

**SÍNTESIS Y ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE SERIES NO
DESCRITAS DE TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS Y
PIRROLO[1,2-*a*]QUINOLINAS, Y ESTUDIO DE SUS POTENCIALES
ACTIVIDADES ANTIPARASITARIA, ANSIOLÍTICA Y ANTICANCERÍGENA**

SANDRA LILIANA GÓMEZ AYALA

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA
BUCARAMANGA, 2011**

**SÍNTESIS Y ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE SERIES NO
DESCRITAS DE TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS Y
PIRROLO[1,2-*a*]QUINOLINAS, Y ESTUDIO DE SUS POTENCIALES
ACTIVIDADES ANTIPARASITARIA, ANSIOLÍTICA Y ANTICANCERÍGENA**

SANDRA LILIANA GÓMEZ AYALA

Química, MSc.

Trabajo de Investigación como requisito parcial para optar al Título de Doctora en

Química

Director

ALIRIO PALMA RODRÍGUEZ

Químico, Ph. D.

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA

BUCARAMANGA, 2011

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

A mis hermanos, Leonardo Mauricio y Javier Humberto, por su compañía, sus chistes y apoyo a lo largo de toda mi vida.

A mi nonita María de la Cruz (Q.E.P.D), 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. Henry Insuasty, profesor de la Universidad de Nariño, por sus sugerencias.

Dr. Luis Chacón, director del Laboratorio de Diseño Molecular del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas y profesor de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo en Morelia, Michoacán-México, por el estudio QSAR, sus enseñanzas y su amistad.

Dr. Jairo René Martínez, profesor de la Universidad Industrial de Santander, por sus sugerencias.

Dr. Juan Manuel Urbina, profesor de la Universidad Industrial de Santander, por sus valiosas sugerencias.

Dra. Elena Stashenko, Directora del Centro de Cromatografía y Espectrometría de Masas de la Universidad Industrial de Santander, 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 y análisis de los espectros de RMN, por sus enseñanzas y sus valiosos aportes.

Dr. Daniel Molina, Director Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad Industrial de Santander, por la toma de los espectros de RMN.

Dr. Justo Cobo, profesor de la Universidad de Jaén-España, por el análisis por difracción de rayos X de monocristal.

Dra. Patricia Escobar, directora del Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad Industrial de Santander, por la evaluación de las propiedades antiparasitarias de las tetrahidro-1-benzoazepinas preparadas.

Dr. Carlos Conde, director del Laboratorio de Neurociencias y comportamiento de la Universidad Industrial de Santander, por la evaluación de las propiedades sobre el sistema nervioso central de algunos de los compuestos sintetizados.

Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos, por la evaluación anticancerígena de algunos de los compuestos sintetizados.

Dr. Hermínsul Cano, coordinador del Posgrado en Química de la Universidad Industrial de Santander, por su gran ayuda y consejos en estos años de doctorado.

Dr. Fernando Martínez, profesor de la Escuela de Química de la Universidad Industrial de Santander, por sus consejos, enseñanzas y colaboración desde mi ingreso al doctorado.

Química Mary Helena Torres, Técnico del Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad Industrial de Santander, por su gran colaboración en la toma de los espectros de RMN.

La Escuela de Química y su programa de posgrado, por las becas de sostenimiento a lo largo de mis estudios de doctorado.

COLCIENCIAS por la financiación de esta tesis de grado y por la beca de sostenimiento (**proyecto No. 1102-408-20563**).

MSc. William Salgar, Director Técnico del Centro de Cromatografía y Espectrometría de Masas de la Universidad Industrial de Santander, por su valiosa colaboración en la toma de los espectros de CG-EM.

Tecnólogo Jorge Niño, Técnico de Apoyo Docente de la Escuela de Química de la Universidad Industrial de Santander, por su apoyo constante durante mis años de estudio y su amistad.

Químico Farmacobiólogo Jonahtan Lira, estudiante de Maestría en Ciencias Químicas del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, por su gran disposición y paciencia en la explicación del estudio QSAR.

Dr. Alirio Palma, Director del Laboratorio de Síntesis Orgánica y del presente trabajo de investigación, por su paciencia, enseñanzas, confianza, dedicación en mi formación como profesional y ser humano y por su amistad incondicional. Sin su ayuda desinteresada no sería lo que soy hoy en día.

Julián Castrillón, Julio Orejarena y Carlos Mario Sanabria, por su participación en este trabajo de investigación.

Carlos Mario, por su amistad sincera, compañía y paciencia en estos últimos años en el laboratorio.

Sergio y Adriana, compañeros del LSO, quienes me alegraron los últimos meses de trabajo en el laboratorio con sus ocurrencias y buena energía.

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

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	43
1. MARCO TEORICO	46
1.1 MÉTODOS DE SÍNTESIS UTILIZADOS EN LA PREPARACIÓN DE 1-BENZOAZEPINAS	46
1.2 IMPORTANCIA FARMACO-BIOLÓGICA DE LOS DERIVADOS DE LA 1-BENZOAZEPINA	57
1.3 MÉTODOS DE SÍNTESIS UTILIZADOS EN LA PREPARACIÓN DE PIRROLO[1,2- <i>a</i>]QUINOLINAS	69
1.4 IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE LOS DERIVADOS DE LA PIRROLO[1,2- <i>a</i>]QUINOLINA	72
1.5 ASPECTOS TEÓRICOS ADICIONALES QUE SOPORTAN LA PRESENTE INVESTIGACIÓN	74
1.5.1 ADICIÓN DE AZA-MICHAEL	74

1.5.2 REACCIÓN DE CLAUSON-KAAS	76
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	78
3. OBJETIVOS	83
3.1 OBJETIVO GENERAL	83
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	83
4. PARTE EXPERIMENTAL	85
4.1 PREPARACIÓN DE LAS N-BENCILANILINAS <u>1a-s</u> Y LAS N-ALILANILINAS <u>4a-h</u>	86
4.2 PREPARACIÓN DE LAS ANILINAS PRECURSORAS: LAS N-ALIL-N-ARILMETILANILINAS <u>2a-s</u> Y LAS 2-ALILANILINAS <u>5a-h</u>	87
4.3 PREPARACIÓN DE LOS PRECURSORES ESTRATÉGICOS: LAS 2-ALIL-N-ARIL(HETEROARIL(1'-NAFTIL))METILANILINAS, LOS 2-((2-ALILARIL)AMINO)ACETATOS DE METILO, LOS ADUCTOS DE MICHAEL Y LOS 1-(2-ALILARIL)-1H-PIRROLOS A PARTIR DE LAS 2-ALILANILINAS	92
4.3.1 TRANSPOSICIÓN AMINO-CLAISEN DE LAS N-ALIL-N-ARILMETILANILINAS <u>2a-s</u> A LAS 2-ALIL-N-ARILMETILANILINAS <u>3a-s</u>	92

4.3.2 AMINO REDUCCIÓN INDIRECTA DE LOS ALDEHÍDOS SELECCIONADOS CON 2-ALILANILINAS Y BOROHIDRURO DE SODIO	98
4.3.2.1 PREPARACIÓN DE LAS 2-ALIL-N-ARILMETILANILINAS <u>3t,u,y</u>	98
4.3.2.2 SÍNTESIS DE LAS 2-ALIL-N-(1'-NAFTIL((2'-)(3'-)(4'-)PIRIDIL))METIL ANILINAS <u>6a-c,f (7a-r)</u>	101
4.3.3 N-ALQUILACIÓN DE 2-ALILANILINAS	113
4.3.3.1 SÍNTESIS DE LAS 2-ALIL-N-ARILMETILANILINAS <u>3v-x</u>	114
4.3.3.2 PREPARACIÓN DE LAS 2-ALIL-N-(1'-NAFTIL)METIL ANILINAS <u>6d,e</u> Y LOS 2-(2-ALILARILAMINO)ACETATOS DE METILO (<u>8a-c</u>)	116
4.3.4 PREPARACIÓN DE LOS ADUCTOS DE <i>MICHAEL</i> <u>9a-d</u>	119
4.3.5 SÍNTESIS DE LOS 1-(2-ALILARIL)-1<i>H</i>-PIRROLOS <u>10a-f</u>	122
4.4 CONVERSIÓN DE LOS PRECURSORES ESTRATÉGICOS <u>3, 6-8</u> EN LAS NUEVAS SERIES DE 1,4-EPOXI-2-ARIL(HETEROARIL (1'-NAFTIL)(METOXCARBONIL))TETRAHIDRO-1-BENZO AZEPINAS	126

4.4.1	PREPARACIÓN DE LAS <i>exo</i> -2-ARIL-1,4-EPOXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS <u>11a-y</u>	127
4.4.2	SÍNTESIS DE LAS 2- <i>exo</i> -(1'-NAFTIL((2'-)(3'-)(4'-)PIRIDIL))-1,4-EPOXI- TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS <u>12a-f</u> (<u>13a-p</u>)	133
4.4.3	PREPARACIÓN DE LAS 2- <i>exo</i> -(METOXCARBONIL)-1,4-EPOXI- TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS <u>14a-c</u>	140
4.5	APERTURA REDUCTIVA DE LOS 1,4-EPOXICICLOADUCTOS <u>11-14</u>	142
4.5.1	SÍNTESIS DE LAS <i>cis</i> -4-HIDROXI-2-FENIL(ARIL)-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS <u>16a-y</u>	143
4.5.2	PREPARACIÓN DE LAS <i>cis</i> -4-HIDROXI-2-(1'-NAFTIL((3'-)PIRIDIL))-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS <u>17a-f</u> (<u>18a,b</u>)	148
4.5.3	PREPARACIÓN DE LAS <i>cis</i> -4-HIDROXI-2-(METOXI CARBONIL)-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS <u>19a-c</u>	151
4.6	SÍNTESIS DE LAS 4-METIL-4,5-DIHIDROPIRROLO[1,2- <i>a</i>] QUINOLINAS <u>21a-f</u> A PARTIR DE LOS 1-(2-ALILARIL)-1 <i>H</i> -PIRROLOS <u>10a-f</u>	152
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	155

5.1 PREPARACIÓN DE LOS PRECURSORES ESTRATÉGICOS:	157
LAS 2-ALIL-N-ARIL(1'-NAFTIL(HETEROARIL))METIL	
ANILINAS <u>3</u>, <u>6</u>, <u>7</u> , LOS 2-((2-ALILARIL)AMINO)ACETATOS DE	
METILO <u>8</u>, LOS ADUCTOS DE <i>MICHAEL</i> <u>9</u> Y LOS 1-(2-	
ALILARIL)-1<i>H</i>-PIRROLOS <u>10</u>, A PARTIR DE LAS	
2-ALILANILINAS	
5.1.1 TRANSPOSICIÓN AMINO-<i>CLAISEN</i> DE LAS N-ALIL-N-	157
ARILMETILANILINAS <u>2a-s</u> A LAS 2-ALIL-N-ARILMETIL	
ANILINAS <u>3a-s</u>	
5.1.2 AMINO REDUCCIÓN INDIRECTA DE LOS ALDEHÍDOS	159
SELECCIONADOS CON 2-ALILANILINAS Y BOROHIDRURO DE	
SODIO	
5.1.3 N-ALQUILACIÓN DE 2-ALILANILINAS	162
5.1.4 PREPARACIÓN DE LOS ADUCTOS DE <i>MICHAEL</i> <u>9a-d</u>	164
5.1.5 SÍNTESIS DE LOS 1-(2-ALILARIL)-1<i>H</i>-PIRROLOS <u>10a-f</u>	165
5.2 OXIDACIÓN/CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR	181
1,3-DIPOLAR DE LOS PRECURSORES ESTRATÉGICOS <u>3</u>, <u>6-9</u>	
5.3 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LAS <i>cis</i>-4-HIDROXI-2-	225
ARIL(1'-NAFTIL(HETEROARIL)(METOXCARBONIL))	
TETRAHIDRO-1(1<i>H</i>)-BENZOAZEPINAS <u>16-19</u> MEDIANTE LA	
ESCISION REDUCTIVA DE LAS 1,4-EPOXI-2-ARIL(1'-	

NAFTIL(HETEROARIL)(METOXCARBONIL)) TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS <u>11-14</u>	
5.4 CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE <i>FRIEDEL-CRAFTS</i> DE LOS 1-(2-ALILARIL)-1<i>H</i>-PIRROLOS <u>10</u>. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LAS 4-METIL-4,5-DIHIDRO PIRROLO [1,2-<i>a</i>]QUINOLINAS <u>21</u>	250
6. ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS FINALES SINTETIZADOS	258
6.1 ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA DE LAS NUEVAS TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS	258
6.2 ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA	270
6.3 ACTIVIDAD ANSIOLÍTICA	270
7. ESTUDIO QSAR DE LA ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA DE LOS COMPUESTOS FINALES SINTETIZADOS	275
DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS	280
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	283
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	287
BIBLIOGRAFÍA	301

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Rutas sintéticas utilizadas para la construcción del anillo de la tetrahidro-1-benzoazepina y sus formas parcialmente reducidas	47
Esquema 2. Obtención de 1-benzoazepinonas en condiciones de la condensación de <i>Dieckmann</i>	48
Esquema 3. Uso de la acilación intramolecular de <i>Friedel-Crafts</i> en la obtención de la 1,2,5,6-tetrahidroazepino[3,2,1- <i>hi</i>]indol-4,7-diona (9)	48
Esquema 4. Síntesis de paulonas mediante la reacción de <i>Heck</i> en su versión intramolecular	49
Esquema 5. Preparación de 1-benzoazepinas de interés biológico en las condiciones de la reacción tipo <i>Claisen</i> intramolecular	49
Esquema 6. Preparación de espiro-1-benzoazepinonas en condiciones de la condensación aldólica cruzada intramolecular	50
Esquema 7. Síntesis de tetrahidro-1-benzoazepinonas a partir de anilinas terciarias <i>N</i> -alquil sustituidas	50

Esquema 8. Uso de la RCM en la síntesis de derivados de la 1-benzoazepina	51
Esquema 9. Síntesis de la paulona (21) mediante la ciclocondensación de derivados apropiados del indol	51
Esquema 10. Síntesis de 1-benzoazepinas a través de una arilaminación intramolecular	52
Esquema 11. <i>N</i> -Heterociclación de cloruros de arilo catalizada con el complejo Ni ⁰ -SIPr	53
Esquema 12. Síntesis de la 1-benzoazepinona (30) vía reordenamiento de <i>Beckmann</i>	54
Esquema 13. Síntesis del agente antihipertensivo SLV-306 a partir de la 2-bromo-1-tetralona (33)	54
Esquema 14. Síntesis del tolvaptán a partir de la tetralona (35)	55
Esquema 15. Síntesis de la tetrahydro-1-benzoazepinona (38) en condiciones de la reacción de <i>Schmidt</i>	56
Esquema 16. Síntesis de la tetrahydro-1-benzoazepinona (41) mediante la reacción de <i>Schmidt</i>	57
Esquema 17. Síntesis de la metilpirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolina (90) y fenilpirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolina (91)	70

Esquema 18. Uso de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar como etapa clave en la síntesis de las pirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolinas (93)	70
Esquema 19. Uso de los alenos (94) en la síntesis de las pirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolinas (95)	71
Esquema 20. Uso de catalizadores de cobre para construir el sistema de la pirroloquinolina	71
Esquema 21. Síntesis multicomponente de las 4,5-diaminopirroloquinolinas (99)	72
Esquema 22. Adición de <i>aza-Michael</i> del carbamato (106) a la cetona α , β -insaturada (107) y a la acrilamida (109) para producir los aductos (108) y (110)	75
Esquema 23. Obtención de los β -amino ésteres y de los β -aminonitrilos (113) mediante la adición conjugada de las aminas (111) a los alquenos electrodeficientes (112) en silica gel	75
Esquema 24. Síntesis del <i>N</i> -arilpirrol (116) <i>via</i> condensación de <i>Clauson-Kaas</i>	76
Esquema 25. Uso de la técnica de microondas en la síntesis de los pirroles <i>N</i> -sustituídos (118)	77
Esquema 26. Síntesis de <i>Clauson-Kaas</i> catalizada por el eterato de yoduro de magnesio en acetonitrilo	77

Esquema 27. Análisis retro-sintético de la ruta planteada para acceder a nuevas series de 4-hidroxi-(1'-naftil)((2-)(3'-)(4'-)piridil)tetrahidrobenzo-1-azepinas	79
Esquema 28. Análisis retro-sintético de la ruta de síntesis propuesta para la obtención de nuevas tetrahydro-1-benzoazepinas 2,4-disustituidas	80
Esquema 29. Análisis retro-sintético de la ruta que se empleó en la obtención de nuevas 4-hidroxi-2-aril-tetrahydro-1-benzoazepinas con promisorio actividad antiparasitaria y sobre el SNC	81
Esquema 30. Análisis retro-sintético de la nueva ruta que se diseñó en el LSO para la obtención de nuevas 4,5-dihidropirrol[1,2- <i>a</i>]quinolinas para ser evaluados como anticancerígenos	82
Esquema 31. Transformaciones químicas previstas en la ruta de síntesis que se utilizó en la presente investigación.	156
Esquema 32. Preparación de las <i>orto</i> -alil-anilinas- <i>N</i> -arilmetil sustituidas 3a-s a partir de las <i>N</i> -alil- <i>N</i> -arilmetilanilinas 2a-s	159
Esquema 33. Preparación de las 2-alil- <i>N</i> -arilmetilanilinas 3t,u,y , las 2-alil- <i>N</i> -(1'-naftil)metilanilinas 6a-f y 2-alil- <i>N</i> -(2'-(3'-)(4'-)piridil)metilanilinas 7a-r a partir de las <i>orto</i> -alil-anilinas 5a-i	161
Esquema 34. Síntesis de las 2-alilaril(1'-naftil)metilanilinas 3v-x (6d,e) y los 2-(2-alilarilamino)acetatos de metilo 8a-c	163
Esquema 35. Preparación de los aductos de <i>Michael</i> 9a-d	165

Esquema 36. Síntesis de los 1-(2-alilaril)-1 <i>H</i> -pirrolos <u>10a-f</u> <i>via</i> condensación de <i>Clauson-Kaas</i>	166
Esquema 37. Posible formación del ion pico de base de las aminas <u>3s</u> , <u>3x</u> , <u>3y</u>	167
Esquema 38. Posibles fragmentaciones de los iones moleculares de las 2-alilarilmetilanilinas <u>3a-y</u>	168
Esquema 39. Principales fragmentaciones de los iones moleculares de las 2-alilaminas <u>6a-f</u>	169
Esquema 40. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 2-alil- <i>N</i> -(2'-(3'-)(4'-)-piridil)metilanilinas <u>7a-r</u>	170
Esquema 41. Posibles fragmentaciones de los iones moleculares de las 2-(2-alilarilamino)acetatos de metilo <u>8a-c</u>	171
Esquema 42. Principales fragmentaciones de los iones moleculares de los aductos de <i>Michael</i> <u>9a-d</u>	172
Esquema 43. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 1-(2-alilaril)-1 <i>H</i> -pirrolos <u>10a-c</u> y <u>10e</u>	173
Esquema 44. Principales fragmentaciones de los iones moleculares <u>10d</u> y <u>10f</u>	175
Esquema 45. Preparación de los 1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas <u>11-15</u>	182

Esquema 46. Posible patrón de fragmentación de iones moleculares de los 1,4-epoxiciclooaductos <u>11</u>	186
Esquema 47. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 2- <i>exo</i> -(1'-naftil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepinas <u>12</u>	187
Esquema 48. Posibles fragmentaciones de los iones moleculares de los ciclooaductos <u>13</u>	188
Esquema 49. Posible patrón de fragmentación de iones moleculares de los 1,4-epoxiciclooaductos <u>14</u>	189
Esquema 50. Posible mecanismo de formación de la 6,8-dimetil-2- <i>exo</i> -(metoxicarbonil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepina a partir del aducto de <i>Michael</i> <u>9c</u>	224
Esquema 51. Síntesis de las <i>cis</i> -4-hidroxi-2-aryl(1'-naftil(heteroaril) (metoxicarbonil))tetrahidro-1(1 <i>H</i>)-benzoazepinas <u>16-19</u>	226
Esquema 52. Posibles principales fragmentaciones de los amino-alcoholes <u>16 y 18</u>	228
Esquema 53. Posibles fragmentaciones de los iones moleculares de las tetrahidro-1-benzoazepinas <u>17</u>	229
Esquema 54. Posibles fragmentaciones de los iones moleculares de las <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas <u>19a-c</u>	230

Esquema 55. Síntesis de las 4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolinas <u>21a-f</u>	251
Esquema 56. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las pirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolinas <u>21a-f</u>	252

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Derivados de la 1,2-dihidro-7,8-dimetoxi- <i>N</i> -(<i>p</i> -tosil)-1-benzazepina con actividad analgésica y anti-inflamatoria	57
Figura 2. 1-Benzoazepinonas que actúan como inhibidoras del canal de sodio Nav1.7 y como antagonistas de los receptores de la dopamina	58
Figura 3. Agentes terapéuticos benazepril, diltiazem y sus análogos relacionados, y el SLV-306	59
Figura 4. 1-Benzoazepinonas con actividad anticancerígena	60
Figura 5. Paulonas con actividad antiproliferativa	61
Figura 6. Darponas que son activas contra diferentes líneas de células tumorales	62
Figura 7. 1-Benzoazepinonas que estimulan la liberación de la hormona de crecimiento de mamíferos	63
Figura 8. Antagonista selectivo no peptídico OPC-31260 del receptor V ₂ , y algunos de sus metabolitos aislados de fluidos fisiológicos	65

Figura 9. 1-Benzoazepinas fusionadas con heterociclos pentagonales de interés farmacológico	65
Figura 10. Antagonistas del receptor V ₁ de la AVP	66
Figura 11. Ejemplos de agonistas no peptídicos del receptor V ₂ de la AVP	67
Figura 12. Inhibidores de la DHFR y antidepresivos análogos del mianserin (79)	68
Figura 13. 1,4-Epoxitetrahidronafto[1,2- <i>b</i>]azepinas y 1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas con actividad antiparasitaria	68
Figura 14. Poliamina conjugada con la 7-nitrodihidro-1-benzoazepina	69
Figura 15. Derivados de la 1-benzoil-3-cianopirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolina con potente actividad anticancerígena	73
Figura 16. Derivados de las 5-metilpirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolina que son activos contra la leucemia linfocítica P388	74
Figura 17. Estructura general de las <i>N</i> -arilmetilanilinas 1a-s y <i>N</i> -alilanilinas 4a-h	87
Figura 18. Estructura general de las <i>N</i> -alil- <i>N</i> -arilmetilanilinas 2a-s y las 2-alilanilinas 5a-h	87
Figura 19. Estructura general de las 2-Alil- <i>N</i> -arilmetilanilinas 3a-s	92

Figura 20. Estructura general de las 2-alil- <i>N</i> -arilmetilanilinas <u>3t-y</u>	98
Figura 21. Estructura general de las 2-alil- <i>N</i> -(1'-naftil((2'-)(3'-)(4'-)piridil))metilanilinas <u>6a-f (7a-r)</u>	101
Figura 22. Estructura general de los 2-(2-alilarilamino)acetatos de metilo <u>8a-c</u>	116
Figura 23. Estructura general de los aductos de <i>Michael</i> <u>9a-d</u>	119
Figura 24. Estructura general de los 1-(2-alilaril)-1 <i>H</i> -pirrolos <u>10a-f</u>	122
Figura 25. Estructura general de las <i>exo</i> -2-Aril-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas <u>10a-y</u>	127
Figura 26. Estructuras generales de las 2- <i>exo</i> -(1'-naftil((2'-)(3'-)(4'-)piridil))-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas <u>12a-f (13a-p)</u>	133
Figura 27. Estructura general de las 2- <i>exo</i> -metoxicarbonil-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas <u>14a-c</u>	140
Figura 28. Estructura general de las <i>cis</i> -4-hidroxi-2-fenil(aril)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepinas <u>16a-y</u>	143
Figura 29. Estructura general de las <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(1'-naftil((3'-)piridil))-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepinas <u>17a-f (18a,b)</u>	148
Figura 30. Estructura general de las <i>cis</i> -4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepinas <u>19a-c</u>	151

Figura 31. Estructura general de las 4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolinas 21a-f	153
Figura 32. Desplazamientos químicos de los protones de la 2-alil-4-trifluórometoxi- <i>N</i> -(4'-piridilmetil) anilina 7k	176
Figura 33. Espectro RMN ¹ H del 2-(2-alil-4-metilfenilamino)acetato de metilo 8b	178
Figura 34. Espectro RMN ¹ H del 3-((2-Alil-3,5-dimetilfenil)amino) propanonitrilo 9c	179
Figura 35. Espectro ¹ H, ¹ H-COSY del 2-(2-alil-4-metilfenilamino)acetato de metilo 8b	180
Figura 36. Espectros de RMN ¹³ C y DEPT-135 de la amina 8b	180
Figura 37. Desplazamientos químicos de los protones azepínicos en el espectro de RMN ¹ H del cicloaducto 14a	192
Figura 38. Principales correlaciones entre los protones del cicloaducto 13p	193
Figura 39. Espectros de RMN ¹³ C y DEPT-135 de la 6,8-dimetil-2- <i>exo</i> -(2'-piridil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 13p	194
Figura 40. Espectro NOESY del cicloaducto 14a	195
Figura 41. Espectro NOESY de la 7-flúoro-2- <i>exo</i> -(2'-piridil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 13n	196

Figura 42. Estructuras moleculares de los cicloaductos <u>11a</u> , <u>11c</u> , <u>11f</u> , <u>11i</u> , <u>11k</u> , <u>11l</u> resueltas empleando la técnica de difracción de rayos X de monocristal	212
Figura 43. Estructuras moleculares de los cicloaductos <u>11m</u> , <u>11q</u> , <u>11t</u> , <u>11w</u> y <u>11y</u> resueltas empleando la técnica de difracción de rayos X de monocristal	213
Figura 44. Estructuras moleculares de los cicloaductos <u>12a-d</u> resueltas empleando la técnica de difracción de rayos X de monocristal	214
Figura 45. Parte de la estructura cristalina de <u>11a</u> , <u>11f</u> y <u>11i</u> mostrando agregaciones de moléculas a través de enlaces de hidrógeno	215
Figura 46. Parte de la estructura cristalina de <u>11k</u> , <u>11l</u> , <u>11m</u> y <u>11q</u> mostrando agregaciones de moléculas a través de enlaces de hidrógeno	216
Figura 47. Parte de la estructura cristalina de <u>11w</u> y <u>11y</u> mostrando agregaciones de moléculas a través de enlaces de hidrógeno	217
Figura 48. Parte de la estructura cristalina de <u>12a-12d</u> mostrando agregaciones de moléculas a través de enlaces de hidrógeno	220
Figura 49. Espectro RMN ¹ H de la 6,8-dimetil-2- <i>exo</i> -(metoxicarbonil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(<i>1H</i>)-benzoazepina cuyo precursor es el aducto de <i>Michael</i> <u>9c</u>	223
Figura 50. Desplazamientos químicos de los carbonos (ppm) en el espectro HSQC de 6,8-dimetil-2- <i>exo</i> -(metoxicarbonil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-	224

1(<i>H</i>)-benzoazepina provenientes del precursor 9c	
Figura 51. Espectros de RMN ¹ H del amino-alcohol 18a y de su precursor 13a	232
Figura 52. Espectro ¹ H, ¹ H-COSY de la región alifática de la tetrahidro-1-benzoazepina 18^a	234
Figura 53. Espectro HSQC del amino-alcohol 18b	235
Figura 54. Espectro NOESY de la tetrahidro-1-benzoazepina 18b	236
Figura 55. Estructura molecular del enantiomero (<i>2R</i> , <i>4S</i>) del compuesto 18a	247
Figura 56. Parte de la estructura cristalina de 18a mostrando agregaciones de moléculas a través de enlaces de hidrógeno	249
Figura 57. Espectro de RMN ¹ H de la pirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolina 21a	253
Figura 58. Principales correlaciones entre los protones en el espectro ¹ H, ¹ H-COSY de 21a	254
Figura 59. Desplazamientos químicos de los carbonos en el espectro HSQC de la pirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolina 21a	255
Figura 60. Formas del parásito <i>Trypanosoma cruzi</i>	259

Figura 61. Formas del parásito <i>Leishmania</i>	260
Figura 62. Laberinto en cruz elevado con sus dimensiones	272
Figura 63. Porcentaje de tiempo en brazo abierto, de entradas a brazo abierto y número de cruzamientos observados durante la primera y segunda sesiones de ratas expuestas a <u>17b</u>	274

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los cicloaductos <u>11</u>	197
Tabla 2. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los cicloaductos <u>12</u>	200
Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los cicloaductos <u>13</u>	201
Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los cicloaductos <u>14</u>	204
Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los cicloaductos <u>11</u>	205
Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los cicloaductos <u>12</u>	207

Tabla 7. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los cicloaductos <u>13</u>	208
Tabla 8. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los cicloaductos <u>14</u>	209
Tabla 9. Datos cristalográficos de los cicloaductos <u>11a</u> , <u>11c</u> , <u>11f</u> , <u>11i</u> , <u>11k</u> , <u>11l</u> , <u>11m</u> , <u>11q</u> , <u>11t</u> , <u>11w</u> y <u>11y</u> determinados por difracción de rayos X de monocristal	218
Tabla 10. Datos cristalográficos de los cicloaductos <u>12a-12d</u> determinados por difracción de rayos X de monocristal	221
Tabla 11. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los amino-alcoholes <u>16</u>	237
Tabla 12. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los amino-alcoholes <u>17</u>	240
Tabla 13. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los amino-alcoholes <u>18</u>	241
Tabla 14. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los amino-alcoholes <u>19</u>	242

Tabla 15. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los amino-alcoholes <u>16</u>	243
Tabla 16. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los amino-alcoholes <u>17</u>	244
Tabla 17. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los amino-alcoholes <u>18</u>	245
Tabla 18. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los amino-alcoholes <u>19</u>	246
Tabla 19. Datos cristalográficos del amino-alcohol <u>18a</u> determinados por difracción de rayos X de monocristal	248
Tabla 20. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las pirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolinas <u>21</u>	256
Tabla 21. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en las pirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolinas <u>21</u>	257

Tabla 22. Actividad antiparasitaria y citotóxica <i>in vitro</i> contra <i>T. cruzi</i> y células VERO de las 1,4-epoxi-2-aril- (11a-n y 11q-y) y <i>cis</i> -4-hidroxi-2-ariltetrahidro-1-benzoazepinas 16a-n y 16q-y	264
Tabla 23. Actividad antiparasitaria y citotóxica <i>in vitro</i> contra <i>L. chagasi</i> y células THP-1 de las 1,4-epoxi-2-aril- (11a-n y 11q-y) y <i>cis</i> -4-hidroxi-2-ariltetrahidro-1-benzoazepinas 16a-n y 16q-y	267
Tabla 24. Relación entre los descriptores en el modelo 3	277
Tabla 25. Valores de CI ₅₀ , descriptores teóricos y una comparación entre la CI ₅₀ calculada y la experimental	278

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexos 1. Espectros IR, MS, RMN ^1H , RMN ^{13}C , ^1H - ^1H COSY y HSQC de la 2-Alil-4-cloro- <i>N</i> -(2'-piridilmetil)anilina 7o	321
Anexo 1.1 Espectro de IR	321
Anexo 1.2 Espectro de EM	321
Anexo 1.3 Espectro de RMN ^1H	322
Anexo 1.4 Espectro de RMN ^{13}C	322
Anexo 1.5 Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H - COSY	323
Anexo 1.6 Espectro de correlación heteronuclear HSQC	323
Anexos 2. Espectros IR, MS, RMN ^1H , RMN ^{13}C , ^1H - ^1H COSY y HSQC del 2-(2-alilbencenamino)acetato de metilo 8a	324
Anexo 2.1 Espectro de IR	324
Anexo 2.2 Espectro de EM	324
Anexo 2.3 Espectro de RMN ^1H	325
Anexo 2.4 Espectro de RMN ^{13}C	325

Anexo 2.5 Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H -COSY	326
Anexo 2.6 Espectro de correlación heteronuclear HSQC	326
Anexos 3: Espectros IR, MS, RMN ^1H , RMN ^{13}C , ^1H - ^1H COSY y HSQC del 3-((2-alilfenil)amino)propanonitrilo 9a	327
Anexo 3.1 Espectro de IR	327
Anexo 3.2 Espectro de EM	327
Anexo 3.3 Espectro de RMN ^1H	328
Anexo 3.4 Espectro de RMN ^{13}C	328
Anexo 3.5 Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H -COSY	329
Anexo 3.6 Espectro de correlación heteronuclear HSQC	329
Anexos 4: Espectros IR, MS, RMN ^1H , RMN ^{13}C , DEPT-135 del 1-(2-alilfenil)-1 <i>H</i> -pirrol 10a	330
Anexo 4.1 Espectro de IR	330
Anexo 4.2 Espectro de EM	330
Anexo 4.3 Espectro de RMN ^1H	331
Anexo 4.4 Espectro de RMN ^{13}C	331
Anexo 4.5 Espectro DEPT-135	332

Anexos 5: Espectros IR, MS, RMN ^1H , RMN ^{13}C , ^1H , ^1H -COSY, HSQC, NOESY de la 7-trifluórometoxi-2-exo-(3'-piridil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 13e	333
Anexo 5.1 Espectro de IR	333
Anexo 5.2 Espectro de EM	333
Anexo 5.3 Espectro de RMN ^1H	334
Anexo 5.4 Espectro de RMN ^{13}C	334
Anexo 5.5 Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY	335
Anexo 5.6 Espectro de correlación heteronuclear HSQC	335
Anexo 5.7 Espectro NOESY	336
Anexos 6: Espectros IR, MS, RMN ^1H , RMN ^{13}C , ^1H , ^1H -COSY, HSQC, NOESY de la 7-metil-2-exo-(metoxicarbonil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 14b	337
Anexo 6.1 Espectro de IR	337
Anexo 6.2 Espectro de EM	337
Anexo 6.3 Espectro de RMN ^1H	338
Anexo 6.4 Espectro de RMN ^{13}C	338
Anexo 6.5 Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY	339

Anexo 6.6 Espectro de correlación heteronuclear HSQC	339
Anexo 6.7 Espectro NOESY	340
Anexos 7: Espectros IR, MS, RMN ^1H , RMN ^{13}C , ^1H , ^1H -COSY, HSQC, NOESY de la 6,8-Dimetil-cis-4-hidroxi--2-(1'-naftil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 17f	341
Anexo 7.1 Espectro de IR	341
Anexo 7.2 Espectro de EM	341
Anexo 7.3 Espectro de RMN ^1H	342
Anexo 7.4 Espectro de RMN ^{13}C	342
Anexo 7.5 Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY	343
Anexo 7.6 Espectro de correlación heteronuclear HSQC	343
Anexo 7.7 Espectro NOESY	344
Anexos 8: Espectros IR, MS, RMN ^1H , RMN ^{13}C , ^1H , ^1H -COSY, HSQC, NOESY de la 7-Cloro-4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolina 21d	345
Anexo 8.1 Espectro de IR	345
Anexo 8.2 Espectro de EM	345
Anexo 8.3 Espectro de RMN ^1H	346
Anexo 8.4 Espectro de RMN ^{13}C	346

Anexo 8.5 Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY	347
Anexo 8.6 Espectro de correlación heteronuclear HSQC	347

ABREVIATURAS Y ACRONIMOS

ACE Enzima convertidora de la angiotensina

AVP Arginina Vasopresina

Bn Bencilo

Boc *terc*-Butoxicarbonil

BSA *N,O*-Bis(trimetilsilil)acetamida

Bz Benzoilo

°C Grados centígrados

CC₅₀ Concentración citotóxica media

CCF Cromatografía de capa fina

CDKs Quinasas dependientes de ciclinas

CDCl₃ Cloroformo deuterado

CI₅₀ Concentración Inhibitoria Media

CINTROP Centro de Investigaciones de Enfermedades Tropicales

¹H-¹H-COSY: correlated spectroscopy (espectroscopía de correlación homonuclear)

DCM Diclorometano

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

DMF *N,N*-dimetilformamida

DMSO Dimetilsulfóxido

eV Electrón voltio

g Gramos

g/mol Gramos por mol

GC-EM Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas

Hz Hertz

H_{ax} Hidrógeno axial

H_{eq} Hidrógeno ecuatorial

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

HOMO Highest Occupied Molecular Orbital

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

IR Infrarrojo

J Constante de acoplamiento

LSO Laboratorio de Síntesis Orgánica

LUMO Lowest Unoccupied Molecular Orbital

M⁺ Ion molecular

m/z Relación masa sobre carga

min Minutos

MeOH Metanol

mL Mililitros

MTT Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio

NOESY Nuclear Overhouser effect spectroscopy

p.f Punto de fusión

Ph Fenilo

PPA Ácido polifosfórico

RCM Fusión anular por metátesis

RMN Resonancia magnética nuclear

RMN ¹H Resonancia magnética nuclear de protones

RMN ¹³C Resonancia magnética nuclear de carbono

SNC Sistema nervioso central

t-Bu *terc*-butilo

THF Tetrahidrofurano

TMS Tetrametilsilano

Ts Tosilo

UV Ultravioleta

UV-VIS Ultravioleta-Visible

μM Micromolar

V.F. Vibración de Flexión

V.T. Vibración de Tensión

RESUMEN

TITULO: SÍNTESIS Y ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE SERIES NO DESCRITAS DE TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS Y PIRROLO[1,2-*a*]QUINOLINAS, Y ESTUDIO DE SUS POTENCIALES ACTIVIDADES ANTIPARASITARIA, ANSIOLÍTICA Y ANTICANCERÍGENA¹

AUTOR: Sandra Liliana Gómez Ayala**

PALABRAS CLAVE: transposición amino-*Claisen*, cicloadición intramolecular 1,3-dipolar, tetrahydro-1-benzoazepinas, 2-alilanilinas, apertura reductiva, reacción de *Clauson-Kaas*, ciclación intramolecular de *Friedel-Crafts*, pirrolo[1,2-*a*]quinolinas

DESCRIPCION: Las tetrahydro-1-benzoazepinas y las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas 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 describen dos rutas de síntesis. Por un lado, la síntesis estereoespecífica de las *cis*-4-hidroxi-2-aril(1'-naftil(heteroaril)(metoxicarbonil)) tetrahydro-1(1*H*)-benzoazepinas y por el otro, la síntesis de las 4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolinas a partir de los precursores clave, las 2-alilanilinas. La primera ruta de síntesis está basada en las reacciones de transposición amino-*Claisen*, alquilación, amino-reducción indirecta con posterior oxidación en condiciones de la cicloadición intramolecular dipolar [3+2] para obtener los 1,4-epoxicicloadductos, los cuales, sufren una apertura reductiva del enlace N-O y de esta manera, se transforman en los amino-alcoholes finales de interés. La segunda estrategia de síntesis involucra las reacciones de *Clauson-Kaas* y la ciclación intramolecular de *Friedel-Crafts*.

Utilizando estas dos rutas de síntesis se obtuvieron 74 nuevos compuestos (41 cicloadductos, 27 amino-alcoholes y 6 pirroloquinolinas) 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 unidimensional ¹H y ¹³C y bidimensional y difracción de rayos X de monocristal. Además, fueron evaluadas las propiedades biológicas de los 1,4-epoxicicloadductos 2-arilsustituídos y sus correspondientes amino-alcoholes como antiparasitarios, específicamente como anti-*T. cruzi* y anti-*L. chagasi*. Basados en estos resultados, se realizó un estudio QSAR. También se evaluaron algunas tetrahydro-1-benzoazepinas como ansiolíticos y junto a las pirroloquinolinas como anticancerígenos.

¹ Tesis Doctoral (Trabajo de Investigación)

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

ABSTRACT

TITLE: SYNTHESIS AND STRUCTURAL ELUCIDATION OF UNDESCRIBED NEW SERIES OF TETRAHYDRO-1-BENZAZEPINES AND PYRROLO[1,2-*a*]QUINOLINES, AND STUDY OF THEIR POTENTIALS ACTIVITIES ANTIPARASITIC, ANXIOLYTIC AND ANTICANCER *

AUTHOR: Sandra Liliana Gómez Ayala **

KEY WORDS: amino-*Claisen* rearrangement, intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition, tetrahydro-1-benzazepines, *ortho*-allylanilines, reductive cleavage, *Clauson-Kaas* reaction, intramolecular *Friedel-Crafts* cyclization, pyrrolo[1,2-*a*]quinolines

DESCRIPTION: Tetrahydro-1-benzazepine and pyrrolo[1,2-*a*]quinolines 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 and pyrroloquinolines make them attractive targets in organic synthesis, consequently several synthetic strategies for their synthesis have already been developed.

The stereospecific synthesis of *cis*-4-hydroxy-2-aryl-(1'-naphthyl(heteroaryl) (methoxycarbonyl))tetrahydro-1-(1*H*)-benzazepines and the synthesis of 4-methyl-4,5-dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinolines from the key precursors, the 2-allylanilines, is described in this research. The first synthetic route is based on the reactions of amino-*Claisen* rearrangement, alkylation, indirect reductive amination with subsequent oxidation in terms of the intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition affording cycloadducts, and reductive cleavage of the isoxazolidinic N-O bond. The second synthetic strategy involves the *Clauson-Kaas* reaction and the intramolecular *Friedel-Crafts* cyclization affording pyrroloquinolines.

74 novel compounds (41 cycloadducts, 27 amino-alcohols and 6 pyrroloquinolines) were obtained for the first time. Their physicochemical and spectroscopical properties are being reported. The 1,4-epoxy-2-aryl and 4-hydroxy-2-aryltetrahydro-1-benzazepine derivatives were tested *in vitro* against both *T. cruzi* and *L. chagasi* parasites and also for cytotoxicity using Vero and THP-1 mammalian cell lines. Based on these results a study QSAR was realized. Other derivatives were tested as anxiolytics and together with the pyrroloquinolines were tested against cancer cells.

* Doctoral degree thesis (Investigative work)

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

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la información recopilada en la literatura especializada sobre compuestos orgánicos, se ha estimado que más del 60% de ellos son heterociclos. Muchas de estas sustancias pueden provenir de fuentes naturales como la nicotina y la cocaína, otras son de origen sintético como los fármacos clozapina, diltiazem y nifurtimox, y muchos otros, son sistemas de interés teórico. Los compuestos heterocíclicos intervienen en una variedad de procesos vitales como, por ejemplo, en los mecanismos que rigen las leyes de la herencia, la respiración y sobre el sistema nervioso central. Además, han impulsado el desarrollo de la industria farmacéutica, agroquímica, colorantes, diseño de nuevos catalizadores, etc.

Los químicos sintéticos en su afán por construir sistemas heterocíclicos que actúen sobre proteínas o macromoléculas involucradas en procesos biológicos relevantes, y con el propósito de tratar alteraciones de estos procesos que derivan en enfermedades, han creado varias estrategias para abordar esa grandiosa labor creativa. Entre éstas, se encuentra la Síntesis Orientada Diversificada (DOS, en inglés). La DOS tiene como objetivo, crear librerías de moléculas pequeñas con una gran diversidad estructural, utilizando rutas de síntesis de pocas etapas con alto grado de eficiencia, a partir de sustratos sencillos. Idealmente, con la DOS se podría generar una colección de moléculas caracterizadas por su diversidad en la estereoquímica, del esqueleto y de sustituyentes; siendo esta última el factor más sencillo y tal vez, el más utilizado para lograr tal colección molecular.

Estructuralmente, los compuestos heterocíclicos son anillos de tamaño variable que poseen uno o más átomos diferentes al de carbono, y pueden o no estar fusionados a otro tipo de sistema anular, ya sea cíclico o heterocíclico.

Entre la vasta gama de heterociclos se encuentran los nitrogenados de cinco, seis y siete miembros, los cuales constituyen las unidades estructurales de numerosos productos

naturales biológicamente activos, y además han jugado un importante papel en el diseño de medicamentos que actualmente se prescriben en tratamientos clínicos de diversas enfermedades. Por muchos años, las 1-benzoazepinas, que son heterociclos nitrogenados de procedencia sintética (en su mayoría), han sido ampliamente estudiadas debido, fundamentalmente, a sus promisorias y amplios rangos de actividades fármaco-biológicas, especialmente, sobre los sistemas cardiovascular y nervioso central. También han encontrado interesantes aplicaciones como antitumorales, antivirales (anti-VIH), analgésicos, etc.

Otro sistema nitrogenado que ha llamado la atención en los últimos años por su potencial aplicación como agente anti-cancerígeno, es el de la pirrolo[1,2-*a*]quinolina.

El potencial farmacológico inherente de estos dos sistemas heterocíclicos ha estimulado el interés de los químicos para asumir con vehemencia el reto de diseñar nuevas y más 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 (LSO) se diseñó e implementó una ruta de síntesis propia que ha permitido, conservando el esqueleto de la 1-benzoazepina y realizando modificaciones en las posiciones *orto*-, *meta*- y *para*- del anillo de benceno y en la posición 2 del anillo azepínico, hasta el momento, obtener de manera exitosa más de ochenta (80) nuevos derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina y la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina, referentes a las series *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina, *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina, *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahidro-1-benzoazepina, *cis*-4-hidroxi-2-(1-naftil)tetrahidro-1-benzoazepina, *cis*-4-hidroxi-2-(2-furil)tetrahidro-1-benzoazepina y 2-alquencil(etinil)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepina. A la luz de estos resultados, se ha propuesto ampliar los alcances de la metodología ya desarrollada, mediante la implementación de nuevas reacciones clásicas como la adición conjugada de Michael a *orto*-alilalaninas, esta vez con el fin de llevar a cabo la síntesis y el

estudio de las propiedades físicas y espectroscópicas de nuevas series de tetrahydro-1-benzoazepinas, incluyendo nuevos derivados de las series *cis*-2-aril-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepina y *cis*-4-hidroxi-2-(1-naftil)tetrahydro-1-benzoazepina ya que, como se verá en el marco teórico, un número considerable de estos compuestos, en ensayos específicos *in vitro*, presentaron una promisoriosa actividad antiparasitaria. Adicionalmente, se pretende profundizar el conocimiento que se tiene acerca de la actividad biológica de este tipo de compuestos, evaluándolos principalmente en dos tipos de actividades, antiparasitaria (anti-*Trypanosoma cruzi* y anti-*Leishmania chagasi*) y sobre el sistema nervioso central como potenciales ansiolíticos. En aras de orientar mejor la síntesis de nuevos análogos de los que se describen en esta investigación, también se planea realizar un estudio QSAR con los resultados que se obtengan de los ensayos de actividad antiparasitaria.

Para complementar la presente investigación, en el LSO se diseñó una ruta alterna de síntesis que se basa en las reacciones clásicas de *Clauson-Kaas* y de la ciclación intramolecular de *Friedel-Crafts* para acceder al sistema de la pirrolo[1,2-*a*]quinolina, usando como sustratos de partida las *orto*-alilanilinas. Con este enfoque se quiere resaltar aún más la versatilidad química de las *orto*-alilanilinas, ya que a partir de éstas se pueden obtener heterociclos nitrogenados de cinco, seis y siete miembros. Además de validar la ruta propuesta, se quiere evaluar la posible actividad anticancerígena de los nuevos derivados de este sistema tricíclico.

1. MARCO TEÓRICO

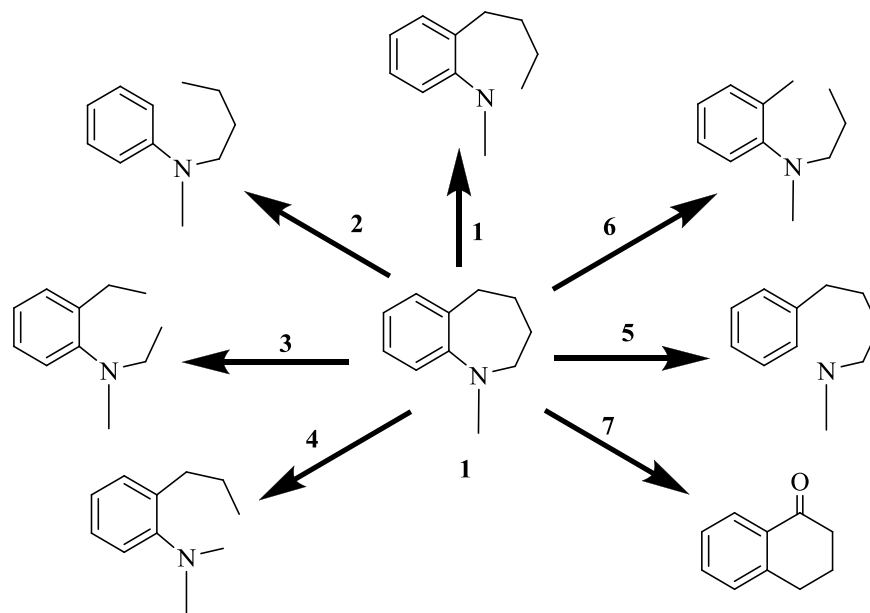
En este capítulo se presentarán los métodos de síntesis más generales y la importancia biológica de las 1-benzazepinas y de las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas, ya que son los sistemas heterocíclicos de interés en esta investigación. Además, se mostrarán aspectos básicos de las reacciones de *aza-Michael* y de *Clauson-Kaas*, que son claves en la ruta de síntesis utilizada para acceder a estos dos sistemas nitrogenados.

1.1 MÉTODOS DE SÍNTESIS UTILIZADOS EN LA PREPARACIÓN DE 1-BENZOAZEPINAS

El anillo de la tetrahidro-1-benzazepina (**1**) (funcionalizado y no funcionalizado) y sus formas parcialmente reducidas, se suele construir por las rutas sintéticas que se resumen en el esquema 1. En dicho esquema, las rutas sintéticas 2-4 y 6 involucran la generación de un acople C-C,¹⁻⁴¹ y de un acople C-N para las rutas 1, 5 y 7.⁴²⁻⁶³ La ruta 7 es un ejemplo de la expansión de anillos saturados de seis miembros como las tetralonas mediante reordenamientos moleculares de los tipos *Beckmann*,⁶⁴⁻⁷³ y de *Schmidt*.⁷⁴⁻⁹¹ Estas rutas sintéticas han sido descritas detalladamente en las revisiones de *Moore y Mitchell*,⁹² *Kasperek*⁶⁴ y *Proctor*,⁹³ y hoy en día continúan siendo ampliamente utilizadas por los químicos que se dedican a la síntesis de nuevas moléculas de este sistema heterocíclico.

A continuación se citarán ejemplos representativos de los métodos de cierre del anillo, según las rutas anteriormente mencionadas.

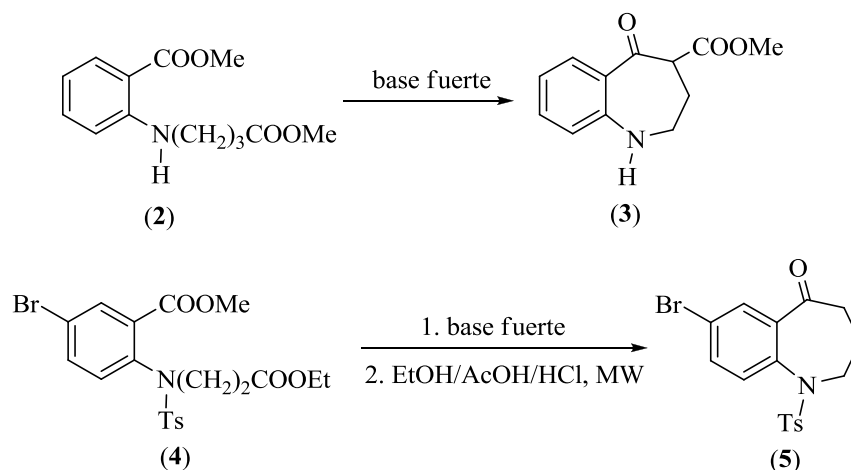
Esquema 1. Rutas sintéticas utilizadas para la construcción del anillo de la tetrahidro-1-benzoazepina y sus formas parcialmente reducidas



Fuente: autor

En el cierre de anillo por formación de un nuevo enlace C-C, se ha utilizado el derivado del ácido antranílico (**2**), el cual en presencia de catalizadores básicos como *t*-butóxido de potasio en tolueno,¹⁻⁴ sodio en xileno,⁵ hidruro de sodio en DMF o tolueno^{6,7} o hidruro de potasio en tolueno y DMF,^{8,9} sufren una condensación intramolecular de tipo *Dieckmann*, produciendo la benzoazepinona (**3**) con óptimos rendimientos. En condiciones similares, el derivado (**4**) al reaccionar con hidruro de sodio en tolueno, usando radiación con microondas en la etapa de hidrólisis/descarboxilación, produce la 1-benzoazepin-5-ona (**5**)¹⁰ (Esquema 2).

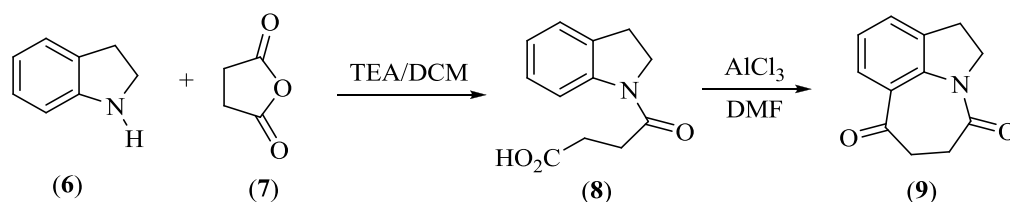
Esquema 2. Obtención de 1-benzoazepinonas en condiciones de la condensación de *Dieckmann*



Fuente: Boeglin, D.; Bonnet, D. and Hibert, M.

En otros casos, el cierre de anillo por formación de un nuevo acople C-C se logra haciendo reaccionar, por ejemplo, la indolina (6) con el anhídrido succínico (7) en la presencia de trietilamina (TEA) en diclorometano (DCM). De esta manera se obtiene la amida (8), que es transformada en la oxo-lactama (9) a través de una acilación intramolecular de *Friedel-Crafts* (Esquema 3).¹¹

Esquema 3. Uso de la acilación intramolecular de *Friedel-Crafts* en la obtención de la 1,2,5,6-tetrahidroazepino[3,2,1-*hi*]indol-4,7-diona (9)

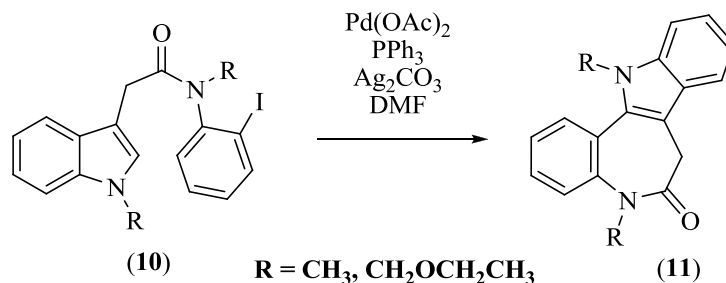


Fuente: Zhao, H.; Zhang, X.; Hodgetts, K.; Thurkauf, A.; Hammer, J.; Chandrasekhar, J.; Kieltyka, A.; Brodbeck, R.; Rachwal, A.; Primus, R. and Manly, C.

La reacción de *Heck* ha sido utilizada con mucho éxito en la síntesis de paulonas, compuestos de interés farmacológico que contienen el anillo de la benzoazepinona. Así, los yodo derivados de indol (10) en la presencia de acetato de paladio, trifenilfosfina y carbonato de plata en dimetilformamida (DMF), se ciclan con la formación de las paulonas

(11) en altos rendimientos (Esquema 4).¹² En otro ejemplo, *Ávila-Zárraga* y colaboradores también prepararon paulonas a través de un acoplamiento intramolecular de *Heck*, empleando acetato de paladio y carbonato de cesio en DMF.¹³

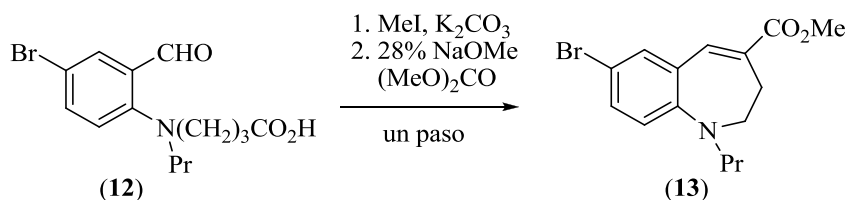
Esquema 4. Síntesis de paulonas mediante la reacción de *Heck* en su versión intramolecular



Fuente: Joucla, L.; Putey, A. and Joseph, B.

Otro tipo de reacción utilizado para la obtención de 1-benzoazepinas, es la condensación de *Claisen* en su versión intramolecular.¹⁴⁻¹⁶ 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 (13), precursor del antagonista CCR5 que es activo por vía oral (receptor quimioquina beta 5); este compuesto se obtuvo en buenos rendimientos al final de una secuencia de reacciones que involucraron la previa esterificación del ácido 4-[(4-bromo-2-formilfenil)(propil)amino]butanoico (12), y la posterior ciclocondensación tipo *Claisen* promovida con metóxido de sodio en carbonato de dimetilo como disolvente¹⁴ (Esquema 5).

Esquema 5. Preparación de 1-benzoazepinas de interés biológico en las condiciones de la reacción tipo *Claisen* intramolecular

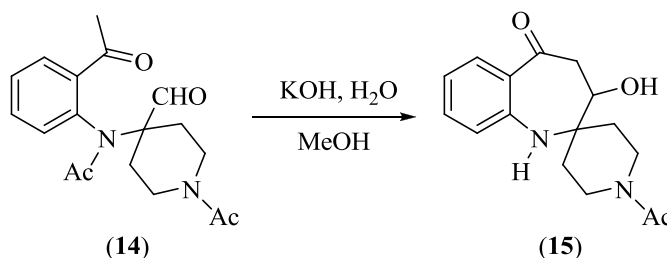


Fuente: Yamamura, Y.; Ogawa, H.; Yamashita, H.; Chihara, T.; Miyamoto, H.; Nakamura, S.; Onogawa, T.; Yamashita, T.; Hosokawa, T.; Mori, T.; Tominaga, M. and Yabuuchi, Y.

La condensación aldólica cruzada intramolecular de compuestos dicarbonílicos apropiados también ha sido de gran utilidad en la preparación de espiro-1-benzoazepinonas. Así por

ejemplo, cuando el ceto-aldehído (**14**) se trató con hidróxido de potasio en una solución acuosa de metanol, el producto aislado fue la espiro-1-benzoazepin-5-ona (**15**)¹⁷ (Esquema 6).

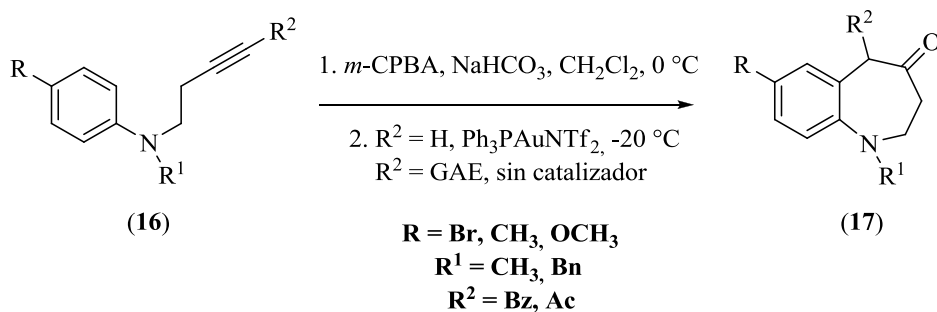
Esquema 6. Preparación de espiro-1-benzoazepinonas en condiciones de la condensación aldólica cruzada intramolecular



Fuente: Cossy, J.; Poitevin, C. and Gomez, D.

En el año 2009, se reportó la síntesis de tetrahidro-1-benzoazepinas, en un solo paso, a partir de anilinas terciarias *N*-alquil sustituidas. Los autores de este trabajo encontraron que dependiendo de la naturaleza de las anilinas, la reacción puede ocurrir con o sin la intervención de catalizadores de oro. Para anilinas terciarias sustituidas por alquinos terminales, la reacción requirió de catalizadores de oro. En cambio, para aquellos sustratos con grupos atractores de electrones (GAE) enlazados al alquino, la reacción procedió sin la adición del catalizador. De esta manera, se lograron obtener las tetrahidro-1-benzoazepin-4-onas (**17**) a partir de las anilinas *N*-alquil sustituidas (**16**)¹⁸ (Esquema 7).

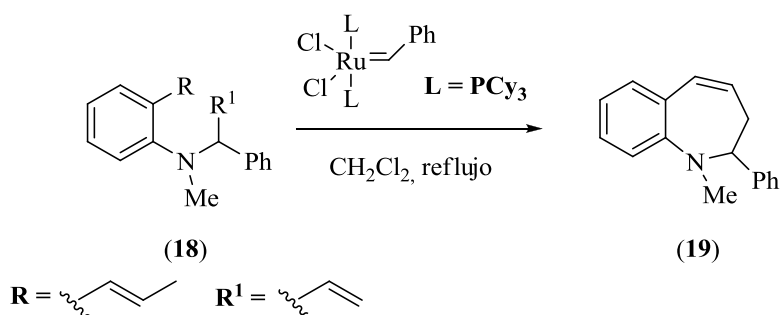
Esquema 7. Síntesis de tetrahidro-1-benzoazepinonas a partir de anilinas terciarias *N*-alquil sustituidas



Fuente: Cui, L.; Zhang, G.; Peng, Y. and Zhang, L.

Cuando se trata de promover la generación de enlaces C-C, la reacción de cierre de anillo por metátesis (RCM, por sus siglas en inglés) promovida por catalizadores de rutenio y molibdeno,¹⁹⁻²² es una de las metodologías más recientes y versátiles a disposición de los químicos heterociclistas para construir, por ejemplo, heterociclos de 6, 7 y 8 miembros.²³⁻²⁵ Así, a partir de la anilina y usando una secuencia de reacciones como la arilación catalizada por paladio y la adición nucleofílica a iminas, se logró obtener el sustrato (**18**), el cual bajo condiciones de RCM fue transformado en el derivado 2-fenil sustituido de la 1-benzoazepina (**19**)²⁴ (Esquema 8).

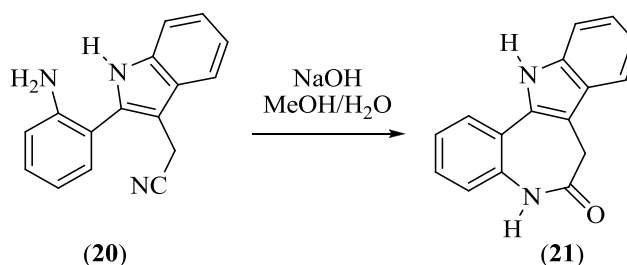
Esquema 8. Uso de la RCM en la síntesis de derivados de la 1-benzoazepina



Fuente: Martínez-Estfbalez, U.; Sotomayor, N. and Lete, E.

El cierre de anillo mediante el acople C-N se realiza, por ejemplo, en la ciclocondensación promovida por hidróxido de sodio en metanol, del 2-(*orto*-aminofenil)-3-cianometilindol (**20**), siendo la paulona (**21**) el principal producto de la reacción (Esquema 9).⁴²

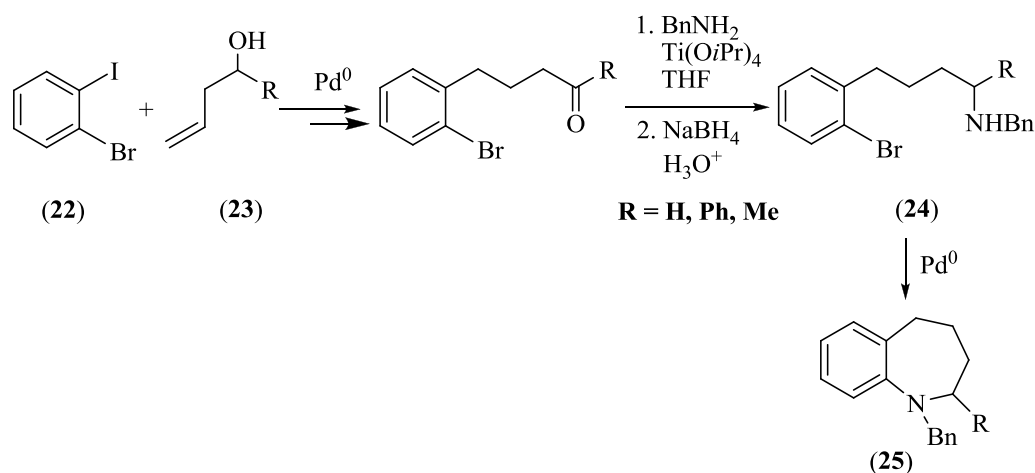
Esquema 9. Síntesis de la paulona (21) mediante la ciclocondensación de derivados apropiados del indol



Fuente: Baudoin, O.; Cesario, M.; Guénard, D. and Guéritte, F.

Hii y colaboradores⁴³ al hacer reaccionar el benceno dihalogenado (**22**) con los alcoholes homoalílicos (**23**) en la presencia de paladio metálico como catalizador, obtuvieron las 1-benzoazepinas (**25**). Esta síntesis se inicia con el acoplamiento de tipo *Heck* catalizado por paladio del alcohol (**23**) a la posición que ocupaba el átomo de yodo en el benceno disustituido (**22**) y la oxidación simultánea de la función hidroxilo a una función carbonilo, seguida de una aminación reductiva y la posterior arilaminación intramolecular de la amina intermediaria (**24**), promovida nuevamente por paladio (0) (Esquema 10).

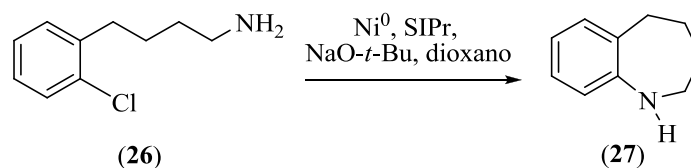
Esquema 10. Síntesis de 1-benzoazepinas a través de una arilaminación intramolecular



Fuente: 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.

Se han reportado varias síntesis de tetrahydro-1-benzoazepinas a través de la reacción de *N*-heterociclación intramolecular de aminoalcoholes y cloruros de arilo catalizada por complejos de iridio,⁴⁴ níquel⁴⁵ y rodio.⁴⁶ Un ejemplo de estas síntesis es el reportado por *Ford* y colaboradores en el año 2003, quienes realizaron la *N*-heterociclación del 2-cloro-1-(4-aminobutil)benceno (**26**) en la presencia del sistema catalítico generado *in situ* de Ni^0 asociado con *N,N'*-bis(2,6-diisopropilfenil)dihidroimidazol-2-ilideno (SIPr), para obtener la tetrahydro-1-benzoazepina (**27**)⁴⁵ (Esquema 11).

Esquema 11. N-Heterociclación de cloruros de arilo catalizada con el complejo Ni⁰-SIPr

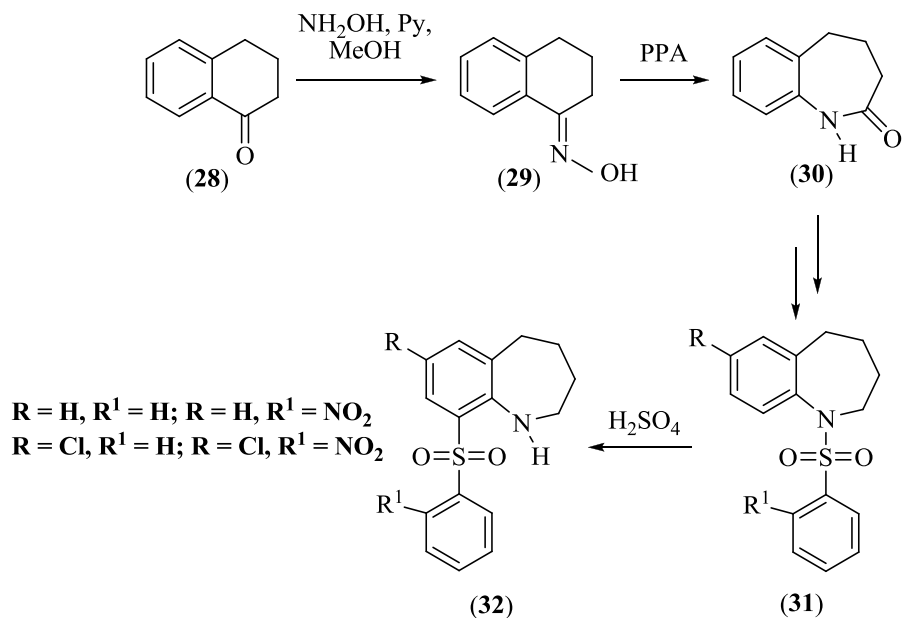


Fuente: Omar-Amrani, R.; Thomas, A.; Brenner, E.; Schneider, R. and Fort, Y.

La ruta más ampliamente usada para preparar 1-benzoazepin-2-onas involucra los reordenamientos de *Beckmann* y/o *Schmidt* de 1-tetralonas. Muchas de las benzoazepinas biológicamente activas que se conocen, han sido preparadas sobre la base de estas dos reacciones.⁶⁴ 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.⁶⁵⁻⁶⁸

Un ejemplo ilustrativo de la reacción de *Beckmann* es la conversión de la oxima (29) de la α -tetralona (28) a la 2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepin-2-ona (30). Esta lactama se ha utilizado como precursora de las tetrahidro-1-benzoazepinsulfonamidas (31), las cuales posteriormente se reordenan a las sulfonas (32) (Esquema 12). Compuestos del tipo (32) han presentado potente actividad antiviral (anti-VIH).⁶⁹

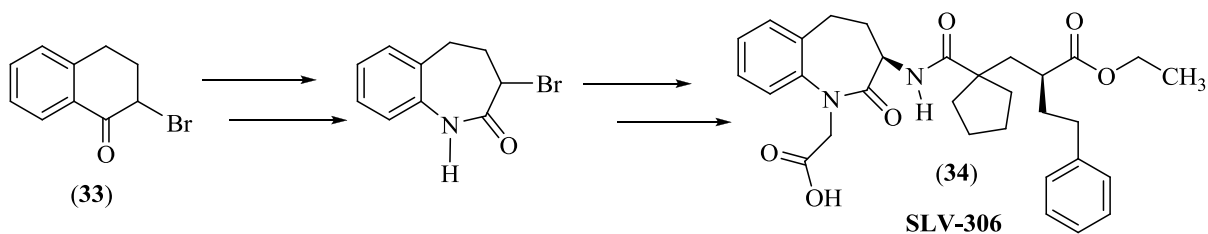
Esquema 12. Síntesis de la 1-benzoazepinona (30) vía reordenamiento de *Beckmann*



Fuente: Ren, H.; Zanger, M. and McKee, J. R.

Otra importante aplicación de la transposición de *Beckmann*, se encuentra en la síntesis multietapas del eficaz antihipertensivo conocido como SLV-306 (34), a partir de la 1-tetralona bromada (33)⁷⁰ (Esquema 13).

Esquema 13. Síntesis del agente antihipertensivo SLV-306 a partir de la 2-bromo-1-tetralona (33)



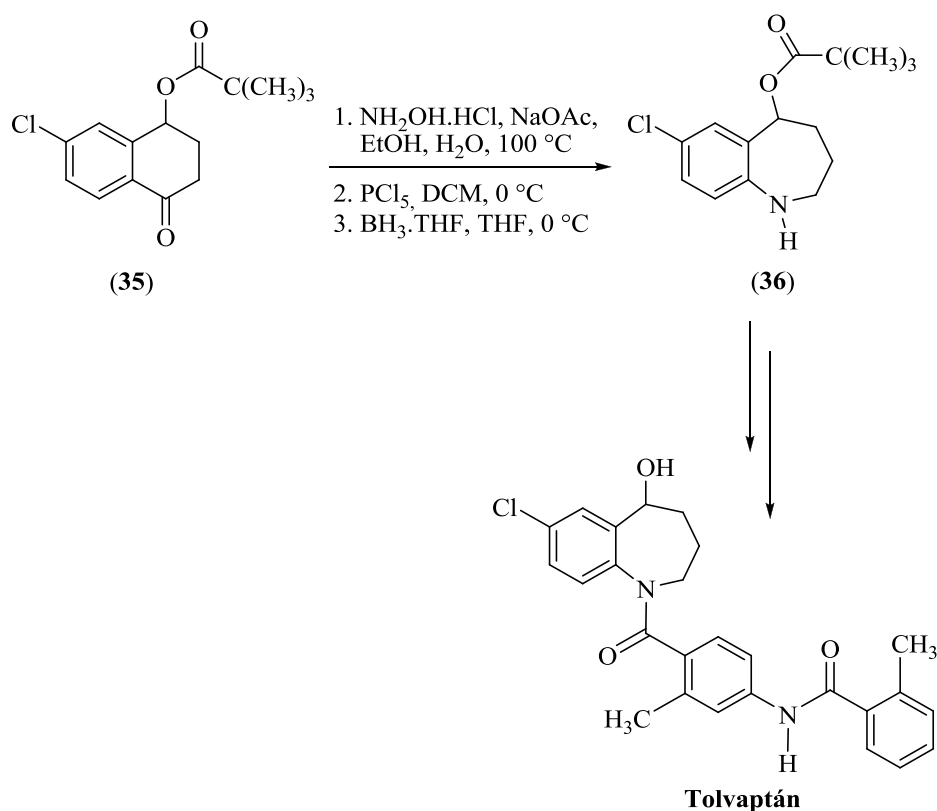
Fuente: *Drugs Fut.*, **2002**, 27, 27.

También con propósitos medicinales, la reacción de *Beckmann* es empleada con éxito en una de las etapas de la síntesis del tolvaptán, conocido como OPC-41061, un antagonista muy efectivo del receptor V₂ de la hormona arginina vasopresina (AVP, por sus siglas en

inglés). En dicha síntesis multietapas, la tetralona (**35**) es transformada en su respectiva oxima, la cual por acción del pentacloruro de fósforo sufre la expansión del anillo con formación de la 1-benzoazepina (**36**), precursora del tolvaptán⁷¹ (Esquema 14).

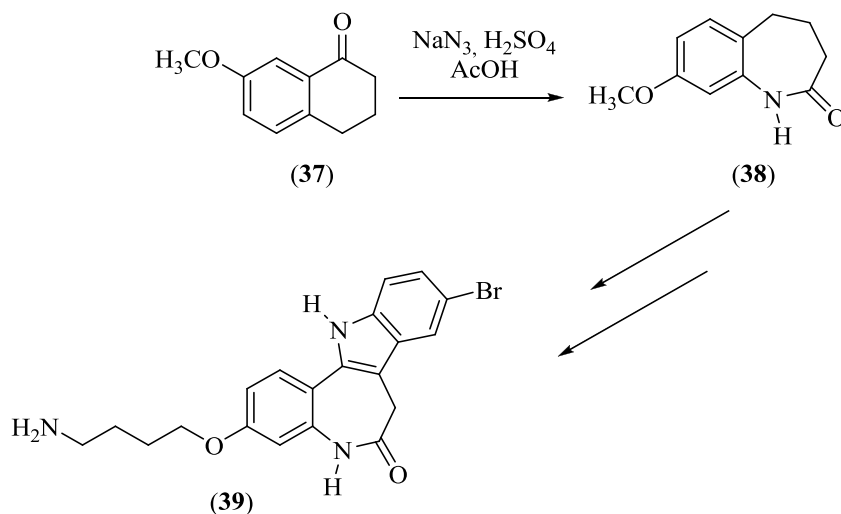
Las 1-benzoazepinonas se pueden obtener también utilizando las condiciones de la reacción de *Schmidt*. El uso de la azida de sodio en ácido acético y ácido sulfúrico⁷⁴⁻⁷⁸ es preferido a la del uso inicial del ácido hidrazoico, ácido sulfúrico y cloroformo.⁷⁹ Así, por ejemplo, se sintetizó la 8-metoxi-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepin-2-ona (**38**) a partir de la 7-metoxitetralona (**37**) y la azida de sodio en ácido acético glacial y ácido sulfúrico entre 25 y 60 °C. Dicha 1-benzoazepinona es posteriormente utilizada para la producción de la paulona (**39**), un inhibidor efectivo de las CDK⁸⁰ (Esquema 15).

Esquema 14. Síntesis del tolvaptán a partir de la tetralona (**35**)



Fuente: Liu, K., Sakya, S.; O'Donnell, C. J.; Flick, A. C. and Li, J.

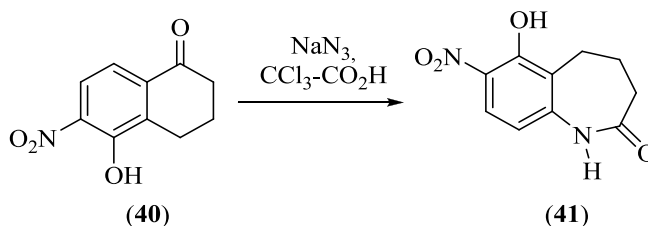
Esquema 15. Síntesis de la tetrahidro-1-benzoazepinona (38) en condiciones de la reacción de Schmidt



Fuente: Wieking, K.; Knockaert, M.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Meijer, L. and Kunick, C.

Pessoa-Mahana y colaboradores⁸¹ reportaron la síntesis de la 1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-7-nitro-1*H*-1-benzoazepin-2-ona (**41**) mediante el reordenamiento de *Schmidt*, a partir de la nitrotetralona (**40**) y la azida de sodio en ácido tricloroacético (Esquema 16).

Esquema 16. Síntesis de la tetrahidro-1-benzoazepinona (41) mediante la reacción de Schmidt

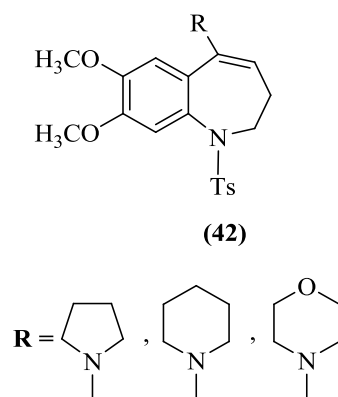


Fuente: Pessoa-Mahana, H. and Valderrama, J. A.

1.2 IMPORTANCIA FARMACOBIOLOGICA DE LOS DERIVADOS DE LA 1-BENZOAZEPINA

Las 1-benzoazepinas se destacan dentro de la gran familia de compuestos heterocíclicos de siete eslabones benzofusionados debido a la rica diversidad de actividades que presentan, por lo que se han convertido en motivos estructurales interesantes en la química medicinal. Por ejemplo, las 1,2-dihidro-7,8-dimetoxi-5-(pirrolidinil-1/piperidinil-1/morfolinil-4)-*N*-(*p*-tosil)-1-(3*H*)-benzoazepinas (**42**) fueron sintetizadas para evaluar su actividad analgésica y anti-inflamatoria⁹⁴ (Figura 1).

Figura 1. Derivados de la 1,2-dihidro-7,8-dimetoxi-*N*-(*p*-tosil)-1-benzoazepina con actividad analgésica y anti-inflamatoria

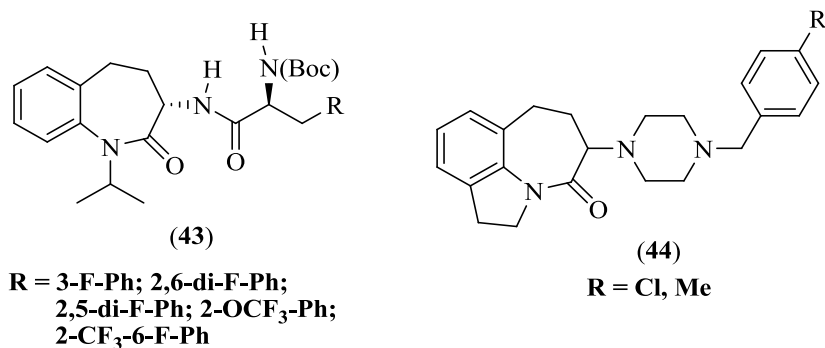


Fuente: Nagarapu, L. and Rao, N. V.

Entre las 1-benzoazepinas más estudiadas se encuentran las que poseen grupos carbonilo en las posiciones 2 y/o 5. Recientemente, se describieron las nuevas 1-benzoazepin-2-onas (**43**) como potentes inhibidores del canal de sodio Nav1.7. Dicho canal está implicado en la transmisión de las señales de dolor desde las neuronas nociceptivas periféricas. Los bloqueadores o inhibidores del canal de sodio Nav1.7 son, por lo tanto, de utilidad en el tratamiento de un número considerable de condiciones relacionadas con el dolor^{95,96} (Figura 2).

Se ha asumido desde hace mucho tiempo que la dopamina está implicada en la fisiopatología de la esquizofrenia.¹¹ Con el propósito de ofrecer nuevas dianas para estudiar esta enfermedad degenerativa del sistema nervioso central, Zhao y colaboradores sintetizaron e identificaron una nueva serie de antagonistas de los receptores D2/D4 de la dopamina, las 5-(piperazinil-1)-1,2,6,7-tetrahidro-5*H*-azepino[3,2,1-*hi*]indol-4-onas (**44**) (Figura 2).

Figura 2. 1-Benzoazepinonas que actúan como inhibidoras del canal de sodio Nav1.7 y como antagonistas de los receptores de la dopamina

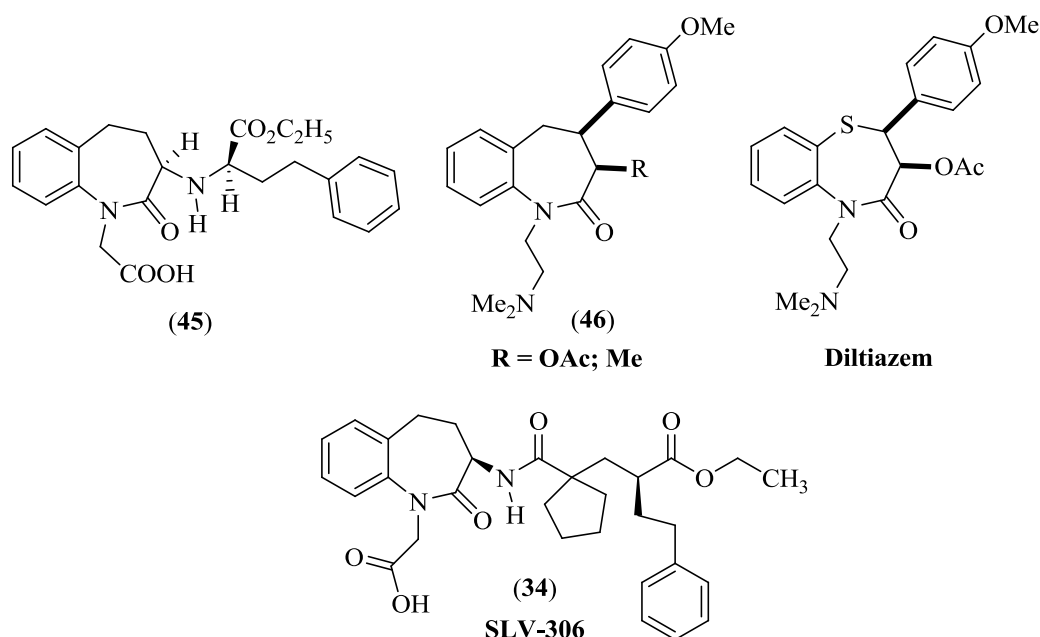


Fuente: Zhao, H.; Zhang, X.; Hodgetts, K.; Thurkauf, A.; Hammer, J.; Chandrasekhar, J.; Kieltyka, A.; Brodbeck, R.; Rachwal, A.; Primus, R. and Manly, C.

Fármacos como el antihipertensivo benazepril (**45**),⁹⁷⁻¹⁰⁰ los análogos del diltiazem (**46**),^{47,101,102} y el SLV-306 (**34**),⁷⁰ contienen en su estructura el esqueleto de la 1-benzoazepin-2-ona (Figura 3). Durante el metabolismo del benazepril, el clorohidrato de benazepril, un profármaco, 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.⁹⁷⁻¹⁰⁰ El diltiazem es otro agente terapéutico cuya acción consiste en bloquear los canales de calcio, por lo que se usa para tratar la hipertensión, la angina de pecho y las arritmias. Como resultado de los

numerosos estudios sobre las propiedades químicas y biológicas de esta benzotioazepinona, se lograron crear sus análogos 1-benzoazepinónicos (**46**), de los cuales se sabe que siguen la misma ruta metabólica del diltiazem en el organismo.^{47,101,102} El SLV-306 (**34**) sobresale por su eficacia en el tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia cardiaca congestiva.⁷⁰

Figura 3. Agentes terapéuticos benazepril, diltiazem y sus análogos relacionados, y el SLV-306

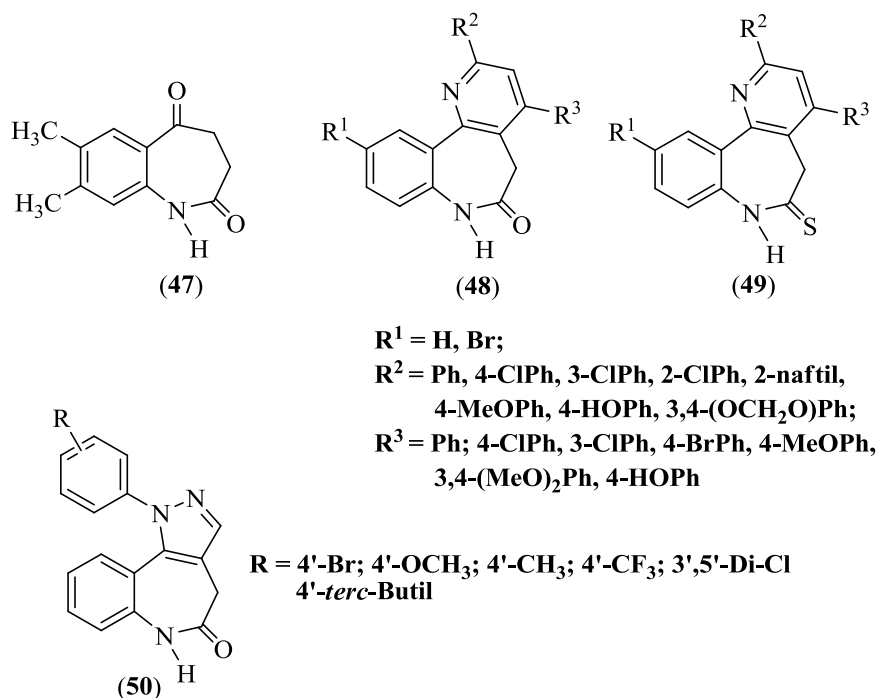


Fuente: Floyd, D.; Moquin, R.; Atwal, K.; Ahmed, S.; Spergel, S.; Gougoutas, J. and Malley, M.

Varias series de derivados *d*-heterociclo fusionados de la 1-benzoazepindiona (**47**),¹⁰³ como las 2,4-diarilpirido[3,2-*d*][1]-benzoazepin-6-onas (**48**) y las 2,4-diarilpirido[3,2-*d*][1]-benzoazepin-6-tionas (**49**), fueron sintetizadas para evaluar su actividad anticancerígena,¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ comprobándose que muestran una especial selectividad por las células cancerígenas renales (Figura 4). Estudios similares también revelaron que las 1-aril-4,6-dihidropirazolo[4,3-*d*][1]-benzoazepin-5(*1H*)-onas (**50**)¹⁰⁷ inhiben el crecimiento de diferentes clases de células tumorales, razón por la cual fue seleccionada para posteriores ensayos *in vivo* en el NCI de los Estados Unidos.

Las paulonas son un conjunto de indolo[3,2-*d*]-1-benzoazepin-2-onas que han sido descritas como inhibidores de una familia de enzimas, las quinasas dependientes de ciclinas (en inglés, CDK). Las CDK tienen como función regular correctamente la evolución del ciclo celular y, por lo tanto, representan blancos atractivos para el desarrollo de drogas que pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades de tipo proliferativo.^{8,9,42,80,108,109} Los estudios de la relación estructura-actividad han revelado que las paulonas (**51**) como la kenpaulona y la alsterpaulona (Figura 5), son potentes inhibidores de las CDK y poseen actividad anticancerígena *in vitro*.^{8,9,108,109}

Figura 4. 1-Benzoazepinonas con actividad anticancerígena



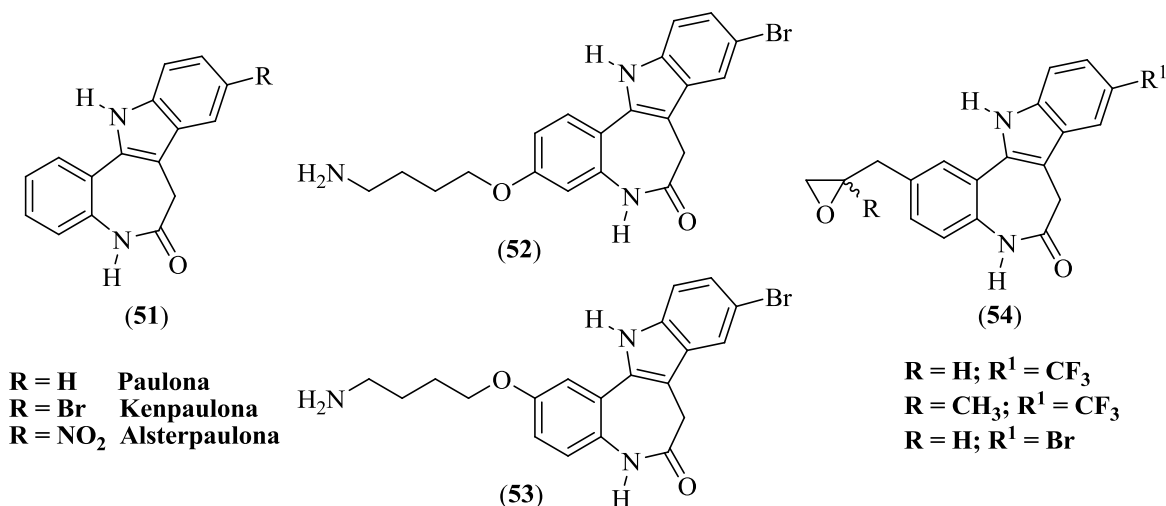
Fuente: Kunick, C.

Desde el año 2002, se han realizado numerosos estudios para identificar nuevos blancos intracelulares de las paulonas. Entre estos blancos se encuentran la glucógeno sintasa quinasa 3 (en inglés, GSK-3)^{26,110,111} y la malato deshidrogenasa (en inglés, MDH) mitocondrial del parásito *Leishmania mexicana*.¹¹⁰ Los inhibidores de la enzima GSK-3 pueden ser usados en el tratamiento de diversas enfermedades como la de *Alzheimer*, el

desorden afectivo bipolar y la diabetes.¹¹¹ Los correspondientes estudios biológicos mostraron que la C-3-paulona (**52**) y la gwennpaulona (**53**) inhiben la CDK y la GSK-3 (Figura 5). Además, la paulona (**53**) inhibe eficazmente la MDH mitocondrial, impidiendo, por lo tanto, el crecimiento del parásito.¹¹⁰ Debido a la baja solubilidad de la alsterpaulona en agua, *Greenwald* y colaboradores, a partir de ésta y el polietilenglicol, sintetizaron dos nuevas sustancias (pro-fármacos) para aumentar la solubilidad de la paulona y permitir así su administración por vía intravenosa.¹¹²

La introducción de cadenas laterales que contienen un grupo epóxido en el esqueleto de la kenpaulona y de la 9-trifluorometilpaulona, mejoraron la actividad antiproliferativa de los nuevos derivados (**54**) (Figura 5) para diferentes líneas de células tumorales.¹¹³ De igual manera, los complejos metálicos de las paulonas han presentado una mayor solubilidad, biodisponibilidad y actividad antiproliferativa que las paulonas libres.¹¹⁴⁻¹¹⁶

Figura 5. Paulonas con actividad antiproliferativa

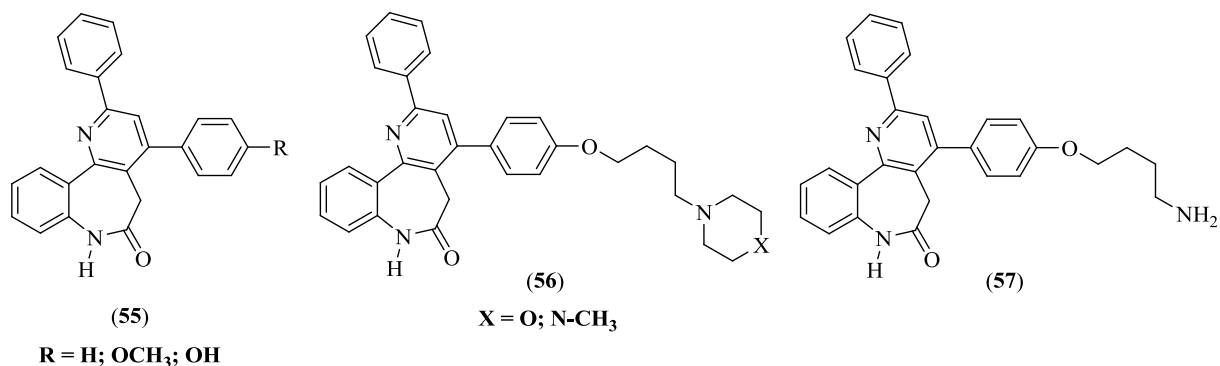


Fuente: Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Leost, M.; Senderowicz, A. M.; Lahusen, T. and Kunick, C.

Las darponas (**55**) son una clase de compuestos que, al igual que las paulonas, presentan actividad antiproliferativa. Por tal motivo, en el año 2007 se realizó la síntesis de las nuevas

darponas aminobutoxiladas (**56**) y (**57**) (Figura 6), que también presentaron buena actividad anticancerígena sobre diferentes líneas de células tumorales.¹¹⁷

Figura 6. Darponas que son activas contra diferentes líneas de células tumorales

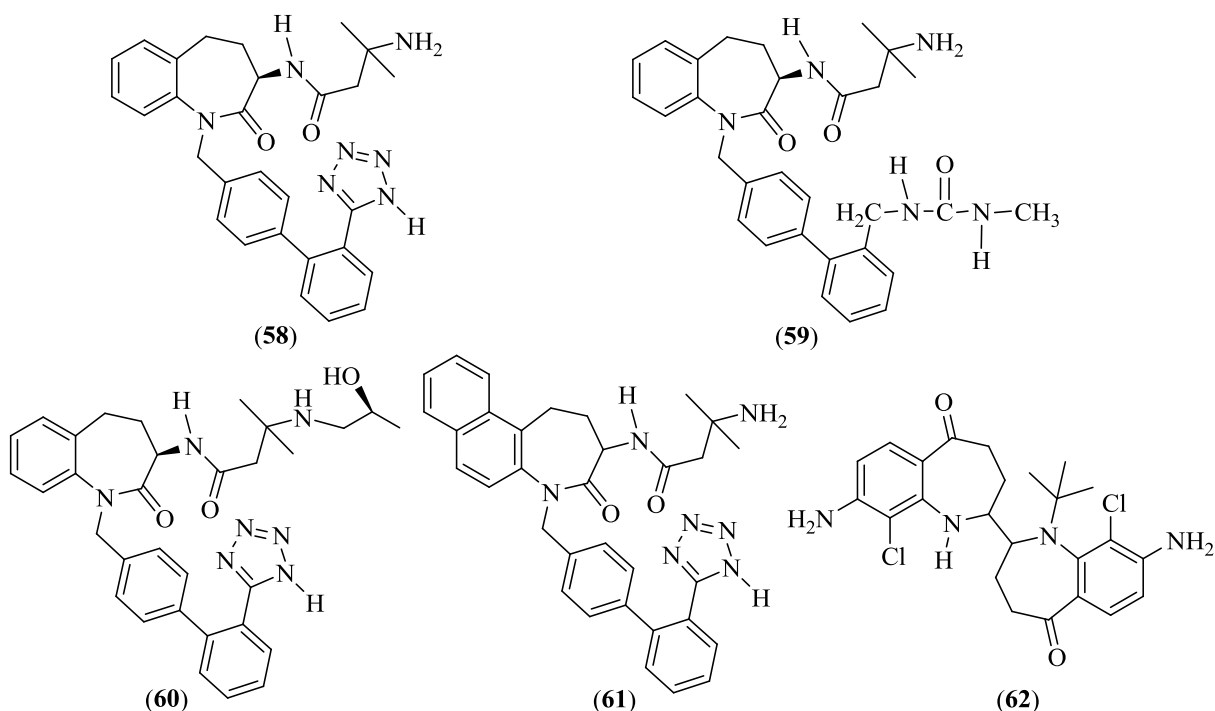


Fuente: Prüsh, C. and Kunick, C.

En la década de los 90's se llevó a cabo la síntesis de la 1-benzoazepin-2-ona 3-amidosustituida conocida como L-692,429 (**58**) (Figura 7), que al ser administrada por vía intravenosa estimula la liberación de la hormona de crecimiento en mamíferos. Los estudios de la relación estructura-actividad que se realizaron con la molécula (**58**), permitieron diagnosticar e identificar sus farmacóforos claves.¹¹⁸⁻¹²² De esta manera, se crearon las benzolactamas L-739,943 (**59**) y L-692,585 (**60**), y la naftolactama NNC 26-0610 (**61**), las cuales mostraron un incremento de 2 a 20 veces en actividad, comparada con la del prototipo L-692,429 (**58**).¹²¹ Dicho prototipo también fue utilizado como precursor en la síntesis de benzolactamas macrocíclicas con igual o mayor actividad que (**58**).¹²³

Otro tipo de sustancias capaces de promover el crecimiento de mamíferos, son los agonistas β -adrenérgicos, que son muy utilizados en el sector ganadero de países como México y Sudáfrica. Entre estos agonistas, el más popular es una tetrahidroimidazo-1-benzoazepin-2-ona, conocida como Zilpaterol.^{124,125} En el año 2007, se reportó la síntesis y elucidación estructural de la 1-benzoazepin-2-ona dimérica (**62**) (Figura 7), usada ilegalmente en la producción de cerdo y que probablemente es un agonista β -adrenérgico.¹²⁶

Figura 7. 1-Benzoazepinonas que estimulan la liberación de la hormona de crecimiento de mamíferos



Fuente: Boatto, G.; Culeddu, N.; Testa, C.; Neri, B.; Brambilla, G.; Barbosa, J. and Cruz, C.

El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), es el agente que causa el SIDA. El receptor quimioquina beta 5 (en inglés, CCR5), es una proteína que se encuentra en la superficie de una amplia gama de células que incluyen las T y los macrófagos. El VIH-1 penetra a 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 este mecanismo, los investigadores comenzaron a centrar su atención en los antagonistas de este receptor como potenciales agentes antivirales (anti-VIH-1). Para tales fines, científicos japoneses lograron sintetizar y realizar el estudio biológico de derivados de la 1-propil(isobutil)-1-benzoazepina, los cuales resultaron ser antagonistas activos por vía oral del CCR5.^{15,16,127,128}

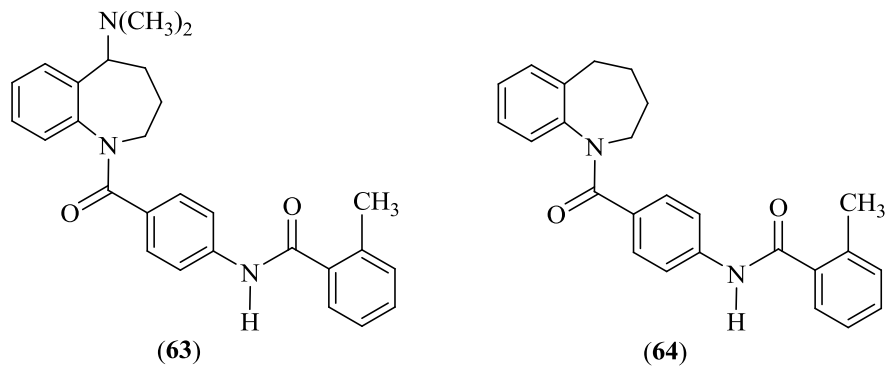
La arginina vasopresina (AVP), es la principal hormona involucrada en la regulación de la osmolalidad de los líquidos corporales; se le considera como un potente vasopresor, siendo además un neurotransmisor. Esta hormona ejerce su acción a través de los receptores V_{1a}

(vascular/hepático), V_{1b} (hipofisarios) y V₂ (renal). Una de las funciones clave 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 V₂ puede ser usada en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por el exceso de la absorción renal de agua.¹²⁹ De este modo, los antagonistas de los receptores V₂ pueden eliminar la retención de líquidos en personas que padecen de insuficiencia cardiaca congestiva, de cirrosis hepática, de síndrome nefrótico, de daños en el sistema nervioso central y de enfermedades pulmonares e hiponatremia.^{48,130} El estudio sistemático de estos nuevos antagonistas, que incluyeron los de la relación estructura-actividad y los clínicos, comenzó en 1992 con el desarrollo del antagonista selectivo no peptídico del receptor V₂ (**63**, OPC-31260) (Figura 8), que es activo por vía oral.^{1,14,131-133} Estudiando el metabolismo de (**63**) se logró aislar, identificar y posteriormente realizar la síntesis de los metabolitos (**64**) (Figura 8) presentes en fluidos fisiológicos de ratas, perros y humanos^{134,135}.

El fármaco tolvaptán (Esquema 14) es usado en el tratamiento de la hiponatremia asociada con la cirrosis, la insuficiencia cardiaca congestiva y del síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH) y aunque no posee un sustituyente aminoalquilo en la posición C-5, es quizás uno de los antagonistas más potentes del receptor V₂ de la AVP.^{1,2,71,136-140}

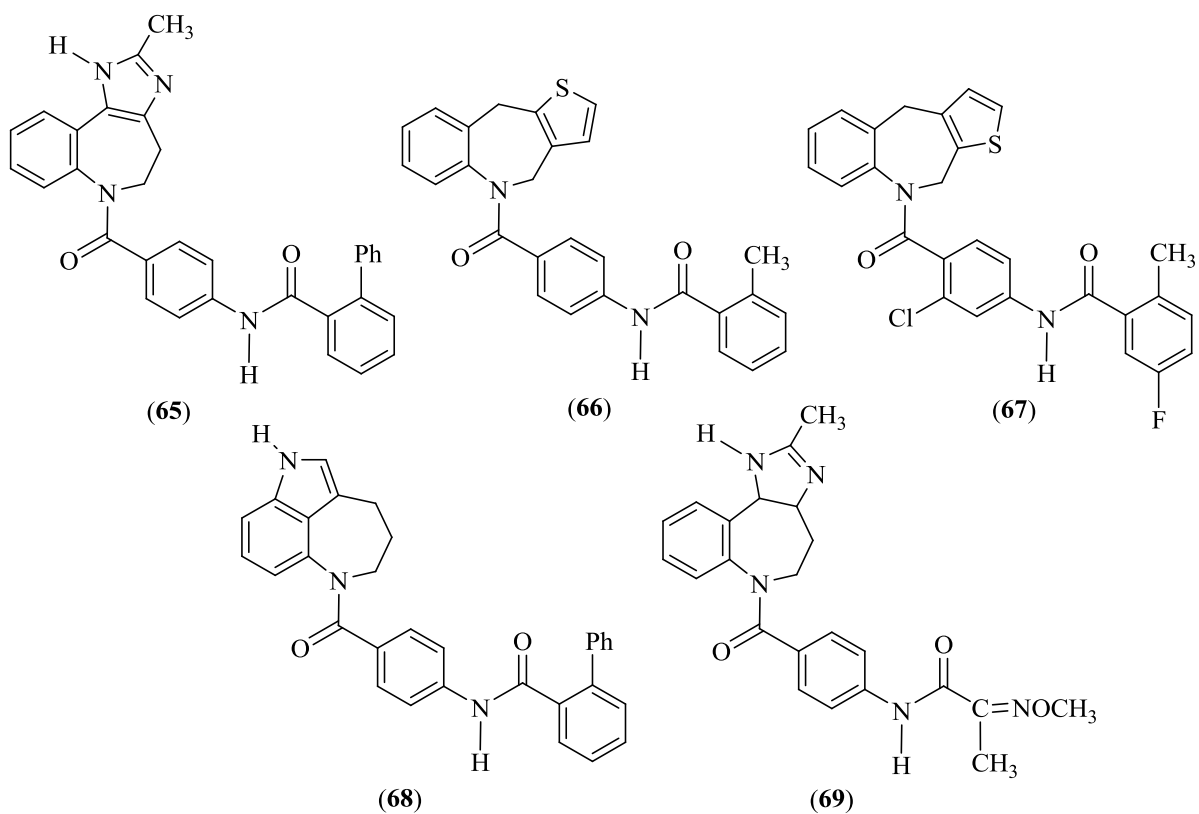
Como resultado de los estudios de la relación estructura-actividad, se sintetizaron análogos de (**63**) en los que el anillo azepínico se encuentra fusionado con un heterociclo como en el fármaco conivaptán (**65**), utilizado para el tratamiento de fallas cardíacas,^{136,141-143} y los compuestos (**66**),⁴⁸ (**67**),⁴⁸ (**68**)¹⁴⁴ y (**69**)¹⁴⁵ (Figura 9). Cada uno de estos derivados actúa como antagonista efectivo de los receptores de la AVP; la tetrahydro-1-benzoazepina *d*-imidazolo fusionada (**69**) es, además, usada en el tratamiento de la nefropatía diabética.¹⁴⁵

Figura 8. Antagonista selectivo no peptídico OPC-31260 del receptor V_2 , y algunos de sus metabolitos aislados de fluidos fisiológicos



Fuente: Kawano, Y.; Otsubo, K.; Matsubara, J.; Kitano, K.; Ohtani, T.; Morita, S.; and Uchida, M.

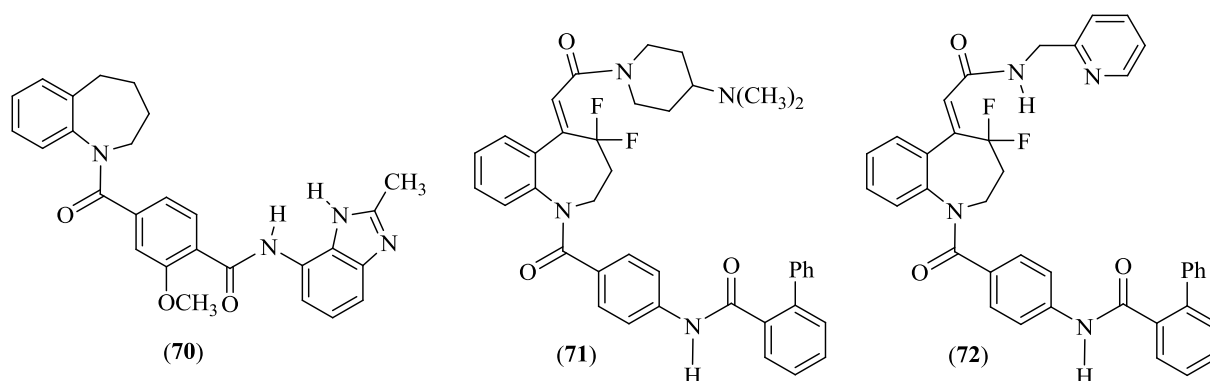
Figura 9. 1-Benzozepinas fusionadas con heterociclos pentagonales de interés farmacológico



Fuente: Tanaka, A.; Kono, N.; Matsuhisa, A.; Shimada, Y.; Akane, H. and Yazu, T.

También se diseñaron de manera dirigida antagonistas del receptor V₁ de la arginina vasopresina como los derivados **(70)**,¹⁴⁶ **(71)**^{147,148} y **(72)**¹⁴⁹ (Figura 10). Los estudios farmacológicos revelaron que **(70)** es un buen candidato para ser usado en el tratamiento de la hiperlipemía.¹⁴⁶

Figura 10. Antagonistas del receptor V₁ de la AVP



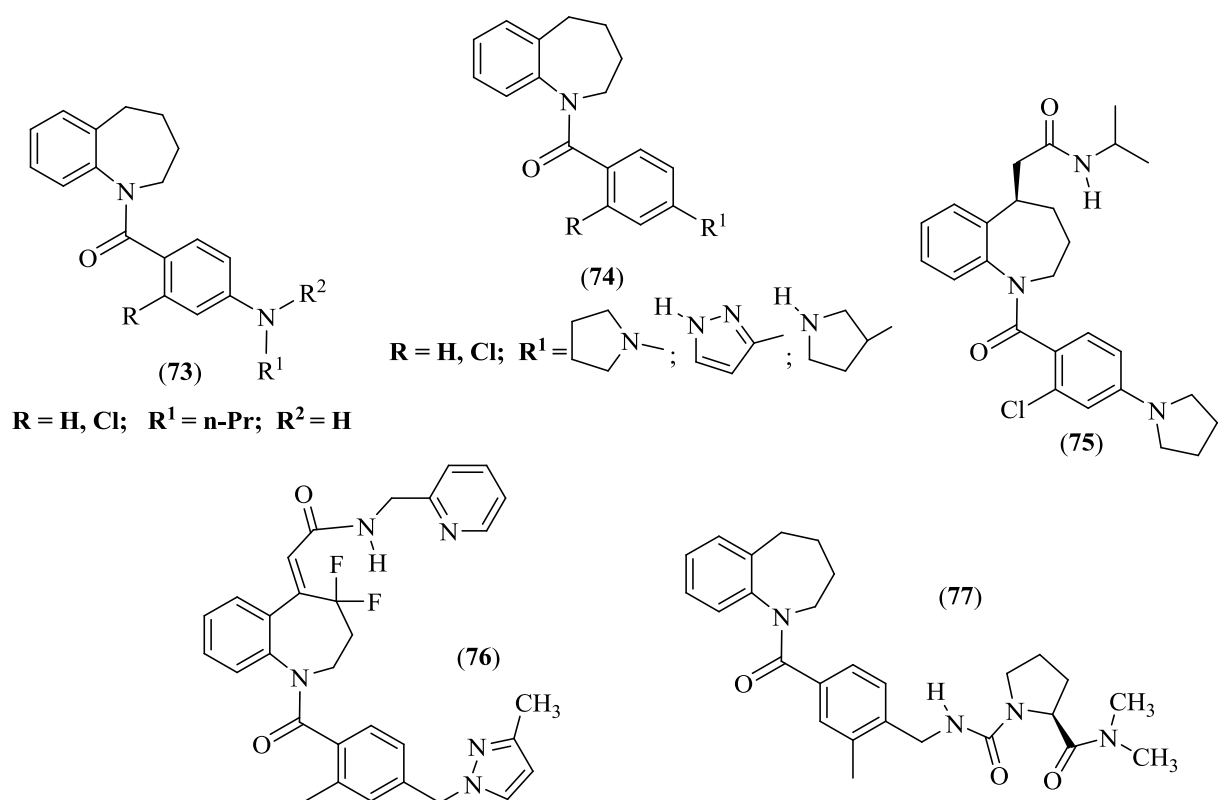
Fuente: Morita, M.; Ohkubo-Suzuki, A.; Takahashi, T.; Nagashima, A.; Sawada, Y.; Ohkawa, T.; Nishimura, S. and Kita, Y.

Además de reportarse la síntesis de antagonistas no peptídicos del receptor V₂ de la AVP, entre los años 2000-2002 se publicó la preparación y evaluación biológica de las tetrahydro-1-benzoazepinas **(73)**,¹⁵⁰ **(74)**,¹⁵⁰ **(75, OPC-51803)**,^{151,152} **(76)**¹⁵³ y **(77)** (Figura 11),¹⁵⁴ las cuales al actuar como agonistas de este receptor, se presume que podrían ser útiles para el tratamiento de la diabetes insípida, la incontinencia urinaria y la enuresis nocturna.¹⁵³⁻¹⁵⁵

El parásito protozoario *Trypanosoma cruzi* es el causante de la enfermedad de Chagas. En la búsqueda de alternativas terapéuticas de esta enfermedad, Gilbert y colaboradores¹⁵⁵ basados en resultados de docking, abordaron el estudio farmacológico de clorohidratos de los ya conocidos compuestos **(78)** (Figura 12), los cuales resultaron ser nuevos inhibidores de la enzima dihidrofolato-reductasa (en inglés, DHFR) de *Trypanosoma cruzi*. Este es uno de los pocos trabajos que dan cuenta de la importancia de ciertos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina como promisorios agentes antiparasitarios.

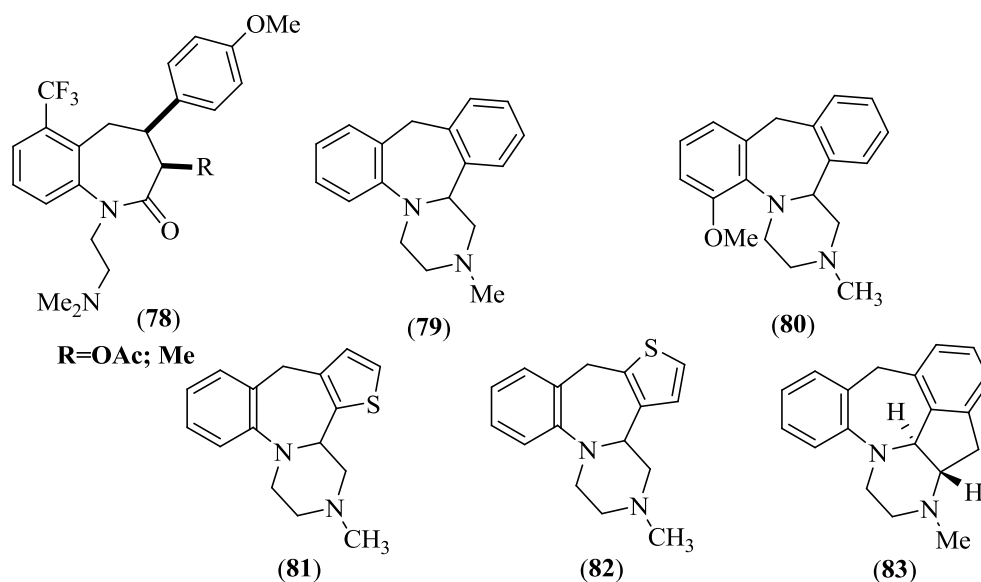
Por mucho tiempo, la depresión ha sido asociada con una disminución en los niveles de noradrenalina y serotonina (5-HT) en el cerebro. El antidepresivo mianserín (**79**) posee una estructura tetracíclica en la que el anillo azepínico se encuentra doblemente fusionado, en la cara *c* con un anillo de benceno y en la cara *a* con la piperazina *N*-metil sustituida. El perfil farmacológico de (**79**) está caracterizado por sus propiedades antagónicas de los receptores 5-HT₂, 5-HT₃ y H₁.¹⁵⁶ Asimismo, los análogos del mianserín (**80**),¹⁵⁶ (**81**),²⁷ (**82**)²⁷ y (**83**)¹⁵⁷ (Figura 12), presentaron efectos neuroquímicos similares. El mianserín es también activo contra el asma y las alergias,¹⁵⁸ mientras que el mianserín-haloperidol se utiliza para tratar la esquizofrenia.¹⁵⁹

Figura 11. Ejemplos de agonistas no peptídicos del receptor V₂ de la AVP



Fuente: Yea, C.; Allan, C.; Ashworth, D.; Barnett, J.; Baxter, A.; Broadbridge, J.; Franklin, R.; Hampton, S.; Hudson, P.; Horton, J.; Jenkins, P.; Penson, A.; Pitt, G.; Rivière, P.; Robson, P.; Rooker, D.; Semple, G.; Sheppard, A.; Haigh, R. and Roe, M.

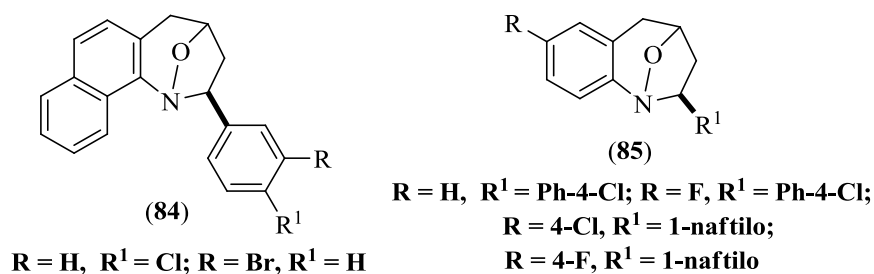
Figura 12. Inhibidores de la DHFR y antidepresivos análogos del mianserín (79)



Fuente: Ogawa, A.

Las 1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas (**84**) (Figura 13) en ensayos biológicos *in vitro*, mostraron una significativa actividad antiparasitaria contra el *Trypanosoma cruzi* y la *Leishmania chagasi*.²¹³ Llama también la atención que este mismo tipo de derivados en ensayos *in vivo* sobre ratones de experimentación, revelaron interesantes propiedades sobre el sistema nervioso central (ansiolítica, sedante y antipirética).¹⁶⁰ Análogos de (**84**) como las 1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas (**85**), también fueron activos contra epimastigotes de *T. cruzi* y promastigotes de *L. chagasi* y contra la forma intracelular de *T. cruzi*, sin presentar toxicidad sobre células VERO.¹⁶¹

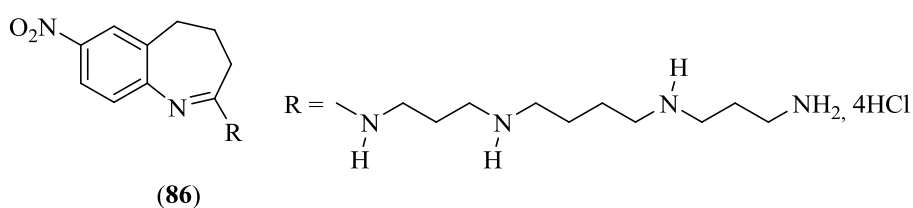
Figura 13. 1,4-Epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas y 1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas con actividad antiparasitaria



Fuente: Escobar, P.; Leal, S. M.; Coronado, C. A.; Gómez, S. L. and Palma, A.

Las poliaminas son policationes orgánicos presentes en todos los organismos vivos y resultan ser esenciales en la regulación de la proliferación y diferenciación en las células. Las células poseen un sistema de transporte activo, denominado PTS (sigla en inglés) que importa y exporta poliaminas. Debido precisamente a su funcionalidad, el PTS ha sido reconocido como un blanco potencial para el tratamiento terapéutico del cáncer. Muchas células cancerosas han mostrado una elevada actividad de importación de poliaminas, lo que, junto con el amplio espectro de tolerancia estructural de ese sistema, permite importar poliaminas conjugadas no nativas. Esto indudablemente, brinda una oportunidad para orientar selectivamente células cancerosas. En el año 2010 se reportó la síntesis de la 7-nitrobenzoazepina (**86**) sustituida en la posición 2 con la espermina, la cual resultó ser un potente inhibidor del PTS con baja citotoxicidad¹⁶² (Figura 14).

Figura 14. Poliamina conjugada con la 7-nitrodihidro-1-benzoazepina



Fuente: Tomasi, S.; Renault, J.; Martin, B.; Duhieu, S.; Cerec, V.; Le Roch, M.; Uriac, P. and Delcros, J.-G.

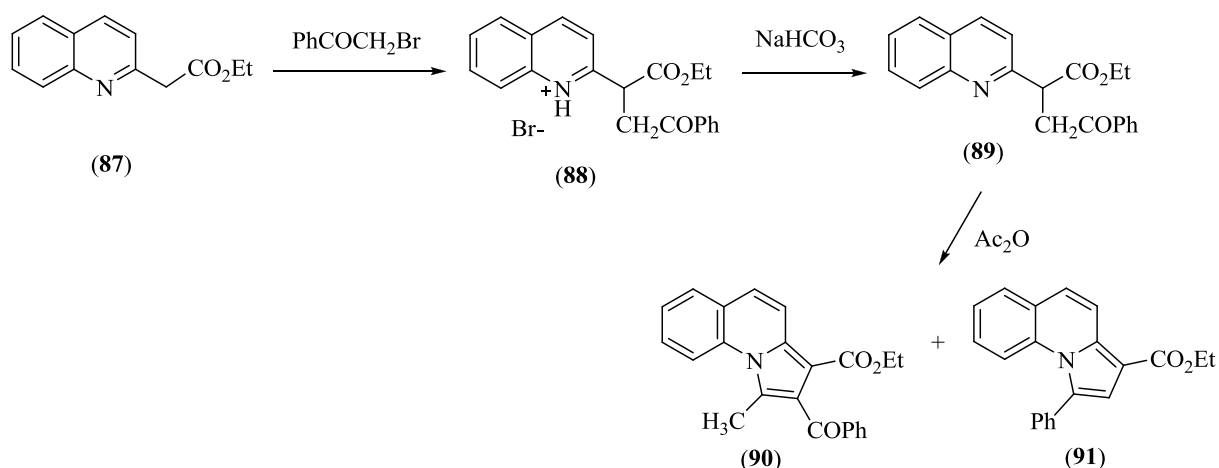
Todos los anteriores ejemplos reflejan claramente la importancia fármacobiológica de las 1-benzoazepinas, de ahí que todos los esfuerzos que se hagan relacionados con el diseño y puesta en marcha de nuevas metodologías que permitan acceder a derivados desconocidos de este sistema, están plenamente justificados.

1.3 MÉTODOS DE SÍNTESIS UTILIZADOS EN LA PREPARACIÓN DE PIRROLO[1,2-*a*]QUINOLINAS

Revisando la literatura química se puede constatar que son pocos los métodos de síntesis propuestos hasta el momento del sistema de la pirrolo[1,2-*a*]quinolina. En la década de los

70's se dio inicio al estudio sistemático de dicho heterociclo con la preparación de la 2-benzoíl-3-etoxicarbonil-1-metilpirrolo[1,2-*a*]quinolina (**90**) y de la 3-etoxicarbonil-1-fenilpirrolo[1,2-*a*]quinolina (**91**) a partir del 2-quinolilacetato de etilo (**87**). La síntesis inicia con la obtención de (**88**) *via* C-alquilación que tiene lugar cuando (**87**) reacciona con la bromometilfenilcetona. La sal (**88**) en la presencia de bicarbonato de sodio se transforma en la quinolina libre (1-benzoíl-2-etoxicarboniletalquinolina) (**89**) que al tratarse con anhídrido acético se cicla con formación de las pirroloquinolinas (**90**) y (**91**)¹⁶³ (Esquema 17).

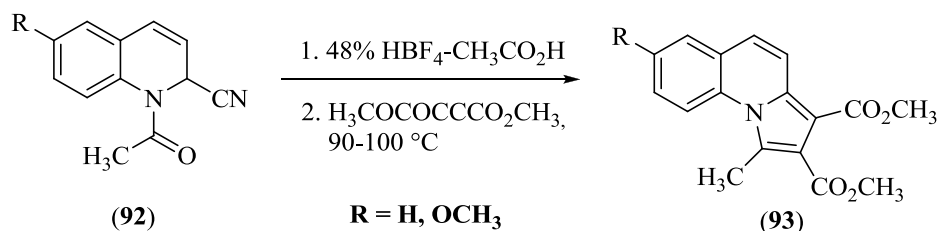
Esquema 17. Síntesis de la metilpirrolo[1,2-*a*]quinolina (90**) y fenilpirrolo[1,2-*a*]quinolina (**91**)**



Fuente: Irwin, W. and Wibberley, D.

Las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas se pueden obtener también usando las reacciones de cicloadición intermolecular [4 + 2]¹⁶⁴ y 1,3-dipolar.¹⁶⁵ Anderson y colaboradores utilizaron la cicloadición 1,3-dipolar como etapa clave en la síntesis de las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas (**93**)¹⁶⁵ (Esquema 18). Los autores accedieron a estos compuestos calentando en DMF el acetilendicarboxilato de dimetilo (dipolarófilo) con las sales de los 1-acetil-1,2-dihidroquinolina-2-carbonitrilos (**92**).

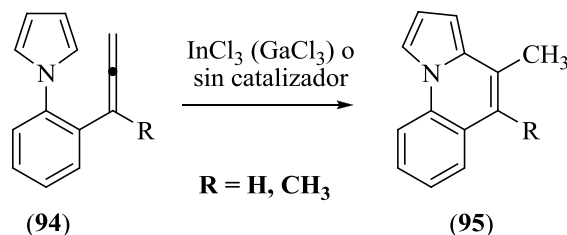
Esquema 18. Uso de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar como etapa clave en la síntesis de las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas (93)



Fuente: Anderson, W.; DeRuiter, J. and Heider, A.

Se han utilizado los alenos (94) que en la presencia de catalizadores de indio o galio se ciclan y producen las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas (95) en buenos rendimientos. Si el catalizador se elimina, disminuyen considerablemente los rendimientos.^{166,167} (Esquema 19).

Esquema 19. Uso de los alenos (94) en la síntesis de las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas (95)

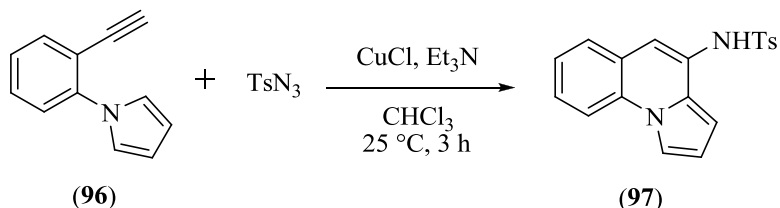


Fuente: Fürsnet, A.; Mamane, V.; Seidel, G. and Laurich, D.

Otros tipos de catalizadores utilizados en la construcción de este heterociclo, son los de cobre¹⁶⁸ y paladio.¹⁶⁸ En el año 2006 se publicó un nuevo protocolo para funcionalizar pirroles, el cual se fundamenta en reacciones de tres componentes (1-alquinos, azidas de sulfonilo y derivados del pirrol) catalizadas por cobre. Por esta metodología se genera con alta selectividad un nuevo enlace C-C, las condiciones son muy suaves y, además, es aplicable a un amplio espectro de sustratos de fácil consecución. Por ejemplo, en la presencia de cloruro cuproso y trietil amina, el 1-(2-etinilfenil)pirrol (96) reaccionó con la

azida de sulfonilo produciendo la pirrolo[1,2-*a*]quinolina (**97**) en 87% de rendimiento¹⁶⁸ (Esquema 20).

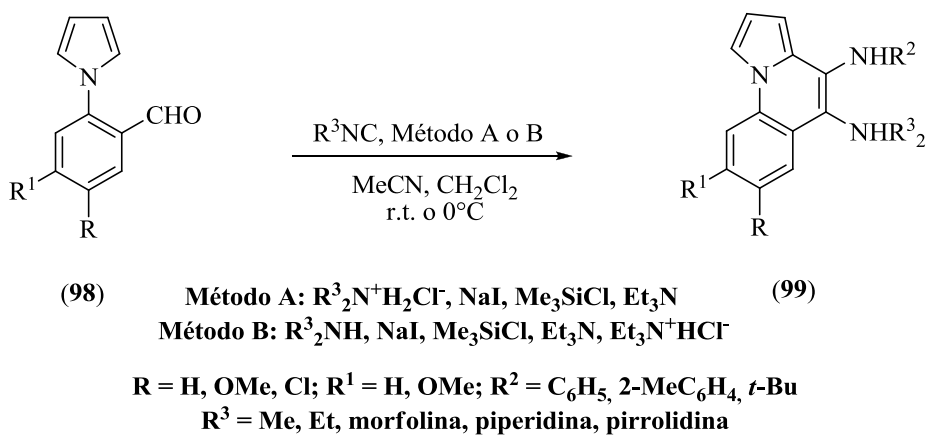
Esquema 20. Uso de catalizadores de cobre para construir el sistema de la pirroloquinolina



Fuente: Cho, S. W. and Chang, S.

Kobayashi y colaboradores describieron la síntesis de las 4,5-diaminopirrolo[1,2-*a*]quinolinas (**99**) a partir de los 2-(pirrol-1-il)benzaldehídos (**98**), isocianuros y aminas secundarias libres o sus respectivos clorhidratos¹⁷⁰ (Esquema 21).

Esquema 21. Síntesis multicomponente de las 4,5-diaminopirroloquinolinas (99)



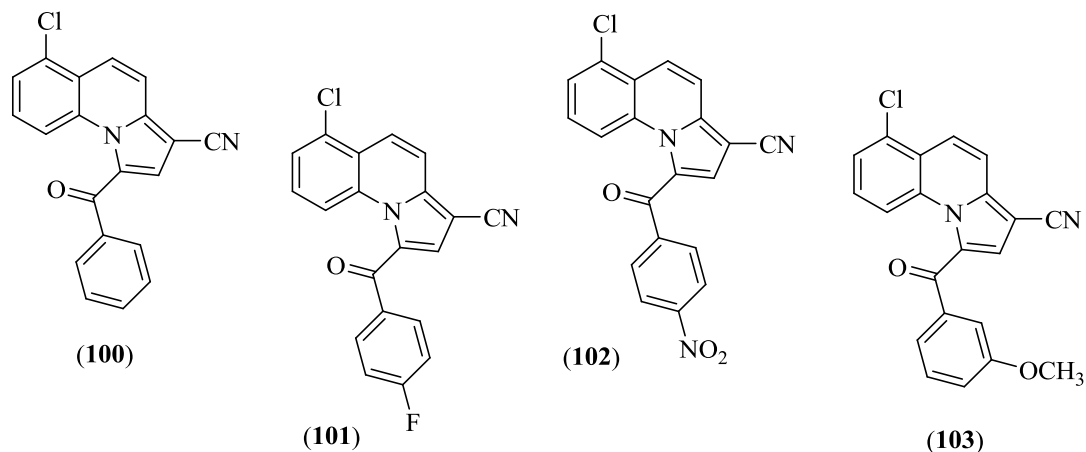
Fuente: Kobayashi, K.; Takanohashi, A.; Hashimoto, K.; Morikawa, O. and Konishi, H.

1.4 IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE LOS DERIVADOS DE LA PIRROLO[1,2-*a*]QUINOLINA

Los heterociclos nitrogenados cabeza de puente se han convertido en dianas muy atractivas, no solo porque muchos de ellos pertenecen al selecto grupo de los productos naturales, sino

también porque han mostrado interesantes actividades biológicas. Entre ese tipo de heterociclos está el sistema tricíclico de la pirrolo[1,2-*a*]quinolina el cual ha sido muy estudiado en la última década, precisamente porque algunos de sus derivados han exhibido propiedades anticancerígenas. Por ejemplo, la 1-benzoil-3-cianopirrolo[1,2-*a*]quinolina resultó ser activadora de las caspasas e inductora de la apoptosis.¹⁷¹ Las caspasas son un grupo de proteínas que actúan como mediadoras esenciales en los procesos de apoptosis. Por lo tanto, la pirroloquinolina mencionada puede ser usada para inducir la muerte celular en una variedad de condiciones clínicas, en las que ocurre crecimiento y proliferación anormal de células. En 2009 se publicaron los resultados de una serie de ensayos realizados a los derivados de la 1-benzoil-3-cianopirrolo[1,2-*a*]quinolina (**100**)-(103). Dichos resultados mostraron, en el ensayo de activación de la caspasa, que todos poseen una potente actividad contra las células cancerosas de mama, mientras que en el ensayo de inhibición del crecimiento celular, el más activo fue el compuesto (**103**).¹⁷² (Figura 15).

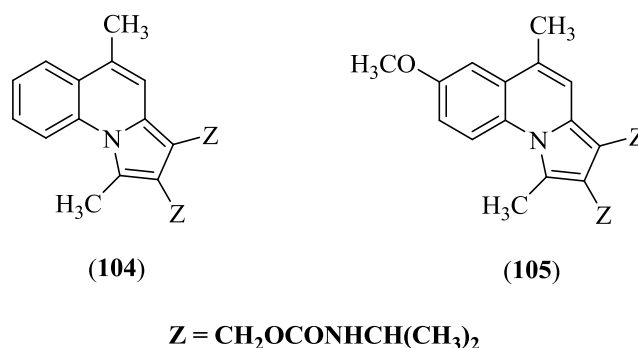
Figura 15. Derivados de la 1-benzoil-3-cianopirrolo[1,2-*a*]quinolina con potente actividad anticancerígena



Fuente: Kemnitzer, W.; Kuemmerle, J.; Jiang, S.; Sirisoma, N.; Kasibhatla, S.; Crogan-Grundy, C.; Tseng, B.; Drewe, J. and Cai, S.

En otro estudio, las 5-metilpirrolo[1,2-*a*]quinolinas (**104**) y (**105**) también presentaron actividad anticancerígena *in vivo*, específicamente, contra la leucemia linfocítica P388¹⁷³ (Figura 16).

Figura 16. Derivados de las 5-metilpirrolo[1,2-*a*]quinolina que son activos contra la leucemia linfocítica P388



Fuente: Anderson, W. K.; Heider, A. R.; Raju, N. and Yucht, J. A.

1.5 ASPECTOS TEÓRICOS ADICIONALES QUE SOPORTAN LA PRESENTE INVESTIGACIÓN

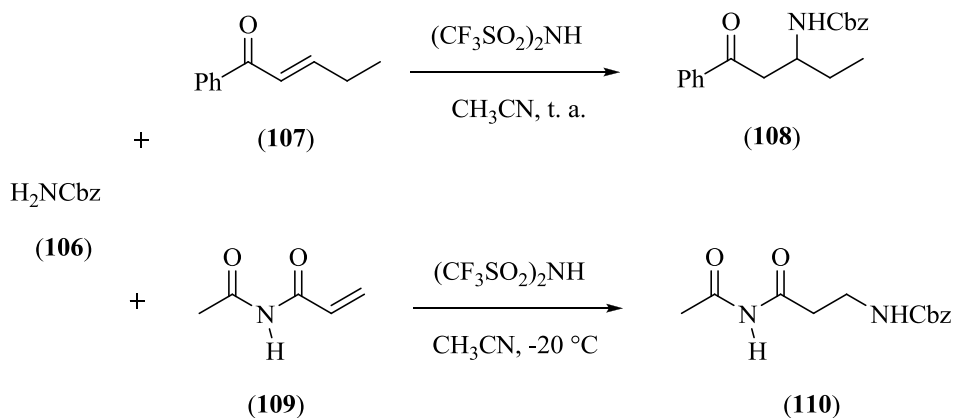
En este apartado se presentan los aspectos básicos de las reacciones de *aza-Michael* y de *Clauson-Kaas*, debido a que se emplearán en etapas claves de las rutas de síntesis diseñadas para acceder a los productos finales de interés.

1.5.1 ADICIÓN DE AZA-MICHAEL

Llamada así en nombre de *Arthur Michael* (Buffalo, NY, 1853), puede definirse como la “adición 1,4” o “adición conjugada” de aminas a un compuesto carbonílico α,β -insaturado o a un alqueno electrodeficiente.¹⁷⁴⁻¹⁷⁸ Ha sido una de las reacciones más estudiadas en los últimos 50 años por su habilidad para formar enlaces C-C, por lo que se usa frecuentemente en la síntesis de intermediarios farmacéuticos, análogos de péptidos, antibióticos y otras moléculas biológicamente activas y drogas. En particular, los grupos β -amino carbonílicos se encuentran en los productos naturales como los alcaloides y son importantes sustratos en la síntesis de amino alcoholes, diaminas y derivados de los β -aminoácidos, muchos de los cuales son también poderosos antibióticos u otro tipo de medicamentos.¹⁷⁹⁻¹⁸¹

Esta reacción puede ser catalizada por ácidos de *Lewis* o por ácidos de *Brønsted*. En el año 2003 se reportó una metodología en la que usan catalizadores ácidos de *Brønsted* como el bis(trifluorometanosulfon)imida en la adición de *Michael* del carbamato (**106**) a la cetona α,β -insaturada (**107**) y a la acrilamida (**109**) para obtener, en buenos rendimientos, los aductos (**108**) y (**110**)¹⁷⁵ (Esquema 22).

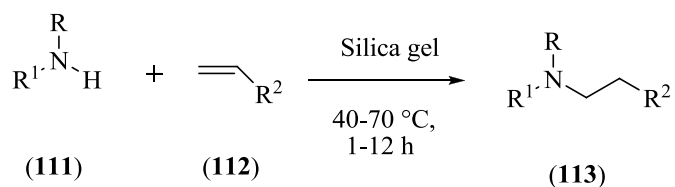
Esquema 22. Adición de aza-Michael del carbamato (106) a la cetona α, β -insaturada (107) y a la acrilamida (109) para producir los aductos (108) y (110)



Fuente: Wabnitz, T. C. and Spencer, J. B.

Basu y colaboradores utilizaron un protocolo libre de solvente para la síntesis de los β -amino ésteres y de los β -aminonitrilos (**113**) *via* adición conjugada de las aminas (**111**) a los alquenos electrodeficientes (**112**), usando sílica gel como soporte sólido¹⁷⁷ (Esquema 23).

Esquema 23. Obtención de los β -amino ésteres y de los β -aminonitrilos (113) mediante la adición conjugada de las aminas (111) a los alquenos electrodeficientes (112) en sílica gel



$R = R^1 = H, \text{alquilo, arilo}; R^2 = \text{COOEt, CN}$

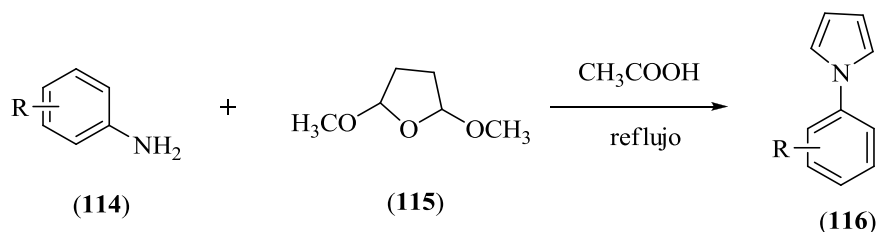
Fuente: Basu, B.; Das, P. and Hossain, I.

De igual forma, el año pasado se publicó una metodología para obtener aductos de *Michael* a partir de aminas alifáticas o aromáticas y acrilonitrilo, en la que utilizaron alúmina básica en condiciones muy suaves (temperatura ambiente).¹⁷⁸

1.5.2 REACCIÓN DE CLAUSON-KAAS

Es una de las reacciones más interesantes para construir el anillo del pirrol; ésta comprende la condensación de aminas primarias como (114) con el 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (115) en ácido acético y a reflujo (Esquema 24). Fue introducida por primera vez por *Clauson-Kaas* en 1952.^{182,183}

Esquema 24. Síntesis del *N*-arilpirrol (116) via condensación de *Clauson-Kaas*



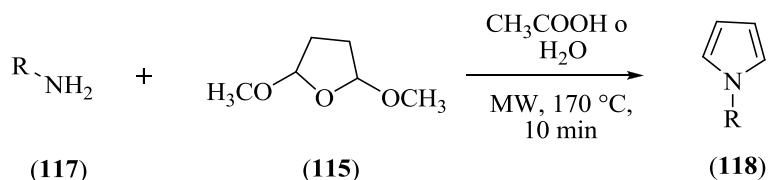
Fuente: Clauson-Kaas, N. and Tyle, Z.

El pirrol es un heterociclo de gran importancia porque su estructura forma parte del grupo hemo, la clorofila y otros productos naturales relacionados como la vitamina B₁₂ y los pigmentos biliares, así como un número considerable de derivados a los que se les ha encontrado diferente tipo de actividades. Su estudio ha ido en aumento en los últimos años, por ejemplo, en el año 2005 se reportó la síntesis de una serie de arilpirroles, los cuales resultaron ser ligandos del receptor 5-HT₇, que se cree que está involucrado en la fisiopatología de diversos desórdenes tales como la depresión, el control del ritmo circadiano, las migrañas, la epilepsia y en la relajación del músculo liso vascular. En dicha síntesis, involucraron la reacción de *Clauson-Kaas* en la formación del anillo del pirrol.¹⁸⁴

Con el paso de los años, se han hecho modificaciones a la reacción de *Clauson-Kaas*. Por ejemplo, cuando se han empleado sustratos con nitrógenos poco básicos, se han requerido

catalizadores adicionales, aunque en algunos casos, esto no ha sido necesario. Así, *Miles* y colaboradores prepararon los pirroles *N*-sustituídos (**118**) utilizando la técnica de microondas en ácido acético o agua sin ningún catalizador¹⁸⁵ (Esquema 25).

Esquema 25. Uso de la técnica de microondas en la síntesis de los pirroles *N*-sustituídos (118**)**

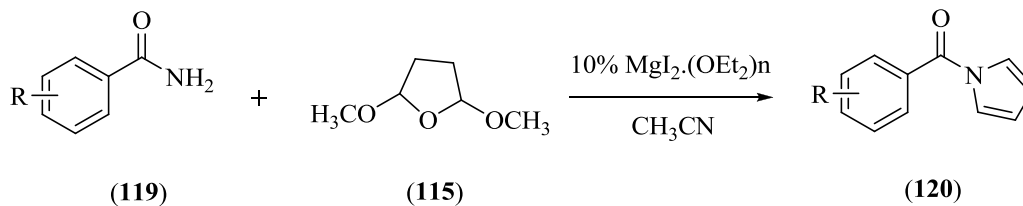


R = aril, sulfonil, -COPh, bencil, alquil

Fuente: Miles, K. C.; Mays, S. M.; Southerland, B. K.; Auvil, T. J. and Ketcha, D. M.

La reacción de *Clauson-Kaas* entre las aril amidas primarias (**119**) y el 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (**115**) en la presencia del eterato de yoduro de magnesio en acetonitrilo, transcurre con formación de los *N*-benzoilpirroles (**120**) en rendimientos entre el 62 y 82%¹⁸⁶ (Esquema 26).

Esquema 26. Síntesis de *Clauson-Kaas* catalizada por el eterato de yoduro de magnesio en acetonitrilo



R = H, CH₃, F, OCH₃, Cl

Fuente: Zhang, X. and Shi, J.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

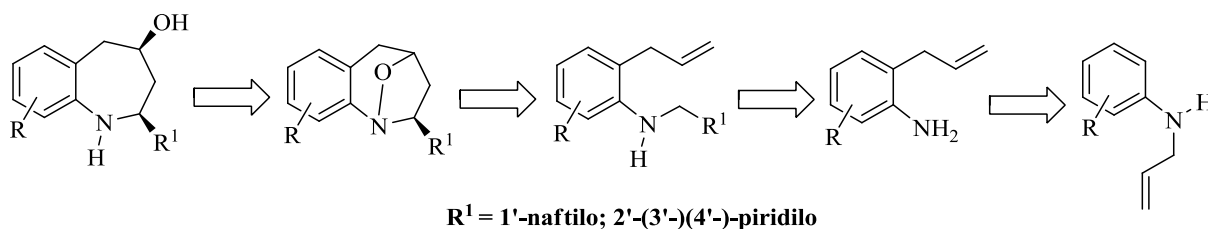
De todo lo expuesto anteriormente se deduce que las tetrahydro-1-benzodiazepinas han estado permanentemente en el foco de atención de los científicos por el amplio espectro de bioactividades que han revelado, lo cual ha llevado a que su síntesis sea igualmente de mucho interés. Del marco teórico también se puede constatar que la mayoría de los métodos descritos adolecen de severas limitaciones, ya que involucran reactivos y precursores de difícil consecución; lo mismo se puede decir de las metodologías modernas que se han diseñado últimamente y que se basan en el uso de catalizadores de metales de transición costosos y de precursores difíciles de preparar.

Con el ánimo de contribuir al desarrollo de la química de la tetrahydro-1-benzodiazepina, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica se diseñó e implementó una ruta sintética propia que involucra dos reacciones primordiales, la transposición amino-Claisen y la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-alqueno, para abordar con un enfoque diferente la síntesis de nuevas series de tetrahydro-1-benzodiazepinas. Del reordenamiento amino-Claisen se tiene una gran experiencia en el Laboratorio, ya que se ha usado ampliamente en la consecución de una rica variedad de *orto*-alilánilinas *N*-sustituidas por diferentes fragmentos, a partir de dos tipos de sustratos; por un lado, con las *N*-alil-*N*-bencilánilinas y/o *N*-alil-*N*-bencil- α -naftilaminas, ha sido posible obtener con excelentes rendimientos las correspondientes *orto*-alil-*N*-bencilánilinas(α -naftilaminas),^{160,187} y por el otro, utilizando diferentes *N*-monoalilánilinas se han preparado en buenos rendimientos las correspondientes *orto*-alilánilinas, precursores estratégicos con los que se ha logrado extender los alcances de la ruta sintética original que se han plasmado en la síntesis de cuatro nuevas series de tetrahydro-1-benzodiazepinas no descritas en la literatura: las *cis*-4-hidroxi-2-(2'-tienil)tetrahydro-1-benzodiazepinas,¹⁸⁸ *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil)tetrahydro-1-benzodiazepinas,¹⁸⁹ *cis*-4-hidroxi-2-(2'-fúril)tetrahydro-1-benzodiazepinas¹⁸⁹ y las 2-alquénil(etinil)-4-hidroxitetrahydro-1-benzodiazepinas.¹⁹⁰

Los resultados obtenidos hasta el momento, relacionados con el carácter general de la ruta de síntesis diseñada, sumados a las promisorias actividades como agentes antiparasitarios y ansiolíticos que se han descubierto para un significativo número de derivados de las nuevas series sintetizadas,^{160,161} es lo que ha motivado la exploración de otras alternativas para ampliar, aún más, los alcances de la ruta sintética original, esta vez para crear una nueva quimioteca de compuestos basada en las 3 nuevas series de tetrahidro-1-benzoazepinas 2,4-disustituidas, cuyas estructuras generales se presentan en los esquemas retro-sintéticos 27-29. Los derivados que se obtengan de estas nuevas series de tetrahidro-1-benzoazepinas aún no están descritos en la literatura, razón por la cual se hace imprescindible no sólo desarrollar su síntesis, sino también describir en detalle sus propiedades físico-químicas y espectroscópicas, para luego iniciar su estudio biológico, dos de los objetivos primordiales de la presente investigación.

En los tres esquemas retro-sintéticos, la secuencia de reacciones inicia con la preparación de las *orto*-alilanilinas precursoras, productos de la transposición amino-*Claisen* de las correspondientes *N*-alilanilinas. Es en esta etapa de las síntesis donde se plantean las siguientes preguntas, la primera de las cuales fue formulada de la siguiente manera: ¿Es viable y razonable utilizar las *orto*-alilanilinas como los precursores estratégicos para crear mediante secuencias de reacciones bien definidas, las primeras dianas de interés, es decir, las 4-hidroxi-(1'-naftil)(2'-(3'-)(4'-)piridil)tetrahidro-1-benzoazepinas? (Esquema 27).

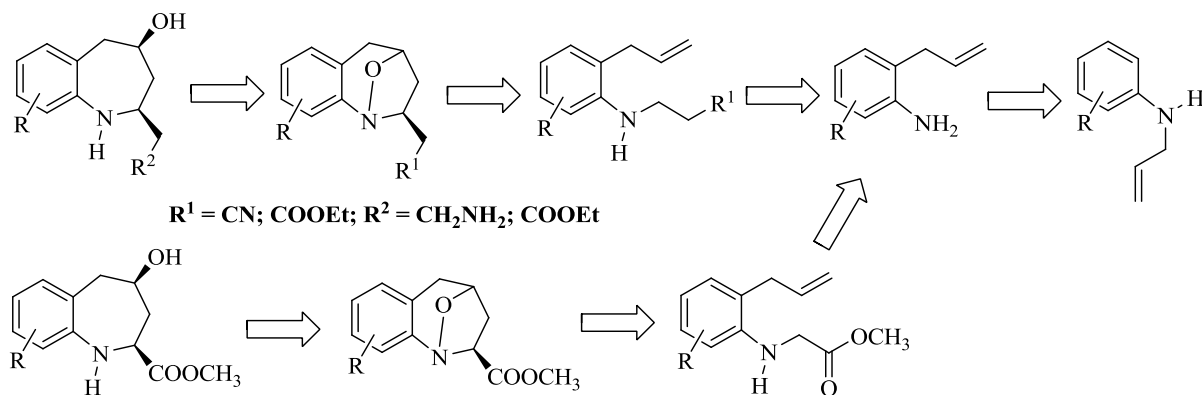
Esquema 27. Análisis retro-sintético de la ruta planteada para acceder a nuevas series de 4-hidroxi-(1'-naftil)((2-)(3'-)(4'-)piridil)tetrahidrobenczo-1-azepinas



Fuente: Autor

En correlación con el anterior interrogante, fue formulada la segunda pregunta: ¿Serán viables las síntesis de los nuevos derivados del éster etílico (metílico) del ácido 2-(4'-hidroxi-2'-tetrahydro-1-benzoazepinil) acético (fórmico), así como las nuevas series de 2-cianometil(aminometil)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas, a partir de *orto*-alilanilinas y sustratos apropiados (acrilato de etilo, bromoacetato de metilo y acrilonitrilo, respectivamente), según el esquema retro-sintético 28?

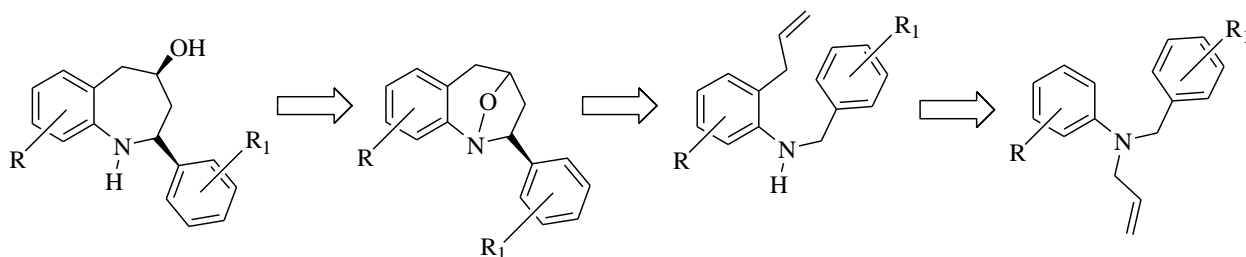
Esquema 28. Análisis retro-sintético de la ruta de síntesis propuesta para la obtención de nuevas tetrahydro-1-benzoazepinas 2,4-disustituidas



Fuente: Autor

En esta investigación también se planteó como objetivo aumentar el número de derivados de las 4-hidroxi-2-(aril(1'-naftil))tetrahydro-1-benzoazepinas, ya que los resultados de la evaluación de la actividad antiparasitaria y sobre el SNC de algunos de sus miembros, fueron bastante promisorios. En los esquemas 27 y 29 se pueden observar las secuencias de transformaciones para acceder a este tipo de compuestos, siguiendo los protocolos utilizados en trabajos anteriores.^{187,189}

Esquema 29. Análisis retro-sintético de la ruta que se empleó en la obtención de nuevas 4-hidroxi-2-ariltetrahidro-1-benzoazepinas con promisoría actividad antiparasitaria y sobre el SNC

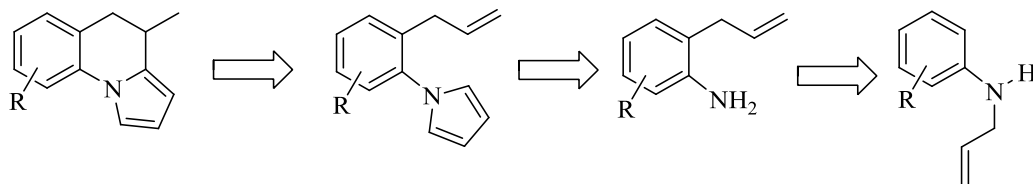


Fuente: Autor

Para tener una visión más amplia del potencial biológico de los nuevos derivados sintetizados, se seleccionarán compuestos representativos y repurificados de cada una de las series para ser evaluados en el Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales (CINTROP) de la UIS como agentes anti-*Trypanosoma cruzi* y anti-*Leishmania chagasi*; estos mismos compuestos serán evaluados en el Laboratorio de Neurociencias y Comportamiento de la UIS como agentes ansiolíticos.

De otro lado, y según lo recopilado en el marco teórico, las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas han estado en la mira de los químicos sintéticos por los buenos resultados que se han presentado como agentes anti-cancerígenos, lo que sin duda, las hace muy atractivas. Es por esto que en el LSO se quiere implementar una ruta alterna de síntesis para la construcción de este interesante sistema heterocíclico, empleando nuevamente las *orto*-alilanilinas como los precursores apropiados. De esta manera, se quiere demostrar, una vez más, la versatilidad de estos sustratos, en la reacción clásica de *Clauson-Kaas* para la construcción del anillo de pirrol con posterior ciclación intramolecular de *Friedel-Crafts*. De lo recién expuesto surge otra pregunta, ¿será viable la síntesis de las nuevas 4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolinas a partir de las *orto*-alilanilinas y el 2,5-dimetoxitetrahidrofurano, según el esquema retro-sintético 30?

Esquema 30. Análisis retro-sintético de la nueva ruta que se diseñó en el LSO para la obtención de nuevas 4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolinas para ser evaluados como anticancerígenos



Fuente: Autor

Además de reportar las propiedades físico-químicas y espectroscópicas de las nuevas pirrolo[1,2-*a*]quinolinas, se buscará la creación de una nueva batería de esta clase de compuestos para ser sometidos a estudios biológicos, particularmente como anti-cancerígenos, en el NCI (sigla en inglés de National Cancer Institute) de los Estados Unidos.

Así pues, para establecer la viabilidad global de esta propuesta de investigación, validar los esquemas de síntesis diseñados y también para dar respuesta a los interrogantes formulados, se considera que es imprescindible enmarcar toda la propuesta dentro de los objetivos que a continuación se enuncian.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Rrealizar la síntesis y la elucidación estructural de nuevas series de tetrahydro-1-benzoazepinas 2,4-disustituidas y de 4-metil-4,5-dihidropirrololo[1,2-*a*]quinolinas, y propiciar el estudio de sus potenciales actividades antiparasitaria, ansiolítica y anticancerígena.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Sintetizar las *N*-alilanilinas **1** y **4** y sus correspondientes regioisómeros *orto*-alilanilinas **2** y **5**.

3.2.2 Transformar las *orto*-alilanilinas **2** y **5** en los precursores estratégicos 2-alil-*N*-aril(1'-naftil((2'-(3'-)(4'-)-piridil))metilanilinas **3**, **6** y **7**, 2-(2-alilarilamino)acetatos de metilo **8**, 3-((2-alilaril)amino)propanonitrilos(propanoatos de etilo) **9** y 1-(2-alilaril)-1*H*-pirrolos **10**.

3.2.3 Convertir los precursores estratégicos **3**, **6-9** en las nuevas series de 2-aril(1'-naftil(2'-(3'-)(4'-)-piridil))-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas **11-13**, 2-carbometoxi-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas **14** y 2-carboetoximetil(cianometil)-1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepinas **15**.

3.2.4 Realizar la apertura reductiva de los cicloaductos **11-15** para transformarlos en las nuevas series de 4-hidroxi-2-aril(1'-naftil((2'-(3'-)(4'-)-piridil))tetrahydro-1-benzoazepinas **16-18**, 2-carbometoxi-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas **19** y 2-carboetoximetil(cianometil)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas **20**.

3.2.5 Llevar a cabo la ciclación intramolecular de *Friedel-Crafts* de los 1-(2-alilaril)-1*H*-pirrolos **10** en las nuevas 4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolinas **21**.

3.2.6 Realizar la caracterización de todos los compuestos sintetizados con ayuda de los métodos físico-químicos de elucidación estructural convencionales, tales como IR, RMN ¹H, ¹³C y CG-MS, y en algunos casos difracción de rayos de monocristal.

3.2.7 Propiciar el estudio de las propiedades biológicas de los compuestos finales sintetizados, haciendo énfasis en la actividad ansiolítica y contra los parásitos del *Trypanosoma cruzi* y la *Leishmania chagasi* (para los bicíclidos y amino-alcoholes) y anticancerígena (para las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas).

4. PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos empleados en las diferentes reacciones fueron de grado para síntesis de las marcas Merck y Aldrich. Los disolventes utilizados en las reacciones y como eluyentes en cromatografía en columna fueron de las marcas Merck, Mallinckrodt y J. T. Baker. El metanol, la *N,N*-dimetilformamida, el tolueno 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 *N,N*-dimetilformamida se colocó sobre lentejas de hidróxido de potasio por 24 horas; el tolueno se calentó a reflujo sobre lentejas de hidróxido de potasio por 6 horas y luego se destiló, recolectándose sobre láminas de sodio metálico y la acetona se mantuvo a reflujo sobre cloruro de calcio anhidro por 6 horas y se destiló, recogiendo sobre el mismo desecante. En algunas reacciones, se utilizaron soportes sólidos de la marca MERCK como: aluminio óxido 90 activo neutro (0.063-0.200 mm), aluminio óxido 60 activo básico (0.063-0.200 mm) y silica gel 60 (0.063-0.200 mm).

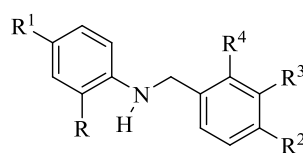
El avance de las reacciones se controló mediante cromatografía de capa fina sobre cromatofolios AL TLC de silica gel 60 F254 de la marca Merck, los cuales fueron revelados en una cámara SPECTROLINE MODEL CM-10 a las longitudes de onda 366 y 254 nm, o en una cámara de yodo. La separación y purificación de todos los productos sintetizados fue realizada mediante cromatografía en columna, empleando silica gel (0.063-0.200 mm) como soporte y eluyendo con mezclas de heptano (hexano)-acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad. Para concentrar las fracciones recolectadas de los productos aislados, se usó un rotaevaporador R-215 provisto de una bomba de vacío V-700 (0-1000 mbar) y un controlador de vacío V-850 de la marca BÜCHI. Para eliminar completamente las trazas de disolvente en cada uno de los productos de interés, se usó un horno de vidrio B-585 de la marca BÜCHI.

Los puntos de fusión (no corregidos) de las sustancias sólidas obtenidas se determinaron en un fusiómetro manual con termómetro de mercurio (-5-400 °C) de la marca MEL TEMP ELECTROTHERMAL; el valor reportado corresponde al promedio de tres mediciones consecutivas. Los espectros de infrarrojo se tomaron en el espectrofotómetro NICOLET AVATAR 360 FTIR, en pastillas de bromuro de potasio (KBr para espectroscopía infrarroja de la marca MERCK) para sustancias sólidas y ventanas de bromuro de potasio (disco de 25 x 4 mm de la marca THERMO) para las sustancias líquidas. Los cromatogramas y los espectros de masas se registraron en un cromatógrafo de gases HP 5890 A serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 (70 eV), en el Laboratorio de Cromatografía de la UIS. Los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensional ^1H y ^{13}C , así como los espectros bidimensionales: ^1H , ^1H -COSY, DEPT-135, HSQC, HMBC y NOESY, se registraron en los espectrómetros BRUKER AM-400 y BRUKER ULTRASHIELD 400 MHz/54 mm, en los Laboratorios de Resonancia Magnética Nuclear de las universidades de Los Andes en Mérida, Venezuela y de la UIS, respectivamente. Se utilizó cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente. Las estructuras moleculares tridimensionales obtenidas mediante el uso de la técnica de difracción de rayos X, se adquirieron en el difractor BRUKER-Nonius Kappa CCD en el Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Universidad de Jaén, España.

4.1 PREPARACIÓN DE LAS *N*-BENCILANILINAS 1a-s Y LAS *N*-ALILANILINAS 4a-i

Las *N*-bencilanilinas 1a-s y las *N*-alilililinas 4a-i (Figura 17) fueron sintetizadas según las condiciones experimentales generales que fueron establecidas en anteriores trabajos realizados en el LSO,¹⁸⁷⁻¹⁹⁰ y sus características físicas y espectroscópicas son idénticas a las reportadas en dichos trabajos por lo que no se incluyen en este manuscrito.

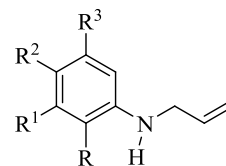
Figura 17. Estructura general de las *N*-arilmetilanilinas **1a-s** y *N*-alililanilinas **4a-i**



1a-s

- a: $R = R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$
 b: $R = R^2 = R^3 = R^4 = H, R^1 = OCF_3$
 c: $R = R^2 = R^3 = R^4 = H, R^1 = Br$
 d: $R = R^2 = R^3 = R^4 = H, R^1 = Cl$
 e: $R = R^2 = R^3 = R^4 = H, R^1 = F$
 f: $R = R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = Cl$
 g: $R = R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = F$
 h: $R = R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = OCH_3$
 i: $R = R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = Me$
 j: $R = R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = Cl$

- k: $R = R^3 = R^4 = H, R^1 = R^2 = Me$
 l: $R = R^3 = R^4 = H, R^1 = R^2 = Cl$
 m: $R = R^3 = R^4 = H, R^1 = Cl, R^2 = Br$
 n: $R = R^3 = R^4 = H, R^1 = F, R^2 = Cl$
 o: $R = R^2 = R^4 = H, R^1 = Cl, R^3 = Me$
 p: $R = R^1 = Me, R^2 = Cl, R^3 = R^4 = H$
 q: $R = R^1 = R^2 = R^3 = H, R^4 = Cl$
 r: $R = R^2 = R^3 = H, R^1 = Me, R^4 = Cl$
 s: $R = R^2 = R^3 = H, R^1 = R^4 = Cl$



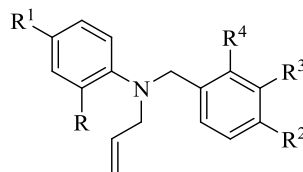
4a-i

- a: $R = R^1 = R^2 = R^3 = H$
 b: $R = R^1 = R^3 = H, R^2 = Me$
 c: $R = R^1 = R^3 = H, R^2 = Br$
 d: $R = R^1 = R^3 = H, R^2 = Cl$
 e: $R = R^1 = R^3 = H, R^2 = F$
 f: $R = R^1 = R^3 = H, R^2 = OCF_3$
 g: $R = Me, R^1 = Cl, R^2 = R^3 = H$
 h: $R = R^1 = Me, R^2 = R^3 = H$
 i: $R = R^2 = H, R^1 = R^3 = Me$

Fuente: Autor

4.2 PREPARACIÓN DE LAS ANILINAS PRECURSORAS: LAS *N*-ALIL-*N*-ARILMETILANILINAS **2a-s** Y LAS 2-ALILANILINAS **5a-i**

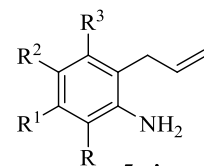
Figura 18. Estructura general de las *N*-alil-*N*-arilmetilanilinas **2a-s** y las 2-alililanilinas **5a-i**



2a-s

- a: $R = R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$
 b: $R = R^2 = R^3 = R^4 = H, R^1 = OCF_3$
 c: $R = R^2 = R^3 = R^4 = H, R^1 = Br$
 d: $R = R^2 = R^3 = R^4 = H, R^1 = Cl$
 e: $R = R^2 = R^3 = R^4 = H, R^1 = F$
 f: $R = R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = Cl$
 g: $R = R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = F$
 h: $R = R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = OCH_3$
 i: $R = R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = Me$
 j: $R = R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = Cl$

- k: $R = R^3 = R^4 = H, R^1 = R^2 = Me$
 l: $R = R^3 = R^4 = H, R^1 = R^2 = Cl$
 m: $R = R^3 = R^4 = H, R^1 = Cl, R^2 = Br$
 n: $R = R^3 = R^4 = H, R^1 = F, R^2 = Cl$
 o: $R = R^2 = R^4 = H, R^1 = Cl, R^3 = Me$
 p: $R = R^1 = Me, R^2 = Cl, R^3 = R^4 = H$
 q: $R = R^1 = R^2 = R^3 = H, R^4 = Cl$
 r: $R = R^2 = R^3 = H, R^1 = Me, R^4 = Cl$
 s: $R = R^2 = R^3 = H, R^1 = R^4 = Cl$



5a-i

- a: $R = R^1 = R^2 = R^3 = H$
 b: $R = R^1 = R^3 = H, R^2 = Me$
 c: $R = R^1 = R^3 = H, R^2 = Br$
 d: $R = R^1 = R^3 = H, R^2 = Cl$
 e: $R = R^1 = R^3 = H, R^2 = F$
 f: $R = R^1 = R^3 = H, R^2 = OCF_3$
 g: $R = Me, R^1 = Cl, R^2 = R^3 = H$
 h: $R = R^1 = Me, R^2 = R^3 = H$
 i: $R = R^2 = H, R^1 = R^3 = Me$

Fuente: Autor

Las anilinas precursoras (Figura 18) fueron sintetizadas de acuerdo a protocolos generales estandarizados en trabajos previos realizados en el LSO. Así, para la preparación de las *N*-alil-*N*-arilmetilanilinas **2a**, **2b**, **2d-2f**, **2i**, **2j**, **2l** y **2n** se utilizaron las condiciones reportadas por Gómez Ayala S. L. (Trabajo de Maestría),¹⁸⁷ mientras que las 2-alilanilinas **5a-i** se prepararon en las condiciones reportadas por Acosta, L. M. (Trabajo de Maestría)¹⁹⁰ y Blanco, M. C. (Trabajo de Maestría).¹⁸⁸ Las características físicas y espectroscópicas de estos precursores son idénticas a las registradas por los mencionados autores, razón por la cual en este trabajo también se omiten.

Metodología General

Las aminas **1c**, **1g**, **1h**, **1k**, **1m**, **1o-1s** se disolvieron en acetona anhidra en un balón de 100 mL de dos bocas, conectado a un condensador provisto de una trampa de cloruro de calcio. Luego, se adicionó carbonato de sodio y se goteó lentamente el bromuro de alilo (relación molar: 1:2.5-3.5, amina:cloruro de alilo y 1:2.5-3.5, amina:carbonato de sodio). Cada mezcla de reacción se calentó a 70 °C de 4 a 7 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 como adsorbente, sílica gel y como eluyente, heptano.

4.2.1 *N*-Alil-*N*-bencil-4-bromoanilina **2c.** De 3.50 g (0.013 moles) de la amina **1c** disueltos en 30 mL de acetona, 2.73 mL (0.033 moles) de bromuro de alilo y 3.54 g (0.033 moles) de carbonato de sodio, después de 7 horas de calentamiento, se obtuvieron 3.22 g (0.011 moles, 80%) de un aceite poco viscoso transparente. C₁₆H₁₆BrN (302.21 g/mol). IR: $\nu = 1642$ (C=C alilo), 919 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.01$ (2H, dd, $J = 4.8, 2.4$ Hz, -CH₂-CH=), 4.54 (2H, s, -N-CH₂-), 5.18-5.24 (2H, m, =CH₂), 5.84-5.94 (1H, m, -CH=), 6.60 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, 2-H, 6-H), 7.24 (2H, dd, $J = 7.6, 2.2$ Hz, 2'-H, 6'-H), 7.25 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, 3-H, 5-H), 7.27 (1H, td, $J = 8.0, 2.2$ Hz, 4'-H), 7.35 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, 3'-H, 5'-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 53.5$ (-CH₂-CH=), 54.4 (-N-CH₂-), 108.8 (4-C), 114.5 (2-C, 6-C), 116.8 (=CH₂), 126.7 (3-C, 5-C), 127.2 (4'-C), 128.8 (2'-C,

6'-C), 131.9 (3'-C, 5'-C), 133.2 (-CH=), 138.3 (1'-C), 147.9 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 301 (^{79}Br , 30) [M^+], 260 (3), 258 (3), 130 (20), 155 (13), 91 (100), 76 (10).

4.2.2 *N-Alil-N-(4'-fluorobencil)anilina 2g.* De 3.87 g (0.019 moles) de la *N*-bencilanilina **1g** disueltos en 35 mL de acetona, 4.72 mL (0.058 moles) de bromuro de alilo y 6.12 g (0.058 moles) de carbonato de sodio, después de 7 horas de calentamiento, se obtuvieron 3.57 g (0.015 moles, 77%) de un aceite poco viscoso transparente. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}$ (241.30 g/mol). IR: $\nu = 1642$ (C=C alilo), 924 (=C-H alilo) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.03$ (2H, d, $J = 4.9$ Hz, $-\text{CH}_2\text{-CH=}$), 4.54 (2H, s, $-\text{N-CH}_2-$), 5.21-5.26 (2H, m, = CH_2), 5.89-5.96 (1H, m, $-\text{CH=}$), 6.75-6.77 (3H, m, 2-H, 4-H, 6-H), 7.04 (2H, tt, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 3'-H, 5'-H), 7.21-7.28 (4H, m, 3-H, 5-H, 2'-H, 6'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 53.2$ ($\text{CH}_2\text{-CH=}$), 53.6 ($-\text{N-CH}_2-$), 112.7 (2-C, 6-C), 115.5 (d, $J = 21.2$ Hz, 3'-C, 5'-C), 116.6 (=CH₂), 116.9 (4-C), 128.3 (d, $J = 10.0$ Hz, 2'-C, 6'-C), 129.3 (3-C, 5-C), 133.7 ($-\text{CH=}$), 134.6 (1'-C), 148.9 (1-C), 162.0 (d, $J = 243.1$ Hz, 4'-C). EM (EI): m/z (%) = 241 (37) [M^+], 215 (2), 214 (6), 109 (100), 83 (11), 77 (22), 51 (5).

4.2.3 *N-Alil-N-(3'-metoxibencil)anilina 2h.* De 3.85 g (0.018 moles) de la *N*-bencilanilina **1h** disueltos en 35 mL de acetona, 3.69 mL (0.045 moles) de bromuro de alilo y 4.79 g (0.018 moles) de carbonato de sodio, después de 5 horas de calentamiento, se obtuvieron 3.29 g (0.013 moles, 72%) de un aceite poco viscoso transparente. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$ (253.34 g/mol). IR: $\nu = 1641$ (C=C alilo), 920 (=C-H alilo) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.78$ (3H, s, 3'-OCH₃), 4.02 (2H, d, $J = 5.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{-CH=}$), 4.53 (2H, s, $-\text{N-CH}_2$), 5.18-5.23 (2H, m, =CH₂), 5.86-5.95 (1H, m, $-\text{CH=}$), 6.70 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, 4-H), 6.73 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, 2-H, 6H), 6.79 (1H, dd, $J = 7.8, 2.3$ Hz, 4'-H), 6.82 (1H, s a, 2'-H), 6.85 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 6'-H), 7.19 (2H, t, $J = 8.0$ Hz, 3-H, 5-H), 7.25 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, 5'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 53.2$ ($-\text{CH}_2\text{-CH=}$), 54.2 ($-\text{N-CH}_2-$), 55.3 (3'-OCH₃), 112.2 (2'-C), 112.5 (4'-C), 112.6 (2-C, 6-C), 116.5 (=CH₂), 116.7 (4-C), 119.0 (6'-C), 129.3 (3-C, 5-C), 129.8 (5'-C), 133.8 ($-\text{CH=}$), 141.1 (1'-C), 149.1 (1-C), 160.1 (3'-C). EM (EI): m/z (%) = 253 (66) [M^+], 227 (3), 226 (10), 121 (100), 104 (20), 91 (23), 77 (30).

4.2.4 *N*-Alil-*N*-(4'-metilbencil)-4-metilanilina 2k. De 3.77 g (0.018 moles) de la *N*-bencilanilina 1k disueltos en 30 mL de acetona, 3.65 mL (0.045 moles) de bromuro de alilo y 4.73 g (0.045 moles) de carbonato de sodio, después de 7 horas de calentamiento, se obtuvieron 4.04 g (0.016 moles, 90%) de un aceite poco viscoso transparente. C₁₈H₂₁N (251.37 g/mol). IR: $\nu = 1641$ (C=C alilo), 917 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.35$ (3H, s, 4-CH₃), 2.44 (3H, s, 4'-CH₃), 4.07 (2H, d, $J = 5.0$ Hz, -CH₂-CH=), 4.59 (2H, s, -N-CH₂-), 5.25-5.32 (2H, m, =CH₂), 5.95-6.02 (1H, m, -CH=), 6.76 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 2-H, 6-H), 7.11 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 3-H, 5-H), 7.22 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 2'-H, 6'-H), 7.25 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 3'-H, 5'-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.3$ (4-CH₃), 21.2 (4'-CH₃), 53.3 (-N-CH₂-), 54.1 (-CH₂-CH=), 112.8 (2-C, 6-C), 116.3 (=CH₂), 125.7 (4-C), 126.8 (2'-C, 6'-C), 129.3 (3'-C, 5'-C), 129.8 (3-C, 5-C), 134.1 (-CH=), 136.2 (1'-C), 136.4 (4'-C), 147.0 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 251 (47) [M⁺], 225 (1), 224 (3), 210 (1), 208 (3), 105 (100), 91 (23), 79 (13), 65 (10).

4.2.5 *N*-Alil-*N*-(4'-bromobencil)-4-cloroanilina 2m. De 3.89 g (0.013 moles) de la *N*-bencilanilina 1m disueltos en 35 mL de acetona, 2.68 mL (0.033 moles) de bromuro de alilo y 3.48 g (0.033 moles) de carbonato de sodio, después de 7 horas de calentamiento, se obtuvieron 3.93 g (0.012 moles, 89%) de un aceite poco viscoso transparente. C₁₆H₁₅NBrCl (336.65 g/mol). IR: $\nu = 1641$ (C=C alilo), 921 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.98$ (2H, dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, -CH₂-CH=), 4.47 (2H, s, -N-CH₂-), 5.16-5.23 (2H, m, =CH₂), 5.83-5.90 (1H, m, -CH=), 6.61 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, 2-H, 6-H), 7.10 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, 2'-H, 6'-H), 7.13 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, 3-H, 5-H), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, 3'-H, 5'-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 53.7$ (-CH₂-CH=), 54.0 (-N-CH₂-), 114.0 (2-C, 6-C), 117.0 (=CH₂), 120.9 (4'-C), 122.2 (4-C), 128.5 (3-C, 5-C), 129.1 (2'-C, 6'-C), 131.9 (3'-C, 5'-C), 133.1 (-CH=), 138.2 (1'-C), 144.2 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 337 (⁷⁹Br, ³⁵Cl, 43) [M⁺], 310 (10), 294 (7), 169 (100), 111 (23), 89 (27), 63 (10).

4.2.6 *N*-Alil-*N*-(3'-metilbencil)-4-cloroanilina 2o. De 3.96 g (0.017 moles) de la *N*-bencilanilina 1o disueltos en 35 mL de acetona, 3.5 mL (0.043 moles) de bromuro de alilo y 4.53 g (0.043 moles) de carbonato de sodio, después de 7 horas de calentamiento,

se obtuvieron 3.58 g (0.013 moles, 77%) de un aceite poco viscoso transparente. $C_{17}H_{18}NCl$ (271.78 g/mol). IR: $\nu = 1640$ (C=C alilo), 921 (=C-H alilo) cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.36$ (3H, s, 3'- CH_3), 4.02 (2H, dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz, $-CH_2-CH=$), 4.52 (2H, s, -N- CH_2-), 5.21-5.23 (2H, m, = CH_2), 5.83-5.90 (1H, m, -CH=), 6.65 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, 2-H, 6-H), 7.04 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, 6'-H), 7.06 (1H, s, 2'-H), 7.10 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, 4'-H), 7.14 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, 3-H, 5-H), 7.24 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, 5'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 21.6$ (3'- CH_3), 53.4 ($-CH_2-CH=$), 54.3 (-N- CH_2-), 113.7 (2-C, 6-C), 116.2 (=CH₂), 121.4 (4-C), 123.7 (6'-C), 127.3 (2'-C), 127.9 (4'-C), 128.7 (5'-C), 129.0 (3-C, 5-C), 133.4 (-CH=), 138.5 (3'-C), 138.6 (1'-C), 147.7 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 271 (^{35}Cl , 29) [M^{+}], 243 (1), 230 (1), 180 (9), 166 (35), 151 (3), 105 (100).

4.2.7 *N*-Alil-*N*-(4'-clorobencil)-2,4-dimetilanilina 2p. De 4.01 g (0.016 moles) de la *N*-bencilanilina **1p** disueltos en 35 mL de acetona, 4.0 mL (0.049 moles) de bromuro de alilo y 5.19 g (0.049 moles) de carbonato de sodio, después de 7 horas de calentamiento, se obtuvieron 3.36 g (0.012 moles, 72%) de un aceite poco viscoso transparente. $C_{18}H_{20}NCl$ (285.81 g/mol). IR: $\nu = 1637$ (C=C alilo), 920 (=C-H alilo) cm^{-1} . EM (EI): m/z (%) = 285 (^{35}Cl , 78) [M^{+}], 257 (1), 244 (9), 194 (1), 180 (1), 160 (49), 125 (100).

4.2.8 *N*-Alil-*N*-(2'-clorobencil)anilina 2q. De 3.50 g (0.016 moles) de la *N*-bencilanilina **1q** disueltos en 30 mL de acetona, 3.94 mL (0.048 moles) de bromuro de alilo y 5.12 g (0.048 moles) de carbonato de sodio, después de 7 horas de calentamiento, se obtuvieron 3.52 g (0.014 moles, 85%) de un aceite viscoso transparente. $C_{16}H_{16}NCl$ (257.76 g/mol). IR: $\nu = 1643$ (C=C alilo), 920 (=C-H alilo) cm^{-1} . EM (EI): m/z (%) = 257 (^{35}Cl , 60) [M^{+}], 231 (3), 230 (23), 216 (3), 214 (5), 125 (100), 99 (5), 77 (47), 51 (13).

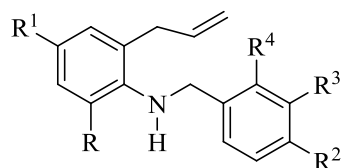
4.2.9 *N*-Alil-*N*-(2'-clorobencil)-4-metilanilina 2r. De 3.80 g (0.016 moles) de la *N*-bencilanilina **1r** disueltos en 35 mL de acetona, 3.35 mL (0.041 moles) de bromuro de alilo y 4.35 g (0.041 moles) de carbonato de sodio, después de 7 horas de calentamiento, se obtuvieron 3.70 g (0.014 moles, 83%) de un aceite viscoso transparente. $C_{17}H_{18}NCl$ (271.78 g/mol). IR: $\nu = 1642$ (C=C alilo), 919 (=C-H alilo) cm^{-1} .

4.2.10 N-Alil-N-(2'-clorobencil)-4-cloroanilina 2s. De 3.50 g (0.013 moles) de la N-bencilanilina **1s** disueltos en 30 mL de acetona, 2.83 mL (0.035 moles) de bromuro de alilo y 3.68 g (0.035 moles) de carbonato de sodio, después de 7 horas de calentamiento, se obtuvieron 3.45 g (0.012 moles, 85%) de un aceite viscoso transparente. C₁₆H₁₅NCl₂ (292.20 g/mol). IR: $\nu = 1643$ (C=C alilo), 921 (=C-H alilo) cm⁻¹.

4.3 PREPARACIÓN DE LOS PRECURSORES ESTRATÉGICOS: LAS 2-ALIL-N-ARIL(HETEROARIL(1'-NAFTIL))METILANILINAS, LOS 2-((2-ALILARIL)AMINO)ACETATOS DE METILO, LOS ADUCTOS DE MICHAEL Y LOS 1-(2-ALILARIL)-1H-PIRROLOS A PARTIR DE LAS 2-ALILANILINAS

4.3.1 TRANSPOSICIÓN AMINO-CLAISEN DE LAS N-ALIL-N-ARILMETILANILINAS **2a-s** A LAS 2-ALIL-N-ARILMETILANILINAS **3a-s**

Figura 19. Estructura general de las 2-Alil-N-arilmetilanilinas **3a-s**



3a-s

- | | |
|--|--|
| a: R = R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = H | k: R = R ³ = R ⁴ = H, R ¹ = R ² = Me |
| b: R = R ² = R ³ = R ⁴ = H, R ¹ = OCF ₃ | l: R = R ³ = R ⁴ = H, R ¹ = R ² = Cl |
| c: R = R ² = R ³ = R ⁴ = H, R ¹ = Br | m: R = R ³ = R ⁴ = H, R ¹ = Cl, R ² = Br |
| d: R = R ² = R ³ = R ⁴ = H, R ¹ = Cl | n: R = R ³ = R ⁴ = H, R ¹ = F, R ² = Cl |
| e: R = R ² = R ³ = R ⁴ = H, R ¹ = F | o: R = R ² = R ⁴ = H, R ¹ = Cl, R ³ = Me |
| f: R = R ¹ = R ³ = R ⁴ = H, R ² = Cl | p: R = R ¹ = Me, R ² = Cl, R ³ = R ⁴ = H |
| g: R = R ¹ = R ³ = R ⁴ = H, R ² = F | q: R = R ¹ = R ² = R ³ = H, R ⁴ = Cl |
| h: R = R ¹ = R ² = R ⁴ = H, R ³ = OCH ₃ | r: R = R ² = R ³ = H, R ¹ = Me, R ⁴ = Cl |
| i: R = R ¹ = R ² = R ⁴ = H, R ³ = Me | s: R = R ² = R ³ = H, R ¹ = R ⁴ = Cl |
| j: R = R ¹ = R ² = R ⁴ = H, R ³ = Cl | |

Fuente: Autor

Las 2-alil-*N*-arilmetilanilinas **3a**, **3b**, **3d-3f**, **3i**, **3j**, **3l** y **3n** (Figura 19) fueron sintetizadas de acuerdo a las condiciones reportadas por Gómez Ayala S. L. (Trabajo de Maestría).¹⁸⁷ Las características físicas y espectroscópicas de estos precursores son idénticas a las reportadas por la mencionada autora, razón por la cual no son incluidas en este trabajo.

Metodología General

Las *N*-alilanilinas **2c**, **2g**, **2h**, **2k**, **2m**, **2o-2s** fueron depositadas en un balón de fondo redondo de 25 mL conectado a un refrigerante provisto con trampa de humedad. A cada una de éstas, se les agregó el complejo de trifluoruro de boro de dietil éter (relación molar 1:1.5 *N*-alilamina:BF₃·OEt₂), y se calentaron en un baño de aceite a 140-155 °C durante 3-5 horas, al cabo de las cuales la masa de reacción se enfrió, se trasladó a un vaso, se le adicionó suficiente agua (20 mL), se llevó a un pH básico con solución de carbonato de sodio y se extrajo con cloroformo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se unieron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro en un Erlenmeyer, luego el cloroformo se destiló y el residuo se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente, mezclas de heptano-acetato de etilo (90:1, 80:1, 70:1).

4.3.1.1 2-Alil-*N*-bencil-4-bromoanilina 3c. De 3.0 g (0.010 moles) de la *N*-alilanilina **2c** en 1.89 mL (0.015 moles) de BF₃·OEt₂ y 5 horas de calentamiento a 138 °C, se obtuvieron 2.19 g (7.3 mmoles, 73%) de un aceite poco viscoso amarillo. C₁₆H₁₆BrN (302.21 g/mol). IR: $\nu = 3438$ (N-H), 1634 (C=C alilo), 919 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.28$ (2H, d, $J = 6.1$ Hz, -CH₂-), 4.12 (1H, s. a., NH), 4.32 (2H, s, -N-CH₂-), 5.10 (1H, dq, $J = 17.2, 1.5$ Hz, =CH_AH_B), 5.16 (1H, dq, $J = 10.2, 1.5$ Hz, =CH_AH_B), 5.93 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.2, 6.1$ Hz, =CH-), 6.48 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 6-H), 7.17 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, 3-H), 7.20 (1H, dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 5-H), 7.27-7.37 (5H, m, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 36.2$ (-CH₂-), 48.3 (-N-CH₂-), 109.3 (4-C), 112.5 (6-C), 117.1 (=CH₂), 125.8 (2-C), 127.5 (2'-C, 6'-C), 127.5 (4'-C), 128.8 (3'-C, 5'-C), 130.4 (5-C), 132.4 (3-C), 135.2 (-CH=), 139.1 (1'-C), 145.3 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 301 (⁷⁹Br, 17) [M⁺], 210 (10), 211 (3), 209 (3), 131 (37), 91 (100), 65 (30).

4.3.1.2 2-Alil-N-(4'-fluorobencil)anilina 3g. De 3.30 g (0.014 moles) de la *N*-alil-anilina **2g** en 2.60 mL (0.021 moles) de BF₃·OEt₂ y 5 horas de calentamiento a 140 °C, se obtuvieron 2.51 g (0.010 moles, 76%) de un aceite poco viscoso amarillo. C₁₆H₁₆FN (241.30 g/mol). IR: $\nu = 3437$ (N-H), 1634 (C=C alilo), 917 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.36$ (2H, d, $J = 6.2$ Hz, -CH₂-), 4.08 (1H, s. a., NH), 4.34 (2H, s, -N-CH₂-), 5.11 (1H, dq, $J = 17.1, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.16 (1H, dq, $J = 10.1, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.99 (1H, ddt, $J = 17.1, 10.1, 6.2$ Hz, -CH=), 6.64 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 6-H), 6.77 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, 4-H), 7.05 (2H, tt, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 3'-H, 5'-H), 7.11 (1H, dd, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 3-H), 7.16 (1H, td, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 5-H), 7.34 (2H, dd, $J = 8.4, 8.5$ Hz, 2'-H, 6'-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 36.5$ (-CH₂-), 47.6 (-N-CH₂-), 111.1 (6-C), 115.4 (d, $J = 21.2$ Hz, 3'-C, 5'-C), 116.3 (=CH₂), 117.8 (4-C), 123.8 (2-C), 127.7 (5-C), 129.0 (d, $J = 8.0$ Hz, 2'-C, 6'-C), 129.9 (3-C), 134.9 (1'-C), 136.0 (-CH=), 145.6 (1-C), 162.0 (d, $J = 243.5$ Hz, 4'-C). MS (EI): m/z (%) = 241 (42) [M⁺], 132 (86), 117 (19), 109 (100), 91 (6), 77 (8), 65 (4).

4.3.1.3 2-Alil-N-(3'-metoxibencil)anilina 3h. De 3.05 g (0.012 moles) de la *N*-alil-anilina **2h** en 2.29 mL (0.018 moles) de BF₃·OEt₂ y 5 horas de calentamiento a 128 °C, se obtuvieron 2.04 g (8.08 mmoles, 67%) de un aceite poco viscoso amarillo. C₁₇H₁₉NO (253.34 g/mol). IR: $\nu = 3438$ (N-H), 1634 (C=C alilo), 916 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.36$ (2H, d, $J = 6.2$ Hz, -CH₂-), 3.82 (3H, s, 3'-OCH₃), 4.35 (2H, s, -N-CH₂-), 5.12 (1H, dq, $J = 17.1, 1.5$ Hz, =CH_AH_B), 5.15 (1H, dq, $J = 10.2, 1.5$ Hz, =CH_AH_B), 6.00 (1H, ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.2$ Hz, -CH=), 6.65 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 6-H), 6.74 (1H, td, $J = 7.3, 1.0$ Hz, 4-H), 6.84 (1H, dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 4'-H), 6.94 (1H, s. a., 2'-H), 6.97 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 6'-H), 7.10 (1H, dd, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 3-H), 7.15 (1H, td, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 5-H), 7.28 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, 5'-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 36.8$ (-CH₂-), 48.4 (-N-CH₂-), 55.4 (3'-OCH₃), 111.0 (6-C), 112.8 (4'-C), 113.2 (2'-C), 116.5 (=CH₂), 117.6 (4-C), 119.9 (6'-C), 123.8 (2-C), 128.0 (5-C), 129.9 (5'-C), 130.1 (3-C), 136.3 (-CH=), 141.4 (1'-C), 146.4 (1-C), 160.2 (3'-C). EM (EI): m/z (%) = 253 (33) [M⁺], 224 (10), 146 (17), 132 (100), 121 (67), 91 (23), 77 (13).

4.3.1.4 2-Alil-N-(4'-metilbencil)-4-metilanilina 3k. De 3.80 g (0.015 moles) de la *N*-alilaniilina 2k en 2.88 mL (0.022 moles) de BF₃·OEt₂ y 5 horas de calentamiento a 144 °C, se obtuvieron 3.30 g (0.013 moles, 87%) de un aceite poco viscoso amarillo. C₁₈H₂₁N (251.37 g/mol). IR: $\nu = 3431$ (N-H), 1634 (C=C alilo), 921 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.33$ (3H, s, 4-CH₃), 2.42 (3H, s, 4'-CH₃), 3.37 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, -CH₂-), 4.36 (2H, s, -N-CH₂-), 5.15 (1H, dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.19 (1H, dq, $J = 10.0, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 6.03 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.0, 6.0$ Hz, =CH-), 6.65 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 6-H), 6.97 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, 3-H), 7.02 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 5-H), 7.22 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 3'-H, 5'-H), 7.32 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 2'-H, 6'-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.5$ (4-CH₃), 21.2 (4'-CH₃), 36.6 (-CH₂-), 48.4 (-N-CH₂-), 111.2 (6-C), 116.3 (=CH₂), 123.9 (2-C), 126.7 (4-C), 127.6 (2'-C, 6'-C), 128.1 (5-C), 129.4 (3'-C, 5'-C), 130.7 (3-C), 136.3 (-CH=), 136.6 (1'-C), 136.8 (4'-C), 144.0 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 251 (56) [M⁺], 222 (9), 160 (7), 146 (72), 132 (17), 131 (23), 105 (100), 91 (8).

4.3.1.5 2-Alil-N-(4'-bromobencil)-4-cloroanilina 3m. De 3.55 g (0.011 moles) de la *N*-alilaniilina 2m en 2.0 mL (0.016 moles) de BF₃·OEt₂ y 5 horas de calentamiento a 136 °C, se obtuvieron 2.66 g (7.91 mmoles, 75%) de un aceite poco viscoso amarillo. C₁₆H₁₅NBrCl (336.65 g/mol). IR: $\nu = 3444$ (N-H), 1634 (C=C alilo), 920 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.29$ (2H, d, $J = 6.1$ Hz, -CH₂-), 4.29 (2H, s, -N-CH₂-), 5.10 (1H, dq, $J = 17.1, 1.7$ Hz, =CH_AH_B), 5.17 (1H, dq, $J = 10.1, 1.7$ Hz, =CH_AH_B), 5.93 (1H, ddt, $J = 17.1, 10.1, 6.1$ Hz, =CH-), 6.46 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, 6-H), 7.06 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, 3-H), 7.06 (1H, dd, $J = 9.3, 2.5$ Hz, 5-H), 7.21 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, 2'-H, 6'-H), 7.46 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, 3'-H, 5'-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 36.3$ (-CH₂-), 47.7 (-N-CH₂-), 112.1 (6-C), 117.1 (=CH₂), 121.2 (4'-C), 122.5 (4-C), 125.5 (2-C), 127.4 (5-C), 129.1 (2'-C, 6'-C), 129.8 (3-C), 131.9 (3'-C, 5'-C), 135.2 (-CH=), 138.1 (1'-C), 144.8 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 337 (⁷⁹Br, ³⁵Cl, 33) [M⁺], 180 (13), 169 (100), 131 (57), 89 (37), 77 (20), 63 (20).

4.3.1.6 2-Alil-N-(3'-metilbencil)-4-cloroanilina 3o. De 3.32 g (0.012 moles) de la *N*-alilaniilina 2o en 2.32 mL (0.018 moles) de BF₃·OEt₂ y 4 horas de calentamiento a 135

°C, se obtuvieron 2.12 g (7.83 mmol, 64%) de un aceite poco viscoso amarillo. $C_{17}H_{18}NCl$ (271.78 g/mol). IR: $\nu = 3437$ (N-H), 1639 (C=C alilo), 919 (=C-H alilo) cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.40$ (3H, s, 3'- CH_3), 3.31 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, $-CH_2-$), 4.32 (2H, s, -N- CH_2-), 5.17 (1H, dq, $J = 17.1, 1.7$ Hz, $=CH_AH_B$), 5.17 (1H, dq, $J = 10.1, 1.7$ Hz, $=CH_AH_B$), 5.98 (1H, ddt, $J = 17.1, 10.1, 6.1$ Hz, =CH-), 6.58 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 6-H), 7.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, 3-H), 7.11 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 5-H), 7.28-7.17 (4H, m, 2'-H, 4'-H, 6'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 21.5$ (3'- CH_3), 36.3 ($-CH_2-$), 48.4 ($-N-CH_2-$), 112.1 (6-C), 117.1 ($=CH_2$), 125.4 (2-C), 125.6 (4-C), 127.4 (5-C), 128.2 (2'-C), 128.3 (4'-C), 128.7 (5'-C), 129.6 (3-C), 135.2 ($-CH=$), 139.0 (1'-C), 144.8 (1-C). EM (ED): m/z (%) = 271 (^{35}Cl , 29) [M^+], 243 (1), 230 (1), 180 (9), 166 (35), 105 (100), 79 (12).

4.3.1.7 2-Alil-N-(4'-clorobencil)-2,4-dimetilanilina 3p. De 3.11 g (0.012 moles) de la *N*-alililililina **2p** en 2.10 mL (0.016 moles) de $BF_3 \cdot OEt_2$ y 4 horas de calentamiento a 130 °C, se obtuvieron 2.64 g (9.26 mmoles, 85%) de un aceite poco viscoso amarillo. $C_{18}H_{20}NCl$ (285.81 g/mol). IR: $\nu = 3375$ (N-H), 1637 (C=C alilo), 915 (=C-H alilo) cm^{-1} . EM (ED): m/z (%) = 285 (^{35}Cl , 47) [M^+], 256 (9), 160 (100), 145 (86), 125 (38), 89 (17), 63 (8).

4.3.1.8 2-Alil-N-(2'-clorobencil)anilina 3q. De 3.25 g (0.013 moles) de la *N*-alililililina **2q** en 2.40 mL (0.019 moles) de $BF_3 \cdot OEt_2$ y 5 horas de calentamiento a 140 °C, se obtuvieron 2.57 g (0.010 moles, 79%) de un aceite poco viscoso amarillo. $C_{16}H_{16}NCl$ (257.76 g/mol). IR: $\nu = 3440$ (N-H), 1634 (C=C alilo), 916 (=C-H alilo) cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.41$ (2H, d, $J = 6.1$ Hz, $-CH_2-$), 4.51 (2H, s, -N- CH_2-), 5.16 (1H, dq, $J = 17.0, 1.7$ Hz, $=CH_AH_B$), 5.20 (1H, dq, $J = 10.2, 1.7$ Hz, $=CH_AH_B$), 6.04 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.1$ Hz, =CH-), 6.62 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 6-H), 6.78 (1H, td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 4-H), 7.14 (1H, dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 3-H), 7.17 (1H, td, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 5-H), 7.23-7.28 (2H, m, 3'-H, 5'-H), 7.40-7.45 (2H, m, 4'-H, 6'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 36.5$ ($-CH_2-$), 45.7 ($-N-CH_2-$), 111.0 (6-C), 116.4 ($=CH_2$), 117.7 (4-C), 123.8 (2-C), 126.9 (3'-C), 127.7 (5-C), 128.3 (5'-C), 128.9 (6'-C), 129.5 (4'-C), 129.9 (3-C), 133.2 (2'-C), 135.9 ($-CH=$), 136.6 (1'-C),

145.5 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 257 (^{35}Cl , 32) [M^+], 229 (1), 146 (16), 132 (100), 130 (25), 117 (22), 115 (34).

4.3.1.9 2-Alil-N-(2'-clorobencil)-4-metilnilina 3r. De 3.48 g (0.013 moles) de la *N*-alilnilina 2r en 2.44 mL (0.019 moles) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y 5 horas de calentamiento a 142 °C, se obtuvieron 2.92 g (0.011 moles, 84%) de un aceite poco viscoso amarillo. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NCl}$ (271.78 g/mol). IR: ν = 3437 (N-H), 1634 (C=C alilo), 914 (=C-H alilo) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.27 (3H, s, 4- CH_3), 3.36 (2H, d, J = 6.2 Hz, $-\text{CH}_2-$), 4.47 (2H, s, $-\text{N}-\text{CH}_2-$), 5.09 (1H, dq, J = 17.0, 1.4 Hz, $=\text{CH}_A\text{H}_B$), 5.17 (1H, dq, J = 10.1, 1.4 Hz, $=\text{CH}_A\text{H}_B$), 6.01 (1H, ddt, J = 17.0, 10.1, 6.2 Hz, $=\text{CH}-$), 6.52 (1H, d, J = 8.7 Hz, 6-H), 6.94 (1H, d, J = 2.0 Hz, 3-H), 6.97 (1H, dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 5-H), 7.21-7.24 (2H, m, 3'-H, 5'-H), 7.38-7.41 (2H, m, 4'-H, 6'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.5 (4- CH_3), 36.6 ($-\text{CH}_2-$), 46.2 ($-\text{N}-\text{CH}_2-$), 111.5 (6-C), 116.4 ($=\text{CH}_2$), 124.2 (2-C), 127.0 (3'-C), 127.2 (4-C), 128.1 (5-C), 128.4 (5'-C), 129.1 (6'-C), 129.6 (4'-C), 130.9 (3-C), 134.4 (2'-C), 136.2 ($-\text{CH}=\text{}$), 137.6 (1'-C), 143.3 (1-C). MS (EI): m/z (%) = 271 (^{35}Cl , 42) [M^+], 243 (1), 160 (10), 146 (100), 144 (24), 131 (51), 125 (29).

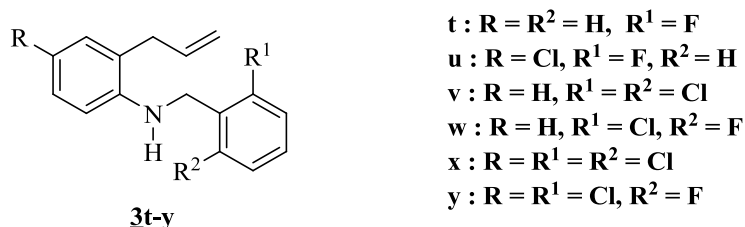
4.3.1.10 2-Alil-N-(2'-clorobencil)-4-cloroanilina 3s. De 3.12 g (0.011 moles) de la *N*-alilnilina 2s en 2.03 mL (0.016 moles) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y 5 horas de calentamiento a 144 °C, se obtuvieron 2.50 g (8.55 mmoles, 80%) de un aceite poco viscoso amarillo. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NCl}_2$ (292.20 g/mol). IR: ν = 3444 (N-H), 1635 (C=C alilo), 919 (=C-H alilo) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.31 (2H, d, J = 6.2 Hz, $-\text{CH}_2-$), 4.44 (2H, s, $-\text{N}-\text{CH}_2-$), 5.13 (1H, dq, J = 17.1, 1.7 Hz, $=\text{CH}_A\text{H}_B$), 5.17 (1H, dq, J = 10.2, 1.7 Hz, $=\text{CH}_A\text{H}_B$), 5.96 (1H, ddt, J = 17.1, 10.2, 6.2 Hz, $=\text{CH}-$), 6.47 (1H, d, J = 8.3 Hz, 6-H), 7.05 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 5-H), 7.06 (1H, d, J = 2.3 Hz, 3-H), 7.21-7.25 (2H, m, 3'-H, 5'-H), 7.38-7.41 (2H, m, 4'-H, 6'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 36.2 ($-\text{CH}_2-$), 46.5 ($-\text{N}-\text{CH}_2-$), 111.9 (6-C), 117.2 ($=\text{CH}_2$), 122.2 (4-C), 124.9 (2-C), 127.1 (3'-C), 127.5 (5-C), 128.8 (5'-C), 129.0 (6'-C), 129.5 (4'-C), 129.8 (3-C), 133.6 (2'-C), 135.2 ($-\text{CH}=\text{}$), 137.2 (1'-C), 144.6 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 291 (^{35}Cl , 77) [M^+], 263 (2), 180 (13), 166 (67), 164 (16), 151 (6), 131 (100), 125 (91).

4.3.2 AMINO REDUCCIÓN INDIRECTA DE LOS ALDEHÍDOS SELECCIONADOS CON 2-ALILANILINAS Y BOROHI DRURO DE SODIO

Utilizando diferentes procedimientos para llevar a cabo la amino reducción indirecta de los aldehídos seleccionados con 2-alil-anilinas y borohidru ro de sodio como agente reductor se obtuvieron las 2-alil-*N*-aril((naftil)heteroaril)metilanilinas **3t,u,y**, **6a-c,f** y **7a-r**.

4.3.2.1 PREPARACIÓN DE LAS 2-ALIL-*N*-ARILMETILANILINAS **3t,u,y**

Figura 20. Estructura general de las 2-alil-*N*-arilmetilanilinas **3t-y**



Fuente: Autor

Metodología

En un balón de fondo redondo de 100 mL se colocó la correspondiente 2-alil-anilina **5a,d**, el benzaldehído 2-halógeno sustituido o 2,6-halógeno disustituido y la alúmina neutra. Cada mezcla se mantuvo en agitación constante y a temperatura ambiente durante 1-1.5 horas, al cabo de las cuales, se adicionaron 150 mL de cloroformo y se filtró a presión reducida. El solvente fue destilado y el crudo obtenido se disolvió en 50 mL de metanol anhidro. Luego, se añadió lentamente borohidru ro de sodio (relación molar 1:6, imina:NaBH₄) en porciones pequeñas y en agitación constante. Después de agregar todo el NaBH₄, cada mezcla se dejó en agitación por 3 horas más. Posteriormente, se adicionaron 100 mL de agua, se calentó a reflujo por 5 horas y se extrajo con cloroformo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos se unieron sobre sulfato de sodio anhidro en un Erlenmeyer. El cloroformo se destiló y el residuo se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente mezclas de

heptano-acetato de etilo con incremento del gradiente de polaridad, para obtener los correspondientes productos **3t,u,y** (Figura 20).

4.3.2.1.1 2-Alil-N-(2'-fluorobencil)anilina 3t. De 2.00 g (0.015 moles) de la 2-alil-anilina **5a**, 1.86 g (0.015 moles) de 2-fluorobenzaldehído y 10.00 g de Al₂O₃, se obtuvo la correspondiente imina, la cual sin previa purificación, se disolvió en 50 mL de metanol y se redujo con 3.41 g (0.090 moles) de NaBH₄. De esta manera, se obtuvieron 2.94 g (0.012 moles, 81%) de un aceite poco viscoso amarillo. C₁₆H₁₆FN (241.30 g/mol). IR: $\nu = 3439$ (N-H), 1634 (C=C alilo), 916 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.37$ (2H, d, $J = 6.2$ Hz, -CH₂-), 4.46 (2H, s, -N-CH₂-), 5.14 (1H, dq, $J = 16.8, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.17 (1H, dq, $J = 10.2, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 6.01 (1H, ddt, $J = 16.8, 10.2, 6.2$ Hz, =CH-), 6.67 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 6-H), 6.76 (1H, td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 4-H), 7.07-7.11 (2H, m, 3'-H, 5'-H), 7.12 (1H, dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 3-H), 7.17 (1H, td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 5-H), 7.25-7.28 (1H, m, 4'-H), 7.38 (1H, td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 6'-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 36.6$ (-CH₂-), 41.9 (d, $J = 4.3$ Hz, -N-CH₂-), 111.1 (6-C), 115.4 (d, $J = 21.3$ Hz, 3'-C), 116.5 (=CH₂), 117.9 (4-C), 124.0 (2-C), 124.3 (d, $J = 3.6$ Hz, 5'-C), 126.4 (d, $J = 14.4$ Hz, 1'-C), 127.9 (5-C), 128.9 (d, $J = 8.1$ Hz, 6'-C), 129.5 (d, $J = 4.4$ Hz, 4'-C), 130.1 (3-C), 136.1 (-CH=), 145.9 (1-C), 161.0 (d, $J = 244.3$ Hz, 2'-C). EM (EI): m/z (%) = 241 (42) [M⁺], 213 (2), 146 (8), 132 (100), 130 (23), 117 (23), 109 (51).

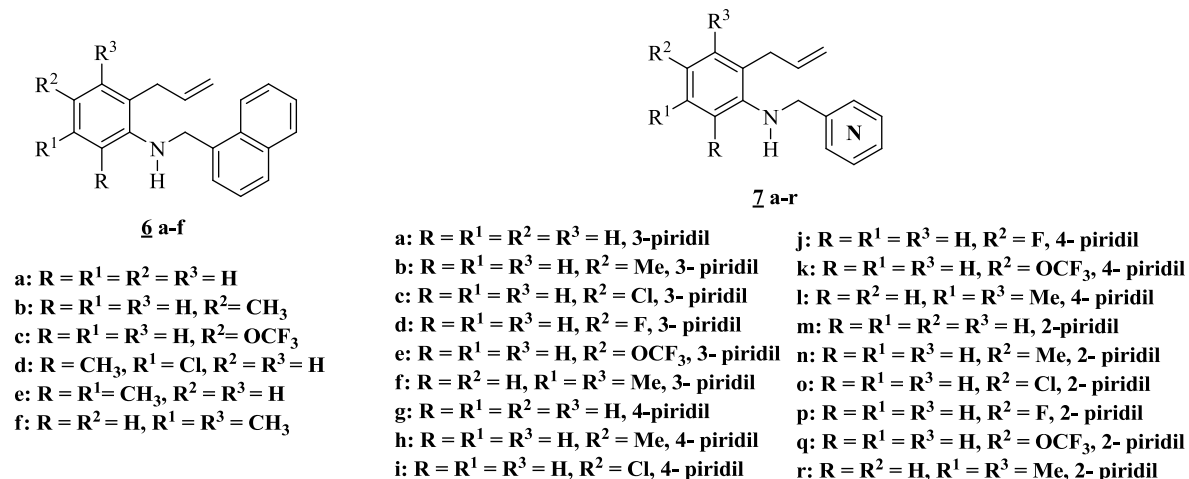
4.3.2.1.2 2-Alil-4-cloro-N-(2'-fluorobencil)anilina 3u. De 2.00 g (0.012 moles) de la 2-alil-anilina **5d**, 1.48 g (0.012 moles) de 2-fluorobenzaldehído y 10.0 g de Al₂O₃, se obtuvo la correspondiente imina, la cual sin previa purificación, se disolvió en 50 mL de metanol y se redujo con 2.71 g (0.072 moles) de NaBH₄. De esta manera, se obtuvieron 2.73 g (9.91 mmoles, 83%) de un aceite poco viscoso amarillo. C₁₆H₁₅ClFN (275.75 g/mol). IR: $\nu = 3443$ (N-H), 1628 (C=C alilo), 920 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.31$ (2H, d, $J = 6.1$ Hz, -CH₂-), 4.41 (2H, s, -N-CH₂-), 5.11 (1H, dq, $J = 17.1, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.17 (1H, dq, $J = 10.1, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.94 (1H, ddt, $J = 17.1, 10.1, 6.1$ Hz, =CH-), 6.56 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 6-H), 7.05-7.12 (4H, m, 3-H, 5-H, 3'-H, 5'-H), 7.24-7.34 (2H, m, 4'-H, 6'-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 36.1$ (-CH₂-), 41.8 (d, $J = 4.4$ Hz, -

N-CH₂-), 112.1 (6-C), 115.4 (d, $J = 21.2$ Hz, 3'-C), 117.0 (=CH₂), 122.4 (4-C), 124.2 (d, $J = 3.56$ Hz, 5'-C), 125.6 (2-C), 125.7 (d, $J = 15.99$ Hz, 1'-C), 127.3 (5-C), 128.9 (d, $J = 8.0$ Hz, 6'-C), 129.2 (d, $J = 5.0$ Hz, 4'-C), 129.6 (3-C), 135.0 (-CH=), 144.1 (1-C), 160.9 (d, $J = 244.4$ Hz, 2'-C). EM (EI): m/z (%) = 275 (³⁵Cl, 15) [M⁺], 180 (2), 166 (100), 164 (9), 151 (12), 131 (74), 109 (58).

4.3.2.1.3 2-Alil-4-cloro-N-(6'-cloro-2'-fluorobencil)anilina 3y. De 2.00 g (0.012 moles) de la 2-alil-anilina **5d**, 1.89 g (0.012 moles) de 6-cloro-2-fluorobenzaldehído y 10.0 g de Al₂O₃, se obtuvo la correspondiente imina, la cual sin previa purificación, se disolvió en 50 mL de metanol y se redujo con 2.71 g (0.072 moles) de NaBH₄. De esta manera, se obtuvieron 3.00 g (9.67 mmol, 81%) de un aceite poco viscoso amarillo. C₁₆H₁₄Cl₂FN (310.19 g/mol). IR: $\nu = 3422$ (NH), 1637 (C=C alilo), 920 (alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.23$ (2H, d, $J = 6.2$ Hz, -CH₂-), 4.48 (2H, d, $J = 1.2$ Hz, -N-CH₂-), 5.06 (1H, dq, $J = 17.1, 1.4$ Hz, =CH_AH_B), 5.14 (1H, dq, $J = 10.1, 1.4$ Hz, =CH_AH_B), 5.89 (1H, ddt, $J = 17.1, 10.1, 6.2$ Hz, =CH-), 6.82 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 6-H), 7.01 (1H, dd, $J = 9.3, 5.0$ Hz, 3'-H), 7.03 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, 3-H), 7.14 (1H, dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 5-H), 7.19-7.23 (2H, m, 4'-H, 5'-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 36.1$ (-CH₂-), 39.7 (d, $J = 3.0$ Hz, -N-CH₂-), 112.5 (6-C), 114.5 (d, $J = 24.0$ Hz, 3'-H), 117.1 (=CH₂), 124.7 (d, $J = 18.0$ Hz, 1'-C), 125.7 (4-C), 125.8 (2-C), 126.3 (5-C), 127.4 (d, $J = 3.5$ Hz, 5'-C), 129.6 (3-C), 129.7 (d, $J = 4.0$ Hz, 4'-C), 135.0 (-CH=), 135.7 (d, $J = 6.0$ Hz, 6'-C), 144.1 (1-C), 161.7 (d, $J = 247.0$ Hz, 2'-C). EM (EI): m/z (%) = 309 (³⁵Cl, 25) [M⁺], 180 (6), 166 (54), 164 (15), 151 (6), 131 (100), 143 (68).

4.3.2.2 SÍNTESIS DE LAS 2-ALIL-N-(1'-NAFTIL((2'-)(3'-)(4'-)PIRIDIL))METILANILINAS **6a-c,f (7a-r)**

Figura 21. Estructura General de las 2-alil-N-(1'-naftil((2'-)(3'-)(4'-)piridil))metilanilinas **6a-f (7a-r)**



Fuente: Autor

Metodología

En un balón de fondo redondo de 250 mL, se depositó la respectiva 2-alil-anilina **5a,b,f,i (5a,b,d-f,i)**, el 1-naftalencarbaldehído ((2-)(3-)(4-)piridincarbaldehído) (relación molar: 1:1, 2-alil-anilina:aldehído) y pequeñas cantidades de tamiz molecular de 4 Å. Cada mezcla se dejó en agitación entre 2-4 (4-9) horas a temperatura ambiente, obteniéndose un aceite amarillo que corresponde a la imina, producto de la condensación, la cual fue usada inmediatamente en la reducción, sin previa purificación.

Cada imina se disolvió en 80 mL de metanol anhidro y en agitación constante se fue añadiendo lentamente pequeñas porciones de borohidruro de sodio (relación molar: 1:1.25-3 (1:5), imina:NaBH₄). Concluida la adición del agente reductor, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 6 horas más. Luego, se agregaron 80 mL de agua y cada mezcla se calentó entre 60-80° C durante 6 horas, al cabo de las cuales se extrajo con cloroformo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos se unieron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente fue destilado y el residuo orgánico se purificó por

cromatografía en columna, empleando como eluente una mezcla de heptano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad. De esta manera, se obtuvieron las 2-alil-*N*-(1'-naftil(2'(3')(4')-piridil)metil)anilinas **6a-c,f** (**7a-r**) (Figura 21).

4.3.2.2.1 2-Alil-*N*-(1'-naftilmetil)anilina 6a. De 1.10 g (8.27 mmoles) de la 2-alil-anilina **5a** y 1.13 mL (8.27 mmoles) de 1-naftalencarbaldehído en agitación constante durante 4 horas y la posterior adición de 0.47 g (0.012 moles) de borohidruro de sodio en 80 mL de metanol, se obtuvieron 1.63 g (6.0 mmoles, 72%) de un aceite viscoso amarillo. C₂₀H₁₉N (273.15 g/mol). IR: $\nu = 3433$ (N-H), 1636 (C=C alilo), 914 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.32$ (2H, d, $J = 6.2$ Hz, -CH₂-), 4.80 (2H, s, -N-CH₂-), 5.03 (1H, dq, $J = 17.0, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.07 (1H, dq, $J = 10.1, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.96 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.1, 6.2$ Hz, =CH-), 6.84-6.80 (2H, m, 4-H, 6-H), 7.15 (1H, dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 3-H), 7.23 (1H, td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 5-H), 7.48 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, 3'-H), 7.58-7.55 (3H, m, 2'-H, 6'-H, 7'-H), 7.86 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 4'-H), 7.95-7.93 (1H, m, 5'-H), 8.11-8.09 (1H, m, 8'-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 36.4$ (-CH₂-), 46.6 (-N-CH₂-), 111.1 (4-C), 116.5 (=CH₂), 117.8 (6-C), 123.6 (2-C), 123.7 (8'-C), 125.7 (2'-C), 125.9 (3'-C), 125.9 (6'-C), 126.5 (7'-C), 127.9 (5-C), 128.3 (4'-C), 128.9 (5'-C), 130.0 (3-C), 131.7 (8a'-C), 134.0 (1-C), 134.3 (4a'-C), 136.0 (-CH=), 137.8 (1'-C). EM (EI): m/z (%) = 273 (16) [M⁺], 132 (28), 141 (100), 115 (37).

4.3.2.2.2 2-Alil-4-metil-*N*-(1'-naftilmetil)anilina 6b. De 0.99 g (6.73 mmoles) de la 2-alil-4-metil-anilina **5b** y 0.92 mL (6.73 mmoles) de 1-naftalencarbaldehído en agitación constante durante 2.5 horas y la posterior adición de 0.32 g (8.42 mmoles) de borohidruro de sodio en 80 mL de metanol, se obtuvieron 1.72 g (5.99 mmoles, 89%) de un aceite viscoso amarillo. C₂₁H₂₁N (287.17 g/mol). IR: $\nu = 3424$ (N-H), 1635 (C=C alilo), 913 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.31$ (3H, s, -CH₃), 3.28 (2H, d, $J = 6.2$ Hz, -CH₂-), 4.77 (2H, s, -N-CH₂-), 5.02 (1H, dq, $J = 17.0, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.08 (1H, dq, $J = 10.2, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.95 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.2$ Hz, =CH-), 6.70 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 6-H), 6.96 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, 3-H), 7.02 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 5-H), 7.46 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, 3'-H), 7.57-7.51 (3H, m, 2'-H, 6'-H, 7'-H), 7.84 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 4'-H), 7.93

(1H, dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 5'-H), 8.11 (1H, dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 8'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.9$ (-CH₃), 36.8 (-CH₂-), 47.0 (-N-CH₂-), 111.3 (6-C), 116.7 (=CH₂), 124.0 (8'-C), 124.3 (4-C), 126.0 (2'-C), 126.2 (6'-C, 7'-C), 126.6 (3'-C), 128.4 (4'-C), 128.5 (5-C), 129.2 (5'-C), 130.7 (2-C), 131.1 (3-C), 132.0 (8a'-C), 134.3 (4a'-C), 134.4 (1'-C), 136.4 (-CH=), 144.4 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 287 (16) [M^+], 146 (28), 141 (100), 115 (28).

4.3.2.2.3 2-Alil-4-trifluorometoxi-N-(1'-naftilmetil)anilina 6c. De 0.78 g (3.59 mmoles) de la 2-alil-4-trifluorometoxianilina **5f** y 0.49 mL (3.59 mmoles) de 1-naftalencarbaldehído en agitación constante durante 8 horas y la posterior adición de 0.41 g (0.011 moles) de borohidruro de sodio en 80 mL de metanol, se obtuvieron 1.05 g (2.95 mmoles, 82%) de un aceite viscoso amarillo. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}$ (357.13 g/mol). IR: $\nu = 3434$ (N-H), 1637 (C=C alilo), 920 (=C-H alilo) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.26$ (2H, d, $J = 6.2$ Hz, -CH₂-), 4.13 (1H, s a, -N-H), 4.76 (2H, s, -N-CH₂-), 5.03 (1H, dq, $J = 17.0, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.09 (1H, dq, $J = 10.2, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.91 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.2$ Hz, =CH-), 6.70 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, 6-H), 7.01 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, 3-H), 7.06 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 5-H), 7.45 (1H, d, a, $J = 7.2$ Hz, 2'-H), 7.50 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, 3'-H), 7.58-7.53 (2H, m, 6'-H, 7'-H), 7.85 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 4'-H), 7.95-7.91 (1H, m, 5'-H), 8.05 (1H, dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 8'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 36.4$ (-CH₂-), 46.9 (-N-CH₂-), 111.1 (6-C), 117.5 (=CH₂), 120.9 (3-C), 121.2 (-OCF₃) 123.3 (5-C), 123.9 (8'-C), 125.7 (2-C), 126.0 (2'-C), 126.2 (7'-C), 126.3 (6'-C), 126.8 (3'-C), 128.7 (4'-C), 129.3 (5'-C), 132.0 (8a'-C), 134.2 (4a'-C), 134.3 (1'-C), 135.2 (-CH=), 140.9 (4-C), 145.3 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 357 (4) [M^+], 216 (7), 141 (100), 115 (23).

4.3.2.2.4 2-Alil-3,5-dimetil-N-(1'-naftilmetil)anilina 6f. De 0.70 g (4.35 mmoles) de la 2-alil-3,5-dimetilanilina **5i** y 0.59 mL (4.35 mmoles) de 1-naftalencarbaldehído en agitación constante durante 3 horas y la posterior adición de 0.49 g (0.013 moles) de borohidruro de sodio en 80 mL de metanol, se obtuvieron 0.98 g (3.26 mmoles, 75%) de un aceite viscoso amarillo. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}$ (301.42 g/mol). IR: $\nu = 3430$ (N-H), 1634 (C=C alilo), 912 (=C-H alilo) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.29$ (3H, s, 3-CH₃), 2.30 (3H, s, 5-CH₃), 3.29 (2H,

dd, $J = 5.6, 1.6$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 4.05 (1H, s, N-H), 4.75 (2H, s, $-\text{N}-\text{CH}_2-$), 4.91 (1H, dq, $J = 17.1, 1.6$ Hz, $=\text{CH}_A\text{H}_B$), 4.96 (1H, dq, $J = 10.1, 1.6$ Hz, $=\text{CH}_A\text{H}_B$), 5.84 (1H, ddt, $J = 17.1, 10.1, 5.6$ Hz, $=\text{CH}-$), 6.53 (2H, d, $J = 2.7$ Hz, 4-H, 6-H), 7.45 (1H, t, $J = 8.2$ Hz, 3'-H), 7.54-7.51 (3H, m, 2'-H, 6'-H, 7'-H), 7.84 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, 4'-H), 7.94-7.91 (1H, m, 5'-H), 8.10-8.07 (1H, m, 8'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.1$ (5- CH_3), 21.6 (3- CH_3), 31.3 ($-\text{CH}_2-$), 46.8 ($-\text{N}-\text{CH}_2-$), 109.8 (6-C), 115.4 ($=\text{CH}_2$), 119.1 (2-C), 120.8 (4-C), 123.9 (8'-C), 125.7 (2'-C), 125.9 (3'-C), 126.1 (6'-C), 126.3 (7'-C), 128.2 (4'-C), 128.8 (5'-C), 131.8 (8a'-C), 134.0 (4a'-C), 134.8 (1'-C), 135.2 ($-\text{CH}=\text{}$), 136.8 (5-C), 136.9 (3-C), 146.5 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 301 (10) [M^+], 160 (60), 141 (100), 115 (40).

4.3.2.2.5 2-Alil-N-(3'-piridilmetil)anilina 7a. De 0.90 g (6.77 mmoles) de la 2-alilanilina 5a y 0.64 mL (6.77 mmoles) de 3-piridincarbaldéido en agitación constante durante 5 horas y la posterior adición de 1.28 g (0.034 moles) de borohidruro de sodio en 80 mL de metanol, se obtuvieron 1.38 g (6.16 mmoles, 91%) de un aceite viscoso amarillo. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (224.30 g/mol). IR: $\nu = 3431$ (N-H), 1634 (C=C alilo), 916 ($=\text{C}-\text{H}$ alilo) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.23$ (2H, d a, $J = 6.2$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 4.10 (1H, s. a., N-H), 4.26 (2H, s, $-\text{N}-\text{CH}_2-$), 4.98 (1H, dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, $=\text{CH}_A\text{H}_B$), 5.02 (1H, dq, $J = 10.2, 1.6$ Hz, $=\text{CH}_A\text{H}_B$), 5.86 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.2, 6.2$ Hz, $=\text{CH}-$), 6.48 (1H, d a, $J = 7.8$ Hz, 6-H), 6.63 (1H, td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 4-H), 6.98 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 3-H), 7.01 (1H, td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 5-H) 7.14 (1H, dd, $J = 7.8, 5.0$ Hz, 5'-H), 7.55 (1H, d a, $J = 7.8$ Hz, 6'-H), 8.41 (1H, d a, $J = 5.0$ Hz, 4'-H), 8.52 (1H, s a, 2'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 37.0$ ($-\text{CH}_2-$), 46.0 ($-\text{N}-\text{CH}_2-$), 111.2 (6-C), 116.8 ($=\text{CH}_2$), 118.3 (4-C), 123.9 (2-C), 124.0 (5'-C), 128.2 (5-C), 130.5 (3-C), 135.4 (6'-C, 1'-C), 136.4 ($-\text{CH}=\text{}$), 146.1 (1-C), 149.0 (4'-C), 149.5 (2'-C). EM (EI): m/z (%) = 224 (27) [M^+], 146 (13), 132 (100), 130 (30), 117 (33), 93 (27), 92 (30).

4.3.2.2.6 2-Alil-4-metil-N-(3'-piridilmetil)anilina 7b. De 1.30 g (8.84 mmoles) de la 2-alil-4-metil-anilina 5b y 0.83 mL (8.84 mmoles) de 3-piridincarbaldéido en agitación constante durante 6 horas y la posterior adición de 1.34 g (0.035 moles) de borohidruro de sodio en 80 mL de metanol, se obtuvieron 1.64 g (6.90 mmoles, 78%) de un aceite viscoso amarillo.

$C_{16}H_{18}N_2$ (238.33 g/mol). IR: $\nu = 3433$ (N-H), 1634 (C=C alilo), 918 (=C-H alilo) cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.25$ (3H, s, 4- CH_3), 3.32 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, $-CH_2-$), 4.05 (1H, s. a., NH), 4.36 (2H, s, $-N-CH_2-$), 5.08 (1H, dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, $=CH_AH_B$), 5.13 (1H, dq, $J = 10.0, 1.6$ Hz, $=CH_AH_B$), 5.96 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.0, 6.0$ Hz, $=CH-$), 6.51 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 6-H), 6.91 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 3-H), 6.93 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 5-H), 7.25 (1H, td, $J = 4.8, 1.0$ Hz, 5'-H), 7.68-7.65 (1H, m, 6'-H), 8.52 (1H, dd, $J = 5.2, 1.6$ Hz, 4'-H), 8.62 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, 2'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 20.4$ (CH_3), 36.6 ($-CH_2-$), 45.9 ($-N-CH_2-$), 111.1 (6-C), 116.3 ($=CH_2$), 123.6 (5'-C), 124.0 (2-C), 127.2 (4-C), 128.1 (5-C), 130.9 (3-C), 135.2 (6'-C), 136.1 ($-CH=$), 143.4 (1-C), 148.1 (1'-C), 148.6 (4'-C), 149.1 (2'-C). EM (EI): m/z (%) = 238 (40) [M^+], 160 (13), 146 (100), 144 (23), 131 (67), 93 (13), 92 (20).

4.3.2.2.7 2-Alil-4-cloro-N-(3'-piridilmetil)anilina 7c. De 1.33 g (7.94 mmoles) de la 2-alil-4-cloroanilina 5c y 0.75 mL (7.94 mmoles) de 3-piridincarbaldéido en agitación constante durante 5 horas y la posterior adición de 0.90 g (0.024 moles) de borohidruro de sodio en 80 mL de metanol, se obtuvieron 1.54 g (5.96 mmoles, 75%) de un aceite viscoso amarillo. $C_{15}H_{15}ClN_2$ (258.75 g/mol). IR: $\nu = 3378$ (N-H), 1636 (C=C alilo), 920 (=C-H alilo) cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.28$ (2H, d, $J = 6.2$ Hz, $-CH_2-$), 4.14 (1H, s. a., $-N-H$), 4.35 (2H, s, $-N-CH_2-$), 5.08 (1H, dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, $=CH_AH_B$), 5.16 (1H, dq, $J = 10.2, 1.6$ Hz, $=CH_AH_B$), 5.92 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.2, 6.2$ Hz, $=CH-$), 6.47 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, 6-H), 7.05 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, 3-H), 7.06 (1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 5-H), 7.27 (1H, dd, $J = 7.8, 4.6$ Hz, 5'-H), 7.64 (1H, ddd, $J = 7.8, 1.6, 0.8$ Hz, 6'-H), 8.52 (1H, dd, $J = 4.6, 1.6$ Hz, 4'-H), 8.59 (1H, s a, 2'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 36.2$ ($-CH_2-$), 45.7 ($-N-CH_2-$), 111.9 (6-C), 117.1 ($=CH_2$), 122.5 (4-C), 123.7 (5'-C), 125.5 (2-C), 127.4 (5-C), 129.8 (3-C), 134.5 (1'-C), 135.0 ($-CH=$), 135.1 (6'-C), 144.1 (1-C), 148.8 (4'-C), 149.0 (2'-C). EM (EI): m/z (%) = 258 (^{35}Cl , 37) [M^+], 180 (13), 166 (47), 165 (10), 164 (17), 151 (3), 131 (100), 93 (33), 92 (67).

4.3.2.2.8 2-Alil-4-flúoro-N-(3'-piridilmetil)anilina 7d. De 1.12 g (7.42 mmoles) de la 2-alil-4-flúoroanilina 5e y 0.70 mL (7.42 mmoles) de 3-piridincarbaldéido en agitación

constante durante 9 horas y la posterior adición de 0.84 g (0.022 moles) de borohidruro de sodio en 80 mL de metanol, se obtuvieron 1.60 g (6.60 mmoles, 89%) de un aceite viscoso amarillo. $C_{15}H_{15}FN_2$ (242.29 g/mol). IR: $\nu = 3337$ (N-H), 1637 (C=C alilo), 917 (=C-H alilo) cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.29$ (2H, dt, $J = 6.2, 1.6$ Hz, $-CH_2-$), 3.96 (1H, s a, -N-H), 4.33 (2H, s, -N- CH_2-), 5.07 (1H, dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, $=CH_AH_B$), 5.15 (1H, dq, $J = 10.2, 1.6$ Hz, $=CH_AH_B$), 5.92 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.2, 6.2$ Hz, $=CH-$), 6.49 (1H, dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 6-H), 6.85-6.78 (2H, m, 3-H, 5-H), 7.27 (1H, ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.0$ Hz, 5'-H), 7.67-7.64 (1H, m, 6'-H), 8.52 (1H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 4'-H), 8.60-8.59 (1H, m, 2'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 36.3$ ($-CH_2-$), 45.1 ($-N-CH_2-$), 111.6 (d, $J = 7.6$ Hz, 6-C), 113.4 (d, $J = 21.6$, 5-C), 116.8 (d, $J = 22.4$ Hz, 3-C), 117.0 ($=CH_2$), 123.6 (5'-C), 125.7 (2-C), 134.7 (1'-C), 135.1 (6'-C, $-CH=$), 141.8 (1-C), 148.8 (4'-C), 149.1 (2'-C), 155.9 (4-C). EM (EI): m/z (%) = 242 (20) [M^+], 164 (13), 150 (100), 148 (37), 135 (43), 93 (20), 92 (47).

4.3.2.2.9 2-Alil-4-trifluorometoxi-N-(3'-piridilmetil)anilina 7e. De 1.32 g (6.08 mmoles) de la 2-alil-4-trifluorometoxianilina **5f** y 0.57 mL (6.08 mmoles) de 3-piridincarbaldéido en agitación constante durante 9 horas y la posterior adición de 0.69 g (0.018 moles) de borohidruro de sodio en 80 mL de metanol, se obtuvieron 1.41 g (4.56 mmoles, 75%) de un aceite viscoso amarillo. $C_{16}H_{15}F_3N_2O$ (308.30 g/mol). IR: $\nu = 3337$ (N-H), 1637 (C=C alilo), 920 (=C-H alilo) cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.31$ (2H, dt, $J = 6.0, 1.2$ Hz, $-CH_2-$), 4.17 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH), 4.36 (2H, d, $J = 5.6$ Hz, $-N-CH_2-$), 5.09 (1H, dq, $J = 17.2, 1.5$ Hz, $=CH_AH_B$), 5.17 (1H, dq, $J = 10.0, 1.5$ Hz, $=CH_AH_B$), 5.93 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.0, 6.0$ Hz, $=CH-$), 6.51 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, 6-H), 6.96 (1H, s a, 3-H), 6.97 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 5-H), 7.28 (1H, dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 5'-H), 7.65 (1H, dt, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 6'-H), 8.53 (1H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 4'-H), 8.60 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 2'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 36.2$ ($-CH_2-$), 45.8 ($-N-CH_2-$), 110.9 (6-C), 117.2 ($=CH_2$), 120.4 (5-C), 120.7 (q, $J = 253.8$, OCF_3), 123.1 (3-C), 123.6 (5'-C), 124.9 (2-C), 134.4 (1'-C), 134.8 (6'-C), 135.0 ($-CH=$), 140.7 (4-C), 144.3 (1-C), 148.9 (4'-C), 149.1 (2'-C). EM (EI): m/z (%) = 308 (20) [M^+], 230 (13), 216 (77), 214 (23), 201 (7), 93 (63), 92 (100).

4.3.2.2.10 2-Alil-3,5-dimetil-N-(3'-piridilmetil)anilina Zf. De 1.25 g (7.76 mmoles) de la 2-alil-3,5-dimetilanilina 5i y 0.73 mL (7.76 mmoles) de 3-piridincarbaldéido en agitación constante durante 7 horas y la posterior adición de 1.47 g (0.039 moles) de borohidruro de sodio en 80 mL de metanol, se obtuvieron 1.37 g (5.43 mmoles, 70%) de un aceite viscoso amarillo. $C_{17}H_{20}N_2$ (252.35 g/mol). IR: $\nu = 3379$ (N-H), 1635 (C=C alilo), 914 (=C-H alilo) cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.23$ (3H, s, 5- CH_3), 2.26 (3H, s, 3- CH_3), 3.34 (2H, d a, $J = 6.0$ Hz, $-CH_2-$), 4.05 (1H, s a, -N-H), 4.35 (2H, s, -N- CH_2-), 4.98 (1H, dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, $=CH_AH_B$), 5.04 (1H, dq, $J = 10.2, 1.6$ Hz, $=CH_AH_B$), 5.90 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.2, 6.0$ Hz, =CH-), 6.33 (1H, s, 6-H), 6.50 (1H, s, 4-H), 7.27 (1H, dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 5'-H), 7.67 (1H, ddd, $J = 7.8, 1.6, 0.8$ Hz, 6'-H), 8.53 (1H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 4'-H), 8.63 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, 2'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 20.0$ (3- CH_3), 21.5 (5- CH_3), 31.3 ($-CH_2-$), 45.9 ($-N-CH_2-$), 109.9 (6-C), 115.4 (=CH₂), 121.2 (4-C), 123.6 (5'-C), 125.5 (2-C), 135.1 ($-CH=$), 135.2 (1'-C, 6'-C), 136.7 (5-C), 136.9 (3'-C), 145.8 (1-C), 148.6 (4'-C), 149.2 (2'-C). EM (EI): m/z (%) = 252 (40) [M^+], 174 (3), 160 (100), 158 (23), 145 (77), 93 (17), 92 (20).

4.3.2.2.11 2-Alil-N-(4'-piridilmetil)anilina Zg. De 1.27 g (9.55 mmoles) de la 2-alilanilina 5a y 0.9 mL (9.55 mmoles) de 4-piridincarbaldéido en agitación constante durante 6 horas y la posterior adición de 1.81 g (0.048 moles) de borohidruro de sodio en 80 mL de metanol, se obtuvieron 1.56 g (6.97 mmoles, 73%) de un aceite viscoso amarillo. $C_{15}H_{16}N_2$ (224.30 g/mol). IR: $\nu = 3385$ (N-H), 1635 (C=C alilo), 916 (=C-H alilo) cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.38$ (2H, dt, $J = 6.0, 1.6$ Hz, $-CH_2-$), 4.33 (1H, s. a., NH), 4.40 (2H, s, $-N-CH_2-$), 5.13 (1H, dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, $=CH_AH_B$), 5.17 (1H, dq, $J = 10.4, 1.6$ Hz, $=CH_AH_B$), 6.00 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.4, 6.0$ Hz, =CH-), 6.45 (1H, d a., $J = 7.6$ Hz, 6-H), 6.74 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 4-H), 7.09 (1H, td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 5-H), 7.10 (1H, d a., $J = 7.6$ Hz, 3-H), 7.27 (2H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 2'-H, 6'-H), 8.54 (2H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 3'-H, 5'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 36.7$ ($-CH_2-$), 46.9 ($-N-CH_2-$), 110.8 (6-C), 116.5 (=CH₂), 117.9 (4-C), 122.1 (2'-C, 6'-C), 123.7 (2-C), 127.8 (5-C), 130.2 (3-C), 136.0 ($-CH=$), 145.4 (1-C), 149.1 (1'-C), 149.9 (3'-C, 5'-C). EM (EI): m/z (%) = 224 (27) [M^+], 146 (17), 132 (100), 131 (17), 130 (40), 117 (37).

4.3.2.2.12 2-Alil-4-metil-N-(4'-piridilmetil)anilina 7h. De 1.15 g (7.82 mmoles) de la 2-alil-4-metil-anilina **5b** y 0.74 mL (9.55 mmoles) de 4-piridincarbaldéido en agitación constante durante 5 horas y la posterior adición de 1.48 g (0.039 moles) de borohidruro de sodio en 80 mL de metanol, se obtuvieron 1.42 g (5.95 mmoles, 76%) de un aceite viscoso amarillo. C₁₆H₁₈N₂ (238.33 g/mol). IR: $\nu = 3367$ (N-H), 1636 (C=C alilo), 913 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.24$ (3H, s, CH₃), 3.35 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, -CH₂-), 4.16 (1H, s a., NH), 4.38 (2H, s, -N-CH₂-), 5.12 (1H, dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.16 (1H, dq, $J = 10.0, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.99 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.0, 6.0$ Hz, =CH-), 6.36 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 6-H), 6.89 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 5-H), 6.92 (1H, s a, 3-H), 7.26 (2H, d a, $J = 4.4$ Hz, 2'-H, 6'-H), 8.53 (2H, dd, $J = 4.4, 1.2$ Hz, 3'-H, 5'-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.3$ (CH₃), 36.6 (-CH₂-), 47.0 (-N-CH₂-), 110.9 (6-C), 116.3 (=CH₂), 122.0 (2'-C, 6'-C), 127.1 (4-C), 127.9 (5-C), 130.9 (3-C), 136.0 (-CH=), 143.0 (1'-C), 149.2 (1-C), 149.9 (3'-C, 5'-C). EM (EI): m/z (%) = 238 (70) [M⁺], 160 (20), 146 (100), 145 (13), 144 (37), 131 (73).

4.3.2.2.13 2-Alil-4-cloro-N-(4'-piridilmetil)anilina 7i. De 1.25 g (7.46 mmoles) de la 2-alil-4-cloroanilina **5c** y 0.70 mL (7.46 mmoles) de 4-piridincarbaldéido en agitación constante durante 5 horas y la posterior adición de 1.45 g (0.039 moles) de borohidruro de sodio en 80 mL de metanol, se obtuvieron 1.47 g (5.67 mmoles, 76%) de un aceite viscoso amarillo. C₁₅H₁₅ClN₂ (258.75 g/mol). IR: $\nu = 3382$ (N-H), 1636 (C=C alilo), 920 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.32$ (2H, d, $J = 6.0$ Hz, -CH₂-), 4.28 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, -N-H), 4.37 (2H, d, $J = 4.8$ Hz, -N-CH₂-), 5.12 (1H, dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.18 (1H, dq, $J = 10.0, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.95 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.0, 6.0$ Hz, =CH-), 6.34 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 6-H), 7.01 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 5-H), 7.05 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, 3-H), 7.23 (2H, d a, $J = 5.6$ Hz, 2'-H, 6'-H), 8.54 (2H, d a, $J = 5.6$ Hz, 3'-H, 5'-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 36.2$ (-CH₂-), 46.9 (-N-CH₂-), 111.8 (6-C), 117.1 (=CH₂), 122.0 (2'-C, 6'-C), 122.6 (4-C), 125.4 (2-C), 127.4 (5-C), 129.8 (3-C), 135.0 (-CH=), 143.9 (1-C), 148.6 (1'-C), 150.0 (3'-C, 5'-C). EM (EI): m/z (%) = 258 (⁷⁹Br, 40) [M⁺], 180 (17), 166 (47), 165 (7), 164 (17), 151 (10), 131 (100), 93 (13), 92 (17).

4.3.2.2.14 2-Alil-4-flúoro-N-(4'-piridilmetil)anilina 7j. De 0.95 g (6.29 mmoles) de la 2-alil-4-flúoroanilina 5e y 0.59 mL (6.29 mmoles) de 4-piridincarbaldéido en agitación constante durante 6 horas y la posterior adición de 0.95 g (0.025 moles) de borohidruro de sodio en 80 mL de metanol, se obtuvieron 1.34 g (5.54 mmoles, 88%) de un aceite viscoso amarillo. $C_{15}H_{15}FN_2$ (242.29 g/mol). IR: $\nu = 3336$ (N-H), 1637 (C=C alilo), 917 (=C-H alilo) cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.33$ (2H, d, $J = 6.2$ Hz, -CH₂-), 4.10 (1H, s a, -N-H), 4.36 (2H, s, -N-CH₂-), 5.12 (1H, dq, $J = 17.0, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.18 (1H, dq, $J = 10.2, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.96 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.2$ Hz, =CH-), 6.35 (1H, dd, $J = 8.8, 4.7$ Hz, 6-H), 6.77 (1H, td, $J = 8.6, 3.0$ Hz, 5-H), 6.84 (1H, dd, $J = 9.2, 3.0$ Hz, 3-H), 7.25 (2H, d, $J = 4.8$ Hz, 2'-H, 6'-H), 8.54 (2H, dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 3'-H, 5'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 36.3$ (-CH₂-), 47.3 (-N-CH₂-), 111.5 (6-C), 113.5 (5-C), 116.9 (d, $J = 22.5$ Hz, 3-C), 117.1 (=CH₂), 122.0 (2'-C, 6'-C), 125.5 (d, $J = 6.6$ Hz, 2-C), 131.1 (-CH=), 141.6 (1-C), 148.8 (1'-C), 150.0 (3'-C, 5'-C). EM (EI): m/z (%) = 242 (47) [M^+], 164 (23), 150 (100), 148 (47), 135 (50).

4.3.2.2.15 2-Alil-4-triflúorometoxi-N-(4'-piridilmetil)anilina 7k. De 1.34 g (6.18 mmoles) de la 2-alil-4-triflúorometoxianilina 5e y 0.58 mL (6.18 mmoles) de 4-piridincarbaldéido en agitación constante durante 5 horas y la posterior adición de 0.70 g (0.019 moles) de borohidruro de sodio en 80 mL de metanol, se obtuvieron 1.39 g (4.51 mmoles, 73%) de un aceite viscoso amarillo. $C_{16}H_{15}F_3N_2O$ (308.30 g/mol). IR: $\nu = 3336$ (N-H), 1637 (C=C alilo), 917 (=C-H alilo) cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.35$ (2H, d, $J = 6.2$ Hz, -CH₂-), 4.30 (1H, t, $J = 5.4$ Hz, -N-H), 4.39 (2H, d, $J = 5.4$ Hz, -N-CH₂-), 5.13 (1H, dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.20 (1H, dq, $J = 10.2, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.96 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.2, 6.2$ Hz, =CH-), 6.37 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, 6-H), 6.93 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 5-H), 6.97 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, 3-H), 7.24 (2H, d a, $J = 5.4$ Hz, 2'-H, 6'-H), 8.57-8.54 (2H, m, 3'-H, 5'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 36.3$ (-CH₂-), 47.0 (-N-CH₂-), 110.9 (6-C), 117.3 (=CH₂), 120.4 (3-C), 120.8 (q, $J = 253.4$ Hz, -OCF₃), 122.0 (2'-C, 6'-C), 123.2 (5-C), 124.8 (2-C), 134.9 (-CH=), 140.7 (4-C), 148.4 (1-C), 150.1 (1'-C, 3'-C, 5'-C). EM (EI): m/z (%) = 308 (53) [M^+], 230 (27), 216 (100), 214 (33), 201 (13), 130 (50).

4.3.2.2.16 2-Alil-3,5-dimetil-N-(4'-piridilmetil)anilina 7l. De 1.16 g (7.20 mmoles) de la 2-alil-3,5-dimetilanilina 5i y 0.68 mL (7.20 mmoles) de 4-piridincarbaldéido en agitación constante durante 8 horas y la posterior adición de 1.36 g (0.036 moles) de borohidruro de sodio en 80 mL de metanol, se obtuvieron 1.38 g (5.48 mmoles, 76%) de un aceite viscoso amarillo. $C_{17}H_{20}N_2$ (252.35 g/mol). IR: $\nu = 3367$ (N-H), 1635 (C=C alilo), 913 (=C-H alilo) cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.19$ (3H, s, 5- CH_3), 2.26 (3H, s, 3- CH_3), 3.38 (2H, dt, $J = 5.6, 1.8$ Hz, $-CH_2-$), 4.18 (1H, t, $J = 4.8$ Hz, NH), 4.38 (2H, d, $J = 4.8$ Hz, $-N-CH_2-$), 5.03 (1H, dq, $J = 17.0, 1.8$ Hz, $=CH_AH_B$), 5.08 (1H, dq, $J = 10.2, 1.8$ Hz, $=CH_AH_B$), 5.94 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.2, 5.6$ Hz, $=CH-$), 6.19 (1H, s a., 6-H), 6.49 (1H, s a., 4-H), 7.27 (2H, dt, $J = 4.4, 0.3$ Hz, 2'-H, 6'-H), 8.54 (2H, dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 3'-H, 5'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 20.0$ (3- CH_3), 21.5 (5- CH_3), 31.4 ($-CH_2-$), 47.1 ($-N-CH_2-$), 109.8 (6-C), 115.4 ($=CH_2$), 119.0 (2-C), 121.2 (4-C), 122.1 (2'-C, 6'-C), 135.2 ($-CH=$), 136.7 (5-C), 137.0 (3-C), 145.6 (1-C), 149.3 (1'-C), 150.0 (3'-C, 5'-C). EM (EI): m/z (%) = 252 (47) [M^+], 174 (17), 160 (100), 158 (30), 145 (73), 130 (23).

4.3.2.2.17 2-Alil-N-(2'-piridilmetil)anilina 7m. De 1.19 g (8.95 mmoles) de la 2-alilanilina 5a y 0.86 mL (8.95 mmoles) de 2-piridincarbaldéido en agitación constante durante 8 horas y la posterior adición de 1.01 g (0.027 moles) de borohidruro de sodio en 80 mL de metanol, se obtuvieron 1.40 g (6.26 mmoles, 70%) de un aceite viscoso amarillo. $C_{15}H_{16}N_2$ (224.30 g/mol). IR: $\nu = 3387$ (N-H), 1635 (C=C alilo), 915 (=C-H alilo) cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.41$ (2H, dt, $J = 6.2, 1.6$ Hz, $-CH_2-$), 4.51 (2H, s, $-N-CH_2-$), 4.90 (1H, s a, $-N-H$), 5.18 (1H, dq, $J = 10.0, 1.6$ Hz, $=CH_AH_B$), 5.20 (1H, dq, $J = 16.8, 1.6$ Hz, $=CH_AH_B$), 6.02 (1H, ddt, $J = 16.8, 10.0, 6.2$ Hz, $=CH-$), 7.20-7.05 (4H, m, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 7.24 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 6'-H), 7.31 (1H, d a, $J = 7.6$ Hz, 4'-H), 8.60 (1H, ddd, $J = 4.8, 1.8, 1.0$ Hz, 3'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 36.5$ ($-CH_2-$), 49.3 ($-N-CH_2-$), 110.9 (6-C), 116.5 ($=CH_2$), 121.4 (6'-C), 122.1 (4'-C), 124.0 (2-C), 127.4 (4-C), 128.5 (5-C), 129.8 (3-C), 135.9 ($-CH=$), 136.6 (5'-C), 144.6 (1-C), 149.2 (3'-C), 158.7 (1'-C). EM (EI): m/z (%) = 224 (17) [M^+], 146 (20), 132 (77), 131 (17), 130 (40), 117 (27), 93 (100).

4.3.2.2.18 2-Alil-4-metil-N-(2'-piridilmetil)anilina 7n. De 1.05 g (7.14 mmoles) de la 2-alil-4-metil-anilina **5b** y 0.68 mL (7.14 mmoles) de 2-piridincarbaldéido en agitación constante durante 6 horas y la posterior adición de 0.81 g (0.021 moles) de borohidruro de sodio en 80 mL de metanol, se obtuvieron 1.26 g (5.29 mmoles, 74%) de un aceite viscoso amarillo. C₁₆H₁₈N₂ (238.33 g/mol). IR: $\nu = 3395$ (N-H), 1636 (C=C alilo), 913 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.25$ (3H, s, 4-CH₃), 3.38 (2H, dt, $J = 6.0, 1.4$ Hz, -CH₂-), 4.48 (2H, s, -N-CH₂-), 4.95 (1H, s a., NH), 5.17 (1H, dq, $J = 10.0, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.19 (1H, dq, $J = 17.0, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 6.01 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.0, 6.0$ Hz, =CH-), 6.51 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 6-H), 6.92 (1H, s a., 3-H), 6.93 (1H, dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 5-H), 7.17 (1H, ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 4'-H), 7.31 (1H, d a., $J = 8.0$ Hz, 6'-H), 7.63 (1H, td, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 5'-H), 8.59 (1H, ddd, $J = 4.8, 1.6, 0.8$ Hz, 3'-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.3$ (CH₃), 36.4 (-CH₂-), 49.5 (-N-CH₂-), 111.0 (6-C), 116.3 (=CH₂), 121.3 (6'-C), 121.9 (4'-C), 124.0 (2-C), 126.5 (4-C), 127.8 (5-C), 130.5 (3-C), 136.0 (-CH=), 136.6 (5'-C), 143.4 (1-C), 149.1 (3'-C), 158.9 (1'-C). EM (EI): m/z (%) = 238 (33) [M⁺], 160 (30), 146 (100), 145 (17), 144 (47), 131 (57), 93 (97).

4.3.2.2.19 2-Alil-4-cloro-N-(2'-piridilmetil)anilina 7o. De 1.36 g (8.12 mmoles) de la 2-alil-4-cloroanilina **5c** y 0.78 mL (8.12 mmoles) de 2-piridincarbaldéido en agitación constante durante 5 horas y la posterior adición de 0.92 g (0.024 moles) de borohidruro de sodio en 80 mL de metanol, se obtuvieron 1.36 g (5.28 mmoles, 65%) de un aceite viscoso amarillo. C₁₅H₁₅ClN₂ (258.75 g/mol). IR: $\nu = 3390$ (N-H), 1636 (C=C alilo), 920 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.28$ (2H, d, $J = 6.2$ Hz, -CH₂-), 4.45 (2H, s, -N-CH₂-), 5.17 (1H, dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.19 (1H, dq, $J = 10.2, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.97 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.2, 6.2$ Hz, =CH-), 6.49 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, 6-H), 7.04 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, 3-H), 7.06 (1H, dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 5-H), 7.21-7.18 (1H, m, 4'-H), 7.28 (1H, d a., $J = 8.0$ Hz, 6'-H), 7.65 (1H, td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 5'-H), 8.58 (1H, ddd, $J = 4.9, 1.8, 1.0$ Hz, 3'-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 36.1$ (-CH₂-), 49.1 (-N-CH₂-), 111.8 (6-C), 117.2 (=CH₂), 121.5 (6'-C), 122.0 (4-C), 122.3 (4'-C), 125.7 (2-C), 127.2 (5-C), 129.4 (3-C), 135.0 (-CH=), 136.8 (5'-C), 144.4 (1-C), 149.1 (3'-C), 158.0 (1'-C). EM (EI): m/z (%) = 258 (³⁵Cl, 7) [M⁺], 180 (10), 166 (13), 164 (10), 151 (1), 93 (100).

4.3.2.2.20 2-Alil-4-flúoro-N-(2'-piridilmetil)anilina Zp. De 1.02 g (6.75 mmoles) de la 2-alil-4-flúoroanilina 5e y 0.65 mL (7.14 mmoles) de 2-piridincarbaldéido en agitación constante durante 4 horas y la posterior adición de 1.02 g (0.027 moles) de borohidruro de sodio en 80 mL de metanol, se obtuvieron 1.36 g (5.61 mmoles, 83%) de un aceite viscoso amarillo. C₁₅H₁₅FN₂ (242.29 g/mol). IR: $\nu = 3389$ (N-H), 1638 (C=C alilo), 917 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.36$ (2H, d, $J = 6.4$ Hz, -CH₂-), 4.44 (2H, s, -N-CH₂-), 5.20-5.15 (2H, m, =CH_AH_B), 6.03-5.92 (1H, m, =CH-), 6.50 (1H, dd, $J = 8.6, 4.6$ Hz, 6-H), 6.81 (1H, td, $J = 8.4, 3.2$ Hz, 5-H), 6.84 (1H, dd, $J = 9.2, 3.2$ Hz, 3-H), 7.19 (1H, ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.0$ Hz, 5'-H), 7.29 (1H, d a, $J = 8.0$ Hz, 6'-H), 7.64 (1H, td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 4'-H), 8.58 (1H, dd, $J = 4.8, 1.0$ Hz, 3'-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 36.2$ (-CH₂-), 49.7 (-N-CH₂-), 111.5 (d, $J = 7.6$ Hz, 6-C), 113.4 (d, $J = 21.5$ Hz, 5-C), 116.5 (d, $J = 22.5$ Hz, 3-C), 117.1 (=CH₂), 121.5 (6'-C), 122.2 (4'-C), 125.8 (d, $J = 6.5$ Hz, 2-C), 135.1 (-CH=), 136.7 (5'-C), 142.1 (1-C), 149.2 (3'-C), 155.7 (d, $J = 233.4$ Hz, 4-C), 158.4 (1'-C). EM (EI): m/z (%) = 242 (17) [M⁺], 164 (20), 150 (50), 149 (10), 148 (33), 135 (23), 93 (100).

4.3.2.2.21 2-Alil-4-triflúorometoxi-N-(2'-piridilmetil)anilina Zq. De 1.13 g (5.21 mmoles) de la 2-alil-4-triflúorometoxianilina 5f y 0.50 mL (5.21 mmoles) de 2-piridincarbaldéido en agitación constante durante 5 horas y la posterior adición de 0.59 g (0.016 moles) de borohidruro de sodio en 80 mL de metanol, se obtuvieron 1.25 g (4.06 mmoles, 78%) de un aceite viscoso amarillo. C₁₆H₁₅F₃N₂O (308.30 g/mol). IR: $\nu = 3391$ (N-H), 1638 (C=C alilo), 920 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.37$ (2H, d a, $J = 6.2$ Hz, -CH₂-), 4.46 (2H, s, -N-CH₂-), 4.96 (1H, s a, -N-H), 5.23-5.18 (2H, m, =CH_AH_B), 6.03-5.92 (1H, m, =CH-), 6.53 (1H, d a, $J = 8.8$ Hz, 6-H), 6.93 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, 3-H), 6.98 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 5-H), 7.19 (1H, dd, $J = 7.6, 5.6$ Hz, 4'-H), 7.28 (1H, d a, $J = 7.8$ Hz, 6'-H), 7.65 (1H, td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 5'-H), 8.59 (1H, ddd, $J = 5.6, 1.6, 0.8$ Hz, 3'-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 36.1$ (-CH₂-), 49.3 (-N-CH₂-), 110.8 (6-C), 117.3 (=CH₂), 120.3 (3-C), 121.3 (q, $J = 253.8$ Hz, -OCF₃), 121.5 (6'-C), 122.2 (4'-C), 122.8 (5-C), 125.1 (2-C), 134.8 (-CH=), 136.7 (5'-C), 140.4 (q, $J = 19$ Hz, 4-C), 144.6 (1-C), 149.2 (3'-C), 158.0 (1'-

C). EM (EI): m/z (%) = 308 (10) [M^+], 230 (7), 216 (23), 215 (3), 214 (13), 201 (3), 93 (100).

4.3.2.2.22 2-Alil-3,5-dimetil-N-(2'-piridilmetil)anilina Zr. De 1.01 g (6.27 mmoles) de la 2-alil-3,5-dimetilanilina 5i y 0.60 mL (6.27 mmoles) de 2-piridincarbaldéido en agitación constante durante 7 horas y la posterior adición de 0.71 g (0.019 moles) de borohidruro de sodio en 80 mL de metanol, se obtuvieron 1.25 g (4.96 mmoles, 79%) de un aceite viscoso amarillo. $C_{17}H_{20}N_2$ (252.35 g/mol). IR: ν = 3399 (N-H), 1635 (C=C alilo), 912 (=C-H alilo) cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.24 (3H, s, 5- CH_3), 2.28 (3H, s, 3- CH_3), 3.41 (2H, d, J = 5.6 Hz, $-CH_2-$), 4.48 (2H, s, $-N-CH_2-$), 4.78 (1H, s a, NH), 5.13-5.07 (2H, m, $=CH_AH_B$), 5.96 (1H, ddt, J = 16.8, 10.2, 5.6 Hz, =CH-), 6.33 (1H, s, 6-H), 6.48 (1H, s, 4-H), 7.18 (1H, dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 4'-H), 7.31 (1H, d, J = 7.6 Hz, 6'-H), 7.63 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz, 5'-H), 8.60 (1H, d, J = 4.8 Hz, 3'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.0 (3- CH_3), 21.5 (5- CH_3), 31.4 ($-CH_2-$), 49.6 ($-N-CH_2-$), 110.0 (6-C), 115.4 (=CH₂), 119.3 (2-C), 120.7 (4-C), 121.4 (6'-C), 122.0 (4'-C), 135.2 ($-CH=$), 136.6 (5-C), 136.6 (5'-C), 136.8 (3-C), 146.0 (1-C), 149.2 (3'-C), 159.0 (1'-C). EM (EI): m/z (%) = 252 (13) [M^+], 174 (20), 160 (93), 158 (30), 145 (47), 93 (100).

4.3.3 N-ALQUILACIÓN DE 2-ALILANILINAS

Empleando diferentes procedimientos conocidos para llevar a cabo la mono *N*-alquilación de 2-alilanilinas con cloruros de bencilo 2-halógeno sustituido y/o 2,6-dihalógeno disustituido, de metilnaftilo y con 2-bromoacetato de metilo, se obtuvieron las correspondientes 2-alil-*N*-aril(1'-naftil)metilanilinas 3v-x, 6d,e y los 2-(2-alilarilamino)acetatos de metilo 8a-d.

4.3.3.1 SÍNTESIS DE LAS 2-ALIL-N-ARILMETILANILINAS **3v-x**

Metodología

En un balón de fondo redondo de 250 mL se depositó la respectiva 2-alilnilina **2a,d** en sílica gel neutra. Luego se adicionó, carbonato de sodio y el agente alquilante (relación molar: 1:1:1, 2-alilnilina:haluro de bencilo:Na₂CO₃). Esta mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por 4 horas, al cabo de las cuales, se lavó con 150 mL de cloroformo y se filtró en un embudo Büchner. El solvente fue destilado y el crudo purificado por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando n-heptano como eluyente, para obtener los productos de la mono *N*-bencilación **3v-x** (Figura 20).

4.3.3.1.1 2-Alil-N-(2',6'-diclorobencil)anilina 3v. De 1.15 g (8.65 mmol) de 2-alilnilina **2a**, 1.69 g (8.65 mmol) del cloruro de 2,6-diclorobencilo, 0.92 g (8.65 mmol) de Na₂CO₃ y 5.0 g de SiO₂, se obtuvieron 2.02 g (6.92 mmol, 80%) de un aceite poco viscoso amarillo. C₁₆H₁₅Cl₂N (292.20 g/mol). IR: $\nu = 3394$ (N-H), 1634 (C=C alilo), 915 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.29$ (2H, d, $J = 6.2$ Hz, -CH₂-), 4.60 (2H, s, -N-CH₂-), 5.06 (1H, dq, $J = 17.3, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.10 (1H, dq, $J = 10.1, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.95 (1H, ddt, $J = 17.3, 10.1, 1.6$ Hz, =CH-), 6.78 (1H, td, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 4-H), 6.94 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 6-H), 7.09 (1H, dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 3-H), 7.20 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, 4'-H), 7.24 (1H, td, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 5-H), 7.35 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 3'-H, 5'-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 36.5$ (-CH₂-), 44.1 (-N-CH₂-), 111.6 (6-C), 116.5 (=CH₂), 118.1 (4-C), 124.6 (2-C), 127.8 (5-C), 128.7 (3'-C, 5'-C), 129.5 (3-C), 130.0 (4'-C), 134.9 (1'-C), 136.0 (-CH=), 136.3 (2'-C, 6'-C), 146.1 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 291 (³⁵Cl, 13) [M⁺], 263 (1), 146 (5), 132 (100), 130 (25), 117 (22), 159 (23).

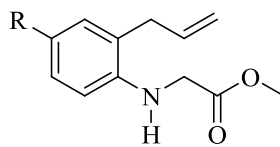
4.3.3.1.2 2-Alil-N-(6'-cloro-2'-flúorobencil)anilina 3w. De 1.05 g (7.89 mmol) de 2-alilnilina **2a**, 1.41 g (7.89 mmol) del cloruro de 6-cloro-2-flúorobencilo, 0.84 g (7.89 mmol) de Na₂CO₃ y 5.0 g de SiO₂, se obtuvieron 1.67 g (6.08 mmol, 77%) de un aceite poco viscoso amarillo. C₁₆H₁₅ClFN (275.75 g/mol). IR: $\nu = 3419$ (N-H), 1634 (C=C alilo),

916 (alilo) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.30 (2H, d, J = 6.2 Hz, $-\text{CH}_2-$), 4.25 (1H, s a., NH), 4.53 (2H, s, $-\text{N}-\text{CH}_2-$), 5.08 (1H, dq, J = 17.2, 1.6 Hz, $=\text{CH}_A\text{H}_B$), 5.12 (1H, dq, J = 10.2, 1.6 Hz, $=\text{CH}_A\text{H}_B$), 5.96 (1H, ddt, J = 17.2, 10.2, 6.2 Hz, $=\text{CH}-$), 6.76 (1H, t, J = 7.4 Hz, 4-H), 6.94 (1H, d, J = 8.1 Hz, 6-H), 7.00-7.05 (1H, m, 3'-H), 7.08 (1H, dd, J = 7.4, 0.6 Hz, 3-H), 7.19-7.24 (3H, m, 5-H, 4'-H, 5'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 36.5 ($-\text{CH}_2-$), 39.6 (d, J = 3.4 Hz, $-\text{N}-\text{CH}_2-$), 111.3 (6-C), 114.4 (d, J = 23.2 Hz, 3'-H), 116.5 ($=\text{CH}_2$), 118.0 (4-C), 124.5 (2-C), 125.1 (d, J = 18.0 Hz, 1'-C), 125.7 (d, J = 3.5 Hz, 5'-C), 127.8 (5-C), 129.5 (d, J = 9.7 Hz, 4'-C), 130.0 (3-C), 135.8 (d, J = 5.0 Hz, 6'-C), 136.0 ($-\text{CH}=\text{}$), 145.7 (1-C), 161.8 (d, J = 247.5 Hz, 2'-C). EM (EI): m/z (%) = 275 (^{35}Cl , 21) [M^+], 247 (1), 146 (6), 132 (100), 130 (23), 117 (25), 143 (27).

4.3.3.1.3 2-Alil-4-cloro-*N*-(2',6'-diclorobencil)anilina 3x. De 1.20 g (7.16 mmol) de 2-alil-4-cloroanilina **2d**, 1.40 g (7.16 mmol) del cloruro de 2,6-diclorobencilo, 0.76 g (7.16 mmol) de Na_2CO_3 y 5.0 g de SiO_2 , se obtuvieron 1.71 g (5.23 mmol, 73%) de una sustancia cristalina amarilla. p.f. 70-71°C (heptano). $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}$ (326.65 g/mol). IR: ν = 3399 (N-H), 1629 (C=C alilo), 912 ($=\text{C}-\text{H}$ alilo) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.29 (2H, d, J = 6.2 Hz, $-\text{CH}_2-$), 4.56 (2H, s, $-\text{N}-\text{CH}_2-$), 5.05 (1H, dq, J = 17.1, 1.6 Hz, $=\text{CH}_A\text{H}_B$), 5.12 (1H, dq, J = 10.1, 1.6 Hz, $=\text{CH}_A\text{H}_B$), 5.87 (1H, ddt, J = 17.1, 10.1, 6.2 Hz, $=\text{CH}-$), 6.84 (1H, d, J = 8.6 Hz, 6-H), 7.04 (1H, d, J = 2.5 Hz, 3-H), 7.16 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 5-H), 7.19 (1H, t, J = 8.0 Hz, 4'-H), 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz, 3'-H, 5'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 36.1 ($-\text{CH}_2-$), 44.2 ($-\text{N}-\text{CH}_2-$), 112.9 (6-C), 117.2 ($=\text{CH}_2$), 122.9 (4-C), 126.4 (2-C), 127.4 (5-C), 128.7 (3'-C, 5'-C), 129.6 (4'-C), 129.7 (3-C), 134.5 (1'-C), 135.1 ($-\text{CH}=\text{}$), 136.2 (2'-C, 6'-C), 144.4 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 325 (^{35}Cl , 14) [M^+], 180 (8), 166 (71), 164 (14), 159 (44), 151 (5), 131 (100).

4.3.3.2 PREPARACIÓN DE LAS 2-ALIL-*N*-(1'-NAFTIL)METILANILINAS **6d,e** Y LOS 2-(2-ALILARILAMINO)ACETATOS DE METILO (**8a-c**)

Figura 22. Estructura general de los 2-(2-alilarilamino)acetatos de metilo **8a-c**



8 a-c

- a: R = H
- b: R = CH₃
- c: R = F

Fuente: Autor

Metodología

En un balón de fondo redondo de 100 mL y provisto de un condensador acoplado a una trampa de humedad, se adicionó la respectiva 2-alililamina **5g,h** o **5a,b,e** en 25 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF). Posteriormente, se añadió carbonato de sodio, pequeñas cantidades de yoduro de potasio (sólo para el caso de las 2-alil-*N*-(1'-naftil)metilanilinas) y se goteó lentamente 1-clorometilnaftaleno o 2-bromoacetato de metilo en agitación constante (relación molar: 1:1:1, 2-alililamina:Na₂CO₃:agente alquilante). Cada mezcla se calentó entre 30-84 °C durante 8-33 horas. Transcurrido este tiempo, la masa de reacción se vertió en un vaso con agua (300 mL) y se extrajo con cloroformo (4 x 50 mL). La fase orgánica se lavó 6 veces con suficiente agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo orgánico remanente se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente mezclas de heptano-acetato de etilo con aumento gradual de polaridad (90:1, 80:1: 70:1) y heptano, respectivamente. De esta manera, se obtuvieron las 2-alil-*N*-(1'-naftil)metilanilinas **6d,e** y los 2-(2-alilarilamino)acetatos de metilo **8a-c** (Figura 21 y Figura 22, respectivamente).

4.3.3.2.1 6-Alil-2-metil-3-cloro-N-(1'-naftilmetil)anilina 6d. De 1.19 g (6.62 mmoles) de la 6-alil-2-metil-3-cloroanilina 5g, 1.17 g (6.62 mmoles) de 1-clorometilnaftaleno y 0.70 g (6.62 mmoles) de Na₂CO₃, 0.056 g de KI, en 25 mL de DMF, después de 8 horas de agitación a 50 °C, se obtuvo 1.00 g (3.13 mmoles, 47%) de un aceite viscoso amarillo. C₂₁H₂₀ClN (321.13 g/mol). IR: $\nu = 3374$ (N-H), 1636 (C=C alilo), 916 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.45$ (3H, s, 2-CH₃), 3.16 (2H, d, $J = 6.2$ Hz, -CH₂-), 3.51 (1H, s a, -N-H), 4.55 (2H, s a, -N-CH₂-), 5.02 (1H, dq, $J = 10.2, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.04 (1H, dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.84 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.2, 6.2$ Hz, =CH-), 6.93 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, 5-H), 7.07 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, 4-H), 7.46 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, 3'-H), 7.58-7.52 (3H, m, 2'-H, 6'-H, 7'-H), 7.84 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 4'-H), 7.92 (1H, dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 5'-H), 8.07 (1H, dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 8'-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.3$ (2-CH₃), 36.8 (-CH₂-), 51.7 (-N-CH₂-), 116.7 (=CH₂), 123.7 (4-C), 123.8 (8'-C), 126.0 (2'-C), 126.2 (7'-C), 126.3 (6'-C), 126.8 (3'-C), 128.5 (5-C), 128.7 (4'-C), 129.3 (5'-C), 129.6 (2-C), 130.6 (6-C), 131.8 (8a'-C), 134.2 (3-C), 134.3 (4a'-C), 136.1 (1'-C), 136.8 (-CH=), 148.4 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 321 (³⁵Cl, 3) [M⁺], 180 (13), 141 (100), 115 (28).

4.3.3.2.2 6-Alil-2,3-dimetil-N-(1'-naftilmetil)anilina 6e. De 0.95 g (5.86 mmoles) de la 6-alil-2,3-dimetilanilina 5h, 1.04 g (5.86 mmoles) de 1-clorometilnaftaleno y 0.62 g (5.86 mmoles) de Na₂CO₃, 0.056 g KI, en 25 mL de DMF, después de 20 horas de agitación a 70 °C, se obtuvo 1.18 g (3.91 mmoles, 67%) de un aceite viscoso amarillo. C₂₂H₂₃N (301.42 g/mol). IR: $\nu = 3370$ (N-H), 1636 (C=C alilo), 914 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.32$ (3H, s, 3-CH₃), 2.33 (3H, s, 2-CH₃), 3.25 (2H, d, $J = 6.1$ Hz, -CH₂-), 3.44 (1H, s, N-H), 4.54 (2H, s, -N-CH₂-), 4.88 (1H, dq, $J = 17.1, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.01 (1H, dq, $J = 10.1, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.90 (1H, ddt, $J = 17.1, 10.1, 6.1$ Hz, =CH-), 6.89 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 4-H), 6.94 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 5-H), 7.48 (1H, dd, $J = 8.3, 8.2$ Hz, 3'-H), 7.57-7.53 (2H, m, 6'-H, 7'-H), 7.61 (1H, d, $J = 6.7$ Hz, 2'-H), 7.84 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 4'-H), 7.94-7.91 (1H, m, 5'-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.8$ (2-C), 20.8 (3-C), 36.8 (-CH₂-), 51.6 (-N-CH₂-), 115.9 (=CH₂), 123.7 (8'-C), 124.6 (4-C), 125.7 (2'-C), 125.8 (3'-C), 125.9 (6'-C), 129.3 (7'-C), 127.4 (5-C), 128.0 (4'-C), 128.9 (5'-C), 129.7 (6-C), 130.1

(2-C), 131.7 (8a'-C), 134.0 (4a'-C), 136.2 (1'-C), 136.4 (3-C), 137.4 (-CH=), 146.6 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 301 (^{35}Cl , 10) [M^+], 160 (40), 141 (100), 115 (31).

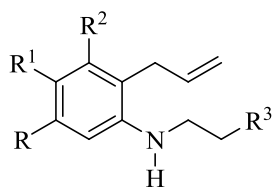
4.3.3.2.3 2-(2-Alilbencenamino)acetato de Metilo 8a. De 0.85 g (6.39 mmoles) de la 2-alilililina 5a, 0.59 mL (6.39 mmoles) de 2-bromoacetato de metilo y 0.68 g (6.39 mmoles) de Na_2CO_3 en 25 mL de DMF, después de 19 horas de agitación a 70 °C, se obtuvo 0.98 g (4.79 mmoles, 75%) de un aceite poco viscoso amarillo. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (205.25 g/mol). IR: ν = 3418 (N-H), 1746 (C=O), 1635 (C=C alilo), 917 (=C-H alilo) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.36 (2H, d, J = 6.2 Hz, $-\text{CH}_2-$), 3.79 (3H, s, $-\text{O}-\text{CH}_3$), 3.94 (2H, s, $-\text{N}-\text{CH}_2-$), 5.15 (1H, dq, J = 16.5, 1.6 Hz, $=\text{CH}_A\text{H}_B$), 5.19 (1H, dq, J = 10.2, 1.6 Hz, $=\text{CH}_A\text{H}_B$), 5.97 (1H, ddt, J = 16.5, 10.2, 6.2 Hz, $=\text{CH}-$), 6.51 (1H, d, J = 8.0 Hz, 6-H), 6.76 (1H, td, J = 7.6, 1.0 Hz, 4-H), 7.09 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 3-H), 7.17 (1H, td, J = 8.0, 1.6 Hz, 5-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 36.5 ($-\text{CH}_2-$), 45.7 ($-\text{N}-\text{CH}_2-$), 52.3 ($-\text{O}-\text{CH}_3$), 110.5 (6-C), 116.6 ($=\text{CH}_2$), 118.1 (4-C), 124.2 (2-C), 127.8 (5-C), 130.0 (3-C), 135.7 ($-\text{CH}=\text{C}$), 145.1 (1-C), 171.7 ($-\text{C}=\text{O}$). EM (EI): m/z (%) = 205 (30) [M^+], 190 (1), 146 (100), 132 (10), 131 (30), 130 (47), 118 (40).

4.3.3.2.4 2-(2-Alil-4-metilbencenamino)acetato de Metilo 8b. De 0.70 g (4.76 mmoles) de la 2-alilililina 5b, 0.44 mL (4.76 mmoles) de 2-bromoacetato de metilo y 0.50 g (4.76 mmoles) de Na_2CO_3 en 25 mL de DMF, después de 6 horas de agitación a 70°C, se obtuvo 0.89 g (4.05 mmoles, 85%) de un aceite poco viscoso amarillo. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (219.28 g/mol). IR: ν = 3416 (N-H), 1747 (C=O), 1636 (C=C alilo), 915 (=C-H alilo) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.25 (3H, s, 4- CH_3), 3.34 (2H, d, J = 6.2 Hz, $-\text{CH}_2-$), 3.78 (3H, s, $-\text{O}-\text{CH}_3$), 3.92 (2H, s, $-\text{N}-\text{CH}_2-$), 5.16 (1H, dq, J = 17.0, 1.6 Hz, $=\text{CH}_A\text{H}_B$), 5.18 (1H, dq, J = 10.2, 1.6 Hz, $=\text{CH}_A\text{H}_B$), 5.96 (1H, ddt, J = 17.0, 10.2, 6.2 Hz, $=\text{CH}-$), 6.43 (1H, d, J = 8.0 Hz, 6-H), 6.92 (1H, s, 3-H), 6.97 (1H, d, J = 8.0 Hz, 5-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.4 (4- CH_3), 36.5 ($-\text{CH}_2-$), 46.0 ($-\text{N}-\text{CH}_2-$), 52.3 ($-\text{O}-\text{CH}_3$), 110.8 (6-C), 116.5 ($=\text{CH}_2$), 124.4 (2-C), 127.3 (4-C), 128.0 (5-C), 130.9 (3-C), 135.9 ($-\text{CH}=\text{C}$), 142.9 (1-C), 171.9 ($-\text{C}=\text{O}$). EM (EI): m/z (%) = 219 (47) [M^+], 204 (1), 160 (100), 146 (13), 145 (40), 144 (50), 132 (27).

4.3.3.2.5 2-(2-Alil-4-flúorobencenamino)acetato de Metilo 8c. De 0.92 g (6.09 mmoles) de la 2-alil-4-flúoranilina 2e, 0.56 mL (6.09 mmoles) de 2-bromoacetato de metilo y 0.65 g (6.09 mmoles) de Na₂CO₃ en 25 mL de DMF, después de 25 horas de agitación a 84 °C, se obtuvo 0.82 g (3.66 mmoles, 60%) de un aceite poco viscoso amarillo. C₁₂H₁₄FNO₂ (223.24 g/mol). IR: $\nu = 3415$ (N-H), 1746 (C=O), 1638 (C=C alilo), 918 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.32$ (2H, d a, $J = 6.2$ Hz, -CH₂-), 3.78 (3H, s, -O-CH₃), 3.89 (2H, s, -N-CH₂-), 5.16 (1H, dq, $J = 17.0, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.19 (1H, dq, $J = 10.2, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.93 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.2$ Hz, =CH-), 6.43-6.39 (1H, m, 6-H), 6.87-6.83 (2H, m, 3-H, 5-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 36.2$ (-CH₂-), 45.1 (-N-CH₂-), 52.3 (-O-CH₃), 111.2 (6-C), 113.5 (d, $J = 21.7$ Hz, 5-C), 116.8 (d, $J = 22.6$ Hz, 3-C), 117.2 (=CH₂), 126.1 (d, $J = 6.6$ Hz, 2-C), 134.8 (-CH=), 141.4 (1-C), 156.0 (d, $J = 234.3$ Hz, 4-C), 171.7 (-C=O). EM (EI): m/z (%) = 223 (33) [M⁺], 208 (1), 164 (100), 150 (7), 149 (27), 148 (67), 136 (27).

4.3.4 PREPARACIÓN DE LOS ADUCTOS DE MICHAEL 9a-d

Figura 23. Estructura general de los aductos de Michael 9a-d



9 a-d

- a:** R = R¹ = R² = H, R³ = CN
b: R = R² = H, R¹ = CH₃, R³ = CN
c: R = R² = CH₃, R¹ = H, R³ = CN
d: R = R¹ = R² = H, R³ = COOEt

Fuente: Autor

Metodología

En un balón de 250 mL se colocó la correspondiente 2-alilnilina **5a,b,i** en alúmina básica (relación: 1.0 mmol:1.0 g, 2-alilnilina:Al₂O₃) y el acrilonitrilo o el acrilato de etilo (relación molar: 1:1.5, 2-alilnilina:acrilato). Cada mezcla se mantuvo a temperatura ambiente y en agitación constante durante 4-18 horas. Al transcurrir este tiempo, se lavó cada mezcla con cloroformo (5 x 30 mL). Posteriormente, se destiló el disolvente y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando como adsorbente sílica gel y como eluyente heptano. De esta manera, se obtuvieron los aductos de *Michael* **9a-d** (Figura 23).

4.3.4.1 3-((2-Alilfenil)amino)propanonitrilo 9a. De 0.75 g (5.64 mmoles) de la 2-alilnilina **5a** en 5.64 g de Al₂O₃ y 0.56 mL (8.46 mmoles) de acrilonitrilo, después de 21 horas en agitación se obtuvieron 0.96 g (5.19 mmoles, 92%) de un aceite poco viscoso amarillo. C₁₂H₁₄N₂ (186.25 g/mol). IR: $\nu = 3426$ (N-H), 2248 (CN), 1635 (C=C alilo), 918 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.65$ (2H, t, $J = 6.4$ Hz, -CH₂-CN), 3.32 (2H, d, $J = 6.4$ Hz, -CH₂-), 3.55 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, -N-CH₂-), 4.09 (1H, s a., N-H), 5.12 (1H, dq, $J = 17.0, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.17 (1H, dq, $J = 10.2, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.95 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.4$ Hz, =CH-), 6.61 (1H, d a., $J = 8.0$ Hz, 6-H), 6.78 (1H, td, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 4-H), 7.10 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 3-H), 7.19 (1H, td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 5-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.1$ (-CH₂-CN), 36.5 (-CH₂-), 39.7 (-N-CH₂-), 110.3 (6-C), 116.7 (=CH₂), 118.3 (-CN), 118.5 (4-C), 124.5 (2-C), 127.8 (5-C), 130.5 (3-C), 135.7 (-CH=), 144.4 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 186 (40) [M⁺], 146 (100), 132 (13), 130 (60), 118 (57), 117 (33), 91 (20).

4.3.4.2 3-((2-Alil-4-metilfenil)amino)propanonitrilo 9b. De 0.86 g (5.85 mmoles) de la 2-alil-4-metilnilina **5b** en 5.85 g de Al₂O₃ y 0.58 mL (8.78 mmoles) de acrilonitrilo, después de 9 horas en agitación se obtuvieron 1.05 g (5.27 mmoles, 90%) de un aceite poco viscoso amarillo. C₁₃H₁₆N₂ (200.28 g/mol). IR: $\nu = 3425$ (N-H), 2248 (CN), 1636 (C=C alilo), 915

(=C-H alilo) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.26 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.64 (2H, t, J = 6.6 Hz, $-\text{CH}_2-\text{CN}$), 3.30 (2H, dt, J = 6.0, 1.6 Hz, $-\text{CH}_2-$), 3.52 (2H, t, J = 6.6 Hz, $-\text{N}-\text{CH}_2-$), 3.94 (1H, s a., N-H), 5.11 (1H, dq, J = 17.2, 1.6 Hz, $=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.15 (1H, dq, J = 10.0, 1.6 Hz, $=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.95 (1H, ddt, J = 17.2, 10.0, 6.0 Hz, $=\text{CH}-$), 6.53 (1H, d, J = 8.0 Hz, 6-H), 6.92 (1H, d, J = 2.0 Hz, 3-H), 6.99 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 5-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.0 ($-\text{CH}_2-\text{CN}$), 20.4 ($-\text{CH}_3$), 36.5 ($-\text{CH}_2-$), 40.0 ($-\text{N}-\text{CH}_2-$), 110.7 (6-C), 116.6 ($=\text{CH}_2$), 118.3 ($-\text{CN}$), 124.7 (2-C), 127.9 (4-C), 128.1 (5-C), 131.3 (3-C), 135.9 ($-\text{CH}=\text{}$), 142.0 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 200 (53) [M^+], 160 (100), 146 (13), 144 (67), 132 (47), 131 (27), 91 (13).

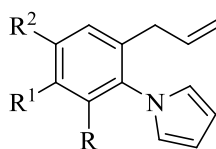
4.3.4.3 3-((2-Alil-3,5-dimetilfenil)amino)propanonitrilo 2c. De 0.83 g (5.16 mmoles) de la 2-alil-3,5-dimetilanilina **5i** en 5.16 g de Al_2O_3 y 0.51 mL (7.73 mmoles) de acrilonitrilo, después de 7 horas en agitación se obtuvieron 1.10 g (4.95 mmoles, 96%) de un aceite poco viscoso amarillo. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (214.31 g/mol). IR: ν = 3431 (N-H), 2248 (CN), 1635 (C=C alilo), 915 ($=\text{C}-\text{H}$ alilo) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.16 (3H, s, 5- CH_3), 2.30 (3H, s, 3- CH_3), 2.65 (2H, t, J = 6.6 Hz, $-\text{CH}_2-\text{CN}$), 3.33 (2H, dt, J = 6.2, 1.6 Hz, $-\text{CH}_2-$), 3.53 (2H, t, J = 6.6 Hz, $-\text{N}-\text{CH}_2-$), 3.55 (1H, s a., N-H), 5.02 (1H, dq, J = 17.2, 1.6 Hz, $=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.09 (1H, dq, J = 10.2, 1.6 Hz, $=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.91 (1H, ddt, J = 17.2, 10.2, 6.2 Hz, $=\text{CH}-$), 6.34 (1H, s, 6-H), 6.54 (1H, s, 4-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.1 ($-\text{CH}_2-\text{CN}$), 31.2 ($-\text{N}-\text{CH}_2-$), 39.9 ($-\text{CH}_2-$), 109.4 (6-C), 115.7 ($=\text{CH}_2$), 118.5 ($-\text{CN}$), 119.8 (2-C), 121.7 (4-C), 134.9 ($-\text{CH}=\text{}$), 136.8 (5-C), 137.5 (3-C), 144.4 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 214 (57) [M^+], 174 (100), 160 (33), 158 (77), 146 (53), 145 (33), 91 (13).

4.3.4.4 3-((2-Alilfenil)amino)propanoato de Etilo 2d. De 0.94 g (7.07 mmoles) de la 2-alilanilina **5a** en 7.07 g de Al_2O_3 y 0.51 mL (0.010 moles) de acrilato de etilo, después de 20 horas en agitación se obtuvieron 1.48 g (6.36 mmoles, 90%) de un aceite poco viscoso amarillo. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (233.31 g/mol). IR: ν = 3420 (N-H), 1733 (C=O), 1635 (C=C alilo), 915 ($=\text{C}-\text{H}$ alilo) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.63 (2H, t, J = 6.4 Hz, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$), 3.27 (2H, d a., J = 6.4 Hz, $-\text{CH}_2-$), 3.47 (2H, t, J = 6.4 Hz, $-\text{N}-\text{CH}_2-$), 4.09 (1H, s a., N-H), 4.16 (2H, q, J = 7.2 Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 5.09

(1H, dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.11 (1H, dq, $J = 10.0, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.94 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.0, 6.4$ Hz, =CH-), 6.67 (1H, d a., $J = 8.0$ Hz, 6-H), 6.72 (1H, td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 4-H), 7.06 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 3-H), 7.17 (1H, td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 5-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.2$ (-O-CH₂-CH₃), 34.0 (-CH₂-COO-), 36.4 (-CH₂-), 39.4 (-N-CH₂-), 60.7 (-O-CH₂-CH₃), 110.5 (6-C), 116.3 (=CH₂), 117.5 (4-C), 124.1 (2-C), 127.7 (5-C), 130.0 (3-C), 135.9 (-CH=), 145.7 (1-C), 172.4 (-COO-). EM (EI): m/z (%) = 233 (20) [M⁺], 146 (100), 132 (37), 130 (60), 118 (40), 117 (23), 91 (13).

4.3.5 SÍNTESIS DE LOS 1-(2-ALILARIL)-1H-PIRROLOS **10a-f**

Figura 24. Estructura General de los 1-(2-Alilaril)-1H-pirrolos **10a-f**



10 a-f

- a: R = R¹ = R² = H
- b: R = R¹ = H, R² = CH₃
- c: R = R¹ = H, R² = Br
- d: R = R¹ = H, R² = Cl
- e: R = R¹ = H, R² = F
- f: R = CH₃, R¹ = Cl, R² = H

Fuente: Autor

Metodología

En un balón de 100 mL de fondo redondo y provisto de un condensador, se disolvió la correspondiente 2-alilililina **5a-e,g** en ácido acético glacial. A cada una de estas soluciones, se le agregó el 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (relación molar: 1:1:3.5, 2-alililililina:2,5-dimetoxiTHF:AcOH) y se dejó en agitación constante durante 2.25-4 horas, a una temperatura entre 90 y 120 °C, al cabo de las cuales, se vertió el crudo de

reacción a un vaso con agua (100 mL), se llevó a un pH entre 7-7.5 con carbonato de potasio y se extrajo con cloroformo (3 x 25 mL). La fase orgánica se depositó en un Erlenmeyer con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se rotaevaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando como adsorbente silica gel y como eluente, una mezcla de heptano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (90:1, 80:1). De esta manera, se obtuvieron los 1-(2-alilaril)-1*H*-pirroles **10a-e,g** (Figura 24).

4.3.5.1 1-(2-Alilfenil)-1*H*-pirrol 10a. De 0.75 g (5.64 mmoles) de la 2-alilanilina **5a** en 1.13 mL (0.020 moles) de ácido acético glacial y 0.73 mL (5.64 mmoles) de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano en agitación por 4 horas y a 90°C, se obtuvieron 0.92 g (5.10 mmoles, 90%) de un aceite poco viscoso transparente. C₁₃H₁₃N (183.25 g/mol). IR: $\nu = 1638$ (C=C alilo), 922 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.31$ (2H, dt, $J = 6.4, 1.6$ Hz, -CH₂-), 5.01 (1H, dq, $J = 17.0, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.11 (1H, dq, $J = 10.2, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.92 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.4$ Hz, =CH-), 6.36 (2H, dd, $J = 4.0, 2.0$ Hz, 3'-H, 4'-H), 6.85 (2H, dd, $J = 3.8, 1.8$ Hz, 2'-H, 5'-H), 7.34-7.31 (2H, m, 4-H, 6-H), 7.39-7.36 (2H, m, 3-H, 5-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 35.3$ (-CH₂-), 108.8 (3'-C, 4'-C), 116.4 (=CH₂), 122.4 (2'-C, 5'-C), 127.0 (6-C), 127.1 (4-C), 127.8 (5-C), 130.5 (3-C), 135.9 (2-C), 136.9 (-CH=), 140.4 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 183 (43) [M⁺], 182 (40), 169 (13), 168 (100), 167 (53), 154 (13), 117 (3), 115 (23).

4.3.5.2 1-(2-Alil-4-metilfenil)-1*H*-pirrol 10b. De 0.80 g (5.44 mmoles) de la 2-alil-4-metilanilina **5b** en 1.10 mL (0.019 moles) de ácido acético glacial y 0.71 mL (5.44 mmoles) de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano en agitación por 2.5 horas y a 115°C, se obtuvieron 0.88 g (4.46 mmoles, 82%) de un aceite poco viscoso transparente. C₁₄H₁₅N (197.28 g/mol). IR: $\nu = 1638$ (C=C alilo), 916 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.40$ (3H, s, -CH₃), 3.21 (2H, d, $J = 6.4$ Hz, -CH₂-), 4.98 (1H, dq, $J = 17.0, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.06 (1H, dq, $J = 10.2, 1.6$ Hz, =CH_AH_B), 5.86 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.4$ Hz, =CH-), 6.18 (2H, t, $J = 3.4$ Hz, 3'-H, 4'-H), 6.81 (2H, t, $J = 2.2$ Hz, 2'-H, 5'-H), 7.34-7.31 (1H, m, 6-H), 7.39-7.36 (2H, m, 3-H, 5-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.2$ (-CH₃), 35.2 (-CH₂-), 108.6 (3'-C, 4'-H), 116.2 (=CH₂), 122.8 (2'-C, 5'-H), 126.4 (6-C), 128.0 (5-C), 130.9 (3-C),

133.6 (4-C), 135.6 (2-C), 137.0 (-CH=), 137.6 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 197 (57) [M^+], 196 (47), 183 (13), 182 (100), 181 (30), 168 (10), 131 (3), 129 (7).

4.3.5.3 1-(2-Alil-4-bromofenil)-1H-pirrol 10c. De 0.87 g (4.10 mmoles) de la 2-alil-4-bromoanilina 5c en 0.82 mL (0.014 moles) de ácido acético glacial y 0.53 mL (4.10 mmoles) de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano en agitación por 2.5 horas y a 110°C, se obtuvieron 1.00 g (3.82 mmoles, 93%) de un aceite poco viscoso transparente. $C_{13}H_{12}BrN$ (262.15 g/mol). IR: $\nu = 1635$ (C=C alilo), 923 (=C-H alilo) cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.22$ (2H, dt, $J = 6.4, 1.6$ Hz, $-CH_2-$), 4.99 (1H, dq, $J = 17.0, 1.6$ Hz, $=CH_AH_B$), 5.10 (1H, dq, $J = 10.2, 1.6$ Hz, $=CH_AH_B$), 5.83 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.4$ Hz, =CH-), 6.31 (2H, t, $J = 2.2$ Hz, 3'-H, 4'-H), 6.76 (2H, t, $J = 2.2$ Hz, 2'-H, 5'-H), 7.14 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 6-H), 7.41 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 5-H), 7.46 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, 3-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 35.1$ ($-CH_2-$), 109.2 (3'-C, 4'-H), 117.2 ($=CH_2$), 121.4 (2-C), 122.3 (2'-C, 5'-C), 128.6 (6-C), 130.1 (5-C), 133.3 (3-C), 135.9 (-CH=), 138.0 (4-C), 139.4 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 261 (^{79}Br , 50) [M^+], 260 (40), 246 (77), 232 (3), 195 (3), 193 (1), 167 (100).

4.3.5.4 1-(2-Alil-4-clorofenil)-1H-pirrol 10d. De 0.93 g (5.57 mmoles) de la 2-alil-4-cloroanilina 5d en 1.11 mL (0.019 moles) de ácido acético glacial y 0.72 mL (5.57 mmoles) de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano en agitación por 2.5 horas y a 110°C, se obtuvieron 0.98 g (4.51 mmoles, 81%) de un aceite poco viscoso transparente. $C_{13}H_{12}ClN$ (217.69 g/mol). IR: $\nu = 1638$ (C=C alilo), 924 (=C-H alilo) cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.22$ (2H, dt, $J = 6.4, 1.6$ Hz, $-CH_2-$), 4.99 (1H, dq, $J = 17.0, 1.6$ Hz, $=CH_AH_B$), 5.10 (1H, dq, $J = 10.2, 1.6$ Hz, $=CH_AH_B$), 5.82 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.4$ Hz, =CH-), 6.31 (2H, t, $J = 2.2$ Hz, 3'-H, 4'-H), 6.76 (2H, t, $J = 2.2$ Hz, 2'-H, 5'-H), 7.16 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 6-H), 7.41 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 5-H), 7.46 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, 3-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 35.1$ ($-CH_2-$), 109.2 (3'-C, 4'-H), 117.2 ($=CH_2$), 121.4 (2-C), 122.3 (2'-C, 5'-C), 128.6 (6-C), 130.1 (5-C), 133.3 (3-C), 135.9 (-CH=), 139.0 (4-C), 139.4 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 217 (^{35}Cl , 60) [M^+], 216 (50), 203 (20), 202 (100), 201 (23), 190 (10), 188 (7), 181 (27), 167 (87), 154 (37).

4.3.5.5 1-(2-Alil-4-flúorofenil)-1H-pirrol 10e. De 0.95 g (6.29 mmoles) de la 2-alil-4-flúoroanilina **5e** en 1.26 mL (0.022 moles) de ácido acético glacial y 0.82 mL (6.29 mmoles) de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano en agitación por 2.25 horas y a 100°C, se obtuvieron 1.00 g (4.97 mmoles, 79%) de un aceite poco viscoso transparente. C₁₃H₁₂FN (201.24 g/mol). IR: $\nu = 1639$ (C=C alilo), 920 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.20$ (2H, dt, $J = 6.4, 1.4$ Hz, -CH₂-), 5.00 (1H, dq, $J = 17.0, 1.4$ Hz, =CH_AH_B), 5.10 (1H, dq, $J = 10.0, 1.4$ Hz, =CH_AH_B), 5.84 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.0, 6.4$ Hz, =CH-), 6.31 (2H, t, $J = 2.2$ Hz, 3'-H, 4'-H), 6.75 (2H, t, $J = 2.2$ Hz, 2'-H, 5'-H), 6.97 (1H, td, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 5-H), 7.03 (1H, dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 3-H), 7.25 (1H, dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 6-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 35.2$ (-CH₂-), 109.0 (3'-C, 4'-C), 113.7 (d, $J = 22.4$ Hz, 5-C), 116.8 (d, $J = 22.5$ Hz, 3-C), 117.0 (=CH₂), 122.5 (2'-C, 5'-C), 128.7 (6-C), 136.0 (-CH=), 136.4 (d, $J = 3.0$ Hz, 1-C), 138.6 (2-C), 161.8 (4-C). EM (EI): m/z (%) = 201 (40) [M⁺], 200 (33), 187 (13), 186 (100), 185 (53), 172 (13), 135 (3), 133 (23).

4.3.5.6 1-(6-Alil-3-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol 10f. De 0.81 g (4.48 mmoles) de la 6-alil-3-cloro-2-metilfenilina **5g** en 0.90 mL (0.016 moles) de ácido acético glacial y 0.58 mL (4.48 mmoles) de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano en agitación por 3 horas y a 120°C, se obtuvieron 0.91 g (3.94 mmoles, 88%) de un aceite poco viscoso transparente. C₁₄H₁₄ClN (231.72 g/mol). IR: $\nu = 1638$ (C=C alilo), 918 (=C-H alilo) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.01$ (3H, s, -CH₃), 3.00 (2H, dt, $J = 6.4, 1.4$ Hz, -CH₂-), 4.90 (1H, dq, $J = 17.0, 1.4$ Hz, =CH_AH_B), 5.00 (1H, dq, $J = 10.0, 1.4$ Hz, =CH_AH_B), 5.78 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.0, 6.4$ Hz, =CH-), 6.32 (2H, t, $J = 2.0$ Hz, 3'-H, 4'-H), 6.59 (2H, t, $J = 2.0$ Hz, 2'-H, 5'-H), 7.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 5-H), 7.37 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 4-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.1$ (-CH₃), 35.1 (-CH₂-), 108.9 (3'-C, 4'-H), 116.4 (=CH₂), 121.9 (2'-C, 5'-C), 127.7 (5-C), 129.0 (4-C), 132.7 (3-C), 135.2 (2-C), 136.7 (-CH=), 136.9 (6-C), 140.4 (1-C). EM (EI): m/z (%) = 231 (³⁵Cl, 10) [M⁺], 230 (13), 217 (17), 216 (100), 204 (3), 202 (3), 195 (7), 181 (30), 168 (13).

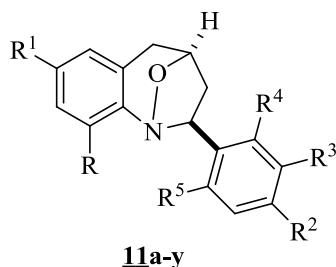
4.4 CONVERSIÓN DE LOS PRECURSORES ESTRATÉGICOS 3, 6-8 EN LAS NUEVAS SERIES DE 1,4-EPOXI-2-ARIL(HETEROARIL(1'-NAFTIL)(METOXI CARBONIL))TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS

Metodología General

Los precursores estratégicos 3, 6-8 se disolvieron en metanol, en un balón de 50 mL. Luego, a cada solución, en agitación y con enfriamiento en baño de hielo, se le agregó tungstanato de sodio dihidratado (7-20% molar) y, gota a gota, solución de peróxido de hidrógeno al 30% (relación molar: 1:3-5, amina:H₂O₂). Cada mezcla de reacción se dejó en agitación constante a temperatura ambiente durante 9-72 horas, al cabo de los cuales se destiló el disolvente, el residuo se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos se depositaron en un Erlenmeyer y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló, mientras que el residuo orgánico remanente se disolvió en tolueno o acetato de etilo y se calentó a 50-90 °C durante 2-30 horas. Posteriormente, se destiló el disolvente y el residuo que quedó se purificó por cromatografía en columna, utilizando como adsorbente silica gel y como eluente, mezclas de n-heptano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (40:1, 30:1, 20:1, 10:1, 1:1). De esta manera, se obtuvieron los 1,4-epoxiciclooaductos 11-14 (Figuras 25, 26, 27). Los datos de RMN de estos compuestos, aparecen en tablas en la sección de Discusión de Resultados.

4.4.1 PREPARACIÓN DE LAS *exo*-2-ARIL-1,4-EPOXITETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS **11a-y**

Figura 25. Estructura general de las *exo*-2-aril-1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas **11a-y**



- | | |
|---|---|
| a: R = R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H | n: R = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, R ¹ = F, R ² = Cl |
| b: R = R ² = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, R ¹ = OCF ₃ | o: R = R ² = R ⁴ = H, R ¹ = Cl, R ³ = Me |
| c: R = R ² = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, R ¹ = Br | p: R = R ¹ = Me, R ² = Cl, R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H |
| d: R = R ² = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, R ¹ = Cl | q: R = R ¹ = R ² = R ³ = R ⁵ = H, R ⁴ = Cl |
| e: R = R ² = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, R ¹ = F | r: R = R ¹ = R ² = R ³ = R ⁵ = H, R ⁴ = F |
| f: R = R ¹ = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, R ² = Cl | s: R = R ² = R ³ = R ⁵ = H, R ¹ = Me, R ⁴ = Cl |
| g: R = R ¹ = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, R ² = F | t: R = R ² = R ³ = R ⁵ = H, R ¹ = R ⁴ = Cl |
| h: R = R ¹ = R ² = R ⁴ = R ⁵ = H, R ³ = OCH ₃ | u: R = R ² = R ³ = R ⁵ = H, R ¹ = Cl, R ⁴ = F |
| i: R = R ¹ = R ² = R ⁴ = R ⁵ = H, R ³ = Me | v: R = R ¹ = R ² = R ³ = H, R ⁴ = R ⁵ = Cl |
| j: R = R ¹ = R ² = R ⁴ = R ⁵ = H, R ³ = Cl | w: R = R ¹ = R ² = R ³ = H, R ⁴ = Cl, R ⁵ = F |
| k: R = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, R ¹ = R ² = Me | x: R = R ² = R ³ = H, R ¹ = R ⁴ = R ⁵ = Cl |
| l: R = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, R ¹ = R ² = Cl | y: R = R ² = R ³ = H, R ¹ = R ⁴ = Cl, R ⁵ = F |
| m: R = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, R ¹ = Cl, R ² = Br | |

Fuente: Autor

Las 1,4-epoxi-2-ariltetrahidro-1-benzoazepinas **11a**, **11b**, **11d-11f**, **11i**, **11j**, **11l** y **11n** (Figura 9) fueron preparadas aplicando la metodología reportada por Gómez Ayala S. L. (Trabajo de Maestría).¹⁸⁷ Las características físicas y espectroscópicas de estos precursores son idénticas a las reportadas por la mencionada autora, razón por la cual no son incluidas en este trabajo.

4.4.1.1 7-Bromo-2-*exo*-fenil-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 11c. De 0.96 g (3.18 mmoles) de 2-alil-*N*-bencil-4-bromoanilina **3c** disueltos en 35 mL de metanol, 0.10 g (0.32 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 0.96 mL (9.54 mmoles) de H₂O₂ al 30%, después de 36 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 7 horas a 90 °C, se

obtuvieron 0.63 g (2.00 mmoles, 63%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 83-85 °C (heptano). C₁₆H₁₄BrNO (316.19 g/mol). IR: $\nu = 1024$ (-C-O-), 975 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 315 (⁷⁹Br, 31) [M⁺], 298 (13), 286 (6), 272 (1), 209 (3), 184 (100), 156 (13), 169 (1).

4.4.1.2 2-exo-(4'-Flúorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 11g. De 0.98 g (4.10 mmoles) de 2-alil-N-(4'-fluorobencil)anilina **3g** disueltos en 35 mL de metanol, 0.13 g (0.41 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 1.23 mL (0.012 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 9 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 5 horas a 90 °C, se obtuvieron 0.65 g (2.56 mmoles, 63%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₆H₁₄FNO (255.29 g/mol). IR: $\nu = 1015$ (-C-O-), 999 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 255 (³⁵Cl, 37) [M⁺], 238 (21), 255 (7), 212 (15), 133 (14), 104 (100), 91 (14), 78 (25).

4.4.1.3 2-exo-(3'-Metoxifenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 11h. De 0.90 g (3.56 mmoles) de 2-alil-N-(3'-metoxibencil)anilina **3h** disueltos en 35 mL de metanol, 0.12 g (0.36 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 1.10 mL (0.011 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 21 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 6 horas a 80 °C, se obtuvieron 0.62 g (2.31 mmoles, 65%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₇H₁₇NO₂ (267.32 g/mol). IR: $\nu = 1031$ (-C-O-), 999 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 267 (³⁵Cl, 90) [M⁺], 250 (40), 238 (10), 224 (17), 131 (1), 104 (100), 91 (37), 78 (33).

4.4.1.4 7-Metil-2-exo-(4'-metilfenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 11k. De 0.92 g (3.67 mmoles) de 2-alil-N-(4'-metilbencil)-4-metilanilina **3k** disueltos en 35 mL de metanol, 0.12 g (0.37 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 1.11 mL (0.011 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 20 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 4 horas a 55 °C, se obtuvieron 0.63 g (2.38 mmoles, 65%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 101-103 °C (heptano). C₁₈H₁₉NO (265.35 g/mol). IR: $\nu = 1022$ (-C-O-), 979 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 265 (35) [M⁺], 248 (18), 236 (3), 222 (10), 145 (3), 118 (100), 91 (30), 78 (18).

4.4.1.5 7-Cloro-2-exo-(4'-bromofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 11m. De 0.86 g (2.56 mmoles) de 2-alil-N-(4'-bromobencil)-4-cloroanilina **3m** disueltos en 35 mL de metanol, 84.0 mg (0.26 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 0.78 mL (7.67 mmoles) de H₂O₂ al 30%, después de 25 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 7 horas a 75 °C, se obtuvieron 0.68 g (1.94 mmoles, 76%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 144-146 °C (heptano). C₁₆H₁₃BrClNO (350.64 g/mol). IR: $\nu = 1020$ (-C-O-), 983 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 351 (⁷⁹Br, ³⁵Cl, 20) [M⁺], 334 (10), 322 (5), 182 (13), 152 (13), 139 (100), 102 (23), 77 (30).

4.4.1.6 7-Cloro-2-exo-(3'-metilfenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 11o. De 0.83 g (3.05 mmoles) de 2-alil-N-(3'-metilbencil)-4-cloroanilina **3o** disueltos en 35 mL de metanol, 67.0 mg (0.20 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 0.93 mL (9.17 mmoles) de H₂O₂ al 30%, después de 30 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 7 horas a 70 °C, se obtuvieron 0.52 g (1.83 mmoles, 60%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₇H₁₆ClNO (285.77 g/mol). IR: $\nu = 1020$ (-C-O-), 983 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 285 (³⁵Cl, 60) [M⁺], 268 (27), 256 (10), 242 (10), 165 (13), 138 (100), 125 (3), 77 (43).

4.4.1.7 7,9-Dimetil-2-exo-(4'-clorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 11p. De 0.91 g (3.19 mmoles) de 2-alil-N-(4'-clorobencil)-2,4-dimetilanilina **3p** disueltos en 35 mL de metanol, 70.1 mg (0.21 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 0.97 mL (9.56 mmoles) de H₂O₂ al 30%, después de 28 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 7 horas a 70 °C, se obtuvieron 0.63 g (2.10 mmoles, 66%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₈H₁₈ClNO (299.79 g/mol). IR: $\nu = 1020$ (-C-O-), 983 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 299 (³⁵Cl, 20) [M⁺], 282 (3), 270 (1), 146 (13), 159 (1), 133 (100), 91 (20), 77 (13).

4.4.1.8 2-exo-(2'-Clorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 11q. De 0.97 g (3.77 mmoles) de 2-alil-N-(2'-clorobencil)anilina **3q** disueltos en 35 mL de metanol, 87.0 mg (0.26 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 1.14 mL (0.011 moles) de H₂O₂ al 30%,

después de 30 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 8 horas a 90 °C, se obtuvieron 0.64 g (2.37 mmoles, 63%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 112-114 °C (heptano). C₁₆H₁₄ClNO (271.74 g/mol). IR: $\nu = 1033$ (-C-O-), 999 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 271 (³⁵Cl, 50) [M⁺], 254 (19), 242 (2), 228 (2), 130 (4), 104 (100), 91 (25), 77 (26).

4.4.1.9 2-exo-(2'-Flúorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 11r. De 0.95 g (3.94 mmoles) de 2-alil-N-(2'-fluorobencil)anilina **3t** disueltos en 35 mL de metanol, 0.13 g (0.39 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 1.20 mL (0.012 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 29 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 8 horas a 50 °C, se obtuvieron 0.63 g (2.48 mmoles, 63%) de una sustancia cristalina amarilla. p.f. 54-55 °C (heptano). C₁₆H₁₄FNO (255.29 g/mol). IR: $\nu = 1029$ (-C-O-), 998 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 255 (43) [M⁺], 238 (15), 226 (4), 212 (5), 130 (4), 104 (100), 91 (17), 77 (15).

4.4.1.10 7-Metil-2-exo-(2'-clorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 11s. De 0.88 g (3.24 mmoles) de 2-alil-N-(2'-clorobencil)-4-metilanilina **3r** disueltos en 35 mL de metanol, 0.11 g (0.32 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 0.98 mL (9.72 mmoles) de H₂O₂ al 30%, después de 30 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 8 horas a 60 °C, se obtuvieron 0.65 g (2.30 mmoles, 71%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 122-124 °C (heptano). C₁₇H₁₆ClNO (285.77 g/mol). IR: $\nu = 1017$ (-C-O-), 969 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 285 (³⁵Cl, 51) [M⁺], 268 (18), 256 (2), 242 (4), 144 (4), 118 (100), 91 (18), 77 (19).

4.4.1.11 7-Cloro-2-exo-(2'-clorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 11t. De 0.89 g (3.05 mmoles) de 2-alil-N-(2'-clorobencil)-4-cloroanilina **3s** disueltos en 35 mL de metanol, 0.11 g (0.30 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 0.93 mL (9.14 mmoles) de H₂O₂ al 30%, después de 30 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 8 horas a 60 °C, se obtuvieron 0.65 g (2.14 mmoles, 70%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 167-169 °C (heptano). C₁₆H₁₃Cl₂NO (306.19 g/mol). IR: $\nu = 1030$ (-C-O-), 1000 (-N-

O-) cm^{-1} . EM (EI): m/z (%) = 305 (^{35}Cl , 20) [M^+], 288 (7), 276 (1), 262 (1), 164 (5), 138 (100), 125 (12), 111 (4).

4.4.1.12 7-Cloro-2-exo-(2'-fluorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina Ilu. De 0.92 g (3.34 mmoles) de 2-alil-4-cloro-*N*-(2'-fluorobencil)anilina **3u** disueltos en 35 mL de metanol, 0.11 g (0.33 mmoles) de $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 1.01 mL (0.010 moles) de H_2O_2 al 30%, después de 55 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 8 horas a 80 °C, se obtuvieron 0.63 g (2.20 mmoles, 66%) de una sustancia cristalina amarilla. p.f. 86-87 °C (heptano). $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClFNO}$ (289.73 g/mol). IR: $\nu = 1027$ (-C-O-), 999 (-N-O-) cm^{-1} . EM (EI): m/z (%) = 289 (^{35}Cl , 32) [M^+], 272 (8), 260 (4), 246 (3), 164 (3), 138 (100), 125 (6), 111 (2).

4.4.1.13 2-exo-(2',6'-Diclorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina Ily. De 1.02 g (3.49 mmoles) de 2-alil-*N*-(2',6'-diclorobencil)anilina **3v** disueltos en 35 mL de metanol, 0.12 g (0.35 mmoles) de $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 1.06 mL (0.010 moles) de H_2O_2 al 30%, después de 70 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 8 horas a 70 °C, se obtuvieron 0.69 g (2.27 mmoles, 65%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 171-172 °C (heptano). $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}$ (306.19 g/mol). IR: $\nu = 1022$ (-C-O-), 996 (-N-O-) cm^{-1} . EM (EI): m/z (%) = 305 (^{35}Cl , 8) [M^+], 288 (4), 276 (1), 262 (2), 130 (1), 104 (100), 91 (25), 77 (18).

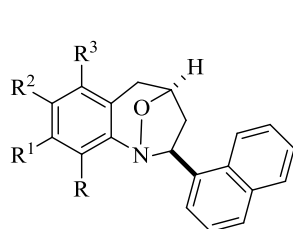
4.4.1.14 2-exo-(6'-Cloro-2'-fluorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina Iiw. De 1.05 g (3.81 mmoles) de 2-alil-*N*-(6'-cloro-2'-flúorobencil)anilina **3w** disueltos en 35 mL de metanol, 0.12 g (0.38 mmoles) de $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 1.16 mL (0.011 moles) de H_2O_2 al 30%, después de 30 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 8 horas a 70 °C, se obtuvieron 0.72 g (2.48 mmoles, 65%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 160-161 °C (heptano). $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClFNO}$ (289.73 g/mol). IR: $\nu = 1025$ (-C-O-), 991 (-N-O-) cm^{-1} . EM (EI): m/z (%) = 289 (^{35}Cl , 32) [M^+], 272 (7), 260 (1), 246 (3), 130 (4), 104 (100), 91 (10), 77 (10).

4.4.1.15 7-Cloro-2-exo-(2',6'-diclorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 11x. De 1.05 g (3.22 mmoles) de 2-alil-4-cloro-*N*-(2',6'-diclorobencil)anilina **3x** disueltos en 35 mL de metanol, 0.11 g (0.32 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 0.98 mL (9.65 mmoles) de H₂O₂ al 30%, después de 72 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 8 horas a 70 °C, se obtuvieron 0.69 g (2.03 mmoles, 70%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 155-156 °C (heptano). C₁₆H₁₂Cl₃NO (340.63 g/mol). IR: $\nu = 1024$ (-C-O-), 977 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 339 (³⁵Cl, 9) [M⁺], 324 (2), 312 (1), 298 (1), 164 (4), 138 (100), 125 (9), 111 (4).

4.4.1.16 7-Cloro-2-exo-(6'-cloro-2'-fluorofenil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 11y. De 1.10 g (3.57 mmoles) de 2-alil-4-cloro-*N*-(6'-cloro-2'-fluorobencil)anilina **3y** disueltos en 35 mL de metanol, 0.12 g (0.36 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 1.08 mL (0.011 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 50 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 8 horas a 50 °C, se obtuvieron 0.70 g (2.18 mmoles, 61%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 156-157 °C (heptano). C₁₆H₁₂Cl₂FNO (324.18 g/mol). IR: $\nu = 1024$ (-C-O-), 973 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 323 (³⁵Cl, 17) [M⁺], 306 (3), 294 (1), 280 (1), 164 (3), 138 (100), 125 (6), 111 (4).

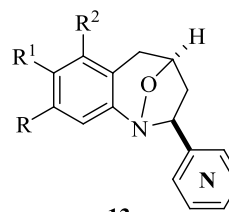
4.4.2 SÍNTESIS DE LAS 2-*exo*-(1'-NAFTIL((2'-)(3'-)(4'-)PIRIDIL))-1,4-EPOXI-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 12a-f (13a-p)

Figura 26. Estructuras generales de las 2-*exo*-(1'-naftil((2'-)(3'-)(4'-)piridil))-1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas 12a-f (13a-p)



12

- a: R = R¹ = R² = R³ = H
 b: R = R¹ = R³ = H, R² = CH₃
 c: R = R¹ = R³ = H, R² = OCF₃
 d: R = CH₃, R¹ = Cl, R² = R³ = H
 e: R = R¹ = CH₃, R² = R³ = H
 f: R = R² = H, R¹ = R³ = CH₃



13 a-p

- | | |
|---|---|
| a: R = R ¹ = R ² = H, 3-piridil | i: R = R ² = H, R ¹ = F, 4- piridil |
| b: R = R ² = H, R ¹ = Me, 3- piridil | j: R = R ² = H, R ¹ = OCF ₃ , 4- piridil |
| c: R = R ² = H, R ¹ = Cl, 3- piridil | k: R ¹ = H, R = R ² = Me, 4- piridil |
| d: R = R ² = H, R ¹ = F, 3- piridil | l: R = R ¹ = R ² = H, 2-piridil |
| e: R = R ² = H, R ¹ = OCF ₃ , 3- piridil | m: R = R ² = H, R ¹ = Me, 2- piridil |
| f: R ¹ = H, R = R ² = Me, 3- piridil | n: R = R ² = H, R ¹ = F, 2- piridil |
| g: R = R ¹ = R ² = H, 4-piridil | o: R = R ² = H, R ¹ = OCF ₃ , 2- piridil |
| h: R = R ² = H, R ¹ = Me, 4- piridil | p: R ¹ = H, R = R ² = Me, 2- piridil |

Fuente: Autor

4.4.2.1 2-*exo*-(1'-Naftil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 12a. De 1.48 g (5.42 mmoles) de 2-alil-*N*-(1'-naftilmetil)anilina **6a** disueltos en 35 mL de metanol, 0.13 g (0.38 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 1.65 mL (0.016 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 29 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 2 horas a 45 °C, se obtuvieron 1.04 g (3.63 mmoles, 67%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 129-130 °C (heptano). C₂₀H₁₇NO (287.36 g/mol). IR: ν = 1023 (-C-O-), 990 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): *m/z* (%) = 287 (61) [M⁺], 270 (38), 258 (18), 244 (22), 154 (100), 153 (80), 105 (38), 104 (55), 127 (18).

4.4.2.2 7-Metil-2-*exo*-(1'-naftil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 12b. De 1.77 g (6.16 mmoles) de 2-alil-4-metil-*N*-(1'-naftilmetil)anilina **6b** disueltos en 35 mL de metanol, 0.14 g (0.43 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 1.87 mL (0.019 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 10 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 3 horas

a 40 °C, se obtuvieron 0.97 g (3.21 mmoles, 52%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 190-191 °C (heptano). C₂₁H₁₉NO (301.38 g/mol). IR: $\nu = 1021$ (-C-O-), 975 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 301 (56) [M⁺], 284 (25), 272 (16), 258 (16), 154 (60), 153 (60), 119 (81), 118 (100), 127 (16).

4.4.2.3 7-Trifluorometoxi-2-exo-(1'-naftil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 12c. De 1.40 g (3.92 mmoles) de 2-alil-4-trifluorometoxi-N-(1'-naftilmetil)anilina **6c** disueltos en 35 mL de metanol, 91 mg (0.27 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 1.19 mL (0.012 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 20 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 3 horas a 60 °C, se obtuvieron 1.00 g (2.71 mmoles, 69%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 124-125 °C (heptano). C₂₁H₁₆F₃NO₂ (371.35 g/mol). IR: $\nu = 1024$ (-C-O-), 989 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 371 (24) [M⁺], 354 (14), 342 (7), 328 (7), 154 (100), 153 (70), 189 (33), 188 (51), 127 (14).

4.4.2.4 8-Cloro-9-metil-2-exo-(1'-naftil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 12d. De 1.00 g (3.11 mmoles) de 6-alil-2-metil-3-cloro-N-(1'-naftilmetil)anilina **6d** disueltos en 35 mL de metanol, 72 mg (0.22 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 0.94 mL (9.33 mmoles) de H₂O₂ al 30%, después de 14 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 3 horas a 60 °C, se obtuvieron 0.45 g (1.34 mmoles, 43%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 180-181 °C (heptano). C₂₁H₁₈ClNO (335.83 g/mol). IR: $\nu = 1017$ (-C-O-), 992 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 335 (³⁵Cl, 13) [M⁺], 318 (7), 306 (3), 292 (3), 154 (100), 153 (64), 152 (25), 127 (11).

4.4.2.5 8,9-Dimetil-2-exo-(1'-naftil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 12e. De 0.90 g (2.99 mmoles) de 6-alil-2,3-dimetil-N-(1'-naftilmetil)anilina **6e** disueltos en 35 mL de metanol, 69 mg (0.21 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 0.91 mL (8.97 mmoles) de H₂O₂ al 30%, después de 16 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 2 horas a 60 °C, se obtuvieron 0.45 g (1.44 mmoles, 48%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 219-220 °C (heptano). C₂₂H₂₁NO (315.41 g/mol). IR: $\nu = 1011$ (-C-

O-), 991 (-N-O-) cm^{-1} . EM (EI): m/z (%) = 315 (31) [M^+], 298 (11), 286 (4), 272 (7), 154 (37), 153 (42), 133 (100), 132 (36), 127 (12).

4.4.2.6 6,8-Dimetil-2-exo-(1'-naftil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 12f.

De 1.20 g (3.99 mmoles) de 2-alil-3,5-dimetil-*N*-(1'-naftilmetil)anilina **6f** disueltos en 35 mL de metanol, 92 mg (0.28 mmoles) de $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 1.21 mL (0.012 moles) de H_2O_2 al 30%, después de 15 horas y posterior calentamiento en tolueno durante 3 horas a 40 °C, se obtuvieron 0.75 g (2.39 mmoles, 60%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 154-155 °C (heptano). $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}$ (315.41 g/mol). IR: $\nu = 1027$ (-C-O-), 986 (-N-O-) cm^{-1} . EM (EI): m/z (%) = 315 (39) [M^+], 298 (15), 286 (9), 272 (12), 154 (46), 153 (48), 133 (100), 132 (41), 127 (15).

4.4.2.7 2-exo-(3'-Piridil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 13a.

De 1.15 g (5.13 mmoles) de 2-alil-*N*-(3'-piridilmetil)anilina **7a** disueltos en 35 mL de metanol, 0.17 g (0.51 mmoles) de $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 1.56 mL (0.015 moles) de H_2O_2 al 30%, después de 12 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 10 horas a 70 °C, se obtuvieron 0.79 g (2.58 mmoles, 65%) de una sustancia viscosa amarilla. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (238.28 g/mol). IR: $\nu = 1026$ (-C-O-), 997 (-N-O-) cm^{-1} . EM (EI): m/z (%) = 238 (48) [M^+], 221 (19), 209 (10), 208 (10), 195 (5), 130 (10), 106 (95), 105 (33), 104 (100), 77 (24).

4.4.2.8 7-Metil-2-exo-(3'-piridil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 13b.

De 1.25 g (5.25 mmoles) de 2-alil-4-metil-*N*-(3'-piridilmetil)anilina **7b** disueltos en 35 mL de metanol, 0.17 g (0.53 mmoles) de $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 1.59 mL (0.016 moles) de H_2O_2 al 30%, después de 35 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 25 horas a 70 °C, se obtuvieron 0.89 g (3.52 mmoles, 67%) de una sustancia viscosa amarilla. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (252.31 g/mol). IR: $\nu = 1026$ (-C-O-), 997 (-N-O-) cm^{-1} . EM (EI): m/z (%) = 252 (24) [M^+], 235 (10), 223 (7), 222 (6), 209 (7), 144 (3), 130 (10), 119 (52), 118 (100), 106 (71), 91 (33).

4.4.2.9 7-Cloro-2-exo-(3'-piridil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 13c.

De 0.88 g (3.40 mmoles) de 2-alil-4-cloro-*N*-(3'-piridilmetil)anilina **7c** disueltos en 35 mL de metanol, 0.11 g (0.34 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 1.38 mL (0.014 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 15 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 15 horas a 70 °C, se obtuvieron 0.28 g (1.02 mmoles, 30%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₅H₁₃ClN₂O (272.73 g/mol). IR: $\nu = 1026$ (-C-O-), 997 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 272 (³⁵Cl, 29) [M⁺], 255 (10), 243 (10), 229 (3), 207 (1), 164 (3), 150 (1), 139 (33), 138 (67), 106 (100).

4.4.2.10 7-Flúoro-2-exo-(3'-piridil)-1,4-Epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 13d.

De 1.35 g (5.58 mmoles) de 2-alil-4-flúoro-*N*-(3'-piridilmetil)anilina **7d** disueltos en 35 mL de metanol, 0.37 g (1.12 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 2.82 mL (0.028 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 39 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 25 horas a 80 °C, se obtuvieron 0.93 g (3.63 mmoles, 65%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₅H₁₃FN₂O (256.27 g/mol). IR: $\nu = 1025$ (-C-O-), 998 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 256 (48) [M⁺], 239 (19), 227 (13), 226 (17), 213 (1), 148 (10), 123 (43), 122 (95), 106 (100), 95 (1).

4.4.2.11 7-Triflúorometoxi-2-exo-(3'-piridil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-

benzoazepina 13e. De 1.22 g (3.96 mmoles) de 2-alil-4-triflúorometoxi-*N*-(3'-piridilmetil)anilina **7e** disueltos en 35 mL de metanol, 0.20 g (0.59 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 2.00 mL (0.020 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 45 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 25 horas a 80 °C, se obtuvieron 0.77 g (2.38 mmoles, 60%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₆H₁₃F₃N₂O₂ (322.28 g/mol). IR: $\nu = 1026$ (-C-O-), 998 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 322 (19) [M⁺], 305 (5), 293 (10), 292 (5), 279 (5), 214 (5), 189 (29), 188 (71), 106 (100).

4.4.2.12 6,8-Dimetil-2-exo-(3'-piridil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 13f.

De 1.18 g (4.68 mmoles) de 2-alil-3,5-dimetil-*N*-(3'-piridilmetil)anilina **7f** disueltos en 35 mL de metanol, 0.23 g (0.70 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 2.37 mL (0.023 moles) de

H₂O₂ al 30%, después de 66 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 25 horas a 80 °C, se obtuvieron 0.81 g (3.09 mmoles, 65%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₇H₁₈N₂O (266.34 g/mol). IR: $\nu = 1025$ (-C-O-), 998 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 266 (67) [M⁺], 249 (24), 237 (14), 236 (14), 223 (1), 158 (10), 144 (14), 133 (100), 132 (52), 106 (81), 105 (10).

4.4.2.13 2-exo-(4'-Piridil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 13g. De 1.35 g (6.03 mmoles) de 2-alil-N-(4'-piridilmetil)anilina 7g disueltos en 35 mL de metanol, 0.23 g (0.60 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 1.83 mL (0.018 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 20 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 25 horas a 80 °C, se obtuvieron 0.79 g (3.31 mmoles, 55%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₅H₁₄N₂O (238.28 g/mol). IR: $\nu = 1025$ (-C-O-), 998 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 238 (43) [M⁺], 221 (29), 209 (10), 208 (14), 195 (5), 130 (10), 106 (76), 105 (43), 104 (100), 77 (24).

4.4.2.14 7-Metil-2-exo-(4'-piridil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 13h. De 1.01 g (4.24 mmoles) de 2-alil-4-metil-N-(4'-piridilmetil)anilina 7h disueltos en 35 mL de metanol, 0.42 g (1.27 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 3.44 mL (0.033 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 72 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 25 horas a 70 °C, se obtuvieron 0.86 g (3.39 mmoles, 80%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₆H₁₆N₂O (252.31 g/mol). IR: $\nu = 1031$ (-C-O-), 993 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 252 (67) [M⁺], 235 (39), 223 (10), 222 (10), 209 (10), 144 (10), 130 (14), 118 (100), 106 (52), 91 (29).

4.4.2.15 7-Flúoro-2-exo-(4'-piridil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 13i. De 0.98 g (4.05 mmoles) de 2-alil-4-flúoro-N-(4'-piridilmetil)anilina 7j disueltos en 35 mL de metanol, 0.20 g (0.61 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 2.05 mL (0.020 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 28 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 18 horas a 70 °C, se obtuvieron 0.62 g (2.43 mmoles, 60%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₅H₁₃FN₂O (256.27 g/mol). IR: $\nu = 1031$ (-C-O-), 1001 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) =

256 (48) [M⁺], 239 (19), 227 (10), 226 (10), 213 (14), 148 (10), 123 (48), 122 (100), 106 (67), 95 (14).

4.4.2.16 7-Trifluorometoxi-2-exo-(4'-piridil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-

benzoazepina 13j. De 1.37 g (4.45 mmoles) de 2-alil-4-trifluorometoxi-*N*-(4'-piridilmetil)anilina **7k** disueltos en 35 mL de metanol, 0.22 g (0.67 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 1.80 mL (0.018 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 65 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 25 horas a 80 °C, se obtuvieron 0.92 g (2.85 mmoles, 64%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₆H₁₃F₃N₂O₂ (322.28 g/mol). IR: $\nu = 1025$ (-C-O-), 998 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 322 (33) [M⁺], 305 (14), 293 (10), 292 (5), 279 (5), 279 (5), 214 (5), 189 (43), 188 (100), 106 (67).

4.4.2.17 6,8-Dimetil-2-exo-(4'-piridil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina

13k. De 1.28 g (5.08 mmoles) de 2-alil-3,5-dimetil-*N*-(4'-piridilmetil)anilina **7l** disueltos en 35 mL de metanol, 0.25 g (0.76 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 2.57 mL (0.025 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 78 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 30 horas a 80 °C, se obtuvieron 0.80 g (3.04 mmoles, 59%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₇H₁₈N₂O (266.34 g/mol). IR: $\nu = 1025$ (-C-O-), 998 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 266 (57) [M⁺], 249 (24), 237 (5), 236 (10), 223 (5), 158 (5), 144 (14), 133 (100), 132 (52), 106 (67), 105 (19).

4.4.2.18 2-exo-(2'-Piridil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 13l.

De 1.44 g (6.43 mmoles) de 2-alil-*N*-(2'-piridilmetil)anilina **7m** disueltos en 35 mL de metanol, 0.21 g (0.64 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 1.95 mL (0.019 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 36 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 25 horas a 80 °C, se obtuvieron 0.69 g (2.89 mmoles, 45%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₅H₁₄N₂O (238.28 g/mol). IR: $\nu = 1033$ (-C-O-), 994 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 238 (19) [M⁺], 221 (62), 209 (10), 208 (5), 195 (24), 130 (24), 106 (100), 105 (29), 104 (76), 77 (19).

4.4.2.19 7-Metil-2-exo-(2'-piridil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 13m.

De 1.13 g (4.75 mmoles) de 2-alil-4-metil-*N*-(2'-piridilmetil)anilina **7n** disueltos en 35 mL de metanol, 0.16 g (0.47 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 1.44 mL (0.014 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 30 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 25 horas a 70 °C, se obtuvieron 0.60 g (2.37 mmoles, 50%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₆H₁₆N₂O (252.31 g/mol). IR: $\nu = 1034$ (-C-O-), 993 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 252 (24) [M⁺], 235 (29), 223 (10), 222 (10), 209 (19), 144 (14), 130 (14), 119 (71), 118 (100), 106 (90), 91 (24).

4.4.2.20 7-Flúoro-2-exo-(2'-piridil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 13n.

De 1.39 g (5.74 mmoles) de 2-alil-4-flúoro-*N*-(2'-piridilmetil)anilina **7p** disueltos en 35 mL de metanol, 0.38 g (1.15 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 2.91 mL (0.029 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 39 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 25 horas a 80 °C, se obtuvieron 0.81 g (3.16 mmoles, 55%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₅H₁₃FN₂O (256.27 g/mol). IR: $\nu = 1025$ (-C-O-), 998 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 256 (14) [M⁺], 239 (38), 227 (10), 226 (10), 213 (10), 148 (14), 123 (29), 122 (100), 106 (95), 95 (10).

4.4.2.21 7-Triflúorometoxi-2-exo-(2'-piridil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-

benzoazepina 13o. De 1.5 g (4.87 mmoles) de 2-alil-4-triflúorometoxi-*N*-(2'-piridilmetil)anilina **7q** disueltos en 35 mL de metanol, 0.32 g (0.97 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 2.46 mL (0.024 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 70 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 25 horas a 80 °C, se obtuvieron 0.71 g (2.19 mmoles, 45%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₆H₁₃F₃N₂O₂ (322.28 g/mol). IR: $\nu = 1025$ (-C-O-), 998 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 322 (10) [M⁺], 305 (38), 293 (7), 292 (5), 279 (10), 214 (10), 189 (33), 188 (100), 106 (95).

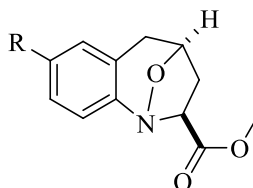
4.4.2.22 6,8-Dimetil-2-exo-(2'-piridil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 13p.

De 1.07 g (4.25 mmoles) de 2-alil-3,5-dimetil-*N*-(4'-piridilmetil)anilina **7r** disueltos en 35 mL de metanol, 0.28 g (0.85 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 2.15 mL (0.021 moles) de

H₂O₂ al 30%, después de 71 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 30 horas a 80 °C, se obtuvieron 0.56 g (2.12 mmoles, 50%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₇H₁₈N₂O (266.34 g/mol). IR: $\nu = 1025$ (-C-O-), 998 (-N-O-) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 266 (33) [M⁺], 249 (38), 237 (10), 236 (10), 223 (24), 158 (24), 144 (24), 133 (86), 132 (52), 106 (100).

4.4.3 PREPARACIÓN DE LAS 2-*exo*-(METOXCARBONIL)-1,4-EPOXI-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 14a-c

Figura 27. Estructura general de las 2-*exo*-metoxicarbonil-1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas 14a-c



14 a-c

- a: R = H
- b: R = CH₃
- c: R = F

Fuente: Autor

4.4.3.1 2-*exo*-(Metoxicarbonil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 14a. De 0.45 g (2.20 mmoles) de 2-(2-*alil*bencenamino)acetato de metilo 8a disueltos en 35 mL de metanol, 0.15 g (0.44 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 1.12 mL (0.011 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 20 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 6 horas a 55 °C, se obtuvieron 0.21 g (0.96 mmoles, 43%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 114-115 °C (heptano/acetato, 10:1 v/v). C₁₂H₁₃NO₃ (219.24 g/mol). IR: $\nu = 1031$ (-C-O-), 996 (-N-O-), 1745 (-C=O), 1197 y 1176 (-C-O-, éster) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 219 (90) [M⁺], 201 (5), 189 (5), 170 (5), 160 (76), 157 (4), 142 (19), 132 (43), 130 (100), 104 (57), 77 (38).

4.4.3.2 7-Metil-2-exo-(metoxicarbonil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 14b. De 0.85 g (3.88 mmoles) de 2-(2-alil-4-metilbencenamino)acetato de metilo **8b** disueltos en 35 mL de metanol, 0.19 g (0.58 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 1.77 mL (0.017 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 16 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 6 horas a 55 °C, se obtuvieron 0.47 g (2.01 mmoles, 52%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₃H₁₅NO₃ (233.26 g/mol). IR: ν = 1050 (-C-O-), 990 (-N-O-), 1744 (-C=O), 1208 y 1180 (-C-O-, éster) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 233 (100) [M⁺], 215 (10), 203 (14), 184 (10), 174 (67), 171 (1), 157 (38), 156 (19), 144 (80), 143 (57), 131 (52), 130 (57), 118 (71), 91 (38).

4.4.3.3 7-Flúoro-2-exo-(metoxicarbonil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 14c. De 0.77 g (3.45 mmoles) de 2-(2-alil-4-flúorobencenamino)acetato de metilo **8c** disueltos en 35 mL de metanol, 0.17 g (0.52 mmoles) de Na₂WO₄·2H₂O y 1.40 mL (0.014 moles) de H₂O₂ al 30%, después de 28 horas de agitación y posterior calentamiento en tolueno durante 6 horas a 45 °C, se obtuvieron 0.33 g (1.38 mmoles, 40%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 85-86 °C (heptano/acetato, 5:1 v/v). C₁₂H₁₂FNO₃ (237.23 g/mol). IR: ν = 1031 (-C-O-), 996 (-N-O-), 1745 (-C=O), 1197 y 1176 (-C-O-, éster) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 237 (86) [M⁺], 219 (1), 207 (1), 188 (5), 178 (67), 175 (2), 161 (24), 160 (10), 150 (37), 148 (100), 147 (47), 135 (42), 134 (15), 122 (72), 95 (9).

4.5 APERTURA REDUCTIVA DE LOS 1,4-EPOXICICLOADUCTOS 11-14

Metodología 1

En un balón de fondo redondo de 100 mL se depositaron el respectivo 1,4-epoxiciclooaducto **11a-v**, **11y**, **12a-f**, **13a** y 10 mL de ácido acético al 80%. A cada mezcla se le adicionó zinc en polvo (relación molar: 1:6-9, ciclooaducto:zinc). La mezcla de reacción en agitación constante se calentó a 60-65°C durante 2-5 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 en un Erlenmeyer 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 heptano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (10:1, 5:1, 3:1, 1:1). De esta manera, se sintetizaron las tetrahidro-1-benzoazepinas **16a-v**, **16y**, **17a-f** y **18a** (Figuras 28 y 29).

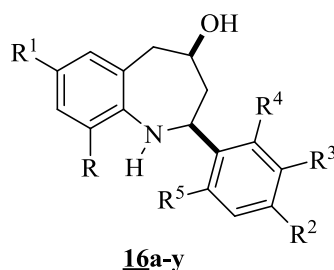
Metodología 2

En un balón de fondo redondo de 100 mL se depositaron el respectivo 1,4-epoxiciclooaducto **11w**, **11x**, **13e**, **14a-c** y 15 mL de metanol. Cada solución metanólica se enfrió en un baño de hielo. Luego, le adicionó ácido acético glacial, zinc en polvo y ácido clorhídrico (relación molar: 1:5-10:10-15:5-10, ciclooaducto:CH₃CO₂H:zinc:HCl). La mezcla de reacción se agitó constantemente a temperatura ambiente durante 1-15 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 en un Erlenmeyer 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 heptano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (10:1, 5:1, 3:1, 1:1). De esta manera, se sintetizaron las tetrahidro-1-benzoazepinas **16w**, **16x**, **18b** y **19a-c** (Figuras 28-30).

4.5.1 SÍNTESIS DE LAS *cis*-4-HIDROXI-2-FENIL(ARIL)-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS **16a-y**

Las 4-hidroxi-2-fenil(aril)tetrahidro-1-benzoazepinas **16a**, **16b**, **16d-16f**, **16i**, **16j**, **16l** y **16n** (Figura 12) fueron preparadas aplicando la metodología reportada por Gómez Ayala S. L. (Trabajo de Maestría).¹⁸⁷ Las características físicas y espectroscópicas de estos productos son idénticas a las reportadas por la mencionada autora, razón por la cual no son incluidas en este trabajo.

Figura 28. Estructura general de las *cis*-4-hidroxi-2-fenil(aril)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas **16a-y**



- | | |
|---|---|
| a: R = R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H | n: R = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, R ¹ = F, R ² = Cl |
| b: R = R ² = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, R ¹ = OCF ₃ | o: R = R ² = R ⁴ = H, R ¹ = Cl, R ³ = Me |
| c: R = R ² = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, R ¹ = Br | p: R = R ¹ = Me, R ² = Cl, R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H |
| d: R = R ² = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, R ¹ = Cl | q: R = R ¹ = R ² = R ³ = R ⁵ = H, R ⁴ = Cl |
| e: R = R ² = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, R ¹ = F | r: R = R ¹ = R ² = R ³ = R ⁵ = H, R ⁴ = F |
| f: R = R ¹ = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, R ² = Cl | s: R = R ² = R ³ = R ⁵ = H, R ¹ = Me, R ⁴ = Cl |
| g: R = R ¹ = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, R ² = F | t: R = R ² = R ³ = R ⁵ = H, R ¹ = R ⁴ = Cl |
| h: R = R ¹ = R ² = R ⁴ = R ⁵ = H, R ³ = OCH ₃ | u: R = R ² = R ³ = R ⁵ = H, R ¹ = Cl, R ⁴ = F |
| i: R = R ¹ = R ² = R ⁴ = R ⁵ = H, R ³ = Me | v: R = R ¹ = R ² = R ³ = H, R ⁴ = R ⁵ = Cl |
| j: R = R ¹ = R ² = R ⁴ = R ⁵ = H, R ³ = Cl | w: R = R ¹ = R ² = R ³ = H, R ⁴ = Cl, R ⁵ = F |
| k: R = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, R ¹ = R ² = Me | x: R = R ² = R ³ = H, R ¹ = R ⁴ = R ⁵ = Cl |
| l: R = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, R ¹ = R ² = Cl | y: R = R ² = R ³ = H, R ¹ = R ⁴ = Cl, R ⁵ = F |
| m: R = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, R ¹ = Cl, R ² = Br | |

Fuente: Autor

4.5.1.1 7-Bromo-*cis*-4-hidroxi-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 16c. De 0.55 g (1.74 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **11c** en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.68 g (0.010 moles) de zinc en polvo, y después de 5 h de calentamiento a 65 °C, se obtuvieron 0.48 g (1.50 mmoles, 86%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₆H₁₆BrNO

(318.21 g/mol); IR: $\nu = 3346$ (-N-H, -OH) cm^{-1} . EM (EI): m/z (%) = 317 (^{79}Br , 80) [M^+], 300 (10), 299 (7), 273 (40), 272 (23), 193 (60), 117 (100), 105 (57), 89 (50).

4.5.1.2 *cis-4-Hidroxi-2-(4'-flúorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 16g.* De 0.53 g (2.08 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **11g** en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.82 g (0.012 moles) de zinc en polvo, y después de 12 h de calentamiento a 65 °C, se obtuvieron 0.49 g (1.89 mmoles, 91%) de una sustancia viscosa amarilla. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FNO}$ (257.30 g/mol); IR: $\nu = 3340$ (-N-H, -OH) cm^{-1} . EM (EI): m/z (%) = 257 (63) [M^+], 239 (7), 238 (13), 213 (63), 212 (80), 118 (90), 106 (100), 91 (37), 77 (33), 65 (17).

4.5.1.3 *cis-4-Hidroxi-2-(3'-metoxifenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 16h.* De 0.51 g (1.91 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **11h** en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.75 g (0.011 moles) de zinc en polvo, y después de 12 h de calentamiento a 90 °C, se obtuvieron 0.46 g (1.72 mmoles, 90%) de una sustancia cristalina amarilla. p.f. 95-96 °C (heptano/acetato, 20:1 v/v). $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (269.34 g/mol); IR: $\nu = 3337$ (-N-H, -OH) cm^{-1} . EM (EI): m/z (%) = 269 (90) [M^+], 251 (3), 250 (7), 225 (63), 224 (70), 145 (7), 118 (100), 106 (57), 91 (33), 77 (23).

4.5.1.4 *7-Metil-cis-4-hidroxi-2-(4'-metilfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 16k.* De 0.54 g (2.04 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **11k** en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.93 g (0.014 moles) de zinc en polvo, y después de 3 h de calentamiento a 60 °C, se obtuvieron 0.47 g (1.77 mmoles, 87%) de una sustancia viscosa amarilla. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}$ (267.37 g/mol); IR: $\nu = 3340$ (-N-H, -OH) cm^{-1} . EM (EI): m/z (%) = 267 (100) [M^+], 249 (2), 248 (7), 223 (71), 222 (65), 132 (51), 120 (73), 91 (27), 77 (18), 65 (7).

4.5.1.5 *7-Cloro-cis-4-hidroxi-2-(4'-bromofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 16m.* De 0.57 g (1.63 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **11m** en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.64 g (9.76 mmoles) de zinc en polvo, y después de 12 h de calentamiento a 65 °C, se obtuvieron 0.50 g (1.43 mmoles, 88%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 150-151

°C (heptano/acetato, 20:1 v/v). C₁₆H₁₅BrClNO (352.65 g/mol); IR: $\nu = 3352$ (-N-H, -OH) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 353 (⁷⁹Br, ³⁵Cl, 77) [M⁺], 335 (13), 334 (17), 309 (57), 308 (43), 182 (40), 140 (100), 104 (30), 89 (30), 77 (43).

4.5.1.6 7-Cloro-cis-4-hidroxi-2-(3'-metilfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 16o. De 0.45 g (1.58 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **11o** en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.62 g (9.46 mmoles) de zinc en polvo, y después de 6 horas de calentamiento a 65 °C, se obtuvieron 0.39 g (1.37 mmoles, 87%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₇H₁₈ClNO (287.78 g/mol); IR: $\nu = 3350$ (-N-H, -OH) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 287 (³⁵Cl, 100) [M⁺], 269 (3), 268 (10), 243 (93), 242 (57), 152 (73), 140 (60), 125 (10), 111 (7), 99 (7), 77 (43).

4.5.1.7 7,9-Dimetil-cis-4-hidroxi-2-(4'-clorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 16p. De 0.50 g (1.67 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **11p** en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.87 g (0.013 moles) de zinc en polvo, y después de 6 horas de calentamiento a 65 °C, se obtuvieron 0.45 g (1.50 mmoles, 90%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₈H₂₀ClNO (301.81 g/mol); IR: $\nu = 3355$ (-N-H, -OH) cm⁻¹.

4.5.1.8 cis-4-Hidroxi-2-(2'-clorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 16q. De 0.52 g (1.92 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **11q** en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.75 g (0.011 moles) de zinc en polvo, y después de 6.5 horas de calentamiento a 67 °C, se obtuvieron 0.45 g (1.65 mmoles, 86%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 141-142 °C (heptano/acetato, 20:1 v/v). C₁₆H₁₆ClNO (273.76 g/mol); IR: $\nu = 3278$ (-N-H, -OH) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 273 (³⁵Cl, 73) [M⁺], 256 (11), 254 (10), 229 (39), 228 (29), 118 (100), 106 (48), 91 (26), 77 (33), 65 (15).

4.5.1.9 cis-4-Hidroxi-2-(2'-flúorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 16r. De 0.49 g (1.92 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **11r** en 10 mL de ácido acético al 80% y 1.13 g (0.017 moles) de zinc en polvo, y después de 12 horas de calentamiento a 85 °C, se obtuvieron 0.43 g (1.69 mmoles, 88%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 89-90 °C

(heptano/acetato, 20:1 v/v). C₁₆H₁₆FNO (257.30 g/mol); IR: $\nu = 3355$ (-N-H, -OH) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 257 (83) [M⁺], 239 (3), 238 (16), 213 (78), 212 (100), 118 (87), 106 (48), 91 (19), 77 (13), 65 (5).

4.5.1.10 7-Metil-cis-4-hidroxi-2-(2'-clorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 16s. De 0.55 g (1.93 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **11s** en 10 mL de ácido acético al 80% y 1.13 g (0.017 moles) de zinc en polvo, y después de 12 horas de calentamiento a 85 °C, se obtuvieron 0.48 g (1.66 mmoles, 86%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 128-130 °C (heptano/acetato, 20:1 v/v). C₁₇H₁₈ClNO (287.78 g/mol); IR: $\nu = 3283$ (-N-H, -OH) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 287 (³⁵Cl, 85) [M⁺], 270 (9), 268 (8), 243 (44), 242 (27), 132 (100), 120 (60), 105 (9), 91 (4), 79 (6).

4.5.1.11 7-Cloro-cis-4-hidroxi-2-(2'-clorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 16t. De 0.50 g (1.63 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **11t** en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.64 g (9.80 mmoles) de zinc en polvo, y después de 8 horas de calentamiento a 65 °C, se obtuvieron 0.45 g (1.65 mmoles, 86%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 132-134 °C (heptano/acetato, 20:1 v/v). C₁₆H₁₅Cl₂NO (308.20 g/mol); IR: $\nu = 3280$ (-N-H, -OH) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 307 (³⁵Cl, 79) [M⁺], 290 (12), 288 (8), 263 (69), 262 (23), 152 (100), 140 (69), 125 (24), 111 (5), 99 (7).

4.5.1.12 7-Cloro-cis-4-hidroxi-2-(2'-flúorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 16u. De 0.49 g (1.69 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **11u** en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.89 g (0.014 moles) de zinc en polvo, y después de 12 horas de calentamiento a 85 °C, se obtuvieron 0.41 g (1.40 mmoles, 83%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 124-125 °C (heptano/acetato, 20:1 v/v). C₁₆H₁₅ClFNO (291.75 g/mol); IR: $\nu = 3393$ (-N-H, -OH) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 291 (³⁵Cl, 100) [M⁺], 273 (2), 272 (12), 246 (85), 245 (64), 152 (68), 140 (48), 125 (9), 111 (3), 99 (4).

4.5.1.13 *cis-4-Hidroxi-2-(2',6'-diclorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 16v.*

De 0.57 g (1.87 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **11v** en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.98 g (0.015 moles) de zinc en polvo, y después de 12 horas de calentamiento a 60 °C, se obtuvieron 0.49 g (1.59 mmoles, 85%) de una sustancia cristalina marrón. p.f. 67-68 °C (heptano/acetato, 20:1 v/v). C₁₆H₁₅Cl₂NO (308.20 g/mol); IR: $\nu = 3351$ (-N-H, -OH) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 307 (³⁵Cl, 18) [M⁺], 289 (1), 288 (4), 263 (13), 262 (5), 118 (100), 106 (22), 91 (23), 77 (15), 65 (10).

4.5.1.14 *cis-4-Hidroxi-2-(6'-cloro-2'-flúorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 16w.*

De 0.61 g (2.11 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **11w** en 30 mL de metanol, 0.60 mL de ácido acético glacial, 2.01 g (0.032 moles) de zinc en polvo, 1.57 mL de ácido clorhídrico; y después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.52 g (1.77 mmoles, 84%) de una sustancia cristalina marrón. p.f. 55-56 °C (heptano/acetato, 20:1 v/v). C₁₆H₁₅ClFNO (291.75 g/mol); IR: $\nu = 3349$ (-N-H, -OH) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 291 (³⁵Cl, 38) [M⁺], 273 (1), 272 (5), 247 (28), 246 (19), 118 (100), 106 (34), 91 (24), 77 (15), 65 (10).

4.5.1.15 *7-Cloro-cis-4-hidroxi-2-(2',6'-diclorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 16x.*

De 0.57 g (1.68 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **11x** en 30 mL de metanol, 0.48 mL de ácido acético glacial, 1.65 g (0.025 moles) de zinc en polvo, 1.25 mL de ácido clorhídrico; y después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.49 g (1.43 mmoles, 85%) de una sustancia cristalina amarilla. p.f. 60-61 °C (heptano/acetato, 20:1 v/v). C₁₆H₁₄Cl₃NO (342.65 g/mol); IR: $\nu = 3360$ (-N-H, -OH) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 341 (³⁵Cl, 31) [M⁺], 324 (6), 322 (4), 297 (25), 296 (5), 152 (100), 140 (31), 125 (13), 111 (10), 99 (11).

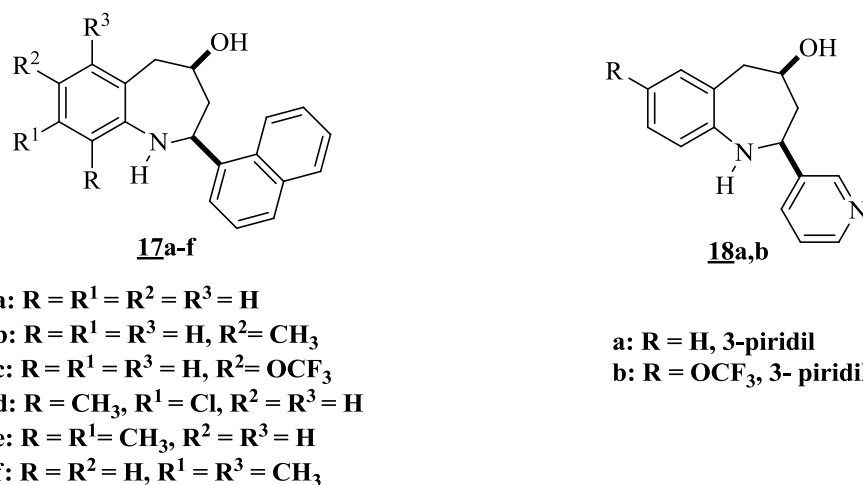
4.5.1.16 *7-Cloro-cis-4-hidroxi-2-(6'-cloro-2'-flúorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 16y.*

De 0.60 g (1.85 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **11y** en 10 mL de ácido acético al 80% y 1.09 g (0.017 moles) de zinc en polvo, y después de 12 horas de calentamiento a 90 °C, se obtuvieron 0.46 g (1.40 mmoles, 83%) de una sustancia cristalina

blanca. p.f. 111-112 °C (heptano/acetato, 20:1 v/v). C₁₆H₁₄Cl₂FNO (325.19 g/mol); IR: $\nu = 3361$ (-N-H, -OH) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 325 (³⁵Cl, 72) [M⁺], 307 (2), 306 (7), 281 (58), 280 (21), 152 (100), 140 (44), 155 (10), 111 (4), 99 (9).

4.5.2 PREPARACIÓN DE LAS *cis*-4-HIDROXI-2-(1'-NAFTIL((3'-)-PIRIDIL))-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 17a-f (18a,b)

Figura 29. Estructura general de las *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil((3'-)-piridil))-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas 17a-f (18a,b)



Fuente: Autor

4.5.2.1 *cis*-4-Hidroxi-2-(1'-naftil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(H)-benzoazepina 17a. De 0.26 g (0.91 mmoles) del 1,4-epoxicicloaducto 12a en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.47 g (7.25 mmoles) de zinc en polvo, y después de 3 horas de calentamiento a 65 °C, se obtuvieron 0.23 g (0.80 mmoles, 88%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 139-140 °C (heptano/acetato, 10:1 v/v). C₂₀H₁₉NO (289.37 g/mol); IR: $\nu = 3286$ (-N-H, -OH) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 289 (100) [M⁺], 245 (63), 244 (85), 183 (17), 165 (21), 154 (24), 153 (38), 118 (50), 117 (32), 107 (39), 106 (46).

4.5.2.2 7-Metil-cis-4-hidroxi-2-(1'-naftil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 17b. De 0.35 g (1.16 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **12b** en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.61 g (9.30 mmoles) de zinc en polvo, y después de 2 horas de calentamiento a 65 °C, se obtuvieron 0.34 g (1.13 mmoles, 97%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 117-118 °C (heptano/acetato, 10:1 v/v). C₂₁H₂₁NO (303.40 g/mol); IR: $\nu = 3281$ (-N-H, -OH) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 303 (79) [M⁺], 259 (49), 258 (49), 183 (12), 165 (18), 154 (17), 153 (36), 132 (63), 131 (28), 122 (100), 121 (79).

4.5.2.3 7-Trifluorometoxi-cis-4-hidroxi-2-(1'-naftil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 17c. De 0.27 g (0.73 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **12c** en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.38 g (5.82 mmoles) de zinc en polvo, y después de 4 horas de calentamiento a 65 °C, se obtuvieron 0.24 g (0.64 mmoles, 88%) de una sustancia viscosa blanca. C₂₁H₁₈F₃NO₂ (373.40 g/mol); IR: $\nu = 3352$ (-N-H, -OH) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 373 (77) [M⁺], 329 (56), 328 (64), 183 (78), 165 (84), 154 (71), 153 (100), 202 (71), 201 (30), 191 (62), 190 (80).

4.5.2.4 8-Cloro-9-metil-cis-4-hidroxi-2-(1'-naftil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 17d. De 0.15 g (0.45 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **12d** en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.23 g (3.58 mmoles) de zinc en polvo, y después de 4 horas de calentamiento a 65 °C, se obtuvieron 0.06 g (0.17 mmoles, 37%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 193-194 °C (heptano/acetato, 10:1 v/v). C₂₁H₂₀ClNO (337.80 g/mol); IR: $\nu = 3219$ (-N-H, -OH) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 337 (39) [M⁺], 293 (20), 292 (23), 183 (37), 165 (57), 154 (100), 153 (54), 166 (34), 165 (56), 155 (57), 154 (100).

4.5.2.5 8,9-Dimetil-cis-4-hidroxi-2-(1'-naftil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 17e. De 0.18 g (0.57 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **12e** en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.30 g (4.57 mmoles) de zinc en polvo, y después de 3 horas de calentamiento a 65 °C, se obtuvieron 0.05 g (0.17 mmoles, 30%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 183-184 °C (heptano/acetato, 10:1 v/v). C₂₂H₂₃NO (317.40 g/mol); IR: $\nu = 3395$ (-N-H, -OH) cm⁻¹. EM

(EI): m/z (%) = 317 (46) [M^+], 273 (18), 272 (25), 165 (15), 153 (36), 146 (48), 145 (28), 135 (48), 134 (100).

4.5.2.6 6,8-Dimetil-cis-4-hidroxi-2-(1'-naftil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 17f.

De 0.22 g (0.70 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **12f** en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.37 g (5.59 mmoles) de zinc en polvo, y después de 4 horas de calentamiento a 65 °C, se obtuvieron 0.15 g (0.49 mmoles, 70%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 65-66 °C (heptano/acetato, 10:1 v/v). $C_{22}H_{23}NO$ (317.40 g/mol); IR: $\nu = 3309$ (-N-H, -OH) cm^{-1} . EM (EI): m/z (%) = 317 (44) [M^+], 273 (28), 272 (30), 165 (7), 154 (13), 153 (27), 146 (52), 145 (27), 135 (33), 134 (100).

4.5.2.7 cis-4-Hidroxi-2-(3'-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 18a.

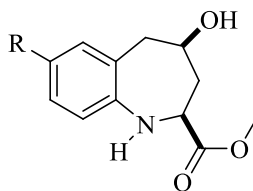
De 0.19 g (0.80 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **13a** en 10 mL de ácido acético al 80% y 0.47 g (7.18 mmoles) de zinc en polvo, y después de 3 horas de calentamiento a 45 °C, se obtuvieron 0.16 g (0.69 mmoles, 86%) de una sustancia cristalina transparente. p.f. 130-131 °C (heptano/acetato, 1:4 v/v). $C_{15}H_{16}N_2O$ (240.30 g/mol); IR: $\nu = 3329$ (-N-H), 3186 (-OH) cm^{-1} . EM (EI): m/z (%) = 240 (77) [M^+], 222 (3), 221 (13), 196 (43), 195 (60), 118 (100), 117 (20), 106 (73), 91 (20), 77 (20).

4.5.2.8 7-Trifluorometoxi-cis-4-hidroxi-2-(3'-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 18b.

De 0.59 g (1.83 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **13e** en 20 mL de metanol, 1.05 mL de ácido acético glacial, 1.56 g (0.024 moles) de zinc en polvo, 1.52 mL de ácido clorhídrico; y después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.52 g (1.59 mmoles, 87%) de una sustancia viscosa amarilla. $C_{16}H_{15}F_3N_2O_2$ (324.30 g/mol); IR: $\nu = 3379$ (-N-H, -OH) cm^{-1} . EM (EI): m/z (%) = 324 (100) [M^+], 306 (3), 305 (17), 280 (47), 279 (70), 202 (93), 190 (20), 175 (2), 161 (1), 149 (1).

4.5.3 PREPARACIÓN DE LAS *cis*-4-HIDROXI-2-(METOXCARBONIL)-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS **19a-c**

Figura 30. Estructura general de las *cis*-4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas **19a-c**



19 a-c

- a: R = H
- b: R = CH₃
- c: R = F

Fuente: Autor

4.5.3.1 *cis*-4-Hidroxi-2-(metoxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(H)-benzoazepina **19a.** De 0.15 g (0.68 mmoles) del 1,4-epoxi-ciclooaducto **14a** en 15 mL de metanol, 0.20 mL de ácido acético glacial, 0.31 g (4.79 mmoles) de zinc en polvo, 0.28 mL de ácido clorhídrico; y después de 1 hora de agitación a 0°C, se obtuvieron 0.09 g (0.41 mmoles, 60%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 110-111 °C (heptano/acetato, 10:1 v/v). C₁₂H₁₅NO₃ (221.25 g/mol); IR: $\nu = 3543$ (-N-H, -OH), 1778 (-C=O), 1258 y 1232 (-C-O-, éster) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 221 (12) [M⁺], 189 (40), 162 (43), 144 (100), 118 (76), 77 (21).

4.5.3.2 7-Metil-*cis*-4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(H)-benzoazepina **19b.** De 0.30 g (1.29 mmoles) del 1,4-epoxi-ciclooaducto **14b** en 20 mL de metanol, 0.37 mL de ácido acético glacial, 0.59 g (9.01 mmoles) de zinc en polvo, 0.53 mL de ácido clorhídrico; y después de 1 hora de agitación a 0°C, se obtuvieron 0.15 g (0.65 mmoles, 50%) de una sustancia viscosa amarilla. C₁₃H₁₇NO₃ (235.28 g/mol); IR: $\nu = 3542$ (-N-H, -OH), 1776 (-C=O), 1256 y 1230 (-C-O-, éster) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 235 (21) [M⁺], 203 (43), 176 (67), 158 (100), 132 (83), 91 (19).

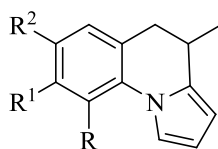
4.5.3.3 7-Flúoro-cis-4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 19c. De 0.19 g (0.80 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **14c** en 15 mL de metanol, 0.32 mL de ácido acético glacial, 0.52 g (8.02 mmoles) de zinc en polvo, 0.47 mL de ácido clorhídrico; y después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.12 g (0.52 mmoles, 65%) de una sustancia viscosa y amarilla. C₁₂H₁₄FNO₃ (239.24 g/mol); IR: ν = 3544 (-N-H, -OH), 1779 (-C=O), 1259 y 1234 (-C-O-, éster) cm⁻¹. EM (EI): m/z (%) = 239 (24) [M⁺], 180 (100), 162 (33), 136 (57), 95 (5), 110 (2).

4.6 SÍNTESIS DE LAS 4-METIL-4,5-DIHIIDROPIRROLO[1,2-*a*]QUINOLINAS 21a-f A PARTIR DE LOS 1-(2-ALILARIL)-1H-PIRROLOS 10a-f

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 25 mL se depositó el respectivo 1-(2-alilaril)-1H-pirrol **10a-f** disuelto en 10 mL de diclorometano. A cada solución se le adicionó gota a gota ácido sulfúrico concentrado (relación molar: 1:4, 1-(2-alilaril)-1H-pirrol:H₂SO₄). Cada mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4-20 minutos, al cabo de los cuales, se vertió en un vaso, se le agregó agua (15 mL), se enfrió y se llevó a pH básico con una solución saturada de bicarbonato de sodio y luego se extrajo con cloroformo (3 x 30 mL). La fase orgánica se recogió en un Erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente fue destilado y el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de heptano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (90:1, 80:1, 70:1, 60:1). De esta manera, se obtuvieron las 4-metil-4,5-dihidropirrol[1,2-*a*]quinolinas **21a-f** (Figura 31).

Figura 31. Estructura general de las 4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolinas **21a-f**



21 a-f

- a: $R = R^1 = R^2 = H$
b: $R = R^1 = H, R^2 = CH_3$
c: $R = R^1 = H, R^2 = Br$
d: $R = R^1 = H, R^2 = Cl$
e: $R = R^1 = H, R^2 = F$
f: $R = CH_3, R^1 = Cl, R^2 = H$

Fuente: Autor

4.6.1 4-Metil-4,5-dihidropirrolo[1,2a]quinolina 21a. De 0.80 g (4.37 mmoles) de 1-(2-alilfenil)-1*H*-pirrol **10a** en 10 mL de diclorometano y 0.93 mL (0.017 moles) de ácido sulfúrico concentrado, por 15 minutos en agitación constante a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.38 g (2.10 mmoles, 48%) de un aceite viscoso transparente. $C_{13}H_{13}N$ (183.25 g/mol). EM (EI): m/z (%) = 183 (30) [M^+], 182 (7), 169 (13), 168 (100), 167 (37).

4.6.2 4,7-Dimetil-4,5-dihidropirrolo[1,2a]quinolina 21b. De 0.77 g (3.91 mmoles) de 1-(2-alilfenil)-1*H*-pirrol **10b** en 10 mL de diclorometano y 0.83 mL (0.016 moles) de ácido sulfúrico concentrado, por 6 minutos en agitación constante a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.40 g (2.10 mmoles, 52%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 40-41 °C. $C_{14}H_{15}N$ (197.28 g/mol). EM (EI): m/z (%) = 197 (37) [M^+], 196 (10), 183 (17), 182 (100), 181 (17).

4.6.3 7-Bromo-4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2a]quinolina 21c. De 0.88 g (3.37 mmoles) de 1-(2-alilfenil)-1*H*-pirrol **10c** en 10 mL de diclorometano y 0.72 mL (0.013 moles) de ácido sulfúrico concentrado, por 12 minutos en agitación constante a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.33 g (1.28 mmoles, 38%) de una sustancia cristalina amarilla. p.f. 73-74 °C.

C₁₃H₁₂BrN (262.15 g/mol). EM (EI): m/z (%) = 261 (37) [M⁺], 260 (10), 247 (13), 246 (67), 245 (3), 181 (7), 167 (100).

4.6.4 7-Cloro-4-metil-4,5-dihidropirrol[1,2a]quinolina 21d. De 0.85 g (3.91 mmoles) de 1-(2-alilfenil)-1*H*-pirrol **10d** en 10 mL de diclorometano y 0.83 mL (0.016 moles) de ácido sulfúrico concentrado, por 18 minutos en agitación constante a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.27 g (1.25 mmoles, 32%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 73-74 °C. C₁₃H₁₂ClN (217.69 g/mol). EM (EI): m/z (%) = 217 (47) [M⁺], 216 (10), 203 (17), 202 (100), 201 (13), 188 (1), 167 (80).

4.6.5 7-Flúoro-4-metil-4,5-dihidropirrol[1,2a]quinolina 21e. De 0.89 g (4.43 mmoles) de 1-(2-alilfenil)-1*H*-pirrol **10d** en 10 mL de diclorometano y 0.94 mL (0.018 moles) de ácido sulfúrico concentrado, por 24 minutos en agitación constante a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.27 g (1.25 mmoles, 32%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 30-31 °C. C₁₃H₁₂FN (201.24 g/mol). EM (EI): m/z (%) = 201 (40) [M⁺], 200 (37), 187 (13), 186 (100), 185 (37), 172 (17).

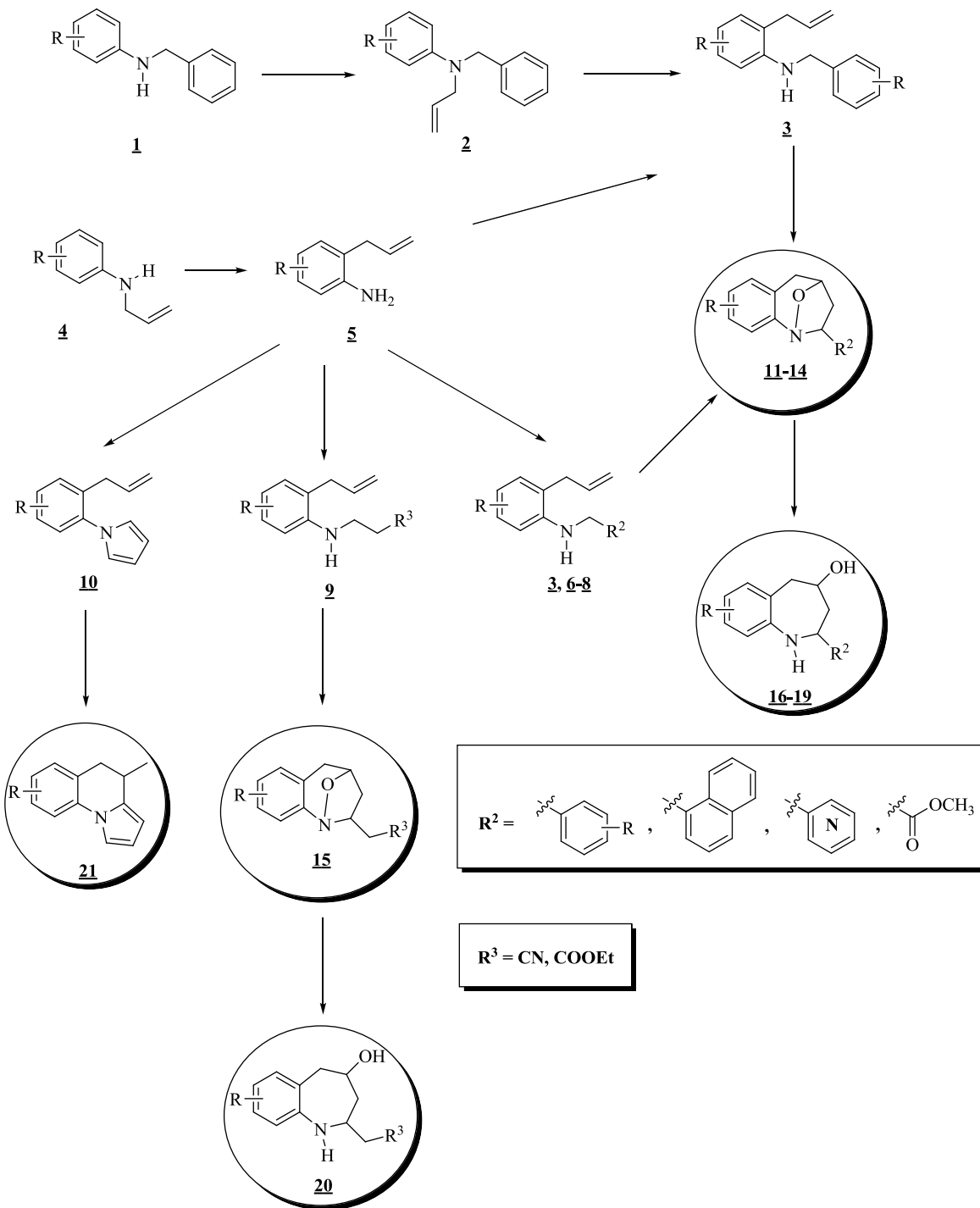
4.6.6 8-Cloro-4,9-dimetil-4,5-dihidropirrol[1,2a]quinolina 21f. De 0.79 g (3.41 mmoles) de 1-(2-alilfenil)-1*H*-pirrol **10f** en 10 mL de diclorometano y 0.73 mL (0.014 moles) de ácido sulfúrico concentrado, por 10 minutos en agitación constante a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.24 g (1.02 mmoles, 30%) de una sustancia cristalina blanca. p.f. 51-52 °C. C₁₄H₁₄ClN (231.72 g/mol). EM (EI): m/z (%) = 231 (53) [M⁺], 230 (10), 217 (17), 216 (100), 215 (1), 202 (7), 181 (70).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De todo lo consignado en el marco teórico, queda claro que tanto el sistema de la 1-benzoazepina como el de la pirrolo[1,2-*a*]quinolina han estado en permanente estudio por sus aplicaciones fármaco-biológicas, por lo que la creación de nuevas rutas de síntesis que conlleven a su obtención es una labor pertinente y de actualidad.

También es preciso resaltar que de los métodos de síntesis ya existentes, ninguno utiliza como sustratos de partida a las *orto*-alilnilinas, razón de más por la cual en el LSO se diseñó una ruta de síntesis propia. Como se mencionó en la introducción, en esta investigación se quiso ampliar los alcances sintéticos de dicha ruta, al visualizar la preparación de nuevas series de tetrahydro-1-benzoazepinas y de nuevos derivados de dos series que mostraron potencial actividad antiparasitaria y ansiolítica. Además, se propuso mostrar la versatilidad de las *orto*-alilnilinas en la síntesis de otro tipo de heterociclos como las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas. En el esquema 31 se muestra paso a paso las diferentes transformaciones químicas que se realizaron en esta investigación, resaltándose los productos de interés.

Esquema 31. Transformaciones químicas previstas en la ruta de síntesis que se utilizó en la presente investigación.



Fuente: Autor

5.1 PREPARACIÓN DE LOS PRECURSORES ESTRATÉGICOS: LAS 2-ALIL-N-ARIL(1'-NAFTIL(HETEROARIL))METILANILINAS 3, 6, 7, LOS 2-((2-ALILARIL)AMINO)ACETATOS DE METILO 8, LOS ADUCTOS DE MICHAEL 9 Y LOS 1-(2-ALILARIL)-1H-PIRROLOS 10, A PARTIR DE LAS 2-ALILANILINAS

Para la síntesis de los precursores estratégicos, se utilizaron diferentes metodologías, dependiendo del tipo de derivado a obtener. La preparación de dichos precursores inició con la síntesis de las *N*-alil-*N*-arilmtilanilinas 2a-s y las 2-alilanilinas 5a-i. Para el caso de las *N*-alilanilinas 2a-s, sus precursores, las *N*-arilmtilanilinas 1a-s se sometieron a una *N*-alquilación con bromuro de alilo, en presencia de carbonato de sodio y acetona como disolvente (Esquema 32). A su vez, las 2-alilanilinas 5a-i fueron obtenidas mediante la transposición amino-*Claisen* de sus regioisómeros, las *N*-alilanilinas 4a-i, utilizando el ácido de *Lewis* trifluoruro de boro dietil éter y calentando a temperaturas superiores a los 120 °C (Esquema 33). En trabajos anteriores realizados en el LSO,^{188,190} ya había sido analizada la metodología y todos los datos espectroscópicos de algunas *N*-alil-*N*-arilmtilanilinas 2 y de las 2-alilanilinas 5, razón por la cual, estos compuestos no se discutirán en este trabajo.

Una vez obtenidas y caracterizadas las *N*-alilanilinas 2 y las 2-alilanilinas 5, se procedió a realizar cinco tipos diferentes de reacciones con los reactivos adecuados, para lograr transformarlas en los precursores clave esperados, los cuales, como se puede ver en el esquema 31, contienen los fragmentos estructurales necesarios para acceder a los productos finales de interés.

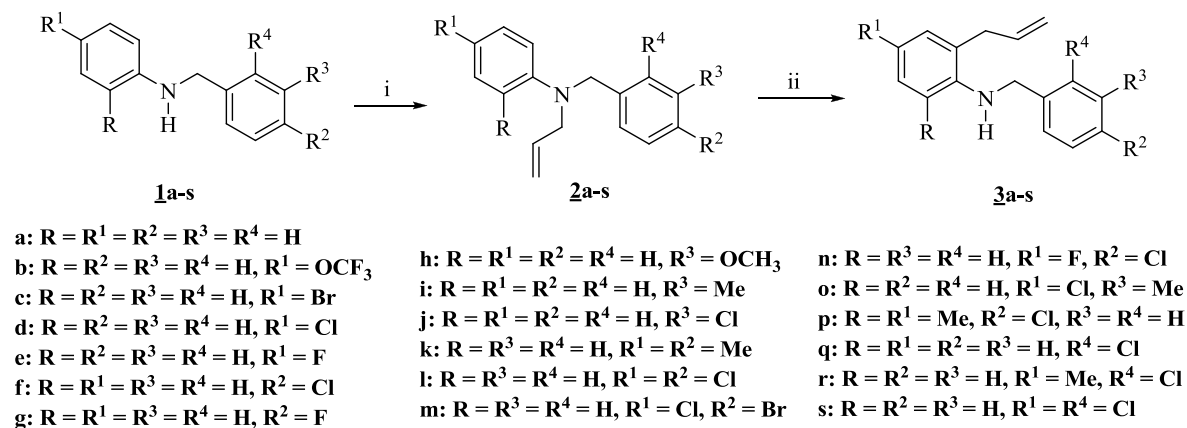
5.1.1 TRANSPOSICIÓN AMINO-CLAISEN DE LAS *N*-ALIL-N-ARILMETILANILINAS 2a-s A LAS 2-ALIL-N-ARILMETILANILINAS 3a-s

La transposición amino-*Claisen* está catalogada como un reordenamiento sigmatrópico, en el que ocurre una reorganización concertada de electrones durante el cual un grupo unido

por un enlace sigma (σ) migra a una mayor distancia de un sistema (π)-electrónico adyacente. En otras palabras, existe un cambio simultáneo de electrones π .¹⁹¹ A diferencia del reordenamiento de *Claisen* de vinilalil- y arilaliléteres, la transposición amino-*Claisen* ha sido poco atractiva debido, principalmente, a las altas temperaturas de reacción (200-350 °C) que requiere. Sin embargo, con el uso de catalizadores, como los ácidos de *Lewis*, dichos procesos se han podido realizar a temperaturas moderadas. Para el caso de los reordenamientos de *N*-alilaminas aromáticas, sin catalizadores, se necesitan temperaturas entre 250 y 280 °C. Estas condiciones drásticas hacen que dichas aminas sufran descomposición térmica y reacciones colaterales. Por eso, la presencia de ácidos de *Lewis* o próticos (como HCl, H₂SO₄), promueven las transposiciones a temperaturas más bajas. El complejo trifluoruro de boro dietil éter (BF₃·Et₂O) ha demostrado ser un eficiente catalizador para los reordenamientos amino-*Claisen* de diferentes *N*-alilaminas aromáticas a las correspondientes 2-alilaminas con rendimientos entre moderados y buenos.^{192,193} Por ese motivo, en el LSO se ha utilizado este catalizador con muy buenos resultados.^{187-190,196}

Luego de obtener las *N*-alil-*N*-arilmetilanilinas **2a-s**, y corroborar inequívocamente sus estructuras, éstas se sometieron a una transposición amino-*Claisen*, utilizando el BF₃·Et₂O como catalizador y solvente, y calentando la masa de reacción a temperaturas entre 140-155 °C, durante 3-5 horas. De esta manera, se prepararon las 2-alil-*N*-arilmetilanilinas **3a-s**, las cuales fueron aisladas como aceites poco viscosos y amarillos en rendimientos entre 87-64 % (Esquema 32).

Esquema 32. Preparación de las *orto*-alililaminas-*N*-arilmetil sustituidas **3a-s a partir de las *N*-alil-*N*-arilmetilaminas **2a-s****



Reactivos y condiciones de reacción: (i) bromuro de alilo (2.5-3.5 equiv.), Na₂CO₃ (2.5-3.5 equiv.), cetona anhidra, 70 °C, 4-7 h; (ii) BF₃ OEt₂ (1.0-1.5 equiv.), 140-155 °C, 3-5 h.

Fuente: Autor

Después de haber sido sintetizadas y caracterizadas, las 2-alililaminas **5a-i** se utilizaron como sustratos de partida en las siguientes reacciones:

5.1.2 AMINO REDUCCIÓN INDIRECTA DE LOS ALDEHÍDOS SELECCIONADOS CON 2-ALILANILINAS Y BOROHIDRURO DE SODIO

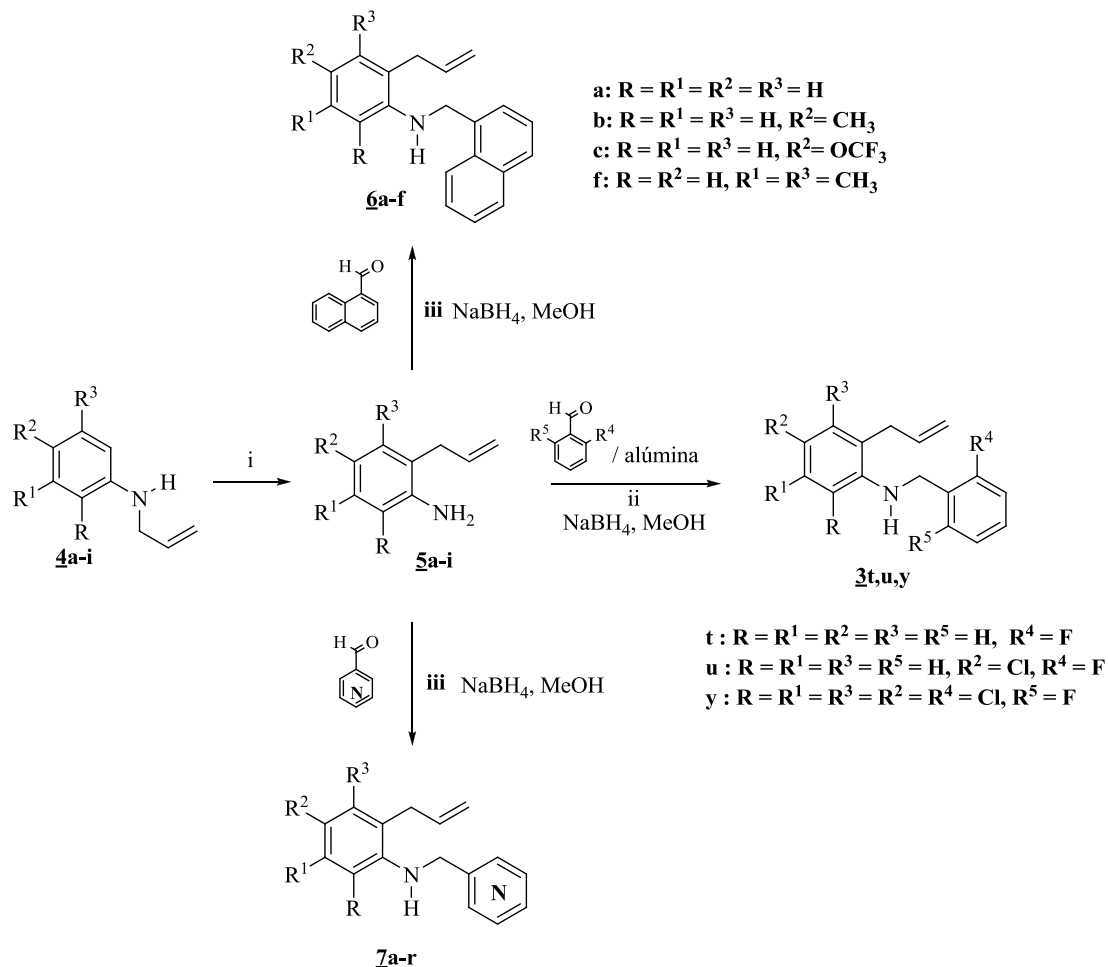
La reacción de aminas con aldehídos y cetonas es un método importante en la síntesis orgánica por su uso versátil como intermediarios, en la preparación de sustancias farmacéuticas y agroquímicos.¹⁹⁴ Para tal fin, existen dos métodos: uno de ellos es la aminación reductiva, que también es llamada amino-reducción directa, porque transcurre en un solo paso, sin el aislamiento previo de la imina intermediaria. El otro método es la reacción indirecta o por pasos, que involucra la conversión de aminas a iminas aislables, y su posterior reducción. Se han empleado diferentes agentes reductores para llevar a cabo cualquiera de los dos métodos: NaBH₃CN, LiBH₃CN, NaBH₄-ZnCl₂, ZnBH₄-SiO₂ y NaBH₄, entre muchos otros. De todos estos agentes reductores, el más barato, más seguro para manipular y que puede ser ambientalmente amigable es el borohidruro de sodio (NaBH₄).¹⁹⁵

En la presente investigación se utilizaron dos procedimientos para llevar a cabo la amino reducción indirecta de las 2-alilnilinas **5a-i** con los aldehídos seleccionados que condujeron a las 2-alil-*N*-aril((1'-naftil)heteroaril)metilnilinas **3t,u,y**, **6a-c,f** y **7a-r** (Esquema 33).

El primer procedimiento que se siguió para la preparación de **3t,u,y** consistió en hacer reaccionar las 2-alilnilinas **5a,d** con los aldehídos 2-fluorobenzaldehído y 6-cloro-2-fluorobenzaldehído, en fase sólida sobre alúmina (Al₂O₃) y a temperatura ambiente. El curso de la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina (CCF), en donde se observó la desaparición de los reactivos y la formación de la respectiva imina. Luego, la alúmina se lavó con suficiente cloroformo, y éste se eliminó a presión reducida quedando el producto de interés. A continuación, las iminas fueron disueltas en metanol y reducidas con borohidruro de sodio a temperatura ambiente. De esta manera, se obtuvieron los productos **3t,u,y** como aceites poco viscosos y amarillos con rendimientos entre 83-81%.

El segundo procedimiento utilizó para la síntesis de las 2-alil-*N*-(1'-naftil)metilnilinas **6a-f** y las 2-alil-*N*-(2'-(3'-)(4'-)piridil)metilnilinas **7a-r**, y consistió en hacer reaccionar a temperatura ambiente las 2-alilnilinas **5a-i** con el aldehído respectivo en ausencia de disolvente y con pequeñas cantidades de tamiz molecular de 4 Å como agente deshidratante. La formación de la correspondiente imina fue monitoreada por CCF. Seguidamente, la imina se disolvió en metanol anhidro y lentamente se adicionó el NaBH₄ a temperatura ambiente. Las aminas secundarias **6a-f** y **7a-r** fueron obtenidas como aceites viscosos y amarillos con rendimientos entre 91-73%.

Esquema 33. Preparación de las 2-alil-*N*-arilmtilanilinas **3t,u,y, las 2-alil-*N*-(1'-naftil)metilanilinas **6a-f** y 2-alil-*N*-(2'-(3'-)(4'-)piridil)metilanilinas **7a-r** a partir de las *orto*-alilanilinas **5a-i****



- | | |
|--|--|
| a: R = R¹ = R² = R³ = H, 3-piridil | j: R = R¹ = R³ = H, R² = F, 4- piridil |
| b: R = R¹ = R³ = H, R² = Me, 3- piridil | k: R = R¹ = R³ = H, R² = OCF₃, 4- piridil |
| c: R = R¹ = R³ = H, R² = Cl, 3- piridil | l: R = R² = H, R¹ = R³ = Me, 4- piridil |
| d: R = R¹ = R³ = H, R² = F, 3- piridil | m: R = R¹ = R² = R³ = H, 2-piridil |
| e: R = R¹ = R³ = H, R² = OCF₃, 3- piridil | n: R = R¹ = R³ = H, R² = Me, 2- piridil |
| f: R = R² = H, R¹ = R³ = Me, 3- piridil | o: R = R¹ = R³ = H, R² = Cl, 2- piridil |
| g: R = R¹ = R² = R³ = H, 4-piridil | p: R = R¹ = R³ = H, R² = F, 2- piridil |
| h: R = R¹ = R³ = H, R² = Me, 4- piridil | q: R = R¹ = R³ = H, R² = OCF₃, 2- piridil |
| i: R = R¹ = R³ = H, R² = Cl, 4- piridil | r: R = R² = H, R¹ = R³ = Me, 2- piridil |

Reactivos y condiciones de reacción: (i) BF₃ OEt₂ (1.0-1.5 equiv.), 125-155 °C, 6-13 h; (ii) Aldehído (1.0 equiv.), luego: MeOH anhidro, NaBH₄ (6.0.equiv.); (iii) Aldehído (1.0 equiv.), luego: MeOH anhidro, NaBH₄ (1.25-5 equiv.)

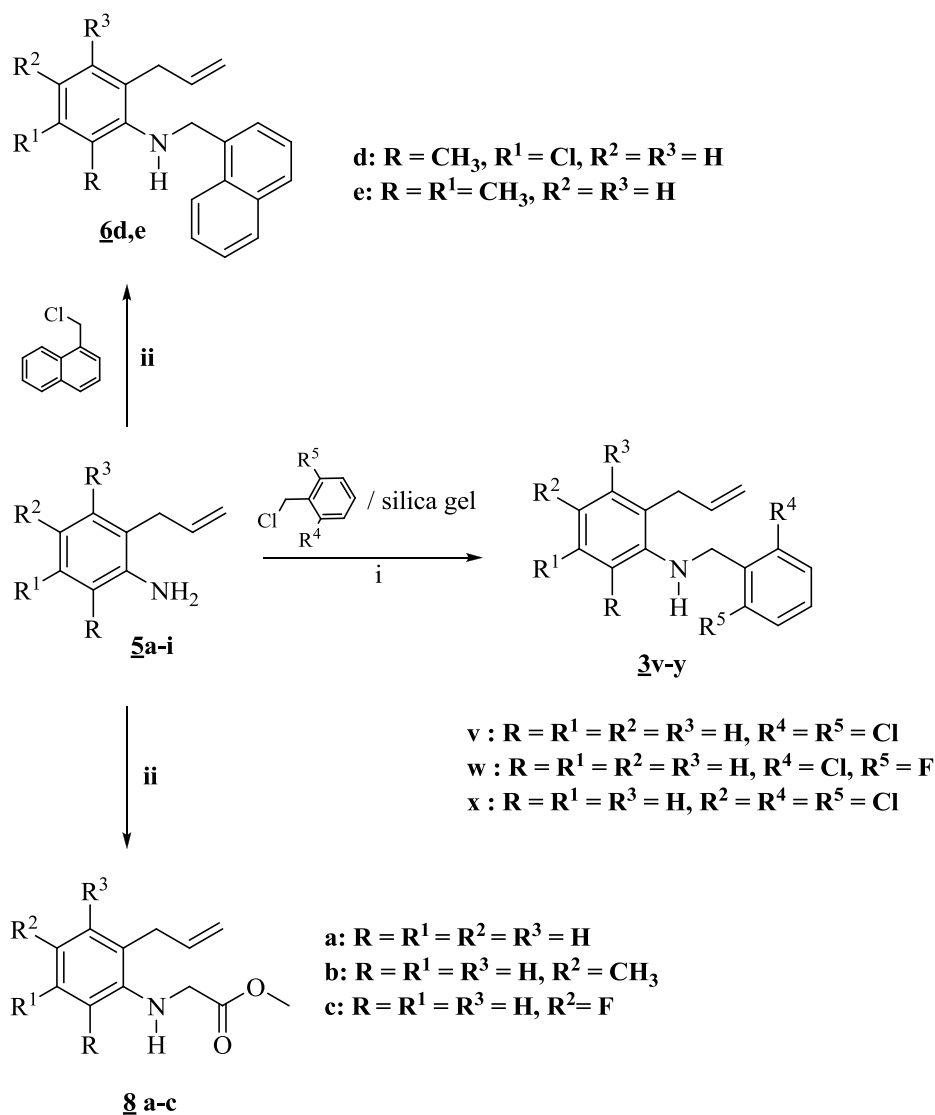
Fuente: Autor

5.1.3 *N*-ALQUILACIÓN DE 2-ALILANILINAS

Este tipo de reacción fue utilizada porque la amino reducción indirecta para acceder a las aminas **3v-x** y **6d,e** daba rendimientos muy bajos; en todos los casos, la condensación de los reactivos no era completa y la imina generada no se reducía satisfactoriamente. Esta dificultad se puede explicar, si se considera que la acción reductora del NaBH₄ se debe a que en el medio de reacción libera iones hidruro muy básicos que tienen la habilidad para realizar un ataque nucleofílico sobre el carbono electro-deficiente del grupo imino. Esto genera un incremento en la densidad electrónica del nitrógeno, lo que lo hace susceptible al ataque de electrófilos como los protones provenientes del solvente prótico como el metanol. Sin embargo, para que ocurra la adición del hidruro y la protonación del nitrógeno de manera satisfactoria, el enlace imínico debe estar libre de impedimentos. De esto se puede deducir que los sustituyentes del nitrógeno y del carbono no deben ser muy voluminosos, porque éstos pueden inhibir la acción reductora del NaBH₄. Debido también a los impedimentos estéricos producidos por los sustituyentes del aldehído, la condensación de los componentes amínicos y carbonílicos no ocurrió completamente. Por estas razones se decidió llevar a cabo la *N*-alquilación de las 2-alilanilinas con el agente alquilante seleccionado. También, se utilizó este tipo de reacción en la síntesis de los 2-(2-alilarilamino)acetatos de metilo **8a-c** (Esquema 34).

Para llevar a feliz término la reacción de *N*-alquilación de las 2-alilanilinas en estudio, se usaron dos metodologías. En la primera, y teniendo como marco de referencia los resultados obtenidos por Acosta, L.¹⁹⁶ en las reacciones de *N*-metalilación y cinamilación de *orto*-alilanilinas, la *N*-alquilación se realizó en fase sólida sobre silica gel (SiO₂). Como agentes de bencilación se usaron los cloruros de 2-flúoro-6-clorobencilo y 2,6-diclorobencilo, los cuales se hicieron reaccionar a temperatura ambiente con **5a,d** sobre SiO₂ y en la presencia de Na₂CO₃. Las reacciones transcurrieron satisfactoriamente, obteniéndose las correspondientes aminas **3v-x** como aceites poco viscosos y amarillos con rendimientos entre 80-73%.

Esquema 34. Síntesis de las 2-alilaril(1'-naftil)metilanilinas 3v-x (6d,e) y los 2-(2-alilarilamino)acetatos de metilo 8a-c



Reactivos y condiciones de reacción: (i) cloruros de bencilo (1.0 equiv.), Na₂CO₃ (1.0 equiv.), 4h, rt; (ii) 1-clorometilnaftaleno (bromoacetato de metilo) (1.0 equiv.), Na₂CO₃ (1.0 equiv.), DMF, 30-84 °C, 5-33 h.

Fuente: Autor

Para la preparación de las 2-alil-(1'-naftil)metilanilinas 6d,e y los 2-(2-alilarilamino)acetatos de metilo 8a-c, se utilizó la sustitución nucleofílica clásica, en la que se hicieron reaccionar las 2-alil-anilinas 5 en estudio con el correspondiente agente

alquilante (1-clorometilnaftaleno o bromoacetato de metilo) en DMF como disolvente y en presencia de Na₂CO₃. En el caso de la reacción con el 1-clorometilnaftaleno, se adicionó además, pequeñas cantidades de yoduro de potasio (KI) con el fin de agilizar el proceso de sustitución. Cabe anotar que la reacción con el cloruro de metilnaftaleno produjo además, los productos de la doble sustitución (*N,N*-di(1'-naftil)metilanilinas), cuya formación fue difícil de controlar, alcanzando una proporción significativa (15-20%) de la conversión total de las 2-alilanilinas. Cada reacción fue monitoreada por CCF, constatándose el consumo de los reactantes y la aparición de los nuevos productos. Así se obtuvieron las aminas **6d,e** como aceites viscosos y amarillos con rendimientos entre 67-45%, y las aminas **8a-c** como aceites poco viscosos y amarillos con rendimientos del 75-60%.

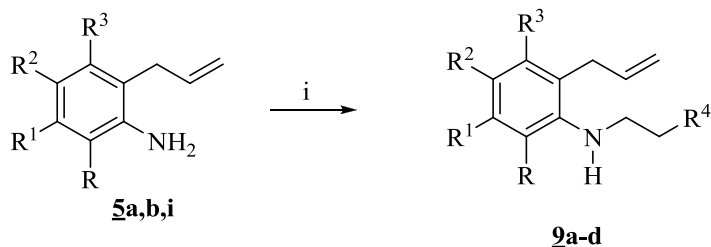
5.1.4 PREPARACIÓN DE LOS ADUCTOS DE MICHAEL **9a-d**

Los aductos de *Michael* **9a-d** se prepararon siguiendo el protocolo descrito por Wang y colaboradores en el año 2010.¹⁷⁸ Según este protocolo, las 2-alilanilinas se hicieron reaccionar con los aceptores de *Michael* seleccionados en fase sólida sobre alúmina básica y a temperatura ambiente. En estas condiciones se lograron obtener los compuestos **9a-d** como aceites poco viscosos y amarillos con excelentes rendimientos (96-90%) (Esquema 35).

También se intentó realizar la reacción de adición nucleofílica de las 2-alilanilinas a los aceptores de *Michael* sobre sílica gel, pero los resultados no fueron satisfactorios; la reacción transcurría muy lentamente, y por CCF se observaba la formación de muchos productos colaterales. Que no haya transcurrido la reacción sobre sílica gel, se explica por la acidez relativa de este soporte poroso, que produce interacciones con el par de electrones del nitrógeno cuando las anilinas se adsorben sobre su superficie; estas interacciones disminuyen considerablemente la basicidad de la anilina y su capacidad para adicionarse a los aceptores de *Michael*. Por el contrario, pueden inducir procesos de polimerización del

acrilonitrilo y del acrilato de etilo usados, que bien podrían ser los productos colaterales que se observaban en las placas de capa fina.

Esquema 35. Preparación de los aductos de Michael 9a-d



- a** : R = R¹ = R² = R³ = H, R⁴ = CN
b : R = R¹ = R³ = H, R² = Me, R⁴ = CN
c : R = R² = H, R¹ = R³ = CH₃, R⁴ = CN
d : R = R¹ = R² = R³ = H, R⁴ = COOEt

Reactivos y condiciones de reacción: (i) Acrilonitrilo (acrilato de etilo) (1.5 equiv.), alúmina (1.0 g), 6-18 h, rt

Fuente: Autor

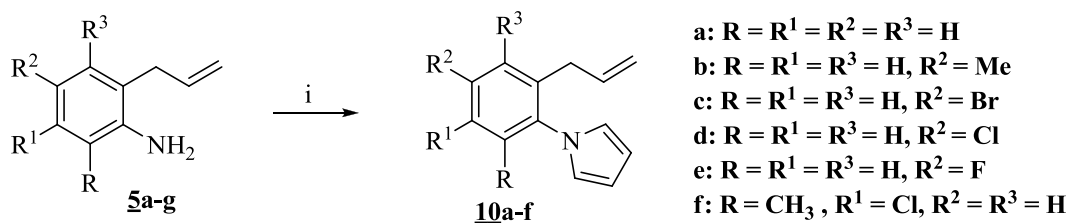
5.1.5 SÍNTESIS DE LOS 1-(2-ALILARIL)-1H-PIRROLOS 10a-f

La reacción de *Clauson-Kaas* es una de las más importantes para construir el sistema heterocíclico del pirrol, a partir de aminas aromáticas primarias y el 2,5-dimetoxitetrahydrofurano en ácido acético y a reflujo. Las condiciones de la reacción de *Clauson-Kaas* fueron las que se utilizaron en este trabajo para la síntesis de los 1-(2-alilaril)-1H-pirrols 10a-f, los cuales, después de su purificación por cromatografía en columna, se aislaron como aceites poco viscosos y transparentes con rendimientos del 93-79% (Esquema 36).

De lo recién expuesto se puede constatar que los precursores clave 3, 6-10 fueron obtenidos con rendimientos entre buenos y excelentes, aplicando reacciones clásicas estudiadas ampliamente en el ámbito de la síntesis orgánica (transposición aza-Claisen, amino-

reducción, *N*-alquilación, adición conjugada de Michael). Todos estos precursores fueron elucidados por espectroscopía de infrarrojo (IR), cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM), resonancia magnética nuclear mono- y bidimensional (RMN), y, en algunos casos, por difracción de rayos X de monocristal (DR-X).

Esquema 36. Síntesis de los 1-(2-alilaril)-1*H*-pirrolos 10a-f via condensación de *Clauson-Kaas*



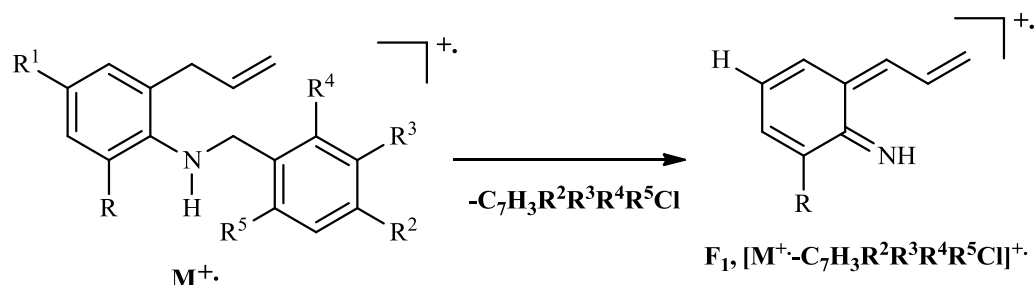
Reactivos y condiciones de reacción: (i) 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (1.0 equiv.), ácido acético (3.5 equiv.), 2.25-4 h, 90-120 °C

Fuente: Autor

Los espectros de IR (ver Parte Experimental) de **3**, **6-9** evidencian la formación de las aminas secundarias esperadas, al revelar, la desaparición de las bandas de tensión asimétrica y simétrica que caracterizan al enlace N-H de la amina primaria de partida, y la aparición de una banda de absorción aguda, en 3444-3370 cm⁻¹ (Anexo 1.1), que es característica de la vibración de tensión asimétrica del grupo amino secundario. Las bandas de absorción propias del fragmento alilo se pueden apreciar en todos los espectros de **3**, **6-10** en 1639-1629 cm⁻¹ y 924-912 cm⁻¹. En el caso de los 2-(2-allylarylamino)acetatos de metilo **8** (Anexo 2.1) y del aducto de *Michael* **9d**, se observa además, una banda de absorción correspondiente al grupo carbonilo en 1746-1733 cm⁻¹. También se registra en los espectros IR de los aductos de *Michael* **9a-c** (Anexo 3.1), una banda característica del grupo ciano en 2248 cm⁻¹. En cuanto a los 1-(2-allylaryl)-1*H*-pirrolos **10** (Anexo 4.1), no aparecen las bandas representativas de aminas primarias, ni secundarias pero, si se registraron las bandas características del fragmento alílico: vibración de tensión C=C en 1638-1639 cm⁻¹ y la de vibración de flexión -C=H en 916-924 cm⁻¹, lo que sugiere en primera instancia, que la reacción de *Clauson-Kaas* transcurrió sin problema.

Los espectros de masas de **3**, **6-10** también corroboran su formación, al observarse los picos de los iones moleculares que coinciden con los pesos de sus fórmulas condensadas. La fragmentación principal de los iones moleculares de las 2-alilarilmetilanilinas **3a-y** no sigue exactamente el mismo patrón. Así, los iones moleculares de los derivados que contienen dos átomos de cloro en su estructura (**3s**, **3x**, **3y**), uno en la posición *para* de la anilina y el otro en la posición *orto* del benceno bencílico, se caracterizan porque presentan, muy probablemente, una ruptura α que condiciona la pérdida del fragmento bencílico y, seguidamente, la pérdida del átomo de *para*-cloro para generar el ion pico de base con una relación m/z de 131, cuya estructura probable es la del sistema 4-alilidenociclohexa-2,4-dienimina F₁ (Esquema 37).

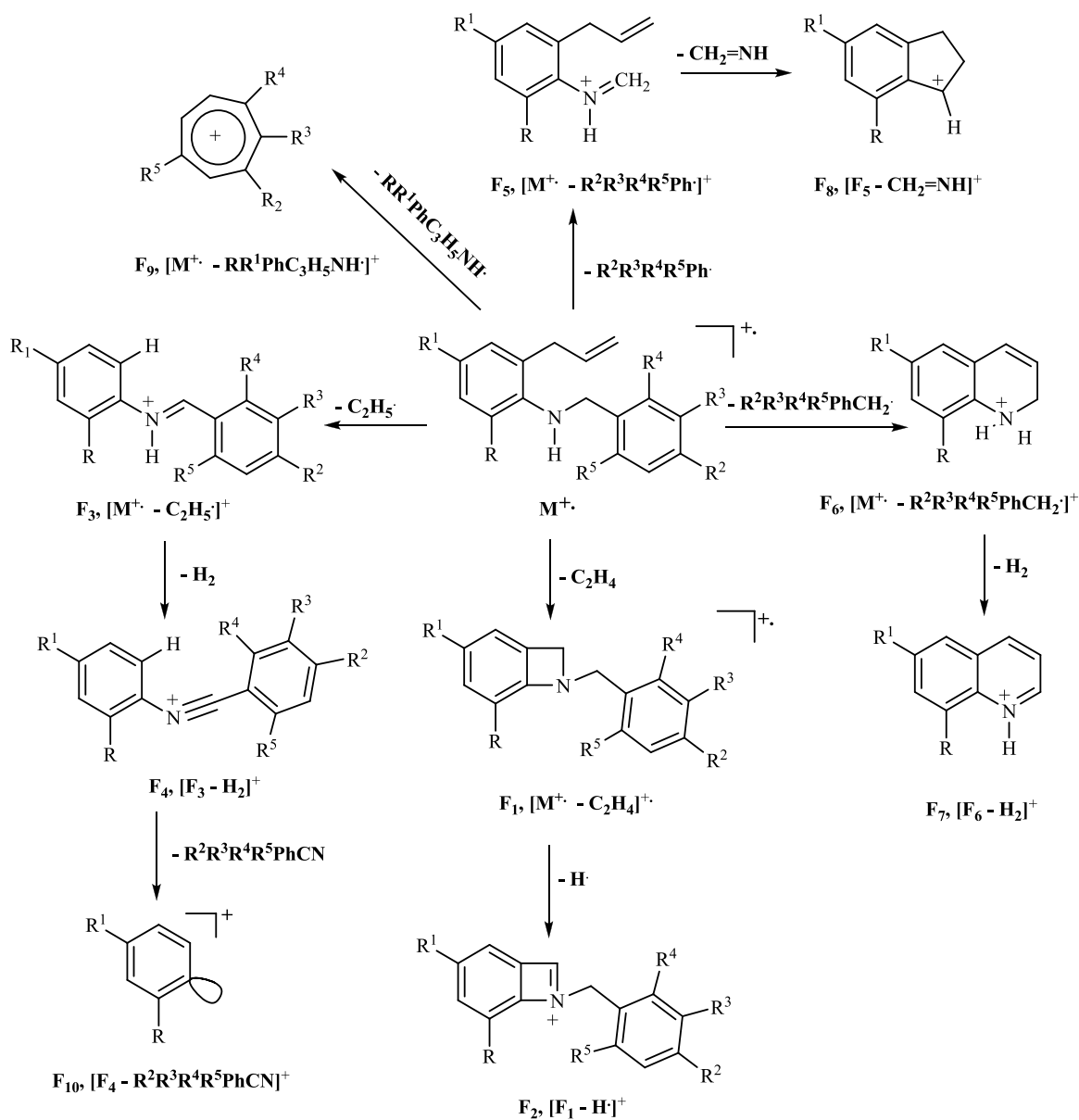
Esquema 37. Posible formación del ion pico de base de las aminas **3s, **3x**, **3y****



Fuente: Autor

Los iones moleculares de los derivados **3a-r**, **3t-v** se caracterizan porque algunos de ellos generan directamente el ión pico de base por la pérdida del fragmento bencílico o bencílico sustituido, resultado de una ruptura α , cuya estructura más probable es la del ión dihidroquinolinio F₆. Los demás iones moleculares de esta serie de compuestos, al sufrir una ruptura bencílica, generan el ión del pico de base que tiene una relación m/z de 91 unidades (presumiblemente el ión tropilio) o 125 unidades (presumiblemente ión tropilio sustituido, F₉). El posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de **3a-y** se propone en el esquema 38.

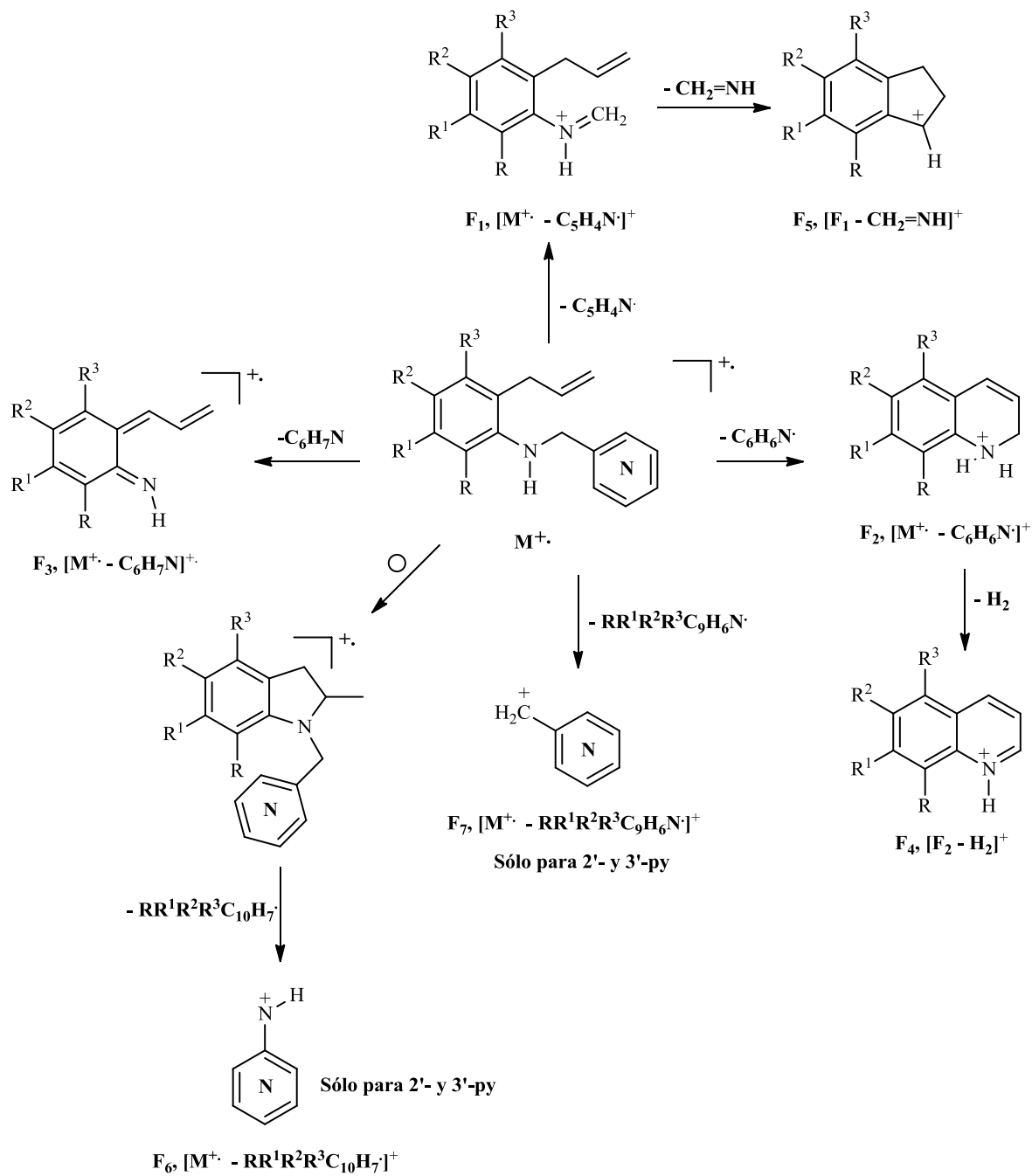
Esquema 38. Posibles fragmentaciones de los iones moleculares de las 2-alilarilmetilanilinas **3a-y**



Fuente: Autor

Las 2-alil-N-(1'-naftil)metilanilinas **6a-f** presentan también, como principal fragmentación de sus iones moleculares, la ruptura α al nitrógeno con la formación de los iones fragmento del tipo dihidroquinolinio F_1 y benzotropilio F_2 . Este último, con una relación m/z de 141

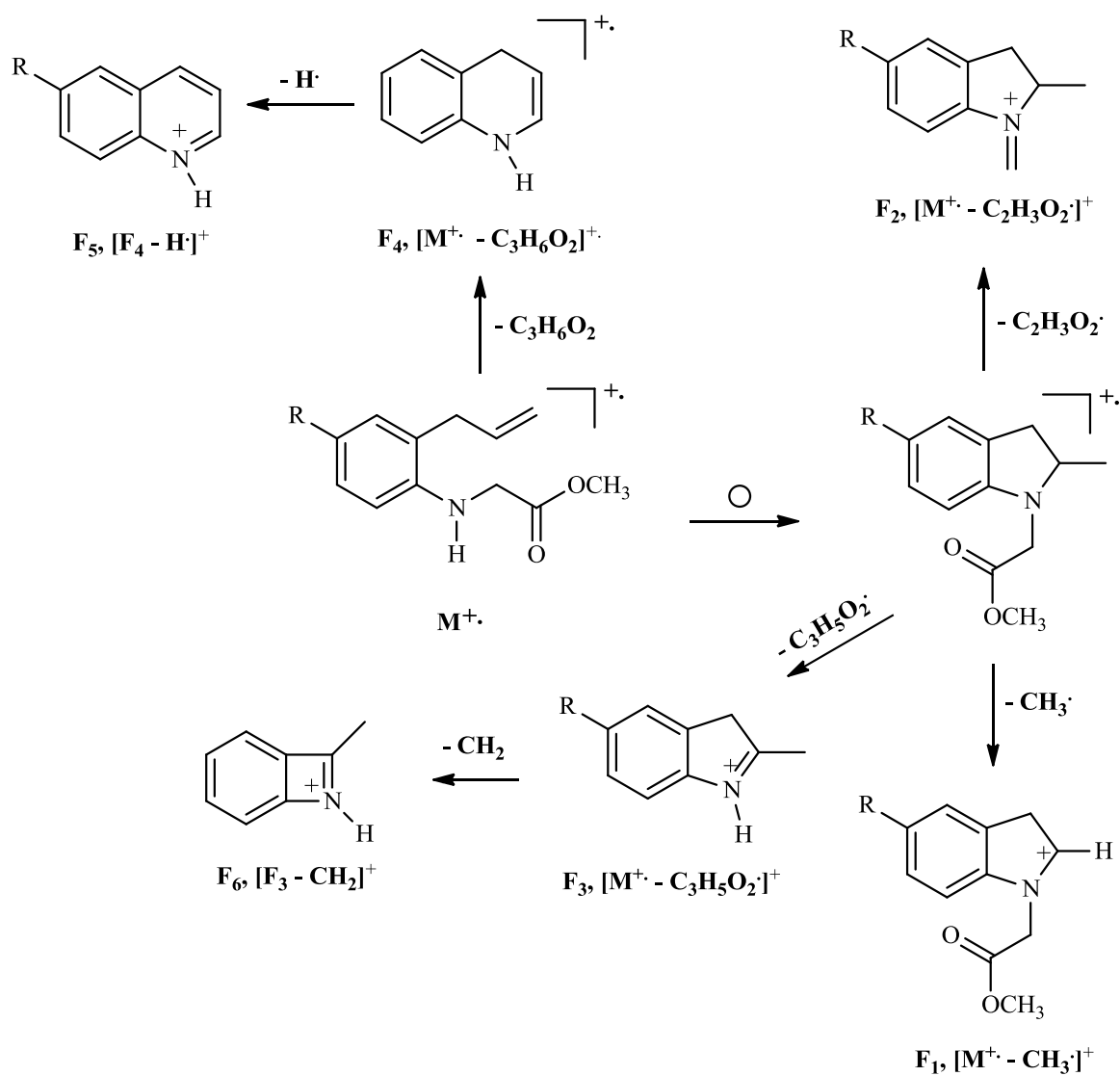
Esquema 40. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 2-alil-N-(2'-(3'-(4'-)piridil)metil)anilinas 7a-r



Fuente: Autor

Las fragmentaciones principales de los iones moleculares de los 2-(2-alilarilamino)acetatos de metilo **8a-c** (anexo 2.2), son también rupturas del enlace α con respecto al nitrógeno. Así se explica la generación de los iones fragmento F_2 - F_6 , entre los que se destaca el ión pico de base 2-metil-*N*-metilenindolinio F_2 . En el esquema 41 se postula un posible patrón de fragmentación para este tipo de 2-alilaminas.

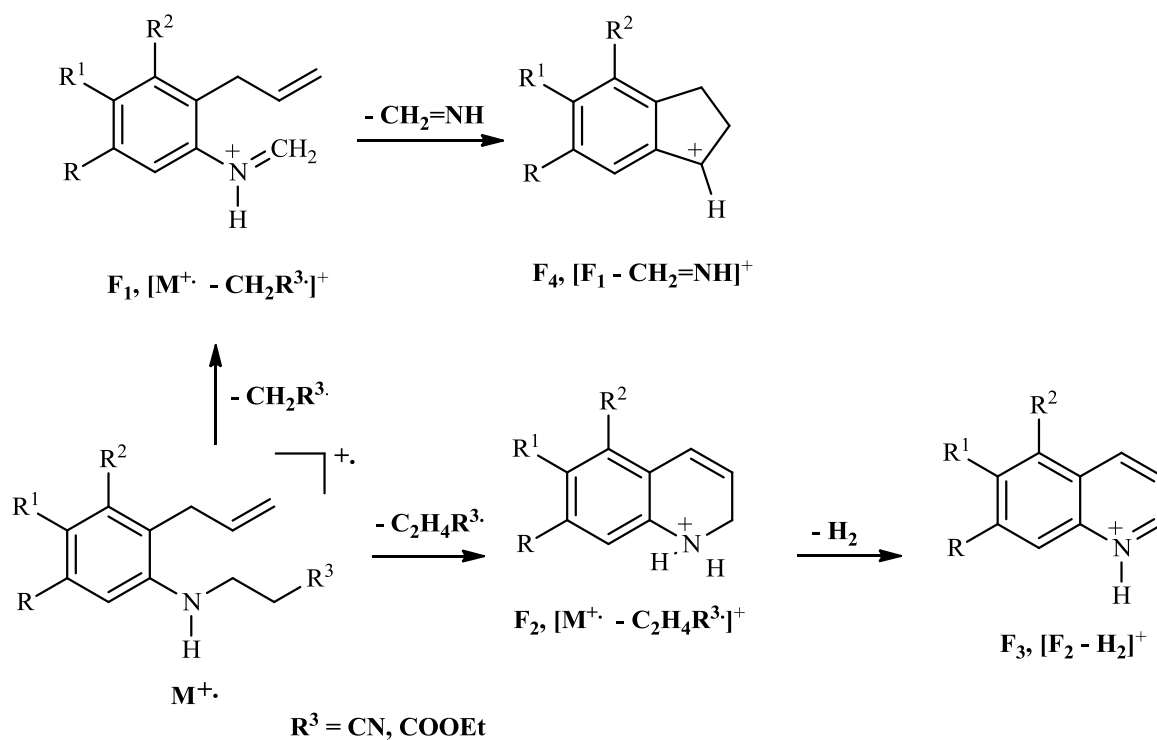
Esquema 41. Posibles fragmentaciones de los iones moleculares de las 2-(2-alilarilamino)acetatos de metilo **8a-c**



Fuente: Autor

Los iones moleculares de los aductos de *Michael* **9a-d** (anexo 3.2) presentan fragmentaciones derivadas de rupturas de los enlaces α y β al nitrógeno. Los iones picos de base se generan desde los iones moleculares, por la pérdida de 40 y 87 unidades (Esquema 42).

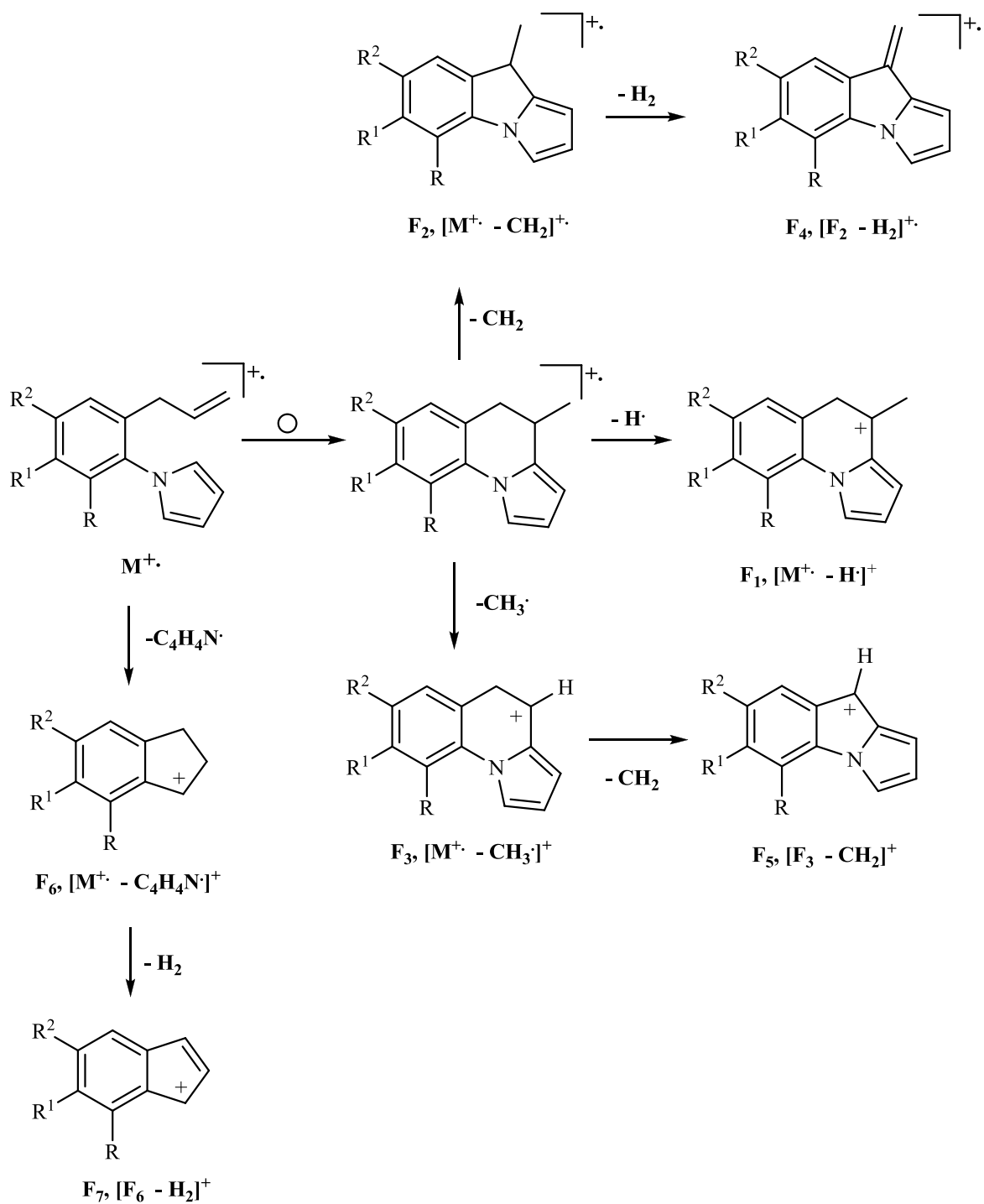
Esquema 42. Principales fragmentaciones de los iones moleculares de los aductos de *Michael* **9a-d**



Fuente: Autor

Los espectros de masas registran los picos de bajas a medianas intensidades (10-60%) de los iones moleculares de los 1-(2-alilaril)-1*H*-pirrolos **10a-f** (anexo 4.2). La principal fragmentación que presentan estos iones es la pérdida de un radical metilo (15 unidades), que condiciona la generación del ión pico de base 5*H*-pirrolo[1,2-*a*]quinolinio **F3**, el cual experimenta la pérdida de un metileno (14 unidades) para convertirse en el catión pirrolo[1,2-*a*]indolinio **F5**. El ión molecular también puede perder directamente 14 unidades e inducir la formación del catión radical 9-metil-pirrolo[1,2-*a*]indolinio **F2** (Esquema 43).

Esquema 43. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 1-(2-alilaril)-1H-pirrolos **10a-c** y **10e**



Fuente: Autor

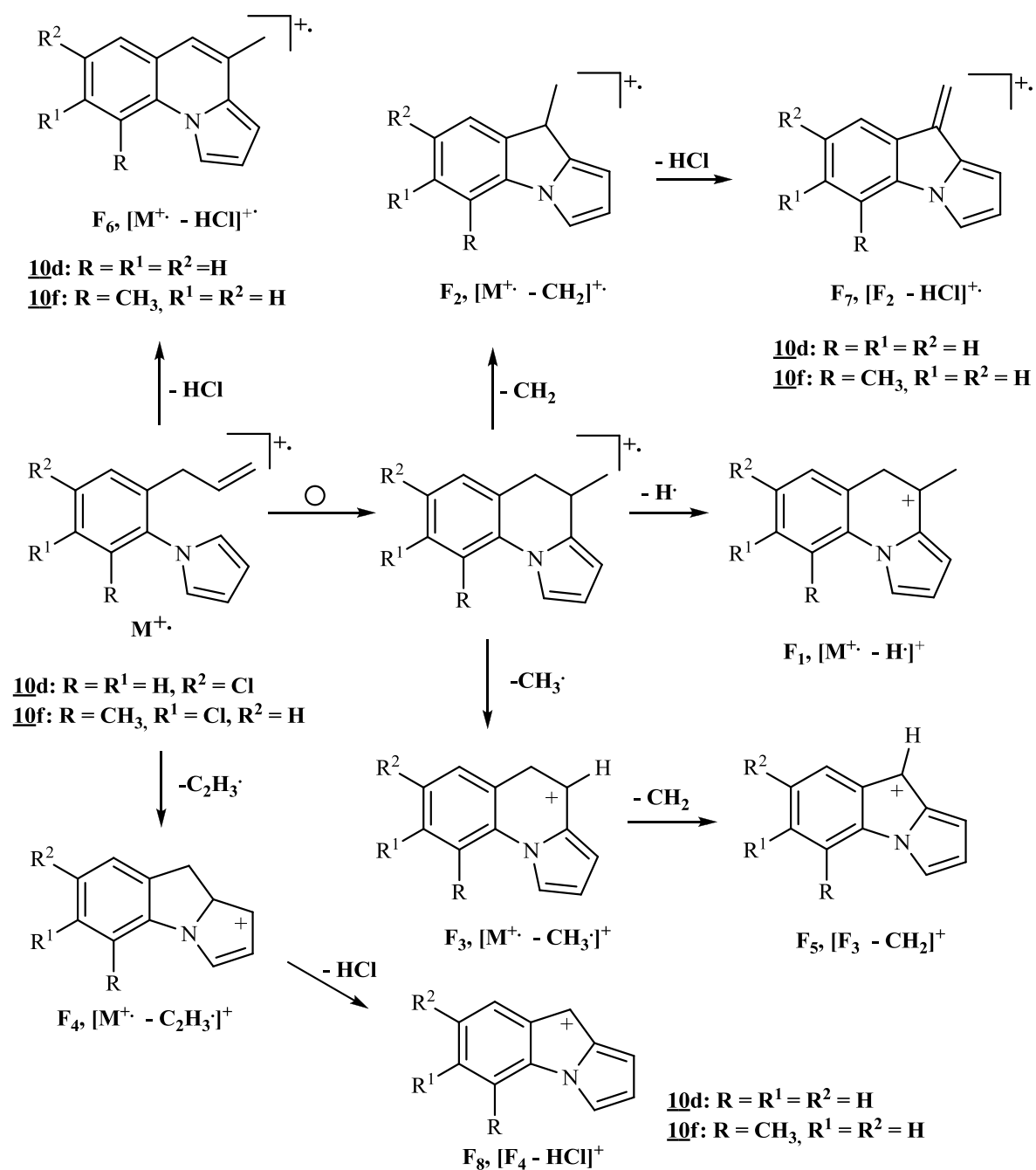
Los iones moleculares de los pirrolo derivados **10d** y **10f** presentan además, fragmentaciones debidas al átomo de cloro que contienen en su estructura, ya que se registran pérdidas de 36 unidades correspondientes muy posiblemente a una molécula HCl. Por esta pérdida, los iones moleculares de esos compuestos se pueden transformar directamente en el catión radical 4-metilpirrolo[1,2-*a*]quinolinio F₆, o generar cationes-radicales o cationes desde iones fragmento como F₂ y F₄, los cuales se escinden por esta pérdida y generan los iones F₇ y F₈ (Esquema 44).

Las estructuras de las aminas **3**, **6-10** fueron plenamente confirmadas después de un análisis minucioso de los espectros de RMN ¹H y ¹³C, que fue complementado con la información registrada en los espectros de correlación homonuclear ¹H, ¹H-COSY y de correlación heteronuclear HSQC y HMBC.

En los espectros de RMN ¹H de **3**, **6-10** se observan las señales características que son generadas por los protones del fragmento alílico hacia campo alto e intermedio. A 3.44-3.00 ppm resuenan los protones metilénicos (-CH₂-) como doblete o doblete de triplete, a 5.23-4.90 ppm y con forma de doblete de cuartete o multiplete, aparecen las señales de los protones metilénicos terminales (=CH₂). La señal correspondiente al protón metínico (-CH=) se encuentra en la región comprendida entre 6.03-5.83 ppm, y tiene forma de doblete de doblete de triplete.

Las señales de los protones metilénicos enlazados al nitrógeno (-N-CH₂-) de las aminas **3**, **6-9** están ubicadas a 4.60-3.47 ppm con forma de singulete o doblete o triplete. Vale la pena destacar que las señales generadas por este tipo de protones en los 2-(2-alilarilamino)acetatos de metilo **8** y los aductos de *Michael* **9**, se localizan a campo más alto que las señales de las otras 2-alilanilinas, debido al efecto que ejerce o el grupo metiléster o el metilnitrilo unido directamente al carbono metilénico.

Esquema 44. Principales fragmentaciones de los iones moleculares **10d** y **10f**

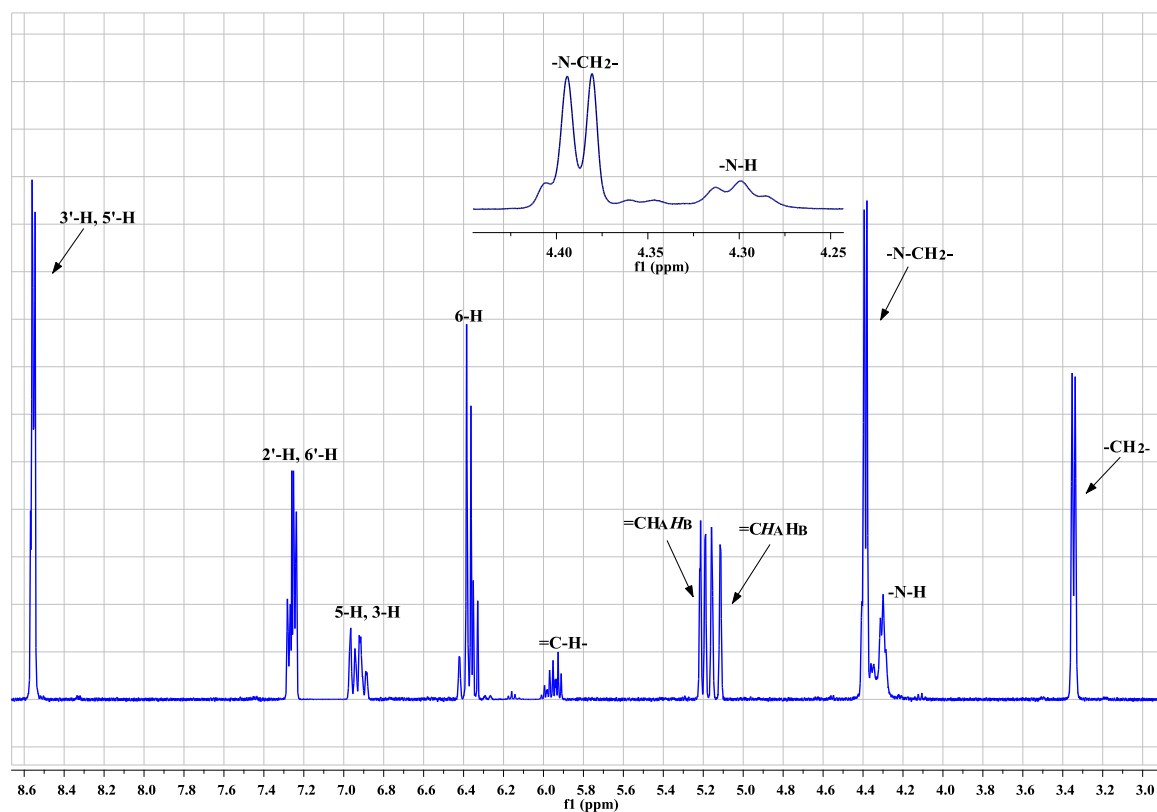


Fuente: Autor

A campo bajo (8.60-6.00 ppm) resuenan los protones aromáticos de las aminas **3**, **6**, **7** y **10** con diferentes multiplicidades, siendo las señales del anillo de la piridina las que se ubican

a campo más bajo (Anexo 1.3). Como ejemplo representativo, en la figura 32 se reproduce el espectro de protones de la 2-alil-4-trifluórometoxi-*N*-(4'-piridilmetil)anilina **7k**, en el que se han asignado los desplazamientos químicos de los protones presentes en la molécula: los protones del benceno se localizan entre 6.97-6.37 ppm, y resuenan como dobletes (3-H y 6-H) y doblete de doblete (5-H); a campo más bajo, entre 8.57 (3'-H, 5'-H) y 7.24 (2'-H, 6'-H) ppm se encuentran las señales correspondientes a los protones del anillo de la 4-piridina. Vale la pena mencionar que el protón -N-H tanto en la amina **7k** como en la **7i**, presenta un desdoblamiento con los protones metilénicos adyacentes que no es común en este tipo de sustancias. En dichos espectros, las señales del protón amínico aparecen como un triplete centrado en 4.3 ppm, y como un doblete centrado en 4.28 ppm, respectivamente.

Figura 32. Desplazamientos químicos de los protones de la 2-alil-4-trifluórometoxi-*N*-(4'-piridilmetil)anilina **7k**



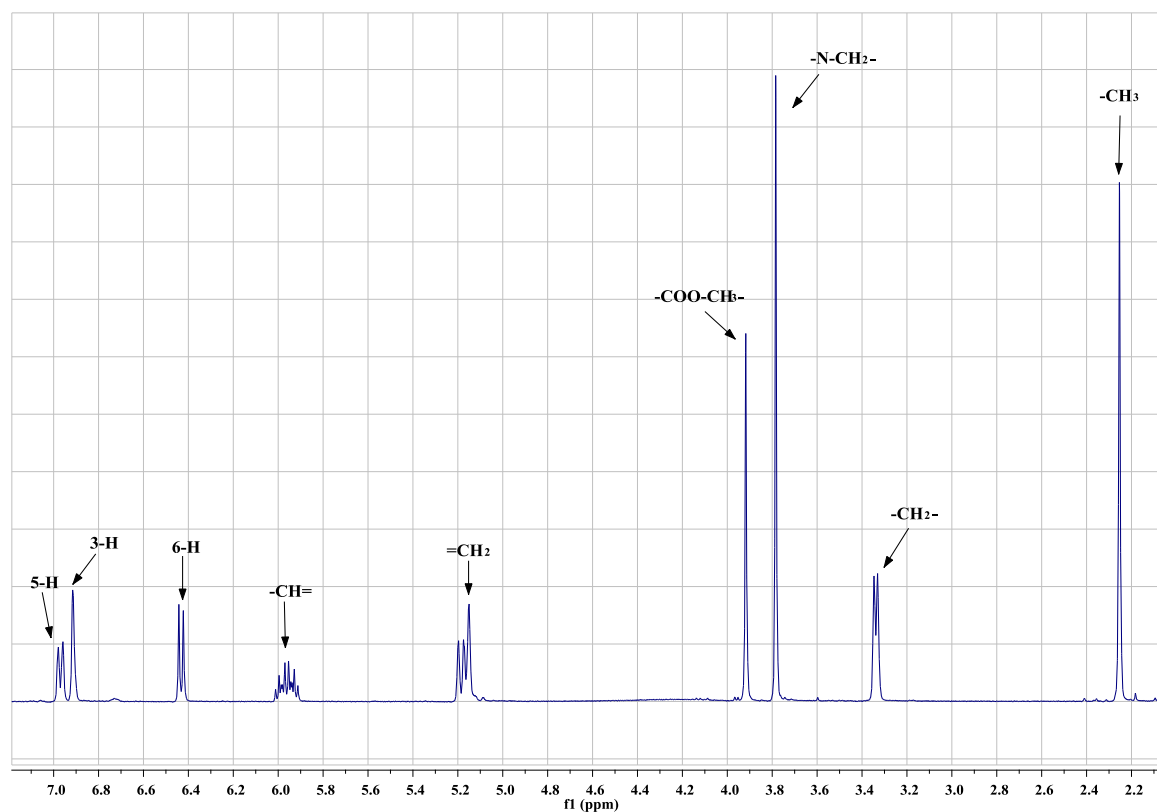
Fuente: Autor

Por otro lado, en los espectros de RMN ^1H de los 2-(2-alilarilamino)acetatos de metilo **8**, además de las señales de los protones aromáticos, alílicos y metilénicos ($-\text{NH}-\text{CH}_2-$), se observa un singulete a 3.79-3.79 ppm que es generado por los protones del grupo metilo de la función éster. Lo distintivo en los espectros de los aductos de *Michael* **9a-c** son los dos tripletes que se registran a 2.65-2.64 ppm y 3.55-3.52 ppm, los cuales son generados por los protones metilénicos enlazados al grupo ciano ($-\text{CH}_2-\text{CN}$) y amino ($-\text{NH}-\text{CH}_2-$), respectivamente, mientras que en el espectro del aducto **9d**, lo distintivo son los grupos de señales que se observan a campo intermedio-alto: a 4.16 ppm el cuartete que es generado por los protones del grupo metileno ($-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$) de la función éster, a 3.47 y 2.63 ppm los dos tripletes que son generados por los protones metilénicos adyacentes a las funciones amino ($-\text{NH}-\text{CH}_2-$) y éster ($-\text{CH}_2-\text{COO}-$), y a 1.27 ppm el triplete correspondiente a los protones del grupo metilo ($-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$), también de la función éster (Anexos 2.3 y 3.3).

Como ejemplos representativos, en las figuras 33 y 34 se reproducen los espectros de RMN ^1H de los derivados **8b** y **9c**, en los que se pueden visualizar las señales características de estos tipos de compuestos.

En los espectros bidimensionales ^1H , $^1\text{H}-\text{COSY}$ se visualizan muy bien las correlaciones geminales y vecinales entre los diferentes protones aromáticos, alílicos y los protones de los sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno de los precursores clave **3**, **6-10** (Anexos 1.5, 2.5, 3.5). Dichas correlaciones permitieron la correcta asignación de los desplazamientos químicos de todos los protones de los precursores **3**, **6-10**. Así por ejemplo, en el espectro que aparece en la figura 35 se pueden apreciar las correlaciones vecinales que presentan los protones del benceno: el protón 5-H con el 6-H (línea azul) y los protones 5-H y 3-H con los protones del grupo metilo en 4-C (línea celeste). También se observan las correlaciones entre los protones del fragmento alílico: el protón metínico con los protones metilénicos enlazados al benceno (línea verde) y con los metilénicos terminales (línea amarilla), y entre los protones metilénicos $-\text{CH}_2-$ y metilénicos terminales $=\text{CH}_2$ (línea roja).

Figura 33. Espectro RMN ^1H del 2-(2-alil-4-metilfenilamino)acetato de metilo **8b**

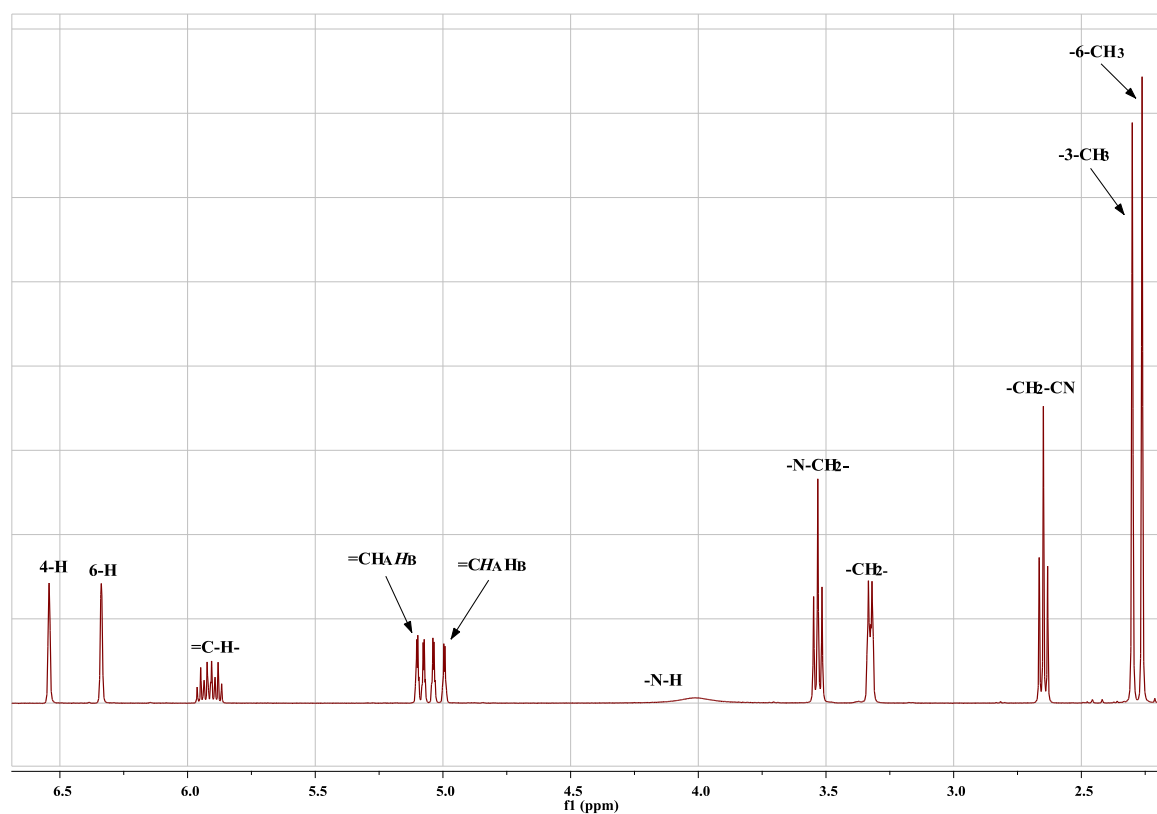


Fuente: Autor

El análisis de los espectros de RMN ^{13}C (DEPT-135) (Anexos 1.4, 2.4, 3.4, 4.4), realizado con el propósito de asignar inequívocamente los desplazamientos químicos a cada uno de los átomos de carbono que constituyen las aminas **3**, **6-10**, se llevó a la par con la interpretación de los espectros bidimensionales de correlación heteronuclear HSQC y HMBC (Anexos 1.6, 2.6, 3.6). Nuevamente, para el análisis de las asignaciones de los carbonos se escogieron como modelos los espectros de RMN ^{13}C y DEPT-135 de la amina **8b** que se reproducen en la figura 36. En el espectro de este compuesto se observan en total 13 señales, 4 de las cuales corresponden a carbonos cuaternarios de un carbonilo y aromáticos que no se observan en el espectro DEPT-135, ellos son el carbono carbonílico de la función éster (171.9 ppm), el carbono 1-C (142.9 ppm), el carbono 4-C (127.3 ppm), y el carbono 2-C (124.4 ppm); las señales de los otros tres carbonos aromáticos se registran

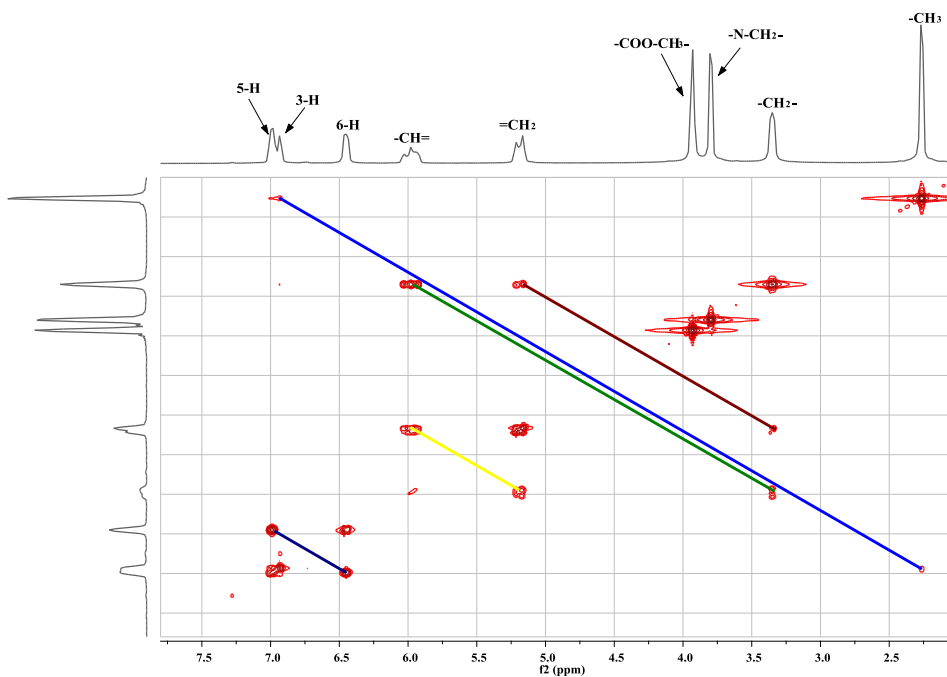
en 130.9 ppm (3-C), en 128.0 ppm (5-C), y en 110.8 ppm (6-C). Las señales de los carbonos del fragmento alilo se registran en 136 ppm (-CH=), en 116.5 ppm (=CH₂), y en 36.5 ppm (-CH₂-). El carbono metilénico puente entre el nitrógeno y el carbonilo (-N-CH₂-) aparece a 46.0 ppm, mientras que los dos carbonos metílicos, el del acetato (-OCH₃) y el del 4-CH₃, se ubican en 52.3 y 20.4 ppm, respectivamente.

Figura 34. Espectro RMN ¹H del 3-((2-alil-3,5-dimetilfenil)amino)propanonitrilo 2c



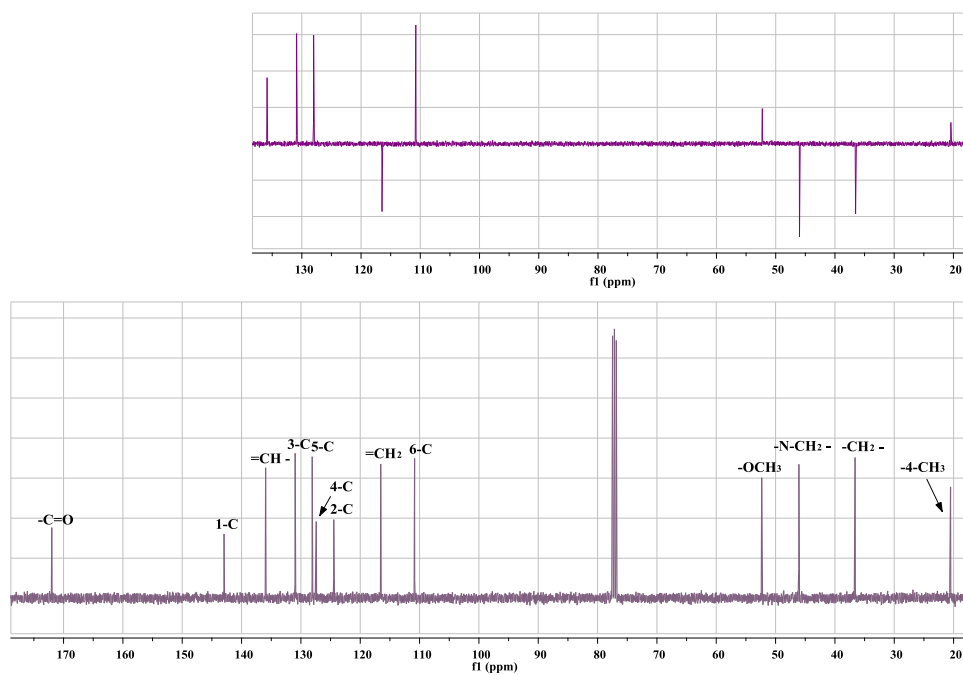
Fuente: Autor

Figura 35. Espectro ^1H , ^1H -COSY del 2-(2-alil-4-metilfenilamino)acetato de metilo **8b**



Fuente: Autor

Figura 36. Espectros de RMN ^{13}C y DEPT-135 de la amina **8b**



Fuente: Autor

5.2 OXIDACIÓN/CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR DE LOS PRECURSORES ESTRATÉGICOS **3**, **6-9**

La reacción entre 1,3-dipolos y alquenos es una de las más versátiles en síntesis orgánica, ya que permite la presencia de muchos grupos funcionales en ambos componentes. Es por esto que la cicloadición 1,3-dipolar se ha constituido como una herramienta poderosa en este campo en el último siglo, desde la preparación, por primera vez, de las nitronas u óxidos de azometina realizada por *Beckman* en 1890. La química de este tipo de sistemas es muy variada, pero principalmente se han usado como 1,3-dipolos en reacciones de cicloadición. Este tipo de cicloadición 1,3-dipolar es de las más comunes e involucra la formación de isoxazolidinas, usando alquenos como dipolarófilos. Las nitronas asimétricas tienen dos formas isómeras, *E* y *Z*, las cuales se pueden interconvertir en solución y reaccionan con alquenos ricos en electrones a través de un ataque del átomo de oxígeno a la posición α del alqueno rico en electrones. Sin embargo, ese átomo de oxígeno ataca con preferencia la posición β de los alquenos electrodeficientes. Cada nitrona isómera genera un producto en la cicloadición: el cicloaducto *endo* o el cicloaducto *exo*. Es importante resaltar que los pares diastereoméricos de aductos *exo* y *endo*, pueden formarse bajo condiciones térmicas, y que el impedimento estérico es un factor primordial en el control de la aproximación de los alquenos hacia las nitronas.¹⁹⁷ El estado de transición de la reacción concertada de cicloadición 1,3-dipolar es regido por los orbitales moleculares de frontera de los sustratos. La reacción de dipolos con dipolarófilos puede involucrar, una interacción LUMO-dipolo/HOMO-dipolarófilo o una interacción HOMO-dipolo/LUMO-dipolarófilo, dependiendo de la naturaleza del dipolo y del dipolarófilo.¹⁹⁸

Según lo anterior, los precursores clave **3**, **6-9** cumplen con los requerimientos estructurales necesarios para ser transformados en las nuevas 1,4-epoxitetrahydro-1-benzazepinas **11-15**. Poseen un grupo amino que puede ser fácilmente oxidado a su correspondiente nitrona y, además, un fragmento olefínico que puede actuar como un dipolarófilo y reaccionar con la nitrona (tiene características de un dipolo y ha sido previamente preparada) en un proceso concertado conocido como cicloadición intramolecular

1,3-dipolar. De esta manera, las aminas **3**, **6-9** son sustratos adecuados para la generación simultánea de un enlace C-C y C-O con los cuales se puede construir un nuevo anillo isoxazolidínico.

Es por esto que una vez obtenidas y purificadas, las aminas **3**, **6-9** se sometieron a un proceso de oxidación selectiva con peróxido de hidrógeno en la presencia de tungstato de sodio, siguiendo la metodología propuesta por Murahashi y colaboradores.^{199,200} En estas condiciones se generaron *in situ* las correspondientes nitronas, las cuales, después de ser eliminado el exceso de agente oxidante y el disolvente, se calentaron en un disolvente apropiado para inducir térmicamente la cicloadición 1,3-dipolar (Esquema 45). Así se obtuvieron los cicloadductos **11-14** como sustancias viscosas y amarillas en algunos casos, y en otros, como cristales blancos o amarillos, con rendimientos entre 80-30%. De los cicloadductos esperados **15**, se discutirá más adelante.

Esquema 45. Preparación de los 1,4-epoxitetrahidro-1-benzazepinas 11-15



- 11** : R⁴ = arilo
- 12** : R⁴ = 1'-naftilo
- 13** : R⁴ = 2'-(3'-(4'-)piridilo
- 14** : R⁴ = COOCH₃
- 15** : R⁴ = CH₂CN, CH₂COEt

Reactivos y condiciones de reacción: (i) H₂O₂ 30% (3-5 equiv.), Na₂WO₄·2H₂O (10-15%), MeOH, 9-72 h, 0-25 °C; (ii) tolueno, 40-90 °C, 2-30 h

Fuente: Autor

El curso de estas reacciones fue monitoreado por CCF. En todos los casos se observó la formación de uno de los dos posibles 1,4-epoxicicloaductos diastereómeros esperados. Posteriormente, y con ayuda del análisis por resonancia magnética nuclear y en algunos casos, por difracción de rayos X de monocristal, fue establecido inequívocamente que el cicloaducto formado fue el *exo*. Esto se puede explicar recurriendo a la literatura especializada, según la cual, en la mayoría de los casos, la nitrona *Z* es la más estable, y como se había mencionado más arriba, las nitronas asimétricas poseen dos formas isómeras en solución y cada una de ellas cuando se adiciona a un dipolarófilo produce su correspondiente diastereómero, pero en contraste con lo recién expuesto, las nitronas de las aminas **11-14** sólo produjeron uno de los dos posibles cicloaductos. Se puede suponer entonces, que como las nitronas isómeras formadas en la etapa de oxidación se encuentran en equilibrio dinámico, el proceso de la interconversión de la nitrona *E* a la *Z* ocurrió más rápido que el proceso de su cicloadición 1,3-dipolar, por lo que sólo la nitrona *Z* intervino en la reacción de cicloadición y se transformó en el producto de control termodinámico, el 1,4-epoxicicloaducto *exo*.

En cuanto a las condiciones de reacción utilizadas tanto en la etapa de oxidación de las aminas como en la de cicloadición, se puede constatar que, en términos generales, los precursores clave presentan diferente susceptibilidad a la oxidación porque tardaron en transformarse entre 9 y 72 horas en agitación permanente, siendo las aminas **3u-v**, **3x-y**, **7e**, **7f**, **7h**, **7k**, **7l**, **7q** y **7r** las menos reactivas, ya que presentaron los tiempos de reacción más prolongados. Es evidente que la presencia de halógenos como cloro y flúor en la posición *orto* del anillo de benceno bencílico en las aminas **3** influyó considerablemente en el proceso de oxidación del enlace -NH-CH₂- que condujo a la nitrona y, quizás aún más, por los impedimentos estéricos, en el curso normal de la cicloadición intramolecular de la nitrona recién formada; a pesar de las anteriores dificultades, los rendimientos de los cicloaductos formados fueron mayores al 60%. En cambio, para las aminas **7**, parece ser que los factores estéricos no tuvieron tanta importancia como sí los factores de tipo electrónico, ya que el nitrógeno de la anilina al tener como sustituyentes los fragmentos 2-(3-)(4-)piridilmetilo-, éstos también pueden sufrir oxidación en los nitrógenos piridínicos

al ser más básicos que el nitrógeno de la anilina; es decir, durante la oxidación muy seguramente se forman los N-óxidos de piridina que retardarían drásticamente la formación de las nitronas de interés, reduciendo también sus rendimientos, que fue justamente lo que se observó. Los mayores tiempos de reacción se presentaron principalmente para las aminas N-2- y N-4-piridilmetilo sustituidas, y los rendimientos inferiores al 50% fueron los registrados para los cicloaductos 2-piridil sustituidos. Infortunadamente, en las condiciones utilizadas, las aminas **7i** y **7o** no se transformaron en sus respectivos cicloaductos, ya que durante el curso de la reacción, lo único que se observó por CCF fueron muchos productos de descomposición. Vale la pena resaltar que la purificación por cromatografía en columna de los cicloaductos **13** fue muy dispendiosa, precisamente por la naturaleza aún más polar que le confiere la presencia del anillo piridínico (la polaridad aumenta desde la 2-piridina a la 4-piridina), y por la presencia de muchos productos colaterales. Esto mismo sucedió durante la purificación de los 1,4-epoxicicloaductos **14**, los cuales se aislaron con rendimientos entre 53-40%, pero sus tiempos de formación fueron menores que los registrados en la formación de la gran mayoría de cicloaductos 2-aril(piridil)-sustituidos. De igual forma, la conversión de las aminas **6** a las respectivas nitronas se demoró entre 29-10 h, y la posterior cicloadición de éstas últimas produjo las 2-*exo*-(1'-naftil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepinas **12** con rendimientos entre 69-43%, siendo los biciclos **12d** y **12e** los que presentaron los rendimientos más bajos. Los bajos rendimientos de estos dos cicloaductos también se pueden explicar por el impedimento estérico que ocasiona el grupo metilo en C-9 durante los procesos de oxidación de sus aminas precursoras y de cicloadición intramolecular de las sus nitronas.

Los 1,4-epoxicicloaductos **11-14** fueron completamente caracterizados por espectroscopía de infrarrojo (IR), cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM), resonancia magnética nuclear mono y bidimensional (RMN) y, en algunos casos, por difracción de rayos X de monocristal (DR-X).

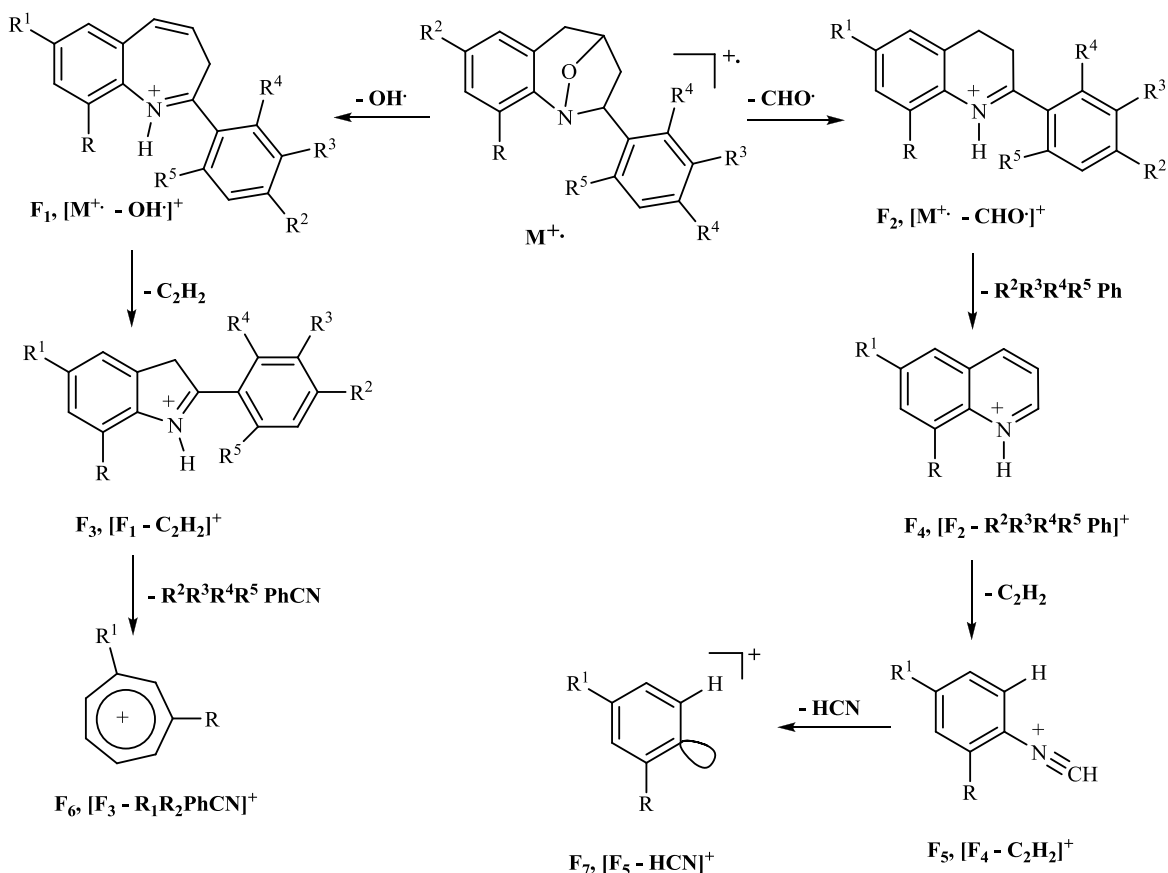
Los espectros de IR de **11-14** (Anexos 5.1 y 6.1) no presentan las bandas de absorción correspondientes a los grupos amino (-N-H) y alilo, características de sus precursores **3**, **6**-

8, pero si se observan las bandas correspondientes a la vibración de tensión del enlace -C-O-, en la región de 1050-1011 cm^{-1} , y la vibración de tensión del enlace -N-O-, en la región de 1001-983 cm^{-1} . Además, para los cicloaductos **14**, se registran las bandas correspondientes al grupo éster: de vibración de tensión del enlace -C=O, en la región de 1745-1744 cm^{-1} y de vibración de tensión del enlace -C-O- (corresponden a dos vibraciones -C-O- acopladas) en las regiones de 1208-1197 cm^{-1} y de 1180-1176 cm^{-1} .

Los espectros de masas corroboran la formación de **11-14** (Anexos 5.2, 6.2), al registrar los picos de los iones moleculares que coinciden con los pesos de sus fórmulas condensadas. Las fragmentaciones comunes de los iones moleculares de los cicloaductos **11-13**, están determinadas por la pérdida de los radicales hidroxilo ($\text{HO}\cdot$) y formilo ($\text{CHO}\cdot$), que condicionan la aparición de los iones fragmento designados como F_1 y F_2 , cuyas estructuras más probables son las de iones benzoazepinio y dihidroquinolinio, respectivamente. Para los 2-*exo*-aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas **11**, estos iones fragmento decaen por diferentes canales de fragmentación mediante las sucesivas pérdidas de una molécula de benceno sustituido ($\text{R}^2\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{Ph}$) y de acetileno, y condicionan la generación de los iones fragmento de tipo quinolinio, F_3 , tropilio, F_6 y arilisonitrililo, F_5 ; éste último es el catión pico de base en **11q-y**. En el esquema 46 se propone un posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de este tipo de compuestos.

La fragmentación de los iones moleculares de las 2-*exo*-(1'-naftil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepinas **12**, involucra presumiblemente, la pérdida de una molécula de dihidrobenzo[1,2]oxazol ($\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{R}^4\text{C}_8\text{H}_3\text{NO}$), que da origen a los iones pico de base F_4 para los cicloaductos **12a**, **12c** y **12d** con una relación m/z de 154 unidades. La estructura más probable de estos iones es la del catión radical vinil-1-naftilio. Por otra ruta alterna, los iones moleculares, después de sufrir una fragmentación análoga a la *retro-Diels-Alder* con migración de un hidrógeno β al átomo de nitrógeno, originan los cationes-radicales azadiénicos F_6 , que son, a su vez, los iones picos de base para los cicloaductos **12e** y **12f**. Otra fragmentación tiene que ver con la pérdida de $\text{C}_{10}\text{H}_{12}$ a partir de F_2 que origina el ión fragmento F_7 , con una posible estructura de tipo ión arilisonitrililo (Esquema 47).

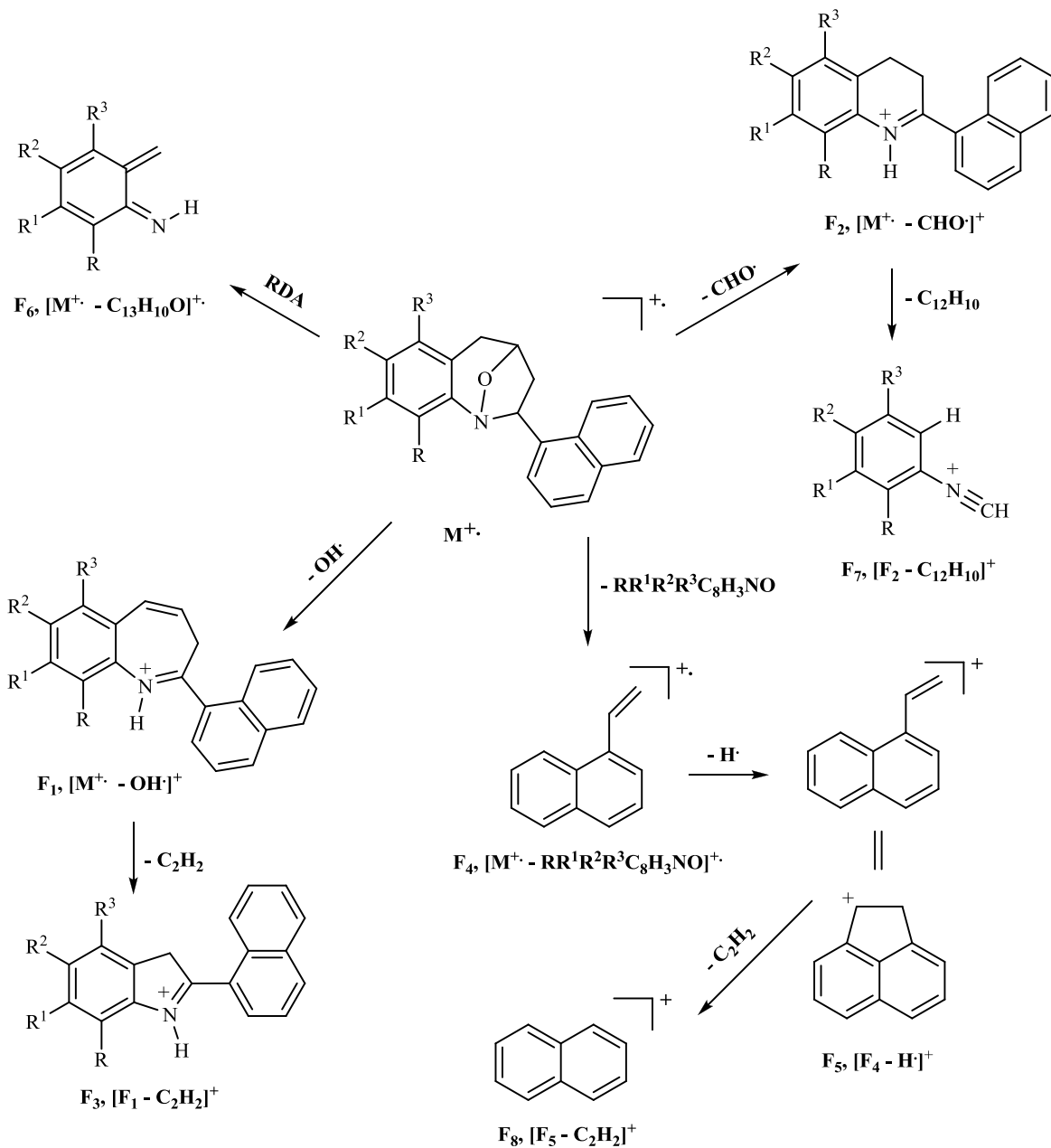
Esquema 46. Posible patrón de fragmentación de iones moleculares de los 1,4-epoxiciclooaductos 11



Fuente: Autor

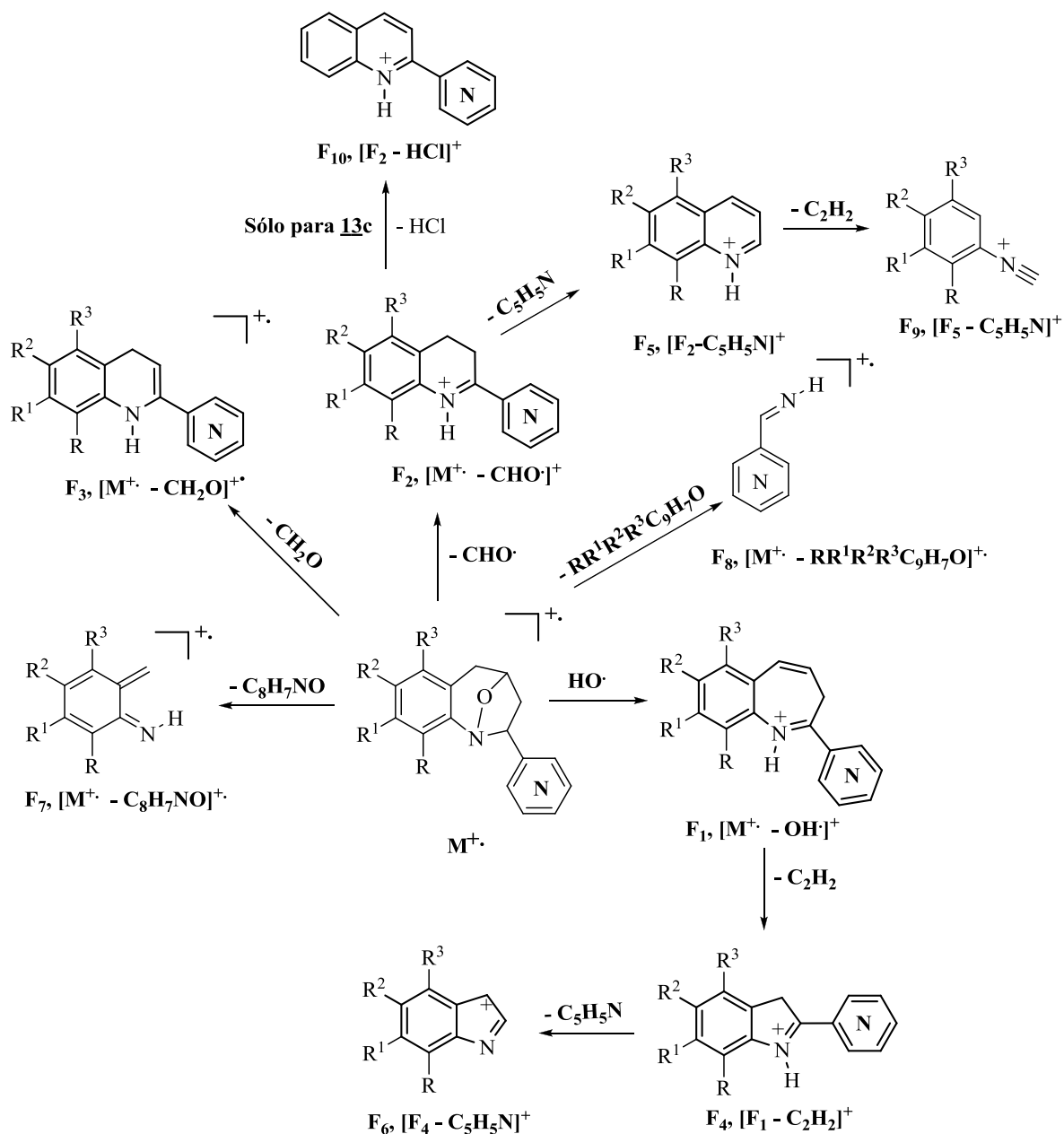
Para los ciclooaductos 13, sus iones moleculares además de perder radicales formilo e hidroxilo, también sufren pérdidas de una molécula de formaldehído. Las demás fragmentaciones se originan por pérdidas sucesivas desde los cationes o cationes radicales resultantes. Los iones picos de base en 13a, 13b, 13g-13j, 13m-o tienen como estructura probable el catión arilisonitrililo F_9 , en 13c-13e, 13l y 13p el ión pico de base corresponde al catión radical 2-(3-)(4-)-piridinilmetanimina F_8 , mientras que en 13f y 13k, el catión radical 6-metilenciclohexa-2,4-dienimina F_7 es el ión pico de base. El compuesto 13c posee un átomo de cloro en 7-C, por lo que otra de las fragmentaciones que da el ión fragmento F_2 , es justamente la pérdida de una molécula de HCl; así es como posiblemente se genera el catión quinolinio F_{10} (Esquema 48).

Esquema 47. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 2-*exo*-(1'-naftil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepinas 12



Fuente: Autor

Esquema 48. Posibles fragmentaciones de los iones moleculares de los cicloaductos **13**

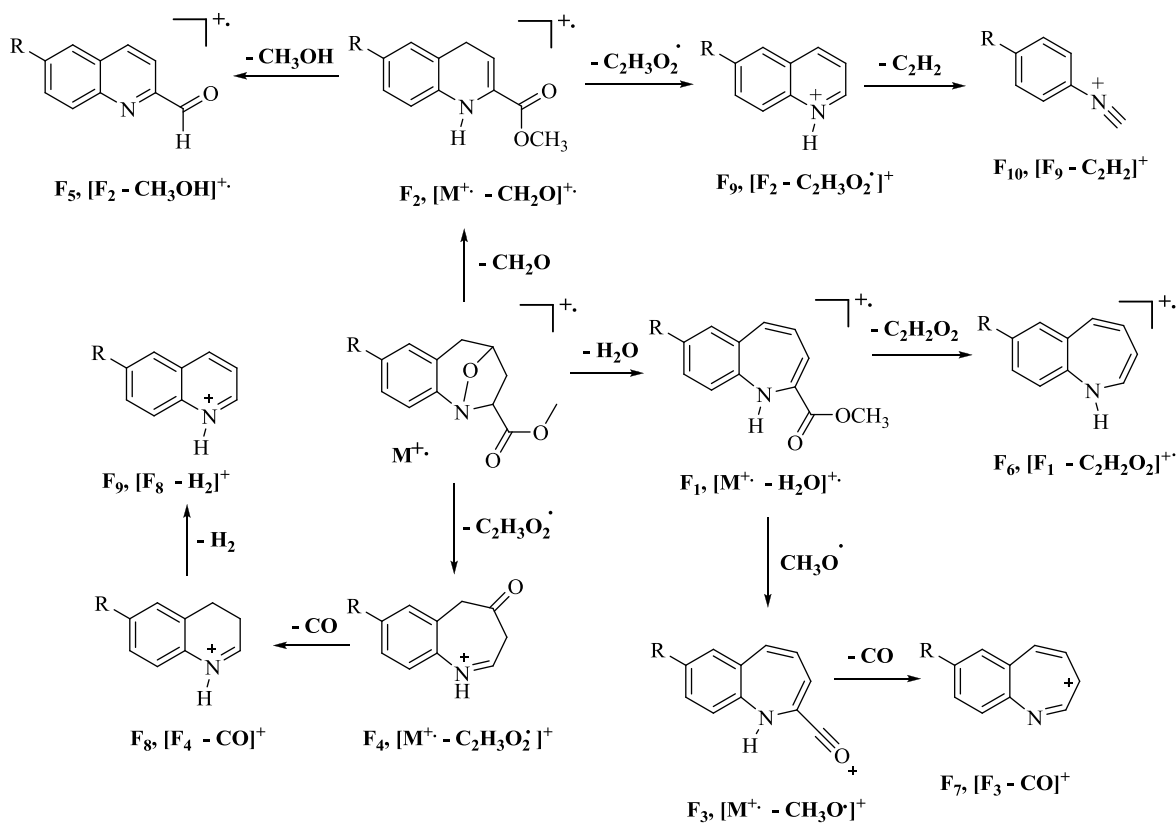


Fuente: Autor

Los iones moleculares de las 2-*exo*-metoxicarbonil-1,4-epoxitetrahydro-1-benzazepinas **14** se registran como picos de alta intensidad (100-86%), siendo el ión pico de base para **14b**. El ión quinolinio es muy posiblemente la estructura del pico de base para los cicloaductos

14a y **14c**. Presumiblemente, las principales fragmentaciones del ión molecular se registran cuando sufre pérdidas de moléculas de agua y formaldehído. Los iones resultantes de estas pérdidas pueden, a su vez, perder moléculas de monóxido de carbono, metanol y radicales de tipo metoxilo y metoxicarbonilo (Esquema 49).

Esquema 49. Posible patrón de fragmentación de iones moleculares de los 1,4-epoxicicloadductos **14**



Fuente: Autor

Es pertinente anotar que en los cromatogramas obtenidos de los crudos de reacción analizados, siempre se detectó un solo pico cromatográfico, con lo cual se concluye que durante el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-olefina se formó uno de los dos posibles estereoisómeros, el cual, como veremos en la discusión de los datos de RMN, resultó ser el cicloadducto *exo*.

La información obtenida de la interpretación de los espectros de RMN ^1H (Anexos 5.3 y 6.3) y RMN ^{13}C (Anexos 5.4 y 6.4), pero especialmente de los bidimensionales de correlación homonuclear: ^1H , ^1H -COSY (Anexos 5.5 y 6.5) y NOESY (Anexos 5.7 y 6.7), y heteronuclear: HSQC y HMBC, confirmó inequívocamente la identidad y la estereoquímica exclusivamente *exo* de los cicloaductos **11-14**, corroborando de paso lo que anteriormente se había observado en el análisis de los compuestos por cromatografía de gases, lo cual es un claro indicativo de que la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar transcurrió con un alto grado de estereoselectividad; es decir, en el proceso de cicloadición sólo participó la nitrona Z.

La determinación de las estructuras de estos tipos de compuestos se realizó tomando como parámetros de referencia los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de los protones del recién generado anillo azepínico. Por eso, la discusión se centrará principalmente en las señales de esos seis protones. Del análisis realizado se puede concluir que los protones 2-H y 3- $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ en los 1,4-epoxicicloaductos **11-14** fueron los que mostraron diferencias significativas en los valores de sus desplazamientos químicos (Tablas 1, 2, 3 y 4), siendo los de los cicloaductos **11v-y** y **12a-f** los que mostraron la mayor diferencia. De los valores reportados en la tabla 1, se infiere que el grado de desprotección que sufren esos tres protones se debe, en primera instancia a la tensión angular que experimenta el anillo isoxazolidínico, y en segunda instancia, a la presencia de los átomos de flúor y/o cloro en las posiciones 2'- y 2'', 6'- del anillo de benceno en **11**, mientras que en **12** la causa es, indudablemente, las interacciones con los protones del anillo de naftaleno. Además, en los espectros de **11v-y** se observó que el protón estereogénico 2-H resuena a campo más bajo que lo observado en los espectros de otras moléculas análogas ya descritas,¹⁸⁷ generando una señal que, en algunos casos, se solapa con la señal del otro protón estereogénico 4-H, lo que dificultó sus asignaciones individuales y la determinación de las correspondientes constantes de acoplamiento, e incluso resuena a campo más bajo que este último. En los espectros de **12** también se observa que el protón 2-H resuena a campo más bajo que 4-H. De otro lado, mientras que en los espectros de los cicloaductos análogos **11c**, **11g**, **11h**, **11k**, **11m**, **11o** y **11p** las señales de los protones 3- H_A y 3- H_B se

solapan y aparecen a campo alto, en los espectros de **11v-y** presentan una clara diferenciación en sus entornos electrónicos, nuevamente causada por la vecindad de los átomos de cloro y/o flúoro, por lo que sus desplazamientos químicos están bien definidos. Entre los cicloaductos **13** la desprotección de 2-H y 3-H_AH_B es mayor, cuando el sustituyente en C-2 es el anillo de la 2-piridina (**13l-p**).

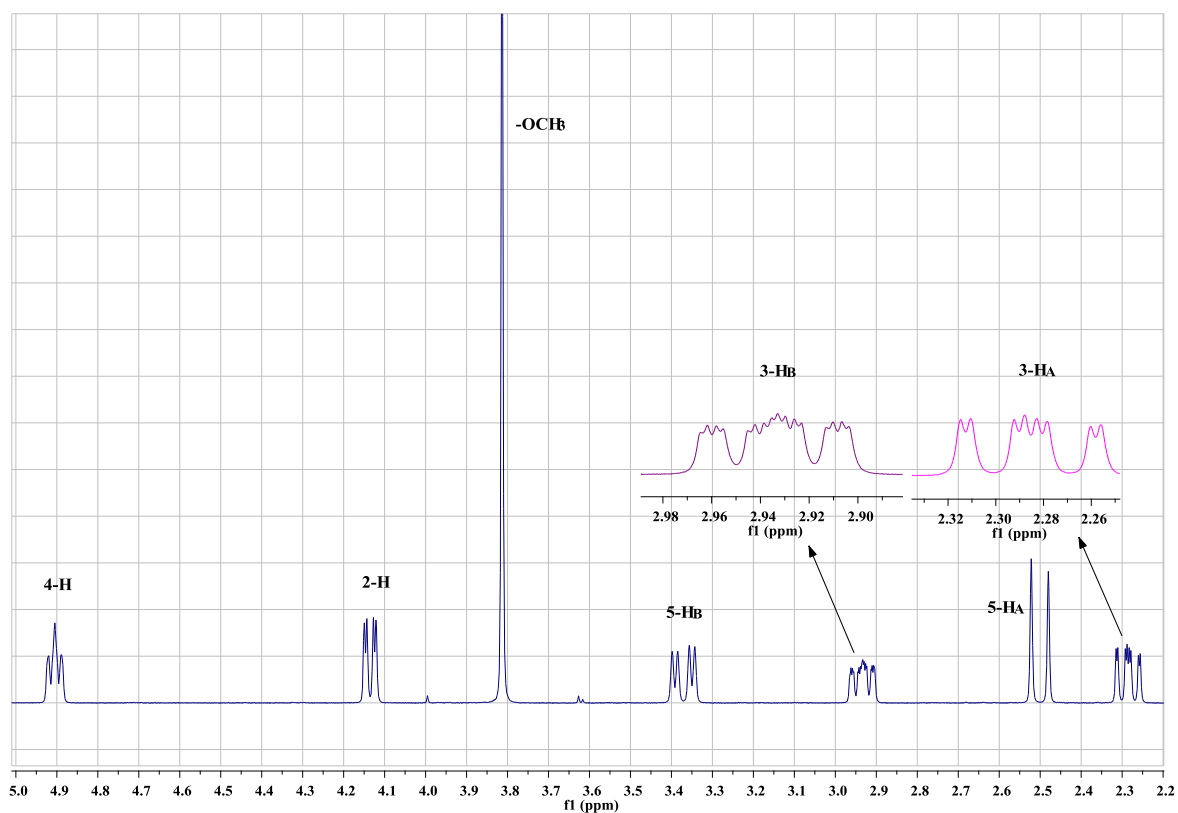
La presencia del grupo carbometoxilo en C-2 de los cicloaductos **14**, no crea tanta protección de los protones 2-H y 3-H_AH_B, razón por la cual éstos resuenan a campo más alto que sus protones análogos en los cicloaductos **11-13**. Así pues, a juzgar por los valores de desplazamientos químicos que aparecen en la tablas 1-4, es el protón 3-H_B el que sufre mayor desprotección ocasionada por la presencia de los halógenos ubicados en 2'-C/6'C en **11v-y**, del naftaleno en **12a-f**, de la piridina (es aún mayor el efecto con la 2-piridina en **13l-p**) en **13**, y del acetato de metilo en **14a-c**.

En la figura 37 se reproduce la zona alifática del espectro de RMN ¹H de **14a**, en la que se puede observar cada una de las señales que generan los protones del anillo azepínico. A 2.29 ppm y 2.93 ppm resuenan los protones 3-H_A y 3-H_B, generando señales con forma de doblete de doblete de doblete y de doblete de doblete de doblete de doblete, respectivamente. El doblete ancho y el doblete de doblete centrados en 2.50 ppm y 3.37 ppm, son las señales que generan los protones 5-H_A y 5-H_B, respectivamente. Por último, las señales de los protones 2-H y 4-H se ubican en 4.14 ppm y 4.91 ppm, respectivamente.

Las anteriores asignaciones, así como la de todos los protones presentes en las moléculas de los cicloaductos **11-14**, se corroboraron con ayuda de los espectros de correlación homonuclear COSY. Como ejemplo representativo, se analiza el espectro ¹H, ¹H-COSY de la 6,8-dimetil-2-*exo*-(2'-piridil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepina **13p** (Figura 38), en el cual se observan las correlaciones geminales de los protones 3-H_A/3-H_B (2.56 ppm y 2.94 ppm, línea negra), y 5-H_A/5-H_B (2.37 ppm y 3.16 ppm, línea morada), así como las correlaciones vecinales entre los protones 4-H (4.95 ppm)/3-H_B (línea roja), 4-H/5-H_B (línea rosada), 2-H (4.72 ppm)/3-H_A (línea aguamarina); las correlaciones entre los

protones piridínicos 4'-H/5'-H (7.17 ppm y 7.72 ppm, línea azul claro), 5'-H/6'-H (7.90 ppm, línea azul oscuro), 3'-H (8.54 ppm)/4'-H (línea fucsia), y entre el protón aromático 7-H (6.85 ppm) con los protones de los dos grupos metilo en 6-C y 8-C (líneas verde y amarilla, respectivamente).

Figura 37. Desplazamientos químicos de los protones azepínicos en el espectro de RMN ^1H del cicloaducto **14a**

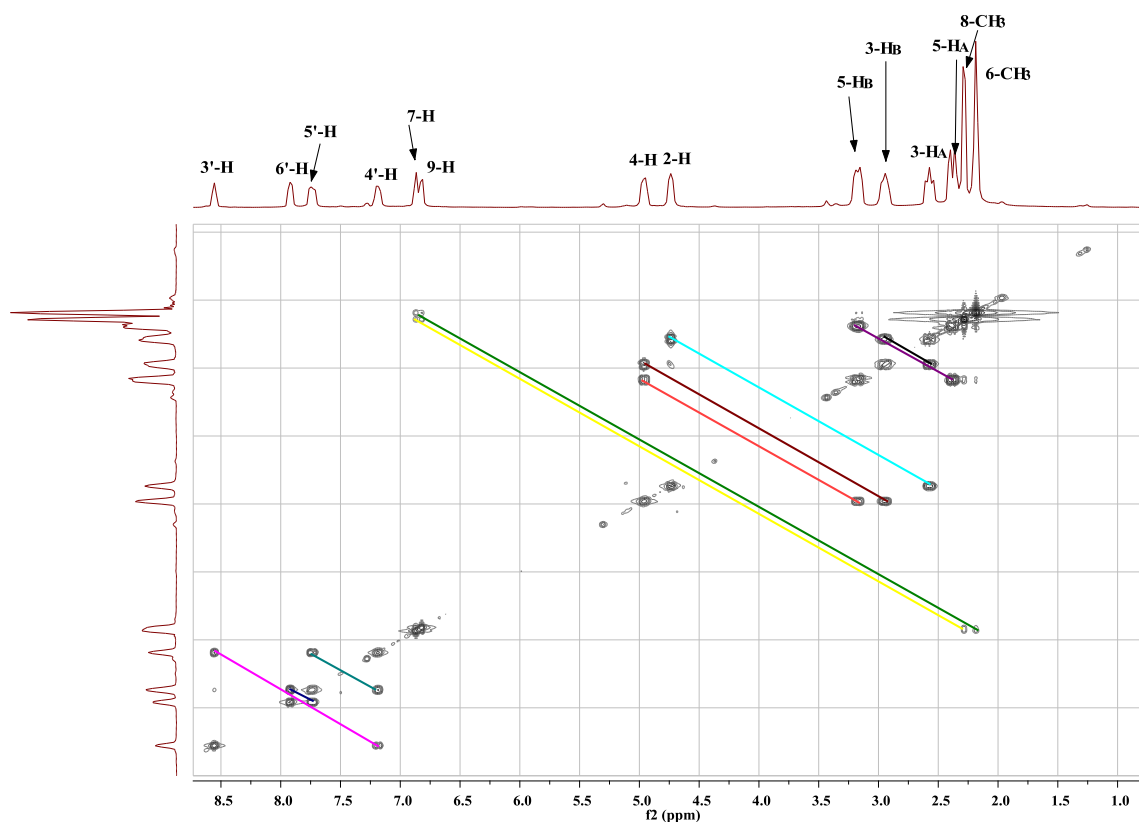


Fuente: Autor

Los espectros de RMN ^{13}C y DEPT-135 también corroboran la generación del anillo tetrahydroazepínico, al registrar las señales de los dos carbonos secundarios 3-C y 5-C, y las dos de los carbonos metínicos 2-C y 4-C, además de las señales de los carbonos aromáticos (Tablas 5, 6, 7 y 8). La discusión se centrará en la asignación de los desplazamientos químicos de los carbonos del anillo azepínico debido a que éstos son los más informativos.

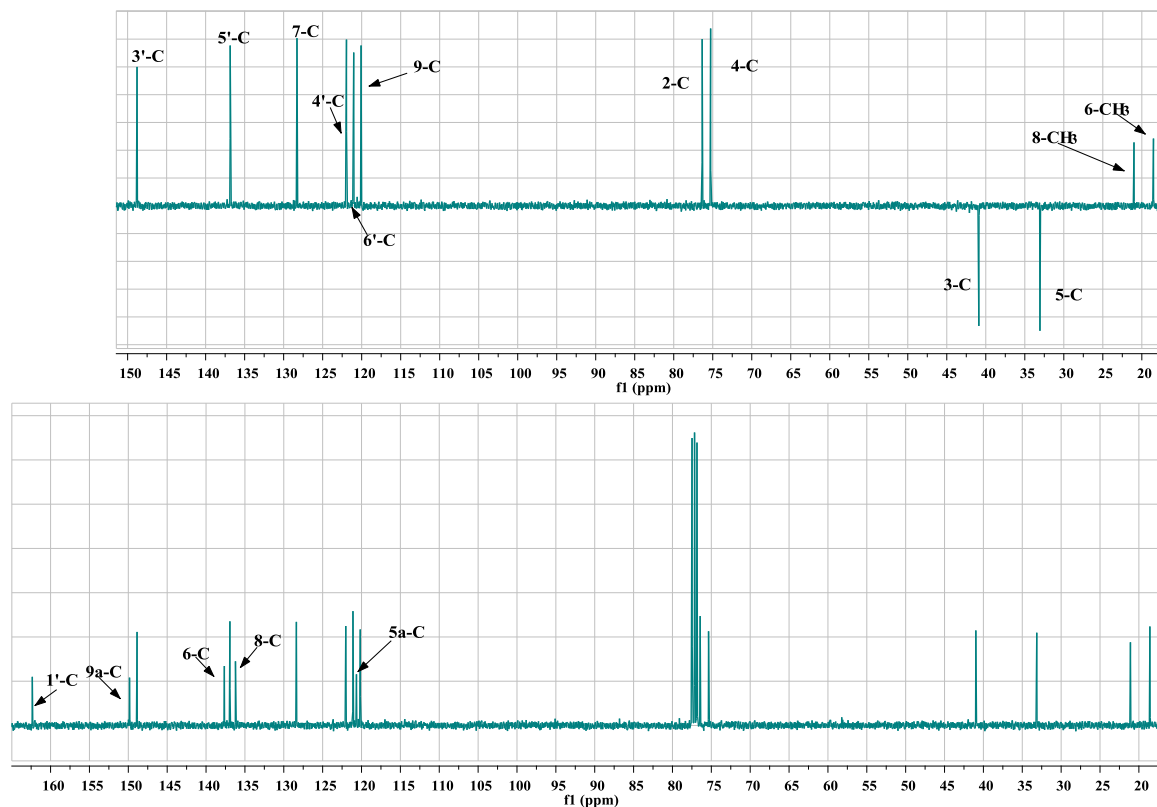
Para tal fin, nuevamente se ha tomado como modelo el espectro del cicloaducto de RMN ^{13}C de **13p** (Figura 39). Así, las señales que se registran en 40.9 y 33.1 ppm fueron asignadas a los carbonos metilénicos 3-C y 5-C, mientras que las señales que aparecen en 76.4 y 75.3 ppm pertenecen a los carbonos metínicos 4-C y 2-C, respectivamente. Las anteriores asignaciones y la de todos los carbonos que constituyen las moléculas de los cicloaductos sintetizados, se corroboraron con los espectros DEPT-135 y con los de correlación heteronuclear HSQC y HMBC. Para que no queden dudas sobre las asignaciones realizadas, en la figura 39 también se muestra el espectro DEPT-135 de **13p**, en el que se observa claramente las señales de los carbonos metilénicos en fase opuesta a la de los carbonos metínicos y de los grupos metilo.

Figura 38. Principales correlaciones entre los protones del cicloaducto **13p**



Fuente: Autor

Figura 39. Espectros de RMN ^{13}C y DEPT-135 de la 6,8-dimetil-2-*exo*-(2'-piridil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1(H)-benzoazepina **13p**



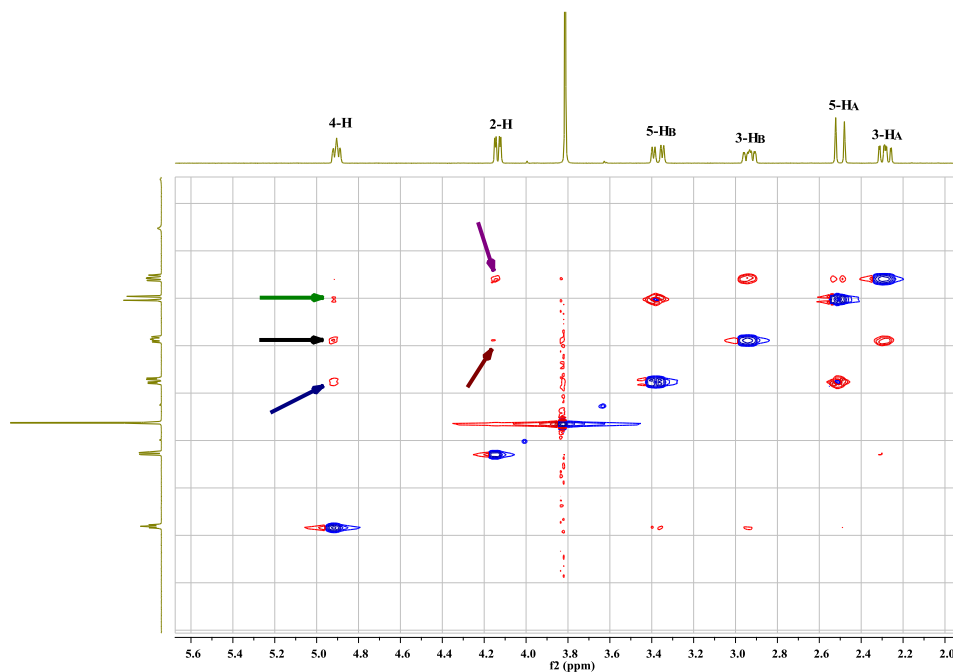
Fuente: Autor

Con el fin de establecer la estereoquímica de los cicloaductos aislados **11-14**, se realizaron experimentos NOESY a cada uno de ellos. En dicho experimento, se pudo evidenciar la ausencia de la interacción espacial entre los protones metínicos estereogénicos 4-H y 2-H, un claro indicativo de una disposición anti de estos dos protones. Sin embargo, aunque el “cross peak” entre estos dos protones está ausente, su mutua disposición se pudo definir indirectamente, a través de la magnitud de las interacciones espaciales que presenta el protón 2-H con los protones 3-H_A y 3-H_B, así como las que presenta el protón 4-H con los protones 5-H_A/5-H_B, y 3-H_A/3-H_B. La intensidad de los contornos de los “cross peaks” que resultan de dichas interacciones, indica la proximidad entre ellos y por tanto, la mutua disposición espacial. Según este criterio, en los espectros NOESY de los cicloaductos **14a** y

13n, por ejemplo (Figura 40 y 41), el protón 2-H presenta una interacción más intensa con el protón 3-H_A (flecha morada) que con el protón 3-H_B (flecha roja), de lo cual se deduce que 2-H y 3-H_A comparten una misma disposición, que por las constantes de acoplamiento entre ellos debe ser una disposición axial; por lo tanto, el protón 3-H_B tiene una disposición ecuatorial. Al analizar las interacciones del protón 4-H con los protones 5-H_A (flecha verde) y 5-H_B (flecha azul), se constata que la intensidad con el segundo protón es mayor y por tanto, 5-H_B y 4-H se orientan de manera pseudoecuatorial (según sus constantes de acoplamiento), mientras que la disposición de 5-H_A únicamente puede ser axial, disposición que se corrobora mediante la interacción espacial con el protón axial 3-H_A. La disposición pseudoecuatorial de 4-H también se corrobora con la intensidad del contorno que resulta de la interacción con el protón ecuatorial 3-H_B (flecha negra), mientras que con el protón axial 3-H_A esta interacción es prácticamente nula.

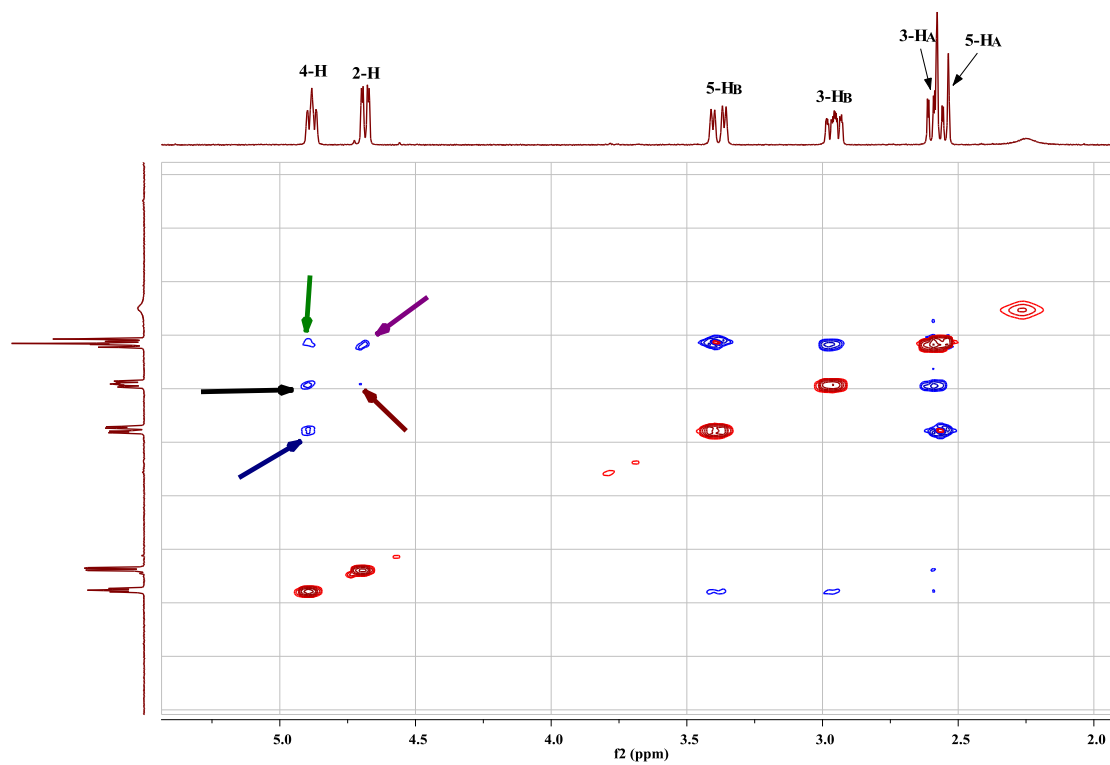
Como ya se hizo alusión, todas las anteriores disposiciones espaciales se pueden verificar con base en los valores de las constantes de acoplamiento de los seis protones azepánicos.

Figura 40. Espectro NOESY del cicloadducto 14a



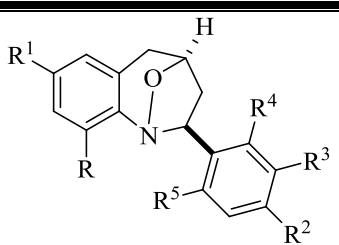
Fuente: Autor

Figura 41. Espectro NOESY de la 7-flúoro-2-*exo*-(2'-piridil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(*H*)-benzoazepina **13n**



Fuente: Autor

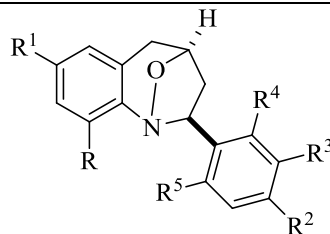
Tabla 1. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los cicloaductos **11**

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS PROTONES																			
 <p style="text-align: center;">11</p>																			
Compuesto	Protones Azeptínicos					Protones del Benceno				Protones Aromáticos					Otros protones				
	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	6-H	7-H	8-H	9-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	R	R ¹	R ²	R ³
11c	4.58 dd 8.3, 2.9	2.67-2.57 m		4.96 ddd 7.1, 5.2, 1.9	2.54 d 16.8	3.40 dd 16.8, 5.3	7.29 s	----	7.30 d 8.0	6.97 d 8.0	7.45 d 8.0	7.36 t 8.0	7.27 t 8.0	7.36 t 8.0	7.45 d 8.0	----	----	----	----
11g	4.61 dd 8.0, 3.0	2.61-2.57 m		4.98 ddd 6.0, 5.4, 2.3	2.56 d 16.6	3.43 dd 16.6, 5.4	7.21-7.15 m			7.10 dd 8.2, 2.1	7.47- 7.43 m	7.05 t 8.7	----	7.05 t 8.7	7.47- 7.43 m	----	----	----	----
11h	4.62 dd 7.8, 3.9	2.67-2.60 m		4.98 ddd 6.5, 5.3, 2.5	2.56 d 16.6	3.43 dd 16.6, 5.3	7.22-7.11 m			7.11 d 2.4	----	6.83 dd 8.2, 2.4	7.29 t 7.9	7.03 d 7.6	----	----	----	3.85 s	
11k	4.57 dd 7.1, 3.5	2.64-2.57 m		4.96 ddd 6.8, 5.0, 2.6	2.51 d 16.5	3.39 dd 16.5, 4.6	6.95 s a	----	6.98 d 8.2	7.00 d 8.2	7.35 d 7.9	7.17 d 7.9	----	7.17 d 7.9	7.35 d 7.9	----	2.31 s	2.35 s	----
11m	4.52 dd 7.5, 3.8	2.59-2.53 m		4.93 ddd 7.2, 5.4, 2.8	2.52 d 16.9	3.38 dd 16.9, 5.4	7.13 s a	----	7.14 dd 8.3, 2.2	7.00 d 8.3	7.47 d 8.5	7.33 d 8.5	----	7.33 d 8.5	7.47 d 8.5	----	----	----	----
11o	4.55 dd 8.4, 2.8	2.63-2.54 m		4.96 t 6.0	2.53 d 16.2	3.39 dd 16.8, 5.2	7.13 s	----	7.14 d 7.6	7.03 d 7.6	7.30 s	----	7.09 d 7.2	7.25 t 7.2	7.21 d 7.2	----	----	----	2.38 s

Fuente: Autor

Continuación Tabla 1

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS PROTONES

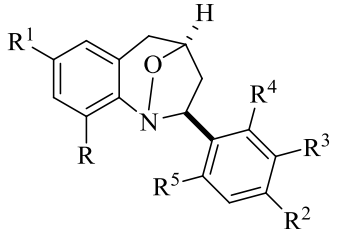


11

Compuesto	Protones Azepínicos					Protones del Benceno				Protones Aromáticos					Otros protones				
	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	6-H	7-H	8-H	9-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	R	R ¹	R ²	R ³
11p	4.48 dd 7.8, 3.4	2.60-2.56 m		4.94 td 7.4, 2.6	2.49 d 16.4	3.37 dd 16.4, 5.6	6.80 s	---	6.85 s	---	7.44 d 8.0	7.34 d 8.0	---	7.34 d 8.0	7.44 d 8.0	2.26 s	2.29 s	---	---
11q	4.91- 4.94 m	2.50 dddd 12.7, 7.7, 2.8, 1.2	2.74 ddd 12.7, 8.7, 1.6	4.94- 4.91 m	2.58 d 16.6	3.44 dd 16.6, 5.3	7.21-7.16 m			7.10 dd 8.1, 2.0	---	7.32 dd 7.5, 1.1	7.22 td 7.5, 1.5	7.35 td 7.7, 1.1	7.90 dd 7.7, 1.5	---	---	---	---
11r	4.91 d a 7.8	2.55 dddd 12.7, 7.7, 2.8, 1.4	2.66 ddd 12.7, 8.5, 1.9	4.96 ddd 7.5, 5.6, 1.2	2.57 d 16.6	3.44 dd 16.6, 5.4	7.27-7.15 m			7.10 dd 6.4, 1.7	---	7.04 ddd 8.2, 8.0, 1.2	7.27-7.15 m		7.80 td 7.6, 1.7	---	---	---	---
11s	4.89 dd 8.7, 2.8	2.48 dddd 12.8, 7.7, 2.8, 1.5	2.73 ddd 12.8, 8.7, 1.8	4.90 ddd 6.9, 5.4, 1.8	2.54 d 16.7	3.39 dd 16.7, 5.4	6.99 s a	---	6.98 d 6.4		---	7.36 dd 7.7, 1.2	7.22 td 7.7, 1.6	7.33 td 7.7, 1.2	7.89 dd 7.7, 1.6	---	2.34 s	---	---
11t	4.86 dd 8.6, 2.8	2.49 dddd 12.8, 7.7, 2.8, 1.2	2.70 ddd 12.8, 8.6, 1.6	4.90 ddd 7.1, 5.4, 0.8	2.55 d 16.8	3.39 dd 16.8, 5.4	7.15 s	---	7.16 d 8.2	7.03 d 8.2	---	7.31 dd 7.7, 0.9	7.22 td 7.7, 1.6	7.34 td 7.8, 0.9	7.84 dd 7.8, 1.6	---	---	---	---
11u	4.84 d 6.4	2.61- 2.54 m	2.64 ddd 12.9, 8.4, 2.0	4.93 ddd 7.1, 5.4, 1.8	2.55 d 16.8	3.40 dd 16.8, 5.4	7.14 s a	---	7.15 d 7.8	7.04 d 7.8	---	7.03 td 7.8	7.28- 7.24 m	7.18 td 7.7	7.44 td 7.7, 1.6	---	---	---	---

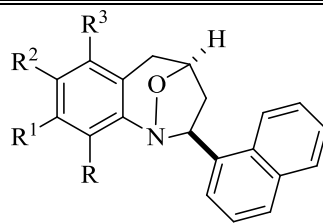
Fuente: Autor

Continuación Tabla 1

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS PROTONES																			
 <p style="text-align: center;">11</p>																			
Compuesto	Protones Azeptínicos						Protones del Benceno				Protones Aromáticos					Otros protones			
	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	6-H	7-H	8-H	9-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	R	R ¹	R ²	R ³
11v	5.41 dd 9.3, 3.0	2.44 ddd 12.9, 9.3, 1.9	3.37 dddd 12.9, 7.6, 3.0, 1.0	5.15 ddd 7.4, 5.4, 1.9	2.61 d 16.6	3.47 dd 16.6, 5.4	7.19-7.13 m		7.20 td 8.0, 2.5	7.25 dd 8.0, 1.0	----	7.37 d 8.0	7.19- 7.13 m	7.37 d 8.0	----	----	----	----	----
11w	5.17 dd 8.8, 0.9	2.39 dddd 12.6, 8.8, 4.7, 2.2	3.07 ddd 12.6, 7.7, 0.8	5.11 ddd 7.3, 5.1, 2.0	2.58 d 16.4	3.45 dd 16.4, 5.1	7.25-7.12 m				----	7.00 ddd 8.2, 8.0, 1.4	7.12-7.25 m		----	----	----	----	----
11x	5.36 dd 9.3, 3.1	2.41 ddd 12.9, 9.3, 1.9	3.37 dddd 12.9, 7.5, 3.1, 1.2	5.13 ddd 7.4, 5.3, 1.8	2.59 d 16.7	3.42 dd 16.7, 5.3	7.17- 7.13 m	----	7.17- 7.13 m	7.18 dd 7.9, 0.6	----	7.36 d 8.0	7.17- 7.13 m	7.36 d 8.0	----	----	----	----	----
11y	5.08- 5.13 m	2.37 dddd 12.7, 8.8, 4.7, 2.3	3.09 ddd 12.7, 7.6, 0.8	5.13- 5.08 m	2.56 d 16.6	3.42 dd 16.6, 5.1	7.13 s	----	7.25-7.15 m		----	7.01 ddd 8.1, 7.7, 1.7	7.25- 7.15 m	7.26 dd 8.4, 1.7	----	----	----	----	----

Fuente: Autor

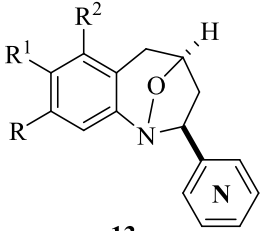
Tabla 2. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los cicloaductos **12**



12

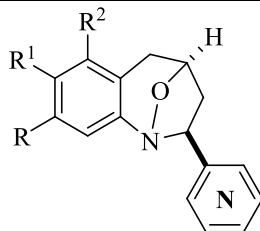
DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS PROTONES																					
Compuesto	Protones Azepínicos						Protones del Benceno				Protones del Naftaleno						Otros protones				
	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	6-H	7-H	8-H	9-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	7'-H	8'-H	R	R ¹	R ²	R ³
12a	5.29 dd 8.7, 2.5	2.58 ddd 12.4, 6.6, 2.5	2.87 dddd 12.4, 8.7, 1.6, 1.5	4.94 t 6.2	2.62 d 16.6	3.49 dd 16.6, 6.2	7.22-7.12 m				8.08 d 7.3	7.56 t 7.7	7.81 d 8.0	7.48 m	7.79 td 8.0, 2.8	7.48 m	7.91 m	---	---	---	---
12b	5.26 dd 8.7, 2.6	2.57 dddd 12.4, 5.6, 2.6, 1.2	2.86 ddd 12.4, 8.7, 1.6	4.95- 4.88 m	2.56 d 16.4	3.45 dd 16.5, 5.4	7.03 s	---	7.03 s		8.08 d 7.2	7.57 t 7.6	7.8 d 7.6	7.94- 7.88 m	7.53-7.45 m		7.79 dd 7.6, 2.8	---	---	2.37 s	---
12c	5.25 dd 8.7, 2.8	2.60 dddd 12.7, 7.6, 2.8, 1.2	2.86 ddd 12.7, 8.7, 1.7	4.92 t 5.8	2.62 d 16.8	3.47 dd 16.8, 5.3	7.08 s	---	7.14 dd 8.6, 0.4	7.07 d 8.7	8.04 d 7.2	7.55 t 7.6	7.81 d 8.4	7.91 m	7.52-7.45 m		7.77 m	---	---	---	---
12d	5.12 dd 8.8, 2.8	2.56 dddd 12.1, 8.0, 2.8, 1.2	2.85 ddd 12.1, 8.8, 1.6	4.89 t 6.3	2.57 d 16.4	3.43 dd 16.5, 5.8	6.99 d 8.2	7.20 d 8.2	---	---	8.18 dt 7.2, 1.0	7.58 dd 8.1, 7.3	7.81 dd 8.0, 0.6	7.92 m	7.52-7.45 m		7.73 m	2.32 s	---	---	---
12e	5.12 dd 8.7, 2.8	2.55 dddd 12.4, 7.6, 2.8, 1.2	2.88 ddd 12.4, 8.7, 1.6	4.90 t 6.3	2.58 d 16.6	3.47 dd 16.5, 5.5	6.97 d 7.8	7.03 d 7.8	---	---	8.25 d 7.2	7.60 t 8.0	7.82 d 8.2	7.91 dd 7.0, 2.5	7.43 td 6.8, 2.0	7.51 td 6.8, 1.2	7.75 dd 6.8, 2.0	2.21 s	2.28 s	---	---
12f	5.29 dd 8.8	2.57 dddd 12.2, 7.6, 2.6, 1.2	2.85 ddd 12.2, 8.8, 1.4	4.98 t 6.4	2.44 d 16.6	3.25 dd 16.6, 5.4	---	6.92 s	---	6.85 s	8.1 d 7.5	7.57 t 7.7	7.80 d 8.0	7.91 dd 6.3, 3.1	7.52-7.45 m		7.79 dd 6.4, 2.5	---	2.31 s	---	2.25 s

Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los cicloaductos **13**

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS PROTONES																			
 <p style="text-align: center;">13</p>																			
Compuesto	Protones Azepínicos						Protones del Benceno				Protones Pirídínicos				Otros protones				
	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	6-H	7-H	8-H	9-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	R	R ¹	R ²	
13a	4.63 dd 8.2, 3.0	2.56 dddd 12.8, 7.6, 3.0, 1.6	2.64 ddd 12.8, 8.8, 2.2	4.98 ddd 7.6, 5.2, 2.0	2.56 d a 16.8	3.42 dd 16.8, 5.2	7.20-7.11 m				7.06 dd 8.4, 2.2	8.61 d 2.0	----	8.51 dd 4.8, 1.6	7.29 dd 8.0, 4.8	7.88 ddd 8.0, 1.6, 0.8	----	----	----
13b	4.59 dd 8.4, 2.8	2.55 dddd 12.6, 7.2, 2.8, 1.2	2.62 ddd 12.6, 8.4, 2.0	4.36 ddd 7.2, 5.6, 2.0	2.52 d 16.8	3.38 dd 16.8, 5.6	6.95 s a	----	6.98 d 8.0	6.94 d 8.0	8.59 d 2.4	----	8.50 dd 4.8, 1.6	7.28 dd 7.9, 4.8	7.87 dt 7.9, 1.6	----	2.31 s	----	
13c	4.60 dd 7.6, 3.6	2.59 dddd 12.4, 7.6, 3.6, 1.2	2.64 ddd 12.4, 7.6, 2.4	4.97 ddd 7.6, 5.2, 2.0	2.54 d a 16.8	3.39 dd 16.8, 5.2	7.13 s a	----	7.15 dd 8.0, 2.4	7.00 d 8.0	8.60 d 2.4	----	8.51 dd 4.8, 2.4	7.31 dd 7.8, 4.8	7.87 dt 7.8, 1.8	----	----	----	
13e	4.62 dd 8.0, 3.2	2.61-2.55 m	2.64 d 12.8, 8.0, 2.8	4.97 ddd 8.0, 5.4, 2.8	2.58 d a 16.8	3.42 dd 16.8, 5.4	7.01 s a	----	7.03 d a 8.4	7.09 d 8.4	8.61 d 2.0	----	8.52 dd 4.8, 1.6	7.29 dd 8.0, 4.8	7.86 dt 8.0, 1.6	----	----	----	
13f	4.62 dd 8.0, 3.4	2.55 dddd 12.8, 7.2, 3.4, 0.8	2.61 ddd 12.8, 8.0, 2.6	5.02 ddd 7.2, 5.6, 2.4	2.37 d a 16.8	3.18 dd 16.8, 5.6	----	6.86 s	----	6.76 s	8.61 d 2.0	----	8.50 dd 4.8, 2.0	7.29 dd 8.0, 4.8	7.89 dt 8.0, 2.0	2.28 s	----	2.17 s	
13g	4.57 dd 8.8, 2.6	2.52 ddd 12.6, 7.6, 2.6	2.62 ddd 12.6, 8.8, 1.9	4.91 ddd 7.6, 5.2, 2.0	2.53 d a 16.8	3.38 dd 16.8, 5.2	7.18-7.10 m				7.03 dd 8.0, 2.7	7.39 d 6.0	8.54 d 6.0	----	8.54 d 6.0	7.39 d 6.0	----	----	----
13h	4.54 dd 8.8, 2.8	2.52 dddd 12.4, 7.8, 2.8, 1.2	2.63 ddd 12.4, 8.8, 2.0	4.92 ddd 7.8, 5.2, 2.0	2.51 d a 16.8	3.37 dd 16.8, 5.2	6.95 s a	----	6.98 dd 8.0, 2.0	6.94 d 8.0	7.39 dd 4.4, 1.2	8.55 dd 4.4, 1.6	----	8.55 dd 4.4, 1.6	7.39 dd 4.4, 1.2	----	----	----	

Continuación Tabla 3

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS PROTONES



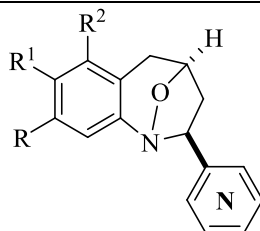
13

Compuesto	Protones Azepínicos						Protones del Benceno				Protones Piridínicos					Otros protones		
	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	6-H	7-H	8-H	9-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	R	R ¹	R ²
13i	4.54 dd 8.4, 2.8	2.54 ddd 12.8, 8.4, 1.8	2.57 dddd 12.8, 7.6, 2.8, 1.4	4.92 ddd 7.6, 5.4, 1.2	2.55 d a 16.8	3.40 dd 16.8, 5.4	6.86 dd 8.8, 2.8	----	6.88 td 8.4, 2.8	7.03 dd 8.4, 5.2	7.40 dd 4.8, 1.6	8.57 dd 4.8, 1.6	----	8.57 dd 4.8, 1.6	7.40 dd 4.8, 1.6	----	----	----
13j	4.57 dd 8.4, 2.8	2.59 dddd 12.8, 7.6, 2.8, 1.0	2.65 ddd 12.8, 7.6, 2.8, 1.0	4.94 ddd 12.8, 8.4, 2.0	2.58 d a 16.8	3.42 dd 16.8, 5.4	7.02 s a	----	7.09 dd 8.8, 2.4	6.96 d 8.8	7.39 dd 4.8, 1.6	8.58 dd 4.8, 1.4	----	8.58 dd 4.8, 1.4	7.39 dd 4.8, 1.6	----	----	----
13k	4.57 dd 8.8, 3.0	2.53 dddd 12.27, 7.4, 3.0, 1.2	2.61 ddd 12.2, 8.8, 2.2	4.98 ddd 7.4, 5.6, 1.8	2.36 d a 16.8	3.17 dd 16.8, 5.6	2.17 s	6.86 s a	----	6.75 s a	7.40 ddd 4.6, 1.6, 0.8	8.56 dd 4.6, 1.4	----	8.56 dd 4.6, 1.4	7.40 ddd 4.6, 1.6, 0.8	2.27 s	----	2.17 s
13l	4.73 dd 8.8, 2.5	2.58 ddd 12.6, 8.8, 1.8	2.95 dddd 12.6, 8.0, 2.4, 1.4	4.89 ddd 8.0, 5.2, 1.8	2.56 d a 16.8	3.39 dd 16.8, 5.2	7.19-7.09 m				----	8.53 ddd 4.8, 1.6, 0.8	7.19- 7.09 m	7.71 td 8.0, 1.8	7.9 dd 8.0, 0.4	----	----	----
13m	4.71 dd 8.8, 2.4	2.59 ddd 12.8, 8.8, 2.0	2.94 dddd 12.8, 8.0, 2.4, 1.2	4.89 ddd 8.0, 5.4, 1.8	2.53 d 16.8	3.37 dd 16.8, 5.4	6.96 s a	----	6.97 d 8.0	7.0 d 8.0	----	8.54 ddd 4.8, 1.8, 0.8	7.17 ddd 7.8, 4.8, 0.8	7.72 td 7.8, 1.8	7.90 d a 7.8	----	2.32 s	----

Fuente: Autor

Continuación Tabla 3

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS PROTONES

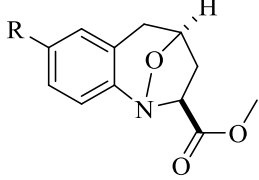


13

Compuesto	Protones Azepínicos						Protones del Benceno				Protones Piridínicos					Otros protones		
	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	6-H	7-H	8-H	9-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	R	R ¹	R ²
13n	4.68 dd 8.8, 2.4	2.58 ddd 12.8, 8.8, 1.6	2.96 dddd 12.8, 7.8, 2.4, 1.2	4.88 ddd 7.8, 5.2, 1.0	2.56 d a 16.8	3.38 dd 16.8, 5.2	6.88 dd 8.4, 2.8	----	6.86 dd 8.0, 2.8	7.07 dd 8.0, 5.2	----	8.53 ddd 4.8, 1.6, 1.0	7.18 ddd 7.6, 4.8, 0.8	7.72 td 7.6, 1.6	7.87 d 8.0	----	----	----
13o	4.71 dd 8.8, 2.4	2.58 ddd 12.8, 8.8, 1.6	2.99 dddd 12.8, 7.6, 2.4, 1.2	4.91 ddd 7.6, 5.6, 1.6	2.59 d a 16.8	3.41 dd 16.8, 5.6	7.02 s a	----	7.04 dd 8.4, 2.0	7.13 d 8.4	----	8.54 ddd 4.8, 1.6, 0.8	7.21-7.13 m	7.73 td 7.6, 1.6	7.87 d a 7.6	----	----	----
13p	4.72 dd 8.8, 2.4	2.56 ddd 12.6, 8.8, 1.6	2.94 dddd 12.6, 7.6, 2.4, 1.2	4.95 ddd 7.6, 5.6, 1.6	2.37 d a 16.8	3.16 dd 16.8, 5.6	----	6.85 s	----	6.80 s	----	8.54 ddd 4.8, 1.6, 0.8	7.17 ddd 7.6, 4.8, 0.8	7.72 td 7.6, 1.6	7.90 d a 4.0	2.28 s	----	2.18 s

Fuente: Autor

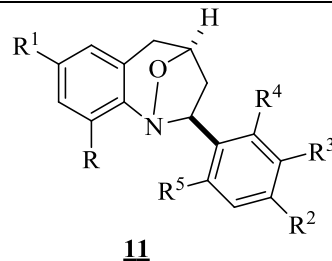
Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los cicloaductos 14

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS PROTONES											
 <p style="text-align: center;">14</p>											
Compuesto	Protones Azeptínicos						Protones del Benceno				Otros protones
	2-H	3-H _A	3-H _B	4-H	5-H _A	5-H _B	6-H	7-H	8-H	9-H	OCH ₃
14a	4.14 dd 8.8, 2.4	2.29 ddd 12.8, 8.8, 1.8	2.93 dddd 12.8, 7.6, 2.4, 1.9	4.91 ddd 7.6, 5.4, 1.6	2.50 d a 16.8	3.37 dd 16.8, 5.4	7.15 dd 6.6, 1.6	7.09 td 6.6, 1.8	7.16 td 6.6, 1.6	7.08 dd 6.6, 1.8	3.81 s
14b	4.10 dd 9.0, 2.6	2.27 ddd 12.8, 9.0, 2.0	2.92 dddd 12.8, 7.6, 2.6, 1.4	4.88 ddd 7.6, 5.4, 0.8	2.46 d a 16.8	3.33 dd 16.8, 5.4	6.90 s a	---	6.95 d a 8.0	6.99 d 8.0	3.81 s
14c	4.09 dd 9.2, 2.4	2.28 ddd 12.8, 9.2, 1.6	2.95 dddd 12.8, 7.6, 2.4, 1.2	4.89 ddd 7.6, 5.6, 1.6	2.50 d a 16.8	3.36 dd 16.8, 5.6	6.80 dd 8.8, 2.8	---	6.85 td 8.6, 2.8	7.09 dd 8.6, 5.0	3.82 s

Fuente: Autor

Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los cicloaductos **11**

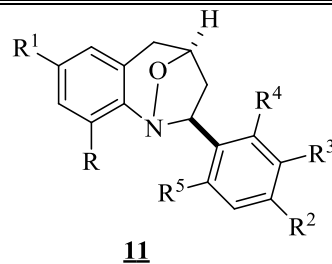
DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS CARBONOS



Compuesto	Carbonos Azepínicos				Carbonos del Benceno						Carbonos Aromáticos						Otros Carbonos			
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C	6'-C	R	R ¹	R ²	R ³
11c	75.5	42.7	74.8	34.7	127.9	132.8	119.1	129.9	123.9	149.8	143.5	126.5	128.7	127.2	128.7	126.5	----	----	----	----
11g	74.9	42.6	75.3	34.7	125.3	130.0	126.2	126.7	122.0	150.4	139.6 d 3.0	128.3 d 7.0	115.3 d 22.0	162.0 d 244.0	115.3 d 22.0	128.3 d 7.0	----	----	----	----
11h	75.2	42.7	75.5	34.7	125.4	129.9	126.2	126.7	122.1	150.5	145.3	122.2	159.9	122.7	129.6	118.9	----	----	----	55.4
11k	75.6	42.6	75.3	34.9	125.0	130.4	135.7	127.4	121.9	148.2	140.9	126.6	129.3	136.8	129.3	126.6	----	21.2	21.2	----
11m	74.8	42.6	74.8	34.6	127.3	129.8	131.5	127.0	123.4	148.9	142.5	128.3	131.7	121.1	131.7	128.3	----	----	----	----
11o	75.6	42.62	74.7	34.71	127.4	129.8	131.3	127.1	123.5	149.3	143.4	126.9	138.4	128.0	128.6	123.6	----	----	----	21.6
11p	73.1	42.9	75.5	34.8	124.6	127.9	135.1	129.0	130.4	146.1	142.5	128.0	128.7	132.7	128.7	128.0	----	21.0	----	----
11q	72.5	42.4	75.0	34.6	125.3	129.8	126.1	126.6	122.0	150.3	141.1	132.0	126.9	128.0	129.1	127.8	----	----	----	----
11r	69.0 d 2.5	42.1	75.1	34.8	125.4	129.9	126.2	126.8	122.1	150.4	130.8 d 13.2	159.9 d 243.4	115.0	128.6 d 8.1	124.3 d 3.4	128.0 d 4.0	----	----	----	----
11s	72.7	42.6	75.2	34.8	125.1	130.4	135.8	127.4	122.0	148.0	141.4	132.2	129.2	128.1	127.0	128.0	----	21.3	----	----
11t	72.4	42.4	74.6	34.5	127.3	129.6	131.3	126.8	123.4	148.8	140.7	132.0	126.9	127.2	129.1	127.7	----	----	----	----
11u	69.2 d 2.0	42.0	74.8	34.7	127.3	129.8	131.5	127.0	123.5	149.0	130.5 d 14.0	159.9 d 244.0	115.2 d 21.0	128.7 d 8.0	124.3 d 4.0	127.9 d 4.0	----	----	----	----

Continuación Tabla 5

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS CARBONOS

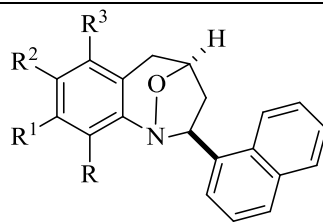


Compuesto	Carbonos Azepínicos				Carbonos del Benceno						Carbonos Aromáticos						Otros Carbonos			
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C	6'-C	R	R ¹	R ²	R ³
11v	72.2	38.4	76.2	34.7	125.6	129.1	126.2	126.7	122.2	151.3	135.9	136.1	130.1	129.9	130.1	136.1	----	----	----	----
11w	70.8	38.2	75.8	35.1	125.5	129.9	126.2	126.7	122.1	150.3	127.1	161.9	115.9	129.5	125.8	136.1	----	----	----	----
	d	d	d								d	d	d	d	d	d				
11x	72.2	38.4	75.4	34.6	127.6	129.3	131.5	126.9	123.6	149.7	135.5	136.1	130.1	129.8	130.1	136.1	----	----	----	----
11y	71.2	38.4	75.8	35.2	128.2	130.6	132.2	127.7	124.3	149.7	127.5	162.9	116.6	130.5	126.6	136.9	----	----	----	----
	d	d	d								d	d	d	d	d	d				
	2.7	6.2	1.8								14.6	252.1	25.0	10.5	3.4	6.7				

Fuente: Autor

Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los cicloaductos **12**

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS CARBONOS



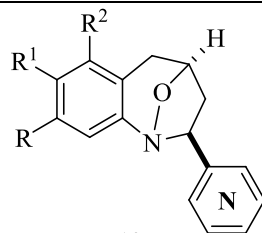
12

Compuesto	Carbonos Azepínicos				Carbonos del Benceno						Carbonos del Naftaleno								Otros Carbonos					
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	4'a-C	5'-C	6'-C	7'-C	8'-C	8'a-C	R	R ¹	R ²	R ³
12a	72.5	43.3	75.1	34.9	125.6	130.0	122.2	126.2	122.2	151.0	138.9	123.3	125.9	127.4	134.0	125.4	123.1	126.0	129.1	130.1	----	----	----	----
12b	72.4	42.9	75.0	34.8	125.2	130.4	135.7	127.4	121.9	148.4	139.0	123.1	125.8	127.3	133.9	129.1	125.3	125.9	123.2	130.0	----	----	21.0	----
12c	72.3	43.2	74.4	35.1	127.5	122.4	147.0	123.4	119.6	149.4	138.4	123.1	126.0	127.5	133.9	129.2	125.4	125.8	122.9	129.9	----	----	120.5 d 257.0	----
12d	70.9	43.8	74.9	34.2	123.8	127.9	125.9	133.0	129.4	150.2	138.4	122.9	126.2	127.4	134.0	129.2	125.4	125.9	123.1	129.9	14.1	----	----	----
12e	70.9	43.8	75.2	34.7	122.4	126.8	126.9	135.3	129.5	148.9	138.9	123.0	126.0	127.2	134.0	129.1	125.3	125.8	123.2	130.0	12.7	20.0	----	----
12f	72.4	43.6	75.1	33.0	120.7	137.6	128.3	136.3	120.2	150.7	139.1	123.1	125.8	127.2	133.9	129.1	125.3	125.9	123.2	130.0	----	21.0	----	18.6

Fuente: Autor

Tabla 7. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los cicloaductos **13**

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS CARBONOS

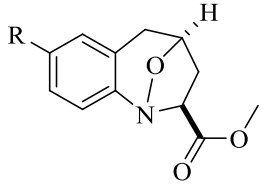


13

Compuesto	Carbonos Azeptínicos				Carbonos del Benceno						Carbonos Piridínicos						Otros Carbonos		
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C	6'-C	R	R ¹	R ²
13a	73.6	42.7	75.6	35.0	125.5	130.3	126.7	127.2	122.3	150.4	140.0	148.8	----	148.7	123.9	134.6	----	----	----
13b	73.2	42.3	75.2	34.6	124.7	130.4	135.9	127.4	121.7	147.6	139.3	148.4	----	148.3	123.6	134.2	----	21.1	----
13c	73.1	42.3	74.6	34.5	127.1	129.8	131.5	127.0	123.4	148.5	138.9	148.0	----	148.3	123.7	134.3	----	----	----
13e	73.1	42.4	74.6	34.7	127.2	122.4	147.1 q 1.8	123.4	119.6	148.4	138.8	148.2	----	148.5	123.6	134.1	----	120.4 q 255.5	----
13f	73.1	42.8	75.3	33.0	120.2	137.6	128.4	136.3	120.1	149.8	139.4	148.3	----	148.3	123.5	134.2	21.0	----	18.4
13g	74.3	42.6	75.5	34.9	125.6	130.3	126.8	127.1	122.3	150.2	152.8	121.9	150.2	----	150.2	121.9	----	----	----
13h	74.1	42.2	75.2	34.5	124.8	130.4	136.0	127.4	121.7	147.4	152.5	121.5	149.9	----	121.5	152.5	----	21.0	----
13i	73.9	42.2	74.6	34.7	127.3 d 8.2	116.3 d 22.6	160.8 d 243.3	113.7 d 22.6	123.5 d 8.5	145 d 2.6	152.3	121.5	149.8	----	149.8	121.5	----	----	----
13j	73.9	42.3	74.6	34.6	127.2	122.0	140.8	123.4	120.0	148.3	151.9	121.4	150.0	----	150.0	121.4	----	121.2 q 253.1	----
13k	73.9	42.7	75.3	32.9	120.8	137.6	128.5	136.3	120.0	149.6	152.6	121.5	149.9	----	149.9	121.5	21.0	----	18.5
13l	75.2	40.4	76.4	34.7	125.4	129.9	126.1	126.6	121.9	150.0	162.1	----	148.8	120.0	136.8	121.0	----	----	----
13m	76.4	40.4	75.2	34.7	125.1	130.4	135.7	127.3	121.7	147.5	162.2	----	148.8	122.0	136.9	121.0	----	21.1	----
13n	76.3	40.4	74.6	34.9 d 1.2	127.5 d 8.2	116.3 d 22.4	160.7 d 242.8	113.6 d 22.4	123.5 d 8.5	145.9 d 2.7	161.8	----	148.8	122.1	137.0	120.9	----	----	----
13o	76.3	40.4	74.6	34.8	127.5	122.4	147.0 q 1.8	119.5	123.3	148.5	161.6	----	148.9	122.1	136.9	120.9	----	123.0 q 256.1	----
13p	76.4	40.9	75.3	33.1	120.6	137.6	128.3	136.1	120.1	149.8	162.3	----	148.8	121.9	136.8	121.0	21.0	----	128.3

Fuente: Autor

Tabla 8. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los cicloaductos **14**

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS CARBONOS													
 <p style="text-align: center;">14</p>													
Compuesto	Carbonos Azepínicos				Carbonos del Benceno						Otros Carbonos		
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	-C=O	OCH ₃	R
14a	73.1	36.9	74.7	34.3	125.1	129.9	126.5	126.8	121.9	149.2	171.4	52.8	----
14b	73.2	36.9	74.7	34.3	124.7	130.3	136.1	127.4	121.7	146.7	171.5	52.8	21.0
14c	73.1	36.9	74.1	34.5	127.2 8.3	116.3 d 22.5	160.8 d 243.4	113.7 d 22.6	123.5 d 8.6	145.1 d 2.7	171.2	52.9	----

Fuente: Autor

Por último, la estereoquímica *exo* de los cicloaductos sintetizados quedó completamente establecida, en el caso particular de **11a**, **11c**, **11f**, **11i**, **11k**, **11l**, **11m**, **11q**, **11t**, **11w**, **11y** y **12a-12d**, al lograrse su resolución por rayos X, empleando la técnica de monocristal, que permitió definir las orientaciones espaciales de todos los átomos dentro de la estructura molecular tridimensional de los mismos (Figuras 42-44).²⁰¹⁻²⁰⁴ De esta manera, se ratifica que tanto el fragmento arílico como el naftílico unidos al carbono 2-C del anillo azepínico tienen una orientación ecuatorial, y por tanto, el protón 2-H enlazado a este mismo carbono está dispuesto de forma axial.

Mediante este estudio cristalográfico también se pudo establecer que en los quince estereoisómeros estudiados, el anillo isoxazolidínico de cinco miembros adopta una conformación de semi-silla, y el anillo de seis miembros isoxazínico adopta una conformación que es intermedia entre una forma de semi-silla y una de sobre-carta.

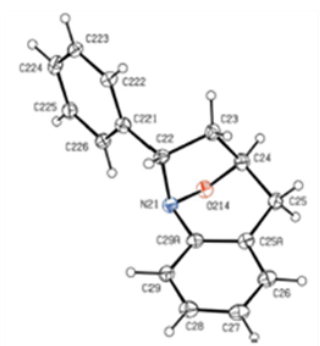
Mientras que los cicloaductos **11a**, **11c**, **11f**, **11i**, **11k**, **11l**, **11m**, **11w** y **11y** cristalizan como mezclas racémicas, los cicloaductos **11q** y **11t** lo hicieron como enantiómeros puros. Dado que durante la síntesis que se utilizó para acceder a estos compuestos no involucró el uso de reactivos o solventes capaces de inducir enantioselectividad al proceso, se esperaría su formación como verdaderos racematos, por lo que la resolución pudo haber sido producto del proceso de recristalización, durante el cual se obtuvieron algunos cristales enantioméricamente puros. La configuración para los cicloaductos racémicos fue establecida como *S* en 2-C y *R* en 4-C, así que la configuración total es *2RS,4RS*. Para **11q** y **11t** que fueron refinados como enantiómeros puros, se tuvo en cuenta para cada caso, la configuración *R* en el átomo C-4.

De manera general, la agregación supramolecular de los cicloaductos **11** estudiados está dominada por enlaces de hidrógeno de tipo C-H \cdots O, C-H \cdots N y C-H \cdots π (areno), y en algunos casos también intervienen interacciones aromáticas π - π stacking. Este tipo de agregados pueden generar cadenas de moléculas que forman láminas o estructuras tridimensionales. Dichas estructuras tridimensionales pueden ser analizadas en términos de tres

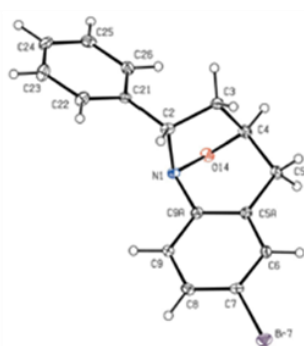
subestructuras unidimensionales, cada una construida por un solo tipo de enlace de hidrógeno. En las figuras 45-47 se pueden observar partes de la celda unidad con cada una de las cadenas moleculares que se forman por enlaces de hidrógeno en los cicloaductos **11**.

Además, se determinó que los cicloaductos **11c**, **11l** y **11t** cristalizan en un sistema ortorrómbico mientras que el resto de 1,4-epoxicicloaductos lo hace en un sistema monoclinico. En la tabla 9 están resumidos los principales datos cristalográficos de los compuestos analizados en este estudio.

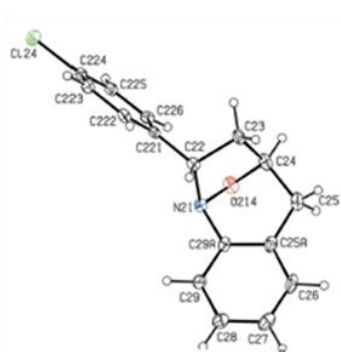
Figura 42. Estructuras moleculares de los cicloaductos **11a**, **11c**, **11f**, **11i**, **11k**, **11l** resueltas empleando la técnica de difracción de rayos X de monocristal



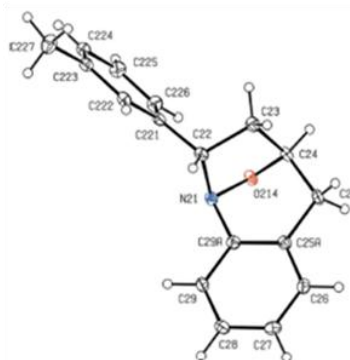
(*2SR,4RS*)-2-*exo*-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-epoxi-1-benzazepina **11a**



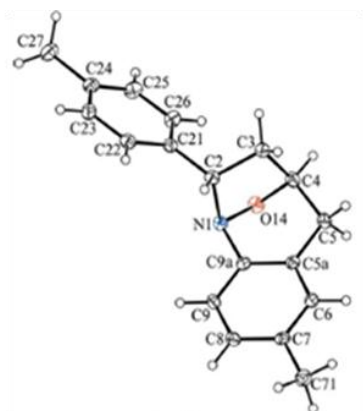
(*2SR,4RS*)-7-bromo-2-*exo*-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-epoxi-1-benzazepina **11c**



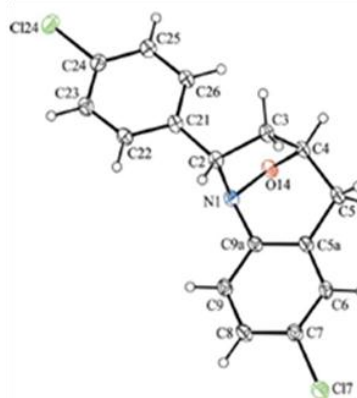
(*2SR,4RS*)-2-*exo*-(4-clorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-epoxi-1-benzazepina **11f**



(*2SR,4RS*)-2-*exo*-(3-metilfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-epoxi-1-benzazepina **11i**



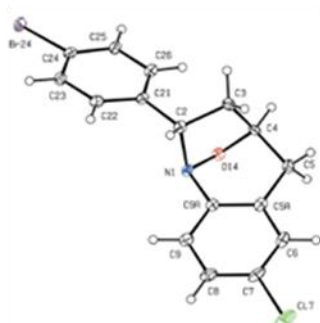
(*2RS,4SR*)-7-metil-2-*exo*-(4-metilfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-epoxi-1-benzazepina **11k**



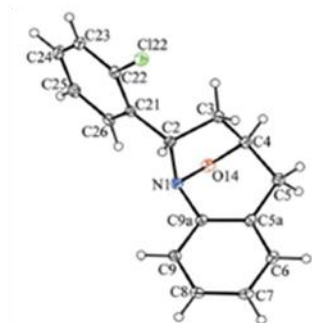
(*2SR,4RS*)-7-chloro-2-*exo*-(4-clorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-epoxi-1-benzazepina **11l**

Fuente: Gómez, S.L.; Raysth, W.; Palma, A.; Cobo, J.; Low, J.N.; Glidewell, C.

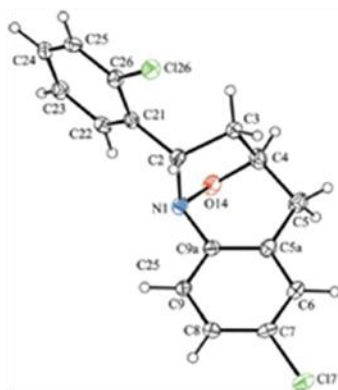
Figura 43. Estructuras moleculares de los cicloaductos **11m**, **11q**, **11t**, **11w**, **11y** resueltas empleando la técnica de difracción de rayos X de monocristal



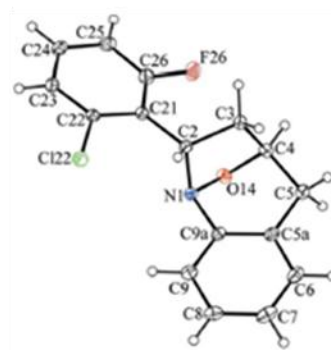
(2*SR*,4*RS*)-2-*exo*-(4-bromoenil)-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-epoxi-1-benzazepina **11m**



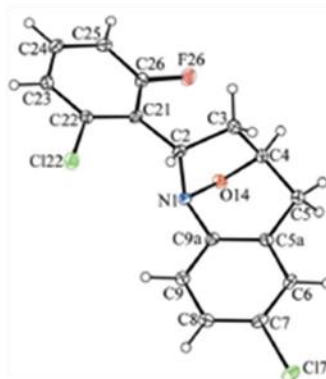
(2*S*,4*R*)-2-*exo*-(2-cloroenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-epoxi-1-benzazepina **11q**



(2*S*,4*R*)-7-cloro-2-*exo*-(2-cloroenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-epoxi-1-benzazepina **11t**



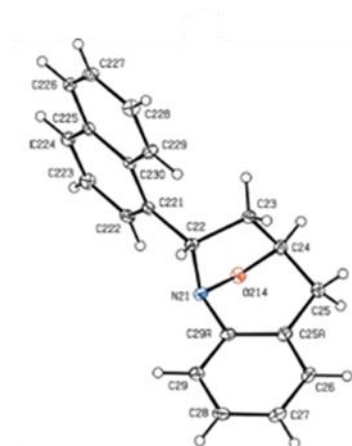
(2*RS*,4*SR*)-2-*exo*-(2-cloro-6-flúoroenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-epoxi-1-benzazepina **11w**



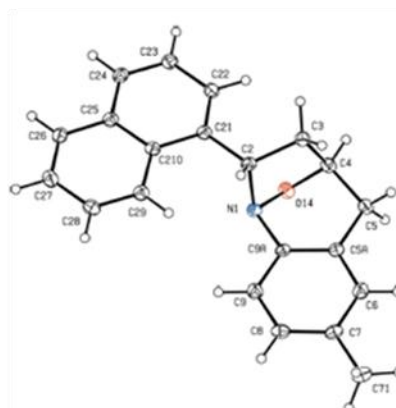
(2*RS*,4*SR*)-7-cloro-2-*exo*-(2-cloro-6-flúoroenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-epoxi-1-benzazepina **11y**

Fuente: Gómez, S.L.; Sanabria, C.M.; Palma, A.; Bahsas, A.; Cobo, J.; Glidewell, C.

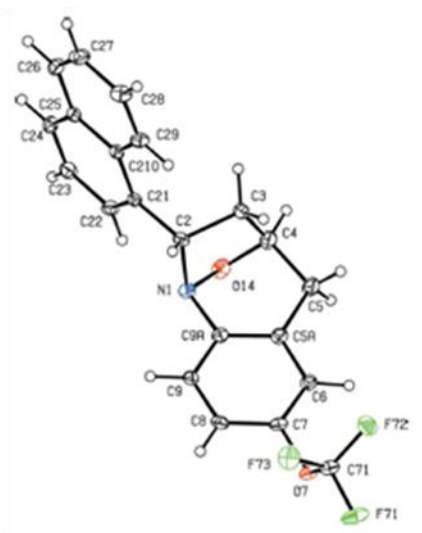
Figura 44. Estructuras moleculares de los cicloaductos **12a-d** resueltas empleando la técnica de difracción de rayos X de monocristal



(*2S^**,*4R^**)-2-*exo*-(1'-nafil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-epoxi-1-benzazepina **12a**



(*2SR*,*4RS*)-7-metil-2-*exo*-(1'-nafil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-epoxi-1-benzazepina **12b**



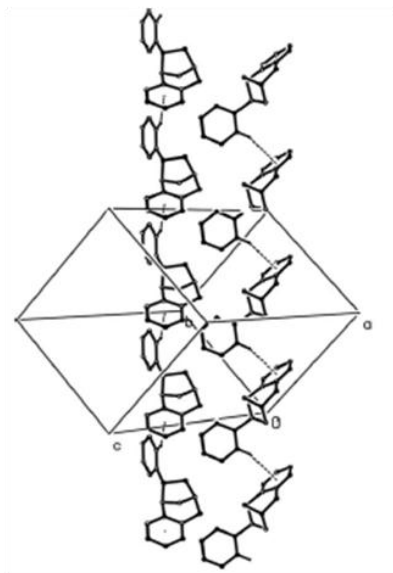
(*2S^**,*4R^**)-2-*exo*-(1'-nafil)-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-epoxi-1-benzazepina **12c**



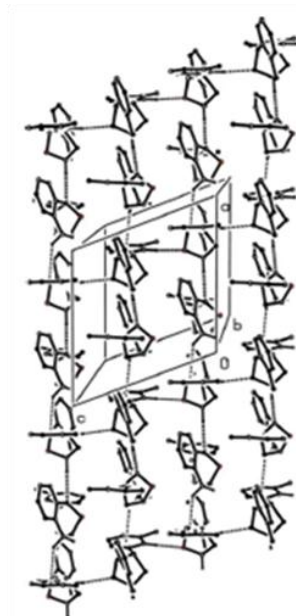
(*2S*,*4R*)-8-Cloro-9-metil-2-*exo*-(1'-nafil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-epoxi-1-benzazepina **12d**

Fuente: Gómez, S.L.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C.

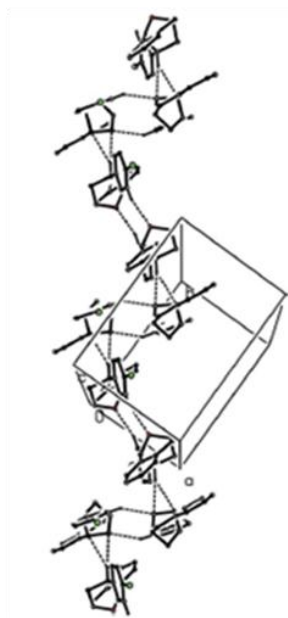
Figura 45. Parte de la estructura cristalina de **11a**, **11f** y **11i** mostrando agregaciones de moléculas a través de enlaces de hidrógeno



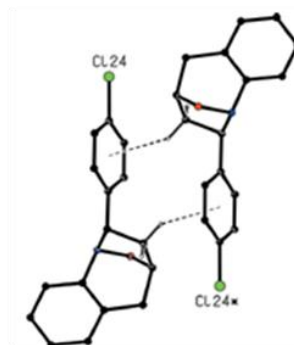
11a: Interacciones C-H...π (areno) de dos cadenas de enlaces de hidrógeno independientes



11i: Interacciones C-H...N, C-H...O y C-H...π (areno) formando láminas

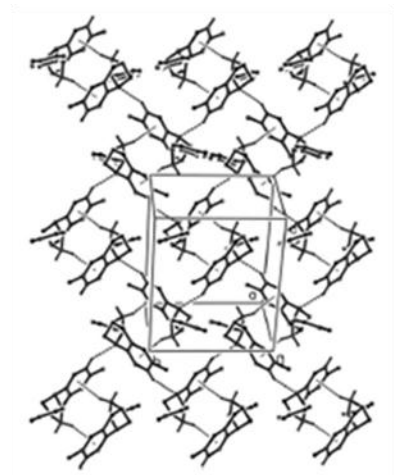


11f: Interacciones C-H...π (areno) formando dimeros que son parte de láminas

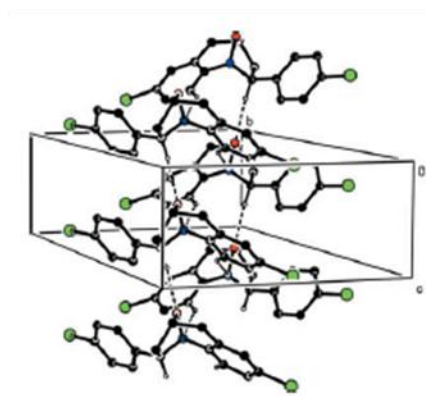


Fuente: Gómez, S.L.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C.

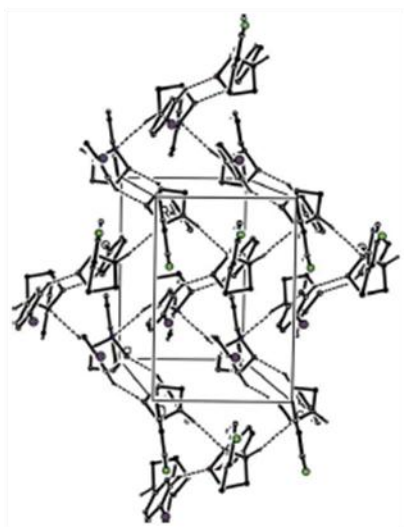
Figura 46. Parte de la estructura cristalina de **11k**, **11l**, **11m** y **11q** mostrando agregaciones de moléculas a través de enlaces de hidrógeno



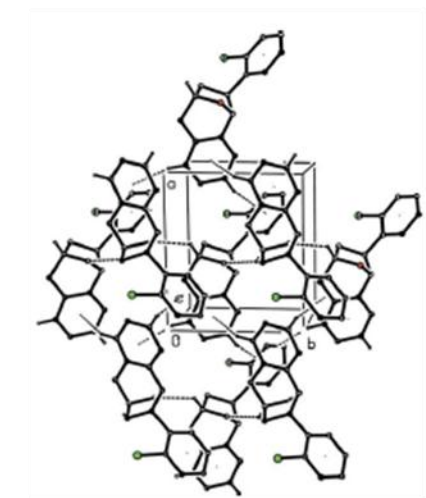
11k: Interacciones C-H...N y C-H...π (areno) generan láminas



11l: Interacciones C-H...N y C-H...O



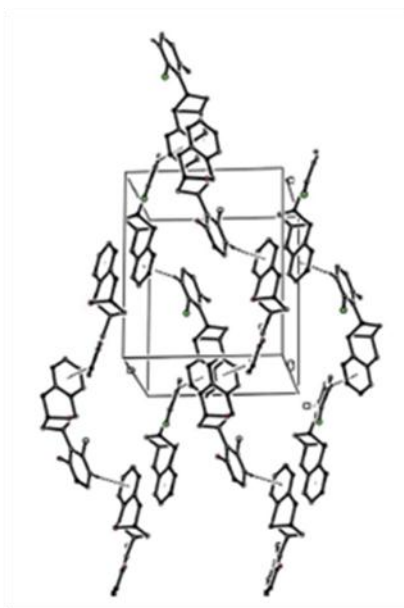
11m: Interacciones C-H...N y C-H...O unen moléculas que generan láminas de anillos centrosimétricos



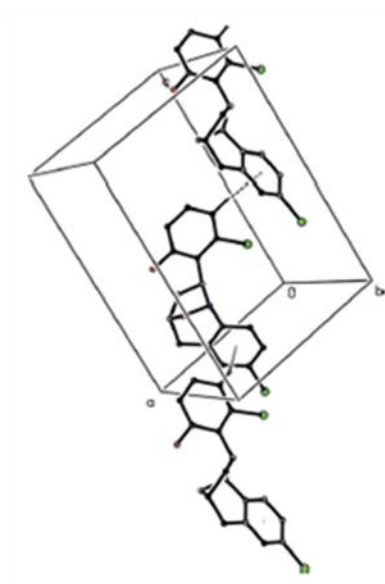
11q: Interacciones C-H...O y C-H...π (areno) unen moléculas que generan láminas

Fuente: Gómez, S.L.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C.

Figura 47. Parte de la estructura cristalina de **11w** y **11y** mostrando agregaciones de moléculas a través de enlaces de hidrógeno



11w: Interacciones C-H... π (areno) generan cadenas de moléculas unidas por interacciones tipo π - π stacking para formar láminas



11y: Interacciones C-H... π (areno) generan una sola cadena de moléculas

Fuente: Gómez, S.L.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C.

Tabla 9. Datos cristalográficos de los cicloaductos **11a**, **11c**, **11f**, **11i**, **11k**, **11l**, **11m**, **11q**, **11t**, **11w** y **11y** determinados por difracción de rayos X de monocristal

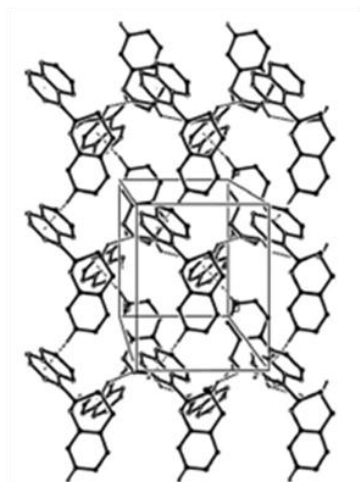
Compuesto	11a	11c	11f	11i	11k	11l	11m	11q	11t	11w	11y
Fórmula molecular	C ₁₆ H ₁₅ NO	C ₁₆ H ₁₄ BrNO	C ₁₆ H ₁₄ ClNO	C ₁₇ H ₁₇ NO	C ₁₈ H ₁₉ NO	C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ NO	C ₁₆ H ₁₃ BrClNO	C ₁₆ H ₁₄ ClNO	C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ NO	C ₁₆ H ₁₃ ClFNO	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ FNO
PM	237.29	316.19	271.73	251.32	265.34	306.17	350.63	271.73	306.17	289.72	324.17
Red cristalina	Monoclínico	Ortorrómbico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Ortorrómbico	Monoclínico	Monoclínico	Ortorrómbico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	Cc	P ₂ ₁ ₂ ₁	P ₂ ₁ /n	P ₂ ₁ /c	P ₂ ₁ /n	Pna ₂ ₁	P ₂ ₁ /c	P ₂ ₁	P ₂ ₁ ₂ ₁	P ₂ ₁ /n	P ₂ ₁ /n
a (Å)	10.7475	5.5214	8.2405	10.996	9.7687	11.9348	15.3626	8.8558	7.4328	9.0768	9.2907
b (Å)	10.7842	10.2982	11.5432	23.691	10.3022	21.617	11.5436	7.3585	12.3746	10.9461	10.8720
c (Å)	20.5812	22.900	27.442	10.6323	14.239	5.3024	7.8832	9.9622	14.9187	12.9971	13.4523
α (°)	90.000	90.000	90.000	90.000	90.000	90.000	90.000	90.000	90.000	90.000	90.000
β (°)	91.688	90.000	101.030	111.661	108.222	90.000	96.080	101.622	90.000	99.768	95.964
γ (°)	90.000	90.000	90.000	90.000	90.000	90.000	90.000	90.000	90.000	90.000	90.000
V (Å ³)	2384.4	1302.1	2562.1	2574.3	1361.1	1368.0	1390.1	635.9	13.722	1272.6	1351.4
Z	8	4	8	8	4	4	4	2	4	4	4

a = longitud del eje cristalográfico a; b = longitud del eje cristalográfico b; c = longitud del eje cristalográfico c; V = Volumen de la celda unidad; Z = número de moléculas por celda unidad.

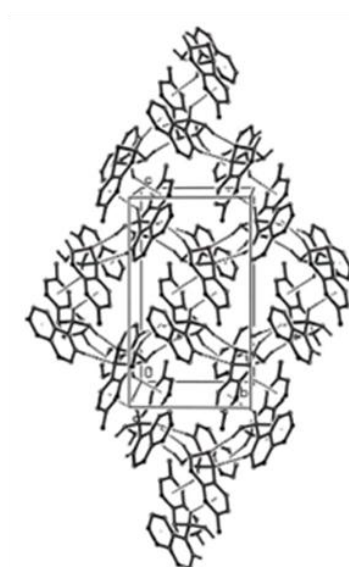
Fuente: Gómez, S.L.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C.

En cuanto a los 1,4-epoxiciclooaductos **12a-d**, éstos también forman agregaciones supramoleculares por enlaces de hidrógeno de tipo C-H \cdots N, C-H \cdots O y C-H \cdots π (areno) que pueden ser láminas, cadenas sencillas o estructuras tridimensionales como en **12d**. El compuesto **12a** cristaliza con $Z' = 2$ en el grupo espacial $P2_1$ en donde las dos moléculas tienen la misma configuración absoluta, aunque ésta no se pudo determinar. Cada una de estas moléculas se une por interacciones de hidrógeno formando dos láminas independientes. El compuesto **12b** cristaliza como una mezcla racémica en el grupo espacial $P2_1/c$ centrosimétrico. Las moléculas se unen en láminas que contienen igual número de los dos enantiómeros. Al igual que **12a**, el ciclooaducto **12c** cristaliza como un único enantiómero, pero ahora tiene $Z' = 1$ en el grupo espacial $P2_12_12_1$ en donde tampoco se pudo determinar su configuración absoluta, y establece agregados de moléculas en forma de cadenas sencillas. Finalmente, **12d** también cristaliza como un único enantiómero de configuración definida, en el grupo espacial $P2_12_12_1$, en donde cada uno de ellos forma una estructura tridimensional sencilla a través de enlaces de hidrógeno. En la figura 48 se puede observar parte de la celda unidad para cada uno de estos ciclooaductos y la forma como generan las agregaciones supramoleculares. En la tabla 10 se encuentran todos los datos cristalográficos obtenidos en este estudio de difracción de rayos X.

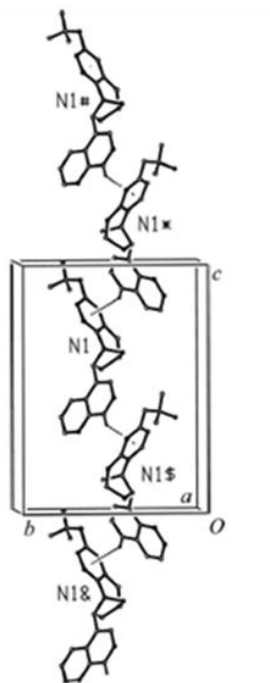
Figura 48. Parte de la estructura cristalina de 12a-12d mostrando agregaciones de moléculas a través de enlaces de hidrógeno



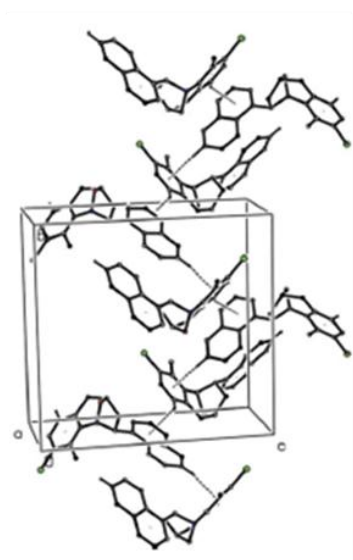
12a: Interacciones de tipo C-H...O y C-H...π (areno) generan cadenas de moléculas sencillas



12b: Interacciones de tipo C-H...O, C-H...N y C-H...π (areno) unen las moléculas en láminas.



12c: Interacciones de C-H...π (areno) unen las moléculas en cadenas sencillas.



12d: Dos interacciones de C-H...π (areno) independientes unen las moléculas en una estructura tridimensional.

Fuente: Sanabria, C. M.; Gómez, S.L.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C.

Tabla 10. Datos cristalográficos de los cicloaductos 12a-12d determinados por difracción de rayos X de monocristal

Compuesto	<u>12a</u>	<u>12b</u>	<u>12c</u>	<u>12d</u>
Fórmula molecular	$C_{20}H_{17}NO$	$C_{21}H_{19}NO$	$C_{21}H_{16}F_3NO_2$	$C_{21}H_{18}ClNO$
PM	287.35	301.37	371.35	235.81
Red cristalina	Monoclínico	Monoclínico	Ortorrómico	Ortorrómico
Grupo espacial	$P2_1$	$P2_1/c$	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$
a (Å)	8.974	10.7760	7.2209	7.4394
b (Å)	7.1817	8.9612	13.140	14.498
c (Å)	22.718	15.4241	17.559	15.136
α (°)	90.000	90.000	90.000	90.000
β (°)	95.390	96.799	90.000	90.000
γ (°)	90.000	90.000	90.000	90.000
V (Å ³)	1457.7	1479.0	1666.0	1632.5
Z	4	4	4	4

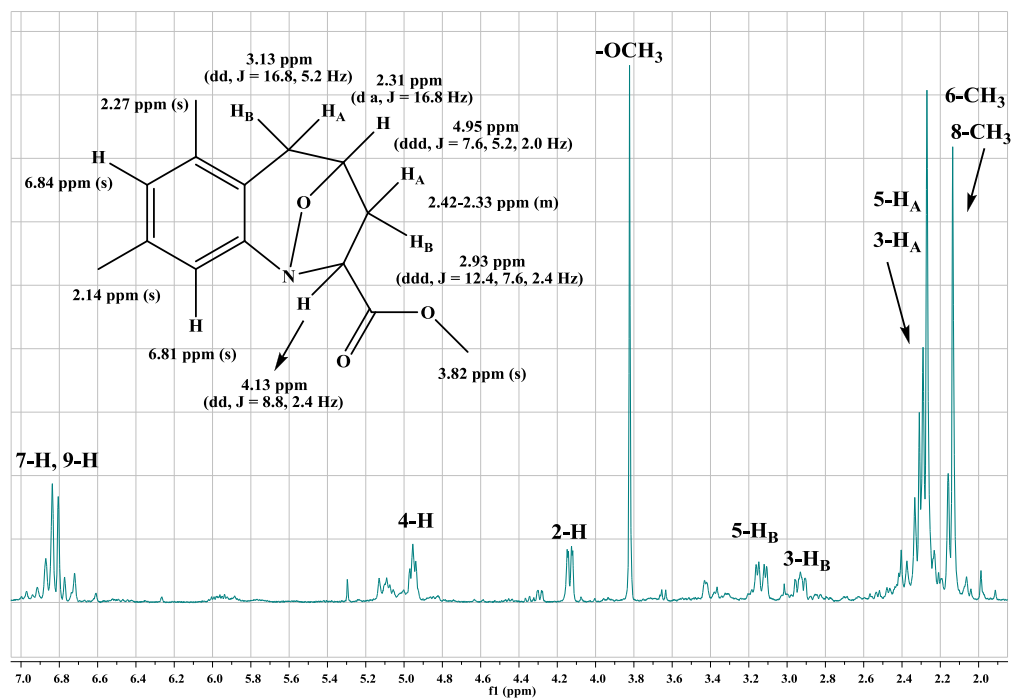
a = longitud del eje cristalográfico a; b = longitud del eje cristalográfico b; c = longitud del eje cristalográfico c; α = ángulo entre las caras b y c de la celda unidad; β = ángulo entre las caras a y c de la celda unidad; γ = ángulo entre las caras b y c de la celda unidad; V = Volumen de la celda unidad; Z = número de moléculas por celda unidad.

Fuente: Sanabria, C. M.; Gómez, S.L.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C.

Una vez obtenidos y completamente caracterizados los aductos de *Michael* **9a-d**, éstos se sometieron a un proceso de oxidación con la subsiguiente cicloadición intramolecular 1,3-dipolar, con el fin de transformarlos en los respectivos 1,4-epoxicicloaductos **15a-d**. Sin embargo y aunque se siguió exactamente el mismo protocolo que se utilizó para la obtención de los cicloaductos **11-14**, los resultados obtenidos no fueron los esperados. El curso de cada reacción se monitoreó por CCF, la cual mostró desaparición del sustrato de partida y una cantidad considerable de otros productos que se generaron en la etapa de oxidación. Después del calentamiento de las supuestas nitronas y de la eliminación del disolvente utilizado (tolueno), el crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna. Cada una de las fracciones recolectadas se analizó por cromatografía de gases-espectrometría de masas, comprobándose que no se logró separar completamente un solo producto en cantidad considerable para, en caso de corresponder a los cicloaductos esperados, continuar con la ruta de síntesis planteada, es decir, acceder a los aminoalcoholes finales de interés. Entre esos productos se encontró uno con un rendimiento por debajo del 1%, cuyo ión molecular efectivamente coincidía con el peso molecular de uno de los cuatro cicloaductos esperados, el **15a**. En los espectros de las fracciones de los productos de oxidación-cicloadición analizados, llamó poderosamente la atención la presencia de los iones moleculares con una relación m/z de 219, 233, 247 y 219 unidades, y que corresponden, sorprendentemente, a los pesos moleculares de los cicloaductos 2-metoxicarbonil sustituidos, es decir, a los 2-*exo*-(metoxicarbonil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepinas. La identidad de estos cicloaductos se verificó por comparación de sus espectros de masas con los espectros de los cicloaductos **14a** y **14b**, preparados y analizados previamente, resultando completamente idénticos. Infortunadamente, sólo la fracción que, además de otros productos colaterales, contenía al cicloaducto proveniente del aducto de *Michael* **9c**, se alcanzó a analizar por RMN ^1H y RMN ^{13}C . En la figura 49 se reproduce el espectro de RMN ^1H con la asignación de cada una de las señales que confirman inequívocamente la formación de la 2-*exo*-(metoxicarbonil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepina. Los desplazamientos químicos de cada uno de los carbonos de este cicloaducto se lograron asignar con ayuda de los espectros de RMN ^{13}C , DEPT-135 y HSQC (Figura 50). La estereoquímica *exo* del

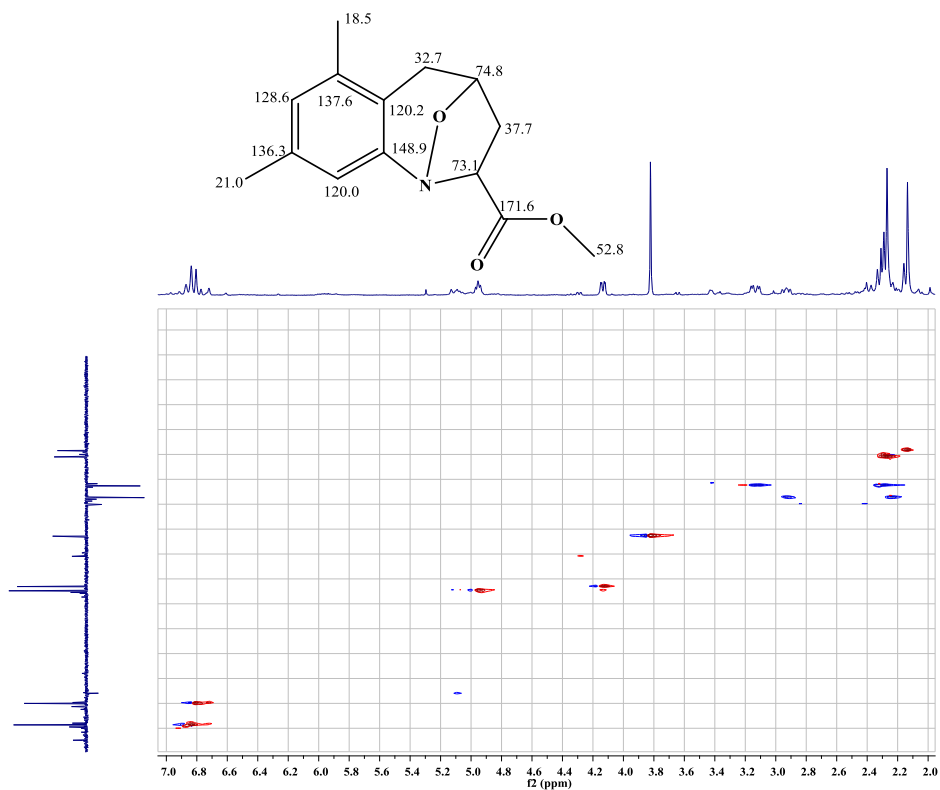
cicloadducto se estableció con ayuda del experimento NOESY y con el análisis de las constantes de acoplamiento de las señales generadas por los protones del anillo azepínico. También, vale la pena mencionar que la mayoría de los productos que se registraron en cada una de las fracciones analizadas por CG-EM, son de descomposición difíciles de identificar, aunque los mayoritarios fueron los cicloadductos 2-metoxicarbonil sustituidos no esperados, pero los rendimientos de éstos no superaron al 5%. Una posible explicación a este resultado inesperado es la siguiente: es muy probable que además de la formación de la nitrona, se haya oxidado el carbono α al nitrilo, por ser un metileno activo. La oxidación de ese metileno activo pudo ocurrir *vía* radicales libres. Posteriormente, después de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar (o durante la misma oxidación) tuvo lugar la adición de una molécula de metanol o del anión MeO^- (el solvente usado durante la oxidación es metanol), seguido por eliminación de CN^- . El resultado es la pérdida de un carbono en forma de HCN (Esquema 50).

Figura 49. Espectro RMN ^1H de la 6,8-dimetil-2-*exo*-(metoxicarbonil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepina cuyo precursor es el aducto de *Michael* **9c**



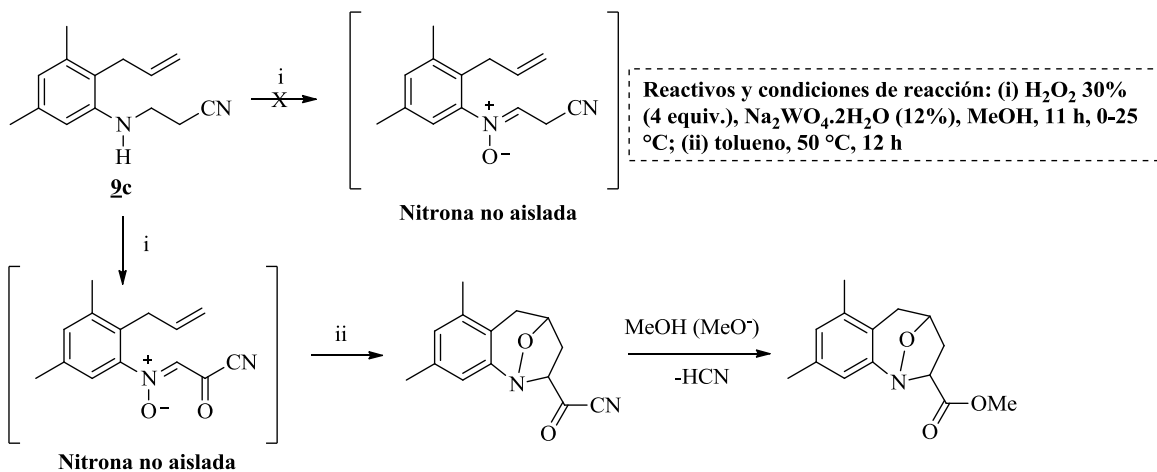
Fuente: Autor

Figura 50. Desplazamientos químicos de los carbonos (ppm) en el espectro HSQC de 6,8-dimetil-2-*exo*-(metoxicarbonil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepina provenientes del precursor **9c**



Fuente: Autor

Esquema 50. Posible mecanismo de formación de la 6,8-dimetil-2-*exo*-(metoxicarbonil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepina a partir del aducto de *Michael* **9c**



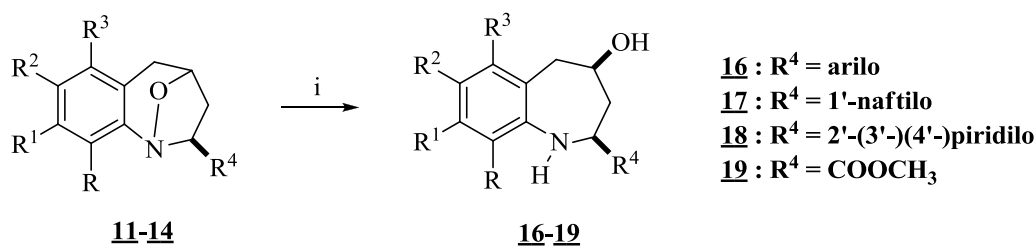
Fuente: Autor

5.3 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LAS *cis*-4-HIDROXI-2-ARIL (1'-NAFTIL(HETEROARIL)(METOXCARBONIL))TETRAHIDRO-1(1*H*)-BENZOAZEPINAS 16-19 MEDIANTE LA ESCISION REDUCTIVA DE LAS 1,4-EPOXI-2-ARIL(1'-NAFTIL(HETEROARIL)(METOXCARBONIL))TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS 11-14

La apertura reductiva del enlace cabeza de puente -N-O- de los 1,4-epoxiciclooaductos 11-14 se efectuó como etapa final de la ruta de síntesis planteada, para acceder a las nuevas *cis*-4-hidroxi-2-aril(1'-naftil(heteroaril)(metoxicarbonil))tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepinas 16-19 (Esquema 51). Dicha apertura se realizó utilizando como sistema de reducción, zinc en polvo en ácido acético al 80%.²⁰⁵ De esta manera, se lograron transformar los ciclooaductos 11a-v, 11y, 12a-f y 13a, en sus correspondientes amino-alcoholes, pero con rendimientos entre aceptables y buenos (ver Parte Experimental). Cada reacción fue monitoreada por CCF, la cual mostró el consumo parcial o total del ciclooaducto isoxazolidínico; los tiempos de reacción fueron mucho más prolongados y las temperaturas empleadas fueron mayores para el caso de los ciclooaductos con sustituyentes en las posiciones C-2' y/o C-6', es decir, 11q-11v y 11y. En 12d y 12e, la presencia del grupo metilo en la posición 9-C también crea impedimentos estéricos que dificultaron la apertura, por lo que el grado de conversión a sus correspondientes amino-alcoholes también se redujo considerablemente, incluso después de prolongados tiempos de reacción y en condiciones más severas de calentamiento. Los amino-alcoholes 16w, 16x, 18b y 19a-c inicialmente fueron preparados utilizando las condiciones anteriormente mencionadas (zinc, ácido acético al 80%), pero el porcentaje de conversión de sus biciclos precursores fue bajo y adicionalmente, hubo formación de algunos productos colaterales. Con el fin de mejorar los rendimientos de estos productos, se decidió implementar con ciertas modificaciones las condiciones de reducción de oxazolidinas reportadas por *Liu* y *Stephens* en 2009.²⁰⁶ En este caso la reducción se realizó a temperatura ambiente, con ácido clorhídrico concentrado, ácido acético glacial y zinc en polvo, en metanol como cosolvente. De esta manera, se redujeron drásticamente los tiempos de reacción y los porcentajes de conversión fueron buenos y excelentes (ver Parte Experimental).

La escisión reductiva de los 1,4-epoxiciclooaductos se pudo comprobar con ayuda de los espectros de IR de los productos aislados, en los que se observan, en la región de 3543-3219 cm^{-1} , dos bandas de absorción anchas e intensas que se solapan y que corresponden a las vibraciones de tensión de los grupos hidroxilo y amino secundario (Anexo 7.1). Para el caso de los amino-alcoholes **19**, se observó además, las bandas de vibración características de la función éster, -C-O- y -C=O, en 1258-1232 cm^{-1} y 1778 cm^{-1} , respectivamente (ver Parte Experimental).

Esquema 51. Síntesis de las *cis*-4-hidroxi-2-aril(1'-naftil(heteroaril)(metoxicarbonil))tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepinas **16-19**



Reactivos y condiciones de reacción: (i) a: Zn (6-8 equiv.), CH₃CO₂H al 80% (5 equiv.), 60-90 °C, 2-12 h; b: Zn (7-15 equiv.), CH₃CO₂H glacial (5 equiv.), HCl 37% (5 equiv.), t. a., 1-12 h.

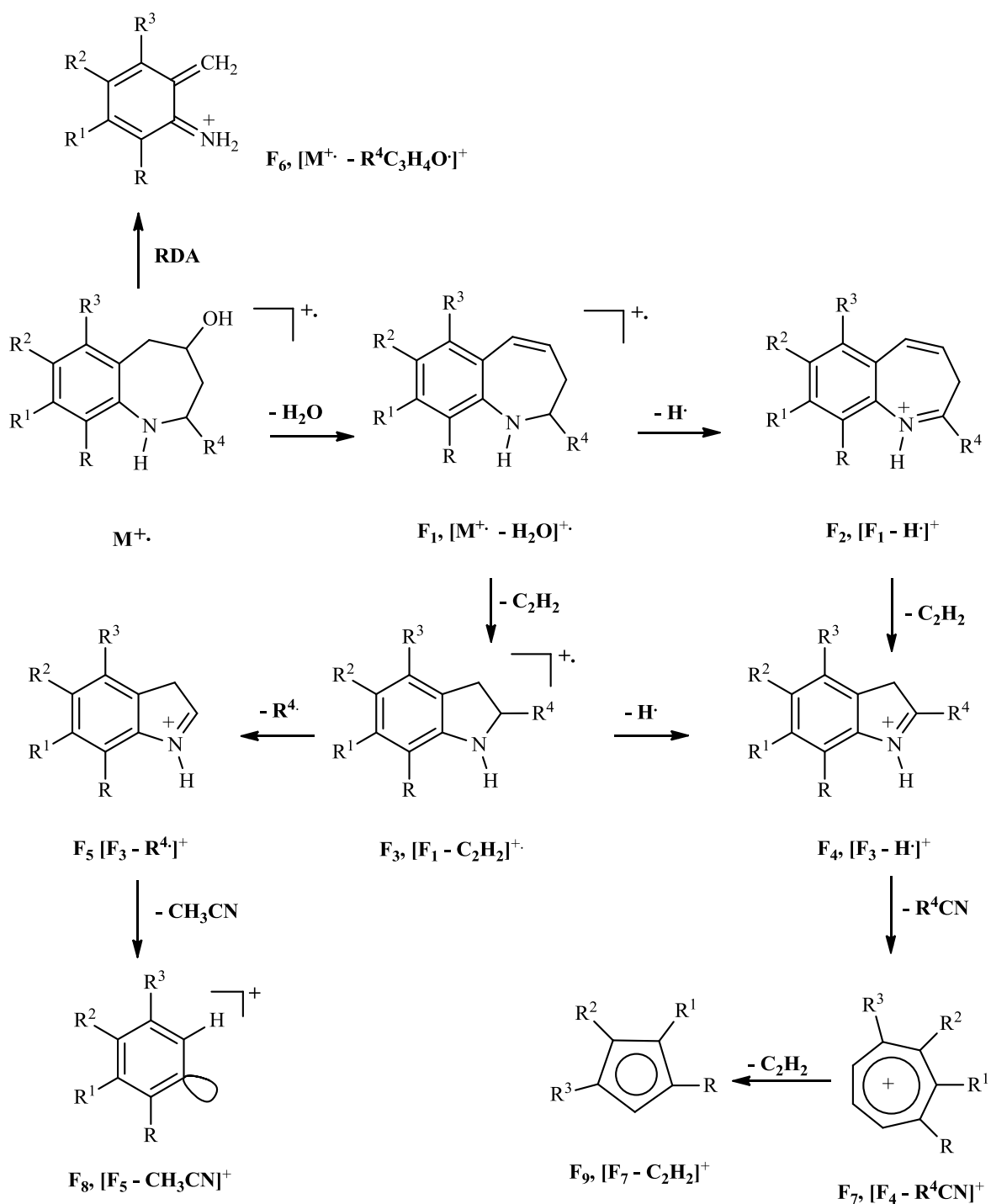
Fuente: Autor

Los espectros de masas de las tetrahidro-1-benzoazepinas **16-19** registran los picos de los iones moleculares que coinciden con sus pesos moleculares. Para **16a-y**, **18a** y **18b**, las principales fragmentaciones de sus iones moleculares están asociadas a una ruptura análoga a la *retro-Diels-Alder* con migración de un hidrógeno β al átomo de nitrógeno, que origina los iones fragmento F₆, y a la pérdida de una molécula de agua con formación del catión radical dihidrobenzoazepinilio F₁, el cual al perder una molécula de acetileno, se degrada al catión radical indolinilio F₃. Dichos iones fragmento también son los picos de base para la mayoría de los amino-alcoholes **16**. Del catión radical F₃ se genera, probablemente, el ión pico de base F₅, cuando pierde el radical R⁴ para **18a** y algunos derivados de **16**. En el esquema 52 se presenta el posible patrón de fragmentación para los iones moleculares de **16** y **18**.

En el caso de los amino-alcoholes **17** (Anexo 7.2), la principal fragmentación de sus iones moleculares es la que conduce a los iones fragmento F₁₀ (ruptura análoga a la *retro-Diels-Alder*), con una relación masa-carga m/z 122, 154, 134 y 134 unidades, que a su vez, son los iones picos de base para los derivados **17b**, **17d-f**, respectivamente. Otra fragmentación característica de los iones moleculares involucra la pérdida de una molécula de 2-(2-aminoaril)acetaldehído (RR¹R²R³C₈H₅NO), que conduce a la generación del catión radical vinil-1-naftilio F₅ con una relación masa-carga m/z de 153 unidades, el cual es el pico de base para el derivado **17c**. Para **17a**, el ión pico de base es su ión molecular (Esquema 53, ver Parte Experimental).

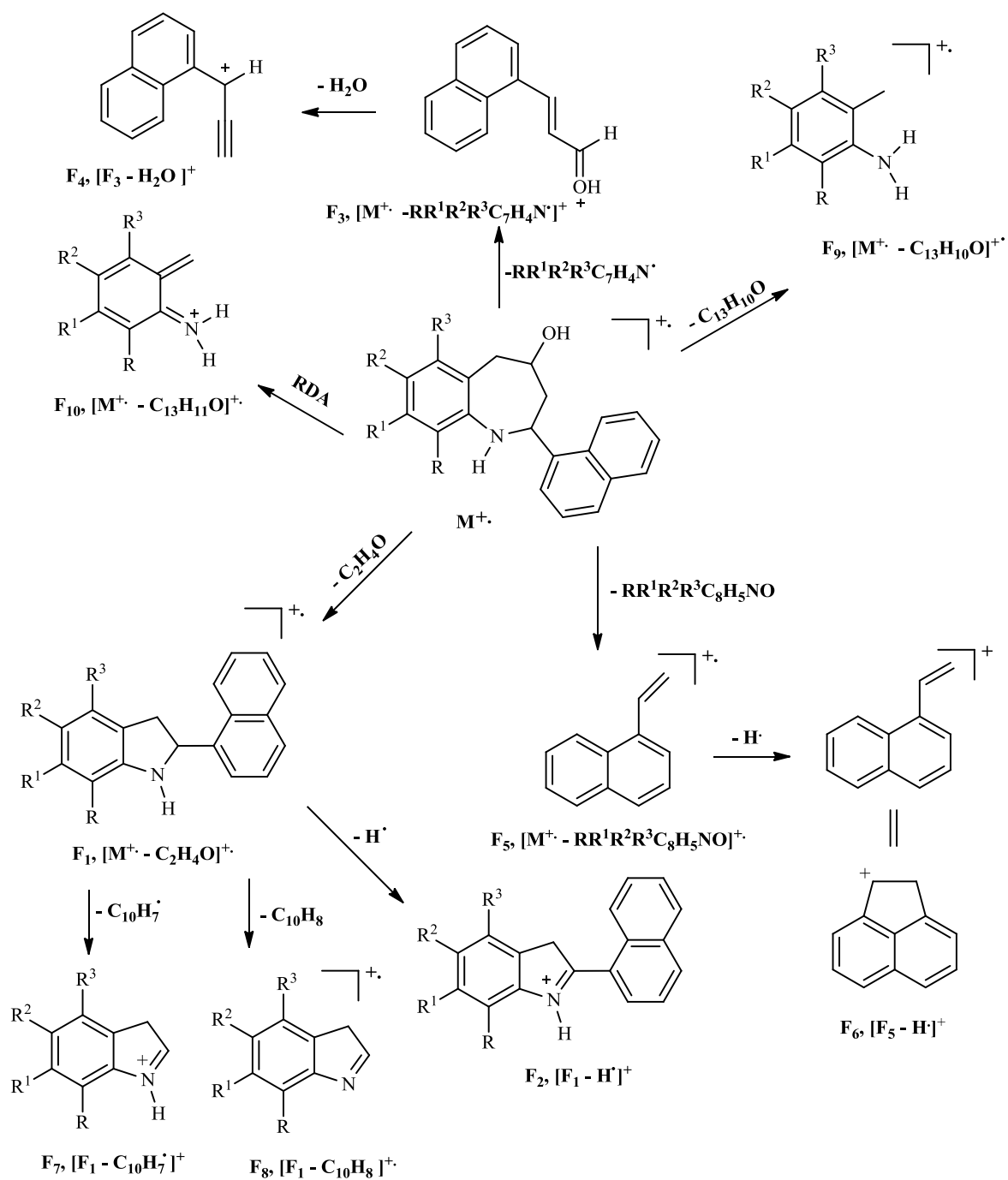
Los iones moleculares de las tetrahidro-1-benzazepinas **19** presentan dos rupturas, la relacionada con la pérdida de una molécula de metanol para generar el catión radical F₁ en **19a** y **19b**, y la relacionada con la pérdida del radical metoxicarbonilo que conduce a la formación del catión 4-hidroxi-dihidrobenzazepinilio F₂, pico de base de **19c** y, que a su vez, sufre la pérdida de una molécula de agua para convertirse en el ión fragmento F₃, el cual es el pico de base para **19a** y **19b** (Esquema 54).

Esquema 52. Posibles principales fragmentaciones de los amino-alcoholes **16** y **18**



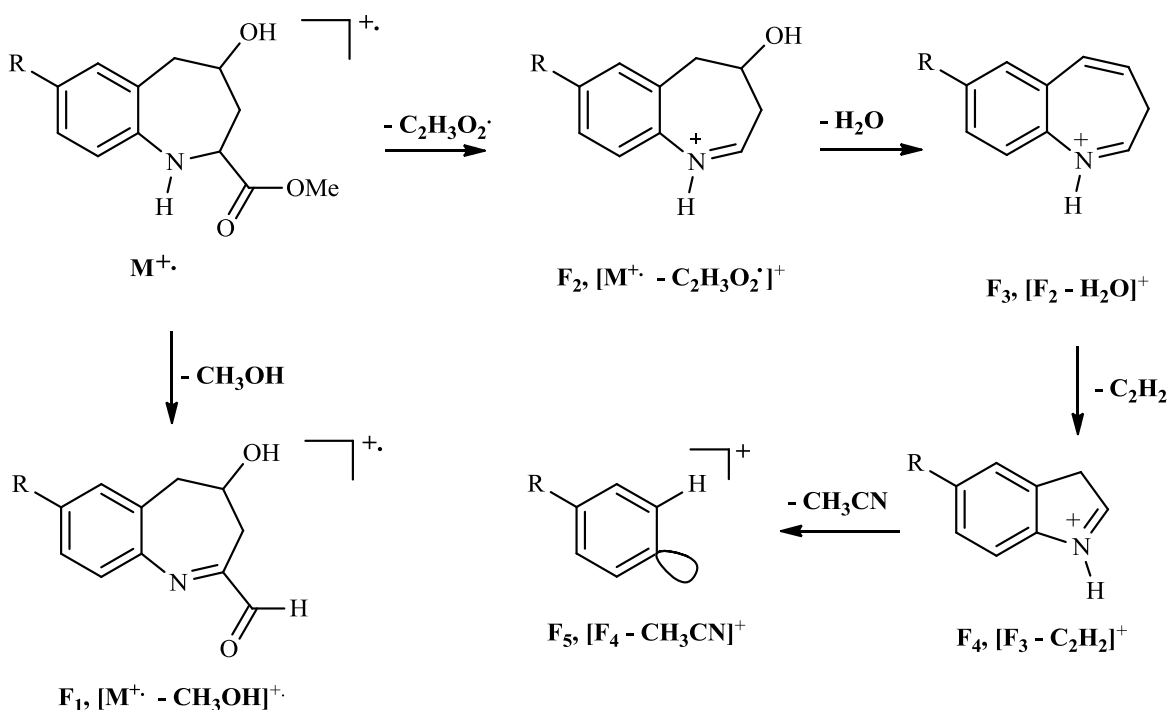
Fuente: Autor

Esquema 53. Posibles fragmentaciones de los iones moleculares de las tetrahydro-1-benzozepinas **17**



Fuente: Autor

Esquema 54. Posibles fragmentaciones de los iones moleculares de las *cis*-4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepinas **19a-c**



Fuente: Autor

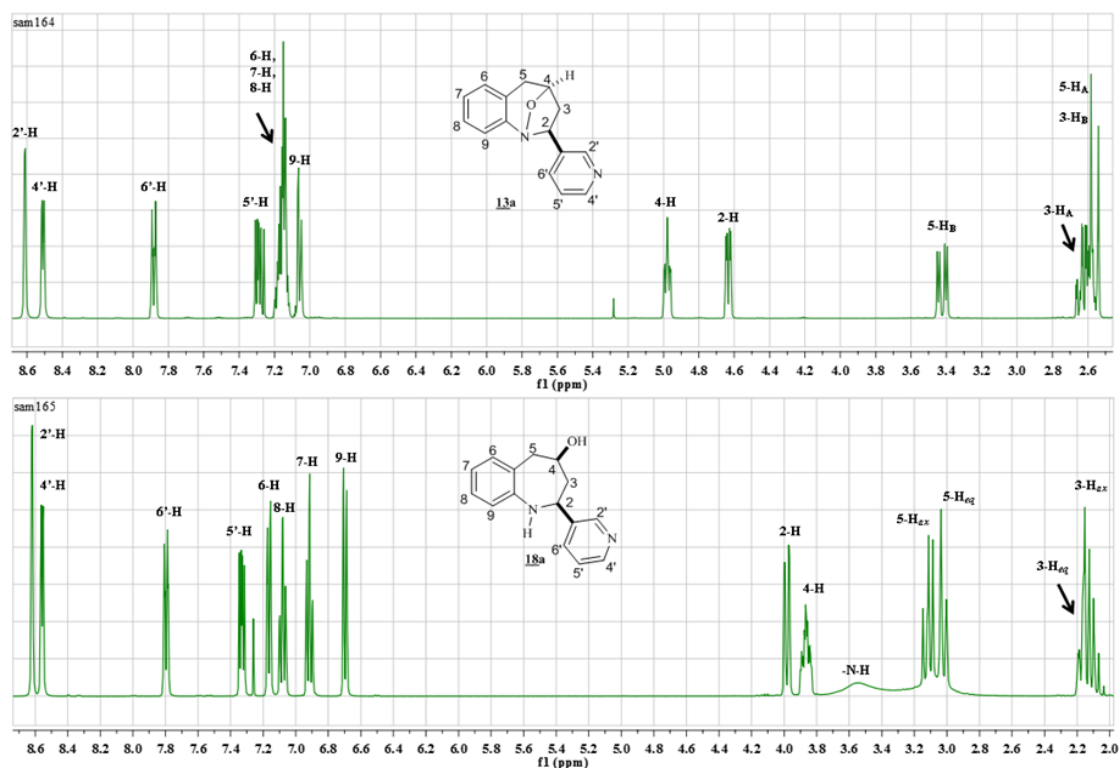
La información suministrada por los espectros RMN fue clave para corroborar inequívocamente la apertura del anillo isoxazolidínico y la formación del nuevo anillo tetrahydroazepínico esperado. Además, con los valores de las constantes de acoplamiento de los seis protones azepínicos se pudo constatar que dicha apertura fue completamente estereoespecífica, lo cual significa que si los cicloaductos sometidos a la reducción tenían una estereoquímica *exo*, entonces la estereoquímica de sus correspondientes tetrahydro-1-benzazepinas **16-19** que resultan de tal apertura es la *cis*. Esto también se pudo corroborar por cromatografía de gases, que aunque sus cromatogramas no dan información sobre su estereoquímica, sí aportan información sobre la presencia o no de mezclas de posibles estereoisómeros; en todos los casos, se registró un solo pico cromatográfico que, con toda seguridad, pertenece al estereoisómero *cis*. Con la interpretación de los espectros unidimensionales de RMN 1H (Anexo 7.3) y RMN ^{13}C (Anexo 7.4), pero especialmente con la ayuda de los bidimensionales de correlación homonuclear 1H , 1H -COSY (Anexo 7.5)

y heteronuclear HSQC (Anexo 7.6) y HMBC se pudo confirmar de manera inequívoca la formación de los nuevos amino-alcoholes **16-19**. Para corroborar la estereoquímica *cis* y la conformación que adopta el anillo tetrahidroazepínico, se realizaron los experimentos de correlación espacial NOESY (Anexo 7.7), y en el caso de **18a**, también mediante la difracción de rayos X de monocristal.

Para la asignación de los desplazamientos químicos y determinación de las constantes de acoplamiento de los protones más relevantes, se escogió, como ejemplo representativo, el espectro RMN ^1H del amino-alcohol **18a** (Figura 51). En la región de campos alto e intermedio de este espectro se distinguen 6 grupos de señales que integran para siete protones, seis de los cuales pertenecen a los carbonos secundarios y terciarios del anillo azepínico y la señal ancha que pertenece al protón del grupo amino y/o hidroxilo. Al analizar los valores de los desplazamientos químicos de estos seis protones alifáticos, se advierte que éstos, pero especialmente los protones estereogénicos 2-H y 4-H, sufren un desplazamiento hacia campo alto, si se compara con sus protones homólogos en los cicloaductos precursores (Figura 51); este desplazamiento hacia campo alto es la consecuencia directa de la liberación de energía torsional cuando se rompe el enlace -N-O-cabeza de puente de los 1,4-epoxicicloaductos, con lo cual se disminuyen las interacciones de Van-der-Walls entre ellos, y las espaciales con los protones *orto*- del anillo de la piridina, en particular. Esta liberación de energía se manifiesta mucho más sobre el desplazamiento químico del protón 4-H que sobre el del 2-H; por eso, la señal del primero aparece a campo más alto que la del segundo. Lo contrario ocurre en los espectros de los biciclos precursores, donde su señal se encuentra a campo más bajo que la del protón 2-H, tal como se aprecia en los espectros que se reproducen en la figura 51. El protón 5- H_{eq} resuena en 3.02 ppm, generando una señal con forma de doblete de triplete con una constante de acoplamiento geminal de 13.4 Hz y una espacial de tipo W con el protón 3- H_{eq} de 1.9 Hz. La señal del protón 5- H_{ax} se ubica en 3.12 ppm con una multiplicidad de doblete de doblete, y presenta una constante de acoplamiento geminal de 13.4 Hz y una vecinal con el protón 4- H_{ax} de 10.4 Hz. En 3.87 ppm resuena el protón 4-H en forma de triplete de doblete de doblete con constantes de acoplamiento de 10.4, 4.0 y 2.6 Hz. Centrado en 2.10

ppm aparece la señal del protón 3-H_{ax} con una multiplicidad de doblete de doblete de doblete de doblete, con una constante de acoplamiento geminal de 12.8 ppm y dos vecinales axial-axial de 11.0 y 10.4 Hz con los protones 2-H_{ax} y 4-H_{ax}. El protón 3-H_{eq} resuena en 2.18 ppm con una multiplicidad de doblete de doblete de triplete, y presenta una constante de acoplamiento geminal de 12.8 Hz, una ecuatorial-axial de 2.4 Hz con el protón 2-H, y otra espacial de tipo W con el protón 5-H_{eq} de 1.9 Hz. En 3.98 ppm resuena el protón 2-H_{ax} en forma de doblete de doblete. Hacia campo bajo entre 6.70 ppm y 8.62 ppm, se localizan las señales de los protones del anillo de benceno y de la piridina, cada una de las cuales posee una multiplicidad definida. Así: los cuatro protones del anillo de benceno resuenan en 6.70 ppm (9-H, d, $J=7.6$ Hz), 6.91 ppm (7-H, td, $J=7.6, 1.0$ Hz), 7.08 ppm (8-H, td, $J=7.6, 1.4$ Hz), y 7.16 ppm (6-H, da, $J=7.6$ Hz); y los cuatro protones del anillo de la 3-piridina resuenan en 7.33 ppm (4'-H, dd, $J=8.0, 4.8$ Hz), 7.80 ppm (6'-H, dt, $J=8.0, 1.6$ Hz), 8.56 ppm (4'-H, dd, $J=4.8, 1.6$ Hz) y 8.62 (2'-H, d, $J=1.8$ Hz).

Figura 51. Espectros de RMN ¹H del amino-alcohol 18a y de su precursor 13a



Fuente: Autor

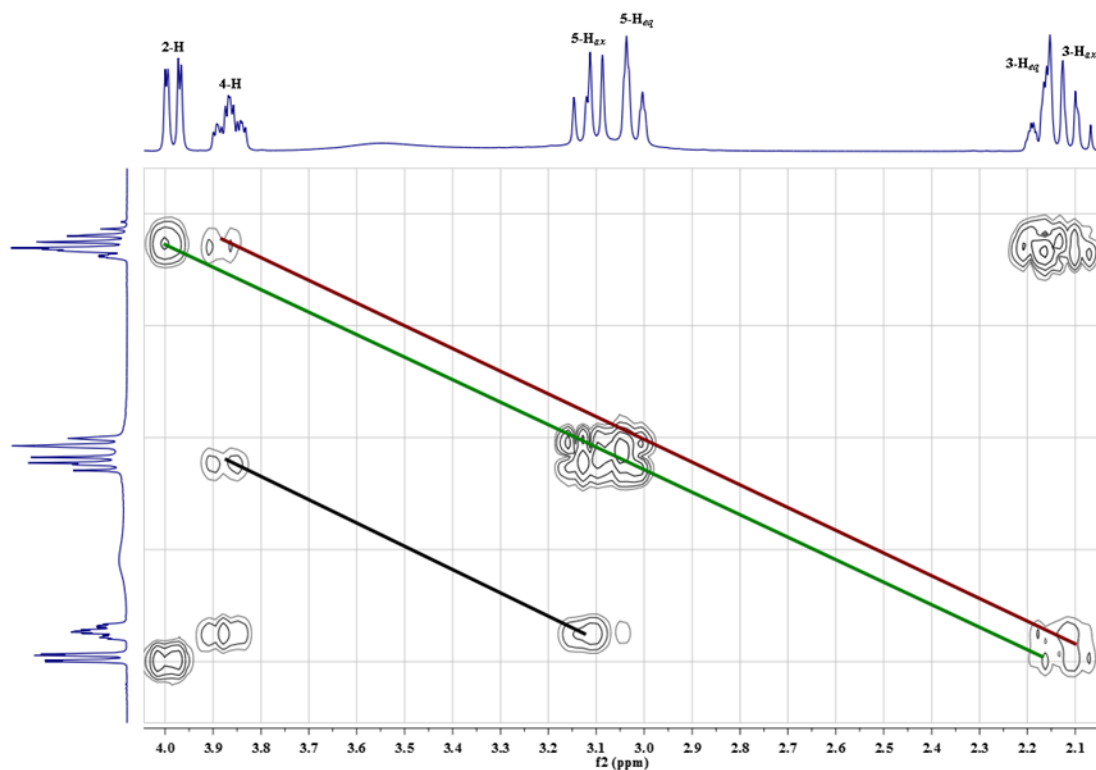
Todas las asignaciones de los desplazamientos químicos de todos los protones se corroboraron con ayuda de los espectros de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY. En la figura 52 se muestra la región comprendida entre 4.0-2.1 ppm del espectro ^1H , ^1H -COSY de **18a**, en donde se observan las correlaciones de los protones del anillo de la tetrahidroazepina: la correlación entre el protón 4- H_{ax} y los protones 3- H_{ax} /3- H_{eq} (línea vinotinto), entre el protón 2- H_{ax} y los protones 3- H_{eq} /3- H_{ax} (línea verde) y entre el protón 4- H_{ax} y el protón 5- H_{ax} (línea negra). Aunque no están señaladas, también se pueden visualizar las correlaciones geminales de los protones 5-H y 3-H.

En las tablas 11-14 se encuentran los desplazamientos químicos, las multiplicidades y las constantes de acoplamiento de los amino-alcoholes **16-19**.

En el caso de los amino-alcoholes **19**, sus espectros de RMN ^1H muestran que el protón 2-H resuena también a campo más bajo que el protón 4-H (Tabla 14). Vale la pena resaltar que la presencia del grupo $-\text{COOCH}_3$ produce un efecto protector sobre los protones 3-H, que hace que éstos resuenen a campo más alto, alcanzando valores menores de 2.0 ppm, si se comparan con sus correspondientes precursores.

La asignación de los desplazamientos químicos de los carbonos que se registran en los espectros de RMN ^{13}C (Tablas 15-18), se efectuó de manera inequívoca con ayuda de los espectros de correlación heteronuclear HSQC y HMBC. Como ejemplo, en la figura 53 se muestra el espectro HSQC de **18b**. Nótese que en este espectro los protones 5-H y 3-H se correlacionan con sus carbonos metilénicos que aparecen en fase negativa, y los protones 2-H y 4-H con sus respectivos carbonos metínicos que aparecen en fase positiva, mientras que los carbonos aromáticos del benceno y de la piridina (exceptuando los cuaternarios) se correlacionan con sus correspondientes protones en la zona comprendida entre 120-150 ppm y 6.60-8.65 ppm, respectivamente.

Figura 52. Espectro ^1H , ^1H -COSY de la región alifática de la tetrahidro-1-benzoazepina **18a**

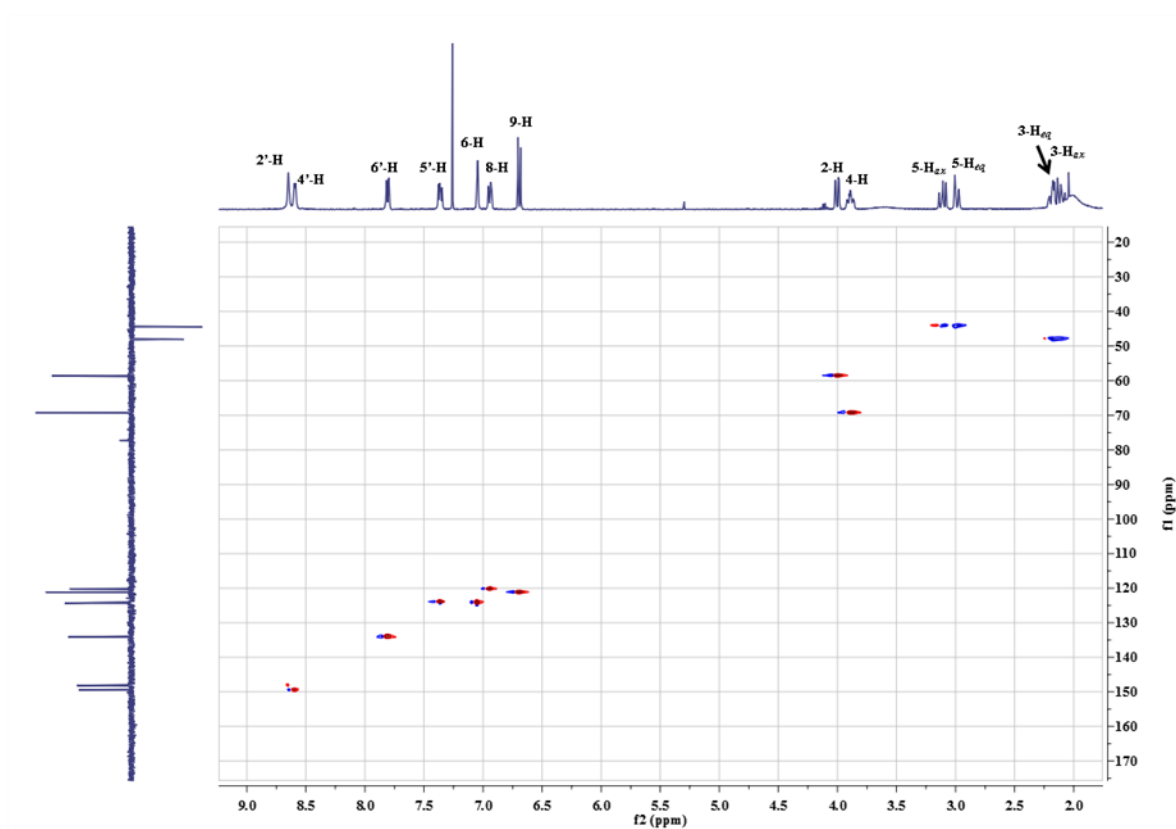


Fuente: Autor

Una vez se corroboró la estructura de las nuevas tetrahidro-1-benzoazepinas **16-19**, y que sólo se formó un único estereoisómero, se procedió a establecer su estereoquímica con ayuda de los experimentos de correlación espacial NOESY. En la figura 54 se reproduce el espectro NOESY del amino-alcohol **18b**, en el que se puede ver claramente el “cross peak” que generan los protones metínicos 2-H y 4-H (flechas negras). La presencia de este “cross peak” es una evidencia directa de que estos dos protones, que son los protones que determinan la estereoquímica de sus correspondientes carbonos quirales, están orientados del mismo lado del plano del anillo tetrahidroazepínico. Ahora bien, si se tienen en cuenta los valores de las constantes de acoplamiento que presentan sus señales (ver tabla 13), se puede inferir que ambos son protones axiales y, por consiguiente, los sustituyentes en la posición 2-C y 4-C ocupan posiciones ecuatoriales. Este análisis permite concluir de manera categórica que la estereoquímica de las nuevas 4-hidroxi-2-aril(1'-

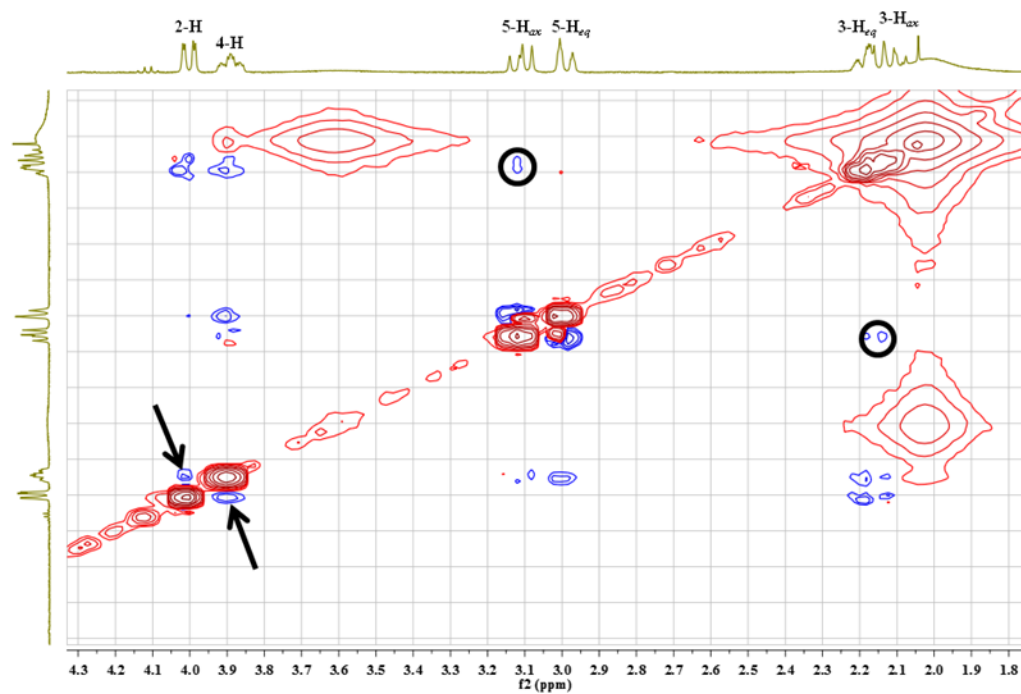
naftil(heteroaril)(metoxicarbonil))tetrahidro-1-benzoazepinas **16-19** es exclusivamente *cis*, corroborando de paso que la apertura del cicloaducto fue estereoespecífica, y que la estereoquímica del cicloaducto era *exo*. Del experimento NOESY también se puede determinar la conformación que adopta el anillo azepínico. Así, la interacción espacial entre los protones axiales 5-H y 3-H (círculos negros) es un indicio claro de que el anillo azepínico adopta la conformación de silla.

Figura 53. Espectro HSQC del amino-alcohol **18b**



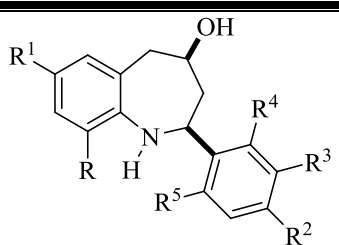
Fuente: Autor

Figura 54. Espectro NOESY de la tetrahidro-1-benzoazepina **18b**



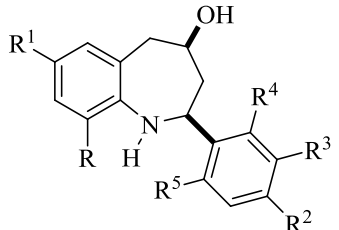
Fuente: Autor

Tabla 11. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los amino-alcoholes **16**

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS PROTONES																			
 <p style="text-align: center;">16</p>																			
Compuesto	Protones Azeptínicos						Protones del Benceno				Protones Aromáticos					Otros protones			
	2-H	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H	5-H _{ax}	5-H _{eq}	6-H	7-H	8-H	9-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	R	R ¹	R ²	R ³
16c	3.94 dd 11.3, 2.0	2.11 ddd 12.9, 11.3, 10.45	2.20 ddt 12.9, 4.1, 2.0	3.86 tdd 10.0, 4.1, 2.0	3.06 dd 13.6, 10.0	2.95 dt 13.6, 1.9	7.29 d 2.2	---	7.16 dd 8.3, 2.2	6.56 d 8.3	7.32-7.41 m					---	---	---	---
16g	3.95 dd 10.8, 2.6	2.21-2.01 m		3.86 tdd 10.1, 4.4, 1.5	3.13 dd 13.6, 10.5	3.01 d 13.6	7.17 d 7.6	6.93 t 7.6	7.10 td 7.7, 1.2	6.74 d 7.7	7.43- 7.34 m	7.06 t 8.6	---	7.06 t 8.6	7.43- 7.34 m	---	---	---	---
16h	3.95 dd 11.3, 2.0	2.11 ddd 12.8, 11.3, 10.0	2.21 ddt 12.8, 4.1	3.88 tdd 9.9, 4.0, 1.2	3.11 dd 13.5, 10.1	3.02 dt 13.5, 2.2	7.17 dd 8.0, 1.0	6.91 td 8.0, 1.0	7.08 td 8.0, 1.0	6.70 dd 8.0, 1.0	6.98 d 1.6	---	6.87 dd 8.1, 1.6	7.30 t 8.1	6.99 d 8.1	---	---	3.85 s	---
16k	3.90 dd 11.1, 2.3	2.11 ddd 13.4, 11.1, 10.2	2.18 ddt 13.4, 4.0, 2.0	3.85 tdd 10.1, 4.1, 2.5	3.10 dd 13.6, 10.2	2.96 dt 13.6, 1.95	6.99 s	---	6.88 dd 7.8, 1.4	6.59 d 7.8	7.31 d 8.0	7.19 d 8.0	---	7.19 d 8.0	7.31 d 8.0	---	2.28 s	2.35 s	---
16m	3.89 dd 11.2, 2.1	2.06 ddd 12.9, 11.3, 10.6	2.15 ddt 12.9, 3.9, 1.9	3.83 tdd 10.5, 4.0, 2.6	3.07 dd 13.6, 10.5	2.94 d 13.6	7.14 d 2.3	---	7.03 dd 8.0, 2.3	6.95 d 8.0	7.29 d 8.4	7.36 d 8.4	---	7.36 d 8.4	7.29 d 8.4	---	---	---	---

Fuente: Autor

Continuación Tabla 11

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS PROTONES																			
 <p>16</p>																			
Compuesto	Protones Azepínicos						Protones del Benceno					Protones Aromáticos				Otros protones			
	2-H	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H	5-H _{ax}	5-H _{eq}	6-H	7-H	8-H	9-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	R	R ¹	R ²	R ³
16o	3.89 dd 11.2, 2.0	2.12 dd 11.2, 13.2	2.18 m	3.83 m	3.07 dd 13.6, 10.0	2.96 dt 13.6, 2.0	7.15 d 2.4	----	7.03 dd 8.2, 2.4	6.62 d 8.2	7.24 s a	----	7.17 d 7.6	7.27 t 7.6	7.20 d 7.6	----	----	----	2.39 s
16p	3.85- 3.81 m	2.15-2.10 m		3.85- 3.81 m	3.13 dd 13.2, 10.2	2.94 d 13.2	6.86 s	----	6.87 s	----	7.36 s		----	7.36 s		2.26 s	2.07 s	----	----
16q	4.45 d a 11.4	2.10 ddd 12.7, 11.4, 10.0	2.26 ddt 12.7, 3.7, 1.9	3.92 tdd 10.2, 3.5, 2.9	3.15 dd 13.5, 10.0	3.02 dt 13.5, 2.0	7.20 dd 7.5, 1.1	6.95 t 7.5	7.13 td 7.5, 1.1	6.80 s a	----	7.41 dd 7.8, 1.3	7.26 td 7.6, 1.3	7.33 t 7.6	7.69 dd 7.6, 1.3	----	----	----	----
16r	4.36 dd 11.5, 2.4	2.14 ddd 12.7, 11.5, 10.2	2.21 ddt 12.7, 4.0, 2.4	3.89 tdd 10.2, 4.0, 2.0	3.14 dd 13.5, 10.3	3.02 dt 13.5, 2.0	7.18 d 7.6	6.93 td 7.6, 1.0	7.12- 7.07 m	6.74 d 7.6	----	7.34-7.28 m			7.61 td 7.5, 1.6	----	----	----	----
16s	4.39 dd 11.3, 1.3	2.06 ddd 12.3, 11.3, 10.3	2.24 ddt 12.3, 3.5, 1.3	3.89 tdd 10.3, 3.5, 2.7	3.12 dd 13.5, 10.6	2.96 dt 13.5, 2.7	7.00 s	----	6.92 d 7.7	6.68 d 7.7	----	7.41 dd 7.9, 1.0	7.26 td 7.9, 1.4	7.34 td 7.9, 1.0	7.67 dd 7.9, 1.4	----	2.27 s	----	----
16t	4.39 dd 11.3, 1.9	2.07 dd 12.7, 11.3	2.24 ddt 12.7, 3.8, 1.9	3.89 tdd 10.2, 3.8, 1.0	3.09 dd 13.6, 10.2	2.95 dt 13.6, 2.0	7.16 d 2.4	----	7.05 dd 8.3, 2.4	6.71 d 8.3	----	7.41 dd 7.8, 1.2	7.27 td 7.8, 2.0	7.33 td 7.8, 1.2	7.64 dd 7.8, 2.0	----	----	----	----

Fuente: Autor

Continuación Tabla 11

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS PROTONES																			
<p style="text-align: center;">16</p>																			
Compuesto	Protones Azeptínicos					Protones del Benceno					Protones Aromáticos				Otros protones				
	2-H	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H	5-H _{ax}	5-H _{eq}	6-H	7-H	8-H	9-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	R	R ¹	R ²	R ³
16u	4.31 dd 10.7, 2.4	2.21-2.13 m		3.87 tdd 10.5, 3.0, 2.1	3.43 dd 13.6, 10.5	2.96 d 13.6	7.15 d 2.0	----	7.04 dd 8.0, 2.0	6.69 d 8.0	----	7.10 d 9.8	7.33- 7.28 m	7.18 t 7.5	7.58 td 7.5, 1.6	----	----	----	----
16v	5.06 dd 11.7, 2.2	2.77 ddt 4.1, 1.2	2.02 ddd 13.1, 11.7, 9.6	4.03 tdd 8.4, 5.0, 1.4	3.16 dd 14.1, 8.2	3.12 dd 14.1, 2.0	7.16 d 7.4	6.89 td 7.4, 1.0	7.08 td 7.6, 1.4	6.69 d 7.8	----	7.40 d 8.0	7.17 t 8.0	7.40 d 8.0	----	----	----	----	----
16w	4.45 d 11.4	2.10 ddd 12.7, 11.4, 9.9	2.26 ddt 12.7, 3.7, 1.9	3.92 tt 9.9, 2.9	3.15 dd 13.5, 9.9	3.02 dt 13.5, 2.0	7.20 dd 7.4, 1.1	6.95 t 7.4	7.13 td 7.5	6.80 s a	----	7.69 dd 7.8, 1.3	7.26 td 7.4, 1.3	7.33 d 7.6	----	----	----	----	----
16x	4.67 d 11.7	2.55 ddd 13.0, 11.7, 10.0	2.15 ddt 13.0, 3.8, 1.2	3.89 tdd 8.5, 4.1, 2.5	3.17 dd 13.5, 9.0	3.08 dt 13.5, 2.0	7.18 dd 7.3, 1.7	6.93 td 7.5, 1.0	7.10 td 7.5, 1.7	6.73 d 7.7	----	7.08 dd 8.0, 1.7	7.24-7.21 m		----	----	----	----	----
16y	4.65 d 11.7	2.53 ddd 12.7, 11.7, 10.2	2.14 ddt 12.7, 3.3, 1.6	3.94 tdd 8.9, 4.7, 0.2	3.11-3.02 m		7.15 d 2.1	----	7.03 dd 8.4, 2.1	6.64 d 8.4	----	7.07 dd 7.2, 3.3	7.25-7.22 m		----	----	----	----	----

Fuente: Autor

Tabla 12. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los amino-alcoholes 17

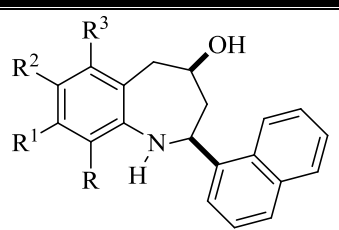
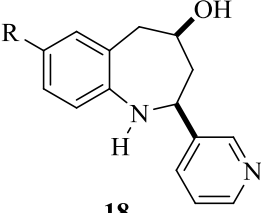
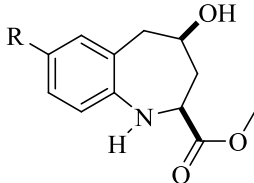
DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS PROTONES																					
 <p style="text-align: center;">17</p>																					
Compuesto	Protones Azepínicos						Protones del Benceno				Protones del Naftaleno							Otros protones			
	2-H	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H	5-H _{ax}	5-H _{eq}	6-H	7-H	8-H	9-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	7'-H	8'-H	R	R ¹	R ²	R ³
17a	4.72 m	2.40 s a		4.02 ddd 12.7, 9.9, 2.1	3.22 dd 13.6, 10.2	3.11 dd 13.6, 2.1	7.24 dd 7.4, 0.8	6.96 td 7.4, 1.1	7.13 td 7.6, 1.3	6.71 dd 8.0, 0.8	8.11 s	7.59- 7.47 m	7.85 d 8.2	7.95- 7.90 m	7.59-7.47 m		7.75 s	----	----	----	----
17b	4.68 s	2.39 s a		4.00 ddd 12.4, 9.9, 1.8	3.21 dd 13.3, 10.2	3.04 dd 13.3, 1.8	7.07 s	----	6.95 d 7.6	6.62 d 7.7	8.09 s	7.60- 7.44 m	7.85 d 8.2	7.98- 7.88 m	7.60-7.44 m		7.73 s	----	----	2.33 s	----
17c	4.69 s	2.38 s a		4.00 ddd 12.8, 9.9, 2.1	3.18 dd 13.6, 10.1	3.05 dd 13.6, 2.1	7.10 d 2.3	----	6.98 dd 8.5, 2.3	6.67 t 6.9	8.06 s	7.54 dtt 14.8, 9.8, 5.0	7.85 d 8.2	7.97- 7.89 m	7.54 dtt 14.8, 9.8, 5.0		7.79 s	----	----	----	----
17d	4.69 s	2.36 s a		4.01 ddd 12.0, 9.9, 2.5	3.17 dd 13.5, 9.8	3.09 dd 13.5, 2.5	7.03 d 8.1	6.97 d 8.1	----	----	8.05 s	7.58- 7.48 m	7.86 d 8.3	7.96- 7.89 m	7.58-7.48 m		7.73 s	2.07 s	----	----	----
17e	4.67 s	2.40 s a		4.04 ddd 13.8, 10.4, 2.1	3.21 dd 13.1, 10.5	3.08 dd 13.1, 2.1	7.03 d 7.7	6.80 d 7.7	----	----	8.09 s	7.59- 7.48 m	7.86 d 8.1	7.96- 7.89 m	7.59-7.48 m		7.78 s	1.91 s	2.27 s	----	----
17f	4.73 s	3.37 s a		3.99 ddd 13.3, 9.7, 1.9	3.05 dd 13.8, 9.7	3.27 d 13.8	----	6.71 s	----	6.41 s	8.13 s	7.62- 7.44 m	7.85 dd 10.6, 6.5	7.96- 7.60 m	7.62-7.44 m		7.71 d 6.4	----	2.24 s	----	2.40 s

Tabla 13. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los amino-alcoholes **18**

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS PROTONES															
 <p>18</p>															
Compuesto	Protones Azeptínicos						Protones del Benceno				Protones Piridínicos				Otros protones
	2-H	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H	5-H _{ax}	5-H _{eq}	6-H	7-H	8-H	9-H	2'-H	4'-H	5'-H	6'-H	
18a	3.98 dd 11.0, 2.4	2.10 ddd 12.8, 11.0, 10.4	2.18 ddt 12.8, 2.4, 1.9	3.87 tdd 10.4, 4.0, 2.6	3.12 dd 13.4, 10.4	3.02 dt 13.4, 1.9	7.16 d a 7.6	6.91 td 7.6, 1.0	7.08 td 7.6, 1.4	6.70 d a 7.6	8.62 d 1.8	8.56 dd 4.8, 1.6	7.33 dd 8.0, 4.8	7.80 dt 8.0, 1.6	4.55 s a
18b	4.00 dd 11.2, 2.2	2.14 ddd 13.2, 11.2, 10.5	2.19 ddt 13.2, 4.4, 2.2	3.89 tdd 10.5, 4.4, 2.4	3.11 dd 13.6, 10.4	2.99 dt 13.6, 2.4	7.05 d 2.0	---	6.94 dd 8.4, 2.0	6.69 d 8.4	8.65 s a	8.59 d a 4.8	7.36 dd 7.8, 4.8	7.81 dt 7.8, 1.6	3.61 s a

Fuente: Autor

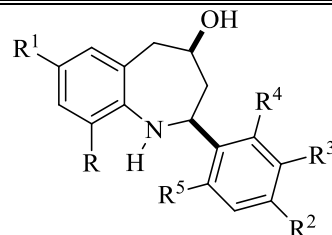
Tabla 14. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los amino-alcoholes 19

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS PROTONES												
 <p style="text-align: center;">19</p>												
Compuesto	Protones Azeptínicos						Protones del Benceno				Otros protones	
	2-H	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H	5-H _{ax}	5-H _{eq}	6-H	7-H	8-H	9-H	OCH ₃	-N-H
19a	3.67 dd 11.2, 2.4	1.92 ddd 13.0, 11.2, 9.2	2.56 ddt 13.0, 4.4, 2.4	3.90 tdd 9.2, 4.4, 2.4	3.02 dd 13.6, 9.2	2.98 dd 13.6, 2.4	7.08 dd 7.6, 1.4	6.90 td 7.4, 1.2	7.11 td 7.8, 1.2	6.81 dd 7.8, 1.0	3.79 s	----
19b	3.62 dd 11.2, 2.4	1.91 ddd 12.8, 11.2, 9.2	2.54 ddt 12.8, 4.0, 2.4	3.87 tdd 9.2, 4.0, 2.2	2.99 dd 13.6, 9.2	2.92 dt 13.6, 2.2	6.93 d 2.0	----	6.90 dd 8.0, 2.0	6.72 d 8.0	3.78 s	3.03 s a
19c	3.84 dd 11.2, 2.24	1.95 ddd 13.8, 11.2, 2.7	2.40-2.36 m	4.32- 4.27 m	2.96 dd 14.2, 6.6	3.02 dd 14.2, 2.4	6.84 dd 8.8, 2.0	----	6.81-6.78 m		3.77 s	4.47 s a

Fuente: Autor

Tabla 15. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los amino-alcoholes **16**

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS CARBONOS



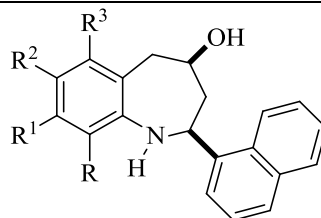
16

Compuesto	Carbonos Azeptínicos				Carbonos del Benceno						Carbonos Aromáticos						Otros Carbonos			
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C	6'-C	R	R ¹	R ²	R ³
16c	61.2	48.2	69.8	44.2	130.2	134.2	113.9	130.3	121.8	148.4	144.5	126.5	129.2	128.1	129.2	126.5	----	----	----	----
16g	60.8	44.6	70.0	48.5	122.4	131.8	122.4	127.8	120.5	148.7	140.4	128.2 d 7.9	115.6 d 21.2	162.4 d 244.7	115.6 d 21.2	128.2 d 7.9	----	----	----	----
16h	61.3	48.6	70.1	44.7	128.1	131.8	121.9	127.6	120.3	149.3	146.5	112.1	160.2	113.4	130.1	118.9	----	----	----	55.4
16k	61.3	48.8	70.3	44.6	128.0	132.4	131.2	128.0	120.2	147.0	142.1	126.5	129.7	137.6	129.7	126.5	----	20.7	21.3	----
16m	60.8	48.1	69.6	44.2	129.8	131.4	127.4	127.3	121.7	147.5	142.9	128.3	132.3	121.9	132.3	128.3	----	----	----	----
16o	61.3	48.2	69.8	44.3	129.9	131.3	126.5	127.2	121.4	147.9	144.4	127.3	138.8	128.8	129.0	123.5	----	----	----	21.5
16p	60.6	47.9	70.1	46.6	128.7	129.8	126.6	130.2	131.0	145.0	143.3	127.9	129.3	133.7	129.3	127.9	20.6	18.0	----	----
16q	56.3	46.6	70.0	44.7	128.2	131.5	122.0	127.5	120.5	149.0	141.9	132.7	129.8	128.8	127.5	127.1	----	----	----	----
16r	53.2 d 2.5	47.1	70.0	44.6	128.3	131.7	122.2	127.6	120.5	149.1	131.4 d 13.6	159.5 d 245.1	115.8 d 22.2	129.3 d 8.3	124.8 d 3.6	127.4 d 3.9	----	----	----	----
16s	56.6	46.8	70.2	44.8	128.4	132.3	131.5	128.1	120.6	146.9	141.9	132.8	129.9	128.8	127.6	127.3	20.7	----	----	----
16t	56.5	46.3	69.8	44.4	130.2	131.3	127.0	127.2	121.8	148.0	141.6	132.8	130.0	129.1	127.7	127.4	----	----	----	----
16u	53.3	46.7	69.7	44.2	130.2	131.3	127.1	127.4	121.8	147.8	130.8	159.5 d 245.2	115.9 d 22.0	129.5 d 8.3	124.9 d 3.5	127.4 d 4.4	----	----	----	----
16v	57.2	41.5	70.5	43.5	127.3	131.9	121.6	127.6	119.9	148.9	138.1	135.0	128.9	129.2	128.9	135.0	----	----	----	----
16w	55.5	46.6	70.3	44.2	128.6	131.8	122.1	127.5	120.6	148.6	128.0 d 14.0	163.3 d 245.0	115.8 d 22.1	129.6	126.1	134.2 d 8.0	----	----	----	----
16x	57.1	41.1	70.1	43.0	129.3	131.4	126.1	127.3	121.0	147.5	137.9	135.0	129.0	129.3	129.0	135.0	----	----	----	----
16y	55.3	43.7	70.0	43.3	129.8	131.4	126.6	127.3	121.4	147.7	128.7 d 16.0	161.2 d 244.0	115.8 d 23.5	129.7 d 4.0	126.2	134.3 d 7.1	----	----	----	----

Fuente: Autor

Tabla 16. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los amino-alcoholes **17**

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS CARBONOS

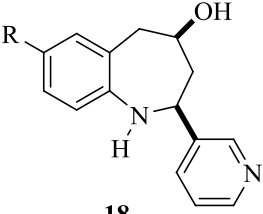


17

Compuesto	Carbonos Azepínicos				Carbonos del Benceno						Carbonos del Naftaleno								Otros Carbonos					
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	4'a-C	5'-C	6'-C	7'-C	8'-C	8'a-C	R	R ¹	R ²	R ³
17a	----	47.2	70.4	44.7	128.4	131.8	121.9	127.5	120.1	149.6	139.9	123.3	126.5	128.3	134.1	129.2	125.7	125.8	123.3	130.4	----	----	----	----
17b	----	46.8	70.6	44.7	128.4	132.4	131.3	128.0	120.1	147.2	139.9	123.3	126.5	128.3	134.1	129.1	125.7	125.8	123.3	130.4	----	----	20.6	----
17c	----	46.4	70.0	44.5	129.9	124.4	143.6	120.1	120.8	148.3	139.5	123.1	126.6	128.5	134.1	129.2	125.7	120.0	123.1	130.3	----	----	130.3 d 256.1	----
17d	----	46.4	70.2	44.2	127.0	129.8	122.1	133.0	124.5	149.1	139.7	123.2	126.5	128.6	134.1	129.1	125.8	126.0	123.2	130.2	14.3	----	----	----
17e	----	46.9	70.6	44.7	128.3	128.7	123.3	135.5	125.0	148.0	140.4	123.3	126.3	128.3	134.1	129.1	125.8	125.9	125.3	130.3	13.0	20.8	----	----
17f	---	46.1	70.2	38.1	124.2	137.8	125.2	136.4	119.0	149.9	140.0	123.3	126.4	128.2	134.1	129.2	125.7	125.8	123.3	130.4	----	20.9	----	20.9

Fuente: Autor

Tabla 17. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los amino-alcoholes 18

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS CARBONOS																
 <p>18</p>																
Compuesto	Carbonos Azepínicos				Carbonos del Benceno						Carbonos Piridínicos					Otros Carbonos
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	1'-C	2'-C	4'-C	5'-C	6'-C	R
18a	59.2	48.8	70.0	45.2	128.6	132.0	122.6	127.9	120.8	149.2	140.6	148.6	149.6	124.5	134.5	----
18b	58.6	48.1	69.3	44.4	129.7	124.3	143.7 q 18.0	120.2	121.2	147.5	139.8	148.1	149.4	124.2	134.1	120.5 q 254.4

Fuente: Autor

Tabla 18. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en los amino-alcoholes 19

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS CARBONOS													
<p style="text-align: center;">19</p>													
Compuesto	Carbonos Azepínicos				Carbonos del Benceno						Otros Carbonos		
	2-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	-C=O	OCH ₃	R
19a	57.6	42.0	69.2	43.9	128.2	131.6	122.0	127.6	120.3	147.6	173.5	52.9	----
19b	57.9	42.2	69.3	43.6	119.4	132.2	131.6	128.0	120.3	145.1	173.5	52.8	20.6
14c	54.2	41.3	64.8	40.7	129.5 7.4	118.5 22.1	158.2 238.5	114.0 21.8	121.3 7.9	143.5	174.2	52.7	----

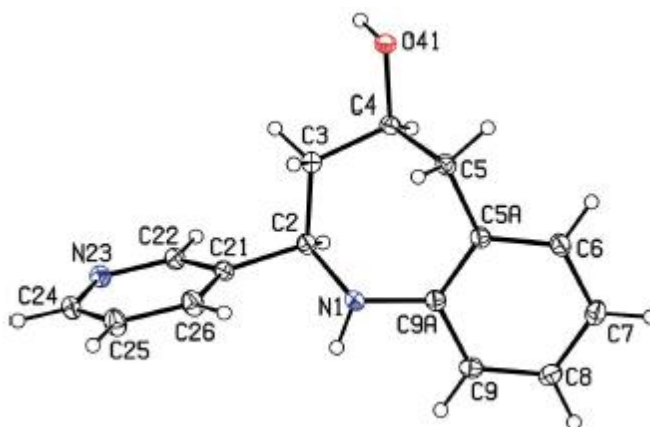
Fuente: Autor

Fue posible corroborar tanto la estereoquímica del amino-alcohol **18a**, como la conformación del anillo azepínico, utilizando la técnica de difracción de rayos X de monocristal (Figura 55).²⁰⁷

Mediante el análisis de la estructura tridimensional del compuesto **18a**, se estableció que éste cristaliza en el grupo espacial $P2_12_12_1$ con una sola forma enantiomérica, aunque no fue posible determinar la configuración absoluta de las moléculas en el cristal seleccionado. La unidad asimétrica se escogió como una molécula que tiene en 2-C la configuración *R* y en 4-C la configuración *S*.

Por otro lado, si se tiene en cuenta que durante la reducción del cicloaducto no se utilizaron condiciones que indujeran enantioselectividad, entonces es lógico prever que **18a** se debió formar como una mezcla racémica, y que fue durante el proceso de recristalización en donde se formaron más cristales con la configuración *2R, 4S*. Tal como se observa en la estructura tridimensional, el anillo de siete miembros adopta una conformación tipo silla con los sustituyentes hidroxilo y piridilo ubicados ecuatorialmente.

Figura 55. Estructura molecular del enantiómero (*2R,4S*) del compuesto **18a**



Fuente: Gómez, S. L.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C.

Las moléculas del enantiómero están unidas de tal manera que forman una estructura tridimensional por la combinación de los enlaces de hidrógeno del tipo O-H \cdots N, C-H \cdots O y C-H \cdots π (areno). Es de resaltar que no existen enlaces de hidrógeno del tipo N-H \cdots O y N-H \cdots π (areno). Esa estructura tridimensional está formada por subestructuras: dos de ellas son de dos dimensiones y la otra es unidimensional. La primera subestructura está construida por enlaces de hidrógeno de tipo O-H \cdots N y C-H \cdots O, y forman láminas. En la segunda subestructura también se forman láminas, pero unidas por enlaces de tipo N-H \cdots π (areno). La tercera subestructura está definida por cadenas que están unidas por dos tipos de enlace, O-H \cdots N y N-H \cdots π (areno), que se van alternando a lo largo de ésta (Figura 56). En la tabla 19 se resumen los datos cristalográficos de la *cis*-4-hidroxi-2-(3'-piridil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1*H*)-benzoazepina **18a**.

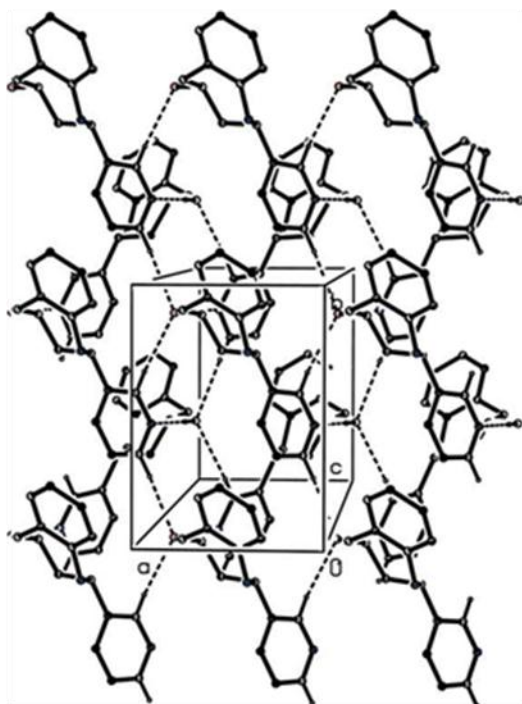
Tabla 19. Datos cristalográficos del amino-alcohol **18a** determinados por difracción de rayos X de monocristal

Compuesto	<u>18a</u>
Fórmula molecular	C₁₆H₁₆N₂O
PM	240.30
Red cristalina	Ortorrómico
Grupo espacial	P2₁2₁2₁
a (Å)	6.0318
b (Å)	8.3396
c (Å)	25.361
α (°)	90.000
β (°)	90.000
δ (°)	90.000
V (Å³)	1275.7
Z	4

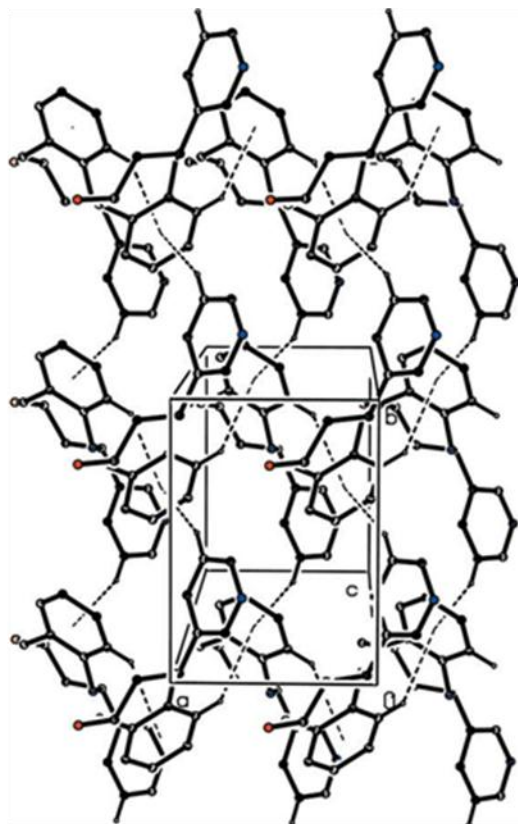
a = longitud del eje cristalográfico a; b = longitud del eje cristalográfico b; c = longitud del eje cristalográfico c; V = Volumen de la celda unidad; Z = número de moléculas por celda unidad.

Fuente: Gómez, S. L.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C.

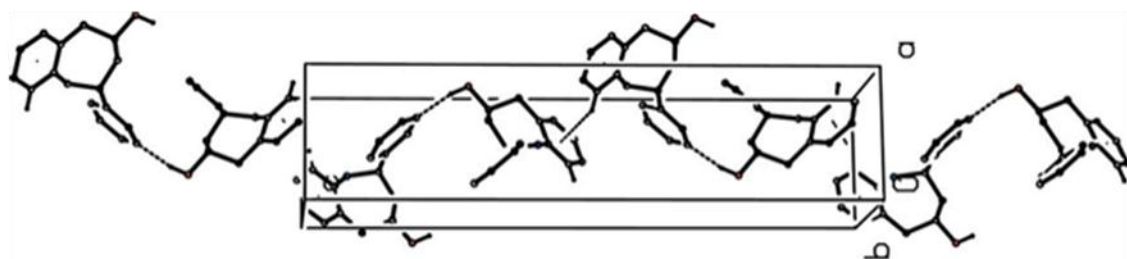
Figura 56. Parte de la estructura cristalina de **18a** mostrando agregaciones de moléculas a través de enlaces de hidrógeno



Subestructura bidimensional : enlaces de hidrógeno tipo $\text{OH}\cdots\text{N}$ y $\text{CH}\cdots\text{O}$ formando láminas



Subestructura bidimensional : enlaces de hidrógeno tipo $\text{N-H}\cdots\pi$ (areno) formando láminas



Subestructura unidimensional : enlaces de hidrógeno tipo $\text{O-H}\cdots\text{N}$ y $\text{N-H}\cdots\pi$ (areno) formando cadenas

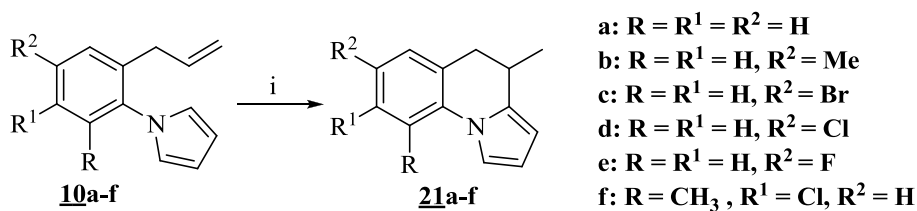
Fuente: Gómez, S. L.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C.

5.4 CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS DE LOS 1-(2-ALILARIL)-1H-PIRROLOS **10**. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LAS 4-METIL-4,5-DIHIDROPIRROLO[1,2-*a*]QUINOLINAS **21**

Una vez preparados, purificados y caracterizados los 1-(2-alilaril)-1*H*-pirrolos **10a-f** se procedió a transformarlos en las nuevas 4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolinas **21a-f**, utilizando la reacción intramolecular de *Friedel-Crafts*.²⁰⁸ Con este propósito, los derivados **10** se disolvieron en diclorometano y se adicionó ácido sulfúrico concentrado, con agitación constante y a temperatura ambiente; así fueron convertidos en las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas **21** con rendimientos que no sobrepasaron el 50% (ver Parte Experimental). El curso de cada reacción fue monitoreado por CCF, la cual reveló el consumo del sustrato de partida y la formación de los productos esperados, además de otros colaterales.

Al iniciar este estudio, se esperaba que en las condiciones que se emplearon, además de generarse el producto de la ciclación intramolecular en su modo 6-*exo*-trig, las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas, ocurriera también la ciclación intramolecular en su modo 5-*exo*-trig, ya que en medio ácido el fragmento alílico actúa como un centro electrofílico capaz de protonarse y originar un carbocatión secundario, el cual, a su vez, puede transponerse a uno de tipo bencílico. Si esto ocurriese, entonces, cada uno de los carbocationes podría atacar al anillo del pirrol de naturaleza pi-excedente y sustituirlo por un proceso de sustitución electrofílica aromática. Pero, una vez purificado el crudo de la reacción por cromatografía en columna, y analizado cada una de las fracciones recogidas por cromatografía de gases-espectrometría de masas, se pudo concluir que el producto que se formó en mayor proporción fue el correspondiente a las dihidropirroloquinolinas **21**. Es decir, la ciclación intramolecular ocurrió en su modo 6-*exo*-trig (Esquema 55). Los demás productos formados resultaron ser de descomposición y de polimerización, a pesar que se controlaron los tiempos de reacción, que fueron cortos.

Esquema 55. Síntesis de las 4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolinas **21a-f**



Reactivos y condiciones de reacción: (i) ácido sulfúrico concentrado (4 equiv.), diclorometano, 6-24 min., t. a.

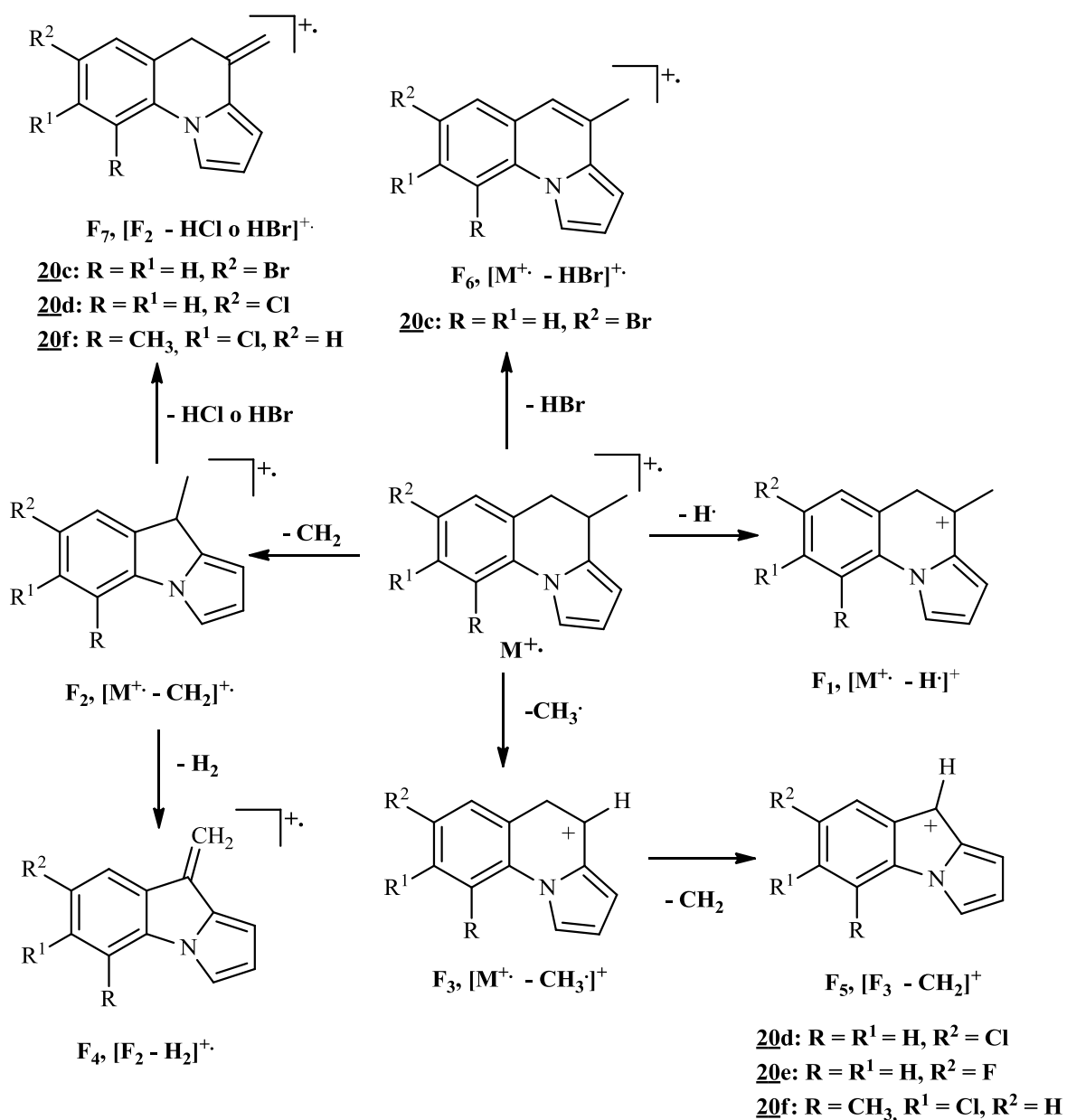
Fuente: Autor

Los espectros de infrarrojo de las quinolinas **21** confirman la desaparición de las bandas de absorción características del fragmento alílico, siendo este hecho el primer indicio de la formación de los compuestos esperados (Anexo 8.1).

En los espectros de masas (Anexo 8.2) de las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas **21a-f** se registran los picos de los iones moleculares que coinciden con los pesos de sus fórmulas moleculares (ver Parte Experimental). La principal fragmentación de estos iones moleculares está definida por la pérdida de un radical metilo para generar el catión pirroloquinolinio F₃, que es el ión pico de base de **21a**, **21b** y **21d-f** con una relación *m/z* de 168, 182, 202, 186 y 216, respectivamente. El ión molecular de **21c** se caracteriza por la pérdida de una molécula de metileno para convertirse en el catión radical F₂, que, a su vez, experimenta la escisión de 2 unidades para formar el catión radical de tipo 9-metilenpirroloindolio F₄ con *m/z* de 167, que es el ión pico de base. Adicionalmente, los compuestos **21c**, **21d** y **21f** registran en sus fragmentogramas la pérdida de HBr o HCl a partir del ión F₂, según sea el sustituyente en 7-C y 8-C. En el esquema 56 se propone un posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los compuestos **21**.

Esquema 56. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas

21a-f

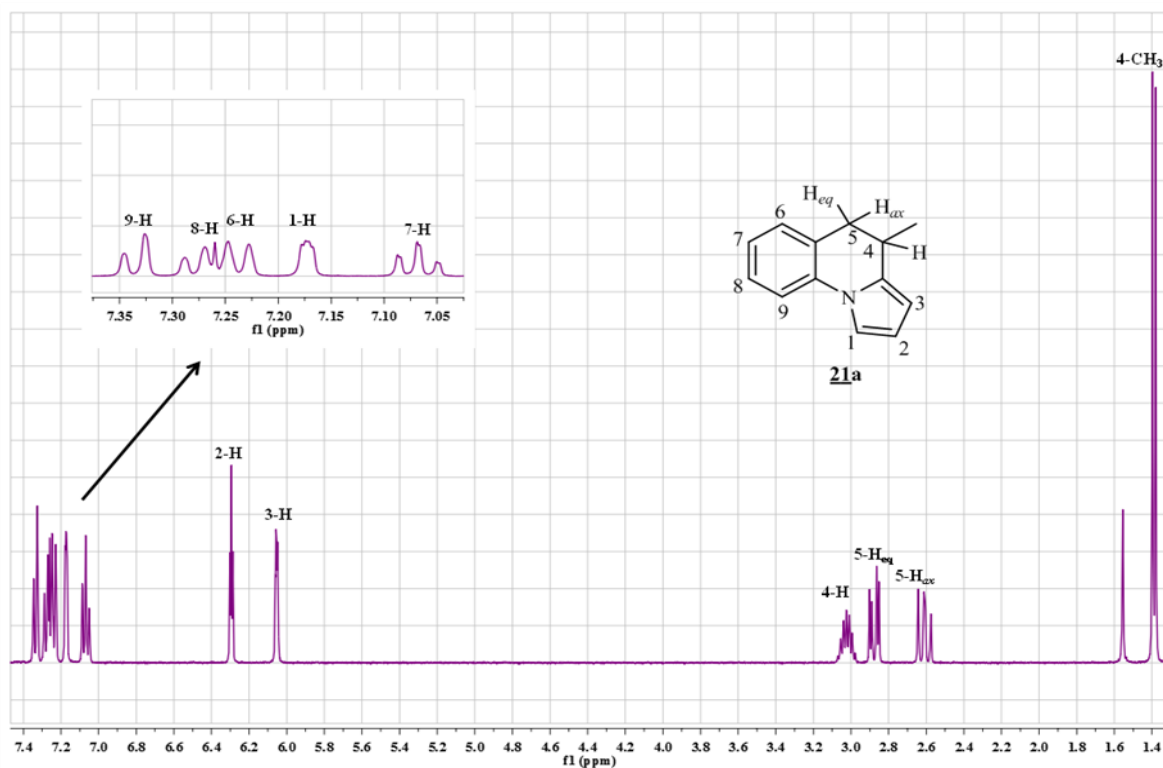


Fuente: Autor

Los espectros de RMN confirman inequívocamente la estructura de las nuevas 4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolinas **21**, y corroboran la información suministrada por el análisis de CG-EM, en cuanto a que durante el proceso de la ciclación intramolecular de *Friedel-Crafts* se formó el producto de ciclación 6-*exo-trig*.

Para el análisis estructural de este tipo de compuestos, se escogió como modelo el espectro de RMN ^1H de **21a** (Figura 57). En éste se muestran las asignaciones de las señales generadas por los protones 4- H_{ax} , 5- H_{ax} , 5- H_{eq} y del grupo metilo en 4-C, siendo sus desplazamientos químicos los siguientes: el protón 4-H resuena a 3.02 ppm en forma de triplete de doblete, y presenta una constante de acoplamiento vecinal de 12.4 Hz con el protón 5- H_{ax} y de 6.4 Hz con los protones del grupo metilo; el protón 5- H_{ax} resuena a 2.61 ppm en forma de doblete de doblete con una constante de acoplamiento geminal de 15.0 Hz con el protón 5- H_{eq} , y de 12.4 Hz con el protón 4-H; a 2.88 ppm resuena como doblete de doblete el protón 5- H_{eq} ($^2J = 15.0$ Hz y $^3J = 5.0$ Hz), mientras que los protones del grupo metilo lo hacen a 1.39 ppm en forma de doblete. Las señales de los protones del anillo de benceno 9-H, 8-H y 6-H están desplazadas hacia campo más bajo que las señales de los protones del anillo de pirrol 2-H y 3-H; sin embargo, el protón 1-H del pirrol resuena a campo más bajo que el protón del benceno 7-H (Tabla 20).

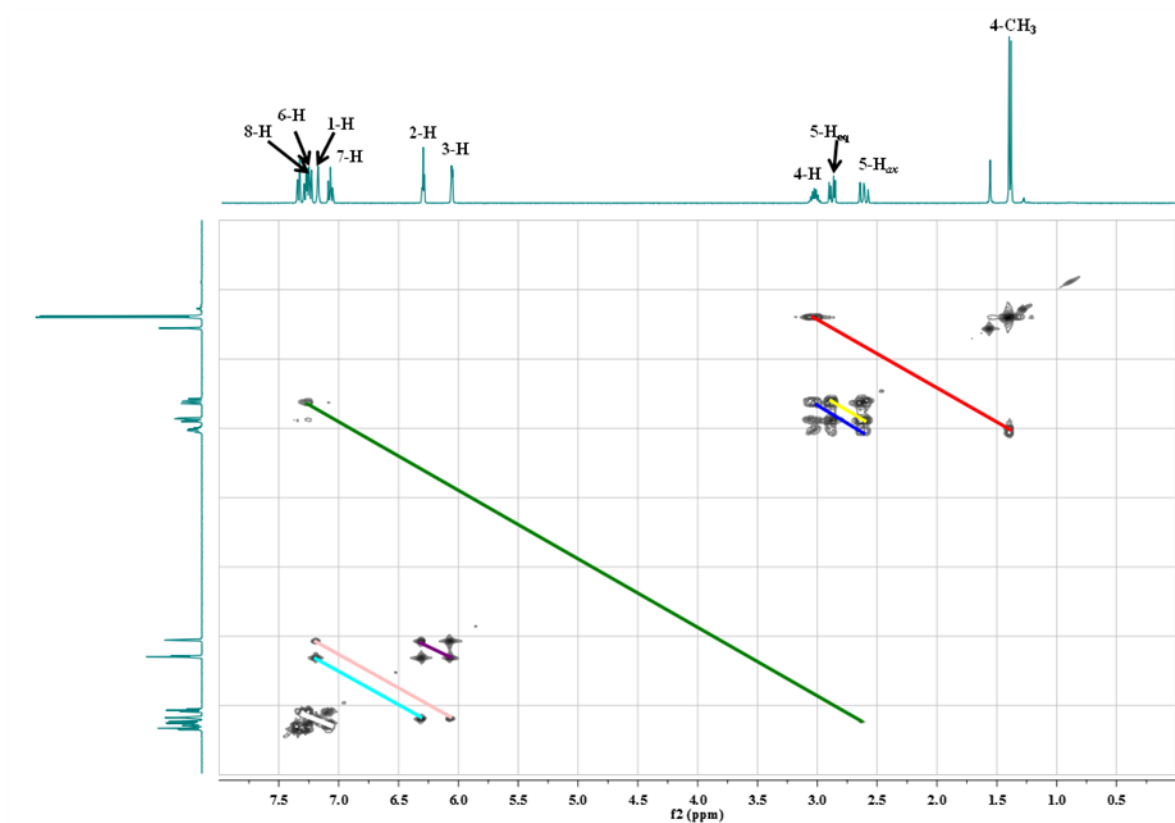
Figura 57. Espectro de RMN ^1H de la pirrolo[1,2-*a*]quinolina **21a**



Fuente: Autor

Las asignaciones de los desplazamientos químicos de todos los protones se corroboraron con la ayuda de los espectros de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY. En la figura 58 se reproduce el espectro ^1H , ^1H -COSY de **21a**, en donde claramente se observan las correlaciones de los protones del anillo quinolínico: entre el protón 4-H y el protón 5- H_{ax} (línea azul), entre el protón 5- H_{ax} y el protón 5- H_{eq} (línea amarilla), y entre el protón 4-H y los protones del grupo metilo (línea roja). Aunque no está señalada, también se puede visualizar la correlación entre el protón 5- H_{eq} y el protón 4-H. Además, se encuentran las correlaciones entre el protón aromático 6-H y el protón 5- H_{ax} (línea verde), entre los protones 1-H y 3-H (línea rosada), 1-H y 2-H (línea aguamarina), y entre 7-H y 8-H (línea blanca).

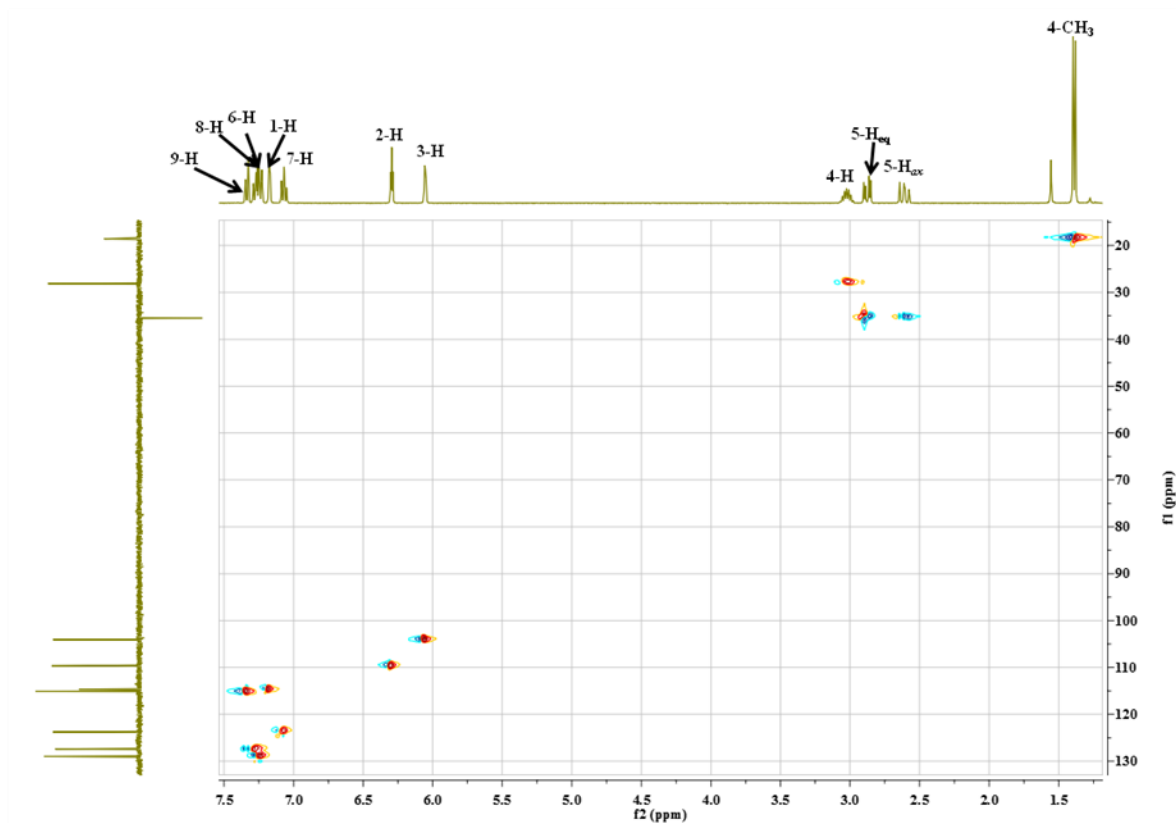
Figura 58. Principales correlaciones entre los protones en el espectro ^1H , ^1H -COSY de **21a**



Fuente: Autor

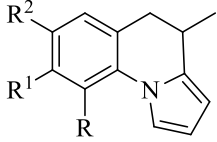
La asignación inequívoca de los desplazamientos químicos de los carbonos que se registran en los espectros de RMN ^{13}C (Tabla 21), se corroboró con la ayuda de los espectros de correlación heteronuclear HSQC y HMBC. En la figura 59 se muestra el espectro HSQC del compuesto modelo **21a**. Se observa que los protones 5-H se correlacionan con su carbono metilénico, cuya señal aparece en fase negativa; el protón 4-H con su carbono terciario, que aparece en fase positiva; y los protones metílicos con su carbono primario, que aparece también en fase positiva. Los demás carbonos del benceno y del pirrol (exceptuando los cuaternarios) aparecen en el rango de 105-130 ppm, también en fase positiva, y cada uno de ellos genera un “cross peak” con su correspondiente protón.

Figura 59. Desplazamientos químicos de los carbonos en el espectro HSQC de la pirrolo[1,2-*a*]quinolina **21a**



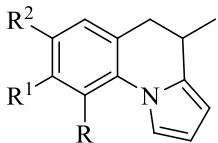
Fuente: Autor

Tabla 20. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas **21**

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS PROTONES												
 21												
Compuesto	Protones del Pirrol			Protones Quinolínicos			Protones del Benceno				Otros protones	
	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H _{ax}	5-H _{eq}	6-H	7-H	8-H	9-H	4-CH ₃	R
21a	7.17 dd 2.6, 1.4	6.29 t 3.2	6.05 dt 3.6, 1.4	3.02 td 12.4	2.61 dd 15.0, 12.0	2.89 dd 15.0, 5.0	7.24 da 8.0	7.07 td 7.6, 1.0	7.27 ta 8.2	7.34 da 8.0	1.39 d 6.4	----
21b	7.15 d 2.8	6.28 t 3.2	6.04 dt 3.2, 1.4	3.01 td 12.6, 6.8	2.58 dd 14.6, 11.8	2.83 dd 14.6, 4.8	7.06 sa	----	7.08 da 8.0	7.23 d 8.0	1.39 d 6.8	2.34 s
21c	7.11 dd 1.6, 0.8	6.29 t 3.2	6.05 t 1.8	3.00 td 12.0, 6.8	2.58 dd 15.0, 12.0	2.84 dd 15.0, 5.2	7.38 d 2.0	----	7.19 dd 7.2, 2.0	7.37 d 7.2	1.37 d 6.8	----
21d	7.11 dd 2.8, 1.6	6.29 t 3.2	6.05 dt 3.2, 1.6	3.40 td 12.0, 6.0	2.57 dd 14.8, 12.0	2.84 dd 14.8, 4.2	7.25-7.21 m				1.37 d 6.0	----
21e	7.12- 7.10 m	6.29 td 3.6, 0.8	6.06-6.05 m	3.06- 2.97 m	2.6 dd 15.0, 11.8	2.85 dd 15.0, 5.0	6.99- 6.94 m	----	6.99- 6.94 m	7.27 dd 9.4, 5.0	1.39 d 6.8	----
21f	7.16 d 1.2	6.04 dt 3.2, 1.2	6.27 t 3.2	2.89 td 12.2, 6.4	2.46 dd 14.6, 12.2	2.74 dd 14.6, 4.0	7.03 da 8.0	7.15 d 8.0	----	----	1.38 d 6.4	2.62 s

Fuente: Autor

Tabla 21. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los carbonos en las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas **21**

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ , ppm), MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J , Hz) DE LOS CARBONOS															
 <p style="text-align: center;">21</p>															
Compuesto	Carbonos del Pirrol				Carbonos Quinolínicos		Carbonos del Benceno						Otros carbonos		
	1-C	2-C	3-C	3a-C	4-H	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	4-CH ₃	R	R ²
21a	114.7	109.7	104.1	135.5	28.2	35.5	127.8	129.0	123.8	127.4	115.1	136.5	18.6	----	----
21b	114.5	109.7	103.8	135.0	28.2	35.5	127.6	129.6	133.3	126.0	114.9	134.2	18.6	----	20.9
21c	114.9	110.1	104.5	134.8	27.9	35.5	129.5	128.9	128.7	127.3	116.3	135.1	18.5	----	----
21d	114.9	110.1	104.5	134.8	27.9	35.2	129.5	128.9	128.7	127.3	116.3	135.1	18.5	----	----
21e	114.7	109.8	104.2	134.7	28.0	35.5	129.8 d 7.6	115.8 d 22.5	159.2 d 241.2	113.9 d 22.7	116.2 d 8.3	132.9 d 2.5	18.5	----	28.0
21f	119.9	108.4	102.7	137.4	28.4	36.9	129.6	126.8	124.9	134.7	129.8	137.2	17.8	18.0	----

Fuente: Autor

6. ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS FINALES SINTETIZADOS

6.1 ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA DE LAS NUEVAS TETRAHIDRO-1- BENZOAZEPINAS

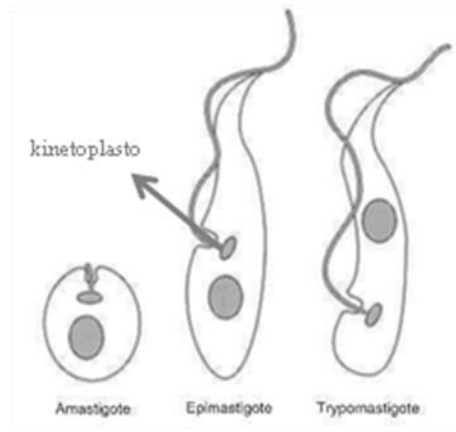
La enfermedad de *Chagas* y la leishmaniasis constituyen un problema grave de salud pública, con altos índices de morbilidad y mortalidad en las áreas rurales de los países de las regiones tropical y subtropical. Son enfermedades parasitarias y zoonóticas causadas por protozoos flagelados del orden *Trypanosomatidae*, y transmitidas por insectos.

La enfermedad de *Chagas* es causada por la infección con el parásito *Trypanosoma cruzi*, cuyo vector son los triatomíneos hematófagos. Este parásito presenta tres formas distintas (Figura 60):

- Amastigote: es esférico u ovalado, no posee flagelo. Es la forma reproductiva en el interior de las células.
- Epimastigote: es alargado, posee un kinetoplasto localizado en una zona anterior al núcleo. Representa la forma multiplicativa del parásito en el intestino de los triatomíneos, y es la forma predominante en medios de cultivo.
- Trypomastigote: es también alargado, pero con el kinetoplasto localizado en una zona posterior al núcleo. Constituye la forma infectiva y se encuentra en la sangre de los mamíferos. Esta forma no se multiplica.

El triatomíneo conocido en Colombia como pito, es un insecto chupasangre que infectado con el parásito y al alimentarse de la sangre de los seres humanos, deposita sus heces en la piel. La persona tiende a frotar las picaduras y de esta manera, introduce accidentalmente las heces en la herida, un corte abierto, los ojos o la boca.

Figura 60. Formas del parásito *Trypanosoma cruzi*



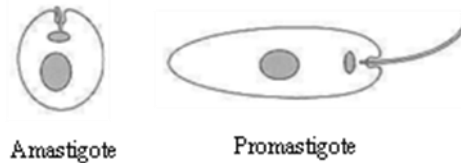
Fuente: <http://bit.ly/mYZ5Yn>

Los animales pueden infectarse de la misma forma y también contraen la enfermedad comiendo un insecto infectado. Además, se puede transmitir por la ingesta de agua y alimentos contaminados, por transfusiones de sangre y de la madre al feto durante la gestación. En las heces del insecto el parásito es llamado trypomastigote metacíclico. Cuando ingresan en una célula humana, se convierten en amastigotes y se multiplican rápidamente. El desarrollo de amastigotes a trypomastigotes se iniciaría después de cumplirse un número pre-programado de divisiones intracelulares, al cabo de las cuales, la célula hospedera se destruye y los trypomastigotes entran en el torrente sanguíneo (trypomastigotes sanguíneos). Estos trypomastigotes pueden infectar otras células, pero no son capaces de multiplicarse en la sangre ya que la única forma replicativa en el vertebrado es la forma de amastigote intracelular. Los insectos nacen libres de infección. Se infectan al alimentarse del hombre o de los animales domésticos o silvestres infectados y permanecen así, de por vida. Los trypomastigotes migran al intestino medio del insecto donde se transforman en epimastigotes y se dividen un gran número de veces. Los epimastigotes se transforman en trypomastigotes metacíclicos y migran al intestino posterior de donde son excretados en las heces en el momento de la picadura. Los tratamientos de la enfermedad de *Chagas* están basados en el uso de nifurtimox y benznidazol, compuestos que son sólo efectivos durante la fase aguda de la misma, aunque por su toxicidad presentan también graves efectos colaterales.²⁰⁹

La *Leishmania chagasi* es una de las tantas especies del género *Leishmania* responsable de la leishmaniasis, enfermedad infecciosa transmitida por la picadura de la *Lutzomyia* (Nuevo mundo) o *Phlebotomus* (Viejo mundo). Este parásito muestra dos morfologías durante su ciclo vital (Figura 61):

- Promastigote: es alargada, con un cilio o flagelo anterior. Se encuentra en el intestino del vector.
- Amastigote: es esférica, con un cilio muy corto que no sobresale de la bolsa flagelar.

Figura 61. Formas del parásito *Leishmania*



Fuente: <http://bit.ly/mYZ5Yn>

El insecto se infecta al picar al hospedero vertebrado, ingiriendo sangre y linfa que contiene amastigotes. Éstos sufren un cambio progresivo en el tracto digestivo del vector, hasta convertirse en formas alargadas que desarrollan un flagelo y se multiplican por fisión binaria (proceso que ocurre en una zona diferente al tracto digestivo). La multiplicación se mantiene (promastigote) fuera durante ocho a veinte días, según la especie. Luego, los promastigotes migran a la parte anterior del vector, desde donde son inoculados nuevamente en el momento en que se necesita una segunda alimentación. En el interior del huésped vertebrado, los promastigotes son fagocitados por las células mononucleares y pierden su flagelo, transformándose en amastigotes, los cuales quedan incluidos dentro de una vacuola que al unirse al lisosoma forma el fagolisosoma (teóricamente funcionan para destruir el microorganismo). Aquí comienzan a multiplicarse hasta provocar lisis celular y excreción del microorganismo a células vecinas donde se repite el proceso. Por muchos años, el tratamiento clásico de la leishmaniasis ha estado basado en el uso de fármacos

antimoniales pentavalentes. La anfotericina B, la aminosidina (paromomicina), la pentamidina y la miltefosina, han sido introducidas como tratamientos de segunda línea.²¹⁰

Desafortunadamente, los tratamientos contra ambas enfermedades tienen un gran número de limitaciones como su administración parenteral, pobre eficacia y efectos colaterales. Además, requieren de mucho tiempo, son muy costosos y van perdiendo efectividad debido a la resistencia de los parásitos.^{209,211,212} Por todo esto, el desarrollo de nuevos compuestos que sean seguros y asequibles, con potentes actividades anti-parasitarias, se convierten en una gran necesidad y en un importante reto para los químicos sintéticos y la química medicinal.

Aunque son pocos los reportes donde se cita este tipo de actividad para compuestos derivados de la tetrahydro-1-benzazepina,^{110,155} es de resaltar los resultados previos que se obtuvieron en el LSO, en conjunto con el CINTROP (Centro de Investigaciones en Enfermedades Tropicales, UIS), los cuales permitieron identificar varias moléculas derivadas de la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina, con promisoría actividad contra *T. cruzi* y *L. chagasi*.²¹³ A la luz de estos resultados prometedores, se propuso como uno de los objetivos de la presente investigación, el estudio de la actividad antiparasitaria de un número considerable de los nuevos derivados de la 1,4-epoxitetrahydro-1-benzazepina y de la 4-hidroxitetrahydro-1-benzazepina **11** y **16**, respectivamente, los cuales se purificaron rigurosamente y fueron enviados al CINTROP para evaluar *in vitro* su actividad contra parásitos de *T. cruzi* y *L. chagasi*.

En total se evaluaron 46 nuevos derivados de **11a-n** y **11q-y**, y **16a-n** y **16q-y**. Todos los compuestos fueron ensayados *in vitro* contra las formas libres (epimastigotes y promastigotes), y sobre amastigotes intracelulares de los parásitos *T. cruzi* y *L. chagasi*. También fue evaluada la citotoxicidad de estos compuestos sobre las líneas celulares de mamífero, VERO y THP-1, que corresponden a células renales epiteliales de mono verde *Chlorocebus* africano, y monocitos humanos derivados de leucemia monocítica aguda,

respectivamente. Los medicamentos de referencia que se utilizaron fueron el nifurtimox y la anfotericina B.²¹⁴

La actividad antiparasitaria y citotóxica fue expresada como la concentración requerida para inhibir el 50% y 90% de los parásitos (CI₅₀ y CI₉₀), y la concentración requerida para matar el 50% y 90% de las células de mamífero (CC₅₀ y CC₉₀). Los compuestos con una CI₅₀ > 50 µM y una CI₉₀ > 100 µM fueron clasificados como inactivos, y los compuestos con una CI₅₀ < 100 µM fueron clasificados como tóxicos para las líneas celulares de mamífero. En las tablas 22 y 23 se resumen los resultados obtenidos durante la evaluación de la actividad antiparasitaria contra *T. cruzi* y *L. chagasi*, respectivamente.

Para los ensayos con las formas epimastigote de *T. cruzi* o promastigote de *L. chagasi*, se emplearon diferentes diluciones de cada compuesto o los fármacos de referencia en DMSO, en el rango de 0.3-100 µM, por 72 horas a 28 °C, y para amastigotes intracelulares, por 5 días a 37 °C y una atmósfera de CO₂ 5%. La inhibición de los parásitos con las formas epimastigote o promastigote fue microscópicamente determinada por conteo en un hemocitómetro y para la forma amastigote intracelular, fue realizada por conteo de las células infectadas en placas de 300 células que se fijan con metanol y se colorean con Giemsa y con ayuda de un microscopio de luz. Las células de mamífero se incubaron con las diluciones de cada compuesto o los fármacos de referencia por 72 horas a 37 °C y una mezcla de 5% CO₂-95% aire. La viabilidad celular se determinó mediante el método colorimétrico de MTT. El porcentaje de citotoxicidad se calculó con la fórmula (OD grupo control- OD grupo tratado)/ OD grupo control*100. Todos los experimentos se repitieron dos veces y todas las concentraciones fueron llevadas a cabo por triplicado.

Los resultados de los ensayos realizados a los cicloaductos **11** y sus correspondientes amino-alcoholes **16**, indican claramente que el patrón de sustitución en ambos anillos de benceno (benceno del esqueleto de la 1-benzoazepina y el benceno como sustituyente en la posición 2-C) tiene una gran influencia tanto en la actividad antiparasitaria como en la citotoxicidad de los mismos. Como se puede observar en las tablas 22 y 23, muchos de los

compuestos analizados presentan una actividad inhibitoria notable contra las formas epimastigote y promastigote de *T. cruzi* y *L. chagasi*, respectivamente. En los ensayos de *T. cruzi*, nueve 1,4-epoxiciclooaductos (**11d-f**, **11k**, **11n**, **11q** y **11s-u**), con valores de CI_{50} de 7.68-35.39 μM y de CI_{90} de 30.45-89.38 μM , y trece amino-alcoholes (**16b,c**, **16g-i**, **16k-m**, **16s-u**, y **16x,y**), con valores de CI_{50} de 6.10-30.06 μM y de CI_{90} de 29.70-79.94 μM fueron activos contra la forma epimastigote, siendo el amino-alcohol **16k** (sustituido en 7-C y 4'-C con el grupo metilo) el compuesto más activo ($CI_{50} = 6,1 \mu\text{M}$), seguido por los ciclooaductos **11e** (sustituido en 7-C con un átomo de flúor) y **11d** (sustituido un 7-C con el átomo de cloro) con valores de CI_{50} de 7.68 y 9.00 μM , respectivamente. Sólo tres compuestos fueron activos contra la forma amastigote: los 1,4-epoxiciclooaductos **11f** (sustituido en 4'-C con un átomo de cloro), **11k** (sustituido en 7-C y 4'-C con el grupo metilo) y el amino-alcohol **16s** (sustituido en 7-C con el grupo metilo y en 2'-C con un átomo de cloro), con valores de CI_{50} de 45.28-45.80 μM y de CI_{90} de 66.84-90.03 μM . Estos tres compuestos también fueron activos contra la forma epimastigote de *T. cruzi*.

En los ensayos contra *L. chagasi*, once 1,4-epoxiciclooaductos (**11b-d**, **11f**, **11j**, **11l-n**, **11r,s**, y **11u**), con valores de CI_{50} de 9.54-41.34 μM y de CI_{90} de 34.73-70.72 μM , y nueve amino-alcoholes (**16b**, **16d**, **16j**, **16l-n**, **16r**, y **16x,y**), con valores de CI_{50} de 9.54-41.34 μM y de CI_{90} entre 11.74 y 90.56 μM , fueron activos contra la forma promastigote. En esta serie de compuestos, el amino-alcohol **16m** (sustituido en 7-C con un átomo de cloro y en 4'-C con un átomo de bromo) presenta la actividad inhibitoria más notable ($CI_{50} = 9.54 \mu\text{M}$), seguido por **16l** y **16x** con valores de $CI_{50} = 14.10$ y 14.66 μM , respectivamente. También se estableció que ninguno de los compuestos evaluados fueron activos contra la forma amastigote intracelular, en cualquiera de las concentraciones evaluadas. Es importante resaltar que los ciclooaductos **11d**, **11f**, **11n**, **11s** y **11u**, y los amino-alcoholes **16b**, **16l**, **16m**, **16s**, **16x** y **16y** revelaron propiedades inhibitorias contra las formas epimastigote y promastigote de los parásitos *T. cruzi* y *L. chagasi*, respectivamente.

En los ensayos sobre células de mamífero, sólo ocho compuestos (**11s**, **11x** y **16c**, **16l,m**, **16s**, y **16x,y**) resultaron ser tóxicos para las células VERO, y otros seis compuestos (**11k**,

11s y **16l**, **16s**, **16t**, **16x**) fueron tóxicos para las células THP-1. Los resultados obtenidos sugieren que los patrones de sustitución en los dos anillos de benceno en la serie **11**, en particular las sustituciones 7-CH₃/4'-CH₃, 7-CH₃/2'-Cl, 7-Cl/2'-Cl/6'-Cl, 7-Br/4'-Cl, 7-Cl/4'-Br, 7-CH₃/2'-Cl, 7-Cl/2'-Cl, 7-Cl/2'-Cl/6'-Cl y 7-Cl/2'-Cl/6'-F, incrementan el grado de toxicidad contra las dos líneas celulares.

Tabla 22. Actividad antiparasitaria y citotóxica *in vitro* contra *T. cruzi* y células VERO de las 1,4-epoxi-2-aril- (**11a-n** y **11q-y**) y *cis*-4-hidroxi-2-ariltetrahidro-1-benzoazepinas **16a-n** y **16q-y**

Compuesto	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	μM		
						Forma Epimastigote	Forma Amastigote	Células Vero
						CI ₅₀ / CI ₉₀	CI ₅₀ / CI ₉₀	CI ₅₀ / CI ₉₀
11a	H	H	H	H	H	>100 / >100	>100 / >100	>300 / >300
11b	OCF ₃	H	H	H	H	26,94 / >100	>100 / >100	>300 / >300
11c	Br	H	H	H	H	23,4 / >100	56,38 / 43,58	>300 / >300
11d	Cl	H	H	H	H	9,0 / 35,3	>100 / >100	>300 / >300
11e	F	H	H	H	H	7,68 / 54,13	>100 / >100	>300 / >300
11f	H	Cl	H	H	H	34,23 / 89,38	45,37 / 66,84	>300 / >300
11g	H	F	H	H	H	>100 / >100	>100 / >100	>300 / >300
11h	H	H	OMe	H	H	>100 / >100	>100 / >100	>300 / >300
11i	H	H	Me	H	H	76,73 / >100	>100 / >100	>300 / >300
11j	H	H	Cl	H	H	45,82 / >100	>100 / >100	>300 / >300
11k	Me	Me	H	H	H	23,23 / 85,42	45,28 / 90,03	208,3 / >300
11l	Cl	Cl	H	H	H	14,98 / >100	>100 / >100	>300 / >300
11m	Cl	Br	H	H	H	30,12 / >100	60,62 / >95,42	>300 / >286,54
11n	F	Cl	H	H	H	35,39 / 85,76	40,16 / 103,61	>300 / >300
11q	H	H	H	Cl	H	19,4 / 57,77	>100 / >100	110,89 / >300

Fuente: Gómez-Ayala, S.; Castrillón, J. A.; Palma, A.; Leal, S. M.; Escobar, P.; Bahsas, A.

Continuación Tabla 22

Compuesto	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	μM		
						Forma Epimastigote	Forma Amastigote	Células Vero
						CI ₅₀ / CI ₉₀	CI ₅₀ / CI ₉₀	CI ₅₀ / CI ₉₀
<u>11r</u>	H	H	H	F	H	>100 / >100	58,58 / 96,35	>300 / >300
<u>11s</u>	Me	H	H	Cl	H	14,28/ 30,45	51,94 / >100	50,23 / >300
<u>11t</u>	Cl	H	H	Cl	H	17,6 / 43,9	>100 / >100	108,64 / >300
<u>11u</u>	Cl	H	H	F	H	18,92 / 38,1	>100 / >100	123,19 / >300
<u>11v</u>	H	H	H	Cl	Cl	>100 / >100	>100 / >100	>300 / >300
<u>11w</u>	H	H	H	Cl	F	17,68 / >100	>100 / >100	>300 / >300
<u>11x</u>	Cl	H	H	Cl	Cl	>100 / >100	>98,23 / >98,23	56,99 / >294,99
<u>11y</u>	Cl	H	H	Cl	F	48,08 / >100	>100 / >100	>300 / >300
<u>16a</u>	H	H	H	H	H	31,82 / >100	>100 / >100	>300 / >300
<u>16b</u>	OCF ₃	H	H	H	H	26,59/ 60,35	>100 / >100	123,55 / 262,64
<u>16c</u>	Br	H	H	H	H	15,71/ 57,41	97,78 / 99,36	42,14 / >300
<u>16d</u>	Cl	H	H	H	H	49,58 / >100	>100 / >100	190,89 / >300
<u>16e</u>	F	H	H	H	H	12,37 / >100	>100 / >100	>300 / >300
<u>16f</u>	H	Cl	H	H	H	65,44 / >100	41,82 / >100	>300 / >300
<u>16g</u>	H	F	H	H	H	26,37/ 57,56	>100 / >100	>300 / >300
<u>16h</u>	H	H	OMe	H	H	30,06/ 70,19	>100 / >100	>300 / >300
<u>16i</u>	H	H	Me	H	H	15,64/ 54,87	97,97 / >100	>300 / >300
<u>16j</u>	H	H	Cl	H	H	19,62/ >100	>100 / >100	295,36 / >300
<u>16k</u>	Me	Me	H	H	H	6,1 / 35,33	50,53 / >100	>300 / >300
<u>16l</u>	Cl	Cl	H	H	H	16,45 / 29,7	>100 / >100	76,6 / >300

Continuación Tabla 22

Compuesto	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	μM		
						Forma Epimastigote	Forma Amastigote	Células Vero
						CI ₅₀ / CI ₉₀	CI ₅₀ / CI ₉₀	CI ₅₀ / CI ₉₀
16m	Cl	Br	H	H	H	27,21/ 54,36	>94,87 / >94,87	57,69 / 163,9
16n	F	Cl	H	H	H	45,93 / >100	>100 / >100	193,8 / >300
16q	H	H	H	Cl	H	49,73 / >100	>100 / >100	>300 / >300
16r	H	H	H	F	H	62,97 / >100	>100 / >100	>300 / >300
16s	Me	H	H	Cl	H	22,43/ 67,19	45,8 / 73,56	82,37 / >300
16t	Cl	H	H	Cl	H	15,34/ 35,73	>100 / >36,15	106,01 / >300
16u	Cl	H	H	F	H	17,31/ 79,94	>38,13 / >38,13	182,39 / >300
16v	H	H	H	Cl	Cl	48,88 / >100	69,92 / >100	>300 / >300
16w	H	H	H	Cl	F	>100 / >100	>100 / >100	>300 / >300
16x	Cl	H	H	Cl	Cl	14,84/ 53,02	>32,55 / <32,55	49,91 / 176,01
16y	Cl	H	H	Cl	F	14,46/ 34,76	>34,15 / >34,15	92,02 / 182,44
Nfx						2,33 / 23,41	2,3 / 9,06	61,42 / >300

CI: Concentración Inhibitoria; CC: Concentración Citológica; Nfx: Nifurtimox

Fuente: Gómez-Ayala, S.; Castrillón, J. A.; Palma, A.; Leal, S. M.; Escobar, P.; Bahsas, A.

Tabla 23. Actividad antiparasitaria y citotóxica *in vitro* contra *L. chagasi* y células THP-1 de las 1,4-epoxi-2-aril- (**11a-n** y **11q-y**) y *cis*-4-hidroxi-2-ariltetrahidro-1-benzazepinas **16a-n** y **16q-y**

Compuesto	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	μM		
						Forma Promastigote	Forma Amastigote	Células THP-1
						CI ₅₀ / CI ₉₀	CI ₅₀ / CI ₉₀	CI ₅₀ / CI ₉₀
11a	H	H	H	H	H	>100 / >100	>100 / >100	>300 / >300
11b	OCF3	H	H	H	H	15,73 / 34,73	>100 / >100	>300 / >300
11c	Br	H	H	H	H	25,52 / 54,88	>100 / >100	>300 / >300
11d	Cl	H	H	H	H	40,1 / 55,44	>100 / >100	>300 / >300
11e	F	H	H	H	H	47,55 / >100	>100 / >100	>300 / >300
11f	H	Cl	H	H	H	38,33 / 67,54	>100 / >100	>300 / >300
11g	H	F	H	H	H	>100 / >100	>100 / >100	182,86 / >300
11h	H	H	OMe	H	H	54,73 / >100	>100 / >100	>300 / >300
11i	H	H	Me	H	H	52 / >100	>100 / >100	>300 / >300
11j	H	H	Cl	H	H	49,14 / 70,72	>100 / >100	133,98 / >300
11k	Me	Me	H	H	H	98,96 / >100	>100 / >100	74,0 / 125,74
11l	Cl	Cl	H	H	H	33,24 / 50,09	>100 / >100	>300 / >300
11m	Cl	Br	H	H	H	32,52 / 42,21	>95,42 / >95,42	235,54 / >286,54
11n	F	Cl	H	H	H	35,18 / 41,79	>100 / >100	>300 / >300
11q	H	H	H	Cl	H	25,08 / >100	>100 / >100	109,67 / 211,45
11r	H	H	H	F	H	40,53 / 47	>100 / >100	199,99 / >300
11s	Me	H	H	Cl	H	41,74 / 49,46	>100 / >100	66,75 / 108,63

Fuente: Gómez-Ayala, S.; Castrillón, J. A.; Palma, A.; Leal, S. M.; Escobar, P.; Bahsas, A.

Continuación Tabla 23

Compuesto	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	μM		
						Forma Promastigote	Forma Amastigote	Células THP-1
						CI ₅₀ / CI ₉₀	CI ₅₀ / CI ₉₀	CI ₅₀ / CI ₉₀
<u>11t</u>	Cl	H	H	Cl	H	51,27 / >100	>100 / >100	>300 / >300
<u>11u</u>	Cl	H	H	F	H	23,84 / 67,28	>100 / >100	>300 / >300
<u>11v</u>	H	H	H	Cl	Cl	>100 / >100	>100 / >100	>300 / >300
<u>11w</u>	H	H	H	Cl	F	>100 / >100	>100 / >100	>300 / >300
<u>11x</u>	Cl	H	H	Cl	Cl	71,0 / >100	>98,23 / >98,23	>294,99 / >294,99
<u>11y</u>	Cl	H	H	Cl	F	>100 / >100	>100 / >100	>300 / >300
<u>16a</u>	H	H	H	H	H	>100 / >100	>100 / >100	>300 / >300
<u>16b</u>	OCF3	H	H	H	H	35,5 / 43,21	>100 / >100	103,59 / >300
<u>16c</u>	Br	H	H	H	H	45,04 / >100	97,65 / >100	184,52 / >300
<u>16d</u>	Cl	H	H	H	H	22,12 / 90,56	>100 / >100	188,07 / >300
<u>16e</u>	F	H	H	H	H	>100 / >100	>100 / >100	>300 / >300
<u>16f</u>	H	Cl	H	H	H	67,89 / >100	>100 / >100	113,85 / >300
<u>16g</u>	H	F	H	H	H	>100 / >100	>100 / >100	>300 / >300
<u>16h</u>	H	H	OMe	H	H	97,09 / >100	>100 / >100	>300 / >300
<u>16i</u>	H	H	Me	H	H	>100 / >100	>100 / >100	176,38 / >300
<u>16j</u>	H	H	Cl	H	H	41,23 / 47,02	>100 / >100	166,58 / >300
<u>16k</u>	Me	Me	H	H	H	>100 / >100	>100 / >100	171,66 / >300
<u>16l</u>	Cl	Cl	H	H	H	14,1 / 41	>100 / >100	49,21 / >300

Fuente: Gómez-Ayala, S.; Castrillón, J. A.; Palma, A.; Leal, S. M.; Escobar, P.; Bahsas, A.

Continuación Tabla 23

Compuesto	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	μM		
						Forma Promastigote	Forma Amastigote	Células THP-1
						CI ₅₀ / CI ₉₀	CI ₅₀ / CI ₉₀	CI ₅₀ / CI ₉₀
<u>16m</u>	Cl	Br	H	H	H	9,54 / 11,74	>94,87 / >94,87	153,11 / 279,77
<u>16n</u>	F	Cl	H	H	H	17,11 / 77,74	>100 / >100	100,32 / >300
<u>16q</u>	H	H	H	Cl	H	84,44 / >100	>100 / >100	>300 / >300
<u>16r</u>	H	H	H	F	H	>100 / >100	>100 / >100	>300 / >300
<u>16s</u>	Me	H	H	Cl	H	41,34 / 49,35	>100 / >100	85,19 / >300
<u>16t</u>	Cl	H	H	Cl	H	50,22 / >100	>100 / >100	75,53 / >300
<u>16u</u>	Cl	H	H	F	H	54,45 / >100	>100 / >100	110,21 / 273,12
<u>16v</u>	H	H	H	Cl	Cl	>100 / >100	>100 / >100	>300 / >300
<u>16w</u>	H	H	H	Cl	F	>100 / >100	>100 / >100	>300 / >300
<u>16x</u>	Cl	H	H	Cl	Cl	14,66 / 30,29	>32,55 / >32,55	59,59 / >293,25
<u>16y</u>	Cl	H	H	Cl	F	39,75 / 78,51	73,22 / >100	109,77 / 213,67
<i>AmB</i>						0,02 / 0,02	0,08 / 0,14	8,79 / 34,88

CI: Concentración Inhibitoria; CC: Concentración Citológica; AmB: Anfotericina B

Fuente: Gómez-Ayala, S.; Castrillón, J. A.; Palma, A.; Leal, S. M.; Escobar, P.; Bahsas, A.

6.2 ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA

Ocho de los nuevos compuestos sintetizados fueron seleccionados por el Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos (NCI). Desafortunadamente, ninguno de ellos presentó actividad antiproliferativa a una concentración de 10 μ M (screening inicial) sobre un panel de 60 diferentes líneas tumorales humanas, entre las que se incluyen células tumorales de leucemia, melanoma, pulmón, colón, cerebro, ovario, próstata y riñón. Los compuestos evaluados fueron los cicloaductos: **12a**, **12c**, **12e**, **12f**, y las pirroloquinolinas: **21c**, **21d**, **21e** y **21f**.

6.3 ACTIVIDAD ANSIOLÍTICA

Según el diccionario de la lengua de la Real Academia Española, la ansiedad está definida como:

1. f. Estado de agitación, inquietud o zozobra del ánimo.
2. f. *Med.* Angustia que suele acompañar a muchas enfermedades, en particular a ciertas neurosis, y que no permite sosiego a los enfermos.²¹⁵

Es claro que para quienes lo padecen, hay una disminución en su calidad de vida. Es por eso que en el mundo el trastorno de ansiedad se encuentra entre los trastornos psiquiátricos más frecuentes, y fue tenido en cuenta en Colombia, en un estudio de salud mental, realizado por el Ministerio de la Protección Social en el año 2003,²¹⁶ para no sólo conocer el estado de salud mental de los colombianos, sino para implementar políticas en torno a este tema que es imprescindible en el bienestar general de los seres humanos.

Entre los fármacos más usados en el tratamiento de los trastornos de la ansiedad se encuentran las benzodiazepinas. Este tipo de medicamentos además de poseer propiedades de tipo ansiolítico, se les ha encontrado aplicaciones como anticonvulsivantes, sedantes y miorrelajantes.²¹⁷ Además, presentan efectos colaterales como déficit cognitivo, alteraciones de la coordinación motora, amnesia anterógrada, tolerancia y dependencia.²¹⁸

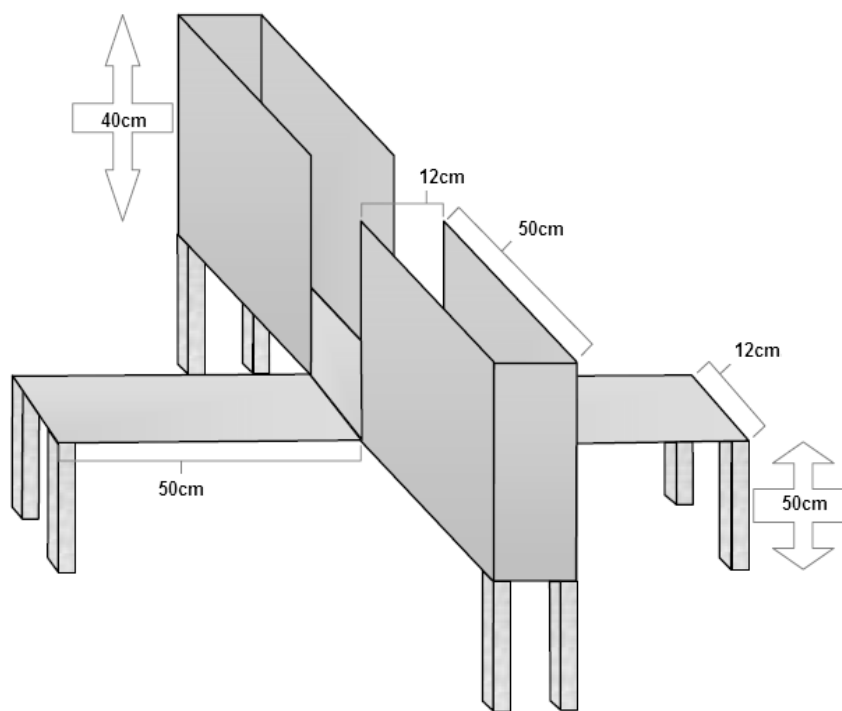
Por todo lo anterior, es de gran importancia el desarrollo de nuevos fármacos con acción terapéutica similar a las benzodiazepinas, pero sin los efectos indeseables asociados. Estas razones, sumadas a los resultados previos obtenidos en ensayos sobre el sistema nervioso central de derivados de la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina sintetizadas en el LSO,²¹⁹ fueron motivos suficientes para continuar con el estudio de la actividad ansiolítica, pero esta vez con algunos de los nuevos compuestos obtenidos en la presente investigación. Para tal fin, se seleccionaron las moléculas **11c**, **11x**, **17b** y **18a**, y se ensayaron *in vivo* sobre ratones de experimentación. Este estudio se realizó en el Laboratorio de Neurociencias y Comportamiento de la UIS.

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

El LCE es un dispositivo de madera con cuatro brazos dispuestos en forma de cruz (Figura 62).²²⁰ Cada brazo mide 50 x 12 cm y está elevado 50 cm sobre el suelo; dos de sus brazos,

denominados brazos cerrados (BC), están colocados uno al frente del otro, con paredes laterales de 40 cm, permitiendo solamente como vía de acceso el centro del laberinto. Los otros dos brazos, denominados brazos abiertos (BA), poseen las mismas dimensiones e igual orientación y tienen como paredes laterales un pequeño borde de acrílico.

Figura 62. Laberinto en cruz elevado con sus dimensiones



Fuente: Handley, S.L. and Mithani, S.

De las cuatro moléculas analizadas, sólo **17b** fue capaz de afectar de manera significativa las variables comportamentales determinadas (%EBA y %TBA), es decir, mostró efecto ansiolítico.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Sesión 1

En el grupo de ratas tratadas con **17b** a dosis de 10 mg/Kg se observó un %TBA significativamente mayor que aquellas tratadas con PTZ y SSN ($F(4,61) = 6,015$,

$p < 0,001$); no se encontraron diferencias significativas en esta variable entre las dosis de **17b** evaluadas (5 y 10 mg/Kg) y el grupo tratado con DZP (Figura 61). Adicionalmente, se observó un mayor %EBA en aquellos animales expuestos a la molécula **17b** a la dosis de 10 mg/Kg, respecto al grupo tratado con PTZ ($F(4,61) = 6.302$, $p < 0.001$). Por último, al evaluar la actividad locomotora, se encontró que la administración de **17b** a las dos dosis evaluadas derivó en un mayor número de cruzamientos en el grupo de ratas expuestas, en comparación con aquellas que recibieron PTZ ($F(4,61) = 9.125$, $p = 0.005$ y $p = 0.027$) (Figura 63).

Sesión 2

En el análisis de la sesión 2, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables %TBA, %EBA o cruzamientos entre la molécula **17b** a las dosis evaluadas y los grupos controles (Figura 63).

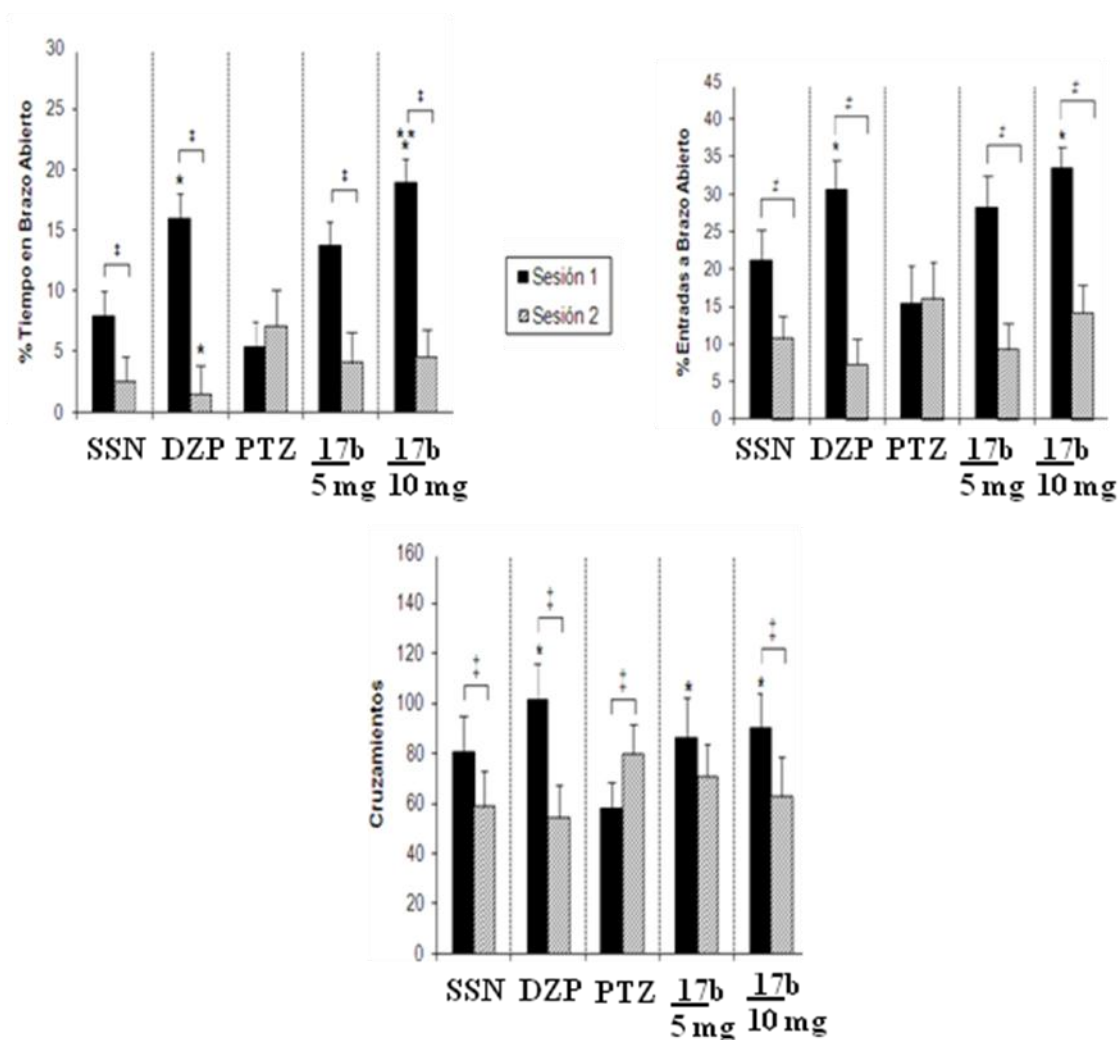
Sesión 2 vs Sesión 1

El análisis de t-test pareado, con los datos de la sesión 2 comparados con la sesión 1, permitió identificar una disminución significativa durante la segunda sesión de las variables %TBA ($p = 0.023$) ($p = 0.006$) y %EBA ($p = 0.023$) ($p = 0.002$) para las dosis de 5 y 10 mg/Kg de la molécula **17b** (Figura 61). Asimismo, se observó una disminución significativa del número de cruzamientos ($p = 0.031$) en las ratas expuestas a la dosis de 10 mg/Kg de **17b** (Figura 63).

El principal resultado obtenido fue que el tratamiento con la molécula **17b**, a dosis de 10 mg/Kg, produjo en las ratas expuestas una mayor exploración de los brazos abiertos tanto en entradas como en tiempo de permanencia, en comparación con los animales tratados con PTZ. En el caso de la variable tiempo en brazo abierto, la diferencia se encontró al comparar no solo con aquellos animales tratados con el medicamento ansiogénico, sino también con aquellas ratas que recibieron solución salina. Adicionalmente, se observó una mayor actividad locomotora en estos animales y su comportamiento en el laberinto fue similar a aquellos que recibieron DZP. Estos resultados sugieren la existencia de un efecto

ansiolítico producido por esta nueva molécula. Por otro lado, las ratas que recibieron la molécula **17b** a una dosis de 5 mg/Kg no presentaron diferencias significativas en el tiempo o porcentaje de entradas a brazos abiertos, en comparación con los grupos controles; sin embargo, se observó un mayor número de cruzamientos en estos animales.

Figura 63. Porcentaje de tiempo en brazo abierto, de entradas a brazo abierto y número de cruzamientos observados durante la primera y segunda sesiones de ratas expuestas a **17b**



SSN: solución salina normal, DZP: diazepam, PTZ: pentilentetrazol *p < 0.05 comparado con el grupo de ratas que recibieron PTZ, ** p < 0.05 comparado con el grupo de ratas que recibieron diazepam, ‡ p < 0.05 segunda sesión en comparación con la primera sesión

Fuente: Autor

7. ESTUDIO QSAR DE LA ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA DE LOS COMPUESTOS FINALES SINTETIZADOS

Los métodos para correlacionar cuantitativamente características estructurales con la actividad biológica fueron introducidos por Hansch y Fujita en la década de los 60's. Los estudios de correlaciones entre propiedades físicas y propiedades químicas o biológicas, requieren disponer de datos biológicos de calidad, definir descriptores químicos relevantes y elegir un modelo adecuado para investigar las relaciones. Los datos biológicos y fisicoquímicos pueden analizarse estadísticamente de dos formas: * conjunta o separada con métodos clasificatorios de reconocimiento de tendencias, y * usando técnicas de regresión para establecer correlaciones cuantitativas.

Inicialmente se puede escoger entre un conjunto de datos de entrenamiento o calibración seleccionado con base en la diversidad estructural de los compuestos o un conjunto de datos de prueba o validación (grupo de compuestos que se reserva para la comprobación del modelo y no se incluyen en su derivación). Pueden usarse datos biológicos y bioquímicos desde muy precisos hasta muy aproximados. Los datos estructurales pueden tomarse a distintos niveles, desde propiedades intrínsecas de la molécula no relacionadas a las interacciones, hasta descripciones estéricas-electrónicas como el potencial electrostático mapeado sobre la superficie de Van der Waals. Los descriptores químicos utilizados pueden tener información global (estructural) de la molécula; o local, para partes de la molécula (subestructuras). Las propiedades utilizadas pueden ser experimentales, calculadas o una combinación de ambas.

Un modelo QSAR debe ser analizado estadísticamente para evaluar su capacidad de predicción. Cuanto mayor sea la calidad estadística del modelo, más fiables serán las predicciones de actividad obtenidas. La fase de optimización implica que una vez obtenido un modelo de buena calidad, es posible calcular los productos con actividad óptima dentro

de la familia estudiada y podrán ser obtenidos con un mínimo esfuerzo en la parte experimental.

Como se mencionó al inicio de este manuscrito, en la introducción, se realizó un estudio QSAR con los resultados que se obtuvieron de los ensayos de actividad anti-*leishmania* de los amino-alcoholes **16**. De esta manera, se obtuvo un modelo a través de programación matemática usando formulaciones disyuntivas y resolviéndolo con técnicas de optimización mixta entera lineal (MILP). Ésta, es una metodología en la que se resuelven modelos lineales, ya que la función objetivo y las restricciones son lineales. La solución se encuentra en los límites de la solución factible, siendo algunas variables enteras y las demás, son reales. El método consiste en ir imponiendo restricciones al programa lineal hasta encontrar la solución óptima. Los parámetros pre-establecidos o función objetivo son: la menor diferencia entre la actividad calculada y la experimental, siendo éste el parámetro a buscar. Es deseable que un estudio QSAR se realice con modelos matemáticos que contengan el menor número de descriptores posibles; sin embargo, es factible una mejor interpretación cuando se cuenta con modelos que contengan diversidad en el número de descriptores. Para los fines de este estudio, se decidió obtener modelos que tuviesen uno, dos y tres descriptores y, compararlos estadísticamente para seleccionar el mejor de ellos. Las ecuaciones obtenidas se indican en los Modelos 1, 2 y 3 con uno, dos y tres descriptores, respectivamente:

Modelo 1:

$$-\log(1/CI_{50}) = 0.20596 \text{ RDF105m} - 1.80863$$
$$n = 15, R^2 = 0.59; F = 18.88, s = 0.22$$

Modelo 2:

$$-\log(1/CI_{50}) = 0.02387 \text{ TIC4} + 0.00854 \text{ QYYp} + 0.38450$$
$$n = 15, R^2 = 0.66; F = 11.68, s = 0.24$$

Modelo 3:

$$-\log(1/CI_{50}) = -0.42732 \text{ Mor07u} + 0.00248 \text{ Mor01m} + 0.00697 \text{ VRA1} - 1.83630$$

$$n = 15, R^2 = 0.74; F = 10.64, s = 0.25$$

El modelo 3 fue escogido como el mejor, debido a que el valor de los descriptores estadísticos que presenta, fueron superiores a los valores de los modelos restantes. La relación entre los descriptores del modelo 3 se muestra en la tabla 24.

Tabla 24. Relación entre los descriptores en el modelo 3

	Mor07u	Mor01m	VRA1
Mor07u	1		
Mor01m	-0.11	1	
VRA1	0.41	0.44	1

Fuente: Lira, J.

Como se puede observar, entre los descriptores no se presenta una correlación superior al 0.5 por lo que se prosiguió a realizar una validación interna, eliminando un compuesto al azar que correspondió al compuesto **16y**. Una vez hecho el ajuste por regresión lineal, el modelo se estructuró de la siguiente forma:

Modelo 3:

$$-\log(1/CI_{50}) = -0.45346 \text{ Mor07u} + 0.00226 \text{ Mor01m} + 0.00779 \text{ VRA1} - 1.79341$$

$$n = 15, R^2 = 0.75; F = 9.81, s = 0.26$$

Los valores de CI_{50} , los descriptores teóricos, así como una comparación entre la CI_{50} calculada y la experimental se resumen en la tabla 25.

Tabla 25. Valores de CI_{50} , descriptores teóricos y una comparación entre la CI_{50} calculada y la experimental

Compuesto	Log(1/ CI_{50})Exp.	Log(1/ CI_{50})Calc.	Descriptores			Residuo
			Mor07u	Mor01m	VRA1	
<u>16b</u>	-1.55	-1.57	3.91	347.65	155.03	0.02
<u>16c</u>	-1.65	-1.62	3.12	319.30	111.06	0.03
<u>16d</u>	-1.34	-1.57	2.63	245.85	111.06	0.22
<u>16f</u>	-1.83	-1.81	3.09	245.85	106.57	0.02
<u>16h</u>	-1.99	-1.72	3.10	240.51	119.71	0.26
<u>16j</u>	-1.62	-1.68	2.77	245.85	104.88	0.06
<u>16l</u>	-1.15	-1.16	2.16	310.98	116.85	0.01
<u>16m</u>	-0.98	-0.91	2.02	395.04	116.85	0.07
<u>16n</u>	-1.23	-1.47	2.69	279.87	116.85	0.24
<u>16q</u>	-1.93	-1.95	3.34	245.85	102.63	0.03
<u>16s</u>	-1.62	-1.69	3.04	272.66	110.93	0.07
<u>16t</u>	-1.70	-1.42	2.63	310.98	110.93	0.28
<u>16t</u>	-1.74	-1.59	2.85	279.87	110.93	0.14
<u>16u</u>	-1.17	-1.32	2.87	384.33	115.84	0.16
<u>16y</u>	-1.60	-1.68	3.49	349.29	115.84	0.08

Fuente: Lira, J.

El modelo 3 presenta los descriptores Mor07u, Mor01m y VRA1. Los primeros 2 pertenecen a la misma familia: *3D-MoRSE (3D Molecule Representation of Structures based on Electron diffraction)*, aunque no presentan correlación significativa (ver tabla 24). Su significado físico proviene de una representación tridimensional de la estructura, basada en difracción de electrones y son obtenidos usando una simulación a través de espectroscopía de infrarrojo. Los descriptores MoRSE se denotan usualmente como *Morsw* donde *s* tiene un valor de 1 a 32 y representa la señal, *w* puede representar: *unweighted(u)*, *weighted by atomic masses(m)*, *weighted by atomic van der Waals volumes(v)*, *weighted by*

atomic Sanderson electronegativities(e), weighted by atomic polarizabilities(p); el valor del descriptor es la suma de las propiedades de los átomos, medidas en particular para cada caso. En los descriptores obtenidos Mor07u, 07 es la señal correspondiente y u representaría un valor “sin definir”, y Mor01m, 01 igualmente corresponde a la señal y m al valor de las masas atómicas.

El tercer descriptor correspondiente a la familia “*eigenvalue-based indices*”, cuyo valor es obtenido a través de una matriz de adyacencia, representa las conexiones entre un par de átomos adyacentes, siendo así que la entrada a_{ij} de una matriz valdría 1 si los vértices v_i y v_j son adyacentes, en otras palabras si los átomos i y j se encuentran enlazados, ya que de no ser así el valor sería cero. En particular, en el caso del descriptor VRA1, el valor obtenido o tomado en cuenta a través de estas matrices es el mayor valor negativo.

El modelo obtenido y considerado como “el mejor” tiene parámetros estadísticos aceptables que permiten considerarlo como un modelo predictivo para la actividad de diversos análogos de las moléculas estudiadas, ahorrando tiempo y recursos al hacer una síntesis dirigida a compuestos con alta posibilidad de éxito.

Los descriptores manejados en el modelo 3 son descriptores que señalan la importancia de la conformación tridimensional de los compuestos estudiados activos frente al parásito responsable de la leishmaniasis.

La nueva metodología empleada para la obtención de los modelos predictivos demuestra ser efectiva y cumple con el propósito de obtener modelos con valores estadísticos aceptables.

El estudio QSAR fue realizado en el Laboratorio de Diseño Molecular de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo en Morelia, Michoacán, México.

DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados obtenidos en la presente investigación fueron parcialmente dados a conocer a la comunidad científica nacional e internacional en congresos y artículos.

PARTICIPACIÓN EN EVENTOS CIENTÍFICOS:

- ✓ Escobar, P.; Leal, S.M.; Coronado, C.A.; Gómez-Ayala, S.L.; Palma, A. “Nuevos derivados de la tetrahydro-1-benzazepina con actividad antiparasitaria en *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania*”, XI Congreso Nacional de Farmacología y Terapéutica. I Congreso Iberoamericano de Farmacología. Bucaramanga, Colombia, Agosto 17-19/**2007**.
- ✓ Marini, L.; Fontenla, J.A.; Palma, A.; Gómez, S.L.; Yépez, F. “Anxiolytic/hypnotic and miorelaxant activities of azepine derivatives”. 30^o Congreso de la Sociedad Española de Farmacología, Bilbao (España)-Septiembre 17-19/**2008**. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, **2008**, 30, suppl. 2, 155.
- ✓ Leal, S.; Escobar, P.; Gómez, S.L.; Palma, A. “Antiparasitic activity of novel tetrahydro-1-benzazepine derivatives on *Leishmania* and *Trypanosoma cruzi* parasites”, 4th World Congress on Leishmania 2009, Lucknow-India, february 3-7/**2009**.
- ✓ Carlos M. Sanabria S., Sandra L. Gómez A. “Síntesis estereoselectiva de nuevas *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil)-tetrahydro-1-benzazepinas con potencial actividad antiparasitaria y ansiolítica”, XXIX Congreso Latinoamericano de Química, XVI

Congreso Colombiano de Química, Cartagena de Indias, Septiembre 27-octubre 1 de **2010**.

- ✓ Julio César Orejarena Pacheco, Sandra Liliana Gómez Ayala, Alirio Palma Rodríguez. “Síntesis y caracterización de nuevos derivados de la 4-metil-4,5-dihidropirrolol[1,2-*a*]quinolina”, XXIX Congreso Latinoamericano de Química, XVI Congreso Colombiano de Química, Cartagena de Indias, Septiembre 27-octubre 1 de **2010**.

ARTÍCULOS EN REVISTAS INTERNACIONALES:

- ✓ Gómez, S.L.; Raysth, W.; Palma, A.; Cobo, J.; Low, J.N.; Glidewell, C. “Three aryl-substituted tetrahydro-1,4-epoxy-1-benzazepines: hydrogen-bonded structures in two or three dimensions”, *Acta Cryst.*, **2008**, C64, o519-o523.
- ✓ Gómez, S.L.; Sanabria, C.M.; Palma, A.; Bahsas, A.; Cobo, J.; Glidewell, C. “Four differently substituted 2-aryl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,4-epoxy-1-benzazepines: hydrogen-bonded structures in one, two and three dimensions”, *Acta Cryst.*, **2009**, C65, o465-o469.
- ✓ Gómez, S.L.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C. “Five 2-aryl-substituted tetrahydro-1,4-epoxy-1-benzazepines: isolated molecules and hydrogen-bonded chains and sheets” *Acta Cryst.*, **2010**, C66, o233-o240.
- ✓ Gómez-Ayala, S.; Castrillón, J. A.; Palma, A.; Leal, S. M.; Escobar, P.; Bahsas, A. “Synthesis, structural elucidation and in vitro antiparasitic activity against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites of novel tetrahydro-1-benzazepine derivatives”, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 4721-4739.

- ✓ Sanabria, C. M.; Gómez, S.L.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C. “Four 1-naphthyl-substituted tetrahydro-1,4-epoxy-1-benzazepines: hydrogen-bonded structures in one, two and three dimensions”, *Acta Cryst.*, **2010**, *C66*, o540-o546.

- ✓ Gómez, S. L.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C. “(2R *,4S *)-2-(Pyridin-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-4-ol: a three-dimensional framework built from O—H · · · N, C—H · · · O and C—H · · · π (arene) hydrogen bonds”, *Acta Cryst.* **2011**. *C67*, o157–o160.

El presente trabajo de investigación fue financiado por COLCIENCIAS (proyecto No. 1102-408-20563).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- Los resultados obtenidos en la presente investigación ratifican la validez y el carácter general de la ruta de síntesis empleada ya que se logró la preparación de 86 tetrahidro-1-benzazepinas, de las cuales, 18 ya habían sido sintetizadas anteriormente y 68 son nuevas (41 cicloaductos y 27 amino-alcoholes), reportándose sus propiedades físicas y espectroscópicas por primera vez.
- Se demostró la versatilidad de las 2-alilnilinas como bloques de construcción no sólo de las tetrahidro-1-benzazepinas, sino también de las 6 nuevas pirrolo[1,2-*a*]quinolinas obtenidas, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas se reportan por primera vez.
- La síntesis de los precursores estratégicos se llevó a cabo mediante la implementación de diferentes metodologías y en buenos rendimientos. De esta manera, se logró acceder a las 2-alil-*N*-aril(heteroaril(1'-naftil))metilnilinas, los 2-((2-alilaril)amino)acetatos de metilo, los aductos de *Michael* y los 1-(2-alilaril)-1*H*-pirrolos.
- Se comprobó que la 2,6-disustitución del anillo de benceno bencílico de las 2-alil-*N*-arilmetilnilinas, al igual que la presencia de sustituyentes en la posición *orto* al nitrógeno en las 2-alil-*N*-(1'-naftil)metilnilinas, crean impedimentos estéricos que dificultan el proceso de oxidación/cicloadición 1,3-dipolar, por lo que los tiempos de reacción son mayores para dichos derivados. Sin embargo, la estereoquímica de la cicloadición, no se ve afectada.

- Se estableció que las condiciones empleadas para la reacción de oxidación con posterior cicloadición intramolecular 1,3-dipolar no son las más idóneas para la preparación de los cicloaductos provenientes de los aductos de *Michael*.
- Para todos los casos, se observó que la reacción de cicloadición intramolecular de las nitronas derivadas de los precursores estratégicos, transcurrió con formación exclusiva de los cicloaductos *exo*, y que la apertura reductiva del anillo isoxazolidínico fue estereoespecífica, con formación de los correspondientes amino-alcoholes en los que el anillo azepínico adopta una conformación de silla.
- Se encontró que el sistema reductor zinc-ácido acético no es el más adecuado para llevar a cabo la escisión reductiva del enlace -N-O- de los 2-aril-1,4-epoxicicloaductos 2,6-disustituidos, por lo que se decidió usar el sistema zinc-ácido acético-ácido clorhídrico-metanol. Bajo estas condiciones, la apertura transcurrió con facilidad y con excelentes rendimientos, exceptuando la apertura de los 2-metoxicarbonil-1,4-epoxicicloaductos, que tuvo lugar pero con rendimientos moderados.
- Las condiciones usadas en la ciclación intramolecular de *Friedel-Crafts* de los 1-(2-alilaril)-1*H*-pirrolos, aunque permitió su conversión a las nuevas pirrolo[1,2-*a*]quinolinas, los rendimientos no fueron los mejores, sólo se logró un rendimiento máximo de 50%.
- En general, las 46 tetrahydro-1-benzoazepinas entre cicloaductos y amino-alcoholes obtenidas, mostraron una relevante actividad inhibitoria contra las formas epimastigote y promastigote de *T. cruzi* y *L. chagasi*, respectivamente. Teniendo en cuenta la actividad inhibitoria contra las formas epimastigote y amastigote de *T. cruzi* observada durante el estudio, los compuestos **11f**, **11k** y **16s** resultaron ser los más promisorios. Sin embargo, considerando el perfil de citotoxicidad para las células VERO, sólo el 4'-cloro-1,4-epoxicicloaducto **11f** como también, el

7,4'-dimetil-1,4-epoxicicloaducto **11k**, pueden ser posibles candidatos para otras modificaciones estructurales con el fin de mejorar su actividad anti-tripanosomal.

- El estudio realizado *in vivo* sobre ratas de experimentación para evaluar la actividad ansiolítica de las tetrahydro-1-benzoazepinas **11c**, **11x**, **17b** y **18a**, permitió establecer que **17b** presenta efectos de tipo ansiolítico en ratas expuestas al LCE, sin la asociación de efectos secundarios propios como la sedación, por lo que puede ser objeto de futuros estudios enfocados a determinar su potencial terapéutico como medicamento ansiolítico en humanos.
- Se realizó un estudio QSAR con los resultados obtenidos del ensayo anti-leishmania de las tetrahydro-1-benzoazepinas **17**. En dicho estudio se estableció un modelo considerado como el mejor entre tres modelos propuestos, el cual tiene parámetros estadísticos aceptables que permiten considerarlo como un modelo predictivo para la actividad de diversos análogos de las moléculas sometidas al estudio. Este modelo presenta ventajas como ahorro de tiempo y recursos al momento de llevar a cabo una síntesis dirigida de compuestos con altas posibilidades de éxito. Además, se recomienda hacer un estudio QSAR con los datos registrados de los ensayos anti-tripanosomal tanto de los cicloaductos **16** como los amino-alcoholes **17**.
- El NCI de los Estados Unidos seleccionó ocho de los nuevos compuestos sintetizados, para realizar un estudio de actividad antiproliferativa. En dicho estudio se estableció que ninguno de los compuestos enviados, entre cicloaductos (**12a**, **12c**, **12e**, **12f**) y pirroloquinolinas (**21c**, **21d**, **21e** y **21f**) presentó actividad anticancerígena a una concentración de 10 μ M sobre un panel de 60 diferentes líneas tumorales humanas.
- Se recomienda explorar nuevas alternativas para llevar a cabo el proceso de oxidación/cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de los aductos de *Michael* **9** a sus correspondientes cicloaductos.

- Para incrementar los rendimientos de las nuevas pirroloquinolinas, se recomienda utilizar otros tipos de ácidos que favorezcan la ciclación intramolecular de *Friedel-Crafts* de los 1-(2-alilaril)-1*H*-pirrolos de partida.
- Teniendo como antecedente los resultados obtenidos con el análisis biológico tanto antiparasitario como sobre el SNC, se recomienda extenderlo a las demás tetrahydro-1-benzoazepinas (**12**, **13**, **14**, **17**, **18** y **19**) obtenidas en esta investigación. También se recomienda, aumentar el número de derivados de las tetrahydro-1-benzoazepinas **18**, **14** y **19** para tal fin, pero utilizando el mejor modelo predictivo del estudio QSAR.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. *Drugs Fut.*, **2002**, *27*, 350.
3. Astill, B. and Bockelheide, V. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 4079.
4. Proctor, G. and Thomson, R. *J. Chem. Soc.*, **1957**, 2312.
5. Braunholtz, J. and Mann, F. *J. Chem. Soc.*, **1958**, 3377.
6. McCall, I.; Proctor, G. and Purdie, L. *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 1126.
7. Proctor, G.; Ross, I. and Tapia, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 1803.
8. 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.
9. 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.
10. Boeglin, D.; Bonnet, D. and Hibert, M. *J. Comb. Chem.*, **2007**, *9*, 487.
11. 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.
12. Joucla, L.; Putey, A. and Joseph, B. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8177.
13. Avila-Zárraga, J. G.; Lujan-Montelongo, A.; Covarrubias-Zúñiga, A. and Romero-Ortega, M. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 7987.
14. 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.
15. Ikemoto, T.; Ito, T.; Nishiguchi, A. and Tomimatsu, K. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9335.

16. Ikemoto, T.; Ito, T.; Nishiguchi, A.; Miura, S. and Tomimatsu, K. *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, *9*, 168.
17. Cossy, J.; Poitevin, C. and Gomez, D. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4554.
18. Cui, L.; Zhang, G.; Peng, Y. and Zhang, L. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1225.
19. Grubbs, R. H. and Chang, S. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 4413.
20. Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963.
21. Schrock, R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 145.
22. Deiters, A. and Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199.
23. Qadir, M.; Cobb, J.; Sheldrake, P.; Whittall, N.; White, A.; Hii, K.; Horton, P. and Hursthouse, M. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1545.
24. Martínez-Estíbalez, U.; Sotomayor, N. and Lete, E. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 2919.
25. Kotha, S. and Shah, V. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 1054.
26. Kunick, C.; Lauenroth, K.; Wieking, K.; Xie, X.; Schultz, C.; Gussio, R.; Zaharevitz, D.; Leost, M.; Meijer, L.; Weber, A.; Jorgensen, F. S. and Lemcke, T. *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 22.
27. Watthey, J.; Gavin, T.; Desai, M.; Finn, B.; Rodebough, R.; Patt, S. *J. Med. Chem.*, **1983**, *26*, 1116.
28. Garofalo, A.; Ragno, G.; Campiani, G.; Brizzi, A.; Nacci, V. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 9351.
29. Tilak, B. D.; Gogte, V. N. and Ravindranathan, T. *Ind. J. Chem.*, **1969**, *7*, 24.
30. Mori, M.; Kudo, S. and Ban, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 771.
31. Ibrahim, E.-S. *Heterocycl. Commun.*, **1996**, *2*, 525.
32. Cooke, R. and Haynes, H. *Aust. J. Chem.*, **1958**, 225.
33. Lansbury, P. and Scharf, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 536.
34. Ishikawa, T.; Manabe, S.; Aikawa, T.; Kudo, T. and Saito, S. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2361.
35. Lewin, A. H.; Szewczyk, J.; Wilson, J. W. and Carrol, F. I. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 7144.
36. Lakatosh, S. A.; Luzikov, Y. and Preobrazhenskaya, M. N. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 8241.
37. Cropper, E. L.; White, A.; Ford, A. and Hii, K. K. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 1732.

38. Gauffre, J. –C.; Grignon-Dubois, M.; Rezzonico, B. and Léger, J. –M. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 4696.
39. Li, C.; Li, X. and Hong, R. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4063.
40. Raming, K.; Greer, E.; Szalda, D. J.; Razi, R.; Mahir, F.; Pokeza, N.; Wong, W.; Kaplan, B.; Lam, J.; Mannan, A.; Missak, C.; Mai, D.; Subramaniam, G.; Berkowitz, W.; Prasad, P.; Karimi, S.; Lo, N. H. and Kudzma, L. *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 2363.
41. Haibach, M. C.; Deb, I.; De, C. K. and Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 2100.
42. Baudoin, O.; Cesario, M.; Guénard, D. and Guéritte, F. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1199.
43. 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.
44. Fujita, K.; Yamamoto, K. and Yamaguchi, R. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2691.
45. Omar-Amrani, R.; Thomas, A.; Brenner, E.; Schneider, R. and Fort, Y. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2311.
46. Fujita, K.; Takahashi, Y.; Owaki, M.; Yamamoto, K. and Yamaguchi, R. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2785.
47. Floyd, D.; Moquin, R.; Atwal, K.; Ahmed, S.; Spergel, S.; Gougoutas, J. and Malley, M. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5572.
48. 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.
49. Zhang, P. and Bierer, D. *J. Nat. Prod.*, **2000**, *63*, 643.
50. Wipf, P.; Kim, Y. and Goldstein, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 1106.
51. Dyker, G. and Markwitz, H. *Synthesis*, **1998**, *12*, 1750.
52. Carpenter, P.; Peesapati, V. and Proctor, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 103.
53. El Ali, B.; Okuro, K.; Vasapollo, G. and Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4264.
54. Bowie, J.; Hayes, R.; Mitkas, S.; Prager, R.; Raftery, M.; Skelton, B.; Stringer, M. and White, A. *Aus. J. Chem.*, **1986**, *39*, 529.
55. 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.
56. Candeloro, V. and Bowie, J. *Aust. J. Chem.*, **1978**, *31*, 2031.

57. Kohara, T.; Tanaka, H.; Kimura, K.; Fujimoto, T.; Yamamoto, I. and Arita, M. *Synthesis*, **2002**, 355.
58. Yang, B. and Buchwald, S. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 35.
59. Wolfe, J.; Rennels, R. and Buchwald, S. *Tetrahedron*, **1996**, *51*, 7525.
60. Park, Y. S.; Yum, E. K.; Basu, A. and Beak, P. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2667.
61. Bunce, R.; Johnson, L. and Holt, E. *J. Heterocyclic Chem.*, **2004**, *41*, 563.
62. Lee, C. H.; Song, Y. S.; Cho, H. I.; Yang, J. W. and Lee, K-J. *J. Heterocyclic Chem.*, **2003**, *40*, 1103.
63. Singh, V. and Batra S. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2970.
64. Kasperek, S. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1974**, *17*, 45.
65. Loev, B.; Greenwald, R. B.; Goodman, M. M. and Zirkle, C. L. *J. Med. Chem.*, **1971**, *14*, 849.
66. Kukla, M. J. *J. Heterocycl. Chem.*, **1977**, *14*, 933.
67. Hino, K.; Nagai, Y.; Uno, H.; Masuda, Y.; Oka, M. and Karasawa, T. *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 107.
68. Hino, K.; Nagai, Y. and Uno, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, *36*, 2386.
69. Ren, H.; Zanger, M. and McKee, J. R. *Synth. Commun.*, **2006**, *36*, 355.
70. *Drugs Fut.*, **2002**, *27*, 27.
71. Liu, K., Sakya, S.; O'Donnell, C. J.; Flick, A. C. and Li, J. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 1136.
72. 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.
73. Sawa, Y.; Kato, T.; Masuda, T.; Hori, M. and Fujimura, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1975**, *23*, 1917.
74. Krapcho, J. and Turk, C. F. *J. Med. Chem.*, **1966**, *9*, 191.
75. Khanna, J. M. and Nutya, A. *J. Med. Chem.*, **1967**, *10*, 944.
76. Werner, L. H.; Ricca, S.; Rossi, A. and de Stevens, G. *J. Med. Chem.*, **1967**, *10*, 575.
77. Barsky, L. I. and Bencze, W. L. *J. Med. Chem.*, **1971**, *14*, 40.
78. 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.

79. Briggs, L. M. and De Ath, G. C. *J. Chem. Soc.*, **1937**, 456.
80. Wieking, K.; Knockaert, M.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Meijer, L. and Kunick, C. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2002**, 7, 311.
81. Pessoa-Mahana, H. and Valderrama, J. A. *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 3481.
82. Guzikowski, A.; Whittemore, E.; Woodward, R.; Weber, E. and Keana, J. *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 2424.
83. 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.
84. Valderrama, J. A.; Pessoa-Mahana, H. and Tapia, R. *Synth. Commun.*, **1992**, 22, 629.
85. Di Santo, R.; Costi, R.; Massa, S. and Artico, M. *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 1839.
86. Tomita, M.; Minami, S. and Uyeo, S. *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 183.
87. Conley, R. T. *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 1330.
88. Evans, D. and Lockhart, M. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4806.
89. Smith, P. A. S. and Berry, W. L. *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 27.
90. Adam, G.; Andrieux, J. and Plat, M. *Tetrahedron*, **1982**, 38, 2403.
91. Guzikowski, A.; Hawkinson, J.; Weber, E. and Keana, J. F. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, 5, 2747.
92. Moore, J. A. and Mitchell, E. in *Heterocyclic Compounds*, ed. R. C. Elderfield, John Wiley, New York, **1967**, Vol. 9, p. 224.
93. Proctor, G. R. in the *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Azepines*, ed. A. Rosowsky, John Wiley, New York, **1984**, Vol. 43, Part 1, p. 652.
94. Nagarapu, L. and Rao, N. V. *Ind. J. Chem. Sect. B*, **2002**, 41, 1086.
95. Hoyt, S. B.; London, C.; Gorin, D.; Wyvratt, M.; Fisher, M. H.; Abbadie, C.; Felix, J. P.; Garcia, M. L.; Li, X.; Lyons, K.; McGowan, E.; MacIntyre, E.; Martin, W.; Priest, B. T.; Ritter, A.; Smith, M.; Warren, V.; Williams, B.; Kaczorowski, G. J. and Parsons, W. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 4630.
96. Williams, B. S.; Felix, J. P.; Priest, B. T.; Brochu, R. M.; Dai, K.; Hoyt, S. B.; London, C.; Tang, Y. S.; Duffy, J. L.; Parsons, W. H.; Kaczorowski, G. J. and Garcia, M. L. *Biochemistry*, **2007**, 46, 14693.

97. Watthey, J. W. H.; Stanton, J. L.; Desai, M.; Babiarz, J. E. and Finn, B. M. *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 1511.
98. 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.
99. De Gasparo, M.; Webb, R. L.; Cohen, D. S. PCT Int. Appl. WO 96 31,234. *Chem. Abstr.*, **1996**, 125, 339103r.
100. Atlas, S. A.; Niachors, A. P. and Case, D. B. *Am. J. Nephrol.*, **1983**, 3, 118.
101. De Waterbeemd, H.; Smith, D.; Beaumont, K. and Walker, D. *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 1313.
102. Molina, A. J.; Prieto, J. G.; Merino, G.; Mendoza, G.; Real, R.; Pulido, M. M. and Alvarez, A. I. *Life Sciences*, **2007**, 80, 397.
103. Kunick, C. *Arch. Pharm.*, **1991**, 324, 579.
104. Kunick, C. and Link, A. *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 32, 803.
105. Link, A.; Kunick, C. and Zaharevitz, D. *Pharmazie*, **1999**, 54, 163.
106. Link, A. and Kunick, C. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1299.
107. Kohfeld, S.; Jones, P. G.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Kubbutat, H. G. and Kunick, C. *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, 42, 1317.
108. Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Leost, M.; Senderowicz, A. M.; Lahusen, T. and Kunick, C. *CancerRes.*, **1999**, 59, 2566.
109. Sielecki, T. M.; Boylan, J. F.; Benfield, P. and Trainor, G. L. *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 1.
110. Knockaert, M.; Wieking, K.; Schmitt, S.; Leost, M.; Grant, K.; Mottram, J. C.; Kunick, C. and Meijer, L. *J. Biol. Chem.*, **2002**, 277, 25493.
111. Meijer, L.; Flajolet, M. and Greengard, P. *Trends Pharmacol. Sci.*, **2004**, 25, 471.
112. Greenwald, R. B.; Zhao, H.; Xia, J.; Wu, D.; Nervi, S.; Stinson, S. F.; Majerova, E.; Bramhall, C. and Zaharevitz, D. W. *Bioconjugate Chem.*, **2004**, 15, 1076.
113. Xie, X.; Lemcke, T.; Gussio, R.; Zaharevitz, D. W.; Leost, M.; Meijer, L. and Kunick, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 655.

114. Dobrov, A.; Arion, V. B.; Kandler, N.; Ginzinger, W.; Jakupec, M. A.; Rufinska, A.; Keyserlingk, N.; Galanski, M.; Kowol, C. and Keppler, B. K. *Inorg. Chem.*, **2006**, *45*, 1945.
115. Schmidt, W. F.; Zorbas-Seifried, S.; John, R. O.; Arion, V. B.; Jakupec, M. A.; Roller, A.; Galanski, M.; Chiorescu, I.; Zorbas, H. and Keppler, B. K. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 3645.
116. Schmidt, W. F.; John, R. O.; Mühlgassner, G.; Heffeter, P.; Jakupec, M. A.; Galanski, M.; Berger, W.; Arion, V. B. and Keppler, B. K. *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 6343.
117. Prüşh, C. and Kunick, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 1850.
118. 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.
119. DeVita, R. J. and Wyvratt, M. J. *Drugs Future*, **1996**, *21*, 273.
120. 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.
121. Ankersen, M. *Progr. Med. Chem.*, **2002**, *39*, 173.
122. 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.
123. 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.
124. Shelver, W. L. and Smith, D. J. *J. Agric. Food Chem.*, **2004**, *52*, 2159.
125. Shelver, W. L.; Kim, H. J. and Li, Q. *J. Agric. Food Chem.*, **2005**, *53*, 3273.
126. Boatto, G.; Culeddu, N.; Testa, C.; Neri, B.; Brambilla, G.; Barbosa, J. and Cruz, C. *Anal. Chim. Acta*, **2007**, *586*, 223.
127. Seto, M.; Miyamoto, N.; Aikawa, K.; Aramaki, Y.; Kanzaki, N.; Iizawa, Y.; Baba, M. and Shiraishi, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 363.

128. Seto, M.; Aikawa, K.; Miyamoto, N.; Aramaki, Y.; Kanzaki, N.; Takashima, K.; Kuze, Y.; Lizawa, Y.; Baba, M. and Shiraishi, M. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 2037.
129. Manning, M. and Sawyer, W. H. *J. Lab. Clin. Med.*, **1989**, *114*, 617.
130. Abboud, F. M.; Floras, J. S.; Aylward, P. E.; Guo, G. B.; Gupta, B. N. and Schmid, P. G. *Blood Vessels*, **1990**, *27*, 106.
131. 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.
132. Matsuhisa, A.; Tanaka, A.; Kikuchi, K.; Shimada, Y.; Yatsu, T. and Yanagisawa, I. *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, *45*, 1870.
133. Thibonnier, M.; Coles, P.; Thibonnier, A. and Shoham, M. *Annu. Re. Pharmacol. Toxicol.*, **2001**, *41*, 175.
134. Kawano, Y.; Otsubo, K.; Matsubara, J.; Kitano, K.; Ohtani, T.; Morita, S.; and Uchida, M. *Heterocycles*, **1999**, *50*, 17.
135. Matsubara, J.; Kitano, K.; Otsubo, K.; Kawano, Y.; Ohtani, T.; Bando, M.; Kido, M.; Uchida, M. and Tabusa, F. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 4667.
136. Hirano, T.; Yamamura, Y.; Nakamura, S.; Onogawa, T. and Mori, T. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2000**, *292*, 288.
137. 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.
138. Torisawa, Y.; Furuta, T.; Nishi, T.; Aki, S. and Minamikawa, J. –I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 6455.
139. Matsuhisa, A.; Kikuchi, K.; Sakamoto, K.; Yatsu, T. and Tanaka, A. *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, *47*, 329.
140. Hirano, T.; Yamamura, Y.; Nakamura, S.; Onogawa, T. and Mori, T. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2000**, *292*, 288.
141. *Drugs Fut.*, **2001**, *26*, 1102.
142. Annual Review 2002: Cardiovascular Drugs. *Drugs Fut.*, **2002**, *27*, 72.
143. Tsunoda, T.; Yamazaki, A.; Mase, T. and Sakamoto, S. *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, *9*, 593.

144. 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.
145. 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.
146. Morita, M.; Ohkubo-Suzuki, A.; Takahashi, T.; Nagashima, A.; Sawada, Y.; Ohkawa, T.; Nishimura, S. and Kita, Y. *Drug Dev. Res.*, **2003**, *60*, 241.
147. Kafekuda, A.; Tsukada, J.; Kusayama, T.; Tahara, A. and Tsukamoto, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 229.
148. Kafekuda, A.; Suzuki, T.; Tobe, T.; Tsukada, J.; Tahara, A.; Sakamoto, S. and Tsukamoto, S. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 2589.
149. Taniguchi, N.; Tanaka, A.; Matsuhisa, A.; Sakamoto, K.; Koshio, H. and Yatsu, T. Patent WO9508035 1995; *Chem. Abstr.*, **1995**, *123*, 228010.
150. 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.
151. 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.
152. *Drugs Fut.*, **2002**, *27*, 248.
153. Tsukamoto, I.; Koshio, H.; Akamatsu, S.; Kuramochi, T.; Saitoh, C.; Yatsu, T.; Yanai-Inamura, H.; Kitada, C.; Yamamoto, E.; Sakamoto, S. and Tsukamoto, S.-I. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 9524.
154. Yea, C.; Allan, C.; Ashworth, D.; Barnett, J.; Baxter, A.; Broadbridge, J.; Franklin, R.; Hampton, S.; Hudson, P.; Horton, J.; Jenkins, P.; Penson, A.; Pitt, G.; Rivière, P.; Robson, P.; Rooker, D.; Semple, G.; Sheppard, A.; Haigh, R. and Roe, M. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 8124.
155. 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.

156. Wikström, H. V.; Mensonides-Harsema, M. M.; Cremers, T.; Moltzen, E. and Arnt, J. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 3280.
157. Hirst, W.; Abrahamsen, B.; Blaney, F. E.; Calver, A. R.; Aloj, L.; Price, G. W. and Medhurst, A. D. *Mol. Pharmacol.*, **2003**, *64*, 1295.
158. Fukumi, H.; Sakamoto, T.; Sugiyama, M.; Iizuka, Y. and Yamaguchi, T. U.S. US 5, 476, 848 (1995). *Chem. Abstr.*, **1996**, *124*, 261063k.
159. Ogawa, A. Jpn. Kokai Tokio Koho JP 07, 242, 669 (1995). *Chem. Abstr.*, **1996**, *124*, 87041q.
160. Yepes Pérez, A. F. Estudio del potencial sintético de las β -alil- α -naftilamina *N*-sustituidas y las *N*-(2-alilbencilsustituido)anilinas en la construcción de los sistemas heterocíclicos de la nafto[1,2-*b*]azepina y la dibenzo[*b,e*]azepina. Bucaramanga, **2007**. Trabajo de maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
161. Escobar, P.; Leal, S. M.; Coronado, C. A.; Gómez, S. L. and Palma, A. XI Congreso nacional de farmacología y terapéutica. I Congreso internacional de farmacología. Bucaramanga, **2007**.
162. Tomasi, S.; Renault, J.; Martin, B.; Duhieu, S.; Cerec, V.; Le Roch, M.; Uriac, P. and Delcros, J.-G. *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 7647.
163. Irwin, W. and Wibberley, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 250.
164. Kanno, K.; Liu, Y.; Iesato, A.; Nakajima, K. and Takahashi, T. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5453.
165. Anderson, W.; DeRuiter, J. and Heider, A. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 722.
166. Mamane, V.; Hannen, P. and Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556.
167. Fürstner, A.; Mamane, V.; Seidel, G. and Laurich, D. *Org. Synth.*, **2006**, *83*, 103.
168. Cho, S. W. and Chang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 2836.
169. Hulcoop, D. and Lautens, M. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1761.
170. Kobayashi, K.; Takanohashi, A.; Hashimoto, K.; Morikawa, O. and Konishi, H. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 10379.
171. Cai, S. X.; Drewe, J. A.; Jiang, S.; Kasibhatla, S.; Kuemmerle, J. D.; Sirisoma, N. S. and Zhang, H. Z. WO2004055163, **2004**.

172. Kemnitzer, W.; Kuemmerle, J.; Jiang, S.; Sirisoma, N.; Kasibhatla, S.; Crogan-Grundy, C.; Tseng, B.; Drewe, J. and Cai, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 3481.
173. Anderson, W. K.; Heider, A. R.; Raju, N. and Yucht, J. A. *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 2097.
174. Poon, T.; Mundy, B. P. and Shattuck, T. W. *J. Chem. Edu.*, **2002**, *79*, 264.
175. Wabnitz, T. C. and Spencer, J. B. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2141.
176. Verma, A. K.; Attri, P.; Chopra V.; Tiware, R. K. and Chandra, R. *Monatsh Chem.*, **2008**, *139*, 1041.
177. Basu, B.; Das, P. and Hossain, I. *Synlett*, **2004**, *14*, 2630.
178. Ai, X.; Wang, X.; Liu, J. M.; Ge, Z. M.; Cheng, T. M. and Li, R. T. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 5373.
179. Cardillo, G. and Tomasini, C. *Chem. Soc. Rev.*, **1996**, 117.
180. Juaristi, E. and Lopez-Ruiz, H. *Curr. Med. Chem.*, **1999**, *99*, 983.
181. Devine, P. N.; Heid, R. M. and Tschaen, D. M. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 6739.
182. Clauson-Kaas, N. and Tyle, Z. *Acta Chem. Scand.*, **1952**, *6*, 667.
183. Elming, N. and Clauson-Kaas, N. *Acta Chem. Scand.*, **1952**, *6*, 867.
184. Paillet-Loillier, M.; Fabis, F.; Lepailleur, A.; Bureau, R.; Butt-Gueulle, S.; Dauphin, F.; Delarue, C.; Vaudry, H. and Rault, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 3753.
185. Miles, K. C.; Mays, S. M.; Southerland, B. K.; Auvil, T. J. and Ketcha, D. M. *ARKIVOC*, **2009**, *14*, 181.
186. Zhang, X. and Shi, J. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 898.
187. Gómez Ayala, S. L. Las *orto*-alilanilinas *N*-bencilosustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas. Bucaramanga, **2006**. Trabajo de maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica
188. Blanco Jaimes, M. C. Busqueda de nuevos y promisorios agentes antiparasitarios derivados de la 4-hidroxi-2-(hetaril, alquil)-tetrahydro-1-benzoazepina. Bucaramanga, **2010**. Trabajo de maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

189. Raysth Martínez, W. Preparación de *orto*-alilanilinas y su uso racional en la síntesis estereoselectiva de dos nuevas series de *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-furyl)tetrahydro-1-benzoazepinas. Bucaramanga, **2007**. Tesis de pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
190. Acosta Quintero, L. M. Creación de una nueva quimioteca de tetrahydro-1-benzoazepinas sustituidas en C-2 con apéndices de tipo alqueno/etnil, y estudio preliminar de su actividad biológica. Bucaramanga, **2010**. Tesis de pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
191. Carey, F. and Sundberg, R. J. En: *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms*, **1990**, Ed. Plenum Press, New York, pp. 603-625.
192. Anderson, W. and Lai, G. *Synthesis*, **1995**, *10*, 1287.
193. Anderson, W. and Lai, G. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6849.
194. Cho, B. T. and Kang, S. K. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5725.
195. Cho, B. T. and Kang, S. K. *Synlett*, **2004**, 1484.
196. Acosta, L. M. Uso racional de los productos de N-alquenilación de anilinas en la síntesis estereoselectiva de nuevas series de 1,4-epoxi-2-vinil(isopropenil, estiril) y *cis*-4-hidroxi-2-vinil (isopropenil)-tetrahydro-1-benzoazepinas. **2008**. Trabajo de Maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
197. Nájera, C. and Sansano, J. M. *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 4567.
198. Pellissier, H. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 3235.
199. Murahashi, S.-I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T. and Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736.
200. Murahashi, S.-I.; Imada, Y. and Ohtake, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6170.
201. Gómez, S.L.; Raysth, W.; Palma, A.; Cobo, J.; Low, J.N.; Glidewell, C. *Acta Cryst.*, **2008**, *C64*, o519-o523.
202. Gómez, S.L.; Sanabria, C.M.; Palma, A.; Bahsas, A.; Cobo, J.; Glidewell, C. *Acta Cryst.*, **2009**, *C65*, o465-o469.
203. Gómez, S.L.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C. *Acta Cryst.*, **2010**, *C66*, o233-o240.

204. Sanabria, C. M.; Gómez, S.L.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C. *Acta Cryst.*, **2010**, C66, o540-o546.
205. Goti, A.; Cardona, F.; Faggi, E.; Liguori, F. and Cacciarini. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 2315.
206. Stephens, B. E. and Liu, F. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 254.
207. Gómez, S. L.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C. *Acta Cryst.* **2011**. C67, o157–o160.
208. Park, S. P; Song Y. S; Lee, K. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 4703.
209. Urbina, J. A. and Docampo, R. *Trends Parasitol.*, **2003**, 19, 495.
210. Mishra, J.; Saxena, A. and Singh, S. *Curr. Med. Chem.*, **2007**, 14, 1153.
211. Molfetta, F. A.; Bruni, A. T.; Honório, K. M.; da Silva, A. B. *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, 40, 329.
212. Aguirre, G.; Boiani, L.; Cerecetto, H.; Fernández, M.; González, M.; Denicola, A.; Otero, L.; Gambino, D.; Rigol, C.; Olea-Azar, C. and Faundez, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 4885.
213. Palma, A.; Yépes, A. F.; Leal, S. M.; Coronado, C. A. and Escobar, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 2360.
214. Gómez-Ayala, S.; Castrillón, J. A.; Palma, A.; Leal, S. M.; Escobar, P.; Bahsas, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 4721-4739.
215. Real Academia Española: <http://bit.ly/m2j8t2>
216. Estudio nacional de salud mental Colombia. Ministerio de Protección Social. **2003**
<http://bit.ly/lA1E4P>
217. Möhler, H.; Fritschy, J. M. and Rudolph, U. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2002**, 300, 2.
218. Heninger, C.; Saito, N.; Tallman, J. F.; Garrett, K. M.; Vitek, M. P.; Duman, R. S. and Gallager, D. N. *J. Mol. Neurosci.*, **1990**, 2, 101.
219. Marini, L.; Fontenla, J.A.; Palma, A.; Gómez, S.L.; Yépez, F. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, **2008**, 30, suppl. 2, 155.
220. Handley, S.L. and Mithani, S. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **1984**, 327, 1.
221. Lira, J. Implementación de un estudio QSAR a través de programación matemática usando formulaciones disyuntivas y resolviéndolas a través de técnicas de optimización

mixta entera lineal (MILP). **2011**. Tesis Profesional. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Facultad de Químico-Farmacobiología.

BIBLIOGRAFÍA

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

Acosta, L. M. Uso racional de los productos de N-alquenilación de anilinas en la síntesis estereoselectiva de nuevas series de 1,4-exoxi-2-vinil(isopropenil, estiril) y *cis*-4-hidroxi-2-vinil (isopropenil)-tetrahidro-1-benzoazepinas. **2008**. Trabajo de Maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

Aguirre, G.; Boiani, L.; Cerecetto, H.; Fernández, M.; González, M.; Denicola, A.; Otero, L.; Gambino, D.; Rigol, C.; Olea-Azar, C. and Faundez, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 4885.

Ai, X.; Wang, X.; Liu, J. M.; Ge, Z. M.; Cheng, T. M. and Li, R. T. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 5373.

Annual Review 2002: Cardiovascular Drugs. *Drugs Fut.*, **2002**, *27*, 72

Abboud, F. M.; Floras, J. S.; Aylward, P. E.; Guo, G. B.; Gupta, B. N. and Schmid, P. G. *Blood Vessels*, **1990**, *27*, 106.

Adam, G.; Andrieux, J. and Plat, M. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 2403.

Anderson, W. K.; DeRuiter, J. and Heider, A. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 722.

- Anderson, W. K.; Heider, A. R.; Raju, N. and Yucht, J. A. *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 2097.
- Anderson, W. and Lai, G. *Synthesis*, **1995**, *10*, 1287.
- Anderson, W. and Lai, G. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6849.
- Ankersen, M. *Progr. Med. Chem.*, **2002**, *39*, 173.
- 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.
- Astill, B. and Bockelheide, V. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 4079.
- Atlas, S. A.; Niachors, A. P. and Case, D. B. *Am. J. Nephrol.*, **1983**, *3*, 118.
- Avila-Zárraga, J. G.; Lujan-Montelongo, A.; Covarrubias-Zúñiga, A. and Romero-Ortega, M. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 7987.
- Barsky, L. I. and Bencze, W. L. *J. Med. Chem.*, **1971**, *14*, 40.
- Basu, B.; Das, P. and Hossain, I. *Synlett*, **2004**, *14*, 2630.
- Baudoin, O.; Cesario, M.; Guénard, D. and Guéritte, F. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1199.
- Blanco Jaimes, M. C. Busqueda de nuevos y promisorios agentes antiparasitarios derivados de la 4-hidroxi-2-(hetaril, alquil)-tetrahydro-1-benzoazepina. Bucaramanga, **2010**. Trabajo de maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
- Boatto, G.; Culeddu, N.; Testa, C.; Neri, B.; Brambilla, G.; Barbosa, J. and Cruz, C. *Anal. Chim. Acta*, **2007**, *586*, 223.

- Boeglin, D.; Bonnet, D. and Hibert, M. *J. Comb. Chem.*, **2007**, *9*, 487.
- Bowie, J.; Hayes, R.; Mitkas, S.; Prager, R.; Raftery, M.; Skelton, B.; Stringer, M. and White, A. *Aus. J. Chem.*, **1986**, *39*, 529.
- Braunholtz, J. and Mann, F. *J. Chem. Soc.*, **1958**, 3377.
- Briggs, L. M. and De Ath, G. C. *J. Chem. Soc.*, **1937**, 456.
- Bunce, R.; Johnson, L. and Holt, E. *J. Heterocyclic Chem.*, **2004**, *41*, 563.
- Cai, S. X.; Drewe, J. A.; Jiang, S.; Kasibhatla, S.; Kuemmerle, J. D.; Sirisoma, N. S. and Zhang, H. Z. WO2004055163, **2004**.
- Carey, F. and Sundberg, R. J. En: *Advanced Organic Chemistry. Part A: Estructure and Mechanisms*, **1990**, Ed. Plenum Press, New York, pp. 603-625.
- Carey, F. and Sundberg, R. J. En: *Advanced Organic Chemistry. Part A: Estructure and Mechanisms*, **1990**, Ed. Plenum Press, New York, pp. 603-625.
- Cardillo, G. and Tomasini, C. *Chem. Soc. Rev.*, **1996**, 117.
- Cho, B. T. and Kang, S. K. *Synlett*, **2004**, 1484.
- Cho, B. T. and Kang, S. K. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5725.
- Cho, S. W. and Chang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 2836.
- Clauson-Kaas, N. and Tyle, Z. *Acta Chem. Scand.*, **1952**, *6*, 667.
- Conley, R. T. *J. Org. Chem.*, **1958**, *23*, 1330.

- Cooke, R. and Haynes, H. *Aust. J. Chem.*, **1958**, 225.
- Cossy, J.; Poitevin, C. and Gomez, D. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4554.
- Cropper, E. L.; White, A.; Ford, A. and Hii, K. K. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1732.
- Cui, L.; Zhang, G.; Peng, Y. and Zhang, L. *Org. Lett.*, **2009**, 11, 1225.
- De Gasparo, M.; Webb, R. L.; Cohen, D. S. PCT Int. Appl. WO 96 31,234. *Chem. Abstr.*, **1996**, 125, 339103r.
- Devine, P. N.; Heid, R. M. and Tschaen, D. M. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 6739.
- 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.
- 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.
- DeVita, R. J. and Wyvratt, M. J. *Drugs Future*, **1996**, 21, 273.
- De Waterbeemd, H.; Smith, D.; Beaumont, K. and Walker, D. *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 1313.
- Di Santo, R.; Costi, R.; Massa, S. and Artico, M. *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 1839.
- Dobrov, A.; Arion, V. B.; Kandler, N.; Ginzinger, W.; Jakupec, M. A.; Rufinska, A.; Keyserlingk, N.; Galanski, M.; Kowol, C. and Keppler, B. K. *Inorg. Chem.*, **2006**, 45, 1945.

Drugs Fut., **2001**, 26, 1102.

Drugs Fut., **2002**, 27, 27.

Drugs Fut., **2002**, 27, 248.

Drugs Fut., **2002**, 27, 350.

Deiters, A. and Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2199.

Dyker, G. and Markwitz, H. *Synthesis*, **1998**, 12, 1750.

El Ali, B.; Okuro, K.; Vasapollo, G. and Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4264.

Escobar, P.; Leal, S. M.; Coronado, C. A.; Gómez, S. L. and Palma, A. XI Congreso nacional de farmacología y terapéutica. I Congreso internacional de farmacología. Bucaramanga, **2007**.

Elming, N. and Clauson-Kaas, N. *Acta Chem. Scand.*, **1952**, 6, 867.

Estudio nacional de salud mental Colombia. Ministerio de Protección Social. **2003**

<http://bit.ly/1A1E4P>

Evans, D. and Lockhart, M. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4806.

Floyd, D.; Moquin, R.; Atwal, K.; Ahmed, S.; Spergel, S.; Gougoutas, J. and Malley, M. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5572.

Fujita, K.; Takahashi, Y.; Owaki, M.; Yamamoto, K. and Yamaguchi, R. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2785.

Fujita, K.; Yamamoto, K. and Yamaguchi, R. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2691.

Fukumi, H.; Sakamoto, T.; Sugiyama, M.; Iizuka, Y. and Yamaguchi, T. U.S. US 5, 476, 848 (1995). *Chem. Abstr.*, **1996**, *124*, 261063k.

Fürsnet, A.; Mamane, V.; Seidel, G. and Laurich, D. *Org. Synth.*, **2006**, *83*, 103.

Garofalo, A.; Ragno, G.; Campiani, G.; Brizzi, A.; Nacci, V. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 9351.

Gauffre, J. –C.; Grignon-Dubois, M.; Rezzonico, B. and Léger, J. –M. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 4696.

Gómez Ayala, S. L. Las *orto*-alilnilinas *N*-bencilosustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas. Bucaramanga, **2006**. Trabajo de maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica

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

Gómez, S.L.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C. *Acta Cryst.*, **2010**, *C66*, o233-o240.

Gómez, S. L.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C. *Acta Cryst.* **2011**. *C67*, o157–o160.

Gómez, S.L.; Raysth, W.; Palma, A.; Cobo, J.; Low, J.N.; Glidewell, C. *Acta Cryst.*, **2008**, *C64*, o519-o523.

Gómez, S.L.; Sanabria, C.M.; Palma, A.; Bahsas, A.; Cobo, J.; Glidewell, C. *Acta Cryst.*, **2009**, *C65*, o465-o469.

Goti, A.; Cardona, F.; Faggi, E.; Liguori, F. and Cacciarini. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2315.

Greenwald, R. B.; Zhao, H.; Xia, J.; Wu, D.; Nervi, S.; Stinson, S. F.; Majerova, E.; Bramhall, C. and Zaharevitz, D. W. *Bioconjugate Chem.*, **2004**, *15*, 1076.

Grubbs, R. H. and Chang, S. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 4413.

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.

Guzikowski, A.; Hawkinson, J.; Weber, E. and Keana, J. F. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, *5*, 2747.

Guzikowski, A.; Whittemore, E.; Woodward, R.; Weber, E. and Keana, J. *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 2424.

Haibach, M. C.; Deb, I.; De, C. K. and Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 2100.

Handley, S.L. and Mithani, S. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **1984**, *327*, 1

Heninger, C.; Saito, N.; Tallman, J. F.; Garrett, K. M.; Vitek, M. P.; Duman, R. S. and Gallager, D. N. *J. Mol. Neurosci.*, **1990**, *2*, 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.

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

Hino, K.; Nagai, Y. and Uno, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, *36*, 2386.

Hirano, T.; Yamamura, Y.; Nakamura, S.; Onogawa, T. and Mori, T. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2000**, *292*, 288.

Hirst, W.; Abrahamsen, B.; Blaney, F. E.; Calver, A. R.; Aloj, L.; Price, G. W. and Medhurst, A. D. *Mol. Pharmacol.*, **2003**, *64*, 1295.

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

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.

Hulcoop, D. and Lautens, M. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1761.

Ibrahim, E.-S. *Heterocycl. Commun.*, **1996**, *2*, 525.

Ikemoto, T.; Ito, T.; Nishiguchi, A.; Miura, S. and Tomimatsu, K. *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, *9*, 168.

Ikemoto, T.; Ito, T.; Nishiguchi, A. and Tomimatsu, K. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9335.

Irwin, W. and Wibberley, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 250.

Ishikawa, T.; Manabe, S.; Aikawa, T.; Kudo, T. and Saito, S. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2361.

Joucla, L.; Putey, A. and Joseph, B. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8177.

- Juaristi, E. and Lopez-Ruiz, H. *Curr. Med. Chem.*, **1999**, *99*, 983.
- Kafekuda, A.; Suzuki, T.; Tobe, T.; Tsukada, J.; Tahara, A.; Sakamoto, S. and Tsukamoto, S. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 2589.
- Kafekuda, A.; Tsukada, J.; Kusayama, T.; Tahara, A. and Tsukamoto, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 229.
- Kanno, K.; Liu, Y.; Iesato, A.; Nakajina, K. and Takahashi, T. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5453.
- Kasperek, S. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1974**, *17*, 45.
- Kawano, Y.; Otsubo, K.; Matsubara, J.; Kitano, K.; Ohtani, T.; Morita, S.; and Uchida, M. *Heterocycles*, **1999**, *50*, 17.
- Khanna, J. M. and Nutya, A. *J. Med. Chem.*, **1967**, *10*, 944.
- 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.
- Kemnitzer, W.; Kuemmerle, J.; Jiang, S.; Sirisoma, N.; Kasibhatla, S.; Crogan-Grundy, C.; Tseng, B.; Drewe, J. and Cai, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 3481.
- Knockaert, M.; Wieking, K.; Schmitt, S.; Leost, M.; Grant, K.; Mottram, J. C.; Kunick, C. and Meijer, L. *J. Biol. Chem.*, **2002**, *277*, 25493.
- Kobayashi, K.; Takanohashi, A.; Hashimoto, K.; Morikawa, O. and Konishi, H. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 10379.
- Kohara, T.; Tanaka, H.; Kimura, K.; Fujimoto, T.; Yamamoto, I. and Arita, M. *Synthesis*, **2002**, 355.

Kohfeld, S.; Jones, P. G.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Kubbutat, H. G. and Kunick, C. *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 1317.

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.

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.

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.

Kotha, S. and Shah, V. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 1054.

Krapcho, J. and Turk, C. F. *J. Med. Chem.*, **1966**, *9*, 191.

Kukla, M. J. *J. Heterocycl. Chem.*, **1977**, *14*, 933.

Kunick, C. *Arch. Pharm.*, **1991**, *324*, 579.

Kunick, C.; Lauenroth, K.; Wieking, K.; Xie, X.; Schultz, C.; Gussio, R.; Zaharevitz, D.; Leost, M.; Meijer, L.; Weber, A.; Jorgensen, F. S. and Lemcke, T. *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 22.

Kunick, C. and Link, A. *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, *32*, 803.

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.

Lansbury, P. and Scharf, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 536.

Lakatos, S. A.; Luzikov, Y. and Preobrazhenskaya, M. N. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 8241.

Lee, C. H.; Song, Y. S.; Cho, H. I.; Yang, J. W. and Lee, K-J. *J. Heterocyclic Chem.*, **2003**, *40*, 1103.

Lewin, A. H.; Szewczyk, J.; Wilson, J. W. and Carrol, F. I. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 7144.

Li, C.; Li, X. and Hong, R. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4063.

Link, A. and Kunick, C. *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1299.

Link, A.; Kunick, C. and Zaharevitz, D. *Pharmazie*, **1999**, *54*, 163.

Lira, J. Implementación de un estudio QSAR a través de programación matemática usando formulaciones disyuntivas y resolviéndolas a través de técnicas de optimización mixta entera lineal (MILP). **2011**. Tesis Profesional. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Facultad de Químico-Farmacobiología.

Loev, B.; Greenwald, R. B.; Goodman, M. M. and Zirkle, C. L. *J. Med. Chem.*, **1971**, *14*, 849.

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.

Liu, K., Sakya, S.; O'Donnell, C. J.; Flick, A. C. and Li, J. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 1136.

Mamane, V.; Hannen, P. and Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556.

Manning, M. and Sawyer, W. H. *J. Lab. Clin. Med.*, **1989**, *114*, 617.

Marini, L.; Fontenla, J.A.; Palma, A.; Gómez, S.L.; Yépez, F. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, **2008**, *30*, suppl. 2, 155.

Martínez-Estíbalez, U.; Sotomayor, N. and Lete, E. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 2919.

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.

Matsuhisa, A.; Kikuchi, K.; Sakamoto, K.; Yatsu, T. and Tanaka, A. *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, *47*, 329.

Matsubara, J.; Kitano, K.; Otsubo, K.; Kawano, Y.; Ohtani, T.; Bando, M.; Kido, M.; Uchida, M. and Tabusa, F. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 4667.

Matsuhisa, A.; Tanaka, A.; Kikuchi, K.; Shimada, Y.; Yatsu, T. and Yanagisawa, I. *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, *45*, 1870.

Miles, K. C.; Mays, S. M.; Southerland, B. K.; Auvil, T. J. and Ketcha, D. M. *ARKIVOC*, **2009**, *14*, 181.

Meijer, L.; Flajolet, M. and Greengard, P. *Trends Pharmacol. Sci.*, **2004**, *25*, 471.

Molfetta, F. A.; Bruni, A. T.; Honório, K. M.; da Silva, A. B. *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, *40*, 329.

Möhler, H.; Fritschy, J. M. and Rudolph, U. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2002**, *300*, 2.

Molina, A. J.; Prieto, J. G.; Merino, G.; Mendoza, G.; Real, R.; Pulido, M. M. and Alvarez, A. I. *Life Sciences*, **2007**, *80*, 397.

Mori, M.; Kudo, S. and Ban, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 771.

Morita, M.; Ohkubo-Suzuki, A.; Takahashi, T.; Nagashima, A.; Sawada, Y.; Ohkawa, T.; Nishimura, S. and Kita, Y. *Drug Dev. Res.*, **2003**, *60*, 241.

Mishra, J.; Saxena, A. and Singh, S. *Curr. Med. Chem.*, **2007**, *14*, 1153.

Murahashi, S.-I.; Imada, Y. and Ohtake, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6170.

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

Nagarapu, L. and Rao, N. V. *Ind. J. Chem. Sect. B*, **2002**, *41*, 1086.

Nájera, C. and Sansano, J. M. *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 4567.

Ogawa, A. Jpn. Kokai Tokio Koho JP 07, 242, 669 (1995). *Chem. Abstr.*, **1996**, *124*, 87041q.

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.

Omar-Amrani, R.; Thomas, A.; Brenner, E.; Schneider, R. and Fort, Y. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2311.

Paillet-Loilier, M.; Fabis, F.; Lepailleur, A.; Bureau, R.; Butt-Gueulle, S.; Dauphin, F.; Delarue, C.; Vaudry, H. and Rault, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 3753.

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

Park, S. P.; Song Y. S.; Lee, K. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4703.

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

Park, Y. S.; Yum, E. K.; Basu, A. and Beak, P. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2667.

Pessoa-Mahana, H. and Valderrama, J. A. *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 3481.

Poon, T.; Mundy, B. P. and Shattuck, T. W. *J. Chem. Edu.*, **2002**, *79*, 264.

Proctor, G. R. in the *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Azepines*, ed. A. Rosowsky, John Wiley, New York, **1984**, Vol. 43, Part 1, p. 652.

Proctor, G.; Ross, I. and Tapia, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 1803.

Proctor, G. and Thomson, R. *J. Chem. Soc.*, **1957**, 2312.

Prüsh, C. and Kunick, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 1850.

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

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.

Raming, K.; Greer, E.; Szalda, D. J.; Razi, R.; Mahir, F.; Pokeza, N.; Wong, W.; Kaplan, B.; Lam, J.; Mannan, A.; Missak, C.; Mai, D.; Subramaniam, G.; Berkowitz, W.; Prasad, P.; Karimi, S.; Lo, N. H. and Kudzma, L. *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 2363.

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

Real Academia Española: <http://bit.ly/m2j8t2>

Sanabria, C. M.; Gómez, S.L.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C. *Acta Cryst.*, **2010**, C66, o540-o546.

Sawa, Y.; Kato, T.; Masuda, T.; Hori, M. and Fujimura, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1975**, 23, 1917.

Schrock, R. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 145.

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.

Seto, M.; Aikawa, K.; Miyamoto, N.; Aramaki, Y.; Kanzaki, N.; Takashima, K.; Kuze, Y.; Iizawa, Y.; Baba, M. and Shiraishi, M. *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 2037.

Seto, M.; Miyamoto, N.; Aikawa, K.; Aramaki, Y.; Kanzaki, N.; Iizawa, Y.; Baba, M. and Shiraishi, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 363.

Sielecki, T. M.; Boylan, J. F.; Benfield, P. and Trainor, G. L. *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 1.

Singh, V. and Batra S. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2970.

Schmidt, W. F.; John, R. O.; Mühlgassner, G.; Heffeter, P.; Jakupec, M. A.; Galanski, M.; Berger, W.; Arion, V. B. and Keppler, B. K. *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 6343.

Schmidt, W. F.; Zorbas-Seifried, S.; John, R. O.; Arion, V. B.; Jakupec, M. A.; Roller, A.; Galanski, M.; Chiorescu, I.; Zorbas, H. and Keppler, B. K. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 3645.

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.

- Shelver, W. L.; Kim, H. J. and Li, Q. *J. Agric. Food Chem.*, **2005**, *53*, 3273.
- Shelver, W. L. and Smith, D. J. *J. Agric. Food Chem.*, **2004**, *52*, 2159.
- Smith, P. A. S. and Berry, W. L. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 27.
- 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.
- Stephens, B. E. and Liu, F. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 254.
- 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.
- Taniguchi, N.; Tanaka, A.; Matsuhisa, A.; Sakamoto, K.; Koshio, H. and Yatsu, T. Patent WO9508035 1995; *Chem. Abstr.*, **1995**, *123*, 228010.
- Thibonnier, M.; Coles, P.; Thibonnier, A. and Shoham, M. *Annu. Re. Pharmacol. Toxicol.*, **2001**, *41*, 175.
- Tilak, B. D.; Gogte, V. N. and Ravindranathan, T. *Ind. J. Chem.*, **1969**, *7*, 24.
- Tomasi, S.; Renault, J.; Martin, B.; Duhieu, S.; Cerec, V.; Le Roch, M.; Uriac, P. and Delcros, J.-G. *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 7647.
- Tomita, M.; Minami, S. and Uyeo, S. *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 183.
- Torisawa, Y.; Furuta, T.; Nishi, T.; Aki, S. and Minamikawa, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 6455.

Tsukamoto, I.; Koshio, H.; Akamatsu, S.; Kuramochi, T.; Saitoh, C.; Yatsu, T.; Yanai-Inamura, H.; Kitada, C.; Yamamoto, E.; Sakamoto, S. and Tsukamoto, S.-I. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 9524.

Tsunoda, T.; Yamazaki, A.; Mase, T. and Sakamoto, S. *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, *9*, 593.

Urbina, J. A. and Docampo, R. *Trends Parasitol.*, **2003**, *19*, 495.

Valderrama, J. A.; Pessoa-Mahana, H. and Tapia, R. *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 629.

Verma, A. K.; Attri, P.; Chopra V.; Tiwari, R. K. and Chandra, R. *Monatsh Chem.*, **2008**, *139*, 1041.

Wabnitz, T. C. and Spencer, J. B. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2141.

Watthey, J.; Gavin, T.; Desai, M.; Finn, B.; Rodebough, R.; Patt, S. *J. Med. Chem.*, **1983**, *26*, 1116.

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

Werner, L. H.; Ricca, S.; Rossi, A. and de Stevens, G. *J. Med. Chem.*, **1967**, *10*, 575.

Wieking, K.; Knockaert, M.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Meijer, L. and Kunick, C. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2002**, *7*, 311.

Wikström, H. V.; Mensonides-Harsema, M. M.; Cremers, T.; Moltzen, E. and Arnt, J. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 3280.

Williams, B. S.; Felix, J. P.; Priest, B. T.; Brochu, R. M.; Dai, K.; Hoyt, S. B.; London, C.; Tang, Y. S.; Duffy, J. L.; Parsons, W. H.; Kaczorowski, G. J. and Garcia, M. L. *Biochemistry*, **2007**, *46*, 14693.

Wipf, P.; Kim, Y. and Goldstein, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 1106.

Wolfe, J.; Rennels, R. and Buchwald, S. *Tetrahedron*, **1996**, *51*, 7525.

Xie, X.; Lemcke, T.; Gussio, R.; Zaharevitz, D. W.; Leost, M.; Meijer, L. and Kunick, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 655.

Yang, B. and Buchwald, S. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 35.

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.

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.

Yea, C.; Allan, C.; Ashworth, D.; Barnett, J.; Baxter, A.; Broadbridge, J.; Franklin, R.; Hampton, S.; Hudson, P.; Horton, J.; Jenkins, P.; Penson, A.; Pitt, G.; Rivière, P.; Robson, P.; Rooker, D.; Semple, G.; Sheppard, A.; Haigh, R. and Roe, M. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 8124.

Yepes Pérez, A. F. Estudio del potencial sintético de las β -alil- α -naftilamina *N*-sustituidas y las *N*-(2-alilbencilsustituido)anilinas en la construcción de los sistemas heterocíclicos de la nafto[1,2-*b*]azepina y la dibenzo[*b,e*]azepina. Bucaramanga, **2007**. Trabajo de maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963.

Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Leost, M.; Senderowicz, A. M.; Lahusen, T. and Kunick, C. *CancerRes.*, **1999**, *59*, 2566.

Zhang, P. and Bierer, D. *J. Nat. Prod.*, **2000**, *63*, 643.

Zhang, X. and Shi, J. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 898.

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.

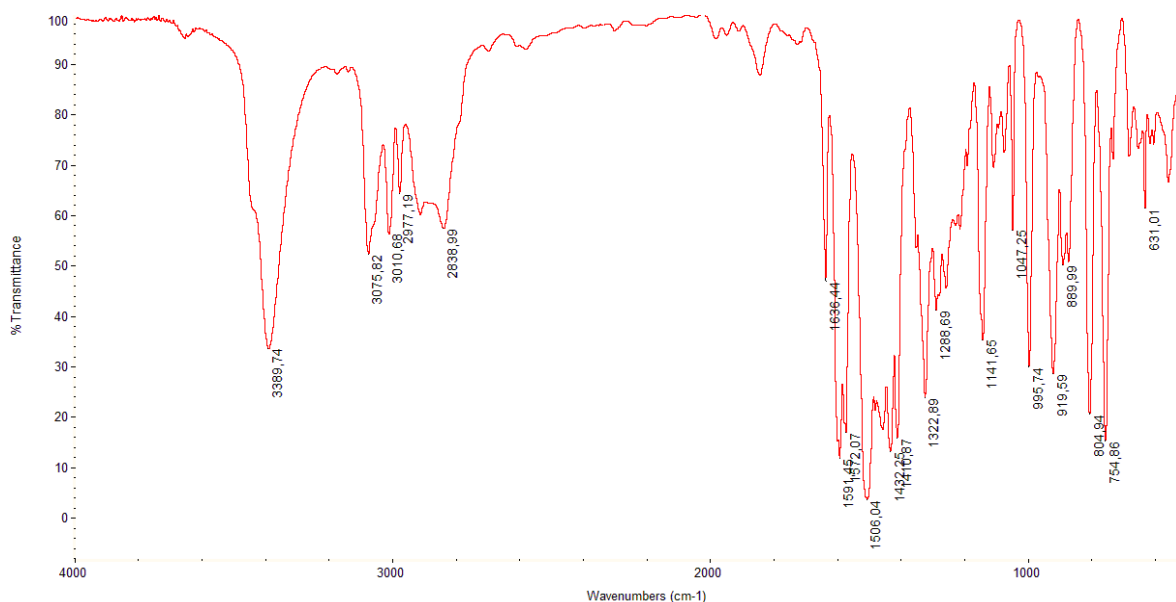
Zuccotto, F.; Zvelebil, M.; Brun, R.; Chowdhury, S. F.; Di Lucrezia, R.; Leal, I.; Maes, L.; Ruiz-Perez, L. M.; Pacanowska, D. G. and Gilbert, I. H. *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, *36*, 395.

ANEXOS

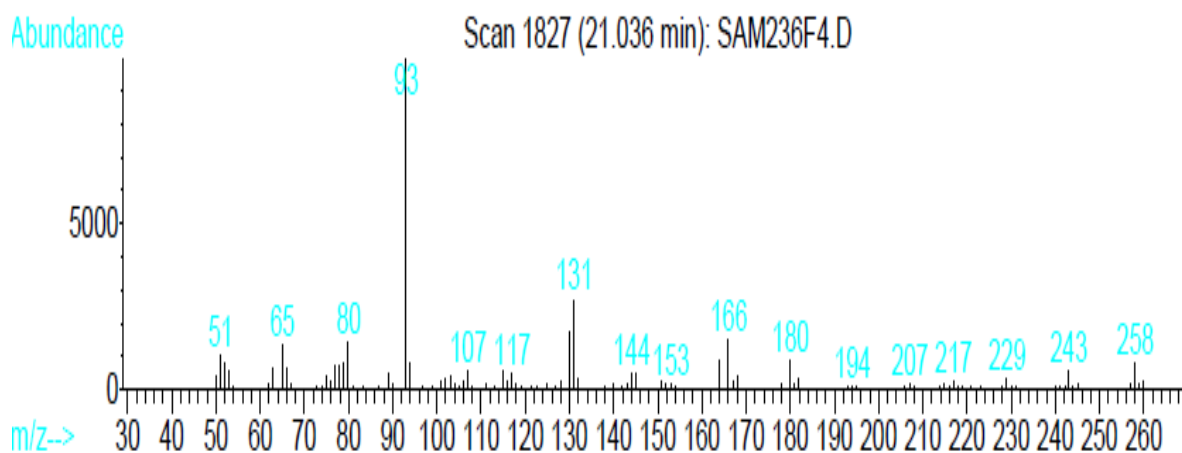
**(ESPECTROS DE IR, EM, RMN ^1H , RMN ^{13}C
 ^1H , ^1H -COSY, HSQC Y NOESY)**

Anexos 1: Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY y HSQC de la 2-alil-4-cloro-N-(2'-piridilmetil)anilina Zo

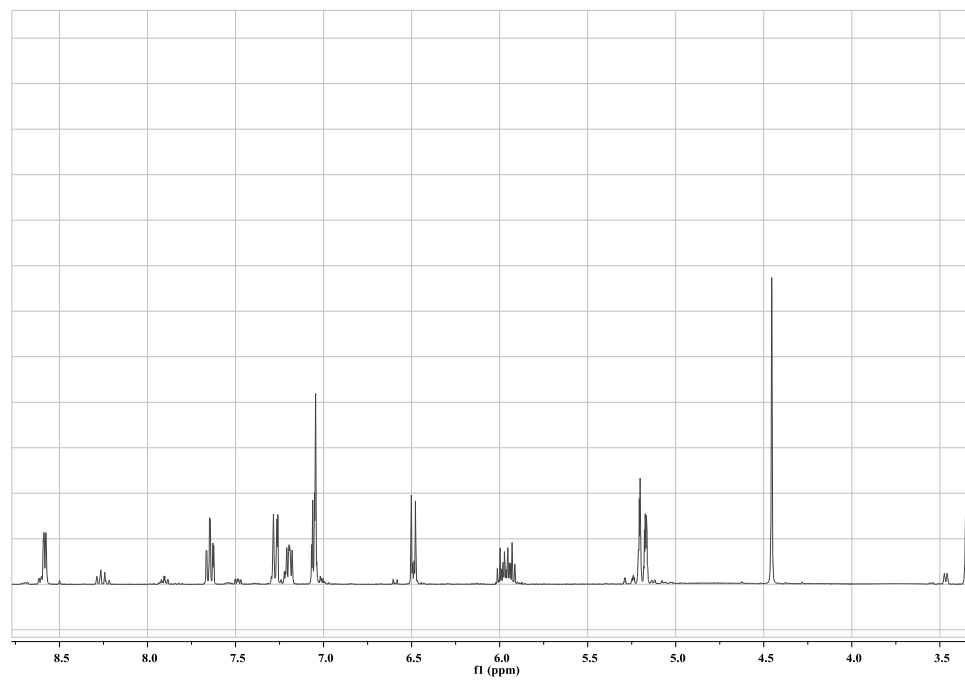
Anexo 1.1 Espectro de IR



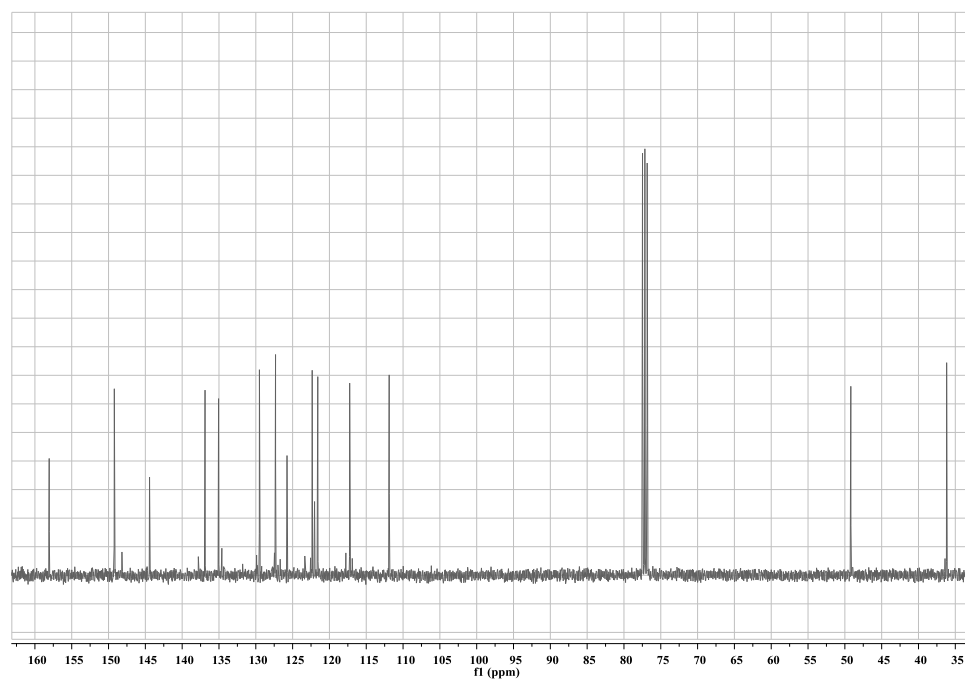
Anexo 1.2 Espectro de EM



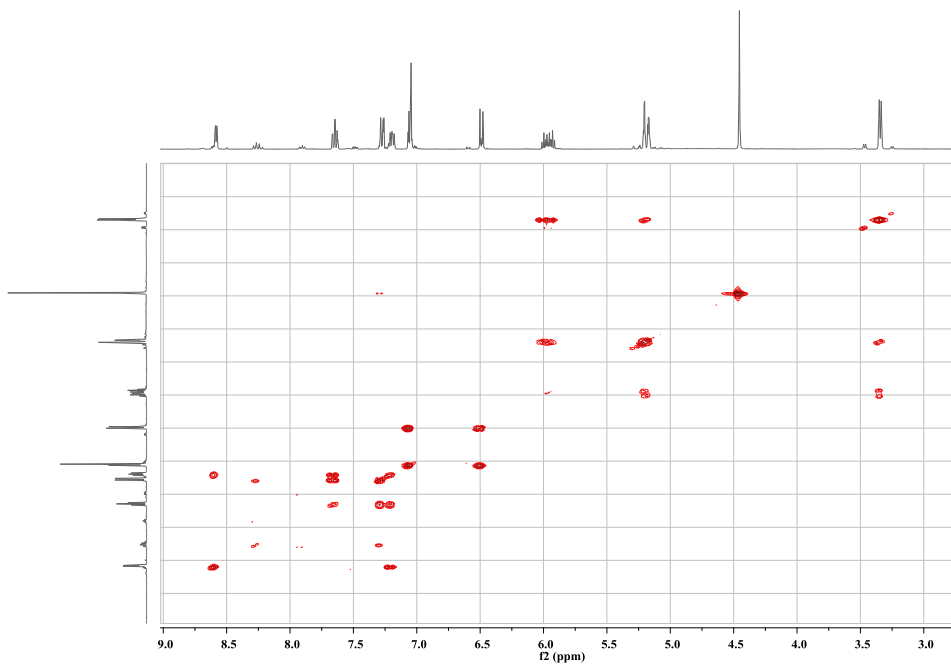
Anexo 1.3 Espectro de RMN ^1H



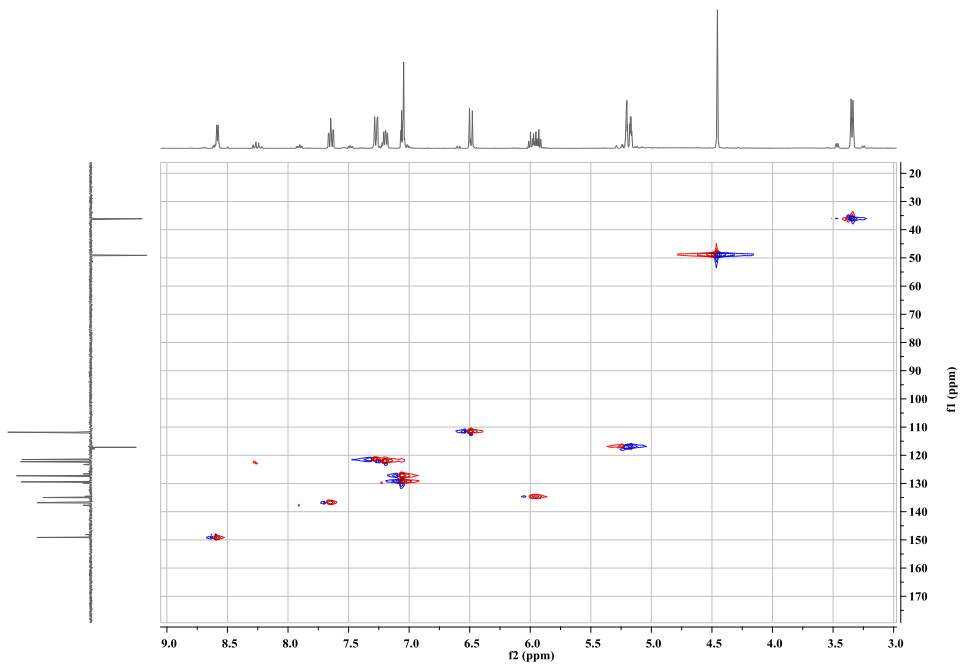
Anexo 1.4 Espectro de RMN ^{13}C



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

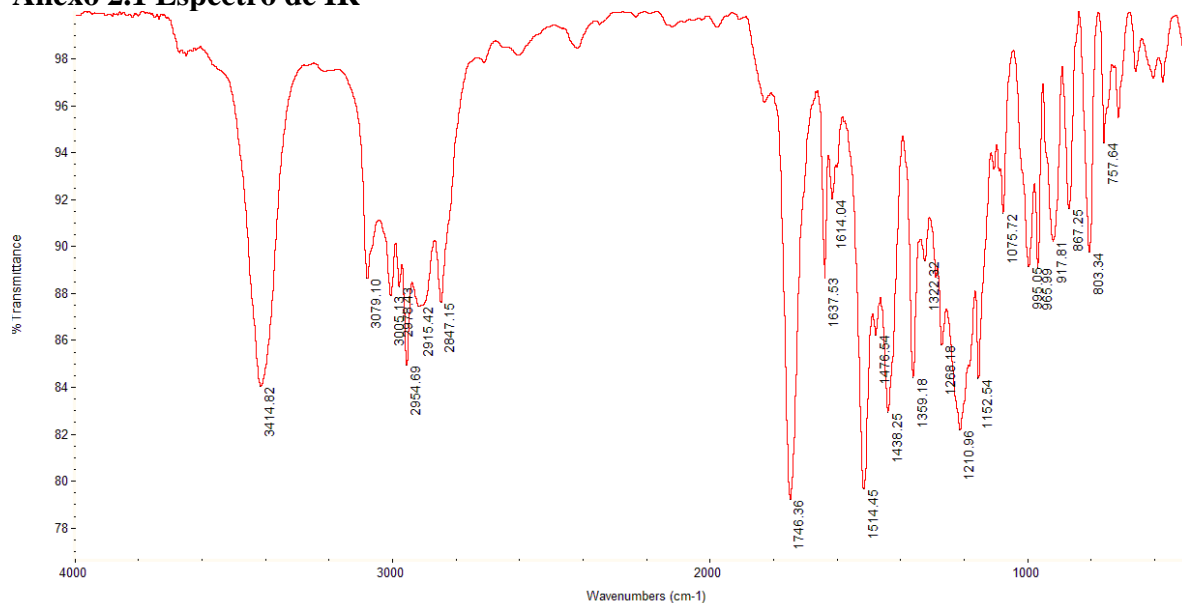


Anexo 1.6 Espectro de correlación heteronuclear HSQC

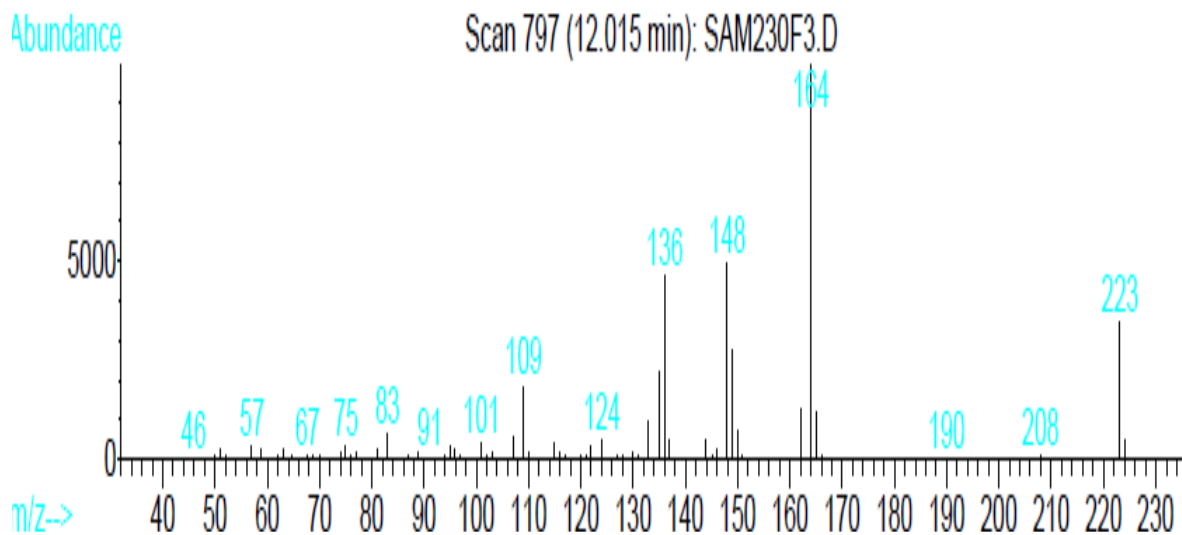


Anexos 2: Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY y HSQC del 2-(2-alilbencenamino)acetato de metilo 8c

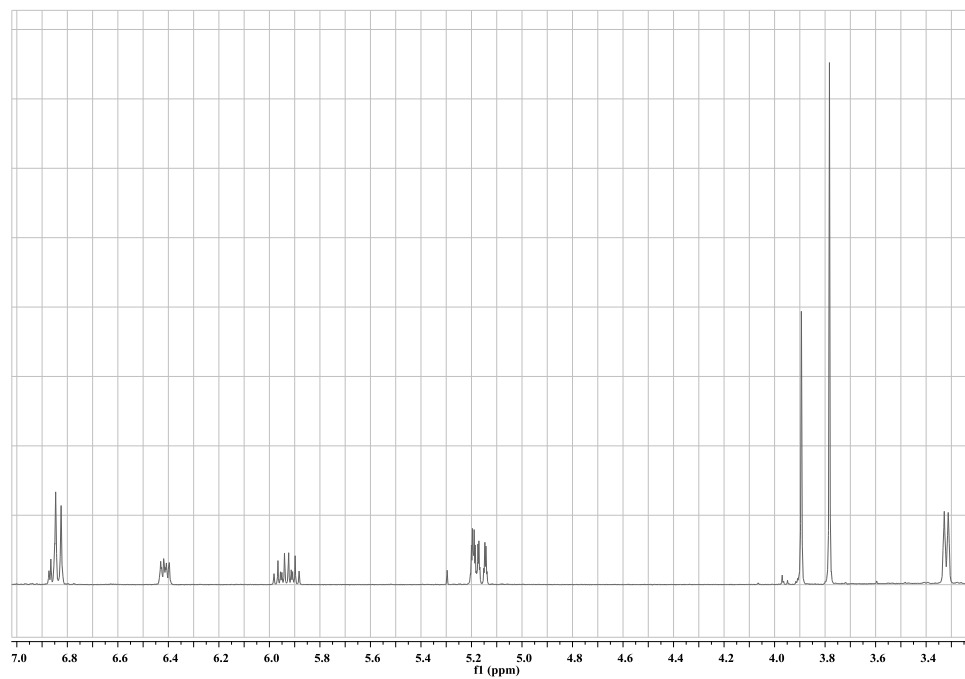
Anexo 2.1 Espectro de IR



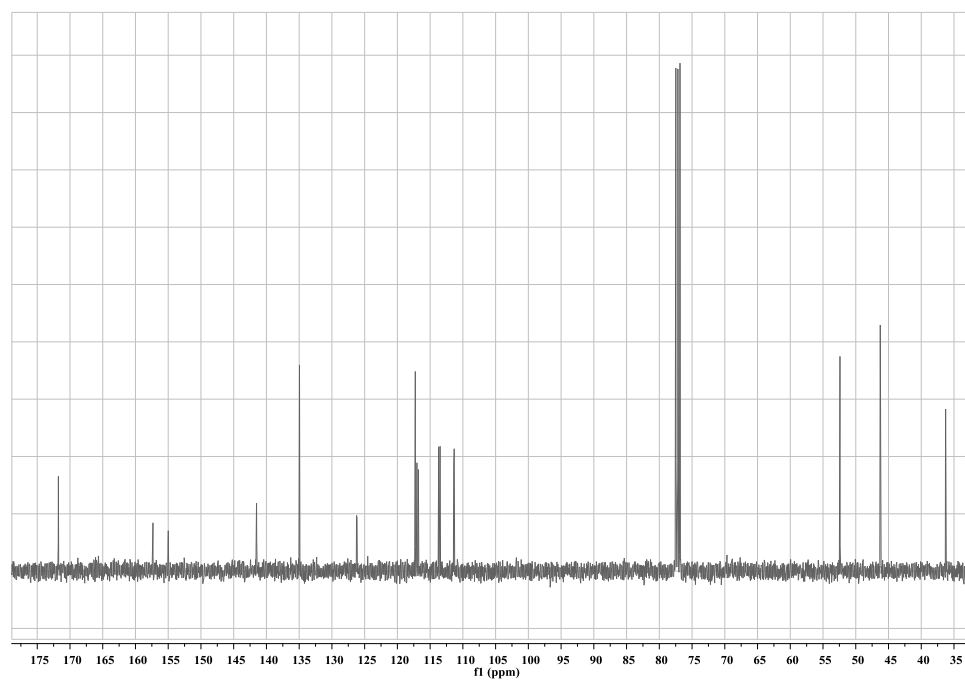
Anexo 2.2 Espectro de EM



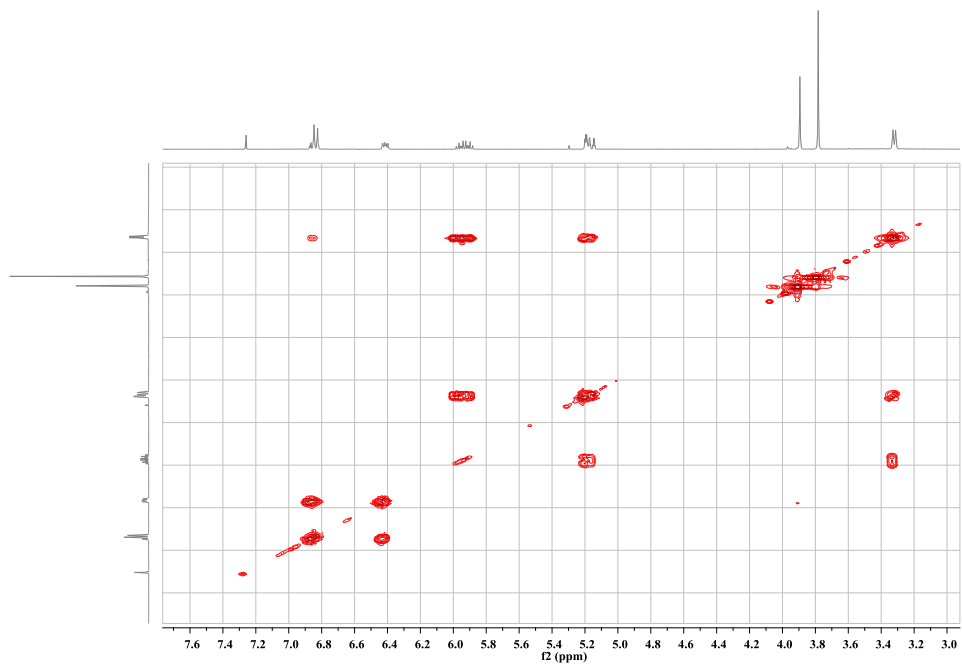
Anexo 2.3 Espectro de RMN ^1H



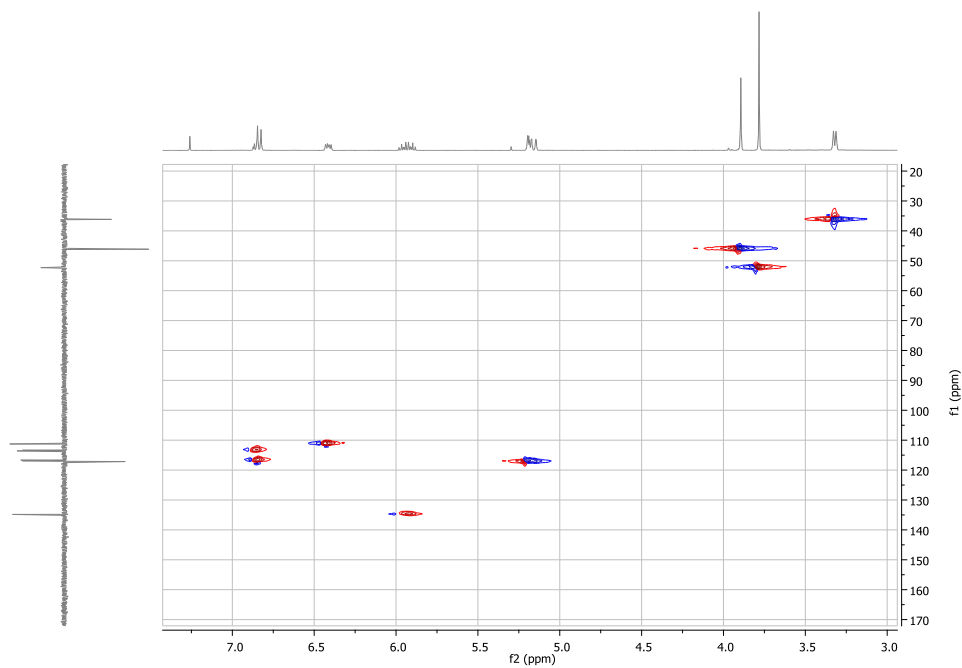
Anexo 2.4 Espectro de RMN ^{13}C



Anexo 2.5 Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY

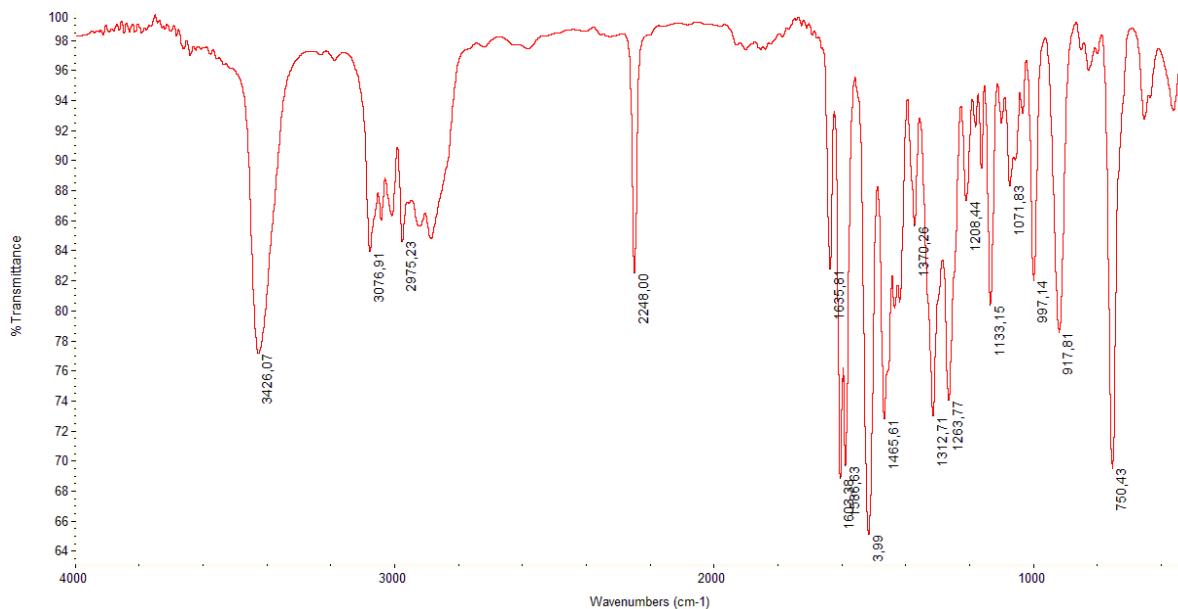


Anexo 2.6 Espectro de correlación heteronuclear HSQC

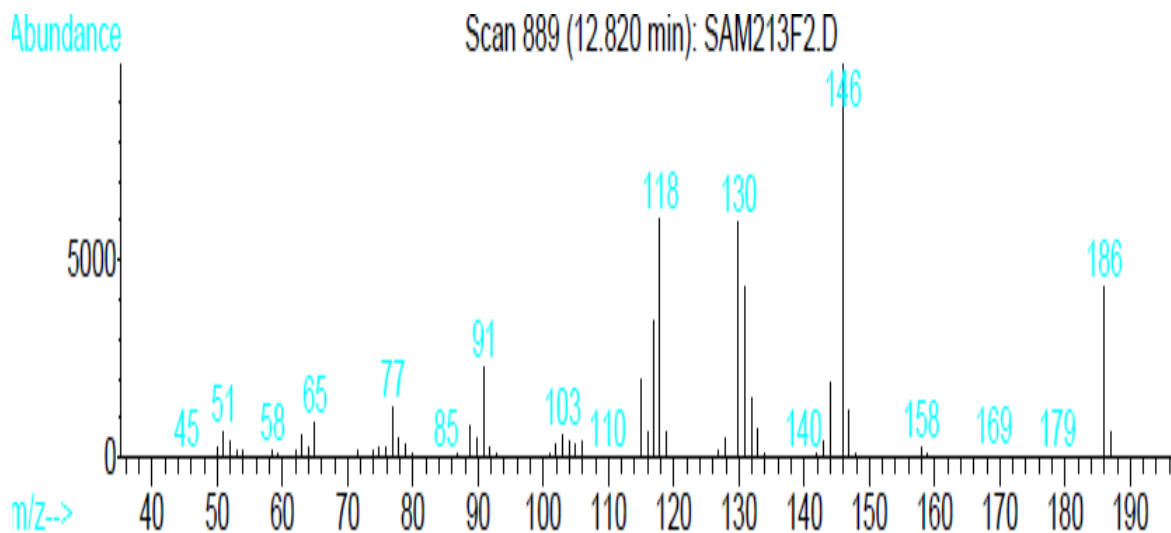


Anexos 3: Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY y HSQC del 3-((2-alilfenil)amino)propanonitrilo 2a

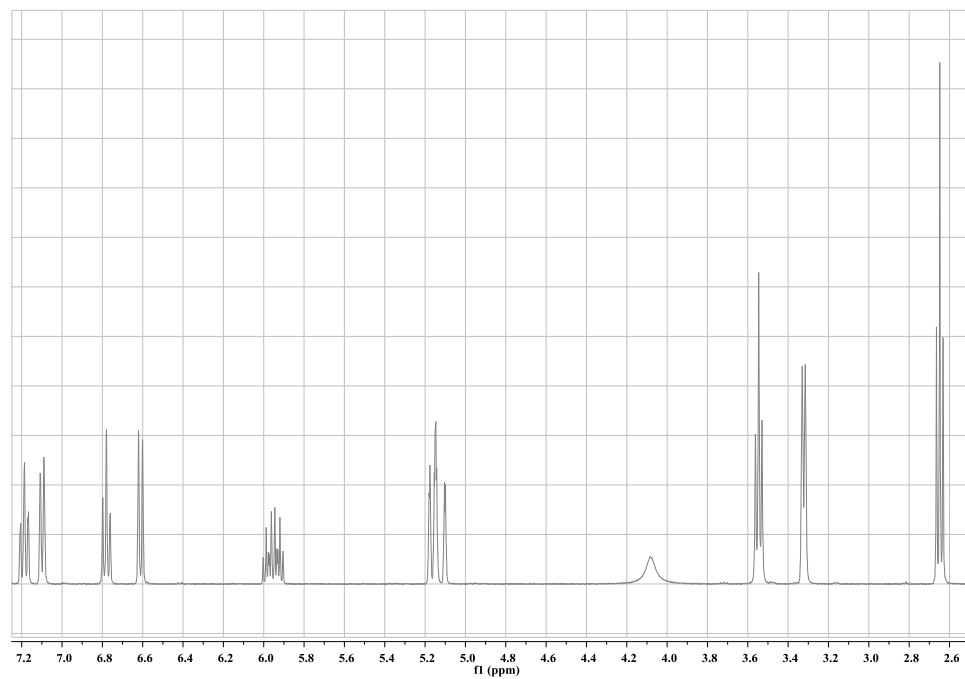
Anexo 2.1 Espectro de IR



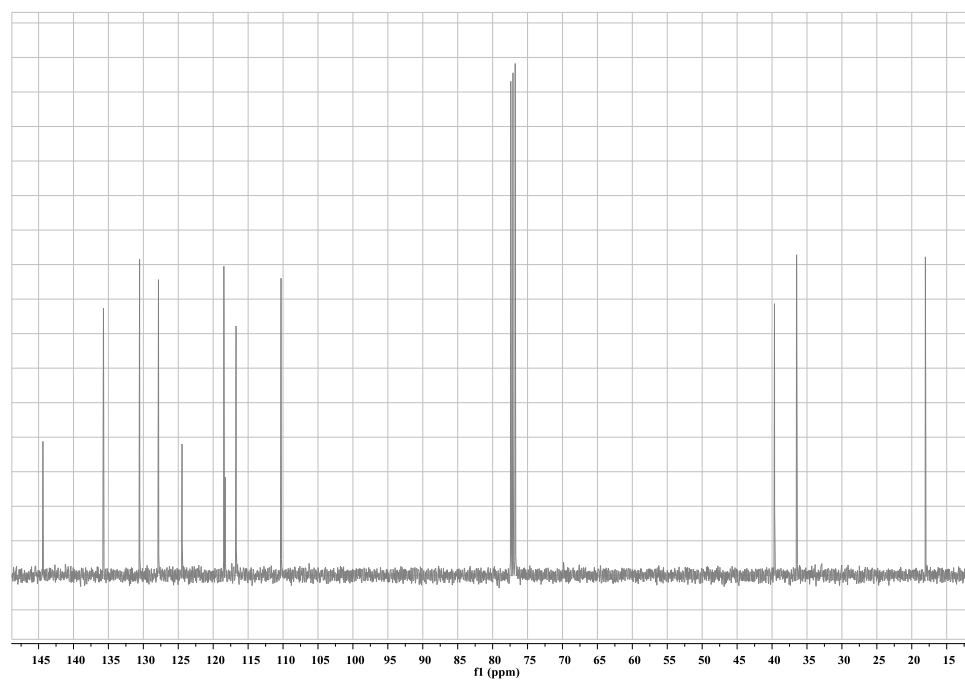
Anexo 3.2 Espectro de EM



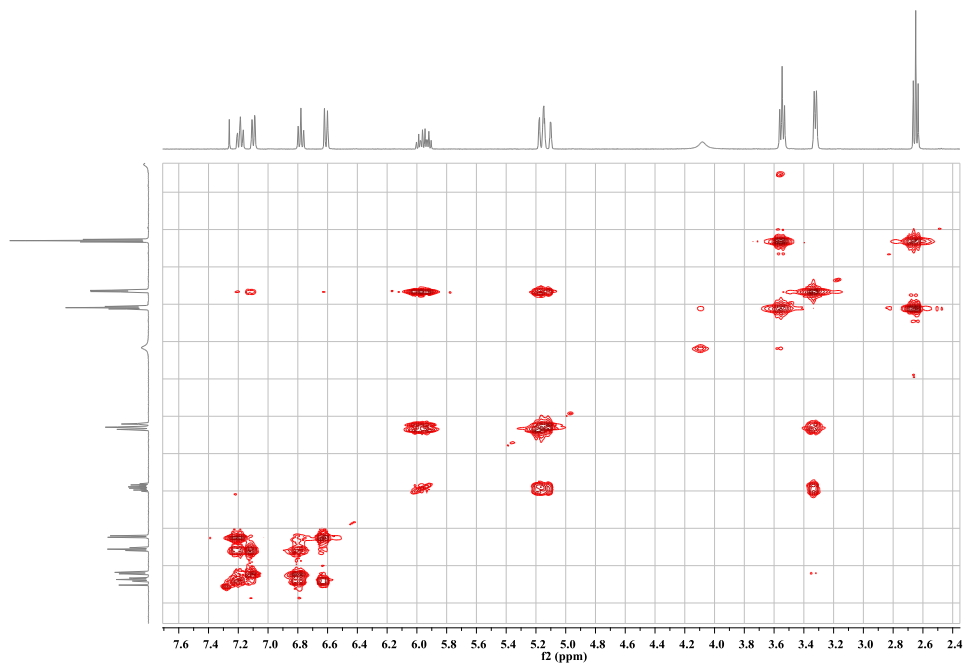
Anexo 3.3 Espectro de RMN ^1H



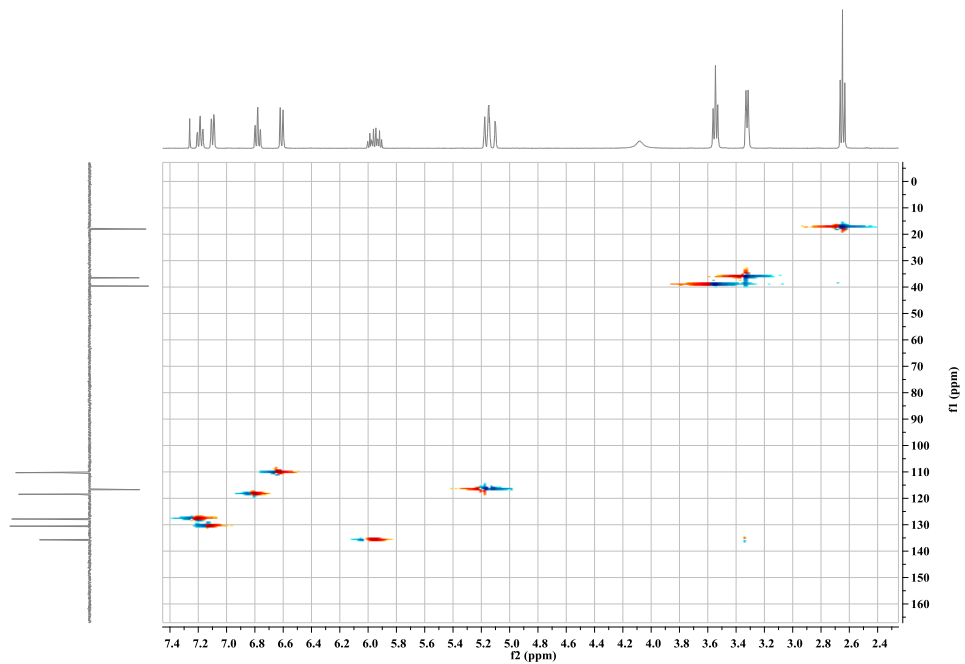
Anexo 3.4 Espectro de RMN ^{13}C



Anexo 3.5 Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY

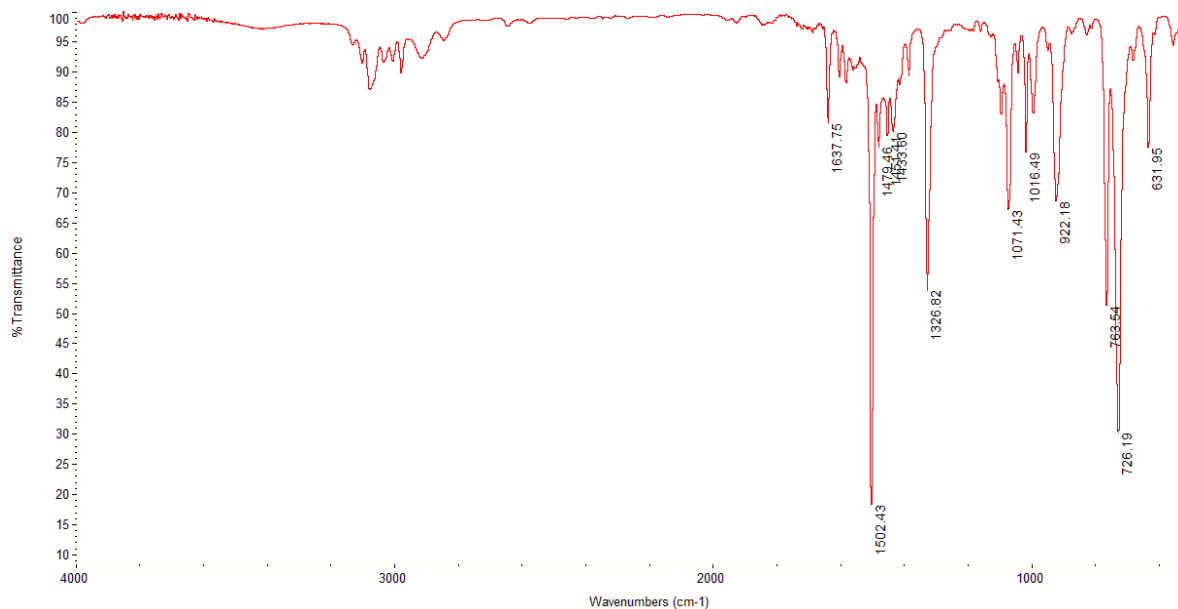


Anexo 3.6 Espectro de correlación heteronuclear HSQC

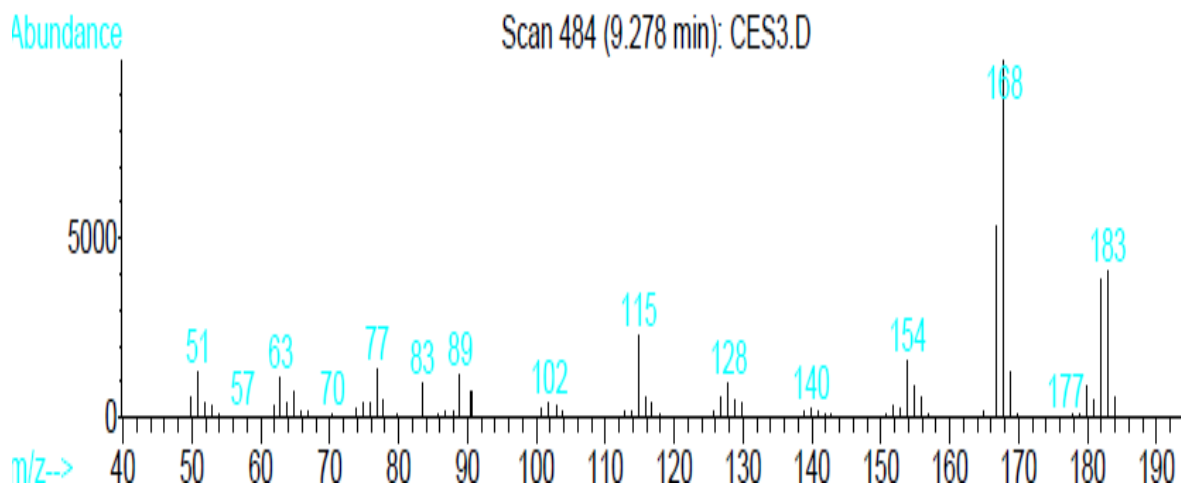


Anexos 4: Espectros IR, MS, RMN 1H, RMN 13C, DEPT-135 del 1-(2-*alilfenil*)-1*H*-pirrol 10a

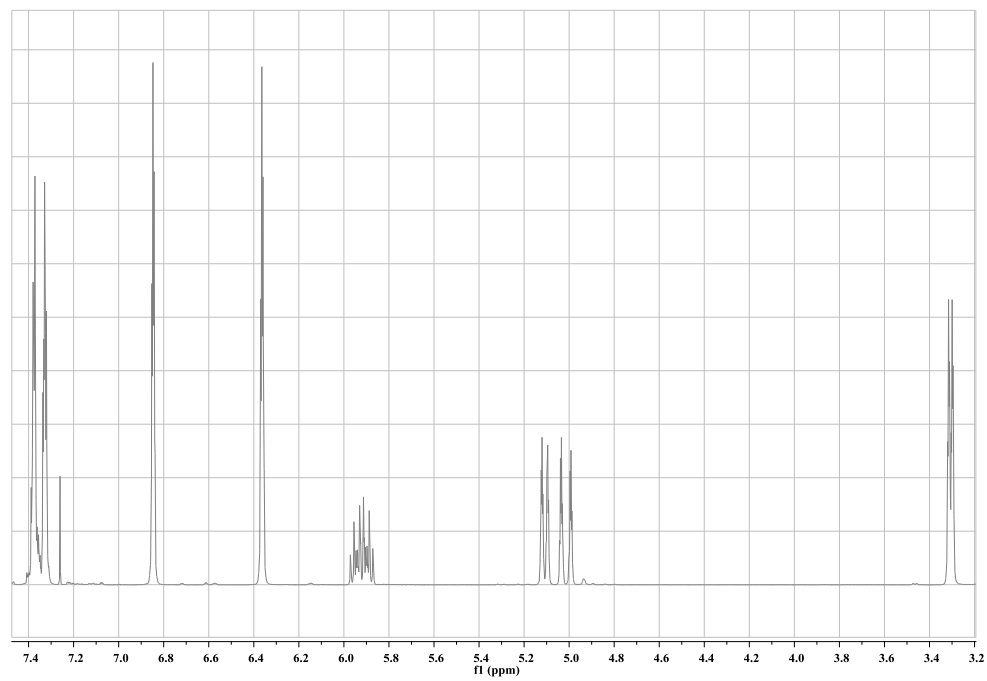
Anexo 4.1 Espectro de IR



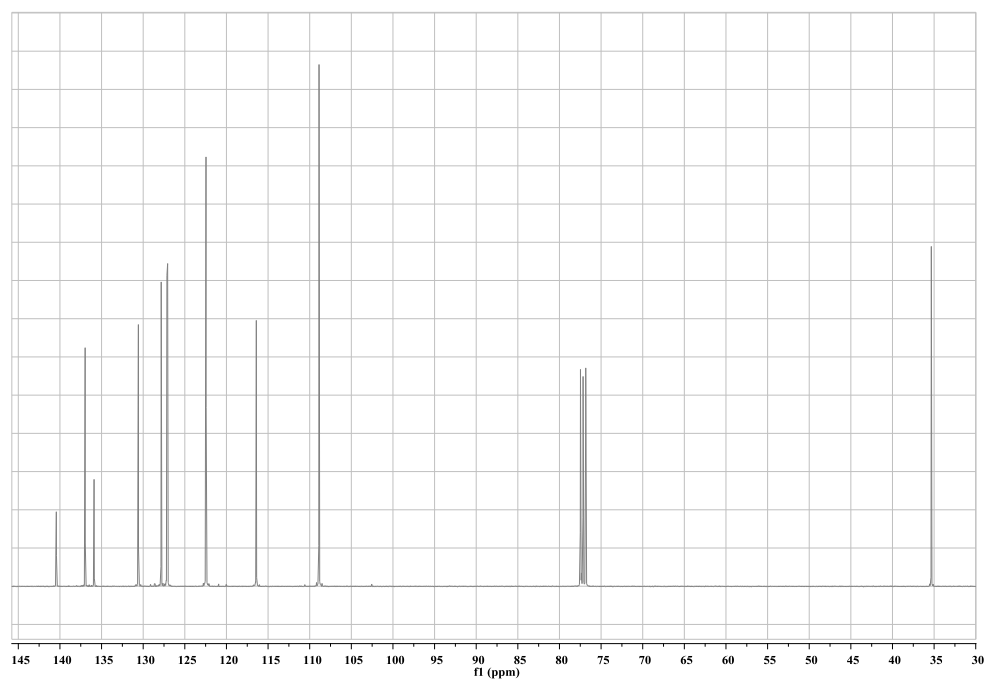
Anexo 4.2 Espectro de EM



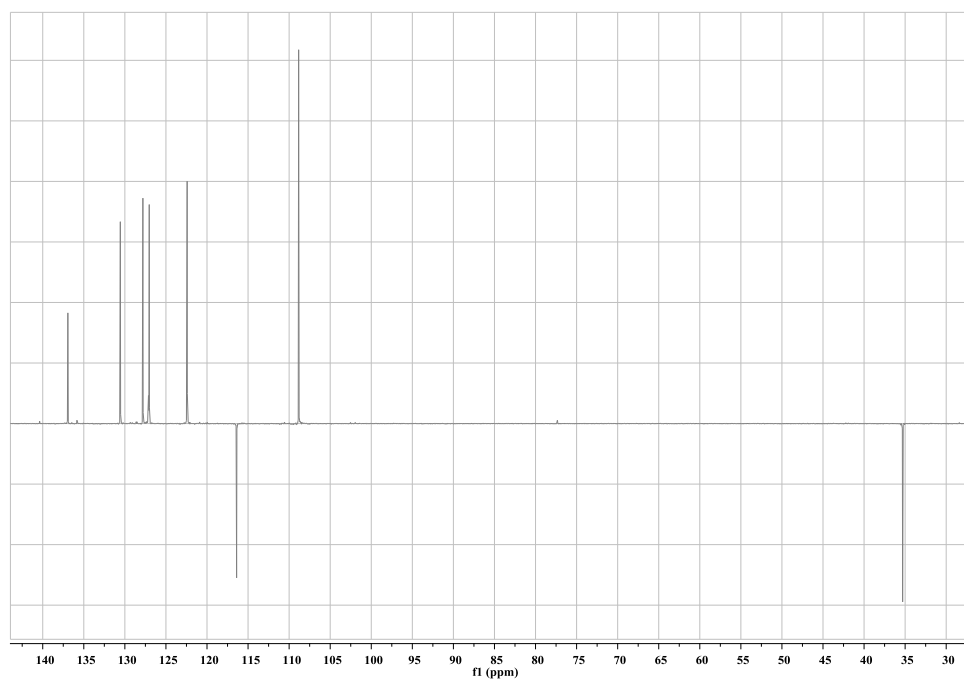
Anexo 4.3 Espectro de RMN ^1H



Anexo 4.4 Espectro de RMN ^{13}C

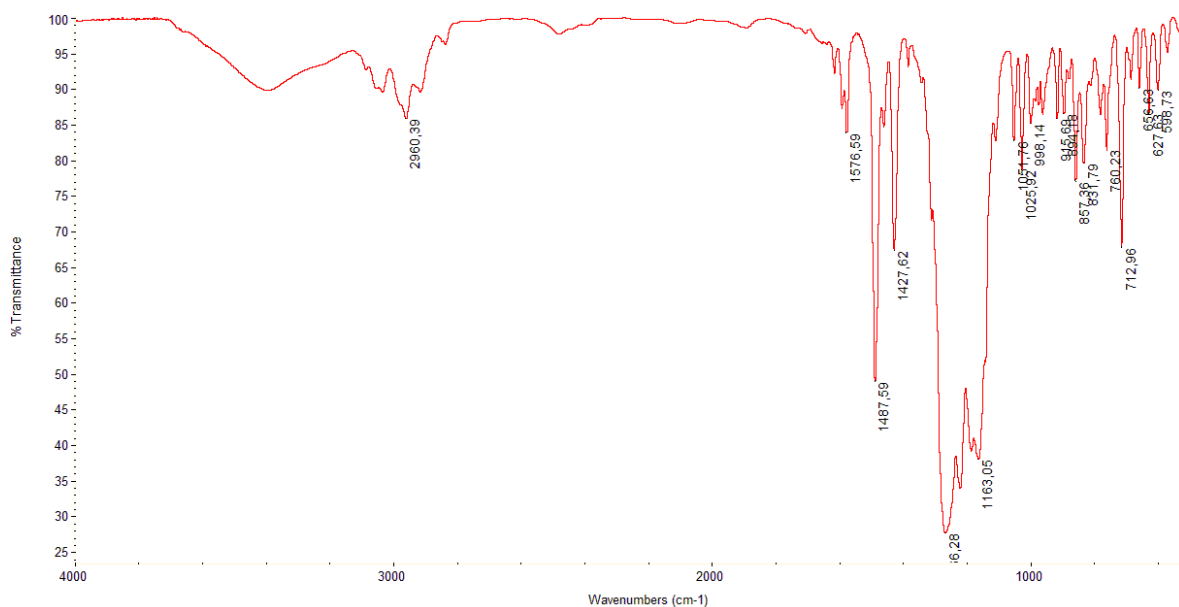


Anexo 4.5 Espectro DEPT-135

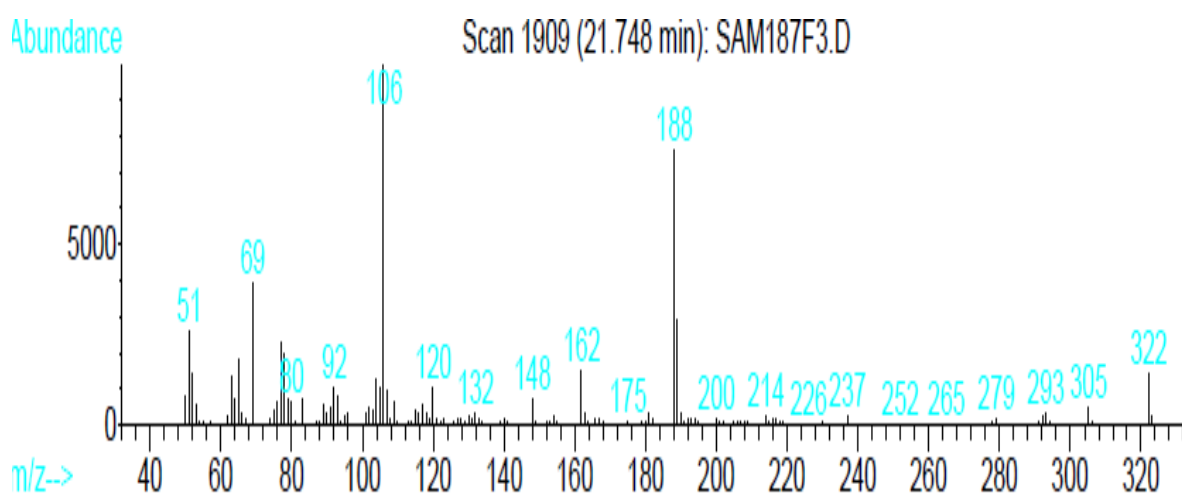


Anexos 5: Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H, ¹H-COSY, HSQC, NOESY de la 7-trifluórometoxi-2-exo-(3'-piridil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 13e

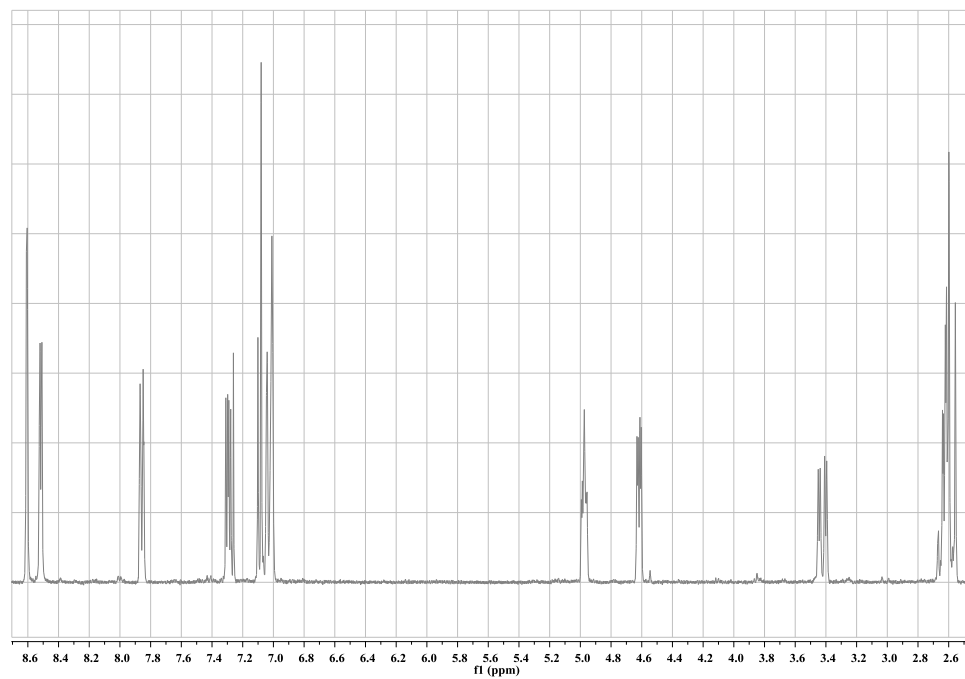
Anexo 5.1 Espectro de IR



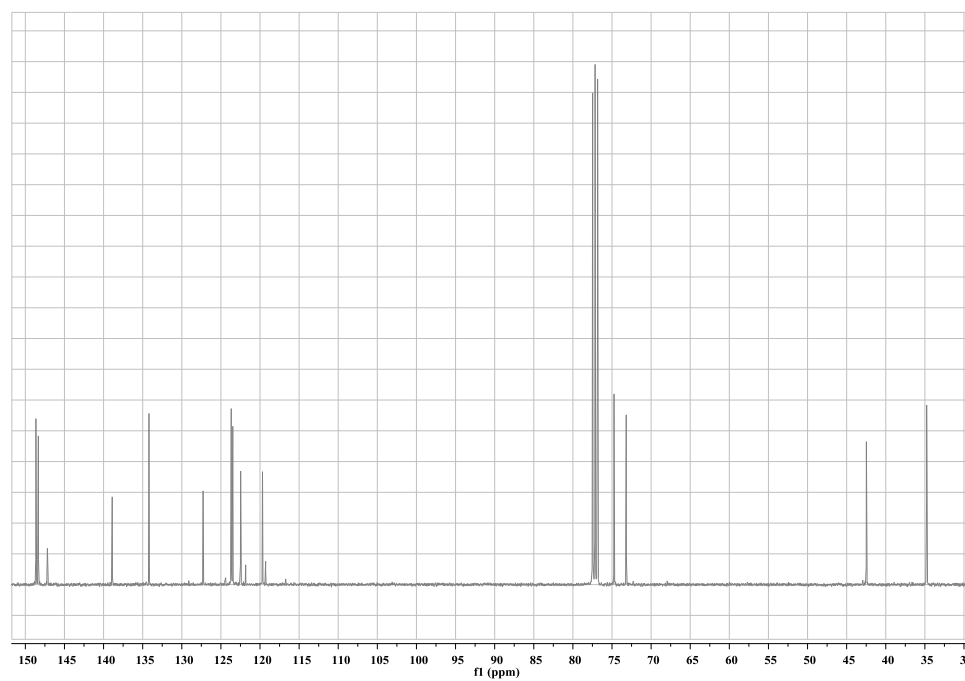
Anexo 5.2 Espectro de EM



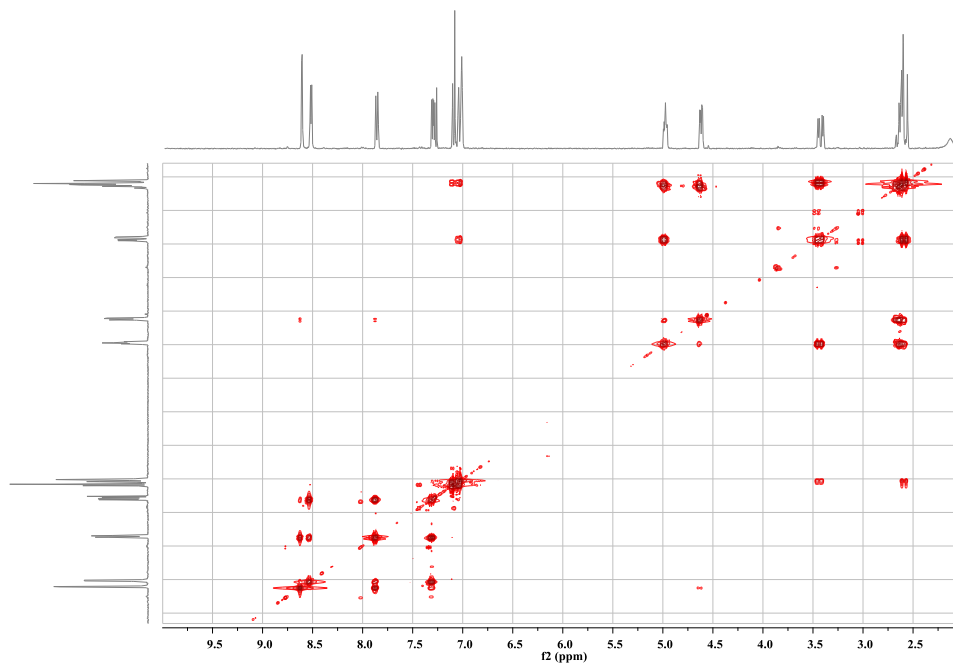
Anexo 5.3 Espectro de RMN ^1H



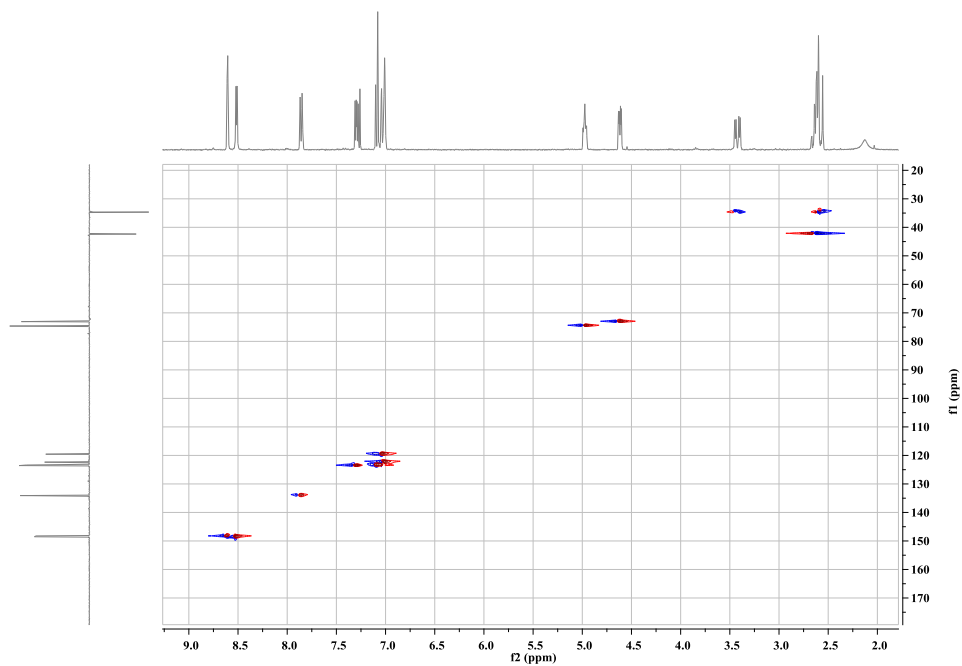
Anexo 5.4 Espectro de RMN ^{13}C



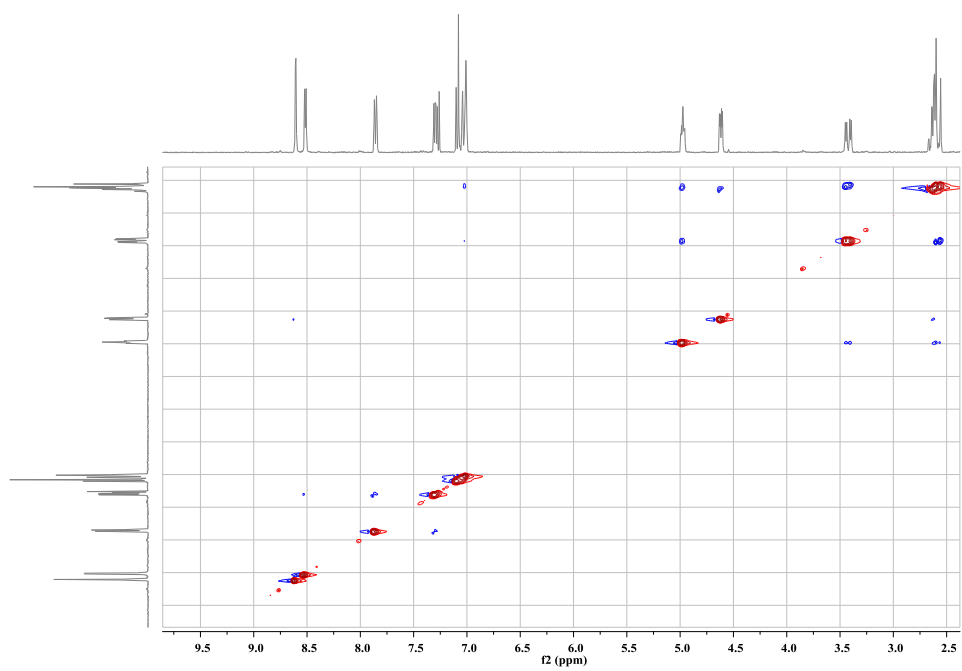
Anexo 5.5 Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY



Anexo 5.6 Espectro de correlación heteronuclear HSQC

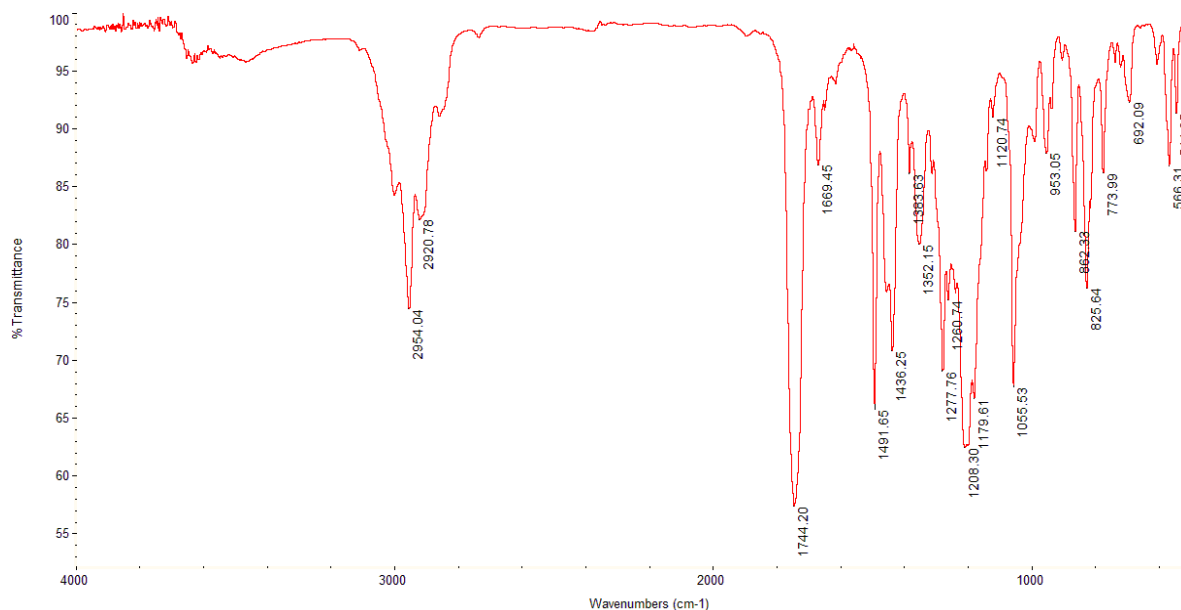


Anexo 5.7 Espectro NOESY

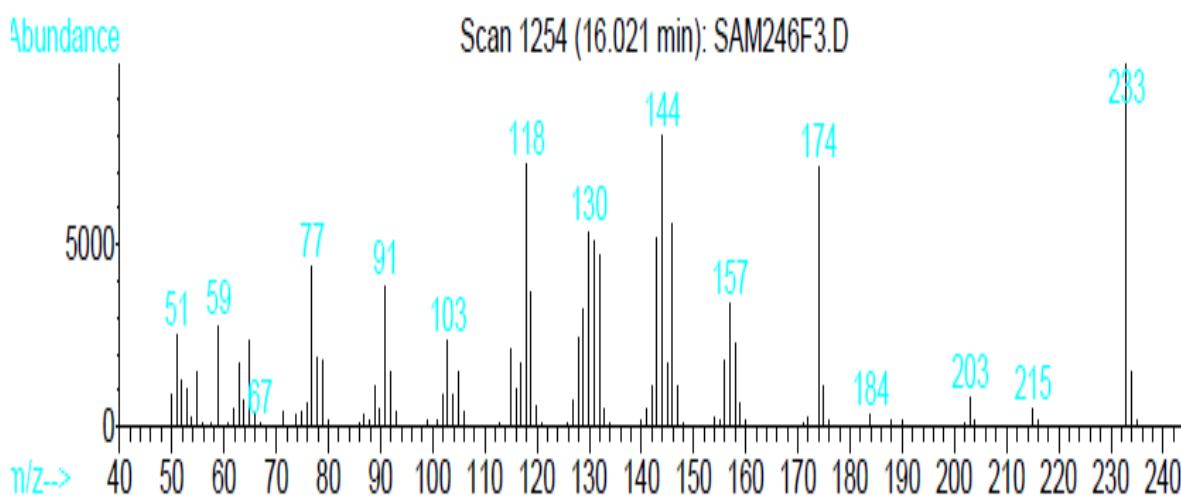


Anexos 6: Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H, ¹H-COSY, HSQC, NOESY de la 7-metil-2-exo-(metoxicarbonil)-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 14b

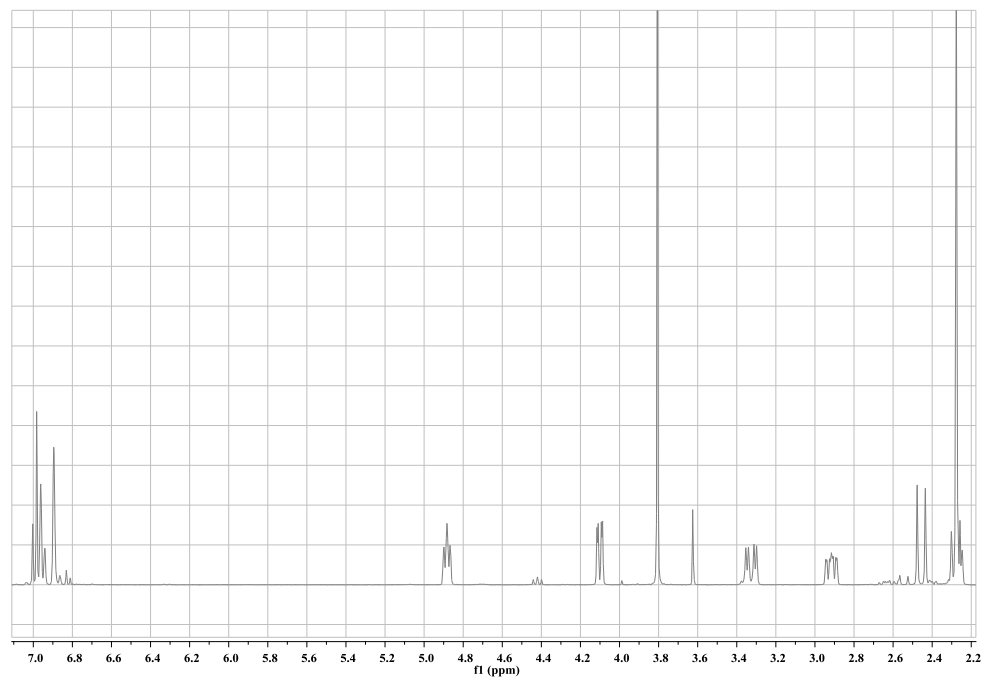
Anexo 6.1 Espectro de IR



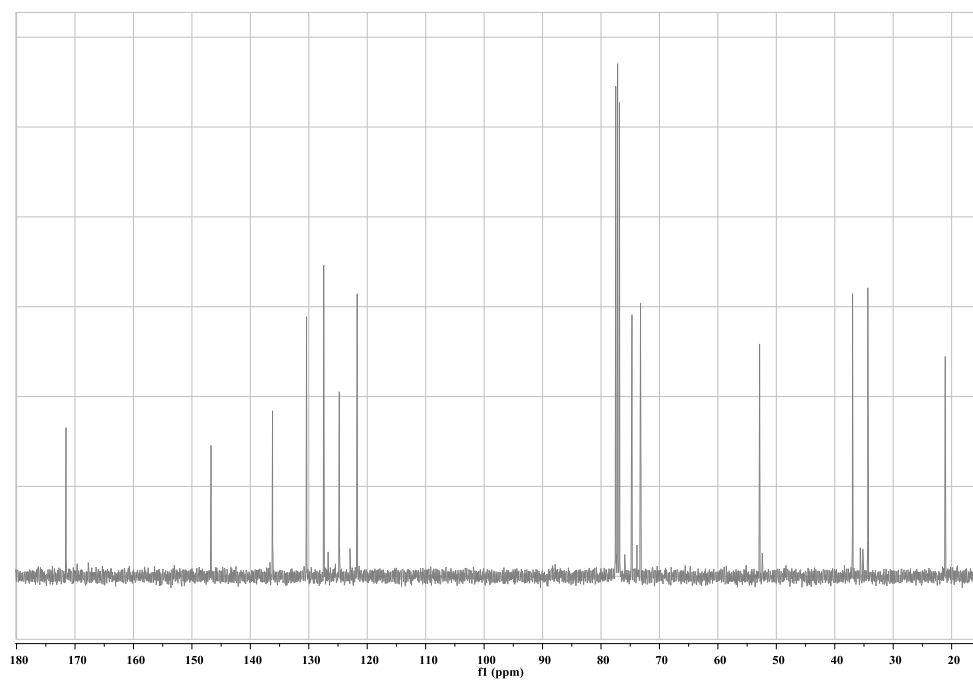
Anexo 6.2 Espectro de EM



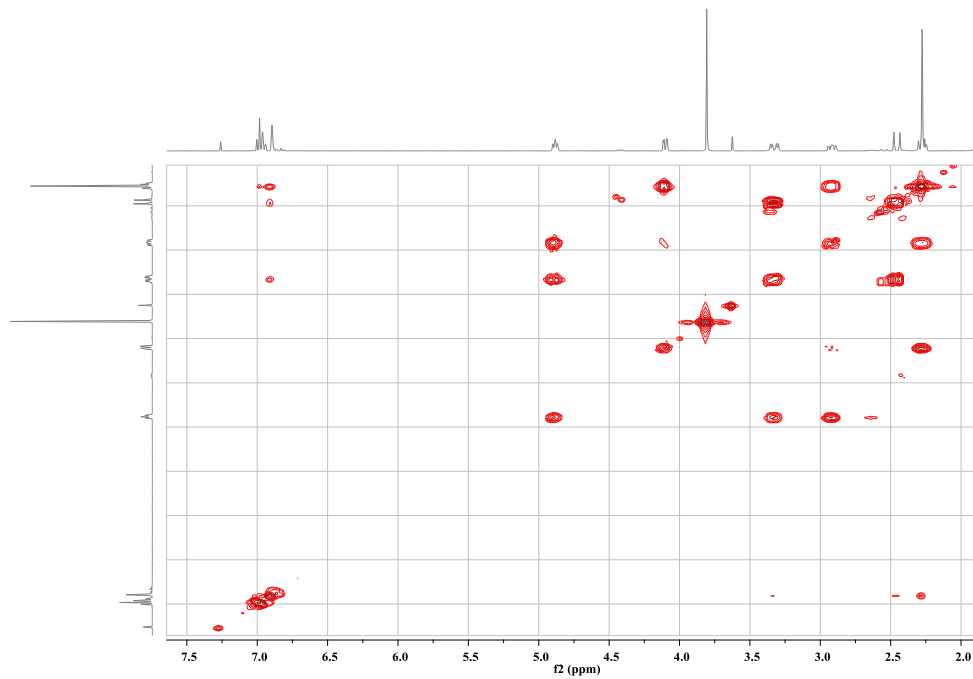
Anexo 6.3 Espectro de RMN ^1H



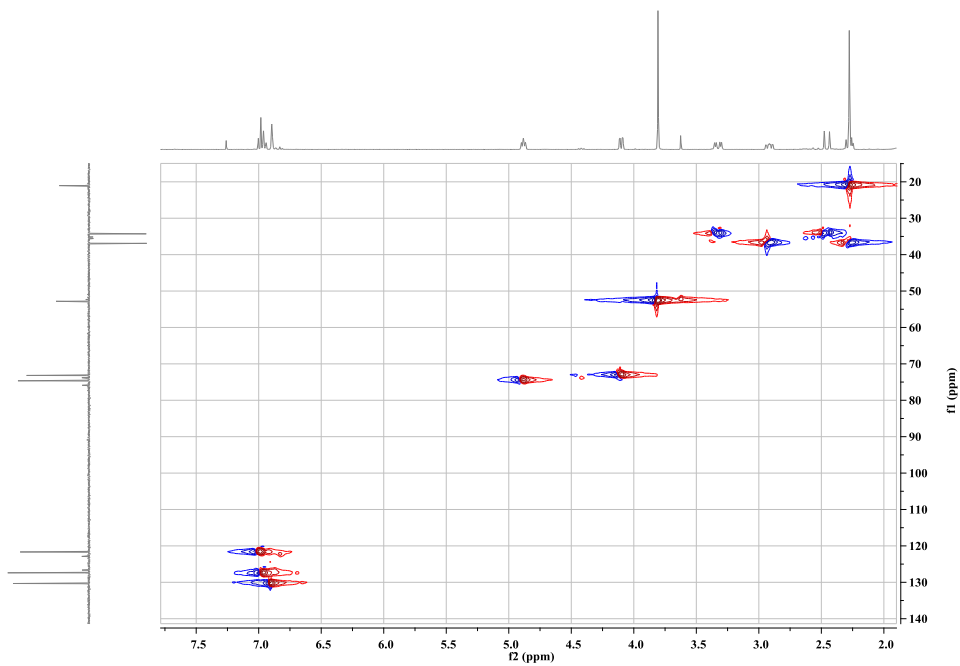
Anexo 6.4 Espectro de RMN ^{13}C



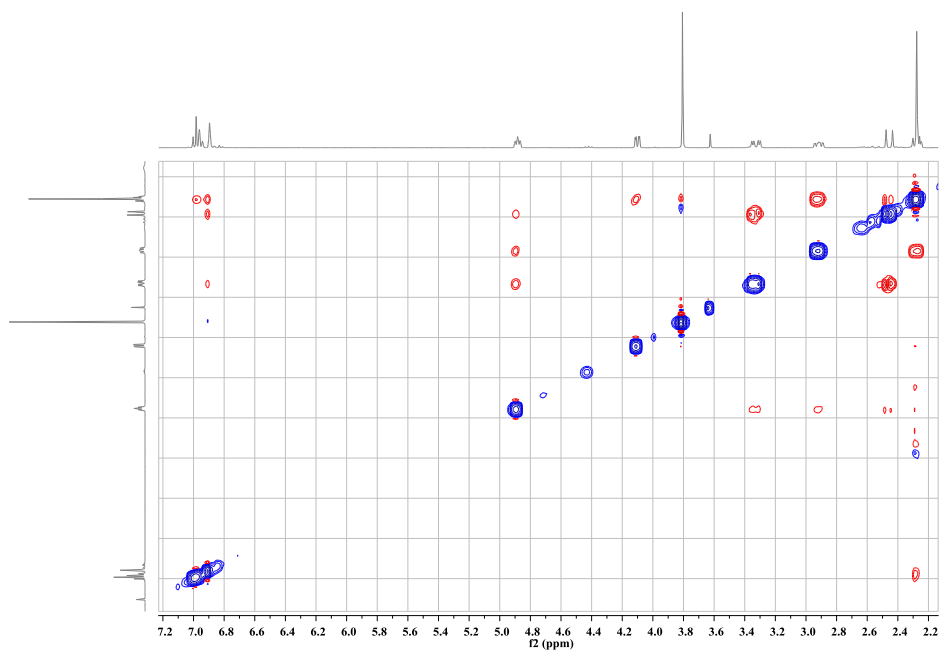
Anexo 6.5 Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY



Anexo 6.6 Espectro de correlación heteronuclear HSQC



Anexo 6.7 Espectro NOESY

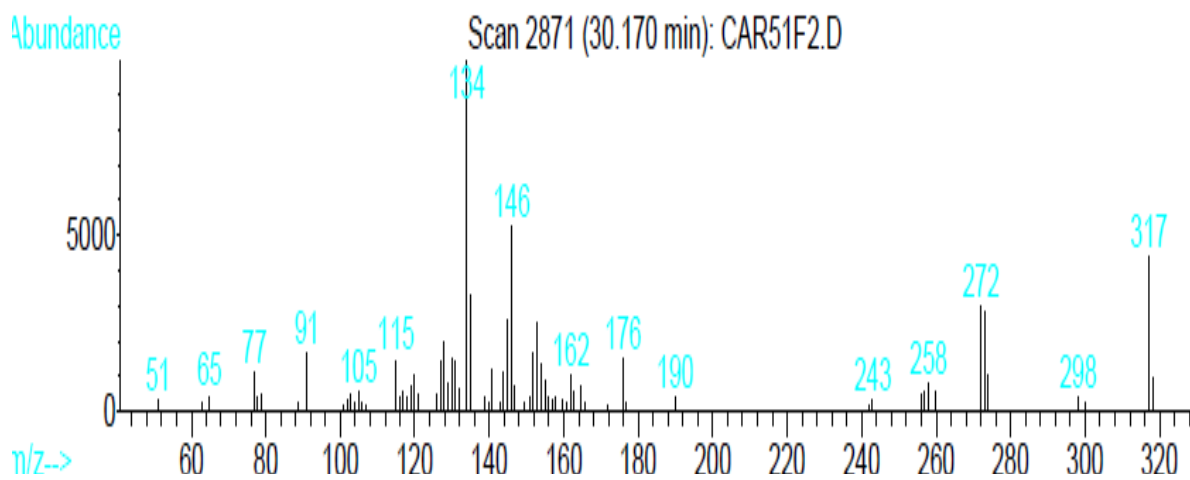


Anexos 7: Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H, ¹H-COSY, HSQC, NOESY de la 6,8-dimetil-cis-4-hidroxi-2-(1'-naftil)-2,3,4,5-tetrahidro-1(1H)-benzoazepina 17f

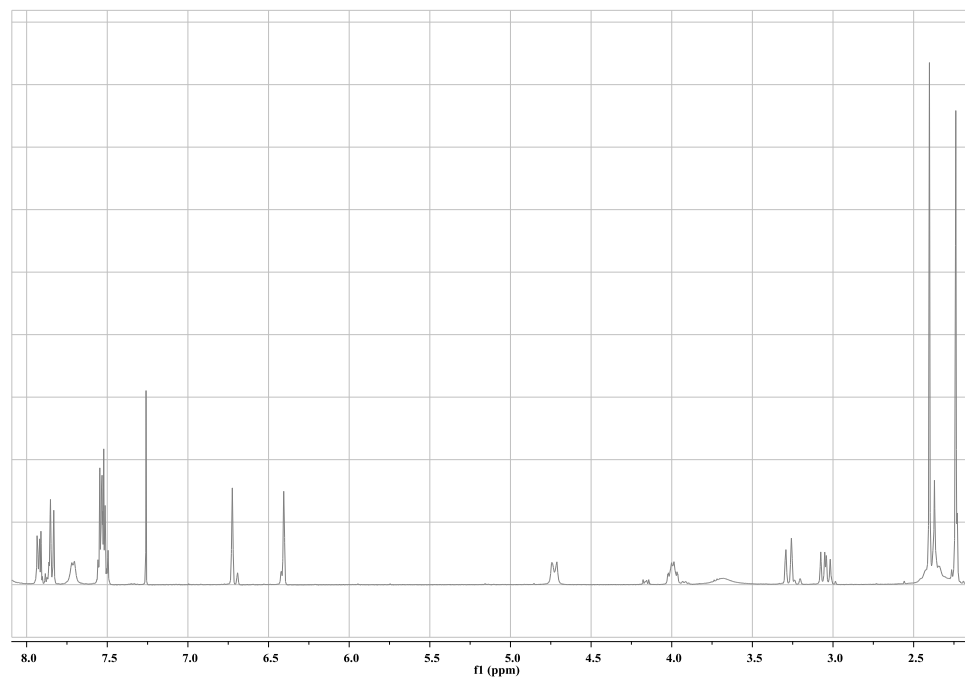
Anexo 7.1 Espectro de IR



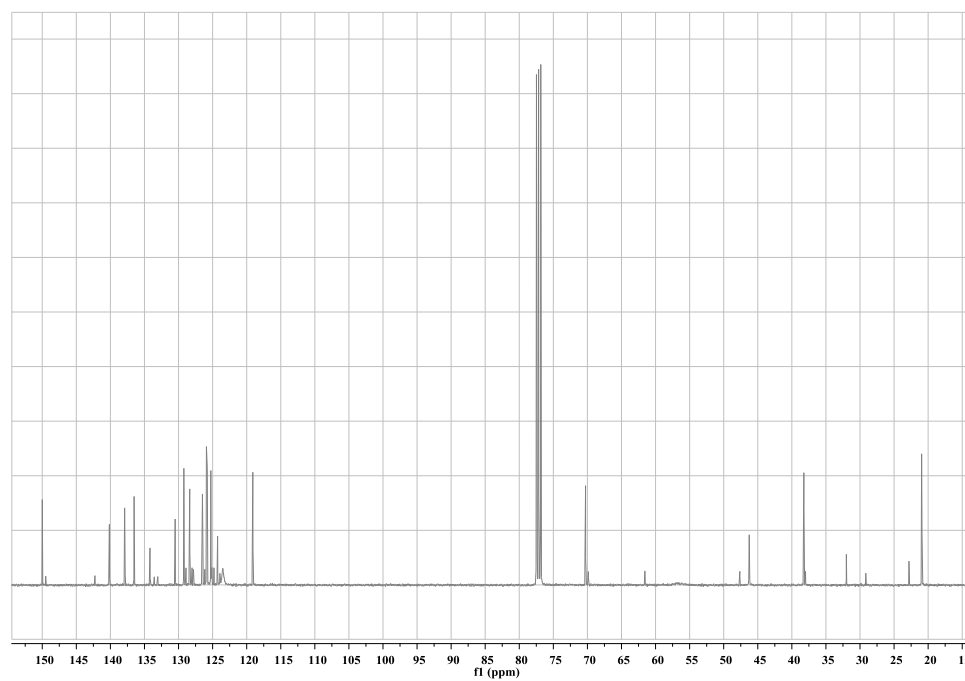
Anexo 7.2 Espectro de EM



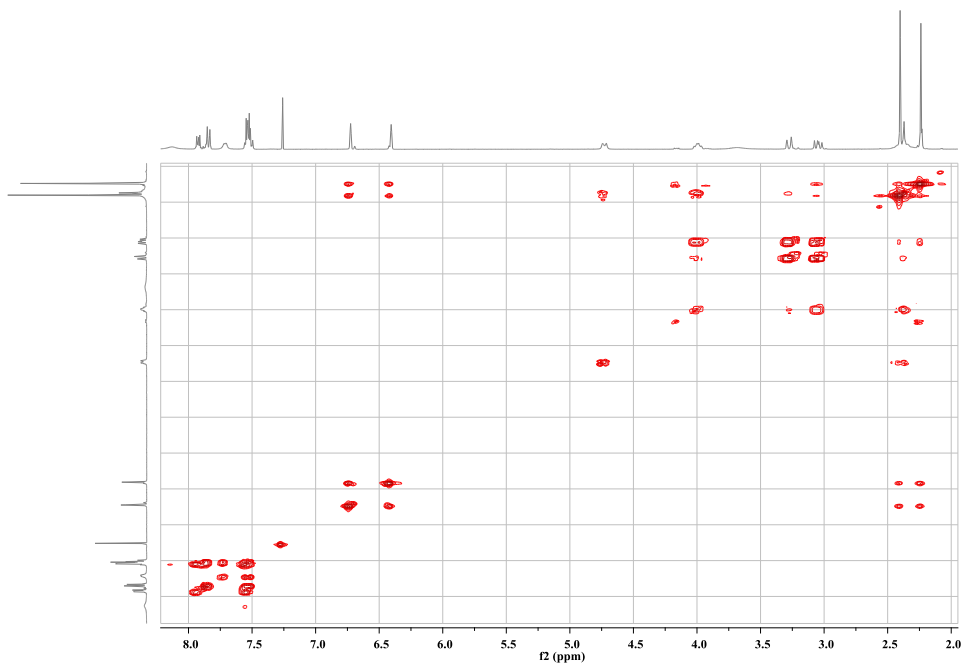
Anexo 7.3 Espectro de RMN ^1H



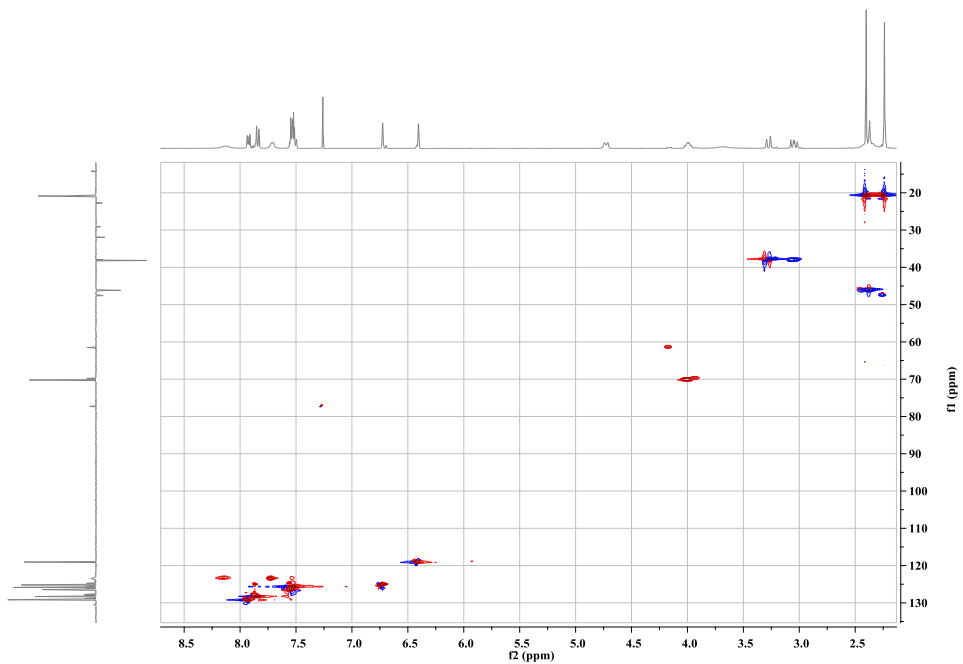
Anexo 7.4 Espectro de RMN ^{13}C



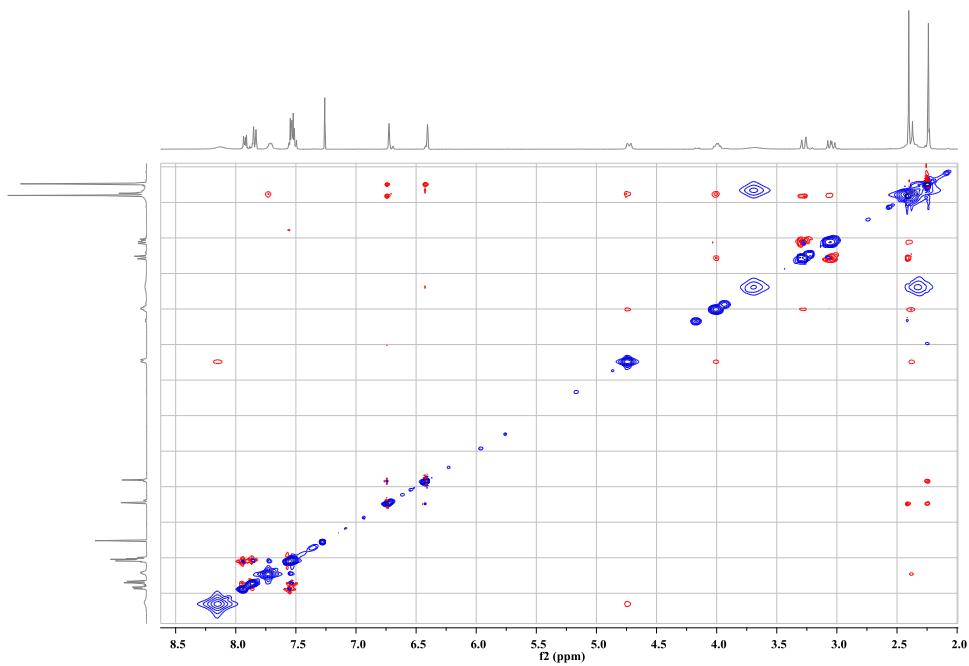
Anexo 7.5 Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY



Anexo 7.6 Espectro de correlación heteronuclear HSQC

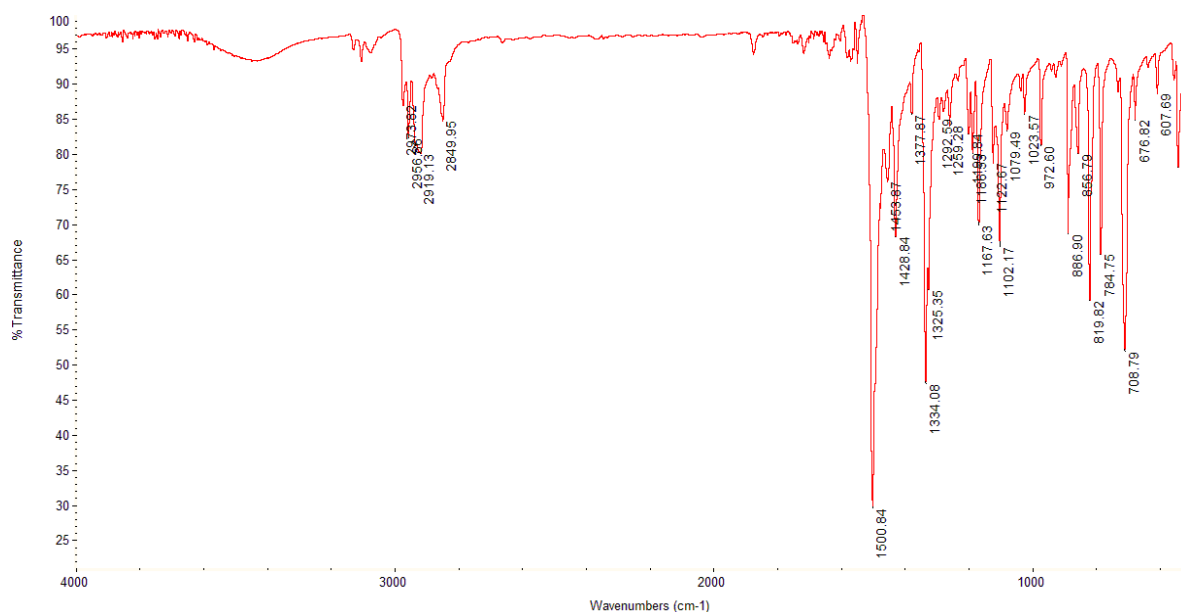


Anexo 7.7 Espectro NOESY

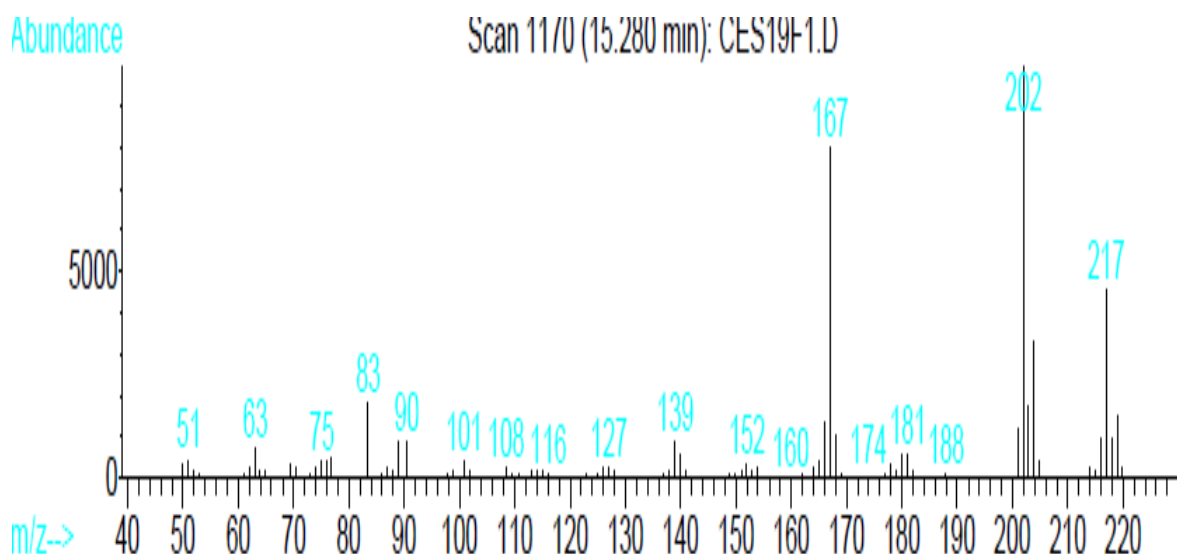


Anexos 8: Espectros IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H, ¹H-COSY, HSQC, NOESY de la 7-cloro-4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinolina 21d

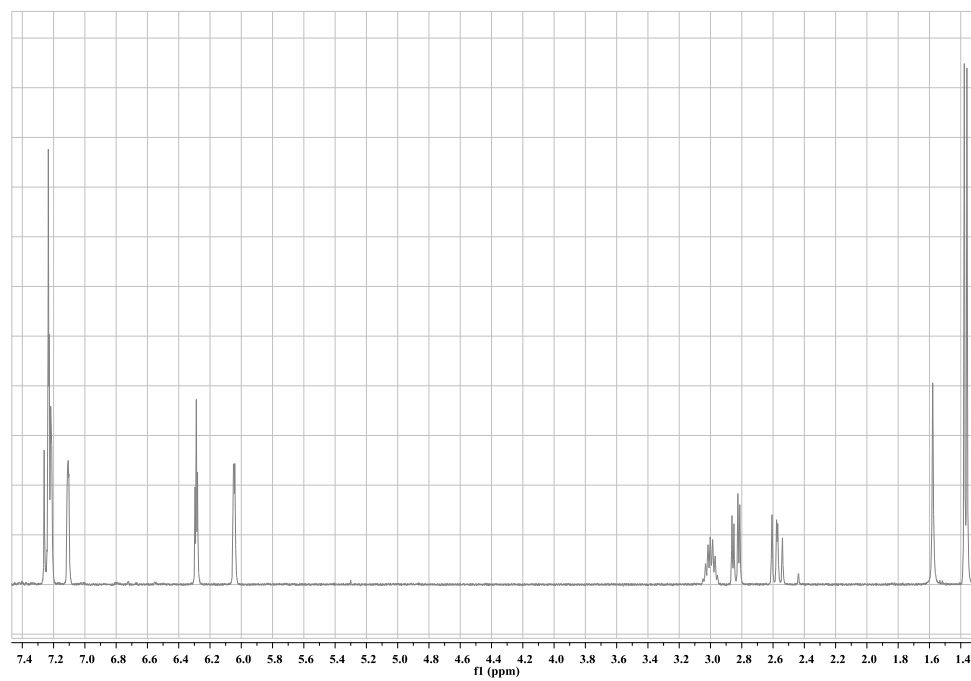
Anexo 8.1 Espectro de IR



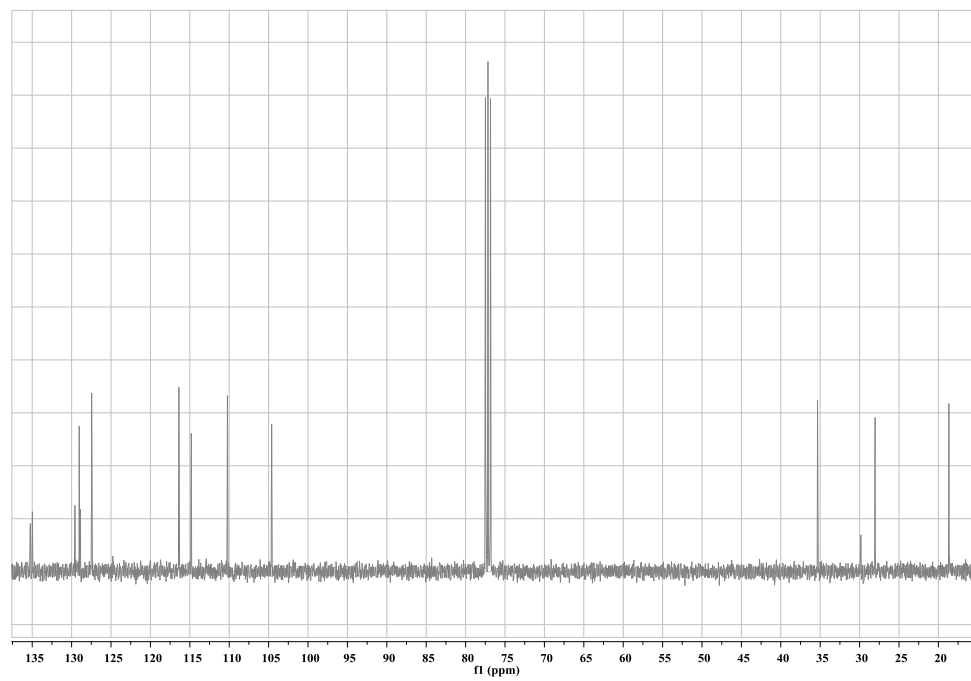
Anexo 8.2 Espectro de EM



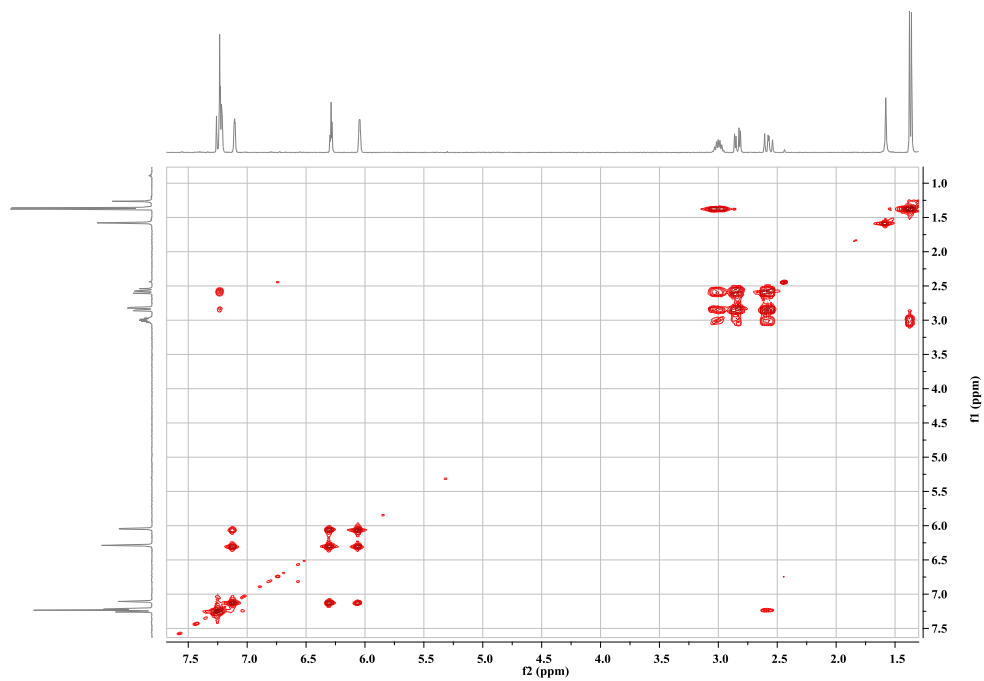
Anexo 8.3 Espectro de RMN ^1H



Anexo 8.4 Espectro de RMN ^{13}C



Anexo 8.5 Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY



Anexo 8.6 Espectro de correlación heteronuclear HSQC

