

**LAS *orto*-ALILANILINAS N-BENCILOSUSTITUIDO COMO PRECURSORES  
APROPIADOS EN LA SÍNTESIS DE NUEVAS 2-FENIL(ARIL)-4-  
HIDROXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS**

**SANDRA LILIANA GOMEZ AYALA**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE QUÍMICA  
CIBIMOL  
LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGANICA  
BUCARAMANGA**

**2007**

**LAS *orto*-ALILANILINAS N-BENCILOSUSTITUIDO COMO PRECURSORES  
APROPIADOS EN LA SÍNTESIS DE NUEVAS 2-FENIL(ARIL)-4-  
HIDROXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS**

**SANDRA LILIANA GOMEZ AYALA**

**Trabajo de Investigación como requisito parcial para optar al Título de Magíster en  
Química**

**Director**

**ALIRIO PALMA RODRIGUEZ**

**Químico, *Ph. D.***

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA DE QUÍMICA**

**CIBIMOL**

**LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGANICA**

**BUCARAMANGA**

**2007**

A mis padres, Roberto y Matilde, por su amor desmedido y apoyo constante en cada una de las etapas de mi vida.

A mis hermanitos, Leonardo y Javier, por estar siempre ahí.

A mi nonita María de la Cruz, a mis tías Paulina y Stella por sus valiosos consejos y lecciones de vida.

A mi ángel, por su protección constante.

A Dios, por ser mi guía e inspiración para ser cada día mejor persona.

## **AGRADECIMIENTOS**

La autora expresa sus agradecimientos a:

Dr. Rodrigo Abonía, profesor de la Universidad del Valle, por sus sugerencias.

Dra. Elena Stashenko, Directora del Laboratorio de Cromatografía de la UIS, por la toma de los espectros de cromatografía de gases-espectrometría de masas.

Dr. Alí Bahsas, Coordinador del Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad de Los Andes en Mérida-Venezuela, por la toma de los espectros de RMN, por sus enseñanzas y sus valiosos aportes.

Dr. Alirio Palma, Director del Laboratorio de Síntesis Orgánica y del presente trabajo de investigación, por su paciencia, enseñanzas, confianza y dedicación en mi formación como profesional y ser humano.

Geovanna Tafurt, estudiante de Doctorado en Química, por su apoyo a lo largo de estos años de estudio.

Mis amigas de siempre: Rosita, Ingrid, Adriana, Martha y Edilma, por su amistad incondicional.

Leonardo Barrios, auxiliar del Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la ULA en Mérida-Venezuela, por su amistad, hospitalidad y colaboración constante en el procesamiento de las FID.

## **CONTENIDO**

	<b>Pag.</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>1. MARCO TEORICO</b>	2
<b>1.1 METODOS DE SÍNTESIS UTILIZADOS EN LA PREPARACIÓN DE 1-BENZOAZEPINAS PARCIALMENTE REDUCIDAS</b>	3
<b>1.2 ANALISIS CONFORMACIONAL DEL NÚCLEO DE LA 1-BENZOAZEPINA PARCIALMENTE REDUCIDO</b>	13
<b>1.3 IMPORTANCIA FÁRMACO-BIOLÓGICA DE DERIVADOS DE LA 1-BENZOAZEPINA</b>	14
<b>1.4 ASPECTOS TEÓRICOS ADICIONALES QUE SOPORTAN LA PRESENTE INVESTIGACIÓN</b>	26
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION</b>	33
<b>2.1 OBJETIVO GENERAL</b>	35

<b>2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>36</b>
<b>3. PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>37</b>
<b>3.1 PREPARACION DE LAS N-BENCILIDENANILINAS DE PARTIDA (<u>1a-1k</u>)</b>	<b>38</b>
<b>3.2 PREPARACION DE LAS N-BENCILANILINAS (<u>2a-2k</u>)</b>	<b>41</b>
<b>3.3 SINTESIS DE LAS N-ALIL-N-BENCILANILINAS (<u>3a-3k</u>)</b>	<b>43</b>
<b>3.4 TRANSPOSICION AMINO-CLAISEN DE LAS N-ALIL-N-BENCILANILINAS (<u>3a-3k</u>) A LAS 2-ALIL-N-BENCILANILINAS (<u>4a-4k</u>)</b>	<b>47</b>
<b>3.5 OXIDACION DE LAS 2-ALIL-N-BENCILANILINAS (<u>4a-4k</u>)</b>	<b>50</b>
<b>3.6 APERTURA REDUCTIVA DE LOS CICLOADUCTOS (<u>5a-5k</u>)</b>	<b>53</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>57</b>
<b>4.1 OBTENCION DE LAS N-BENCILIDENANILINAS DE PARTIDA (<u>1a-1k</u>)</b>	<b>58</b>
<b>4.2 SINTESIS Y CARACTERIZACION DE LAS N-BENCILANILINAS (<u>2a-2k</u>)</b>	<b>58</b>
<b>4.3 SINTESIS Y CARACTERIZACION DE LAS N-ALIL-N-</b>	<b>62</b>

<b>BENCILANILINAS (3a-3k)</b>	
<b>4.4 TRANSPOSICION AMINO-CLAISEN EN MEDIO ACIDO DE LAS N-ALIL-N-BENCILANILINAS (3a-3k) A LAS 2-ALIL-N-BENCILANILINAS (4a-4k)</b>	<b>70</b>
<b>4.5 SINTESIS Y CARACTERIZACION DE LAS 2-FENIL(ARIL)-1,4-OXATETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS (5a-5k) A PARTIR DE LAS 2-ALIL-N-BENCILANILINAS (4a-4k)</b>	<b>79</b>
<b>4.6 SINTESIS Y CARACTERIZACION DE LAS CIS-2-FENIL(ARIL)-4-HIDROXITETRAHIDRO-1(1H)-BENZOAZEPINAS (6a-6k) MEDIANTE LA ESCISION REDUCTIVA DE LAS 2-FENIL(ARIL)-1,4-OXATETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS (5a-5k)</b>	<b>90</b>
<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	<b>102</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>104</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>115</b>

## LISTA DE TABLAS

	<b>Pag.</b>
<b>Tabla 1.</b> Rendimientos y algunas bandas de absorción características en los espectros de IR de las <i>N</i> -bencilanilinas ( <b><u>2a-2k</u></b> ).	60
<b>Tabla 2.</b> Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las <i>N</i> -bencilanilinas ( <b><u>2a-2k</u></b> ).	61
<b>Tabla 3.</b> Rendimientos y algunas bandas de absorción características en los espectros de IR de las <i>N</i> -alil- <i>N</i> -bencilanilinas ( <b><u>3a-3k</u></b> ).	63
<b>Tabla 4.</b> Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las <i>N</i> -alil- <i>N</i> -bencilanilinas ( <b><u>3a-3k</u></b> ).	65
<b>Tabla 5.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN $^1\text{H}$ de las <i>N</i> -alil- <i>N</i> -bencilanilinas ( <b><u>3a-3k</u></b> ).	67
<b>Tabla 6.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN $^{13}\text{C}$ de las <i>N</i> -alil- <i>N</i> -bencilanilinas ( <b><u>3a-3k</u></b> ).	69
<b>Tabla 7.</b> Rendimientos y algunas bandas de absorción características en los espectros de IR de las 2-alil- <i>N</i> -bencilanilinas ( <b><u>4a-4k</u></b> ).	71

<b>Tabla 8.</b> Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-alil- <i>N</i> -bencilanilinas ( <b>4a-4k</b> ).	73
<b>Tabla 9.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN $^1\text{H}$ de las 2-alil- <i>N</i> -bencilanilinas ( <b>4a-4k</b> ).	76
<b>Tabla 10.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN $^{13}\text{C}$ de las 2-alil- <i>N</i> -bencilanilinas ( <b>4a-4k</b> ).	78
<b>Tabla 11.</b> Rendimientos y algunas bandas de absorción características en los espectros de IR de los cicloaductos ( <b>5a-5k</b> ).	80
<b>Tabla 12.</b> Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-fenil(aril)-1,4-oxatetrahidro-1-benzazepinas ( <b>5a,b-5d,k</b> ).	81
<b>Tabla 13.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN $^1\text{H}$ de las 2-fenil(aril)-1,4-oxatetrahidro-1-benzazepinas ( <b>5a-5k</b> ).	87
<b>Tabla 14.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN $^{13}\text{C}$ de las 2-fenil(aril)-1,4-oxatetrahidro-1-benzazepinas ( <b>5a-5k</b> ).	89
<b>Tabla 15.</b> Rendimientos y algunas bandas de absorción características en los espectros de IR de las tetrahidro-1-benzazepinas ( <b>6a-6k</b> ).	91

**Tabla 16.** Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-aril-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas (**6a-6k**). 93

**Tabla 17.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de las tetrahydro-1-benzoazepinas (**6a-6k**). 96

**Tabla 18.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de las tetrahydro-1-benzoazepinas (**6a-6k**). 98

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pag.</b>
<b>Figura 1.</b> Conformación de silla del anillo azepínico en tetrahidro-1-azepinas N-aciladas.	14
<b>Figura 2.</b> Derivados de la tetrahidro-2 <i>H</i> -1-benzoazepin-2-ona, indolobenzoazepina y 4-benciliden-1 <i>H</i> -1-benzoazepin-2,5(3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> )-dionas con actividad analgésica y antitumoral.	15
<b>Figura 3.</b> Derivados <i>d</i> -heterociclo fusionados y espiroanelados de la 1-benzoazepin-2,5-diona (53) con actividad anticancerígena.	16
<b>Figura 4.</b> 1-Benzoazepinas que actúan como inhibidores de la lipoxigenasa, la endopeptidasa, el edema cerebral y las alergias.	17
<b>Figura 5.</b> Agentes terapéuticos Benazepril, Diltiazem y análogos relacionados.	18
<b>Figura 6.</b> 1-Benzoazepinas antagonistas de receptores específicos.	19
<b>Figura 7.</b> Antagonista selectivo no peptídico OPC-31260 del receptor V <sub>2</sub> y algunos de sus metabolitos aislados de fluidos fisiológicos.	21

<b>Figura 8.</b> 1-Benzoazepinas <i>d(e)</i> -fusionadas con anillo de benceno y/o heterociclos pentagonales, antagonistas efectivos de los receptores de la AVP.	22
<b>Figura 9.</b> Ejemplos de agonistas no peptídicos del receptor V <sub>2</sub> de la AVP.	23
<b>Figura 10.</b> 1-Benzoazepin-2-onas N-bifenilmetilsustituidas que estimulan la liberación de la hormona de crecimiento en humanos y animales.	24
<b>Figura 11.</b> Mianserin y sus tieno análogos.	25
<b>Figura 12.</b> Interacción de los orbitales moleculares HOMO-LUMO nitrona-olefina en la cicloadición dipolar-[3+2].	31
<b>Figura 13.</b> Estructura general de las <i>N</i> -bencilidenanilinas ( <b>1a-1k</b> ).	38
<b>Figura 14.</b> Estructura general de las <i>N</i> -bencilanilinas ( <b>2a-2k</b> ).	41
<b>Figura 15.</b> Estructura general de las <i>N</i> -alil- <i>N</i> -bencilanilinas ( <b>3a-3k</b> ).	43
<b>Figura 16.</b> Estructura general de las 2-alil- <i>N</i> -bencilanilinas ( <b>4a-4k</b> ).	47
<b>Figura 17.</b> Estructura general de las 2-fenil(aril)-1,4-oxatetrahidro-1-benzoazepinas ( <b>5a-5k</b> ).	50

<b>Figura 18.</b> Estructura general de las <i>cis</i> -2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas ( <b>6a-6k</b> ).	53
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la <i>N</i> -alil- <i>N</i> -bencilanilina ( <b>3f</b> ).	66
<b>Figura 20.</b> Espectro de HSQC de la <i>N</i> -alil- <i>N</i> -bencilanilina ( <b>3f</b> ).	66
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la 2-alil- <i>N</i> -bencilanilina ( <b>4e</b> ).	75
<b>Figura 22.</b> Espectro de <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H -COSY de la 2-alil- <i>N</i> -bencilanilina ( <b>4e</b> ).	75
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H del cicloaducto ( <b>5e</b> ).	84
<b>Figura 24.</b> Espectro de <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H-COSY correspondiente al cicloaducto ( <b>5e</b> ).	85
<b>Figura 25.</b> Espectro de NOESY del cicloaducto <i>exo</i> ( <b>5e</b> ).	86
<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la tetrahydro-1-benzoazepina ( <b>6j</b> ).	95
<b>Figura 27.</b> Estereoquímica y conformación de silla del anillo azepínico de los amino-alcoholes ( <b>6a-6k</b> ).	100
<b>Figura 28.</b> Espectro de NOESY de la tetrahydro-1-benzoazepina ( <b>6j</b> ).	101

## LISTA DE ESQUEMAS

	<b>Pag.</b>
<b>Esquema 1.</b> Esquema general de rutas sintéticas para la construcción del anillo de la tetrahydro-1-benzoazepina.	3
<b>Esquema 2.</b> Obtención de 1-benzoazepinonas en condiciones de la condensación de Dieckmann.	4
<b>Esquema 3.</b> Tetrahydro-1-benzoazepinas obtenidas a partir de aminoalcoholes.	5
<b>Esquema 4.</b> Síntesis de tetrahydro-1-benzoazepinas mediante la acilación y/o alquilación intramolecular de Friedel-Crafts de precursores apropiados.	5
<b>Esquema 5.</b> Síntesis de tetrahydro-1-benzoazepinas mediante la reacción intramolecular de Friedel-Crafts de propargil silil éteres.	6
<b>Esquema 6.</b> 1-Benzoazepinas <i>c</i> -tieno fusionadas obtenidas por alquilación intramolecular de Friedel-Crafts.	6
<b>Esquema 7.</b> Preparación de espiro-1-benzoazepinonas en condiciones de la condensación aldólica cruzada intramolecular.	7

<b>Esquema 8.</b> Preparación de 1-benzoazepinas de interés biológico en las condiciones de la reacción tipo Claisen intramolecular.	7
<b>Esquema 9.</b> Preparación de 1-benzoazepinas policondensadas a partir de indolil maleimidadas y bis-fenoles bromo protegidos.	8
<b>Esquema 10.</b> Síntesis de Aranapakam de la dihidrobenzo-1-azepina <i>c</i> -tieno fusionada ( <b>29</b> ).	9
<b>Esquema 11.</b> Síntesis de 4,5-dihidro-1(3 <i>H</i> )-benzoazepinas en condiciones de la reacción de Heck-Michael.	9
<b>Esquema 12.</b> Síntesis de 1-benzoazepinas mediante la metodología de la arilaminación intramolecular catalizada con acetato de paladio (II).	10
<b>Esquema 13.</b> <i>N</i> -Heterociclación oxidativa de aminoalcoholes con el complejo Cp* <i>Rh</i> .	10
<b>Esquema 14.</b> Síntesis de la 1-benzoazepinona ( <b>42</b> ) vía reordenamiento de Beckmann.	11
<b>Esquema 15.</b> Síntesis del agente antihipertensivo SLV-306 a partir de la 2-bromo-1-tetralona ( <b>43</b> ).	11
<b>Esquema 16.</b> Síntesis de las 6,7,8,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -1-benzoazepin-2,5-dionas ( <b>45</b> ) en condiciones de la reacción de Schmidt.	12
<b>Esquema 17.</b> Síntesis de las pirrolo-1-benzoazepindionas ( <b>47</b> ) en las	12

condiciones de la reacción de Schmidt.

**Esquema 18.** Síntesis de las 1-benzoazepina-[*a*]tetrazolo fusionadas (**49**) 13  
en las condiciones de la reacción de Schmidt.

**Esquema 19.** Esquema general de una reacción de cicloadición-[3+2] con 27  
formación de un anillo de cinco miembros.

**Esquema 20.** Ejemplo de una reacción de cicloadición-[3+2] 28  
intramolecular nitrona-olefina.

**Esquema 21.** Estereoespecificidad de la cicloadición-[3+2] nitrona-olefina. 30

**Esquema 22.** Análisis retro-sintético general de la ruta propuesta para 34  
acceder a tetrahidro-1-benzoazepinas.

**Esquema 23.** Transformaciones químicas previstas en nuestra ruta sintética 58  
diseñada.

**Esquema 24.** Preparación de las *N*-bencilidenanilinas de partida (**1a-1k**). 58

**Esquema 25.** Obtención de las *N*-bencilanilinas (**2a-2k**). 59

**Esquema 26.** Ruptura  $\alpha$  de los iones moleculares de las *N*-bencilanilinas 62  
(**2a-2k**) con formación de los iones de pico de base.

**Esquema 27.** Síntesis de las *N*-alil-*N*-bencilanilinas (**3a-3k**). 62

<b>Esquema 28.</b> Posible patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las <i>N</i> -alil-anilinas ( <u>3a-3k</u> ).	64
<b>Esquema 29.</b> Síntesis de las 2-alil- <i>N</i> -bencilanilinas ( <u>4a-4k</u> ).	70
<b>Esquema 30.</b> Posible patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los productos transpuestos ( <u>4a-4k</u> ).	72
<b>Esquema 31.</b> Obtención de las 2-fenil(aril)-1,4-oxatetrahidro-1-benzoazepinas ( <u>5a-5k</u> ).	79
<b>Esquema 32.</b> Posible patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los cicloaductos ( <u>5a,b-5d-k</u> ).	82
<b>Esquema 33.</b> Posible patrón de fragmentación propuesto para el ión molecular del cicloaducto ( <u>5c</u> ).	83
<b>Esquema 34.</b> Síntesis de las nuevas <i>cis</i> -2-aril-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas ( <u>6a-6k</u> ).	90
<b>Esquema 35.</b> Posible patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 2-aril-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas ( <u>6a-6k</u> ).	92

## LISTA DE ANEXOS

	<b>Pag.</b>
<b>Anexo 1. ESPECTROS DE IR, EM Y RMN DE LA <i>orto</i>-ALILANILINA (4f).</b>	115
<b>Anexo 1.1</b> Espectro de IR	115
<b>Anexo 1.2</b> Espectro de EM	115
<b>Anexo 1.3</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H	116
<b>Anexo 1.4</b> Espectro DEPT-135	116
<b>Anexo 1.5</b> Espectro de <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H- COSY	117
<b>Anexo 1.6</b> Espectro de HSQC	117
<b>Anexo 1.7</b> Espectro de HMBC	118
<b>ANEXO 2. ESPECTROS DE IR, EM Y RMN DEL CICLOADUCTO (5k)</b>	118
<b>Anexo 2.1</b> Espectro de IR	118
<b>Anexo 2.2</b> Espectro de EM	119

<b>Anexo 2.3</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$	119
<b>Anexo 2.4</b> Espectro DEPT-135	120
<b>Anexo 2.5</b> Espectro de $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY	120
<b>Anexo 2.6</b> Espectro de HSQC	121
<b>Anexo 2.7</b> Espectro de HMBC	121
<b>Anexo 2.8</b> Espectro de NOESY	122
<b>ANEXOS 3. ESPECTROS DE IR, EM Y RMN DE LA TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA (6c)</b>	122
<b>Anexo 3.1</b> Espectro de IR	122
<b>Anexo 3.2</b> Espectro de EM	123
<b>Anexo 3.3</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$	123
<b>Anexo 3.4</b> Espectro DEPT-135	124
<b>Anexo 3.5</b> Espectro de $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY	124
<b>Anexo 3.6</b> Espectro de HSQC	125
<b>Anexo 3.7</b> Espectro de HMBC	125
<b>Anexo 3.8</b> Espectro de NOESY	126

## ABREVIATURAS Y ACRONIMOS

$\text{CDCl}_3$ : cloroformo deuterado

CG-EM: cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas

cm: centímetros

$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY: correlated spectroscopy (espectroscopía de correlación homonuclear)

DEPT-135: distortionless enhancement by polarisation transfer (transferencia de polarización por incremento de bajo torque)

DMF: *N, N*-dimetilformamida

g: gramos

HMBC: heteronuclear multiple bond correlation (correlación heteronuclear a múltiples enlaces)

HSQC: heteronuclear Single Quantum Correlation (Correlación heteronuclear a un enlace entre un protón y el heteronúcleo al que está directamente unido)

IR: infrarrojo

m/z: relación masa sobre carga

mL: mililitro

min.: minutos

RMN  $^1\text{H}$ : resonancia magnética nuclear de protones

RMN  $^{13}\text{C}$ : resonancia magnética nuclear de carbono

TMS: tetrametilsilano

THF: tetrahidrofurano

$T_R$ : tiempo de retención

V. T.: vibración de tensión

V. F.: vibración de flexión

## RESUMEN

**TITULO:** LAS *orto*-ALILANILINAS *N*-BENCILOSUSTITUIDO COMO PRECURSORES APROPIADOS EN LA SINTESIS DE NUEVAS 2-FENIL(ARIL)-4-HIDROXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS\*

**AUTOR:** Sandra Liliana Gómez Ayala\*\*

**PALABRAS CLAVE:** transposición amino-Claisen, cicloadición intramolecular 1,3-dipolar, tetrahydro-1-benzoazepinas, *orto*-alililinas, apertura reductiva

**DESCRIPCION:** las 1-benzoazepinas parcialmente reducidas son compuestos heterocíclicos, ampliamente estudiados debido a sus promisorias actividades fármaco-biológicas. Aunque en la literatura se describen numerosos métodos de síntesis, la mayoría tienen limitaciones debido a la dificultad para acceder a los productos de partida.

En el presente trabajo de investigación, se describe una nueva síntesis estereoselectiva de las *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepinas a partir de *N*-alililinas utilizando las metodologías de la transposición amino-Claisen y de la cicloadición intramolecular dipolar [3+2]. Esta síntesis involucra la *N*-alilación de las correspondientes *N*-bencilanilinas, las cuales se transforman en las *orto*-alililinas a través de una transposición amino-Claisen y de su posterior oxidación en condiciones de la cicloadición intramolecular dipolar [3+2] para obtener las isoxazolidinas, las cuales, sufren una apertura reductiva del enlace N-O y así, se transforman en los alcoholes finales de interés.

Utilizando esta ruta de síntesis se obtuvieron 22 compuestos (11 cicloaductos y 11 amino-alcoholes) los cuales se reportan por primera vez. Las estructuras de todas las sustancias sintetizadas fueron elucidadas por espectroscopía infrarroja, cromatografía de gases-espectrometría de masas y, especialmente, por resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

---

\* Trabajo de Investigación

\*\* Facultad de Ciencias Básicas. Maestría en Química. Director: Dr. Alirio Palma Rodríguez

## ABSTRACT

TITLE: SEQUENTIAL AMINO-CLAISEN REARRANGEMENT/INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR/REDUCTIVE CLEAVAGE APPROACH TO THE STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF *CIS*-4-HYDROXY-2-ARYL-2,3,4,5-TETRAHYDRO-1(1*H*)-BENZAZEPINES\*

AUTHOR: Sandra Liliana Gómez Ayala\*\*

KEY WORDS: amino-Claisen rearrangement, intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition, tetrahydro-1-benzazepines, *ortho*-allylanilines, reductive cleavage

DESCRIPTION: Tetrahydro-1-benzazepine derivatives have been extensively investigated synthetically and pharmacologically. The diverse biological activities of these derivatives are well known. The interesting biological activity of tetrahydro-1-benzazepines make them attractive targets in organic synthesis, consequently several synthetic strategies for their synthesis have already been developed.

A novel stereoselective síntesis of *cis*-2-aryl-4-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepines from *N*-allylanilines utilizing aromatic amino-Claisen rearrangement and intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition methodologies is described. This sequence involves *N*-allylation of corresponding *N*-benzylanilines followed by amino-Claisen rearrangement, subsequent oxidation with in situ 1,3-dipolar cycloaddition affording isoxazolidines, and finally reductive cleavage of the isoxazolidinic N-O bond. The structures of all synthesized compounds were established by IR, GC-MS and NMR <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C spectroscopies.

The stereoselective synthesis of *cis*-2-aryl-4-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepines, based on one-pot oxidation-intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition of *ortho*-allylanilines followed by reductive cleavage of the isoxazolidinic cycloadducts has been achieved. The method is flexible enough to allow the synthesis of many *cis*-tetrahydro-1-benzazepine derivatives, by simply varying the substituents on both benzene nuclei.

---

\* Master degree thesis (Investigative work)

\*\* Facultad de Ciencias Básicas. Maestría en Química. Director: Dr. Alirio Palma Rodríguez

## INTRODUCCION

Las 1-benzoazepinas parcialmente reducidas son sistemas heterocíclicos nitrogenados de procedencia sintética (en su mayoría), que han sido estudiados sistemáticamente desde la década de los años 60, debido fundamentalmente a sus promisorias actividades fármacobiológicas. Por ejemplo, éstas han llamado la atención de los químicos heterociclistas y de los farmacólogos por su potente acción sobre los sistemas cardiovascular, especialmente por sus actividades cardiotónica, antiarrítmica y antihipertensiva (como inhibidores de la enzima angiotensina convertasa), y nervioso central con efectos ansiolítico, antidepresante o anoréxico; también son importantes como anestésicos locales, bactericidas y, además, como efectivos fungicidas.

Aunque se han descrito suficientes métodos de síntesis de derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina, la mayoría utilizan sustancias de partida que son poco accesibles (por su dificultad para sintetizarlas) y, además, muy costosas, lo cual le impone ciertos límites a los alcances sintéticos de dichos métodos. De otro lado, el potencial farmacológico inherente de este sistema ha hecho que los químicos asuman con vehemencia el reto de diseñar nuevas y mas efectivas metodologías que permitan acceder a moléculas no descritas, y así ampliar el número de sustancias con propiedades útiles que en el futuro bien podrían ser puestas al servicio, principalmente, de la medicina.

Por esta razón, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS se diseñó una ruta sintética propia cuya implementación podría ofrecer mayores ventajas en cuanto a la variedad de derivados que es factible preparar, y porque las sustancias de partida que se utilizan son comerciales y económicamente viables. Esta nueva ruta sintética se fundamenta en los resultados que previamente hemos obtenido en el estudio de sistemas benzoheterocíclicos nitrogenados de seis y siete eslabones, y en las bondades sintéticas de reacciones clásicas ampliamente conocidas (oxidación y posterior cicloadición dipolar [3+2] de *orto*-alil-anilinas, transposición amino-Claisen de *N*-alil-anilinas y *N*-alilación de aminas aromáticas

secundarias). Muchos de los compuestos sintetizados son completamente nuevos, por lo que su posterior estudio biológico será una tarea promisoriosa y de actualidad.

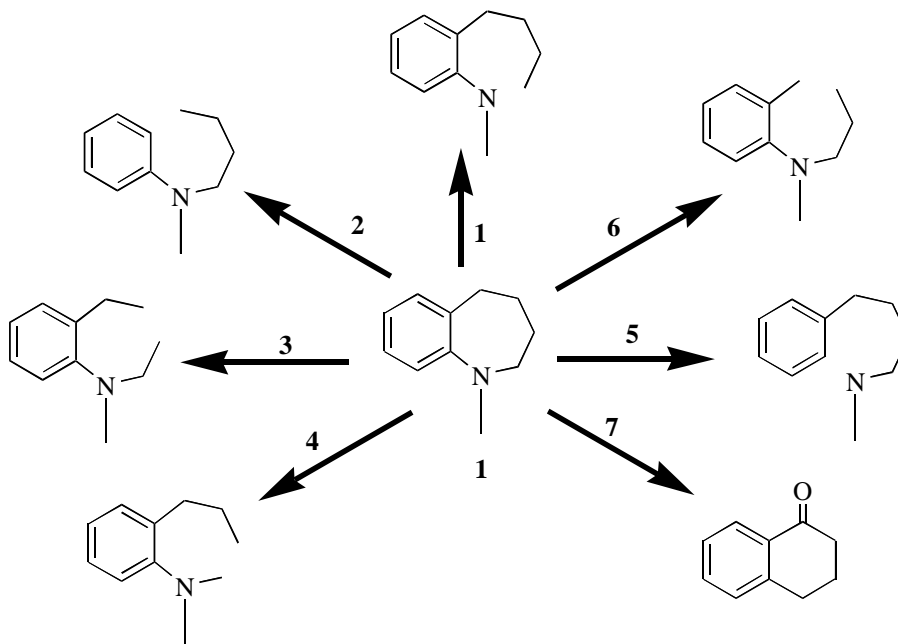
Es importante resaltar que la ruta sintética que en la actualidad estamos implementando en nuestro laboratorio tendrá un impacto positivo en el desarrollo de la química heterocíclica y medicinal, ya que ofrece un nuevo y racional enfoque hacia la construcción del sistema 1-benzoazepínico a partir de las *orto*-alililanilinas *N*-bencilosustituido. Por esta vía, con relativa facilidad, se pueden preparar análogos de fármacos de amplio uso en la medicina. Además, la información que se obtenga en este trabajo de investigación es de vital importancia para asegurar la continuidad de futuras investigaciones, relacionadas con este interesante tema.

## 1. MARCO TEORICO

### 1.1 METODOS DE SINTESIS UTILIZADOS EN LA PREPARACION DE 1-BENZOAZEPINAS PARCIALMENTE REDUCIDAS

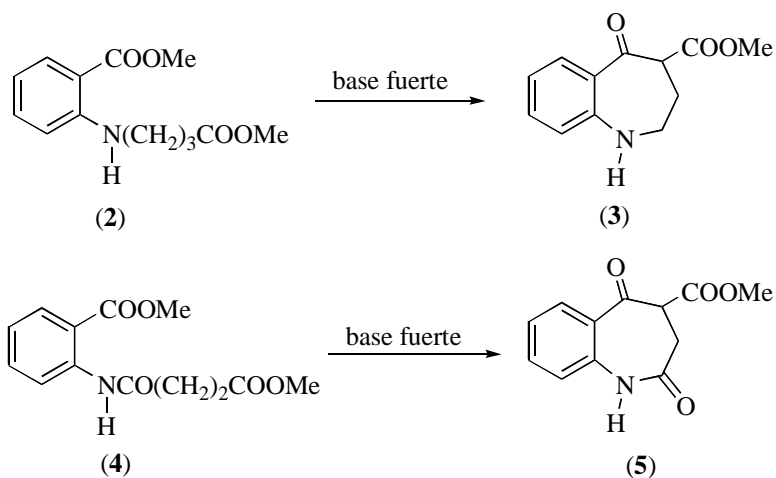
El anillo 1-benzoazepínico (**1**) (funcionalizado y no funcionalizado) se puede construir por las rutas sintéticas clásicas que se representan en el esquema general 1. Como se puede observar en dicho esquema, las rutas sintéticas 2-4 y 6 involucran la generación de un enlace nuevo C-C,<sup>1-22</sup> y C-N<sup>23-41</sup> para las rutas 1, 5 y 7. La ruta 7 comprende la expansión de anillos de seis miembros como el de las tetralonas mediante reordenamientos moleculares, como las transposiciones de Beckmann,<sup>42-49</sup> y de Schmidt.<sup>50-67</sup> Estas rutas sintéticas han sido y continúan siendo ampliamente utilizadas, y se encuentran recopiladas en las revisiones de Moore y Mitchell,<sup>68</sup> Kasperek<sup>69</sup> y Proctor.<sup>70</sup>

Esquema 1. Esquema general de rutas sintéticas para la construcción del anillo de la tetrahidro-1-benzoazepina.



A continuación se presentan algunos ejemplos de los métodos de cierre del anillo, anteriormente mencionados. En el cierre del anillo con la formación de un enlace C-C, se han utilizado los derivados del ácido antranílico (**2**) que en presencia de catalizadores básicos como *t*-butóxido de potasio en tolueno,<sup>9-11</sup> sodio en xileno,<sup>12</sup> hidruro de sodio en DMF o tolueno<sup>13,14</sup> o hidruro de potasio en tolueno y DMF,<sup>15</sup> sufren una condensación intramolecular de tipo Dieckmann y producen las benzoazepinonas (**3**) con óptimos rendimientos. En condiciones similares, el derivado (**4**) al reaccionar con sodio metálico en tolueno produce la 1-benzodiazepin-2,5-diona (**5**)<sup>16</sup> (Esquema 2).

**Esquema 2. Obtención de 1-benzoazepinonas en condiciones de la condensación de Dieckmann.**

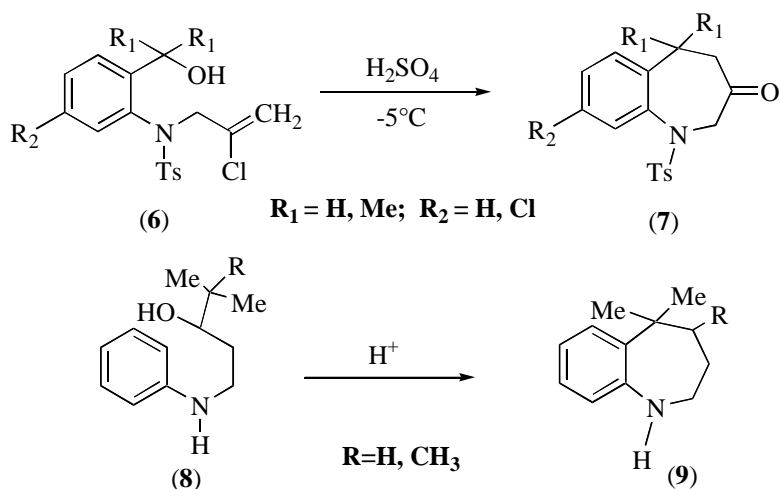


En otros casos, el cierre del anillo con formación de un nuevo enlace C-C se logra haciendo reaccionar amino-alcoholes apropiados con ácidos minerales concentrados. Por ejemplo, el aminoalcohol (**6**) al ser tratado con ácido sulfúrico al 90% y a  $-5^{\circ}\text{C}$  produce la 1-benzoazepinona (**7**),<sup>17</sup> mientras que la ciclodeshidratación de los alcoholes secundarios (**8**) con ácido perclórico al 70% resulta en la formación de la 1-benzoazepina (**9**) con alto rendimiento,<sup>3</sup> (Esquema 3).

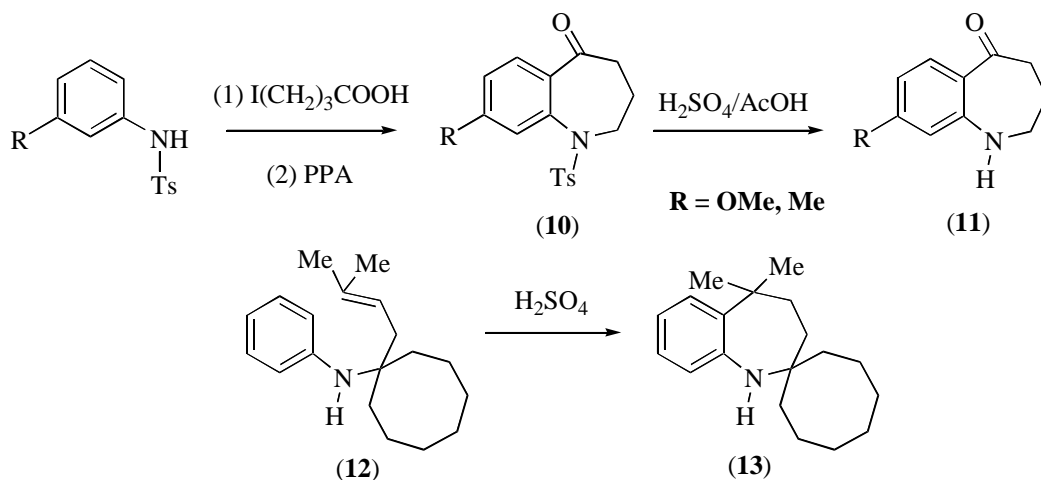
El ácido *N*-tosil- $\gamma$ -(3-anisidil(toluidinil))butírico es otro de los precursores que al ser tratado con el ácido polifosfórico (PPA) se cicla produciendo tetrahydro-1-benzoazepinonas. De esta manera se preparó la *N*-tosil-8-metoxi(metil)-2,3,4,5-tetrahydro-1(1*H*)-benzoazepin-5-

ona (10), cuya posterior destosilación produce la 1-benzoazepinona libre (11).<sup>8</sup> La alquilación intramolecular de Friedel-Crafts de la espiro-homoalilamina (12) promovida por el ácido sulfúrico concentrado se aplicó para la construcción efectiva del anillo tetrahydro-1-benzoazepínico espiroanelado (13).<sup>5</sup> Las anteriores síntesis aparecen en el esquema 4.

**Esquema 3. Tetrahydro-1-benzoazepinas obtenidas a partir de amino-alcoholes.**

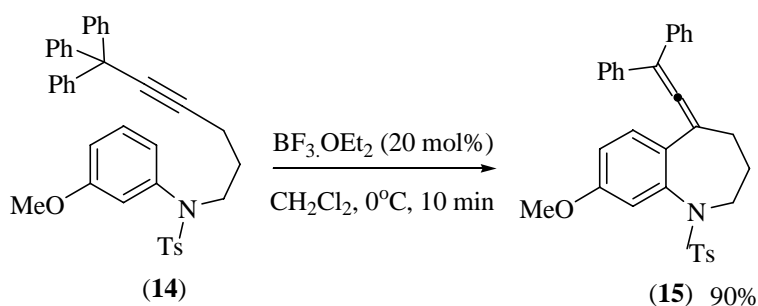


**Esquema 4. Síntesis de tetrahydro-1-benzoazepinas mediante la acilación y/o alquilación intramolecular de Friedel-Crafts de precursores apropiados.**



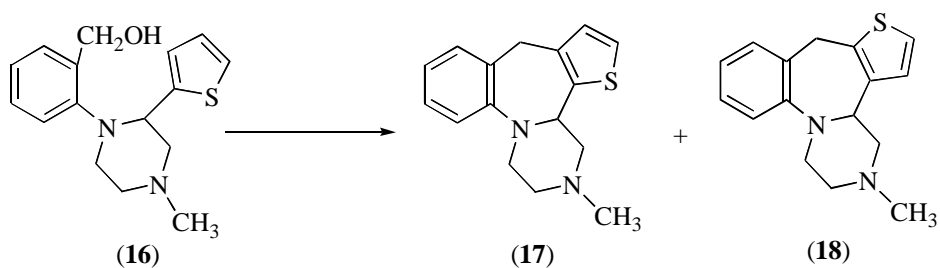
Otro ejemplo para resaltar la eficacia de la reacción intramolecular de Friedel-Crafts en la construcción de heterociclos de 7 miembros, es la síntesis reportada por Ishikawa y colaboradores.<sup>19</sup> En esta reacción, a partir de los propargil silil éteres (**14**) en la presencia de cantidades catalíticas de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  se obtienen con altos rendimientos los 5-(viniliden)tetrahydro-1-benzoazepinas (**15**), vía un carbocatión alenilo intermediario (Esquema 5).

**Esquema 5. Síntesis de tetrahydro-1-benzoazepinas mediante la reacción intramolecular de Friedel-Crafts de propargil silil éteres.**



Asimismo, la alquilación intramolecular del alcohol bencílico *o*-piperazinil sustituido (**16**) en la presencia del éster polifosfato transcurre con formación de las benzo-1-azepinas tetracíclicas isómeras (**17**) y (**18**), en una relación de 5:1<sup>2</sup> (Esquema 6).

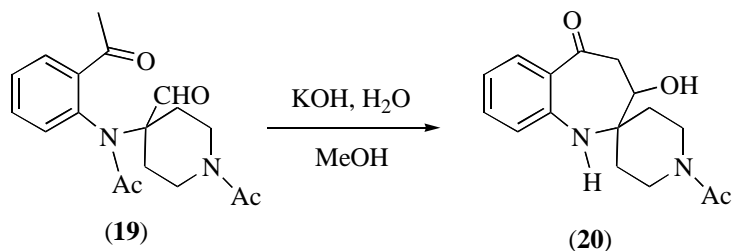
**Esquema 6. 1-Benzoazepinas *c*-tieno fusionadas obtenidas por alquilación intramolecular de Friedel-Crafts.**



La condensación aldólica cruzada intramolecular de compuestos dicarbonílicos apropiados también se ha utilizado para la preparación de espiro-1-benzoazepinonas. Así por ejemplo,

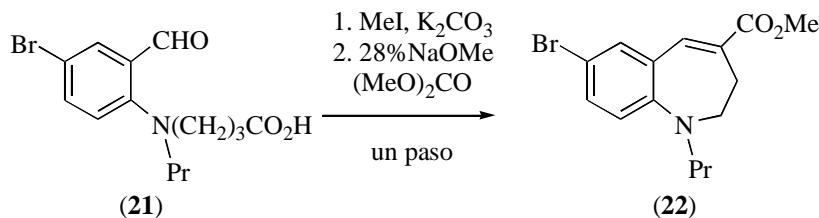
cuando el ceto-aldehído (**19**) se trató con hidróxido de potasio en una solución acuosa de metanol, el producto aislado fue la espiro-1-benzoazepin-5-ona (**20**)<sup>6</sup> (Esquema 7).

**Esquema 7. Preparación de espiro-1-benzoazepinonas en condiciones de la condensación aldólica cruzada intramolecular.**



Otro tipo de reacción utilizada en los últimos años para la obtención de 1-benzoazepinas, precursoras del antagonista activo por vía oral CCR5 (receptor quimioquina beta 5), es la condensación de Claisen en su versión intramolecular. Por esta metodología, en el año 2005 se realizó la síntesis del 7-bromo-1-propil-2,3-dihidro-1*H*-1-benzoazepina-4-carboxilato de metilo (**22**), el cual se obtuvo con buenos rendimientos al final de una secuencia de reacciones que involucraron la previa esterificación del ácido 4-[(4-bromo-2-formilfenil)(propil)amino]butanoico (**21**), y la posterior ciclocondensación tipo Claisen promovida con metóxido de sodio al 28% en carbonato de dimetilo como solvente<sup>19,20</sup> (Esquema 8).

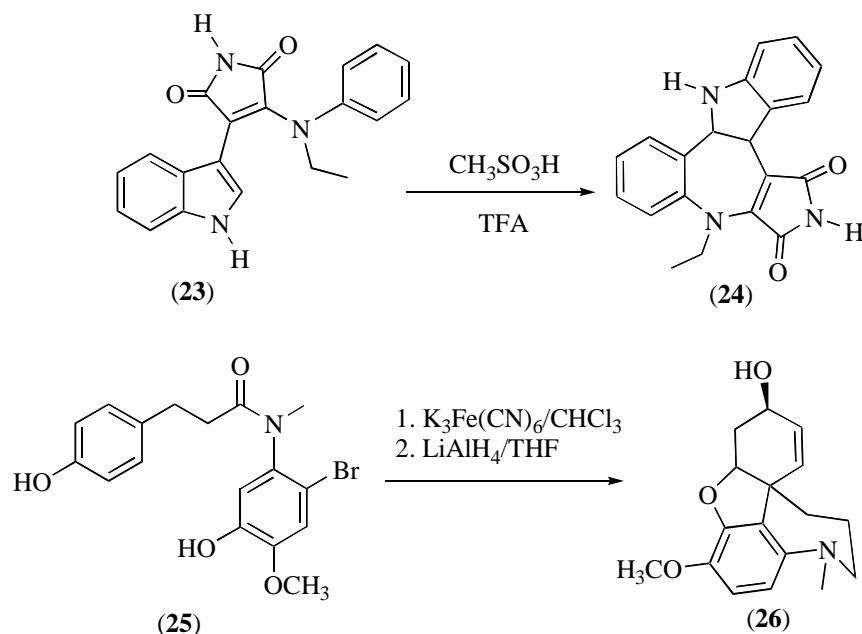
**Esquema 8. Preparación de 1-benzoazepinas de interés biológico en las condiciones de la reacción tipo Claisen intramolecular.**



También se ha publicado la síntesis de sistemas heterocíclicos policondensados, cuyo esqueleto base es el de la 1-benzoazepina. Así, en el esquema 9 se puede visualizar la manera como se llevó a cabo la síntesis de la 1-benzoazepina 2,3 y 4,5-difusionada (**24**), a

partir de la indolil maleimida (**23**) en la presencia del sistema TFA : ácido metanosulfónico en diclorometano.<sup>22</sup> De otro lado, mediante un proceso de ciclación oxidativa con ferrocianuro de potasio y posterior reducción con hidruro aluminio litio, se logró preparar los análogos de la galantamina (**26**), a partir del bisfenol bromo protegido (**25**).<sup>21</sup>

**Esquema 9. Preparación de 1-benzazepinas policondensadas a partir de indolil maleimidias y bis-fenoles bromo protegidos.**



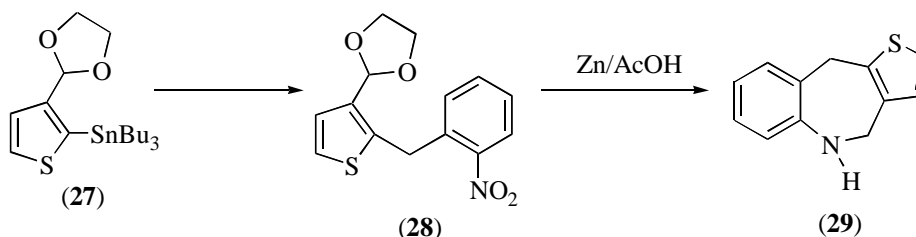
El cierre de anillo mediante la fusión C-N se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar el ácido levulínico con *N*-metilanilinas, siendo las 1-benzazepin-2-onas los principales productos de la reacción.<sup>31,34</sup> Los rendimientos de los productos finales dependen drásticamente del tipo de sustituyente sobre el anillo aromático; los mejores rendimientos se obtienen cuando se utilizan *N*-metilanilinas *m*-metoxi- o *m*-metilsustituidas.

Aranapakam y colaboradores<sup>24</sup> reportaron la síntesis de la 2,5-dihidro-1(*1H*)-benzazepina *c*-tieno fusionada (**29**) a partir del acetal del 3-tiofencarboxaldehído 2-tributilestaño sustituido (**27**). Esta interesante síntesis involucra la conversión inicial del acetal (**27**) en el acetal del 3-tiofencarboxaldehído 2-*o*-nitrofenil sustituido (**28**), por reacción del primero

con el bromuro de *o*-nitrobencilo en la presencia del complejo de trifenilfosfina-paladio, y la posterior reducción-ciclocondensación de (28) con zinc en ácido acético (Esquema 10).

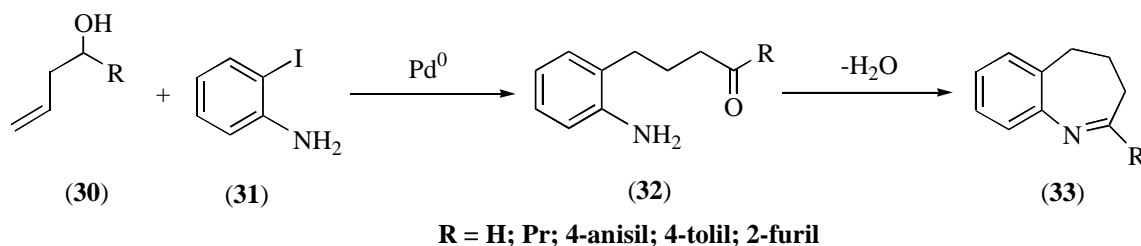
Hace unos años, Kohara y colaboradores<sup>35</sup> también reportaron la síntesis de nuevos dioxoderivados del sistema tieno-benzoazepínico (29), pero utilizando la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts de isocianatos apropiados.

**Esquema 10. Síntesis de Aranapakam de la dihidrobenzo-1-azepina *c*-tieno fusionada (29).**



Dyker y Markwitz<sup>28</sup> al hacer reaccionar la *o*-yodoanilina (31) con los alcoholes homoalílicos (30) en presencia de paladio metálico como catalizador, obtuvieron las 4,5-dihidro-1(3*H*)-benzoazepinas (33). Esta adición de tipo domino-Heck-Michael catalizada por paladio involucra el acoplamiento inicial del alcohol (30) a la posición que ocupaba el átomo de yodo en la anilina (31) con oxidación simultánea de la función hidroxilo a una función carbonilo, y la posterior condensación intramolecular de la aminocetona intermediaria (32) (Esquema 11).

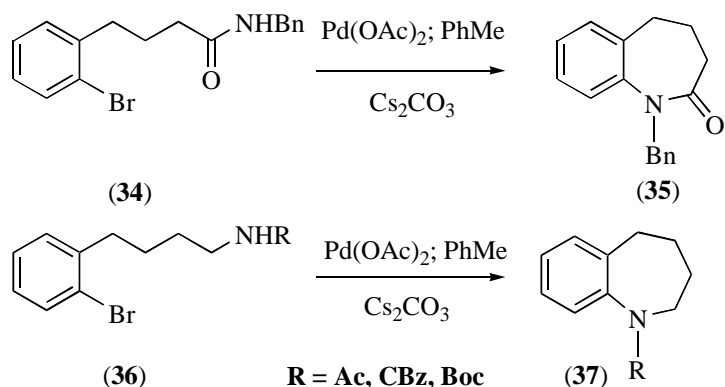
**Esquema 11. Síntesis de 4,5-dihidro-1(3*H*)-benzoazepinas en condiciones de la reacción de Heck-Michael.**



La arilaminación intramolecular también se puede realizar en condiciones de la reacción de Heck, cuando los sustratos utilizados son amidas monosustituidas del ácido  $\gamma$ -(*o*-

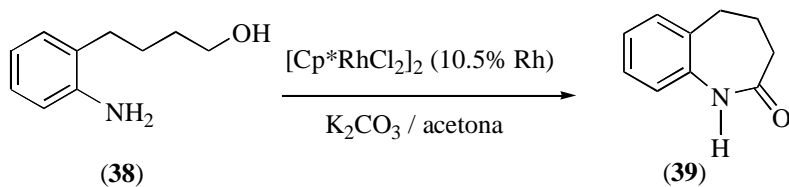
bromofenil)butírico o 4-(*o*-bromofenil)butanamidas.<sup>36,37</sup> Esta reacción generalmente es catalizada por el acetato de paladio (II), y se realiza en la presencia de carbonato de cesio.<sup>27</sup> En estas condiciones de reacción, Buchwald, recientemente, llevó a cabo la síntesis de la 1-benzoazepin-2-ona (**35**) y la tetrahydrobenzo-1-azepina (**37**), a partir de las amidas (**34**) y (**36**), respectivamente (Esquema 12).

**Esquema 12. Síntesis de 1-benzoazepinas mediante la metodología de la arilaminación intramolecular catalizada con acetato de paladio (II).**



De manera casi similar, se han reportado varias síntesis de 1-benzoazepinas mediante el uso de la reacción de *N*-heterociclación intramolecular catalizada por complejos de iridio,<sup>38</sup> níquel<sup>40</sup> y rodio,<sup>41</sup> de amino alcoholes y cloruros de arilo. Un ejemplo de estas síntesis, es el reportado por Fujita y colaboradores en el año 2004, quienes realizaron la *N*-heterociclación oxidativa del 4-(2-aminofenil)-1-butanol (**38**) en la presencia del sistema catalítico  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$  ( $\text{Cp}^*$  = pentametilciclopentadienilo), para obtener la 1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzoazepin-2-ona (**39**)<sup>41</sup> (Esquema 13).

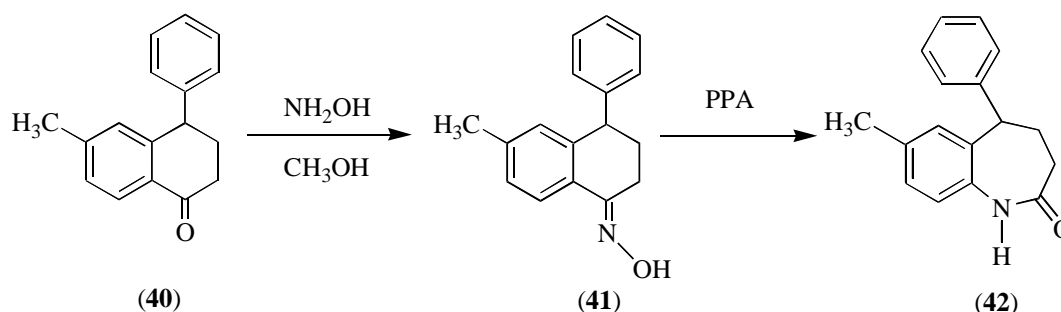
**Esquema 13. *N*-Heterociclación oxidativa de aminoalcoholes con el complejo  $\text{Cp}^*\text{Rh}$ .**



La ruta más ampliamente usada para preparar 1-benzoazepin-2-onas involucra las reacciones de Beckmann y/o Schmitz de 1-tetralonas. Muchas de las benzoazepinas biológicamente activas que se conocen, han sido preparadas sobre la base de estas dos reacciones.<sup>69</sup> En la mayoría de los casos, en la reacción de Beckmann de oximas de la 1-tetralona, el ácido polifosfórico (PPA) es usado como catalizador y como solvente al mismo tiempo. En las condiciones de la reacción de Beckmann, la capacidad migratoria de los grupos arilo es mejor que la de los grupos alquilo. Debido a la capacidad migratoria de los sustituyentes arilo es que las oximas de 1-tetralonas en presencia de ácidos fuertes se convierten con preferencia en 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzoazepin-2-onas y no en 2,3,4,5-tetrahidro-2-benzoazepin-1-onas.<sup>44-47</sup>

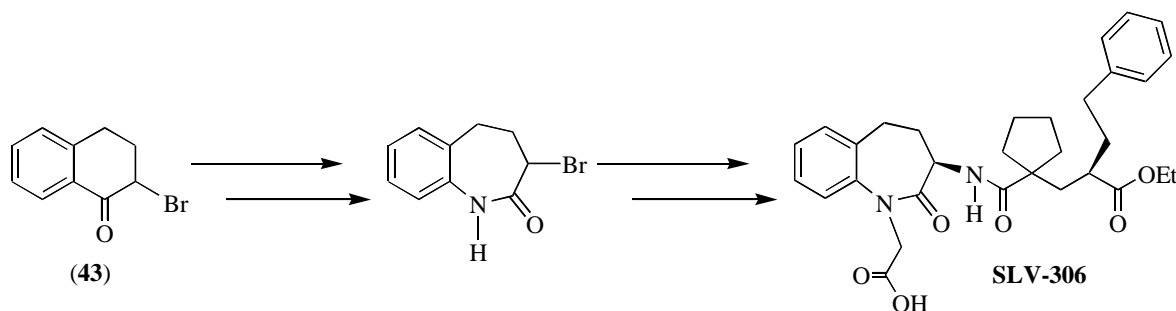
Un ejemplo típico es la conversión de la oxima (**41**) de la 6-metil-4-feniltetralona (**40**), a la 5-fenil-7-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzoazepin-2-ona (**42**)<sup>42</sup> (Esquema 14).

**Esquema 14. Síntesis de la 1-benzoazepinona (42) vía reordenamiento de Beckmann.**



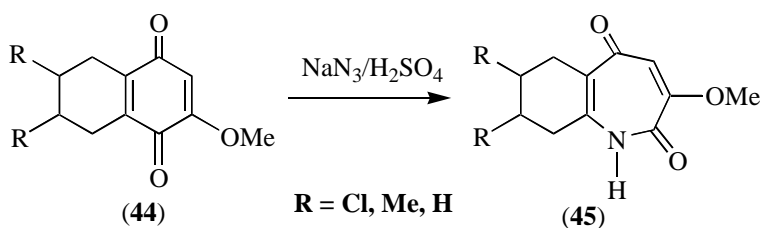
Otro ejemplo interesante, es la síntesis multietapas del eficaz antihipertensivo conocido como SLV-306, a partir de la 1-tetralona bromada (**43**)<sup>48</sup> (Esquema 15).

**Esquema 15. Síntesis del agente antihipertensivo SLV-306 a partir de la 2-bromo-1-tetralona (43).**



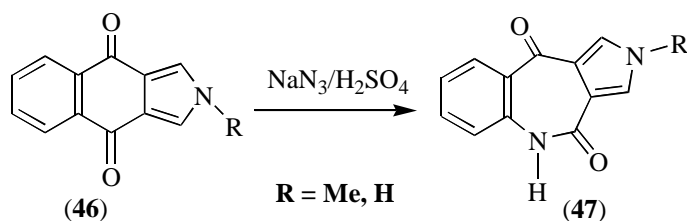
Las 1-benzoazepinonas se pueden obtener también a partir de 1-tetralonas, pero utilizando las condiciones de la reacción de Schmidt. El uso de la azida de sodio en ácido acético y ácido sulfúrico<sup>56-60</sup> es preferido a la del uso inicial del ácido hidrazoico, ácido sulfúrico y cloroformo.<sup>61</sup> Así, por ejemplo, fue que se sintetizó la serie de tetrahydrobenzoazepin-2,5-dionas (**45**) a partir de las 5,6,7,8-tetrahydro-2-metoxinaftaleno-1,4-dionas (**44**) y la azida de sodio en ácido sulfúrico entre 0 y 25 °C<sup>51,52</sup> (Esquema 16).

**Esquema 16. Síntesis de las 6,7,8,9-tetrahydro-1H-1-benzoazepin-2,5-dionas (**45**) en condiciones de la reacción de Schmidt.**



El reordenamiento de Schmidt también fue empleado con éxito en la síntesis de precursores de paullones.<sup>50</sup> Asimismo, Di Santo y colaboradores<sup>54</sup> lograron obtener las pirrolo[3,4-*c*]-[1]benzoazepin-4,10-dionas (**47**), como los únicos productos de la reacción de las 2H-benzo[*f*]isoindolo-4,9-dionas (**46**) con la azida de sodio en ácido sulfúrico (Esquema 17).

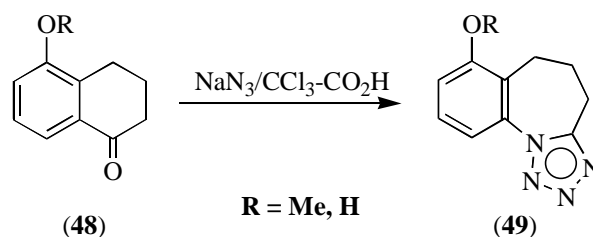
**Esquema 17. Síntesis de las pirrolo-1-benzoazepindionas (**47**) en las condiciones de la reacción de Schmidt.**



En algunos casos, los ácidos polifosfórico,<sup>62,63</sup> sulfúrico,<sup>62,64</sup> metanosulfónico,<sup>65</sup> y/o tricloroacético.<sup>62</sup> son los agentes ácidos preferidos para promover el reordenamiento de Schmidt. Por ejemplo, la 1,2,3,4-tetrahydro-6-hidroxi-7-nitro-5H-1-benzoazepin-2-ona es el

producto que resulta de la reacción entre la tetralona 3,4-dihidro-5-hidroxi-6-nitro-2*H*-1-naftalenona y la azida de sodio en ácido tricloroacético.<sup>55</sup> Estas mismas condiciones se utilizaron para convertir las 1-tetralonas (**48**) en las 1-benzoazepina-[*a*]tetrazolo fusionadas (**49**)<sup>53</sup> (Esquema 18).

**Esquema 18. Síntesis de las 1-benzoazepina-[*a*]tetrazolo fusionadas (**49**) en las condiciones de la reacción de Schmidt.**

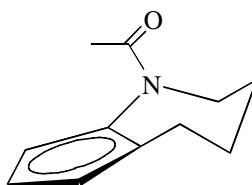


De esta breve revisión bibliográfica queda completamente claro que, aunque, existen suficientes métodos de preparación de 1-benzoazepinas parcialmente reducidas, ninguno de ellos ha tenido en cuenta a las *orto*-alilanilinas *N*-sustituidas como potenciales precursores de este sistema heterocíclico. En particular, se debe resaltar el hecho de que la cicloadición intramolecular dipolar-[3+2] nitrona-olefina, hasta la fecha no ha sido explorada como una metodología viable para construir el anillo de la 1-benzoazepina, lo cual le confiere mayor relevancia a nuestra investigación.

## 1.2 ANALISIS CONFORMACIONAL DEL NUCLEO DE LA 1-BENZOAZEPINA PARCIALMENTE REDUCIDO

La resonancia magnética nuclear de alta resolución es una herramienta muy útil para estudiar la conformación de sistemas heterocíclicos como el de la tetrahydro-1-benzoazepina. En el año 2003, Hassner y colaboradores reportaron el estudio conformacional por resonancia magnética dinámica de una serie de tetrahydro-1-benzoazepinas *N*-aciladas, en el que se confirma de manera inequívoca que el anillo azepínico en dichos compuestos existe en una conformación de silla<sup>71</sup> (Figura 1)

**Figura 1. Conformación de silla del anillo azepínico en tetrahidro-1-azepinas N-aciladas.**



En otro estudio similar más reciente,<sup>72</sup> Qadir y colaboradores analizaron dihidro- y tetrahidro-1-benzoazepinas *N*-benzoilo sustituidas. Este estudio reveló que la reducción del doble enlace endocíclico en la benzoazepina introduce flexibilidad al anillo totalmente saturado, haciendo que se alivie la tensión debida a la distorsión que genera el grupo amida. Como resultado de su gran estabilidad, el compuesto totalmente saturado sufre menor inversión del anillo que el parcialmente reducido.

Debido a que las 1-benzoazepinas son dianas estructurales muy interesantes en la química medicinal, el estudio de sus conformaciones permite conocer la reactividad del anillo heterocíclico y de esta manera se puede establecer cual es la que tiene la mayor capacidad de enlazamiento con el receptor, según los sustituyentes que posea.

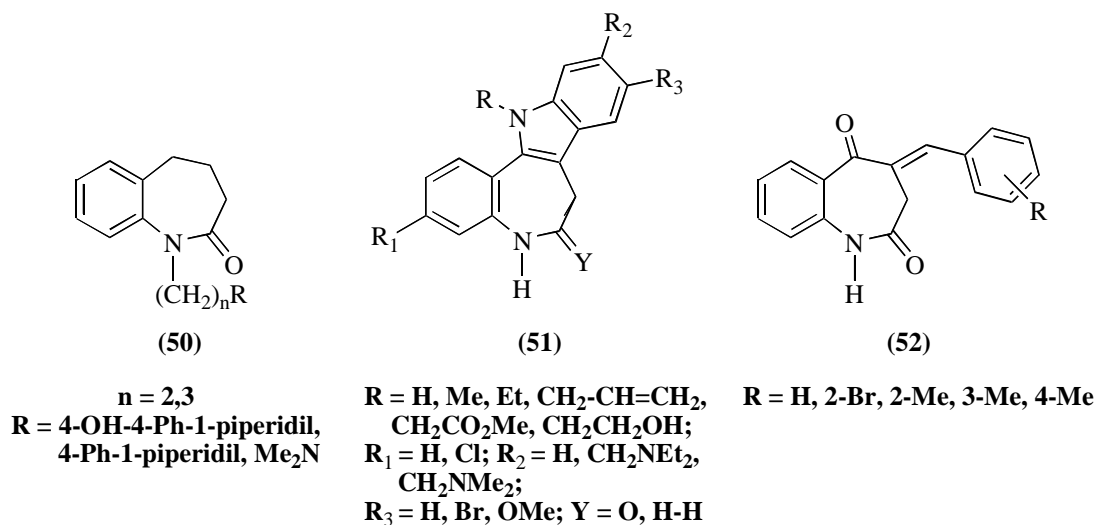
### **1.3 IMPORTANCIA FARMACOBIOLOGICA DE LOS DERIVADOS DE LA 1-BENZOAZEPINA**

Las 1-benzoazepinas ocupan un lugar prominente dentro de la rica familia de compuestos benzoheterocíclicos de siete eslabones, debido a la gran diversidad de actividades que presentan, razón por la cual son ampliamente utilizadas en estudios farmacológicos comparativos, la medicina y la agricultura. Por ejemplo, las series de derivados de la tetrahidro-2*H*-1-benzoazepin-2-ona (**50**), de la 9-bromo-7,12-dihidroindolo[3,2-*d*]-benzoazepin-6(5*H*)-ona (paullones) (**51**) y de las 4-benciliden-1*H*-1-benzoazepin-2,5(3*H*,4*H*)-dionas (**52**) fueron sintetizadas para evaluar su actividad analgésica,<sup>73</sup> su capacidad para inhibir la kinasa dependiente de ciclinas (CDK), y la actividad

antitumoral<sup>15,50,74-79</sup> (Figura 2). Previamente, también se había reportado que algunos de los paullones (**51**), en ensayos *in vitro*, habían revelado una apreciable actividad antimalárica.<sup>80</sup>

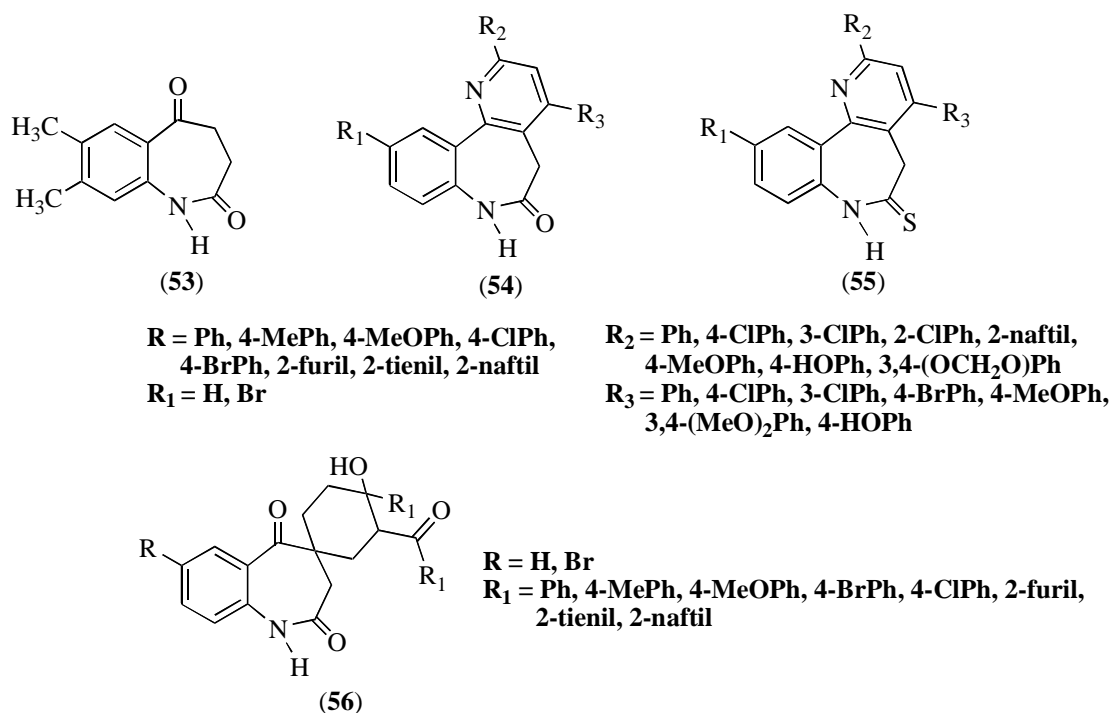
Varios derivados de la 1-benzazepina parcialmente reducida fueron patentados porque revelaron potentes actividades hipoglucémica<sup>81-84</sup> y diurética.<sup>85</sup> Otros actúan como antagonistas de los canales de potasio dependientes de ATP,<sup>85</sup> como potenciales agentes anti-inflamatorios<sup>86</sup> y como efectivos fungicidas.<sup>87</sup>

**Figura 2. Derivados de la tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona, indolobenzazepina y 4-benciliden-1H-1-benzazepin-2,5(3H,4H)-dionas con actividad analgésica y antitumoral.**



A diferencia de las 1-benzazepinas *c*-fusionadas, las *d*-fusionadas han sido poco estudiadas. Por esta razón, varias series de derivados *d*-heterociclo fusionados de la 1-benzazepin-2,5-diona (**53**),<sup>88</sup> como las 2,4-diarilpirido[3,2-*d*][1]-benzazepin-6-onas (**54**) y las 2,4-diarilpirido[3,2-*d*][1]-benzazepin-6-tionas (**55**), fueron sintetizadas con el fin de evaluar su actividad anticancerígena,<sup>89-91</sup> comprobándose que muestran una especial selectividad por las células cancerígenas renales (Figura 3). Estudios similares también revelaron que la espirobenzazepin-2,5-diona (**56**, R H, R<sub>1</sub> = 4-ClPh) es activa contra diferentes clases de células tumorales,<sup>92</sup> razón por la cual fue seleccionada para posteriores ensayos *in vivo* en el NCI de los Estados Unidos.

**Figura 3. Derivados *d*-heterociclo fusionados y espiroanelados de la 1-benzoazepin-2,5-diona (53) con actividad anticancerígena.**

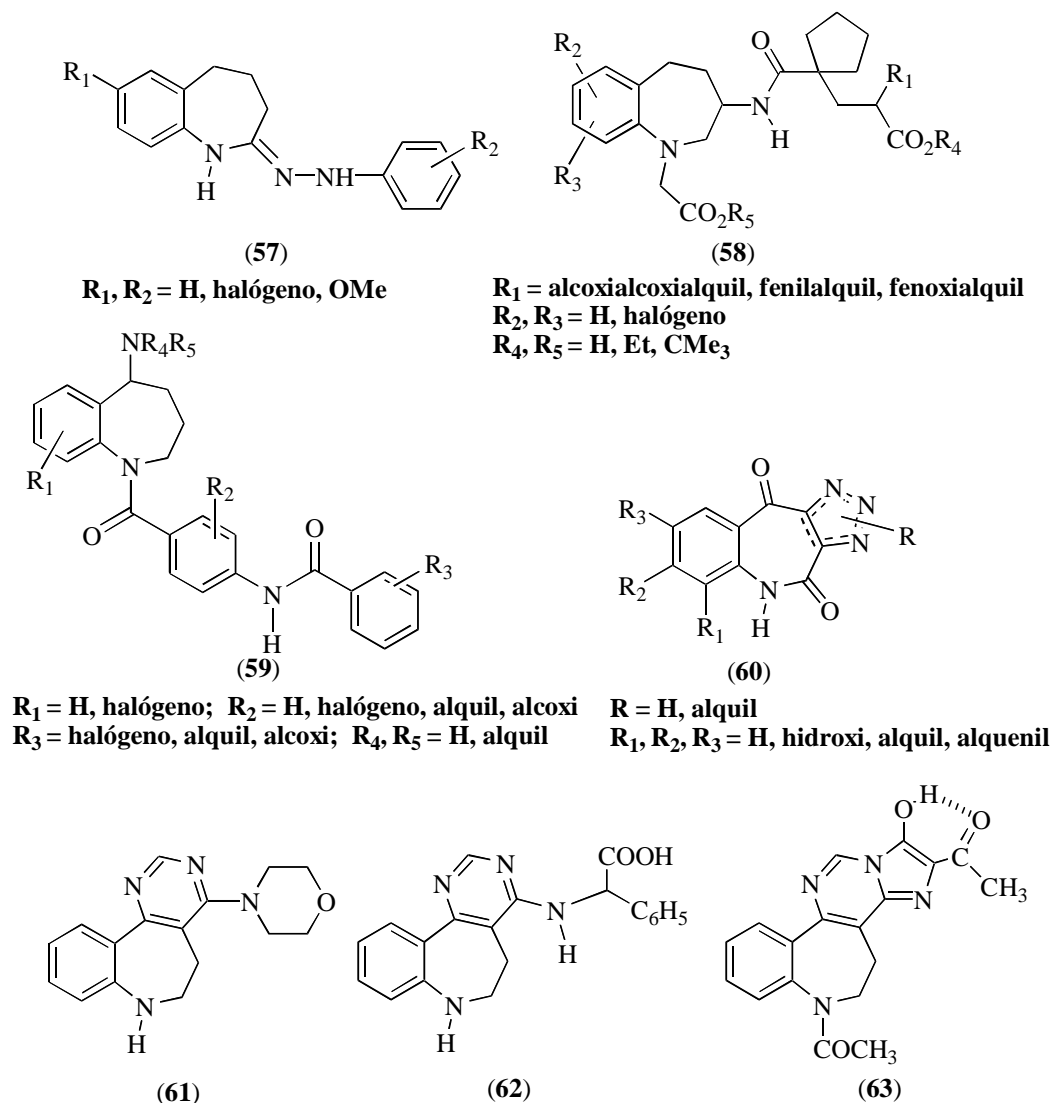


En la búsqueda dirigida de nuevos derivados 1-benzoazepínicos de interés farmacológico, se realizó la síntesis de los compuestos **(57)**-**(60)**, los cuales actúan como inhibidores de las enzimas lipoxigenasa<sup>93</sup> y endopeptidasa,<sup>94</sup> del edema cerebral<sup>95</sup> y de las alergias.<sup>96</sup> Estudios adicionales demostraron que las 1-benzoazepinas *d*-pirimido fusionadas **(61)**-**(63)** presentan buena acción antiplaquetaria,<sup>97,98</sup> y que las 1-benzoazepinas *e*-triazolo fusionadas **(60)** pueden ser útiles en el tratamiento y prevención del asma bronquial, del eccema, de la urticaria, de los desórdenes gastrointestinales alérgicos, de la rinitis y de la conjuntivitis<sup>96</sup> (Figura 4). Algunos análogos de **(62)** habían sido previamente sintetizados y estudiados como potenciales agentes antidepresivos.<sup>99</sup>

Fármacos como el antihipertensivo benazepril **(64)**<sup>100-103</sup> y los análogos **(65)** del diltiazem,<sup>23</sup> contienen en su estructura el esqueleto de la 1-benzoazepina (Figura 5). La ruta metabólica del benazepril ha sido objeto de intensos estudios; se cree que durante su metabolismo, el clorhidrato de benazepril es transformado en benazeprilato por el desdoblamiento de la función éster causado por las esterasas hepáticas, sustituyéndola por un átomo de hidrógeno

para formar la molécula activa *in vivo* que inhibe la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Se han obtenido serias evidencias que apuntan a que el sistema renina-angiotensina participa activamente en la fisiopatología de varias enfermedades prevalentes como la hipertensión, las insuficiencias cardíaca y renal y la nefropatía diabética.<sup>100-103</sup>

**Figura 4. 1-Benzozepinas que actúan como inhibidores de la lipoxigenasa, la endopeptidasa, el edema cerebral y las alergias.**

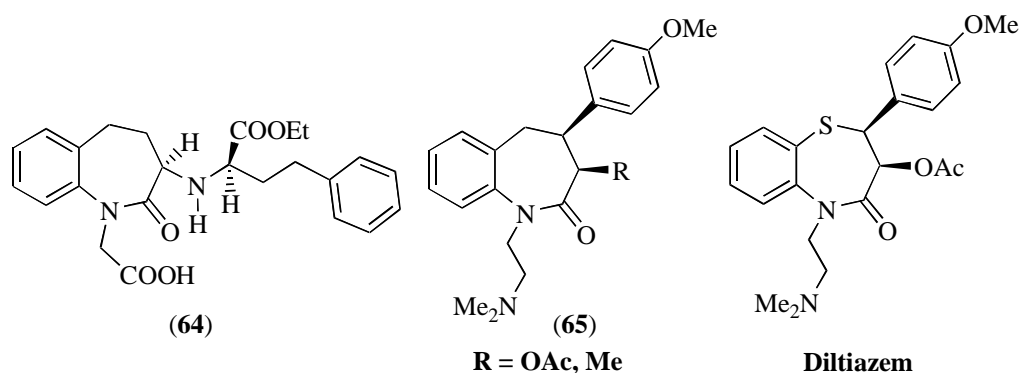


Otro agente terapéutico cuya acción consiste en bloquear los canales de calcio en el cuerpo humano para evitar enfermedades cardiovasculares, es el diltiazem (Figura 5). Como

resultado de los numerosos estudios sobre las propiedades químicas y biológicas de esta benzotioazepinona, se lograron crear sus análogos 1-benzoazepinónicos (**65**), de los cuales se sabe que siguen la misma ruta metabólica en el organismo que la del diltiazem.<sup>23,104</sup>

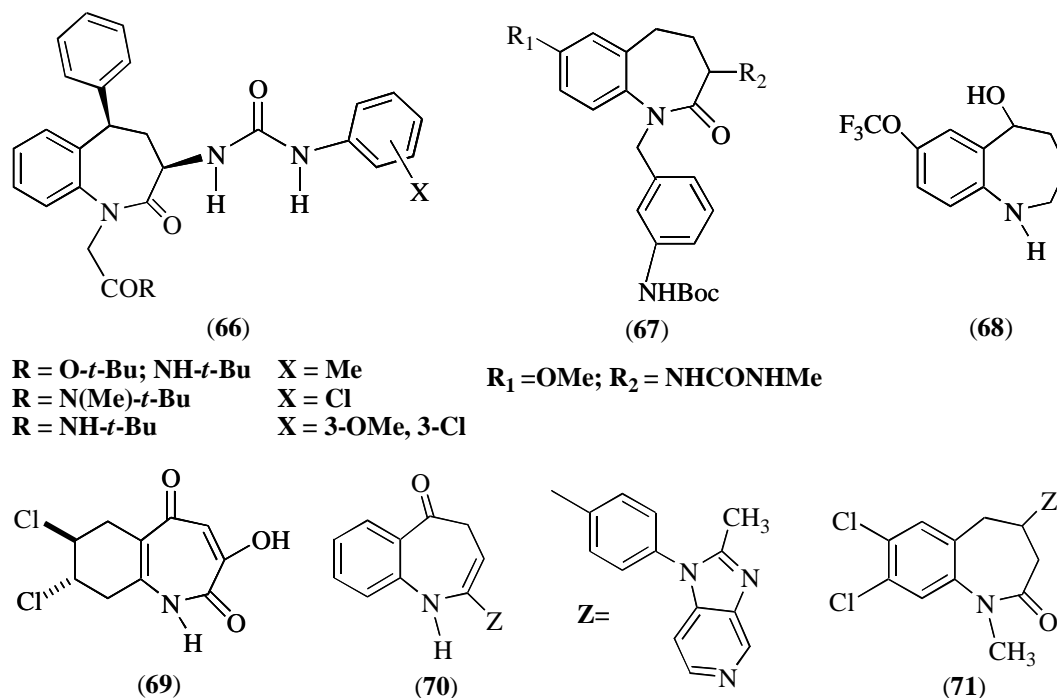
La urgente necesidad de desarrollar nuevas drogas para tratar la enfermedad de Chagas, llevó a Gilbert y colaboradores<sup>105</sup> a abordar la síntesis y estudio farmacológico de clorohidratos de (**65**); dichos compuestos resultaron ser nuevos inhibidores de la enzima dihidrofolato-reductasa de *Trypanosoma cruzi*.

**Figura 5. Agentes terapéuticos Benazepril, Diltiazem y análogos relacionados.**



Otra serie de 1-benzoazepinonas actúan como antagonistas de diversos receptores de nuestro cuerpo. Pfizer<sup>®</sup>, por ejemplo, desarrolló las 1-benzoazepin-2-onas (**66**), eficaces antagonistas selectivos del receptor CCK-B (hormona colecistoquinina), con el fin de adelantar estudios más avanzados sobre la ansiedad.<sup>42</sup> El receptor CCK-B es el responsable de la secreción del ácido gástrico en el estómago durante el proceso de la digestión de alimentos, controla la función dopaminérgica central, y también lo han relacionado con el dolor.<sup>106,107</sup> Se descubrió, además, que las 1-benzoazepin-2-onas (**67**) son en realidad una nueva clase de potentes y selectivos antagonistas no peptídicos del receptor neuropéptido Y (se cree que éste actúa como vasoconstrictor y como co-transmisor, junto con la noradrenalina),<sup>108</sup> (Figura 6).

Figura 6. 1-Benzoazepinas antagonistas de receptores específicos.



La 5-hidroxi-7-trifluorometoxitetrahydro-1-benzoazepina (**68**) actúa como anticonvulsivo y como antagonista del receptor glutamato,<sup>109</sup> mientras que la tetrahydro-1-benzoazepin-2,5-diona (**69**) es un antagonista de los receptores *N*-metil-*D*-aspartato y del ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico.<sup>51</sup> Estudios farmacológicos comparativos también revelaron que las 1-benzoazepinonas (**70**) y (**71**) (Figura 6), son incluso más potentes que el antagonista del PAF (Factor de Activación Plaquetaria) UK-74,505 (el antagonista más eficaz del PAF, descubierto hasta el momento), un éter fosfolipídico que posee una potente actividad de agregación plaquetaria y que interviene en diversas enfermedades como el asma y la rinitis alérgica.<sup>110</sup>

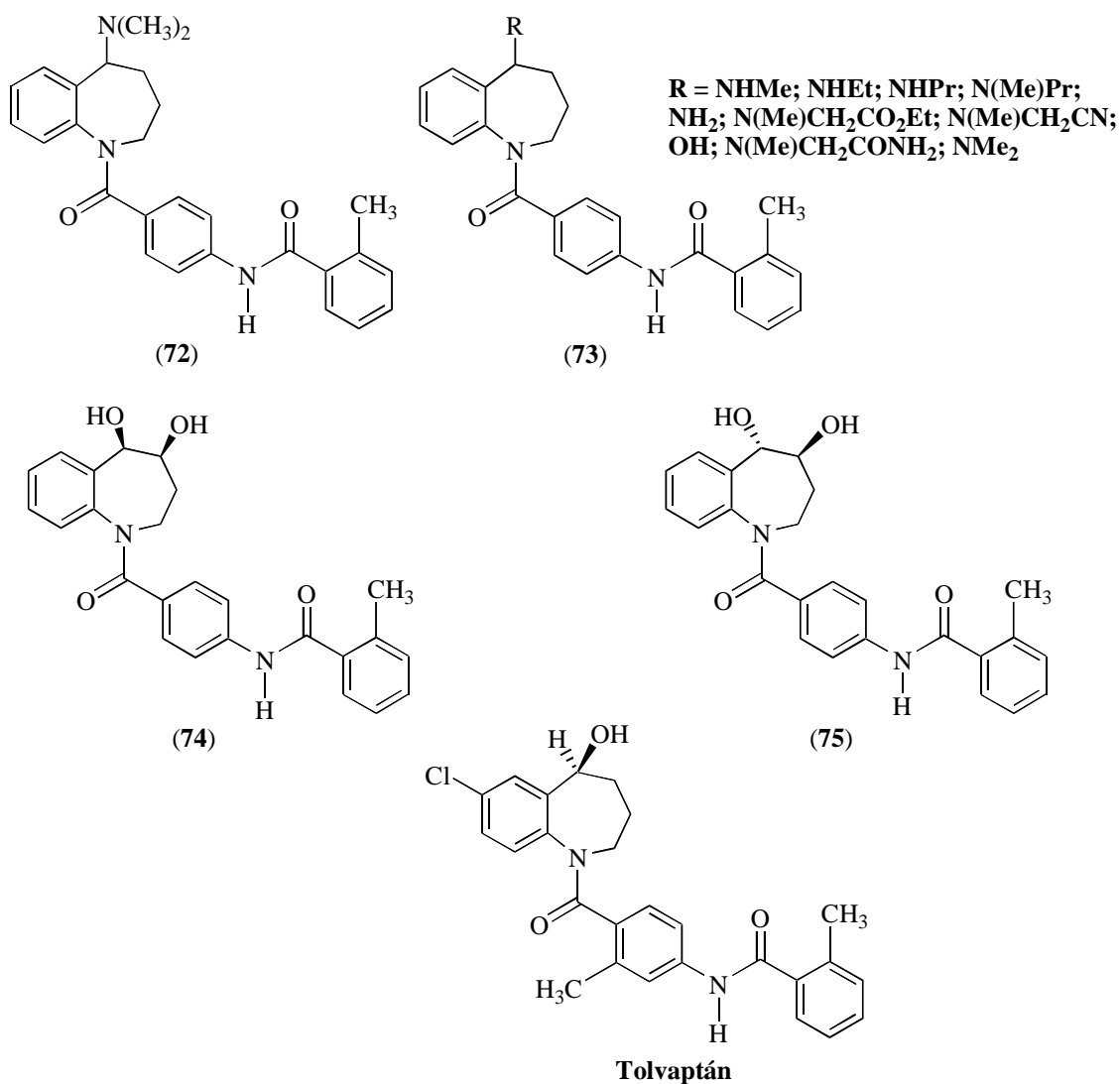
Los derivados 1-benzoazepínicos *N*-benzoilsustituídos representados con la estructura general (**59**), constituyen un nuevo tipo de antagonistas selectivos no peptídicos de los receptores  $V_2$  de la arginina vasopresina (AVP), la principal hormona involucrada en la regulación de la osmolalidad de los líquidos corporales; se le considera como un potente vasopresor, siendo además un neurotransmisor. Esta hormona ejerce su acción a través de

los receptores  $V_{1a}$  (vascular/hepático),  $V_{1b}$  (hipofisarios) y  $V_2$  (renal). Una de las funciones claves de la AVP es el control del balance de la sal (NaCl) en el organismo. La capacidad que tienen ciertas sustancias de bloquear los receptores  $V_2$  puede ser usada en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por el exceso de la absorción renal de agua.<sup>111</sup> De este modo, los antagonistas de los receptores  $V_2$  pueden corregir la retención de líquidos en personas que padecen de insuficiencia cardíaca congestiva, de cirrosis hepática, de síndrome nefrótico, de daños en el sistema nervioso central y de enfermedades pulmonares e hiponatremía.<sup>24,112</sup>

El estudio sistemático de estos nuevos antagonistas, que incluyeron los de la relación estructura-actividad y los clínicos, comenzó en 1992 con el descubrimiento del antagonista selectivo no peptídico del receptor  $V_2$  (**72**, OPC-31260), que es activo por vía oral<sup>24,113-123</sup> (Figura 7). Estudiando el metabolismo de (**72**), se logró aislar, identificar y posteriormente realizar la síntesis enantioselectiva de los metabolitos (**73**)-(75), presentes en fluidos fisiológicos de ratas, perros y humanos<sup>114,119,120</sup> (Figura 7). El fármaco tolvaptán, aunque no posee un sustituyente aminoalquilo en la posición C-5, es quizás uno de los antagonistas más potentes del receptor  $V_2$  de la AVP.<sup>9,122</sup>

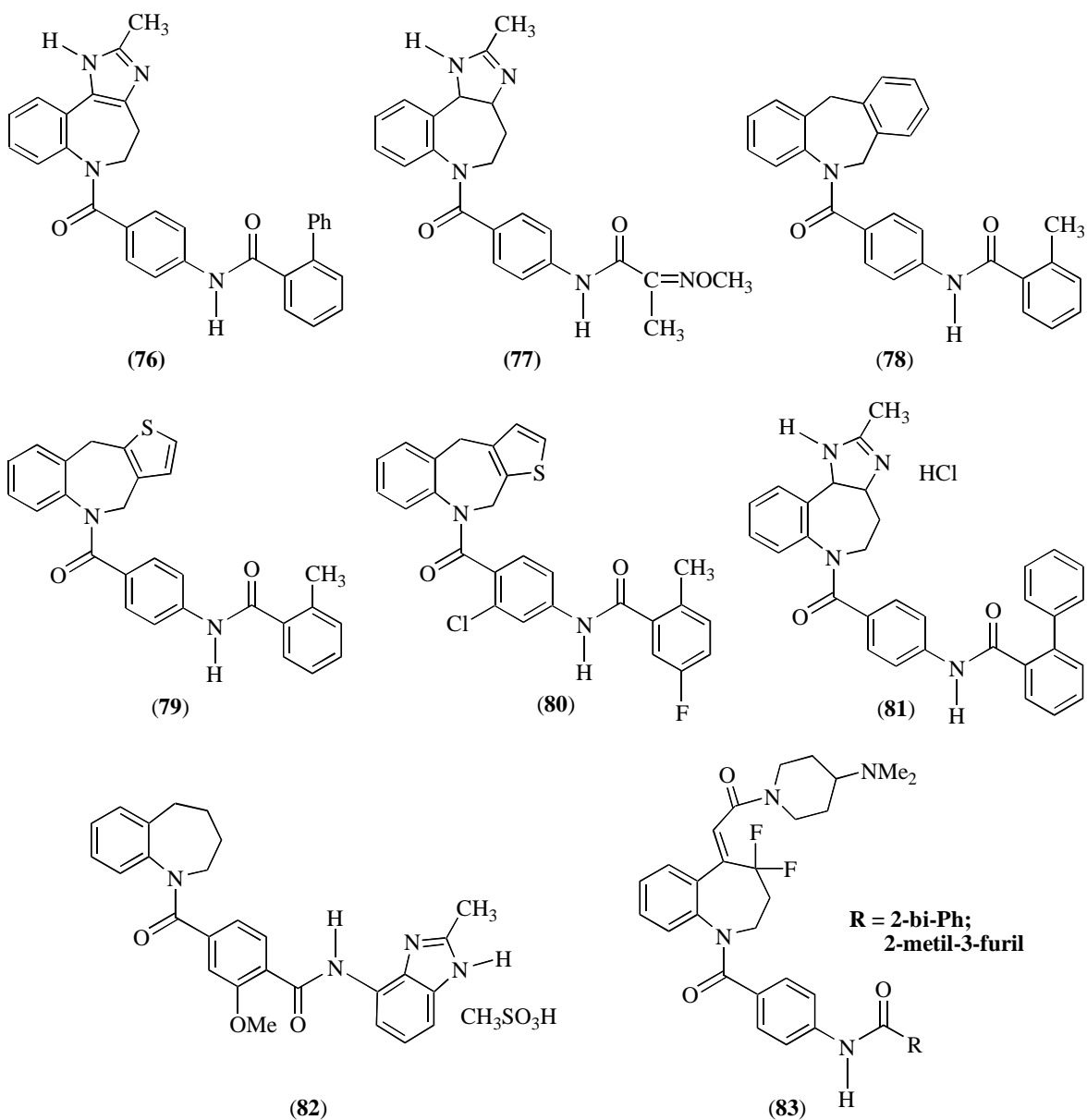
Como resultado de los estudios de la relación estructura-actividad, se sintetizaron análogos de (**72**) en los que el anillo azepínico se encuentra fusionado con un benceno (dibenzoazepinas) u otro tipo de heterociclo por las caras *d* o *e* como en (**76**, Conivaptan), fármaco desarrollado conjuntamente por Yamanouchi<sup>®</sup> y Pfizer<sup>®</sup> para el tratamiento de fallas cardíacas,<sup>124,125</sup> (**77**),<sup>126</sup> (**78**),<sup>127,128</sup> (**79**),<sup>24</sup> (**80**)<sup>24</sup> y (**81**)<sup>129</sup> (Figura 8). En el año 2005, Tsunoda y colaboradores publicaron una nueva síntesis de (**76**) a escala industrial.<sup>130</sup> Cada uno de los anteriores derivados actúa como antagonista efectivo de los receptores de la AVP; la tetrahidro-1-benzoazepina *d*-imidazolo fusionada (**77**) es, además, usada en el tratamiento de la nefropatía diabética.<sup>126</sup>

**Figura 7. Antagonista selectivo no peptídico OPC-31260 del receptor  $V_2$  y algunos de sus metabolitos aislados de fluidos fisiológicos.**



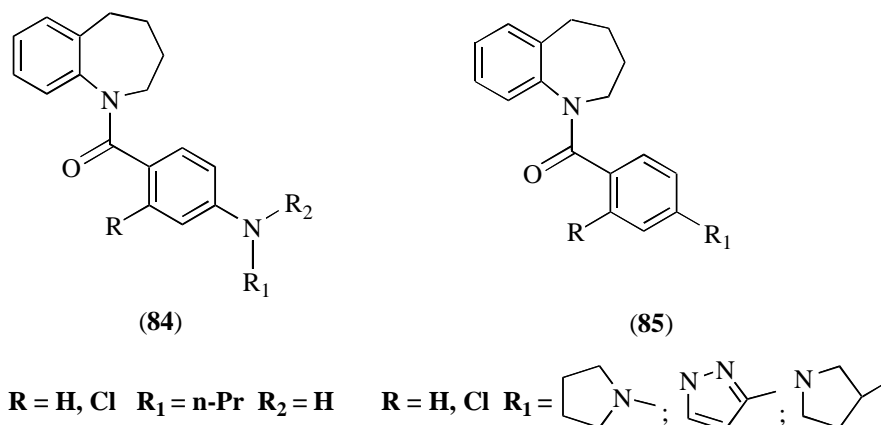
Otros antagonistas de los receptores de la arginina vasopresina diseñados de manera dirigida, fueron los derivados **(82)**<sup>131</sup> y **(83)** (Figura 8).<sup>132,133</sup> Los estudios farmacológicos revelaron que **(82)** es también un buen candidato para ser usado en el tratamiento de la hiperlipemia.

**Figura 8. 1-Benzoazepinas *d(e)*-fusionadas con anillo de benceno y/o heterociclos pentagonales, antagonistas efectivos de los receptores de la AVP.**



Además de reportarse la síntesis de antagonistas no peptídicos del receptor  $V_2$  de la AVP, en el año 2000 se publicó la preparación y evaluación biológica de las tetrahydro-1-benzoazepinas (**84**) y (**85**), las cuales al actuar como agonistas de este receptor se cree que podrían ser útiles para el tratamiento de la diabetes insípida, la incontinencia urinaria y la enuresis nocturna<sup>134</sup> (Figura 9).

**Figura 9. Ejemplos de agonistas no peptídicos del receptor V<sub>2</sub> de la AVP.**

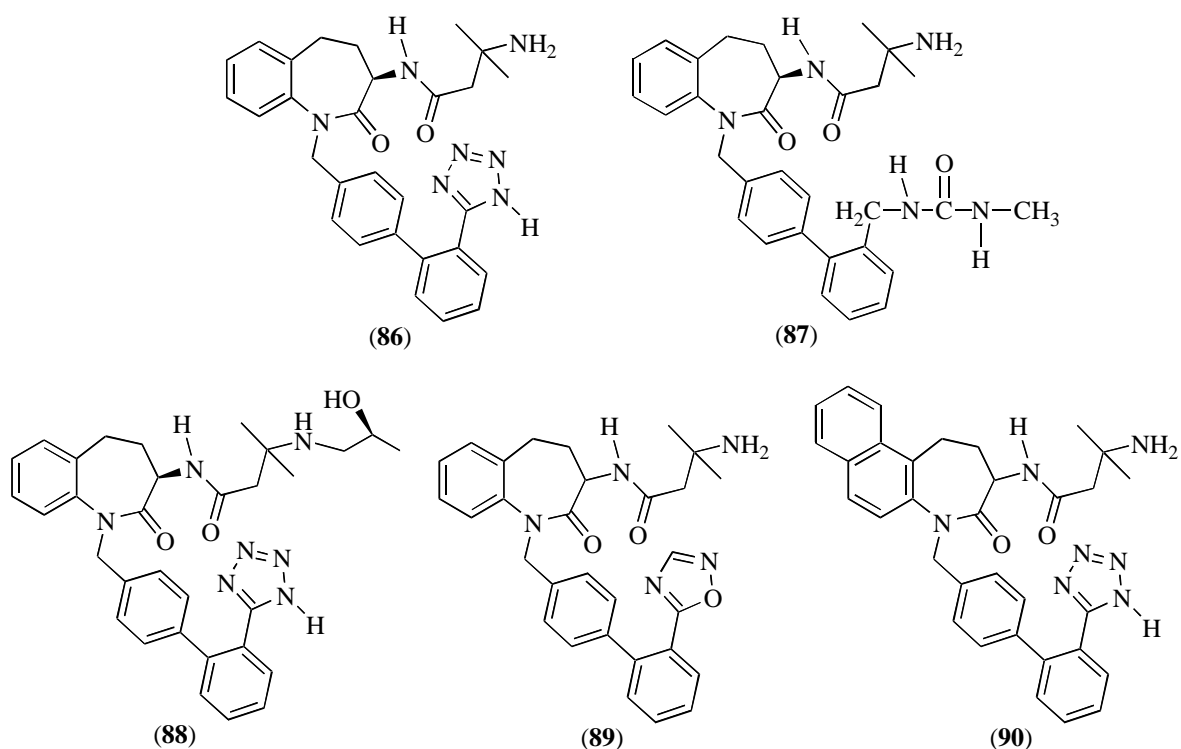


El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) es el agente causante del SIDA. Está bien documentado que la supresión en la replicación del VIH-1 conlleva a un retardo en el progreso de la enfermedad. El receptor quimioquina beta 5 (en inglés, CCR5) es una proteína que se encuentra en la superficie de las células. El VIH-1 penetra la célula a través del receptor CCR-5, que, a su vez, es empleado por el virus para acoplar su cubierta viral a la célula huésped. Al descubrirse esto, los investigadores concluyeron que se puede alterar la estructura del CCR-5 para bloquear la penetración por el VIH sin interrumpir sus funciones celulares normales (la célula seguirá reaccionando a las quimioquinas apropiadas) y, además, podría resultar posible diseñar un fármaco que bloquee el co-receptor del VIH sin ocasionar una señal biológica no deseada, como puede ocurrir con una quimioquina natural. Durante los dos últimos años, científicos japoneses publicaron la síntesis y el estudio biológico de derivados de la 1-propil(1-isobutil)-1-benzoazepina, los cuales resultaron ser antagonistas activos por vía oral del CCR5.<sup>20,135</sup>

Se han creado otras 1-benzoazepin-2-onas 3-amidosustituídas, como el prototipo L-692,429 (**86**) (Figura 10), que al ser administradas por vía intravenosa estimulan la liberación de la hormona de crecimiento en mamíferos. Los estudios de la relación estructura-actividad que se realizaron con la molécula prototipo (**86**), mostraron que al reemplazar el anillo tetrazólico de la posición *orto* del benceno terminal por el fragmento de la dimetilurea no se pierde su actividad estimulante.<sup>136-140</sup>

Por esta vía de modelamiento molecular fue que se creó la benzolactama L-739,943 (**87**), que efectivamente reveló potente actividad cuando se administraba por vía oral. El prototipo (**86**) también fue utilizado como precursor en la síntesis de benzolactamas macrocíclicas, que al igual que su precursor son potentes estimulantes de la liberación de la hormona de crecimiento.<sup>141</sup> Adicionalmente, el estudio sistemático de este prototipo condujo a otros análogos, sorprendentemente activos. Entre éstos están las moléculas L-692,585 (**88**) y (**89**), y la naftolactama NNC 26-0610 (**90**), las cuales mostraron un incremento de 2 a 20 veces en potencia, comparada con la del prototipo L-692,429 (**86**)<sup>139</sup> (Figura 10).

**Figura 10. 1-Benzoazepin-2-onas N-bifenilmetsustituidas que estimulan la liberación de la hormona de crecimiento en humanos y animales.**



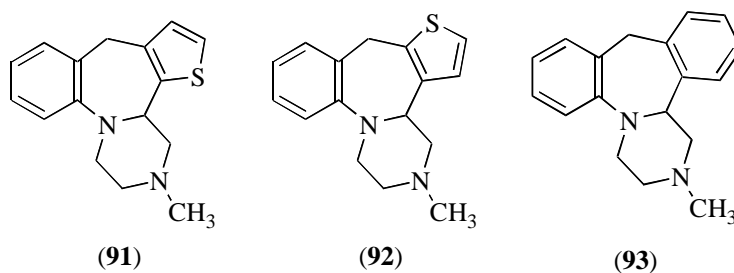
Otro tipo de sustancias capaces de promover el crecimiento de los animales son los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, que son muy utilizados en el sector ganadero en países como

México y Suráfrica. Entre estos agonistas la más popular es una tetrahydroimidazo-1-benzazepin-2-ona, conocida como Zilpaterol.<sup>142,143</sup>

Por décadas, se ha asumido que la dopamina está implicada en la fisiopatología de la esquizofrenia. En el diseño de anti-psicóticos tradicionales se busca que éstos presenten una buena correlación entre la eficacia clínica y la afinidad obligatoria por los receptores D<sub>2</sub> de la dopamina. Dichos agentes anti-psicóticos típicos son usados frecuentemente para tratar los síntomas positivos de la esquizofrenia. Estos criterios de estructura-actividad fueron los que llevaron a la creación de derivados de la 5-piperazinil-1,2,6,7-tetrahydro-5H-azepino[3,2,1-*hi*]indol-4-ona, una nueva serie de antagonistas de los receptores D<sub>2</sub>/D<sub>4</sub> de la dopamina.<sup>1</sup>

Entre las 1-benzazepinas con potente actividad antidepresiva están las benzazepinas tetracíclicas (**91**) y (**92**), en cuyas estructuras el anillo benzazepínico se encuentra doblemente fusionado: con el tiofeno en el lado c, y con la piperazina *N*-metil sustituida en el lado a. La actividad antidepresiva de estos dos derivados es comparable con la del potente Mianserin (**93**)<sup>2</sup> (Figura 11). Es importante resaltar que la estructura química de (**93**), está presente en varios compuestos farmacológicamente activos que actúan a través del sistema serotoninérgico.<sup>144-146</sup> El Mianserin (**93**) es activo también contra el asma y las alergias,<sup>147</sup> mientras que el Mianserin-haloperidol, un fármaco estructuralmente relacionado con el Mianserin, se utiliza para tratar la esquizofrenia.<sup>148</sup>

**Figura 11. Mianserin y sus tieno análogos.**



Por último, vale la pena mencionar que en el año 2005 se publicó la síntesis de la 1-benzoazepina conocida como YM-53403, la cual actúa como agente inhibidor de la replicación del virus sincitial respiratorio (en inglés, RSV). Este virus es la causa más frecuente de la bronquiolitis (inflamación de las vías respiratorias inferiores) y la neumonía en los bebés. Se transmite por las secreciones respiratorias a través del contacto directo con personas infectadas o con superficies u objetos contaminados.<sup>149</sup>

Todos los ejemplos anteriormente expuestos reflejan claramente la importancia farmacobiológica de las 1-benzoazepinas y, al mismo tiempo, la pertinencia y necesidad de emprender nuevos estudios multidisciplinarios, especialmente desde el punto de vista sintético, con el fin de construir moléculas nuevas de interés para la medicina. Creemos que los resultados obtenidos en este trabajo de investigación constituyen un aporte significativo al estudio de este sistema farmacofórico, por lo que los esfuerzos que se hicieron en esta dirección están plenamente justificados.

#### **1.4 ASPECTOS TEORICOS ADICIONALES QUE SOPORTAN EL PRESENTE TRABAJO DE INVESTIGACION**

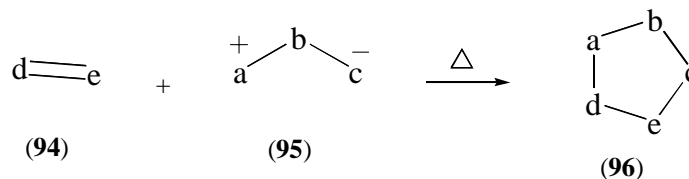
En este apartado queremos presentar los aspectos básicos de la reacción de cicloadición dipolar-[3+2] y su impacto en la síntesis orgánica. Esto debido a que la cicloadición-[3+2] es una de las reacciones clave que soportan nuestra ruta de síntesis para acceder a nuestros productos finales de interés.

##### **1.4.1 Cicloadición [3+2] de nitronas a alquenos**

La cicloadición-[3+2] es otra clase de reacciones que se realiza entre una molécula que contiene un enlace  $\pi$  del tipo (94), llamada dipolarófilo (puede ser un alqueno o un alquino) y un compuesto altamente polarizado y usualmente iónico del tipo (95), llamado dipolo-1,3; el producto que resulta de esta interesante cicloadición es un anillo de cinco miembros del tipo (96) (Esquema 19). Los dipolos-1,3 usualmente contienen heteroátomos y cuatro

electrones  $\pi$  distribuidos sobre tres átomos. Por eso, dependiendo de la naturaleza de **a-e**, pueden formarse anillos carbocíclicos o heterocíclicos, y una variedad de sustituyentes pueden ser incorporados al anillo.<sup>150</sup>

**Esquema 19. Esquema general de una reacción de cicloadición-[3+2] con formación de un anillo de cinco miembros.**



Esta reacción es considerada como una de las herramientas de síntesis más poderosas, cuando se trata de construir heterociclos de cinco miembros. Anillos de este tipo se encuentran en moléculas de productos naturales, y para su construcción se recurre con mucha frecuencia a esta reacción.<sup>151</sup> La rica variedad de heteroátomos y combinaciones de éstos que pueden hacer parte de los dipolos-1,3 así como la amplia gama de dipolarófilos, brindan una excelente ruta para acceder a un gran número de heterociclos. Comparativamente, aunque esta reacción es paralela a la cicloadición-[4+2] de Diels-Alder, ofrece mayores alcances sintéticos. Esta es la razón por la cual se ha estudiado en detalle tanto teórica como mecanísticamente.<sup>152</sup>

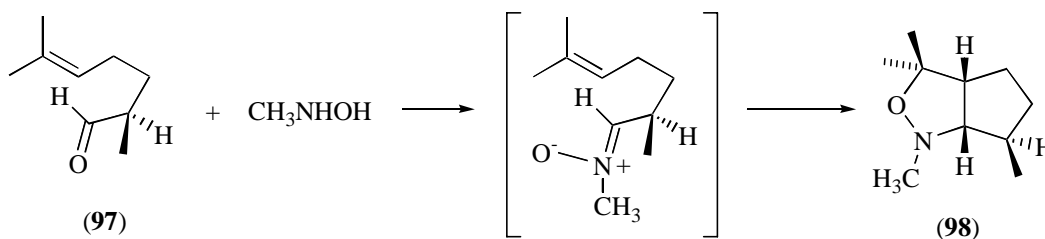
Si bien es cierto que existe un gran número de dipolos-1,3, las nitronas son, quizás, las más usadas en la síntesis de productos naturales, por lo que han tenido un amplio espectro de aplicaciones. Las nitronas, en esencia, son un ejemplo clásico de 1,3-dipolos estables, estabilidad que se explica por el hecho de que los tres átomos implicados cumplen con la regla del octeto y que no contienen un enlace doble ortogonal.<sup>153</sup> Ellas participan en las reacciones de cicloadición [3+2] con una gran variedad de dipolarófilos. Las reacciones de este tipo comúnmente transcurren con buenos rendimientos al calentar los componentes en un solvente inerte, por ejemplo, en tolueno.

Con ayuda de esta reacción se puede sintetizar diferentes sistemas heterocíclicos, a los que no se puede acceder con otros métodos. El valor sintético de esta reacción creció aún más, cuando se demostró que las transformaciones químicas a las que se pueden someter los cicloadductos provenientes de nitronas, que como se sabe se obtienen a partir de compuestos carbonílicos e hidroxilamina monosustituida, son equivalentes a las transformaciones a las que podrían ser sometidos los mismos compuestos carbonílicos de partida.<sup>154</sup>

La primera descripción de una cicloadición-[3+2] con participación de una nitrona la realizó Beckmann en 1890, quien reportó que cuando se calentaba un arilisocianato en la presencia de una nitrona se formaba un aducto 1:1.<sup>155</sup> Esta observación fue ignorada hasta que en 1960, como resultado de un estudio sistemático, Huisgen estableció el alcance y las aplicaciones de las cicloadiciones dipolares, como una ruta valiosa hacia una gran variedad de heterociclos.<sup>156-158</sup>

En 1960, LeBel<sup>159</sup> descubrió la cicloadición dipolar intramolecular nitrona-olefina que tiene lugar cuando el melonal (**97**) es condensado con la N-metilhidroxilamina. LeBel estableció que el cicloadducto (**98**) se genera con completo control estereoquímico sobre los recién formados centros asimétricos (Esquema 20).

**Esquema 20. Ejemplo de una reacción de cicloadición-[3+2] intramolecular nitrona-olefina.**



A pesar del potencial obvio de esta reacción en la formación de anillos carbo(hetero)cíclicos con alto grado de regio- y estereoselectividades, las aplicaciones de esta metodología, particularmente en la síntesis total de productos naturales, solamente

aparecieron en los años 70-80. El regio- y estereocontrol en la versión intermolecular de esta reacción es mucho más complicado que el de la versión intramolecular.

La cicloadición de nitronas a olefinas es el método más usado para la preparación de isoxazolidinas.<sup>160,161</sup> Las grandes ventajas de emplear esta reacción son las alta regio- y estereoselectividades alcanzadas, y en la versatilidad sintética de los aductos, los cuales pueden ser realmente transformados en compuestos cíclicos o acíclicos polifuncionalizados.<sup>152</sup>

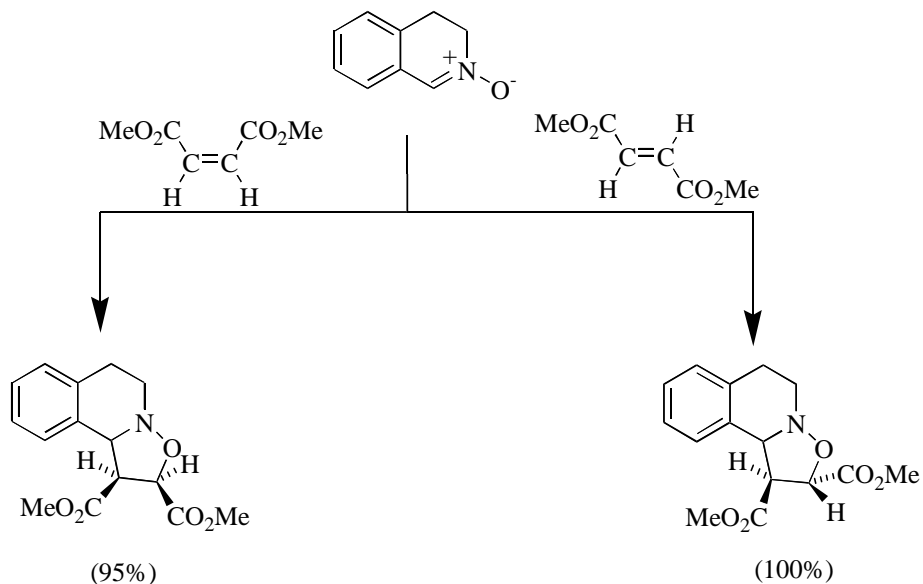
Por regla general, las aldonitronas son mucho más activas que las cetonitronas, las que solamente reaccionan con los dipolarófilos más potentes. También se ha establecido que la facilidad con que transcurre la cicloadición dipolar-[3+2] depende mucho de la estereoquímica de la misma nitrona; así, las *cis*-nitronas son más reactivas que sus isómeras *trans*. Para que ocurra la cicloadición de estas últimas se requiere, frecuentemente, condiciones mucho más drásticas.<sup>162</sup>

La capacidad que tienen las nitronas de participar en las reacciones de cicloadición dipolar-[3+2], es quizás el aspecto de la química de éstas que más se ha estudiado desde los años 60.<sup>153,162-163</sup> De las reacciones de este tipo, la que más detalladamente se ha investigado ha sido la reacción con alquenos.<sup>151,164,165</sup> Las nitronas acíclicas y cíclicas fácilmente dan las reacciones de cicloadición-[3+2] con alquenos electrodeficientes y con alquenos ricos en densidad electrónica, produciendo isoxazolidinas con rendimientos que frecuentemente son cuantitativos. La gran reactividad de las nitronas en las reacciones de cicloadición-[3+2], se puede deducir del hecho de que incluso el ciclohexeno que es un mal dipolarófilo, interviene en esta reacción.

Con igual éxito transcurre la cicloadición con aquellas nitronas que son generadas *in situ*, vía condensación de hidroxilaminas con compuestos carbonílicos.<sup>166</sup> La formación de las isoxazolidinas está determinada por el control cinético de la reacción, y tiene un altísimo grado de estereoespecificidad que hace que la estereoquímica del alqueno se conserve; es

decir, se trata de una *cis*-cicloadición estereoespecífica, tal como se puede apreciar en el esquema 21.

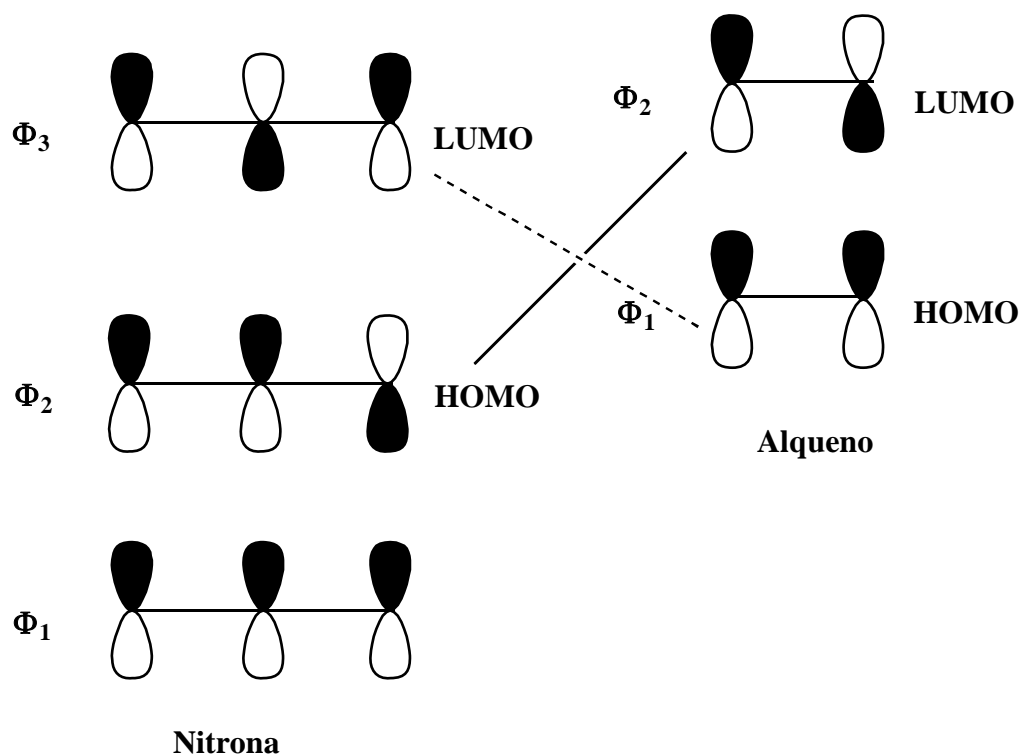
**Esquema 21. Estereoespecificidad de la cicloadición-[3+2] nitrona-olefina.**



En las condiciones del control cinético, la cicloadición [3+2] de alquenos asimétricos a nitronas transcurre con un alto grado de regioespecificidad. La cicloadición a nitronas de alquenos monosustituidos y 1,1-disustituidos ricos en densidad electrónica o con cierta electrodeficiencia, invariablemente transcurre de manera tal que se forma un enlace entre el átomo de oxígeno de la nitrona y el átomo de carbono más sustituido del alqueno. Los productos de la reacción son isoxazolidinas 5-mono- y 5,5-disustituidas.

La regioespecificidad de la cicloadición, la cual se puede explicar con ayuda de la teoría de los orbitales moleculares de Hückel, se debe a que el LUMO del dipolo con mayor coeficiente (átomo de carbono) interactúa con el HOMO del átomo de carbono menos sustituido del alqueno (dipolarófilo), generando un nuevo enlace  $\sigma$  entre ellos (Figura 12).

Figura 12. Interacción de los orbitales moleculares HOMO-LUMO nitrona-olefina en la cicloadición dipolar-[3+2].



Esta cicloadición, a semejanza de la cicloadición-[4+2] de Diles-Alder, es reversible. De aquí, se desprende que el alto grado de estereo- y regioespecificidad que se observa en las reacciones de los alquenos con las nitronas, se conserva únicamente en las condiciones del control cinético de la reacción, y desaparece en el caso del control termodinámico.

La descripción de la cicloadición-[3+2] de alquenos a nitronas como un proceso concertado que se realiza en una sola etapa, en la que simultáneamente se están generando dos nuevos enlaces  $\sigma$  en un estado de transición cíclico altamente ordenado, concuerda plenamente con las características cinéticas del proceso observadas (energía de activación relativamente baja y entropía de activación negativa), y también con la alta estereo- y regioespecificidad.<sup>167</sup> También fue propuesto un mecanismo alternativo con carácter biradicalario,<sup>168</sup> pero éste fue rechazado inmediatamente;<sup>157</sup> en particular, este mecanismo no está en concordancia con los datos del efecto isotópico cinético de  $^{14}\text{C}$ , que se estudió

para el caso de la formación de la 2,3,5-trifenilisoaxazolidina a partir del estireno y la C,N-difenilnitrona, en las condiciones de la cicloadición dipolar [3+2].<sup>169</sup>

Por último, está plenamente demostrado que la cicloadición dipolar-[3+2] en su versión intramolecular, es un método efectivo de síntesis estereoespecífica de nuevos sistemas policíclicos con cabeza de puente, incluidas muchas estructuras de compuestos naturales.<sup>170,171</sup>

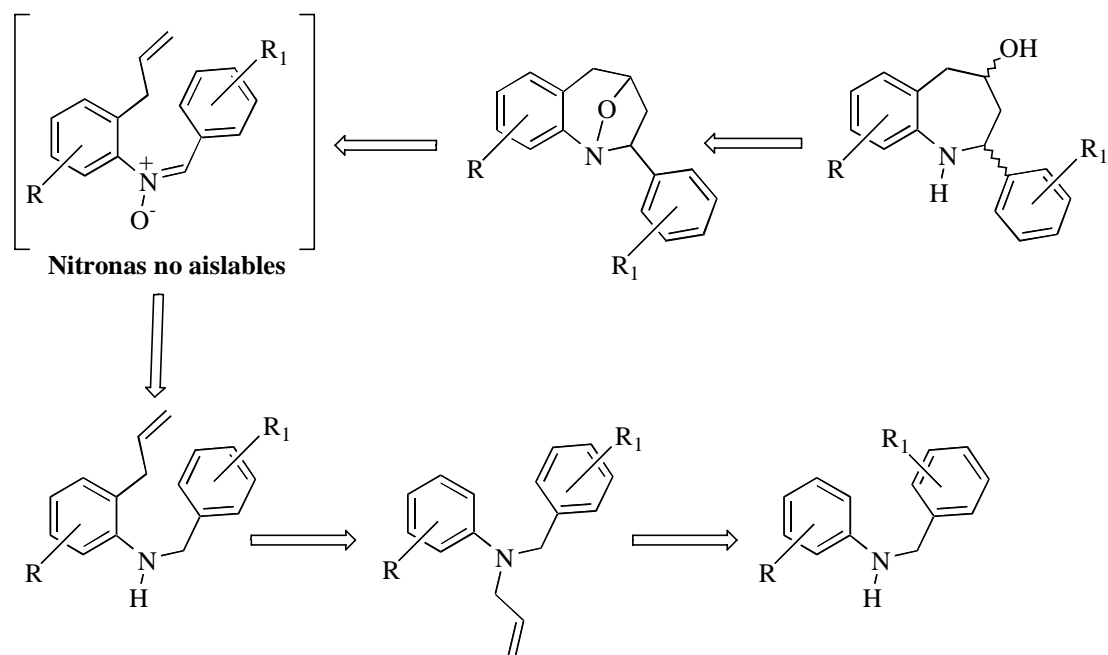
## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS DEL TRABAJO DE INVESTIGACION

Como se mencionó en la introducción, el sistema heterocíclico de la tetrahydro-1-benzoazepina ha estado en el foco de atención de los químicos sintéticos y farmacólogos, debido a sus reconocidas actividades biológicas. Sin embargo, los métodos de preparación existentes, generalmente, utilizan sustancias de partida que, además de ser sintéticamente poco atractivas, son bastante costosas, lo cual limita los alcances de dichos métodos.

Esta fue una de las razones que nos motivó a diseñar una ruta sintética propia para acceder a este sistema heterocíclico, pero haciendo énfasis en el uso de materias primas comerciales y económicamente viables para nosotros. Según nuestras expectativas, la puesta en marcha de esa ruta podría ofrecer mayores ventajas con relación a otros métodos de síntesis, ya que la variedad de derivados que se obtendrían de ese sistema heterocíclico también sería mayor, y por el hecho, no menos importante, de que las reacciones que la sustentan son todas clásicas y bien estudiadas. Adicionalmente, nuestra ruta puede ser empleada para preparar, con relativa facilidad, sustancias estructuralmente relacionadas con fármacos de amplio uso en la medicina, de la serie de la 1-benzoazepina, a partir de un mismo precursor, las *orto*-alilnilinas *N*-bencilosustituido.

Como se puede apreciar en el esquema retro-sintético, nuestra ruta está fundamentada en las siguientes reacciones clásicas: oxidación de arilaminas secundarias con posterior cicloadición intramolecular [3+2], transposición amino-Claisen y *N*-alilación de aminas aromáticas secundarias (Esquema 22).

**Esquema 22. Análisis retro-sintético general de la ruta propuesta para acceder a tetrahidro-1-benzoazepinas.**



Durante el diseño de esta ruta sintética, primero tuvimos que aclarar aquellos aspectos de carácter táctico que guardaban estrecha relación con los requerimientos estructurales que deben poseer nuestros intermediarios clave, las *orto*-alilanilinas *N*-bencilosustituido. El primer y principal interrogante que nos planteamos fue el siguiente: ¿Cómo introducir el fragmento alilo en la posición *orto* al grupo amino de las anilinas que pensábamos modificar? La opción de realizar una *orto*-alilación directa de las anilinas o anilinas *N*-bencilo sustituidas fue excluida de inmediato, pues es bien sabido que dicho proceso es en extremo complicado y que requiere de condiciones especiales para que transcurra. La opción que elegimos y que a nuestro juicio es, quizás, la más racional y práctica fue la transposición amino-Claisen de las aminas aromáticas *N*-alilsustituidas catalizada por un ácido de Lewis, reacción ésta que reiteradamente habíamos utilizado en previas investigaciones.<sup>172-174</sup>

El siguiente aspecto que teníamos que aclarar estaba relacionado con el potencial sintético de las *orto*-alilanilinas provenientes de la transposición amino-Claisen. Se trataba de explorar la química de estos precursores, para que de manera dirigida y con facilidad y eficiencia se pudiera transformar en el sistema heterocíclico de nuestro

interés. Para tal efecto escogimos otra reacción clásica: la oxidación de arilaminas secundarias con posterior cicloadición dipolar-[3+2] nitrona-olefina.

La presencia simultánea en una misma molécula del fragmento alilo en la posición *orto* respecto del grupo amino de una anilina, y de un fragmento bencilo también conectado al nitrógeno de la anilina, era el principal requerimiento estructural de nuestros intermediarios clave para poder abordar con éxito la síntesis del sistema heterocíclico requerido. Si las *orto*-alililanilinas *N*-bencilosustituido fuesen oxidadas, entonces los productos de la oxidación corresponderían a nitronas, las cuales por su carácter de dipolo-1,3 podrían ser inducidas a una cicloadición dipolar-[3+2] intramolecular con el fragmento alilo, que en este caso haría las veces de dipolarófilo, para generar cicloadductos isoxazolidínicos que posteriormente, mediante una ruptura reductiva del enlace N-O, serían transformados en las tetrahidro-1-benzoazepina 2-arilsustituidas deseadas.

También deseábamos obtener información sobre el potencial biológico de los cicloadductos intermedios y de los productos finales. En particular queríamos saber si esos compuestos presentan actividad sobre el sistema nervioso central.

Para establecer la validez de la ruta sintética diseñada y también para corroborar los anteriores argumentos, consideramos que era necesario lograr los objetivos que se describen a continuación.

## **2.1 OBJETIVO GENERAL**

Desarrollar e implementar una ruta sintética alterna propia que busca explotar las bondades sintéticas de las *orto*-alililanilinas *N*-bencilosustituido en la construcción del anillo azepínico, para acceder a una vasta gama de nuevos derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina con potencial actividad biológica, y que, a la vez, constituya un aporte significativo al desarrollo de la química heterocíclica.

## 2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

2.2.1 Sintetizar las *N*-bencilsustituido-anilinas (**2a-k**) a partir de las *N*-bencilidenanilinas (**1a-k**), previamente preparadas *vía* condensación de la anilina y sus derivados *p*-sustituidos con el benzaldehído y/o sus derivados *p*- y *m*-sustituidos.

2.2.2 Realizar la *N*-alilación de las aminas secundarias (**2a-k**), con el fin de obtener las *N*-alilanilinas (**3a-k**).

2.2.3 Realizar la transposición amino-Claisen de las *N*-alilanilinas (**3a-k**), para obtener las correspondientes *orto*-alilanilinas *N*-sustituidas (**4a-k**).

2.2.4. Realizar la conversión de las *orto*-alilanilinas precursoras (**4a-k**) en las correspondientes 1,4-oxatetrahidro-1-benzoazepinas (**5a-k**), mediante la reacción de oxidación con posterior cicloadición intramolecular dipolar-[3+2].

2.2.5 Realizar la reducción de los cicloaductos (**5a-k**) a las correspondientes tetrahidro-1-benzoazepinas 2-aryl-4-hidroxi disustituidas (**6a-k**).

2.2.6 Iniciar el estudio de las propiedades biológicas de los compuestos sintetizados, haciendo énfasis en la actividad sobre el sistema nervioso central.

2.2.7 Realizar la caracterización de todos los compuestos sintetizados con ayuda de los métodos físico-químicos de elucidación estructural convencionales, tales como IR, RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y CG-MS.

### 3. PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos empleados en las diferentes reacciones fueron de grado para síntesis, de las marcas J. T. Baker, Aldrich y Merck, y usados sin purificación adicional.

Los solventes utilizados en las reacciones y como eluyentes en cromatografía en columna fueron de las marcas Merck, Mallinckrodt y J. T. Baker. El metanol y la acetona se secaron previamente a su uso. El metanol se mantuvo a reflujo sobre virutas de magnesio por 4 horas y se destiló, recogiendo sobre tamiz molecular de 4 Å; la acetona se mantuvo a reflujo sobre cloruro de calcio anhidro por 6 horas y se destiló, recogiendo sobre el mismo desecante.

El avance de las reacciones se controló por cromatografía de capa fina sobre cromatofolios AL TLC de sílica gel 60 F254 (Merck), las cuales se revelaron en una cámara UV-VIS marca CAMAG a las longitudes de onda 366, 254 nm o en una cámara de yodo.

La separación y la purificación de todos los productos sintetizados se realizó por cromatografía en columna, utilizando sílica gel (60-230 Mesh) como soporte y eluyendo con mezclas de heptano (hexano)-acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad. Para concentrar las mezclas de reacción se usó un rotavaporador Büchi B-169.

Los puntos de fusión (no corregidos) de las sustancias cristalinas obtenidas se determinaron en un fusiómetro FISHER-JOHNS.

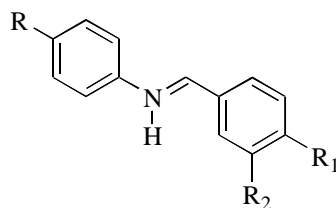
Los espectros de infrarrojo se tomaron en los espectrofotómetros NICOLET AVATAR 360 FTIR y BRUKER TENSOR 27 FTIR, empleando pastillas de bromuro de potasio para las sustancias sólidas y ventanas de cloruro de cesio para las sustancias líquidas.

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

Los espectros de resonancia magnética nuclear se obtuvieron en un equipo Bruker-Avance DRX 400 (400 MHz RMN  $^1\text{H}$  y 100 MHz RMN  $^{13}\text{C}$ ), usando  $\text{CDCl}_3$  como solvente y TMS como referencia interna.

## PREPARACION DE LAS *N*-BENCILIDENANILINAS DE PARTIDA (1a-1k)

Figura 13. Estructura general de las *N*-bencilidenanilinas (1a-1k).



(1a) R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H  
(1b) R = Me, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H  
(1c) R = OMe, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H  
(1d) R = Cl, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H  
(1e) R = F, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H

(1f) R = OCF<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H  
(1g) R = R<sub>2</sub> = H, R<sub>1</sub> = Cl  
(1h) R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Me  
(1i) R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Cl  
(1j) R = R<sub>1</sub> = Cl, R<sub>2</sub> = H  
(1k) R = F, R<sub>1</sub> = Cl, R<sub>2</sub> = H

### Metodología general

Las diferentes anilinas utilizadas se disolvieron en etanol anhidro y luego se les adicionó el benzaldehído y/o sus derivados *m*- y *p*-sustituídos (relación estequiométrica 1:1, anilina:aldehído). Las mezclas de reacción se calentaron a reflujo durante 2 a 10 horas. Concluída cada reacción, se destiló el solvente a presión reducida y los residuos sólidos o líquidos que quedaron fueron utilizados en la siguiente etapa, sin ningún tipo de purificación adicional.

**3.1.1 *N*-Bencilidenanilina (1a).** De 2.52 mL (0.028 moles) de anilina y 2.79 mL (0.028 moles) de benzaldehído en 40 mL de etanol, a reflujo durante 2 horas, se obtuvieron 4.89 g

(0.027 moles, 98%) de una sustancia cristalina amarilla.  $C_{13}H_{11}N$  (181 g/mol); **IR** (KBr)  $1626\text{ cm}^{-1}$ .

**3.1.2 N-Benciliden-4-metilanilina (1b)**. De 2.75 g (0.026 moles) de 4-metilanilina y 2.59 mL (0.026 moles) de benzaldehído en 40 mL de etanol, a reflujo durante 3 horas, se obtuvieron 4.90 g (0.025 moles, 98%) de una sustancia poco viscosa y amarilla.  $C_{14}H_{13}N$  (195 g/mol); **IR** (CsCl)  $1627\text{ cm}^{-1}$ .

**3.1.3 N-Benciliden-4-metoxianilina (1c)**. De 2.92 g (0.024 moles) de 4-metoxianilina y 2.40 mL (0.024 moles) de benzaldehído en 40 mL de etanol, a reflujo durante 6 horas, se obtuvieron 4.96 g (0.024 moles, 99%) de una sustancia cristalina y amarilla.  $C_{14}H_{13}NO$  (211 g/mol); **IR** (KBr)  $1622\text{ cm}^{-1}$ .

**3.1.4 N-Benciliden-4-cloroanilina (1d)**. De 2.96 g (0.023 moles) de 4-cloroanilina y 2.34 mL (0.023 moles) de benzaldehído en 40 mL de etanol, a reflujo durante 8 horas, se obtuvieron 4.95 g (0.023 moles, 99%) de una sustancia cristalina y amarilla.  $C_{13}H_{10}ClN$  (215.5 g/mol); **IR** (KBr)  $1625\text{ cm}^{-1}$ .

**3.1.5 N-Benciliden-4-flúoroanilina (1e)**. De 2.40 mL (0.025 moles) de 4-flúoroanilina y 2.53 mL (0.025 moles) de benzaldehído en 40 mL de etanol, a reflujo durante 10 horas, se obtuvieron 4.73 g (0.024 moles, 95%) de una sustancia cristalina y amarilla.  $C_{13}H_{10}FN$  (199 g/mol); **IR** (KBr)  $1627\text{ cm}^{-1}$ .

**3.1.6 N-Benciliden-4-triflúorometoxianilina (1f)**. De 2.28 mL (0.019 moles) de 4-triflúorometoxianilina y 1.92 mL (0.019 moles) de benzaldehído en 40 mL de etanol, a reflujo durante 10 horas, se obtuvieron 4.95 g (0.019 moles, 99%) de una sustancia cristalina y blanca.  $C_{14}H_{10}F_3NO$  (265 g/mol); **IR** (KBr)  $1630\text{ cm}^{-1}$ .

**3.1.7 N-(4-Clorobenciliden)anilina (1g)**. De 2.10 mL (0.023 moles) de anilina y 3.26 g (0.023 moles) de 4-clorobenzaldehído en 40 mL de etanol, a reflujo durante 10 horas, se

obtuvieron 4.90 g (0.023 moles, 98%) de una sustancia cristalina y amarilla.  $C_{13}H_{10}ClN$  (215.5 g/mol); **IR** (KBr)  $1622\text{ cm}^{-1}$ .

**3.1.8 N-(3-Metilbenciliden)anilina (1h)**. De 2.34 mL (0.026 moles) de anilina y 3.02 mL (0.026 moles) de 3-metilbenzaldehído en 40 mL de etanol, a reflujo durante 10 horas, se obtuvieron 4.90 g (0.025 moles, 98%) de una sustancia poco viscosa y amarilla.  $C_{14}H_{13}N$  (195 g/mol); **IR** (CsCl)  $1628\text{ cm}^{-1}$ .

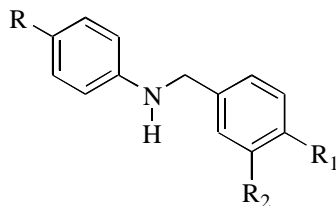
**3.1.9 N-(3-Clorobenciliden)anilina (1i)**. De 2.12 mL (0.023 moles) de anilina y 3.26 g (0.023 moles) de 3-clorobenzaldehído en 40 mL de etanol, a reflujo durante 10 horas, se obtuvieron 4.96 g (0.023 moles, 99%) de una sustancia poco viscosa y amarilla.  $C_{13}H_{10}ClN$  (215.5 g/mol); **IR** (CsCl)  $1628\text{ cm}^{-1}$ .

**3.1.10 N-(4-Clorobenciliden)-4-cloroanilina (1j)**. De 2.55 g (0.020 moles) de 4-cloroanilina y 2.81 g (0.020 moles) de 4-clorobenzaldehído en 40 mL de etanol, a reflujo durante 10 horas, se obtuvieron 4.50 g (0.018 moles, 90%) de una sustancia cristalina y amarilla.  $C_{13}H_9Cl_2N$  (250 g/mol); **IR** (KBr)  $1624\text{ cm}^{-1}$ .

**3.1.11 N-(4-Clorobenciliden)-4-flúoroanilina (1k)**. De 2.05 mL (0.021 moles) de 4-flúoroanilina y 3.01 g (0.021 moles) de 4-clorobenzaldehído en 40 mL de etanol, a reflujo durante 10 horas, se obtuvieron 4.96 g (0.021 moles, 99%) de una sustancia cristalina y amarilla.  $C_{13}H_9ClFN$  (233.5 g/mol); **IR** (KBr)  $1625\text{ cm}^{-1}$ .

### 3.2 PREPARACION DE LAS N-BENCILANILINAS (2a-2k)

Figura 14. Estructura general de las N-bencilanilinas (2a-2k).



(2a) R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H

(2b) R = Me, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H

(2c) R = OMe, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H

(2d) R = Cl, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H

(2e) R = F, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H

(2f) R = OCF<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H

(2g) R = R<sub>2</sub> = H, R<sub>1</sub> = Cl

(2h) R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Me

(2i) R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Cl

(2j) R = R<sub>1</sub> = Cl, R<sub>2</sub> = H

(2k) R = F, R<sub>1</sub> = Cl, R<sub>2</sub> = H

#### Metodología general

Cada imina recién preparada se disolvió en metanol anhidro y luego pequeñas porciones de borohidruro de sodio se fueron adicionando a la solución metanólica con agitación constante (la relación molar utilizada fue 1:3, imina:NaBH<sub>4</sub>). Después de adicionar todo el NaBH<sub>4</sub>, cada mezcla de reacción se dejó por 7 horas más en agitación. Luego, se le agregó 120 mL de agua y se calentó a reflujo por 5 horas más, al cabo de las cuales se extrajo con cloroformo (4 x 40 mL). Los extractos orgánicos se unieron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El cloroformo se destiló y el residuo se purificó por cromatografía en columna, utilizando heptano como eluente.

**3.2.1 N-Bencilanilina (2a).** De 4.69 g (0.026 moles) de la imina (**1a**) y 2.94 g (0.078 moles) de NaBH<sub>4</sub> en 60 mL de metanol, se obtuvieron 4.50 g (0.025 moles, 95%) de una sustancia poco viscosa y amarilla. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N (183 g/mol); **IR** (CsCl) 3419 cm<sup>-1</sup>. **CG-EM** (70 eV) t<sub>R</sub> = 19.22 min, m/z (%): 183 (77, [M<sup>+</sup>]), 91 (100).

**3.2.2 N-Bencil-4-metilanilina (2b).** De 3.51 g (0.018 moles) de la imina (**1b**) y 2.04 g (0.054 moles) de NaBH<sub>4</sub> en 60 mL de metanol, se obtuvieron 3.35 g (0.017 moles, 95%) de

una sustancia poco viscosa y amarilla.  $C_{14}H_{11}N$  (197 g/mol); **IR** (CsCl)  $3416\text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 22.47\text{ min}$ , m/z (%): 197 (63,  $[M^+]$ ), 91 (100).

**3.2.3 N-Bencil-4-metoxianilina (2c).** De 3.62 g (0.017 moles) de la imina (**1c**) y 1.95 g (0.051 moles) de  $NaBH_4$  en 60 mL de metanol, se obtuvieron 3.27 g (0.015 moles, 90%) de una sustancia cristalina amarilla.  $C_{14}H_{15}NO$  (213 g/mol); **P. f.**  $38-40^\circ\text{C}$ ; **IR** (CsCl)  $3415\text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 25.92\text{ min}$ , m/z (%): 213 (97,  $[M^+]$ ), 122 (100).

**3.2.4 N-Bencil-4-cloroanilina (2d).** De 4.00 g (0.019 moles) de la imina (**1d**) y 2.11 g (0.056 moles) de  $NaBH_4$  en 70 mL de metanol, se obtuvieron 3.88 g (0.018 moles, 96%) de una sustancia poco viscosa y amarilla.  $C_{13}H_{12}ClN$  (217.5 g/mol); **IR** (CsCl)  $3427\text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 17.93\text{ min}$ , m/z (%): 217 ( $^{35}\text{Cl}$ , 39,  $[M^+]$ ), 91 (100).

**3.2.5 N-Bencil-4-flúoroanilina (2e).** De 3.54 g (0.018 moles) de la imina (**1e**) y 2.35 g (0.062 moles) de  $NaBH_4$  en 80 mL de metanol, se obtuvieron 3.45 g (0.017 moles, 96%) de una sustancia cristalina y amarilla.  $C_{13}H_{12}FN$  (201 g/mol); **P. f.**  $32-34^\circ\text{C}$ ; **IR** (KBr)  $3425\text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 12.91\text{ min}$ , m/z (%): 201 (58,  $[M^+]$ ), 91 (100).

**3.2.6 N-Bencil-4-trifluórometoxianilina (2f).** De 3.53 g (0.013 moles) de la imina (**1f**) y 1.76 g (0.047) de  $NaBH_4$  en 80 mL de metanol, se obtuvieron 3.45 g (0.013 moles, 97%) de una sustancia poco viscosa y amarilla.  $C_{14}H_{12}F_3NO$ . (267 g/mol); **IR** (CsCl)  $3428\text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 13.02\text{ min}$ , m/z (%): 267 (34,  $[M^+]$ ), 91 (100).

**3.2.7 N-(4-Clorobencil)anilina (2g).** De 4.50 g (0.021 moles) de la imina (**1g**) y 2.37 g (0.063 moles) de  $NaBH_4$  en 80 mL de metanol, se obtuvieron 4.09 g (0.019 moles, 90%) de una sustancia poco viscosa y amarilla.  $C_{13}H_{12}ClN$ . (217.5 g/mol); **IR** (CsCl)  $3420\text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 17.91\text{ min}$ , m/z (%): 217 ( $^{35}\text{Cl}$ , 43,  $[M^+]$ ), 125 (100).

**3.2.8 N-(3-Metilbencil)anilina (2h).** De 3.70 g (0.019 moles) de la imina (**1h**) y 2.15 g (0.057 moles) de  $NaBH_4$  en 80 mL de metanol, se obtuvieron 3.51 g (0.018 moles, 94%) de

una sustancia poco viscosa y amarilla.  $C_{14}H_{15}N$  (197 g/mol); **IR** (CsCl)  $3419\text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 22.22\text{ min}$ ,  $m/z$  (%): 197 (62,  $[M^+]$ ), 105 (100).

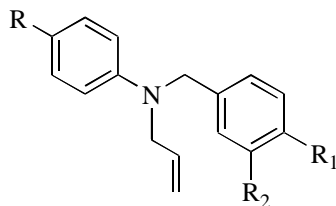
**3.2.9 N-(3-Clorobencil)anilina (2i).** De 2.50 g (0.012 moles) de la imina (**1i**) y 1.32 g (0.035 moles) de  $NaBH_4$  en 80 mL de metanol, se obtuvieron 2.47 g (0.011 moles, 98%) de una sustancia poco viscosa y amarilla.  $C_{13}H_{10}ClN$  (217.5 g/mol); **IR** (CsCl)  $3426\text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 19.03\text{ min}$ ,  $m/z$  (%): 217 ( $^{35}Cl$ , 92,  $[M^+]$ ), 125 (100).

**3.2.10 N-(4-Clorobencil)-4-cloroanilina (2j).** De 4.0 g (0.016 moles) de la imina (**1j**) y 1.81 g (0.048 moles) de  $NaBH_4$  en 80 mL de metanol, se obtuvieron 3.92 g (0.016 moles, 98%) de una sustancia cristalina y amarilla.  $C_{13}H_{11}Cl_2N$  (252 g/mol); **IR** (KBr)  $3396\text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 29.92\text{ min}$ ,  $m/z$  (%): 252 ( $^{35}Cl$ , 4,  $[M^+]$ ), 125 (100).

**3.2.11 N-(4-Clorobencil)-4-flúoroanilina (2k).** De 3.00 g (0.013 moles) de la imina (**1k**) y 1.46 g (0.039 moles) de  $NaBH_4$  en 80 mL de metanol, se obtuvieron 2.97 g (0.013 moles, 98%) de una sustancia cristalina y amarilla.  $C_{13}H_{11}ClFN$  (235.5 g/mol); **P. f.**  $46-48^\circ C$ ; **IR** (KBr)  $3396\text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 25.59\text{ min}$ ,  $m/z$  (%): 235 ( $^{35}Cl$ , 33,  $[M^+]$ ), 125 (100).

### 3.3 SINTESIS DE LAS N-ALIL-N-BENCILANILINAS (3a-3k)

Figura 15. Estructura general de las N-alil-N-bencilanilinas (3a-3k).



(3a)  $R=R_1=R_2=H$   
 (3b)  $R=Me$ ,  $R_1=R_2=H$   
 (3c)  $R=OMe$ ,  $R_1=R_2=H$   
 (3d)  $R=Cl$ ,  $R_1=R_2=H$   
 (3e)  $R=F$ ,  $R_1=R_2=H$

(3f)  $R=OCF_3$ ,  $R_1=R_2=H$   
 (3g)  $R=R_2=H$ ,  $R_1=Cl$   
 (3h)  $R=R_1=H$ ,  $R_2=Me$   
 (3i)  $R=R_1=H$ ,  $R_2=Cl$   
 (3j)  $R=R_1=Cl$ ,  $R_2=H$   
 (3k)  $R=F$ ,  $R_1=Cl$ ,  $R_2=H$

## Metodología general

Las aminas (**2a-2k**) se disolvieron en acetona anhidra, luego se adicionó carbonato de sodio y lentamente se goteo el bromuro de alilo (la relación molar utilizada fue 1:1.5-3.5, amina:bromuro de alilo y 1:1.5-3.5, amina:carbonato de sodio). Cada mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7 a 10 horas, al cabo de las cuales se eliminó el carbonato de sodio por filtración y se destiló la acetona. El residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna, utilizando heptano como eluyente.

**3.3.1 N-Alil-N-bencilanilina (3a).** De 4.01 g (0.022 moles) de la amina (**2b**) disueltos en 30 mL de acetona, 6.27 mL (0.077 moles) de bromuro de alilo y 8.13 g (0.077 moles) de carbonato de sodio, después de 7 horas de calentamiento, se obtuvieron 4.0 g (0.018 moles, 82%) de un aceite poco viscoso y transparente.  $C_{16}H_{17}N$  (223 g/mol); **IR** (CsCl) 1643, 919  $cm^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 22.45$  min, m/z (%): 223 (51,  $[M^+]$ ), 91 (100).

**3.3.2 N-Alil-N-bencil-4-metilanilina (3b).** De 2.94 g (0.015 moles) de la amina (**2b**) disueltos en 40 mL de acetona, 3.16 mL (0.037 moles) de bromuro de alilo y 3.95 g (0.037 moles) de carbonato de sodio, después de 7 horas de calentamiento, se obtuvieron 2.48 g (0.010 moles, 70%) de un aceite poco viscoso y transparente.  $C_{17}H_{19}N$  (237 g/mol); **IR** (CsCl) 1642, 918  $cm^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 24.68$  min, m/z (%): 237 (50,  $[M^+]$ ), 91 (100).

**3.2.3 N-Alil-N-bencil-4-metoxianilina (3c).** De 1.65 g ( $7.75 \times 10^{-3}$  moles) de la amina (**2c**) disueltos en 35 mL de acetona, 1.31 mL (0.015 moles) de bromuro de alilo y 1.64 g (0.015 moles) de carbonato de sodio, después de 6 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.80 g ( $7.11 \times 10^{-3}$  moles, 92%) de un aceite poco viscoso y transparente.  $C_{17}H_{19}NO$  (253 g/mol); **IR** (CsCl) 1642, 919  $cm^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 27.15$  min, m/z (%): 253 (100,  $[M^+]$ ).

**3.2.4 N-Alil-N-bencil-4-cloroanilina (d).** De 3.0 g (0.014 moles) de la amina (**2d**), disueltos en 40 mL de acetona, 2.25 mL (0.028 moles) de bromuro de alilo y 2.92 g (0.028

moles) de carbonato de sodio, después de 8 horas de calentamiento, se obtuvieron 2.77 g (0.011 moles, 78%) de un aceite poco viscoso y transparente.  $C_{16}H_{16}ClN$  (257.5 g/mol); **IR** (CsCl) 1643, 921  $cm^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 19.63$  min, m/z (%) = 257 ( $^{35}Cl$ , 42,  $[M^+]$ ), 91 (100).

**3.3.5 N-Alil-N-bencil-4-flúoroanilina (3e).** De 2.06 g (0.010 moles) de la amina (**2e**) disueltos en 40 mL de acetona, 2.17 mL (0.026 moles) de bromuro de alilo y 2.72 g (0.026 moles) de carbonato de sodio, después de 9 horas de calentamiento, se obtuvieron 2.00 g ( $8.3 \times 10^{-3}$  moles, 81%) de un aceite poco viscoso y transparente.  $C_{16}H_{16}FN$  (241 g/mol); **IR** (CsCl) 1643, 920  $cm^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 23.16$  min, m/z (%): 241 (47,  $[M^+]$ ), 91 (100).

**3.3.6 N-Alil-N-bencil-4-triflúorometoxianilina (3f).** De 2.14 g ( $8.01 \times 10^{-3}$  moles) de la amina (**2f**) disueltos en 40 mL de acetona, 2.37 mL (0.028 moles) de bromuro de alilo y 2.97 g (0.028 moles) de carbonato de sodio, después de 9 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.98 g ( $6.45 \times 10^{-3}$  moles, 80%) de un aceite poco viscoso y transparente.  $C_{17}H_{16}F_3NO$  (307 g/mol); **IR** (CsCl) 1642, 919  $cm^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 15.24$  min, m/z (%): 307 (38,  $[M^+]$ ), 91 (100).

**3.3.7 N-Alil-N-(4-clorobencil)anilina (3g).** De 3.0 g (0.014 moles) de la amina (**2g**) disueltos en 50 mL de acetona, 3.5 mL (0.041 moles) de bromuro de alilo y 4.39 g (0.041 moles) de carbonato de sodio, después de 8 horas de calentamiento, se obtuvieron 2.95 g (0.011 moles, 83%) de un aceite poco viscoso y transparente.  $C_{16}H_{16}ClN$  (257 g/mol); **IR** (CsCl) 1643, 920  $cm^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 19.53$  min, m/z (%): 257 ( $^{35}Cl$ , 35,  $[M^+]$ ), 125 (100).

**3.3.8 N-Alil-N-(3-metilbencil)anilina (3h).** De 3.3 g (0.017 moles) de la amina (**2h**) disueltos en 50 mL de acetona, 2.13 mL (0.025 moles) de bromuro de alilo y 2.66 g (0.025 moles) de carbonato de sodio, después de 8 horas de calentamiento, se obtuvieron 2.78 g (0.012 moles, 70%) de un aceite poco viscoso transparente.  $C_{17}H_{19}N$  (237 g/mol);

**IR** (CsCl) 1640, 918  $\text{cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 24.33$  min,  $m/z$  (%): 237 (51,  $[\text{M}^+]$ ), 105 (100).

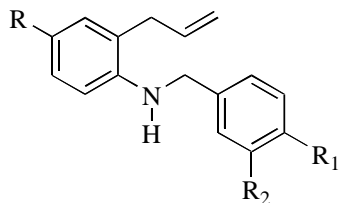
**3.3.9 N-Alil-N-(3-clorobencil)anilina (3i).** De 2.47 g (0.011 moles) de la amina (**2i**) disueltos en 40 mL de acetona, 1.92 mL (0.023 moles) de bromuro de alilo y 2.44 g (0.023 moles) de carbonato de sodio, después de 10 horas de calentamiento, se obtuvieron 2.4 g ( $9.32 \times 10^{-3}$  moles, 85%) de un aceite poco viscoso y transparente.  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}$  (257.5 g/mol); **IR** (CsCl) 1641, 921  $\text{cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 19.03$  min,  $m/z$  (%): 257 ( $^{35}\text{Cl}$ , 63,  $[\text{M}^+]$ ), 125 (100).

**3.3.10 N-Alil-N-(4-clorobencil)-4-cloroanilina (3j).** De 3.82 g (0.015 moles) de la amina (**2j**) disueltos en 55 mL de acetona, 3.21 mL (0.038 moles) de bromuro de alilo y 4.02 g (0.038 moles) de carbonato de sodio, después de 9 horas de calentamiento, se obtuvieron 3.67 g (0.013 moles, 83%) de un aceite poco viscoso y transparente.  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}$  (257 g/mol); **IR** (CsCl) 1638, 922  $\text{cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 27.07$  min,  $m/z$  (%): 291 ( $^{35}\text{Cl}$ , 35,  $[\text{M}^+]$ ), 125 (100).

**3.3.11 N-Alil-N-(4-clorobencil)-4-flúoroanilina (3k).** De 1.78 g ( $7.56 \times 10^{-3}$  moles) de la amina (**2k**) disueltos en 30 mL de acetona, 1.85 mL (0.023 moles) de bromuro de alilo y 2.40 g (0.023 moles) de carbonato de sodio, después de 8 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.73 g ( $6.28 \times 10^{-3}$  moles, 83%) de un aceite poco viscoso y transparente.  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClFN}$  (275.5 g/mol); **IR** (CsCl) 1642, 923  $\text{cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 19.17$  min,  $m/z$  (%): 275 (34,  $[\text{M}^+]$ ), 125 (100).

### 3.4 TRANSPOSICION AMINO-CLAISEN DE LAS *N*-ALIL-*N*-BENCILANILINAS (3a-3k) A LAS 2-ALIL-*N*-BENCILANILINAS (4a-4k)

Figura 16. Estructura general de las 2-alil-*N*-bencilanilinas (4a-4k).



- |   |   |
|---|---|
| (4a) R = R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H      | (4f) R = OCF <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H |
| (4b) R = Me, R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H  | (4g) R = R <sub>2</sub> = H, R <sub>1</sub> = Cl                |
| (4c) R = OMe, R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H | (4h) R = R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = Me                |
| (4d) R = Cl, R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H  | (4i) R = R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = Cl                |
| (4e) R = F, R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H   | (4j) R = R <sub>1</sub> = Cl, R <sub>2</sub> = H                |
|   | (4k) R = F, R <sub>1</sub> = Cl, R <sub>2</sub> = H             |

#### Metodología general

En un balón de fondo redondo de 25 mL de volumen, conectado a un refrigerante provisto con trampa de humedad se depositaron las *N*-alil-anilinas (3a-3k). A éstas se les agregó el BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (relación molar 1:1-3 *N*-alilamina:BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>), y se calentaron en un baño de aceite a 140-155°C durante 3-7 horas, al cabo de las cuales la masa de reacción se enfrió, se le adicionó suficiente agua (20 mL), se llevó a un pH básico con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con cloroformo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se unieron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, luego el cloroformo se destiló y el residuo se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente mezclas de hexano-acetato de etilo (90:1, 80:1, 70:1).

**3.4.1 2-Alil-*N*-bencilanilina (4a).** De 1.50 g (6.73x10<sup>-3</sup> moles) de la *N*-alil-anilina (3a) en 1.70 mL (0.013 moles) de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> y 4 horas de calentamiento a 142°C, se obtuvieron 1.04 g (4.66x10<sup>-3</sup> moles, 69%) de un aceite poco viscoso y amarillo. C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N (223 g/mol); IR (CsCl) 3438, 915 cm<sup>-1</sup>. CG-EM (70 eV) t<sub>R</sub> = 22.34 min, m/z (%): 223 (47, [M<sup>+</sup>]), 132 (100).

**3.4.2 2-Alil-N-bencil-4-metilnilina (4b).** De 1.55 g ( $6.54 \times 10^{-3}$  moles) de la *N*-alilnilina (**3b**) en 1.24 mL ( $9.81 \times 10^{-3}$  moles) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  y 5 horas de calentamiento a  $152^\circ\text{C}$ , se obtuvieron 1.01 g ( $4.26 \times 10^{-3}$  moles, 65%) de un aceite poco viscoso y amarillo.  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}$  (237 g/mol); **IR** (CsCl) 3434,  $913 \text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_{\text{R}} = 26.18 \text{ min}$ ,  $m/z$  (%): 237 (74,  $[\text{M}^+]$ ), 146 (100).

**3.4.3 2-Alil-N-bencil-4-metoxianilina (4c).** De 1.00 g ( $3.95 \times 10^{-3}$  moles) de la *N*-alilnilina (**3c**) en 0.75 mL ( $5.93 \times 10^{-3}$  moles) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  y 5 horas de calentamiento a  $145^\circ\text{C}$ , se obtuvieron 0.50 g ( $1.98 \times 10^{-3}$  moles, 65%) de un aceite poco viscoso y amarillo.  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$  (253 g/mol); **IR** (CsCl) 3440,  $916 \text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_{\text{R}} = 28.58 \text{ min}$ ,  $m/z$  (%): 253 (100,  $[\text{M}^+]$ ).

**3.4.4 2-Alil-N-bencil-4-cloroanilina (4d).** De 1.00 g ( $3.88 \times 10^{-3}$  moles) de la *N*-alilnilina (**3d**) en 1.48 mL (0.012 moles) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  y 5 horas de calentamiento a  $142^\circ\text{C}$ , se obtuvieron 0.88 g ( $3.42 \times 10^{-3}$  moles, 88%) de un aceite poco viscoso y amarillo.  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}$  (257.5 g/mol); **IR** (CsCl) 3444,  $920 \text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_{\text{R}} = 20.82 \text{ min}$ ,  $m/z$  (%): 257 ( $^{35}\text{Cl}$ , 24,  $[\text{M}^+]$ ), 91(100).

**3.4.5 2-Alil-N-bencil-4-flúoroanilina (4e).** De 1.00 g ( $4.15 \times 10^{-3}$  moles) de la *N*-alilnilina (**3e**) en 1.31 mL (0.010 moles) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  y 7 horas de calentamiento a  $146^\circ\text{C}$ , se obtuvieron 0.86 g ( $3.57 \times 10^{-3}$  moles, 86%) de un aceite poco viscoso y amarillo.  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}$  (241 g/mol); **IR** (CsCl) 3440,  $917 \text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_{\text{R}} = 16.92 \text{ min}$ ,  $m/z$  (%): 241 (44,  $[\text{M}^+]$ ), 91(100).

**3.4.6 2-Alil-N-bencil-4-trifluorometoxianilina (4f).** De 1.00 g ( $3.26 \times 10^{-3}$  moles) de la *N*-alilnilina (**3f**) en 1.44 mL (0.011 moles) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  y 7 horas de calentamiento a  $148^\circ\text{C}$ , se obtuvieron 0.70 g ( $2.28 \times 10^{-3}$  moles, 70%) de un aceite poco viscoso y amarillo.  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$  (307 g/mol); **IR** (CsCl) 3444,  $920 \text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_{\text{R}} = 16.08 \text{ min}$ ,  $m/z$  (%): 307 (23,  $[\text{M}^+]$ ), 91(100).

**3.4.7 2-Alil-N-(4-clorobencil)anilina (4g).** De 1.54 g ( $5.98 \times 10^{-3}$  moles) de la *N*-alilililina (**3g**) en 2.27 mL (0.018 moles) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  y 5 horas de calentamiento a  $142^\circ\text{C}$ , se obtuvieron 1.16 g ( $4.50 \times 10^{-3}$  moles, 75%) de un aceite poco viscoso y amarillo.  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}$  (257 g/mol); **IR** (CsCl) 3439, 917  $\text{cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_{\text{R}} = 28.42$  min, m/z (%): 257 ( $^{35}\text{Cl}$ , 32,  $[\text{M}^+]$ ), 132 (100).

**3.4.8 2-Alil-N-(3-metilbencil)anilina (4h).** De 1.50 g ( $6.33 \times 10^{-3}$  moles) de la *N*-alilililina (**3h**) en 1.20 mL ( $9.49 \times 10^{-3}$  moles) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  y 4 horas de calentamiento a  $155^\circ\text{C}$ , se obtuvieron 1.10 g ( $4.64 \times 10^{-3}$  moles, 73%) de un aceite poco viscoso y amarillo.  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}$  (237 g/mol); **IR** (CsCl) 3439, 914  $\text{cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_{\text{R}} = 26.13$  min, m/z (%): 237 (41,  $[\text{M}^+]$ ), 132 (100).

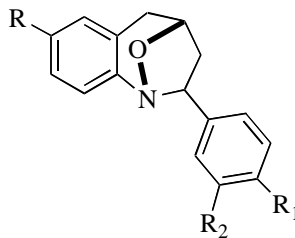
**3.4.9 2-Alil-N-(3-clorobencil)anilina (4i).** De 1.40 g ( $5.44 \times 10^{-3}$  moles) de la *N*-alilililina (**3i**) en 0.69 mL ( $5.44 \times 10^{-3}$  moles) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  y 5 horas de calentamiento a  $140^\circ\text{C}$ , se obtuvieron 0.91 g ( $3.53 \times 10^{-3}$  moles, 65%) de un aceite poco viscoso y amarillo.  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}$  (257.5 g/mol); **IR** (CsCl) 3440, 918  $\text{cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_{\text{R}} = 20.45$  min, m/z (%): 257 ( $^{35}\text{Cl}$ , 22,  $[\text{M}^+]$ ), 132 (100).

**3.4.10 2-Alil-N-(4-clorobencil)-4-cloroanilina (4j).** De 1.76 g ( $6.03 \times 10^{-3}$  moles) de la *N*-alilililina (**3j**) en 2.29 mL (0.018 moles) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  y 6 horas de calentamiento a  $148^\circ\text{C}$ , se obtuvieron 1.30 g ( $4.45 \times 10^{-3}$  moles, 74%) de un aceite poco viscoso y amarillo.  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}$  (292 g/mol); **IR** (CsCl) 3444, 920  $\text{cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_{\text{R}} = 32.39$  min, m/z (%): 291 ( $^{35}\text{Cl}$ , 29,  $[\text{M}^+]$ ), 125 (100).

**3.4.11 2-Alil-N-(4-clorobencil)-4-flúoroanilina (4k).** De 1.00 g ( $3.63 \times 10^{-3}$  moles) de la *N*-alilililina (**3k**) en 1.38 mL (0.011 moles) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  y 5 horas de calentamiento a  $146^\circ\text{C}$ , se obtuvieron 0.72 g ( $2.61 \times 10^{-3}$  moles, 72%) de un aceite poco viscoso y amarillo.  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClFN}$  (275.5 g/mol); **IR** (CsCl) 3441, 918  $\text{cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_{\text{R}} = 20.67$  min, m/z (%): 275 ( $^{35}\text{Cl}$ , 30,  $[\text{M}^+]$ ), 125 (100).

### 3.5 OXIDACION DE LAS 2-ALIL-N-BENCILANILINAS (4a-4k)

Figura 17. Estructura general de las 2-fenil(aril)-1,4-oxatetrahidro-1-benzoazepinas (5a-5k).



- |   |   |
|---|---|
| (5a) R = R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H      | (5f) R = OCF <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H |
| (5b) R = Me, R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H  | (5g) R = R <sub>2</sub> = H, R <sub>1</sub> = Cl                |
| (5c) R = OMe, R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H | (5h) R = R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = Me                |
| (5d) R = Cl, R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H  | (5i) R = R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = Cl                |
| (5e) R = F, R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H   | (5j) R = R <sub>1</sub> = Cl, R <sub>2</sub> = H                |
|   | (5k) R = F, R <sub>1</sub> = Cl, R <sub>2</sub> = H             |

#### Metodología general

Las 2-alilanilinas (**4a-4k**) se disolvieron en una mezcla de acetona-agua (relación v/v 9:1). Luego, a cada solución en agitación y a una temperatura de 0-5 °C, se le agregó cantidades catalíticas de tungstato de sodio dihidratado y gota a gota solución de peróxido de hidrógeno al 30% (relación molar: 1:3:0.1-0.05, amina:peróxido:tungstato). Cada mezcla de reacción se dejó en agitación constante a temperatura ambiente durante 2-3 días, al cabo de los cuales se destiló el solvente, el residuo se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se unieron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló, el residuo orgánico se disolvió en tolueno y se calentó a reflujo durante 3-4 horas. El tolueno se destiló y el residuo se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente mezclas de hexano-acetato de etilo (40:1, 30:1, 20:1, 15:1).

**3.5.1 2-Fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (5a).** De 0.97 g ( $4.35 \times 10^{-3}$  moles) de la amina (**4a**) disueltos en 10 mL de la mezcla acetona-agua, 0.14 g ( $4.35 \times 10^{-4}$  moles) de Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O y 2.23 mL (0.022 moles) de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30%, se obtuvieron 0.53 g ( $2.24 \times 10^{-3}$  moles, 51%) de una sustancia vítrea y amarilla. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO (237 g/mol); IR (CsCl) 1026, 997 cm<sup>-1</sup>. CG-EM (70 eV) t<sub>R</sub> = 28.65 min, m/z (%): 237 (40, [M<sup>+</sup>]), 104 (100).

**3.5.2 2-Fenil-7-metil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (5b).** De 1.00 g ( $4.22 \times 10^{-3}$  moles) de la amina (**4b**) disueltos en 10 mL de la mezcla acetona-agua, 0.14 g ( $4.22 \times 10^{-4}$  moles) de  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y 2.16 mL (0.021 moles) de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30%, se obtuvieron 0.55 g ( $2.19 \times 10^{-3}$  moles, 52%) de una sustancia vítrea y amarilla.  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}$  (251 g/mol); **IR** (CsCl) 1027, 997  $\text{cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_{\text{R}} = 30.50$  min, m/z (%): 251 (54,  $[\text{M}^+]$ ), 118 (100).

**3.5.3 2-Fenil-7-metoxi-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (5c).** De 0.50 g ( $1.98 \times 10^{-3}$  moles) de la amina (**4c**) disueltos en 10 mL de la mezcla acetona-agua, 0.032 g ( $9.88 \times 10^{-5}$  moles) de  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y 0.61 mL ( $5.93 \times 10^{-3}$  moles) de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30%, se obtuvieron 0.18 g ( $6.74 \times 10^{-4}$  moles, 34%) de una sustancia viscosa y amarilla.  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  (267 g/mol); **IR** (CsCl) 1037, 995  $\text{cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_{\text{R}} = 23.56$  min, m/z (%): 267 (52,  $[\text{M}^+]$ ), 135 (100).

**3.5.4 7-Cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (5d).** De 0.88 g ( $3.42 \times 10^{-3}$  moles) de la amina (**4d**) disueltos en 10 mL de la mezcla acetona-agua, 0.11 g ( $3.42 \times 10^{-4}$  moles) de  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y 1.22 mL (0.012 moles) de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30%, se obtuvieron 0.33 g ( $1.22 \times 10^{-3}$  moles, 35%) de una sustancia viscosa y amarilla.  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}$  (271.5 g/mol); **IR** (CsCl) 1026, 997  $\text{cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_{\text{R}} = 23.11$  min, m/z (%): 271 ( $^{35}\text{Cl}$ , 34,  $[\text{M}^+]$ ), 138 (100).

**3.5.5 2-Fenil-7-flúoro-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (5e).** De 0.86 g ( $3.57 \times 10^{-3}$  moles) de la amina (**4e**) disueltos en 10 mL de la mezcla acetona-agua, 0.078 g ( $2.38 \times 10^{-4}$  moles) de  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y 1.10 mL (0.011 moles) de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30%, se obtuvieron 0.42 g ( $1.65 \times 10^{-3}$  moles, 46%) de una sustancia viscosa y amarilla.  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FNO}$  (255 g/mol); **IR** (CsCl) 1027, 998  $\text{cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_{\text{R}} = 20.60$  min, m/z (%): 255 (40,  $[\text{M}^+]$ ), 122 (100).

**3.5.6 2-Fenil-7-triflúorometoxi-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (5f).** De 0.85 g ( $2.77 \times 10^{-3}$  moles) de la amina (**4f**) disueltos en 10 mL de la mezcla acetona-agua, 0.091 g ( $2.77 \times 10^{-4}$  moles) de  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y 0.99 mL ( $9.69 \times 10^{-3}$  moles) de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30%, se

obtuvieron 0.40 g ( $1.25 \times 10^{-3}$  moles, 45%) de una sustancia viscosa y amarilla.  $C_{17}H_{14}F_3NO_2$  (321 g/mol); **IR** (CsCl) 1026, 998  $cm^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 20.01$  min, m/z (%): 321 (22,  $[M^+]$ ), 188 (100).

**3.5.7 2-(4-Clorofenil)-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (5g).** De 1.00 g ( $3.88 \times 10^{-3}$  moles) de la amina (**4g**) disueltos en 10 mL de la mezcla acetona-agua, 0.085 g ( $2.59 \times 10^{-4}$  moles) de  $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$  y 1.19 mL (0.012 moles) de  $H_2O_2$  al 30%, se obtuvieron 0.56 g ( $2.06 \times 10^{-3}$  moles, 53%) de una sustancia vítrea y amarilla.  $C_{16}H_{14}ClNO$  (271.5 g/mol); **IR** (CsCl) 1086, 966  $cm^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 23.20$  min, m/z (%): 271 ( $^{35}Cl$ , 21,  $[M^+]$ ), 104 (100).

**3.5.8 2-(3-Metilfenil)-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (5h).** De 1.12 g ( $4.73 \times 10^{-3}$  moles) de la amina (**4h**) disueltos en 10 mL de la mezcla acetona-agua, 0.10 g ( $3.15 \times 10^{-4}$  moles) de  $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$  y 1.45 mL (0.014 moles) de  $H_2O_2$  al 30%, se obtuvieron 0.44 g ( $1.75 \times 10^{-3}$  moles, 37%) de una sustancia viscosa y amarilla.  $C_{17}H_{17}NO$  (251 g/mol); **IR** (CsCl) 1034, 997  $cm^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 21.93$  min, m/z (%): 251 (55,  $[M^+]$ ), 104 (100).

**3.5.9 2-(3-Clorofenil)-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (5i).** De 1.00 g ( $3.88 \times 10^{-3}$  moles) de la amina (**4i**) disueltos en 10 mL de la mezcla acetona-agua, 0.085 g ( $2.59 \times 10^{-4}$  moles) de  $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$  y 1.19 mL (0.012 moles) de  $H_2O_2$  al 30%, se obtuvieron 0.35 g ( $1.29 \times 10^{-3}$  moles, 33%) de una sustancia viscosa y amarilla.  $C_{16}H_{14}ClNO$  (271.5 g/mol); **IR** (CsCl) 1080, 1000  $cm^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 23.11$  min, m/z (%): 271 ( $^{35}Cl$ , 32,  $[M^+]$ ), 104 (100).

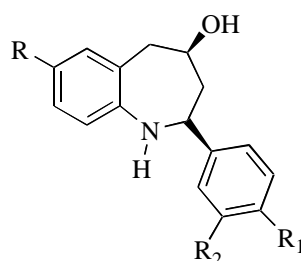
**3.5.10 7-Cloro-2-(4-clorofenil)-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (5j).** De 1.13 g ( $3.87 \times 10^{-3}$  moles) de la amina (**5j**) disueltos en 10 mL de la mezcla acetona-agua, 0.085 g ( $2.58 \times 10^{-4}$  moles) de  $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$  y 1.19 mL (0.012 moles) de  $H_2O_2$  al 30%, se obtuvieron 0.54 g ( $1.76 \times 10^{-3}$  moles, 46%) de una sustancia cristalina blanca.  $C_{16}H_{13}Cl_2NO$

(306 g/mol); **P. f.** 133-134 °C (heptano); **IR** (KBr) 1051, 982 cm<sup>-1</sup>. **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 37.16$  min, m/z (%): 305 (<sup>35</sup>Cl, 31, [M<sup>+</sup>]), 138 (100).

**3.5.11 2-(4-Clorofenil)-7-flúoro-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (5k).** De 0.82 g (2.98x10<sup>-3</sup> moles) de la amina (**5k**) disueltos en 10 mL de la mezcla acetona-agua, 0.065 g (1.98x10<sup>-4</sup> moles) de Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O y 0.91 mL (8.93x10<sup>-3</sup> moles) de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30%, se obtuvieron 0.40 g (1.38x10<sup>-3</sup> moles, 47%) de una sustancia vítrea y amarilla. C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClFNO (289.5 g/mol); **IR** (CsCl) 1015, 998 cm<sup>-1</sup>. **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 23.15$  min, m/z (%): 289 (<sup>35</sup>Cl, 20, [M<sup>+</sup>]), 122 (100).

### 3.6 APERTURA REDUCTIVA DE LOS CICLOADUCTOS (5a-5k)

Figura 18. Estructura general de las *cis*-2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas (6a-6k).



(4a) R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H  
(4b) R = Me, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H  
(4c) R = OMe, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H  
(4d) R = Cl, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H  
(4e) R = F, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H

(4f) R = OCF<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H  
(4g) R = R<sub>2</sub> = H, R<sub>1</sub> = Cl  
(4h) R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Me  
(4i) R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Cl  
(4j) R = R<sub>1</sub> = Cl, R<sub>2</sub> = H  
(4k) R = F, R<sub>1</sub> = Cl, R<sub>2</sub> = H

### Metodología general

A una solución de los cicloaductos (**5a-5k**) en ácido acético al 80% se adicionó zinc en polvo (relación molar: 1:6, biciclo:zinc). La mezcla de reacción en agitación constante se calentó a 60-65°C durante 4-5 horas, al cabo de las cuales la masa de reacción se enfrió, se le adicionó agua (50 mL), se llevó a un pH básico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL); los extractos orgánicos se unieron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El

acetato de etilo se destiló y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente mezclas de hexano-acetato de etilo (30:1, 20:1, 10:1, 5:1, 3:1).

**3.6.1 Cis-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina (6a).** De 0.44 g ( $1.86 \times 10^{-3}$  moles) del biciclo (**5a**) en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.73 g (0.011 moles) de zinc en polvo, se obtuvieron 0.40 g ( $1.67 \times 10^{-3}$  moles, 90%) de una sustancia vítrea y blanca.  $C_{16}H_{17}NO$  (239 g/mol); **IR** (CsCl)  $3341\text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 30.04$  min, m/z (%): 239 (100,  $[M^+]$ ).

**3.6.2 Cis-2-fenil-4-hidroxi-7-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina (6b).** De 0.39 g ( $1.55 \times 10^{-3}$  moles) del biciclo (**5b**) en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.61 g ( $9.32 \times 10^{-3}$  moles) de zinc en polvo, se obtuvieron 0.34 g ( $1.34 \times 10^{-3}$  moles, 87%) de una sustancia vítrea y transparente.  $C_{17}H_{16}NO$  (253 g/mol); **IR** (CsCl)  $3340\text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 34.23$  min, m/z (%): 253 (100,  $[M^+]$ ).

**3.6.3 Cis-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina (6c).** De 0.12 g ( $4.49 \times 10^{-4}$  moles) del biciclo (**5c**) en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.18 g ( $2.7 \times 10^{-3}$  moles) de zinc en polvo, se obtuvieron 0.10 g ( $3.72 \times 10^{-4}$  moles, 83%) de una sustancia cristalina y blanca.  $C_{17}H_{19}NO_2$  (269 g/mol); **P. f.** 115-116 °C (heptano); **IR** (KBr)  $3287\text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 24.27$  min, m/z (%): 269 (100,  $[M^+]$ ).

**3.6.4 Cis-7-cloro-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina (6d).** De 0.33 g ( $1.22 \times 10^{-3}$  moles) del biciclo (**5d**) en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.48 g ( $7.29 \times 10^{-3}$  moles) de zinc en polvo, se obtuvieron 0.20 g ( $7.31 \times 10^{-4}$  moles, 61%) de una sustancia vítrea y amarilla.  $C_{16}H_{16}ClNO$  (273.5 g/mol); **IR** (CsCl)  $3350\text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 24.25$  min, m/z (%): 273 ( $^{35}Cl$ , 100,  $[M^+]$ ).

**3.6.5 Cis-2-fenil-7-flúoro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina (6e).** De 0.42 g ( $1.65 \times 10^{-3}$  moles) del biciclo (**5e**) en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.65 g ( $9.88 \times 10^{-3}$  moles) de zinc en polvo, se obtuvieron 0.39 g ( $1.52 \times 10^{-4}$  moles, 93%) de una sustancia

viscosa y amarilla.  $C_{16}H_{16}FNO$  (257 g/mol); **IR** (CsCl)  $3355\text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 21.85\text{ min}$ , m/z (%): 257 (57,  $[M^+]$ ), 136 (100).

**3.6.6 Cis-2-fenil-7-trifluorometoxi-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzozepina (6f).**

De 0.30 g ( $9.35 \times 10^{-4}$  moles) del biciclo (**5f**) en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.37 g ( $5.61 \times 10^{-3}$  moles) de zinc en polvo, se obtuvieron 0.17 g ( $5.26 \times 10^{-4}$  moles, 57%) de una sustancia viscosa y amarilla.  $C_{17}H_{16}F_3NO_2$  (323 g/mol); **IR** (CsCl)  $3354\text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 21.45\text{ min}$ , m/z (%): 323 (80,  $[M^+]$ ), 202 (100).

**3.6.7 Cis-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzozepina (6g).**

De 0.45 g ( $1.66 \times 10^{-3}$  moles) del biciclo (**5g**) en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.65 g ( $9.94 \times 10^{-3}$  moles) de zinc en polvo, se obtuvieron 0.34 g ( $1.24 \times 10^{-3}$  moles, 74%) de una sustancia vítrea y blanca.  $C_{16}H_{16}ClNO$  (273.5 g/mol); **IR** (CsCl)  $3348\text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 24.07\text{ min}$ , m/z (%): 273 ( $^{35}Cl$ , 78,  $[M^+]$ ), 118 (100).

**3.6.8 Cis-2-(3-metilfenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzozepina (6h).**

De 0.44 g ( $1.75 \times 10^{-3}$  moles) del biciclo (**5h**) en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.69 g (0.011 moles) de zinc en polvo, se obtuvieron 0.40 g ( $1.58 \times 10^{-3}$  moles, 91%) de una sustancia viscosa y amarilla.  $C_{17}H_{19}NO$  (253 g/mol); **IR** (CsCl)  $3356\text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 22.76\text{ min}$ , m/z (%): 253 (87,  $[M^+]$ ), 118 (100).

**3.6.9 Cis-2-(3-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzozepina (6i).**

De 0.35 g ( $1.29 \times 10^{-3}$  moles) del biciclo (**5i**) en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.51 g ( $7.73 \times 10^{-3}$  moles) de zinc en polvo, se obtuvieron 0.27 g ( $9.87 \times 10^{-4}$  moles, 77%) de una sustancia viscosa y amarilla.  $C_{16}H_{16}ClNO$  (273.5 g/mol); **IR** (CsCl)  $3347\text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 23.95\text{ min}$ , m/z (%): 273 ( $^{35}Cl$ , 45,  $[M^+]$ ), 118 (100).

**3.6.10 Cis-7-cloro-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzozepina (6j).**

De 0.25 g ( $8.17 \times 10^{-4}$  moles) del biciclo (**5j**) en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.32 g ( $4.90 \times 10^{-3}$  moles) de zinc en polvo, se obtuvieron 0.21 g ( $6.82 \times 10^{-4}$  moles, 84%) de una

sustancia cristalina y blanca.  $C_{16}H_{15}Cl_2NO$  (308 g/mol); **P. f.** 106-107 °C (heptano); **IR** (CsCl)  $3354\text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 40.46\text{ min}$ ,  $m/z$  (%): 307 ( $^{35}Cl$ , 62,  $[M^+]$ ), 140 (100).

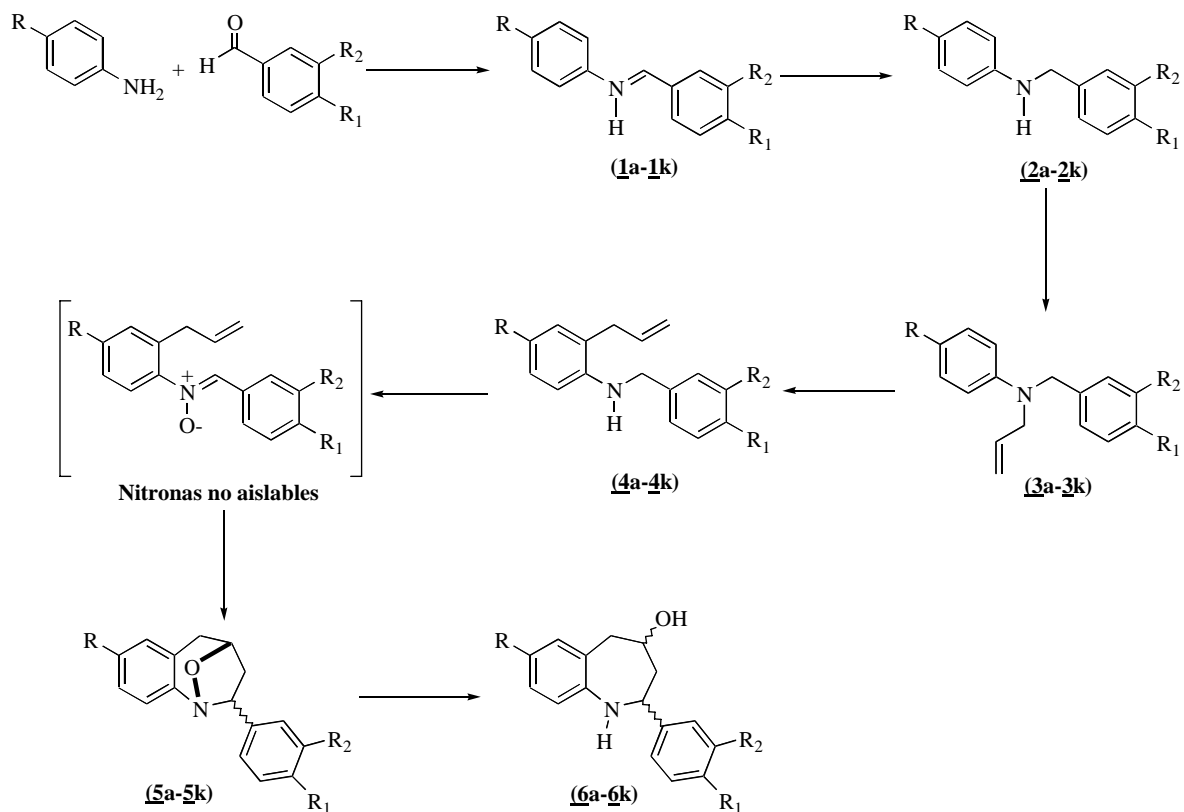
**3.6.11** *Cis-2-(4-clorofenil)-7-flúoro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina (6k)*. De 0.40 g ( $1.38 \times 10^{-3}$  moles) del biciclo (**5k**) en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.54 g ( $8.30 \times 10^{-3}$  moles) de zinc en polvo, se obtuvieron 0.30 g ( $1.03 \times 10^{-3}$  moles, 75%) de una sustancia vítrea y amarilla.  $C_{16}H_{15}ClFNO$  (291.5 g/mol); **IR** (CsCl)  $3358\text{ cm}^{-1}$ . **CG-EM** (70 eV)  $t_R = 24.13\text{ min}$ ,  $m/z$  (%): 291 ( $^{35}Cl$ , 78,  $[M^+]$ ), 136 (100).

#### 4. RESULTADOS Y DISCUSION

Como se pudo apreciar en la revisión bibliográfica, el sistema de la 1-benzoazepina ha sido objeto de interés por parte de los químicos orgánicos y farmacólogos debido a sus múltiples aplicaciones. En ese sentido, la creación de nuevas rutas sintéticas que permitan acceder a nuevas moléculas de este sistema es una tarea pertinente y de actualidad.

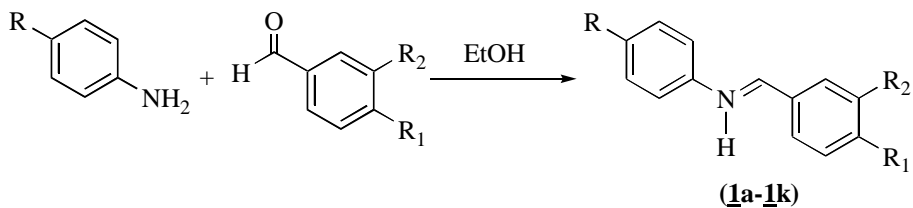
De la revisión bibliográfica también queda claro que de los métodos de síntesis ya existentes ninguno utiliza como producto de partida las *orto*-alilanilinas *N*-bencilosustituido, razón por la cual, decidimos diseñar una ruta sintética propia a partir de la anilina y sus derivados *p*-sustituidos y del benzaldehído y sus derivados *p*- y *m*-sustituidos, y cuya etapa clave es la transposición amino-Claisen de *N*-alilanilinas. Posteriormente, decidimos evaluar el potencial sintético de estos intermediarios clave a través de su oxidación y posterior cicloadición intramolecular dipolar-[3+2], para de esta forma obtener los correspondientes cicloaductos isoxazolidínicos, los cuales nos conducen, finalmente, a nuestras 1-benzoazepinas de interés mediante un proceso de apertura reductiva del anillo isoxazolidínico. Esta es la ruta de síntesis que implementamos en el presente trabajo de investigación y que nos permitió obtener la nueva serie de derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina que aparece en el esquema 23. En dicho esquema también resaltamos las reacciones clásicas con las cuales logramos nuestro objetivo principal y la validez del alcance de la ruta diseñada.

**Esquema 23. Transformaciones químicas previstas en nuestra ruta sintética diseñada.**



#### 4.1 OBTENCION DE LAS N-BENCILIDENANILINAS DE PARTIDA (1a-1k)

**Esquema 24. Preparación de las N-bencilidenanilinas de partida (1a-1k).**



(1a) R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H

(1b) R = Me, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H

(1c) R = OMe, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H

(1d) R = Cl, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H

(1e) R = F, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H

(1f) R = OCF<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H

(1g) R = R<sub>2</sub> = H, R<sub>1</sub> = Cl

(1h) R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Me

(1i) R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Cl

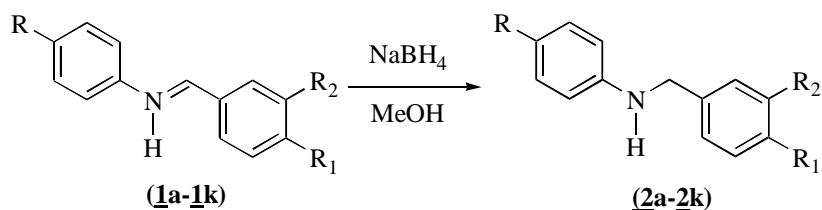
(1j) R = R<sub>1</sub> = Cl, R<sub>2</sub> = H

(1k) R = F, R<sub>1</sub> = Cl, R<sub>2</sub> = H

Las *N*-bencilidenanilinas (**1a-1k**) de partida, resultaron de la condensación de la anilina y sus derivados *p*-sustituídos con el benzaldehído y sus derivados *p*- y *m*-sustituídos en etanol a reflujo durante 2-10 horas (Esquema 24). Estas aldiminas fueron utilizadas inmediatamente en la siguiente etapa sin ningún tipo de purificación, y se obtuvieron con rendimientos entre el 90 y 99% como aceites poco viscosos y amarillos (iminas (**1b**), (**1h**) (**1i**)) y/o como sustancias sólidas de color amarillo. Su formación se verificó únicamente por espectroscopia de infrarrojo, siendo la banda de vibración de tensión del grupo imínico C=N que aparece entre 1622-1630 cm<sup>-1</sup> la prueba directa de su formación; en los espectros de IR también se puede observar que las bandas de absorción características de las anilinas (NH<sub>2</sub>) y aldehídos (C=O) de partida desaparecieron.

#### 4.2 SINTESIS Y CARACTERIZACION DE LAS *N*-BENCILANILINAS (**2a-2k**)

Esquema 25. Obtención de las *N*-bencilanilinas (**2a-2k**).



Una vez preparadas las iminas (**1a-1k**), éstas se redujeron con borohidruro de sodio en metanol anhidro.<sup>175</sup> De esta manera se obtuvieron las *N*-bencilanilinas (**2a-2k**) con rendimientos entre el 90 y 98% previa purificación por cromatografía en columna, utilizando heptano como eluyente (Esquema 25). Los compuestos (**2c**), (**2e**), (**2j**) y (**2k**) representan sustancias cristalinas de color amarillo, mientras que las demás aminas son aceites poco viscosos y amarillos.

La caracterización estructural de estas aminas se realizó por espectroscopia de infrarrojo y por espectrometría de masas. Los espectros de IR de estos compuestos muestran tres bandas de absorción características (Tabla 1): la primera, es una banda intensa en el intervalo de 3428-3396 cm<sup>-1</sup> que corresponde a la vibración de tensión del grupo N-H, la

segunda, es una banda entre 3035-3022  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración de tensión del enlace =C-H aromático y, finalmente, entre 1521-1504  $\text{cm}^{-1}$  se observa la banda de vibración de tensión del enlace C=C  $\text{cm}^{-1}$  aromático.

**Tabla 1. Rendimientos y algunas bandas de absorción características en los espectros de IR de las *N*-bencilanilinas (**2a-2k**).**

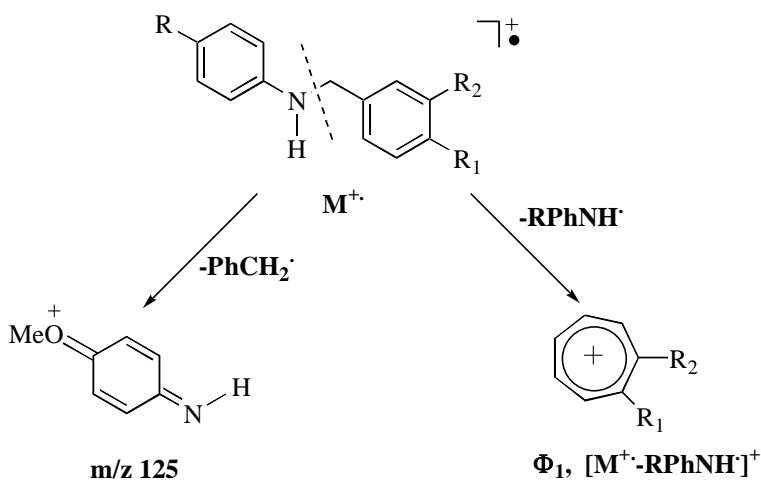
Compuesto	Bandas de Absorción ( $\text{cm}^{-1}$ )			Rendimientos %
	V. T. N-H	V. T. =C-H	V. T. C=C	
<b>2a</b>	3419	3027	1511	95
<b>2b</b>	3416	3027	1521	95
<b>2c</b>	3415	3028	1516	90
<b>2d</b>	3427	3029	1504	96
<b>2e</b>	3425	3030	1508	96
<b>2f</b>	3428	3033	1517	97
<b>2g</b>	3420	3022	1506	90
<b>2h</b>	3419	3022	1507	94
<b>2i</b>	3426	3028	1504	98
<b>2j</b>	3396	3035	1510	98
<b>2k</b>	3396	3032	1511	98

Los espectros de masas confirman la formación de las aminas secundarias (**2a-2k**), al registrar los picos de los iones moleculares correspondientes a sus fórmulas condensadas (Tabla 2). De los espectros se observa que el principal proceso de fragmentación de los iones moleculares corresponde a una ruptura bencílica, lo que condiciona la generación del ión del pico de base ( $\phi_1$ ) cuya estructura más probable es la del ión tropilio (Esquema 26), a excepción del compuesto (**2c**) cuya fragmentación de su ion molecular genera el pico de base correspondiente al ión *p*-anisidilio. Los iones más característicos y sus intensidades relativas de estos compuestos se relacionan en la tabla 2.

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

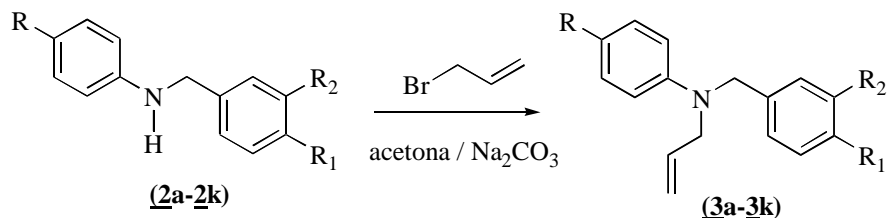
Iones (I, %)							
Compuesto	M <sup>+</sup>	φ <sub>1</sub>	φ <sub>2</sub>	φ <sub>3</sub>	φ <sub>4</sub>	φ <sub>5</sub>	φ <sub>6</sub>
<b>2a</b>	183 (77)	91 (100) M <sup>+</sup> -92	65 (21) φ <sub>4</sub> -26	77 (21) M <sup>+</sup> -106	51 (10) φ <sub>3</sub> -26	106 (20) M <sup>+</sup> -77	92 (10) M <sup>+</sup> -91
<b>2b</b>	197 (63)	91 (100) M <sup>+</sup> -106	65 (17) φ <sub>1</sub> -26	77 (12) M <sup>+</sup> -120	51 (5) φ <sub>3</sub> -26	106 (5) M <sup>+</sup> -92	106 (5) M <sup>+</sup> -92
<b>2c</b>	213(97)	91 (93) M <sup>+</sup> -122	65 (16) φ <sub>1</sub> -26	77 (7) M <sup>+</sup> -136	51 (6) φ <sub>3</sub> -26	106 (2) M <sup>+</sup> -107	122 (100) M <sup>+</sup> -91
<b>2d</b>	217 (39)	91 (100) M <sup>+</sup> -126	65 (15) φ <sub>1</sub> -26	77 (5) M <sup>+</sup> -140	51 (8) φ <sub>3</sub> -26	106 (1) M <sup>+</sup> -111	126 (2) M <sup>+</sup> -91
<b>2e</b>	201 (58)	91 (100) M <sup>+</sup> -110	65 (13) φ <sub>1</sub> -26	77 (5) M <sup>+</sup> -124	51 (5) φ <sub>3</sub> -26	106 (1) M <sup>+</sup> -95	110 (3) M <sup>+</sup> -91
<b>2f</b>	267 (34)	91 (100) M <sup>+</sup> -176	65 (13) φ <sub>1</sub> -26	77 (4) M <sup>+</sup> -190	51 (4) φ <sub>3</sub> -26	106 (1) M <sup>+</sup> -161	176 (3) M <sup>+</sup> -91
<b>2g</b>	217 (43)	125 (100) M <sup>+</sup> -92	99 (5) φ <sub>1</sub> -26	111 (2) M <sup>+</sup> -106	85 (1) φ <sub>3</sub> -26	140 (1) M <sup>+</sup> -77	92 (2) M <sup>+</sup> -125
<b>2h</b>	197 (62)	105 (100) M <sup>+</sup> -92	79 (11) φ <sub>1</sub> -26	91 (5) M <sup>+</sup> -106	65 (8) φ <sub>3</sub> -26	120 (1) M <sup>+</sup> -77	92 (2) M <sup>+</sup> -105
<b>2i</b>	217 (92)	125 (100) M <sup>+</sup> -92	99 (7) φ <sub>1</sub> -26	111 (3) M <sup>+</sup> -106	85 (2) φ <sub>3</sub> -26	140 (2) M <sup>+</sup> -77	92 (4) M <sup>+</sup> -125
<b>2j</b>	251 (28)	125 (100) M <sup>+</sup> -126	99 (8) φ <sub>1</sub> -26	111 (7) M <sup>+</sup> -140	85 (1) φ <sub>3</sub> -26	140 (4) M <sup>+</sup> -111	126 (10) M <sup>+</sup> -125
<b>2k</b>	235 (33)	125 (100) M <sup>+</sup> -110	99 (4) φ <sub>1</sub> -26	111 (2) M <sup>+</sup> -124	85 (1) φ <sub>3</sub> -26	140 (1) M <sup>+</sup> -95	110 (2) M <sup>+</sup> -125

Esquema 26. Ruptura  $\alpha$  de los iones moleculares de las *N*-bencilanilinas (**2a-2k**) con formación de los iones de pico de base.



### 4.3 SINTESIS Y CARACTERIZACION DE LAS *N*-ALIL-*N*-BENCILANILINAS (**3a-3k**)

Esquema 27. Síntesis de las *N*-alil-*N*-bencilanilinas (**3a-3k**).



Una vez preparadas las *N*-bencilanilinas, éstas se sometieron a una *N*-alilación con exceso de bromuro de alilo en acetona anhidra a reflujo y en la presencia de carbonato de sodio (Esquema 27). En estas condiciones, se obtuvieron las *N*-alil-*N*-bencilanilinas (**3a-3k**) como aceites poco viscosos y transparentes, y con rendimientos del 70-92%, previa purificación por cromatografía en columna, utilizando sílica gel como soporte sólido y heptano como eluyente.

La caracterización estructural de estos compuestos se realizó por espectroscopia de infrarrojo, por espectrometría de masas y por resonancia magnética nuclear de alta resolución. Así, los espectros de IR evidencian la desaparición de la banda de absorción del

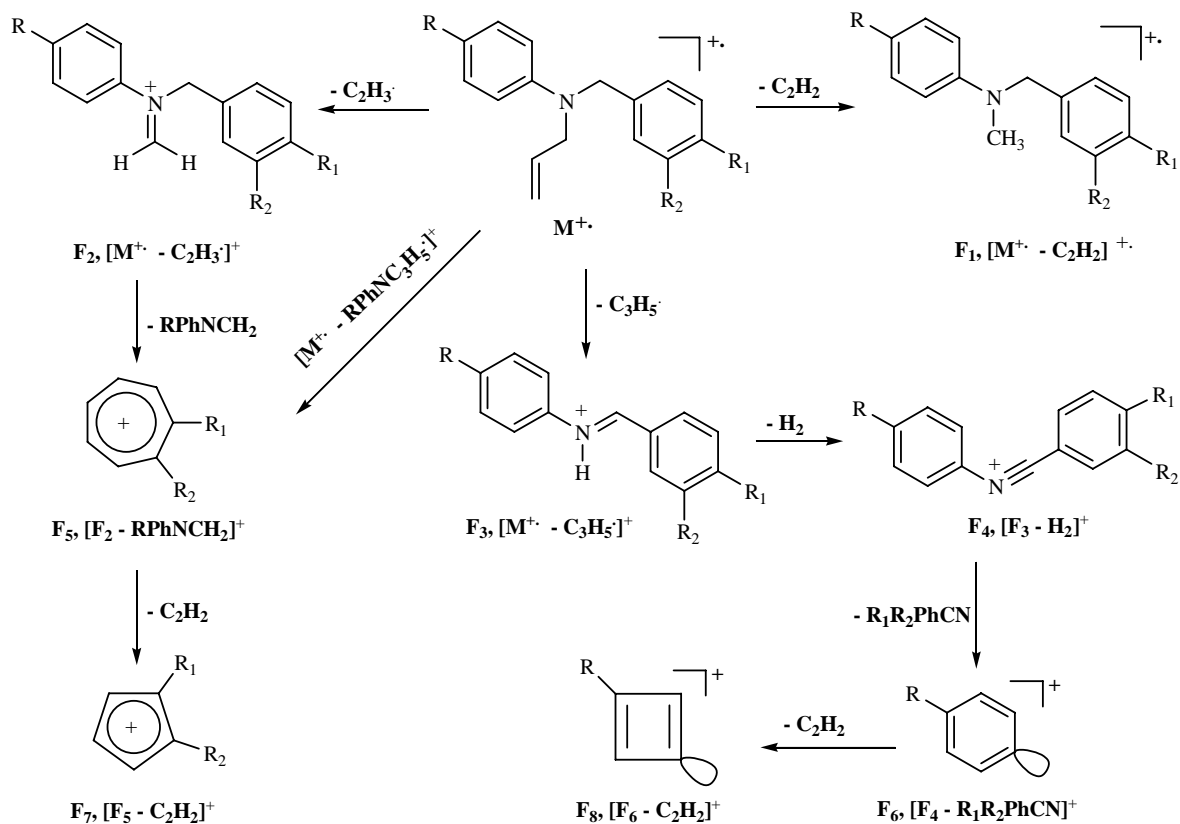
grupo N-H de las aminas precursoras y la aparición de dos bandas de mediana intensidad características del fragmento alilo: entre 1643-1638  $\text{cm}^{-1}$  se encuentra la banda de vibración de tensión del enlace C=C, y en el rango de 923-918  $\text{cm}^{-1}$  la banda de la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H (Tabla 3).

**Tabla 3. Rendimientos y algunas bandas de absorción características en los espectros de IR de las N-alil-N-bencilanilinas (3a-3k).**

Compuesto	Bandas de Absorción ( $\text{cm}^{-1}$ )				Rendimiento %
	V. T. C=C	V. F. =C-H	V. T. =C-H	V. T. C=C	
	Alílico	Alílico	Aromático	Aromático	
<b>3a</b>	1643	919	3027	1505	82
<b>3b</b>	1642	918	3028	1521	70
<b>3c</b>	1642	919	3029	1512	92
<b>3d</b>	1643	921	3029	1498	78
<b>3e</b>	1643	920	3029	1517	81
<b>3f</b>	1642	919	3030	1517	80
<b>3g</b>	1643	920	3027	1505	83
<b>3h</b>	1640	918	3026	1504	70
<b>3i</b>	1641	921	3027	1505	85
<b>3j</b>	1638	922	3029	1500	83
<b>3k</b>	1642	923	3029	1516	83

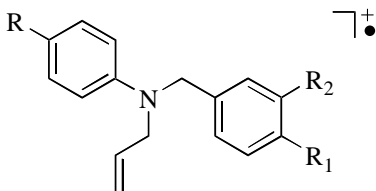
Los espectros de masas registran los picos de los iones moleculares de los compuestos esperados, confirmando de esta manera que la N-alilación se llevó a cabo. Al igual que en las N-bencilanilinas, el pico de base que resulta de la fragmentación de los iones moleculares corresponde a un ión tropilio; éste se genera por una ruptura bencílica de los iones moleculares, a excepción del ion molecular del derivado (**3e**). Los iones más característicos y sus intensidades relativas de estos compuestos se relacionan en la tabla 4, mientras que en el esquema 28 se presenta el posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las N-alil-N-bencilanilinas (**3a-3k**).

Esquema 28. Posible patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las *N*-alilililinas (**3a-3k**).



Los espectros de RMN  $^1H$  y  $^{13}C$  corroboran de manera inequívoca las estructuras de las *N*-alil-*N*-bencilanilinas esperadas. Así, en los espectros de RMN  $^1H$  se observa que los protones del fragmento alílico generan tres multipletes, el primero de ellos generado por los protones metilénicos ( $N-CH_2-$ ) aparece en la región de 3.54-4.11 ppm, mientras que los otros dos se localizan en 5.19-5.29 ppm, para el multiplete generado por los protones terminales  $=CH_2$ , y 5.83-5.99 ppm, para el multiplete generado por el protón metínico intermedio  $-CH=$ . La señal generada por los protones bencílicos aparece como un singulete en la región intermedia del espectro a 4.17-4.62 ppm, en tanto que las señales de los protones aromáticos aparecen en el rango comprendido entre 6.62-8.79 ppm (Tabla 5). En la figura 19 se presenta el espectro de la *N*-alilililina (**3f**), en el que se puede observar las señales mencionadas y la multiplicidad de los protones aromáticos.

**Tabla 4. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *N*-alil-*N*-bencilanilinas (**3a-3k**).**

Iones (I, %)									
									
Compuesto	M <sup>+</sup>	φ <sub>1</sub>	φ <sub>2</sub>	φ <sub>3</sub>	φ <sub>4</sub>	φ <sub>5</sub>	φ <sub>6</sub>	φ <sub>7</sub>	φ <sub>8</sub>
<b>3a</b>	223 (51)	197 (2)	196 (11)	182 (3)	180 (8)	91 (100)	77 (32)	65 (15)	51 (7)
<b>3b</b>	237 (50)	211 (3)	210 (11)	196 (3)	194 (6)	91 (100)	91 (100)	65 (21)	65 (21)
<b>3c</b>	253 (100)	227 (3)	226 (10)	212 (15)	210 (2)	91 (87)	107 (7)	65 (19)	81 (1)
<b>3d</b>	257 (42)	231 (1)	230 (6)	216 (3)	214 (4)	91 (100)	111 (15)	65 (18)	85 (1)
<b>3e</b>	241 (47)	215 (2)	214 (6)	200 (2)	198 (8)	91 (100)	95 (27)	65 (18)	69 (1)
<b>3f</b>	307 (38)	281 (1)	280 (3)	266 (2)	264 (4)	91 (100)	161 (5)	65 (16)	135 (1)
<b>3g</b>	257 (35)	231 (2)	230 (8)	216 (3)	214 (4)	125 (100)	77 (33)	99 (3)	51 (10)
<b>3h</b>	237 (51)	211 (2)	210 (8)	196 (3)	194 (8)	105 (100)	77 (49)	79 (16)	51 (12)
<b>3i</b>	257 (63)	231 (4)	230 (22)	216 (6)	214 (8)	125 (100)	77 (68)	99 (3)	51 (22)
<b>3j</b>	291 (35)	265 (1)	264 (4)	250 (3)	248 (3)	125 (100)	111 (14)	99 (4)	85 (1)
<b>3k</b>	275 (34)	249 (1)	248 (4)	234 (3)	232 (4)	125 (100)	95 (26)	99 (5)	69 (2)

φ<sub>1</sub> = M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> ; φ<sub>2</sub> = M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>3</sub><sup>•</sup> ; φ<sub>3</sub> = M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>•</sup> ; φ<sub>4</sub> = φ<sub>3</sub> - H<sub>2</sub> ; φ<sub>5</sub> = φ<sub>2</sub> - RPhNCH<sub>2</sub> ; φ<sub>6</sub> = φ<sub>4</sub> - R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>PhCN ; φ<sub>7</sub> = φ<sub>5</sub> - C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> ; φ<sub>8</sub> = φ<sub>6</sub> - C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>

Las asignaciones de los desplazamientos químicos de los carbonos de las *N*-alil-*N*-bencilanilinas (**3a-3k**) se realizaron mediante la interpretación de los espectros de RMN <sup>13</sup>C, DEPT-135 y de correlación heteronuclear HSQC y HMBC. El espectro del derivado fluorado (**3e**) presenta cinco señales de carbonos aromáticos en forma de doblete debido al desdoblamiento con el átomo de flúoro. Los desplazamientos químicos de los átomos de carbono y las constantes de acoplamiento de los carbonos que se desdoblan por efecto del flúor, se encuentran tabulados en la tabla 6. Como un ejemplo ilustrativo y representativo de los espectros de estos compuestos, en la figura 20 presentamos el espectro bidimensional HSQC del derivado (**3f**) en el que se observa claramente las correlaciones de

conectividad entre los carbonos del fragmento alílico con sus protones, al igual que las de los carbonos aromáticos y sus correspondientes protones (Figura 20).

Figura 19. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la *N*-alil-*N*-bencilanilina (3f).

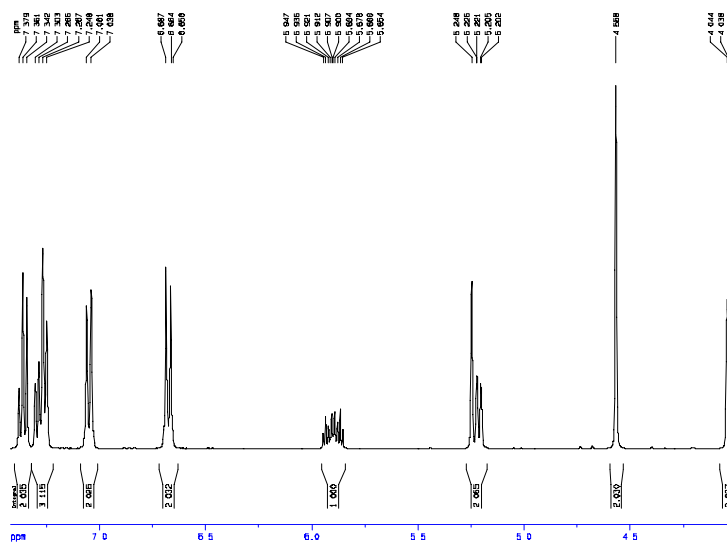


Figura 20. Espectro de HSQC de la *N*-alil-*N*-bencilanilina (3f).

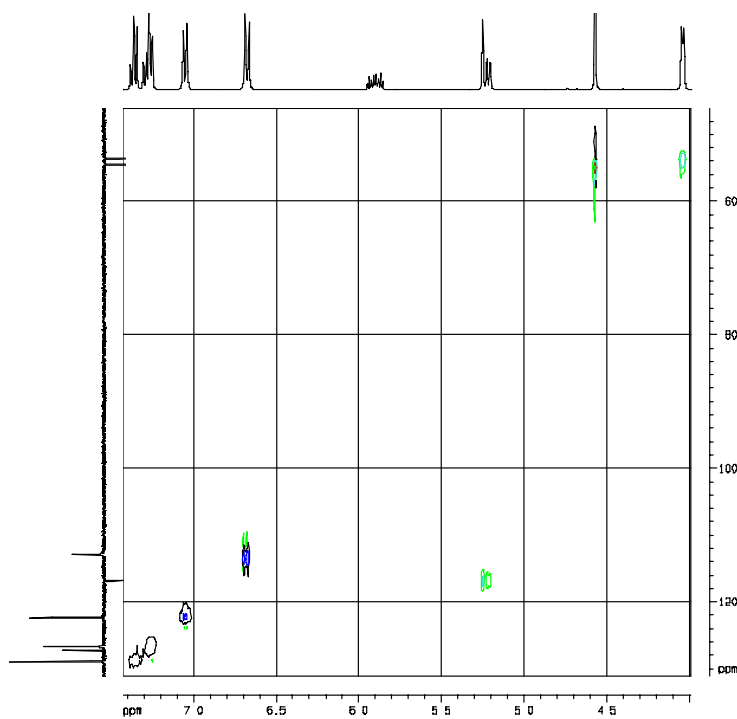


Tabla 5. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de las *N*-alil-*N*-bencilanilinas (**3a-3k**).

Compuesto	Protones Aromáticos										Protones Alílicos			Otros Protones		
	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	=CH <sub>2</sub>	-CH=	-CH <sub>2</sub> -	-N-CH <sub>2</sub>	R	R <sub>2</sub>
<b>3a</b>	8.79	7.25	8.76	7.25	8.79	7.32	7.38	7.32	7.38	7.32	5.26	5.96	4.08			
	d 8.0	dd 7.4, 0.8	t 7.4	dd 7.4, 0.8	d 8.0	t 7.6	t 7.6	d 7.6	t 7.6	d 7.6	m	m	dd 6.8, 2.0	—	—	—
<b>3b</b>	6.71	7.07		7.07	6.71	7.30	7.38	7.31	7.38	7.30	5.26	5.94	4.05	4.59	2.31	
	d 8.8	d 8.8	—	d 8.8	d 8.8	d 8.0	t 8.0	t 8.0	t 8.0	d 8.0	m	m	d 4.8	s	s	—
<b>3c</b>	6.73	6.82		6.82	6.73	7.26	7.35	7.28	7.35	7.26	5.23	3.98	5.91	4.51	3.76	
	d 9.2	d 9.2	—	d 9.2	d 9.2	d 7.2	t 7.2	t 7.2	t 7.2	d 7.2	m	d 4.8	m	s	s	—
<b>3d</b>	6.64	7.13		7.13	6.64	7.23	7.34	7.26	7.34	7.23	5.20	5.88	4.01	4.54		
	d 8.80	d 8.80	—	d 8.80	d 8.80	d 7.60	t 7.40	d 7.20	t 7.40	d 7.60	m	m	d 4.4	s	—	—
<b>3e</b>	6.67	6.92		6.92	6.67	7.26	7.36	7.28	7.36	7.26	5.22	5.91	4.01	4.54		
	dd 6.8, 6.8	m 6.92	—	m 6.92	dd 6.8, 6.8	dd 7.6, 1.2	td 7.6, 1.2	t 7.6	td 7.6, 1.2	dd 7.6, 1.2	m	m	dd 6.4, 1.2	s	—	—

Continuación Tabla 5.

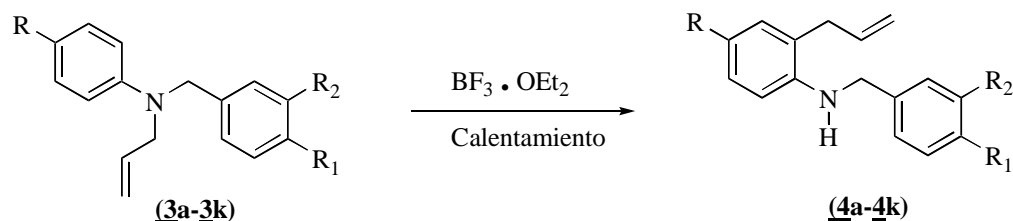
Compuesto	Protones Aromáticos										Protones Alílicos			Otros Protones		
	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	=CH <sub>2</sub>	-CH=	-CH <sub>2</sub> -	-N-CH <sub>2</sub>	R	R <sub>2</sub>
<b>3f</b>	6.67 d 9.20	7.05 d 9.20	—	7.05 d 9.20	6.67 d 9.20	7.26 d 7.60	7.36 t 7.20	7.28 t 7.20	7.36 t 7.20	7.26 d 7.60	5.23 m	5.90 m	4.04 d 4.80	4.57 s	—	—
<b>3g</b>	6.77 dd 8.0, 2.0	7.25 t 8.0	6.81 t 8.0	7.25 t 8.0	6.77 dd 8.0, 2.0	7.29 d 9.0	7.35 d 9.0	—	7.35 d 9.0	7.29 d 9.0	5.26 m	5.96 m	4.07 dt 5.0, 1.5	4.57 s	—	—
<b>3h</b>	6.82 d 8.8	7.29 t 8.4	6.78 d 7.2	7.29 t 8.4	6.82 d 8.8	7.14 s	—	7.26 m	7.30 m	7.16 m	5.29 m	5.99 m	4.11 dd 4.8, 2.0	4.61 s	—	2.43 s
<b>3i</b>	6.76 dd 8.0, 2.0	7.26 t 8.0	6.78 td 8.4, 2.0	7.26 t 8.0	6.76 dd 8.0, 2.0	7.31 s	—	7.28 d 8.0	7.28 t 8.0	7.19 dd 8.0, 2.0	5.25 m	5.95 m	4.07 d 4.80	4.57 s	—	—
<b>3j</b>	6.62 d 9.20	7.14 d 9.20	—	7.14 d 9.20	6.62 d 9.20	7.17 d 8.60	7.31 d 8.60	—	7.31 d 8.60	7.17 d 8.60	5.21 m	5.87 m	3.99 dd 5.2, 2.0	4.49 s	—	—
<b>3k</b>	6.64 m	6.91 td 9.2, 2.2	—	6.91 td 9.2, 2.2	6.64 m	7.19 d 8.4	7.30 d 8.4	—	7.30 d 8.4	7.19 d 8.4	5.21 m	5.88 m	3.97 d 5.2	4.47 s	—	—

Tabla 6. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de las *N*-alil-*N*-bencilanilinas (**3a-3k**).

Compuesto	Carbonos Aromáticos												Carbonos Alílicos			Otros Carbonos			
	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C	6'-C	=CH <sub>2</sub>	-CH=	-CH <sub>2</sub> -	-N-CH <sub>2</sub>	R	R <sub>2</sub>	
<b>3a</b>	149.1	112.5	129.3	116.6	129.3	112.5	139.1	126.7	129.2	126.7	129.2	126.7	116.4	133.8	53.1	54.1	—	—	
<b>3b</b>	147.0	112.8	129.8	125.8	129.8	112.8	139.3	126.8	128.7	126.9	128.7	126.8	115.4	134.1	53.4	54.3	20.3	—	
<b>3c</b>	143.8	114.5	114.8	151.7	114.8	114.5	139.4	127.0	128.6	126.9	128.6	127.0	116.5	134.3	55.0	54.0	55.8	—	
<b>3d</b>	147.6	113.8	129.0	122.0	129.0	113.8	138.5	126.6	128.8	127.1	128.8	126.6	116.7	133.3	54.4	53.5	—	—	
<b>3e</b>	145.7	d 10	d 20	d 230	d 20	d 10	139.0	126.8	128.7	127.0	128.7	126.8	116.6	133.8	53.9	54.9	—	—	
<b>3f</b>	147.8	112.9	122.2	140.1	122.2	112.9	138.5	126.7	128.9	127.2	128.9	126.7	116.8	133.3	53.6	54.5	118.4 d 250	—	
<b>3g</b>	148.7	112.5	129.1	116.8	112.5	129.1	137.5	128.0	128.7	132.4	128.7	128.0	116.5	133.5	53.1	53.4	—	—	
<b>3h</b>	149.2	112.5	129.2	116.6	129.2	112.5	139.1	127.3	138.3	127.7	128.6	123.8	116.4	133.8	54.1	53.1	—	21.6	
<b>3i</b>	148.8	112.6	129.3	117.1	129.3	112.0	141.5	127.2	134.7	126.8	130.0	124.8	133.5	116.7	53.3	53.8	—	—	
<b>3j</b>	147.4	113.9	128.9	122.8	128.9	113.9	137.1	128.0	129.1	132.8	129.1	128.0	116.9	133.1	53.5	53.9	—	—	
<b>3k</b>	145.4	114.0	115.6	155.7	115.6	114.0	137.5	128.2	128.9	132.7	128.9	128.2	116.9	133.6	54.4	54.0	—	—	

#### 4.4 TRANSPOSICION AMINO-CLAISEN EN MEDIO ACIDO DE LAS *N*-ALIL-*N*-BENCILANILINAS (**3a-3k**) A LAS 2-ALIL-*N*-BENCILANILINAS (**4a-4k**)

Esquema 29. Síntesis de las 2-alil-*N*-bencilanilinas (**4a-4k**).



La siguiente etapa de nuestra ruta consistió en realizar la transposición amino-*Claisen* de las *N*-alil-*N*-bencilanilinas (**3a-3k**). Esta transformación ocurre cuando las *N*-alilanilinas son calentadas en un baño de aceite a temperaturas superiores a los 140 °C durante 3 a 7 horas en la presencia del complejo de trifluoruro de boro dietil éter, el cual actúa como catalizador ácido y como solvente<sup>176</sup> (Esquema 29). En estas condiciones de calentamiento drástico, se obtuvieron los productos transpuestos (**4a-4k**) con rendimientos del 65-88 % después que la masa de reacción fue neutralizada con una solución saturada de carbonato de sodio y el residuo orgánico purificado por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando una mezcla de heptano-acetato de etilo como eluyente. Todos los productos obtenidos representan aceites poco viscosos y amarillos.

Vale la pena mencionar que para cada compuesto *N*-alilado, se realizaron varios experimentos con el fin de encontrar las mejores condiciones para su transposición. En la mayoría de los casos, la cantidad molar del catalizador respecto de la *N*-alilanilina fue mayor de 2, ya que con esta relación se observó que había menor formación de productos colaterales que cuando usábamos igual relación molar de *N*-alilanilina / ácido de Lewis.

El análisis de los espectros de infrarrojo de estos compuestos (Anexo 1.1) revela claramente la reaparición de la banda de absorción del grupo N-H en la región de 3444-3438 cm<sup>-1</sup>. En

los espectros también se registra la banda de absorción correspondiente a la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H del fragmento alílico entre 923-918 cm<sup>-1</sup>. Las bandas de absorción más características en los espectros de infrarrojo de estos compuestos se relacionan en la tabla 7.

**Tabla 7. Rendimientos y algunas bandas de absorción características en los espectros de IR de las 2-alil-N-bencilanilinas (4a-4k).**

Compuesto	Bandas de Absorción (cm <sup>-1</sup> )					Rendimientos %
	V. T. N-H	V. T. C=C Alílico	V. T. =C-H Alílico	V. T. =C-H Aromático	V. T. C=C Aromático	
<b>4a</b>	3438	1634	915	3030	1511	69
<b>4b</b>	3434	1634	913	3028	1515	65
<b>4c</b>	3440	1639	916	3028	1513	65
<b>4d</b>	3444	1636	920	3029	1504	88
<b>4e</b>	3440	1636	917	3030	1507	86
<b>4f</b>	3444	1637	920	3031	1514	70
<b>4g</b>	3439	1635	917	3030	1506	75
<b>4h</b>	3439	1635	914	3021	1509	73
<b>4i</b>	3440	1636	918	3030	1512	65
<b>4j</b>	3444	1635	920	3030	1505	74
<b>4k</b>	3441	1638	918	3030	1511	72

Los espectros de masas corroboran la formación de los productos transpuestos (Anexo 1.2), al registrar los picos de los iones moleculares correspondientes a sus fórmulas condensadas. Algunos de los iones moleculares de esta serie de compuestos al sufrir una ruptura bencílica generan el ion del pico de base que tiene una relación m/z de 91 unidades (presumiblemente el ión tropilio) o 125 unidades (presumiblemente ión tropilio sustituido); los demás iones moleculares sufren una ruptura  $\alpha$ , perdiendo el fragmento bencílico o bencílico sustituido, lo que condiciona la aparición de los respectivos iones de los picos de base. Los iones más característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de

estos compuestos se presentan en la tabla 8, mientras que el posible patrón de fragmentación de los iones moleculares se muestra en el esquema 30.

**Esquema 30. Posible patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los productos transpuestos (4a-4k).**

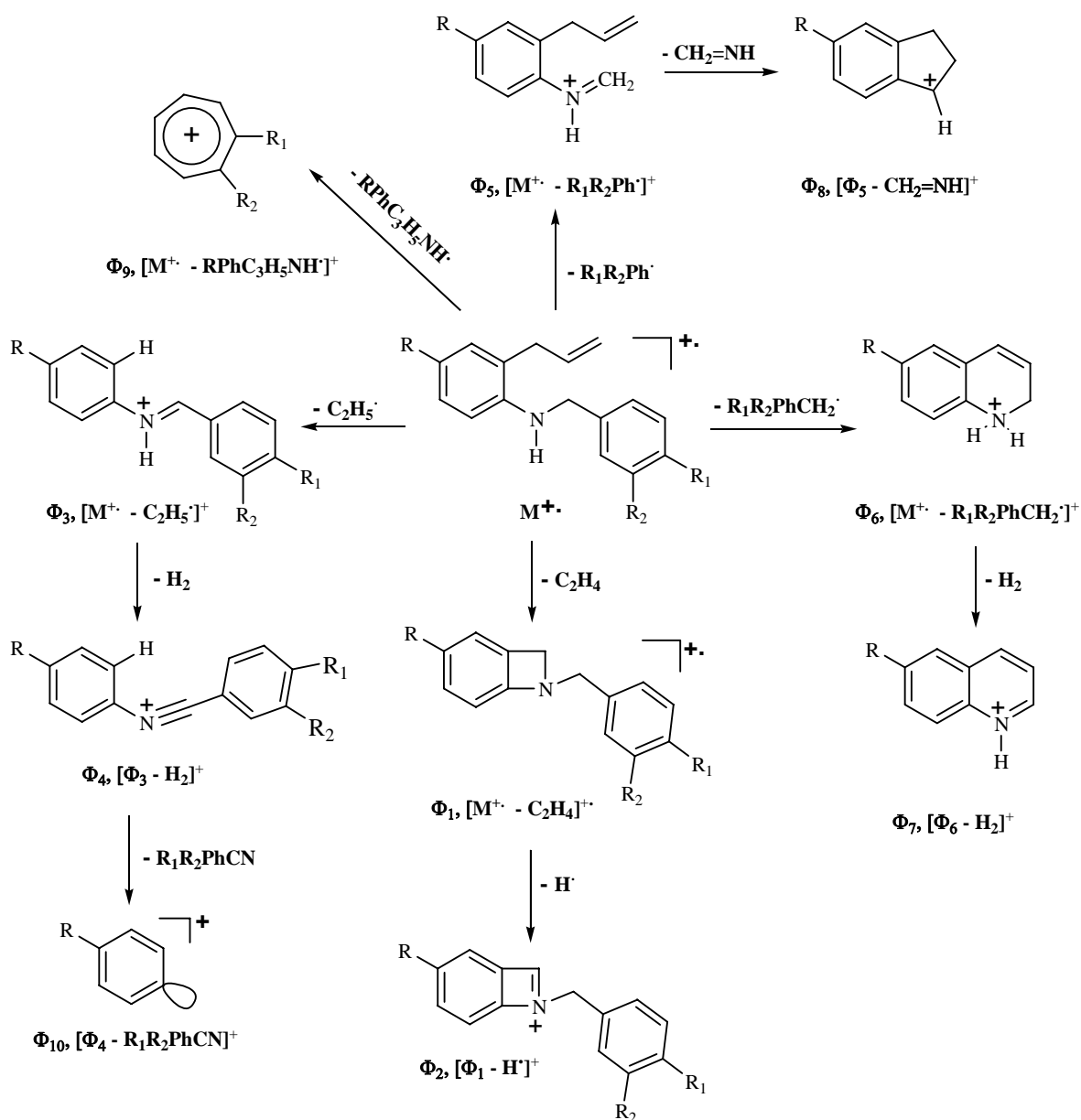


Tabla 8. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-alil-N-bencilaminas (**4a-4k**)

Iones (I, %)											
Compuesto	M <sup>+</sup>	φ <sub>1</sub>	φ <sub>2</sub>	φ <sub>3</sub>	φ <sub>4</sub>	φ <sub>5</sub>	φ <sub>6</sub>	φ <sub>7</sub>	φ <sub>8</sub>	φ <sub>9</sub>	φ <sub>10</sub>
<b>4a</b>	223 (47)	195 (4)	194 (15)	182 (3)	180 (5)	146 (13)	132 (100)	130 (30)	117 (26)	91 (86)	77 (13)
<b>4b</b>	237 (74)	209 (7)	208 (13)	196 (2)	194 (4)	160 (14)	146 (100)	144 (29)	131 (60)	91 (83)	91 (83)
<b>4c</b>	253 (100)	225 (1)	224 (4)	212 (1)	210 (4)	176 (7)	162 (79)	160 (14)	147 (28)	91 (82)	107 (1)
<b>4d</b>	257 (24)	229 (2)	228 (4)	216 (1)	214 (2)	180 (7)	166 (29)	164 (9)	151 (4)	91 (100)	111 (1)
<b>4e</b>	241 (44)	213 (3)	212 (10)	200 (1)	198 (3)	164 (12)	150 (80)	148 (24)	135 (23)	91 (100)	95 (3)
<b>4f</b>	307 (23)	279 (2)	278 (5)	266 (1)	264 (2)	230 (8)	216 (48)	214 (12)	201 (5)	91 (100)	161 (1)
<b>4g</b>	257 (32)	229 (2)	228 (6)	216 (2)	214 (1)	146 (9)	132 (100)	130 (26)	117 (21)	125 (75)	77 (11)
<b>4h</b>	237 (41)	209 (4)	208 (11)	196 (2)	194 (5)	146 (13)	132 (100)	130 (24)	117 (17)	105 (64)	77 (22)
<b>4i</b>	257 (22)	229 (22)	228 (4)	216 (2)	214 (2)	146 (13)	132 (100)	130 (29)	117 (25)	125 (26)	77 (17)
<b>4j</b>	291 (29)	263 (2)	262 (3)	250 (1)	248 (1)	180 (7)	166 (38)	164 (11)	152 (9)	125 (100)	111 (2)
<b>4k</b>	275 (30)	247 (2)	246 (5)	234 (1)	232 (1)	164 (8)	150 (83)	148 (22)	135 (19)	125 (100)	95 (4)

φ<sub>1</sub> = M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> ; φ<sub>2</sub> = M<sup>+</sup> - H ; φ<sub>3</sub> = M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>5</sub> ; φ<sub>4</sub> = φ<sub>3</sub> - H<sub>2</sub> ; φ<sub>5</sub> = M<sup>+</sup> - R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>Ph ; φ<sub>6</sub> = M<sup>+</sup> - R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>PhCH<sub>2</sub> ; φ<sub>7</sub> = φ<sub>6</sub> - H<sub>2</sub> ; φ<sub>8</sub> = φ<sub>5</sub> - CH<sub>2</sub>=NH ; φ<sub>9</sub> = M<sup>+</sup> - RPhC<sub>3</sub>H<sub>5</sub>NH ; φ<sub>10</sub> = φ<sub>4</sub> - R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>PhCN

El análisis detallado de los espectros de RMN de alta resolución de los compuestos (**4a-4k**), que incluyó además de los espectros  $^1\text{H}$  (Anexo 1.3) y DEPT-135 (Anexo 1.4), los experimentos de correlación homonuclear COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (Anexo 1.5) y de correlaciones heteronucleares HSQC (Anexo 1.6) y HMBC (Anexo 1.7), muestra de manera inequívoca que la transposición amino-Claisen transcurrió como se esperaba, migrando el fragmento alílico al carbono 2 del anillo del benceno. Esto se confirma por la desaparición en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (Tabla 9) del doblete o doblete de doblete (según el sustituyente) que generaba el protón H-2 y, además, por la aparición de un nuevo carbono cuaternario en la región entre 123.6-137.8 ppm en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (Tabla 10).

Las señales de los protones metilénicos del fragmento alilo ahora aparecen a campo más alto que las señales de los mismos protones de los compuestos precursores, esto se debe a que dichos protones en los precursores se encontraban desprotegidos por causa del efecto anisotrópico del átomo de nitrógeno. Esto también podría explicar el gran desplazamiento hacia campo alto (34.8-36.7 ppm) que experimenta la señal del carbono metilénico, comparado con el de los precursores (53.1-55.0 ppm). Los protones del carbono terminal del fragmento alilo ( $=\text{CH}_2$ ) aparecen entre 5.14-5.28 ppm en forma de multiplete, mientras que el protón metínico resuena también como multiplete en el rango de 5.96-6.07 ppm.

Las señales de los protones aromáticos se registran entre 6.48-7.31 ppm, mientras que las de los protones aromáticos del fragmento bencílico se solapan para la mayoría de los compuestos, y se encuentran en el intervalo de 7.26-7.45 ppm. La multiplicidad de las señales de los protones del anillo de la anilina depende de la presencia o ausencia de sustituyentes. Por ejemplo, en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 2-alil-*N*-bencilanilina (**4e**) (Figura 21), se puede observar que el protón H-5 resuena a 6.85 ppm en forma de doblete de doblete debido a los desdoblamientos ocasionados con el átomo de flúoro en el carbono 4, de un lado, y con el protón adyacente H-6, del otro lado; el efecto del flúoro se extiende incluso hasta el protón H-6, el cual también genera una señal en forma de doblete de doblete centrada en 6.57 ppm. Este desdoblamiento de las señales por efecto del flúoro se puede apreciar también en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , en donde los carbonos C-2, C-3, C-4 y C-5 resuenan en forma de doblete en la región comprendida entre 113.0-155.3 ppm.

Los experimentos de resonancia bidimensional ayudaron a confirmar las asignaciones de los desplazamientos químicos de todos los protones. En el caso del espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY del flúoro derivado (**4e**) (Figura 22), se pueden apreciar las mutuas correlaciones que presentan los protones del fragmento alílico y los protones aromáticos H-5/H-6.

Figura 21. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 2-alil-*N*-bencilanilina (**4e**).

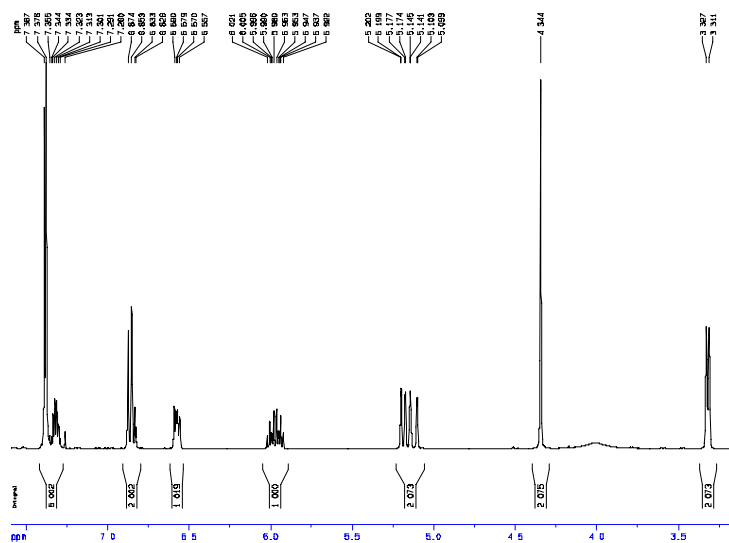


Figura 22. Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY de la 2-alil-*N*-bencilanilina (**4e**).

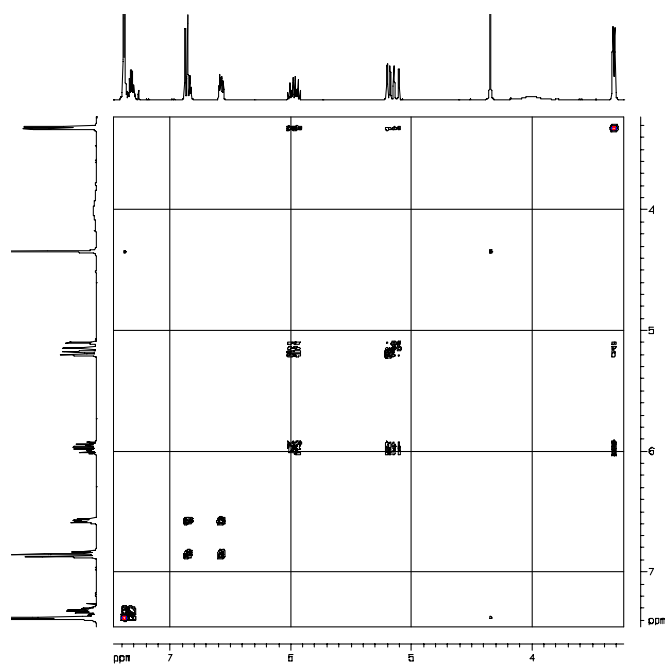


Tabla 9. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de las 2-alil-*N*-bencilanilinas (**4a-4k**).

COMPUESTO	PROTONES AROMATICOS									PROTONES ALILICOS			Otros Protones			
	3-H	4-H	5-H	6-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	=CH <sub>2</sub>	-CH=	-CH <sub>2</sub> -	N-H	-N-CH <sub>2</sub>	R	R <sub>2</sub>
<b>4a</b>	7.13 dd 7.2, 1.4	6.77 td 7.2, 0.8	7.18 td 7.6, 1.4	6.69 dd 7.2, 0.8	7.30 – 7.42 m					5.18 m	6.02 m	3.37 d 6.4	4.16 s. a.	4.40 s	—	—
<b>4b</b>	6.99 d 2.0	—	7.02 dd 1.8, 8.0	6.64 d 8.4	7.35 – 7.45 m					5.19 m	6.05 m	3.39 d 6.0	4.00 s. a.	4.41 s	2.34 s	—
<b>4c</b>	6.78 d 3.0	—	6.76 dd 8.8, 3.0	6.64 d 8.8	7.32 – 7.42 m					5.15 m	6.01 m	3.35 d 6.0	—	4.35 s	—	—
<b>4d</b>	7.11 d 2.4	—	7.12 d 8.4	6.57 d 8.4	7.26 – 7.41 m					5.17 m	6.00 m	3.32 d 6.0	4.18 s. a.	4.37 s	—	—
<b>4e</b>	6.83 d 2.8	—	6.85 dd 8.4, 2.8	6.57 dd 8.0, 4.8	7.26 – 7.34 m					5.15 m	5.97 m	3.32 d 6.4	4.00 s. a.	4.34 s	—	—
<b>4f</b>	6.99 s	—	7.00 d 8.4	6.58 d 8.4	7.31 – 7.38 m					5.16 m	5.96 m	3.32 d 6.4	4.12 s. a.	4.36 s	—	—

Continuación tabla 9.

COMPUESTO	PROTONES AROMATICOS									PROTONES ALILICOS			Otros Protones			
	3-H	4-H	5-H	6-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	=CH <sub>2</sub>	-CH=	-CH <sub>2</sub> -	N-H	-N-CH <sub>2</sub>	R	R <sub>2</sub>
<b>4g</b>	7.11 dd 7.0, 1.0	6.75 d 7.0	7.15 td 8.0, 1.0	6.59 d 8.0	7.31 d 9.0	7.34 d 9.0	—	7.34 d 9.0	7.31 d 9.0	5.14 m	6.00 m	3.36 d 6.0	—	4.35 s	—	—
<b>4h</b>	7.16 dd 8.0, 1.0	6.82 td 8.0, 1.0	7.25 td 8.0, 1.0	6.74 d 8.0	7.17 d 1.6	—	7.23 dd 8.0, 1.6	7.30 t 7.6	7.25 dd 8.0, 1.6	5.20 m	6.05 m	3.41 d 6.0	4.21 s. a	4.39 s	—	2.45 s
<b>4i</b>	7.31 d 8.0	6.83 t 8.0	7.28 t 8.0	6.65 d 8.0	7.44 s	7.30 – 7.35 m			5.28 m	6.07 m	3.44 d 6.4	4.24 s. a.	4.40 s	—	—	
<b>4e</b>	7.07 m	—	7.07 m	6.48 d 9.2	7.27 dd 8.4, 1.6	7.33 dd 8.4, 2.2	—	7.33 dd 8.4, 2.2	7.27 dd 8.4, 1.6	5.15 m	5.95 m	3.30 d 6.0	4.15 s. a.	4.32 s	—	—
<b>4k</b>	6.97 dd 9.6, 2.8	—	6.79 m	6.45 m	7.30 – 7.34 m				5.14 m	5.96 m	3.31 d 6.0	—	4.30 s	—	—	

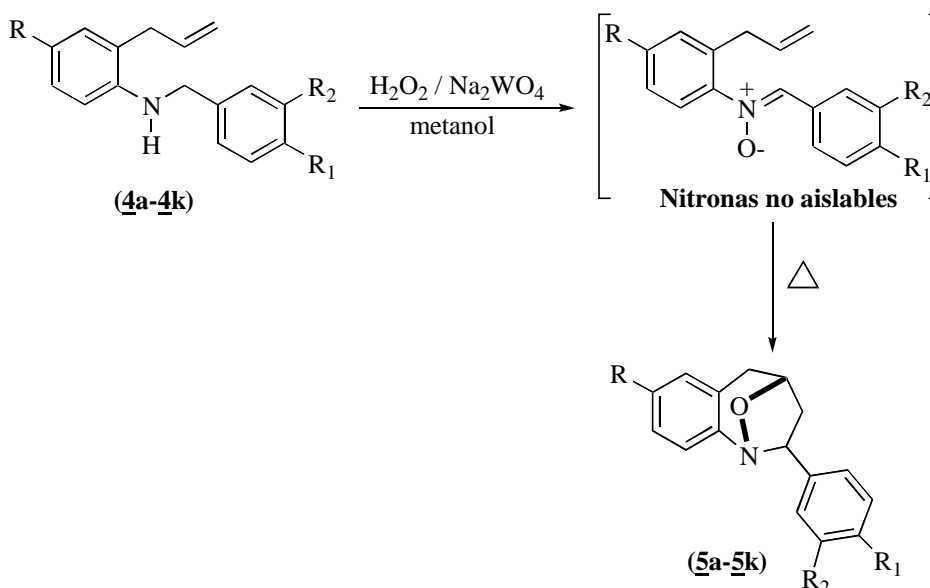
Tabla 10. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de las 2-alil-N-bencilanilinas (4a-4k).

Compuesto	Carbonos Aromáticos												Carbonos Alílicos			Otros Carbonos		
	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C	6'-C	=CH <sub>2</sub>	-CH=	-CH <sub>2</sub> -	-N-CH <sub>2</sub>	R	R <sub>2</sub>
<u>4a</u>	149.5	137.8	130.2	124.0	126.4	123.2	138.4	128.1	128.9	126.9	128.9	128.1	115.7	136.0	34.8	57.7	—	—
<u>4b</u>	144.0	123.8	130.7	126.6	128.1	111.1	139.8	127.5	128.7	127.2	128.7	127.5	116.3	136.2	36.6	48.5	20.5	—
<u>4c</u>	139.9	125.1	116.2	151.6	111.6	111.6	139.3	127.0	128.1	126.7	128.1	127.0	116.0	135.3	36.1	48.5	55.3	—
<u>4d</u>	144.7	125.4	128.8	122.1	129.6	112.0	139.1	127.4	128.5	127.6	128.5	127.4	117.1	135.2	36.2	48.3	—	—
<u>4e</u>	141.8	d 10	d 30	d 240	d 30	111.1	138.8	126.9	128.2	126.8	128.2	126.9	116.4	134.6	35.7	48.3	—	—
<u>4f</u>	144.9	124.9	123.0	140.6	120.5	111.0	139.0	127.5	128.9	127.5	128.9	127.5	117.2	135.0	36.3	48.5	120.9 d 260	—
<u>4g</u>	145.8	123.6	129.9	117.6	128.7	110.8	138.0	127.7	128.6	132.8	128.6	127.7	116.6	135.9	36.5	47.4	—	—
<u>4h</u>	146.3	123.7	129.9	117.5	128.6	110.9	139.5	127.8	138.3	128.0	128.3	124.6	116.4	136.1	36.6	48.3	—	21.5
<u>4i</u>	145.9	123.8	130.1	117.8	127.9	110.9	141.9	127.4	134.6	127.5	130.0	125.4	116.5	135.1	36.7	47.7	—	—
<u>4j</u>	144.5	125.5	129.7	122.4	127.4	112.0	137.6	128.7	128.9	133.1	128.9	128.7	117.1	135.1	36.3	47.6	—	—
<u>4k</u>	141.7	125.8	d 20	d 240	d 20	d 10	140.8	128.8	129.9	138.0	129.9	128.8	117.0	135.2	36.3	48.1	—	—

#### 4.5 SINTESIS Y CARACTERIZACION DE LAS 2-FENIL(ARIL)-1,4-OXATETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS (5a-5k) A PARTIR DE LAS 2-ALIL-N-BENCILANILINAS (4a-4k)

Una vez obtenidos nuestros precursores clave, las 2-alil-N-bencilanilinas (4a-4k), se procedió a evaluar su potencial sintético. Para tal fin, las sometimos primero a una reacción de oxidación,<sup>177-179</sup> y luego los productos oxidados a una cicloadición dipolar-[3+2] nitrona-olefina en su versión intramolecular (Esquema 31).

Esquema 31. Obtención de las 2-fenil(aril)-1,4-oxatetrahidro-1-benzoazepinas (5a-5k).



Las 2-alil-N-bencilanilinas (4a-4k) disueltas en acetona, se hicieron reaccionar con peróxido de hidrógeno en presencia de cantidades catalíticas de tungstano de sodio durante 2-3 días a temperatura ambiente y en agitación constante. Después de este tiempo, cuando se eliminó el solvente y el catalizador se obtuvo una masa viscosa y negra, la cual asumimos que debió corresponder al producto de la conversión de las aminas (4a-4k) en sus correspondientes nitronas. Ese residuo orgánico se disolvió luego en tolueno y se calentó a reflujo durante 3-4 horas. Estas son las condiciones térmicas favorables para inducir la cicloadición intramolecular-[3+2] de la nitrona al doble enlace del fragmento alílico. Una

vez se destiló el solvente, el residuo orgánico que quedó se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. De esta manera se obtuvieron los cicloaductos esperados con rendimientos entre el 53-33%; los compuestos (5a), (5b), (5g) y (5k) se aislaron como sustancias vítreas y amarillas, mientras que el derivado (5j) resultó ser una sustancia cristalina blanca.

Los cicloaductos (5a-5k) se caracterizaron por los métodos convencionales de elucidación estructural como espectroscopia de infrarrojo, cromatografía de gases-espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear unidimensional y bidimensional. Los espectros de IR (Anexo 2.1), muestran la desaparición tanto de la banda de vibración de tensión del grupo N-H como de la banda de vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H del fragmento alílico, características de los espectros de los precursores; en cambio, se observa la aparición en el rango de 1086-1015  $\text{cm}^{-1}$  de una banda de absorción de mediana intensidad correspondiente a la vibración de tensión del enlace -C-O-, y en el intervalo entre 1000-948  $\text{cm}^{-1}$  de una banda de vibración de tensión del enlace -N-O- (Tabla 11).

**Tabla 11. Rendimientos y algunas bandas de absorción características en los espectros de IR de los cicloaductos (5a-5k).**

Compuesto	Bandas de Absorción ( $\text{cm}^{-1}$ )				Rendimiento %
	V. T. -C-O-	V. T. -N-O-	V. T. =C-H Aromático	V. T. C=C Aromático	
<u>5a</u>	1026	997	3025	1483	51
<u>5b</u>	1027	997	3026	1492	52
<u>5c</u>	1037	995	3020	1490	34
<u>5d</u>	1026	997	3027	1475	35
<u>5e</u>	1027	998	3029	1487	46
<u>5f</u>	1026	998	3030	1488	45
<u>5g</u>	1086	966	3029	1483	53
<u>5h</u>	1034	997	3022	1484	37
<u>5i</u>	1080	1000	3029	1480	33
<u>5j</u>	1051	982	3029	1470	46
<u>5k</u>	1015	948	3020	1486	47

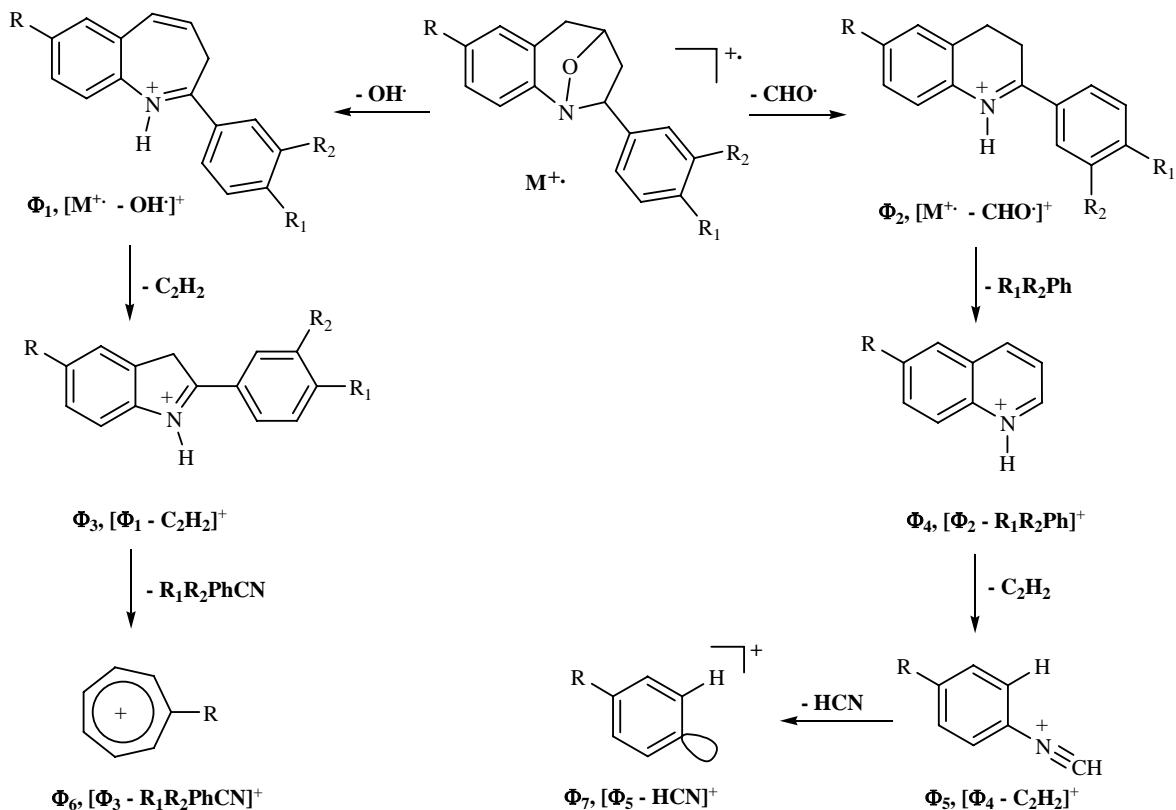
El análisis de estos compuestos por cromatografía de gases revela que en todos los casos, de los dos posibles estereoisómeros (*endo*- y *exo*-), hubo formación de un solo

estereoisómero, ya que en los cromatogramas sólo se registra un pico. A cada uno de estos picos le corresponde un espectro de masas en el que se registra el pico del ión molecular, cuya relación  $m/z$  concuerda con sus fórmulas condensadas. Los picos de base de todos los compuestos (a excepción del cicloadducto (**5c**)) tienen su origen a partir del correspondiente ión molecular por la posible pérdida del radical  $\text{CHO}\cdot$  con formación del ión fragmento de tipo dihidroquinolinio  $\phi_2$ , el cual al perder la molécula  $\text{R}_1\text{R}_2\text{Ph}$  se convierte en el ión fragmento de tipo quinolinio  $\phi_3$ ; éste, a su vez, pierde una molécula de acetileno y da origen al catión arilisonitrilio  $\phi_5$  que es el pico de base (Esquema 32). Para el cicloadducto (**5c**), además de las anteriores fragmentaciones, se proponen otras adicionales que podrían explicar el origen del pico de base  $\phi_{10}$  (Esquema 33). En la tabla 12 se reportan los iones más característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de los cicloadductos (**5a,b-5d-k**).

**Tabla 12. Iones característicos ( $m/z$ ) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-fenil(aril)-1,4-oxatetrahidro-1-benzoozepinas (**5a,b-5d,k**).**

Iones (I, %)								
Compuesto	$\text{M}^+$	$\phi_1$	$\phi_2$	$\phi_3$	$\phi_4$	$\phi_5$	$\phi_6$	$\phi_7$
<b>5a</b>	237 (40)	220 (24)	208 (7)	194 (14)	130 (7)	104 (100)	91 (25)	77 (31)
<b>5b</b>	251 (54)	234 (24)	222 (4)	208 (7)	144 (5)	118 (100)	91 (26)	77 (26)
<b>5d</b>	271 (34)	254 (13)	242 (4)	228 (3)	164 (6)	138 (100)	125 (6)	111 (3)
<b>5e</b>	255 (40)	238 (17)	226 (5)	212 (6)	148 (7)	122 (100)	109 (9)	95 (5)
<b>5f</b>	321 (22)	304 (13)	292 (2)	278 (4)	214 (5)	188 (100)	175 (2)	161 (1)
<b>5g</b>	271 (21)	254 (13)	242 (3)	228 (3)	130 (5)	104 (100)	91 (14)	77 (25)
<b>5h</b>	251 (55)	234 (36)	222 (10)	208 (12)	130 (8)	104 (100)	91 (33)	77 (22)
<b>5i</b>	271 (32)	254 (18)	242 (4)	228 (9)	130 (6)	104 (100)	91 (15)	77 (24)
<b>5j</b>	305 (31)	288 (12)	276 (3)	262 (5)	164 (7)	138 (100)	125 (13)	111 (5)
<b>5k</b>	289 (20)	272 (8)	260 (2)	246 (2)	148 (5)	122 (100)	109 (9)	95 (5)

**Esquema 32. Posible patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los cicloaductos (5a,b-5d-k).**



Los espectros de RMN, no sólo confirman la formación de los cicloaductos esperados sino que además, indican el tipo de estereoquímica que presentan. Como ya se mencionó anteriormente, la cromatografía de gases reveló que para cada compuesto analizado solo se registra un pico, lo que lleva a inferir que se forma exclusivamente un solo estereoisómero.

En la zona intermedia y a campo alto de los espectros de RMN  $^1H$  (Anexo 2.3) se puede observar cinco tipos de señales con multiplicidades propias de los protones del anillo azepínico: en el intervalo de 2.59-2.53 ppm un doblete generado por los protones H-5<sub>B</sub>, que en la mayoría de los casos se encuentra solapado con el multiplete generado por los protones H-3 en el rango de 2.66-2.57 ppm; a campo más bajo, a 3.45-3.38 ppm, aparece un doblete de dobletes perteneciente al protón H-5<sub>A</sub>; la señal del protón H-2, en forma de doblete de doblete, está ubicada en 4.66-4.53 ppm, y entre 4.99-4.93 resuena el protón H-4

que en la mayoría de los espectros se observa como multiplete (Tabla 13). Los protones aromáticos aparecen en el intervalo de 7.52-6.68 ppm. A modo de ejemplo, en la figura 23 se presenta el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del derivado (**5e**) en el que se puede apreciar la serie de señales mencionadas.

**Esquema 33. Posible patrón de fragmentación propuesto para el ión molecular del cicloaducto (**5c**).**

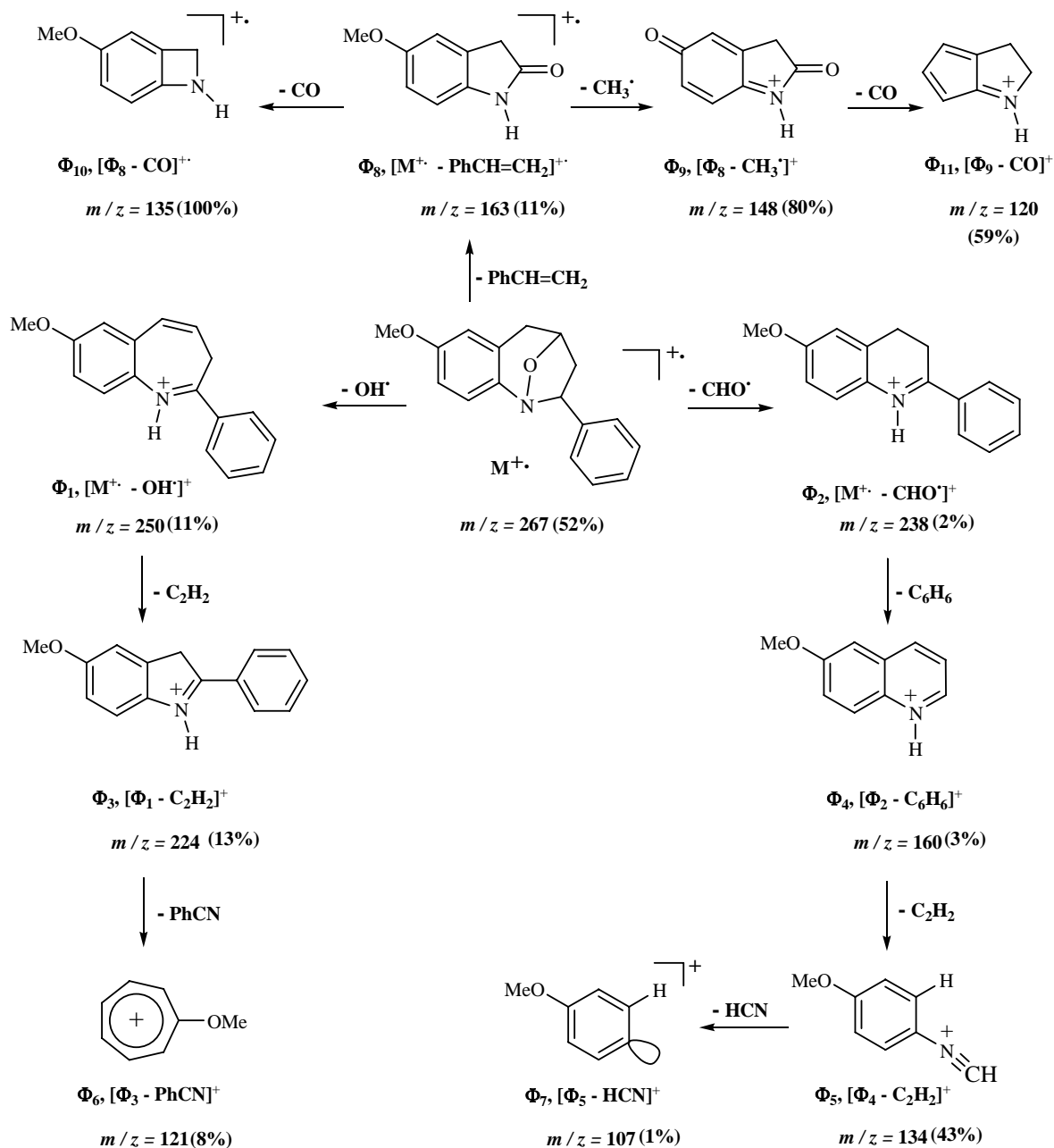
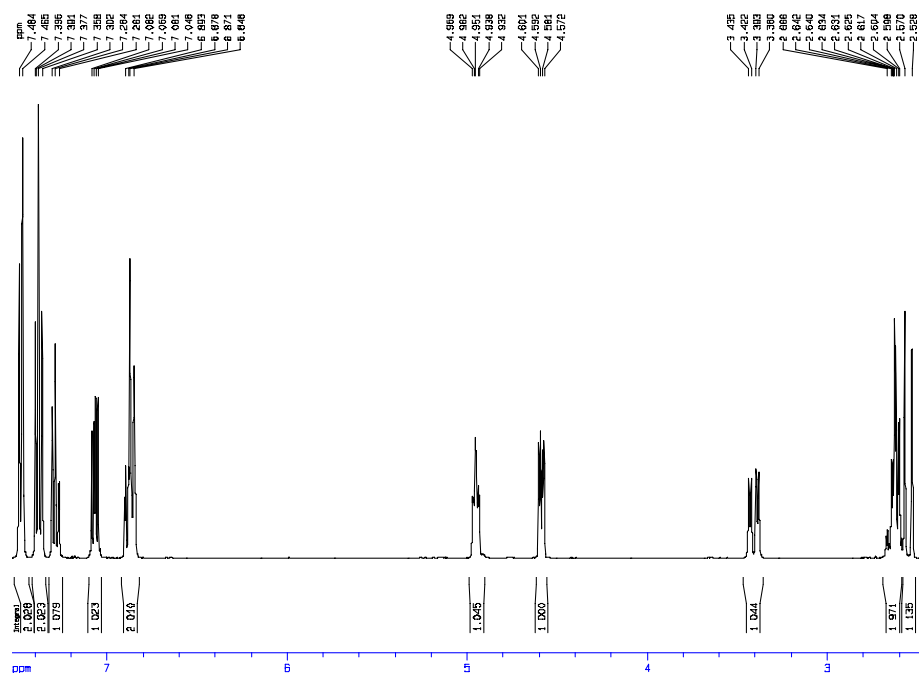


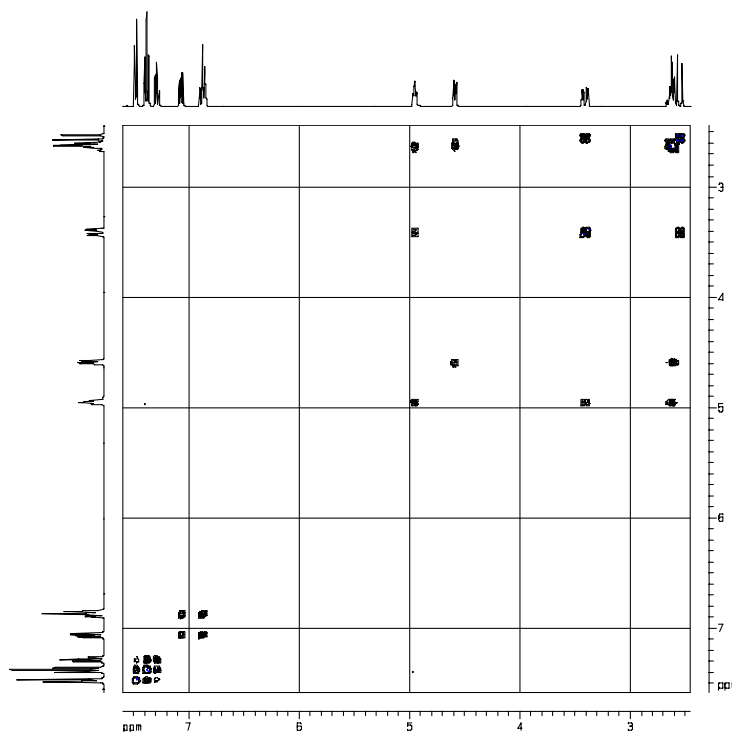
Figura 23. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del cicloaducto (**5e**).



Lo más relevante en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (Tabla 14), además de las señales de los carbonos aromáticos, son las cuatro señales de los carbonos alifáticos del anillo azepínico con desplazamientos químicos entre 35.1-34.6 ppm y 42.7-42.6 ppm para los carbonos C-5 y C-3; las señales de los carbonos metínicos C-2 y C-4 aparecen muy cercanas entre sí, pero la señal del carbono C-2 siempre está a campo más alto.

Todas las asignaciones de los desplazamientos químicos de los protones y los carbonos se corroboraron con los espectros de correlación homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY (Anexo 2.5) y de correlación heteronuclear HSQC (Anexo 2.6) y HMBC (Anexo 2.7). Por ejemplo, en el espectro  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY del cicloaducto (**5e**), se puede apreciar las mutuas correlaciones que existen entre los protones metilénicos y metínicos, correlaciones que corroboran de manera inequívoca la formación del anillo azepínico del cicloaducto, al igual que la correlación entre los protones aromáticos H-8 / H-9.

Figura 24. Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY del cicloaducto (5e).



Con el fin de establecer la estereoquímica de los cicloaductos formados se realizaron experimentos NOESY, cuyo análisis reveló de manera inequívoca que, en todos los casos, no se observa la interacción espacial entre los protones H-2 y H-4, lo cual es una evidencia directa de que el cicloaducto formado corresponde al estereoisómero *exo*; en otras palabras, en todos los cicloaductos los hidrógenos 2 y 4 están orientados de manera *anti* uno respecto del otro. En estos espectros también se puede observar una fuerte interacción entre el protón azepínico H-2 con el aromático H-2' y una más débil con el protón aromático H-9, además de la fuerte interacción con los protones azepínicos H-3. El protón azepínico H-4 muestra una interacción mucho más fuerte con el protón H-5<sub>A</sub> que con el H-5<sub>B</sub>, además de la interacción con los protones H-3. Adicionalmente, el protón H-5<sub>A</sub> presenta una fuerte interacción con el protón aromático H-6. Todas estas interacciones se pueden visualizar en el espectro de NOESY del derivado (5e) que se presenta en la figura 25.

Figura 25. Espectro de NOESY del cicloaducto *exo* (**5e**).

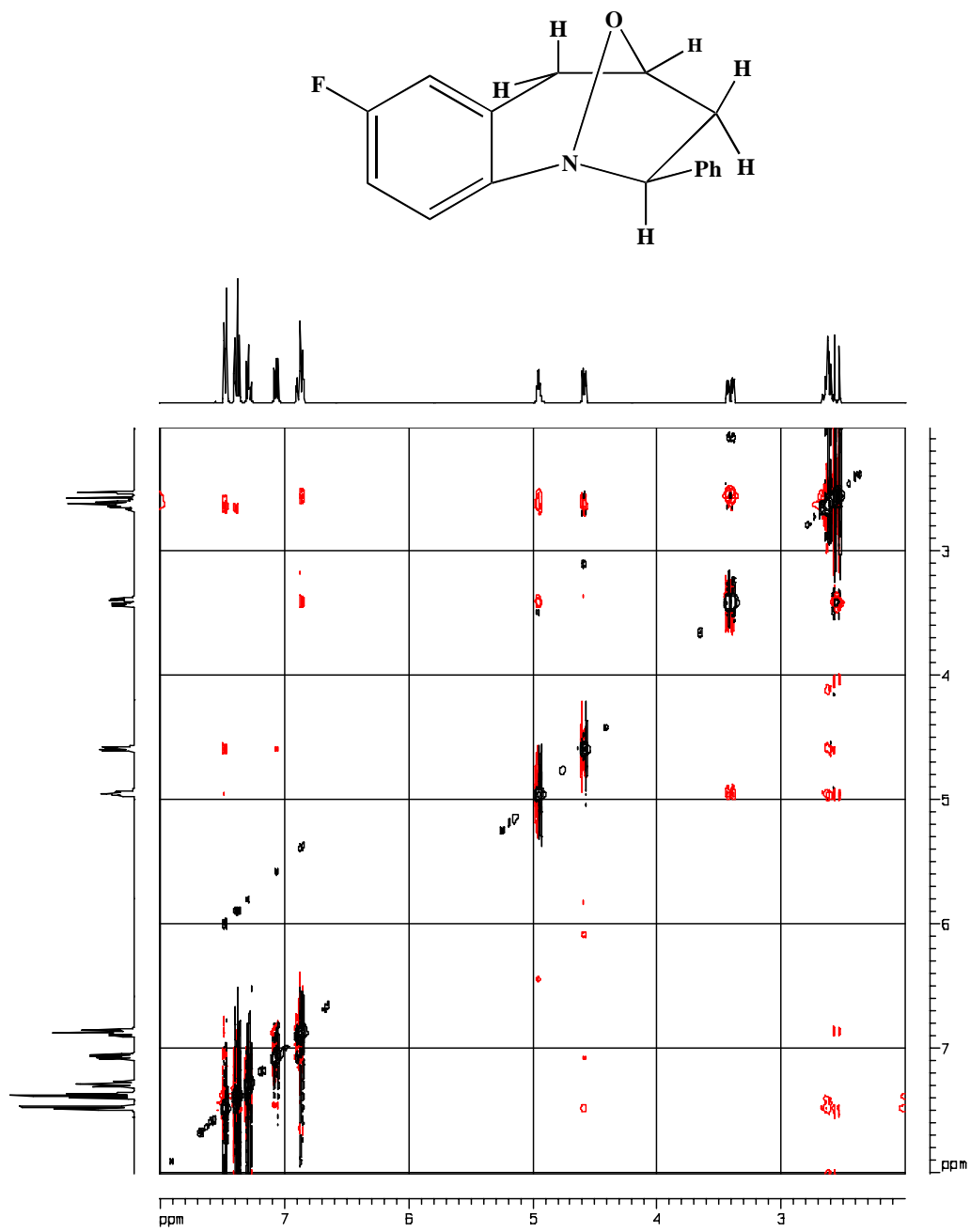


Tabla 13. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de las 2-fenil(aril)-1,4-oxatetrahidro-1-benzoazepinas (5a-5k).

Compuesto	Protones Aromáticos									Protones Azepínicos					Otros Protones
	6-H	7-H	8-H	9-H	2'-H	3'H	4'-H	5'-H	6'-H	2-H	3-H <sub>A</sub> / 3-H <sub>B</sub>	4-H	5-H <sub>A</sub>	5-H <sub>B</sub>	R
<u>5a</u>	7.17-7.19 m			7.13 dd 7.2, 2.0	7.52 dd 7.6, 1.5	7.40 td 7.6, 1.0	7.31 td 7.6, 1.5	7.40 td 7.6, 1.0	7.52 dd 7.6, 1.5	4.66 dd 11.6, 3.8	2.66 m	4.99 m	3.45 dd 16.8, 5.4	2.59 d 16.8	—
<u>5b</u>	6.94 s	—	7.01 s. a.		7.50 d 7.2	7.39 t 7.5	7.30 t 7.6	7.39 t 7.5	7.50 d 7.2	4.62 dd 11.2, 4.4	2.63 m	4.97 m	3.41 dd 16.4, 5.4	2.54 d 16.4	2.35 s
<u>5c</u>	6.68 d 2.6	—	6.73 dd 8.8, 2.6	7.03 d 8.8	7.48 d 7.4	7.37 t 7.4	7.27 t 7.4	7.37 t 7.4	7.48 d 7.4	4.57 dd 11.6, 5.6	2.61 m	4.95 dd 15.2, 5.2	3.41 dd 16.8, 5.6	2.54 d 16.8	3.79 s
<u>5d</u>	7.17 d 2.0	—	7.15 d 8.0	7.03 d 8.0	7.47 d 7.6	7.38 t 7.2	7.29 t 7.2	7.38 t 7.2	7.47 d 7.6	4.59 dd 11.2, 3.0	2.63 m	4.95 ddd 14.4, 7.2, 1.9	3.39 dd 16.8, 5.4	2.54 d 16.8	—
<u>5e</u>	6.86 d 9.2	—	6.88 td 8.8, 6.0	7.07 dd 8.4, 5.2	7.47 d 7.6	7.38 t 7.6	7.28 t 7.6	7.38 t 7.6	7.47 d 7.6	4.59 dd 8.0, 3.6	2.63 m	4.95 m	3.41 dd 16.8, 5.2	2.55 d 16.8	—
<u>5f</u>	7.03 s	—	7.05 d 8.4	7.12 d 8.4	7.47 d 8.0	7.38 t 8.0	7.29 t 8.0	7.38 t 8.0	7.47 d 8.0	4.62 dd 8.0, 3.2	2.63 m	4.97 ddd 15.2, 7.6, 2.4	3.43 dd 16.8, 5.6	2.57 d 16.8	—

Continuación Tabla 13.

Compuesto	Protones Aromáticos									Protones Azepínicos					Otros Protones
	6-H	7-H	8-H	9-H	2'-H	3'H	4'-H	5'-H	6'-H	2-H	3-H <sub>A</sub> / 3-H <sub>B</sub>	4-H	5-H <sub>A</sub>	5-H <sub>B</sub>	R <sub>2</sub>
<u>5g</u>	7.20 dd 8.0, 2.0	7.18- 7.14 m		7.07 dd 8.0, 2.0	7.42 d 8.4	7.33 d 8.4	—	7.33 d 8.4	7.42 d 8.4	4.59 dd 8.0, 3.2	2.58 m	9.46 ddd 16.0, 7.5, 2.8	3.42 dd 16.8, 5.4	2.55 d 16.8	—
<u>5h</u>	7.16 – 7.24 m			7.12 dd 8.0, 2.0	7.38 s	—	7.12 dd 8.0, 2.0	7.29 t 7.0	7.28 dd 7.0, 2.0	4.63 dd 8.0, 3.6	2.63 m	4.99 m	3.45 dd 16.4, 5.6	2.58 d 16.6	2.42 s
<u>5i</u>	7.15 – 7.20 m			7.08 dd 8.0, 2.0	7.53 s	—	7.25 dt 8.4, 2.0	7.27 t 8.4	7.31 d 8.4	4.59 dd 7.6, 4.0	2.62 m	4.96 m	3.42 dd 16.4, 5.6	2.56 d 16.4	—
<u>5j</u>	7.16 d 2.4	—	7.14 d 8.4	7.00 d 8.4	7.38 d 8.4	7.32 d 8.4	—	7.32 d 8.4	7.38 d 8.4	4.54 dd 11.6, 4.8	2.57 m	4.93 dd 14.0, 5.0	3.38 d 16.8, 5.6	2.54 d 16.8	—
<u>5k</u>	6.88 – 6.83 m	—	6.88 – 6.83 m	7.03 dd 8.4, 5.2	7.39 d 8.0	7.32 d 8.0	—	7.32 d 8.0	7.39 d 8.0	4.53 dd 7.2, 4.0	2.58 m	4.93 m	3.39 dd 16.8, 5.2	2.53 d 16.8	—

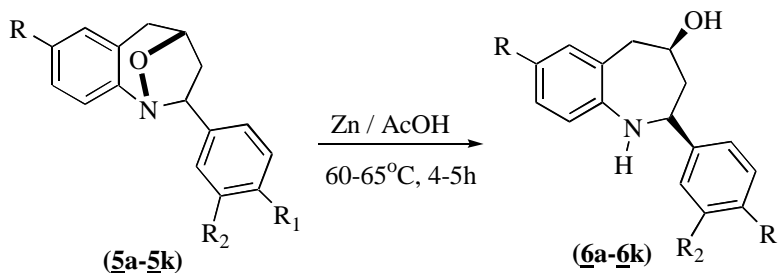
Tabla 14. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de las 2-fenil(aril)-1,4-oxatetrahidro-1-benzazepinas (5a-5k).

Compuesto	Carbonos Aromáticos												Carbonos Azeptínicos				Otro Carbono
	5 <sub>a</sub> -C	6-C	7-C	8-C	9-C	9 <sub>a</sub> -C	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C	6'-C	2-C	3-C	4-C	5-C	R/R <sub>2</sub>
<u>5a</u>	125.4	129.9	126.0	126.6	122.0	150.8	143.9	126.5	128.5	127.0	128.5	126.5	75.2	42.6	75.5	34.7	—
<u>5b</u>	125.0	130.4	135.6	127.3	121.7	148.3	144.0	126.5	128.5	127.0	128.5	126.5	75.1	42.6	75.6	34.7	21.1
<u>5c</u>	125.5	114.8	157.7	112.2	123.1	144.0	144.0	126.5	128.5	127.0	128.5	126.5	74.9	42.7	75.6	35.1	55.5
<u>5d</u>	127.4	129.7	131.2	129.6	123.4	149.3	143.5	126.5	128.6	127.2	128.6	126.5	74.7	42.6	75.5	34.7	—
<u>5e</u>	127.5 d 10	116.3 d 20	160.7 d 240	113.6 d 20	123.6 d 10	146.7	143.7	126.5	128.6	127.1	128.6	126.5	75.5	42.7	74.6	35.0	—
<u>5f</u>	127.4	122.4	147.0	119.5	123.5	149.3	143.5	126.5	128.7	127.2	128.7	126.5	74.6	42.7	75.5	34.9	120.6 d 260
<u>5g</u>	125.3	129.9	126.2	126.7	122.0	150.4	142.4	128.0	128.6	132.8	128.6	128.0	74.8	42.7	75.2	34.7	—
<u>5h</u>	125.4	129.9	126.0	126.6	122.0	150.8	143.8	127.1	138.2	127.8	128.4	123.6	75.2	42.6	75.5	34.8	<u>21.6</u>
<u>5i</u>	125.3	130.0	126.3	126.8	122.0	150.3	145.9	127.2	134.5	126.8	129.8	124.7	74.9	42.6	75.2	34.7	—
<u>5j</u>	127.3	129.8	131.4	127.0	123.4	148.9	142.0	127.9	128.7	132.9	128.7	127.9	74.8	42.6	74.8	34.6	—
<u>5k</u>	127.4	116.3 d 20	160.8 d 250	113.7 d 30	123.5 d 10	146.3	142.2	127.9	128.7	132.9	128.7	127.9	74.6	42.7	74.8	34.9	—

#### 4.6 SINTESIS Y CARACTERIZACION DE LAS *CIS*-2-FENIL(ARIL)-4-HIDROXITETRAHIDRO-1(1*H*)-BENZOAZEPINAS (**6a-6k**) MEDIANTE LA ESCISION REDUCTIVA DE LAS 2-FENIL(ARIL)-1,4-OXATETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS (**5a-5k**)

Con la realización de esta etapa logramos nuestro objetivo principal general, que consistía en la síntesis de la nueva serie de *cis*-2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas (**6a-6k**). Estos compuestos son el resultado de la apertura reductiva del enlace cabeza de puente N-O de los cicloaductos (**5a-5k**). Este proceso de reducción se llevó a cabo calentando los cicloaductos isoxazolidínicos (**5a-5k**) en ácido acético y en presencia de zinc (Esquema 34).<sup>179-181</sup> En estas condiciones de reacción se obtuvieron los derivados (**6a**), (**6b**), (**6d**), (**6g**) y (**6k**) como sustancias vítreas, los derivados (**6e**), (**6f**), (**6g**) y (**6i**) como sustancias viscosas y amarillas, y los derivados (**6c**) y (**6j**) como sustancias cristalinas. Los rendimientos de los productos aislados oscilaron entre el 93-57%, después de que la masa de reacción fue neutralizada con una solución saturada de carbonato de potasio y llevada a un pH básico (pH  $\cong$  8-9), y que el residuo orgánico fue purificado por cromatografía en columna sobre sílica gel.

Esquema 34. Síntesis de las nuevas *cis*-2-aril-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas (**6a-6k**).



Inicialmente, la escisión reductiva se pudo comprobar con ayuda de los espectros de IR de los productos aislados (Anexo 3.1), en los que se observan, en la región de 3358-3287 cm<sup>-1</sup>, dos bandas de absorción anchas e intensas que se solapan y que sólo pueden corresponder a las vibraciones de tensión de los grupos -OH y -NH. Los rendimientos y las principales

bandas de absorción que se observan en los espectros de IR de los amino-alcoholes (**6a-6k**) se resumen en la tabla 15.

**Tabla 15. Rendimientos y algunas bandas de absorción características en los espectros de IR de las tetrahydro-1-benzoazepinas (**6a-6k**).**

Compuesto	Bandas de Absorción (cm <sup>-1</sup> )			Rendimientos %
	V. T. -N-H/ V. T. -O-H	V. T. -CO	V. T. C-N	
<b>6a</b>	3341	1025	1108	90
<b>6b</b>	3340	1026	1096	87
<b>6c</b>	3287	1018	1102	83
<b>6d</b>	3350	1027	1095	61
<b>6e</b>	3355	1029	1111	93
<b>6f</b>	3354	1029	1053	57
<b>6g</b>	3348	1017	1090	74
<b>6h</b>	3356	1029	1093	91
<b>6i</b>	3347	1028	1096	77
<b>6j</b>	3354	1018	1091	84
<b>6k</b>	3358	1015	1089	75

Los espectros de masas (Anexo 3.2) registran los picos de los iones moleculares que corroboran los pesos moleculares de las tetrahydro-1-benzoazepinas esperadas. Para los compuestos (**6a-6d**), sus iones moleculares son los picos más intensos del fragmentograma, siendo por lo tanto, los picos de base. Para los demás compuestos (a excepción del derivado (**6j**)), el pico de base  $\phi_5$ , para el que proponemos una estructura del tipo indolinilio, se genera probablemente por la pérdida inicial de una molécula de agua con formación del catión radical dihydrobenzoazepinilo  $\phi_1$ , el cual al perder una molécula de acetileno se degrada al catión radical indolinilio  $\phi_3$ ; de este catión radical es que con mayor probabilidad se genera el ión pico de base  $\phi_5$  cuando pierde el radical arilo  $R_1R_2Ph\cdot$ . Para el

alcohol (**6j**), el ión pico de base  $\phi_6$  se genera por una ruptura del tipo *Retro-Diels-Alder* con migración simultánea del hidrógeno hidroxílico al átomo de nitrógeno. En el esquema 35 se presenta el posible patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 1-benzoazepinas (**6a-6k**), y en la tabla 16 se reportan los iones más característicos junto con sus intensidades relativas en los espectros de masas.

**Esquema 35. Posible patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 2-aryl-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas (**6a-6k**).**

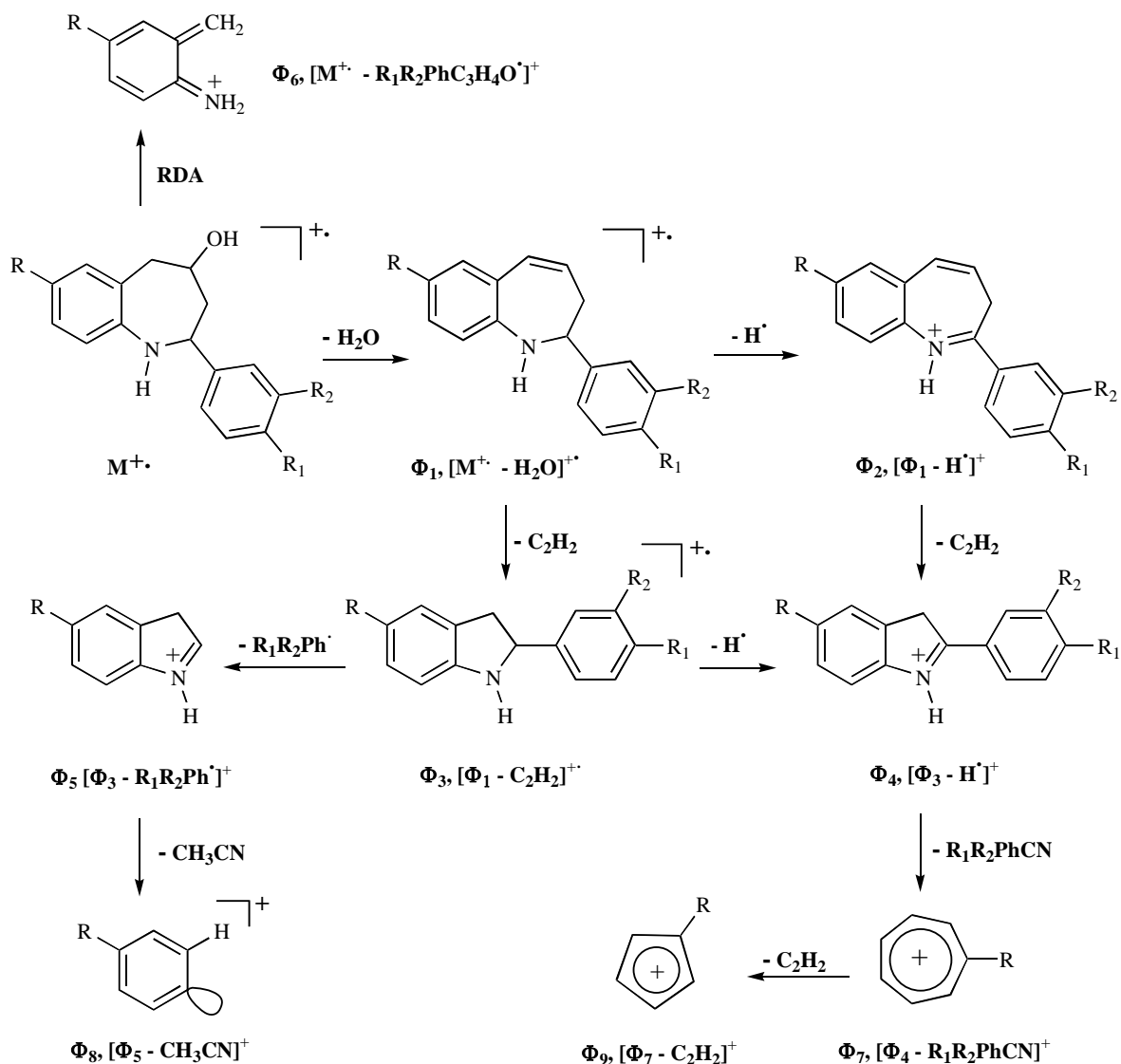


Tabla 16. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-aril-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas (**6a-6k**).

Iones (I, %)										
Compuesto	M <sup>+</sup>	φ <sub>1</sub>	φ <sub>2</sub>	φ <sub>3</sub>	φ <sub>4</sub>	φ <sub>5</sub>	φ <sub>6</sub>	φ <sub>7</sub>	φ <sub>8</sub>	φ <sub>9</sub>
<b>6a</b>	239 (100)	221 (3)	220 (16)	195 (72)	194 (94)	118 (98)	106 (57)	91 (30)	77 (27)	118 (98)
<b>6b</b>	253 (100)	235 (2)	234 (8)	209 (64)	208 (64)	132 (80)	120 (55)	105 (13)	91 (22)	79 (9)
<b>6c</b>	269 (100)	251 (1)	250 (5)	225 (40)	224 (19)	148 (21)	136 (36)	121 (5)	108 (4)	95 (1)
<b>6d</b>	273 (100)	255 (3)	254 (12)	229 (86)	228 (72)	152 (90)	140 (66)	125 (11)	111 (4)	99 (7)
<b>6e</b>	257 (57)	239 (2)	238 (9)	213 (47)	212 (64)	136 (100)	124 (53)	109 (24)	95 (8)	83 (14)
<b>6f</b>	323 (80)	305 (3)	304 (10)	279 (67)	278 (73)	202 (100)	190 (55)	175 (4)	161 (1)	—
<b>6g</b>	273 (78)	255 (10)	254 (12)	229 (68)	228 (63)	118 (100)	106 (89)	91 (33)	77 (45)	65 (19)
<b>6h</b>	253 (87)	235 (2)	234 (9)	209 (70)	208 (88)	118 (100)	106 (55)	91 (50)	77 (29)	65 (21)
<b>6i</b>	273 (45)	255 (2)	254 (9)	229 (35)	228 (30)	118 (100)	106 (49)	91 (27)	77 (32)	65 (13)
<b>6j</b>	307 (62)	289 (2)	288 (7)	263 (54)	262 (34)	152 (72)	140 (100)	125 (29)	111 (9)	99 (9)
<b>6k</b>	291 (78)	273 (2)	272 (9)	247 (1)	246 (50)	136 (100)	124 (82)	109 (27)	95 (8)	83 (16)

φ<sub>1</sub> = M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O; φ<sub>2</sub> = φ<sub>1</sub> - H; φ<sub>3</sub> = φ<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>; φ<sub>4</sub> = φ<sub>3</sub> - H; φ<sub>5</sub> = φ<sub>3</sub> - R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>Ph; φ<sub>6</sub> = M<sup>+</sup> - R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>PhC<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O; φ<sub>7</sub> = φ<sub>4</sub> - R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>PhCN; φ<sub>8</sub> = φ<sub>5</sub> - CH<sub>3</sub>CN;

φ<sub>9</sub> = φ<sub>7</sub> - C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>

La apertura del anillo isoxazolidínico con la consiguiente formación del anillo tetrahydroazepínico se corroboró inequívocamente con la información suministrada por los espectros de RMN de alta resolución. Hacia campo intermedio y alto de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (Anexo 3.3) se observa cuatro grupos de señales que integran para seis protones alifáticos. Alrededor de 2.00 ppm aparece un doblete de doblete de doblete (ddd) con constantes de acoplamiento de aproximadamente 13.0, 11.0 y 10.0 Hz, el cual fue asignado a uno de los protones H-3; estos valores sugieren que dicho protón tiene una disposición axial. Por consiguiente, el otro protón H-3 que resuena entre 2.20-2.13 ppm en forma de doblete de doblete de triplete (ddt), tiene una disposición ecuatorial. A campo más bajo, en el intervalo de 3.13-2.91 ppm se registran las señales de los protones H-5 en forma de doblete de triplete con constantes de acoplamiento de 14.0 y 2.0 Hz, y de doblete de doblete con constantes de acoplamiento de 14.0 y 10.0 Hz; el doblete de triplete fue asignado al protón H-5 pseudoecuatorial, mientras que el doblete de doblete fue asignado al protón 5-H axial, respectivamente. El último grupo de señales está ubicado entre 4.00-3.80 ppm, y fueron asignadas como pertenecientes a los protones H-2 (doblete de doblete) y H-4 (triplete de doblete de doblete). La multiplicidad de la señal del protón H-4 presenta valores de las constantes de acoplamiento de aproximadamente 10.0, 4.0 y 2.0 Hz, lo que nos indica que tiene una disposición axial ya que el triplete es generado por el desdoblamiento con los dos protones axiales H-3 y H-5, mientras que los dos dobletes son el resultado del desdoblamiento con los protones ecuatoriales H-3 y H-5. El protón H-2 también tiene una disposición axial ya que una de sus constantes de acoplamiento tiene un valor cercano a 12.0 ppm, debido a su acoplamiento con el protón H-3 axial. Adicionalmente, los protones aromáticos resuenan en el intervalo de 7.43-6.62 ppm. A modo de ejemplo representativo, en la figura 26 se presenta el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del derivado (**6j**).

Todas las anteriores asignaciones se corroboraron con ayuda de los espectros de correlación homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (Anexo 3.5) y de correlación heteronuclear HSQC (Anexo 3.6) y HMBC (Anexo 3.7). En la tabla 17 se reportan los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de los protones que constituyen las moléculas de los aminoalcoholes (**6a-6k**).

Al igual que en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de los cicloaductos precusores, en los espectros de los derivados (**6a-6k**) se observan las señales de 12 (13) carbonos aromáticos y 4 alifáticos (dos metilénicos y dos metínicos) (Tabla 18). Es importante señalar que al romperse el anillo isoxazolidínico de los cicloaductos se libera energía torsional, lo cual conlleva a que disminuyan las interacciones de repulsión entre los protones alifáticos, que se ven directamente reflejadas en los valores de los desplazamientos químicos de los protones y carbonos azepínicos. Esto se puede corroborar al comparar los valores de los desplazamientos químicos de los protones H-2, H-3, H-4 y sus correspondientes carbonos C-2, C-3, C-4 y C-5 (Tablas 17 y 18), con sus similares de los cicloaductos precusores (Tablas 13 y 14). De esta comparación se evidencia que los protones y carbonos alifáticos del anillo azepínico resuenan a campo significativamente mas alto que sus similares en los cicloaductos; ésta es justamente la consecuencia directa de la liberación de la energía torsional (conformacional) cuando se escinde el enlace N-O cabeza de puente en los cicloaductos. La asignación inequívoca de todos los átomos de carbono se corroboró con ayuda de los espectros de DEPT-135 (Anexo 3.4), de HSQC (Anexo 3.6) y de HMBC (Anexo 3.7).

Figura 26. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la tetrahydro-1-benzoazepina (**6j**).

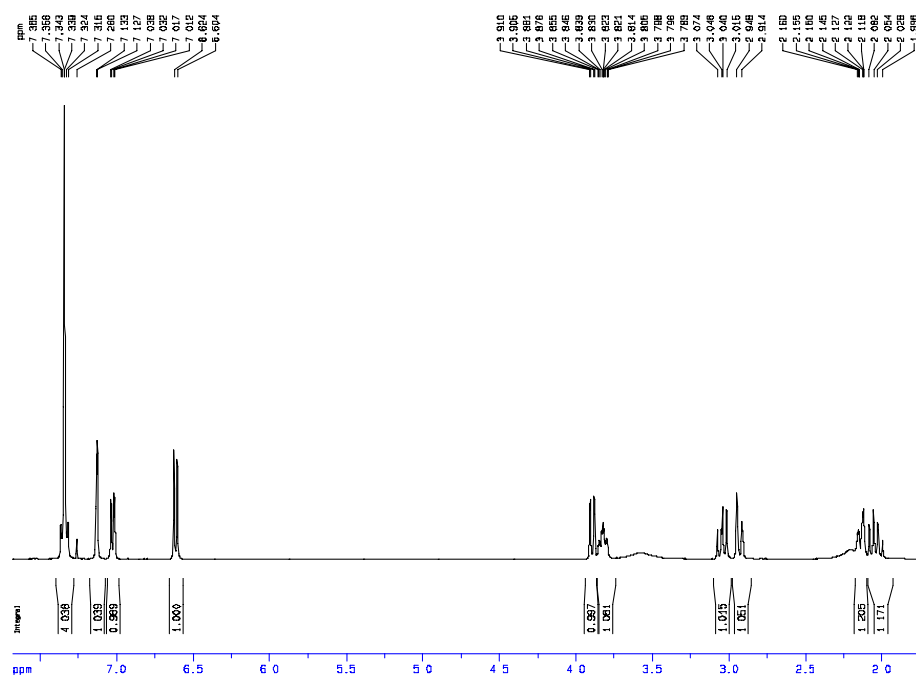


Tabla 17. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de las tetrahidro-1-benzazepinas (6a-6k).

Compuesto	Protones Aromáticos									Protones Azepínicos						Otros Proto nes
	6-H	7-H	8-H	9-H	2'-H	3'H	4'-H	5'-H	6'-H	2-H	3-H <sub>eq.</sub>	3-H <sub>ax.</sub>	4-H	5-H <sub>ax.</sub>	5-H <sub>eq.</sub>	R
<u>6a</u>	7.18 d 7.2	6.92 t 7.2	7.10 t 7.4	6.70 d 8.0	7.39 d 7.6	7.43 t 7.6	7.34 t 6.8	7.43 t 7.6	7.39 d 7.6	3.98 dd 11.0, 1.8	2.21 ddt 12.5, 3.5, 2.0	2.12 ddd 13.0, 11.0, 10.0	3.88 tdd 10.0, 4.0, 2.5	3.13 dd 13.6, 10.3	3.03 dt 13.6, 2.0	—
<u>6b</u>	6.99 s	—	6.91 dd 8.0, 1.4	6.61 d 8.0	7.34 – 7.45 m				3.92 dd 10.8, 2.4	2.13 m		3.86 m	3.13 dd 13.2, 10.5	2.97 dt 13.2, 2.0	2.30 s	
<u>6c</u>	6.76 s	—	6.65 s	6.65 s	7.43 – 7.32 m				3.88 dd 12.0, 2.0	2.19 ddt 13.0, 3.9, 2.0	2.11 ddd 12.9, 11.7, 10.9	3.83 tdd 10.0, 4.0, 2.0	3.15 dd 13.0, 10.0	2.93 dt 13.0, 2.0	3.773 s	
<u>6d</u>	7.14 d 2.4	—	7.03 dd 8.0, 2.4	6.62 d 8.8	7.41 – 7.33				3.91 dd 12.0, 2.0	2.20 ddt 13.0, 4.0, 2.0	2.11 ddd 13.0, 11.0, 10.0	3.86 tdd 10.0, 4.0, 2.0	3.10 dd 14.0, 10.0	2.96 dt 13.0, 2.0	—	

Continuación Tabla 17.

Compuesto	Protones Aromáticos									Protones Azeptínicos						Otros Protones
	6-H	7-H	8-H	9-H	2'-H	3'H	4'-H	5'-H	6'-H	2-H	3-H <sub>eq.</sub>	3-H <sub>ax.</sub>	4-H	5-H <sub>ax.</sub>	5-H <sub>eq.</sub>	R <sub>2</sub>
<b>6e</b>	6.88 dd 9.2, 2.8	—	6.73 td 8.4, 2.8	6.63 dd 8.4, 8.4	7.33 – 7.42 m					3.89 dd 11.2, 2.0	2.19 ddt 13.0, 4.0, 2.0	2.10 ddd 12.0, 11.0, 10.5	3.76 tdd 10.0, 4.0, 2.0	3.11 13.0, 10.0	2.93 dt 14.0, 2.0	—
<b>6f</b>	7.04 d 2.4	—	6.94 dd 8.4, 2.4	6.67 d 8.4	7.43 – 7.34					3.94 dd 11.0, 1.9	2.20 ddt 13.0, 4.0, 2.0	2.13 ddd 12.9, 11.0, 10.0	3.88 tdd 10.0, 4.0, 2.0	3.01 dd 14.0, 10.0	2.98 dt 14.0, 2.0	—
<b>6g</b>	7.16 d 7.2	6.92 td 7.6, 0.8	7.09 td 7.6, 1.2	6.69 dd 7.6, 0.8	7.35 d 8.0	7.35 d 8.0	—	7.35 d 8.0	7.35 d 8.0	3.93 dd 11.2, 2.0	2.13 ddt 13.0, 4.0, 2.0	2.08 ddd 13.0., 12.0, 10.0	3.85 m 13.6, 10.5	3.11 dd 13.2, 2.0	3.00 dt	—
<b>6h</b>	7.18 d 7.6	6.92 t 7.6	7.09 td 7.6, 0.8	6.70 d 7.6	7.28 s	—	7.16 d 7.6	7.29 t 7.6	7.23 d 7.6	3.94 dd 10.8, 2.4	2.21 ddt 12.8, 4.0, 2.0	2.14 ddd 12.8, 11.0, 10.4	3.88 m 13.4, 10.4	3.13 dd 13.2, 2.1	3.03 dt	2.41 s
<b>6i</b>	7.16 d 7.6	6.93 t 8.0	7.1 td 7.8, 1.0	6.70 d 8.0	7.44 s	—	7.29 – 7.32 m			3.93 dd 11.2, 1.6	2.17 ddt 13.0, 4.0, 2.0	2.08 tdd 12.7, 11.7, 10.2	3.85 tdd 10.2, 4.0, 2.4	3.11 dd 13.5, 10.2	3.00 13.5, 1.9	—

Continuación Tabla 17.

Compuesto	Protones Aromáticos									Protones Azeptínicos						Otros Protones
	6-H	7-H	8-H	9-H	2'-H	3'H	4'-H	5'-H	6'-H	2-H	3-H <sub>eq.</sub>	3-H <sub>ax.</sub>	4-H	5-H <sub>ax.</sub>	5-H <sub>eq.</sub>	R <sub>2</sub>
<b>6j</b>	7.13 d 2.4	—	7.03 dd 8.2, 2.4	6.61 d 7.0	7.34 d 7.6	7.36 d 7.6	—	7.36 d 7.6	7.34 d 7.6	3.89 dd 11.8, 1.8	2.14 m	2.04 ddd 13.0., 12.0, 10.0	3.82 m	3.05 dd 13.6, 10.5	2.93 d 13.6	—
<b>6k</b>	6.87 dd 9.6, 3.2	—	6.77 td 8.8, 3.2	6.64 dd 8.8, 5.2	7.33 d 8.8	7.35 d 8.8	—	7.35 d 8.8	7.33 d 8.8	3.86 dd 12.0, 2.0	2.14 ddt 12.9, 4.0, 2.0	2.06 ddd 12.5, 11.8, 10.5	3.81 tdd 10.0, 4.0, 2.0	3.09 dd 13.0, 10.0	2.91 dt 14.0, 2.0	—

Tabla 18. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los carbonos en los espectros de RMN <sup>13</sup>C de las tetrahidro-1-benzazepinas (**6a-6k**).

Compuesto	Carbonos Aromáticos												Carbonos Azeptínicos				Otro Carbono
	5 <sub>a</sub> -C	6-C	7-C	8-C	9-C	9 <sub>a</sub> -C	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C	6'-C	2-C	3-C	4-C	5-C	R
<b>6a</b>	128.1	131.7	121.9	127.9	120.3	149.3	144.8	126.6	129.1	127.6	129.1	126.6	61.3	48.5	70.1	44.7	—
<b>6b</b>	128.0	132.2	131.1	127.8	120.1	146.6	144.7	125.4	128.8	127.7	128.8	125.4	61.4	48.4	70.0	44.4	20.5
<b>6c</b>	129.9	117.1	154.9	112.4	121.2	142.8	144.8	126.5	129.0	127.9	129.0	126.5	61.9	48.8	70.1	44.8	55.7
<b>6d</b>	129.9	131.3		127.3	121.4	147.8	144.5	126.5	129.1	128.1	129.1	126.5	61.3	48.2	69.7	44.3	—

Continuación Tabla 18.

Compuesto	Carbonos Aromáticos												Carbonos Azeptínicos				Otro Carbono
	5 <sub>a</sub> -C	6-C	7-C	8-C	9-C	9 <sub>a</sub> -C	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C	6'-C	2-C	3-C	4-C	5-C	R <sub>2</sub>
<b>6e</b>	130.2	117.9	158.15 d 230	113.7 d 20	121.3 d 10	145.4	144.6	126.5	129.1	128.0	129.1	126.5	61.6	48.5	69.8	44.4	—
<b>6f</b>	129.6	124.3	143.7	120.1	121.0	148.0	144.4	126.5	129.2	128.1	129.2	126.5	61.3	48.3	69.7	44.4	120.8
<b>6g</b>	128.2	131.7	122.2	127.6	120.4	148.9	143.2	127.9	129.2	133.5	129.2	127.9	60.7	48.4	69.9	44.7	—
<b>6h</b>	128.2	131.8	122.0	127.6	120.3	149.4	144.9	127.3	138.8	128.7	129.0	123.7	61.4	48.6	70.2	44.8	21.6
<b>6i</b>	127.9	130.2	122.0	131.6	120.2	148.7	146.5	126.0	134.6	128.0	127.5	124.6	60.7	48.2	69.7	44.5	—
<b>6j</b>	129.8	131.3	126.7	127.3	121.5	147.5	142.9	127.9	129.3	133.7	129.3	127.9	60.6	48.2	69.2	44.3	—
<b>6k</b>	130.3 d 10	117.9 d 20	158.3 d 230	113.8 d 20	121.4	145.0	143.0	127.9	129.2	133.7	129.2	127.9	60.9	48.5	69.5	44.4	—

Con el fin de corroborar la estereoquímica de los nuevos amino-alcoholes y la conformación más estable del anillo azepínico, se realizaron experimentos NOESY. Estos experimentos revelaron que aunque las señales de los protones 2-H y 4-H están muy cercanas entre sí, se puede observar una interacción espacial pequeña directa entre ellos, lo cual significa que ambos protones están orientados del mismo lado del anillo, y si tenemos en cuenta los valores de las constantes de acoplamiento que presentan sus señales, fácilmente se infiere que ambos son protones axiales y, por consiguiente, los sustituyentes 2-Ph(Ar) y 4-OH ocupan posiciones ecuatoriales (Figura 27). Este análisis permite concluir de manera fehaciente que la estereoquímica de las nuevas 2-aril-4-hidroxitetrahydro-1-benzazepinas es exclusivamente *cis*, ratificándose de esta manera que la apertura del cicloadducto es estrictamente estereoespecífica, y que la estereoquímica del cicloadducto es *exo*. De haber tratado con cicloadductos *endo*, se hubiese obtenido *trans*-amino-alcoholes, pero esta estereoquímica no es la que se observa en los espectros NOESY analizados. La fuerte interacción espacial que existe entre los protones axiales 3-H y 5-H también es un claro indicio de que la conformación del anillo azepínico es la de silla (Figura 27). A manera de ejemplo, en la figura 28 se presenta el espectro de NOESY del estereoisómero (6j).

Figura 27. Estereoquímica y conformación de silla del anillo azepínico de los amino-alcoholes (6a-6k).

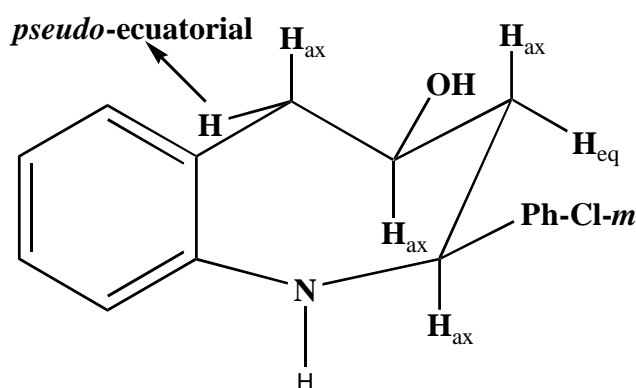
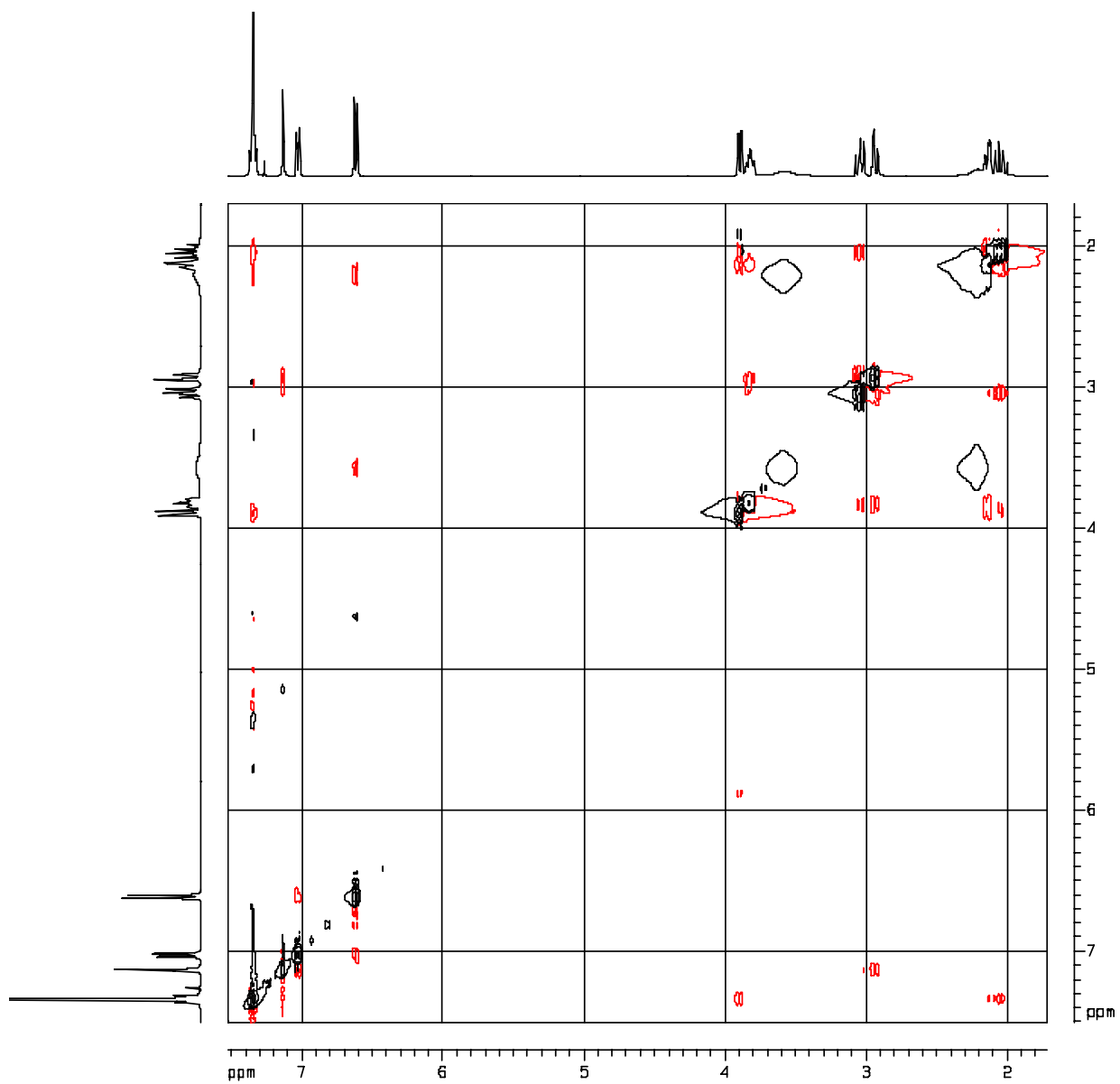


Figura 28. Espectro de NOESY de la tetrahidro-1-benzoazepina (6j).



## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación confirman, una vez más, que mediante el uso de reacciones clásicas como la transposición amino-Claisen y la oxidación de aminas aromáticas secundarias con posterior cicloadición dipolar-[3+2], se puede sintetizar una rica variedad de nuevos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina, que se pueden usar como precursores de moléculas más complejas de interés farmacológico. Nuestros resultados son, sin duda alguna, un aporte significativo al desarrollo de la química de las benzoazepinas parcialmente reducidas.

Se logró corroborar la validez de nuestra ruta de síntesis y el potencial sintético de las 2-alilnilinas, cumpliendo así con el principal objetivo planteado. Se sintetizaron 22 nuevos compuestos (11 cicloaductos y 11 amino-alcoholes), cuyas características físicas y espectroscópicas se reportan por primera vez.

El estudio detallado de las sustancias sintetizadas por RMN de alta resolución, permitió establecer que los productos de la cicloadición dipolar-[3+2] corresponden a los cicloaductos *exo*, y que la estereoquímica de las tetrahydro-1-benzoazepinas finales es exclusivamente *cis* con el anillo azepínico en conformación de silla.

Parte de los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación fueron presentados a la comunidad científica en el VII Congreso Venezolano de Química, celebrado en Mérida-Venezuela del 6 al 10 de noviembre de 2005.

Por último, se recomienda iniciar el estudio de la actividad biológica de los compuestos sintetizados, enfatizando en la actividad que puedan presentar sobre el sistema nervioso

central. La información que se tiene sobre compuestos estructuralmente relacionados con los nuestros, indican que ésta podría ser la actividad más promisoría de nuestras moléculas. También se recomienda usar los compuestos finales en la síntesis de análogos de fármacos utilizados actualmente en la práctica clínica. En particular se recomienda sustituir el grupo amino con derivados del ácido *p*-aminobenzoico.

## BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Watthey, J.; Gavin, T.; Desai, M.; Finn, B.; Rodebough, R.; Patt, S. *J. Med. Chem.*, **1983**, 26, 1116.
3. Garofalo, A.; Ragno, G.; Campiani, G.; Brizzi, A.; Nacci, V. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 9351.
4. Tilak, B. D.; Gogte, V. N. and Ravindranathan, T. *Ind. J. Chem.*, **1969**, 7, 24.
5. Vargas, L.; Roza, W. and Kouznetsov, V. *Heterocycles*, **2000**, 53, 785.
6. Cossy, J.; Poitevin, C. and Gomez, D. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4554.
7. Mori, M.; Kudo, S. and Ban, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 771.
8. Ibrahim, E.-S. *Heterocycl. Commun.*, **1996**, 2, 525.
9. *Drugs Fut.*, **2002**, 27, 350.
10. Astill, B. and Bockelheide, V. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 4079.
11. Proctor, G. and Thomson, R. *J. Chem. Soc.*, **1957**, 2312.
12. Braunholtz, J. and Mann, F. *J. Chem. Soc.*, **1958**, 3377.
13. McCall, I.; Proctor, G. and Purdie, L. *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 1126.
14. Proctor, G.; Ross, I. and Tapia, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 1803.
15. 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.
16. Cooke, R. and Haynes, H. *Aust. J. Chem.*, **1958**, 225.
17. Lansbury, P. and Scharf, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 536.
18. Ikemoto, T.; Ito, T.; Nishiguchi, A. and Tomimatsu, K. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 9335.
19. Ishikawa, T.; Manabe, S.; Aikawa, T.; Kudo, T. and Saito, S. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2361.
20. Ikemoto, T.; Ito, T.; Nishiguchi, A.; Miura, S. and Tomimatsu, K. *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, 9, 168.

21. Lewin, A. H.; Szewczyk, J.; Wilson, J. W. and Carrol, F. I. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 7144.
22. Lakatos, S. A.; Luzikov, Y. and Preobrazhenskaya, M. N. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 8241.
23. Floyd, D.; Moquin, R.; Atwal, K.; Ahmed, S.; Spergel, S.; Gougoutas, J. and Malley, M. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5572.
24. 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.
25. Zhang, P. and Bierer, D. *J. Nat. Prod.*, **2000**, 63, 643.
26. Wipf, P.; Kim, Y. and Goldstein, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 1106.
27. Yet, L. *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 2963.
28. Dyker, G. and Markwitz, H. *Synthesis*, **1998**, 12, 1750.
29. Carpenter, P.; Peesapati, V. and Proctor, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 103.
30. El Ali, B.; Okuro, K.; Vasapollo, G.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4264.
31. Bowie, J.; Hayes, R.; Mitkas, S.; Prager, R.; Raftery, M.; Skelton, B.; Stringer, M. and White, A. *Aus. J. Chem.*, **1986**, 39, 529.
32. Qadir, M.; Priestley, R. E.; Rising, T. W. D. F.; Gelbrich, Th.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Sheldrake, P. W.; Whittall, N. and Hii K. K. *Tetrahedron*, **2003**, 44, 3675.
33. Keenan, R. M.; Callahan, J. F.; Samanen, J. M.; Bondinell, W. E.; Calvo, R. R.; Chen, L.; DeBrosse, C.; Eggleston, D. S. and Haltiwanger, R. C. *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 545.
34. Candeloro, V. and Bowie, J. *Aust. J. Chem.*, **1978**, 31, 2031.
35. Kohara, T.; Tanaka, H.; Kimura, K.; Fujimoto, T.; Yamamoto, I. and Arita, M. *Synthesis*, **2002**, 355.
36. Yang, B. and Buchwald, S. *Org. Lett.*, **1999**, 1, 35.
37. Wolfe, J.; Rennels, R. and Buchwald, S. *Tetrahedron*, **1996**, 51, 7525.
38. Fujita, K.; Yamamoto, K. And Yamaguchi, R. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2691.
39. Baudoin, O.; Cesario, M.; Guénard, D. And Guéritte, F. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 1199.
40. Omar-Amrani, R.; Thomas, A.; Brenner, E.; Schneider, R. and Fort, Y. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2311.

41. Fujita, K.; Takahashi, Y.; Owaki, M.; Yamamoto, K. And Yamaguchi, R. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2785.
42. Lowe, J. A.; Hageman, D. L.; Drozda, S. E.; McLean, S.; Bryce, D. K.; Crawford, R. T.; Zorn, S.; Morrone, J. and Bordner, J. *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 3789.
43. Sawa, Y.; Kato, T.; Masuda, T.; Hori, M. and Fujimura, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1975**, 23, 1917.
44. Loev, B.; Greenwald, R. B.; Goodman, M. M. and Zirkle, C. L. *J. Med. Chem.*, **1971**, 14, 849.
45. Kukla, M. J. *J. Heterocycl. Chem.*, **1977**, 14, 933.
46. Hino, K.; Nagai, Y.; Uno, H.; Masuda, Y.; Oka, M. and Karasawa, T. *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 107.
47. Hino, K.; Nagai, Y. and Uno, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, 36, 2386.
48. *Drugs Fut.*, **2002**, 27, 27.
49. Johnson, G. P. and Marples, B. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1988**, 3399.
50. Wieking, K.; Knockaert, M.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Meijer, L. and Kunick, C. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2002**, 7, 311.
51. Guzikowski, A.; Whittemore, E.; Woodward, R.; Weber, E. and Keana, J. *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 2424.
52. Guzikowski, A.; Cai, S.; Espitia, S.; Hawkinson, J.; Huettner, J.; Nogales, D.; Tran, M.; Woodward, R.; Weber, E. and Keana, J. *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 4643.
53. Valderrama, J. A.; Pessoa-Mahana, H. and Tapia, R. *Synth. Commun.*, **1992**, 22, 629.
54. Di Santo, R.; Costi, R.; Massa, S. and Artico, M. *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 1839.
55. Pessoa-Mahana, H. and Valderrama, J. A. *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 3481.
56. Krapcho, J. and Turk, C. F. *J. Med. Chem.*, **1966**, 9, 191.
57. Khanna, J. M. and Nutya, A. *J. Med. Chem.*, **1967**, 10, 944.
58. Werner, L. H.; Ricca, S.; Rossi, A. and de Stevens, G. *J. Med. Chem.*, **1967**, 10, 575.
59. Barsky, L. I. and Bencze, W. L. *J. Med. Chem.*, **1971**, 14, 40.
60. Huet, J.; Sado-Odeye, M.; Martin, M.; Guibet, P.; Linee, Ph.; Locroix, P. and Quiniou, P. *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **1974**, 9, 376.
61. Briggs, L. M. and De Ath, G. C. *J. Chem. Soc.*, **1937**, 456.

62. Tomita, M.; Minami, S. and Uyeo, S. *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 183.
63. Conley, R. T. *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 1330.
64. Evans, D. and Lockhart, M. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4806.
65. Smith, P. A. S. and Berry, W. L. *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 27.
66. Adam, G.; Andrieux, J. and Plat, M. *Tetrahedron*, **1982**, 38, 2403.
67. Guzikowski, A.; Hawkinson, J.; Weber, E. and Keana, J. F. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, 5, 2747.
68. Moore, J. A. and Mitchell, E. in *Heterocyclic Compounds*, ed. R. C. Elderfield, John Wiley, New York, **1967**, Vol. 9, p. 224.
69. Kasperek, S. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1974**, 17, 45.
70. Proctor, G. R. in the *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Azepines*, ed. A. Rosowsky, John Wiley, New York, **1984**, Vol. 43, Part 1, p. 652.
71. Hassner, A.; Amit, B.; Marks, V. and Gottlieb, H. E. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 6853.
72. Qadir, M.; Cobb, J.; Sheldrake, P. W.; Whittall, N.; White, A. J. P.; Hii, K. K.; Horton, P. N. and Hursthouse, M. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 1545.
73. Havera, H. U. S. 3,475,414 (1970). *Chem. Abstr.*, **1970**, 72, 3401d.
74. Ibrahim, E.-S.; Montgomerie, A. M.; Sneddon, A. H.; Proctor, G. R. and Green, B. *Eur. J. Med. Chem.*, **1988**, 23, 183.
75. Kunick, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1992**, 325, 297.
76. Schultz, Ch.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Sausville, E. A.; Meijer, L. and Kunick, C. *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 2909.
77. Kunick, C. *Heterocycles*, **1995**, 41, 2299.
78. Schultz, Ch.; Link, A. and Kunick, C. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2001**, 334, 163.
79. Martinez, A.; Castro, A.; Dorronsoro, I. And Alonso, M. *Medicinal Research Reviews*, **2002**, 22, 373.
80. Koh, H.-L.; Go, M.-L. and Ngiam, T.-L. *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, 42, 1084.
81. Barsky, L. I. and Bencze, W. L. *J. Med. Chem.*, **1971**, 14, 40.

82. Rajsner, M.; Kopicova, Z.; Holubek, J.; Svatek, E.; Metys, J.; Bartosova, M.; Miksik, F. and Protiva, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1978**, 43, 1760.
83. Rajsner, M.; Protiva, M. and Bartosova, M. Czech. Pat. CS 192, 861. *Chem. Abstr.* **1984**, 101, 38369.
84. Koo, C. and Pattison, T. U. S. 3, 458, 498 (1969). *Chem. Abstr.*, **1969**, 71, 81225t.
85. Corbel, J. C.; Uriac, P.; Huet, J.; Martin, C. A. E. and Advenier, C. *Eur. J. Med. Chem.*, **1995**, 30, 3.
86. Nagarapu, L. and Rao, N. V. *Ind. J. Chem. Sect. B*, **2002**, 41, 1086.
87. Peesapati, V. and Anuradha, K. *Ind. J. Chem. Sect. B*, **1996**, 35, 1287.
88. Kunick, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1991**, 324, 579.
89. Kunick, C. and Link, A. *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 32, 803.
90. Link, A. and Kunick, C. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1299.
91. Link, A.; Kunick, C. and Zaharevitz, D. *Pharmazie*, **1999**, 54, 163.
92. Link, A. and Kunick, C. *Synthesis*, **1997**, 3, 297.
93. Buege, A.; Locke, C.; Koehler, T. and Huhn, P. *Chem. Abstr.*, **1994**, 121, 108483r.
94. Waldeck, H.; Hoeltje, D.; Messinger, J.; Antel, J.; Wurl, M. and Thormaehlen, D. Eur. Pat. Appl. EP 733,642 (1996). *Chem. Abstr.*, **1996**, 125, 301029h.
95. Yamada Y.; Yamamura, Y.; Mori, T. and Tominaga, M. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 08,157,368 (1996). *Chem. Abstr.*, **1996**, 125, 185910n.
96. Ohtsuka, Y.; Nishizuka, T.; Shiokawa, S.; Tsutsumi, S.; Fusihara, K.; Kawaguchi, M.; Imai, M.; Shito, K.; Tsuchiya, K.; Iwasaki, T.; Ogino, H. and Shishikura, T. PCT Int. Appl. WO 97 00,258 (1997). *Chem. Abstr.*, **1997**, 126, 144298w.
97. Nagamatsu, T. *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, 30, 193.
98. Nagamatsu, T. *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, 30, 233.
99. Hirota, T.; Fukumoto, M. and Sasaki, K. *Heterocycles*, **1986**, 24, 3223.
100. Watthey, J. W. H.; Stanton, J. L.; Desai, M.; Babiarez, J. E. and Finn, B. M. *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 1511.
101. Hino, K. and Matsumoto, J.-I. in Medicinal Chemistry of 1-Benzazepines. *Progr. Med. Chem.*, ed. Ellis, G.P. and West, G.B, Elsevier Science Publisher, **1990**, Vol. 27, pp. 123-141.

102. De Gasparo, M.; Webb, R. L.; Cohen, D. S. PCT Int. Appl. WO 96 31,234 (1996). *Chem. Abstr.*, **1996**, 125, 339103r.
103. Atlas, S. A.; Niachors, A. P. and Case, D. B. *Am. J. Nephrol.*, **1983**, 3, 118.
104. De Waterbeemd, H.; Smith, D.; Beaumont, K. and Walker, D. *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 1313.
105. Zuccotto, F.; Zvelebil, M.; Brun, R.; Chowdhury, S. F.; Di Lucrezia, R.; Leal, I.; Maes, L.; Ruiz-Perez, L. M.; Pacanowska, D. G. and Gilbert, I. H. *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, 36, 395.
106. Lowe, J. A.; Drozda, S. E.; McLean, S.; Bryce, D. K.; Crawford, R. T.; Zorn, S.; Morrone, J.; Appleton, T. A. and Lombardo, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, 1933.
107. Lowe, J. A. U. S. 5, 484, 917 (1996). *Chem. Abstr.*, **1996**, 124, 317009s.
108. Murakami, Y.; Hagishita, S.; Okada, T.; Kii, M.; Hashizume, H.; Yagami, T. and Fujimoto, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, 7, 1703.
109. Hardy, J.-C.; Bouquerel, J.; Nemecek, P. and Peyronel, J.-F. PCT Int. Appl. WO 99 05,147 (1999). *Chem. Abstr.*, **1999**, 130, 139337m.
110. Fray, J.; Cooper, K.; Parry, M. J.; Richardson, K. And Steele, J. *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 3514.
111. Manning, M. and Sawyer, W. H. *J. Lab. Clin. Med.*, **1989**, 114, 617.
112. Abboud, F. M.; Floras, J. S.; Aylward, P. E.; Guo, G. B.; Gupta, B. N. and Schmid, P. G. *Blood Vessels*, **1990**, 27, 106.
113. Yamamura, Y.; Ogawa, H.; Yamashita, H.; Chihara, T.; Miyamoto, H.; Nakamura, S.; Onogawa, T.; Yamashita, T.; Hosokawa, T.; Mori, T.; Tominaga, M. and Yabuuchi, Y. *Br. J. Pharmacol.*, **1992**, 105, 787.
114. Ogawa, H.; Yamashita, H.; Kondo, K.; Yamamura, Y.; Miyamoto, H.; Kan, K.; Kitano, K.; Tanaka, M.; Nakaya, K.; Nakamura, S.; Mori, T.; Tominaga, M. and Yabuuchi, Y. *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 3547.
115. Matsuhisa, A.; Tanaka, A.; Kikuchi, K.; Shimada, Y.; Yatsu, T. and Yanagisawa, I. *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, 45, 1870.

116. Albright, J. D.; Reich, M. F.; De los Santos, E. G.; Dusza, J. P.; Sum, F.-W.; Venkatesan, A. M.; Coupet, J.; Chan, P. S.; Ru, X.; Mazandarani, H. and Bailey, T. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 2442.
117. Matsuhisa, A.; Kikuchi, K.; Sakamoto, K.; Yatsu, T. and Tanaka, A. *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, 47, 329.
118. Kondo, K.; Ogawa, H.; Yamashita, H.; Miyamoto, H.; Tanaka, M.; Nakaya, K.; Kitano, K.; Yamamura, Y.; Nakamura, S.; Onogawa, T.; Mori, T. and Tominaga, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, 7, 1743.
119. Kawano, Y.; Otsubo, K.; Matsubara, J.; Kitano, K.; Ohtani, T.; Morita, S.; Uchida, M. *Heterocycles*, **1999**, 50, 17.
120. Matsubara, J.; Kitano, K.; Otsubo, K.; Kawano, Y.; Ohtani, T.; Bando, M.; Kido, M.; Uchida, M. and Tabusa, F. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 4667.
121. Kondo, K.; Kan, K.; Tanada, Y.; Bando, M.; Shinohara, T.; Kurimura, M.; Ogawa, H.; Nakamura, S.; Hirano, T.; Yamamura, Y.; Kido, M.; Mori, T. and Tominaga, M. *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 3805.
122. Yamashita, H.; Ohtani, T.; Morita, S.; Otsubo, K.; Kan, K.; Matsubara, J.; Kitano, K.; Kawano, Y.; Uchida, M. and Tabusa, F. *Heterocycles*, **2002**, 56, 123.
123. Matthews, J. M.; Greco, M. N.; Hecker, L. R.; Hoekstra, W. J.; Andrade-Gordon, P.; de Garavilla, L.; Demarest, K. T.; Ericson, E.; Gunnet, J. W.; Hageman, W.; Look, R.; Moore, J. B. and Maryanoff, B. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 753.
124. Tsunoda, T.; Yamazaki, A. and Tanaka, A. Jpn. Kokai Tokio Koho JP 08, 198, 879 (1996). *Chem. Abstr.*, **1996**, 125, 275872f.
125. Annual Review 2002: Cardiovascular Drugs. *Drugs Fut.*, **2002**, 27, 72.
126. Tanaka, A.; Kono, N.; Matsuhisa, A.; Shimada, Y.; Akane, H. and Yazu, T. Jpn. Kokai Tokio Koho JP 09,221,475 (1997). *Chem. Abstr.*, **1997**, 127, 248029w.
127. Albright, J. and Reich, M. PCT Int. Appl. WO 97 47,624 (1997). *Chem Abstr.*, **1998**, 128, 75393a.
128. Matsuhisa, A.; Tanaka, A.; Sakamoto, K.; Matsumoto, Y.; Kikuchi, K.; Taniguchi, N.; Yatsu, T. and Yanagisawa, I. PCT Int. Appl. WO 94 20,473 (1994). *Chem. Abstr.*, **1995**, 122, 31580f.

129. Tsunoda, T.; Yamazaki, A.; Iwamoto, H. and Sakamoto, S. *Org. Process Res. Dev.*, **2003**, 7, 883.
130. Tsunoda, T.; Yamazaki, A.; Mase, T. and Sakamoto, S. *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, 9, 593.
131. Morita, M.; Ohkubo-Suzuki, A.; Takahashi, T.; Nagashima, A.; Sawada, Y.; Ohkawa, T.; Nishimura, S. and Kita, Y. *Drug Dev. Res.*, **2003**, 60, 241.
132. Kafekuda, A.; Tsukada, J.; Kusayama, T.; Tahara, A. and Tsukamoto, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 229.
133. Kafekuda, A.; Suzuki, T.; Tobe, T.; Tsukada, J.; Tahara, A.; Sakamoto, S. and Tsukamoto, S. *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 2589.
134. Kondo, K.; Opawa, H.; Shinohara, T.; Kurimura, M.; Tanada, Y.; Kan, K.; Yamashita, H.; Nakamura, S.; Hirano, T.; Yamamura, Y.; Mori, T.; Tominaga, M. and Itai, A. *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 4388.
135. Seto, M.; Miyamoto, N.; Aikawa, K.; Aramaki, Y.; Kanzaki, N.; Iizawa, Y.; Baba, M. and Shiraishi, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 363.
136. Schoen, W. R.; Pisano, J. M.; Prendergast, K.; Wyvratt, Jr., M. J.; Fisher, M. H.; Cheng, K.; Chan, W. W.-S.; Butler, B.; Smith, R. G. and Ball, R. G. *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 897.
137. DeVita, R. J. and Wyvratt, M. J. *Drugs Future*, **1996**, 21, 273.
138. DeVita, R. J.; Bochis, R.; Frontier, A.; Kotliar, A.; Fisher, M.; Shoen, W.; Wyvratt, M.; Cheng, K.; Chan, W.; Butler, B.; Jacks, T.; Hickey, G.; Schleim, K.; Leung, K.; Chen, Z.; Lee Chiu, S.; Feeney, W.; Cunningham, D. and Smith, R. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1716.
139. Ankersen, M. *Progr. Med. Chem.*, **2002**, 39, 173.
140. Smith, R. G.; Cheng, K.; Schoen, W. R.; Pong, Sh.-Sh.; Hickey, G.; Jacks, T.; Butler, B.; Chan, W. W.-S.; Chaung, L.-Y.P.; Juduth, F.; Taylor, J.; Wyvratt, M. J. and Fisher, M. *Science*, **1993**, 260, 1640.
141. DeVita, R. J.; Frontier, A. L. ; Schoen, W. R.; Wyvratt, M. J.; Fisher, M. H.; Cheng, K.; Chan, W. W.-S.; Butler, B. S. and Smith, R. G. *Helv. Chim. Acta*, **1997**, 80, 1244.
142. Shelver, W. L. and Smith, D. J. *J. Agric. Food Chem.*, **2004**, 52, 2159.

143. Shelver, W. L.; Kim, H. J. and Li, Q. *J. Agric. Food Chem.*, **2005**, *53*, 3273.
144. Wikström, H. V.; Harsema-Mensonides, M. M.; Cremers, T. I. F. H.; Moltzen, E. K. and Arnt, J. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 3280.
145. Fletcher, A.; Bill, D. J.; Cliffe, I. A.; Foster, E. A.; Jones, D. and Reilly, Y. A. *Br. J. Pharmacol.*, **1993**, *112*, 91P.
146. Clitherow, J. W.; Scopes, D. I. C.; Skingle, M.; Jordan, C. C.; Feniuk, W.; Campbell, I. B. and Carter, M. C., *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 2252.
147. Fukumi, H.; Sakamoto, T.; Sugiyama, M.; Iizuka, Y. and Yamaguchi, T. U.S. US 5, 476, 848 (1995). *Chem. Abstr.* **1996**, *124*, 261063k.
148. Ogawa, A. Jpn. Kokai Tokio Koho JP 07, 242, 669 (1995). *Chem. Abstr.* **1996**, *124*, 87041q.
149. Sudo, K.; Miyazaki, Y.; Kojima, N.; Kobayashi, M.; Suzuki, H.; Shintani, M. and Shimizu, Y. *Antiviral Research*, **2005**, *65*, 125.
150. Smith, M. B. in *Organic Synthesis*, ed. Mc. Graw Hill, New York, **2002**, p. 999-1005.
151. Shimizu, T.; Ishizaki, M. and Nitada, N. *Chem. Pharm. Bull.*, **2002**, *50*, 908.
152. March, P.; Figueredo, M. and Font, J. *Heterocycles*, **1999**, *50*, 1213.
153. Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Edn.*, **1963**, *2*, 565.
154. Black, D. St. C.; Crozier, R.F. and Davis, B.C. *Synthesis*, **1975**, 205.
155. Beckmann, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1890**, *23*, 1680, 3331.
156. Huisgen, R. *Ang. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1968**, *33*, 2291.
157. Huisgen, R. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2291.
158. Huisgen, R. *Helv. Chem. Acta*, **1967**, *50*, 2421.
159. LeBel, N. A.; Post, M. E. and Whang, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3759.
160. Gothelf, K. V. and Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 863.
161. Frederickson, M. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 403.
162. 19. Bianchi, G.; De Micheli, C. and Gandolfi, R. in “*The Chemistry of Double-bonded Functional Groups*”, ed. S. Patai, Interscience, New York, **1977**, Suppl. A, part 1, chapter 6, pp. 369-532.
163. Takeuchi, Y. and Furusaki, F. *Adv. Heterocyclic Chem.*, **1977**, *21*, 207.
164. Hinzen, B. and Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1.

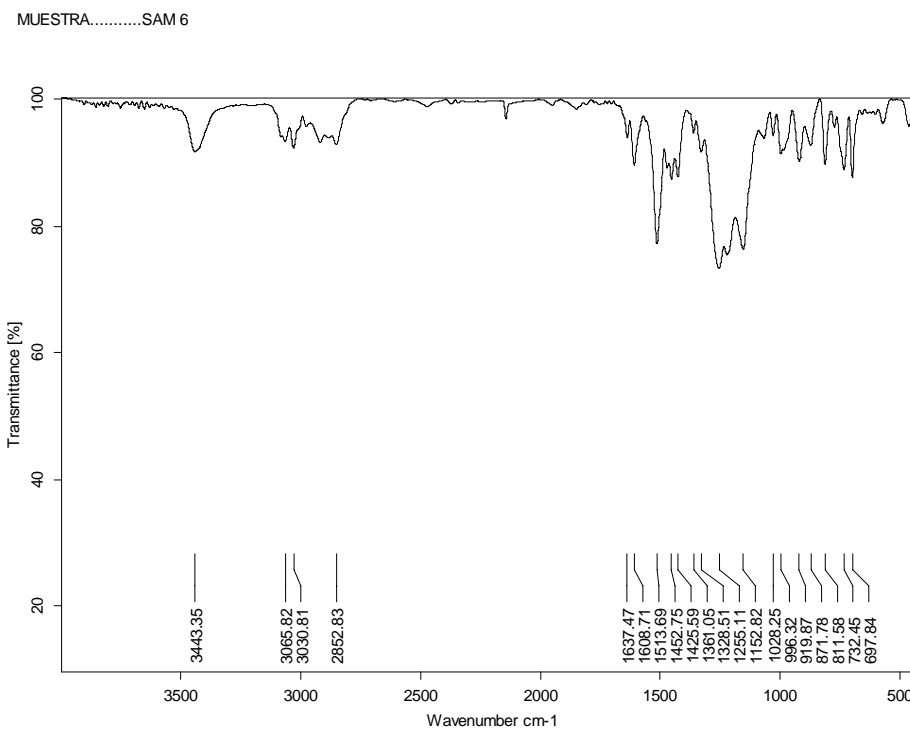
165. Merino, P.; Revuelta, J.; Tejero, T.; Chiacchio, U.; Rescifina, A. and Romeo, G. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 3581.
166. Frank, E.; Wolfling, J.; Aukszi, B.; Köning, V.; Schneider, T. and Schneider, G. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 6843.
167. Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *Acc. Chem. Res.*, **1968**, 1, 17.
168. Firestone, R. A. *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 2285.
169. Benjamin, B. M. and Collins, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 6145.
170. Oppolzer, W. *Angew. Chem. Internat. Edn.*, **1977**, 16, 10.
171. Padwa, A. *Angew. Chem. Internat. Edn.*, **1976**, 15, 123.
172. Jaimes Barajas, J. Extensión de la transposición amino-Claisen a la preparación de derivados de la 6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepina. Bucaramanga, **2004**. Trabajo de Investigación. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.
173. Yepes Pérez, A. 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. Bucaramanga, **2004**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.
174. Gómez Ayala, S. L. Estudio exploratorio de la viabilidad de una ruta alterna basada en la transposición amino-claisen de *N*-alil-*N*-aril-*N*-tenilaminas para acceder a las 2,5-dihidro-1*H*-[tieno-(2,3-*e*)benzo-1-azepinas]. Bucaramanga, **2003**. Tesis de Pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.
175. Abdel-Magid, A.; Carson, K. and Harris, B. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 3849.
176. Anderson, W. and Lai, G. *Synthesis*, **1995**, 1287.
177. Murahashi, Sh.-I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T. and Watanabe, Sh. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1736.
178. Murahashi, Sh.-I.; Imada, Y. and Ohtake, H. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6170.
179. Varlamov, A.; Kouznetsov, V.; Zubkov, F.; Chernyshev, A.; Shurupova, O.; Vargas, L.; Palma, A.; Rivero, J. and Rosas, A. *Synthesis*, **2002**, 771.
180. Hoffmann, W. R.; Eichler, G. and Endesfelder, A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1983**, 2000.

181. Hoffman, R. and Endesfelder, A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1986**, 1823.

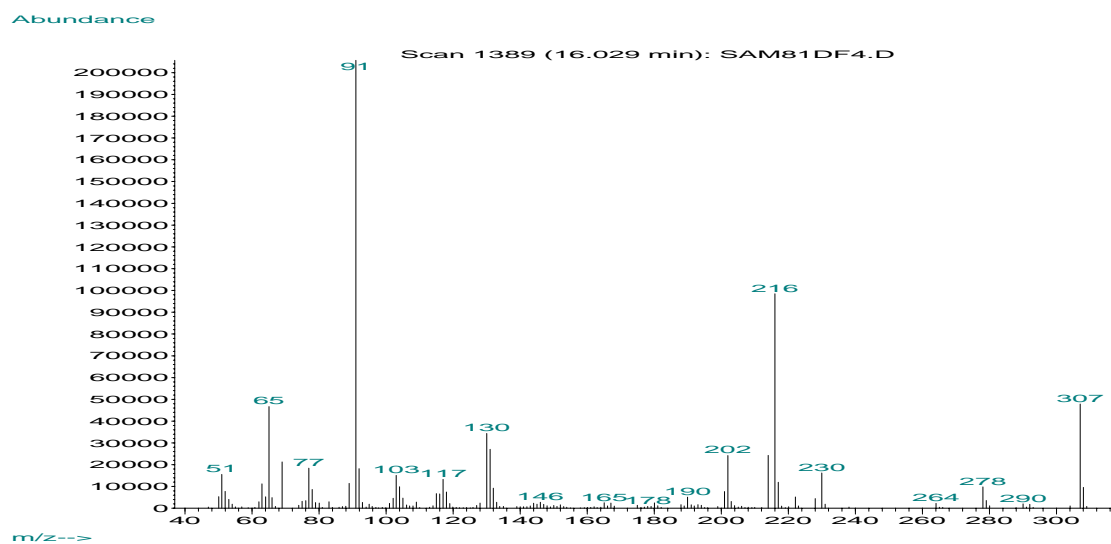
## **ANEXOS**

# ANEXOS 1. ESPECTROS DE IR, EM Y RMN DE LA *orto*-ALILANILINA (4f)

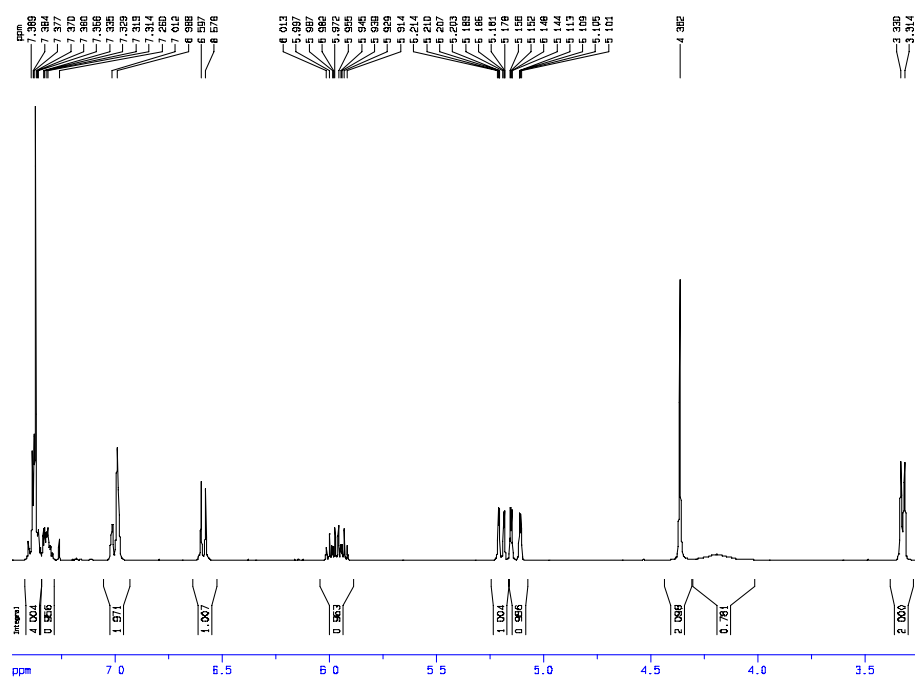
## Anexo 1.1 Espectro de IR



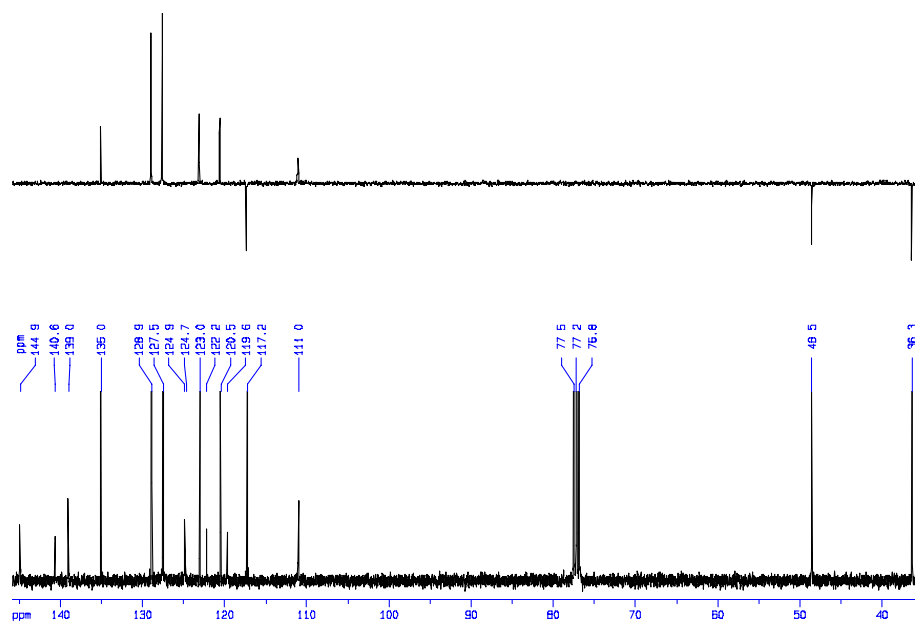
## Anexo 1.2 Espectro de EM



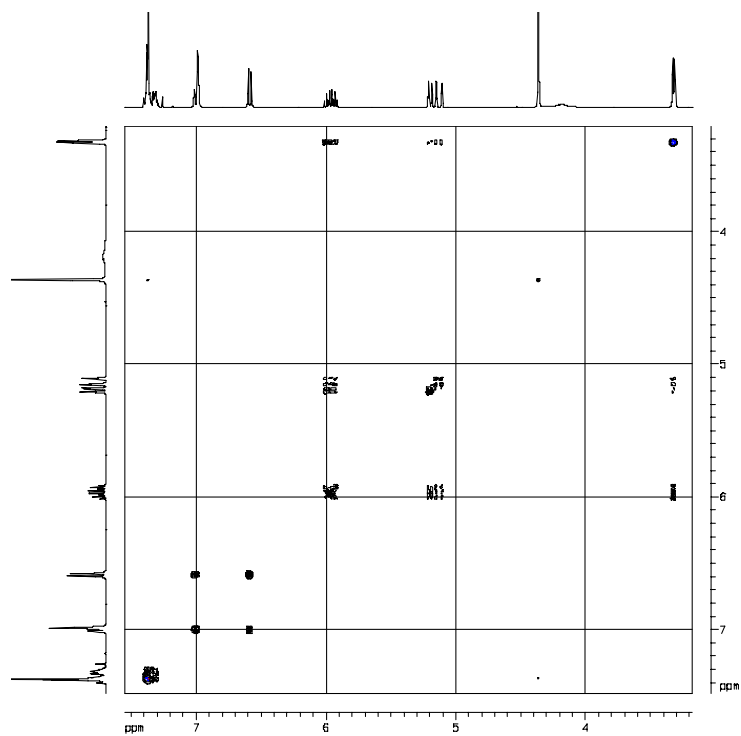
### Anexo 1.3 Espectro de RMN <sup>1</sup>H



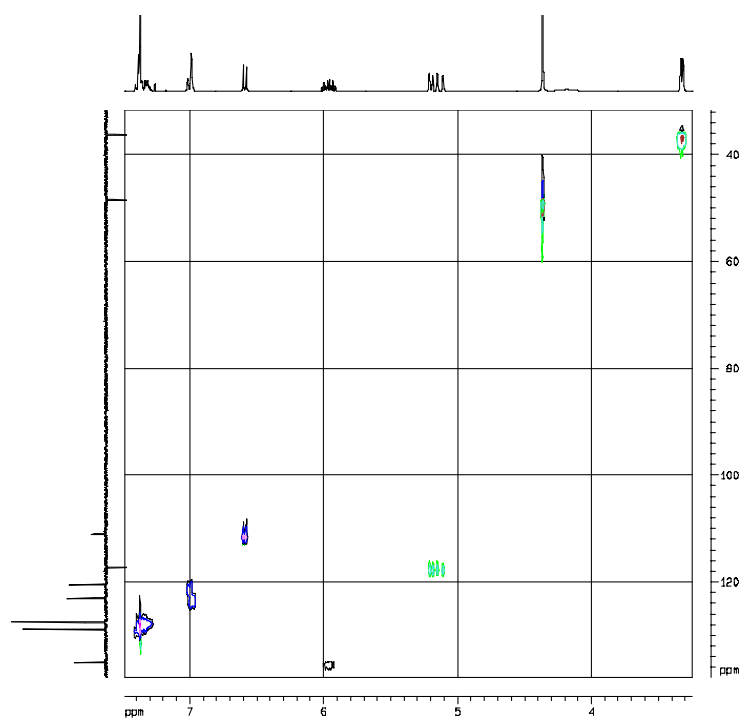
### Anexo 1.4 Espectro DEPT-135



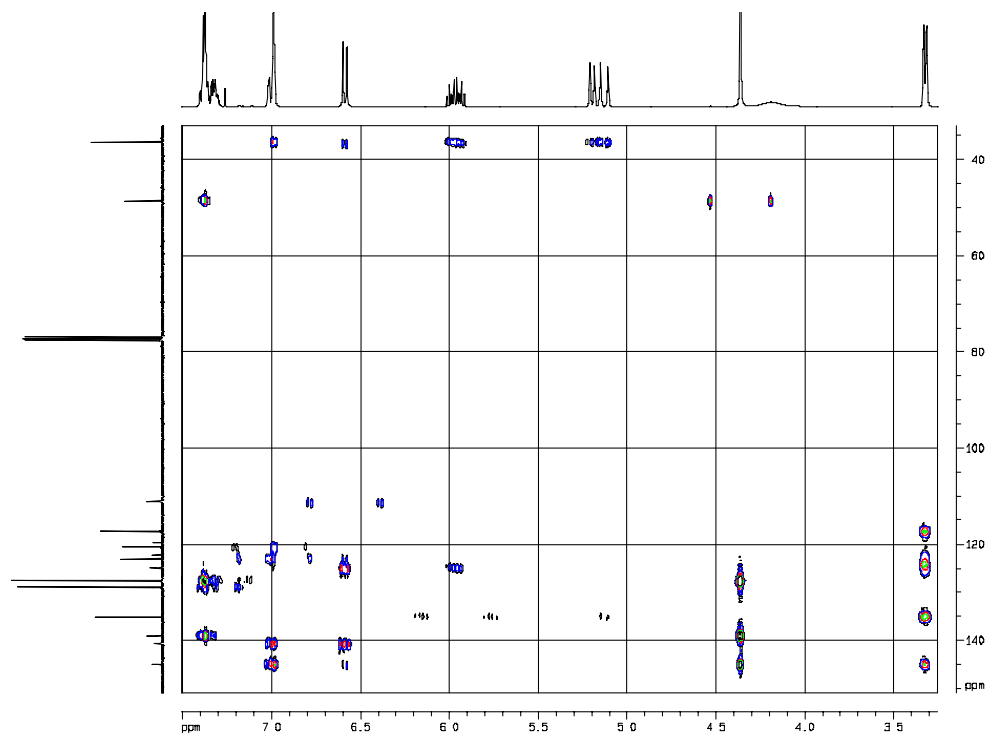
### Anexo 1.5 Espectro de $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - COSY



### Anexo 1.6 Espectro de HSQC



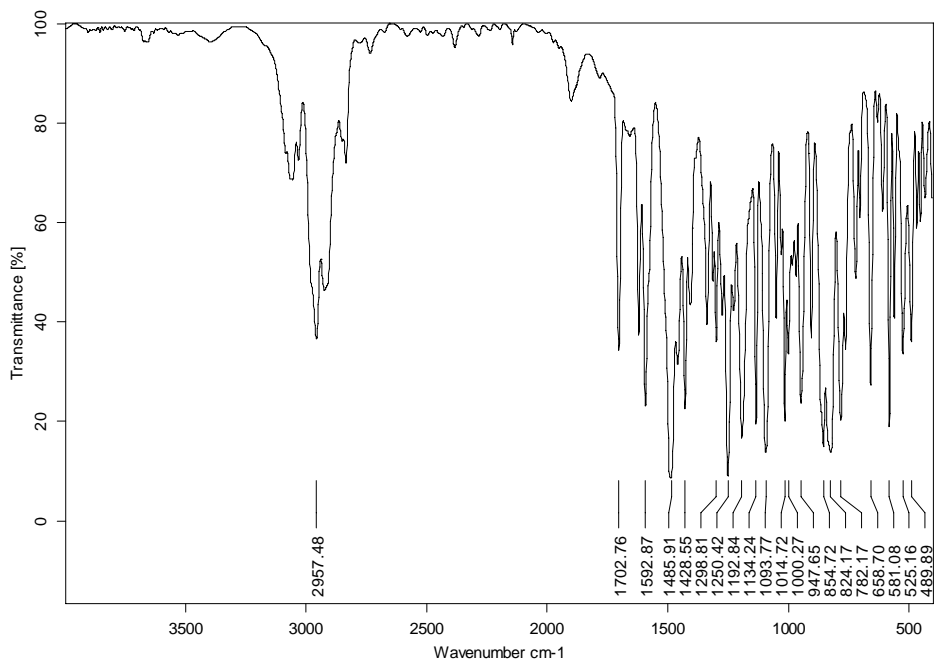
## Anexo 1.7 Espectro de HMBC



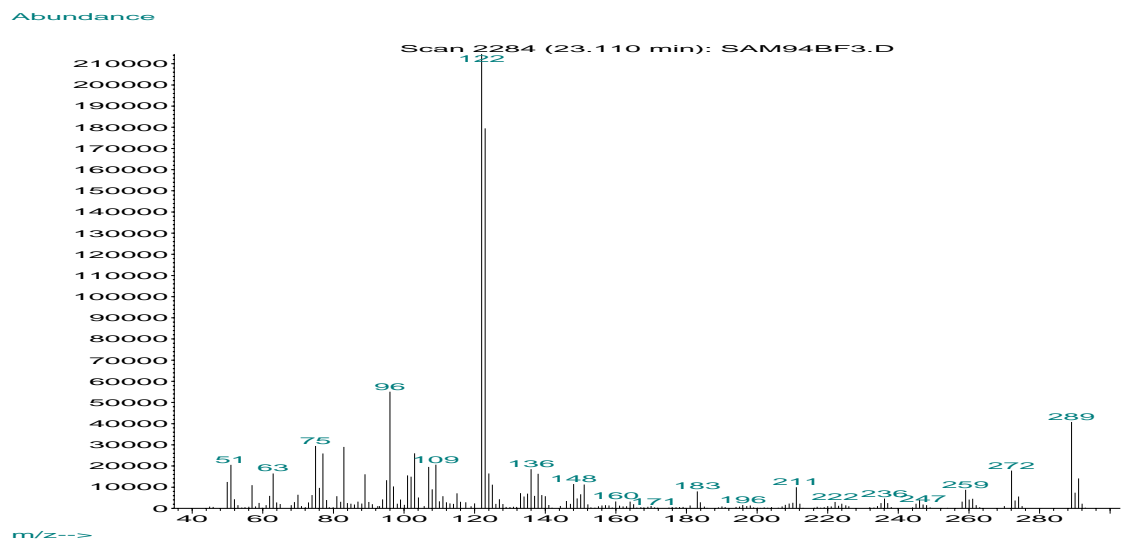
## ANEXO 2. ESPECTROS DE IR, EM Y RMN DEL CICLOADUCTO (5k)

### Anexo 2.1 Espectro de IR

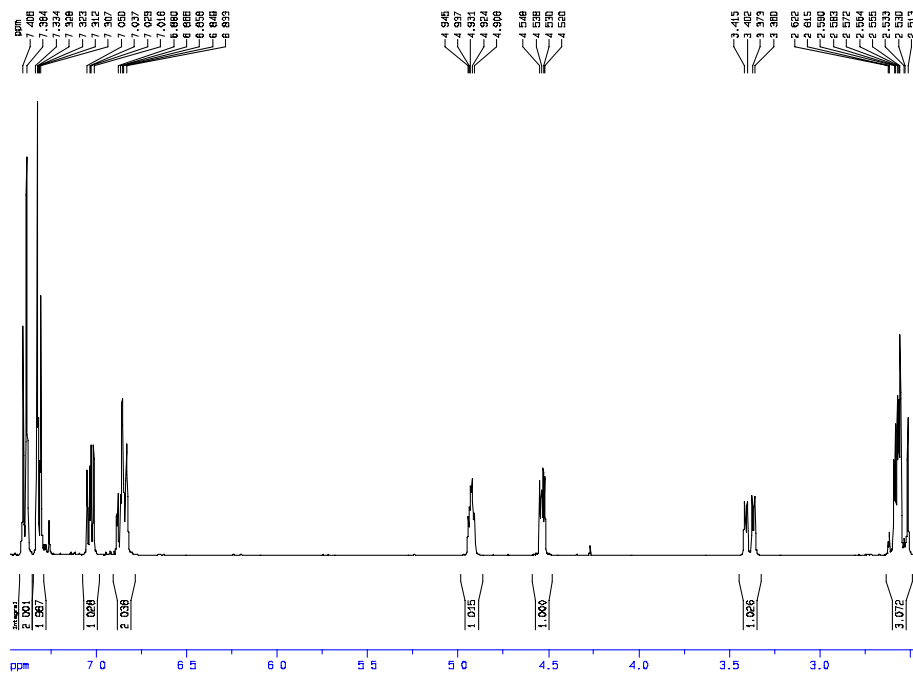
MUESTRA.....SAM 94B FR3



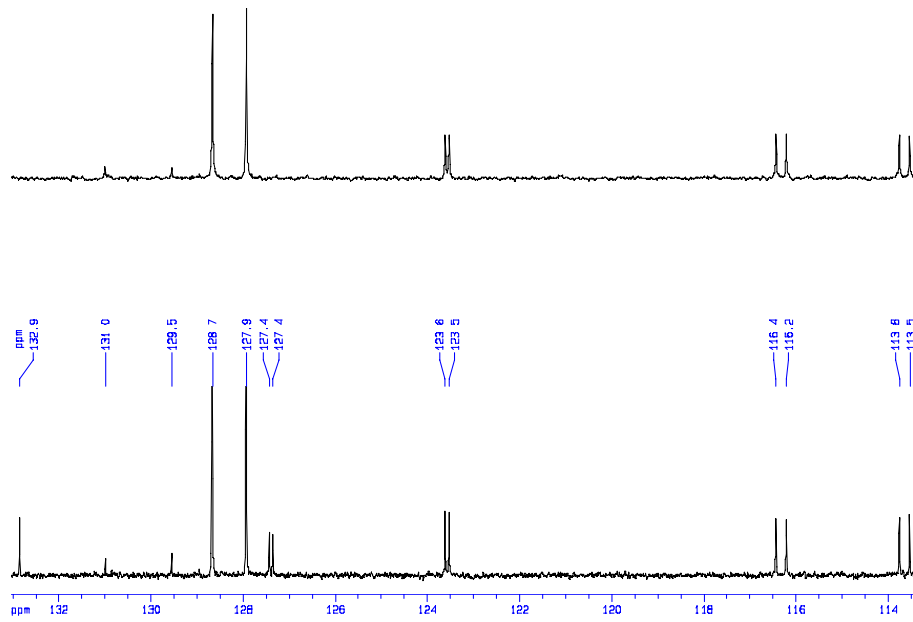
## Anexo 2.2 Espectro de EM



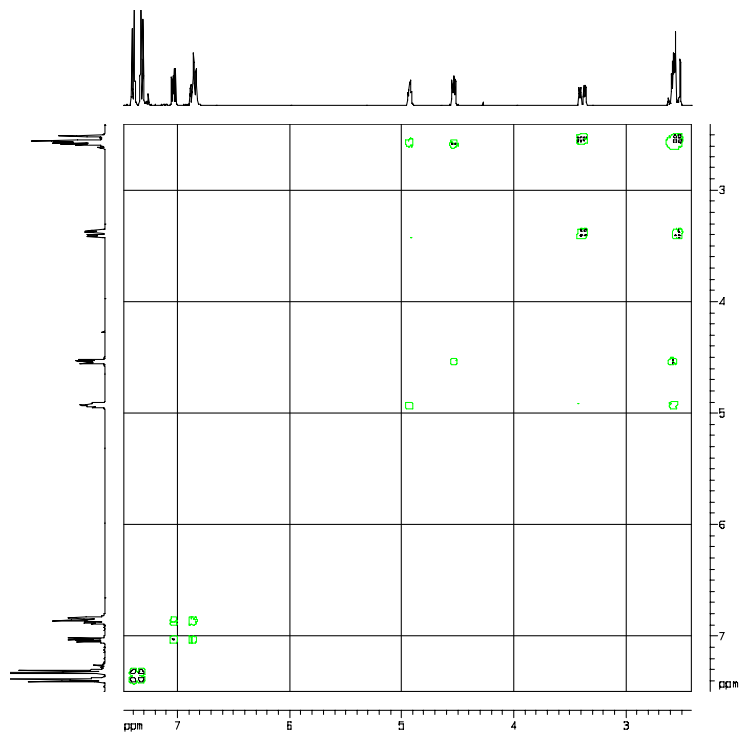
## Anexo 2.3 Espectro de RMN <sup>1</sup>H



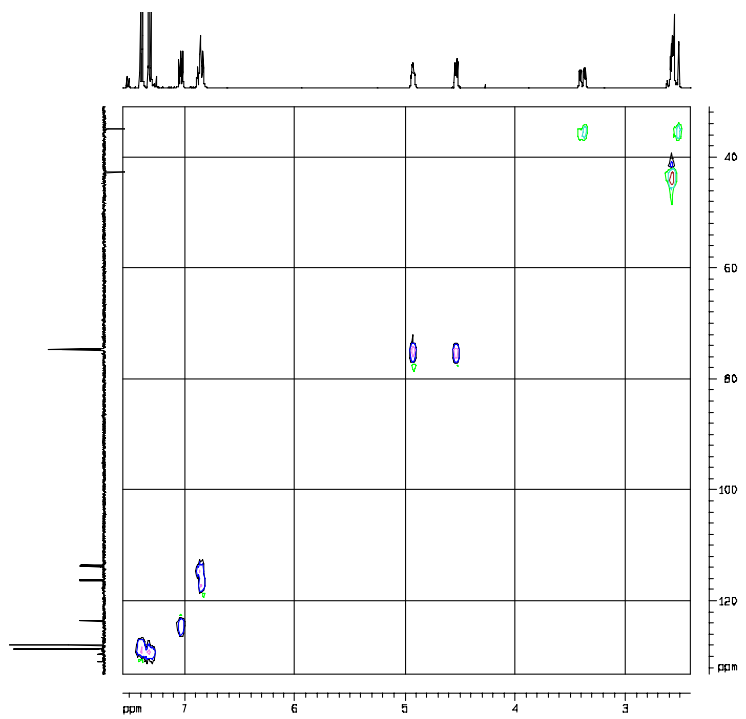
### Anexo 2.4 Espectro DEPT-135



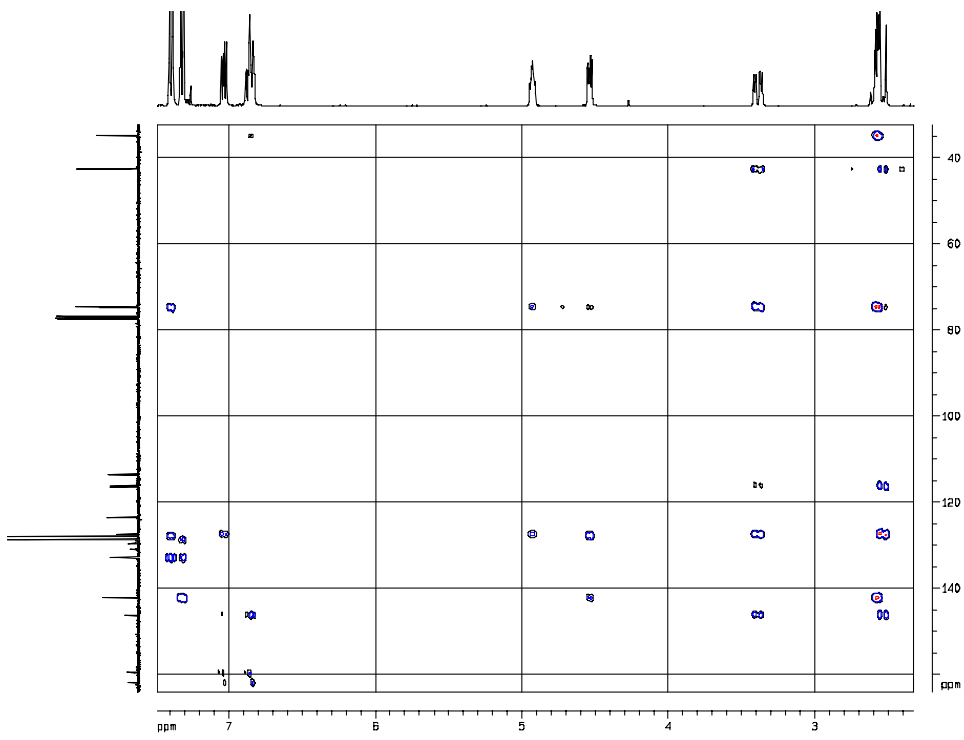
### Anexo 2.5 Espectro de $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY



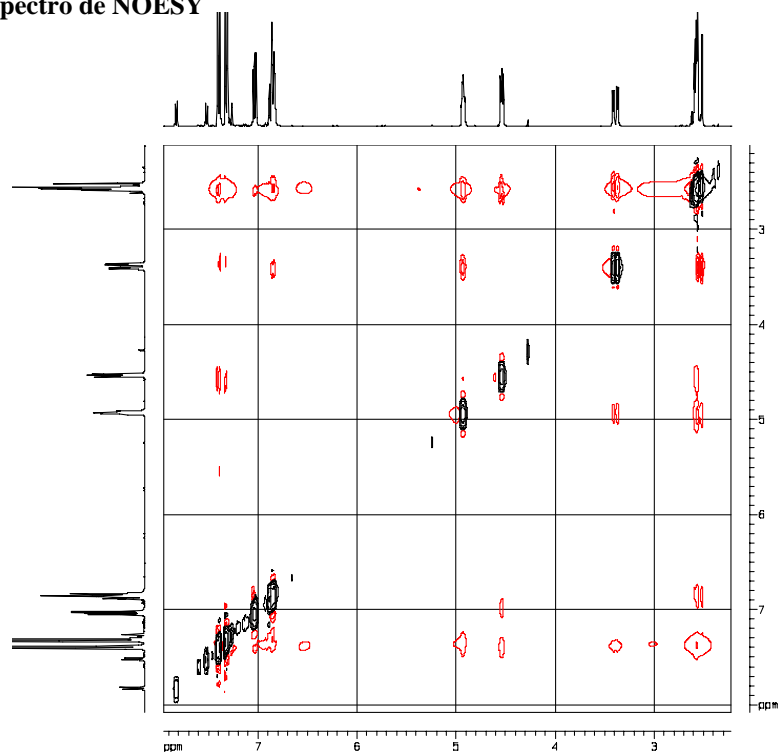
### Anexo 2.6 Espectro de HSQC



### Anexo 2.7 Espectro de HMBC



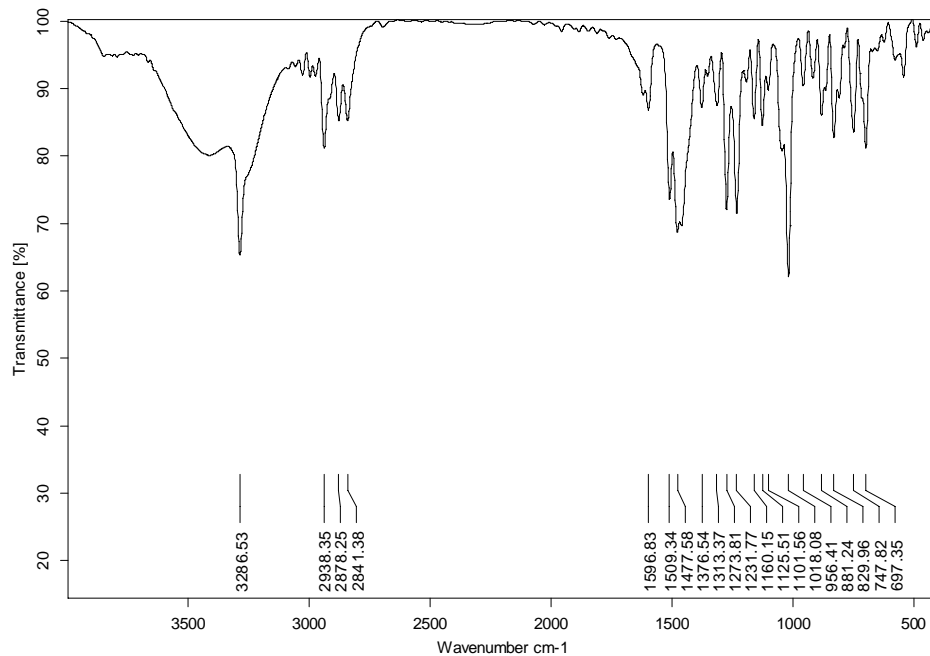
### Anexo 2.8 Espectro de NOESY



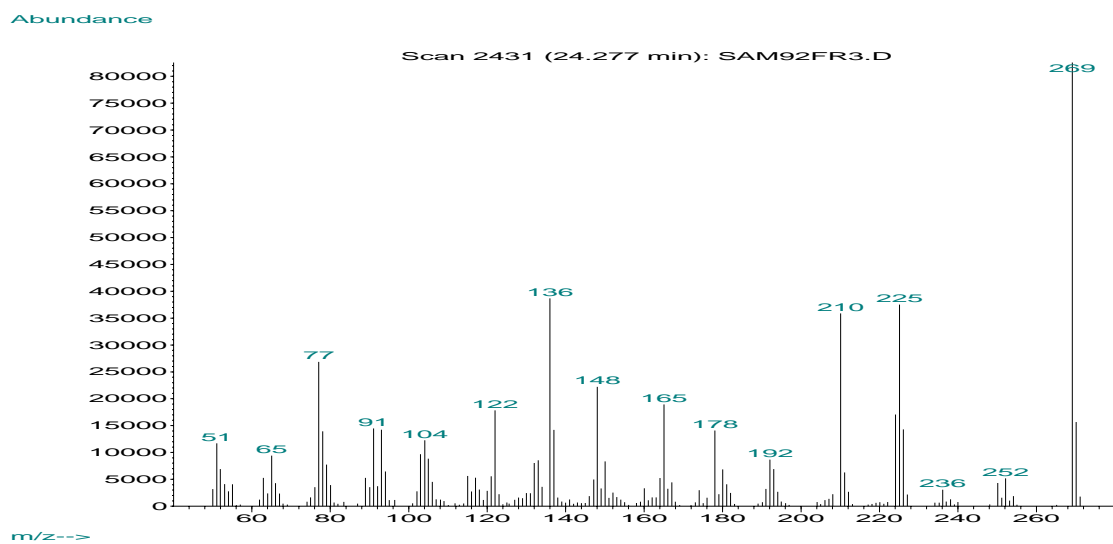
## ANEXOS 3. ESPECTROS DE IR, EM Y RMN DE LA TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA (6c)

MUESTRA.....SAM 92 F2

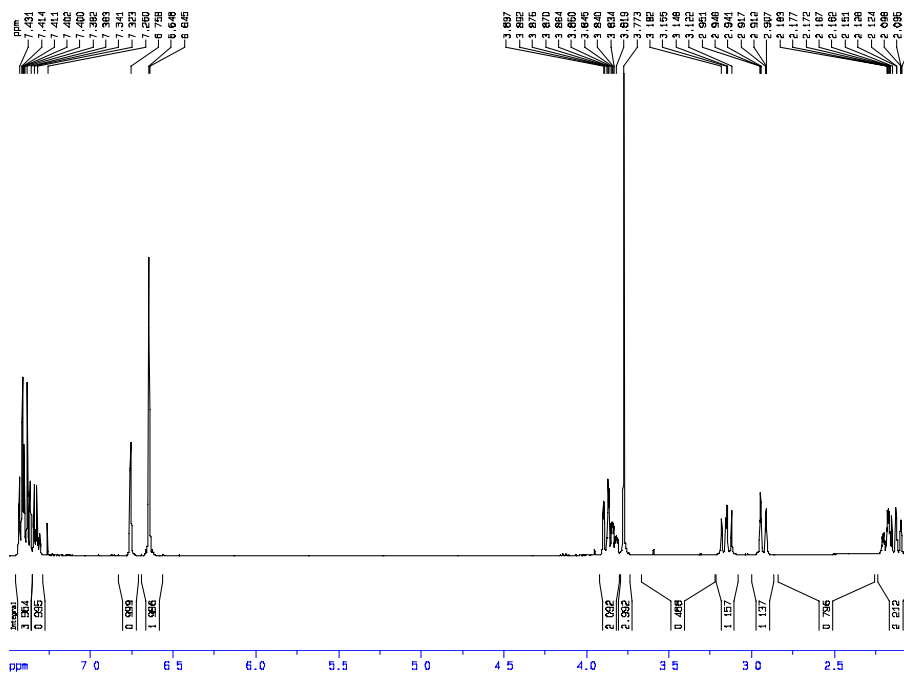
### Anexo 3.1 Espectro de IR



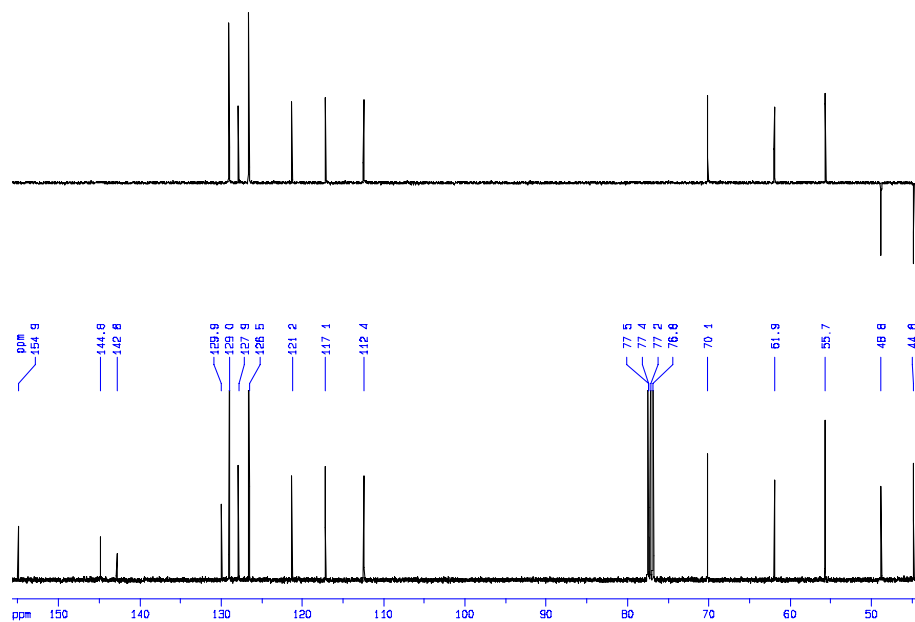
### Anexo 3.2 Espectro de EM



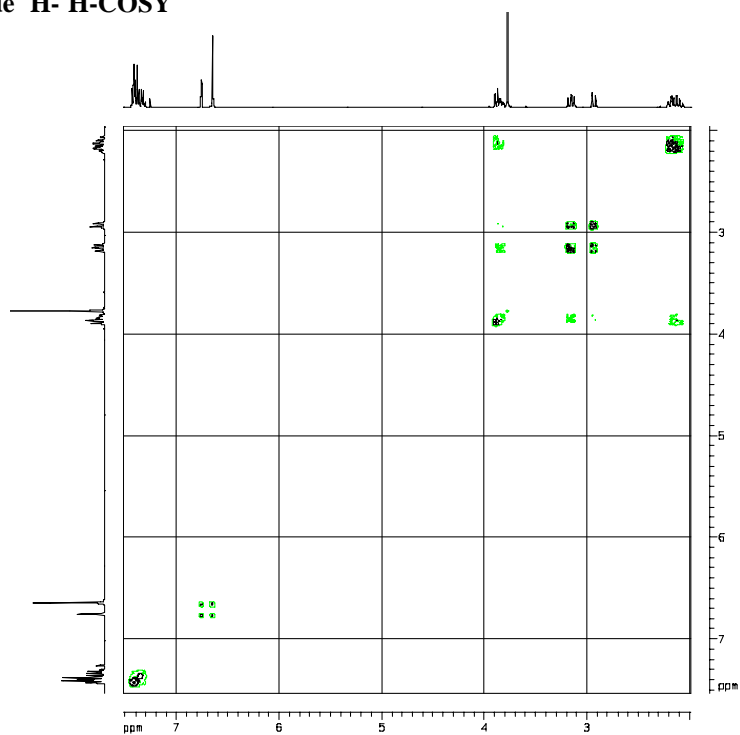
### Anexo 3.3 Espectro de RMN <sup>1</sup>H



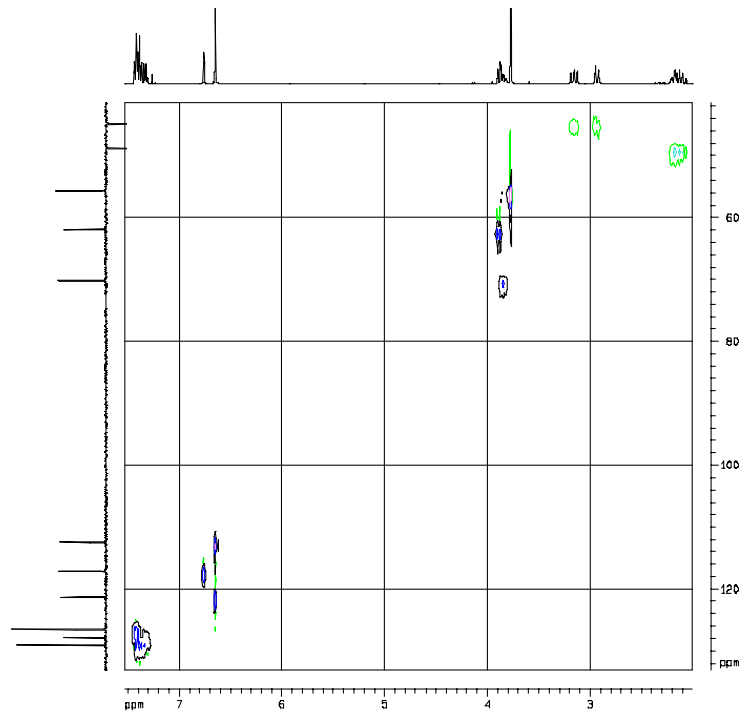
### Anexo 3.4 Espectro DEPT-135



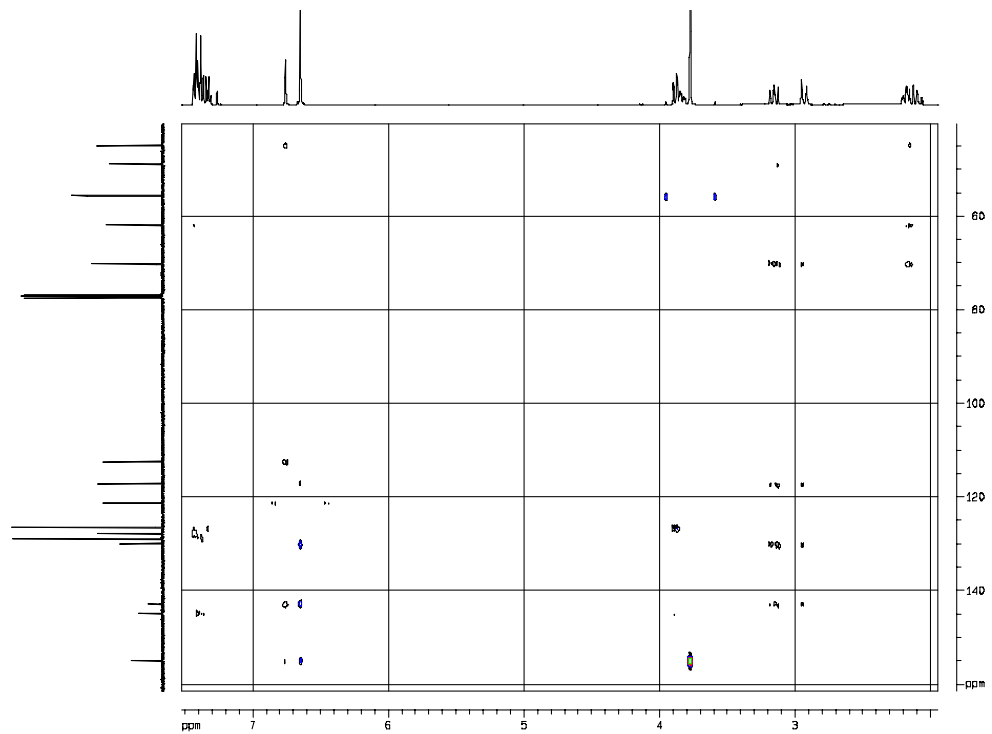
### Anexo 3.5 Espectro de $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY



### Anexo 3.6 Espectro de HSQC



### Anexo 3.7 Espectro de HMBC



### Anexo 3.8 Espectro de NOESY

