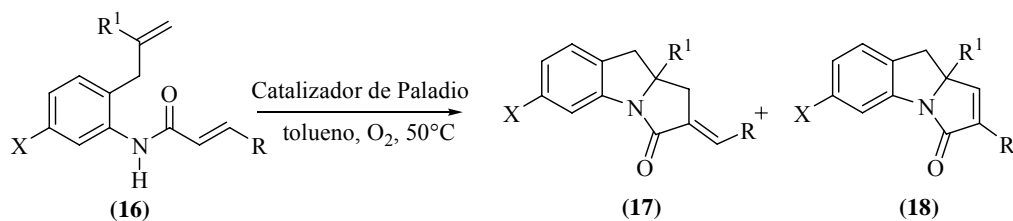
Esquema 1. Síntesis de *N*-aril-2-bencilindolinas mediante la metodología de carboaminación de alquenos

El estudio detallado de la influencia que ejerce la naturaleza de los complejos de paladio (0) sobre la efectividad y alcance del método, permitió hacerlo extensivo a la preparación exitosa de las *N*-aril-2-alquenil(estiril)indolinas⁷ (**14**) y 2-bencilindolinas⁸ (**15**) (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de *N*-aril-2-alilindolinas y 2-bencilindolinas a través de la metodología de carboaminación de alquenos

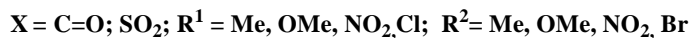
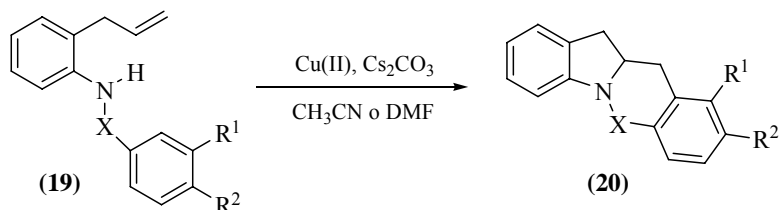
La carboaminación de *orto*-alilanilinas también ha sido empleada en la construcción de sistemas policíclicos complejos. Así, en un estudio pionero desarrollado por Hegedus⁹ en el año de 1980, se reportó el uso del sistema catalítico PdCl₂(CH₃CN)₂ para promover el proceso de ciclación oxidativa tandem de las *orto*-alilanilidas *N*- α,β -insaturadas (**16**) que conduce a la formación de los sistemas tricíclicos pirroloindolínicos (**17**) y (**18**) (Esquema 3). En investigaciones más recientes, Yang y colaboradores,¹⁰ modificando la naturaleza de los ligandos del catalizador, encontraron que el sistema (Pd(OAc)₂/piridina) promueve la ciclación de (**16**) de un modo mucho más regioselectivo, con formación preferencial de (**17**).



Esquema 3. Ciclación oxidativa tandem de *ortho*-alilanilidas α,β -insaturadas catalizada por complejos de paladio (II)

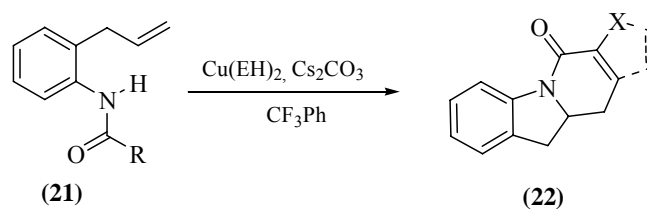
En una versión asimétrica de esta reacción, empleando también un catalizador de paladio (II) y la (-)-aspartéina como ligando quiral de éste, y oxígeno molecular como oxidante, la ciclación de las anilidas **(16)** transcurrió con una alta enantioselectividad, generándose principalmente el enantiómero dextrógiro de **(17)**.¹⁰

La carboaminación de alquenos también puede ser catalizada por sales de metales diferentes al paladio. Por ejemplo, en el trabajo desarrollado por Chemler y colaboradores¹¹⁻¹⁴ se emplean las sales de cobre (II) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y/o $\text{Cu}(\text{EH})_2$), las cuales tienen la capacidad de promover la adición de heteroátomos a dobles enlaces cuando se hallan en la presencia de carbonato de cesio. En el mencionado trabajo, la sal de cobre cataliza la ciclación oxidativa de las *o*-alil-anilinas *N*-bencenosulfonil o *N*-benzoil sustituidas **(19)** para generar las sultamas o lactamas tetracíclicas **(20)** derivadas de la indolina (Esquema 4).



Esquema 4. Carboaminación de *o*-alilanilinas *N*-bencenosulfonil y *N*-benzoil sustituidas catalizada por sales de cobre (II)

Con el fin de expandir la utilidad del método, la *ortho*-alilanilina se trató con diferentes agentes de acilación para obtener las amidas **(21)** y luego se investigó su comportamiento en la reacción de carboaminación, obteniéndose, en todos los casos, las lactamas tetracíclicas esperadas **(22)** con buenos rendimientos (Esquema 5).¹⁴

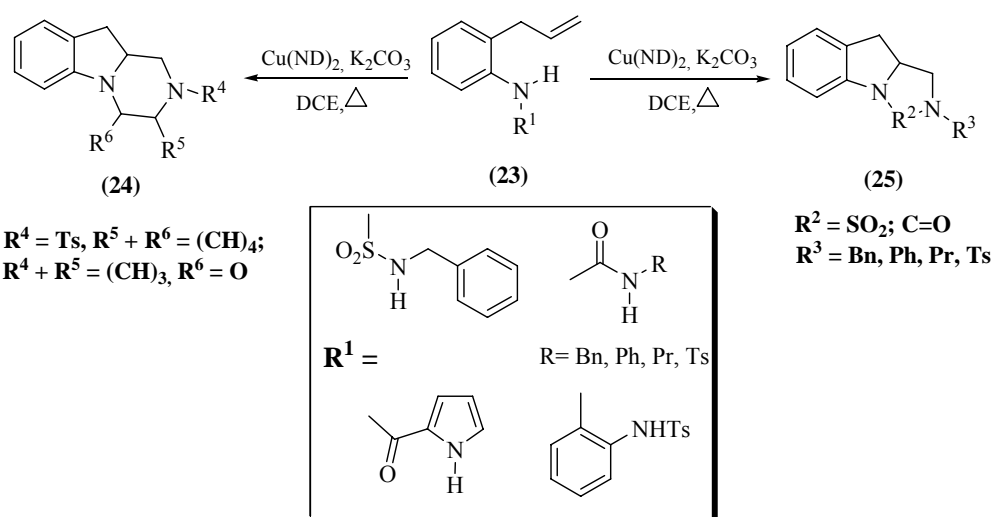


X = (CH)₂; S; O

R = arilo, vinilo, 2-tienilo, 2-furilo

Esquema 5. Síntesis de lactamas tetracíclicas mediante la metodología de carboaminación catalizada por sales de cobre (II)

La modificación de la naturaleza de la sal de cobre permitió extender el uso de este tipo de catalizadores a otras reacciones, también consideradas como ciclaciones oxidativas. Así, por ejemplo, en el año 2005 se reportó el uso de neodecanoato de cobre ($\text{Cu}(\text{ND})_2$) como catalizador del proceso de diaminación de las *orto*-alililanilinas N-sustituidas (**23**), proceso que transcurre a través de un mecanismo análogo al de la carboaminación, pero con generación simultánea de dos enlaces C-N que conduce a la formación de sistemas tricíclicos dinitrogenados del tipo (**24**) y (**25**) (Esquema 6).^{15,16}

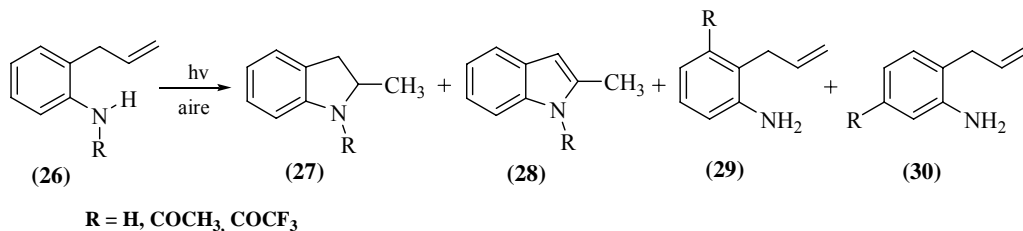


Esquema 6. Diaminación de *o*-alililanilinas N-sustituidas catalizada por neodecanoato de cobre

Cuando esta reacción se cataliza con complejos de paladio, éstos usualmente son desactivados como consecuencia de la coordinación del centro metálico con alguno de los nitrógenos de los sustratos, por lo que se hace necesario el uso de cantidades considerables de la sal del metal. No obstante, en el 2005, el grupo de investigación de Muñiz demostró que empleando cantidades catalíticas de acetato de paladio, las úreas acíclicas (**23**) pueden ser transformadas de manera exitosa en sus derivados cíclicos (**24**), pero adicionando a la

mezcla de reacción el reactivo de yodo hipervalente $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, el cual actúa como reoxidante del paladio (0) que se forma temporalmente durante el ciclo catalítico.¹⁷

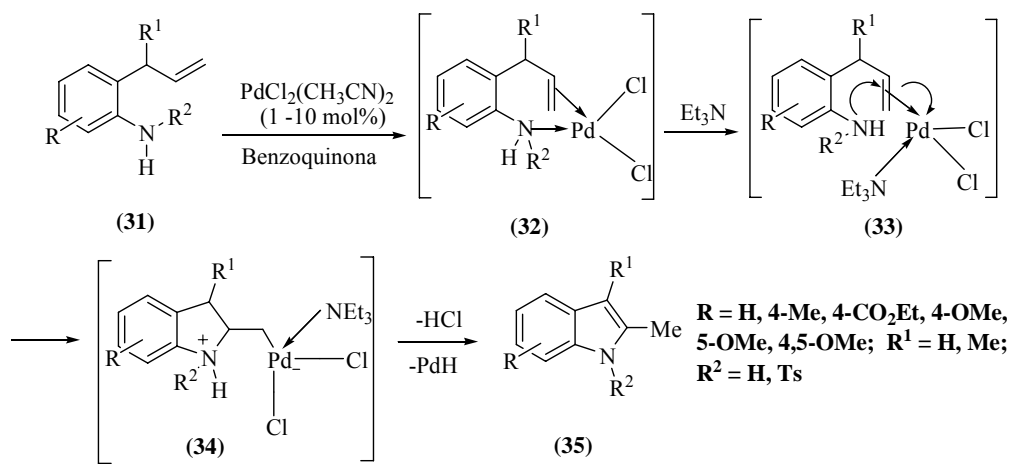
Las metodologías que utilizan las *o*-alililinas como sustratos de partida apropiados, en los que se puede generar de manera intramolecular un nuevo acople C-N para realizar la construcción de un anillo de indol o indolina también son frecuentes. Para iniciar mencionaremos una reacción clásica, la fotólisis,¹⁸ que aunque se caracteriza por su sencillez, presenta, como inconveniente principal, una elevada dependencia con respecto a la naturaleza electrónica del átomo de nitrógeno de la *orto*-alililina, razón por la cual su aplicación es limitada. Como se observa en el esquema 7, la 2-alililina N-sustituída (**26**) al ser irradiada con luz UV puede experimentar dos tipos de procesos competitivos, una fotociclación que da origen a los correspondientes heterociclos de cinco miembros, las indolinas (**27**) y sus análogos aromáticos (**28**), o un rearrreglo molecular mediante el cual se forman los regioisómeros de la anilina de partida (**29**) y (**30**). La reacción predominante y por consiguiente la proporción de los productos obtenidos, dependen drásticamente del sustrato empleado; así, para el caso de la *o*-alililina sólo se generan los sistemas cíclicos, mientras que con la *o*-alilacetanilida con un nitrógeno menos básico, predomina el proceso de isomerización conocido como rearrreglo de foto-Fries, en tanto que con la anilina N-trifluoroacetil sustituida, no ocurre ninguna modificación.



Esquema 7. Generación de indolinas e indoles por fotólisis de *o*-alililinas

Se conocen otros métodos de preparación de indoles basados en el cierre anular mediante la generación de un nuevo acople carbono-nitrógeno, pero, a diferencia del anterior, se caracterizan por su versatilidad y aplicabilidad en la síntesis orgánica. Tal es el caso de la metodología de aminación mediada por paladio, propuesta por Hegedus y colaboradores a finales de los años 70.^{19,20,21} Con ayuda de esta metodología, las *orto*-alililinas (**31**) al ser tratadas con cantidades catalíticas de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ en la presencia de benzoquinona y trietilamina, fueron transformadas en los indoles (**35**). Los autores proponen que la formación de los productos finales está precedida de la generación del complejo (**32**), en el que el centro metálico está coordinando simultáneamente con el par de electrones del átomo de nitrógeno y con la nube π del doble enlace alílico, y del complejo (**33**), en el que el enlace de coordinación entre el centro metálico y el nitrógeno de la anilina es reemplazado por el

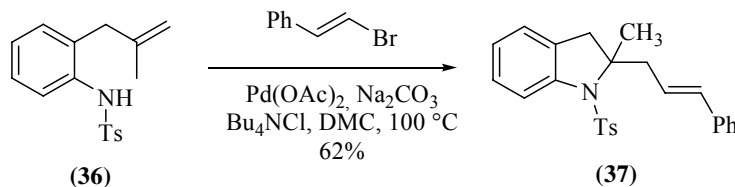
enlace de coordinación con una molécula de trietilamina más básica; esta nueva coordinación, al parecer es la que facilita el proceso de ciclación entre el carbono metínico electrodeficiente del fragmento alilo y el átomo de nitrógeno de la anilina que da origen al complejo indolinio intermediario (34), que, a su vez, de manera espontánea experimenta una β-eliminación de un hidruro y rearomatización para convertirse en el producto final (35) (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de indoles por aminopaladación de *orto*-alilanilinas

Esta metodología fue subsecuentemente empleada por Lau en la preparación de *N*-alquil-3-(siloxi)indoles a partir de *N*-alquil-2-(alilsiloxi)anilinas. En este caso, se emplearon cantidades estequiométricas y catalíticas de la sal de paladio, y la benzoquinona se usó nuevamente en el ciclo catalítico como reoxidante.²²

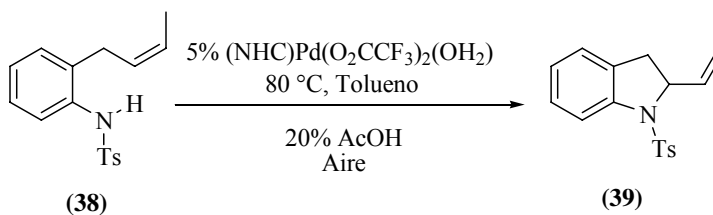
Larock y colaboradores extendieron los alcances de estas ciclaciones mediadas por sales de paladio hacia otras direcciones. Así, por ejemplo, realizaron con éxito el acople intermolecular de la *o*-metalil-*N*-tosilanilina (36) con el bromuro de estirilo, que resultó en la formación de la 2-cinamilindolina (37) (Esquema 9).²³



Esquema 9. Síntesis de la 2-cinamilindolina por acople intermolecular de *orto*-metalilanilidas y bromuro de estirilo promovido por sales de paladio

Recientemente, Stahl y colaboradores demostraron que la *o*-crotil-*N*-tosilanilina (38) en la presencia del sistema catalítico (IMes)Pd-(O₂CCF₃)₂(OH₂) (IMes = *N,N*-bis(2,4,6-trimetilfenil)-imidazol-2-ilideno), se cicla con formación de la correspondiente 2-

vinilindolina (**39**); la amino-paladación se favorece cuando se usa un ácido carboxílico como co-catalizador y aire como fuente de oxígeno indispensable para propiciar la reoxidación del paladio (Esquema 10).²⁴



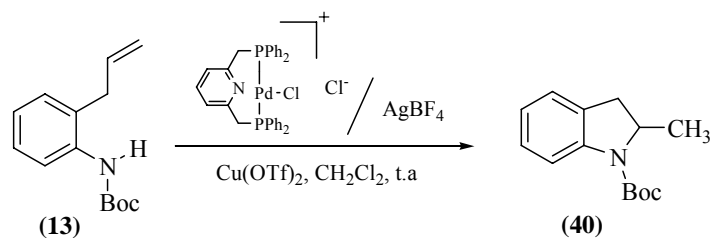
Esquema 10. Síntesis de la 2-vinilindolina por aminopaladación de *o*-crotil-*N*-tosilanilina

En el año 2002, la aminación de alquencilaminas fue llevada a cabo de manera exitosa, empleando como catalizador el complejo de rutenio ($[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2/\text{dppb}$) (dppb=1,3-bis(difenilfosfino)propano).²⁵

La metodología de Hegedus sirvió de plataforma en el desarrollo posterior de nuevos protocolos; tal es el caso de la hidroaminación de alquenos, una reacción que también involucra la ciclación de olefinas sobre un átomo de nitrógeno con la consecuente formación de un anillo de cinco miembros. La diferencia de esta metodología con respecto a la aminopaladación, radica en que el intermediario cíclico formado en lugar de sufrir la β -eliminación de un hidruro con la consecuente formación de un indol, experimenta la protonólisis del enlace establecido entre el metal del catalizador y el carbono alquénico del sustrato, proceso que conduce a la formación de las respectivas indolinas. Para catalizar esta transformación, usualmente, se emplean ácidos fuertes de Bronsted,²⁶ complejos de lantánidos²⁷⁻²⁹ o complejos de metales de transición.³⁰⁻³³

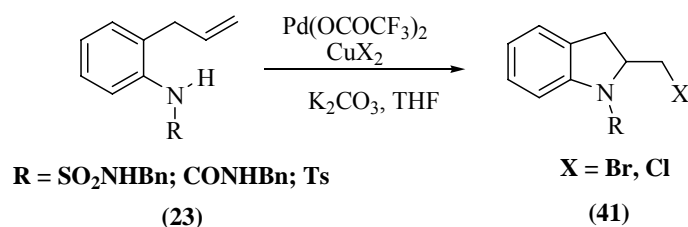
Un ejemplo representativo de la reacción de hidroaminación catalizada por metales de transición, y más específicamente por complejos de paladio, se encuentra en el trabajo de Michael³⁰ publicado en el año 2006, en el que se describe la manera como la 2-alilanilina (**13**) en la presencia de cantidades catalíticas del ligando tridentado cloruro de bis(difenilfosfinometil)-piridina paladio y triflato de cobre, es transformada en la 2-metilindolina (**40**) (Esquema 11).

Recientemente, esta misma reacción se realizó empleando como sistema catalítico ácido heptadecafluorooctanosulfónico y perfluorodecalina como solvente, obteniendo los productos cíclicos esperados con buenos rendimientos. La ventaja de este procedimiento radica en la posibilidad de recuperar el catalizador para ser nuevamente reutilizado.²⁶

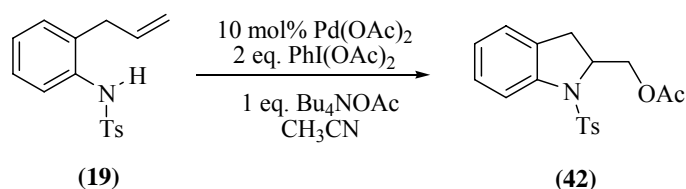


Esquema 11. Síntesis de la 2-metilindolina por hidroaminación de *ortho*-alilanilinas catalizada por complejos de paladio

La capacidad del paladio para formar complejos de alquil paladio (II) del tipo (34), ha sido aprovechada para construir una variedad de indolinas con diferentes sustituyentes sobre el metileno ubicado en la posición 2 del anillo. La versatilidad de estos intermedios ha sido comprobada con el desarrollo de metodologías como la aminohalogenación (Esquema 12), en la cual la ruptura del complejo se promueve con haluros de cobre (II) que son los que donan el átomo de halógeno que se inserta entre el carbono y el paladio,³⁴ y la aminoacetoxilación,³⁵ en la que el enlace C-Pd es oxidado bajo condiciones suaves empleando fenilyoduro-bis-(acetato) (PhI(OAc)₂) como oxidante, a través de la inserción de un grupo acetoxilo (Esquema 13).



Esquema 12. Aminohalogenación de alquenos catalizada por sales de paladio (II)

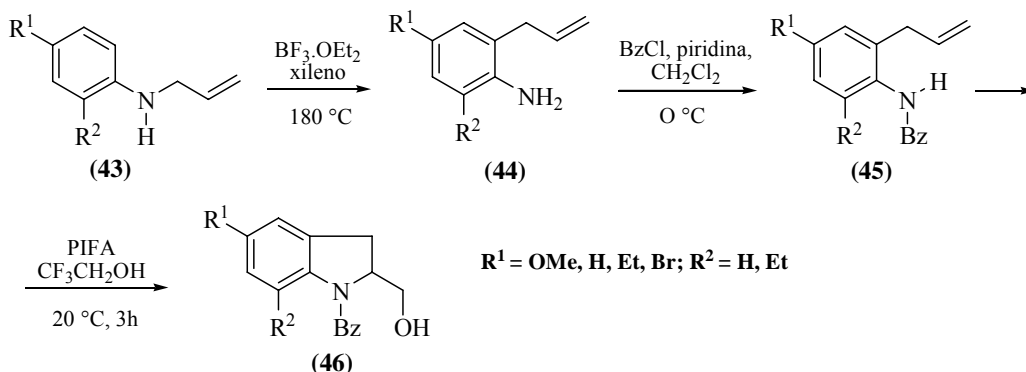


Esquema 13. Aminoacetoxilación de alquenos catalizada por sales de paladio (II)

Todo lo expuesto hasta ahora demuestra claramente que los metales de transición juegan un papel muy importante dentro de los procesos de generación de nuevos enlaces C-C y C-N, destacándose el paladio que ha tenido una gran acogida en la síntesis orgánica, dado el elevado número de reacciones que son catalizadas por complejos en los cuales éste es el metal central de la esfera de coordinación. Una de las características que ha impulsado el empleo de estos sistemas catalíticos, es su capacidad para promover múltiples

transformaciones en un solo paso (procesos tandem), hecho que se evidenció en varios de los ejemplos presentados. Sin embargo, a pesar de la versatilidad y efectividad de estos catalizadores, su empleo se ve limitado por factores como el elevado costo y toxicidad de las sales metálicas requeridas, y la alta sensibilidad de muchos de los complejos al aire y/o la humedad. Por estas razones, el desarrollo de métodos sintéticos basados en especies químicas no metálicas para la construcción de diversos modelos heterocíclicos se convirtió en un verdadero reto.

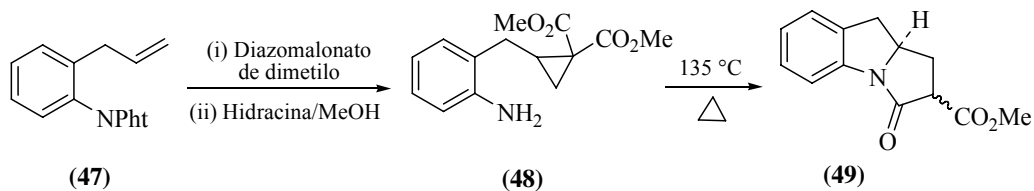
Como ejemplo de un novedoso enfoque alternativo para tal propósito, se presenta el trabajo de Tellitu⁵ en el cual el fenilyoduro(III)-bis-(trifluoroacetato) (PIFA), un compuesto de yodo hipervalente, actúa como promotor de la reacción de amidohidroxilación de *orto*-alililaminas para la obtención de hidroximetil derivados de la indolina. Durante el proceso de amidohidroxilación simultáneamente se genera el nuevo enlace carbono-nitrógeno, y el metileno terminal se hidroxila para dar el producto final. La secuencia de reacciones que componen la ruta sintética comienza con la preparación de las *orto*-alililaminas (**44**) por transposición amino-Claisen de las *N*-alililaminas (**43**), la subsiguiente benzoilación con cloruro de benzoilo convierte a (**44**) en las correspondientes benzanilidas (**45**) (protección del grupo amino), que en la etapa final son sometidas al proceso de amidohidroxilación promovido por el PIFA, del cual resultan las 2-hidroximetilindolinas (**46**) (Esquema 14).



Esquema 14. Amidohidroxilación de 2-alililaminas mediada por PIFA

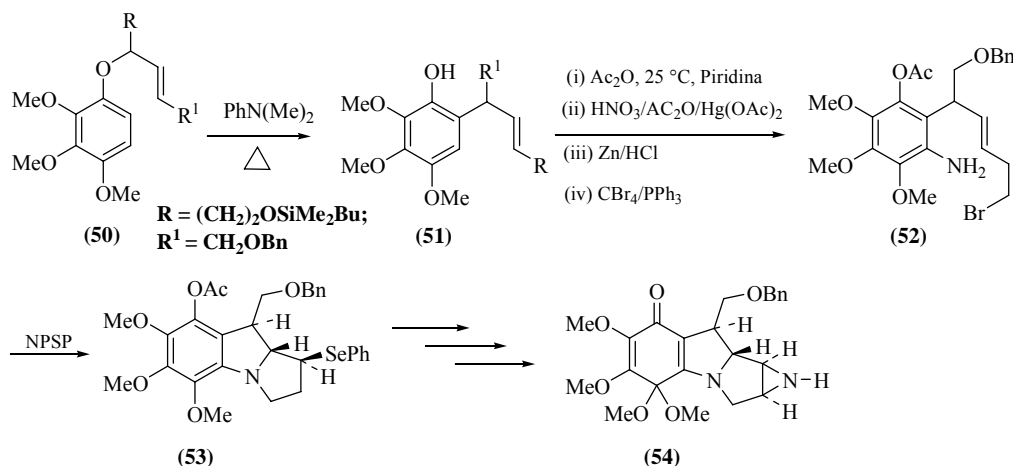
Otra metodología desarrollada con el fin de construir el sistema tricíclico de la pirroloindolina, vía la generación de enlaces C-N, es la propuesta por Danishefsky.³⁶ Según este enfoque sintético, cuando la *N*-(2-alilfenil)ftalimida (**47**) se trata con diazomalonato de dimetilo (eliminación de nitrógeno molecular y adición del carbono carbénico al doble enlace alílico para generar el anillo de ciclopropano), y el producto de la adición, posteriormente, se calienta en MeOH y en la presencia de hidracina (hidrólisis básica para restablecer el grupo amino primario), se obtiene el diéster intermedio 2-(2-aminobencil)-1,1-dicarboxilato de metilo (**48**), el cual por inducción térmica sufre una cascada de procesos que

involucran la apertura del anillo de ciclopropano en el enlace C1-C2, la generación de un nuevo acople N-C que da origen al anillo de indolina y, por último, una ciclocondensación entre el grupo amino primario y una de las funciones éster, con la cual se termina de construir el sistema tricíclico **(49)** (Esquema 15).



Esquema 15. Síntesis de pirroloindolinas por el método de Danishefsky

Este mismo enfoque sintético, pero empleando una ruta de síntesis mucho más sofisticada, fue explotado por el grupo de investigación de Danishefsky en la síntesis estereoselectiva del análogo estructural de las mitomicinas **(54)**.³⁷ La secuencia de reacciones de la síntesis diseñada inicia con la preparación de los *orto*-alilfenoles **(51)** por transposición Claisen de los alil-ariléteres **(50)**, los cuales, a continuación, son sometidos a un proceso de nitración y los nitroderivados formados, posteriormente, reducidos para acceder a la anilina **(52)**, que es el precursor clave. En la etapa central de la ruta sintética, esta anilina es doblemente ciclada, vía generación de un nuevo acople N-C y N-alkilación intramolecular, empleando el compuesto de selenio *N*-fenilselenoftalimida (NPSF), el cual actúa como electrófilo promotor del proceso tandem que resulta en la formación del compuesto tricíclico **(53)**; este compuesto a través de una serie de reacciones es, finalmente, transformado en el producto de interés **(54)** (Esquema 16).

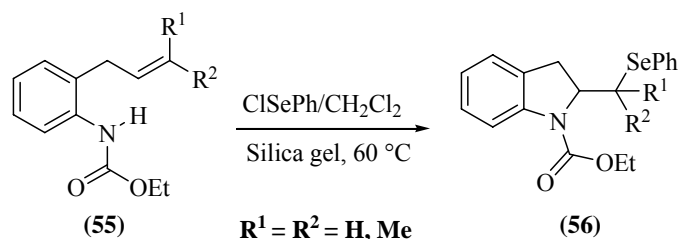


Esquema 16. Síntesis de un análogo estructural de las mitomicinas

Las ciclaciones inducidas por compuestos de organoselenio pueden considerarse como ciclaciones electrofílicas heteroaromáticas, en las que un heteroátomo nucleofílico (como O, N o S) se adiciona intramolecularmente a un doble enlace carbono-carbono, como resultado

de la activación de la insaturación por parte de un electrófilo externo, para generar los correspondientes compuestos heterocíclicos, los cuales contienen dentro de su estructura un fragmento organoselenio.

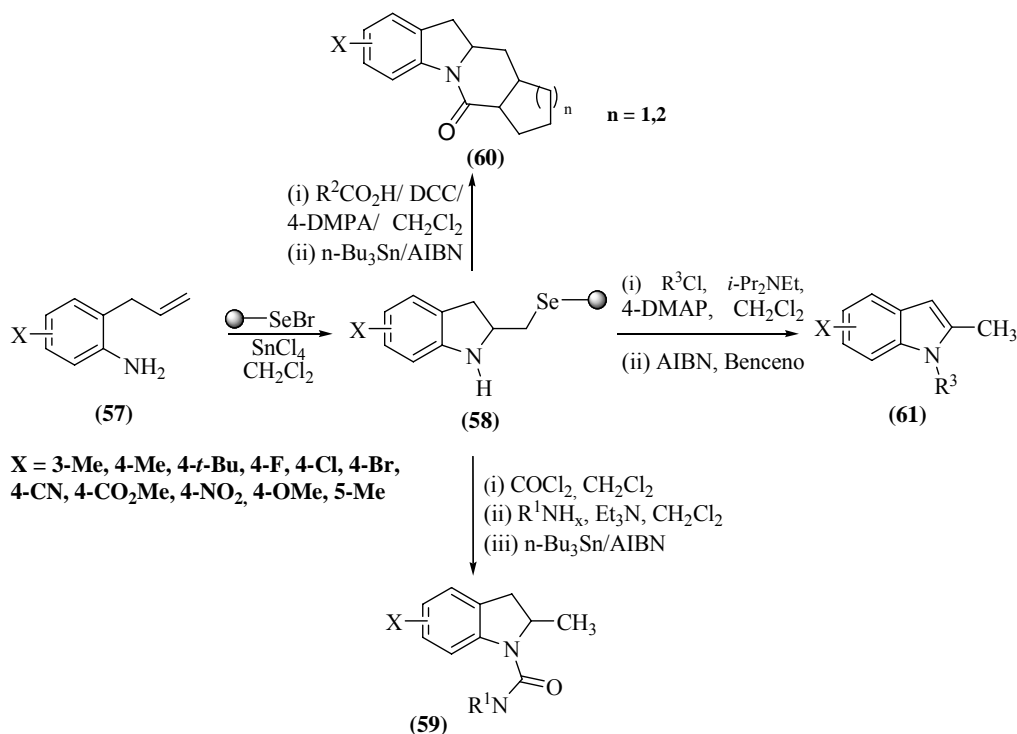
El uso de compuestos de selenio para inducir la ciclación intramolecular de una amina insaturada, y más específicamente la aplicación de esta metodología en la síntesis de indolinas, data de los años 80, cuando se reportó que los uretanos (**55**) experimentan un cierre anular cuando son tratados con cloruro de fenilselenio en la presencia de silica gel, usando diclorometano como solvente de la reacción (Esquema 17).³⁸



Esquema 17. Uso de compuestos de selenio en la síntesis de indolinas

Recientemente, la versión asimétrica de esta selenociclación intramolecular se exploró usando una variedad de reactivos de organoselenio ópticamente activos. Por ejemplo, en el año de 1999 Uemura y colaboradores emplearon el (*R,S*)-tetrafluoroborato de {[1-(dimetilamino)-etil]-ferrocenil}selenio como agente electrofílico para inducir la ciclación de los alquenil uretanos (**55**), obteniéndose como producto las (*R,S*)-(ferrocenilselenilmetil)indolinas (**56**) con un exceso diastereomérico del 31%.³⁹

Aplicando la reacción de selenociclación y aprovechando las ventajas que brinda la química combinatoria, en el año 2003 se reportó la síntesis en fase sólida de una serie de derivados de la indolina y del indol a partir de las *orto*-alilanilinas (**57**), empleando para tal fin una resina base de poliestireno con grupos bromuro de selenilo como puntos de unión de los sustratos.^{5,40,41} Los productos de la selenociclación (**58**) unidos a la resina a través del átomo de selenio, fueron tratados con reactivos de diferente naturaleza para funcionalizar el nitrógeno o alguna de las posiciones del anillo de benceno, y a continuación se hicieron reaccionar con tributilestano ($n\text{-Bu}_3\text{Sn}$) y/o azoisobutironitrilo (AIBN) en tolueno para propiciar la ruptura del enlace C-Se. De esta manera se construyó la quimioteca constituida por las 2-metilindolinas (**59**), las indolinas policíclicas (**60**) y los 2-metilindoles (**61**) (Esquema 18).

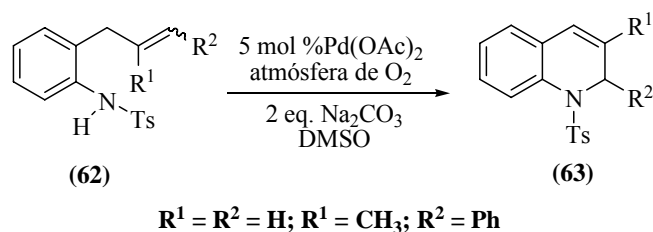


Esquema 18. Síntesis en fase sólida de indoles e indolinas a partir de *ortho*-alilánilinas

1.1.2. Síntesis de quinolinas, 1-benzazepinas y sus análogos no aromáticos

Para el caso de la síntesis de los sistemas heterocíclicos de la quinolina, la 1-benzazepina y sus formas parcialmente o totalmente reducidas, el número de reportes en los cuales la *o*-alilánilina es empleada como sustrato de partida es mucho menor; no obstante, también se ha estudiado su transformación exitosa en los sistemas heterocíclicos antes mencionados, principalmente a través de ciclaciones catalizadas por paladio (II)⁴² y mediante procesos como la ciclocarbonilación,⁴³⁻⁴⁵ la hidroformilación⁴⁶ y la reacción de metátesis en su versión de fusión anular (RCM).⁴⁷⁻⁴⁹

Las ciclaciones de aminas olefinicas catalizadas por paladio^{6-10,17,19-24,30,34,35} han sido ampliamente explotadas en la construcción de heterociclos nitrogenados, y se ha desarrollado un sinnúmero de trabajos en los cuales leves modificaciones sobre el catalizador o las condiciones de reacción permiten el desplazamiento del proceso hacia la formación preferencial de un producto específico. Por ejemplo, cuando la ciclación de las *o*-alilánilinas (**62**) se realiza utilizando acetato de paladio (Pd(OAc)₂) como catalizador, bajo atmósfera de oxígeno y en DMSO como solvente, se forman las 1,2-dihidroquinolinas (**63**) y no los indoles esperados (Esquema 19).⁴²



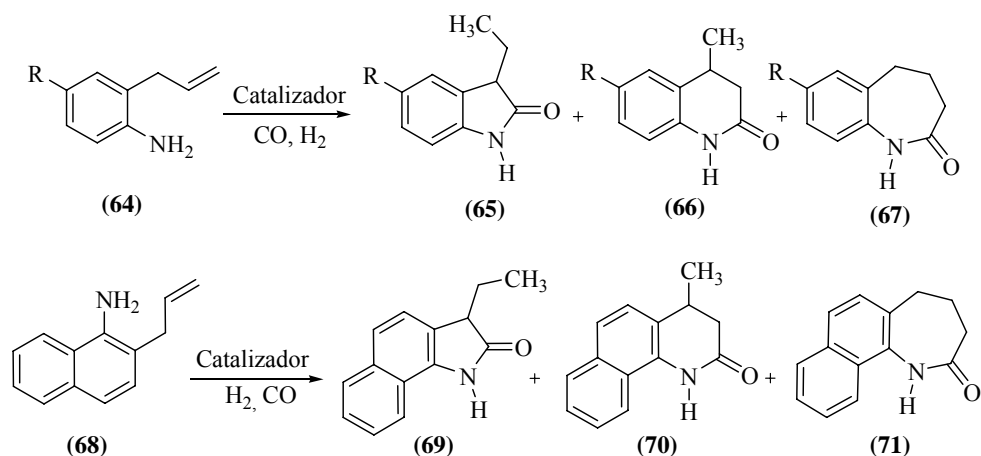
Esquema 19. Síntesis de dihidroquinolinas mediante ciclación de *o*-alililanilinas catalizada por Pd(OAc)₂

La ciclocarbonilación de alcoholes y aminas insaturadas, que también es un proceso usualmente catalizado por paladio, es otra de las metodologías empleadas en la preparación de una gran variedad de lactonas y lactamas de cinco, seis y siete miembros. La proporción en que estos productos son generados está dictada por la naturaleza del sustrato, la presión relativa de los gases, el catalizador y el solvente empleados. Por ejemplo, cuando la *o*-alililanilina (**64**) y el 2-alil-1-aminonaftaleno (**68**) son sometidos a esta reacción en diclorometano (DCM), usando una relación molar 5/1 CO/H₂, una presión total de 600 psi, una temperatura de 100 °C y como sistema catalítico el complejo catiónico Pd(PPh₃)₂(H)(H₂O)⁺BF₄⁻, el proceso se desplaza hacia la generación de las lactamas de seis miembros (**66**) y (**70**), respectivamente (Esquema 20).⁴³ Este mismo resultado se observa cuando la ciclocarbonilación se lleva a cabo utilizando iguales relaciones molares de H₂ y CO, empleando el complejo Pd₂(dba)₃.CHCl₃/dppb como catalizador, y el líquido iónico hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio (BMIM) como solvente.⁴⁴

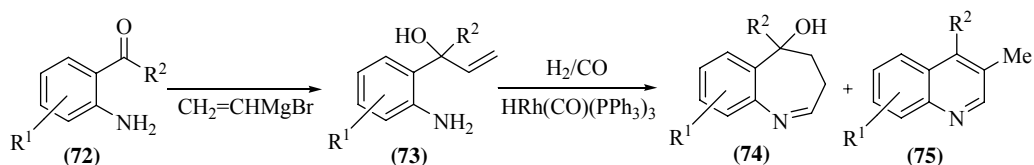
Por el contrario, cuando se utiliza el 1,4-bis(difenilfosfino)butano (dppb) como ligando del paladio (Pd(OAc)₂/dppb) y tolueno como solvente de la reacción, se favorece la generación de las correspondientes tetrahydro-1-benzoazepin-2-ona (**67**) y tetrahidronafto[1,2-*b*]azepin-2-ona (**71**);⁴⁴ idéntico resultado se obtiene cuando el complejo metálico PdCl₂(1,2-bis(difenilfosfino)butano) se inmoviliza en la periferia de poliaminoamido (PAMAM) dendrímeros de diferentes generaciones soportados sobre sílica gel, y se emplea una relación 5/1 de los gases CO/H₂.⁴⁵

Cuando las 2-alililanilinas se encuentran en presencia de hidrógeno y monóxido de carbono, además de la reacción de ciclocarbonilación, también pueden experimentar un proceso conocido como hidroformilación, el cual es mediado por complejos de rodio y generalmente conduce a la formación de 4,5-dihidro-3*H*-1-benzoazepinas como productos mayoritarios, junto con quinolinas como productos minoritarios;⁴⁶ esto es lo que se observa cuando las *orto*-alililanilinas (**73**) son tratadas con el dímero de acetato de rodio [Rh(OAc)₂]₂ y trifenilfosfina en una relación 200:1:4 (Esquema 21). Se ha demostrado que la selectividad

del proceso es susceptible a factores estéricos, y que el porcentaje de la quinolina (**75**) se incrementa cuando un sustituyente voluminoso se halla sobre alguno de los carbonos del fragmento alilo.



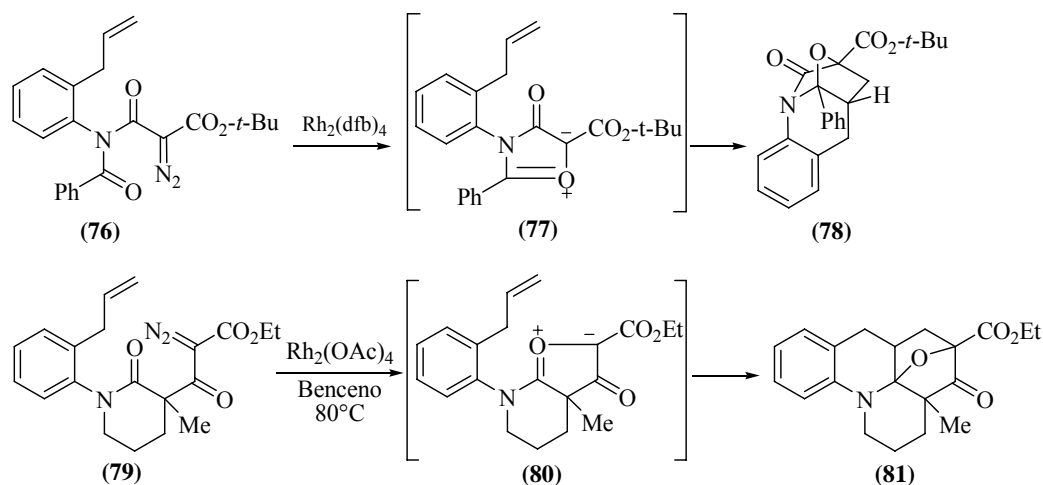
Esquema 20. Productos de la ciclocarbonilación de *o*-alilanilinas y la 2-alil- α -naftilamina



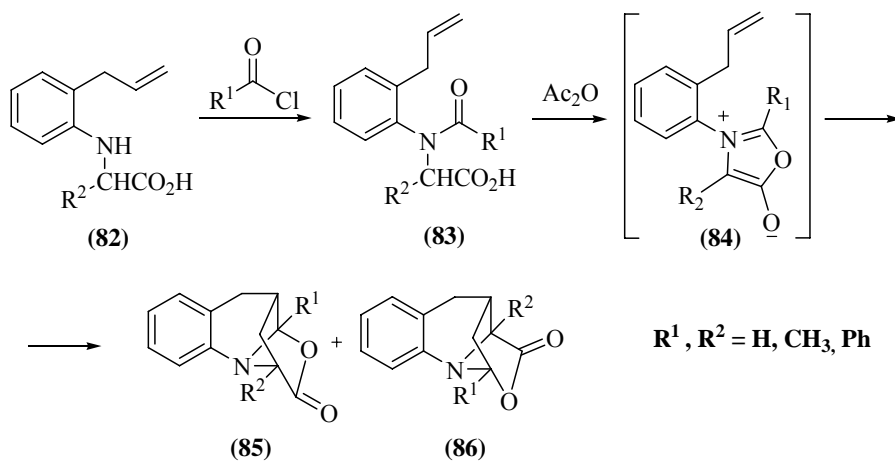
Esquema 21. Hidroformilación de *o*-alilanilinas catalizada por complejos de rodio

Con sustratos adecuados, los complejos de rodio también pueden promover reacciones de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar para generar sistemas policíclicos tal como se ilustra con los siguientes ejemplos, en los cuales se emplean derivados de *o*-alilanilinas. Así, cuando los azo-diamido ésteres (**76**)^{47,48} y (**79**)² son expuestos a cantidades catalíticas de complejos de Rh (II), se forman carbenoides de rodio que son atacados por el oxígeno amídico y generan dipolos de tipo isomunchnnona (**77**) o de tipo iluro de carbonilo (**80**), especies reactivas que experimentan una reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar con el doble enlace terminal del fragmento alilo que actúa como dipolarófilo, con formación de los correspondientes cicloaductos (**78**) y (**81**) (Esquema 22).

Las isomunchnnonas, compuestos del tipo mesoiónico, pueden generarse, además, por ciclodeshidratación de *N*-(acil, benzoil, formil)- α -aminoácidos con anhídrido acético.^{49,50} Así por ejemplo, la ciclodeshidratación de las *N*-(*o*-alilfenil)alaninas (**83**) produce las isomunchnnonas intermedias (**84**), que posteriormente sufren *in situ* una cicloadición intramolecular 1,3-dipolar para dar origen a la mezcla de cicloaductos (**85**) (oxazolo[3,4-*a*]quinolin-3(3*aH*)-ona) y (**86**) (oxazolo[3,2-*a*]quinolin-2(1*H*)-ona) (Esquema 23).

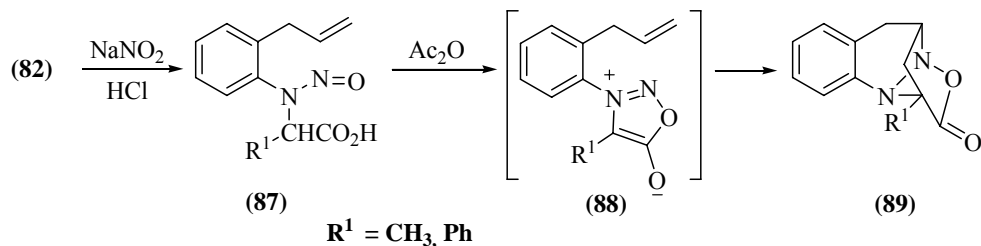


Esquema 22. Cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de azo-diamido ésteres con un fragmento alilo promovida por complejos de rodio



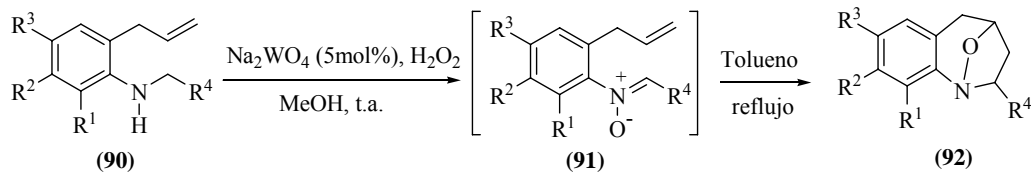
Esquema 23. Generación de isomuchnonas y sus productos de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar

Por otra parte, cuando los aminoácidos del tipo (82) son tratados con ácido nitroso se generan los correspondientes N-nitroso aminoácidos (87), los cuales al ser calentados en anhídrido acético se transforman en las oxadiazolo[3,2-*a*]cinolinas (89) (Esquema 24).^{50,51,52} Se ha propuesto que esta reacción procede a través del dipolo intermediario de tipo sidnona (88).



Esquema 24. Generación de sidnonas y sus productos de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar

Como hemos visto, existe un extenso número de ejemplos en los cuales derivados de la *o*-alililanilina experimentan procesos de cicloadición intramolecular que conducen a la formación de tetrahydroquinolinas funcionalizadas. No obstante, este tipo de procesos no ha sido explotado en gran extensión en la construcción del sistema de la tetrahydro-1-benzoazepina. De los escasos trabajos reportados en la literatura especializada, aquí se presenta el realizado en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS en el que se describe la construcción de los heterociclos benzo- y nafto-fusionados de siete miembros (**92**), mediante la oxidación selectiva de las 2-alililanilinas (α -naftilaminas) N-sustituidas (**90**) y la posterior cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las correspondientes nitronas (**91**) que se generan durante la oxidación (Esquema 25).⁵³⁻⁵⁹



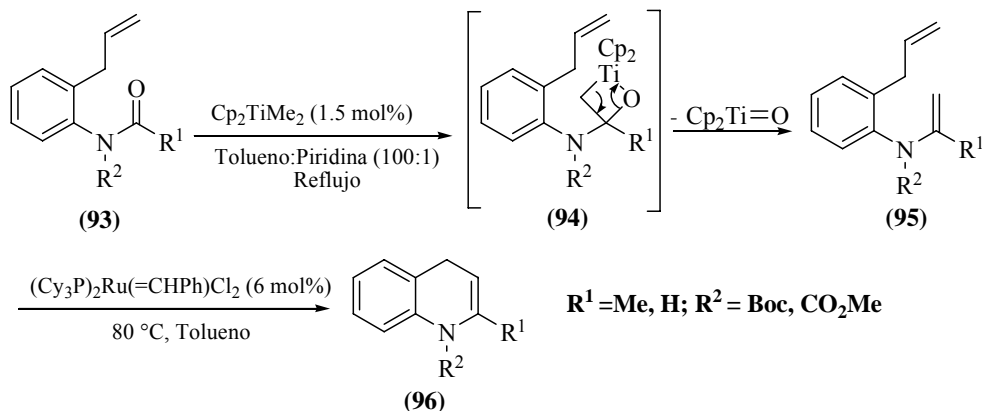
$R^1 + R^2 = (CH)_4$; $R^1 = R^2 = R^3 = H$; $R^3 = \text{halógeno, CH}_3, \text{OCH}_3, \text{OCF}_3$; $R^4 = \text{Ar, 2-tienilo, 2-furilo, 1-naftilo}$

Esquema 25. Síntesis de 1,4-epoxitetrahydro-1-benzo(nafto)azepinas por cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de nitronas derivadas de *ortho*-alililanilinas N-sustituidas

Como se ha reiterado en esta sección, son muchas las aplicaciones que se le ha dado a los complejos de metales de transición en la síntesis orgánica, y muy particularmente a los complejos de paladio. Como complemento de esta revisión bibliográfica, a continuación se describen los trabajos en los cuales participa otra importante familia de catalizadores basados en el rutenio y en el molibdeno, conocidos comercialmente como catalizadores de Grubbs y de Schrock, respectivamente, los cuales le dieron a la reacción de metátesis el impulso que necesitaba para ser convertida en una herramienta invaluable dentro de la química sintética. En las dos últimas décadas, esta metodología emergió como un poderoso instrumento para la construcción de una gran variedad de heterociclos nitrogenados a partir de azadienos, en procesos de fusión anular por metátesis que involucran alquénil enamidas en las que el átomo de nitrógeno está conectado directamente a uno de los carbonos del doble enlace que participa en la ciclación.

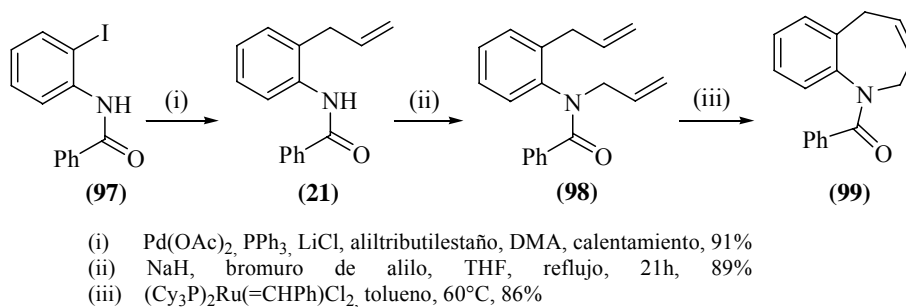
En el año 2006, el grupo de investigación liderado por Bannasar se valió de esta metodología para construir el sistema benzofusionado de la 1,4-dihidroquinolina (**96**).^{60, 61} La estrategia sintética inicia con la aplicación del protocolo de metilación mediada por dimetiltitanoceno, que es un procedimiento eficaz para la transformación de un carbonilo amídico, como el que está presente en las 2-alililanilidas N-protegidas (**93**), en un metileno. Con este procedimiento se preparan los precursores claves (**95**) que serán posteriormente

transformados, por acción del catalizador de Grubbs de segunda generación, en las dihidroquinolinas de interés (Esquema 26).



Esquema 26. Síntesis de derivados de la 1,4-dihidroquinolina utilizando la metodología de la fusión anular por metátesis

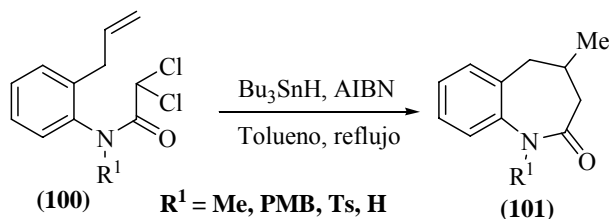
El uso de los catalizadores de Grubbs también se implementó con éxito en la síntesis de derivados de la 1-benzoazepina. Por ejemplo, Hii y colaboradores en el año 2004 accedieron a este núcleo heterocíclico a través de una estrategia sintética que involucra a la reacción de metátesis en su versión de fusión anular (RCM) como eje central.⁶² La síntesis se realizó a partir de la *N*-(2-iodofenil)-benzamida (**97**), la cual al ser tratada con aliltributil estaño, en las condiciones de la reacción de Stille catalizada por sales de paladio, se transformó en la *N*-(2-alilfenil)benzamida (**21**), que, a su vez, fue posteriormente *N*-alilada con bromuro de alilo e hidruro de sodio para obtener el dieno precursor (**98**), del cual por fusión anular, empleando un catalizador de Grubbs de segunda generación, se obtuvo la *N*-benzoildihidro-1-benzoazepina (**99**), con un rendimiento del 86% (Esquema 27).



Esquema 27. Síntesis de la *N*-benzoildihidro-1-benzoazepina (99**) vía RCM**

También se han empleado las *o*-alilanilinas para la generación de 1-benzoazepinas con ayuda de metodologías clásicas que involucran la creación de un nuevo enlace C-C. Como ejemplo se presenta la síntesis de la tetrahidro-1-benzoazepin-2-ona (**101**), que se realizó mediante la ciclación radicalaria 7-*exo-trig* de las *N*-(2-alilfenil)-2,2-dicloroacetamidas (**100**) promovida

por el hidruro de tributilestaño en presencia de azo-bis-isobutironitrilo (AIBN) (Esquema 28).^{63, 64}



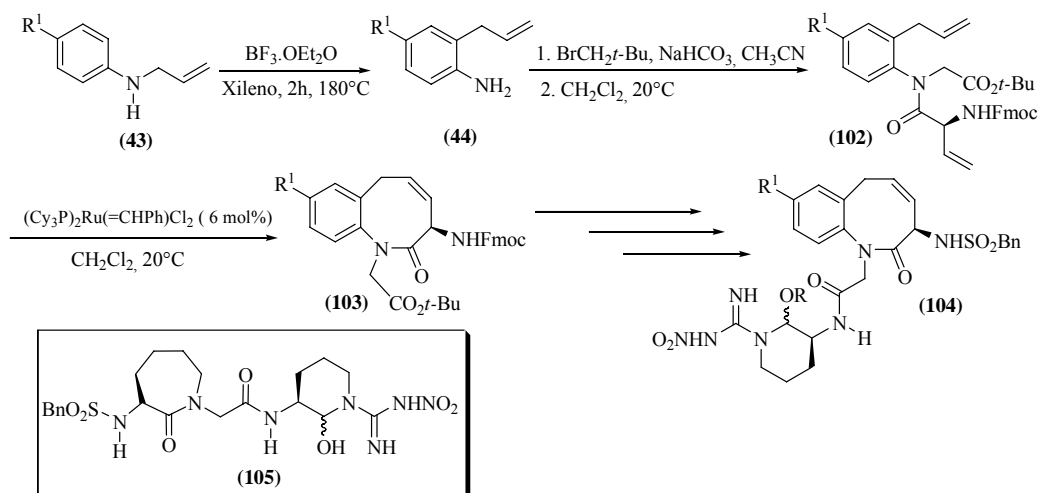
Esquema 28. Síntesis de 1-benzoazepin-2-onas por ciclación radicalaria de *N*-(2-allylfenil)-2,2-dicloroacetamidas

1.1.3. Síntesis de 1-benzoazocinas

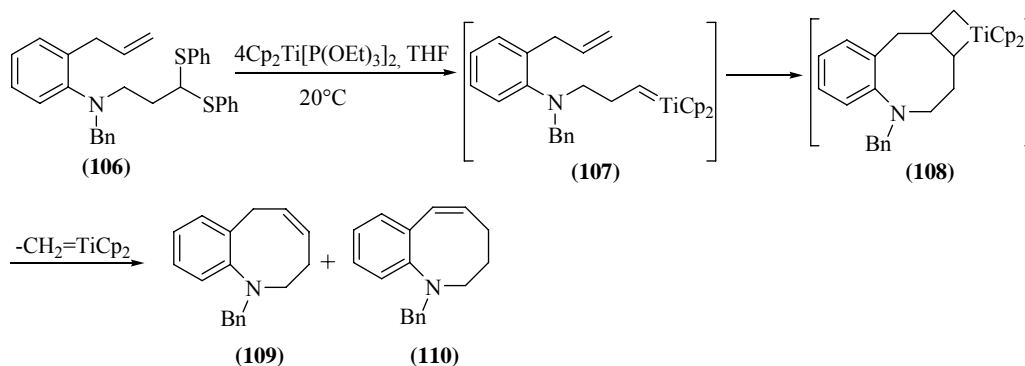
La construcción del núcleo de la 1-benzoazocina a partir de *o*-alililanilinas se realiza, básicamente, con ayuda de las mismas metodologías que ya fueron descritas para la síntesis de 1-benzoazepinas, siendo nuevamente la reacción de fusión anular por metátesis el protocolo de mayor uso.

Un ejemplo interesante sobre la construcción de este sistema heterocíclico en el que se revelan las bondades sintéticas de los catalizadores de Grubbs, lo constituye el trabajo efectuado por el grupo de investigación liderado por Organ,⁶⁵ quienes diseñaron una ruta de síntesis que les permitió obtener los derivados benzolactámicos (**104**), análogos, tanto en estructura como en actividad, del medicamento conocido como CVS 1778 (**105**) (Esquema 29). Este medicamento es un potente inhibidor del factor Xa que se activa durante un daño vascular, y participa en el proceso en cascada que conduce a la activación de la trombina responsable de la formación de coágulos. Durante un ataque cardíaco o en pacientes con enfermedades trombóticas, la acción de esta proteína puede ser fatal, razón por la cual debe suministrarse fármacos anticoagulantes que inhiban su acción.

Aunque los catalizadores de Grubbs y Schrock se constituyen en los sistemas catalíticos más ampliamente empleados para promover la reacción de metátesis, se ha descubierto que complejos de otros metales pueden ser igualmente útiles para este fin. En el año 2000 se reportó que el compuesto de titanio de baja valencia $\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{P}(\text{OEt})_3]_2$ es capaz de promover la desulfurización de los tioacetales (**106**) con formación de los complejos de titanio-carbeno (**107**), los cuales experimentan la reacción de metátesis en su versión de fusión anular, dando como resultado las dihidro-1-benzoazocinas isómeras (**109**) y (**110**), vía la tetrahydrobenzoazocina intermediaria (**108**) (Esquema 30).⁶⁶

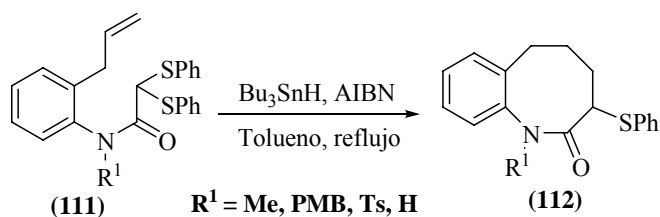


Esquema 29. Uso de los catalizadores de Grubbs en la síntesis de precursores de análogos estructurales del fármaco anticoagulante CVS 1778 (105)



Esquema 30. Síntesis de dihidrobenzoazocinas vía RCM catalizada por complejos de titanio

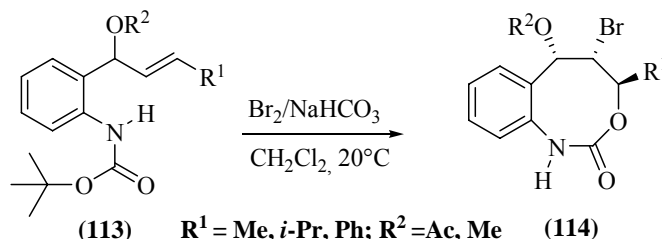
Entre otras metodologías clásicas utilizadas en la preparación de 1-benzoazocinas, se puede citar la ciclación radicalaria del tipo 8-*endo-trig* de sustratos apropiados promovida por el sistema hidruro de tributil estaño-azo-bis-isobutironitrilo (AIBN). Con ayuda de esta metodología, a partir de las 2,2-bis-(feniltio)-*N*-[*o*-(prop-2-enil)fenil]acetamidas (111) se sintetizaron las tetrahidro-1-benzoazocin-2-onas (112) (Esquema 31).^{63, 64}



Esquema 31. Síntesis de tetrahidro-1-benzoazocin-2-onas vía ciclación radicalaria de 2,2-bis-(feniltio)-*N*-[*o*-(prop-2-enil)fenil]acetamidas

Como ya se registró, la ciclación intramolecular de derivados de *o*-alilanilinas también puede ser promovida por reactivos electrofilicos, comúnmente compuestos de selenio; en este caso,

el proceso es conocido con el nombre de ciclofuncionalización.³⁷⁻⁴¹ Cuando esta metodología se aplica, usualmente se obtienen indolinas como productos finales (Esquemas 16, 17 y 18). No obstante, cuando las *o*-alil-*N*-BOC-anilinas (**113**) fueron sometidas al proceso de ciclación, empleando bromo como electrófilo en la presencia de bicarbonato de sodio, se obtuvieron como productos las 6-alcoxi-2-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-2*H*-benz-1,3-oxazocinas (**114**) y no las indolinas esperadas (Esquema 32). Los compuestos (**114**) surgen de una inusual halociclo-carbamoilación de tipo 8-*endo trig* en la cual el átomo de oxígeno del carbamato actúa como centro nucleofílico en lugar del átomo de nitrógeno.⁶⁷



Esquema 32. Síntesis de 6-alcoxi-2-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-2*H*-benz-1,3-oxazocinas mediante una ciclofuncionalización de *o*-alil-*N*-BOC-anilinas inducida por bromo

Los ejemplos hasta aquí reportados reflejan claramente la versatilidad y la gran aplicabilidad que han encontrado las *o*-alilanilinas en la síntesis orgánica como eslabones claves para la construcción de heterociclos nitrogenados benzofusionados y adicionalmente, prueban que la metodología empleada en el presente trabajo de grado constituye un nuevo enfoque práctico para la preparación de derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina, enfoque que recientemente se comenzó a plasmar con éxito en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS.

1.2. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS DERIVADOS DE LA 1-BENZOAZEPINA

Debido a que en el presente trabajo de grado se abordó la síntesis de nuevas tetrahidro-1-benzoazepinas, que posteriormente serán evaluadas como potenciales agentes antiparasitarios y ansiolíticos, en esta sección se presentará una brevísima descripción de algunas de las principales propiedades biológicas que revelan muchos de los derivados de este heterosistema.

Los derivados de la 1-benzoazepina se caracterizan porque poseen un amplio espectro de actividad biológica, encontrándose compuestos que actúan como anticancerígenos, analgésicos, diuréticos, antihipertensivos, anticonvulsivos y antibacteriales, entre otros.

Como agentes antitumorales pueden citarse, de manera especial, los derivados de la 1-benzoazepin-2,5-diona. El descubrimiento de la efectividad de estos compuestos para

contrarrestar la proliferación de células anormales data de principios de los años 60, cuando se reportó que la 7,8-dimetil-1-benzazepin-2,5-diona (**115**) inhibe el crecimiento de células del sarcoma de Crocker en ratones.⁶⁸ Esfuerzos posteriores, dirigidos hacia la búsqueda de análogos de esta molécula, condujeron al hallazgo de nuevos compuestos que conservaban esta propiedad como por ejemplo la benzazepin-2,5-diona espiroanelada (**116**),⁶⁹ la pirrolo[2,3-*d*]benzazepina (**117**),⁶⁹ las moléculas del tipo benzo[*b*]ciclopenta[*e*]azepindiona (**118**) y (**119**),⁷⁰ las 2,4-diarilpirido[3,2-*d*]benzazepin-6-onas (**120**) y sus correspondientes tionas (**121**) (darponas),⁷¹ y las indolo[3,2-*d*]benzazepinas (**122**) (paulonas).^{69,72,73,74} (Figura 5).

Investigaciones encaminadas a determinar el modo de acción de las paulonas, revelaron que la actividad de éstas está estrechamente asociada con la inhibición de las quinasas dependientes de ciclinas (CDKs), una familia de enzimas involucradas en la regulación del ciclo celular, y cuya sobreexpresión ha sido asociada con la aparición de diversos tipos de cáncer.⁷⁵ En un estudio reciente, Meijer y colaboradores demostraron que este tipo de compuestos también tiene la capacidad de inhibir completamente el crecimiento de promastigotes de *Leishmania mexicana in vitro*,⁷⁵ siendo éste uno de los pocos trabajos, sino el primero, en el que se reporta la actividad anti-*Leishmania* de derivados de la 1-benzazepina.

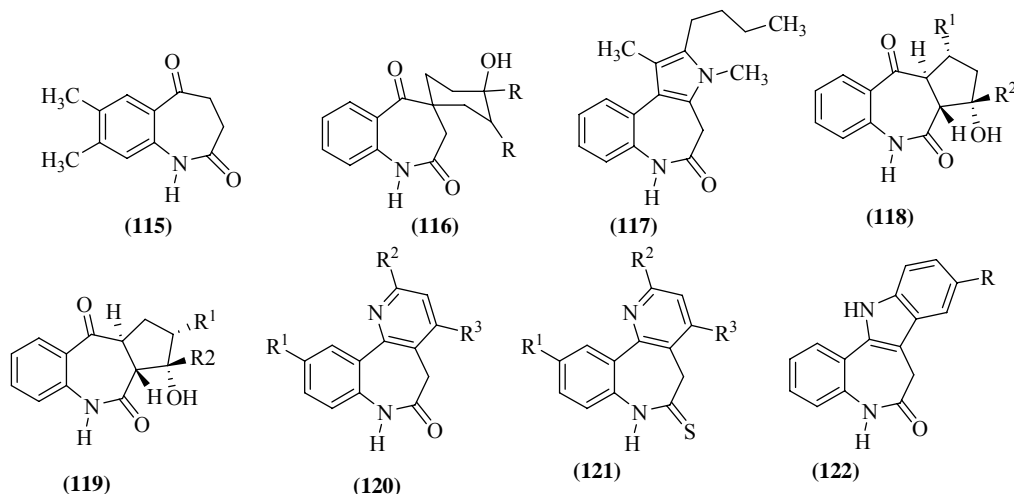


Figura 5. Derivados de la 1-benzazepin-2,5-diona con propiedades anticancerígenas

Por otra parte, los derivados N-arilo sustituidos de la tetrahydro-1-benzazepina han mostrado ser efectivos antagonistas o agonistas de los receptores V_{1a} y V_2 de la hormona arginina-vasopresina (AVP), los cuales están implicados en el control de las funciones renal y cardiovascular. El receptor V_{1a} está relacionado con la primera función ejerciendo acción anti-diurética, mientras que el V_2 es vasoconstrictor. Extensas investigaciones en este campo,

han conducido al diseño de fármacos 1-benzoazepínicos como el tolvaptan (**123**)^{76,77} y el OPC-31260 (**124**),^{78,79} ambos antagonistas del receptor V₂ (Figura 6). Asimismo, se descubrió que el compuesto conocido como OPC-51803 (**125**)⁸⁰ y la serie de tetrahidro-1(*H*)-benzoazepinas (**126**)⁸¹ también son efectivos antagonistas del receptor V₂, aunque aún no se encuentran en la categoría de fármacos.

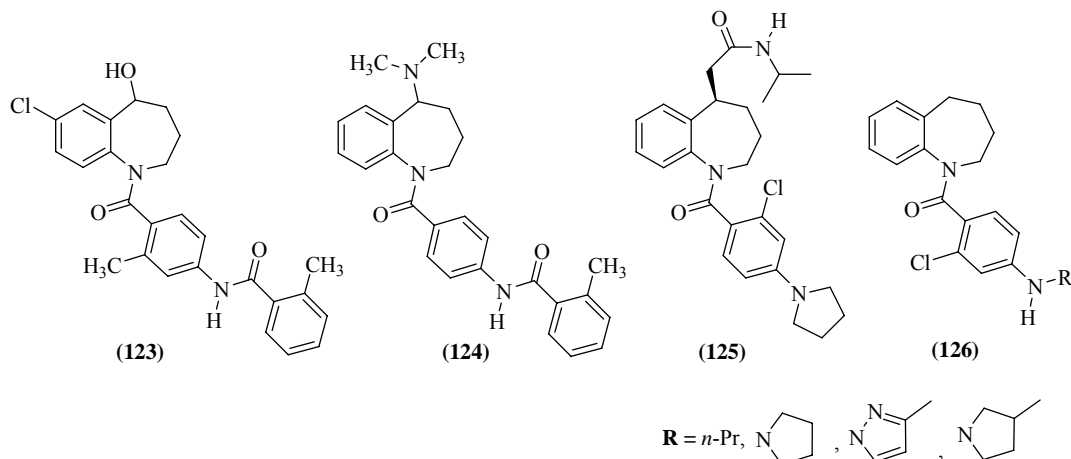


Figura 6. Derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina antagonistas del receptor V₂ de la AVP

Entre los compuestos que actúan como antagonistas del receptor V_{1a} está el denominado YM-35471 (**127**),⁸² que ha sido seleccionado como modelo para el diseño de nuevas moléculas con mayor afinidad y selectividad hacia estos receptores. Con base en este modelo, se crearon los derivados (**128**),⁸³ (**129**)⁸⁴ y (**130**)⁸⁵ (Figura 7), entre los cuales se destaca el último (identificado como YM-218) por su alta afinidad y selectividad, cuando es suministrado oralmente.

Este tipo de actividad también ha sido reportada para sistemas tricíclicos en los cuales el anillo de azepina se halla fusionado con diferentes heterociclos. Dentro de este grupo de compuestos podemos resaltar el conivaptan (**131**),⁸⁶ un fármaco utilizado en el tratamiento de insuficiencias cardiacas, con una estructura de 1-benzoazepina-*d*-imidazolo fusionada, los derivados tieno[3,2-*c*]-1-benzoazepina (**132**)⁸⁷ y la pirrolo[2,1-*c*][1,4]-benzodiazepina VPA-985 (**133**) (Figura 8).⁸⁸

Las benzoazepinas espirocíclicas (**134**) (Figura 9) también resultaron ser potentes antagonistas de los receptores de la AVP, pero se diferencian de los anteriormente mencionados porque son antagonistas duales de los receptores V_{1a} y V₂, propiedad que les confiere un gran potencial para ser usados como fármacos, especialmente en el tratamiento de fallas cardíacas congestivas y desórdenes renales.^{89, 90}

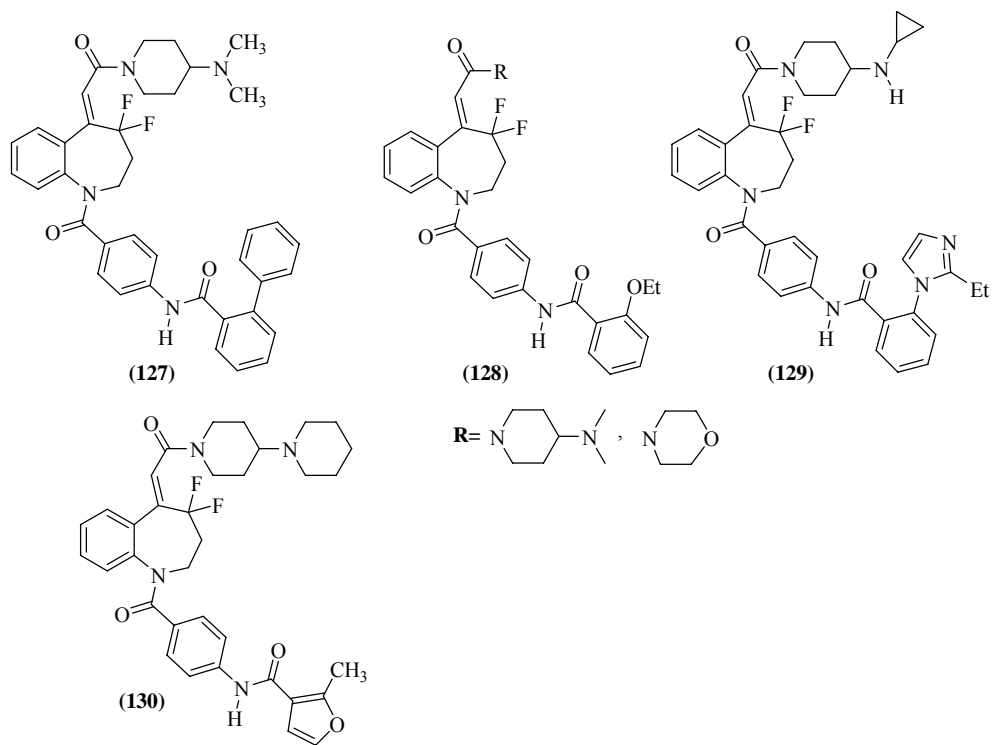


Figura 7. Derivados de la tetrahidro-1-benzazepina antagonistas del receptor V_{1a} de la AVP

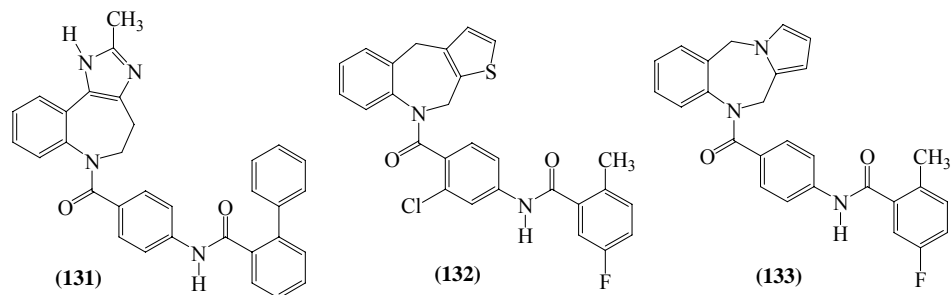


Figura 8. Derivados tricíclicos fusionados de la dihidro-1-benzazepina antagonistas del receptor V_{1a} de la AVP

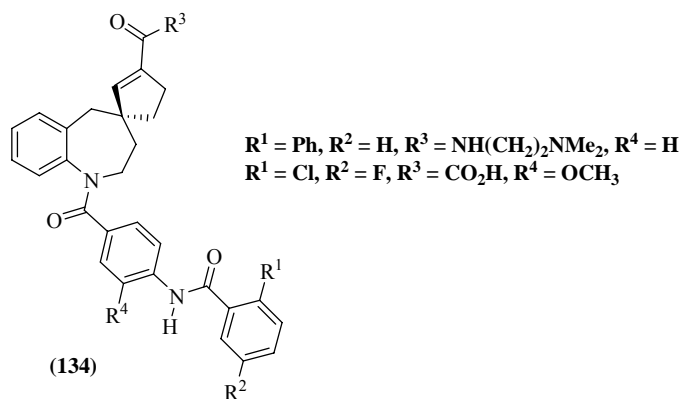


Figura 9. Benzazepinas espirocíclicas antagonistas duales de los receptores de la AVP

Existe un considerable número de drogas que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC), cuyas moléculas también contienen en su estructura un núcleo azepínico, que se caracterizan porque presentan una alta afinidad por los receptores D₄ de la dopamina, lo que ha convertido a dicho receptor en un blanco idóneo para el desarrollo de nuevos neurolépticos.⁹¹ Con este fin se diseñaron y sintetizaron los compuestos del tipo 2-(1-piperazinil)-1-benzoazepina (**136**),⁹² que guardan una estrecha relación estructural con la clozapina (**135**), una benzodiazepina ampliamente utilizada en el tratamiento de la psicosis, y los hexahidroazepino[3,2,1-*hi*]indoles (**137**)⁹¹ (Figura 10).

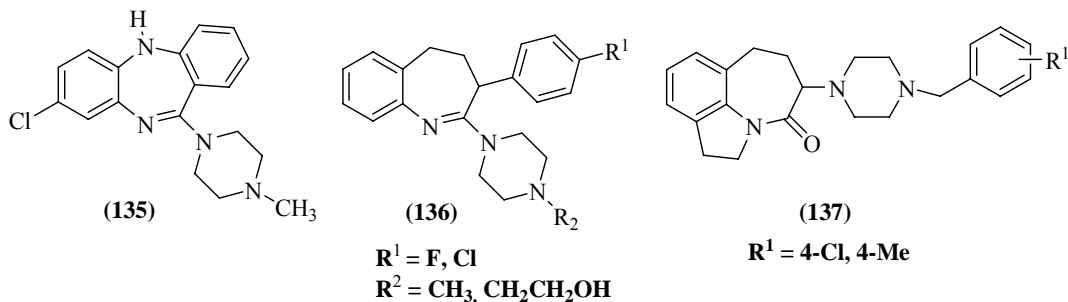


Figura 10. Clozapina y 1-benzoazepinas con propiedades neurolépticas

De las 1-benzoazepinas con potente actividad antidepresiva, sobresalen las 1-benzoazepinas fusionadas en la cara *c* con un tiofeno y en la cara *a* con una piperazina N-metil sustituida (**138**) y (**139**) (Figura 11); estos compuestos son análogos estructurales del mianserin, un fármaco ampliamente utilizado en los tratamientos clínicos de la depresión.⁹³

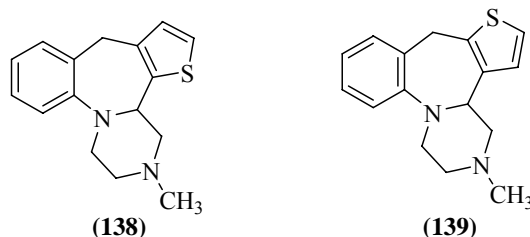


Figura 11. Análogos del mianserin con actividad antidepresiva

Fármacos como los antihipertensivos benazepril (**140**) y diltiazem (**141**) (Figura 12) contienen en sus estructuras el esqueleto de la 1-benzoazepina. El primero actúa inhibiendo la enzima que convierte la angiotensina,⁹⁴ mientras que la acción del segundo se basa en el bloqueo de los canales de calcio.⁹⁵ Con el fin de mejorar la efectividad y prolongar el tiempo de acción de estos dos conocidos fármacos, se sintetizaron los análogos 1-benzoazepínicos (**142**), para los cuales se sugiere que siguen la misma ruta metabólica del Diltiazem.⁹⁶

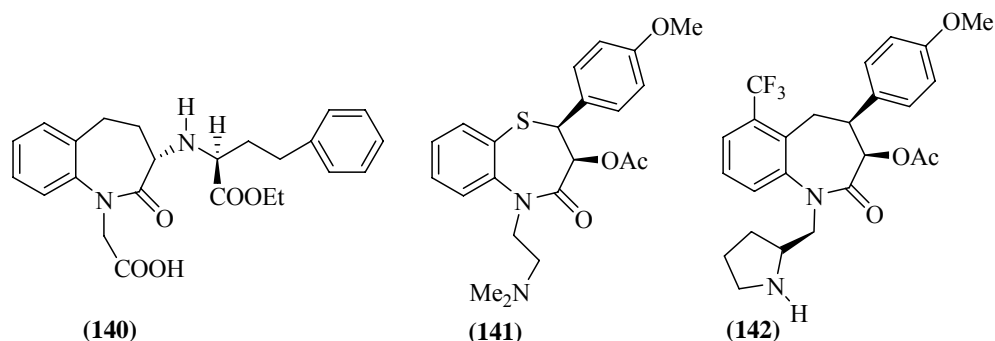


Figura 12. Fármacos antihipertensivos derivados de la tetrahidro-1-benzazepin-2-ona

El parásito protozoario *Trypanosoma cruzi* es el causante de la enfermedad de Chagas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 16-18 millones de personas se encuentran infectadas por este parásito y cerca de 100 millones están en riesgo.⁹⁶ Los tratamientos actuales de la enfermedad se basan en el uso de nifurtimox y/o benznidazol, compuestos que presentan efectos secundarios y muestran poca efectividad clínica. Por estas razones y teniendo en cuenta la urgente necesidad de crear nuevos fármacos para el tratamiento de esta enfermedad, Gilbert y colaboradores,⁹⁷ al evaluar la tetrahidro-1-benzazepina (**143**) en su forma de clorhidrato, encontraron que es un potente inhibidor de la enzima dihidrofolato-reductasa del *Trypanosoma cruzi*. Llama la atención que este fue el único trabajo que se encontró sobre derivados de la 1-benzazepina con actividad antiparasitaria contra el *Trypanosoma cruzi*, lo cual constituye una buena razón para seguir desarrollando análogos con actividad mejorada.

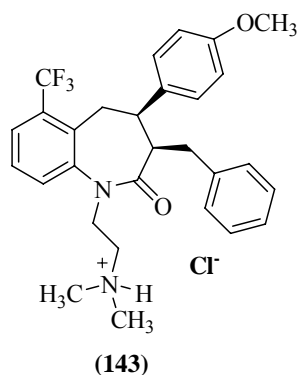


Figura 13. Tetrahidro-1-benzazepin-2-ona que inhibe la enzima dihidrofolato-reductasa del *Trypanosoma cruzi*

Entre otros ejemplos de derivados que se caracterizan por ser bioactivos, podemos citar la 3-hidroxi-1*H*-benzazepin-2,5-diona (**144**)⁹⁸ y la lactama (**145**), identificada con el código GV224029,^{98,98} potentes antagonistas de la glicina, que es el aminoácido responsable de la activación del *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y el ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-

4-propiónico (AMPA), receptores de glutamato cuya actividad está estrechamente relacionada con una variedad de desórdenes neurológicos, incluidos el daño cerebral encontrado en casos de eczema cerebral, epilepsia y Alzheimer.^{98,99}

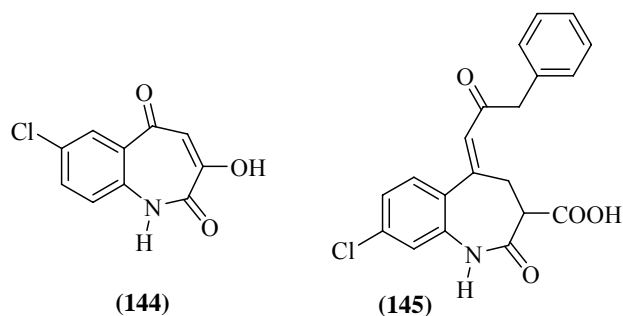


Figura 14. Derivados de la 1-benzodiazepina antagonistas de la glicina

Recientemente, se encontró que los derivados de la dihidro-1-benzodiazepina que contienen en su estructura un fragmento N-óxido de piridina (**146**),¹⁰⁰ así como la serie de compuestos (**147**)^{101,102} que contienen un fragmento sulfóxido, actúan como antagonistas del co-receptor CCR5, asociado con el VIH, cuando son suministrados por vía oral.

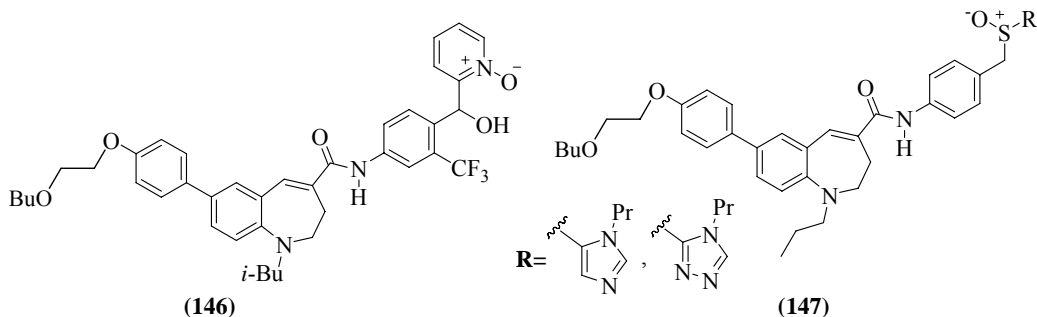


Figura 15. Dihidro-1-benzodiazepinas con actividad anti-VIH

Los anteriores ejemplos de derivados de la 1-benzodiazepina, aunque representan tan sólo una pequeña parte del rico arsenal de compuestos bioactivos de esta familia que han sido blanco de estudio de la química medicinal, permiten deducir su importancia y su impacto positivo en el desarrollo de nuevos fármacos. De ahí que los esfuerzos que se hagan en la búsqueda de nuevas moléculas con el sistema anular de la 1-benzodiazepina están plenamente justificados.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

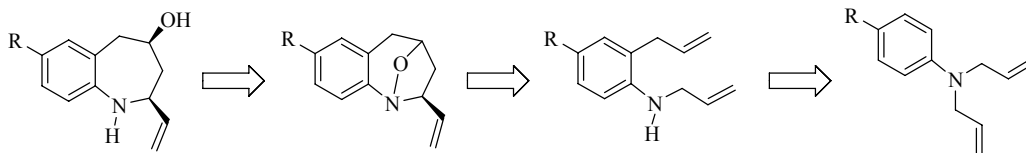
Las tetrahidro-1-benzazepinas son compuestos heterocíclicos nitrogenados de gran interés puesto que presentan un amplio espectro de bioactividad, sobresaliendo en el campo de la química medicinal por sus potenciales aplicaciones como agentes neurolépticos, anticancerígenos, antihipertensivos, antibacterianos, y antivirales, entre otras. Dada la importancia farmacológica de este núcleo heterocíclico, su síntesis es igualmente de mucho interés. Para acceder a éste, generalmente, se emplea la condensación de Dieckmann, la alquilación o acilación de Friedel-Crafts o se realiza la expansión de un anillo de seis miembros a través de la transposición de Schmidt o de Beckmann, métodos clásicos que adolecen de severas limitaciones porque involucran reactivos sintéticamente poco asequibles y, además, porque los productos finales se obtienen con rendimientos moderados.

Dentro de las investigaciones enfocadas hacia la construcción de heterociclos nitrogenados de siete miembros, el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) ha incursionado con muy buen éxito implementando una estrategia sintética propia que involucra dos etapas fundamentales, la transposición aza-Claisen y la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-alqueno, para abordar la síntesis de nuevas series de tetrahidro-1-benzazepinas. En cuanto al empleo del rearrreglo aromático amina-Claisen, el LSO posee una rica experiencia, habiendo explotado esta metodología para acceder a una amplia gama de 2-alilaminas sustituidas en el átomo de nitrógeno con diferentes fragmentos. Esta reacción ha sido empleada utilizando, básicamente, dos tipos de sustratos. De una parte, partiendo de *N*-alil-*N*-bencilaminas o *N*-alil-*N*-bencil- α -naftilaminas, ha sido posible obtener con excelentes rendimientos las correspondientes 2-alil-*N*-bencilaminas(α -naftilaminas), las cuales han sido transformadas de manera exitosa en las nuevas *cis*-2-aril-4-hidroxitetrahidro-1-benzazepinas y *cis*-2-aril-4-hidroxitetrahidro-1*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas, y de otra, usando diferentes *N*-monoalilaminas, se han obtenido con buenos rendimientos las correspondientes 2-alilaminas, precursores estratégicos que pueden ser empleados en una amplia gama de metodologías y que en nuestro caso nos brindan la posibilidad de extender los alcances de la ruta sintética original. Gracias a la versatilidad que ofrecen estos sustratos, hasta la fecha se han sintetizado tres nuevas series de compuestos de la familia de la tetrahidro-1-benzazepina: las *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)-tetrahidro-1-benzazepinas, las *cis*-4-hidroxi-2-(1-naftil)-tetrahidro-1-benzazepinas y las *cis*-4-hidroxi-2-(2-furil)-tetrahidro-1-benzazepinas.

El éxito sintético obtenido aplicando la estrategia propuesta sumado al hecho de que los compuestos finales sintetizados y sus inmediatos precursores han mostrado, en estudios preliminares, actividad promisoriosa como agentes antiparasitarios y ansiolíticos, nos ha motivado para extender los alcances de la ruta sintética, esta vez con el propósito de intentar el desarrollo de tres nuevas series: las 4-hidroxi-2-vinil(isopropenil, estiril)-tetrahydro-1-benzoazepinas que como ya mencionamos en la introducción, aún no se hallan descritas en la literatura, siendo por tanto la descripción de sus propiedades físico-químicas y espectroscópicas, para luego propiciar su estudio biológico, los objetivos fundamentales de la presente investigación.

La secuencia de reacciones mediante las cuales fue posible acceder a las dianas finales de interés se inicia con la alilación de anilinas, reacción que como ya ha sido demostrado en trabajos anteriores, resulta en la formación de las correspondientes *N,N*-dialilililinas y *N*-alilililinas, mezcla de compuestos que puede ser separada por cromatografía en columna. Las segundas, como se mencionó anteriormente, ya han sido transformadas en las correspondientes 2-alilililinas y empleadas como precursores sintéticos de nuevas series de tetrahydro-1-benzoazepinas. En cambio, las *N,N*-dialilililinas hasta ahora habían sido consideradas como productos colaterales de poca relevancia, razón por la cual no se les había dado ningún uso práctico.

Con el fin de utilizar los productos de la doble alilación para los mismos propósitos que fueron utilizadas las monoalilililinas, se realizó una serie de pruebas preliminares encaminadas hacia la transformación en sus regioisómeros *orto,N*-dialilililinas a través del conocido proceso de transposición amino-Claisen. Una vez obtenidos estos regioisómeros, el trabajo se dirigió hacia la comprobación de nuestra primera hipótesis que consistía en demostrar la viabilidad de la síntesis de la nueva serie de derivados de la 4-hidroxi-2-viniltetrahydro-1-benzoazepina a partir de las *N,N*-dialilililinas, aplicando la secuencia de transformaciones que aparecen en el esquema retro-sintético 33.



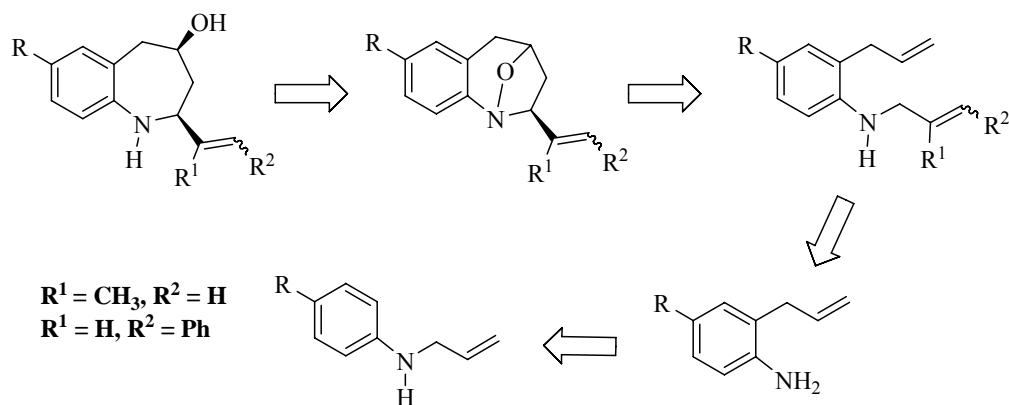
Esquema 33. Análisis retro-sintético de la ruta propuesta para acceder a las nuevas 4-hidroxi-2-viniltetrahydro-1-benzoazepinas

A nuestro juicio, la ventaja de este enfoque sintético radica en que los productos transpuestos (*orto,N*-dialilililinas) ya contienen los elementos estructurales necesarios para que en el proceso de oxidación selectiva se genere la correspondiente nitrona, especie 1,3-dipolar

reactiva que *in situ* podrá cicloadicionarse al doble enlace del fragmento alilo, con la cual se realiza la generación del anhelado anillo azepínico.

La eventual síntesis de estos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina, en los cuales el fragmento arilo sobre el carbono 2 del anillo de azepina, presente en los compuestos sintetizados en trabajos anteriores, ha sido reemplazado por un fragmento vinilo, también nos llevó a diseñar otra secuencia de reacciones tendientes a funcionalizar las *orto*-alilanilinas con fragmentos alquenílicos diferentes al alilo, con el fin de obtener otros precursores claves que nos ayudarán a resolver el principal interrogante de la presente investigación, que ha sido formulado de la siguiente manera: ¿Cómo afecta el cambio del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno de un fragmento metil aril o metil hetaril por un fragmento alquenílico, el comportamiento de las *orto*-alilanilinas en las reacciones de oxidación-cicloadición 1,3-dipolar?

Para dar respuesta a este interrogante, nos planteamos una segunda hipótesis que consistía en demostrar que cuando las mono *N*-alilanilinas fueran sometidas al proceso de transposición aza-Claisen se transformarían en sus regioisómeros 2-alilanilinas, sustratos que al tener un grupo amino libre podrían ser tratadas con diferentes agentes de alquilación como el bromuro(cloruro) de cinamilo y/o el cloruro de metalilo para obtener los precursores estratégicos, a partir de los cuales por procesos sucesivos de oxidación y cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-olefina se realizaría la construcción del anillo tetrahydroazepínico sustituido en C-2 con un fragmento de isopropenil y estiril, y con la subsiguiente apertura reductiva de éstos se accedería a las 4-hidroxi-2-estiril(isopropenil)tetrahydro-1-benzoazepinas, tal como se muestra en el esquema retro-sintético 34.



Esquema 34. Análisis retro-sintético de la ruta propuesta para acceder a las nuevas 4-hidroxi-2-isopropenil(estiril)tetrahydro-1-benzoazepinas

Adicionalmente, con este trabajo deseamos continuar con las investigaciones que se adelantan en el LSO en conjunto con otros grupos de investigación, las cuales tienen como finalidad evaluar la potencial actividad biológica que posee este tipo de compuestos, especialmente sobre el sistema nervioso central y como agentes antiparasitarios contra el *Trypanosoma cruzi* y la *Leishmania chagasi*.

En consecuencia, para poder validar la ruta de síntesis diseñada y corroborar las hipótesis de trabajo, nos hemos planteado los siguientes objetivos:

2.1. OBJETIVO GENERAL

Estudiar el potencial sintético de las 2-alililinas *N*-alquénil sustituidas como bloques estructurales apropiados para ser explotados en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina que conduzca a la obtención de las nuevas series de 4-hidroxi-2-vinil (isopropenil, estiril)tetrahidro-1-benzoazepinas, como potenciales agentes antiparasitarios y ansiolíticos.

2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 2.2.1.** Obtener los productos de la *N,N*-dialilación y la *N*-monoalilación de las anilinas seleccionadas.
- 2.2.2.** Realizar la transposición amino-Claisen de las *N,N*-dialililinas y las mono *N*-alililinas.
- 2.2.3.** Preparar las aminas secundarias *N,2*-dialililinas y 2-alil-*N*-cinamil(metalil)anilinas.
- 2.2.4.** Sintetizar las 1,4-epoxitetrahidro-2-vinil-(isopropenil; estiril)tetrahidro-1-benzoazepinas.
- 2.2.5.** Transformar las 1,4-epoxitetrahidro-2-alquénil-1-benzoazepinas en los correspondientes amino-alcoholes 4-hidroxi-2-vinil(isopropenil; estiril)tetrahidro-1-benzoazepinas.
- 2.2.6.** Caracterizar todos los compuestos sintetizados con ayuda de los métodos instrumentales convencionales empleados para la elucidación estructural de moléculas orgánicas (IR, GC-MS, RMN y rayos X).
- 2.2.7.** Preparar muestras rigurosamente purificadas de las nuevas series de derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina para evaluar su actividad antiparasitaria y sobre el sistema nervioso central (potencial efecto ansiolítico).

3. PARTE EXPERIMENTAL

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

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

Los productos obtenidos en cada una de las etapas descritas se purificaron por cromatografía en columna empleando como adsorbente sílica gel (60 Mesh) y como eluente mezclas de heptano: acetato de etilo, efectuando un aumento gradual del gradiente de polaridad. El solvente se eliminó con un rotoevaporador Büchi B-169 a presión reducida.

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

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

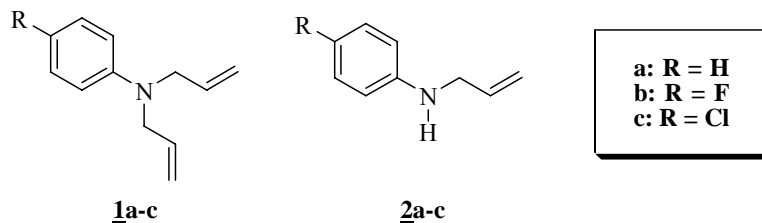
La toma de los cromatogramas y los espectros de masas se realizó en un cromatógrafo de gases HP 5890 Serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 (70 eV).

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H,¹H-COSY, HMBC, HMQC y HSQC) se registraron en un espectrómetro Bruker AM-400 MHz RMN ¹H y 100 MHz RMN ¹³C, empleando como solvente cloroformo deuterado (CDCl₃) y como referencia interna tetrametilsilano (TMS).

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

3.1. PREPARACION DE LAS *N,N*-DIALILANILINAS 1a-c Y LAS *N*-ALILANILINAS 2a-c

Figura 16. Estructura de las *N,N*-dialilililinas 1a-c y las *N*-alilililinas 2a-c



Metodología general

Las anilinas utilizadas se disolvieron en DMF anhidra y a continuación se agregó sobre esta solución carbonato de sodio (relación equimolar con respecto al bromuro de alilo). Seguidamente se adicionó el agente alquilante y la mezcla de reacción se agitó por un período de 3-10 h. Las condiciones de temperatura, velocidad de goteo del agente alquilante y relación molar anilina: bromuro de alilo empleadas, se variaron con el fin de favorecer la formación del producto de doble alilación o bien el producto de monoalilación, según fuera el propósito. Finalizada la reacción, se vertió agua sobre la masa de reacción y los productos se extrajeron de la fase acuosa con cloroformo (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (6 x 150 mL) y luego se depositó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló y el residuo se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla de heptano: acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (70:1, 40:1). Los productos de doble alilación se aislaron como aceites incoloros de baja viscosidad y los productos monoalilados como aceites amarillos de baja viscosidad.

Procedimiento A: Para favorecer la formación del producto de doble alilación se empleó una relación estequiométrica 2:1, bromuro de alilo: anilina y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 10 horas; no obstante, en estas condiciones de reacción también se formó el producto de la monoalilación.

3.1.1. *N,N*-Dialilililina 1a y *N*-Alilililina 2a. De 2.0 g (21.51 mmoles) de anilina, 4.60 mL de bromuro de alilo (5.20 g, 43.01 mmoles) y 4.56 g (43.01 mmoles) de carbonato de sodio en 40 mL de DMF, después de 10 horas de calentamiento a 60 °C, se obtuvieron 2.97 g (17.16 mmoles, 80%) del producto 1a, C₁₂H₁₅N (173 g/mol); y 0.60 g (4.51 mmoles, 16%) del producto 2a, C₉H₁₁N (133 g/mol).

3.1.2. *N,N*-Dialil-*p*-fluoroanilina **1b** y *N*-Alil-*p*-fluoroanilina **2b**. De 3.0 g (27.02 mmoles) de *p*-fluoroanilina, 5.80 mL de bromuro de alilo (7.54 g, 54.04 mmoles) y 5.72 g (54.04 mmoles) de carbonato de sodio en 40 mL de DMF, después de 10 horas de calentamiento a 60 °C, se obtuvieron 4.07 g (21.30 mmoles, 78%) del producto **1b**, C₁₂H₁₄FN (191 g/mol); y 0.25 g (1.64 mmoles, 5%) del producto **2b**, C₉H₁₀FN (167 g/mol).

3.1.3. *N,N*-Dialil-*p*-cloroanilina **1c** y *N*-Alil-*p*-cloroanilina **2c**. De 2.8 g (22.05 mmoles) de *p*-cloroanilina, 4.72 mL de bromuro de alilo (5.33 g, 44.10 mmoles) y 4.70 g (44.10 mmoles) de carbonato de sodio en 40 mL de DMF, después de 10 horas de calentamiento a 60 °C, se obtuvieron 3.69 g (17.82 mmoles, 80%) del producto **1c**, C₁₂H₁₄ClN (207 g/mol); y 0.36 g (2.15 mmoles, 8%) del producto **2c**, C₉H₁₀ClN (167 g/mol).

Procedimiento B: Para favorecer la formación del producto de la monoalilación, la reacción se realizó en baño de hielo, efectuando la adición del agente alquilante a una velocidad de 1 gota por minuto y empleando una relación estequiométrica 1:1, bromuro de alilo:anilina. En estas condiciones de reacción también se formó el producto de la doble alilación.

3.1.1. *N,N*-Dialil-anilina **1a** y *N*-Alil-anilina **2a**. De 3.0 g (32.26 mmoles) de anilina, 3.45 mL de bromuro de alilo (3.90 g, 32.26 mmoles) y 3.42 g (32.26 mmoles) de carbonato de sodio en 40 mL de DMF, después de 10 horas de agitación a 0°C, se obtuvieron 1.43 g (8.24 mmoles, 33%) del producto **1a**, C₁₂H₁₅N (173 g/mol); y 2.20 g (16.54 mmoles, 51%) del producto **2a**, C₉H₁₁N (133 g/mol).

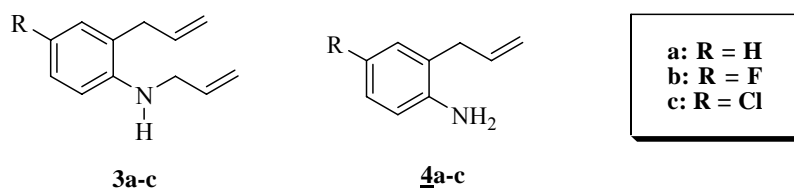
3.1.2. *N,N*-Dialil-*p*-fluoroanilina **1b** y *N*-Alil-*p*-fluoroanilina **2b**. De 3.0 g (27.02 mmoles) de *p*-fluoroanilina, 2.90 mL de bromuro de alilo (3.26g, 27.02 mmoles) y 2.86 g (27.02 mmoles) de carbonato de sodio en 40 mL de DMF, después de 3 horas de agitación a 0°C, se obtuvieron 1.22 g (6.40 mmoles, 30%) del producto **1b**, C₁₂H₁₄FN (191 g/mol); y 2.10 g (13.90 mmoles, 51%) del producto **2b**, C₉H₁₀FN (167 g/mol).

3.1.3. *N,N*-Dialil-*p*-cloroanilina **1c** y *N*-Alil-*p*-cloroanilina **2c**. De 3.0 g (23.62 mmoles) de *p*-cloroanilina, 2.52 mL de bromuro de alilo (2.85g, 23.62 mmoles) y 2.50 g (23.62 mmoles) de carbonato de sodio en 40 mL de DMF, después de 8 horas de agitación a 0°C, se obtuvieron 1.27 g (6.14 mmoles, 32%) del producto **1c**,

C₁₂H₁₄CIN (207 g/mol); y 2.35 g (14.07 mmoles, 60%) del producto **2c**, C₉H₁₀CIN (167 g/mol).

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

Figura 17. Estructura de las *N*,2-dialilililinas **3a-c** y las 2-alilililinas **4a-c**



Metodología general

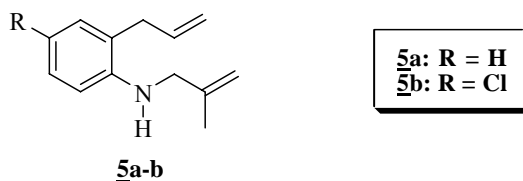
En un balón de fondo redondo de 10 mL de volumen provisto de un condensador conectado a una trampa de humedad, se depositaron 0.3-0.5 g de las alilililinas **1a-c** y/o **2a-c**. A continuación se adicionó trifluoruro de boro-dietil éter (BF₃·OEt₂) como catalizador del proceso (relación molar 1:1-1.5 amina: BF₃·OEt₂), y la mezcla se calentó entre 115-144 °C durante 5-12 horas. Transcurrido este tiempo, la masa de reacción se trató con una solución de carbonato de sodio hasta alcanzar un pH básico y los productos se extrajeron de la fase acuosa con cloroformo (2 x 50 mL). El extracto orgánico se lavó con suficiente agua y luego se depositó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó y el residuo orgánico fue sometido a purificación por cromatografía en columna, utilizando como eluente mezclas de heptano: acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (80:1, 50:1 en el caso de las *N*,2-dialilililinas **3a-c** y 50:1, 20:1 para las 2-alilililinas **4a-c**). Los productos transpuestos se obtuvieron como aceites amarillos de baja viscosidad. En todos los casos se recuperó una considerable cantidad del producto de partida que no se transpuso, y en el caso de las *N*,2-dialilililinas se aislaron como productos colaterales las correspondientes 2,6-dialilililinas, según datos de IR y GC-MS.

3.2.1. *N*,2-Dialilililina **3a.** De 3.85 g (22.28 mmoles) de la *N,N*-dialilililina **1a** y 2.80 mL de BF₃·OEt₂ (3.16 g, 22.28 mmoles), después de 8 horas de calentamiento a 125 °C, se obtuvieron 1.66 g (9.60 mmoles, 43%) del producto transpuesto **3a**, C₁₂H₁₅N (173 g/mol); y 0.60 g (4.51 mmoles, 16%) del producto de doble transposición (2,6-dialilililina), C₁₂H₁₅N (173 g/mol), IR (CsCl) 3450, 3385, 915 cm⁻¹. Adicionalmente, se recuperaron 0.396 g (2.3 mmoles, 10%) del producto de partida **1a**.

- 3.2.2. *N*,2-Dialil-4-fluoroanilina 3b.** De 1.96 g (10.26 mmoles) de la *N,N*-dialil-4-fluoroanilina 1b y 1.28 mL de BF₃·OEt₂ (1.46 g, 10.26 mmoles), después de 10 horas de calentamiento a 115 °C, se obtuvieron 0.75 g (3.93 mmoles, 38%) del producto transpuesto 3b, C₁₂H₁₄FN (191 g/mol); y 0.20 g (1.05 mmoles, 10%) del producto de doble transposición (2,6-dialil-4-fluoroanilina), C₁₂H₁₄FN (191 g/mol), **IR** (CsCl) 3455, 3386, 916 cm⁻¹. Adicionalmente, se recuperaron 0.604 g (3.16 mmoles, 31%) del producto de partida 1b.
- 3.2.3. *N*,2-Dialil-4-cloroanilina 3c.** De 1.80 g (8.70 mmoles) de la *N,N*-dialil-4-cloroanilina 1c y 1.09 mL de BF₃·OEt₂ (1.23 g, 8.70 mmoles), después de 5 horas de calentamiento a 130 °C, se obtuvieron 0.74 g (3.57 mmoles, 41%) del producto transpuesto 3c, C₁₂H₁₄ClN (207 g/mol); y 0.224 g (1.18 mmoles, 12%) del producto de doble transposición (2,6-dialil-4-cloroanilina), C₁₂H₁₄ClN (207 g/mol), **IR** (CsCl) 3462, 3383, 917 cm⁻¹. Adicionalmente, se recuperaron 0.594 g (2.87 mmoles, 33%) del producto de partida 1c.
- 3.2.4. 2-Alil-anilina 4a.** De 3.22 g (24.21 mmoles) de la *N*-alil-anilina 2a y 4.56 mL de BF₃·OEt₂ (5.14 g, 36.32 mmoles), después de 10 horas de calentamiento a 130 °C, se obtuvieron 1.60 g (12.03 mmoles, 50%) del producto transpuesto 4a, C₉H₁₁N (133 g/mol), y se recuperaron 0.916 g (6.89 mmoles, 28%) del producto de partida 2a.
- 3.2.5. 2-Alil-4-fluoroanilina** De 2.13 g (14.11 mmoles) de la *N*-alil-4-fluoroanilina 2b y 2.65 mL de BF₃·OEt₂ (3.00 g, 21.16 mmoles), en calentamiento a 144 °C durante 10 horas, se obtuvieron 1.25 g (8.28 mmoles, 60%) del producto de transposición 4b, C₉H₁₀FN (167 g/mol), y se recuperaron 0.400 g (2.65 mmoles, 19%) del producto de partida 2b.
- 3.2.6. 2-Alil-4-cloroanilina 4c.** De 4.73 g (28.32 mmoles) de la *N*-alil-4-cloroanilina 2c y 5.33 mL de BF₃·OEt₂ (6.02 g, 42.48 mmoles), después de 12 horas de calentamiento a 144 °C, se obtuvieron 3.30 g (19.76 mmoles, 70%) del producto transpuesto 4c, C₉H₁₀ClN (151 g/mol), y se recuperaron 0.673 g (10.01 mmoles, 14%) del producto de partida 2c.

3.3. PREPARACION DE LAS 2-ALIL-N-METALILANILINAS 5a-b

Figura 18. Estructura de las 2-alil-N-metalilanilinas 5a-b



Procedimiento A: En un erlenmeyer de 125 mL se pesaron 3 g de silica gel y a continuación se adicionaron la 2-alilanilina **4a** y carbonato de sodio (relación molar 1:1.5 anilina: sal). En otro recipiente se pesaron 1.5 g de silica gel y sobre ésta se adsorbió el 3-cloro-2-metilpropeno (cloruro de metalilo). Las dos mezclas sólidas se homogenizaron mediante agitación, y seguidamente la mezcla silica-agente alquilante se adicionó en pequeñas porciones sobre la mezcla que contenía la anilina (relación molar 1:1.2 anilina: agente alquilante). La masa de reacción se agitó vigorosamente a una temperatura de 50 °C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, se depositó en un embudo capa filtrante y los productos orgánicos se extrajeron de la fase sólida por filtración al vacío, lavando con diclorometano. La fase orgánica se lavó, entonces, con solución de carbonato de sodio y luego se depositó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna, usando como eluente mezclas heptano: acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (90:1, 70:1). La 2-alil-N-metalilanilina **5a** se aisló como un líquido transparente de baja viscosidad. En este caso se recuperó una cantidad considerable del producto de partida que no reaccionó, y se aisló como producto colateral la correspondiente 2-alil-N,N-dimetalilanilina, según datos de IR y GC-MS.

3.3.1. 2-Alil-N-metalilanilina 5a. De 1.517 g (11.40 mmoles) de la 2-alilanilina **4a**, 1.33 mL de 3-cloro-2-metilpropeno (1.23 g, 13.69 mmoles) y 1.81 g (17.07 mmoles) de carbonato de sodio, después de 12 horas de calentamiento a 50 °C, se obtuvieron 1.148 g (6.13 mmoles, 54%) del producto **5a**, C₁₃H₁₇N (187 g/mol); y 0.156 g (0.65 mmoles, 7%) del producto de doble metalilación (2-alil-N,N-dimetalilanilina), C₁₇H₂₃N (241 g/mol), **IR** (CsCl) 1596, 898 cm⁻¹. Adicionalmente, se recuperaron 0.550 g (4.13 mmoles, 26%) del producto de partida **4a**.

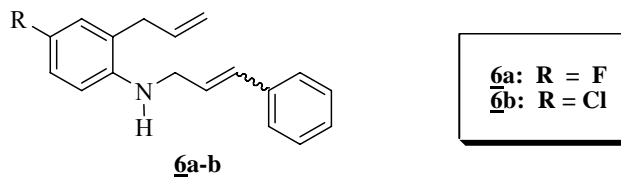
Procedimiento B: La 2-alil-4-cloroanilina **4c** se disolvió en 40 mL de DMF anhidra y a continuación sobre esta solución se agregó carbonato de sodio (relación molar 1:3 anilina: carbonato de sodio) y una apreciable cantidad de yoduro de potasio. El 3-cloro-2-metilpropeno (3 moles respecto a la *o*-alilanilina) se adicionó entonces gota a gota, la masa

de reacción se calentó a 60 °C y con agitación vigorosa por espacio de 24 horas. Transcurrido este tiempo, la masa de reacción se depositó en un vaso con agua y los productos orgánicos se extrajeron con cloroformo (3 x 50 mL); la fase orgánica se lavó seis veces con agua para eliminar los residuos de DMF y luego se depositó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna, usando como eluente mezclas heptano: acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (90:1, 70:1). La 2-alil-*N*-metalil-4-cloroanilina **5b** se aisló como un líquido amarillo de alta viscosidad. En este caso se recuperó una considerable cantidad del producto de partida que no reaccionó, y se aisló como producto colateral la correspondiente 2-alil-*N,N*-dimetalilanilina.

3.3.2. 2-Alil-4-cloro-*N*-metalilanilina **5b.** De 1.47 g (8.80 mmoles) de la 2-alil-4-cloroanilina **4c**, 2.56 mL de 3-cloro-2-metilpropeno (2.38 g, 26.33 mmoles) y 2.80 g (26.33 mmoles) de carbonato de sodio en 40 mL de DMF, después de 24 horas de calentamiento a 60 °C en presencia de una cantidad apreciable de KI, se obtuvieron 1.20 g (5.43 mmoles, 62%) del producto **5b**, C₁₃H₁₆ClN (221 g/mol); y 0.10 g (0.36 mmoles, 5%) del producto de doble metalilación (2-alil-*N,N*-dimetalil-4-cloroanilina), C₁₇H₂₂ClN (275 g/mol) **IR** (CsCl) 1599, 900 cm⁻¹. Adicionalmente, se recuperaron 0.401 g (2.40 mmoles, 21%) del producto de partida **4c**.

3.4. PREPARACION DE LAS 2-ALIL-*N*-CINAMILANILINAS **6a-b**

Figura 19. Estructura de las 2-alil-*N*-cinamilanilinas **6a-b**



Metodología general

Las 2-alilanilinas **4b** y **4c** se depositaron en un balón de fondo redondo de 100 mL de volumen y fueron disueltas en 40 mL de DMF anhidra (acetona anhidra). Seguidamente, se adicionó carbonato de sodio (relación molar 1:1 anilina: carbonato de sodio) y una cantidad apreciable de yoduro de potasio. La solución se introdujo en un baño de hielo y una vez descendió la temperatura de la solución, se procedió a adicionar el cloruro de cinamilo (relación molar 0.9 con respecto a la 2-alilanilina) con agitación vigorosa a una velocidad de una gota cada 5 minutos. Finalizada la adición, se retiró el baño de hielo permitiendo a la mezcla de reacción alcanzar la temperatura del medio. La reacción se dio por terminada

luego de 32-40 horas de agitación, cuando al efectuar el correspondiente control por CCF se observó un consumo total del agente alquilante. A continuación, se vertió agua sobre la masa de reacción y los productos orgánicos se extrajeron de la fase acuosa con cloroformo (3 x 50 mL). El extracto orgánico se lavó con suficiente agua y luego se depositó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna, usando como eluente mezclas heptano: acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (80:1, 50:1). Las 2-alil-*N*-cinamilanilinas se obtuvieron como aceites amarillos de alta viscosidad. El análisis por GC-MS de los productos aislados reveló que éstos, en realidad, correspondían a la mezcla de dos estereoisómeros. En todos los casos se recuperó una considerable cantidad del producto de partida que no reaccionó, y se aisló como producto colateral la correspondiente 2-alil-*N,N*-dicinamilanilina, según datos de IR y GC-MS.

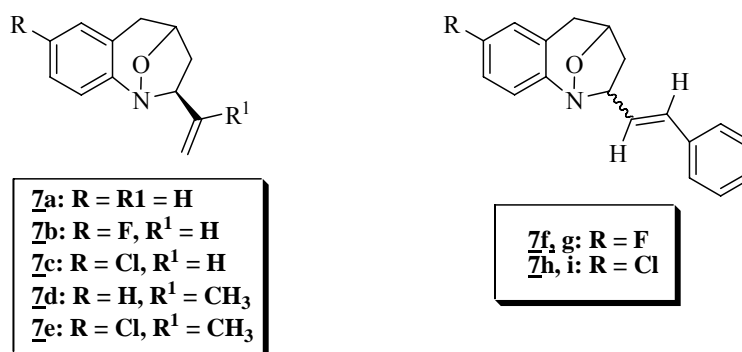
3.4.1 2-Alil-*N*-cinamil-4-fluoroanilina 6a. De 1.12 g (7.42 mmoles) de la 2-alil-4-fluoroanilina **4b**, 0.98 mL de cloruro de cinamilo con pureza del 95% (1.02 g, 6.67 mmoles) y 0.79 g (7.42 mmoles) de carbonato de sodio en 40 mL de acetona anhidra, después de 72 horas de agitación vigorosa a temperatura ambiente y en la presencia de una cantidad apreciable de KI, se obtuvieron 0.79 g (2.96 mmoles, 40%) del producto **6a**, C₁₈H₁₈FN (267 g/mol); y 0.396 g (1.03 mmoles, 20%) del producto de doble cinamilación (2-alil-*N,N*-dicinamil-4-fluoroanilina), C₂₇H₂₆FN (383 g/mol), **IR** (CsCl) 1638, 965, 914 cm⁻¹. Adicionalmente, se recuperaron 0.223 g (1.48 mmoles, 11%) del producto de partida **4b**. El análisis por GC-MS del producto aislado **6a** reveló que éste correspondía, en realidad, a la mezcla de dos estereoisómeros *trans/cis* en una relación porcentual 9:1, según las áreas de los picos cromatográficos.

3.4.2 2-Alil-*N*-cinamil-4-cloroanilina 6b. De 1.07 g (10.24 mmoles) de la 2-alil-4-cloroanilina **4c**, 1.35 mL de cloruro de cinamilo con pureza del 95% (1.41 g, 9.22 mmoles) y 0.68 g (10.24 mmoles) de carbonato de sodio en 40 mL de DMF, después de 32 horas de agitación vigorosa a temperatura ambiente y en la presencia de una cantidad apreciable de KI, se obtuvieron 1.13 g (4.01 mmoles, 63%) del producto **6b**, C₁₈H₁₈ClN (283 g/mol); y 0.222 g (0.56 mmoles, 12%) del producto de doble cinamilación (2-alil-*N,N*-dicinamil-4-cloroanilina), C₂₇H₂₆ClN (399 g/mol), **IR** (CsCl) 1639, 966, 918 cm⁻¹. Adicionalmente, se recuperaron 0.214 g (1.28 mmoles, 12%) del producto de partida **4c**. El análisis por GC-MS del producto aislado **6b** reveló que éste, en realidad, correspondía a la mezcla de dos estereoisómeros

trans/cis en una relación porcentual 20:1, según las áreas de los picos cromatográficos.

3.5. OXIDACION-CICLOADICION INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR DE LAS N, 2-DIALILANILINAS **3a-c**, LAS 2-ALIL-N-METALILANILINAS **5a,b** Y LAS 2-ALIL-N-CINAMILANILINAS **6a,b**. OBTENCION DE LAS 1,4-EPOXI-2-VINIL(ISOPROPENIL, ESTIRIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS **7a-i**

Figura 20. Estructura de las 1,4-epoxi-2-vinil(isopropenil, estiril)tetrahidro-1-benzozepinas **7a-i**



Metodología general

Las aminas secundarias **3a-c**, **5a,b** y la mezcla de estereoisómeros **6a,b**, se depositaron en un balón de 50 mL de capacidad y se disolvieron en 30 mL de metanol. A continuación, la solución se llevó a una temperatura de 0 °C y se agregó tungstato de sodio (relación 5-12 % molar). Sobre esta solución en agitación vigorosa, se adicionó gota a gota una solución de peróxido de hidrógeno al 30% (en una relación molar de 3 respecto a la amina). El enfriamiento se retiró transcurridos 30 minutos después de adicionar la última gota de peróxido, y la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por un período de 9-36 horas. Transcurrido este tiempo, se vertió agua sobre las masas de reacción y los productos orgánicos se extrajeron de la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 50 mL). El extracto orgánico se lavó con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y los residuos orgánicos remanentes se disolvieron en 25 mL de tolueno anhidro y se calentaron a 100 °C por espacio de 12-24 horas. El tolueno se destiló a presión reducida y las masas de reacción se purificaron por cromatografía en columna, empleando como eluyente mezclas de heptano: acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (30:1, 10:1 en el caso de los cicloaductos **7a-c**, 60:1, 30:1 para **7d,e** y 30:1, 5:1 para **7f-i**). Los productos **7b,c** y **7e** se aislaron como aceites amarillos de baja

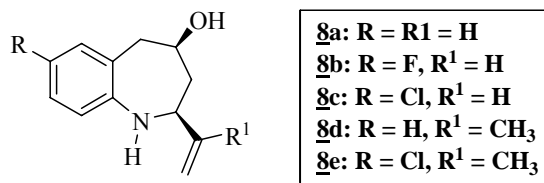
viscosidad, los productos **7a** y **7d** como sólidos vítreos de color blanco y amarillo, respectivamente, mientras que los productos **7f**, **7h** y **7i** se aislaron como cristales blancos y el producto **7g** como cristales de color naranja. En tanto los productos **7a-e** presentan un olor dulzón nauseabundo y característico, los cicloaductos **7f** y **7i** se caracterizan por presentar un aroma agradable con olor a canela, mientras que los productos **7h** y **7g** son completamente inodoros. En ninguno de los casos se recuperó producto de partida. Como producto colateral y mayoritario se aisló una pasta resinosa negra cuya composición no fue determinada.

- 3.5.1. *exo*-1,4-Epoxi-2-viniltetrahidro-1-benzoazepina **7a**.** De 1.20 g (6.94 mmoles) de la *N*,2-dialilililina **3a**, 2.36 mL (20.82 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.275 g (0.832 mmoles, 12 mol %) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 11 horas de agitación, y posterior calentamiento en tolueno durante 24 horas, se obtuvieron 0.231 g (1.23 mmoles, 18%) del cicloaducto **7a**, C₁₂H₁₃NO (187 g/mol).
- 3.5.2. *exo*-7-Fluoro-1,4-epoxi-2-viniltetrahidro-1-benzoazepina **7b**.** De 1.40 g (7.33 mmoles) de la *N*,2-dialil-4-fluoroanilina **3b**, 2.49 mL (21.99 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.290 g (0.879 mmoles, 12 mol %) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 12 horas de agitación, y posterior calentamiento en tolueno durante 24 horas, se obtuvieron 0.494 g (2.41 mmoles, 33%) del cicloaducto **7b**, C₁₂H₁₃FNO (205 g/mol).
- 3.5.3. *exo*-7-Cloro-1,4-epoxi-2-viniltetrahidro-1-benzoazepina **7c**.** De 1.38 g (6.67 mmoles) de la *N*,2-dialil-4-cloroanilina **3c**, 2.27 mL (20.01 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.264 g (0.80 mmoles, 12 mol %) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 9 horas de agitación, y posterior calentamiento en tolueno durante 24 horas, se obtuvieron 0.39 g (1.76 mmoles, 27%) del cicloaducto **7c**, C₁₂H₁₃ClNO (221 g/mol).
- 3.5.4. *exo*-1,4-Epoxi-2-isopropeniltetrahidro-1-benzoazepina **7d**.** De 0.81 g (4.33 mmoles) de la 2-alil-*N*-metililililina **5a**, 1.50 mL (12.99 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.171 g (0.520 mmoles, 12 mol %) de tungstanato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 24 horas de agitación, y posterior calentamiento en tolueno durante 24 horas, se obtuvieron 0.257 g (1.28 mmoles, 29%) del cicloaducto **7d**, C₁₃H₁₅NO (201 g/mol).

- 3.5.5. *exo*-7-Cloro-1,4-epoxi-2-isopropeniltetrahidro-1-benzoazepina 7e.** De 1.10 g (4.98 mmoles) de la 2-alil-4-cloro-*N*-metalilanilina 5b, 1.74 mL (14.93 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.164 g (0.498 mmoles, 10 mol %) de tungstato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 34 horas de agitación, y posterior calentamiento en tolueno durante 24 horas, se obtuvieron 0.36 g (1.53 mmoles, 31%) del cicloaducto 7e, C₁₃H₁₄ClNO (235 g/mol).
- 3.5.6. 7-Fluoro-1,4-epoxi-2-estiriltetrahidro-1-benzoazepinas 7f,g.** De 0.893 g (3.34 mmoles) de la mezcla de estereoisómeros *trans/cis* 6a, 1.14 mL (10.02 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.056 g (0.17 mmoles, 5 mol %) de tungstato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 36 horas de agitación, y posterior calentamiento en tolueno durante 12 horas, se obtuvieron 0.35g (1.24 mmoles, 39%) del cicloaducto 7f (isómero *exo*), C₁₈H₁₆FNO (281 g/mol), P.f (heptano) 146 °C; y 0.090 g (0.32 mmoles, 10%) del cicloaducto 7g (isómero *endo*) C₁₈H₁₆FNO (281 g/mol), P.f (heptano) 135 °C. Estos dos productos se aislaron de manera individual durante el proceso de purificación por cromatografía en columna, encontrándose que el isómero *exo* eluye con una mezcla heptano: acetato de etilo de polaridad 15:1, mientras el estereoisómero *endo* eluye con una mezcla heptano: acetato de etilo de polaridad 5:1.
- 3.5.7. 7-Cloro-1,4-epoxi-2-estiriltetrahidro-1-benzoazepinas 7h,i.** De 1.134 g (4.01 mmoles) de la mezcla de estereoisómeros 6b, 1.37 mL (12.03 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.066 g (0.20 mmoles, 5 mol %) de tungstato de sodio dihidratado en 30 mL de metanol, después de 32 horas de agitación, y posterior calentamiento en tolueno durante 12 horas, se obtuvieron 0.44 g (1.48 mmoles, 37 %) del cicloaducto 7h (isómero *exo*), C₁₈H₁₆ClNO (297 g/mol), P.f (heptano) 142 °C; y 0.18 g (0.60 mmoles, 15 %) del cicloaducto 7i (isómero *endo*), C₁₈H₁₆ClNO (297 g/mol), P.f (heptano) 130 °C. Estos dos productos se aislaron de manera individual durante el proceso de purificación por cromatografía en columna, encontrándose que el isómero *exo* eluye con una mezcla heptano: acetato de etilo de polaridad 15:1, mientras el estereoisómero *endo* eluye con una mezcla heptano: acetato de etilo de polaridad 5:1.

3.6. APERTURA REDUCTIVA DE LAS 1,4-EPOXI-2-VINIL(ISOPROPENIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 7a-e. OBTENCION DE LAS *cis*-4-HIDROXI-2-VINIL(ISOPROPENIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 8a-e

Figura 21. Estructura de las *cis*-4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)tetrahidro-1-benzoazepinas 8a-e



Metodología general

Los cicloaductos 7a-e se depositaron en un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad. Sobre la muestra se adicionó zinc en polvo (relación molar 6:1 zinc: cicloaducto), y a continuación 15-20 mL (0.21-0.27 moles) de ácido acético al 80%. La mezcla se calentó a 80 °C con agitación constante por un período de 8 horas. Transcurrido este tiempo, la masa de reacción se trató con una solución concentrada de hidróxido de amonio hasta alcanzar un pH de 7.5. Los aminoalcoholes se extrajeron, entonces, con acetato de etilo (2 x 50 mL), la fase orgánica se lavó con suficiente agua (3 X 100 mL) y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo orgánico se sometió a purificación por cromatografía en columna, empleando como eluyente mezclas de heptano: acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (10:1, 2:1). Los productos 8a-c se aislaron como cristales blancos, mientras que los productos 8d,e se obtuvieron como aceites marrones muy viscosos. En todos los casos se recuperó cierta cantidad del producto de partida que no experimentó la apertura reductiva.

3.6.1. *cis*-4-Hidroxi-2-viniltetrahidro-1-benzoazepina 8a. De 0.14 g (0.75 mmoles) de la *exo*-1,4-epoxi-2-viniltetrahidro-1-benzoazepina 7a, 0.29 g de Zn en polvo (4.50 mmoles) y 15 mL de CH₃COOH (0.20 moles) al 80 %, después de 8 horas de calentamiento a 80 °C, se obtuvieron 0.090 g (0.48 mmoles, 64%) del aminoalcohol 8a, C₁₂H₁₅NO (189 g/mol), P.f (heptano) 103 °C, y se recuperaron 0.030 g (0.16 mmoles, 21%) del cicloaducto de partida 7a.

3.6.2. *cis*-7-Fluoro-4-hidroxi-2-viniltetrahidro-1-benzoazepina 8b. De 0.35 g (1.70 mmoles) de la *exo*-7-fluoro-1,4-epoxi-2-viniltetrahidro-1-benzoazepina 7b, 0.67 g de Zn en polvo (10.24 mmoles) y 15 mL de CH₃COOH (0.20 moles) al 80 %, después de 8 horas de calentamiento a 80 °C, se obtuvieron 0.26 g (1.26 mmoles, 74%) del

aminoalcohol **8b**, C₁₂H₁₄FNO (207 g/mol), P.f (heptano) 127 °C, y se recuperaron 0.039 g (0.19 mmoles, 11%) del cicloaducto de partida **7b**.

3.6.3. cis-7-Cloro-4-hidroxi-2-viniltetrahidro-1-benzoazepina 8c. De 0.27 g (1.22 mmoles) de la *exo*-7-cloro-1,4-epoxi-2-viniltetrahidro-1-benzoazepina **7c**, 0.48 g de Zn en polvo (7.33 mmoles) y 15 mL de CH₃COOH (0.20 moles) al 80 %, después de 8 horas de calentamiento a 80 °C, se obtuvieron 0.190 g (0.85 mmoles, 70%) del aminoalcohol **8c**, C₁₂H₁₄ClNO (223 g/mol), P.f (heptano) 118 °C, y se recuperaron 0.05 g (0.23 mmoles, 19%) del cicloaducto de partida **7c**.

3.6.4. cis-4-Hidroxi-2-(isopropenil)tetrahidro-1-benzoazepina 8d. De 0.172 g (0.86 mmoles) de la *exo*-1,4-epoxi-2-isopropeniltetrahidro-1-benzoazepina **7d**, 0.34 g de Zn en polvo (5.13 mmoles) y 15 mL de CH₃COOH (0.20 moles) al 80 %, después de 8 horas de calentamiento a 80 °C, se obtuvieron 0.110 g (0.54 mmoles, 64 %) del aminoalcohol **8d**, C₁₃H₁₇NO (223 g/mol), y se recuperaron 0.04 g (0.199 mmoles, 23%) del cicloaducto de partida **7d**.

3.6.5. cis-7-Cloro-4-hidroxi-2-(isopropenil)tetrahidro-1-benzoazepina 8e. De 0.13 g (0.55 mmoles) de la *exo*-7-cloro-1,4-epoxi-2-isopropeniltetrahidro-1-benzoazepina **7e**, 0.22 g de Zn en polvo (3.32 mmoles) y 15 mL de CH₃COOH (0.20 moles) al 80 %, después de 8 horas de calentamiento a 80 °C, se obtuvieron 0.090 g (0.85 mmoles, 69%) del aminoalcohol **8e**, C₁₃H₁₆ClNO (237 g/mol), y se recuperaron 0.02 g (0.085 mmoles, 15%) del cicloaducto de partida **7e**.

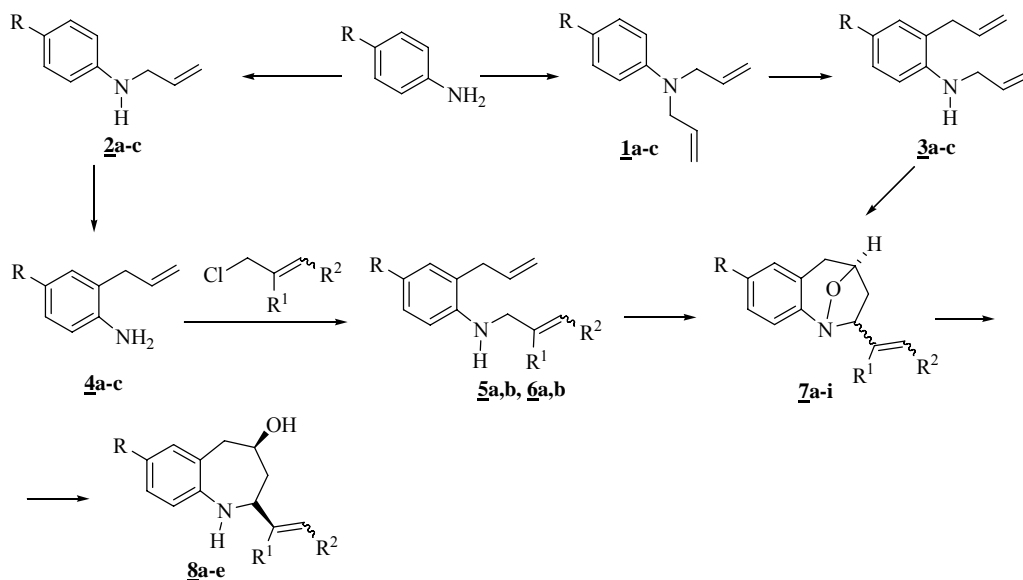
4. DISCUSION DE RESULTADOS

De la revisión bibliográfica que soporta la presente investigación, se evidenció que de los métodos de síntesis diseñados para acceder a derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina, muy pocos son los que emplean las *orto*-alilanilinas como los precursores idóneos, y los que lo hacen, básicamente, se valen de dos metodologías: la reacción de metátesis en su versión de fusión anular, para la cual se requieren anilinas *o,N*-dialilsustituidas; y la reacción de cicloadición 1,3-dipolar en su versión intramolecular, la cual ha sido explorada, pero empleando sidnonas o isomuchnonas como dipolos. En ninguno de los reportes encontrados, exceptuando aquellos que corresponden a los trabajos desarrollados en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS, se emplea como dipolarófilo el fragmento alilo ubicado en la posición 2 del anillo aromático y como dipolo nitronas provenientes de anilinas N-sustituidas con diferentes fragmentos, que fueron previamente introducidos vía condensación con diferentes aldehídos aromáticos y posterior reducción de las iminas intermediarias o, como en este caso, mediante reacciones de N-alquilación con agentes alquilantes de tipo alílico.

Empleando esta estrategia de síntesis propia, se ha logrado acceder y describir a una variada gama de nuevas series de tetrahydro-1-benzoazepinas 2,4-disustituidas: las *cis*-2-aril(2-tienil, 2-furil, 1-naftil)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas y las *cis*-2-aril-4-hidroxitetrahydro-1*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas, compuestos que han revelado promisoria actividad ansiolítica y anti-parasitaria contra el *Tripanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*.

Teniendo como marco de referencia estos interesantes resultados, en el presente trabajo de grado abordamos la síntesis de nuevos derivados de este sistema heterocíclico, pero efectuando leves modificaciones a la ruta sintética original, con ayuda de las cuales, como se verá mas adelante, logramos funcionalizar la posición C-2 del anillo azepínico con fragmentos alquénlicos. Los compuestos a los que dirigimos nuestro esfuerzo sintético no se encontraban reportados en la literatura especializada, motivo por el cual se diseñó su síntesis y se concibió el estudio de sus propiedades fisico-químicas y espectroscópicas, pero especialmente la influencia que puede ejercer sobre su bioactividad la presencia en el carbono C-2 de sustituyentes de naturaleza completamente diferente a los presentes en las series de tetrahydro-1-benzoazepinas recién mencionadas. Adicionalmente, la preparación de este tipo de derivados nos permitió extender los alcances de la ruta sintética original, y obtener información valiosa concerniente a la influencia que ejercen los sustituyentes alquénlicos del átomo de nitrógeno de las *orto*-alilanilinas sobre el comportamiento de éstas en la reacción de oxidación-cicloadición 1,3-dipolar.

Antes de entrar a discutir los detalles de las diferentes transformaciones químicas que condujeron a las dianas de interés, y también para tener una idea aproximada de la magnitud del trabajo realizado, en el esquema 35 se puede apreciar la secuencia de reacciones empleada o, mas bien, se resume gráficamente la metodología que se empleó para llevar a cabo la síntesis de las nuevas 1,4-epoxi-2-vinil(isopropenil; estiril)tetrahidro-1-benzoazepinas y *cis*-4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)tetrahidro-1-benzoazepinas.

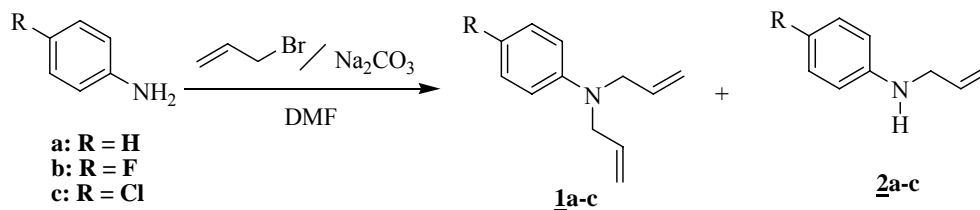


Esquema 35. Secuencia de reacciones conducentes a la generación de 1,4-epoxi-2-vinil(isopropenil, estiril)tetrahidro-1-benzoazepinas y *cis*-4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)tetrahidro-1-benzoazepinas

4.1. SINTESIS DE LAS *N,N*-DIALILANILINAS **1a-c** Y LAS *N*-ALILANILINAS **2a-c**

Las *N,N*-dialililaminas **1a-c** y las *N*-alililaminas **2a-c** resultaron del tratamiento de las anilinas seleccionadas con bromuro de alilo en la presencia de carbonato de sodio, y empleando DMF como solvente (Esquema 36). Durante la realización del trabajo experimental, se variaron las condiciones de reacción con el fin de favorecer bien fuera, la formación del producto *N,N*-dialilado o bien, el producto *N*-monolilado, encontrándose que las cantidades que se forman de estos dos derivados son susceptibles a factores como la temperatura, la relación molar agente alquilante: anilina y la velocidad de adición del primero. Así, las temperaturas superiores a los 40 °C y el exceso de bromuro de alilo promueven la generación preferencial de los productos de la doble *N*-alilación, los cuales, bajo estas condiciones, se obtuvieron con rendimientos del 80-78% (Tabla 1). En contraste, cuando el proceso es realizado a 0 °C, empleando una relación equimolar agente alquilante: anilina y efectuando la adición del primero lentamente, con lo cual se garantiza que la anilina en el medio de reacción se

encuentre en exceso en cualquier momento, se forman preferentemente los productos de la N-monoalilación, los cuales se obtuvieron con rendimientos del 60-51% (Tabla 1).



Esquema 36. Preparación de las *N,N*-dialilililinas **1a-c y las *N*-alilililinas **2a-c****

De los resultados obtenidos es interesante resaltar que independientemente de las condiciones empleadas, siempre se forman los dos productos; no obstante, mientras bajo determinadas condiciones el proceso puede ser conducido hacia la formación casi exclusiva del producto de la doble N-alilación, la generación preferencial del producto de la monoalilación transcurre con menores rendimientos, lo cual indica que el átomo de nitrógeno de las anilinas utilizadas es lo suficientemente básico como para experimentar una doble alquilación. Adicionalmente, al observar los datos relativos a los rendimientos se aprecia que se tienen valores prácticamente iguales para los tres derivados, a pesar de que dos de las anilinas empleadas se encuentran sustituidas por halógenos, grupos que, en principio, deberían disminuir la basicidad del nitrógeno y hacerlo menos susceptible al ataque de especies electrófilas como el bromuro de alilo. Al consultar las constantes de basicidad para cada una de las tres anilinas, se encontró que tienen valores muy cercanos de pK_b (9.40 para la anilina, 9.36 para la *p*-fluoroanilina y 10 para la *p*-cloroanilina), lo cual indica que la basicidad de los tres nitrógenos es muy similar.¹⁰³ Este hecho es consecuencia de la capacidad dual de los halógenos de ceder densidad electrónica por efecto mesomérico, a pesar de que sean electroattractores por efecto inductivo.

La caracterización estructural de los productos de la N-alilación se realizó por espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas por impacto de electrones (70 eV) y resonancia magnética nuclear, después de haber sido separados de manera individual durante el proceso de purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Los espectros de IR (anexos 1.1 y 2.1) constituyen la primera prueba de que la reacción de alilación tuvo lugar con formación de dos productos (doble alilado y monoalilado). En los espectros de ambos tipos de derivados se observan las bandas de absorción características para el fragmento alilo: la vibración de tensión del enlace C=C en 1644-1641 cm^{-1} y la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H en 922-918 cm^{-1} . Adicionalmente, los espectros de los productos de la monoalilación registran una banda en 3420-3413 cm^{-1} ,

característica para aminas secundarias, mientras que los espectros de las *N,N*-dialililinas no presentan ninguna banda en esta zona, lo cual indica que se trata de aminas terciarias. Los rendimientos y las bandas de absorción más características de estos compuestos en la región infrarroja se reportan en la tabla 1.

Tabla 1. Rendimientos y las bandas de absorción características de las *N,N*-dialililinas 1a-c y las *N*-alililinas 2a-c en la región infrarroja

Compuesto	Bandas de absorción (cm ⁻¹)				Rendimientos (%)
	Vib. T. A -NH	Vib. T. C=C alílico	Vib. T. C=C aromático	Vib. F. =C-H alílico	
<u>1a</u>	-----	1641	1505	918	80
<u>1b</u>	-----	1641	1516	920	78
<u>1c</u>	-----	1642	1501	920	80
<u>2a</u>	3413	1642	1507	919	51
<u>2b</u>	3419	1644	1514	922	51
<u>2c</u>	3420	1644	1513	922	60

Tanto para los productos de la doble alilación como de la monoalilación, los espectros de masas (anexos 1.2 y 2.2) registran los iones moleculares de alta intensidad (85-91%) correspondientes a las fórmulas moleculares condensadas. Es de notar que existe un alto grado de similitud entre los patrones de fragmentación de los iones moleculares de estos dos tipos de derivados. En ambos casos, la principal fragmentación involucra al fragmento alilo, siendo característica la pérdida de 27 unidades de masa desde el ion molecular, la cual da origen a los iones pico de base en todos los casos, exceptuando el del compuesto 1b, para el cual el pico de base está representado por el ion fragmento con una relación *m/z* 122. En el caso de los productos 1a-c, la presencia de un segundo fragmento alilo hace que sus iones moleculares presenten una fragmentación más rica. En las tablas 2 y 3 se reportan los iones fragmentos más característicos registrados en los espectros de masas y sus intensidades relativas, mientras que en los esquemas 37 y 38 se proponen las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de 1a-c y 2a-c, respectivamente.

La identidad de los dos productos resultantes de la reacción de *N*-alilación se corroboró con la información suministrada por los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C. Tal como se observó con las otras propiedades espectroscópicas determinadas, los espectros de RMN de los productos de *N*-monoalilación y doble *N*-alilación guardan una estrecha semejanza, siendo la prueba relevante de su identidad las señales pertenecientes a los protones y carbonos alílicos. Así, los espectros de RMN ¹H, registran un doblete de tripletes en 3.98-3.74 ppm generado por los protones metilénicos del carbono directamente enlazado al átomo de nitrógeno (-CH₂), y dos multipletes en las regiones 5.30-5.15 ppm y 6.00-5.81 ppm que pertenecen a los

protones metilénicos (=CH₂) y metínico (CH=) del doble enlace, respectivamente. La integral de cada una de estas señales concuerda con el número de protones presentes en los fragmentos alilo, duplicándose en el caso de los productos de la doble alilación.

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

IONES (I, %)								
Compuesto	M ⁺	Φ ₁	Φ ₂	Φ ₃	Φ ₄	Φ ₅	Φ ₆	Φ ₇
<u>1a</u>	173(90)	158(14) M ⁺ -15	146(100) M ⁺ -27	132(10) M ⁺ -41	130(55) Φ ₁₋₂₈ Φ ₃₋₂	104(72) Φ ₄₋₂₆	77(95) Φ ₅₋₂₇	-----
<u>1b</u>	191(78)	176(8) M ⁺ -15	164(90) M ⁺ -27	150(8) M ⁺ -41	148(56) Φ ₁₋₂₈ Φ ₃₋₂	122(100) Φ ₄₋₂₆	95(79) Φ ₅₋₂₇	-----
<u>1c</u>	207(82)*	192(8) M ⁺ -15	180(100) M ⁺ -27	166(15) M ⁺ -41	164(23) Φ ₁₋₂₈ Φ ₃₋₂	138(79) Φ ₄₋₂₆	111(74) Φ ₅₋₂₇	130(77) Φ ₂₋₅₀ (CH ₃ Cl)

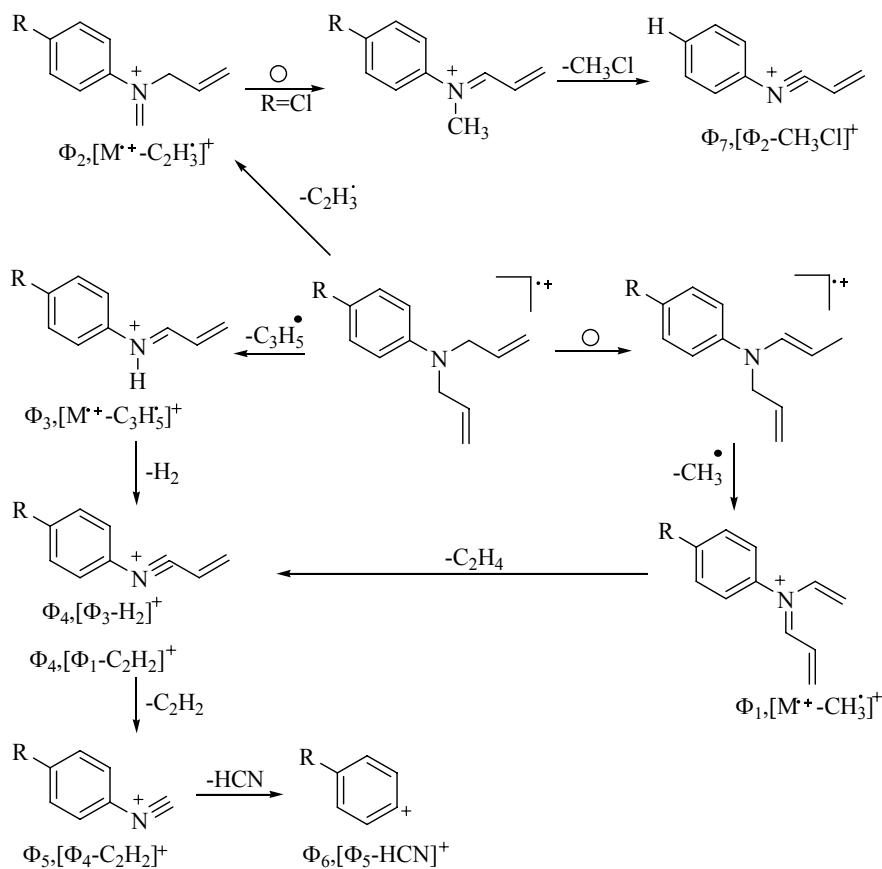
*Relativo al isótopo de ³⁵Cl

Tabla 3. Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *N*-alililinas 2a-c

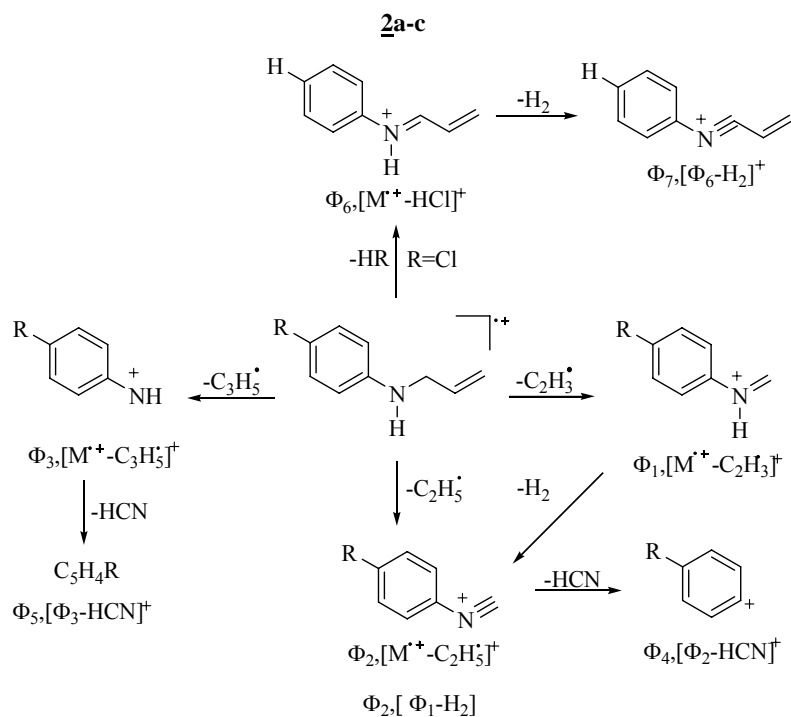
IONES (I, %)								
Compuesto	M ⁺	Φ ₁	Φ ₂	Φ ₃	Φ ₄	Φ ₅	Φ ₆	Φ ₇
<u>2a</u>	133(91)	106(100) M ⁺ -27	104(25) M ⁺ -29 Φ ₁₋₂	92(9) M ⁺ -41	77(51) Φ ₂₋₂₇	65(30) Φ ₃₋₂₇	-----	-----
<u>2b</u>	151(85)	124(100) M ⁺ -27	122(24) M ⁺ -29 Φ ₁₋₂	110(20) M ⁺ -41	95(29) Φ ₂₋₂₇	83(38) Φ ₃₋₂₇	-----	-----
<u>2c</u>	167(85)*	140(100) M ⁺ -27	138(25) M ⁺ -29 Φ ₁₋₂	126(16) M ⁺ -41	111(19) Φ ₂₋₂₇	99(21) Φ ₃₋₂₇	132(23) M ⁺ -36 (HCl)	130(41) Φ ₆₋₂

*Relativo al isótopo de ³⁵Cl

Esquema 37. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las *N,N*-dialilililinas **1a-c**



Esquema 38. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las *N*-alilililinas **2a-c**



Los desplazamientos químicos de los protones aromáticos no se diferencian notablemente de un derivado a otro, pero muestran multiplicidades características que dependen del sustituyente ubicado en la posición 4 del anillo de benceno. De esta manera, las señales de los protones magnéticamente equivalentes 2-H/6-H y 3-H/5-H se revelan en el intervalo comprendido entre 6.85 y 6.55 ppm, y entre 7.26 y 6.90 ppm, en tanto que la señal del protón 4-H, para las anilinas **1a** y **2a**, se encuentra en 6.74 y 6.76 ppm, respectivamente. En las figuras 22 y 23 se reproducen los espectros de RMN ^1H de la *N,N*-dialil-4-cloroanilina **1c** y la *N*-alil-4-cloroanilina **2c**, respectivamente, en los cuales se distinguen con absoluta nitidez las multiplicidades de cada una de las señales recién descritas, y en la tabla 4 se registran los desplazamientos químicos con sus multiplicidades y los valores de las constantes de acoplamiento de los protones de cada uno de los derivados.

El análisis detallado de los espectros de RMN ^{13}C en conjunto con los bidimensionales HMBC y HSQC, permitió asignar inequívocamente los desplazamientos químicos de todos los carbonos. La asignación de los carbonos alílicos fue fácil, ya que los espectros registran, además de las señales de los carbonos aromáticos, tres señales muy típicas que prácticamente no cambian de posición entre un espectro y otro: el carbono metilénico sp^3 ($-\text{CH}_2$) resuena en el rango comprendido entre 46.8 y 53.6 ppm, el carbono metínico sp^2 ($\text{CH}=\text{C}$) entre 133.7 y 135.2 ppm, y el carbono metilénico sp^2 terminal ($=\text{CH}_2$) entre 116.1 y 116.8 ppm. En la tabla 5 se tabulan los valores de los desplazamientos químicos de cada uno de los carbonos, así como sus multiplicidades y constantes de acoplamiento en el caso de los derivados fluorados.

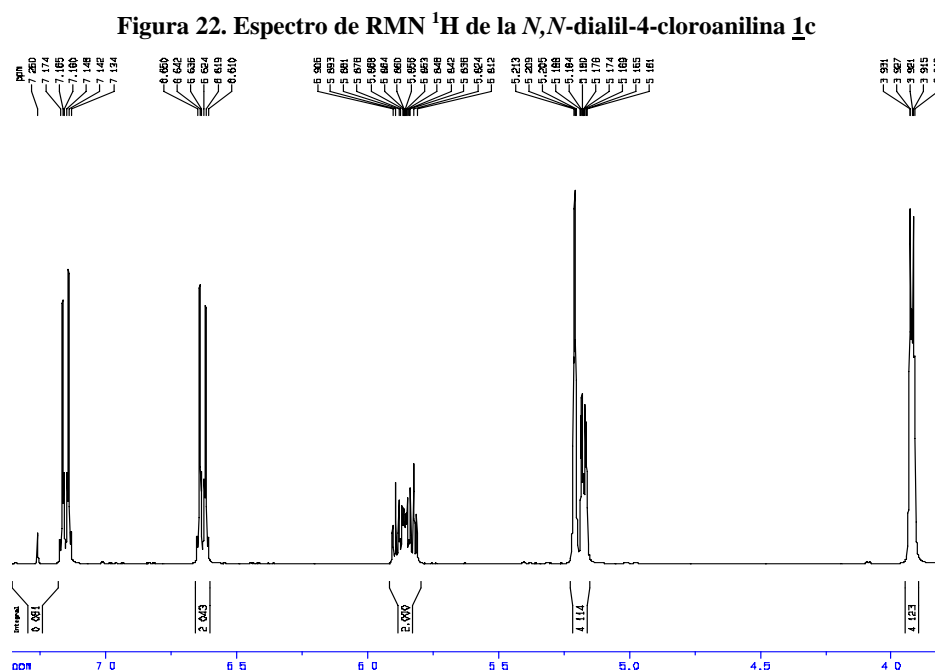


Figura 23. Espectro de RMN ¹H de la *N*-alil-4-cloroanilina **2c**

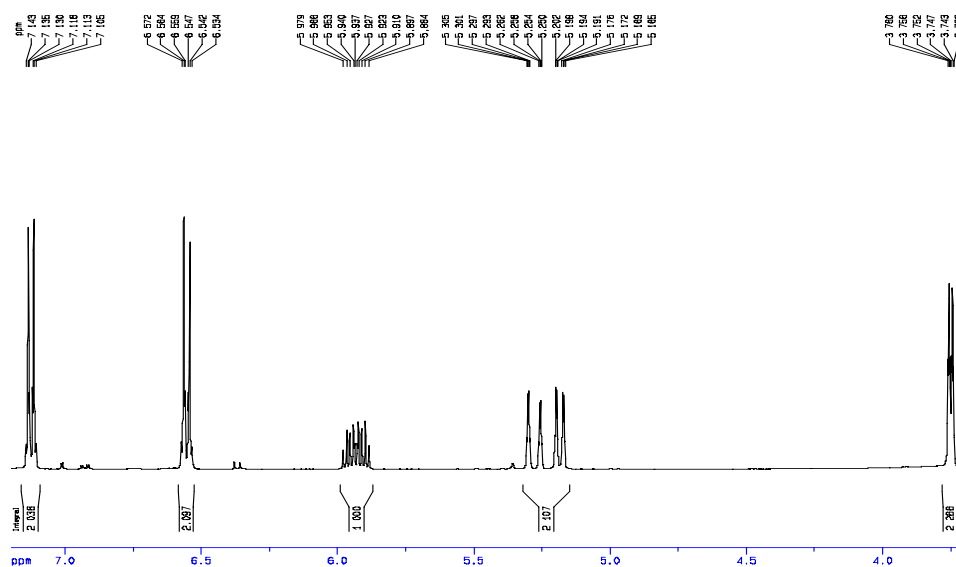
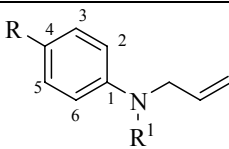


Tabla 4. Desplazamientos químicos de los protones (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN ¹H de las anilinas **1a-c** y **2a-c**

Desplazamientos químicos de los protones (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz)								
<p>1a-c y 2a-c</p>								
Compuesto	Protones alílicos			Protones aromáticos				
	-CH ₂	CH=	=CH ₂	2-H	6-H	3-H	5-H	4-H
1a	3.98 dt 4.8, 1.8	5.97-5.87 m	5.27-5.20 m	6.76 d 8.0		7.26 td 8.0, 1.0		6.74 t 8.0
1b	3.89 dt 4.8, 1.6	5.90-5.81 m	5.21-5.16 m	6.85 s.a		6.91 tt 8.8, 3.8		-----
1c	3.92 dt 4.8, 1.6	5.91-5.81 m	5.21-5.16 m	6.63 d 8.0		7.15 d 8.0		-----
2a	3.81 dt 5.4, 1.6	6.05-5.95 m	5.35-5.19 m	6.68 dd 8.0, 1.0		7.22 t 8.6		6.76 td 7.4, 1.0
2b	3.74 dt 5.6, 1.2	5.99-5.90 m	5.31-5.16 m	6.60 dd 8.4, 4.4		6.90 t 8.4		-----
2c	3.74 dt 5.2, 1.6	6.00-5.88 m	5.30-5.15 m	6.55 d 8.8		7.14 d 8.8		-----

Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las anilinas 1a-c y 2a-c

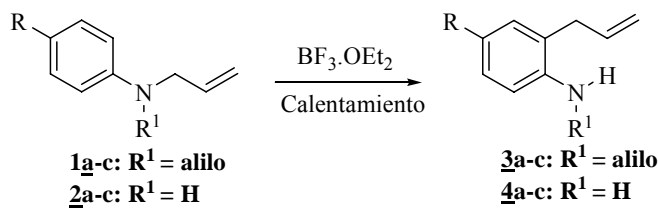
Desplazamientos químicos de los carbonos (δ , ppm)									
 <p style="text-align: center;"><u>1a-c</u> y <u>2a-c</u></p>									
Compuesto	Carbonos alílicos			Carbonos aromáticos					
	-CH ₂	CH=	=CH ₂	1-C	2-C	6-C	3-C	5-C	4-C
<u>1a</u>	52.9	134.2	116.1	148.8	112.5		129.2	116.4	
<u>1b</u>	53.6	134.1	116.4	145.0	113.8		115.5 d 20	155.4 d 220	
<u>1c</u>	53.1	133.7	116.3	147.4	113.5		128.9	121.2	
<u>2a</u>	46.5	135.4	116.2	147.9	113.0		129.2	117.5	
<u>2b</u>	47.6	135.2	116.8	144.0	114.4 d 10		115.8 d 20	156.3 d 240	
<u>2c</u>	46.8	135.0	116.7	146.6	114.3		129.3	122.3	

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

La transposición amino-Claisen, conocida también como rearrreglo 3-aza-Cope, ha sido de interés desde hace mucho tiempo dado que constituye un camino expedito para la generación de anilinas sustituidas en la posición 2 por un fragmento de tipo alílico. En sus inicios, la utilidad sintética de esta reacción era muy limitada, principalmente debido a las severas condiciones que se requerían para el rearrreglo térmico (200-350 °C), que se traducían en bajos rendimientos de las 2-alilililinas y en la formación de una significativa cantidad de productos colaterales. Con el fin de vencer estas limitaciones, se implementó el uso de reactivos electrófilicos como catalizadores, los cuales basan su acción en la coordinación con el átomo de nitrógeno de las *N*-alilililinas empleadas como sustratos, disminuyendo así su basicidad a través de la formación de un intermedio cuaternario, y permitiendo que el reordenamiento ocurra bajo condiciones de temperatura mucho más suaves. Entre las fuentes electrofilicas comúnmente empleadas como catalizadores del rearrreglo 3-aza-Cope, se incluyen ácidos de Bronsted tales como ácido clorhídrico (HCl), ácido sulfúrico (H₂SO₄) y ácido polifosfórico (PPA), que típicamente promueven el rearrreglo a temperaturas entre 140-

150 °C. El uso de estos ácidos también adolece de ciertas limitaciones, ya que, además de catalizar la migración sigmatrópica del fragmento alilo, promueven procesos de ciclación que conducen a la generación de indoles e indolinas, reduciendo, por tanto, la efectividad de la reacción. El uso de ácidos de Lewis para la cuaternización de *N*-alililinas surge, entonces, como una prometedora alternativa al empleo de ácidos próticos. En el año de 1957, se encontró que el ZnCl₂ promueve la transformación de *N*-alililinas en sus correspondientes regioisómeros 2-alililinas. Posteriormente, el tratamiento con BF₃·OEt₂ mostró ser mucho más efectivo para promover el rearrreglo de la *N*-alililina a 140°C. Otros catalizadores como AlCl₃, FeCl₃, SnCl₄ y TiCl₄ también han sido empleados, pero su eficacia en comparación con el BF₃·OEt₂, es mucho menor.¹⁰⁴⁻¹⁰⁵

En nuestro caso, empleamos la transposición amino-Claisen catalizada con BF₃·OEt₂, con el fin de convertir las *N,N*-dialililinas **1a-c** y las *N*-alililinas **2a-c** en sus correspondientes regioisómeros, las 2,*N*-dialililinas **3a-c** y las 2-alililinas **4a-c** (Esquema 39).



Esquema 39. Transposición amino-Claisen de las *N,N*-dialililinas **1a-c y las *N*-alililinas **2a-c****

Esta transformación se llevó a cabo calentando entre 115-144 °C durante 5-12 horas los productos de la reacción de *N*-alilación, y empleando relaciones molares 1:1-1.5 anilina: ácido de Lewis. En general, se encontró que los productos de la doble alilación son transformados bajo condiciones de reacción más suaves en comparación con las usadas para las *N*-monoalililinas. Vale la pena mencionar, además, que en todos los casos se recuperaron cantidades considerables de los productos de partida, que van desde el 10 hasta el 33% con respecto a la masa inicial.

Así, para los monoalilados se emplearon temperaturas entre 130-144 °C, un exceso de ácido de Lewis de 0.5 equivalentes con respecto a la anilina y tiempos de reacción de 10-12 horas, generándose los correspondientes regioisómeros **4a-c** con rendimientos entre 70-50%. En cambio, con los productos de la doble *N*-alilación se utilizaron temperaturas más suaves (115-130 °C), una relación equimolar de trifloruro de boro dietil éter y tiempos de reacción más cortos (5-10 h), obteniéndose los productos **3a-c** esperados con rendimientos entre 43-38 %. En este caso se encontró, además, que siempre se formaban 2,6-dialililinas como productos colaterales, productos éstos que resultan de la migración consecutiva de los dos

fragmentos *N*-alilo a las dos posiciones *orto* libres de la anilina precursora; estos productos se aislaron por cromatografía en columna con rendimientos del 10-16 %, y su identidad fue determinada únicamente por espectrometría de masas y espectroscopia de infrarrojo.

En la búsqueda de las condiciones óptimas para la transposición de las *N,N*-dialililinas, partiendo del hecho conocido que empleando una relación de 1.5 equivalentes del ácido de Lewis para catalizar la transposición de las *N*-monoalililinas se favorecía la generación de las correspondientes 2-alililinas, se procedió a incrementar hasta este valor la relación del catalizador utilizada, pero sorprendentemente se encontró que con esta relación molar, en lugar de incrementarse el rendimiento del producto de la transposición deseado se generaba exclusivamente el producto de la doble transposición; lo mismo ocurría cuando se incrementaba la temperatura o el tiempo de reacción. Estos resultados concuerdan con los reportados en la literatura especializada, donde se afirma que la *N,N*-dialililina es transformada en su regioisómero 2,6-dilalililina con un 62% de rendimiento, cuando es tratada con el complejo trifloruro de boro dietil éter a una temperatura de 140 °C.¹⁰⁶

El análisis de los espectros de IR (anexos 3.1 y 4.1) de los productos transpuestos permite una primera aproximación en su caracterización. Así, para las *N,2*-dialililinas **3a-c** se observa en sus espectros la aparición de la banda de vibración de tensión asimétrica del enlace N-H, característica para aminas secundarias, ubicada en la zona de 3435-3425 cm⁻¹, un claro indicativo de que uno de los fragmentos alilo, de los dos que sustituían inicialmente el nitrógeno, migró. Por su parte, los espectros de los productos **4a-c** exhiben las bandas de tensión simétrica y asimétrica del enlace N-H que caracterizan a las aminas primarias en 3380-3370 cm⁻¹ y 3457-3448 cm⁻¹, respectivamente. Adicionalmente, tanto en los espectros de los productos **3a-c** como en los de **4a-c**, se conservan las bandas correspondientes a las transiciones vibracionales de los enlaces C=C y =C-H alílicos, si bien las frecuencias de absorción se desplazan levemente con respecto a las mostradas por las *N,N*-dialililinas **1a-c** y las *N*-alililinas **2a-c** de partida: la vibración de tensión C=C se registra ahora en 1640-1622 cm⁻¹ y la vibración de flexión del enlace =C-H en 920-915 cm⁻¹. En la tabla 6 se registran las bandas de absorción en el infrarrojo más características para los productos transpuestos, así como los rendimientos observados para éstos.

Al estudiar detalladamente los espectros de masas de cada uno de estos compuestos (anexos 3.2 y 4.2), se hace evidente que el proceso de migración del fragmento alilo, desde el átomo de nitrógeno hacia la posición 2 del anillo de benceno, ocurrió. En general, se observan claras diferencias entre los espectros de las *N,2*-dialililinas y las 2-alililinas, así como también entre los espectros de estos compuestos y los de sus precursores.

Tabla 6. Rendimientos y bandas de absorción características de las *N*,2-dialilililinas **3a-c y las 2-alilililinas **4a-c** en la región infrarroja**

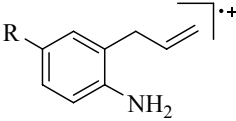
Compuesto	Bandas de absorción (cm ⁻¹)					Rendimientos (%)
	Vib. T.S N-H	Vib. T. A. N-H	Vib. T. C=C Alilo	Vib. T. C=C aromático	Vib. F. =C-H alílico	
3a	-----	3433	1638	1511	916	43
3b	-----	3425	1640	1511	918	38
3c	-----	3435	1631	1505	919	41
4a	3370	3449	1623	1496	915	50
4b	3371	3448	1635	1501	918	60
4c	3380	3457	1622	1490	920	70

En primer lugar, en todos los espectros de los productos transpuestos se registran los iones moleculares que corresponden con sus fórmulas condensadas. En el caso de las 2-alilililinas **4a-c**, éstos constituyen el ion pico de base, mientras que para las *N*,2-dialilililinas **3a-c** aparecen como picos de mediana intensidad (31-36%). Para los iones moleculares de los dos grupos de compuestos es característico que experimenten un reordenamiento conducente a una estructura cíclica del tipo 2-metilindoleina, a partir de la cual se pierde un fragmento metilo (15 unidades de masa). Esta ruptura conduce a la formación de iones fragmento de baja intensidad (5%), en el caso de las *N*,2-dialilililinas, y de alta y mediana intensidades (68-35%), para las 2-alilililinas. También es una fragmentación característica de los iones moleculares de estos compuestos, la cual igualmente se observa en el caso de los iones moleculares de las *N*-alilililinas de partida, la pérdida de 27 unidades de masa correspondientes a un radical vinilo.

Mientras que para los productos de la transposición de *N*-monoalilililinas los iones fragmentos más importantes se reducen a los anteriormente mencionados, las *N*,2-dialilililinas presentan una fragmentación mucho más abundante. La fragmentación principal que presentan los iones moleculares de estos compuestos está asociada con las pérdidas de un fragmento alilo como radical (41 unidades de masa), o bien de una molécula de ciclopropano (42 unidades de masa), escisiones que dan origen a iones fragmentos del tipo dihidroquinolinio de alta y mediana intensidades (22-73 %) con relación *m/z* 132, 150 y 166, y dihidroquinolina de intensidades relativamente altas (22-46%) con relación *m/z* 131, 149 y 165. Estos dos tipos de especies cargadas experimentan subsecuentemente la pérdida de una molécula o un átomo de hidrógeno, generando los iones pico de base que corresponden, presumiblemente, a un catión 1*H*-quinolinio. En el caso del compuesto clorado **3c**, el ion pico de base resulta de la pérdida de 76 unidades (probablemente una molécula de cloruro de alilo) desde el ion molecular, escisión que conduce a una estructura

del tipo 1,4-dihidroquinolinio. En las tablas 7 y 8 se muestran los iones fragmentos más característicos en los espectros de masas de cada uno de estos compuestos así como sus intensidades relativas, y en los esquemas 40 y 41 las posibles rutas de fragmentación que sus iones moleculares experimentan.

Tabla 7. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-alililanilinas **4a-c**

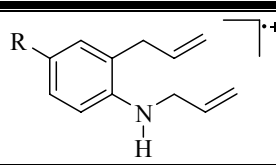
IONES (I, %)								
								
Compuesto	M^+	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5	Φ_6	Φ_7
4a	133(100)	118(68) M^+-15	106(44) M^+-27	91(15) Φ_1-27	-----	132(58) M^+-1	117(30) M^+-16	-----
4b	151(100)	136(68) M^+-15	124(40) M^+-27	109(18) Φ_1-27	132(3) M^+-19 (F)	150(31) M^+-1	135(25) M^+-16	-----
4c	167(100)*	152(35) M^+-15	140(25) M^+-27	125(3) Φ_1-27	132(56) M^+-35 (Cl)	-----	-----	117 (63) M^+-50 (CH_3Cl)

*Relativo al isótopo de ^{35}Cl

Los espectros de RMN monodimensionales 1H y ^{13}C , en conjunto con los espectros bidimensionales de correlación homonuclear, 1H - 1H COSY (anexos 3.4 y 4.4), y de correlación heteronuclear, HMBC y HSQC (anexos 3.5 y 4.5), corroboran la conversión de las *N,N*-dialililanilinas **1a-c** y las *N*-alililanilinas **2a-c** en sus correspondientes regioisómeros transpuestos **3a-c** y **4a-c**. En primer lugar, al analizar las señales que aparecen en sus espectros de RMN 1H (anexos 3.3 y 4.3), comparándolas con las que se registran en los espectros de los precursores, es obvio que se produjeron modificaciones en los desplazamientos químicos y multiplicidades de los protones alílicos y aromáticos, indicativas de un cambio estructural. Por ejemplo, al inspeccionar la zona alifática de los espectros de los productos transpuestos **4a-c** se constata que las señales de los protones metilénicos ($-CH_2$) se han desplazado aproximadamente 0.5 ppm hacia campo alto (3.27-3.26 ppm) en comparación con sus protones homólogos en los precursores (3.74 ppm), indicando que ya no se encuentran bajo el efecto anisotrópico de desprotección del átomo de nitrógeno.

Igual afirmación se puede hacer para los productos transpuestos **3a-c**, ya que en sus espectros se diferencian perfectamente las señales de los dos tipos de protones metilénicos presentes en los dos fragmentos alilo, los enlazados directamente al átomo de nitrógeno que

Tabla 8. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *N*,2-dialililinas **3a-c**

IONES (I, %)										
										
Compuesto	M^{+}	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5	Φ_6	Φ_7	Φ_8	Φ_9
3a	173(31)	158(5) $M^{+}-15$	146(11) $M^{+}-27$	144(22) Φ_2-2	132(73) $M^{+}-41$	131(46) $M^{+}-42$	130(100) Φ_4-2 Φ_5-1	117(56) Φ_3-27	-----	-----
3b	191(36)	176(5) $M^{+}-15$	164(7) $M^{+}-27$	162(21) Φ_2-2	150(59) $M^{+}-41$	149(43) $M^{+}-42$	148(100) Φ_4-2 Φ_5-1	135(61) Φ_3-27	-----	130(16) Φ_5-19 (F)
3c	207(35)*	192(5) $M^{+}-15$	180(11) $M^{+}-27$	178(10) Φ_2-2	166(38) $M^{+}-41$	165(22) $M^{+}-42$	164(57) Φ_4-2 Φ_5-1	151(10) Φ_3-27	131(100) $M^{+}-76$ (C_3H_5Cl)	130(75) Φ_5-35 (Cl)

*Relativo al isótopo de ^{35}Cl

resuenan en 4.14-3.77 ppm como doblete de tripletes (dt), y los enlazados al átomo de carbono sp^2 del anillo de benceno que resuenan a campo más alto, en 3.72-3.27, como doblete (d). Los dos multipletes (m) que se encuentran centrados entre 5.45-5.23 y 5.38-5.13 ppm fueron fácilmente asignados observando las correlaciones vecinales que éstos presentan en los espectros COSY con los dos multipletes que se encuentran solapados a campo más bajo, entre 6.14-5.89 ppm, los cuales, a su vez, correlacionan con el doblete de tripletes (dt) o con el doblete (d) generados por los protones metilénicos, ya asignados (Figura 25). De esta manera se estableció que el multiplete que está localizado a campo más bajo (5.45-5.23 ppm), es generado por los protones metilénicos terminales del fragmento alilo unido al nitrógeno, mientras que el multiplete que se encuentra a campo más alto (5.38-5.13 ppm) pertenece a los protones metilénicos terminales del fragmento alilo que sufrió la migración a la posición C-2.

Pero es en las zonas aromáticas de los espectros de RMN 1H de los dos grupos de compuestos donde se encuentra la prueba indiscutible de que el fragmento alilo ahora está ubicado en la posición *orto* respecto del átomo de nitrógeno. Esto fue muy fácil de determinar con base en la pérdida de la equivalencia magnética de los protones aromáticos, equivalencia magnética que se manifiesta con claridad en los desplazamientos químicos de los protones aromáticos de los productos precursores. El resultado final es que la señal correspondiente al protón 2-H desaparece de los espectros, mientras que los protones 3-H, 4-H (para los derivados **3a** y **4a**), 5-H y 6-H resuenan de manera independiente, generando sus propias señales (Tabla 9).

En el caso de los productos transpuestos **4a-c**, los espectros de RMN 1H revelan una evidencia adicional de su identidad: un singulete ancho ubicado en 3.66-3.44 ppm que integra para dos protones, el cual fue asignado como perteneciente a los protones del grupo amino primario. En las figuras 24 y 26 se reproducen los espectros de RMN 1H de la 2,*N*-dialil-4-fluoroanilina **3b** y la 2-alil-4-fluoroanilina **4b**, respectivamente, y en la tabla 9 aparecen los desplazamientos químicos con sus multiplicidades y los valores de las constantes de acoplamiento de los protones de todos los productos transpuestos sintetizados.

La identidad completa de los productos transpuestos se corroboró con el análisis de sus espectros de RMN ^{13}C en conjunto con los espectros de correlación heteronuclear HMBC y HSQC (anexos 3.5 y 4.5), que muestran la aparición de una nueva señal perteneciente a un carbono aromático cuaternario, correspondiente al carbono 2-C. Al igual que con los desplazamientos químicos de los protones metilénicos, también se observa un desplazamiento hacia campo alto

de las señales pertenecientes a los carbonos metilénicos del fragmento alilo enlazado al átomo de carbono 2-C del anillo aromático; estos carbonos resuenan en 36.2-36.5 ppm, mientras que en los espectros de las *N,N*-dialilanilinas y las *N*-alilanilinas resuenan en 46.8-53.6 ppm. Los desplazamientos de todos los carbonos junto con sus multiplicidades y constantes de acoplamiento se presentan en la tabla 10.

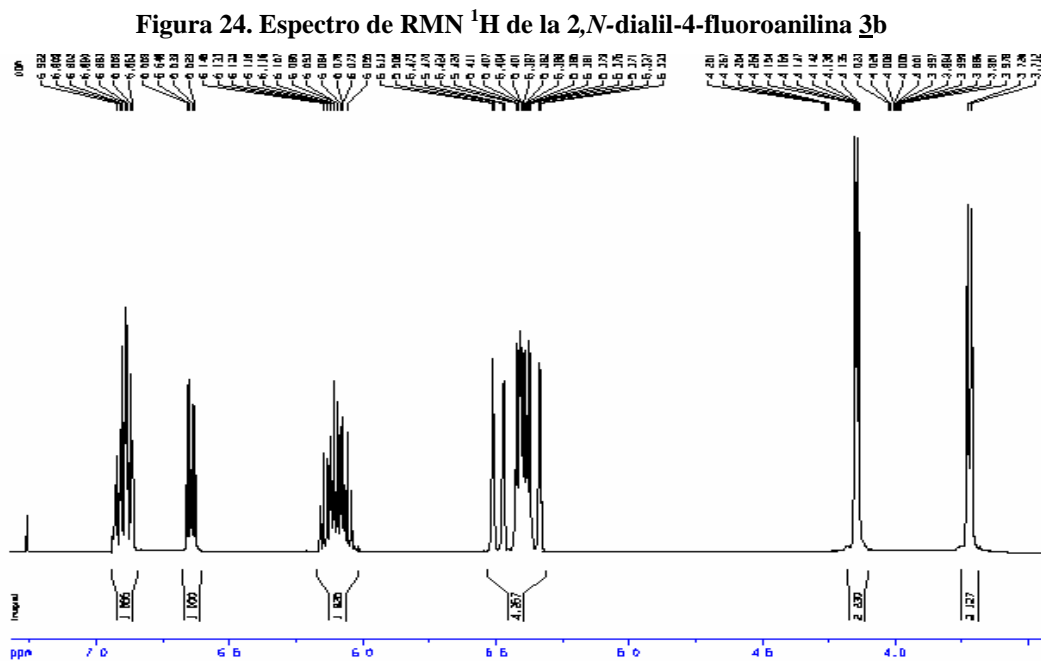
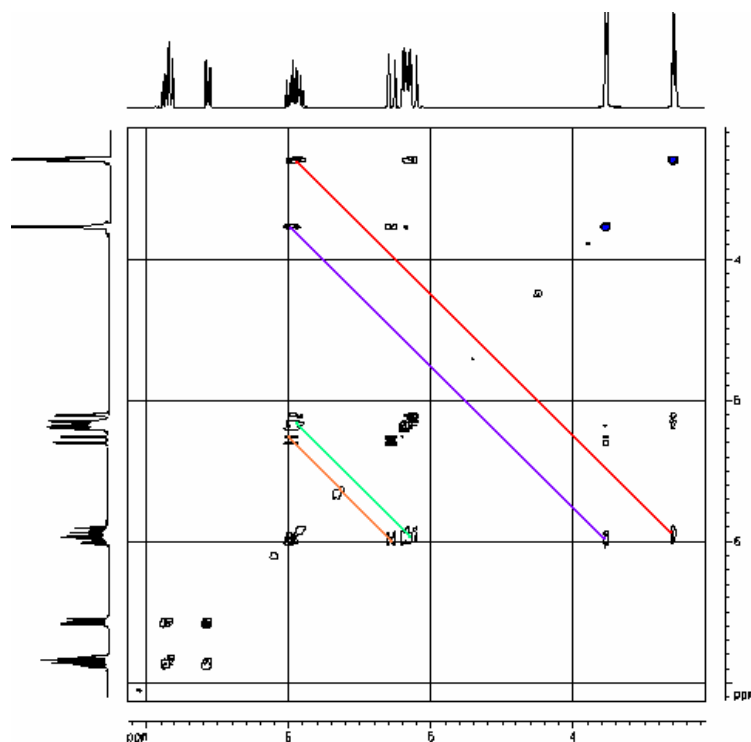
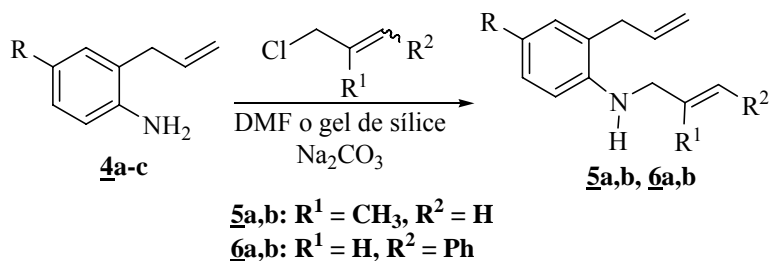


Figura 25. Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H de la 2,*N*-dialil-4-fluoroanilina **3b**



4.3. PREPARACION DE LAS 2-ALIL-*N*-METALILANILINAS **5a,b** Y LAS 2-ALIL-*N*-CINAMILANILINAS **6a,b**

En la siguiente etapa de la ruta sintética, las *orto*-alililanilinas **4a-c** fueron sometidas a una reacción de *N*-alquilación con cloruro de metalilo y/o cloruro de cinamilo, que permitió la obtención de las correspondientes 2-alil-*N*-metalilanilinas **5a,b** y las 2-alil-*N*-cinamilanilinas **6a,b** (Esquema 42). La mayoría de las veces, estas reacciones se llevaron a cabo en la presencia de carbonato de sodio y empleando DMF anhidra como solvente. Para agilizar el proceso de sustitución nucleofílica, en algunos casos fue necesario adicionar, además, a la mezcla de reacción cantidades considerables de yoduro de potasio (KI).



Esquema 42. Preparación de las 2-alil-*N*-metalilanilinas **5a,b** y las 2-alil-*N*-cinamilanilinas **6a,b**

Tabla 9. Desplazamientos químicos de los protones (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN ^1H de las *orto*-alilanilinas **3a-c** y **4a-c**

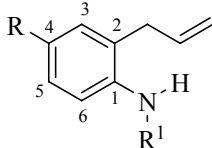
Desplazamientos químicos de los protones (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz)											
 3a-c y 4a-c											
Compuesto	Protones <i>N</i> -alilo			Protones 2-alilo			Protones aromáticos				Otros protones
	-CH ₂	CH=	=CH ₂	-CH ₂	CH=	=CH ₂	3-H	4-H	5-H	6-H	-NH ₂
3a	3.86 dt 5.2, 1.6	6.08-5.99 m	5.29 m	3.38 d 6.0	6.08-5.99 m	5.19 m	7.13 dd 7.2, 1.6	6.78 td 7.6, 1.0	7.23 td 7.6, 1.6	6.71 d 7.6	-----
3b	4.14 dt 4.8, 1.2	6.14-6.07 m	5.45 m	3.72 d 5.6	6.14-6.07 m	5.38 m	6.88 dd 8.0, 3.0	-----	6.92 dd 8.0, 3.0	6.64 dd 8.0, 4.2	-----
3c	3.77 dt 5.2, 1.6	5.99-5.89 m	5.23 m	3.27 d 6.0	5.99-5.89 m	5.13 m	7.03 d 2.4	-----	7.09 dd 8.4, 2.4	6.55 d 8.4	-----
4a	-----	-----	-----	3.34 d 6.2	6.04-5.94 m	5.14 m	7.09 dd 7.4, 1.4	6.80 td 7.4, 1.0	7.11 td 7.4, 1.4	6.72 dd 8.0, 0.5	3.68 s. an
4b	-----	-----	-----	3.27 d 6.0	5.98-5.88 m	5.13 m	6.79 d 8.8	-----	6.76 dd 8.4, 3.2	6.61 dd 8.4, 5.0	3.44 s. an
4c	-----	-----	-----	3.26 d 6.4	5.97-5.90 m	5.14 m	7.04 d 3.0	-----	7.02 dd 9.2, 3.0	6.60 d 9.2	3.66 s. an

Tabla 10. Desplazamientos químicos de los carbonos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN ^{13}C de las *orto*-alililanilinas 3a-c y 4a-c

Desplazamientos químicos de los carbonos (δ , ppm)												
<p style="text-align: center;"><u>3a-c</u> y <u>4a-c</u></p>												
Compuesto	Carbonos <i>N</i> -alilo			Carbonos 2-alilo			Carbonos aromáticos					
	CH ₂	CH=	=CH ₂	CH ₂	CH=	=CH ₂	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C
<u>3a</u>	46.5	135.6	116.1	36.5	136.2	116.3	146.2	123.7	129.9	117.4	127.7	110.9
<u>3b</u>	47.0	135.3	116.9	36.3	135.4	116.3	142.4 d 10	125.7 d 10	116.6 d 20	155.85 d 230	113.5 d 20	111.8 d 10
<u>3c</u>	46.6	135.0	116.5	36.2	135.2	117.0	144.6	125.5	129.6	122.2	127.4	112.1
<u>4a</u>	-----	-----	-----	36.4	135.9	116.0	144.4	124.1	130.1	119.0	127.5	115.9
<u>4b</u>	-----	-----	-----	36.4	135.2	116.5	140.8	125.9 d 10	116.7 d 20	156.5 d 240	113.8 d 20	116.7 d 10
<u>4c</u>	-----	-----	-----	36.2	135.1	116.8	143.5	125.7	129.9	123.4	127.3	116.9

Durante el proceso de purificación por cromatografía en columna de los productos de la reacción de N-metalilación como de N-cinamilación, se aislaron dos sustancias principales, las N-monoalquenilanilinas de interés y las N,N-dialquenilanilinas como productos colaterales. Mientras que en la reacción con el cloruro de cinamilo la formación del compuesto de la doble cinamilación fue significativa (20 y 12%), durante la reacción de N-metalilación se formó una cantidad muy pequeña del producto de la doble sustitución **5b** (5%). La identidad de los productos resultantes de la doble N-alquenilación se determinó únicamente por espectrometría de masas y espectroscopia de infrarrojo.

Las cantidades que se formaron de los productos de la doble N-alquenilación dan un indicio de la reactividad tanto de las anilinas como de los agentes alquilantes usados, característica que se tuvo en cuenta al determinar las condiciones de reacción específicas (temperatura, relación molar anilina: agente alquilante y velocidad de adición del segundo) para favorecer la formación preferente de los productos de la monosustitución. Así, al tratar las 2-alilanilinas **4b,c** con cloruro de cinamilo se obtuvieron las 2-alil-N-cinamilanilinas esperadas con un rendimiento del 63-40%. En este caso, la reacción se efectuó a temperatura ambiente, empleando un número de equivalentes de agente alquilante menor que los equivalentes de la *o*-alilanilina, y adicionando lentamente el primero a la mezcla de reacción. En contraste, al hacer reaccionar **4b** con cloruro de metalilo fue necesario calentar la mezcla de reacción a 60 °C y emplear un exceso del agente alquilante; en estas condiciones, la 2-alil-N-metalilanilina **5b** se obtuvo con un rendimiento del 62%.

En la búsqueda de condiciones que mejoraran la efectividad de la reacción de N-metalilación, se tomó la decisión de llevarla a cabo en fase sólida, empleando como soporte silica gel y una relación equimolar de los reactantes. Bajo estas condiciones, aunque el tiempo de reacción disminuyó considerablemente (12 horas), el rendimiento del producto de interés **5a** (54%) no se logró mejorar, así como tampoco se evitó la formación del producto de la doble metalilación, el cual se aisló con un rendimiento del 7%.

Las 2-alil-N-metalil(cinamil)anilinas se caracterizaron, al igual que los productos obtenidos en las etapas anteriores de la ruta sintética, mediante las técnicas convencionales de elucidación estructural: espectroscopia de infrarrojo, cromatografía de gases-espectrometría de masas y RMN. Los espectros de IR (anexos 5.1 y 6.1) proporcionan información acerca de los grupos funcionales presentes en estos compuestos. Así, en estos espectros es evidente el reemplazo de

las dos bandas de absorción del enlace –N-H que caracterizaba a las aminas primarias precursoras por una única banda ubicada en 3444-3428 cm⁻¹, correspondiente a la vibración de tensión asimétrica de un grupo –N-H secundario. También se siguen registrando las bandas de absorción de los enlaces alílicos, la vibración de tensión C=C aparece en 1637-1636 cm⁻¹, y la vibración de flexión del enlace =C-H en 920-917 cm⁻¹. En los espectros de las 2-alil-*N*-cinamilanilinas se observa, además, la aparición de una banda de absorción en 967-966 cm⁻¹, que sugiere la presencia un enlace C=C trans, un primer indicio de la estereoquímica del doble enlace presente en el fragmento cinámico de estas aminas. Los rendimientos y las principales bandas de absorción de las 2-alil-*N*-metalil(cinamil)anilinas en la región infrarroja se reportan en la tabla 11.

Mientras que los espectros de IR tan sólo permiten deducir que los productos principales resultantes de las reacciones de *N*-metalilación y *N*-cinamilación son aminas secundarias que contienen en su estructura un fragmento alilo, los espectros de masas (anexos 5.2 y 6.2) proporcionan información que permite corroborar la identidad de **5a,b** y **6a,b**. La primera evidencia proporcionada por estos espectros son los iones moleculares, los cuales se registran, en todos los casos, como iones de intensidad media, 23-19% para las 2-alil-*N*-cinamilanilinas y 41-36% para las 2-alil-*N*-metalilanilinas.

Tabla 11. Rendimientos y bandas de absorción características de las 2-alil-*N*-metalilanilinas **5a,b y las 2-alil-*N*-cinamilanilinas **6a,b** en la región infrarroja**

Compuesto	Bandas de absorción (cm ⁻¹)					Rendimientos (%)
	Vib. T. A. N-H	Vib. T. C=C alílico	Vib. F. =C-H alílico	Vib. T. C=C aromático	Vib. T. A. C=C trans	
5a	3444	1637	918	1505	-----	54
5b	3444	1636	917	1505	-----	62
6a	3428	1636	917	1510	966	40
6b	3434	1637	920	1502	967	63

Los iones moleculares de las 2-alil-*N*-metalilanilinas presentan una abundante fragmentación, que involucra al fragmento alilo ubicado en la posición 2 del anillo de benceno y al fragmento metalilo que sustituye el átomo de nitrógeno. El ion pico de base del compuesto **5a**, cuya estructura es, probablemente, la de un catión 1*H*-quinolinio con una relación *m/z* 130, resulta de la pérdida consecutiva desde el ion molecular del radical metalilo (ruptura α al átomo de

nitrógeno) y de una molécula de hidrógeno. Este ion también se puede generar como resultado de la pérdida de una molécula de 2-metilpropeno (56 unidades de masa) y posterior eliminación de un átomo de hidrógeno. Para el compuesto **5b**, el ion pico de base se origina desde el ion molecular por la pérdida de 90 unidades de masa, equivalentes a una molécula de cloruro de metalilo, siendo el catión radical del tipo 1,4-dihidroquinolinio con una relación m/z 131 su más probable estructura. Vale la pena resaltar que los iones moleculares de estos dos derivados presentan un patrón de fragmentación similar al observado para los iones moleculares de las *N*,2-dialilililinas **4a-c** (Esquema 41), y que los iones pico de base de los dos grupos de compuestos (**5** y **4**) presentan la misma relación m/z y, por ende, presumiblemente, la misma estructura. Los iones fragmentos más característicos registrados en los espectros de masas de estos compuestos junto con sus intensidades relativas se presentan en la tabla 12, y la posible ruta de fragmentación de sus iones moleculares en el esquema 43.

Esquema 43. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las *N*-alil-2-metalilililinas **5a,b**

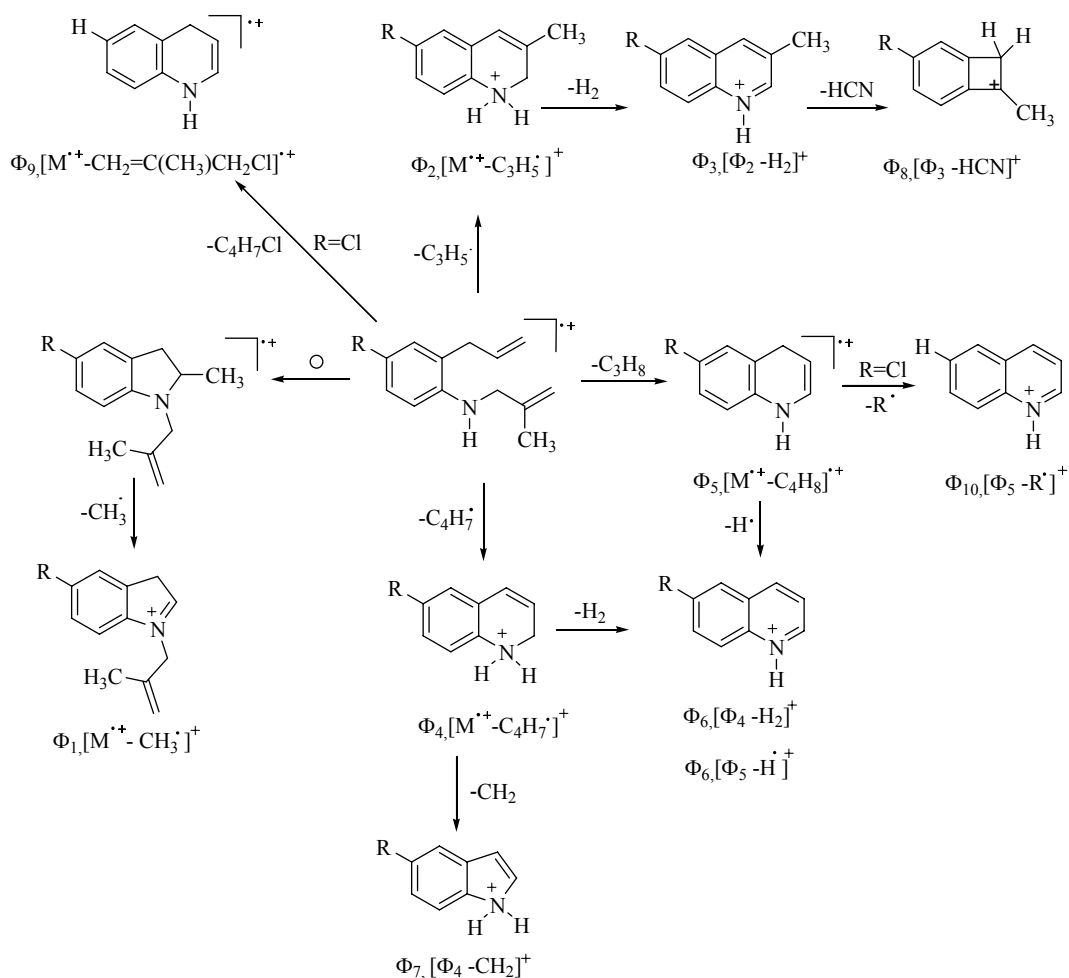
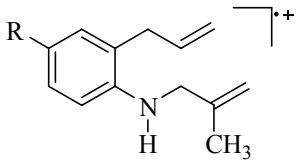


Tabla 12. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-alil-*N*-metalilaminas 5a,b

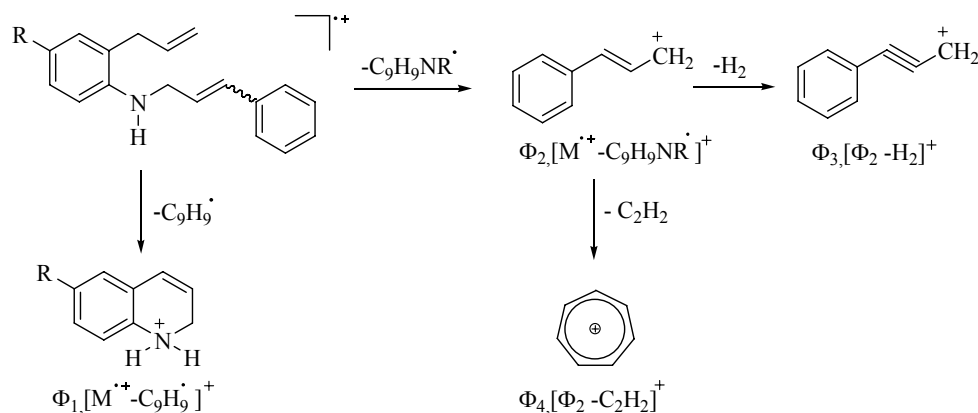
IONES (I, %)											
											
Compuesto	M^{+}	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5	Φ_6	Φ_7	Φ_8	Φ_9	Φ_{10}
<u>5a</u>	187(41)	172(12) $M^{+}-15$	146(50) $M^{+}-41$	144(37) Φ_2-2	132(91) $M^{+}-55$	131(69) $M^{+}-56$	130(100) Φ_4-2 Φ_5-1	118(70) Φ_4-14	117(50) Φ_3-27	-----	-----
<u>5b</u>	221(36)*	206(10) $M^{+}-15$	180(36) $M^{+}-41$	178(21) Φ_2-2	166(59) $M^{+}-55$	165(30) $M^{+}-56$	164(53) Φ_4-2 Φ_5-1	152(43) Φ_4-14	151(18) Φ_3-27	131(100) $M^{+}-90$ (C_4H_7Cl)	130(78) Φ_5-35 (Cl)

*Relativo al isótopo de ^{35}Cl

En los cromatogramas de las 2-alil-*N*-cinamilanilinas **6a,b** se registran dos picos cromatográficos con sus correspondientes tiempos de retención, cuyos iones moleculares presentan la misma relación *m/z*. Este hecho permite inferir que las aminas analizadas, en realidad, corresponden a la mezcla de dos estereoisómeros (cis y trans con respecto al doble enlace C=C presente en el fragmento cinamilo). De los cromatogramas también se determinó que uno de los dos estereoisómeros se halla en un porcentaje muchísimo mayor que el otro (relación porcentual 9:1 para la 2-alil-*N*-cinamil-4-fluoroanilina, y 19:1 para la 2-alil-*N*-cinamil-4-cloroanilina). Al analizar los espectros de masas de los dos pares de isómeros geométricos, se constata que sus iones moleculares presentan patrones de fragmentación idénticos (Esquema 44), observándose únicamente leves diferencias en las intensidades relativas de los iones fragmentos, lo cual no permite determinar cuál de los dos estereoisómeros formados es el mayoritario.

Los iones moleculares de los dos estereoisómeros de estas aminas, a diferencia de los iones moleculares de **5a,b**, presentan una fragmentación muy pobre. Prácticamente, la única escisión representativa que ellos experimentan es la ruptura α con respecto al átomo de nitrógeno que da origen al catión cinamilo (*m/z* 117), especie altamente estabilizada por resonancia y que constituye el ion pico de base. Esta misma escisión α también condiciona la generación del ion fragmento de baja intensidad con relación *m/z* 150 y/o 166, respectivamente, con una estructura del tipo dihidroquinolinio. En la tabla 13 se presentan los iones fragmentos más característicos registrados en los espectros de masas junto con sus intensidades relativas y, adicionalmente, se reportan los tiempos de retención y porcentajes para cada uno de los estereoisómeros presentes en la mezcla; la posible ruta de fragmentación que experimentan los iones moleculares de estos compuestos se ilustra en el esquema 44.

Esquema 44. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las *N*-alil-2-cinamilanilinas **6a,b**



La comprobación de la identidad de las 2-alil-*N*-metilil(cinamil)anilinas sintetizadas se completó con el análisis de sus espectros de resonancia magnética nuclear que incluyeron los experimentos monodimensionales RMN ^1H y ^{13}C , y los experimentos bidimensionales COSY ^1H - ^1H , HMBC y HSQC; con ayuda de estos espectros fue posible, además, determinar de manera inequívoca cual es el estereoisómero mayoritario de las aminas **6a,b**.

Al comparar los espectros de RMN ^1H (anexos 5.3 y 6.3) de **5a,b** y **6a,b** con los de las 2-alil-anilinas precursoras, se evidencia la desaparición del singulete amplio que se registraba en la región comprendida entre 3.66 y 3.44 ppm y que era generado por los protones del grupo amino primario. Ahora, en la región alifática de los espectros de RMN ^1H aparece una nueva señal a campo más bajo que la del doblete generado por los protones del metileno alílico (3.31-3.30 ppm), señal que fue asignada como perteneciente a los protones del grupo metileno que une al átomo de nitrógeno con el fragmento estirilo, en el caso de **6a,b**, y con el fragmento 2-metilvinilo, en el caso de **5a,b**. Para las aminas **6a,b** esta señal aparece como un doblete de doblete centrado en 3.94-3.93 ppm, y para las **5a,b** como un singulete registrado en 3.73-3.69 ppm.

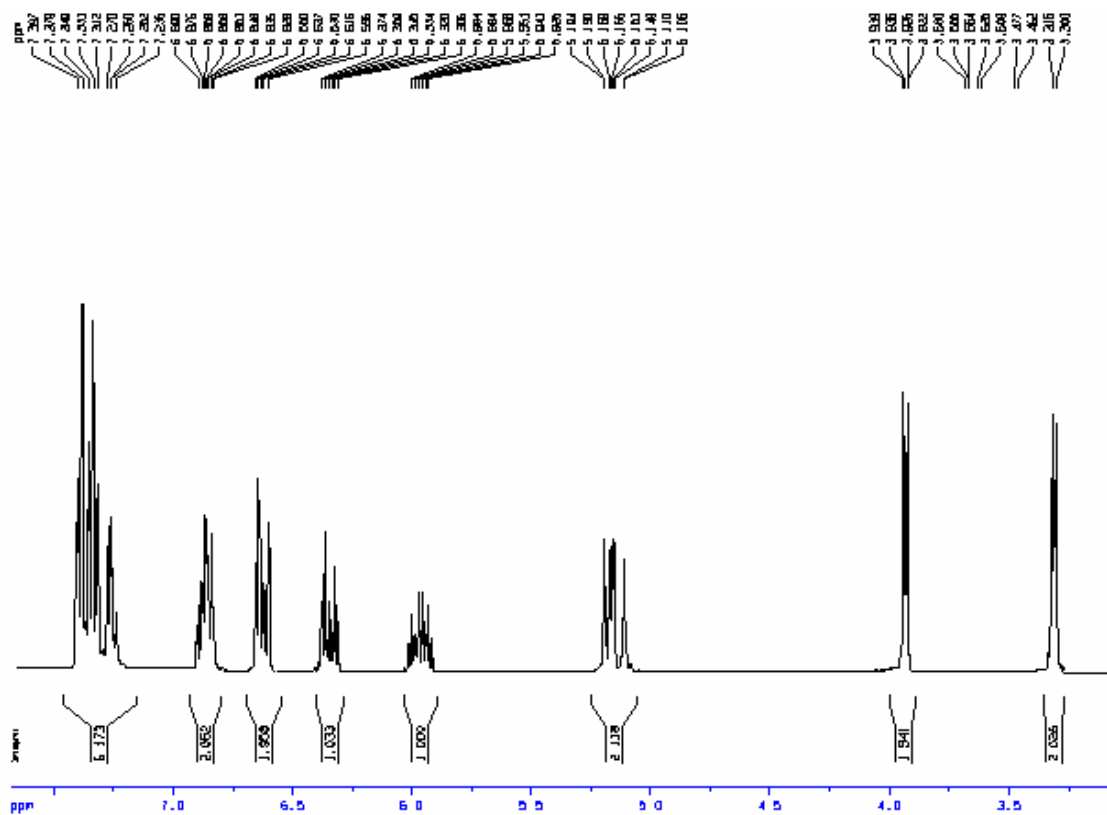
Tabla 13. Tiempos de retención, porcentajes de los isómeros presentes en la mezcla, iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-alil- *N*-cinamilanilinas **6a,b**

IONES (I, %)							
Compuesto	t_R (min)	% en la mezcla	M^+	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4
6a	21.35	10	267(23)	150(4) M^+-117	117(100) M^+-150	115(29) Φ_2-2	91(13) Φ_2-26
6a	21.59	90	267(23)	150(7) M^+-117	117(100) M^+-150	115(42) Φ_2-2	91(25) Φ_2-26
6b	23.68	94	283(22)*	166(7) M^+-117	117(100) M^+-166	115(46) Φ_2-2	91(27) Φ_2-26
6b	24.13	5	283(19)*	166(30) M^+-117	117(100) M^+-166	115(46) Φ_2-2	91(22) Φ_2-26

*Relativo al isótopo de ^{35}Cl

Además de estas señales, comunes tanto en los espectros de **5a,b** como en los de **6a,b**, cada grupo de compuestos genera señales muy particulares que dan prueba indiscutible de su identidad. Así, por ejemplo, en el espectro de RMN ^1H de la 2-alil-*N*-cinamil-4-fluoroanilina **6b** (Figura 27), se aprecian con claridad las señales generadas por los protones del fragmento estirilo: El protón del metino enlazado al metileno resuena como un doblete-triplete-triplete (dt) centrado en 6.34 ppm, mientras el del metino enlazado al anillo de benceno resuena como un doblete (d) centrado en 6.62 ppm. Estos dos protones tienen una constante de acoplamiento de 15.9 Hz, valor que es característico para un acople entre protones olefinicos trans. De esta manera, se concluye que la estereoquímica del isómero mayoritario es la trans. Cabe mencionar que a pesar de que en los cromatogramas de estos compuestos se registran dos picos cromatográficos cuyos espectros de masas registran el mismo ion molecular, indicativo de la presencia de dos estereoisómeros, el análisis por resonancia magnética nuclear sólo da prueba de la existencia del estereoisómero trans; las señales del isómero cis no se alcanzan a visualizar muy bien debido, posiblemente, a la baja concentración en que se halla en la mezcla.

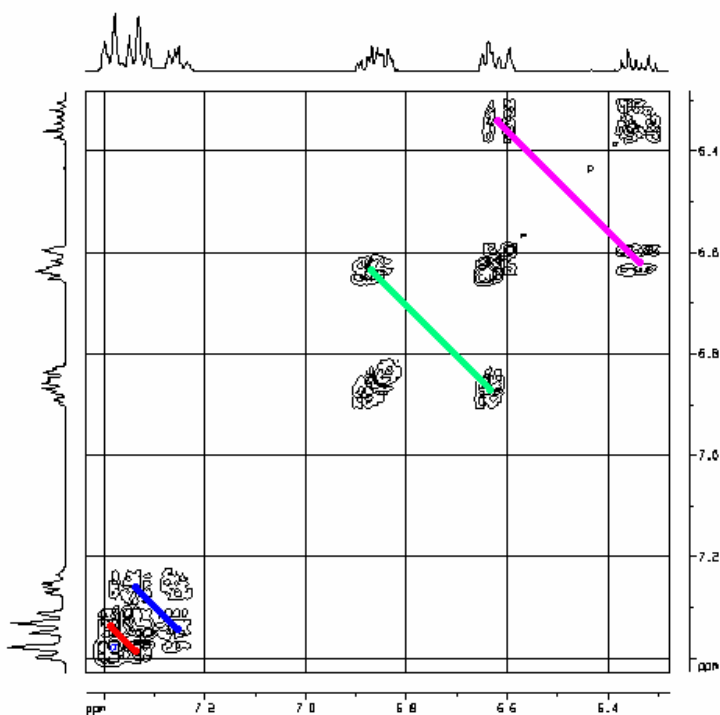
Figura 27. Espectro de RMN ^1H de la 2-alil-*N*-cinamil-4-fluoroanilina **6a**



La correcta asignación de los desplazamientos químicos y multiplicidades de los protones aromáticos y del fragmento estirilo se realizó con ayuda de los espectros de correlación

heteronuclear HMBC y de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY (Figura 28). En este último es posible distinguir muy bien, además, de la correlación entre los protones metínicos (línea rosada), las correlaciones vecinales entre los protones aromáticos 2'-H y 3'-H (línea roja) y entre los protones 3'-H y 4'-H (línea azul); también se observa la correlación entre los protones 5-H y 6-H (línea verde). Con ayuda de estas correlaciones fue fácil determinar que el protón 2'-H resuena como doblete de doblete centrado en 7.39 ppm, el 3'-H como un triplete centrado en 7.33 ppm y el 4'-H como triplete de doblete centrado en 7.23 ppm. Los desplazamientos químicos y las multiplicidades de los protones 3-H, 5-H y 6-H, prácticamente, son las mismas que las que se registran en los espectros de las aminas precursoras.

Figura 28. Expansión de la zona comprendida entre 7.4 y 6.3 ppm del espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H de la 2-alil-*N*-cinamil-4-fluoroanilina **6a**

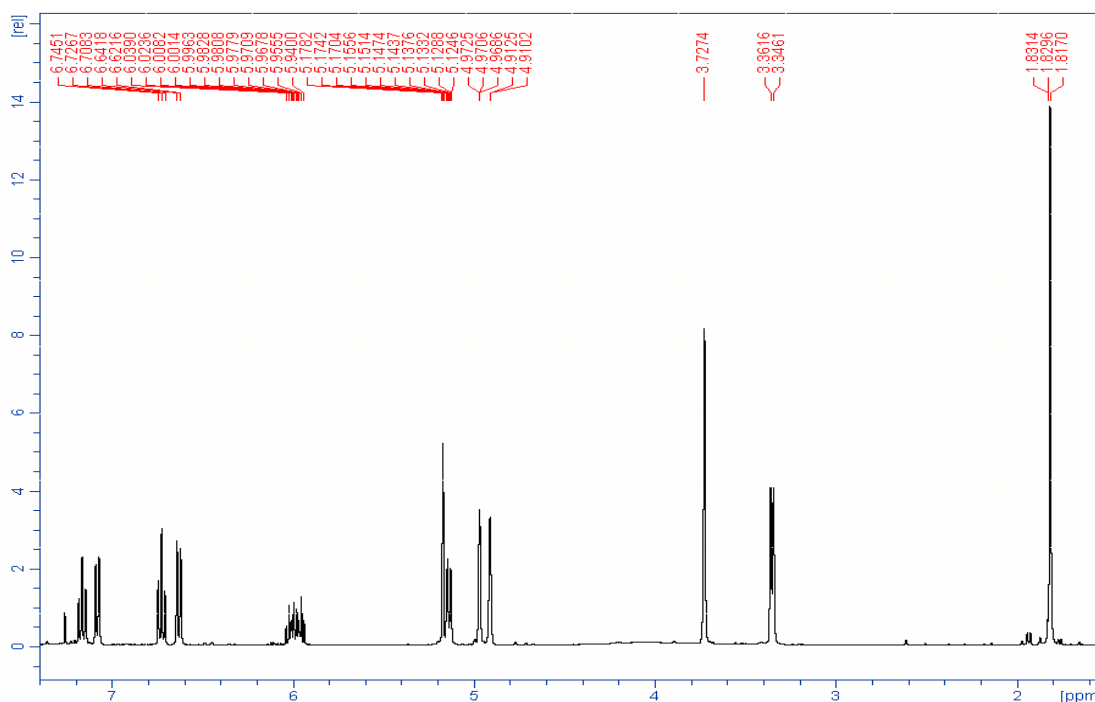


Lo distintivo en los espectros de las aminas **5a,b** son las señales pertenecientes a los protones del fragmento metililo. Así, por ejemplo, en el espectro de RMN ^1H de **5a** (Figura 29) se observa un singlete ancho centrado en 1.83-1.79 ppm que se asignó como perteneciente a los protones del grupo metilo, y dos señales centradas en 4.97 y 4.91 ppm, generadas por los protones metilénicos terminales dispuestos de manera cis (H_A) y trans (H_B) con respecto al metilo, respectivamente. La señal de cada uno de estos protones se registran como singletes anchos como consecuencia del acople geminal entre ellos, y por la interacción a cuatro enlaces con los

protones metílicos. Los desplazamientos químicos de todos los protones de **5a,b** y **6a,b** junto con sus multiplicidades y los valores de las constantes de acoplamiento se registran en la tabla 14.

El análisis de los espectros de RMN ^{13}C (anexos 5.5 y 6.5), HSQC (anexos 5.6 y 6.6) y HMBC permitió la asignación inequívoca de los desplazamientos químicos de todos los carbonos, reconfirmando así la identidad de las 2-alil-*N*-metalil(cinamil)anilinas. Se constató que en los espectros de **5a,b** se registran las señales generadas por los carbonos metalílicos: el carbono metilénico sp^3 resuena en 36.6-36.2 ppm, el metilénico terminal sp^2 en 110.9-110.8 ppm, el metílico en 20.5-20.4 ppm y el carbono cuaternario del doble enlace en 142.6-142.2 ppm. También se registran las señales de los carbonos alílicos y aromáticos del anillo de benceno de la anilina.

Figura 29. Espectro de RMN ^1H de la 2-alil-*N*-metalil(anilina) **5a**



En los espectros de **6a,b**, además de las señales de los carbonos alílicos y aromáticos de la anilina, se registran las señales de los carbonos del fragmento cinamilo, los cuales resuena así: el carbono secundario sp^3 en 46.8-46.2 ppm, el carbono metínico central en 127.0-126.3 ppm, el carbono metínico enlazado al anillo de benceno en 131.8 ppm, los carbonos *ipso* 1'-C en 137.0-136.7 ppm, los carbonos 2'-C/6'-C en 126.5-126.3 ppm, los carbonos 3'-C/5'-C en 128.7-128.6

ppm, y, por último, los carbonos 4° -C en 127.7-127.6 ppm. En las tablas 15 y 16 se tabulan los desplazamientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de los carbonos de las aminas **5a,b** y **6a,b**, respectivamente.

4.4.OXIDACION-CICLOADICION INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR DE LAS 2,N-DIALILANILINAS **3a-c, LAS 2-ALIL-N-METALILANILINAS **5a,b** Y LAS 2-ALIL-N-CINAMILANILINAS **6a,b**. OBTENCION DE LAS 1,4-EPOXI-2-VINIL(ISOPROPENIL, ESTIRIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS **7a-i****

La cicloadición concertada de un 1,3-dipolo a un alqueno para la construcción de un anillo de cinco miembros es una reacción clásica en química orgánica, extensamente empleada en la preparación de moléculas biológicamente activas, análogas de sustancias extraídas de fuentes naturales. La historia de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar inicia en el año de 1888 cuando 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. No obstante, sólo unos pocos 1,3-dipolos encontraron aplicación en síntesis orgánica durante los 70 años posteriores al descubrimiento del éster diazoacético, postergándose su aplicación general hasta los años de 1960 cuando Huisgen desarrolló estudios sistemáticos en el área de las cicloadiciones 1,3-dipolares.^{107,108}

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 pueden dividirse en dos diferentes tipos: los del tipo anión alilo y los del tipo anión propargilo/alenilo (Figura 30). Los del tipo anión alilo se caracterizan por poseer cuatro electrones en tres orbitales *p* paralelos. El átomo central *b* del dipolo puede ser nitrógeno, oxígeno o azufre. Los dipolos del tipo anión propargilo/alenilo se caracterizan por poseer un orbital *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. En este tipo de dipolos, el átomo central está limitado al nitrógeno.¹⁰⁷

Tabla 14. Desplazamientos químicos de los protones (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN ^1H de las aminas 5a,b y 6a,b

Desplazamientos químicos de los protones (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz)																
Compuesto	Protones benceno				Protones alílicos			Otros protones								
	3-H	4-H	5-H	6-H	CH ₂	CH=	=CH ₂	Protones estirilo						Protones 2-metilvinilo		
								N-CH ₂	-CH=	=CH-	2'-H / 6'-H	3'-H / 5'-H	4'-H	CH ₃	=CH _A	=CH _B
<u>5a</u>	7.08 dd 7.4, 1.3	6.73 t 7.4	7.17 td 7.8, 1.3	6.63 d 8.1	3.35 d 6.2	5.99 m	5.15 m	3.73 s	-----	-----	-----	-----	-----	1.83 s.a	4.97 s.a	4.91 s.a
<u>5b</u>	7.04 d 2.6	-----	7.09 dd 8.6, 2.6	6.51 d 8.6	3.28 d 6.2	5.94 m	5.15 m	3.69 s	-----	-----	-----	-----	-----	1.79 s.a	4.93 s.a	4.90 s.a
<u>6a</u>	6.89 dd 8.4, 3.0	-----	6.85 td 8.8, 3.0	6.65 dd 8.8, 4.8	3.31 d 6.1	5.96 m	5.15 m	3.93 dd 5.7, 1.3	6.34 dtt 16.1, 5.7, 5.7	6.62 d 16.1	7.39 dd 7.6, 1.6	7.33 t 7.4	7.23 td 7.6, 1.6	-----	-----	-----
<u>6b</u>	7.06 d 2.4	-----	7.12 dd 8.6, 2.4	6.64 d 8.6	3.30 d 6.1	5.95 m	5.16 m	3.94 dd 5.7, 1.4	6.32 dtt 15.9, 5.7, 5.7	6.60 d 15.9	7.39 dd 7.1, 1.5	7.26 td 7.8, 1.5	7.33 t 7.8	-----	-----	-----

Tabla 15. Desplazamientos químicos de los carbonos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN ^{13}C de las aminas 5a,b

Desplazamientos químicos de los carbonos (δ , ppm)													
<p style="text-align: center;"><u>5a,b</u></p>													
Compuesto	Carbonos alílicos			Carbonos metalílicos				Carbonos aromáticos					
	CH ₂	CH=	=CH ₂	CH ₂	C=	=CH ₂	CH ₃	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C
<u>5a</u>	36.59	136.11	116.21	49.75	142.55	110.84	20.54	146.04	123.47	129.80	117.21	127.59	110.79
<u>5b</u>	36.17	135.14	116.84	49.71	142.15	110.94	20.44	144.64	125.02	129.43	121.63	127.17	111.74

Tabla 16. Desplazamientos químicos de los carbonos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN ^{13}C de las aminas **6a,b**

Desplazamientos químicos de los carbonos (δ , ppm)																	
<p style="text-align: center;">6a,b</p>																	
Compuesto	Carbonos aromáticos						Carbonos alílicos			Carbonos cinamílicos							
	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C	CH ₂	CH=	=CH ₂	CH ₂	CH=	=CH	1'-C	2'-C/ 6'-C	3'-C/ 5'-C	4'-C	
6a	142.4	125.8	116.7 d 20	156.0 d 230	113.6 d 20	112.0 d 10	36.3	135.3	117.0	46.8	127.0	131.8	137.0	126.5	128.7	127.7	
6b	144.4	122.5	129.5	122.1	127.3	112.1	36.0	135.0	116.9	46.2	126.3	131.8	136.7	126.3	128.6	127.6	

En estos dos grupos se encuentra un gran número de 1,3-dipolos, destacándose entre éstos las nitronas, dipolos del tipo anión alílico, a las cuales se accede generalmente mediante la condensación de aldehídos con hidroxilaminas N-monosustituidas,¹⁰⁸ o bien mediante la oxidación de hidroxilaminas N,N-disustituidas,¹⁰⁸ o de aminas secundarias.^{109,110} Las nitronas han tenido un amplio espectro de aplicaciones debido, entre otras causas, a su relativa gran estabilidad, lo cual las diferencia de la mayoría de los demás 1,3-dipolos que normalmente deben generarse *in situ*.

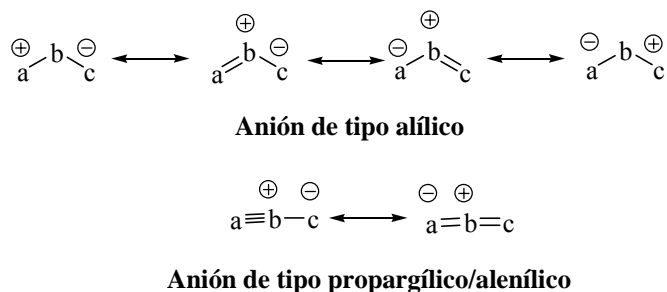
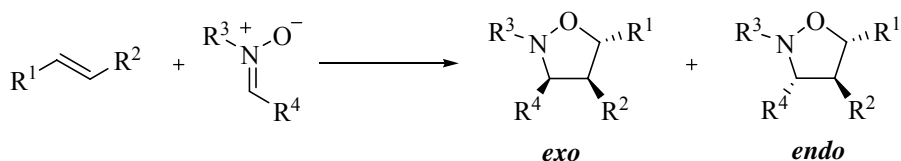


Figura 30. Tipos de 1,3-dipolos y sus estructuras de resonancia

Cuando las nitronas se hallan en presencia de un alqueno 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 alqueno (dipolarófilo), dando como resultado isoxazolidinas que pueden contener hasta tres centros asimétricos contiguos. Estas isoxazolidinas son intermediarios sintéticos muy importantes como resultado de la naturaleza lábil del enlace N-O, que puede ser reducido bajo condiciones suaves al correspondiente amino-alcohol, producto que constituye el punto de partida en la síntesis de productos naturales y moléculas relacionadas, particularmente alcaloides, aminoácidos y amino-alcoholes.^{111,112}

El proceso de cicloadición 1,3-dipolar entre un alqueno y una nitrona puede ocurrir con la aproximación de los dos sustratos en dos sentidos diferentes, dando como resultado la generación de dos diastereómeros, *endo* y/o *exo* (Esquema 45), cada uno de los cuales consiste en dos enantiómeros.^{111,113} No obstante, el proceso de cicloadición 1,3-dipolar entre una nitrona y un alqueno transcurre con altos grados de regio- y estereoselectividad, que está determinada, en principio, por las energías relativas de los orbitales de frontera (HOMO y LUMO) del dipolo y el dipolarófilo, pero también por factores estéricos y electrónicos así como por la estereoquímica original de los sustratos.^{114,115}

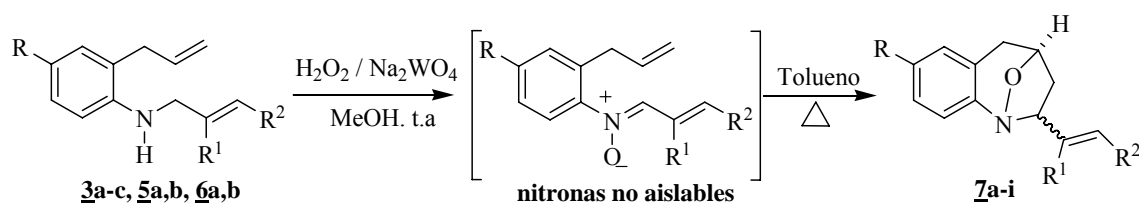


Esquema 45. Isoxazolidinas diastereómeras resultantes de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre un alqueno y una nitrona

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar puede realizarse de manera intermolecular, pero también de manera intramolecular empleando alquencilnitronas. Esta última versión ha encontrado una amplia aplicación en la síntesis orgánica, dado que presenta ventajas significativas sobre la reacción intermolecular. En primer lugar, se ha demostrado que en este caso la energía de activación de la reacción es menor, permitiendo el empleo de temperaturas más bajas así como el uso de dipolos y dipolarófilos de baja reactividad. Adicionalmente, el grado de libertad espacial en el estado de transición es menor en comparación con el de una reacción intermolecular, traduciéndose esto en un alto grado de regio- y diastereoselectividad. En la mayoría de los casos, el isómero *exo* es favorecido debido a factores estéricos.¹⁰⁷

En el presente trabajo de grado, la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre nitronas y alquenos en su versión intramolecular fue implementada para sintetizar 1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas 2-alquencil sustituidas. Las nitronas empleadas se prepararon a partir de las correspondientes *orto*-alililanilinas N-alquencil sustituidas **3a-c**, **5a,b** y **6a,b**, mediante el tratamiento de éstas con peróxido de hidrógeno en la presencia de cantidades catalíticas de tungstanato de sodio, según la metodología de Murahashi.^{109,110} Los productos resultantes de esta reacción, después de haberse corroborado por CCF el consumo de los sustratos y eliminado el solvente y el catalizador, correspondían a una pasta resinosa oscura, que se calentó, a continuación, en tolueno por espacio de 12 a 24 horas con el fin de inducir térmicamente la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar entre la nitrona recién generada y el fragmento alilo existente (Esquema 46). Es pertinente anotar que, en todos los casos, antes del calentamiento en tolueno de la masa resinosa remanente ya se observaba en CCF la formación *in situ* de los respectivos cicloaductos. Es decir, el calentamiento en tolueno es para culminar el proceso de cicloadición e incrementar más los rendimientos de los cicloaductos esperados. También es pertinente aclarar que inicialmente la reacción de oxidación de las aminas secundarias se llevó a cabo empleando una relación de 5 mol % del catalizador metálico con respecto a la amina, según se reporta en la literatura, encontrándose que para las aminas **3a-c** y **5a,b**, una vez finalizado el proceso de calentamiento en tolueno y de purificación por cromatografía en columna del residuo

orgánico resultante, los correspondientes cicloaductos de interés se formaron en muy bajos rendimientos y se aisló, además, un significativo número de productos colaterales cuya identidad no fue posible determinar. A la luz de estos resultados poco halagadores, decidimos modificar la cantidad del catalizador incrementándola hasta un 12 mol%, con lo cual se logró aumentar los rendimientos de las 2-alquenil-1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas aisladas hasta 33-18%, rendimientos no satisfactorios que inducen a la búsqueda de condiciones de reacción mas apropiadas que permitan mejorarlos, una tarea que en la actualidad se está llevando a cabo en nuestro laboratorio.



Esquema 46. Síntesis de las 1,4-epoxi-2-vinil(isopropenil, estiril)-1-tetrahydrobenzoazepinas 7a-i vía oxidación-cicloadición intramolecular 1,3-dipolar

En el caso de la oxidación/cicloadición 1,3-dipolar de las aminas 6a,b, se encontró que esta secuencia de reacciones transcurre con la formación de dos productos isómeros que pueden ser separados por cromatografía en columna cuando se utiliza como soporte sólido silica gel y como eluente mezclas de heptano: acetato de etilo. Para ambos pares de estereoisómeros, el compuesto mayoritario eluye con una polaridad 15:1, aislándose con rendimientos del 39 y 37%, mientras que el minoritario eluye con un gradiente de polaridad 5:1, aislándose con rendimientos del 15 y 10%.

Los espectros de IR (anexos 7.1, 8.1, 9.1 y 10.1) muestran características comunes que indican que cada una de las sustancias aisladas pertenece al producto de la reacción de oxidación-cicloadición 1,3-dipolar de las correspondientes aminas secundarias empleadas. La formación de los cicloaductos se evidencia, en primera instancia, por la desaparición de la banda de vibración de tensión asimétrica del enlace N-H, característica para las aminas precursoras, así como por la aparición de dos nuevas bandas que sugieren la generación de un enlace C-O y otro N-O: la banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión del primero se registra en 1179-1049 cm^{-1} , mientras que la de vibración de tensión del enlace N-O aparece en 996-980 cm^{-1} . Aunque el fragmento *orto*-alilo desaparece, la banda de vibración de tensión del enlace C=C (1650-1588 cm^{-1}) se sigue registrando en los espectros de todos los cicloaductos, así como también la banda de vibración de tensión del enlace =C-H (924-913 cm^{-1}), para los compuestos

7a-e. La presencia de estas bandas de absorción es consecuencia de la vibración de los enlaces dobles presentes en el sustituyente vinilo (isopropenilo, estirilo) ubicado en la posición 2 del recién generado anillo de tetrahidroazepina. Es de resaltar, que al comparar los espectros de IR de los productos **7f,g** y **7h,i** se constata que son idénticos, lo cual sugiere que se trata de dos pares de isómeros. Una observación detallada de sus espectros revela que éstos registran una banda ubicada en $970-964\text{ cm}^{-1}$, que es característica para un doble enlace trans disustituido, banda de absorción que también aparecía en los espectros de las aminas precursoras **6a,b**. En la tabla 17 se reportan los rendimientos y las bandas de absorción más características en los espectros de IR de los cicloadductos **7a-i**.

Tabla 17. Rendimientos y bandas de absorción características de las 1,4-epoxi-2-vinil(isopropenil, estiril)tetrahidro-1-benzazepinas **7a-i en la región infrarroja**

Compuesto	Bandas de absorción (cm^{-1})							Rendimientos (%)
	Vib. T. C=C aromático	Vib. T. C-N	Vib. T. C-O	Vib. T. N-O	Vib. F. =C-H vinílico	Vib. T. C=C vinílico	Vib. T. A C=C trans	
7a	1482	1261	1049	992	920	1640	-----	18
7b	1474	1253	1049	996	923	1642	-----	33
7c	1485	1250	1048	985	924	1632	-----	27
7d	1453	1259	1055	980	913	1648	-----	29
7e	1473	1259	1080	980	913	1650	-----	31
7f	1484	1247	1129	980	-----	1588	964	39
7g	1485	1244	1132	985	-----	1632	970	10
7h	1472	1247	1177	980	-----	1650	964	37
7i	1470	1253	1179	980	-----	1596	964	15

Al someter cada una de las sustancias aisladas al análisis por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas se obtuvieron pruebas adicionales de su identidad, que sugieren que el proceso de cicloadición 1,3-dipolar de **3a-c** y **5a,b** transcurrió con formación de un único estereoisómero, hecho que se confirma por la aparición de un único pico cromatográfico en sus cromatogramas. En contraste, cada una de las aminas **6a,b** genera dos productos isómeros **7f,g** y **7h,i** que difieren en su estereoquímica, y que eluyen de la columna cromatográfica con una diferencia considerable en sus tiempos de retención. Estos dos pares de isómeros también fueron aislados individualmente durante el proceso de purificación, y al ser analizados por espectrometría de masas generan espectros que comparten tanto la masa de los iones moleculares como sus patrones de fragmentación.

En los espectros de masas de los compuestos **7a-i** (anexos 7.2, 8.2, 9.2 y 10.2) se registran los iones moleculares que coinciden con los pesos moleculares de las fórmulas condensadas de los cicloadductos esperados. La fragmentación principal de estos iones moleculares involucra la eliminación de una molécula de acetaldehído, lo que condiciona la generación de un catión radical de tipo dihidroquinolinio, que a continuación, experimenta la pérdida del sustituyente (vinilo, isopropenilo y/o estirilo) ubicado en la posición 2 del anillo azepínico y genera un catión quinolinio a partir del cual, por la pérdida de una molécula de acetileno, se origina el ion pico de base cuya estructura probable es la de un catión arilisonitrilio. Los iones moleculares de los cicloadductos 2-estiril sustituidos **7f-i** experimentan, adicionalmente, la pérdida de 150 y/o 167 unidades de masa, según el sustituyente del anillo de benceno, que condiciona la formación del ion fragmento con una relación m/z 130 de alta intensidad. Los iones fragmento más característicos registrados en los espectros de masas de los cicloadductos **7a-i** junto con sus intensidades relativas se presentan en la tabla 18, y la posible ruta de fragmentación que experimentan los iones moleculares de estos compuestos se ilustra en el esquema 47.

Los experimentos monodimensionales y bidimensionales de RMN de alta resolución confirmaron la estructura de los cicloadductos esperados y, adicionalmente, permitieron determinar el tipo de estereoquímica que cada uno de éstos presenta. En el caso de los pares de compuestos **7f,g** y **7h,i** se estableció que son, en realidad, pares de estereoisómeros exo-endo.

Los espectros de RMN ^1H de **7a-i** (anexos 7.3, 8.3, 9.3 y 10.3) presentan como señales comunes, aunque con diferentes multiplicidades, las generadas por los protones alifáticos del anillo tetrahydrobenzoazepínico y las generadas por los protones aromáticos del fenilo de la anilina. Para abreviar la discusión sobre la manera como se estableció la estereoquímica de los cicloadductos 2-vinil- (**7a-c**) y 2-isopropenil sustituidos (**7d,e**), sólo nos limitaremos a registrar que con ayuda de las correlaciones espaciales que se observan en sus espectros NOESY, fue posible determinar inequívocamente que su estereoquímica es la exo.

Sin pretender restarle importancia a la elucidación estructural de los anteriores cicloadductos, centraremos nuestra discusión en la estereoquímica de los cicloadductos **7f-i**, ya que resultó un tanto inesperada y, por consiguiente, mas interesante para analizarla. Como ejemplo representativo analizaremos los espectros del par de estereoisómeros **7f** y **7g**, para los cuales asignaremos los desplazamientos y multiplicidades de sus protones y, adicionalmente, determinaremos su estereoquímica (Tablas 19 y 20).

Tabla 18. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 1,4-epoxi-2-vinil(isopropenil, estiril)-tetrahidro-1-benzoazepinas **7a-i**

IONES (I, %)											
Compuesto	M^{+}	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5	Φ_6	Φ_7	Φ_8	Φ_9	Φ_{10}
7a	187(31)	170(18) $M^{+}-17$	157(10) $M^{+}-30$	130(22) Φ_2-27	105(38) $M^{+}-82$	104(100) Φ_3-26	78(36) Φ_4-27	-----	-----	-----	-----
7b	205(35)	188(13) $M^{+}-17$	175(7) $M^{+}-30$	148(17) Φ_2-27	123(46) $M^{+}-82$	122(100) Φ_3-26	96(33) Φ_4-27	-----	-----	-----	-----
7c	221(46)*	204(15) $M^{+}-17$	191(6) $M^{+}-30$	164(12) Φ_2-27	139(62) $M^{+}-82$	138(100) Φ_3-26	112(23) Φ_4-27	-----	-----	-----	-----
7d	201(63)	184(8) $M^{+}-17$	171(3) $M^{+}-30$	130(15) Φ_2-27	105(45) $M^{+}-96$	104(100) Φ_3-26	78(31) Φ_4-27	-----	-----	-----	-----
7e	235(64)*	218(52) $M^{+}-17$	205(3) $M^{+}-30$	164(10) Φ_2-27	139(66) $M^{+}-96$	138(100) Φ_3-26	112(21) Φ_4-27	-----	-----	-----	-----
7f	281(67)	264(33) $M^{+}-17$	251(21) $M^{+}-30$	148(41) Φ_2-103	123(57) $M^{+}-158$	122(100) Φ_3-26	96(33) Φ_4-27	280(31) $M^{+}-1$	130(61) $M^{+}-150$	129(58) Φ_8-1	128(37) Φ_8-2
7g	281(64)	264(33) $M^{+}-17$	251(12) $M^{+}-30$	148(29) Φ_2-103	123(56) $M^{+}-158$	122(100) Φ_3-26	96(30) Φ_4-27	280(41) $M^{+}-1$	130(62) $M^{+}-150$	129(58) Φ_8-1	128(33) Φ_8-2
7h	297(75)*	280(36) $M^{+}-17$	267(11) $M^{+}-30$	164(32) Φ_2-103	139(71) $M^{+}-158$	138(100) Φ_3-26	112(25) Φ_4-27	296(7) $M^{+}-1$	130(96) $M^{+}-167$	129(77) Φ_8-1	128(41) Φ_8-2
7i	297(67)*	280(36) $M^{+}-17$	267(11) $M^{+}-30$	164(27) Φ_2-103	139(72) $M^{+}-158$	138(100) Φ_3-26	112(23) Φ_4-27	296(11) $M^{+}-1$	130(95) $M^{+}-167$	129(76) Φ_8-1	128(44) Φ_8-2

asignado como perteneciente al protón $3H_A$. Las señales generadas por los protones 2-H y 4-H se registran en la zona intermedia de los espectros, el protón 2-H en 4.15 y 4.38 ppm, y el protón 4-H en 4.91 y 4.89 ppm, y sus multiplicidades varían dependiendo de la estereoquímica del cicloadducto. Así, para el estereoisómero **7f** la multiplicidad de la señal del protón 2-H se registra como un triplete de doblete (td) con constantes de acoplamiento vecinales de 7.5 Hz, valor del acople con los protones vecinos coplanares $3-H_B$ y metínico (-CH=) del fragmento estirilo, y 3.0 Hz, valor correspondiente al acople con el protón vecinal $3-H_A$. En el caso del estereoisómero **7g**, este mismo protón genera un cuartete (q) con una constante de acoplamiento vecinal de 8.5 Hz, lo cual indica que ahora establece interacciones de igual magnitud con todos los protones vecinos. Por su parte, el protón 4-H del cicloadducto **7f** resuena en forma de triplete de doblete (td), mientras que el de **7g** lo hace como un doblete de doblete de doblete (ddd).

En las zonas intermedia y aromática de los espectros de estos compuestos se registran, además, las señales pertenecientes a los protones de los carbonos metínicos del fragmento estirilo. El protón del carbono metínico enlazado al anillo de azepina resuena como doblete de doblete (dd) en 6.35 ppm (para **7f**) y en 5.50 ppm (para **7g**), y la señal del protón del carbono metínico enlazado al anillo de benceno aparece centrada en 6.56 y 6.67 ppm, respectivamente, como un doblete (d) con una constante de acoplamiento de 16.9 Hz. Este valor grande de J que es característico para un acoplamiento trans entre protones olefínicos, permite descartar que la estereoquímica diferente que presenta el par de compuestos **7f,g** sea con respecto al doble enlace del estirilo, hecho que resulta sorprendente dado que las aminas **6a,b** se aislaron como mezcla de isómeros cis y trans. Los demás protones de este fragmento resuenan en la región aromática del espectro junto con los protones pertenecientes al anillo de benceno de la anilina. Debe resaltarse el hecho que mientras para el compuesto **7f** todas las señales de los protones aromáticos se resuelven completamente, en el caso de su estereoisómero **7g**, éstas se solapan generando multipletes.

Todas las asignaciones de los desplazamientos químicos de los protones se realizaron con base en los acoplamientos registrados en los espectros de correlación homonuclear COSY 1H - 1H (anexos 7.4, 8.4, 9.4 y 10.4). Como ejemplo, en la figura 33 se reproduce el espectro del cicloadducto **7f**, en el que se resaltan con líneas coloreadas las correlaciones existentes entre los protones azepínicos: las correlaciones geminales entre $5-H_A$ y $5-H_B$ (línea amarilla) y entre $3-H_A$ y $3-H_B$ (línea verde), las correlaciones vecinales entre los protones 2-H y 3-H (línea azul), y entre el protón 4-H con el $5-H_A$ (línea roja) y con el $5-H_B$ (línea morada). Adicionalmente, en

este espectro se aprecia la correlación fuerte que existe entre el protón azepínico 2-H y el protón metínico vecinal del fragmento estirilo (línea naranja), y la interacción débil a larga distancia (a cuatro enlaces) con el segundo protón metínico del mismo fragmento (línea café), así como la interacción entre los protones metínicos del fragmento estirilo (línea rosada).

Figura 31. Espectro de RMN ^1H de la 1,4-epoxi-2-estiril-7-fluorotetrahydro-1-benzazepina **7f**

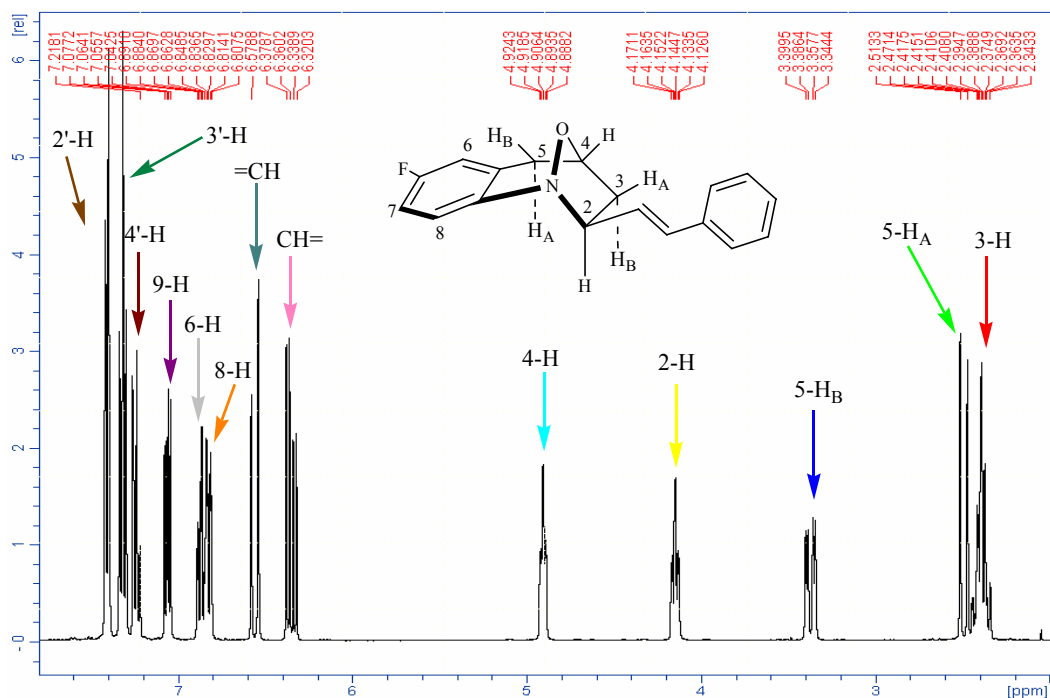
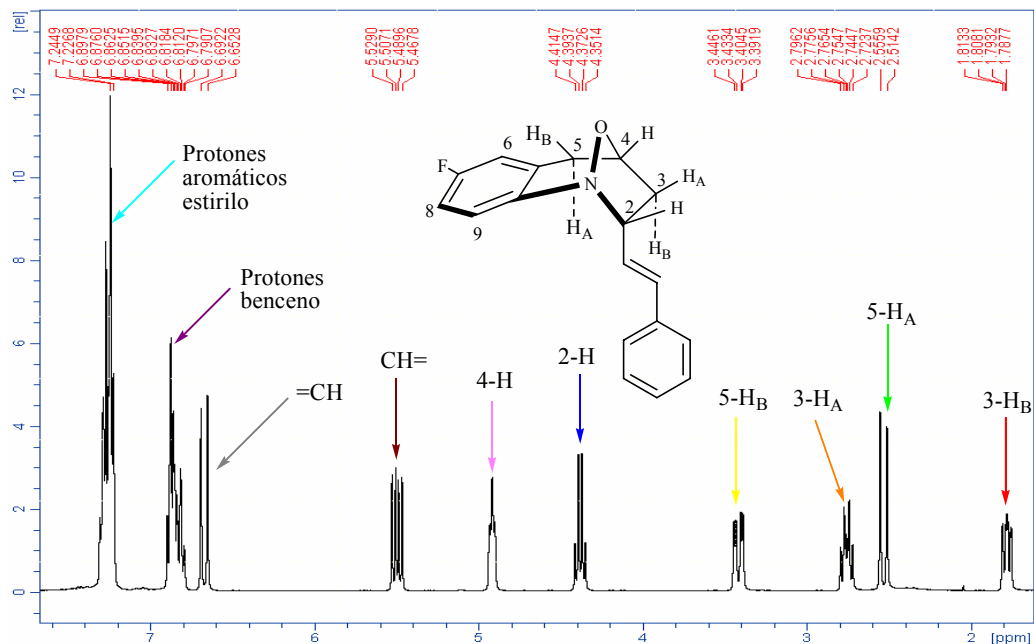
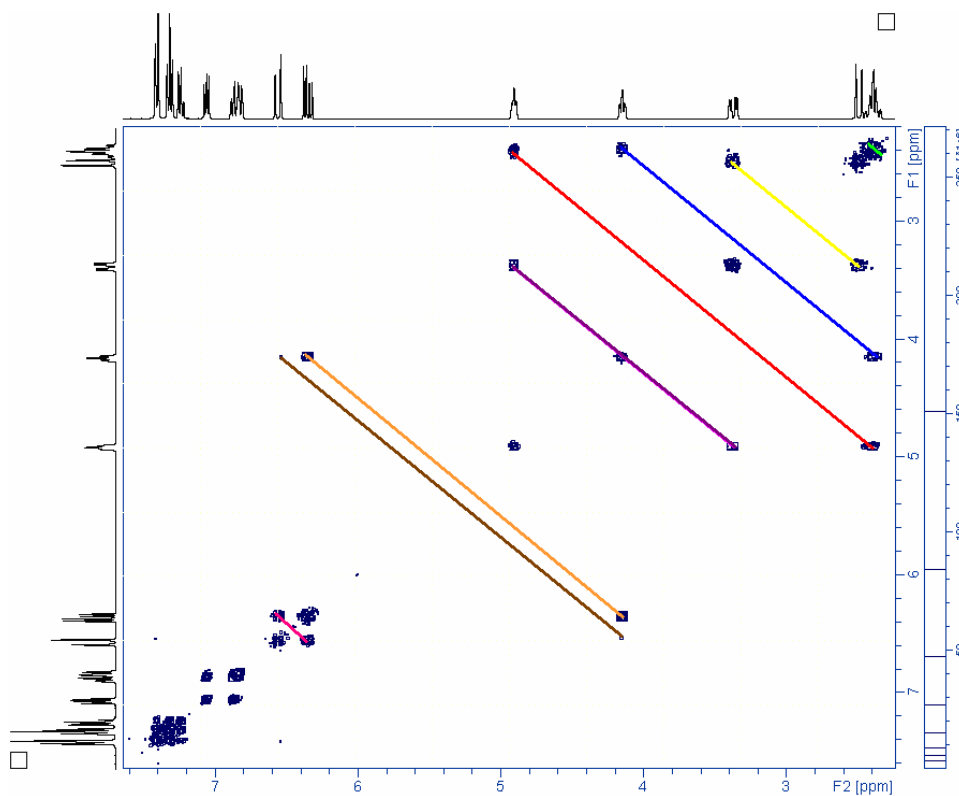


Figura 32. Espectro de RMN ^1H de la 1,4-epoxi-2-estiril-7-fluorotetrahydro-1-benzazepina **7g**



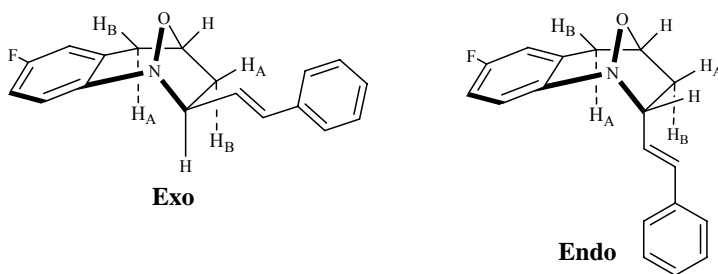
En los espectros de RMN ^{13}C de los cicloaductos (anexos 7.5, 8.5, 9.5 y 10.5), las señales que dan prueba de su formación son las generadas por los 4 carbonos sp^3 del anillo azepínico. En el caso particular de los estereoisómeros **7f** y **7g**, tomados como modelos para la asignación de los desplazamientos químicos, estas señales se registran de la siguiente manera: el carbono 2-C en 74.5 y 73.3 ppm, el 3-C en 40,7 y 35.8 ppm, el 4-C en 74.2 y 75.4 ppm, y el 5-C en 34.8 y 39.9 ppm, respectivamente.

Figura 33. Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H de la 1,4-epoxi-2-estiril-7-fluoro-tetrahidro-1-benzoazepina **7f**



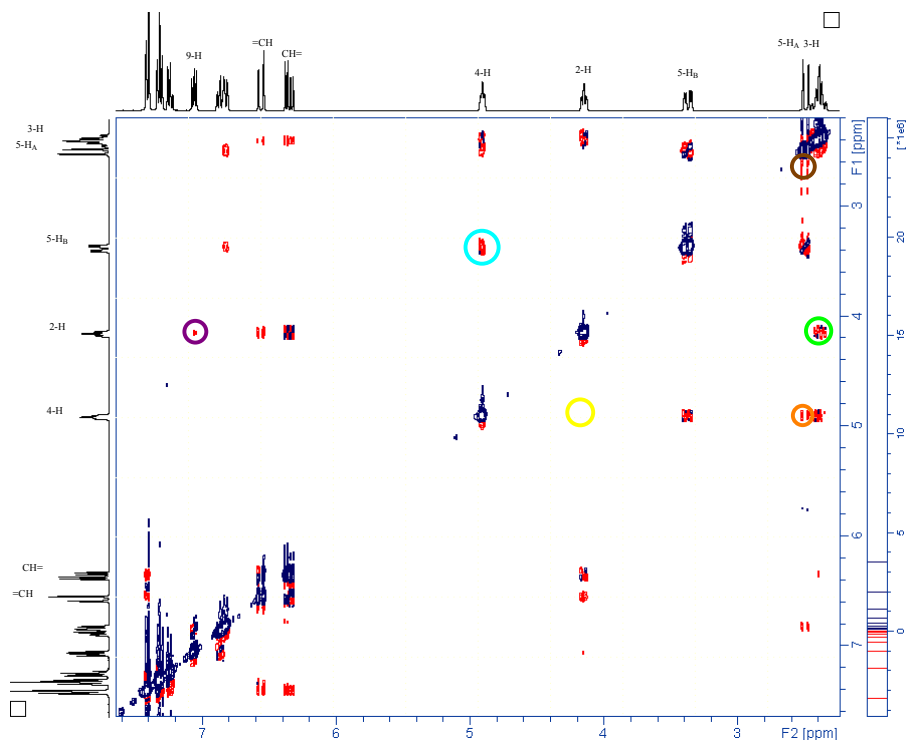
Como mencionamos en la introducción de esta sección, la reacción de cicloadición 1,3-dipolar nitrona alqueno, generalmente, conduce a la formación de dos diastereómeros, *endo* y *exo*, los cuales se diferencian, en nuestro caso, en la disposición espacial que presentan los sustituyentes del carbono 2. La estereoquímica de los cicloaductos se determinó inequívocamente a través de la interpretación de sus espectros de correlación espacial NOESY (anexos 7.6, 8.8, 9.8 y 10.8), encontrándose que los cicloaductos **7a-e**, **7f** y **7h** comparten una estereoquímica *exo* (Figura 34), mientras que los cicloaductos **7g** y **7i** son *endo* (Figura 34).

Figura 34. Estereoquímica de los diastereómeros **7f y **7g** de la 1,4-epoxi-2-estiril-7-fluorotetrahidro-1-benzoazepina**



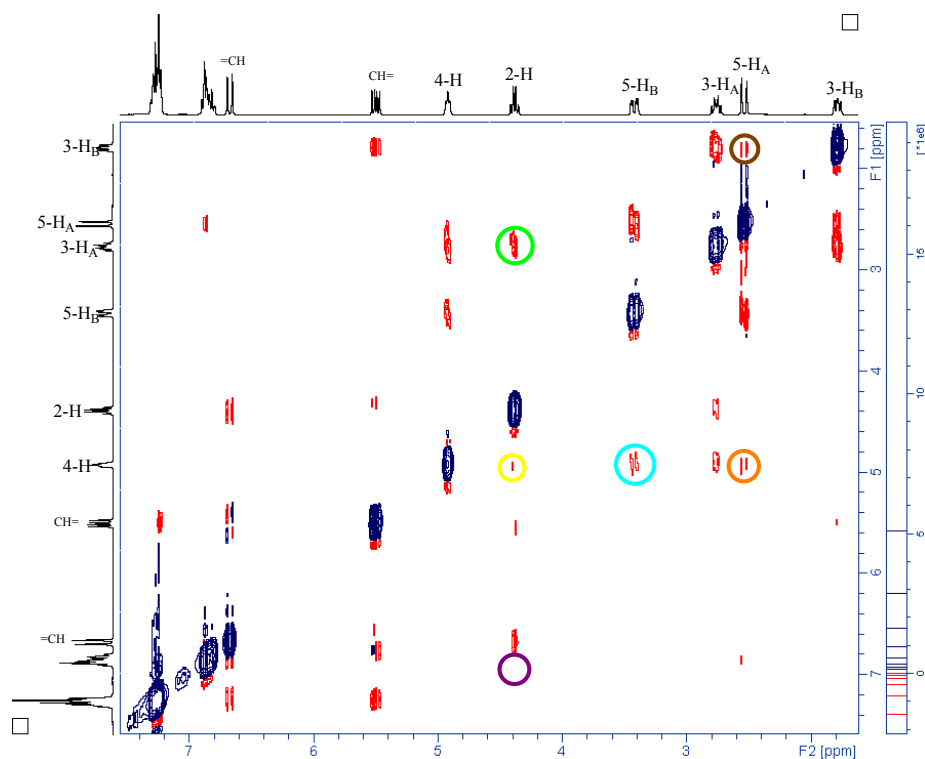
El análisis del espectro NOESY de la 1,4-epoxi-2-estiril-7-fluorotetrahidro-1-benzoazepina **7f** (Figura 35), revela la ausencia de interacción espacial entre los protones 2-H y 4-H (círculo amarillo), lo cual constituye una prueba prácticamente irrefutable de que estos dos protones se hallan ubicados en lados opuestos del plano del anillo azepínico. En el espectro se observa que el protón 4-H tiene una orientación pseudoecuatorial, opuesta a la del protón 2-H que se orienta de forma axial y, en consecuencia, el fragmento estirilo presenta una disposición ecuatorial. Estas disposiciones espaciales permiten concluir que este cicloaducto presenta una estereoquímica *exo* tal como se ilustra en la figura 34. La disposición axial del protón 2-H se corrobora por la interacción espacial con el protón aromático 9-H (círculo morado), interacción que sería muy difícil de observar si el primero tuviera una disposición ecuatorial.

Figura 35. Espectro NOESY de la *exo*-1,4-epoxi-2-estiril-7-fluorotetrahidro-1-benzoazepina **7f**



En contraste, en el espectro del cicloaducto **7g** (Figura 36) se aprecia con absoluta nitidez la interacción espacial entre los protones quirales 2-H y 4-H (círculo amarillo), indicando que estos protones están orientados del mismo lado del anillo tetrahydroazepínico; es decir, que el protón 4-H mantiene su disposición pseudoecuatorial, pero el 2-H es ahora ecuatorial (Figura 34) y, por tanto, el fragmento estirilo ocupa la posición axial, con lo cual queda determinada la configuración *endo* del cicloaducto. Estas conclusiones son apoyadas por el hecho de que mientras en el espectro de **7f**, como ya quedó anotado, se observa la interacción espacial entre los protones azepínico 2-H y aromático 9-H (círculo morado), en el espectro de **7g** esta interacción es nula, indicando que existe una mayor distancia entre estos protones, lo cual es consistente con la disposición ecuatorial presentada por 2-H en el cicloaducto *endo*.

Figura 36. Espectro NOESY de la *endo*-1,4-epoxi-2-estiril-7-fluorotetrahydro-1-benzazepina **7g**

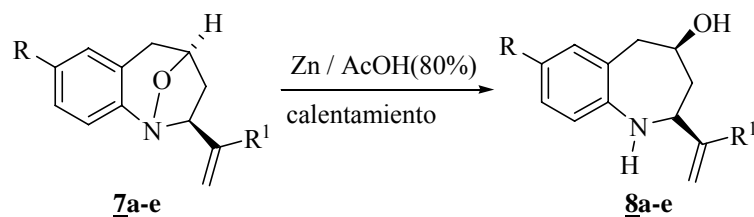


El espectro NOESY permite establecer también la disposición espacial relativa de los protones metilénicos 3H_A y 3H_B, y 5H_A y 5H_B con respecto a los protones metínicos 2-H y 4-H. Esto se puede determinar estableciendo la magnitud de las interacciones espaciales que presenta el protón 2-H con los protones 3-H_A y 3-H_B, así como las que presenta el protón 4-H con los protones 5H_A y 5H_B. La intensidad de los contornos de los cross peaks que corresponden a estas interacciones indica la proximidad entre ellos y, por tanto, la mutua disposición espacial. Según estos criterios, en el espectro NOESY del isómero *exo* **7f** el protón 2-H presenta una interacción

De lo anteriormente expuesto se concluye que la secuencia de reacciones de oxidación-cicloaddición 1,3-dipolar de las *orto*-alilanilinas *N*-alil sustituidas **3a-c** y *N*-metalil sustituidas **5a,b** es altamente estereoselectiva y favorece la formación del cicloadducto *exo*, termodinámicamente más estable. En contraste, la sustitución del fragmento alilo en la posición 3 con un anillo de benceno, disminuye la estereoselectividad de la reacción, encontrándose que los cicloadductos resultantes de la oxidación-cicloaddición 1,3-dipolar de **6a,b** corresponden a mezclas de diastereómeros, debido probablemente a que el fragmento estirilo estabiliza la nitrona trans (*E*), precursora del cicloadducto *endo*.

4.5. APERTURA REDUCTIVA DE LAS 1,4-EPOXI-2-VINIL(ISOPROPENIL) TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS **7a-e**. OBTENCIÓN DE LAS *cis*-4-HIDROXI-2-VINIL(ISOPROPENIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS **8a-e**

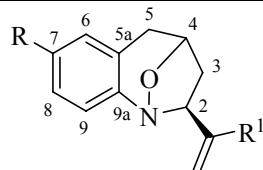
En la etapa final de la ruta sintética se efectuó la apertura reductiva del enlace cabeza de puente N-O de los cicloadductos **7a-e**, con el fin de acceder a las nuevas *cis*-4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)tetrahidro-1-benzoazepinas **8a-e** (Esquema 48). La reacción se llevó a cabo empleando como sistema reductor una solución de ácido acético al 80% y cinc en polvo,¹¹⁶⁻¹¹⁸ y calentando la masa de reacción por espacio de 8 horas. Bajo estas condiciones, los aminoalcoholes **8a-e** se aislaron con rendimientos del 64 al 74% después de que los residuos orgánicos fueron purificados por cromatografía en columna, empleando sílica gel como soporte sólido.



Esquema 48. Obtención de las *cis*-4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)-tetrahidro-1-benzoazepinas **8a-e por apertura reductiva de los cicloadductos **7a-e****

Las *exo*-1,4-epoxi-2-estiriltetrahidro-1-benzoazepinas **7f** y **7g**, productos mayoritarios de la reacción de oxidación-cicloaddición de las aminas **6a-b**, también fueron sometidas al proceso de apertura reductiva. En este caso, las mezclas de reacción se calentaron a una temperatura de 80 °C durante 24 y 72 horas, al cabo de las cuales se consumió gran cantidad del producto de partida (control por CCF), pero bajo estas condiciones al efectuar el proceso de purificación por cromatografía en columna del residuo orgánico, en vez de aislarse los aminoalcoholes esperados,

Tabla 19. Desplazamientos químicos de los protones (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN ^1H de los cicloaductos 7a-e



7a-c: $\text{R}^1 = \text{H}$

7d,e: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$

Desplazamientos químicos de los protones (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J, Hz)														
Compuesto	Protones benceno				Protones azepínicos						Protones vinílicos/isopropenílicos			Protones metilo
	6-H	7-H	8-H	9-H	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	CH=	=CH _{CIS}	=CH _{TRANS}	CH ₃
<u>7a</u>	7.09 s	7.09 td 8.0, 2.0	7.15 td 8.0, 2.0	7.05 dd 8.0, 2.0	4.02 tdd 7.1, 7.3, 2.8	2.34 dddd 12.5, 7.5, 2.8, 1.1	2.28 ddd 12.5, 7.1 2.6	4.87 ddd 7.5, 5.3, 2.6	2.47 d(br.) 16.5	3.36 dd 16.5, 5.3	6.02 ddd 17.3, 10.3, 7.3	5.13 dt 10.3, 1.2	5.23 dt 17.3, 1.2	-----
<u>7b</u>	6.84 dd 8.0, 2.0	-----	6.88 td 8.0, 3.0	7.03 dd 8.0, 7.0	3.95 tdd 8.1, 7.5, 2.8	2.60 dddd 12.5, 7.5, 2.8, 1.2	2.33 ddd 12.5, 8.1, 2.2	4.84 ddd 7.5, 5.5, 2.2	2.45 d(br.) 16.9	3.32 dd 16.9, 5.5	5.98 ddd 17.3, 10.3, 7.5	5.11 dt 10.3, 1.2	5.21 dt 17.3, 1.2	-----
<u>7c</u>	7.07 d 2.4	-----	7.11 dd 8.4, 2.4	6.97 d 8.4	3.96 tdd 7.1, 7.4, 2.4	2.33 dddd 12.5, 7.5, 2.4, 1.1	2.25 ddd 12.5, 7.4, 2.1	4.84 ddd 7.5, 5.4, 2.1	2.44 d(br.) 16.7	3.41 dd 16.7, 5.4	5.97 ddd 17.1, 10.4, 7.1	5.11 dt 10.4, 1.2	5.21 dt 17.1, 1.2	-----
<u>7d</u>	7.09 dd 8.3, 2.2	7.10 td 8.3, 1.4	7.11 td 8.3, 2.2	7.04 dd 8.3, 1.4	3.96 dd 8.7, 2.7	2.44 dddd 12.6, 7.6, 2.9, 1.2	2.25 ddd 12.6, 8.6, 1.7	4.86 m	2.48 d(br.) 16.6	3.36 dd 16.7, 5.4	-----	4.84 d 0.7	5.04 d 0.7	1.86 s
<u>7e</u>	7.07 s	-----	7.10 dd 8.4, 2.9	6.98 d 8.3	3.90 dd 8.60, 2.4	2.44 dddd 12.6, 7.6, 3.0, 1.3	2.21 ddd 12.6, 8.8, 1.7	4.84 m	2.46 d(br.) 16.8	3.32 dd 16.7, 5.4	-----	4.86 s	5.02 s	1.89 s

Tabla 20. Desplazamientos químicos de los protones (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN ^1H de los cicloaductos 7f-i

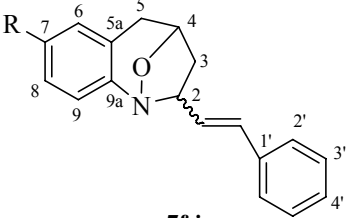
Desplazamientos químicos de los protones (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz)														
 <p style="text-align: center;">7f-i</p>														
Compuesto	Protones benceno			Protones azepínicos						Protones del estirilo				
	6-H	8-H	9-H	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	CH=	=CH	2'-H/ 6'H	3'-H/ 5'H	4'-H
7f	6.88 dd 8.5, 2.8	6.83 tdd 10.5, 2.8, 8.6	7.06 dd 8.6, 5.2	4.15 td 7.5, 3.0	2.40 m	2.37 ddd 12.5, 7.9, 2.4	4.91 td 7.2, 2.2	2.49 d 16.7	3.37 dd 16.7, 5.2	6.35 dd 16.0, 7.4	6.56 d 16.0	7.41 d 8.8	7.32 t 7.7	7.24 tt 7.2, 2.1
7g	6.83 m			4.38 q 8.5	2.76 m	1.79 ddd 12.5, 7.9, 2.4	4.89 ddd 7.16, 5.2, 2.2	2.54 d 16.7	3.42 dd 16.7, 5.1	5.50 dd 15.8, 8.8	6.67 d 15.8	7.30 d 7.92	7.25 m	
7h	7.11 s	7.14 dd 8.36, 2.16	7.03 d 8.36	4.15 td 7.8, 2.3	2.42 m	2.35 ddd 12.6, 8.1, 2.2	4.91 td 7.32, 2.0	2.48 d 16.7	3.35 dd 16.7, 5.3	6.34 dd 16.0, 7.4	6.56 d 16.0	7.41 d 7.3	7.32 t 7.3	7.24 t 7.3
7i	7.15 d 2.2	7.09 dd 8.40, 2.2	6.84 d 8.44	4.38 q 8.4	2.76 m	1.79 ddd 12.5, 8.2, 2.2	4.92 ddd 7.6, 5.2, 2.2	2.53 d 16.6	3.41 dd 16.6, 5.2	5.51 dd 15.8, 8.8	6.68 d 15.8	7.28 m		

Tabla 21. Desplazamientos químicos de los carbonos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN ^{13}C de los cicloaductos **7a-e**

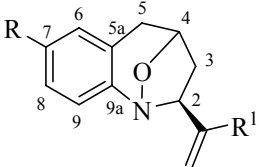
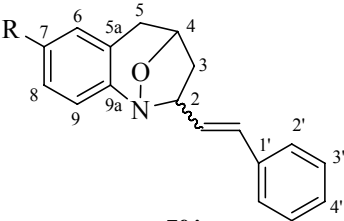
Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)													
 <p>7a-c: $\text{R}^1 = \text{H}$ 7d,e: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$</p>													
Compuesto	Carbonos benceno						Carbonos azepínicos				Carbonos vinílicos/isopropenílicos		Carbono metilo
	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	2-C	3-C	4-C	5-C	=C	=CH ₂	CH ₃
7a	125.3	129.8	126.0	126.6	122.0	150.2	74.8	40.1	74.8	39.8	140.1	114.6	-----
7b	127.1 d 8.2	116.0 d 22.3	160.5 d 234	113.3 d 22.4	123.3 d 8.5	145.9	74.6	39.9	74.0	34.8	139.7	114.6	-----
7c	127.3	129.7	131.2	126.8	123.4	148.8	74.8	40.1	74.3	34.7	139.7	114.9	-----
7d	125.2	129.7	125.7	126.4	121.7	150.9	76.7	38.6	74.8	34.9	145.6	111.1	19.6
7e	127.2	129.6	131.0	126.6	123.1	149.3	77.0	38.6	74.3	34.4	145.1	111.4	19.6

Tabla 22. Desplazamientos químicos de los carbonos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN ^{13}C de los cicloaductos 7f-i

Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)																
 <p style="text-align: center;">7f-i</p>																
Compuesto	Carbonos benceno						Carbonos azepínicos					Carbonos del estirilo				
	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	2-C	3-C	4-C	5-C	CH=	=CH	1'-C	2'-C/ 6'C	3'-C/ 5'C	4'-C
7f	127.2 d 8.1	116.2 d 22.3	160.6 d 242.7	113.5 d 22.4	123.4 d 8.4	145.9	74.5	40.7	74.2	34.8	131.1	129.9	136.7	126.4	128.5	127.5
7g	127.7 d 8.2	116.3 d 22.3	160.8 d 242.8	112.8 d 22.31	125.6 d 8.4	141.6	73.3	35.8	75.4	39.9	124.8	135.2	136.3	126.5	128.6	128.0
7h	127.1	129.6	131.1	126.7	123.3	148.6	74.4	40.7	74.3	34.5	130.9	129.9	136.6	126.4	128.5	127.5
7i	127.7	129.8	131.3	125.9	123.4	144.4	73.3	35.5	75.4	39.9	124.6	135.4	136.2	126.5	128.6	128.0

se aislaron varios productos colaterales, cuyas identidades no se determinaron. Suponemos que por tratarse de compuestos con un fragmento estirilo, susceptible a la acción de ácidos, sufrieron procesos de dimerización que condujeron a la formación de los productos resinosos que se aislaron no como productos individuales sino como mezclas complejas de productos, según se pudo observar por CCF.

Los espectros de IR (anexos 11.1 y 12.1) de los productos aislados proporcionan la evidencia inicial de la transformación de **7a-e** en los respectivos aminoalcoholes **8a-e**, ya que en la zona de frecuencias altas, entre 3352-3287 cm^{-1} , se registra una banda de absorción ancha e intensa producto del solapamiento de las bandas generadas por las vibraciones de tensión de los grupos N-H y O-H. En estos espectros también se observan las bandas de tensión de los enlaces C-N y C-O así como la banda de vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H, en 935-903 cm^{-1} , propia del fragmento vinilo. En la tabla 23 se registran los rendimientos y las bandas de absorción más características en la región infrarroja de los espectros de los compuestos **8a-e**.

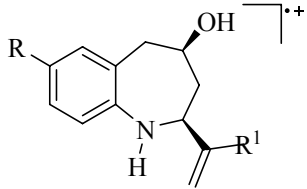
Tabla 23. Rendimientos y bandas de absorción características de las 4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)tetrahidro-1-benzoazepinas **8a-e en la región infrarroja**

Compuesto	Bandas de absorción (cm^{-1})					Rendimientos (%)
	Vib. T. A. N-H/ Vib. T. O-H	Vib. T. C=C aromático	Vib. T. C-N	Vib. T. C-O	Vib. F. =C-H vinílico	
8a	3287	1469	1241	1095	935	64
8b	3289	1474	1253	1092	932	74
8c	3298	1474	1252	1090	928	70
8d	3352	1468	1253	1097	906	64
8e	3344	1472	1253	1100	903	69

Los espectros de masas (anexos 11.2 y 12.2) confirman la formación de los aminoalcoholes **8a-e** al registrar los iones moleculares de alta intensidad que coinciden con los pesos moleculares de los productos esperados, y que en el caso del compuesto **8c** corresponde al ion pico de base. Una de las escisiones que experimentan los iones moleculares de estos compuestos involucra la pérdida de 17 unidades de masa, equivalentes a un radical hidroxilo, que origina un catión de tipo 3,4-dihidro-(3H)-1-benzoazepinio, el cual, a su vez, experimenta la pérdida de una molécula de hidrógeno para originar un catión 3H-benzoazepinio. En el caso de los aminoalcoholes **8a-c**, la pérdida de una molécula de etileno desde el primer ion fragmento o de acetileno desde el segundo, conduce a la generación del ion fragmento con una estructura catiónica del tipo 2-

Tabla 24. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)tetrahidro-1-benzazepinas

8a-e

IONES (I, %)													
													
Compuesto	M ⁺	Φ ₁	Φ ₂	Φ ₃	Φ ₄	Φ ₅	Φ ₆	Φ ₇	Φ ₈	Φ ₉	Φ ₁₀	Φ ₁₁	Φ ₁₂
8a	189(91)	-----	172(11) M ⁺ -17	170(33) Φ ₂ -2	146(26) M ⁺ -43	162(8) M ⁺ -27	145(28) M ⁺ -44	144(100) Φ ₂ -28 Φ ₃ -26	130(65) Φ ₅ -32	118(92) Φ ₇ -26	117(54) Φ ₆ -28	107(11) M ⁺ -82	106(46) M ⁺ -83
8b	207(60)	-----	190(7) M ⁺ -17	188(21) Φ ₂ -2	164(27) M ⁺ -43	180(7) M ⁺ -27	163(27) M ⁺ -44	162(90) Φ ₂ -28 Φ ₃ -26	148(67) Φ ₂ -42	136(100) Φ ₇ -26	135(55) Φ ₆ -28	125(13) M ⁺ -82	124(45) M ⁺ -83
8c	223(100)*	-----	206(21) M ⁺ -17	204(30) Φ ₂ -2	180(58) M ⁺ -43	196(7) M ⁺ -27	179(37) M ⁺ -44	178(94) Φ ₂ -28 Φ ₃ -26	164(57) Φ ₂ -42	152(68) Φ ₇ -26	151(46) Φ ₆ -28	141(11) M ⁺ -82	140(44) M ⁺ -83
8d	203(55)	188(4) M ⁺ -15	186(5) M ⁺ -17	184(6) Φ ₂ -2	160(11) M ⁺ -43	162(31) M ⁺ -41	159(14) M ⁺ -44	144(38) Φ ₁ -44	130(17) Φ ₂ -56	118(100) Φ ₇ -26	117(23) Φ ₆ -42	107(5) M ⁺ -96	106(24) M ⁺ -97
8e	237(87)*	222(8) M ⁺ -15	220(8) M ⁺ -17	218(7) Φ ₂ -2	194(20) M ⁺ -43	196(55) M ⁺ -41	193(23) M ⁺ -44	178(32) Φ ₁ -44	164(17) Φ ₂ -56	152(100) Φ ₇ -26	151(10) Φ ₆ -42	141(12) M ⁺ -96	140(32) M ⁺ -97

*Relativo al isótopo de ³⁵Cl

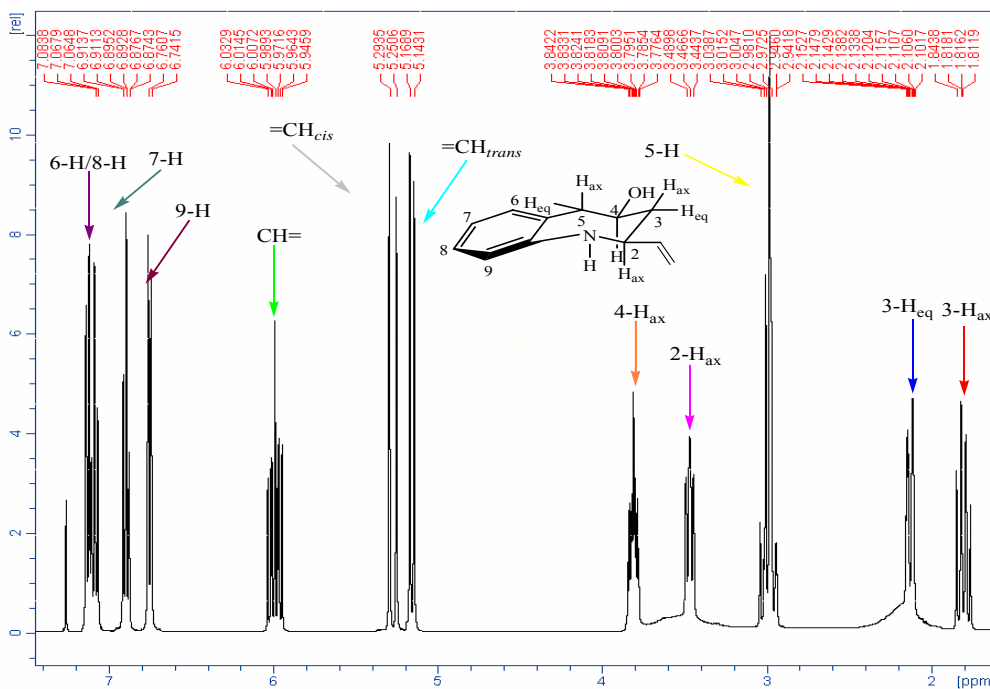
Para tener total certeza de la identidad de los aminoalcoholes resultantes de la apertura reductiva del anillo isoxazolidínico, se recurrió al análisis de estos compuestos por resonancia magnética nuclear monodimensional y bidimensional. Tal como se procedió con los cicloaductos **7a-i** generados en la etapa anterior de la ruta sintética, la estereoquímica de los productos **8a-e** se determinó con base en la información suministrada por sus espectros NOESY.

En la región alifática de los espectros de RMN ^1H de **8a-e** (anexos 11.3 y 12.3) se registran 6 señales que pertenecen a los protones del anillo tetrahydroazepínico, las cuales se hallan desplazadas a campo alto con respecto a las señales generadas por los protones de sus precursores **7a-e**; hecho que es consecuencia de la liberación de energía torsional que acompaña el proceso de escisión del enlace N-O de los cicloaductos, y que se traduce en la generación de un anillo tetrahydrobenzoazepínico libre de tensiones conformacionales. En la región de campo más alto de estos espectros, entre 2.38-1.78 ppm, se registra la señal del protón 3- H_{ax} , que en el caso de los derivados 2-isopropenil-sustituídos se solapa con la señal generada por los protones del metilo. Este protón resuena como un doblete-doblete- doblete (ddd) con constantes de acoplamiento de aproximadamente 12.0, 10.0, y 10.0 Hz (para **8a-c**), valores característicos para un acople geminal con el protón 3- H_{eq} y un acople axial-axial con los protones 2- H_{ax} y 4- H_{ax} ; para los aminoalcoholes **8d,e** la constante de acoplamiento que indica la interacción con el protón 4- H_{ax} tiene un valor de aproximadamente 5.5 Hz. El protón 3- H_{eq} resuena entre 2.67 y 2.10 ppm como un doblete de doblete de tripletes (ddt), con valores de J entre 13.0 y 11.0 Hz para el acople con su protón geminal, entre 7.6 y 5.7 Hz para el acople ecuatorial-axial con el protón 4- H_{ax} , y de 2.0 Hz para el otro acople ecuatorial-axial con 2- H_{ax} . En el intervalo del espectro comprendido entre 3.46 y 2.90 ppm se registran las señales de los protones metilénicos 5-H: el 5- H_{ax} resuena como un doblete de doblete (dd) con constantes de acoplamiento entre 12.3 y 11.3 Hz ($^2J_{5\text{-H}_{\text{ax}}, 5\text{-H}_{\text{eq}}}$), y entre 9.2 y 9.6 Hz ($^3J_{5\text{-H}_{\text{ax}}, 4\text{-H}_{\text{ax}}}$), mientras que el 5- H_{eq} se registra como un doblete de tripletes (dt) con una constante de acoplamiento geminal ($^2J_{5\text{-H}_{\text{ax}}, 5\text{-H}_{\text{eq}}}$) de 12.8-11.3 Hz y otra constante de acoplamiento vecinal ecuatorial-axial ($^3J_{5\text{-H}_{\text{eq}}, 4\text{-H}_{\text{ax}}}$) de 2.1-1.6 Hz. Los protones metínicos 2-H y 4-H son los que generan las señales que están desplazadas a campo más bajo, de las pertenecientes al anillo tetrahydroazepínico. Así, la señal registrada entre 4.15 y 3.77 ppm, con una multiplicidad de triplete de doblete de doblete (tdd), fue asignada al protón 4- H_{ax} , el cual presenta tres acoplamientos vecinales: uno de tipo axial-axial con el protón 3-H que comparte esta misma disposición espacial, y dos de tipo axial-ecuatorial con los protones 3- H_{eq} y 5- H_{eq} . Finalmente, la señal generada por el protón 2- H_{ax} se registra entre 3.82 y 3.36 ppm. La multiplicidad de esta señal varía según el segundo sustituyente de la posición 2 del

anillo tetrahydroazepínico, registrándose como un doblete de doblete (dd) para los aminoalcoholes **8d,e**, mientras que para **8a,b** tiene forma de triplete (t), y para **8c** de triplete de dobletes (td).

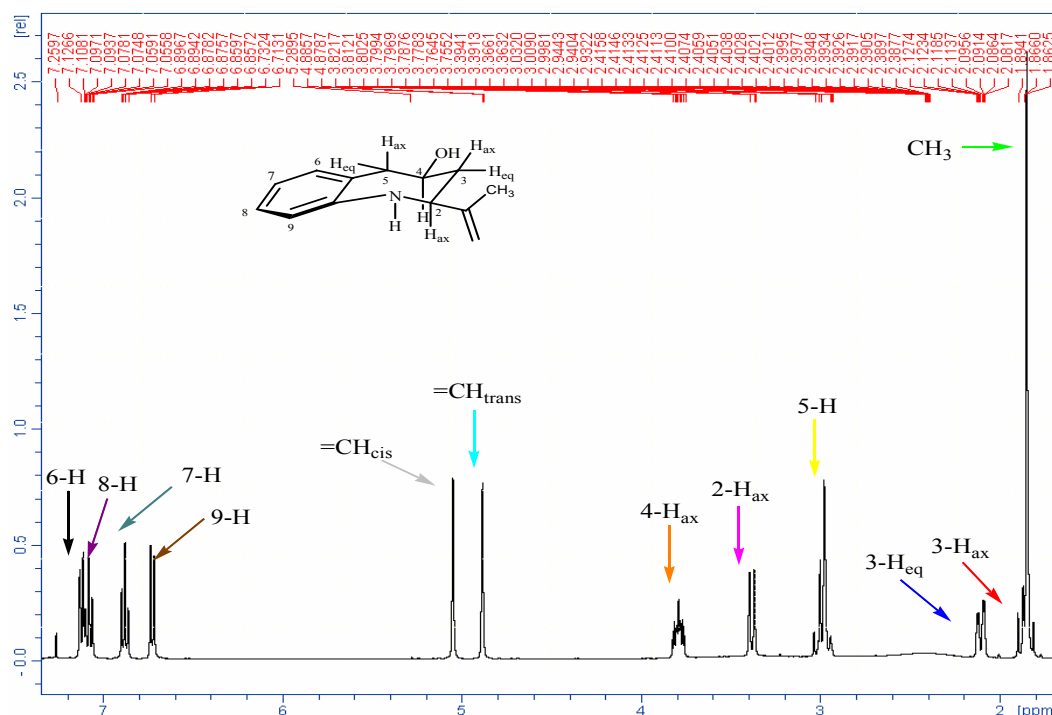
En la región de campo intermedio del espectro de RMN ^1H de los aminoalcoholes **8a-e** también se registran las señales generadas por los protones del doble enlace del fragmento vinilo y/o isopropenilo. Así por ejemplo, para la *cis*-4-hidroxi-2-viniltetrahidro-1-benzoazepina **8a**, el protón del carbono metínico directamente enlazado al anillo tetrahydroazepínico genera un triplete de doblete de doblete (tdd) centrado en 5.99 ppm, con constantes de acoplamiento de 17.4, 10.3 y 7.4 Hz que indican los acoplos de este protón con sus vecinos metilénicos *trans* y *cis*, y con el proton 2- H_{ax} (Figura 38). Las señales de los protones metilénicos se registran como dobletes en 5.99 ppm (H_{cis}) y 5.16 ppm (H_{trans}). En el caso de la *cis*-4-hidroxi-2-(isopropenil)tetrahidro-1-benzoazepina **8d**, el protón metilénico coplanar al metilo (H_{cis}) resuena como un singlete centrado en 5.05 ppm, y el anti al metilo (H_{trans}), como un doblete centrado en 4.88 ppm (Figura 39). Los desplazamientos químicos de todos los protones de **8a-e** junto con sus multiplicidades y los valores de las constantes de acoplamiento se registran en la tabla 25.

Figura 38. Espectro de RMN ^1H de la *cis*-4-hidroxi-2-viniltetrahidro-1-benzoazepina **8a**



Las asignaciones de todos los protones se efectuaron con base en la información suministrada por los espectros de correlación homonuclear COSY. ^1H - ^1H (anexos 11.4 y 12.4). Como ejemplo, en la figura 40 se reproduce el espectro de la *cis*-4-hidroxi-2-(isopropenil)tetrahidro-1-benzoazepina **8d**, en el cual se resaltan con líneas coloreadas las interacciones vecinales y espaciales existentes entre los protones alifáticos del anillo tetrahidrobenzoazepínico. La línea amarilla muestra la correlación geminal entre los protones 3- H_{ax} y 3- H_{eq} , la correlación espacial a cuatro enlaces entre los protones 5- H_{eq} y 3- H_{eq} se indica con la línea verde, las líneas roja y rosada representan las interacciones vecinales entre el protón 2- H_{ax} con 3- H_{ax} y 3- H_{eq} , respectivamente. Las interacciones vecinales del protón 4-H se resaltan con las líneas morada, azul y gris: la primera corresponde a la correlación con el protón 3-H que comparte su orientación axial, la segunda a la correlación con el protón 3- H_{eq} y la última a la interacción con su vecino 5- H_{ax} . Finalmente, la interacción entre los protones metínicos geminales $\text{H}_{\text{cis}}/\text{H}_{\text{trans}}$ así como las interacciones espaciales entre éstos y los protones metílicos se resaltan con las líneas café, negro ($\text{H}_{\text{cis}}\text{-CH}_3$) y naranja ($\text{H}_{\text{trans}}\text{-CH}_3$).

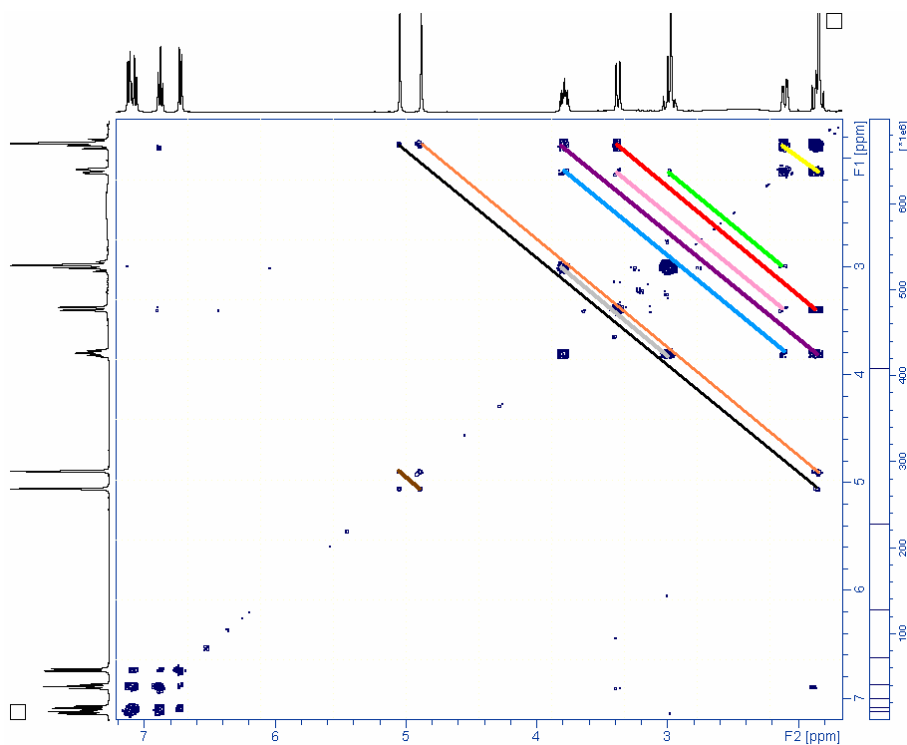
Figura 39. Espectro de RMN ^1H de la *cis*-4-hidroxi-2-(isopropenil)tetrahidro-1-benzoazepina **8d**



Los espectros de RMN ^{13}C (anexos 11.5 y 12.5) complementan la información suministrada por los espectros de RMN ^1H , al registrar las cuatro señales pertenecientes a los carbonos alifáticos del anillo de la tetrahidroazepina, las cuales, al igual que las de los protones, se hallan desplazadas a campo alto con respecto a las de los cicloaductos precusores. Los carbonos

metilénicos 3-C y 5-C resuenan en 46.2-44.7 ppm y en 44.4-44.0 ppm, mientras que los carbonos metínicos 2-C y 4-C se registran en 62.1-58.9 ppm y 69.8-69.3 ppm (Tabla 26).

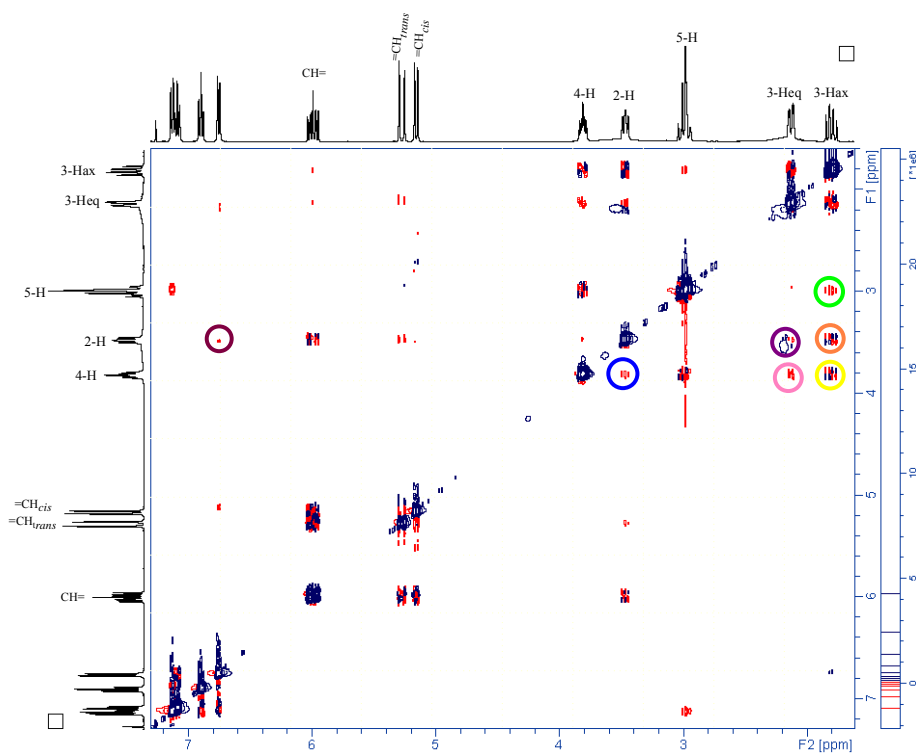
Figura 40. Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H de la *cis*-4-hidroxi-2-(isopropenil)-tetrahydro-1-benzoazepina **8d**



Una vez los aminoalcoholes fueron plenamente identificados, se procedió a determinar su estereoquímica mediante la interpretación de sus espectros NOESY (anexos 11.8 y 12.8). Como ejemplo, a continuación reproducimos el espectro de **8a** (Figura 41). En este caso, para la determinación de la estereoquímica se partió del hecho conocido de que la reacción de apertura reductiva de los cicloaductos es altamente estereoespecífica, así que si se parte de cicloaductos *exo*, entonces los aminoalcoholes que se generen deberán tener una estereoquímica exclusivamente *cis*, lo cual significa que los sustituyentes 2-vinilo(isopropenilo) y 4-hidroxilo comparten la misma orientación espacial, como la comparten también los protones 2-H y 4-H, pero opuesta a la de los dos anteriores sustituyentes. La anterior premisa se puede constatar con la fuerte interacción espacial entre los protones metínicos 2-H y 4-H (círculo azul) registrada en el espectro NOESY, un claro indicativo de que estos protones están orientados del mismo lado del plano del anillo tetrahydrobenzoazepínico.

Ahora bien, si el proceso de apertura reductiva del enlace N-O es completamente estereoespecífico, entonces las orientaciones de los sustituyentes en el centro estereogénico C-2 no sufren ninguna modificación, o sea que las orientaciones espaciales de los dos sustituyentes será la misma tanto en el cicloaducto como en el amino-alcohol. Por el contrario, las disposiciones de los sustituyentes en C-4 si sufren cambio; de ahí que la orientación pseudoecuatorial que ocupaba el protón 4-H en el cicloaducto pasa a ser axial en el amino-alcohol. De lo anterior se infiere que los protones metínicos 4-H y 2-H en el anillo azepínico son axiales, mientras que los grupos 2-vinil(isopropenil) y 4-hidroxilo son ecuatoriales, o sea que tienen una estereoquímica cis entre si.

Figura 41. Espectro NOESY de la *cis*-4-hidroxi-2-viniltetrahidro-1-benzoazepina **8a**



La disposición axial de estos dos protones se corrobora, de manera indirecta, mediante la magnitud de las interacciones con los protones 3-H, las cuales guardan estrecha relación con las respectivas constantes de acoplamiento, ya determinadas. De esta manera, al inspeccionar las interacciones que registra el espectro NOESY, se puede constatar que tanto para el protón 4-H como para el 2-H la interacción con el protón 3-H_{ax} es más intensa (resaltada con un círculo naranja para 2-H y uno amarillo para 4-H) que con el 3-H_{eq} (círculos morado y rosado, respectivamente).

La orientación axial del protón 2-H se corrobora también, de manera directa, por la interacción que presenta con el protón aromático 9-H (círculo café), interacción que ya se había observado en los espectros NOESY de los cicloaductos precursores. Adicionalmente, en el espectro NOESY se observa la interacción espacial bien definida entre el protón 3-H_{ax} y 5-H_{ax}, (círculo verde), la cual es posible si el anillo tetrahydroazepínico adopta una conformación de silla.

La estereoquímica de los centros estereogénicos y conformación del anillo tetrahydroazepínico fueron confirmadas por la resolución estructural de los aminoalcoholes **8a** ($R = 0.053$) y **8b** ($R = 0.051$) por rayos X de monocristal tal como se puede apreciar en la figura 42, que reproduce la estructura molecular tridimensional de **8a**.

Figura 42. Estructura molecular tridimensional resuelta por rayos X de monocristal de la *cis*-4-hidroxi-2-viniltetrahidro-1-benzoazepina **8a**

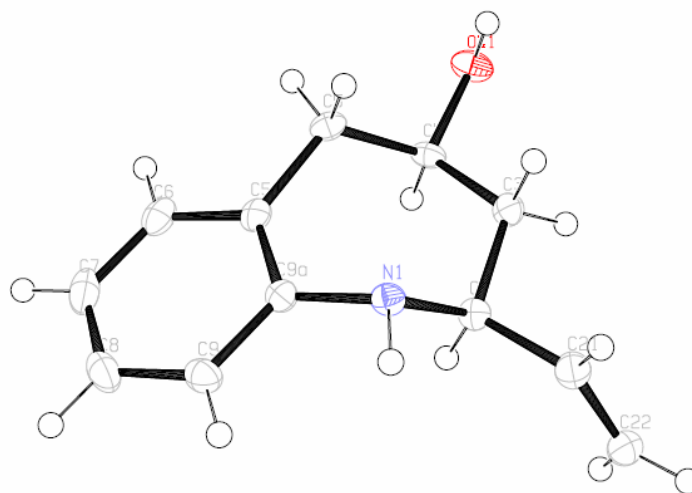


Tabla 25. Desplazamientos químicos de los protones (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN ^1H de los aminoalcoholes **8a-e**

Desplazamientos químicos de los protones (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J, Hz)														
Compuesto	Protones benceno				Protones azepínicos						Protones vinílicos / isopropenílicos			
	6-H	7-H	8-H	9-H	2-H _{ax}	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H _{ax}	5-H _{ax}	5-H _{eq}	=CH	=CH _{cis}	=CH _{trans}	CH ₃
8a	7.16 d 7.4	6.89 td 7.4, 1.0	7.09 td 7.6, 1.2	6.75 d 7.6	3.47 t 9.52	1.80 ddd 12.8, 10.3, 10.0	2.13 ddt 12.9, 7.6, 2.0	3.80 tdd 9.6, 3.5, 2.3	3.02 dd 12.3, 9.5	2.96 dt 12.8, 1.6	5.99 tdd 17.4, 10.3, 7.4	5.16 d 10.3	5.27 d 17.4	-----
8b	6.89 dd 8.0, 2.4	-----	6.82 td 7.6, 2.4	6.75 dd 7.6, 4.8	3.82 t 7.5	2.38 ddd 11.6, 10.4, 10.4	2.67 ddt 11.0, 7.0, 2.0	4.15 tdd 10.5, 3.0, 2.0	3.46 dd 12.0, 9.2	3.36 dt 12.0, 2.0	6.11 tdd 15.6, 9.2, 6.8	5.38 d 9.2	5.48 dt 15.6, 1.0	-----
8c	7.10 d 2.3	-----	7.02 dd 8.3, 2.3	6.68 d 8.3	3.43 td 9.24, 0.8	1.78 ddd 13.0, 10.2, 10.0	2.12 ddt 13.0, 7.6, 2.0	3.79 tdd 9.5, 3.4, 2.2	2.96 dd 12.6, 9.5	2.90 dt 12.6, 9.5	5.96 tdd 17.5, 10.3, 7.4	5.16 d 10.3	5.27 d 17.2	-----
8d	7.12 d 7.4	6.88 td 7.4, 1.0	7.08 td 7.6, 1.4	6.72 d 7.6	3.38 dd 11.2, 1.2	1.88 ddd 11.2, 10.0, 5.5	2.10 ddt 11.2, 5.5, 2.0	3.79 tdd 9.2, 3.7, 1.5	2.99 dd 11.3, 9.6	2.92 dt 11.3, 2.1	-----	5.05 s	4.88 d 2.8	1.86 s
8e	7.10 d 2.4	-----	7.02 dd 8.3, 2.4	6.69 d 8.3	3.43 dd 11.28, 1.2	1.85 ddd 11.3, 10.0, 5.7	2.10 ddt 11.2, 5.7, 2.0	3.77 tdd 10.0, 3.4, 2.0	2.98 dd 11.3, 9.6	2.91 dt 11.3, 2.1	-----	5.04 s	4.89 t 1.40	1.83 s

Tabla 26. Desplazamientos químicos de los carbonos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) en los espectros de RMN ^{13}C de los amino-alcoholes **8a-e**

Desplazamientos químicos de los carbonos (δ , ppm)													
<p style="text-align: center;">8a-e</p>													
Compuesto	Carbonos benceno						Carbonos azepínicos				Carbonos vinílicos / isopropenílicos		
	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	2-C	3-C	4-C	5-C	C=	=CH ₂	CH ₃
8a	128.1	131.5	121.8	127.4	120.2	148.5	58.9	46.1	69.7	44.3	140.6	115.4	-----
8b	130.4 d 8	117.9 d 20	158.3 d 230	113.7 d 20	121.4 d 10	144.6	59.3	46.2	69.5	44.2	140.5	115.7	-----
8c	129.8	132.1	126.6	127.1	121.4	146.9	59.1	45.8	69.3	44.0	140.2	115.8	-----
8d	127.8	131.5	121.6	127.4	119.9	149.1	61.9	45.0	69.8	44.4	148.0	111.4	19.3
8e	129.7	131.1	129.6	127.4	121.3	147.0	62.1	44.7	69.5	44.0	147.5	111.8	19.2

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los resultados obtenidos en el presente trabajo de grado ratifican la validez y el carácter general de la ruta sintética propia implementada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica como una valiosa estrategia para la síntesis de derivados no descritos de la tetrahydro-1-benzoazepina, al lograr acceder a derivados representativos de las nuevas series de tetrahydro-1-benzoazepinas 2-vinil-, 2-isopropenil y 2-estiril sustituidas, cumpliendo así con el principal objetivo planteado al inicio de la investigación.

Se estableció que el cambio del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno de las *o*-alilanilinas, empleadas como precursoras, de un fragmento arilo a un fragmento alquénico (alilo, metalilo, cinamilo), disminuye la selectividad del proceso de cicloadición 1,3-dipolar, lo cual se refleja en los modestos rendimientos con que se aislaron los cicloadductos esperados.

Se concluye también que la estereoselectividad de la secuencia de reacciones de oxidación-cicloadición 1,3-dipolar de *orto*-alilanilinas es dependiente de la naturaleza del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno, encontrándose que mientras las *orto*-alilanilinas *N*-alil- y *N*-metalil-sustituidas dan origen exclusivamente a cicloadductos *exo*, las *orto*-alilanilinas-*N*-cinamil sustituidas generan una mezcla de diastereómeros *exo* y *endo*.

Se encontró que el sistema reductor Zn-ácido acético no es adecuado para llevar a cabo la escisión reductiva del enlace N-O de los cicloadductos 2-estiril sustituidos, dado que éstos resultaron ser susceptibles al medio ácido, en el cual se observa su descomposición.

El proceso de apertura reductiva del enlace N-O de las 1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas 2-vinil(isopropenil) sustituidas empleando ácido acético como fuente de hidrógeno transcurre satisfactoriamente y de manera estereoespecífica, formándose exclusivamente el estereoisómero *cis* de los correspondientes amino-alcoholes, los cuales se aislaron con rendimientos entre el 64 y el 70%.

En total se sintetizaron 9 cicloadductos del tipo *exo(endo)*-1,4-epoxi-2-alqueniltetrahydro-1-benzoazepina y 5 amino-alcoholes del tipo *cis*-2-alqueni-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepina, cuyas características físicas y espectroscópicas se reportan por primera vez.

Se recomienda sintetizar un mayor número de derivados de estas nuevas series de tetrahydro-1-benzoazepina 2-alquénil sustituidas con el fin de demostrar la validez de la secuencia de reacciones propuesta, pero más aún con el fin de propiciar el estudio sistemático de sus propiedades biológicas.

Se recomienda también explorar nuevas alternativas para llevar a cabo la secuencia de reacciones de oxidación-cicloadición 1,3-dipolar de *orto*-alilánilinas *N*-alquénil sustituidas, que permitan mejorar los modestos rendimientos con que se obtuvieron los cicloaductos bajo las condiciones utilizadas en esta investigación.

Finalmente, se propone implementar nuevos métodos de apertura reductiva de isoxazolidinas que permitan obtener, de forma satisfactoria, las anheladas 4-hidroxi-2-estiril-tetrahydro-1-benzoazepinas, a las que no se pudo acceder en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kim, W.; Kim, J.; Koshino, H.; Shin-Ya, K.; Seto, H. and Yoo, I. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 4309-4316.
2. Padwa, A. and Price, A. T. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 556-565.
3. Rajska, S. and Williams, R. *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 2723-2795.
4. Correa, A.; Tellitu, I.; Dominguez, E. and San Martin, R. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 8316-8319.
5. Nicolaou, K. C.; Roecker, A. J.; Hughes, R.; van Summeren, R.; Pfefferkorn, J. A. and Winssinger, N. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 465-476.
6. Lira, R. and Wolfe, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 13906-13907.
7. Ney, J. E.; Hay, M. B.; Yang, Q. and Wolfe, J. P. *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 1614-1620.
8. Bertrand, M. B. and Wolfe, J. P. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6447-6459.
9. Hegedus, L. S.; Allen, G. F. and Olsen, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 3583-3587.
10. Yip, K.; Yang, M.; Law, K.; Zhu, N. and Yang, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 3130-3131.
11. Sherman, E. S.; Chemler, S. R.; Tan, T. B. and Gerlits, O. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1573-1575.
12. Sherman, E. S.; Fuller, P.H.; Kasi, D. and Chemler, S. R. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3896-3905.
13. Zeng, W. and Chemler, S. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12948-12949.
14. Fuller, P. H. and Chemler, S. R. *Org. Lett.*, **2007**, ASAP.
15. Zabawa, T. P.; Kasi, D. and Chemler, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11250-11251.
16. Zabawa, T. P. and Chemler, S. R. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2035-2038.
17. Streuff, J.; Hövelmann, C. H.; Nieger, M. and Muñiz, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14586-14587.
18. Benali, O.; Miranda, M. A. and Tormos, R. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 2317-2322.
19. Hegedus, L. S.; Allen, G. F. and Waterman, E. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 2674-2676.
20. Hegedus, L.S.; Allen, G. F.; Bozell, J. J. and Waterman, E. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 5800-5807.
21. Hegedus, L. S. and McKearin J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 2444-2451.
22. Gowan, M.; Caille, A. S. and Lau, C. K. *Synlett.*, **1997**, 1312-1314.
23. Larock, R. C.; Pace, P.; Yang, H.; Russell, C. E.; Cacchi S. and Fabrizi, G. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 9961-9964.

24. Rogers, M. M.; Wendlandt, J. E.; Guzei, I. A. and Stahl, S. S. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 11, 2257-2260.
25. Kondo, T.; Okada, T. and Mitsudo, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 186-187
26. Yin, Y. and Zhao, G. *Journal of Fluorine Chemistry*. **2007**, 128, 40-45.
27. Gagné, M. R. and Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 4108-4109.
28. Marks, T. J. and Hong, S. *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37, 673-686.
29. Gagné, M.; Nolan, S. P. and Marks, T. J. *Organometallics*, **1990**, 9, 1716-1718.
30. Michael, F. E. and Cochran, B. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 4246-4247.
31. Watson, D. A.; Chiu, M. and Bergman, R. G. *Organometallics*. **2006**, 25, 4731-4733.
32. Bender, C. F. and Widenhoefer, R. A. *Chem. Comm.*, **2006**, 39, 4143-4144.
33. Knight, P. D.; Munslow, I.; O'Shaughnessy, P.N. and Scout, P. *Chem. Comm.*, **2004**, 894-895.
34. Manzini, M. R.; Zabawa, T. P.; Kasi, D. and Chemler, S. R. *Organometallics*, **2004**, 23, 5618-5621.
35. Alexanian, E. J.; Lee, C. and Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 7690-7691.
36. Danishefsky, S. and Doehner, R. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 35, 3029-3030.
37. Danishefsky, S.; Berman, E. M.; Cioufolini, M.; Etheredge, S. J and Segmuller, B. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 3891-3898.
38. Clive, D. L. J.; Farina, V.; Singh, A.; Wong, C. K.; Kiel, W. A. and Menchen, S. M. *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 2120-2126.
39. Takada, H.; Nishibayashi, Y. and Uemura, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1511-1516.
40. Nicolaou, K. C.; Roecker, A. J.; Pfefferkorn, J. A. and Cao, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 2966-2967.
41. Tois, J.; Franzén, R. and Koskinen, A. *Tetrahedron*. **2003**, 59, 5395-5405.
42. Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Hasvold, L. A and Peterson, K. P. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 3584-3585.
43. Ali B. E.; Okuro, K.; Vasapollo, G. and Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 4264-4270.
44. Ye, F. and Alper, H. *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 1855-1861.
45. Touzani, R. and Alper, H. *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2005**, 227, 197-207.
46. Anastasiou, D. and Jackson, W. R. *Aust. J. Chem.*, **1992**, 45, 21-37.
47. Padwa, A.; Austin, D. J.; Price, A. T. and M. Weingarten, D. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 3247-3260.

48. Padwa, A.; Austin, D. J. and Price, A. T. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7159-7162.
49. Padwa, A.; Lim, R.; MacDonald, J.G.; Gingrich, H. L. and Kellar, S. M. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3816-3823.
50. Padwa, A.; Gingrich, H. L. and Lim, R. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2447-2456.
51. Meier, H.; Heimgartner, H. and Schmid, H. *Helv. Chim. Acta*, **1977**, *60*, 1087-1090.
52. Bieri, J. H.; Meier, H. and Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta*, **1978**, *61*, 1091-1095.
53. Palma, A.; Gómez, S. L.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. M. *Synlett*, **2006**, *14*, 2275-2277.
54. Gómez Ayala, S. L. Las o-alilanilinas N-bencilosustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxi-tetrahidro-1-benzoazepinas. Tesis de Maestría. **2006**. UIS.
55. Palma, A.; Yépez, A. F.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5825-5828.
56. Yepes, A. F. La alquilación intramolecular de Friedel- Crafts y la oxidación de aminas aromáticas secundarias N-sustituidas. Dos metodologías potencialmente útiles en la construcción de los sistemas heterocíclicos de la benzo[e]nafto[1,2-b]azepina y la nafto[1,2-b]azepina. Tesis de Pregrado. **2004**. UIS.
57. Yepes, A. F. Estudio del potencial sintético de las β -alil- α -naftilamina N-sustituidas y las N-(2-alilbencil sustituido)anilinas en la construcción de los sistemas heterocíclicos de la nafto[1,2-b]azepina y la dibenzo[b,e]azepina. Tesis de Maestría. **2007**. UIS.
58. Blanco Jaimes, M. C. Síntesis estereoselectiva de *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)-tetrahidro-1-benzoazepinas, empleando una ruta convergente para acceder a sus precursores clave, las *orto*-alilanilinas N-tenil sustituidas. Tesis de Pregrado. **2007**. UIS.
59. Raysth Martínez, W. Síntesis estereoselectiva de nuevas *cis*-4-hidroxi-2-(1-naftil; 2-furil)tetrahidro-1-benzoazepinas, potenciales agentes antiparasitarios y ansiolíticos. Tesis de Pregrado. **2007**. UIS.
60. Bennasar, M.; Roca, T.; Monerri, M. and García-Díaz, D. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7028-7034.
61. Bennasar, M.; Roca, T.; Monerri, M. and García-Díaz, D. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 4035-4038.
62. Qadir, M.; Cobb, J.; Sheldrake, P.; Whittall, N.; White, A.; Hii, K.; Horton, P. y and Hursthouse, M. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1545-1551.
63. Ikeda, M.; Obata, K.; Oka, J.; Ishibashi, H. and Sato, T. *Heterocycles*, **1997**, *44*, 203-212.

64. Sato, T.; Ishida, S.; Ishibashi, H. and Ikeda, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1991**, 353-359.
65. Organ, M.; Xu, J. and N'Zemba, B. *Tetrahedron. Lett.*, **2002**, *43*, 8177-8180.
66. Fujiwara, T.; Kato, Y. and Takeda, T. *Heterocycles*, **2000**, *52*, 147-150.
67. Agejas, J.; Delgado, F.; Vaquero, J.; García-Navío, J. and Lamas, C. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 8025-8027.
68. James, D. and Rees, A. *J. Med. Pharm. Chem.*, **1962**, *5*, 1234-1238.
69. Link, A. and Kunick, C. *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1299-1305.
70. Kunick, C.; Bleeker, C.; Prühs, C.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Kubbutatc, M. H. G. and Link, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 2148-2153.
71. Kunick, C.; Schultz, Ch. and Link, A. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2001**, *334*, 163-167.
72. Kunick, C.; Schultz, Ch.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Sausville, E. A. and Meijer, L. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 2909-2919.
73. Kunick, C.; Schultz, Ch.; Lemcke, T.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Jalluri, R. K.; Sausville, E. A.; Leost, M. and Meijer, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 567-569.
74. Kunick, C.; Bleeker, C.; Prühs, C.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Kubbutatc, M. H. G. and Link, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 2148-2153.
75. Knockaert, M.; Wieking, K.; Schmitt, S.; Leost, M.; Grant, K. M.; Mottram, J. C.; Kunick, C. and Meijer, L. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 25493-25501.
76. Sorbera, L.A.; Castañer, J.; Bayes, M.; Silvestre, J. and Science, P. *Drugs. Fut.*, **2002**, *27*, 350-357.
77. Kondo, K.; Ogawa, H.; Yamashita, H.; Miyamoto, H.; Tanaka, M.; Nakaya, K.; Kitano, K.; Yamura, Y.; Nakamura, S.; Onogawa, T.; Mori, T. and Tominaga, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, *7*, 1743-1754.
78. Ogawa, H.; Yamashita, H.; Kondo, K.; Yamamura, Y.; Miyamoti, H.; Kan, K.; Kitano, K.; Tanaka, M.; Nakaya, K.; Nakamura, S.; Mori, T.; Tominaga, M. and Yabuuchi, Y. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 3547-3555.
79. Matsubara, J.; Kitano, K.; Otsubo, K.; Kawano, Y.; Ohtani, T.; Bando, M.; Kido, M.; Uchida, M. and Tabusa, F. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 4667-4682.
80. Kondo, K.; Kan, K.; Tanada, Y.; Bando, M.; Shinohara, T.; Kurimura, M.; Ogawa, H.; Nakamura, S.; Hirano, T.; Yamamura, Y.; Maseru, K.; Mori, T. and Tominaga, M. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 3805-3808.

81. Kondo, K.; Ogawa, H.; Shinohara, T.; Kurimura, M.; Tanada, Y.; Kan, K.; Yamashita, H.; Nakamura, S.; Hirano, T.; Yamamura, Y.; Mori, T.; Michiaki, T. and Itail, A. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 4388-4397.
82. Shimada, Y.; Taniguchi, N.; Matsuhisa, A.; Sakamoto, K.; Yatsu, T. and Tanaka, A. *Chem. Pharm. Bull.*, **2000**, *48*, 1644-1651.
83. Shimada, Y.; Taniguchi, N.; Matsuhisa, A.; Yatsu, T.; Tahara, A. and Tanaka, A. *Chem. Pharm. Bull.*, **2003**, *51*, 1075-1080.
84. Yoshiaki, S.; Akane, H.; Taniguchi, N.; Matsuhisa, A.; Kawano, N.; Kikuchi, K.; Yatsu, T.; Tahara, A.; Tomura, Y.; Kusayama, T.; Wada, K.; Tsukada, J.; Tsunoda, T. and Tanaka, A. *Chem. Pharm. Bull.*, **2005**, *53*, 764-769.
85. Tahara, A.; Tsukada, J.; Tomura, Y.; Momose, K.; Suzuki, T.; Yatsu, T. and Shibasaki M. *Eur. J. Pharm.*, **2006**, *538*, 32-38.
86. Annual Review 2002: Cardiovascular Drugs. *Drugs Fut.*, **2002**, *27*, 72.
87. Aranapakam, V.; Albright, J. D.; Grosu, G. T.; Chan, P. S.; Coupet, J.; Saunders, T.; Ru, X. and Mazandarani, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, *9*, 1733-1736.
88. Sum, F.; Dusza J.; Delos Santos, E.; Grosu, G.; Reich, M.; Du, X.; Albright J. D.; Chan, P.; Coupet, J.; Ru, X.; Mazandarani H. and Saunders T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 2195-2198.
89. Xiang, M. A.; Chen, R. H.; Demarest, K. T.; Gunnet, J.; Look, R.; Hageman, W.; Murray, W. V.; Combs, D. W.; Rybczynski, P. J. and Patel, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3143-3147
90. Xiang, M. A.; Rybczynski, P. J.; Patel, M.; Chen, R. H.; McComsey, D. F.; Zhang, H.; Gunnet, J. W.; Look, R.; Wang, Y.; Minor, L. K.; Zhong, H. M.; Villani, F. J.; Demarest, K. T.; Damiano, B. P. and Maryanoff, B. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6623-6628.
91. Zhao, H.; Zhang, X.; Hodgetts, K.; Thurkauf, A.; Hammer, J.; Chandrasekhar, J.; Kieltyka, A.; Brodbeck, R.; Rachwal, A.; Primus, R. and Manly, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 701-704.
92. Hino, K.; Nagai, Y.; Uno, H.; Masuda, Y.; Oka, M. and Karasawa, T. *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 107-117.
93. Watthey, J.; Gavin, T.; Desai, M.; Finn, B.; Rodebough, R. and Patt, S. *J. Med. Chem.*, **1983**, *26*, 1116-1122.
94. Watthey, J. W. H.; Stanton, J. L.; Desai, M.; Babiarz, J. E. and Finn, B. M. *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 1511-1516.

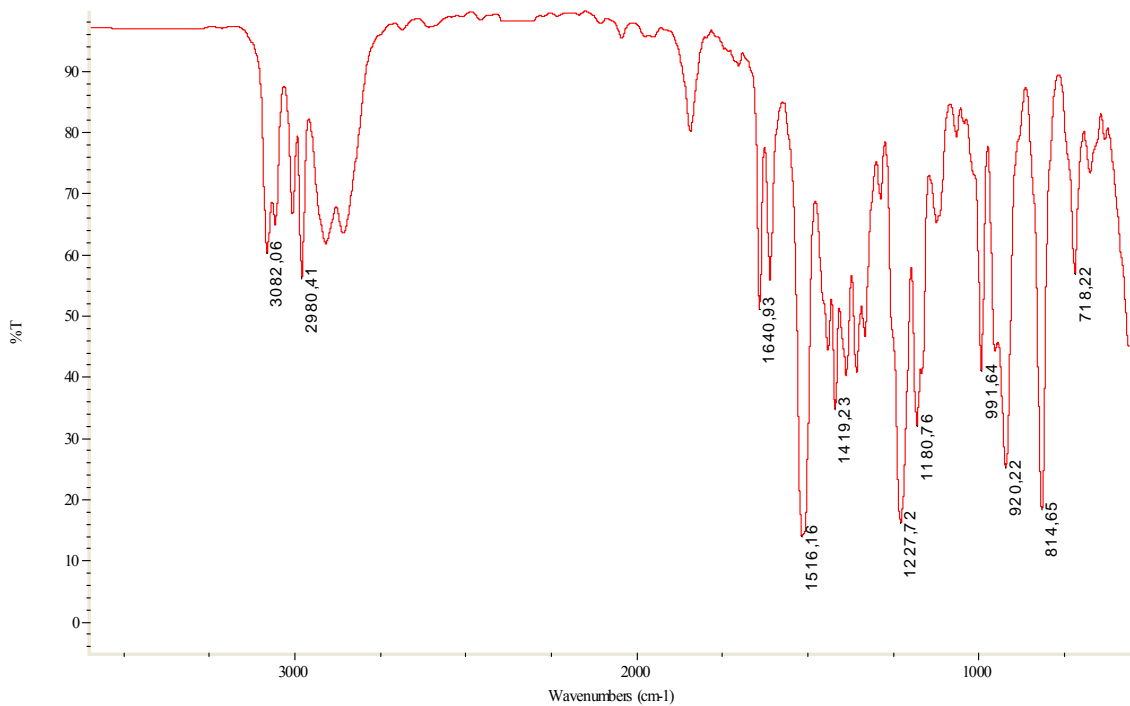
95. Floyd, D.; Moquin, R.; Atwal, K.; Ahmed, S.; Gougoutas, J. and Malley, M. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5572-5579.
96. 14. Floyd, D.; Kimball, D.; Krapcho, J.; Das, J.; Turk, C. F.; Moquin, R. V.; Lago, M. W.; Duff, K. J.; Lee, V. G.; White, R. E.; Ridgewell, R. E.; Moreland, S.; Brittain, R. J.; Normandin, D. E.; Hedberg, A. and Cucinotta, G. *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 756-772.
97. Gilbert, I. H.; Zuccotto, F.; Zvelebil, M.; Brun, R.; Chowdhury, S. F.; Di Lucrezia, R.; Leal, I.; Maes, L.; Ruiz-Perez, L. M. and Pacanowska, D. G.. *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, *36*, 395
98. Donati, D. and Fabio, R. *Pharm. Acta Helvetica*, **2000**, *74*, 239-245.
99. Fabio, R.; Micheli, F.; Baraldi, D.; Bertani, B.; Conti, N.; Forno, G.; Ferian, A.; Donati, D.; Marchioro, C.; Messeri, T.; Missio, A.; Pasquarello, A.; Pentassuglia, G.; Pizzi, D.; Provera, S.; Quaglia, M. and Sabbatini, F. *Il Farmaco*, **2003**, *58*, 723-738.
100. Seto, M.; Aramaki, Y.; Okawa, T.; Miyamoto, N.; Aikawa, K.; Kanzaki, N.; Niwa, S.; Baba, M. and Shiraishi, M. *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, *52*, 818-829.
101. Seto, M.; Miyamoto, N.; Aikawa, K.; Aramaki, Y.; Kanzaki, N.; Iizawa, Y.; Baba, M. and Shiraishi, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 363-386.
102. Ikemoto, T.; Ito, T.; Nishiguchi, A. and Kiminori, T. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9335-9339.
103. Wingrove, A.S. y Caret, R.L. *Química Orgánica*. México: Harla. 1984. p. 1265-1271.
104. Beholz, L. G. and Stille, J. R., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5095-5100.
105. Cooper, M. A.; Lucas, M. A.; Taylor, J. M.; Ward, A. D. y Williamson, N. M., *Synthesis*, **2001**, *4*, 621-625.
106. Lutz, R. P., *Chem. Rev.*, **1984**, *84*, 206-247.
107. Gothelf, K. V. and Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 863-909.
108. Nair, V. and Suja, T. D. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 12247-12275.
109. Murahashi, S.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T. and Watanabe, Sh. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1736-1744.
110. Murahashi, S.; Imada, Y. and Ohtake, H. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6170-6172.
111. Frederickson, M. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 403-425.
112. Mita, S.; Ohtsuki, N.; Ikeno, T. and Yamada, T. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2457-2460.
113. Pellissier, H. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 3235-3285.
114. Gothelf, K. V.; Thomsen, I. and Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 59-64.

115. Padwa, A. and Pearson, W.H. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*. United States of America: John Wiley & Sons. 2002. p. 1-2.
116. Tufariello, J. and Gatrone, R. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 2753-2756.
117. Goti, A.; Cardona, F.; Faggi, E.; Liguori, F. and Cacciarini, M. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2315-2318.
118. Iida, H. and Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 1913-1914.

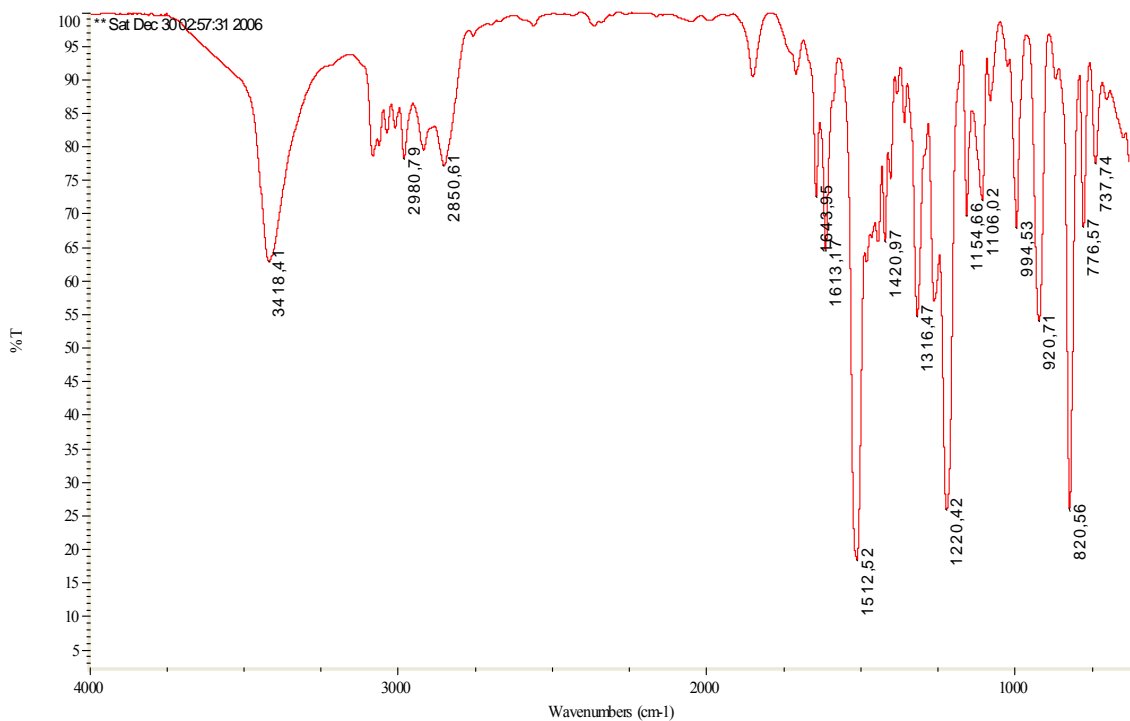
ANEXOS

**ANEXOS 1 y 2. ESPECTROS DE IR Y MS DE LA *N,N*-DIALIL-4-CLOROANILINA 1c
Y LA *N*-ALIL-4-CLOROANILINA 2c**

Anexo 1.1. Espectro de IR de 1c

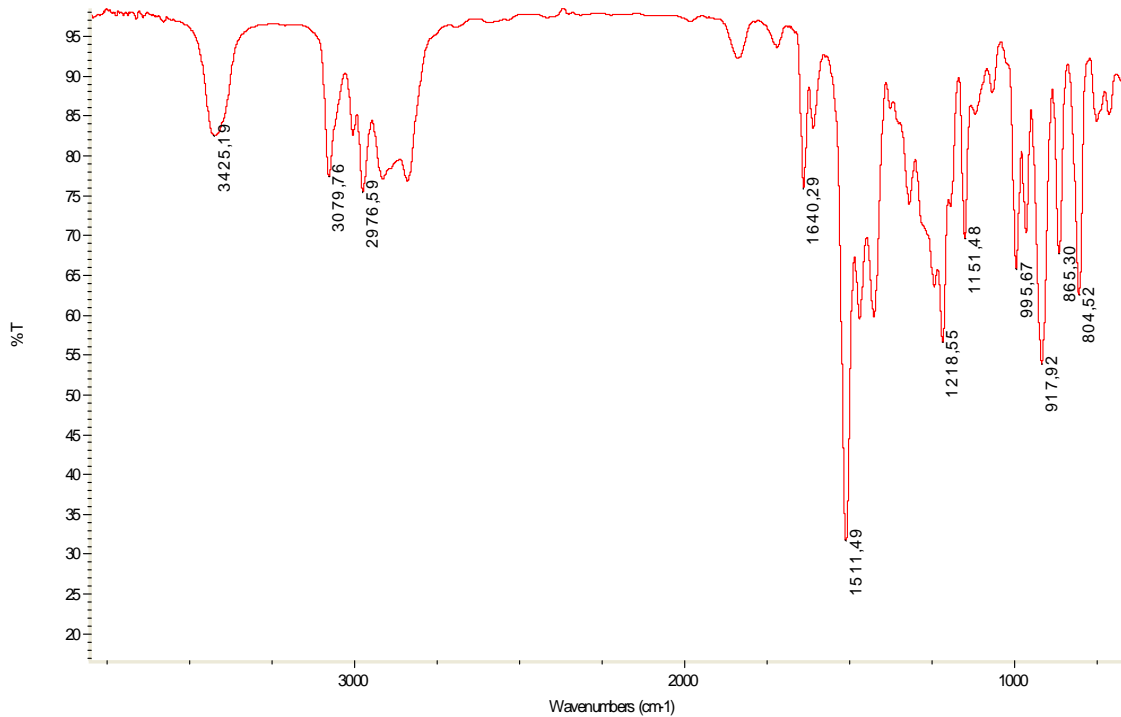


Anexo 2.1. Espectro de IR de 2c

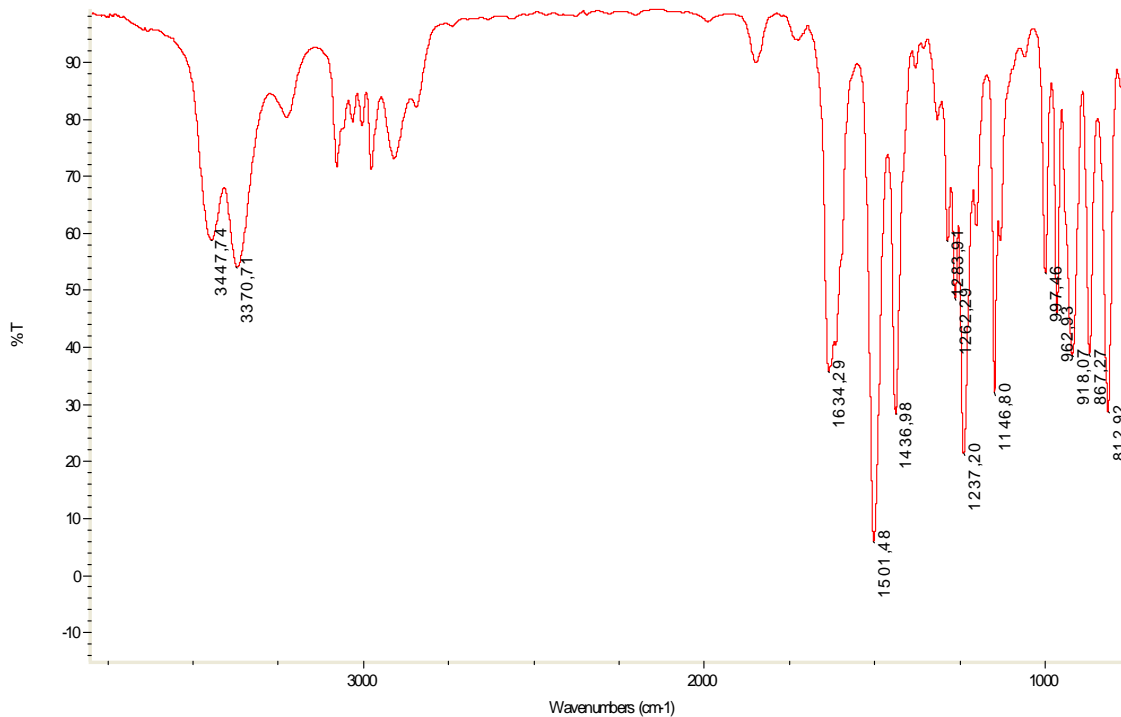


ANEXOS 3 y 4. ESPECTROS DE IR, MS, RMN ¹H, COSY ¹H-¹H Y HSQC DE LA N,2-DIALIL-4-FLUOROANILINA 3b Y LA 2-ALIL-4-FLUOROANILINA 4b

Anexo 3.1. Espectro de IR de 3b

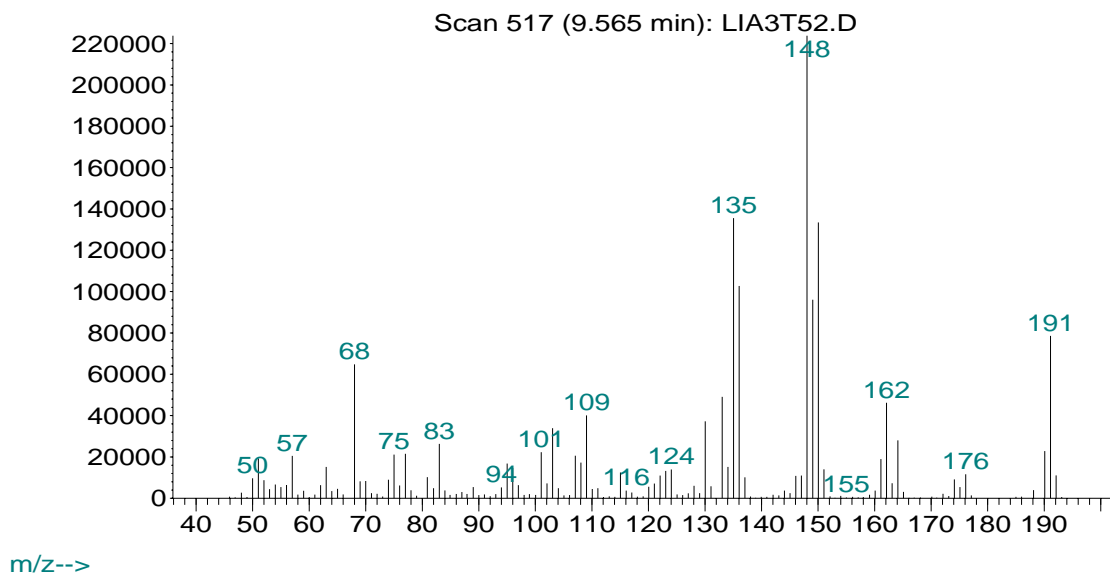


Anexo 4.1. Espectro de IR de 4b



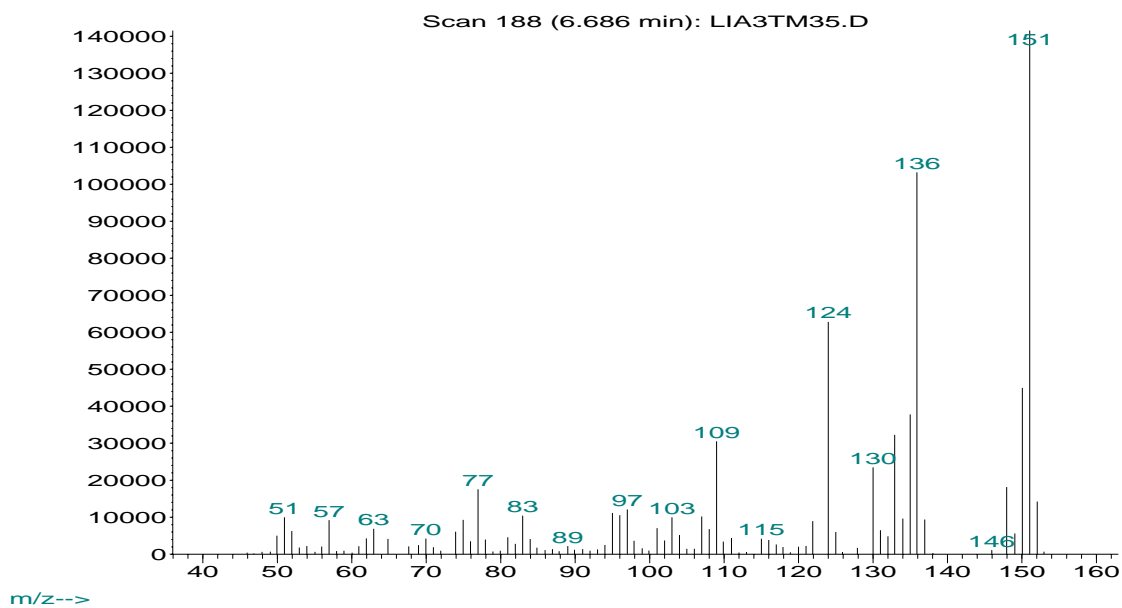
Anexo 3.2. Espectro de MS de **3b**

Abundance

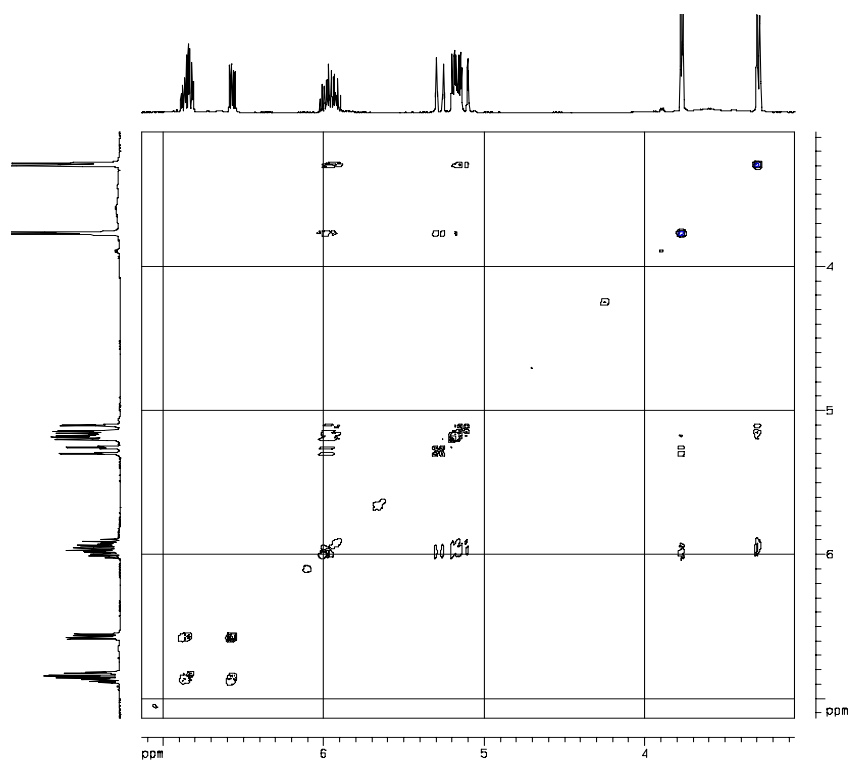


Anexo 4.2. Espectro de MS de **4b**

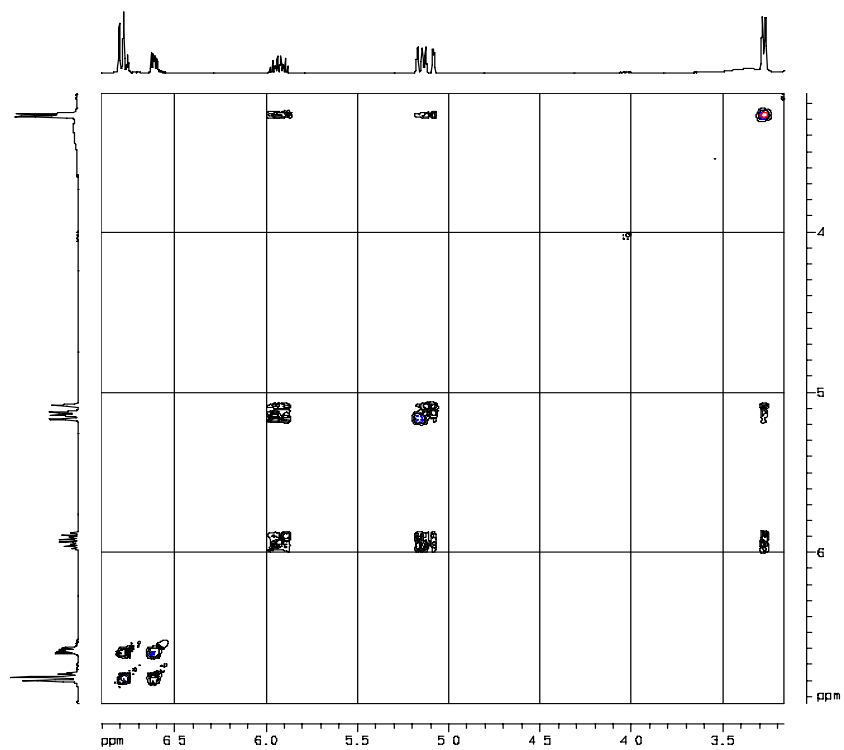
Abundance



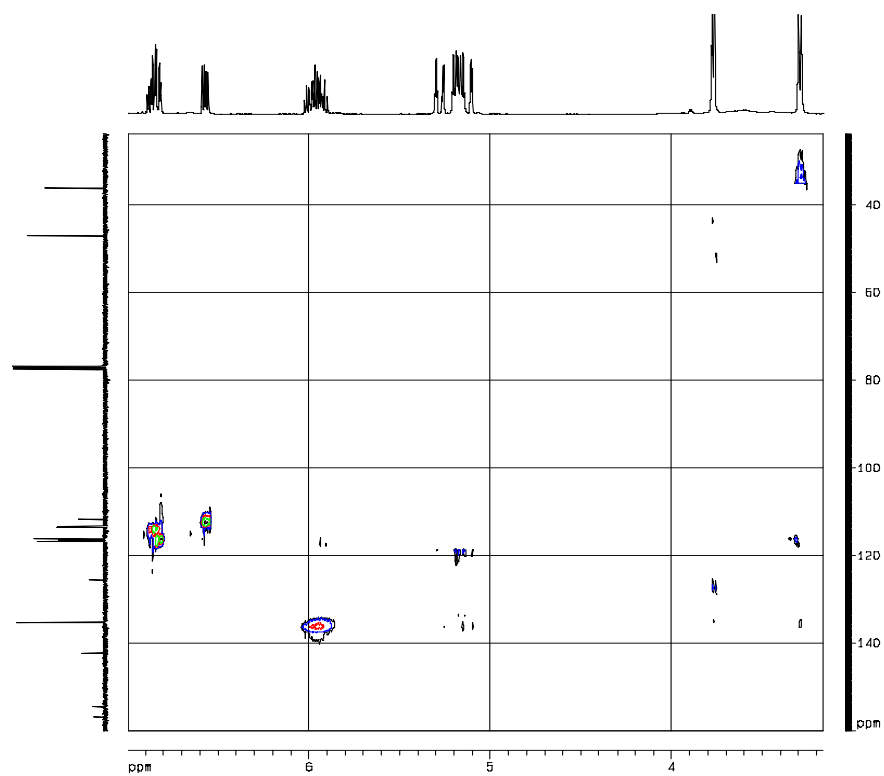
Anexo 3.4. Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H de **3b**



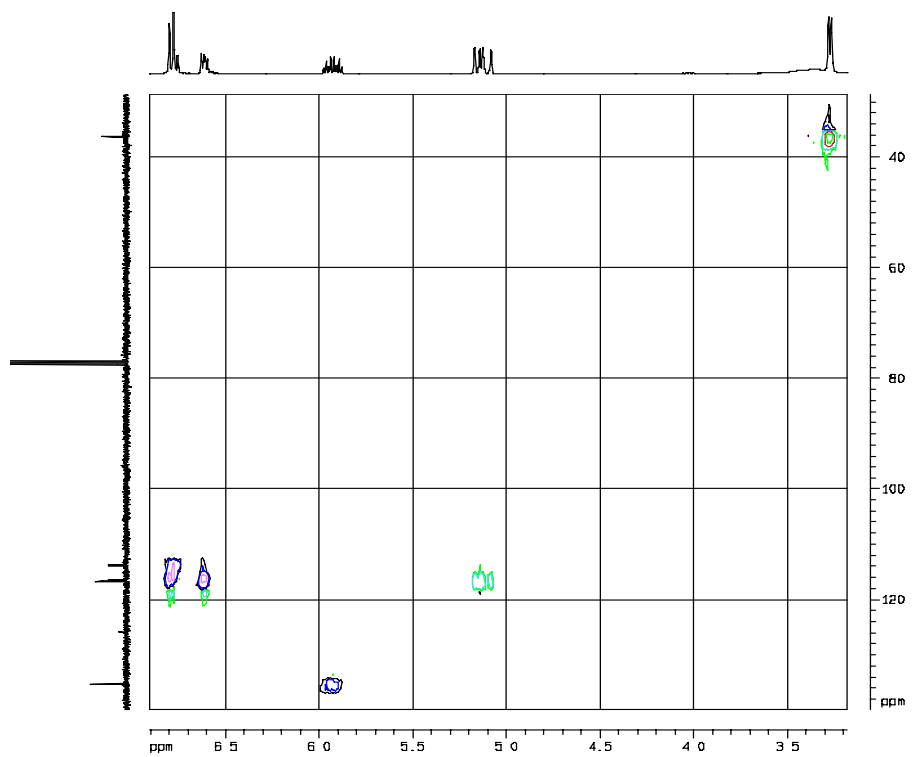
Anexo 4.4. Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H de **4b**



Anexo 3.5. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de **3b**

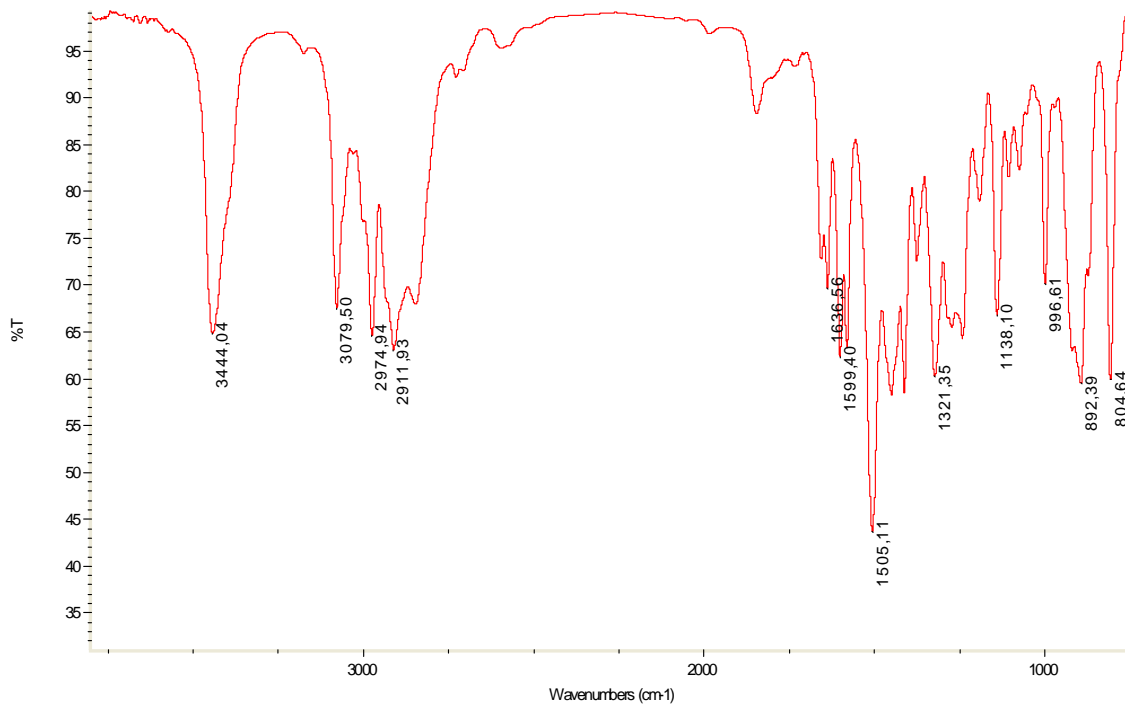


Anexo 4.5. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de **4b**

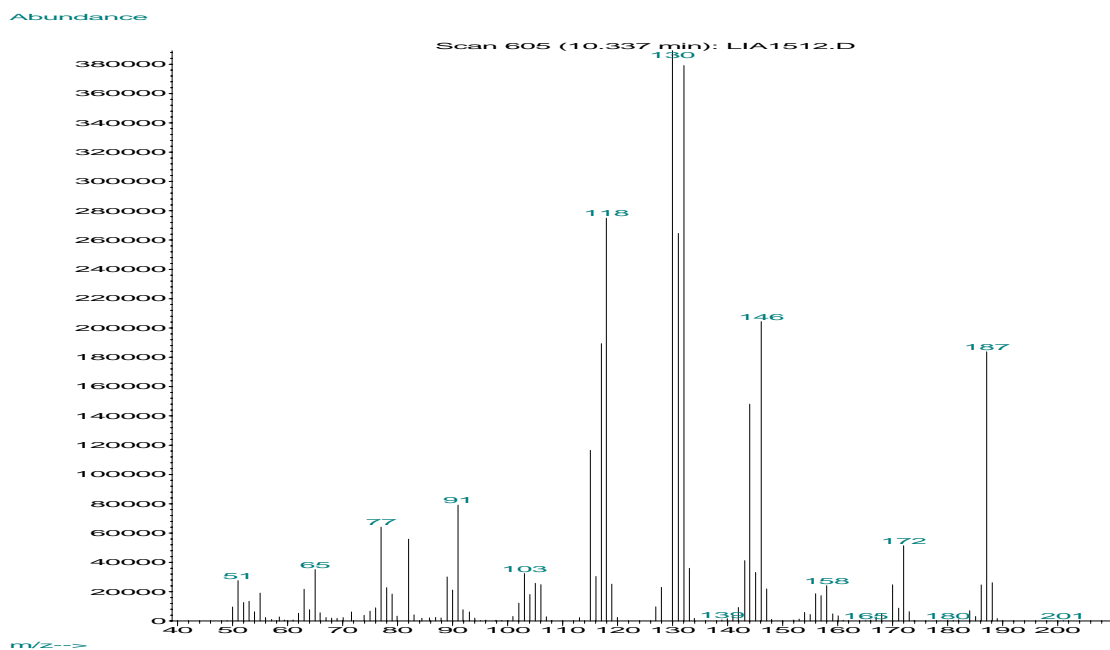


ANEXO 5. ESPECTROS DE IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H Y HSQC DE LA 2-ALIL-N-METALILANILINA 5a

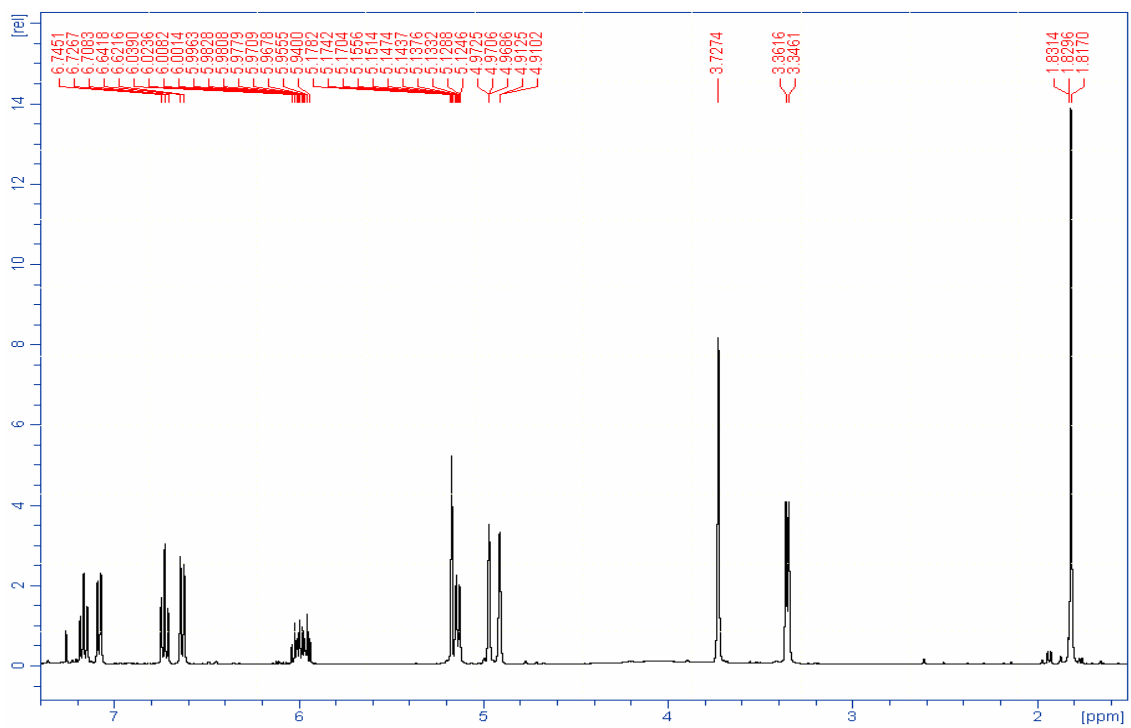
Anexo 5.1. Espectro de IR



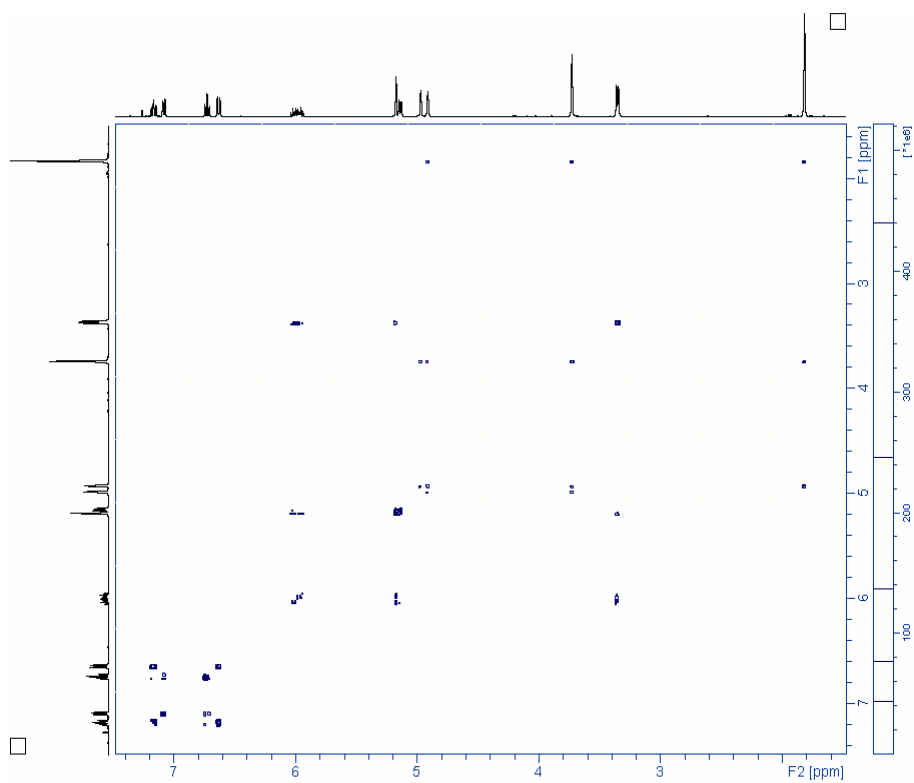
Anexo 5.2. Espectro de MS



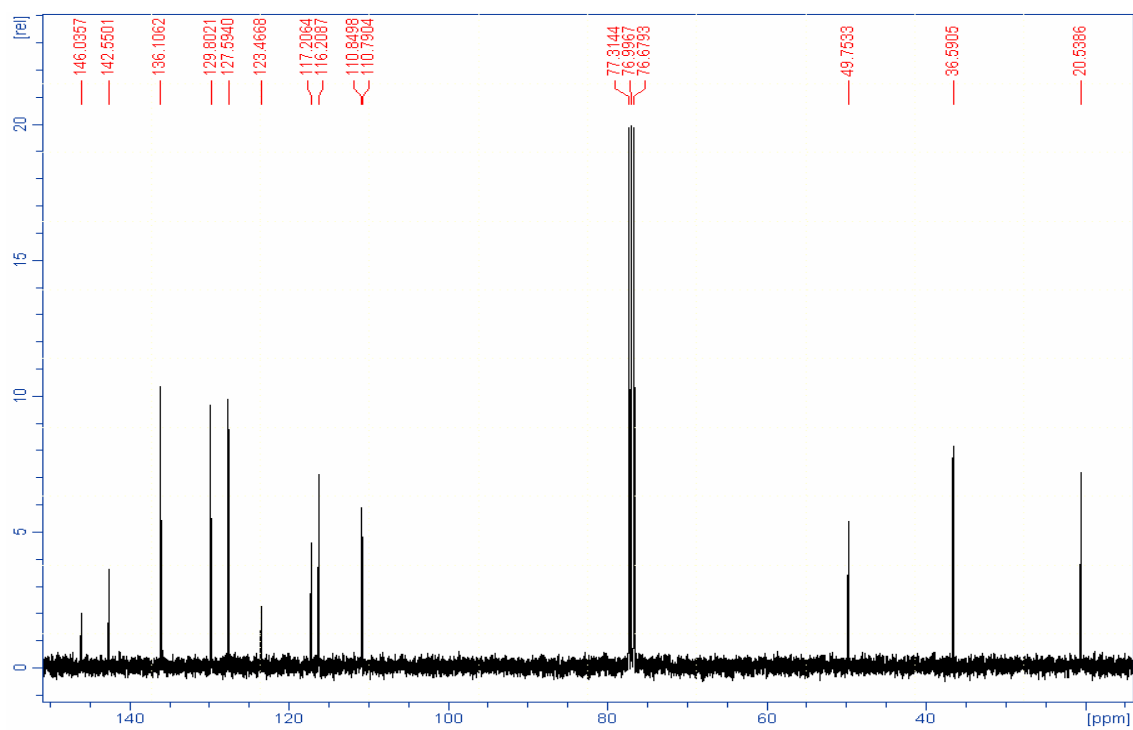
Anexo 5.3. Espectro de RMN ^1H



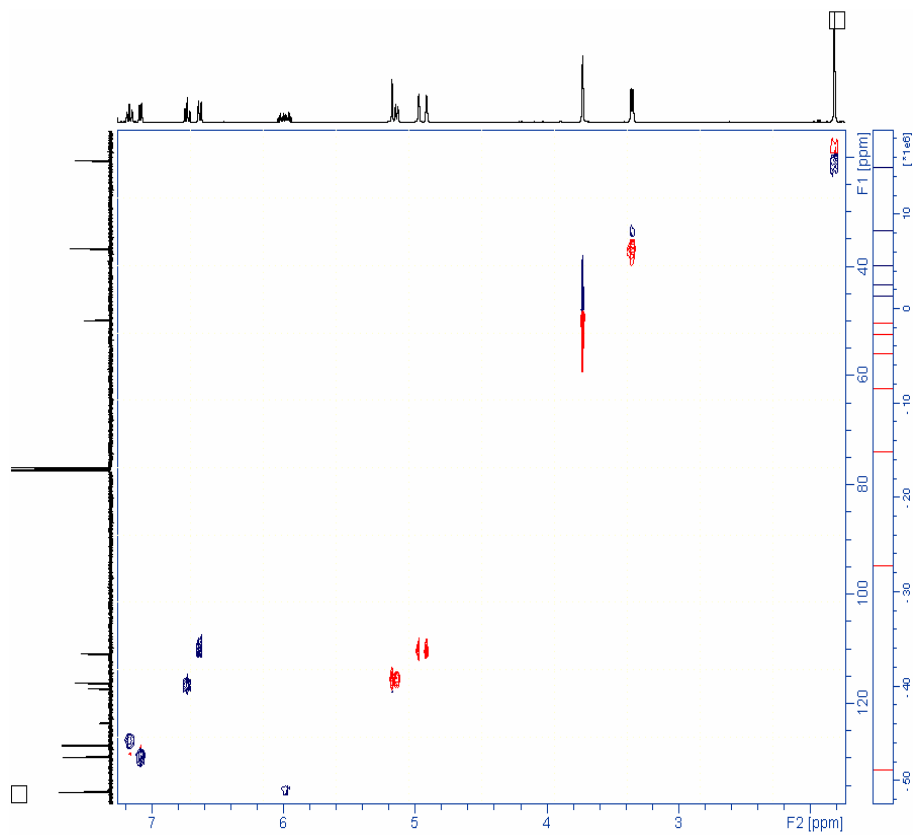
Anexo 5.4. Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H



Anexo 5.5. Espectro de RMN ^{13}C

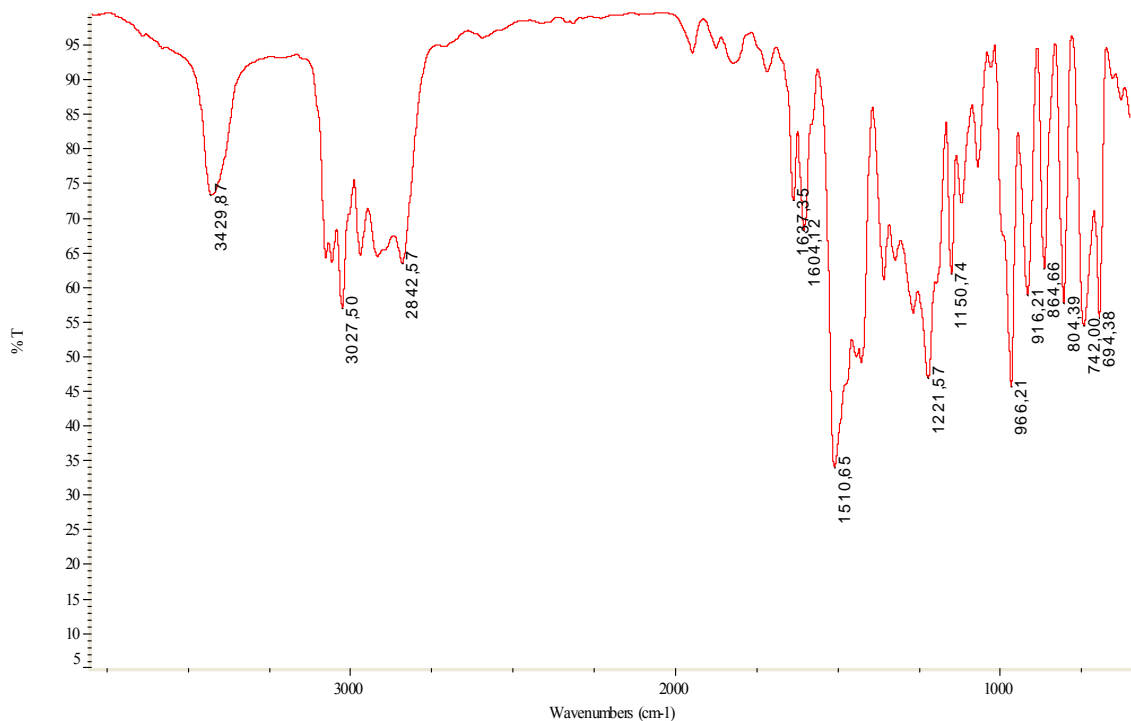


Anexo 5.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC



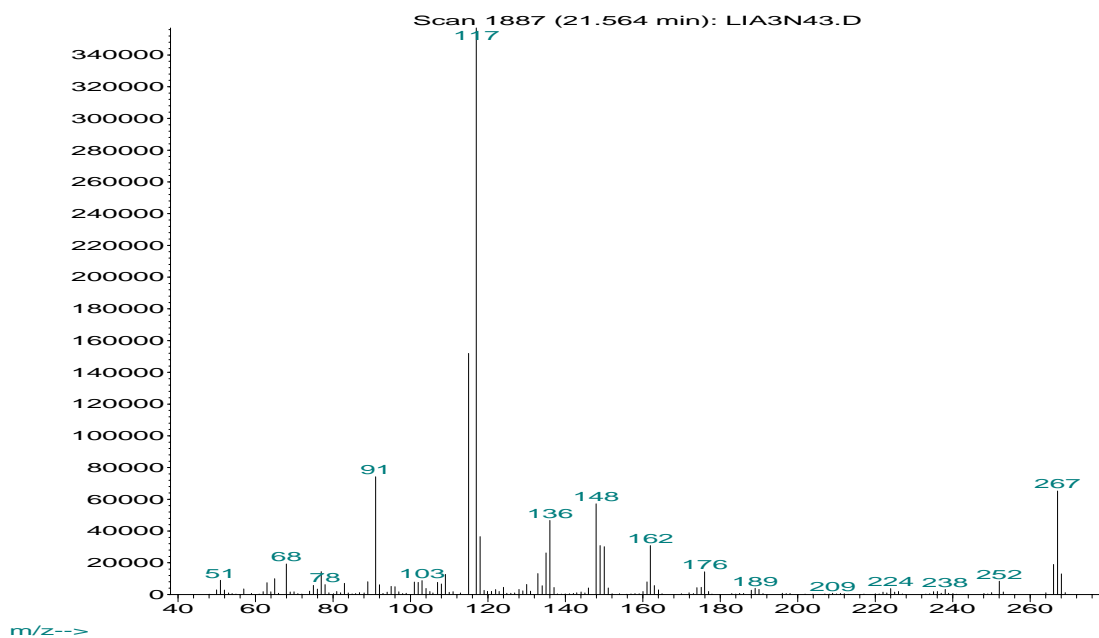
ANEXO 6. ESPECTROS DE IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H Y HSQC DE LA 2-ALIL-N-CINAMIL-4-FLUOROANILINA **6a**

Anexo 6.1. Espectro de IR

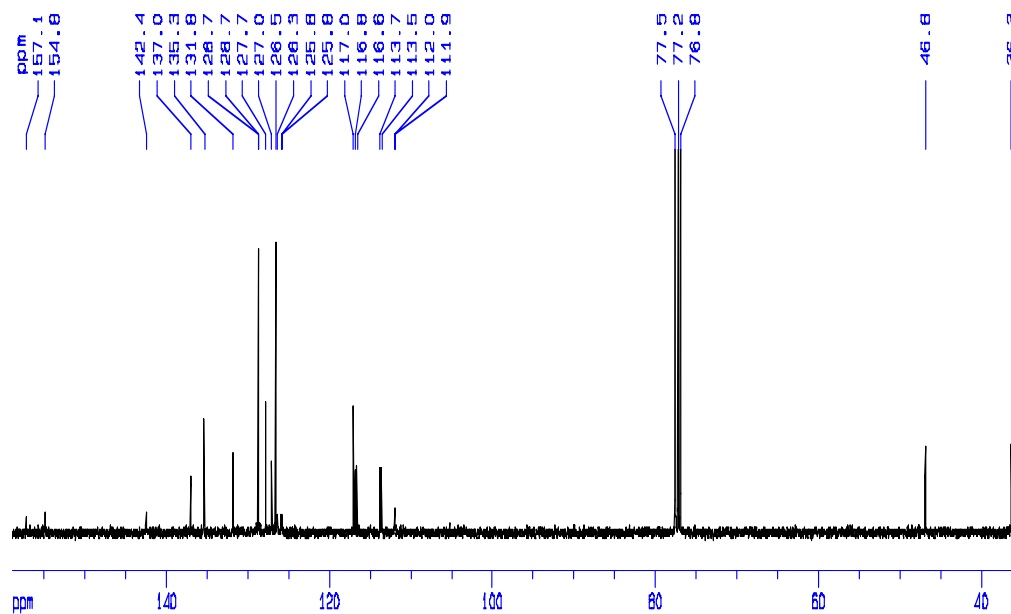


Anexo 6.2. Espectro de MS del isómero *trans* de la 2-allyl-N-cinnamyl-4-fluoroaniline **6b**

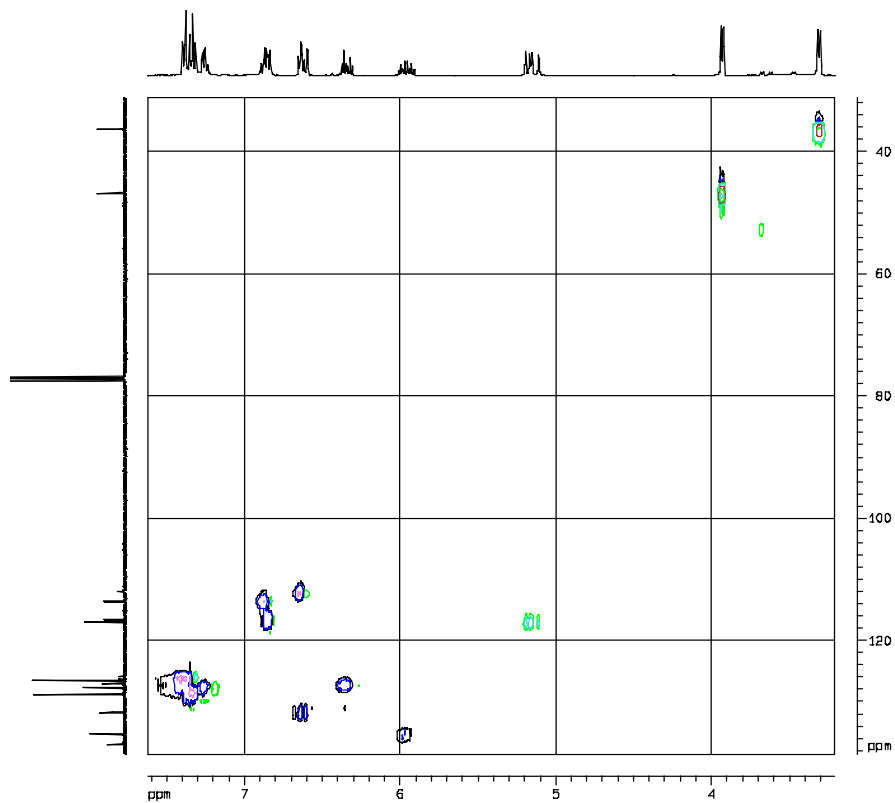
Abundance



Anexo 6.5. Espectro de RMN ^{13}C

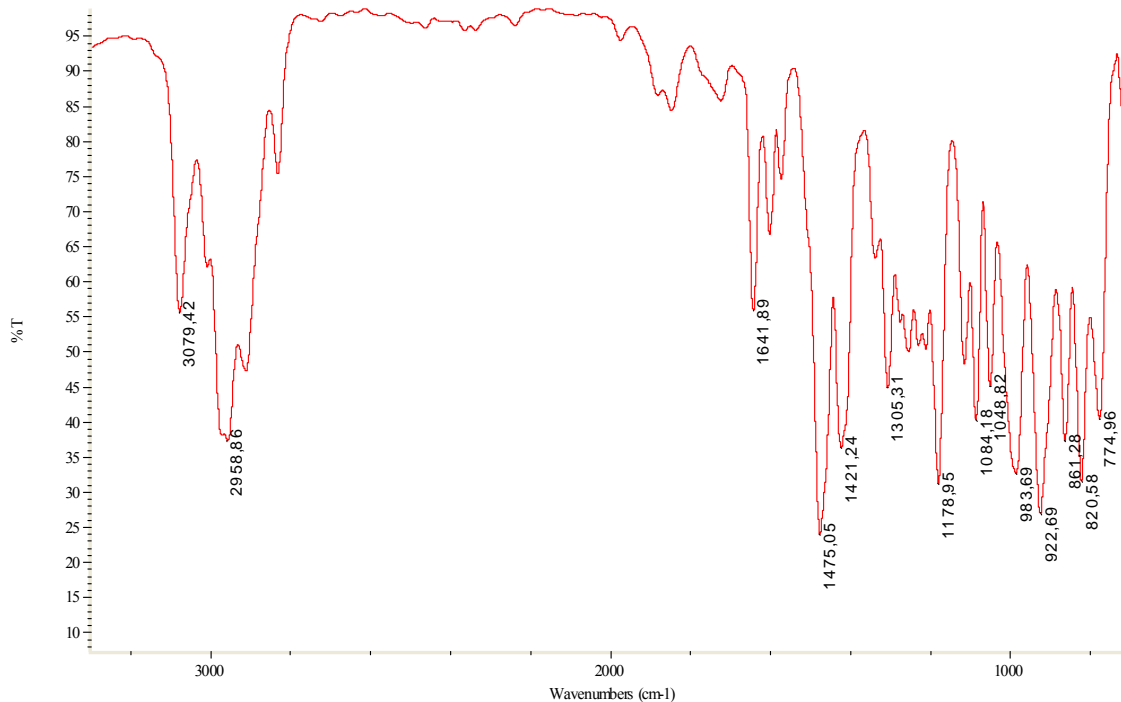


Anexo 6.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC

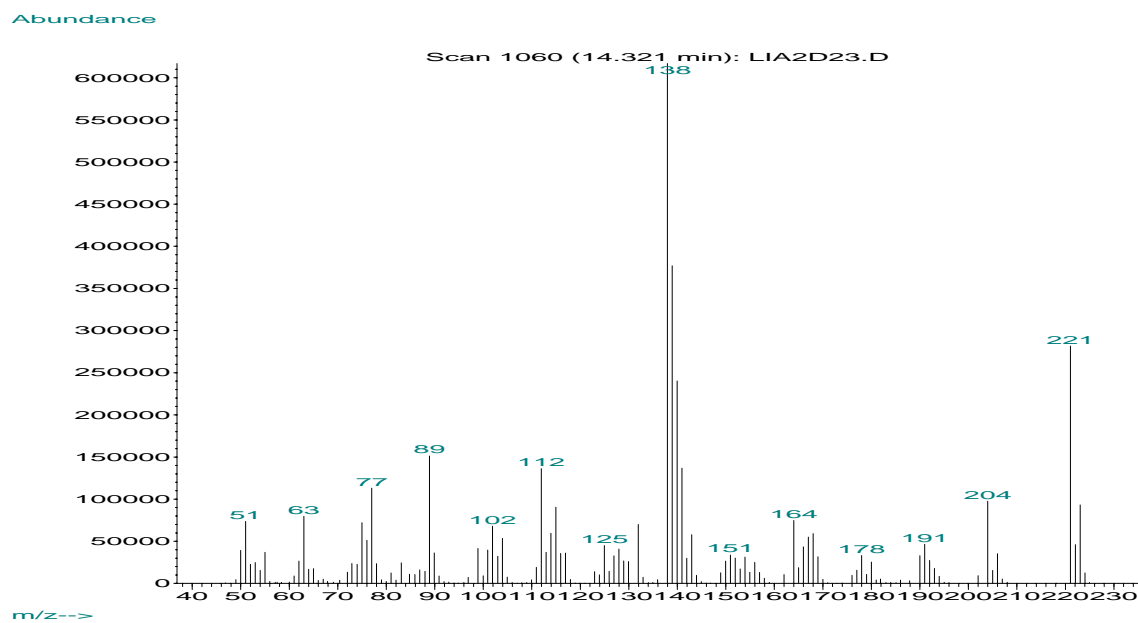


ANEXO 7. ESPECTROS DE IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H Y NOESY DE LA *exo*-7-CLORO-1,4-EPOXI-2-VINILTETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA **7c**

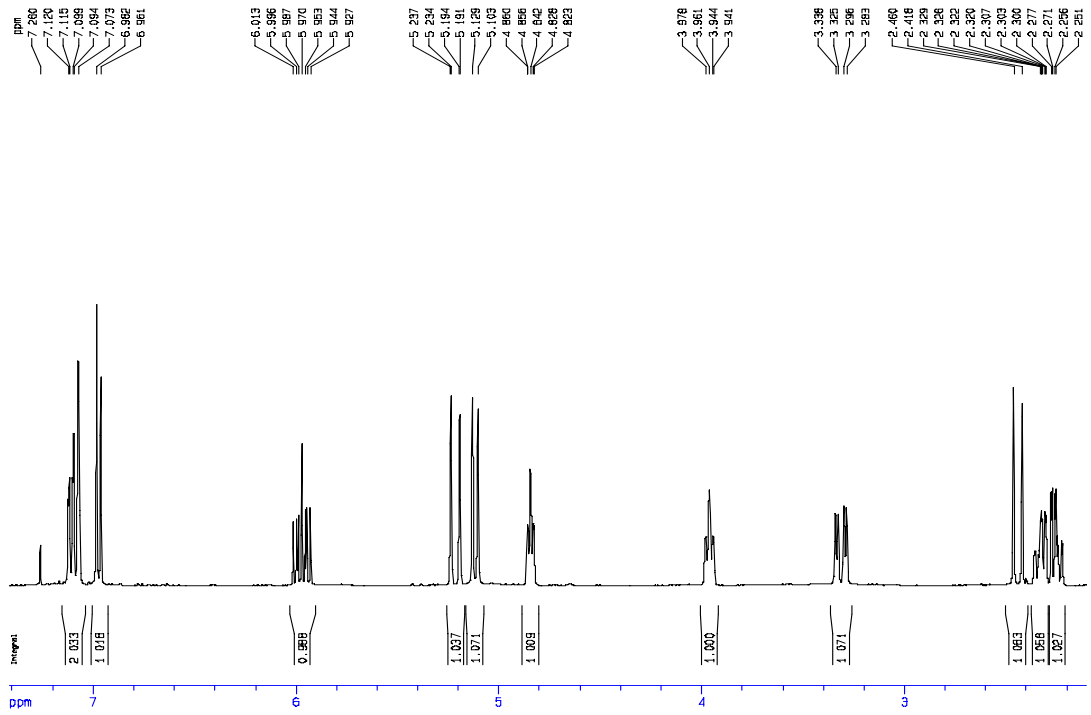
Anexo 7.1. Espectro de IR



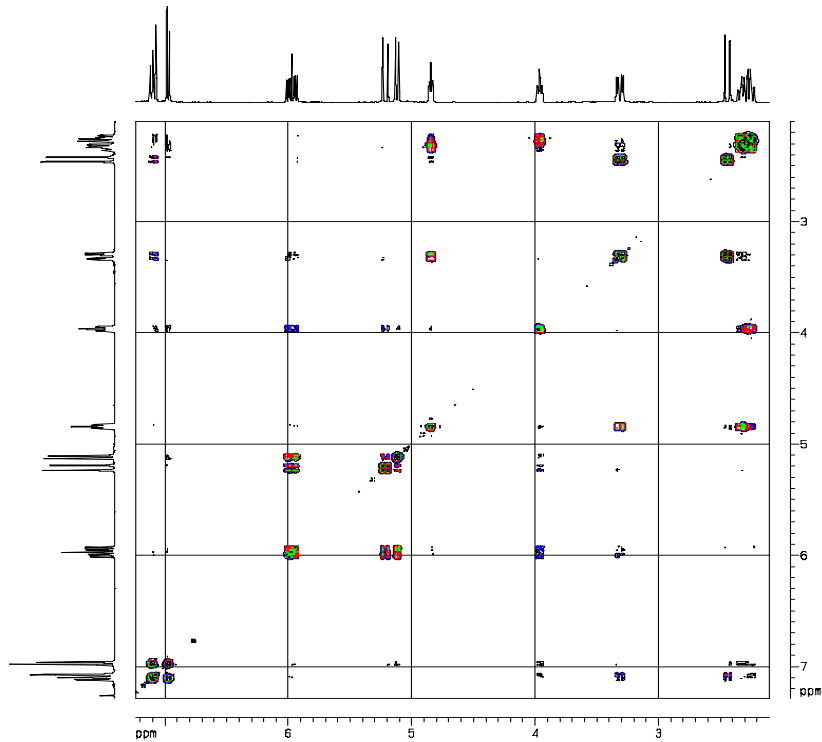
Anexo 7.2. Espectro de MS



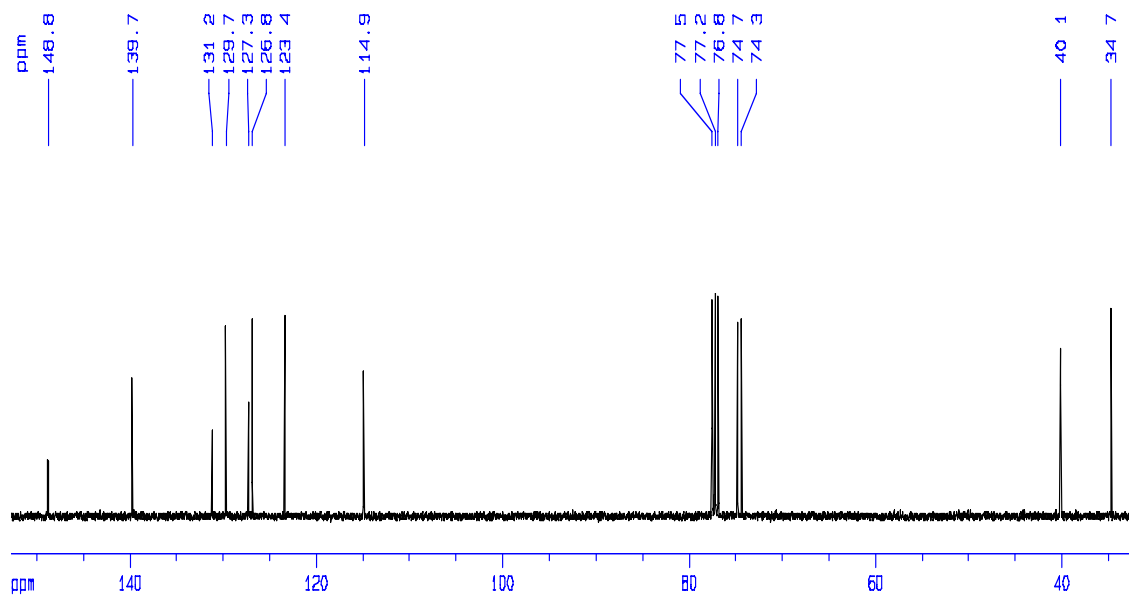
Anexo 7.3. Espectro de RMN ^1H



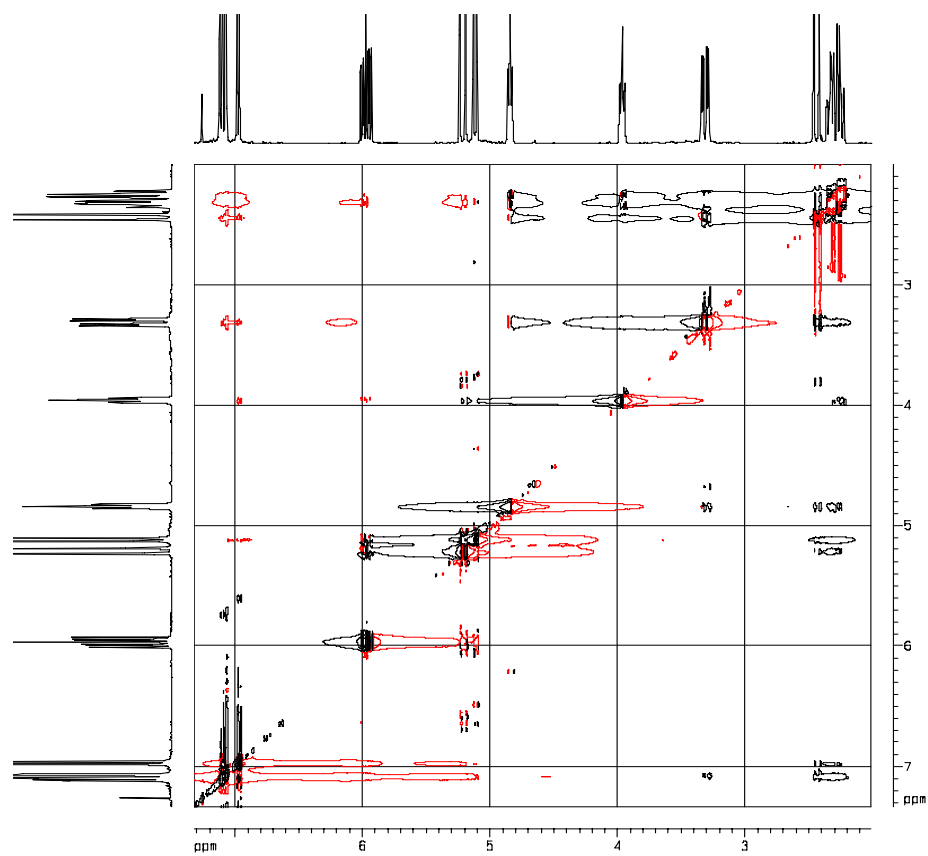
Anexo 7.4. Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H



Anexo 7.5. Espectro de RMN ¹³C

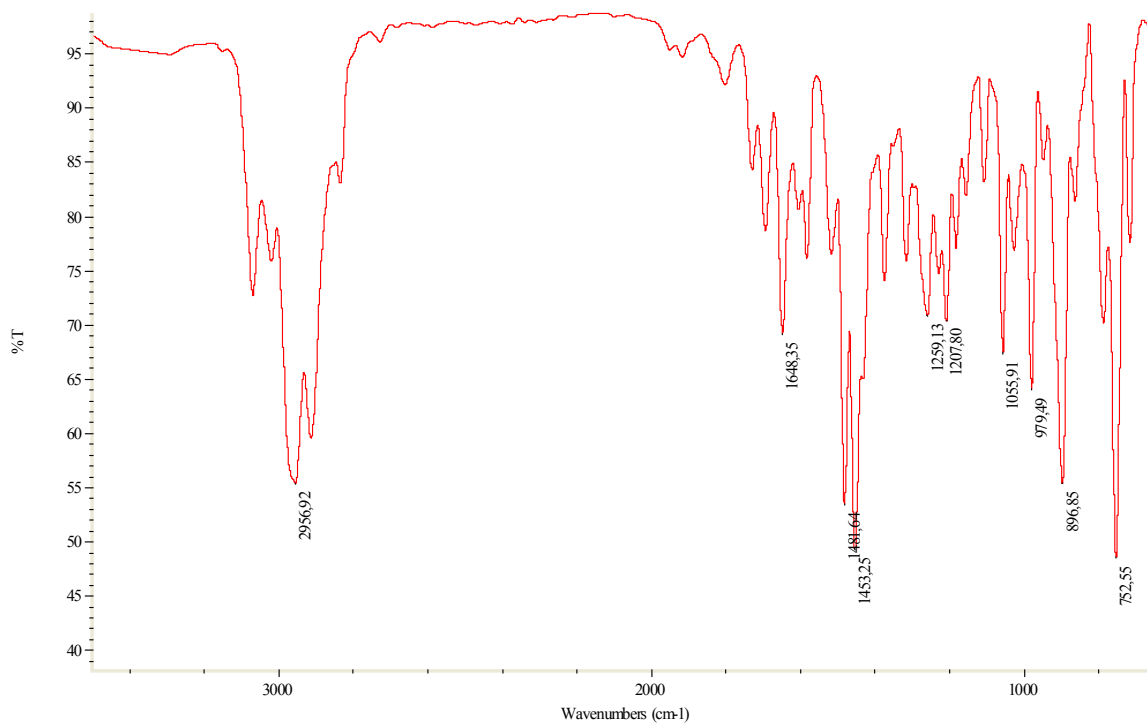


Anexo 7.6. Espectro NOESY

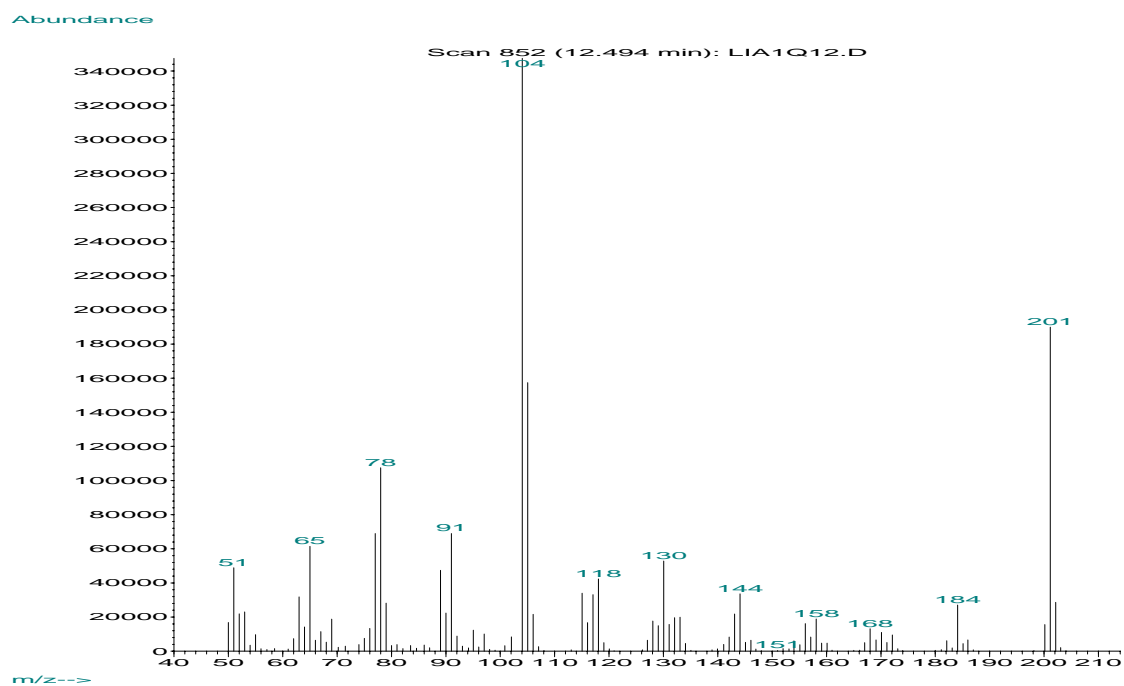


ANEXO 8. ESPECTROS DE IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H, HSQC, HMBC Y NOESY DE LA *exo*-1,4-EPOXI-2-(ISOPROPENIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA **7d**

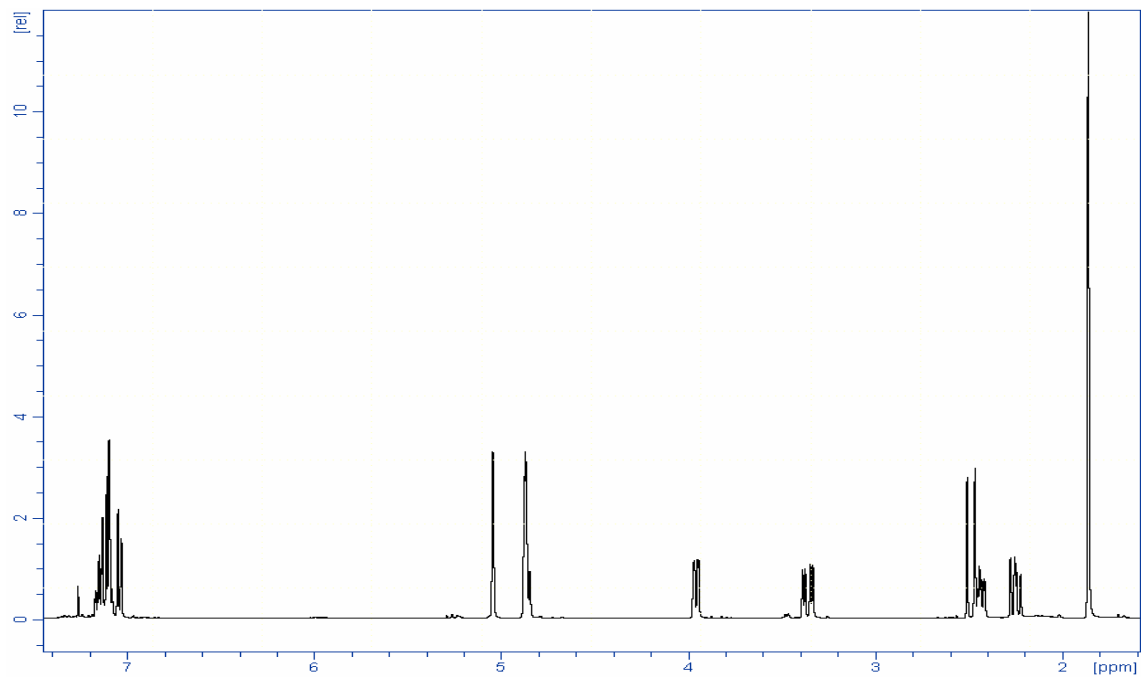
Anexo 8.1. Espectro de IR



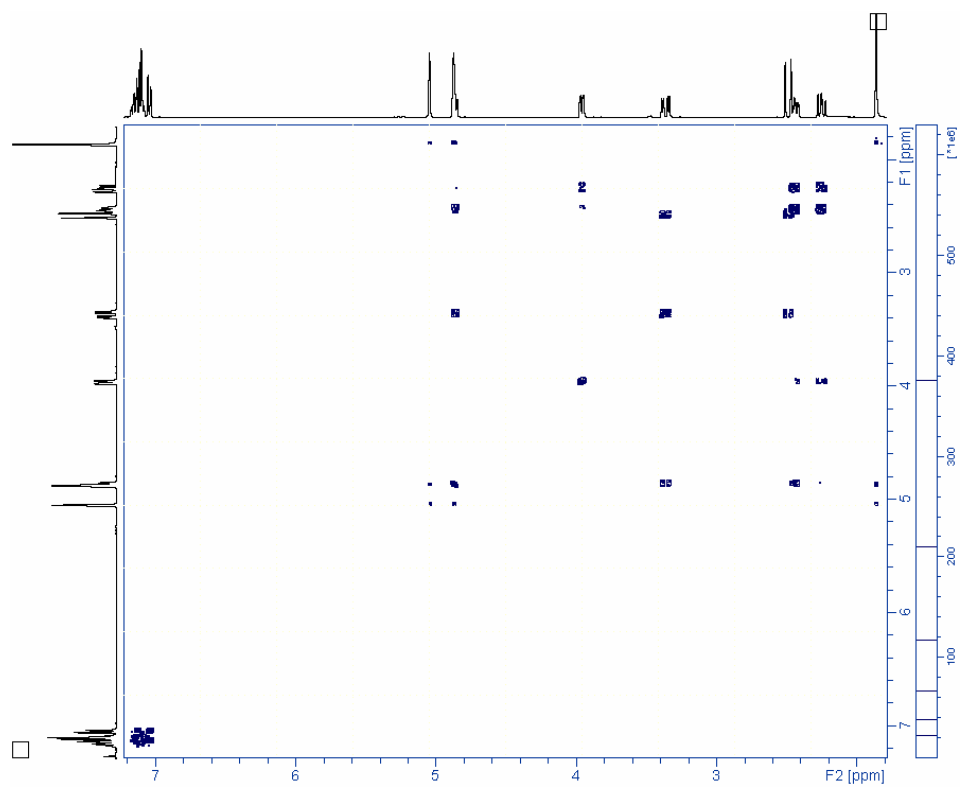
Anexo 8.2. Espectro de MS



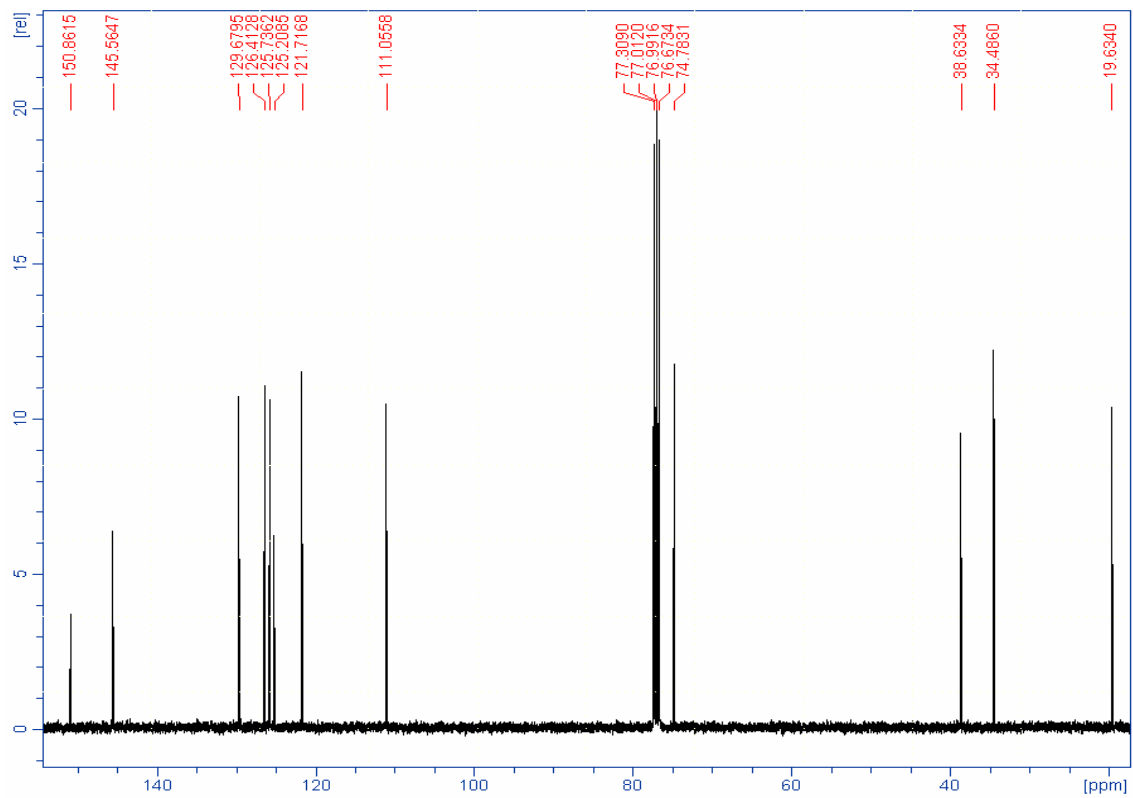
Anexo 8.3. Espectro de RMN ^1H



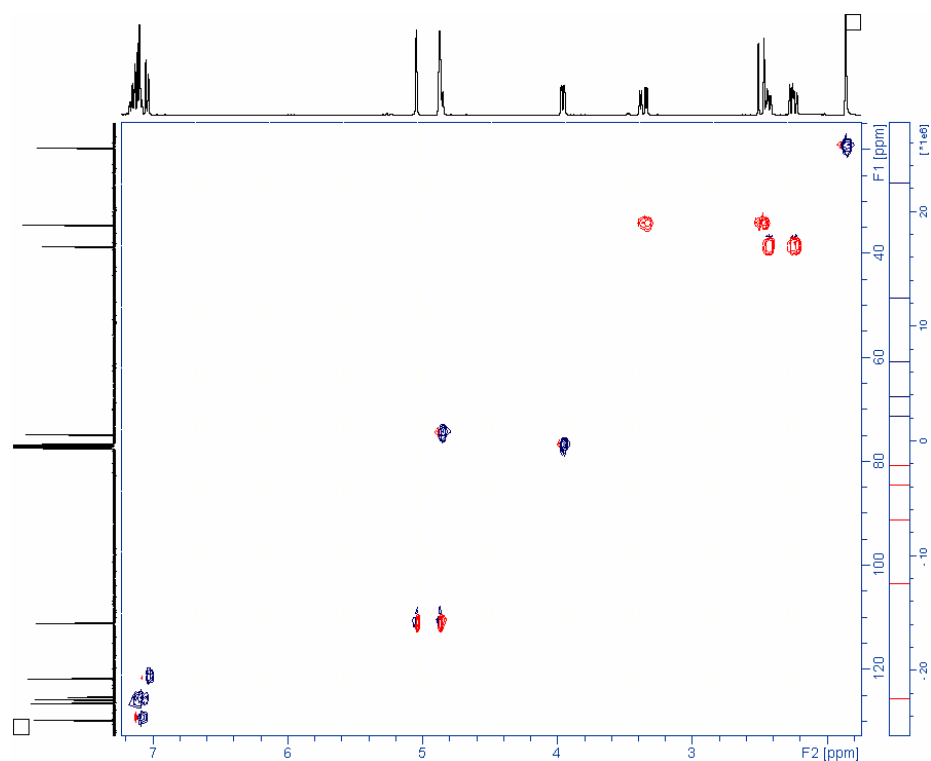
Anexo 8.4. Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H



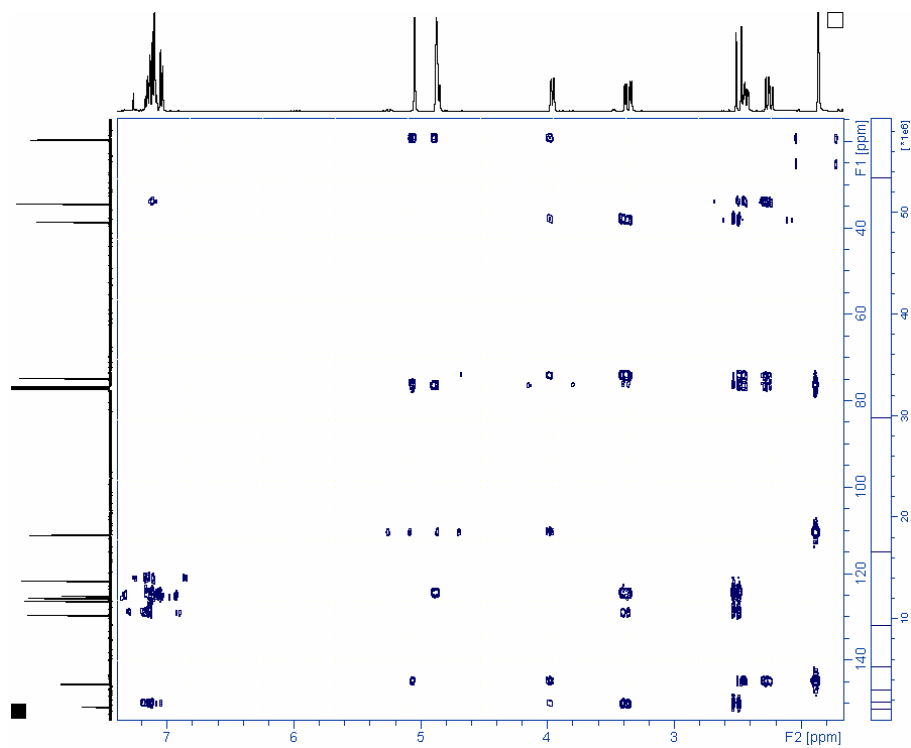
Anexo 8.5. Espectro de RMN ^{13}C



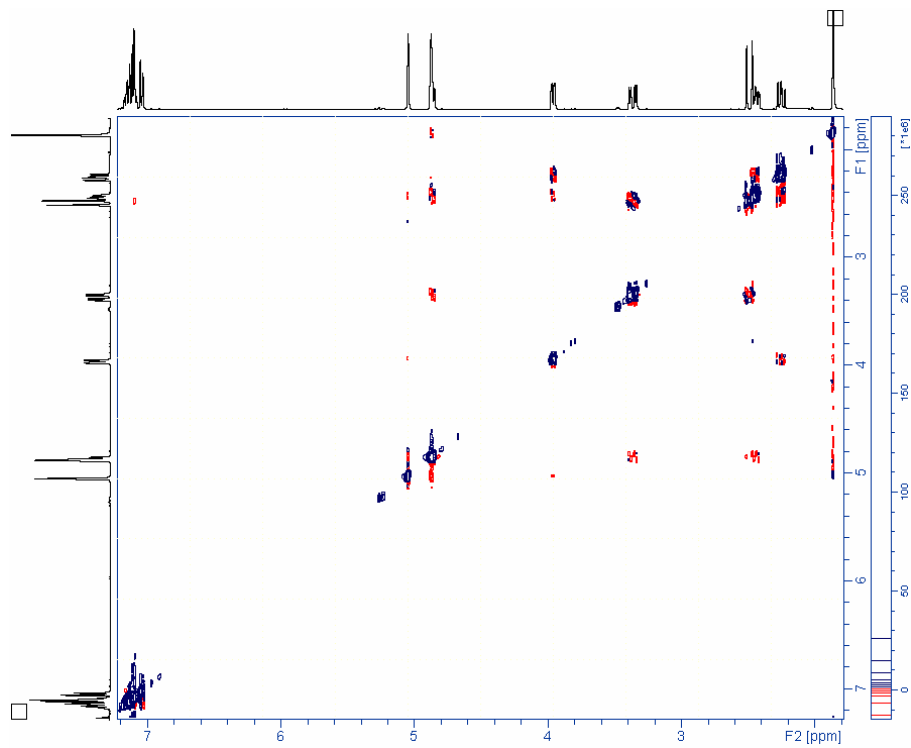
Anexo 8.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC



Anexo 8.7. Espectro de correlación heteronuclear HMBC

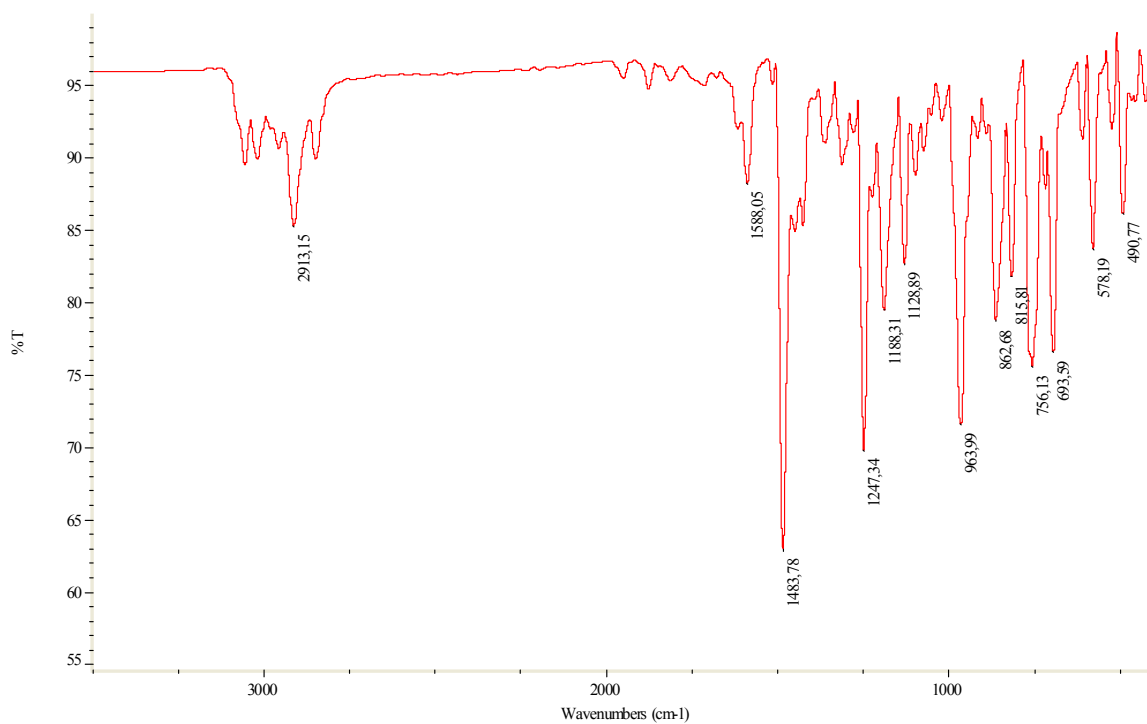


Anexo 8.8. Espectro NOESY

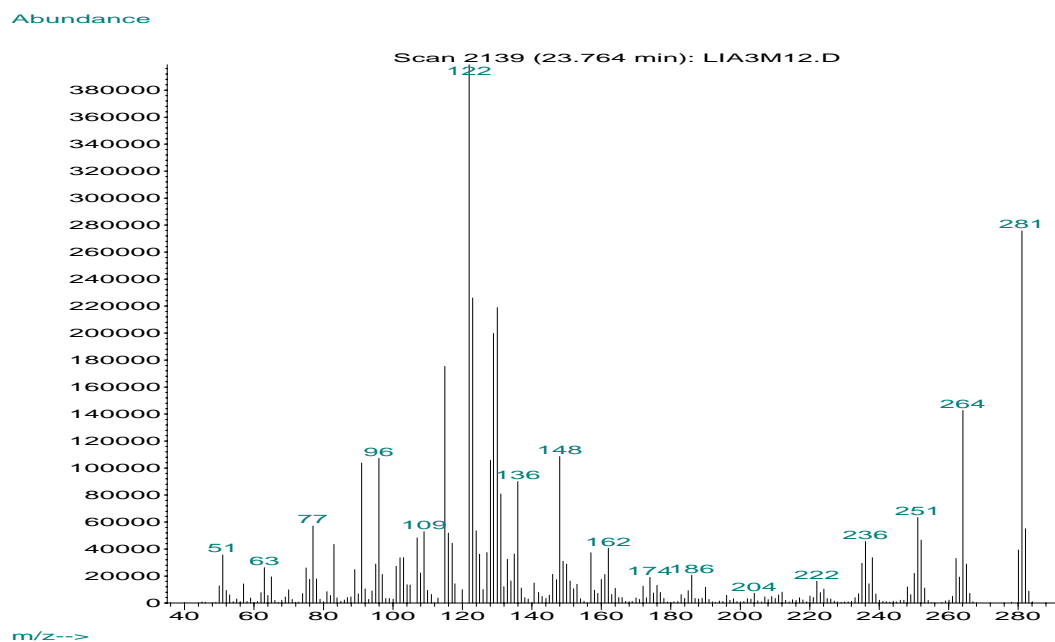


ANEXO 9. ESPECTROS DE IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H, HSQC, HMBC Y NOESY DE LA *exo*-7-FLUORO-1,4-EPOXI-2-ESTIRILTETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA **7f**

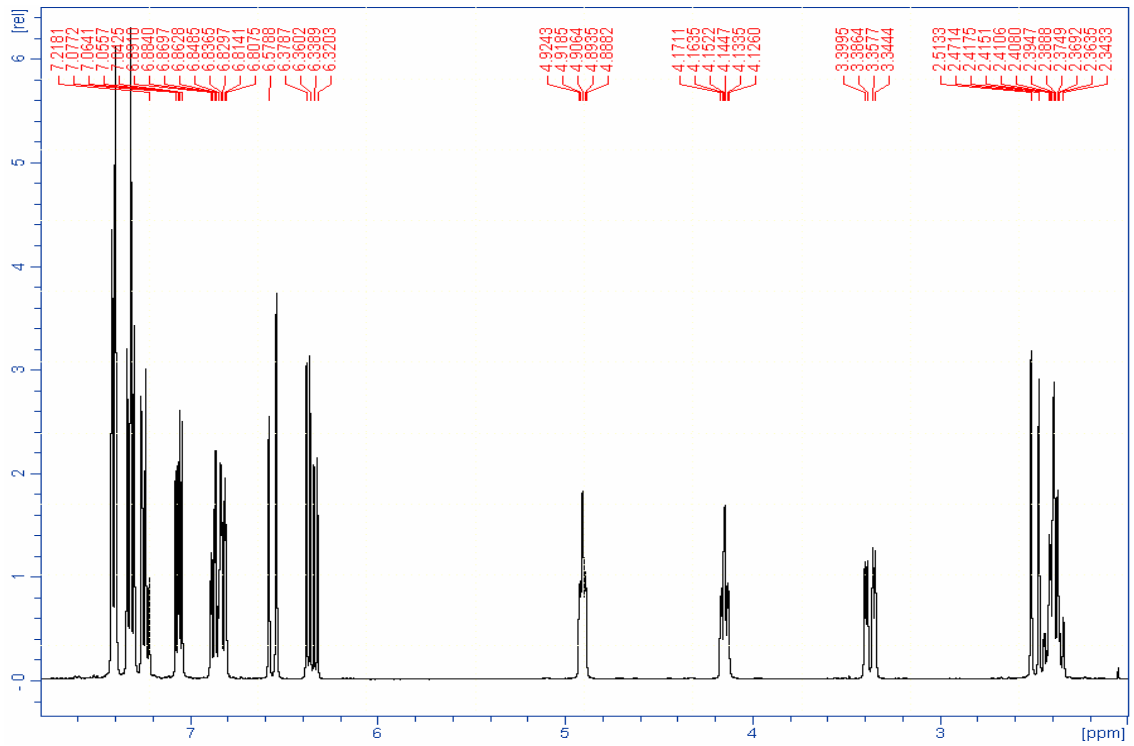
Anexo 9.1. Espectro de IR



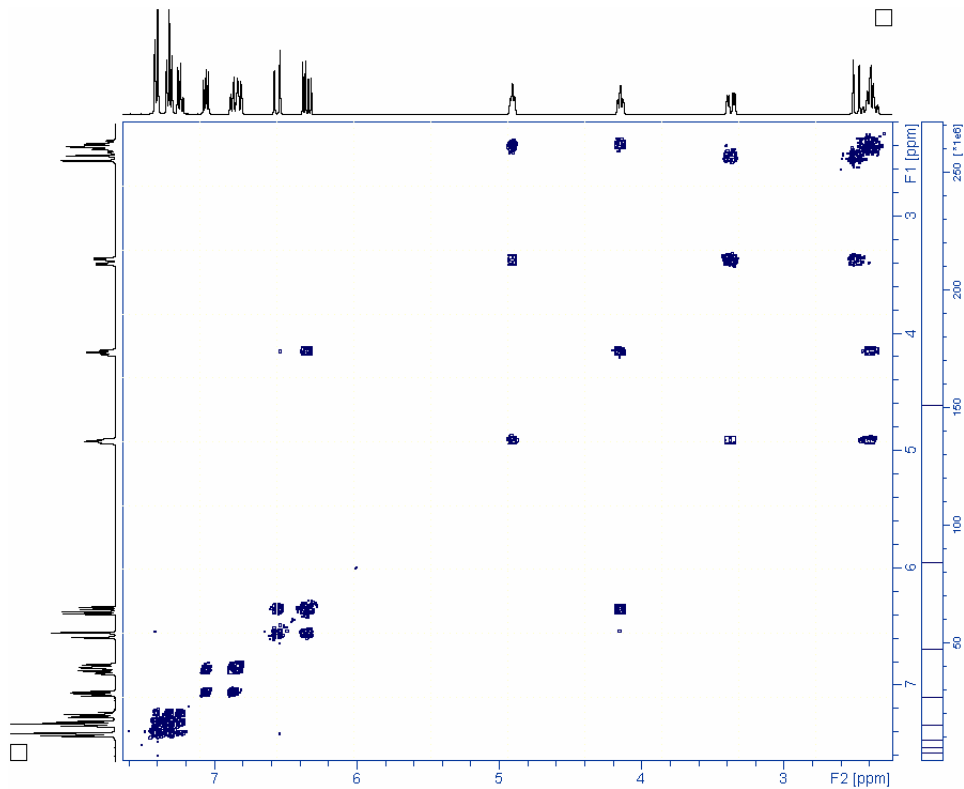
Anexo 9.2. Espectro de MS



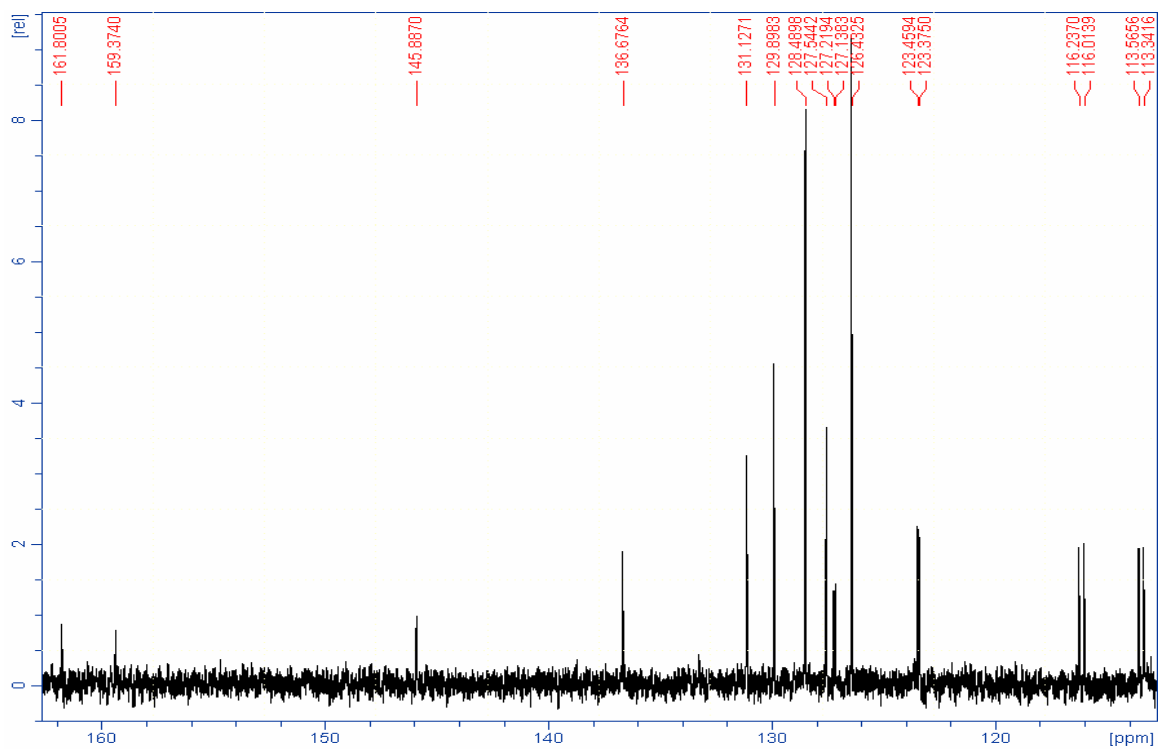
Anexo 9.3. Espectro de RMN ^1H



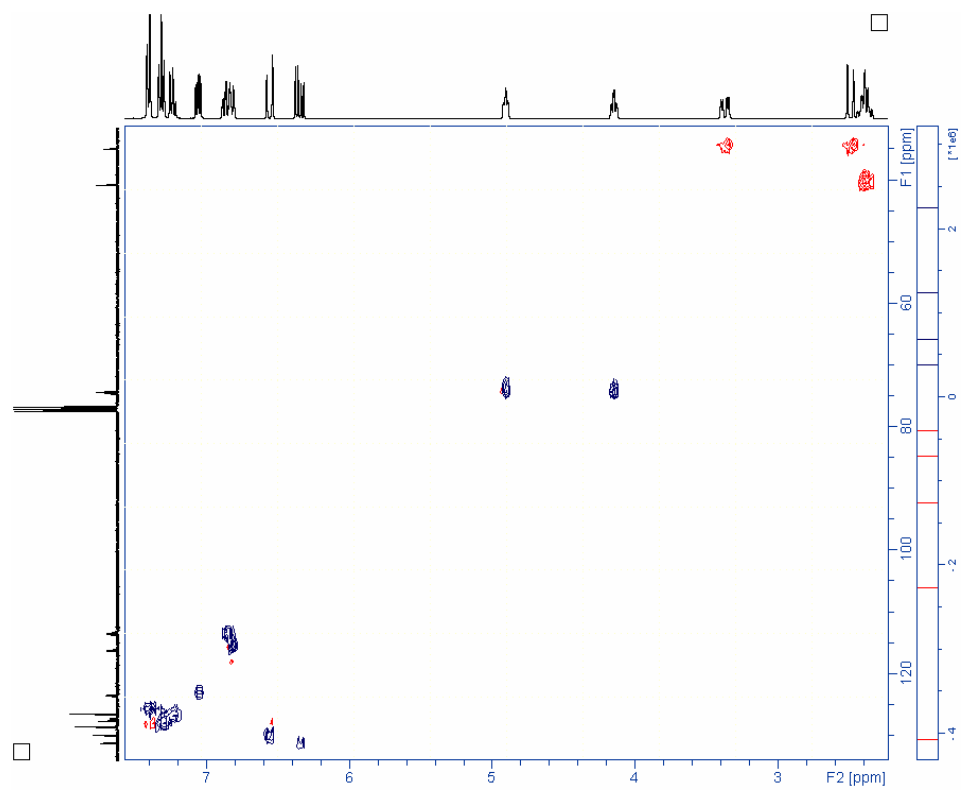
Anexo 9.4. Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H



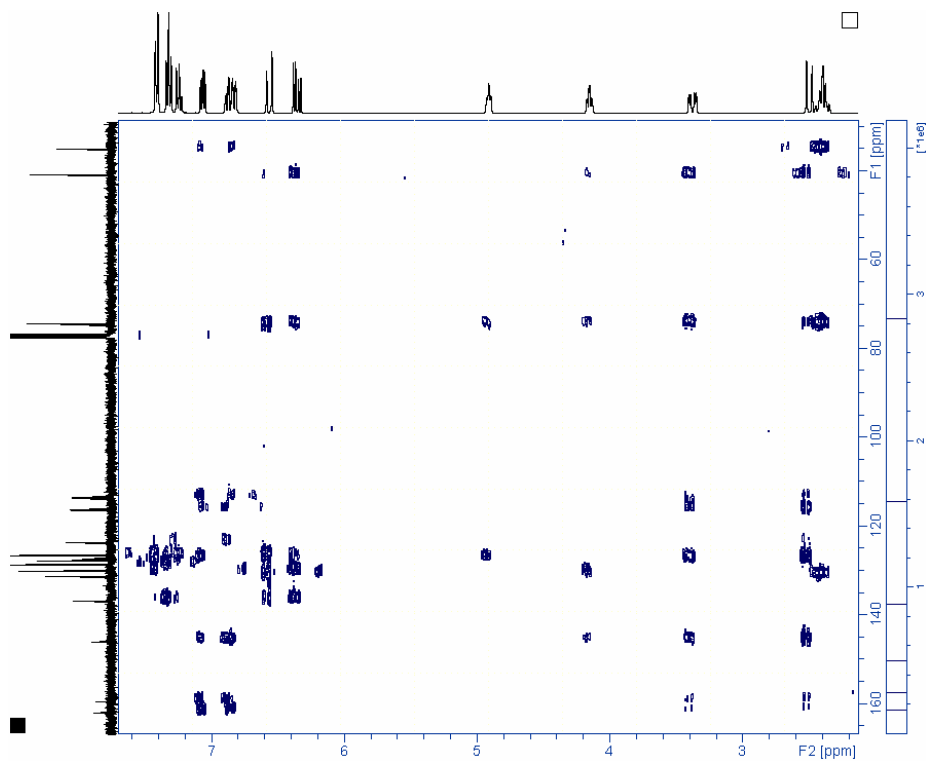
Anexo 9.5. Espectro de RMN ^{13}C



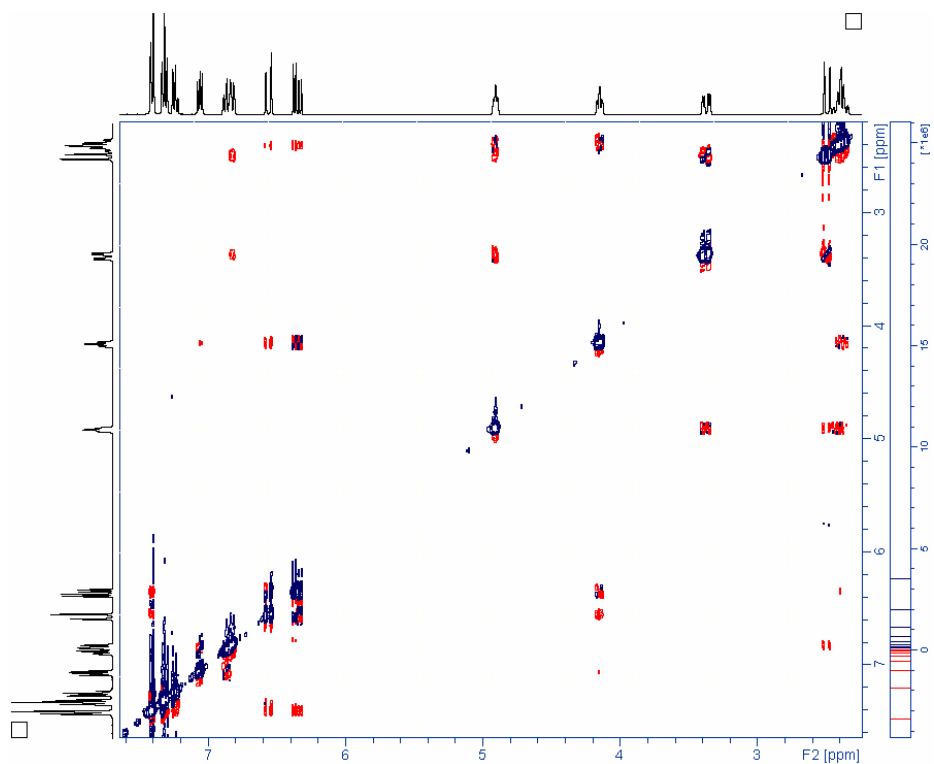
Anexo 9.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC



Anexo 9.7. Espectro de correlación heteronuclear HMBC

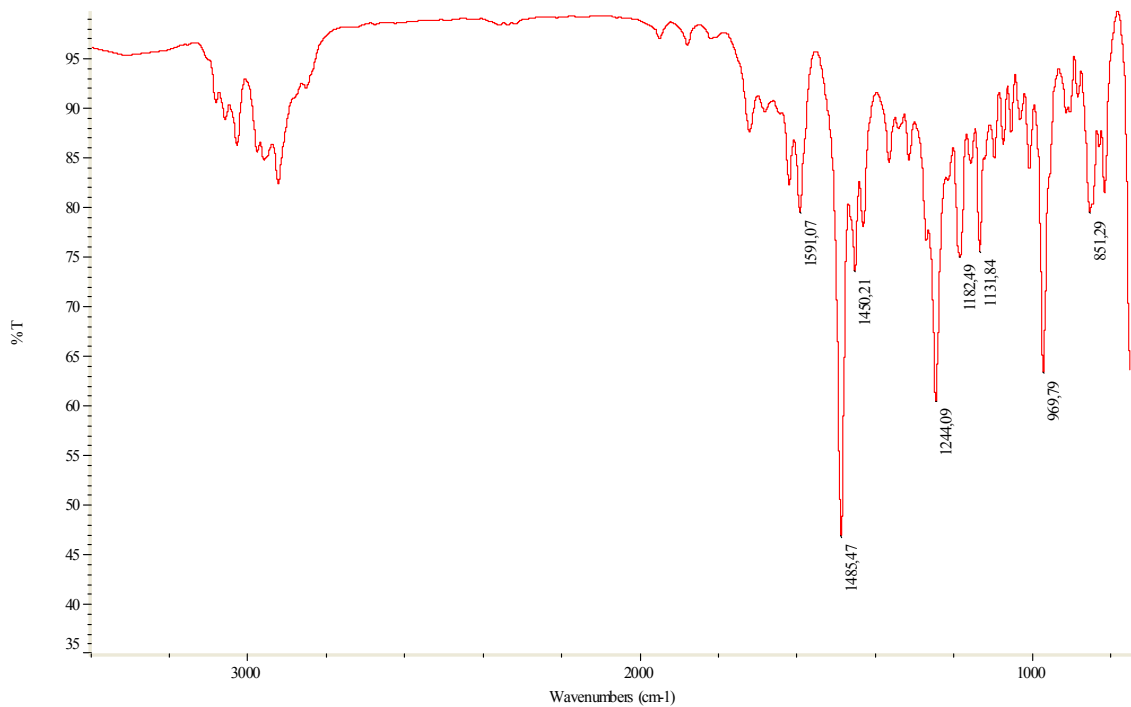


Anexo 9.8. Espectro NOESY



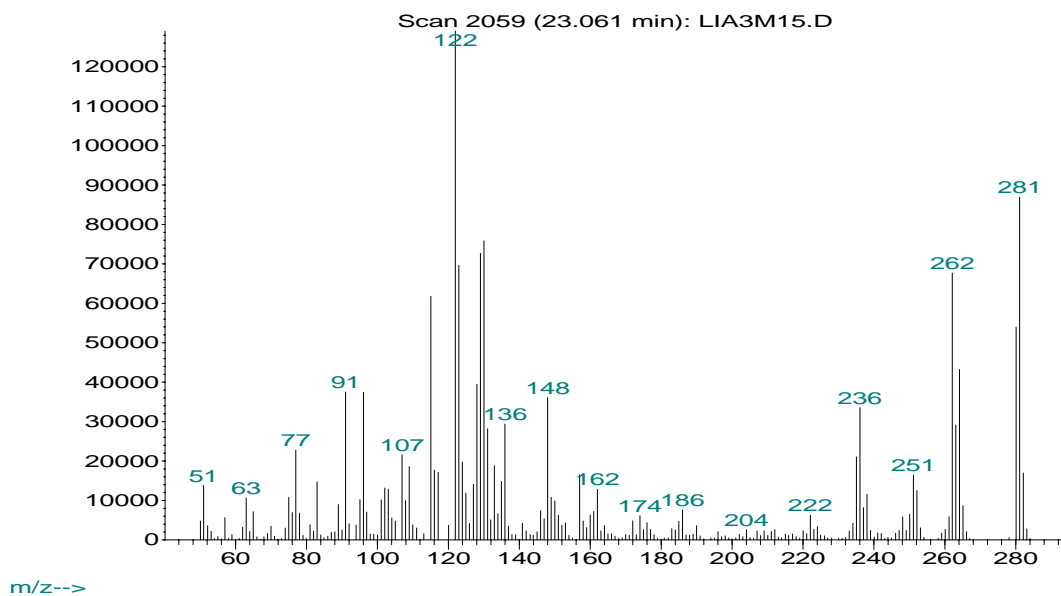
ANEXO 10. ESPECTROS DE IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H, HSQC, HMBC Y NOESY DE LA *endo*-7-FLUORO-1,4-EPOXI-2-ESTIRILTETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA 7g

Anexo 10.1. Espectro de IR

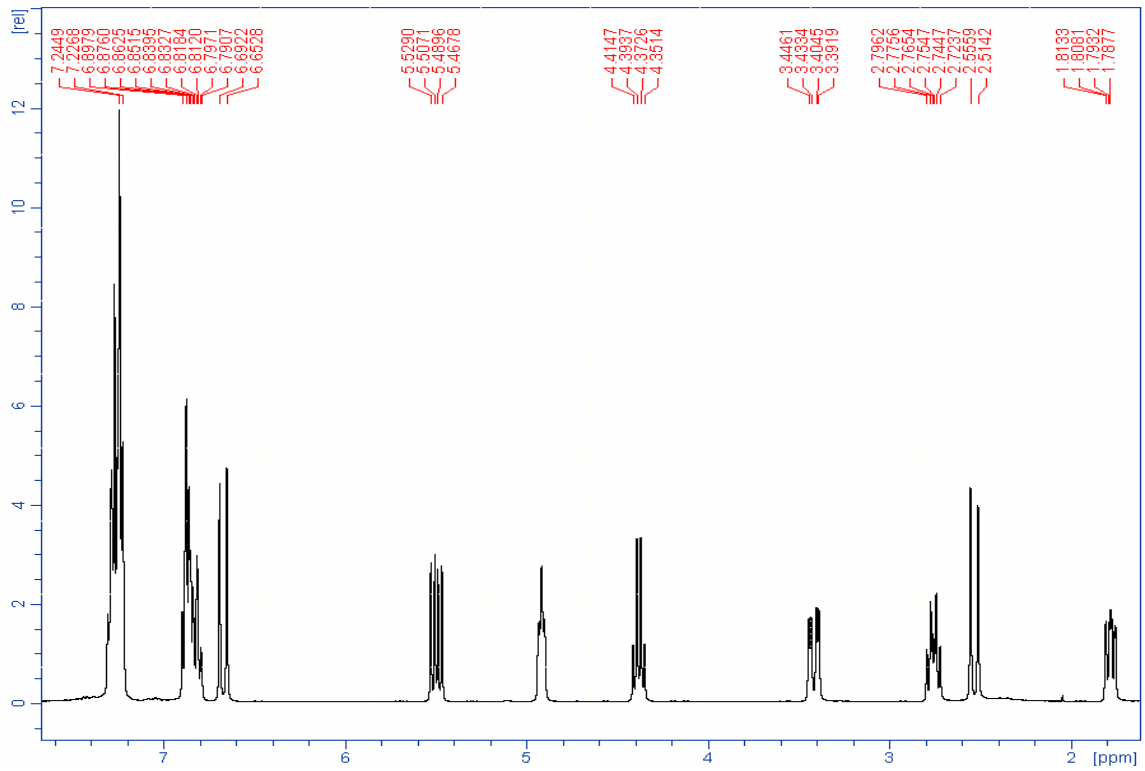


Anexo 10.2. Espectro de MS

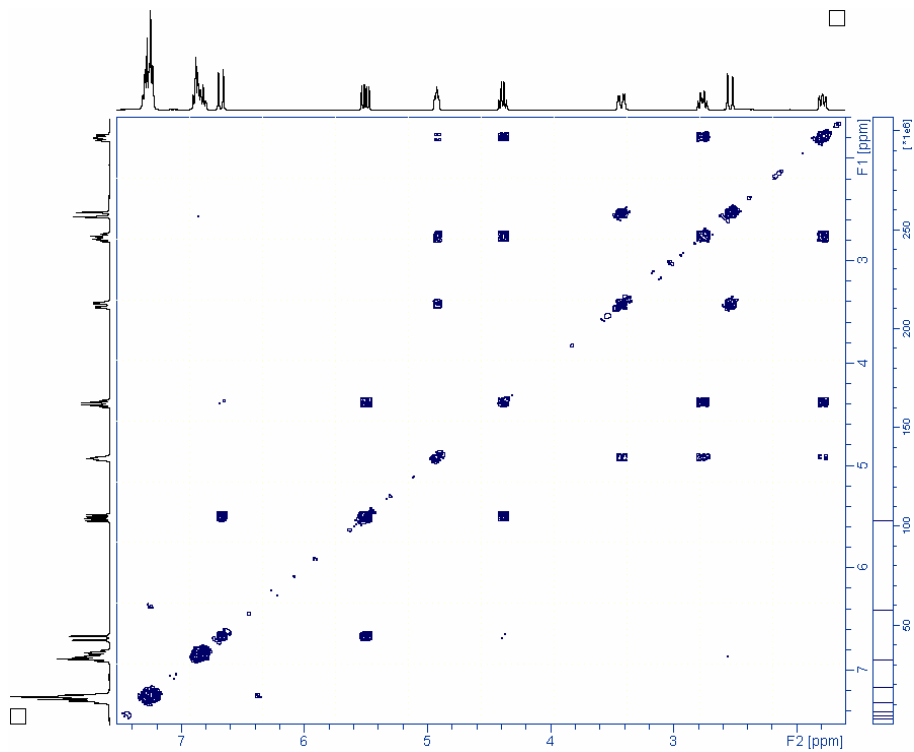
Abundance



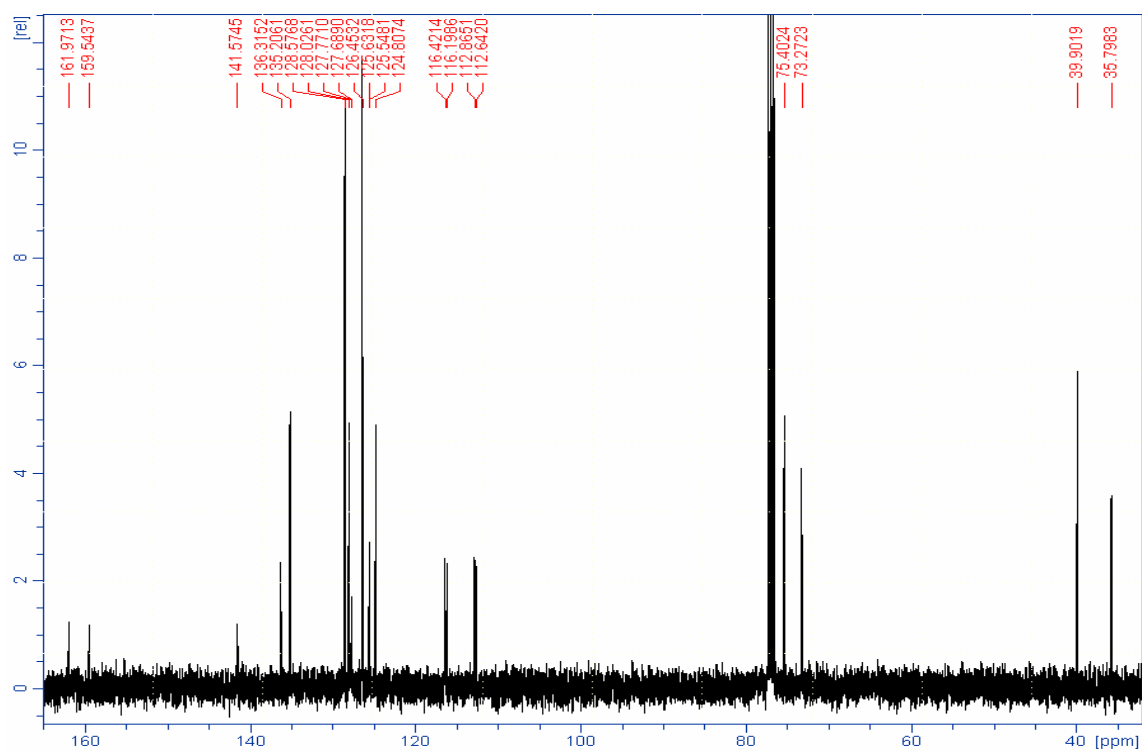
Anexo 10.3. Espectro de RMN ^1H



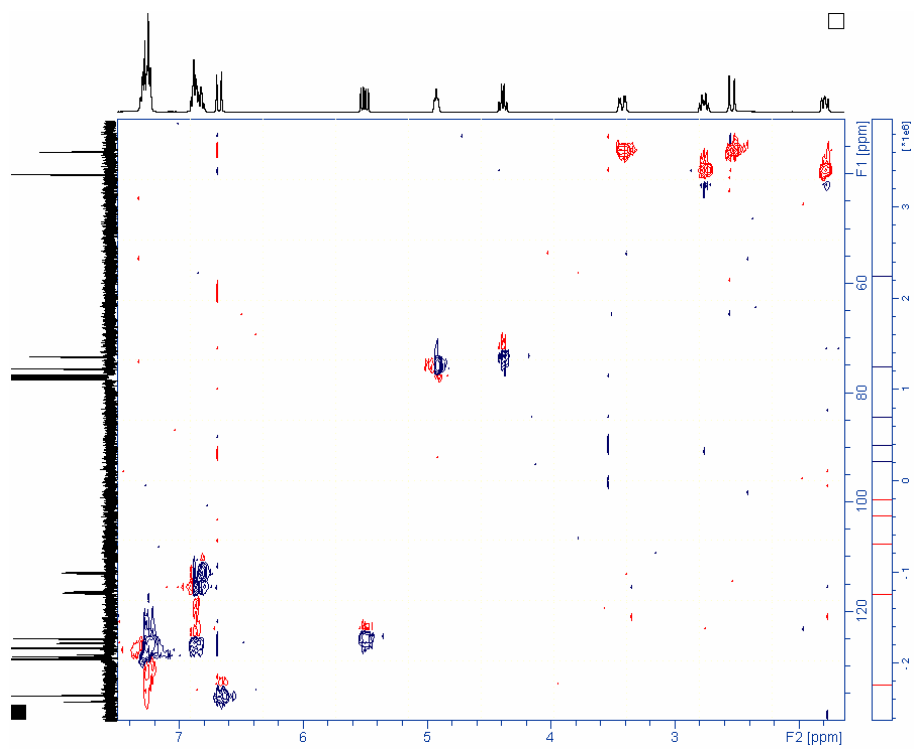
Anexo 10.4. Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H



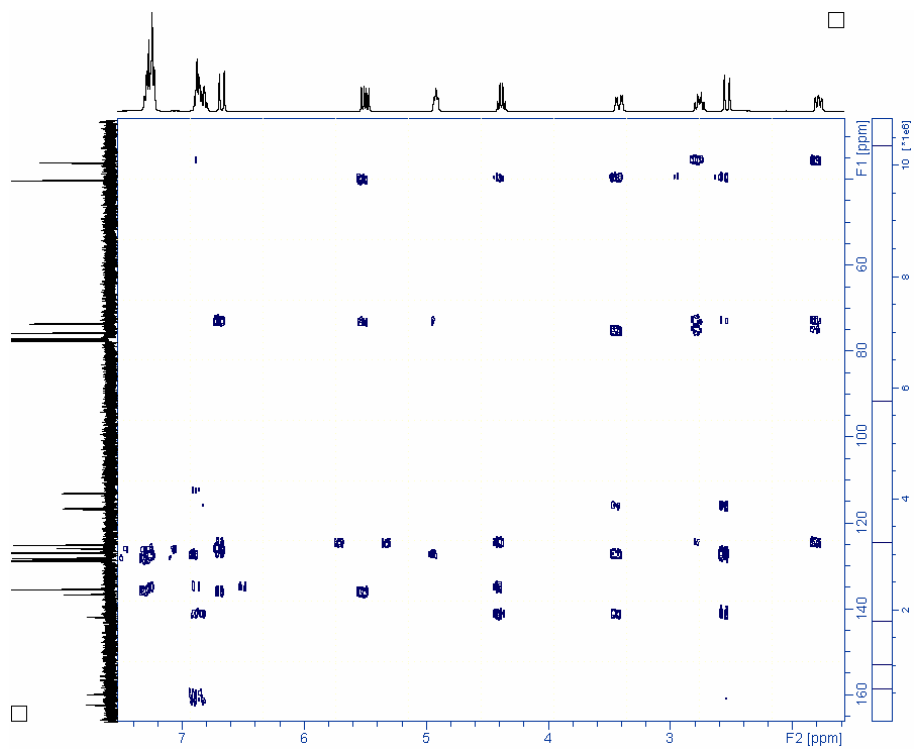
Anexo 10.5. Espectro de RMN ^{13}C



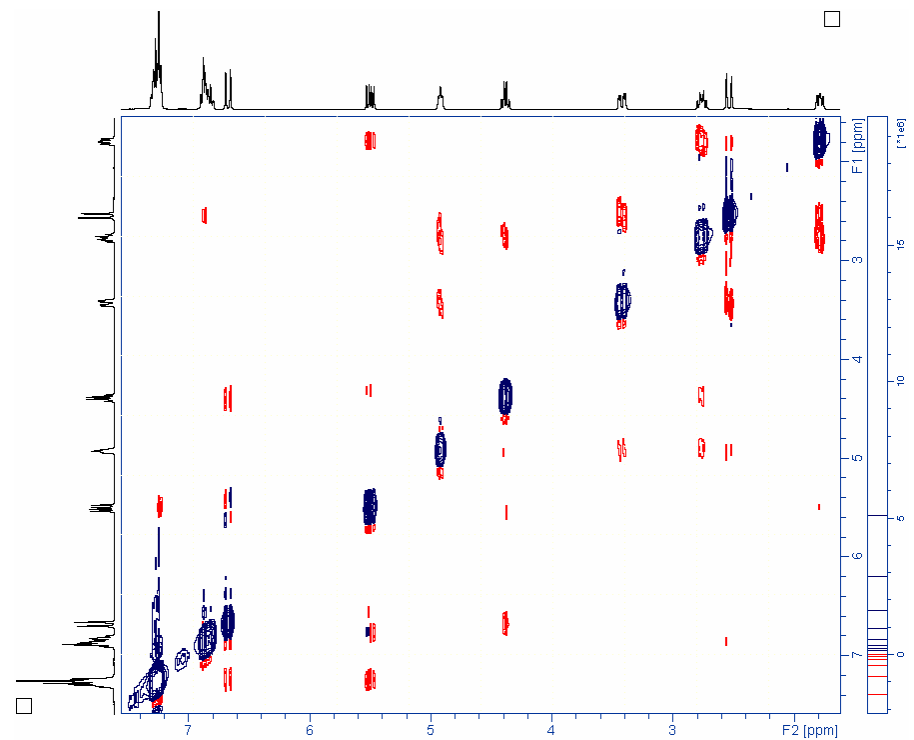
Anexo 10.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC



Anexo 10.7. Espectro de correlación heteronuclear HMBC

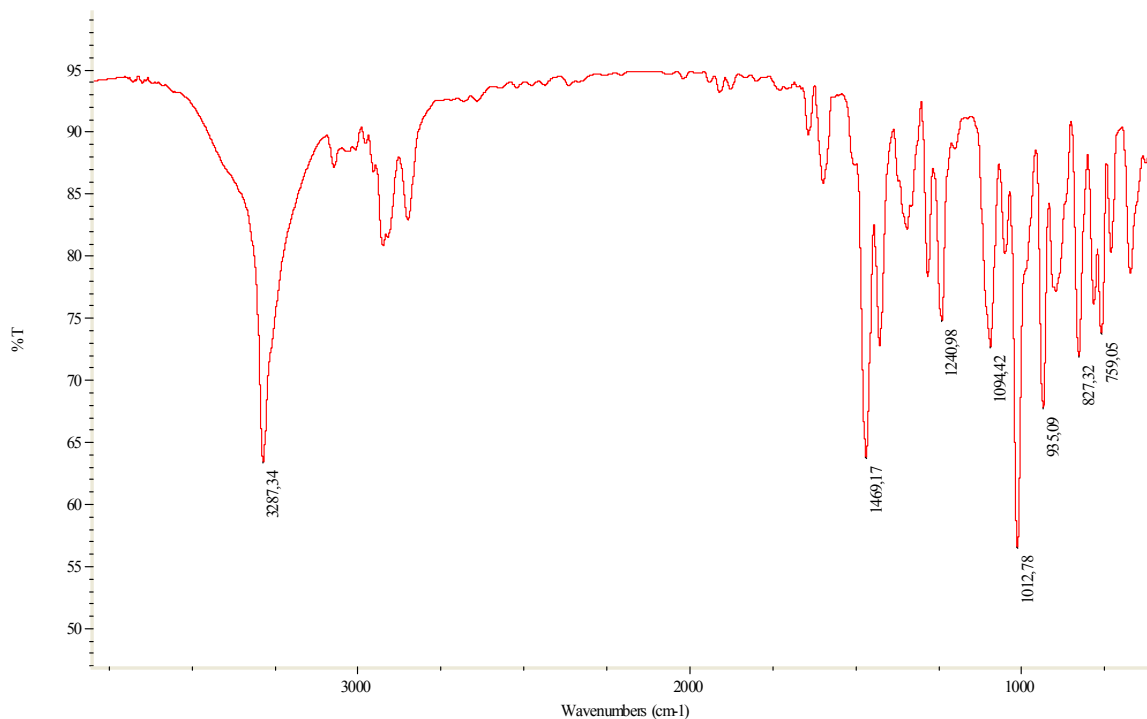


Anexo 10.8. Espectro NOESY



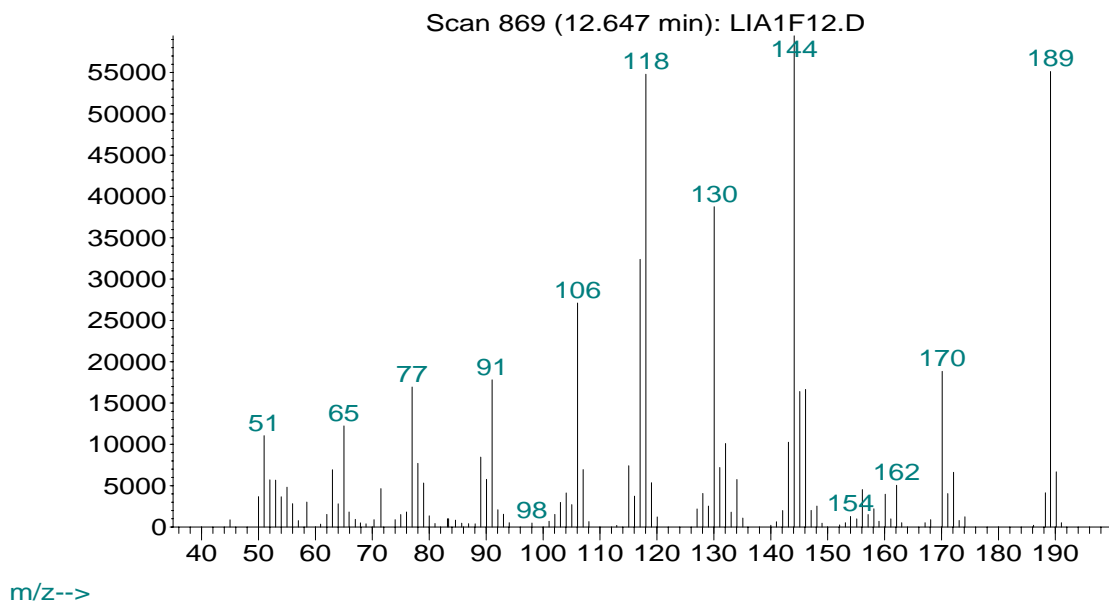
ANEXO 11. ESPECTROS DE IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H, HSQC, HMBC Y NOESY DE LA *cis*-4-HIDROXI-2-VINILTETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA 8a

Anexo 11.1. Espectro de IR

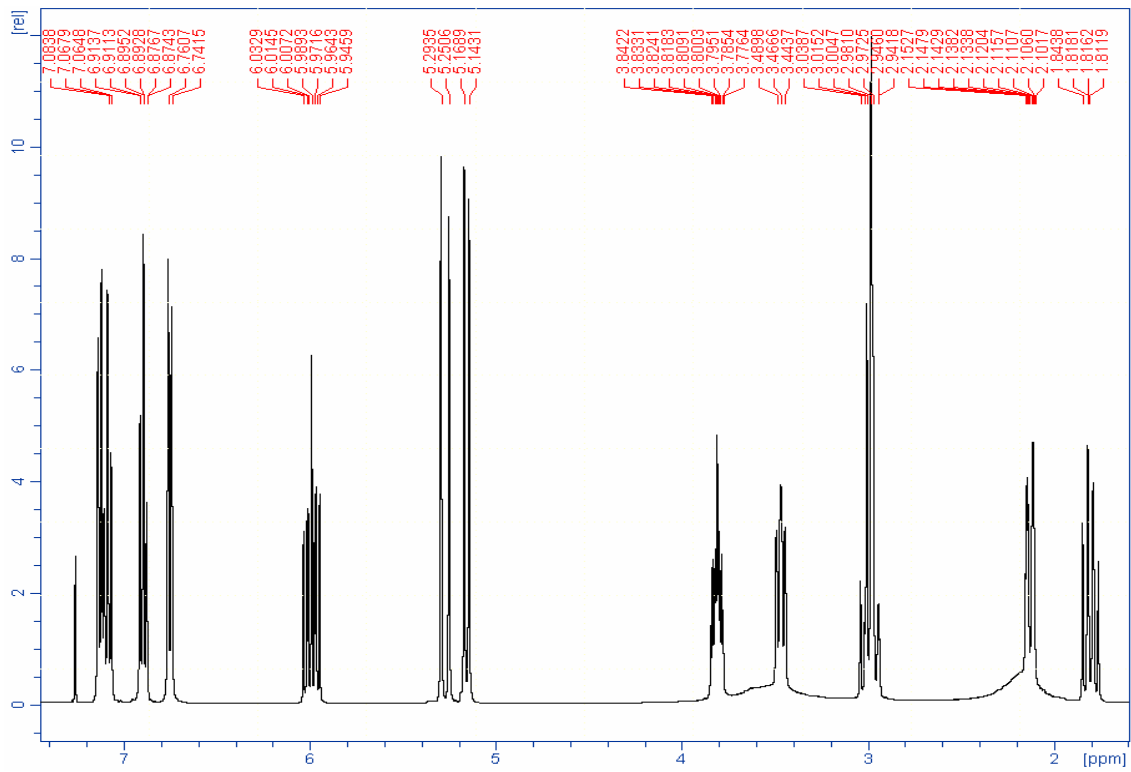


Anexo 11.2. Espectro de MS

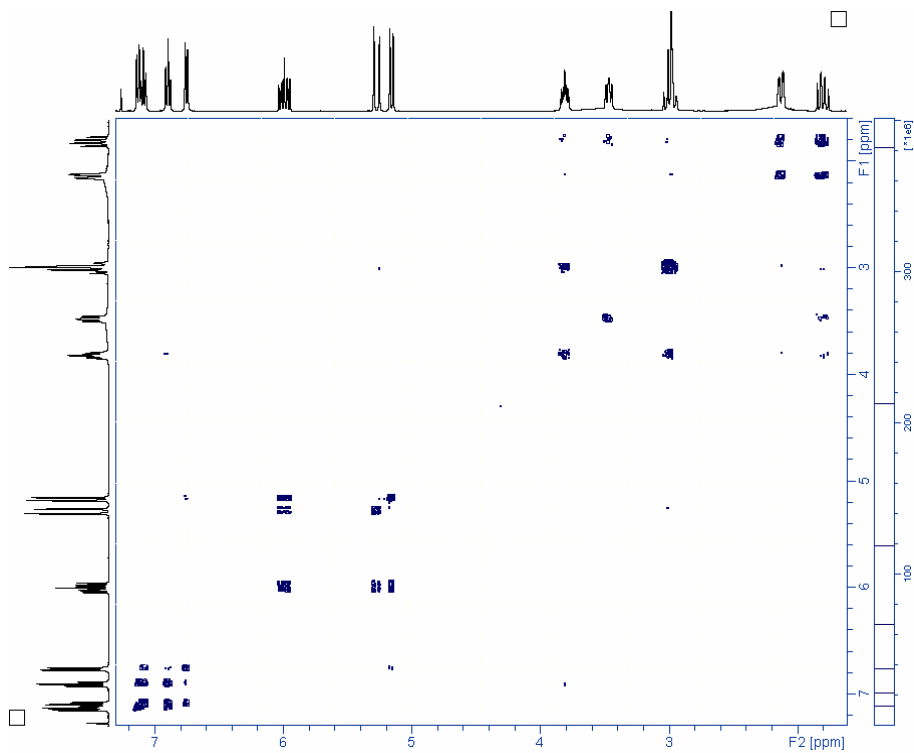
Abundance



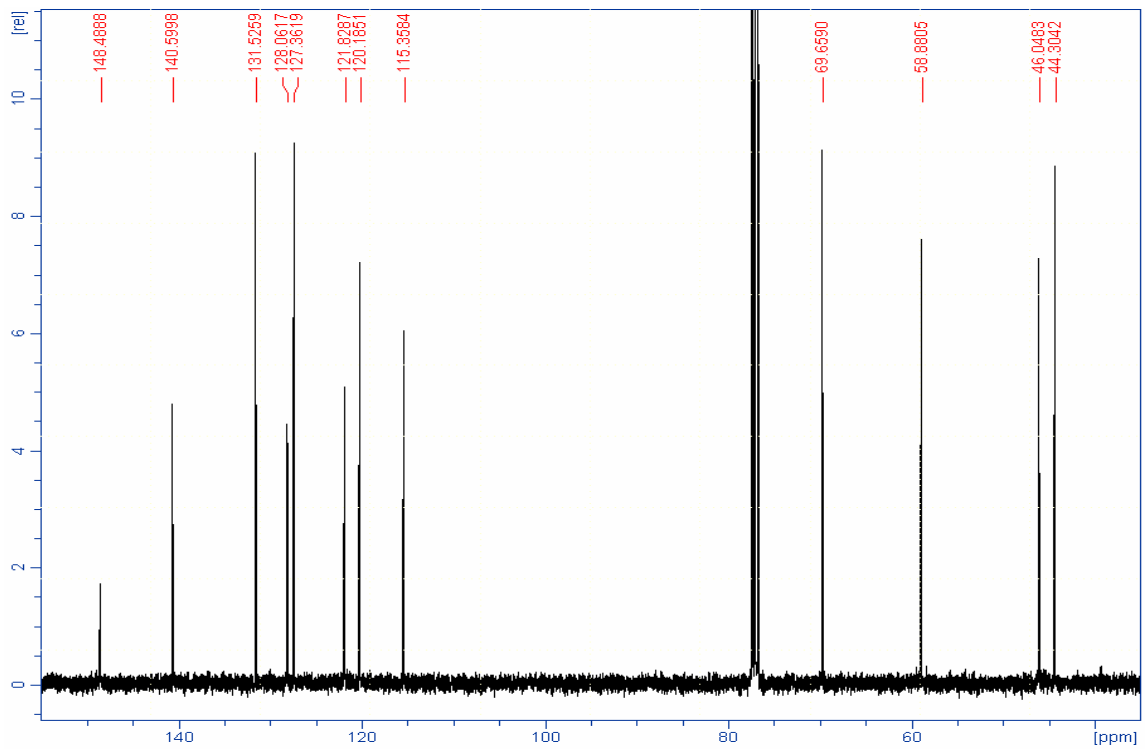
Anexo 11.3. Espectro de RMN ^1H



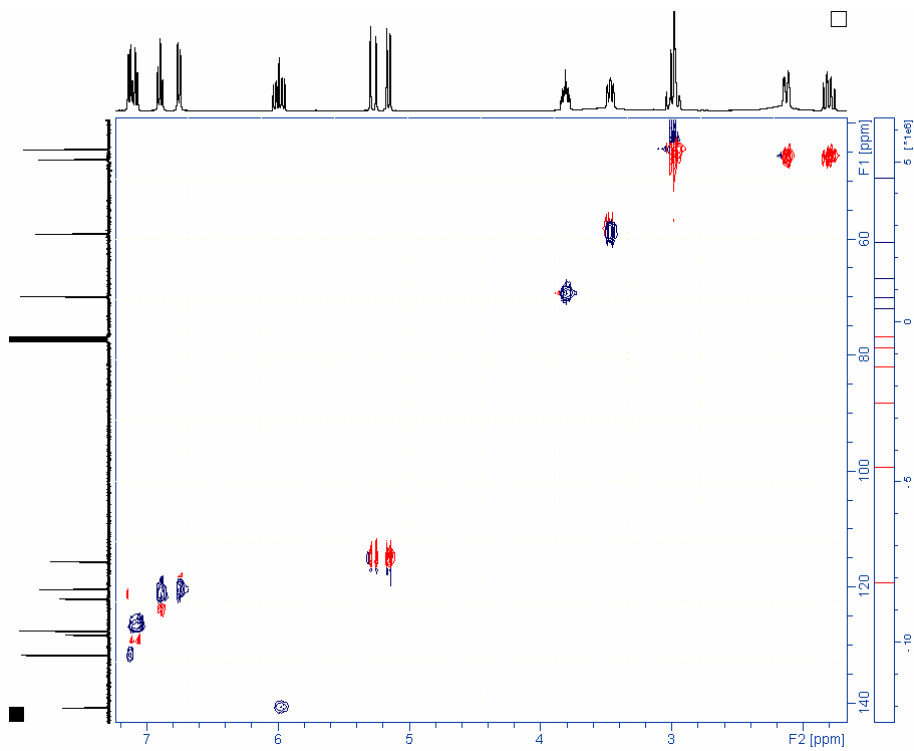
Anexo 11.4. Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H



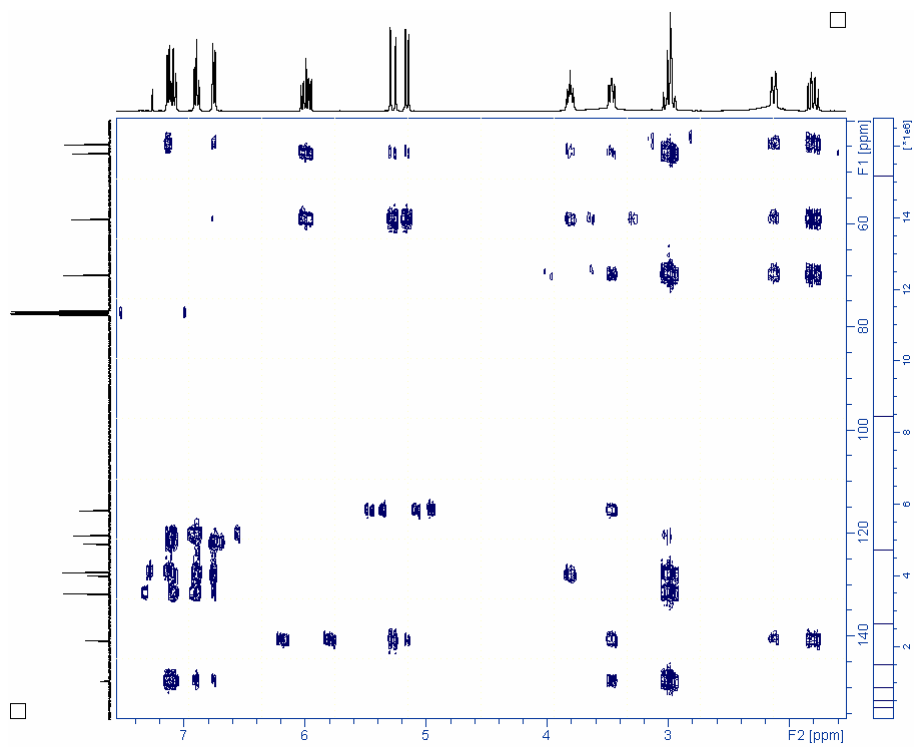
Anexo 11.5. Espectro de RMN ^{13}C



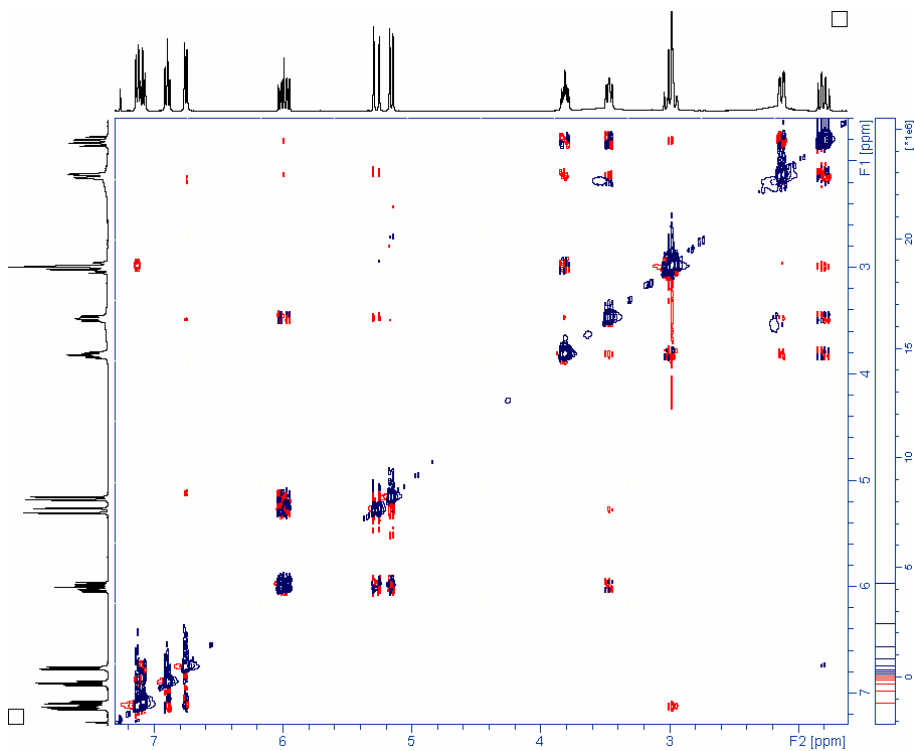
Anexo 11.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC



Anexo 11.7. Espectro de correlación heteronuclear HMBC

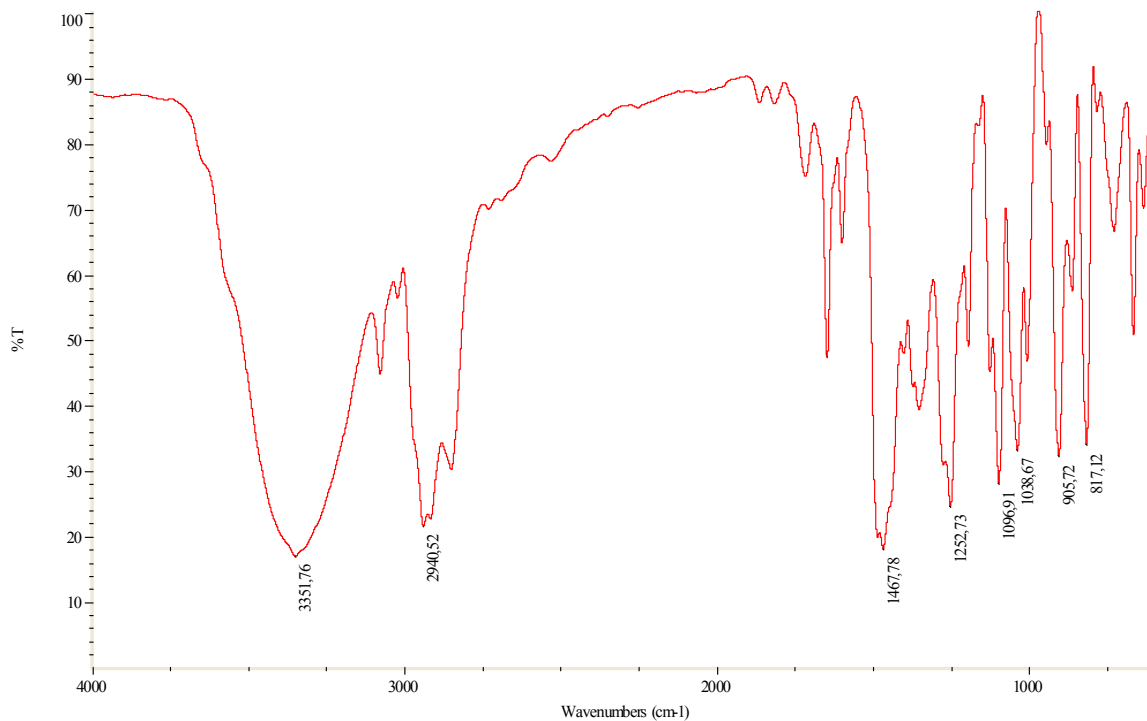


Anexo 11.8. Espectro NOESY

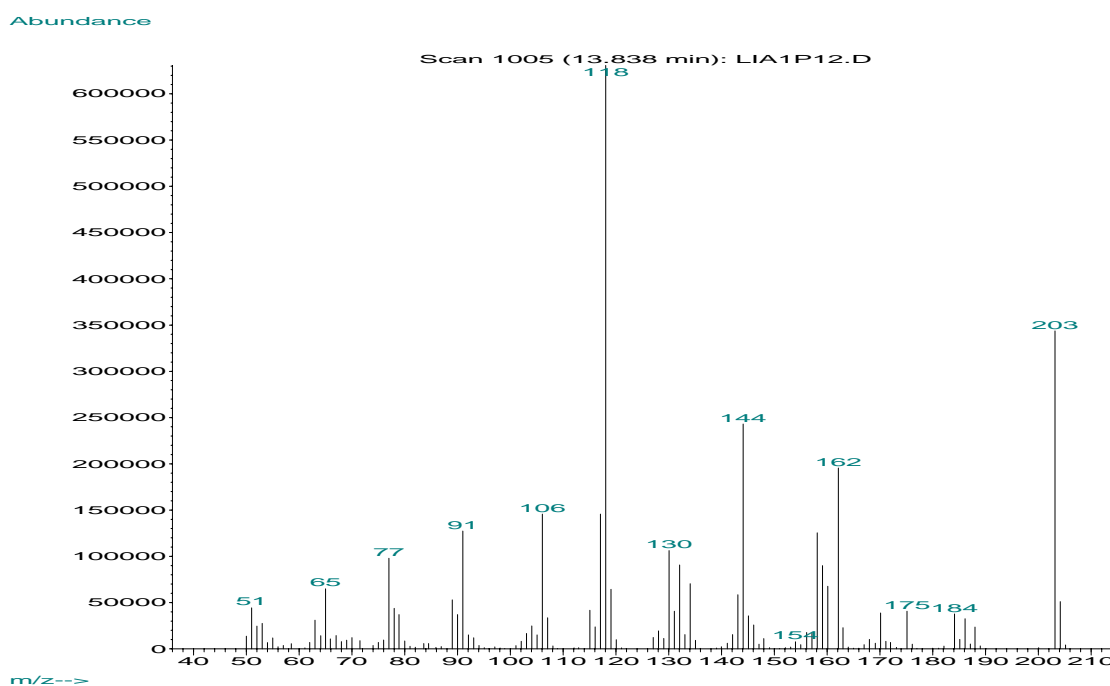


ANEXO 12. ESPECTROS DE IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY ¹H-¹H, HMQC, HMBC Y NOESY DE LA *cis*-4-HIDROXI-2-(ISOPROPENIL)TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA **8d**

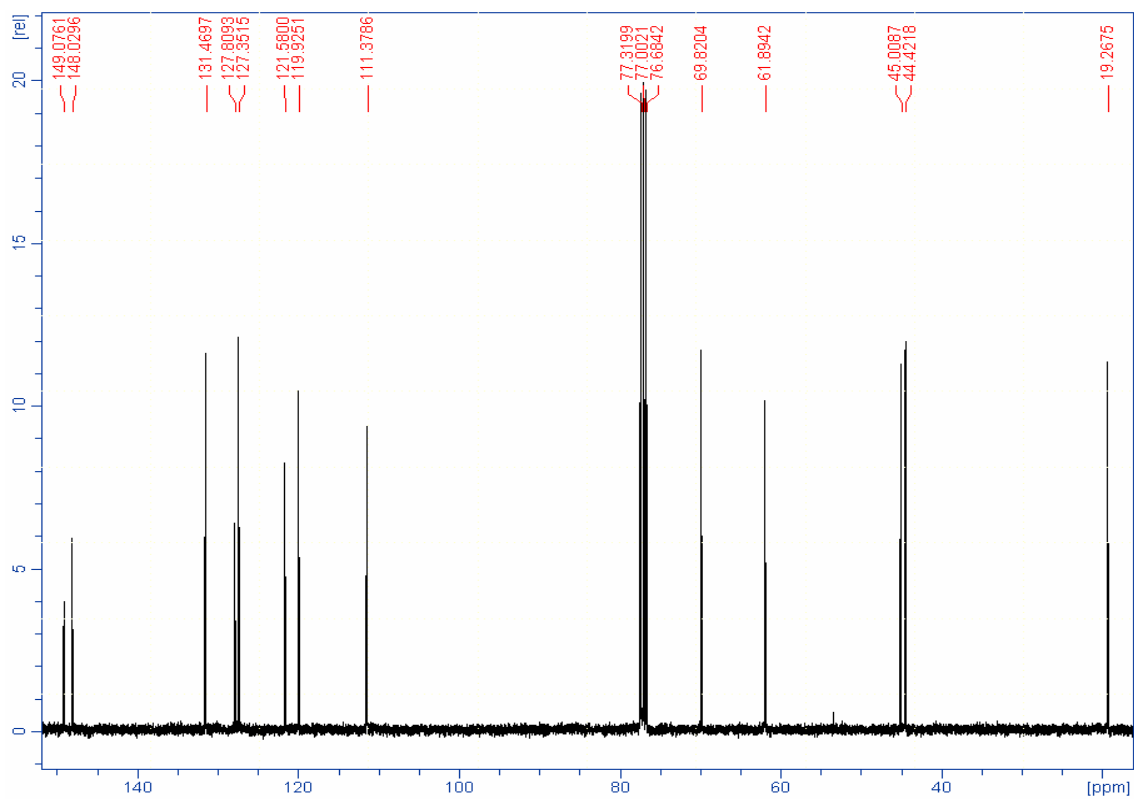
Anexo 12.1. Espectro de IR



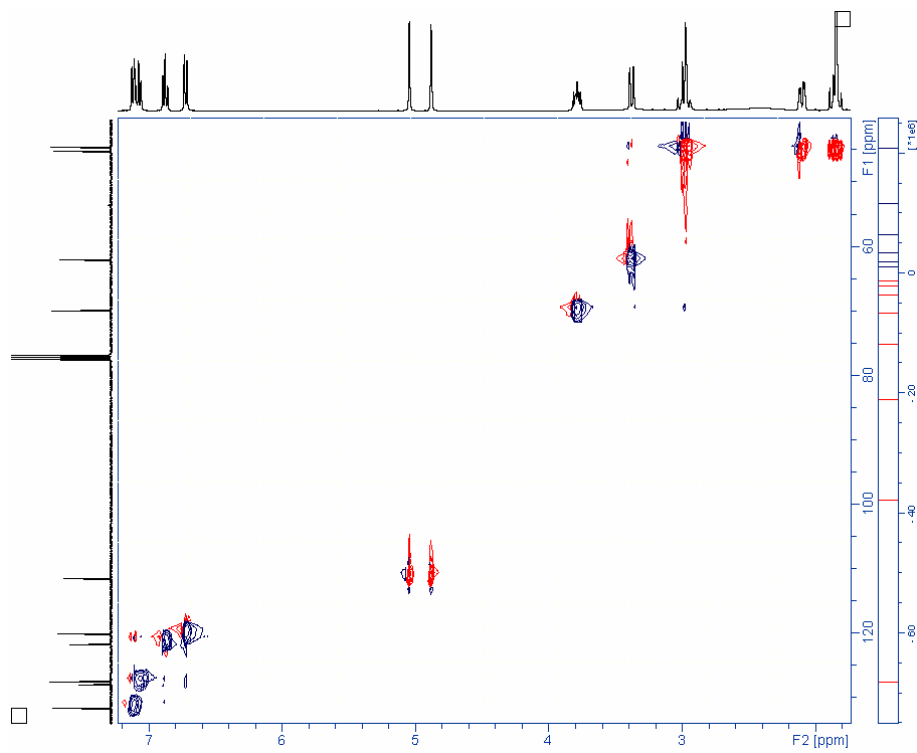
Anexo 12.2. Espectro de MS



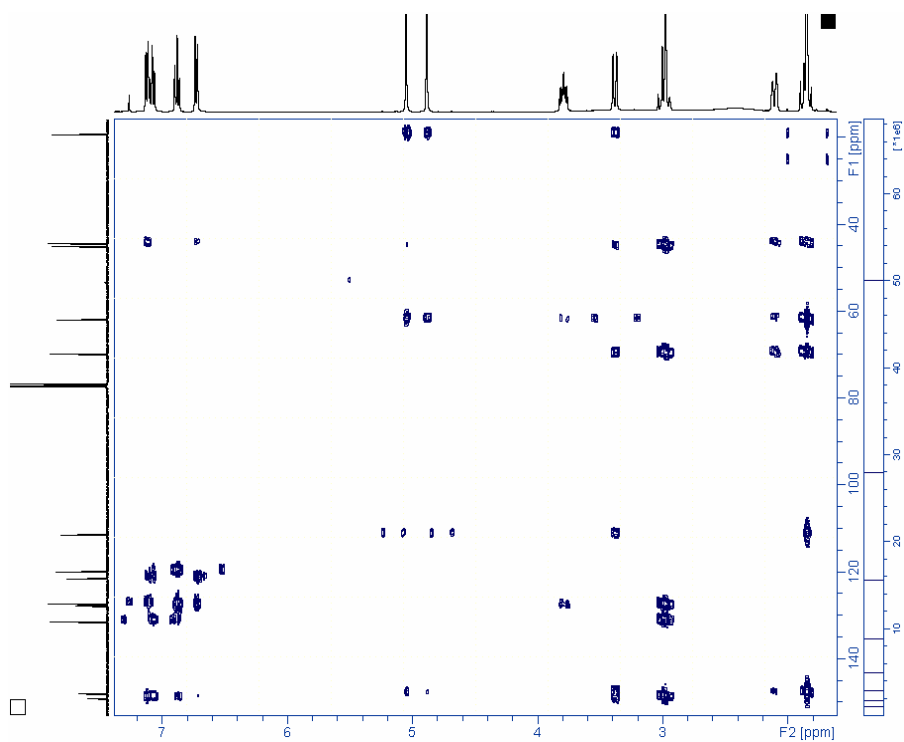
Anexo 12.5. Espectro de RMN ^{13}C



Anexo 12.6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC



Anexo 12.7. Espectro de correlación heteronuclear HMBC



Anexo 12.8. Espectro NOESY

